



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I628179 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：103113515

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 04 月 14 日

(51)Int. Cl. : *C07D471/04 (2006.01)* *C07D519/00 (2006.01)*  
*A61K31/4709 (2006.01)* *A61K31/4741 (2006.01)*  
*A61K31/4745 (2006.01)* *A61K31/496 (2006.01)*  
*A61K31/5377 (2006.01)* *A61K31/5383 (2006.01)*  
*A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2013/05/10 中國大陸 201310173581.4

(71)申請人：江蘇豪森藥業集團有限公司(中國大陸) JIANGSU HANSON PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：趙志明 ZHAO, ZHIMING (CN)；王海洋 WANG, HAIYANG (CN)；吳柳柳 WU, CHENCHEN (CN)；齊卿卿 QI, QINGQING (CN)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

WO 2013/038362A1

George A. Patani and Edmond J. LaVoie, "Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design", Chem. Rev. 1996, 96, 3147-3176.

審查人員：吳祖漢

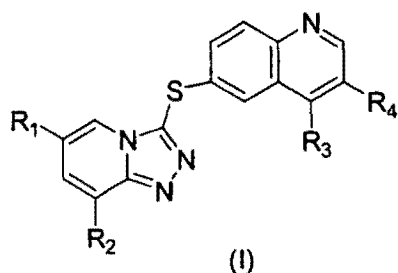
申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 111 頁

(54)名稱

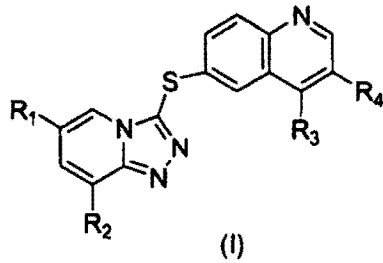
[ 1, 2, 4 ] 三唑並 [ 4, 3 - a ] 吡啶類衍生物，其製備方法或其在醫藥上的應用  
 [1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PYRIDINE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD AND MEDICAL USE THEREOF

(57)摘要

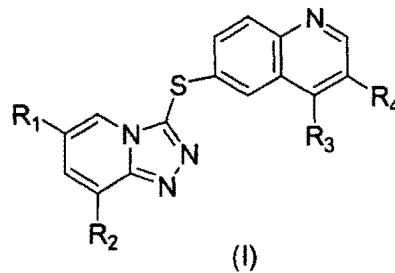
本發明涉及[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶類衍生物，其製備方法或其在醫藥上的應用。具體而言，本發明涉及一種如通式(I)所示的[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶類衍生物，其製備方法及含有該衍生物的醫藥組成物以或其作為治療劑，特別是作為 c-Met 抑制劑和免疫抑制劑的用途，其中通式(I)的各取代基與說明書中的定義相同。



The present invention relates to [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine derivatives, the preparation method and medical use thereof. Specifically, the present invention relates to a [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine derivative represented by formula (I), a preparation method thereof, a pharmaceutical composition containing the same, a use as a therapeutic agent especially as a c-Met inhibitor and an immunosuppressant, wherein all substituents of formula (I) are defined as those in the specification.



特徵化學式：



# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶類衍生物，其製備方法或其在醫藥上的應用

[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD AND MEDICAL USE THEREOF

## 【技術領域】

【0001】本發明涉及一種新的[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶類衍生物，其製備方法及含有該衍生物的醫藥組成物以或其作為治療劑(特別是作為 c-Met 抑制劑)和在製備免疫抑制劑的藥物中的用途。

## 【先前技術】

【0002】肝細胞生長因子(HGF)受體，也叫作 c-Met，是一種酪胺酸激酶受體。它是單鏈蛋白前體藉由  $\alpha$  和  $\beta$  這兩個亞基經二硫鍵連接起來而形成的成熟的受體。

【0003】c-Met 是一種膜受體，它是胚胎發育和傷口癒合必不可少的。肝細胞生長因數(HGF)是唯一已知的 c-Met 受體的配體。c-Met 通常是在上皮細胞中表達的，而 HGF 的表達則局限於間葉細胞中。經由 HGF 激發後，c-Met 可以誘發產生一些生物反應，這些生物反應協同起作用從而導致細胞存活和增殖，細胞遷移與入侵其他組織，並且阻斷細胞凋亡。

【0004】c-Met 異常啟動與癌症的不良預後有關連，C-Met 在遇到異常啟動後會引發腫瘤的生長與新血管的形成(血管再生，它

可以為腫瘤提供營養)，幫助癌症擴散到其他器官(轉移)。在許多類型的人類惡性腫瘤中，比如膀胱癌，肝癌，腎癌，胃癌，乳腺癌，鱗狀細胞癌，腦癌都存在 c-Met 過度表達或失調(WO2007/126799)。

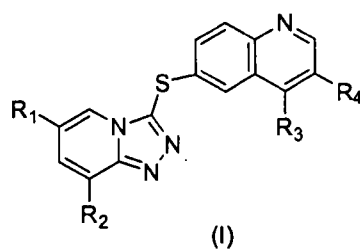
【0005】c-Met 異常發現於多種類型的腫瘤，例如肝癌 HCC，非小細胞肺癌 NSCLC，胃癌，結腸癌等。c-Met 異常可表現為表達量升高，基因擴增，基因突變，或者 HGF 表達量升高。在這些異常情況下，c-Met 可處於一種被啟動的異常狀態，從而導致癌變和不良預後。由於 c-Met 的這些特性，c-Met 是多種癌症治療的重要靶點。製藥業目前針對 c-Met 為靶點的藥物可分為這樣三類：c-Met 特異性藥物，多靶點(包括 c-Met)選擇性藥物，抗體藥物。

【0006】抑制 c-Met 信號通路是治療腫瘤的重要策略之一。目前已經發現了許多能夠有效阻斷 HGF/c-Met 信號傳導途徑的小分子化合物，但迄今還沒有此類小分子化合物的 c-Met 酪氨酸激酶抑制劑上市。

【0007】目前還沒有 FDA 批准的 c-Met 特異性藥物，與 c-Met 特異性藥物相關的處於臨床階段的化合物有 SGX-523, JNJ3887705 (Johnson&Johnson)，INCB28060 (Novartis/InCyte)。SNG-523 和 JNJ3887705 因為對腎臟的毒性已經中止臨床試驗，AMG-208 和 INCB28060 現處於臨床一期。

### 【發明內容】

【0008】本發明的目的在於提供一種如通式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，以或其代謝產物和代謝前體或前藥。本發明提供一種如通式(I)所示的化合物，其結構如下：



其中：

$R_1$  選自吡啶基、烷基、環烷基、鹵烷基、烷氧基、芳基、雜芳基或雜環基，視需要進一步被一個或多個選自鹵素、羥基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_n C(O)OR_5$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-NHC(O)R_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-NHC(O)NR_6R_7$ 、 $-NHC(O)(O)R_5$  或  $-NHS(O)_m R_5$  的取代基所取代；較佳為吡啶；

$R_2$  選自氫、鹵素、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基或  $C_1$ - $C_6$  鹵烷氧基；較佳為氫或鹵素，更佳為鹵素；

$R_3$  選自鹵素、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  鹵烷氧基、3 至 8 員雜環基、 $-NHR_8$  或  $NR_8R_9$ ，視需要進一步被一個或多個選自鹵素、羥基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_n C(O)OR_5$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-NHC(O)R_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-NHC(O)NR_6R_7$ 、 $-NHC(O)(O)R_5$  或  $-NHS(O)_m R_5$  的取代基所取代；較佳為烷氧基或鹵素，更佳為鹵素；

$R_4$  選自氫、吡啶基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_{10}$  環烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、芳基、雜芳基、3 至 8 員雜環基、 $-NHR_8$  或  $NR_8R_9$ ，視需要進一步被一個或多個選自鹵素、羥基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_n C(O)OR_5$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-NHC(O)R_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-NHC(O)NR_6R_7$ 、 $-NHC(O)(O)R_5$  或  $-NHS(O)_m R_5$  的取代基所取代；

或者， $R_3$ 、 $R_4$  與其相連的碳可形成  $C_5$ - $C_{10}$  的脂肪環且可以含

一到三個雜原子，且其中雜原子可以是氧、氮或硫的雜環、內酯、內醯胺、硫基內醯胺、脲或硫脲，並視需要的進一步被一個或多個選自鹵素、羥基、烷基、烷氧基、烷氧烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{O})\text{R}_5$  或  $-\text{NHS}(\text{O})_m\text{R}_5$  的取代基所取代；更佳為  $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$  與其相連的碳可形成  $\text{C}_5$ - $\text{C}_8$  雜環內醯胺；

$\text{R}_5$  選自氫原子、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$  環烷基、3 至 8 員雜環基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  烯基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  炔基、芳基或雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基各自獨立地視需要進一步被一個或多個選自烷基、鹵素、羥基、胺基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_8$  或  $-\text{NHS}(\text{O})_m\text{R}_8$  的取代基所取代；

$\text{R}_6$  或  $\text{R}_7$  各自獨立地選自氫原子、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$  環烷基、3 至 8 員雜環基、芳基或雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基各自獨立地視需要進一步被一個或多個選自烷基、鹵素、羥基、氨基、烷氧基、環烷基、雜環基、羥烷基、炔基、芳基、雜芳基、或  $-\text{OR}_8$  的取代基所取代；

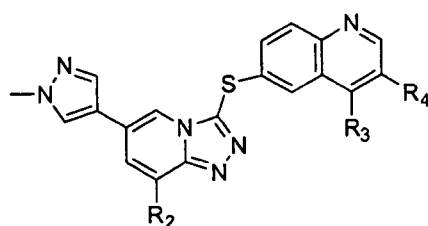
$\text{R}_8$  選自氫原子、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$  環烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷氧基、3 至 8 員雜環基、羥烷基、芳基或雜芳基；

$\text{R}_9$  或  $\text{R}_{10}$  各自獨立地選自氫原子、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$  環烷基、3 至 8 員雜環基、芳基或雜芳基；

$m$ ， $n$  的值各自獨立地選自 0、1 或 2。

【0009】在本發明的一個較佳實施方案中，如通式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽為如通式(II)所示的化合物或其藥

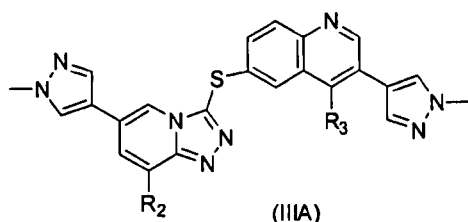
學上可接受的鹽：



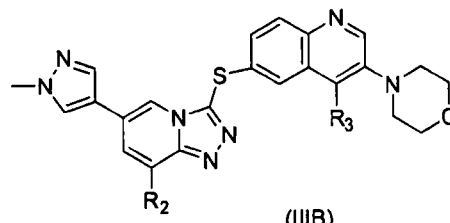
(II)

其中：R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>的定義如通式(I)所定義。

【0010】在本發明的又一個較佳實施方案中，如通式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽為如通式(IIIA)或(IIIB)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽：



(IIIA)



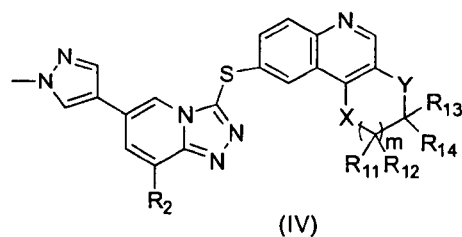
(IIIB)

其中：R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>的定義如通式(I)所定義。

【0011】較佳地，為如通式(IIIA)與(IIIB)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：R<sub>2</sub>選自氫、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基或鹵 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基，較佳為氫或鹵素。

【0012】較佳地，為如通式(IIIA) 與(IIIB)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中：R<sub>3</sub>選自氫、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、鹵 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、-NHR<sub>8</sub>或 NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>，較佳為鹵素或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基，其中 R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>的定義如上所述。

【0013】在本發明的又一個較佳實施方案中，如通式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽為如通式(IV)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽：



其中：

$R_2$  的定義如通式(I)所定義；

$X=O$ 、 $N$  或  $S$ ；較佳為  $O$ ；

$Y=O$ 、 $N$  或  $S$ ；較佳為  $O$ ；

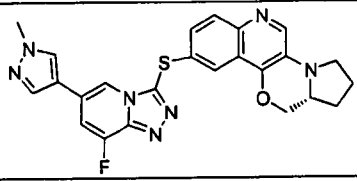
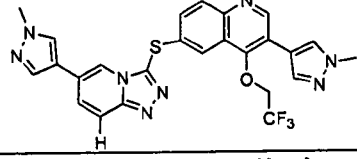
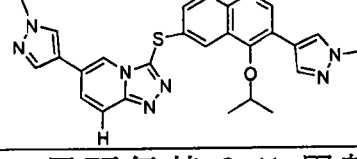
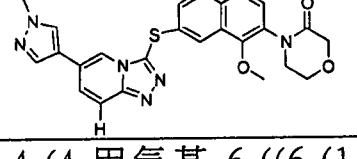
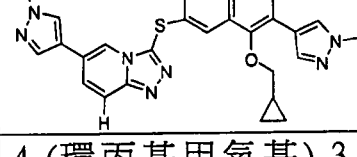
$m=0$ 、 $1$  或  $2$ ；

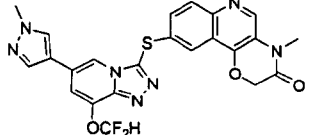
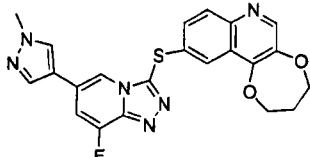
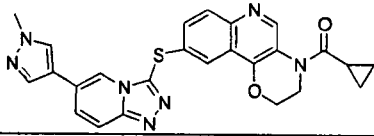
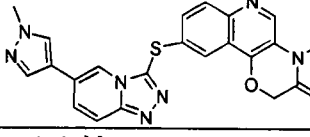
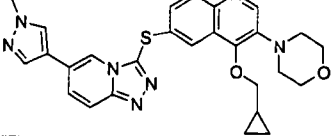
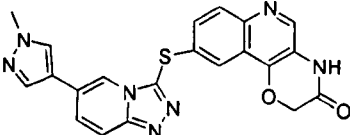
$R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$  分別選自氫原子、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_{10}$  環烷基、3 至 8 員雜環基、 $C_2$ - $C_6$  烯基、 $C_2$ - $C_6$  炔基、芳基或雜芳基；其中  $R_{11}$  或  $R_{12}$  與  $R_{13}$  或  $R_{14}$  與其相連的碳可以形成 5-10 員環或雜環，或者， $R_{11}$ 、 $R_{12}$  或  $R_{13}$ 、 $R_{14}$  與其相鄰的雜原子可以形成 5-10 員環或雜環；其中所述烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基各自獨立地視需要進一步被一個或多個選自烷基、鹵素、羥基、胺基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基所取代。

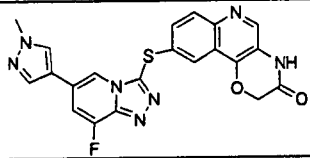
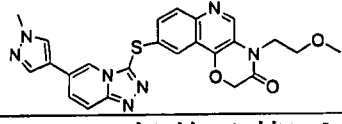
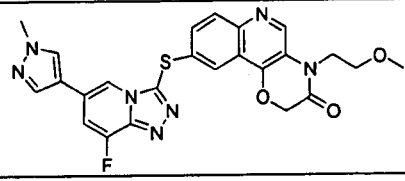
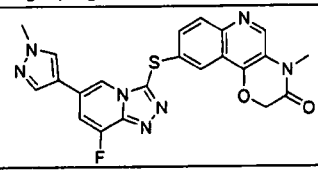
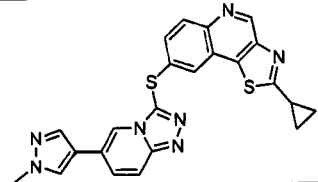
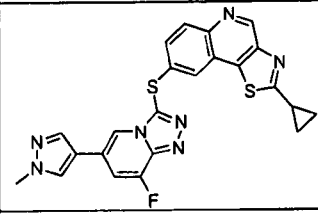
【0014】較佳地，為如通式(IV)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中： $R_2$  選自氫、鹵素、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基或鹵  $C_1$ - $C_6$  烷氧基，更佳為氫或鹵素。

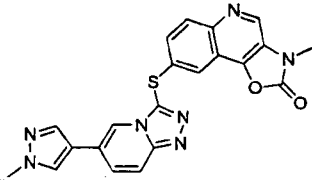
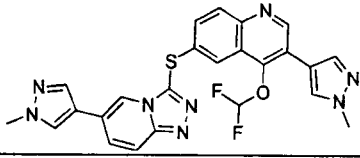
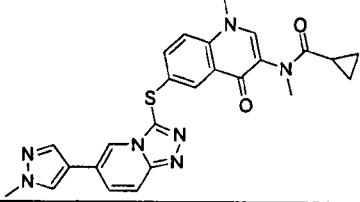
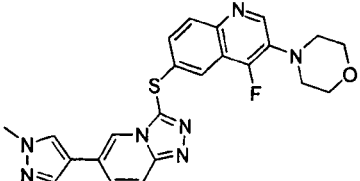
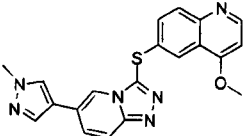
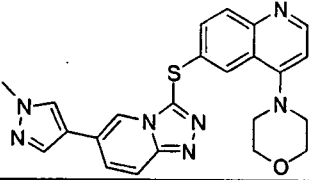
【0015】在本發明的又一個較佳實施方案中，如通式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽為如通式(V)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽：

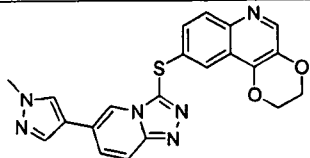
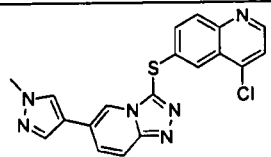
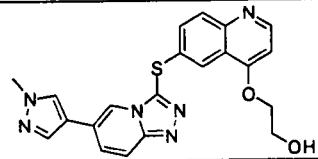
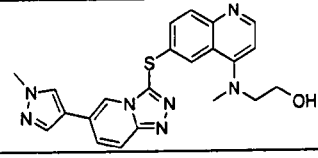
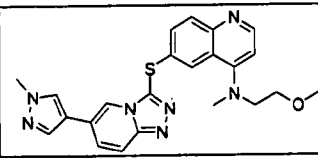
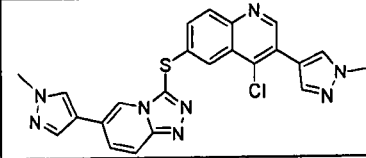
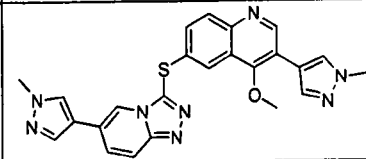
| 實施例編號 | 化合物結構與命名                                                                            |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 2     |                                                                                     |
|       | 6-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-4-甲氧基喹啉                      |
| 3     |                                                                                     |
|       | 9-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯並[2,3-c]喹啉 |
| 4     |                                                                                     |
|       | 1-(6-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-4-甲氧基喹啉-3-基)吡咯烷-2-酮       |
| 5     |                                                                                     |
|       | 4-氟-6-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉     |
| 6     |                                                                                     |
|       | 3-(6-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-4-甲氧基喹啉-3-基)噁唑烷-2-酮       |
| 7     |                                                                                     |
|       | 9-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-b]喹啉       |

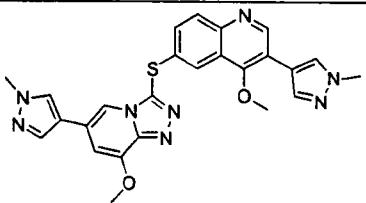
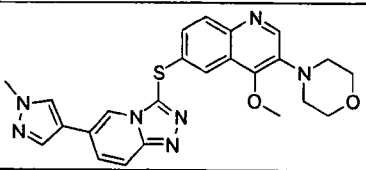
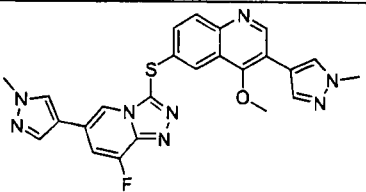
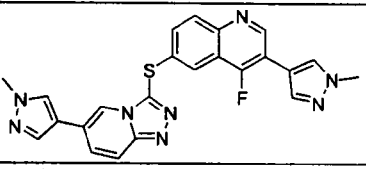
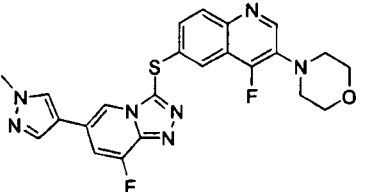
|    |                                                                                                                                                                                                       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | (S)-9-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-2,3,12,12a-四氫-1H-吡咯並[1',2':4,5][1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉                                                                                      |
| 8  | <br>(R)-9-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-2,3,12,12a-四氫-1H-吡咯並[1',2':4,5][1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉 |
| 9  | <br>3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)喹啉                          |
| 10 | <br>4-異丙氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉                                 |
| 11 | <br>4-(4-甲氧基-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)嗎啉-3-酮                                       |
| 12 | <br>4-(環丙基甲氧基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉                             |

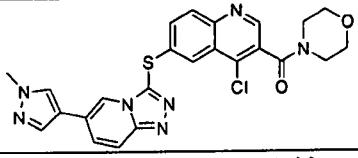
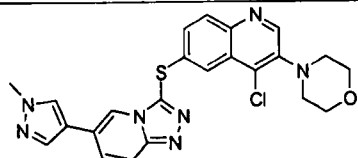
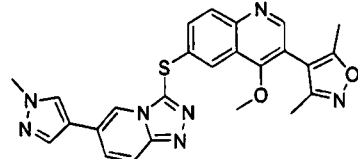
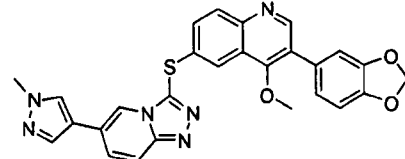
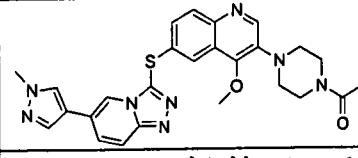
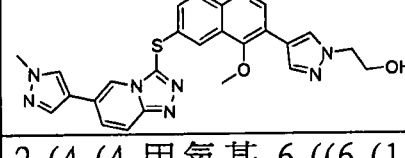
|    |                                                                                                     |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 13 |                    |
|    | 9-((8-(二氟甲氧基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-4-甲基-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮 |
| 14 |                    |
|    | 10-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-3,4-二氫-[1,4]二氧雜環庚烯並[2,3-c]喹啉                |
| 15 |                    |
|    | 環丙基(9-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-4(3H)-基)甲酮         |
| 16 |                  |
|    | 4-甲基-9-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮           |
| 17 |                  |
|    | 4-(4-(環丙基甲氧基)-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)嗎啉                           |
| 18 |                  |
|    | (9-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮               |

|    |                                                                                                      |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 19 |                     |
|    | 9-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮             |
| 20 |                     |
|    | 4-(2-甲氧基乙基)-9-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮     |
| 21 |                     |
|    | 9-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-4-(2-甲氧基乙基)-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮 |
| 22 |                   |
|    | 9-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-4-甲基-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮        |
| 23 |                   |
|    | 2-環丙基-8-[(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3-基)-硫基]噻唑[4,5-c]喹啉                                  |
| 24 |                   |
|    | 2-環丙基-8-[(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3-基)-硫基]噻唑[4,5-c]喹啉                              |

|    |                                                                                     |                                                                                         |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 25 |    | 3-甲基-8-[(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3-基)-硫基]噁唑[4,5-c]喹啉-2(3氢)-酮              |
| 26 |    | 4-(二氟甲氧基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉       |
| 27 |    | N-甲基-N-(1-甲基-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-4-羰基-1,4-二氢喹啉-3-基)環丙甲醯胺 |
| 28 |  | 4-(4-氟-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)嗎啉                      |
| 29 |  | 4-甲氧基-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉                              |
| 30 |  | 4-(6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-4-基)嗎啉                          |

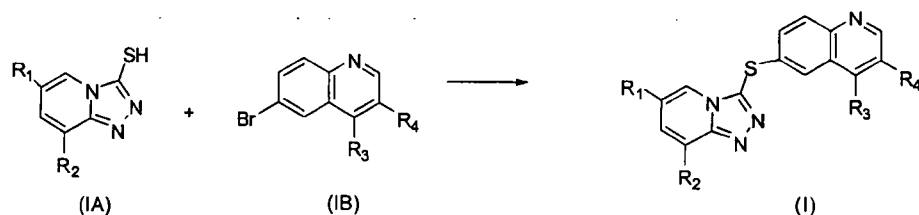
|    |                                                                                     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 31 |    |
|    | 9-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯並[2,3-c]喹啉     |
| 32 |    |
|    | 4-氯-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉                            |
| 33 |    |
|    | 2-((6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-4-基)氧基)乙醇                  |
| 34 |   |
|    | 2-(甲基(6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-4-基)胺基)乙醇                |
| 35 |  |
|    | N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-4-胺           |
| 36 |  |
|    | 4-氯-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉         |
| 37 |  |

|    |                                                                                                                                                                          |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 4-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉                                                                                            |
| 38 | <br>4-甲氧基-6-((8-甲氧基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉 |
| 39 | <br>4-(4-甲氧基-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)嗎啉                |
| 40 | <br>6-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-4-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉  |
| 41 | <br>4-氟-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉       |
| 42 | <br>4-(4-氟-6-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)嗎啉            |

|    |                                                                                     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 43 |    |
|    | (4-氯-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)(N-嗎啉基)甲酮             |
| 44 |    |
|    | 4-(4-氯-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)嗎啉                  |
| 45 |    |
|    | 4-(4-氯-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)-3,5-二甲基異噁唑         |
| 46 |  |
|    | 3-(苯並[d][1,3]二噁唑-5-基)-4-甲氧基-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉    |
| 47 |  |
|    | 1-(4-(4-甲氧基-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)吡嗪-1-基)乙酮      |
| 48 |  |
|    | 2-(4-(4-甲氧基-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇  |

或其藥學上可接受的鹽。

【0021】進一步，本發明涉及一種如通式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽的製備方法，該方法包括：



【0022】通式(IA)的化合物和通式(IB)的化合物，在鹼性條件下，藉由 S-芳基化偶聯反應，得到通式(I)的化合物；其中：R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 如前所述。

【0023】本反應所用的溶劑選自 1,4-二噁烷、乙腈、N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砜、N-甲基吡咯烷酮，較佳為 1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲醯胺或二甲亞砜。

【0024】本反應在鹼的存在下進行，所用的鹼選自無機鹼(如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、磷酸鉀、第三丁基鈉、第三丁基鉀)或有機鹼(如三乙胺、吡啶、哌啶、第三丁胺、二乙基異丙基胺)，較佳為第三丁基鈉、第三丁基鉀或二乙基異丙基胺。

【0025】本發明的一個方面提供了一種醫藥組成物，該醫藥組成物含有治療有效劑量的如通式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，或藥學上可接受的載體或賦形劑。本發明還提供該醫藥組成物在製備治療與蛋白質激酶有關的疾病的藥物中的用途，其中所述蛋白激酶選自 c-Met 和 VEGFR 受體酪胺酸激酶。本發明還提供該醫藥組成物在製備治療癌症的藥物中的用途，較佳為在製備治療肺癌、乳腺癌、表皮鱗癌或胃癌的藥物中的用途。

【0026】本發明的另一個方面提供了一種調節蛋白激酶催化活性的方法，其中包括將該蛋白激酶與如通式(I)所示的化合物或

其藥學上可接受的鹽，或與其醫藥組成物相接觸，所述蛋白激酶選自 c-met 和 VEGFR 受體酪胺酸激酶。

【0027】本發明的另一個方面提供了如通式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，含有該化合物或其藥學上可接受的鹽的醫藥組成物，在製備蛋白激酶抑制劑中的用途，其中該蛋白激酶選自 c-Met 和 VEGFR 受體酪胺酸激酶。

【0028】本發明的另一個方面提供了如通式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽在製備治療與蛋白質激酶有關的疾病的藥物中的用途，該蛋白激酶選自 c-Met 和 VEGFR 受體酪胺酸激酶。

【0029】本發明的另一個方面提供了如通式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，含有該化合物或其藥學上可接受的鹽的醫藥組成物，用作治療與蛋白質激酶有關的疾病的藥物，其中該蛋白激酶選自 c-Met 和 VEGFR 受體酪胺酸激酶。

【0030】本發明的另一個方面提供了如通式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，含有該化合物或其藥學上可接受的鹽的醫藥組成物，用作治療癌症的藥物，較佳為用作治療肺癌、乳腺癌、表皮鱗癌或胃癌的藥物。

【0031】本發明的另一個方面提供了如通式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽在製備治療癌症的藥物中的用途，較佳為在製備治療肺癌、乳腺癌、表皮鱗癌或胃癌的藥物中的用途。

【0032】本發明的化合物可以用於治療瘤形成，包括癌症和轉移，包括但不限於：癌例如膀胱癌、乳腺癌、結腸癌、腎癌、肝癌、肺癌(非小細胞肺癌)、皮膚癌；淋巴系統造血腫瘤(包括白血病、急性淋巴細胞白血病、急性成淋巴細胞白血病等)；骨髓系

統造血瘤(包括急性和慢性骨髓性白血病、骨髓發育不良綜合症和前髓細胞白血病)；間充質起因的腫瘤(包括纖維肉瘤和橫紋肌肉瘤以或其他肉瘤例如軟組織肉瘤和骨肉瘤)；中樞和外周神經系統的腫瘤(包括星形細胞瘤、神經母細胞瘤、神經膠質瘤和神經末梢瘤)；以或其他腫瘤(包括惡性黑素瘤、精原細胞瘤、畸胎瘤、甲狀腺濾泡癌和卡波西肉瘤等)。

【0033】較佳地，本發明的化合物用於治療肺癌、乳腺癌、表皮鱗癌或胃癌。

【0034】“醫藥組成物”表示含有一種或多種本文所述化合物或其生理學上/可藥用的鹽或前體藥物與其他化學組分的混合物，以及其他組分例如生理學/可藥用的載體和賦形劑。醫藥組成物的目的是促進對生物體的給藥，利於活性成分的吸收進而發揮生物活性。

【0035】本領域技術人員所熟知的，藥物的給藥劑量依賴於多種因素，包括但並非限定以下因素：所用特定化合物的活性、病人的年齡、病人的體重、病人的健康狀況、病人的行被、病人的飲食、給藥時間、給藥方式、排泄的速率、藥物的組合等；另外，最佳的治療方式如治療的模式、通式化合物(I)的日用量或藥學上可接受的鹽的種類可以根據傳統的治療方案來驗證。

【0036】除非有相反陳述，在說明書和申請專利範圍中使用的術語具有下述含義。

【0037】“烷基”指飽和的脂族烴基團，包括 1 至 20 個碳原子的直鏈和支鏈基團。較佳為含有 1 至 10 個碳原子的烷基，例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、異丁基、第三丁基或戊基

等。更佳的是含有 1 至 4 個碳原子的低級烷基，例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、異丁基或第三丁基等。烷基可以是取代的或未取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，獨立地選自烷氧基、鹵素、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)OR_9$ 、 $-OC(O)R_9$ 、 $-O(CH_2)_mC(O)OR_9$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、羰基、 $-S(O)_nR_9$ 、 $-OSO_2R_9$ 、 $-SO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $-NHC(O)R_9$  或  $-NR_{10}R_{11}$ 。

【0038】“環烷基”指 3 至 8 員全碳單環基團，其中 3 至 8 員全碳單環可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的  $\pi$  電子系統。例如環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己烷基、環己二烯基、環庚烷基、環庚三烯基等。環烷基可以是取代或未取代的。當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，獨立地選自烷基、烷氧基、鹵素、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)OR_9$ 、 $-OC(O)R_9$ 、 $-O(CH_2)_mC(O)OR_9$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、羰基、 $-S(O)_nR_9$ 、 $-OSO_2R_9$ 、 $-SO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $-NHC(O)R_9$  或  $-NR_{10}R_{11}$ 。

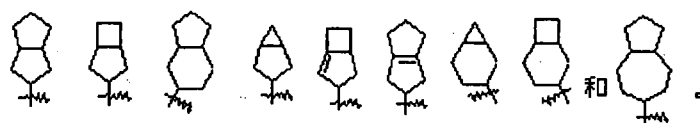
【0039】“烯基”指由至少兩個碳原子和至少一個碳-碳雙鍵組成的如上述定義的烷基。例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-，2-或 3-丁烯基等。烯基可以是取代的或未取代的，當被取代時，取代基較佳為為一個或多個以下基團，獨立地選自烷基、烷氧基、鹵素、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)OR_9$ 、 $-OC(O)R_9$ 、 $-O(CH_2)_mC(O)OR_9$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、羰基、 $-S(O)_nR_9$ 、 $-OSO_2R_9$ 、 $-SO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $-NHC(O)R_9$  或  $-NR_{10}R_{11}$ 。

【0040】“炔基”指至少兩個碳原子和至少一個碳-碳三鍵組

成的如上所定義的烷基。例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-，2-或 3-丁炔基等。炔基可以是取代的或未取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，獨立地選自烷基、烷氧基、鹵素、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)OR_9$ 、 $-OC(O)R_9$ 、 $-O(CH_2)_mC(O)OR_9$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、羰基、 $-S(O)_nR_9$ 、 $-OSO_2R_9$ 、 $-SO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $-NHC(O)R_9$  或  $-NR_{10}R_{11}$ 。

【0041】“雜環基”指 3 至 8 員單環基團，其中一個或多個環原子選自氮、氧或  $S(O)_n$  (其中  $n$  是整數 0 至 2) 的雜原子，其餘環原子為碳。這些環還可以具有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的  $\pi$  電子系統。例如吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、高哌嗪基等，雜環基可以是取代的或未取代的。當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，獨立地選自烷基、烷氧基、鹵素、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)OR_9$ 、 $-OC(O)R_9$ 、 $-O(CH_2)_mC(O)OR_9$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、羰基、 $-S(O)_nR_9$ 、 $-OSO_2R_9$ 、 $-SO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $-NHC(O)R_9$  或  $-NR_{10}R_{11}$ 。

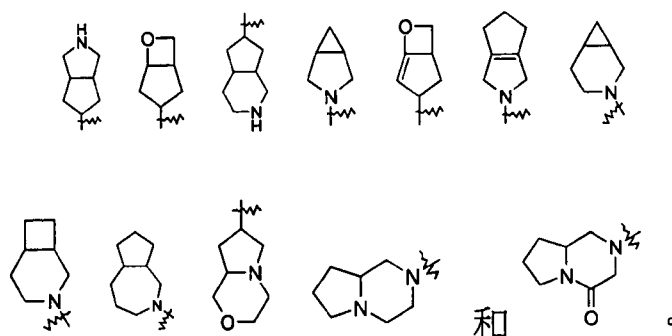
【0042】“雙環烷基”指 5 至 14 員全碳稠合環(“稠合”環系意味著系統中的每個環與體系中的其他環共用毗鄰的一對碳原子)基團，其中一個或多個環可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的  $\pi$  電子系統。例如



【0043】較佳為 5 員/5 員或 5 員/6 員雙環烷基,更佳為 5 員/5 員。雙環烷基可以是取代的或未取代的。當被取代時，取代基較

佳爲一個或多個以下基團，獨立地選自烷基、烷氧基、鹵素、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、羰基、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}_9$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_9$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_9$  或  $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 。

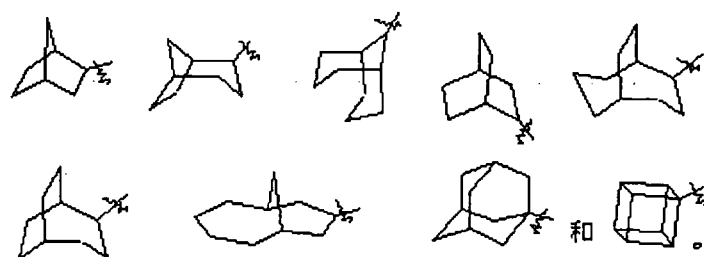
【0044】“雙雜環基”指 5 至 14 員稠合環(“稠合”環系意味著系統中的每個環與體系中的其他環共用毗鄰的一對碳原子)基團，其中一個或多個環原子選自氮、氧或  $\text{S}(\text{O})_n$ (其中  $n$  是整數 0 至 2)的雜原子，其餘環原子爲碳。這些可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的  $\pi$  電子系統。較佳爲 7 至 10 員。例如



【0045】進一步較佳爲爲 5 員/5 員或 5 員/6 員雙雜環基，更佳爲 5 員/5 員。雙雜環基可以是取代的或未取代的。當被取代時，取代基較佳爲一個或多個，獨立地選自烷基、烷氧基、鹵素、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、羰基、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}_9$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_9$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_9$  或  $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 。

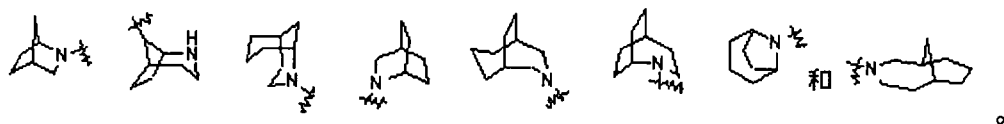
【0046】“橋環烷基”指 5 至 14 員，任意兩個環共用兩個不直接連接的碳原子的全碳多環基團，這些可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的  $\pi$  電子系統。較佳爲 7 至

10 員。例如：



【0047】根據組成環的數目可以分爲雙環、三環、四環或多環橋環烷基，較佳爲雙環、三環或四環，更佳爲雙環或三環。橋環烷基可以是取代的或未取代的，當被取代時，取代基較佳爲一個或多個以下基團，獨立地選自烷基、烷氧基、鹵素、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、羰基、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}_9$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_9$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_9$  或  $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 。

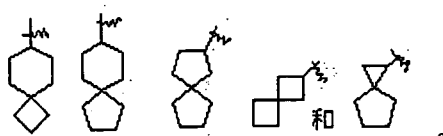
【0048】“橋雜環基”指 5 至 14 員，任意兩個環共用兩個不直接連接的原子的多環基團，這些可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的  $\pi$  電子系統，其中一個或多個環原子選自氮、氧或  $\text{S}(\text{O})_n$  (其中  $n$  是整數 0 至 2) 的雜原子，其餘環原子爲碳。較佳爲 7 至 10 員。例如：



【0049】根據組成環的數目可以分爲雙環、三環、四環或多環橋環烷基，較佳爲雙環、三環或四環，更佳爲雙環或三環。橋雜環基可以是取代或未取代的，當被取代時，取代基較佳爲一個或多個以下基團，獨立地選自烷基、烷氧基、鹵素、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_9$ 、

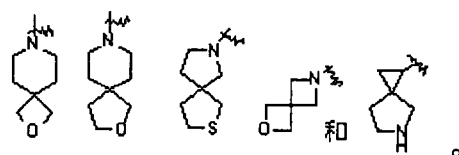
$-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、羰基、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}_9$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_9$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_9$  或  $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 。

【0050】“螺環烷基”指 5 至 14 員，單環之間共用一個碳原子(稱螺原子)的多環基團，這些可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的  $\pi$  電子系統。較佳為 7 至 10 員。例如



【0051】根據環與環之間共用螺原子的數目將螺環烷基分為單螺環烷基、雙螺環烷基或多螺環烷基，較佳為單螺環烷基和雙螺環烷基。更佳為 4 員/4 員、4 員/5 員、4 員/6 員、5 員/5 員或 5 員/6 員單螺環烷基。螺環烷基可以是取代的或未取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，獨立地選自烷基、烷氧基、鹵素、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、羰基、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}_9$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_9$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_9$  或  $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 。

【0052】“螺雜環基”指 5 至 14 員，單環之間共用一個原子(稱螺原子)的多環烴，其中一個或兩個環原子選自氮、氧或  $\text{S}(\text{O})_n$ (其中  $n$  是整數 0 至 2)的雜原子，其餘環原子為碳。這些可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的  $\pi$  電子系統。較佳為 7 至 10 員。例如



【0053】 根據環與環之間共用螺原子的數目將螺環烷基分為單螺環烷基、雙螺環烷基或多螺環烷基，較佳為單螺環烷基和雙螺環烷基，更佳為 4 員/4 員、4 員/5 員、4 員/6 員、5 員/5 員或 5 員/6 員單螺雜環基。螺雜環基可以是取代的或未取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，獨立地選自烷基、烷氧基、鹵素、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)OR_9$ 、 $-OC(O)R_9$ 、 $-O(CH_2)_mC(O)OR_9$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、羰基、 $-S(O)_nR_9$ 、 $-OSO_2R_9$ 、 $-SO_2NR_{10}R_{11}$ 、 $-NHC(O)R_9$  或  $-NR_{10}R_{11}$ 。

【0054】 p 員/q 員的雙環烷基、雙雜環基、單螺環烷基或單螺雜環基，指雙環烷基、雙雜環基、單螺環烷基或單螺雜環基的兩個環的環原子數量分別為 p 個和 q 個，p 或 q 選自 3 至 8 的整數，較佳為 4 至 7 的整數。

【0055】 “3 至 8 員雜環基”指構成環原子的數量為 3 至 8 員，構成環的原子中含有一個或多個 N、O 或  $S(O)_n$  雜原子，環內可以含有 1 至 2 個雙鍵，為單環或雙環的非芳香族的環基，構成環的原子中含有氮原子時，可以從氮原子伸出結合鍵。較佳為 4 至 6 員雜環基，更佳為 5 至 6 員，例如吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基等。3 至 8 員雜環基可以是取代的或未取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，獨立地選自烷基、烷氧基、鹵素、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)OR_9$ 、 $-OC(O)R_9$ 、 $-O(CH_2)_mC(O)OR_9$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、羰基、 $-S(O)_nR_9$ 、

或未取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個，獨立地選自為鹵素、烷氧基、羥基、胺基、氰基、硝基、環烷基或雜環基。

【0060】“羥基”指-OH基團。

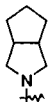
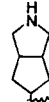
【0061】“鹵素”指氟、氯、溴或碘。

【0062】“胺基”指-NH<sub>2</sub>。

【0063】“氰基”指-CN。

【0064】“硝基”指-NO<sub>2</sub>。

【0065】“雙環辛烷基”指 。

【0066】“氮雜雙環辛烷基”指  或 。

【0067】“視需要”或“視需要地”意味著隨後所描述地事件或環境可以但不必發生，該說明包括該事件或環境發生或不發生地場合。例如，“視需要被烷基取代的雜環基團”意味著烷基可以但不必須存在，該說明包括雜環基團被烷基取代的情形和雜環基團不被烷基取代的情形。

【0068】“醫藥組成物”表示含有一種或多種本文所述化合物或其生理學上/藥學上可接受的鹽或前體藥物與其他化學組分的混合物，以或其他組分例如生理學/藥學上可接受的載體和賦形劑。醫藥組成物的目的是促進對生物體的給藥，利於活性成分的吸收進而發揮生物活性。

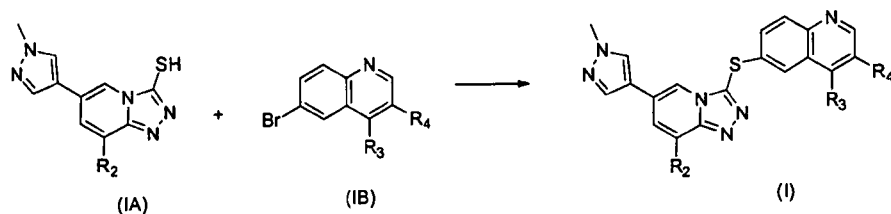
【0069】m，n 和 R<sub>9</sub>至 R<sub>11</sub>的定義如通式(I)化合物中所述。

【0070】本發明化合物的合成方法

【0071】為了完成本發明的目的，可以採用但不限於如下技

術方案：

【0072】本發明通式(I)所示的化合物或其鹽的製備方法，包括以下步驟：



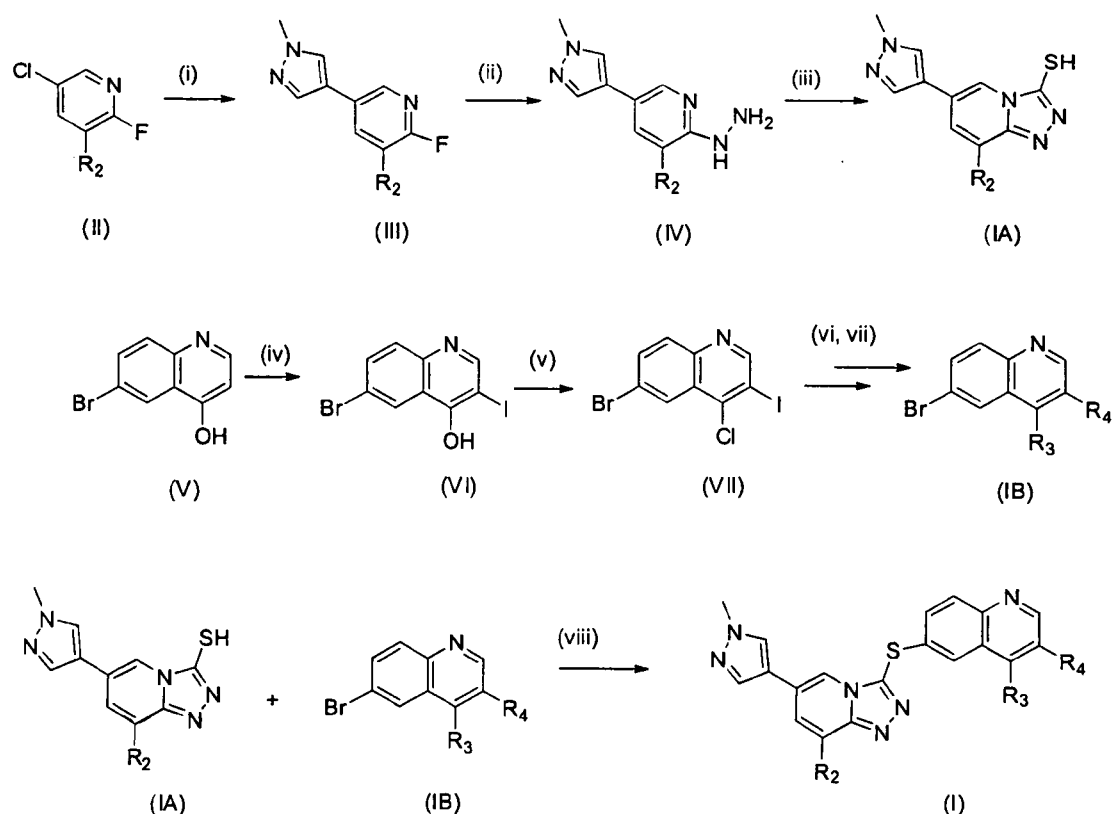
【0073】通式(IA)化合物和通式(IB)化合物，在鹼性條件下，藉由 S-芳基化偶聯反應，得到通式(I)化合物；其中  $R_1$ ， $R_2$ ， $R_3$ ， $R_4$  如前所述。

【0074】本反應所用的溶劑選自 1,4-二噁烷、乙腈、N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砜、N-甲基吡咯烷酮，較佳為 1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砜。

【0075】本反應在鹼存在下進行，所用的鹼選自無機鹼(如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、磷酸鉀、第三丁基鈉、第三丁基鉀)或有機鹼(如三乙胺、吡啶、哌啶、第三丁胺、二乙基異丙基胺)，較佳為第三丁基鈉、第三丁基鉀、二乙基異丙基胺。

【0076】所用鈰催化劑可以包括：烯丙基氯化鈰二聚物、雙氰苯氯化鈰、乙酸鈰、氯化鈰、四(三苯磷)化鈰、三(二苄基丙酮)二鈰、三(二苄基丙酮)二鈰氯仿加合物；較佳為三(二苄基丙酮)二鈰、三(二苄基丙酮)二鈰氯仿加合物。

【0077】本發明的如通式(I)所示的化合物或其鹽的製備方法，包括以下步驟：



【0078】本合成路線以 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶為起始原料，經 Suzuki、肼代、環化得到中間體化合物(IA)。另一片段從 6-溴喹啉-4-羥基出發，經碘代、氯化、經胺代，烷氧代或鹵素交換得到中間體(IB)，然後用 S-芳基化偶聯得到目標化合物(I)。

### 【圖式簡單說明】

無

### 【實施方式】

【0079】以下結合實施例用於進一步描述本發明，但這些實施例並非限制著本發明的範圍。

【0080】化合物的結構是藉由核磁共振(NMR)或/和質譜(MS)來確定的。NMR 位移( $\delta$ )以百萬分之一(ppm)的單位給出。NMR 的測定是用 Bruker AVANCE-400 核磁儀，測定溶劑為氘代二甲基

亞砒(DMSO-*d*<sub>6</sub>)，氘代氯仿(CDCl<sub>3</sub>)內標為四甲基矽烷(TMS)。

【0081】MS 的測定用 FINNIGAN LCQAd(ESI)質譜儀(生產商: Thermo, 型號: Finnigan LCQ advantage MAX)。

【0082】HPLC 的測定使用安捷倫 1200DAD 高壓液相色譜儀 (Sunfire C18 150×4.6mm 色譜管柱)和 Waters 2695-2996 高壓液相色譜儀(Gimini C18 150×4.6mm 色譜管柱)。

【0083】激酶平均抑制率及 IC<sub>50</sub> 值的測定用 NovoStar 酶標儀 (德國 BMG 公司)。

【0084】薄層色譜矽膠板使用煙臺黃海 HSGF254 或青島 GF254 矽膠板，TLC 採用的規格是 0.15mm 至 0.2 mm，薄層色譜分離純化產品採用的規格是 0.4 mm 至 0.5 mm。

【0085】管柱色譜一般使用煙臺黃海矽膠 200 至 300 目矽膠為載體。

【0086】本發明實施例中的起始原料是已知的並且可以在市場上買到，或者可以採用或按照本領域已知的方法來合成。

【0087】本發明的所有反應無特殊說明均在連續的磁攪拌下，在乾燥氮氣或氬氣氛下進行。

【0088】氬氣氛或氮氣氛是指反應瓶連接一個約 1L 容積的氬氣或氮氣氣球。

【0089】氬氣氛是指反應瓶連接一個約 1L 容積的氬氣氣球。

【0090】實施例中無特殊說明，溶液是指水溶液。

【0091】實施例中無特殊說明，反應的溫度為室溫。

【0092】室溫為最適宜的反應溫度，為 20℃ 至 30℃。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  8.32-8.25 (m, 3 H), 8.01 (d,  $J$  = 0.4 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H)。

步驟二：3-氟-2-胍基-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶 1c

50 mL 單口瓶中加入 2,3-二氟-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶 (1.8 g, 9.2 mmol), 85%水合肼(1.8 g, 46 mmol),乙醇(25 mL),氮氣保護,加熱至回流,反應過夜,冷至室溫,析出大量白色固體,抽濾,冷的乙醇洗滌,得 3-氟-2-胍基-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶 1c (1.4 g, 白色針狀固體),收率 73%。

MS  $m/z$  (ESI): 208.0

步驟三：8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇 1d

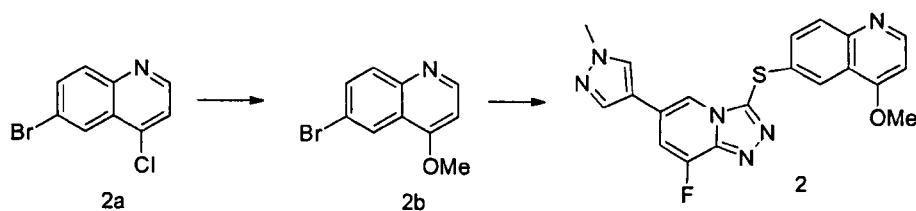
50mL 單口瓶中加入 3-氟-2-胍基-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶 (1.4 g, 6.7 mmol),二硫化碳(1.0 g, 13.4 mmol),氫氧化鉀(395 mg, 7.0 mmol), 乙醇/水(20 mL/5 mL),氮氣保護,加熱至回流,反應 46 小時,旋去溶劑,加入氫氧化鈉水溶液(1M, 30 mL),加水至固體溶解,水相用二氯甲烷萃取兩次,水相分離鹽酸酸化(1 M),有大量乳黃色固體析出,靜置 1 小時,以慢速濾紙抽濾,水洗,得到產物 8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇(1.1 g, 淺黃色),收率 68%。

MS  $m/z$  (ESI): 249.96

$^1\text{H}$  NMR (400 M,  $\text{DMSO}-d_6$ , ppm)  $\delta$  14.89 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.81 (dd,  $J$  = 1.2, 12.4 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H).

【0096】 實施例二

6-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-4-甲氧基喹啉(2)



步驟一：6-溴-4-甲氧基喹啉 2b

10mL 單口瓶中依次加入 6-溴-4-氯喹啉(0.50 g, 2.06 mmol), 甲醇(5 mL), 甲醇鈉(0.56 g, 10.3 mmol), 50℃ 過夜, TLC 監測, 反應結束。加入矽膠旋乾, 管柱色譜(石油醚/丙酮 = 10/1), 得 6-溴-4-甲氧基喹啉 2b (0.25 g, 白色固體), 產率: 51%.

MS m/z (ESI): 238.0

步驟二: 6-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-4-甲氧基喹啉(2)

25mL 單口瓶中加入 8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇(100 mg, 0.4 mmol), 6-溴-4-甲氧基喹啉(95 mg, 0.4 mmol), 三(二亞苺基丙酮)二鈹(37 mg, 0.04 mmol), 4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(46 mg, 0.08 mmol), 無水 N,N 二甲基甲醯胺(5 mL), 抽換氣, 氮氣保護, 室溫攪拌 5 分鐘, 直至固體溶解。加入 N,N-二異丙基乙基胺(162 mg, 1.6 mmol), 加熱至 100℃, 反應過夜。LC-MS 監測反應不再進行後, 停止反應, 旋乾 N,N 二甲基甲醯胺, 管柱色譜(二氯甲烷/甲醇 = 20/1)得 6-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-4-甲氧基喹啉 2 (2.1 mg, 白色固體).

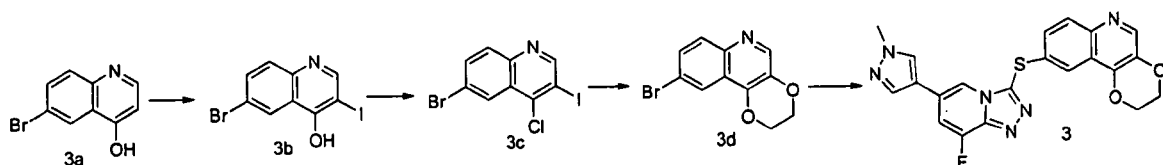
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 8.76 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.09

(m, 2 H), 7.65 (m, 3 H), 7.19 (dd,  $J = 10.0$  Hz, 0.4 Hz, 1 H), 6.83 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 4.09 (s, 3 H), 3.97 (s, 3 H).

MS  $m/z$  (ESI): 407.1

### 【0097】 實施例三

9-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯並[2,3-c]喹啉(3)



#### 步驟一：6-溴-3-碘喹啉-4-酚 3b

50mL 單口瓶中加入 6-溴喹啉-4-酚(15 g, 66.95 mmol), 1-碘吡咯烷-2,5-二酮 (12.05 g, 53.56 mmol), 加入乙酸乙酯(400 mL), 攪拌均勻後, 加熱至 60°C, 反應 4.5 小時, 停止加熱, 冷至室溫, 抽濾得固體。將得到的固體置於 2 升(L)燒杯中, 加入碳酸鈉水溶液, 調至近中性, 用碳酸氫鈉水溶液調節 pH 8-9, 靜置 1 小時, 抽濾, 得灰白色固體, 水洗(如需得到很純產物, 可用冷丙酮洗滌)乾燥得 6-溴-3-碘喹啉-4-酚 3b (18 g, 白色固體), 收率 77%。

MS  $m/z$  (ESI): 349.7

#### 步驟二: 6-溴-4-氯-3-碘喹啉 3c

250mL 封管中加入 6-溴-3-碘喹啉-4-酚(25 g, 71.4 mmol), 三氯氧磷(150 mL), 加熱至 100°C 反應過夜, 得紅色溶液, LC-MS 監測原料轉化完全, 停止反應。冷至室溫後, 攪拌下, 將反應液緩慢加入到 35°C 的溫水(20 mL)中, 藉由冰水浴和加冰控制溫度在 30-45°C, 加畢, 攪拌 15 分鐘, 靜置後布氏漏斗抽濾, 水洗, 加

入到 2 升燒杯中，碳酸鈉水溶液調節 pH 8-9，攪拌 1 小時，靜置 30 分鐘，抽濾，水洗，乾燥，得 6-溴-3-碘喹啉-4-酚 3c (22 g, 淺黃色固體), 收率 84%。

MS m/z (ESI): 367.6

步驟三: 9-溴-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯並[2,3-c]喹啉

250mL 封管中加入 6-溴-3-碘喹啉-4-酚(3.7 g, 10.0 mmol)，碳酸銨(9.8 g, 30.12 mmol)，碘化亞銅(382 mg, 2.0 mmol)，乙二醇(100 mL)，加熱至 100°C 反應過夜。LC-MS 監測原料轉化完全，中間體消失，停止反應。冷至室溫後，高真空旋去大部分溶劑，加入水中，乙酸乙酯萃取，有機相合併，飽和氯化鈉溶液洗滌三次，有機相碳酸鉀乾燥。管柱色譜(二氯甲烷含 2% 甲醇)，得 9-溴-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯並[2,3-c]喹啉 3d (800 mg, 白色固體)，收率 30%。

MS m/z (ESI): 266.0

步驟四: 9-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯並[2,3-c]喹啉 3

25mL 單口瓶中加入 8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇(132 mg, 0.53 mmol)，9-溴-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯並[2,3-c]喹啉(128 mg, 0.481 mmol)，三(二亞苺基丙酮)二鈹(66 mg, 0.072 mmol)，4,5-雙二苺基磷-9,9-二甲基氧雜蒽(83 mg, 0.144 mmol)，無水 N,N 二甲基甲醯胺(8 mL)，抽換氣，氮氣保護，室溫攪拌 5 分鐘，直至固體溶解。加入第三丁醇鈉(58 mg, 0.608 mmol)，室溫攪拌 5 分鐘後，在加熱至 100°C，反應過夜。停止反應，旋乾 N,N 二甲基甲醯胺，用二氯甲烷溶解固體，水洗兩次，

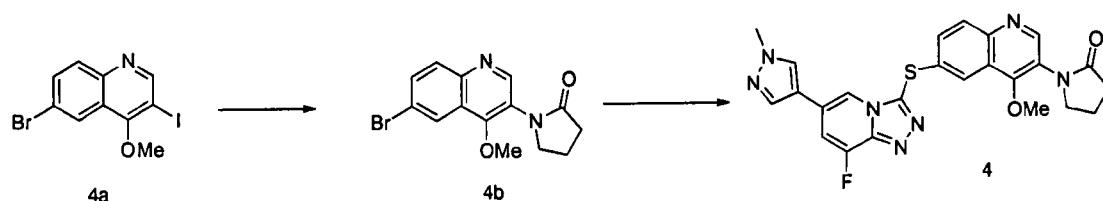
濃縮後逆相管柱色譜得 9-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯並[2,3-c]喹啉 3.

MS  $m/z$  (ESI): 321.1

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  8.52 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.95 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.16 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1 H), 4.49 (s, 2 H), 4.39 (s, 2H), 3.95 (s, 3 H)。

#### 【0098】 實施例四

1-(6-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-4-甲氧基喹啉-3-基)吡咯烷-2-酮(4)



步驟一: 1-(6-溴-4-甲氧基喹啉-3-基)吡咯烷-2-酮 4b

25mL 單口瓶中加入 6-溴-3-碘-4-甲氧基喹啉 4a (0.6 g, 1.65 mmol)，碘化亞銅 (0.18 g, 0.19 mmol), 磷酸鉀 (0.7 g, 3.3 mmol)，二甲亞碲 (10 mL)，抽換氣三次，氮氣保護，加入吡咯烷-2-酮 (0.18 g, 2.12 mmol)， $N,N'$ -二甲基乙二胺 (36 mg, 0.41 mmol)，加熱至  $50^\circ\text{C}$ ，反應過夜。停止加熱，向反應液中加入乙酸乙酯 (100 mL)，飽和氯化鈉水溶液洗滌三次，有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮，加矽膠，管柱色譜 (展開劑: 乙酸乙酯)，得 1-(6-溴-4-甲氧基喹啉-3-基)吡咯烷-2-酮 (0.3 g, 黃色固體)，收率 56%。

MS  $m/z$  (ESI): 321.1

步驟二: 1-(6-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-4-甲氧基喹啉-3-基)吡咯烷-2-酮 4

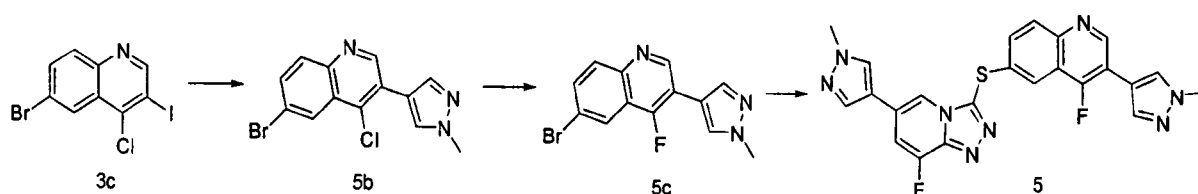
25mL 單口瓶中加入 1-(6-溴-4-甲氧基喹啉-3-基)吡咯烷-2-酮 (116 mg, 0.47 mmol), 8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇(150 mg, 0.47 mmol), 三(二亞苺基丙酮)二鈹(43 mg, 0.047 mmol), 4,5-雙二苺基磷-9,9-二甲基氧雜蒽(54 mg, 0.01 mmol), 無水 N,N 二甲基甲醯胺(6 mL), 抽換氣, 氮氣保護, 室溫攪拌 5 分鐘, 直至固體溶解。加入第三丁醇鈉(54 mg, 0.56 mmol), 室溫攪拌 5 分鐘後, 加熱至 100°C, 反應過夜。LC-MS 監測反應結束, 旋乾 N,N 二甲基甲醯胺, 二氯甲烷溶解固體, 水洗兩次, 濃縮後管柱色譜(二氯甲烷/甲醇 = 20/1), 得 1-(6-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-4-甲氧基喹啉-3-基)吡咯烷-2-酮 4 (10 mg, 白色固體)。

MS m/z (ESI): 490.2

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 8.71 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.06 (m, 2 H), 7.68 (s, 1 H), 7.60 (m, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.19 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 3.84 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 2.63 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 2.32 (m, 2 H).

#### 【0099】 實施例五

4-氟-6-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉(5)



步驟一：6-溴-4-氯-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉 5b

250mL 單口瓶中加入 6-溴-4-氯-3-碘喹啉 (1.1 g, 3.0 mmol)，1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶 (0.75 g, 3.6 mmol)，[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈦(0.22 g, 0.3 mmol)，碳酸鉀(0.83 g, 6.0 mmol)，二噁烷/水(50 mL/10 mL)，抽換氣三次，氮氣保護，加熱至 35℃，反應過夜。LC-MS 監測原料轉化完全，停止反應，加矽膠，直接旋乾管柱色譜，石油醚/乙酸乙酯(10:1 到 1:1)，得 6-溴-4-氯-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉 (0.5 g, 白色固體)，收率 52%。

MS m/z (ESI): 322.0

步驟二：6-溴-4-氟-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉 5c

15mL 封管中加入 6-溴-4-氯-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉(0.2 g, 0.62 mmol), 氟化銫(0.59 g, 3.1 mmol), 乾燥二甲亞砜(8 mL)，加熱至 90℃，反應 3 小時。LC-MS 監測原料轉化完全，停止加熱，反應液傾入 50 毫升乙酸乙酯中，用飽和氯化鈉水洗三次，有機相合併，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，管柱色譜 (乙酸乙酯)，得 6-溴-4-氟-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉(0.19 g, 白色固體)，收率 100%。

MS m/z (ESI): 306.0

步驟三：4-氟-6-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]

吡啶-3-基)硫基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉 5

25mL 單口瓶中加入 8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇(98 mg, 0.39mmol)，6-溴-4-氟-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉(120 mg, 0.39mmol)，三(二亞苺基丙酮)二鈦(36mg, 0.039mmol)，4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(45mg, 0.078mmol)，

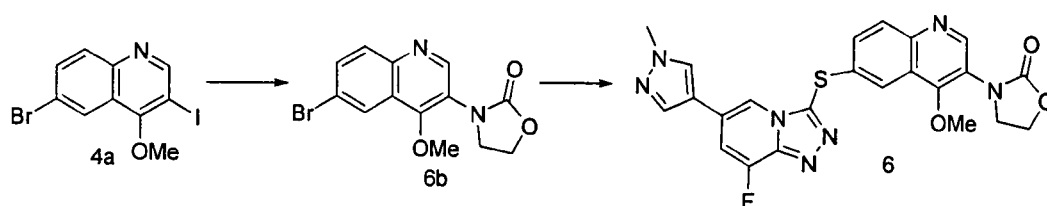
無水 N,N 二甲基甲醯胺(5 mL)，抽換氣，氮氣保護，室溫攪拌 5 分鐘，直至固體溶解。加入第三丁醇鈉 (41 mg, 0.43 mmol)，室溫攪拌 5 分鐘，加熱至 100℃，反應 6 小時。LC-MS 監測反應結束，旋乾 N,N 二甲基甲醯胺，二氯甲烷溶解固體，水洗兩次，濃縮後管柱色譜(二氯甲烷：甲醇 = 20：1)，得 4-氟-6-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉 5 (2.9 mg, 白色固體)。

MS  $m/z$  (ESI): 475.1

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  9.28 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.40 (d,  $J = 13.6$  Hz, 2 H), 8.09 (m, 3 H), 8.01 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.87 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1 H), 7.59 (dd,  $J = 8.8, 1.6$  Hz, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H).

#### 【0100】 實施例六

3-(6-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-4-甲氧基喹啉-3-基)噁唑烷-2-酮(6)



步驟一：3-(6-溴-4-甲氧基喹啉-3-基)噁唑烷-2-酮 6b

25mL 單口瓶中加入 6-溴-3-碘-4-甲氧基喹啉(0.2g, 0.55mmol)，噁唑烷-2-酮(0.07 g, 0.83 mmol)，碘化亞銅(0.05 g, 0.28 mmol)，磷酸鉀(0.18 g, 0.83 mmol)，二甲亞砜(5 mL)，抽換氣三次，氮氣保護，N,N'-二甲基乙二胺(0.05 g, 0.55 mmol)，加熱至 35℃，反應過夜。停止加熱，向反應液中加入乙酸乙酯(50 mL)，飽和氯化鈉水溶液

洗滌三次，有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮，加矽膠，管柱色譜(EA)，得 3-(6-溴-4-甲氧基喹啉-3-基)噁唑烷-2-酮 (0.08 g, 黃色固體)，收率 45%。

MS  $m/z$  (ESI): 323.0

步驟二: 3-(6-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-4-甲氧基喹啉-3-基)噁唑烷-2-酮 6

25mL 單口瓶中加入 8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇(137 mg, 0.55 mmol), 3-(6-溴-4-甲氧基喹啉-3-基)噁唑烷-2-酮(160 mg, 0.50 mmol), 三(二亞苄基丙酮)二鈹(46 mg, 0.05 mmol), 4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(58 mg, 0.1 mmol), 無水 N,N 二甲基甲醯胺(5 mL), 抽換氣，氮氣保護，室溫攪拌 5 分鐘，直至固體溶解。加入第三丁醇鈉(55 mg, 0.58 mmol), 室溫攪拌 5 分鐘，加熱至 100°C，反應 5 小時。LC-MS 監測反應結束，旋乾 N,N 二甲基甲醯胺，二氯甲烷溶解固體，水洗兩次，濃縮後逆相管柱色譜 (20% 乙腈的水中)，得 3-(6-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-4-甲氧基喹啉-3-基)噁唑烷-2-酮 6 (2.6 mg, 白色固體)。

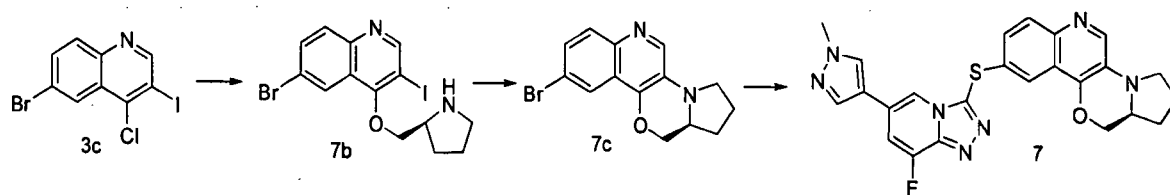
MS  $m/z$  (ESI): 492.1

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  8.84 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.96 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.86 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1 H), 7.61 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 4.56 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2 H), 4.05 (m, 5 H), 3.86 (s, 3 H).

#### 【0101】 實施例七

(S)-9-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-

基)硫基)-2,3,12,12a-四氫-1H-吡咯並[1',2':4,5][1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉(7)



步驟 1：(S)-6-溴-3-碘-4-(吡咯烷-2-基甲氧基)喹啉 7b

25mL 單口瓶中加入(S)-吡咯烷-2-基甲醇(0.165g, 1.63 mmol)，無水四氫呋喃(5 mL)，抽換氣，氮氣保護，室溫攪拌 5 分鐘，加入氫化鈉(46 mg, 0.05 mmol)，室溫攪拌 15 分鐘，滴加 10 mL 6-溴-4-氯-3-碘喹啉 3c(0.3 g, 0.81 mmol)的四氫呋喃溶液，室溫攪拌 30 分鐘，升至 40℃ 反應 3 小時，LC-MS 監測反應結束，加入矽膠旋乾，管柱色譜(5% 甲醇在二氯甲烷中)，得 (S)-6-溴-3-碘-4-(吡咯烷-2-基甲氧基)喹啉 (0.182 g, 白色固體)，收率 51%。

MS m/z (ESI): 432.9

步驟二：(S)-9-溴-2,3,12,12a-四氫-1H-吡咯並[1',2':4,5][1,4]氧雜氮雜環己烯並基[3,2-c]喹啉

25mL 單口瓶中加入(S)-6-溴-3-碘-4-(吡咯烷-2-基甲氧基)喹啉(0.17 g, 0.39 mmol)，碳酸銨(0.38 g, 1.18 mmol)，碘化亞銅(0.075 mg, 0.39 mmol)，N,N 二甲基甲醯胺(8 mL)，抽換氣，氮氣保護，加熱至 100℃，反應過夜。LC-MS 監測反應結束，停止反應。冷至室溫後，旋去溶劑，加入二氯甲烷溶解，飽和氯化鈉溶液洗滌三次，有機相無水硫酸鈉乾燥。管柱色譜(二氯甲烷)，得(S)-9-溴-2,3,12,12a-四氫-1H-吡咯並[1',2':4,5][1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉(0.065 g, 白色固體)，收率 54%。

MS m/z (ESI): 305.0

步驟三: (S)-9-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)代)-2,3,12,12a-四氫-1H-吡咯並[1',2':4,5][1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉 7

25mL 單口瓶中加入 8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇(65 mg, 0.26 mmol), (S)-9-溴-2,3,12,12a-四氫-1H-吡咯並[1',2':4,5][1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉(80mg, 0.26 mmol), 三(二亞苺基丙酮)二鈹(24 mg, 0.026 mmol), 4,5-雙二苺基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(30 mg, 0.052 mmol), 無水 N,N 二甲基甲醯胺(5 mL), 抽換氣, 氮氣保護, 室溫攪拌 5 分鐘, 直至固體溶解。加入第三丁醇鈉 (30 mg, 0.31 mmol), 室溫攪拌 5 分鐘, 加熱至 100°C, 反應 5 小時。LC-MS 監測反應結束, 旋乾 DMF, DCM 溶解固體, 水洗兩次, 濃縮後逆相管柱色譜(水中含 40% 的乙腈), 得(S)-9-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)代)-2,3,12,12a-四氫-1H-吡咯並[1',2':4,5][1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉 7 (5.1 mg, 白色固體)。

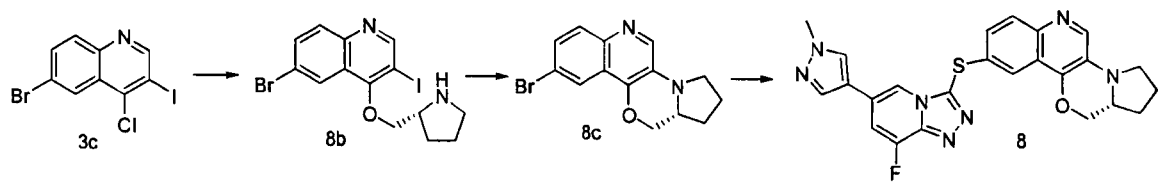
MS m/z (ESI): 473.9

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 8.41 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.15 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 4.30 (dd, *J* = 10.0 Hz, 2.4 Hz, 2 H), 3.95 (m, 4 H), 3.56 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.40 (m, 2 H), 2.31 (m, 1 H), 2.02 (m, 1 H), 1.82 (m, 2 H).

#### 【0102】 實施例八

(R)-9-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-

基)硫基)-2,3,12,12a-四氫-1H-吡咯並[1',2':4,5][1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉(8)



化合物 8 的合成參照化合物 7 的合成從(R)-吡咯烷-2-基甲醇開始。

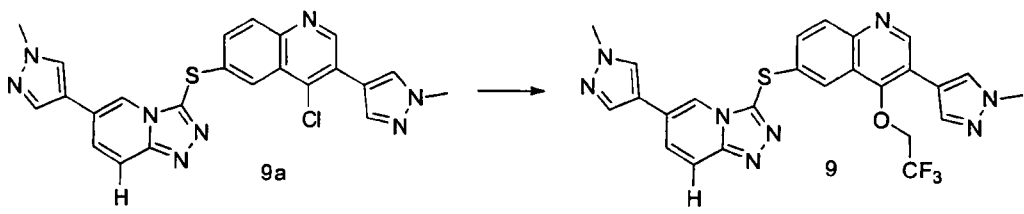
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 8.34 (s, 1 H), 8.04 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 7.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.64 (m, 2 H), 7.36 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 7.12 (dd, *J* = 9.6 Hz, 0.8 Hz, 1 H), 4.26 (dd, *J* = 10.0 Hz, 3.2 Hz, 1 H), 3.92-3.86 (m, 4 H), 3.51 (m, 1 H), 3.37 (m, 2 H), 2.26 (m, 1 H), 1.98 (m, 1 H), 1.77 (m, 2 H).

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): -126.68 (d, *J* = 10.9 Hz, 1 F).

MS *m/z* (ESI): 473.9

【0103】 實施例九

3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)喹啉(9)



氮氣保護下，向 25mL 單口瓶中加入三氟乙醇(4.2 mg, 0.042 mmol)，二甲亞砜(1 mL)，第三丁醇鈉(5.1 mg, 0.053 mmol)，室溫下攪拌 15 分鐘，加入 4-氯-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉(10 mg，

0.021 mmol), 室溫反應 1 小時, LC-MS 監測反應結束, 停止反應。逆相管柱色譜(水中含 40%乙腈), 得 3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)喹啉 9 (9.6 mg, 白色固體), 收率 85%。

MS  $m/z$  (ESI): 536.9

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  8.92 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.01 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.89 (m, 3 H), 7.83 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.56 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.50 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1 H), 4.09 (q,  $J = 8.1$  Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H).

$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , ppm): -74.10 (t,  $J = 8.1$  Hz, 3 F).

#### 【0104】 實施例十

4-異丙氧基-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉(10)



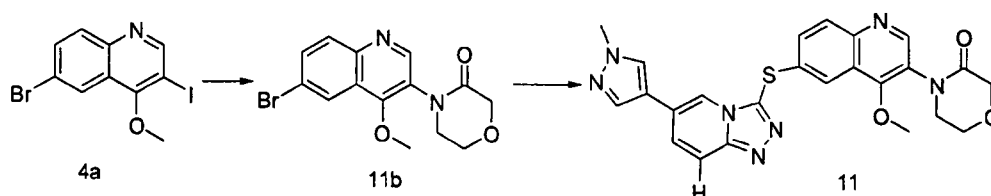
氮氣保護下, 向 25mL 單口瓶中加入異丙醇(5.1 mg, 0.053 mmol), 二甲亞碸(1 mL), 第三丁醇鈉(2.5 mg, 0.042 mmol), 室溫下攪拌 15 分鐘, 加入 4-氯-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉(10 mg, 0.021 mmol), 室溫反應過夜. LC-MS 監測反應結束, 停止反應。逆相管柱色譜(水中含 40% 乙腈)得 4-異丙氧基-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉 10 (2.2 mg, 白色固體), 收率 21%。

MS m/z (ESI): 496.9

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 8.88 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.91 (m, 3 H), 7.81 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.54 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.49 (dd, *J* = 9.6 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 4.32 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 1.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 6 H).

# 【0105】 實施例十一

4-(4-甲氧基-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)嗎啉-3-酮(11)



## 步驟一: 4-(6-溴-4-甲氧基喹啉-3-基)嗎啉-3-酮

25mL 單口瓶中加入 6-溴-3-碘-4-甲氧基喹啉(0.2g, 0.55mmol), 嗎啉-3-酮(0.083 g, 0.83 mmol), 碘化亞銅(0.052 g, 0.28 mmol), 磷酸鉀(0.18 g, 0.83 mmol), 二甲亞砜(3mL), 抽換氣三次, 氮氣保護, 加入 N,N'-二甲基乙二胺(48 mg, 0.55 mmol), 加熱至 50℃, 反應過夜。停止加熱, 向反應液中加入乙酸乙酯(100 mL), 飽和氯化鈉水溶液洗滌三次, 有機相用無水硫酸鈉乾燥, 濃縮, 加矽膠, 管柱色譜(二氯甲烷: 甲醇 = 20: 1), 得到 4-(6-溴-4-甲氧基喹啉-3-基)嗎啉-3-酮 (0.17 g, 黃色固體), 收率 91%。

MS m/z (ESI): 336.9

步驟二: 4-(4-甲氧基-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)嗎啉-3-酮 11

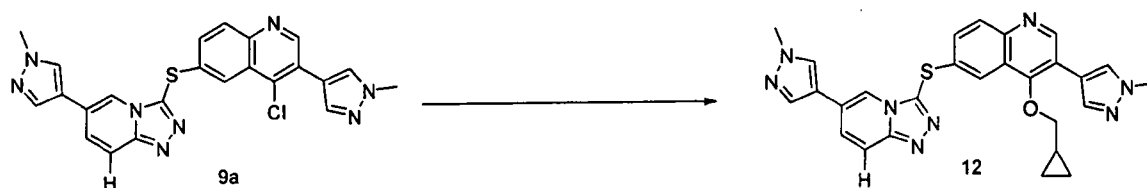
25mL 單口瓶中加入 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇(127 mg, 0.55 mmol)，4-(6-溴-4-甲氧基喹啉-3-基)嗎啉-3-酮(169 mg, 0.50 mmol)，三(二亞苺基丙酮)二鈾(46 mg, 0.05 mmol)，4,5-雙二苺基磷-9,9-二甲基氧雜蒽(58 mg, 0.1 mmol)，無水 N,N 二甲基甲醯胺(10 mL)，抽換氣，氮氣保護，室溫攪拌 5 分鐘，直至固體溶解。加入第三丁醇鈉(60 mg, 0.63 mmol)，室溫攪拌 5 分鐘，加熱至 100℃，反應過夜。LC-MS 監測反應結束，旋乾 N,N 二甲基甲醯胺，二氯甲烷溶解固體，水洗兩次，濃縮後逆相管柱色譜(水中含 20%乙腈)，得 4-(4-甲氧基-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)嗎啉-3-酮 11 (4.6 mg, 白色固體)。

MS m/z (ESI): 487.9

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 8.54 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.01 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.82 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.50 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.43 (dd, *J* = 9.6 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 4.34 (s, 2 H), 4.03 (t, *J* = 5.2 Hz, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.68 (t, *J* = 5.0 Hz, 2 H).

# 【0106】 實施例十二

4-(環丙基甲氧基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉(12)



氮氣保護下，向 25mL 單口瓶中加入異丙醇(3.0 mg, 0.042

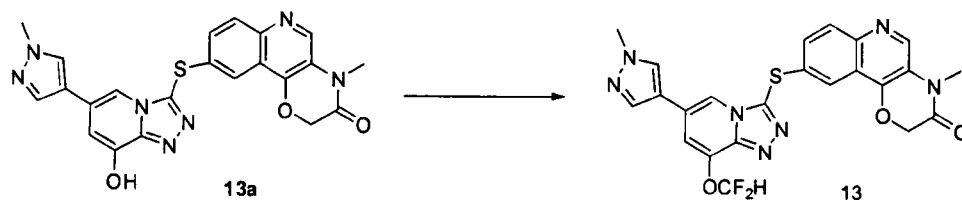
mmol)，二甲亞碲(1 mL)，第三丁醇鈉(5.1 mg, 0.053 mmol)，室溫下攪拌 15 分鐘，加入 4-氯-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉(10 mg, 0.021 mmol)，室溫反應過夜。LC-MS 監測反應結束，停止反應。逆相管柱色譜(水中含 35% 乙腈)，得 4-(環丙基甲氧基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉 12 (4.6 mg, 白色固體)，收率 43%。

MS  $m/z$  (ESI): 508.9

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  8.94 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.07 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.96 - 7.89 (m, 4 H), 7.68 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.56 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.50 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 3.67 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 1.07 (m, 1 H), 0.52 (m, 2 H), 0.12 (m, 2 H).

### 【0107】 實施例十三

9-((8-(二氟甲氧基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-4-甲基-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮(13)



$\text{N}_2$  保護下，向 25mL 單口瓶中加入 9-((8-羥基-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-4-甲基-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮(41 mg, 0.09 mmol)，碳酸鉀(25 mg, 0.18 mmol)，氯二氟乙酸乙酯 (16 mg, 0.098 mmol)，無水

N,N 二甲基甲醯胺 (3 mL)，室溫攪拌 5 分鐘，加熱至 70℃，反應過夜。LC-MS 監測反應結束，旋乾 N,N 二甲基甲醯胺，二氯甲烷溶解固體，水洗兩次，濃縮後管柱色譜(二氯甲烷：甲醇 = 25:1)，得 9-((8-(二氟甲氧基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-4-甲基-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮 13(3.5 mg, 白色固體)。

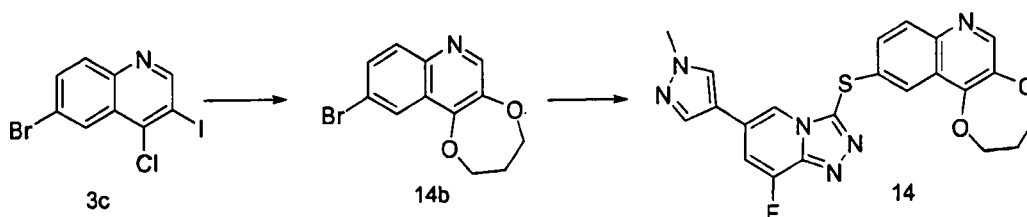
MS m/z (ESI): 509.8

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 8.58 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.00 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.50 (t, *J* = 73.4 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.44 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 4.82 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.44 (s, 3 H).

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): -83.39 (t, *J* = 73.3 Hz, 2 F).

#### 【0108】 實施例十四

10-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-3,4-二氫-[1,4]二氧雜環庚烯並[2,3-c]喹啉(14)



步驟一：10-溴-3,4-二氫-2H-[1,4]二氧雜環庚烯並[2,3-c]喹啉

100mL 封管中加入 6-溴-4-氯-3-碘喹啉 3c(1.5 g, 4.07 mmol)，碳酸銨(3.98 g, 12.21 mmol)，碘化亞銅(388 mg, 2.0 mmol)，1,3-丙二醇(50 mL)，加熱至 100℃ 反應過夜。LC-MS 監測原料轉化完全，中間體消失，停止反應。冷至室溫後，反應液傾入冰水中，二氯甲烷萃取，有機相合併，飽和氯化鈉溶液洗滌三次，有機相

碳酸鉀乾燥。管柱色譜(二氯甲烷：甲醇 = 20：1),得 10-溴-3,4-二氫-2H-[1,4]二氧雜環庚烯並[2,3-c]喹啉(200 mg,白色固體),收率 18%。

MS  $m/z$  (ESI): 279.8

步驟二: 10-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-3,4-二氫-[1,4]二氧雜環庚烯並[2,3-c]喹啉 14

25 mL 單口瓶中加入 8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫 1 (112 mg, 0.45 mmol), 10-溴-3,4-二氫-2H-[1,4]二氧雜環庚烯並[2,3-c]喹啉 14b (100 mg, 0.41 mmol), 三(二亞苄基丙酮)二鉀(46 mg, 0.05 mmol), 4,5-雙二苯基磷-9,9-二甲基氧雜蒽 (47 mg, 0.08 mmol), 無水 N,N 二甲基甲醯胺(5 mL), 抽換氣, 氮氣保護, 室溫攪拌 5 分鐘, 直至固體溶解。加入第三丁醇鈉(52 mg, 0.54 mmol), 室溫攪拌 5 分鐘, 加熱至 100°C, 反應過夜。LC-MS 監測反應結束, 旋乾 N,N 二甲基甲醯胺, 而氯甲烷溶解固體, 水洗兩次, 濃縮後管柱色譜(二氯甲烷：甲醇 = 20：1), 得 10-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-3,4-二氫-[1,4]二氧雜環庚烯並[2,3-c]喹啉 14 (61 mg, 白色固體), 收率 33%。

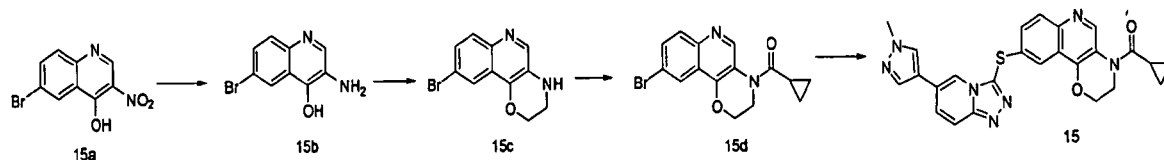
MS  $m/z$  (ESI): 448.9

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  8.55 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.87 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.65 (d,  $J = 12.0$  Hz, 2 H), 7.43 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.16 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1 H), 4.53 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2 H), 4.37 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 2.35 (m, 2 H).

$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): -126.73 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1 F).

## 【0109】 實施例十五

環丙基(9-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-4(3H)-基)甲酮(15)



## 步驟一: 3-胺基-6-溴-喹啉-4-酚

100mL 單口瓶中加入化合物 6-溴-3-硝基喹啉-4-酚(2.5 g, 9.0 mmol), 加入甲醇(10 mL), 在冰浴下加入水合肼(2.7 g, 46.5 mmol), 攪拌, 加入催化量的雷尼鎳, 在室溫下攪拌 1 小時, 點板監測至反應結束。過濾反應液, 濾餅用甲醇洗滌三遍, 有機相旋乾, 得到化合物 3-胺基-6-溴-喹啉-4-酚(2.20 g), 產率 95%。

MS  $m/z$  (ESI): 238.9

## 步驟二: 9-溴-3,4-二氫-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉

50mL 單口瓶中加入化合物 3-胺基-6-溴-喹啉-4-酚(0.26 g, 1.09 mmol), 碳酸鉀(0.90 g, 6.54 mmol), 1,2-二溴乙烷(0.62 g, 3.27 mmol) 和 *N,N*-二甲基甲醯胺 (10 mL)。升溫至 80°C, 反應 4 個小時。反應結束後, 將反應液倒入水中(200 mL), 用乙酸乙酯(50 毫升, 3 次)萃取。合併有機相, 乾燥, 旋乾。粗品經管柱色譜(石油醚/乙酸乙酯=10:1 至 4:1, v/v)分離, 得到 9-溴-3,4-二氫-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉(102 mg, 淡黃色固體), 收率 35%。

MS  $m/z$  (ESI): 264.9

步驟三: (9-溴-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-4(3H)-基)(環丙基)甲酮

25mL 單口瓶中加入化合物 9-溴-3,4-二氫-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉(76 mg, 0.29 mmol), 乙基二異丙基胺(0.11 ml, 0.57 mmol)和二氯甲烷 (10 mL)。室溫攪拌 5 分鐘後, 緩慢加入環丙基醯氯(30  $\mu$  L, 0.32 mmol)。室溫反應 3 個小時後終止反應。旋乾反應液, 殘留物用製備板分離(石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1, v/v)得到(9-溴-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-4(3H)-基)(環丙基)甲酮(57 mg, 白色固體), 收率 60%。

MS  $m/z$  (ESI): 333.0

步驟四: 環丙基(9-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-4(3H)-基)

#### 甲酮 15

將化合物 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-)-[1,2,4]噻唑[4,3-a]吡啶-3-硫酚(28 mg, 0.12 mmol), 化合物(9-溴-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-4(3H)-基)(環丙基)甲酮(34 mg, 0.10 mmol), 三(二亞苄基丙酮)二鈹(6.0 mg, 0.011 mmol), 4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(12 mg, 0.022 mmol)和第三丁醇鉀(23.0 mg, 0.21 mmol)溶於無水 *N,N*-二甲基甲醯胺中(10 mL)。在氮氣保護下, 反應升溫至 100°C 並攪拌反應 36 小時。旋乾反應液, 殘留物經管柱色譜(二氯甲烷/ 甲醇=20:1, v/v)分離得到環丙基(9-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-4(3H)-基)甲酮 15 (6 mg, 淡黃色固體), 收率 12%。

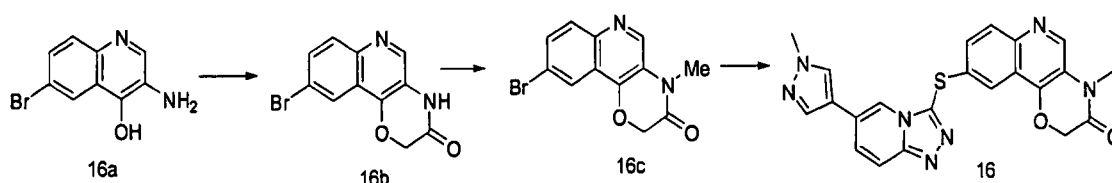
MS  $m/z$  (ESI): 484.1

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.02 (s, 1 H), 8.23 (t,  $J = 1.3$  Hz, 1 H), 8.10 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1 H), 7.93 (dd,  $J = 13.6, 9.1$  Hz, 2 H), 7.71 (s, 1

H), 7.64 (s, 1 H), 7.53 (ddd,  $J = 18.4, 9.1, 1.9$  Hz, 2 H), 4.57 (t,  $J = 4.6$  Hz, 2 H), 4.13-4.04 (m, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 0.97 (dq,  $J = 7.3, 3.9$  Hz, 2 H), 0.93-0.82 (m, 3 H).

【0110】 實施例十六

4-甲基-9-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮(16)



步驟一: 9-溴-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮

50mL 反應瓶中加入 3-胺基-6-溴-喹啉-4-酚(300mg, 1.3mmol), 碳酸鉀(520 mg, 3.8 mmol), 無水 *N,N*-二甲基甲醯胺(7 mL), 室溫攪拌 3 分鐘後, 緩慢滴加氯乙醯氯(160 mg, 1.3 mmol)。反應過夜, LC-MS 監測原料轉化完全, 停止反應。將反應液加入冰水中, 攪拌 10 分鐘, 靜置後布氏漏斗抽濾, 水洗, 乾燥, 得淺紫色固體 9-溴-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮(200 mg, 淺紫色固體), 收率 57%。

MS  $m/z$  (ESI): 278.9

步驟二: 9-溴-4-甲基-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-  
酮

100 mL 封管中加入 9-溴-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮 (1.0 g, 3.6 mmol), 第三丁醇鈉(516 mg, 5.4 mmol), 無水 *N,N*-二甲基甲醯胺 (20 mL), 室溫攪拌 15 分鐘, 加入碘甲烷(560 mg, 3.9 mmol), 有大量固體析出, 室溫反應過夜。LC-MS 監測原

料轉化完全，加入適量乙酸乙酯，丙酮，水，乙醇析出固體，抽濾得到淺黃色粉末(424 mg)，母液濃縮再結晶一次得到 268mg 黃色粉末，共得到 9-溴-4-甲基-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮 (692 mg，黃色粉末)，收率 66%。

MS  $m/z$  (ESI): 292.9.

步驟三: 4-甲基-9-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮

16

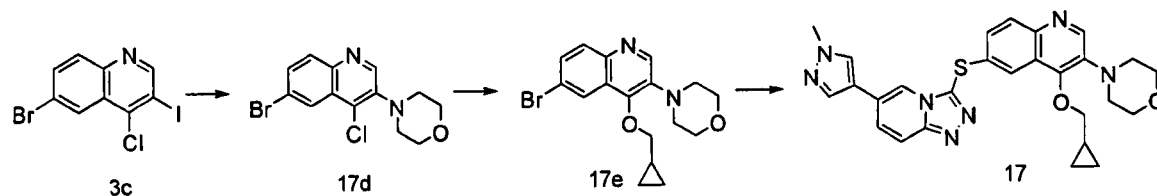
25mL 單口瓶中加入 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫酚(44 mg, 0.19 mmol)，9-溴-4-甲基-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮(46 mg, 0.157 mmol)，三(二亞苺基丙酮)二鈹(10 mg, 0.016 mmol)，4,5-雙二苺基磷-9,9-二甲基氧雜蒽(20 mg, 0.032 mmol)，無水 *N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)，抽換氣，氮氣保護，室溫攪拌 5 分鐘，直至固體溶解。加入第三丁醇鈉 (20 mg, 0.188 mmol)，室溫攪拌 5 分鐘，加熱至 100°C，反應 24 小時。停止反應，旋乾 *N,N*-二甲基甲醯胺，粗品經管柱色譜(二氯甲烷/甲醇=25:1，v/v)分離得到 4-甲基-9-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮 16 (12 mg, 淡黃色固體)，收率 16%。

MS  $m/z$  (ESI): 444.1

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.56 (s, 1 H), 8.16-8.12 (m, 1 H), 7.94-7.90 (m, 1 H), 7.87-7.79 (m, 2 H), 7.61 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1 H), 7.56 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1 H), 7.41 (ddd,  $J = 9.0, 2.9, 1.9$  Hz, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 4.80 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.43 (s, 3 H).

## 【0111】 實施例十七

4-(4-(環丙基甲氧基)-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)嗎啉(17)



## 步驟一: 4-(6-溴-4-氯喹啉-3-基)嗎啉

將化合物 6-溴-4-氯-3-碘喹啉(5.00 g, 13.57 mmol), 嗎啉(1.42 g, 16.29 mmol), 三(二亞苄基丙酮)二鈹(1.24 g, 1.36 mmol)和 4,5-雙二苯基磷-9,9-二甲基氧雜蒽(1.57 g, 2.71 mmol)溶在無水 N,N 二甲基甲醯胺(90 mL)中, 在氮氣保護下, 反應溫度升至 35°C 並攪拌 1 小時。然後往裏加入第三丁醇鈉(1.56 g, 1.629 mmol), 體系在此溫度下繼續反應 16 小時。減壓濃縮乾, 加入乙酸乙酯, 鹽水洗滌, 乾燥。過濾, 濃縮乾, 粗品經管柱色譜(二氯甲烷/甲醇=100:1, v/v)分離, 打漿, 過濾得到 4-(6-溴-4-(環丙基甲氧基)喹啉-3-基)嗎啉(2.5 g, 白色固體), 收率 56%。

MS m/z (ESI): 326.9.

## 步驟二: 4-(6-溴-4-(環丙基甲氧基)喹啉-3-基)嗎啉

25mL 封管中加入化合物 4-(6-溴-4-(環丙基甲氧基)喹啉-3-基)嗎啉(100 mg, 0.31 mmol), 環丙基甲醇(8 mL)和甲醇鈉(81 mg, 1.5 mmol)。反應升溫至 120°C, 反應 12 小時後, 降至室溫。減壓蒸餾蒸除多餘的環丙基甲醇, 殘留物用製備板分離(石油醚: 乙酸乙酯=5:1), 得到 4-(6-溴-4-(環丙基甲氧基)喹啉-3-基)嗎啉(65 mg, 淡黃色固體), 收率 58%。

MS  $m/z$  (ESI): 363.0.

步驟三: 4-(4-(環丙基甲氧基)-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]

三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)嗎啉(17)

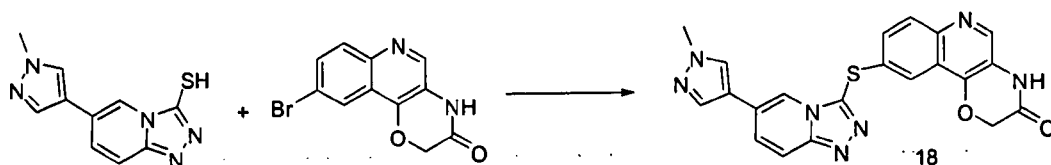
25 mL 單口瓶中加入 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇(42 mg, 0.182 mmol), 4-(6-溴-4-(環丙基甲氧基)喹啉-3-基)嗎啉(60 mg, 0.166 mmol), 三(二亞苄基丙酮)二鈹(10 mg, 0.017 mmol), 4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(20 mg, 0.034 mmol), 無水  $N,N$  二甲基甲醯胺 (10 mL), 抽換氣, 氮氣保護, 室溫攪拌 5 分鐘, 直至固體溶解。加入第三丁醇鈉(24 mg, 0.249 mmol), 室溫攪拌 5 分鐘, 加熱至  $100^{\circ}\text{C}$ , 反應 16 小時。停止反應, 旋乾  $N,N$  二甲基甲醯胺, 粗品經製備板分離(二氯甲烷/甲醇=20:1, v/v)分離得到 4-(4-(環丙基甲氧基)-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)嗎啉 17(46 mg, 淡黃色固體), 收率 49%。

MS  $m/z$  (ESI): 514.2

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.65 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.99 (d,  $J = 11.9$  Hz, 2 H), 7.89 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.47 (t,  $J = 10.7$  Hz, 2 H), 4.07 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.91 - 3.84 (m, 4 H), 3.26 - 3.19 (m, 4 H), 1.08 (dd,  $J = 10.1, 5.5$  Hz, 1 H), 0.50 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2 H), 0.17 (d,  $J = 7.0, 6.2$  Hz, 2 H).

#### 【0112】 實施例十八

9-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮(18)



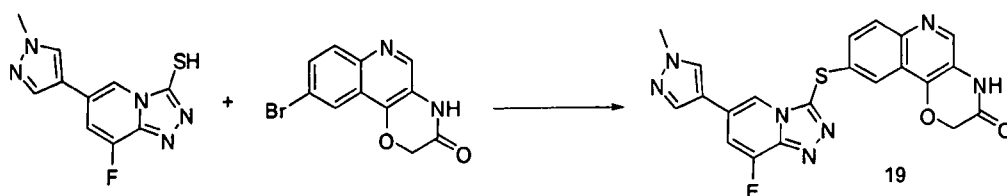
25mL 單口瓶中加入 6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇(51 mg, 0.22 mmol)，9-溴-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮(55 mg, 0.2 mmol)，三(二亞苄基丙酮)二鈣(12 mg, 0.02 mmol)，4,5-雙二苄基磷-9,9-二甲基氧雜蒽(24 mg, 0.04 mmol)，無水 N,N 二甲基甲醯胺(5 mL)，抽換氣，氮氣保護，室溫攪拌 5 分鐘，直至固體溶解。加入第三丁醇鈉(39 mg, 0.4 mmol)，室溫攪拌 5 分鐘，加熱至 100℃，反應 16 小時。停止反應，旋乾 N,N 二甲基甲醯胺，粗品經管柱色譜(二氯甲烷/甲醇=20:1，v/v)分離得到黃色固體 9-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮 18 (34 mg, 黃色固體)，收率 37%。

MS m/z (ESI): 430.1

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.09 (d, *J* = 10.6 Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.11-7.95 (m, 2 H), 7.97 - 7.76 (m, 3 H), 7.47 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Hz, 1 H), 4.87 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H).

#### 【0113】 實施例十九

9-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮(19)



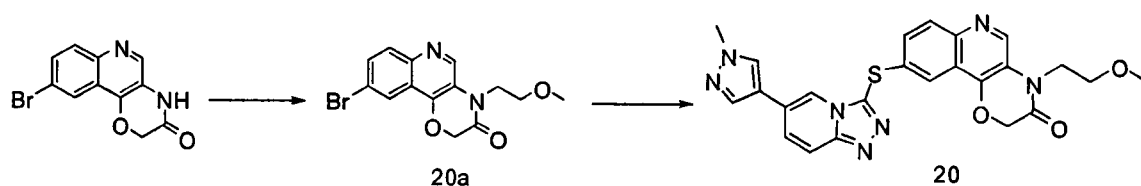
30mL 微波管中依次加入 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇(118 mg, 0.516 mmol)，9-溴-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮 (120 mg, 0.430 mmol)，三(二亞苄基丙酮)二鈹(25 mg, 0.043 mmol)，4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(50 mg, 0.086 mmol)，第三丁醇鈉(50 mg, 0.516 mmol)和無水 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)。氮氣掃吹，微波加熱至 120℃ 反應 4 個小時。反應結束後，旋乾 N,N-二甲基甲醯胺，逆相管柱色譜分離，得到 9-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮 19(6 mg，白色固體)，收率 3%。

MS m/z (ESI): 448.1.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.09 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.92 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.86 (dd, *J* = 10.6, 8.2 Hz, 2 H), 7.49 (dd, *J* = 9.1, 2.1 Hz, 1 H), 4.89 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H).

#### 【0114】 實施例二十

4-(2-甲氧基乙基)-9-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮 (20)



步驟一：9-溴-4-(2-甲氧基乙基)-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮

25mL 單口燒瓶中，加入無水 N,N 二甲基甲醯胺(5 mL)後，加入化合物 9-溴-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮(100 mg, 0.358 mmol)，第三丁醇鈉(50 mg, 0.534 mmol)，室溫攪拌 15 分鐘後，加入 1-溴-2-甲氧基乙烷(65 mg, 0.465 mmol)，室溫反應 4 小時後，蒸乾 N,N 二甲基甲醯胺，殘留固體製備板分離(石油醚：乙酸乙酯=7:1)，得到化合物 9-溴-4-(2-甲氧基乙基)-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮(56 mg)，收率 46%。

MS m/z (ESI): 337.0.

步驟二：4-(2-甲氧基乙基)-9-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮 20

30mL 微波管中依次加入 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇 28d (50 mg, 0.216 mmol)，9-溴-4-(2-甲氧基乙基)-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮(56 mg, 0.166 mmol)，三(二亞苄基丙酮)二鈣(10 mg, 0.017 mmol)，4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(20 mg, 0.034 mmol)，第三丁醇鈉(25 mg, 0.249 mmol)和無水 N,N 二甲基甲醯胺(5mL)。氮氣掃吹，微波加熱至 120℃ 反應 2.5 個小時。反應結束後，旋乾 N,N 二甲基甲醯胺，逆相管柱色譜分離，得到 4-(2-甲氧基乙基)-9-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮 20(20 mg，白色固體)收率 24%。

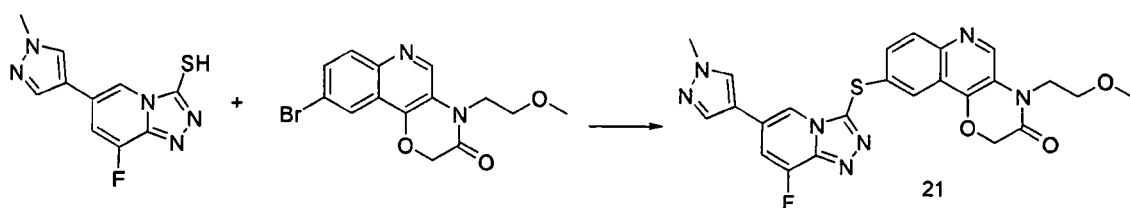
MS m/z (ESI): 488.1

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.90 (s, 1 H), 8.70-8.62 (m, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.10-7.98 (m, 2 H), 7.95-7.79 (m, 3 H), 7.50 (dd, *J* = 9.0,

2.1 Hz, 1 H), 4.96 (s, 2 H), 4.25 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.57 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2 H), 3.39 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1 H), 3.21 (s, 3 H).

【0115】 實施例二十一

9-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-4-(2-甲氧基乙基)-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮(21)



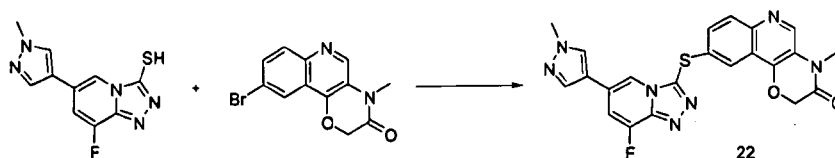
30mL 微波管中依次加入 8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇(75 mg, 0.299 mmol), 9-溴-4-(2-甲氧基乙基)-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮(84 mg, 0.249 mmol), 三(二亞苺基丙酮)二鈹(15 mg, 0.025 mmol), 4,5-雙二苺基磷-9,9-二甲基氧雜蒽(30 mg, 0.05 mmol), 第三丁醇鈉(30 mg, 0.299 mmol)和無水 N,N 二甲基甲醯胺(5 mL)。氮氣掃吹，微波加熱至 120℃ 反應 4 個小時。反應結束後，旋乾 N,N 二甲基甲醯胺，逆相管柱色譜分離，得到 9-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-4-(2-甲氧基乙基)-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮 21(20 mg, 白色固體)，收率 15%。

MS  $m/z$  (ESI): 506.1

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.91 (s, 1 H), 8.08-7.98 (m, 2 H), 7.93 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.50 (dd,  $J = 8.9, 2.1$  Hz, 1 H), 7.17 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1 H), 4.87 (s, 2 H), 4.23 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.70 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2 H), 3.33 (s, 3 H).

【0116】 實施例二十二

9-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-4-甲基-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮(22)



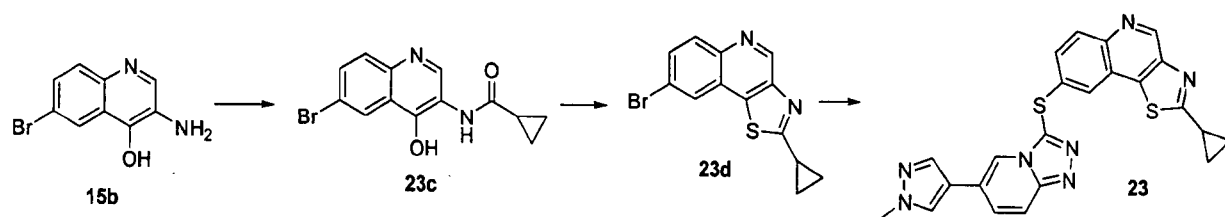
30 mL 微波管中依次加入 8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇(93 mg, 0.375 mmol), 9-溴-4-甲基-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮(100 mg, 0.341 mmol), 三(二亞苺基丙酮)二鈹(20 mg, 0.034 mmol), 4,5-雙二苺基磷-9,9-二甲基氧雜蒽(40 mg, 0.068 mmol), 第三丁醇鈉(40 mg, 0.409 mmol)和無水 N,N 二甲基甲醯胺(5 mL)。氮氣掃吹, 微波加熱至 120°C 反應 4 個小時。反應結束後, 旋乾 N,N 二甲基甲醯胺, 逆相逆相管柱色譜分離, 得到 9-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-4-甲基-2H-[1,4]氧雜氮雜環己烯並[3,2-c]喹啉-3(4H)-酮 22 (36 mg, 白色固體), 收率 23%。

MS  $m/z$  (ESI): 462.1

$^1\text{H}$  NMR (400 M, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  8.82 (s, 1 H), 8.57 (s, 1H), 8.38 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.91 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 7.85 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1 H), 7.52 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1 H), 4.98 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.43 (s, 3 H).

【0117】 實施例二十三

2-環丙基-8-[(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3-基)-硫基]噻唑[4,5-c]喹啉 (23)



步驟一: N-(6-溴 4-羥基喹啉)-3-環丙基醯胺 23c

5m 反應瓶中加入 3-氨基-6-溴喹啉-4-酚 15b (200 mg, 0.84 mmol), 三乙胺 (214 mg, 2.1 mmol), 無水二氯甲烷 (20 mL), 零下 30°C 攪拌下, 滴加環丙基醯氯 (79 mg, 0.75 mmol), 在零下 30°C 下反應 30 分鐘, 然後室溫反應過夜, LC-MS 監測原料轉化完全, 停止反應。過濾, 固體用二氯甲烷洗滌, 空氣中乾燥, 得 N-(6-溴-4-羥基喹啉)-3-環丙基醯胺(100 mg, 黑色固體), 收率 34%。

MS m/z (ESI): 307, 309.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 400 MHz):  $\delta$  12.10 (s, 1 H), 9.57 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.27 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 7.77 (dd,  $J = 2.0, 8.8$  Hz, 1 H), 7.57 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 2.19-2.26 (m, 1 H), 0.76-0.79 (m, 4 H).

步驟二: 8-溴-2-環丙基噻唑[4,5-c]喹啉 23d

50mL 反應瓶中加入 N-(6-溴 4-羥基喹啉)-3-環丙基醯胺(0.15 g, 0.49 mmol), 五硫化二磷 (0.22 g, 0.98 mmol), 無水吡啶(5 mL), 回流兩小時。LC-MS 監測原料轉化完全, 旋乾, 殘留物加入乙酸乙酯溶解(40 mL), 加入飽和碳酸氫鈉溶液調節 pH 值到 9, 分液, 有機相依次用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌, 鹽水洗滌, 有機相乾燥, 過濾, 旋乾, 粗產物用大板分離石油醚:乙酸乙酯= 3:1)得 8-溴-2-環丙基噻唑[4,5-c]喹啉(90 mg, 白色固體), 收率 60%。

MS m/z (ESI): 305, 307.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  9.23 (s, 1 H), 8.00-8.02 (m, 2 H), 7.70

(dd,  $J = 2.0, 8.8$  Hz, 1 H), 2.47-2.54 (m, 1 H), 1.34-1.36 (m, 4 H)。

步驟三: 2-環丙基-8-[(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]

吡啶-3-基)-硫基]噻唑[4,5-c]喹啉 23

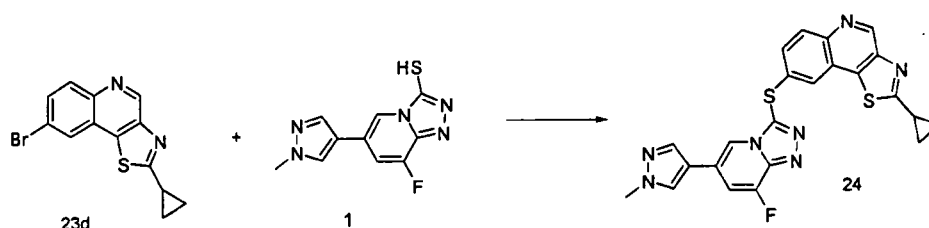
100mL 三口燒瓶中加入 8-溴-2-環丙基噻唑[4,5-c]喹啉(0.04 g, 0.13 mmol)，6-(1-甲基-1H-吡啶-4-)-[1,2,4]噻唑[4,3-a]吡啶-3-硫酚(0.03 g, 0.13 mmol)，三(二亞苺基丙酮)二鈹(0.024 g, 0.026 mmol)，4,5-雙二苺基磷-9,9-二甲基氧雜蒽(0.015 g, 0.026 mmol)，第三丁醇鈉(0.016 g, 0.17 mmol)，無水無水 N,N 二甲基甲醯胺 (4 mL)，抽換氣三次，氮氣保護，加熱至 100℃，反應過夜。LC-MS 監測原料原料轉化完全，停止反應，矽藻土過濾，乙酸乙酯洗滌(30 mL)，有機相用鹽水洗滌，乾燥，過濾，旋乾，粗產物用逆相色譜分離得 2-環丙基-8-[(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3-基)-硫基]噻唑[4,5-c]喹啉 23 (15 mg, 淡黃色固體)，收率 25%。

MS  $m/z$  (ESI): 456;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  9.31 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.17 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.88-7.91 (m, 2 H), 7.69 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.56 (dd,  $J = 1.6, 8.8$  Hz, 1 H), 7.49 (dd,  $J = 1.6, 8.8$  Hz, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 2.45-2.51 (m, 1 H), 1.31-1.35 (m, 4 H)。

#### 【0118】 實施例二十四

2-環丙基-8-[(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3-基)-硫基]噻唑[4,5-c]喹啉 (24)



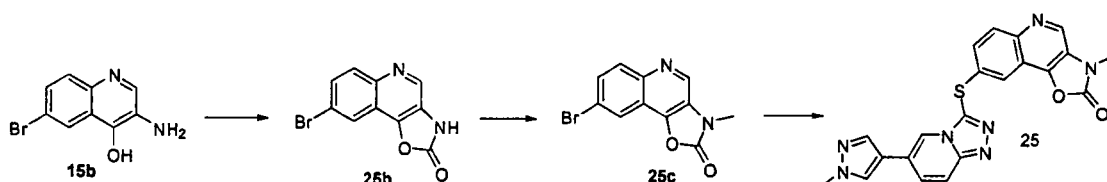
100mL 三口燒瓶中加入 8-溴-2-環丙基噻唑[4,5-c]喹啉(0.055 g, 0.18 mmol), 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-)-[1,2,4]噻唑[4,3-a]吡啶-3-硫酚(0.05g, 0.20mmol), 三(二亞苄基丙酮)二鈾(0.016g, 0.018 mmol), 4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽 (0.021 g, 0.036 mmol), 第三丁醇鈉(0.021 g, 0.22 mmol), 無水 N,N 二甲基甲醯胺(5 mL), 抽換氣三次, 氮氣保護, 加熱至 100℃, 反應 4 小時。LC-MS 監測原料原料轉化完全, 停止反應, 矽藻土過濾, 乙酸乙酯洗滌(30mL), 有機相用鹽水洗滌, 乾燥, 過濾, 旋乾, 粗產物用逆相色譜分離得 2-環丙基-8-[(8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3-基)-硫基]噻唑[4,5-c]喹啉 24 (10 mg, 白色固體), 收率 12%。

MS  $m/z$  (ESI): 474[M+H]<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  9.32 (s, 1 H), 8.13 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.57 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 7.18 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 2.46-2.51 (m, 1 H), 1.31-1.35 (m, 4 H).

#### 【0119】 實施例二十五

3-甲基-8-[(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3-基)-硫基]噻唑[4,5-c]喹啉-2(3H)-酮 (25)



#### 步驟一: 8-溴噻唑[4,5-c]喹啉-2(3H)-酮 25b

50 mL 單口瓶中加入 3-氨基-6-溴喹啉-4-酚(0.5 g, 2.09 mmol), N,N'-羰基二咪唑(0.51 g, 3.14 mmol), 四氫呋喃(20 mL), 氮氣保護,

加熱至回流，反應 4 小時，旋去溶劑，殘留物中加入乙酸乙酯(30 mL)和稀鹽酸(2M, 15 mL)，過濾，固體在空氣中乾燥，得 8-溴噁唑[4,5-c]喹啉-2(3H)-酮 (0.4 g，淺黃色固體)，收率 72%。

MS  $m/z$  (ESI): 265, 267

#### 步驟二: 8-溴-3-甲基噁唑[4,5-c]喹啉-2(3H)-酮 25c

50mL 三口燒瓶中加入 8-溴噁唑[4,5-c]喹啉-2(3H)-酮(0.10 g, 0.28 mmol)，無水 N,N 二甲基甲醯胺(2 mL)，氮氣保護，冰浴下攪拌，氫化鈉(60% 礦物油, 0.023 g, 0.57 mmol)加入到反應體系中，反應半小時，碘甲烷(0.081g, 0.57 mmol)加入到反應體系中，室溫反應兩小時，LC-MS 監測反應完成，停止反應，加入乙酸乙酯(40 mL)過濾，濾液用鹽水洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾，粗產物用大板分離(石油醚/乙酸乙酯 = 1/1)，得 8-溴-3-甲基噁唑[4,5-c]喹啉-2(3H)-酮 (50 mg, 淡黃色固體)，產率，48%。

MS  $m/z$  (ESI): 279, 281

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  8.75 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.00 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 7.74 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 3.61 (s, 1 H).

#### 步驟三: 3-甲基-8-[(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3-基)-硫基]噁唑[4,5-c]喹啉-2(3H)-酮(25)

10mL 三口燒瓶中加入 6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇(0.041 g, 0.18 mmol)，8-溴-3-甲基噁唑並[4,5-c]喹啉-2(3H)-酮(0.05 g, 0.18 mmol)，三(二亞苄基丙酮)二鈹(0.016 g, 0.018mmol)，4,5-雙二苄基磷-9,9-二甲基氧雜蒽(0.021g, 0.036mmol)，第三丁醇鈉(0.026 g, 0.27 mmol)，無水 N,N 二甲基甲醯胺 (3 mL)，抽換氣三次，氮氣保護，加熱至 100℃，反應 2 小時。LC-MS 監

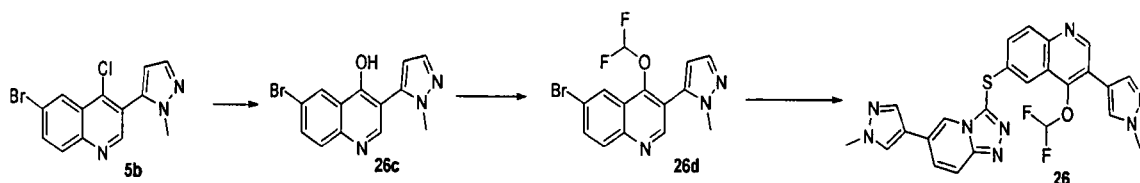
測原料原料轉化完全，停止反應，矽藻土過濾，乙酸乙酯洗滌(30 mL)，有機相用鹽水洗滌，乾燥，過濾，旋乾，粗產物用逆相色譜分離得 3-甲基-8-[(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3-基)-硫基]噁唑[4,5-c]喹啉-2(3 氫)-酮 25 (5 mg, 白色固體)，收率 7%。

MS  $m/z$  (ESI): 430

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  8.69 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.02 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.92 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.49-7.53 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.57 (s, 3 H).

#### 【0120】 實施例二十六

4-(二氟甲氧基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉(26)



步驟一：6-溴-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)喹啉-4-酚 26c

30mL 微波管中加入化合物 6-溴-4-氯-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)喹啉(100 mg, 0.31 mmol)，氫氧化鉀水溶液(2M, 2 mL)，二甲基亞砜(8 mL)，80°C 下微波反應 1 小時，冷卻至室溫，LCMS 監測反應完成，反應液用乙酸乙酯稀釋，加入稀鹽酸調節 pH 值至 6，分液，水相用乙酸乙酯萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾，粗產物用大板分離(石油醚/乙酸乙酯= 1/1)得 6-溴-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)喹啉-4-酚(50 mg, 灰色固體)，收率 53%。

MS  $m/z$  (ESI): 304, 306[M+H].

步驟二：6-溴-4-(二氟甲氧基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)喹啉 26d

10mL 微波管中加入化合物 6-溴-3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)喹啉-4-酚 (50 mg, 0.16 mmol)，氫氧化鉀水溶液(2 M, 1 mL)，乙腈 (3 毫升)，零下 20℃ 下攪拌，然後將溴二氟甲基磷酸二乙酯(92 mg, 0.35 mmol)加入反應體系中，然後室溫反應過夜，LCMS 監測產物生成，將乙腈旋乾，然後用乙酸乙酯萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾，粗產物用大板分離(二氯甲烷/甲醇= 25/1)得 6-溴-4-(二氟甲氧基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)喹啉(15 mg, 白色固體)，收率 13%。

MS m/z (ESI): 354, 356[M+H+].

步驟三：4-(二氟甲氧基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉 26

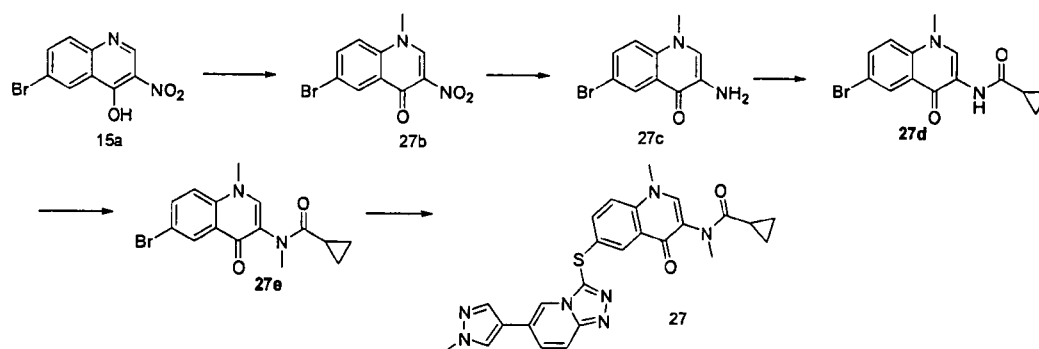
25mL 三口燒瓶中加入 6-溴-4-(二氟甲氧基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)喹啉 (0.015 g, 0.04 mmol)，8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇(0.012 g, 0.05 mmol)，三(二亞苄基丙酮)二鈹(0.004 g, 0.004 mmol)，4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(0.005 g, 0.008 mmol)，第三丁醇鈉(0.005 g, 0.05 mmol)，無水 N,N 二甲基甲醯胺(3 mL)，抽換氣三次，氮氣保護，加熱至 85℃，反應 14 小時。LC-MS 監測原料轉化完全，停止反應，矽藻土過濾，乙酸乙酯洗滌(30 mL)，有機相用鹽水洗滌，乾燥，過濾，旋乾，粗產物用逆相色譜分離得 4-(二氟甲氧基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉 26 (5 mg, 白色固體)，收率 24%。

MS m/z (ESI): 505

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  9.03 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.03 (m, 2 H), 7.95 (s, 1 H), 7.90 (m, 2 H), 7.68 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.57(d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.50(d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 6.29 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H)。

【0121】 實施例二十七

N-甲基-N-(1-甲基-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-4-羰基-1,4-二氫喹啉-3-基)環丙甲醯胺(27)



步驟一：6-溴-1-甲基-3-硝基喹啉-4(1H)-酮 27b

100mL 三口燒瓶中加入化合物 6-溴-3-硝基喹啉-4-酚(1.0 g, 3.7 mmol)，碳酸鉀(1.02 g, 7.4 mmol)乙腈(50 mL)，室溫攪拌，碘甲烷(2.64 g, 18.6 mmol)加入反應體系中，室溫攪拌 14 小時，LCMS 監測產物生成，鹽水洗滌，有機相乾燥，過濾，旋乾得 6-溴-1-甲基-3-硝基喹啉-4(1H)-酮 27b，(600 mg, 黑色固體),收率 55%。粗產物直接用於下一步反應。R<sub>f</sub>: 0.55 (二氯甲烷/甲醇= 20/1)。

MS  $m/z$  (ESI): 283, 285[M+H<sup>+</sup>].

步驟二：3-胺基-6-溴-1-甲基喹啉-4(1H)-酮 27c

100mL 單口瓶中加入化合物 6-溴-1-甲基-3-硝基喹啉-4(1H)-酮(0.6 g, 2.12 mmol)，加入甲醇(20 mL)，在冰浴下加入水合肼(0.63 g, 10.6 mmol)，攪拌，加入催化量的雷尼鎳，在室溫下攪拌 1 小時，

點板監測，反應結束後過濾，濾餅用甲醇洗滌三遍，有機相旋乾得產物 3-胺基-6-溴-1-甲基喹啉-4(1H)-酮 (0.5 g)，產率: 93%。

MS m/z (ESI): 253, 255。

步驟三: N-(6-溴-1-甲基-4-羰基-1,4-二氫喹啉-3-基)環丙甲醯胺 27d

50 mL 反應瓶中加入 3-胺基-6-溴-1-甲基喹啉-4(1H)-酮(230 mg, 0.91 mmol)，三乙胺(231 mg, 2.28 mmol)，無水二氯甲烷(20 mL)，冰浴下攪拌，然後滴加環丙基醯氯(105 mg, 1 mmol)，室溫反應過夜，LC-MS 監測原料轉化完全，停止反應。旋乾，殘留物用乙酸乙酯溶解，飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，鹽水洗滌，乾燥，過濾，旋乾，得 N-(6-溴-1-甲基-4-羰基-1,4-二氫喹啉-3-基)環丙甲醯胺 (145 mg，黃色固體)，收率 50%。

MS m/z (ESI): 321, 323.

步驟四: N-(6-溴-1-甲基-4-羰基-1,4-二氫喹啉-3-基)-N-甲基環丙甲醯胺 27e

50mL 三口燒瓶中加入 N-(6-溴-1-甲基-4-羰基-1,4-二氫喹啉-3-基)環丙甲醯胺(0.145 g，0.45 mmol)，無水 N,N 二甲基甲醯胺(3 mL)，氮氣保護，冰浴下攪拌，氫化鈉(60% 礦物油中，0.034 g, 0.86 mmol)加入到反應體系中，反應半小時，碘甲烷(0.122 g, 0.86 mmol)加入到反應體系中，室溫反應 14 小時，LC-MS 監測反應完成，停止反應，加入乙酸乙酯(40 mL)鹽水洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾，粗產物用大板分(石油醚/乙酸乙酯 = 1/1)，得 N-(6-溴-1-甲基-4-羰基-1,4-二氫喹啉-3-基)-N-甲基環丙甲醯胺(70 mg, 白色固體)，產率，46%。

MS m/z (ESI): 279，281.

步驟五：N-甲基-N-(1-甲基-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-4-羰基-1,4-二氫喹啉-3-基)環丙甲醯胺 27

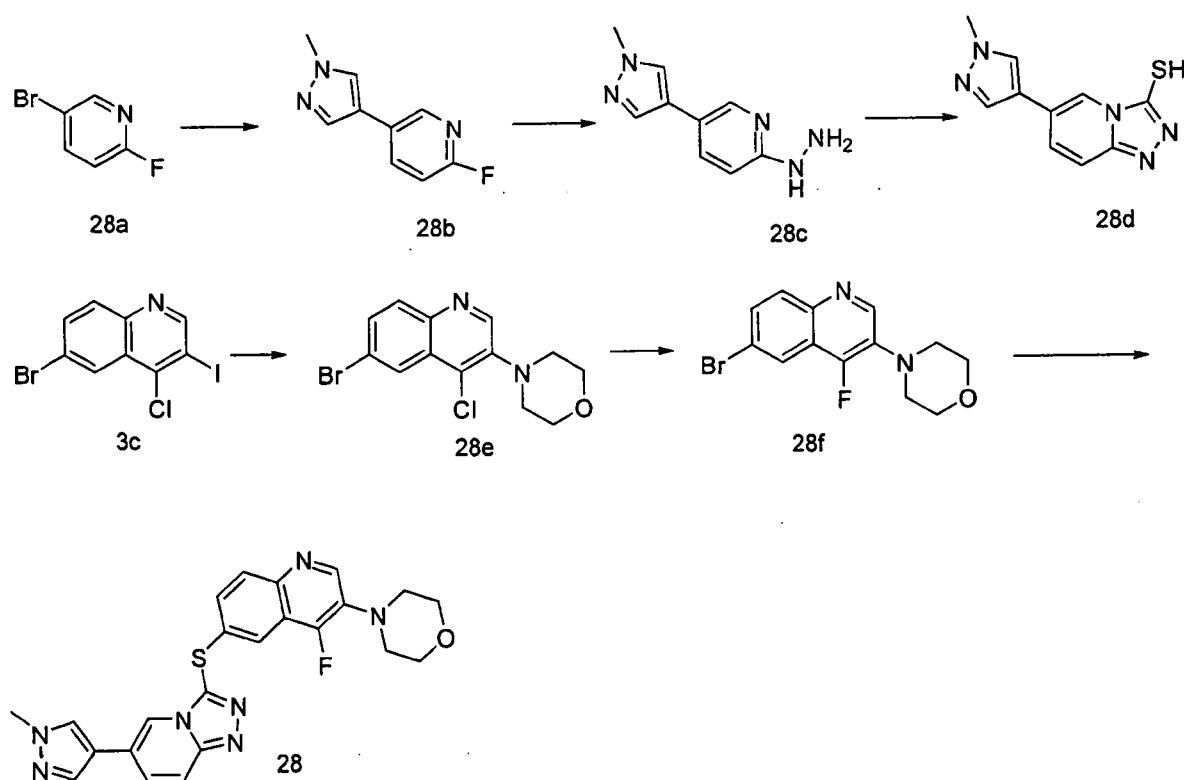
25mL 三口燒瓶中加入 N-(6-溴-1-甲基-4-羰基-1,4-二氫喹啉-3-基)-N-甲基環丙甲醯胺(0.040 g, 1.19 mmol)，6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇(0.028 g, 1.19 mmol)，三(二亞苄基丙酮)二鈹 (0.011 g, 0.019 mmol)，4,5-雙二苯基磷-9,9-二甲基氧雜蒽(0.014 g, 0.038 mmol)，第三丁醇鈉(0.015 g, 1.55 mmol)，無水 N,N 二甲基甲醯胺(4 mL)，抽換氣三次，氮氣保護，加熱至 100°C，反應 14 小時。LC-MS 監測原料原料轉化完全，停止反應，矽藻土過濾，乙酸乙酯洗滌(30 mL)有機相用鹽水洗滌，乾燥，過濾，旋乾，粗產物用逆相色譜分離得 N-甲基-N-(1-甲基-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-4-羰基-1,4-二氫喹啉-3-基)環丙甲醯胺 27 (8 mg, 白色固體)，收率 15%。

MS  $m/z$  (ESI): 486.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400M Hz):  $\delta$  8.70 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.87 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 7.71-7.77 (m, 4 H), 7.52 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 7.39 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.21 (s, 3 H), 1.43 (m, 1 H), 1.08 (m, 1 H), 0.89-0.92 (m, 1 H), 0.58-0.60 (m, 2 H).

#### 【0122】 實施例二十八

4-(4-氟-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)嗎啉(28)



#### 步驟一: 2-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶 28b

將化合物 5-溴-2-氟吡啶(10.0 g, 56.82 mmol)，化合物 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑(11.8 g, 56.82 mmol)，[1,1'-雙-(二苯基磷)二茂鐵]二氯化鈣(4.6 g, 5.68 mmol)和碳酸鉀(23.5 g, 170.5 mmol)溶在 1,4-二噁烷(120 mL)和水(30 mL)的混合溶劑，加熱到 75°C，反應 4 小時。冷卻到室溫，反應液濃縮乾，加入乙酸乙酯，鹽水洗滌。有機相經乾燥，過濾後濃縮乾。粗品經管柱色譜(石油醚/乙酸乙酯=2:1, v/v)後得到 2-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶 (11.3 g, 白色固體)，收率近 100%。

MS  $m/z$  (ESI): 178.1

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , ppm):  $\delta$  8.47 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.15 (td,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.19 (dd,  $J = 8.4$ , 2.8 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H)。

#### 步驟二: 2-肼基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶 28c

在水合肼(85%水溶液, 30 mL)中加入化合物 2-氟-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶(11.3 g, 56.82 mmol), 此懸浮液加熱至 100°C, 反應 3 小時。然後將體系冷卻至 10°C 並有固體析出, 此固體用布氏漏斗過濾收集, 並用冷的乙醇洗滌, 經乾燥後得到 2-胂基-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶 (12.5 g, 白色的固體), 收率近 100%。

MS  $m/z$  (ESI): 190.1

步驟三: 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇

28d

將化合物 2-胂基-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶(9.30 g, 49.15 mmol)溶於乙醇(100 mL), 在室溫下, 往其中加入預先配好的氫氧化鉀(3.03 g, 54.16 mmol, 25 mL)的水溶液。然後再緩慢往裏滴加二硫化碳(7.85 g, 103.2 mmol)。此黃色溶液在 65°C 下反應 48 小時。反應液濃縮至小體積, 然後溶於 50 mL 的氫氧化鈉水溶液(2 *N*)中。不溶的固體過濾除去, 濾液用 2 *N*的鹽酸溶液酸化至 pH=4。析出的固體經過濾收集, 乾燥後得到 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇 (7.5 g, 黃色粉末), 收率 96%。

MS  $m/z$  (ESI): 232.1

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  14.65 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.77 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1 H), 7.69 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H).

步驟四: 4-(6-溴-4-氯喹啉-3-基)嗎啉 28e

將化合物 6-溴-4-氯-3-碘喹啉(5.00 g, 13.57 mmol), 嗎啉(1.42 g, 16.29 mmol), 三(二亞苄基丙酮)二鈹(1.24 g, 1.36 mmol)和 4,5-雙二苯基磷-9,9-二甲基氧雜蒽(1.57 g, 2.71 mmol)溶在無水 *N,N*-二甲基

甲醯胺(90 mL)，在氮氣保護下，反應溫度升至 35°C 並攪拌 1 小時。然後往裏加入第三丁醇鈉(1.56 g, 1.629 mmol)，體系在此溫度下繼續反應 16 小時。減壓濃縮乾，加入乙酸乙酯，鹽水洗滌，乾燥。過濾，濃縮乾，粗品經管柱色譜(二氯甲烷/甲醇=100:1, v/v)分離，打漿，過濾得到 4-(6-溴-4-氟喹啉-3-基)嗎啉(2.5 g, 白色固體)，收率 56%。

MS m/z (ESI): 329.0

#### 步驟五: 4-(6-溴-4-氟喹啉-3-基)嗎啉 28f

將化合物 4-(6-溴-4-氟喹啉-3-基)嗎啉(160 mg, 0.49 mmol)和氟化鉀(222 mg, 1.47 mmol)溶於無水二甲亞砜(10 mL)，體系在 100°C 下攪拌反應 6 天。當大部分原料(至 90%)轉化為產品，反應停止。加入乙酸乙酯，鹽水洗滌，乾燥。過濾，濃縮乾，粗品經柱色譜(二氯甲烷/甲醇=100:1, v/v)分離，打漿，過濾得到 4-(6-溴-4-氟喹啉-3-基)嗎啉(80 mg, 白色固體)，收率 53%。

MS m/z (ESI): 311.0

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm):  $\delta$  8.94(d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 8.23(s, 1 H), 7.99(d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 7.84(d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 3.85(t, *J* = 4.8 Hz, 4 H), 3.37(t, *J* = 4.8 Hz, 4 H).

#### 步驟六: 4-(4-氟-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)嗎啉(28)

將化合物 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇(60 mg, 0.26 mmol)，化合物 4-(6-溴-4-氟喹啉-3-基)嗎啉(80 mg, 0.26 mmol)，三(二亞苄基丙酮)二鈹(24 mg, 0.026 mmol)，4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(30 mg, 0.052 mmol)和 N,N-二異丙

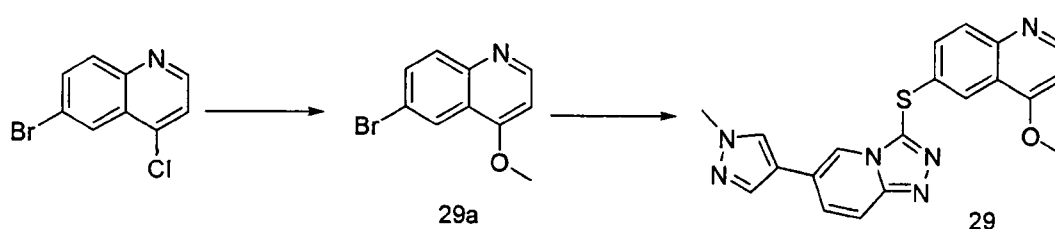
基乙胺(133 mg, 1.04 mmol)溶於無水 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)。在氮氣保護下，反應升溫至 100°C，攪拌反應 48 小時。減壓濃縮乾，粗品經管柱色譜(二氯甲烷/甲醇/胺水=500:10:1, v/v/v)分離得到黃色固體，打漿，過濾得到 4-(4-氟-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)嗎啉 28 (12 mg, 白色固體)，收率 10%。

MS  $m/z$  (ESI): 462.1

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  8.79 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.01 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1 H), 7.92 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.82 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1 H), 7.80 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 7.42 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.76 (t,  $J = 4.8$  Hz, 4 H), 3.26 (t,  $J = 4.8$  Hz, 4 H).

#### 【0123】 實施例二十九

4-甲氧基-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉(29)



#### 步驟一：6-溴-4-甲氧基喹啉 29a

將 4-氯-6-溴喹啉(1.00 g, 4.124 mmol)和甲醇鈉(1.11 g, 20.62 mmol)溶於甲醇(15 mL)中，在密閉體系中升溫至 108°C，反應 16 小時。濃縮乾，加入乙酸乙酯，鹽水洗滌，乾燥。過濾，濃縮後經管柱色譜(石油醚/乙酸乙酯=5:1, v/v)得到 6-溴-4-甲氧基喹啉(872 mg, 淡黃色固體)，收率 89%。

MS m/z (ESI): 238.0

步驟二：4-甲氧基-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉 29

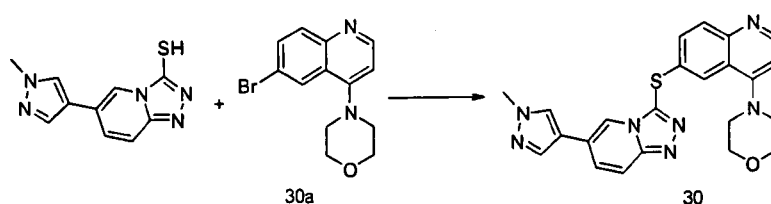
將化合物 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇(100 mg, 0.43 mmol), 4-甲氧基-6-溴喹啉(103 mg, 0.43 mmol), 三(二亞苄基丙酮)二鈦(40 mg, 0.043 mmol), 4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(50 mg, 0.086 mmol)和 N,N-二異丙基乙胺(223 mg, 1.73 mmol)溶於無水 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)。在氮氣保護下，反應升溫至 100°C，攪拌反應 16 小時。減壓濃縮乾，粗品經柱色譜(二氯甲烷/甲醇=20:1, v/v)分離，打漿，過濾得到 4-甲氧基-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉 29 (70 mg, 白色固體)，收率 42%。

MS m/z (ESI): 389.1

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): δ 8.71 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.99 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 7.60 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.04 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 4.00 (s, 3H), 3.86 (s, 3 H).

# 【0124】 實施例三十

4-(6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-4-基)嗎啉(30)



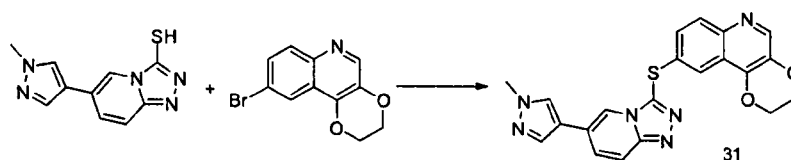
將化合物 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇(80 mg, 0.35 mmol), 4-嗎啉-6-溴哇啉(101 mg, 0.35 mmol), 三(二亞苄基丙酮)二鈹(32 mg, 0.035 mmol), 4,5-雙二苯基磷-9,9-二甲基氧雜蒽(40 mg, 0.069 mmol)和 N,N-二異丙基乙胺(179 mg, 1.38 mmol) 溶於無水 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)。在氮氣保護下, 反應升溫至 100°C, 攪拌反應 16 小時。減壓濃縮乾, 粗品經管柱色譜(二氯甲烷/甲醇=20:1, v/v)分離, 打漿, 過濾得到 4-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-4-基)嗎啉 30 (71 mg, 白色固體), 收率 46%。

MS m/z (ESI): 444.2

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): δ 8.64-8.66 (m, 2 H), 8.34 (s, 1 H), 8.08 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.95 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 7.86 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.96 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.56 (t, *J* = 4.0 Hz, 4 H), 2.90 (t, *J* = 4.4 Hz, 4 H).

#### 【0125】 實施例三十一

9-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯並[2,3-c]喹啉(31)



將化合物 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇(80 mg, 0.35 mmol), 化合物 9-溴-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯並[2,3-c]喹啉(92 mg, 0.35 mmol), 三(二亞苄基丙酮)二鈹(32

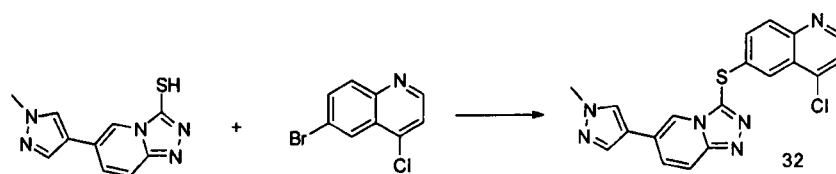
mg, 0.035 mmol), 4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(40 mg, 0.069 mmol)和 N,N-二異丙基乙胺(179 mg, 1.38 mmol)溶於無水 N,N-二甲基甲醯胺(2mL)。在氮氣保護下, 反應升溫至 100°C, 攪拌反應 16 小時。減壓濃縮乾, 粗品經管柱色譜(二氯甲烷/甲醇=20:1, v/v)分離, 打漿, 過濾得到 9-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯並[2,3-c]喹啉 31 (12 mg, 白色固體), 收率 8%。

MS m/z (ESI): 417.1

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): δ 8.64 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.01 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.82 (dd, *J* = 9.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.47 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 4.49-4.51 (m, 2 H), 4.37-4.39 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H).

#### 【0126】 實施例三十二

4-氯-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉(32)



將化合物 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇(200 mg, 0.86 mmol), 4-氯-6-溴喹啉(210 mg, 0.86 mmol), 三(二亞苄基丙酮)二鈹(79 mg, 0.086 mmol), 4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(100 mg, 0.17 mmol)和 N,N-二異丙基乙胺(447 mg, 3.46 mmol)溶於無水 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)。在氮氣保護下, 反

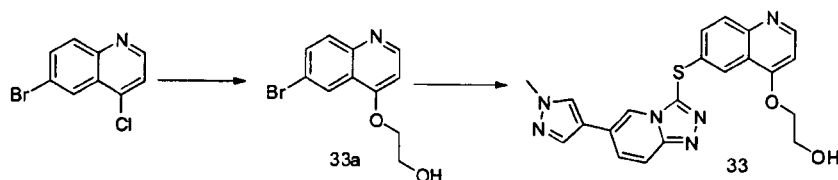
應升溫至 100°C，攪拌反應 16 小時。減壓濃縮乾，粗品經柱色譜(二氯甲烷/甲醇=20:1, v/v) 分離，打漿，過濾得到 4-氯-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉 32 (135 mg, 白色固體)，收率 40%。

MS  $m/z$  (ESI): 393.1

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  8.81 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.05 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.03 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 8.02 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 7.85 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1 H), 7.78 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1 H), 7.63 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H).

### 【0127】 實施例三十三

2-((6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-4-基氧基)乙醇(33)



#### 步驟一: 2-((6-溴喹啉-4-基)氧基)乙醇 34a

在氮氣保護下，將氫化鈉(60%，330 mg，8.25 mmol)懸浮在無水 N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)中並攪拌，逐滴加入乙二醇(1.28 g，20.62 mmol)。在加入 4-氯-6-溴喹啉(1.00 g，4.12 mmol)之前，反應繼續攪拌 20 分鐘。然後體系加熱至 90°C，反應 16 小時，冷卻，減壓濃縮乾，依次用 1 N 氫氧化鈉水溶液和鹽水洗滌，乾燥。過濾濃縮後經管柱色譜(二氯甲烷/甲醇=20:1, v/v)分離得到 2-((6-溴喹啉-4-基)氧基)乙醇(230 mg, 白色固體)，收率 21%。

MS  $m/z$  (ESI): 268.0

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  8.75 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 7.85-7.91 (m, 2 H), 7.07 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 5.16 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1 H), 4.26 (t,  $J = 4.4$  Hz, 2 H), 3.85-3.89 (m, 2 H).

步驟二: 2-((6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-4-基)氧基)乙醇 33

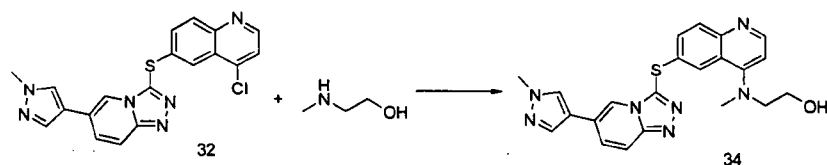
將化合物 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇(80 mg, 0.35 mmol), 化合物 2-((6-溴喹啉-4-基)氧基)乙醇(93 mg, 0.35 mmol), 三(二亞苺基丙酮)二鈹(32 mg, 0.035 mmol), 4,5-雙二苺基磷-9,9-二甲基氧雜蒽(40 mg, 0.069 mmol)和 N,N-二異丙基乙胺(179 mg, 1.38 mmol)溶於無水 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)。在氮氣保護下, 反應升溫至 100°C, 攪拌反應 16 小時。減壓濃縮乾, 粗品經管柱色譜(二氯甲烷/甲醇=20:1, 二氯甲烷/丙酮=8:1, v/v)分離, 打漿, 過濾得到 2-((6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-4-基)氧基)乙醇 33 (15 mg, 白色固體), 收率 10%。

MS  $m/z$  (ESI): 419.1

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  8.70 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.98 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 7.87 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.81 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 7.49 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.05 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 5.13 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1 H), 4.25 (t,  $J = 4.8$  Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.83-3.86 (m, 2 H).

#### 【0128】 實施例三十四

2-(甲基(6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-4-基)胺基)乙醇(34)



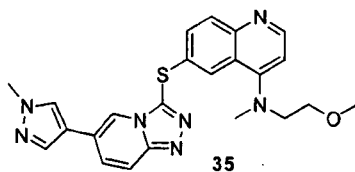
將化合物 4-氯-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉(70 mg, 0.18 mmol)和 2-甲胺基乙醇(3 mL)置於封管中，加熱至 120℃，反應 16 小時。冷卻，減壓濃縮乾。粗品經管柱色譜(二氯甲烷/甲醇=20:1, v/v)分離得到 2-(甲基(6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-4-基)胺基)乙醇 34 (45mg, 淡黃色固體)，收率 58%。

MS  $m/z$  (ESI): 432.2

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , ppm):  $\delta$  8.63 (s, 1 H), 8.54 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.99 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1 H), 7.85 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 7.81 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1 H), 7.53 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 6.91 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 4.81 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.56-3.58 (m, 2 H), 3.23 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2 H), 2.90 (s, 3 H).

### 【0129】 實施例三十五

N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-4-胺(35)



將化合物 4-氯-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉(60 mg, 0.153 mmol)和 2-甲氧基-N-甲基

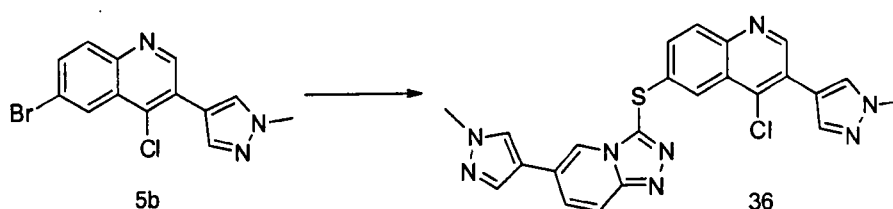
乙胺(2 mL)置於封管中，加熱至回流，反應 16 小時。冷卻，減壓濃縮乾。粗品經管柱色譜(二氯甲烷/甲醇=20:1, v/v)分離得到 N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-4-胺 35 (36 mg, 淡黃色固體)，收率 53%。

MS m/z (ESI): 446.2

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): δ 8.62 (s, 1 H), 8.55 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.82 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.93 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.43 (t, *J* = 5.2 Hz, 2 H), 3.30-3.33 (m, 2 H), 3.17 (s, 3 H), 2.91 (s, 3 H).

#### 【0130】 實施例三十六

4-氯-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉(36)



步驟一: 4-氯-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉(36)

將化合物 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇(72 mg, 0.31 mmol)，化合物 6-溴-4-氯-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉(100 mg, 0.31 mmol)，三(二亞苄基丙酮)二鈾(28 mg, 0.031 mmol)，4,5-雙二苄基磷-9,9-二甲基氧雜蒽(36 mg, 0.062 mmol) 和 N,N-二異丙基乙胺(160 mg, 1.25mmol)溶於無水 1,4-二噁烷(2 mL)，

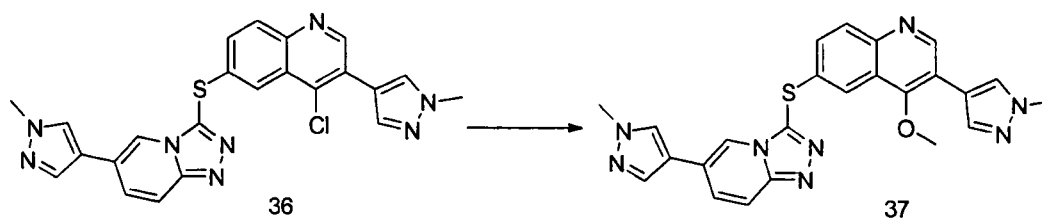
在氮氣保護下，反應升溫至 85℃，攪拌反應 16 小時。減壓濃縮乾，粗品經柱色譜(二氯甲烷/甲醇=20：1v/v)分離，打漿，過濾得到 4-氯-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉(80mg,白色固體)，收率 54%。

MS m/z (ESI): 473.1

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): δ 9.10 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.09 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 7.85 (dd, *J* = 9.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.56 (dd, *J* = 9.2, 1.6 Hz, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H).

#### 【0131】 實施例三十七

4-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉(37)



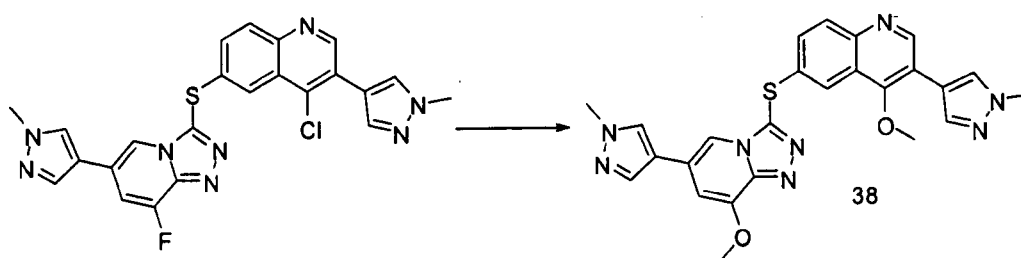
將化合物 4-氯-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉(65 mg，0.14 mmol)，甲醇鈉(37 mg，0.69 mmol)和甲醇(2 mL)置於封管中，加熱至 112℃，反應 16 小時。冷卻，減壓濃縮乾。粗品經管柱色譜(二氯甲烷/甲醇=20：1，v/v)分離和再結晶得到 4-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉 37 (41 mg，白色固體)，收率 64%。

MS m/z (ESI): 469.2

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  9.16 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.03 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1 H), 7.96 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 7.93 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1 H), 7.84 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1 H), 7.52 (dd,  $J$  = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H).

【0132】 實施例三十八

4-甲氧基-6-((8-甲氧基-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉(38)



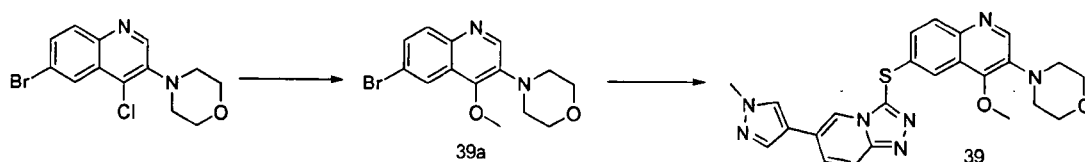
將化合物 4-氯-6-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉(65 mg, 0.13 mmol)，甲醇鈉(36 mg, 0.66 mmol)和甲醇 (5 mL)置於封管中，加熱至 100℃，反應 16 小時。冷卻，減壓濃縮乾。粗品經管柱色譜(二氯甲烷/甲醇=20:1, v/v)分離，打漿，過濾後得到 4-甲氧基-6-((8-甲氧基-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉 38 (30 mg, 白色固體)，收率 45%。

MS  $m/z$  (ESI): 499.2

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  9.16 (s, 1 H), 8.37 (s, 2 H), 8.31 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.96 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.49 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H).

【0133】 實施例三十九

4-(4-甲氧基-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)嗎啉(39)



步驟一: 4-(6-溴-4-甲氧基喹啉-3-基)嗎啉 39a

將化合物 4-(6-溴-4-氯喹啉-3-基)嗎啉(83 mg, 0.25 mmol)和甲醇鈉(68 mg, 1.27 mmol)溶於甲醇(5 mL)中，體系加熱至 65°C，反應 16 小時。冷卻，減壓濃縮乾。粗品經管柱色譜(二氯甲烷/甲醇=20:1, v/v)分離得到 4-(6-溴-4-甲氧基喹啉-3-基)嗎啉(32 mg, 白色固體)，收率 39%。

MS  $m/z$  (ESI): 323.0

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  8.79 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.88 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.72 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 3.83 (t,  $J = 4.8$  Hz, 4 H), 3.23 (t,  $J = 4.8$  Hz, 4 H).

步驟二: 4-(4-甲氧基-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)嗎啉(39)

將化合物 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇(33 mg, 0.14 mmol)，化合物 4-(6-溴-4-甲氧基喹啉-3-基)嗎啉(46 mg, 0.14 mmol)，三(二亞苳基丙酮)二鈹(13 mg, 0.014 mmol)，4,5-雙二苳基磷-9,9-二甲基氧雜蒽(16 mg, 0.029 mmol)和 N,N-二異丙基乙胺(74 mg, 0.57 mmol)溶於無水 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)。在氮氣保護下，反應升溫至 110°C，攪拌反應 56 小時。減壓濃縮

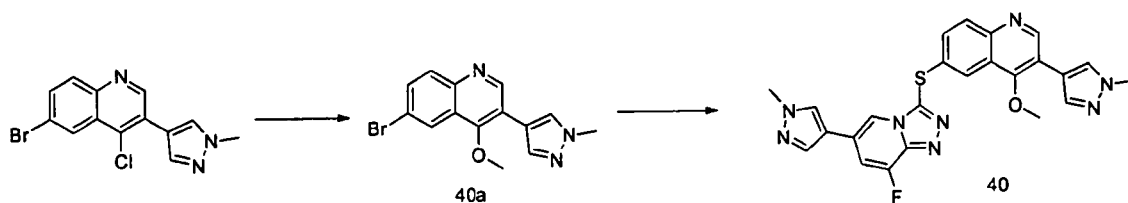
乾，粗品經管柱色譜(二氯甲烷/甲醇=25:1，二氯甲烷/丙酮=5:1，v/v)分離，打漿，過濾得到 4-(4-甲氧基-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)嗎啉 39 (12mg, 白色固體)，收率 18%。

MS m/z (ESI): 474.2

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 8.61 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.41-7.45 (m, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.84 (t, *J* = 4.8 Hz, 4 H), 3.14 (t, *J* = 4.8 Hz, 4 H).

#### 【0134】 實施例四十

6-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-4-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉(40)



步驟一: 6-溴-4-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉 40a

將化合物 6-溴-4-氯-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉(50 mg, 0.16 mmol)和甲醇鈉(42 mg, 0.77 mmol)溶於甲醇(2 mL)中，體系加熱至 65°C，反應 16 小時。冷卻，減壓濃縮乾。粗品經管柱色譜(二氯甲烷/甲醇=20:1，v/v)分離得到 6-溴-4-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉(83 mg, 棕色固體)直接用於下一步。

MS m/z (ESI): 318.0

步驟二: 6-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-4-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉 40

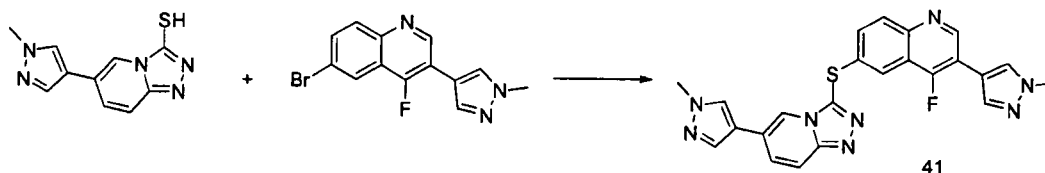
將化合物 8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇(65 mg, 0.26 mmol), 化合物 6-溴-4-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉(83 mg, 0.26 mmol), 三(二亞苺基丙酮)二鈹(24 mg, 0.026 mmol), 4,5-雙二苺基磷-9,9-二甲基氧雜蒽(30 mg, 0.052 mmol)和 N,N-二異丙基乙胺(135 mg, 1.04 mmol)溶於無水 1,4-二噁烷(2 mL), 在氮氣保護下, 反應升溫至 85°C, 攪拌反應 16 小時。減壓濃縮乾, 粗品經兩次管柱色譜(二氯甲烷/甲醇=25:1, v/v)分離, 得到固體再經逆相管柱分離得到 6-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)-4-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉 40 (3 mg, 白色固體)。

MS  $m/z$  (ESI): 487.2

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  9.23 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.44 (s, 2 H), 8.16 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.01 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 7.92 (d,  $J$  = 12 Hz, 1 H), 7.60 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H).

#### 【0135】 實施例四十一

4-氟-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉(41)



將化合物 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇(76 mg, 0.33 mmol), 化合物 6-溴-4-氟-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉(100 mg, 0.33 mmol), 三(二亞苺基丙酮)二鈹(30 mg, 0.033

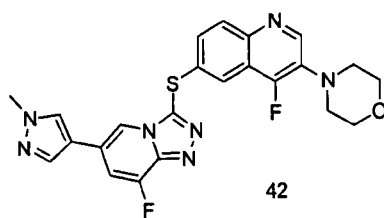
mmol), 4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(38 mg, 0.066 mmol)和 N,N-二異丙基乙胺(169 mg, 1.31 mmol)溶於無水 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)。在氮氣保護下,反應升溫至 100°C,攪拌反應 16 小時。減壓濃縮乾,粗品經管柱色譜(二氯甲烷/甲醇=25:1, v/v)分離,得到固體再經逆相管柱分離得到 4-氟-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉 41 (30 mg, 淡黃色固體),收率 20%。

MS m/z (ESI): 457.1

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): δ 9.26 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.99-8.05(m, 3 H), 7.93 (s, 1 H), 7.84 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 7.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H).

#### 【0136】 實施例四十二

4-(4-氟-6-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)嗎啉(42)



將化合物 8-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇(55 mg, 0.22 mmol), 化合物 4-(6-溴-4-氟喹啉-3-基)嗎啉(69 mg, 0.22mmol), 三(二亞苄基丙酮)二鈰(20 mg, 0.022 mmol), 4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(26 mg, 0.044 mmol)和 N,N-二異丙基乙胺(114 mg, 0.88 mmol)溶於無水 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)。在氮氣保護下,反應升溫至 100°C,攪拌反應 16 小時。減壓濃縮

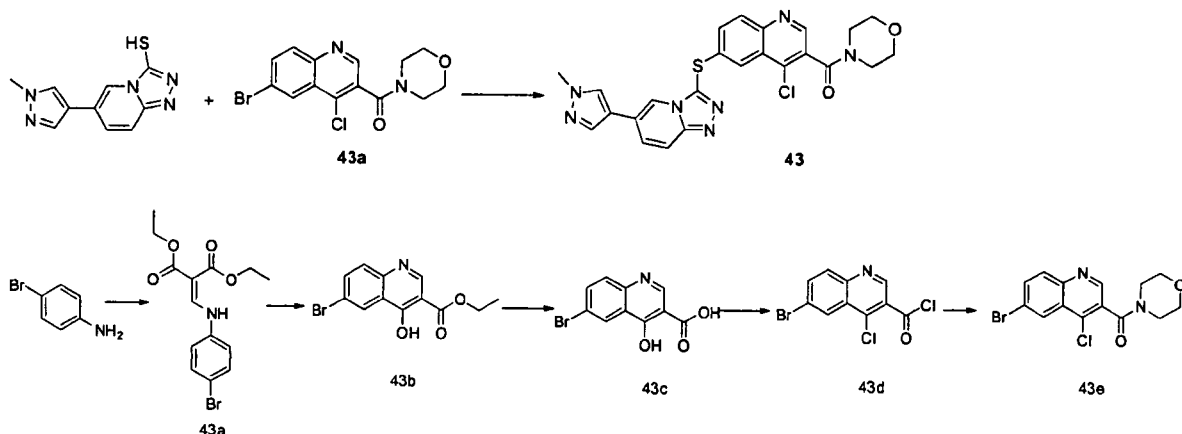
乾，粗品經柱色譜(二氯甲烷/甲醇=25:1, v/v)分離，得到的固體再經逆相管柱分離得到 4-(4-氟-6-((8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)嗎啉 42 (1.5 mg, 白色固體)。

MS  $m/z$  (ESI): 480.1.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  8.61 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.86 (s, 2 H), 7.60 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.38 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.11 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.83 (t,  $J = 4.4$  Hz, 4 H), 3.23 (t,  $J = 4.4$  Hz, 4 H).

### 【0137】 實施例四十三

(4-氯-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)(N-嗎啉基)甲酮(43)



步驟一: 2-(((4-溴苯基)胺基)亞甲基)丙二酸二乙基酯 43a

將 4-溴苯胺(50 g, 290.7 mmol)和化合物二乙基 2-(乙氧基亞甲基)丙二酸酯(63.5 g, 293.7 mmol)置於 500 mL 圓底燒瓶中，升溫至 90°C 反應 5 小時。緩慢加入 200 mL 乙醇，冷卻至室溫。析出的固體經過濾收集，並用冷的乙醇洗滌，乾燥後得到 2-(((4-溴苯基)胺基)亞甲基)丙二酸二乙基酯(85.7 g, 白色固體)，收率 86%。

MS  $m/z$  (ESI): 342.0

步驟二: 6-溴-4-羥基喹啉-3-羧酸乙基酯 43b

將化合物 2-(((4-溴苯基)胺基)亞甲基)丙二酸二乙基酯 44a(85.7 g, 250.0 mmol)分批加入熱的二苯醚(130 mL)中，待加料完畢，溫度升至 232°C，反應 5 小時。然後將溫度降至 100°C，緩慢加入 200 mL 乙醇，繼續在此溫度下攪拌約 10 分鐘，冷卻至室溫後，將固體過濾收集，乙醚洗滌，乾燥後得到 6-溴-4-羥基喹啉-3-羧酸乙基酯(59.6 g, 白色固體)，收率 80%。

MS  $m/z$  (ESI): 296.0

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  12.47 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.87 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1 H), 7.61 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 4.23 (q, 2 H), 1.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H).

步驟三: 6-溴-4-羥基喹啉-3-羧酸 43c

將化合物乙基 6-溴-4-羥基喹啉-3-羧酸酯(59.6 g, 201.0 mmol)分散在乙醇(600 mL)中，加入氫氧化鈉(24.1 g, 604.0 mmol)的水(200 mL)溶液，體系溫度升到 50°C 反應 5 小時，冷卻至室溫後，將不溶固體過濾除去，濾液用 3 *N* 的鹽酸中和，固體經過濾收集，水洗滌，乾燥後得到 6-溴-4-羥基喹啉-3-羧酸(52.8 g, 白色固體)，收率 98%。

MS  $m/z$  (ESI): 368.0

步驟四: 6-溴-4-氯喹啉-3-羧基氯 43d

將化合物 6-溴-4-羥基喹啉-3-羧酸(1.00 g, 3.730 mmol)置於三氯氧磷(20 mL)中，加熱至 100°C 反應 16 小時。減壓蒸餾，除去多餘的三氯氧磷，殘液再用甲苯共沸帶走少量的三氯氧磷。粗品 6-

溴-4-氯喹啉-3-羰基氯化直接下一步反應。

步驟五: (6-溴-4-氯喹啉-3-基)(N-嗎啉基)甲酮 43e

將嗎啉(488 mg, 5.61 mmol)和三乙胺(1.13 g, 11.21 mmol)溶於二氯甲烷(30 mL)中，然後在 0°C 下分批加入化合物 6-溴-4-氯喹啉-3-羰基氯(1.14 g, 3.74 mmol)，待加料完畢，繼續在此溫度下反應 2 小時。反應液濃縮至小體積，固體經過濾收集，水洗乾燥後得到(6-溴-4-氯喹啉-3-基)(N-嗎啉基)甲酮(508 mg, 黃色固體)，收率 38%。

MS m/z (ESI): 357.0

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): δ 8.91 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.09 (s, 2 H), 3.69-3.76 (m, 4 H), 3.53-3.57 (m, 2 H), 3.24-3.26 (m, 2 H).

步驟六: (4-氯-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)(N-嗎啉基)甲酮(43)

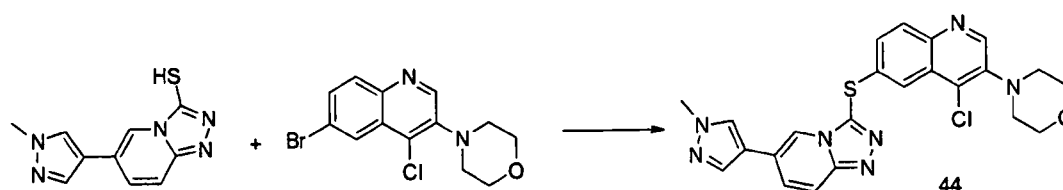
將化合物 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇(330 mg, 1.43 mmol)，化合物(6-溴-4-氯喹啉-3-基)(N-嗎啉基)甲酮(508 mg, 1.43 mmol)，三(二亞苺基丙酮)二鈹(131 mg, 0.143 mmol)，4,5-雙二苺基磷-9,9-二甲基氧雜蒽(165 mg, 0.29 mmol)和 N,N-二異丙基乙胺(737 mg, 5.71 mmol)溶於無水 1,4-二噁烷(5 mL)。在氮氣保護下，反應升溫至 85°C，攪拌反應 16 小時，減壓濃縮乾，粗品經管柱色譜(二氯甲烷/甲醇=25:1, v/v)分離，再結晶後得到(4-氯-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)(N-嗎啉基)甲酮 43(332mg, 黃色固體)，收率 46%。

MS m/z (ESI): 506.1

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , ppm):  $\delta$  8.82 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.02-8.09 (m, 4 H), 7.85 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1 H), 7.68 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.66-3.73 (m, 4 H), 3.49-3.52 (m, 2 H), 3.19-3.21 (m, 2 H).

【0138】 實施例四十四

4-(4-氯-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)嗎啉(44)



將化合物 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇(100 mg, 0.43 mmol), 化合物 4-(6-溴-4-氯喹啉-3-基)嗎啉(145 mg, 0.43 mmol), 三(二亞苄基丙酮)二鈣(40 mg, 0.043 mmol), 4,5-雙二苯基磷-9,9-二甲基氧雜蒽(50 mg, 0.086 mmol)和 N,N-二異丙基乙胺(223 mg, 1.73 mmol)溶於無水 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)。在氮氣保護下, 反應升溫至 90°C, 攪拌反應 16 小時。減壓濃縮乾, 粗品經管柱色譜(二氯甲烷/甲醇=25:1, v/v)分離, 再經逆相管柱分離後得到 4-(4-氯-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)嗎啉 44 (20 mg, 淡黃色固體), 收率 10%。

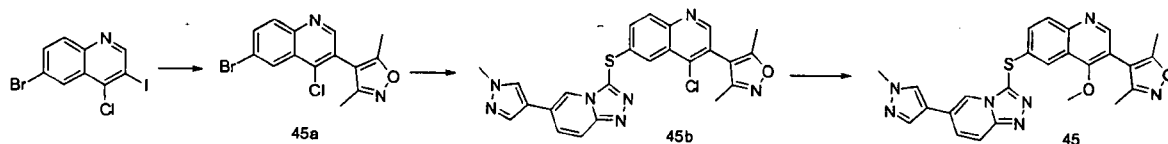
MS  $m/z$  (ESI): 477.9

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , ppm):  $\delta$  8.82 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.03 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.97 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.84 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1 H), 7.46 (d,  $J = 8.8$  Hz,

1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.78 (t,  $J = 4.0$  Hz, 4 H), 3.22 (t,  $J = 4.0$  Hz, 4 H).

【0139】 實施例四十五

4-(4-氯-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)-3,5-二甲基異噻唑(45)



步驟一: 4-(6-溴-4-氯喹啉-3-基)-3,5-二甲基異噻唑 45a

將化合物 6-溴-4-氯-3-碘喹啉(300 mg, 0.81 mmol), 化合物(3,5-二甲基異噻唑-4-基)硼酸(276 mg, 1.95 mmol), [1,1'-雙(二苯基磷)二茂鐵]二氯化鈣(60 mg, 0.081 mmol)和碳酸鉀(338 mg, 2.44 mmol)溶於 1,4-二噁烷(5 mL)和水(1 mL)的混合溶劑, 在 35°C 下反應 16 小時。減壓濃縮乾, 加入乙酸乙酯, 鹽水洗滌, 乾燥, 過濾, 濃縮後經管柱色譜(石油醚/乙酸乙酯=3:1, v/v)分離得到 4-(6-溴-4-氯喹啉-3-基)-3,5-二甲基異噻唑(200 mg, 無色油狀物), 收率 73%。  
MS  $m/z$  (ESI): 339.0

步驟二: 4-(4-氯-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)-3,5-二甲基異噻唑 45b

將化合物 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇(137 mg, 0.59 mmol), 化合物 4-(6-溴-4-氯喹啉-3-基)-3,5-二甲基異噻唑(200 mg, 0.59 mmol), 三(二亞苺基丙酮)二鈣(54 mg, 0.059 mmol), 4,5-雙二苯基磷-9,9-二甲基氧雜蒽(69 mg, 0.12 mmol)和  $N,N$ -二異丙基乙胺(306 mg, 2.37 mmol)溶於無水 1,4-二噁烷(5 mL)。在氮氣保護下, 反應升溫至 75°C, 攪拌反應 16 小時。減壓濃縮乾, 粗品經管柱色譜(二氯甲烷/甲醇=25:1, v/v)分離得到 4-(4-

氯-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)-3,5-二甲基異噻唑 (140mg, 黃色固體), 收率 48%。

MS m/z (ESI): 488.1

步驟三: 4-(4-甲氧基-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)-3,5-二甲基異噻唑 45

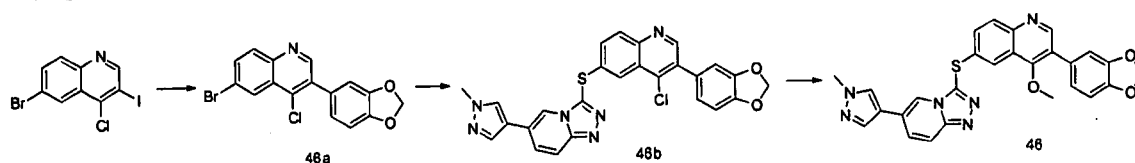
將化合物 4-(4-氯-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)-3,5-二甲基異噻唑 (140 mg, 0.2869 mmol) 和甲醇鈉 (77 mg, 1.434 mmol) 溶於甲醇 (5 mL) 中, 體系加熱至 75°C, 反應 16 小時。減壓濃縮乾, 加入乙酸乙酯, 鹽水洗滌, 乾燥, 過濾, 濃縮後經逆相管柱分離得到 4-(4-甲氧基-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)-3,5-二甲基異噻唑 45 (100 mg, 白色固體), 收率 72%。

MS m/z (ESI): 484.0

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): δ 8.69 (s, 2 H), 8.36 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.83 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.59 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H).

#### 【0140】 實施例四十六

3-(苯並[d][1,3]二噁唑-5-基)-4-甲氧基-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉 (46)



步驟一: 3-(苯並[d][1,3]二噁唑-5-基)-6-溴-4-氯喹啉 46a

將化合物 6-溴-4-氯-3-碘喹啉 (300 mg, 0.81 mmol) 化合物苯並

[d][1,3]二噁唑-5-基硼酸(149 mg, 0.90 mmol), [1,1'-雙(二苯基磷)二茂鐵]二氯化鈾(60 mg, 0.081 mmol)和碳酸鉀(338 mg, 2.44 mmol)溶於 1,4-二噁烷(4 mL)和水(0.5 mL)的混合溶劑, 在 35°C 下反應 16 小時。反應析出的固體經過濾收集, 水洗乾燥後得到 3-(苯並[d][1,3]二噁唑-5-基)-6-溴-4-氯喹啉(272 mg, 白色固體), 收率 92%。  
MS m/z (ESI): 363.9

步驟二: 3-(苯並[d][1,3]二噁唑-5-基)-4-氯-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉 46b

將化合物 6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇(100 mg, 0.43 mmol), 化合物 3-(苯並[d][1,3]二噁唑-5-基)-6-溴-4-氯喹啉(157 mg, 0.43 mmol), 三(二亞苄基丙酮)二鈾(40 mg, 0.043 mmol), 4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(50 mg, 0.086 mmol)和 N,N-二異丙基乙胺(223 mg, 1.73 mmol)溶於無水 1,4-二噁烷(5 mL)。在氮氣保護下, 反應升溫至 75°C, 攪拌反應 16 小時。減壓濃縮乾, 粗品經管柱色譜(二氯甲烷/甲醇=25:1, v/v)分離得到 3-(苯並[d][1,3]二噁唑-5-基)-4-氯-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉(173 mg, 淡黃色固體), 收率 78%。  
MS m/z (ESI): 513.1

步驟三: 3-(苯並[d][1,3]二噁唑-5-基)-4-甲氧基-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉 46

將化合物 3-(苯並[d][1,3]二噁唑-5-基)-4-氯-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉(173 mg, 0.34 mmol)和甲醇鈉(91 mg, 1.69 mmol)溶於甲醇(5 mL)中, 體系加熱至 75°C, 反應 16 小時。減壓濃縮乾, 粗品經柱色譜(二氯甲烷/甲醇

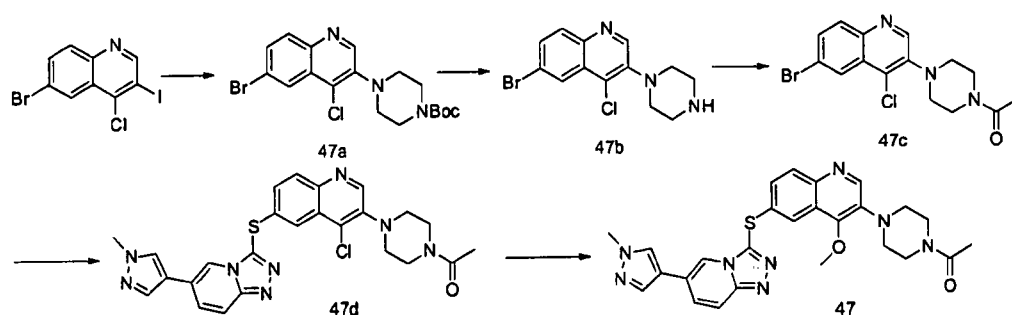
=25 : 1, v/v)分離，打漿，過濾，乾燥得到 3-(苯並[d][1,3]二噁唑-5-基)-4-甲氧基-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉 46 (100 mg, 白色固體)，收率 58%

MS  $m/z$  (ESI): 508.9

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  8.77 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.06 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.01 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 7.97 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.82 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 7.58 (d,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.05-7.11 (m, 2 H), 6.10 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.56 (s, 3 H).

#### 【0141】 實施例四十七

1-(4-(4-甲氧基-6-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)哌嗪-1-基)乙酮(47)



步驟一：4-(6-溴-4-氯喹啉-3-基)哌嗪-1-羧酸第三-丁基酯 47a

將化合物 6-溴-4-氯-3-碘喹啉(1.00 g, 2.714 mmol)，第三-丁基哌嗪-1-羧酸酯(605mg, 3.26 mmol)，三(二亞苄基丙酮)二鈹(250 mg, 0.27 mmol)和 4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(315mg, 0.54 mmol)溶在無水 N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)，在氮氣保護下，反應溫度升至 35°C 並攪拌 1 小時。然後往裏加入第三丁醇鈉(315 mg, 3.26 mmol)，體系在此溫度下繼續反應 16 小時。減壓濃縮乾，粗品經柱色譜(二氯甲烷/甲醇=25 : 1, v/v)分離，得到 4-(6-溴-4-氯喹啉-3-

基)哌嗪-1-羧酸第三-丁基酯(0.98 g, 棕色油狀物), 收率 85%。

MS m/z (ESI): 428.0

#### 步驟二: 6-溴-4-氯-3-(哌嗪-1-基)喹啉 47b

將化合物 4-(6-溴-4-氯喹啉-3-基)哌嗪-1-羧酸第三-丁基酯(0.98 g, 2.30 mmol)溶於二氯甲烷(3 mL)和三氟乙酸(1 mL)中, 室溫下攪拌 30 分鐘。減壓濃縮乾, 粗品 6-溴-4-氯-3-(哌嗪-1-基)喹啉直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI): 328.0

#### 步驟三: 1-(4-(6-溴-4-氯喹啉-3-基)哌嗪-1-基)乙酮 47c

將化合物 6-溴-4-氯-3-(哌嗪-1-基)喹啉(200 mg, 0.6124 mmol)和三乙胺(186 mg, 1.84 mmol)溶於二氯甲烷(2 mL)中, 然後在 0°C 下滴加乙醯氯(58 mg, 0.74 mmol), 待加料完畢, 室溫下反應 1 小時。反應液濃縮乾, 粗品經管柱色譜(二氯甲烷/甲醇=25:1, v/v)分離得到 1-(4-(6-溴-4-氯喹啉-3-基)哌嗪-1-基)乙酮(88 mg, 淡黃色固體), 收率 39%。

MS m/z (ESI): 370.0

#### 步驟四: 1-(4-(4-氯-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]

#### 吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)哌嗪-1-基)乙酮 47d

將化合物 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇(55 mg, 0.24 mmol), 化合物 1-(4-(6-溴-4-氯喹啉-3-基)哌嗪-1-基)乙酮(88 mg, 0.24 mmol), 三(二亞苄基丙酮)二鈹(22 mg, 0.024 mmol), 4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(28 mg, 0.048 mmol)和 N,N-二異丙基乙胺(123 mg, 0.95 mmol)溶於無水 1,4-二噁烷(2 mL)。在氮氣保護下, 反應升溫至 75°C, 攪拌反應 16 小時。減壓濃縮

乾，粗品經管柱色譜(二氯甲烷/甲醇=25:1; v/v)分離得到 1-(4-(4-氯-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)哌嗪-1-基)乙酮 (58 mg, 淡黃色固體)，收率 47%。

MS m/z (ESI): 519.1

步驟五: 1-(4-(4-甲氧基-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)哌嗪-1-基)乙酮 47

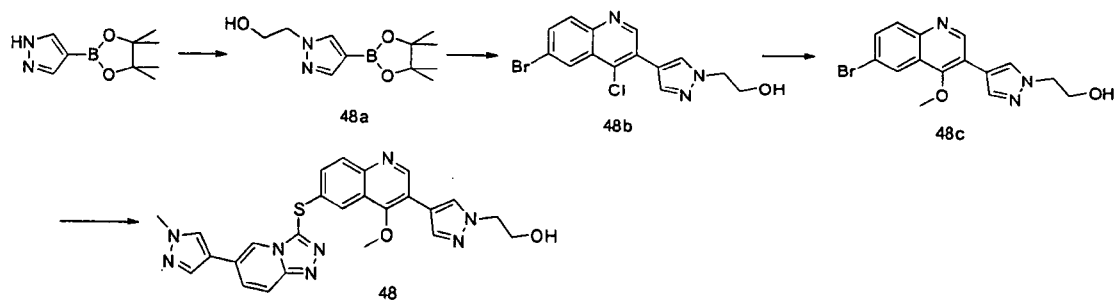
將化合物 1-(4-(4-氯-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)哌嗪-1-基)乙酮(58 mg, 0.11 mmol)和甲醇鈉(30 mg, 0.56 mmol)溶於甲醇(2 mL)中，體系加熱至 75°C，反應 16 小時。減壓濃縮乾，粗品經管柱色譜(二氯甲烷/甲醇=25:1, v/v)分離，打漿，過濾，乾燥得到 1-(4-(4-甲氧基-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)哌嗪-1-基)乙酮 47 (10 mg, 淡黃色固體)，收率 18%。

MS m/z (ESI): 515.0

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): δ 8.70 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.01 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 7.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.82 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 7.40 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.62-3.64 (m, 4 H), 3.18-3.20 (m, 2 H), 3.12-3.14 (m, 2 H), 2.05 (s, 3 H).

#### 【0142】 實施例四十八

2-(4-(4-甲氧基-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)-1H-吡啶-1-基)乙醇(48)



步驟一：2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇 48a

將化合物 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑(1.00 g, 5.15 mmol)，碳酸乙烯酯(500 mg, 5.670mmol)和氫化鈉(206 mg, 5.16 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)，升溫至 160℃ 反應 2 小時，冷卻至室溫，加入活性碳，攪拌 1 小時，過濾，N,N-二甲基甲醯胺洗滌，濾液經濃縮乾得粗品 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇，直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI): 239.1

步驟二：2-(4-(6-溴-4-氯喹啉-3-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇 48b

將化合物 6-溴-4-氯-3-碘喹啉(155 mg, 0.42 mmol)，化合物 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇(220 mg, 0.46 mmol)，[1,1'-雙(二苯基磷)二茂鐵]二氯化鈹(31 mg, 0.042 mmol)和碳酸鉀(174 mg, 1.26 mmol)溶於 1,4-二噁烷(4 mL)和水(1 mL)的混合溶劑，在 35℃ 下反應 16 小時，減壓濃縮乾，殘液經管柱色譜(二氯甲烷/甲醇=20:1, v/v)分離，得到 2-(4-(6-溴-4-氯喹啉-3-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇(165mg, 灰白色固體)，收率 89%。

MS m/z (ESI): 354.0

步驟三：2-(4-(6-溴-4-甲氧基喹啉-3-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇 48c

將化合物 2-(4-(6-溴-4-氯喹啉-3-基)-1H-吡啶-1-基)乙醇(100 mg, 0.2836 mmol)和甲醇鈉(77mg, 1.418 mmol)溶於甲醇(2 mL)中，體系加熱至 65°C，反應 16 小時。減壓濃縮乾，粗品經管柱色譜(二氯甲烷/甲醇=25:1, v/v)分離，得到 2-(4-(6-溴-4-甲氧基喹啉-3-基)-1H-吡啶-1-基)乙醇(53 mg, 白色固體)，收率 54%。

MS  $m/z$  (ESI): 348.0

步驟四: 2-(4-(4-甲氧基-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)-1H-吡啶-1-基)乙醇 48

將化合物 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇(35 mg, 0.15 mmol)，化合物 2-(4-(6-溴-4-甲氧基喹啉-3-基)-1H-吡啶-1-基)乙醇(53 mg, 0.15 mmol)，三(二亞苄基丙酮)二鈹(14 mg, 0.015 mmol)，4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(18 mg, 0.030 mmol)和 *N,N*-二異丙基乙胺(28 mg, 0.61 mmol)溶於無水 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)。在氮氣保護下，反應升溫至 90°C，攪拌反應 16 小時。減壓濃縮乾，粗品經柱色譜(二氯甲烷/甲醇=25:1, v/v)分離，再經逆相管柱分離得到 2-(4-(4-甲氧基-6-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-基)硫基)喹啉-3-基)-1H-吡啶-1-基)乙醇 48 (30 mg, 白色固體)，收率 40%。

MS  $m/z$  (ESI): 498.9

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  9.17 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.02 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1 H), 7.96 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 7.93 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1 H), 7.82 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1 H), 7.51 (dd,  $J$  = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 4.94 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1 H), 4.23 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.76-3.80 (m, 2 H),

3.73 (s, 3 H).

生物學評價

【0143】 實驗例一

【0144】 實驗目的：

考察化合物在分子水準對 c-MET 酪胺酸激酶活性的影響，藉由測定不同濃度的化合物對 c-MET 酪胺酸激酶磷酸化的抑制率來確定化合物的 IC<sub>50</sub> 值，以此來評價化合物。

實驗方法：

1、陽性對照及受試樣品先溶於 100% 二甲基亞砷中，配置成 20 mM 的儲備溶液，保存於-20℃冰箱中。

2、實驗前將上述儲備溶液稀釋至終濃度 4%二甲基亞砷中。

3、將 5x 的激酶緩衝液 用水稀釋至 1.33x 的激酶緩衝液。

4、在 1.33x 的激酶緩衝液中配製 4 $\mu$ mol/L 的多肽基質和 2x 激酶混合物。

5、在 1.33x 的激酶緩衝液中中配製 4 $\mu$ mol/L 的磷酸化多肽基質。

6、在 1.33x 的激酶緩衝液中配製合適濃度的 ATP

7、按照需要的稀釋倍數將內切酶稀釋至顯示緩衝液 B 中。

8、所有的化合物都稀釋至 96 孔板中。

9、將 4  $\mu$  mol/L 的多肽基質和 2x 激酶混合物, 4x ATP 液分配到一塊 96 孔板中，用 12 道排槍將試劑轉移至 384 孔板中。

10、反應板在室溫中反應 1 小時。

11、加入 5  $\mu$  L 顯示緩衝液，室溫下反應 1 小時。

12、使用 NovoStar 酶標儀讀螢光，激發波長：400nm，發射

波長：445nm 和 520nm。

13、在 GraphPad 軟體中，用化合物濃度對抑制率做非線性曲線回歸，用 S 型量效曲線擬合來計算 IC<sub>50</sub>。化合物抑制率的計算請參照以下公式：

14、發射光波比例=(Coumarin 發射光波 445nm) ÷ (Fluorescein 發射光波 520nm)

15、抑制百分比=1-磷酸化(吸收)% / 磷酸化(發散)%

#### 【0145】 實驗結果：

分子水準的酶活性測試表明，本發明的[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶類化合物在濃度為納摩爾水準時對 c-MET 酪胺酸激酶有很好的抑制效果，其結果如下表所示。

#### 【0146】 參考文獻

Neru Munshi, Sébastien Jeay, Youzhi Li, et al. Molecular Cancer Therapeutics. Mol Cancer Ther 2010;9:1544-1553.

#### 【0147】 實驗例二

【0148】 實驗目的：測定化合物對肝癌 HCCLM3，MHCC97-H，MHCC97-L，胃癌 SNU5，MKN-45 細胞的生長抑制作用。

樣品貯存和配製：

陽性對照及受試樣品先溶於 100% 二甲基亞砷中，配置成 10 mM 的儲備溶液，放於-20℃ 冰箱保存。實驗前用含 0.6% 二甲基亞砷的培養液將上述儲備溶液稀釋為各個試驗濃度 20 倍的溶液。

#### 實驗步驟

(1)在 96 孔細胞培養板各孔中加 100 μl 含 2000 個細胞的培養液 (HCCLM3/MHCC97-H/ MHCC97-L 培養液為含 10%FBS 的

DMEM; SNU5 培養液為含 10% FBS 的 IMDM 培養液; MKN45 培養液為含有 10% GFBS 的 RPMI1640), 在 5% CO<sub>2</sub> 培養箱裏培養過夜。

(2)每孔加 20  $\mu$ l 稀釋的陽性對照或受試樣品樣品, 每個稀釋度 2 個重複孔。空白孔和對照孔各加 20  $\mu$ l 含 0.6%二甲基亞砷的培養液。二甲基亞砷最終濃度保持為 0.1%。

(3)72 小時後, 每孔加 60  $\mu$ l CellTiter-Glo 試劑(Promega), 在搖床上混合 2 分鐘。

(4)在室溫下孵育 45 分鐘以穩定冷光信號。

(5)用 BioTek 酶標儀測每個孔的冷光信號。

(6)在 GraphPad 軟體中, 用化合物濃度的對數對抑制率做非線性曲線回歸, 用 S 型量效曲線擬合來計算 IC<sub>50</sub>。

#### 【0149】 參考文獻

Neru Munshi, Sébastien Jeay, Youzhi Li, et al., ARQ 197, a Novel and Selective Inhibitor of the Human c-Met Receptor Tyrosine Kinase with Antitumor Activity. *Mol Cancer Ther* 2010;9:1544-1553.

## 【0150】 實驗結果

| 本發明實施例化合物對受體酪胺酸激酶 c-MET 的半數抑制濃度 |         |          |
|---------------------------------|---------|----------|
| 實施例編號                           | 酶活性(nM) | 細胞活性(nM) |
| 2                               | 4.9     | 1.4      |
| 3                               | 3.9     | 4.3      |
| 4                               | 11.3    | 123.8    |
| 5                               | 3.1     | 11.8     |
| 6                               | 3.3     | 598      |
| 7                               | 122.7   | 327.1    |
| 8                               | 37      | n/a      |
| 9                               | 17.8    | 14.1     |
| 10                              | 8.6     | 1.6      |
| 11                              | 308.7   | >1000    |
| 12                              | 28.3    | 4.2      |
| 13                              | >1000   | >1000    |
| 14                              | 12.1    | 11.7     |
| 15                              | 42.5    | 12.3     |
| 16                              | 12      | 3        |
| 17                              | 8.5     | 15.2     |
| 18                              | 9.3     | 85.8     |
| 19                              | 7.9     | 17.8     |
| 20                              | 20.1    | 19.1     |
| 21                              | 11.4    | 4.5      |
| 22                              | 2.9     | 2        |
| 23                              | 13.9    | 18.9     |
| 24                              | 15.3    | 24.1     |
| 25                              | 56.6    | 428.5    |
| 26                              | 5.5     | 0.9      |
| 27                              | 608.2   | >1000    |
| 28                              | 3.6     | 2.1      |
| 29                              | 7.1     | 6.2      |
| 30                              | 122.3   | >10000   |
| 31                              | 12.1    | 12.5     |
| 32                              | 10      | 9.9      |
| 33                              | 35.9    | 188.5    |
| 34                              | 439.5   | 540.4    |
| 35                              | 174.8   | 123.8    |
| 36                              | 4.6     | 0.2      |
| 37                              | 2.2     | 0.2      |

|    |       |       |
|----|-------|-------|
| 38 | 484.8 | >1000 |
| 39 | 5     | 0.4   |
| 40 | 2.5   | 0.5   |
| 41 | 3.2   | 2.8   |
| 42 | 10.7  | 0.7   |
| 43 | 461.7 | >1000 |
| 44 | 4.4   | 0.6   |
| 45 | 210.8 | 333.2 |
| 46 | 43    | 9.5   |
| 47 | 5.7   | 1.8   |
| 48 | 2.4   | 2.6   |

【0151】 實驗例三：藥物代謝動力學評價

【0152】 本發明化合物的藥物代謝動力學測試

【0153】 1、摘要

以大鼠為受試動物，應用 LC/MS/MS 法測定了大鼠灌胃給予實施例 3、22 或實施例 28 化合物後不同時刻血漿中的藥物濃度。研究本發明化合物在大鼠體內的藥物代謝動力學行為，評價其藥物動力學特徵。

【0154】 2、試驗方案

#### 2.1 試驗藥品

【0155】 實施例 3、22 和實施例 28 化合物

#### 2.2 試驗動物

健康成年 SD 大鼠 8 隻，雌雄各半，平均分成 2 組，每組 4 隻，購自上海西普爾-必凱實驗動物有限公司，動物生產許可證號：SCXK(滬)2008-0016。

#### 2.3 藥物配製

稱取一定量藥物，加 1.0 mL 二甲基亞砒使溶解，加生理鹽水

配製成 1.0 mg/mL 溶液，DMSO 含量為 5%。

2.4 給藥

SD 大鼠禁食過夜後灌胃給藥，給藥劑量均為 10.0 mg/kg，給藥體積均為 10.0 mL/kg。

【0156】 3、操作

大鼠灌胃給藥實施例 3、22 和實施例 28 化合物，於給藥前及給藥後 0.5，1.0，2.0，3.0，4.0，6.0，8.0，12.0，24.0，36.0 小時由眼眶採血 0.2 mL，置於肝素化試管中，4℃、10000 轉/分鐘離心 10 分鐘分離血漿，於-20℃保存，給藥後 2 小時進食。

測定不同濃度的藥物灌胃給藥後大鼠血漿中的待測化合物：取給藥後各時刻的大鼠血漿 50 μL，加入內標溶液 50 μL，甲醇 100 μL，渦旋混合 3 分鐘，離心 10 分鐘（13500 轉/分鐘），取上清液 10 μL 進行 LC/MS/MS 分析。

【0157】 4、藥物代謝動力學參數結果

【0158】 本發明化合物的藥物代謝動力學參數如下：

| 編號           | 藥物代謝實驗(5 mg/kg)  |                  |             |            |                     |                 |
|--------------|------------------|------------------|-------------|------------|---------------------|-----------------|
|              | 血藥濃度             | 曲線面積             | 半衰期         | 滯留時間       | 清除率                 | 表觀分佈容積          |
|              | Cmax<br>(ng /mL) | AUC<br>(ng/mL*h) | t1/2<br>(h) | MRT<br>(h) | CL/F<br>(mL/min/kg) | Vz/F<br>(mL/kg) |
| 實施例 3        | 5000±957         | 79255±40707      | 7.54±4.56   | 11.6±5.8   | 1.33±0.76           | 667±87          |
| 實施例 22       | 8628±592         | 122487±13875     | 5.55±0.78   | 9.10±0.85  | 0.686±0.071         | 327±37          |
| 實施例 28       | 3603±1817        | 30853±25464      | 3.13±0.54   | 5.17±0.95  | 4.06±2.4            | 1130±790        |
| JNJ-38877605 | 2373±1444        | 17325±9505       | 2.97±0.25   | 4.90±0.62  | 5.81±2.54           | 1480±613        |

結論：本發明化合物的藥物代謝吸收良好，具有明顯的藥物代謝動力學優勢。

【符號說明】

無

## 發明摘要

※ 申請案號：103113515

※ 申請日：103/04/14

※ I P C 分類：

C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 519/00 (2006.01)  
A61K 31/4709 (2006.01)  
A61K 31/4741 (2006.01)  
A61K 31/4745 (2006.01)  
A61K 31/496 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01)  
A61K 31/5383 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

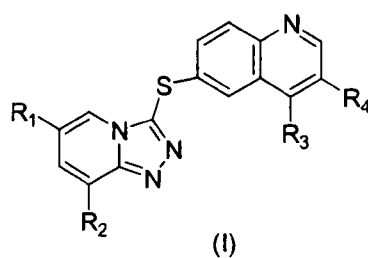
## 【發明名稱】(中文/英文)

[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶類衍生物，其製備方法或其在醫藥上的應用

[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD AND MEDICAL USE THEREOF

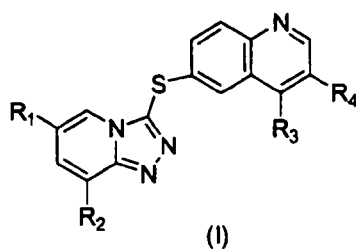
## 【中文】

本發明涉及[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶類衍生物，其製備方法或其在醫藥上的應用。具體而言，本發明涉及一種如通式(I)所示的[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶類衍生物，其製備方法及含有該衍生物的醫藥組成物以或其作為治療劑，特別是作為 c-Met 抑制劑和免疫抑制劑的用途，其中通式(I)的各取代基與說明書中的定義相同。



## 【英文】

The present invention relates to [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine derivatives, the preparation method and medical use thereof. Specifically, the present invention relates to a [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine derivative represented by formula (I), a preparation method thereof, a pharmaceutical composition containing the same, a use as a therapeutic agent especially as a c-Met inhibitor and an immunosuppressant, wherein all substituents of formula (I) are defined as those in the specification.



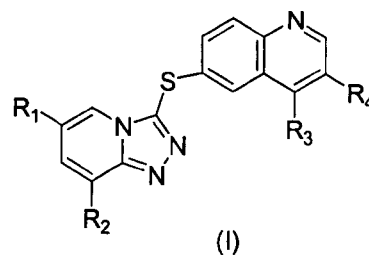
**【代表圖】**

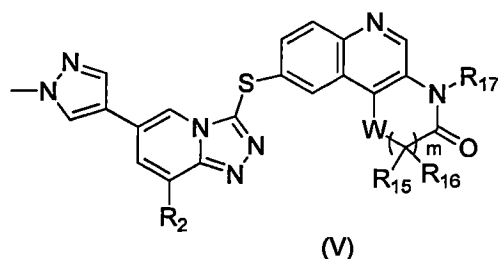
**【本案指定代表圖】：**第（      ）圖。

**【本代表圖之符號簡單說明】：**

本案無圖式

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：**





其中：

$R_2$  的定義如通式(I)所述；

W 選自  $CH_2$ 、O、N、S，較佳為 O、N，更佳為 O；

$R_{15}$ 、 $R_{16}$  分別選自氫、鹵素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或烷氧基；

$R_{17}$  選自氫、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧烷基、 $C(O)R_5$ 、 $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基或 3 至 8 員雜環基；

$m=0$  或 1。

【0016】較佳地，為如通式(V)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中： $R_2$ 選自氫、鹵素、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基或鹵  $C_1$ - $C_6$ 烷氧基，較佳為氫或鹵素。

【0017】較佳地，為如通式(V)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中： $R_{17}$ 選自氫、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧烷基、 $C(O)R_5$ 、 $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基或 3 至 8 員雜環基；較佳為  $C_1$ - $C_6$ 烷基或  $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基。

【0018】本發明中所述的藥學上可接受鹽為本發明的化合物與選自下列的酸形成的鹽：

【0019】鹽酸、對甲苯磺酸、酒石酸、馬來酸、乳酸、甲磺酸、硫酸、磷酸、檸檬酸、乙酸或三氟乙酸；較佳為鹽酸、對甲苯磺酸、酒石酸或三氟乙酸。

【0020】具體地，本發明包括如下的典型化合物，但不限於：

$-\text{OSO}_2\text{R}_9$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_9$  或  $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 。

【0056】“芳基”指 6 至 14 員全碳單環或稠合多環(也就是共用毗鄰碳原子對的環)基團，具有共軛的  $\pi$  電子體系的多環(即其帶有相鄰對碳原子的環)基團，較佳為 6 至 10 員，例如苯基、萘基和蒽基。芳基可以是取代的或未取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，獨立地選自烷基、烷氧基、鹵素、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、羰基、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}_9$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_9$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_9$  或  $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 。

【0057】“雜芳基”指包含 1 至 4 個雜原子，5 至 14 個環原子的雜芳族體系，其中雜原子包括氧、硫和氮。雜芳基較佳為 5 員或 6 員雜芳基。例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。雜芳基可以是取代的或未取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，獨立地選自烷基、烷氧基、鹵素、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、羰基、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}_9$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_9$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_9$  或  $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 。

【0058】“芳氧基”指-O-芳基和-O-雜芳基，芳基和雜芳基定義同上。例如苯氧基、吡啶氧基、呋喃氧基、噻吩氧基、嘧啶氧基、吡嗪氧基等或其衍生物。

【0059】“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(未取代的環烷基)。例如 C1-6 烷氧基，具體如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基等。烷氧基可以是取代的

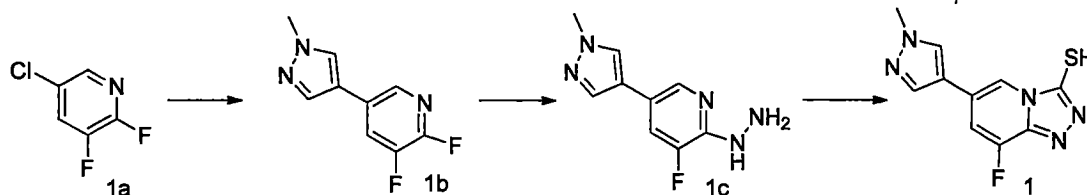
【0093】實施例中的反應進程的監測採用薄層色譜法 (TLC)，反應所使用的展開劑的體系有：二氯甲烷和甲醇體系，正己烷和乙酸乙酯體系，石油醚和乙酸乙酯體系，丙酮，溶劑的體積比根據化合物的極性不同而進行調節。

【0094】柱色譜的洗脫劑的體系包括：A：二氯甲烷和甲醇體系，B：正己烷和乙酸乙酯體系，C：二氯甲烷和乙酸乙酯體系，D：乙酸乙酯和甲醇，溶劑的體積比根據化合物的極性不同而進行調節，也可以加入少量的氨水和醋酸等進行調節。

實施例：

#### 【0095】 實施例一

8-氟-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-硫醇(1)



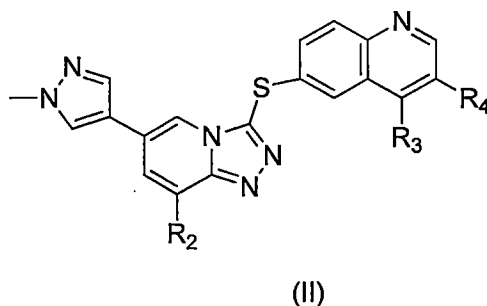
步驟一：2,3-二氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶 1b

250mL 單口瓶中加入 5-氯-2,3-二氟吡啶(6.16 g, 41.2 mmol), 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑 (10.26 g, 49.4 mmol), 醋酸鈮(464 mg, 2.06 mmol), 2-二環己基磷-2,4,6-三異丙基聯苯(1.96 g, 4.12 mmol), 磷酸鉀(26.24 g, 123.6 mmol), 二噁烷/水(80 mL/8 mL), 抽換氣三次，氮氣保護，加熱至 100 °C，反應過夜。LC-MS 監測原料原料轉化完全，停止反應，加矽膠，直接旋乾管柱色譜，石油醚/乙酸乙酯(5/1 到 3/1), 得 2,3-二氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶 1b (6.1 g, 白色固體)，收率 76%。

MS m/z (ESI): 196.0

## 申請專利範圍

1. 一種通式(II)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，



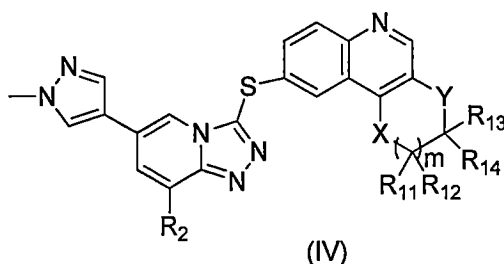
其中：

$R_2$  選自氫、鹵素、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基或  $C_1$ - $C_6$  鹵烷氧基；

$R_3$ 、 $R_4$  與其相連的碳可形成  $C_5$ - $C_{10}$  的脂肪環、含一到三個雜原子且其中雜原子可以是氧、氮或硫的雜環、內酯或內醯胺，視需要進一步被一個或多個選自鹵素、羥基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧烷基、 $C_3$ - $C_{10}$  環烷基或  $-C(O)R_5$  的取代基所取代；

$R_5$  選自氫原子、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_{10}$  環烷基、3 至 8 員雜環基、 $C_2$ - $C_6$  烯基、 $C_2$ - $C_6$  炔基、芳基或雜芳基。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述的通式(II)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， $R_2$  選自氫或鹵素。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述的通式(II)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，其為如通式(IV)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，



其中：

$R_2$  的定義如申請專利範圍第 1 項中所述；

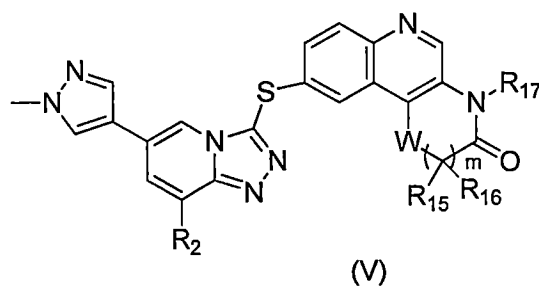
$X=O$ 、 $N$  或  $S$ ；

$Y=O$ 、 $N$  或  $S$ ；

$m=0$ 、 $1$  或  $2$ ；

$R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$  分別選自氫原子、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_{10}$  環烷基、3 至 8 員雜環基、 $C_2$ - $C_6$  烯基、 $C_2$ - $C_6$  炔基、芳基或雜芳基；其中  $R_{11}$  或  $R_{12}$  與  $R_{13}$  或  $R_{14}$  與其相連的碳可以形成 5-10 員環或雜環，或者， $R_{11}$ 、 $R_{12}$  或  $R_{13}$ 、 $R_{14}$  與其相鄰的雜原子可以形成 5-10 員環或雜環；其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基各自獨立地視需要進一步被一個或多個選自烷基、鹵素、羥基、胺基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基所取代。

4. 如申請專利範圍第 3 項所述的通式(II)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， $R_2$  選自氫或鹵素。
5. 如申請專利範圍第 1 項所述的通式(II)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，其為如通式(V)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，



其中：

$R_2$  選自氫、鹵素、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基或  $C_1$ - $C_6$  鹵烷氧基；

W 選自 CH<sub>2</sub>、O、N 或 S；

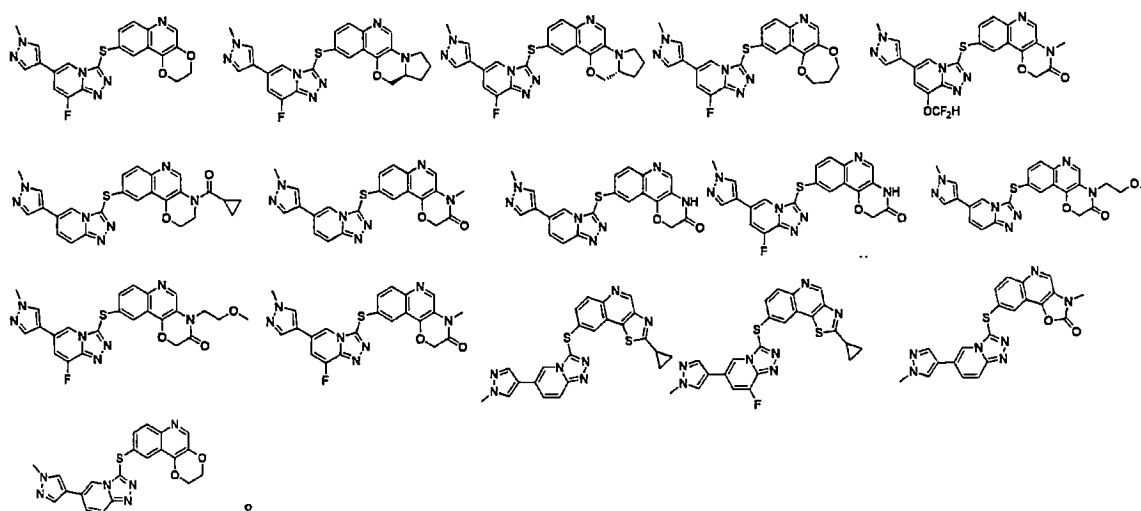
R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub> 分別選自氫、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或烷氧基；

R<sub>17</sub> 選自氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧烷基、

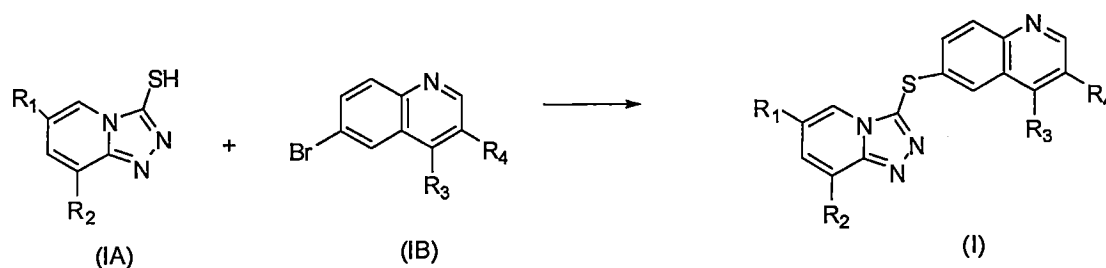
C(O)R<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 環烷基或 3 至 8 員雜環基；

m=0 或 1。

6. 如申請專利範圍第 5 項所述的通式(II)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，R<sub>2</sub>選自氫或鹵素。
7. 如申請專利範圍第 5 項所述的通式(II)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，R<sub>17</sub>選自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 環烷基。
8. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項所述的通式(II)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，該化合物選自：

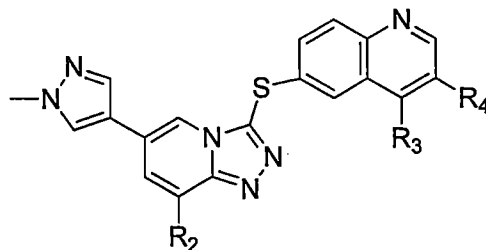


9. 一種通式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽的製備方法，該方法包括：



通式(IA)的化合物和通式(IB)的化合物，在鹼性條件下進行反應，得到通式(I)的化合物；

其中， $R_1$  為經取代的吡啶基且該通式(I)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽為如通式(II)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，



(II)

其中： $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 的定義如申請專利範圍第 1 項中所述。

10. 一種醫藥組成物，該醫藥組成物含有治療有效劑量的申請專利範圍第 1 項所述的通式(II)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，以及藥學上可接受的載體或賦形劑。
11. 一種調節蛋白激酶催化活性的方法，該方法包括將該蛋白激酶與申請專利範圍第 1 項所述的通式(II)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，或申請專利範圍第 10 項所述的醫藥組成物於活體外相接觸，該蛋白激酶選自 c-Met 受體酪胺酸激酶。
12. 一種申請專利範圍第 1 項所述的通式(II)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽的用途，其係用在製備治療與蛋白質激酶有關的疾病的藥物，其中該蛋白激酶選自 c-Met 受體酪胺酸激酶。
13. 一種申請專利範圍第 10 項所述的醫藥組成物的用途，其係用在製備治療與蛋白質激酶有關的疾病的藥物，其中該蛋白激酶選自 c-Met 受體酪胺酸激酶。
14. 一種申請專利範圍第 1 項所述的通式(II)所示的化合物或其藥

- 學上可接受的鹽的用途，其係用在作為治療與蛋白質激酶有關的疾病的藥物，其中該蛋白激酶選自 c-Met 受體酪胺酸激酶。
15. 一種申請專利範圍第 10 項所述的醫藥組成物的用途，其係用在作為治療與蛋白質激酶有關的疾病的藥物，其中該蛋白激酶選自 c-Met 受體酪胺酸激酶。
16. 一種申請專利範圍第 1 項所述的通式(II)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽的用途，其係用在製備治療癌症的藥物。
17. 一種申請專利範圍第 10 項所述的醫藥組成物的用途，其係用在製備治療癌症的藥物。
18. 如申請專利範圍第 16 或 17 項所述的用途，其中該癌症是肺癌、乳腺癌、表皮鱗癌或胃癌。
19. 一種作為治療癌症的藥物的申請專利範圍第 1 項所述的通式(II)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽。
20. 如申請專利範圍第 19 項所述的通式(II)所示化合物或其藥學上可接受的鹽，其中該癌症是肺癌、乳腺癌、表皮鱗癌或胃癌。
21. 一種作為治療癌症的藥物的申請專利範圍第 10 項所述的醫藥組成物。
22. 如申請專利範圍第 21 項所述的醫藥組成物，其中該癌症是肺癌、乳腺癌、表皮鱗癌或胃癌。