

發明專利說明書

公告本

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101142230

※申請日：101.11.13

※IPC 分類：

C07D 401/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01)
C07D 491/056 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5365 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

氨基喹唑啉類衍生物及其鹽和使用方法

二、中文發明摘要：

本發明涉及醫藥領域，公開氨基喹唑啉類衍生物及其鹽和它們的藥物製劑，用於調節蛋白酪氨酸激酶的活性和細胞間或細胞內的信號回應。本發明也是關於藥學上可接受的包含本發明化合物的藥物組合物和使用其組合物治療哺乳動物，尤其是人類高增殖性病徵的方法。

三、英文發明摘要：

無

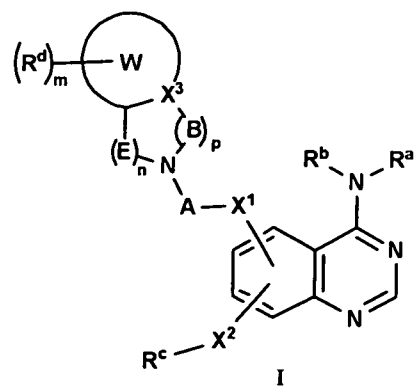
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明是關於新的氨基喹啉類衍生物及其鹽，用於治療高增殖性的疾病，如與哺乳動物有關的癌症。本發明尤其是關於抑制蛋白酪氨酸激酶活性的化合物，從而抑制細胞間或細胞內的信號回應。本發明同樣是關於使用本發明的化合物或藥學上包含本發明化合物的組合物來治療哺乳動物，尤其是人類高增殖性疾病的方法。

【先前技術】

蛋白激酶代表了一大類在對細胞功能保持控制和各種細胞病變的調控中起重要作用的蛋白質。蛋白酪氨酸激酶可以歸類於生長因數受體（如：VEGFR、EGFR、PDGFR、FGFR 和 erbB2）或非受體（如：c-src 和 bcr-abl）激酶。受體類型的酪氨酸激酶又可分為 20 種不同的亞科；而非受體類型的酪氨酸激酶有很多種亞科。受體酪氨酸激酶是一大類酵素，能使生長因數跨越細胞膜保持細胞外結合區域，跨膜區和細胞內部分作為具有激酶的功能，磷酸化作用於一個具體蛋白酪氨酸殘基，從而影響細胞增殖。變體的或不恰當的蛋白激酶活性能導致病情的惡化。

所述激酶部分清單包括 abl、AATK、ALK、Akt、axl、bmx、bcr-abl、Blk、Brk、Btk、csk、c-kit、c-Met、c-src、c-fms、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10、cRaf1、CSF1R、CSK、DDR1、DDR2、EPHA、EPHB、EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4、Erk、Fak、fes、FER、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGFR5、Fgr、flt-1、Fps、Frk、Fyn、GSG2、GSK、Hck、ILK、INSRR、IRAK4、ITK、IGF-1R、INS-R、Jak、KSR1、KDR、LMTK2、LMTK3、LTK、Lck、Lyn、MATK、MERTK、MLTK、MST1R、MUSK、NPR1、NTRK、MEK、PLK4、PTK、p38、PDGFR、PIK、PKC、PYK2、RET、ROR1、ROR2、RYK、ros、Ron、SGK493、SRC、SRMS、STYK1、SYK、TEC、TEK、TEX14、TNK1、TNK2、TNKI3K、TXK、TYK2、TYRO3、tie、tie2、TRK、Yes 和 Zap70。抑制所

述激酶已成為重要的治療目標。

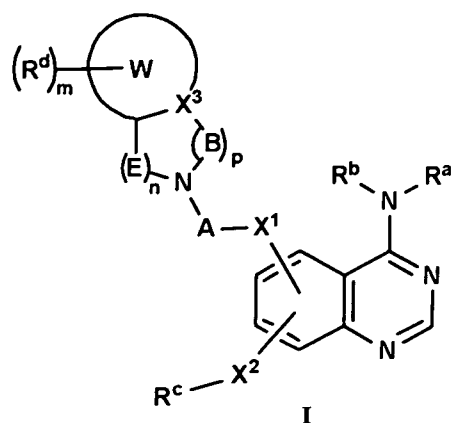
表皮生長因數受體(epidermal growth factor receptor, EGFR)是一種受體型酪氨酸激酶，在許多腫瘤中過表達和(或)發生突變，通過信號轉導控制腫瘤生長，並與新生血管生成、腫瘤的侵襲和轉移等有密切的關係。表皮生長因數受體是細胞生長、分化和存活的重要調節因數，其成員有：erbB-1(EGFR, HER1)，erbB-2(EGFR, HER2)，erbB-3(EGFR, HER3)及erbB-4(EGFR, HER4)。它們結構相似，均由胞外配體結合區、單鏈跨膜區及高度保守的蛋白酪氨酸激酶區組成。這一結構具有受體的功能，又具有胞外信號直接轉化為胞內效應的能力，是一種新穎的跨膜傳遞方式。一旦受體與特定配體結合，就能夠通過相應的酪氨酸激酶的自身磷酸化而啟動受體，從而啟動細胞內的信號傳導通路。這些信號傳遞通路包括：Ras 激酶蛋白和促細胞分裂激酶蛋白 MAPK 的活化，此二者的活化又啟動細胞核內的多種蛋白，包括細胞週期增殖的關鍵迴圈蛋白 D1，從而導致 DNA 合成、細胞生長、分化。生長因數受體的過度啟動導致細胞的增殖失控，從而產生各種類型的過度增生疾病，如非小細胞肺癌、乳腺癌、腦癌等。生長因數受體酪氨酸激酶的抑制被證實具有調節細胞複製失控的作用，因此成為新型抗腫瘤藥物的靶標。

【發明內容】

本發明涉及到新的氨基喹啉類化合物和治療細胞增殖性疾病的方法。本發明的化合物對蛋白酪氨酸激酶活性有抑制作用。更讓人滿意的是，本發明的化合物具有多重的抑制劑功能，可以抑制像 EGFR 信號回應。

特別地，本發明所涉及的化合物，及其藥學上可接受的組合物，都可以有效地作為 EGFR 抑制劑。

一方面，本發明涉及一種如式 I 所示的化合物：



或它的消旋混合物，非對映異構體，對映異構體，幾何異構體，互變異構體，氮氧化物，水合物，溶劑化物，代謝產物，或藥學上可接受的鹽，其中， R^a ， R^b ， R^c ， R^d ，A，B，E， X^1 ， X^2 ， X^3 ，W，n，m 和 p 的定義如下所示。

其中一些實施例是， R^a 為芳基，雜芳基或不飽和雜環；

R^b 為烷基或氫；

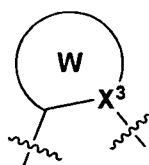
R^c 為氫，烷基，鹵代烷基，醚烷基，雜烷基，環烷基，雜環基烷基，芳基，芳基烷基，雜芳基或雜芳基烷基；

各 X^1 和 X^2 獨立為 S，O， CH_2 或 NH；

A 為 $-(\text{CH}_2)_q-X^4-(\text{CH}_2)_k-$ 或 $-(\text{CH}_2)_q-$ ；

各 B 和 E 獨立為一個鍵或 CH_2 ；

X^3 為 N，C，CH 或 CR^x ；



為碳環，雜環，芳環或者雜芳環；

X^4 為 O，S 或 NH；

R^d 可以相同或不同，各自獨立為 $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ ， $\text{R}^1-\text{S}(=\text{O})_g-$ ， $\text{R}^1-\text{S}(=\text{O})_g\text{O}-$ ， $\text{R}^1-\text{OS}(=\text{O})_g-$ ， $\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-$ ， $\text{R}^1-\text{C}(=\text{S})-$ ， $\text{R}^1\text{O}(\text{CH}_2)_i-\text{O}-(\text{CH}_2)_j-$ ， $-(\text{CH}_2)_i-\text{NR}^1\text{R}^2$ ，氧代基(=O)，醚烷基，氫，氟，氯，溴，碘，羥基，巰基，氨基，硝基，羧基，氰基，烷基，烷氨基，羥基取代的烷基，鹵代烷基，雜烷基，烷氧基，烯基，炔基，環烷基，雜環基，芳基，雜芳基，芳基烷基，雜芳基烷基，氨基磺醯基，氨基甲醯基，芳基氨基，雜芳基氨基，芳

基烷氨基，雜芳基烷氨基，雜環基氨基，雜環基烷氨基，芳基氧基，雜芳基氧基，芳基烷氧基，雜芳基烷氧基，雜環基氧基或雜環基烷氧基；

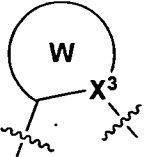
R^x 為 $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ ， $\text{R}^1-\text{S}(=\text{O})_g-$ ， $\text{R}^1-\text{S}(=\text{O})_g\text{O}-$ ， $\text{R}^1-\text{OS}(=\text{O})_g-$ ， $\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-$ ， $\text{R}^1-\text{C}(=\text{S})-$ ， $\text{R}^1\text{O}(\text{CH}_2)_i-\text{O}-(\text{CH}_2)_j-$ ， $-(\text{CH}_2)_i-\text{NR}^1\text{R}^2$ ，醚烷基，氟，氯，溴，碘，羥基，巰基，氨基，硝基，羧基，氰基，烷基，烷氨基，羥基取代的烷基，鹵代烷基，雜烷基，烷氧基，烯基，炔基，環烷基，雜環基，芳基，雜芳基，芳基烷基，雜芳基烷基，氨基磺醯基，氨基甲醯基，芳基氨基，雜芳基氨基，芳基烷氨基，雜芳基烷氨基，雜環基氨基，雜環基烷氨基，芳基氧基，雜芳基氧基，芳基烷氧基，雜芳基烷氧基，雜環基氧基或雜環基烷氧基；

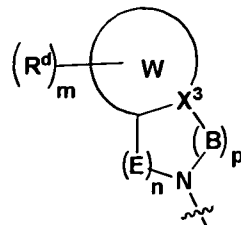
各 n ， m ， i ， j ， k ， p 或 q 獨立為 1，2，3，4 或 5；

各 g 獨立為 0，1 或 2；

各 R^1 和 R^2 獨立為氫，烷基，環烷基，芳基烷基，雜芳基烷基或鹵代烷基；和

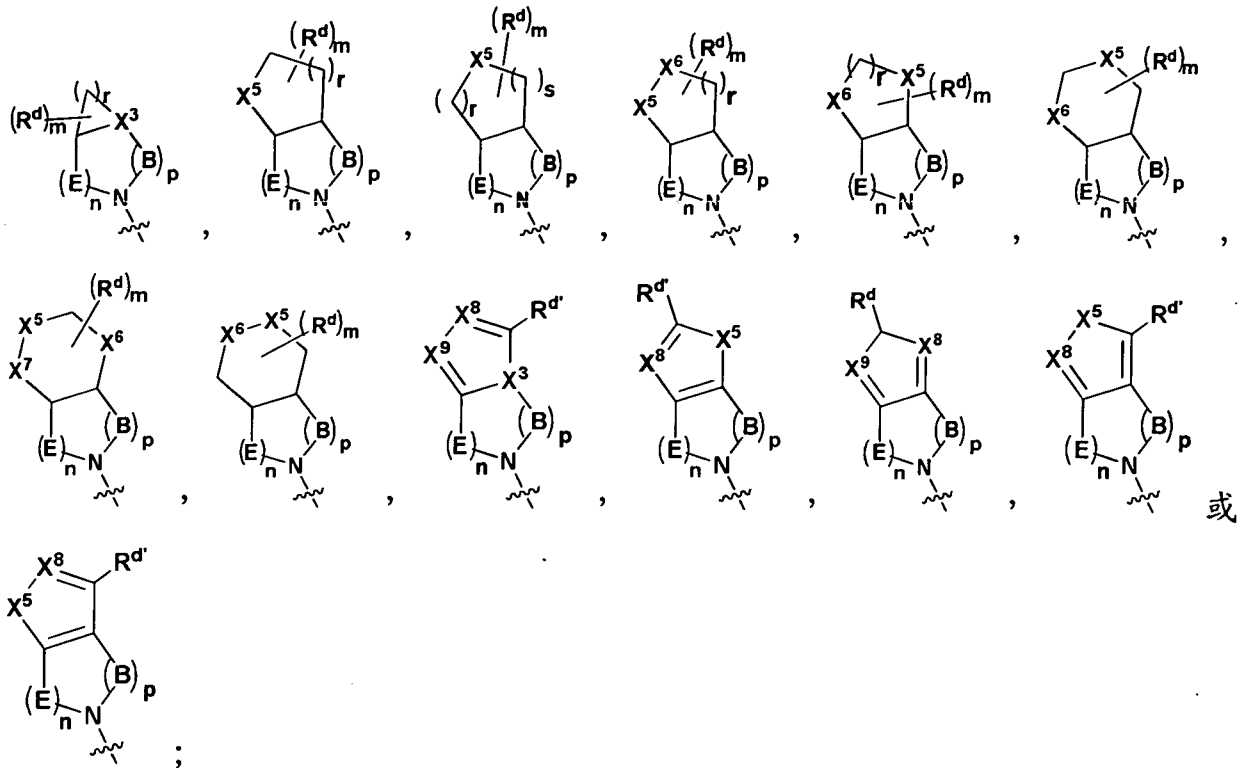
其中每一個基團 $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ ， $\text{R}^1-\text{S}(=\text{O})_g-$ ， $\text{R}^1-\text{S}(=\text{O})_g\text{O}-$ ， $\text{R}^1-\text{OS}(=\text{O})_g-$ ， $\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-$ ， $\text{R}^1-\text{C}(=\text{S})-$ ， $\text{R}^1\text{O}(\text{CH}_2)_i-\text{O}-(\text{CH}_2)_j-$ ， $-(\text{CH}_2)_i-\text{NR}^1\text{R}^2$ ，醚烷基，不飽和雜環，氨基，羧基，烷基，烷氨基，羥基取代的烷基，鹵代烷基，雜烷基，烷氧基，烯基，炔基，環烷基，雜環基，芳基，雜芳基，芳基烷基，雜芳基烷基，氨基磺醯基，氨基甲醯基，芳基氨基，雜芳基氨基，芳基烷氨基，雜芳基烷氨基，雜環基氨基，雜環基烷氨基，芳基氧基，雜芳基氧基，芳基烷氧基，雜芳基烷氧基，雜環基氧基或雜環基烷氧基均可以是取代或非取代的基團，其中所述的取代基是，羥基，羥基烷基，氨基，鹵素，氰基，氧代基(=O)，芳基，雜芳基，烷氧基，烷基，鹵代烷基，氨基烷基，烷基氨基，烯基，炔基，雜環基，巰基，硝基，芳基氧基或芳基烷基。

其中一些實施例是， 為 C_{3-10} 碳環基或 C_{2-10} 雜環基。



其中一些實施例是，

結構單元選自以下子結構：



其中，各 X^5 ， X^6 和 X^7 獨立為 O，NH， NR^y 或 S；

各 X^8 和 X^9 獨立為 N 或 CH；

各 n，m，p，r 和 s 獨立為 1，2，3，4 或 5；

R^d 為 $-CH=CHC(=O)NR^1R^2$ ， $R^1-S(=O)_g-$ ， $R^1-S(=O)_gO-$ ， $R^1-OS(=O)_g-$ ， $R^1-C(=O)-$ ， $R^1-C(=S)-$ ， $R^1O(CH_2)_i-O-(CH_2)_j-$ ， $-(CH_2)_i-NR^1R^2$ ，醚烷基，氫，氟，氯，溴，碘，羥基，巯基，氨基，硝基，羧基，氰基，烷基，烷氨基，羥基取代的烷基，鹵代烷基，雜烷基，烷氧基，烯基，炔基，環烷基，雜環基，芳基，雜芳基，芳基烷基，雜芳基烷基，氨基磺醯基，氨基甲醯基，芳基氨基，雜芳基氨基，芳基烷氨基，雜芳基烷氨基，雜環基氨基，雜環基烷氨基，芳基氧基，雜芳基氧基，芳基烷氧基，雜芳基烷氧基，雜環基氧基或雜環基烷氧基；

R^y 為 $-CH=CHC(=O)NR^1R^2$ ， $R^1-C(=O)-$ ， $R^1-C(=S)-$ ， $R^1O(CH_2)_i-O-(CH_2)_j-$ ，

$-(\text{CH}_2)_i-\text{NR}^1\text{R}^2$ ，醚烷基，氫，氟，氯，溴，碘，羥基，巰基，硝基，羧基，氰基，烷基，羥基取代的烷基，鹵代烷基，雜烷基，烷氧基，烯基，炔基，環烷基，雜環基，芳基，雜芳基，芳基烷基，雜芳基烷基，芳基氧基，雜芳基氧基，芳基烷氧基，雜芳基烷氧基，雜環基氧基或雜環基烷氧基；

R^d 可以相同或不同，各自獨立為 $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ ， $\text{R}^1-\text{S}(=\text{O})_g-$ ， $\text{R}^1-\text{S}(=\text{O})_g\text{O}-$ ， $\text{R}^1-\text{OS}(=\text{O})_g-$ ， $\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-$ ， $\text{R}^1-\text{C}(=\text{S})-$ ， $\text{R}^1\text{O}(\text{CH}_2)_i-\text{O}-(\text{CH}_2)_j-$ ， $-(\text{CH}_2)_i-\text{NR}^1\text{R}^2$ ，氧代基(=O)，醚烷基，氫，氟，氯，溴，碘，羥基，巰基，氨基，硝基，羧基，氰基，烷基，烷氨基，羥基取代的烷基，鹵代烷基，雜烷基，烷氧基，烯基，炔基，環烷基，雜環基，芳基，雜芳基，芳基烷基或雜芳基烷基；和

各 R^1 和 R^2 獨立為氫，烷基，環烷基，芳基烷基，雜芳基烷基或鹵代烷基。

另外一些實施例是， X^3 為 N，C 或 CH。

另外一些實施例是， $\text{R}^{d'}$ 為 $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ ， $\text{R}^1\text{O}(\text{CH}_2)_i-\text{O}-(\text{CH}_2)_j-$ ， $-(\text{CH}_2)_i-\text{NR}^1\text{R}^2$ ， C_{2-10} 醚烷基，氫，氟，氯，溴，碘，羥基，巰基，氨基，硝基，羧基，氰基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氨基，羥基取代的 C_{1-10} 烷基，鹵代 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 雜烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{3-8} 環烷基， C_{2-10} 雜環基， C_{6-10} 芳基， C_{1-9} 雜芳基， C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基或 C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基；

各 i 和 j 獨立為 1，2，3，4 或 5；和

各 R^1 和 R^2 獨立為氫， C_{1-6} 烷基， C_{3-8} 環烷基， C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基， C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基或鹵代 C_{1-6} 烷基。

另外一些實施例是， R^d 可以相同或不同，各自獨立為 $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ ， $\text{R}^1-\text{S}(=\text{O})_g-$ ， $\text{R}^1-\text{S}(=\text{O})_g\text{O}-$ ， $\text{R}^1-\text{OS}(=\text{O})_g-$ ， $\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-$ ， $\text{R}^1-\text{C}(=\text{S})-$ ， $\text{R}^1\text{O}(\text{CH}_2)_i-\text{O}-(\text{CH}_2)_j-$ ， $-(\text{CH}_2)_i-\text{NR}^1\text{R}^2$ ，氧代基(=O)， C_{2-10} 醚烷基，氫，氟，氯，溴，碘，羥基，巰基，氨基，硝基，羧基，氰基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氨基，羥基取代的 C_{1-10} 烷基，鹵代 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 雜烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{3-8} 環烷基， C_{2-10} 雜環基， C_{6-10} 芳基， C_{1-9} 雜芳基， C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基或 C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基；

各 i 和 j 獨立為 1，2，3，4 或 5；

各 g 獨立為 0，1 或 2；和

各 R^1 和 R^2 獨立為氫， C_{1-6} 烷基， C_{3-8} 環烷基， C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基， C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基或鹵代 C_{1-6} 烷基。

另外一些實施例是， R^d 可以相同或不同，各自獨立為 $R^1-C(=O)-$ ，氧代基(=O)，甲氧基甲基，乙氧基甲基，甲氧基乙氧基甲基，氫，羥基，甲基，乙基，丙基，丁基，異丙基，戊基， N,N -二甲基氨基， N,N -二乙基氨基，三氟甲基或苄基；和

R^1 為氫，甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基或戊基。

另外一些實施例是， R^y 為 $-CH=CHC(=O)NR^1R^2$ ， $R^1O(CH_2)_i-O-(CH_2)_j-$ ， $-(CH_2)_i-NR^1R^2$ ， C_{2-10} 醚烷基，氫，氟，氯，溴，碘，羥基，巰基，硝基，羧基，氰基， C_{1-6} 烷基，羥基取代的 C_{1-6} 烷基，鹵代 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 雜烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{3-8} 環烷基， C_{2-10} 雜環基， C_{6-10} 芳基， C_{1-9} 雜芳基， C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基或 C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基；

各 i 和 j 獨立為 1, 2, 3, 4 或 5；和

各 R^1 和 R^2 獨立為氫， C_{1-6} 烷基， C_{3-8} 環烷基， C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基， C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基或鹵代 C_{1-6} 烷基。

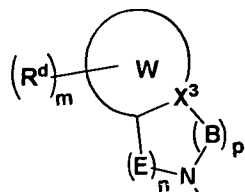
其中一些實施例是， R^d 可以相同或不同，各自獨立為 $-CH=CHC(=O)NR^1R^2$ ， $R^1-S(=O)_g-$ ， $R^1-S(=O)_gO-$ ， $R^1-OS(=O)_g-$ ， $R^1-C(=O)-$ ， $R^1-C(=S)-$ ， $R^1O(CH_2)_i-O-(CH_2)_j-$ ， $-(CH_2)_i-NR^1R^2$ ，氧代基(=O)， C_{2-10} 醚烷基，氫，氟，氯，溴，碘，羥基，巰基，氨基，硝基，羧基，氰基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氨基，羥基取代的 C_{1-10} 烷基，鹵代 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 雜烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{3-8} 環烷基， C_{2-10} 雜環基， C_{6-10} 芳基， C_{1-9} 雜芳基， C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基， C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基， C_{6-10} 芳基氨基， C_{1-9} 雜芳基氨基， C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷氨基， C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷氨基， C_{2-10} 雜環基氨基， C_{2-10} 雜環基 C_{1-6} 烷氨基， C_{6-10} 芳基氧基， C_{1-9} 雜芳基氧基， C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷氧基， C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷氧基， C_{2-10} 雜環基氧基或 C_{2-10} 雜環基 C_{1-6} 烷氧基；和

各 R^1 和 R^2 獨立為氫， C_{1-6} 烷基， C_{3-8} 環烷基， C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基， C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基或鹵代 C_{1-6} 烷基。

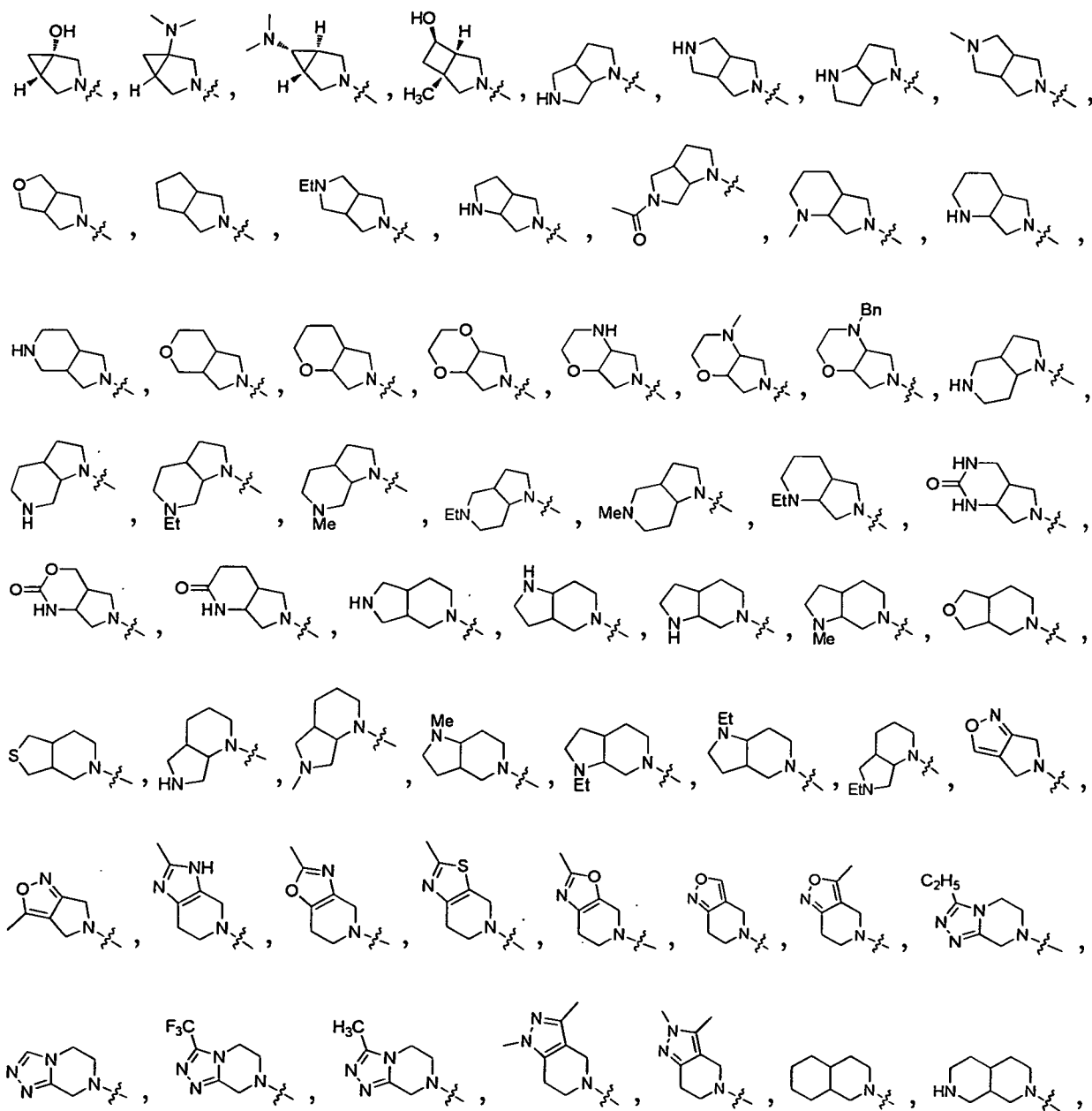
其中一些實施例是， R^x 為 $-CH=CHC(=O)NR^1R^2$ ， $R^1O(CH_2)_i-O-(CH_2)_j-$ ， $-(CH_2)_i-NR^1R^2$ ， C_{2-10} 醚烷基，氟，氯，溴，碘，羥基，巰基，氨基，硝基，羧基，氰基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氨基，羥基取代的 C_{1-10} 烷基，鹵代 C_{1-6} 烷基，

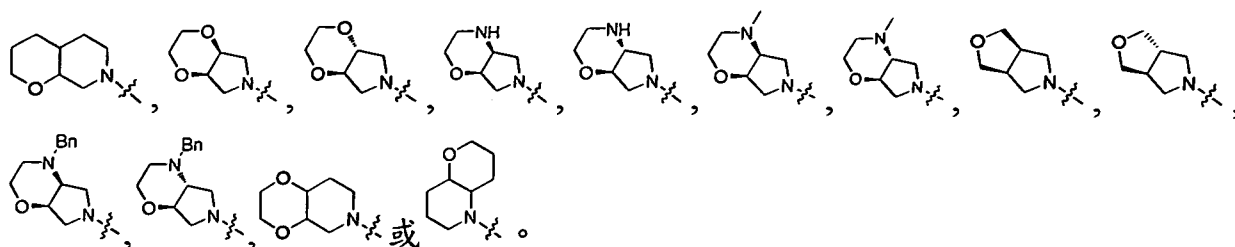
C₁₋₆ 雜烷基, C₁₋₆ 烷氧基, C₂₋₆ 烯基, C₂₋₆ 炔基, C₃₋₈ 環烷基, C₂₋₁₀ 雜環基, C₆₋₁₀ 芳基, C₁₋₉ 雜芳基, C₆₋₁₀ 芳基氨基, C₁₋₉ 雜芳基氨基, C₂₋₁₀ 雜環基氨基, C₆₋₁₀ 芳基氧基, C₁₋₉ 雜芳基氧基或 C₂₋₁₀ 雜環基氧基; 和

各 R¹ 和 R² 獨立為氫, C₁₋₆ 烷基, C₃₋₈ 環烷基, C₆₋₁₀ 芳基 C₁₋₆ 烷基, C₁₋₉ 雜芳基 C₁₋₆ 烷基或鹵代 C₁₋₆ 烷基。

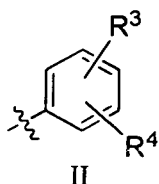


其中一些實施例是, 結構單元選自以下子結構:





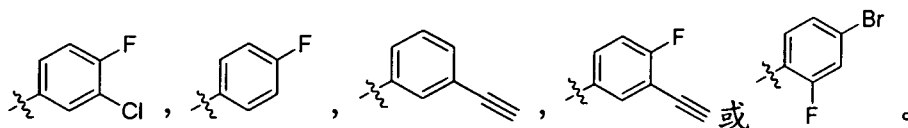
其中一些實施例是， R^a 為式 II 所示的結構式：



其中，各 R^3 和 R^4 獨立為氫，氟，氯，溴，碘，烯基，炔基，烷基，環烷基，鹵代烷基，雜烷基，烷氧基，烷氨基，雜環基，羥基，氨基，硝基，羧基，氰基，芳基，雜芳基，芳基烷基，雜芳基烷基，氨基磺醯基，氨基甲醯基，芳基氨基，雜芳基氨基，芳基烷氨基，雜芳基烷氨基，雜環基氨基，雜環基烷氨基，雜芳基氧基，芳基烷氧基，雜芳基烷氧基，雜環基氧基或雜環基烷氧基。

另外一些實施例是，各 R^3 和 R^4 獨立為氫，氟，氯，溴，碘， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{1-6} 烷基，鹵代 C_{1-6} 烷基，羥基，氨基，硝基，羧基，氰基， C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 雜芳基。

另外一些實施例是， R^a 選自下列子結構式：

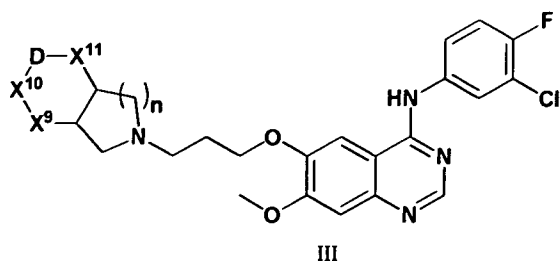


其中一些實施例是， R^b 為氫或 C_{1-6} 烷基。

其中一些實施例是， R^c 為氫， C_{1-6} 烷基，鹵代 C_{1-6} 烷基， C_{2-10} 醚烷基， C_{1-6} 雜烷基， C_{3-8} 環烷基， C_{2-10} 雜環烷基， C_{6-10} 芳基， C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基， C_{1-9} 雜芳基或 C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基。

其中一些實施例是， R^c 為氫，甲基，乙基，丙基，異丙基，三氟甲基，甲氧基乙基，環丙基，環戊基，苯基或苯基甲基。

其中一些實施例是，本發明具有如式 III 所示的化合物：



III

其中，各 X^9 ， X^{10} 和 X^{11} 獨立為 CR^eR^f ， NR^e ，O 或 S，且 X^9 ， X^{10} 和 X^{11} 不同時為雜原子基團，其中雜原子基團為 NR^e ，O 或 S；

D 為一個鍵， CH_2 或 CH_2CH_2 ；

各 R^e 和 R^f 獨立為氫， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷基巰基， C_{3-8} 環烷基， C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基， C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基或鹵代 C_{1-6} 烷基；和

n 為 1 或 2。

本發明一方面涉及藥物組合物，包含本發明的化合物，或它們的立體異構體，幾何異構體，互變異構體，氫氧化物，水合物，溶劑化物，代謝產物，藥學上可接受的鹽或它們的前藥，或任選的藥學上可接受的載體，賦形劑，稀釋劑，輔劑，媒介物，或它們的組合。其中一些實施例是，這些化合物是蛋白酪氨酸激酶抑制劑，另外一些實施例是，這些化合物是 EGFR 信號回應的抑制劑。

其中一些實施例是，本發明所述的藥物組合物進一步地包含附加治療劑，這些附加治療劑優選為化學治療藥物，抗增殖劑，用於治療非小細胞肺癌及表皮癌的藥物，或它們的組合。

其中一些實施例是，本發明所述的附加治療劑是阿黴素(Adriamycin)，雷帕黴素(Rapamycin)，Temsirrolimus，依維莫司(Everolimus)，Ixabepilone，吉西他濱(Gemcitabine)，環磷醯胺(Cyclophosphamide)，地塞米松(Dexamethasone)，依託泊苷(Etoposide)，氟尿嘧啶(Fluorouracil)，甲磺酸伊馬替尼(Imatinib mesylate)，達沙替尼(Dasatinib)，尼祿替尼(Nilotinib)，埃羅替尼(Erlotinib)，拉帕替尼(Lapatinib)，易瑞沙(Iressa)，索拉非尼(Sorafenib)，舒尼替尼(Sunitinib)，干擾素(Interferon)，卡鉑(Carboplatin)，托泊替康(Topotecan)，紫杉醇，長春鹼，長春新鹼，替莫唑胺(Temozolomide)，托西莫單抗(Tositumomab)，Trabectedin，阿瓦斯丁(Bevacizumab)，赫賽汀(Trastuzumab)，西妥昔單抗(Cetuximab)，帕尼單抗(Panitumumab)，或它們的組合。

本發明另一方面涉及防護、處理、治療或減輕患者增殖性病徵的方法，所述方法包含使用本發明的化合物或含有本發明的化合物的藥物組合物的藥學上可接受的有效劑量對患者進行給藥。

本發明另一方面涉及使用一種本發明的化合物或包含本發明的化合物的藥物組合物來製備或生產用於防護、處理或治療患者增殖性病徵，並減輕其嚴重程度的藥品的用途。

其中一些實施例是，本發明的增殖性病徵是轉移癌。另外一些實施例是，本發明的增殖性病徵是表皮癌，結腸癌，胃腺癌，膀胱癌，乳癌，腎癌，肝癌，肺癌，甲狀腺癌，腦瘤，頸癌，前列腺癌，胰腺癌，CNS（中樞神經系統）的癌徵，惡性膠質瘤，或骨髓增生病。另外一些實施例是，本發明的增殖性病徵是動脈粥樣硬化或肺纖維化。

本發明另一方面涉及一種在生物標本內抑制或調整蛋白激酶活性的方法，所述方法包含使用本發明的化合物或包含本發明的化合物的藥物組合物與所述的生物標本接觸。

其中一些實施例是，本發明所述的蛋白激酶是受體酪氨酸激酶，另外一些實施例是，所述受體酪氨酸激酶是 EGFR。

本發明另一方面涉及一種抑制蛋白酪氨酸激酶的方法，該方法包含激酶與本發明的化合物或組合物接觸。本發明特別涉及到一種抑制 EGFR 信號響應的方法，該方法包含受體與本發明的化合物或組合物接觸。抑制受體蛋白激酶活性，特別是 EGFR 回應，可以在單細胞或多細胞有機體中進行。如果存在於多細胞有機體，本發明所描述的方法包含使用本發明的化合物或組合物對有機體進行給藥。其中一些實施例是，所述有機體是哺乳動物，另外一些實施例是，所述有機體是人類。另外一些實施例是，所述方法更進一步地包含激酶與附加治療劑的接觸。

本發明另一方面涉及一種抑制細胞增生活性的方法，該方法包含細胞與本發明的化合物或組合物能有效抑制細胞增生的劑量接觸。另外一些實施例是，所述方法更進一步地包含細胞與附加治療劑的接觸。

本發明另一方面涉及對患者細胞增生性疾病的治療方法，該方法包含患者需要有效治療所需本發明的化合物或其組合物給藥的劑量。另外一些實施例是，所述方法更進一步地包含附加治療劑的給藥。

本發明另一方面涉及一種抑制患者腫瘤生長的方法，該方法包含患者需要有效治療所需本發明的化合物或其組合物給藥的劑量。另外一些實施例是，所述方法更進一步地包含附加治療劑的給藥。

本發明另一方面涉及式(I)所包含的化合物的製備、分離和純化的方法。

前面所述內容只概述了本發明的某些方面，但並不限於這些方面。這些方面及其他的方面的內容將在下面作更加具體完整的描述。

【實施方式】

定義和一般術語

本發明將會把確定的具體化的內容所對應的文獻詳細列出，實施例都伴隨有結構式和化學式的圖解。本發明有預期地涵蓋所有的選擇餘地、變體和同等物，這些可能像申請專利範圍所定義的那樣包含在現有發明領域。所屬領域的技術人員將識別許多類似或等同於在此所描述的方法和物質，這些可以應用於本發明的實踐中去。本發明絕非限於方法和物質的描述。有很多文獻和相似的物質與本發明申請相區別或抵觸，其中包括但絕不限於術語的定義，術語的用法，描述的技術，或像本發明申請所控制的範圍。

本發明將應用以下定義除非其他方面表明。根據本發明的目的，化學元素根據元素週期表，CAS 版本和化學藥品手冊，75，thEd，1994 來定義。另外，有機化學一般原理見"Organic Chemistry," Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, and "March's Advanced Organic Chemistry," by Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley&Sons, New York: 2007，因此所有的內容都融合了參考文獻。

像本發明所描述的，本發明的化合物可以任選地被一個或多個取代基所取代，如本發明的通式化合物，或者像實施例裡面特殊的例子，子類，和本發明所包含的一類化合物。應瞭解“任選取代的”這個術語與“取代或非取代的”這個術語可以交換使用。一般而言，術語“任選地”不論是否位於術語“取代的”之前，表示所給結構中的一個或多個氫原子被具體取代基所取代。除非其他方面表明，一個任選的取代基團可以有一個取代基在基團各

個可取代的位置進行取代。當所給出的結構式中不只一個位置能被選自具體基團的一個或多個取代基所取代，那麼取代基可以相同或不同地在各個位置取代。其中所述的取代基可以是，但並不限於，羥基，羥基烷基，鹵代烷基，氨基烷基，氨基，鹵素，氰基，氧代基(=O)，芳基，雜芳基，烷氧基，烷基，烯基，炔基，雜環基，巰基，硝基，芳基氧基，芳基烷基等等。

本發明使用的術語“脂肪族的”或“脂肪族基團”，表示直鏈（即非支鏈）或支鏈，取代或非取代的完全飽和或含有一個或多個不飽和度的烴鏈。除非另外詳細說明，脂肪族基團含有 1-20 個碳原子，其中一些實施例是，脂肪族基團含有 1-10 個碳原子，另外一些實施例是，脂肪族基團含有 1-8 個碳原子，另外一些實施例是，脂肪族基團含有 1-6 個碳原子，另外一些實施例是，脂肪族基團含有 1-4 個碳原子，另外一些實施例是，脂肪族基團含有 1-3 個碳原子。合適的脂肪族基團包括，但並不限於，直鏈或支鏈，取代或非取代的烷基，亞烷基，烯基或炔基基團，如甲基，乙基，丙基，乙烯基等。

本發明使用的術語“烷基”包括 1-20 個碳原子飽和直鏈或支鏈的單價烴基，其中烷基可以獨立任選地被一個或多個本發明所描述的取代基所取代。其中一些實施例是，烷基含有 1-10 個碳原子，另外一些實施例是，烷基含有 1-8 個碳原子，另外一些實施例是，烷基含有 1-6 個碳原子，另外一些實施例是，烷基含有 1-4 個碳原子，另外一些實施例是，烷基含有 1-3 個碳原子。烷基基團更進一步的實例包括，但並不限於，甲基(Me, $-\text{CH}_3$)，乙基(Et, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)，正丙基(n-Pr, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)，異丙基(i-Pr, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)，正丁基(n-Bu, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)，異丁基(i-Bu, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)，仲丁基(s-Bu, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)，叔丁基(t-Bu, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)，正戊基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)，2-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)，3-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)，2-甲基-2-丁基($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)，3-甲基-2-丁基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)，3-甲基-1-丁基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)，2-甲基-1-丁基($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)，正己基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)，2-己基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)，3-己基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$)，2-甲基-2-戊基($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)，3-甲基-2-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)，4-

甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂)，3-甲基-3-戊基(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂)，2-甲基-3-戊基(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂)，2,3-二甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂)，3,3-二甲基-2-丁基(-CH(CH₃)C(CH₃)₃)，正庚基，正辛基，等等。術語“烷基”和其首碼“烷”在此處使用，都包含直鏈和支鏈的飽和碳鏈。

本發明使用的術語“鹵代烷基”表示烷基被一個或多個相同或不同的鹵原子所取代，其中烷基具有如本發明所述的含義，鹵原子即氟、氯、溴或碘，這樣的實例包括，但並不限於三氟甲基，三氟乙基等。

本發明使用的術語“羥基取代的烷基”表示烷基被一個或多個羥基基團所取代，其中烷基具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於，羥甲基，(R)-羥乙基，(S)-羥乙基，(R)-羥丙基，(S)-羥丙基，2-羥基丙基，2-羥基-2-丙基，3-羥基-3-戊基等。

本發明使用的術語“醚烷基”表示烷基中含有一個或多個 O 或 S，並由碳原子與其餘分子相連，其中烷基具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但不限於，甲氧基甲基，乙氧基乙基，丙氧基丙基，乙氧基乙氧基乙基等。

術語“烯基”表示 2-12 個碳原子直鏈或支鏈的一價烴基，其中至少一個位置為不飽和狀態，即一個 C-C 為 sp² 雙鍵，其中鏈烯基的基團可以獨立任選地被一個或多個本發明所描述的取代基所取代，包括基團有“反”“正”或“E”“Z”的定位，其中具體的實例包括，但並不限於，乙烯基(-CH=CH₂)，烯丙基(-CH₂CH=CH₂)，丙烯基(CH₃CH=CH-)等等。

術語“炔基”表示 2-12 個碳原子直鏈或支鏈的一價烴基，其中至少一個位置為不飽和狀態，即一個 C-C 為 sp 三鍵，其中炔基基團可以獨立任選地被一個或多個本發明所描述的取代基所取代，具體的實例包括，但並不限於，乙炔基(-C≡CH)，炔丙基(-CH₂C≡CH)，等等。

術語“碳環基”或“環烷基”是指一價或多價，非芳香族，飽和或部分不飽和環，包括 3-12 個碳原子的單環或 7-12 個碳原子的二環。具有 7-12 個原子的雙碳環可以是二環 [4,5]，[5,5]，[5,6] 或 [6,6] 體系，同時具有 9 或 10 個原子的雙碳環可以是二環 [5,6] 或 [6,6] 體系。合適的碳環基包括，但並不限於，環烷基，環烯基和環炔基。碳環基的實例進一步包括，但絕不限於，

環丙基，環丁基，環戊基，1-環戊基-1-烯基，1-環戊基-2-烯基，1-環戊基-3-烯基，環己基，1-環己基-1-烯基，1-環己基-2-烯基，1-環己基-3-烯基，環己二烯基，環庚基，環辛基，環壬基，環癸基，環十一烷基，環十二烷基，等等。並且所述“碳環基”或“環烷基”可以是取代或非取代的，其中取代基可以是，但並不限於，羥基，氨基，鹵素，氰基，芳基，雜芳基，烷氧基，烷基，烯基，炔基，雜環基，巰基，硝基，芳基氧基，芳基烷基等等。

術語“環烷基氧基”或“碳環基氧基”包括任選取代的環烷基，如本發明所定義的，連接到氧原子上，並且由氧原子與其餘分子相連，這樣的實例包括，但並不限於環丙基氧基，環戊基氧基，環己基氧基，羥基取代的環丙基氧基等。

術語“烷氧基”包括任選取代的烷基，如本發明所定義的，連接到氧原子上，並且由氧原子與其餘分子相連，這樣的實例包括，但並不限於甲氧基，乙氧基，丙氧基等。

術語“烷氨基”包括“N-烷基氨基”和“N,N-二烷基氨基”，其中氨基基團分別獨立被一個或兩個烷基基團所取代，其中烷基基團具有如本發明所述的含義。其中一些實施例是，烷基氨基是一個或兩個 C_{1-6} 烷基連接到氮原子上的較低級的烷基氨基基團。另外一些實施例是，烷基氨基是 C_{1-3} 的較低級的烷基氨基基團。合適的烷基氨基基團可以是單烷基氨基或二烷基氨基，這樣的實例包括，但並不限於，N-甲氨基，N-乙氨基，N,N-二甲氨基，N,N-二乙氨基等等。

術語“雜烷基”表示為烷基上一個或多個原子可以獨立任選地被雜原子所取代，烷基如本發明所定義的，並且由碳原子與其餘分子相連，其中一些實施例是，“雜烷基”是 1-10 個原子的支鏈或直鏈(1-9 個碳原子和選自 N, O, P, S 的 1-3 個雜原子，在此 S 或 P 任選地被一個或多個氧原子所取代得到像 SO, SO₂, PO, PO₂ 的基團)，這樣的實例包括，但並不限於氨基甲基，甲氧基乙基等。

術語“雜環”或“雜環基”在此處可交換使用，都是指單環，雙環，或三環體系，其中環上一個或多個原子可以獨立任選地被雜原子所取代，環可以是完全飽和的或包含一個或多個不飽和度，但絕不是芳香族類，有一個或多個連接點連接到其他分子上去。一個或多個環上的氮原子獨立任選地被

一個或多個本發明所描述的取代基所取代。其中一些實施例是，“雜環”或“雜環基”基團是 3-7 元環的單環（1-6 個碳原子和選自 N, O, P, S 的 1-3 個雜原子，在此 S 或 P 任選地被一個或多個氧原子所取代得到像 SO, SO₂, PO, PO₂ 的基團，當所述的環為三元環時，其中只有一個雜原子），或 7-10 元的雙環（4-9 個碳原子和選自 N, O, P, S 的 1-3 個雜原子，在此 S 或 P 任選地被一個或多個氧原子所取代得到像 SO, SO₂, PO, PO₂ 的基團）。

雜環基可以是碳基或雜原子基。“雜環基”同樣也包括雜環基團與飽和或部分不飽和環或雜環稠合所形成的基團。雜環的實例包括，但並不限於，吡咯烷基，四氫呋喃基，二氫呋喃基，四氫噻吩基，四氫吡喃基，二氫吡喃基，四氫噻喃基，哌啶基，嗎啉基，硫代嗎啉基，噻噁烷基，哌嗪基，高哌嗪基，氮雜環丁基，氧雜環丁基，硫雜環丁基，高哌啶基，環氧丙基，氮雜環庚基，氧雜環庚基，硫雜環庚基，氧氮雜卓基，二氮雜卓基，硫氮雜卓基，2-吡咯啉基，3-吡咯啉基，二氮吲哚基，2H-吡喃基，4H-吡喃基，二氧雜環己基，1,3-二氧戊基，吡唑啉基，二噻烷基，二噻茂烷基，二氫噻吩基，吡唑烷基咪唑啉基，咪唑烷基，1, 2, 3, 4-四氫異喹啉基，3-氮雜雙環[3.1.0]己基，3-氮雜雙環[4.1.0]庚基，氮雜雙環[2.2.2]己基，3H-吲哚基喹啉基和 N-吡啶基尿素。雜環基團的實例還包括，1, 1-二氧硫代嗎啉基，和其中環上兩個碳原子被氧原子所取代如嘧啶二酮基。並且所述雜環基可以是取代或非取代的，其中取代基可以是，但並不限於，羥基，氨基，鹵素，氰基，芳基，雜芳基，烷氧基，烷基，烯基，炔基，雜環基，巰基，硝基，芳氧基等等。

術語“不飽和雜環”表示的是雜環基包含一個或多個不飽和度，但絕不是芳香族類，有一個或多個連接點連接到其他分子上去；其中雜環基具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於，2H-吡喃基，4H-吡喃基等。

術語“雜環基氧基”包括任選取代的雜環基，如本發明所定義的，連接到氧原子上，其中氧原子與分子其餘部分相連，這樣的實例包括，但並不限於吡咯-2-氧基，吡咯-3-氧基，哌啶-2-氧基，哌啶-3-氧基，哌嗪-2-氧基，哌啶-4-氧基等。

術語“雜環基氨基”表示氨基基團被一個或兩個雜環基基團所取代，其中

氮原子與分子其餘部分相連，並且雜環基具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於吡咯-2-氨基，吡咯-3-氨基，吡啶-2-氨基，吡啶-3-氨基，吡啶-4-氨基，哌嗪-2-氨基，二吡咯-2-氨基等。

術語“雜環烷基”包括雜環基取代的烷基；術語“雜環基烷氧基”包括雜環基取代的烷氧基，其中氧原子與分子的其餘部分相連；術語“雜環基烷氨基”包括雜環基取代的烷氨基，其中氮原子與分子的其餘部分相連；其中雜環基、烷基、烷氧基和烷氨基基團具有如本發明所述的含義。這樣的實例包括，但並不限於吡咯-2-甲基，嗎啉-4-甲基，吡咯-2-甲氧基，吡啶-2-乙氧基，哌嗪-2-乙氨基，嗎啉-4-丙氧基，嗎啉-4-乙氨基等。

術語“雜原子”表示一個或多個 O, S, N, P 和 Si，包括 N, S 和 P 任何氧化態的形式；伯、仲、叔胺和季銨鹽的形式；或者雜環中氮原子上的氫被取代的形式，例如，N（像 3,4-二氫-2H-吡咯基中的 N），NH（像吡咯烷基中的 NH）或 NR（像 N-取代的吡咯烷基中的 NR）。

術語“鹵素”是指 F, Cl, Br 或 I。

本發明所使用的術語“不飽和的”表示部分含有一個或多個不飽和度。

術語“芳基”可以單獨使用或作為“芳烷基”“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”的一大部分，表示共含有 6-14 元環的單環，雙環，和三環的碳環體系，其中，至少一個環體系是芳香族的，其中每一個環體系包含 3-7 元環，且只有一個附著點與分子的其餘部分相連。術語“芳基”可以和術語“芳香環”交換使用，如芳香環可以包括苯基，萘基和蒽。並且所述芳基可以是取代或非取代的，其中取代基可以是，但並不限於，羥基，氨基，鹵素，氰基，芳基，雜芳基，烷氧基，烷基，烯基，炔基，雜環基，巰基，硝基，芳氧基等等。

術語“芳基烷基”表示烷基被一個或多個芳基基團所取代，其中烷基和芳基基團具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於苯甲基，苯乙基，對甲苯乙基，苯乙烯基等。

術語“芳基氧基”包括任選取代的芳基，如本發明所定義的，連接到氧原子上，並且由氧原子與分子其餘部分相連，其中芳基基團具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於苯氧基，對甲苯氧基，對乙苯氧基等。

術語“芳基氨基”表示氨基基團被一個或兩個芳基基團所取代，其中芳基

具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於苯基氨基，二苯基氨基，二甲苯基氨基等。

術語“芳基烷氧基”包括烷氧基基團被一個或多個芳基基團所取代，其中芳基、烷氧基具有如本發明所述的含義，並且由氧原子與分子其餘部分相連，這樣的實例包括，但並不限於苯甲氧基，對甲苯乙氧基，對乙苯甲氧基等。

術語“芳基烷氨基”表示烷氨基基團被一個或多個芳基基團所取代，其中芳基、烷氨基具有如本發明所述的含義，並且由氮原子與分子其餘部分相連，這樣的實例包括，但並不限於苯基甲氨基，二苯基乙氨基等。

術語“雜芳基”可以單獨使用或作為“雜芳基烷基”或“雜芳基烷氧基”的一大部分，表示共含有 5-14 元環的單環，雙環，和三環體系，其中至少一個環體系是芳香族的，且至少一個環體系包含一個或多個雜原子，其中每一個環體系包含 3-7 元環，且只有一個附著點與分子其餘部分相連。術語“雜芳基”可以與術語“芳雜環”或“雜芳族化合物”交換使用。並且所述雜芳基可以是取代或非取代的，其中取代基可以是，但並不限於，羥基，氨基，鹵素，氰基，芳基，雜芳基，烷氧基，烷基，烯基，炔基，雜環基，巰基，硝基，芳氧基等。

另外一些實施例是，芳雜環包括以下的單環，但並不限於這些單環：2-呋喃基，3-呋喃基，N-咪唑基，2-咪唑基，4-咪唑基，5-咪唑基，3-異噁唑基，4-異噁唑基，5-異噁唑基，2-噁唑基，4-噁唑基，5-噁唑基，N-吡咯基，2-吡咯基，3-吡咯基，2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，2-嘧啶基，4-嘧啶基，5-嘧啶基，噻嗪基（如 3-噻嗪基），2-噻唑基，4-噻唑基，5-噻唑基，四唑基（如 5-四唑基），三唑基（如 2-三唑基和 5-三唑基），2-噻吩基，3-噻吩基，吡唑基（如 2-吡唑基），異噻唑基，1,2,3-噁二唑基，1,2,5-噁二唑基，1,2,4-噁二唑基，1,2,3-三唑基，1,2,3-硫代二唑基，1,3,4-硫代二唑基，1,2,5-硫代二唑基，吡嗪基，1,3,5-三嗪基；也包括以下的雙環，但絕不限於這些雙環：苯並咪唑基，苯並呋喃基，苯並噻吩基，吲哚基（如 2-吲哚基），嘌呤基，喹啉基（如 2-喹啉基，3-喹啉基，4-喹啉基），異喹啉基（如 1-異喹啉基，3-異喹啉基或 4-異喹啉基）等。

術語“雜芳基烷基”表示烷基基團被一個或多個雜芳基基團所取代，其中

烷基基團和雜芳基基團具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於吡啶-2-乙基，噻唑-2-甲基，咪唑-2-乙基，嘧啶-2-丙基等。

術語“雜芳基氧基”包括任選取代的雜芳基，如本發明所定義的，連接到氧原子上，並且由氧原子與分子其餘部分相連，其中雜芳基基團具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於吡啶-2-氧基，噻唑-2-氧基，咪唑-2-氧基，嘧啶-2-氧基等。

術語“雜芳基氨基”表示氨基基團被一個或兩個雜芳基基團所取代，其中雜芳基具有如本發明所述的含義，這樣的實例包括，但並不限於吡啶-2-氨基，噻唑-2-氨基，咪唑-2-氨基，嘧啶-2-氨基等。

術語“雜芳基烷氧基”包括含有氧原子的雜芳基烷基基團通過氧原子與分子其餘部分相連，其中雜芳基和烷氧基基團具有如本發明所述的含義。這樣的實例包括，但並不限於吡啶基-2-甲氧基，吡啶基-4-乙氧基，噻唑基-2-乙氧基，咪唑-3-丙氧基等。

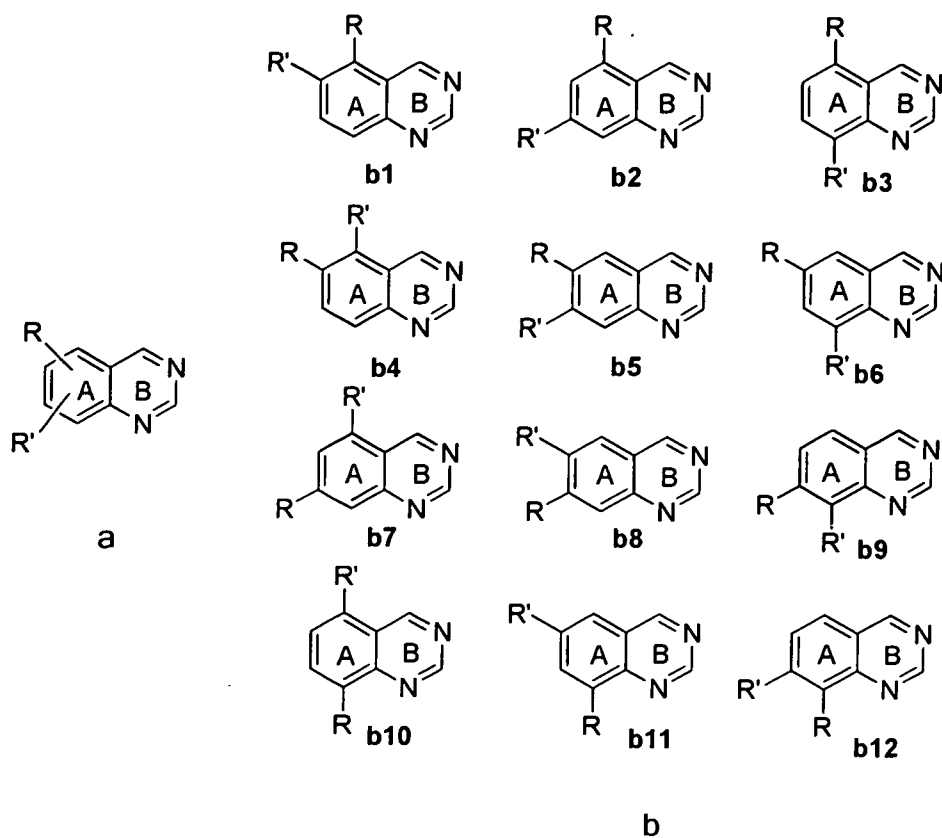
術語“雜芳基烷氨基”表示烷氨基基團被一個或多個雜芳基基團所取代，其中雜芳基、烷氨基具有如本發明所述的含義，並且由氮原子與分子其餘部分相連，這樣的實例包括，但並不限於吡啶基-2-甲氨基，吡啶基-4-乙氨基，噻唑基-2-乙氨基，咪唑-3-丙氨基等。

術語“氨基磺醯基”表示氨基取代的磺醯基基團，形成氨基磺基(-SO₂NH₂)。

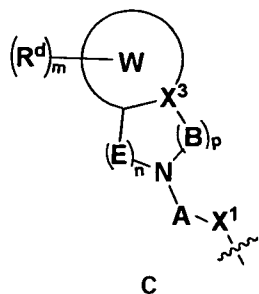
術語“氨基甲醯基”表示氨基取代的甲醯基基團，形成氨基甲醯基(-CONH₂)。

術語“羧基”，無論是單獨使用還是和其他術語連用，如“羧烷基”，表示-CO₂H。

像本發明所描述的，取代基畫兩個鍵連接到中心的環上形成的環體系（如 a 和 b 所示）代表兩個取代基在環上任何可取代的位置都可以取代。例如，a 代表 A 環上任何可能被取代的位置，如 b 中 b1-b12 所示。



像本發明所描述的，取代基畫一個鍵連接到中心的環上形成的環體系（如 c 所示）代表 R^d 可以在環上任何可取代的位置都可以取代。例如，c 代表 W 環上任何可能被取代的位置均可被 R^d 取代。



除非其他方面表明，本發明所描述的結構式包括所有的同分異構形式（如對映異構，非對映異構，和幾何異構（或構象異構））：例如含有不對稱中心的 R、S 構型，雙鍵的 (Z)、(E) 異構體，和 (Z)、(E) 的構象異構體。因此，本發明的化合物的單個立體化學異構體或其對映異構體，非對映異構體，或幾何異構體（或構象異構體）的混合物都屬於本發明的範圍。

本發明所使用的術語“前藥”，代表一個化合物在體內轉化為式(I)所示的化合物。這樣的轉化受前體藥物在血液中水解或在血液或組織中經酶轉化為母體結構的影響。本發明前體藥物類化合物可以是酯，在現有的發明中酯可以作為前體藥物的有苯酯類，脂肪族 (C₁₋₂₄) 酯類，醯氧基甲基酯類，

碳酸酯，氨基甲酸酯類和氨基酸酯類。例如本發明裡的一個化合物包含羥基，即可以將其醃化得到前體藥物形式的化合物。其他的前體藥物形式包括磷酸酯，如這些磷酸酯類化合物是經母體上的羥基磷酸化得到的。關於前體藥物完整的討論可以參考以下文獻：T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, J. Rautio et al, Prodrugs: Design and Clinical Applications, *Nature Review Drug Discovery*, 2008, 7, 255-270, and S. J. Hecker et al, Prodrugs of Phosphates and Phosphonates, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, 51, 2328-2345。

除非其他方面表明，本發明的化合物的所有互變異構形式都包含在本發明的範圍之內。另外，除非其他方面表明，本發明所描述的化合物的結構式包括一個或多個不同的原子的富集同位素。

“代謝產物”是指具體的化合物或其鹽在體內通過代謝作用所得到的產物。一個化合物的代謝產物可以通過所屬領域公知的技術來進行鑒定，其活性可以通過如本發明所描述的那樣採用試驗的方法進行表徵。這樣的產物可以是通過給藥化合物經過氧化，還原，水解，醃氮化，脫醃氮作用，酯化，脫脂作用，酶裂解等等方法得到。相應地，本發明包括化合物的代謝產物，包括將本發明的化合物與哺乳動物充分接觸一段時間所產生的代謝產物。

本發明中立體化學的定義和慣例的使用通常參考以下文獻：S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley&Sons, Inc., New York, 1994。本發明的化合物可以包含不對稱中心或手性中心，因此存在不同的立體異構體。本發明的化合物所有的立體異構形式，包括但絕不限於，非對映體，對映異構體，阻轉異構體，和它們的混合物，如外消旋混合物，組成了本發明的一部分。很多有機化合物都以光學活性形式存在，即它們有能力旋轉平面偏振光的平面。在描述光學活性化合物時，首碼 D、L 或 R、S 用來表示分子手性中心的絕對構型。首碼 d、l 或 (+)、(-) 用來命名化合物平面偏振光旋轉的符

號，(-) 或 l 是指化合物是左旋的，首碼 (+) 或 d 是指化合物是右旋的。這些立體異構體的化學結構是相同的，但是它們的立體結構不一樣。特定的立體異構體可以是對映體，異構體的混合物通常稱為對映異構體混合物。50:50 的對映體混合物被稱為外消旋混合物或外消旋體，這可能導致化學反應過程中沒有立體選擇性或立體定向性。術語“外消旋混合物”和“外消旋體”是指等摩爾的兩個對映異構體的混合物，缺乏光學活性。

術語“互變異構體”或“互變異構形式”表示不同能量的同分異構體可以通過較低的能壘互相轉化。這樣的實例包括，但並不限於，質子互變異構體（即質子移變異構體）包括通過質子遷移的互變，例如酮式-烯醇式和亞胺-烯胺的異構化作用。原子價（化合價）互變異構體包括一些成鍵電子的重組互變。

本發明所使用的“藥學上可接受的鹽”是指本發明的化合物的有機鹽和無機鹽。藥學上可接受的鹽在所屬領域是為我們所熟知的，如文獻：S. M. Berge et al., describe pharmaceutically acceptable salts in detail in *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19, 1977 所記載的。藥學上可接受的無毒的酸形成的鹽包括，但並不限於，與氨基基團反應形成的無機酸鹽有鹽酸鹽，氫溴酸鹽，磷酸鹽，硫酸鹽，高氯酸鹽，和有機酸鹽如乙酸鹽，草酸鹽，馬來酸鹽，酒石酸鹽，檸檬酸鹽，琥珀酸鹽，丙二酸鹽，或通過書籍文獻上所記載的其他方法如離子交換法來得到這些鹽。其他藥學上可接受的鹽包括己二酸鹽，藻酸鹽，抗壞血酸鹽，天冬氨酸鹽，苯磺酸鹽，苯甲酸鹽，重硫酸鹽，硼酸鹽，丁酸鹽，樟腦酸鹽，樟腦磺酸鹽，環戊基丙酸鹽，二葡萄糖酸鹽，十二烷基硫酸鹽，乙磺酸鹽，甲酸鹽，反丁烯二酸鹽，葡庚糖酸鹽，甘油磷酸鹽，葡萄糖酸鹽，半硫酸鹽，庚酸鹽，己酸鹽，氫碘酸鹽，2-羥基-乙磺酸鹽，乳糖醛酸鹽，乳酸鹽，月桂酸鹽，月桂基硫酸鹽，蘋果酸鹽，甲磺酸鹽，2-萘磺酸鹽，煙酸鹽，硝酸鹽，油酸鹽，棕櫚酸鹽，撲酸鹽，果膠酸鹽，過硫酸鹽，3-苯基丙酸鹽，苦味酸鹽，特戊酸鹽，丙酸鹽，硬脂酸鹽，硫氰酸鹽，對甲苯磺酸鹽，十一酸鹽，戊酸鹽，等等。通過適當的鹼得到的鹽包括鹼金屬，鹼土金屬，銨和 $N^+(C_{1-4} \text{烷基})_4$ 的鹽。本發明也擬構思了任何所包含 N 的基團的化合物所形成的季銨鹽。水溶性或油溶性或分散產物可以通過季銨化作用得到。鹼金屬或鹼土金屬鹽包括

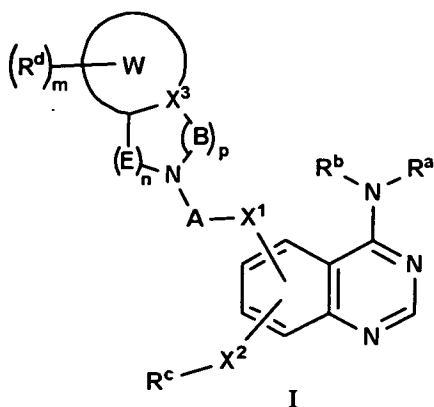
鈉，鋰，鉀，鈣，鎂，等等。藥學上可接受的鹽進一步包括適當的、無毒的銨，季銨鹽和抗平衡離子形成的胺陽離子，如鹵化物，氫氧化物，羧化物，硫酸化物，磷酸化物，硝酸化物， C_{1-8} 磺酸化物和芳香磺酸化物。

本發明的“溶劑化物”是指一個或多個溶劑分子與本發明的化合物所形成的締合物。形成溶劑化物的溶劑包括，但並不限於，水，異丙醇，乙醇，甲醇，二甲亞砷，乙酸乙酯，乙酸，氨基乙醇。術語“水合物”是指溶劑分子是水所形成的締合物。

術語“保護基團”或“Pg”是指一個取代基與別的官能團起反應的時候，通常用來阻斷或保護特殊的功能性。例如，“氨基的保護基團”是指一個取代基與氨基基團相連來阻斷或保護化合物中氨基的功能性，合適的氨基保護基團包括乙醯基，三氟乙醯基，叔丁氧羰基(BOC)，苄氧羰基(CBZ)和 9-芴亞甲氧羰基(Fmoc)。相似地，“羥基保護基團”是指羥基的取代基用來阻斷或保護羥基的功能性，合適的保護基團包括乙醯基和甲矽烷基。“羧基保護基團”是指羧基的取代基用來阻斷或保護羧基的功能性，一般的羧基保護基包括 $-CH_2CH_2SO_2Ph$ ，氰基乙基，2-(三甲基矽烷基)乙基，2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基，2-(對甲苯磺醯基)乙基，2-(對硝基苯磺醯基)乙基，2-(二苯基磷基)乙基，硝基乙基，等等。對於保護基團一般的描述可參考文獻：T W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley&Sons, New York, 1991;and P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart, 2005。

本發明化合物的描述

本發明涉及的氨基喹啉類化合物及其藥物製劑，對酪氨酸激酶受體，尤其是 EGFR 調節的疾病或病症的治療有潛在的用途。一方面，本發明涉及一種如式 (I) 所示的化合物：



或它的消旋混合物，非對映異構體，對映異構體，幾何異構體，互變異構體，氮氧化物，水合物，溶劑化物，代謝產物，或藥學上可接受的鹽，其中， R^a ， R^b ， R^c ， R^d ，A，B，E， X^1 ， X^2 ， X^3 ，W，n，m和p的定義如下所示。

其中一些實施例是， R^a 為芳基，雜芳基或不飽和雜環；

R^b 為烷基或氫；

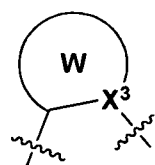
R^c 為氫，烷基，鹵代烷基，醚烷基，雜烷基，環烷基，雜環基烷基，芳基，芳基烷基，雜芳基或雜芳基烷基；

各 X^1 和 X^2 獨立為S，O， CH_2 或NH；

A為 $-(CH_2)_q-X^4-(CH_2)_k-$ 或 $-(CH_2)_q-$ ；

各B和E獨立為一個鍵或 CH_2 ；

X^3 為N，C，CH或 CR^x ；



為碳環，雜環，芳環或者雜芳環；

X^4 為O，S或NH；

R^d 可以相同或不同，各自獨立為 $-CH=CHC(=O)NR^1R^2$ ， $R^1-S(=O)_g-$ ， $R^1-S(=O)_gO-$ ， $R^1-OS(=O)_g-$ ， $R^1-C(=O)-$ ， $R^1-C(=S)-$ ， $R^1O(CH_2)_i-O-(CH_2)_j-$ ， $-(CH_2)_i-NR^1R^2$ ，氧代基(=O)，醚烷基，氫，氟，氯，溴，碘，羥基，巰基，氨基，硝基，羧基，氰基，烷基，烷氨基，羥基取代的烷基，鹵代烷基，雜烷基，烷氧基，烯基，炔基，環烷基，雜環基，芳基，雜芳基，芳基烷基，雜芳基烷基，氨基磺醯基，氨基甲醯基，芳基氨基，雜芳基氨基，芳基烷氨基，雜芳基烷氨基，雜環基氨基，雜環基烷氨基，芳基氧基，雜芳基氧基，芳基烷氧基，雜芳基烷氧基，雜環基氧基或雜環基烷氧基；

R^x 為 $-CH=CHC(=O)NR^1R^2$ ， $R^1-S(=O)_g-$ ， $R^1-S(=O)_gO-$ ， $R^1-OS(=O)_g-$ ， $R^1-C(=O)-$ ， $R^1-C(=S)-$ ， $R^1O(CH_2)_i-O-(CH_2)_j-$ ， $-(CH_2)_i-NR^1R^2$ ，醚烷基，氟，氯，溴，碘，羥基，巰基，氨基，硝基，羧基，氰基，烷基，烷氨基，羥基取代的烷基，鹵代烷基，雜烷基，烷氧基，烯基，炔基，環烷基，雜環基，芳基，雜芳基，芳基烷基，雜芳基烷基，氨基磺醯基，氨基甲醯基，

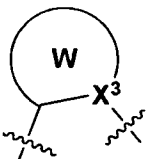
芳基氨基，雜芳基氨基，芳基烷氨基，雜芳基烷氨基，雜環基氨基，雜環基烷氨基，芳基氧基，雜芳基氧基，芳基烷氧基，雜芳基烷氧基，雜環基氧基或雜環基烷氧基；

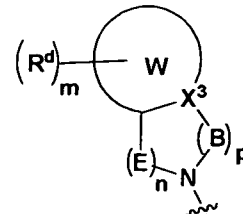
各 n, m, i, j, k, p 或 q 獨立為 1, 2, 3, 4 或 5；

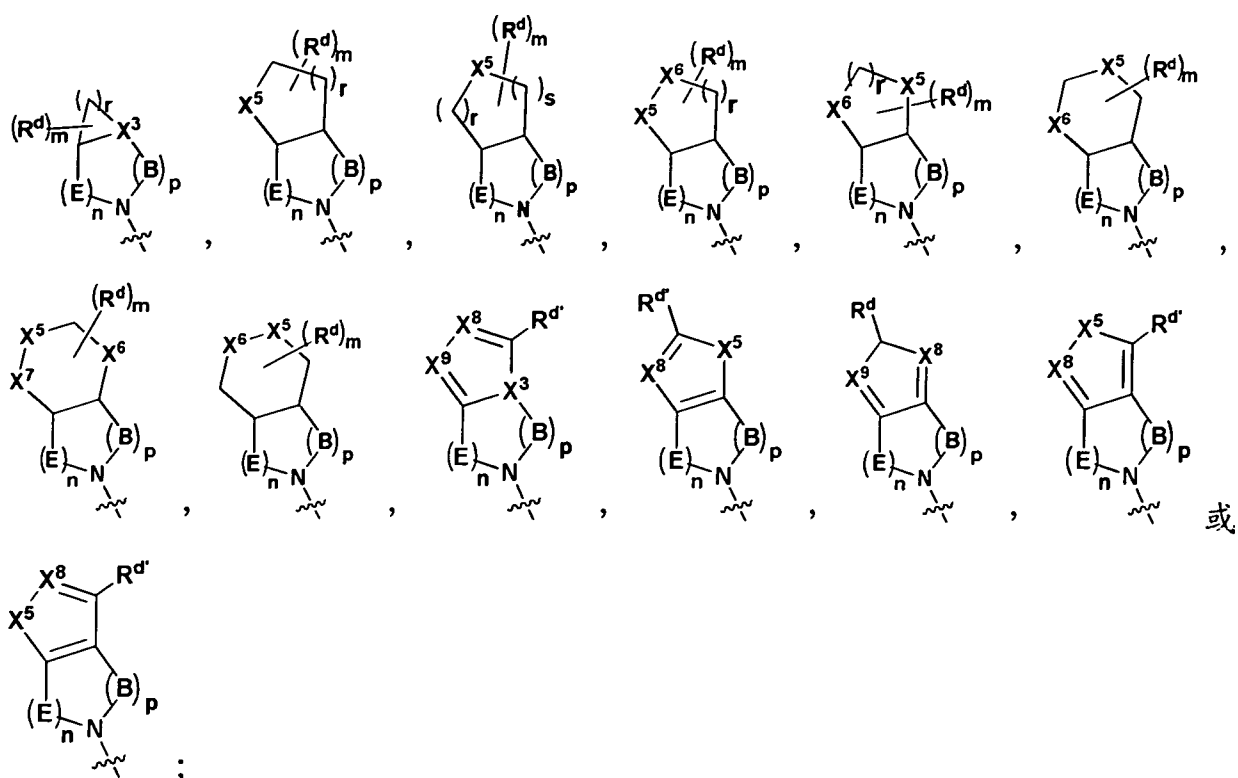
各 g 獨立為 0, 1 或 2；

各 R^1 和 R^2 獨立為氫，烷基，環烷基，芳基烷基，雜芳基烷基或鹵代烷基；和

其中每一個基團 $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ ， $\text{R}^1-\text{S}(=\text{O})_g-$ ， $\text{R}^1-\text{S}(=\text{O})_g\text{O}-$ ， $\text{R}^1-\text{OS}(=\text{O})_g-$ ， $\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-$ ， $\text{R}^1-\text{C}(=\text{S})-$ ， $\text{R}^1\text{O}(\text{CH}_2)_i-\text{O}-(\text{CH}_2)_j-$ ， $-(\text{CH}_2)_i-\text{NR}^1\text{R}^2$ ，醚烷基，不飽和雜環，氨基，羧基，烷基，烷氨基，羥基取代的烷基，鹵代烷基，雜烷基，烷氧基，烯基，炔基，環烷基，雜環基，芳基，雜芳基，芳基烷基，雜芳基烷基，氨基磺醯基，氨基甲醯基，芳基氨基，雜芳基氨基，芳基烷氨基，雜芳基烷氨基，雜環基氨基，雜環基烷氨基，芳基氧基，雜芳基氧基，芳基烷氧基，雜芳基烷氧基，雜環基氧基或雜環基烷氧基均可以是取代或非取代的基團。其中所述的取代基是，羥基，羥基烷基，氨基，鹵素，氰基，氧代基(=O)，芳基，雜芳基，烷氧基，烷基，鹵代烷基，氨基烷基，烷基氨基，烯基，炔基，雜環基，巯基，硝基，芳基氧基或芳基烷基。

其中一些實施例是， 為 C_{3-10} 碳環基或 C_{2-10} 雜環基。

其中一些實施例是， 結構單元選自以下子結構：



其中，各 X^5 ， X^6 和 X^7 獨立為 O，NH， NR^y 或 S；

各 X^8 和 X^9 獨立為 N 或 CH；

各 n，m，p，r 和 s 獨立為 1，2，3，4 或 5；

$R^{d'}$ 為 $-CH=CHC(=O)NR^1R^2$ ， $R^1-S(=O)_g-$ ， $R^1-S(=O)_gO-$ ， $R^1-OS(=O)_g-$ ， $R^1-C(=O)-$ ， $R^1-C(=S)-$ ， $R^1O(CH_2)_i-O-(CH_2)_j-$ ， $-(CH_2)_i-NR^1R^2$ ，醚烷基，氫，氟，氯，溴，碘，羥基，巰基，氨基，硝基，羧基，氰基，烷基，烷氨基，羥基取代的烷基，鹵代烷基，雜烷基，烷氧基，烯基，炔基，環烷基，雜環基，芳基，雜芳基，芳基烷基，雜芳基烷基，氨基磺醯基，氨基甲醯基，芳基氨基，雜芳基氨基，芳基烷氨基，雜芳基烷氨基，雜環基氨基，雜環基烷氨基，芳基氧基，雜芳基氧基，芳基烷氧基，雜芳基烷氧基，雜環基氧基或雜環基烷氧基；

R^y 為 $-CH=CHC(=O)NR^1R^2$ ， $R^1-C(=O)-$ ， $R^1-C(=S)-$ ， $R^1O(CH_2)_i-O-(CH_2)_j-$ ， $-(CH_2)_i-NR^1R^2$ ，醚烷基，氫，氟，氯，溴，碘，羥基，巰基，硝基，羧基，氰基，烷基，羥基取代的烷基，鹵代烷基，雜烷基，烷氧基，烯基，炔基，環烷基，雜環基，芳基，雜芳基，芳基烷基，雜芳基烷基，芳基氧基，雜芳基氧基，芳基烷氧基，雜芳基烷氧基，雜環基氧基或雜環基烷氧基；

R^d 可以相同或不同，各自獨立為 $-CH=CHC(=O)NR^1R^2$ ， $R^1-S(=O)_g-$ ，

$R^1-S(=O)_gO^-$, $R^1-OS(=O)_g^-$, $R^1-C(=O)-$, $R^1-C(=S)-$, $R^1O(CH_2)_i-O-(CH_2)_j-$, $-(CH_2)_i-NR^1R^2$, 氧代基(=O), 醚烷基, 氫, 氟, 氯, 溴, 碘, 羥基, 巰基, 氨基, 硝基, 羧基, 氰基, 烷基, 烷氨基, 羥基取代的烷基, 鹵代烷基, 雜烷基, 烷氧基, 烯基, 炔基, 環烷基, 雜環基, 芳基, 雜芳基, 芳基烷基或雜芳基烷基; 和

各 R^1 和 R^2 獨立為氫, 烷基, 環烷基, 芳基烷基, 雜芳基烷基或鹵代烷基。

另外一些實施例是, X^3 為 N, C 或 CH。

另外一些實施例是, R^d 為 $-CH=CHC(=O)NR^1R^2$, $R^1O(CH_2)_i-O-(CH_2)_j-$, $-(CH_2)_i-NR^1R^2$, C_{2-10} 醚烷基, 氫, 氟, 氯, 溴, 碘, 羥基, 巰基, 氨基, 硝基, 羧基, 氰基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氨基, 羥基取代的 C_{1-10} 烷基, 鹵代 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 雜烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{3-8} 環烷基, C_{2-10} 雜環基, C_{6-10} 芳基, C_{1-9} 雜芳基, C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基或 C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基;

各 i 和 j 獨立為 1, 2, 3, 4 或 5; 和

各 R^1 和 R^2 獨立為氫, C_{1-6} 烷基, C_{3-8} 環烷基, C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基, C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基或鹵代 C_{1-6} 烷基。

另外一些實施例是, R^d 可以相同或不同, 各自獨立為 $-CH=CHC(=O)NR^1R^2$, $R^1-S(=O)_g^-$, $R^1-S(=O)_gO^-$, $R^1-OS(=O)_g^-$, $R^1-C(=O)-$, $R^1-C(=S)-$, $R^1O(CH_2)_i-O-(CH_2)_j-$, $-(CH_2)_i-NR^1R^2$, 氧代基(=O), C_{2-10} 醚烷基, 氫, 氟, 氯, 溴, 碘, 羥基, 巰基, 氨基, 硝基, 羧基, 氰基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氨基, 羥基取代的 C_{1-10} 烷基, 鹵代 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 雜烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{3-8} 環烷基, C_{2-10} 雜環基, C_{6-10} 芳基, C_{1-9} 雜芳基, C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基或 C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基;

各 i 和 j 獨立為 1, 2, 3, 4 或 5;

各 g 獨立為 0, 1 或 2; 和

各 R^1 和 R^2 獨立為氫, C_{1-6} 烷基, C_{3-8} 環烷基, C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基, C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基或鹵代 C_{1-6} 烷基。

另外一些實施例是, R^d 可以相同或不同, 各自獨立為 $R^1-C(=O)-$, 氧代基(=O), 甲氧基甲基, 乙氧基甲基, 甲氧基乙氧基甲基, 氫, 羥基, 甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 異丙基, 戊基, N,N -二甲基氨基, N,N -二乙基氨基,

三氟甲基或苄基；和

R^1 為氫，甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基或戊基。

另外一些實施例是， R^y 為 $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ ， $\text{R}^1\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{-O}-(\text{CH}_2)_j\text{-}$ ， $-(\text{CH}_2)_i\text{-NR}^1\text{R}^2$ ， C_{2-10} 醚烷基，氫，氟，氯，溴，碘，羥基，巰基，硝基，羧基，氰基， C_{1-6} 烷基，羥基取代的 C_{1-6} 烷基，鹵代 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 雜烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{3-8} 環烷基， C_{2-10} 雜環基， C_{6-10} 芳基， C_{1-9} 雜芳基， C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基或 C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基；

各 i 和 j 獨立為 1, 2, 3, 4 或 5；和

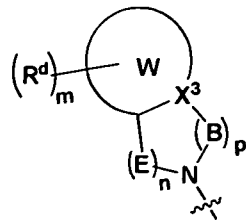
各 R^1 和 R^2 獨立為氫， C_{1-6} 烷基， C_{3-8} 環烷基， C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基， C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基或鹵代 C_{1-6} 烷基。

其中一些實施例是， R^d 可以相同或不同，各自獨立為 $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ ， $\text{R}^1\text{-S}(=\text{O})_g\text{-}$ ， $\text{R}^1\text{-S}(=\text{O})_g\text{O-}$ ， $\text{R}^1\text{-OS}(=\text{O})_g\text{-}$ ， $\text{R}^1\text{-C}(=\text{O})\text{-}$ ， $\text{R}^1\text{-C}(=\text{S})\text{-}$ ， $\text{R}^1\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{-O}-(\text{CH}_2)_j\text{-}$ ， $-(\text{CH}_2)_i\text{-NR}^1\text{R}^2$ ，氧代基(=O)， C_{2-10} 醚烷基，氫，氟，氯，溴，碘，羥基，巰基，氨基，硝基，羧基，氰基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氨基，羥基取代的 C_{1-10} 烷基，鹵代 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 雜烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{3-8} 環烷基， C_{2-10} 雜環基， C_{6-10} 芳基， C_{1-9} 雜芳基， C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基， C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基， C_{6-10} 芳基氨基， C_{1-9} 雜芳基氨基， C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷氨基， C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷氨基， C_{2-10} 雜環基氨基， C_{2-10} 雜環基 C_{1-6} 烷氨基， C_{6-10} 芳基氧基， C_{1-9} 雜芳基氧基， C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷氧基， C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷氧基， C_{2-10} 雜環基氧基或 C_{2-10} 雜環基 C_{1-6} 烷氧基；和

各 R^1 和 R^2 獨立為氫， C_{1-6} 烷基， C_{3-8} 環烷基， C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基， C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基或鹵代 C_{1-6} 烷基。

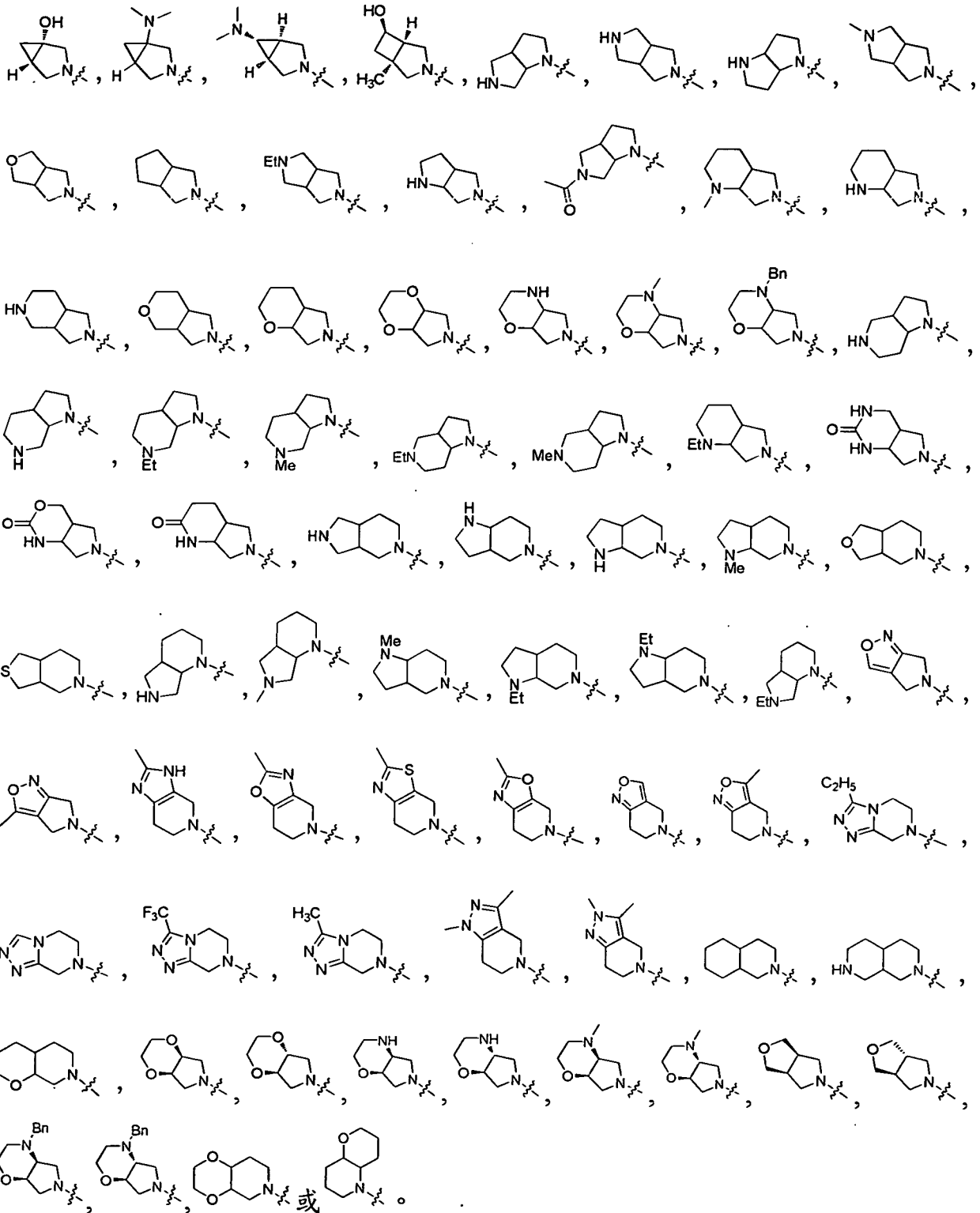
其中一些實施例是， R^x 為 $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ ， $\text{R}^1\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{-O}-(\text{CH}_2)_j\text{-}$ ， $-(\text{CH}_2)_i\text{-NR}^1\text{R}^2$ ， C_{2-10} 醚烷基，氟，氯，溴，碘，羥基，巰基，氨基，硝基，羧基，氰基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氨基，羥基取代的 C_{1-10} 烷基，鹵代 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 雜烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{3-8} 環烷基， C_{2-10} 雜環基， C_{6-10} 芳基， C_{1-9} 雜芳基， C_{6-10} 芳基氨基， C_{1-9} 雜芳基氨基， C_{2-10} 雜環基氨基， C_{6-10} 芳基氧基， C_{1-9} 雜芳基氧基或 C_{2-10} 雜環基氧基；和

各 R^1 和 R^2 獨立為氫， C_{1-6} 烷基， C_{3-8} 環烷基， C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基， C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基或鹵代 C_{1-6} 烷基。

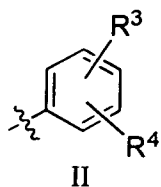


其中一些實施例是，

結構單元選自以下子結構：



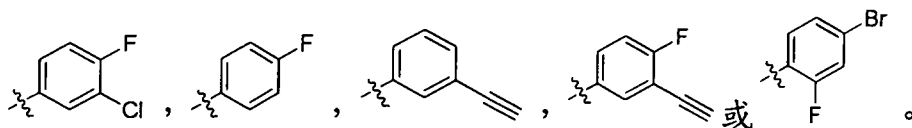
其中一些實施例是， R^a 為式 II 所示的結構式：



其中，各 R^3 和 R^4 獨立為氫，氟，氯，溴，碘，烯基，炔基，烷基，環烷基，鹵代烷基，雜烷基，烷氧基，烷氨基，雜環基，羥基，氨基，硝基，羧基，氰基，芳基，雜芳基，芳基烷基，雜芳基烷基，氨基磺醯基，氨基甲醯基，芳基氨基，雜芳基氨基，芳基烷氨基，雜芳基烷氨基，雜環基氨基，雜環基烷氨基，雜芳基氧基，芳基烷氧基，雜芳基烷氧基，雜環基氧基或雜環基烷氧基。

另外一些實施例是，各 R^3 和 R^4 獨立為氫，氟，氯，溴，碘， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{1-6} 烷基，鹵代 C_{1-6} 烷基，羥基，氨基，硝基，羧基，氰基， C_{6-10} 芳基或 C_{1-9} 雜芳基。

另外一些實施例是， R^a 選自下列子結構式：

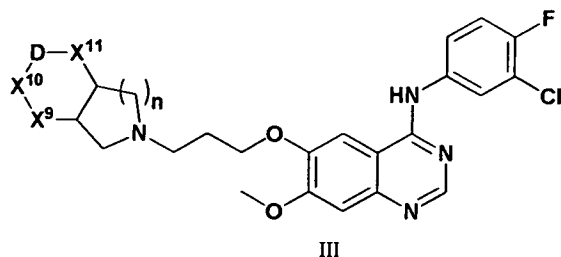


其中一些實施例是， R^b 為氫或 C_{1-6} 烷基。

其中一些實施例是， R^c 為氫， C_{1-6} 烷基，鹵代 C_{1-6} 烷基， C_{2-10} 醚烷基， C_{1-6} 雜烷基， C_{3-8} 環烷基， C_{2-10} 雜環烷基， C_{6-10} 芳基， C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基， C_{1-9} 雜芳基或 C_{1-9} 雜芳基 C_{1-6} 烷基。

其中一些實施例是， R^c 為氫，甲基，乙基，丙基，異丙基，三氟甲基，甲氧基乙基，環丙基，環戊基，苯基或苯基甲基。

其中一些實施例是，本發明具有如式 III 所示的化合物：



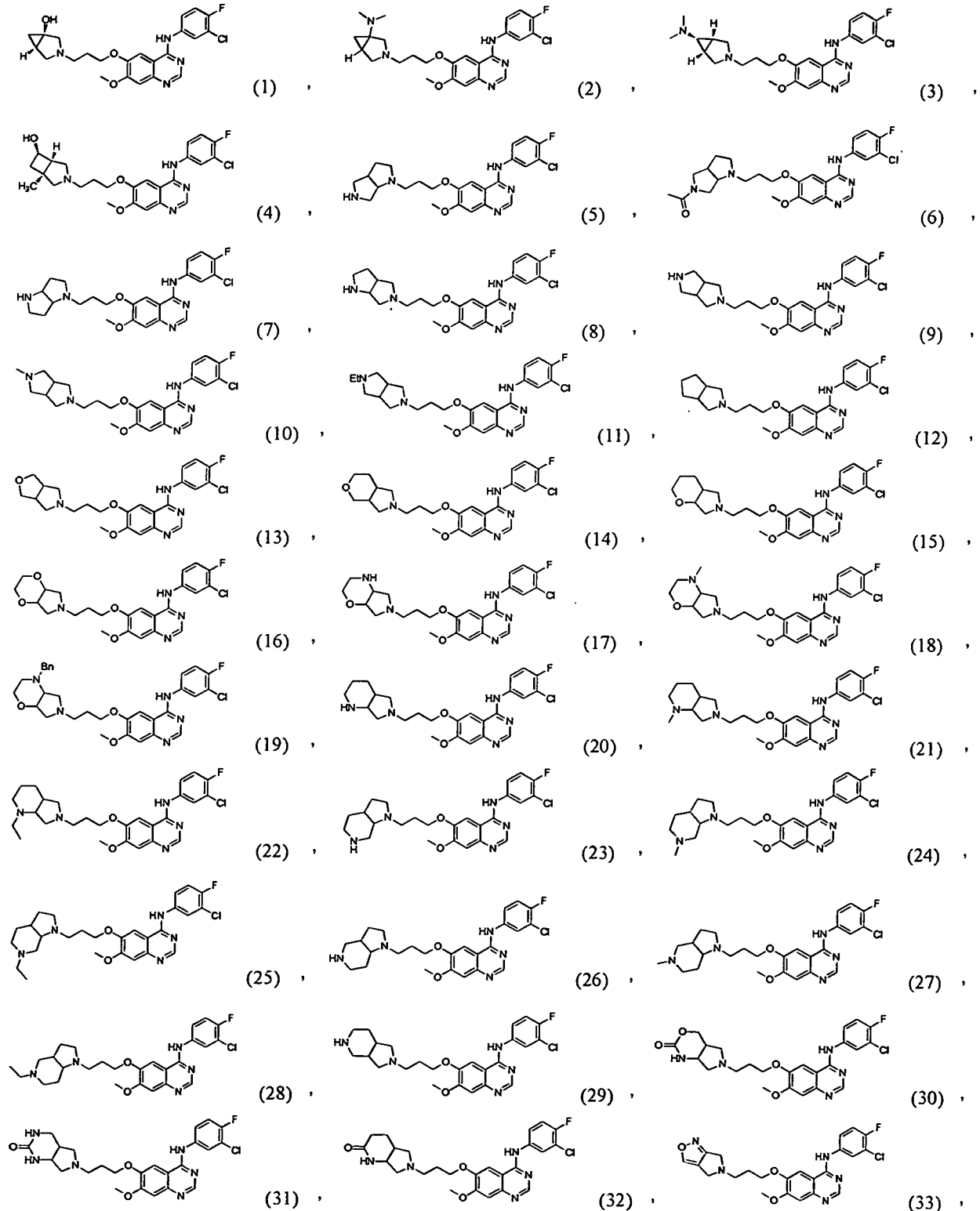
其中，各 X^9 ， X^{10} 和 X^{11} 獨立為 CR^eR^f ， NR^e ，O 或 S，且 X^9 ， X^{10} 和 X^{11} 不同時為雜原子基團，其中雜原子基團為 NR^e ，O 或 S；

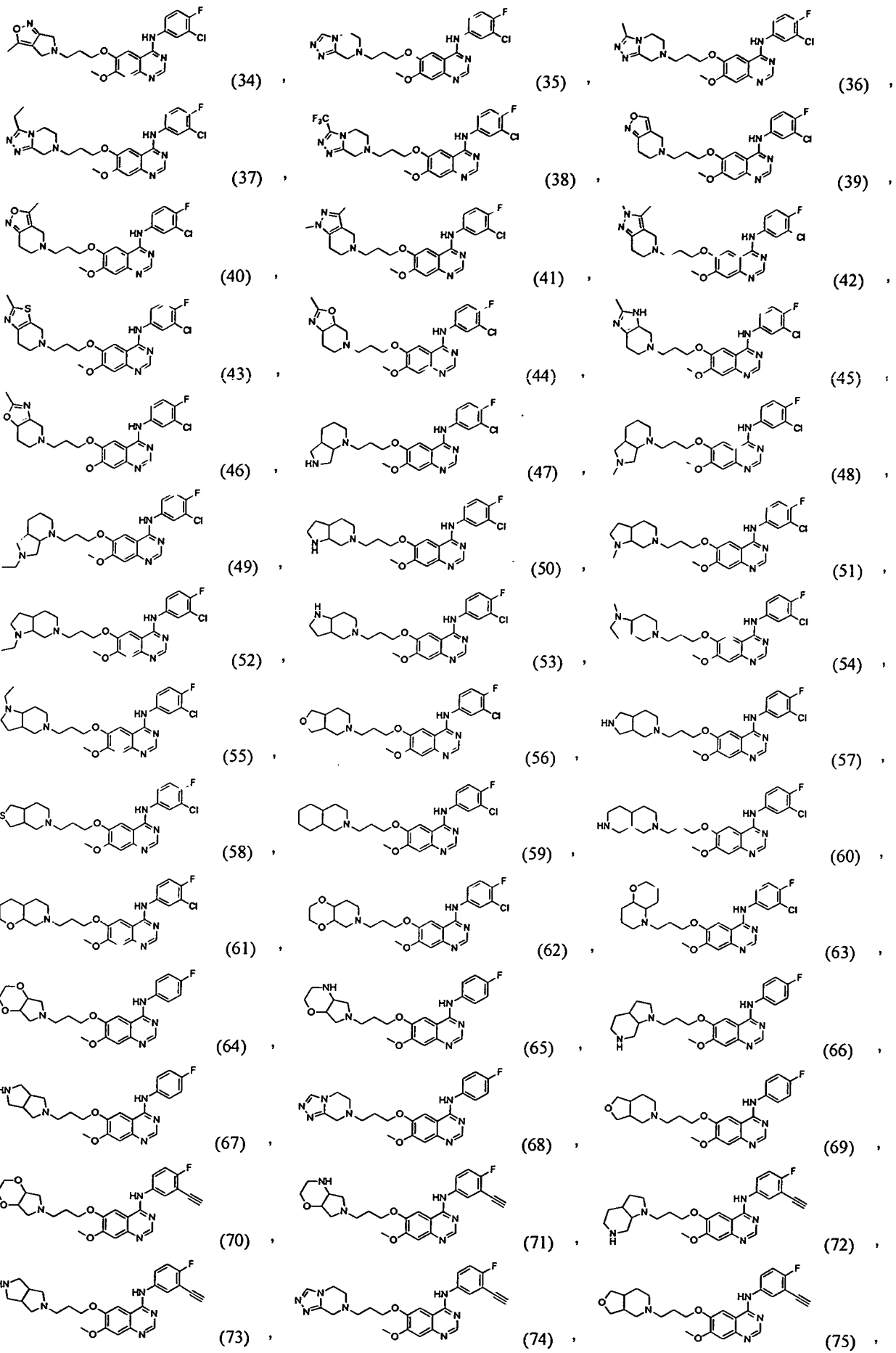
D 為一個鍵，CH₂ 或 CH₂CH₂；

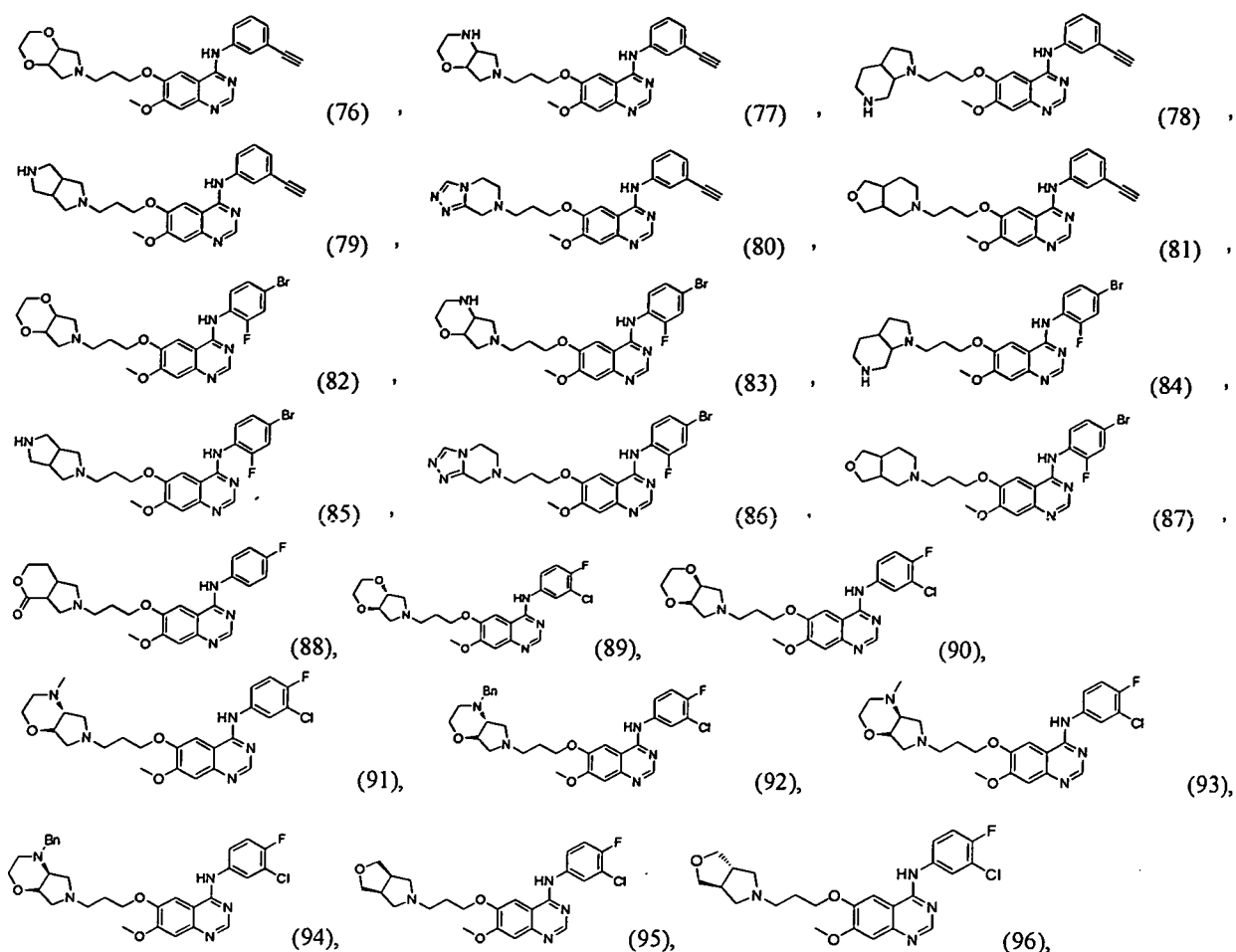
各 R^e 和 R^f 獨立為氫，C₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 烷基醯基，C₃₋₈ 環烷基，C₆₋₁₀ 芳基
C₁₋₆ 烷基，C₁₋₉ 雜芳基 C₁₋₆ 烷基或鹵代 C₁₋₆ 烷基；和

n 為 1 或 2。

在另外一些實施例，本發明涉及到以下其中之一的化合物及其藥學上可接受的鹽、溶劑化物，但絕不限於這些化合物：







本發明還包含本發明的化合物及其藥學上可接受的鹽的應用，用於生產醫藥產品治療急慢性血管發生介導的疾病，包括那些本發明所描述的。本發明的化合物在生產抗癌藥物中的應用。本發明的化合物同樣用於生產一種醫藥品用來減輕，阻止，控制或治療由 EGFR 所介導的病徵。本發明包含藥物組合物，該藥物組合物包括式(I)所代表的化合物與至少一個藥學上可接受的載體，輔劑或稀釋劑的結合所需的有效治療用量。

本發明同樣包含治療患者血管發生介導的疾病，或對此病徵敏感的方法，該方法包含使用式(I)所代表化合物的治療有效量對患者進行治療。

除非其他方面表明，本發明的化合物所有的立體異構體，幾何異構體，互變異構體，氫氧化物，水合物，溶劑化物，代謝產物，鹽和藥學上可接受的前藥都屬於本發明的範圍。

具體地說，鹽是藥學上可接受的鹽。術語“藥學上可接受的”包括物質或組合物必須是適合化學或毒理學地，與組成製劑的其他組分和用於治療的哺乳動物有關。

本發明的化合物的鹽還包括用於製備或純化式(I)所示化合物的中間體或式(I)所示化合物分離的對映異構體的鹽，但不一定是藥學上可接受的鹽。

如果本發明的化合物是鹼性的，則想得到的鹽可以通過文獻上提供的任何合適的方法製備得到，例如，使用無機酸，如鹽酸，氫溴酸，硫酸，硝酸和磷酸等等。或者使用有機酸，如乙酸，馬來酸，琥珀酸，扁桃酸，富馬酸，丙二酸，丙酮酸，草酸，羥乙酸和水楊酸；吡喃糖酸，如葡萄糖醛酸和半乳糖醛酸； α -羥酸，如檸檬酸和酒石酸；氨基酸，如天門冬氨酸和谷氨酸；芳香族酸，如苯甲酸和肉桂酸；磺酸，如對甲苯磺酸，乙磺酸，等等。

如果本發明的化合物是酸性的，則想得到的鹽可以通過合適的方法製備得到，如，使用無機鹼或有機鹼，如氨（伯氨，仲氨，叔氨），鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物，等等。合適的鹽包括，但並不限於，從氨基酸得到的有機鹽，如甘氨酸和精氨酸，氨，如伯氨、仲氨和叔氨，和環狀氨，如呱啶，嗎啉和呱嗪等，和從鈉，鈣，鉀，鎂，錳，鐵，銅，鋅，鋁和鋰得到無機鹽。

本發明的化合物的組合物，製劑和給藥

根據另一方面，本發明的藥物組合物的特點包括式(I)的化合物，本發明所列出的化合物，或實施例 1-53 的化合物，和藥學上可接受的載體，輔劑，或賦形劑。本發明的組合物中化合物的量能有效地可探測地抑制生物標本或患者體內的蛋白激酶。

本發明的化合物存在自由形態，或合適的、作為藥學上可接受的衍生物。根據本發明，藥學上可接受的衍生物包括，但並不限於，藥學上可接受的前藥，鹽，酯，酯類的鹽，或能直接或間接地根據患者的需要給藥的其他任何加合物或衍生物，本發明其他方面所描述的化合物，其代謝產物或他的殘留物。

像本發明所描述的，本發明藥學上可接受的組合物進一步包含藥學上可接受的載體，輔劑，或賦形劑，這些像本發明所應用的，包括任何溶劑，稀釋劑，或其他液體賦形劑，分散劑或懸浮劑，表面活性劑，等滲劑，增稠劑，乳化劑，防腐劑，固體粘合劑或潤滑劑，等等，適合於特有的目標劑型。如以下文獻所描述的：In Remington: The Science and Practice of

Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York, 綜合此處文獻的內容，表明不同的載體可應用於藥學上可接受的組合物的製劑和它們公知的製備方法。除了任何常規的載體媒介與本發明的化合物不相容的範圍，例如所產生的任何不良的生物效應或與藥學上可接受的組合物的任何其他組分以有害的方式產生的相互作用，它們的用途也是本發明所考慮的範圍。

可作為藥學上可接受載體的物質包括，但並不限於，離子交換劑，鋁，硬脂酸鋁，卵磷脂，血清蛋白，如人血清蛋白，緩衝物質如磷酸鹽，甘氨酸，山梨酸，山梨酸鉀，飽和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物，水，鹽或電解質，如硫酸魚精蛋白，磷酸氫二鈉，磷酸氫鉀，氯化鈉，鋅鹽，膠體矽，三矽酸鎂，聚乙烯吡咯烷酮，聚丙烯酸脂，蠟，聚乙烯-聚氧丙烯-阻斷聚合體，羊毛脂，糖，如乳糖，葡萄糖和蔗糖；澱粉如玉米澱粉和土豆澱粉；纖維素和它的衍生物如羧甲基纖維素鈉，乙基纖維素和乙酸纖維素；樹膠粉；麥芽；明膠；滑石粉；輔料如可哥豆脂和栓劑蠟狀物；油如花生油，棉子油，紅花油，麻油，橄欖油，玉米油和豆油；二醇類化合物，如丙二醇和聚乙二醇；酯類如乙基油酸酯和乙基月桂酸酯；瓊脂；緩衝劑如氫氧化鎂和氫氧化鋁；海藻酸；無熱源的水；等滲鹽；林格(氏)溶液；乙醇，磷酸緩衝溶液，和其他無毒的合適的潤滑劑如月桂硫酸鈉和硬脂酸鎂，著色劑，釋放劑，包衣衣料，甜味劑，調味劑和香料，防腐劑和抗氧化劑。

本發明的組合物可以是口服給藥，注射給藥，噴霧吸入法，局部給藥，經直腸給藥，經鼻給藥，含服給藥，陰道給藥或通過植入性藥盒給藥。此處所使用的術語“經注射的”包括皮下的，靜脈的，肌內的，關節內的，滑膜(腔)內的，胸骨內的，膜內的，眼內的，肝內的，病灶內的，和顱內的注射或輸注技術。優選的組合物為口服給藥，向腹膜內給藥或靜脈注射。本發明的組合物無菌的注射方式可以是水的或油脂性的懸浮液。這些懸浮液可以根據公知技術採用合適的分散劑、濕潤劑和懸浮劑按配方製造。無菌注射劑可以是無菌注射液或懸浮液，是注射無毒的可接受的稀釋劑或溶劑，如 1,3-丁二醇溶液。這些可接受的賦形劑和溶劑可以是水，林格溶液和等滲

氯化鈉溶液。更進一步地，無菌的非揮發性的油按照慣例可以作為溶劑或懸浮介質。

以此為目的，任何溫和的非揮發性的油可以是合成的單或二葡基甘油二酯。脂肪酸，如油酸和它的甘油酯衍生物可用於血管注射劑的製備，作為天然的藥學上可接受的油脂，如橄欖油或蓖麻油，特別是它們的聚氧乙烯衍生物。這些油溶液或懸浮液可以包含長鏈醇稀釋劑或分散劑，如羧甲基纖維素或相似分散劑，一般用於藥學上可接受劑型的藥物製劑包括乳化液和懸浮液。其他常用的表面活性劑，如吐溫類，司盤類和其他乳化劑或生物藥效率的強化劑，一般用於藥學上可接受的固體，液體，或其他劑型，並可以應用於目標藥物製劑的製備。

本發明藥學上可接受的組合物可以是以任何可接受的口服劑型進行口服給藥，其中包括，但並不限於，膠囊，片劑，水製懸浮液或溶液。關於片劑口服使用，載體一般包括乳糖和玉米澱粉。潤滑劑，如硬脂酸鎂，都典型地被添加。對於膠囊口服給藥，合適的稀釋劑包括乳糖和幹的玉米澱粉。當口服給藥為水製懸浮液時，其有效成分由乳化劑和懸浮劑組成。如果想得到這些劑型，某些甜味劑、調味劑或著色劑也可以被添加。

另外，本發明藥學上可接受的組合物可以以栓劑的形式直腸給藥。這些可以通過將試劑與合適的非灌注輔藥混合製備而成，這種輔藥在室溫下為固體但在直腸的溫度下則為液體，從而在直腸中熔化並釋放藥物。這樣的物質包括可哥豆脂，蜂蠟，和聚乙二醇類。本發明藥學上可接受的組合物可以是局部給藥，特別是局部用藥時，涉及到區域或器官的治療目標容易達到，如眼、皮膚或下腸道的疾病。合適的局部用藥製劑可以製備得到並應用於這些領域或器官。

直腸栓劑（見以上內容）或合適的灌腸劑可以應用於下部腸道的局部用藥。局部皮膚斑也可以這樣用藥。對於局部用藥，藥學上可接受的組合物可以按製劑方法製備成合適的軟膏，該軟膏包含活性成分懸浮於或溶解於一個或多個載體。本發明局部給藥的載體化合物包括，但並不限於礦物油，液體石蠟，白凡士林，丙二醇，聚氧乙烯，聚氧丙烯化合物，乳化蠟和水。另外，藥學上可接受的組合物可以製備成合適的洗劑或乳劑，該洗劑或乳劑包含活性成分懸浮於或溶於一個或多個藥學上可接受的載體。合

適的載體包括，但並不限於，礦物油，司盤-60（脫水山梨醇單硬脂酸酯），吐溫 60（聚山梨酯 60），十六烷基酯蠟，棕櫚醇，2-辛基十二烷醇，苯甲醇和水。

對於眼用的、藥學上可接受的組合物可以製備成製劑，如等滲的微粒化懸浮液，pH 調節的無菌鹽水或其他水溶液，優選地，等滲溶液和 pH 調節的無菌鹽水或其他水溶液，可以添加消毒防腐劑如苯紮氯銨。另外，對於眼用的，藥學上可接受的組合物可以按製劑配方製備成軟膏如凡士林油。本發明藥學上可接受的組合物可以通過鼻的氣溶劑或吸入劑進行給藥。這樣的組合物可以根據製劑配方的公知技術製備得到，或可以製備成鹽溶液，使用苯甲醇或其他合適的防腐劑、吸收促進劑、碳氟化合物或其他常規增溶劑或分散劑來提高生物利用度。

口服給藥的液體劑型包括，但並不限於，藥學上可接受的乳劑，微乳劑，溶液，懸浮液，糖漿劑和酏劑。除活性化合物外，液體劑型可以包含公知的一般的惰性稀釋劑，例如，水或其他溶劑，增溶劑和乳化劑，如乙醇，異丙醇，碳酸乙酯，乙酸乙酯，苯甲醇，苯甲酸苄酯，丙二醇，1,3-丁二醇，二甲基甲醯胺，油脂（特別是棉籽，落花生，玉米，微生物，橄欖，蓖麻和麻油），甘油，2-四氫呋喃甲醇，聚乙二醇，去水山梨糖醇脂肪酸酯，以及它們的混合物。除惰性的稀釋劑之外，口服組合物也可以包含輔劑如濕潤劑，乳化劑或懸浮劑，甜味劑，調味劑和芳香劑。

注射劑，如無菌注射液或油脂性的懸浮液可以根據公知技術採用合適的分散劑、濕潤劑和懸浮劑按製劑配方製備得到。無菌注射劑可以是無毒的經注射地可接受的稀釋劑或溶劑製成的無菌注射液、懸浮液或乳液，例如，1,3-丁二醇溶液。可接受的賦形劑和溶劑可以是水，林格(氏)溶液，U.S.P. 和等滲氯化鈉溶液。另外，無菌的非揮發性的油按照慣例作為溶劑或懸浮介質。以此為目的任何溫和的非揮發性的油可以包括合成的單或二葡基甘油二酯。另外，脂肪酸如油酸可以應用於注射劑。

注射劑可以是無菌的，如通過細菌防衛篩檢程式過濾，或以無菌固體組合物的形式摻入滅菌劑，在使用前滅菌劑可以溶解於或分散於消毒水或其他無菌注射介質中。為了延長本發明的化合物的效果，通常需要通過皮下注射或肌內注射來減緩化合物的吸收。這樣可以實現利用液體懸浮液解

決晶體或非晶體物質水溶性差的問題。化合物的吸收率取決於它的溶出度，依次取決於晶粒大小和晶體形狀。另外，可以通過化合物在油類賦形劑中溶解或分散來完成化合物注射給藥的延遲吸收。

注射劑儲藏形式是通過可生物降解的聚合物，如多乳酸-聚乙醇酸交酯形成化合物的微膠囊基質完成的。化合物的控釋比例取決於化合物形成聚合物的比例和特殊聚合物的性質。其他可生物降解聚合物包括聚（正酯類）和聚（酸酐）。注射劑儲藏形式也可以通過化合物嵌入與身體組織相容的脂質體或微乳劑製備得到。

其中一些實施例是，直腸或陰道給藥的組合物為栓劑，栓劑可以通過將本發明的化合物與合適的非灌注的輔料或載體混合來製備得到，如可哥豆脂，聚乙二醇，或栓劑蠟狀物，它們在室溫為固體但在體溫下則為液體，因此在陰道或鞘膜腔內便熔化釋放活性化合物。

口服給藥的固體劑型包括膠囊，片劑，丸劑，粉劑和粒劑。在這些劑型中，活性化合物與至少一種藥學上可接受的惰性賦形劑或載體混合，如檸檬酸鈉或磷酸鈣或填充劑或 a) 填充劑如澱粉，乳糖，蔗糖，葡萄糖，甘露醇和矽酸，b) 粘合劑如羧甲基纖維素，藻酸鹽，明膠，聚乙烯吡咯酮，蔗糖和阿拉伯膠，c) 保濕劑如甘油，d) 崩解劑如瓊脂，碳酸鈣，土豆澱粉或木薯澱粉，海藻酸，某些矽酸鹽和碳酸鈉，e) 阻滯劑溶液如石蠟，f) 吸收促進劑如季胺類化合物，g) 濕潤劑如十六醇和單硬脂酸甘油酯，h) 吸收劑如白陶土和皂土，i) 潤滑劑如滑石粉，硬脂酸鈣，硬脂酸鎂，固體聚乙二醇，月桂硫酸鈉，及它們的混合物。至於膠囊，片劑和丸劑，這些劑型可以包含緩衝劑。

相似類型的固體組合物可以是填充劑充滿於軟的或硬的膠囊，所使用的輔料有乳糖和高分子的聚乙二醇等等。固體劑型像片劑，錠劑，膠囊，丸劑和粒劑可以通過包衣、加殼如腸溶包衣和其他藥物製劑上公知的包衣方法製備得到。它們可以任選地包含遮光劑，或優選地，在腸道的某一部分，任意地，以延遲的方法釋放組合物中的唯一活性成分。如植入組合物可以包含多聚體物質和蠟狀物。

活性化合物可以與本發明所描述的一個或多個賦形劑一起形成微膠囊劑型。固體劑型像片劑、錠劑、膠囊、丸劑和粒劑可以通過包衣或加殼，

如腸溶包衣、控釋包衣和其他公知的藥物製劑方法。在這些固體劑型中，活性化合物可以與至少一種惰性稀釋劑混合，如蔗糖，乳糖或澱粉。這樣的劑型作為一般的應用也可以包含除惰性稀釋劑之外的添加物質，如壓片潤滑劑和其他壓片助劑如硬脂酸鎂和微晶纖維素。至於膠囊，片劑和丸劑，這些劑型可以包含緩衝劑。它們可以任選地包含鎮靜劑，或優選地，在腸道的某一部分，以任意延遲的方法釋放組合物中的唯一活性成分。可應用的植入組合物可以包括，但並不限於，多聚體和蠟狀物。

本發明的化合物通過局部的或經皮膚給藥的劑型包括軟膏，糊劑，乳劑，洗劑，凝膠劑，粉劑，溶液，噴霧劑，吸入劑，貼片。活性成分在無菌的條件下與藥學上可接受的載體和任何必需的防腐劑或必需的緩衝劑相混合。眼科的藥物製劑，滴耳劑和滴眼劑都是本發明考慮的範圍。另外，本發明還考慮透皮貼劑的應用，它在控制化合物傳遞到體內方面有著更多的優點，這樣的劑型可以通過溶解或分散化合物到合適的介質中來製備得到。吸收促進劑可以增加化合物穿過皮膚的流量，通過速率控制薄膜或將化合物分散於聚合體基質或明膠來控制其速率。

本發明的化合物優選地按製劑配方製備成劑量單位型以減輕給藥量和劑量的均勻性。術語“劑量單位型”在此處是指患者得到適當治療所需藥物的物理分散單位。然而，應瞭解本發明的化合物或組合物每日總的用法將通過主治醫生根據可靠的醫學範圍判斷來確定。具體的有效劑量水準對於任何一個特殊的患者或有機體將取決於許多因素包括被治療的病症和病症的嚴重性，具體化合物的活性，所用的具體組合物，患者的年齡、體重、健康狀況、性別和飲食習慣，給藥時間，給藥途徑和所用具體化合物的排泄速率，治療的持續時間，藥物應用於聯合用藥或與有特效的化合物聯用，以及其他一些藥學領域公知的因素。

可以結合載體物質產生單個劑型組合物的本發明的化合物的用量的改變取決於主治和特殊的給藥模式。其中一些實施例是，組合物可以按製劑方法製備成劑量在 0.01-200 mg/kg 體重/天的抑制劑，通過患者接受組合物的量來進行給藥。

本發明的化合物可以以僅有的藥學試劑或結合一個或多個其他附加治療（藥學的）劑來給藥，其中聯合用藥引起可接受的不良反應，這對於高

增生性疾病如癌症的治療具有特殊的意義。在這種情況下，本發明的化合物可以結合已知的細胞毒素劑，單個轉導抑制劑或其他抗癌試劑，以及它們的混合物和組合。像本發明所使用的，附加治療劑正常給藥治療特殊的疾病，就是已知的“合適地治療疾病”。本發明所使用的“附加治療劑”包括化學治療藥物或其他抗增殖的藥物可以結合本發明的化合物治療增殖性疾病或癌症。

化學治療藥物或其他抗增殖藥物包括組蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制劑，包括但並不限於，SAHA，MS-275，MGO103，以及那些以下專利所描述的化合物： WO 2006/010264, WO 03/024448, WO 2004/069823, US 2006/0058298, US 2005/0288282, WO 00/71703, WO 01/38322, WO 01/70675, WO 03/006652, WO 2004/035525, WO2005/030705, WO 2005/092899，和脫甲基化試劑包括，但並不限於，5-雜氮-2'-去氧胞苷(5-aza-dC)、阿紫胞苷(Vidaza)地西他濱(Decitabine)和以下文獻所描述的化合物：US 6,268,137, US 5,578,716, US 5,919,772, US 6,054,439, US 6,184,211, US 6,020,318, US 6,066,625, US 6,506,735, US 6,221,849, US 6,953,783, US 11/393,380。

另外一些實施例是，化學治療藥物或其他抗增殖藥物可以結合本發明的化合物治療增殖性疾病和癌症。已知的化學治療藥物包括，但並不限於，其他療法或抗癌劑可以聯合本發明的抗癌劑與包括外科，放射療法（少許例子如 γ 輻射，中子束放射療法，電子束放射療法，質子療法，近距離放射療法和系統放射性同位素療法），內分泌療法，紫杉烷類（紫杉醇，多西紫杉醇等等），鉑的衍生物，生物反應調節劑（干擾素，白細胞間素，腫瘤壞死因數（TNF），TRAIL 受體靶向作用和媒介物），過熱和冷凍療法，稀釋任何不良反應的試劑（如止吐藥），和其他認可的化學治療藥物，包括但並不限於，烷化藥物（氮芥，苯丁酸氮芥，環磷醯胺，苯丙氨酸氮芥，異環磷醯胺），抗代謝物（甲氨蝶呤，培美曲塞（Pemetrexed）等等），嘌呤拮抗劑和嘧啶拮抗劑（6-巰嘌呤（6-Mercaptopurine），5-氟尿嘧啶，Cytarabine，吉西他濱（Gemcitabine）），紡錘體抑制劑（長春鹼，長春新鹼，長春瑞濱，紫杉醇），鬼臼毒素（依託泊苷，伊立替康（Irinotecan），托泊替康（Topotecan）），抗生素（多柔比星（Doxorubicin），博萊黴素（Bleomycin），絲裂黴素（Mitomycin）），亞硝基脲（卡莫司汀（Carmustine），

洛莫司汀 (Lomustine))，無機離子 (順鉑，卡鉑)，細胞分裂週期抑制劑 (KSP 通過有絲分裂驅動蛋白抑制劑，CENP-E 和 CDK 抑制劑)，酵素 (天門冬醯胺酶)，荷爾蒙 (它莫昔芬 (Tamoxifen)，亮丙瑞林 (Leuprolide)，氟他胺 (Flutamide)，甲地孕酮 (Megestrol))，格列衛 (Gleevec)，阿黴素 (Adriamycin)，地塞米松 (Dexamethasone)，和環磷醯胺。抗血管生成因數 (阿瓦斯丁 (Avastin) 及其他)，激酶抑制劑 (伊馬替尼 (Imatinib)，舒尼替尼 (Sutent)，索拉非尼 (Nexavar)，西妥昔單抗 (Erbix)，赫賽汀 (Herceptin)，它賽瓦 (Tarceva)，易瑞沙 (Iressa) 及其他)。藥物抑制或啟動癌症的途徑如 mTOR，HIF (缺氧誘導因數) 途徑及其他。癌症治療較廣泛的論壇見 <http://www.nci.nih.gov/>，FAD 認可的腫瘤學藥物清單見 <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglist-rame.htm>，和默克手冊，第十八版.2006，所有的內容都是結合了參考文獻。

另外一些實施例是，本發明的化合物可以結合細胞毒素抗癌劑。這樣的抗癌劑可以在第十三版默克索引 (2001) 裡找到。這些抗癌劑包括，但絕不限於，門冬醯胺酶 (Asparaginase)，博來黴素 (Bleomycin)，卡鉑，卡莫司汀 (Carmustine)，苯丁酸氮芥 (Chlorambucil)，順鉑，L-天冬醯胺酶 (Colaspase)，環磷醯胺，阿糖胞苷 (Cytarabine)，達卡巴嗪 (Dacarbazine)，放線菌素 D (Dactinomycin)，柔紅黴素 (Daunorubicin)，阿黴素 (多柔比星)，表柔比星 (Epirubicin)，依託泊苷 (Etoposide)，5-氟脲嘧啶，六甲基三聚氰胺，羥基脲，異環磷醯胺，伊立替康，亞葉酸，環己亞硝脲，氮芥，6-巯基嘌呤，美司納 (Mesna)，甲氨蝶呤 (Methotrexate)，絲裂黴素 C (Mitomycin C)，米托蒽醌 (Mitoxantrone)，潑尼松龍 (Prednisolone)，潑尼松 (Prednisone)，丙卡巴肼 (Procarbazine)，雷洛昔芬 (Raloxifen)，鏈唑黴素 (Streptozocin)，他莫昔芬 (Tamoxifen)，硫鳥嘌呤 (Thioguanine)，托泊替康，長春鹼，長春新鹼，長春地辛。

與本發明的化合物聯合用藥的其他合適的細胞毒類藥物包括，但並不限於，這些公認地應用於腫瘤性疾病治療的化合物，如以下文獻中所描述的：Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Ninth Edition, 1996, McGraw-Hill.)；這些抗癌劑包括，但絕不限於，氨基葡萄糖 (Aminoglutethimide)，L-門冬醯胺酶，硫唑嘌呤，5-氮雜胞苷，克拉屈濱

(Cladribine)，白消安 (Busulfan)，己烯雌酚，2', 2'-二氟去氧胞二磷膽鹼，多西紫杉醇，赤羥基壬烷基腺嘌呤 (Erythrohydroxynonyladenine)，乙炔雌二醇，5-氟尿嘧啶去氧核苷，5-氟去氧尿苷單磷酸，磷酸氟達拉濱 (Fludarabine phosphate)，氟甲睾酮 (Fluoxymesterone)，氟他胺 (Flutamide)，己酸羥孕酮，伊達比星 (Idarubicin)，干擾素，醋酸甲羥孕酮，醋酸甲地孕酮，美法侖 (Melfalan)，米托坦 (Mitotane)，紫杉醇，噴司他丁 (Pentostatin)，N-磷酸乙醯基-L-天冬氨酸 (PALA)，普卡黴素 (Plicamycin)，甲基環己亞硝脲 (Semustine)，替尼泊苷 (Teniposide)，丙酸羥丸酮，塞替派 (Thiotepa)，三甲基三聚氰胺，尿核苷和長春瑞濱。

其他合適的與本發明的化合物聯合應用的細胞毒素類抗癌劑包括新發現的細胞毒素物質，其中包括，但並不限於，奧沙利鉑 (Oxaliplatin)，吉西他濱 (Gemcitabine)，卡培他濱 (Capecitabine)，大環內酯類抗腫瘤藥及其天然或合成的衍生物，替莫唑胺 (Temozolomide) (Quinn et al., *J. Clin. Oncology*, 2003, 21(4), 646-651)，托西莫單抗 (Bexxar)，Trabectedin (Vidal et al., *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology*, 2004, 23, abstract 3181)，和驅動蛋白紡錘體蛋白抑制劑 Eg5 (Wood et al., *Curr. Opin. Pharmacol.* 2001, 1, 370-377)。

另外一些實施例是，本發明的化合物可以結合其他信號轉導抑制劑。有趣的是信號轉導抑制劑把 EGFR 家族作為目標，如 EGFR，HER-2 和 HER-4 (Raymond et al., *Drugs*, 2000, 60 (Suppl.1), 15-23; Harari et al., *Oncogene*, 2000, 19 (53), 6102-6114) 和它們各自的配體。這樣的試劑包括，但絕不限於，抗體療法如赫賽汀 (曲妥單抗)，西妥昔單抗 (Erbix)，和帕妥珠單抗 (Pertuzumab)。這樣的療法也包括，但絕不限於，小分子激酶抑制劑如易瑞沙 (Gefitinib)，它賽瓦 (Erlotinib)，Tykerb (Lapatinib)，CANERTINIB (CI1033)，AEE788 (Traxler et al., *Cancer Research*, 2004, 64, 4931-4941)。

另外一些實施例是，本發明的化合物結合其他信號轉導抑制劑靶向作用於分裂激酶領域家族的受體激酶 (VEGFR, FGFR, PDGFR, flt-3, c-kit, c-fms, 等等)，和它們各自的配體。這樣的試劑包括，但並不限於，抗體如貝伐單抗 (Avastin)。這樣的試劑包括，但絕不限於，小分子抑制劑如

Gleevec/Imatinib , Sprycel (Dasatinib) , Tasciga/Nilotinib , Nexavar(Vandetanib) , Vatalanib (PTK787/ZK222584) (Wood et al., *Cancer Res.*2000, 60(8), 2178-2189), Telatinib/BAY-57-9352, BMS-690514, BMS-540215, Axitinib/AG-013736, Motesanib/AMG706, Sutent/Sunitinib/SU-11248, ZD-6474 (Hennequin et al., *92nd AACR Meeting*, New Orleans, Mar. 24-28, 2001, abstract 3152), KRN-951 (Taguchi et al., *95th AACR Meeting*, Orlando, Fla, 2004, abstract 2575), CP-547,632 (Beebe et al., *Cancer Res.*2003, 63, 7301-7309), CP-673,451 (Roberts et al., *Proceedings of the American Association of Cancer Research*, 2004, 45, abstract 3989), CHIR-258 (Lee et al., *Proceedings of the American Association of Cancer Research*, 2004, 45, abstract 2130), MLN-518 (Shen et al., *Blood*, 2003, 102, 11, abstract 476)。

另外一些實施例是，本發明的化合物可以結合組蛋白脫乙酰基酶抑制劑。這樣的試劑包括，但絕不限於，辛二醯苯胺氧肟酸 (SAHA)，LAQ-824 (Ottmann et al., *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology*, 2004, 23, abstract 3024), LBH-589 (Beck et al., *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology*, 2004, 23, abstract 3025), MS-275 (Ryan et al., *Proceedings of the American Association of Cancer Research*, 2004, 45, abstract 2452), FR-901228 (Piekarz et al., *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology*, 2004, 23, abstract 3028) 和 MGCDOI 03 (US 6,897,220)。

另外一些實施例是，本發明的化合物可以結合其他抗癌劑如蛋白酶體抑制劑和 m-TOR 抑制劑。這些包括，但絕不限於，硼替佐米(Bortezomib) (Mackay et al., *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology*, 2004, 23, Abstract 3109)，和 CCI-779 (Wu et al., *Proceedings of the American Association of Cancer Research*, 2004, 45, abstract 3849)。本發明的化合物還可以結合其他抗癌劑如拓撲異構酶抑制劑，包括但絕不限於喜樹鹼。

那些附加治療劑可以與包含本發明的化合物的組合物分開給藥，作為多給藥方案的一部分。或者，那些治療劑可以是單劑型的一部分，與本發明的化合物混合在一起形成單個組合物。如果給藥作為多給藥方案的一部分，兩個活性劑可以同時連續地或在一段時間內互相傳遞，從而得到目標

試劑活性。

可以結合載體物質產生單劑型的化合物和附加治療劑的用量（那些包含一個附加治療劑的組合物像本發明所描述的）的改變取決於主治和特殊給藥模式。正常地，本發明的組合物附加治療劑的量將不超過組合物包含治療劑作為唯一的活性劑的正常給藥的量。另一方面，現公開的組合物附加治療劑的量的範圍大約是現有組合物正常量的 50%-100%，包含的試劑作為唯一活性治療劑。在那些包含附加治療劑的組合物中，附加治療劑將與本發明的化合物起協同作用。

本發明的化合物和組合物的用途

本發明的藥物組合物的特徵包括式(I)所示的化合物或本發明所列出的化合物，以及藥學上可接受的載體，輔劑或賦形劑。本發明的組合物中化合物的量可以有效地可探測地抑制蛋白激酶如 EGFR 活性。本發明的化合物將應用於作為抗腫瘤藥物的治療或減小 EGFR 有害作用。

本發明的化合物將應用於，但絕不限於，使用本發明的化合物或組合物的有效量對患者給藥來預防或治療患者增殖性疾病。這樣的疾病包括癌症，尤其是轉移癌，非小細胞肺癌及表皮癌。

本發明的化合物將應用於瘤的治療包括癌症和轉移癌，進一步包括但並不限於，癌症如表皮癌，膀胱癌，乳腺癌，結腸癌，腎癌，肝癌，肺癌（包括小細胞肺癌），食道癌，膽囊癌，卵巢癌，胰腺癌，胃癌，宮頸癌，甲狀腺癌，前列腺癌，和皮膚癌（包括鱗狀細胞癌）；淋巴系統造血腫瘤（包括白血病，急性淋巴囊腫性白血病，急性成淋巴細胞性白血病，B 細胞淋巴瘤，T 細胞淋巴瘤，何傑金(氏)淋巴瘤，非何傑金(氏)淋巴瘤，多毛細胞白血病和伯基特淋巴瘤）；骨髓系統造血腫瘤（包括急慢性骨髓性粒細胞性白血病，骨髓增生異常綜合症，和前髓細胞白血病）；間充質細胞起源的腫瘤（包括纖維肉瘤和橫紋肌肉瘤，和其他肉瘤，如軟組織和軟骨）；中樞末梢神經系統瘤（包括星形細胞瘤，成神經細胞瘤，神經膠質瘤，和神經鞘瘤）；和其他腫瘤（包括黑素瘤，精原細胞瘤，畸胎瘤，骨肉瘤，xenoderoma pigmentosum，keratoctanthoma，甲狀腺濾泡瘤和卡波濟(氏)肉瘤）。

本發明的化合物還可用於治療眼科病症例如角膜移植排斥，眼的新生

血管形成，視網膜新生血管形成包括損傷或感染後的新生血管形成；糖尿病性視網膜病；晶狀體後纖維組織增生症，和新生血管性青光眼；視網膜缺血；玻璃體出血；潰瘍性疾病如胃潰瘍；病理學的但非惡性狀況如血管瘤，包括嬰兒血管內皮細胞瘤，鼻咽和無血管性骨壞死的血管纖維瘤；雌性生殖系統紊亂如子宮內膜異位。這些化合物同樣也用於治療水腫和脈管通透性過高的狀況。

本發明的化合物可以用於處理與糖尿病相關的情況如糖尿病性視網膜病和微血管病。本發明的化合物同樣用於癌症患者血流量減少的情況。本發明的化合物對患者腫瘤轉移減少也有有益效果。

本發明的化合物除了對人類治療有益以外，還可應用於獸醫治療寵物、引進品種的動物和農場的動物，包括哺乳動物，齧齒類動物等等。另外一些動物的實例包括馬、狗和貓。在此，本發明的化合物包括其藥學上可接受的衍生物。

在將複數形式應用於化合物，鹽等的情況下，其也意指單一的化合物，鹽等。

包含本發明的化合物或組合物給藥的治療方法，進一步包括對患者附加治療劑（聯合治療）的給藥，其中附加治療劑選自：化學療法、抗增殖劑或抗炎劑，其中附加治療劑適用於所治療的疾病，且附加治療劑可以和本發明的化合物或組合物聯合給藥，本發明的化合物或組合物作為單個劑型，或分開的化合物或組合物作為多劑型的一部分。附加治療劑可以與本發明的化合物同時給藥或不同時給藥。

本發明同樣包含對表達 EGFR 的細胞生長抑制的方法，此方法包括本發明的化合物或組合物與細胞接觸，從而抑制細胞生長。能被抑制生長的細胞包括：表皮癌細胞，乳腺癌細胞，結腸直腸癌細胞，肺癌細胞，乳頭狀癌細胞，前列腺癌細胞，淋巴瘤細胞，結腸癌細胞，胰腺癌細胞，卵巢癌細胞，子宮頸癌細胞，中樞神經系統癌細胞，成骨肉瘤細胞，腎癌細胞，肝細胞癌細胞，膀胱癌細胞，胃癌細胞，頭或頸鱗癌細胞，黑色素瘤細胞和白血病細胞。

本發明提供了在生物標本內抑制 EGFR 激酶活性的方法，此方法包括將本發明的化合物或組合物與生物標本接觸。本發明所使用的術語“生物標

本”是指活體外部的標本，包括但絕不限於，細胞培養或細胞提取；從哺乳動物或其提取物得到的活組織檢查物質；血液，唾液，尿液，糞便，精液，眼淚，或其他活組織液體物質及其提取物。抑制生物標本中激酶活性，特別是 EGFR 激酶活性，可用於所屬領域技術人員公知的多種用途。這樣的用途包括，但絕不限於，輸血法，器官移植，生物標本儲藏和生物鑒定。

本發明的化合物或藥學上可接受的組合物的“有效量”或“有效劑量”是指處理或減輕一個或多個本發明所提到病症的嚴重度的有效量。根據本發明的方法，化合物和組合物可以是任何給藥量和任何給藥途徑來有效地用於處理或減輕疾病的嚴重程度。必需的準確的量將根據患者的情況而改變，這取決於種族，年齡，患者的一般條件，感染的嚴重程度，特殊的因素，給藥方式，等等。化合物或組合物可以和一個或多個其他治療劑聯合給藥，如本發明所討論的。

本發明的化合物或其藥物組合物可以應用於可植入的內科裝置的包衣，如假體，人工瓣膜，人造血管，莖和導尿管。例如，脈管莖，已經被用於克服再狹窄（損傷後血管壁的再收縮）。然而，患者使用莖或其他可植入裝置將會有血塊形成或血小板啟動的風險。這些不利的作用可以通過使用包含本發明的化合物的藥學上可接受的組合物預塗漬裝置來阻止或減輕。

合適的包衣和可植入裝置的包衣的一般製備方法在文獻 US 6,099,562; US 5,886,026; 和 US 5,304,121 中有所描述，包衣是有代表性地生物相容的多聚體材料如水凝膠聚合體，聚甲基二矽醚，聚己酸內酯，聚乙二醇，聚乳酸，乙烯-乙酸乙烯酯，及其混合物。包衣可以任選地更進一步地被合適的包衣所覆蓋，如氟代二甲矽油，多糖酶，聚乙二醇，磷脂類，或它們的組合，來表現組合物控制釋放的特徵。本發明的另一方面包括使用本發明的化合物塗敷的可植入裝置。本發明的化合物也可以塗敷在可植入體內的醫療用具上，如珠狀物，或與聚合物或其他分子混合來提供“藥物儲藏所”，因此與藥物水溶液給藥方式比較，允許藥物釋放有更長的時間期限。

一般合成方法

一般地，本發明的化合物可以通過本發明所描述的方法製備得到，除非有進一步的說明，其中取代基的定義如式(I)所示。下面的反應方案和實

施例用於進一步舉例說明本發明的內容。

所屬領域的技術人員將認識到：本發明所描述的化學反應可以用來合適地製備許多本發明的其他化合物，且用於製備本發明的化合物的其它方法都被認為是在本發明的範圍之內。例如，根據本發明那些非例證的化合物的合成可以成功地被所屬領域的技術人員通過修飾方法完成，如適當的保護干擾基團，通過利用其他已知的試劑除了本發明所描述的，或將反應條件做一些常規的修改。另外，本發明所公開的反應或已知的反應條件也公認地適用於本發明其他化合物的製備。

下面所描述的實施例，除非其他方面表明所有的溫度定為攝氏度。試劑購買於商品供應商如 Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company and Alfa Chemical Company，使用時都沒有經過進一步純化，除非其他方面表明。一般的試劑從汕頭西隴化工廠，廣東光華化學試劑廠，廣州化學試劑廠，天津好寓宇化學品有限公司，青島騰龍化學試劑有限公司，和青島海洋化工廠購買得到。

無水四氫呋喃，二氧六環，甲苯，乙醚是經過金屬鈉回流乾燥得到。無水二氯甲烷和氯仿是經過氫化鈣回流乾燥得到。乙酸乙酯，石油醚，正己烷，N,N-二甲基乙醯胺和 N,N-二甲基甲醯胺是經無水硫酸鈉事先乾燥使用。

以下反應一般是在氮氣或氫氣正壓下或在無水溶劑上套一乾燥管（除非其他方面表明），反應瓶都塞上合適的橡皮塞，底物通過注射器打入。玻璃器皿都是乾燥過的。

色譜柱是使用矽膠柱。矽膠（300-400 目）購於青島海洋化工廠。核磁共振光譜以 CDCl_3 , d^6 -DMSO, CD_3OD 或 d^6 -丙酮為溶劑（報導以 ppm 為單位），用 TMS (0 ppm) 或氯仿 (7.25 ppm) 作為參照標準。當出現多重峰的時候，將使用下面的縮寫：s (singlet, 單峰), d (doublet, 雙峰), t (triplet, 三重峰), m (multiplet, 多重峰), br (broadened, 寬峰), dd (doublet of doublets, 四重峰), dt (doublet of triplets, 雙三重峰)。偶合常數，用赫茲(Hz)表示。

低解析度質譜(MS)資料通過配備 G1312A 二元泵和 a G1316A TCC (柱溫保持在 30 °C) 的 Agilent 6320 系列 LC-MS 的光譜儀來測定的，G1329A 自動採樣器和 G1315B DAD 檢測器應用於分析，ESI 源應用於 LC-MS 光譜

儀。

低解析度質譜 (MS) 資料通過配備 G1311A 四元泵和 G1316A TCC (柱溫保持在 30 °C) 的 Agilent 6120 系列 LC-MS 的光譜儀來測定的, G1329A 自動採樣器和 G1315D DAD 檢測器應用於分析, ESI 源應用於 LC-MS 光譜儀。

以上兩種光譜儀都配備了 Agilent Zorbax SB-C18 柱, 規格為 2.1×30 mm, 5 μm。注射體積是通過樣品濃度來確定; 流速為 0.6 mL/min; HPLC 的峰值是通過在 210 nm 和 254 nm 處的 UV-Vis 波長來記錄讀取的。流動相為 0.1% 的甲酸乙腈溶液 (相 A) 和 0.1 % 的甲酸超純水溶液 (相 B)。梯度洗脫條件如表 1 所示:

表 1

時間(min)	A (CH ₃ CN , 0.1% HCOOH)	B (H ₂ O , 0.1% HCOOH)
0 - 3	5 - 100	95 - 0
3 - 6	100	0
6 - 6.1	100 - 5	0 - 95
6.1 - 8	5	95

化合物純化是通過 Agilent 1100 系列高效液相色譜 (HPLC) 來評價的, 其中 UV 檢測在 210 nm 和 254 nm 處, Zorbax SB-C18 柱, 規格為 2.1×30 mm, 4 μm, 10 分鐘, 流速為 0.6 mL/min, 5-95% 的 (0.1 % 甲酸乙腈溶液) 的 (0.1 % 甲酸水溶液), 柱溫保持在 40 °C。

下面簡寫詞的使用貫穿本發明:

HCOONH₄ 甲酸銨

CH(OMe)₃ 原甲酸三甲酯

MeOH, CH₃OH 甲醇

L-methionine L-蛋氨酸

CH₃SO₃H 甲磺酸

Ac₂O 乙酸酐

SOCl₂ 二氯亞砷

i-PrOH 異丙醇

NaOH 氫氧化鈉

K_2CO_3 碳酸鉀
KI 碘化鉀
DMFN,N-二甲基甲醯胺
 $H_2NNH_2 \cdot H_2O$ 水合肼
PPA 多聚磷酸
 H_2 氫氣
Pd/C 鈀碳
EtOH,ethanol 乙醇
PhCHO 苯甲醛
DCM, CH_2Cl_2 二氯甲烷
● $NaBH_4$ 硼氫化鈉
KOH 氫氧化鉀
 $c-C_5H_{11}MgCl$ 環戊基氯化鎂
CITi(OⁱPr)₃ 三異丙氧基氯化鈦
Pd(OH)₂ 氫氧化鈀
Acetone 丙酮
OsO₄ 四氧化銱
NMO N-甲基-N-氧化嗎啉
ClCH₂CH₂Cl 1,2-二氯乙烷
● TBAB 四丁基溴化銨
HCO₂H 甲酸
TFA 三氟乙酸
(CF₃CO)₂O 三氟乙酸酐
LiAlH₄ 氫化鋁鋰
THF 四氫呋喃
(Boc)₂O 二碳酸二叔丁酯
Et₃N,TEA,NEt₃ 三乙胺
NBSN-溴代丁二醯亞胺
TsCl 對甲苯磺醯氯
DMAP4-二甲氨基吡啶

HCHO 甲醛

NaB(OCOCH₃)₃H 三乙醯氧基硼氫化鈉

HCl 氯化氫

i-PrMgBr 異丙基溴化鎂

Me₃Al 三甲基鋁

NHMe₂ 二甲胺

Ag₂CO₃ 碳酸銀

CH₃CN, MeCN 乙腈

PtO₂ 二氧化鉑

AcOH, CH₃COOH 乙酸

MsCl 甲磺醯氯

PCC 氯鉻酸吡啶鹽

DBU, 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯

Ac 乙醯基

Boc 叔丁基氧醯基

Ts 對甲苯磺醯基

Bn 苄基

Et 乙基

Ms 甲磺醯基

Toluene 甲苯

LiBH₄ 硼氫化鋰

Na₂CO₃ 碳酸鈉

Dess-Martin 戴斯-馬丁氧化劑

LDA 二異丙基氨基鋰

NH₂OH.HCl 鹽酸羥胺

Glycol monomethyl ether 乙二醇一甲醚

r.t, RT 室溫

BnBr 苄溴

MnO₂ 二氧化錳

CHCl₃ 氯仿, 三氯甲烷

LiBr 溴化鋰

HBr 溴化氫

Na₂SO₄ 硫酸鈉

H₂O 水

N₂ 氮氣

CDCl₃ 氘代氯仿

PE 石油醚

DMSO 二甲基亞砜

mL,ml 毫升

g 克

mg 毫克

h 小時

eq 電化當量

mmol 毫摩爾

NH₃H₂O 氨水

EA,EtOAc 乙酸乙酯

HPLC 高效液相色譜

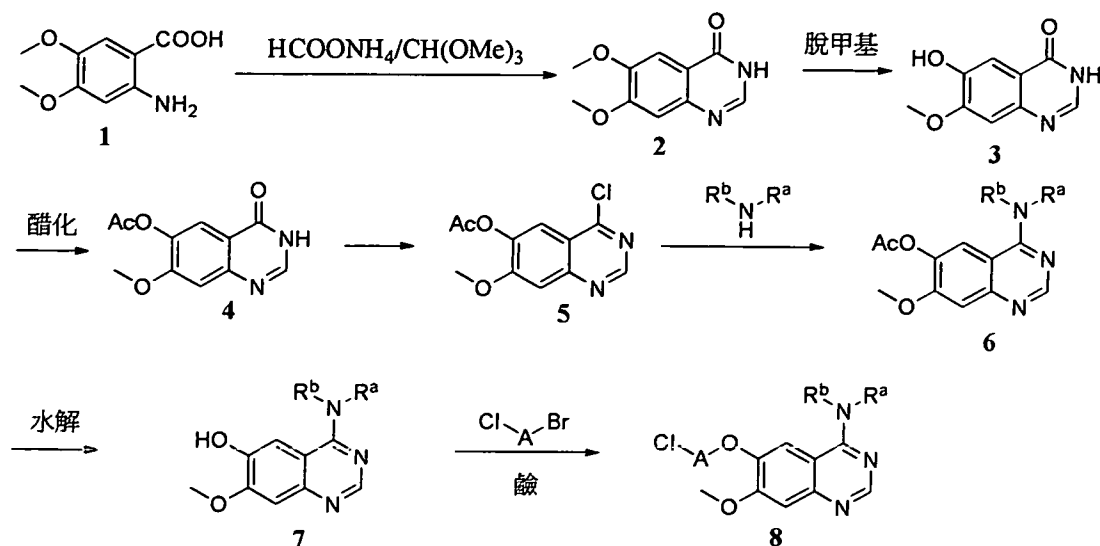
Mpa 兆帕

ATP 三磷酸腺苷

NADPH 還原型輔酶 II

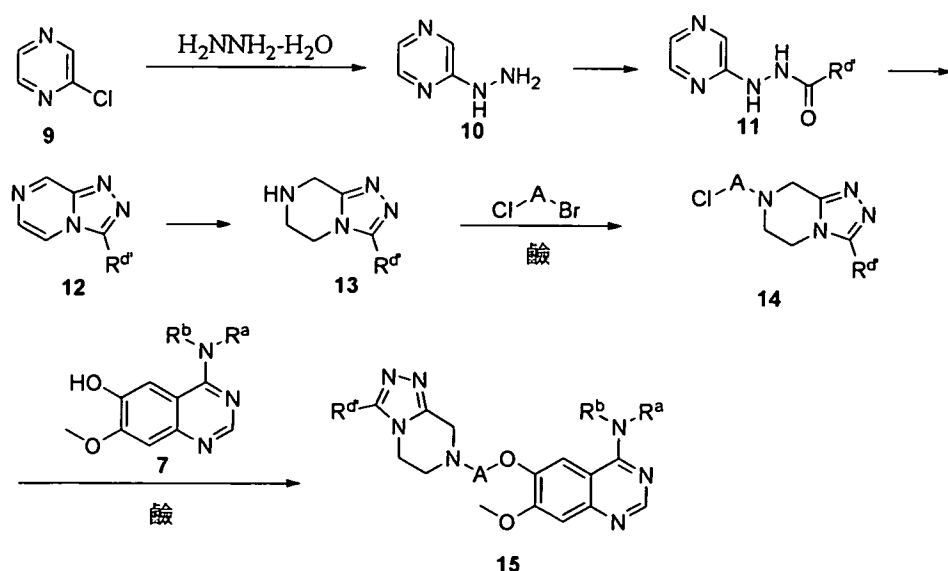
PBS 磷酸鹽緩衝液

合成方法 1



化合物 8 可以通過合成方法 1 來製備得到，其中 A, R^a 和 R^b 具有如本發明所述的含義。化合物 1 通過與羧酸銨如甲酸銨和原甲酸三甲(乙)酯在極性溶劑中在適當的溫度下如 50-100°C 反應得到化合物 2。然後脫甲基得到化合物 3。再通過酯化反應得到化合物 4。化合物 4 上的羰基通過氯化劑如 SOCl₂ 在加熱的條件下轉化為氯原子得到氯代喹啉類化合物 5。化合物 5 與合適的胺類衍生物發生親核取代反應得到取代的化合物 6。然後通過水解得化合物 7。化合物 7 與鹵代烷烴類通過鹼催化在適當的溫度如 30-60°C 下得到化合物 8。

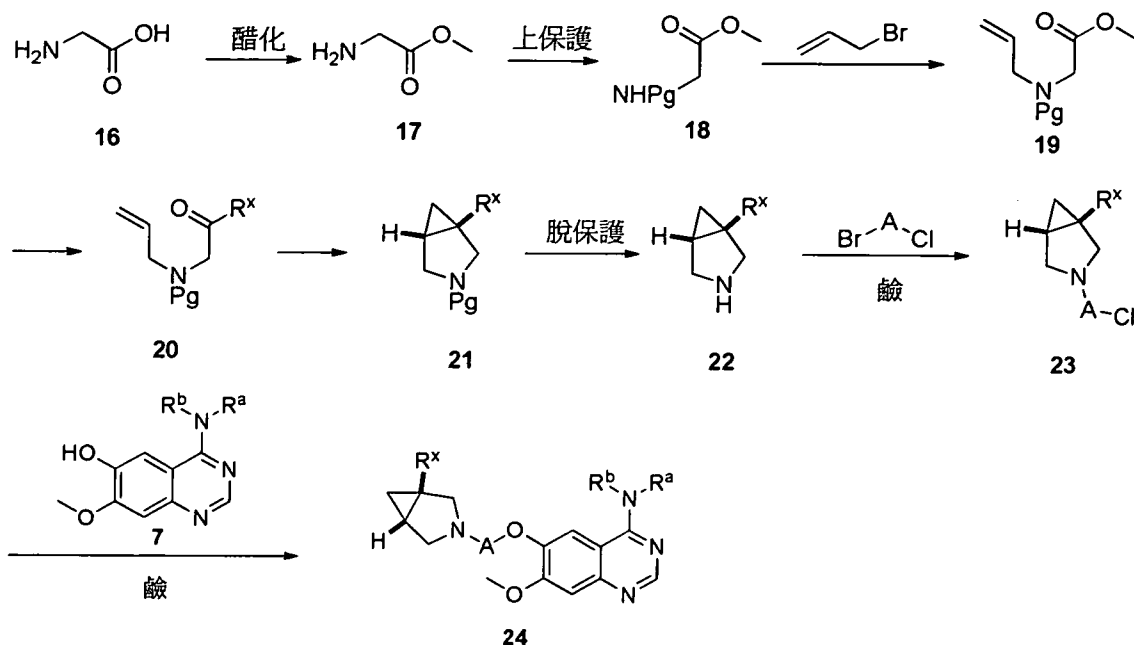
合成方法 2



化合物 15 可以通過合成方法 2 來製備得到，其中 A, R^d, R^a 和 R^b 具有如本發明所述的含義。化合物 9 與水合肼加熱反應得到化合物 10，再與醯

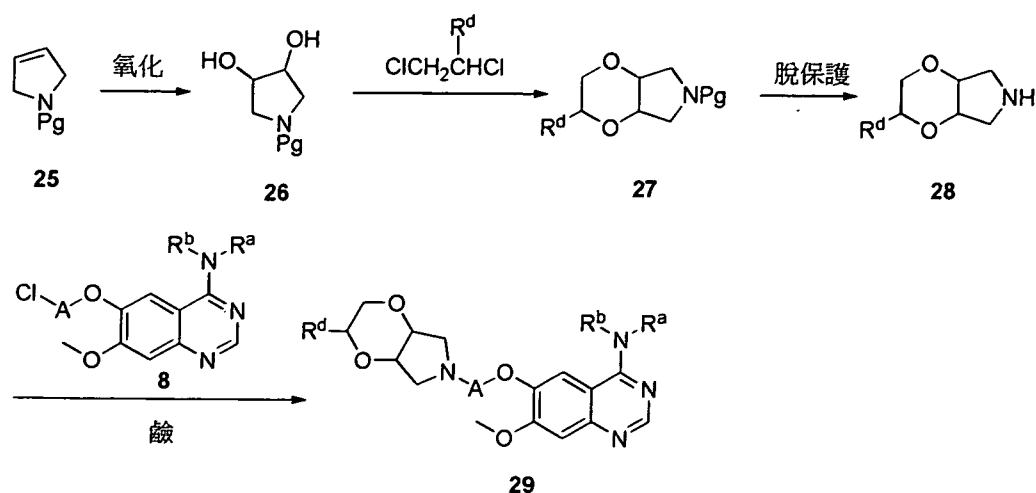
化劑反應得醯胺類化合物 11 後在縮合劑的作用下縮合成環得化合物 12。化合物 12 的吡嗪環在還原試劑如 Pd/C 催化加氫的條件下被還原為哌嗪類化合物 13。化合物 13 與鹵代烷烴類化合物在鹼性環境下反應得到化合物 14。化合物 14 和化合物 7 在鹼催化下反應得到化合物 15。

合成方法 3



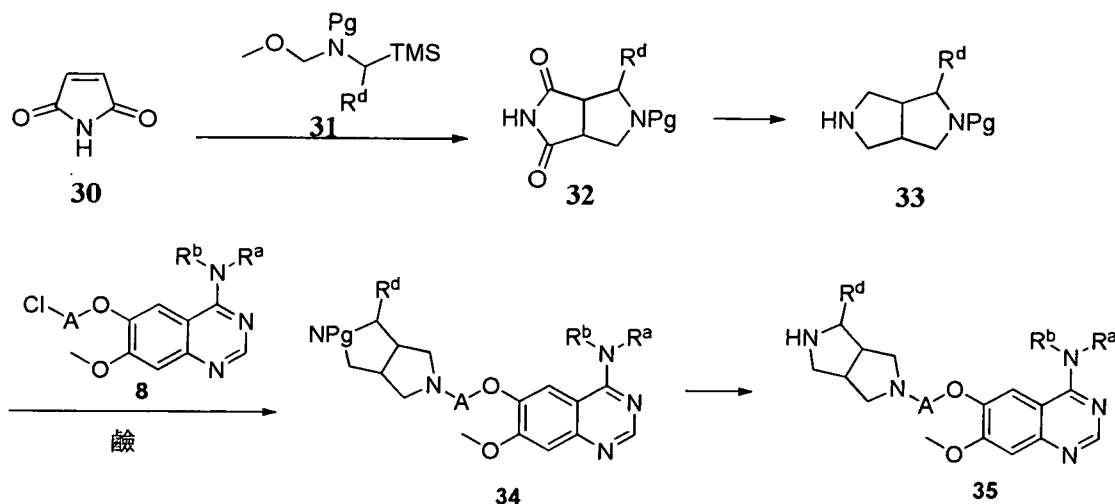
化合物 24 可以通過合成方法 3 來製備得到。其中 A, R^x, R^a 和 R^b 具有如本發明所述的含義。化合物 16 通過酯化得到化合物 17。對化合物 17 的氨基進行保護得到化合物 18。然後與烯丙基鹵化物在鹼催化下得到化合物 19。當 R^x 為非羥基取代基，化合物 19 先轉化為化合物 20，然後化合物 20 在三異丙氧基氯化鈦和格式試劑如異丙基溴化鎂的催化下反應得到化合物 21。當 R^x 為羥基取代基，化合物 19 直接在三異丙氧基氯化鈦和格式試劑如異丙基溴化鎂的催化下反應得到化合物 21。然後通過脫保護後與鹵代烷烴類在鹼的催化下反應得到化合物 23。化合物 23 和化合物 7 在鹼催化下反應得到化合物 24。

合成方法 4



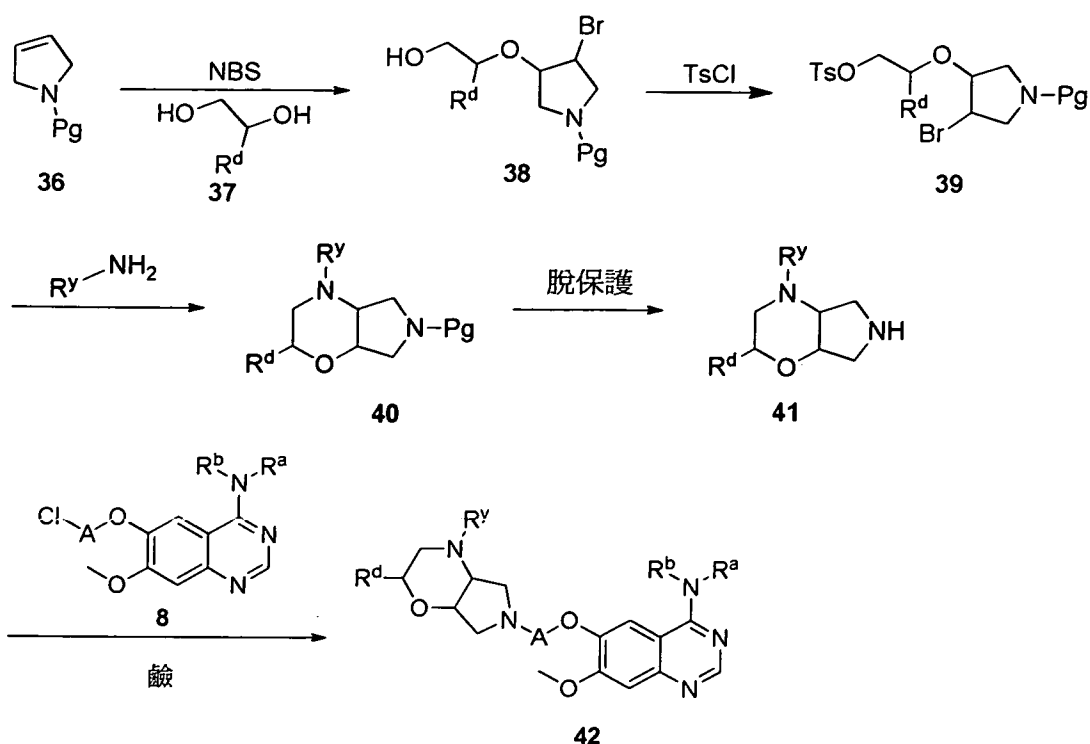
化合物 29 可以通過合成方法 4 來製備得到。其中 A, R^d , R^a 和 R^b 具有如本發明所述的含義。化合物 25 在氧化劑如四氧化鐵氧化得化合物 26。然後在鹼催化作用下與二鹵代烷在適當的溫度下如 30-80°C 下得到化合物 27。化合物 27 通過脫保護的到化合物 28。化合物 28 和化合物 8 在鹼催化下反應得到化合物 29。

合成方法 5



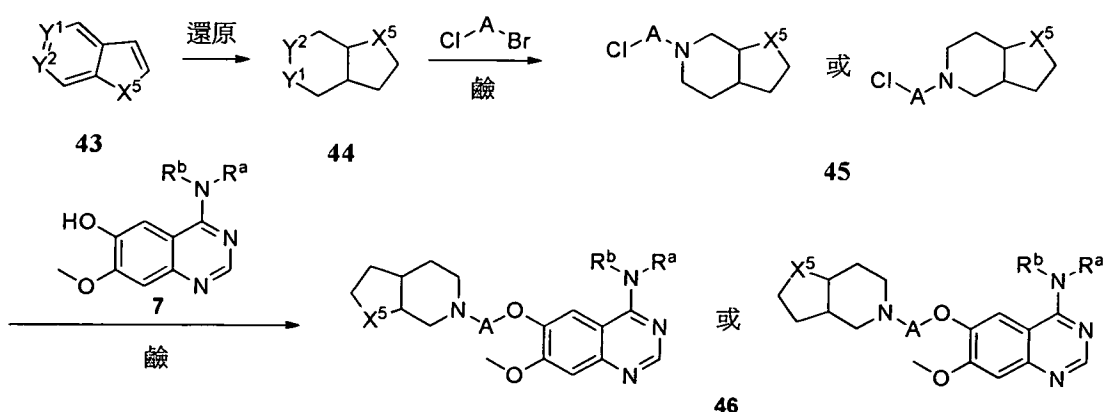
化合物 35 可以通過合成方法 5 來製備得到。其中 A, R^d , R^a 和 R^b 具有如本發明所述的含義。化合物 30 和化合物 31 在酸如三氟乙酸反應得到化合物 32。化合物 32 的羰基在還原劑作用下在極性溶劑中在適當的溫度下如 50-100°C 被還原得到化合物 33。化合物 33 和化合物 8 在鹼催化下反應得到化合物 34。化合物 34 通過脫保護得到化合物 35。

合成方法 6



化合物 42 可以通過合成方法 6 來製備得到。其中 A, R^d , R^y , R^a 和 R^b 具有如本發明所述的含義。化合物 36 通過自由基反應得到化合物 38。化合物 38 與對甲苯磺醯氯反應得到化合物 39。化合物 39 與伯胺類化合物得到化合物 40。化合物 38 脫保護基團後得到化合物 41。化合物 41 和化合物 8 在鹼催化下反應得到化合物 42。

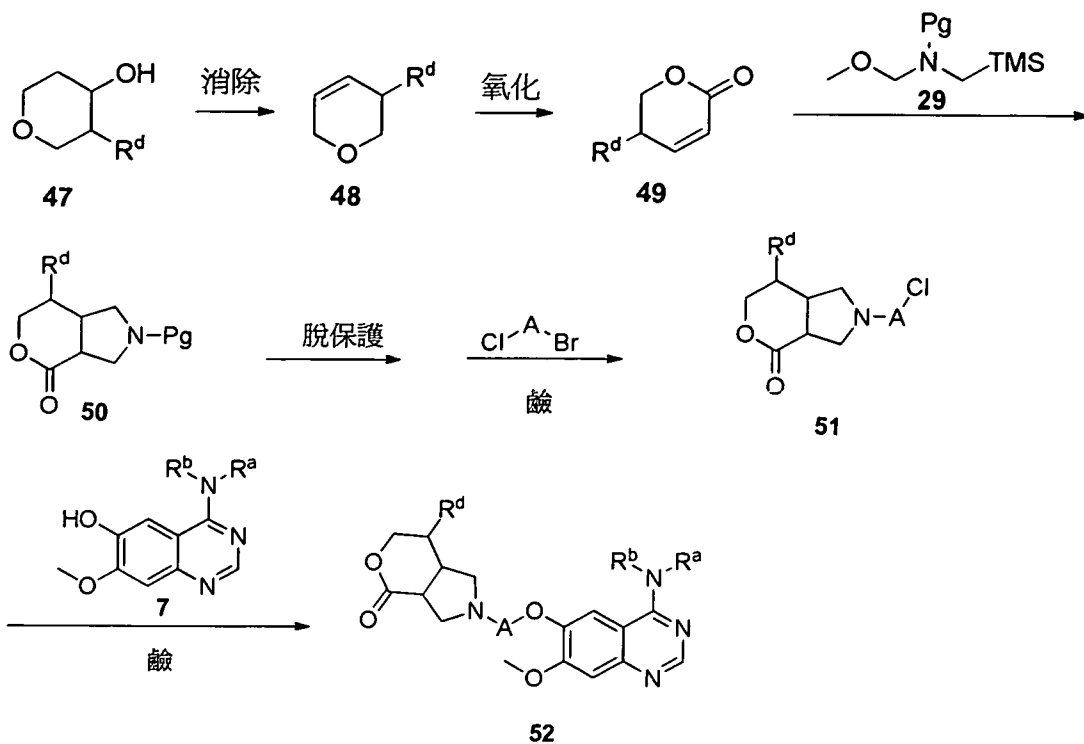
合成方法 7



化合物 46 可以通過合成方法 7 來製備得到。其中 A, X^5 , R^a 和 R^b 具有如本發明所述的含義； Y^1 和 Y^2 各自獨立為 N 或 CH，且 Y^1 和 Y^2 不相同。化合物 43 通過在還原劑如二氧化鉑催化加氫的條件下被還原得到化合物 44。化合物 44 與鹵代烷烴類在鹼的催化下，在極性非質子性溶劑和適當的溫度如 40-100°C 下得到化合物 45。化合物 45 和化合物 7 在鹼催化下反應

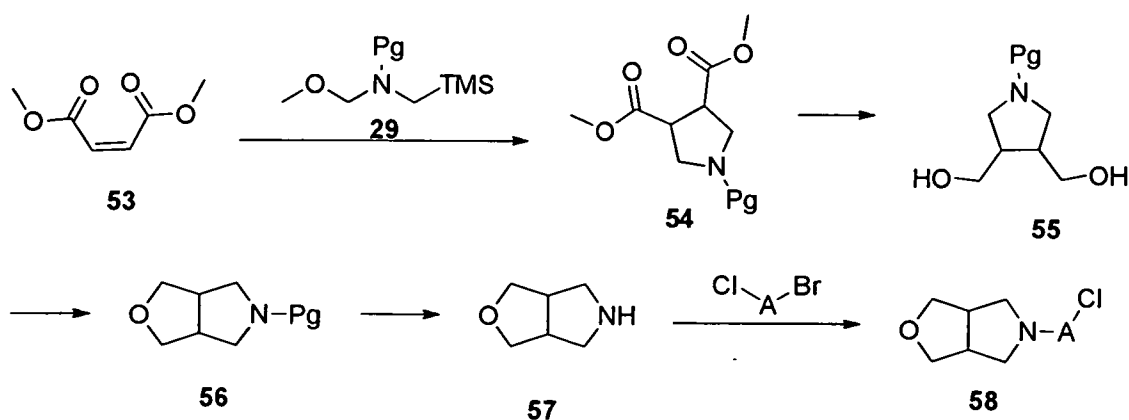
得到化合物 46。

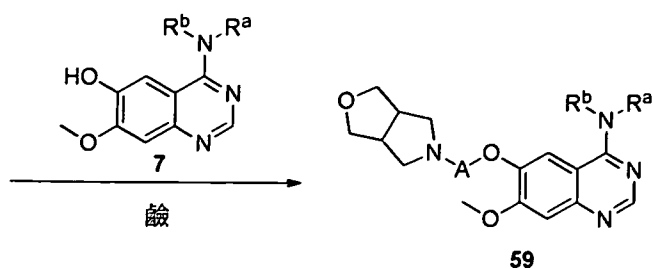
合成方法 8



化合物 52 可以通過合成方法 8 來製備得到。其中 A, R^d, R^a 和 R^b 具有如本發明所述的含義。化合物 47 在鹼如 DBU 的催化下發生消除反應得到化合物 48。然後被氧化劑氧化得到化合物 49。化合物 49 和化合物 29 在酸如三氟乙酸中反應得到化合物 50。化合物 50 脫保護後在鹼和極性溶劑中與鹵代烷烴類在適當的溫度 50-100°C 下得到化合物 51。化合物 51 和化合物 7 在鹼催化下反應得到化合物 52。

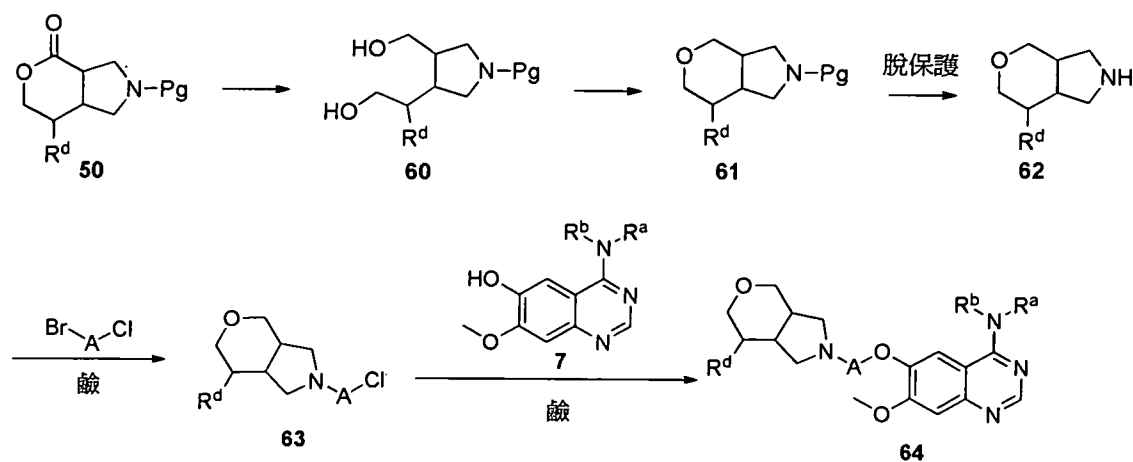
合成方法 9





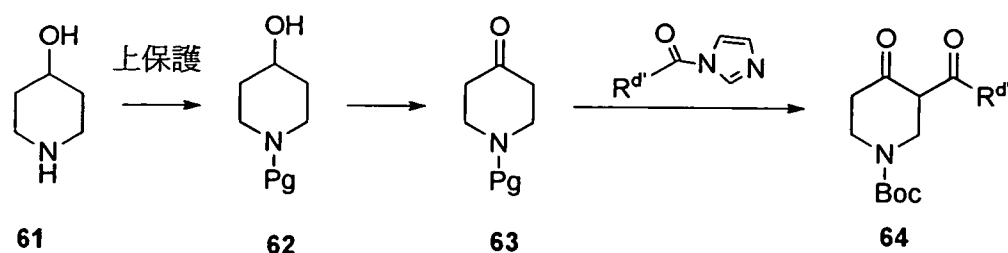
化合物 59 可以通過合成方法 9 來製備得到。其中 A, R^a 和 R^b 具有如本發明所述的含義。化合物 53 和化合物 29 在酸如三氟乙酸和極性溶劑如二氯甲烷在適當的溫度下反應得到化合物 54。化合物 54 被還原劑在極性非質子性溶劑中還原得到化合物 55。然後通過耦合環合得到化合物 56。化合物 56 脫保護後得到化合物 57。然後與鹵代烷在鹼反應得到化合物 58。化合物 58 和化合物 7 在鹼催化下反應得到化合物 59。

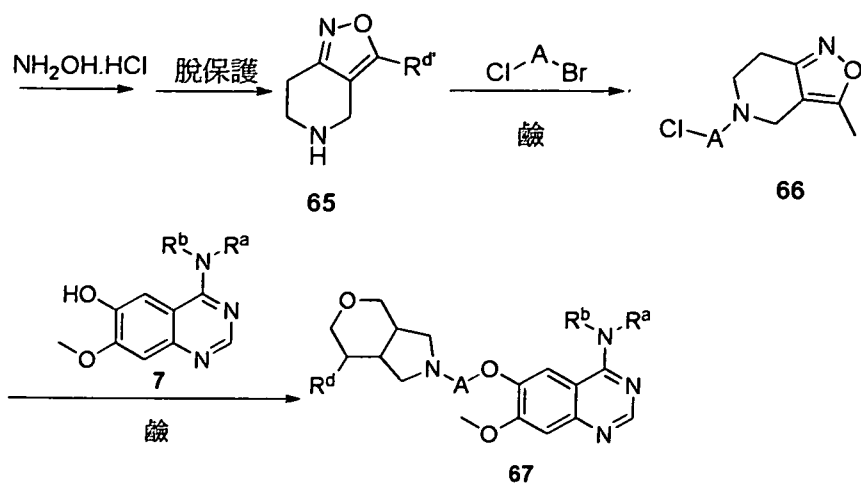
合成方法 10



化合物 64 可以通過合成方法 10 來製備得到。其中 A, R^d, R^a 和 R^b 具有如本發明所述的含義。化合物 50 被還原劑還原成化合物 60。然後通過上保護基如對甲苯磺醯氯後在適當的溫度下環合得到化合物 61。化合物 61 脫保護後得到化合物 62。然後與鹵代烷在鹼反應得到化合物 63。化合物 63 和化合物 7 在鹼催化下反應得到化合物 64。

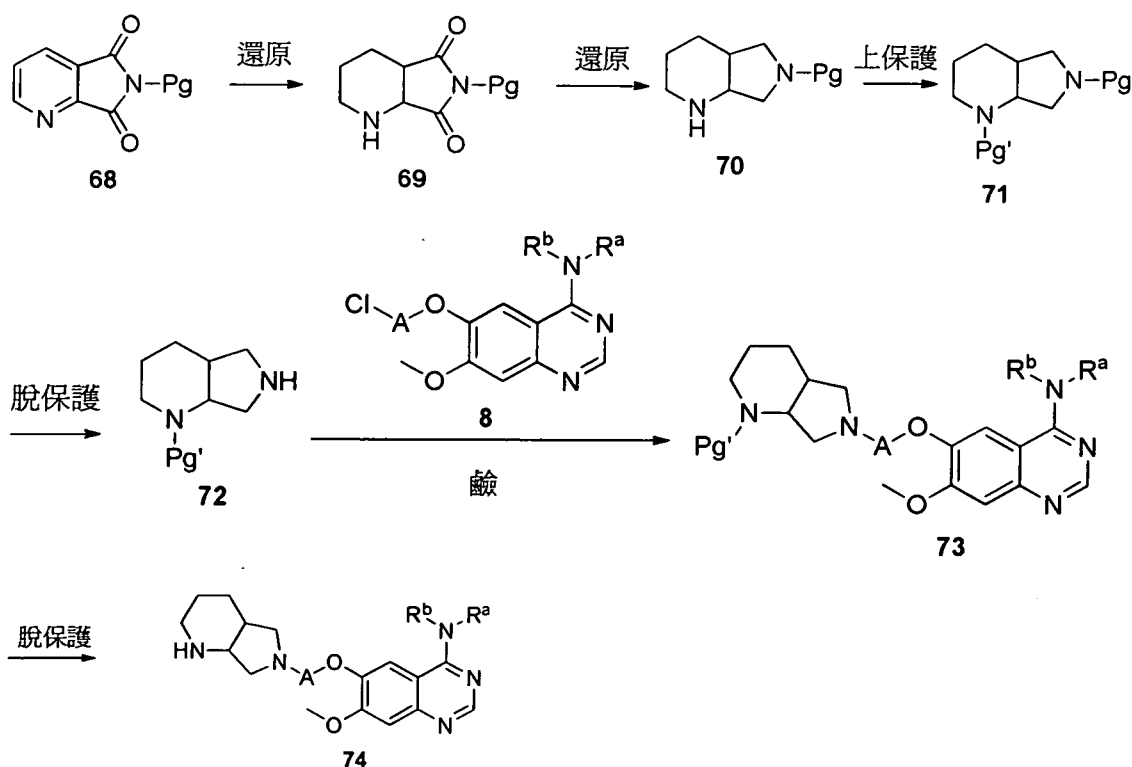
合成方法 11





化合物 67 可以通過合成方法 11 來製備得到。其中 A, R^d, R^a 和 R^b 具有如本發明所述的含義。化合物 61 上保護基團後通過氧化劑如 Dess-Martin 氧化得到化合物 63。化合物 63 與醯化劑在鹼如 LDA 和極性溶劑如四氫呋喃中反應得到化合物 64。化合物 64 與鹽酸羥胺在極性溶劑如乙醇中在適當的溫度下如 50-100°C 環合後脫保護得到化合物 65。然後與鹵代烷在鹼反應得到化合物 66。化合物 66 和化合物 7 在鹼催化下反應得到化合物 67。

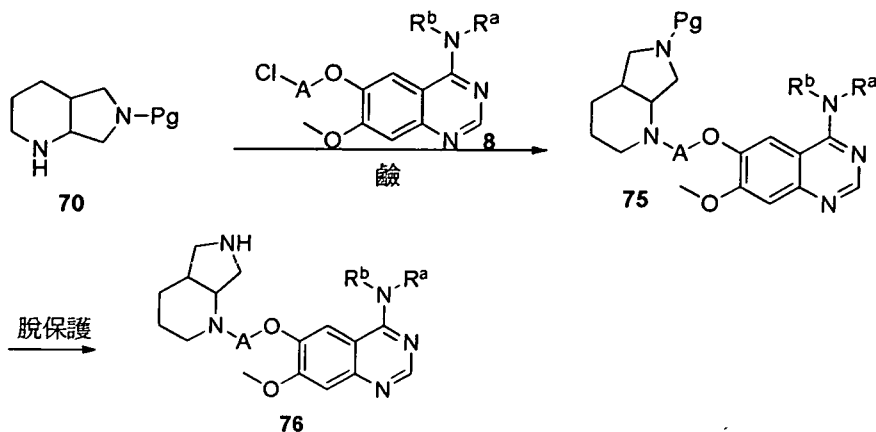
合成方法 12



化合物 74 可以通過合成方法 12 來製備得到。其中 A, R^a 和 R^b 具有如本發明所述的含義。化合物 68 被還原劑如鈀碳和溶劑如乙二醇一甲醚在適當溫度如 60-110°C 下催化加氫得到化合物 69。化合物 69 的羰基被還原劑如氫

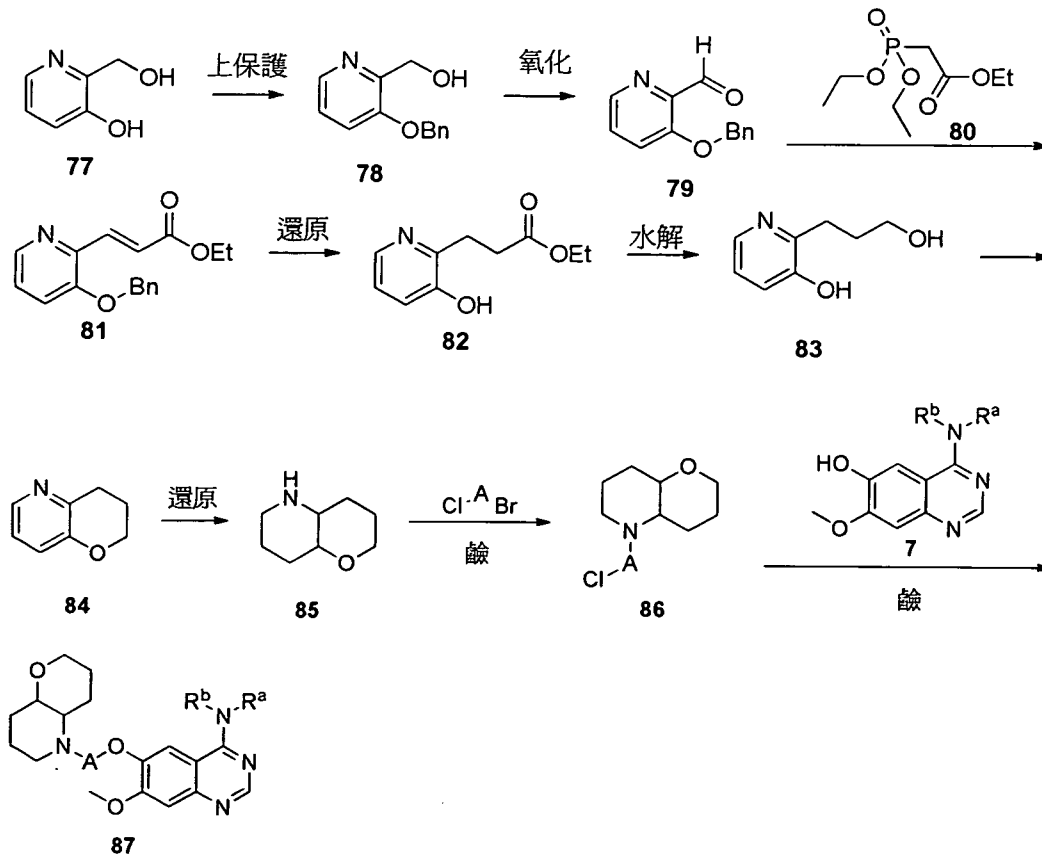
化鋁鋰和極性溶劑如四氫呋喃在適當的溫度如 40-80°C 還原得到化合物 70。然後再通過一系列的上保護脫保護得到化合物 72。化合物 72 和化合物 8 在鹼催化下反應得到化合物 73。化合物 73 脫保護後得到化合物 74。

合成方法 13



化合物 76 可以通過合成方法 13 來製備得到。其中 A, R^a 和 R^b 具有如本發明所述的含義。化合物 70 和化合物 8 在鹼催化下反應得到化合物 75。化合物 75 脫保護後得到化合物 76。

合成方法 14



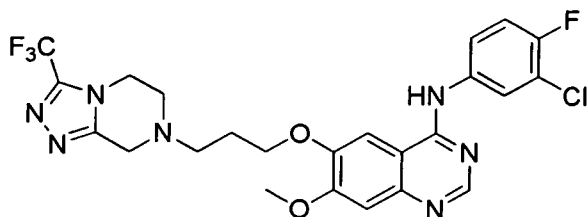
化合物 87 可以通過合成方法 14 來製備得到。其中 A, R^a 和 R^b 具有如

本發明所述的含義。化合物 77 通過上保護基團後得到化合物 78。然後被氧化劑如二氧化錳在極性溶劑如三氯甲烷中在適當的溫度下如 50-100°C 反應得到化合物 79。化合物 79 與三乙基磷鹽乙酸酯在溴化鋰和三乙胺的作用下在極性溶劑如乙腈中發生加成反應得到化合物 81。化合物 81 通過還原反應得到化合物 82。然後水解的到化合物 83。化合物 83 在氫鹵酸如氫溴酸作用和適當的溫度下如 110-170°C 關環成醚得到化合物 84。化合物 84 在還原劑如鈀碳催化下加氫得到化合物 85。然後與鹵代烷在鹼催化下反應得到化合物 86。化合物 86 和化合物 7 在鹼催化下反應得到化合物 87。

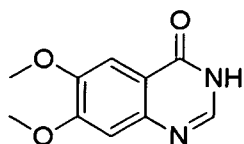
實施例

實施例 1

4-((3-氯-4-氟-苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3-三氟甲基-[1,2,4]三氮唑並[4,3-a]嘧嗪-7-基)-丙氧基)喹唑啉



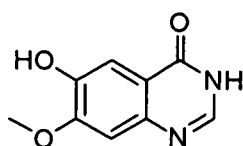
步驟 1.) 6,7-二甲氧基-4-氧代-3-氫-喹唑啉



懸濁液 2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酸(23.40 g)、原甲酸三甲酯(52 mL)、甲酸銨(30.00 g)和甲醇(400 mL)70 °C 條件下加熱回流 4 h，冷卻至室溫後，加入 160 mL 水，過濾得到 22.70 g 黃色固體，收率：93.00%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d^6 -DMSO) δ : 3.87 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.98 (s, 1H)。

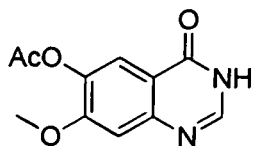
步驟 2) 6-羥基-7-甲氧基-4-氧代-3-氫-喹唑啉



懸濁液 6,7-二甲氧基-4-氧代-3-氫-喹唑啉(6.18 g)、蛋氨酸(4.70 g)和甲磺酸(40 mL)在 130 °C 條件下加熱 3 h，將反應體系倒入冰水中，加入 40%氫

氧化鈉調節 pH 為 7，抽濾得到產物 (7.10 g)。

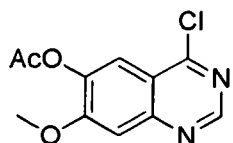
步驟 3) 6-乙醯氧基-7-甲氧基-4-氧代-3-H-喹啉



在室溫下，懸濁液 6-羥基-7-甲氧基-4-氧代-3-H-喹啉(0.57 g)和吡啶(4 mL)的混合液中加入乙酸酐(10 mL)，繼續 100 °C 加熱 3 h，將反應體系倒入冰水中，抽濾得到 0.40 g 產物，收率 53.00%。

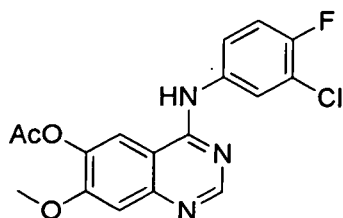
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d^6 -DMSO) δ : 2.30 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.08 (s, 1H)。

步驟 4) 4-氯-7-甲氧基-6-乙醯氧基-喹啉



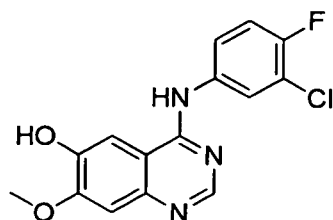
懸濁液 6-乙醯氧基-7-甲氧基-4-氧代-3-氫-喹啉(2.00 g)、DMF(0.20 mL)和二氯亞砷(30 mL)70 °C 加熱 3 h，濃縮後直接用於下一步反應。

步驟 5) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-乙醯氧基喹啉



懸濁液 4-氯-7-甲氧基-6-乙醯氧基-喹啉(2.52 g)、3-氯-4-氟苯胺(1.49 g)和異丙醇(60 mL)88 °C 加熱 5 h，冷卻至室溫後，抽濾收集產物，得到 2.51 g 固體，兩步收率：81.00%。

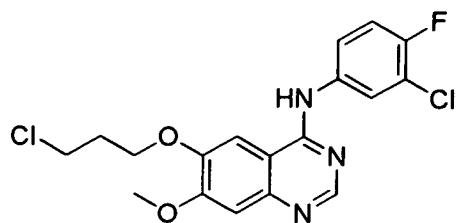
步驟 6) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羥基-喹啉



在室溫下，懸濁液 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-乙醯氧基喹啉(2.51 g)和甲醇(50 mL)中加入 5 mol/L NaOH(5.00 mL)，室溫攪拌 6

h, 用 0.1 N HCl(aq)調節 pH 為 5, 抽濾, 收集濾渣, 得到 1.99 g 固體, 收率: 90.00%。

步驟 7) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯-丙氧基)-喹啉

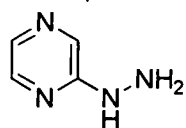


懸濁液 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羥基-喹啉(20.00 g)、碳酸鉀(10.37 g)、碘化鉀(1.04 g)、氯溴丙烷(7.50 mL)和 DMF(150 mL)40 °C 加熱攪拌 6 h, 將反應體系倒入水中, 過濾, 濾渣進行柱分離, (展開劑: 10DCM:1MeOH, 淋洗劑: EA)得到 22.05 g 淺黃色液體, 收率: 89.00%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 396.1 (M+1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.01 (m, 2H), 3.68 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.10 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.64 (s, 1H) ppm。

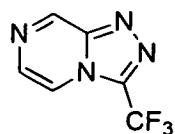
步驟 8) 2-胼基吡嗪



在 110°C 條件下, 2-氯吡嗪(4.00 g)和水合胼加熱 1 h, 冷卻至室溫後, 抽濾得到固體產物 2.30 g, 收率: 60.00%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 111.0(M+1)。

步驟 9) 3-三氟甲基-[1,2,4]三氮唑並[4,3-a]吡嗪

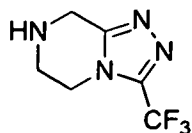


在室溫下, 2-胼基吡嗪(1.10 g)的三氟乙酸酐(10 mL)溶液攪拌 4 h 後, 加入 PPA(12 mL)繼續 80 °C 加熱 15 h, 冷卻室溫後得到 0.94 g 白色固體, 收率: 50.00%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 189.0(M+1);

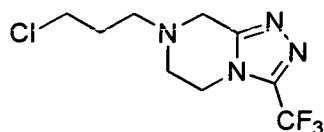
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.64 (s, 3H)。

步驟 10) 3-三氟甲基-[1,2,4]三氮唑並[4,3-a]吡嗪



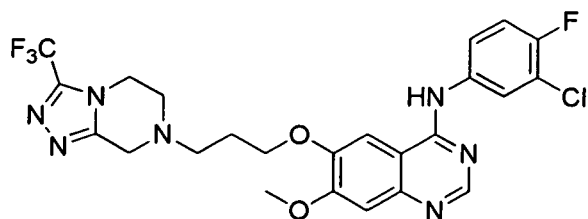
在室溫下，3-三氟甲基-[1,2,4]三氮唑並[4,3-a]吡嗪(1.60 g)溶解在 20 mL 甲醇中，在催化量的鈀碳作用下，氫氣還原 5 h 後，過濾，濾液濃縮後直接用於下一步反應。

步驟 11) 7-(3-氯丙基)-3-三氟甲基-[1,2,4]三氮唑並[4,3-a]吡嗪



在室溫下，固體 K_2CO_3 (2.35 g) 加入到 3-三氟甲基-[1,2,4]三氮唑並[4,3-a]吡嗪 (1.90 g) 的 DMF(10 mL) 中，加入 1-溴-3-氯丙烷(1.70 mL)，80 °C 加熱 3 h，加入水稀釋後，乙酸乙酯萃取，合併有幾層，用無水 Na_2SO_4 乾燥 1 h，過濾，濾液濃縮後柱分離，(展開劑：10DCM:1MeOH，淋洗劑：30DCM:1MeOH) 得到 0.68 g 透明液體，收率：30.00%。

步驟 12) 4-((3-氯-4-氟-苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3-三氟甲基-[1,2,4]三氮唑並[4,3-a]吡嗪-7-基)-丙氧基)喹唑啉



在室溫下，7-(3-氯丙基)-3-三氟甲基-[1,2,4]三氮唑並[4,3-a]吡嗪(0.68 g) 加入到 4-((3-氯-4-氟-苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羥基-喹唑啉(0.62 g)、 K_2CO_3 (0.35 g) 的 DMF(10 mL) 的體系中，繼續 80 °C 加熱 6 h，反應液用水稀釋，二氯甲烷萃取，合併有機層用無水 Na_2SO_4 乾燥 1 h，過濾，濾液濃縮後柱分離，(展開劑：10DCM:1MeOH，淋洗劑：30DCM:1MeOH)，得到 0.43 g 白色固體，收率：40.00%，HPLC 純度：95.00%。

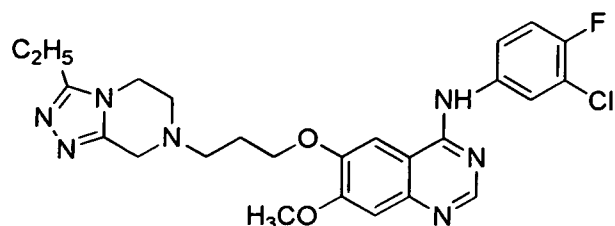
MS (ESI, pos. ion) m/z: 552.2 (M+1) ;

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.80 (m, 2H), 2.46 (t, $J = 4.2$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J = 3.6$ Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.10 (t, $J = 4.2$ Hz, 2H), 4.15 (t, $J = 3.6$ Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.91 (m, 1H),

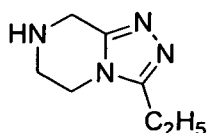
8.64 (s, 1H) ppm。

實施例 2

4-((3-氯-4-氟-苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3-乙基-[1,2,4]三氮唑並[4,3-a]呋嗪-7-基)-丙氧基)喹啉



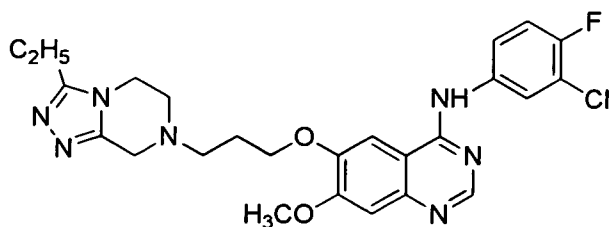
步驟 1) 3-乙基-[1,2,4]三氮唑並[4,3-a]呋嗪



8-氯-3-乙基[1,2,4]三氮唑並[4,3-a]呋嗪 (2.24 g) 溶於甲醇 (150mL) 中，室溫下加入二氧化鉑 (1.36 g) 及 10% 鈹炭 (0.63 g)，在氫氣體系中於室溫攪拌反應 16 h。過濾，濾液減壓蒸去溶劑後，柱層析分離得到 0.71 g 產品，收率: 31.17%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 153.2 (M+1)。

步驟 2) 4-((3-氯-4-氟-苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3-乙基-[1,2,4]三氮唑並[4,3-a]呋嗪-7-基)-丙氧基)喹啉



3-乙基-[1,2,4]三氮唑並[4,3-a]呋嗪 (0.12 g) 溶於 DMF (5 mL) 中，加入碳酸銀 (0.73 g, 5eq)，室溫攪拌下加入 4-((3-氯-4-氟-苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯丙氧基)-喹啉(0.21 g)的 DMF(2mL)中，氫氣保護下加熱升溫到 80°C 反應 40 h。停止加熱，降至室溫後向體系中加入二氯甲烷 (100 mL)，然後飽和食鹽水洗 (100 mL×3)，有機層用無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液濃縮後柱層析分離 (淋洗劑: CH₂Cl₂/CH₃OH =20/1) 得到產品 63.00

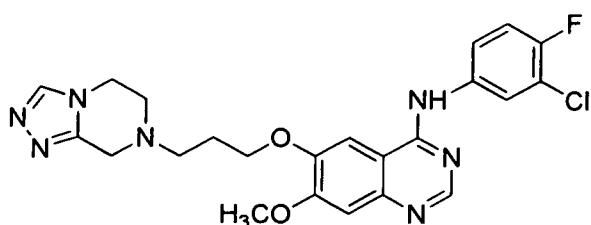
mg, 收率: 15.56%。純度: 90.54%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 512.1(M+1);

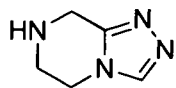
^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 1.29 (t, $J = 12.80$ Hz, 3H), 2.61-2.69 (m, 2H), 2.70 (t, $J = 13.60$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 11.20$ Hz, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.81 (t, $J = 13.60$ Hz, 2H), 3.91 (s, 1H), 4.08 (t, $J = 12.40$ Hz, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.76-7.78 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.76 (s, 1H) ppm。

實施例 3

4-((3-氯-4-氟-苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-([1,2,4]三氮唑[4,3-a]並吡嗪-7-基)-丙氧基)喹唑啉



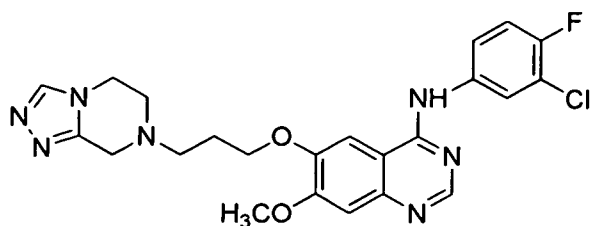
步驟 1)[1,2,4]三氮唑並[4,3-a]吡嗪



[1,2,4]三氮唑並[4,3-a]吡嗪 (1.50 g) 溶於甲醇 (150 mL) 中, 室溫下加入二氧化鈾 (1.10 g) 及 10% 鈹炭 (0.46 g), 在氫氣體系中於室溫攪拌反應 16 h。過濾, 濾液濃縮後柱層析分離得到 0.18 g 產品, 收率: 11.54%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 125.1(M+1)。

步驟 2)4-((3-氯-4-氟-苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-([1,2,4]三氮唑[4,3-a]並吡嗪-7-基)-丙氧基)喹唑啉



[1,2,4]三氮唑並[4,3-a]吡嗪 (0.18 g) 溶於 DMF (8 mL) 中, 加入碳酸銀 (1.12 g, 5 eq), 室溫攪拌下加入 4-((3-氯-4-氟-苯基)氨基)-7-甲氧基

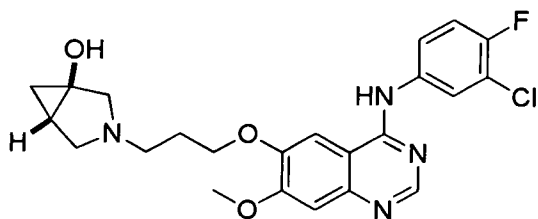
-6-(3-氯丙氧基)-喹唑啉(0.21 g)的 DMF(2 mL)中，氮氣保護下加熱升溫到 80 °C 反應 36 h。停止加熱，降至室溫後向體系中加入二氯甲烷(100 mL)，飽和食鹽水洗(100mL×3)，有機層用無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液濃縮後柱層析分離(淋洗劑： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}=20/1$)得到產品 80.00 mg，收率：17.62%，純度：88.57%。

MS (ESI, pos. ion) m/z :484.2(M+1)；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 22.02-2.08 (m, 2H), 2.75 (t, $J = 13.20$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J = 10.80$ Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.01 (t, $J = 10.80$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J = 12.40$ Hz, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.27 (t, $J = 6.00$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.82-7.84 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.64 (s, 1H) ppm。

實施例 4

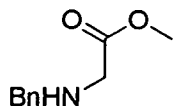
4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-((1R, 5S)-1-羥基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-丙氧基)-喹唑啉



步驟 1) 2-氨基-乙酸甲酯

在冰水浴下，向甘氨酸(15.00 g, 1.0 eq)的無水甲醇(200 mL)溶液中緩慢滴加二氯亞砷(17.4 mL, 1.2eq)，加完 15 分鐘後，65 °C 加熱回流 4 小時。減壓濃縮得到目標化合物為白色固體(17.80 g, 100%)。

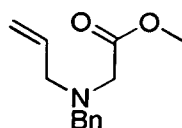
步驟 2) 2-苄氨基-乙酸甲酯



在室溫下，向甘氨酸甲酯鹽酸鹽 2-氨基-乙酸甲酯(15.00 g, 116.00 mmol, 1.0 eq)的二氯甲烷(150 mL)溶液中依次加入三乙胺(20 mL, 143.3 mmol, 1.2eq)，苯甲醛(14.6 mL, 143.3 mmol, 1.2eq)，攪拌過夜。減壓蒸餾掉溶劑後的殘留物加入乙酸乙酯稀釋後過濾，濾液濃縮之後得到粗產物 2-苄亞甲基氨基-乙酸甲酯無須純化，直接進行下一步反應。

向 2-苄亞甲基氨基-乙酸甲酯中加入甲醇 (200 mL)，冷卻至 -5°C ，緩慢加入硼氫化鈉 (2.80 g, 72.8 mmol, 0.55 eq)，然後在此溫度下攪拌 2 小時之後加入 H_2O 淬滅反應。加入乙酸乙酯萃取 (100 mL \times 3)，合併有機相後，水洗，飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮殘留物經柱層析分離 (20:1 (v/v) 石油醚/乙酸乙酯) 純化得到目標產物為無色油狀物 (21.30 g, 99%)。

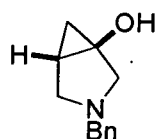
步驟 3) 2- (N-丙烯基-N-苄基氨基) -乙酸甲酯



在室溫下，向 2-苄氨基-乙酸甲酯 (21.30 g, 119.2 mmol, 1.0 eq) 的 DMF (150 mL) 溶液中依次加入無水碳酸鉀 (8.02 g, 143.02 mmol, 1.2 eq)，烯丙基溴 (12.37 mL, 143.02 mmol, 1.2 eq)。4 小時後，向反應體系中加入水，加入乙酸乙酯萃取 (100 mL \times 3)，合併有機相後，水洗，飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮殘留物經柱層析分離 (20:1 (v/v) 石油醚/乙酸乙酯) 純化得到目標產物為無色油狀物 (18.30 g, 70%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.27 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.32 (2H, s), 3.68 (3H, s), 3.78 (2H, s), 5.19 (2H, m), 5.88 (1H, m), 7.23-7.35 (5H, m) ppm。

步驟 4) (1R,5S) -3-苄基-3-氮雜雙環[3.1.0] 己烷-1-醇

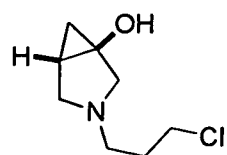


20°C 氮氣保護下，向 2- (N-丙烯基-N-苄基-氨基) -乙酸甲酯 (0.76 g, 3.5 mmol, 1.0 eq) 的無水 THF (50 mL) 溶液中加入三異丙氧基氯化鈦 (3.50 mL, 3.50 mmol, 1.0 eq)，然後使用注射泵緩慢加入環戊基氯化鎂 (7.80 mL, 15.6 mmol, 4.5 eq)，4 小時加完。向反應體系中加入少量水淬滅反應，加入乙酸乙酯萃取 (20 mL \times 3)，合併有機相後，水洗，飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮殘留物經柱層析分離 (1:1 (v/v) 石油醚/乙酸乙酯) 純化得到目標產物為無色油狀物 (0.48 g, 73%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 190.2 ($\text{M}+1$); $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$ 的計算精確品質: 189.12;
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.83 (2H, m), 1.09 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 1.36 (1H, m), 2.57 (2H, m), 2.72 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 3.05 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 3.60 (2H, s),

7.25 (5H, m) ppm。

步驟 5) (1R,5S) -3- (3-氯-丙基) -3-氮雜雙環[3.1.0] 己烷-1-醇

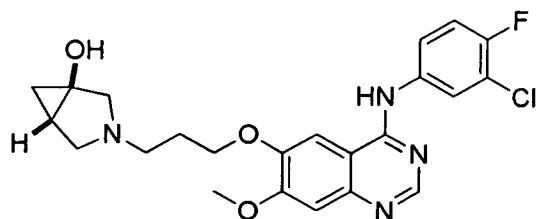


在室溫下，向 (1R,5S)-3-苜基-3-氮雜雙環[3.1.0] 己烷-1-醇 (0.48 g, 2.54 mmol) 的甲醇 (50 mL) 溶液中加入 20% Pd(OH)₂ (50 mg)，常壓催化加氫。攪拌過夜，反應結束，濾去固體，濾液濃縮之後得到粗產物 (1R,5S) -3-氮雜雙環[3.1.0] 己烷-1-醇，無需純化，直接進行下一步反應。

在室溫下，向上述殘留物中加入丙酮 (5 mL)，然後依次加入無水碳酸鉀 (0.70 g, 5.08 mmol, 2.0 eq)，1-溴-3-氯丙烷 (0.37 mL, 3.8 mmol, 1.5 eq)，然後反應體系在 65 °C 下加熱 4 小時。將上述體系冷卻後，加入 10 mL H₂O，乙酸乙酯萃取 (10 mL×3)，合併有機相後，水洗，飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮殘留物經柱層析分離 (30:1 (v/v) 二氯甲烷/甲醇) 純化得到目標產物為無色油狀物 (116 mg, 25%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 175.9 (M+1); C₈H₁₄ClNO 的計算精確品質: 175.08.

步驟 6) 4- ((3-氯-4-氟苜基) 氨基) -7-甲氧基-6- (3- ((1R, 5S) -1-羥基-3-氮雜雙環[3.1.0] 己烷-3-基) -丙氧基) -喹啉



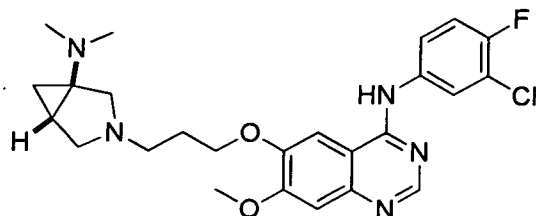
在室溫下，向 4- ((3-氯-4-氟苜基) 氨基) -7-甲氧基-6-羥基-喹啉 (136 mg, 0.42 mmol, 1.0 eq)，無水碳酸鉀 (290 mg, 2.10 mmol, 5.0 eq) 的 DMF (3 mL) 混合體系中加入 (1R, 5S) -3- (3-氯-丙基) -3-氮雜雙環[3.1.0] 己烷-1-醇 (92 mg, 0.52 mmol, 1.2 eq) 的 DMF (2 mL) 溶液，然後加熱至 80 °C。7 小時之後，反應體系冷卻至室溫，加入 H₂O (10 mL) 淬滅反應，加入乙酸乙酯 (20 mL) 稀釋，分離出有機相，水相用乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取，合併有機相後，用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮殘留物經柱層析分離 (10:1 (v/v) 二氯甲烷/甲醇) 純化得到粗產物，再在二氯甲烷/石油醚體系中重結晶得到目標產物為淡黃色固體 (90mg, 46.70%)，純度為 91.67%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 459.2 (M+1); $C_{23}H_{24}ClFN_4O_3$ 的計算精確品質: 458.15;

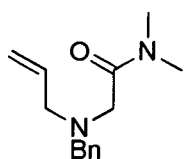
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.83 (2H, m), 1.09 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 1.36 (1H, m), 2.57 (2H, m), 2.72 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 3.05 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 3.56 (2H, m), 3.80 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.12 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.14 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.23 (1H, s), 7.29 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.60 (1H, m), 7.89 (1H, dd, $J = 2.5, 6.5$ Hz), 8.63 (1H, s) ppm。

實施例 5

4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-((1R, 5S)-1-N,N-二甲基氨基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-丙氧基)-喹啉



步驟 1) 2-(N-丙烯基-N-苄基-氨基)-N,N-二甲基-乙醯氨基

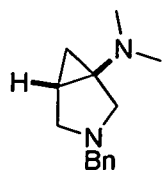


在 $5^\circ C$ 氮氣保護下，向二甲胺鹽酸鹽 (2.08 g, 25.5 mmol, 8.0 eq) 的無水甲苯 (10 mL) 溶液中緩慢滴入三甲基鋁 (1.0M in toluene, 25.5 mL, 25.5 mmol, 8.0 eq) 1 小時加完，然後升溫至 $20^\circ C$ ，繼續攪拌 2 小時。然後將上述體系轉移至已經預冷至 $5^\circ C$ 的 2-(N-丙烯基-N-苄基-氨基)-乙酸甲酯 (0.70 g, 3.19 mmol, 1.0 eq) 的無水甲苯 (50 mL) 和無水 THF (15 mL) 的混合溶液中。在完全加完之後，反應混合物加熱至 $70^\circ C$ 繼續反應 48 小時。待反應完成後，將反應體系用冰水浴冷卻，加入少量水淬滅反應，分離出有機相，水相加入乙酸乙酯萃取 (10 mL \times 3)，合併有機相後，飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮後柱層析分離 (50 : 1 (v/v) 二氯甲烷/甲醇) 純化得到目標產物為無色油狀物 (0.62 g, 77%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 233.3 (M+1); $C_{14}H_{20}N_2O$ 的計算精確品質: 232.16;
 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.86 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.16 (2H, d, $J = 6.8$

Hz), 3.24 (2H, s), 5.16 (2H, m), 5.86 (1H, m), 7.18-7.27 (5H, m) ppm。

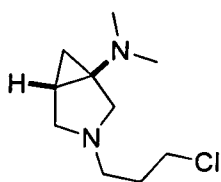
步驟 2) (1R,5S) -3-苄基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-N,N-二甲基氨基



在室溫、氮氣保護下，向 2-(N-丙烯基-N-苄基-氨基)-N,N-二甲基-乙醯氨基 (0.57 g, 2.45 mmol, 1.0 eq) 的無水 THF (25 mL) 溶液中加入三異丙氧基氯化鈦 (2.45 mL, 2.45 mmol, 1.0 eq)，然後使用注射泵緩慢加入異丙基溴化鎂 (1.0M in ether, 11.0 mL, 11.0 mmol, 4.5 eq)，1 小時加完，繼續攪拌 2 小時。向反應體系中加入少量水淬滅反應，加入乙酸乙酯萃取 (20 mL×3)，合併有機相後，水洗，飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮後經柱層析分離 (30:1 (v/v) 二氯甲烷/甲醇) 純化得到目標產物為無色油狀物 (0.33g, 63%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 217.35 (M+1); C₁₄H₂₀N₂ 的計算精確品質: 216.16。

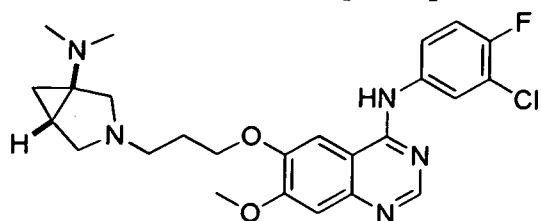
步驟 3) (1R,5S) -3-(3-氯-丙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-N,N-二甲基氨基



在室溫下，向 (1R,5S) -3-苄基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-N,N-二甲基氨基 (0.28 g, 1.29 mmol) 的甲醇 (20 mL) 溶液中加入 20% Pd(OH)₂ (30 mg)，常壓催化加氫。攪拌過夜，反應結束，濾去固體，濾液濃縮之後得到粗產物 (1R,5S) -3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-N,N-二甲基氨基 0.16 g，無需純化，直接進行下一步反應。

在室溫下，向上述殘留物中加入丙酮 (5 mL)，然後依次加入無水碳酸鉀 (0.35 g, 2.54 mmol, 2.0 eq), 1-溴-3-氯丙烷 (0.20 mL, 1.91 mmol, 1.5 eq)，然後反應體系在 65 °C 下加熱 4 小時。將上述體系冷卻後，加入 5 mL H₂O，乙酸乙酯萃取 (10 mL×3)，合併有機相後，水洗，飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮後經柱層析分離 (30:1 (v/v) 二氯甲烷/甲醇) 純化得到目標產物為無色油狀物 (103 mg, 40%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 203.2 (M+1); $C_{10}H_{19}ClN_2$ 的計算精確品質: 202.12.
 步驟 4) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-((1R, 5S)-1-N,N-二甲基氨基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-丙氧基)-喹啉



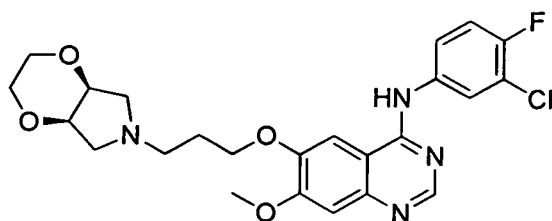
在室溫下，向 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羥基-喹啉 (136 mg, 0.42 mmol, 1.0 eq)，無水碳酸鉀 (290 mg, 2.10 mmol, 5.0 eq) 的 DMF (3 mL) 混合體系中加入 (1R,5S)-3-(3-氯-丙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-N,N-二甲基氨基 (103 mg, 0.52 mmol, 1.2 eq) 的 DMF (2 mL) 溶液，然後加熱至 80 °C。11 小時之後，反應體系冷卻至室溫，加入 5 mL H_2O 淬滅反應，加入 10 mL 乙酸乙酯稀釋，分離出有機相，水相用乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取，合併有機相後，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮後柱層析分離 (10:1 (v/v) 二氯甲烷/甲醇) 純化得到粗產物，再在二氯甲烷/石油醚體系中重結晶得到目標產物為黃色固體 (138 mg, 67.7%)，純度為 96.5%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 486.2 (M+1); $C_{25}H_{29}ClFN_5O_2$ 的計算精確品質: 485.20;

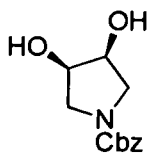
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.81 (1H, m), 1.11 (1H, m), 1.26 (1H, br s), 1.52 (1H, m), 2.38 (6H, s), 2.65-2.81 (3H, m), 3.11 (2H, m), 3.42 (1H, br s), 3.98 (3H, s), 4.18 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.14 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 7.41 (1H, s), 7.66 (1H, m), 7.98 (1H, dd, $J = 5.2, 6.8$ Hz), 8.64 (1H, s) ppm。

實施例 6

4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-((1R,6S)-2,5-二氧-8-氮雜雙環[4.3.0]壬烷-8-基)丙氧基)-喹啉

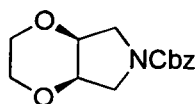


步驟 1) (3R,4S)-N-苄氧醯基-3,4-二羥基-四氫吡咯



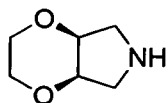
在室溫下，向 N-苄氧羰基-3-吡咯啉 (1.00 g, 4.92 mmol, 1.0 eq) 的丙酮 (20 mL) 溶液中加入 NMO (1.0 g, 7.38 mmol, 1.5 eq)，隨後加入催化劑四氧化銻 (cat. 10 mg in 1 mL ^tPrOH)。3 小時之後，加入 5 mL 飽和亞硫酸氫鈉水溶液至反應體系中，繼續攪拌 0.5 小時，分出有機相，水相用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取，合併有機相後用無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮後經柱層析分離(乙酸乙酯)純化得到無色油狀化合物 1.16 g, 產率 100%。

步驟 2) (1R,6S)-N-苄氧羰基-2,5-二氧-8-氮雜雙環[4.3.0] 壬烷



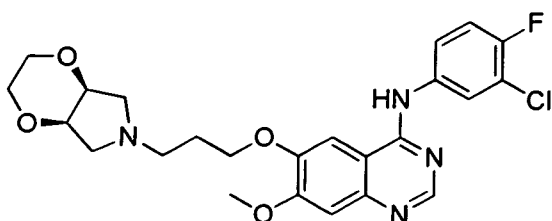
氫氧化鈉水溶液(35 w/w %, 21 mL, aq.)，1,2-二氯乙烷 (21 mL)，(3R,4S)-N-苄氧羰基-3,4-二羥基-四氫吡咯 (1.16 g, 4.9 mmol, 1.0 eq) 和四正丁基溴化銨 (0.31 g, 0.98 mmol, 0.2 eq) 的混合物在圓底燒瓶中 55 °C 加熱 48 小時。反應混合物冷卻至室溫，然後倒入 50 mL 水中，並加入乙酸乙酯 50 mL，分出有機相，水相用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取，合併有機相後無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮後經柱層析分離 (1:1 (v/v) 石油醚/乙酸乙酯) 純化得到產物為無色油狀物 (0.50 g, 39%)。

步驟 3) (1R,6S)-2,5-二氧-8-氮雜雙環[4.3.0] 壬烷



在室溫下，向(1R,6S)-N-苄氧羰基-2,5-二氧-8-氮雜雙環[4.3.0] 壬烷(0.46 g, 1.94 mmol) 的甲醇 (20 mL) 溶液中加入 2 滴甲酸，然後在 20% Pd(OH)₂ (50mg) 作用下常壓催化加氫。4 小時後，反應結束，濾去固體，濃縮之後得到粗產物，無需純化，直接進行下一步反應。

步驟 4) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-((1R,6S)-2,5-二氧-8-氮雜雙環[4.3.0] 壬烷-8-基)丙氧基)-喹啉



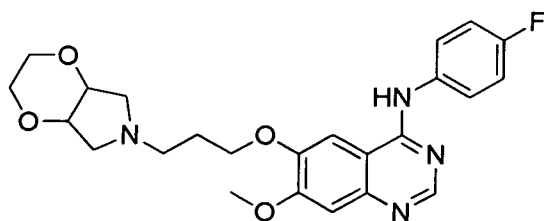
將(1R,6S)-2,5-二氧-8-氮雜雙環[4.3.0]壬烷(1.0 eq), 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯-丙氧基)-喹唑啉(710 mg, 1.8 mmol, 0.95 eq), 碳酸鉀(524 mg, 3.8 mmol, 2.0 eq), 碘化鉀(16 mg, 0.095 mmol, 0.05 eq)在DMF(12 mL)的混合體系加熱至60 °C。3小時之後, 反應體系冷卻至室溫, 加入H₂O(10 mL)淬滅反應, 加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋, 分離出有機相, 水相用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 合併有機相後, 用無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮殘留物經柱層析分離(20:1 (v/v) 二氯甲烷/甲醇)純化得到粗產物, 再在二氯甲烷/石油醚體系中重結晶得到目標產物為灰白色固體(230 mg, 25.00%), 純度為99.11%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 489.9 (M+1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.09 (2H, m), 2.74 (4H, m), 2.99 (2H, dd, *J* = 3.3, 10.4 Hz), 3.56 (2H, m), 3.80 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.12 (2H, t, *J* = 3.5 Hz), 4.22 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 7.14 (1H, t, *J* = 8.8 Hz), 7.23 (1H, s), 7.29 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 7.60 (1H, m), 7.89 (1H, dd, *J* = 2.5, 6.5 Hz), 8.63 (1H, s) ppm。

實施例 7

4-((4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(1,5-二氧-8-氮雜雙環[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹唑啉



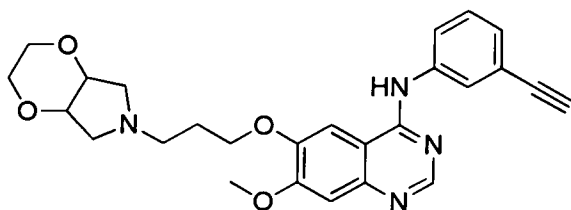
將1,5-二氧-8-氮雜雙環[4.3.0]壬烷(0.39 g, 3.0 mmol, 1.0 eq), 4-((4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯-丙氧基)-喹唑啉(868 mg, 2.40 mmol, 0.80 eq), 無水碳酸鉀(2.07 g, 15.0 mmol, 5.0 eq), 四正丁基碘化銨(55 mg, 0.15 mmol, 0.05 eq)在DMF(10 mL)的混合體系加熱至70 °C。11小時之後, 反應體系冷卻至室溫, 加入H₂O(10 mL)淬滅反應, 加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋, 分離出有機相, 水相用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 合併有機相後,

用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮殘留物經柱層析分離（20:1 (v/v) 二氯甲烷/甲醇）純化得到粗產物，再在二氯甲烷/石油醚體系中重結晶得到目標產物為淡黃色固體（196 mg，22.00%），純度為 96.21%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 455.2 (M+1); $C_{24}H_{27}FN_4O_4$ 的計算精確品質: 454.20; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.00 (2H, m), 2.63 (2H, m), 2.72 (2H, m), 2.90 (2H, dd, $J = 2.8, 6.1$ Hz), 3.28 (1H, br s), 3.52 (2H, m), 3.76 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.05 (4H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.03 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.18 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.63 (1H, dd, $J = 4.8, 8.4$ Hz), 8.42 (1H, br s), 8.60 (1H, s) ppm。

實施例 8

4-((3-乙炔基苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(1,5-二氧-8-氮雜雙環[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹啉



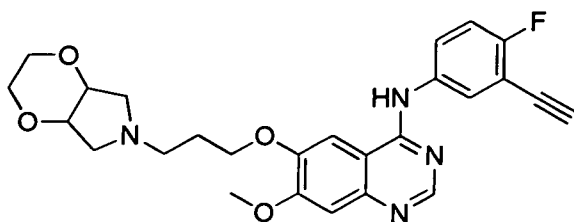
將 1,5-二氧-8-氮雜雙環[4.3.0]壬烷(0.31 g, 2.40 mmol, 1.20 eq), 4-((3-乙炔基苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯-丙氧基)-喹啉(0.74 g, 2.00 mmol, 1.00 eq), 無水碳酸鉀(1.00 g, 7.20 mmol, 3.60 eq), 四正丁基碘化銨(37mg, 0.10mmol, 0.05 eq) 在 DMF (8 mL) 的混合體系加熱至 70 °C。11 h 之後，反應體系冷卻至室溫，加入 H_2O (10 mL) 淬滅反應後，加入乙酸乙酯 (20 mL) 稀釋，分離出有機相，水相用乙酸乙酯 (20 mL \times 3) 萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮殘留物經柱層析分離 (20:1 (v/v) 二氯甲烷/甲醇) 純化得到粗產物，再在二氯甲烷/石油醚體系中重結晶得到目標產物為淡黃色固體 (0.46 g, 50.00%)，純度為 96.10%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 461.2 (M+1);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.98 (3H, s), 2.09 (2H, m), 2.73 (2H, m), 2.78 (2H, m), 2.97 (2H, dd, $J = 4.4, 10.4$ Hz), 3.09 (1H, s), 3.55 (2H, m), 3.79 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.11 (2H, m), 4.22 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.24 (2H, m), 7.25-7.28 (1H, m), 7.35(1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.67 (1H, br s), 7.80 (1H, m), 7.86 (1H, m) ppm。

實施例 9

4-((3-乙炔基-4-氟-苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(1,5-二氧-8-氮雜雙環[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹啉

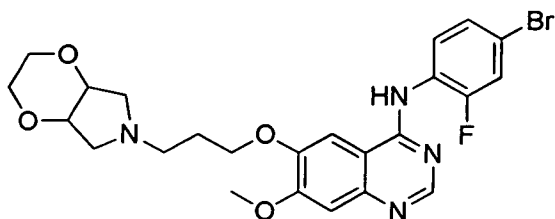


將 1,5-二氧-8-氮雜雙環[4.3.0]壬烷 (0.40 g, 3.01 mmol, 1.0 eq), 4-((3-乙炔基-4-氟-苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯-丙氧基)-喹啉 (0.87 g, 2.25 mmol, 0.75 eq), 無水碳酸鉀 (1.24 g, 9.0 mmol, 3.0 eq), 四正丁基碘化銨 (55 mg, 0.15 mmol, 0.05 eq) 在 DMF (10 mL) 的混合體系加熱至 70 °C。11 小時之後, 反應體系冷卻至室溫, 加入 H₂O (10 mL) 淬滅反應, 加入乙酸乙酯 (20 mL) 稀釋, 分離出有機相, 水相用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合併有機相後, 用無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮後經柱層析分離 (20:1 (v/v) 二氯甲烷/甲醇) 純化得到粗產物, 再在二氯甲烷/石油醚體系中重結晶得到目標產物為淡黃色固體 (0.47 g, 44.00%), 純度為 96.10%。

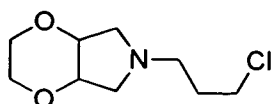
MS (ESI, pos. ion) m/z: 480.1 (M+1); C₂₆H₂₇FN₄O₄ 的計算精確品質: 478.52; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.05 (2H, m), 2.68 (2H, m), 2.72 (2H, m), 2.95 (2H, dd, J = 3.6, 10.0 Hz), 3.06 (1H, br s), 3.56 (2H, m), 3.76 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.08 (2H, m), 4.15 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.20 (1H, t, J = 8.8 Hz), 8.07-8.15 (2H, m), 8.43 (1H, s), 8.64 (1H, s) ppm。

實施例 10

4-((2-氟-4-溴-苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(1,5-二氧-8-氮雜雙環[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹啉

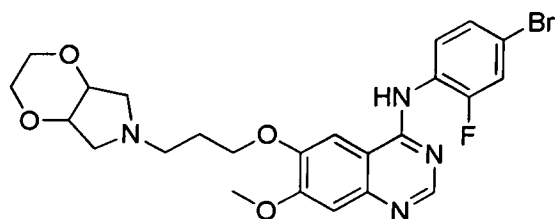


步驟 1) N-(3-氯-丙基)-1,5-二氧-8-氮雜雙環[4.3.0]壬烷



在室溫下，1,5-二氧-8-氮雜雙環[4.3.0]壬烷 (0.60 g, 4.6 mmol, 1.0 eq)，中加入丙酮 (20 mL)，然後依次加入無水碳酸鉀 (1.26 g, 9.2 mmol, 2.0 eq)，1-溴-3-氯丙烷 (0.68 mL, 6.9 mmol, 1.5 eq)，然後反應體系在 60 °C 下加熱 6 小時。將上述體系冷卻後，加入 10 mL H₂O，乙酸乙酯萃取 (20 mL×3)，合併有機相後，水洗，飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮殘留物經柱層析分離 (30:1 (v/v) 二氯甲烷/甲醇) 純化得到目標產物為黃色油狀物 (0.58 g, 62%)。

步驟 2) 4-((2-氟-4-溴-苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(1,5-二氧-8-氮雜雙環[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹啉



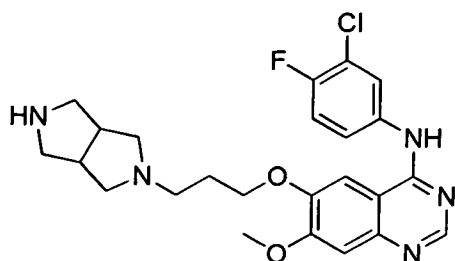
將 N-(3-氯-丙基)-1,5-二氧-8-氮雜雙環[4.3.0]壬烷 (0.58 g, 2.82 mmol, 1.2 eq)，化合物 4-((2-氟-4-溴-苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羥基-喹啉 (0.49 g, 1.35 mmol, 1.0 eq)，無水碳酸鉀 (0.56 g, 4.05 mmol, 3.0 eq)，四正丁基碘化銨 (25 mg, 0.06 mmol, 0.05 eq) 在 DMF (8 mL) 的混合體系加熱至 80 °C。11 小時之後，反應體系冷卻至室溫，加入 H₂O (10 mL) 淬滅反應，加入乙酸乙酯 (20 mL) 稀釋，分離出有機相，水相用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，合併有機相後，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮殘留物經柱層析分離 (20:1 (v/v) 二氯甲烷/甲醇) 純化得到粗產物，再在二氯甲烷/石油醚體系中重結晶得到目標產物為淡黃色固體 (0.39 g, 54.00%)，純度為 96.20%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 535.1 (M+1); C₂₄H₂₆BrFN₄O₄ 的計算精確品質: 532.11;

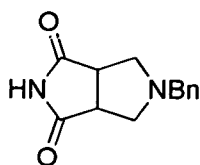
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.13 (2H, m), 2.77 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.84 (2H, dd, J = 6.4, 10.4 Hz), 2.95 (2H, dd, J = 4.0, 10.4 Hz), 3.56 (2H, m), 3.80 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.10 (2H, m), 4.25 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.13 (1H, s), 7.26-7.37 (3H, m), 8.38 (1H, t, J = 8.4 Hz), 8.67 (1H, s) ppm。

實施例 11

4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷-7-基)-丙氧基)-喹啉

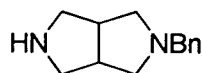


步驟 1) 2,4-二氧代-N-苄基-3,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷



-5 °C 條件下，N-甲氧甲基-N-(三甲基矽甲基)苄胺(29.99 g)的二氯甲烷(20 mL)溶液緩慢滴加到三氟乙酸(1.02 g)和順丁烯二醯亞胺(10.22 g)的二氯甲烷(250 mL)懸濁液中，滴加 1 h，繼續室溫攪拌 5 h，直接旋幹溶劑，殘留物用 3EA:7PE 混合溶劑-10 °C 低溫攪拌 1h，抽濾得到 10.18 g 白色固體，產率：42.00%。

步驟 2) N-苄基-3,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷

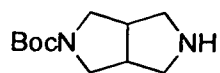


在-5 °C 條件下，固體四氫鋁鎂(1.92 g)緩慢加入到化合物 2,4-二氧代-N-苄基-3,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷(3.88 g)的四氫呋喃(80 mL)懸濁液中，加完後加熱回流 4 h，水淬滅，乙酸乙酯萃取，有機層用無水 Na₂SO₄ 乾燥 1 h，過濾，濾液濃縮後柱層析分離，(展開劑：200DCM : 30MeOH : 1NH₃H₂O, 淋洗劑：200DCM : 30MeOH : 1NH₃H₂O)，得到 2.07 g 油狀物，收率：61.00%。

步驟 3) 化合物 N-叔丁基氧醯基-N-苄基-3,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷

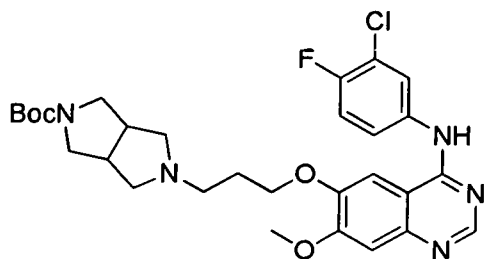
在冰浴條件下，二碳酸二叔丁酯(5.15 g)緩慢滴加到化合物 N-苄基-3,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷(3.41 g)的二氯甲烷(50 mL)中，繼續室溫攪拌過夜後，反應液水洗，水層二氯甲烷萃取，有機層用無水 Na₂SO₄ 乾燥 1 h，過濾，濾液濃縮後柱層析分離，(展開劑：50EA:1MeOH, 淋洗劑：50EA:1MeOH)，得到 2.50 g 油狀物，收率：49.00%。

步驟 4) N-叔丁基氧醯基-3,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷



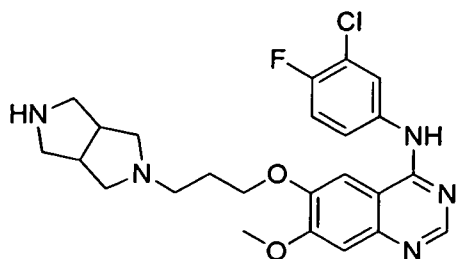
在室溫下，N-叔丁基氧羰基-N-苄基-3,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷(2.50 g)的甲醇(100 mL)溶液中加入催化量的氫氧化鈣，氫氣還原過夜，過濾，濾液濃縮後柱層析分離，(展開劑：7DCM:1MeOH, 淋洗劑：7DCM:1MeOH)，得到 1.60 g 油狀物，收率：90.00%。

步驟 5) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(N-叔丁基氧羰基-3,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷-7-基)-丙氧基)-喹啉



在室溫下，N-叔丁基氧羰基-3,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷(1.58 g)加入到 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯-丙氧基)-喹啉(2.1 g)、 K_2CO_3 (1.46 g)和催化量的 KI 的 DMF(20 mL)的體系中，繼續 80 °C 加熱 8 h，加入水稀釋後，二氯甲烷萃取，有機層用無水 Na_2SO_4 乾燥 1h，過濾，濾液濃縮後柱層析分離，(展開劑：10DCM:1MeOH, 淋洗劑：30DCM:1MeOH)，得到 1.70 g 白色固體，收率：56.00%。

步驟 6) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷-7-基)-丙氧基)-喹啉



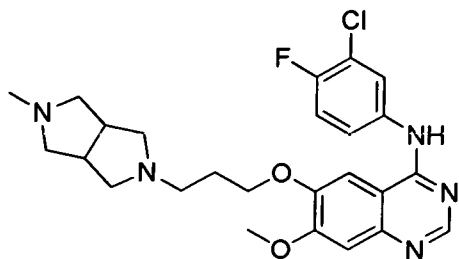
在室溫下，4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(N-叔丁基氧羰基-3,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷-7-基)-丙氧基)-喹啉(1.70 g)的 DCM(30 mL)的溶液中加入氯化氫的乙酸乙酯溶液，繼續室溫攪拌 6 h，過濾得到粗產品，用 MeOH/EA 混合溶液進行重結晶，得到 1.30 g 白色固體，收率：80.00%，HPLC 純度：85.68%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 472.2(M+1);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.81-1.88 (m, 4H), 2.35-2.43 (m, 6H), 2.68-2.74 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 4.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.91-7.93 (m, 1H), 8.64 (s, 1H) ppm。

實施例 12

4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3-甲基-3,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷-7-基)-丙氧基)-喹啉



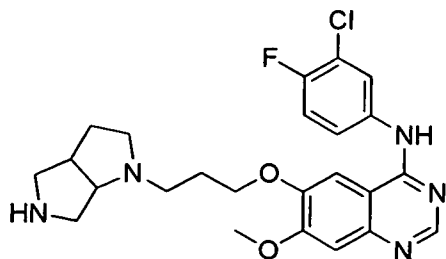
在室溫下，37% HCHO (0.10 mL)，乙酸(0.15 mL)和固體 $\text{NaB}(\text{O}_2\text{CCH}_3)_3\text{H}$ (0.26 g)依次加入到4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷-7-基)-丙氧基)-喹啉(0.20 g)的二氯甲烷和甲醇溶液中，1.5 h後，水稀釋，二氯甲烷萃取，有機層用無水 Na_2SO_4 乾燥1 h，過濾，濾液減壓懸去溶劑所得固體用氯化氫的乙酸乙酯溶液(10 mL)成鹽，過濾得到0.13 g固體產物，收率：68.00%，HPLC純度：98.69%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 486.2(M+1)；

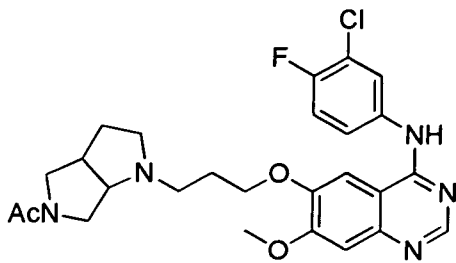
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.81-1.92 (m, 4H), 2.10-2.15 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.35-2.41 (m, 4H), 2.44 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.10 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.91-7.93 (m, 1H), 8.64 (s, 1H) ppm。

實施例 13

4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷-2-基)-丙氧基)-喹啉



步驟 1)4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(7-叔丁基氧醯基-2,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷-2-基)-丙氧基)-喹啉

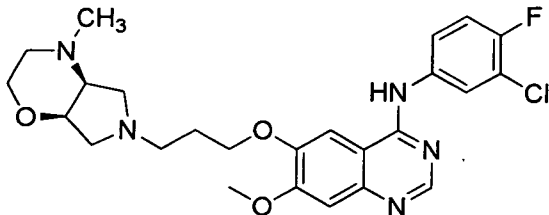


在冰浴下，乙醯氯(0.019 g)滴加到化合物 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷-2-基)-丙氧基)-喹啉(0.10 g)和三乙胺(0.072 g)的混合體系中，繼續冰浴下攪拌 2 h，水稀釋後，乙酸乙酯萃取，有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾。濾液除去溶劑，得到的固體用 DCM/PE 進行重結晶得到 0.04 g 產物，收率：40.00%，HPLC 純度：96.24%。MS (ESI, pos. ion) m/z : 514.2(M+1)；

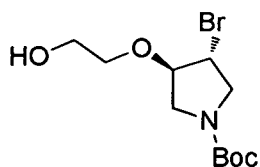
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.50-1.53 (m, 2H), 1.83-1.87 (m, 2H), 2.25-2.29 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.44 (t, $J = 4.2$ Hz, 2H), 2.90-2.93 (m, 1H), 3.50-3.61 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 4.08 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.91-7.95 (m, 1H), 8.64 (s, 1H) ppm。

實施例 15

4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-((1S,6R)-2-甲基-2,8-二氮-5-氧雜雙環[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹啉



步驟 1) (3R,4R)-N-叔丁基氧醯基-3-溴-4-(2-羥基-乙氧基)-四氫吡咯



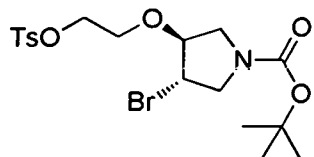
N-叔丁基氧醯基-吡咯啉 (10.00 g) 溶於乙二醇中 (40.00 g)。攪拌下，分五批加入 N-溴代丁二醯亞胺 (10.90 g, 1.04 eq)，氮氣保護下室溫攪拌反應 12 h。將反應液傾倒入水 (100 mL) 中，乙酸乙酯萃取 (100 mL \times 2)。合併有機相，用飽和亞硫酸鈉溶液洗一次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液濃縮後柱層析分離(淋洗劑：Petroleum ether/EtOAc = 2/1) 得

到 15.33 g 產品，收率：83.63 %。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 334.2(M+23) ;

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 2.11 (s, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.44-3.47 (m, 2H), 3.72 (t, $J = 9.32$ Hz, 2H), 3.77-3.80 (m, 1H), 3.82-3.85 (m, 1H), 4.10-4.14 (m, 1H), 4.28 (s, 1H) ppm。

步驟 2) (3R,4R)-N-叔丁基氧醯基-3-溴-4-(2-對甲苯磺醯氧基-乙氧基)-四氫吡咯

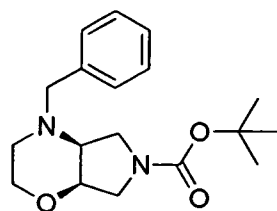


將(3R,4R)-N-叔丁基氧醯基-3-溴-4-(2-羥基乙氧基)-四氫吡咯 (10.00 g, 1 eq) 溶於甲苯 (150 mL) 中，加入三乙胺 (1.3 eq) 和 4-二甲氨基嘓啶 (0.035 eq)，然後緩慢滴加入對甲苯磺醯氧 (1.3 eq) 的甲苯溶液 (50 mL)，室溫攪拌反應 24 h。反應液用水洗兩次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液濃縮後柱層析分離(淋洗劑：Petroleum ether/EtOAc =4/1) 得到 11.34 g 無色油狀物，收率：75.70 %。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 487.4(M+23) ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (s, 9H), 2.46 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.68-3.71 (m, 3H), 3.85 (m, 1H), 4.06-4.15 (m, 3H), 7.35-7.37 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.78-7.80 (d, $J = 8.32$ Hz, 2H) ppm。

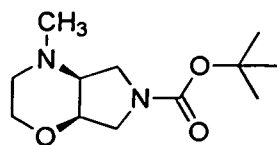
步驟 3) (1S,6R)-2-苄基-8-叔丁基氧醯基-2,8-二氮-5-氧雜雙環[4.3.0]壬烷



將(3R,4R)-N-叔丁基氧醯基-3-溴-4-(2-對甲苯磺醯氧基-乙氧基)-四氫吡咯 (7.00 g) 溶於二甲苯 (180 mL) 中，加入苄胺 (3 eq)，然後加熱回流反應 12 h。將反應液倒入水中 (100 mL)，乙酸乙酯萃取 (100 mL×3)。合併有機相，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液濃縮後柱層析分離(淋洗劑：Petroleum ether/EtOAc =4/1) 得到 3.14 g 產品，收率：76.21 %。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 319.4(M+1), 341.4(M+23)。

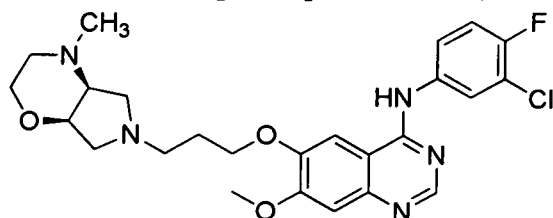
步驟 4) (1S,6R)-2-甲基-8-叔丁基氧醯基-2,8-二氮-5-氧雜雙環[4.3.0]壬烷



向(1S,6R)-2-甲基-8-叔丁基氧醯基-2,8-二氮-5-氧雜雙環[4.3.0]壬烷 (1.00 g) 的乙醇 (20 mL) 體系中，加入 20% Pd(OH)₂/C(0.30 g)，加熱回流 8 h。過濾，濾液蒸幹。殘留物溶於乙腈 (30 mL) 中，加入甲醛的水溶液 (15 eq) 及三乙醯氧基硼氫化鈉 (2.5 eq)，氮氣保護下室溫攪拌 6 h。除去溶劑，濃縮液進行柱層析分離得到 0.33 g 產品，收率: 43.42%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 243.3(M+1)。

步驟 5) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-((1S,6R)-2-甲基-2,8-二氮-5-氧雜雙環[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹啉



(1S,6R)-2-甲基-8-叔丁基氧醯基-2,8-二氮-5-氧雜雙環[4.3.0]壬烷(0.70 g) 溶解於甲醇/氯化氫(10 mL)中，室溫攪拌反應 1h。減壓蒸去溶劑，得到殘留物。將殘留物溶於 DMF (10 mL) 中，加入碳酸鉀 (2.00 g)，4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯-丙氧基)-喹啉 (0.95 g)，四丁基碘化銨 (30 mg)，加熱至 90 °C 反應 20 h。二氯甲烷 (50 mL) 加入到體系中，然後水洗多次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液濃縮後柱層析分離 (淋洗劑: CH₂Cl₂/CH₃OH = 20/1) 得到產品 367 mg，收率: 30.19%。純度: 93.68%。

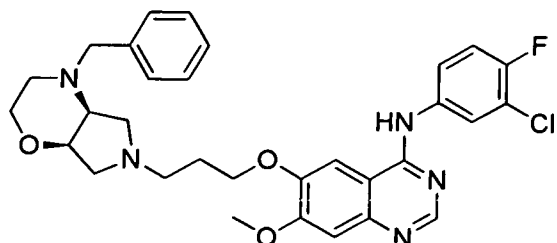
MS (ESI, pos. ion) m/z : 503.0(M+1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.11-2.14 (m, 2H), 2.17-2.20 (m, 3H), 2.20 (s, 1H), 2.35-2.39 (m, 1H), 2.75-2.77 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 3H), 3.00-3.07 (m, 1H), 3.19-3.21 (m, 2H), 3.61-3.85 (m, 2H), 3.80-3.89 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 4.26-4.28 (m, 2H), 7.16 (t, J = 8.76 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 9.12 Hz, 1H),

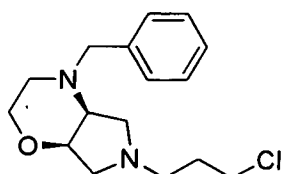
7.38 (s, 1H), 7.63 (t, $J = 4.08$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.95 (m, 3H), 8.64 (s, 1H) ppm。

實施例 16

4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-((1S,6R)-2-苄基-2,8-二氮-5-氧雜雙環[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹唑啉



步驟 1) (1S,6R)-2-苄基-8-(3-氯-丙基)-2,8-二氮-5-氧雜雙環[4.3.0]壬烷

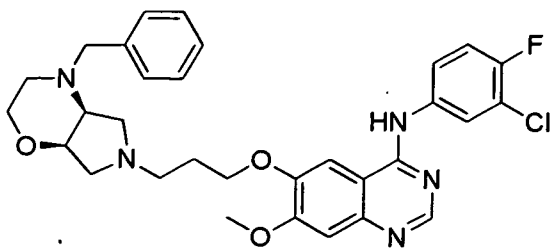


向(1S,6R)-2-苄基-8-叔丁基氧醯基-2,8-二氮-5-氧雜雙環[4.3.0]壬烷 (6.05 g) 溶於甲醇的氯化氫飽和溶液 (60 mL) 中，室溫攪拌反應 1.5 h 後，減壓蒸去溶劑，向所得殘留物中加入丙酮 (150 mL)，加入碳酸鉀 (26.22 g)，然後加入 1-溴-3-氯丙烷 (5.93 g)，加熱至回流反應 20 h。過濾，濾液減壓蒸去，殘留物重新用乙酸乙酯 (100 mL) 溶解，水洗兩次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥後，過濾。濾液濃縮後柱層析分離得到產品 1.82 g (淋洗劑：EA/CH₃OH = 20/1)，收率：32.56%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 295.8(M+1)；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.93 (m, 2H), 2.36-2.39 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.63-2.64 (m, 3H), 2.93-2.97 (m, 1H), 3.00-3.04 (m, 1H), 3.24 (s, 1H), 3.58 (m, 3H), 3.61-3.64 (m, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.97 (t, $J = 8.20$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.29 (t, $J = 6.28$ Hz, 5H) ppm。

步驟 2) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-((1S,6R)-2-苄基-2,8-二氮-5-氧雜雙環[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹唑啉



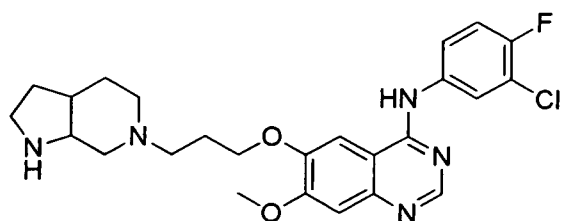
(1S,6R)-2-苄基-8-(3-氯-丙基)-2,8-二氧-5-氧雜雙環[4.3.0]壬烷(0.30 g) 溶解於 DMF (5 mL) 中，加入碳酸鉀 (0.59 g)，4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羥基-喹啉 (0.27 g) 及四丁基碘化銨 (20 mg)，加熱至 90 °C 反應 18 h。冷卻至室溫，二氯甲烷 (100 mL) 加入到體系中，然後水洗多次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液濃縮後柱層析分離 (淋洗劑：CH₂Cl₂/CH₃OH = 20/1) 得到產品 390 mg，收率：79.59 %。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 579.1(M+1) ;

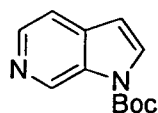
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.07-2.09 (t, *J* = 13.36 Hz, 2H), 2.09-2.10 (m, 1H), 2.40-2.43 (m, 1H), 2.66-2.68 (m, 2H), 2.70-2.78 (m, 2H), 3.00-3.02 (m, 1H), 3.08-3.13 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.77 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.02-4.04 (m, 1H), 4.20-4.22 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.04 Hz, 1H), 7.30-7.31 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.20 Hz, 5H), 7.81 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 2.60 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H) ppm。

實施例 17

4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3,9-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷-3-基)-丙氧基)-喹啉



步驟 1) N-叔丁基氧醯基-6-氮雜吲哚

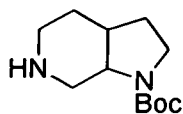


在冰浴下，二碳酸二叔丁酯(16.50 mL)緩慢滴加到 6-氮雜吲哚(6.02 g) 和三乙胺(14 mL)的混合溶液中，繼續室溫反應 3 h，水洗，乙酸乙酯萃取，用無水 Na₂SO₄ 乾燥 1 h，除去溶劑，濃縮液進行柱分離，(展開劑：3PE:1EA,

淋洗劑：3PE:1EA)得到 11.10 g 透明液體，收率：100.00 %。

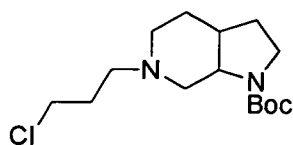
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.70 (s, 9H), 6.59 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 9.39 (s, 1H) ppm。

步驟 2) 9-叔丁基氧醯基-3,9-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷



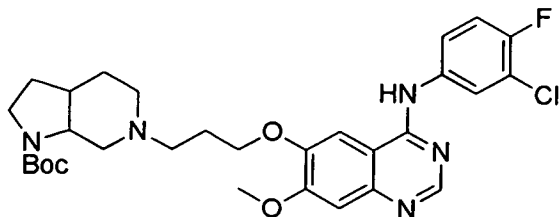
化合物 N-叔丁基氧醯基-6-氮雜吡啶(1.85 g)的乙醇(10 mL)和乙酸(10 mL)的混合溶液在催化量的二氧化鉑作用下氫氣(2.0MPa)加熱還原隔夜，濾掉鈀碳後濃縮液進行柱分離，(展開劑：Dichloromethane/Methanol = 10/1，淋洗劑：Dichloromethane/Methanol = 10/1) 得到 2.18 g 粘稠液體，收率：100.00 %。

步驟 3) 3-(3-氯-丙基)-9-叔丁基氧醯基-3,9-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷



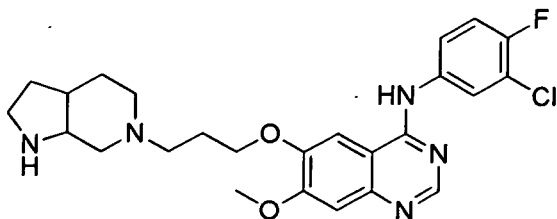
在室溫下，固體 K_2CO_3 (3.00 g)加入到 9-叔丁基氧醯基-3,9-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷(1.21 g)的丙酮(15 mL)中，加入 1-溴-3-氯丙烷(1.6 mL)，加熱回流 7 h，水稀釋後，乙酸乙酯萃取，有機層用無水 Na_2SO_4 乾燥 1 h，過濾，濾液濃縮後柱分離，(展開劑：Dichloromethane/Methanol = 10/1，淋洗劑：Dichloromethane/Methanol = 30/1)得到 1.20 g 淺黃色液體，收率：75.00 %。

步驟 4) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(9-叔丁基氧醯基-3,9-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷-3-基)-丙氧基)-喹啉



在室溫下，3-(3-氯-丙基)-9-叔丁基氧醯基-3,9-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷(1.16 g)加入到 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羥基-喹啉(0.94 g)、 K_2CO_3 (0.81 g)的 DMF(10 mL)的體系中，繼續 80°C 加熱 6 h，水稀釋後，二氯甲烷萃取，有機層用無水 Na_2SO_4 乾燥 1 h，過濾，濾液濃縮後柱分離，(展

開劑：Dichloromethane/Methanol=10:1, 淋洗劑：Dichloromethane/Methanol=10:1), 得到 1.16 g 白色固體, 收率: 67.00%。
 步驟 5) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3,9-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷-3-基)-丙氧基)-喹啉



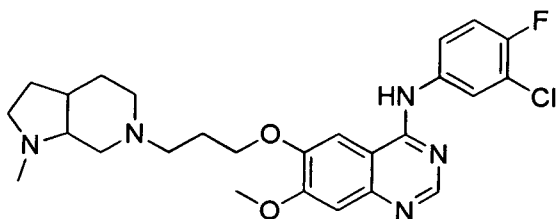
在室溫下, 氯化氫的乙酸乙酯溶液(30 mL)加入到 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(9-叔丁基氧鎂基-3,9-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷-3-基)-丙氧基)-喹啉(1.16 g)的二氯甲烷和甲醇溶液中, 繼續室溫攪拌 4 h, 過濾得到 1.20 g 固體產物, 收率: 100%, HPLC 純度: 99.69%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 486.2(M+1);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (m, 2H), 1.78 (m, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.42 (m, 5H), 2.82 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.10 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 8.54 (s, 1H) ppm。

實施例 18

4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(9-甲基-3,9-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷-3-基)-丙氧基)-喹啉



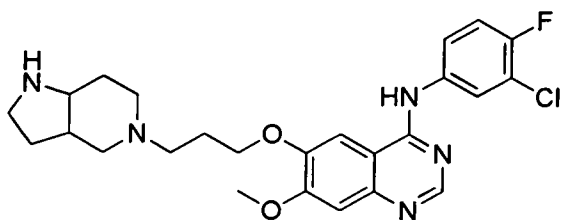
室溫下, 37% HCHO (0.10 mL), 乙酸 (0.15 mL) 和固體 $\text{NaB}(\text{O}_2\text{CCH}_3)_3\text{H}$ (0.26 g) 依次加入到 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(9-叔丁基氧鎂基-3,9-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷-3-基)-丙氧基)-喹啉 (0.20 g) 的二氯甲烷和甲醇溶液中, 1.5 h 後, 加入水稀釋, 二氯甲烷萃取, 有機層用無水 Na_2SO_4 乾燥 1 h, 過濾, 濾液除去溶劑所得固體用氯化氫的乙酸乙酯溶液 (10 mL) 成鹽, 過濾得到 0.13 g 固體產物, 收率: 68.00%, HPLC 純度: 98.22%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 500.2(M+1) ;

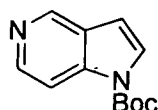
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (m, 2H), 1.68 (m, 3H), 1.80(m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.22 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 2.42 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.10 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 8.54 (s, 1H) ppm。

實施例 19

4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3,7-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷-3-基)-丙氧基)-喹啉



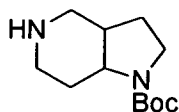
步驟 1) N-叔丁基氧醯基-5-氮雜吲哚



在冰浴下，二碳酸二叔丁酯(14 mL)緩慢滴加到 5-氮雜吲哚(5.00 g)和三乙胺(12 mL)的混合溶液中，繼續室溫反應 6 h，加入水稀釋後，乙酸乙酯萃取，有機層用無水 Na_2SO_4 乾燥 1 h，過濾，濾液濃縮後柱分離，(展開劑：3PE:1EA, 淋洗劑：3PE:1EA)得到 9.00 g 透明液體，收率：97.00 %。

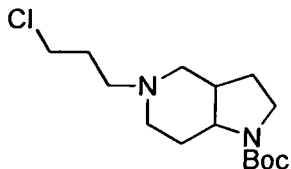
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.65 (s, 9H), 6.62 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 9.43 (s, 1H)ppm。

步驟 2) 7-叔丁基氧醯基-3,7-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷



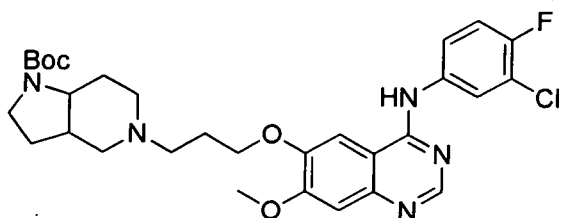
化合物 N-叔丁基氧醯基-5-氮雜吲哚(2.55 g)的乙二醇單甲醚(40 mL)和乙酸(1 mL)的混合溶液在催化量的氫氧化鈣作用下，氫氣(2.0 MPa)70 °C 加熱還原 24 h，過濾，濾液濃縮後柱分離，(展開劑：Dichloromethane/Methanol = 10/1, 淋洗劑：Dichloromethane/Methanol = 10/1)得到 2.64 g 粘稠液體，收率：100.00 %。

步驟 3) 3-(3-氯-丙基)-7-叔丁基氧醯基-3,7-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷



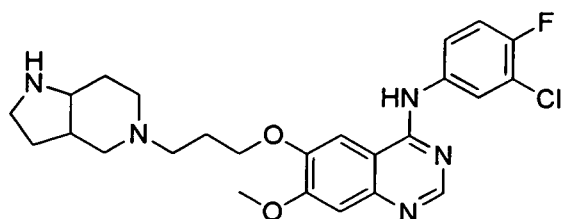
室溫下，固體 K_2CO_3 (1.54 g) 加入到 7-叔丁基氧醯基-3,7-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷 (0.63 g) 的丙酮 (15 mL) 中，加入 1-溴-3-氯丙烷 (1.45 mL)，加熱回流過夜，水稀釋後，乙酸乙酯萃取，有機層用無水 Na_2SO_4 乾燥 1 h，過濾，濾液濃縮後柱分離，(展開劑：Dichloromethane/Methanol = 10/1，淋洗劑：Dichloromethane/Methanol = 30/1) 得到 0.65 g 淺黃色液體，收率：77.00%。

步驟 4) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(7-叔丁基氧醯基-3,7-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷-3-基)-丙氧基)-喹啉



室溫下，3-(3-氯-丙基)-7-叔丁基氧醯基-3,7-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷 (0.65 g) 加入到 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羥基-喹啉 (0.52 g)、 K_2CO_3 (0.52 g) 和催化量的 KI 的 DMF (15 mL) 的體系中，繼續 80 °C 加熱 6 h，水洗，二氯甲烷萃取，用無水 Na_2SO_4 乾燥 1 h，除去溶劑，濃縮液進行柱分離，(展開劑：Dichloromethane/Methanol=10:1，淋洗劑：Dichloromethane/Methanol=10:1)，得到 0.64 g 白色固體，收率：67.00%。

步驟 5) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3,7-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷-3-基)-丙氧基)-喹啉



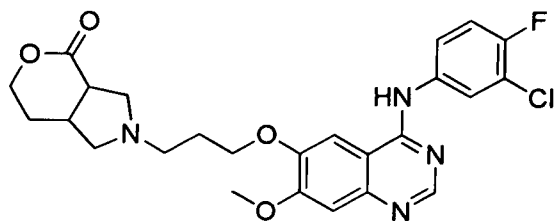
室溫下，氯化氫的乙酸乙酯溶液 (30 mL) 加入到 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(7-叔丁基氧醯基-3,7-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷-3-基)-丙氧基)-喹啉 (0.64 g) 的二氯甲烷和甲醇溶液中，繼續室溫攪拌 4 h，過濾得到 0.33 g 固體產物，收率：62.00%，HPLC 純度：98.69%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 486.2(M+1) ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (m, 2H), 1.78 (m, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.42 (m, 5H), 2.72 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.10 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 8.54 (s, 1H) ppm。

實施例 20

4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2-氧代-3-氧-8-氮雜雙環[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹啉



步驟 1) 3,6-二氫-2H-吡喃

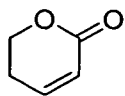


四氫吡喃-4-醇(30.00 g)溶於二氯甲烷(250 mL)中，加入三乙胺(35.68 g)，冷卻至 0°C ，氮氣保護下緩慢滴加甲磺醯氯(36.84 g)，維持該溫度攪拌反應 1 h，然後升溫到室溫攪拌 12 h。向反應液中緩慢加入水淬滅反應，然後水洗，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓蒸去溶劑得到粗品。

向上述殘留物中加入 DBU(50 mL)，加熱至 100°C 反應 3 h。然後常壓蒸餾取 $150-160^\circ\text{C}$ 餾分，即產品 17.40 g，收率 70.44%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 85.1(M+1)。

步驟 2) 2-氧代-5,6-二氫-2H-吡喃

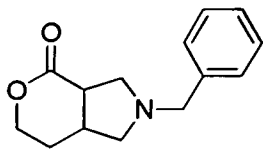


將 3,6-二氫-2H-吡喃(4.00 g, 1 eq)溶於二氯甲烷(150 mL)中，加入 PCC(1.2 eq)，加熱至回流反應 4 h，補加 PCC(0.6 eq)，繼續回流反應 4 h。過濾，濾液減壓濃縮後柱層析分離(淋洗劑：PE/EA = 2/1) 得到 0.77 g 無色油狀物，收率：16.52%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 99(M+1) ;

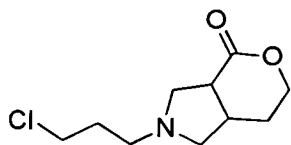
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.44-2.49 (m, 2H), 4.42-4.45 (m, 2H), 6.02-6.05 (m, 1H), 6.93-6.97 (m, 1H) ppm。

步驟 3) 2-氧代-8-苄基-3-氧-8-氮雜雙環[4.3.0]壬烷



將 2-氧代-5,6-二氫-2H-吡喃 (1.00 g, 1 eq) 溶於二氯甲烷 (150 mL) 中，加入 N-(甲氧甲基)-N-(三甲基矽基)苄胺 (1.2 eq)，冷卻至 0°C ，然後緩慢滴加 1M TFA 的二氯甲烷溶液 (0.1 eq)，緩慢升溫到室溫攪拌反應 6 h。反應液用水洗一次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液濃縮後柱層析分離(淋洗劑: PE/EA = 2/1) 得到 1.95 g 無色油狀物，收率: 82.87%。
MS (ESI, pos. ion) m/z : 232.3(M+1)。

步驟 4) 2-氧代-8-(3-氯-丙基)-3-氧-8-氮雜雙環[4.3.0]壬烷



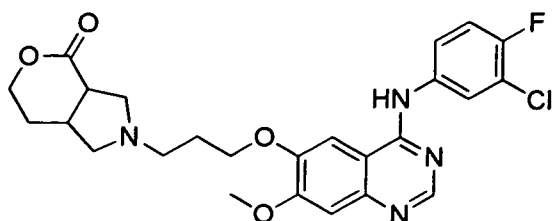
向 2-氧代-8-苄基-3-氧-8-氮雜雙環[4.3.0]壬烷 (0.50 g) 溶於乙醇中 (20 mL)，加入 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0.30 g)，在氫氣體系中加熱回流 8 h。過濾，濾液濃縮，得到 0.32g 產品。

殘留物溶於丙酮 (30 mL) 中，加入碳酸鉀 (0.94 g)，然後加入 1-溴-3-氯丙烷 (0.71 g)，加熱回流反應 12 h。過濾，濾液濃縮後柱層析分離(淋洗劑: Petroleum ether/EtOAc = 1/1) 得到 0.19 g 無色油狀物，收率: 40.00%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 218.7(M+1) ;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24-1.28 (m, 1H), 1.93-1.96 (m, 1H), 2.03-2.06 (m, 2H), 2.17-2.18 (m, 1H), 2.33-2.37 (m, 1H), 2.55-2.58 (m, 2H), 2.81-2.84 (m, 1H), 2.91-2.95 (m, 2H), 3.07-3.09 (m, 1H), 3.59 (t, $J = 13.00$ Hz, 2H), 4.20-4.26 (m, 1H), 4.38-4.40 (t, $J = 5.36$ Hz, 1H) ppm。

步驟 5) 4-((3-氯-4-氟苄基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2-氧代-3-氧-8-氮雜雙環[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹啉



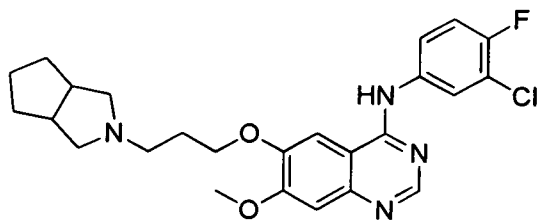
2-氧代-8-(3-氯-丙基)-3-氧-8-氮雜雙環[4.3.0]壬烷(0.19 g)溶於 DMF (8 mL) 中，加入碳酸鉀 (3.0 eq)，4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羥基-喹啉 (0.25 g)，四丁基碘化銨 (0.1 eq)，加熱至 90 °C 反應 20 h。二氯甲烷 (100 mL) 加入到體系中，然後水洗多次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液濃縮後柱層析分離 (淋洗劑： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ =20/1) 得到產品 113 mg，收率：19.62 %。純度：95.64 %。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 502.0(M+1) ;

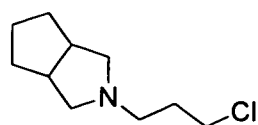
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.06-2.12 (m, 4H), 2.35 (d, $J = 2.92$ Hz, 1H), 2.51-2.58 (m, 3H), 2.76-2.79 (m, 2H), 2.97-3.02 (m, 1H), 3.49-3.50 (m, 1H), 3.52 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.18 (d, $J = 1.80$ Hz, 1H), 4.21-4.24 (m, 1H), 4.35-4.40 (m, 1H), 7.13 (t, $J = 8.80$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 9.48$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.63 (s, 1H) ppm。

實施例 21

4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3-氮雜雙環[3.3.0]辛烷-3-基)-丙氧基)-喹啉



步驟 1) N-(3-氯-丙基)-八氫環戊烷[c]吡咯烷



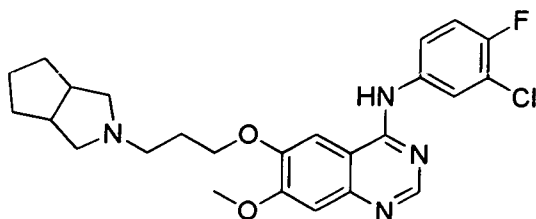
八氫環戊烷[c]吡咯烷鹽酸鹽 (5.00 g, 33.86 mmol) 混懸於丙酮 (150 mL) 中，依次加入碳酸鉀 (35.68 g, 101.59 mmol)，1-氯-3-溴丙烷 (10.56 g, 67.72 mmol) 後，氮氣保護下加熱回流反應 12 h。減壓蒸去溶劑得到殘留物，加入乙酸乙酯 (200 mL)，然後水洗兩次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液濃縮後柱層析分離 (淋洗劑： $\text{Petroleum ether}/\text{EtOAc}$ =1/1) 得

到 3.06 g 產品，收率: 56.63 %。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 188.7(M+1) ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24-1.28 (m, 1H), 1.38-1.40 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 2.46-2.50 (m, 2H), 2.56-2.57 (m, 3H), 2.63-2.68 (m, 2H), 2.70 (d, $J = 2.24$ Hz, 2H), 2.71-2.73 (m, 2H), 3.60 (m, 2H) ppm。

步驟 2) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基 6-(3-(3-氮雜雙環[3.3.0]辛烷-3-基)-丙氧基)-喹啉



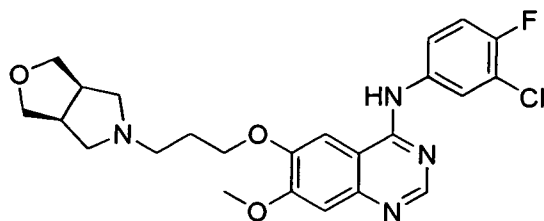
N-(3-氯-丙基)-八氮環戊烷[c]吡咯烷(2.00 g, 1.2eq)溶於 DMF (15 mL) 中，加入碳酸鉀 (2.46 g, 2.0 eq)，4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基 6-羥基-喹啉 (2.84 g, 1.0 eq)，四丁基碘化銨 (0.1eq)，氮氣保護下加熱至 90 °C 反應 12 h。二氯甲烷 (100 mL) 加入到體系中，然後水洗多次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液濃縮後柱層析分離 (淋洗劑: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 20/1$) 得到產品 2.23 g，收率: 75.59%。純度: 94.23%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 472.0(M+1) ;

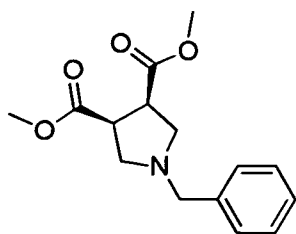
^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40-1.43 (m, 2H), 1.58-1.65 (m, 4H), 2.01 (t, $J = 8.92$ Hz, 2H), 2.10 (t, $J = 13.48$ Hz, 2H), 2.57-2.60 (m, 4H), 2.90 (t, $J = 16.32$ Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.21 (t, $J = 12.00$ Hz, 2H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 1.28$ Hz, 2H), 7.59-7.60 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.65 (s, 1H) ppm。

實施例 22

4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基 6-(3-((1S,5R)-3-氮雜雙環[3.3.0]辛烷-3-基)-丙氧基)-喹啉



步驟 1) (3R,4S)-N-苄基-3,4-二甲基氧醯基-四氮吡咯

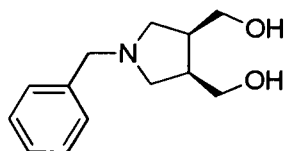


順丁烯二甲酯(4.00 g)溶於二氯甲烷(100 mL)中，氮氣保護下冷卻至 0 °C，加入 N-(甲氧基)-N-(三甲基矽基)苄胺 (1.2 eq)，然後緩慢滴加三氟乙酸的二氯甲烷溶液 (0.1 eq, 1M)，加完後升室溫，攪拌反應 6 h。反應體系用水洗一次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液濃縮後柱層析分離 (淋洗劑：PE/EA = 3/1) 得到產品 6.62 g，收率：86.02 %。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 278(M+1) ;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.70-2.75 (m, 2H), 3.12-3.17 (m, 1H), 3.30-3.33 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 7.24-7.31 (m, 5H)。

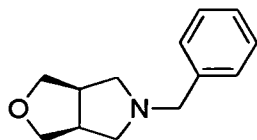
步驟 2) (3R,4S)-N-苄基-3,4-二羥甲基-四氫吡咯



(3R,4S)-N-苄基-3,4-二羥甲基-四氫吡咯(0.50 g)溶於四氫呋喃(20 mL)中，氮氣保護下冷卻至 0 °C，加入四氫鋰鋁 (3.0 eq)，升溫到室溫攪拌反應 24 h。反應體系依次用水、10%氫氧化鈉、水淬滅反應，過濾，濾液減壓蒸去溶劑後柱層析分離 (淋洗劑：CH₂Cl₂/CH₃OH = 10/1) 得到產品 0.31 g，收率：63.79 %。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 222.3(M+1)。

步驟 3) (3R,4S)-3-苄基-3-氮-7-氧雜雙環[3.3.0]辛烷



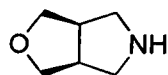
(3R,4S)-N-苄基-3,4-二羥甲基-四氫吡咯(1.44 g)溶於甲苯(60 mL)中，加入三乙胺 (1.72 mL)，對甲苯磺醯氯 (1.75 g) 及 DMAP(40 mg)，氮氣保護下室溫攪拌反應 12 h。反應體系水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓蒸去溶劑後直接用於下步反應。

將前一步產物溶解於甲苯 (20 mL) 中，加入三乙胺 (0.85 mL)，然後加熱回流 4 h。冷卻至室溫，水洗一次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮後柱層析分離 (淋洗劑： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 20/1$) 得到產品 0.51 g，收率: 62.30 %。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 204.3(M+1) ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.31-2.35 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.79-2.81 (m, 2H), 3.57-3.60 (m, 4H), 3.76-3.80 (m, 2H), 7.24-7.34 (m, 5H) ppm。

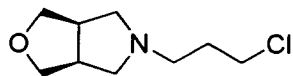
步驟 4) (3R,4S)-3-氮-7-氧雜雙環[3.3.0]辛烷



(3R,4S)-3-苄基-3-氮-7-氧雜雙環[3.3.0]辛烷(0.45 g)溶於乙醇(30 mL)中，加入 20% 氫氧化鈉 (0.30 g)，在氫氣體系中室溫攪拌反應 12 h。過濾，濾液減壓蒸去溶劑得到產品 0.15 g。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 114.2(M+1)。

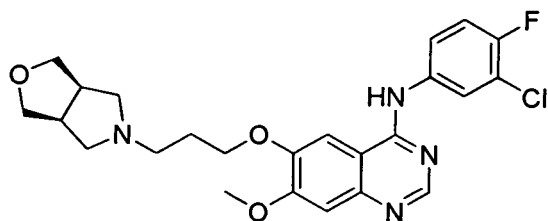
步驟 5) 3-(3-氯-丙基)-(3R,4S)-3-氮-7-氧雜雙環[3.3.0]辛烷



(3R,4S)-3-氮-7-氧雜雙環[3.3.0]辛烷 (0.15 g) 溶於丙酮 (50 mL)，加入碳酸鉀 (0.46 g)，然後再加入 1-氯-3-溴丙烷 (0.42 g, 2.0 eq)，然後加熱回流 12 h。過濾，濾液濃縮後用乙酸乙酯 (100 mL) 溶解，水洗兩次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液濃縮後柱層析分離 (淋洗劑： $\text{CH}_3\text{OH}/\text{EA} = 1/20$) 得到產物 0.13 g，收率: 50.04 %。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 190.7(M+1)。

步驟 6) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-((3R,4S)-3-氮-7-氧雜雙環[3.3.0]辛烷-3-基)-丙氧基)-喹啉



4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羥基-喹啉(0.19 g)溶解於 DMF(6 mL)中，加入碳酸鉀 (0.42 g)，四丁基碘化銨 (20 mg)，室溫攪拌 10 min 後加入 3-(3-氯-丙基)-(3R,4S)-3-氮-7-氧雜雙環[3.3.0]辛烷 (0.13 g)

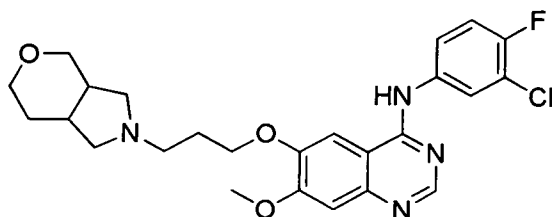
的 DMF(2 mL)溶液，氮氣保護下升溫到 80 °C 反應 14 h。二氯甲烷(100 mL)加入到體系中，然後水洗多次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液濃縮後柱層析分離(淋洗劑： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}=20/1$)得到產品 180 mg，收率：60.04 %。純度：95.78%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 474.0(M+1) ;

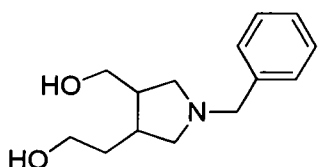
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.12 (t, $J = 13.28$ Hz, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.72 (t, $J = 13.32$ Hz, 2H), 2.83 (d, $J = 9.00$ Hz, 2H), 2.90 (s, 2H), 3.73 (t, $J = 5.36$ Hz, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.28 (t, $J = 13.24$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J = 17.60$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.32$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.93-7.96 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.64 (s, 1H) ppm。

實施例 23

4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3-氧-8-氮雜雙環[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹啉

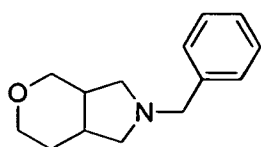


步驟 1) N-苄基-3-羥甲基-4-(2-羥基-乙基)-四氫吡咯



2-氧代-8-苄基-3-氧-8-氮雜雙環[4.3.0]壬烷(2.82 g)溶於四氫呋喃(70 mL)中，氮氣保護下冷卻至 0 °C，加入硼氫化鋰(0.40 g)，室溫攪拌反應 7 h。減壓蒸去溶劑，殘留物溶於甲醇(50 mL)中，然後加熱回流反應 16 h。減壓蒸去溶劑，殘留物溶於乙酸乙酯(100 mL)中，反水洗一次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液濃縮得到 2.31 g 粗品，收率：80.62%。
MS (ESI, pos. ion) m/z: 236.3(M+1)。

步驟 2) N-苄基-3-氧-8-氮雜雙環[4.3.0]壬烷

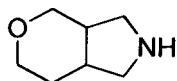


N-苄基-3-羥甲基-4-(2-羥基-乙基)-四氫吡咯(0.50 g)溶於甲苯(30 mL)中，加入三乙胺(0.8 mL)，對甲苯磺醯氯(0.75 g)及 DMAP(10 mg)，氮氣保護下室溫攪拌反應 12 h。反應體系水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮後直接用於下步反應。

將前一步產物溶解於甲苯(20 mL)中，加入三乙胺(0.85 mL)，然後加熱回流 4 h。冷卻至室溫，水洗一次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮後柱層析分離(淋洗劑： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 10/1$)得到產品 0.18 g，收率：13.61%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 218.3(M+1)。

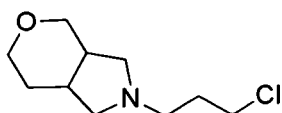
步驟 3) 3-氧-8-氮雜雙環[4.3.0]壬烷



N-苄基-3-氧-8-氮雜雙環[4.3.0]壬烷(0.45 g)溶於乙醇(30 mL)中，加入 20%氫氧化鈉(0.30 g)，在氫氣體系中室溫攪拌反應 12 h。過濾，減壓蒸去溶劑得到產品 0.14 g。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 128.3(M+1)。

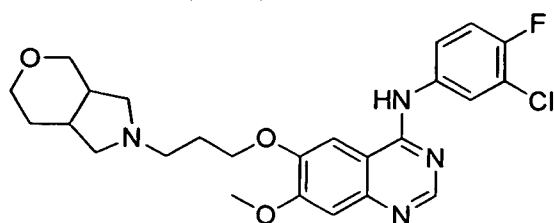
步驟 4) N-(3-氯-丙基)-3-氧-8-氮雜雙環[4.3.0]壬烷



3-氧-8-氮雜雙環[4.3.0]壬烷(0.14 g)溶於丙酮(30 mL)，碳酸鉀(0.76 g)，然後再加入 1-氯-3-溴丙烷(0.57 g, 2.0 eq)，然後加熱回流 12 h。過濾並減壓蒸去溶劑，殘留物用乙酸乙酯(100 mL)溶解，水洗兩次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液濃縮後柱層析分離(淋洗劑： $\text{CH}_3\text{OH}/\text{EA} = 1/20$)得到 38 mg 產品，收率：16.96%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 204.7(M+1)。

步驟 5) 4-((3-氯-4-氟苄基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3-氧-8-氮雜雙環[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹啉



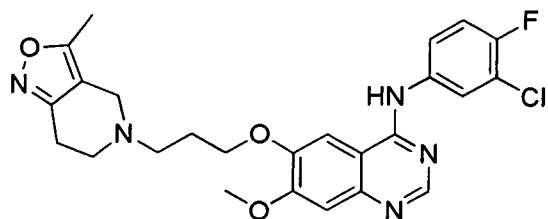
4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羥基-喹啉(60 mg)溶解於 DMF(6 mL)中，加入碳酸鉀(66 mg)，四丁基碘化銨(5 mg)，室溫攪拌 10 min，然後加入 N-(3-氯-丙基)-3-氧-8-氮雜雙環[4.3.0]壬烷(38 mg)的 DMF(1 mL)溶液，然後在氮氣保護下升溫到 90°C 反應 12 h。二氯甲烷(100 mL)加入到體系中，然後水洗多次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液濃縮後柱層析分離(淋洗劑：CH₂Cl₂/CH₃OH = 20/1)得到產品 40 mg，收率：43.95%，純度：98.50%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 488.0(M+1) ;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.26-1.29 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 2.33-2.37 (m, 3H), 2.59 (s, 1H), 3.03 (s, 1H), 3.44-3.47 (m, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.72 (d, *J* = 3.28 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 1.76 Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.87-3.89 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.50-4.55 (m, 2H), 7.11 (t, *J* = 17.68 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 15.28 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.82-7.86 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.22-8.25 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.92 (s, 1H) ppm。

實施例 24

4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3-甲基-異惡唑並[4,3-c]吡啶-1-基)-丙氧基)-喹啉



步驟 1) N-叔丁基氧醯基-4-羥基吡啶

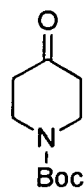
在冰浴下，將(Boc)₂O(85 mL)緩慢滴加到化合物 4-羥基吡啶(30.00 g)的 THF(300 mL)與 Na₂CO₃(60.60 g 溶解在 300 mL 水中)混合溶液中，滴加完畢，室溫攪拌過夜，再用二氯甲烷萃取(200 mL×3)，合併有機相後，用無水 Na₂SO₄乾燥，過濾，濾液濃縮後柱分離(展開劑：PE/EA = 1/1, 淋洗劑：PE/EA = 2/1)得到 53.10 g 白色的固體，收率：90.00%，純度：95.00%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 202.2(M+1) ;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.38 (s, 9H), 1.52-1.77 (m, *J* = 7.8 Hz, 4H), 3.23

(m, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.29 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H), 3.53 (s, 1H) ppm。

步驟 2) N-叔丁基氧羰基-4-氧代-哌啶

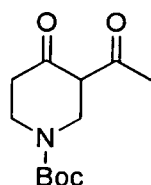


在冰浴條件下，將 Dess-Martin(174.10 g)分批加到 N-叔丁基氧羰基-4-羥基哌啶 (58.50 g) 的二氯甲烷溶液中，室溫攪拌 2 h，加水淬滅反應，再用二氯甲烷萃取 (200 mL×3)，合併有機相後，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濾液濃縮後柱分離(展開劑: PE/EA = 2/1, 淋洗劑: PE/EA = 3/1) 得到 52.00 g 白色的固體，收率: 90.00%，純度: 97.50%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 200.5(M+1) ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.42 (s, 9H), 2.78 (m, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.56 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.28 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.50 (s, 2H) ppm。

步驟 3) N-叔丁基氧羰基-3-乙醯基-4-氧代-哌啶

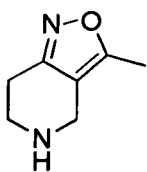


化合物 N-叔丁基氧羰基-4-氧代-哌啶 (6.00 g) 溶解在 THF 中，冷卻至 -78°C ，緩慢將 LDA (16 mL, 1 M) 滴入，保持此溫度反應 2 h，再將 N-乙醯咪唑 (3.50 g) 溶解在 THF 中的溶液加入，繼續在此溫度反應 7 h，加 10 mL 冰水淬滅反應後，再用二氯甲烷萃取 (50 mL×3)，合併有機相後，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濾液濃縮後柱分離(展開劑: PE/EA = 3/1, 淋洗劑: PE/EA = 5/1) 得到 2.98 g 黃色的油狀物，收率: 41.00%，純度: 89.00%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 242.4(M+1) ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (s, 9H), 2.13 (s, 3H), 2.28 (s, 1H), 2.44 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.97 (s, 2H) ppm。

步驟 4) 3-甲基-異惡唑並[4,3-c]哌啶

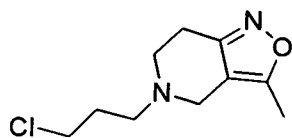


N-叔丁基氧醯基-3-乙醯基-4-氧代-吡啶 (1.50 g) 和鹽酸脛胺 (0.50 g) 在無水乙醇中加熱回流 0.5 h，冷卻，將反應液倒入 20 mL 水中，再用二氯甲烷萃取 (20 mL×3)，合併有機相後，用無水 Na₂SO₄ 乾燥，除去溶劑，濃縮液進行柱分離(展開劑：DCM/MeOH = 7/1，淋洗劑：DCM/MeOH = 10/1) 得到 0.45 g 黃色的油狀物，收率：52.00%，純度：90.00%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 139.3(M+1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.31 (s, 3H), 2.86 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H) ppm。

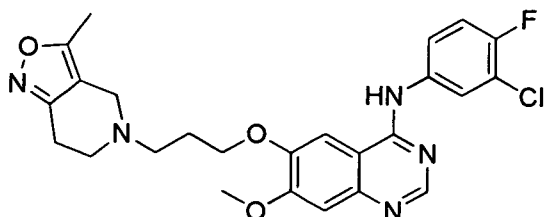
步驟 5) N-(3-氯-丙基)-3-甲基-異惡唑並[4,3-c]吡啶



3-甲基-異惡唑並[4,3-c]吡啶 (1.60 g)、1-溴-3-氯丙烷 (3.50 mL) 和碳酸鉀在丙酮中加熱回流 24 h，冷卻，過濾，濾液濃縮後柱分離(展開劑：DCM/MeOH = 10/1，淋洗劑：DCM/MeOH = 20/1) 得到 0.97g 黃色的油狀物，收率：39.00%，純度：85.00%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 215.2(M+1).6。

步驟 6) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基 6-(3-(3-甲基-異惡唑並[4,3-c]吡啶-1-基)-丙氧基)-喹唑啉



分別將 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基 6-羥基-喹唑啉 (1.20 g)、碳酸鉀 (2.60g) 和 N-(3-氯-丙基)-3-甲基-異惡唑並[4,3-c]吡啶 (0.97 g) 加入到含 10 mL DMF 的 50 mL 的圓底燒瓶內，80 °C 反應 7 h 後加入 250 mL 的冰水，再用二氯甲烷萃取 (50 mL×2)，合併有機相後，用無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濾液濃縮後柱分離(展開劑：DCM/MeOH = 10/1，淋洗劑：

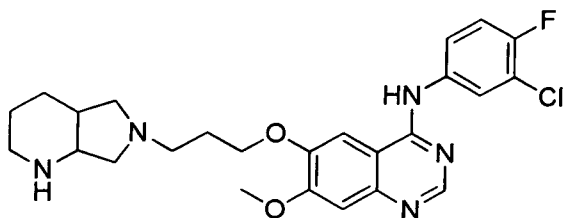
DCM/MeOH = 20/1) 得到 0.80 g 淺黃色的固體，收率：45.00%，純度：95.00%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 498.1 (M+1) ;

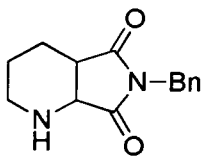
^1H NMR (400 MHz, d^6 -DMSO) δ : 2.08 (m, $J = 4.0$ Hz 2H), 2.51 (s, 3H), 2.70 (m, $J = 4.0$ Hz, 6H), 2.37 (m, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.20 (m, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.42 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 8.11 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H) ppm。

實施例 25

4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹啉



步驟 1) 6-苄基-6H-吡咯並[3,4-b]吡啶-5,7-二酮

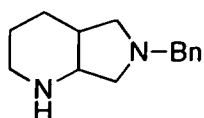


將 6-苄基-6H-吡咯並[3,4-b]吡啶-5,7-二酮 (5.00 g) 溶解在乙二醇單甲醚中，加入催化量的 10% 鈀碳，置換氫氣三次，在氫氣體系中升溫至 90 °C 反應 6 h，冷卻後倒入 100 mL 水中，再用二氯甲烷萃取 (50 mL×3)，合併有機相後，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濾液濃縮後柱分離(展開劑：PE/EA = 1/5, 淋洗劑：PE/EA = 1/2) 得到 3.00 g 無色油狀物，收率：60.00%，純度：95.00%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 245.1(M+1) ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47-1.53 (m, 4H), 2.12 (s, 1H), 2.63-2.69 (m, 1H), 2.76-2.88 (m, 2H), 3.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.64 (s, 1H), 7.25-7.36 (m, 5H) ppm。

步驟 2) 8-苄基-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷

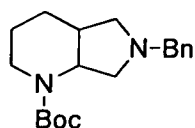


在冰浴下，將 6-苄基-6H-吡咯並[3,4-b]吡啶-5,7-二酮 (3.00 g) 緩慢加入含四氫鋰鋁 (1.20 g) 的 THF 溶液，加完後氮氣保護下回流 6 h，冷卻，在冰浴中淬滅反應，過濾，濾液濃縮後柱分離(展開劑：MeOH/EA = 1/7, 淋洗劑：MeOH/EA = 1/10) 得到 1.50 g 黃色油狀物，收率：47.00%，純度：90.00%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 217.1(M+1) ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49-1.50 (m, 2H), 1.63-1.66 (m, 2H), 2.76-2.88 (m, 2H), 1.90 (s, 1H), 2.17-2.19 (m, 1H), 2.52-2.63 (m, 4H), 2.74 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.81-2.84 (m, 1H), 2.95-2.98 (m, 1H), 3.21-3.22 (m, $J = 4.0$ Hz), 3.66 (q, $J = 12.6$ Hz, 1H), 7.22-7.34 (m, 5H) ppm。

步驟 3) 2-叔丁基氧醯基-8-苄基-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷

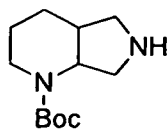


在冰浴下，將 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (3.00 mL) 緩慢滴加到 8-苄基-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷 (1.66 g) 的 THF (25 mL) 與 Na_2CO_3 (2.30 g 溶解在 25 mL 水中) 的混合溶液中，滴加完畢，室溫攪拌過夜，再用二氯甲烷萃取 (20 mL \times 3)，合併有機相後，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濾液濃縮後柱分離(展開劑：PE/EA = 5/1, 淋洗劑：PE/EA = 10/1) 得到 1.70 g 白色的固體，收率：74.00%，純度：95.00%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 317.3(M+1) ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (s, 9H), 1.66 (m, 4H), 2.76-2.88 (m, 2H), 1.90 (s, 1H), 2.19 (m, 5H), 2.76 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.84 (m, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.95-2.98 (m, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.21-3.22 (m, 2H), 3.56 (q, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.22-7.34 (m, 5H) ppm。

步驟 4) 2-叔丁基氧醯基-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷

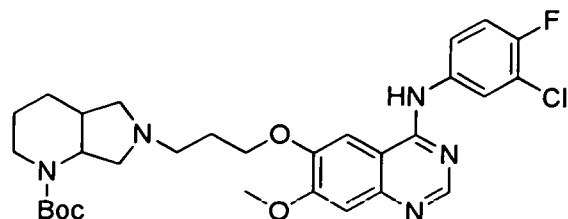


將 2-叔丁基氧醯基-8-苄基-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷 (2.00 g) 溶解在

甲醇中，加入催化量的 20% 氫氧化鈹，在氫氣體系中室溫反應 2 h，過濾除去催化劑，母液濃縮後未經純化直接投入下一步，收率:80.00 %。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 227.6(M+1)。

步驟 5) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2-叔丁基氧醯基-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹啉

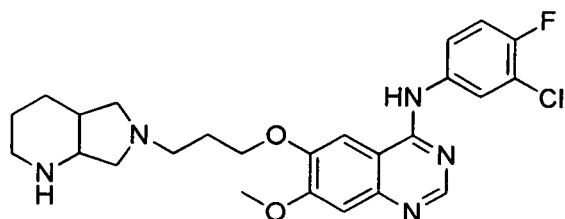


分別將 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-叔丁基氧醯基)-喹啉(2.00 g)、碳酸鉀(5.00 g)和化合物 2-叔丁基氧醯基-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷(1.20 g)加入到含 20 mL DMF 的 50 mL 的圓底燒瓶內，80 °C 反應 7 h 後倒入 50 mL 的冰水中，再用二氯甲烷萃取(50 mL×2)，合併有機相後，用無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濾液濃縮後柱分離(展開劑:DCM/MeOH = 10/1, 淋洗劑:DCM/MeOH = 20/1) 得到 1.10 g 淺黃色的固體，收率:45.00 %，純度:92.00 %。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 586.2(M+1) ;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.38(s, 9H), 1.34-1.82 (m, 6H), 2.09- 2.43 (m, 7H), 3.29 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.06 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.44 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H) ppm。

步驟 6) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹啉



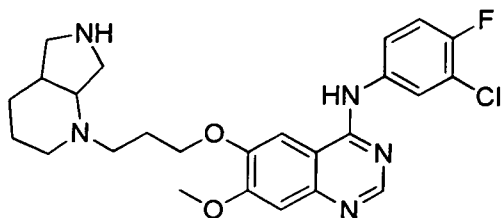
將 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2-叔丁基氧醯基-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹啉(0.60 g)溶解在二氯甲烷中，室溫下將飽和的氯化氫甲醇溶液加入，室溫反應 2 h，析出白色固體，過濾，乾燥濾渣得到 0.70 g 淺黃色固體，收率:80.00 %，純度:96.00%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 486.3(M+1) ;

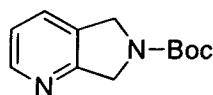
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.13-1.96 (m, 6H), 2.09- 2.43 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.68-3.70 (m, 6H), 3.83 (s, 3H), 4.06 (m, 2H), 6.93 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H) ppm。

實施例 26

4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷-2-基)-丙氧基)-喹啉



步驟 1) N-叔丁基氧醯基-6,7-二氮-5H-吡咯並[3,4-b]吡啶

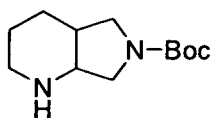


將 6,7-二氮-5H-吡咯並[3,4-b]吡啶 (2.00 g) 和三乙胺 (8.00 mL) 溶解在二氯甲烷中，冰浴下將 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (7.00 mL) 緩慢滴入，升至室溫，攪拌過夜，將反應液倒入水中，再用二氯甲烷萃取 (50 mL \times 3)，合併有機相後，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濾液濃縮後柱分離(展開劑：PE/EA = 1/2, 淋洗劑：PE/EA = 2/1) 得到 1.65 g 淺黃色的油狀物，收率：45.00%，純度：92.00%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 221.2(M+1) ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.52 (s, 9H), 4.67- 4.71 (m, 4H), 7.18 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.58 (q, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H) ppm。

步驟 2) 8-叔丁基氧醯基-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷

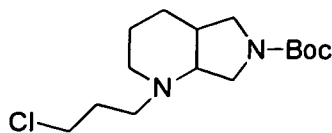


將 N-叔丁基氧醯基-6,7-二氮-5H-吡咯並[3,4-b]吡啶 (1.50 g) 溶解在乙二醇單甲醚中，加入催化量的 10% 鈀碳，置換氫氣三次，在氫氣體系中升溫至 70 °C 反應 6 h，冷卻後倒入 100 mL 水中，再用二氯甲烷萃取 (50 mL \times 3)，

合併有機相後，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濾液濃縮後得到 0.95 g 黃色油狀物，產率 65.00%，無需純化直接投入下一步。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 227.2(M+1)。

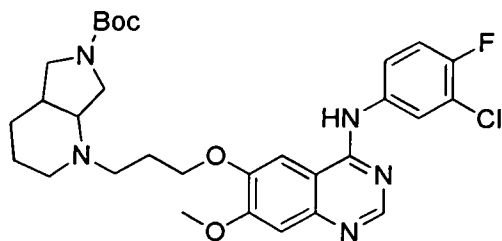
步驟 3) 2-(3-氯-丙基)-8-叔丁基氧醯基-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷



8-叔丁基氧醯基-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷 (1.60 g)、1-溴-3-氯丙烷 (1.50 mL) 和碳酸鉀 (3.00 g) 在丙酮中加熱回流 9 h，冷卻，過濾，濾液濃縮後進行柱分離(展開劑：PE/EA = 1/2, 淋洗劑：PE/EA=1/1) 得到 0.53 g 黃色的油狀物，收率：65.00%，純度：89.00%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 303.2 (M+1)。

步驟 4) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(8-叔丁基氧醯基-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷-2-基)-丙氧基)-喹啉



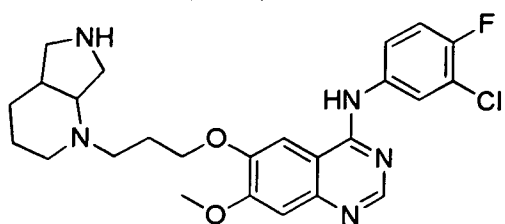
分別將 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羥基-喹啉 (0.90 g)、碳酸鉀 (2.90 g) 和 2-(3-氯-丙基)-8-叔丁基氧醯基-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷 (1.00 g) 加入到含 20 mL DMF 的 50 mL 的圓底燒瓶內，80 °C 反應 7 h 後倒入 100 mL 的冰水中，再用二氯甲烷萃取(50 mL×3)，合併有機相後，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濾液濃縮後柱分離(展開劑：DCM/MeOH = 10/1, 淋洗劑：DCM/MeOH = 20/1) 得到 0.60 g 淺黃色的固體，收率：45.00%，純度：95.00%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 586.2 (M+1)；

^1H NMR (400 MHz, d^6 -DMSO) δ : 1.72 (s, 9H), 1.29 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.94-1.98 (m, 2H), 2.19 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.49-2.54 (m, 2H), 2.85-2.87 (m, 2H), 2.91-2.95 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 4.05-4.10 (m, 3H), 4.13-4.14 (m, 1H), 4.15-4.16 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.76-7.81

(m, 2H), 8.12-8.13 (m, 1H), 8.49 (s, 1H) ppm。

步驟 5) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷-2-基)-丙氧基)-喹啉

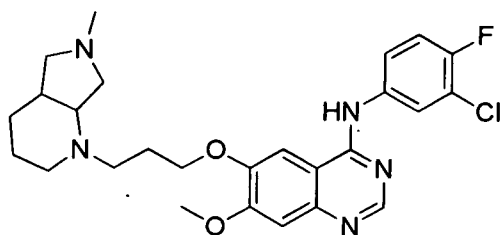


將 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(8-叔丁基氧醯基-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷-2-基)-丙氧基)-喹啉 (0.60 g) 溶解在二氯甲烷中，室溫下將 3 M 氯化氫乙酸乙酯溶液加入，室溫反應 2.0 h，析出固體，過濾，乾燥濾渣得到淺黃色固體(0.50 g)，收率：80.00%，純度：96.00%。MS (ESI, pos. ion) m/z: 486.3 (M+1)；

^1H NMR (400 MHz, d^6 -DMSO) δ : 1.99 (m, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.94-1.98 (m, 2H), 2.19 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.50-2.53 (m, 2H), 2.85-2.87 (m, 2H), 2.91-2.95 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 4.05-4.07 (m, 3H), 4.13-4.14 (m, 1H), 4.15-4.17 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.50 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.83-7.88 (m, 1H), 8.07-8.09 (m, 1H), 8.99-9.02 (m, 1H), 9.15 (s, 1H) ppm。

實施例 27

4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(8-甲基-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷-2-基)-丙氧基)-喹啉



將 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷-2-基)-丙氧基)-喹啉 (0.45 g) 溶解在甲醇/二氯甲烷 (1:1) 溶液中，將 37% 的甲醛 (1.00 mL) 和冰醋酸 (0.50 mL) 滴入，室溫反應 30 min 後，將 1.50 g 三乙醯氧基硼氫化鈉分批加入，室溫反應 2 h，將反應液倒入水中，再用二氯甲烷萃取 (50 mL \times 3)，合併有機相後，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濾液濃縮後柱分離 (展開劑：DCM/MeOH = 10/1，淋洗劑：DCM/MeOH =

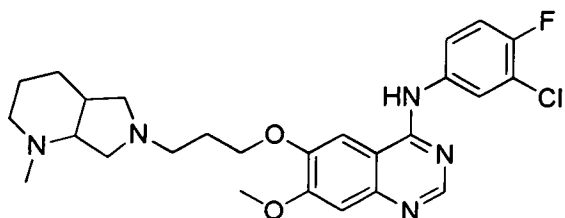
20/1) 得到 0.60 g 淺黃色的固體，收率: 70.00 %，純度: 98.00 %。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 500.1 (M+1) ;

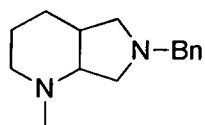
¹H NMR (400 MHz, d⁶-DMSO) δ: 1.82 (m, 1H), 2.33 (m, 4H), 1.94 (m, 1H), 2.19-2.20 (m, 2H), 2.50-2.52 (m, 1H), 2.67-2.70 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 4.01-4.02 (m, 2H), 4.03-4.04 (m, 5H), 4.05-4.07 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.83-7.88 (m, 1H), 8.07-8.08 (m, 1H), 8.89-8.91 (m, 1H), 9.05 (s, 1H) ppm。

實施例 28

4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2-甲基-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹啉



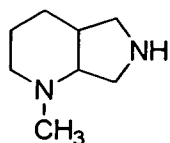
步驟 1) 2-甲基-8-苄基-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷



8-苄基-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷 (2.00 g) 和 37%的甲醛 (6.0 mL) 溶解在甲酸中，升溫至 90 °C 反應 4 h，冷卻，將反應液倒入冰水中，2 M 氫氧化鈉溶液調 PH 至 10，再用二氯甲烷萃取 (70 mL×3)，合併有機相後，用無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濾液濃縮後柱分離(展開劑: DCM/MeOH = 10/1, 淋洗劑: DCM/MeOH = 20/1) 得到 0.95 g 淺黃色的油狀物，收率: 45.00 %，純度: 85.00 %。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 231.2(M+1)。

步驟 2) 2-甲基-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷

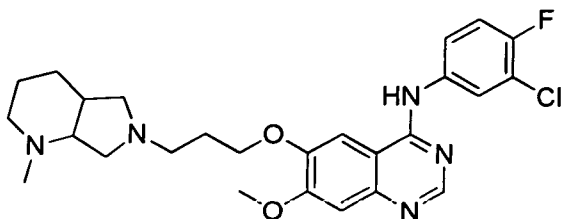


將 2-甲基-8-苄基-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷 (2.00 g) 溶解在甲醇乙酸乙酯中，加入催化量的 20% 氫氧化鈣，置換氫氣三次，在氫氣體系中室溫

反應 2 h，過濾除去催化劑，濾液濃縮後無需純化直接投入下一步，收率:80.00%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 141.2 (M+1)。

步驟 3) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2-甲基-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹啉



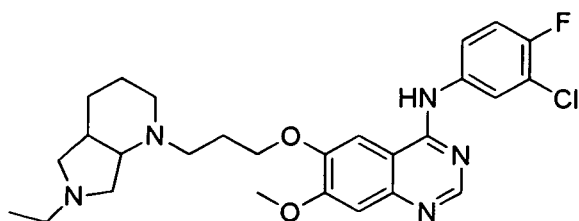
分別將 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯-丙氧基)-喹啉 (1.50 g)、碳酸鉀 (5.00 g) 和 2-甲基-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷 (0.90 g) 加入到含 25 mL DMF 的 50 mL 的圓底燒瓶內，80 °C 反應 7 h，冷卻後倒入 50 mL 的冰水中，再用二氯甲烷萃取 (50 mL×3)，合併有機相後，用無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濾液濃縮後柱分離(展開劑: DCM/MeOH = 10/1, 淋洗劑: DCM/MeOH = 20/1) 得到 0.60 g 淺黃色的固體，收率: 35.00%，純度: 95.00%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 501.1 (M+1) ;

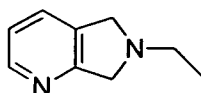
¹H NMR (400 MHz, d⁶-DMSO) δ: 1.52-1.62 (m, 4H), 1.97-2.00 (m, 3H), 2.07-2.09 (m, 2H), 2.08-2.11 (m, 4H), 2.51-2.56 (m, 1H), 2.57-2.61 (m, 2H), 2.88-2.92 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.18 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.44 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 2H), 8.13 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H) ppm。

實施例 29

4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(8-乙基-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷-2-基)-丙氧基)-喹啉



步驟 1) N-乙基-6,7-二氮-5H-吡咯並[3,4-b]吡啶

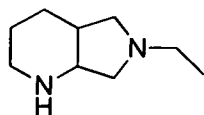


6,7-二氫-5H-吡咯並[3,4-b]吡啶 (5.00 g) 溶解在 THF 中，室溫下將 80% 鈉氫 (3.00 g) 加入，攪拌 30 min 後，緩慢將 5.3 mL 碘乙烷滴入，繼續攪拌 5 h，加冰水淬滅反應，再用二氯甲烷萃取 (70 mL×5)，合併有機相後，用無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濾液濃縮後柱分離(展開劑:DCM/MeOH = 20/1, 淋洗劑:DCM/MeOH = 30/1) 得到 2.80 g 淺黃色的固體，收率:45.00%，純度:90.00%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 149.3 (M+1);

¹H NMR (400 MHz, d⁶-DMSO) δ: 1.02 (t, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.64 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 7.11-7.83 (m, 3H) ppm。

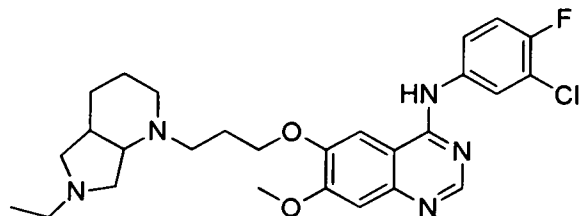
步驟 2) 8-乙基-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷



將 N-乙基-6,7-二氫-5H-吡咯並[3,4-b]吡啶 (2.00 g) 溶解在乙二醇單甲醚中，加入催化量的 10% 鈀碳，在氫氣體系中 (2 MPa) 升溫至 70 °C 反應 6 h，冷卻後倒入 100 mL 水中，再用二氯甲烷萃取 (50 mL×3)，合併有機相後，用無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濾液濃縮後得到 1.50 g 黃色油狀物，無需純化直接投入下一步，產率 70.00%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 155.0 (M+1)。

步驟 3) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(8-乙基-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷-2-基)-丙氧基)-喹啉



分別將 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯-丙氧基)-喹啉 (0.80 g)、碳酸鉀 (3.00 g) 和 8-乙基-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷 (0.40 g) 加入到含 25 mL DMF 的 50 mL 的圓底燒瓶內，80 °C 反應 7 h，冷卻後倒入 50 mL 的冰水中，再用二氯甲烷萃取 (50 mL×3)，合併有機相後，用無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濾液濃縮後柱分離(展開劑:DCM/MeOH = 10/1, 淋洗劑:DCM/MeOH = 20/1) 得到 0.36 g 淺黃色的固體，收率:35.00%，純度:

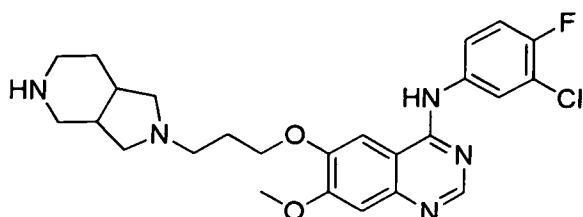
95.00 %。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 515.4(M+1) ;

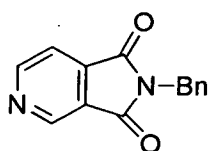
^1H NMR (400 MHz, d^6 -DMSO) δ : 1.93 (t, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.21-2.33 (m, 4H), 2.43-2.50 (m, 5H), 2.54-2.60 (m, 2H), 2.98-3.02 (m, 2H), 3.17-3.20 (m, 3H), 3.35-3.41 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 4.29 (s, 3H), 4.34 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.41 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.91 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H) ppm。

實施例 30

4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹啉



步驟 1) 6-苄基-6H-吡咯[3,4-b]吡啶-5,7-二酮

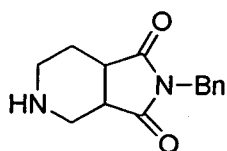


將 6H-吡咯[3,4-b]吡啶-5,7-二酮 (5.00 g) 和二異丙基乙胺 (20.00 mL) 溶解在丙酮中，室溫下將溴化苄(5.0 mL)加入，加熱回流 5 h，冷卻，過濾，將濾液倒入水中，再用二氯甲烷萃取 (50 mL \times 3)，合併有機相後，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濾液濃縮後柱分離(展開劑: PE/EA = 1/1, 淋洗劑: PE/EA = 2/1) 得到 4.00 g 棕色的固體，收率: 50.00 %，純度: 92.00%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 239.2(M+1) ;

^1H NMR (400 MHz, d^6 -DMSO) δ : 4.92 (s, 2H), 7.26-7.34 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 8.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.96 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H) ppm。

步驟 2) 6-苄基-6H-吡咯[3,4-b]派啶-5,7-二酮

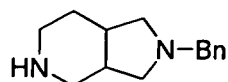


將 6-苄基-6H-吡咯[3,4-b]吡啶-5,7-二酮 (3.50 g) 溶解在乙二醇單甲醚

中，加入催化量的 10% 鈀碳，在氫氣體系中升溫至 35 °C 反應 6 h，冷卻後倒入 100 mL 水中，再用二氯甲烷萃取 (70 mL×3)，合併有機相後，用無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濾液濃縮後得到 2.20 g 黃色油狀物，收率：60%，無需純化直接投入下一步。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 245.2(M+1)。

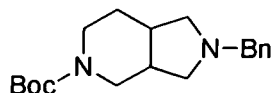
步驟 3) 8-苄基-3,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷



在冰浴下，將 6-苄基-6H-吡咯[3,4-b]派啶-5,7-二酮 (2.00 g) 緩慢加入含四氫鋰鋁 (1.00 g) 的 THF 溶液，氮氣保護回流反應 6 h，冷卻，在冰浴中淬滅反應，過濾，濾液濃縮得到 0.45 g 黃色油狀物，收率：25%，無需純化直接投入下一步。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 217.2(M+1)。

步驟 4) 3-叔丁基氧羰基-8-苄基-3,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷

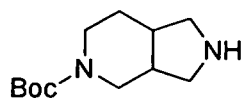


在冰浴條件下，將 (Boc)₂O (1.30 mL) 緩慢滴加到 8-苄基-3,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷 (0.85 g) 的 THF 和 Na₂CO₃ (0.85 g) 溶於水的混合溶液中，滴加完畢，室溫攪拌過夜，再用二氯甲烷萃取 (20 mL×3)，合併有機相後，用無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濾液濃縮後柱分離 (展開劑：PE/EA = 1/1, 淋洗劑：PE/EA = 2/1) 得到 1.00 g 無色油狀物，收率：80.00%，純度：95.00%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 317.7 (M+1)；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.45 (s, 9H), 2.27-2.34 (m, 2H), 2.71-2.79 (m, 4H), 3.14-3.18 (m, 2H), 3.15-3.22 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 7.21-7.23 (m, 5H) ppm。

步驟 5) 3-叔丁基氧羰基-3,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷

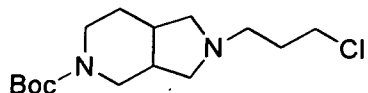


將 3-叔丁基氧羰基-8-苄基-3,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷 (1.60 g) 溶解在乙酸乙酯中，加入催化量的 20% 氫氧化鈀碳，在氫氣體系中室溫反應 3 h，

過濾除去催化劑，濾液濃縮後得到 0.68 g 無色油狀物，無需純化直接投入下一步，收率：60.00%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 227.4 (M+1)。

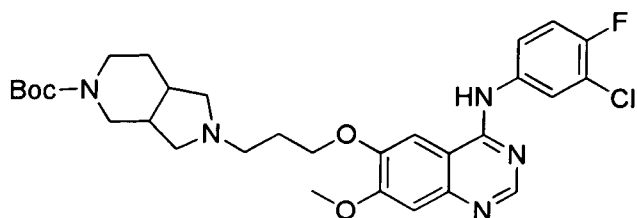
步驟 6) 3-叔丁基氧羰基-8-(3-氯-丙基)-3,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷



3-叔丁基氧羰基-3,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷 (1.70 g)、1-溴-3-氯丙烷 (1.70 mL) 和碳酸鉀 (3.30 g) 在丙酮中加熱回流 10 h，冷卻，過濾，濾液濃縮後進行柱分離(展開劑:DCM/MeOH=10/1, 淋洗劑:DCM/MeOH=20/1) 得到 0.79 g 黃色的油狀物，收率：35.00%，純度：80.00%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 303.2 (M+1)。

步驟 7) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3-叔丁基氧羰基-3,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹啉



分別將 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羥基-喹啉 (0.70 g)、碳酸鉀 (0.61g) 和 3-叔丁基氧羰基-8-(3-氯-丙基)-3,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷 (0.80 g) 加入到含 30 mL DMF 的 50 mL 的圓底燒瓶內，80 °C 反應 7 h 後倒入 50 mL 的冰水中，再用二氯甲烷萃取 (50 mL×3)，合併有機相後，用無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濾液濃縮後柱分離(展開劑:DCM/MeOH=10/1, 淋洗劑:DCM/MeOH=30/1) 得到 0.48 g 淺黃色的固體，收率：35.00%，純度：95.00%。

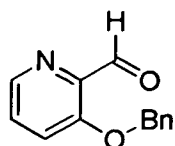
MS (ESI, pos. ion) m/z : 587.2 (M+1)；

¹H NMR (400 MHz, d⁶-DMSO) δ : 1.45 (s, 9H), 1.99-2.06 (m, 4H), 2.32-2.38 (m, 2H), 2.46-2.50 (m, 4H), 2.67-2.71 (m, 2H), 3.40-3.45 (m, 2H), 4.17-4.19 (m, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.20-2.26 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.78 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H) ppm。

步驟 8) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3,8-二氮雜雙環[4.3.0]

7.16-7.17 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 5H), 8.15-8.17 (m, 1H) ppm。

步驟 2) 3-苄氧基-2-甲醯基吡啶

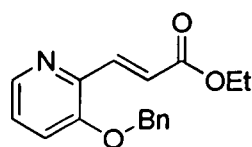


3-苄氧基-2-羧甲基吡啶(7.50 g)和二氧化錳(30.00 g)在氯仿中，加熱回流 90 min，冷卻，過濾，濾液濃縮後柱分離(展開劑：PE/EA = 1/1, 淋洗劑：PE/EA = 2/1) 得到 5.40 g 淺黃色的固體，收率：73.00%，純度：93.00%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 214.6 (M+1) ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.26(s, 2H), 7.34-7.47(m, 7H), 8.41(t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 10.40(s, 1H) ppm。

步驟 3) (E)-3-(3-苄氧基吡啶-2-基)-丙烯酸乙酯

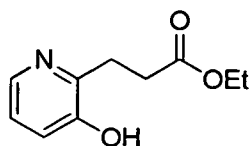


溴化鋰(2.08 g)溶解在乾燥乙腈中，分別將三乙胺(3.00 mL)、磷酸酯(2.48 g)和 3-苄氧基-2-甲醯基吡啶(4.26 g)加入，室溫反應 72 h，加水淬滅反應，再用二氯甲烷萃取(50 mL \times 3)，合併有機相後，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濾液濃縮後柱分離(展開劑：PE/EA = 2/1, 淋洗劑：PE/EA = 4/1) 得到 3.69 g 淺黃色的油狀物，收率：65.00%，純度：92.00%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 197.1 (M+1) ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 4.26 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.04 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.15-7.45 (m, 7H), 8.16 (dd, $J = 15.8, 4.4$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H) ppm。

步驟 4) 3-(3-苄氧基吡啶-2-基)-丙酸乙酯

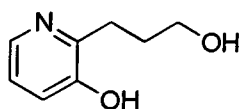


將(E)-3-(3-苄氧基吡啶-2-基)-丙烯酸乙酯(3.00 g)溶解在甲醇中，加入催化量的 10% 鈀碳，在氫氣體系中室溫反應 2 h，過濾除去催化劑，濾液濃縮後得到 1.34 g 黃色固體，無需純化直接投入下一步，收率：65.00%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 196.1 (M+1) ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.41 (bs, 1H), 8.15-8.21 (m, 1H), 7.3-7.0 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.15 (t, $J = 4.2$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.2 (t, $J = 4.2$ Hz, 2H) ppm。

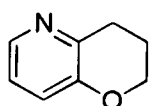
步驟 5) 3-羥基-2-(3-羥基丙基)-吡啶



在冰浴下，將 3-(3-羥基吡啶-2-基)-丙酸乙酯 (2.40 g) 緩慢加入含四氫鋁鋁 (0.94 g) 的 THF 溶液，氮氣保護下室溫反應 5 h，冷卻，在冰浴中加水淬滅反應，過濾，濾液濃縮得到 0.95 g 黃色油狀物，收率: 50%，無需純化直接投入下一步。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 154.7 (M+1)。

步驟 6) 3,4-二氫-2H-吡喃並[3,2-b]吡啶

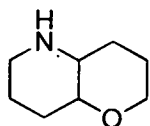


3-羥基-2-(3-羥基丙基)-吡啶 (0.90 g) 溶解在 48% 氫溴酸 (20 mL) 溶液中，在封管中加熱至 150 °C 反應 5 h，冷卻，濃縮後倒入 1 M 的氫氧化鈉甲醇溶液中，濃縮液進行柱分離(展開劑: PE/EA = 1/1, 淋洗劑: PE/EA = 2/1) 得到 0.24 g 淺黃色的油狀物，收率: 30.00%，純度: 92.00 %。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 136.3 (M+1) ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.99-7.98 (m, 1H), 7.19-7.11 (m, 2H), 4.19 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.91 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.12-2.07 (m, 2H) ppm。

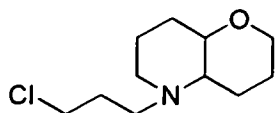
步驟 7) 2-氧-7-氮雜雙環[4.4.0]癸烷



將 3,4-二氫-2H-吡喃並[3,2-b]吡啶 (0.60 g) 溶解在乙二醇一甲醚中，加入催化量的 10% 鈀碳，在氫氣體系 (2 MPa) 中 70 °C 反應 3 h，過濾除去催化劑，濾液濃縮後得到 0.56 g 無色油狀物，無需純化直接投入下一步，收率: 90.00 %。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 142.2 (M+1)。

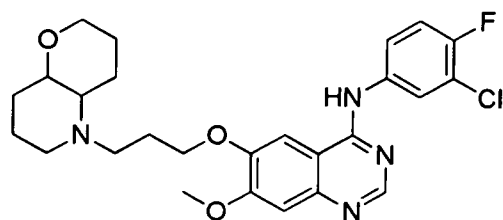
步驟 8) 7-(3-氯-丙基)-2-氧-7-氮雜雙環[4.4.0]癸烷



2-氧-7-氮雜雙環[4.4.0]癸烷 (0.50 g)、1-溴-3-氯丙烷 (0.90 mL) 和碳酸鉀 (0.70 g) 在丙酮中加熱回流 10 h, 冷卻, 過濾, 濾液濃縮後柱分離(展開劑: DCM/MeOH = 15/1, 淋洗劑: DCM/MeOH = 25/1) 得到 0.23 g 黃色的油狀物, 收率: 30.00%, 純度: 80.00%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 218.5 (M+1)。

步驟 9) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2-氧-7-氮雜雙環[4.4.0]癸烷-7-基)-丙氧基)-喹啉



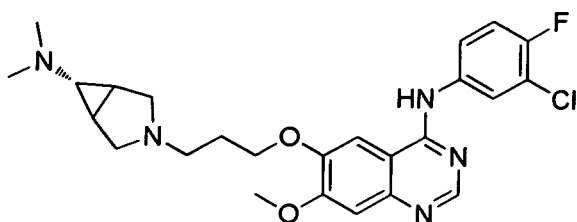
分別將 7-(3-氯-丙基)-2-氧-7-氮雜雙環[4.4.0]癸烷 (0.23 g)、碳酸鉀 (0.26 g) 和 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羥基-喹啉 (0.30 g) 加入到含 20 mL DMF 的 50 mL 的圓底燒瓶內, 80 °C 反應 7 h, 冷卻, 加入 50 mL 的冰水, 再用二氯甲烷萃取 (50 mL × 3), 合併有機相後, 用無水 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾, 濾液濃縮後柱分離(展開劑: DCM/MeOH = 10/1, 淋洗劑: DCM/MeOH = 20/1) 得到 0.11 g 淺黃色的固體, 收率: 25.00%, 純度: 96.00%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 501.3 (M+1);

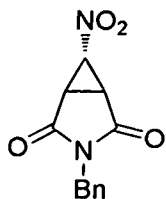
¹H NMR (400 MHz, d⁶-DMSO) δ : 9.54 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.24 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.33-3.30 (m, 2H), 2.51-2.49 (m, 4H), 2.14-1.93 (m, 6H), 1.74-1.71 (m, 3H), 1.36-1.23 (m, 3H) ppm。

實施例 32

4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(6-(N,N-二甲基氨基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-丙氧基)-喹啉



步驟 1) 3-苄基-6-硝基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,4-二酮



N-苄基馬來醯亞胺 (7.40 g) 和碳酸鉀 (5.50 g) 投入含 500 mL 乙腈的反應瓶中，室溫下將溴代硝基甲烷 (5.60 g) 緩慢滴入，室溫攪拌反應 24 h，過濾，濾液濃縮後柱分離 (展開劑: PE/EA = 2/1, 淋洗劑: PE/EA = 4/1) 得到 3.90 g 淺黃色的固體，收率: 40.00%，純度: 93.00%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 247.1 (M+1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.34 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 4.51 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 7.22-7.42 (m, 5H) ppm。

步驟 2) 3-苄基-6-硝基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷



3-苄基-6-硝基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,4-二酮 (6.00 g) 溶解在 THF 中，室溫下，緩慢將 1 M 的硼烷-THF (100 mL) 溶液滴入後回流 1 h，冷卻，加甲醇淬滅反應，濃縮後柱分離 (展開劑: PE/EA = 1/1, 淋洗劑: PE/EA = 2/1) 得到 4.30 g 淺黃色的油狀物，收率: 80.00%，純度: 94.00%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 219.2 (M+1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.51 (m, 2H), 3.14 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 4.63 (s, 1H), 7.3 (m, 5H) ppm。

步驟 3) 3-苄基-6-氨基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷



3-苄基-6-硝基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷 (4.00 g) 和催化量的雷尼鎳溶解在甲醇中，室溫下，將 98% 水合肼 70 mL 緩慢加入，室溫反應 5 h，過濾，濾液濃縮後得到 3.60 g 棕色油狀物，無需純化直接投入下一步。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 204.3 (M+1)。

步驟 4) 3-苄基-6-(N,N-二甲基氨基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷



將 3-苄基-6-氨基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷 (3.60 g) 溶解在甲醇中，室溫下分別將 37% 的甲醛 (7 mL) 和冰醋酸 (17 mL) 加入，室溫反應 30 min，分批將 20.00 g 三乙醯氧基硼氫化鈉加入，繼續室溫反應 7 h，冰浴下加水淬滅反應，過濾，濾液濃縮後倒入水中，再用二氯甲烷萃取 (50 mL×4)，合併有機相後，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濾液濃縮後柱分離兩次(展開劑: DCM/MeOH = 20/1，淋洗劑: DCM/MeOH = 40/1) 得到 1.8 g 黃色的油狀物，收率: 45.00%，純度: 91.00%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 218.5 (M+1)；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.26 (s, 6H), 2.41-2.38 (m, 2H), 3.04 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 4.53 (s, 1H), 7.3-7.25 (m, 5H) ppm。

步驟 5) 6-(N,N-二甲基氨基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷



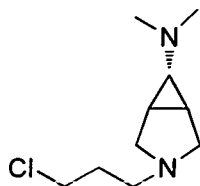
將 3-苄基-6-(N,N-二甲基氨基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷 (1.80 g) 溶解在甲醇中，加入催化量的 20% 氫氧化鈹碳，置換氫氣三次，在氫氣體系中室溫反應 3 h，過濾除去催化劑，濃縮液進行柱分離(展開劑: DCM/MeOH = 10/1，淋洗劑: DCM/MeOH = 20/1) 得到 0.74g 棕色油狀物，收率: 70.00%，

純度 90.00%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 127.5 (M+1) ;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25-1.28 (m, 3H), 1.72- 1.76 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 3.19-3.29 (m, 2H) ppm。

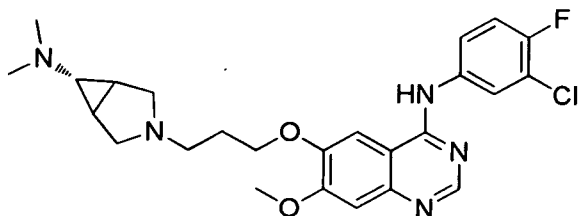
步驟 6) 3- (3-氯-丙基) -6- (N,N-二甲基氨基) -3-氮雜雙環[3.1.0]己烷



6- (N,N-二甲基氨基) -3-氮雜雙環[3.1.0]己烷 (1.45 g)、1-溴-3-氯丙烷 (4.05 mL) 和碳酸鈉 (11.20 g) 在丙酮中加熱回流 7 h，冷卻，過濾，母液濃縮後進行柱分離(展開劑：DCM/MeOH =20/1, 淋洗劑：DCM/MeOH =35/1) 得到 0.93 g 黃色的油狀物，收率：40.00%，純度：80.00%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 203.7 (M+1)。

步驟 7) 4- ((3-氯-4-氟苯基) 氨基) -7-甲氧基 6- (3- (6- (N,N-二甲基氨基) -3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基) -丙氧基) -喹啉



分別將 3- (3-氯-丙基) -6- (N,N-二甲基氨基) -3-氮雜雙環[3.1.0]己烷 (0.70 g)、碳酸鉀 (0.78 g) 和 4- ((3-氯-4-氟苯基) 氨基) -7-甲氧基 6-羥基-喹啉 (0.70 g) 加入到含 30 mL DMF 的 50 mL 的圓底燒瓶內，80 °C 反應 7 h，冷卻，加入 50 mL 的冰水，再用二氯甲烷萃取 (50 mL×3)，合併有機相後，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濾液濃縮後柱分離(展開劑：DCM/MeOH = 10/1, 淋洗劑：DCM/MeOH = 20/1) 得到 0.47 g 淺黃色的固體，收率：35.00%，純度：96.00%。

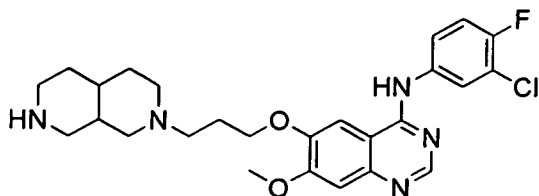
MS (ESI, pos. ion) m/z : 486.1 (M+1) ;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ : 9.45 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.12 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.19-4.12 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.45-3.30 (m, 6H), 2.51 (s, 6H), 2.14-1.93 (m,

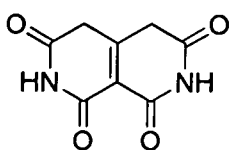
6H), 1.33 (m, 1H) ppm。

實施例 33

4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2,7-二氮雜十氫萘-2-基)-丙氧基)-喹啉

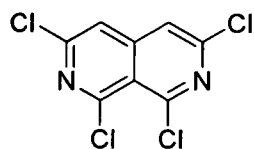


步驟 1) 2,7-二氮雜萘-1,3,6,8 (2H,4H,5H,7H) -四酮



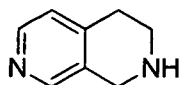
向化合物1,3-丙酮二羧酸二乙酯(272 mg, 1.35 mmol, 1 eq), 丙二腈(100 mg, 1.52 mmol, 1.1 eq) 的無水乙醇(5 mL) 溶液中滴加一滴乙基胺, 室溫攪拌48小時後, 減壓除去溶劑, 向殘留物中加入70%硫酸(0.2 mL), 加熱至100 °C反應10分鐘, 冷卻至室溫, 倒入冰水中, 抽濾收集得到黃色固體產物(236 mg, 90%)。

步驟 2) 1,3,6,8-四氯-2,7-二氮雜萘



將 2,7-二氮雜萘-1,3,6,8 (2H,4H,5H,7H) -四酮(3.00 g, 1.50mmol) 與三氯氧磷(25 mL) 加入到 125 mL 封管內, 加熱到 180 °C 反應 24 小時。反應結束後, 倒入 500 mL 冰水中, 然後用飽和碳酸鉀水溶液調 pH 至 10 左右, 乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 有機層無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液旋乾溶劑得到黃色固體產物(1.80 g, 44%)。

步驟 3) 1,2,3,4-四氫-2,7-二氮雜萘



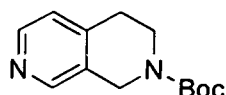
將 1,3,6,8-四氯-2,7-二氮雜萘(1.00 g, 2.67 mmol, 1 eq), 鈰碳(200 mg, 0.2 eq), 醋酸鉀(6.00 g, 61 mmol, 16 eq) 在 500 mL 圓底燒瓶加入 300 mL

甲醇，氫氣體系下室溫反應 24 小時。反應結束後，用矽藻土過濾，濾液濃縮後加入 100 mL 飽和碳酸鈉水溶液，二氯甲烷萃取 (50 mL×3)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮得到淺黃色油狀物 (450 mg, 90%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 135.2 (M+1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.95 (2H, m), 3.38 (2H, m), 3.83 (2H, s), 7.08 (1H, m), 8.14 (1H, m), 8.28 (1H, m) ppm。

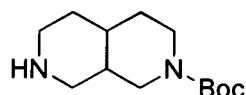
步驟 4) 1,2,3,4-四氫-2-叔丁基氧醯基-2,7-二氮雜萘



在冰浴條件下，將 Boc 酸酐 (2.68 g, 12.30 mmol, 1.5 eq) 滴加到 1,2,3,4-四氫-2,7-二氮雜萘 (1.10 g, 8.20 mmol, 1 eq) 與 DMAP (200 mg, 1.60 mmol, 10%) 的乙腈 (30 mL) 溶液中，滴加完畢後，升至室溫反應過夜。減壓除去溶劑，加入 50 mL 水，二氯甲烷萃取 (20 mL×3)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮後得到黃色油狀物 (550 mg, 46%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 235.2 (M+1)。

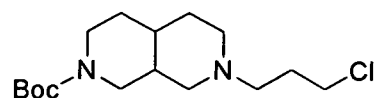
步驟 5) 2-叔丁基氧醯基-2,7-二氮雜十氫萘



將 1,2,3,4-四氫-2-叔丁基氧醯基-2,7-二氮雜萘 (1.00 g, 4.27 mmol, 1 eq) 與氫氧化鈣 (400 mg, 0.1 eq) 加入到 150 mL 冰乙酸中，氫氣氛下加熱至 80°C 反應過夜。反應冷卻至室溫後，過濾除去氫氧化鈣，減壓蒸除溶劑，加入 100 mL 水，氨水調節 pH 值至 7-8，二氯甲烷萃取 (50 mL×3)，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮殘留物經柱層析分離 (10:1 (v/v) 乙酸乙酯/甲醇) 純化得到目標產物為淡黃色油狀物 (700 mg, 69%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 241.1 (M+1)。

步驟 6) 2-叔丁基氧醯基-7-(3-氯-丙基)-2,7-二氮雜十氫萘

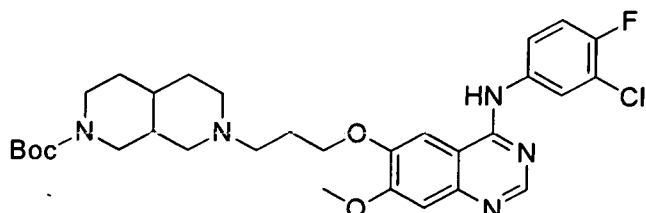


將 2-叔丁基氧醯基-2,7-二氮雜十氫萘 (320 mg, 1.33 mmol, 1 eq)，氯溴丙烷 (530 mg, 3.33 mmol, 2.5 eq)，碳酸鉀 (736 mg, 5.33 mmol, 4 eq)，

在丙酮 (25 mL) 體系中加熱至回流反應過夜。冷卻至室溫，過濾除去碳酸鉀，濾液濃縮後經柱層析分離 (20:1 (v/v) 二氯甲烷/甲醇) 純化得到目標產物為淡黃色油狀物 (190 mg, 47%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 317.2 (M+1)。

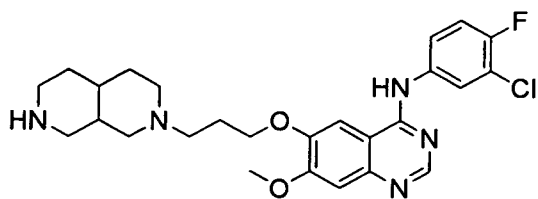
步驟 7) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2-叔丁基氧醯基-2,7-二氮雜十氫萘-7-基)-丙氧基)-喹啉



在氮氣保護下，將 2-叔丁基氧醯基-7-(3-氯-丙基)-2,7-二氮雜十氫萘 (200 mg, 0.63 mmol, 1 eq), 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羥基-喹啉 (200 mg, 0.63 mmol, 1 eq), 碳酸鉀 (175 mg, 1.27 mmol, 2 eq) 在 DMF (10 mL) 體系中加熱至 80 °C 反應過夜。反應結束後，冷去至室溫，加入 50 mL 二氯甲烷，分別用飽和食鹽水 (20 mL×3)，水洗 (20 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮後經柱層析分離 (20:1 (v/v) 二氯甲烷/甲醇) 純化得到目標產物為黃色固體 (120 mg, 32%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 600.2 (M+1)。

步驟 8) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2,7-二氮雜十氫萘-2-基)-丙氧基)-喹啉



將 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2-叔丁基氧醯基-2,7-二氮雜十氫萘-7-基)-丙氧基)-喹啉 (300 mg, 0.50 mmol) 加入到裝有 10 mL 鹽酸乙酸乙酯的 25 mL 圓底燒瓶中，室溫反應 1 小時，反應結束後，濃縮得到黃色固體 (153 mg, 58%, 純度 92%)。

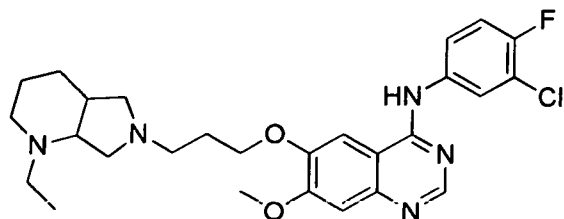
MS (ESI, pos. ion) m/z: 500.0 (M+1) ;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.69-2.00 (4H, m), 2.03-2.08 (3H, m), 2.53 (1H, m), 2.90-3.08 (2H, m), 3.22-3.26 (4H, m), 3.30-3.22 (1H, m), 3.40-3.22 (2H, m),

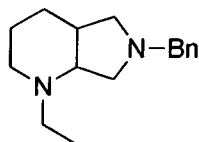
3.52-3.53(1H, m), 3.97 (3H, s), 4.24 (2H, m), 7.05-7.09 (2H, m), 7.35-7.37(1H, m), 7.53-7.58 (2H, m), 8.50 (1H, s) ppm。

實施例 34

4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2-乙基-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹啉



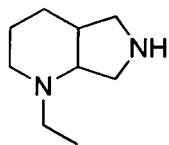
步驟 1) 2-乙基-8-苄基-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷



8-苄基-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷 (5.00 g) 溶解在 THF 中，室溫下將 80% 氫化鈉 (3.00 g) 加入，攪拌 30 min 後，緩慢將 5.3 mL 碘乙烷滴入，繼續攪拌 5 h，加冰水淬滅反應，再用二氯甲烷萃取 (70 mL×5)，合併有機相後，用無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濾液濃縮後柱分離(展開劑:DCM/MeOH = 20/1, 淋洗劑:DCM/MeOH = 30/1) 得到 2.58 g 淺黃色的固體，收率:45.60%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 245.2(M+1)。

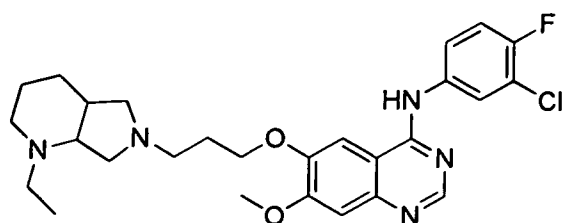
步驟 2) 2-乙基-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷



將 2-乙基-8-苄基-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷 (2.58 g) 溶解在甲醇乙酸乙酯中，加入催化量的 20% 氫氧化鈹碳，置換氫氣三次，在氫氣體系中室溫反應 2 h，過濾除去催化劑，濾液濃縮後無需純化直接投入下一步，收率: 85.50%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 155.2 (M+1)。

步驟 3) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2-乙基-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹啉



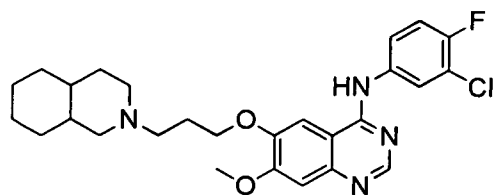
分別將 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯-丙氧基)-喹啉 (1.50 g)、碳酸鉀 (5.00 g) 和 2-乙基-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷 (0.90 g) 加入到含 25 mL DMF 的 50 mL 的圓底燒瓶內，80 °C 反應 7 h，冷卻後倒入 50 mL 的冰水中，再用二氯甲烷萃取 (50 mL×3)，合併有機相後，用無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濾液濃縮後柱分離 (展開劑：DCM/MeOH = 10/1，淋洗劑：DCM/MeOH = 20/1) 得到 0.75 g 淺黃色的固體，收率：38.60%，純度：98.30%。

MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 514.1 (M+1) ;

¹H NMR (400 MHz, d⁶-DMSO) δ: 1.03 (t, *J* = 4.6 Hz, 3H), 1.52-1.62 (m, 2H), 1.97-2.00 (m, 3H), 2.07-2.09 (m, 2H), 2.08-2.11 (m, 4H), 2.40 (q, *J* = 4.6 Hz, 2H), 2.51-2.56 (m, 1H), 2.57-2.61 (m, 2H), 2.88-2.92 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.18 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.44 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 2H), 8.13 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H) ppm。

實施例 35

4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(十氫異喹啉-2-基)-丙氧基)-喹啉



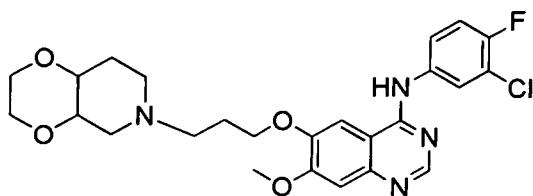
在氮氣保護下，將十氫異喹啉 (200 mg, 1.44 mmol, 1 eq)，4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯-丙氧基)-喹啉 (570 mg, 1.44 mmol, 1 eq)，碳酸鉀 (238 mg, 1.70 mmol, 1.2 eq) 在 DMF (15 mL) 體系中加熱至 80 °C 反應過夜。反應結束後，冷去至室溫，加入 100 mL 二氯甲烷，分別用飽和食鹽水 (20 mL×3) 和水 (20 mL×2) 洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮後經柱層析分離 (20:1 (v/v) 二氯甲烷/甲醇) 純化得到目標產物為黃色固體 (350 mg, 49.00%，純度 90.00%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 499.2 (M+1) ;

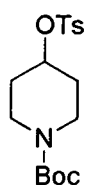
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.27-1.59 (12H, m), 1.80-1.82 (2H, m), 2.07-2.33 (2H, m), 2.40-2.51 (2H, m), 3.22-3.26 (2H, m), 4.22-4.24 (2H, m), 7.14-7.16 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.65-7.69 (1H, m), 8.00-8.02 (1H, m), 8.64 (1H, s) ppm.

實施例 36

4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(1,5-二氧-9-氮雜[4.4.0]雙環-9-基)-丙氧基)-喹啉



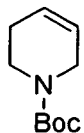
步驟 1) 1-叔丁基氧醯基-4-對甲苯磺醯氧基-哌啶



將 1-叔丁基氧醯基-4-羥基-哌啶 (5.00 g, 24.80 mmol, 1 eq), 對甲苯磺醯氯 (5.70 g, 29.80 mmol, 1.2 eq), 三乙胺 (10.7 mL, 74.40 mmol, 3 eq) 在 100 mL 乾燥二氯甲烷中室溫下反應 8 小時, 反應結束後, 分別用飽和食鹽水 (30 mL), 水 (30 mL) 洗, 有機相用無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液濃縮後經柱層析分離 (5:1 (v/v) 石油醚/乙酸乙酯) 純化得到目標產物為白色固體 (5.50 g, 68.00%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 356.2 (M+1)。

步驟 2) 1-叔丁基氧醯基-1,2,3,6-四氫吡啶

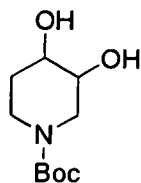


將 1-叔丁基氧醯基-4-對甲苯磺醯氧基-哌啶 (5.50 g, 15.40 mmol, 1 eq), DBU (5.70 g, 31.00 mmol, 2 eq) 在 DMF (100 mL) 體系中加熱至 150 °C 反應過夜。冷卻至室溫, 加入 100 mL 二氯甲烷, 分別用飽和食鹽水 (20

mL×3)，水 (30 mL×2) 洗，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮後經柱層析分離 (10:1 (v/v) 石油醚/乙酸乙酯) 純化得到目標產物為淺黃色油狀物 (2.40 g, 85.00%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 184.1 (M+1)。

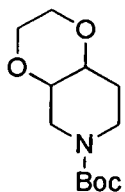
步驟 3) 1-叔丁基氧醯基-3,4-二羥基-哌啶



將催化量四氧化鉻 (20 mg) 溶於 5 mL 異丙醇中，加入到 1-叔丁基氧醯基-1,2,3,6-四氫吡啶 (2.40 g, 13.10 mmol, 1 eq)，NMO (2.65 g, 19.60 mmol, 1.5 eq) 在丙酮 (60 mL) 體系中，室溫下反應過夜。10 mL 飽和亞硫酸氫鈉水溶液滴加到反應中，室溫攪拌半小時，減壓除去溶劑，稀鹽酸調 pH 值至 5-6，二氯甲烷 (50 mL×2) 萃取，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮得到目標產物為無色油狀物 (2.60 g, 92.00%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 218.2 (M+1)。

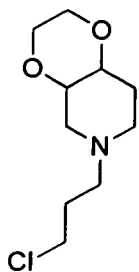
步驟 4) 9-叔丁基氧醯基-1,5-二氧-9-氮雜雙環[4.4.0]癸烷



將 1-叔丁基氧醯基-3,4-二羥基-哌啶 (300 mg, 1.38 mmol, 1 eq)，1,2-二氯乙烷 (6 mL)，四丁基溴化銨 (90 mg, 0.28 mmol, 0.2 eq) 在 35% 氫氧化鈉 (10 mL) 水溶液混合體系加熱至 55 °C 左右反應 72 小時。冷卻至室溫，二氯甲烷 (100 mL) 萃取，有機相用水洗 (30 mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮後經柱層析分離 (20:1 (v/v) 二氯甲烷/甲醇) 純化得到目標產物為淺黃色油狀物 (250 mg, 75.00%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 244.2 (M+1)。

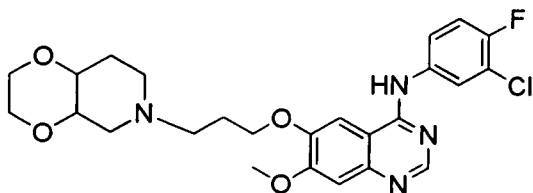
步驟 5) 9-(3-氯-丙基)-1,5-二氧-9-氮雜雙環[4.4.0]癸烷



將 9-叔丁基氧醯基-1,5-二氧-9-氮雜雙環[4.4.0]癸烷 (800 mg, 4.47 mmol, 1 eq) 溶 15 mL 鹽酸甲醇溶液中，室溫反應一小時，減壓除去溶劑得到 1,5-二氧-9-氮雜雙環[4.4.0]癸烷，加入氯溴丙烷(2.84 g, 8.17 mmol, 4 eq)，碳酸鉀 (2.46 mg, 17.80 mmol, 4 eq)，在丙酮 (60 mL) 體系中加熱至回流反應過夜。冷卻至室溫，過濾除去碳酸鉀，濾液濃縮，殘留物經柱層析分離 (20:1 (v/v) 二氯甲烷/甲醇) 純化得到目標產物為淡黃色油狀物 (500 mg, 45.00%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 220.1 (M+1)。

步驟 6) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(1,5-二氧-9-氮雜[4.4.0]雙環-9-基)-丙氧基)-喹啉



在氮氣保護下，將 9-(3-氯-丙基)-1,5-二氧-9-氮雜雙環[4.4.0]癸烷 (100 mg, 0.46 mmol, 1 eq)，4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羥基-喹啉 (145mg, 0.46 mmol, 1 eq)，碳酸鉀 (128 mg, 0.92 mmol, 2 eq) 在 DMF (10 mL) 體系中加熱至 80 °C 反應過夜。反應結束後，冷卻至室溫，加入 100 mL 二氯甲烷，分別用飽和食鹽水(20 mL×3)，水洗(20 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮，殘留物經柱層析分離 (20:1 (v/v) 二氯甲烷/甲醇) 純化得到目標產物為黃色固體 (60 mg, 28.00%，純度 95.00%)。

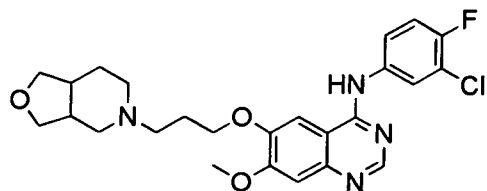
MS (ESI, pos. ion) m/z: 503.1 (M+1)；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.04-2.10 (2H, m), 2.21-2.48 (3H, m), 2.60-2.63 (2H, m), 2.92-3.08 (2H, m), 3.56-3.62 (2H, m), 3.67-3.72 (1H, m), 3.76-3.82 (2H, m), 3.52-3.53 (1H, m), 3.97 (2H, s), 4.08-4.15 (2H, m), 7.10-7.15 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.62-7.65 (1H, m), 7.93-7.94 (1H, m), 8.62 (1H, s)

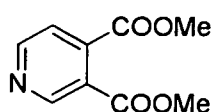
ppm。

實施例 37

4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3-氯-8-氧雜雙環[4.3.0]壬烷-3-基)-丙氧基)-喹啉



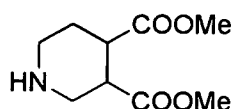
步驟 1) 3,4-二甲酸甲酯-吡啶



在冰浴條件下，將氯化亞砷 (21.4 mL, 300.00 mmol, 5 eq) 滴加到 3,4-二甲酸-吡啶 (10.00 g, 60.00 mmol, 1 eq)，催化量 DMAP (50 mg) 在 300 mL 無水甲醇體系中，滴加完畢，加熱回流反應 48 小時。冷卻至室溫，減壓移除溶劑，粗產物用飽和碳酸鉀水溶液調 pH 值至 8，二氯甲烷 (200 mL) 萃取，有機相用水洗 (50 mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮後得到目標產物為淺黃色油狀物 (8.00 g, 68.00%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 196.05 (M+1)。

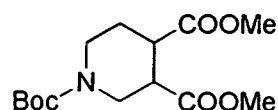
步驟 2) 3,4-二甲酸甲酯-哌啶



將 3,4-二甲酸甲酯-吡啶 (1.00 g, 5.10 mmol, 1eq) 與氫氧化鈣 (20 mg, 0.2 eq) 加入到 20 mL 冰乙酸中，氫氣體系下加熱至 80 °C 反應過夜。反應冷卻至室溫後，過濾除去氫氧化鈣，減壓濃縮後，加入 100 mL 水，氨水調節 pH 值至 7-8，二氯甲烷萃取 (50 mL×3)，有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮後得到目標產物為淡黃色油狀物 (600 mg, 57.00%)。

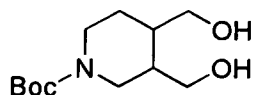
MS (ESI, pos. ion) m/z: 201.15 (M+1)。

步驟 3) 1-叔丁基氧羰基-3,4-二甲酸甲酯-哌啶



在冰浴條件下，將 Boc 酸酐 (6.50 g, 29.80 mmol, 1.2 eq) 滴加到 3,4-二甲酸甲酯-哌啶 (5.00 g, 24.80 mmol, 1 eq) 與 DMAP (50 mg, 催化量) 的乙腈 (100 mL) 溶液中，滴加完畢後，升至室溫反應過夜。減壓除去溶劑，加入 50 mL 水，二氯甲烷萃取 (20mL×3)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮後得到黃色油狀物 (6.20 g, 82.00%)。

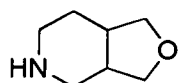
步驟 4) 1-叔丁基氧羰基-3,4-羥甲基-哌啶



在冰浴條件下，將硼氫化鈉 (1.26 g, 33.20mmol, 2.5 eq) 分批加入至化合物 1-叔丁基氧羰基-3,4-二甲酸甲酯-哌啶 (4.00g, 13.30 mmol, 1 eq) 在 50 mL 無水乙醇體系中，加完後升至室溫反應過夜。反應結束後，除去溶劑後經柱層析分離 (5:1 (v/v) 二氯甲烷/甲醇) 純化得到目標產物為白色固體 (3.00 g, 92.00%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 246.2 (M+1)。

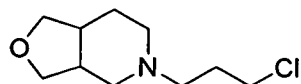
步驟 5) 3-氮-8-氧雜雙環[4.3.0] 壬烷



將 1-叔丁基氧羰基-3,4-羥甲基-哌啶 (1.00 g, 4 mmol), 8 mL 濃鹽酸在 50 mL 封管中加熱至 95 °C 反應過夜。冷卻至室溫，減壓除去溶劑，氫氧化鈉調 pH 值至 8，二氯甲烷 (30 mL×2) 萃取，有機相用水洗 (30 mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮得到黃色油狀物粗產物 (300 mg, 52.00%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 128.2 (M+1)。

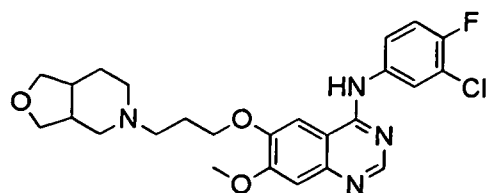
步驟 6) 3-(3-氯-丙基)-3-氮-8-氧雜雙環[4.3.0] 壬烷



將 3-氮-8-氧雜雙環[4.3.0] 壬烷 (300 mg, 2.40 mmol, 1 eq)，氯溴丙烷 (760 mg, 4.80 mmol, 2 eq)，碳酸鉀 (736 mg, 9.60 mmol, 4 eq)，在丙酮 (30 mL) 體系中加熱至回流反應過夜。冷卻至室溫，過濾，濾液濃縮濃縮後經柱層析分離 (20:1 (v/v) 二氯甲烷/甲醇) 純化得到目標產物為淡黃色油狀物 (223 mg, 46.5%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 248.05 (M+1)。

步驟 7) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3-氯-8-氧雜雙環[4.3.0]壬烷-3基)-丙氧基)-喹啉



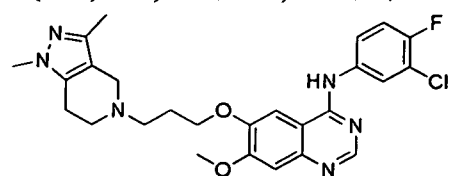
在氮氣保護下，將 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羥基-喹啉 (140 mg, 0.44 mmol, 1 eq), 3-(3-氯-丙基)-3-氯-8-氧雜雙環[4.3.0]壬烷 (90 mg, 0.44 mmol, 1 eq), 碳酸鉀 (135 mg, 0.98 mmol, 2 eq) 在 DMF (10 mL) 體系中加熱至 80 °C 反應過夜。反應結束後，冷卻至室溫，加入 50 mL 二氯甲烷，分別用飽和食鹽水(20 mL×3)和水 (20 mL×2) 洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮後經柱層析分離 (20:1 (v/v) 二氯甲烷/甲醇) 純化得到目標產物為黃色固體 (50 mg, 25.00%, 純度 96.00%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 487.1 (M+1);

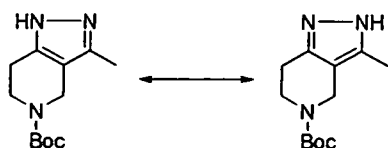
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.76-1.77 (1H, m), 2.24-2.48 (3H, m), 2.50-2.64 (2H, m), 2.68-2.71 (2H, m), 2.73-2.75 (2H, m), 2.96-3.03 (3H, m), 3.07-3.12 (1H, m), 3.61-3.90 (2H, m), 4.24-4.27 (2H, m), 7.06-7.10 (1H, m), 7.16 (1H, s), 7.76-7.82 (1H, m), 7.82 (1H, s), 8.09-8.11 (1H, m), 8.59 (1H, s) ppm。

實施例 38

N-(3-氯-4-氟苯基)-6-(3-(1,3-二甲基-6,6,7-二氫-1H-吡啶並[4,3-c]吡啶-5(4H)-基)丙氧基)-7-甲氧基喹啉-4-胺



步驟 1) 叔丁基-3-甲基-6,1,7-二氫-1H-吡啶並[4,3-C]吡啶-5(4H)-甲酸叔丁酯

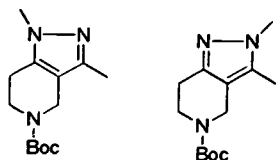


叔丁基-3-乙醯基-4-氧代吡啶-1-甲酸叔丁酯 (10.00 g, 41.44 mmol, 1.0 eq), 溶解在乙醇中，室溫下將 98%水合肼 (3.11 ml, 62.16 mmol, 1.5 eq) 升

溫至 90°C，回流反應 2.0 h，濃縮反應液，得到 7.5g 黃色油狀物(得到的是兩個互變異構體)，產率 76.5%，未經純化直接投入下一步。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 238.31 (M+1)。

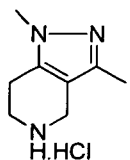
步驟 2) 1,3 - 二甲基-6 叔丁基-1,7 - 二氫-1H-吡唑並[4,3-c]吡啶-5(4H)-甲酸叔丁酯和 2,3 - 二甲基-6 叔丁基-1,7-二氫-2H-吡唑並[4,3-c]吡啶-5(4H)-甲酸叔丁酯



叔丁基-3-甲基-6-1,7-二氫-1H-吡唑並[4,3-C]吡啶-5(4H)-甲酸叔丁酯 (7.50 g, 29.84 mmol, 1.0 eq)溶解在丙酮中，室溫下將碳酸鉀 (13.00 g, 3.0eq) 和碘甲烷 (2.20 ml, 1.2 eq) 加入，升溫至回流反 1.5 h，濃縮反應液，剩餘物柱分離 (洗脫劑: 90DCM: 1MeOH)，得到 1,3 - 二甲基-6 叔丁基-1,7 - 二氫-1H-吡唑並[4,3-c]吡啶-5 (4H) -甲酸叔丁酯 3.0 g, 產率 37.97%；2,3-二甲基-6 叔丁基-1,7-二氫-2H-吡唑並[4,3-c]吡啶-5 (4H) -甲酸叔丁酯 3.5 g，產率 44.30%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 252.32 (M+1)。

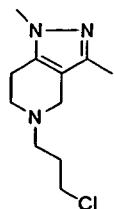
步驟 3) 1,3 - 二甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑並[4,3-C]吡啶鹽酸鹽



1,3-二甲基-6 叔丁基-1,7-二氫-1H-吡唑並[4,3-c]吡啶-5(4H)-甲酸叔丁酯 3.00 g，溶解在甲醇中，室溫下將 3.0 M 的氯化氫乙酸乙酯溶解加入，攪拌反應 3.0 h，有白色固體析出，過濾，乾燥得到 2.00 g 白色固體，產率 90.90%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 152.21 (M+1)。

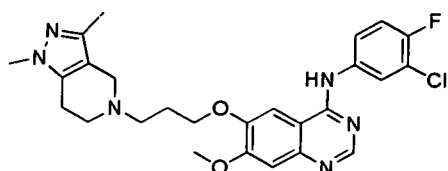
步驟 4) 5-(3-氯丙基)-1,3-二甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑並[4,3-c]吡啶



1,3-二甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑並[4,3-C]吡啶鹽酸鹽(2.00 g, 13.22 mmol, 1.0 eq)和碳酸鉀(5.47 g, 39.66 mmol, 3.0 eq)溶解在 40 ml 丙酮中，室溫下將氯溴丙烷(4.16 g, 26.44 mmol, 2.0 eq) 加入，升溫至回流反應 5.0 h，過濾，母液濃縮柱分離純化(洗脫劑：100DCM:1MeOH)，得到 1.50 g 黃色油狀物，產率 51.02%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 228.73 (M+1)。

步驟 5) N-(3-氯-4-氟苯基)-6-(3-(1,3-二甲基-6,6,7-二氫-1H-吡唑並[4,3-c]吡啶 5(4H)-基)丙氧基)-7-甲氧基喹啉-4-胺



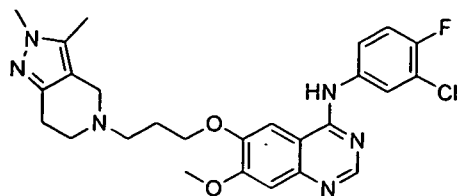
4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基喹啉-6-醇(0.50 g, 0.16 mmol, 1.0 eq)和碳酸鉀(0.05 g, 0.32 mmol, 2.0 eq)溶解在 20ml DMF 中，室溫下將 5-(3-氯丙基)-1,3-二甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑並[4,3-c]吡啶(0.05 g, 0.19 mmol, 1.2 eq)加入，升溫至 80°C 反應 8.0 h，加壓蒸出 DMF，剩餘物倒入 100 ml 水和 150 ml 二氯甲烷的混合物液中，分出有機層，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，剩餘物柱分離純化(洗脫劑：30DCM:1MeOH)，得到 0.20 g 黃色固體，純度 95.21%，產率 24.98%。

¹H NMR (400 MHz, d⁶-DMSO) δ: 1.91-2.08 (m, *J* = 4.0 Hz 2H), 2.51 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.79-2.89 (m, 6H), 2.90-2.96 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.19 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.12 Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 8.11 (t, *J* = 5.16 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H) ppm。

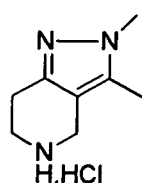
MS (ESI, pos. ion) m/z: 513.02 (M+1)。

實施例 39

N-(3-氯-4-氟苯基)-6-(3-(2,3-二甲基-6,6,7-二氫-1H-吡唑並[4,3-c]吡啶 5(4H)-基)丙氧基)-7-甲氧基喹啉-4-胺

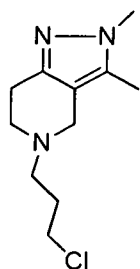


步驟 1) 2,3 -二甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑並[4,3-C]吡啶鹽酸鹽



2,3 -二甲基-6叔丁基-1,7-二氫-1H-吡唑並[4,3-c]吡啶-5(4H)-甲酸叔丁酯 3.0 g, 溶解在甲醇中, 室溫下將 3.0 M 的氯化氫乙酸乙酯溶液加入, 攪拌反應 3.0 h, 有白色固體析出, 過濾, 乾燥得到 2.10 g 白色固體, 產率 91.90%。
MS (ESI, pos. ion) m/z: 152.21 (M+1)。

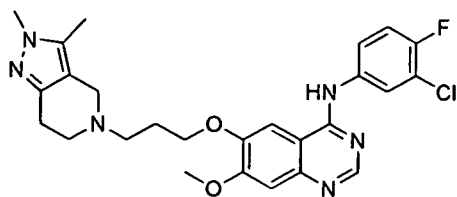
步驟 2) 5-(3-氯丙基)-2,3-二甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑並[4,3-c]吡啶



2,3 -二甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑並[4,3-C]吡啶鹽酸鹽(2.0 g, 13.22 mmol, 1.0 eq)和碳酸鉀(5.47 g, 39.66 mmol, 3.0 eq)溶解在 40 ml 丙酮中, 室溫下將氯溴丙烷 (4.16 g, 26.44 mmol, 2.0 eq) 加入, 升溫至回流反應 5.0 h, 過濾, 母液濃縮柱分離純化(洗脫劑: 100DCM:1MeOH), 得到 1.3 g 黃色油狀物, 產率 44.21%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 228.73 (M+1)。

步驟 3) N-(3-氯-4-氟苯基)-6-(3-(2,3-二甲基-6,6,7-二氫-1H-吡唑並[4,3-c]吡啶 5(4H)-基)丙氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺



4-((3 -氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-醇(0.50 g, 0.16 mmol, 1.0 eq)和碳酸鉀(0.05 g, 0.32 mmol, 2.0 eq)溶解在 20 ml DMF 中, 室溫下將 5-(3-氯丙基)-2,3-二甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑並[4,3-c]吡啶(0.05 g, 0.19 mmol, 1.2 eq)加入, 升溫至 80°C 反應 8.0 h, 加壓蒸出 DMF, 剩餘物倒入 100 ml 水和

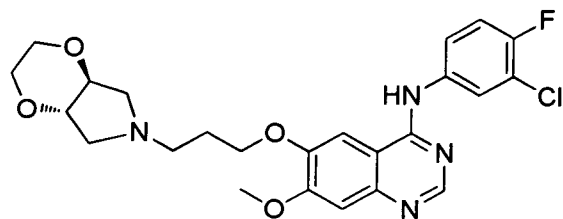
150 ml 二氯甲烷的混合物液中，分出有機層，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，剩餘物柱分離純化(洗脫劑：30DCM:1MeOH)，得到 0.17 g 黃色固體，純度 96.27%，產率 21.23%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d^6 -DMSO) δ : 1.93-2.18 (m, $J = 4.0$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.90-2.95 (m, 6H), 2.97-3.01 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.19-4.25 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 8.42$ Hz, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H), 8.17 (t, $J = 5.66$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H) ppm。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 513.02 (M+1)。

實施例 40

4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-((1R,5R)-2,5-二氧-8-氮雜雙環[4.3.0]壬烷-8-基)丙氧基)-喹啉

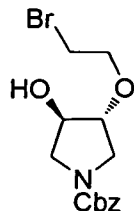


步驟 1：(3S,4R)-3,4-環氧丙烷並吡咯烷-1-甲酸苄酯



在低溫 0°C 下，間氯過氧苯甲酸(3.00 g, 14.80 mmol)緩慢加到 2,5-二氯吡咯烷-1-甲酸苄酯(2.00 g, 9.80 mmol)的二氯甲烷(10 mL)中，室溫反應 13 h 後，飽和硫代硫酸鈉溶液淬滅，乙酸乙酯萃取，用無水 Na_2SO_4 乾燥，除去溶劑，濃縮液進行柱分離，(展開劑：Petroleum ether/EtOAc = 5/1，淋洗劑：Petroleum ether/EtOAc = 6/1) 得到 1.75 g 無色油狀物，收率：81.02%。

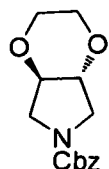
步驟 2：(3R,4R)-3-羥基-4-(2-溴乙氧基)吡咯烷-1-甲酸苄酯



在 0°C 下，三氟化硼乙醚(11.0 μL , 0.091 mmol)加入到(3S,4R)-3,4-環氧丙烷並吡咯烷-1-甲酸苄酯(0.20 mg, 0.91 mmol)的含有乙二醇(0.30 mL, 5.45

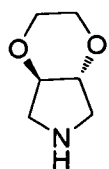
mmol) 二氯甲烷(10 mL)溶液中，逐漸升到室溫攪拌 6 h，加入水淬滅，二氯甲烷萃取，用無水 Na_2SO_4 乾燥，除去溶劑，濃縮液進行柱分離，(展開劑：Petroleum ether/EtOAc = 5/1，淋洗劑：Petroleum ether/EtOAc = 6/1) 得到 0.12 g 無色油狀物，收率：38.71 %。

步驟 3) (1R,5R)-N-苄氧醯基-2,5-二氧-8-氮雜雙環[4.3.0] 壬烷



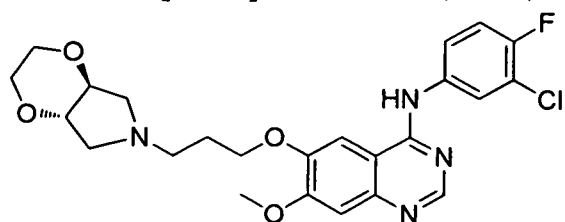
在室溫下，向(3R,4R)-3-羥基-4-(2-溴乙氧基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(0.20 g, 0.58 mmol) 的乙醇溶液(5 mL) 中加入氫氧化鉀(32.0 mg, 0.58 mmol) 的乙醇溶液(5 mL)，置於 85 °C 的油浴中反應 0.5 h，加入水淬滅，二氯甲烷萃取，用無水 Na_2SO_4 乾燥，除去溶劑，濃縮液進行柱分離，(展開劑：Petroleum ether/EtOAc = 3/1，淋洗劑：Petroleum ether/EtOAc = 5/1) 得到 0.11 g 無色油狀物，收率：73.33 %。

步驟 4) (1R,5R)-2,5-二氧-8-氮雜雙環[4.3.0] 壬烷



將含有(1R,5R)-N-苄氧醯基-2,5-二氧-8-氮雜雙環[4.3.0] 壬烷(140.0 mg, 0.53 mmol)、10%Pd/C(0.56 mg, 0.053 mmol)的四氫呋喃溶液(6 mL) 置於 50 °C 油浴中反應 5.0 h，檢測原料反應完畢，過濾，濃縮，直接進行下一步反應。

步驟 5) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-((1R,5R)-2,5-二氧-8-氮雜雙環[4.3.0] 壬烷-8-基)丙氧基)-喹唑啉



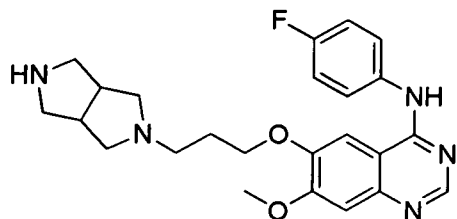
分別將(1R,5R)-2,5-二氧-8-氮雜雙環[4.3.0] 壬烷(129.0 mg, 1.0 mmol)、碳酸鉀(217.0 mg, 1.56 mmol)、四丁基碘化銨(44.0 mg, 0.12 mmol) 和化合物 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯-丙氧基)-喹唑啉

(475.0 mg, 1.20 mmol) 加入到含 DMF(15 mL) 的 50 mL 的圓底燒瓶內，60 °C 反應 9 h，倒入 10 mL 的冰水中，二氯甲烷萃取，用無水 Na₂SO₄ 乾燥，除去溶劑，濃縮液進行柱分離，(展開劑：DCM/MeOH = 10/1, 淋洗劑：DCM/MeOH = 30/1) 得到 120 mg 淺黃色固體，收率：24.50%，純度：94.43%。MS (ESI, pos. ion) m/z: 489.9 (M+1)；

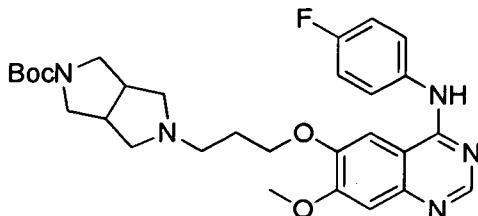
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.04 (m, 2H), 2.6 (br, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 3.64 (t, *J* = 6.08 Hz, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 4.16 (t, *J* = 6.48 Hz, 2H), 7.14 (t, *J* = 8.76 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.90 (dd, *J*₁ = 6.48 Hz, *J*₂ = 2.56 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H) ppm。

實施例 41

4- (4-氟苯基氨基) -7-甲氧基-6- (3- (3,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷-7-基) -丙氧基) -喹啉

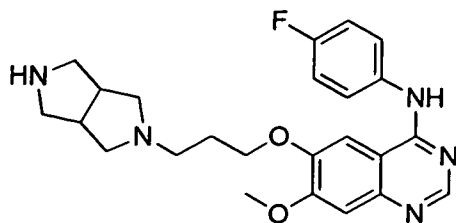


步驟 1) 4- (4-氟苯基氨基) -7-甲氧基-6- (3- (N-叔丁基氧醯基-3,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷-7-基) -丙氧基) -喹啉



在室溫下，N-叔丁基氧醯基-3,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷(0.94 g)加入到 4- (4-氟苯基氨基) -7-甲氧基-6- (3-氯-丙氧基) -喹啉(1.23 g)、K₂CO₃(1.79 g)和催化量的 KI 的 DMF(20 mL)的體系中，繼續 80 °C 加熱 8 h，加入水稀釋後，二氯甲烷萃取，有機層用無水 Na₂SO₄ 乾燥 1h，過濾，濾液濃縮後柱層析分離，(展開劑：10DCM:1MeOH, 淋洗劑：30DCM:1MeOH)，得到 1.14 g 白色固體，收率：62.30%。

步驟 2) 4- (4-氟苯基氨基) -7-甲氧基-6- (3- (3,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷-7-基) -丙氧基) -喹啉



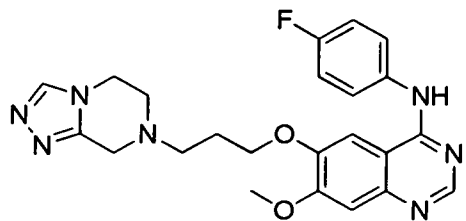
在室溫下，4-(4-氟苯基氨基)-7-甲氧基-6-(3-(N-叔丁基氧醯基-3,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷-7-基)-丙氧基)-喹唑啉(1.14 g)的 DCM(30 mL)的溶液中加入氯化氫的乙酸乙酯溶液，繼續室溫攪拌 6 h，過濾得到粗產品，用 MeOH/EA 混合溶液進行重結晶，得到 0.83 g 白色固體，收率：89.50%，HPLC 純度：95.23%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 438.2(M+1) ;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.83-1.88 (m, 4H), 2.32-2.45 (m, 6H), 2.66-2.76 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 4.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.90-7.93 (m, 1H), 8.66 (s, 1H) ppm。

實施例 42

4-(4-氟-苯基氨基)-7-甲氧基-6-(3-([1,2,4]三氮唑 [4,3-a]並吡嗪-7-基)-丙氧基)-喹唑啉



[1,2,4]三氮唑並[4,3-a]吡嗪 (0.16 g) 溶於 DMF (8 mL) 中，加入碳酸銀 (0.98 g)，室溫攪拌下加入 4-(4-氟苯基氨基)-7-甲氧基-6-(3-氟丙氧基)-喹唑啉(0.32 g)的 DMF(2 mL)中，氮氣保護下加熱升溫到 80 °C 反應 36 h。停止加熱，降至室溫後向體系中加入二氯甲烷 (100 mL)，飽和食鹽水洗 (100mL×3)，有機層用無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液濃縮後柱層析分離 (淋洗劑： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 20/1$) 得到產品 87.70 mg，收率：20.41%，純度：90.53%。

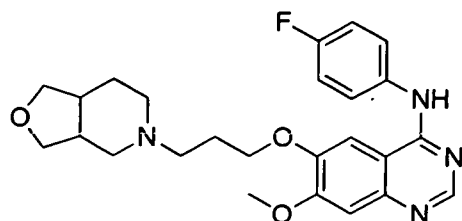
MS (ESI, pos. ion) m/z : 450.2(M+1) ;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.02-2.10 (m, 2H), 2.68 (t, $J = 13.20$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J = 10.80$ Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.03 (t, $J = 10.80$ Hz, 2H), 4.08 (t, $J = 12.40$ Hz, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.29 (t, $J = 6.00$ Hz, 1H),

7.38 (s, 1H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.81-7.84 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.70 (s, 1H) ppm。

實施例 43

4- (4-氟苯基氨基) -7-甲氧基-6- (3- (3-氯-8-氧雜雙環[4.3.0]壬烷-3 基) -丙氧基) -喹唑啉



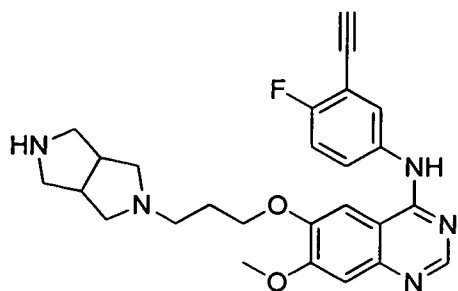
在氮氣保護下，將 4-(4-氟苯基氨基)-7-甲氧基-6-羥基-喹唑啉 (140 mg, 0.44 mmol, 1 eq), 3- (3-氯-丙基) -3-氯-8-氧雜雙環[4.3.0]壬烷 (90 mg, 0.44 mmol, 1 eq), 碳酸鉀 (135 mg, 0.98 mmol, 2 eq) 在 DMF (10 mL) 體系中加熱至 80 °C 反應過夜。反應結束後，冷卻至室溫，加入 50 mL 二氯甲烷，分別用飽和食鹽水 (20 mL×3) 和水 (20 mL×2) 洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮後經柱層析分離 (20:1 (v/v) 二氯甲烷/甲醇) 純化得到目標產物為黃色固體 (50 mg, 25.00%，純度 96.56%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 453.2 (M+1);

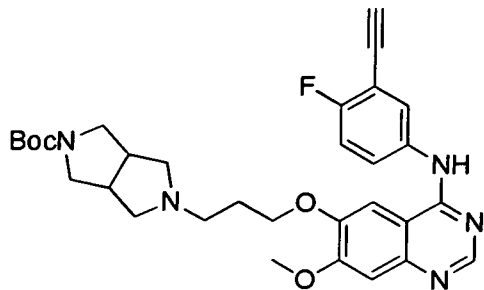
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.76-1.77 (2H, m), 2.24-2.48 (3H, m), 2.50-2.64 (3H, m), 2.68-2.71 (2H, m), 2.73-2.75 (2H, m), 2.96-3.03 (3H, m), 3.07-3.12 (2H, m), 3.61-3.90 (2H, m), 4.24-4.27 (2H, m), 7.02 (1H, s), 7.06-7.10 (1H, m), 7.16 (1H, s), 7.76-7.82 (1H, m), 7.82 (1H, s), 8.09-8.11 (1H, m), 8.59 (1H, s) ppm。

實施例 44

4- ((3-乙炔基-4-氟苯基) 氨基) -7-甲氧基-6- (3- (3,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷-7-基) -丙氧基) -喹唑啉

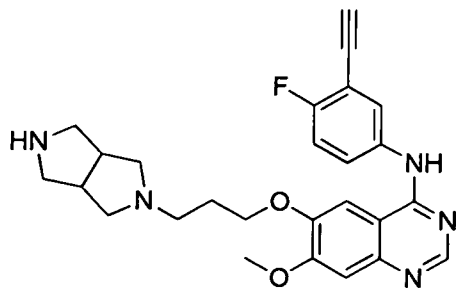


步驟 1) 4-((3-乙炔基-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(N-叔丁基氧醯基-3,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷-7-基)-丙氧基)-喹啉



在室溫下，N-叔丁基氧醯基-3,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷(0.78 g)加入到 4-((3-乙炔基-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氧-丙氧基)-喹啉(1.09 g)、 K_2CO_3 (0.59 g)和催化量的 KI 的 DMF(20 mL)的體系中，繼續 80 °C 加熱 8 h，加入水稀釋後，二氯甲烷萃取，有機層用無水 Na_2SO_4 乾燥 1h，過濾，濾液濃縮後柱層析分離，(展開劑：10DCM:1MeOH，淋洗劑：30DCM:1MeOH)，得到 1.03 g 白色固體，收率：65.50%。

步驟 2) 4-((3-乙炔基-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷-7-基)-丙氧基)-喹啉



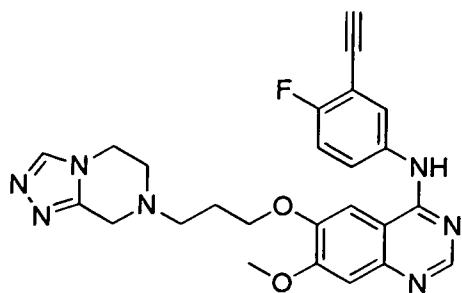
在室溫下，4-((3-乙炔基-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(N-叔丁基氧醯基-3,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷-7-基)-丙氧基)-喹啉(1.03 g)的 DCM(30 mL)的溶液中加入氯化氫的乙酸乙酯溶液，繼續室溫攪拌 6 h，過濾得到粗產品，用 MeOH/EA 混合溶液進行重結晶，得到 0.78 g 白色固體，收率：92.60%，HPLC 純度：95.04%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 462.2(M+1) ;

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.83-1.88 (m, 4H), 2.32-2.45 (m, 6H), 2.66-2.76 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 4.06 (s, 1H), 4.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.53-7.60 (m, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 8.66 (s, 1H) ppm。

實施例 45

4-((3-乙炔基-4-氟-苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-([1,2,4]三氮唑[4,3-a]並呋嗪-7-基)-丙氧基)喹唑啉



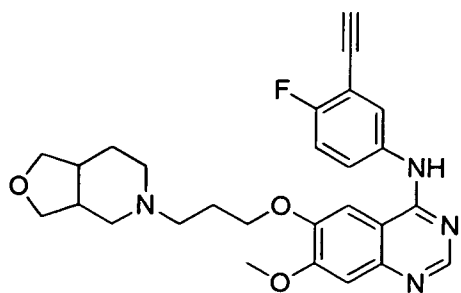
[1,2,4]三氮唑並[4,3-a]呋嗪 (0.15 g) 溶於 DMF (8 mL) 中，加入碳酸銀 (1.02 g)，室溫攪拌下加入 4-(4-氟苯基氨基)-7-甲氧基-6-(3-丙氧基)-喹唑啉 (0.36 g) 的 DMF (2 mL) 中，氮氣保護下加熱升溫到 80 °C 反應 36 h。停止加熱，降至室溫後向體系中加入二氯甲烷 (100 mL)，飽和食鹽水洗 (100 mL × 3)，有機層用無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液濃縮後柱層析分離 (淋洗劑：CH₂Cl₂/CH₃OH = 20/1) 得到產品 92.70 mg，收率：21.31%，純度：91.45%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 474.2(M+1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.03-2.10 (m, 2H), 2.68 (t, *J* = 13.20 Hz, 2H), 3.03 (t, *J* = 10.80 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.99 (s, 1H), 4.03 (t, *J* = 10.80 Hz, 2H), 4.08 (t, *J* = 12.40 Hz, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.81-7.84 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.70 (s, 1H) ppm。

實施例 46

4-((3-乙炔基-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3-氯-8-氧雜雙環[4.3.0]壬烷-3基)-丙氧基)-喹唑啉



在氮氣保護下，將 4-((3-乙炔基-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羥基-喹唑啉 (220 mg, 0.71 mmol, 1 eq)，3-(3-氯-丙基)-3-氯-8-氧雜雙環[4.3.0]壬烷 (174 mg, 0.44 mmol, 1.2 eq)，碳酸鉀 (197 mg, 1.42 mmol, 2 eq)

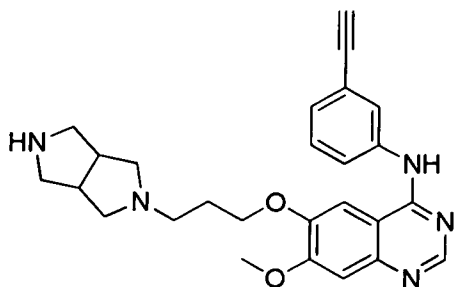
在 DMF (10 mL) 體系中加熱至 80 °C 反應過夜。反應結束後，冷卻至室溫，加入 50 mL 二氯甲烷，分別用飽和食鹽水(20 mL×3)和水 (20 mL×2) 洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮後經柱層析分離 (20:1 (v/v) 二氯甲烷/甲醇) 純化得到目標產物為黃色固體 (110 mg, 32.50%, 純度 97.45%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 477.2 (M+1);

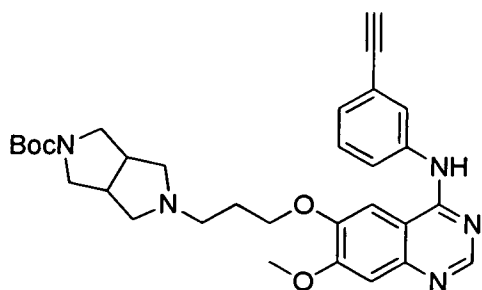
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃δ: 1.76-1.77 (2H, m), 2.24-2.48 (3H, m), 2.50-2.64 (2H, m), 2.68-2.71 (3H, m), 2.73-2.75 (2H, m), 2.96-3.03 (3H, m), 3.07-3.12 (2H, m), 3.61-3.90 (2H, m), 4.07 (1H, s), 4.24-4.27 (2H, m), 7.06-7.10 (1H, m), 7.16 (1H, s), 7.76-7.82 (1H, m), 7.82 (1H, s), 8.09-8.11 (1H, m), 8.59 (1H, s) ppm。

實施例 47

4-((3-乙炔基苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷-7-基)-丙氧基)-喹啉



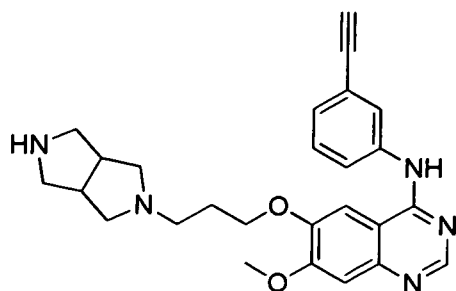
步驟 1) 4-((3-乙炔基苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(N-叔丁基氧醯基-3,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷-7-基)-丙氧基)-喹啉



在室溫下，N-叔丁基氧醯基-3,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷(0.85 g)加入到 4-((3-乙炔基苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯-丙氧基)-喹啉(1.20 g)、K₂CO₃(0.45 g)和催化量的 KI 的 DMF(20 mL)的體系中，繼續 80 °C 加熱 8 h，加入水稀釋後，二氯甲烷萃取，有機層用無水 Na₂SO₄ 乾燥 1h，過濾，濾液濃縮後柱層析分離，(展開劑：10DCM:1MeOH，淋洗劑：30DCM:1MeOH)，

得到 1.22 g 白色固體，收率：68.70%。

步驟 2) 4-((3-乙炔基苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷-7-基)-丙氧基)-喹唑啉



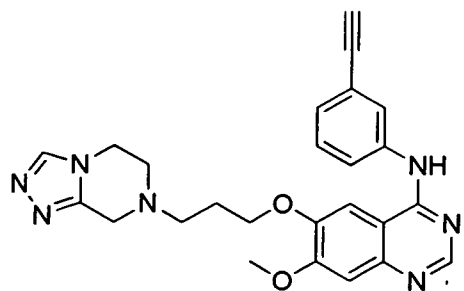
在室溫下，4-((3-乙炔基苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(N-叔丁基氧鹽基-3,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷-7-基)-丙氧基)-喹唑啉(1.22 g)的 DCM(30 mL)的溶液中加入氯化氫的乙酸乙酯溶液，繼續室溫攪拌 6 h，過濾得到粗產品，用 MeOH/EA 混合溶液進行重結晶，得到 0.91 g 白色固體，收率：90.50%，HPLC 純度：94.65%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 444.2(M+1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.84-1.89 (m, 4H), 2.38-2.44 (m, 6H), 2.69-2.76 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.03 (s, 1H), 4.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 8.68 (s, 1H) ppm。

實施例 48

4-((3-乙炔基苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-([1,2,4]三氮唑 [4,3-a]並吡嗪-7-基)-丙氧基)喹唑啉



[1,2,4]三氮唑並[4,3-a]吡嗪 (0.17 g) 溶於 DMF (8 mL) 中，加入碳酸銀 (1.29 g)，室溫攪拌下加入 4-((3-乙炔基苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-丙氧基)-喹唑啉(0.45 g)的 DMF(2 mL)中，氮氣保護下加熱升溫到 80 °C 反應 36 h。停止加熱，降至室溫後向體系中加入二氯甲烷 (100 mL)，飽和食鹽水洗 (100mL×3)，有機層用無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液濃縮後柱層

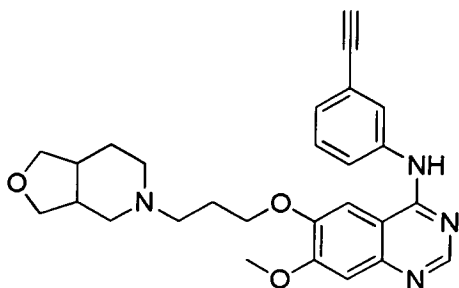
析分離（淋洗劑：CH₂Cl₂/CH₃OH=20/1）得到產品 114 mg，收率：20.50%，純度：90.63%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 456.2(M+1)；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.03-2.10 (m, 2H), 2.68 (t, *J* = 13.20 Hz, 2H), 3.03 (t, *J* = 10.80 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.99 (s, 1H), 4.03 (t, *J* = 10.80 Hz, 2H), 4.08 (t, *J* = 12.40 Hz, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.81-7.84 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.70 (s, 1H) ppm。

實施例 49

4-((3-乙炔基苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3-氯-8-氧雜雙環[4.3.0]壬烷-3基)-丙氧基)-喹啉



在氮氣保護下，將 4-((3-乙炔基苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羥基-喹啉 (250 mg, 0.68 mmol, 1 eq)，3-(3-氯-丙基)-3-氯-8-氧雜雙環[4.3.0]壬烷 (280 mg, 0.82 mmol, 1.2 eq)，碳酸鉀 (188 mg, 1.36 mmol, 2 eq) 在 DMF (10 mL) 體系中加熱至 80 °C 反應過夜。反應結束後，冷卻至室溫，加入 50 mL 二氯甲烷，分別用飽和食鹽水(20 mL×3)和水 (20 mL×2) 洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮後經柱層析分離(20:1 (v/v) 二氯甲烷/甲醇) 純化得到目標產物為黃色固體 (140 mg, 45.50%，純度 98.47%)。

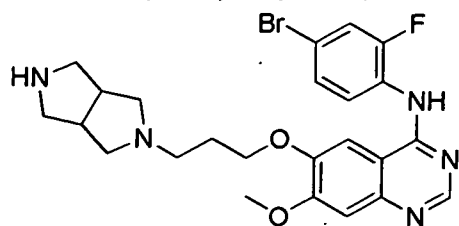
MS (ESI, pos. ion) m/z: 459.2 (M+1)；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.73-1.75 (2H, m), 2.35-2.46 (3H, m), 2.54-2.68 (2H, m), 2.65-2.70 (3H, m), 2.72-2.76 (2H, m), 2.96-3.03 (3H, m), 3.05-3.10 (2H, m), 3.71-3.90 (2H, m), 4.03 (1H, s), 4.22-4.27 (2H, m), 7.06-7.12 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.76-7.82 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.06-8.11 (1H, m), 8.55 (1H, s) ppm。

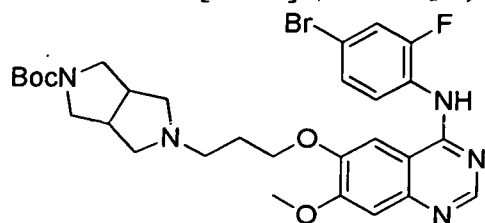
實施例 50

4-((2-氯-4-溴苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3,7-二氯雜雙環[3.3.0]辛烷-7-

基)-丙氧基)-喹啉

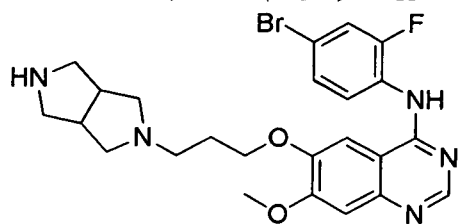


步驟 1) 4-((2-氟-4-溴苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(N-叔丁基氧醯基-3,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷-7-基)-丙氧基)-喹啉



在室溫下，N-叔丁基氧醯基-3,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷(0.78 g)加入到 4-((2-氟-4-溴苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-丙氧基)-喹啉(1.25 g)、 K_2CO_3 (0.78 g)和催化量的 KI 的 DMF(20 mL)的體系中，繼續 80 °C 加熱 8 h，加入水稀釋後，二氯甲烷萃取，有機層用無水 Na_2SO_4 乾燥 1h，過濾，濾液濃縮後柱層析分離，(展開劑：10DCM:1MeOH，淋洗劑：30DCM:1MeOH)，得到 1.16 g 白色固體，收率：66.50%。

步驟 2) 4-((2-氟-4-溴苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷-7-基)-丙氧基)-喹啉



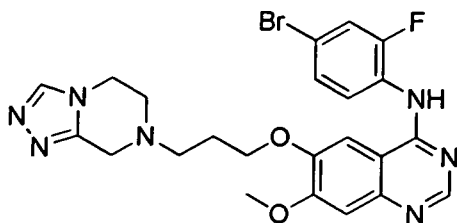
在室溫下，4-((2-氟-4-溴苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(N-叔丁基氧醯基-3,7-二氮雜雙環[3.3.0]辛烷-7-基)-丙氧基)-喹啉(1.16 g)的 DCM(30 mL)的溶液中加入氯化氫的乙酸乙酯溶液，繼續室溫攪拌 6 h，過濾得到粗產品，用 MeOH/EA 混合溶液進行重結晶，得到 0.90 g 白色固體，收率：92.60%，HPLC 純度：95.57%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 516.1(M+1) ;

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.80-1.85 (m, 4H), 2.40-2.44 (m, 5H), 2.70-2.76 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 4.03 (s, 1H), 4.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 8.68 (s, 1H) ppm。

實施例 51

4-((2-氟-4-溴苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-([1,2,4]三氮唑[4,3-a]並呋嗪-7-基)-丙氧基)喹啉



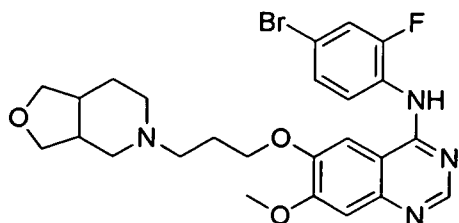
[1,2,4]三氮唑並[4,3-a]呋嗪 (0.15 g) 溶於 DMF (8 mL) 中，加入碳酸銀 (1.00 g)，室溫攪拌下加入 4-((2-氟-4-溴苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氟丙氧基)-喹啉(0.40 g)的 DMF(2 mL)中，氮氣保護下加熱升溫到 80 °C 反應 36 h。停止加熱，降至室溫後向體系中加入二氯甲烷 (100 mL)，飽和食鹽水洗 (100mL×3)，有機層用無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液濃縮後柱層析分離 (淋洗劑：CH₂Cl₂/CH₃OH =20/1) 得到產品 89 mg，收率: 18.50%，純度：91.13%。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 528.1(M+1) ;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.03-2.10 (m, 2H), 2.68 (t, *J* = 13.20 Hz, 2H), 3.03 (t, *J* = 10.80 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.03 (t, *J* = 10.80 Hz, 2H), 4.08 (t, *J* = 12.40 Hz, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.81-7.84 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.70 (s, 1H) ppm。

實施例 52

4-((2-氟-4-溴苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3-氟-8-氧雜雙環[4.3.0]壬烷-3基)-丙氧基)-喹啉



在氮氣保護下，將 4-((2-氟-4-溴苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羥基-喹啉 (225 mg, 0.62 mmol, 1 eq)，3-(3-氟-丙基)-3-氟-8-氧雜雙環[4.3.0]壬烷 (151 mg, 0.74 mmol, 1.2 eq)，碳酸鉀 (171 mg, 1.24 mmol, 2 eq) 在 DMF (10 mL) 體系中加熱至 80 °C 反應過夜。反應結束後，冷卻至室溫，

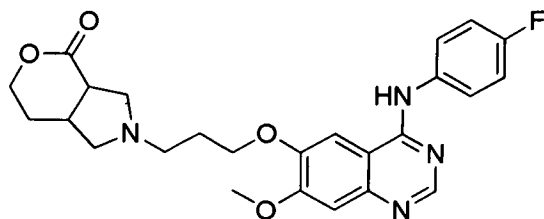
加入 50 mL 二氯甲烷，分別用飽和食鹽水(20 mL×3)和水 (20 mL×2) 洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮後經柱層析分離(20:1 (v/v) 二氯甲烷/甲醇) 純化得到目標產物為黃色固體 (199 mg, 60.50%, 純度 98.32%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 531.1 (M+1) ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.69-1.73 (2H, m), 2.41-2.46 (3H, m), 2.64-2.66 (2H, m), 2.68-2.70 (3H, m), 2.75-2.82 (2H, m), 3.00-3.03 (3H, m), 3.06-3.10 (2H, m), 3.81-3.85 (2H, m), 4.23-4.27 (2H, m), 7.06-7.12 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.68-7.79 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.06-8.11 (1H, m), 8.65 (1H, s) ppm。

實施例 53

4-((4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2-氧代-3-氧-8-氮雜雙環[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹唑啉



2-氧代-8-(3-氯-丙基)-3-氧-8-氮雜雙環[4.3.0]壬烷(0.25 g)溶於 DMF (8 mL) 中，加入碳酸鉀 (3.0 eq)，4-((4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羥基-喹唑啉 (0.38 g)，四丁基碘化銨 (0.1 eq)，加熱至 90 °C 反應 10 h。二氯甲烷 (100 mL) 加入到體系中，然後水洗多次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液濃縮後柱層析分離 (淋洗劑： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ =20/1) 得到產品 0.20 g，收率：32.50%。純度：97.35%。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 467.2(M+1) ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.06-2.12 (m, 4H), 2.35 (d, $J = 2.92$ Hz, 1H), 2.51-2.58 (m, 3H), 2.76-2.79 (m, 2H), 2.97-3.02 (m, 1H), 3.49-3.50 (m, 1H), 3.52 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.18 (d, $J = 1.80$ Hz, 1H), 4.21-4.24 (m, 1H), 4.35-4.40 (m, 1H), 7.13 (t, $J = 8.80$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 9.48$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.95-7.98 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.63 (s, 1H) ppm。

實施例 A

人肝微粒體穩定性測試

LC/MS/MS 一般分析方法

Agilent 6430 系列 LC/MS/MS 質譜儀配備 G4220A 二元注射泵、G1367D 自動採樣器和 G1315C UV 檢測器；採用 ESI 源、正離子 MRM 模式檢測待分析物。在分析期間使用 XBridge™-C18 柱，規格為：2.1×50 mm I.D., 3.5µM (Waters, USA)。流動相是 2 mM 甲酸銨，0.1%甲酸水溶液 (A)；2 mM 甲酸銨，0.1%甲酸甲醇溶液 (B)；梯度洗脫，流速為 0.4 mL/min；柱溫保持在 40 °C；進樣量為 5 µL。其梯度條件如表 2 所示：

表 2 化合物肝微粒體樣品分析流動相條件

時間 (min)	A 相(%)	B 相 (%)
0.5	90	10
1.2	10	90
2.5	10	90
2.6	90	10
4	90	10

人肝微粒體穩定性測試方法

將人肝微粒體置於聚丙烯試管中孵化，並引導其複製。典型的孵化混合液包括人肝微粒體 (0.75 mg/mL，蛋白濃度)，目標化合物 (1.5 µM) 和總體積為 200 µL 的 NADPH (6.0 mM) 磷酸鉀緩衝液 (PBS, 100 mM, pH 值為 7.4)，將化合物溶解在 DMSO 中，並使用 PBS 將其稀釋，使其最終的 DMSO 溶液的濃度為 0.05%。並在 37 °C 下與空氣相通的水浴中進行孵育，預孵育 10 min 後向混合液中加入蛋白並開始反應。在不同的時間點 (0, 15 和 30 min)，加入同體積冰冷乙腈終止反應。樣品於 -80 °C 下保存直到進行 LC/MS/MS 分析。

化合物在人肝微粒體孵化混合物中的濃度是通過 LC/MS/MS 的方法來測定的。

通過使用變性的微粒體進行孵育作為陰性對照，在 37 °C 下孵化，反應在不同的時間點 (0, 15 和 30 min) 終止。

Ketanserin (酮舍林, 1.5 µM) 作為陽性對照，在 37 °C 下孵化，反應在不同的時間點 (0, 15 和 30 min) 終止。每一種測定方法中都包括陽性和陰性對照樣品，以保證微粒體孵化體系的穩定性和完整性。

資料分析

通過測定不同孵育時間的樣品濃度，以“Log [藥物濃度]”對“孵育時間”

作圖獲得速率常數，求算出藥物半衰期與內在清除率，以藥物半衰期與內在清除率值來評價藥物在肝微粒體中的穩定性CL_{int} (ref.: Naritomi Y, Terashita S, Kimura S, Suzuki A, Kagayama A, Sugiyama Y. Prediction of human hepatic clearance from in vivo animal experiments and in vitro metabolic studies with liver microsomes from animals and humans. Drug Metabolism and Disposition 2001, 29: 1316-1324.) 本發明的化合物在人肝微粒體中表現為較高的肝清除率值(CL_{int} > 58.95 mL/min/kg)。

實施例B

臨床前藥代動力學評價

本發明對本發明化合物在小鼠、大鼠、犬或猴子體內的藥代動力學研究進行了評估。本發明化合物以5 % DMSO + 5 % solutol-15的水溶液形式進行給藥。對於靜脈注射給藥：大鼠、犬、猴給予2 mg/kg的劑量，小鼠給予10 mg/kg的劑量。對於口服劑量(p.o.)：小鼠是40 mg/kg，大鼠、犬和猴子是5 mg/kg。在時間點為0.083、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0和24小時取血(0.3 mL)，並在3,000 rpm下離心10分鐘。收集血漿溶液，並於-20 °C下保存直到進行上述的LC/MS/MS分析。

口服給藥後，本發明化合物在小鼠和大鼠普遍表現出較高的生物利用度，在犬和猴體內生物利用度中等。

生物活性

下述代表性的測定方法，但並不限於這些方法，將用於評價本發明化合物的生物活性。

實施例 C

EGFR 抑制活性測試

初步研究表明，本發明所篩選出的化合物都可以抑制 EGFR 的活性。Cisbio 研究產品 HTRF kinEASE STK S1 激酶測定/抑制劑篩選 Kit 可以檢測磷酸化底物的生成。在一定的緩衝溶液中加入激酶、生物素化的底物、ATP，酶學反應生成磷酸化的生物素化底物。然後，加入鎘標記的抗磷酸化位元點特異性的抗體和 XL665 標記的親和素。抗體與抗原特異性結合，生物素與親和素特異性結合，使得鎘與 XL665 相互拉近，發生能量共振轉移，可以檢測到 620 nm 和 665 nm 兩個波長的信號，通過這兩個信號的比值大小

來反應激酶活性的高低。具體試驗步驟如第 1 圖所示：

所有的樣品和標準品均採用複孔檢測，所檢測的大部分化合物對 EGFR 均有很高的抑制活性。(具體資料見表 3)

表 3 本發明實施例對 EGFR 激酶的抑制活性

實施例	IC ₅₀ (nM)	實施例	IC ₅₀ (nM)	實施例	IC ₅₀ (nM)	實施例	IC ₅₀ (nM)
1	C	12	B	23	C	35	A
2	D	13	A	24	A	36	C
3	B	14	C	25	A	37	C
4	A	15	B	26	A	38	B
5	B	16	C	27	A	39	C
6	A	17	A	28	A	40	A
7	C	18	A	29	A	41	A
8	A	19	A	31	A	42	C
9	C	20	A	32	C	43	B
10	D	21	A	33	A	44	B
11	A	22	A	34	A	45	B

IC₅₀ 範圍如下：A = 0.001 nM-0.100 nM；B = 0.101 nM-1.000 nM；C = 1.001 nM-10.000 nM；

D > 10 nM。

實施例 D

人癌異種移植瘤藥效試驗

人非小細胞肺癌 A549 異種移植腫瘤模型

初步研究中，本發明化合物的功效是通過裸小鼠皮下異種移植瘤模型來進行評價的。選用 6-7 周齡的雌性裸小鼠(BALB/cA nu/nu，上海斯萊克實驗動物有限公司)，皮下接種人非小細胞肺癌細胞 A549 (購自 ATCC)。當腫瘤體積達到 100-250 mm³ 時，動物隨機地分為溶劑對照組(0.362 g 檸檬酸+30 ml 丙二醇+70 ml 水+6.6 ml 聚氧乙烯 35 蓖麻油溶液)和化合物組。後續採用包含本發明化合物對動物進行灌胃給藥(40 mg/kg，溶解在 0.362 g 檸檬酸+30 ml 丙二醇+70 ml 水+6.6 ml 聚氧乙烯 35 蓖麻油溶液)，連續給藥 3 週，每週測 2-3 次瘤體積，稱鼠重，記錄資料。

人非小細胞肺癌 Calu-3 異種移植腫瘤模型

選用 6-7 周齡的雌性裸小鼠(BALB/cA nu/nu，上海斯萊克實驗動物有限公司)，皮下接種人非小細胞肺癌細胞 Calu-3 (購自 ATCC)。當腫瘤體積達

到 100-250 mm³ 時，動物隨機地分為溶劑對照組(0.362 g 檸檬酸+30 ml 丙二醇+70 ml 水+6.6 ml 聚氧乙烯 35 蓖麻油溶液)和化合物組。後續採用包含本發明化合物對動物進行灌胃給藥(40 mg/kg，溶解在 0.362 g 檸檬酸+30 ml 丙二醇+70 ml 水+6.6 ml 聚氧乙烯 35 蓖麻油溶液)，連續給藥 3 週，每週測 2-3 次瘤體積，稱鼠重，記錄資料。

人乳腺癌 BT474 異種移植腫瘤模型

選用 6-7 周齡的雌性裸小鼠(BALB/cA nu/nu，上海斯萊克實驗動物有限公司)，皮下接種人乳腺癌細胞 BT474(購自 ATCC)。當腫瘤體積達到 100-250 mm³，動物可隨機地分為溶劑對照組(0.362 g 檸檬酸+30 ml 丙二醇+70 ml 水+6.6 ml 聚氧乙烯 35 蓖麻油溶液)和化合物組。後續採用包含本發明化合物對動物進行灌胃給藥 (40 mg/kg，溶解在 0.362 g 檸檬酸+30 ml 丙二醇+70 ml 水+6.6 ml 聚氧乙烯 35 蓖麻油溶液)，連續給藥 3 週，每週測 2-3 次瘤體積，稱鼠重，記錄資料。

人乳腺癌 MDA-MB-231 異種移植腫瘤模型

選用 6-7 周齡的雌性裸小鼠(BALB/cA nu/nu，上海斯萊克實驗動物有限公司)，皮下接種人乳腺癌細胞 MDA-MB-231 (購自 ATCC)。當腫瘤體積達到 100-250 mm³，動物可隨機地分為溶劑對照組(0.362 g 檸檬酸+30 ml 丙二醇+70 ml 水+6.6 ml 聚氧乙烯 35 蓖麻油溶液)和化合物組。後續採用包含本發明化合物對動物進行灌胃給藥 (40 mg/kg，溶解在 0.362 g 檸檬酸+30 ml 丙二醇+70 ml 水+6.6 ml 聚氧乙烯 35 蓖麻油溶液)，連續給藥 3 週，每週測 2-3 次瘤體積，稱鼠重，記錄資料。

人胰腺癌 BxPC-3 異種移植腫瘤模型

選用 6-7 周齡的雌性裸小鼠(BALB/cA nu/nu，上海斯萊克實驗動物有限公司)，皮下接種人胰腺癌細胞 BxPC-3 (購自 ATCC)。當腫瘤體積達到 100-250 mm³，動物可隨機地分為溶劑對照組(0.362 g 檸檬酸+30 ml 丙二醇+70 ml 水+6.6 ml 聚氧乙烯 35 蓖麻油溶液)和化合物組。後續採用包含本發明化合物對動物進行灌胃給藥 (40 mg/kg，溶解在 0.362 g 檸檬酸+30 ml 丙二醇+70 ml 水+6.6 ml 聚氧乙烯 35 蓖麻油溶液)，連續給藥 3 週，每週測 2-3 次瘤體積，稱鼠重，記錄資料。

人 A431 表皮癌異種移植腫瘤模型

異種移植同樣可以由人表皮癌細胞(A431 細胞, ATCC) 產生, 作為皮下腫瘤生長於 6-7 周齡的雌性裸小鼠體內(BALB/cA nu/nu, 上海斯萊克實驗動物有限公司)(對於溶劑組 $n = 8$, 對於每一個劑量組 $n = 6$)。當腫瘤體積達到 $100-200 \text{ mm}^3$, 動物可隨機地分為溶劑對照組(0.362 g 檸檬酸+30 ml 丙二醇+70 ml 水+6.6 ml 聚氧乙烯 35 蓖麻油溶液)和化合物組。後續採用包含本發明化合物對動物進行灌胃給藥 (2.5, 5 和 10 mg/kg, 溶解在 0.362 g 檸檬酸+30 ml 丙二醇+70 ml 水+6.6 ml 聚氧乙烯 35 蓖麻油溶液), 連續給藥 3 週, 每週測 2-3 次瘤體積, 稱鼠重, 記錄資料。

腫瘤生長抑制 (TGI) 分析

腫瘤的演化生長是通過腫瘤體積大小與時間的關係來進行評價的。皮下腫瘤的長軸(L)和短軸(S)通過測徑器每週測定兩次, 腫瘤的體積(TV)通過公式 $(L \times W^2)/2$ 進行計算。TGI 由溶劑組小鼠腫瘤體積的中值和藥物組小鼠腫瘤體積中值的差別來進行計算, 以溶劑對照組腫瘤體積中值的百分比來表示, 通過下述公式進行計算:

$$\%TGI = \left(\frac{\text{腫瘤體積中值 (對照)} - \text{腫瘤體積中值 (藥物給藥)}}{\text{腫瘤體積中值 (對照)}} \right) \times 100$$

採用 Student's t 進行統計分析, P 值指與溶媒對照組比。

異種移植瘤療效試驗結果表明, 本發明的實施例化合物能抑制多種人癌細胞裸小鼠皮下異種移植瘤模型的生長, 包括人非小細胞肺癌 A549 和 Calu-3, 人乳腺癌 BT474 和 MDA-MB-231, 人胰腺癌 BxPC-3, 人表皮癌 A431, 起效劑量範圍為 5 mg/kg~40 mg/kg, 給藥過程中動物耐受良好; 在一定的劑量範圍內對小鼠的人表皮細胞癌 A431 和人胰腺癌 BxPC-3 的抑瘤率大於 60%, 明顯優於 Iressa 的抑制活性, 另外可以改善小鼠的一般生存狀況, 提高其生存品質。

最後需要記錄實現本發明的兩種方式。相應地, 本發明的實施例是將作為例證進行說明, 但並不限於本發明所描述的內容, 還可能是在本發明範圍內所作的修改或在申請專利範圍中所添加的等同內容。本發明所引用的所有出版物或專利都作為本發明的參考文獻。

【圖式簡單說明】

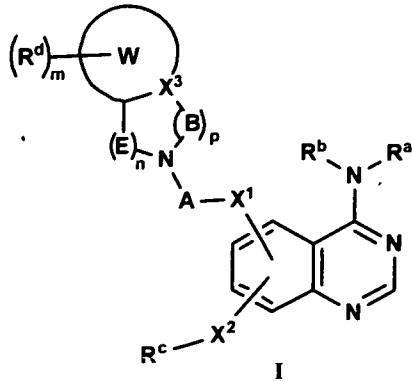
第 1 圖為實施例 C 中激酶試驗過程。

【主要元件符號說明】

無

七、申請專利範圍 公告本

1. 一種如式 (I) 所示的化合物：



1966年1月24日 修正 補充 本

或其藥學上可接受的鹽，其中，

R^a 為芳基；

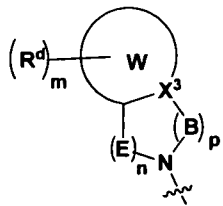
R^b 為烷基或氫；

R^c 為氫，烷基或鹵代烷基；

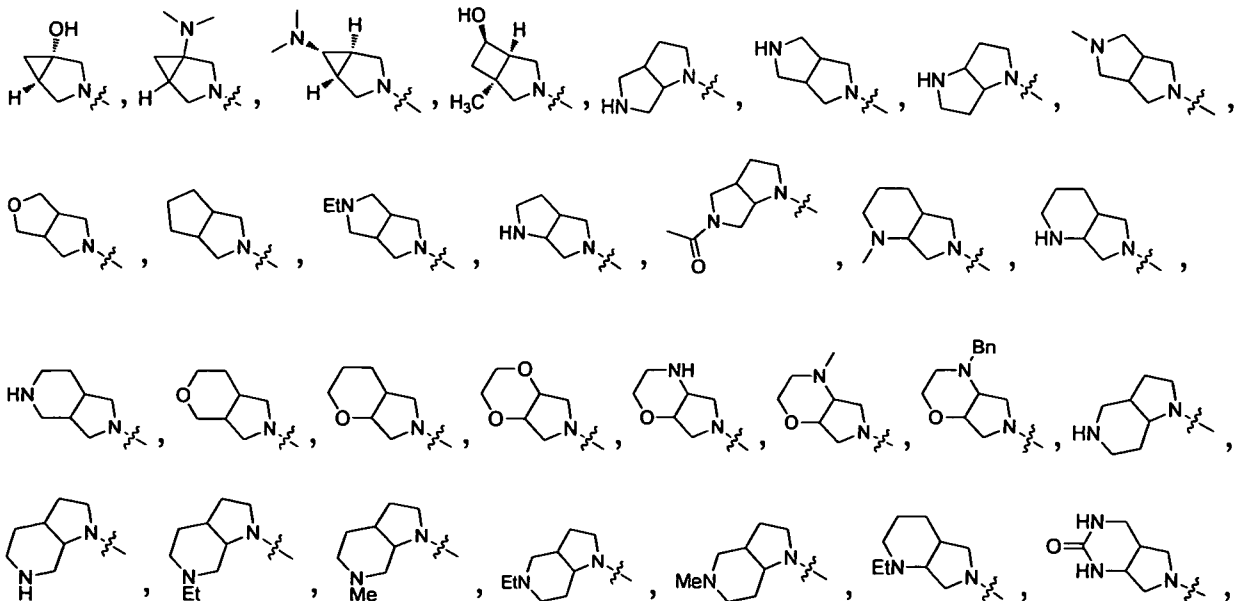
各 X^1 和 X^2 獨立為 O；

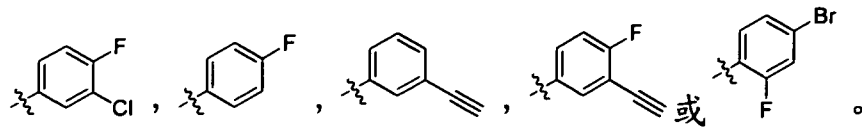
A 為 $-(CH_2)_q-$ ；

q 為 1, 2, 3, 4 或 5; 和



結構單元選自以下子結構：



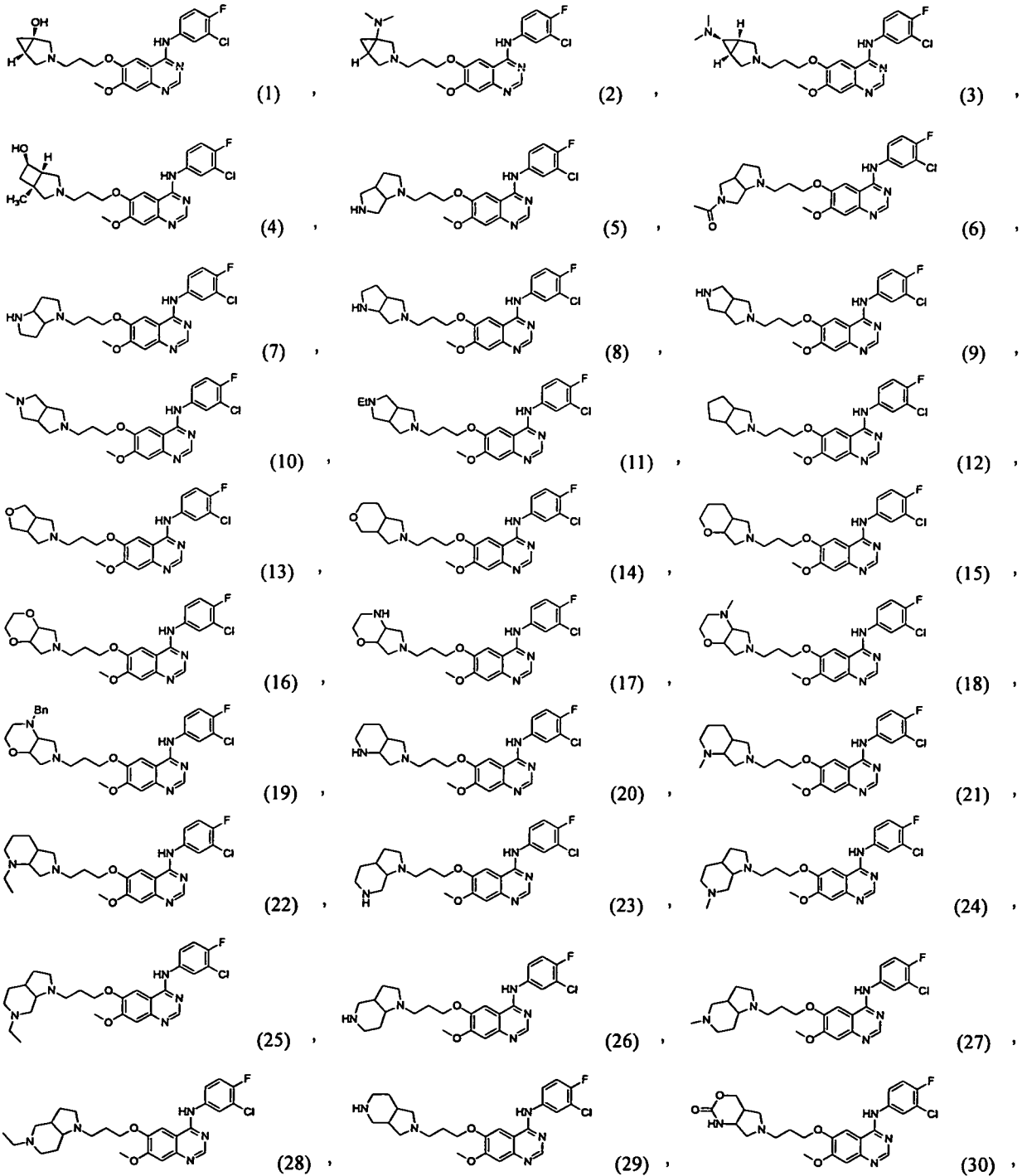


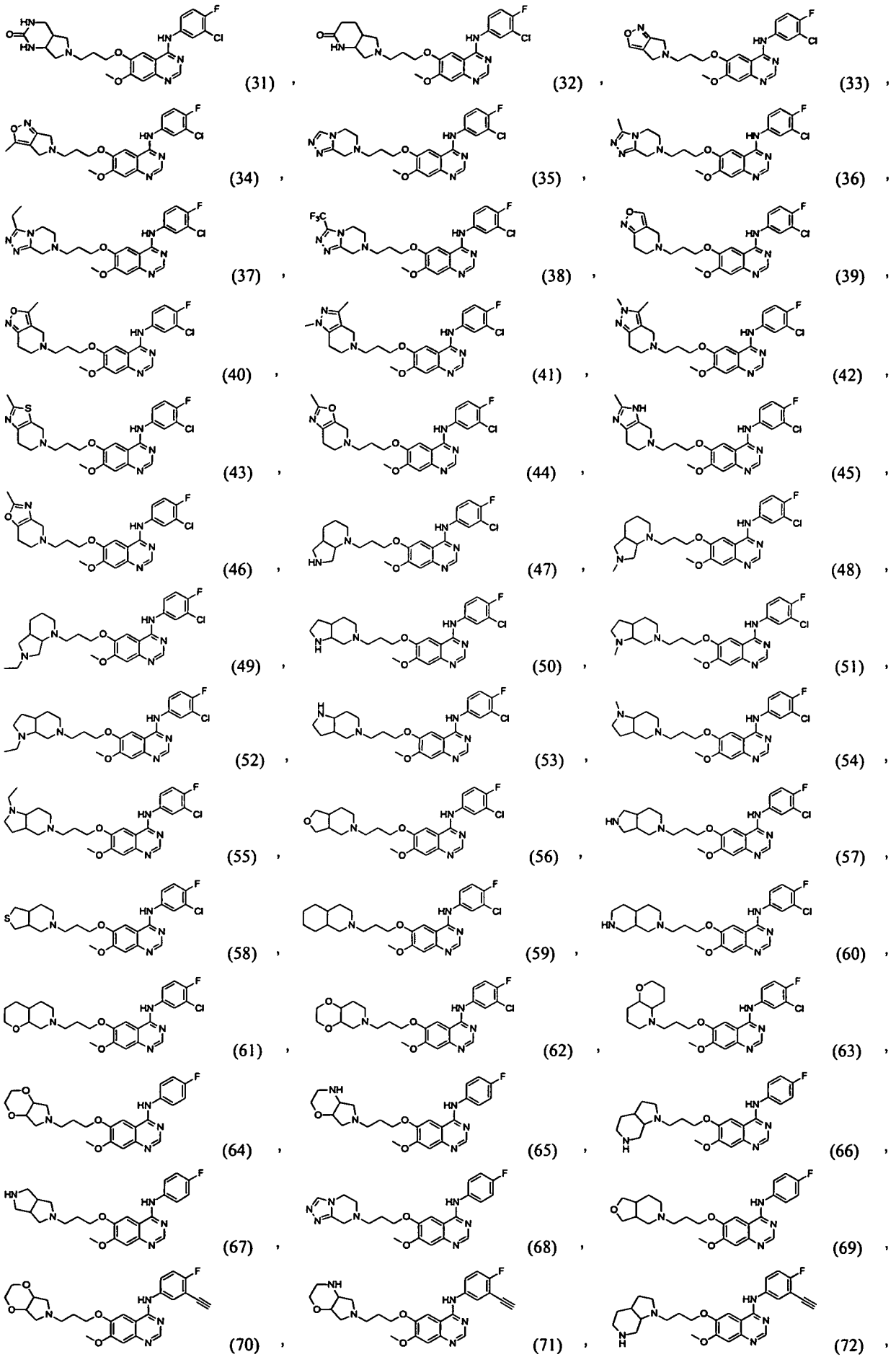
5. 根據申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其中， R^b 為氫或 C_{1-6} 烷基。

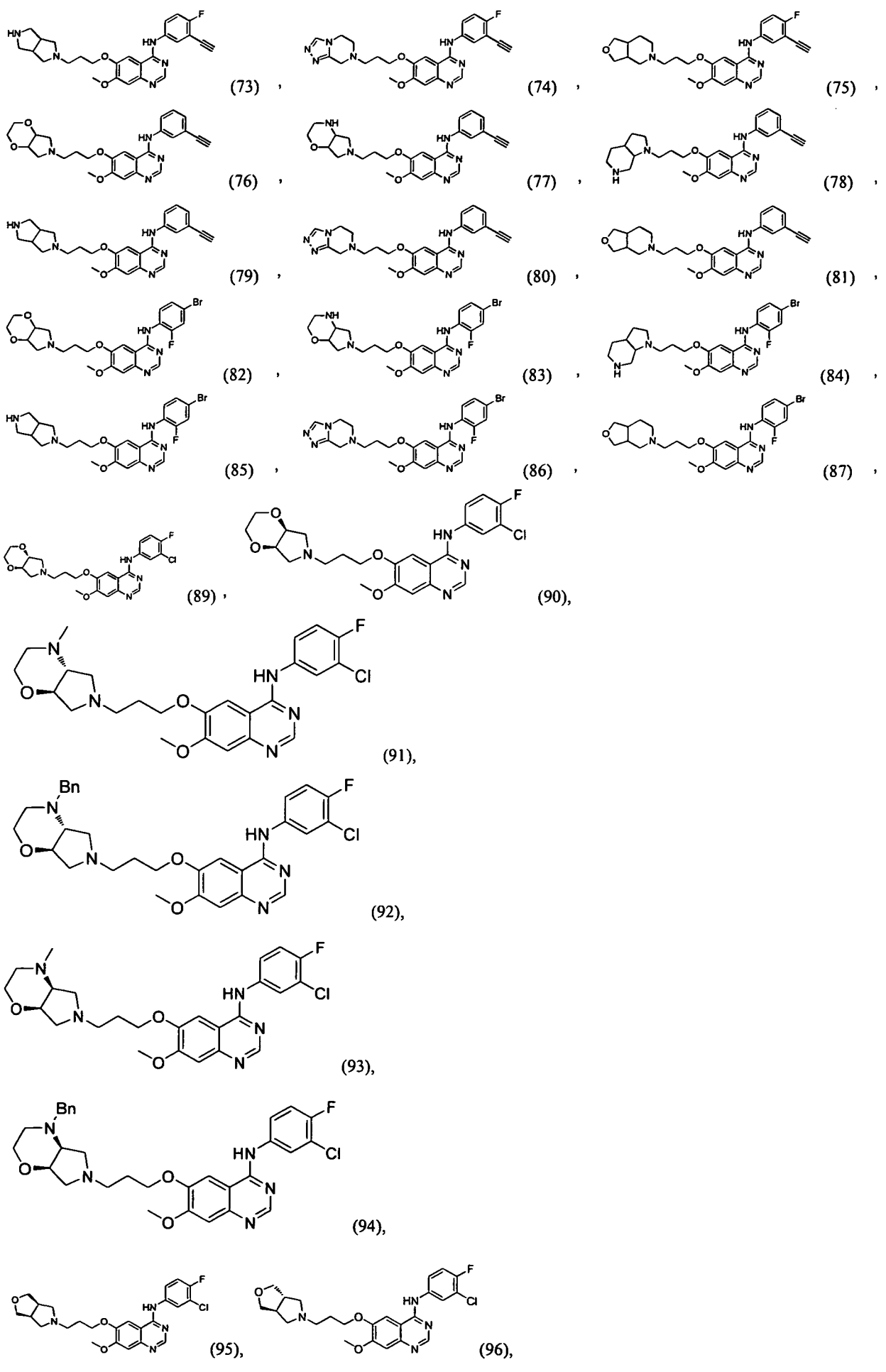
6. 根據申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其中， R^c 為氫， C_{1-6} 烷基或鹵代 C_{1-6} 烷基。

7. 根據申請專利範圍第 6 項所述的化合物，其中， R^c 為氫或甲基。

8. 根據申請專利範圍第 1 項所述的化合物，包含以下其中之一的結構：







或其藥學上可接受的鹽。

9.一種藥物組合物，包含根據申請專利範圍第 1 項所述的化合物，及其藥學上可接受的載體、賦形劑、稀釋劑、輔劑、媒介物或它們的組合。

10.根據申請專利範圍第 9 項所述的藥物組合物，其更進一步包含治療劑，這些治療劑選自化學治療藥物，抗增殖劑，用於治療非小細胞肺癌及表皮癌的藥物或它們的組合。

11.根據申請專利範圍第 10 項所述的藥物組合物，其中所述治療劑是阿黴素(Adriamycin)，雷怕黴素(Rapamycin)，Temsirolimus，依維莫司(Everolimus)，Ixabepilone，吉西他濱(Gemcitabine)，環磷醯胺(Cyclophosphamide)，地塞米松(Dexamethasone)，依託泊苷(Etoposide)，氟尿嘧啶(Fluorouracil)，甲磺酸伊馬替尼(Imatinibmesylate)，達沙替尼(Dasatinib)，尼祿替尼(Nilotinib)，埃羅替尼(Erlotinib)，拉帕替尼(Lapatinib)，易瑞沙(Iressa)，索拉非尼(Sorafenib)，舒尼替尼(Sunitinib)，干擾素(Interferon)，卡鉑(Carboplatin)，托泊替康(Topotecan)，紫杉醇，長春鹼，長春新鹼，替莫唑胺(Temozolomide)，托西莫單抗(Tositumomab)，Trabectedin，阿瓦斯丁(Bevacizumab)，赫賽汀(Trastuzumab)，西妥昔單抗(Cetuximab)，帕尼單抗(Panitumumab)，或它們的組合。

12.一種使用申請專利範圍第 1 項至第 8 項任意一項所述的化合物或申請專利範圍第 9 項至第 11 項任意一項所述的藥物組合物來製備用於防護、處理或治療患者增殖性疾病，並減輕其嚴重程度的藥品的用途。

13.根據申請專利範圍第 12 項所述的用途，其中所述的增殖性疾病是轉移癌，表皮癌，結腸癌，胃腺癌，膀胱癌，乳癌，腎癌，肝癌，肺癌，甲狀腺癌，腦瘤，頸癌，前列腺癌，胰腺癌，CNS（中樞神經系統）的癌症，惡性膠質瘤，骨髓增生病，動脈粥樣硬化或肺纖維化。

14.一種使用申請專利範圍第 1 項至第 8 項任意一項所述的化合物或申請專利範圍第 9 項至第 11 項任意一項所述的藥物組合物來製備用於在體內外抑制或者調節蛋白激酶活性的藥品的用途，其中蛋白激酶是受體酪氨酸激酶和其中受體酪氨酸激酶是 EGFR。

八、圖式：

公告本

將受試化合物 (4 μ L)、底物、激酶和 ATP (各 2 μ L) 加入 384 孔板中
(對照空中用含 2.5% DMSO 激酶緩衝液代替化合物加入)



封板膜封板, 室溫下孵育 40 min



加入 Sa-XL665 和 TK Ab-Cryptate (各 5 μ L)



封板膜封板, 室溫下孵育 60 min



320 nm 激發, 665 nm、615 nm 發射信號檢測

第 1 圖