



(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 201006836 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：098123130

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 07 月 08 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/4709 (2006.01)

A61K31/4375 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/07/08 法國 0803863

(71)申請人：賽諾菲 安萬特公司 (法國) SANOFI-AVENTIS (FR)

法國

(72)發明人：伯哈特 克勞德 BERNHART, CLAUDE (FR)；伯耶博菴 瑪恩熙芙 BOUABOULA, MONSIF (FR)；卡瑟拉斯 皮爾 CASELLAS, PIERRE (FR)；赫伯特 珍 馬克 HERBERT, JEAN MARC (FR)；傑格翰 莎米爾 JEGHAM, SAMIR (TN)；麥柯特 蓋瑞 MCCORT, GARY (US)；杜克洛斯 奧利佛 DUCLOS, OLIVIER (FR)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：29 項 圖式數：0 共 91 頁

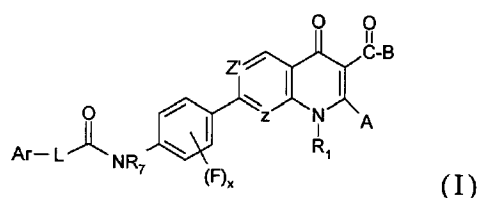
(54)名稱

抗癌劑衍生物、其製備及其治療用途

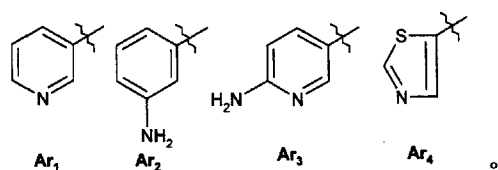
ANTICANCER DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC USE THEREOF

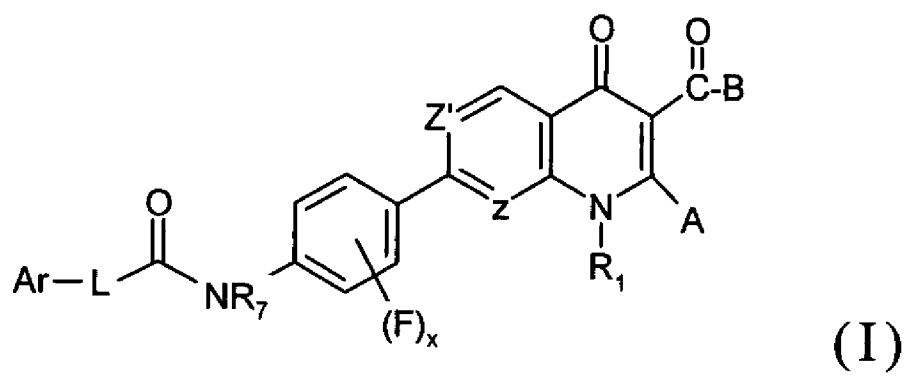
(57)摘要

本發明係關於式(I)之抗癌化合物：



其中：• R_1 表示視情況經 $-NR_aR_b$ 取代之 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_1-C_6) 烷基；• A 表示 $-NR_2R_3$ ；• B 表示 $-NR_4R_5$ 或 $-OR_6$ ；• R_6 表示 H 或 (C_1-C_4) 烷基；• Z 表示 N 或 CH ，若 Z 表示 N ，則 Z' 表示 N 或 CH ，若 Z 表示 CH ，則 Z' 表示 CH ；• R_7 表示 H 或 (C_1-C_4) 烷基；• L 表示 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH[NHC(=O)O(C_1-C_4)烷基]$ 或 $-(CH_2)_n-Y$ -基團 ($n = 1-4$ ， $Y = O$ 或 NR_8 ，其中 R_8 表示 H 或 (C_1-C_4) 烷基)；• Ar 表示選自以下之基團：







(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 201006836 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：098123130

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 07 月 08 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/4709 (2006.01)

A61K31/4375 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/07/08 法國 0803863

(71)申請人：賽諾菲 安萬特公司 (法國) SANOFI-AVENTIS (FR)

法國

(72)發明人：伯哈特 克勞德 BERNHART, CLAUDE (FR)；伯耶博菴 瑪恩熙芙 BOUABOULA, MONSIF (FR)；卡瑟拉斯 皮爾 CASELLAS, PIERRE (FR)；赫伯特 珍 馬克 HERBERT, JEAN MARC (FR)；傑格翰 莎米爾 JEGHAM, SAMIR (TN)；麥柯特 蓋瑞 MCCORT, GARY (US)；杜克洛斯 奧利佛 DUCLOS, OLIVIER (FR)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：29 項 圖式數：0 共 91 頁

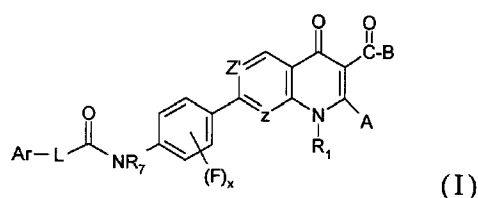
(54)名稱

抗癌劑衍生物、其製備及其治療用途

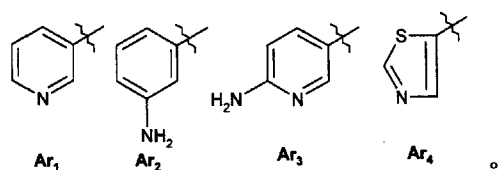
ANTICANCER DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(57)摘要

本發明係關於式(I)之抗癌化合物：



其中：• R_1 表示視情況經 $-NR_aR_b$ 取代之 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_1-C_6) 烷基；• A 表示 $-NR_2R_3$ ；• B 表示 $-NR_4R_5$ 或 $-OR_6$ ；• R_6 表示 H 或 (C_1-C_4) 烷基；• Z 表示 N 或 CH ，若 Z 表示 N ，則 Z' 表示 N 或 CH ，若 Z 表示 CH ，則 Z' 表示 CH ；• R_7 表示 H 或 (C_1-C_4) 烷基；• L 表示 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH[NHC(=O)O(C_1-C_4)烷基]$ 或 $-(CH_2)_n-Y$ -基團 ($n = 1-4$ ， $Y = O$ 或 NR_8 ，其中 R_8 表示 H 或 (C_1-C_4) 烷基)；• Ar 表示選自以下之基團：



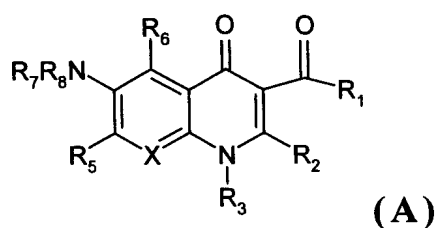
六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

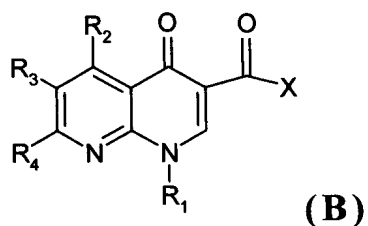
本發明係關於抗癌劑衍生物、含其之組合物及其治療用途。本發明亦係關於製備此等化合物之方法以及一些所用中間產物。

【先前技術】

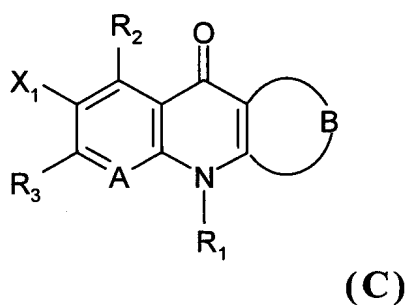
申請案 WO 2005/073229 描述式 (A) 化合物，其中 R_5 表示氫原子、F、Cl、Br、OH、NO₂、CN，或視情況經 F、Cl 或 Br 取代之 (C₁-C₆) 烷基或 O-(C₁-C₆) 烷氧基：



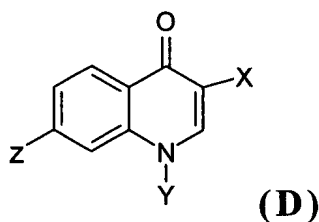
申請案 EP 0978516 描述式 (B) 化合物，其中 R_4 表示氫原子、視情況經取代之烷基或鹵素原子：



日本申請案 JP 4077488 描述式 (C) 化合物，其中 X_1 表示鹵素原子且 R_3 表示鹵素原子或烷氧基、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、芳硫基、芳基亞磺醯基或芳基磺醯基：

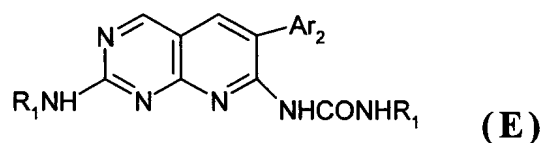


專利 US 5622967 描述式 (D) 化合物：



其中 Z 表示視情況經取代之芳基或雜芳基、苯基烷基、雜環烷基等。

申請案 WO 2006/016067 描述式 (E) 之吡啶并嘓啶衍生物：



其環不同於本發明化合物之環。

此等文件中無一者描述本發明之化合物。

【發明內容】

所用定義

在本發明之上下文中，且除非另有提及，否則在本文中：

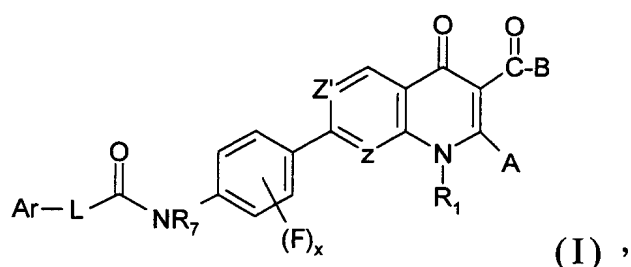
- 術語「鹵素原子」意欲意謂：氟、氯、溴或碘原子(有利地為氟)；
- 術語「烷基」意欲意謂：含有 1 至 6 個碳原子(有利地 1 至

- 4個碳原子)之線性或分支鏈之飽和脂族烴為主之基團，其係藉由自烷烴移除氫原子獲得。舉例而言，可提及甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、2,2-二甲基丙基或己基；
- 術語「烷氧基」意欲意謂：-O-烷基，其中該烷基係如上所定義；
 - 術語「雜原子」意欲意謂：氮、氧或硫原子；
 - 術語「環烷基」意欲意謂：含有介於3個與8個之間的包含於環狀結構中之碳原子的環狀烷基。舉例而言，可提及環丙基、環丁基、環戊基或環己基；
 - 術語「芳基」意欲意謂：含有6至10個環成員之單環或雙環芳族基，例如苯基或萘基；
 - 術語「雜芳基」意欲意謂：包含介於5個與14個之間的環成員且包含一或多個雜原子之單環、雙環或三環芳族基；
 - 術語「雜環烷基」意欲意謂：另外包含1至4個包含於環狀結構中之雜原子的如上所定義之環烷基。舉例而言，可提及吡咯啉基、哌啉基、四氫呋喃基、嗎啉基及哌嗪基；
 - 術語「保護基」意欲意謂：意欲保護化學官能基避免不期望之化學反應的基團，其係歷經保護階段之過程而引入且歷經後續階段之過程而釋放。保護基之實例將見於T.W. Greene等人，「*Protective Groups in Organic Synthesis*」，第3版，1999，Wiley-Interscience或於J.F.W.

McOmie, 「*Protective Groups in Organic Chemistry*」, Plenum Press, 1973 ;

- 術語「視情況經取代」意欲意謂前述基團中每一者可經一或多個可彼此相同或不同之選自以下之基團取代：羥基、(C₁-C₆)烷氧基(較佳(C₁-C₄)烷氧基)、(C₁-C₆)烷基(較佳(C₁-C₄)烷基)，或鹵素原子。

根據第一態樣，本發明之標的為式(I)化合物：



其中：

- R₁表示：(C₃-C₇)環烷基或視情況經-NR_aR_b基團取代之(C₁-C₆)烷基，其中：
 - (i) R_a及R_b彼此獨立地表示氫原子或(C₁-C₄)烷基，或
 - (ii) R_a與R_b連同其所連接之氮原子一起形成視情況在環中包含另一雜原子且視情況經取代之雜環烷基；或
 - (iii) R_a表示氫原子且R_b表示-C(=O)O(C₁-C₄)烷基；
- A表示-NR₂R₃基團；
- B表示-NR₄R₅或-OR₆基團；
- R₂及R₃為如此：
 - R₂及R₃彼此獨立地表示氫原子或(C₁-C₆)烷基；

- 或 R_2 表示氫原子且 R_3 表示經以下取代之 (C_1-C_6) 烷基：

- 視情況經取代之雜環烷基；

- $-NR_cR_d$ 基團，其中：

- (i) R_c 及 R_d 彼此獨立地表示氫原子或 (C_1-C_4) 烷基；

- 或 (ii) R_c 與 R_d 連同其所連接之氮原子一起形成視情況在環中包含另一雜原子且視情況經取代之雜環烷基；

- R_4 及 R_5 為如此：

- R_4 及 R_5 彼此獨立地表示氫原子或 (C_1-C_4) 烷基，或連同其所連接之氮原子一起形成視情況經取代之雜環烷基；

- 或 R_4 表示氫原子且 R_5 表示經以下取代之 (C_1-C_6) 烷基：

- 視情況經取代之雜環烷基；

- $-NR_eR_f$ 基團，其中：

- (i) R_e 及 R_f 表示氫原子或 (C_1-C_4) 烷基；

- 或 (ii) R_e 與 R_f 連同其所連接之氮原子一起形成視情況在環中包含另一雜原子且視情況經取代之雜環烷基；

- 或 (iii) R_e 表示氫原子且 R_f 表示 $-C(=O)O(C_1-C_4)$ 烷基；

- 或 R_4 表示氫原子且 R_5 表示以下基團中一者：
 $-C(CH_2OH)_3$ ； $-[(CH_2)_2O]_mCH_2NH_2$ 或 $-[(CH_2)_3NH]_mH$ ，其中 m 為在 3 至 10 範圍內之整數；

條件為：若 R_2 表示氫原子且 R_3 表示經雜環烷基或 $-NR_cR_d$ 基團取代之 (C_1-C_6) 烷基，則 R_4 及 R_5 分別與 R_2 及 R_3 相同；

• R_6 表示氫原子或 (C_1-C_4) 烷基；

• Z 表示 N 或 CH；

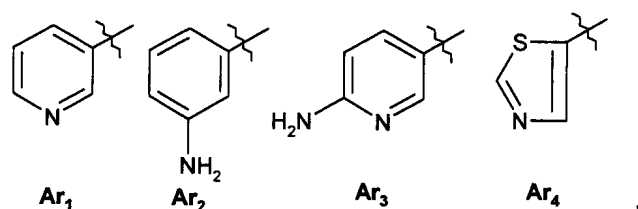
• 若 Z 表示 N，則 Z' 表示 N 或 CH，且若 Z 表示 CH，則 Z' 表示 CH；

• x 為在 0 至 4 範圍內之整數；

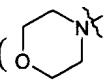
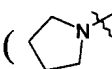
• R_7 表示氫原子或 (C_1-C_4) 烷基；

• L 表示 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}[\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(C_1-C_4)\text{烷基}])$ 或 $-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}-$ 基團，其中 n 為在 1 至 4 範圍內之整數且基團 Y (與 $\text{C}=\text{O}$ 連接) 表示氧原子或 $-\text{NR}_8-$ 基團，其中 R_8 表示氫原子或 (C_1-C_4) 烷基；

• Ar 表示選自以下之基團：



R_1 表示視情況經 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 基團取代之 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_1-C_6) 烷基。 R_a 及 R_b 可彼此獨立地表示氫原子或 (C_1-C_4) 烷基。

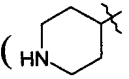
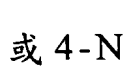
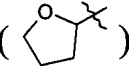
R_a 與 R_b 亦可連同其所連接之氮原子一起形成視情況在環中包含另一雜原子且視情況經取代之雜環烷基。此雜環烷基例如可為 4-嗎啉基 () 或吡咯啉基 ()。

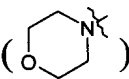
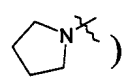
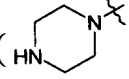
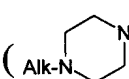
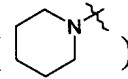
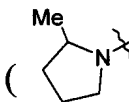
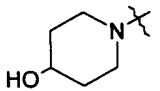
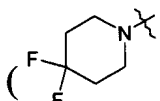
R_a 亦可表示氫原子且 R_b 表示 $-\text{COO}(C_1-C_4)$ 烷基，例如

-COOtBu基團。

R_1 可為表I之彼等者中一者。

A可表示 $-NR_2R_3$ 基團。

R_2 及 R_3 可彼此獨立地表示氫原子或 (C_1-C_6) 烷基。 R_2 與 R_3 均可表示氫原子，或 R_2 可表示氫原子且 R_3 表示 (C_1-C_6) 烷基。 R_2 亦可表示氫原子且 R_3 表示經視情況經取代之雜環烷基(諸如4-哌啶基()或4-N-烷基-哌啶基()，例如4-N-甲基哌啶基，或2-四氫呋喃基()取代之 (C_1-C_6) 烷基。

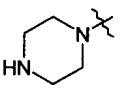
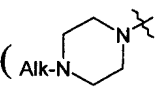
R_2 亦可表示氫原子且 R_3 表示經 $-NR_cR_d$ 基團取代之 (C_1-C_6) 烷基。 R_c 及 R_d 可彼此獨立地表示氫原子或 (C_1-C_4) 烷基。 R_c 與 R_d 亦可連同其所連接之氮原子一起形成視情況在環中包含另一雜原子且視情況經取代之雜環烷基：例如4-嗎啉基()、吡咯啶基()、哌嗪基()或N-烷基哌嗪基()，例如N-甲基哌嗪基或哌啶基()。作為經取代之雜環烷基之實例，可提及以下基團：2-甲基吡咯啶基()、4-羥基哌啶基()或4,4'-二氟哌啶基()。

R_2 及 R_3 以及 R_2/R_3 組合可選自表I。

B可表示 $-NR_4R_5$ 基團。

R_4 及 R_5 可彼此獨立地表示氫原子或 (C_1-C_6) 烷基。 R_4 及 R_5 可均表示氫原子或 (C_1-C_6) 烷基，或 R_4 可表示氫原子且 R_5 表

示(C₁-C₆)烷基。

R₄與R₅連同其所連接之氮原子一起亦可形成視情況經取代之雜環烷基，諸如哌嗪基()或N-烷基哌嗪基()，例如N-甲基哌嗪基。

R₄可表示氫原子且R₅表示經視情況經取代之雜環烷基(諸如4-哌啶基或4-N-烷基哌啶基，例如4-N-甲基哌啶基或2-四氫呋喃基)取代之(C₁-C₆)烷基。

R₄可表示氫原子且R₅表示經-NR_eR_f基團取代之(C₁-C₆)烷基。R_e及R_f可表示氫原子或(C₁-C₄)烷基。

R_e與R_f亦可連同其所連接之氮原子一起形成視情況在環中包含另一雜原子且視情況經取代之雜環烷基；例如4-嗎啉基、吡咯啶基、哌嗪基或N-烷基哌嗪基(例如N-甲基哌嗪基)或哌啶基。作為經取代雜環烷基之實例，可提及以下基團：2-甲基吡咯啶基、4-羥基哌啶基或4,4'-二氟哌啶基。

R_e亦可表示氫原子且R_f表示-COO(C₁-C₄)烷基，諸如-COOtBu基團。

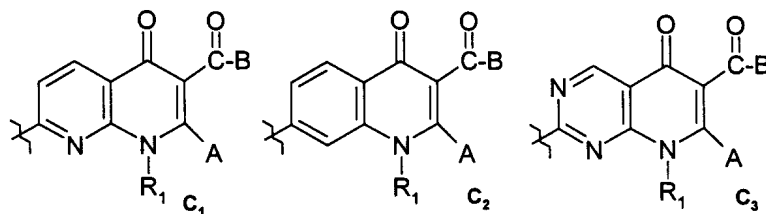
最終，R₄可表示氫原子且R₅表示以下基團中一者：
-C(CH₂OH)₃；-[(CH₂)₂O]_mCH₂NH₂或-[(CH₂)₃NH]_m-H，其中m為在3至10範圍內之整數。

R₄及R₅以及R₄/R₅組合可選自表I。

B可表示-OR₆基團，其中R₆表示氫原子或(C₁-C₄)烷基。

R₆可選自表I。

Z 表示 N 或 CH，且若 Z 表示 N，則 Z' 表示 N 或 CH，且若 Z 表示 CH，則 Z' 表示 CH。包含 Z 及 Z' 之環因此為以下 3 個環中一者：



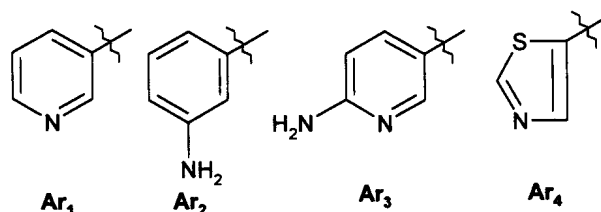
x 表示作為環之取代基的氟原子數；此整數在 0 (無氟原子) 至 4 之範圍內。

R₇ 表示氫原子或 (C₁-C₄) 烷基。其較佳為氫原子。R₇ 可選自表 I。

L 表示 -CH=CH-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH[NHC(=O)O(C₁-C₄) 烷基]-或 -(CH₂)_n-Y-基團，其中 n 為在 1 至 4 範圍內之整數且基團 Y (與 C=O 連接) 表示氧原子或 -NR₈-基團，其中 R₈ 表示氫原子或 (C₁-C₄) 烷基。較佳地，當 L 表示 -(CH₂)_n-NR₈-基團時，兩個基團 R₇ 或 R₈ 中至少一者為氫原子。較佳地，兩個基團 R₇ 或 R₈ 表示氫原子 (亦即，鍵聯 Ar 及苯環之單元為 -(CH₂)_n-NH-C(=O)-NH-)。

L 可為表 I 中所述之彼等者中一者。L 較佳表示 -CH₂-NH-、-CH₂-O-或 -CH=CH-基團。當 L 表示 -CH=CH-基團時，亦較佳為 E 異構體而非 Z 異構體。

Ar 表示選自以下之基團：



第一子群有所區別，對其而言：

- R_1 表示 (C_1-C_6) 烷基；
- A 表示 $-NHR_3$ 基團，其中 R_3 表示氫原子或 (C_1-C_4) 烷基；
- B 表示 $-NR_4R_5$ 基團，其中 R_4 表示氫原子或 (C_1-C_6) 烷基且 R_5 表示：
 - 氫原子；
 - 視情況經以下取代之 (C_1-C_6) 烷基：
 - 視情況經取代之雜環烷基；
 - 如上所定義之 $-NR_eR_f$ 基團；
 - 或以下基團中一者： $-C(CH_2OH)_3$ ； $-[(CH_2)_2O]_m$
 CH_2NH_2 或 $-[(CH_2)_3NH]_m-H$ ，其中 m 為在 3 至 10 範圍內之整數。

在此第 1 子群中， R_3 及 / 或 R_4 表示氫原子之化合物可有所區別。

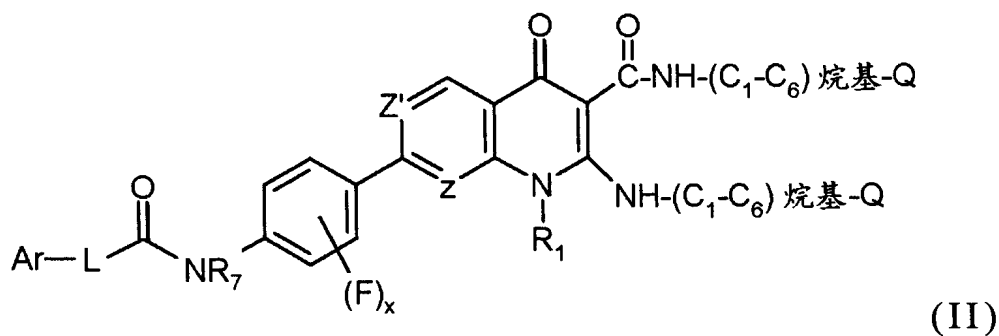
第 2 子群亦可有所區別，對其而言：

- R_1 表示經如上所定義之 $-NR_aR_b$ 基團取代之 (C_1-C_6) 烷基；
- A 表示 $-NH_2$ 基團；
- B 表示 $-NR_4R_5$ 基團，其中 R_4 表示氫原子或 (C_1-C_6) 烷基。

第 3 子群亦可有所區別，對其而言：

- R_1 表示 (C_1-C_6) 烷基；
- A 及 B 表示 $-NHR_3$ 基團，其中 R_3 表示經雜環烷基或經如上所定義之 $-NR_cR_d$ 基團取代之 (C_1-C_6) 烷基。

第 3 子群之化合物因此具有通式 (II)：



其中Q表示視情況經取代之雜環烷基或 $-NR_cR_d$ 基團。雜環烷基更特定言之可為嗎啉基、吡咯啉基、哌嗪基或N-烷基哌嗪基(例如N-甲基哌嗪基)、哌啶基、2-甲基吡咯啉基、4-羥基哌啶基、4,4'-二氟哌啶基或2-四氫呋喃基。

對於所有此等子群而言，Ar、L、 R_7 、 R_8 、Z、Z'及x具有與上文相同之含義。更特定言之，對於式(I)化合物以及對於該等子群而言：

- Ar表示 Ar_1 基團；
- 且/或 R_7 表示氫原子；
- 且/或L表示 CH_2NH ；
- 且/或Z及Z'分別表示N及CH。

甚至更特定言之， $Ar=Ar_1$ ； $R_7=H$ ； $L=CH_2NH$ ； $Z=N$ ； $Z'=CH$ 。

在作為本發明之標的之化合物中，更尤其可提及表I之化合物。

本發明之化合物可以鹼形式或與酸形成之加成鹽形式存在。此等鹽係用醫藥學上可接受之酸有利地製備，但適用於(例如)純化或分離化合物之其他酸之鹽亦為本發明之部分。本發明之化合物亦可以水合物或溶劑合物形式存在，亦即以與一或多個水分子或與溶劑之締合或組合的形式存

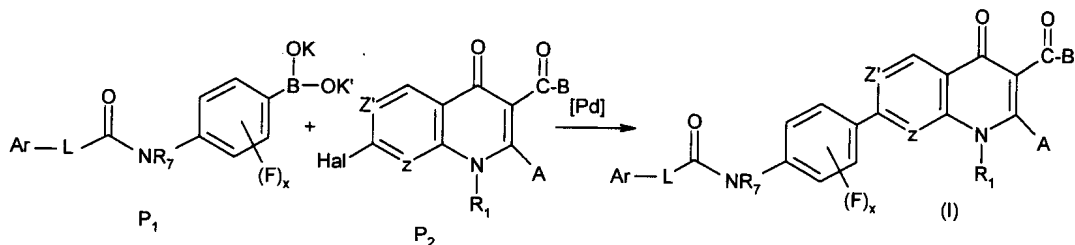
在。化合物可視情況包含一或多個不對稱碳原子且因此可以對映異構體及/或非對映異構體或此等形式之混合物的形式存在。

根據第2態樣，本發明之標的為製備本發明之化合物以及一些反應中間物之方法。

式(I)或(II)之化合物之製備

根據流程1及2中任一者獲得式(I)化合物，應瞭解，在式(II)化合物之特定情況下，僅有使用P₃之流程2適用。

流程1

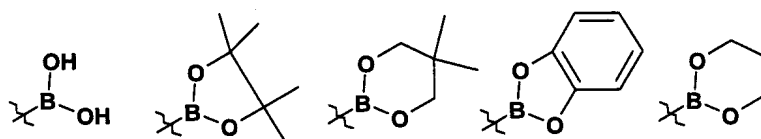


流程1

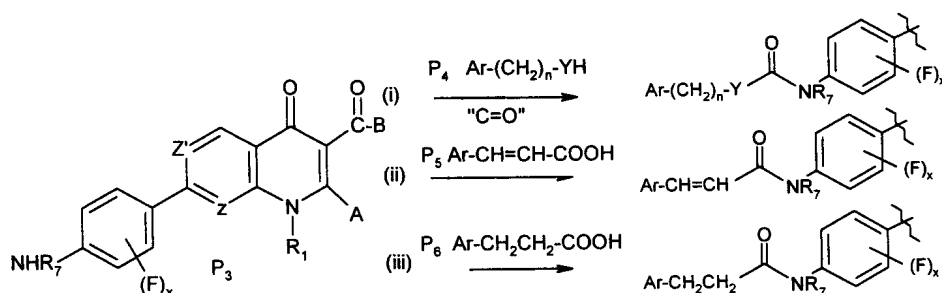
根據流程1，藉由P₁與P₂之鈴木偶合(Suzuki coupling)來獲得式(I)化合物。Hal表示鹵素原子(氯、溴、碘)。當Z與Z'均表示CH時，若Hal為溴或碘原子，則促進偶合。當Z及Z'均表示N或分別表示N及CH時，Hal可為氯原子。在鈀(呈氧化態(0)或(II))複合物存在下進行偶合，該鈀複合物諸如Pd(PPh₃)₄、PdCl₂(PPh₃)₂、Pd(OAc)₂或PdCl₂(dppf)。最常用之複合物為鈀(0)複合物。在鹼存在下亦促進偶合，該鹼可為例如下：K₂CO₃、NaHCO₃、Et₃N、K₃PO₄、Ba(OH)₂、NaOH、KF、CsF、Cs₂CO₃等。可在醚性溶劑與醇之混合物(例如二甲氧基乙烷(DME)/乙醇混合物)中進行偶合。進行反應之溫度可介於50°C與120°C之間。

關於鈴木偶合、操作條件以及可使用之鈹複合物的其他詳情將見於：N. Miyaura及A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483；A. Suzuki, 「Metal-catalyzed cross-coupling reactions」；Diederich, F.; Stang, P.J. 編。Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **1998**, 第2章, 49-97；Littke, A.及Fu, G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3387-3388及Chemler, S. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4544-4568。

K及K'表示氫原子，或烷基或芳基，其視情況彼此鍵聯以便連同硼原子及兩個氧原子一起形成視情況經一或多個烷基取代或視情況與苯基接合之5至7員環。舉例而言，可使用以下基團中一者：



流程 2



流程 2

根據流程 2， P_3 經由 $-NHR_7$ 與以下各者反應：

- 式 $Ar-(CH_2)_n-YH$ 之 P_4 ，在引入「 $C=O$ 」單元之試劑存在下(階段(i))。此試劑例如可為光氣、三光氣或N,N'-二丁二醯亞胺基碳酸酯(DSC)。有利地，在三光氣存在下進行反

應。其亦較佳在諸如三乙胺之鹼存在下且在介於 -5°C 與環境溫度之間的溫度下，在諸如THF之醚性溶劑中進行；或

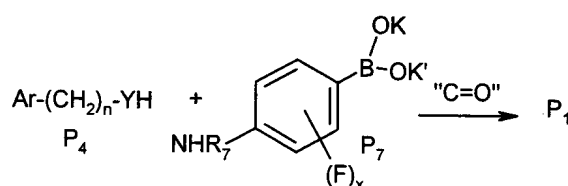
- 式 Ar-CH=CH-COOH 之 P_5 (階段(ii)) 或 式 $\text{Ar-CH}_2\text{CH}_2\text{-COOH}$ 之 P_6 (階段(iii))，其藉助於在功能為促進醯胺鍵形成之酸活化劑(或偶合劑)存在下有利地進行之醯胺化反應；作為酸活化劑之實例，可提及六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲胺基)磷(或BOP，CAS號：56602-33-6，參看B.Castro., Dormoy, J.R. *Tetrahedron Letter* 1975, 16, 1219)。關於其他酸活化劑，參看「Principles of peptide synthesis」1993，第2版，Bodanszky, Springer Laboratory。

當Y表示NH時，替代方案在於使式 $\text{Ar-(CH}_2)_n\text{-NH-C(=O)O-Ph-p-NO}_2$ 之 P_5' 與 P_3 在實例7.6之條件下反應。 P_5' 之實例為吡啶-3-基甲基胺基甲酸4-硝基苯酯。

中間化合物之製備

P_1 之製備

根據流程3，藉由使 P_4 與 P_7 在用於引入「 C=O 」單元之試劑(例如光氣、三光氣或DSC)存在下反應，藉助於與先前階段(ii)類似之反應來獲得具有 $\text{L=-(CH}_2)_n\text{Y-}$ 之 P_1 ：



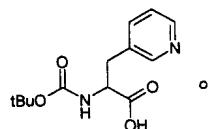
流程 3

實例1.5說明當 P_4 表示3-(胺基甲基)吡啶時 P_1 之製備。有

利地用於流程3中及以下流程中之 P_7 的實例為4-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧硼啉-2-基)苯胺(商品)。

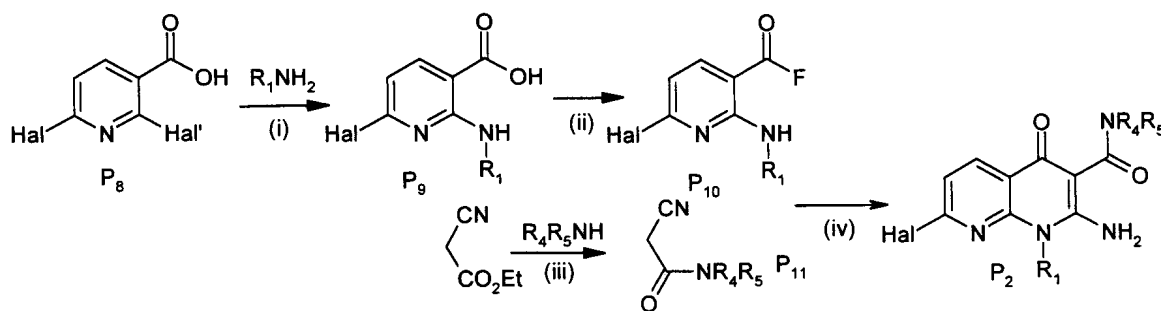
藉助於 P_7 分別與 P_5 或 P_6 之間的醯胺化反應(類似於上文流程2之階段(iii)或(iv)之反應)來獲得具有 $L=-CH=CH-$ 或 $-CH_2CH_2-$ 之 P_1 。實例2.1說明當 P_5 表示3-(3-吡啶基)丙烯酸時 P_1 之製備。

藉助於 P_7 與式 $Ar-CH_2CH[NHC(=O)O(C_1-C_4)烷基]-COOH$ 之 P'_6 之間的醯胺化反應同樣地獲得具有 $L=-CH_2CH[NHC(=O)O(C_1-C_4)烷基]-$ 之 P_1 。舉例而言，對於16號化合物而言，對於 P'_6 ，使用以下商品：



具有 $A=-NH_2$ 及 $B=-NR_4R_5$ 之 P_2 的製備

當 $Z=N$ 且 $Z'=CH$ 時



流程4

自2,6-二鹵基菸鹼酸 P_8 起始獲得 P_2 ，其中 Hal 與 Hal' 均表示鹵素原子；例如 P_8 可為2,6-二氯菸鹼酸($Hal=Hal'=Cl$)。熟習此項技術者可使用實例1中給出之條件作為參考且將其應用於其他 R_1 及 R_5 基團：

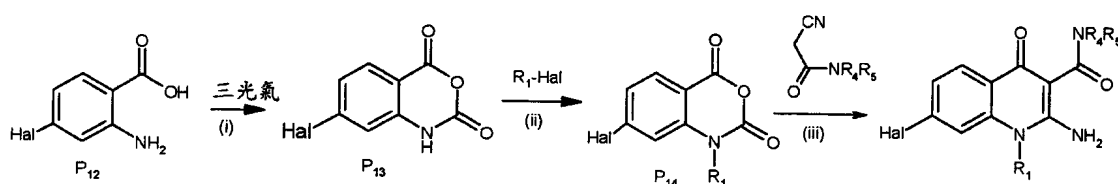
階段(i)：與胺 R_1NH_2 之反應可在環境溫度下，在諸如醇或水之質子性溶劑(參看實例1.1)中發生；

階段(ii)：使用例如三聚氰化氰及視情況諸如吡啶之鹼將酸 P_9 轉化為醯基氰 P_{10} 。該反應可在環境溫度下在二氯甲烷(DCM)中發生(參看實例1.2)。有關此反應之進一步詳情，可參考*Synthesis* 1973, 487, 「Synthetic Methods and Reactions; IV.1 Fluorination of Carboxylic Acids with Cyanuric Fluoride」；

階段(iii)：使得可能獲得N-烷基氰基乙醯胺之氰基乙酸乙酯與過量胺($R_4R_5NH_2$ 或 R_5NH_2)之間的此反應可在諸如THF或乙醇之極性溶劑中在 -50°C 至環境溫度範圍內之溫度下發生(參看實例1.3)；

階段(iv)：使 P_{10} 與 P_{11} 在至少兩當量強鹼存在下接觸且使混合物在環境溫度下反應數小時。接著將另一當量強鹼添加至反應混合物中且所形成之中間化合物在環境溫度下原位環化。強鹼可為NaH或與t-BuOK組合之NaH。較佳向 P_{11} 之溶液中少量地添加 P_{10} 之溶液(參看實例1.4)。

當 $Z=Z'=\text{CH}$ 時



流程 4'

自2-胺基-4-鹵基苯甲酸 P_{12} (例如其可為2-胺基-4-溴苯甲酸($\text{Hal}=\text{Br}$))起始獲得 P_2 。熟習此項技術者可使用實例7中給出之條件作為參考且將其應用於其他 R_1 及 R_5 基團。

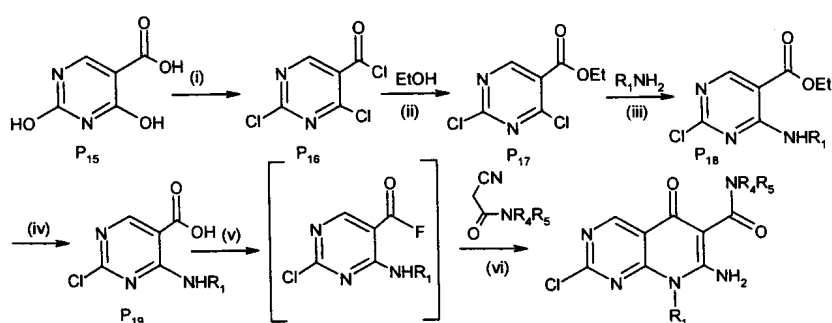
階段(i)：使 P_{12} 與三光氣反應以便獲得 P_{13} 。反應可在二

噁烷回流中進行(參看實例 7.1)；

階段(ii)：使 P_{13} 與鹵化物 $R_1\text{Hal}$ 在強鹼存在下(在 NaH 存在下)在例如 DMF 之極性溶劑中反應(參看實例 7.2)。鹵化物更尤其為碘化物(例如碘代乙烷)；

階段(iii)： P_{11} 與 P_{14} 在強鹼(例如 NaH)存在下在例如 DMF 之極性溶劑中反應(參看實例 7.3)。

當 $Z=Z'=\text{N}$ 時



流程 4''

自 2,4-二羥基嘧啶-5-甲酸 P_{15} 起始獲得 P_2 。熟習此項技術者可使用實例 9 中給出之條件作為參考且將其應用於其他 R_1 及 R_5 基團：

階段(i)：製備鹽基氯 P_{16} 。可將 $\text{POCl}_3/\text{PCl}_5$ 混合物用作鹽基化劑(參看實例 9.1)；

階段(ii)：藉由使鹽基氯與乙醇接觸來製備酯 P_{17} (參看實例 9.2)；

階段(iii)：使 P_{16} 與胺 $R_1\text{NH}_2$ 反應。該反應可在諸如 THF 之極性溶劑中發生(參看實例 9.3)；

階段(iv)：將酯官能基 $-\text{COOEt}$ 轉化為酸官能基 $-\text{COOH}$ 。可能使用於水中之諸如氫氧化鋰之鹼且接著酸化(參看實

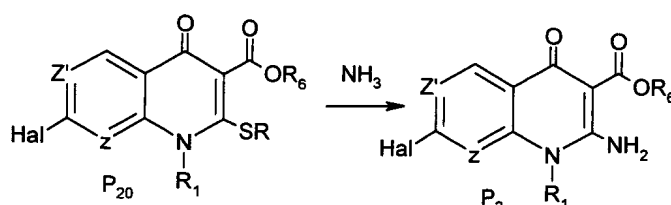
例 9.4)；

階段(v)：製備醯基氟。可使用於DCM中之三聚氟化氫(參看實例 9.5)；

階段(vi)：根據與流程 4 之階段(iv)中所述相同的方法使 P₁₁與醯基氟之間發生環化反應(亦參看實例 9.6)。

A=-NH₂及 B=-OR₆之 P₂的製備

根據流程 5 藉由使 P₂₀(其中 R 表示 (C₁-C₄) 烷基)與 NH₃ 反應來獲得此化合物。更尤其地，R₆=乙基且/或 R=甲基。

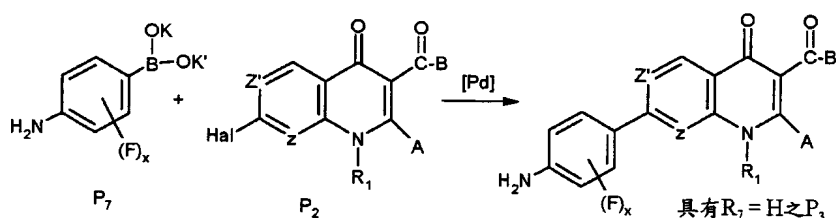


流程 5

該反應可在濃氨水溶液存在下在環境溫度下進行(參看實例 3.5)。

P₃之製備

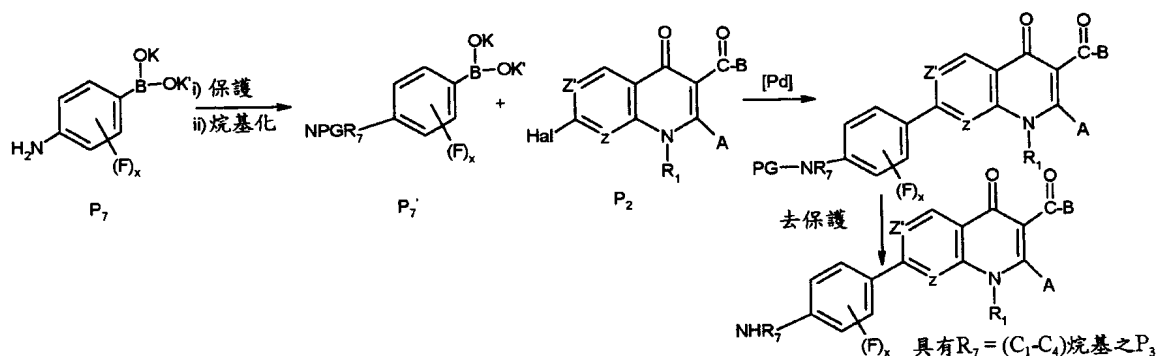
根據流程 6 藉由 P₇與 P₂之間的鈴木偶合(在先前所述條件下)來獲得具有 R₇=H 之 P₃：



流程 6

當 R₇ 表示 (C₁-C₄) 烷基時，使用流程 6'(流程 6 之變體)，其中 P₇ 係經 P₇' 置換。藉由將預先以保護基 PG(PG 可例如為第

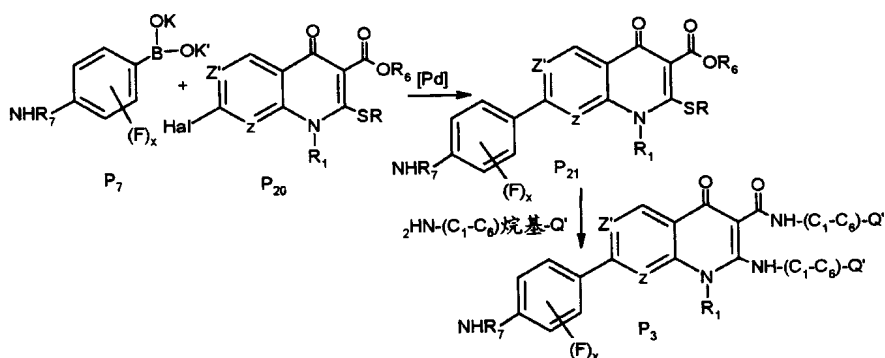
三丁氧羰基(BOC基))保護之 P_7 的胺官能烷基化來引入 R_7 基團，從而獲得 P_7' 。



流程 6'

在A與B均表示 $-NH-(C_1-C_6)$ 烷基-Q基團之特定情況下

在此情況下，根據流程6''藉由 P_7 與 P_{20} 之間的鈴木偶合以得到 P_{21} ，接著 P_{21} 與式 $H_2N-(C_1-C_6)$ 烷基-Q'-之化合物反應來獲得 P_3 。除了當Q表示 $-NH_2$ 基團時，Q'具有與Q相同之定義，在Q表示 $-NH_2$ 基團之情況下，Q'表示 $-NH-PG$ 基團，其中PG表示胺官能之保護基(例如BOC)且接著偶合之後為去保護階段，其使得有可能形成 $-NH_2$ 官能基。



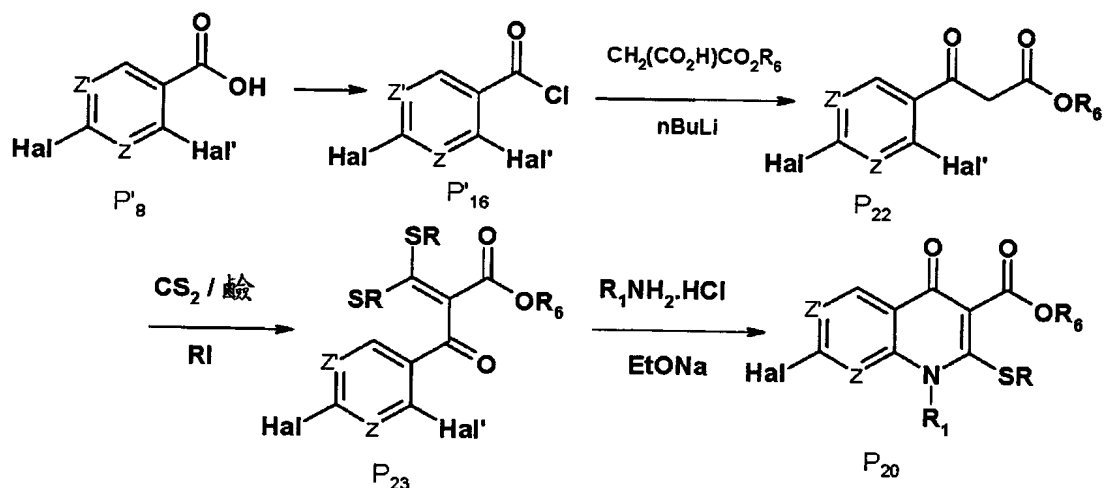
流程 6''

P_{21} 與 $H_2N-(C_1-C_6)$ 烷基-Q'-之間的反應較佳在 100°C 以上之溫度下進行(參看實例8.7或4.2)且較佳歷時長時間段(>10

小時)。

P₂₀之製備

根據流程7自P'₈起始製備P₂₀：



流程7

階段(i)：將酸轉化為醯基氯。例如可使用亞硫醯氯或乙二醯氯(COCl)₂(參看實例3.1或8.1)。當Z=Z'=N時，使用2,4-二羥基嘓啶-5-甲酸來替代P'₈以獲得P'₁₆(參看實例9.1)；

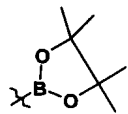
階段(ii)：接著使醯基氯與單丙二酸烷酯CH₂(CO₂H)COOR₆反應，該單丙二酸烷酯預先已與n-BuLi接觸以便得到β-酮酯P₂₂(參看實例3.2或8.2)；

階段(iii)：使β-酮酯P₂₂與諸如K₂CO₃之鹼且與CS₂(在例如THF之溶劑中)接觸，且接著添加碘化物RI(參看實例3.3或8.3)以便獲得P₂₃；

階段(iv)：藉由使P₂₃與胺R₁NH₂(游離鹼或鹽酸鹽)在諸如NaHCO₃或K₂CO₃之鹼存在下反應來獲得P₂₀(參看實例3.4或8.4)。此階段(iv)可以單一步驟進行(參看實例3.4)或在

中間化合物經分離之情況下進行(參看實例8.4)。

P₇之製備

K與K'形成以下基團：之化合物P₇可購得或可根

據視情況氟化之溴苯胺與雙(頻哪醇根基)二硼之間的偶合反應來製備，其描述於WO 2007/064931之第150-151頁之流程2中；舉例而言，在氟化化合物之情況下：3-F(4-胺基-3-氟苯基)硼酸頻哪醇酯，CAS號819058-34-9，公司Boron Molecular Inc, PO Box 12592, Research Triangle Park, NC 27709)；2-F(4-胺基-2-氟苯基)硼酸頻哪醇酯，CAS號819057-45-9，Boron Molecular，描述於WO 2007/064931之第185頁)；2-F、5-F(CAS號939807-75-7，描述於WO 2007/064931之第184頁之化合物)；3-F、5-F(CAS號939968-08-8，描述於WO 2007/064931之第182頁)。K及K'表示氫原子之氟化化合物P₇可藉助於Tetrahedron Letters 2003, 44, 7719-7722中所述之反應自氟化溴苯胺製備。

胺R₄R₅NH₂或R₅NH₂之製備

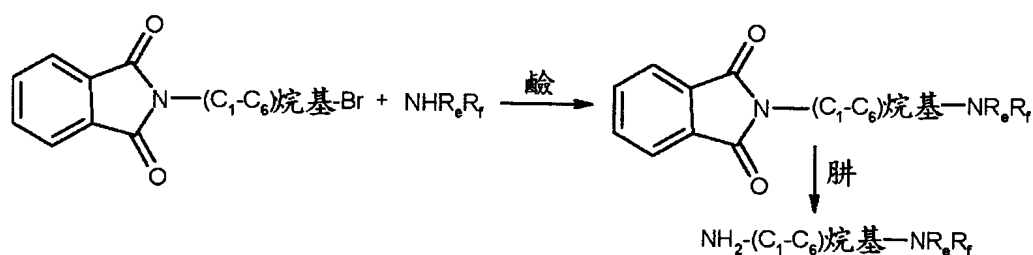
胺為商品或已描述於公開文件中之產品；例如：

- 1-(2-胺基乙基)哌啶：CAS號27578-60-5，描述於Justus Liebigs Annalen der Chemie 1950, 566, 210-44中，由ACROS出售；
- 1-(2-胺基乙基)-4-哌啶醇：CAS號129999-60-6，描述於J. Med. Chem. 2005, 48(21), 6690-6695以及WO 2005/061453

之第17頁(參考實例10)中；

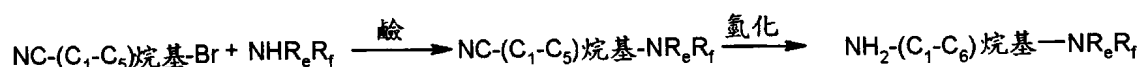
- 吡咯啉乙胺：CAS號7154-73-6，描述於 *Anales de Quimica* 1974, 70(9-10), 733-737 中，由 International Laboratory Ltd, 1067 Sneath Ln, San Bruno, CA94066, USA 出售；
- 1-哌嗪乙胺：CAS號140-31-8，描述於 EP 151232 中；
- 4-嗎啉乙胺：CAS號2038-03-1，描述於 *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, (5), 707-12; 1989 中；
- 4,4-二氯-1-哌啶乙胺：CAS號605659-03-8，描述於 US 2006058308 之第46頁中；
- 4-哌啶乙胺：CAS號76025-62-2，描述於 *J. Org. Chem.* 1961, 26, 3805-8 中；
- 2-四氫呋喃基甲胺：CAS號4795-29-3，描述於 *Ind. Alim. et Agric.* 1987, 104(1-2), 45-51 中；
- 2-胺基-2-(羥基甲基)丙烷-1,3-二醇：CAS號77-86-1，描述於 EP 287419(實例1-3)中。

獲得胺之一般方法亦關於流程8進行描述且其係基於 *Bioorg. Med. Chem.* 2007, 15, 365-373 之流程3或基於 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 1378-1381 之流程2：



流程 8

關於**流程9**進行描述之另一一般方法係基於 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1938-1940之圖2：



流程9

化合物P₄

此等產品可購得或描述於公開案或專利申請案中；例如：

- 3-吡啶甲胺：CAS號3731-52-0，描述於 *Chem.-Eur.J.* **2008**, *14*(31), 9491-9494中；
- 2-胺基-5-胺基甲基吡啶：CAS號156973-09-0，描述於 **US 2005137395**(化合物117B，第70頁)中；
- 3-(胺基甲基)苯胺：CAS號4403-70-7，商品，描述於 *Synthesis* **2001**, *1*, 81-84中；
- 3-吡啶乙胺：CAS號20173-24-4，描述於 *Chem. Ber.* **1947**, *80*, 505-9中；
- 5-噻唑甲胺：CAS號161805-76-1，商品。

化合物P₅或P₆(Ar-CH=CH-COOH或Ar-CH₂CH₂-COOH)

此等產品可購得或描述於公開案或專利申請案中，例如：

- 3-(3-吡啶基)-2-丙烯酸：CAS號1126-74-5，商品；
- 3-哌啶丙酸：CAS號3724-19-4，描述於 *Chem. Ber.* **1947**, *80*, 505-9中；
- 3-(6-胺基吡啶-3-基)丙烯酸：CAS號234098-57-8，描述

於 WO 00/32590(實例 36)中；

- 6-胺基-3-吡啶丙酸：CAS 號 446263-96-3，描述於 EP 1394159(製備 6，第 27 頁)中；
- 3-(3-胺基苯基)-2-丙烯酸：CAS 號 1664-56-8，商品；
- 3-胺基苯丙酸：CAS 1664-54-6，商品；
- 3-(5-噻唑基)-2-丙烯酸：CAS 號 355009-32-4，商品；
- 5-噻唑丙酸：CAS 號 933724-95-9，可獲自 CHEMSTEP, 20, av.V.Hugo, 33560 France。

在上文流程中，起始化合物及反應物當其製備方法未經描述時可購得或描述於文獻中，或可根據其中所述或熟習此項技術者已知之方法來製備。熟習此項技術者可使用在實例中給出之操作條件，其在下文中係作為參考來描述。

在上文流程中，可能有必要在至少一個階段中使用保護基以保護化學官能基(例如參看流程 6')。舉例而言，當 R_c 與 R_d 均表示氫原子時，流程 6'-之反應係以式 $H_2N-(C_1-C_6)$ 烷基-NH-PG 之化合物進行，其中 PG 表示胺官能之保護基(其有利地為第三丁氧羰基(BOC 基))。隨後藉助於使自 -NH-PG 至 -NH₂ 成為可能之去保護階段(例如藉助於在酸性介質中處理)來獲得 -NH₂ 官能基。因此，對於 50 號化合物而言，使用化合物 $H_2N-(CH_2)_6-NH-BOC$ 。

獲得鹽

藉由使酸與化合物(呈其鹼形式)接觸來獲得鹽。其亦可在去保護階段期間在酸性介質中獲得。

根據第 3 態樣，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含

如上所定義之化合物與醫藥學上可接受之賦形劑。根據醫藥形式及所要投與方法，自熟習此項技術者已知之常見賦形劑來選擇賦形劑。投與方法可為經口或靜脈內投與。

根據第4態樣，本發明之標的為一種包含如上所定義之化合物的藥物，以及如上所定義之化合物用於製造藥物的用途。其可用於治療病理學病狀，尤其癌症。此藥物可用於治療或預防由細胞增殖及尤其腫瘤細胞增殖造成或加劇之疾病。

該藥物可與一種(或多種)尤其選自以下之其他抗癌劑組合投與：

- 化學治療劑，諸如烷化劑、鉑衍生物、抗生素、抗微管劑、類紫杉醇(taxoid)、蒽環黴素(anthracycline)、I型及II型拓撲異構酶抑制劑、氟嘧啶、胞嘧啶核苷類似物、腺苷類似物、酶以及雌激素及雄激素；
- 抗血管劑；
- 抗血管生成劑。

亦可能組合輻射治療。可同時、分別或依次施以此治療。專業人員將根據待治療疾病及腫瘤來改適該治療。

根據第5態樣，本發明亦係關於一種治療上文所示之病變的方法，其包含向患者投與有效劑量之本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物或溶劑合物。

【實施方式】

[實例]

以下實例說明根據本發明之一些化合物的製備。所例示

之化合物之編號再參看下文表I中所給出之編號，該表I說明根據本發明之一些化合物之化學結構及物理性質。

質譜分析條件

條件A至C：藉由HPLC-UV-MS聯用(液相層析、紫外線(UV)偵測及質量偵測)來分析化合物。所用裝置包含Agilent層析系統，其配備有Agilent二極體陣列偵測器及Waters ZQ單一四極質譜儀或Waters Quattro-Micro三重四極質譜儀。以正電噴霧(ESI)模式記錄液相層析/質譜儀(LC/MS)光譜，以觀測自所分析化合物之質子化(MH^+)或自與其他陽離子(諸如 Na^+ 、 K^+ 等)形成加合物所產生的離子。電離參數如下：進樣錐電壓(cone voltage)：20 V；毛細管電壓：3 kV；源溫：120°C；去溶劑化溫度：450°C；去溶劑化氣體：450 l/h之 N_2 。

條件D：藉由HPLC-UV-MS聯用(液相層析-UV偵測及質量偵測)來分析化合物。所用裝置包含Gilson層析系統，其配備有Agilent二極體陣列偵測器及Thermo Finnigan AQA單一四極質譜儀。以正電噴霧(ESI)模式在20 kV之進樣錐電壓下記錄質譜，以觀測由所分析化合物之質子化(MH^+)或與其他陽離子(諸如 Na^+ 、 K^+ 等)形成加合物所產生的離子。

LCMS之條件係選自以下方法中一者：

條件	«A»	«B»	«C»	«D»
管柱類型	對稱性 C18(50×2.1 mm ; 3.5 μm)	對稱性 C18(50×2.1 mm ; 3.5 μm)	XTerra MS C18(50×2.1 mm ; 3.5 μm)	Macherey-Nagel Nucleodur C18(150×4.6 mm ; 5.0 μm)
溶離劑A	H ₂ O+0.005% TFA, 在約pH 3.1下	H ₂ O+0.005% TFA, 在約pH 3.1下	10 mM AcONH ₄ , 在 pH 7下	H ₂ O+0.1% HCOOH, 在 約pH 2.0下
溶離劑B	CH ₃ CN+0.005 % TFA	CH ₃ CN+0.005 % TFA	CH ₃ CN	CH ₃ CN+0.1% HCOOH
梯度	100:0(0分鐘) 至10:90(10分 鐘)至100:0(15 分鐘)	100:0(0分鐘) 至10:90(20分 鐘)至100:0(30 分鐘)	100:0(0分鐘)至 10:90(10分鐘) 至100:0(20分 鐘)	min(%B) : 0(5%) ; 11.5(5%) ; 9.5(95%) ; 15.5(95%) ; 16.3(5%)
管柱溫度	30°C	30°C	30°C	25°C
流動速率	0.4 ml/min	0.4 ml/min	0.4 ml/min	1.0 ml/min
偵測波長λ	λ=220 nm	λ=220 nm	λ=220 nm	λ=245-345 nm

TFA：三氟乙酸

LCMS (A): tr=6.52分鐘表示在條件A下滯留時間為6.52分鐘之LCMS

實例1：2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸甲醯胺(1號)

1.1：2-(胺基乙基)-6-氯菸鹼酸

將18.0 g(84.4 mmol)2,6-二氯菸鹼酸於180 ml乙胺溶液(70%於水中)中之溶液在環境溫度攪拌72小時。接著在減壓下蒸發移除過量胺，接著添加10%乙酸水溶液直至產物沈澱為止。將米色固體旋轉過濾乾燥，以冷水沖洗且烘乾。獲得10.5 g預期產物。Mp(熔點)=158-160°C。產率=62%。

1.2：2-(胺基乙基)-6-氯菸鹼酸氟化物

將2 ml(24.8 mmol)吡啶及4.2 ml(49.8 mmol)三聚氟化氮

添加至 5.0 g (24.8 mmol) 2-(胺基乙基)-6-氯菸鹼酸於 125 ml 二氯甲烷中之懸浮液中。混合物在環境溫度攪拌 3 小時且接著過濾。以 50 ml 二氯甲烷沖洗固體且以 60 ml 冰冷水洗滌液兩次。有機相經 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下蒸發移除溶劑。獲得 5.01 g 呈橙色固體形式之產物。產率=99%。

1.3 : N-甲基氰基乙醯胺

將 12.28 ml (128.44 mmol) 氯甲酸乙酯逐滴添加至 10.0 g (116.38 mmol) 氰基乙酸 (99%) 及 16.3 ml (116.9 mmol) 三乙胺於 100 ml 無水 THF 中冷卻至 -30°C 的溶液中，接著混合物在 -30°C 攪拌 1.5 小時。隨後逐滴添加 300 ml 甲胺氣體飽和之甲醇，接著混合物在環境溫度攪拌隔夜。在減壓下蒸發移除溶劑，產物由矽膠層析 (以二氯甲烷：甲醇 (95:5) 混合物進行溶離) 純化。獲得 10.0 g 呈米色固體形式之產物。Mp= 99°C 。產率=87%。

1.3 : N-甲基氰基乙醯胺 (變體)

使甲胺 (氣體) 流穿過 30.0 g (265.2 mmol) 氰基乙酸乙酯於 220 ml THF 中之溶液歷時 2 小時，同時保持溫度在 25°C 以下。蒸發出 THF 且獲得 25.86 g 白色固體。產率=99.4%；Mp= $100-102^\circ\text{C}$ 。

1.4 : 2-胺基-7-氯-1-乙基-N-甲基-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲醯胺

向 0.483 g (4.93 mmol) N-甲基氰基乙醯胺於 7 ml 無水 DMF 中之冷卻至 $0-5^\circ\text{C}$ 之溶液中少量地添加於礦物油中之 0.394 g (9.95 mmol) 氫化鈉 (60%)。在此溫度下繼續攪拌十分鐘，

且接著添加 1.0 g (4.93 mmol) 2-(胺基乙基)-6-氯菸鹼酸氯化物於 5 ml DMF 中之溶液。將介質在環境溫度下攪拌隔夜且接著少量地添加另外 0.197 g (4.93 mmol) 氫化鈉 (60%)。在此溫度下繼續攪拌 10 分鐘且接著添加 0.56 ml (9.78 mmol) 乙酸。接著添加 60 ml 水且將固體旋轉過濾乾燥，以水沖洗，且接著烘乾。獲得 1.30 g 預期產物。Mp=283-284°C。產率=94%。

1.5：1-吡啶基-3-基甲基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧硼啉-2-基)苯基]脲

將 57.2 ml (410.8 mM) 三乙胺逐滴引入至 15 g (68.47 mmol) 4-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧硼啉-2-基)苯胺與 12.19 g (41.08 mM) 三光氣於 1.5 l THF 中之混合物(藉助於冰/水浴冷卻至介於 0°C 與 5°C 之間的溫度)中。在介於 0°C 與 5°C 之間的溫度下攪拌 1 小時之後，將 8.29 g (76.68 mM) 3-(胺基甲基)吡啶添加至反應介質中。在允許溫度升至環境溫度之同時將反應介質攪拌 20 小時。蒸發出 THF。將殘餘物溶解於水中且接著以乙酸乙酯萃取。接著將有機相經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且蒸發。使殘餘物自最小量之乙酸乙酯中再結晶。獲得 13 g (產率=53.8%) 由 89% 預期化合物與 11% 相應酮酸 (LC/MS(A)；M+ 353 及 271，tr=6.25 分鐘及 3.65 分鐘) 組成之白色固體。

1.6：2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]噻啉-3-甲酸甲酯胺

在階段 1.4 中獲得 0.722 g (2.57 mmol) 化合物，在階段 1.5

中獲得 1.11 g (2.83 mmol) 化合物，將 38 ml DME、7.5 ml 乙醇及 17.7 ml NaHCO_3 飽和溶液置於三頸燒瓶中。以氫氣使混合物脫氣且接著添加 0.297 g (0.26 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 。將混合物在 100°C 下加熱 2 小時。在回至環境溫度之後，濾出沈澱物且以 DME 及水洗滌。經 P_2O_5 烘乾所得產物。獲得 0.896 g 產物。產率 = 74%。LCMS (A) $M=472$ ， $\text{tr}=5.74$ 分鐘。

1.7：2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]啉啶-3-甲酸甲鹽胺鹽酸鹽

將 0.790 g 在階段 1.6 中獲得之化合物溶解於 DMF 中且添加氫氣醚溶液，且接著將混合物蒸發至乾燥。以甲醇溶解殘餘物，且過濾。烘乾所得產物。獲得 0.637 g 產物，產率 = 74.8%。LCMS (A) $M=472$ ， $\text{tr}=5.74$ 分鐘。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): 1.31 (t, 3); 2.8 (s, 3); 4.51 (d, 2); 4.59 (四重峰, 2); 7.26 (t, 1); 7.59 (d, 2); 7.88 (d, 1); 7.99 (dd, 1); 8.12 (d, 2); 8.46 (d, 2); 8.8 (d, 1); 8.85 (s, 1); 11.13 (s, 1); 11.69 (sl, 1)。

IC_{50} (HCT116) = 0.2-0.5 nM。

實例 2：2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-((E)-3-吡啶-3-基丙烯鹽胺基)苯基]-1,4-二氫[1,8]啉啶-3-甲酸甲鹽胺(7號)

2.1：(E)-3-吡啶-3-基-N-[4-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧硼啉-2-基)苯基]丙烯鹽胺

在 60 ml THF 中混合 0.746 g (5 mmol) 3-(3-吡啶基)丙烯酸及 1.095 g (5 mmol) 4-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧硼啉-2-基)苯胺(懸浮中)，且添加 0.7 ml 三乙胺及 2.06 g (5

mmol)BOP。將混合物回流18小時。蒸發出THF且以乙酸乙酯溶解殘餘物。以水及NaCl飽和溶液洗滌有機相。接著將所得產物經Na₂SO₄乾燥，過濾且蒸發。藉由用CH₂Cl₂:MeOH之95:5混合物進行二氧化矽管柱層析來純化殘餘物。獲得1.0 g產物。產率=57%。LCMS (A) M=351；tr=8.05分鐘。

2.2：2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-((E)-3-吡啶-3-基丙烯醯胺基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸甲醯胺

使用上文階段2.1之化合物及階段1.4之化合物來重複階段1.6之偶合條件；以65%之產率獲得預期產物。LCMS (A) M=469，tr=7.05分鐘。¹H NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): 1.31 (t, 3); 2.79 (d, 3); 4.6 (四重峰, 2); 6.96 (d, 1); 7.46 (m, 1); 7.67 (d, 1); 7.8-7.98 (未分辨之峰, 3); 8.05 (d, 1); 8.22 (d, 2); 8.49 (d, 1); 8.59 (d, 1); 8.84 (s, 1); 10.53 (s, 1); 11.12 (m, 1); 11.73 (sl, 1)。IC₅₀ (HCT116)=2 nM。

實例3：2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸乙酯(10號)

3.1：2,6-二氯菸鹼酸氯化物

向30.58 g(0.159 mmol)2,6-二氯菸鹼酸於200 ml氯仿及0.1 ml DMF中之懸浮液中逐滴添加58 ml(0.796 mmol)亞硫酸，接著將混合物回流17小時。使混合物回至環境溫度，接著在減壓下蒸發移除溶劑。將所得殘餘物溶於甲苯中且蒸發至乾。獲得33.53 g琥珀色液體。產率為定量。

3.2：3-(2,6-二氯-3-吡啶基)-3-側氧基丙酸乙酯

在氫氣下向 41.3 g(0.313 mol)單丙二酸乙酯於 860 ml THF 中之冷卻溶液中逐滴添加 250 ml(0.625 mol)正丁基鋰於己烷中之 2.5 M 溶液。在添加完成後 10 分鐘，將反應介質卻至 -50°C 且逐滴添加 21.84 g(0.104 mol)2,6-二氯菸鹼酸氯化物於 160 ml THF 中之溶液。使混合物回至環境溫度且繼續攪拌 1 小時。接著添加 625 ml(0.625 mol)之 1 N 鹽酸水溶液，以乙醚萃取產物幾次。有機相經 MgSO_4 乾燥且在減壓下蒸發移除溶劑。產物由矽膠層析(以二氯甲烷：正庚烷(9:1)混合物進行溶離)純化。獲得 23.65 g 呈油狀形式之產物。產率=87%。LCMS (C) $M=261$ ， $\text{tr}=8.04$ 分鐘。

3.3：2-[(2,6-二氯-3-吡啶基)羰基]-3,3-雙(甲硫基)丙烯酸乙酯

將 2.82 ml(46.9 mmol) CS_2 於 0.5 ml DMF 中之溶液逐滴引入 10.25 g(39.11 mmol) β -酮酯(階段 3.2 中獲得之化合物)與 16.21 g(117.29 mmol) K_2CO_3 於 78 ml DMF 中在氫下冷卻至 -10°C 的混合物中。兩分鐘後，迅速添加 7.30 ml(117.28 mmol)碘代甲烷於 4.5 ml DMF 中之溶液。反應介質在 $0-5^{\circ}\text{C}$ 攪拌 2 小時，接著使溫度回至環境溫度歷時 1 小時。在減壓下蒸發移除溶劑，將 250 ml 水倒於殘餘物上。產物以乙酸乙酯萃取幾次，以水洗合併之有機相。有機相經 MgSO_4 乾燥且在減壓下蒸發移除溶劑。產物由矽膠層析(以二氯甲烷進行溶離)純化。獲得 11.28 g 呈油狀形式之產物。產率=79%。LCMS(A) $M=365$ ， $\text{tr}=9.70$ 分鐘。

3.4：7-氯-1-乙基-2-(甲硫基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-

3-甲酸乙酯

將 2.59 g(31.76 mmol)乙胺鹽酸鹽及 2.25 g(33.06 mmol)乙醇鈉(96%)於 20 ml絕對乙醇中之溶液添加至 11.12 g(30.36 mmol)階段 3.3 中獲得之化合物於 95 ml二氯甲烷中冷卻至 0-5℃ 的溶液中，且將混合物在常溫下攪拌 22 小時。使反應介質脫氣且接著在減壓下蒸發出溶劑。將所得殘餘物溶解於 100 ml DMF 中且接著添加 3.06 g(36.40 mmol)NaHCO₃，且將混合物在 80℃ 下加熱 5 小時。在減壓下蒸發出溶劑且將殘餘物溶解於二氯甲烷中。接著將溶液以水洗滌兩次且接著以飽和氯化鈉水溶液洗滌。經 Na₂SO₄ 乾燥有機相且在減壓下蒸發出溶劑。藉由矽膠層析(以正庚烷：乙酸乙酯(2:1，接著 3:2)之混合物進行溶離)純化產物。獲得 7.09 g 呈淺黃色糖漿形式之產物。產率=72%。LCMS (A) M=326，tr=8.77 分鐘。

3.5：2-胺基-7-氯-1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸乙酯

將 8 ml(56.9 mmol)濃氨水溶液添加至 1.86 g(5.69 mmol)在階段 3.4 結束時獲得之化合物於 27 ml乙腈中之溶液中。將容器密封且將反應介質在環境溫度下攪拌 72 小時。在減壓下蒸發出溶劑且將所得殘餘物與甲苯一起共蒸發兩次。將殘餘物溶解於 20 ml冰冷乙醚中，攪拌混合物，且接著將所得固體旋轉過濾乾燥，以冷乙醚沖洗，且在真空下乾燥。獲得 1.30 g 奶白色固體。Mp=252℃。產率=77%。

3.6：2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)]

苯基]1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸乙酯

在三頸燒瓶中，將2.3 g(7.78 mmol)在階段3.5中獲得之化合物及3.02 g(8.56 mmol)1-吡啶基-3-基甲基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧硼啉-2-基)苯基]脲置於120 ml DME、24 ml乙醇及55 ml NaHCO₃飽和溶液中。以氫氣使混合物脫氣且接著添加0.899 g(0.78 mmol)Pd(PPh₃)₄。將混合物在110℃下加熱3小時。在回至環境溫度之後，以水稀釋混合物且過濾所得混合物，且以水及乙酸乙酯洗滌沈澱物。經P₂O₅真空乾燥所得產物且使其自i-PrOH中再結晶。獲得3.64 g。產率=96%。LCMS (A): M=486, tr=5.68分鐘。¹H NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): 1.18-1.36 (未分辨之峰, 6); 4.2 (四重峰, 2); 4.33 (d, 2); 4.57 (四重峰, 2); 6.82 (t, 1); 7.4 (dd, 1); 7.58 (d, 2); 7.72 (d, 1); 7.85 (d, 1); 8.1 (d, 2); 8.37 (d, 1); 8.45 (d, 1); 8.54 (s, 1); 8.69 (s, 2); 8.93 (s, 1)。IC₅₀ (HCT116) <1 nM。

實例4：1-乙基-2-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺基]-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]醯胺(46號)

4.1：7-(4-胺基苯基)-1-乙基-2-甲基硫基-4-側氧基-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸乙酯

將6.24 g(19.09 mmol)在階段3.4中獲得之化合物、4.6 g(21 mmol)4-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧硼啉-2-基)苯胺、280 ml DME、50 ml乙醇及130 ml NaHCO₃飽和溶液置於三頸燒瓶中。以氫氣使混合物脫氣且添加2.20 g(1.91

mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 。將混合物在 100°C 下加熱2小時。蒸發出溶劑，且以水溶解殘餘物且過濾，且以水洗滌沈澱物且經 P_2O_5 真空乾燥。藉由二氧化矽層析(以 CH_2Cl_2 - MeOH 之95-5混合物進行溶離)純化所得產物。獲得4.7 g產物。產率=64.2%。LCMS (A) $M=383$ ， $\text{tr}=8.51$ 分鐘。

4.2：7-(4-胺基苯基)-1-乙基-2-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺基]-4-側氧基-1,4-二氫[1,8]哌啶-3-甲酸[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]醯胺

將0.575 g(1.5 mmol)在階段4.1中獲得之化合物及1.8 ml(18 mmol)2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺置於螺紋頸圓底燒瓶中。將燒瓶密封且將混合物在 120°C 下加熱18小時。用二氧化矽以 CH_2Cl_2 - MeOH - NH_4OH 之100-10-1混合物進行溶離來層析殘餘物。獲得0.685 g產物。產率=79.4%，LCMS(B) $M=575$ ， $\text{tr}=6.36$ 分鐘。

4.3：1-乙基-2-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺基]-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]哌啶-3-甲酸[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]醯胺

將在階段4.2中獲得之0.657 g(1.14 mmol)化合物懸浮於40 ml THF中。添加0.38 ml(2.74 mmol)三乙胺、0.167 g(1.37 mmol)DMAP及0.351 g(1.37 mmol)DSC。將混合物在環境溫度下攪拌18小時。添加0.148 g(1.37 mmol)(3-胺基甲基)吡啶且繼續攪拌20小時。蒸發所得產物且藉由用 CH_2Cl_2 - MeOH - NH_4OH 之80-20-1混合物進行二氧化矽層析來純化殘餘物。獲得油狀物，其在添加 $i\text{-Pr}_2\text{O}$ 時固化。過

濾所得產物且在真空下乾燥。獲得 360 mg。產率=44.4%。

LCMS (A) M=709, tr =4.86分鐘。¹H NMR (DMSO-d₆ 400 MHz): 1.38 (t, 3); 2.07 (s, 3); 2.16 (s, 3); 2.13-2.57 (未分辨之峰, 20); 3.93 (四重峰, 2); 3.52 (四重峰, 2); 4.35 (d, 2); 4.56 (四重峰, 2); 6.86 (t, 1); 7.37 (dd, 1); 7.6 (d, 2); 7.73 (d, 1); 7.92 (d, 1); 8.14 (d, 2); 8.46 (d, 2); 8.55 (s, 1); 8.99 (s, 1); 11.14 (t, 1); 11.37 (t, 1)。IC₅₀ (HCT116)=1.9 nM。

實例 5：2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸(13號)

使 60 ml 二噁烷 + 6 ml 水及 28 ml 乙醇中之 1.338 g (2.75 mmol) 2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸乙酯及 0.33 g (8.25 mmol) 氫氧化鈉回流 20 小時。在回至環境溫度之後，過濾混合物且蒸發出濾液。以水溶解殘餘物且添加 1 N HCl 溶液直至達成溶解為止；藉由添加氫氧化鈉將 pH 值調節至 6-7，且濾出沈澱物。在真空下經 P₂O₅ 進行乾燥。在熱條件下以 35 ml MeOH 溶解沈澱物，使溫度回至環境溫度，且進行過濾，且接著以 25 ml MeOH 重複相同操作。獲得 0.460 g。產率=36.5%。LCMS (A) M=458, tr=5.82 分鐘。¹H NMR (DMSO-d₆ 250 MHz): 1.32 (t, 3); 4.34 (d, 2); 4.62 (四重峰, 2); 6.83 (t, 1); 7.36 (m, 1); 7.6 (d, 2); 7.72 (d, 1); 7.98 (d, 1); 8.15 (d, 2); 8.4-8.69 (未分辨之峰, 4); 8.98 (s, 1); 10.41 (sl, 1)。IC₅₀ (HCT116)=6 nM。

實例 6：2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸(2-嗎啉-4-基乙基)醯胺 (30號)

6.1：2-胺基-7-(4-胺基苯基)-1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸乙酯

將 1.3 g (3.39 mmol) 階段 4.1 之化合物、20 ml 乙腈及 0.385 g (6.78 mmol) 30% 氨水溶液置於有螺蓋之管 (screw-top tube) 中。將管密封且將混合物在 85℃ 下加熱 48 小時。在回至環境溫度之後，蒸發所得產物且以水溶解殘餘物，過濾所得產物，且在真空下經 P₂O₅ 進行乾燥。用 0-10% 含於 CH₂Cl₂ 中之 MeOH 之梯度進行急驟層析來進行純化。獲得 0.5 g 產物。產率 = 41.8%。LCMS (A) M = 352, tr = 6.62 分鐘。

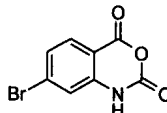
6.2：2-胺基-7-(4-胺基-苯基)-1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫-[1,8]喹啉-3-甲酸(2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺

將 0.5 g (1.42 mmol) 階段 6.1 之化合物及 3.72 ml (3.7 mmol) 2-(N-嗎啉基)乙胺置於有螺蓋之管中。將管密封且將混合物在 125℃ 下加熱 20 小時。在回至環境溫度之後，將沈澱物溶解於 CH₂Cl₂ 中且在具有飽和 NaCl 溶液之水中洗滌。將混合物經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且蒸發。用 0-10% 含於 CH₂Cl₂ 中之 MeOH 之梯度進行急驟層析來進行純化。獲得 0.530 g 產物。產率 = 85.6%。LCMS (A) M = 436, tr = 5.44 分鐘。

6.3：2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸(2-嗎啉-4-基乙基)醯胺

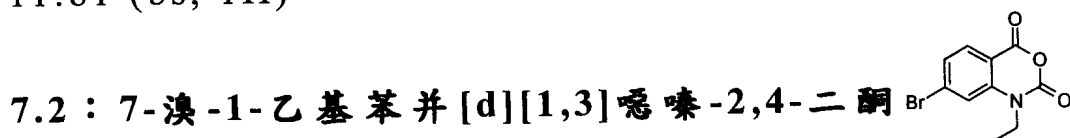
將 0.530 g (1.21 mmol) 階段 6.2 之化合物溶解於 50 ml THF 中。添加 0.178 g (1.46 mmol) DMAP，接著添加 0.373 g (1.46 mmol) DSC，且將混合物在環境溫度下攪拌 18 小時。添加 0.41 ml (2.91 mmol) 三乙胺及 0.158 g (1.46 mmol) (3-胺基甲基)吡啶。將混合物在環境溫度下攪拌 24 小時。蒸發所得產物且以水-CH₂Cl₂ 混合物溶解殘餘物。濾出沈澱物且經 P₂O₅ 真空乾燥，且用 0-10% 含於 CH₂Cl₂ 中之 MeOH 之梯度進行急驟層析來純化所得產物。獲得 0.080 g 產物。產率 = 11.5%。Mp = 245°C。LCMS (A) M = 570，tr = 5.13 分鐘。¹H NMR (DMSO-d₆ 250 MHz): 1.27 (t, 3); 2.29-2.41 (未分辨之峰，4); 3.36 (四重峰，2); 3.48-3.62 (未分辨之峰，4); 4.31 (d, 2); 4.48 (四重峰，2); 6.79 (t, 1); 7.33 (dd, 1); 7.55 (d, 2); 7.69 (d, 1); 7.85 (d, 1); 8.09 (d, 2); 8.4-8.47 (未分辨之峰，2); 8.51 (s, 1); 8.9 (s, 1); 11.29 (t, 1); 11.66 (bs, 1)。IC₅₀ (HCT116) = 0.1 nM。

實例 7：2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫喹啉-3-甲酸鹽胺(57號)

7.1：7-溴-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮 

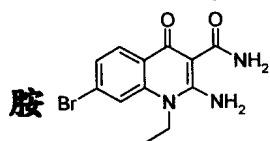
在 250 ml 圓底燒瓶中，在氮氣氛圍下，將 5.0 g (23.1 mmol) 2-胺基-4-溴苯甲酸溶解於 50 ml 無水二噁烷中。藉助於冰浴將混合物之溫度降至 0°C。逐滴添加 2.3 g (7.6 mmol) 三光氣。以油浴替代冰浴且將混合物回流 16 小時。回至環境溫度之後，添加水 (100 ml) 且濾出所形成之沈澱物，以

Et₂O(3×25 ml)洗滌，且接著在烘箱中乾燥，以便獲得5.6 g(23.1 mmol)呈米色粉末形式之化合物。產率=100%。¹H NMR DMSO d₆ (300 MHz) 7.29 (d, *J*=1.8 Hz, 1H); 7.41 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=1.8 Hz, 1H); 7.82 (d, *J*=8.4 Hz, 1H); 11.81 (bs, 1H)。



在250 ml圓底燒瓶中，在氮氣氛圍下，將1.0 g(25.5 mmol)NaH(60%)懸浮於60 ml無水DMF中。藉助於冰浴將混合物之溫度降至0℃。逐滴添加5.6 g(23.1 mmol)階段7.1之化合物，且接著將混合物在環境溫度下攪拌3小時。逐滴添加2 ml(25.5 mmol)碘乙烷，且接著將混合物在環境溫度下攪拌16小時。將混合物傾入冰冷水(100 ml)中且濾出所形成之沈澱物。以水(3×25 ml)將其洗滌且接著在烘箱中乾燥，以便獲得5.9 g呈奶白色粉末形式之產物(21.8 mmol)。產率=95%。¹H NMR DMSO d₆ (300 MHz) 1.20 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); 4.06 (q, *J*=7.1 Hz, 2H); 7.50 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=1.5 Hz, 1H); 7.75 (d, *J*=1.5 Hz, 1H); 7.90 (d, *J*=8.4 Hz, 1H)。

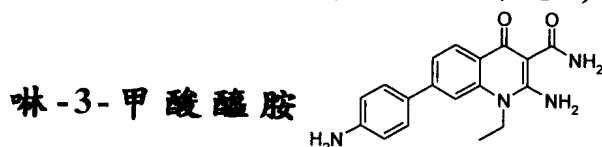
7.3：2-胺基-7-溴-1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸鹽



在100 ml圓底燒瓶中，在氮氣氛圍下，將650 mg(16.3 mmol)NaH(60%)懸浮於10 ml無水DMF中。藉助於冰浴將

混合物之溫度降至0℃。逐滴添加685 mg(8.1 mmol)氰基乙醯胺稀釋於10 ml DMF中之溶液，且接著將混合物在環境溫度下攪拌4小時。藉助於冰浴將混合物之溫度降至0℃。逐滴添加2.0 g(7.4 mmol)階段7.2之化合物溶解於10 ml DMF中之溶液，且接著將混合物在環境溫度下攪拌16小時。將反應介質傾入1 N HCl水溶液(在0℃下，100 ml)中且濾出所形成之沈澱物。在烘箱中乾燥沈澱物，以便獲得1.8 g(5.8 mmol)呈黃色粉末形式之產物。產率=79%。¹H NMR DMSO d₆ (300 MHz) 1.14 (t, *J*=7.0 Hz, 3H); 3.12 (q, *J*=7.0 Hz, 2H); 6.74 (d, *J*=8.2 Hz, 1H); 6.81 (s, 1H); 7.28 (d, *J*=8.2 Hz, 1H)。

7.4：2-氨基-7-(4-氨基苯基)-1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸醯胺

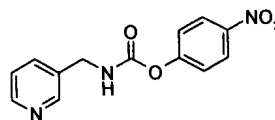


在50 ml圓底燒瓶中，將750 mg(2.4 mmol)階段7.3之化合物溶解於20 ml THF中。添加530 mg(2.4 mmol)對苯胺醯酸酯，接著添加3 ml(6.0 mmol)之2 M Na₂CO₃水溶液。以氮氣流使混合物脫氣且接著添加280 mg(0.2 mmol)Pd(PPh₃)₄且將混合物回流16小時。在回至環境溫度之後，經由濾紙過濾混合物且在減壓下蒸發出溶劑。藉由二氧化矽管柱(40-63 μm)急驟層析(溶離劑：EtOAc)純化殘餘物。收集純溶離份且接著在減壓下蒸發出溶劑，以便獲得100 mg(0.3 mmol)呈棕色粉末形式之產物。產率=13%。

¹H NMR DMSO d₆ (300 MHz) 1.31 (t, *J*=6.9 Hz, 3H); 4.29

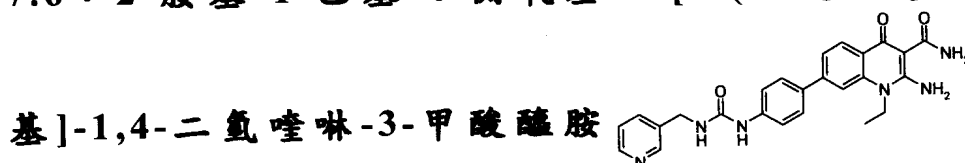
(q, $J=6.9$ Hz, 2H); 5.39 (s, 2H); 6.69 (d, $J=8.4$ Hz, 2H); 7.15 (d, $J=5.5$ Hz, 1H); 7.45-7.60 (m, 5H); 8.18 (d, $J=8.4$ Hz, 1H); 10.70 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)。

7.5：吡啶-3-基甲基胺基甲酸4-硝基苯酯



在 100 ml 圓底燒瓶中，在氮氣氛圍下，將 1.9 ml (18.5 mmol) 吡啶-3-基甲基胺及 2.6 ml (18.5 mmol) 三乙胺稀釋於 20 ml 無水乙醚中。逐滴添加 3.7 g (18.5 mmol) 氯甲酸 4-硝基苯酯溶解於 30 ml 無水 Et_2O 中之溶液。反應 30 分鐘之後，出現沈澱物。以 50 ml 水使混合物水解且接著以 3×20 ml 之 Et_2O 萃取。合併有機相且接著以 50 ml NaCl 飽和水溶液洗滌。在分離之後，經 MgSO_4 乾燥有機相，且過濾，且在減壓下蒸發出溶劑。藉由二氧化矽管柱 (40-63 μm) 急驟層析 (溶離劑： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95-5) 純化殘餘物。收集純溶離份且接著在減壓下蒸發出溶劑，以便獲得 1.1 g (4.0 mmol) 呈白色粉末形式之化合物：產率=22%。 ^1H NMR $\text{DMSO } d_6$ (300 MHz): 4.32 (d, $J=5.9$ Hz, 2H); 7.30-7.45 (m, 3H); 7.73 (d, $J=7.8$ Hz, 1H); 8.24 (d, $J=9.1$ Hz, 2H); 8.48 (d, $J=4.7$ Hz, 1H); 8.54 (s, 1H); 8.62 (t, $J=5.9$ Hz, 1H)。

7.6：2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(吡啶-3-基甲基胺基)苯基]-1,4-二氫喹啉-3-甲酸醯胺

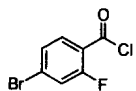


在 25 ml 圓底燒瓶中，在氮氣氛圍下，將 85 mg (0.3 mmol) 階段 7.5 之化合物溶解於 10 ml 無水乙醇中。添加 100

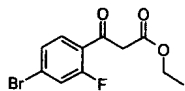
mg(0.3 mmol)階段7.4之化合物，且將混合物回流16小時。在減壓下蒸發出溶劑。藉由二氧化矽管柱(40-63 μm)急驟層析(溶離劑：EtOAc/MeOH，85-15)純化殘餘物。收集純溶離份且接著在減壓下蒸發出溶劑，以便獲得25 mg(0.05 mmol)呈淡橙色粉末形式之產物。產率=18%； Mp =242°C。

^1H NMR DMSO- d_6 (300 MHz) 1.32 (t, J =6.6 Hz, 3H); 4.34 (m, 4H); 6.85 (t, J =5.2 Hz, 1H); 7.19 (d, J =5.2 Hz, 1H); 7.33-7.40 (dd, J =7.7 Hz, J =4.8 Hz, 1H); 7.54-7.58 (m, 3H); 7.68-7.74 (m, 4H); 8.23 (d, J =8.3 Hz, 1H); 8.46 (dd, J =4.8 Hz, J =1.4 Hz, 1H); 8.54 (d, J =1.8 Hz, 1H); 8.91 (s, 1H); 10.68 (d, J =5.0 Hz, 1H)。IC₅₀ (HCT116)=0.26 nM。

實例 8：1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-2-(2-吡咯啶-1-基乙胺基)-1,4-二氫喹啉-3-甲酸(2-吡咯啶-1-基乙基)醯胺鹽酸鹽(61號)

8.1：4-溴-2-氟苯甲醯氯 

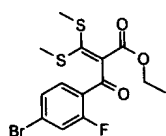
在500 ml圓底燒瓶中，在氮氣氛圍下，將20.0 g(91.3 mmol)2-氟-4-溴苯甲酸溶解於250 ml無水二氯甲烷中。逐滴添加10.7 ml(123.3 mmol)乙二醯氯，接著逐滴添加DMF，直至放出氣體為止。將溶液在環境溫度下攪拌4小時且接著在減壓下蒸發出溶劑，以便獲得21.7 g(91.3 mmol)呈黃色油狀物形式之粗產物，將其直接用於下一階段。

8.2：3-(4-溴-2-氟苯基)-3-側氧基丙酸乙酯 

在 500 ml 圓底燒瓶中，在氮氣氛圍下，將 26.5 g (200.9 mmol) 丙二酸單乙酯溶解於 100 ml 無水 THF 中。藉助於冰浴將混合物之溫度降至 0°C，且接著逐滴添加 161 ml 2.5 N 含 n-BuLi 之 THF 溶液。在添加結束時，藉助於乾冰於丙酮中之浴將混合物之溫度降至 -50°C。逐滴添加 21.7 g (91.3 mmol) 化合物 8.1 溶解於 100 ml 無水 THF 中之溶液。將混合物在環境溫度下攪拌 16 小時。以 1 N HCl 水溶液 (250 ml) 使混合物水解且以乙酸乙酯 (4×100 ml) 萃取。合併有機相且接著以 150 ml NaCl 飽和水溶液洗滌。在分離之後，經 MgSO₄ 乾燥有機相，且過濾，且在減壓下蒸發出溶劑。藉由二氧化矽管柱 (40-63 μm) 急驟層析 (溶離劑：環己烷/EtOAc, 95-5) 純化殘餘物。收集純溶離份且接著在減壓下蒸發出溶劑，以便獲得 22.7 g (78.5 mmol) 呈無色油狀物形式之產物。此產物為產物之酮形式與烯醇形式的混合物 (6/4)：產率 = 86%。¹H NMR CDCl₃ (300 MHz): 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H 烯醇); 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H 酮); 3.94 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H 酮); 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H 烯醇); 4.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H 酮); 5.81 (s, 1H 烯醇); 7.25-7.45 (m, 2H 烯醇, 2H 酮); 7.70-7.85 (m, 1H 烯醇, 1H 酮); 12.67 (s, 1H 烯醇)。



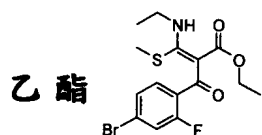
8.3 : 2-(4-溴-2-氟苯甲硫基)-3,3-雙甲基硫基丙烯酸乙酯



在 250 ml 圓底燒瓶中，在氮氣氛圍下，將 17.7 g (61.2

mmol)階段 8.2 之化合物逐滴溶解於 125 ml 無水 DMF 中。添加 25.4 g (183.6 mmol) K_2CO_3 且將混合物在環境溫度下攪拌 15 分鐘。藉助於冰浴將混合物之溫度降至 $0^\circ C$ 。逐滴添加 4.5 ml (73.4 mmol) CS_2 稀釋於 10 ml DMF 中之溶液，且接著將混合物在 $0^\circ C$ 下攪拌 15 分鐘，隨後迅速添加 11.5 ml (183.6 mmol) 碘代甲烷。攪拌混合物，同時使其回至環境溫度，且繼續攪拌 2 小時。在減壓下蒸發出溶劑，且藉由矽膠 (40-63 μm) 急驟層析 (溶離劑：環己烷/EtOAc, 90-10) 純化殘餘物。收集純溶離份且接著在減壓下蒸發出溶劑，以便獲得 7.5 g (19.6 mmol) 呈米色粉末形式之產物。產率 = 32%。 1H NMR $CDCl_3$ (300 MHz) 1.12 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); 2.37 (bs, 6H); 4.15 (q, $J=7.1$ Hz, 2H); 7.30 (dd, $J=8.4$ Hz, $J=1.6$ Hz, 1H); 7.39 (dd, $J=8.4$ Hz, $J=1.6$ Hz, 1H); 7.79 (t, $J=8.2$ Hz, 1H)。

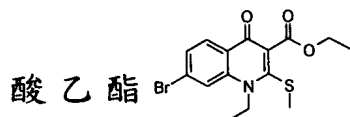
8.4 : 2-(4-溴-2-氟苯甲醯基)-3-乙胺基-3-甲基硫基丙烯酸乙酯



在 250 ml 圓底燒瓶中，將 7.5 g (19.1 mmol) 階段 8.3 之化合物溶解於 100 ml THF 中。藉助於冰浴將混合物之溫度降至 $0^\circ C$ 。以單一步驟添加 10 ml (20.0 mmol) 於 THF 中之 2 M 乙胺。將混合物在環境溫度下攪拌 24 小時。在減壓下蒸發出溶劑，且藉由矽膠 (40-63 μm) 急驟層析 (溶離劑：環己烷/EtOAc, 1-1) 純化殘餘物。收集純溶離份且接著在減壓下蒸發出溶劑，以便獲得 3.1 g (10.5 mmol) 呈白色粉末形式之

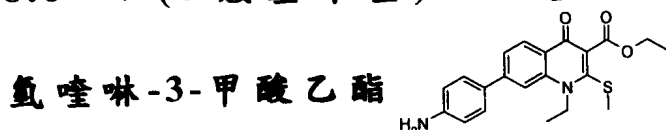
化合物。產率=55%。¹H NMR CDCl₃ (300 MHz) 0.90 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); 1.34 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); 2.44 (s, 3H); 3.63 (q, $J=7.1$ Hz, 2H); 3.91 (q, $J=7.2$ Hz, 2H); 7.15-7.30 (m, 3H); 11.71 (bs, 1H)。

8.5：7-溴-1-乙基-2-甲基硫基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲



在 100 ml 圓底燒瓶中，在氮氣氛圍下，將 3.1 g (7.8 mmol) 階段 8.4 之化合物溶解於 20 ml 無水 DMF 中。以整份方式添加 1.3 g (9.4 mmol) K₂CO₃，且接著將混合物在 70°C 下攪拌 16 小時。以 100 ml 水稀釋混合物且接著以 3×50 ml EtOAc 萃取。合併有機相且接著以 50 ml NaCl 飽和水溶液洗滌。在分離之後，經 MgSO₄ 乾燥有機相，且過濾，且在減壓下蒸發出溶劑。藉由二氧化矽管柱 (40-63 μm) 急驟層析 (溶離劑：環己烷/EtOAc, 1-1) 純化殘餘物。收集純溶離份且接著在減壓下蒸發出溶劑，以便獲得 2.7 g (7.2 mmol) 呈白色粉末形式之化合物。產率=92%。¹H NMR CDCl₃ (300 MHz) 1.40 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); 1.47 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); 2.57 (s, 3H); 4.43 (q, $J=7.1$ Hz, 2H); 4.65 (q, $J=7.1$ Hz, 2H); 7.48 (dd, $J=8.6$ Hz, $J=1.6$ Hz, 1H); 7.72 (d, $J=1.6$ Hz, 1H); 8.28 (d, $J=8.6$ Hz, 1H)。

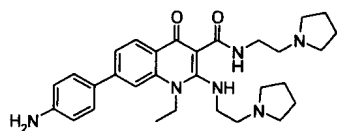
8.6：7-(4-胺基苯基)-1-乙基-2-甲基硫基-4-側氧基-1,4-二



在 250 ml 圓底燒瓶中，將 2.7 g (7.2 mmol) 階段 8.5 之化合

物溶解於100 ml THF中。添加530 mg(7.9 mmol)對苯胺酮酸酯，接著添加9 ml(18.0 mmol)之2 M Na₂CO₃水溶液。以氮氣流使混合物脫氣，且接著添加840 mg(0.7 mmol)Pd(PPh₃)₄且將混合物回流16小時。在回至環境溫度之後，經由濾紙過濾混合物且在減壓下蒸發出溶劑。將殘餘物溶解於100 ml水中且接著以3×50 ml EtOAc萃取。合併有機相且接著以50 ml NaCl飽和水溶液洗滌。在分離之後，經MgSO₄乾燥有機相，且過濾，且在減壓下蒸發出溶劑。藉由二氧化矽管柱(40-63 μm)急驟層析(溶離劑：EtOAc)純化殘餘物。收集純溶離份且接著在減壓下蒸發出溶劑，以便獲得1.1 g(2.9 mmol)呈黃色粉末形式之化合物。產率=40%。¹H NMR CDCl₃ (300 MHz) 1.40 (t, *J*=6.8 Hz, 3H); 1.48 (t, *J*=6.8 Hz, 3H); 2.57 (s, 3H); 4.43 (q, *J*=6.8 Hz, 2H); 4.74 (q, *J*=6.8 Hz, 2H); 6.87 (d, *J*=8.5 Hz, 2H); 7.46 (d, *J*=8.5 Hz, 2H); 7.53 (d, *J*=8.4 Hz, 1H); 7.61 (s, 1H); 8.42 (d, *J*=8.4 Hz, 1H)。

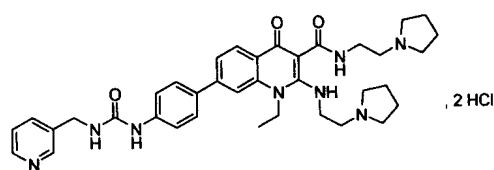
8.7：7-(4-胺基苯基)-1-乙基-4-側氧基-2-(2-吡咯啉-1-基乙胺基)-1,4-二氫喹啉-3-甲酸(2-吡咯啉-1-基乙基)醯胺



在密封之5 ml管中，將270 mg(0.7 mmol)階段8.6之化合物混合至2 ml 1-(2-胺基乙基)吡咯啉中。將混合物在135℃下攪拌16小時。在回至環境溫度之後，在減壓下蒸發出過量胺，且接著藉由二氧化矽管柱(40-63 μm)急驟層析(溶離

劑：EtOAc/MeOH/TEA：87-10-3)來純化殘餘物。收集純溶離份且接著在減壓下蒸發出溶劑，以便獲得260 mg(0.5 mmol)呈無色油狀物形式之化合物。產率=72%。¹H NMR CDCl₃ (300 MHz) 1.24 (t, *J*=6.8 Hz, 3H); 1.76 (m, 4H); 1.84 (m, 4H); 2.58 (m, 4H); 2.72 (m, 4H); 2.81 (m, 4H); 3.48 (m, 2H); 3.62 (m, 2H); 4.33 (q, *J*=6.8 Hz, 2H); 6.78 (d, *J*=8.4 Hz, 2H); 7.40-7.50 (m, 4H); 8.33 (d, *J*=8.4 Hz, 1H); 11.14 (s, 1H); 11.35 (s, 1H)。

8.8：7-[4-(吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1-乙基-4-側氧基-2-(2-吡咯啉-1-基乙胺基)-1,4-二氫喹啉-3-甲酸(2-吡咯啉-1-基乙基)醯胺鹽酸鹽

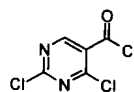


在25 ml圓底燒瓶中，在氮氣氛圍下，將260 mg(0.5 mmol)階段8.7之化合物溶解於10 ml無水THF中。添加193 mg(0.7 mmol)N,N'-二丁二醯亞胺基碳酸酯及93 mg(0.7 mmol)二甲胺基吡啶，且接著將混合物在環境溫度下攪拌16小時。添加240 μl(1.5 mmol)三乙胺，及82 mg(0.7 mmol)吡啶-3-基甲胺溶解於2 ml無水THF中之溶液，且接著將混合物在環境溫度下攪拌6小時。在減壓下蒸發出溶劑。藉由中性氧化鋁管柱急驟層析(溶離劑：EtOAc/MeOH，90-10)純化殘餘物。收集純溶離份且接著在減壓下蒸發出溶劑。將產物溶解於2 ml EtOAc中且接著

逐滴添加 HCl 於 EtOAc 中之 2 N 溶液，直至完全形成鹽為止。在減壓下蒸發出溶劑，且接著將固體溶解於 EtOAc 中，濕磨且過濾，以便獲得 100 mg (0.1 mmol) 呈白色固體形式之化合物。產率 = 30%；Mp = 130-135°C。¹H NMR DMSO-d₆ (300 MHz) 1.10-1.25 (m, 3H); 1.75-2.10 (m, 8H); 2.90-3.10 (m, 4H); 3.25-3.85 (m, 12H); 4.40-4.55 (m, 4H); 7.43 (m, 1H); 7.50-7.78 (m, 5H); 7.85 (s, 1H); 8.04 (m, 1H); 8.18 (m, 1H); 8.50 (m, 1H); 8.84 (m, 2H); 9.63 (s, 1H); 10.50-10.80 (m, 2H); 11.19 (s, 1H); 11.36 (bs, 1H)。¹³C NMR DMSO-d₆ (75 MHz) 14.57, 21.26, 23.18, 35.23, 44.20, 45.23, 53.17, 53.56, 53.79, 60.23, 99.19, 115.44, 118.43, 122.45, 124.23, 126.89, 127.32, 128.11, 131.91, 139.63, 140.97, 141.08, 141.40, 144.33, 144.69, 155.93, 162.93, 169.67, 170.79, 175.54。IC₅₀ (HCT116) = 0.1 nM。

實例 9： 7-胺基-8-乙基-5-側氧基-2-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-5,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘓啶-6-甲酸甲醯胺 (53 號)

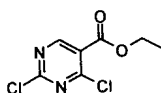
9.1：2,4-二羥基嘓啶-5-甲醯氯



在 250 ml 圓底燒瓶中，在氮氣氛圍下，將 10.0 g (64.0 mmol) 2,4-二羥基嘓啶-5-甲酸溶解於 46 ml (500.0 mmol) POCl₃ 中。藉助於冰浴將混合物之溫度降至 0°C，且接著以小份添加 47.7 g (230 mmol) PCl₅。將溶液在回流下攪拌 16 小時且接著在減壓下蒸發出溶劑。以 100 ml 甲苯溶解且濕磨殘餘物，且接著過濾。將此操作重複三次且接著在減壓下蒸發濾液，以得到 13.5 g (64.0 mmol) 呈黃色油狀

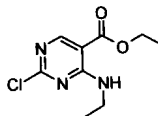
物形式之化合物，將其直接用於下一階段。產率=100%。

9.2：2,4-二氯嘓啶-5-甲酸乙酯



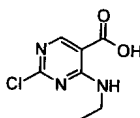
在 250 ml 圓底燒瓶中，在氮氣氛圍下，將 13.5 g (64.0 mmol) 上述化合物溶解於 100 ml 無水 THF 中。添加 15 ml 無水乙醇且將混合物在環境溫度下攪拌 10 分鐘。以 K_2CO_3 飽和水溶液 (100 ml) 稀釋混合物，且以乙酸乙酯 (4×100 ml) 萃取。合併有機相且接著以 150 ml NaCl 飽和水溶液洗滌。在分離之後，經 $MgSO_4$ 乾燥有機相，且過濾，且在減壓下蒸發出溶劑，以便獲得 14.0 g (63.3 mmol) 呈橙色油狀物形式之化合物。產率=99%。 1H NMR DMSO d_6 (300 MHz): 1.34 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); 4.37 (q, $J=7.1$ Hz, 2H); 9.16 (s, 1H)。

9.3：2-氯-4-乙胺基嘓啶-5-甲酸乙酯



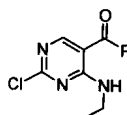
在 250 ml 圓底燒瓶中，在氮氣氛圍下，將 14.0 g (63.3 mmol) 前述階段之化合物溶解於 150 ml 無水 THF 中。添加 13 ml (95.0 mmol) 三乙胺，接著添加 32 ml (64.0 mmol) 於 THF 中之 2 M 乙胺，且將混合物在環境溫度下攪拌 16 小時。濾出所形成之沈澱物且在減壓下蒸發濾液。藉由二氧化矽管柱 (40-63 μm) 急驟層析 (溶離劑：環己烷/EtOAc, 1-1) 純化殘餘物。收集純溶離份且接著在減壓下蒸發出溶劑，以便獲得 9.2 g (39.9 mmol) 呈白色粉末形式之化合物。產率=63%。 1H NMR DMSO d_6 (300 MHz): 1.15 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); 1.31 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); 3.47 (m, 2H); 4.37 (q, $J=7.1$ Hz, 2H); 8.50 (bs, 1H); 8.59 (s, 1H)。

9.4 : 2-氯-4-乙氨基嘓啶-5-甲酸



在 500 ml 圓底燒瓶中，將 9.2 g (39.9 mmol) 階段 9.3 之化合物溶解於 250 ml THF 中。添加 100 ml 水，接著添加 2.5 g (60.0 mmol) 單水合氫氧化鋰。將混合物在環境溫度下攪拌 24 小時。在減壓下蒸發出 THF，且以 1 N HCl 水溶液酸化溶液直至完全形成沈澱物為止。濾出所形成之沈澱物且接著在烘箱中乾燥，以便獲得 8.0 g (39.5 mmol) 呈白色粉末形式之化合物。產率 = 99%。¹H NMR DMSO d₆ (300 MHz): 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); 3.45 (m, 2H); 8.55 (s, 1H); 8.65 (bs, 1H)。

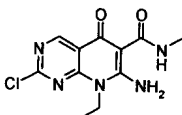
9.5 : 2-氯-4-乙氨基嘓啶-5-甲酰氟



在 250 ml 圓底燒瓶中，在氮氣氛圍下，將 4.0 g (20.0 mmol) 階段 9.4 之化合物溶解於 120 ml 無水 DCM 中。添加 2.8 ml (20.0 mmol) 三乙胺，接著添加 2.5 ml (30.0 mmol) 三聚氟化氮，且將混合物在環境溫度下攪拌 16 小時。以 50 ml 冰冷之 NaHCO₃ 飽和溶液水解混合物且接著以 3 × 25 ml EtOAc 萃取。合併有機相且接著以 25 ml NaCl 飽和水溶液洗滌。在分離之後，經 MgSO₄ 乾燥有機相，且過濾，且在減壓下蒸發出溶劑，以便獲得 3.2 g (15.8 mmol) 呈黃色油狀物形式之化合物，將其直接用於下一階段。產率 = 79%。

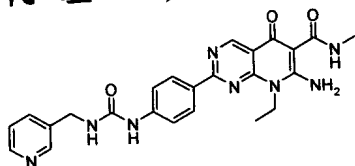
9.6 : 7-氨基-2-氯-8-乙基-5-側氧基-5,8-二氫吡啶并[2,3-d]

嘓啶-6-甲酸甲酰胺



在 250 ml 圓底燒瓶中，在氮氣氛圍下，將 1.3 g (33.0 mmol) NaH (60%) 懸浮於 35 ml 無水 DMF 中。藉助於冰浴將混合物之溫度降至 0°C。添加 1.6 g (16.5 mmol) 2-氟基-N-甲基乙醯胺，且接著將混合物在 0°C 下攪拌 15 分鐘且在環境溫度下攪拌 1 小時。藉助於冰浴將混合物之溫度降至 0°C，隨後將該混合物逐滴添加至 3.2 g (15.8 mmol) 階段 9.5 之化合物溶解於 35 ml DMF 中之 0°C 溶液中。將混合物在環境溫度下攪拌 2 小時，且接著添加 660 mg (16.5 mmol) NaH (60%)。在環境溫度下繼續攪拌混合物歷時 2 小時且接著將混合物傾入冰冷水 (50 ml) 中且在減壓下蒸發出 DMF。濾出所形成之沈澱物且以水 (2×25 ml) 洗滌，且在烘箱中乾燥所得產物，以便獲得 2.3 g (8.4 mmol) 呈白色粉末形式之化合物。產率 = 53%。¹H NMR DMSO d₆ (300 MHz): 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); 2.80 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H); 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H); 8.42 (bs, 1H); 9.11 (s, 1H); 10.71 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H); 11.96 (bs, 1H)。

9.7: 7-胺基-2-[4-(吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-8-乙基-5-側氧基-5,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘓啶-6-甲酸甲醯胺



在 50 ml 圓底燒瓶中，將 300 mg (1.1 mmol) 階段 9.6 之化合物溶解於 15 ml THF 中。添加 564 mg (1.6 mmol) 1-吡啶-3-基甲基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧硼啉-2-基)苯基]脲，接著添加 1.1 ml (2.2 mmol) 2 M Na₂CO₃ 水溶液。以氮

氣流使混合物脫氣且接著添加 612 mg (0.5 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 且將混合物回流 4 小時。在回至環境溫度之後，過濾混合物且以乙醇洗滌沈澱物。在自乙醇再結晶且以乙醚洗滌之後，分離出 462 mg (1.0 mmol) 呈黃色粉末形式之化合物。產率 = 92%； $\text{Mp} = 250^\circ\text{C}$ 。 ^1H NMR $\text{DMSO}-d_6$ (300 MHz) 1.26 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); 2.76 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H); 4.33 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H); 4.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H); 7.20-7.30 (m, 1H); 7.33-7.38 (m, 1H); 7.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H); 7.72 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H); 8.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H); 8.44 (dd, $J = 4.8$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H); 8.53 (s, 1H); 9.11 (s, 1H); 9.37 (bs, 1H)。LCMS (D) $\text{tr} = 5.93$ 分鐘。 IC_{50} (HCT116) = 6 nM。

實例 10：27 號化合物

^1H NMR $\text{DMSO}-d_6$ (300 MHz) 1.31 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H); 2.80 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H); 4.20-4.40 (m, 4H); 6.81 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H); 7.37 (m, 1H); 7.56 (m, 3H); 7.65-7.75 (m, 4H); 8.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H); 8.46 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H); 8.54 (s, 1H); 8.90 (s, 1H); 11.31 (m, 1H)。LCMS (D): $\text{tr} = 6.28$ 分鐘。 IC_{50} (HCT116) = 0.1 nM。

實例 11：56 號化合物

^1H NMR $\text{DMSO}-d_6$ (300 MHz) 1.32 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H); 4.34 (m, 4H); 6.85 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H); 7.19 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H); 7.33-7.40 (dd, $J = 7.7$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H); 7.54-7.58 (m, 3H); 7.68-7.74 (m, 4H); 8.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H); 8.46 (dd, $J = 4.8$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H); 8.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H); 8.91 (s,

1H); 10.68 (d, $J=5.0$ Hz, 1H) 。 LCMS (D): tr=5.71 分鐘 。

IC₅₀ (HCT116)=0.19 nM 。

實例 12：59 號化合物

¹H NMR CDCl₃ (300 MHz) 1.18 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); 1.50-1.70 (m, 2H); 1.80-2.10 (m, 6H); 3.35-3.50 (m, 3H); 3.58-3.69 (m, 1H); 3.70-3.82 (m, 2H); 3.82-3.96 (m, 2H); 4.03-4.16 (m, 2H); 4.28 (q, $J=7.1$ Hz, 2H); 4.46 (d, $J=5.7$ Hz, 2H); 6.32 (t, $J=5.8$ Hz, 1H); 7.20-7.30 (m, 1H); 7.32-7.50 (m, 6H); 7.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1H); 8.00 (s, 1H); 8.27 (d, $J=8.3$ Hz, 1H); 8.46 (dd, $J=4.8$ Hz, $J=1.4$ Hz, 1H); 8.58 (m, 1H); 11.30-11.45 (m, 2H) 。 ¹³C NMR CHCl₃-d (75 MHz) 8.62, 138.2, 25.83, 29.06, 29.26, 41.4, 43.00, 45.68, 46.04, 52.92, 69.23, 68.53, 77.96, 99.07, 114.79, 119.36, 122.41, 123.87, 124.88, 127.23, 127.76, 133.72, 135.92, 136.39, 139.39, 139.95, 144.41, 147.57, 148.09, 155.90, 164.46, 169.37, 176.26 。 LCMS (D): tr=6.52 分鐘 。

IC₅₀ (HCT116)=0.47 nM 。

實例 13：60 號化合物

¹H NMR CHCl₃-d (300 MHz) 0.90-1.00 (m, 12H); 1.00-1.10 (m, 12H); 1.17 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); 2.62-2.77 (m, 4H); 2.90-3.14 (m, 4H); 3.25-3.35 (m, 2H); 3.35-3.48 (m, 2H); 4.22-4.33 (m, 2H); 4.44 (d, $J=5.4$ Hz, 2H); 6.20 (m, 1H); 7.20 (m, 1H); 7.35-7.50 (m, 6H); 7.67 (d, $J=7.8$ Hz, 1H); 8.02 (bs, 1H); 8.27 (d, $J=8.6$ Hz, 1H); 8.46 (d, $J=4.3$ Hz,

201006836

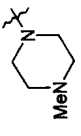
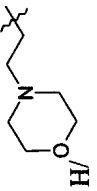
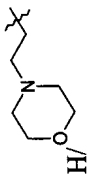
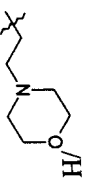
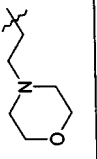
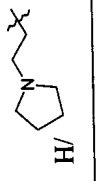
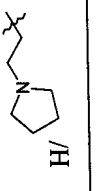
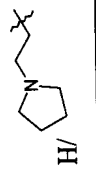
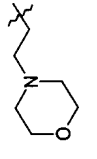
1H); 8.54 (s, 1H); 10.81 (bs, 1H); 11.05 (bs, 1H) 。 LCMS
(D): tr=5.12 分鐘 。 IC₅₀ (HCT116)=0.1 nM 。

- 58 -

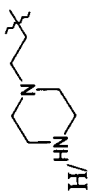
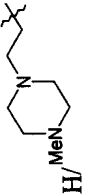
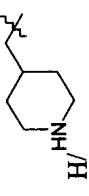
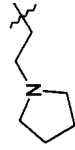
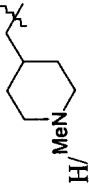
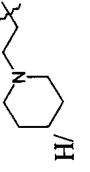
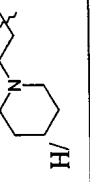


編號	Ar	L ¹	R ₇	Z/Z'	R ₁	R ₂ /R ₃ (A=NR ₂ R ₃)	R ₄ /R ₅ (當B=NR ₄ R ₅ 時)	R ₆ (當B=OR ₆ 時)	MS (MH ⁺)	以分鐘計 之LC ² tr(方法)	Mp ³ 或 NMR	註解
1	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	Et	H/H	H/Me		472	5.74 (A)	NMR	參看實例1 鹽酸鹽
2	Ar ₁	NH	H	N/CH	Et	H/H	H/Me		458		>260°C	鹽酸鹽
3	Ar ₁	CH ₂ CH ₂ NH	H	N/CH	Et	H/H	H/Me		486		198- 200°C	鹽酸鹽
4	Ar ₁ (x=1) ⁴	CH ₂ NH	H	N/CH	Et	H/H	H/Me		490		194	三氣甲烷磺 酸鹽
5	Ar ₃	NH	H	N/CH	Et	H/H	H/Me		473		>260°C	鹽酸鹽
6	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	Me	H/H	H/Me		458	5.55 (A)		鹽酸鹽
7	Ar ₁	CH=CH	H	N/CH	Et	H/H	H/Me		469	7.05 (A)	NMR	參看實例2
8	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	CH ₂ CH ₂ NMe ₂	H/H	H/Me		515	4.84 (A)		
9	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	Et	H/H	H/H		458	5.50 (A)		

編號	Ar	L ¹	R ₇	Z/Z'	R ₁	R ₂ /R ₃ (A=NR ₂ R ₃)	R ₄ /R ₅ (當B=NR ₄ R ₅ 時)	R ₆ (當B=OR ₆ 時)	MS (MH ⁺)	以分鐘計 之LC ² tr(方法)	Mp ³ 或 NMR	註) 參看頁
10	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	Et	H/H		Et	487	5.68 (A)	NMR	參看頁
11	Ar ₂	CH ₂ NH	H	N/CH	Et	H/H	H/Me		486	6.49 (A)		
12	Ar ₁	CH ₂ NMe	H	N/CH	Et	H/H	H/Me		486	6.11 (A)		
13	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	Et	H/H		H	459	5.82 (A)	NMR	參看實例5
14	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	Et	H/H	Me/Me		486	5.06 (A)		
15	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	Et	H/H	H/-CH ₂ CH ₂ NMe ₂		529	4.93 (A)		
16	Ar ₁	CH ₂ CH(NHCO Ot-Bu)	H	N/CH	Et	H/H	H/Me		586	6.86 (A)		
17	Ar ₄	CH ₂ NH	H	N/CH	Et	H/H	H/Me		478	7.00 (A)		
18	Ar ₁	CH ₂ O	H	N/CH	Et	H/H	H/Me		473	6.93 (A)		
19	Ar ₁	CH ₂ NH	Me	N/CH	Et	H/H	H/Me		486	6.08 (A)		
20	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	Et	H/H	H/-(CH ₂) ₆ NHCOOt-Bu		657	7.53 (A)		
21	Ar ₃	CH ₂ NH	H	N/CH	Et	H/H	H/Me		487	5.74 (A)		
22	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	Et	H/-CH ₂ CH ₂ NMe ₂	H/-CH ₂ CH ₂ NMe ₂		600	4.56 (A)		
23	Ar ₁	CH ₂ NMe	H	N/CH	Et	H/H	H/H		472	5.85 (A)		
24	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	(CH ₂) ₆ NHCOO t-Bu	H/H	H/Me		643	7.08 (A)		
25	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	-(CH ₂) ₆ NH ₂	H/H	H/Me		543	5.43 (A)		三氣甲烷磺 酸鹽
26	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	Et	H/H	H/-(CH ₂) ₆ NH ₂		557	5.44 (A)		

編號	Ar	L'	R ₇	Z/Z'	R ₁	R ₂ /R ₃ (A=NR ₂ R ₃)	R ₄ /R ₅ (當B=NR ₄ R ₅ 時)	R ₆ (當B=OR ₆ 時)	MS (MH ⁺)	以分鐘計 之LC ² tr(方法)	Mp ³ 或 NMR	註解
27	Ar ₁	CH ₂ NH	H	CH/CH	Et	H/H	H/Me		471	6.28 (D)	NMR	
28	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	Et	H/Me	H/Me		486	6.13 (A)		
29	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	Et	H/Me			541	4.51 (A)		
30	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	Et	H/Me			571	5.13 (A)	245°C/ NMR	參看實例6
31	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	Et				684	6.01 (B)		
32	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	Et	H/H	H/-[(CH ₂) ₂ O] ₇ CH ₂ NH ₂		809	5.59 (A)		三氟甲烷磺 酸鹽
33	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH		H/H	H/Me		557	5.12 (A)		
34	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	Et				652	4.69 (A)		
35	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	CH ₂ CH ₂ NMe ₂	H/H	H/-CH ₂ CH ₂ NMe ₂		572	4.43 (A)		
36	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	Et	H/H			555	5.35 (A)		
37	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH		H/H	H/H		543	5.02 (A)		

編號	Ar	L ¹	R ₇	Z/Z'	R ₁	R ₂ /R ₃ (A=NR ₂ R ₃)	R ₄ /R ₅ (當B=NR ₄ R ₅ 時)	R ₆ (當B=OR ₆ 時)	MS (MH ⁺)	以分鐘計 之LC ² tr(方法)	Mp ³ 或 NMR	註1
38	Ar ₁	CH ₂ NMe	H	N/CH		H/H	H/Me		571	5.50 (A)		
39	Ar ₁	CH ₂ NMe	H	N/CH	Et	H/H			585	5.24 (A)		
40	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	Et	H/H	H/-[(CH ₂) ₃ NH] ₃ -H		629	4.51 (A)		三氣甲烷磺 酸鹽
41	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH		H/H	H/-CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂		586	4.65 (A)		三氣甲烷磺 酸鹽
42	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	Et				682	4.62 (A)		三氣甲烷磺 酸鹽
43	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	Et	H/H			570	4.97 (A)		三氣甲烷磺 酸鹽
44	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	Et				652	5.03 (A)		三氣甲烷磺 酸鹽
45	Ar ₁	CH ₂ NMe	H	N/CH	Et				698	4.80 (A)		
46	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	Et				710	4.86 ((A)	NMR	參看實例4
47	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH		H/H	H/Me		541	5.15 (A)		

編號	Ar	L ¹	R ₇	Z/Z'	R ₁	R ₂ /R ₃ (A=NR ₂ R ₃)	R ₄ /R ₅ (當B=NR ₄ R ₅ 時)	R ₆ (當B=OR ₆ 時)	MS (MH ⁺)	以分鐘計 之LC ² tr(方法)	Mp ³ 或 NMR	註解
48	Ar ₁	CH ₂ NMe	H	N/CH	Et	H/H			584	5.24 (A)		三氣甲 酸鹽
49	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	Et	H/H			584	5.20 (A)		
50	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	Et	H/-CH ₂ CH ₂ NH ₂	H/-CH ₂ CH ₂ NH ₂		544	4.60 (A)		三氣甲烷磺 酸鹽
51	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	Et	H/H			555	5.33 (A)		三氣甲烷磺 酸鹽
52	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH		H/H	H/H		527	6.34 (C)		
53	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/N	Et	H/H	H/Me		473		250°C/ NMR	參看實例9
54	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	Et	H/H			569	4.97 (A)		
55	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	Et	H/-CH ₂ CH ₂ N(i-Pr) ₂	H/-CH ₂ CH ₂ N(i-Pr) ₂		712	5.08 (A)		
56	Ar ₁	CH ₂ NH	H	CH/CH	Et	H/H	H/H		457	5.71 (D)		
57	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	Et				680	4.90 (D)	242°C/ NMR	參看實例7

編號	Ar	L ¹	R ₇	Z/Z'	R ₁	R ₂ /R ₃ (A=-NR ₂ R ₃)	R ₄ /R ₅ (當B=-NR ₄ R ₅ 時)	R ₆ (當B=-OR ₆ 時)	MS (MH ⁺)	以分鐘計 之LC ² tr(方法)	Mp ³ 或 NMR	註 ⁴
58	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	Et				680	4.71 (A)		
59	Ar ₁	CH ₂ NH	H	CH/CH	Et				625	6.52 (D)	NMR	
60	Ar ₁	CH ₂ NH	H	CH/CH	Et	H/-CH ₂ CH ₂ N(i-Pr) ₂	H/-CH ₂ CH ₂ N(i-Pr) ₂		711	5.12 (D)		
61	Ar ₁	CH ₂ NH	H	CH/CH	Et				651		130- 135°C/ NMR	參看實例8 二鹽酸鹽
62	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	Et				712	4.43 (A)		
63	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	Et				752	5.36 (A)		
64	Ar ₁	CH ₂ NH	H	N/CH	Et	H/H	H/-C(CH ₂ OH) ₃		562	5.32 (A)		

縮寫：n-Bu：正丁基；t-Bu：第三丁基；i-Pr：異丙基

¹在L中，NH、NMe或O係與C=O基團鍵聯

²LC：液相層析且tr：滯留時間

³Mp：熔點

⁴對於所有化合物而言，除4號化合物之外，x=0

表I之化合物具有使用 AUTONOM[®]軟體測定之以下化學命名法：

- 2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸甲醯胺(1號)
- 2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸甲醯胺(2號)
- 2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-{4-[3-(2-吡啶-3-基乙基)脲基]苯基}-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸甲醯胺(3號)
- 2-胺基-1-乙基-7-[3-氟-4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-4-側氧基-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸甲醯胺(4號)
- 2-胺基-7-[4-(3-(6-胺基吡啶-3-基甲基脲基)苯基)-1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸甲醯胺(5號)
- 2-胺基-1-甲基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸甲醯胺(6號)
- 2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-((E)-3-吡啶-3-基-丙烯醯基胺基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸甲醯胺(7號)
- 2-胺基-1-(2-二甲胺基-乙基)-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸甲醯胺(8號)
- 2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸醯胺(9號)
- 2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸乙酯(10號)
- 2-胺基-7-{4-[3-(3-胺基-苯甲基)脲基]苯基}-1-乙基-4-側

氧基-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸甲醯胺(11號)

- 2-胺基-1-乙基-7-[4-(3-甲基-3-吡啉-3-基甲基脲基)苯基]-4-側氧基-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸甲醯胺(12號)
- 2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啉-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸(13號)
- 2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啉-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸二甲基醯胺(14號)
- 2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啉-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸(2-二甲胺基乙基)醯胺(15號)
- {1-[4-(7-胺基-8-乙基-6-甲基胺甲醯基-5-側氧基-5,8-二氫[1,8]啉啉-2-基)苯基胺甲醯基]-2-吡啉-3-基乙基}胺基甲酸第三丁酯(16號)
- 2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-噻唑-5-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸甲醯胺(17號)
- [4-(7-胺基-8-乙基-6-甲基胺甲醯基-5-側氧基-5,8-二氫[1,8]啉啉-2-基)苯基]胺基甲酸吡啉-3-基甲酯(18號)
- 2-胺基-1-乙基-7-[4-(1-甲基-3-吡啉-3-基甲基脲基)苯基]-4-側氧基-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸甲醯胺(19號)
- [6-((2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啉-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-羰基)胺基)己基]胺基甲酸第三丁酯(20號)
- 2-胺基-7-{4-[3-(6-胺基吡啉-3-基甲基)脲基]苯基}-1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸甲醯胺(21號)

- 2-(2-二甲胺基乙胺基)-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸(2-二甲胺基乙基)醯胺(22號)
- 2-胺基-1-乙基-7-[4-(3-甲基-3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-4-側氧基-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸醯胺(23號)
- (6-{2-胺基-3-甲基胺甲醯基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-4H-[1,8]喹啉-1-基}-己基)胺基甲酸第三丁酯(24號)
- 2-胺基-1-(6-胺基己基)-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸甲醯胺(25號)
- 2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸(6-胺基己基)醯胺(26號)
- 2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫喹啉-3-甲酸甲醯胺(27號)
- 1-乙基-2-甲胺基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸甲醯胺(28號)
- 1-{4-[7-胺基-8-乙基-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-5-側氧基-5,8-二氫[1,8]喹啉-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基甲基脲(29號)
- 2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸(2-嗎啉-4-基乙基)醯胺(30號)
- 1-乙基-2-(2-嗎啉-4-基乙胺基)-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸(2-嗎啉-4-

基乙基)醯胺(31號)

- 2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)乙基]醯胺(32號)
- 2-胺基-1-(2-嗎啉-4-基乙基)-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸甲醯胺(33號)
- 1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-2-(2-吡咯啉-1-基乙胺基)-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸(2-吡咯啉-1-基乙基)醯胺(34號)
- 2-胺基-1-(2-二甲胺基乙基)-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸(2-二甲胺基乙基)醯胺(35號)
- 2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸(2-吡咯啉-1-基乙基)醯胺(36號)
- 2-胺基-1-(2-嗎啉-4-基乙基)-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸醯胺(37號)
- 2-胺基-7-[4-(3-甲基-3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1-(2-嗎啉-4-基乙基)-4-側氧基-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸甲醯胺(38號)
- 2-胺基-1-乙基-7-[4-(3-甲基-3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-4-側氧基-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸(2-嗎啉-4-基乙基)醯胺(39號)

- 2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸{3-[3-(3-胺基丙胺基)丙胺基]丙基}醯胺(40號)
- 2-胺基-1-(2-嗎啉-4-基乙基)-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸(2-胺基乙基)醯胺(41號)
- 1-乙基-4-側氧基-2-(2-哌嗪-1-基乙胺基)-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸(2-哌嗪-1-基乙基)醯胺(42號)
- 2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸(2-哌嗪-1-基乙基)醯胺(43號)
- 1-乙基-4-側氧基-2-[(哌啶-4-基甲基)-胺基]-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸(哌啶-4-基甲基)醯胺(44號)
- 1-乙基-7-[4-(3-甲基-3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-2-(2-嗎啉-4-基乙胺基)-4-側氧基-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸(2-嗎啉-4-基乙基)醯胺(45號)
- 1-乙基-2-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙胺基]-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]醯胺(46號)
- 2-胺基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1-(2-吡咯啉-1-基乙基)-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸甲醯胺(47號)

- 2-胺基-1-乙基-7-[4-(3-甲基-3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-4-側氧基-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸(2-哌嗪-1-基乙基)醯胺(48號)
- 2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)乙基]醯胺(49號)
- 2-(2-胺基乙胺基)-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸(2-胺基乙基)醯胺(50號)
- 2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸(哌啶-4-基甲基)醯胺(51號)
- 2-胺基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1-(2-吡咯啉-1-基乙基)-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸醯胺(52號)
- 7-胺基-8-乙基-5-側氧基-2-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-5,8-二氫-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲醯胺(53號)
- 2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸(1-甲基-哌啶-4-基甲基)醯胺(54號)
- 2-(2-二異丙胺基乙胺基)-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸(2-二異丙胺基乙基)醯胺(55號)
- 2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯

- 基]-1,4-二氫喹啉-3-甲酸鹽胺(56號)
- 1-乙基-2-[2-(2-甲基-吡咯啉-1-基)-乙胺基]-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸[2-(2-甲基吡咯啉-1-基)乙基]鹽胺(57號)
 - 1-乙基-2-[2-(2-甲基吡咯啉-1-基)乙胺基]-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸[2-(2-甲基吡咯啉-1-基)乙基]鹽胺(58號)
 - 1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-2-[(四氫呋喃-2-基甲基)胺基]-1,4-二氫喹啉-3-甲酸(四氫呋喃-2-基甲基)鹽胺(59號)
 - 2-(2-二異丙胺基乙胺基)-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫喹啉-3-甲酸(2-二異丙胺基乙基)鹽胺(60號)
 - 1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-2-(2-吡咯啉-1-基乙胺基)-1,4-二氫喹啉-3-甲酸(2-吡咯啉-1-基乙基)鹽胺(61號)
 - 1-乙基-2-[2-(4-羥基哌啶-1-基)乙胺基]-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸[2-(4-羥基哌啶-1-基)乙基]鹽胺(62號)
 - 2-[2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙胺基]-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸[2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙基]鹽胺(63號)
 - 2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸(2-羥基-1,1-雙羥甲基乙

基)醯胺(64號)。

根據Fujishita T.等人，*Oncology* **2003**, 64(4), 399-406(參看第401頁)，在測試中使用3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-(3-羧基甲氧基苯基)-2-(4-磺酸基苯基)-2H-四唑鎗(MTS)測定增殖及細胞生存力。在此測試中，量測在將測試化合物培育72小時之後活細胞將MTS轉化成有色化合物之線粒體能力。IC₅₀(nM)表示引起增殖及細胞生存力損失50%之化合物濃度。

表I之化合物為對HCT116腫瘤株(參考ATCC-CCL247)進行活體外實驗性測試的對象。注意到對於此株而言，IC₅₀值介於<0.1 μM與1 μM之間(亦參看在實例中得到之值)，表明該等化合物具有抗癌活性。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：

9812313D

C07D471/04 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

※申請日：

98.7.31

※IPC 分類：

~~C07D~~ A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

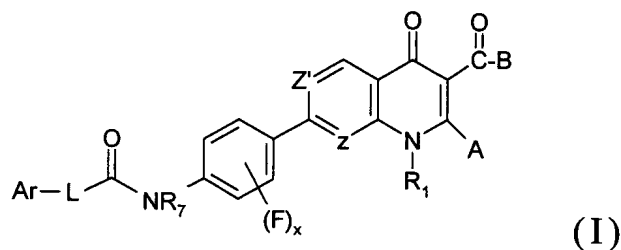
抗癌劑衍生物、其製備及其治療用途

ANTICANCER DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND

THERAPEUTIC USE THEREOF

二、中文發明摘要：

本發明係關於式(I)之抗癌化合物：

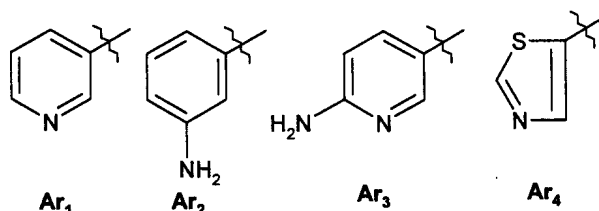


其中：

- R_1 表示視情況經 $-NR_aR_b$ 取代之 (C_3-C_7) 環烷基或 (C_1-C_6) 烷基；
- A 表示 $-NR_2R_3$ ；
- B 表示 $-NR_4R_5$ 或 $-OR_6$ ；
- R_6 表示 H 或 (C_1-C_4) 烷基；
- Z 表示 N 或 CH，若 Z 表示 N，則 Z' 表示 N 或 CH，若 Z 表示 CH，則 Z' 表示 CH；
- R_7 表示 H 或 (C_1-C_4) 烷基；
- L 表示 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH[NHC(=O)O(C_1-$

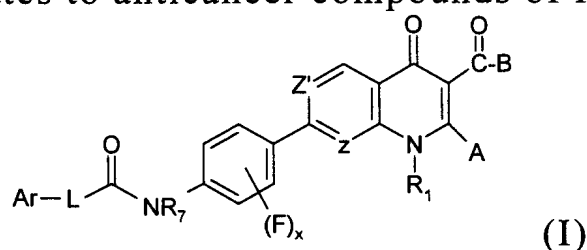
C₄)烷基]或-(CH₂)_n-Y-基團 (n=1-4, Y=O或NR₈, 其中R₈表示H或(C₁-C₄)烷基);

• Ar表示選自以下之基團:



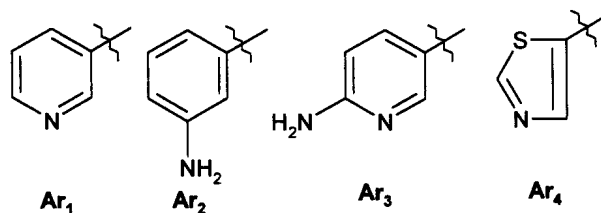
三、英文發明摘要:

The invention relates to anticancer compounds of formula (I):



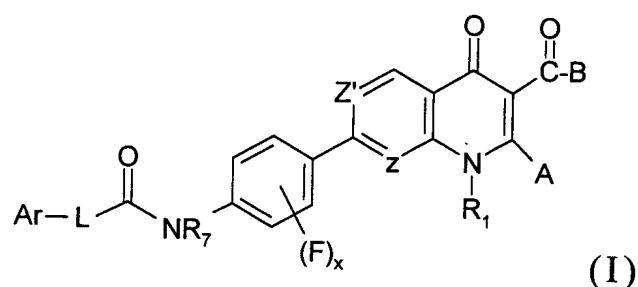
in which:

- R₁ represents a (C₃-C₇)cycloalkyl or (C₁-C₆)alkyl group optionally substituted with -NR_aR_b;
- A represents -NR₂R₃;
- B represents -NR₄R₅ or -OR₆;
- R₆ represents H or a (C₁-C₄)alkyl group;
- Z represents N or CH and Z' represents N or CH if Z represents N, and CH if Z represents CH;
- R₇ represents H or a (C₁-C₄)alkyl group;
- L represents a -CH=CH-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH[NHC(=O)O(C₁-C₄)alkyl] or -(CH₂)_n-Y- group (n=1-4 and Y=O or NR₈ where R₈ represents H or a (C₁-C₄)alkyl group);
- Ar represents a group chosen from:



七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物：



其中：

R_1 表示：(C₃-C₇)環烷基或

(C₁-C₆)烷基，視情況經-NR_aR_b基團取代，其中：

(i) R_a及R_b彼此獨立地表示氫原子或(C₁-C₄)烷基，或

(ii) R_a與R_b連同其所連接之氮原子一起形成雜環烷基，視情況在環中包含另一雜原子且視情況經取代；

或 (iii) R_a表示氫原子，R_b表示-C(=O)O(C₁-C₄)烷基；

A表示-NR₂R₃基團；

B表示-NR₄R₅或-OR₆基團；

R₂及R₃為：

R₂及R₃彼此獨立地表示氫原子或(C₁-C₆)烷基；

或 R₂表示氫原子，R₃表示經以下取代之(C₁-C₆)烷基：

視情況經取代之雜環烷基；

-NR_cR_d基團，其中：

(i) R_c 及 R_d 彼此獨立地表示氫原子或(C₁-C₄)烷基；

或(ii) R_c 與 R_d 連同其所連接之氮原子一起形成雜環烷基，視情況在環中包含另一雜原子且視情況經取代；

R_4 及 R_5 為：

R_4 及 R_5 彼此獨立地表示氫原子或(C₁-C₄)烷基，或連同其所連接之氮原子一起形成視情況經取代之雜環烷基；

或 R_4 表示氫原子， R_5 表示經以下取代之(C₁-C₆)烷基：

視情況經取代之雜環烷基；

- NR_eR_f 基團，其中：

(i) R_e 及 R_f 表示氫原子或(C₁-C₄)烷基；

或(ii) R_e 與 R_f 連同其所連接之氮原子一起形成雜環烷基，視情況在環中包含另一雜原子且視情況經取代；

或(iii) R_e 表示氫原子， R_f 表示-C(=O)O(C₁-C₄)烷基；

或 R_4 表示氫原子， R_5 表示以下基團之一：-C(CH₂OH)₃；

-[(CH₂)₂O]_mCH₂NH₂或-[(CH₂)₃NH]_m-H，其中m為在3至10範圍內之整數；

條件為：若 R_2 表示氫原子且 R_3 表示經雜環烷基或-N R_cR_d 基團取代之(C₁-C₆)烷基，則 R_4 及 R_5 分別與 R_2 及

R_3 相同；

R_6 表示氫原子或 (C_1-C_4) 烷基；

Z 表示 N 或 CH；

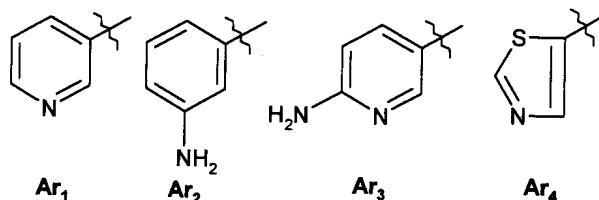
若 Z 表示 N，則 Z' 表示 N 或 CH，若 Z 表示 CH，則 Z' 表示 CH；

x 為在 0 至 4 範圍內之整數；

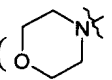
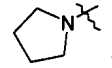
R_7 表示氫原子或 (C_1-C_4) 烷基；

L 表示 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}[\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(C_1-C_4)\text{烷基}]]$ 或 $-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}-$ 基團，其中 n 為在 1 至 4 範圍內之整數，基團 Y (與 $\text{C}=\text{O}$ 連接) 表示氧原子或 $-\text{NR}_8-$ 基團，其中 R_8 表示氫原子或 (C_1-C_4) 烷基；

Ar 表示選自以下之基團：



呈鹼形式或與酸形成之加成鹽形式，以及呈水合物或溶劑合物形式。

- 如請求項 1 之化合物，其中 R_a 與 R_b 所形成之雜環烷基為 4-嗎啉基 () 或吡咯啉基 ()。
- 如請求項 1 或 2 之化合物，其中 R_2 與 R_3 均表示氫原子，或 R_2 表示氫原子， R_3 為：
(C_1-C_6) 烷基；
經視情況經取代之雜環烷基取代之 (C_1-C_6) 烷基；

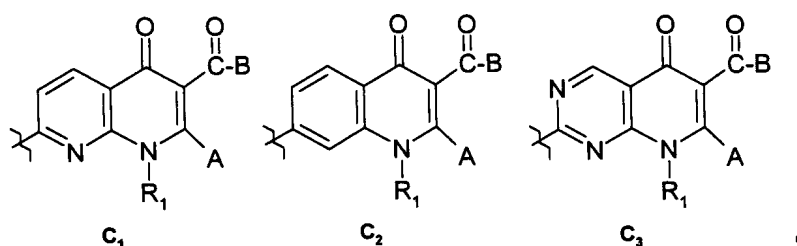
經該 $-NR_cR_d$ 基團取代之 (C_1-C_6) 烷基。

4. 如請求項3之化合物，其中 R_3 表示經4-哌啶基或4-N-烷基哌啶基或2-四氫呋喃基取代之 (C_1-C_6) 烷基。
5. 如請求項3之化合物，其中該 $-NR_cR_d$ 基團表示4-嗎啉基、吡咯啶基、哌嗪基或N-烷基哌嗪基、哌啶基、2-甲基吡咯啶基、4-羥基哌啶基或4,4'-二氟哌啶基。
6. 如請求項1或2之化合物，其中 R_4 與 R_5 均表示氫原子或 (C_1-C_6) 烷基，或 R_4 表示氫原子， R_5 為：
 (C_1-C_6) 烷基；

經視情況經取代之雜環烷基取代之 (C_1-C_6) 烷基；

經該 $-NR_eR_f$ 基團取代之 (C_1-C_6) 烷基。

7. 如請求項6之化合物，其中 R_5 表示經4-哌啶基或4-N-烷基哌啶基或2-四氫呋喃基取代之 (C_1-C_6) 烷基。
8. 如請求項6之化合物，其中該 $-NR_eR_f$ 基團表示4-嗎啉基、吡咯啶基、哌嗪基或N-烷基哌嗪基、哌啶基、2-甲基吡咯啶基、4-羥基哌啶基或4,4'-二氟哌啶基。
9. 如請求項1或2之化合物，其中 L 表示 $-CH_2-NH-$ 、 $-CH_2-O-$ 或 $-CH=CH-$ 基團。
10. 如請求項1或2之化合物，其中包含 Z 及 Z' 之環為以下3個環之一：



R_1 表示(C₁-C₆)烷基；

Q表示視情況經取代之雜環烷基或如請求項1中所定義之-NR_cR_d基團。

14. 如請求項1、2及11至13中任一項之化合物，其中：

Ar表示Ar₁基團；

及/或R₇表示氫原子；

及/或L表示CH₂NH；

及/或Z及Z'分別表示N及CH。

15. 一種化合物，其係選自下列：

2-胺基-1-乙基-4-側氧基(oxo)-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸甲鹽胺；

2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸甲鹽胺；

2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-{4-[3-(2-吡啶-3-基乙基)脲基]苯基}1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸甲鹽胺；

2-胺基-1-乙基-7-[3-氟-4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-4-側氧基-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸甲鹽胺；

2-胺基-7-[4-(3-(6-胺基吡啶-3-基甲基脲基)苯基)-1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸甲鹽胺；

2-胺基-1-甲基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸甲鹽胺；

2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-((E)-3-吡啶-3-基-丙烯鹽基胺基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸甲鹽胺；

2-胺基-1-(2-二甲胺基乙基)-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基

- 甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸甲醯胺；
- 2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸醯胺；
- 2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸乙酯；
- 2-胺基-7-{4-[3-(3-胺基苯甲基)脲基]苯基}1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸甲醯胺；
- 2-胺基-1-乙基-7-[4-(3-甲基-3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-4-側氧基-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸甲醯胺；
- 2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸；
- 2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸二甲基醯胺；
- 2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸(2-二甲胺基乙基)醯胺；
- {1-[4-(7-胺基-8-乙基-6-甲基胺甲醯基-5-側氧基-5,8-二氫[1,8]喹啉-2-基)苯基胺甲醯基]-2-吡啶-3-基乙基}胺基甲酸第三丁酯；
- 2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-噻唑-5-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸甲醯胺；
- [4-(7-胺基-8-乙基-6-甲基胺甲醯基-5-側氧基-5,8-二氫[1,8]喹啉-2-基)苯基]胺基甲酸吡啶-3-基甲酯；
- 2-胺基-1-乙基-7-[4-(1-甲基-3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-4-側氧基-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸甲醯胺；

[6-((2-氨基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]啉啶-3-羰基)氨基)-己基]氨基甲酸第三丁酯；

2-氨基-7-{4-[3-(6-氨基吡啶-3-基甲基)脲基]苯基}-1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫[1,8]啉啶-3-甲酸甲醯胺；

2-(2-二甲胺基乙胺基)-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]啉啶-3-甲酸(2-二甲胺基乙基)醯胺；

2-氨基-1-乙基-7-[4-(3-甲基-3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-4-側氧基-1,4-二氫[1,8]啉啶-3-甲酸醯胺；

(6-{2-氨基-3-甲基胺甲醯基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-4H-[1,8]啉啶-1-基}己基)氨基甲酸第三丁酯；

2-氨基-1-(6-氨基己基)-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]啉啶-3-甲酸甲醯胺；

2-氨基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]啉啶-3-甲酸(6-氨基己基)醯胺；

2-氨基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫喹啉-3-甲酸甲醯胺；

1-乙基-2-甲胺基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]啉啶-3-甲酸甲醯胺；

1-{4-[7-氨基-8-乙基-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-5-側氧基-5,8-二氫[1,8]啉啶-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基甲基脲；

2-氨基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]

基]-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸(2-嗎啉-4-基乙基)醯胺；

1-乙基-2-(2-嗎啉-4-基乙胺基)-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸(2-嗎啉-4-基乙基)醯胺；

2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)乙基]醯胺；

2-胺基-1-(2-嗎啉-4-基乙基)-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸甲醯胺；

1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-2-(2-吡咯啉-1-基乙胺基)-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸(2-吡咯啉-1-基乙基)醯胺；

2-胺基-1-(2-二甲胺基乙基)-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸(2-二甲胺基乙基)醯胺；

2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸(2-吡咯啉-1-基乙基)醯胺；

2-胺基-1-(2-嗎啉-4-基乙基)-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸醯胺；

2-胺基-7-[4-(3-甲基-3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1-(2-嗎啉-4-基乙基)-4-側氧基-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸甲醯胺；

2-胺基-1-乙基-7-[4-(3-甲基-3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-

4-側氧基-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸(2-嗎啉-4-基乙基)醯胺；

2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸{3-[3-(3-胺基-丙胺基)丙胺基]丙基}醯胺；

2-胺基-1-(2-嗎啉-4-基乙基)-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸(2-胺基乙基)醯胺；

1-乙基-4-側氧基-2-(2-哌嗪-1-基乙胺基)-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸(2-哌嗪-1-基乙基)醯胺；

2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸(2-哌嗪-1-基乙基)醯胺；

1-乙基-4-側氧基-2-[(哌啶-4-基甲基)胺基]-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸(哌啶-4-基甲基)醯胺；

1-乙基-7-[4-(3-甲基-3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-2-(2-嗎啉-4-基乙胺基)-4-側氧基-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸(2-嗎啉-4-基乙基)醯胺；

1-乙基-2-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺基]-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]醯胺；

2-胺基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1-(2-吡咯啉-1-基乙基)-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸甲醯胺；

2-胺基-1-乙基-7-[4-(3-甲基-3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-4-側氧基-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸(2-哌嗪-1-基乙基)醯胺；

2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]醯胺；

2-(2-胺基乙胺基)-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸(2-胺基乙基)醯胺；

2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸(哌啶-4-基甲基)醯胺；

2-胺基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1-(2-吡咯啉-1-基乙基)-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸醯胺；

7-胺基-8-乙基-5-側氧基-2-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-5,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲醯胺；

2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸(1-甲基哌啶-4-基甲基)醯胺；

2-(2-二異丙胺基乙胺基)-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]啉啉-3-甲酸(2-二異丙胺基乙基)醯胺；

2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫喹啉-3-甲酸醯胺；

1-乙基-2-[2-(2-甲基吡咯啉-1-基)乙胺基]-4-側氧基-7-[4-

(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸
[2-(2-甲基吡咯啉-1-基)乙基]醯胺；

1-乙基-2-[2-(2-甲基吡咯啉-1-基)乙胺基]-4-側氧基-7-[4-
(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸
[2-(2-甲基吡咯啉-1-基)乙基]醯胺；

1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-2-
[(四氫呋喃-2-基甲基)胺基]-1,4-二氫喹啉-3-甲酸(四氫呋
喃-2-基甲基)醯胺；

2-(2-二異丙胺基乙胺基)-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-
3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫喹啉-3-甲酸(2-二異丙胺基
乙基)醯胺；

1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-2-(2-
吡咯啉-1-基乙胺基)-1,4-二氫喹啉-3-甲酸(2-吡咯啉-1-基
乙基)醯胺；

1-乙基-2-[2-(4-羥基哌啶-1-基)乙胺基]-4-側氧基-7-[4-
(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸
[2-(4-羥基哌啶-1-基)乙基]醯胺；

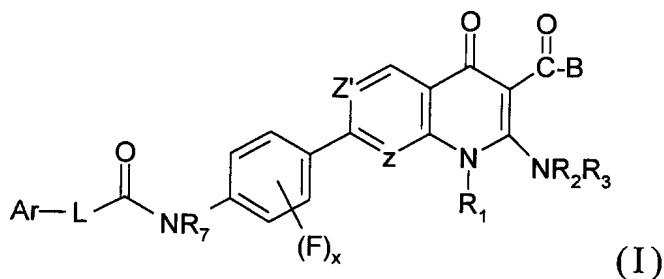
2-[2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙胺基]-1-乙基-4-側氧基-7-[4-
(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸
[2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙基]醯胺；

2-胺基-1-乙基-4-側氧基-7-[4-(3-吡啶-3-基甲基脲基)苯
基]-1,4-二氫[1,8]喹啉-3-甲酸(2-羥基-1,1-雙羥甲基乙基)
醯胺；

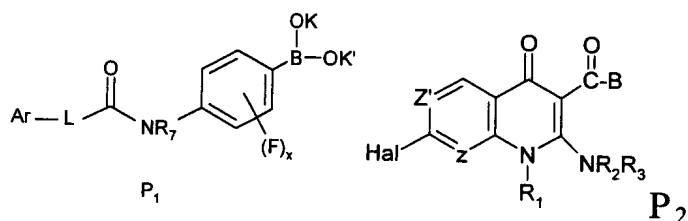
呈鹼形式或與酸形成之加成鹽形式，以及呈水合物及溶

劑合物形式。

16. 一種製備式(I)化合物之方法：



其包含在鈹複合物及視情況鹼存在下使以下化合物P₁與P₂偶合：



在該等式中：

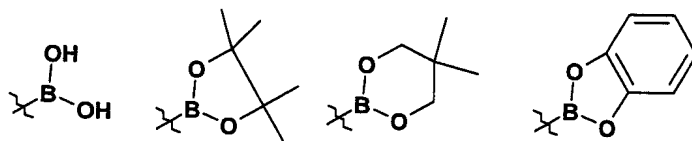
Ar、L、R₇、Z、Z'、R₁、B及x係如請求項1至14中任一項所定義；

R₂及R₃彼此獨立地表示氫原子或(C₁-C₆)烷基；

Hal表示氯、溴或碘原子；

K及K'表示氫原子，或烷基或芳基，視情況彼此鍵聯連同硼原子及兩個氧原子一起形成5至7員環，視情況經一或多個烷基取代或視情況與苯基接合。

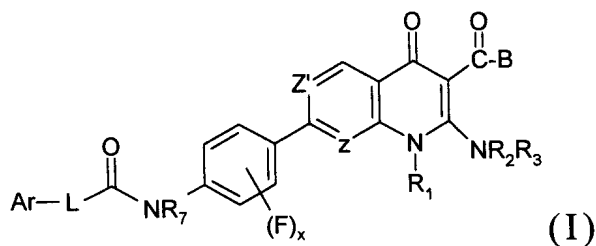
17. 如請求項16之方法，其中該-B(OK)(OK')基團係選自：



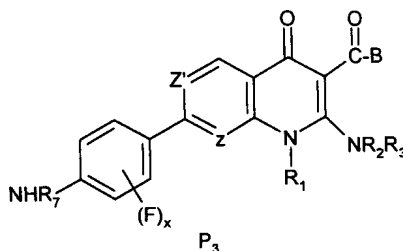
18. 如請求項16或17之方法，其中該鈹複合物係呈氧化態(0)

或 (II)。

19. 一種製備式(I)化合物之方法：



其包含使化合物 P₃：



與以下化合物偶合：

式 Ar-(CH₂)_n-YH 之 P₄，在引入「C=O」單元之試劑存在下；

式 Ar-CH=CH-COOH 之 P₅；

式 Ar-CH₂CH₂-COOH 之 P₆；

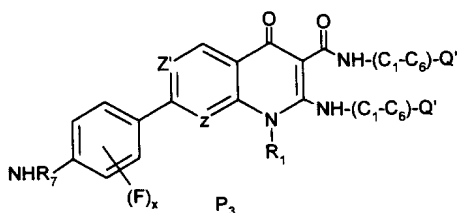
在該等式中，Ar、L、R₇、Z、Z'、R₁、R₂、R₃、B、x、

Y及n係如請求項1至14中任一項所定義。

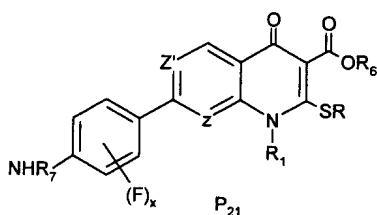
20. 如請求項19之方法，其中該引入「C=O」單元之試劑為光氣、三光氣或N,N'-二丁二醯亞胺基碳酸酯。

21. 如請求項19之方法，其中P₃與P₅或P₆之間的偶合係在酸活化劑存在下進行。

22. 一種製備下式化合物之方法：



其包含使下式之 P_{21} ：



與 $H_2N-(C_1-C_6)$ 烷基- Q' 反應，在該等式中：

R_1 表示 (C_1-C_6) 烷基；

R_6 表示氫原子或 (C_1-C_4) 烷基；

Z 表示 N 或 CH ；

若 Z 表示 N ，則 Z' 表示 N 或 CH ，若 Z 表示 CH ，則 Z' 表示 CH ；

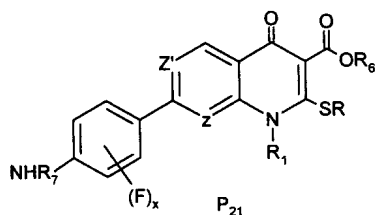
x 為在 0 至 4 範圍內之整數；

R_7 表示氫原子或 (C_1-C_4) 烷基；

R 表示 (C_1-C_4) 烷基；

Q' 表示視情況經取代之雜環烷基或如請求項 1 中所定義之 $-NR_cR_d$ 基團，但是當 Q 表示 $-NH_2$ 基團時， Q' 表示 $-NH-PG$ ，其中 PG 表示胺官能之保護基。

23. 一種抗癌化合物，其係選自如請求項 1 至 15 中任一項之化合物。
24. 一種藥物，其包含如請求項 1 至 15 中任一項之化合物。
25. 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 15 中任一項之化合物，以及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。
26. 一種如請求項 1 至 15 中任一項之化合物的用途，其係用於製備抗癌藥物。
27. 一種式 P_{21} 化合物：



其中：

R₁表示(C₁-C₄)烷基；

R₆表示氫原子或(C₁-C₄)烷基；

Z表示N或CH；

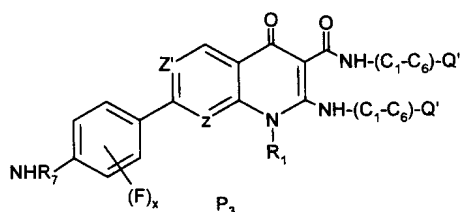
若Z表示N，則Z'表示N或CH，若Z表示CH，則Z'表示CH；

x為在0至4範圍內之整數；

R₇表示氫原子或(C₁-C₄)烷基；

R表示(C₁-C₄)烷基。

28. 一種下式化合物：



其中：

R₁表示(C₁-C₆)烷基；

Z表示N或CH；

若Z表示N，則Z'表示N或CH，若Z表示CH，則Z'表示CH；

x為在0至4範圍內之整數；

R₇表示氫原子或(C₁-C₄)烷基；

Q'表示視情況經取代之雜環烷基或如請求項1中所定義之 $-NR_cR_d$ 基團，但是當Q表示 $-NH_2$ 基團時，Q'表示 $-NH-PG$ ，其中PG表示胺官能之保護基。

29. 一種如請求項27或28之化合物的用途，其係作為製備如請求項1至15中任一項之化合物的中間物。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：