202328105

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202328105 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：111131660 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 08 月 23 日

(51)Int. Cl.： *C07D403/04 (2006.01)* *C07D239/94 (2006.01)*
C07D401/12 (2006.01) *C07D471/08 (2006.01)*
C07D405/12 (2006.01) *C07D401/14 (2006.01)*
C07D413/14 (2006.01) *C07D417/14 (2006.01)*
C07D405/14 (2006.01) *C07D487/06 (2006.01)*
A61K31/517 (2006.01) *A61K31/519 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/08/24 美國 63/236,581

(71)申請人：美商安索治療公司 (美國) ARTHROSI THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：顏 順啟 YAN, SHUNQI (US) ；葉 立天 YEH, LITAIN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：42 項 圖式數：0 共 268 頁

(54)名稱

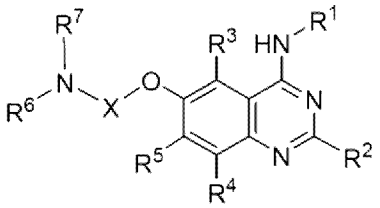
用於治療疾病之喹唑啉化合物

(57)摘要

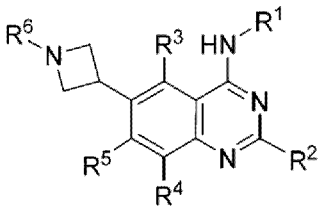
本發明描述 EGFR 外顯子 20 插入突變之抑制劑及治療癌症之方法，其包含投與該等抑制劑。

Described herein are inhibitors of EGFR exon 20 insertion mutants and methods of treating cancer comprising the administration of said inhibitors.

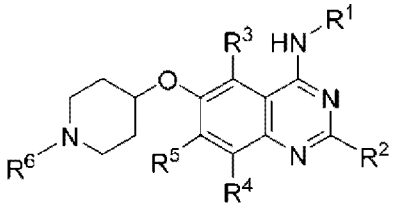
特徵化學式：



式(I)



式(II)



式(III)

2023232專利案號：111131660
2023/8/10

[(發明摘要)]

[(中文發明名稱)]

用於治療疾病之喹唑啉化合物

[(英文發明名稱)]

QUINAZOLINE COMPOUNDS FOR TREATMENT OF DISEASE

[(中文)]

本發明描述EGFR外顯子20插入突變之抑制劑及治療癌症之方法，其包含投與該等抑制劑。

[(英文)]

Described herein are inhibitors of EGFR exon 20 insertion mutants and methods of treating cancer comprising the administration of said inhibitors.

[(指定代表圖)]

無

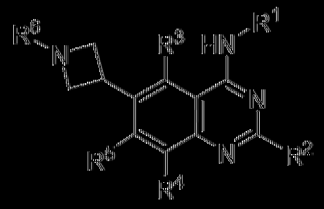
[(代表圖之符號簡單說明)]

無

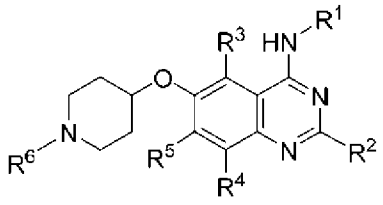
[(特徵化學式)]



式(I)



式(II)



式(III)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療疾病之喹唑啉化合物

【英文發明名稱】

QUINAZOLINE COMPOUNDS FOR TREATMENT OF DISEASE

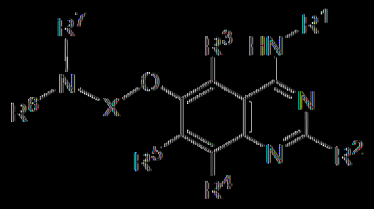
【技術領域】

【先前技術】

【0001】 肺癌為美國癌因性死亡之主要原因。2010年至2016年之肺癌患者的5年相對生存率為21%。約80%至85%肺癌為非小細胞肺癌(NSCLC)。因此，需要改進NSCLC患者之治療選擇。

【發明內容】

【0002】 在一個態樣中，本文中描述一種式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物：



式(I)；

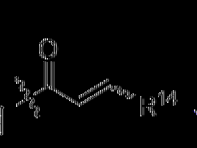
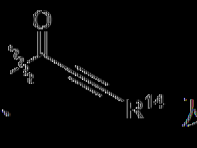
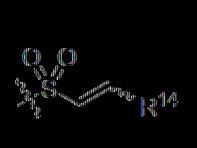
其中：

X為視情況經一個、二個、三個或四個R^8取代之C_{3-8}伸環烷基；

R^1選自C_{3-8}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{3-8}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、二個、三個或四個R^9取代；

R^2、R^3、R^4及R^5各獨立地選自氫、鹵素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}

雜芳基、OR^{10}、SR^{10}、$N(R^{10})(R^{11})$、$C(O)OR^{10}$、$OC(O)N(R^{10})(R^{11})$、$N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$N(R^{12})C(O)OR^{13}$、$N(R^{12})S(O)_2R^{13}$、$C(O)R^{13}$、$C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$N(R^{12})C(O)R^{13}$、$S(O)_2R^{13}$、$S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$，其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-6}$環烷基、$C_{2-9}$雜環烷基、$C_{6-10}$芳基及$C_{1-9}$雜芳基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵代烷基、$OR^{10}$及$N(R^{10})(R^{11})$之基團取代；

R^6選自、及；

R^7選自氫、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵代烷基；

各R^8獨立地選自鹵素、側氧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、OR^{10}、SR^{10}、$N(R^{10})(R^{11})$、$C(O)OR^{10}$、$C(O)R^{13}$、$C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$S(O)_2R^{13}$、$S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$，其中該C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及C_{2-9}雜環烷基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、OR^{10}及$N(R^{10})(R^{11})$之基團取代；

各R^9獨立地選自鹵素、側氧基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}雜芳基、OR^{10}、SR^{10}、$N(R^{10})(R^{11})$、$C(O)OR^{10}$、$OC(O)N(R^{10})(R^{11})$、$N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$N(R^{12})C(O)OR^{13}$、$N(R^{12})S(O)_2R^{13}$、$C(O)R^{13}$、$C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$N(R^{12})C(O)R^{13}$、$S(O)_2R^{13}$、$S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$，其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-6}$環烷基、$C_{2-9}$雜環烷基、$C_{6-10}$芳基及$C_{1-9}$雜芳基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵代烷基、$OR^{10}$、$N(R^{10})(R^{11})$及$C(O)OR^{10}$之基團取代；或兩個$R^9$取代基組合形成環烷基或雜環烷基環；

各R^{10}獨立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基之基團取代；

各R^{11}獨立地選自氫、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵代烷基；

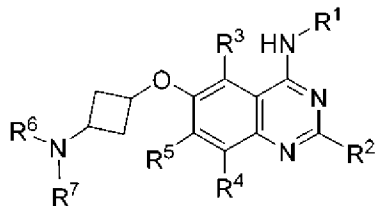
各R^{12}獨立地選自氫、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵代烷基；

各R^{13}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基之基團取代；且

R^{14}選自氫及視情況經-N(R^{10})(R^{11})取代之C_{1-6}烷基。

【0003】 在一些實施例中為式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X為視情況經一個、二個、三個或四個R^8取代之伸環丁基。在一些實施例中為式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X為視情況經一個、二個、三個或四個R^8取代之伸環戊基。在一些實施例中為式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X為視情況經一個、二個、三個或四個R^8取代之伸環己基。

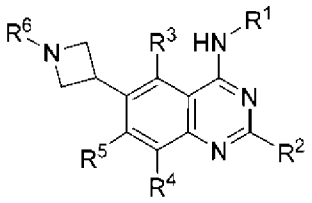
【0004】 在另一態樣中，本文描述式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物：



式(Ia)。

【0005】 在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^7為氫。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^7中之至少三個為C_{1-6}烷基。

【0006】 在另一態樣中，本文描述式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物：

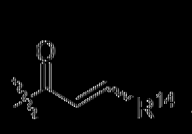
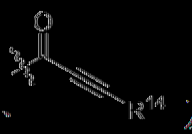
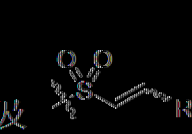


式(II)；

其中：

R^1選自C_{3-8}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{3-8}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、二個、三個或四個R^9取代；

R^2、R^3、R^4及R^5各獨立地選自氫、鹵素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}雜芳基、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})(R^{11})$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)OR^{13}$、$-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$、$-C(O)R^{13}$、$-C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{13}$、$-S(O)_2R^{13}$、$-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$-，其中$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-6}$環烷基、$C_{2-9}$雜環烷基、$C_{6-10}$芳基及$C_{1-9}$雜芳基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵代烷基、$-OR^{10}$及$-N(R^{10})(R^{11})$之基團取代；

R^6選自、及；

各R^9獨立地選自鹵素、側氧基、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}雜芳基、-OR^{10}、-SR^{10}、-$N(R^{10})(R^{11})$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)N(R^{10})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)OR^{13}$、-$N(R^{12})S(O)_2R^{13}$、-$C(O)R^{13}$、-$C(O)N(R^{10})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{13}$、-$S(O)_2R^{13}$、-$S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$，其中$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-6}$環烷基、$C_{2-9}$雜環烷基、$C_{6-10}$芳基及$C_{1-9}$雜芳基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵代烷基、-$OR^{10}$、-$N(R^{10})(R^{11})$及-$C(O)OR^{10}$之基團取代；或兩個$R^9$取代基組合形成環烷基或雜環烷基環；

各R^{10}獨立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基之基團取代；

各R^{11}獨立地選自氫、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵代烷基；

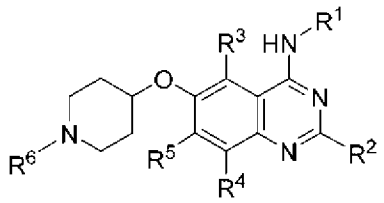
各R^{12}獨立地選自氫、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵代烷基；

各R^{13}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基之基團取代；且

R^{14}選自氫及視情況經$N(R^{10})(R^{11})$取代之C_{1-6}烷基。

【0007】 在一些實施例中為式(I)、(Ia)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經一個、二個、三個或四個R^9取代之C_{6-10}芳基。在一些實施例中為式(I)、(Ia)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經一個、二個、三個或四個R^9取代之苯基。在一些實施例中為式(I)、(Ia)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經一個、二個、三個或四個R^9取代之C_{1-9}雜芳基。在一些實施例中為式(I)、(Ia)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各R^9獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵代烷基；或兩個R^9取代基組合形成環烷基或雜環烷基環。在一些實施例中為式(I)、(Ia)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各R^9獨立地選自鹵素。在一些實施例中為式(I)、(Ia)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為未經取代之C_{6-10}芳基。在一些實施例中為式(I)、(Ia)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為未經取代之C_{1-9}雜芳基。

【0008】 在另一態樣中，本文描述式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物：



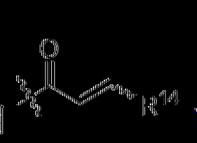
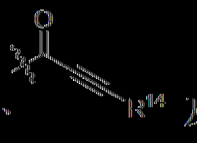
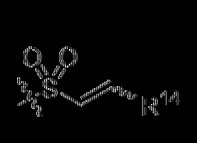
式(III)；

其中：

R^1選自萘基及C_{1-9}雜芳基，其中萘基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、二個、三個或四個R^9取代，且C_{1-9}雜芳基不為吲唑基；

R^2、R^3、R^4及R^5各獨立地選自氫、鹵素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代

烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}雜芳基、OR^{10}、SR^{10}、$N(R^{10})(R^{11})$、$C(O)OR^{10}$、$OC(O)N(R^{10})(R^{11})$、$N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$N(R^{12})C(O)OR^{13}$、$N(R^{12})S(O)_2R^{13}$、$C(O)R^{13}$、$C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$N(R^{12})C(O)R^{13}$、$S(O)_2R^{13}$、$S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$，其中$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-6}$環烷基、$C_{2-9}$雜環烷基、$C_{6-10}$芳基及$C_{1-9}$雜芳基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵代烷基、$OR^{10}$及$N(R^{10})(R^{11})$之基團取代；

R^6選自 、及；

各R^9獨立地選自鹵素、側氧基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}雜芳基、OR^{10}、SR^{10}、$N(R^{10})(R^{11})$、$C(O)OR^{10}$、$OC(O)N(R^{10})(R^{11})$、$N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$N(R^{12})C(O)OR^{13}$、$N(R^{12})S(O)_2R^{13}$、$C(O)R^{13}$、$C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$N(R^{12})C(O)R^{13}$、$S(O)_2R^{13}$、$S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$，其中$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-6}$環烷基、$C_{2-9}$雜環烷基、$C_{6-10}$芳基及$C_{1-9}$雜芳基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵代烷基、$OR^{10}$、$N(R^{10})(R^{11})$及$C(O)OR^{10}$之基團取代；或兩個$R^9$取代基組合形成環烷基或雜環烷基環；

各R^{10}獨立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基之基團取代；

各R^{11}獨立地選自氫、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵代烷基；

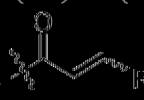
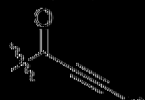
各R^{12}獨立地選自氫、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵代烷基；

各R^{13}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基之基團取代；且

R^{14}選自氫及視情況經-N(R^{10})(R^{11})取代之C_{1-6}烷基。

【0009】 在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經一個、二個、三個或四個R^9取代之萘基。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為未經取代之萘基。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經一個、二個、三個或四個R^9取代之C_{1-9}雜芳基。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為未經取代之C_{1-9}雜芳基。

【0010】 在一些實施例中為式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5選自氫、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基及-OR^{10}。在一些實施例中為式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為-OR^{10}。在一些實施例中為式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為-OR^{10}且R^{10}為C_{1-6}烷基。在一些實施例中為式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為氫。在一些實施例中為式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中

R^4為氫。在一典實施例中為式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為氫。在一典實施例中為式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為氫。在一典實施例中為式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為。在一典實施例中為式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為。在一典實施例中為式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為。在一典實施例中為式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{14}為氫。在一典實施例中為式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{14}為視情況經$N(R^{10})(R^{11})$取代之C_{1-6}烷基。在一典實施例中為式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{14}為未經取代之C_{1-6}烷基。在一典實施例中為式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{14}為經$N(R^{10})(R^{11})$取代之C_{1-6}烷基。在一典實施例中為式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{14}為經$N(R^{10})(R^{11})$取代之C_{1-6}烷基，R^{10}為C_{1-6}烷基，且R^{11}為C_{1-6}烷基。

〔0011〕在另一態樣中，本文描述一種醫藥組合物，其包含本文所述之式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

〔0012〕在另一態樣中，本文描述一種治療有需要之個體之癌症的方法，其包含向該個體投與治療有效量之本文所述之式(I)、(Ia)、(II)或

(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中為一種治療有需要之個體之癌症的方法，其包含向該個體投與治療有效量之本文所述之式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該癌症之特徵在於過度表現EGFR/Erb-B2或EGFR/Erb-B2之突變。在一些實施例中為一種治療有需要之個體之癌症的方法，其包含向該個體投與治療有效量之本文所述之式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該癌症包含外顯子20插入。在一些實施例中為一種治療有需要之個體之癌症的方法，其包含向該個體投與治療有效量之本文所述之式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該癌症係肺癌。在一些實施例中為一種治療有需要之個體之癌症的方法，其包含向該個體投與治療有效量之本文所述之式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該癌症係非小細胞肺癌。

以引用方式併入

【0013】 本說明書中所提及之所有公開案、專利及專利申請案係以可適用且與各個別公開案、專利或專利申請案經特定且單獨指示以引用之方式併入相關及相同的程度引用的方式併入本文中。

【實施方式】

交叉引用

【0014】 本申請案主張2021年8月24日申請之美國臨時申請案第63/236,581號的優先權，其以全文引用之方式併入本文中。

【0015】 EGFR外顯子20插入最初於2004年與2005年之間被發現，主要存在於非小細胞肺癌(NSCLC)。然而，外顯子20插入亦通常出現在

許多其他腫瘤類型中，諸如頭頸癌、神經膠母細胞瘤及尿道上皮癌。

【0016】 攜帶EGFR外顯子20插入之轉移性NSCLC (mNSCLC)患者占所有mNSCLC患者之約2%。此等個體具有不良預後。歸因於缺乏經批准之有效靶向治療，此等患者之疾病快速進展的風險增加。不幸地，目前市場上的EGFR TKI提供小於10%的整體反應率及小於3個月的無進展存活期。因此，對於在mNSCLC及其他癌症中攜帶外顯子20插入的患者存在未滿足的需求，需要新的創新及有效的靶向治療。

特定術語

【0017】 除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及科學術語具有與熟習所主張之主題所屬技術者通常所理解相同之含義。應理解，以上一般描述及以下詳細描述僅為例示性及解釋性的且不限制所主張之任何主題。在本申請案中，除非另外明確陳述，否則單數之使用包括複數。必須指出，除非上下文另外清楚規定，否則如本說明書及隨附申請專利範圍中所使用之單數形式「一(a)」、「一(an)」及「該」包括複數個指示物。在本申請案中，除非另外陳述，否則「或」的使用意謂「及/或」。此外，術語「包括(including)」以及其他形式，諸如「包括(include/includes/included)」之使用不具限制性。術語「包含(comprising)」(及相關術語，諸如「包含(comprise/comprises)」或「具有(having)」或「包括(including)」)並不意欲排除在其他某些實施例中者，舉例而言，本文所述之物質、組合物、方法或製程或其類似者之任何組成的實施例可「由」所述特徵「組成」或「基本上由」所述特徵「組成」。術語「約」在涉及數字或數字範圍時意謂所提及之數字或數字範圍為實驗變化性內(或統計實驗誤差內)之近似值，因此數字或數字範圍可與

所規定數字或數字範圍有1%至15%的差異。

【0018】 本文所用之章節標題僅用於組織目的而不應理解為限制所描述之主題。本申請案中所引用之所有文獻或部分文獻(包括但不限於專利、專利申請案、文章、書籍、手冊及論文)明確地以全文引用之方式併入本文中。

【0019】 如本文所用，C_1-C_x包括C_1-C_2、C_1-C_3 . . . C_1-C_x。C_1-C_x係指構成其表示之部分的碳原子數目(排除視情況存在之取代基)。

【0020】 「烷基」係指僅由碳原子及氫原子組成之直鏈或分支鏈烴鏈基團，其不含不飽和度。在一些實施例中，「烷基」可具有1至6個碳原子(每當在本文中出現時，諸如「1至6」之數值範圍係指給定範圍中之每一整數；例如「1至6個碳原子」意謂烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等、直至且包括6個碳原子組成，但本定義亦涵蓋未指定數值範圍之術語「烷基」之存在)。本文所述之化合物之烷基可命名為「C_1-C_6烷基」或類似名稱。僅舉例而言，「C_1-C_6烷基」指示烷基鏈中存在一個至六個碳原子，亦即烷基鏈係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、異戊基、新戊基及己基。烷基可經取代或未經取代。視結構而定，烷基可為單價自由基或雙自由基(亦即，伸烷基)。

【0021】 「烷氧基」係指「-O-烷基」基團，其中烷基如本文中所定義。

【0022】 術語「烯基」係指僅由碳原子及氫原子組成，含有至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或分支鏈烴鏈基團。烯基之非限制性實例包括-$CH=CH_2$、-$C(CH_3)=CH_2$、-$CH=CHCH_3$、-$CH=C(CH_3)_2$及-

$C(CH_3)=CHCH_3$。在一些實施例中，烯基可具有2至6個碳。烯基可經取代或未經取代。視結構而定，烯基可為單價基團或二價基團(亦即，伸烯基)。

【0023】 術語「炔基」係指僅由碳原子及氫原子組成，含有至少一個碳-碳三鍵之直鏈或分支鏈烴鏈基團。炔基之非限制性實例包括-C≡CH、$-C\equiv CCH_3$、$-C\equiv CCH_2CH_3$及$-C\equiv CCH_2CH_2CH_3$。在一些實施例中，炔基可具有2至6個碳。炔基可經取代或未經取代。視結構而定，炔基可為單價基團或二價基團(亦即，伸炔基)。

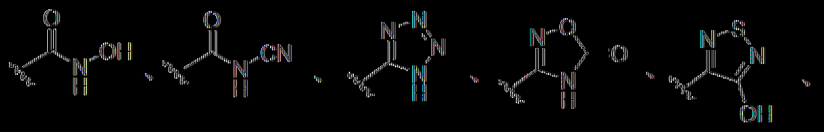
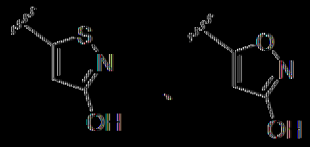
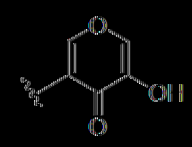
【0024】 「胺基」係指$-NH_2$基團。

【0025】 術語「烷基胺」或「烷基胺基」係指$-N(烷基)_xH_y$基團，其中烷基如本文所定義且x及y係選自以下之群：x=1，y=1及x=2，y=0。當x=2時，烷基連同其所附接之氮一起可視情況形成環狀環系統。「二烷胺基」係指$-N(烷基)_2$基團，其中烷基係如本文中所定義。

【0026】 術語「芳族」係指具有非定域π電子系統之平面環，該系統含有4n+2π個電子，其中n為整數。芳族環可由五個、六個、七個、八個、九個或超過九個原子形成。芳香族可視情況經取代。術語「芳族」包括芳基(例如苯基、萘基)及雜芳基(例如吡啶基、喹啉基)。

【0027】 如本文所用，術語「芳基」係指形成環之原子中之每一者為碳原子之芳環。芳基環可由五個、六個、七個、八個、九個或超過九個碳原子形成。芳基可視情況經取代。芳基之實例包括但不限於苯基及萘基。視結構而定，芳基可為單價基團或二價基團(亦即，伸芳基)。

【0028】 「羧基」係指$-CO_2H$。在一些實施例中，羧基部分可經「羧酸生物電子等排物體」置換，羧酸生物電子等排物體係指展現與羧酸

部分類似之物理及/或化學特性的官能基或部分。羧酸生物電子等排物體具有與羧酸基團類似之生物特性。具有羧酸部分之化合物可使羧酸部分經羧酸生物電子等排物體更換，且與含羧酸之化合物相比，具有類似物理及/或生物特性。舉例而言，在一個實施例中，羧酸生物電子等排物體將在生理pH值下電離至與羧酸基團大致相同的程度。羧酸之生物電子等排物體之實例包括但不限於、、、及其類似者。

[0029] 術語「環烷基」係指單環或多環非芳族基團，其中，形成環之原子中之每一者(亦即，骨架原子)為碳原子。環烷基可為飽和或部分不飽和。環烷基可與芳環稠合(在此情況下環烷基經由非芳族環碳原子鍵結)。在一些實施例中，環烷基包括具有3至10個環原子之基團。

[0030] 術語「雜芳基」或「雜芳族」係指包括選自氮、氧及硫之一個或多個環雜原子之芳基。含N「雜芳族」或「雜芳基」部分係指環之至少一個骨架原子為氮原子的芳族基。

[0031] 「雜環烷基」或「雜脂環」基係指環烷基，其中至少一個骨架環原子為選自氮、氧及硫之雜原子。基團可與芳基或雜芳基稠合。術語雜脂環亦包括形成碳水化合物之所有環，其包括但不限於單醣、雙醣及寡醣。除非另外指出，否則雜環烷基在環中具有2個至10個碳。應瞭解當提及雜環烷基中之碳原子數目時，雜環烷基中之碳原子數目與構成雜環烷基之原子(亦即，雜環烷基環之骨架原子)的總數(包括雜原子)不相同。

[0032] 術語「鹵基」或替代地「鹵素」意謂氟、氯、溴及碘。

[0033] 術語「鹵烷基」係指經一或多個鹵素取代之烷基。鹵素可

為相同的或其可為不同的。鹵烷基之非限制性實例包括-CH_2Cl、-CF_3、-CHF_2、-CH_2CF_3、-CF_2CF_3及其類似物。

【0034】 術語「氟烷基」及「氟烷氧基」分別包括經一或多個氟原子取代之烷基及烷氧基。氟烷基之非限制性實例包括-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-CH_2CF_3、-CF_2CF_3、-$CF_2CF_2CF_3$、-$CF(CH_3)_3$及其類似物。氟烷氧基之非限制性實例包括-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、-OCH_2CF_3、-OCF_2CF_3、-$OCF_2CF_2CF_3$、-$OCF(CH_3)_2$及其類似物。

【0035】 術語「雜烷基」係指其中一或多個骨架鏈原子係選自除碳外之原子，例如，氧、氮、硫、磷、矽或其組合的烷基。雜原子可置於雜烷基之任一內部位置。實例包括但不限於-CH_2-O-CH_3、-CH_2-CH_2-O-CH_3、-CH_2-NH-CH_3、-CH_2-CH_2-NH-CH_3、-CH_2-N(CH_3)-CH_3、-CH_2-CH_2-NH-CH_3、-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3、-CH_2-S-CH_2-CH_3、-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3、-CH_2-CH_2-$S(O)_2$-CH_3、-CH_2-NH-OCH_3、-CH_2-O-Si(CH_3)$_3$、-CH_2-CH=N-OCH_3及-CH=CH-N(CH_3)-CH_3。另外，至多兩個雜原子可為相連的，諸如-CH_2-NH-OCH_3及-CH_2-O-Si(CH_3)$_3$。除雜原子數目外，「雜烷基」可具有1至6個碳原子。

【0036】 術語「鍵」或「單鍵」係指當鍵連的原子被認為是較大子結構之一部分時，兩個原子或兩個部分之間的化學鍵。

【0037】 術語「部分」係指分子之特定片段或官能基。化學部分為嵌入分子中或附接至分子之通常公認的化學實體。

【0038】 如本文中所用，單獨出現且無數目標識之取代基「R」係指選自烷基、鹵代烷基、雜烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基(經由環狀碳鍵結)及雜環烷基之取代基。

【0039】「視情況(optional/optionally)」意謂隨後所描述之事件或狀況可能發生或可能不發生，且說明書包括該事件或狀況發生時之情形及該事件或狀況不發生時之情形。

【0040】術語「視情況經取代」或「經取代」意謂所提及之基團可一或多個經單獨及獨立地選自以下之額外基團取代：烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環烷基、-OH、烷氧基、芳基氧基、烷硫基、芳基硫基、烷基亞碸、芳基亞碸、烷基碸、芳基碸、-CN、炔烴、C_1-C_6烷基炔烴、鹵基、醯基、醯氧基、$-CO_2H$、$-CO_2$-烷基、硝基、鹵烷基、氟烷基及胺基，包括經單取代及二取代之胺基(例如，$-NH_2$、-NHR、$-N(R)_2$)及其經保護之衍生物。舉例而言，視情況存在之取代基可為L^sR^s，其中各L^s獨立地選自一鍵、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、$-S(=O)_2$-、-NH-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、$S(=O)_2NH$-、$-NHS(=O)_2$、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-(C_1-C_6烷基)-、或-(C_2-C_6烯基)-；且各R^s獨立地選自H、(C_1-C_6烷基)、(C_3-C_8環烷基)、芳基、雜芳基、雜環烷基及C_1-C_6雜烷基。可形成以上取代基之保護衍生物之保護基發現於諸如上述Greene及Wuts之來源中。

【0041】如本文關於調配物、組合物或成分所使用之術語「可接受」或「醫藥學上可接受」意謂對所治療之個體之一般健康狀況不具有持續性不良影響且不會消除化合物之生物活性或特性，且相對無毒。

【0042】如本文所使用，藉由投與特定化合物或醫藥組合物「減輕」特定疾病、病症或病狀之症狀係指可歸因於投與化合物或組合物或與投與化合物或組合物有關的嚴重程度之任何減輕、發作延遲、進展減緩或持續時間縮短，無論永久或暫時、持續或短暫。

【0043】「生物可用性」係指傳遞至所研究之動物或人類之一般循環中之所給藥的化合物的百分比。當靜脈內投與時，藥物之完全暴露($AUC_{(0-\infty)}$)通常定義為100%生物可用(F%)。「口服生物可用性」係指與靜脈內注射相比，當經口服用醫藥組合物時，化合物吸收至一般循環中之程度。

【0044】「血漿濃度」係指在個體血液之血漿組分中化合物的濃度。應瞭解，由於與代謝及/或與其他治療劑之可能相互作用有關之可變性，個體之間的化合物的血漿濃度可顯著不同。在一些實施例中，化合物之血漿濃度可隨各個體而變化。類似地，在諸如最大血漿濃度(C_{max})或達到最大血漿濃度之時間(T_{max})或血漿濃度時間曲線之總曲線下面積($AUC_{(0-\infty)}$)可隨各個體而變化。由於此可變性，構成化合物之「治療有效量」所需的量可隨各個體而變化。

【0045】如本文所用，術語「有效量」或「治療有效量」係指將足以在一定程度上減輕所治療之疾病或病狀之一或多種症狀的所投與之藥劑或化合物的量。結果可為減輕及/或緩解疾病之病徵、症狀或病因，或生物系統之任何其他所需改變。舉例而言，用於治療用途之「有效量」為包括提供疾病症狀之臨床上顯著降低而無不當不良副作用所需之如本文中所揭示之化合物之組合物的量。可使用諸如劑量遞增研究之技術測定任何個別情況下之適當「有效量」。術語「治療有效量」包括例如預防有效量。本文所揭示之化合物之「有效量」為可有效實現所要藥理學作用或治療性改良而無不當不良副作用的量。應理解，由於化合物之代謝、年齡、體重、個體之一般狀況、所治療之病狀、所治療之病狀之嚴重度及處方醫師之判斷存在變化，「有效量」或「治療有效量」可隨各個體而變化。僅舉例而言，治療有效量可藉由劑量遞增臨床試驗測定。

【0046】 術語「增強(enhance/enhancing)」意謂增加或延長所需作用之效能或持續時間。舉例而言，「增強」治療劑之影響係指能夠增大或延長治療劑在治療疾病、病症或病狀期間之影響的效能或持續時間。如本文所用，「增強有效量」係指足以增強治療劑治療疾病、病症或病狀之效果的量。當用於患者中時，對此用途之有效的量將視疾病、病症或病狀之嚴重程度及病程、先前療法、患者之健康狀況及對藥物之反應以及治療醫師之診斷而定。

【0047】 如本文中所使用之術語「預防有效量」係指施加至患者之組合物將在一定程度上減輕所治療之疾病、病狀或病症之一或多種症狀的量。在此類預防應用中，此類量可視患者之健康狀況、體重及其類似狀況而定。作為一實例，吾人可藉由劑量遞增臨床試驗確定此類預防有效量。

【0048】 「醫藥學上可接受之鹽」包括酸加成鹽及鹼加成鹽兩者。本文所描述之化合物中之任一者的醫藥學上可接受之鹽意欲涵蓋任何及所有醫藥學上適合之鹽形式。本文所述之化合物的較佳醫藥學上可接受之鹽為醫藥學上可接受之酸加成鹽及醫藥學上可接受之鹼加成鹽。

【0049】 「醫藥學上可接受之酸加成鹽」係指保留游離鹼之生物有效性及特性，不在生物學或其他方面非所需之彼等鹽，且其由無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氫碘酸、氫氟酸、亞磷酸及其類似酸形成。亦包括由有機酸形成之鹽，該等有機酸諸如脂族單羧酸及二羧酸、經苯基取代之烷酸、羥基烷酸、烷二酸、芳族酸、脂族及芳族磺酸等，且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及其類似酸。因此，

例示性鹽包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、磷酸一氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙酸鹽、辛酸鹽、異丁酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、扁桃酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯乙酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、甲烷磺酸鹽及其類似鹽。亦涵蓋胺基酸之鹽，諸如精胺酸鹽、葡糖酸鹽及半乳糖醛酸鹽(參見例如Berge S.M.等人,「Pharmaceutical Salts」, *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997))。鹼性化合物之酸加成鹽係藉由使游離鹼形式與足量的所需酸接觸產生鹽來製備。

【0050】「醫藥學上可接受之鹼加成鹽」係指保留游離鹼之生物有效性及特性、在生物學上或在其他方面合乎需要之彼等鹽。此等鹽由無機鹼或有機鹼與游離酸加成而製備。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹼加成鹽係由金屬或胺形成，諸如鹼金屬及鹼土金屬或有機胺。衍生自無機鹼之鹽包括但不限於鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽及其類似鹽。衍生自有機鹼之鹽包括但不限於以下各者之鹽：一級胺、二級胺及三級胺、經取代之胺(包括天然存在之經取代之胺)、環胺及鹼性離子交換樹脂，例如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因(procaine)、*N*,*N*-二苯甲基乙二胺、氯普魯卡因、海卓胺(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、伸乙基二苯胺、*N*-甲基還原葡糖胺、葡糖胺、甲基還原葡糖

胺、可可豆鹼、嘌呤、哌啉、哌啶、*N*-乙基哌啶、聚胺樹脂及其類似物。參見Berge等人, 前述。

【0051】 如本文中所用，術語「個體」係指作為治療、觀測或實驗之目標之動物。僅舉例而言，個體可為但不限於哺乳動物，包括但不限於人類。

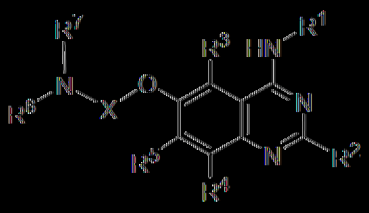
【0052】 如本文所用，術語「目標活性」係指能夠藉由選擇性調節劑調節之生物活性。某些例示性目標活性包括但不限於結合親和力、信號轉導、酶活性、腫瘤生長、發炎或發炎相關過程及與疾病或病狀相關之一或多種症狀的減輕。

【0053】 如本文所用，術語「治療(treat/treating/treatment)」包括緩解、緩和或改善疾病或病狀症狀；預防額外症狀；改善或預防症狀之潛在代謝病因；抑制疾病或病狀，例如使疾病或病狀之發展停滯；減輕疾病或病狀；引起疾病或病狀消退；減輕疾病或病狀引起之病狀；或使疾病或病狀之症狀停止。術語「治療(treat/treating/treatment)」包括但不限於預防性及/或治療性治療。

化合物

【0054】 本文所述之式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係EGFR外顯子20插入突變之抑制劑。本文所述之式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物及包含此等化合物之組合物可用於治療肺癌，包括但不限於非小細胞肺癌。

【0055】 在一些實施例中，本文所描述為式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物：



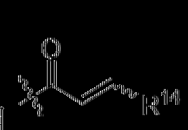
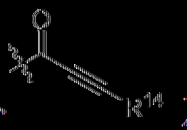
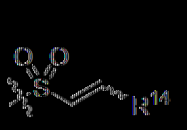
式(I)；

其中：

X為視情況經一個、二個、三個或四個R^8取代之C_{3-8}伸環烷基；

R^1選自C_{3-8}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{3-8}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、二個、三個或四個R^9取代；

R^2、R^3、R^4及R^5各獨立地選自氫、鹵素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}雜芳基、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})(R^{11})$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)OR^{13}$、$-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$、$-C(O)R^{13}$、$-C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{13}$、$-S(O)_2R^{13}$、$-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$，其中$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-6}$環烷基、$C_{2-9}$雜環烷基、$C_{6-10}$芳基及$C_{1-9}$雜芳基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵代烷基、$-OR^{10}$及$-N(R^{10})(R^{11})$之基團取代；

R^6選自、及；

R^7選自氫、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵代烷基；

各R^8獨立地選自鹵素、側氧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})(R^{11})$、$-C(O)OR^{10}$、$-C(O)R^{13}$、$-C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$-S(O)_2R^{13}$、$-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$，其中C_{1-6}

烷基、C_{3-6}環烷基及C_{2-9}雜環烷基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、$-OR^{10}$及$-N(R^{10})(R^{11})$之基團取代；

各R^9獨立地選自鹵素、側氧基、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}雜芳基、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})(R^{11})$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)OR^{13}$、$-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$、$-C(O)R^{13}$、$-C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{13}$、$-S(O)_2R^{13}$、$-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$，其中$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-6}$環烷基、$C_{2-9}$雜環烷基、$C_{6-10}$芳基及$C_{1-9}$雜芳基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵代烷基、$-OR^{10}$、$-N(R^{10})(R^{11})$及$-C(O)OR^{10}$之基團取代；或兩個$R^9$取代基組合形成環烷基或雜環烷基環；

各R^{10}獨立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基之基團取代；

各R^{11}獨立地選自氫、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵代烷基；

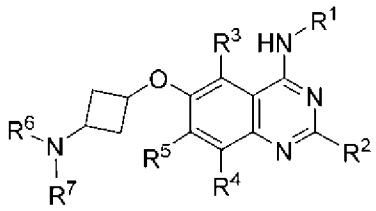
各R^{12}獨立地選自氫、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵代烷基；

各R^{13}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基之基團取代；且

R^{14}選自氫及視情況經-N(R^{10})(R^{11})取代之C_{1-6}烷基。

【0056】 在一些實施例中為式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X為視情況經一個、二個、三個或四個R^8取代之伸環丁基。在一些實施例中為式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X為未經取代之伸環丁基。在一些實施例中為式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X為視情況經一個、二個、三個或四個R^8取代之伸環戊基。在一些實施例中為式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X為未經取代之伸環戊基。在一些實施例中為式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X為視情況經一個、二個、三個或四個R^8取代之伸環己基。在一些實施例中為式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X為未經取代之伸環己基。在一些實施例中為式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X為視情況經一個、二個、三個或四個R^8取代之伸環庚基。在一些實施例中為式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X為未經取代之伸環庚基。在一些實施例中為式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X為視情況經一個、二個、三個或四個R^8取代之環鄰二甲苯(cyclooxylene)。在一些實施例中為式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X為未經取代之環鄰二甲苯。在一些實施例中為式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X為視情況經一個、二個、三個或四個R^8取代之伸環丙基。在一些實施例中為式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X為未經取代之伸環丙基。

【0057】 在一些實施例中，本文描述式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其具有式(Ia)之結構：



式(Ia)。

【0058】 在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經一個、二個、三個或四個R^9取代之C_{6-10}芳基。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經一個、二個、三個或四個R^9取代之苯基。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經一個、二個、三個或四個R^9取代之C_{1-9}雜芳基。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經一個、二個、三個或四個R^9取代之C_{2-9}雜環烷基。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經一個、二個、三個或四個R^9取代之C_{3-8}環烷基。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各R^9獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵代烷基；或兩個R^9取代基組合形成環烷基或雜環烷基環。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各R^9獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵代烷基。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中兩個R^9取代基組合形成環烷基或雜環烷基環。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各R^9獨立地選自鹵素。

【0059】 在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為未經取代之C_{6-10}芳基。在一些實施例中為式(I)或

(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為未經取代之苯基。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為未經取代之C_{1-9}雜芳基。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為未經取代之C_{2-9}雜環烷基。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為未經取代之C_{3-8}環烷基。

【0060】 在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為氫、鹵素、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵代烷基。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為氫。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為鹵素。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為C_{1-6}烷基。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為C_{1-6}鹵代烷基。

【0061】 在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為氫、鹵素、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵代烷基。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為氫。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為鹵素。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為C_{1-6}烷基。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為C_{1-6}鹵代烷基。

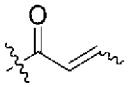
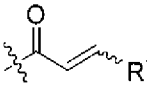
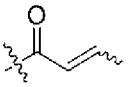
【0062】 在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受

之鹽或溶劑合物，其中R^4為氫、鹵素、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵代烷基。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為氫。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為鹵素。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為C_{1-6}烷基。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為C_{1-6}鹵代烷基。

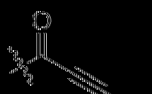
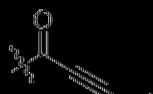
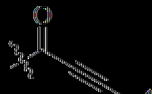
【0063】 在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5選自氫、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基及$-OR^{10}$。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為氫。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為鹵素。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為C_{1-6}烷基。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為C_{1-6}鹵代烷基。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為$-OR^{10}$。

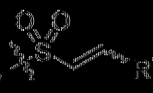
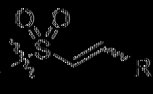
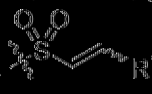
【0064】 在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為$-OR^{10}$且R^{10}選自氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{3-6}環烷基及C_{2-9}雜環烷基，其中C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{3-6}環烷基及C_{2-9}雜環烷基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基之基團取代。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為$-OR^{10}$且R^{10}選自氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{3-6}環

烷基及C_{2-9}雜環烷基，其中C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{3-6}環烷基及C_{2-9}雜環烷基未經取代。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為-OR^{10}且R^{10}為視情況經一個、二個或三個選自C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基及C_{2-9}雜環烷基之基團取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為-OR^{10}且R^{10}為經一個、二個或三個選自C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基及C_{2-9}雜環烷基之基團取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為-OR^{10}且R^{10}為經一個選自C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基及C_{2-9}雜環烷基之基團取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為-OR^{10}且R^{10}為未經取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為-OR^{10}且R^{10}為-CH_3。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為-OR^{10}且R^{10}為C_{1-6}鹵代烷基。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為-OR^{10}且R^{10}為C_{3-6}環烷基。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為-OR^{10}且R^{10}為C_{2-9}雜環烷基。

【0065】 在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為且R^{14}為氫。在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為且R^{14}為視情況經-$N(R^{10})(R^{11})$取代之C_{1-6}烷基。

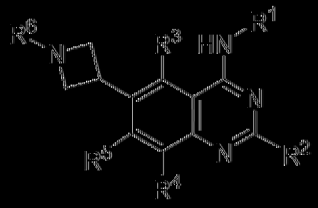
【0066】 在一些實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受

之鹽或溶劑合物，其中R⁶為。在一典實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁶為，R¹⁴為氫。在一典實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁶為，R¹⁴為視情況經-N(R¹⁰)(R¹¹)取代之C₁₋₆烷基。

[0067] 在一典實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁶為。在一典實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁶為，R¹⁴為氫。在一典實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁶為，R¹⁴為視情況經-N(R¹⁰)(R¹¹)取代之C₁₋₆烷基。

[0068] 在一典實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R′為氫。在一典實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R′為C₁₋₆烷基。在一典實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R′為-CH₃。在一典實施例中為式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R′為C₁₋₆鹵代烷基。

[0069] 在一典實施例中，本文所描述為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物：

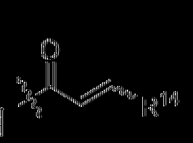
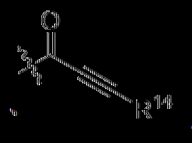
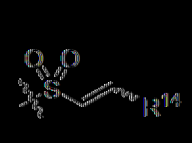


式(II)；

其中：

R^1選自C_{3-8}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{3-8}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、二個、三個或四個R^9取代；

R^2、R^3、R^4及R^5各獨立地選自氫、鹵素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}雜芳基、OR^{10}、SR^{10}、$N(R^{10})(R^{11})$、$C(O)OR^{10}$、$OC(O)N(R^{10})(R^{11})$、$N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$N(R^{12})C(O)OR^{13}$、$N(R^{12})S(O)_2R^{13}$、$C(O)R^{13}$、$C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$N(R^{12})C(O)R^{13}$、$S(O)_2R^{13}$、$S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$，其中$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-6}$環烷基、$C_{2-9}$雜環烷基、$C_{6-10}$芳基及$C_{1-9}$雜芳基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵代烷基、$OR^{10}$及$N(R^{10})(R^{11})$之基團取代；

R^6選自、及；

各R^9獨立地選自鹵素、側氧基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}雜芳基、OR^{10}、SR^{10}、$N(R^{10})(R^{11})$、$C(O)OR^{10}$、$OC(O)N(R^{10})(R^{11})$、$N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$N(R^{12})C(O)OR^{13}$、$N(R^{12})S(O)_2R^{13}$、$C(O)R^{13}$、$C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$N(R^{12})C(O)R^{13}$、$S(O)_2R^{13}$、$S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$，其中$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-6}$環烷基、$C_{2-9}$雜環烷基、$C_{6-10}$芳基及$C_{1-9}$雜芳基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵代烷基、$OR^{10}$、$N(R^{10})(R^{11})$及$C(O)OR^{10}$之基團取代；或兩個$R^9$取代基組合形成環烷基或雜環烷基環；

各R^{10}獨立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔

基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基之基團取代；

各R^{11}獨立地選自氫、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵代烷基；

各R^{12}獨立地選自氫、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵代烷基；

各R^{13}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基之基團取代；且

R^{14}選自氫及視情況經-N(R^{10})(R^{11})取代之C_{1-6}烷基。

【0070】在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經一個、二個、三個或四個R^9取代之C_{6-10}芳基。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經一個、二個、三個或四個R^9取代之苯基。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經一個、二個、三個或四個R^9取代之C_{1-9}雜芳基。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經一個、二個、三個或四個R^9取代之C_{2-9}雜環烷基。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經一個、二個、三個或四個R^9取代之C_{3-8}環烷基。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各R^9獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基

及C_{1-6}鹵代烷基；或兩個R^9取代基組合形成環烷基或雜環烷基環。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各R^9獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵代烷基。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中兩個R^9取代基組合形成環烷基或雜環烷基環。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各R^9獨立地選自鹵素。

【0071】 在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為未經取代之C_{6-10}芳基。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為未經取代之苯基。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為未經取代之C_{1-9}雜芳基。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為未經取代之C_{2-9}雜環烷基。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為未經取代之C_{3-8}環烷基。

【0072】 在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為氫、鹵素、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵代烷基。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為氫。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為鹵素。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為C_{1-6}烷基。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為C_{1-6}鹵代烷基。

【0073】 在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為氫、鹵素、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵代烷基。在一些實施

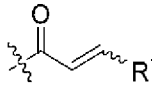
例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為氫。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為鹵素。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為C_{1-6}烷基。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為C_{1-6}鹵代烷基。

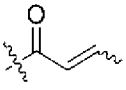
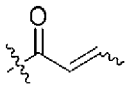
【0074】在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為氫、鹵素、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵代烷基。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為氫。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為鹵素。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為C_{1-6}烷基。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為C_{1-6}鹵代烷基。

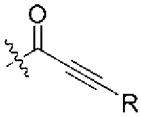
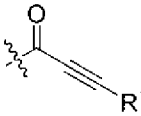
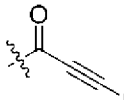
【0075】在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5選自氫、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基及-OR^{10}。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為氫。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為鹵素。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為C_{1-6}烷基。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為C_{1-6}鹵代烷基。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為-OR^{10}。

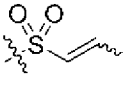
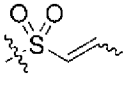
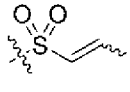
【0076】在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為-OR^{10}且R^{10}選自氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{3-6}環烷

基及C_{2-9}雜環烷基，其中C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{3-6}環烷基及C_{2-9}雜環烷基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基之基團取代。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為$-OR^{10}$且R^{10}選自氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{3-6}環烷基及C_{2-9}雜環烷基，其中C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{3-6}環烷基及C_{2-9}雜環烷基未經取代。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為$-OR^{10}$且R^{10}為視情況經一個、二個或三個選自C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基及C_{2-9}雜環烷基之基團取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為$-OR^{10}$且R^{10}為經一個、二個或三個選自C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基及C_{2-9}雜環烷基之基團取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為$-OR^{10}$且R^{10}為經一個選自C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基及C_{2-9}雜環烷基之基團取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為$-OR^{10}$且R^{10}為未經取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為$-OR^{10}$且R^{10}為$-CH_3$。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為$-OR^{10}$且R^{10}為C_{1-6}鹵代烷基。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為$-OR^{10}$且R^{10}為C_{3-6}環烷基。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為$-OR^{10}$且R^{10}為C_{2-9}雜環烷基。

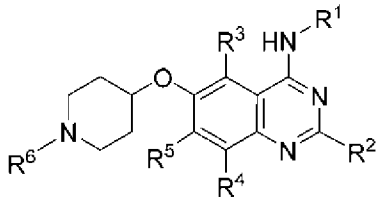
【0077】在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫

藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為且R^{14}為氫。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為且R^{14}為視情況經-N(R^{10})(R^{11})取代之C_{1-6}烷基。

【0078】 在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為且R^{14}為氫。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為且R^{14}為視情況經-N(R^{10})(R^{11})取代之C_{1-6}烷基。

【0079】 在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為且R^{14}為氫。在一些實施例中為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為且R^{14}為視情況經-N(R^{10})(R^{11})取代之C_{1-6}烷基。

【0080】 在一些實施例中，本文描述式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物：



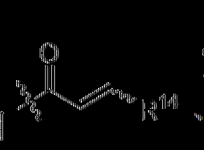
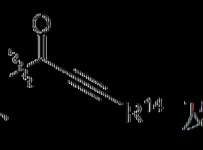
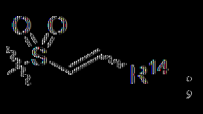
式(III)；

其中：

R^1選自萘基及C_{1-9}雜芳基，其中萘基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、二

個、三個或四個R^9取代，且C_{1-9}雜芳基不為吲唑基；

R^2、R^3、R^4及R^5各獨立地選自氫、鹵素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}雜芳基、-OR^{10}、-SR^{10}、-$N(R^{10})(R^{11})$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)N(R^{10})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)OR^{13}$、-$N(R^{12})S(O)_2R^{13}$、-$C(O)R^{13}$、-$C(O)N(R^{10})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{13}$、-$S(O)_2R^{13}$、-$S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$，其中$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-6}$環烷基、$C_{2-9}$雜環烷基、$C_{6-10}$芳基及$C_{1-9}$雜芳基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵代烷基、-$OR^{10}$及-$N(R^{10})(R^{11})$之基團取代；

R^6選自、及；

各R^9獨立地選自鹵素、側氧基、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}雜芳基、-OR^{10}、-SR^{10}、-$N(R^{10})(R^{11})$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)N(R^{10})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)OR^{13}$、-$N(R^{12})S(O)_2R^{13}$、-$C(O)R^{13}$、-$C(O)N(R^{10})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{13}$、-$S(O)_2R^{13}$、-$S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$，其中$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-6}$環烷基、$C_{2-9}$雜環烷基、$C_{6-10}$芳基及$C_{1-9}$雜芳基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵代烷基、-$OR^{10}$、-$N(R^{10})(R^{11})$及-$C(O)OR^{10}$之基團取代；或兩個$R^9$取代基組合形成環烷基或雜環烷基環；

各R^{10}獨立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基

視情況經一個、二個或三個選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基之基團取代；

各R^{11}獨立地選自氫、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵代烷基；

各R^{12}獨立地選自氫、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵代烷基；

各R^{13}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基之基團取代；且

R^{14}選自氫及視情況經-N(R^{10})(R^{11})取代之C_{1-6}烷基。

【0081】 在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中萘基視情況經一個、二個、三個或四個R^9取代。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經一個、二個、三個或四個R^9取代之C_{1-9}雜芳基。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經一個、二個、三個或四個R^9取代之C_{1-9}雜芳基，其中C_{1-9}雜芳基為雙環雜芳基。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經一個、二個、三個或四個R^9取代之C_{1-9}雜芳基，其中C_{1-9}雜芳基為喹啉基、吲哚基或苯并噻唑基。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各R^9獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵代烷基；或兩個R^9取代基組合形成環烷基或雜環烷基環。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各R^9獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵代烷基。在一些實施例

中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中兩個R^9取代基組合形成環烷基或雜環烷基環。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各R^9獨立地選自鹵素。

【0082】 在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為未經取代之萘基。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為未經取代之C_{1-9}雜芳基。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為未經取代之C_{1-9}雜芳基，其中C_{1-9}雜芳基為雙環雜芳基。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為C_{1-9}雜芳基，其中C_{1-9}雜芳基為喹啉基、吲哚基或苯并噻唑基。

【0083】 在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為氫、鹵素、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵代烷基。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為氫。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為鹵素。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為C_{1-6}烷基。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為C_{1-6}鹵代烷基。

【0084】 在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為氫、鹵素、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵代烷基。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為氫。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為鹵素。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為C_{1-6}烷基。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥

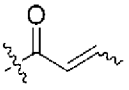
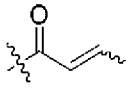
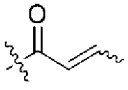
學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為C_{1-6}鹵代烷基。

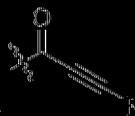
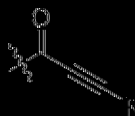
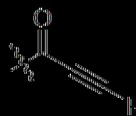
【0085】 在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為氫、鹵素、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵代烷基。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為氫。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為鹵素。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為C_{1-6}烷基。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為C_{1-6}鹵代烷基。

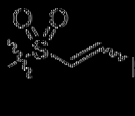
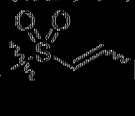
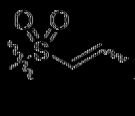
【0086】 在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5選自氫、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基及-OR^{10}。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為氫。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為鹵素。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為C_{1-6}烷基。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為C_{1-6}鹵代烷基。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為-OR^{10}。

【0087】 在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為-OR^{10}且R^{10}選自氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{3-6}環烷基及C_{2-9}雜環烷基，其中C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{3-6}環烷基及C_{2-9}雜環烷基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基之基團取代。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑

合物，其中R^5為-OR^{10}且R^{10}選自氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{3-6}環烷基及C_{2-9}雜環烷基，其中C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{3-6}環烷基及C_{2-9}雜環烷基未經取代。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為-OR^{10}且R^{10}為視情況經一個、二個或三個選自C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基及C_{2-9}雜環烷基之基團取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為-OR^{10}且R^{10}為經一個、二個或三個選自C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基及C_{2-9}雜環烷基之基團取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為-OR^{10}且R^{10}為經一個選自C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基及C_{2-9}雜環烷基之基團取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為-OR^{10}且R^{10}為未經取代之C_{1-6}烷基。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為-OR^{10}且R^{10}為-CH_3。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為-OR^{10}且R^{10}為C_{1-6}鹵代烷基。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為-OR^{10}且R^{10}為C_{3-6}環烷基。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為-OR^{10}且R^{10}為C_{2-9}雜環烷基。

【0088】在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為且R^{14}為氫。在一些實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為且R^{14}為視情況經-N(R^{10})(R^{11})取代之C_{1-6}烷基。

〔0089〕在一典實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為。在一典實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為且R^{14}為氫。在一典實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為且R^{14}為視情況經$-N(R^{10})(R^{11})$取代之C_{1-6}烷基。

〔0090〕在一典實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為。在一典實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為且R^{14}為氫。在一典實施例中為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為且R^{14}為視情況經$-N(R^{10})(R^{11})$取代之C_{1-6}烷基。

〔0091〕在一典實施例中，為一種選自以下之化合物：

1) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

3) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

4) 1-(3-(7-甲氧基-4-(萘-1-基胺基)喹唑啉-6-基)吖啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

5) 1-(3-(7-甲氧基-4-(萘-2-基胺基)喹唑啉-6-基)吖啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

6) 1-(3-(4-((3-氯-4-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

7) 1-(3-(4-((4-氯萘-1-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

8) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

9) 1-(4-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)喹唑啉-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

10) 1-(4-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

11) 1-(3-(4-((1H-吲哚-5-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

13) 1-(3-(4-((4-氟苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

14) 1-(3-(4-((4-氟萘-1-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

15) 1-(3-(4-((3-氯苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

16) 1-(3-(4-((3-氯-2,4-二氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

17) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

18) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-乙氧基喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

19) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2-羥基乙氧基)喹唑啉-

6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

20) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2,2,2-三氟乙氧基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

21) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2-(4-甲基哌啡-1-基)乙氧基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

22) (S)-1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-((四氫呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

23) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(二氟甲氧基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

24) (S)-1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-((四氫呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

25) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(氧雜環丁-3-基氧基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

26) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2-(二甲胺基)乙氧基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

27) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

28) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2-(N-味啉基)乙氧基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

29) (R)-1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-((四氫呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

30) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(3-(N-味啉基)丙氧基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

31) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(3-(4-甲基哌啡-1-基)丙氧基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

32) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(甲氧基-d3)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

33) (S)-1-(3-(4-((3-氯-2,4-二氟苯基)胺基)-7-((四氫呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

34) N-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-6,7-二氫呋喃并[3,2-g]喹唑啉-6-基)甲基)丙烯醯胺

37) (S)-1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-((四氫呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮

38) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮

39) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(甲氧基-d3)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮

40) N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)-2-氟基丙烯醯胺

41) 1-(3-(4-((4-(苯甲氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-炔-1-酮

42) (E)-N-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)-4-(二甲胺基)丁-2-烯醯胺

43) N-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丁-2-炔醯胺

44) N-((1r,3r)-3-((4-((2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉

-6-基)氧基)環丁基)丙炔醯胺

45) N-((1s,3s)-3-((4-((2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙炔醯胺

46) N-(3-((7-甲氧基-4-(萘-1-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙炔醯胺

47) N-((1s,3s)-3-((7-甲氧基-4-(萘-1-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙炔醯胺

48) N-((1r,3r)-3-((7-甲氧基-4-(萘-2-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙炔醯胺

49) N-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙炔醯胺

50) 1-(4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮

51) 1-(4-((4-(3,4-二氯-2-氟苯甲醯基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮

52) 1-(4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮

53) 1-(4-((7-甲氧基-4-(萘-2-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮

54) 1-(4-((7-甲氧基-4-(萘-1-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮

56) 1-(3-((4-((2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-炔-1-酮

57) 1-(3-((7-甲氧基-4-(萘-1-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)丙-2-炔-1-酮

58) 1-(3-((7-甲氧基-4-(萘-2-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)丙-2-炔-1-酮

59) 1-(3-((7-甲氧基-4-(萘-2-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-炔-1-酮

60) 1-(3-((7-甲氧基-4-(萘-1-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-炔-1-酮

61) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)喹唑啉-6-基)哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮

62) 1-(5-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)喹唑啉-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-炔-1-酮

63) 1-(5-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-炔-1-酮

64) 1-(4-((7-甲氧基-4-(萘-2-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮

66) N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

67) N-(3-((7-甲氧基-4-((7-甲基-2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

72) N-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)-N-甲基丙烯醯胺

73) N-(3-((4-((3,4-二氯苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環

丁基)丙烯醯胺

74) N-(3-((4-((3-氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

75) N-(3-((4-((2,4-二氯-3-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

76) N-(3-((4-((2,3-二氯-4-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

77) N-(3-((4-((2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

78) N-(3-((4-((4-氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

79) N-((1r,3r)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

80) N-(3-((7-甲氧基-4-(萘-2-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

81) N-(3-((7-甲氧基-4-(萘-1-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

82) N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

83) N-((1s,3s)-3-((7-甲氧基-4-(萘-1-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

84) N-(3-((4-((4-氟苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

85) N-(3-((4-((3-氯-4-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

86) N-(3-((4-((3-氯-4-氰基苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

87) N-(3-((4-((3-氰基-4-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

88) N-(3-((4-((2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

89) N-(3-((7-甲氧基-4-((5,6,7,8-四氫萘-1-基)胺基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

90) N-((1s,4s)-4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環己基)丙烯醯胺

91) N-((1r,4r)-4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環己基)丙烯醯胺

92) N-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)胺基)環丁基)丙烯醯胺

94) 6-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-N-(4-氟苯甲基)-7-甲氧基喹唑啉-4-甲醯胺

98) N-(6-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)-4-氟苯甲醯胺

99) N-((1R,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(((S)-四氫呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

100) N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2-羥基乙氧

基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

101) N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2-(二甲胺基)乙氧基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

102) N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(甲氧基-d3)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

103) N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(甲胺基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

104) N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(氧雜環丁-3-基氧基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

105) N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-乙氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

106) 1-(4-((4-((3-氯苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

107) 1-(4-((4-((3-氯苯甲基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

108) 1-(4-((4-((4-氯苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

109) 1-(4-((4-((2,4-二氯苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

110) 1-(4-((4-((2-氯苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

111) 1-(4-((4-((3-氟苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

112) 1-(4-((4-((2-氟苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

113) 1-(4-((4-((4-氯-3-氟苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

114) 1-(4-((4-((3-氯-4-氟苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

115) 1-(4-((4-((3,4-二氯苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

116) 1-(4-((4-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

117) 1-(4-((4-((3,5-二氯苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

118) 1-(4-((4-((5-氯-2-氟苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

119) 1-(4-((4-((2,5-二氯苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

120) 1-(4-((4-((3-溴苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

121) 1-(4-((7-甲氧基-4-((3-甲基苯甲基)胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

122) 1-(4-((4-((3-氯-5-氟苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

123) 1-(4-((4-(苯甲基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)

丙-2-烯-1-酮

124) 3-(((6-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基)甲基)苯甲腈

125) 1-(4-((4-((3-碘苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

127) 2-((6-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基)-2-(3-氯苯基)乙醯胺

130) 3-((6-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基)-3-(3-氯苯基)丙醯胺

131) 1-(4-((4-((1-(3-氯苯基)-3-羥丙基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

132) 1-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

133) 1-(4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

134) 1-(4-((7-甲氧基-4-((1-(甲磺醯基)吲哚啉-5-基)胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

135) 1-(4-((7-甲氧基-4-(喹啉-3-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

136) 1-(4-((4-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

137) 1-(4-((4-((1H-吲唑-6-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

138) 1-(4-((7-甲氧基-4-((1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

139) 1-(4-((4-((1H-吲唑-7-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

141) 1-(4-((7-甲氧基-4-(喹啉-7-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

142) 1-(4-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

143) 1-(4-((7-甲氧基-4-(喹啉-6-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

144) 1-(4-((7-甲氧基-4-(喹噁啉-6-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

145) 1-(4-((4-(苯并[d]噻唑-6-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

146) 1-(4-((7-甲氧基-4-(喹啉-8-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

148) 1-(4-((7-甲氧基-4-(萘-2-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

149) 1-(4-((7-甲氧基-4-(萘-1-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

150) 1-(4-((4-((1H-吲唑-5-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

152) 1-(4-((4-(苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基胺基)-7-甲氧基喹

唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

153) 1-(4-((4-((2,3-二氫-1H-茚-5-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

154) 1-(4-((4-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

155) 1-(4-((7-甲氧基-4-((2-甲基苯并[d]噻唑-5-基)胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

156) 1-(4-((4-((2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

157) 1-(4-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

158) 1-(4-((7-甲氧基-4-(喹啉-2-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

159) 1-(4-((4-(異喹啉-3-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

160) 1-(4-((4-((1-氯萘-2-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

161) 1-(4-((4-(異喹啉-1-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

162) 1-(4-((7-甲氧基-4-(喹啉-4-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

164) 1-(4-((4-((4-氯萘-1-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

165) 1-(4-((4-((1H-吲唑-4-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

166) 1-(4-((4-((1H-吲唑-7-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

167) 1-(4-((7-甲氧基-4-((4-甲基萘-1-基)胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

168) 1-(4-((4-(吲唑啉-5-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

169) 1-(4-((4-((1H-吲唑-5-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

170) 1-(4-((7-甲氧基-4-((1-甲基-1H-吲唑-5-基)胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

171) 1-(4-((4-(吲唑啉-5-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

172) 1-(4-((4-((4-氟苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

173) (R)-1-(4-((4-((1-(4-氟苯基)乙基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

175) 1-(4-((4-(3,4-二氯-2-氟苯甲醯基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

176) 1-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)丙-2-烯-1-酮

177) 1-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧

基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮

178) 1-(3-((7-甲氧基-4-(萘-1-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)丙-2-烯-1-酮

179) 1-(3-((7-甲氧基-4-(萘-2-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)丙-2-烯-1-酮

180) 1-(3-((7-甲氧基-4-(萘-2-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮

181) 1-(3-((7-甲氧基-4-(萘-1-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮

182) 1-(3-((4-((2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)丙-2-烯-1-酮

183) 1-(3-((4-((2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮

184) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)喹唑啉-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

185) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

186) 1-(5-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮

187) 1-(5-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)喹唑啉-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮

188) N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-(1-(乙烯磺醯基)哌啶-3-基)喹唑啉-4-胺

190) N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-(1-(乙烯磺醯基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)喹唑啉-4-胺

191) N-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)乙烯磺醯胺

192) N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-((1-(乙烯磺醯基)哌啶-4-基)氧基)喹唑啉-4-胺

193) (3,4-二氯-2-氟苯基)(7-甲氧基-6-((1-(乙烯磺醯基)哌啶-4-基)氧基)喹唑啉-4-基)甲酮

194) 4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲腈

195) 3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖啶-1-甲腈

196) N-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)-N-甲基氰胺

197) 5-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲腈

198) 3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲腈

199) 9-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮

200) 9-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-1-甲基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮

205) 9-((1-丙烯醯基吡咯啶-3-基)氧基)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-

甲氧基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮

206) 9-(1-丙烯醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-1-甲基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮

207) N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-5-硝基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺鹽酸鹽

208) 1-(4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基-5-硝基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

215) 9-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-3-(3,4-二氯苯基)-8-甲氧基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮

216) 9-((1-丙烯醯基吖呾-3-基)氧基)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮

217) 1-(4-((4-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-5-甲基-4H-吡啶并[2,3,4-de]喹唑啉-7-基)氧基)哌啶-1基)丙-2-烯-1-酮

218) 1-(4-((4-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-4H-吡啶并[2,3,4-de]喹唑啉-7-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

225) 3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-9-((1-(乙烯磺醯基)哌啶-4-基)氧基)-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮

226) 3-(3,4-二氯苯基)-8-甲氧基-9-((1-(乙烯磺醯基)哌啶-4-基)氧基)-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮

227) 3-(3,4-二氯苯基)-8-甲氧基-9-((1-丙炔醯基哌啶-4-基)氧基)-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮；及

228) N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫-7H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-b][1,3]噁唏-8-基)丙烯醯胺

本文所揭示之化合物之其他形式

異構體

【0092】 此外，在一些實施例中，本文所述之化合物以幾何異構體形式存在。在一些實施例中，本文中所描述之化合物擁有一或多個雙鍵。本文中所呈現之化合物包括所有順式、反式、同側、反側、異側(*E*)及同側(*Z*)異構體以及其對應混合物。在一些情況下，化合物以互變異構體之形式存在。本文所述之化合物包括本文所述之式內的所有可能的互變異構體。在一些情況下，本文所描述之化合物具有一或多個對掌性中心且各中心以R組態或S組態存在。本文所述之化合物包括所有非鏡像異構體、鏡像異構體及差向異構體形式以及其相應混合物。在本文所提供之化合物及方法的額外實施例中，由單一製備步驟、組合或相互轉化所產生之鏡像異構體及/或非鏡像異構體之混合物適用於本文所描述之應用。在一些實施例中，本文中所描述之化合物藉由外消旋混合物之對掌性層析解析，以光學純鏡像異構體形式製備。在一些實施例中，本文所描述之化合物如下以其個別立體異構體形式製備：使化合物之外消旋混合物與光學活性解析劑反應以形成非鏡像異構化合物對，分離非鏡像異構體且回收光學純鏡像異構體。在一些實施例中，可離解複合物係較佳的(例如，結晶非鏡像異構鹽)。在一些實施例中，非鏡像異構物具有不同物理特性(例如熔點、沸點、可溶性、反應性等)且利用此等不同點分離。在一些實施例中，非鏡像異構物藉由對掌性層析分離或較佳藉由基於溶解度差異之分離/解析技術分離。在一些實施例中，接著藉由不會引起外消旋化之任何實用手段，將光學純鏡像異構體與解析劑一起回收。

經標記之化合物

【0093】在一些實施例中，本文所描述之化合物以其經同位素標記之形式存在。在一些實施例中，本文所揭示之方法包括藉由投與此類經同位素標記之化合物來治療疾病的方法。在一些實施例中，本文所揭示之方法包括藉由以醫藥組合物形式投與此類同位素標記化合物來治療疾病的方法。因此，在一些實施例中，本文所揭示之化合物包括經同位素標記之化合物，其與本文所列舉之化合物相同，除了一或多個原子經原子質量或質量數不同於自然界中通常存在之原子質量或質量數的原子置換。可併入本文所描述之化合物中的同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，分別諸如^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F及^{36}Cl。含有其他原子之前述同位素及/或其他同位素的本文所描述之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、水合物或衍生物在本發明之範疇內。某些同位素標記化合物，例如併有諸如^{3}H及^{14}C之放射性同位素的化合物，適用於藥物及/或受質組織分佈分析中。氚化(亦即^{3}H)及碳-14 (亦即^{14}C)同位素因其容易製備及可偵測性而尤佳。此外，用諸如氘(亦即^{2}H)之重同位素取代產生某些由較大代謝穩定性產生之治療優勢，例如活體內半衰期增加或劑量需求下降。在一些實施例中，經同位素標記之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、水合物或衍生物係藉由任何適合的方法來製備。

【0094】在一些實施例中，本文所述之化合物藉由其他方式標記，包括但不限於使用發色團或螢光部分、生物發光標記或化學發光標記。

醫藥學上可接受之鹽

【0095】在一些實施例中，本文所述之化合物以其醫藥學上可接受之鹽形式存在。在一些實施例中，本文所揭示之方法包括藉由投與此類醫

藥學上可接受之鹽來治療疾病的方法。在一些實施例中，本文中所揭示之方法包括藉由以醫藥組合物形式投與此類醫藥學上可接受之鹽來治療疾病的方法。

【0096】 在一些實施例中，本文所述之化合物具有酸性或鹼性基團且因此與諸多無機鹼或有機鹼及無機酸與有機酸中之任一者反應，形成醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，此等鹽係在本文所描述之化合物之最終分離及純化期間當場製備，或藉由分開地使呈其游離形式之經純化化合物與適合之酸或鹼反應並分離因此形成之鹽來製備。

溶劑合物

【0097】 在一些實施例中，本文所描述之化合物呈溶劑合物形式存在。在一些實施例中，為藉由投與此類溶劑合物來治療疾病的方法。本文進一步描述藉由以醫藥組合物形式投與此類溶劑合物來治療疾病的方法。

【0098】 溶劑合物含有化學計算量或非化學計算量的溶劑，且在一些實施例中，在與諸如水、乙醇及類似物之醫藥學上可接受之溶劑結晶的過程中形成。水合物在溶劑為水時形成，或醇合物在溶劑為醇時形成。本文中所描述之化合物的溶劑合物宜在本文中所描述之方法期間製備或形成。僅舉例而言，本文所描述之化合物之水合物宜藉由使用包括但不限於二噁烷、四氫呋喃或MeOH之有機溶劑，自水性/有機溶劑混合物再結晶來製備。另外，本文中所提供之化合物以非溶劑化以及溶劑化形式存在。一般而言，出於本文所提供之化合物及方法之目的，溶劑化形式視為等效於非溶劑化形式。

化合物之合成

【0099】 在一些實施例中，本文所述之化合物之合成使用化學文獻

中描述之方式，使用本文所描述之方法，或藉由其組合實現。此外，本文所呈現之溶劑、溫度及其他反應條件可變化。

【0100】在其他實施例中，用於合成本文所描述之化合物之起始材料及試劑為合成的或獲自商業來源，諸如但不限於Sigma-Aldrich、FischerScientific (Fischer Chemicals)及AcrosOrganics。

【0101】在另外的實施例中，使用本文所描述之技術及材料及諸如描述於以下中之本領域中所認可之彼等技術及材料合成本文所描述之化合物及具有不同取代基之其他相關化合物：例如Fieser及Fieser之Reagents for Organic Synthesis, 第1-17卷(John Wiley and Sons, 1991)；Rodd之Chemistry of Carbon Compounds, 第1-5卷及增刊(Elsevier Science Publishers, 1989)；Organic Reactions, 第1-40卷(John Wiley and Sons, 1991), Larock之Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 第4版, (Wiley 1992)；Carey及Sundberg, Advanced Organic Chemistry 第4版, 第A及B卷(Plenum 2000,2001)，及Green及Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 第3版, (Wiley 1999) (關於該揭示內容，其均以引用的方式併入)。如本文所揭示之製備化合物之一般方法可來源於反應且該等反應可藉由使用適當試劑及條件來修改，以引入之如本文提供之式中發現之各種部分。

醫藥組合物/調配物

【0102】醫藥組合物可以習知方式使用一或多種生理學上可接受之載劑，包括賦形劑及助劑來調配，該一或多種載劑促使活性化合物加工成可在醫藥學上使用之製劑。恰當調配物視所選投與途徑而定。本文所述之

醫藥組合物之概述可見於例如*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*,第十九版(Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)；Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975；Liberman, H.A. and Lachman, L.,編, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；以及*Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery* Systems,第七版(Lippincott Williams & Wilkins1999)，所述文獻以全文引用的方式併入本文中。

【0103】 如本文所使用，醫藥組合物係指式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與至少一種醫藥學上可接受之賦形劑的混合物。如本文所使用，醫藥組合物係指式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與諸如載劑、穩定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑及/或增稠劑之其他化學組分的混合物。醫藥組合物有助於向哺乳動物投與化合物。在實踐本文提供之治療方法或用途時，向待治療之具有疾病、病症或病狀之哺乳動物投與醫藥組合物中治療有效量的式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。哺乳動物較佳為人類。治療有效量可視疾病嚴重程度、個體之年齡及相關健康狀況、所用化合物之效力及其他因素而廣泛變化。

【0104】 在一些實施例中為包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

【0105】 在一些實施例中為包含式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

【0106】 在一些實施例中為包含式(II)化合物或其醫藥學上可接受

之鹽或溶劑合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

【0107】 在一些實施例中為包含式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

【0108】 在一些實施例中為包含式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物，其用於治療癌症。在一些實施例中為包含式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物，其用於治療癌症，其中該癌症之特徵在於過度表現EGFR/Erb-B2或EGFR/Erb-B2之突變。在一些實施例中為包含式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物，其用於治療癌症，其中該癌症包含外顯子20插入。在一些實施例中為包含式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物，其用於治療肺癌。在一些實施例中為包含式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物，其用於治療非小細胞肺癌。

【0109】 在一些實施例中，將式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物摻入醫藥組合物中，得到固體經口劑型。在其他實施例中，式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物用於製備除經口固體劑型外之醫藥組合物。可藉由多種投與途徑向個體投與本文所述之醫藥調配物，該等投與途徑包括但不限於經口、非經腸(例如靜脈內、皮下、肌肉內)、鼻內、經頰、表面、經直腸或經皮投與途徑。本文所述之醫藥調配物包括但不限於水性液體分散液、自乳化

分散液、固溶體、脂質體分散液、氣霧劑、固體劑型、散劑、立即釋放調配物、控制釋放調配物、速熔調配物、錠劑、膠囊、丸劑、延遲釋放調配物、緩釋調配物、脈衝釋放調配物、多微粒調配物及混合立即與受控釋放調配物。

【0110】 包括本文所描述之化合物的醫藥組合物可以習知方式，諸如，僅舉例而言，藉助於習知混合、溶解、成粒、糖衣藥丸製造、水磨、乳化、囊封、包覆或壓縮過程來製造。

劑型

【0111】 本文中所述之醫藥組合物可經調配以經由任何習知方式向哺乳動物投與，該等習知方式包括但不限於經口、非經腸(例如，靜脈內、皮下或肌肉內)、經頰、鼻內、經直腸或經皮投與途徑。如本文中所使用，術語「個體(subject/individual)」用於意指動物，較佳哺乳動物，包括人類或非人類。術語個體(individual)、患者及個體(subject)可互換使用。

【0112】 此外，包括式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之本文所述之醫藥組合物可調配成任何適合之劑型，包括但不限於固體經口劑型、受控釋放調配物、速熔調配物、泡騰調配物、錠劑、散劑、丸劑、膠囊、延遲釋放調配物、緩釋調配物、脈衝釋放調配物、多微粒調配物及混合立即釋放與受控釋放調配物。

【0113】 經口使用之醫藥製劑可如下獲得：藉由將一或多種固體賦形劑與本文所述之化合物中之一或多種混合，視情況研磨所得混合物，且必要時添加適合助劑之後處理顆粒混合物，以獲得錠劑或糖衣藥丸芯。適合賦形劑包括例如填充劑，諸如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纖維素製劑，諸如玉米澱粉、小麥澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉、明

膠、黃蓍膠、甲基纖維素、微晶纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉；或其他賦形劑，諸如聚乙烯吡咯啶酮(PVP或聚維酮)或磷酸鈣。若需要，可添加崩解劑，諸如交聯之交聯羧甲纖維素鈉、聚乙烯吡咯啶酮、瓊脂或海藻酸或其鹽，諸如海藻酸鈉。

【0114】 可經口使用之醫藥製劑包括由明膠製成之配合插入膠囊以及由明膠及諸如甘油或山梨糖醇之塑化劑製成之密封軟膠囊。配合插入型膠囊可含有活性成分，其與諸如乳糖之填充劑、諸如澱粉之黏合劑及/或諸如滑石或硬脂酸鎂的潤滑劑以及視情況選用之穩定劑混合。在軟質膠囊中，活性化合物可溶解或懸浮於諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇之適合液體中。此外，可添加穩定劑。用於經口投與之所有調配物均應呈適用於此類投與之劑量。

【0115】 在一些實施例中，本文所揭示之固體劑型可呈以下形式：錠劑(包括懸浮錠劑、速熔錠劑、咀嚼崩解錠劑、快速崩解錠劑、泡騰錠劑或囊片)、丸劑、散劑(包括無菌封裝散劑、可分配散劑或泡騰散劑)、膠囊(包括軟膠囊或硬膠囊，例如由動物產生之明膠或植物產生之HPMC製成之膠囊，或「微粒膠囊」)、固體分散液、固體溶液、生物溶蝕性劑型、控制釋放調配物、脈衝釋放劑型、多微粒劑型、小丸劑、顆粒或氣霧劑。在其他實施例中，醫藥調配物呈散劑形式。在其他實施例中，醫藥調配物呈錠劑形式，包括但不限於速熔錠劑。另外，本文中所述之醫藥調配物可以單一膠囊或多個膠囊劑型投與。在一些實施例中，醫藥調配物分兩個，或三個，或四個膠囊或錠劑投與。

【0116】 在一些實施例中，藉由將式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之粒子與一或多種醫藥賦形劑混合以形

成塊狀摻合組合物來製備固體劑型，例如錠劑、泡騰錠劑及膠囊。當稱此等塊狀摻合組合物為均質的時，其意謂式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之粒子均勻分散於組合物中，以使得組合物可容易地細分成平均有效單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。個別單位劑量亦可包括膜包衣，其在口服攝取時或在與稀釋劑接觸時崩解。此等調配物可藉由習知藥理學技術製造。

【0117】 習知藥理學技術包括例如以下方法中之一者或組合：(1)乾式混合，(2)直接壓縮，(3)碾磨，(4)乾式或無水造粒，(5)濕式造粒，或(6)融合。參見例如Lachman等人, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986)。其他方法包括例如噴霧乾燥、盤塗佈、熔融粒化、粒化、流體化床噴霧乾燥或塗佈(例如沃斯特塗佈(wurster coating))、切向塗佈、頂部噴霧、製錠、擠壓及其類似方法。

【0118】 本文所述之固體醫藥劑型可包括式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及一或多種醫藥學上可接受之添加劑，諸如相容載劑、黏合劑、填充劑、懸浮劑、調味劑、甜味劑、崩解劑、分散劑、界面活性劑、潤滑劑、著色劑、稀釋劑、增溶劑、濕潤劑(moistening agent)、塑化劑、穩定劑、穿透增強劑、濕潤劑(wetting agent)、消泡劑、抗氧化劑、防腐劑或其一或多種組合。

【0119】 用於本文所述之固體劑型的適合載劑包括但不限於阿拉伯膠、明膠、膠態二氧化矽、甘油磷酸鈣、乳酸鈣、麥芽糊精、丙三醇、矽酸鎂、酪蛋白鈉、大豆卵磷脂、氯化鈉、磷酸三鈣、磷酸氫二鉀、硬脂醯基乳酸鈉、角叉菜膠、單酸甘油酯、二酸甘油酯、預膠凝化澱粉、羥丙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素乙酸硬脂酸酯、蔗糖、微晶纖維素、乳

糖、甘露糖醇及其類似物。

【0120】 用於本文中所描述之固體劑型的適合填充劑包括但不限於乳糖、碳酸鈣、磷酸鈣、磷酸氫鈣、硫酸鈣、微晶纖維素、纖維素粉末、右旋糖、葡萄糖結合劑、聚葡萄糖、澱粉、預膠凝化澱粉、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸酯硬脂酸酯(HPMCAS)、蔗糖、木糖醇、乳糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇、氯化鈉、聚乙二醇及其類似物。

【0121】 在一些實施例中，為了儘可能有效地自固體劑型基質釋放式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，在調配物中使用崩解劑，尤其當劑型與黏合劑一起壓縮時。用於本文中所描述之固體劑型的適合崩解劑包括但不限於天然澱粉，諸如玉米澱粉或馬鈴薯澱粉；預膠凝化澱粉，諸如National 1551或Amijel®；或羥基乙酸澱粉鈉，諸如Promogel®或Explotab®；纖維素，諸如木材產品；甲基結晶纖維素，例如Avicel®、Avicel® PH101、Avicel® PH102、Avicel® PH105、Elcema® P100、Emcocel®、Vivacel®、Ming Tia®及Solka-Floc®、甲基纖維素、交聯羧甲纖維素；或交聯纖維素，諸如交聯羧甲基纖維素鈉(Ac-Di-Sol®)、交聯羧甲基纖維素或交聯之交聯羧甲纖維素；交聯澱粉，諸如羥基乙酸澱粉鈉；交聯聚合物，諸如交聯聚維酮、交聯聚乙烯吡咯啶酮；海藻酸鹽，諸如海藻酸或海藻酸之鹽，諸如海藻酸鈉；黏土，諸如Veegum® HV (矽酸鎂鋁)；膠，諸如瓊脂、瓜爾豆膠、槐豆膠、加拉亞膠、果膠或黃蓍膠；羥基乙酸澱粉鈉；膨潤土；天然海綿；界面活性劑；樹脂，諸如陽離子交換樹脂；柑桔渣；月桂基硫酸鈉；月桂基硫酸鈉與澱粉之組合；及其類似物。在本文提供的一些實施例中，崩解劑係選

自由以下組成之群：天然澱粉、預膠凝化澱粉、澱粉鈉、甲基結晶纖維素、甲基纖維素、交聯羧甲纖維素、交聯羧甲纖維素鈉、交聯之羧甲基纖維素鈉、交聯之羧甲基纖維素、交聯之交聯羧甲纖維素、諸如羥基乙酸澱粉鈉之交聯之澱粉、諸如交聯聚維酮、交聯之聚乙烯吡咯啶酮之交聯之聚合物、海藻酸鈉、黏土或膠狀物。在本文提供的一些實施例中，崩解劑為交聯羧甲纖維素鈉。

【0122】 黏合劑賦予固體口服劑型調配物內聚性：對於粉末填充膠囊調配物，其幫助可填充至軟殼或硬殼膠囊中之栓塞形成，且對於錠劑調配物，其確保錠劑在壓縮後保持完整且在壓縮或填充步驟之前幫助確保摻合物均一性。適用做本文所述之固體劑型中之黏合劑的材料包括但不限於羧基甲基纖維素、甲基纖維素(例如Methocel®)、羥基丙基甲基纖維素(例如羥丙甲纖維素USP Pharmacoat-603、羥基丙基甲基纖維素乙酸硬脂酸酯(Aqoate HS-LF及HS)、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素(例如Klucel®)、乙基纖維素(例如Ethocel®)及微晶纖維素(例如Avicel®)、微晶右旋糖、直鏈澱粉、矽酸鎂鋁、多醣酸、膨潤土、明膠、聚乙烯吡咯啶酮/乙酸乙烯酯共聚物、交聯聚維酮、聚維酮、澱粉、預膠凝化澱粉、黃蓍膠、糊精、糖，諸如蔗糖(例如Dipac®)、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇(例如Xylitab®)、乳糖、天然或合成膠，諸如阿拉伯膠、黃蓍膠、加特膠、艾斯殼黏液、澱粉、聚乙烯吡咯啶酮(例如Povidone® CL、Kollidon® CL、Polyplasdone® XL-10及Povidone® K-12)、落葉松阿拉伯半乳聚糖、Veegum®、聚乙二醇、蠟、海藻酸鈉及其類似物。

【0123】 一般而言，粉末填充之明膠膠囊調配物中使用20-70%的黏

合劑含量。錠劑調配物中之黏合劑使用量隨直接壓縮、濕式粒化、輥壓或諸如自身可用作中度黏合劑之填充劑的其他賦形劑的使用而變化。熟習此項技術之調配者可決定調配物之黏合劑含量，但通常錠劑調配物中的黏合劑使用量至多70%。

【0124】 用於本文所述之固體劑型的適合潤滑劑或滑動劑包括但不限於硬脂酸、氫氧化鈣、滑石、玉米澱粉、硬脂醯反丁烯二酸鈉、鹼金屬及鹼土金屬鹽，諸如鈣、鎂、硬脂酸、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、硬脂酸鋅、蠟、Stearowet®、硼酸、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉、白胺酸、聚乙二醇或甲氧基聚乙二醇，諸如Carbowax™、PEG 4000、PEG 5000、PEG 6000、丙二醇、油酸鈉、蘿酸甘油酯、棕櫚基硬脂酸甘油酯、苯甲酸甘油酯、月桂基硫酸鎂或月桂基硫酸鈉及其類似物。在本文提供的一些實施例中，潤滑劑係選自由以下組成之群：硬脂酸、氫氧化鈣、滑石、玉米澱粉、硬脂醯反丁烯二酸鈉、硬脂酸、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、硬脂酸鋅及蠟。在本文提供的一些實施例中，潤滑劑為硬脂酸鎂。

【0125】 適用於本文所述之固體劑型的稀釋劑包括但不限於糖(包括乳糖、蔗糖及右旋糖)、多醣(包括葡萄糖結合劑及麥芽糊精)、多元醇(包括甘露糖醇、木糖醇及山梨糖醇)、環糊精及其類似物。在本文提供的一些實施例中，稀釋劑係選自由以下組成之群：乳糖、蔗糖、右旋糖、葡萄糖結合劑、麥芽糊精、甘露糖醇、木糖醇、山梨糖醇、環糊精、磷酸鈣、硫酸鈣、澱粉、經改性澱粉、微晶纖維素、微纖維素及滑石。在本文提供的一些實施例中，稀釋劑為微晶纖維素。

【0126】 術語「非水溶性稀釋劑」表示藥劑之調配中典型使用的化合物，諸如磷酸鈣、硫酸鈣、澱粉、經改性澱粉、微晶纖維素、微纖維素

(例如密度為約0.45 g/cm^3，例如艾維素(Avicel)，粉末狀纖維素)及滑石。

【0127】 用於本文所描述之固體劑型的適合濕潤劑包括例如油酸、單硬脂酸甘油酯、脫水山梨糖醇單油酸酯、脫水山梨糖醇單月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單月桂酸酯、四級銨化合物(例如Polyquat 10®)、油酸鈉、月桂基硫酸鈉、硬脂酸鎂、多庫酯鈉、三醋精、維生素E TPGS及其類似物。

【0128】 適用於本文所述之固體劑型的界面活性劑包括例如月桂基硫酸鈉、脫水山梨糖醇單油酸酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯、聚山梨醇酯、泊洛沙姆(polaxomer)、膽汁鹽、單硬脂酸甘油酯、環氧乙烷與環氧丙烷之共聚物，例如Pluronic® (BASF)及其類似物。在本文提供的一些實施例中,界面活性劑係選自由以下組成之群：月桂基硫酸鈉、脫水山梨糖醇單油酸酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯、聚山梨醇酯、泊洛沙姆、膽汁鹽、單硬脂酸甘油酯、環氧乙烷與環氧丙烷之共聚物。在本文提供的一些實施例中，界面活性劑為月桂基硫酸鈉。

【0129】 用於本文所述之固體劑型的適合懸浮劑包括但不限於聚乙烯吡咯啶酮，例如聚乙烯吡咯啶酮K12、聚乙烯吡咯啶酮K17、聚乙烯吡咯啶酮K25或聚乙烯吡咯啶酮K30；聚乙二醇，例如分子量可為約300至約6000，或約3350至約4000，或約7000至約5400之聚乙二醇；乙烯基吡咯啶酮/乙酸乙烯酯共聚物(S630)、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚山梨醇酯-80、羥乙基纖維素；褐藻酸鈉；膠狀物，諸如黃著膠及阿拉伯膠、瓜爾豆膠、三仙膠(包括黃原膠)；糖；纖維素材料，諸如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素；聚山梨醇酯-80；褐藻酸鈉；聚乙氧基化脫水山梨

糖醇單月桂酸酯；聚乙氧基化脫水山梨糖醇單月桂酸酯；聚維酮及其類似物。

【0130】 用於本文所述之固體劑型的適合抗氧化劑包括例如丁基化羥基甲苯(BHT)、抗壞血酸鈉及生育酚。

【0131】 應瞭解，本文所述之固體劑型中所用的添加劑之間存在大量重疊。因此，上文所列之添加劑應僅視為例示而非限制本文中所描述之固體劑型中可包括之添加劑類型。熟習此項技術者根據所要特定特性容易確定此類添加劑之量。

方法

【0132】 在一些實施例中為一種用於治療癌症之方法，其包含向對其有需要之個體投與治療有效量之本文所述之式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中為一種用於治療癌症之方法，其包含向對其有需要之個體投與治療有效量之本文所述之式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該癌症之特徵在於過度表現EGFR/Erb-B2或EGFR/Erb-B2之突變。在一些實施例中為一種用於治療癌症之方法，其包含向對其有需要之個體投與治療有效量之本文所述之式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該癌症之特徵在於過度表現EGFR/Erb-B2。在一些實施例中為一種用於治療癌症之方法，其包含向對其有需要之個體投與治療有效量之本文所述之式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該癌症之特徵在於EGFR/Erb-B2之突變。在一些實施例中為一種治療有需要之個體之癌症的方法，其包含向該個體投與治療有效量之本文所述之式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學

上可接受之鹽或溶劑合物，其中該癌症包含外顯子20插入。在一些實施例中為一種用於治療癌症之方法，其包含向對其有需要之個體投與治療有效量之本文所述之式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該癌症係肺癌。在一些實施例中為一種用於治療癌症之方法，其包含向對其有需要之個體投與治療有效量之本文所述之式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該癌症係非小細胞肺癌。

給藥方法及治療方案

【0133】 在一些實施例中，式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物用於製備用於治療將得益於EGFR外顯子20插入突變之抑制之疾病或病狀的藥劑。在一些實施例中，式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物用於製備用於治療將得益於EGFR外顯子20插入突變之抑制之癌症的藥劑。另外，一種用於治療需要此類治療之個體之本文所述之疾病或病狀中的任一者的方法，涉及向該個體以治療有效量投與含有式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之溶劑合物的醫藥組合物。

【0134】 在一些實施例中，投與含有式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物之組合物用於預防性、治療性或維持治療。在一些實施例中，投與含有式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物之組合物用於治療性應用。在一些實施例中，投與含有式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物之組合物用於預防性應用。

【0135】 在治療性應用中，以足以治癒或至少部分抑制疾病或病狀之症狀的量向已患疾病或病狀之患者投與組合物。有效用於此用途之量將視疾病或病狀之嚴重程度及過程、先前療法、患者健康狀況、體重及對藥物之反應以及治療醫師之判斷而定。

【0136】 在預防性應用中，向對特定疾病、病症或病狀敏感或以其他方式有發生特定疾病、病症或病狀風險之患者投與含有本文所述之化合物之組合物。此類量定義為「預防有效量或劑量」。在此用途中，精確量亦視患者之健康狀況、體重及其類似因素而定。當用於患者中時，對此用途之有效的量將視疾病、病症或病狀之嚴重程度及病程、先前療法、患者之健康狀況及對藥物之反應以及治療醫師之診斷而定。

【0137】 在患者之病狀並未改良之情況下，根據醫生之判斷，化合物之投與可為長期投與，亦即持續較長時段，包括患者壽命之整個持續時間，以改善或以其他方式控制或限制患者之疾病或病狀之症狀。

【0138】 一旦患者之病狀發生改善，則視需要投與維持劑量。隨後，可隨症狀而變化將投與劑量或頻率或兩者減小至所改善之疾病、病症或病狀得以保持的水準。然而，患者可根據症狀之任何復發而長期需要間歇性治療。

【0139】 將對應於此類量之既定試劑之量將視諸如以下之因素而變化：特定化合物、疾病或病狀及其嚴重程度、需要治療之個體或主體之屬性(例如體重)，但儘管如此，仍可以本領域中公認之方式，根據圍繞此病例之特定情況，包括例如投與之特定試劑、投與途徑、所治療之病狀及所治療之個體或主體來確定。然而，一般而言，用於成人治療之劑量將通常在每日約0.02至約5000 mg範圍內，在一些實施例中，每日約1至約1500 mg。所需劑量宜以單一劑量形式呈現或以分次劑量同時(或歷經較短時段)投與或以適當的間隔例如以每日兩次、三次、四次或更多次之子劑量形式投與。

【0140】 本文中所描述之醫藥組合物可呈適合於單一投與精確劑量

之單位劑型。在單位劑型中，將調配物分成含有適當量之一或多種化合物之單位劑量。單位劑量可呈含有離散量調配物之封裝形式。非限制性實例為包裝錠劑或膠囊及小瓶或安瓿中之散劑。水性懸浮液組合物可包裝於不可再封閉之單劑量容器中。或者，可使用多劑量可再封閉容器，在此情況下，在組合物中典型地包括防腐劑。僅藉助於實例，用於非經腸注射之調配物可以單位劑型呈現，其包括但不限於安瓿，或以多劑量容器呈現，其中添加有防腐劑。

【0141】 此類治療方案的毒性及治療功效可藉由細胞培養物或實驗動物中的標準醫藥學程序，包括但不限於測定LD_{50} (50%群體致死劑量)及ED_{50} (50%群體治療有效劑量)來測定。毒性與治療效果之間的劑量比為治療指數，且其可表示為LD_{50}與ED_{50}之間的比率。自細胞培養分析及動物研究獲得之資料可用於調配用於人類的劑量範圍。此類化合物之劑量較佳處於循環濃度範圍內，包括具有最小毒性之ED_{50}。劑量可在此範圍內變化，視所用劑型及所用投與途徑而定。

套組/製品

【0142】 為在本文所述使用之治療方法中使用，本文亦描述套組及製品。此類套組包括載體、封裝或容器，其經分隔以接收一或多個容器，諸如小瓶、試管及其類似物，各容器包含待用於本文所述方法之各別要素之一。適合之容器包括例如瓶、小瓶、注射器及試管。在一個實施例中，容器係由多種材料形成，諸如玻璃或塑膠。

【0143】 本文所提供之製品含有封裝材料。用於封裝醫藥產品之封裝材料包括例如美國專利第5,323,907號。醫藥封裝材料之實例包括但不限於泡殼包裝、瓶子、管、袋、容器、瓶子及適於所選調配物及預期投與

及治療模式之任何封裝材料。

【0144】 在一些實施例中，本文中描述之化合物或組合物呈現於封裝或分配裝置中，該裝置可含有一或多個含有活性成分之單位劑型。本文所述之化合物或組合物單獨封裝，或與另一化合物另一成分或添加劑一起封裝。在一些實施例中，封裝含有一或多個填充有醫藥組合物之一或多種成分之容器。在一些實施例中，封裝包含金屬或塑膠箔，諸如泡殼包裝。在一些實施例中，封裝或分配裝置伴隨有關於投藥之說明書，諸如關於投與治療贅生性疾病之化合物或組合物的說明書。在一些實施例中，封裝或分配器附有與容器相關之注意事項，其呈管制醫藥品之製造、使用或銷售之政府機構指定的形式，該注意事項反映該機構批准該藥物形式用於人類或獸醫學投與。在一些實施例中，此類注意事項為例如經美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)批准用於處方藥物之標記或經過批准之產品插頁。在一些實施例中，製備包括本文所述之化合物於相容醫藥載劑中之組合物，置放於適當容器中，且標記用於所指定病狀之治療。

【0145】 套組典型地包括列出含量之標籤及/或使用說明書，及藥品說明書與使用說明書。通常亦包括一組說明書。

【0146】 在一個實施例中，標籤在容器上或與容器關聯。在一個實施例中，當形成標籤之字母、數字或其他字符附著、成型或蝕刻於容器本身中時，標籤係附於容器上；當標籤存在於亦裝有容器之貯器或載具內時，標籤與容器關聯，例如呈藥品說明書形式。在一個實施例中，標籤用於指示待用於特定治療性應用之內容物。標籤亦指示內容物使用說明，諸如本文所述之方法。

【0147】 在某些實施例中，醫藥組合物係用含有一或多種含有本文

所提供化合物之單位劑型之封裝或分配裝置呈現。藥包例如含有金屬或塑膠箔，諸如泡殼包裝。在一個實施例中，封裝或分配裝置附有投藥說明書。在一個實施例中，封裝或分配器亦附有與容器關聯之通知，其所呈形式由管制醫藥之製造、使用或銷售之政府機構規定，該通知反映該機構批准該藥物形式用於人類或獸醫學投藥。此類注意事項例如為經美國食品及藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)核准用於處方藥物的標籤，或核准之藥品說明書。在一個實施例中，亦製備含有本文所提供化合物於相容醫藥載劑中所調配之組合物，置放於適當容器中，且經標記用於治療指定病狀。

實例

縮寫之清單

【0148】 如本發明實施方式通篇中所用，除非另有指示，否則以下縮寫應理解為具有以下含義：

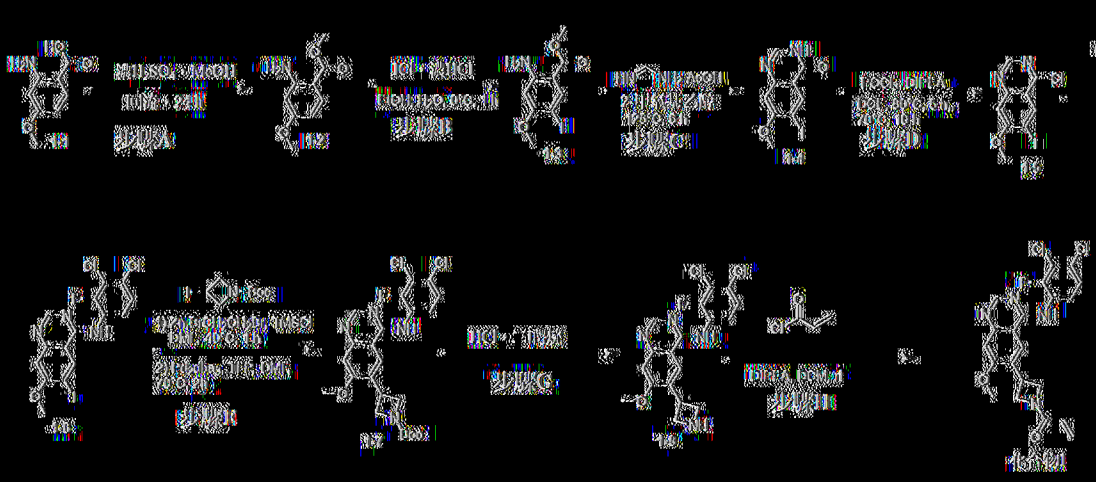
ACN或MeCN	乙腈
Bn	苯甲基
BOC或Boc	胺基甲酸三級丁酯
t-Bu	三級丁基
Cy	環己基
DCE	二氯乙烷($ClCH_2CH_2Cl$)
DCM	二氯甲烷(CH_2Cl_2)
DIPEA或DIEA	二異丙基乙胺
DMAP	4-(*N*,*N*-二甲胺基)吡啶
DMF	二甲基甲醯胺

DMA	*N*,*N*-二甲基乙醯胺
DMSO	二甲亞碸
eq或equiv	當量
Et	乙基
Et_2O	二乙醚
EtOH	乙醇
EtOAc	乙酸乙酯
HPLC	高效液相層析
Me	甲基
MeOH	甲醇
MS	質譜
GC	氣相層析法
h或hr	小時
KF	卡爾費雪(Karl Fischer)
min	分鐘
MsOH	甲磺酸
NMR	核磁共振
RP-HPLC	逆相高效液相層析
RT或r.t.	室溫
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析
V	體積

L.化學合成

[0149] 除非另外指出，否則試劑及溶劑按來自商業供應商之原樣使用。關於對濕氣及/或氧氣敏感的合成轉化，使用無水溶劑及烘乾的玻璃器皿。產率未經最佳化。反應時間為大致的且未經最佳化。除非另外指出，否則在矽膠上進行管柱層析及薄層層析(TLC)。

實例1：製備1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物1)



[0150] 步驟A：在0℃下向2-胺基-4-甲氧基苯甲酸(50 g，0.3 mol)於MeOH (500 mL)中之溶液中逐滴添加濃硫酸(50 mL)。添加之後，將混合物加熱至回流持續2天。將反應混合物冷卻至室溫。在真空中移除MeOH且將殘餘物倒入水(1 L)中。在攪拌下添加Na_2CO_3直至pH > 8。用EtOAc (3 × 1 L)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(500 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由用EA/PE 5:1溶離之管柱層析純化，得到呈黃色固體之2-胺基-4-甲氧基苯甲酸甲酯(45.6 g，84%產率)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.23 (dd, J = 2.4, 8.9 Hz, 1 H), 6.10 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 5.62 (br. s., 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H); LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 182.0。

【0151】步驟B：將2-胺基-4-甲氧基苯甲酸甲酯(45.6 g，252 mmol)溶解於EtOH (350 mL)、H_2O (450 mL)及濃HCl (22 mL)中。在5℃攪拌下逐滴添加ICl (45 g，277 mmol)於40 mL濃HCl及140 mL H_2O中之溶液。添加之後，在室溫下攪拌混合物隔夜且過濾沈澱，得到粗化合物。將粗化合物溶解於EA (500 mL)中且用飽和$NaHCO_3$溶液洗滌。在真空中濃縮有機層，且藉由用PE/EA = 4:1溶離之二氧化矽管柱層析純化殘餘物，得到呈黃色固體之2-胺基-5-碘-4-甲氧基苯甲酸甲酯(58.1 g，75%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (s, 1 H), 6.85 (br. s., 2 H), 6.38 (s, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H). LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 308.1。

【0152】步驟C：將2-胺基-5-碘-4-甲氧基苯甲酸甲酯(58.1 g，189.3 mmol)及乙酸甲脒(59 g，567.7 mmol)於2-甲氧基乙醇(200 mL)中之混合物升溫至125℃隔夜。將混合物冷卻至室溫且在真空中濃縮。向殘餘物添加水(300 mL)。過濾沈澱且用水洗滌。用EtOAc (200 mL)濕磨固體，過濾且乾燥，得到呈白色固體之6-碘-7-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮(54 g，95%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 303.1。

【0153】步驟D：向6-碘-7-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮(54 g，178.8 mmol)於$SOCl_2$ (500 mL)中之溶液中添加DMF (1 mL)。在80℃攪拌混合物1小時。將混合物冷卻至室溫，在真空中濃縮，且乾燥殘餘物，得到呈黃色固體之4-氯-6-碘-7-甲氧基喹唑啉(57 g，99%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 321.07。

【0154】步驟E：在80℃下攪拌4-氯-6-碘-7-甲氧基喹唑啉(57 g，178 mmol)及3,4-二氯-2-氟苯胺(32 g，178 mmol)於iPrOH (500 mL)中之混合物1 h。將反應混合物冷卻至室溫，隨後過濾沈澱。用iPrOH洗滌濾餅

且乾燥，得到粗化合物，用EtOAc濕磨該粗化合物，得到呈白色固體之N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-碘-7-甲氧基喹唑啉-4-胺(76.5 g，92.8產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.04 (br. s., 1 H), 9.44 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 7.68 (dd, J = 1.5, 8.9 Hz, 1 H), 7.61 (dd, J = 7.6, 8.7 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 4.06 (s, 3 H). LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 463.9。

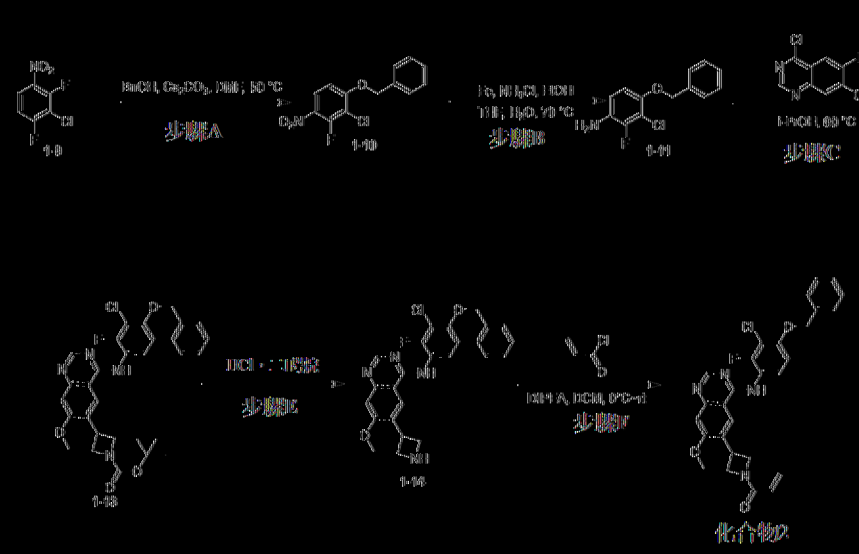
【0155】 步驟F：Zn (950 mg，14.83 mmol)於無水DMF (20 mL)中之混合物經氮氣脫氣。在室溫下將DMF (5 mL)中之1,2-二溴乙烷(183 mg，0.98 mmol)添加至混合物中。將混合物在70℃下攪拌10 min，且隨後冷卻至RT。添加三甲基氯矽烷(106 mg，0.98 mmol)且在RT下將混合物攪拌1小時。向反應混合物逐滴添加3-碘吖咀-1-甲酸三級丁酯(3.50 g，12.36 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液。在攪拌下將混合物加熱至40℃持續1小時，得到(1-(三級丁氧基羰基)吖咀-3-基)鋅(II)碘化物，其不經任何純化及處理即使用。

【0156】 N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-碘-7-甲氧基喹唑啉-4-胺(1.5 g，4.12 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (75 mg，0.08 mmol)、TFP (20 mg，0.08 mmol)於DMF中之混合物經氮氣脫氣且在RT下攪拌。逐滴添加(1-(三級丁氧基羰基)吖咀-3-基)鋅(II)碘化物之溶液且隨後將反應混合物加熱至70℃且在氮氣氛圍中攪拌2小時。將反應物冷卻至室溫，且用NH_4Cl (水溶液)淬滅。添加H_2O (50 mL)且用EA萃取混合物。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由管柱層析(PE/EA)純化，得到呈黃色固體之3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖咀-1-甲酸三級丁酯(1.2 g，75%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 493.2。

【0157】 步驟G：向3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖咀-1-甲酸三級丁酯(500 mg，1.01 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中緩慢添加三氟乙酸且在RT下攪拌1 h。隨後在真空中濃縮反應物，得到呈黃色油狀物之6-(吖咀-3-基)-N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺(398 mg，99%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 393.2

【0158】 步驟H：向6-(吖咀-3-基)-N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺(398 mg，1.01 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中添加DIPEA (261 mg，2.02 mmol)、丙烯醯氯(90 mg，1.01 mmol)。在RT下攪拌混合物1小時。用水淬滅反應混合物且用DCM萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由逆相管柱層析(CH_3CN/H_2O)純化殘餘物，得到呈白色固體之1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮(**化合物1**)(162 mg，37%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 447.0, 449.0。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.65 - 7.54 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 6.36 (dd, *J* = 16.8, 10.4 Hz, 1 H), 6.13 (dd, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.69 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 4.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 4.28 (dd, *J* = 8.4, 6.6 Hz, 1 H), 4.22 - 4.13 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H)。

實例2：製備1-(3-(4-((4-(苯甲氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物2)



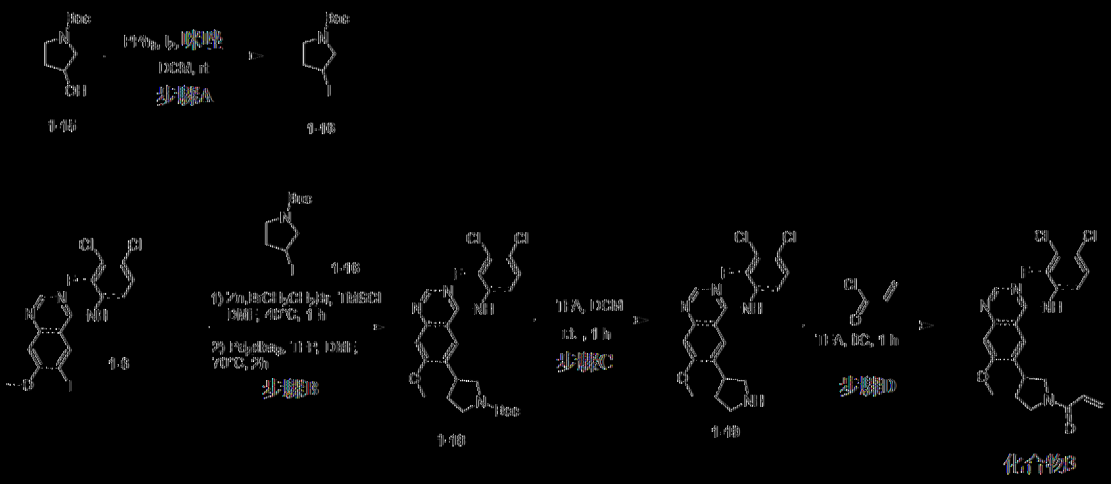
[0159] 步驟A：向2-氯-1,3-二氟-4-硝基苯(970 mg，4 mmol)及苯甲醇(600 mg，4.4 mmol)於DMF (15 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (1.33 g，8 mmol)。在室溫下攪拌混合物16小時。添加H_2O且用EA萃取混合物。用鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由管柱(PE 100%)純化，得到呈白色固體之1-(苯甲氧基)-2-氯-3-氟-4-硝基苯(660 mg，47%產率)。

[0160] 步驟B：向1-(苯甲氧基)-2-氯-3-氟-4-硝基苯(560 mg，2 mmol)、Fe (1.1 g，20 mmol)於THF/EtOH/H_2O (2:2:1，15 mL)中之懸浮液中添加NH_4Cl (1 g，20 mmol)。將混合物加熱至70℃維持2小時。將混合物冷卻至RT，過濾，且用MeOH洗滌。濃縮有機溶液，得到呈黃色固體之4-(苯甲氧基)-3-氯-2-氟苯胺(400 mg，80%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 252.1。

[0161] 步驟C、D、E、F以如實例1步驟E、F、G、H中所述之類似方式完成，得到1-(3-(4-((4-(苯甲氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物2)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 519.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (s, 1 H), 8.39 (s, 1

H), 8.36 (s, 1 H), 7.60 (dd, *J* = 9.1, 6.0 Hz, 1 H), 7.32 (t, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 7.25 – 7.06 (m, 6 H), 6.38 (dd, *J* = 17.0, 10.3 Hz, 1 H), 6.14 (dd, *J* = 17.0, 2.2 Hz, 1 H), 5.69 (dd, *J* = 10.3, 2.2 Hz, 1 H), 4.91 (s, 2 H), 4.68 (t, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 4.42 – 4.09 (m, 4 H), 3.95 (s, 3 H)。

實例3：製備1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物3)

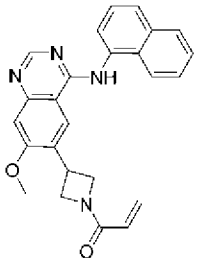
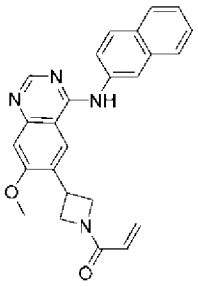
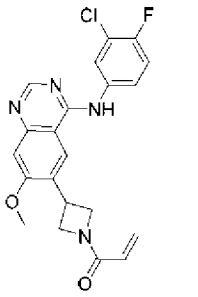


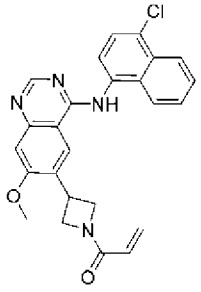
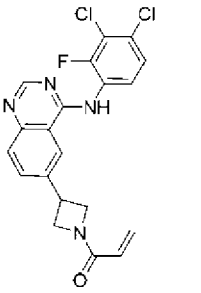
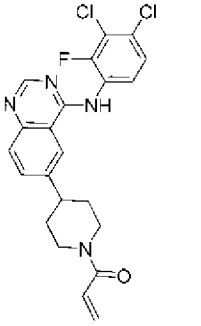
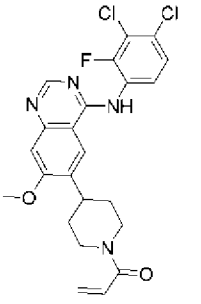
[0162] 步驟A：在0℃下向3-羥基吡咯啶-1-甲酸[三級]丁酯(1.87 g，10 mmol)、咪唑(1.02 g，15 mmol)、PPh_3 (2.91 g，11.1 mmol)於THF中之混合物以一份添加I_2 (2.82 g，11.1 mmol)。添加之後，將混合物升溫至RT且攪拌隔夜。混合物用1% $Na_2S_2O_3$ (水溶液)淬滅且用EA萃取。合併之有機物在真空中濃縮，且藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之3-碘吡咯啶-1-甲酸[三級]丁酯(2.4 g，99%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): [M-55]$^+$ = 241.8。

[0163] 步驟B、C、D以如實例1步驟F、G、H中所述之類似方式完成，得到1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物3)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 461.2, 463.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.92 (d, *J* = 24.4 Hz, 1H), 8.45

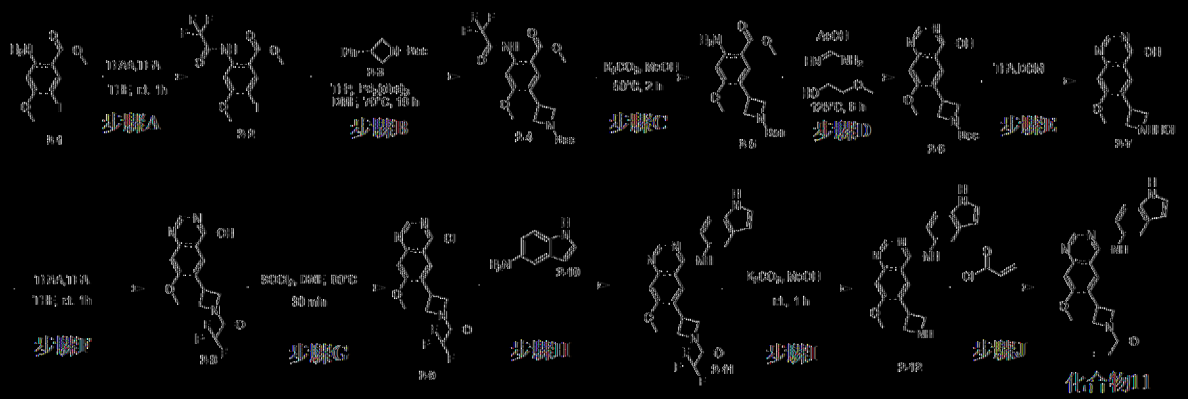
(s, 1 H), 8.32 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 7.59 (s, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 6.70-6.56 (m, 1 H), 6.23-6.10 (m, 1 H), 5.74-5.62 (m, 1 H), 4.20-4.07 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.85 - 3.75 (m, 1 H), 3.73-3.61 (m, 1 H), 3.57 - 3.38 (m, 2 H), 2.36 - 2.24 (m, 1 H), 2.23 - 2.08 (m, 1 H)。

【0164】 實例4至10使用如實例1至3中所描述之類似程序製備。

實例編號	IUPAC名稱	化合物結構	鹽	化合物表徵
4	1-(3-(7-甲氧基-4-(萘-1-基胺基)喹唑啉-6-基)吖啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 411.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.55 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.11 - 8.01 (m, 2 H), 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.66-7.57 (m, 4 H), 7.26 (s, 1 H), 6.37 (dd, *J* = 17.0, 10.3 Hz, 1 H), 6.14 (dd, *J* = 17.0, 2.2 Hz, 1 H), 5.70 (dd, *J* = 10.3, 2.2 Hz, 1 H), 4.73 (t, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 4.41 - 4.31 (m, 3 H), 4.27 - 4.20 (m, 1 H), 4.04 (s, 3 H)。
5	1-(3-(7-甲氧基-4-(萘-2-基胺基)喹唑啉-6-基)吖啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 411.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.09 - 7.90 (m, 3 H), 7.83 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.64 - 7.50 (m, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 6.38 (dd, *J* = 17.0, 10.3 Hz, 1 H), 6.15 (dd, *J* = 17.0, 2.2 Hz, 1 H), 5.71 (dd, *J* = 10.3, 2.2 Hz, 1 H), 4.72 (t, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 4.46 - 4.29 (m, 3 H), 4.25-4.20 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H)。
6	1-(3-(4-((3-氯-4-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 413.1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (br s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.02-7.99 (m, 1 H), 7.69-7.53 (m, 1 H), 7.55 (t, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 6.37 (dd, *J* = 17.0, 10.3 Hz, 1 H), 6.14 (dd, *J* = 17.0, 2.2 Hz, 1 H), 5.70 (dd, *J* = 10.3, 2.2 Hz, 1 H), 4.71 (t, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 4.38-4.32 (m, 2), 4.31-4.27 m, 1 H), 4.21 - 4.16 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H)。

7	1-(3-(4-((4-氯萘-1-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+1]^+$ =445.0.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.53 (br s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.79 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.70-7.65 (m, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 6.38 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1 H), 6.14 (dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1 H), 5.70 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1 H), 4.74 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.42 - 4.27 (m, 3 H), 4.24 (dd, J = 14.1, 7.7 Hz, 1 H), 4.04 (s, 3 H)。
8	1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 416.9, 418.9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.09 (s, 1 H), 8.50 (d, J = 14.1 Hz, 2 H), 7.85 (dd, J = 23.2, 8.4 Hz, 2 H), 7.60 (s, 2 H), 6.39 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1 H), 6.16 (dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1 H), 5.71 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1 H), 4.73 (t, 1 H), 4.50 - 4.27 (m, 2 H), 4.26 - 4.07 (m, 2 H)。
9	1-(4-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)喹唑啉-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 445.1, 447.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.02 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.92 - 7.70 (m, 2 H), 7.59 (s, 2 H), 6.88 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.14 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.70 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.66 (d, J = 12.3 Hz, 1 H), 4.25 (d, J = 12.4 Hz, 1 H), 3.22 (t, J = 12.3 Hz, 1 H), 3.03 (t, J = 11.9 Hz, 1 H), 2.77 (t, J = 12.5 Hz, 1 H), 2.02 - 1.89 (m, 2 H), 1.74 - 1.55 (m, 2 H)。
10	1-(4-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+1]^+$ = 475.2, 477.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.58 (s, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 6.88 (dd, J = 16.6, 10.4 Hz, 1 H), 6.13 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.66 (d, J = 12.8 Hz, 1 H), 4.24 (d, J = 13.7 Hz, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.28-3.19 (m, 2 H), 2.77 (t, J = 12.8 Hz,1 H)., 1.89 (t, J = 9.1 Hz, 2 H), 1.71-1.59 (m, 2 H)。

實例11：製備1-(3-(4-((1H-吲哚-5-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物11)



[0165] 步驟A：歷經10 min向2-胺基-5-碘-4-甲氧基苯甲酸甲酯(5 g，16.3 mmol)、TEA (3.5 mL，24 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中逐滴添加TFAA (3.8 g，17.9 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。在RT下攪拌混合物1.5 h。隨後蒸發溶劑且藉由管柱層析(PE/EA 8:1)純化，得到呈白色固體之5-碘-4-甲氧基-2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)苯甲酸甲酯(5.4 g，84%產率)。LC/MS (ESI, m/z): [M+H]+ = 404.2。

[0166] 步驟B：Zn (2.9 g，44.64 mmol)於無水DMF (50 mL)中之混合物經氮氣脫氣，於RT下添加DMF (5 mL)中之1,2-二溴乙烷(668 mg，3.57 mmol)，將混合物在70℃下攪拌10 min，且隨後冷卻至RT。隨後，添加三甲基氯矽烷(386 mg，3.57 mmol)且在RT下將混合物攪拌1小時。向反應混合物逐滴添加3-碘吖啶-1-甲酸三級丁酯(10.53 g，37.2 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液，在攪拌下將混合物加熱至40℃持續1小時，得到(1-(三級丁氧基羰基)吖啶-3-基)鋅(II)碘化物，且不經任何純化及處理即使用所得Zn試劑。

[0167] 向5-碘-4-甲氧基-2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)苯甲酸甲酯(5 g，12.4 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (227 mg，12.4 mmol)及TFP (115 mg，0.25 mmol)於DMF (60 mL)中之溶液中添加(1-(三級丁氧基羰基)吖啶-3-基)鋅(II)碘化物(74 mL，37.2 mmol)。在70℃下在N_2下攪拌混合物2 h。在冷卻至室溫之後，藉由NH4Cl淬滅混合物，用EtOAc (100 mL×3)萃取。有機

層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之3-(2-甲氧基-5-(甲氧羰基)-4-(2,2,2-三氟乙醯胺基)苯基)吖咀-1-甲酸三級丁酯(3.4 g，64%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M-55]^+$ = 377.1。

【0168】 步驟C：在50℃下攪拌3-(2-甲氧基-5-(甲氧羰基)-4-(2,2,2-三氟乙醯胺基)苯基)吖咀-1-甲酸三級丁酯(1.7 g，3.94 mmol)及K_2CO_3 (2.7 g，19.68 mmol)於MeOH (70 mL)中之混合物持續5 h。在濃縮後，將殘餘物溶解於EtOAc及H_2O中。用鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之3-(4-胺基-2-甲氧基-5-(甲氧羰基)苯基)吖咀-1-甲酸三級丁酯(0.9 g，69%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 337.2。

【0169】 步驟D：在125℃下於N_2下攪拌3-(4-胺基-2-甲氧基-5-(甲氧羰基)苯基)吖咀-1-甲酸三級丁酯(1.8 g，5.36 mmol)、乙酸甲脒(1.7 g，16.34 mmol)於2-甲氧基乙醇(12 mL)中之混合物持續6 h。冷卻至RT後，將混合物蒸發，殘餘物用水洗滌且過濾固體並乾燥，得到呈褐色固體狀之3-(4-羥基-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖咀-1-甲酸三級丁酯(1.7 g，94%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 332.2。

【0170】 步驟E：在0℃下向3-(4-羥基-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖咀-1-甲酸三級丁酯(1.7 g，5.1 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加TFA (10 mL)。在0℃下攪拌混合物1 h。濃縮後，粗化合物(1.2 g，100%產率)不經任何純化即用於下一步驟中。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 232.2。

【0171】 步驟F：在0℃下向6-(吖咀-3-基)-7-甲氧基喹唑啉-4-醇鹽酸鹽(1.2 g，5.11 mmol)及TEA (4.8 g，76.59 mmol)於DCM 50 mL)中之溶液中添加DCM (5 mL)中之TFAA (7.7 g，30.63 mmol)。將混合物在RT下攪拌3 h。濃縮後，殘餘物藉由在矽膠(100% EA)上之管柱層析純化，得

到呈褐色固體狀之2,2,2-三氟-1-(3-(4-羥基-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)乙-1-酮(1.6 g，94產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 328.1。

【0172】 步驟G：在80℃下攪拌2,2,2-三氟-1-(3-(4-羥基-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)乙-1-酮(500 mg，1.53 mmol)於$SOCl_2$ (12 mL)及DMF (2滴)中之混合物30 min。濃縮後，殘餘物(529 mg，100%產率)不經任何純化即用於下一步驟中。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 346.2。

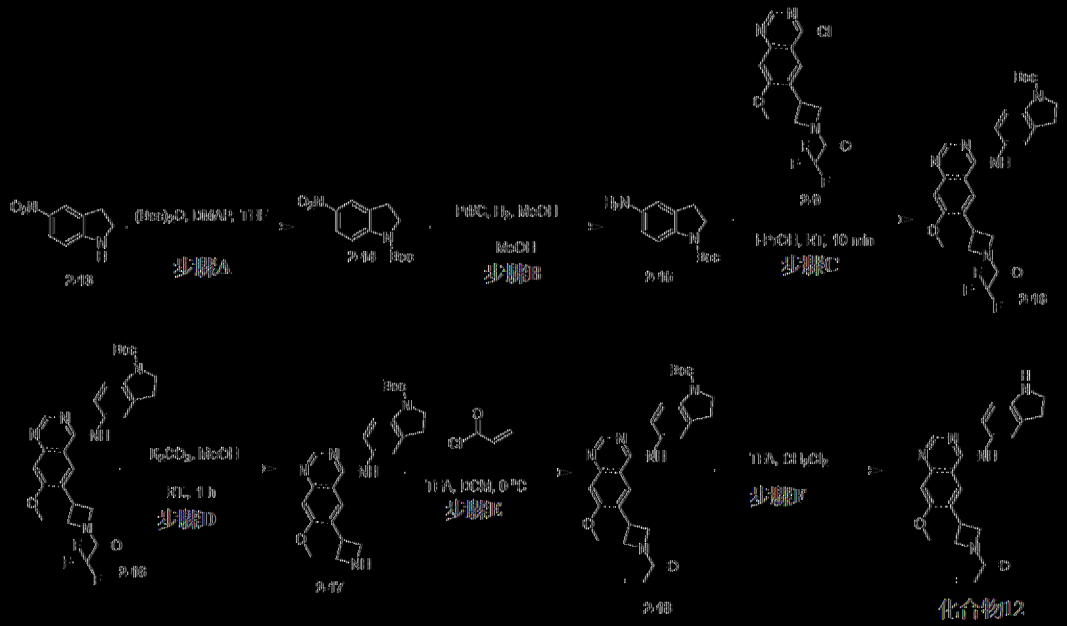
【0173】 步驟H：在80℃下攪拌1-(3-(4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(150 mg，0.43 mmol)及1H-吲唑-5-胺(57 mg，0.43 mmol)於i-PrOH (4 mL)中之混合物2 h。冷卻至RT後，藉由減壓獲得呈黃色固體之1-(3-(4-((1H-吲唑-5-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(195 mg，75%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 442.2。

【0174】 步驟I：在RT下攪拌1-(3-(4-((1H-吲唑-5-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(105 mg，0.24 mmol)及K_2CO_3 (98 mg，0.71 mmol)於MeOH (6 mL)及H_2O (0.6 mL)中之混合物1 h。濃縮後，粗化合物藉由製備型TLC (PE：EA = 10:1)純化，隨後獲得呈白色固體狀之所需產物6-(吖咀-3-基)-N-(1H-吲唑-5-基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺(45 mg，55%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 346.2。

【0175】 步驟J：在0℃下向6-(吖咀-3-基)-N-(1H-吲唑-5-基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺(35 mg，0.10 mmol)及TEA (9.1 mg，0.30 mmol)於DCM (1.5 mL)中之溶液中添加丙烯醯氯(3.9 mg，0.10 mmol)。在0℃下將反應物攪拌30 min。濃縮後，藉由製備型TLC (DCM：MeOH = 10：1)純化混合物，得到呈褐色固體狀之1-(3-(4-((1H-吲唑-5-基)胺基)-7-甲氧基喹唑

啉-6-基)吖啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物11)(5 mg，13%產率)。LC/MS (ESI, m/z): [M+H]$^+$ = 400.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.31 (d, J = 11.9 Hz, 2 H), 8.78 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 7.76 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.45 - 7.40 (m, 1 H), 7.29 - 7.21 (m, 2 H), 6.55 - 6.48 (m, 1 H), 6.37 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1 H), 6.14 (dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1 H), 5.70 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1 H), 4.71 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.40 - 4.28 (m, 3 H), 4.25 - 4.11 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H)。

實例12：製備1-(3-(4-(吲哚啉-5-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物12)



[0176] 步驟A：向5-硝基吲哚啉(200 mg，1.22 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加(Boc)$_2$C (531 mg，2.44 mmol)及DMAP (15 mg，0.122 mmol)。在室溫下攪拌反應物1 h。濃縮後，藉由矽膠層析純化殘餘物，得到呈黃色固體之5-硝基吲哚啉-1-甲酸三級丁酯(250 mg，71%產率)。LC/MS (ESI, m/z): [M+H]$^+$ = 265.2。

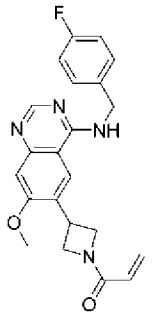
[0177] 步驟B：在RT下在H$_2$下攪拌5-硝基吲哚啉-1-甲酸三級丁酯(188 mg，0.68 mmol)及Pd/C (20 mg)於MeOH (5 mL)中之混合物2 h。藉

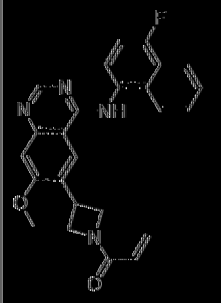
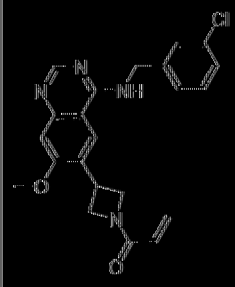
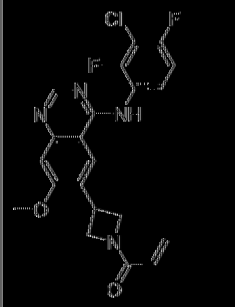
由減壓移除Pd/C且隨後濃縮，得到呈白色固體之5-胺基吲哚啉-1-甲酸三級丁酯(166 mg，100%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ =235.2。

【0178】 步驟C、D、E以如實例11步驟H、I、J中所描述之類似方式完成，得到5-((6-(1-丙烯醯基吖咀-3-基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基)吲哚啉-1-甲酸三級丁酯(**化合物2-18**)。

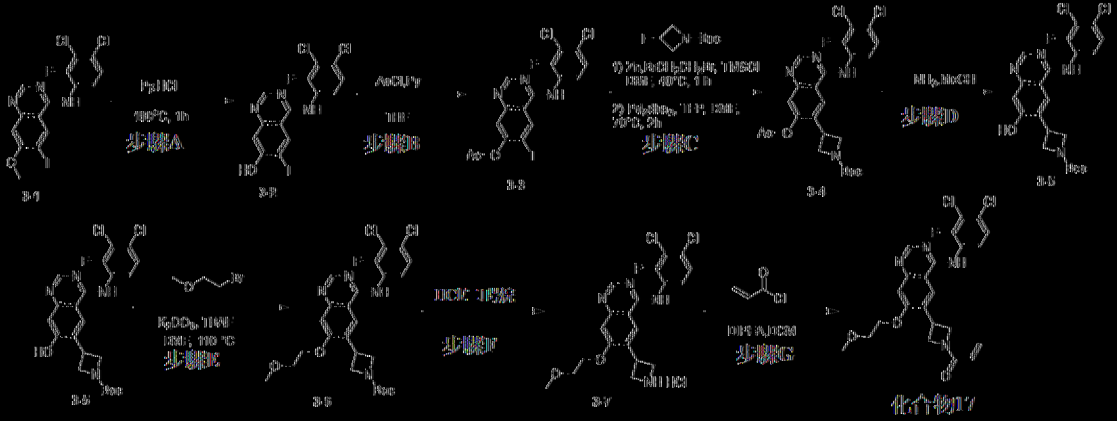
【0179】 步驟F：在0℃下向5-((6-(1-丙烯醯基吖咀-3-基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基)吲哚啉-1-甲酸三級丁酯(48 mg，0.096 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。在0℃下攪拌混合物30 min。濃縮後，藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到1-(3-(4-(吲哚啉-5-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮(**化合物12**)(4 mg，10%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ =402.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.15 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 6.36 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1 H), 6.14 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1 H), 5.70 (dd, J = 10.3, 2.1 Hz, 1 H), 4.70 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.40 - 4.23 (m, 3 H), 4.19 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.59 (t, J = 8.2 Hz, 2 H), 3.06 (t, J = 8.2 Hz, 2 H)。

【0180】 實例13至16使用如實例11及12中所描述之類似程序製備。

實例編號	IUPAC名稱	化合物結構	鹽	化合物表徵
13	1-(3-(4-((4-氟苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 393.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2 H), 7.19 - 7.05 (m, 3 H), 6.35 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1 H), 6.12 (dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1 H), 5.67 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1 H), 4.77 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 4.64 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.34 - 4.19 (m, 3 H), 4.14-4.10 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H)。

14	1-(3-(4-((1-氟環丙-1-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖丙啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): [M+H]$^+$ = 429.1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.04 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.62-7.54 (m, 3 H), 7.43 (dd, J = 10.5, 8.2 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 6.37 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1 H), 6.13 (dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1 H), 5.68 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1 H), 4.69 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.37-4.32 (m, 3 H), 4.22-4.18 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H)。
15	1-(3-(4-((3-氯苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖丙啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): [M+H]$^+$ = 409.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.40-7.29 (m, 4 H), 7.13 (s, 1 H), 6.35 (dd, J = 17.2, 10.3 Hz, 1 H), 6.12 (dd, J = 17.2, 2.2 Hz, 1 H), 5.67 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.79 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.65 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.32-4.23 (m, 3 H), 4.15-4.10 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H)。
16	1-(3-(4-((3-氯-2,4-二氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖丙啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		TEA	LC/MS (ESI, m/z): [M+H]$^+$ = 431.1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.04 (br s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.58-7.69 (m, 1 H), 7.49 (td, J = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 6.36 (dd, J = 17.2, 10.4 Hz, 1 H), 6.14 (dd, J = 17.2, 2.4 Hz, 1 H), 5.70 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.71 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.40-4.17 (m, 4 H), 4.01 (s, 3 H)。

實例17：製備1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-6-基)吖丙啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物17)



[0181] 步驟A：在180℃至185℃下攪拌N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-

碘-7-甲氧基喹唑啉-4-胺(3.3 g，7.11 mmol)及吡啶鹽酸鹽(38 g，33.04 mmol)之混合物1小時。將混合物冷卻至室溫。添加H_2O (50 mL)，隨後用EtOAc (60 mL × 4)萃取。用鹽水洗滌有機層，且真空濃縮。藉由矽膠層析(用DCM/MeOH = 100/4溶離)純化殘餘物，得到呈黃色固體之4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-6-碘喹唑啉-7-醇(2.3 g，72%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 449.9。

【0182】 步驟B：在0℃下攪拌4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-6-碘喹唑啉-7-醇(2.3 g，5.10 mmol)於DCM (40 mL)中之溶液，隨後逐滴添加三乙胺(1.15 mL，7.69 mmol)。在0℃下攪拌混合物5 min後，逐滴添加乙醯氯(486 mg，6.19 mmol)。在0℃下攪拌所得混合物30 min。混合物用水(80 mL)淬滅且用DCM (50 mL × 3)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(用DCM/MeOH = 10/1溶離)純化殘餘物，得到呈黃色固體之乙酸4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-6-碘喹唑啉-7-酯(1.5 g，60%)。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 491.9。

【0183】 步驟C：向活性鋅粉末(1.14 g，17.50 mmol)於DMF (25 mL)中之溶液中添加1,2-二溴乙烷(220 mg，1.18 mmol)。在0℃下在N_2下攪拌混合物10 min，且隨後升溫至室溫。在將三甲基氯矽烷(127 mg，1.18 mmol)添加至混合物中後，在室溫下攪拌所得混合物1小時。隨後歷經20 min逐滴添加3-碘吖咀-1-甲酸三級丁酯(4.18 g，14.77 mmol)於DMF (11 mL)中之溶液。在40℃下攪拌混合物1小時，且隨後冷卻至室溫。懸浮液直接用於下一步驟中。向乙酸4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-6-碘喹唑啉-7-酯(1.7 g，3.45 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (101 mg，0.11 mmol)及參(2-呋喃基)膦(26 mg，0.11 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物中添加(1-(三級丁氧基

羰基)吖咀-3-基)鋅碘化物溶液，且在70℃下在N_2下攪拌混合物1.5小時。反應完成後，添加NH_4Cl (2 mol/L，8 mL)以淬滅，隨後用EtOAc (20 mL * 3)萃取，合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且藉由矽膠層析(用DCM/MeOH = 10/1溶離)純化，得到呈黃色固體之3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-羥基喹唑啉-6-基)吖咀-1-甲酸三級丁酯及3-(7-乙醯氧基-4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-甲酸三級丁酯之混合物(1 g混合物)。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 521.1。

【0184】步驟D：在室溫下攪拌3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-羥基喹唑啉-6-基)吖咀-1-甲酸三級丁酯及3-(7-乙醯氧基-4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-甲酸三級丁酯(1 g)及NH_3 (7 mol/L於MeOH中，10 mL，70 mmol)之混合物20 min。隨後在真空下濃縮混合物且藉由矽膠層析(用DCM/MeOH = 10/1溶離)純化殘餘物，得到呈黃色固體之3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-羥基喹唑啉-6-基)吖咀-1-甲酸三級丁酯(670 mg，41.1%)。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 479.1。

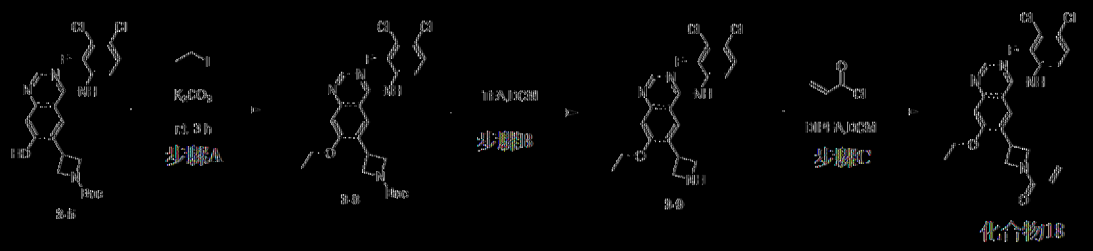
【0185】步驟E：在80℃下攪拌3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-羥基喹唑啉-6-基)吖咀-1-甲酸三級丁酯(200 mg，0.42 mmol，1.0當量)、1-溴-2-甲氧基乙烷(64 mg，0.46 mmol，1.1當量)及K_2CO_3 (290 mg，2.1 mmol，5.0當量)於DMF (10 mL)中之混合物2小時。用水(20 mL)稀釋混合物且用DCM (30 mL × 3)萃取。真空濃縮經合併之有機相。藉由逆相製備型HPLC (用具有0.1% TFA之CH_3CN/H_2O = 5%至90%溶離)純化殘餘物，得到呈黃色固體之3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-甲酸三級丁酯(105 mg，47%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 537.1。

【0186】 步驟F：在室溫下攪拌3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-甲酸三級丁酯(100 mg，0.186 mmol)及HCl (4 mol/L於1,4-二噁烷中，2 mL)之混合物30 min。隨後將混合物真空濃縮，得到呈白色固體之6-(吖咀-3-基)-N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺鹽酸鹽(86 mg粗物質)。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 437.1。

【0187】 步驟G：向6-(吖咀-3-基)-N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺鹽酸鹽(86 mg，0.182 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加DIPEA (1 mL)，隨後逐滴添加DCM (1 mL)中之丙烯醯氯(17 mg，0.18 mmol)。在0℃下攪拌所得混合物20 min。隨後用水(10 mL)稀釋反應混合物且用DCM (10 mL × 3)萃取。合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮。藉由逆相製備型HPLC (用具有0.1% TFA之CH_3CN/H_2O = 5%至90%溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體之1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮(15 mg，17%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 491.0。

【0188】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.94 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.59 (s, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 6.36 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1 H), 6.13 (dd, J = 16.9, 2.3 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 10.3, 2.3 Hz, 1 H), 4.67 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.26 - 4.38 (m, 5 H), 4.22-4.17 (m, 1 H), 3.74 (t, J = 4.4 Hz, 2 H), 3.35 (s, 3 H)。

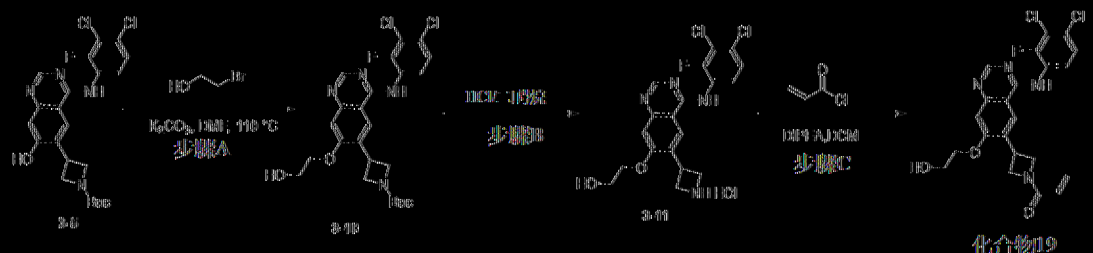
實例18：製備1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-乙氧基喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物18)



[0189] 步驟A：向3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)吖啶-1-甲酸三級丁酯(150 mg，0.31 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液添加K_2CO_3 (87 mg，0.63 mmol)及碘乙烷(49 mg，0.31 mmol)。將混合物在RT下攪拌3 h。用水淬滅混合物且用EA萃取。用鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈黃色固體之3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-乙氧基吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)吖啶-1-甲酸三級丁酯(70 mg，44%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 507.2, 509.1。

[0190] 以實例17步驟F及G中所描述之類似方式完成步驟B及C，得到1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-乙氧基吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)吖啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物18)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 461.2, 463.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (br s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 7.73 - 7.51 (m, 2 H), 7.30-7.21(m, 1 H), 6.37 (dd, J = 16.8, 10.0 Hz, 1 H), 6.13 (dd, J = 17.2, 2.4 Hz, 1 H), 5.70 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.70 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.40 - 4.11 (m, 6 H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)。

實例19：製備1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2-羥基乙氧基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)吖啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物19)



[0191] 步驟A：在110℃下攪拌3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-羥基吡唑并嘧啶-6-基)吖啶-1-甲酸酯(200 mg，0.42 mmol)、2-溴乙-1-醇(58 mg，0.46 mmol)及K_2CO_3 (173 mg，1.26 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物3小時。反應混合物用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL × 3)萃取。合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(用DCM/MeOH = 20/1溶離)純化殘餘物，得到呈黃色固體之3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2-羥基乙氧基)吡唑并嘧啶-6-基)吖啶-1-甲酸三級丁酯(58 mg，26%)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 523.2。

[0192] 以實例17步驟F及G中所描述之類似方式完成步驟B及C，得到1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2-羥基乙氧基)吡唑并嘧啶-6-基)吖啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物19)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 477.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.98 (br s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 7.56-7.72 (m, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 6.36 (dd, J = 17.2, 10.4 Hz, 1 H), 6.14 (dd, J = 17.2, 2.0 Hz, 1 H), 5.70 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1 H), 4.72 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.36-4.42 (m, 1 H), 4.25-4.35 (m, 3 H), 4.21-4.25 (t, 2H), 3.81-3.84 (t, 2H)

實例20：製備1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2,2,2-三氟乙氧基)吡唑并嘧啶-6-基)吖啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物20)

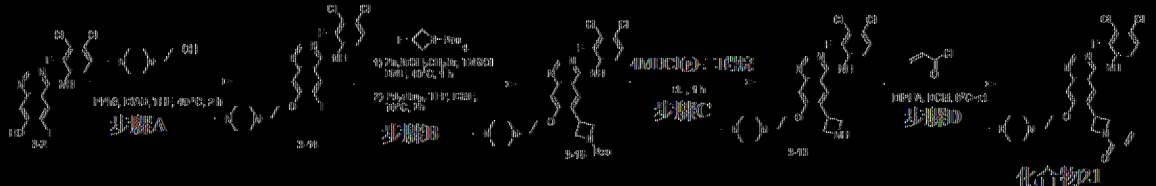


[0193] 步驟A：向3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-羥基吡唑并嘧啶-6-基)吖啶-1-甲酸三級丁酯(150 mg，0.31 mmol，1當量)、4-甲基苯磺酸

2,2,2-三氟乙酯(94 mg，0.37 mmol，1.2當量)及碳酸鉀(86 mg，0.62 mmol，2當量)於DMF (5 mL)中之溶液中添加TBAF (0.31 mL，0.31 mmol，1.0當量)(1M於THF中)。在110℃下攪拌反應混合物12小時。用EtOAc (30 mL)稀釋混合物且用水(30 mL × 2)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，且濃縮，且藉由層析(用DCM/MeOH = 10/1溶離)純化，得到標題化合物3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2,2,2-三氟乙氧基)喹唑啉-6-基)吖啶-1-甲酸三級丁酯(45 mg，36%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 561.2。

[0194] 以實例17步驟F及G中所描述之類似方式完成步驟B及C，得到1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2,2,2-三氟乙氧基)喹唑啉-6-基)吖啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物20)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 515.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.03 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.60 (s, 2 H), 7.42 (s, 1 H), 6.34 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1 H), 6.12 (dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1 H), 5.02 (q, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.66 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.40 - 4.28 (m, 3 H), 4.24 - 4.13 (m, 1 H)。

實例21：製備1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2-(4-甲基哌啉-1-基)乙氧基)喹唑啉-6-基)吖啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物21)

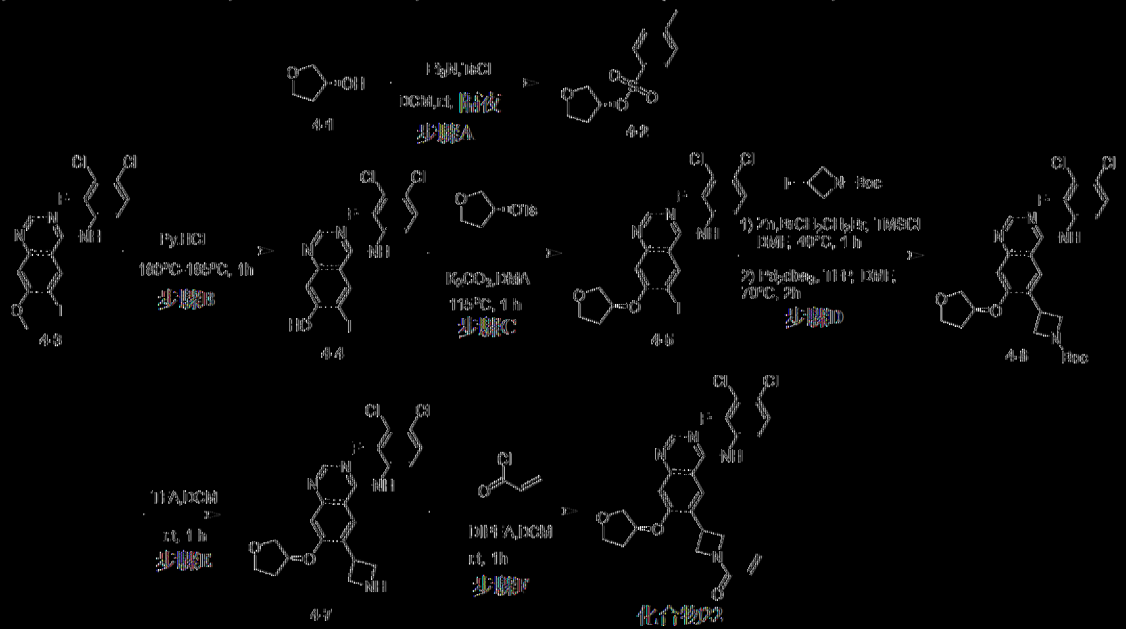


[0195] 步驟A：在室溫下在N_2下向4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-6-碘喹唑啉-7-醇(200 mg，0.446 mmol，1當量)、2-(4-甲基哌啉-1-基)乙-1-醇(84 mg，0.58 mmol，1.3當量)、PPh_3 (175 mg，0.669 mmol)於無水

THF (30 mL)中之溶液中添加DIAD (135 mg，0.669 mmol)。在40℃下攪拌反應混合物2 h。添加H_2O (30 mL)。用EtOAc (30 mL × 3)萃取混合物。有機相用鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥且濃縮，且藉由矽析純化，得到標題化合物N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-碘-7-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙氧基)喹唑啉-4-胺(134 mg，52%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 576.2。

[0196] 以實例17步驟E、F及G中所描述之類似方式完成步驟B、C及D，得到1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙氧基)喹唑啉-6-基)吖啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物21)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 559.4, 561.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.92 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.59 (dd, J = 6.0, 4.4 Hz, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 6.36 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1 H), 6.13 (dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1 H), 4.78 - 4.58 (m, 1 H), 4.35-4.32 (m, 3H), 4.27 (t, J = 5.4 Hz, 2 H), 4.19-4.12 (m, 1 H), 2.80-2.75 (m, 2 H), 2.49 - 2.33 (m, 8 H), 2.21 (s, 3 H)。

實例22：製備(S)-1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-((四氫呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)吖啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物22)



【0197】 步驟A：向(R)-四氫呋喃-3-醇(10 g，113.6 mmol)、甲苯磺醯氯(26 g，136.4 mmol)於DCM (200 mL)中之混合物中逐滴添加Et_3N (23 g，227 mmol)。添加之後，在室溫下在N_2下攪拌混合物隔夜。用水(200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌反應混合物，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由用EA/PE=20%溶離之急驟層析純化殘餘物，得到呈無色油狀物之4-甲基苯磺酸(R)-四氫呋喃-3-酯(19.1 g，70%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 - 7.77 (m, 2H), 7.56 - 7.45 (m, J = 8.0 Hz, 2H), 5.17 - 5.06 (m, 1H), 3.80 - 3.62 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 1H). LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 243.2。

【0198】 步驟B：將N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-碘-7-甲氧基喹唑啉-4-胺(26 g，56.15 mmol)及吡啶鹽酸鹽(129.8 g，1120 mmol)之混合物升溫至185℃。在磁攪拌下逐漸加熱混合物。隨後將反應混合物維持在185℃下1 h。將反應混合物冷卻至室溫。添加水(1 L)以淬滅反應物且過濾沈澱。用水洗滌濾餅且乾燥，得到粗化合物。用EA濕磨粗化合物，得到呈白色固體之4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-6-碘喹唑啉-7-醇(21.4 g，84.7產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 450.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.46 (br. s., 1 H), 9.92 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.57 (br. s., 2 H), 7.14 (s, 1 H)。

【0199】 步驟C：將4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-6-碘喹唑啉-7-醇(21.4 g，47.66 mmol)、4-甲基苯磺酸(R)-四氫呋喃-3-酯(11.53 g，47.66 mmol)及K_2CO_3 (13 g，95.32 mmol)於DMA (200 mL)中之混合物升溫至115℃且攪拌1 h。將反應混合物冷卻至室溫，隨後倒入水中，用EA (3 × 200 mL)萃取。將合併之有機層用水(2 × 300 mL)、鹽水(300 mL)洗滌，

經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由用MeOH/DCM=1/50溶離之矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈黃色固體之(S)-N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-碘-7-((四氫呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-4-胺(16 g，64.7產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 520.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.01 (s, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.64 - 7.49 (m, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 5.35 (t, *J* = 4.9 Hz, 1 H), 4.07 - 3.97 (m, 1 H), 3.97 - 3.87 (m, 2 H), 3.83 (dt, *J* = 4.4, 8.2 Hz, 1 H), 2.40 - 2.27 (m, 1 H), 2.13 - 2.02 (m, 1 H)。

【0200】 步驟D：Zn (7.1 g，110.98 mmol)於無水DMF (160 mL)中之混合物經氮氣脫氣，於RT下添加1,2-二溴乙烷(1.65 g，8.88 mmol)，將混合物在70℃下攪拌10 min，且隨後冷卻至RT。隨後，添加三甲基氯矽烷(959 mg，8.88 mmol)且在RT下將混合物攪拌1小時。向反應混合物逐滴添加3-碘吖咀-1-甲酸三級丁酯(26.1 g，92.5 mmol)於DMF (63 mL)中之溶液，在攪拌下將混合物加熱至40℃持續2小時，得到(1-(三級丁氧基羰基)吖咀-3-基)鋅(II)碘化物，其不經進一步純化即使用。

【0201】 N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-碘-7-甲氧基喹唑啉-4-胺(16 g，30.83 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (564 mg，0.617 mmol)、TFP (143 mg，0.617mmol)於DMF (200 mL)中之混合物經氮氣脫氣且在RT下攪拌，逐滴添加(1-(三級丁氧基羰基)吖咀-3-基)鋅(II)碘化物之溶液且隨後將反應混合物加熱至70℃，且在氮氣氛圍中攪拌2小時。將反應物冷卻至室溫，用NH_4Cl (aq)溶液淬滅，用EA (3 × 500 mL)萃取混合物。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由管柱層析(MeOH/DCM=3%-5%)純化，得到呈黃色固體之3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-((四氫呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-甲酸(S)-三級丁酯

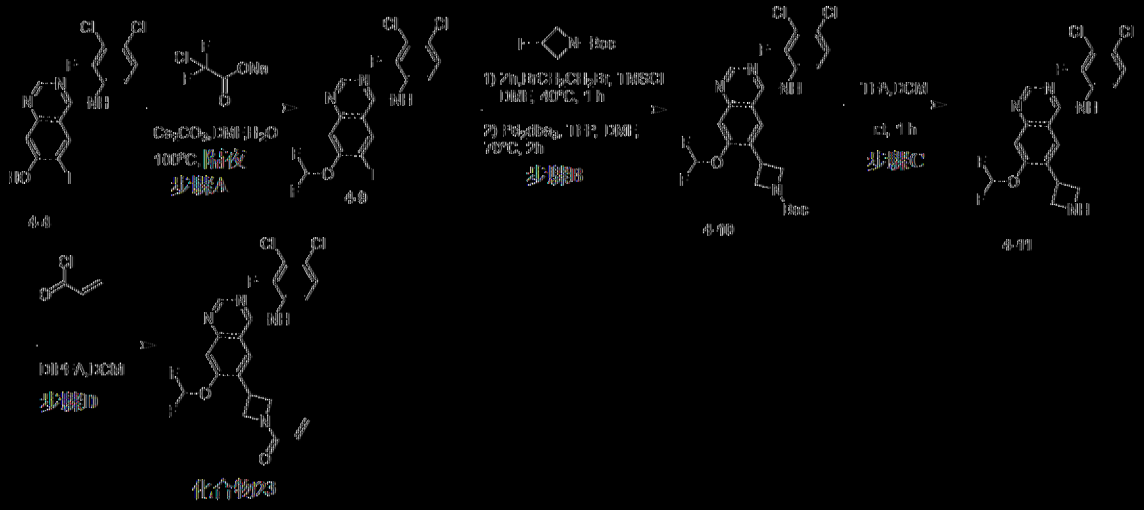
(15.4 g，91.2%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+ = 549.1$。

【0202】 步驟E：向3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-((四氫呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-甲酸(S)-三級丁酯(15.4 g，28.1 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中緩慢添加三氟乙酸(10 mL)且在RT下攪拌1 h。隨後在真空中濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於100 mL之1M HCl溶液中，且隨後用EA (2 × 100 mL)洗滌。向水溶液添加飽和$NaHCO_3$溶液直至pH>8。溶液用DCM/iPrOH = 3:1 (3 × 200 mL)萃取，且合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。乾燥殘餘物，得到(S)-6-(吖咀-3-基)-N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-((四氫呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-4-胺(10.8 g，84%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M +H]^+ = 449.2$。

【0203】 步驟F：向(S)-6-(吖咀-3-基)-N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-((四氫呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-4-胺(10.8 g，24.1 mmol)於DCM (200 mL)中之溶液中添加DIPEA (6.21 g，48.2 mmol)、丙烯醯氯(2.18 g，24.1 mmol)，將混合物在RT下攪拌1小時。隨後，用水淬滅反應混合物，用DCM (3 × 200 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由用MeOH/DCM = 5%溶離之矽膠管柱層析純化殘餘物，得到粗化合物。將粗化合物溶解於EA (75 mL)中。靜置5 min後，藉由過濾收集沈澱且乾燥，得到呈白色固體之(S)-1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-((四氫呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮(5.5 g，45.4%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+ = 503.2$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.92 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.66 - 7.51 (m, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 6.37 (dd, J = 10.3, 17.0 Hz, 1 H), 6.13

(dd, *J* = 2.2, 16.9 Hz, 1 H), 5.69 (dd, *J* = 1.7, 10.2 Hz, 1 H), 5.31 (br. s., 1 H), 4.67 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 4.41 - 4.25 (m, 3 H), 4.17 4.10 (m, 1 H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 3.91 - 3.78 (m, 3 H), 2.37 - 2.24 (m, 1 H), 2.11 - 2.01 (m, 1 H)。

實例23：製備1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(二氟甲氧基)喹唑啉-6-基)吖啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物23)

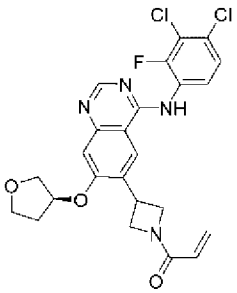
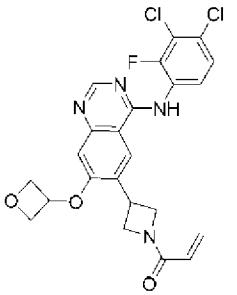
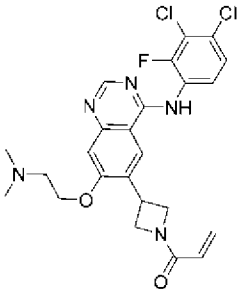


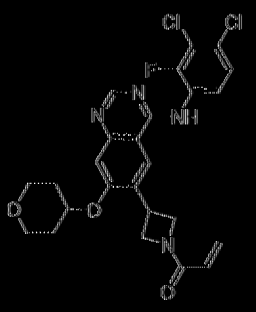
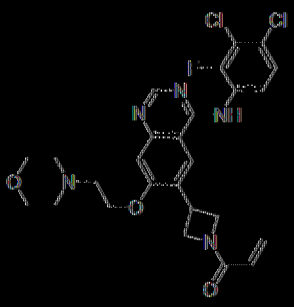
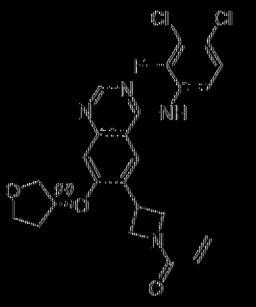
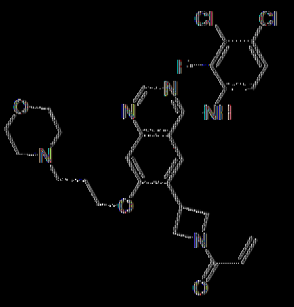
[0204] 步驟A：向4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-6-碘喹唑啉-7-醇(500 mg，1.11 mmol)於DMF (10 mL)及H_2O (1 mL)中之溶液中添加2-氯-2,2-二氟乙酸鈉(508 mg，3.34 mmol)及Cs_2CO_3 (726 mg，2.22 mmol)。將混合物升溫至100℃且在N_2下攪拌8 h。將反應混合物冷卻至室溫，倒入水中，用EA (3 × 20 mL)萃取。用水、鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由用PE/EA 2:1溶離之矽膠管柱層析純化殘餘物，得到N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-(二氟甲氧基)-6-碘喹唑啉-4-胺(210 mg，38%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 500.1。

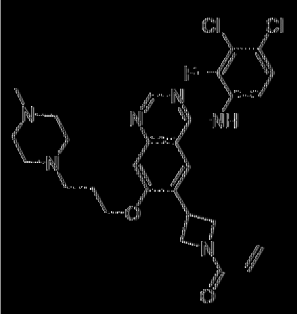
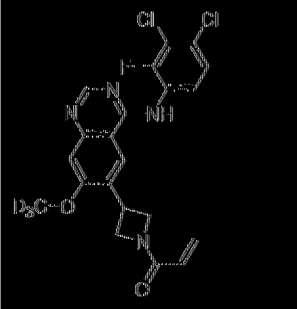
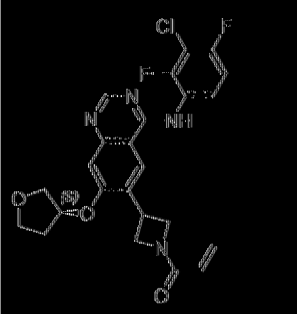
[0205] 以實例22步驟D、E及F中所描述之類似方式完成步驟B、C及D，得到1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(二氟甲氧基)喹唑啉-6-基)吖啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物23)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ =

483.2, 485.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (s, 1 H), 8.54 (d, J = 3.8 Hz, 2 H), 7.75 - 7.39 (m, 4 H), 6.37 (dd, J = 10.3, 17.0 Hz, 1 H), 6.14 (dd, J = 2.3, 17.0 Hz, 1 H), 5.70 (dd, J = 2.2, 10.3 Hz, 1 H), 4.71 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 3 H), 4.30 - 4.17 (m, 1 H)。

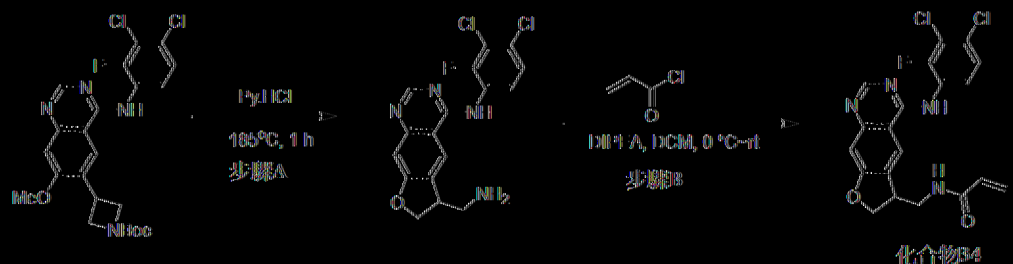
【0206】 實例24至33使用如實例22及23中所描述之類似程序製備。

實例編號	IUPAC名稱	化合物結構	鹽	化合物表徵
24	(S)-1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-((四氫呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)吖啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 503.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.92 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.66 - 7.51 (m, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 6.37 (dd, J = 10.3, 17.0 Hz, 1 H), 6.13 (dd, J = 2.2, 16.9 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 1.7, 10.2 Hz, 1 H), 5.31 (br. s., 1 H), 4.67 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.41 - 4.25 (m, 3 H), 4.17-4.10 (m, 1 H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 3.91 - 3.78 (m, 3 H), 2.37 - 2.24 (m, 1 H), 2.11 - 2.01 (m, 1 H)。
25	1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(氧雜環丁-3-基氧基)喹唑啉-6-基)吖啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 489.0, 491.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.96 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.63-7.53 (m, 2 H), 6.86 (s, 1 H), 6.39 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1 H), 6.14 (dd, J = 17.2, 2.4 Hz, 1 H), 5.70 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1 H), 5.58-5.46 (m, 1 H), 5.02 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 4.76 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 4.66-4.54(m, 2 H), 4.45-4.33(m, 3 H), 4.28-4.16 (m, 1 H)。
26	1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2-(二甲胺基)乙氧基)喹唑啉-6-基)吖啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =504.0, 506.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.58 (d, J = 1.6 Hz, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 6.36 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1 H), 6.13 (dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1 H), 4.66 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.41 - 4.29 (m, 3 H), 4.24 (t, J = 5.3 Hz, 2 H), 4.19 -4.10 (m, 1 H), 2.76 - 2.66 (t, 2 H), 2.24 (s, 6 H)。

27	1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)吖丁啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		TFA	LC/MS (ESI, m/z): [M+H]$^+$ = 517.1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.04 (br s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.58 - 7.69 (m, 2H), 7.39 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 4.94 - 4.89 (m, 1H), 4.72 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.29 - 4.41 (m, 3H), 4.16 - 4.26 (m, 1H), 3.88-3.83 (m, 2H), 3.63-3.57 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H)。
28	1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)吖丁啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		TFA	LC/MS (ESI, *m/z*): [M+H]$^+$ = 546.2. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.36 (dd, J = 17.2, 10.4 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.35-4.33 (m, 3H), 4.28 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.20-4.09 (m, 1H), 3.60 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.60-2.51(m, 4H) LC/MS (ESI, *m/z*): [M+H]$^+$ = 503.2, 505.2。
29	(R)-1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-((四氫呋喃-3-基)氧基)吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-基)吖丁啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		TFA	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (br, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.72 - 7.53 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.37 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 10.2, 1.9 Hz, 1H), 5.40 - 5.20 (m, 1H), 4.70 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 3H), 4.21 - 4.11 (m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.93 - 3.80 (m, 3H), 2.40 - 2.19 (m, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 1H)。
30	1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(3-(N-嗎啉基)丙氧基)吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-基)吖丁啶-1-基)丙-2-烯-1-酮			LC/MS (ESI, *m/z*): [M+H]$^+$ = 560.2, 563.2. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.37 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.43 - 4.07 (m, 6H), 3.83 - 3.42 (m, 4H), 2.50 - 2.38 (m, 6H), 2.21 - 1.86 (m, 2H)。

31	1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基)喹唑啉-6-基)吖啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 574.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 1H), 8.21–8.11 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.24-6.10 (m, 2H), 5.58 (dd, J = 10.0, 2.1 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.29–4.22 (m, 1H), 4.18–4.10 (m, 3H), 2.61–2.33 (m, 10H), 2.26 (s, 3H), 2.01–1.96 (m, 2H)。
32	1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(甲氧基-d3)喹唑啉-6-基)吖啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+1]^+$ = 450.2, 452.2. ^1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.68–7.53 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.36 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.39–4.25 (m, 3H), 4.23–4.13 (m, 1H)。
33	(S)-1-(3-(4-((3-氯-2,4-二氟苯基)胺基)-7-((四氫呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)吖啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		TFA	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 487.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.50 (td, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.37 (dd, J = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.70 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 4.20-4.14 (m, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.93-3.81 (m, 3H), 2.36-2.31 (m, 1H), 2.12-2.09 (m, 1H)。

實例34：製備N-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-6,7-二氫吡啶并[3,2-g]喹唑啉-6-基)甲基)丙烯醯胺(化合物34)



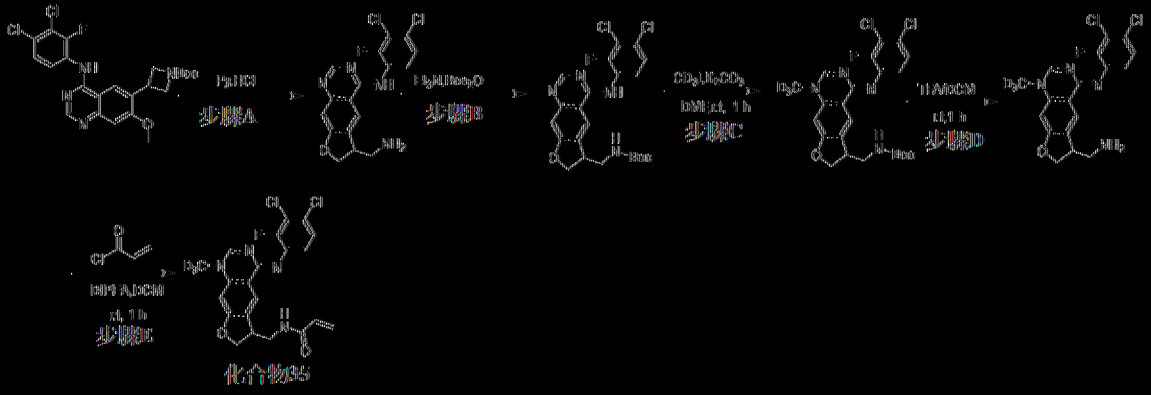
[0207] 步驟A：將3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖啶-1-甲酸三級丁酯(3 g，6.1 mmol)及吡啶鹽酸鹽(35 g，305

mmol)之混合物升溫至185℃且維持在185℃下1 h。將反應混合物冷卻至室溫，且添加水(1 L)以淬滅反應物。向混合物添加飽和$NaHCO_3$溶液直至pH>8。用EA (3×50 mL)萃取混合物。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。乾燥殘餘物，得到呈白色固體之6-(胺甲基)-N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6,7-二氫呋喃并[3,2-g]喹唑啉-4-胺(2 g，87%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+1]^+$ = 379.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (d, *J* = 4.13 Hz, 1 H), 8.38 (d, *J* = 7.00 Hz, 2 H), 7.43 - 7.64 (m, 2 H), 7.32 - 7.43 (m, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 4.69 - 4.83 (m, 1 H), 4.58 (dd, *J* = 6.00, 8.88 Hz, 1 H), 3.58 - 3.72 (m, 1 H), 2.97 (dd, *J* = 5.44, 12.57 Hz, 1 H), 2.85 (dd, *J* = 7.44, 12.44 Hz, 1 H)。

【0208】 步驟B：向6-(胺甲基)-N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6,7-二氫呋喃并[3,2-g]喹唑啉-4-胺(79 mg，0.209 mmol)及DIPEA (54 mg，0.418 mmol)於DCM (5 mL)中之混合物中添加丙烯醯氯(19 mg，0.21 mmol)。在RT下攪拌混合物1小時。隨後藉由MeOH淬滅反應混合物且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體之N-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-6,7-二氫呋喃并[3,2-g]喹唑啉-6-基)甲基)丙烯醯胺(**化合物34**)(17 mg，18.8%產率)。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (s, 1 H), 8.46-8.39 (m, 3 H), 7.64 - 7.46 (m, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 6.25 (dd, *J* = 10.0, 17.1 Hz, 1 H), 6.13 (dd, *J* = 2.3, 17.1 Hz, 1 H), 5.63 (dd, *J* = 2.3, 10.0 Hz, 1 H), 4.76 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 4.53 (dd, *J* = 5.4, 9.0 Hz, 1 H), 3.86-3.84 (m, 1 H), 3.76 - 3.63 (m, 1 H), 3.31 - 3.26 (m, 1 H). LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 433.0, 435.0。

實例35：製備(Z)-N-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)亞胺基)-1-三氘化甲基-

1,4,6,7-四氫吡喃并[3,2-g]喹唑啉-6-基)甲基)丙烯醯胺(化合物35)



[0209] 步驟A：將3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖啶-1-甲酸三級丁酯(3 g，6.1 mmol)及吡啶鹽酸鹽(35 g，305 mmol)之混合物升溫至185℃且維持在185℃下1 h。將反應混合物冷卻至室溫且添加水(200 mL)以淬滅反應物。向混合物添加飽和$NaHCO_3$溶液直至pH>8。用EA (3*50 mL)萃取混合物。經合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。乾燥殘餘物，獲得呈白色固體之6-(胺甲基)-N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6,7-二氫吡喃并[3,2-g]喹唑啉-4-胺(2 g，87%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): [M+1]$^+$ = 379.1。

[0210] 步驟B：在室溫下攪拌6-(胺甲基)-N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6,7-二氫吡喃并[3,2-g]喹唑啉-4-胺(2 g，4.46 mmol)、Boc_2O (1.44 g，6.71 mmol)、Et_3N (1.23 g，12.2 mmol)於DCM (20 mL)中之混合物2 h。在真空中濃縮混合物。藉由用EA/PE 60%溶離之急驟層析純化殘餘物，得到呈白色固體之((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-6,7-二氫吡喃并[3,2-g]喹唑啉-6-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(1.5 g，70%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): [M+1]$^+$ = 479.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1 H), 8.39 (s, 1H), 8.35 (s, 1 H), 7.50 - 7.62 (m, 2 H), 7.24 (t, *J* = 5.75 Hz, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 4.75 (t, *J* = 8.88 Hz, 1 H), 4.54 (dd, *J* = 5.25, 9.13 Hz,

1 H), 3.68 - 3.80 (m, 1 H), 3.40 - 3.53 (m, 1 H), 3.05 - 3.15 (m, 1 H), 1.38 (s, 9 H)。

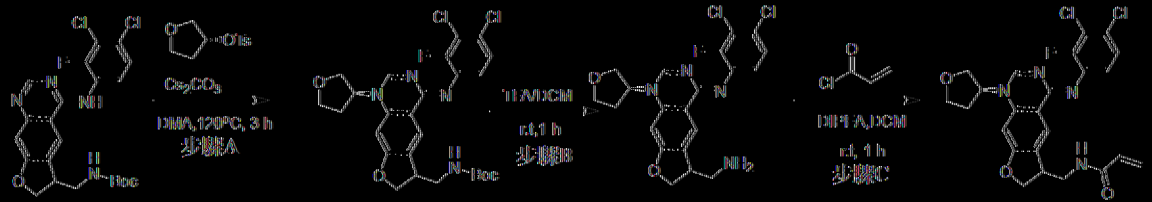
【0211】 步驟C：在RT下向((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-6,7-二氫呋喃并[3,2-g]喹唑啉-6-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(100 mg，0.21 mmol)、K_2CO_3 (58 mg，0.42 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物中逐滴添加CD_3I (33.4 mg，0.23 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。隨後將反應混合物倒入水中，用EA (3×20 mL)萃取。在真空中濃縮經合併之有機層。藉由用EA/PE=60%溶離之急驟層析純化殘餘物，得到呈黃色固體之((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)亞胺基)-1-三氘化甲基-1,4,6,7-四氫呋喃并[3,2-g]喹唑啉-6-基)甲基)胺基甲酸(Z)-三級丁酯(29 mg，23%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 496.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.32 (dd, *J* = 1.69, 8.69 Hz, 1 H), 7.19 (t, *J* = 5.63 Hz, 1 H), 6.98 (t, *J* = 8.44 Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 4.70 (t, *J* = 9.01 Hz, 1 H), 4.46 (dd, *J* = 5.19, 9.07 Hz, 1 H), 3.62 - 3.72 (m, 1 H), 3.21 - 3.29 (m, 1 H), 3.08 - 3.18 (m, 1 H), 1.36 (s, 9 H)。

【0212】 步驟D：向((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)亞胺基)-1-三氘化甲基-1,4,6,7-四氫呋喃并[3,2-g]喹唑啉-6-基)甲基)胺基甲酸(Z)-三級丁酯(128 mg，0.258 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。在室溫下攪拌混合物2 h。在真空中濃縮反應混合物。乾燥殘餘物，獲得呈黃色固體之(Z)-N-(6-(胺甲基)-1-三氘化甲基-6,7-二氫呋喃并[3,2-g]喹唑啉-4(1H)-亞基)-3,4-二氯-2-氟苯胺2,2,2-三氟乙酸鹽(130 mg，100%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 396.1。

【0213】 步驟E：向(Z)-N-(6-(胺甲基)-1-三氘化甲基-6,7-二氫呋喃

并[3,2-g]喹唑啉-4(1H)-酮基)-3,4-二氟-2-氟苯胺2,2,2-三氟乙酸鹽(130 mg，0.258 mmol)及DIPEA (66.5 mg，0.516 mmol)於DCM (5 mL)中之混合物中添加丙烯醯氯(23 mg，0.258 mmol)。在RT下攪拌混合物1小時。藉由添加MeOH淬滅反應混合物，且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，獲得呈白色固體之(Z)-N-((4-((3,4-二氟-2-氟苯基)亞胺基)-1-甲基-1,4,6,7-四氫吡唑并[3,2-g]喹唑啉-6-基)甲基)丙烯醯胺(化合物35)(38.3 mg，33.1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.22 - 8.15 (m, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.32 (dd, J = 1.7, 8.7 Hz, 1 H), 6.99 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.24 (dd, J = 10.1, 17.1 Hz, 1 H), 6.10 (dd, J = 2.3, 17.1 Hz, 1 H), 5.60 (dd, J = 2.3, 10.0 Hz, 1 H), 4.72 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.48 (dd, J = 5.4, 9.1 Hz, 1 H), 3.82 - 3.72 (m, 1 H), 3.61 - 3.52 (m, 1 H), 3.40 - 3.33 (m, 1 H).LC/MS (ESI, m/z): [M+H]$^+$ = 449.9, 452.0, 454.0。

實例36：製備N-(((Z)-4-((3,4-二氟-2-氟苯基)亞胺基)-1-((S)-四氫呋喃-3-基)-1,4,6,7-四氫吡唑并[3,2-g]喹唑啉-6-基)甲基)丙烯醯胺(化合物36)



[0214] 步驟A：將((4-((3,4-二氟-2-氟苯基)胺基)-6,7-二氫吡唑并[3,2-g]喹唑啉-6-基)甲基)胺基甲酸[三級]-丁酯(100 mg，0.21 mmol)、4-甲基苯磺酸(R)-四氫呋喃-3-酯(66 mg，0.273 mmol)及Cs_2CO_3 (137 mg，0.42 mmol)於DMA (5 mL)中之混合物升溫至120℃且攪拌3 h。將反應混合物冷卻至室溫，隨後倒入水中，且用EA (3 × 20 mL)萃取。將合併之有

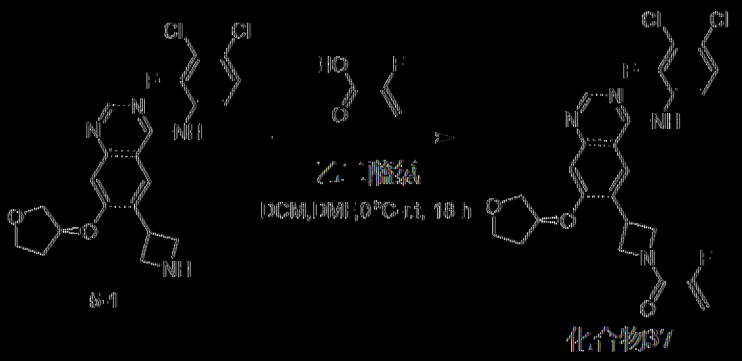
機層用水(30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由用EA/PE=1/1溶離之矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈黃色固體之(((Z)-4-((3,4-二氯-2-氟苯基)亞胺基)-1-((S)-四氫呋喃-3-基)-1,4,6,7-四氫呋喃并[3,2-g]喹唑啉-6-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(35 mg，30.4產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+1]^+$ = 549.1。

【0215】步驟B：向(((Z)-4-((3,4-二氯-2-氟苯基)亞胺基)-1-((S)-四氫呋喃-3-基)-1,4,6,7-四氫呋喃并[3,2-g]喹唑啉-6-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(35 mg，0.064 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。在室溫下攪拌混合物2 h。在真空中濃縮反應混合物。乾燥殘餘物，獲得呈黃色固體之(Z)-N-(6-(胺甲基)-1-((S)-四氫呋喃-3-基)-6,7-二氫呋喃并[3,2-g]喹唑啉-4(1H)-亞基)-3,4-二氯-2-氟苯胺2,2,2-三氟乙酸鹽(35.9 mg，100%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+1]^+$ = 449.1。

【0216】步驟C：向(Z)-N-(6-(胺甲基)-1-((S)-四氫呋喃-3-基)-6,7-二氫呋喃并[3,2-g]喹唑啉-4(1H)-亞基)-3,4-二氯-2-氟苯胺2,2,2-三氟乙酸鹽(35.9 mg，0.064 mmol)及DIPEA (16.5 mg，0.128 mmol)於DCM (5 mL)中之混合物中添加丙烯醯氯(5.8 mg，0.064 mmol)。在RT下攪拌混合物1小時。藉由MeOH淬滅反應混合物且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，獲得呈白色固體之N-(((Z)-4-((3,4-二氯-2-氟苯基)亞胺基)-1-((S)-四氫呋喃-3-基)-1,4,6,7-四氫呋喃并[3,2-g]喹唑啉-6-基)甲基)丙烯醯胺(**化合物36**)(8 mg，25%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J = 1.7, 8.7 Hz, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 6.99 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.24 (dd, J = 10.0, 17.1 Hz, 1 H), 6.10 (dd, J = 2.2, 17.1 Hz, 1 H), 5.60 (dd, J = 10.0,

2.0 Hz, 1 H), 5.16 – 5.06 (m, 1 H), 4.72 (t, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 4.48 (dd, *J* = 5.4, 9.3 Hz, 1 H), 4.12 – 4.00 (m, 2 H), 3.89 – 3.71 (m, 3 H), 3.60 – 3.50 (m, 1 H), 2.48 – 2.43 (m, 1 H), 2.24 – 2.11 (m, 1 H). LC/MS (ESI, *m/z*): [M + H]$^+$ = 503.1, 505.0, 507.1。

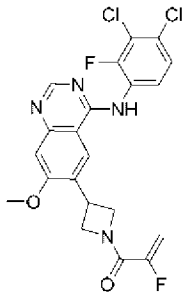
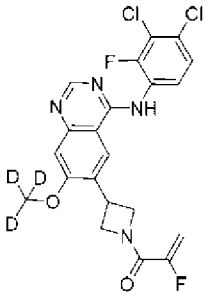
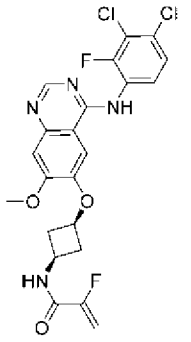
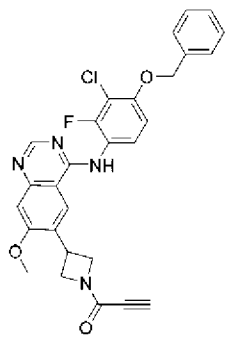
實例37：製備(S)-1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-((四氫呋喃-3-基)氧基)吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三𠯿-6-基)吡咯啶-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮(化合物37)

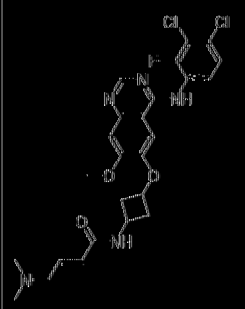
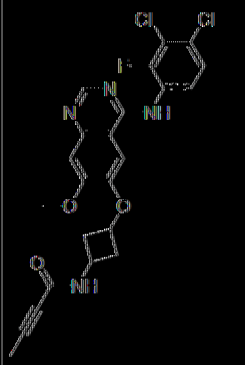
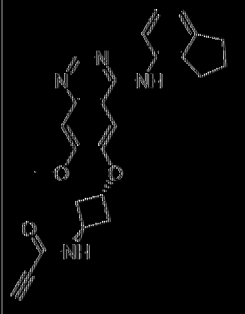
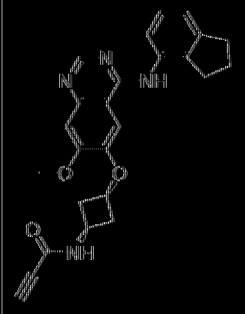


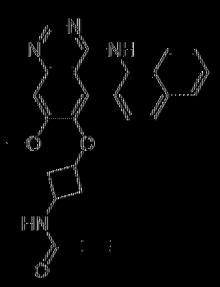
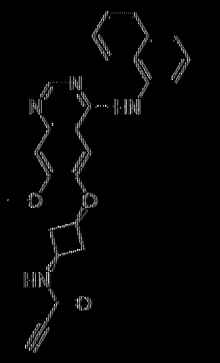
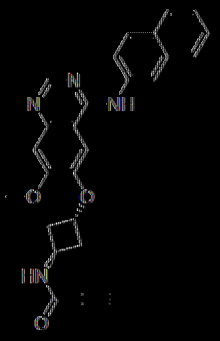
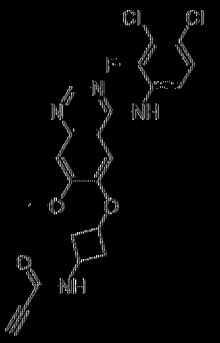
[0217] 在0℃下在N_2下將乙二醯氯(16 mg，0.17 mmol)添加至2-氟丙烯酸(8 mg，0.087 mmol)於DCM (5 mL)及DMF (1滴)中之溶液中。所得混合物在室溫下攪拌3 h。在0℃下添加(S)-6-(吡咯啶-3-基)-N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-((四氫呋喃-3-基)氧基)吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三𠯿-4-胺(30 mg，0.067 mmol)於DCM中之溶液。將混合物升溫至室溫，且攪拌隔夜。將反應混合物倒入水中，且用EA (3×10 mL)萃取。用水、鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由用MeOH/DCM = 1:10溶離之製備型TLC純化殘餘物，獲得(S)-1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-((四氫呋喃-3-基)氧基)吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三𠯿-6-基)吡咯啶-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮(化合物37)(4.4 mg，13%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): [M + H]$^+$ = 521.1, 523.1, 525.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) *δ* 9.93 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.66 – 7.50 (m, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 5.50 (dd, *J* = 3.5, 48.4 Hz, 1 H), 5.36 – 5.25 (m, 2 H), 4.79 (dt, *J* = 4.8, 8.7 Hz, 1 H), 4.54 (t, *J* = 8.1 Hz, 1 H),

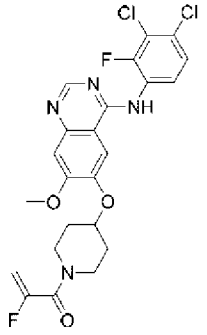
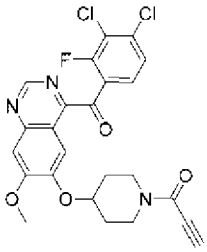
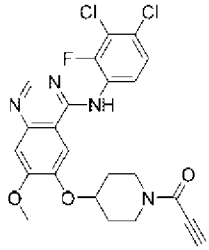
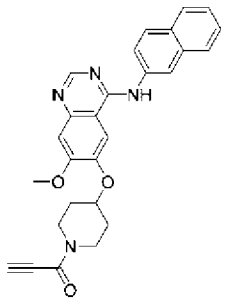
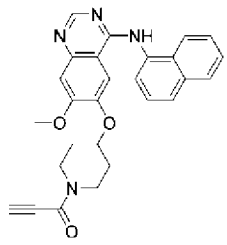
4.40 (t, *J* = 9.8 Hz, 1 H), 4.31 (t, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 4.21-4.15 (m, 1H), 3.99 (td, *J* = 3.8, 9.9 Hz, 1H), 3.90 - 3.78 (m, 3 H), 2.37 - 2.24 (m, 1 H), 2.10 - 2.02 (m, 1 H)。

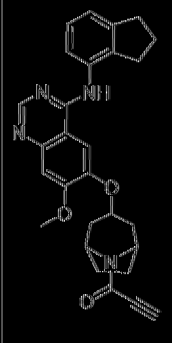
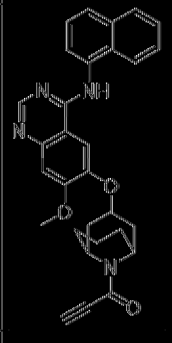
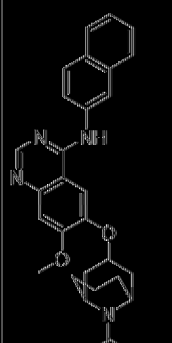
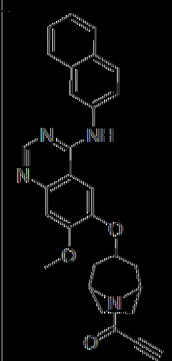
【0218】 實例38至64使用如前述實例中所描述之類似程序製備。

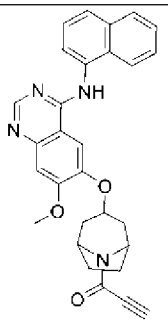
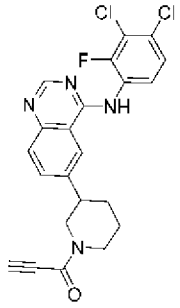
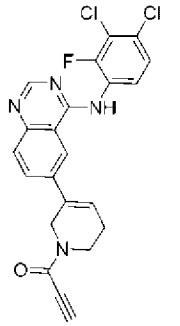
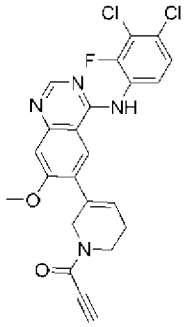
實例編號	IUPAC名稱	化合物結構	鹽	化合物表徵
38	1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖 咀-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+1]^+$ =465.0, 467.0 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.59 (s, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 5.50 (dd, *J* = 48.5, 3.5 Hz, 1 H), 5.31 (dd, *J* = 16.6, 3.5 Hz, 1 H), 4.89 - 4.76 (m, 1 H), 4.56 - 4.45 (m, 1 H), 4.41 (t, *J* = 9.7 Hz, 1 H), 4.37 - 4.27 (m, 1 H), 4.27 - 4.14 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H)。
39	1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(甲氧基-d3)喹唑啉-6-基)吖 咀-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+1]^+$ = 468.2, 470.2, 472.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1 H), 8.21 (t, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.76 (s, 2 H), 7.26 (dd, *J* = 1.9, 9.1 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 5.60 (dd, *J* = 3.2, 46.8 Hz, 1 H), 5.02 (dd, *J* = 3.1, 15.8 Hz, 1 H), 4.80 (dt, *J* = 4.3, 9.3 Hz, 1 H), 4.52 - 4.32 (m, 3 H), 4.25 - 4.12 (m, 1 H)。
40	N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)-2-氟基丙烯醯胺		TFA	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 495.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.60 (br s, 1 H), 8.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 7.61 - 7.71 (m, 3 H), 7.29 (s, 1 H), 5.53 (dd, *J* = 48.0, 3.2 Hz, 1 H), 5.27 (dd, *J* = 16.0, 3.2 Hz, 1 H), 4.58 - 4.67 (m, 1 H), 4.07 - 4.13 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.03 - 3.06 (m, 2 H), 2.25 - 2.28 (m, 2 H)。
41	1-(3-(4-((4-(苯甲氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖 咀-1-基)丙-2-炔-1-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+1]^+$ =517.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.60 (dd, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1 H), 7.32 (t, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 7.23 - 7.01 (m, 6 H), 4.91 (s, 2 H), 4.61 (t, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 4.50 (s, 1 H), 4.36-4.33 (m, 2 H), 4.22-4.18 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H)。

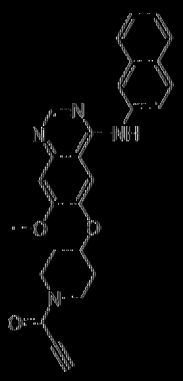
42	(E) N (3 ((4 ((3,4 二氫 2 氟苯基)胺基) 7 甲氧基喹唑啉 6 基)氧 基)環丁基) 4 (二甲胺基)丁 2 烯醯胺		無	LC/MS (ESI, *m/z*): [M +1]⁺ 534.1, 536.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d_6, a :0.5順, b :0.5反) δ 9.73 9.63 (m, 1 H), 8.49 8.35 (m, 2 H), 7.62 7.54 (m, 2 H), 7.50 7.46 (m, 1 H), 7.25 7.21(m, 1 H), 6.61 6.51 (m, 1 H), 6.02 (dd, *J* = 20.2, 15.6 Hz, 1 H), 5.04 4.96 (m, 0.5 H, 反), 4.65 4.55 (m, 0.5 H, 順), 4.45 4.35 (m, 0.5 H,反), 4.11 4.01 (m, 0.5 H, 順), 3.96 (s, 3 H), 3.08 2.96 (m, 2 H), 2.62 2.54 (m, 2 H), 2.16 (s, 6 H), 2.08 1.94 (m, 2 H)。
43	N (3 ((4 ((3,4 二氫 2 氟 苯 基)胺基) 7 甲氧基喹唑啉 6 基)氧 基)環丁基) 丁 2 炔醯胺		無	LC/MS (ESI, *m/z*): [M +1]⁺ 489.1, 491.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d_6, a 順 :0.7, b反 :0.3) δ 9.75 9.61 (m, 1 H), 8.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.3 H,反), 8.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.7 H,順), 8.38 (s, 1 H), 7.68 7.43 (m, 3 H), 7.23 (s, 1 H), 5.00 4.92 (m, 0.3 H,反), 4.61 4.51 (m, 0.7 H,順), 4.39 4.29 (m, 0.3 H,反), 4.01 3.95 (m, 0.7 H,順),3.98 (s, 3 H), 3.04 2.98 (m, 2 H), 2.17 2.02 (m, 2 H), 1.98 (s, 3 H)。
44	N ((1r,3r) 3 ((4 ((2,3 二氫 1H 茚 4 基)胺 基) 7 甲氧基喹唑啉 6 基)氧 基)環丁基)內炔醯胺		無	LC/MS (ESI, *m/z*): [M +1]⁺ 429.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 10.94 (br s, 1 H), 9.22 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.30 7.25 (m, 3 H), 7.19 7.17 (m, 1 H), 5.02 4.95 (m, 1 H), 4.40 4.33 (m, 1 H), 4.18 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 2.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.67 2.60 (m, 2 H), 2.47 2.42 (m, 2 H), 2.05 1.97 (m, 2 H)。
45	N ((1s,3s) 3 ((4 ((2,3 二氫 1H 茚 4 基)胺 基) 7 甲氧基喹唑啉 6 基)氧 基)環丁基)內炔醯胺		無	LC/MS (ESI, *m/z*): [M +1]⁺ 429.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 9.41 (s, 1 H), 9.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.18 7.13 (m, 4 H), 4.56 (dd, *J* = 15.2, 7.5 Hz, 1 H), 4.18 (s, 1 H), 3.98 (dd, *J* = 15.8, 8.3 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.08 2.97 (m, 2 H), 2.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 2.73 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 2.09 (dd, *J* = 19.5, 9.0 Hz, 2 H), 1.97 (dd, *J* = 14.7, 7.4 Hz, 2 H)。

46	N-(3-((7-甲氧基-4-(萘-1-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙炔醯胺		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+1]^+$ = 439.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, a順 : 0.3, b反 : 0.7) δ 9.81 (s, 1 H), 9.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.7 H,反), 9.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 0.3 H,順), 8.18 (s, 1 H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.91 (dd, *J* = 7.0, 1.8 Hz, 1 H), 7.88 - 7.84 (m, 1 H), 7.67-7.45 (m, 5 H), 7.20 (s, 1 H), 5.04 - 4.96 (m, 0.7 H,反), 4.62 - 4.56 (m, 0.3 H,順), 4.43 - 4.33 (m, 0.7 H,反), 4.17 (s, 0.3 H,順), 4.14 (s, 0.7 H,反),4.01 - 3.95 (m, 0.3 H,順),3.96 (s, 3 H), 3.12-3.00 (m, 0.5 H), 2.68 - 2.56 (m, 2 H), 2.54 - 2.44 (m, 1 H), 2.17 - 2.05 (m, 0.5 H)。
47	N-((1s,3s)-3-((7-甲氧基-4-(萘-1-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙炔醯胺		無	LC/MS (ESI, m/z): $[m+1]^+$ = 439.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1 H), 9.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.00 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.61 - 7.47 (m, 4 H), 7.20 (s, 1 H), 4.63 - 4.56 (m, 1 H), 4.17 (s, 1 H), 4.02 - 3.96 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.09 - 3.01 (m, 2 H), 2.16 - 2.08 (m, 2 H)。
48	N-((1r,3r)-3-((7-甲氧基-4-(萘-2-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙炔醯胺		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 439.2. ^1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1 H), 9.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 8.82 (s , 1 H) 8.16 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 8.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 8.00 - 7.93 (m, 2 H), 7.81 - 7.74 (m, 2 H) 7.61 - 7.48 (m, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 5.12 - 4.96 (m, 1 H), 4.40 (dt, *J* = 14.7, 7.4 Hz, 1 H), 4.20 (s, 1 H),4.02 (s, 3 H), 2.70 2.60 (m, 2 H), 2.55 2.45 (m, 2 H)。
49	N-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙炔醯胺		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 475.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 順/反 = 1/1) δ 9.67 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 9.17 (dd, *J* = 40.1, 7.1 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.66 - 7.55 (m, 2 H), 7.50 (d, *J* = 27.1 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 5.02 4.94 (m, 0.5 H反), 4.60 4.54 (m, 0.5 H,順), 4.40 4.32 (m, 0.5 H,反), 4.03 3.97 (m, 0.5 H,順), 4.17 (s, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.06 2.98 (m, 1 H), 2.54 2.50 (m, 1 H), 2.50 2.44 (m, 1 H), 2.12 2.00 (m, 1 H)。

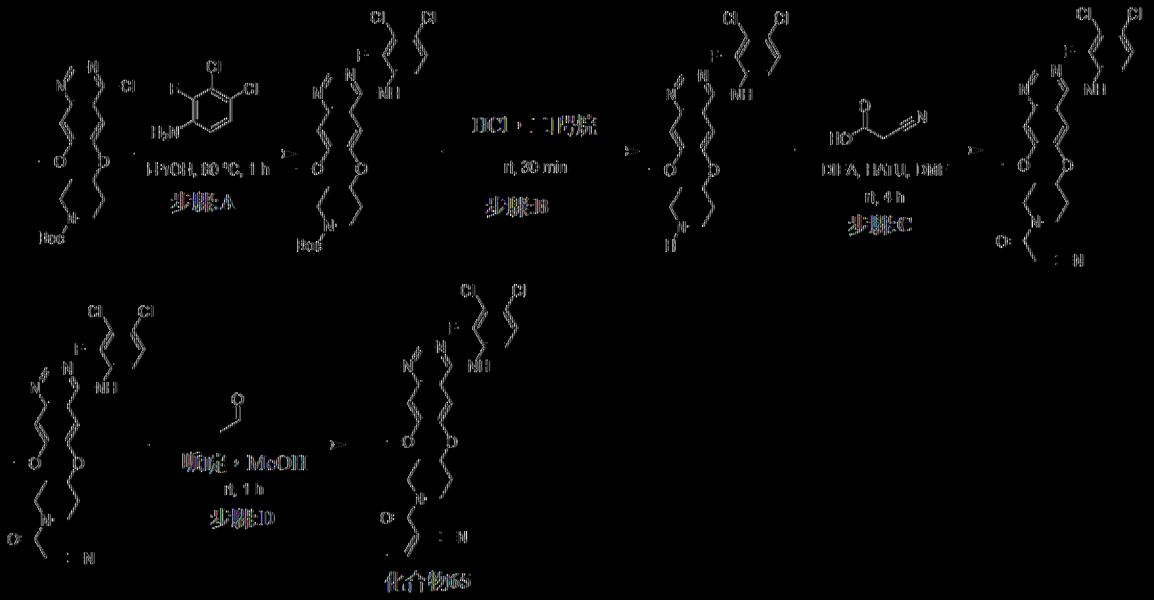
50	1-(4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮		TFA	LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 509.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.88 (br s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.59 - 7.70 (m, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 5.30 (dd, J = 14.8, 4.0 Hz, 1 H), 5.22 (dd, J = 46.4, 4.0 Hz, 1H), 4.88-4.84 (m, 1H), 4.01 (s, 3 H), 3.75 - 3.83 (m, 2 H), 3.48 - 3.58 (m, 2 H), 2.05 - 2.15 (m, 2 H), 1.74 - 1.85 (m, 2 H)。
51	1-(4-((4-(3,4-二氯-2-氟苯甲醯基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 502.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1 H), 7.93 - 7.71 (m, 3 H), 7.55 (s, 1 H), 4.93 - 4.81 (m, 1 H), 4.56 (s, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 3.99 - 3.90 (m, 1 H), 3.83 - 3.74 (m, 1 H), 3.73 - 3.62 (m, 1 H), 3.49 - 3.41 (m, 1 H), 2.15 - 1.93 (m, 2 H), 1.86 - 1.60 (m, 2 H)。
52	1-(4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ =489.1, 491.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.67 - 7.51 (m, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 4.87 - 4.74 (m, 1 H), 4.57 (s, 1 H), 4.00-3.94 (m, 4 H), 3.83 - 3.66 (m, 2 H), 3.57 - 3.47 (m, 1 H), 2.12-1.98 (m, 2 H), 1.83-1.68 (m, 2 H)。
53	1-(4-((7-甲氧基-4-(萘-2-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 453.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO - *d*6) δ 11.21 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.00 - 7.97 (m, 2 H), 7.80 (dd, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.61 - 7.54 (m, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 4.89 (m, 1 H), 4.58 (s, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.99 - 3.92 (m, 1 H), 3.78 - 3.73 (m, 2 H), 3.58 - 3.52 (m, 1 H), 2.17 - 1.99 (m, 2 H), 1.88 - 1.72 (m, 2 H)。
54	1-(4-((7-甲氧基-4-(萘-1-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 453.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) δ 9.79 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.00 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.91 (dd, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.62 - 7.47 (m, 4 H), 7.22 (s, 1 H), 4.83 - 4.78 (m, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 4.03 - 4.00 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.85 - 3.67 (m, 2 H), 3.51 - 3.46 (m, 1 H), 2.14 - 1.97 (m, 2 H), 1.88 - 1.71 (m, 2 H)。

55	1-(3-((4-((2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)丙-2-炔-1-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 483.2. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.94 (br s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.30 - 7.22 (m, 4 H), 5.43-5.35 (m, 1 H), 4.73-4.69 (m, 1 H), 4.67-4.63 (m, 1 H), 4.56 (s, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 2.77 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 2.47-2.40 (m, 2 H), 2.06-1.96 (m, 2 H), 1.91 - 1.60 (m, 8 H)。
56	1-(3-((4-((2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-炔-1-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 469.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.26 - 7.11 (m, 4 H), 5.03-4.91(m, 1 H), 4.59-4.51(m, 2 H), 4.48 (s, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 2.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.46 - 2.38 (m, 1 H), 2.34 - 2.25(m, 1 H), 2.09 - 1.88 (m, 6 H), 1.68 - 1.53 (m, 2 H)。
57	1-(3-((7-甲氧基-4-(萘-1-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)丙-2-炔-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+1]^+$ = 493.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.25 (br s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.11 - 8.02 (m, 2 H), 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.72 - 7.52 (m, 4 H), 7.30 (s, 1 H), 5.54 - 5.37 (m, 1 H), 4.83 - 4.61 (m, 2 H), 4.56 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.45 - 2.30 (m, 2 H), 1.95 - 1.59 (m, 8 H)。
58	1-(3-((7-甲氧基-4-(萘-2-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)丙-2-炔-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+1]^+$ = 493.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (br s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.24 (d, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 8.01 - 7.93 (m, 2 H), 7.82 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.61 - 7.51 (m, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 5.51 - 5.31 (m, 1 H), 4.82 - 4.60 (m, 2 H), 4.56 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.33-2.51 (m, 2 H), 1.97 - 1.58 (m, 8 H)。
59	1-(3-((7-甲氧基-4-(萘-2-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-炔-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+1]^+$ = 479.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.02 - 7.85 (m, 5 H), 7.57 - 7.40 (m, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 5.13 - 4.94 (m, 1 H), 4.62 - 4.52 (m, 2 H), 4.49 (s, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 2.45 - 2.26 (m, 2 H), 2.00 - 1.94 (m, 2 H), 1.72 - 1.54 (m, 2 H)。

60	1-(3-((7-甲氧基-4-(萘-1-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-炔-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+1]^+$ = 479.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.18 - 7.99 (m, 3 H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.76 - 7.51 (m, 4 H), 7.32 (s, 1 H), 5.18 - 5.01 (m, 1 H), 4.66 - 4.55 (m, 2 H), 4.51 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.41 - 2.27 (m,2 H), 2.17 - 1.86 (m, 4 H), 1.76 - 1.55 (m, 2 H)。
61	1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)喹唑啉-6-基)哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 443.0, 445.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.03 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 1 H), 7.87 (dd, J = 8.6, 3.2 Hz, 1 H), 7.69-7.59 (m, 2 H), 4.61 (s, 0.5 H), 4.55 (s, 0.5 H), 4.52-4.34 (m, 2 H), 3.24 (dt, J = 2.2, 13.0 Hz, 1 H), 3.01-2.80 (m, 2 H), 2.10-2.07 (m, 1 H), 1.95-1.86 (m, 2 H), 1.67-1.50 (m, 1 H)。
62	1-(5-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)喹唑啉-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-炔-1-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+1]^+$ =441. 0。其顯示兩組峰。^{1}H NMR (a = 0.3, b = 0.7, 400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (s, 0.3 Ha), 8.78 (s, 0.7 Hb), 8.58 (t, J = 7.6 Hz, 0.3 Ha), 8.33 (t, J = 8.4 Hz, 0.7 Hb), 7.99-7.64 (m, 4 H), 7.38-7.34 (m, 1 H), 6.44-6.39 (m, 1 H), 4.73 (dd, J = 4.4 , 2.2 Hz, 0.6 Ha), 4.61 (dd, J = 4.2, 2.0 Hz, 1.4 Hz), 3.99 (t, J = 5.8 Hz, 1.4 Hb), 3.86 (t, J = 5.8 Hz, 0.6 Ha), 3.25 (s, 0.3 Ha), 3.17 (s, 0.7 Ha), 2.57-2.51 (m, 1.4 Hb), 2.49-2.44 (m, 0.6 Ha)。
63	1-(5-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-炔-1-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 471.1, 473.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.95 (s, 1 H), 8.46 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.59-7.54 (m, 2 H), 7.25 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 6.07 (d, J = 19.5 Hz, 1 H), 4.62 (d, J = 14.7 Hz, 2 H), 4.38 (s, 1 H), 4.05 - 3.84 (m, 4 H), 3.71 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 2.33-2.31 (m, 2 H)。

64	1-(4-((7-甲氧基-4-(萘-2-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): [M+H]$^+$ = 453.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.21 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.00 - 7.97 (m, 2H), 7.80 (dd, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.78 - 3.73 (m, 2H), 3.58 - 3.52 (m, 1H), 2.17 - 1.99 (m, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 2H)。

實例65：製備3-(4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈(化合物65)



[0219] 步驟A：使4-((4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(226 mg，0.57 mmol)及3,4-二氯-2-氟苯胺(103 mg，0.57 mmol)於異丙醇中之混合物經氮氣脫氣，加熱至80℃且在氮氣氛圍中攪拌1小時。將反應物冷卻至室溫，過濾且在真空中濃縮，且藉由SGC純化，得到乙酸4-((7-氟-1-側氧基-2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-酯(308 mg，100%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): [M+H]$^+$ = 537.2。

[0220] 步驟B：在rt下攪拌4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(308 mg，0.57 mmol)於4M

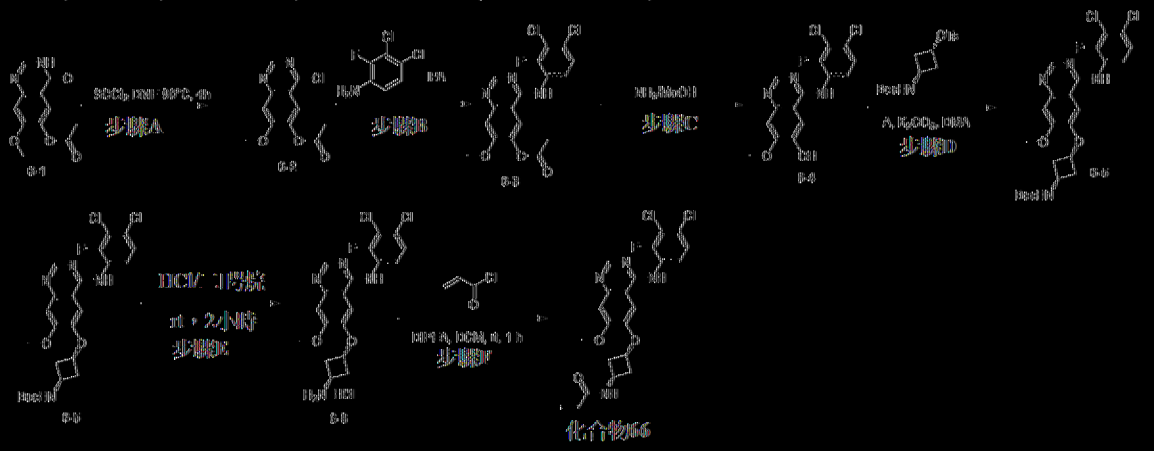
HCl(g)-二噁烷(5 mL)中之溶液30 min。在真空中濃縮反應混合物，獲得N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺(251 mg，粗產物，100%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 437.4。

【0221】 步驟C：N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺(251 mg，0.57 mmol)、2-氰基乙酸(48 mg，0.57 mmol)、HATU (542 mg，1.43 mmol)及DIPEA (296 mg，2.28 mmol)於DMF (15 mL)中之混合物經氮氣脫氣，在RT下在氮氣氛圍下攪拌1小時。添加水(30 mL)且用EA萃取混合物。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到3-(4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈(176 mg，61%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 505.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.67 - 7.48 (m, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 4.77 (s, 1 H), 4.09 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.79 (s, 1 H), 3.59 (s, 1 H), 3.43 (s, 1 H), 2.67 (s, 1 H), 2.04 (s, 2 H), 1.74 (d, J = 30.3 Hz, 2 H)。

【0222】 步驟D：在RT下攪拌3-(4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈(30 mg，0.06 mmol)、乙醛(5.2 mg，0.12 mmol)及哌啶(10.2 mg，0.12 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液1 h。在真空中濃縮反應混合物且藉由製備型HPLC純化，獲得(Z)-2-(4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-羰基)丁-2-烯腈(10 mg，32%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 530.0, 532.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (br s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.58 (s, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 6.95 (t, J = 8.8 Hz, 0.5

H), 6.54 (q, *J* = 5.2 Hz, 0.5 H), 4.80 (s, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.88 -3.79 (m, 2 H), 3.61 -3.43 (m, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 2.11 -2.00 (m, 2 H), 1.85 -1.71 (m, 2 H)。

實例66：製備N -((1s,3s) -3 -((4 -((3,4 -二氯 -2 -氟苯基)胺基) -7 -甲氧基喹唑啉 -6 -基)氧基)環丁基)丙烯醯胺(化合物66)



[0223] 步驟A：向乙酸7 -甲氧基 -4 -側氧基 -3,4 -二氫喹唑啉 -6 -酯(500 mg，2.13 mmol)於$SOCl_2$ (5 mL)中之溶液中添加DMF (20 mg)。在90℃下攪拌混合物2小時。在真空中濃縮混合物，獲得呈黃色固體之乙酸4 -氯 -7 -甲氧基喹唑啉 -6 -酯(539 mg，100%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): [M + H]$^+$ 253.0。

[0224] 步驟B：乙酸4 -氯 -7 -甲氧基喹唑啉 -6 -酯(300 mg，1.19 mmol)及3,4 -二氯 -2 -氟苯胺(192.37 mg，1.19 mmol)於異丙醇(10 mL)中之混合物經氮氣脫氣，加熱至80℃且在氮氣氛圍中攪拌1小時。將反應物冷卻至室溫，過濾且在真空中濃縮，得到呈褐色固體狀之乙酸4 -((3,4 -二氯 -2 -氟苯基)胺基) -7 -甲氧基喹唑啉 -6 -酯(344 mg，77%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): [M + H]$^+$ 396.0。

[0225] 步驟C：在RT下向乙酸4 -((3,4 -二氯 -2 -氟苯基)胺基) -7 -甲氧基喹唑啉 -6 -酯於MeOH (4 mL)中之溶液中緩慢添加氫氧化銨(2 mL)。

添加之後，將反應混合物在RT下攪拌2 h。隨後過濾反應物，且乾燥濾餅，得到呈白色固體之4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-醇(260 mg，85%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+ = 354.0$。

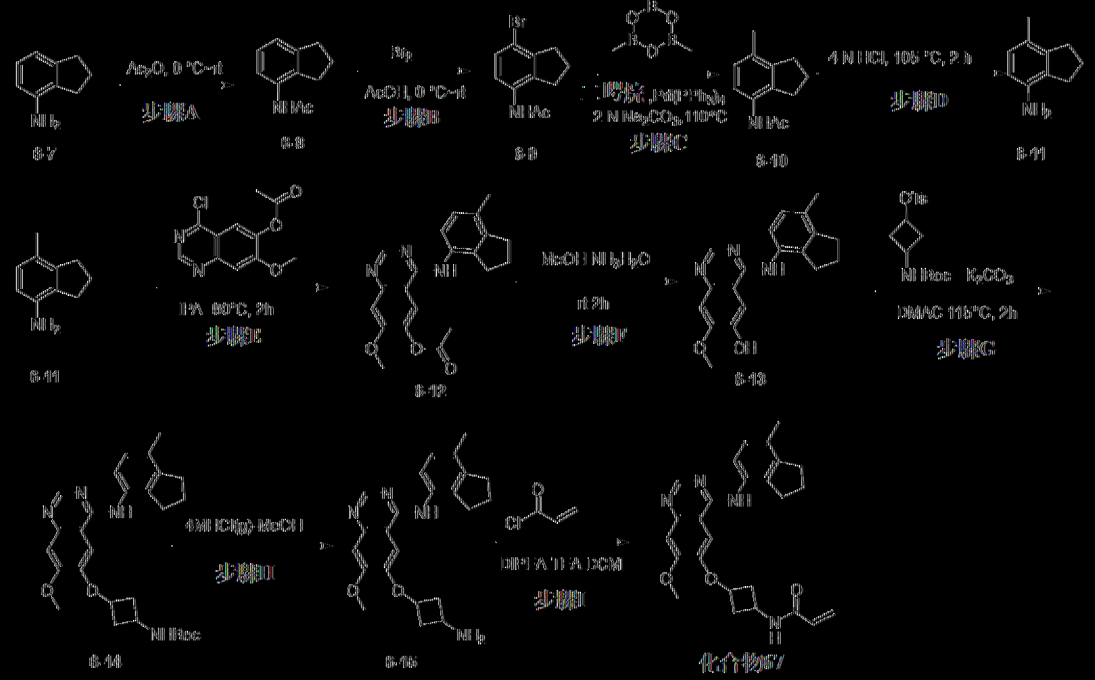
【0226】 步驟D：4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-醇(60 mg，178.48 μmol)、4-甲基苯磺酸(1r,3r)-3-((三級丁氧基羰基)胺基)環丁酯(91.41 mg，267.72 μmol)及K_2CO_3 (49.3 mg，356.96 μmol)於DMA (2 mL)中之混合物經氮氣脫氣，加熱至115℃且在氮氣氛圍中攪拌2小時。隨後用水(30 mL)淬滅混合物且用EtOAc (5 mL×3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由管柱層析(PE/EA = 1/1)純化，得到呈白色固體之((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)胺基甲酸三級丁酯(67 mg，74%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+ H]^+ = 523.1$。

【0227】 步驟E：在室溫下攪拌4M HCl二噁烷(5 mL)中之((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)胺基甲酸三級丁酯(356 mg，680 μmol)1小時。隨後在真空中濃縮反應物，得到呈黃色固體之6-((1s,3s)-3-胺基環丁氧基)-N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺鹽酸鹽(296 mg，94%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+ = 423.1$。

【0228】 步驟F：在0℃下向6-((1s,3s)-3-胺基環丁氧基)-N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺鹽酸鹽(300 mg，649 μmol)、N-異丙基-N-甲基丙-2-胺(252 mg，194.7 μmol)於DCM (5 mL)中之混合物中添加DCM (1 mL)中之丙烯醯氯(59 mg，649 μmol)。在室溫下將反應混合物攪拌0.5 h，用水淬滅，且隨後用DCM (5 mL × 3)萃取。用鹽水洗滌合併之

有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析(DCM：CH_3OH 20:1)純化殘餘物，獲得N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氟-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺(160 mg，52%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 477.2, 479.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (s, 1 H), 8.47 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.64 - 7.41 (m, 3 H), 7.23 (s, 1 H), 6.17 (dd, J = 17.1, 9.7 Hz, 1 H), 6.09 (dd, J = 17.1, 2.7 Hz, 1 H), 5.61 (dd, J = 9.7, 2.7 Hz, 1 H), 4.69 - 4.53 (m, 1 H), 4.12 - 4.05 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.12 - 2.98 (m, 2 H), 2.07 (dd, J = 19.4, 9.0 Hz, 2 H)。

實例67：製備N-(3-((7-甲氧基-4-((7-甲基-2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺(化合物67)



[0229] 步驟A：在10℃至RT攪拌2,3-二氫-1H-茚-4-胺(500 mg，3.75 mmol)及乙酸酐(5 mL)之混合物1 h。過濾混合物。用水洗滌濾餅且乾燥，得到呈白色固體之N-(2,3-二氫-1H-茚-4-基)乙醯胺(509 mg，77%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[2M+H]^+$ = 351.4。

【0230】 步驟B： 在0℃ 下向N-(2,3-二氫-1H-茚-4-基)乙醯胺(500 mg，0.23 mmol)於AcOH中之溶液中逐滴添加Br_2 (912 mg，5.7 mmol)。自0℃至RT攪拌混合物1 h，且隨後藉由Na_2CO_3 (水溶液)及$Na_2S_2O_3$ (水溶液)隨後淬滅混合物，且隨後用EA萃取。在真空中濃縮有機溶液，得到呈白色固體，呈白色固體之N-(7-溴-2,3-二氫-1H-茚-4-基)乙醯胺(700 mg，97%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 254.1, 256.1。

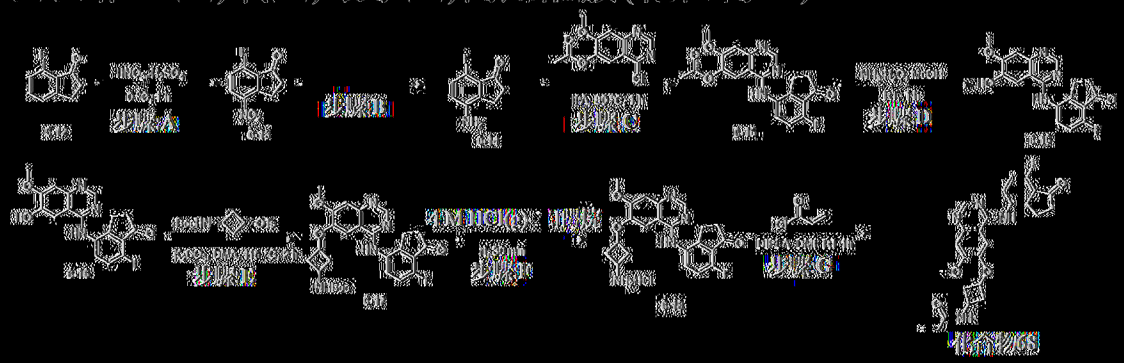
【0231】 步驟C： 在RT下向N-(7-溴-2,3-二氫-1H-茚-4-基)乙醯胺(254 mg，1mmol)於二噁烷中之溶液中添加2 N Na_2CO_3 (5 mL)、肆(三苯基膦)鈀(115 mg，0.1 mmol)及2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三硼環己烷(188 mg，1.5 mmol)。將混合物升溫至110℃且攪拌4 h，冷卻混合物，用水淬滅，用EA萃取。有機溶液用鹽水洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈黃色固體，呈黃色固體之N-(7-甲基-2,3-二氫-1H-茚-4-基)乙醯胺(150 mg，39%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 190.1。

【0232】 步驟D： 將N-(7-甲基-2,3-二氫-1H-茚-4-基)乙醯胺(150 mg，0.8 mmol)於4 N HCl (10 mL)中之溶液升溫至105℃且攪拌2 h。將混合物冷卻至RT，用Na_2CO_3 (水溶液)平衡pH，且用EA萃取。用鹽水洗滌有機溶液，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈白色固體之N-(7-甲基-2,3-二氫-1H-茚-4-基)乙醯胺(30 mg，25%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 148.1。

【0233】 以實例66步驟B、C、D、E及F中所描述之類似方式完成步驟E、F、G、H及I，獲得N-(3-((7-甲氧基-4-((7-甲基-2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺(**化合物67**)。LC/MS (ESI,

m/z): [M + H]$^+$ = 445.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.56–8.54 (m, 1 H), 7.81–7.73 (m, 1H), 7.27 (s, 1 H), 7.13–7.03 (m, 2 H), 6.27–6.03 (m, 2 H), 5.61 (dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1 H), 5.02–5.01 (m, 1 H), 4.47–4.35 (m, 1 H), 4.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.75 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.68–2.54 (m, 4 H), 2.28 (s, 3 H), 2.09–1.93 (m, 2 H)。

實例68：製備N-(3-((4-((7-氟-1-側氧基-2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺(化合物68)

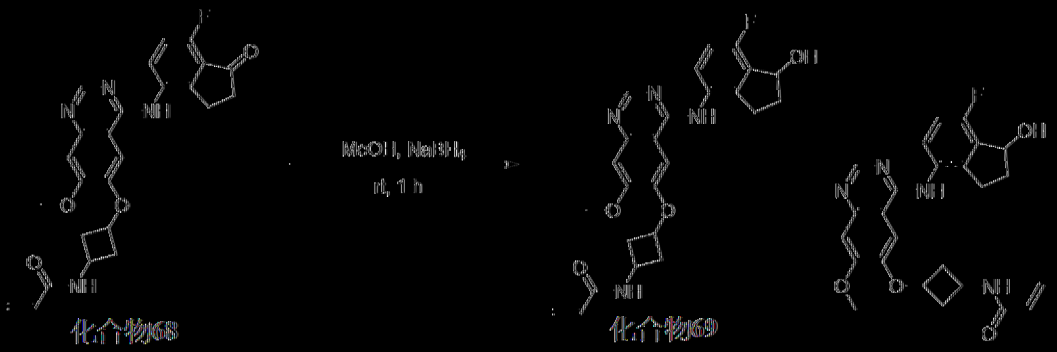


[0234] 步驟A：在0℃下攪拌7-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-酮(500 mg，3.33 mmol)於HNO_3及H_2SO_4 (5 mL)中之溶液60 min。添加H_2O (30 mL)且用EA萃取混合物。在真空中濃縮有機相且藉由SGC純化，獲得7-氟-4-硝基-2,3-二氫-1H-茚-1-酮(180 mg，28%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 8.50 (dd, *J* = 9.0, 4.4 Hz, 1 H), 7.23–7.19 (m, 1 H), 3.68–3.65 (m, 2 H), 2.84–2.81 (m, 2 H)。

[0235] 步驟B：向7-氟-4-硝基-2,3-二氫-1H-茚-1-酮(180 mg，0.92 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加雷尼鎳(Raney Ni)(20 mg)。用H_2吹掃反應混合物三次。在RT下，在H_2氣球下攪拌反應混合物4 h。在真空中濃縮混合物，獲得4-胺基-7-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-酮(65 mg，42%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): [M + H]$^+$ = 166.2。

[0236] 以實例66步驟B、C、D、E及F中所描述之類似方式完成步驟C、D、E、F及G，獲得N-(3-((4-((7-氟-1-側氧基-2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺(化合物68)。LC/MS (ESI, *m/z*): [M + H]$^+$ = 463.2。^{1}H NMR顯示兩對異構體，比率為1/4 (a = 1，b = 4. 順/反 = 1/4)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.85 (br s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.2 Ha), 8.49 (d, J = 7.8 Hz, 0.8 Hb), 7.81-7.78 (m, 2 H), 7.38-7.32 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 6.25-6.06 (m, 2 H), 5.63-5.60 (m, 1 H), 5.06-5.01 (m, 0.2 Ha,順), 4.66-4.61 (m, 0.8 Hb,反), 4.45-4.39 (m, 0.2 Ha,順), 4.12-4.02 (m, 0.8 Hb,反), 4.02 (s, 0.6 Ha,順), 4.01 (s, 2.4 Hb,反), 3.12-3.06 (m, 2 H), 3.03-2.99 (m, 2 H), 2.72-2.68 (m, 2 H), 2.12-2.05 (m, 2 H)。

實例69：製備N-(3-((4-((7-氟-1-羥基-2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺(化合物69)

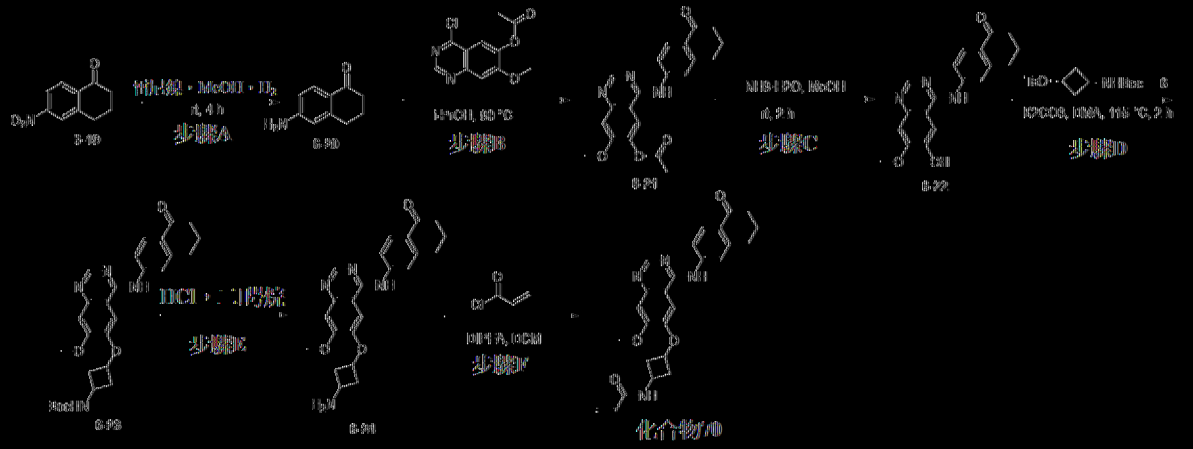


化合物68　　化合物69

[0237] 向N-(3-((4-((7-氟-1-側氧基-2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺(化合物68)(10 mg，0.03 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液中以一份方式添加$NaBH_4$ (3 mg，0.04 mmol)。在室溫下攪拌反應物60 min。在真空中濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化，獲得N-(3-((4-((7-氟-1-羥基-2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺(化合物69)(6 mg，43%產率)。

LC/MS (ESI, *m/z*): [M + H]$^+$ = 465.1。^{1}H NMR顯示兩對異構體，比率為1/4 (a = 1，b = 4. 順/反 = 1/4)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (br s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.56 (d, J = 6.1 Hz, 0.2 Ha), 8.49 (d, *J* = 7.5 Hz, 0.8 Hb), 7.74 (s, 0.8 Hb), 7.67 (s, 0.2 Ha), 7.36-7.32 (m, 1 H), 7.28-7.25 (m, 1 H), 7.16-7.11 (m, 1 H), 6.25-6.06 (m, 2 H), 5.63-5.60 (m, 1 H), 5.35-5.33 (m, 1 H), 5.04-4.99 (m, 0.2 Ha), 4.66-4.59 (m, 0.8 Hb), 4.44-4.39 (m, 0.2 Ha), 4.13-4.01 (m, 0.8 Hb), 4.01 (s, 0.6 Ha), 4.00 (s, 2.4 Hb), 3.11-3.04 (m, 2 H), 3.01-2.88 (m, 1 H), 2.68-2.61 (m, 1 H), 2.34-2.23 (m, 1 H), 2.10-2.00 (m, 2 H), 1.94-1.88 (m, 1 H)。

實例70：製備N-(3-((7-甲氧基-4-((5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)胺基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺(化合物70)

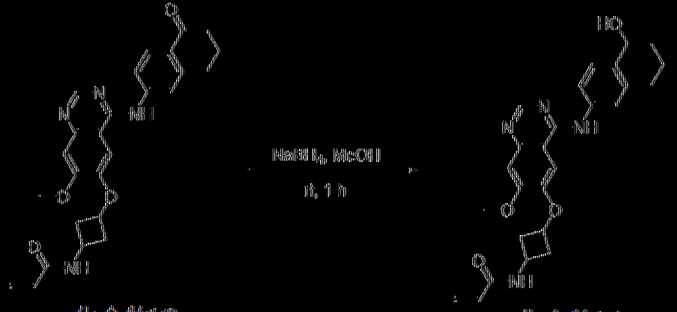


[0238] 步驟A：向6-硝基-3,4-二氫萘-1(2H)-酮(200 mg，1.05 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加雷尼鎳(20 mg)。用H_2吹掃混合物三次。在RT下，在H_2氣球下攪拌反應物4 h。在真空中濃縮混合物，獲得6-胺基-3,4-二氫萘-1(2H)-酮(168.6 mg，粗物質，100%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): [M+1]$^+$ = 162.2。

[0239] 以實例66步驟B、C、D、E及F中所描述之類似方式完成步驟B、C、D、E及F，獲得N-(3-((7-甲氧基-4-((5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-

2-基)胺基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)內烯醯胺(化合物70)。LC/MS (ESI, *m/z*): [M + H]$^+$ = 459.1。^{1}H NMR顯示兩對異構體，比率為3/7 (a = 3, b = 7. 順/反 = 3/7)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 4.8 Hz, 0.3 Ha), 8.50 (d, *J* = 7.4 Hz, 0.7 Hb), 8.10 (d, *J* = 2.3 Hz, 0.7 Hb), 8.08 (d, *J* = 2.2 Hz, 0.3 Ha), 7.90 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1 H), 7.81 (s, 0.7 Hb), 7.74 (s, 0.3 Ha), 7.50-7.47 (m, 1 H), 7.30-7.26 (m, 1 H), 6.26-6.05 (m, 2 H), 5.63-5.57 (m, 1 H), 5.08-5.03 (m, 0.3 Ha), 4.71-4.63 (m, 0.7 Hb), 4.46-4.39 (m, 0.3 Ha), 4.19-4.05 (m, 0.7 Hb), 4.02 (s, 0.9 Ha), 4.00 (s, 2.1 Hb), 3.12-3.05 (m, 2 H), 3.00 (t, *J* = 5.8 Hz, 2 H), 2.68-2.60 (m, 3 H), 2.12-2.05 (m, 3 H)。

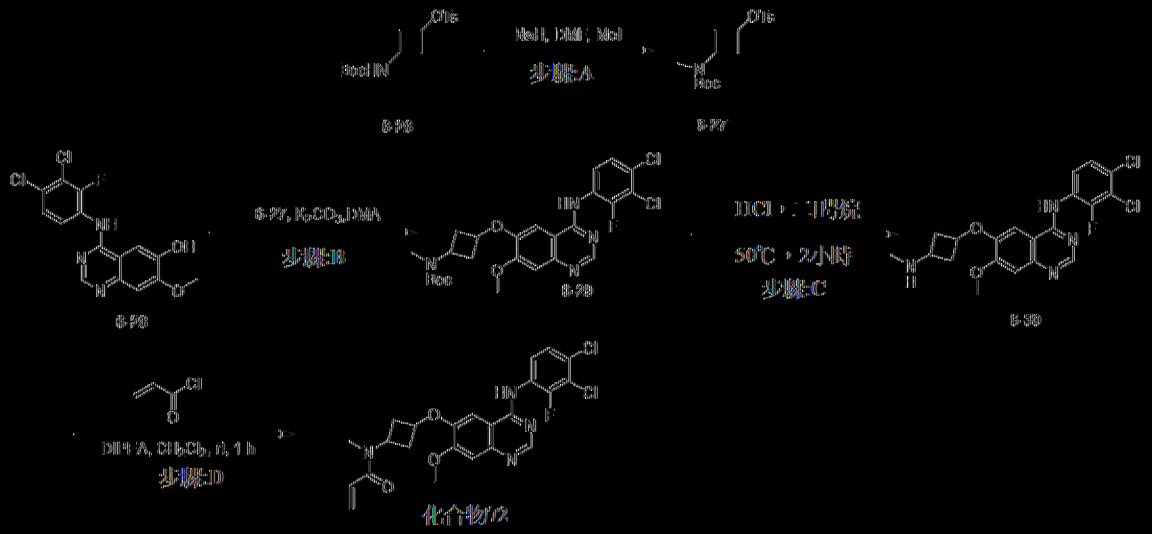
實例71：製備N-(3-((4-((5-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)內烯醯胺(化合物71)



[0240] 以實例69中所描述之類似方式由N-(3-((7-甲氧基-4-((5-側氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)胺基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)內烯醯胺(化合物70)製備N-(3-((4-((5-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)內烯醯胺(化合物71)。LC/MS (ESI, *m/z*): [M + H]$^+$ = 461.4。^{1}H NMR顯示兩對異構體，比率為3/7 (a = 3, b = 7. 順/反 = 3/7)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (br s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.57-8.55 (m, 0.3 Ha), 8.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.7 Hb), 7.81 (s, 0.7 Hb), 7.74 (s,

0.3 Ha), 7.59 (d, *J* = 2.0 Hz, 0.7 Hb), 7.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 0.3 Ha), 7.48–7.44 (m, 1 H), 7.27–7.26 (m, 1 H), 7.18–7.16 (m, 1 H), 6.26–6.06 (m, 2 H), 5.61 (dd, *J* = 9.6, 2.8 Hz, 1 H), 5.26 (br s, 1 H), 5.07–5.02 (m, 0.3 Ha), 4.69–4.65 (m, 0.7 Hb), 4.61–4.57 (m, 1 H), 4.47–4.40 (m, 0.3 Ha), 4.12–4.06 (m, 0.7 Hb), 4.01 (s, 0.9 Ha), 4.00 (s, 2.1 Hb), 3.13–3.05 (m, 2 H), 2.79–2.65 (m, 2 H), 2.11–2.02 (m, 2 H), 1.99–1.88 (m, 2 H), 1.74–1.68 (m, 2 H)。

實例72：製備N-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)-N-甲基丙烯醯胺(化合物72)

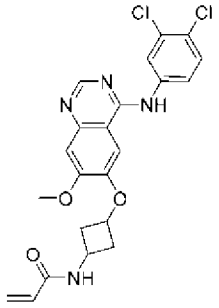
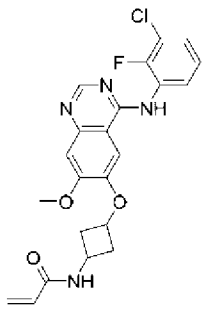


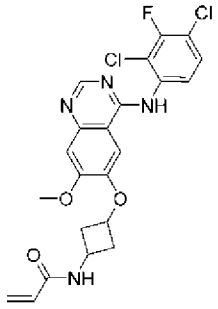
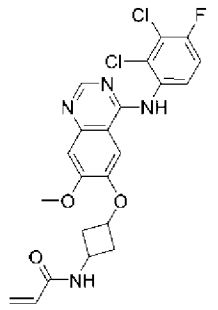
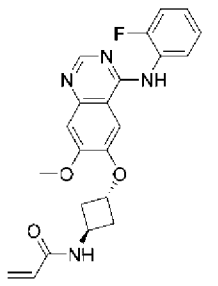
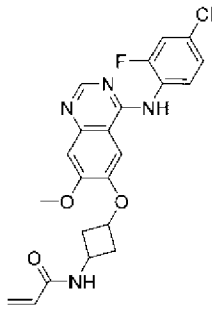
[0241] 步驟A：在0℃下在N_2下向4-甲基苯磺酸3-((三級丁氧基羰基)胺基)環丁酯(350 mg，1.03 mmol)於無水DMF (5 mL)中之溶液中添加NaH (62 mg，1.55 mmol)(於礦物油中60%)。在0℃下攪拌反應混合物20 min。隨後將MeI (176 mg，1.236 mmol)添加至反應混合物。在室溫下攪拌反應混合物2 h。將反應混合物倒入冰水中，用EtOAc(10 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾固體且濃縮濾液，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(Pe/EA = 10/1至5/1)對其進行純化，得到呈白色固體之產物4-甲基苯磺酸3-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)

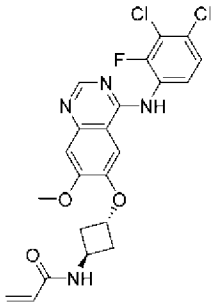
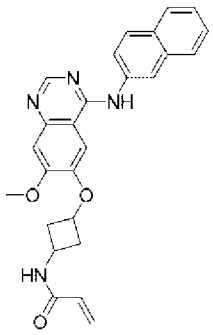
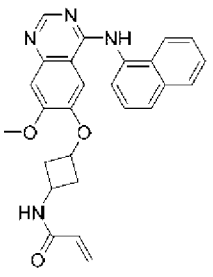
環丁酯(200 mg，55%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 356.2。

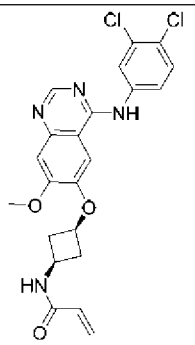
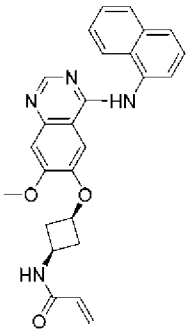
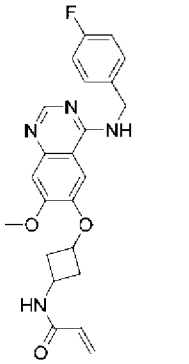
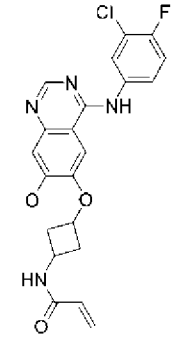
【0242】 以實例66步驟D、E及F中所描述之類似方式完成步驟B、C及D，獲得N-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)-N-甲基丙烯醯胺(**化合物72**)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M +1]^+$ =491.1, 493.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.69 - 7.41 (m, 3 H), 7.25 (s, 1 H), 6.74 (dd, *J* = 16.3, 10.7 Hz, 1 H), 6.12-6.03 (m, 1 H), 5.67 (s, 1 H), 5.23 - 4.74 (m, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.05-2.95 (m, 3 H), 2.84-2.80 (m, 2 H), 2.43-2.37 (m, 2 H)。

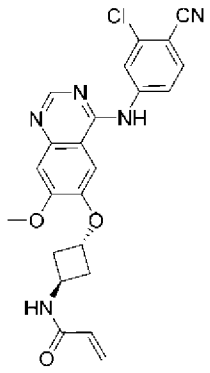
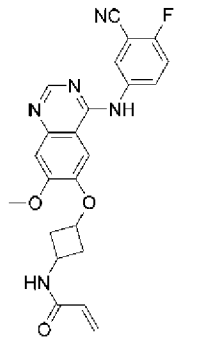
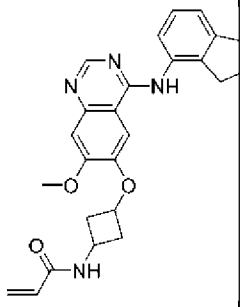
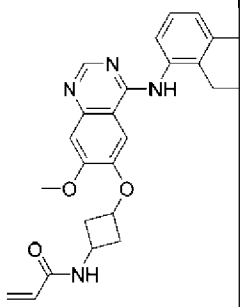
【0243】 實例73至91使用如前述實例中所描述之類似程序製備。

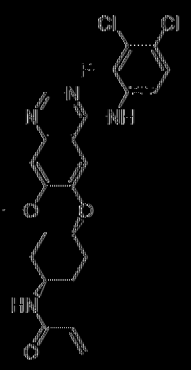
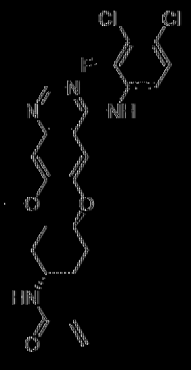
實例編號	IUPAC名稱	化合物結構	鹽	化合物表徵
73	N-(3-((4-((3,4-二氯苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺		無	LC/MS (ESI, m/z): [M +1]+ = 459.0, 461.0。 H NMR顯示順/反= 2/8。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (br s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.56 (d, *J* = 3.5 Hz, 0.8 H,反), 8.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.2 H, 順), 8.09-8.05 (m, 1 H), 7.80 - 7.61 (m, 3 H), 7.31 (s, 1 H), 6.30 - 6.01 (m, 2 H), 5.63-5.60 (m, 1 H), 5.10 - 4.96 (m, 0.8 H,反), 4.71-4.63 (m, 0.2 H,順), 4.48-4.38 (m, 0.8 H,反), 4.14-4.08 (m, 0.2 H,順), 4.02 (s, 2.4 H, 反), 4.00 (s, 0.6 H,順), 2.69 - 2.59 (m, 2 H), 2.49-2.41 (m, 2 H)。
74	N-(3-((4-((3-氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺			LC/MS (ESI, m/z): $[M +H]^+$ = 443.2, 446.2. ^{1}H NMR顯示順/反= 4/6。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (s, 1 H), 8.58 (d, *J* = 4.8 Hz, 0.6 H,反), 8.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.4 H,順), 7.73-7.53 (m, 3 H), 7.41-7.33 (m, 1 H), 7.32-7.28 (m, 1H), 6.25-6.06 (m, 2 H), 5.61 (dd, *J* = 9.6, 2.7 Hz, 1 H), 5.06-5.03 (m, 0.6 H,反), 4.66-4.62 (m, 0.4 H,順), 4.45-4.39 (m, 0.6 H, 反), 4.12-4.06 (m, 0.4 H,順), 4.02 (s, 1.8 H,反, 4.00 (s, 1.2 H,順), 3.12-3.05 (m, 1 H), 2.67-2.60 (m, 1 H), 2.48-2.44 (m, 1 H), 2.12-2.05 (m, 1 H)。

75	N-(3-((4-((2,4-二氯-3-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 477.0, 479.0 ^{1}H NMR顯示順/反= 7/3。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67-8.60 (m, 1 H), 8.57-8.46 (m, 1 H), 7.77-7.73 (m, 1 H), 7.66-7.62 (m, 0.3 H,反), 7.55-7.51 (m, 0.7 H,順), 7.30-7.25 (m, 1 H), 6.25-6.05 (m, 2 H), 5.61 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1 H), 5.06-5.00 (m, 0.3 H,反), 4.67-4.59 (m, 0.7 H,順), 4.44-4.36 (m, 0.3 H,反), 4.11-4.09 (m, 0.7 H,順), 4.01 (s, 0.9 H,反), 3.99 (s, 2.1 H,順), 3.13-3.03 (m, 1 H), 2.65-2.57 (m, 1 H), 2.46-2.40 (m, 1 H), 2.12-2.03 (m, 1 H)。
76	N-(3-((4-((2,3-二氯-4-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺		TFA	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 477.0. H NMR顯示順/反= (1/4)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (br s, 1 H), 8.69-8.68 (m, 1 H), 8.58 (d, J = 5.6 Hz, 0.8 H,反), 8.49 (d, J= 7.6 Hz, 0.2 H,順), 7.74-7.59 (m, 3 H), 7.30-7.29 (m, 1 H), 6.25-6.06 (m, 2 H), 5.63-5.60 (m, 1 H), 5.06-5.00 (m, 0.8 H,反), 4.65-4.62 (m, 0.2 H,順), 4.45-4.37 (m, 0.8 H,反), 4.12-4.06 (m, 0.2 H,順), 4.02 (s, 2.4 H,反), 4.00 (s, 0.6 H,順), 2.69-2.60 (m, 2 H), 2.49-2.44 (m, 2 H)。
77	N-(3-((4-((2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 409.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.48 (s, 1 H), 8.54 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.55 - 7.46 (m, 2 H), 7.33- 7.28 (m, 2 H), 7.28-7.22 (m , 1 H), 7.20 (s, 1 H), 6.22 (dd, J = 17.2, 10.0 Hz, 1 H), 6.10 (dd, J = 17.2, 2.4 Hz, 1 H), 5.60 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1 H), 5.01-4.97(m, 1 H), 4.44-4.38 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 2.68 - 2.56 (m, 2 H), 2.51-2.32 (m, 2 H)。
78	N-(3-((4-((4-氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+1]^+$ = 443.1，445.1^{1}H NMR顯示兩對異構體，比率為 順/反= 1/1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (br, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.58 - 8.45 (m, 1 H), 7.80 - 7.54 (m, 3 H), 7.46 - 7.34 (m, 1 H), 7.31 - 7.19 (m, 1 H), 6.27 - 6.05 (m, 2 H), 5.61 (dd, J = 9.8, 2.5 Hz, 1 H), 5.07 - 4.97 (m,0.5 H,反), 4.68 -

				4.58 (m, 0.5 H順s), 4.46 - 4.36 (m, 0.5 H, 反), 4.15 - 4.04 (m, 0.5 H,順), 4.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 3.13 - 3.02 (m, 1 H), 2.69 - 2.58 (m, 1 H), 2.48 - 2.38 (m, 1 H), 2.14 - 2.02 (m, 1 H)。
79	N-((1r,3r)-3-((4-((3,4-二 氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 477.1, 479.1. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (br s, 1 H), 8.57 (br s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.61-7.55 (m, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.22 (dd, *J* = 16.8, 9.6 Hz, 1 H), 6.10 (dd, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 1 H), 5.60 (dd, *J* = 10.0, 2.4 Hz, 1 H), 5.65-5.57 (m, 1 H), 4.45-4.34 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 2.67-2.46 (m, 4 H)。
80	N-(3-((7-甲氧基-4-(萘-2-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M +H]^+$ = 441.1. H NMR顯示順/反= (3/7)1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (br s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.7 H,反), 8.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.3 H,順), 8.05-8.02 (m, 1 H), 7.98-7.95 (m, 2 H), 7.76-7.76 (m, 2 H), 7.59-7.52 (m, 2 H), 7.30-7.29 (m, 1 H), 6.26-6.07 (m, 2 H), 5.62 (dd, *J* = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 5.10-5.06 - 4.96 (m, 0.7 H,反), 4.72 - 4.67 (m, 0.3 H,順), 4.49-4.40 (m, 0.7 H,反), 4.15-4.08 (m, 0.3 H, 順), 4.03 (s, 2.1 H,反), 4.01 (s, 0.9 H,順), 3.14-3.08 (m, 1 H), 2.73 - 2.57 (m, 2 H), 2.13-2.06 (m, 1 H)。
81	N-(3-((7-甲氧基-4-(萘-1-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M +1]^+$ =441.2. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.01 (br s, 1 H), 8.55 (d, *J* = 6.7 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.92 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.63 - 7.44 (m, 4 H), 7.22 (s, 1 H), 6.19 (dd, *J* = 22.0, 11.0 Hz, 1 H), 6.08 (dd, *J* = 17.1, 2.3 Hz, 1 H), 5.59 (dd, *J* = 9.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.07-5.03 (m, 1 H), 4.45-4.41 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.63-2.53 (m, 2 H), 1.28 (m, 2 H)。

82	N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺		TFA	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 459.0, 461.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (br s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.49 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.74 (s, 3 H), 7.30 (s, 1 H), 6.18-6.05 (m, 2 H), 5.61 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1 H), 4.72 - 4.59 (m, 1 H), 4.15-4.05 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.11 - 3.02 (m, 2 H), 2.11 - 2.04 (m, 2 H)。
83	N-((1s,3s)-3-((7-甲氧基-4-(萘-1-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ =441.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81 (s, 1 H), 8.47 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.62 - 7.48 (m, 4 H), 7.21 (s, 1 H), 6.17 (dd, J = 17.1, 9.8 Hz, 1 H), 6.08 (dd, J = 17.1, 2.5 Hz, 1 H), 5.60 (dd, J = 9.7, 2.5 Hz, 1 H), 4.66-4.62 (m, 1 H), 4.07-4.05 (m, 1 H), 3.95 (s, 3H), 3.15 - 3.02 (m, 2 H), 2.09-2.04 (m, 2 H)。
84	N-(3-((4-((4-氟苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 423.2. H NMR顯示順/反之比為約1/1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, a =反, b =順) δ 10.06 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.54-8.46 (m, 1 H), 7.62 (s, 0.5 H), 7.55 (s, 0.5 H), 7.45-7.40 (m, 2 H), 7.22-7.17 (m, 2 H), 6.24-6.02 (m, 2 H), 5.62-5.60 (m, 1 H), 5.00-4.96 (m, 0.5 Ha), 4.93 (s, 2 H), 4.65-4.55 (m, 0.5 Hb), 4.41-4.35 (m, 0.5 Ha), 4.09-4.04 (m, 0.5 Hb), 3.99 (s, 1.5 H), 3.97 (s, 1.5 H), 3.10-3.00 (m, 1 H), 2.47-2.42 (m, 2 H), 2.07-2.01 (m, 1 H)。
85	N-(3-((4-((3-氯-4-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ =443.1, 445.1. H NMR顯示順/反之比為約3/7。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (br s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.58 (d, J = 6.6 Hz, 0.7 H,反), 8.49 (d, J = 8.0 Hz, 0.3 H, 順), 8.14 - 7.84 (m, 1 H), 7.83 - 7.61 (m, 2 H), 7.54 (td, J = 9.1, 3.1 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 6.37 - 5.90 (m, 2 H), 5.62 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1 H), 5.07-5.02 (m, 0.7 H, 反), 4.68-4.64 (m, 0.3 H,順), 4.47-4.38 (m, 0.7 H,反), 4.13-4.07 (m, 0.3 H,順), 4.01 (s, 2.1 H,反), 3.99 (s, 0.9 H,順), 3.12-3.02 (m, 1 H), 2.66-2.56 (m, 2 H), 2.12-2.04 (m, 1 H)。

86	N-(3-((4-((3-氯-4-氰基苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺		TFA	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 450.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.48 (br s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.55 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.02-7.96 (m, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 6.23 (dd, J = 17.1, 10.0 Hz, 1 H), 6.11 (dd, J = 17.1, 2.3 Hz, 1 H), 5.62 (dd, J = 10.0, 2.3 Hz, 1 H), 5.10 - 5.01 (m, 1 H), 4.47 - 4.41 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.64 - 2.58 (m, 2 H), 2.50-2.46 (m, 2 H)。
87	N-(3-((4-((3-氰基-4-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺			LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 434.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (s, 1 H), 8.62 - 8.45 (m, 2 H), 8.40 - 8.26 (m, 1 H), 8.17 - 8.03 (m, 1 H), 7.59-7.54 (m, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 6.23 (dd, J = 17.1, 10.0 Hz, 1 H), 6.10 (dd, J = 17.1, 2.3 Hz, 1 H), 5.62 (dd, J = 10.0, 2.3 Hz, 1 H), 5.08 - 4.98 (m, 1 H), 4.45-4.41 (m, 1), 3.97 (s, 3H), 2.59-2.51 (m, 2 H), 2.50-2.46 (m, 2 H)。
88	N-(3-((4-((2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 431.2. H NMR顯示主要為反式。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (br s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.57 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.33 - 7.24 (m, 3 H), 7.18 (dd, J = 6.1, 2.7 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 10.0, 7.0 Hz, 1 H), 6.10 (dd, J = 17.2, 2.2 Hz, 1H), 5.61 (dd, J = 10.0, 2.3 Hz, 1 H), 5.05-4.99 (m, 1 H), 4.46-4.37 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.97 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.74 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.66-2.59 (m, 2 H), 2.04-1.97 (m, 2 H)。
89	N-(3-((7-甲氧基-4-((5,6,7,8-四氫萘-1-基)胺基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =445.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1 H), 8.52 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.22 - 7.12 (m, 2 H), 7.06 (dd, J = 23.2, 7.2 Hz, 2 H), 6.22 (dd, J = 17.1, 10.0 Hz, 1 H), 6.09 (dd, J = 17.1, 2.3 Hz, 1 H), 5.60 (dd, J = 10.0, 2.3 Hz, 1 H), 5.03 - 4.90 (m, 1 H), 4.48 - 4.32 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 2.83 - 2.71 (m, 2 H), 2.67 - 2.54 (m, 4 H), 2.47 - 2.38 (m, 2 H), 1.77 - 1.55 (m, 4 H)。

90	N-((1s,4s)-4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環己基)丙烯醯胺		無	LC/MS (ESI, *m/z*): [M+H]$^+$ 505.1, 507.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 9.71 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.29 (dd, *J* = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.09 (dd, *J* = 17.1, 2.2 Hz, 1H), 5.57 (dd, *J* = 10.1, 2.3 Hz, 1H), 4.72-4.70 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.87-3.79 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.72-1.64 (m, 4H)。
91	N-((1r,4r)-4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環己基)丙烯醯胺		無	LC/MS (ESI, m/z): [M+H]$^+$ 505.1, 507.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 9.79 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70-7.54 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.24 (dd, *J* = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.08 (dd, *J* = 17.1, 2.1 Hz, 1H), 5.58 (dd, *J* = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 4.59-4.42 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.79-3.64 (m, 1H), 2.26-2.11 (m, 2H), 2.01-1.88 (m, 2H), 1.63-1.48 (m, 2H), 1.49-1.34 (m, 2H)。

實例92：製備N-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)胺基)環丁基)丙烯醯胺(化合物92)



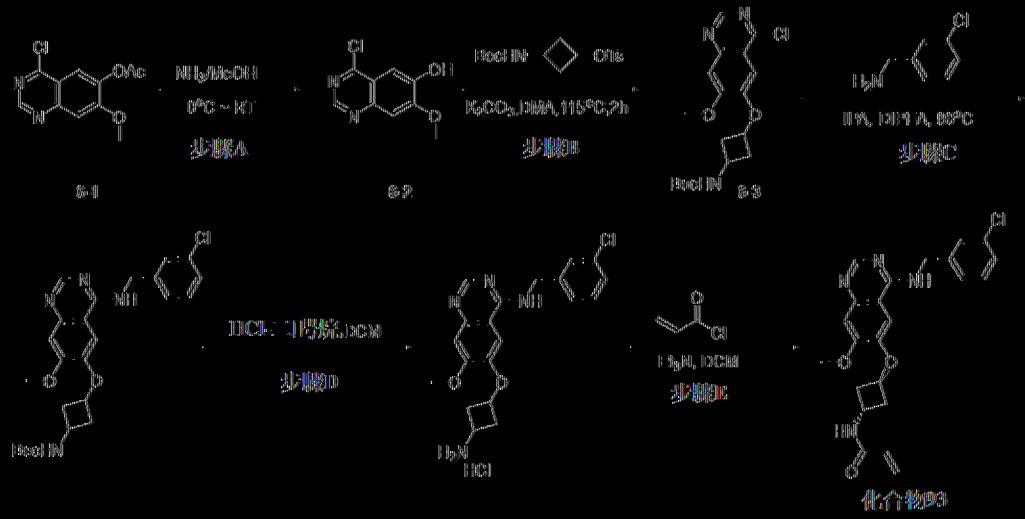
[0244] 步驟A：在130℃下在密封管中攪拌N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-碘-7-甲氧基喹唑啉-4-胺(231 mg，0.50 mmol)、(3-胺基環丁基)胺基甲酸三級丁酯(140 mg，0.75 mmol)、Pd_2dba_3 (46 mg，0.05 mmol)、Xantphos (58 mg，0.10 mmol)及Cs_2CO_3 (325 mg, 1.00 mmol)於無水1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物。冷卻至室溫後，濃縮混合物且藉由管柱層析(EA)純化，獲得呈黃色固體之(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)胺基)環丁基)胺基甲酸三級丁酯(28 mg，10.7%產率)。

LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+ = 522.1$。

【0245】 步驟B：在0℃下向(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)胺基)環丁基)胺基甲酸三級丁酯(113 mg，022 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。在室溫下攪拌混合物0.5小時。混合物用DCM (40 mL)稀釋且濃縮，得到呈黃色固體之N^6-(3-胺基環丁基)-N^4-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4,6-二胺TFA鹽(135 mg，100 %產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+ = 422.0$。

【0246】 步驟C：在0℃下歷經2 min向N^6-(3-胺基環丁基)-N^4-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4,6-二胺TFA鹽(105 mg，0.20 mmol)及TEA (60 mg，0.60 mmol)於無水DCM (4 mL)中之溶液中逐滴添加丙烯醯氯(20 mg，0.22 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液。在0℃下將反應物攪拌30 min。混合物藉由製備型HPLC (NH_4OH/MeCN)直接純化。藉由製備型TLC (DCM/MeOH = 20: 1)再次純化產物，得到呈淡黃色固體狀之N-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)胺基)環丁基)丙烯醯胺(**化合物92**)(24.6 mg，25%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+ = 476.0$, 478.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (d, J = 57.2 Hz, 1 H), 8.58 - 8.09 (m, 2 H), 7.76 - 7.47 (m, 2 H), 7.38 - 6.81 (m, 2 H), 6.38 - 6.01 (m, 2 H), 5.84 (dd, J = 48.9, 6.4 Hz, 1 H), 5.59 (dd, J = 10.0, 2.3 Hz, 1 H), 4.48 - 3.67 (m, 5 H), 2.93 (s, 1 H), 2.45 - 2.22 (m, 2 H), 1.91 (m, 1 H)。

實例93：製備N-((1r,3r)-3-((4-((3-氯苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺2,2,2-三氟乙酸鹽(化合物93)



[0247] 步驟A：在0℃下向NH_3於MeOH (7 mol/L，100 mL，700 mmol)中之溶液中緩慢添加乙酸4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-酯(5 g，19.8 mmol)。添加之後，反應混合物在室溫下攪拌2小時。在真空中濃縮反應混合物，且藉由矽膠層析(用DCM/MeOH = 100/3至100/8溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體之4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-醇(4.0 g，96%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 211.0。

[0248] 步驟B：將4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-醇(1.45 g，6.9 mmol)、4-甲基苯磺酸3-((三級-丁氧基羰基)胺基)環丁酯(2.8 g，8.3 mmol)及K_2CO_3 (1.9 g，13.8 mmol)於DMA (10 mL)中之混合物經氮氣脫氣，加熱至120℃且在氮氣氛圍中攪拌2小時。隨後用水(50 mL)淬滅混合物且用EtOAc (40 mL×3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空中濃縮。藉由管柱層析(用DCM/MeOH = 100/1溶離)純化殘餘物，得到呈黃色固體之(3-((4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)胺基甲酸三級丁酯(150 mg，6%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 380.1。

[0249] 步驟C：將(3-((4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)胺基甲酸三級丁酯(150 mg，0.39 mmol)、(3-氯苯基)甲胺(112 mg，0.79 mmol)於異丙醇中之混合物經氮氣脫氣，加熱至80℃且在氮氣氛圍中攪拌

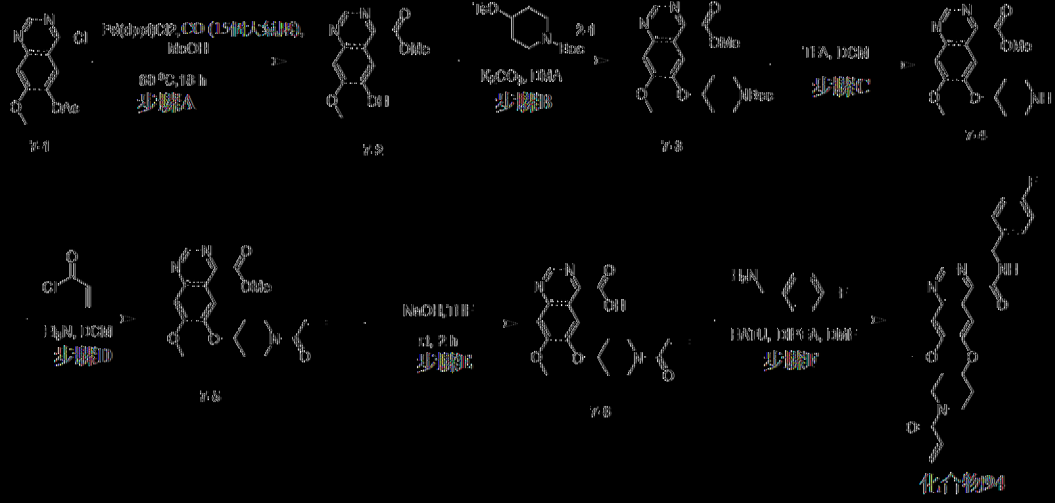
10小時。將反應物冷卻至室溫且真空濃縮。藉由管柱層析(用DCM/MeOH = 40/1溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體之(3-((4-((3-氯苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)胺基甲酸三級丁酯(110 mg，57%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 485.2。

【0250】 步驟D：在0℃下向(3-((4-((3-氯苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)胺基甲酸三級丁酯(110 mg，0.23 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加HCl (於1,4-二噁烷中4 mol/L，1 mL，4 mmol，17.2當量)。在室溫下將混合物攪拌2小時。隨後在真空中濃縮反應混合物，得到呈白色固體之粗6-(3-胺基環丁氧基)-N-(3-氯苯甲基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺鹽酸鹽(120 mg粗產物)。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 385.0。

【0251】 步驟E：在0℃下向6-(3-胺基環丁氧基)-N-(3-氯苯甲基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺鹽酸鹽(120 mg，0.28 mmol)及三乙胺(84 mg，0.84mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加丙烯醯氯(28 mg，0.31 mmol)。反應溶液在室溫下攪拌1小時。隨後用水(5 mL)淬滅反應溶液，且用EtOAc (15 mL × 3)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。藉由管柱層析(用DCM/MeOH = 16/1溶離)純化殘餘物，且藉由逆相製備型HPLC (用具有0.1% TFA之CH_3CN/H_2O = 5%至90%溶離)進一步純化，得到呈白色固體之N-((1r,3r)-3-((4-((3-氯苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺2,2,2-三氟乙酸鹽(**化合物93**)(30 mg，24%產率)。H NMR顯示僅有反式異構體。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 439.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.13 (t, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.58 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.35-7.40 (m, 3 H), 7.26 (s, 1 H), 6.22 (dd, J = 17.1, 10.0 Hz, 1 H), 6.10 (dd, J

= 17.1, 2.3 Hz, 1 H), 5.61 (dd, *J* = 10.0, 2.3 Hz, 1 H), 4.97-5.04 (m, 1 H), 4.95 (d, *J* = 5.8 Hz, 2 H), 4.41 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 2.57-2.66 (m, 2 H), 2.39-2.49 (m, 2 H)。

實例94：製備6-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-N-(4-氟苯甲基)-7-甲氧基喹唑啉-4-甲醯胺(化合物94)



[0252] 步驟A：向乙酸4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-酯(2 g，7.94 mmol)及$PdCl_2(dppf)$ (580 mg，0.794 mmol)添加Et_3N (2.4 g，23.82 mmol)及MeOH (50 mL)之混合物。向混合物鼓泡通入CO (氣體)至20大氣壓。在20大氣壓下使混合物升溫至60℃且攪拌10 h。將混合物冷卻至室溫，且在真空中濃縮所得混合物。藉由用MeOH/DCM 0-5%溶離之急驟層析純化殘餘物，獲得6-羥基-7-甲氧基喹唑啉-4-甲酸甲酯(1 g，54%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 235.1。

[0253] 步驟B：將6-羥基-7-甲氧基喹唑啉-4-甲酸甲酯(500 mg，2.14 mmol)、4-(甲苯磺醯基氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.52 g，4.27 mmol)及K_2CO_3 (885 mg，6.41 mmol)於DMA (5 mL)中之混合物升溫至120℃且攪拌2 h。將反應混合物冷卻至室溫，隨後倒入水中且用EA (3 × 20 mL)萃取。將合併之有機層用水(30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經

Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由用EA/DCM=50%溶離之急驟層析純化殘餘物，獲得呈黃色固體之6-((1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-甲酸甲酯(500 mg，56%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+ = 418.0$。

【0254】 步驟C：向6-((1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-甲酸甲酯(404 mg，0.969 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中緩慢添加三氟乙酸(1 mL)。在RT下攪拌混合物1 h。隨後在真空中濃縮反應混合物。乾燥殘餘物，得到7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-甲酸甲酯2,2,2-三氟乙酸鹽(418 mg，100%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M +1]^+ = 318.1$。

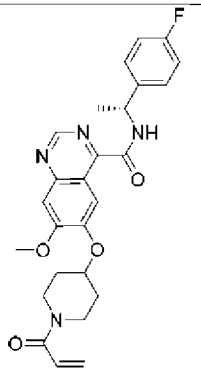
【0255】 步驟D：向7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-甲酸甲酯2,2,2-三氟乙酸鹽(418 mg，0.969 mmol)及DIPEA (375 mg，2.91 mmol)於DCM (5 mL)中之混合物中添加丙烯醯氯(114 mg，1.26 mmol)，在RT下攪拌混合物1小時。藉由MeOH淬滅反應混合物且在真空中濃縮。藉由用EA/DCM=50%溶離之急驟層析純化殘餘物，獲得呈黃色固體之6-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-甲酸甲酯(235 mg，65.4%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M +H]^+ = 372.3$。

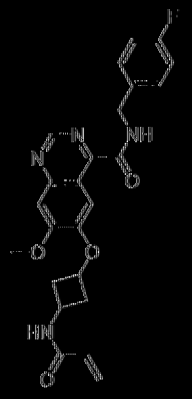
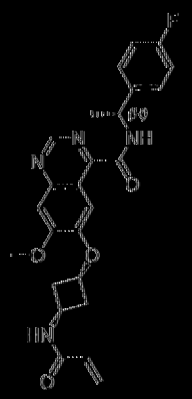
【0256】 步驟E：向6-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-甲酸甲酯(237 mg，0.637 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加H_2O (1 mL)中之NaOH (51.1 mg，1.27 mmol)。在RT下攪拌混合物2小時。藉由H_2O (10 mL)淬滅反應混合物，且用Et_2O (2 × 10 mL)洗滌水溶液。向水溶液添加1M HCl溶液直至pH<5。用DCM/ iPrOH=3:1 (3 × 20 mL)萃取溶液。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。

乾燥殘餘物，獲得呈黃色固體之6-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-甲酸(163 mg，72%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+1]^+$ = 358.1。

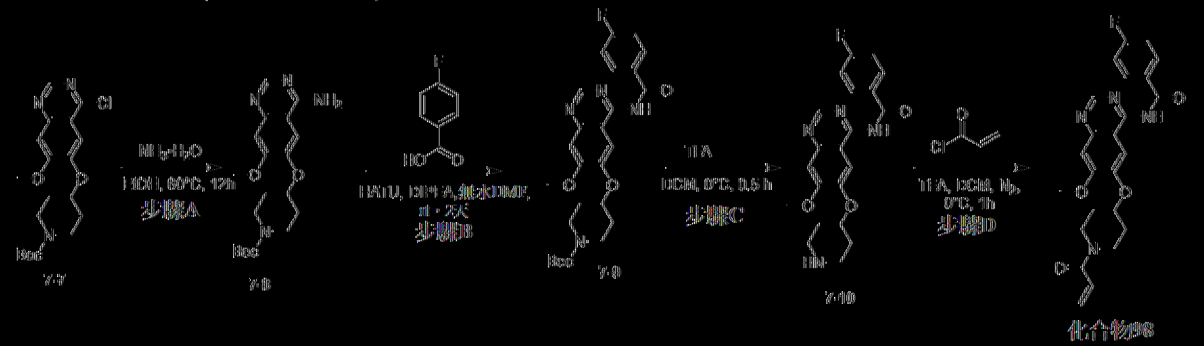
【0257】 步驟F：向6-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-甲酸(40 mg，0.112 mmol)、4-氟苯基)甲胺(17 mg，0.134 mmol)、HATU (46.8 mg，0.123 mmol)於DCM (5 mL)中之混合物中添加DIPEA (43 mg，0.336 mmol)。在RT下攪拌混合物2小時。將反應混合物倒入水中，且用EA (3×20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈黃色固體之6-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-N-(4-氟苯甲基)-7-甲氧基喹唑啉-4-甲醯胺(**化合物94**)(6.3 mg，12%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 465.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (t, J = 6.3 Hz, 1 H), 9.17 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.45 - 7.38 (m, 2 H), 7.22 - 7.13 (m, 2 H), 6.84 (dd, J = 10.5, 16.8 Hz, 1 H), 6.12 (dd, J = 2.4, 16.8 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 4.77-4.72 (m, 1 H), 4.53 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.90-3.78 (m, 2 H), 3.45-3.42 (m, 2 H), 2.08-1.96 (m, 2 H), 1.76-1.62 (m, 2 H)。

【0258】 實例95至97使用如前述實例中所描述之類似程序製備。

實例編號	IUPAC名稱	化合物結構	鹽	化合物表徵
95	(R)-6-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-7-甲氧基喹唑啉-4-甲醯胺		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 479.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.46 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 9.17 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.53 - 7.47 (m, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.23 - 7.14 (m, 2 H), 6.83 (dd, J = 10.5, 16.8 Hz, 1 H), 6.11 (dd, J = 2.4, 16.8 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 2.4, 10.5 Hz, 1 H), 5.27-5.21 (m, 1 H), 4.73 - 4.62 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.83 - 3.76 (m, 3 H),

96	6-(3-丙烯醯胺基環丁氧基)-N-(4-氟苯甲基)-7-甲氧基喹唑啉-4-甲醯胺		無	3.54 - 3.47 (m, 1 H), 2.04 - 1.93 (m, 2 H), 1.73 - 1.61 (m, 2 H), 1.52 (d, J = 7.0 Hz, 3 H)。 LC/MS (ESI, *m/z*): [M+H]$^+$ = 451.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.48-7.42 (m, 3 H), 7.21-7.13 (m, 2 H), 6.30 - 6.00 (m, 2 H), 5.64-5.60 (m, 1 H), 4.58-4.50 (m, 3 H), 4.14-4.10 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.94-2.86 (m, 2 H), 2.14-2.06 (m, 2 H)。
97	6-((1s,3S)-3-丙烯醯胺基環丁氧基)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)-7-甲氧基喹唑啉-4-甲醯胺		無	LC/MS (ESI, *m/z*): [M+H]$^+$ = 465.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 9.17 (s, 1 H), 8.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.59 - 7.48 (m, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.19 (t, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.23 - 6.00 (m, 2 H), 5.61 (dd, *J* = 9.6, 2.6 Hz, 1 H), 5.41 - 5.14 (m, 1 H), 4.61 - 4.44 (m, 1 H), 4.18 - 4.06 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.86-2.83 (m, 2 H), 2.10-2.06 (m, 2 H), 1.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H)。

實例98：製備N-(6-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)-4-氟苯甲醯胺(化合物98)



[0259] 步驟A：向4-((4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(250 mg，0.63 mmol)於EtOH (6 mL)中之溶液中添加NH4OH (6 mL)，在60℃下在N2氛圍下攪拌混合物隔夜。冷卻至RT後，在真空中濃縮溶液且將固體置放於冰水中以解離。過濾，得到呈白色固體之4-((4-胺基-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(245 mg，93%產

率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+ = 375.1$。

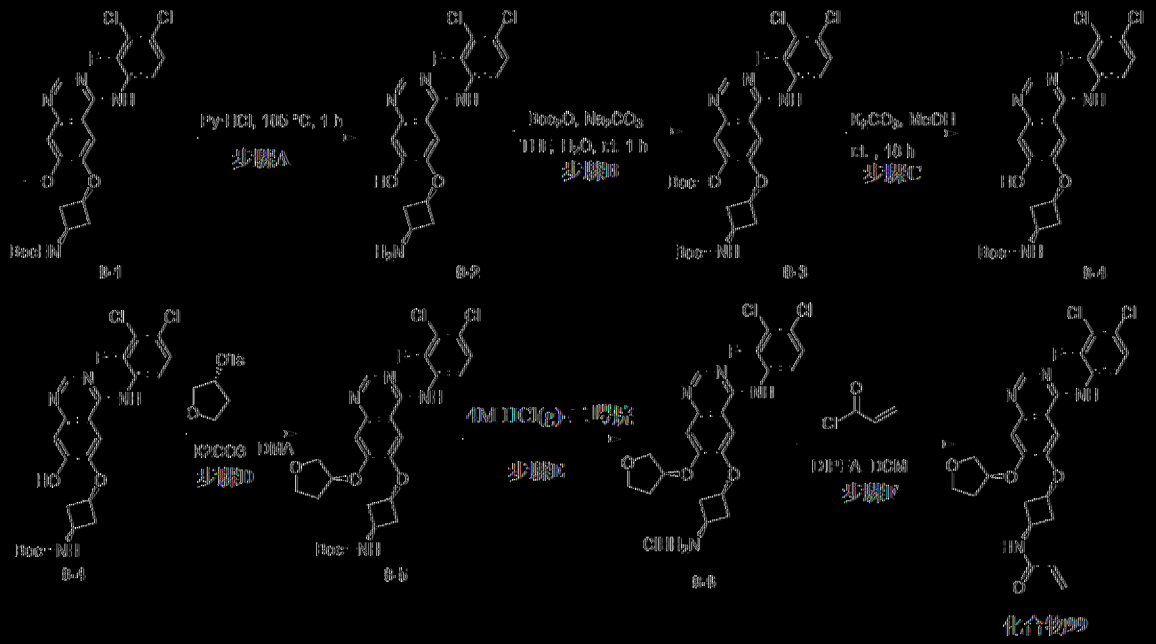
【0260】 步驟B：在0℃下向4-((4-胺基-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(195 mg，0.44 mmol)、4-氟苯甲酸(93 mg，0.66 mmol)及HATU (252 mg，0.66mmol)於無水DMF中之溶液中添加DIPEA (171 mg，1.33 mmol)。在RT下攪拌混合物隔夜。蒸發後，藉由SGC (EA)純化固體，得到呈白色固體之4-((4-(4-氟苯甲醯胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(88 mg，34%產率)。LC/MS (ESI, m/z): [M +1]+ = 497.1。

【0261】 步驟C：向4-((4-(4-氟苯甲醯胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(100 mg，0.20 mmol)於DCM (1.5 mL)中之冰冷的溶液中添加TFA (1.5 mL)。在RT下攪拌反應溶液0.5 h。在真空中濃縮溶液，得到呈黃色固體之4-氟-N-(7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-基)苯甲醯胺(80 mg，100%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M +1]^+ = 397.1$。

【0262】 步驟D：在0℃下在N_2氛圍下攪拌4-氟-N-(7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-基)苯甲醯胺(80 mg，0.20 mmol)、丙烯醯氯(18 mg，0.20 mmol)、Et_3N(61 mg，0.61mmol)於無水DCM (3 mL)中之混合物1 h。藉由MeOH淬滅反應物且在真空中濃縮。藉由SGC (DCM: MeOH = 20:1)純化殘餘物，隨後藉由逆相HPLC (具有0.01% TFA之CH_3CN及H_2O作為移動相)純化，得到呈白色固體之N-(6-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)-4-氟苯甲醯胺TFA鹽(**化合物98**)(12 mg，12%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+ = 451.1$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (br s, 1 H), 8.22 (s, 2 H), 7.74 (br s, 1 H), 7.39-7.35 (m, 3 H),

6.84 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.11 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.68 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.83 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.96–3.86 (m, 2 H), 3.49–3.39 (m, 2 H), 2.10–1.98 (m, 2 H), 1.75–1.69 (m, 2 H)。

實例99：製備N-((1R,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(((S)-四氫呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)內烯醯胺(化合物99)



[02263] 步驟A：將((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)胺基甲酸三級丁酯(180 mg，344 μmol)及吡啶鹽酸鹽(1.96 g，17 mmol)混合物置放於燒瓶中。在180℃下攪拌混合物1小時，隨後冷卻至室溫且倒入水中。過濾混合物且乾燥濾餅，得到呈黃色固體之6-((1s,3s)-3-胺基環丁氧基)-4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)喹唑啉-7-醇鹽酸鹽(140 mg，91%產率)。LC/MS (ESI, m/z): [M+H]+ = 409.1。

[02264] 步驟B：向6-((1s,3s)-3-胺基環丁氧基)-4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)喹唑啉-7-醇鹽酸鹽(140 mg，342 μmol)於H_2O (10 mL)中之溶液中添加THF (5 mL)及$(Boc)_2O$ (224 mg，1.02 mmol)。在室溫下攪拌混

合物1小時。用水(30 mL)淬滅混合物且用EtOAc (10 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮，獲得呈褐色固體狀之((1s,3s)-3-((7-((三級丁氧基羰基)氧基)-4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)胺基甲酸三級丁酯(208 mg)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 609.1。

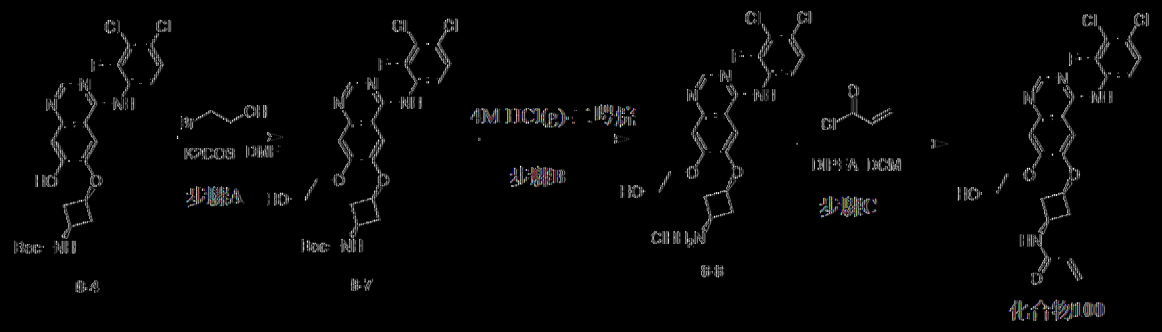
【0265】 步驟C：在RT下攪拌((1s,3s)-3-((7-((三級丁氧基羰基)氧基)-4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)胺基甲酸三級丁酯(208 mg)及K_2CO_3 (141 mg，1.02 mmol)於MeOH (5 mL)中之混合物18 h。濃縮混合物且將殘餘物溶解於EA及H_2O中。用鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。藉由管柱層析(DCM：CH_3OH = 20:1)純化殘餘物，得到呈褐色固體狀之((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-羥基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)胺基甲酸三級丁酯(70 mg，40%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 509.1。

【0266】 步驟D：向((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-羥基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)胺基甲酸三級丁酯(70 mg，137.43 μmol)於二甲基乙醯胺(2.5 mL)中之溶液中添加4-甲基苯磺酸(R)-四氫呋喃-3-酯(49.95 mg，206.14 μmol)及K_2CO_3 (37.99 mg，274.86 μmol)。將混合物加熱至115℃且在氮氣氛圍中攪拌1小時。冷卻混合物，用水(30 mL)淬滅且用EA萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析(PE/EA)純化殘餘物，得到呈褐色固體狀之((1R,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(((S)-四氫呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)胺基甲酸三級丁酯(55 mg，69%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 579.1。

【0267】 步驟E：在RT下攪拌((1R,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(((S)-四氫呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)胺基甲酸三級丁酯(55 mg，94.9 μmol)於4M HCl (g)-二噁烷(3 mL)中之溶液1 h。濃縮反應溶液，得到6-((1s,3R)-3-胺基環丁氧基)-N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-(((S)-四氫呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-4-胺鹽酸鹽(45 mg，92%產率)，其不經任何純化即用於下一步驟中。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 479.1。

【0268】 步驟F：向6-((1s,3R)-3-胺基環丁氧基)-N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-(((S)-四氫呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-4-胺鹽酸鹽之溶液中添加DCM (1 mL)中之N-異丙基-N-甲基丙-2-胺(45.1 mg，348.98 μmol)。隨後添加丙烯醯氯(7.9 mg，87.24 μmol)。在室溫下攪拌反應物0.5 h，用水淬滅，且用DCM萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由逆相管柱層析(CH_3CN/H_2O)純化殘餘物，得到呈白色固體之N-((1R,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(((S)-四氫呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺(**化合物99**)(12 mg，26%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 533.0, 535.0。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.65(br s, 1H), 8.67 (s, 1 H), 8.50 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.75 - 7.56 (m, 3 H), 7.25 (s, 1 H), 6.16 (dd, J = 17.1, 9.5 Hz, 1 H), 6.09 (dd, J = 17.1, 2.8 Hz, 1 H). , 5.61 (dd, J = 9.5, 2.8 Hz, 1 H), 5.25 (m, 1 H), 4.69 - 4.51 (m, 1 H), 4.09 (m, 1H) ,3.99 - 3.90 (m, 3 H), 3.84 - 3.78 (m, 1 H), 3.12-3.05 (m, 2 H), 2.42-2.31 (m,2 H) 2.12-2.02 (m, 2 H)。

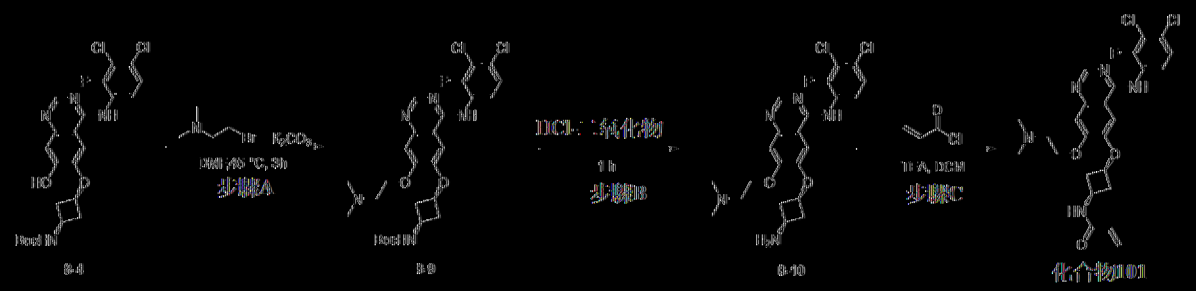
實例100：製備N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2-羥基乙氧基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺(化合物100)



[0269] 步驟A：向((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-羥基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)胺基甲酸三級丁酯(150 mg，294 μmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (122 mg，883 μmol)及隨後2-溴乙-1-醇(55 mg，442 μmol)。在40℃下攪拌反應物2小時。用水(30 mL)淬滅混合物且用EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析(PE/EA)純化殘餘物，得到呈白色固體之((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2-羥基乙氧基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)胺基甲酸三級丁酯(59 mg，36%產率)。LC/MS (ESI, m/z): [M+H]+ = 553.1。

[0270] 以實例99步驟E及F中所描述之類似方式完成步驟B及C，獲得N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2-羥基乙氧基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺(化合物100)。LC/MS (ESI, m/z): [M+H]+ = 507.2, 509.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.65(br s, 1 H) , 8.68 (s, 1 H), 8.50 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.75 - 7.56 (m, 3 H), 7.31 (s, 1 H), 6.17 (dd, J = 17.1, 9.7 Hz, 1 H), 6.09 (dd, J = 17.0, 2.6 Hz, 1 H) , 5.61 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1 H), 4.73 - 4.56 (m, 1 H), 4.27 - 4.16 (m, 2 H), 4.14-4.05 (m, 1 H), 3.88 - 3.79 (m, 2 H), 3.13-3.04 (m, 2 H), 2.10-2.02 (m, 2 H)。

實例101：製備N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2-(二甲胺基)乙氧基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺(化合物101)

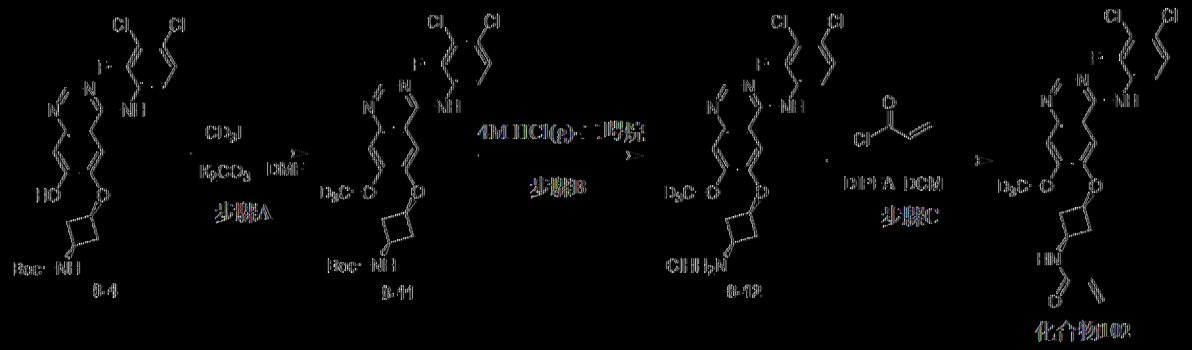


[0271] 步驟A：((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-羥基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)胺基甲酸三級丁酯(100 mg，0.196 mmol)、2-溴-N,N-二甲基乙胺氫溴酸鹽(46 mg，0.196 mmol)及K_2CO_3 (135 mg，0.98 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物經氮氣脫氣，加熱至40℃且在氮氣氛圍中攪拌2小時。隨後用水(15 mL)淬滅混合物，用EtOAc (15 mL×3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(用DCM/MeOH = 10/1溶離)純化殘餘物，得到呈黃色固體之((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2-(二甲胺基)乙氧基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)胺基甲酸三級丁酯(75 mg，66%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 580.2。

[0272] 以實例99步驟E及F中所描述之類似方式完成步驟B及C，獲得N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2-(二甲胺基)乙氧基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺(化合物101)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 534.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.54 (br s, 1 H), 10.01 (br s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.50 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.56-7.68 (m, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 6.19 (dd, J = 17.2, 10.0 Hz, 1 H), 6.09 (dd, J = 17.2, 2.4 Hz, 1 H), 5.62 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1 H), 4.67-4.62 (m, 1 H), 4.58 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 4.01-4.08 (m, 1 H), 3.61-3.70 (m, 2 H), 3.03-3.13 (m, 2 H), 2.97 (s, 6 H), 2.02-2.12 (m, 2 H)。

實例102：製備N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(甲氧基-

d3)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺(化合物102)

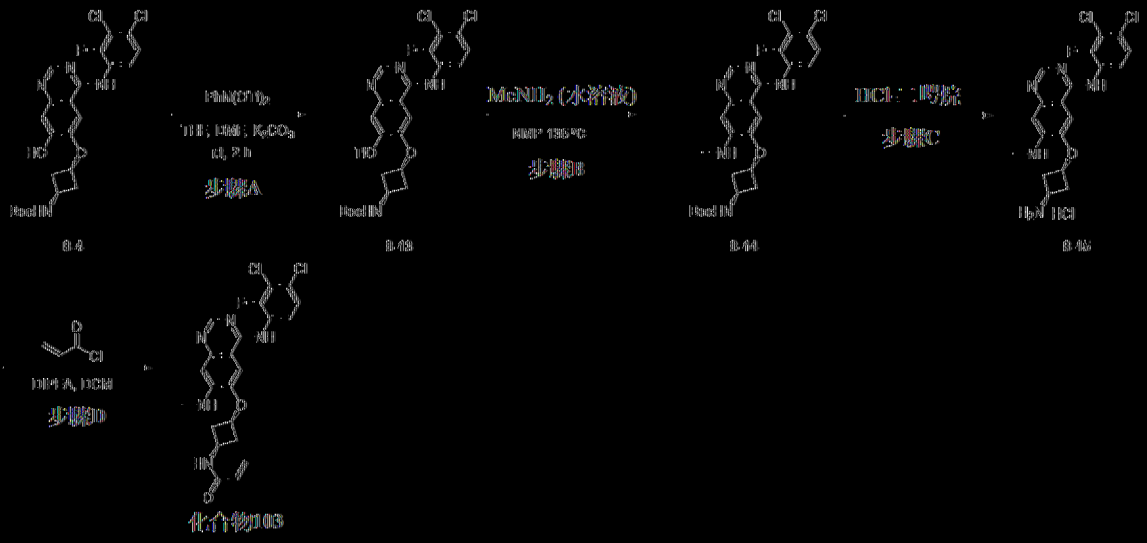


[0273] 步驟A：向((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-羥基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)胺基甲酸三級丁酯(300 mg，589 μmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (161.7 mg，1.17 mmol)及隨後碘甲烷-d_3 (85.4 mg，589 μmol)。將反應物攪拌1小時。用水(30 mL)淬滅混合物且用EtOAc (50 mL×3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析(PE/EA)純化殘餘物，得到呈白色固體之((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(甲氧基-d3)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)胺基甲酸三級丁酯(212 mg，68.4產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.64 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.63 - 7.57 (m, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 4.55-4.45 (m, 1 H), 3.78-3.70 (m, 1 H), 2.99-2.93 (m, 2 H), 2.10 - 2.00 (m, 2 H)。

[0274] 以實例99步驟E及F中所描述之類似方式完成步驟B及C，獲得N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(甲氧基-d3)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺(化合物102)。LC/MS (ESI, m/z): [M+H]$^+$ = 480.0, 482.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.49 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.65 - 7.50 (m, 3 H), 7.29 (d, *J* = 6.5 Hz, 1 H), 6.17 (dd, *J* = 17.1, 9.7 Hz, 1 H), 6.09 (dd, *J* = 17.0, 2.6 Hz, 1 H), 5.61 (dd, *J* = 9.6, 2.6 Hz, 1 H), 4.71 - 4.53 (m, 1 H), 4.13-4.05 (m, 1 H), 3.12

- 3.03 (m, 2 H), 2.12-2.03 (m, 2 H)。

實例103：製備N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(甲胺基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺(化合物103)



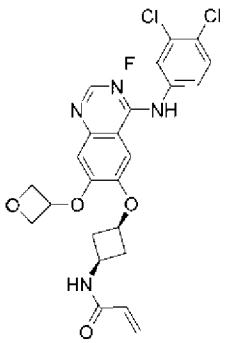
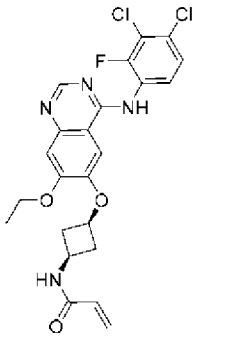
[0275] 步驟A：在室溫下向((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-羥基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)胺基甲酸三級丁酯(260 mg，0.512 mmol)於無水DMF (5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (106 mg，0.767 mmol)及N-苯基-O-((三氟甲基)磺醯基)-N-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)羥胺(219 mg，0.563 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌2 h。添加H_2O (30 mL)，用EtOAc (20 mL × 3)萃取混合物，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥。過濾固體且濃縮濾液，得到粗產物(300 mg)，其直接用於下一步驟。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ 641.0, 643.0。

[0276] 步驟B：在密封管中向三氟甲烷磺酸6-((1s,3s)-3-((三級丁氧基羰基)胺基)環丁氧基)-4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)喹唑啉-7-酯(300 mg)於NMP (3 mL)中之溶液中添加$MeNH_2$ (水溶液) (1 mL)，且在135℃下攪拌反應混合物5 h。添加H_2O (15 mL)，用EtOAc (20 mL × 3)萃取混合物，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥。過濾固體且濃縮濾液，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析對其純化，得到產物((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯

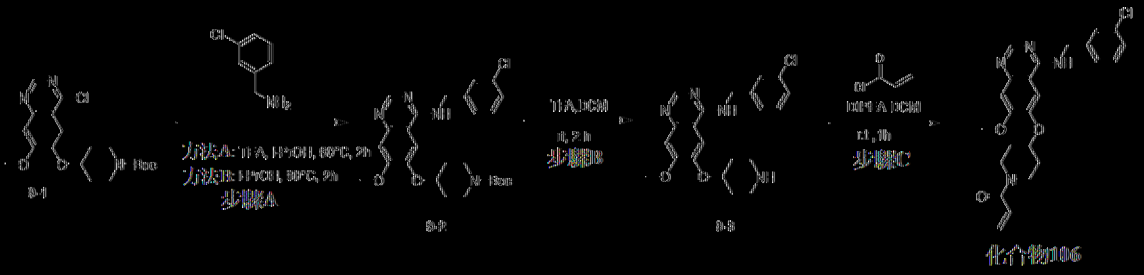
基)胺基)-7-(甲胺基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)胺基甲酸三級丁酯(35 mg，兩個步驟產率11%)。

【0277】 以實例99步驟E及F中所描述之類似方式完成步驟C及D，獲得N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(甲胺基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺(**化合物103**)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =476.0, 478.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.40 (br s, 1 H), 10.87 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.58 - 8.45 (m, 1 H), 7.68 (dd, J = 8.8, 1.4 Hz, 1 H), 7.64 - 7.57 (m, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.30 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.20 (dd, J = 17.1, 9.9 Hz, 1 H), 6.10 (dd, J = 17.1, 2.4 Hz, 1 H), 5.61 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1 H), 4.66 (p, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.14 - 4.01 (m, 1 H), 3.10 (dd, J = 10.5, 5.9 Hz, 2 H), 2.90 (d, J = 4.7 Hz, 3 H), 2.14 (dd, J = 19.2, 9.1 Hz, 2 H)。

【0278】 實例104至105使用如前述實例中所描述之類似程序製備。

實例編號	IUPAC名稱	化合物結構	鹽	化合物表徵
104	N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(氧雜環丁-3-基氧基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+1]^+$ =519.0, 521.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (s, 1 H), 8.50 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.71 - 7.51 (m, 3 H), 6.86 (s, 1 H), 6.25 - 6.01 (m, 2 H), 5.61 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1 H), 5.55 - 5.41 (m, 1 H), 5.03 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 4.73 - 4.53 (m, 3 H), 4.17 - 4.02 (m, 1 H), 3.15 - 3.03 (m, 2 H), 2.21 - 2.00 (m, 2 H)。
105	N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-乙氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+1]^+$ =491.0, 492.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (s, 1 H), 8.48 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.67 - 7.46 (m, 3 H), 7.21 (s, 1 H), 6.13 (dd, J = 14.2, 6.1 Hz, 2 H), 5.61 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1 H), 4.69 - 4.54 (m, 1 H), 4.22 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.15 - 4.00 (m, 1 H), 3.13 - 2.98 (m, 2 H), 2.16 - 2.01 (m, 2 H), 1.42 (t, J = 6.9 Hz, 3 H)。

實例106：製備1-(4-((4-((3-氯苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物106)



[0279] 步驟A (方法A)：向4-((4-氯-7-甲氧基-5,6-二氫喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸[三級]丁酯(109 mg，0.277 mmol)於異丙醇(8 mL)中之混合物中添加Et_3N (42 mg，0.416 mmol)及(3-氯苯基)甲胺(78 mg，0.544 mmol)。將反應混合物在80℃下攪拌5 h。在真空中濃縮混合物。藉由用DCM:MeOH = 20:1溶離之矽膠管柱層析純化殘餘物，獲得4-((4-((3-氯苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸[三級]丁酯(131 mg)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 499.1。

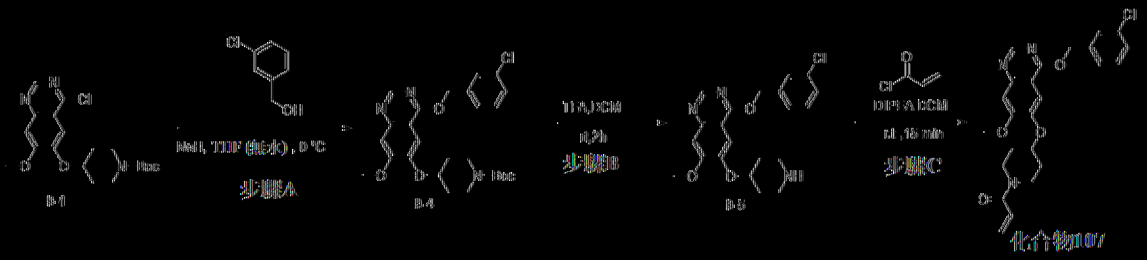
[0280] 步驟A (方法B)：向4-((4-氯-7-甲氧基-5,6-二氫喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸[三級]丁酯(0.3 mmol)於異丙醇(8 mL)中之混合物中添加(3-氯苯基)甲胺(0.6 mmol)。將反應混合物在80℃下攪拌5 h。在真空中濃縮混合物。藉由用DCM:MeOH = 20:1溶離之矽膠管柱層析純化殘餘物，得到4-((4-((3-氯苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸[三級]丁酯。

[0281] 步驟B：向4-((4-((3-氯苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸[三級]丁酯(131 mg，0.263 mmol)於DCM (3 mL)中之混合物中添加TFA (1 mL)。反應混合物在rt下攪拌2 h。在真空中濃縮混合物。藉由1,2-二氯乙烷(2 × 10 mL)洗滌殘餘物且隨後在真空中濃縮，得到N-(3-氯苯甲基)-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺。LC/MS (ESI,

m/z): [M + H]$^+$ = 399.2。

[0282] 步驟C：向N-(3-氯苯甲基)-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺(135 mg，0.263 mmol)於DCM (8 mL)中之混合物中添加DIPEA (102 mg，0.789 mmol)及丙烯醯氯(23.7 mg，0.263 mmol)。在rt下攪拌反應混合物4 h。在真空中濃縮混合物。用水(1 × 30 mL)洗滌殘餘物且用EtOAc (2 × 25 mL)萃取。藉由用DCM:MeOH = 20:1溶離之製備型TLC及製備型HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體之1-(4-((4-((3-氯苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(7.8 mg，7%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): [M + H]$^+$ = 453.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (t, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.39-7.29 (m, 4 H), 7.15 (s, 1 H), 6.84 (dd, *J* = 16.6, 10.4 Hz, 1 H), 6.11 (dd, *J* = 16.6, 2.4 Hz, 1 H), 5.68 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.79 (d, *J* = 5.5 Hz, 2 H), 4.75-4.70 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.87-3.83 (m, 2 H), 3.53-3.43 (m, 2 H), 2.03-1.96 (m, 2 H), 1.70-1.65 (m, 2 H)。

實例107：製備1-(4-((4-((3-氯苯甲基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物107)

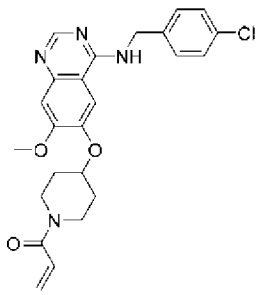
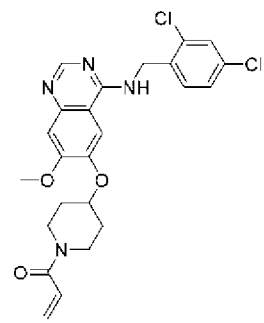


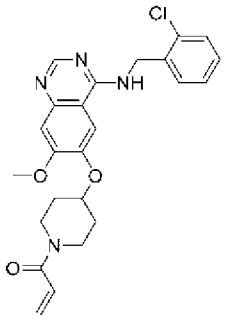
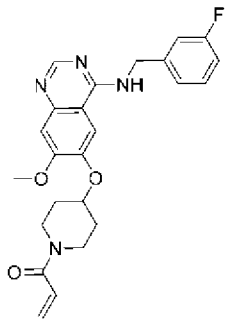
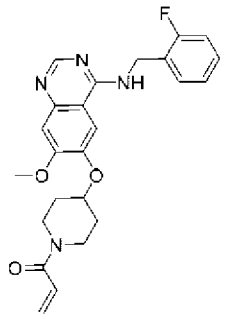
[0283] 在0℃下向(3-氯苯基)甲醇(43 mg，0.305 mmol)於無水THF (6 mL)中之溶液中添加NaH (19 mg，0.458 mmol)(於礦物油中60%)。在0℃下攪拌反應混合物20 min。在0℃下添加4-((4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸[三級]丁酯(100 mg，0.25 mmol)。將反應混

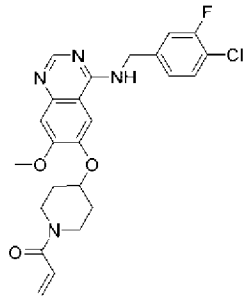
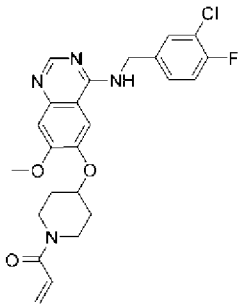
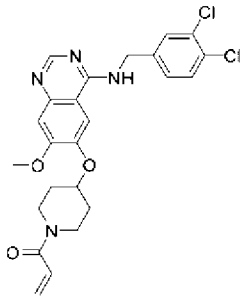
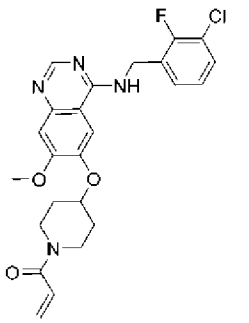
合物在室溫下攪拌3 h。添加水(10 mL)。用EtOAc (20 mL × 3)萃取反應混合物，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到殘餘物。藉由用DCM:MeOH = 20:1溶離之矽膠管柱層析純化殘餘物，得到4-((4-((3-氯苯甲基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(72 mg，產率58%)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 500.1。

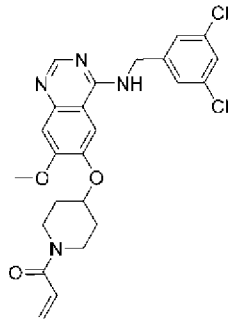
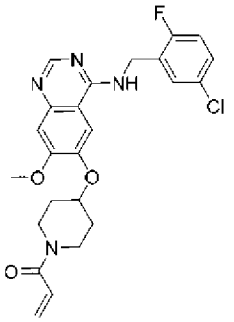
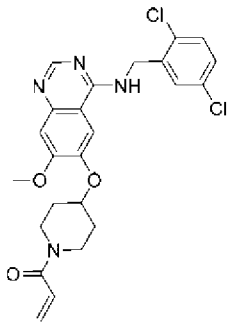
【0284】 以實例106步驟B及C中所描述之類似方式完成步驟B及C，獲得1-(4-((4-((3-氯苯甲基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(**化合物107**)。LC/MS (ESI, m/z): $[M +1]^+$ = 454.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (s, 1 H), 7.76 - 7.28 (m, 6 H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.11 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1 H), 5.69 (s, 2 H), 5.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 4.90 - 4.84 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.94 - 3.79 (m, 2 H), 3.58 - 3.35 (m, 2 H), 2.10 - 1.92 (m, 2 H), 1.76 - 1.60 (m, 2 H)。

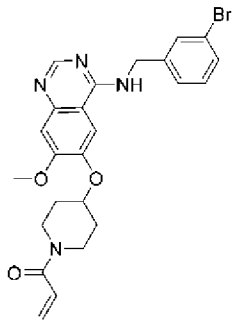
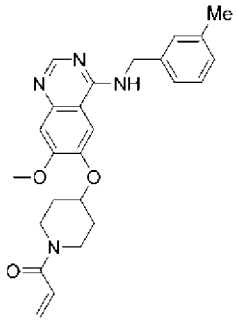
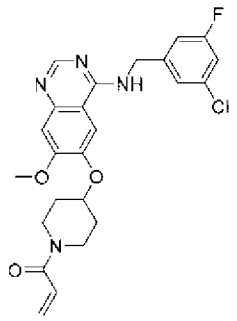
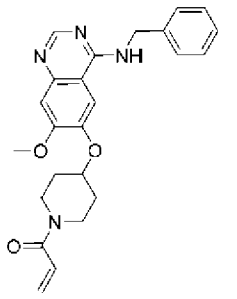
【0285】 實例108至125使用如前述實例中所描述之類似程序製備。

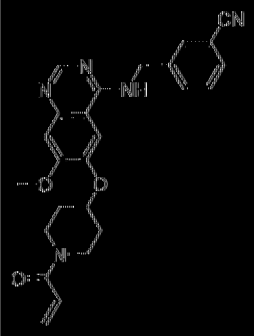
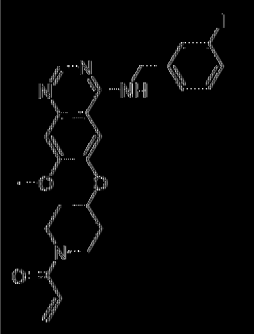
實例編號	IUPAC名稱	步驟A方法	化合物結構	鹽	化合物表徵
108	1-(4-((4-((4-氯苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	方法A		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 453.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.02 (br s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.43 (d, *J* = 9.4 Hz, 4 H), 7.22 (s, 1 H), 6.84 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1 H), 6.12 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, *J* = 10.5, 2.3 Hz, 1 H), 4.94 (d, *J* = 4.8 Hz, 2 H), 4.78-4.75 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.82-3.81 (m, 2 H), 3.59-3.50 (m, 2 H), 2.04-2.01 (m, 2 H), 1.70-1.64 (m, 2 H)。
109	1-(4-((4-((2,4-二氯苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	方法A		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M +H]+$ = 487.0, 489.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1 H), 7.42 (t, *J* = 5.6 Hz, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.21 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 6.60 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1 H), 6.28 (dd, *J* = 16.8, 1.9 Hz, 1 H), 6.02 (s, 1 H), 5.70 (dd, *J* = 10.6, 1.9 Hz, 1 H), 4.92 (d, *J*

					= 5.8 Hz, 2 H), 4.71 - 4.50 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.87-3.70 (m, 2 H), 3.61-3.50 (m, 2 H), 1.98 - 1.85 (m, 4 H)。
110	1-(4-((4-((2-氯苯甲基)胺基)-7-甲 氧基喹唑啉-6-基)氧 基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	方法A		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 453.0, 455.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1 H), 7.51 - 7.45 (m, 1 H), 7.43 - 7.37 (m, 1 H), 7.29 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.24 - 7.21 (m, 1H), 7.16 (s, 1 H), 6.60 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1 H), 6.29 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1 H), 5.70 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1 H), 4.97 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 4.67-4.65 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.87-3.83 (m, 2 H), 3.71-3.67 (m, 1 H), 3.54-3.52 (m, 1 H), 2.01-1.87 (m, 4 H)。
111	1-(4-((4-((3-氟苯甲基)胺基)-7-甲 氧基喹唑啉-6-基)氧 基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	方法A		TFA	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 437.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.11 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.41 (td, J = 8.0, 6.1 Hz, 1 H), 7.21 - 7.26 (m, 3 H), 7.10 - 7.16 (m, 1 H), 6.84 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.12 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.98 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.77 - 4.83 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.86-3.79 (m, 2 H), 3.70-3.59 (m, 2 H), 1.96 - 2.04 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 2 H)。
112	1-(4-((4-((2-氟苯甲基)胺基)-7-甲 氧基喹唑啉-6-基)氧 基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	方法A		TFA	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 437.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.10 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.34 - 7.46 (m, 2 H), 7.22 - 7.28 (m, 2 H), 7.19 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1 H), 6.84 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.12 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 5.00 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.84-4.78 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.84 - 3.77 (m, 2 H), 3.58-3.47 (m, 2 H), 2.07-1.96 (m, 2 H), 1.777-1.62 (m, 2 H)。

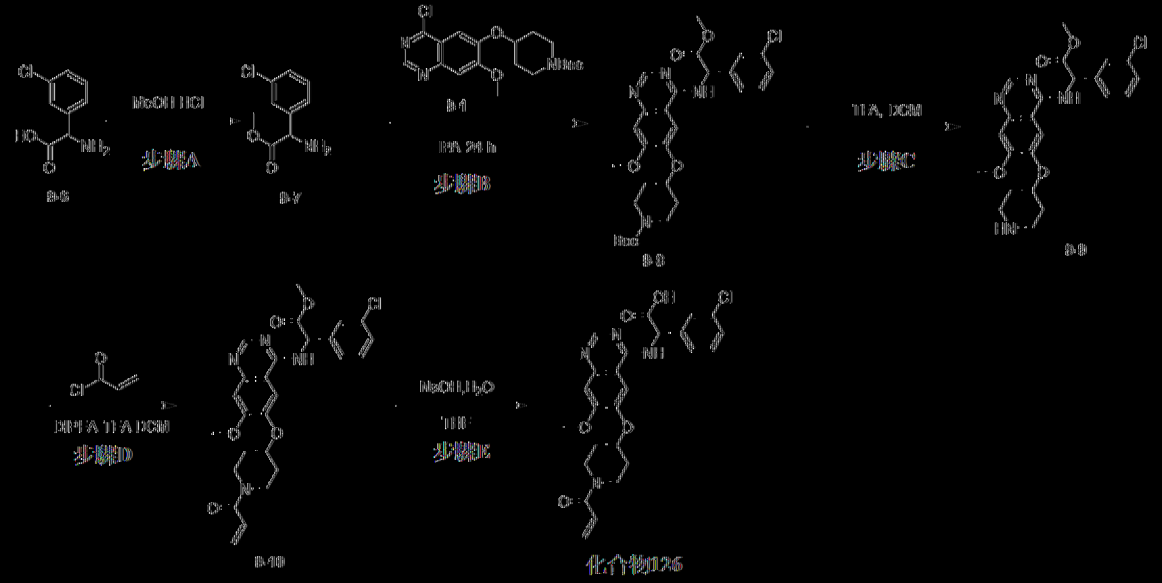
113	1-(4-((4-((4-氯-3-氟苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	方法A		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 471.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.56 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 10.4, 1.8 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 6.84 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.12 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.68 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.78 (d, 2 H), 4.71 - 4.74 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.80 - 3.89 (m, 2 H), 3.56 - 3.43 (m, 2 H), 1.95 - 2.06 (m, 2 H), 1.59 - 1.77 (m, 2 H)。
114	1-(4-((4-((3-氯-4-氟苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	方法A		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 471.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.50 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 6.84 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.12 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.68 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.76 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.71-4.76 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.80-3.89 (m, 2 H), 3.41-3.57 (m, 2 H), 1.94-2.07 (m, 2 H), 1.60 - 1.75 (m, 2 H)。
115	1-(4-((4-((3,4-二氯苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	方法A		TFA	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 487.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ: 10.01 (br s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.68 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 6.84 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1 H), 6.12 (dd, J = 16.8, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.94 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.75-4.83 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.78-3.86 (m, 2 H), 3.48-3.54 (m, 2 H), 1.96-2.08 (m, 2 H), 1.63-1.77 (m, 2 H)。
116	1-(4-((4-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	方法A		TFA	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 471.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.04 (br s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.51-7.57 (m, 1 H), 7.37-7.43 (m, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.18-7.24 (m,1 H), 6.84 (dd, J = 16.4, 10.4 Hz, 1 H), 6.12 (dd, J = 16.4, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 5.00 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.85-4.73 (m, 1

					H), 3.98 (s, 3 H), 3.84-3.78 (m, 2 H), 3.48-3.52 (m, 2 H), 1.96-2.06 (m, 2 H), 1.63-1.77 (m, 2 H)。
117	1-(4-((4-((3,5-二氯苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	方法A		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+1]^+$ =487.2, 489.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.48 (t, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 1.8 Hz, 2 H), 7.16 (s, 1 H), 6.85 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1 H), 6.11 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.68 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.84 - 4.63 (m, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 3.89 - 3.73 (m, 2 H), 3.60 - 3.38 (m, 2 H), 2.08 - 1.92 (m, 2 H), 1.78 - 1.60 (m, 2 H)。
118	1-(4-((4-((5-氯-2-氟苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	方法A		TFA	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 471.2, 473.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.17 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.50 (dd, J = 6.4, 2.6 Hz, 1 H), 7.47 - 7.40 (m, 1 H), 7.36 - 7.21 (m, 2 H), 6.85 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.12 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.96 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.89 - 4.75 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.86 - 3.79 (m, 2 H), 3.58 - 3.45 (m, 2 H), 2.09 - 1.96 (m, 2 H), 1.78 - 1.62 (m, 2 H)。
119	1-(4-((4-((2,5-二氯苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	方法A		TFA	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 487.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (br s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1 H), 6.12 (dd, J = 16.8, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.98 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 4.78-4.84 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.77-3.85 (m, 2 H), 3.48-3.54 (m, 2 H), 1.95-2.09 (m, 2 H), 1.63-1.79 (m, 2 H)。

120	1-(4-((4-((3-溴苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	方法B		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 497.0, 499.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.29 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 6.84 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.11 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.68 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.79 (d, J = 5.3 Hz, 2 H), 4.74-4.70 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.90-3.86 (m, 2 H), 3.50-3.43 (m, 2 H), 2.05-1.96 (m, 2 H), 1.74-1.62 (m, 2 H)。
121	1-(4-((7-甲氧基-4-((3-甲基苯甲基)胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	方法B		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 433.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.22 - 7.12 (m, 4 H), 7.05 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 6.84 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.11 (dd, J = 16.7, 2.2 Hz, 1 H), 5.68 (dd, J = 10.5, 2.2 Hz, 1 H), 4.76-4.69 (m, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 3.86-3.80 (m, 2 H), 3.54-3.40 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.03-1.93 (m, 2 H), 1.73-1.60 (m, 2 H)。
122	1-(4-((4-((3-氯-5-氟苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	方法B		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 471.0, 473.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.33 - 7.24 (m, 2 H), 7.18-7.16 (m, 2 H), 6.84 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.11 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.68 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.79 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.76 - 4.68 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.87-3.85 (m, 2 H), 3.48-3.45 (m, 2 H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.78-1.60 (m, 2 H)。
123	1-(4-((4-(苯甲基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	方法B		TFA	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 419.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.14 (br s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 5 H), 7.22 (s, 1 H), 6.84 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.11 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.98 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.82-4.76 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.84-3.78 (m, 2 H), 3.74-3.66 (m, 2 H), 2.08-1.95 (m, 2 H), 1.76-1.63 (m, 2 H)。

124	3-(((6-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基)甲基)苯甲腈	方法B		TFA	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 444.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.32 (br s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 7.96-8.07 (m, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.71-7.82 (m, 2 H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.24-7.32 (m, 1 H), 6.84 (dd, J = 16.8, 10.8 Hz, 1 H), 6.12 (dd, J = 16.8, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 10.8, 2.4 Hz, 1 H), 5.01 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.78-4.86 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.79-3.90 (m, 2 H), 3.51-3.56 (m, 2 H), 1.97-2.09 (m, 2 H), 1.61-1.76 (m, 2 H)。
125	1-(4-((4-((3-碘苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	方法B		TFA	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 545.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.84 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.12 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.93 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.81-4.79 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.82-3.80 (m, 2 H), 3.56-3.50 (m, 2 H), 2.03-2.01 (m, 2 H), 1.73-1.65 (m, 2 H)。

實例126：製備2-((6-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基)-2-(3-氯苯基)乙酸(化合物126)



[0286] 步驟A：2-胺基-2-(3-氯苯基)乙酸(500 mg，2.69 mmol)及

HCl (8 mL，於MeOH中4M)之混合物，在室溫下攪拌混合物3 h。將混合物真空濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈白色固體之2-胺基-2-(3-氯苯基)乙酸甲酯(250 mg，46%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+1]^+$ = 200.1。

【0287】步驟B：2-胺基-2-(3-氯苯基)乙酸甲酯(200 mg，1.00 mmol)、4-((4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(393 mg，1.00 mmol)及Et_3N (303 mg，3.00 mmol)於異丙醇(8 mL)中之混合物經氮氣脫氣。將反應混合物加熱至90℃在氮氣氛圍中持續24小時。將反應物冷卻至室溫且在真空中濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈油狀物之4-((4-((1-(3-氯苯基)-2-甲氧基-2-側氧基乙基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(140 mg，25%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+1]^+$ = 557.3

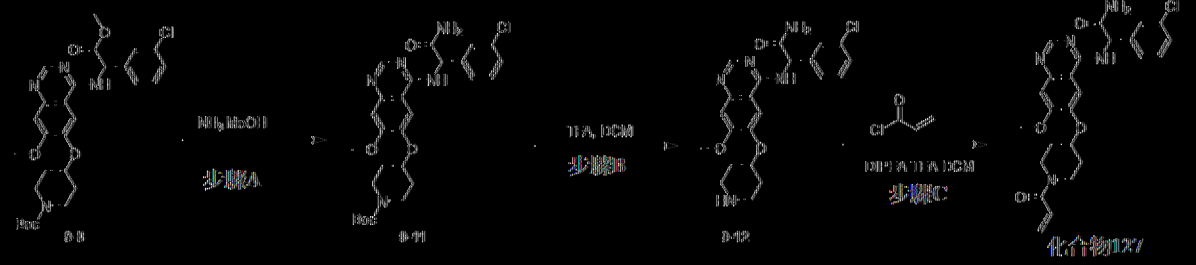
【0288】步驟C：向4-((4-((1-(3-氯苯基)-2-甲氧基-2-側氧基乙基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(140 mg，0.25 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中緩慢添加TFA (5 mL)且在室溫下攪拌1 h。隨後在真空中濃縮反應物，得到呈黃色油狀物之2-(3-氯苯基)-2-((7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-基)胺基)乙酸甲酯(113 mg，99%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+1]^+$ = 457.2

【0289】步驟D：向2-(3-氯苯基)-2-((7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-基)胺基)乙酸甲酯(113 mg，0.24 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加丙烯醯氯(23 mg，0.24 mmol)及DIPEA (96 mg，0.74 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。隨後，用水淬滅反應混合物且用DCM萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層

析純化殘餘物，得到呈油狀物之2-((6-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基)-2-(3-氯苯基)乙酸甲酯(60 mg，45%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+1]^+$ = 511.3

[0290] 步驟E：在室溫下向2-((6-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基)-2-(3-氯苯基)乙酸甲酯(60 mg，0.11 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中緩慢添加NaOH (水溶液) (9 mg，0.24 mmol)。在室溫下攪拌混合物2 h。用1 N HCl(水溶液)將pH調節至5且隨後用EA萃取混合物。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體之2-((6-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基)-2-(3-氯苯基)乙酸(2.4 mg，4%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+1]^+$ = 497.2, 500.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.32 (br, 1 H), 9.39 - 8.78 (m, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.59 - 7.40 (m, 3 H), 7.23 (s, 1 H), 6.84 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.16 - 6.02 (m, 2 H), 5.68 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.89 - 4.74 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.86 - 3.69 (m, 2 H), 3.63 - 3.56 (m, 2 H), 2.05 - 1.86 (m, 2 H), 1.83 - 1.64 (m, 2 H)。

實例127：製備2-((6-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基)-2-(3-氯苯基)乙醯胺(化合物127)

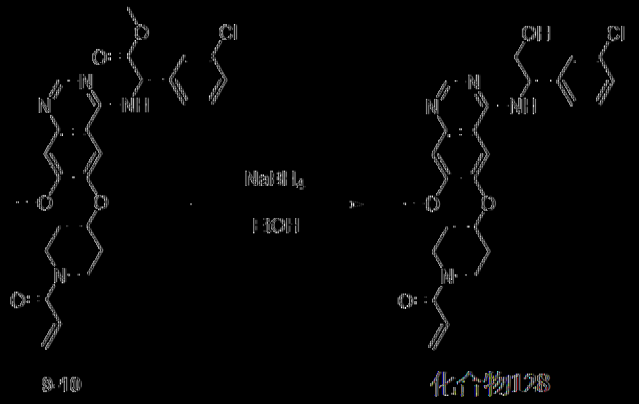


[0291] 步驟A：向4-((4-((1-(3-氯苯基)-2-甲氧基-2-側氧基乙基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(70 mg，0.12

mmol)之溶液中添加甲醇中之氨溶液(5 mL，7M)且在室溫下攪拌隔夜。隨後濃縮反應物且藉由管柱層析純化，得到呈黃色油狀物之4-((4-((2-胺基-1-(3-氯苯基)-2-側氧基乙基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(60 mg，88%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): [M+1]$^+$ = 542.2。

[0292] 以實例126步驟C及D中所描述之類似方式完成步驟B及C，獲得2-((6-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基)-2-(3-氯苯基)乙醯胺(化合物127)。LC/MS (ESI, *m/z*): [M+1]$^+$ = 496.2, 498.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 - 9.51 (m, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.61 - 7.39 (m, 4 H), 7.25 (s, 1 H), 6.84 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.19 (d, *J* = 17.4 Hz, 1 H), 6.12 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1 H), 5.69 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.98 - 4.81 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.77 - 3.58 (m, 4 H), 2.06 - 1.86 (m, 2 H), 1.84 - 1.65 (m, 2 H)。

實例128：製備1-(4-((4-((1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物128)

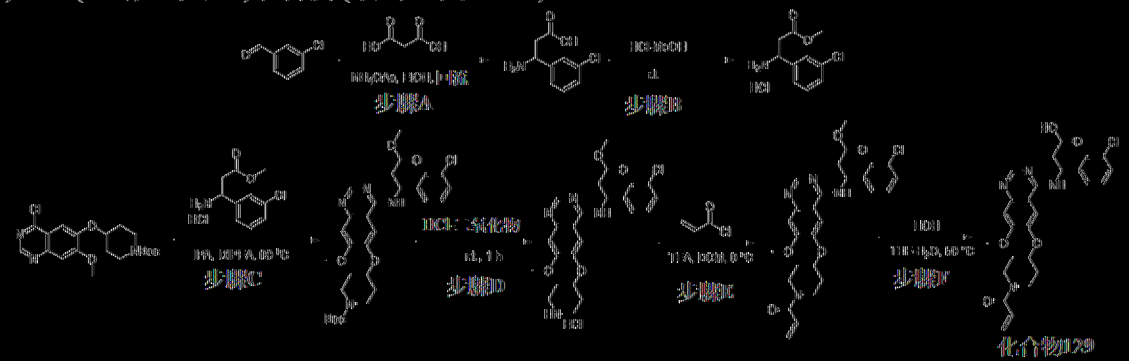


S-10 化合物128

[0293] 在室溫下向2-((6-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基)-2-(3-氯苯基)乙酸甲酯(68 mg，0.13 mmol)於EtOH (10 mL)中之溶液中緩慢添加$NaBH_4$ (22 mg，0.58 mmol)，隨後在RT下攪拌

混合物3 h。反應物隨後用水淬滅，用EA萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體之1-(4-((4-((1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物128)(18.7 mg，29%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): [M+H]$^+$ = 483.0, 485.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1 H), 7.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.52 - 7.45 (m, 1 H), 7.42 - 7.31 (m, 3 H), 7.30 - 7.25 (m, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 6.84 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.11 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.68 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 5.49 (dd, *J* = 13.4, 7.4 Hz, 1 H), 5.09 (s, 1 H), 4.91 - 4.66 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.86 - 3.67 (m, 4 H), 3.63 - 3.51 (m, 2 H), 2.10 - 1.90 (m, 2 H), 1.81 - 1.64 (m, 2 H)。

實例129：製備3-((6-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基)-3-(3-氯苯基)丙酸(化合物129)



[0294] 步驟A：使3-氯苯甲醛(4.22 g，30 mmol，1當量)、丙二酸(3.12 g，30 mmol，1當量)及乙酸銨(6.94 g，90 mmol，3當量)於EtOH (100 mL)中之溶液回流6小時。使反應混合物冷卻至室溫且藉由過濾收集白色沈澱。用MeOH洗滌沈澱且在真空中乾燥，得到呈白色固體之標題化合物3-胺基-3-(3-氯苯基)丙酸(2.7 g，48%產率)。

[0295] 步驟B：向3-胺基-3-(3-氯苯基)丙酸(2.7 g，12.6 mmol，1

當量)於MeOH (10 mL)中之懸浮液中添加HCl-MeOH溶液(4 mol/L，31.5 mL，126 mmol，10當量)。將所得混合物在室溫下攪拌12小時。蒸發揮發物，獲得呈白色固體之標題化合物3-胺基-3-(3-氯苯基)丙酸(3.1 g，100%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 214.1。

【0296】 步驟C：向4-((4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(300 mg，0.76 mmol，1當量)於異丙醇(10 mL)中之溶液中添加3-胺基-3-(3-氯苯基)丙酸甲酯鹽酸鹽(568 mg，2.28 mmol，3當量)及DIPEA (588 mg，4.56 mmol，6當量)。在80℃下攪拌所得混合物24小時。在真空中濃縮反應混合物。向殘餘物添加水(30 mL)且用EtOAc (30 mL × 2)萃取混合物。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(用DCM/MeOH = 10/1溶離)純化殘餘物，獲得呈白色固體之標題化合物4-((4-((1-(3-氯苯基)-3-甲氧基-3-側氧基丙基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(320 mg，74%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 571.2。

【0297】 步驟D：向化合物4-((4-((1-(3-氯苯基)-3-甲氧基-3-側氧基丙基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(80 mg，0.14 mmol，1當量)於DCM (2 mL)中之溶液中添加HCl (4 M於1,4-二噁烷中，3.5 mL，100當量)，在室溫下攪拌反應溶液1小時，且隨後在真空中濃縮，得到呈白色固體之粗化合物3-(3-氯苯基)-3-((7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-基)胺基)丙酸甲酯鹽酸鹽(71 mg粗物質)。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 471.2。

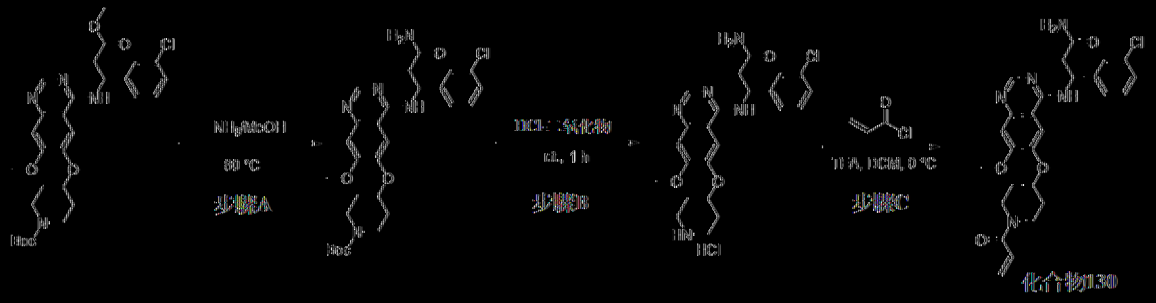
【0298】 步驟E：在0℃下向3-(3-氯苯基)-3-((7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-基)胺基)丙酸甲酯鹽酸鹽(71 mg，0.14 mmol，1當量)及

三乙胺(56 mg，0.56mmol，4當量)於DCM (5 mL)中之溶液中添加丙烯醯氯(14 mg，0.15 mmol，1.1當量)。在室溫下攪拌反應溶液1小時。隨後用水(5 mL)淬滅反應溶液，且用EtOAc (5 mL × 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(用DCM/MEOH = 10/1溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體之標題化合物3-((6-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基)-3-(3-氯苯基)丙酸甲酯(70 mg，93%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 525.1。

【0299】 步驟F：向3-((6-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基)-3-(3-氯苯基)丙酸甲酯(60 mg，0.11 mmol，1當量)於THF/H_2O (5 mL/0.25 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(9 mg，0.22 mmol，2當量)。將混合物在50℃下攪拌4小時。在真空中濃縮反應混合物。向殘餘物添加EtOAc (10 mL)且藉由1N HCl溶液(10 mL × 2)洗滌混合物。分離有機層，經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(用DCM/MeOH = 10/1溶離)純化殘餘物且藉由逆相製備型HPLC (用具有0.1% TFA之CH_3CN/H_2O = 5%至90%溶離)進一步純化，獲得呈白色固體之標題化合物3-((6-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基)-3-(3-氯苯基)丙酸(**化合物129**)(8 mg，14%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 511.2. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12.53 (br s, 1 H), 9.45 (br s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1 H), 6.85 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.12 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.99 (dd, J = 14.6, 8.0 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 3.97 (s, 3 H), 3.79-3.67 (m, 2 H), 3.67 - 3.57(m, 2 H), 3.10 (dd, J = 16.5, 9.1 Hz, 1H),

3.03 (dd, *J* = 16.5, 5.9 Hz, 1 H), 2.03 – 1.93 (m, 2 H), 1.79 – 1.69 (m, 2 H). LC/MS (ESI, m/z): [M + H]$^+$ = 511.2。

實例130：製備3-((6-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基)-3-(3-氯苯基)丙醯胺(化合物130)



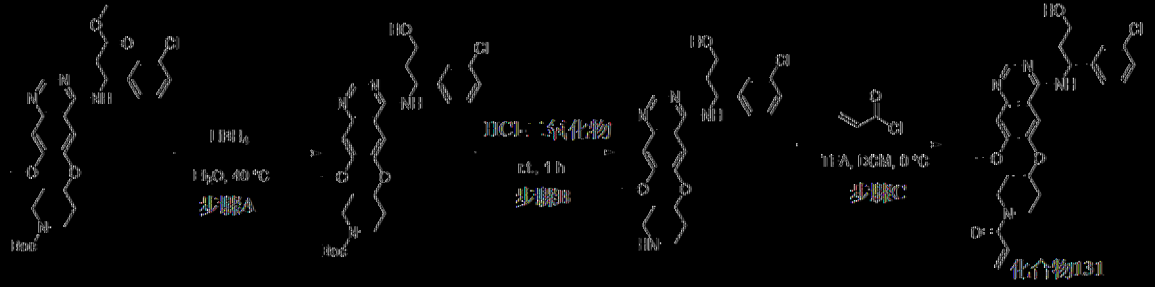
[0300] 步驟A：向4-((4-((1-(3-氯苯基)-3-甲氧基-3-側氧基丙基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(100 mg，0.19 mmol，1當量)於MeOH (1 mL)中之溶液中添加NH_3 (7 mol/L於MeOH中，5 mL，35 mmol，184當量)。在80℃下攪拌反應溶液24小時且隨後在真空中濃縮。藉由矽膠層析(用DCM/MeOH = 10/1溶離)純化殘餘物，獲得呈白色固體之標題化合物4-((4-((3-胺基-1-(3-氯苯基)-3-側氧基丙基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(90 mg，85%產率)。LC/MS (ESI, m/z): [M + H]$^+$ = 556.2。

[0301] 步驟B：向4-((4-((3-胺基-1-(3-氯苯基)-3-側氧基丙基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(80 mg，0.14 mmol，1當量)於DCM (2 mL)中之溶液中添加HCl (4 mol/L於1,4-二㗁烷中，3.5 mL，100當量)。在室溫下攪拌反應溶液1小時且隨後濃縮，得到呈白色固體之粗化合物3-(3-氯苯基)-3-((7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-基)胺基)丙醯胺鹽酸鹽(80 mg，100%產率)。LC/MS (ESI, m/z): [M + H]$^+$ = 456.2。

[0302] 步驟C：在0℃下向化合物3-(3-氯苯基)-3-((7-甲氧基-6-

(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-基)胺基)丙醯胺鹽酸鹽(80 mg，0.14 mmol，1.0當量)及三乙胺(58 mg，0.56 mmol，4.0當量)於DCM (5 mL)中之溶液中添加丙烯醯氯(14 mg，0.15 mmol，1.1當量)。反應溶液在室溫下攪拌1小時。隨後用水(5 mL)淬滅反應溶液，且用EtOAc (5 mL × 3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，且濃縮。藉由矽膠層析(用DCM/MeOH = 10/1溶離)預純化殘餘物，且藉由逆相製備型HPLC (用具有0.1% TFA之CH_3CN/H_2O = 5%至90%溶離)進一步純化，得到呈白色固體呈TFA鹽形式之化合物3-((6-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基)-3-(3-氯苯基)丙醯胺(化合物130)(32 mg，45%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 510.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.55-7.51 (m, 2 H), 7.44-7.34 (m,3 H), 7.23 (s, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.85 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.12 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 6.03 (dd, J = 6.8, 7.6 Hz, 1 H), 5.70 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.88-4.79 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.81-3.53 (m, 4 H), 2.88 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.06-1.92 (m, 2 H), 1.82-1.66 (m, 2 H)。

實例131：製備1-(4-((4-((1-(3-氯苯基)-3-羥丙基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物131)



[0303] 步驟A：向4-((4-((1-(3-氯苯基)-3-甲氧基-3-側氧基丙基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(150 mg，0.26

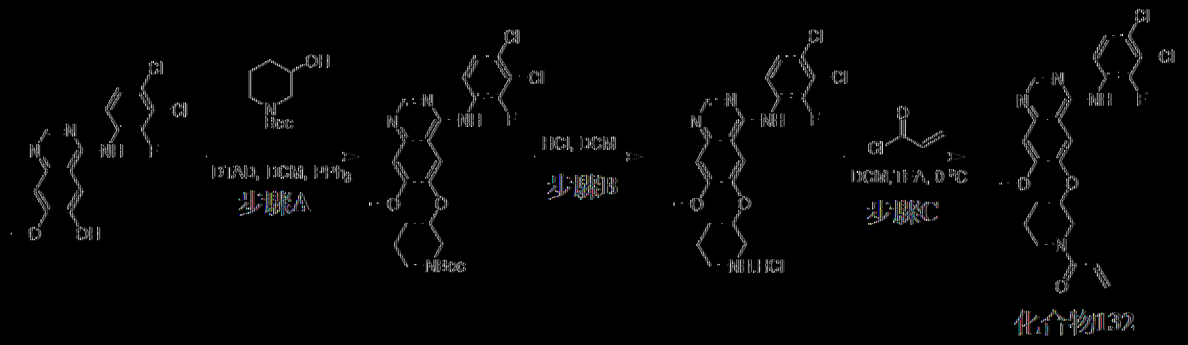
mmol，1當量)於Et_2O (10 mL)中之溶液中添加硼氫化鋰(8.6 mg，0.39 mmol，1.5當量)。在40℃下攪拌所得混合物6小時。反應混合物用水(30 mL)淬滅且用EtOAc (30 mL × 3)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(用DCM/MeOH = 10/1溶離)純化殘餘物，獲得呈白色固體之標題化合物4-((4-((1-(3-氯苯基)-3-羥丙基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(84 mg，59%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 543.1。

【0304】 步驟B：向4-((4-((1-(3-氯苯基)-3-羥丙基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(84 mg，0.15 mmol，1當量)於DCM (2 mL)中之溶液中添加HCl (4 mol/L於1,4-二噁烷中，5 mL，131當量)。在室溫下攪拌反應溶液1小時，隨後在真空中濃縮，得到呈白色固體之粗物質3-(3-氯苯基)-3-((7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-基)胺基)丙-1-醇鹽酸鹽，其不經進一步純化(90 mg粗物質)。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 443.1。

【0305】 步驟C：在0℃下向3-(3-氯苯基)-3-((7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-基)胺基)丙-1-醇鹽酸鹽(72 mg，0.15 mmol，1.0當量)及三乙胺(46 mg，0.45mmol，3.0當量)於DCM (5 mL)中之溶液中添加丙烯醯氯(13 mg，0.15 mmol，1.0當量)。反應溶液在室溫下攪拌1小時。隨後用水(5 mL)淬滅反應溶液，且用EtOAc (5 mL × 3)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(用DCM/MeOH = 10/1溶離)預純化殘餘物，且藉由逆相製備型HPLC (用具有0.1% TFA之CH_3CN/H_2O = 5%至90%溶離)進一步純化，得到呈白色固體之化合物1-(4-((4-((1-(3-氯苯基)-3-羥丙基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)

氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物131)(11 mg，15%產率)。LC/MS (ESI, m/z): [M + H]⁺ = 497.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (s, 1 H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 6.85 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.12 (dd, J = 16.7, 2.3 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 10.5, 2.3 Hz, 1 H), 5.57 (dd, J = 14.3, 8.1 Hz, 1 H), 4.83-4.75 (m, 1 H), 4.66 (s, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.85-3.72 (m, 2 H), 3.63-3.54 (m, 2 H), 3.54-3.43 (m, 2 H), 2.20-2.10 (m, 1 H), 2.06-1.92 (m, 3 H), 1.80-1.68 (m, 2 H)。

實例132：製備1-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物132)



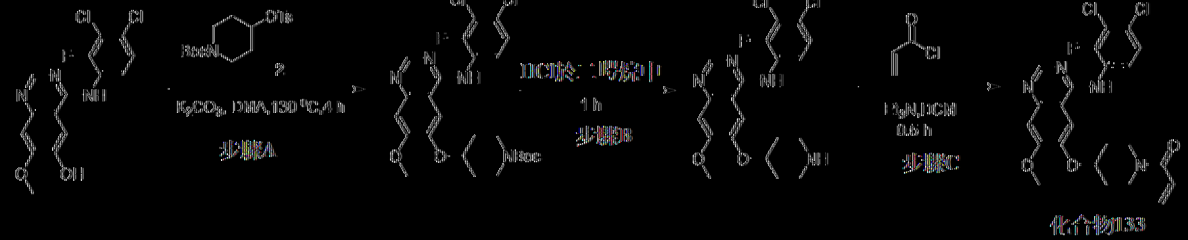
[0306] 步驟A：在N2下向4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-醇(353 mg，1.0 mmol)、PPh_3 (786 mg，3.0 mmol)及3-羥基哌啶-1-甲酸[三級]丁酯(301 mg，1.5 mmol)於無水DCM (8 mL)中之溶液中逐滴添加DTAD (460 mg，2.0 mmol)於無水DCM (2 mL)中之溶液，在室溫下攪拌反應混合物16小時。隨後濃縮混合物且純化，得到呈黃色固體之3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸[三級]丁酯(200 mg，0.372 mmol，37.2%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): [M + H]⁺ = 537.1。

[0307] 步驟B：向3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑

啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(200 mg，0.372 mmol)於MeOH (1 mL)中之溶液中添加HCl (4M於1,4-二噁烷中，2 ml)，在室溫下攪拌反應溶液1小時，隨後濃縮，得到呈黃色固體之粗物質N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-(哌啶-3-基氧基)喹唑啉-4-胺鹽酸鹽(162 mg，0.372 mmol，100%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): [M + H]$^+$ = 437.1。

[0308] 步驟C：在0℃下向N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-(哌啶-3-基氧基)喹唑啉-4-胺鹽酸鹽(50 mg，0.11 mmol)及DIPEA (30 mg，0.22mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加丙烯醯氯(10 mg，0.11 mmol)，在室溫下攪拌反應溶液1h。隨後用水(5 mL)淬滅反應溶液。隨後用EA (5 mL *3)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na2SO4乾燥，過濾並濃縮，且藉由製備型HPLC純化，得到呈淡黃色固體狀之1-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物132)(5 mg，0.01 mmol，9.6%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): [M + H]$^+$ = 491.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (s, 1 H), 8.06 - 8.00 (m, 2 H), 7.24 - 7.19 (m, 2 H), 6.57 (dd, *J* = 16.8 Hz, 1 H), 6.37 (d, *J* = 16.4 Hz, 1 H), 5.73 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 5.27 (s, 1 H), 4.53 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H), 4.28 - 4.18 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.77 (d, *J* = 13.6, 1 H), 3.39 - 3.33 (m, 1 H), 3.13 - 3.06 (m, 1 H), 2.21 - 1.94 (m, 4 H)。

實例133：製備1-(4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物133)



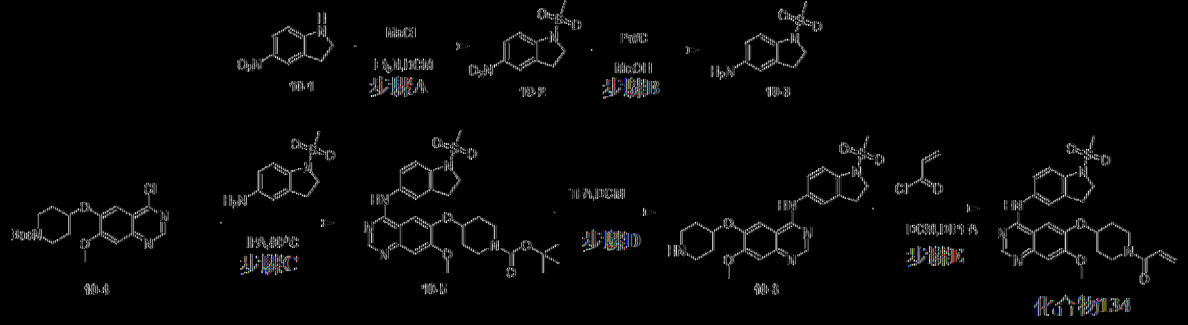
【0309】 步驟A：將4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-醇(100 mg，0.28 mmol)、4-(甲苯磺醯基氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(201 mg，0.56 mmol)、K_2CO_3 (78 mg，0.56 mmol)於DMA中之混合物經氮氣脫氣，加熱至130℃且在氮氣氛圍中攪拌2小時。將反應物冷卻至室溫且用水淬滅，用DCM萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析(DCM/MeOH)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.24 g，66%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+ = 537.0$。

【0310】 步驟B：在室溫下攪拌HCl二噁烷(5 mL)中之4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(100 mg，0.186 mmol)1小時。隨後用水淬滅反應混合物，用DCM萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析(DCM/MeOH)純化殘餘物，得到呈黃色固體之N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺(V1668-016) (80 mg，99%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+ = 437.0$。

【0311】 步驟C：在室溫下攪拌N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺(80 mg，0.18 mmol)、丙烯醯氯(17 mg，0.18 mmol)、Et_3N (37 mg，0.37mmol)於DCM (10 mL)中之混合物0.5 h。將反應物冷卻至室溫且用水淬滅，用DCM萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析(DCM/MeOH)純化殘餘物，得到呈白色固體之1-(4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(**化合物**

133)(24 mg，27%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 491.2, 4936.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.63-7.57 (m, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 6.85 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1 H), 6.12 (dd, J = 16.8, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.84-4.73 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.92-3.84 (m, 2 H), 3.51-3.42 (m, 2 H), 2.08-2.03 (m, 2 H), 1.70-1.67 (m, 2 H)。

實例134：製備1-(4-((7-甲氧基-4-((1-(甲磺醯基)吲哚啉-5-基)胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物134)



[0312] 步驟A：在0℃下向5-硝基吲哚啉(600 mg，3.66 mmol)、Et_3N (444.4 mg，4.40 mmol)於DCM (21 mL)中之溶液中緩慢添加甲磺醯氯(542.6 mg，4.76 mmol)。將混合物升溫且在rt下攪拌1.5 h。將反應物用水(30 mL)淬滅且用DCM (25 mL × 4)萃取。合併有機層且在真空中濃縮。藉由用PE：EA = 2:1溶離之急驟層析純化殘餘物，得到呈黃色固體之1-(甲磺醯基)-5-硝基吲哚啉(774 mg，產率90%)。

[0313] 步驟B：在RT下在H_2氛圍下攪拌1-(甲磺醯基)-5-硝基吲哚啉(100 mg，0.41 mmol)及10% Pd/C (43.5 mg，0.041 mmol)於甲醇(15 mL)中之混合物18 h。過濾反應混合物且用甲醇(10 mL)洗滌。在真空中移除溶劑，獲得呈褐色固體狀之1-(甲磺醯基)吲哚啉-5-胺(68.8 mg，產率79%)。

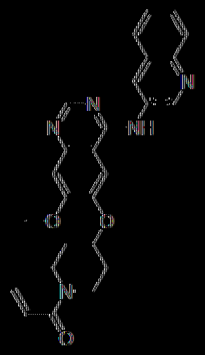
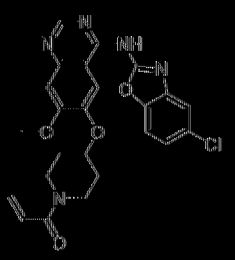
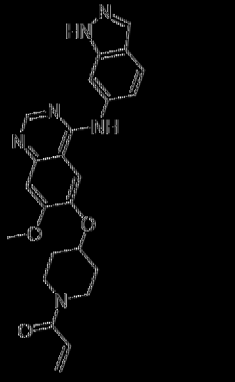
【0314】 步驟C：向4-((4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(125.7 mg，0.32 mmol)於IPA (15 mL)中之混合物中添加1-(甲磺醯基)吲哚啉-5-胺(68.8 mg，0.32 mmol)。將反應混合物在80℃下攪拌3 h。在真空中濃縮混合物。藉由用DCM：MeOH = 20:1溶離之矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈黃色固體之4-((7-甲氧基-4-((1-(甲磺醯基)吲哚啉-5-基)胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(79.7mg)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 570.2。

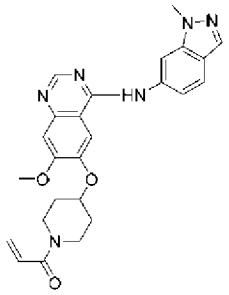
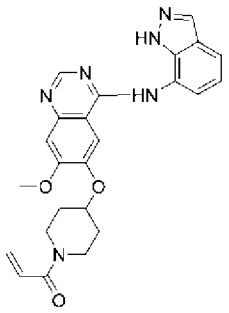
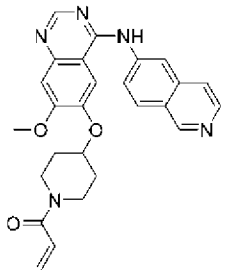
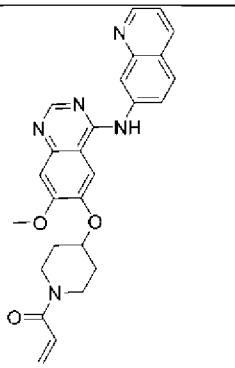
【0315】 步驟D：向4-((7-甲氧基-4-((1-(甲磺醯基)吲哚啉-5-基)胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(79.2 mg，0.14 mmol)於DCM (3 mL)中之混合物中添加TFA (1 mL)。反應混合物在rt下攪拌2 h。在真空中濃縮混合物。藉由1,2-二氯乙烷(2 × 10 mL)洗滌殘餘物且隨後在真空中濃縮，得到呈黃色固體之7-甲氧基-N-(1-(甲磺醯基)吲哚啉-5-基)-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺(95.6 mg)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 470.2。

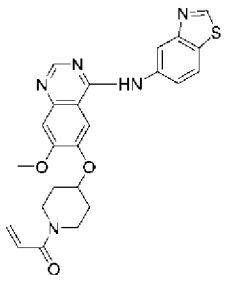
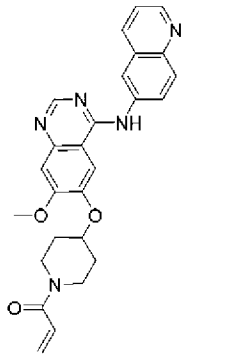
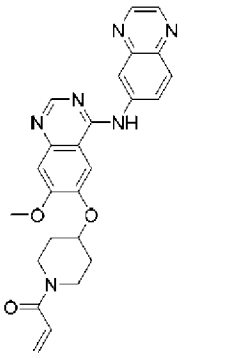
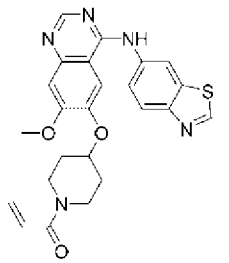
【0316】 步驟E：向7-甲氧基-N-(1-(甲磺醯基)吲哚啉-5-基)-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺(81.6 mg，0.14 mmol)於DCM (10 mL)中之混合物中添加DIPEA (54.2 mg，0.42 mmol)及丙烯醯氯(12.6 mg，0.14 mmol)。反應混合物在RT下攪拌1 h。在真空中濃縮反應混合物。用水(15 mL)洗滌殘餘物且用EtOAc (3 × 15 mL)萃取。在真空中濃縮經合併的層。藉由用DCM:MeOH = 10:1溶離之矽膠管柱層析純化殘餘物且乾燥，獲得呈黃色固體之1-(4-((7-甲氧基-4-((1-(甲磺醯基)吲哚啉-5-基)胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(**化合物134**)(50.2 mg，69%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 524.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.78 (d, J =1.1Hz, 1 H), 7.55

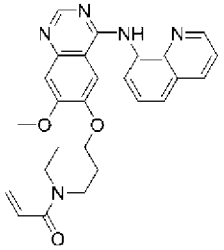
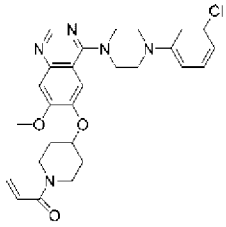
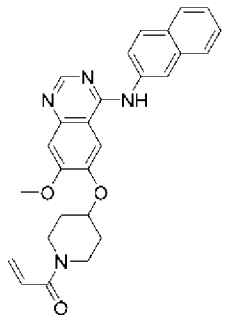
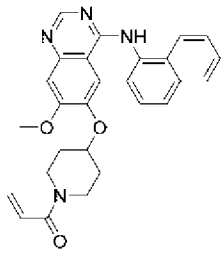
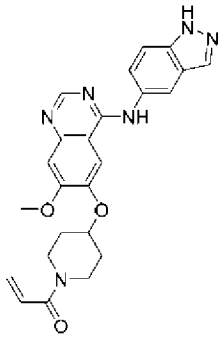
(d, *J* = 8.5Hz, 1 H), 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H),7.19 (s, 1 H), 6.85 (dd, *J* = 16.7, 10.3 Hz, 1 H), 6.12 (dd, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 1 H), 5.68 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.91-4.88 (m, 1 H), 3.97 (t, *J* =8.4Hz, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.92-3.82 (m, 2 H), 3.56-3.43 (m, 2 H),3.16 (t, *J* =8.4 Hz, 2 H),2.99 (s, 3 H), 2.10-1.96 (m, 2 H), 1.76-1.58 (m, 2 H)。

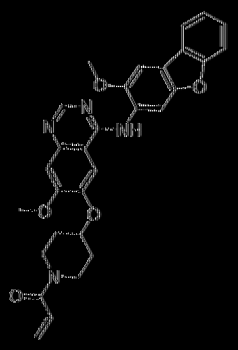
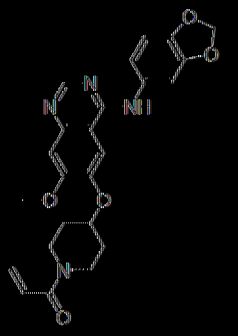
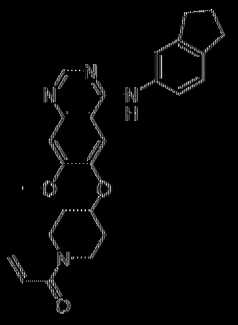
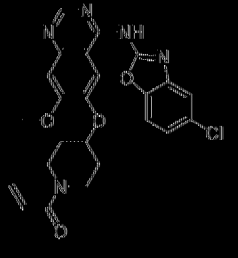
[0317] 實例135至165使用如前述實例中所描述之類似程序製備。

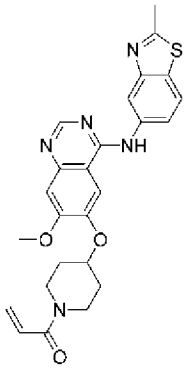
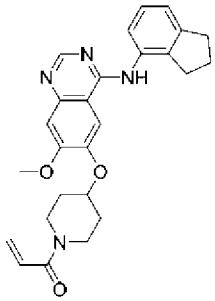
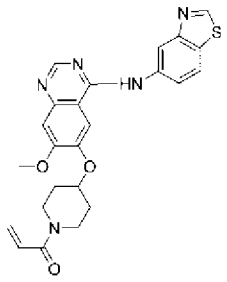
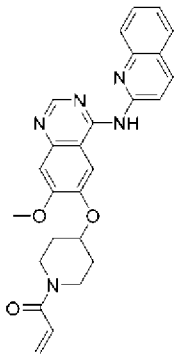
實例編號	IUPAC名稱	化合物結構	鹽	化合物表徵
135	1-(4-((7-甲氧基-4-(吡啶-3-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): [M+H]$^+$ = 456.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.14 (br s, 1 H), 9.20 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.66 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.07 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 7.80 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.5 Hz, 1 H), 7.73-7.60 (m, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 6.86 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.13 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.70 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.99-4.80 (m, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 3.91-3.78 (m, 2 H), 3.63-3.38 (m, 2 H), 2.27-1.91 (m, 2 H), 1.90-1.54 (m, 2 H)。
136	1-(4-((1-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)胺基)-7-甲氧基異喹啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): [M+H]$^+$ = 480.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.61-7.57 (m, 2 H), 7.30-7.27 (m, 2 H), 6.88-6.81 (m, 1 H), 6.12 (dd, *J* = 2 Hz, *J* = 16.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, *J* = 2 Hz, *J* = 10 Hz, 1 H), 4.87-4.82 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.94-3.85 (m, 2 H), 3.57-3.43 (m, 2 H), 2.08-1.97 (m, 2 H), 1.76-1.63 (m, 2 H)。
137	1-(4-((1-((1H-吲唑-6-基)胺基)-7-甲氧基異喹啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): [M+H]$^+$ =445.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.96 (s, 1 H), 9.54 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.44 (dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 6.85 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.12 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.98-4.73 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.89-3.85 (m, 2 H), 3.53-3.49 (m, 2 H), 2.06-2.02 (m, 2 H), 1.73-1.69 (m, 2 H)。

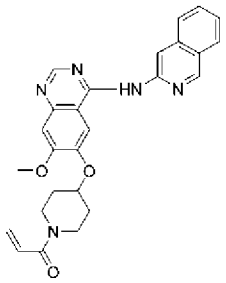
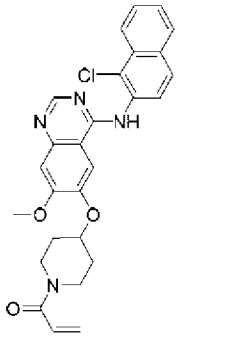
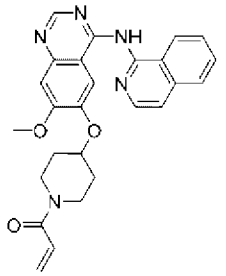
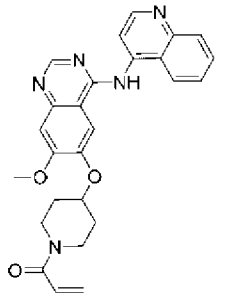
138	1-(4-((7-甲氧基-4-((1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 459.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 6.85 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.12 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.85-4.83 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 3.90-3.84 (m, 2 H), 3.55-3.47 (m, 2 H), 2.08-2.00 (m, 2 H), 1.75-1.67 (m, 2 H)。
139	1-(4-((4-((1H-吲唑-7-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 445.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.82 (s, 1 H), 9.69 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.10 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 24.1 Hz, 1 H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.12 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.90 - 4.68 (m, 1 H), 3.97-3.94 (m, 5 H), 3.51-3.43 (m, 2 H), 2.08-2.04 (m, 2 H), 1.73-1.69 (m, 2 H)。
140	1-(4-((4-(異喹啉-6-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+ H]^+$ = 456.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (s, 1 H), 9.24 (s, 1 H), 8.61 (dd, J = 7.1, 1.5 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 7.1 Hz, 2 H), 7.68 (s, 1 H), 7.41 - 7.34 (m, 2 H), 7.04 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 6.81 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.10 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.68 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.84-4.82 (m, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 3.81-3.78 (m, 2 H), 3.28-3.23 (m, 2 H), 2.03-1.98 (m, 2 H), 1.73-1.65 (m, 2 H)。
141	1-(4-((7-甲氧基-4-(喹啉-7-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1 H), 8.86 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.60 - 8.58 (m, 2 H), 8.32 - 8.28 (m, 1 H), 8.10 - 8.07 (m, 2 H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.45 - 7.42 (m, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 6.88 - 6.82 (m, 1 H), 6.12 (dd, J = 16.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 10.4 Hz, 1 H), 4.88 - 4.86 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.88 - 3.87 (m, 2 H), 3.65 - 3.57 (m, 2 H), 2.10 - 1.99 (m, 2 H), 1.79 - 1.66 (m, 2 H)。

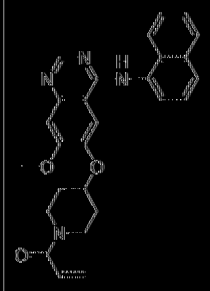
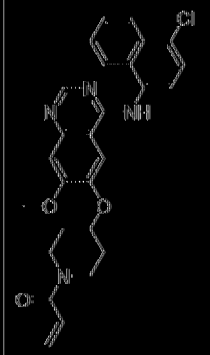
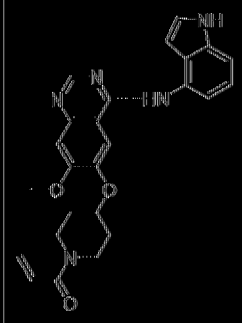
142	1-(4-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+1]^+$ =462.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (s, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 8.64 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.89 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 6.85 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.12 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.89 - 4.74 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.89-3.85 (m, 2 H), 3.54-3.50 (m, 2 H), 2.06-2.02 (m, 2 H), 1.74-1.70 (m, 2 H)。
143	1-(4-((7-甲氧基-4-(喹啉-6-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 456.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.24 (s, 1 H), 8.99 (dd, J = 4.3, 1.4 Hz, 1 H), 8.89 (s, 1H), 8.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 - 8.10 (m, 3 H), 7.67 (dd, J = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 1 H), 6.86 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.13 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.70 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.92 - 4.87 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.92-3.82 (m, 2 H), 3.58-3.47 (m, 2 H), 2.15-2.02 (m, 2H), 1.82-1.67 (m, 2 H)。
144	1-(4-((7-甲氧基-4-(喹喔啉-6-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 457.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.30 (dd, J = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 6.86 (dd, J = 16.7, 10.4 Hz, 1 H), 6.13 (dd, J = 16.6, 2.2 Hz, 1 H), 5.70 (dd, J = 10.4, 2.2 Hz, 1 H), 4.96-4.89 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.92-3.82 (m, 2 H), 3.68-3.61 (m, 2 H), 2.11-2.02 (m, 2 H), 1.80-1.67 (m, 2 H)。
145	1-(4-((4-(苯并[d]噻唑-6-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 462.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 8.69 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.87 (dd, J = 2 Hz, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 6.89-6.82 (m, 1 H), 6.12 (dd, J = 2.4 Hz, J = 16.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 2.4 Hz, J = 10.4 Hz, 1 H), 4.85-4.82 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.89-3.87 (m, 2 H), 3.57-3.46 (m, 2 H), 2.08-2.00 (m, 2 H), 1.77-1.65 (m, 2 H)。

146	1-(4-((7-甲氧基-4-(喹啉-8-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 456.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.24 (s, 1 H), 8.96 (dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.52 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1 H), 8.25-8.10 (m, 2 H), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.76 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.67 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 6.86 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.13 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.70 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.95-4.85 (m, 3 H), 3.84-3.76 (m, 4 H), 2.15-2.05 (m, 2 H), 1.78-1.70 (m, 2 H)。
147	1-(4-((4-(4-(3-氯苯基)哌啡-1-基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 508.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO - $d6$) δ 8.76 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.27 - 7.23 (m, 2 H), 6.96 - 6.79 (m, 4 H), 6.10 (dd, J = 16.8 Hz, 1 H), 5.68 (dd, J = 10.4 Hz, 1 H), 4.82 - 4.79 (m, 1 H), 4.21 - 4.11 (m, 4 H), 3.98 (s, 3 H), 3.93 - 3.82 (m, 2 H), 3.52 - 3.50 (m, 6 H), 2.02 - 1.99 (m, 2 H), 1.75 - 1.61 (m, 2 H)。
148	1-(4-((7-甲氧基-4-(萘-2-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 455.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) δ 9.80 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.96 - 7.89 (m, 4 H), 7.53 - 7.44 (m, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 6.89 - 6.82 (m, 1 H), 6.12 (dd, J = 16.8 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 10.4 Hz, 1 H), 4.88 - 4.84 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.93 - 3.87 (m, 2 H), 3.62-3.50 (m, 2 H), 2.10-1.98 (m, 2 H), 1.78-1.68 (m, 2 H)。
149	1-(4-((7-甲氧基-4-(萘-1-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 455.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) δ 9.85 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.00 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.91 (dd, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.62 - 7.47 (m, 4 H), 7.22 (s, 1 H), 6.88 - 6.81 (m, 1H), 6.11 (dd, J = 16.8 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 10.4 Hz, 1 H), 4.82 - 4.78 (m, 1 H), 3.95 (s, 3H), 3.92 - 3.88 (m, 2 H), 3.53 - 3.39 (m, 2 H), 2.13 - 2.02 (m, 2 H), 1.77 - 1.66 (m, 2 H)。
150	1-(4-((4-((1H-吲唑-5-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 445.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.05 (s, 1 H), 9.52 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.09 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.99 (s, 1 H), 7.62-7.55 (m, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 6.89-6.82 (m, 1 H), 6.12 (dd, J = 2.4 Hz, J = 16.8 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 2 Hz, J = 10.4 Hz, 1 H), 4.84-4.78 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.94-3.90 (m, 2 H), 3.52-3.38 (m, 2 H), 2.08-2.00 (m, 2 H), 1.76-1.63 (m,

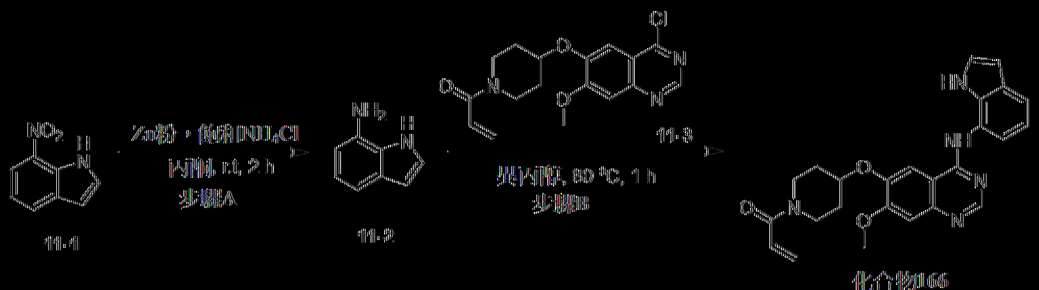
151	1-(4-((7-甲氧基-4-((2-甲氧基-2-苯并[b,d]呋喃-3-基)胺基)吡啶并嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	2H)。 LC/MS (ESI, *m/z*): [M + H]$^+$ = 525.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) *δ* 10.87 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.70 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.86 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.78 - 5.59 (m, 1H), 4.96 - 4.72 (m, 1H), 4.03 (d, *J* = 15.4 Hz, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.92 - 3.83 (m, 2H), 3.69 - 3.60 (m, 2H), 2.14 - 2.01 (m, 2H), 1.80 - 1.64 (m, 2H)。
152	1-(4-((4-(苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): [M + H]$^+$ = 449.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) *δ* 9.36 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.88 - 6.81 (m, 1H), 6.11 (dd, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.68 (dd, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.80 - 4.77 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.91 - 3.86 (m, 2H), 3.50 - 3.43 (m, 2H), 2.02 - 2.00 (m, 2H), 1.71 - 1.67 (m, 2H)。
153	1-(4-((4-((2,3-二氫-1H-茚-5-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): [M+H]$^+$ = 445.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) *δ* 9.76 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.85 (dd, *J* = 10.5, 6.7 Hz, 1H), 6.11 (dd, *J* = 16.6, 2.6 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.92 3.82 (m, 2H), 3.58 3.51 (m, 1H), 3.47 3.41 (m, 1H), 2.90 2.83 (m, 4H), 2.08 2.00 (m, 4H), 1.71 - 1.58 (m, 2H)。
154	1-(4-((4-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): [M + H]$^+$ = 480.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) *δ* 8.54 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.61 7.57 (m, 2H), 7.30 7.27 (m, 2H), 6.88 6.81 (m, 1H), 6.12 (dd, *J* = 2 Hz, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 2 Hz, *J* = 10 Hz, 1H), 4.87 4.82 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.94 3.85 (m, 2H), 3.57 3.43 (m, 2H),2.08 1.97 (m, 2H), 1.76 1.63 (m, 2H)。

155	1-(4-((7-甲氧基-4-((2-甲基苯并[d]噻唑-5-基)胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 476.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.43 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.02-8.00 (m, 2 H), 7.79 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 6.85 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1 H), 6.12 (dd, J = 16.8, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.85-4.82 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.92-3.82 (m, 2 H), 3.59-3.43 (m, 2 H), 2.81 (s, 3 H), 2.08-1.98 (m, 2 H), 1.78-1.65 (m, 2 H)。
156	1-(4-((4-((2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 445.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1 H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.22 (t, J = 9.8 Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.12 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.61 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1 H), 6.30 (dd, J = 16.9, 1.9 Hz, 1 H), 5.71 (dd, J = 10.7, 1.9 Hz, 1 H), 4.59-4.54 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.96-3.83 (m, 2 H), 3.70-3.60 (m, 1 H), 3.55-3.45 (m, 1 H), 3.00 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 2.85 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 2.15-2.08 (m, 2 H), 2.01-1.86 (m, 4 H)。
157	1-(4-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+1]^+$ =462.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (s, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 8.64 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.89 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 6.85 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.12 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.89 - 4.74 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.89-3.85 (m, 2 H), 3.54-3.50 (m, 2 H), 2.06-2.02 (m, 2 H), 1.74-1.70 (m, 2 H)。
158	1-(4-((7-甲氧基-4-(喹啉-2-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+1]^+$ = 456.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 1 H), 8.48 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 8.24 (s, 2 H), 8.00 (t, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.79 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.59 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 6.86 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.13 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.70 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 5.00-4.90 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.90-3.70 (m, 4 H), 2.04 - 1.92 (m, 2 H), 1.71-1.68 (m, 2 H)。

159	1-(4-((4-(異喹啉-3-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ =456.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.31 (s, 1 H), 9.24 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.73 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.55 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 6.86 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.13 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 5.10 - 4.85 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.92-3.86 (m, 2 H), 3.54-3.48 (m, 2 H), 2.09-2.01 (m, 2 H), 1.73-1.67 (m, 2 H)。
160	1-(4-((4-((1-氯萘-2-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 489.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (br s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.28 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.13-8.09 (m, 2 H), 7.83 - 7.67 (m, 3 H), 7.34 (s, 1 H), 6.86 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.13 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.70 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.88-4.84 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.96-3.83 (m, 2 H), 3.75-3.62 (m, 2 H), 2.15-2.03 (m, 2 H), 1.81-1.67 (m, 2 H)。
161	1-(4-((4-(異喹啉-1-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 456.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (br s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.07-7.95 (m, 3 H), 7.81 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 6.85 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.98-4.91 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.97-3.85 (m, 2 H), 3.62-3.46 (m, 2 H), 2.13-2.00 (m, 2 H), 1.79-1.64 (m, 2 H)。
162	1-(4-((7-甲氧基-4-(喹啉-4-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 456.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 - 8.45 (m, 2 H), 8.04 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.71 - 7.65 (m, 2 H), 7.60 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.48 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 6.53 - 6.46 (m, 1 H), 6.19 (dd, J = 16.8 Hz, 1 H), 5.61 (dd, J = 10.8 Hz, 1 H), 4.72 - 4.63 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.82 - 3.72 (m, 2 H), 3.55 - 3.43 (m, 2 H), 1.96 - 1.78 (m, 4 H)。

163	1-(4-((4-((4-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): [M + H]$^+$ = 456.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.26 - 8.08 (m, 2 H), 7.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.78 - 7.69 (m, 1 H), 7.69 - 7.61 (m, 2 H), 7.51 (dd, *J* = 10.3, 8.2 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 6.86 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.12 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.70 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.88 - 4.80 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.94 - 3.82 (m, 2 H), 2.13 - 2.03 (m, 2 H), 1.75 - 1.65 (m, 2 H)。
164	1-(4-((4-((4-氯苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): [M + H]$^+$ = 489.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.31 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.31 - 8.28 (m, 2 H), 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.87 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.81 - 7.77 (m, 1 H), 7.70 - 7.64 (m, 2 H), 7.34 (s, 1 H), 6.85 (dd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 16.4 Hz, 1 H), 6.12 (dd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 16.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 4.90 - 4.87 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.96 - 3.84 (m, 2 H), 3.58 - 3.51 (m, 2 H), 2.15 - 2.06 (m, 2 H), 1.79 - 1.68 (m, 2 H)。
165	1-(4-((4-((1H-吲哚-4-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): [M + H]$^+$ = 444.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.15 (s, 1 H), 9.56 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.31 - 7.29 (m, 2 H), 7.23 - 7.06 (m, 3 H), 6.85 (dd, *J* = 16.6, 10.6 Hz, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 6.11 (d, *J* = 16.6 Hz, 1 H), 5.68 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H), 4.82 - 4.78 (m, 1 H), 3.96 - 3.92 (m, 5 H), 3.52 - 3.34 (m, 2 H) , 2.06 - 1.98 (m, 2 H), 1.72 - 1.64 (m, 2 H)。

實例166：製備1-(4-((4-((1H-吲哚-7-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物166)

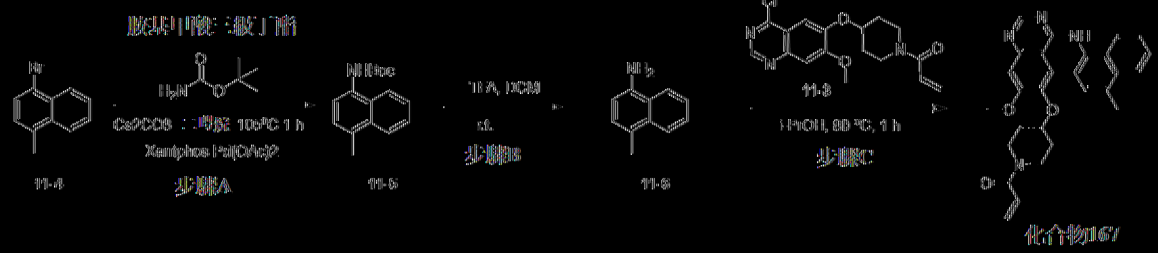


[0318] 步驟A：向7-硝基-1H-吲哚(324 mg，2 mmol)於丙酮(20 mL)中之溶液中添加Zn粉(1.3 g，20 mmol)及飽和氯化銨溶液(1 mL)。在室溫下攪拌混合物2 h。過濾反應混合物且在真空中濃縮。乾燥殘餘物，

得到呈黑色固體之1H-吲哚-7-胺(250 mg)，其不經進一步純化直接用於下一步驟中。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 133.1。

[0319] 步驟B：將1-(4-((4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(30 mg，0.086 mmol)及1H-吲哚-7-胺(11.4 mg，0.086 mmol)於*i*-PrOH (5 mL)中之混合物升溫至80℃且攪拌2 h。在真空中濃縮反應混合物，且藉由製備型HPLC純化殘餘物，獲得1-(4-((4-((1H-吲哚-7-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物166)(17.3 mg，45%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 444.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.25 (br. s., 1 H), 11.04 (br s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.18 (br. s., 1 H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.37 (t, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.19 - 7.09 (m, 2 H), 6.85 (dd, J = 10.5, 16.6 Hz, 1 H), 6.54 (dd, J = 1.9, 3.0 Hz, 1 H), 6.12 (dd, J = 2.4, 16.6 Hz, 1 H), 5.70 (dd, J = 2.4, 10.5 Hz, 1 H), 4.83 (br. s., 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.96-3.82 (m, 2 H), 3.50-3.36 (m, 2 H), 2.15-2.04 (m, 2 H), 1.79-1.64 (m, 2 H)。

實例167：製備1-(4-((7-甲氧基-4-((4-甲基萘-1-基)胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物167)

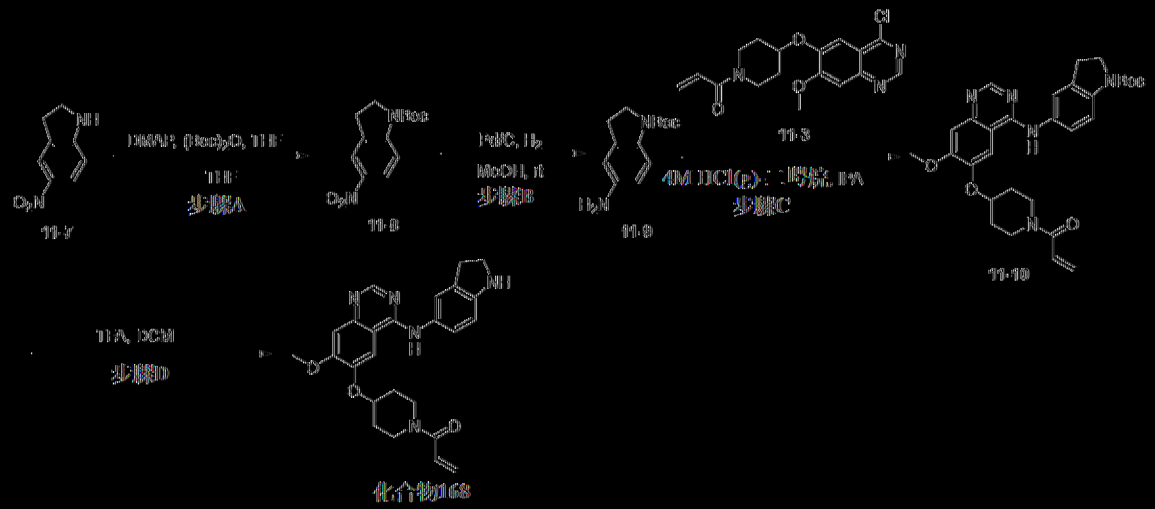


[0320] 步驟A：向1-溴-4-甲基萘(500 mg，2.26 mmol)於二㗁烷中之溶液添加胺基甲酸三級丁酯(397 mg，3.39 mmol)、Xantphos (262 mg，0.45 mmol)、乙酸鈀(II)(51 mg，0.23mmol)、Cs_2CO_3 (2.2 g，6.78 mmol)，混合物經氮氣脫氣，加熱至105℃且在微波下攪拌1 h，隨後混合

物，隨後用水淬滅混合物，用EA萃取，藉由鹽水洗滌且藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，合併之有機層在真空中濃縮，藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈黃色固體之(4-甲基萘-1-基)胺基甲酸三級丁酯(50 mg，11%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[2M+1]^+$ = 202.2。

[0321] 以實例106步驟B中所描述之類似方式完成步驟B且以實例134步驟C中所描述之類似方式完成步驟C，獲得1-(4-((7-甲氧基-4-((4-甲基萘-1-基)胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物167)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+1]^+$ = 469.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.11 - 8.02 (m, 2 H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.62 - 7.54 (m, 1 H), 7.50 (dd, *J* = 8.4, 6.8 Hz, 1 H), 7.44 (s, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 6.85 (dd, *J* = 16.8, 10.4 Hz, 1 H), 6.11 (dd, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 1 H), 5.68 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.86-4.70 (m, 1 H), 4.04-3.78 (m, 5 H), 2.71 (s, 3 H), 2.17-1.95 (m, 3 H), 1.79-1.60 (m, 3 H)。

實例168：製備1-(4-((4-(吲哚啉-5-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物168)



[0322] 步驟A：向5-硝基吲哚啉(200 mg，1.22 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加$(Boc)_2O$ (532 mg，2.44 mmol)及4-二甲胺基吡啶

(14.9 mg，0.122 mmol)。反應物在室溫下攪拌1小時。在真空中濃縮混合物且藉由管柱層析(PE/EA)純化，得到5-硝基吲哚啉-1-甲酸三級丁酯(288 mg，89%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 265.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 - 7.95 (m, 2 H), 7.74 (s, 1 H), 4.02 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.16 (t, J = 8.7 Hz, 2 H), 1.52 (s, 9 H)。

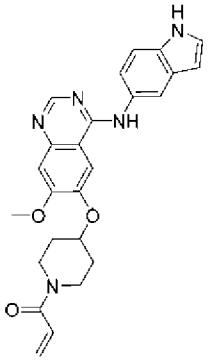
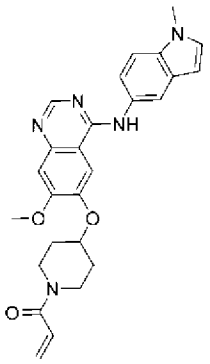
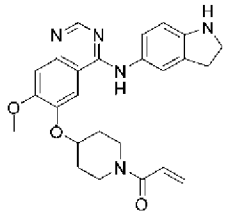
【0323】 步驟B：向5-硝基吲哚啉-1-甲酸三級丁酯(288 mg，1.09 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (20 mg)。在H_2下將反應混合物在室溫下攪拌18小時。在真空中濃縮混合物且藉由管柱層析(PE/EA)純化，得到5-胺基吲哚啉-1-甲酸三級丁酯(200 mg，78%產率)。

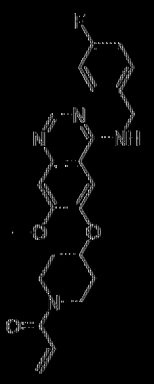
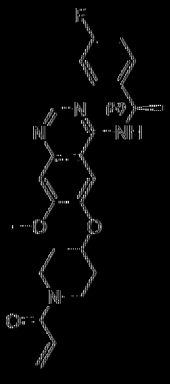
【0324】 步驟C：向5-硝基吲哚啉-1-甲酸三級丁酯(33.68 mg，144 μmol)及1-(4-((4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(50 mg，144 μmol)於異丙醇(5 mL)中之溶液中添加4 M HCl(g)-二噁烷(催化劑.一滴)。在80℃下攪拌反應物60 min。在真空中濃縮混合物，得到5-((6-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基)吲哚啉-1-甲酸三級丁酯(60 mg，77%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 546.2。

【0325】 步驟D：5-((6-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基)吲哚啉-1-甲酸三級丁酯(60 mg，109.8 μmol)於DCM (3 mL)及三氟乙酸(2 mL)中之溶液。在RT下攪拌混合物1小時。在真空中濃縮混合物且經由逆相管柱層析(CH_3CN/H_2O)純化殘餘物，得到呈白色固體之1-(4-((4-(吲哚啉-5-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮TFA鹽(**化合物168**)(17 mg，35%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 446.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.28 - 7.08 (m, 2 H), 6.95 - 6.68 (m, 2 H), 6.12

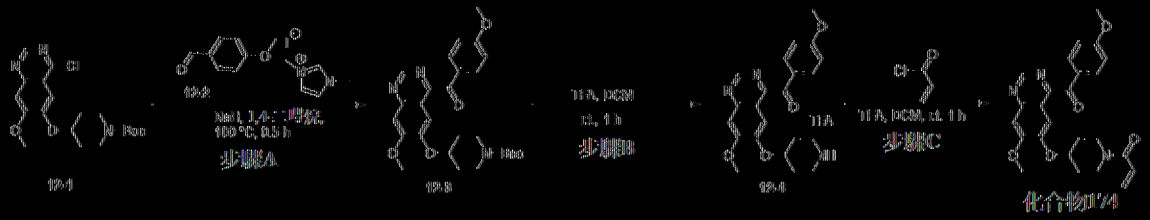
(dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1 H), 5.70 (dd, *J* = 10.5, 2.3 Hz, 1 H), 4.90 - 4.81 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.60 - 3.51 (m, 6 H), 3.04 (t, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 2.10 - 2.01 (m, 2 H), 1.75 - 1.65 (m, 2 H)。

【0326】 實例169至173使用如前述實例中所描述之類似程序製備。

實例編號	IUPAC名稱	化合物結構	鹽	化合物表徵
169	1-(4-((4-((1H-吲哚-5-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		HCl	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 444.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.58 (s, 1 H), 11.30 (d, *J* = 11.2 Hz, 2 H), 8.69 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.77 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 7.48 (d, *J* = 1.6 Hz, 1), 7.43 (t, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 7.29 (dd, *J* = 2 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.85 (dd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 16.4 Hz, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 6.12 (dd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 16.8 Hz, 1 H), 5.69 (dd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 2.01-4.94 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.95-3.87 (m, 2 H), 3.53-3.41 (m, 2 H), 2.13-2.03 (m, 2 H), 1.74-1.60 (m, 2 H)。
170	1-(4-((7-甲氧基-4-((1-甲基-1H-吲哚-5-基)胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		HCl	LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 458.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.53 (br s, 1 H), 11.35 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.77 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 7.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 7.46 - 7.26 (m, 3 H), 6.85 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.49 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 6.12 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 5.01-4.96 (m, 1 H), 4.06 - 3.78 (m, 8 H), 3.61 - 3.41 (m, 2 H), 2.19 - 1.99 (m, 2 H), 1.81 - 1.56 (m, 2 H)。
171	1-(4-((4-(吲哚啉-5-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		TFA	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 446.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.94 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.28 - 7.08 (m, 2 H), 6.95 - 6.68 (m, 2 H), 6.12 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1 H), 5.70 (dd, *J* = 10.5, 2.3 Hz, 1 H), 4.90 - 4.81 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.60 - 3.51 (m, 6 H), 3.04 (t, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 2.10 - 2.01 (m, 2 H), 1.75 - 1.65 (m, 2 H)。

1'2	1-(4-((4-((4-氟苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): [M+1]+ = 437.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.44 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 2 H), 7.22–6.98 (m, 3 H), 6.84 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.11 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.68 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.85–4.55 (m, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 3.88–3.84 (m, 2 H), 3.47–3.37 (m, 2 H), 2.04–1.97 (m, 2 H), 1.74–1.58 (m, 2 H)。
1'3	(R)-1-(4-((4-((1-(4-氟苯基)乙基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): [M+H]+ = 451.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (d, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.49 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 2 H), 7.30–7.12 (m, 3 H), 6.84 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.12 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.82–5.72 (m, 1 H), 5.69 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.91–4.78 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.83–3.67 (m, 2 H), 3.67–3.55 (m, 2 H), 2.05–1.87 (m, 2 H), 1.81–1.69 (m, 2 H), 1.67 (d, J = 7.0 Hz, 3 H)。

實例174：製備1-(4-((7-甲氧基-4-(4-甲氧苯甲醯基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物174)



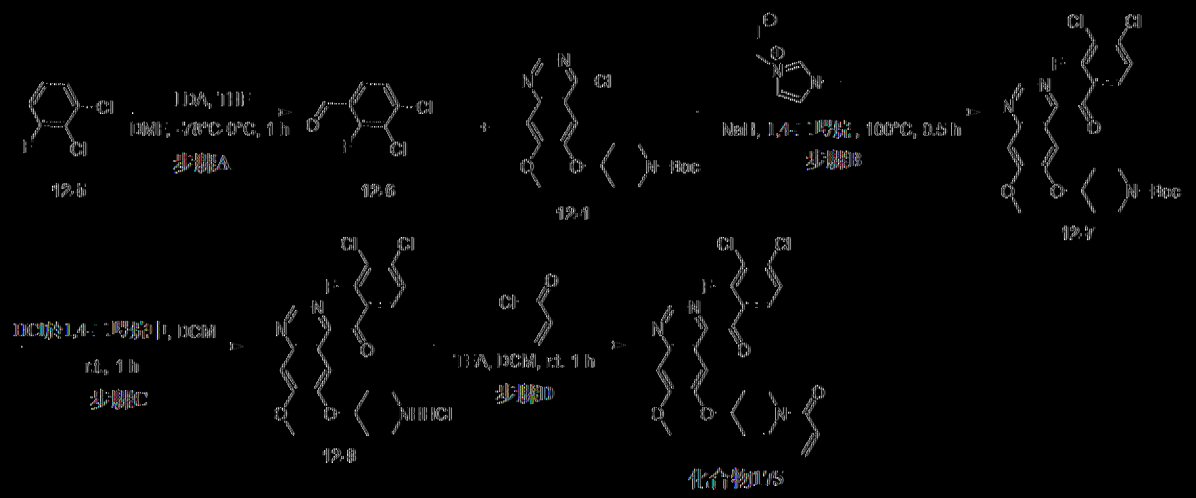
[0327] 步驟A：在Ar下在室溫下向4-((4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(100 mg，0.25 mmol)、4-甲氧基苯甲醛(42 mg，0.31 mmol)及1,3-二甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物(19 mg，0.08 mmol)於無水1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加NaH (60%於油中，12 mg，0.31 mmol)。在100°C下攪拌混合物0.5 h。冷卻至室溫後，藉由飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)淬滅混合物且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(PE: EA = 1:1)純化殘餘物，獲得呈黃色油狀物之4-((7-甲氧基-4-(4-甲氧苯甲醯基)喹唑啉-6-

基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(77 mg，62%產率)。LC/MS (ESI, m/z): [M + H]$^+$ = 494.2。

【0328】 步驟B：在0℃下向4-((7-甲氧基-4-(4-甲氧苯甲醯基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(75 mg，0.15 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。在室溫下攪拌混合物1小時。用DCM (40 mL)稀釋混合物且濃縮，得到呈黃色固體之(7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-基)(4-甲氧基苯基)甲酮TFA鹽(80 mg，100%產率)。LC/MS (ESI, m/z): [M + H]$^+$ = 394.2。

【0329】 步驟C：在0℃下歷經2 min向(7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-基)(4-甲氧基苯基)甲酮TFA鹽(80 mg，0.15 mmol)及TEA (46 mg，0.46 mmol)於無水DCM (4 mL)中之溶液中逐滴添加丙烯醯氯(28 mg，0.30 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液。在0℃下將反應物攪拌30 min。藉由管柱層析(PE: EA=1:1)直接純化混合物，獲得呈淡黃色固體狀之1-(4-((7-甲氧基-4-(4-甲氧苯甲醯基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(**化合物174**)(28.6 mg，42.1%產率)。LC/MS (ESI, m/z): [M + H]$^+$ = 448.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (s, 1 H), 7.93 - 7.82 (m, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.14 - 7.04 (m, 2 H), 6.80 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.09 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.67 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.82 - 4.68 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.84-3.76 (m, 2 H), 3.49-3.38 (m, 2 H), 1.96-1.83 (m, 2 H), 1.67-1.53 (m, 2 H)。

實例175：製備1-(4-((4-(3,4-二氯-2-氟苯甲醯基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物175)

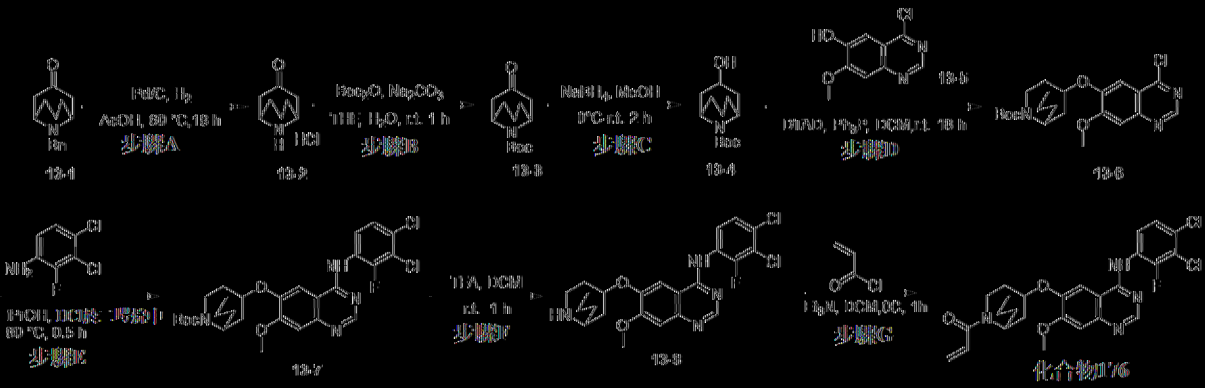


[0330] 步驟A：在-78℃下歷經17 min向1,2-二氯-3-氟苯(3.73 g，22.74 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液中添加二異丙胺基鋰(2 M於四氫呋喃-庚烷中，17 mL，34.15 mmol)。攪拌反應物2小時。隨後歷經10 min添加N,N-二甲基甲醯胺(5.2 mL，68.22 mmol)，且在-78℃下再攪拌反應物1小時。歷經30 min使混合物緩慢升溫至0℃。藉由飽和NH_4Cl水溶液(100 mL)淬滅混合物且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(PE: EA = 20:1)純化殘餘物，獲得呈白色固體之3,4-二氯-2-氟苯甲醛(4.0 g，92%產率)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (s, 1 H), 7.83 (dd, J = 8.5, 7.2 Hz, 1 H), 7.72 (dd, J = 8.5, 1.1 Hz, 1 H)。

[0331] 以實例174步驟A、B及C中所描述之類似方式完成步驟B、C及D，獲得1-(4-((4-(3,4-二氯-2-氟苯甲醯基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物175)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 504.2, 506.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (s, 1 H), 7.94-7.70 (m, 3 H), 7.55 (s, 1 H), 6.83 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.11 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.68 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 4.88-4.84 (m, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 3.94-3.80 (m, 2 H), 3.53-3.36 (m, 2 H), 2.09-1.98 (m, 2 H),

1.76–1.64 (m, 2 H)。

實例176：製備1-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)丙-2-烯-1-酮(化合物176)



[0332] 步驟A：在60℃下在H_2下攪拌9-苄基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-酮(620 mg，2.70 mmol)及10% Pd/C (120 mg)於AcOH (15 mL)中之懸浮液18小時。經矽藻土墊過濾固體。將HCl (4 M於1,4-二㗁烷中，0.7 mL)添加至濾液中且蒸發所得混合物，獲得呈淡黃色油狀之9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-酮HCl鹽(1 g，粗物質)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 140.2。

[0333] 步驟B：向9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-酮HCl鹽(1 g，粗物質)及Boc_2O (883 mg，4.05 mmol)於THF (5 mL)中之懸浮液中添加飽和Na_2CO_3水溶液(5 mL)。在室溫下攪拌混合物1小時。用EtOAc (3 × 50 mL)萃取混合物。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(PE: EA = 4/1)純化殘餘物，得到呈白色固體之3-側氧基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-羧酸三級丁酯(509 mg，2個步驟79%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M-55]^+$ = 183.8。

[0334] 步驟C：向3-側氧基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-羧酸三級丁酯(535 mg，2.24 mmol)於MeOH (25 mL)中之冰冷的溶液中分部分添加$NaBH_4$ (255 mg，6.71 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。藉由內酮(20

mL)淬滅混合物且濃縮。藉由管柱層析(PE: EA=1:3)純化殘餘物，得到呈白色固體之3-羥基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-羧酸三級丁酯(522 mg，96.8%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M -55]^+$ =186.1。

【0335】步驟D：向4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-醇(210 mg，1.0 mmol)、3-羥基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-羧酸三級丁酯(360 mg，1.5 mmol)及三苯膦(394 mg，1.5 mmol)於無水二氯甲烷(10 mL)中之冰冷的溶液中分批添加DTAD (346 mg，1.5 mmol)。在室溫下攪拌混合物18小時。在真空下蒸發溶劑之後，藉由矽膠層析(溶離劑：PE: EA : TEA = 70 : 30 : 1)純化殘餘物，得到3-((4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-羧酸三級丁酯(304 mg，52%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 434.2。

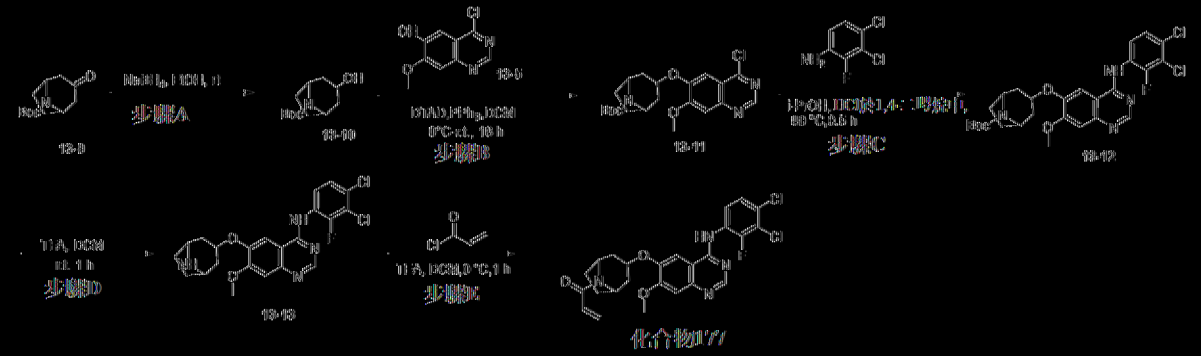
【0336】步驟E：在80℃下攪拌3-((4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-羧酸三級丁酯(100 mg，0.23 mmol)、3,4-二氯-2-氟苯胺(42 mg，0.23 mmol)及HCl (4 M於1,4-二噁烷中，0.06 mL)於i-PrOH (5 mL)中之混合物1小時。濃縮混合物且得到呈黃色固體之3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-羧酸三級丁酯(200 mg，粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 577.2。

【0337】步驟F：在0℃下向3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-羧酸三級丁酯(200 mg，粗物質)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。在室溫下攪拌混合物1小時。用DCM (40 mL)稀釋混合物且濃縮。藉由飽和Na_2CO_3水溶液釋放殘餘物，得到呈白色固體之6-((9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)氧基)-N-(3,4-

二氫-2-氟苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺(87 mg，2個步驟82%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 477.2。

[0338] 步驟G：在0℃下歷經2 min向6-((9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)氧基)-N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺(87 mg，0.15 mmol)及TEA (46 mg，0.46 mmol)於無水DCM (4 mL)中之溶液中逐滴添加丙烯醯氯(13 mg，0.15 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液。在0℃下將反應物攪拌30 min。藉由管柱層析(EA)直接純化混合物，獲得呈淡黃色固體狀之1-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)丙-2-烯-1-酮(化合物176)(15.7 mg，19.7%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 531.2, 533.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.62 (d, J = 10.0, 8.8 Hz, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 6.83 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.14 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 5.38-5.29 (m, 1 H), 4.84-4.78 (m, 1 H), 4.51-4.44 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 2.36-2.22 (m, 2 H), 1.88-1.59 (m, 8 H)。

實例177：製備1-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮(化合物177)

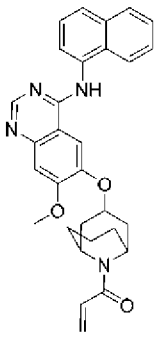


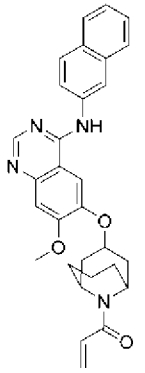
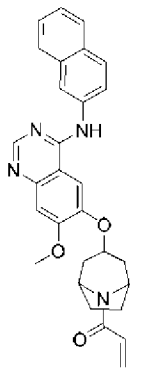
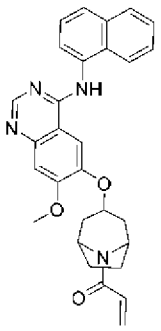
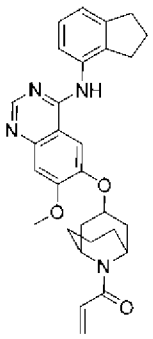
[0339] 步驟A：將硼氫化鈉(178 mg，4.7 mmol)添加至3-側氧基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-羧酸[(2-甲基丙-2-基)氧基]酯(0.50 g，2.2 mmol)於乙醇(10 mL)中

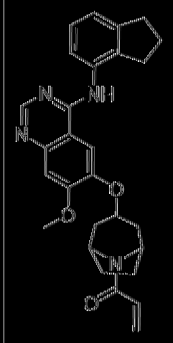
之溶液中，且在室溫下攪拌所得混合物一小時。用飽和氯化銨溶液(30 mL)淬滅混合物，且用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取。將合併之有機層用水隨後鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-羧酸三級丁酯(463 mg，92%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 228.2。

【0340】 以實例176步驟D、E、F及G中所描述之類似方式完成步驟B、C、D及E，獲得1-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮(**化合物177**)。LC/MS (ESI, m/z): $[M +1]^+$ =517.2, 519.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.72 - 7.50 (m, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 6.77 (dd, J = 16.7, 10.3 Hz, 1 H), 6.22 (dd, J = 16.7, 2.3 Hz, 1 H), 5.72 (dd, J = 10.3, 2.3 Hz, 1 H), 5.06 - 4.88 (m, 1 H), 4.64-4.59 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 2.37-2.25 (m, 2 H), 2.08 - 1.86 (m, 4 H), 1.65 (t, J = 10.2 Hz, 1 H), 1.50 (t, J = 10.3 Hz, 1 H)。

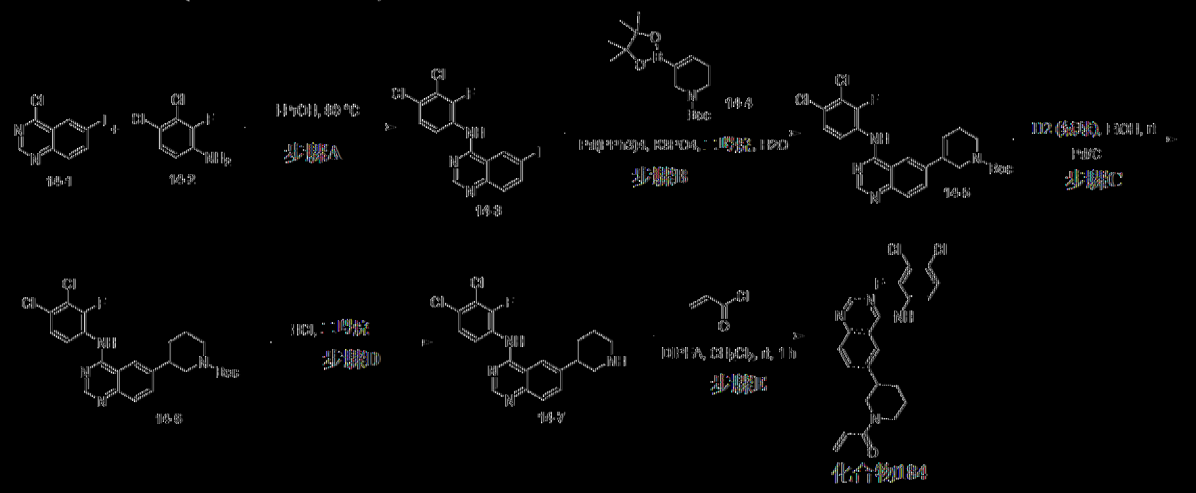
【0341】 實例178至183使用如前述實例中所描述之類似程序製備。

實例編號	IUPAC名稱	化合物結構	鹽	化合物表徵
178	1-(3-((7-甲氧基-4-(萘-1-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 495.2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (br s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.21 - 8.02 (m, 3 H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.76 - 7.52 (m, 4 H), 7.30 (s, 1 H), 6.84 (dd, J = 16.7, 10.6 Hz, 1 H), 6.15 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.70 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 5.53 - 5.35 (m, 1 H), 4.90 - 4.77 (m, 1 H), 4.56 - 4.43 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 2.44 - 2.32 (m, 2 H), 2.05 - 1.60 (m, 8 H)。

179	1-(3-((7-甲氧基-4-(萘-2-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+1]^+$ = 495.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.92 (dt, J = 14.4, 8.5 Hz, 4 H), 7.47 (dt, J = 14.9, 6.9 Hz, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 6.84 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.14 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 5.44 - 5.27 (m, 1 H), 4.88 - 4.74 (m, 1 H), 4.55 - 4.40 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 2.30 (td, J = 13.8, 6.3 Hz, 2 H), 1.85 - 1.59 (m, 8 H)。
180	1-(3-((7-甲氧基-4-(萘-2-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+1]^+$ = 481.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.24 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.15 - 7.93 (m, 4 H), 7.83 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1 H), 7.66 - 7.48 (m, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 6.77 (dd, J = 16.7, 10.3 Hz, 1 H), 6.22 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.73 (dd, J = 10.3, 2.4 Hz, 1 H), 5.29 - 5.00 (m, 1 H), 4.70 - 4.58 (m, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 2.43 - 2.24 (m, 2 H), 1.98 (dt, J = 21.2, 11.2 Hz, 4 H), 1.67 (dt, J = 10.3 Hz, 1 H), 1.52 (dt, J = 10.1 Hz, 1 H)。
181	1-(3-((7-甲氧基-4-(萘-1-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+1]^+$ = 481.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.98 - 7.89 (m, 2 H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.63 - 7.44 (m, 4 H), 7.20 (s, 1 H), 6.77 (dd, J = 16.7, 10.3 Hz, 1 H), 6.22 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.72 (dd, J = 10.3, 2.4 Hz, 1 H), 5.08 - 4.97 (m, 1 H), 4.70 - 4.54 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 2.43 - 2.23 (m, 2 H), 2.06 - 1.82 (m, 4 H), 1.67 (dt, J = 10.3 Hz, 1 H), 1.51 (dt, J = 10.2 Hz, 1 H)。
182	1-(3-((4-((2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 485.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.43 - 7.09 (m, 4 H), 6.83 (dd, J = 16.7, 10.6 Hz, 1 H), 6.14 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.70 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1 H), 5.46-5.36 (m, 1 H), 4.86-4.78 (m, 1 H), 4.52-4.46 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 2.98 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.77 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.42 - 2.24 (m, 2 H), 2.11 - 1.96 (m, 2 H), 1.82-1.64 (m, 8 H)。

183	1-(3-((4-((2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): [M+H]+ = 471.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.30-7.11 (m, 4 H), 6.76 (dd, J = 16.7, 10.3 Hz, 1 H), 6.21 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.72 (dd, J = 10.3, 2.4 Hz, 1 H), 5.05-4.88 (m, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 2.94 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.74 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.29 (dd, J = 36.5, 5.9 Hz, 2 H), 2.08-1.76 (m, 6 H), 1.65 (t, J = 10.3 Hz, 1 H), 1.49 (t, J = 10.3 Hz, 1 H)。

實例184：製備1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)喹唑啉-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物184)



[0342] 步驟A：在i-PrOH (20 mL)中研磨4-氯-6-碘喹唑啉(1.6 g，5.5 mmol)及3,4-二氯-2-氟苯胺(1.09 g，6.06 mmol)之混合物。反應混合物在80℃下攪拌16小時。過濾固體，得到呈灰色固體之產物N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-碘喹唑啉-4-胺(2.1 g，產率88%)。LC/MS (ESI, m/z): [M+H]+ = 434.0, 436.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (br s, 1 H), 9.35 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.40 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.82-7.79 (m, 1 H), 7.69 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 7.63-7.58 (m, 1 H)。

[0343] 步驟B：在二頸燒瓶中N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-碘喹唑啉-4-胺(434 mg，1.0 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(371 mg，1.2 mmol)於二噁烷(12 mL)

及H_2O (3 mL)中之混合物。向混合物添加$Pd(PPh_3)_4$ (116 mg，0.1 mmol)、K_3PO_4 (636 mg，3.0 mmol)。反應混合物與N_2交換三次且在90℃下在N_2下攪拌3 h。添加H_2O (20 mL)，且用EtOAc (40 mL × 3)萃取混合物。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾固體且濃縮濾液，得到殘餘物，藉由矽膠管柱層析(PE/EA = 3/1)對其進行純化，得到呈橙色固體之產物(451 mg，92%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 489.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1 H), 8.61-8.28 (m, 1 H), 7.98-7.91 (m, 2 H), 7.85-7.71 (m, 2 H), 7.36 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1 H), 6.42-6.39 (m, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 3.62 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 2.43-2.38 (m, 2 H), 1.52 (s, 9 H)。

【0344】步驟C：向5-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)喹唑啉-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(265 mg，0.54 mmol)於EtOH (10 mL)中之溶液中添加10% Pd-C (70 mg)。反應混合物與H_2交換三次。將反應混合物在室溫下在H_2氣球下攪拌16 h。過濾Pd-C且濃縮濾液，得到殘餘物，藉由矽膠管柱層析(PE/EA = 1/1)對其進行純化，得到呈淡黃色固體之產物3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)喹唑啉-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(240 mg，產率90%)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 491.1, 493.1。

【0345】步驟D：在室溫下向3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)喹唑啉-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(69 mg，0.14 mmol)於MeOH (2 mL)中之溶液中添加HCl (0.7 mL)(4 M於二噁烷中)。在室溫下攪拌反應混合物30 min。減壓移除溶劑，得到粗產物N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-(哌啶-3-基)喹唑啉-4-胺鹽酸鹽(60 mg)，其不經任何純化直接用於下一步驟中。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 391.1, 393.0。

【0346】 步驟E：向粗物質N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-(哌啶-3-基)喹唑啉-4-胺鹽酸鹽(60 mg，0.14 mmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之漿液中添加DIPEA (54 mg，0.42 mmol)。反應混合物變成澄清溶液。在0℃下向反應混合物添加丙烯醯氯(1.3 mL，0.13 mmol)(0.1 M於CH_2Cl_2中。在室溫下攪拌反應混合物1 h。添加H_2O (5 mL)，用CH_2Cl_2 (5 mL × 3)萃取混合物，用鹽水洗滌。有機相經Na_2SO_4乾燥。過濾固體且濃縮濾液，得到殘餘物，藉由矽膠管柱層析(CH_2Cl_2/MeOH = 15/1)對其進行純化，得到呈白色固體之1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)喹唑啉-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(**化合物184**)(43 mg，產率69%)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 445.0。H NMR顯示兩對信號。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, a = 0.3, b = 0.7) δ 8.78 (s, 1 H), 8.52 (t, *J* = 7.8 Hz, 0.3 Ha), 8.42 (t, *J* = 8.2 Hz, 0.7 Hb), 7.96-7.86 (m, 2 H), 7.77-7.71 (m, 2 H), 7.35 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 6.64 (dd, *J* = 16.4, 10.4 Hz, 1 H), 6.33 (d, *J* = 16.6 Hz, 1 H), 5.73 (d, *J* = 10.1 Hz, 1 H), 4.79 (d, *J* = 10.7 Hz, 0.3 Ha), 4.49 (d, *J* = 2.9 Hz, 0.7 Hb), 4.15 (d, *J* = 10.6 Hz, 0.3 Ha), 3.91 (d, *J* = 12.5 Hz, 0.7 Hb), 3.41-3.22 (m, 2 H), 3.08-2.94 (m, 1 H), 2.21-2.14 (m, 1 H), 2.07-1.76 (m, 3 H)。

實例185：製備1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物185)



[0347] 步驟A：在0℃下向4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-醇(708 mg，2 mmol)、吡啶(320 mg，4 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加Tf_2O (846 mg，3 mmol)。在室溫下攪拌混合物16小時。藉由管柱(PE：EA = 2:1)純化反應混合物，得到呈白色固體之4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基三氟甲烷磺酸酯(580 mg，60%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 486.2。

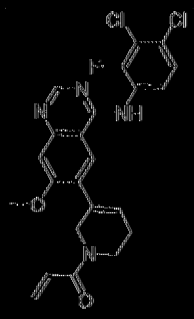
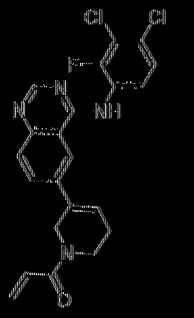
[0348] 步驟B：向三氟甲烷磺酸4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-酯(580 mg，1.2 mmol)及3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(443 mg，1.44 mmol)、K_3PO_4 (763 mg，3 mmol)於二噁烷/H_2O (4:1，15 mL)中之溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$ (139 mg，0.12 mmol)。反應混合物與N_2交換三次。在N_2氣球下將混合物加熱至90℃持續16小時。將反應混合物冷卻至室溫。過濾混合物且用MeOH洗滌。濃縮有機層且藉由管柱(PE：EA = 2:1)純化，得到呈黃色固體之3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(440 mg，70%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 519.1。

【0349】 步驟C：在N_2下向3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(170 mg，0.33 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加Pd/C (200 mg)。反應混合物與H_2交換且在150 psi之H_2下在rt下攪拌16小時。過濾混合物且用MeOH洗滌。濃縮有機層且藉由管柱(PE : EA = 1:1)純化，得到呈褐色油狀物之3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(100 mg，57%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 521.1。

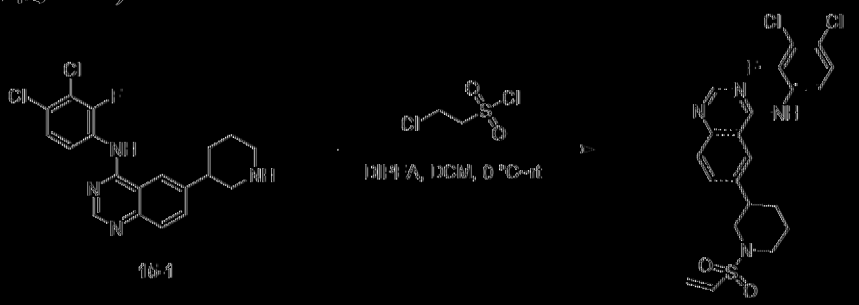
【0350】 步驟D：向3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(100 mg，0.192 mmol)添加HCl (2 mL，8 mmol)(4 M於二噁烷中)。在室溫下攪拌反應混合物1 h。濃縮溶劑，得到粗產物，其不經任何純化直接用於下一步驟中。

【0351】 以實例184步驟E中所描述之類似方式完成步驟E，獲得1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(**化合物185**)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+1]^+$ = 475.2, 477.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.97 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.77 - 7.64 (m, 1 H), 7.59 (s, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 6.88-6.82 (m, 1 H), 6.13 (dd, J = 16.8, 2.2 Hz, 1 H), 5.75-5.68 (m, 1 H), 4.61 (dd, J = 30.4 Hz, 1 H), 4.26-4.09 (m, 1 H), 4.07 - 3.91 (m, 3 H), 3.12-3.00 (m, 2 H), 2.09 - 1.76 (m, 4 H)。

【0352】 實例186至187使用如前述實例中所描述之類似程序製備。

實例編號	IUPAC名稱	化合物結構	鹽	化合物表徵
186	1-(5-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮		TFA	LC/MS (ESI, m/z): [M+H]+ = 473.0, 475.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (br s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.66 - 7.46 (m, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 6.92-6.88 (m, 1 H), 6.21 - 5.98 (m, 2 H), 5.73 (d, *J* = 10.3 Hz, 1 H), 4.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.78 - 3.72 (m, 2 H), 2.38-2.33 (m, 2 H)。
187	1-(5-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)喹唑啉-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): [M+H]+ = 443.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.24-10.06 (m, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 7.61 (s, 2 H), 7.18 - 6.82 (m, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 6.19 (t, *J* = 15.5 Hz, 1 H), 5.74 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 3.75 (d, *J* = 4.9 Hz, 2 H), 2.42 - 2.37 (m, 2 H)。

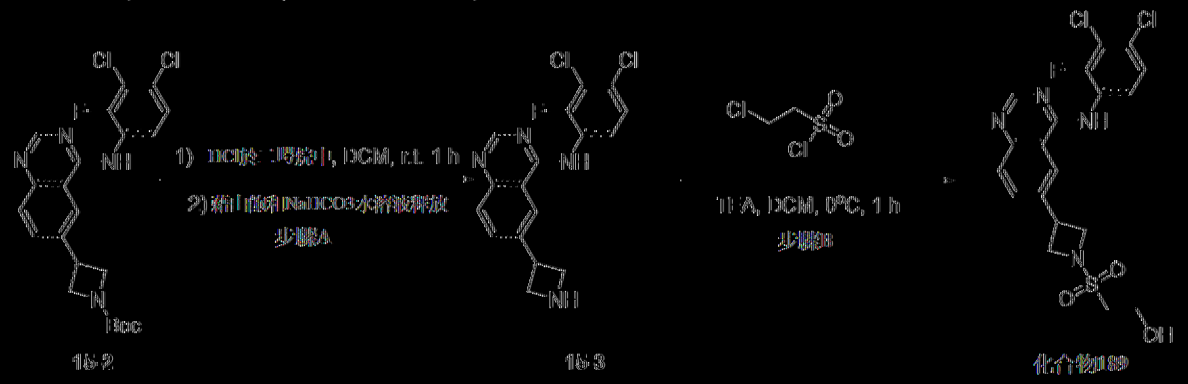
實例188：製備N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-(1-(乙烯磺醯基)哌啶-3-基)喹唑啉-4-胺(化合物188)



[0353] 在0℃下向N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-(哌啶-3-基)喹唑啉-4-胺(39 mg，0.1 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加DIPEA (39 mg，0.3 mmol)及2-氯乙烷-1-磺醯基氯化物(18 mg，0.11 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4 h。濃縮溶劑，得到殘餘物，藉由矽膠管柱層析(CH_2Cl_2/MeOH = 15/1)對其進行純化，得到呈白色固體之N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-(1-(乙烯磺醯基)哌啶-3-基)喹唑啉-4-胺(化合物188)(6 mg，產率13%)。LC/MS (ESI, m/z): [M+H]+ = 481.0, 483.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1 H), 8.47 (dd, *J* = 9.0, 8.1 Hz, 1 H), 7.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 7.88

(d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 7.73 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1 H), 7.71-7.68 (m, 1 H), 7.35 (dd, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1 H), 8.47 (dd, *J* = 16.6, 9.8 Hz, 1 H), 8.27 (d, *J* = 16.6 Hz, 1 H), 8.06 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 3.76 (dd, *J* = 11.8, 3.6 Hz, 1 H), 3.64 (dt, *J* = 11.3, 3.0 Hz, 1 H), 3.19-3.12 (m, 1 H), 3.02 (dd, *J* = 11.4, 10.0 Hz, 1 H), 2.95-2.90 (m, 1 H), 2.13-2.09 (m, 1 H), 1.90-1.79 (m, 3 H)。

實例189：製備2-((3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)吡咯并[1,2-*f*][1,2,4]三嗪-6-基)吖丙啶-1-基)磺醯基)乙-1-醇(化合物189)

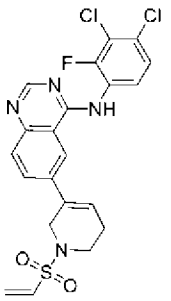
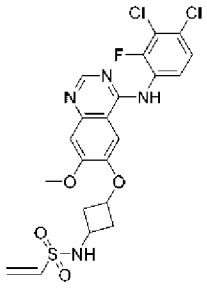
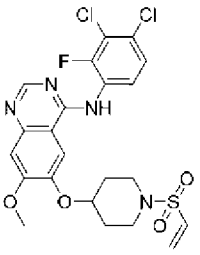


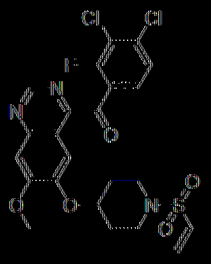
[0354] 步驟A：向3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)吡咯并[1,2-*f*][1,2,4]三嗪-6-基)吖丙啶-1-甲酸三級丁酯(150 mg，0.32 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加含4 M HCl之二㗁烷(1 mL)。在室溫下攪拌反應混合物1 h。向混合物中添加飽和NaHCO3至pH = 8~9。用DCM (10 mL × 3)萃取混合物，藉由鹽水洗滌經合併之有機層，經Na2SO4乾燥。過濾固體且濃縮濾液，得到粗產物(72 mg，產率62%)，其不經任何純化即直接使用。LC/MS (ESI, m/z): [M+H]+ = 363.1, 365.1。

[0355] 步驟B：在0℃下向6-(吖丙啶-3-基)-*N*-(3,4-二氯-2-氟苯基)吡咯并[1,2-*f*][1,2,4]三嗪-4-胺(72 mg，0.2 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TEA (61 mg，0.6 mmol)及2-氯乙烷-1-磺醯基氯化物(19 mg，0.3 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4 h。濃縮溶劑，得到殘餘物，藉由製備型HPLC (具有

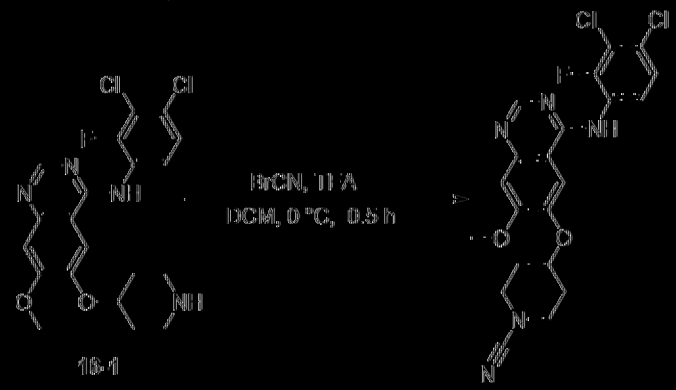
0.01% TFA之CH_3CN及H_2O作為移動相)將其純化，得到呈白色固體之2-((3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)磺醯基)乙-1-醇(**化合物189**)(16 mg，產率17%)。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 471.0, 473.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.99 - 7.78 (m, 2 H), 7.61 (s, 2 H), 4.60-4.30 (m, 1 H), 4.28-3.91 (m, 2 H), 3.46 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.76 (t, J = 6.7 Hz, 2 H)。

【0356】 實例190至193使用如前述實例中所描述之類似程序製備。

實例編號	IUPAC名稱	化合物結構	鹽	化合物表徵
190	N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-(1-(乙烯磺醯基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)喹唑啉-4-胺		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+1]^+$ =479.0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1 H), 8.43 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.86 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.36 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1 H), 6.54 (dd, J = 16.6, 9.9 Hz, 1 H), 6.40 - 6.27 (m, 2 H), 6.08 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 4.20 (d, J = 2.0 Hz, 2 H), 3.45 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.57-2.49 (m, 2 H)。
191	N-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)乙烯磺醯胺		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+1]^+$ =513.0, 515.0. HPLC及H NMR顯示非鏡像異構物順/反之比為約1/1。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (d, J = 22.0 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.84 (dd, J = 24.1, 8.1 Hz, 1 H), 7.59 (s, 2 H), 7.50 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 6.78-6.70(m,1 H), 6.02 (dd, J = 16.8 Hz, 2.0Hz, 2 H), 4.96-4.89 (m, 0.5 H,反), 4.54-4.48 (m, 0.5 H,順), 3.93-3.87 (m, 0.5 H,反), 3.94 (s, 3 H), 3.49-3.39 (m, 0.5 H,順) 3.11-2.99 (m, 2 H), 2.13-2.03 (m, 2 H)。
192	N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-((1-(乙烯磺醯基)哌啶-4-基)氧基)喹唑啉-4-胺		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+1]^+$ =527.1, 529.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.71 - 7.39 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 6.89 (dd, J = 16.5, 10.0 Hz, 1 H), 6.18 (dd, J = 23.9, 13.3 Hz, 2 H), 4.82 - 4.49 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.40 - 3.32 (m, 2 H), 3.20 - 3.02 (m, 2 H), 2.14 - 2.05 (m, 2 H), 1.93-1.85 (m, 2 H)。

193	(3,4-二氯-2-氟苯基)(7-甲氧基-6-((1-(乙烯磺醯基)哌啶-4-基)氧基)喹唑啉-4-基)甲酮		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 540.0, 542.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (s, 1 H), 7.86 (dd, J = 8.5, 7.2 Hz, 1 H), 7.82 - 7.71 (m, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 6.88 (dd, J = 16.5, 10.0 Hz, 1 H), 6.17 (dd, J = 23.1, 13.3 Hz, 2 H), 4.83 - 4.72 (m, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 3.37 - 3.28 (m, 2 H), 3.13 - 3.01 (m, 2 H), 2.13 - 2.01 (m, 2 H), 1.89 - 1.72 (m, 2 H)。

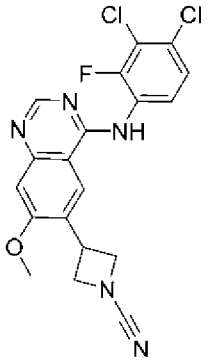
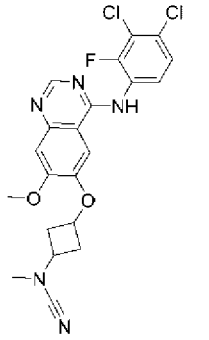
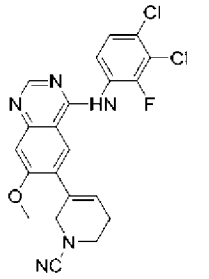
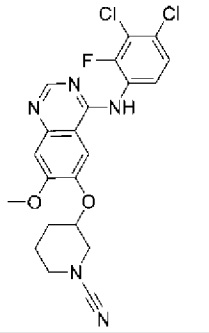
實例194：製備4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲腈(化合物194)



18-1　　化合物194

[0357] 向N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺(100 mg，0.23mmol)於DCM中之溶液中添加TEA (63 mg，0.5 mmol)，在0℃下攪拌混合物0.5 h，隨後添加BrCN (24 mg，0.23 mmol)且在0℃至室溫攪拌混合物0.5 h，隨後用水淬滅混合物，用DCM萃取，合併之有機層在真空中濃縮，且藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈黃色油狀物，呈黃色固體之4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲腈(化合物194)(14.3 mg，14%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 462.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.64-7.55 (m, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 4.72-4.63 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.51-3.42(m, 2 H), 3.28-3.18 (m, 2 H), 2.15-2.04 (m, 2 H), 1.86-1.75 (m, 2 H)。

[0358] 實例195至198使用如前述實例中所描述之類似程序製備。

實例編號	IUPAC名稱	化合物結構	鹽	化合物表徵
195	3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖呾-1-甲腈		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 418.0, 420.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.93 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.61 (d, J = 4.2 Hz, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 4.55 (t, J = 8.1 Hz, 2 H), 4.39 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 4.28-4.20 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H)。
196	N-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)-N-甲基氰胺		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ =462.1, 464.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.67 - 7.52 (m, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 5.13 - 4.80 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.95 - 3.77 (m, 1 H), 2.82 (s, 3 H), 2.73 - 2.65 (m, 2 H), 2.50-2.32 (m, 2 H)。
197	5-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲腈		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 444.0, 446.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.53 (br s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.64-7.58 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 4.10 (d, J = 1.7 Hz, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 2.69 - 2.64 (m, 1 H), 2.53-2.50 (m, 2 H), 2.33 - 2.31 (m, 2 H)。
198	3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲腈		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ =462.1, 464.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.61-7.57 (m, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 4.66-4.63 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.57 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 1 H), 3.42 - 3.32 (m, 3 H), 2.00-1.52 (m, 4 H)。

實例199：製備9-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮(化合物199)



[0359] 步驟A：4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基-5-硝基喹唑啉-6-醇(0.5 g，1.25 mmol)、4-(甲苯磺醯基氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.67 g，1.88 mmol)、K_2CO_3 (519 mg，5.25 mmol)於DMA (20 mL)中之混合物經氮氣脫氣，加熱至130℃且在氮氣氛圍中攪拌2小時。隨後用水(50 mL)淬滅混合物，用EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析(PE/EA)純化殘餘物，得到呈褐色油狀物之4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基-5-硝基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.17 g，79%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ 582.1。

[0360] 步驟B：在室溫下攪拌4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基-硝基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(60 mg，105.6 μmol)、Zn (69 mg，1.06 mmol)、NH_4Cl (56 mg，1.06 mmol)於$MeOH/H_2O/CHCl_3$(12 mL/2 mL/2 mL)中之混合物1小時。隨後用水淬滅混合物，用DCM萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈黃色固體之4-((5-胺基-4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(57 mg，100%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ 552.1。

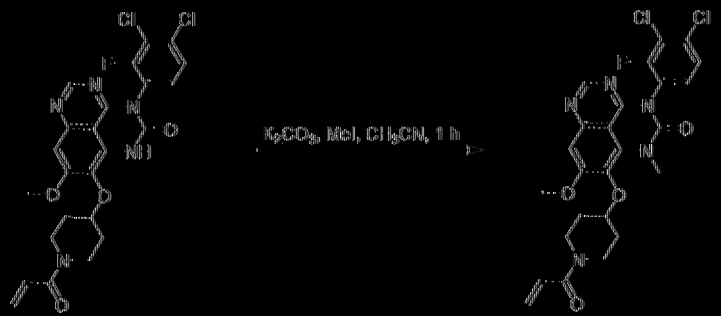
【0361】 步驟C：將4-((5-胺基-4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯黃色固體(57 mg，105.6 μmol)、CDI (178.4 mg，1.1 mmol)於DCE (5 mL)中之混合物加熱至90℃且在氮氣氛圍中攪拌2小時。將反應物冷卻至室溫且用水淬滅，用DCM萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈黃色固體之4-((3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-9-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(61 mg，98%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =578.1。

【0362】 步驟D：在室溫下攪拌含4 M HCl之二噁烷(5 mL)中之4-((3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-9-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(128 mg，0.221 mmol)1小時。隨後在真空中濃縮反應物，得到呈黃色固體之3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-9-(哌啶-4-基氧基)-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮鹽酸鹽(100 mg，88%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =

【0363】 步驟E：在室溫下攪拌3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-9-(哌啶-4-基氧基)-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮鹽酸鹽(100 mg，0.194 mmol)、丙烯醯氯(17 mg，0.194 mmol)、DIPEA (100 mg，0.78 mmol)於DCM (10 mL)中之混合物0.5 h。將反應物冷卻至室溫且用水淬滅，用DCM萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由逆相管柱層析(CH_3CN/H_2O)純化殘餘物，得到呈白色固體之9-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮(**化合物199**)(37 mg，36%產率)。LC/MS (ESI, m/z): [M +H]+ = 532.1, 534.0. ^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO) δ 11.22 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.76–7.70 (m, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 6.86 (dd, *J* = 16.6, 10.4 Hz, 1 H), 6.12 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.56–4.47 (m, 1 H), 4.36 (d, *J* = 12.6 Hz, 1 H), 4.08 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.16–3.07 (m, 1H), 2.78 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 1.93–1.85 (m, 2H), 1.84–1.76 (m, 2 H)。

實例200：製備9-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-1-甲基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮(化合物200)

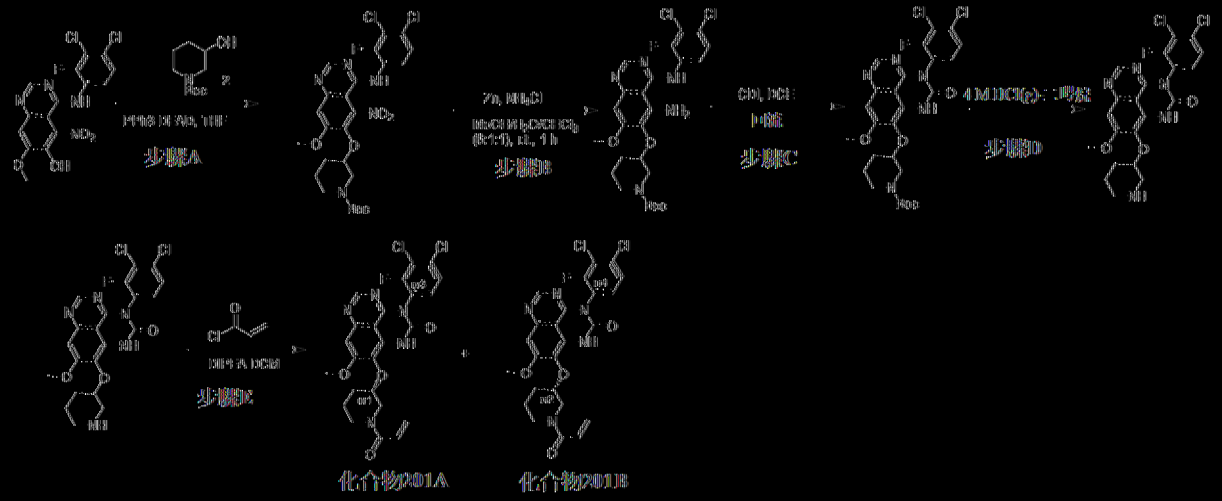


化合物199　　化合物200

[0364] 在室溫下攪拌9-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮(7 mg，13 μmol)、CH_3I (3.7 mg，26 umol)及K_2CO_3 (5.4 mg，39 umol)於CH_3CN (1 mL)中之混合物0.5 h。將反應物冷卻至室溫且用水淬滅，用EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由逆相管柱層析(CH_3CN/H_2O)純化殘餘物，得到呈白色固體之9-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-1-甲基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮(化合物200)(5 mg，70%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 546.2, 548.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1 H), 7.52–7.47 (m, 2 H), 7.23–7.21 (m, 1 H), 6.59 (dd, *J* = 16.8, 10.7 Hz, 1 H), 6.32 (dd, *J* = 16.9, 1.7 Hz, 1 H), 5.75 (dd, *J* = 10.6, 1.5 Hz, 1 H), 4.63–4.50 (m, 1 H), 4.35–4.25 (m, 1 H), 4.11 (s, 3 H), , 4.07–4.00 (m, 1 H),

3.85 (s, 3 H), 2.90–2.82 (m, 2 H), 2.10–2.01 (m, 2 H), 1.81–1.73 (m, 2 H)。

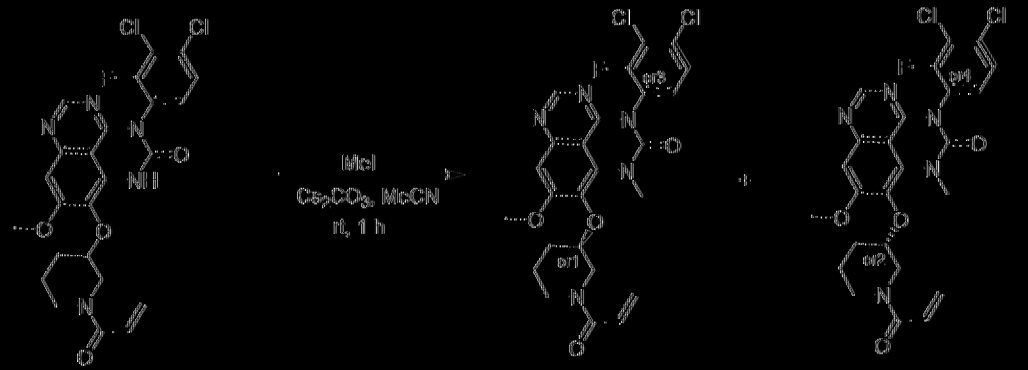
實例201：製備rel-(R)-9-((1-丙烯醯基哌啶-3-基)氧基)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮(化合物201A)及rel-(R)-9-((1-丙烯醯基哌啶-3-基)氧基)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮(化合物201B)



[0365] 化合物201A及化合物201B使用實例199中所描述之類似程序製備。在步驟C中，藉由矽膠管柱層析分離兩對非鏡像異構物以完成合成，得到化合物201A及化合物201B（立體化學任意指定）。化合物201A：LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 532.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (d, J = 46.8 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 7.76–7.67 (m, 2 H), 7.01 (s, 1 H), 6.87–6.73 (m, 1 H), 6.15–6.06 (m, 1 H), 5.71–5.62 (m, 1 H), 4.24–3.98 (m, 5 H), 3.73–3.54 (m, 2 H), 3.36–3.02 (m, 1 H), 2.07–1.46 (m, 4 H)。化合物201B：LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 532.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (d, J = 30.8 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 7.76–7.68 (m, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 6.86–6.77 (m, 1 H), 6.14–6.10 (m, 1 H), 5.71–5.86 (m, 1 H), 4.15–3.99 (m, 5 H), 3.78–2.97 (m, 3 H), 2.08–1.31 (m, 4 H)。

實例202：製備rel-(R)-9-((1-丙烯醯基哌啶-3-基)氧基)-3-(3,4-二氯-2-氟

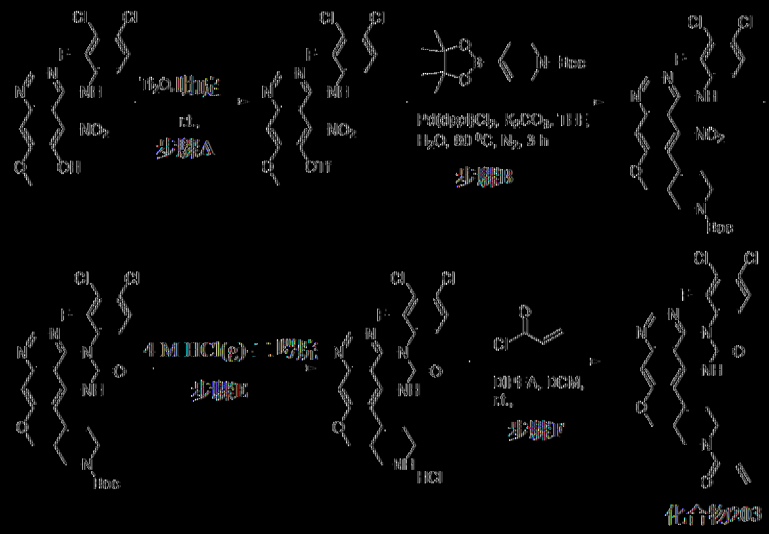
苯基)-8-甲氧基-1-甲基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮(化合物202A)及rel-(R)-9-((1-丙烯醯基吡咯啶-3-基)氧基)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-1-甲基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮(化合物202B)



化合物202A　　化合物202B

[0366] 化合物202A及化合物202B使用實例199中所描述之類似程序製備。藉由製備型HPLC (具有0.01% TFA之CH_3CN及H_2O作為移動相)將化合物202A及化合物202B分離成兩對非鏡像異構物(立體化學任意指定)。化合物202A：LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 546.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (s, 1 H), 7.52-7.31 (m, 2 H), 7.26-7.22 (m, 1 H), 6.60-6.53 (m, 1 H), 6.34-6.26 (m, 1 H), 5.74-5.70 (m, 1 H), 4.45-4.41 (m, 2 H), 4.09 (s, 3 H), 3.83 (d, *J* = 11.6 Hz, 3 H), 3.65-3.15 (m, 3 H), 2.12-1.43 (m, 4 H)。化合物202B：LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 546.0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1 H), 7.60-7.46 (m, 2 H), 7.35-7.21 (m, 1 H), 6.59-6.52 (m, 1 H), 6.34-6.21 (m, 1 H), 5.74-5.70 (m, 1 H), 4.33-3.95 (m, 5 H), 3.83 (d, *J* = 12.8 Hz, 3 H), 3.63-3.20 (m, 3 H), 2.12-1.53 (m, 4 H)。

實例203：製備9-(1-丙烯醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮(化合物203)



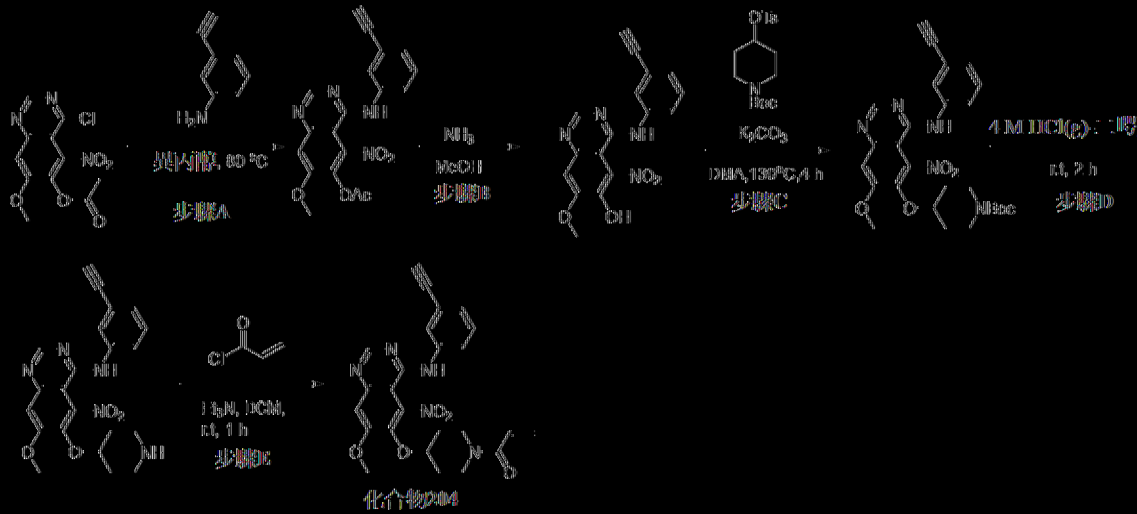
[0367] 步驟A：在0℃下向4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基-5-硝基喹唑啉-6-醇(1.3 g，3.26 mmol)於無水CH_2Cl_2 (10 mL)中之經攪拌溶液中添加無水吡啶(0.91 mL，11.23 mmol)且攪拌30 min，隨後在相同溫度下在氮氣氛圍中添加Tf_2O (1.11 mL，6.52 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4 h，隨後冷卻至0℃且用1N HCl淬滅(直至反應混合物之pH變成中性)以移除過量吡啶。分離有機層，且用DCM (2 × 10 mL)萃取水層。用水(5 mL)、鹽水(5 mL)洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮，且藉由矽膠管柱層析(己烷/EtOAc)純化殘餘物，獲得呈白色固體之三氟甲烷磺酸4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基-5-硝基喹唑啉-6-酯(1.21 g，69.94%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 530.0。

[0368] 步驟B：4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基-5-硝基喹唑啉-6-基三氟甲烷磺酸三級丁酯(1.21 g，2.3 mmol)、K_2CO_3 (944 mg，6.84 mmol)及$PdCl_2$(dppf) (170 mg，230 umol)於1,4-二噁烷:H_2O (20 mL：2mL)中之溶液。將反應物加熱至90℃且在氮氣氛圍中攪拌18小時。將反應物冷卻至室溫且用水淬滅，用EtOAc (20 mL × 3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析(PE/EA)純化殘餘物，得到呈褐色固體狀之4-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺

基)-7-甲氧基-5-硝基喹唑啉-6-基)-3,6-二氮吐啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(900 mg，70%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 564.1。

[0369] 以實例199步驟B、C、D及E中所描述之類似方式完成步驟C、D、E及F，獲得9-(1-丙烯醯基-1,2,3,6-四氮吐啶-4-基)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮(化合物203)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 514.0, 516.0. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.55 (s, 1 H), 7.59 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1 H), 7.54 - 7.42 (m, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.88 - 6.73 (m, 1 H), 6.27 (dd, J = 16.6, 5.3 Hz, 1 H), 5.87 - 5.78 (m, 2 H), 4.41-4.35 (m, 1 H), 4.20-4.10 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.87 - 3.78 (m, 1 H), 2.62-2.54 (m, 1 H), 2.33-2.25 (m, 1 H)。

實例204：製備1-(4-((4-((3-乙炔基苯基)胺基)-7-甲氧基-5-硝基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物204)



[0370] 步驟A：在80℃下攪拌乙酸4-氯-7-甲氧基-5-硝基喹唑啉-6-酯(2.5 g，8.39 mmol)及3-乙炔基苯胺(980 mg，8.39 mmol)於*i*-PrOH (10 mL)中之混合物1 h。將反應混合物冷卻至室溫且過濾沈澱。用*i*-PrOH洗滌濾餅且乾燥，得到粗化合物，用EA對其濕磨，獲得呈黃色固體之乙酸4-((3-乙炔基苯基)胺基)-7-甲氧基-5-硝基喹唑啉-6-酯(3 g，95%產

率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 379.1。

【0371】 步驟B：向乙酸4-((3-乙炔基苯基)胺基)-7-甲氧基-5-硝基喹唑啉-6-酯(3 g，7.94 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液中添加氫氧化銨(10 mL)。在室溫下攪拌混合物2 h且隨後在真空中濃縮。用EA濕磨粗化合物，獲得呈黃色固體之4-((3-乙炔基苯基)胺基)-7-甲氧基-5-硝基喹唑啉-6-醇(2.2 g，83%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+1]^+$ = 337.1。

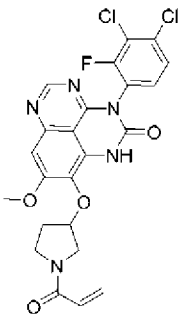
【0372】 步驟C：將甲基4-((3-乙炔基苯基)胺基)-7-甲氧基-5-硝基喹唑啉-6-醇(2 g，5.95 mmol)、4-(甲苯磺醯基氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(4.26 g，12 mmol)及K_2CO_3 (1.66 g，12 mmol)於DMA (10 mL)中之混合物升溫至130℃且攪拌4 h。將反應混合物冷卻至室溫，隨後倒入水中且用EA (3 × 100 mL)萃取。將合併之有機層用水(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由用EA/PE = 32%溶離之急驟層析純化殘餘物，得到呈黃色固體之4-((4-((3-乙炔基苯基)胺基)-7-甲氧基-5-硝基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(710 mg，23%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 520.0。

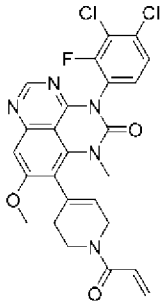
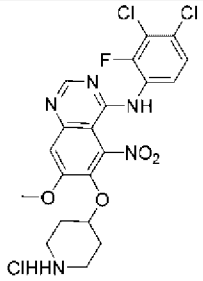
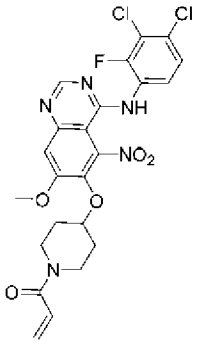
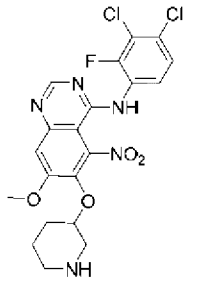
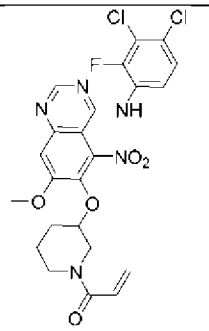
【0373】 步驟D：向4-((4-((3-乙炔基苯基)胺基)-7-甲氧基-5-硝基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(200 mg，0.385 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加二噁烷中之4M HCl溶液。在室溫下攪拌混合物2 h。在真空中濃縮反應混合物。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到N-(3-乙炔基苯基)-7-甲氧基-5-硝基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺鹽酸鹽(180 mg)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 420.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (br. s., 1 H), 8.40 (br. s., 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.36 - 7.29 (m, 1 H), 7.26 (br. s., 1 H), 7.14 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 6.92 (br. s., 2 H), 4.75

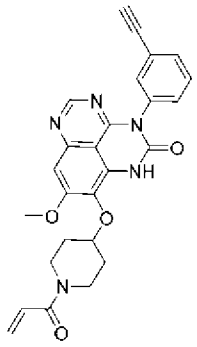
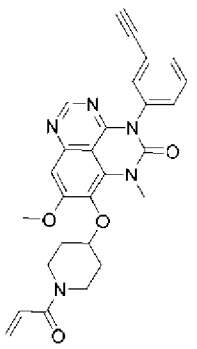
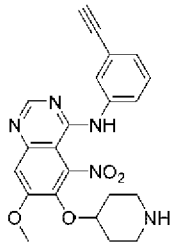
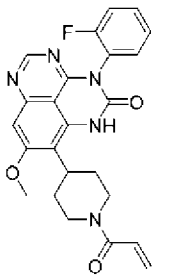
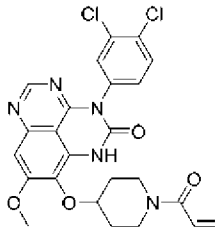
- 4.53 (m, 1 H), 4.15 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.27 - 3.11 (m, 2 H), 3.11 - 2.94 (m, 2 H), 2.11 - 1.94 (m, 2 H), 1.87 - 1.69 (m, 2 H)。

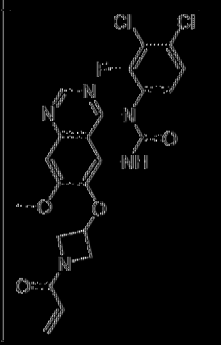
【0374】 步驟E：向N-(3-乙炔基苯基)-7-甲氧基-5-硝基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺鹽酸鹽(80 mg，0.191 mmol)及Et_3N (38.6 mg，0.382 mmol)於DCM (10 mL)中之混合物中添加丙烯醯氯(19 mg，0.21 mmol)，在RT下攪拌混合物1小時。藉由MeOH淬滅反應混合物且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，獲得呈黃色固體之1-(4-((4-((3-乙炔基苯基)胺基)-7-甲氧基-5-硝基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(**化合物204**)(26.9 mg，30%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 474.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 - 7.70 (m, 1 H), 7.34 - 7.29 (m, 1 H), 7.24 (br. s., 1 H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.06 - 6.87 (m, 2 H), 6.82 (dd, *J* = 10.4, 16.7 Hz, 1 H), 6.09 (dd, *J* = 2.4, 16.8 Hz, 1 H), 5.67 (dd, *J* = 2.4, 10.4 Hz, 1 H), 4.70 - 4.61 (m, 1 H), 4.14 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.96 - 3.88 (m, 1 H), 3.86 - 3.77 (m, 1 H), 3.38 - 3.28 (m, 1 H), 3.17 (t, J = 9.8 Hz, 1 H), 1.95 - 1.82 (m, 2 H), 1.59 - 1.42 (m, 2 H)。

【0375】 實例205至216使用如前述實例中所描述之類似程序製備。

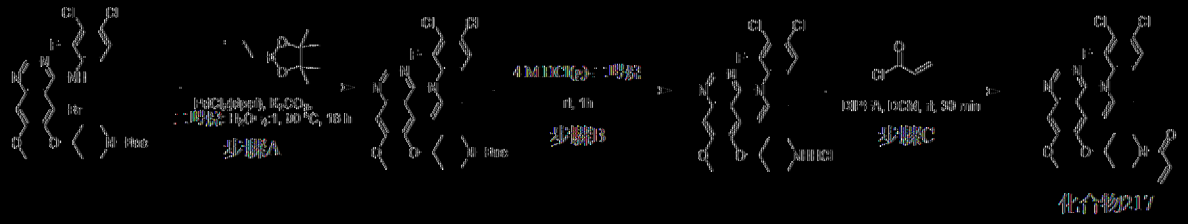
實例編號	IUPAC名稱	化合物結構	鹽	化合物表徵
205	9-((1-丙烯醯基吡咯啶-3-基)氧基)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 518.0, 520.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.38 (t, *J* = 9.7 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.79 - 7.61 (m, 2 H), 7.02 (s, 1 H), 6.72 - 6.43 (m, 1 H), 6.16 (ddd, *J* = 16.7, 4.8, 2.4 Hz, 1 H), 5.68 (ddd, *J* = 12.9, 7.9, 2.6 Hz, 1 H), 5.00 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H), 3.95 (d, *J* = 3.3 Hz, 3 H), 3.90 - 3.83 (m, 2 H), 3.82 - 3.74 (m, 2 H), 2.10-2.01 (m, 2 H)。

206	9-(1-丙烯醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-1-甲基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 528.2, 530.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1 H), 7.75 (dd, J = 8.6, 3.6 Hz, 1 H), 7.67 (dd, J = 19.3, 10.9 Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.96 - 6.73 (m, 1 H), 6.17 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 5.73 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 - 5.53 (m, 1 H), 4.35-4.15 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.82-3.72 (m, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 2.80-2.65 (m, 1 H), 2.40 - 2.30 (m, 1 H)。
207	N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-5-硝基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺鹽酸鹽		HCl	LC/MS (ESI, m/z): [M +1]+ = 482.0, 484.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 6.91 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.71 - 4.56 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.19 (s, 2 H), 3.04 (s, 2 H), 2.01 (s, 2 H), 1.78 (dt, J = 18.1, 7.1 Hz, 2 H)。
208	1-(4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基-5-硝基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 536.0, 538.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.70 (m, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.33 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1 H) 6.59 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1 H), 6.30 (dd, J = 16.8, 1.6 Hz, 1 H), 5.73 (dd, J = 10.6, 1.6 Hz, 1 H), 4.86-4.79 (m, 1 H), 4.13 (s, 3 H), 33.99-3.87 (m, 1 H), 3.83-3.74 (m, 1 H), 3.62-3.42 (m, 2 H), 2.02-1.82 (m, 4 H)。
209	N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-5-硝基-6-(哌啶-3-基氧基)喹唑啉-4-胺		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 484.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 8.63 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.26 (d, J = 2 Hz, 1 H), 6.91 (t, J = 2 Hz, 1 H), 4.51 (s, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.40-3.36 (m, 1 H), 3.15-2.98 (m, 3 H), 1.93-1.86 (m, 2 H), 1.73-1.62 (m, 2 H)。
210	1-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基-5-硝基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 536.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.33 (dd, J = 1.6 Hz, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.58 (dd, J = 10.4 Hz, J = 16.8 Hz, 1 H), 6.31-6.22 (m, 1 H), 5.72 (dd, J = 1.6 Hz, J = 10.8 Hz, 1 H), 4.71-4.55 (m, 1 H), 4.30-4.02 (m, 1 H), 4.14 (s, 3 H), 3.66-3.18 (m, 3 H), 2.07-1.26 (m, 4 H)。

211	9-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-3-(3-乙炔基苯基)-8-甲氧基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 470.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.59 - 7.49 (m, 3 H), 7.49 - 7.43 (m, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 6.85 (dd, *J* = 10.4, 16.6 Hz, 1 H), 6.12 (dd, *J* = 2.4, 16.7 Hz, 1 H), 5.69 (dd, *J* = 2.4, 10.4 Hz, 1 H), 4.51 - 4.41 (m, 1 H), 4.40 - 4.31 (m, 1 H), 4.28 (s, 1 H), 4.08 (d, *J* = 13.9 Hz, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.13 (t, *J* = 12.1 Hz, 1 H), 2.79 (t, *J* = 11.3 Hz, 1 H), 1.90-1.80 (m, 4 H)。
212	9-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-3-(3-乙炔基苯基)-8-甲氧基-1-甲基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 484.0. ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.56 (s, 1 H), 7.64 - 7.58 (m, 1 H), 7.54 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.50 (t, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 7.42 - 7.33 (m, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.79 (dd, *J* = 10.7, 16.8 Hz, 1 H), 6.20 (dd, *J* = 1.9, 16.8 Hz, 1 H), 5.75 (dd, *J* = 1.9, 10.6 Hz, 1 H), 4.48 - 4.34 (m, 2 H), 4.16 - 4.06 (m, 4 H), 3.83 (s, 3 H), 3.62 (s, 1 H), 3.29 - 3.21 (m, 1 H), 2.98 (t, *J* = 11.3 Hz, 1 H), 2.14 - 1.98 (m, 2 H), 1.84 - 1.66 (m, 2 H)。
213	N-(3-乙炔基苯基)-7-甲氧基-5-硝基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺		HCl	LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 420.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (br. s., 1 H), 8.40 (br. s., 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.36 - 7.29 (m, 1 H), 7.26 (br. s., 1 H), 7.14 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 6.92 (br. s., 2 H), 4.75 - 4.53 (m, 1 H), 4.15 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.27 - 3.11 (m, 2 H), 3.11 - 2.94 (m, 2 H), 2.11 - 1.94 (m, 2 H), 1.87 - 1.69 (m, 2 H)。
214	9-(1-丙烯醯基哌啶-4-基)-3-(2-氟苯基)-8-甲氧基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 448.0. ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.38 (s, 1 H), 7.51 (ddd, *J* = 30.1, 14.2, 6.6 Hz, 2 H), 7.35 (dd, *J* = 16.5, 8.6 Hz, 2 H), 6.92 (s, 1 H), 6.84 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1 H), 6.24 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1 H), 5.77 (dd, *J* = 10.6, 2.0 Hz, 1 H), 4.70 (d, *J* = 12.6 Hz, 1 H), 4.24 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.51 - 3.36 (m, 2 H), 2.88 (t, *J* = 12.4 Hz, 1 H), 2.46 - 2.32 (m, 2 H), 2.09 - 1.96 (m, 2 H)。
215	9-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-3-(3,4-二氯苯基)-8-甲氧基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ =514.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.26 (br s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.84 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.49 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.02 (d, *J* = 3.4 Hz, 1 H), 6.86 (dd, *J* = 16.8, 10.4 Hz, 1 H), 6.12 (dd, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.53-4.448 (m, 1 H), 4.35 (d, *J* = 13.4 Hz, 1 H),

216	9-((1-丙烯醯基吖𠯿-3-基)氧基)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-[1,3]㗁𠯿并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮		無	4.08 (d, *J* = 13.6 Hz, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.18 - 3.02 (m, 1 H), 2.89 - 2.73 (m, 1 H), 1.89 - 1.79 (m, 4 H)。 LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 512.1, 514.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.85 - 7.77 (m, 2 H), 7.48 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 4.56 (s, 1 H), 4.49 (dt, *J* = 9.8, 5.0 Hz, 1 H), 4.53 - 4.45 (m, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.29 3.28 (s, 2 H), 1.90 - 1.75 (m, 4 H)。

實例217：製備1-(4-((4-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-5-甲基-4H-吡唑并[2,3,4-de]喹唑啉-7-基)氧基)哌啶-1基)丙-2-烯-1-酮(化合物217)



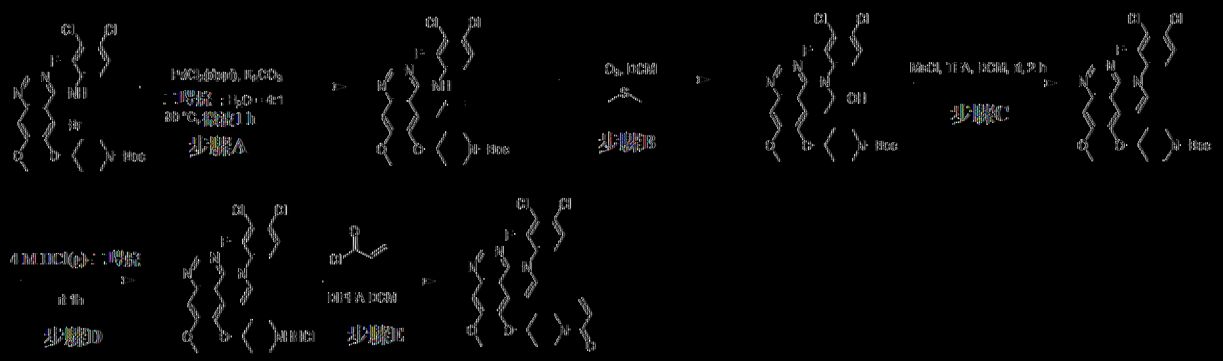
[0376] 步驟A：4-((6-溴-4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(150 mg，244 μmol)、2-烯丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(403 mg，2.4 mmol)、K_2CO_3 (101 mg，732 μmol)及$PdCl_2$(dppf) (36 mg，48.8 μmol)於1,4-二㗁烷:H_2O (10 mL: 1 mL)中之溶液。將反應物加熱至90℃且在氮氣氛圍中攪拌18小時。將反應物冷卻至室溫且用水淬滅，用EtOAc (20 mL × 3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由逆相管柱層析(CH_3CN/H_2O)純化殘餘物，得到呈褐色固體狀之4-((4-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-5-甲基-4H-吡唑并[2,3,4-de]喹唑啉-7-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(43 mg，31%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 575.1。

[0377] 步驟B：在室溫下攪拌含4 M HCl之二㗁烷(3 mL)中之4-

((4-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-5-甲基-4H-吡啶并[2,3,4-de]喹唑啉-7-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(45 mg，78 μmol)1小時。隨後在真空中濃縮反應物，得到呈黃色固體之4-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-5-甲基-7-(哌啶-4-基氧基)-4H-吡啶并[2,3,4-de]喹唑啉鹽酸鹽(40 mg，100%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 475.1。

【0378】步驟C：在室溫下攪拌4-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-5-甲基-7-(哌啶-4-基氧基)-4H-吡啶并[2,3,4-de]喹唑啉鹽酸鹽(33 mg，64 μmol)、丙烯醯氯(6.95 mg，76.8 μmol)、DIPEA (33 mg，256 μmol)於DCM (3 mL)中之混合物0.5 h。將反應物冷卻至室溫且用水淬滅，用DCM萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由逆相管柱層析(CH_3CN/H_2O)純化殘餘物，得到呈白色固體之1-(4-((4-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-5-甲基-4H-吡啶并[2,3,4-de]喹唑啉-7-基)氧基)哌啶-1基)丙-2-烯-1-酮(**化合物217**)(8 mg，23.5產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 529.1, 531.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.46 (s, 1 H), 7.83 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.74 (t, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.84 (ddd, *J* = 14.2, 10.5, 3.7 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.43-4.35 (m, 1H), 4.19-4.11 (m, 2H) , 4.02 (s, 3 H),3.33-3.25 (m, 1H), 3.12 - 3.02 (m, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 1.97-1.89 (m, 2H) , 1.72-1.64 (m, 2H)。

實例218：製備1-(4-((4-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-4H-吡啶并[2,3,4-de]喹唑啉-7-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物218)



化合物218

[0379] 步驟A：4-((5-溴-4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(400 mg，651 μmol)、2-烯丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(1.09 g，6.51mol)、K_2CO_3 (269.5 mg，1.95mmol)及$PdCl_2(dppf)$ (95 mg，130 umol)於1,4-二噁烷:H_2O (9 mL：3 mL)中之溶液。在微波中在氮氣氛圍中將反應物加熱至90℃持續1小時。將反應物冷卻至室溫且用水淬滅，用EtOAc (20 mL × 3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由逆相管柱層析(CH_3CN/H_2O)純化殘餘物，得到呈褐色固體狀之4-((5-烯丙基-4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(180.4 mg，48%產率)。LC/MS (ESI, m/z): [M + H]+ 577.2。

[0380] 步驟B：4-((5-溴-4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(50 mg，88 μmol)於MeOH (5 mL)中之溶液。將反應物冷卻至-78℃且用臭氧鼓泡0.5 h，直至反應混合物變成藍色溶液。在氮氣氛圍中攪拌反應混合物10 min且添加二甲硫(1 mL)。將混合物攪拌5 min且升溫至rt且攪拌隔夜。在真空中濃縮混合物且藉由管柱層析(CH_3CN/H_2O)純化，得到呈褐色固體狀之4-((4-(3,4-二氯-2-氟苯基)-5-羥基-8-甲氧基-5,6-二氫-4H-吡啶并[2,3,4-de]喹唑啉-7-基)氧基)哌

啶-1-甲酸三級丁酯(35 mg，75%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 579.1。

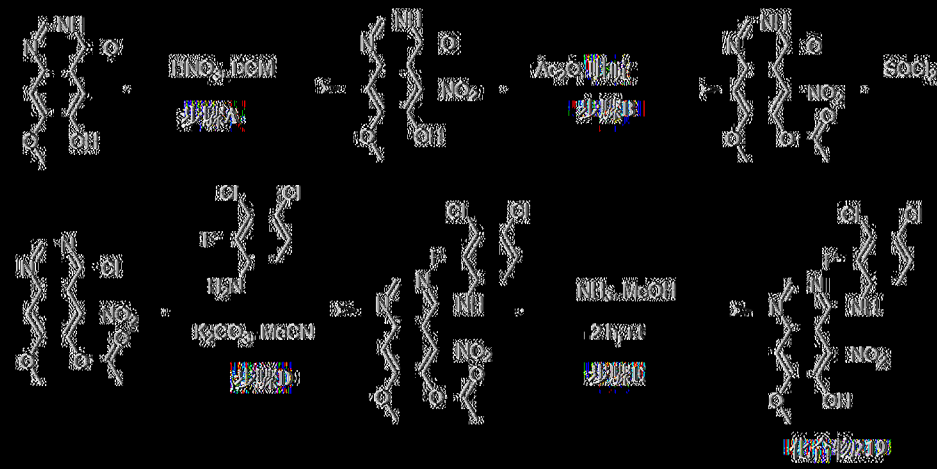
【0381】 步驟C：4-((4-(3,4-二氯-2-氟苯基)-5-羥基-8-甲氧基-5,6-二氫-4H-吡啶并[2,3,4-de]喹唑啉-7-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(30 mg，51.8 μmol)於DCM (3 mL)中之溶液。添加Et_3N (52 mg，518 μmol)及MsCl (41.5 mg，363 μmol)。在室溫下攪拌反應物4小時且用水淬滅，用DCM萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由逆相管柱層析(CH_3CN/H_2O)純化殘餘物，得到呈白色固體之4-((4-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-4H-吡啶并[2,3,4-de]喹唑啉-7-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(12 mg，41%)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 561.1。

【0382】 步驟D：在室溫下攪拌含4 M HCl之二噁烷(2 mL)中之4-((4-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-4H-吡啶并[2,3,4-de]喹唑啉-7-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(12 mg，21.3 μmol)1小時。隨後在真空中濃縮反應物，得到呈黃色固體之4-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-7-(哌啶-4-基氧基)-4H-吡啶并[2,3,4-de]喹唑啉鹽酸鹽(9 mg，85%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =461.1。

【0383】 步驟E：在室溫下攪拌4-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-7-(哌啶-4-基氧基)-4H-吡啶并[2,3,4-de]喹唑啉鹽酸鹽(9 mg，18 μmol)、丙烯醯氯(1.96 mg，21.6 μmol)、DIPEA (7 mg，54 μmol)於DCM (2 mL)中之混合物0.5 h。將反應物冷卻至室溫且用水淬滅，用DCM萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由逆相管柱層析(CH_3CN/H_2O)純化殘餘物，得到呈白色固體之1-(4-((4-(3,4-二

氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-4H-吡啶并[2,3,4-de]喹唑啉-7-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物218)TFA鹽(3 mg，31%產率)。LC/MS (ESI, m/z): [M+H]+ = 515.2, 517.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.55 - 7.43 (m, 1 H), 7.33 - 7.27 (m, 1 H), 7.02 - 6.97 (m, 1 H), 6.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H)，6.61 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1 H), 6.31 (dd, *J* = 16.8, 1.7 Hz, 1 H), 5.73 (dd, *J* = 10.6, 1.7 Hz, 1 H), 4.55-4.45 (m, 1 H), 4.35-4.25 (m, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 4.00-3.91 (m, 1 H), 3.40-3.20 (m, 2 H), 2.04-1.94 (m, 2 H), 1.85-1.73 (m, 2 H)。

實例219：製備4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基-5-硝基喹唑啉-6-醇(化合物219)



[0384] 步驟A：將發煙硝酸之溶液(16 mL)緩慢添加至DCM (100 mL)中之6,7-二甲氧基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(10 g，52 mmol)。在rt下加熱反應混合物18小時，隨後使其冷卻且用水稀釋。藉由過濾收集所得沈澱，用水洗滌且乾燥，得到乙酸7-甲氧基-5-硝基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-酯(11g，89%產率)。LC/MS (ESI, m/z): [M+H]+ = 238.0。

[0385] 步驟B：將6-羥基-7-甲氧基-5-硝基喹唑啉-4(3H)-酮(12 g，50.4 mmol)添加至乙酸酐(100 mL)中且在攪拌下添加吡啶(20 mL)。在

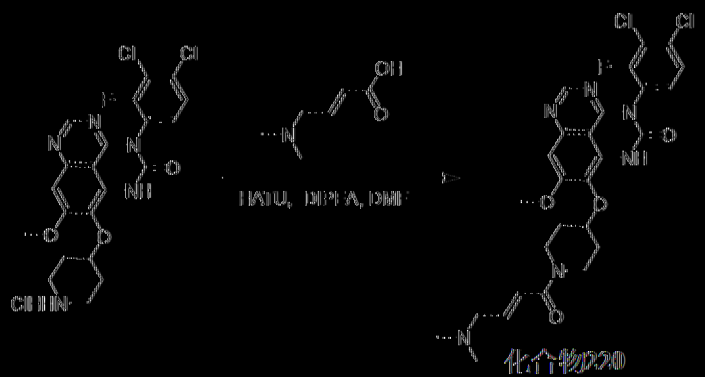
100℃下加熱4小時。冷卻至室溫後，添加冰水淬滅反應物。沈澱之白色固體為乙酸7-甲氧基-5-硝基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-酯(8 g，57%)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 280.0。

【0386】步驟C：乙酸7-甲氧基-5-硝基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-酯(3.0 g，10.74 mmol，1.00當量)、亞硫醯二氯(30 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(0.1 mL)之溶液。在85℃下攪拌所得溶液1.5 h。在真空中蒸發所得溶液，用EtOAc (3 × 100 mL)萃取且合併有機層，且經Na2SO4乾燥。過濾固體且在減壓下濃縮濾液，獲得呈褐色固體狀之乙酸4-氯-7-甲氧基-5-硝基喹唑啉-6-酯(3 g，94%)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 298.0。

【0387】步驟D：乙酸4-氯-7-甲氧基-5-硝基喹唑啉-6-酯(825 mg，2.8 mmol)、3,4-二氯-2-氟苯胺(499 mg，2.77 mmol)於異丙醇中之混合物經氮氣脫氣，加熱至80℃且在氮氣氛圍中攪拌1小時。將反應物冷卻至室溫，過濾且在真空中濃縮，得到呈褐色固體狀之乙酸4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基-5-硝基喹唑啉-6-酯(1.1 g，90%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 441.0。

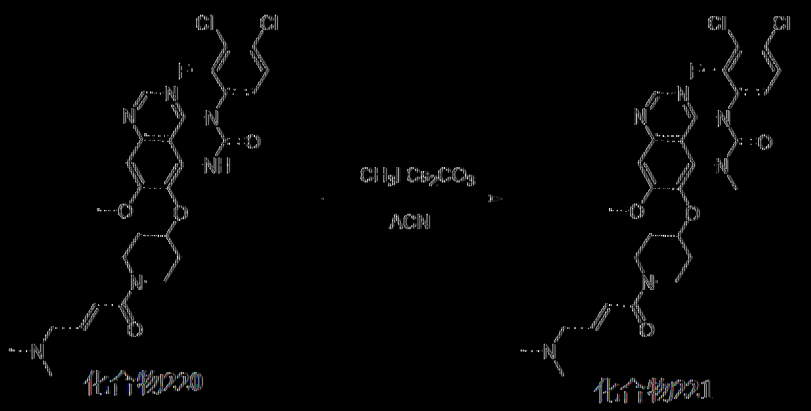
【0388】步驟E：在RT下向乙酸4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基-5-硝基喹唑啉-6-酯(1.1g，2.5 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中緩慢添加氫氧化銨。添加之後，將反應混合物在RT下攪拌2 h。隨後過濾反應物，且乾燥濾餅，得到呈橙色固體之4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基-5-硝基喹唑啉-6-醇(**化合物219**)(800 mg，80%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 398.8, 400.8。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.77 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H)。

實例220：製備(E)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-9-((1-(4-(二甲胺基)丁-2-烯醯基)哌啶-4-基)氧基)-8-甲氧基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮(化合物220)



[0389] 向3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-9-(哌啶-4-基氧基)-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮鹽酸鹽(60 mg，0.12 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加HATU (68.4 mg，0.18 mmol)及DIPEA (46 mg，0.36 mmol)、(E)-4-(二甲胺基)丁-2-烯酸(23 mg，0.18 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。藉由製備型HPLC (具有0.01% TFA之CH_3CN及H_2O作為移動相)純化混合物，得到呈白色固體之呈TFA鹽形式之產物(E)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-9-((1-(4-(二甲胺基)丁-2-烯醯基)哌啶-4-基)氧基)-8-甲氧基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮(化合物220)(22 mg，32%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 589.1, 591.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.16 (s, 1 H), 9.91 (br s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 7.71 (dt, J = 16.3, 8.7 Hz, 2 H), 7.10 - 6.82 (m, 2 H), 6.65 - 6.45 (m, 1 H), 4.50-4.06 (m, 2 H), 4.09 - 3.93 (m, 4 H), 3.92-3.85 (m, 2 H), 2.83 - 2.66 (m, 6 H), 1.92-1.84 (m, 2 H), 1.83-1.75 (m, 2 H)。

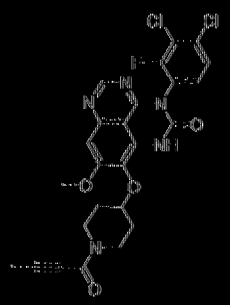
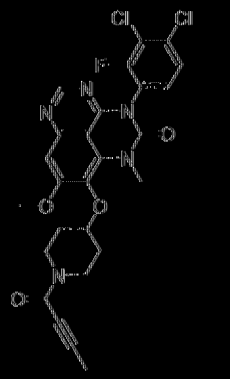
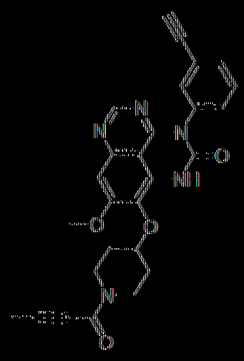
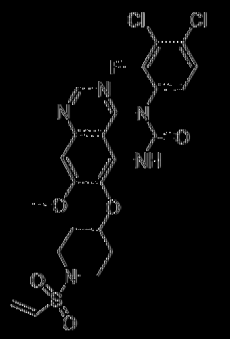
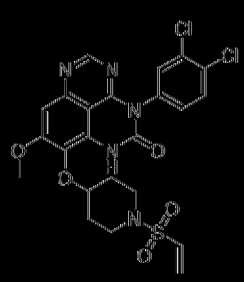
實例221：製備(E)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-9-((1-(4-(二甲胺基)丁-2-烯醯基)哌啶-4-基)氧基)-8-甲氧基-1-甲基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮(化合物221)

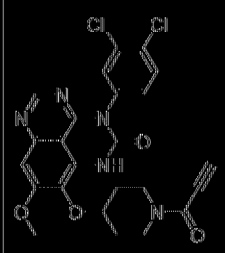


化合物220　　化合物221

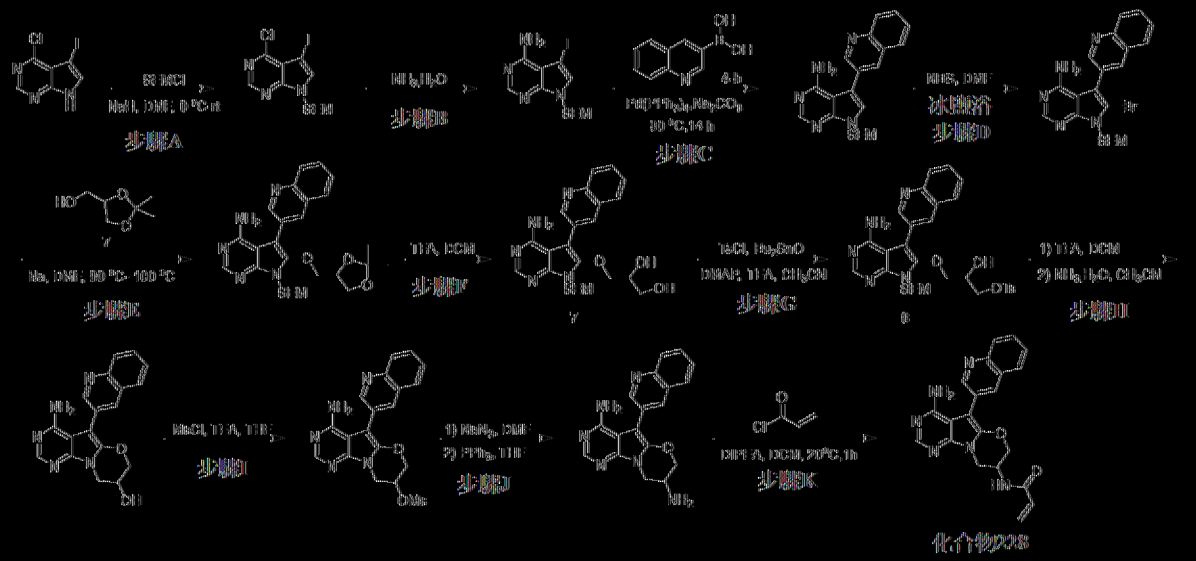
[0390] 向(E)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-9-((1-(4-(二甲胺基)丁-2-烯醯基)哌啶-4-基)氧基)-8-甲氧基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮(15 mg，0.026 mmol)於CH_3CN (2 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (17 mg，0.051 mmol)及MeI (0.15 mL，0.039 mmol) (0.1 M於CH_3CN中)。在室溫下攪拌反應混合物4 h。添加H_2O (5 mL)。用EtOAc (10 mL × 3)萃取混合物，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥。過濾固體且濃縮濾液，得到殘餘物，藉由製備型HPLC (具有0.01% TFA之CH3CN及H2O作為移動相)將其純化，得到呈白色固體之產物(E)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-9-((1-(4-(二甲胺基)丁-2-烯醯基)哌啶-4-基)氧基)-8-甲氧基-1-甲基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮(化合物221)2,2,2-三氟乙酸鹽。(7 mg，39%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 603.0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J = 16.1, 8.3 Hz, 1 H), 7.18 - 6.95 (m, 2 H), 6.81-6.73 (m, 1 H), 4.50 - 4.34 (m, 2 H), 4.16 - 4.01 (m, 6 H), 3.82 (s, 3 H), 3.19-2.98 (m, 8 H), 2.18-2.00 (m, 2 H), 1.86 - 1.68 (m, 2 H)。

[0391] 實例222至227使用如前述實例中所描述之類似程序製備。

實例編號	IUPAC名稱	化合物結構	鹽	化合物表徵
222	9-((1-(丁-2-炔醯基)哌啶-4-基)氧基)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): [M+H]$^+$ = 544.0, 546.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ11.20 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.79 - 7.61 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.51-4.45 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.29 - 3.11 (m, 1H), 2.82 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.02-1.72 (m, 4H)。
223	9-((1-(丁-2-炔醯基)哌啶-4-基)氧基)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-1-甲基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): [M+1]$^+$ = 558.0, 560.0. ^{1}HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.52 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.43 - 4.26 (m, 3H), 4.08 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.95 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.04 (s, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.81 - 1.64 (m, 2H)。
224	9-((1-(丁-2-炔醯基)哌啶-4-基)氧基)-3-(3-乙炔基苯基)-8-甲氧基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): [M+H]$^+$ = 482.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 3H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.23 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.27 - 3.16 (m, 1H), 2.90 - 2.76 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.97 - 1.82 (m, 3H), 1.82 - 1.68 (m, 1H)。
225	3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-9-((1-(乙烯磺醯基)哌啶-4-基)氧基)-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮		無	LC/MS (ESI, m/z): [M+17]$^+$ = 584.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62 - 7.42 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.46 (dd, *J* = 16.6, 9.9 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 2H) , 2.96 (t, *J* = 9.8 Hz, 2H), 2.15-2.05(m, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 2H)。
226	3-(3,4-二氯苯基)-8-甲氧基-9-((1-(乙烯磺醯基)哌啶-4-基)氧基)-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): [M+H]$^+$ = 550.0, 552.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.46-4.39 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.69 - 3.60 (m, 2H), 3.02 - 2.92 (m, 2H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.96 - 1.83 (m, 2H)。

227	3-(3,4-二氯苯基)-8-甲氧基-9-((1-丙炔醯基哌啶-4-基)氧基)-1H-嘧啶并[4,5,6-de]吖啶-2(3H)-酮		無	LC/MS (ESI, *m/z*): [M + H]$^+$ = 512.1, 514.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.85 - 7.77 (m, 2 H), 7.48 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 4.56 (s, 1 H), 4.49 (dt, *J* = 9.8, 5.0 Hz, 1 H), 4.53-4.45 (m, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.29-3.28 (s, 2 H), 1.90 - 1.75 (m, 4 H)。

實例228：製備N-(4-胺基-5-(吡啉-3-基)-8,9-二氫-7H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑-8-基)丙烯醯胺(化合物228)



[0392] 步驟A：在0℃下在N_2下向NaH (3.43 g，86.0 mmol)於DMF (30 mL)中之混合物中逐滴添加4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(16 g，57.2 mmol)於DMF (100 ml)中之溶液。在相同溫度下攪拌反應混合物1小時且隨後將SEMCl (10 g，60.1 mmol)於DMF (100 ml)中之溶液添加至混合物中。在室溫下攪拌所得混合物2小時。用水(100 mL)淬滅反應溶液且隨後用EA (100 mL × 3)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物，藉由具有PE/EA 4/1之矽膠將其純化，得到呈白色固體之4-氯-5-碘-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(15 g，36.6 mmol，64%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): [M + H]$^+$ = 410.1。

[0393] 步驟B：向4-氯-5-碘-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-

7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(11 g，26.8 mmol)於1.4-二噁烷(30 mL)中之混合物中添加$NH_3.H_2O$ (150 mL)。在120℃下攪拌反應混合物16小時。隨後在減壓下濃縮混合物，得到呈白色固體之5-碘-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(10.5 g，26.8 mmol，100%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+ = 391.1$。

【0394】步驟C：向5-碘-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(12 g，30.7 mmol)、喹啉-3-基硼酸(6.387 g，36.9 mmol)及Na_2CO_3 (6.523 g，61.5 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)及H_2O (50 mL)中之混合物中添加$Pd(PPh_3)_4$ (3.555 g，3.07 mmol)，且在100℃下在N_2下攪拌反應混合物16小時。將混合物冷卻至室溫，隨後用EA (60 × 3 mL)萃取，用鹽水洗滌有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，在減壓下濃縮，得到殘餘物，藉由具有PE/EA=1/1之矽膠將其純化，得到呈黃色固體之5-(喹啉-3-基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(10 g，25.5 mmol，83%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+ = 392.1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.4 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.14 - 8.08 (m, 2 H), 7.84 -7.79 (m, 1 H), 7.74 (s, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 1 H), 6.45 (s, 2 H), 5.65 (s, 2 H), 3.65 (t, J = 8 Hz, 2 H), 0.93 (t, J = 8 Hz, 2 H), 0 (s, 9 H)。

【0395】步驟D：在冰鹽浴中向5-(喹啉-3-基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(10 g，25.5 mmol)於DMF (100 mL)中之溶液中添加NBS (5.0 g，28.4 mmol)，且在同一溫度下攪拌反應混合物1小時。用水(100 mL)稀釋混合物且隨後用EA (100 × 3 mL)萃取。用水及鹽水洗滌有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，在減壓下濃縮，得到殘餘

物，藉由具有EA之矽膠將其純化，得到呈黃色固體之6-溴-5-(喹啉-3-基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(8.3 g，17.6 mmol，70%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 470.1, 472.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.45 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.15 - 8.12 (m, 2 H), 7.89 - 7.85 (m, 1 H), 7.74 - 7.70 (m, 1 H), 6.37 (s, 2 H), 5.70 (s, 2 H), 3.67 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 0.93 (t, J = 8 Hz, 2 H), 0 (s, 9 H)。

【0396】 步驟E：在80℃下在N_2下攪拌Na (980 mg，42.6 mmol)及(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲醇(40 mL)之混合物30 min，將6-溴-5-(喹啉-3-基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(2 g，4.26 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液添加至此混合物中，在100℃下攪拌所得溶液16小時。將混合物冷卻至室溫，用水淬滅，且用EA (50 × 3 mL)萃取。用水及鹽水洗滌有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由具有EA之矽膠純化殘餘物，得到呈黃色固體之6-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲氧基)-5-(喹啉-3-基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(1.5 g，2.87 mmol，67%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.40 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.06 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.97 - 7.94 (m, 1 H), 7.84 - 7.80 (m, 1 H), 5.64 (s, 2 H), 4.26 - 4.22 (m, 1 H), 4.07- 4.04 (m, 1 H), 3.96 - 3.88 (m, 2 H), 3.73 (t, J = 8 Hz, 2 H), 3.60 - 3.56 (m, 1 H), 1.147 (s, 6 H), 0.97 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 0 (s, 9 H). LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 522.1。

【0397】 步驟F：向6-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲氧基)-5-

(喹啉-3-基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(1.4 g，2.68 mmol)於DCM (15 mL)中之溶液中添加TFA (3.0 g，26.8 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4小時。用Na_2CO_3中和混合物，隨後在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於MeOH (20 mL)中，在室溫下攪拌20 min，隨後過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體之3-((4-胺基-5-(喹啉-3-基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)氧基)丙-1,2-二醇(1.2 g，2.68 mmol，100%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 482.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.41 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.11 - 8.07 (m, 2 H), 7.83 - 7.79 (m, 1 H), 7.69 - 7.66 (m, 1 H), 6.03 (s, 2 H), 5.58 (s, 2 H), 4.98 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 4.60 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.93 - 3.90 (m, 1 H), 3.84 - 3.80 (m, 1 H), 3.71 - 3.64 (m, 3 H), 3.34 - 3.29 (m, 2 H), 0.92 (t, J = 8 Hz, 2 H), 0 (s, 9 H)。

【0398】 步驟G：在室溫下攪拌3-((4-胺基-5-(喹啉-3-基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)氧基)丙-1,2-二醇(1.1 g，2.28 mmol)、Bu_2SnO (114 mg，0.45 mmol)、TEA (634 mL，4.57 mmol)及DMAP (56 mg，0.45 mmol)於CH_3CN (10 mL)中之混合物10 min。向此混合物中添加TsCl (480 mg，2.51 mmol)於CH_3CN (4 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得反應混合物1小時。在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物，藉由具有PE/EA=1/1之矽膠將其純化，得到呈黃色固體之4-甲基苯磺酸3-((4-胺基-5-(喹啉-3-基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)氧基)-2-羥丙酯(1.0 g，1.57 mmol，75%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 636.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-

d_6) δ 8.99 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.39 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.15 - 8.12 (m, 1 H), 8.09 - 8.07 (m, 1 H), 7.87 - 7.83 (m, 1 H), 7.74 - 7.71 (m, 3 H), 7.46 - 7.44 (m, 2 H), 6.06 (s, 2 H), 5.53 - 5.50 (m, 3 H), 4.04 - 4.02 (m, 1 H), 3.95 - 3.82 (m, 4 H), 3.65 (t, J = 8 Hz, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 0.86 (t, J = 8.4 Hz, 2 H), 0 (s, 9 H)。

【0399】步驟H：向4-甲基苯磺酸3-((4-胺基-5-(喹啉-3-基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)氧基)-2-羥丙酯(1.0 g，1.57 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TFA (10 mL)。在80 ℃下攪拌混合物16小時且隨後在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於CH_3CN (10 mL)中。向此溶液添加$NH_3.H_2O$ (480 mg，2.51 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液1小時。在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物，藉由具有MeOH/DCM=1/5之矽膠將其純化，得到呈黃色固體之4-胺基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫-7H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-b][1,3]噁唏-8-醇(400 mg，1.20 mmol，76%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 334.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.19 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.02 - 7.97 (m, 2 H), 7.72 - 7.68 (m, 1 H), 7.61 - 7.57 (m, 1 H), 6.00 (s, 2 H), 5.66 (d, J = 2 Hz, 1 H), 4.42 - 4.32 (m, 3 H), 4.19 (s, 2 H)。

【0400】步驟I：向4-胺基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫-7H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-b][1,3]噁唏-8-醇(300 mg，0.90 mmol)及TEA (0.25 mL，1.80 mmol)於THF (4 mL)中之混合物中添加MsCl (0.077 mL，0.99 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時，且隨後在減壓下濃縮，得到殘餘物，藉由具有MeOH/DCM=1/7之製備型TLC將其純化，得到呈黃色固體

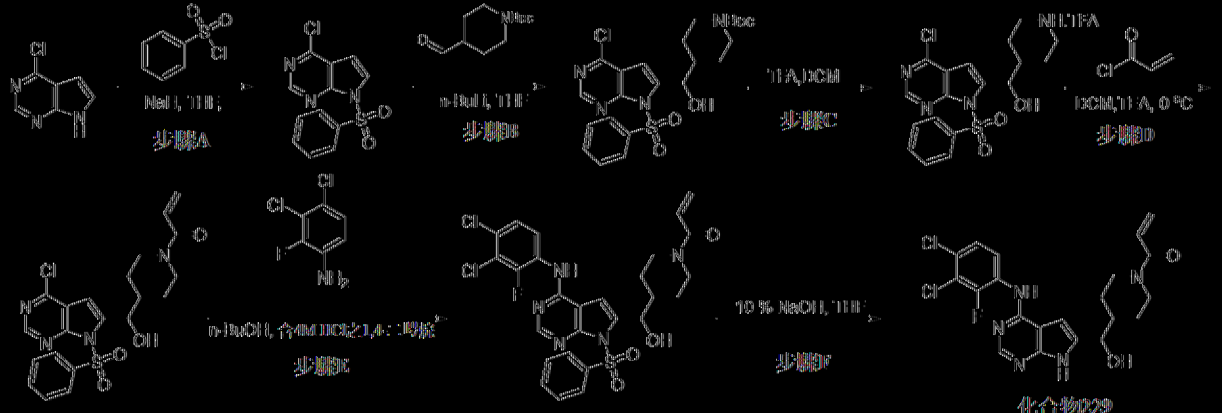
之甲磺酸4-胺基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫-7H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑-8-酯(136 mg，0.33 mmol，36.7%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+ = 412.1$。

【0401】 步驟J：向甲磺酸4-胺基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫-7H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑-8-酯(136 mg，0.33 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加NaN_3 (64 mg，0.99 mmol)。在80℃下加熱混合物16小時。將混合物冷卻至室溫，用水(5 mL)稀釋，且用EA (10 × 3 mL)萃取。用水及鹽水洗滌有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於THF (2 mL)及H_2O (0.4 mL)中。向此混合物中添加PPh3 (241 mg，0.92 mmol)。在65℃下攪拌所得混合物1小時，且隨後在減壓下濃縮，得到殘餘物，藉由具有MeOH/DCM=1/5之製備型TLC將其純化，得到呈黃色固體之5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫-7H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑-4,8-二胺(40 mg，0.12 mmol，36%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+ = 333.1$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 9.09 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.24 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.09 - 8.07 (m, 1 H), 7.96 - 7.94 (m, 1 H), 7.75 - 7.71 (m, 1 H), 7.64 - 7.60 (m, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 4.42 - 4.33 (m, 2 H), 4.18 - 4.14 (m, 1 H), 3.98 - 3.93 (m, 1 H), 3.66 - 3.61 (m, 1 H)。

【0402】 步驟K：向5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫-7H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑-4,8-二胺(20 mg，0.06 mmol)、TEA (12 mg，0.12 mmol)於DCM (1 mL)中之混合物中添加丙烯醯氯(6 mg，0.06 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物，藉由製備型HPLC將其純化，得到呈黃色固體之N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫-

7H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-b][1,3]噁唑-8-基)內烯醯胺(化合物228)(3 mg，0.007 mmol，13%產率)。1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 9.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.12 - 8.10 (m, 1H), 7.99 - 7.97 (m, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.11 - 7.10 (m, 1H), 6.18 - 6.05 (m, 2H), 5.57 - 5.54 (m, 1H), 4.64 - 4.63 (m, 1H), 4.44 - 4.29 (m, 4H). LC/MS (ESI, *m/z*): [M + H]$^+$ = 387.1。

實例229：製備1-(4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)(羥基)甲基)哌啶-1-基)內-2-烯-1-酮(化合物229)



[0403] 步驟A：向NaH (5.2 g，13.0 mmol)於THF (40 mL)中之混合物中逐滴添加4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(10 g，6.51 mmol)於THF (60 mL)中之溶液。在0℃下攪拌反應混合物1小時，且隨後向此混合物中逐滴添加苯磺醯氯(16.6 mL)。在室溫下攪拌所得混合物16小時，且隨後用水(100 mL)淬滅反應溶液。用EA (100 mL × 3)萃取混合物且用鹽水洗滌合併之有機層。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之4-氯-7-(苯磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(18.5g，62.98 mmol，96.8%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): [M + H]$^+$ = 294.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1 H), 8.22 - 8.17 (m, 3 H), 7.83 (t, *J* = 4 Hz, 1 H), 7.80 - 7.68 (m, 2 H), 6.99 (d, *J* = 4 Hz, 1 H)。

【0404】 步驟B：在-78℃下在N_2下向4-氯-7-(苯磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(4.126 g，14,0 mmol)於THF (40 mL)中之溶液中添加n-BuLi (13.2 mL，21.1 mmol)。在相同溫度下攪拌反應溶液1小時。隨後向此混合物中逐滴添加4-甲醯基哌啶-1-甲酸三級丁酯(3.9 g，18.3 mmol)於THF (20 mL)中之溶液。在-78℃下攪拌所得反應溶液1小時。用飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)淬滅反應溶液，且用EA (20 mL×3)萃取混合物。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物，藉由具有PE/EA=3/1之矽膠將其純化，得到呈淡黃色固體之4-((4-氯-7-(苯磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)(羥基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(5.23 g，10.3 mmol，73%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 1 H), 8.14 - 8.11 (m, 2 H), 7.79 - 7.75 (m, 1 H), 7.68 - 7.64 (m, 2 H), 6.84 (s, 1 H), 5.80 (d, J = 12 Hz, 1 H), 5.32 (t, J = 4 Hz, 1 H), 4.06 - 3.99 (m, 2 H), 2.53 - 2.50 (m, 2 H), 2.03 - 1.96 (m, 1 H), 1.44 - 1.37 (m, 13 H). LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 507.1。

【0405】 步驟C：向4-((4-氯-7-(苯磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)(羥基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.0 g，3.95 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TFA (10 mL)。在室溫下攪拌反應溶液16小時，隨後濃縮，得到呈紫色固體之粗物質(4-氯-7-(苯磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)(哌啶-4-基)甲醇(2 g，3.94 mmol，100%產率)。LC/MS (ESI, m/z): $[M + H]^+$ = 407.1。

【0406】 步驟D：在0℃下向(4-氯-7-(苯磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)(哌啶-4-基)甲醇(400 mg，0.76 mmol)及TEA (0.853 mL，6.15mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加丙烯醯氯(70 mg，0.76

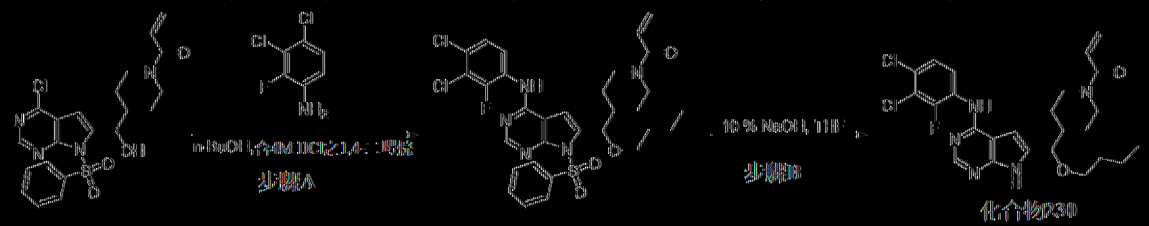
mmol)。在0℃下攪拌反應溶液1h，且隨後用水(10 mL)淬滅反應溶液。用EA (10 mL × 3)萃取混合物。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物，藉由具有EA之矽膠將其純化，得到呈紫色固體之1-(4-((4-氯-7-(苯磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)(羥基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(160 mg，0.347 mmol 43.4%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 461.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 1 H), 8.15 - 8.13 (m, 2 H), 7.80 -7.76 (m, 1 H), 7.69 - 7.65 (m, 2 H), 6.87 - 6.77 (m, 2 H), 6.10 (dd, *J* = 16 Hz, 1 H), 5.84 (t, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 5.67 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 5.34 (t, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 4.55 (t, *J* = 15.2 Hz, 1 H), 4.11 (t, *J* = 16.8 Hz, 1 H), 3.00 (dt, *J* = 66.3, 12.2 Hz, 1 H), 2.56 (dt, *J* = 66.8, 12.1 Hz, 1 H), 2.17 - 2.10 (m, 1 H), 1.54 - 1.51 (m, 2 H), 1.39-1.23 (m, 1 H)。

【0407】 步驟E：向1-(4-((4-氯-7-(苯磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)(羥基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(160 mg，0.347 mmol)及3,4-二氯-2-氟苯胺(94 mg，0.521 mmol)於n-BuOH (3 mL)中之溶液中添加HCl (0.043 mL，0.173 mmol，4 M於1,4-二噁烷中)。在80℃下攪拌反應溶液2h。隨後使反應溶液冷卻至室溫，用水(5 mL)稀釋，且用EA (5 mL × 3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物，藉由具有EA之製備型TLC將其純化，得到呈白色固體之1-(4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(苯磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)(羥基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(60 mg，0.099 mmol，28.9%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 604.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.10 - 8.07 (m, 2 H), 7.75 - 7.61 (m, 4

H), 7.52 (dd, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.85 – 6.76 (m, 1 H), 6.09 (dd, *J* = 16.4 Hz, 1 H), 5.70 – 5.64 (m, 2 H), 5.31 (s, 1 H), 4.55 – 4.47 (m, 1 H), 4.16 – 4.10 (m, 1 H), 2.99 (dt, *J* = 52.4, 12.4 Hz, 1 H), 2.56 (dt, *J* = 49.6, 12.8 Hz, 1 H), 2.06 – 2.04 (m, 1 H), 1.73 – 1.70 (m, 1 H), 1.52 – 1.49 (m, 2 H), 1.35 – 1.29 (m, 1 H)。

[0408] 步驟F：向1-(4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(苯磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)(羥基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(30 mg，0.049 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中添加NaOH (1 mL，10%於水中)。在65℃下攪拌反應溶液16 h。濃縮反應溶液且藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之1-(4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)(羥基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物229)(1.3 mg，0.0028 mmol 5.65%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): [M + H]$^+$ = 464.2. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-*d*$_4$) δ 8.24 (s, 1 H), 7.64 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.52 (dd, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.79 – 6.69 (m, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.16 (d, *J* = 16.8 Hz, 1 H), 5.70 (dd, *J* = 10 Hz, 1 H), 5.34 (t, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 4.63 – 4.55 (m, 2 H), 4.19 – 4.10 (m, 1 H), 3.14 – 3.06 (m, 1 H), 2.72 – 2.64 (m, 1 H), 2.09 – 2.05 (m, 3 H), 1.65 – 1.61 (m, 2 H)。

實例230：製備1-(4-(丁氧基(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物230)

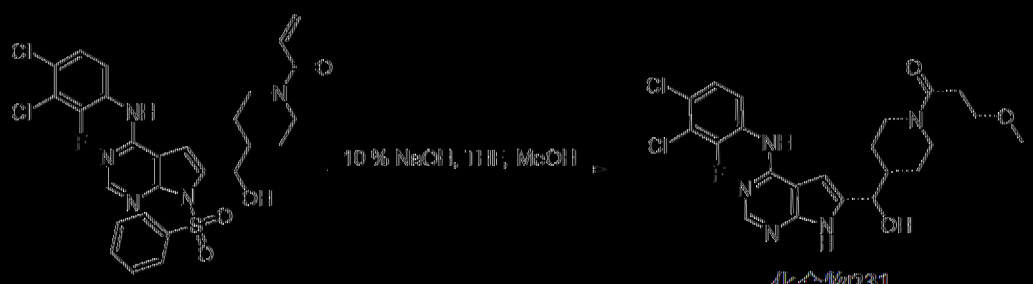


[0409] 步驟A：向1-(4-((4-氯-7-(苯磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)(羥基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(50 mg，0.108 mmol)及3,4-

二氯-2-氟苯胺(20 mg，0.108 mmol)於n-BuOH (2 mL)中之溶液中添加HCl (0.013 mL，0.054 mmol，4 M於1,4-二噁烷中)。在80℃下攪拌反應溶液16h。使反應溶液冷卻至室溫，用水(5 mL)稀釋，且用EA (5 mL × 3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物，藉由具有EA之製備型TLC將其純化，得到呈白色固體之1-(4-(丁氧基(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(苯磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲 基)哌 啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(50 mg，0.075 mmol 70.4%產 率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 660.1。

【0410】步驟B：向1-(4-(丁氧基(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(苯磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(50 mg，0.049 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中添加NaOH (1 mL，10%於水中)。在65℃下攪拌反應溶液16h。濃縮反應溶液且藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之1-(4-(丁氧基(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(**化合物230**)(20 mg，0.038 mmol 51.2%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[M + H]^+$ = 520.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.38 (br s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.38 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.59 - 6.50 (m, 1 H), 6.25 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 5.80 (br s, 1 H), 5.68 (d, *J* = 13.6 Hz, 1 H), 4.73 - 4.62 (m, 1 H), 4.11 - 3.96 (m, 2 H), 3.39 - 3.26 (m, 2 H), 3.07 - 2.94 (m, 1 H), 2.58 - 2.50 (m, 1 H), 2.07 - 1.89 (m, 2 H), 1.55 - 1.30 (m, 7 H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H)。

實例231：製備1-(4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)(羥基)甲基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙-1-酮(化合物231)



化合物231

[0411] 向1-(4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(苯磺醯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)(羥基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(30 mg，0.049 mmol)於THF (1 mL)及MeOH (1 mL)中之溶液中添加NaOH (1 mL，10%於水中)。在65℃下攪拌反應溶液1h。濃縮反應溶液且藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之1-(4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)(羥基)甲基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙-1-酮(化合物231)(1.5 mg，0.005 mmol 10.1%產率)。LC/MS (ESI, *m/z*): [M + H]$^+$ = 496.2, 498.2. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.25 (s, 1 H), 7.63 - 7.53 (m, 2 H), 6.62 (d, J = 2 Hz, 1 H), 4.63 - 4.53 (m, 2 H), 4.08 - 3.99 (m, 1 H), 3.65 - 3.61 (m, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 3.13 - 3.01 (m, 1 H), 2.70 - 2.54 (m, 3 H), 2.04 - 1.88 (m, 2 H), 1.58 - 1.49 (m, 1 H), 1.37 - 1.29 (m, 3 H)。

II. 生物學資料

實例232：EC50分析

[0412] 將4,000個Ba/F3穩定細胞/90 μL/孔接種至96孔細胞培養盤(Greiner，目錄號655180)上，且在37℃及5% CO_2之潮濕氛圍中培育2h。隨後用10 μL化合物連續滴定處理細胞。最終DMSO濃度為0.1%。經0.1% DMSO (Vetec，目錄號V900090)處理之細胞作為陽性對照(最大)，且具有0.1% DMSO之培養基作為陰性對照(最小)。將細胞在37℃下培育72h。將10 μL細胞增殖劑CCK-8 (Dojindo，目錄號CK04 1000T)添加至各孔且在37℃下培育盤4小時，藉由SPECTRAmax plus (Molecular Devices)量測

450 nm之OD值。用Graphpad 7.0處理資料。

實例編號	Ba/F3-EGFR V769-D770insASV	Ba/F3-EGFR D770-N771 insSVD	Ba/F3-EGFR A763-Y764insFQEA	Ba/F3-EGFR H773-V774insNPH	Ba/F3-HER2 A775-G776insYVMA	Ba/F3-EGFR L858R-T790M
1	A	A	A	A	A	A
2	C	C	C	C	C	C
3	A	A	A	A	A	B
4	A	B	A	A	A	B
5	A	B	A	B	B	B
6	A	B	A	A	A	B
7	B	C	A	B	C	A
8	B	B	A	B	B	C
9	C	C	A	C	B	C
10	A	B	A	B	B	C
11	A	B	A	A	B	C
12	C	C	C	C	C	C
13	B	C	A	B	C	C
14	A	C	A	A	C	A
15	A	B	A	B	C	B
16	A	A	A	A	A	A
17	A	A	A	A	A	A
18	A	A	A	A	A	A
19	A	A	A	A	A	A
20	A	C	A	B	B	B
21	A	A	A	A	A	A
22	C	C	B	C	C	C
23	A	A	A	A	B	A
24	C	C	B	C	C	C
25	A	A	A	A	A	A
26	A	B	A	B	B	B
27	A	B	A	A	C	B
28	A	B	A	A	B	B
29	A	B	A	A	B	A
30	A	A	A	A	A	A
31	A	A	A	A	B	A
32	A	A	A	A	A	A
33	A	A	A	A	A	A
34	B	B	A	A	A	C
35	C	C	C	C	C	C
37	A	B	A	B	B	B
38	B	C	A	B	C	C
39	B	C	A	C	C	C
40	A	B	A	B	B	B
41	C	C	B	C	C	C

42	A	B	A	B	B	C
43	B	B	A	C	B	C
44	A	B	A	A	B	B
45	C	C	A	C	C	C
46	A	B	A	A	A	A
47	A	A	A	A	B	A
48	A	B	A	B	B	A
49	A	A	A	A	B	A
50	A	C	A	B	B	C
51	B	C	A	B	C	A
52	A	A	A	A	B	A
53	A	A	A	A	A	A
54	A	A	A	A	A	A
56	A	B	A	A	B	B
57	A	A	A	A	A	A
58	A	B	A	A	A	A
59	A	B	A	A	B	A
60	A	B	A	A	B	A
61	A	A	A	A	B	A
62	B	B	A	B	B	B
63	A	A	A	A	B	A
64	A	A	A	A	A	A
66	A	B	A	A	A	A
67	C	C	B	C	C	C
68	C	C	C	C	C	C
69	C	C	C	C	C	C
70	C	C	C	C	C	C
71	C	C	C	C	C	C
72	A	A	A	A	B	B
73	A	B	A	B	B	C
74	A	B	A	A	A	B
75	B	C	A	B	B	B
76	A	B	A	B	B	C
77	B	C	A	B	B	C
78	A	C	A	B	B	C
79	A	C	A	B	B	C
80	C	C	A	C	C	C
81	A	A	A	B	B	B
82	A	B	A	B	B	B
83	A	B	A	A	B	B
84	B	C	A	C	C	C
85	B	C	A	C	C	C
86	C	C	B	C	C	C
87	C	C	B	C	C	C
88	C	C	B	C	C	C
89	C	C	B	C	C	C

90	A	C	A	B	C	C
91	B	B	A	B	B	C
92	A	B	A	A	A	B
94	C	C	A	C	C	C
95	C	C	C	C	C	C
96	C	C	C	C	C	C
97	C	C	C	C	C	C
98	C	C	B	C	C	C
99	A	B	A	A	A	A
100	A	B	A	B	B	B
101	B	C	A	C	C	C
102	A	A	A	A	A	A
103	A	A	A	A	A	A
104	A	B	A	A	B	B
105	A	A	A	A	A	A
106	A	A	A	A	A	B
107	B	B	A	B	C	B
108	C	C	A	B	C	C
109	C	C	B	C	C	C
110	A	B	A	A	A	B
111	A	B	A	A	A	B
112	B	C	A	B	A	B
113	B	C	A	B	A	C
114	B	B	A	B	A	A
115	C	C	A	C	A	B
116	A	B	A	A	A	B
117	C	C	B	C	C	B
118	C	C	A	C	B	C
119	C	C	A	C	C	C
120	A	A	A	A	B	B
121	B	B	A	B	B	B
122	B	B	A	B	C	B
123	A	B	A	A	B	B
124	C	C	A	C	C	C
125	B	B	A	B	B	B
126	C	C	C	C	C	C
127	B	C	A	C	C	C
129	C	C	C	C	C	C
130	A	C	A	B	B	C
131	A	A	A	A	A	C
132	B	B	A	B	B	C
133	A	A	A	A	A	A
134	C	C	B	C	A	C
135	A	B	A	B	B	B
136	C	C	B	C	C	C
137	B	C	A	C	B	C

138	A	B	A	B	A	B
139	C	C	A	C	C	C
140	C	C	C	C	C	C
141	B	C	A	B	B	B
142	A	C	A	B	A	B
143	A	C	A	B	B	B
144	C	C	B	C	C	C
145	B	C	A	B	C	B
146	A	B	A	B	B	B
147	C	C	C	C	C	C
148	A	A	A	A	B	A
149	A	A	A	A	A	A
150	B	C	A	B	C	C
151	C	C	C	C	C	C
152	B	B	A	B	A	B
153	A	B	A	B	B	B
154	C	C	B	C	C	C
155	C	C	A	C	B	B
156	A	B	A	A	A	B
157	A	C	A	B	A	B
158	B	C	A	B	C	A
159	B	C	A	B	B	B
160	A	C	A	B	C	B
161	B	C	A	B	C	B
162	A	C	A	B	B	A
164	A	B	A	B	B	A
165	B	C	A	B	C	B
166	A	C	A	A	A	B
167	B	C	A	B	B	A
168	A	B	A	A	A	C
169	A	B	A	A	A	B
170	B	C	A	B	B	A
171	A	B	A	A	A	C
172	A	B	A	B	A	C
173	A	C	A	B	C	C
174	C	C	C	C	C	C
175	A	B	A	A	B	B
176	A	A	A	A	A	A
177	A	A	A	A	A	A
178	A	B	A	A	A	A
179	A	B	A	A	A	A
180	A	A	A	A	A	A
181	A	A	A	A	A	A
182	B	C	A	B	C	B
183	A	B	A	A	B	A
184	A	B	A	B	A	C

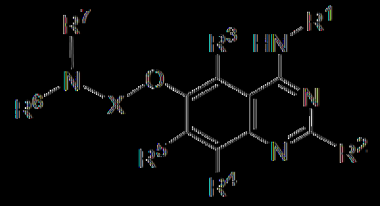
185	A	B	A	A	B	A
186	A	B	A	A	B	C
187	A	B	A	B	B	B
188	A	B	A	A	B	A
190	A	A	A	A	B	A
191	A	A	A	A	C	A
192	A	C	A	A	B	A
193	B	C	A	B	C	B
194	A	C	A	B	C	C
195	C	C	B	C	B	B
196	A	B	A	B	B	C
197	C	C	B	C	C	C
198	B	C	A	B	C	C
199	B	B	A	B	B	B
200	B	C	A	B	C	C
205	C	C	B	C	C	C
206	B	C	A	C	B	C
207	B	C	A	B	B	B
208	C	C	B	C	C	C
215	C	C	A	C	C	C
216	A	A	A	A	C	A
217	A	B	A	B	C	B
218	A	B	A	A	C	B
225	A	A	A	A	C	A
226	B	B	A	A	A	A
227	B	B	A	A	B	A
228	B	C	A	C	C	A

其中A：EC50 ≤ 200 nM，B：200 nM ＜ EC50 ≤ 1000 nM，且C：EC50 ＞ 1000 nM

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物：



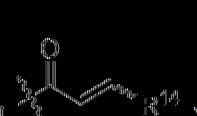
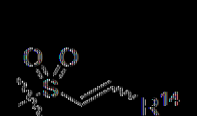
式(I)；

其中：

X為視情況經一個、二個、三個或四個R^8取代之C_{3-8}伸環烷基；

R^1選自C_{3-8}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{3-8}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、二個、三個或四個R^9取代；

R^2、R^3、R^4及R^5各獨立地選自氫、鹵素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}雜芳基、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})(R^{11})$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)OR^{13}$、$-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$、$-C(O)R^{13}$、$-C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{13}$、$-S(O)_2R^{13}$、$-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$，其中$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-6}$環烷基、$C_{2-9}$雜環烷基、$C_{6-10}$芳基及$C_{1-9}$雜芳基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵代烷基、$-OR^{10}$及$-N(R^{10})(R^{11})$之其團取代；

R^6選自、及；

R^7選自氫、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵代烷基；

各R^8獨立地選自鹵素、側氧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})(R^{11})$、$-C(O)OR^{10}$、$-C(O)R^{13}$、$-C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$-S(O)_2R^{13}$、$-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$，其中$C_{1-6}$烷基、$C_{3-6}$環烷基及$C_{2-9}$雜環烷基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵代烷基、$-OR^{10}$及$-N(R^{10})(R^{11})$之基團取代；

各R^9獨立地選自鹵素、側氧基、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}雜芳基、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})(R^{11})$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)OR^{13}$、$-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$、$-C(O)R^{13}$、$-C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{13}$、$-S(O)_2R^{13}$、$-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$，其中$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-6}$環烷基、$C_{2-9}$雜環烷基、$C_{6-10}$芳基及$C_{1-9}$雜芳基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵代烷基、$-OR^{10}$、$-N(R^{10})(R^{11})$及$-C(O)OR^{10}$之基團取代；或兩個$R^9$取代基組合形成環烷基或雜環烷基環；

各R^{10}獨立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基之基團取代；

各R^{11}獨立地選自氫、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵代烷基；

各R^{12}獨立地選自氫、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵代烷基；

各R^{13}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}

環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基之基團取代；且

R^{14}選自氫及視情況經-N(R^{10})(R^{11})取代之C_{1-6}烷基。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X為視情況經一個、二個、三個或四個R^8取代之伸環丁基。

【請求項3】

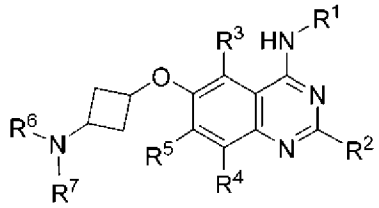
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X為視情況經一個、二個、三個或四個R^8取代之伸環戊基。

【請求項4】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X為視情況經一個、二個、三個或四個R^8取代之伸環己基。

【請求項5】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其具有式(Ia)之結構：



式(Ia)。

【請求項6】

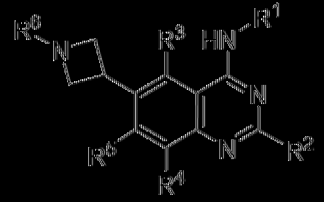
如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^7為氫。

【請求項7】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^7為C_{1-6}烷基。

[請求項8]

一種式(II)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物：

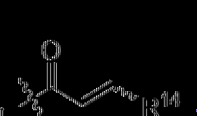
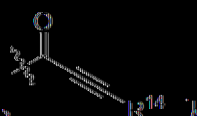
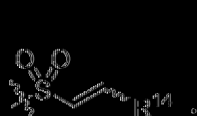


式(II)；

其中：

R^1選自C_{3-8}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{3-8}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、二個、三個或四個R^9取代；

R^2、R^3、R^4及R^5各獨立地選自氫、鹵素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}雜芳基、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})(R^{11})$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)OR^{13}$、$-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$、$-C(O)R^{13}$、$-C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$-N(R^{12})C(O)R^{13}$、$-S(O)_2R^{13}$、$-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$，其中$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-6}$環烷基、$C_{2-9}$雜環烷基、$C_{6-10}$芳基及$C_{1-9}$雜芳基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵代烷基、$-OR^{10}$及$-N(R^{10})(R^{11})$之基團取代；

R^6選自、及；

各R^9獨立地選自鹵素、側氧基、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{2-6}

烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}雜芳基、-OR^{10}、-SR^{10}、-$N(R^{10})(R^{11})$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)N(R^{10})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)OR^{13}$、-$N(R^{12})S(O)_2R^{13}$、-$C(O)R^{13}$、-$C(O)N(R^{10})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{13}$、-$S(O)_2R^{13}$、-$S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$-，其中$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-6}$環烷基、$C_{2-9}$雜環烷基、$C_{6-10}$芳基及$C_{1-9}$雜芳基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵代烷基、-$OR^{10}$、-$N(R^{10})(R^{11})$及-$C(O)OR^{10}$之基團取代；或兩個$R^9$取代基組合形成環烷基或雜環烷基環；

各R^{10}獨立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基之基團取代；

各R^{11}獨立地選自氫、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵代烷基；

各R^{12}獨立地選自氫、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵代烷基；

各R^{13}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基之基團取代；且

R^{14}選自氫及視情況經-$N(R^{10})(R^{11})$取代之C_{1-6}烷基。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合

物，其中R^1為視情況經一個、二個、三個或四個R^9取代之C_{6-10}芳基。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經一個、二個、三個或四個R^9取代之苯基。

【請求項11】

如請求項1至8中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經一個、二個、三個或四個R^9取代之C_{1-9}雜芳基。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各R^9獨立地選自鹵素、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵代烷基；或兩個R^9取代基組合形成環烷基或雜環烷基環。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各R^9獨立地選自鹵素。

【請求項14】

如請求項1至8中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為未經取代之C_{6-10}芳基。

【請求項15】

如請求項1至8中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為未經取代之C_{1-9}雜芳基。

【請求項16】

一種式(III)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物：

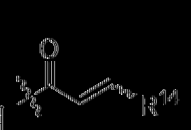
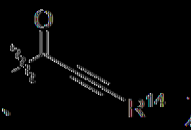
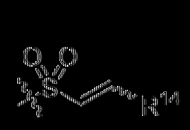


式(III)；

其中：

R^1選自苯基及C1-9雜芳基，其中苯基及C1-9雜芳基視情況經一個、二個、三個或四個R^9取代，且C1-9雜芳基不為吡唑基；

R^2、R^3、R^4及R^5各獨立地選自氫、鹵素、CN、C1-6烷基、C1-6鹵代烷基、C2-6烯基、C2-6炔基、C3-6環烷基、C2-9雜環烷基、C6-10芳基、C1-9雜芳基、OR^{10}、SR^{10}、$N(R^{10})(R^{11})$、$C(O)OR^{10}$、$OC(O)N(R^{10})(R^{11})$、$N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$N(R^{12})C(O)OR^{13}$、$N(R^{12})S(O)_2R^{13}$、$C(O)R^{13}$、$C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$N(R^{12})C(O)R^{13}$、$S(O)_2R^{13}$、$S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$，其中C1-6烷基、C2-6烯基、C2-6炔基、C3-6環烷基、C2-9雜環烷基、C6-10芳基及C1-9雜芳基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、C1-6烷基、C1-6鹵代烷基、OR^{10}及$N(R^{10})(R^{11})$之基團取代；

R^6選自、及；

各R^9獨立地選自鹵素、側氧基、CN、C1-6烷基、C1-6鹵代烷基、C2-6烯基、C2-6炔基、C3-6環烷基、C2-9雜環烷基、C6-10芳基、C1-9雜芳基、OR^{10}、SR^{10}、$N(R^{10})(R^{11})$、$C(O)OR^{10}$、$OC(O)N(R^{10})(R^{11})$、$N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$N(R^{12})C(O)OR^{13}$、$N(R^{12})S(O)_2R^{13}$、$C(O)R^{13}$、$C(O)N(R^{10})(R^{11})$、$N(R^{12})C(O)R^{13}$、$S(O)_2R^{13}$、$S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$，其中C1-6烷基、C2-6烯基、C2-6炔基、C3-6環烷基、C2-

$_{9}$雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、$-OR^{10}$、$-N(R^{10})(R^{11})$及$-C(O)OR^{10}$之基團取代；或兩個R^{9}取代基組合形成環烷基或雜環烷基環；

各R^{10}獨立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基之基團取代；

各R^{11}獨立地選自氫、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵代烷基；

各R^{12}獨立地選自氫、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵代烷基；

各R^{13}獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基視情況經一個、二個或三個選自鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{2-9}雜環烷基、C_{6-10}芳基及C_{1-9}雜芳基之基團取代；且

R^{14}選自氫及視情況經$-N(R^{10})(R^{11})$取代之C_{1-6}烷基。

【請求項17】

如請求項16之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{1}為視情況經一個、二個、三個或四個R^{9}取代之萘基。

【請求項18】

如請求項17之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{1}為未經取代之萘基。

【請求項19】

如請求項16之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為視情況經一個、二個、三個或四個R^9取代之C_{1-9}雜芳基。

【請求項20】

如請求項19之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^1為未經取代之C_{1-9}雜芳基。

【請求項21】

如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5選自氫、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基及$-OR^{10}$。

【請求項22】

如請求項1至21中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為$-OR^{10}$。

【請求項23】

如請求項1至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為$-OR^{10}$且R^{10}為C_{1-6}烷基。

【請求項24】

如請求項1至21中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^5為氫。

【請求項25】

如請求項1至24中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^4為氫。

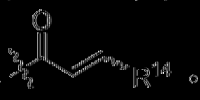
【請求項26】

如請求項1至25中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^3為氫。

【請求項27】

如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^2為氫。

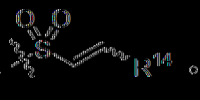
【請求項28】

如請求項1至27中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為。

【請求項29】

如請求項1至27中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為。

【請求項30】

如請求項1至27中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^6為。

【請求項31】

如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{14}為氫。

【請求項32】

如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{14}為視情況經-$N(R^{10})(R^{11})$取代之C_{1-6}烷基。

【請求項33】

如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{14}為未經取代之C_{1-6}烷基。

【請求項34】

如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{14}為經-N(R^{10})(R^{11})取代之C_{1-6}烷基。

【請求項35】

如請求項34之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R^{14}為經-N(R^{10})(R^{11})取代之C_{1-6}烷基，R^{10}為C_{1-6}烷基且R^{11}為C_{1-6}烷基。

【請求項36】

一種化合物，其係選自以下：

1) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

3) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

4) 1-(3-(7-甲氧基-4-(萘-1-基胺基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

5) 1-(3-(7-甲氧基-4-(萘-2-基胺基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

6) 1-(3-(4-((3-氯-4-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

7) 1-(3-(4-((4-氯萘-1-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

8) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

9) 1-(4-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)喹唑啉-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

10) 1-(4-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

11) 1-(3-(4-((1H-吲哚-5-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖呾-1-基)丙-2-烯-1-酮

13) 1-(3-(4-((4-氟苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖呾-1-基)丙-2-烯-1-酮

14) 1-(3-(4-((4-氟萘-1-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖呾-1-基)丙-2-烯-1-酮

15) 1-(3-(4-((3-氯苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖呾-1-基)丙-2-烯-1-酮

16) 1-(3-(4-((3-氯-2,4-二氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖呾-1-基)丙-2-烯-1-酮

17) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-6-基)吖呾-1-基)丙-2-烯-1-酮

18) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-乙氧基喹唑啉-6-基)吖呾-1-基)丙-2-烯-1-酮

19) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2-羥基乙氧基)喹唑啉-6-基)吖呾-1-基)丙-2-烯-1-酮

20) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2,2,2-三氟乙氧基)喹唑啉-6-基)吖呾-1-基)丙-2-烯-1-酮

21) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2-(4-甲基哌啡-1-基)乙氧基)喹唑啉-6-基)吖呾-1-基)丙-2-烯-1-酮

22) (S)-1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-((四氫呋喃-3-基)氧

基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

23) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(二氟甲氧基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

24) (S)-1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-((四氫呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

25) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(氧雜環丁-3-基氧基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

26) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2-(二甲胺基)乙氧基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

27) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

28) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2-(N-味啉基)乙氧基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

29) (R)-1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-((四氫呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

30) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(3-(N-味啉基)丙氧基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

31) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(3-(4-甲基哌咁-1-基)丙氧基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

32) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(甲氧基-d3)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

33) (S)-1-(3-(4-((3-氯-2,4-二氟苯基)胺基)-7-((四氫呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-烯-1-酮

34) N-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-6,7-二氫呋喃并[3,2-g]喹唑啉-6-基)甲基)丙烯醯胺

37) (S)-1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-((四氫呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮

38) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮

39) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(甲氧基-d3)喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮

40) N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)-2-氟基丙烯醯胺

41) 1-(3-(4-((4-(苯甲氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖咀-1-基)丙-2-炔-1-酮

42) (E)-N-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)-4-(二甲胺基)丁-2-烯醯胺

43) N-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丁-2-炔醯胺

44) N-((1r,3r)-3-((4-((2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙炔醯胺

45) N-((1s,3s)-3-((4-((2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙炔醯胺

46) N-(3-((7-甲氧基-4-(萘-1-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙炔醯胺

47) N-((1s,3s)-3-((7-甲氧基-4-(萘-1-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)環

丁基)丙炔醯胺

48) N-((1r,3r)-3-((7-甲氧基-4-(萘-2-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙炔醯胺

49) N-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙炔醯胺

50) 1-(4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮

51) 1-(4-((4-(3,4-二氯-2-氟苯甲醯基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮

52) 1-(4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮

53) 1-(4-((7-甲氧基-4-(萘-2-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮

54) 1-(4-((7-甲氧基-4-(萘-1-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮

56) 1-(3-((4-((2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-炔-1-酮

57) 1-(3-((7-甲氧基-4-(萘-1-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)丙-2-炔-1-酮

58) 1-(3-((7-甲氧基-4-(萘-2-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)丙-2-炔-1-酮

59) 1-(3-((7-甲氧基-4-(萘-2-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-炔-1-酮

60) 1-(3-((7-甲氧基-4-(萘-1-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-炔-1-酮

61) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)喹唑啉-6-基)哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮

62) 1-(5-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)喹唑啉-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-炔-1-酮

63) 1-(5-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-炔-1-酮

64) 1-(4-((7-甲氧基-4-(萘-2-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮

66) N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

67) N-(3-((7-甲氧基-4-((7-甲基-2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

72) N-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)-N-甲基丙烯醯胺

73) N-(3-((4-((3,4-二氯苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

74) N-(3-((4-((3-氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

75) N-(3-((4-((2,4-二氯-3-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

76) N-(3-((4-((2,3-二氯-4-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧

基)環丁基)丙烯醯胺

77) N-(3-((4-((2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

78) N-(3-((4-((4-氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

79) N-((1r,3r)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

80) N-(3-((7-甲氧基-4-(萘-2-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

81) N-(3-((7-甲氧基-4-(萘-1-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

82) N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

83) N-((1s,3s)-3-((7-甲氧基-4-(萘-1-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

84) N-(3-((4-((4-氟苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

85) N-(3-((4-((3-氯-4-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

86) N-(3-((4-((3-氯-4-氰基苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

87) N-(3-((4-((3-氰基-4-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

88) N-(3-((4-((2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

89) N-(3-((7-甲氧基-4-((5,6,7,8-四氫萘-1-基)胺基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

90) N-((1s,4s)-4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環己基)丙烯醯胺

91) N-((1r,4r)-4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環己基)丙烯醯胺

92) N-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)胺基)環丁基)丙烯醯胺

94) 6-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-N-(4-氟苯甲基)-7-甲氧基喹唑啉-4-甲醯胺

98) N-(6-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)-4-氟苯甲醯胺

99) N-((1R,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(((S)-四氫呋喃-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

100) N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2-羥基乙氧基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

101) N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(2-(二甲胺基)乙氧基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

102) N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(甲氧基-d3)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

103) N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(甲胺基)喹唑

啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

104) N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-(氧雜環丁-3-基氧基)喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

105) N-((1s,3s)-3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-乙氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺

106) 1-(4-((4-((3-氯苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

107) 1-(4-((4-((3-氯苯甲基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

108) 1-(4-((4-((4-氯苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

109) 1-(4-((4-((2,4-二氯苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

110) 1-(4-((4-((2-氯苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

111) 1-(4-((4-((3-氟苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

112) 1-(4-((4-((2-氟苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

113) 1-(4-((4-((4-氯-3-氟苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

114) 1-(4-((4-((3-氯-4-氟苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

115) 1-(4-((4-((3,4-二氯苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

116) 1-(4-((4-((3-氯-2-氟苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

117) 1-(4-((4-((3,5-二氯苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

118) 1-(4-((4-((5-氯-2-氟苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

119) 1-(4-((4-((2,5-二氯苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

120) 1-(4-((4-((3-溴苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

121) 1-(4-((7-甲氧基-4-((3-甲基苯甲基)胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

122) 1-(4-((4-((3-氯-5-氟苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

123) 1-(4-((4-(苯甲基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

124) 3-(((6-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基)甲基)苯甲腈

125) 1-(4-((4-((3-碘苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

127) 2-((6-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)胺

基)-2-(3-氯苯基)乙醯胺

130) 3-((6-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基)-3-(3-氯苯基)丙醯胺

131) 1-(4-((4-((1-(3-氯苯基)-3-羥丙基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

132) 1-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

133) 1-(4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

134) 1-(4-((7-甲氧基-4-((1-(甲磺醯基)吲哚啉-5-基)胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

135) 1-(4-((7-甲氧基-4-(喹啉-3-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

136) 1-(4-((4-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

137) 1-(4-((4-((1H-吲唑-6-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

138) 1-(4-((7-甲氧基-4-((1-甲基-1H-吲唑-6-基)胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

139) 1-(4-((4-((1H-吲唑-7-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

141) 1-(4-((7-甲氧基-4-(喹啉-7-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

142) 1-(4-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

143) 1-(4-((7-甲氧基-4-(喹啉-6-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

144) 1-(4-((7-甲氧基-4-(喹喔啉-6-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

145) 1-(4-((4-(苯并[d]噻唑-6-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

146) 1-(4-((7-甲氧基-4-(喹啉-8-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

148) 1-(4-((7-甲氧基-4-(萘-2-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

149) 1-(4-((7-甲氧基-4-(萘-1-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

150) 1-(4-((4-((1H-吲唑-5-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

152) 1-(4-((4-(苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

153) 1-(4-((4-((2,3-二氫-1H-茚-5-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

154) 1-(4-((4-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

155) 1-(4-((7-甲氧基-4-((2-甲基苯并[d]噻唑-5-基)胺基)喹唑啉-6-

基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

156) 1-(4-((4-((2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

157) 1-(4-((4-(苯并[d]噻唑-5-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

158) 1-(4-((7-甲氧基-4-(喹啉-2-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

159) 1-(4-((4-(異喹啉-3-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

160) 1-(4-((4-((1-氯萘-2-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

161) 1-(4-((4-(異喹啉-1-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

162) 1-(4-((7-甲氧基-4-(喹啉-4-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

164) 1-(4-((4-((4-氯萘-1-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

165) 1-(4-((4-((1H-吲哚-4-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

166) 1-(4-((4-((1H-吲哚-7-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

167) 1-(4-((7-甲氧基-4-((4-甲基萘-1-基)胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

168) 1-(4-((4-(吲哚啉-5-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

169) 1-(4-((4-((1H-吲哚-5-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

170) 1-(4-((7-甲氧基-4-((1-甲基-1H-吲哚-5-基)胺基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

171) 1-(4-((4-(吲哚啉-5-基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

172) 1-(4-((4-((4-氟苯甲基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

173) (R)-1-(4-((4-((1-(4-氟苯基)乙基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

175) 1-(4-((4-(3,4-二氯-2-氟苯甲醯基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

176) 1-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)丙-2-烯-1-酮

177) 1-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮

178) 1-(3-((7-甲氧基-4-(萘-1-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)丙-2-烯-1-酮

179) 1-(3-((7-甲氧基-4-(萘-2-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)丙-2-烯-1-酮

180) 1-(3-((7-甲氧基-4-(萘-2-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)-8-氮雜雙

環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮

181) 1-(3-((7-甲氧基-4-(萘-1-基胺基)喹唑啉-6-基)氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮

182) 1-(3-((4-((2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)丙-2-烯-1-酮

183) 1-(3-((4-((2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮

184) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)喹唑啉-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

185) 1-(3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

186) 1-(5-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮

187) 1-(5-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)喹唑啉-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮

188) N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-(1-(乙烯磺醯基)哌啶-3-基)喹唑啉-4-胺

190) N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-(1-(乙烯磺醯基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)喹唑啉-4-胺

191) N-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)乙烯磺醯胺

192) N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-((1-(乙烯磺醯基)哌啶-4-基)氧基)喹唑啉-4-胺

193) (3,4-二氯-2-氟苯基)(7-甲氧基-6-((1-(乙烯磺醯基)哌啶-4-基)氧基)喹唑啉-4-基)甲酮

194) 4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲腈

195) 3-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)吖啶-1-甲腈

196) N-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)環丁基)-N-甲基氰胺

197) 5-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲腈

198) 3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲腈

199) 9-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮

200) 9-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-1-甲基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮

205) 9-((1-丙烯醯基吡咯啶-3-基)氧基)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮

206) 9-(1-丙烯醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-1-甲基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮

207) N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-5-硝基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺鹽酸鹽

208) 1-(4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基-5-硝基喹唑啉-

6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

215) 9-((1-丙烯醯基哌啶-4-基)氧基)-3-(3,4-二氯苯基)-8-甲氧基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮

216) 9-((1-丙烯醯基吖咀-3-基)氧基)-3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮

217) 1-(4-((4-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-5-甲基-4H-吡啶并[2,3,4-de]喹唑啉-7-基)氧基)哌啶-1基)丙-2-烯-1-酮

218) 1-(4-((4-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-4H-吡啶并[2,3,4-de]喹唑啉-7-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

225) 3-(3,4-二氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-9-((1-(乙烯磺醯基)哌啶-4-基)氧基)-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮

226) 3-(3,4-二氯苯基)-8-甲氧基-9-((1-(乙烯磺醯基)哌啶-4-基)氧基)-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮

227) 3-(3,4-二氯苯基)-8-甲氧基-9-((1-丙炔醯基哌啶-4-基)氧基)-1H-嘧啶并[4,5,6-de]喹唑啉-2(3H)-酮；及

228) N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫-7H-嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[2,1-b][1,3]噁唄-8-基)丙烯醯胺。

【請求項37】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至36中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項38】

一種治療個體之癌症之方法，其包含向該個體投與如請求項1至36中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項39】

如請求項38之方法，其中該癌症之特徵在於過度表現EGFR/Erb-B2或EGFR/Erb-B2之突變。

【請求項40】

如請求項38或請求項39之方法，其中該癌症包含外顯子20插入。

【請求項41】

如請求項38至40中任一項之方法，其中該癌症為肺癌。

【請求項42】

如請求項38至41中任一項之方法，其中該癌症為非小細胞肺癌。