(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201204735 A1
(43)公開日： 中華民國 101 (2012) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：100112308 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 04 月 08 日
(51)Int. Cl.： *C07D495/04 (2006.01)* *A61K31/4365 (2006.01)*
A61P27/02 (2006.01)
(30)優先權：2010/04/16 美國 61/324,803
(71)申請人：米希爾金尼公司 (加拿大) METHYLGENE INC. (CA)
加拿大
(72)發明人：雷普爾 史堤芬妮 (CA)；瑞波 法蘭克 RAEPPEL, FRANCK (CA)；卡瑞奇 史堤芬 威廉 CLARIDGE, STEPHEN WILLIAM (CA)；詹力吉 ZHAN, LIJIE (CA)；葛堤 弗德瑞克 (CA)；馬尼恩 麥可 MANNION, MICHAEL (CA)；佐藤範典 SATO, NORIFUMI (JP)；結城洋平 YUKI, YOHEI (JP)；岸田雅司 KISHIDA, MASASHI (JP)；維斯柏格 亞卡迪 VAISBURG, ARKADII (CA)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：35 項 圖式數：0 共 559 頁

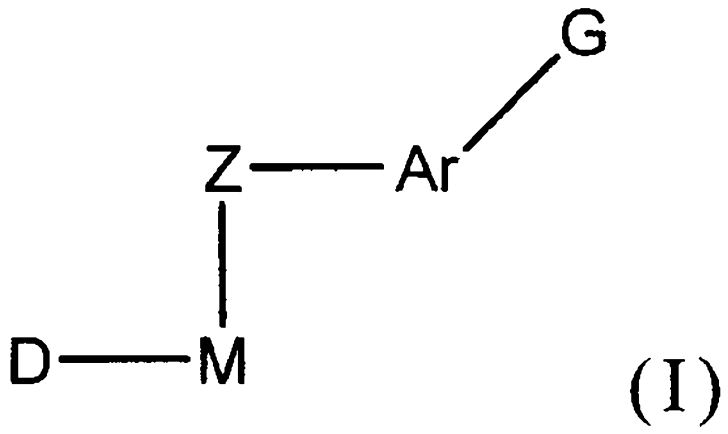
(54)名稱

蛋白質酪胺酸激酶活性抑制劑

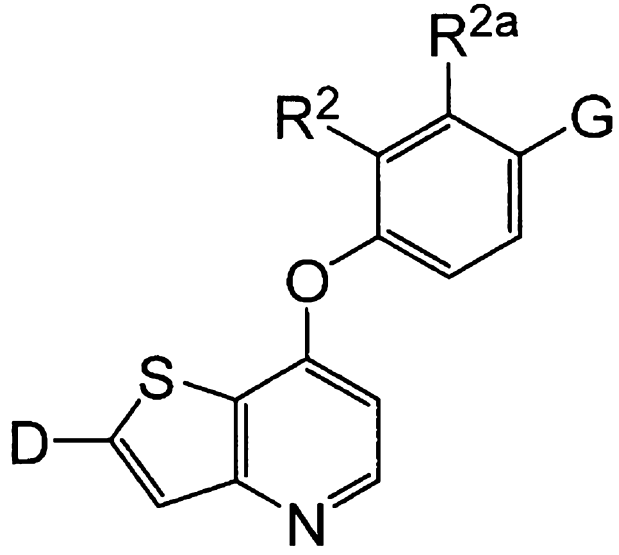
INHIBITORS OF PROTEIN TYROSINE KINASE ACTIVITY

(57)摘要

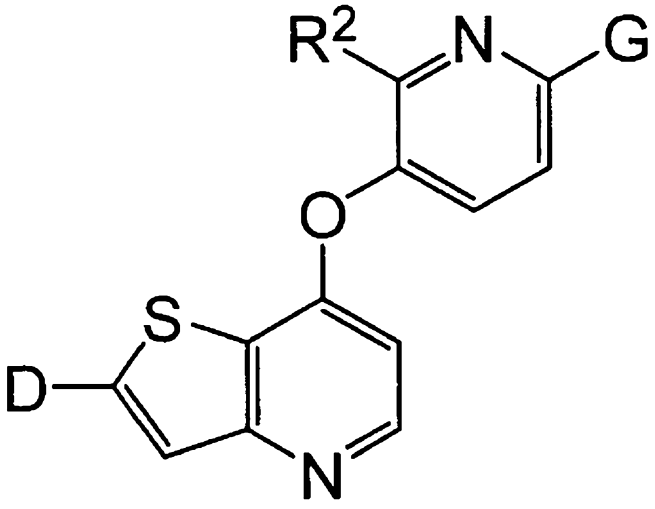
本發明係關於抑制蛋白質酪胺酸激酶活性之化合物。特定言之，本發明係關於抑制生長因子受體之蛋白質酪胺酸激酶活性，從而抑制受體信號傳導(例如抑制 VEGF 受體信號傳導)之化合物。本發明亦提供治療細胞增殖性之疾病及病狀以及眼科之疾病、病症及病狀之化合物、組合物及方法。



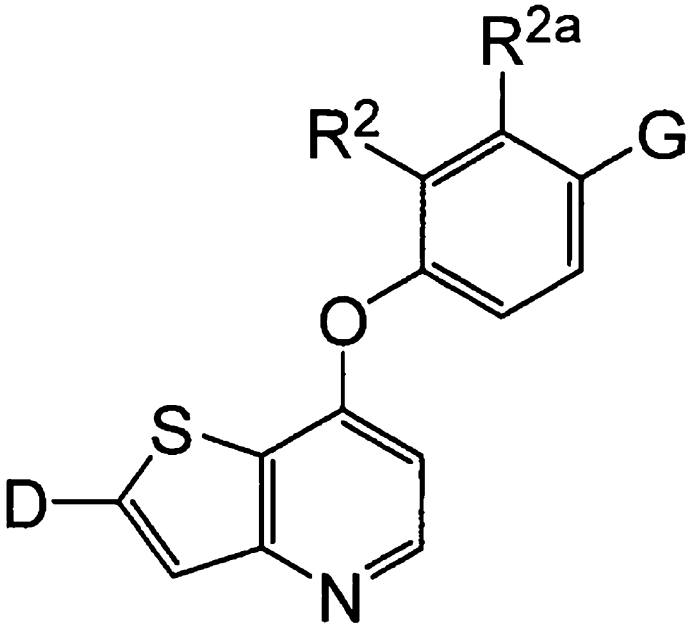
(I)



(II)



(III)



(XIX)

(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201204735 A1
(43)公開日： 中華民國 101 (2012) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：100112308 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 04 月 08 日
(51)Int. Cl.： *C07D495/04 (2006.01)* *A61K31/4365 (2006.01)*
A61P27/02 (2006.01)
(30)優先權：2010/04/16 美國 61/324,803
(71)申請人：米希爾金尼公司 (加拿大) METHYLGENE INC. (CA)
加拿大
(72)發明人：雷普爾 史堤芬妮 (CA)；瑞波 法蘭克 RAEPPEL, FRANCK (CA)；卡瑞奇 史堤芬 威廉 CLARIDGE, STEPHEN WILLIAM (CA)；詹力吉 ZHAN, LIJIE (CA)；葛堤 弗德瑞克 (CA)；馬尼恩 麥可 MANNION, MICHAEL (CA)；佐藤範典 SATO, NORIFUMI (JP)；結城洋平 YUKI, YOHEI (JP)；岸田雅司 KISHIDA, MASASHI (JP)；維斯柏格 亞卡迪 VAISBURG, ARKADII (CA)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：35 項 圖式數：0 共 559 頁

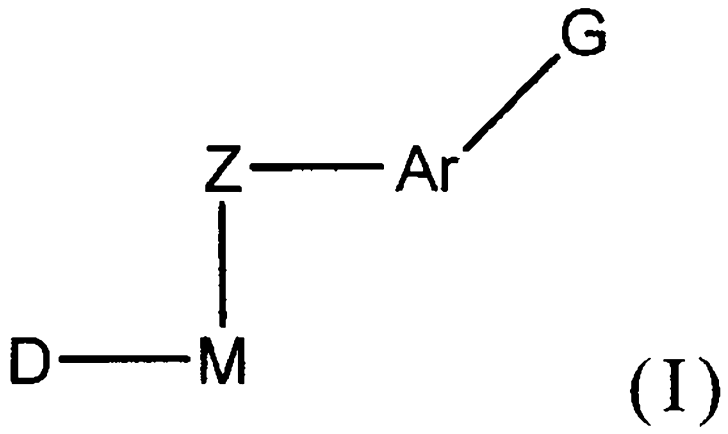
(54)名稱

蛋白質酪胺酸激酶活性抑制劑

INHIBITORS OF PROTEIN TYROSINE KINASE ACTIVITY

(57)摘要

本發明係關於抑制蛋白質酪胺酸激酶活性之化合物。特定言之，本發明係關於抑制生長因子受體之蛋白質酪胺酸激酶活性，從而抑制受體信號傳導(例如抑制 VEGF 受體信號傳導)之化合物。本發明亦提供治療細胞增殖性之疾病及病狀以及眼科之疾病、病症及病狀之化合物、組合物及方法。



(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於抑制蛋白質酪胺酸激酶活性之化合物。本發明尤其係關於抑制生長因子受體之蛋白質酪胺酸激酶活性，從而抑制受體信號傳導，例如抑制VEGF受體信號傳導及HGF受體信號傳導之化合物。更特定言之，本發明係關於抑制VEGF受體信號傳導之化合物、組合物及方法。

本申請案主張2010年4月16日申請之美國臨時申請案第61/324,803號之權利。以上所參考之申請案之全部教示以引用的方式併入本文中。

【先前技術】

酪胺酸激酶可歸類為生長因子受體型(例如EGFR、PDGFR、FGFR及erbB2)或非受體型(例如c-src及bcr-abl)激酶。受體型酪胺酸激酶構成約20個不同子族。非受體型酪胺酸激酶構成許多子族。此等酪胺酸激酶具有不同生物活性。受體酪胺酸激酶為跨越細胞膜且具有生長因子之細胞外結合域、跨膜域及充當使蛋白質中之特異性酪胺酸殘基磷酸化之激酶且因此影響細胞增殖之細胞內部分之大型酶。異常或不當蛋白質激酶活性可能促成與該異常激酶活性相關之疾病病況出現。

血管生成為諸如胚胎發生及創傷癒合之某些正常生理過程之重要組分，但異常血管生成會促成一些病理性病症且尤其促成腫瘤生長。VEGF-A(血管內皮生長因子A)為促進腫瘤新血管生成(血管生成)之關鍵因子。VEGF藉由經由兩

種高親和力受體(fms樣酪胺酸激酶受體Flt-1及含有激酶插入域之受體KDR)信號傳導來誘導內皮細胞增殖及遷移。此等信號傳導反應關鍵依賴於受體二聚作用及固有受體酪胺酸激酶(RTK)活性之活化。結合VEGF呈雙硫鍵連接之均二聚體刺激受體二聚作用及RTK域之活化。激酶使細胞質受體酪胺酸殘基自磷醯化，其接著充當信號傳導級聯傳播中所涉及之分子的結合位點。儘管有可能針對兩種受體闡明多個路徑，但KDR信號傳導經最廣泛研究，其中提出促有絲分裂反應涉及ERK-1及ERK-2有絲分裂原活化蛋白質激酶。

VEGF受體信號傳導之破環為癌症中極引人注目之治療目標，此係因為血管生成為所有實體腫瘤生長之先決條件，且成熟內皮保持相對靜止(雌性生殖系統及創傷癒合除外)。已研究抑制VEGF信號傳導之許多實驗方法，包括使用中和抗體、受體拮抗劑、可溶性受體、反義構築體及顯性負性策略。

儘管單獨藉由抑制VEGF之抗血管生成治療引人注目，但若干問題可能會限制此方法。VEGF表現程度本身可由許多不同刺激提高，且可能最重要地是，由抑制VEGFr導致之腫瘤低氧狀況可導致誘導本身促進腫瘤侵入及轉移之因子，因此可能破壞VEGF抑制劑作為癌症治療劑之作用。

HGF(肝細胞生長因子)及HGF受體c-met牽涉於腫瘤細胞破壞抑制VEGF之活性之能力中。已提出源自腫瘤細胞周

圍之基質纖維母細胞或自腫瘤本身表現之HGF在腫瘤血管生成、侵入及轉移中起關鍵作用。舉例而言，某些癌細胞之侵襲性生長藉由涉及HGF/c-Met(HGF受體)路徑之腫瘤-基質相互作用而急劇增強。最初鑑別為肝細胞之有效有絲分裂原之HGF主要自基質細胞分泌，且所分泌之HGF可促進以旁分泌方式表現c-Met之各種癌細胞之活動性及侵入。HGF結合至c-Met會引起受體磷酸化及Ras/有絲分裂原活化之蛋白激酶(MAPK)信號傳導路徑之活化，由此增強癌細胞之惡性行為。此外，刺激HGF/c-met路徑本身可導致誘導VEGF表現，本身直接促成血管生成活性。

因此，靶向VEGF/VEGFr信號傳導或HGF/c-met信號傳導之抗腫瘤抗血管生成策略或方法可為改良之癌症療法。

酪胺酸激酶亦促成諸如年齡相關之黃斑部變性(AMD)及糖尿病性視網膜病(DR)之眼科疾病、病症及病狀之病變。由該等疾病導致之失明與視網膜新血管生成異常有關。新血管形成由諸如VEGF及HGF之生長因子來調節，該等生長因子活化受體酪胺酸激酶，從而起始信號傳導路徑，使血漿滲漏至黃斑部，導致視力喪失。因此激酶為治療涉及新血管生成之眼睛疾病的引人注目之標靶。

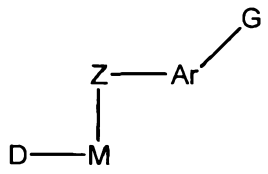
因此，需要開發一種控制眼部睛新血管生成之策略並開發一種治療眼部疾病之策略。

本文描述作為蛋白質酪胺酸激酶活性之有效抑制劑的小分子。

【發明內容】

本發明提供治療對激酶活性之抑制起反應之疾病之新穎化合物及方法，該疾病例如對蛋白質酪胺酸激酶活性之抑制起反應之疾病，例如對生長因子受體之蛋白質酪胺酸激酶活性之抑制起反應之疾病，例如對受體類型酪胺酸激酶信號傳導之抑制起反應之疾病，或例如對VEGF受體信號傳導之抑制起反應之疾病。在一些實施例中，疾病為細胞增殖性疾病。在其他實施例中，疾病為眼科疾病。本發明化合物為激酶活性，諸如蛋白質酪胺酸激酶活性，例如生長因子受體之蛋白質酪胺酸激酶活性或例如受體型酪胺酸激酶信號傳導的抑制劑。

在第一態樣中，本發明提供適用作激酶抑制劑之式(I)化合物：



(I)

及其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中D、M、Z、Ar及G係如本文所定義。因為本發明化合物適用作激酶抑制劑，所以其為研究激酶在正常狀態與疾病狀態下之作用的適用研究工具。在一些實施例中，本發明提供適用作VEGF受體信號傳導抑制劑，且因此為研究VEGF在正常狀態與疾病狀態中之作用的適用研究工具之化合物。

在第二態樣中，本發明提供一種組合物，其包含本發明

化合物及醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。舉例而言，本發明提供組合物，其包含作為VEGF受體信號傳導抑制劑之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。

在第三態樣中，本發明提供一種抑制激酶活性，例如蛋白質酪胺酸激酶，例如生長因子受體之酪胺酸激酶活性之方法，該方法包含使該激酶與本發明化合物或與本發明組合物接觸。在此態樣之一些實施例中，本發明提供一種抑制受體型酪胺酸激酶信號傳導，例如抑制VEGF受體信號傳導之方法。抑制作用可處於細胞或多細胞生物體中。若在細胞中，則本發明之此態樣之方法包含使該細胞與本發明化合物或與本發明組合物接觸。若在多細胞生物體中，則本發明之此態樣之方法包含向該生物體投與本發明化合物或本發明組合物。在一些實施例中，生物體為哺乳動物，例如靈長類動物，例如人類。

在第四態樣中，本發明提供一種抑制血管生成之方法，該方法包含向有需要之患者投與治療有效量之本發明化合物或治療有效量之本發明組合物。在此態樣之一些實施例中，待抑制之血管生成與腫瘤生長有關。在一些其他實施例中，待抑制之血管生成為視網膜血管生成。在此態樣之一些實施例中，患者為哺乳動物，例如靈長類動物，例如人類。

在第五態樣中，本發明提供一種治療對激酶活性之抑制起反應之疾病的方法，該疾病例如對蛋白質酪胺酸激酶活

性之抑制起反應之疾病，例如對生長因子受體之蛋白質酪胺酸激酶活性之抑制起反應之疾病。在此態樣之一些實施例中，本發明提供一種治療對受體型酪胺酸激酶信號傳導之抑制起反應之疾病的方法，該疾病例如對VEGF受體信號傳導之抑制起反應之疾病，該方法包含向有需要之生物體投與治療有效量之本發明化合物或本發明組合物。在此態樣之一些實施例中，生物體為哺乳動物，例如靈長類動物，例如人類。

在第六態樣中，本發明提供一種治療細胞增殖性疾病之方法，該方法包含向有需要之患者投與治療有效量之本發明化合物或治療有效量之本發明組合物。在此態樣之一些實施例中，細胞增殖性疾病為癌症。在一些實施例中，患者為哺乳動物，例如靈長類動物，例如人類。

在第七態樣中，本發明提供一種治療眼科疾病、病症或病狀之方法，該方法包含向有需要之患者投與治療有效量之本發明化合物或治療有效量之本發明組合物。在此態樣之一些實施例中，該疾病由脈絡膜血管生成引起。在此態樣之一些實施例中，患者為哺乳動物，例如靈長類動物，例如人類。

在第八態樣中，本發明提供本發明化合物之用途，其係用以或用於製造抑制激酶活性，例如抑制蛋白質酪胺酸激酶活性，例如抑制生長因子受體之蛋白質酪胺酸激酶活性之藥劑。在此態樣之一些實施例中，本發明提供本發明化合物之用途，其係用以或用於製造抑制受體型酪胺酸激酶

信號傳導，例如抑制VEGF受體信號傳導之藥劑。在此態樣之一些實施例中，本發明提供本發明化合物之用途，其係用以或用於製造治療對激酶活性之抑制起反應之疾病的藥劑。在此態樣之一些實施例中，該疾病對蛋白質酪胺酸激酶活性之抑制，例如生長因子受體之蛋白質酪胺酸激酶活性之抑制起反應。在此態樣之一些實施例中，該疾病對受體型酪胺酸激酶信號傳導，例如VEGF受體信號傳導之抑制起反應。在此態樣之一些實施例中，該疾病為細胞增殖性疾病，例如癌症。在此態樣之一些實施例中，該疾病為眼科疾病、病症或病狀。在此態樣之一些實施例中，眼科疾病、病症或病狀由脈絡膜血管生成引起。在此態樣之一些實施例中，疾病為年齡相關之黃斑部變性、糖尿病性視網膜病或視網膜水腫。

在第九態樣中，本發明提供本發明化合物或其組合物之用途，其係用以抑制激酶活性，例如抑制受體型酪胺酸激酶活性，例如抑制生長因子受體之蛋白質酪胺酸激酶活性。在此態樣之一些實施例中，本發明提供本發明化合物或其組合物之用途，其係用以抑制受體型酪胺酸激酶信號傳導，例如抑制VEGF受體信號傳導。

在第十態樣中，本發明提供本發明化合物或其組合物之用途，其係用以治療對激酶活性之抑制起反應之疾病，例如對蛋白質酪胺酸激酶活性之抑制起反應之疾病，例如對生長因子受體之蛋白質酪胺酸激酶活性之抑制起反應之疾病。在此態樣之一些實施例中，本發明提供本發明化合物

或其組合物之用途，其係用以治對受體型酪胺酸激酶信號傳導之抑制起反應之疾病，例如對VEGF受體信號傳導之抑制起反應之疾病。在此態樣之一些實施例中，該疾病為細胞增殖性疾病，例如癌症。在此態樣之一些實施例中，該疾病為眼科疾病、病症或病狀。在此態樣之一些實施例中，眼科疾病、病症或病狀由脈絡膜血管生成引起。

上文僅概述本發明之一些態樣且不意欲為限制性。下文更充分描述此等態樣及其他態樣及實施例。

【實施方式】

本發明提供抑制激酶活性，例如蛋白質酪胺酸激酶活性，例如受體蛋白質激酶活性，例如VEGF受體KDR之化合物、組合物及方法。本發明亦提供抑制血管生成、治療對激酶活性之抑制起反應之疾病、治療細胞增殖性疾病及病狀及治療眼科疾病、病症及病狀之化合物、組合物及方法。本文所參考之專利及科學文獻反映熟習此項技術者可獲得之知識。本文所引用之已授權專利、公開專利申請案及參考文獻以引用的方式併入本文中，該引用的程度就如同特定且個別地將各專利、申請案或參考文獻以引用的方式併入一般。在出現矛盾之情況下，以本發明為準。

對於本發明，將使用以下定義(除非另外特別說明)：

為簡單起見，通篇主要將化學部分定義且稱為單價化學部分(例如烷基、芳基等)。然而，在熟習此項技術者清楚之適當結構情況下，該等術語亦用以表達相應多價部分。舉例而言，儘管「烷基」部分一般係指單價自由基(例如

CH_3-CH_2-)，但在某些情況下，二價連接部分可為「烷基」，在此情況下熟習此項技術者將瞭解烷基將為二價自由基(例如-CH_2-CH_2-)，其相當於術語「伸烷基」。類似地，在需要二價部分且陳述為「芳基」之情況下，熟習此項技術者將瞭解術語「芳基」係指相應二價部分伸芳基。應瞭解所有原子具有其形成鍵之正常原子價數(亦即碳為4，氮為3，氧為2且硫視S之氧化態而定為2、4或6)。有時可將部分定義為例如$(A)_a$-B-，其中a為0或1。在該等情況下，a為0時，該部分為B-，且a為1時，該部分為A-B-。

為簡單起見，提及「C_n-C_m」雜環基或「C_n-C_m」雜芳基意謂具有「n」至「m」個環原子之雜環基或雜芳基，其中「n」及「m」為整數。因此，舉例而言，C_5-C_6雜環基為具有至少一個雜原子之5或6員環，且包括吡咯啶基(C_5)及哌嗪基及哌啶基(C_6)；C_6雜芳基包括例如吡啶基及嘧啶基。

術語「烴基」係指直鏈、分支鏈或環狀烷基、烯基或炔基，各如本文所定義。「C_0」烴基用以指共價鍵。因此，「C_0-C_3烴基」包括共價鍵、甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、丙基、丙烯基、丙炔基及環丙基。

術語「烷基」意謂具有1至12個碳原子、或者1至8個碳原子且或者1至6個碳原子之直鏈或分支鏈脂族基。在一些實施例中，烷基具有1至4個碳原子。在一些實施例中，烷基具有2至12個碳原子、或者2至8個碳原子且或者2至6個碳原子。在一些實施例中，烷基具有2至4個碳原子。烷基

之實例包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基及其類似基團。「C_0」烷基(如「C_0-C_3烷基」中)為共價鍵。

術語「烯基」意謂具有一或多個碳-碳雙鍵、具有2至12個碳原子、或者2至8個碳原子且或者2至6個碳原子之不飽和直鏈或分支鏈脂族基。在一些實施例中，烯基具有2至4個碳原子。烯基之實例包括(但不限於)乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基及己烯基。

術語「炔基」意謂具有一或多個碳-碳參鍵、具有2至12個碳原子、或者2至8個碳原子且或者2至6個碳原子之不飽和直鏈或分支鏈脂族基。在一些實施例中，炔基具有2至4個碳原子。炔基之實例包括(但不限於)乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基及己炔基。

如本文所用之術語「伸烷基」、「伸烯基」或「伸炔基」分別意謂位於另外兩個化學基團之間且用以連接另外兩個化學基團之如上文所定義之烷基、烯基或炔基。伸烷基之實例包括(但不限於)亞甲基、伸乙基、伸丙基及伸丁基。伸烯基之實例包括(但不限於)伸乙烯基、伸丙烯基及伸丁烯基。伸炔基之實例包括(但不限於)伸乙炔基、伸丙炔基及伸丁炔基。

如本文所用之術語「碳環」意謂環烷基或芳基部分基團。

術語「環烷基」意謂具有約3至15個碳、或者具有3至12個碳、或者3至8個碳、或者3至6個碳且或者5或6個碳之飽

和、部分不飽和或不飽和單、雙、三或聚環烴基。在一些實施例中，環烷基稠合至芳基、雜芳基或雜環基。環烷基之實例包括(但不限於)環戊-2-烯酮、環戊-2-烯醇、環己-2-烯酮、環己-2-烯醇、環丙基、環丁基、環丁烯基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環辛基等。

術語「雜烷基」意謂飽和、部分不飽和或不飽和直鏈或分支鏈脂族基，其中基團中之一或多個碳原子獨立地經選自由O、S且N組成之群的雜原子置換。

術語「芳基」意謂單、雙、三或多環芳族部分，其包含1至3個芳環。在一些實施例中，芳基為C_6-C_{14}芳族部分，或者芳基為C_6-C_{10}芳基、或者C_6芳基。芳基之實例包括(但不限於)苯基、萘基、蒽基及茀基。

術語「芳烷基」或「芳基烷基」意謂包含芳基共價連接至烷基之基團。若將芳烷基描述為「視情況經取代之」芳烷基，則芳基及烷基部分基團中之一或兩者意欲可獨立地視情況經取代或未經取代。在一些實施例中，芳烷基為(C_1-C_6)烷基(C_6-C_{10})芳基，包括(但不限於)苄基、苯乙基及萘甲基。為簡單起見，當寫為「芳基烷基」時，此術語及其相關術語意欲指示化合物中基團之次序為「芳基-烷基」。類似地，「烷基-芳基」意欲指示化合物中基團之次序為「烷基-芳基」。

術語「雜環基」或「雜環」意謂具有約3至約14個原子、或者3至8個原子、或者4至7個原子、或者5或6個原子之單、雙或多環結構之基團，其中一或多個原子，例如1

或2個原子獨立地選自由N、O及S組成之群，其餘成環原子為碳原子。環結構可飽和、不飽和或部分不飽和。在一些實施例中，雜環基為非芳族雜環基，在此情況下該基團亦稱為雜環烷基。在一些實施例中，雜環基為螺雜環基，諸如2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷、2,8-二氮雜螺[5.5]十一烷、2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷、2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷、2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷、2-氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷、2-氧雜-8-氮雜螺[5.5]十一烷、8-氧雜-2-氮雜螺[4.5]癸烷、7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷、6-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷、1-氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷、2-氧雜-8-氮雜螺[5.5]十一烷、2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷、2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬烷及2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛烷。在雙環或多環結構中，一或多個環可為芳族環；例如雙環雜環之一個環或三環雜環之一或兩個環可為芳族環，如茚滿及9,10-二氫蒽中。雜環基之實例包括(但不限於)環氧基、氮丙啶基、四氫呋喃基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、噻唑啶基、噁唑啶基、噁唑啶酮基、N-嗎啉基、噻吩基、吡啶基、1,2,3-三唑基、咪唑基、異噁唑基、吡唑基、哌嗪基、哌啶基、N-哌啶基、嗎啉基、高哌嗪基、N-高哌嗪基、硫嗎啉基、N-硫嗎啉基、四氫吡咯基及氮雜環庚烷基。在一些實施例中，雜環基稠合至芳基、雜芳基或環烷基。該等稠合雜環之實例包括(但不限於)四氫喹啉及二氫苯并呋喃。特定言之，此術語範疇內不包括環O或S原子與另一O或S原子相鄰之化合物。

在一些實施例中，雜環基團為雜芳基。如本文所用之術

語「雜芳基」意謂具有5至14個環原子、或者5、6、9或10個環原子；具有例如6、10或14個π電子共用於一環狀陣列中；且除碳原子外具有一或多個獨立地選自由N、O及S組成之群的雜原子之單、雙、三或多環基團。舉例而言，雜芳基包括(但不限於)嘧啶基、吡啶基、苯并咪唑基、噻吩基、苯并噻唑基、苯并呋喃基及吲哚啉基。雜芳基之其他實例包括(但不限於)噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吲哚基、喹啉基、異喹啉基、喹喏啉基、四唑基、噁唑基、噻唑基及異噁唑基。

術語「伸芳基」、「伸雜芳基」或「伸雜環基」分別意謂位於另外兩個化學基團之間且用以連接另外兩個化學基團之如上文所定義之芳基、雜芳基或雜環基。

雜環基及雜芳基之實例包括(但不限於)氮呯基、吖丁啶基、吖啶基、吖辛因基、苯并吲哚基(benzidolyl)、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并呋呫基、苯并呋喃基、苯并硫呋喃基、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基(benzothienyl)、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、苯并咪唑啉基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并哌喃基、咔唑基、4aH-咔唑基、咔啉基、吭烷基、吭烯基、咩喏啉基、香豆素基、十氫喹啉基、1,3-二氧雜環戊烷、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氫呋喃并[2,3-b]四氫呋喃、二氫異吲哚基、二氫喹唑啉基(諸如3,4-二氫-4-側氧基-喹唑啉基)、呋喃基、呋喃并吡

啶基(諸如呋喃并[2,3-c]吡啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶基或呋喃并[2,3-b]吡啶基)、呋喃基、呋呫基、六氫二氮呼基、咪唑啶基、咪唑啉基、咪唑基、吲唑基、1H-吲唑基、吲哚烯基、吲哚啉基、吲嗪基、吲哚基、3H-吲哚基、異苯并呋喃基、異吭烷基、異吲唑基、異吲哚啉基、異吲哚基、異喹啉基、異噻唑啶基、異噻唑基、異噁唑啉基、異噁唑基、亞甲基二氧基苯基、嗎啉基、嗪啶基、八氫異喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑啶基、噁唑基、噁唑啶基、氧雜環丁烷基、2-側氧基氮呼基、2-側氧基哌嗪基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啶基、嘧啶基、啡啶基、啡啉基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁噻基、啡噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、向日葵基、喋啶基、嘌呤基、哌喃基、吡嗪基、吡唑啶基、吡唑啉基、吡唑基、噠嗪基、吡啶并噁唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基(pyridinyl、pyridyl)、嘧啶基、吡咯啶基、吡咯啉基、吡咯并吡啶基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹喏啉基、喔啶基、四氫-1,1-二側氧基噻吩基、四氫呋喃基、四氫呋喃基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、四氫哌喃基、四唑基、噻唑啶基、6H-1,2,5-噻二嗪基、噻二唑基(例如1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基)、噻嗎啉基、噻嗎啉基亞碸、噻嗎啉基碸、噻嗯基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻

吩基、三嗪基、三嗪基氮呼基、三唑基(例如1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基)及呫基。

如本文所用之術語「唑基」意謂含有兩個或兩個以上選自由氮、硫及氧組成之群的雜原子作為環原子之5員飽和或不飽和雜環基，其中雜原子中之至少一者為氮原子。唑基之實例包括(但不限於)視情況經取代之咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基及1,3,4-噁二唑基。

如本文所用且除非另有說明，否則當部分(例如烷基、雜烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環基等)描述為「視情況經取代之」部分時，意謂該基團視情況具有1至4個、或者1至3個、或者1或2個獨立選擇之非氫取代基。適合取代基包括(但不限於)鹵基、羥基、側氧基(oxo)(例如經側氧基取代之環-CH-為-C(O)-)、硝基、鹵烴基、烴基、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、芳氧基、胺基、醯胺基、烷基胺甲醯基、芳基胺甲醯基、胺基烷基、醯基、羧基、羥烷基、烷磺醯基、芳基磺醯基、烷磺醯胺基、芳磺醯胺基、芳烷基磺醯胺基、烷基羰基、醯氧基、氰基及脲基。

本身不經進一步取代之取代基(除非另外特別說明)之實例為：

(a) 鹵基、氰基、側氧基、羧基、甲醯基、硝基、胺基、甲脒基、胍基，

(b) C_1-C_5烷基或烯基或芳基烷基亞胺基、胺甲醯基、疊氮基、甲醯胺基、甔基、羥基、羥烷基、烷基芳基、芳基烷基、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷基胺基、C_1-C_8烷氧羰基、芳氧羰基、C_2-C_8醯基、C_2-C_8醯胺基、C_1-C_8烷基硫基、芳基烷基硫基、芳基硫基、C_1-C_8烷基亞磺醯基、芳基烷基亞磺醯基、芳基亞磺醯基、C_1-C_8烷基磺醯基、芳基烷基磺醯基、芳基磺醯基、C_0-C_6*N*-烷基胺甲醯基、C_2-C_{15}*N*,*N*-二烷基胺甲醯基、C_3-C_7環烷基、芳醯基、芳氧基、芳基烷基醚、芳基、稠合至環烷基或雜環或另一芳環之芳基、C_3-C_7雜環、C_5-C_{15}雜芳基或稠合或螺稠合至環烷基、雜環基或芳基之此等環中之任一者，其中上述各者進一步視情況經上文(a)中所列舉之一或多個部分取代；及

(c) $-(CR^{32}R^{33})_s-NR^{30}R^{31}$，

其中s為0(在此情況下氮直接連接至經取代之部分)至6，

R^{32}及R^{33}各獨立地為氫、鹵基、羥基或C_1-C_4烷基，及

R^{30}及R^{31}各獨立地為氫、氰基、側氧基、羥基、C_1-C_8烷基、C_1-C_8雜烷基、C_2-C_8烯基、羧醯胺基、C_1-C_3烷基-羧醯胺基、羧醯胺基-C_1-C_3烷基、甲脒基、C_2-C_8羥烷基、C_1-C_3烷基芳基、芳基-C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷基雜芳基、雜芳基-C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷基雜環基、雜環基-C_1-C_3烷基C_1-C_3

烷基環烷基、環烷基-C_1-C_3烷基、C_2-C_8烷氧基、C_2-C_8烷氧基-C_1-C_4烷基、C_1-C_8烷氧羰基、芳氧羰基、芳基-C_1-C_3烷氧羰基、雜芳基氧基羰基、雜芳基-C_1-C_3烷氧羰基、C_1-C_8醯基、C_0-C_8烷基-羰基、芳基-C_0-C_8烷基-羰基、雜芳基-C_0-C_8烷基-羰基、環烷基-C_0-C_8烷基-羰基、C_0-C_8烷基-NH-羰基、芳基-C_0-C_8烷基-NH-羰基、雜芳基-C_0-C_8烷基-NH-羰基、環烷基-C_0-C_8烷基-NH-羰基、C_0-C_8烷基-O-羰基、芳基-C_0-C_8烷基-O-羰基、雜芳基-C_0-C_8烷基-O-羰基、環烷基-C_0-C_8烷基-O-羰基、C_1-C_8烷基磺醯基、芳基烷基磺醯基、芳基磺醯基、雜芳基烷基磺醯基、雜芳基磺醯基、C_1-C_8烷基-NH-磺醯基、芳基烷基-NH-磺醯基、芳基-NH-磺醯基、雜芳基烷基-NH-磺醯基、雜芳基-NH-磺醯基芳醯基、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、芳基-C_1-C_3烷基-、環烷基-C_1-C_3烷基-、雜環基-C_1-C_3烷基-、雜芳基-C_1-C_3烷基-或保護基，其中上述各者進一步視情況經上文(a)中所列舉之一或多個部分取代；或

R^{30}及R^{31}連同其所連接之N一起形成雜環基或雜芳基，其各視情況經1至3個選自由上文(a)、保護基及(X^{30}-Y^{31}-)組成之群的取代基取代，其中該雜環基亦可經橋接(與亞甲基、伸乙基或伸丙基橋形成雙環部分)；其中

X^{30}係選自由以下組成之群：C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基-、C_2-C_8炔基-、-C_0-C_3烷基-C_2-C_8烯基-C_0-C_3烷基、C_0-C_3烷基-C_2-C_8炔基-C_0-C_3烷基、C_0-C_3烷基-O-C_0-C_3烷基-、HO-C_0-C_3烷基-、C_0-C_4烷基-N(R^{30})-C_0-C_3烷基-、N(R^{30})(R^{31})-C_0-C_3烷基-、N(R^{30})(R^{31})-C_0-C_3烯基-、N(R^{30})(R^{31})-C_0-C_3炔基-、(N(R^{30})(R^{31}))$_2$-C=N-、C_0-C_3烷基-S(O)$_{0-2}$-C_0-C_3烷基-、CF_3-C_0-C_3烷基-、C_1-C_8雜烷基、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、芳基-C_1-C_3烷基-、環烷基-C_1-C_3烷基-、雜環基-C_1-C_3烷基-、雜芳基-C_1-C_3烷基-、N(R^{30})(R^{31})-雜環基-C_1-C_3烷基-，其中該芳基、環烷基、雜芳基及雜環基視情況經1至3個來自(a)之取代基取代；及

Y^{31}係選自由以下組成之群：直接鍵、-O-、-N(R^{30})-、-C(O)-、-O-C(O)-、-C(O)-O-、-N(R^{30})-C(O)-、-C(O)-N(R^{30})-、-N(R^{30})-C(S)-、-C(S)-N(R^{30})-、-N(R^{30})-C(O)-N(R^{31})-、-N(R^{30})-C(NR^{30})-N(R^{31})-、-N(R^{30})-C(NR^{31})-、-C(NR^{31})-N(R^{30})-、-N(R^{30})-C(S)-N(R^{31})-、-N(R^{30})-C(O)-O-、-O-C(O)-N(R^{31})-、-N(R^{30})-C(S)-O-、-O-C(S)-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-SO_2N(R^{31})-、-N(R^{31})-SO_2-及-N(R^{30})-SO_2N(R^{31})-。

經取代之部分為一或多個(例如1至4、或者1至3且或者1或2個)氫已獨立地經另一化學取代基置換之部分。作為非限制性實例，經取代之苯基包括2-氟苯基、3,4-二氯苯

基、3-氯-4-氟-苯基、2-氟-3-丙基苯基。作為另一非限制性實例，經取代之正辛基包括2,4-二甲基-5-乙基-辛基及3-環戊基-辛基。此定義內包括亞甲基(-CH_2-)經氧取代形成羰基(-CO-)。

當有兩個視情況存在之取代基結合至諸如苯基、噻吩基或吡啶基之環結構之相鄰原子時，該等取代基連同其所連接之原子一起視情況形成5或6員環烷基或具有1、2或3個環雜原子之雜環。

在一些實施例中，烴基、雜烷基、雜環基及/或芳基未經取代。

在一些實施例中，烴基、雜烷基、雜環基及/或芳基經1至3個獨立選擇之取代基取代。

烷基上之取代基之實例包括(但不限於)羥基、鹵素(例如單個鹵素取代基或多個鹵基取代基；在多個鹵基取代基之情況下，為諸如CF_3或帶有Cl_3之烷基之基團)、側氧基、氰基、硝基、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環、芳基、-OR^a、-SR^a、-$S(=O)R^e$、-$S(=O)_2R^e$、-$P(=O)_2R^e$、-$S(=O)_2OR^e$、-$P(=O)_2OR^e$、-NR^bR^c、-$NR^bS(=O)_2R^e$、-$NR^bP(=O)_2R^e$、-$S(=O)_2NR^bR^c$、-$P(=O)_2NR^bR^c$、-$C(=O)OR^e$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)NR^bR^c$、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)NR^bR^c$、-$NR^bC(=O)OR^e$、-$NR^dC(=O)NR^bR^c$、-$NR^dS(=O)_2NR^bR^c$、-$NR^dP(=O)_2NR^bR^c$、-$NR^bC(=O)R^a$或-$NR^bP(=O)_2R^e$，其中R^a為氫、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基；R^b、R^c及R^d獨立地為氫、烷基、環烷基、雜環或芳基，或該等R^b及R^c連同

其所連接之N一起視情況形成雜環；且R^e為烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基。在前述例示性取代基中，諸如烷基、環烷基、烯基、炔基、環烯基、雜環及芳基之基團本身可視情況經取代。

烯基及炔基上之取代基之實例包括(但不限於)烷基或經取代之烷基，以及作為烷基取代基之實例敍述之彼等基團。

環烷基上之取代基之實例包括(但不限於)硝基、氰基、烷基或經取代之烷基，以及上文作為烷基取代基之實例敍述之彼等基團。取代基之其他實例包括(但不限於)螺連接或稠合環狀取代基，例如螺連接環烷基、螺連接環烯基、螺連接雜環(雜芳基除外)、稠合環烷基、稠合環烯基、稠合雜環或稠合芳基，其中前述環烷基、環烯基、雜環及芳基取代基本身可視情況經取代。

環烯基上之取代基之實例包括(但不限於)硝基、氰基、烷基或經取代之烷基，以及作為烷基取代基之實例敍述之彼等基團。取代基之其他實例包括(但不限於)螺連接或稠合環狀取代基，例如螺連接環烷基、螺連接環烯基、螺連接雜環(雜芳基除外)、稠合環烷基、稠合環烯基、稠合雜環或稠合芳基，其中前述環烷基、環烯基、雜環及芳基取代基本身可視情況經取代。

芳基上之取代基之實例包括(但不限於)硝基、環烷基或經取代之環烷基、環烯基或經取代之環烯基、氰基，烷基或經取代之烷基，以及上文作為烷基取代基之實例敍述之

彼等基團。取代基之其他實例包括(但不限於)稠合環狀基團，諸如稠合環烷基、稠合環烯基、稠合雜環或稠合芳基，其中前述環烷基、環烯基、雜環及芳基取代基本身可視情況經取代。芳基(苯基，作為一非限制性實例)上之取代基之其他實例包括(但不限於)鹵烷基及作為烷基取代基之實例敘述的彼等基團。

雜環基上之取代基之實例包括(但不限於)環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、硝基、側氧基(亦即=O)、氰基、烷基、經取代之烷基以及上文作為烷基取代基之實例敘述之彼等基團。雜環基上之取代基之其他實例包括(但不限於)在任何可用連接點螺連接或稠合之環狀取代基，例如螺連接環烷基、螺連接環烯基、螺連接雜環(雜芳基除外)、稠合環烷基、稠合環烯基、稠合雜環或稠合芳基，其中前述環烷基、環烯基、雜環及芳基取代基本身可視情況經取代。

在一些實施例中，雜環基在碳、氮及/或硫上在一或多個位置經取代。氮上之取代基之實例包括(但不限於)烷基、芳基、芳烷基、烷基羰基、烷基磺醯基、芳基羰基、芳基磺醯基、烷氧羰基或芳烷氧基羰基。硫上之取代基之實例包括(但不限於)側氧基及C_{1-6}烷基。在一些實施例中，氮及硫雜原子可獨立地視情況氧化，且氮雜原子可獨立地視情況四級銨化。

在一些實施例中，諸如芳基、雜芳基、環烷基及雜環基之環基上之取代基包括鹵素、烷氧基及/或烷基。

在一些實施例中，烷基上之取代基包括鹵素及/或羥基。

如本文所用之「鹵烴基」為1至所有氫已經鹵基置換之烴基部分基團。

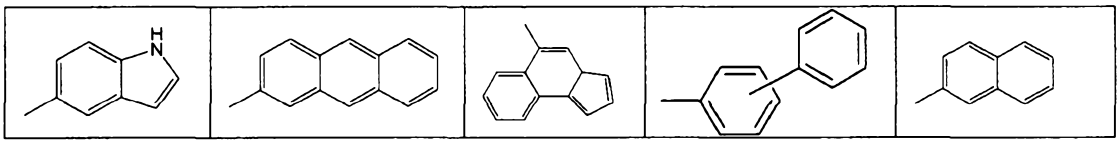
如本文所用之術語「鹵素」或「鹵基」係指氯、溴、氟或碘。如本文所用之術語「醯基」係指烷基羰基或芳基羰基取代基。術語「醯基胺基(acylamino)」係指在氮原子處連接之醯胺基(amide group)(亦即R-CO-NH-)。術語「胺甲醯基」係指在羰基碳原子處連接之醯胺基(亦即NH_2-CO-)。醯胺基或胺甲醯基取代基之氮原子另外視情況經取代。術語「磺醯胺基」係指由硫或氮原子連接之磺醯胺取代基。術語「胺基」意欲包括NH_2、烷基胺基、二烷基胺基(其中各烷基可相同或不同)、芳基胺基及環狀胺基。如本文所用之術語「脲基」係指經取代或未經取代之脲部分。

如本文所用之術語「自由基」意謂包含一或多個不成對電子之化學部分。

在視情況存在之取代基係選自「一或多個」基團之情況下，應瞭解此定義包括所有取代基均係選自特定基團中之一者或所有特定基團之組合。

另外，環狀部分(亦即環烷基、雜環基、芳基、雜芳基)上之取代基包括5至6員單環部分及9至14員雙環部分稠合至母環狀部分形成雙環或三環稠合環系統。環狀部分上之取代基亦包括5至6員單環部分及9至14員雙環部分由共價鍵連接至母環狀部分形成雙環或三環狀聯環系統。舉例而

言，視情況經取代之苯基包括(但不限於)以下：



「未經取代之」部分(例如未經取代之環烷基、未經取代之雜芳基等)意謂如上文所定義不具有任何視情況存在之取代基之部分。

飽和、部分不飽和或不飽和3至8員碳環為例如4至7員、或者5或6員飽和或不飽和碳環。飽和或不飽和3至8員碳環之實例包括苯基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

飽和或不飽和碳環及雜環基可與另一飽和或雜環基縮合形成雙環基，例如飽和或不飽和9至12員雙環碳環基或雜環基。雙環基包括萘基、喹啉基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,4-苯并氧雜環己烷基、茚滿基、吲哚基及1,2,3,4-四氫萘基。

當碳環或雜環基經兩個C_1-C_6烷基取代時，兩個烷基可組合在一起形成伸烷基鏈，例如C_1-C_3伸烷基鏈。具有此交聯結構之碳環或雜環基包括雙環[2.2.2]辛基及降冰片基。

術語「激酶抑制劑」及「激酶活性之抑制劑」及其類似術語用以鑑別能夠與激酶相互作用且抑制其酶活性之化合物。

術語「抑制激酶之酶活性」及其類似術語用以意謂降低激酶將磷酸酯基自供體分子(諸如ATP)轉移至特定目標分

子(受質)之能力。舉例而言，可抑制激酶活性至少約10%。在本發明之一些實施例中，該激酶活性降低為至少約25%、或者至少約50%、或者至少約75%且或者至少約90%。在其他實施例中，激酶活性降低至少95%且或者至少99%。IC_{50}值為激酶活性降至未抑制酶之50%的激酶抑制劑濃度。

術語「VEGF受體信號傳導之抑制劑」用以鑑別具有如本文所定義之結構的化合物，其能夠與VEGF受體相互作用且抑制VEGF受體之活性。在一些實施例中，該活性降低為至少約50%、或者至少約75%且或者至少約90%。在一些實施例中，活性降低至少95%且或者至少99%。

術語「抑制有效量」意謂表示足以引起激酶活性抑制之劑量。構成「抑制有效量」之本發明化合物之量將視化合物、激酶及其類似物而變化。抑制有效量通常可由一般熟習此項技術者確定。激酶可處於細胞中，細胞又可處於多細胞生物體中。多細胞生物體可為例如植物、真菌或動物，例如哺乳動物且例如人類。真菌可感染植物或哺乳動物，例如人類，且因此可位於植物或哺乳動物中及/或上。

在一例示性實施例中，該抑制作用具特異性，亦即激酶抑制劑降低激酶將磷酸酯基自供體分子(諸如ATP)轉移至特定目標分子(受質)之能力的濃度低於該抑制劑產生另一不相關生物效應所需之濃度。舉例而言，激酶抑制活性所需之抑制劑濃度為產生不相關生物效應所需濃度的至少

1/2、或者至少1/5、或者至少1/10且或者至少1/20。

因此，本發明提供一種抑制激酶之酶活性之方法，該方法包括使激酶與抑制有效量之本發明化合物或組合物接觸。在一些實施例中，該激酶處於生物體中。因此，本發明提供一種抑制生物體中激酶之酶活性之方法，該方法包括向生物體投與抑制有效量之本發明化合物或組合物。在一些實施例中，生物體為哺乳動物，例如馴養之哺乳動物。在一些實施例中，該生物體為人類。

如本文所用之術語「治療有效量」為投與患者時引起所需治療效應之本發明化合物之量。治療效應依所治療之疾病及所需結果而定。因而，治療效應可為治療疾病病況。此外，治療效應可為抑制激酶活性。構成「治療有效量」之本發明化合物之量將視化合物、疾病病況及其嚴重程度、待治療患者的年齡及其類似因素而變。治療有效量通常可由一般熟習此項技術者確定。

在一些實施例中，治療效應為抑制血管生成。短語「抑制血管生成」用以表示本發明化合物延遲血管生長，諸如與不接觸之血管相比，使與抑制劑接觸之血管生長延遲之能力。在一些實施例中，血管生成為腫瘤血管生成。短語「腫瘤血管生成」意謂穿透至諸如腫瘤之癌瘤生長物中或另外接觸諸如腫瘤之癌瘤生長物之血管的增殖。在一些實施例中，血管生成為眼睛中之異常血管形成。

在一例示性實施例中，與未接觸血管之血管生成相比，血管生成延遲至少25%、或者至少50%、或者至少75%、

或者至少90%、或者至少95%且或者至少99%。或者，血管生成受到100%抑制(亦即血管尺寸或數量不增加)。在一些實施例中，短語「抑制血管生成」包括與未接觸血管相比，血管之數量或尺寸減小。因此，抑制血管生成之本發明化合物可誘導血管生長延遲、血管生長停滯或誘導血管生長減小。

因此，本發明提供一種抑制動物之血管生成之方法，該方法包括向需要該治療之動物投與治療有效量之本發明化合物或組合物。在一些實施例中，動物為哺乳動物，例如馴養之哺乳動物。在一些實施例中，動物為人類。

在一些實施例中，治療效應為治療眼科疾病、病症或病狀。短語「治療眼科疾病、病症或病狀」意謂本發明化合物能夠治療(a)由脈絡膜血管生成所引起之疾病、病症或病狀，包括(但不限於)年齡相關之黃斑部變性；或(b)糖尿病性視網膜病或視網膜水腫。在一些實施例中，短語「治療眼科疾病、病症或病狀」意謂本發明化合物能夠治療滲出性及/或發炎性眼科疾病、病症或病狀，與視網膜血管滲透性及/或完整性異常相關之病症，與引起灶性出血之視網膜微血管破裂相關之病症，眼後疾病、視網膜病或眼前疾病，或其他眼科疾病、病症或病狀。

在一些實施例中，眼科疾病、病症或病狀包括(但不限於)年齡相關之黃斑部變性(ARMD)、滲出性黃斑部變性(亦稱為「濕性」或新生血管性年齡相關之黃斑部變性(濕性AMD))、黃斑部水腫、老年性盤狀黃斑部變性、囊樣黃

斑部水腫、眼瞼水腫、視網膜水腫、糖尿病性視網膜病、急性黃斑部視神經網膜病、中心性漿液性脈絡膜視網膜病變、脈絡膜視網膜病變、脈絡膜新血管生成、新生血管性黃斑病、新生血管性青光眼、阻塞性動脈及靜脈視網膜病(例如視網膜靜脈阻塞或視網膜動脈阻塞)、中心性視網膜靜脈阻塞、散播性血管內凝血病、分支視網膜靜脈阻塞、高血壓眼底變化、眼部缺血性症候群、視網膜動脈微動脈瘤、科滋氏病(Coat's Disease)、旁中心凹毛細血管擴張病、半側視網膜靜脈阻塞、乳突靜脈炎(Papillophlebitis)、中心性視網膜動脈阻塞、分支視網膜動脈阻塞、頸動脈疾病(CAD)、霜狀分支血管炎(Frosted Branch Angitis)、鐮狀細胞性視網膜病變及其他血紅素病、血管樣紋、由於諸如疾病之病原而發生之黃斑部水腫(例如糖尿病性黃斑部水腫)、眼損傷或眼手術、例如由損傷、外傷或腫瘤產生之視網膜局部缺血或退化、葡萄膜炎、虹膜炎、視網膜血管炎、內眼炎、全眼球炎、轉移性眼炎、脈絡膜炎、視網膜色素上皮炎、結膜炎、睫狀體炎、鞏膜炎、鞏膜表層炎、視神經炎、眼球後視神經炎、角膜炎、眼瞼炎、滲出性視網膜脫落、角膜潰瘍、結膜潰瘍、慢性錢幣狀角膜炎、希傑森氏角膜炎(Thygeson keratitis)、進行性莫倫氏潰瘍(progressive Mooren's ulcer)、由細菌或病毒感染或由眼科手術所引起之眼部發炎性疾病、由對眼睛之物理損傷所引起之眼部發炎性疾病及由眼部發炎性疾病所引起之症狀(包括瘙癢、潮紅、水

腫及潰瘍)、紅斑、多形滲出性紅斑、結節性紅斑、環形紅斑、硬化病、皮炎、血管神經性水腫、喉水腫、聲門水腫、聲門下喉炎、支氣管炎、鼻炎、咽炎、竇炎、喉炎或中耳炎。

在一些實施例中，眼科疾病、病症或病狀為(a)由脈絡膜血管生成所引起之疾病、病症或病狀，包括(但不限於)年齡相關之黃斑部變性，或(b)糖尿病性視網膜病或視網膜水腫。

在一些實施例中，眼科疾病、病症或病狀包括(但不限於)年齡相關之黃斑部變性、糖尿病性視網膜病、視網膜水腫、視網膜靜脈阻塞、新生血管性青光眼、早產兒視網膜病、色素性視網膜變性、葡萄膜炎、角膜新血管生成或增生性玻璃體視網膜病變。

在一些實施例中，眼科疾病、病症或病狀為年齡相關之黃斑部變性、糖尿病性視網膜病或視網膜水腫。

因此，本發明提供一種治療動物之眼科疾病、病症或病狀之方法，該方法包含向需要該治療之動物投與治療有效量之本發明化合物或組合物。在一些實施例中，動物為哺乳動物，例如馴養之哺乳動物。在一些實施例中，動物為人類。

在一些實施例中，治療效應為抑制視網膜新血管生成。短語「抑制視網膜新血管生成」意謂本發明化合物能延遲眼睛中血管，例如來源於視網膜靜脈之新血管的生長，例如延遲來源於視網膜靜脈且沿視網膜之內(玻璃體)表面延

伸之新血管的生長。

在一例示性實施例中，與未接觸血管之視網膜新血管生成相比，視網膜新血管生成延遲至少25%、或者至少50%、或者至少75%、或者至少90%、或者至少95%且或者至少99%。或者，視網膜新血管生成受100%抑制(亦即血管尺寸或數量不增加)。在一些實施例中，短語「抑制視網膜新血管生成」包括與未接觸血管相比血管之數量或尺寸減小。因此，抑制視網膜新血管生成之本發明化合物可誘導血管生長延遲、血管生長停滯或誘導血管生長減小。

因此，本發明提供一種抑制動物之視網膜新血管生成之方法，該方法包含向需要該治療之動物投與治療有效量之本發明化合物或組合物。在一些實施例中，動物為哺乳動物，例如馴養之哺乳動物。在一些實施例中，動物為人類。

在一些實施例中，治療效應為抑制細胞增殖。短語「抑制細胞增殖」用以表示與不接觸之細胞相比，本發明化合物延遲與抑制劑接觸之細胞生長之能力。細胞增殖評估可藉由使用Coulter細胞計數器(Coulter, Miami, Fla.)或血球計對接觸及未接觸細胞計數來進行。在細胞處於實體生長物(例如實體腫瘤或器官)中之情況下，該細胞增殖評估可藉由用測徑規量測生長物或比較接觸細胞與未接觸細胞之生長物的尺寸進行。

在一例示性實施例中，與未接觸細胞之生長相比，與抑制劑接觸之細胞的生長延遲至少25%、或者至少50%、或

者至少75%、或者至少90%、或者至少95%且或者至少99%。或者，細胞增殖受100%抑制(亦即接觸細胞之數量不增加)。在一些實施例中，短語「抑制細胞增殖」包括與未接觸細胞相比，接觸細胞之數量或尺寸降低。因此，抑制接觸細胞中細胞增殖之本發明化合物可誘導接觸細胞經歷生長延遲、經歷生長停滯、經歷漸進式細胞死亡(亦即細胞凋亡)或經歷壞死性細胞死亡。

在一些實施例中，接觸細胞為贅生性細胞。術語「贅生性細胞」用以表示顯示異常細胞生長之細胞。在一些實施例中，贅生性細胞之異常細胞生長為細胞生長增加。贅生性細胞可為增生細胞、顯示在活體外缺乏生長之接觸抑制之細胞、不能在活體內轉移之良性腫瘤細胞或能夠在活體內轉移且在試圖移除之後可能復發之癌細胞。術語「腫瘤形成」用以表示誘導導致產生贅生性生長物之細胞增殖。

在一些實施例中，接觸細胞處於動物中。因此，本發明提供一種治療動物之細胞增殖性疾病或病狀之方法，該方法包含向需要該治療之動物投與治療有效量之本發明化合物或組合物。在一些實施例中，動物為哺乳動物，例如馴養之哺乳動物。在一些實施例中，動物為人類。

術語「細胞增殖性疾病或病狀」意指特徵為異常細胞生長，諸如細胞增殖異常增加之任何病狀。可經抑制及治療之該等細胞增殖性疾病或病狀之實例包括(但不限於)癌症。特定類型之癌症的實例包括(但不限於)乳癌、肺癌、結腸癌、直腸癌、膀胱癌、前列腺癌、白血病及腎癌。在

一些實施例中，本發明提供一種抑制動物中贅生性細胞增殖之方法，該方法包含向體內存在至少一個贅生性細胞之動物投與治療有效量之本發明化合物或其組合物。

對於本發明，如本文所用之術語「患者」包括人類及其他動物，例如哺乳動物及其他生物體。因此，本發明之化合物、組合物及方法適用於人類治療與獸醫學應用。在一些實施例中，患者為哺乳動物，例如人類。

如本文所用之術語「治療」或其類似術語涵蓋治療生物體之疾病病況，且包括以下中之至少一者：(i)預防疾病病況發生，尤其在該動物易患該疾病病況但尚未診斷患有時；(ii)抑制疾病病況，亦即部分或完全阻止其發展；(iii)減輕疾病病況，亦即使疾病病況之症狀減小或改善疾病之症狀；及(iv)使疾病病況逆轉或減小，諸如消除或治癒該疾病。在本發明之一些實施例中，生物體為動物，例如哺乳動物，例如靈長類動物，例如人類。如此項技術中已知，針對全身對局部傳遞、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投藥時間、藥物相互作用、病狀之嚴重程度等之調整可為必需的，且可由一般熟習此項技術者用常規實驗確定。在一些實施例中，如本文所用之術語「治療」或其類似術語涵蓋治療生物體之疾病病況且包括上文(ii)、(iii)及(iv)中之至少一者。

針對非眼科疾病、病症或病狀之投藥可藉由包括(但不限於)非經腸、口服、舌下、經皮、表面、鼻內、氣管內或直腸內之任何途徑進行。在一些實施例中，在醫院環境

中靜脈內投與本發明化合物。在一些實施例中，可藉由口服途徑投與。

針對眼科疾病、病症及病狀之投藥途徑之實例包括(但不限於)全身、眼周、眼球後、小管內、玻璃體內注射、表面(例如滴眼劑)、結膜下注射、眼球筋膜下(subtenon)、經鞏膜、前房內、視網膜下、電穿孔及持續釋放植入物。用於眼科情形之其他投藥途徑、其他注射部位或其他投藥形式為熟習此項技術者所已知或預期，且意欲在本發明之範疇內。

在本發明之一些實施例中，針對眼科疾病、病症及病狀之投藥途徑包括表面、結膜下注射、玻璃體內注射或其他眼部途徑、全身性途徑或熟習此項技術者已知之用於眼部手術後患者之其他方法。

在本發明之一些其他實施例中，針對眼科疾病、病症及病狀之投藥途徑包括表面、玻璃體內、經鞏膜、眼周、結膜、眼球筋膜下、前房內、視網膜下、結膜下、眼球後或小管內投藥。

在本發明之一些實施例中，針對眼科疾病、病症及病狀之投藥途徑包括表面投藥(例如滴眼劑)、全身性投藥(例如口服或靜脈內投藥)、用於局部傳遞之結膜下注射、眼周注射、玻璃體內注射及用於局部傳遞之手術植入物。

在本發明之一些實施例中，針對眼科疾病、病症及病狀之投藥途徑包括用於局部傳遞之玻璃體內注射、眼周注射及持續釋放植入物。

在本發明之一些實施例中，眼球內注射可注入玻璃體中(玻璃體內)、結膜之下(結膜下)、眼後(眼球後)、鞏膜中、眼球筋膜囊(Capsule of Tenon)之下(眼球筋膜下)或可呈儲槽形式。

在本發明之一些實施例中，投藥為局部投藥，包括(但不限於)表面、玻璃體內、眼窩、眼內及對眼睛、眼部及/或眼周組織及間隙之其他局部投藥，包括(但不限於)經由傳遞裝置投藥。

本發明化合物形成鹽，其亦在本發明範疇內。

如本文所用之術語「鹽」表示與無機及/或有機酸及鹼形成之酸鹽及/或鹼鹽。另外，當本發明化合物含有鹼性部分(諸如(但不限於)吡啶或咪唑)與酸性部分(諸如(但不限於)羧酸)兩者時，可形成兩性離子(「內鹽」)且其包括在如本文所用之術語「鹽」內。醫藥學上可接受(亦即無毒(展現最小或無不當毒理學作用)且生理學上可接受)之鹽較佳，但其他鹽亦適用於例如製備期間可用之分離或純化步驟。本發明化合物之鹽可例如藉由使本發明化合物與一定量之酸或鹼(諸如等量)在諸如可使鹽沈澱之介質中或在水性介質中反應，之後凍乾而形成。

含有諸如(但不限於)胺或吡啶或咪唑環之鹼性部分之本發明化合物可與多種有機酸及無機酸形成鹽。酸加成鹽之實例包括乙酸鹽(諸如與乙酸或三鹵乙酸形成之彼等鹽，例如三氟乙酸)、己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁

酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、羥基乙烷磺酸鹽(例如2-羥基乙烷磺酸鹽)、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、萘磺酸鹽(例如2-萘磺酸鹽)、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、果膠酸鹽、過氧硫酸鹽、苯基丙酸鹽(例如3-苯基丙酸鹽)、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽(諸如與硫酸形成之彼等鹽)、磺酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽及其類似物。

含有諸如(但不限於)羧酸之酸性部分之本發明化合物可與多種有機及無機鹼形成鹽。鹼鹽之實例包括銨鹽；鹼金屬鹽，諸如鈉、鋰及鉀鹽；鹼土金屬鹽，諸如鈣及鎂鹽；與有機鹼(例如有機胺)形成之鹽，該等有機鹼諸如苯乍生(benzathine)、二環己胺、海卓胺(hydrabamine)(以N,N-雙(脫氫松香基)乙二胺形成)、N-甲基-D-葡糖胺、N-甲基-D-咪唑雙醯胺、第三丁基胺；及與胺基酸形成之鹽，該等胺基酸諸如精胺酸，離胺酸及其類似物。可用諸如以下試劑使鹼性含氮基團四級銨化：低碳烷基鹵化物(例如甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物)、硫酸二烷酯(例如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯及硫酸二戊酯)、長鏈鹵化物(例如癸基、月桂基、肉豆寇基及硬酯醯基氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(例如苯甲

基溴及苯乙基溴)等。

如本文所用之術語「醫藥學上可接受之鹽」意謂保留上文所鑑別化合物之所需生物活性且展現最小或無不當毒理學作用之鹽。該等鹽之實例包括(但不限於)與無機酸(例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、硝酸及其類似酸)形成之鹽、及與有機酸(諸如乙酸、草酸、酒石酸、丁二酸、蘋果酸、抗壞血酸、苯甲酸、鞣酸、棕櫚酸、褐藻酸、聚麩胺酸、萘磺酸、萘二磺酸、甲烷磺酸、對甲苯磺酸及多聚半乳糖醛酸)之有機酸形成之鹽。其他鹽包括熟習此項技術者已知之醫藥學上可接受之四級鹽，其特別包括式--NR+Z--之四級銨鹽，其中R為氫、烷基或苄基，且Z為相對離子，包括氯離子、溴離子、碘離子、--O-烷基、甲苯磺酸根、甲基磺酸根、磺酸根、磷酸根或羧酸根(諸如苯甲酸根、丁二酸根、乙酸根、羥乙酸根、順丁烯二酸根、蘋果酸根、檸檬酸根、酒石酸根、抗壞血酸根、苯甲酸根、肉桂酸根、杏仁酸根、苯甲酸根及二苯基乙酸根)。

本發明之另一態樣提供包含本發明化合物之組合物。舉例而言，在本發明之一些實施例中，組合物包含呈至少約30%對映異構或非對映異構過量之本發明化合物或本發明化合物之N-氧化物、水合物、溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽、複合物或前藥。在本發明之一些實施例中，化合物、N-氧化物、水合物、溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽、複合物或前藥呈至少約50%、至少約80%、或甚至至少約90%對映異構或非對映異構過量。在本發明之一些實

施例中，化合物、N-氧化物、水合物、溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽、複合物或前藥呈至少約95%、至少約98%且或者至少約99%對映異構或非對映異構過量。在本發明之其他實施例中，化合物、N-氧化物、水合物、溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽、複合物或前藥呈實質上外消旋之混合物。

一些本發明化合物可具有對掌中心及/或幾何異構中心(E-異構體及Z-異構體)，且應瞭解本發明涵蓋所有該等光學異構體、對映異構體、非對映異構體及幾何異構體。本發明亦包含本文所揭示化合物之所有互變異構形式。在本發明化合物包括對掌中心之情況下，本發明涵蓋該等化合物之對映異構及/或非對映異構純異構體、該等化合物之對映異構及/或非對映異構濃化混合物及該等化合物之外消旋及非外消旋混合物。舉例而言，組合物可包括至少約30%非對映異構過量或對映異構過量之式(I)化合物之對映異構體或非對映異構體之混合物。在本發明之一些實施例中，化合物呈至少約50%對映異構或非對映異構過量、至少約80%對映異構或非對映異構過量、或甚至至少約90%對映異構或非對映異構過量。在本發明之一些實施例中，化合物呈至少約95%、或者至少約98%對映異構或非對映異構過量且或者至少約99%對映異構或非對映異構過量。

本發明之對掌中心可具有S或R組態。外消旋形式可藉由諸如分步結晶、分離或結晶非對映異構衍生物或藉由對掌性管柱層析法分離之物理方法來解析。個別光學異構體可

以對掌性前驅體/中間物為起始物或以外消旋物為起始物，藉由任何適合方法，包括(但不限於)習知方法，諸如與光學活性酸形成鹽，之後結晶而獲得。

本發明亦包括本發明化合物之前藥。術語「前藥」意欲表示共價結合至載劑之化合物，在將前藥投與哺乳動物個體時該前藥能夠釋放活性成分。活性成分之釋放在活體內發生。前藥可藉由熟習此項技術者已知之技術來製備。此等技術一般會改變指定化合物中之適當官能基。然而，此等改質官能基藉由常規操作或在活體內再產生原始官能基。本發明化合物之前藥包括羥基、胺基、羧基或類似基團經改質之化合物。前藥之實例包括(但不限於)酯(例如乙酸酯、甲酸酯及苯甲酸酯衍生物)、本發明化合物中之羥基或胺基官能基之胺基甲酸酯(例如N,N-二甲胺基羰基)、醯胺(例如三氟乙醯胺基、乙醯胺基及其類似基)及其類似物。

本發明化合物可例如以原樣投與或以前藥，例如以活體內可水解酯或活體內可水解醯胺之形式投與。含有羧基或羥基之本發明化合物之活體內可水解酯為例如在人類或動物體內水解產生母酸或醇之醫藥學上可接受之酯。適用於羧基之醫藥學上可接受之酯包括C_1-C_6烷氧基甲酯(例如甲氧基甲基)、C_1-C_6烷醯氧基甲酯(例如特戊醯氧基甲基)、酞基酯、C_3-C_8環烷氧基羰氧基-C_1-C_6烷酯(例如1-環己基羰氧基乙基)；1,3-二氧雜環戊烯-2-酮基甲酯(例如5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮基甲基)；及C_1-C_6烷氧基羰氧基乙

酯(例如1-甲氧基羰氧基乙基)且可在本發明化合物中之任何適當羧基處形成。

含有羥基之本發明化合物之活體內可水解酯包括無機酯，諸如磷酸酯及α-醯氧基烷基醚及由於酯之活體內水解而分解得到母羥基之相關化合物。α-醯氧基烷基醚之實例包括乙醯氧基甲氧基及2,2-二甲基丙醯氧基-甲氧基。可與羥基形成活體內可水解酯之可選擇基團包括烷醯基、苯甲醯基、苯乙醯基及經取代之苯甲醯基及苯乙醯基、烷氧羰基(得到碳酸烷酯)、二烷基胺甲醯基及*N*-(*N*,*N*-二烷基胺基乙基)-*N*-烷基胺甲醯基(得到胺基甲酸酯)、*N*,*N*-二烷基胺基乙醯基及羧基乙醯基。苯甲醯基上之取代基之實例包括由環氮原子經由亞甲基連接至苯甲醯環之3或4位置的N-嗎啉基及N-哌嗪基。含有羧基之本發明化合物之活體內可水解醯胺之適合實例為例如*N*-C_1-C_6烷基或*N*,*N*-二-C_1-C_6烷基醯胺，諸如*N*-甲基、*N*-乙基、*N*-丙基、*N*,*N*-二甲基、*N*-乙基-*N*-甲基或*N*,*N*-二乙基醯胺。

當投與個體時，前藥藉由代謝或化學方法發生化學轉化得到本發明化合物。

本發明亦針對本發明化合物之溶劑合物及水合物。術語「溶劑合物」係指化合物與化學計算量或非化學計算量之一或多種溶劑分子之分子複合物。化合物或化合物部分與溶劑之分子複合物可由非共價分子內力，諸如靜電力、凡得瓦爾力(van der Waals force)或氫鍵穩定。熟習有機化學技術者將瞭解許多有機化合物可與溶劑形成該等複合物，

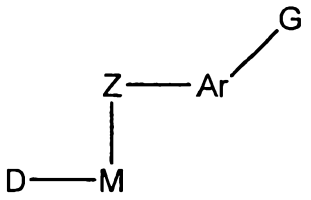
該等有機化合物在該等溶劑中獲得、製備或合成，或自該等溶劑中沈澱或結晶。術語「水合物」係指一或多個溶劑分子為水之複合物，且包括單水合物、半水合物、二水合物、六水合物及其類似物。詞語「溶劑合物」及「水合物」之含義為熟習此項技術者所熟知。此項技術中已充分確立製備溶劑合物之技術(參見例如Brittain, Polymorphism in Pharmaceutical solids. Marcel Dekker, New York, 1999；Hilfiker, Polymorphism in the Pharmaceutical Industry, Wiley, Weinheim, Germany, 2006)。

在此態樣之一些實施例中，溶劑為無機溶劑(例如水)。在此態樣之一些實施例中，溶劑為有機溶劑(諸如(但不限於)醇(諸如(但不限於)甲醇、乙醇、異丙醇及其類似醇)、乙酸、酮、酯及其類似物)。在某些實施例中，溶劑為通常用於醫藥技術中之溶劑，已知其對投與該溶劑合物之接受者無害(例如水、乙醇及其類似物)，且在較佳實施例中，不干擾溶質之生物活性。

在整篇說明書中，已鑑別一或多種化學取代基之實施例。亦涵蓋多種實施例之組合。舉例而言，本發明描述化合物中之D之一些實施例，且描述基團G之一些實施例。因此，舉例而言，本發明範疇內亦涵蓋D之實例如所述且基團G之實例如所述之化合物。

化合物

根據一態樣，本發明係針對具有式(I)之化合物：



(I)

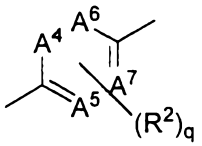
包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中，

D係選自由以下組成之群：芳族基、雜芳族基、環烷基或雜環系統、C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-、C_1-C_6烷基-雜環基-C_1-C_6烷基-N(R^6)-C(O)-、(R^6)(R^6)N-C(O)-O-雜環基-C(O)-、雜環基-C(O)-、PivO-雜環基-C(O)-、C_1-C_6烷基-O-C(O)-雜環基-C(O)-、C_1-C_6烷基-C(O)-N(R^6)-雜環基-C(O)-、(C_1-C_6烷基)(Box)N-雜環基-C(O)-、HO-雜環基-C(O)-、HO-C(O)-雜環基-C(O)-、C_1-C_6烷基-C(O)-O-雜環基-C(O)-、(R^6)(R^6)N-C_1-C_6烷基-N(R^6)-C(O)-雜環基-C(O)-、C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-雜環基-C(O)-及(R^6)(R^6)N-雜環基-C(O)-，其中芳族基、雜芳族基、環烷基及雜環基各視情況經一或多個獨立選擇之R^{38}取代；

M為視情況經取代之稠合雜環部分；

Z係選自由-O-、-S(O)$_{0-2}$-及-NR^5-組成之群，其中R^5係選自由以下組成之群：H、視情況經取代之C_1-C_5烷基、視情況經取代之(C_1-C_5)醯基及C_1-C_6烷基-O-C(O)，其中C_1-C_6烷基視情況經取代；

Ar為式C之基團，



C

其中，

A^4、A^5、A^6及A^7係獨立地選自由N及-CH-組成之群，其限制條件為A^4、A^5、A^6及A^7中至多兩者可為N，其中Ar視情況經取代；及

G為基團B-L-T，其中

B係選自由以下組成之群：共價鍵、$-N(R^{13})-$、$-N(SO_2R^{13})-$、-O-、$-S(O)_{0-2}$及-C(=O)-；

L係選自由以下組成之群：共價鍵、$-C(=S)N(R^{13})-$、$-C(=NR^{14})N(R^{13})-$、$-SO_2N(R^{13})-$、$-SO_2-$、$-C(=O)N(R^{13})-$、$-N(R^{13})-$、$-C(=O)C_{1-2}$烷基$-N(R^{13})-$、$-N(R^{13})C_{1-2}$烷基-C(=O)-、$-C(=O)C_{0-1}$烷基$-C(=O)N(R^{13})-$、$-C_{0-4}$伸烷基、$-C(=O)C_{0-1}$烷基$-C(=O)OR^3-$、$-C(=NR^{14})-C_{0-1}$烷基-C(=O)-、-C(=O)-、$-C(=O)C_{0-1}$烷基-C(=O)-及含有1至3個環雜原子且該等環雜原子中包括至少一個氮之視情況經取代之4至6員雜環基，其中該等烷基及伸烷基視情況經取代；及

T係選自由以下組成之群：-H、$-R^{13}$、$-C_{0-4}$烷基、$-C_{0-4}$烷基-Q、$-O-C_{0-4}$烷基-Q、$-C_{0-4}$烷基-O-Q、$-N(R^{13})C_{0-4}$烷基-Q、$-SO_2C_{0-4}$烷基-Q、$-C(=O)C_{0-4}$烷基-Q、$-C_{0-4}$烷基$-N(R^{13})Q$及$-C(=O)N(R^{13})-C_{0-4}$烷基-Q，其中各C_{0-4}烷基視情況經取代；

其中

R^{38}係選自由以下組成之群：C_2-C_6炔基-雜環基、H(O)C-及C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-、R^{37}O-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、R^{37}O-$(CH_2)_{1-6}$-N(A)-$(CH_2)_{1-4}$-、C_1-C_6烷基-$S(O)_2$-$(CH_2)_2$-N(A)-CH_2-、R^{37}O-$(CH_2)_j$-$[(CH_2)_iO]_x$-$(CH_2)_{i1}$-N(A)-$(CH_2)_{j1}$-、R^{37}O-C(O)-C_0-C_6烷基-雜環基-CH_2-、R^{37}O-$(CH_2)_j$-$[(CH_2)_iO]_x$-$(CH_2)_{i1}$-N(R^{39})-C(O)-、R^{37}-O-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-、HOOC-C_1-C_6烷基-N(A)-CH_2-、(HOOC)(NR^9R^{10})-C_1-C_6烷基-N(A)-CH_2-、R^{37}O-C(O)-C_1-C_6烷基-C(O)-、(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-、環烷基-N(R^{39})-C(O)-O-C_1-C_6烷基-、R^{37}-O-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-C(O)-、(R^9)(R^{10})N-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、NC-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、F_3C-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-、(視情況經取代之8至10員稠合雜環基)-C_1-C_6烷基-、F-雜環基-C_1-C_6烷基-、雜芳基-C_1-C_6烷基-雜環基-C_1-C_6烷基-、R^{37}-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-雜環基-C_1-C_6烷基-、R^{37}O-C(O)-C_1-C_6烷基-O-雜環基-C_1-C_6烷基-、R^{37}O-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-C_1-C_6烷基-、雜環基-C_1-C_6烷基-O-芳基-N(R^6)-C_1-C_6烷基-、(經一或多個C_1-C_6烷基取代之雜芳基)-N(R^6)-C_1-C_6烷基-、(C_1-C_6烷基)$_2$N-C_1-C_6烷基-芳基-N(R^6)-C_1-C_6烷基-

、$(C_1\text{-}C_6$烷基$)_2N\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基$\text{-}C(O)\text{-}$芳基$\text{-}N(R^6)\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基-、雜環基$\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基$\text{-}O\text{-}$芳基$\text{-}N(R^6)\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基-、$(R^6)_2N\text{-}$雜環基$\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基-、$C_1\text{-}C_6$烷基$\text{-}C(O)\text{-}N(R^6)\text{-}$雜環基$\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基-、$C_1\text{-}C_6$烷基$C(O)\text{-}O\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基$\text{-}C(O)\text{-}N(R^6)\text{-}$雜環基$\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基-、$R^{37}O\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基$\text{-}C(O)\text{-}N(R^6)\text{-}$雜環基$\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基-、雜芳基$\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基$\text{-}C(O)\text{-}N(R^6)\text{-}$雜環基$\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基-、$C_1\text{-}C_6$烷基$\text{-}S(O)_2\text{-}N(R^6)\text{-}$雜環基$\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基-、$C_1\text{-}C_6$烷基$\text{-}O\text{-}C(O)\text{-}N(R^6)\text{-}$雜環基$\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基-、$C_1\text{-}C_6$烷基$\text{-}N(R^6)\text{-}C(O)\text{-}N(R^6)\text{-}$雜環基$\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基-、$C_1\text{-}C_6$烷基$\text{-}$雜環基$\text{-}C(O)\text{-}N(R^6)\text{-}$雜環基$\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基-、$R^{37}O\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基$\text{-}N(R^6)\text{-}C(O)\text{-}N(R^6)\text{-}$雜環基$\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基-、(視情況經一或多個$C_1\text{-}C_6$烷基取代之雜環基)$\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基-、$(C_1\text{-}C_6$烷基$)_2N\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基-、$C_1\text{-}C_6$烷基$\text{-}$雜環基$\text{-}C(O)\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基-、雜環基$\text{-}C(O)\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基-、$C_1\text{-}C_6$烷基$\text{-}O\text{-}C(O)\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基-、$C_1\text{-}C_6$烷基$\text{-}O\text{-}C(O)\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基$\text{-}$雜芳基$\text{-}N(R^6)\text{-}C(O)\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基-、$(C_1\text{-}C_6$烷基$)_2N\text{-}$雜環基$\text{-}C(O)\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基-、雜芳基$\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基$\text{-}N(R^6)\text{-}C(O)\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基-、(Boc)(H)N-雜環基$\text{-}C(O)\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基-、$C_1\text{-}C_6$烷基$\text{-}O\text{-}C(O)\text{-}$雜環基$\text{-}C(O)\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基-、Boc-雜環基$\text{-}C(O)\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基-、Ac-O-$C_1\text{-}C_6$烷基$\text{-}C(O)\text{-}$雜環基$\text{-}C(O)\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基-、$R^{37}O\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基$\text{-}C(O)\text{-}$雜環基$\text{-}C(O)\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基-、(Boc)(H)N-$C_1\text{-}C_6$烷基$\text{-}C(O)\text{-}$雜環基$\text{-}C(O)\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基-、$NH_2\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基$\text{-}C(O)\text{-}$雜環基$\text{-}C(O)\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基-、$(C_1\text{-}C_6$烷基$)(H)N\text{-}C(O)\text{-}$雜環基$\text{-}C(O)\text{-}C_1\text{-}C_6$烷

基-、NH_2-雜環基-C(O)-C_1-C_6烷基-、R^{37}O-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-、C_1-C_6烷基-O-C(O)-N(R^6)-雜環基-C(O)-、(R^6)(R^6)N-雜環基-C(O)-、(R^6)(R^6)N-雜環基-C_1-C_6烷基-、雜環基-O-C_1-C_6烷基-、C_1-C_6烷基-N(R^6)-C(O)-N(R^6)-雜環基-C(O)-、(R^6)(R^6)N-C(O)-雜環基-O-C_1-C_6烷基-、C_2-C_6烯基-C(O)-N(R^6)-雜環基-C_1-C_6烷基-、R^{37}O-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-O-C_1-C_6烷基-、R^{37}O-C_1-C_6烷基-N(R^6)-雜環基-C_1-C_6烷基-、R^{37}O-$(CH_2)_j$-[$(CH_2)_i$O]$_x$-C_1-C_6烷基-N(R^6)-雜環基-C_1-C_6烷基-、鹵基-C_1-C_6烷基-雜環基-C_1-C_6烷基-、鹵基-C_1-C_6烷基-N(R^6)-雜環基-C_1-C_6烷基-、R^{37}O-C(O)-C_1-C_6烷基-N(R^6)-雜環基-C_1-C_6烷基-、R^{37}-O-C(O)-C_1-C_6烷基-N(R^6)-C(O)-N(R^6)-雜環基-C_1-C_6烷基-、(C_1-C_6烷基)(H)N-C(O)-雜環基-N[C_1-C_6烷基-C(O)-OH]-C_1-C_6烷基-、C_1-C_6烷基-O-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、HO-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、R^{37}O-C_1-C_6烷基-N(R^6)-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、(R^6)(R^6)N-C_1-C_6烷基-N(R^6)-CO)-雜環基-C_1-C_6烷基-、(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)N-雜環基-C_1-C_6烷基-、R^{37}O-C_1-C_6烷基-C(O)-[(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)雜環基]-C_1-C_6烷基-、C_2-C_6烯基-C(O)-[(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)雜環基]-C_1-C_6烷基-、R^{37}-O-C_1-C_6烷基-[(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)雜環基]-C_1-C_6烷基-、C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-NR(^{6})-C_1-C_6烷基-、C_1-C_6烷基-O-C_1-

C_6烷基-N[C(O)-NH-C_1-C_6烷基]-C_1-C_6烷基-、C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-N[C(O)-C_1-C_6烷基]-C_1-C_6烷基-、C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-[C(O)-C_1-C_6烷基-OH]-C_1-C_6烷基-、R^{37}O-C(O)-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、R^{37}O-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-C_1-C_6烷基-、螺-雜環基-C_1-C_6烷基-、R^{37}O-C_1-C_6烷基-C(O)-螺-雜環基-C_1-C_6烷基-、R^{37}O-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、C_1-C_6烷基-雜環基-C_1-C_6烷基-、C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、雜環基-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、(R^6)(R^6)N-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、雜環基-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、(R^6)(R^6)N-C_2-C_6烯基-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、雜環基-C_2-C_8烯基-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、(R^6)(R^6)N-C_1-C_6烷基-N(R^6)-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、雜環基-C(O)-、(R^6)(R^6)N-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、R^{37}O-C(O)-C_1-C_6烷基-N(R^6)-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、C_2-C_6烯基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-N(R^6)-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、(R^6)(R^6)N-C(O)-雜環基-C(O)-、R^{37}O-C_1-C_6烷基-N(R^6)-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、R^{37}O-C_1-C_6烷基-雜環基-C_1-C_6烷基-(雜環基)-、R^{37}O-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-、R^{37}O-C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-、R^{37}O-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-C(O)-、C_1-C_6烷基-O-C(O)-N(R^6)-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-R^{37}O-$(CH_2)_n[(CH_2)_iO]_x$-C_1-C_6烷基-N(R^6)-

C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、HO-雜環基-C_1-C_6烷基-、R^{37}O-環烷基-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-及R^{37}O-$(CH_2)_n[(CH_2)_iO]_x$-C_1-C_6烷基-C(O)-N(R^6)-雜環基-C_1-C_6烷基；

A係選自由以下組成之群：-C(O)-C_1-C_6烷基-N(R^{39})-C(O)-C_1-C_6烷基-N(R^9)(R^{10})、-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6烷基、-C(=NR^{37})-C_1-C_6烷基、-C(O)-$(CH_2)_n$-S(O)$_2$-C_1-C_6烷基、-C(O)-N(R^{39})-環烷基、-C(O)-N(R^9)(R^{10})、(R^{37}O)(R^{37a}O)P(O)O-C_1-C_6烷基-C(O)-、-C(=NR^{37})-H及-C_1-C_6烷基-CF_3；

每一R^6獨立地為H或C_1-C_6烷基；

R^{37}係選自由以下組成之群：H、C_1-C_6烷基及C_3-C_{10}環烷基；

R^{37a}係選自由以下組成之群：H、C_1-C_6烷基及C_3-C_{10}環烷基；

j為0至4、或者0至2範圍內之整數；

i為2或3；

x為0至6範圍內之整數，或者為2或3；

i1為2或3；

j1為0至4範圍內之整數，或者為1或2；

n為0至4範圍內之整數；

R^{39}係選自由以下組成之群：H、-OH、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、-$(CH_2)_{n2}$(C_6-C_{10}芳基)、-$(CH_2)_{n2}$(C_5-C_{10}雜芳基)、-$(CH_2)_{n2}$(5至10員雜環基)、-$(CH_2)_{n2}O(CH_2)_{i2}OR^{37}$

及-$(CH_2)_{n2}OR^{37}$，其中上述R^{39}基團之該等烷基、芳基、雜芳基及雜環基部分基團視情況經取代；

R^9係選自由以下組成之群：H、-OH、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、-$(CH_2)_{n3}$(C_6-C_{10}芳基)、-$(CH_2)_{n3}$(C_5-C_{10}雜芳基)、-$(CH_2)_{n3}$(5至10員雜環基)、-$(CH_2)_{n3}O(CH_2)_{i3}OR^{37}$及-$(CH_2)_{n3}OR^{37}$，其中上述$R^9$基團之該等烷基、芳基、雜芳基及雜環基部分基團視情況經取代；

R^{10}係選自由以下組成之群：H、-OH、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、-$(CH_2)_{n4}$(C_6-C_{10}芳基)、-$(CH_2)_{n4}$(C_5-C_{10}雜芳基)、-$(CH_2)_{n4}$(5至10員雜環基)、-$(CH_2)_{n4}O(CH_2)_{i4}OR^{37}$及-$(CH_2)_{n4}OR^{37}$，其中上述$R^{10}$基團之該等烷基、芳基、雜芳基及雜環基部分基團視情況經取代；

n2為0至6範圍內之整數；

i2為2至6範圍內之整數；

n3為0至6範圍內之整數；

i3為2至6範圍內之整數；

n4為0至6範圍內之整數；

i4為2至6範圍內之整數；

R^2每次出現時獨立地選自由以下組成之群：-H、鹵素、三鹵甲基、-CN、-NO_2、-NH_2、-OR^3、-NR^3R^4、-$S(O)_{0-2}R^3$、-$S(O)_2NR^3R^3$、-$C(O)OR^3$、-$C(O)NR^3R^3$、-$N(R^3)SO_2R^3$、-$N(R^3)C(O)R^3$、-$N(R^3)CO_2R^3$、-$C(O)R^3$、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷硫基、-$O(CH_2)_n$芳基、-$O(CH_2)_n$雜芳基、-$(CH_2)_{0-5}$(芳基)、-$(CH_2)_{0-5}$(雜芳基)、C_1-C_6烷

基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、-$CH_2(CH_2)_{0-4}$-T^2，其中T^2係選自由以下組成之群：-OH、-OMe、-OEt、-NH_2、-NHMe、-NMe_2、-NHEt及-NEt_2，且其中該等芳基、雜芳基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基及C_2-C_6炔基視情況經取代；及

q為0至4之整數；

R^{13}係選自由以下組成之群：-H、-CN、-NO_2、-NH_2、-OR^3、-NR^3R^4、-$S(O)_{0-2}R^3$、-$S(O)_2NR^3R^3$、-$C(O)OR^3$、-$C(O)NR^3R^3$、-$N(R^3)SO_2R^3$、-$N(R^3)C(O)R^3$、-$N(R^3)CO_2R^3$、-$C(O)R^3$、-$C(O)SR^3$、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷硫基、-$O(CH_2)_{n5}$芳基、-$O(CH_2)_{n5}$雜芳基、-$(CH_2)_{n5}$(芳基)、-$(CH_2)_{n5}$(雜芳基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、-$CH_2(CH_2)_{0-4}$-T^2、視情況經取代之C_{1-4}烷基羰基及飽和或不飽和3至7員環烷基或雜環基，其中T^2係選自由以下組成之群：-OH、-OMe、-OEt、-NH_2、-NHMe、-NMe_2、-NHEt及-NEt_2，且其中該等芳基、雜芳基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基及C_2-C_6炔基視情況經取代；

兩個R^{13}連同其所連接之原子一起可組合形成視情況經1至4個R^{60}取代之雜脂環基，其中該雜脂環基可具有至多4個環雜原子，且該雜脂環基可與芳基或雜芳基稠合，在此情況下該芳基或雜芳基視情況再經1至4個R^{60}取代；

n5為0至6範圍內之整數；

R^{60}係選自由以下組成之群：-H、鹵素、三鹵甲基、-CN、

$-NO_2$、$-NH_2$、$-OR^3$、$-NR^3R^4$、$-S(O)_{0-2}R^3$、$-SO_2NR^3R^3$、$-CO_2R^3$、$-C(O)NR^3R^3$、$-N(R^3)SO_2R^3$、$-N(R^3)C(O)R^3$、$-N(R^3)CO_2R^3$、$-C(O)R^3$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基烷基及視情況經取代之芳基烷基；

兩個R^{60}連接至非芳族碳時可為側氧基；

每一R^3獨立地選自由-H及R^4組成之群；

R^4係選自由以下組成之群：(C_1-C_6)烷基、芳基、低碳芳基烷基、雜環基及低碳雜環基-烷基，其各視情況經取代，或

R^3及R^4連同其所連接之共用氮一起形成視情況經取代之5至7員雜環基，該視情況經取代之5至7員雜環基視情況含有至少一個選自由N、O、S及P組成之群的另外環雜原子；

R^{14}係選自由以下組成之群：-H、$-NO_2$、$-NH_2$、$-N(R^3)R^4$、-CN、$-OR^3$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之雜脂環基-烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基烷基及視情況經取代之雜脂環基，

Q為3至10員環系統，視情況經零、一或多個R^{20}取代；

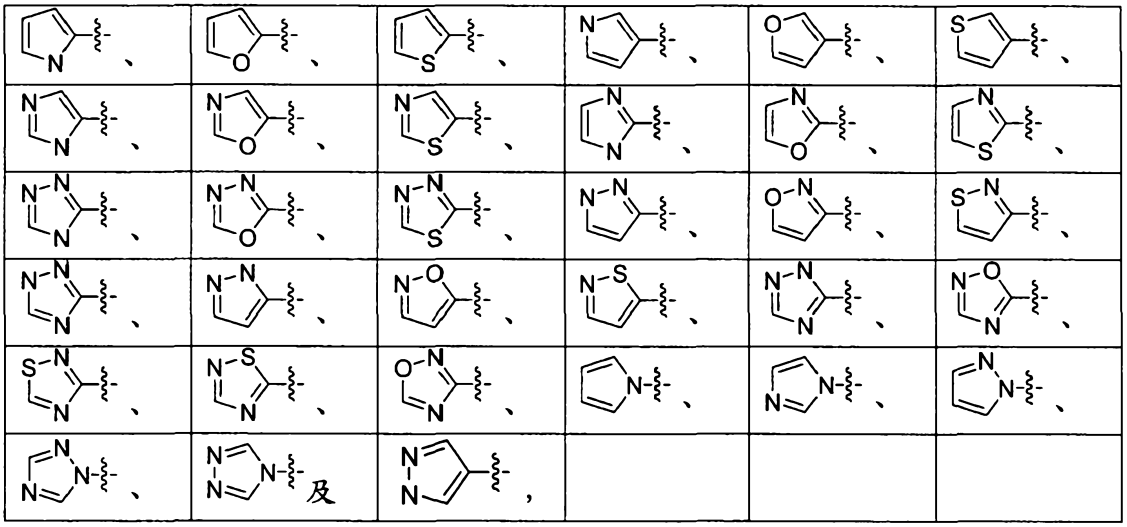
R^{20}係選自由以下組成之群：-H、鹵素、三鹵甲基、-CN、$-NO_2$、$-NH_2$、$-OR^3$、$-OCF_3$、$-NR^3R^4$、$-S(O)_{0-2}R^3$、$-S(O)_2NR^3R^3$、$-C(O)OR^3$、$-C(O)NR^3R^3$、$-N(R^3)SO_2R^3$、$-N(R^3)C(O)R^3$、$-N(R^3)C(O)OR^3$、$-C(O)R^3$、$-C(O)SR^3$、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷硫基、$-O(CH_2)_{n6}$芳基、

-$O(CH_2)_{n6}$雜芳基、-$(CH_2)_{n6}$(芳基)、-$(CH_2)_{n6}$(雜芳基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、-$CH_2(CH_2)_{0-4}$-T^2、視情況經取代之C_{1-4}烷基羰基、C_{1-4}烷氧基、視情況經由視情況經C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-4}烷基取代之胺基、-$(CH_2)_{n6}$P(=O)(C_1-C_6烷基)$_2$、飽和或不飽和3至7員環烷基或雜環基、-$SiMe_3$及-SbF_5；及

n6為0至6範圍內之整數。

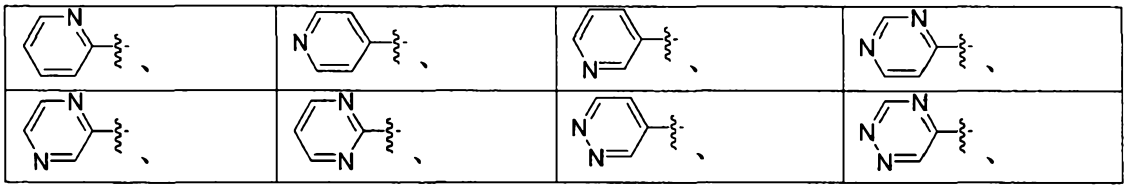
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為-芳基或-雜芳基，其各經一或多個R^{38}取代。

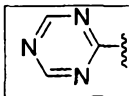
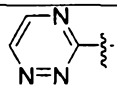
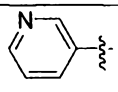
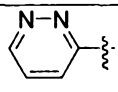
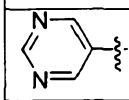
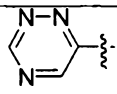
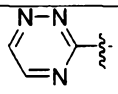
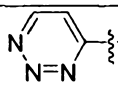
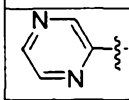
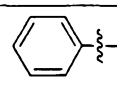
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D係選自由以下組成之群：



其中該基團之成員經一或多個R^{38}取代。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D係選自由以下組成之群：



 、	 、	 、	 、
 、	 、	 、	 、
 及	 、		

其中該基團之成員經一或多個R^{38}取代。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D係選自由以下組成之群：經一個R^{38}取代之苯基、吡啶、咪唑、吡唑及四氫吡啶，其中當D為咪唑時，該咪唑進一步視情況經一個C_1-C_6烷基取代。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之苯基或吡啶。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}係選自由以下組成之群：$R^{37}O$-$(CH_2)_{1-6}$-N(A)-$(CH_2)_{1-4}$-、$R^{37}O$-$(CH_2)_j$-$[(CH_2)_iO]_x$-$(CH_2)_{i1}$-N(A)-$(CH_2)_{j1}$-、$R^{37}O$-C(O)-C_0-C_6烷基-雜環基-CH_2-、$R^{37}O$-$(CH_2)_j$-$[(CH_2)_iO]_x$-$(CH_2)_{i1}$-N(R^{39})-C(O)-、R^{37}-O-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-、C_0-C_6烷基-雜環基-C_0-C_6烷基-雜環基-C(O)-、(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-、(R^9)(R^{10})N-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、NC-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、F_3C-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-及N(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-

雜環基-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}係選自由以下組成之群：$R^{37}O$-$(CH_2)_{1-6}$-N(A)-$(CH_2)_{1-4}$-、$R^{37}O$-$(CH_2)_j$-$[(CH_2)_iO]_x$-$(CH_2)_{i1}$-N(A)-$(CH_2)_{j1}$-、$R^{37}O$-C(O)-C_0-C_6烷基-雜環基-CH_2-、$R^{37}O$-$(CH_2)_j$-$[(CH_2)_iO]_x$-$(CH_2)_{i1}$-N(R^{39})-C(O)-、R^{37}-O-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-、(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-、(R^9)(R^{10})N-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、NC-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、F_3C-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-及N(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_{1-6}$-N(A)-$(CH_2)_{1-4}$-或$R^{37}O$-$(CH_2)_j$-$[(CH_2)_iO]_x$-$(CH_2)_{i1}$-N(A)-$(CH_2)_{j1}$-，且A係選自由以下組成之群：-C(O)-C_1-C_6烷基-N(R^{39})-C(O)-C_1-C_6烷基-N(R^9)(R^{10})、-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6烷基、-C(=NR^{37})-C_1-C_6烷基、-C(O)-$(CH_2)_n$-S(O)$_2$-C_1-C_6烷基、-C(O)-N(R^9)(R^{10})及($R^{37}O$)($R^{37a}O$)P(O)O-C_1-C_6烷基-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_{1-6}$-N(A)-$(CH_2)_{1-4}$-、或者$R^{37}O$-$(CH_2)_2$-N(A)-(CH_2)-、或者$R^{37}O$-$(CH_2)_2$-N(A)-$(CH_2)_2$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D

為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_{1-6}$-N(A)-$(CH_2)_{1-4}$-，且A係選自由以下組成之群：-C(O)-C_1-C_6烷基-$N(R^{39})$-C(O)-C_1-C_6烷基-$N(R^9)(R^{10})$、-C(O)-$N(R^{39})$-C_1-C_6烷基、-$C(=NR^{37})$-C_1-C_6烷基、-C(O)-$(CH_2)_n$-$S(O)_2$-C_1-C_6烷基、-C(O)-$N(R^9)(R^{10})$及$(R^{37}O)(R^{37a}O)P(O)O$-C_1-C_6烷基-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_2$-N(A)-(CH_2)-，且A係選自由以下組成之群：-C(O)-C_1-C_6烷基-$N(R^{39})$-C(O)-C_1-C_6烷基-$N(R^9)(R^{10})$、-C(O)-$N(R^{39})$-C_1-C_6烷基、-$C(=NR^{37})$-C_1-C_6烷基、-C(O)-$(CH_2)_n$-$S(O)_2$-C_1-C_6烷基、-C(O)-$N(R^9)(R^{10})$及$(R^{37}O)(R^{37a}O)P(O)O$-C_1-C_6烷基-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_2$-N(A)-$(CH_2)_2$-，且A為-C(O)-$N(R^{39})$-C_1-C_6烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_2$-N(A)-(CH_2)-，且A為-C(O)-$N(R^{39})$-C_1-C_6烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_2$-N(A)-(CH_2)-，且A為-C(O)-H。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_j$-

$[(CH_2)_iO]_x$-$(CH_2)_{i1}$-N(A)-$(CH_2)_{j1}$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_j$-$[(CH_2)_iO]_x$-$(CH_2)_{i1}$-N(A)-$(CH_2)_{j1}$-，且A為-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$R^{37}O$-C(O)-C_0-C_6烷基-雜環基-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_j$-$[(CH_2)_iO]_x$-$(CH_2)_{i1}$-N(R^{39})-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為R^{37}-O-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為C_0-C_6烷基-雜環基-C_0-C_6烷基-雜環基-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為(R^9)(R^{10})N-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D

為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$(R^9)(R^{10})N$-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為NC-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為F_3C-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$N(R^9)(R^{10})N$-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為(視情況經取代之8至10員稠合雜環基)-C_1-C_6烷基-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為(視情況經取代之8至10員稠合雜環基)-C_1-C_6烷基-，其中該視情況存在之取代基係選自由以下組成之群：H、鹵基、-$N(R^9)(R^{10})$、硝基、-OH、側氧基、C_1-C_6烷基、-C(O)-C_1-C_6烷基-OH、Ac、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-$S(O)_{0-2}$-C_1-C_6烷基、-$S(O)_{0-2}$-環烷基、-$S(O)_{0-2}$-雜環基、-$S(O)_{0-2}$-芳基、-$S(O)_{0-2}$-雜芳基、-C(O)H、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)-$N(R^9)(R^{10})$、-C_1-C_6烷基-OH、-C_1-C_6烷基-C(O)-OH及-C_1-C_6烷基-C(O)-$N(R^9)(R^{10})$，其中該等烷基、環烷基、雜環

基、芳基及雜芳基本身視情況經例如鹵基或-C_1-C_6烷基取代。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式I，其中D為經一個R^{38}及一個C_1-C_6烷基取代之咪唑。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式I，其中D為經一個R^{38}及一個C_1-C_6烷基取代之咪唑，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_{1-6}$-N(A)-$(CH_2)_{1-4}$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式I，其中D為經一個R^{38}及一個C_1-C_6烷基取代之咪唑，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_{1-6}$-N(A)-$(CH_2)_{1-4}$-，且A為-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6烷基或-C(O)-N(R^{39})-環烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式I，其中D為經一個R^{38}及一個C_1-C_6烷基取代之咪唑，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_2$-N(A)-(CH_2)-，且A為-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6烷基或-C(O)-N(R^{39})-環烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式I，其中D為經一個R^{38}及一個C_1-C_6烷基取代之咪唑，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_2$-N(A)-(CH_2)-，且A為-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式I，其中D為經一個R^{38}取代之咪唑，其中R^{38}為C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之苯基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D

為經一個R^{38}取代之苯基，其中R^{38}為$R^{37}O-(CH_2)_{1-6}-N(A)-(CH_2)_{1-4}-$。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之苯基，其中R^{38}為$R^{37}O-(CH_2)_{1-6}-N(A)-(CH_2)_{1-4}-$，且A為$-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6$烷基或$-C(O)-N(R^{39})-$環烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之苯基，其中R^{38}為$R^{37}O-(CH_2)_2-N(A)-(CH_2)-$，且A為$-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6$烷基或$-C(O)-N(R^{39})-$環烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之四氫吡啶。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之四氫吡啶，其中R^{38}為$R^{37}O-C(O)-C_1-C_6$烷基$-C(O)-$或$R^{37}-O-C_1-C_6$烷基$-O-C_1-C_6$烷基$-C(O)-$。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之四氫吡啶，其中R^{38}為$R^{37}O-C(O)-C_1-C_6$烷基$-C(O)-$。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之四氫吡啶，其中R^{38}為$R^{37}-O-C_1-C_6$烷基$-O-C_1-C_6$烷基$-C(O)-$。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之吡唑。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D

為經一個R^{38}取代之吡唑，其中R^{38}為環烷基-$N(R^{39})$-C(O)-O-C_1-C_6烷基-或$R^{37}O$-$(CH_2)_{1-6}$-N(A)-$(CH_2)_{1-4}$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之吡唑，其中R^{38}為環烷基-$N(R^{39})$-C(O)-O-C_1-C_6烷基-或$R^{37}O$-$(CH_2)_{1-6}$-N(A)-$(CH_2)_{1-4}$-，且A為-C(O)-$N(R^{39})$-C_1-C_6烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之吡唑，其中R^{38}為環烷基-$N(R^{39})$-C(O)-O-C_1-C_6烷基-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之吡唑，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_{1-6}$-N(A)-$(CH_2)_{1-4}$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之吡唑，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_{1-6}$-N(A)-$(CH_2)_{1-4}$-，且A為-C(O)-$N(R^{39})$-C_1-C_6烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中D為經一個R^{38}取代之吡唑，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_2$-N(A)-$(CH_2)_2$-，且A為-C(O)-$N(R^{39})$-C_1-C_6烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_{1-6}$-N(A)-$(CH_2)_{1-4}$-、或者$R^{37}O$-$(CH_2)_2$-N(A)-$(CH_2)_{1-2}$-、MeO-$(CH_2)_2$-N(A)-CH_2-或MeO-$(CH_2)_2$-N(A)-$(CH_2)_2$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中R^{38}為C_1-C_6烷基-$S(O)_2$-$(CH_2)_2$-N(A)-CH_2-、或者CH_3-$S(O)_2$-

$(CH_2)_2$-N(A)-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_j$-$[(CH_2)_iO]_x$-$(CH_2)_{i1}$-N(A)-$(CH_2)_{j1}$-、或者CH_3-O-$[CH_2$-CH_2-$O]_3$-$(CH_2)_2$-N(A)-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中R^{38}為$R^{37}O$-C(O)-C_0-C_6烷基-雜環基-CH_2-、或者$R^{37}O$-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、或者HO-C(O)-$(CH_2)_2$-哌嗪-CH_2-、EtO-C(O)-哌啶-CH_2-、EtO-C(O)-CH_2-哌啶-CH_2-、EtO-C(O)-CH_2-哌嗪-CH_2-、HO-C(O)-哌啶-CH_2-、HO-C(O)-CH_2-哌啶-CH_2- HO-C(O)-CH_2-哌嗪-CH_2-、$(CH_3)_3C$-O-C(O)-哌嗪-CH_2-或HO-C(O)-吡咯啶-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_j$-$[(CH_2)_iO]_x$-$(CH_2)_{i1}$-N(R^{39})-C(O)-、或者CH_3-O-$[CH_2$-CH_2-$O]_3$-$(CH_2)_2$-N(A)-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中R^{38}為R^{37}-O-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-、或者CH_3-CH_2-O-C(O)-$(CH_2)_2$-哌嗪-C(O)-或HO-C(O)-$(CH_2)_2$-哌嗪-C(O)-。

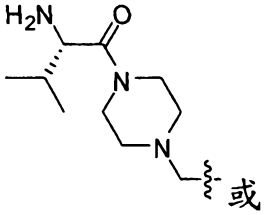
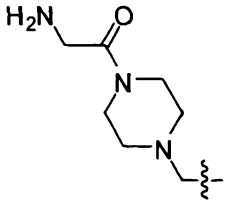
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中R^{38}為HOOC-C_1-C_6烷基-N(A)-CH_2-、或者HOOC-$(CH_2)_3$-N(A)-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中R^{38}為(HOOC)(NR^9R^{10})-C_1-C_6烷基-N(A)-CH_2-、或者(HOOC)(NH_2)CH-$(CH_2)_4$-N(A)-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中

R^{38}為$R^{37}O$-C(O)-C_1-C_6烷基-C(O)-、或者HO-C(O)-$(CH_2)_2$-C(O)-。

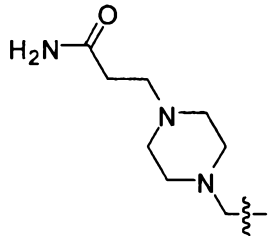
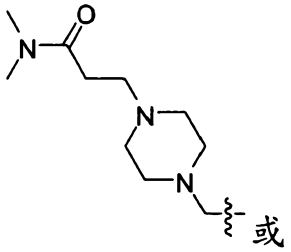
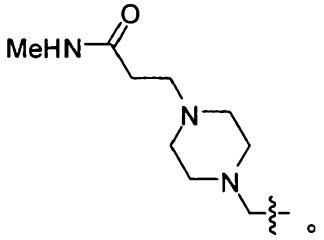
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中R^{38}為R^9)(R^{10})N-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-、或者


或

。

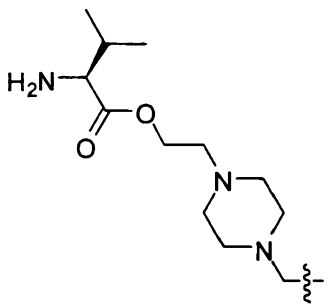
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中R^{38}為環烷基-N(R^{39})-C(O)-O-C_1-C_6烷基-、或者C_3環烷基-NH-C(O)-O-$(CH_2)_2$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中R^{38}為R^{37}-O-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-C(O)-、或者MeO-$(CH_2)_2$-O-CH_2-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中R^{38}為(R^9)(R^{10})N-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、或者

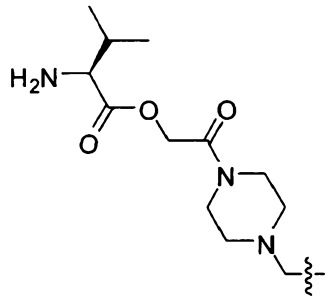

、

或

。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中R^{38}為(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-雜環基-


CH_2-、或者
。

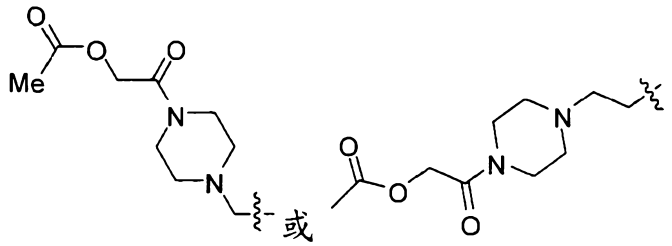
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中R^{38}為NC-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、或者NC-$(CH_2)_2$-哌嗪-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中R^{38}為F_3C-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、或者F_3C-CH_2-哌嗪-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中R^{38}為$(R^9)(R^{10})$N-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-、或者  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中R^{38}為C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-。

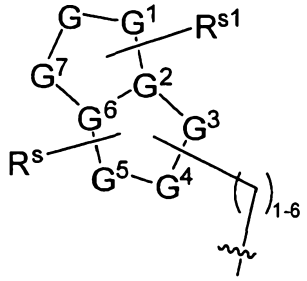
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中R^{38}為C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-，其中該雜環基為6員雜環基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中R^{38}為C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-，其為  或。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中

R^{38}為(視情況經取代之8至10員稠合雜環基)-C_1-C_6烷基-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中R^{38}為(視情況經取代之8至10員稠合雜環基)-C_1-C_6烷基，



其為 ，其中

G係選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、S、SO及SO_2；

G^1係選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、S、SO及SO_2；

G^2為CH或N；

G^3係選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、S、SO及SO_2；

G^4係選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、S、SO及SO_2；

G^5係選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、S、SO及SO_2；

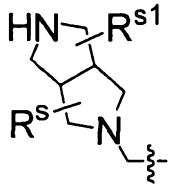
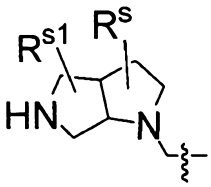
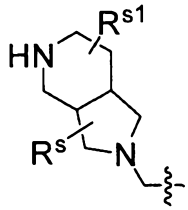
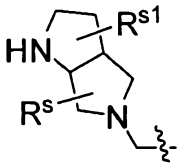
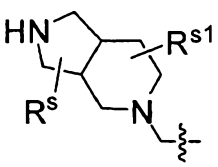
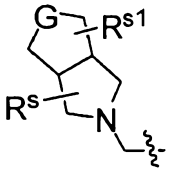
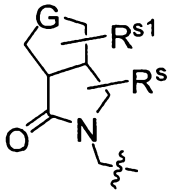
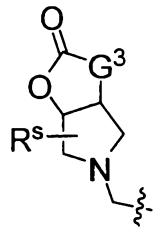
G^6為CH或N；

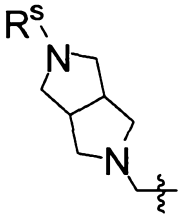
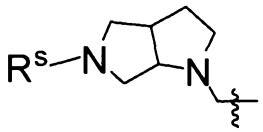
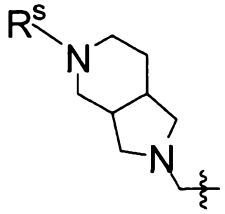
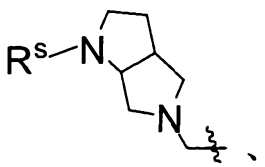
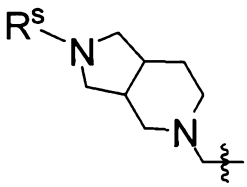
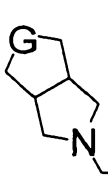
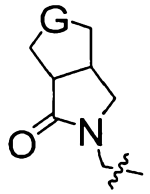
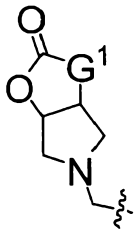
G^7係選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、S、SO及SO_2；

R^s為視情況存在之取代基；及

R^{s1}為視情況存在之取代基，

其限制條件為兩個O原子彼此不相鄰。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中R^{38}為(視情況經取代之8至10員稠合雜環基)-C_1-C_6烷基，其係選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、  、  及  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中R^{38}為(視情況經取代之8至10員稠合雜環基)-C_1-C_6烷基，其係選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、  、  及  ，其中G係選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、S、SO及SO_2；G^1係選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、S、SO及SO_2；及R^s為視情況存在之取代基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中R^s

係選自由以下組成之群：H、鹵基、-N(R^9)(R^{10})、硝基、-OH、側氧基、C_1-C_6烷基、-C(O)-C_1-C_6烷基-OH、Ac、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-S(O)$_{0-2}$-C_1-C_6烷基、-S(O)$_{0-2}$-環烷基、-S(O)$_{0-2}$-雜環基、-S(O)$_{0-2}$-芳基、-S(O)$_{0-2}$-雜芳基、-C(O)H、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)-N(R^9)(R^{10})、-C_1-C_6烷基-OH、-C_1-C_6烷基-C(O)-OH、-C_1-C_6烷基-C(O)-N(R^9)(R^{10})，其中該等烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基本身視情況經例如鹵基或-C_1-C_6烷基取代。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中R^{s1}係選自由以下組成之群：H、鹵基、-N(R^9)(R^{10})、硝基、-OH、側氧基、C_1-C_6烷基、-C(O)-C_1-C_6烷基-OH、Ac、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-S(O)$_{0-2}$-C_1-C_6烷基、-S(O)$_{0-2}$-環烷基、-S(O)$_{0-2}$-雜環基、-S(O)$_{0-2}$-芳基、-S(O)$_{0-2}$-雜芳基、-C(O)H、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)-N(R^9)(R^{10})、-C_1-C_6烷基-OH、-C_1-C_6烷基-C(O)-OH、-C_1-C_6烷基-C(O)-N(R^9)(R^{10})，其中該等烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基本身視情況經例如鹵基或-C_1-C_6烷基取代。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中R^{38}為(視情況經取代之8至10員稠合雜環基)-C_1-C_6烷基-，其中該視情況存在之取代基係選自由以下組成之群：H、鹵基、-N(R^9)(R^{10})、硝基、-OH、側氧基、C_1-C_6烷基、-C(O)-C_1-C_6烷基-OH、Ac、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-S(O)$_{0-2}$-C_1-C_6烷基、-S(O)$_{0-2}$-環烷基、-S(O)$_{0-2}$-雜環

基、-$S(O)_{0-2}$-芳基、-$S(O)_{0-2}$-雜芳基、-C(O)H、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)-$N(R^9)(R^{10})$、-C_1-C_6烷基-OH、-C_1-C_6烷基-C(O)-OH及-C_1-C_6烷基-C(O)-$N(R^9)(R^{10})$，其中該等烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基本身視情況經例如鹵基或-C_1-C_6烷基取代。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中A為-C(O)-C_1-C_6烷基-$N(R^{39})$-C(O)-C_1-C_6烷基-$N(R^9)(R^{10})$、或者 -C(O)-CH_2-NH-C(O)-$CH(NH_2)$-$CH(CH_3)_2$、-C(O)-CH_2-NH-C(O)-CH_2-NH_2 或 -C(O)-$CH[CH(CH_3)_2]$-NH-C(O)-CH_2-NH_2)。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中A為-C(O)-$N(R^{39})$-C_1-C_6烷基、或者-C(O)-NH-CH_2-CH_3、-C(O)-NH-CH_3、-C(O)-NH-$CH(CH_3)_2$、-C(O)-NH-$CH(CH_3)_2$或-C(O)-$N(CH_3)_2$。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中A為-C(=NR^{37})-C_1-C_6烷基、或者-C(=NH)H。

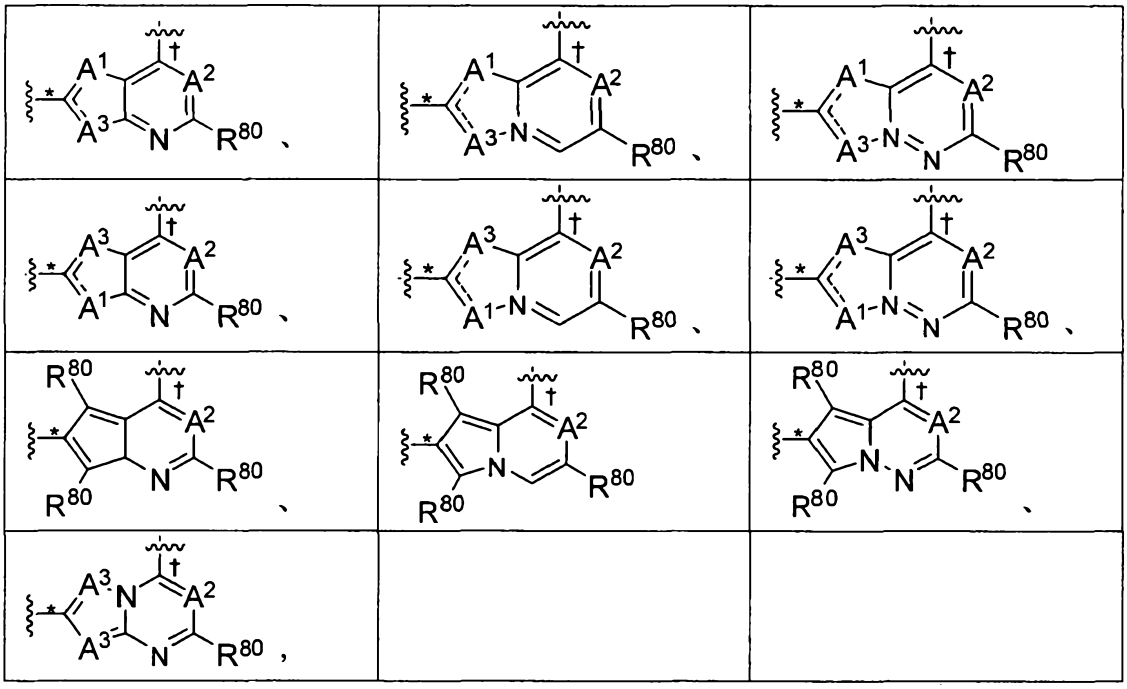
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中A為-C(O)-$(CH_2)_n$-$S(O)_2$-C_1-C_6烷基、或者-C(O)-CH_2-$S(O)_2$-Me。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中A為-C(O)-$N(R^{39})$-環烷基、或者-C(O)-NH-環戊基或-C(O)-NH-C_3環烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中A為-C(O)-$N(R^9)(R^{10})$、或者-C(O)-NH_2。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中A為 $(R^{37}O)(R^{37a}O)P(O)O\text{-}C_1\text{-}C_6$ 烷基 -C(O)-、或者 $(HO)_2P(O)O\text{-}CH_2\text{-}C(O)$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中M為選自由以下組成之群的結構：



其中

*表示D之連結點；

†表示Z之連結點；

A^1係選自由以下組成之群：CH、-O-、-S-、-N(H)-、-N(C_1-C_6烷基)-、-N-(Y-芳基)-、-N-OMe、-NCH_2OMe及N-Bn；

Y為一鍵或-$(C(R^x)(H))_t$-，其中t為1至6之整數；及

R^x每次出現時獨立地選自由H及C_1-C_6烷基組成之群，其中該C_1-C_6烷基視情況經取代；

A^2係選自由N及CR組成之群，其中R係選自由以下組成之

群：-H、鹵素、-CN、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、-COOH及-C(O)O烷基，其中該等C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基及-C(O)O烷基視情況經取代；

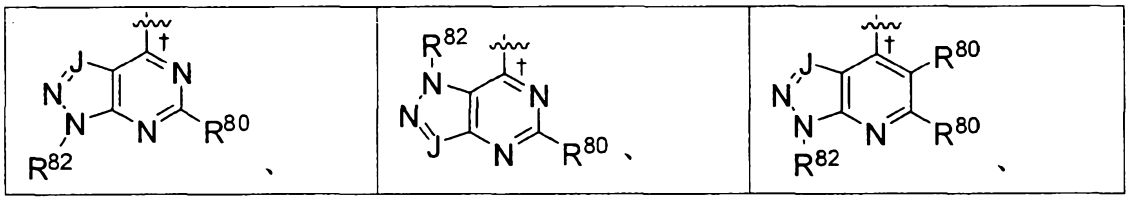
每一A^3獨立地選自由CH及N組成之群；

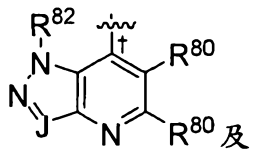
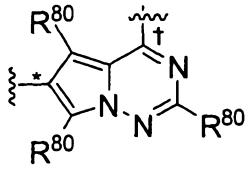
每一R^{80}獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、NO_2、氰基、OR^{83}、$N(R^{83})_2$、CO_2R^{83}、$C(O)N(R^{83})_2$、SO_2R^{83}、$SO_2N(R^{83})_2$、$NR^{83}SO_2R^{83}$、$NR^{83}C(O)R^{83}$、$NR^{83}CO_2R^{83}$、$-CO(CH_2)_1R^{83}$、$-CONH(CH_2)_1R^{83}$、烷基胺基烷基、烷基胺基炔基、C_1-C_6烷基、經取代之C_1-C_6烷基、C_3-C_7環烷基、經取代之C_3-C_7環烷基、烯基、經取代之烯基、炔基經取代之炔基、羥烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、雜環烷基及經取代之雜環烷基；及

每一R^{83}獨立地選自由以下組成之群：H、烷基、經取代之烷基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環烷基及經取代之雜環烷基；或

兩個R^{83}連同其所連接之N原子一起形成雜環。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中M為選自由以下組成之群的結構：



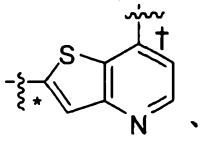
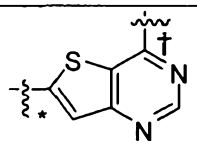
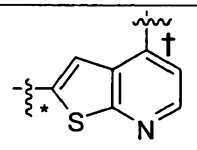
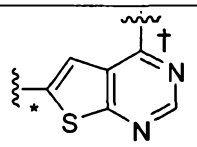
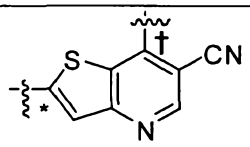
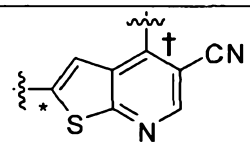
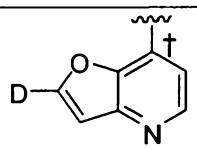
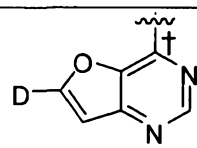
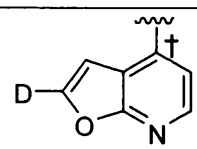
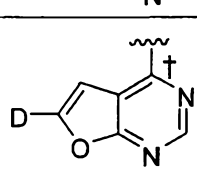
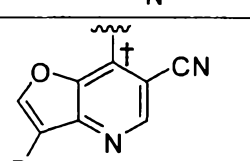
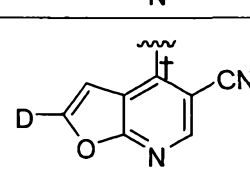
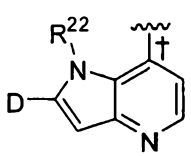
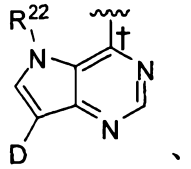
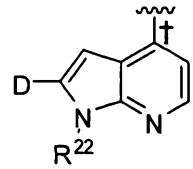
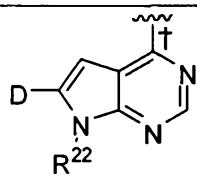
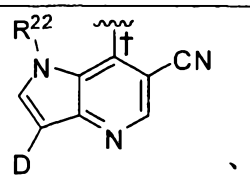
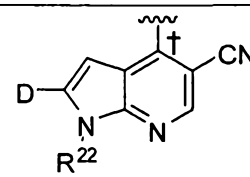
其中

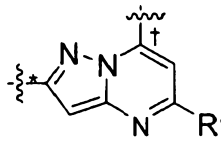
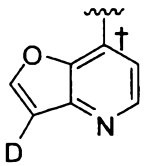
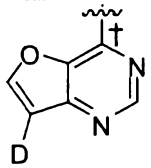
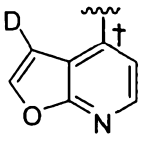
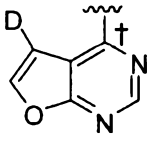
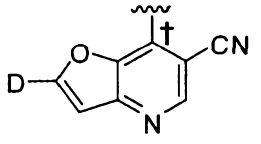
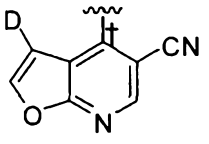
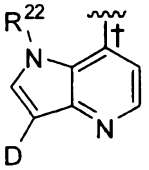
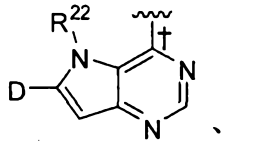
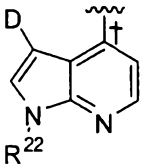
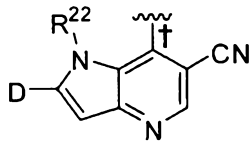
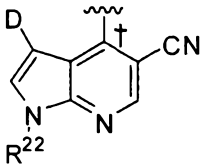
J為CR^{80}或N；

R^{82}係選自由以下組成之群：H、C_1-C_6烷基或經取代之C_1-C_6烷基、-Y-(芳基)、-Y-(雜芳基)、-烷氧基及$-CH_2OMe$；

其中*、†、R^{80}及Y係如上文所定義。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中M為選自由以下組成之群的結構：

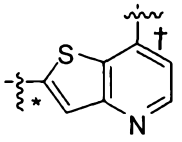
		
		
		
		 及
		

其中

†係如上文所定義；及

R^{22}係選自由以下組成之群：-H、-C_1-C_6烷基、-Y-芳基、

烷氧基、-CH_2-O-Me及-Bn。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中M為  。

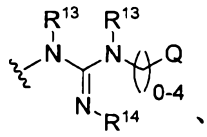
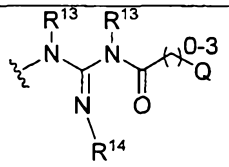
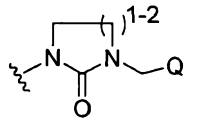
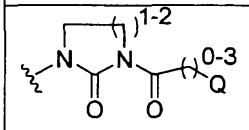
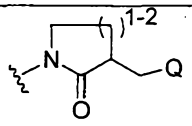
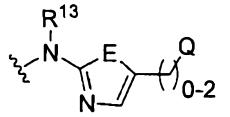
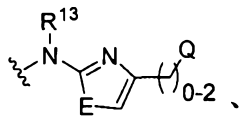
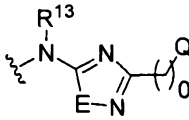
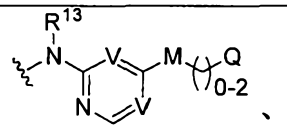
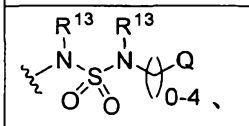
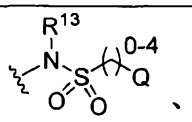
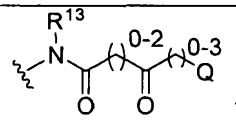
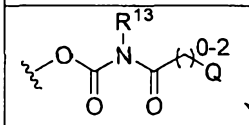
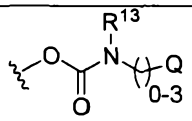
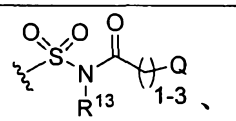
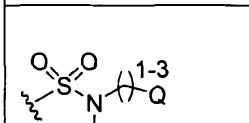
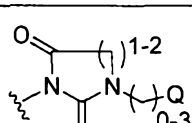
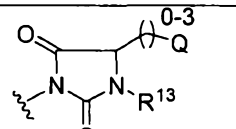
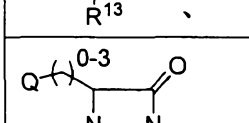
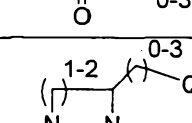
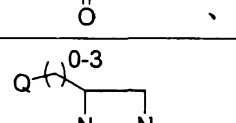
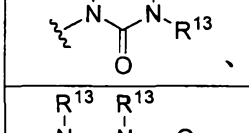
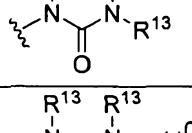
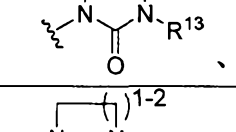
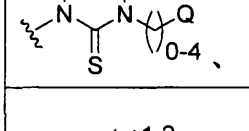
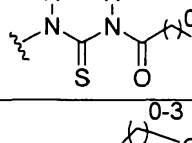
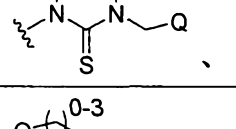
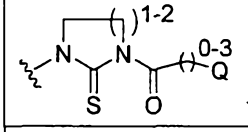
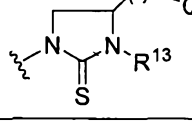
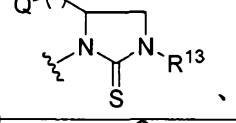
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中Z為O。

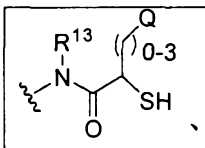
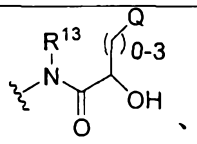
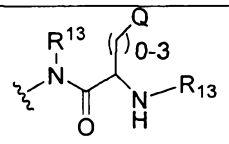
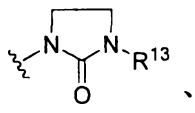
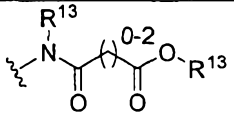
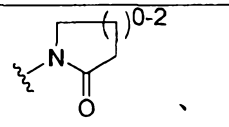
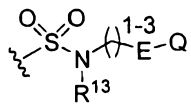
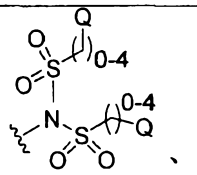
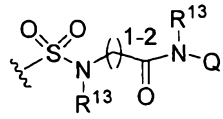
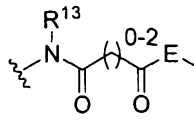
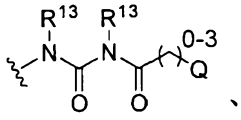
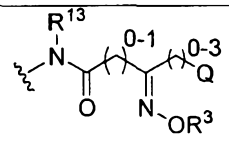
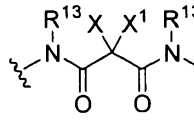
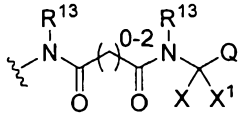
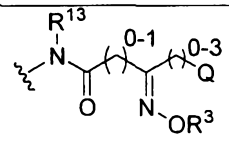
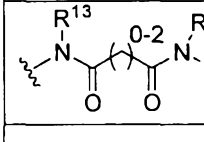
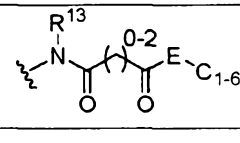
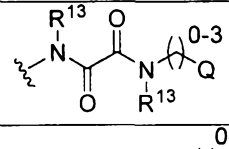
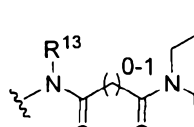
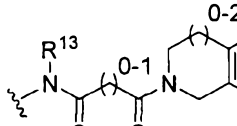
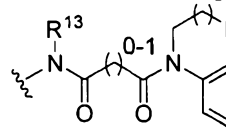
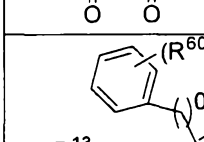
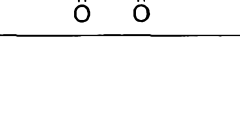
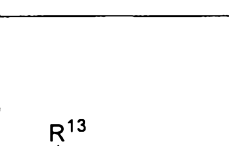
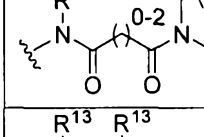
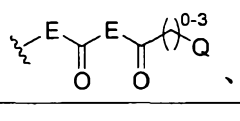
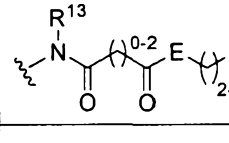
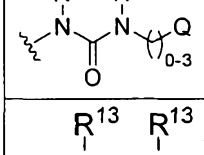
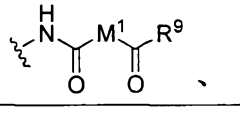
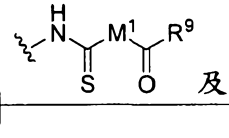
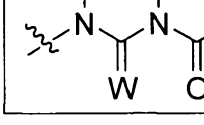
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中Ar係選自由以下組成之群：苯基、吡嗪、噠嗪、嘧啶及吡啶，其中該等苯基、吡嗪、噠嗪、嘧啶及吡啶各視情況經0至4個R^2取代。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中Ar為視情況經0至4個R^2取代之苯基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中Ar為經0至4個鹵基取代之苯基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中G係選自由以下組成之群：

 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 、	 、

 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 、	 及
 ,		

其中R^{13}、R^{14}、Q、R^3及R^4係如上文所定義；

W為S、O或NH；

任何亞甲基獨立地視情況經R^{25}取代，其中

R^{25}係選自由以下組成之群：鹵素、三鹵甲基、-CN、$-NO_2$、$-NH_2$、$-OR^3$、$-NR^3R^4$、$-S(O)_{0-2}R^3$、$-SO_2NR^3R^3$、

$-CO_2R^3$、$-C(O)NR^3R^3$、$-N(R^3)SO_2R^3$、$-N(R^3)C(O)R^3$、$-N(R^3)CO_2R^3$、$-C(O)R^3$、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基烷基、視情況經取代之雜芳基烷基及視情況經取代之(C_1-C_6)烷基，

兩個R^{25}連同其所連接之碳一起可組合形成3至7員脂環基或雜脂環基，及

單一碳上之兩個R^{25}可為側氧基；

R^9係選自由以下組成之群：C_{1-6}烷基，其上一或多個氫原子視情況經$-R^{21}$、$-T^1-R^{15}$或$-NR^{16}R^{17}$、$-N(R^{18})(R^{19})$部分取代；及飽和或不飽和3至8員碳環基或雜環基，其視情況經以下取代：C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、鹵素原子、硝基、三氟甲基、C_{1-6}烷氧羰基、氰基、氰基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基硫基、苯氧基、乙醯基或飽和或不飽和5或6員雜環基環，其中當該3至8員碳環基或雜環基經C_{1-6}烷基取代時，兩個烷基可組合在一起形成伸烷基鏈，或3至8員碳環基或雜環基可與另一飽和或不飽和3至8員碳環基或雜環基縮合成為雙環基，

其中

T^1係選自由以下組成之群：-O-、-S-及-NH-；

R^{21}表示飽和或不飽和3至8員碳環基或雜環基；

可相同或不同之R^{15}、R^{16}及R^{17}表示C_{1-6}烷基或飽和或不飽和3至8員碳環基或雜環基；其中由R^{21}、R^{15}、R^{16}及R^{17}表示之3至8員碳環基或雜環基視情況經以下取代：C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、鹵素原子、硝基、三氟甲基、C_{1-6}

烷氧羰基、氰基、氰基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基硫基、苯氧基、乙醯基或飽和或不飽和5或6員雜環基環；且其中當3至8員碳環基或雜環基經兩個C_{1-6}烷基取代時，該兩個烷基可組合在一起形成伸烷基鏈；且其中該3至8員碳環基或雜環基可與另一飽和或不飽和3至8員碳環基或雜環基縮合成為雙環基團；及

可相同或不同之R^{18}及R^{19}表示(1)氫原子；(2) C_{1-6}烷基，其視情況經C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基硫基或飽和或不飽和3至8員碳環基或雜環基取代，其中該3至8員碳環基或雜環基視情況經以下取代：C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、鹵素原子、硝基、三氟甲基、C_{1-6}烷氧羰基、氰基、氰基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基硫基、苯氧基、乙醯基或飽和或不飽和5或6員雜環基環，且其中當該3至8員碳環基或雜環基經兩個C_{1-6}烷基取代時，該兩個烷基可組合在一起形成伸烷基鏈，或該3至8員碳環基或雜環基可與另一飽和或不飽和3至8員碳環基或雜環基縮合成為雙環基；或(3)飽和或不飽和3至8員碳環基或雜環基，其視情況經以下取代：C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、鹵素原子、硝基、三氟甲基、C_{1-6}烷氧羰基、氰基、氰基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基硫基、苯氧基、乙醯基或飽和或不飽和5或6員雜環基環，且其中當3至8員碳環基或雜環基經兩個C_{1-6}烷基取代時，該兩個烷基可組合在一起形成伸烷基鏈、或該3至8員碳環基或雜環基可與另一飽和或不飽和的3至8員碳環基或雜環基縮合成為雙環基；

X及X^1各獨立地選自由以下組成之群：-H、鹵素、氰基、硝基、C_1-C_6烷基，或

X及X^1連同其所連接之原子一起形成C_3-C_4環烷基；

E係選自由以下組成之群：-O-、-N(R^{13})-、-CH_2-及-S(O)$_{0-2}$-；

M係選自由以下組成之群：-O-、-N(R^{13})-、-CH_2-及-C(=O)N(R^{13})；

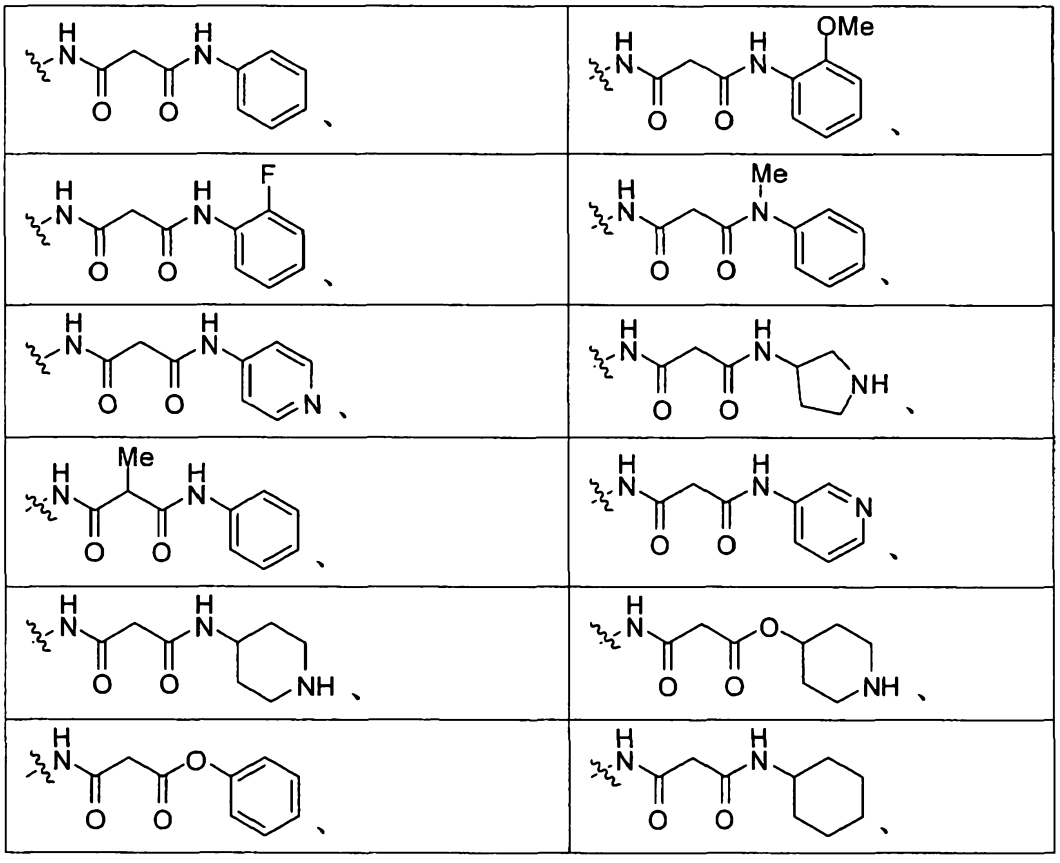
M^1表示-C(R^{26})(R^{27})-，其中

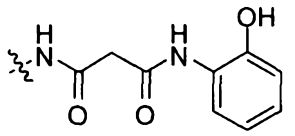
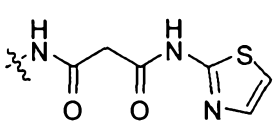
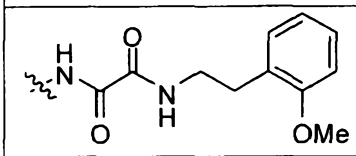
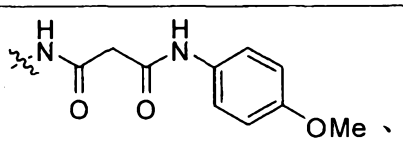
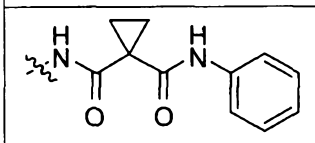
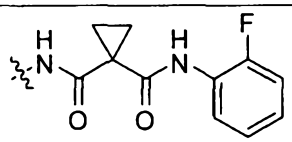
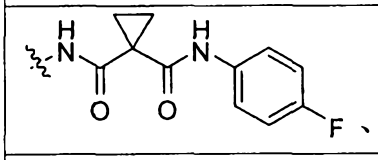
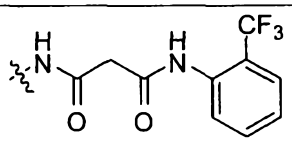
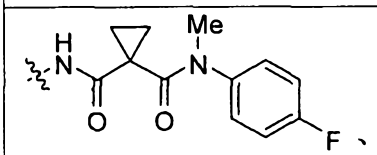
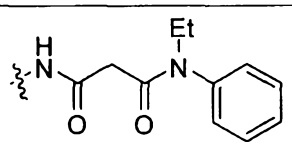
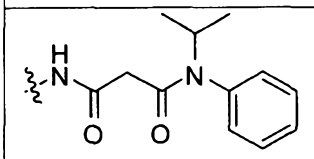
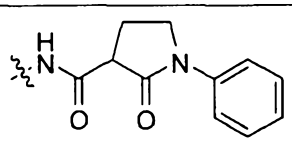
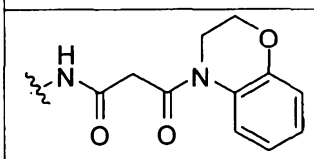
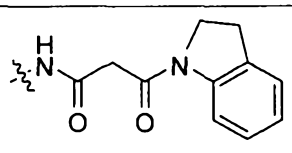
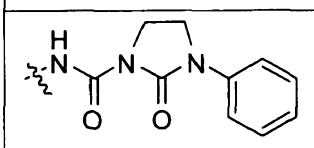
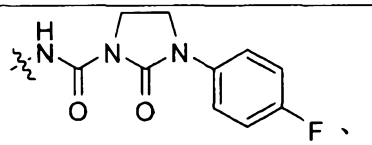
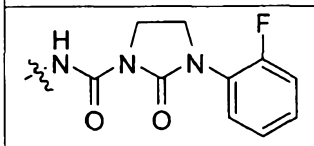
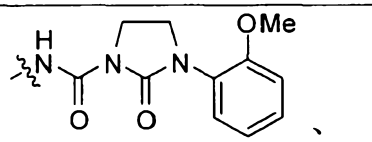
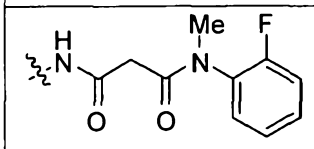
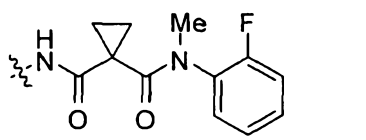
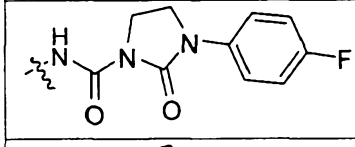
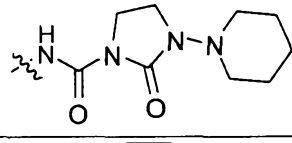
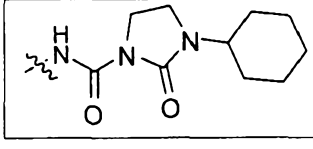
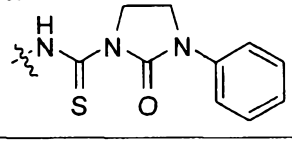
R^{26}及R^{27}係獨立地選自由以下組成之群：氫原子、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基及-N(R^{12})，其中

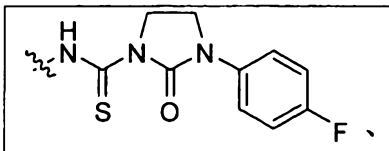
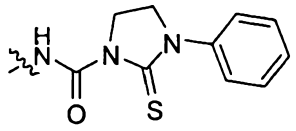
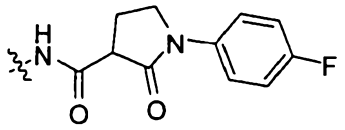
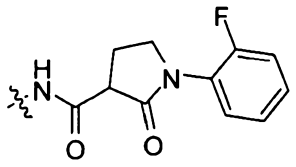
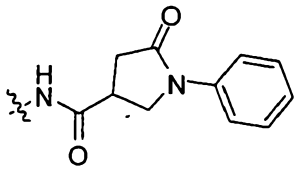
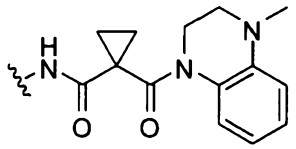
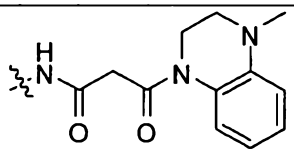
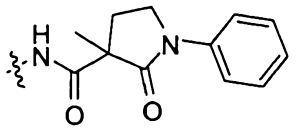
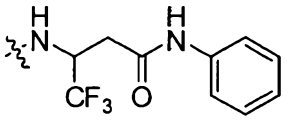
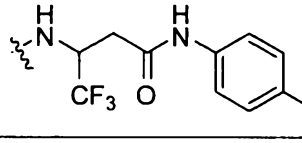
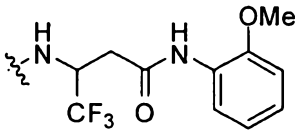
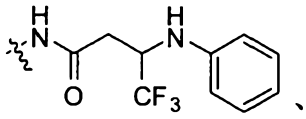
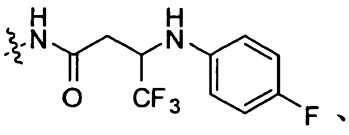
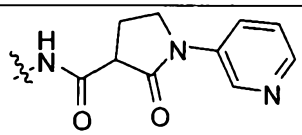
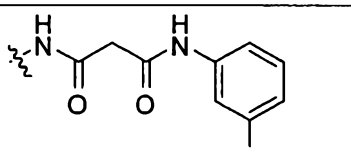
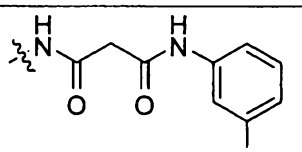
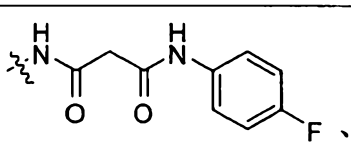
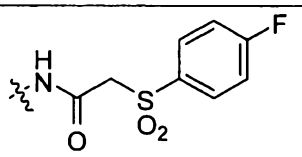
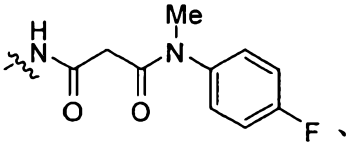
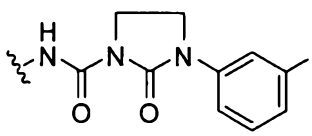
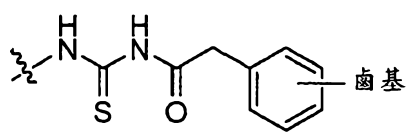
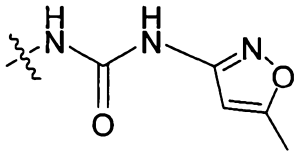
R^{12}為氫原子或C_{1-4}烷基；及

每一V獨立地選自由以下組成之群：=N-及=C(H)-。

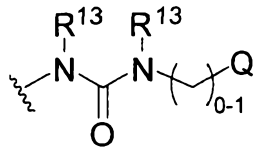
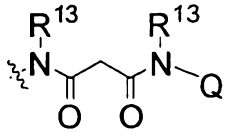
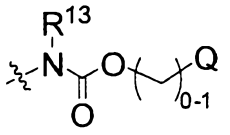
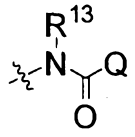
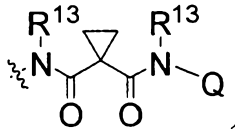
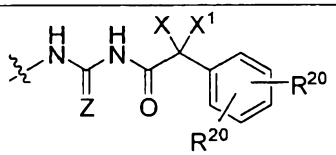
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中G係選自由以下組成之群：



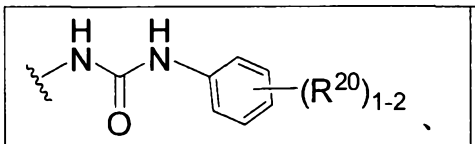
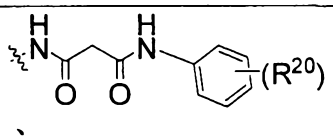
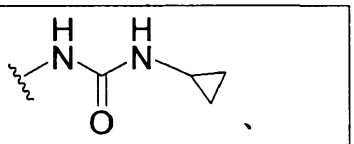
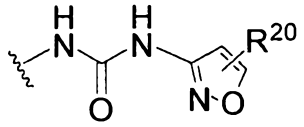
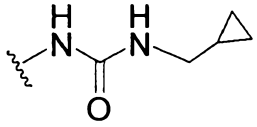
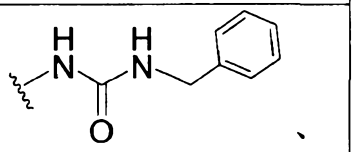
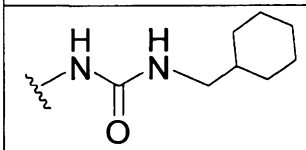
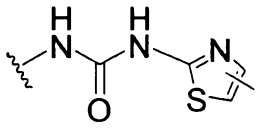
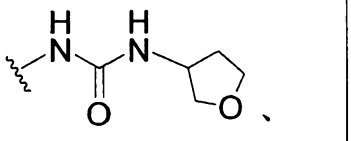
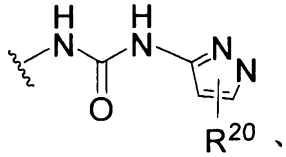
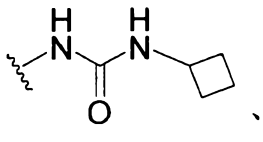
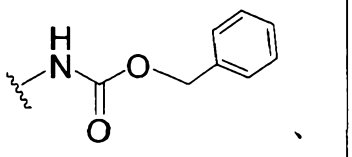
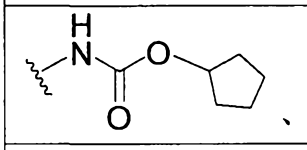
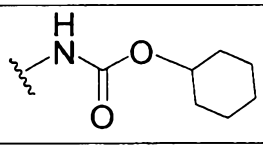
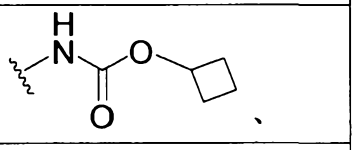
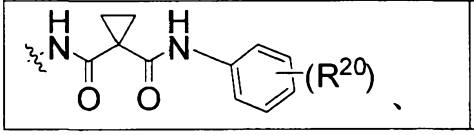
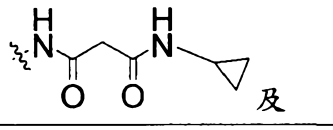
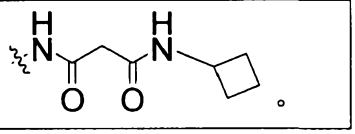
 、	 、
 、	 、
 、	 、
 、	 、
 、	 、
 、	 、
 、	 、
 、	 、
 、	 、
 、	 、
 、	 、
 、	 、

 、	 、
 、	 、
 、	 、
 、	 、
 、	 、
 、	 、
 、	 、
 、	 、
、	、
 、	 、
 、	 、
 及	 。

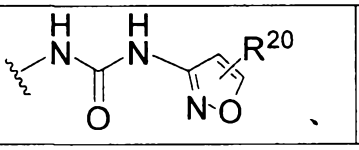
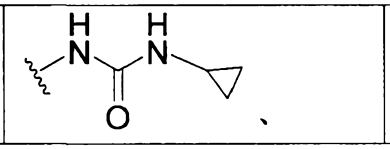
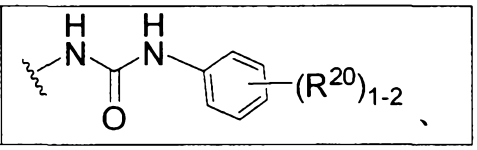
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中G係選自由以下組成之群：

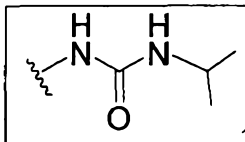
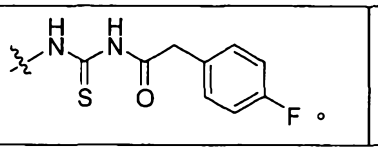
 、	 、	 、
 、	 及	 。

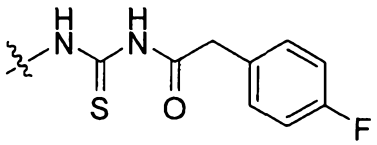
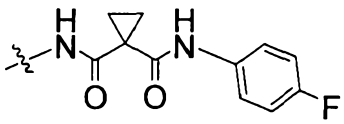
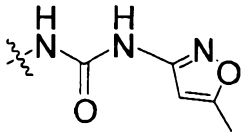
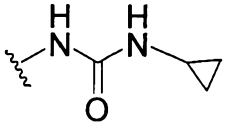
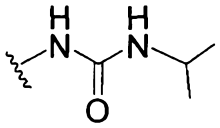
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中G係選自由以下組成之群：

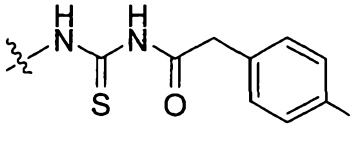
 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 、	 、
 、	 及	 。

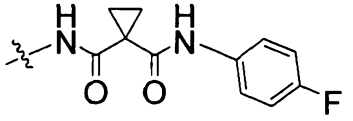
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中G係選自由以下組成之群：

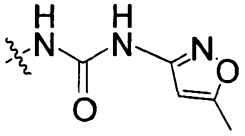
 、	 、	 、

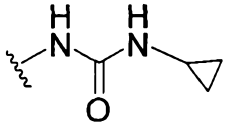
 及	 。	

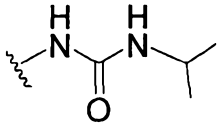
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中G係選自由以下組成之群：  、  、  、  及  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中G為  。

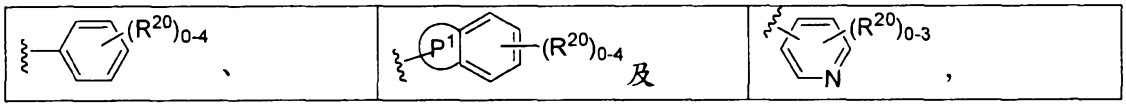
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中G為  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中G為  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中G為  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中G為  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中Q係選自由以下組成之群：



其中P^1為5至7員環，包括與P^1稠合之芳環之兩個共用碳原子，且其中P^1視情況含有1至3個雜原子。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中Q係選自由以下組成之群：苯基、萘基、1,2,3,4-四氫萘基、茚滿基、苯并二噁烷基、苯并呋喃基、啡噻基、啡噻噻基、啡噁噻基、四氫異喹啉基、吡咯基、吡唑基、吡唑啶基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑啶基、四氫吡啶基、吡啶基、吡噻基、嘧啶基、噠噻基、噁唑基、噁唑啉基、噁唑啶基、三唑基、異噁唑基、異噁唑啶基、噻唑基、噻唑啉基、噻唑啶基、異噻唑基、異噻唑啶基、吲哚基、異吲哚基、吲哚啉基、異吲哚啉基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、噻二唑基、苯并哌喃基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基及噁二唑基；各者視情況經1至4個R^{20}取代。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中Q為苯基或C_3環烷基。

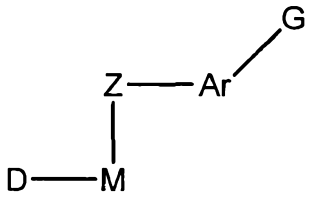
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中Q為經一或兩個獨立選擇之R^{20}取代之苯基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中Q為經一個R^{20}取代之苯基，其中該R^{20}係選自由以下組成之群：$-P(O)(Me)_2$、$-CH_3$、F、$-CF_3$、$-C(O)-NH_2$、$-S(O)_2CH_3$、Cl、$-OCF_3$、-OMe、Br、$-S(O)_2-NH_2$、$-COOCH_3$、

-C(O)NH(CH_3)及-C(O)N(CH_3)(CH_3)。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中Q為C_3環烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，



(Ia)

其中D、M、Z、Ar及G係如式(I)中所定義，其中例外為R^{38}係選自由以下組成之群：(R^{23})(R^{24})(O)P-C_1-C_6烷基-雜環基-C_1-C_6烷基-、(視情況經取代之7或8員雜環基)-C_1-C_6烷基-、(視情況經取代之8至10員稠合雜環基)-C_1-C_6烷基-、(視情況經取代之螺-雜環基)-C_1-C_6烷基-、(視情況經取代之橋接雙環系統)-C_1-C_6烷基-、(經取代之哌嗪)-C_1-C_6烷基-、(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-、C_1-C_6烷基-S(O)$_{0-2}$-C_1-C_6烷基-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-、(R^{23})(R^{24})P(O)O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-、R^{37}S(O)$_{0-2}$-芳基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-、R^{37}O-C_1-C_6烷基-哌嗪-C_1-C_6烷基-、R^{37}O-C(O)-C_1-C_6烷基-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-、(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6烷基-哌嗪-C_1-C_6烷基-、R^{37a}O-C(O)-C_1-C_6烷基-N(R^{37})-C(O)-C_1-C_6烷基-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-、R^{11}-C_1-C_6烷基-C(O)-哌嗪-C_1-C_6烷基-、C_0-C_6烷基-(5或6員雜環基)-C_1-C_6烷基-哌嗪-C_1-C_6烷基-、(5至10員視情況經取代之雜環基)-C_1-C_6烷基-O-(經

側氧基取代之5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-、(5至10員視情況經取代之雜環基)-C_1-C_6烷基-N(R^1)-(經側氧基取代之5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-、(5至10員視情況經取代之雜環基)-C_1-C_6烷基-S(O)$_{0-2}$-(經側氧基取代之5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-、(R^{23})(R^{24})P(O)-C_1-C_6烷基-C(O)-、(R^{23})(R^{24})(O)P-C_1-C_6烷基-N(R^{37})-C_1-C_6烷基-、(R^9)(R^{10})N-C(H)(R^{28})-、R^{29}O-C(O)-C(H)(C(O)-OR^{29a})-O-C_1-C_6烷基-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-、R^{29}O-C(O)-C(H)(C(O)-OR^{29a})-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-及(經取代之哌啶)-C_1-C_6烷基-；

其中

R^1為H或C_1-C_6烷基；

R^{11}為-OH、-O-C_1-C_6烷基、視情況經取代之5至10員雜環基或-O-(胺基酸)；

R^{23}係選自由以下組成之群：H、-OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、芳基、-O-芳基、環烷基、-O-環烷基、雜芳基、-O-雜芳基、5至10員雜環基、-O-(5至10員雜環基)、-C_1-C_6烷基-芳基、-O-C_1-C_6烷基-芳基、-C_1-C_6烷基-雜芳基、-O-C_1-C_6烷基-雜芳基、-C_1-C_6烷基-環烷基、-O-C_1-C_6烷基-環烷基、-C_1-C_6烷基-(5至10員雜環基)及-O-C_1-C_6烷基-(5至10員雜環基)；

R^{24}係選自由以下組成之群：H、-OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、芳基、-O-芳基、環烷基、-O-環烷基、雜芳基、-O-雜芳基、5至10員雜環基、-O-(5至10員雜環

基)、-C_1-C_6烷基-芳基、-O-C_1-C_6烷基-芳基、-C_1-C_6烷基-雜芳基、-O-C_1-C_6烷基-雜芳基、-C_1-C_6烷基-環烷基、-O-C_1-C_6烷基-環烷基、-C_1-C_6烷基-(5至10員雜環基)及-O-C_1-C_6烷基-(5至10員雜環基)；

R^{28}係選自由以下組成之群：H、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、CN、視情況經取代之C_1-C_6烷基及C_3-C_6環烷基；

R^{29}係選自由以下組成之群：H、C_1-C_6烷基及陽離子；及

R^{29a}係選自由以下組成之群：H、C_1-C_6烷基及陽離子。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$(R^{23})(R^{24})(O)P$-C_1-C_6烷基-雜環基-C_1-C_6烷基-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$(R^{23})(R^{24})(O)P$-C_1-C_6烷基-雜環基-C_1-C_6烷基-，其中該雜環基為6員雜環基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$(R^{23})(R^{24})(O)P$-C_1-C_6烷基-雜環基-C_1-C_6烷基-，其中該雜環基係選自由以下組成之群：四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡咯啶、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、哌啶基、二氧雜環己烷基、氧硫雜環己烷基、嗎啉基、二噻烷基、哌嗪基、氮硫雜環己烷基、氧雜環庚烷基、硫雜環庚烷基、氮雜環庚烷基、二氧雜環庚烷基、氧硫雜環庚烷基、氧氮雜環庚烷基、二硫雜環庚烷基、硫氮雜環庚烷基及二氮雜環庚烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$(R^{23})(R^{24})(O)P$-C_1-C_6烷基-雜環基-C_1-C_6烷基-，其中

該雜環基係選自由以下組成之群：哌啶基、嗎啉基及哌嗪基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為(視情況經取代之7或8員雜環基)-C_1-C_6烷基-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為(視情況經取代之7員雜環基)-C_1-C_6烷基-。

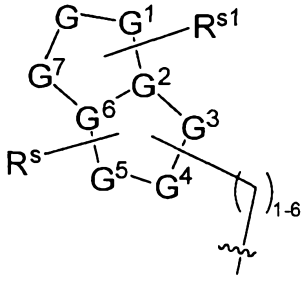
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為(視情況經取代之7員雜環基)-C_1-C_6烷基-，其中該雜環基具有一或兩個N原子。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為(視情況經取代之8員雜環基)-C_1-C_6烷基-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為(視情況經取代之8員雜環基)-C_1-C_6烷基-，其中該雜環基具有一或兩個N原子。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為(視情況經取代之8至10員稠合雜環基)-C_1-C_6烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為(視情況經取代之8至10員稠合雜環基)-C_1-C_6烷基，



其為 ，其中

G係選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、S、SO及SO_2；

G^1係選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、S、SO及SO_2；

G^2為CH或N；

G^3係選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、S、SO及SO_2；

G^4係選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、S、SO及SO_2；

G^5係選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、S、SO及SO_2；

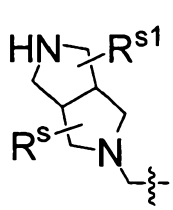
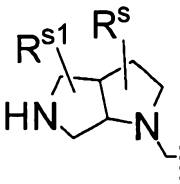
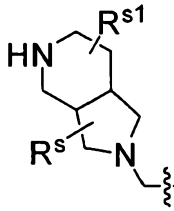
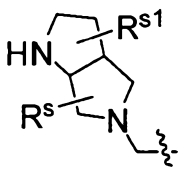
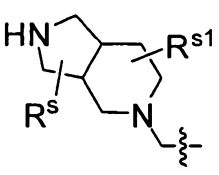
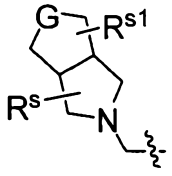
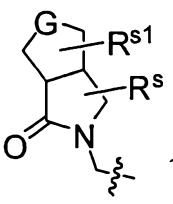
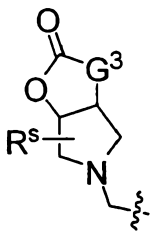
G^6為CH或N；

G^7係選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、S、SO及SO_2；

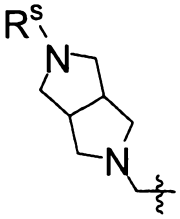
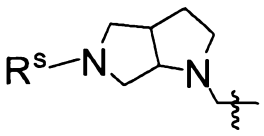
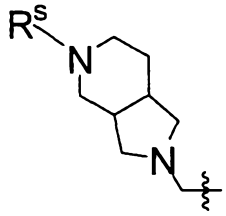
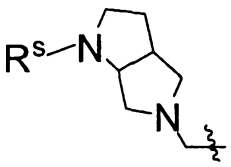
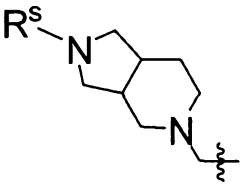
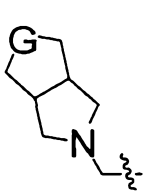
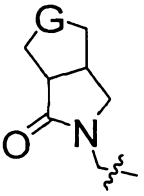
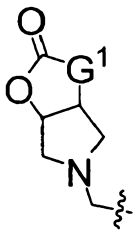
R^s為視情況存在之取代基；及

R^{s1}為視情況存在之取代基，

其限制條件為兩個O原子彼此不相鄰。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為選自由以下組成之群的(視情況經取代之8至10員稠合雜環基)-C_1-C_6烷基：  、  、  、  、  、  、  及  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中

R^{38}為選自由以下組成之群的(視情況經取代之8至10員稠合雜環基)-C_1-C_6烷基：  、  、  、  、  、  、  及  ，其中G係選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、S、SO及SO_2；G^1係選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、S、SO及SO_2；及R^s為視情況存在之取代基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為(視情況經取代之螺-雜環基)-C_1-C_6烷基-。

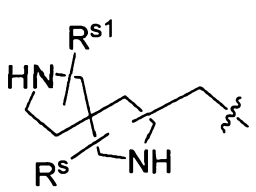
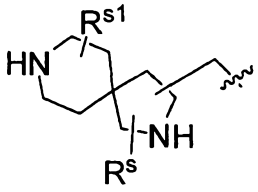
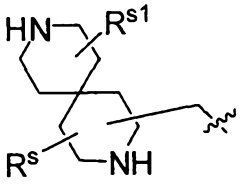
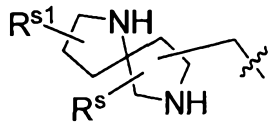
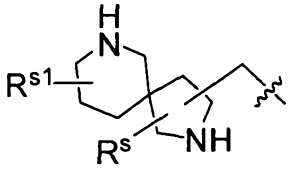
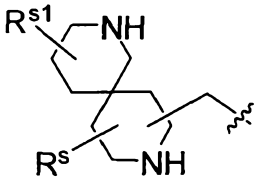
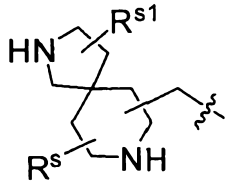
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為(視情況經取代之螺-雜環基)-C_1-C_6烷基-，其中該視情況經取代之螺-雜環基係選自由以下組成之群：視情況經取代之[4-4]螺-雜環基、視情況經取代之[4-5]螺-雜環基、視情況經取代之[4-6]螺-雜環基、視情況經取代之[5-4]螺-雜環基、視情況經取代之[5-5]螺-雜環基、視情況經取代之[5-6]螺-雜環基、視情況經取代之[6-4]螺-雜環基、視情況經取代之[6-5]螺-雜環基及視情況經取代之[6-6]螺-雜環基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中

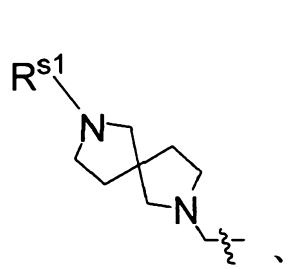
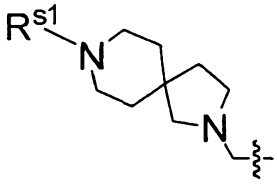
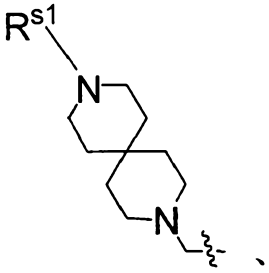
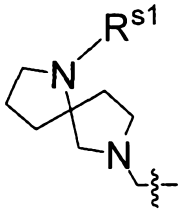
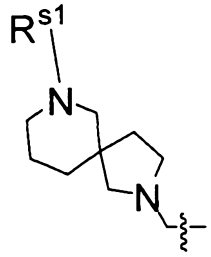
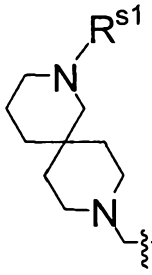
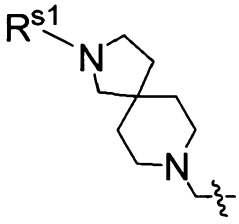
R^{38}為(視情況經取代之螺-雜環基)-C_1-C_6烷基-，其中該視情況經取代之螺-雜環基係選自由以下組成之群：視情況經取代之[4-4]螺-雜環基、視情況經取代之[4-5]螺-雜環基、視情況經取代之[4-6]螺-雜環基、視情況經取代之[5-4]螺-雜環基、視情況經取代之[5-5]螺-雜環基、視情況經取代之[5-6]螺-雜環基、視情況經取代之[6-4]螺-雜環基、視情況經取代之[6-5]螺-雜環基及視情況經取代之[6-6]螺-雜環基，且其中該視情況存在之取代基為稠合環烷基、雜環基、芳基或雜芳基環。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為(視情況經取代之螺-雜環基)-C_1-C_6烷基-，其中該螺-雜環基視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：H、鹵基、-$N(R^9)(R^{10})$、硝基、-OH、側氧基、C_1-C_6烷基、-C(O)-C_1-C_6烷基-OH、Ac、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-$S(O)_{0-2}$-C_1-C_6烷基、-$S(O)_{0-2}$-環烷基、-$S(O)_{0-2}$-雜環基、-$S(O)_{0-2}$-芳基、-$S(O)_{0-2}$-雜芳基、-C(O)H、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)-$N(R^9)(R^{10})$、-C_1-C_6烷基-OH、-C_1-C_6烷基-C(O)-OH、-C_1-C_6烷基-C(O)-$N(R^9)(R^{10})$，其中該等烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基本身視情況經例如鹵基或-C_1-C_6烷基取代。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為(視情況經取代之螺-雜環基)-C_1-C_6烷基-，其中該視情況經取代之螺-雜環基係選自由以下組成之群：


、 
、 
、 
、 
、 
及 
，其中R^s及R^{s1}為視情況存在之取代基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為(視情況經取代之螺-雜環基)-C_1-C_6烷基-，其中該視情況經取代之螺-雜環基係選自由以下組成之群：


、 
、 
、 
、 
、 
及 
。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^s係選自由以下組成之群：H、鹵基、-N(R^9)(R^{10})、硝基、-OH、側氧基、C_1-C_6烷基、-C(O)-C_1-C_6烷基-OH、Ac、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-S(O)$_{0-2}$-C_1-C_6烷基、-S(O)$_{0-2}$-環烷基、-S(O)$_{0-2}$-雜環基、-S(O)$_{0-2}$-芳基、-S(O)$_{0-2}$-雜芳基、-C(O)H、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)-

$N(R^9)(R^{10})$、$-C_1$-C_6烷基-OH、$-C_1$-C_6烷基-C(O)-OH、$-C_1$-C_6烷基-C(O)-$N(R^9)(R^{10})$，其中該等烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基本身視情況經例如鹵基或$-C_1$-C_6烷基取代。

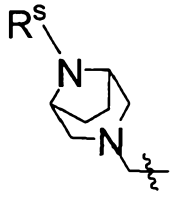
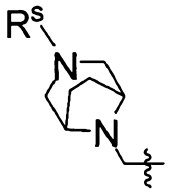
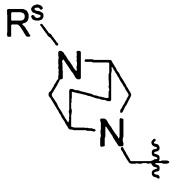
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{s1}係選自由以下組成之群：H、鹵基、$-N(R^9)(R^{10})$、硝基、-OH、側氧基、C_1-C_6烷基、$-C(O)-C_1$-C_6烷基-OH、Ac、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、$-S(O)_{0-2}-C_1$-C_6烷基、$-S(O)_{0-2}$-環烷基、$-S(O)_{0-2}$-雜環基、$-S(O)_{0-2}$-芳基、$-S(O)_{0-2}$-雜芳基、-C(O)H、$-C(O)-C_1$-C_6烷基、-C(O)-$N(R^9)(R^{10})$、$-C_1$-C_6烷基-OH、$-C_1$-C_6烷基-C(O)-OH、$-C_1$-C_6烷基-C(O)-$N(R^9)(R^{10})$，其中該等烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基本身視情況經例如鹵基或$-C_1$-C_6烷基取代。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為(視情況經取代之橋接雙環系統)$-C_1$-C_6烷基-。

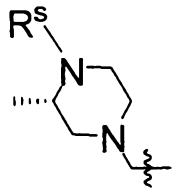
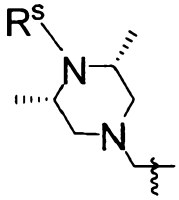
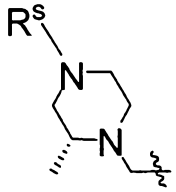
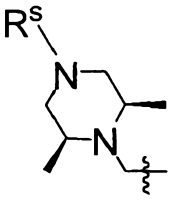
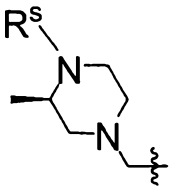
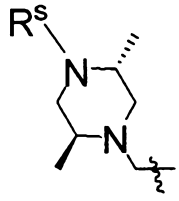
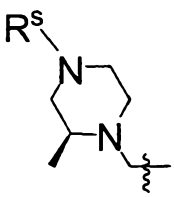
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為(視情況經取代之橋接雙環系統)$-C_1$-C_6烷基-，其中該橋接雙環系統係選自由以下組成之群：[1.1.0]、[2.2.0]、[2.2.1]、[2.2.2]、[3.2.0]、[3.2.1]、[3.2.2]、[3.3.0]、[3.3.1]、[3.3.2]、[4.2.0]、[4.2.1]、[4.3.0]、[4.3.1]、[4.3.2]、[4.4.0]、[4.4.1]、[4.4.2]橋接雙環系統。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為(視情況經取代之橋接雙環系統)$-C_1$-C_6烷基-，其中該

橋接雙環系統為橋接雙環胺。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為選自由以下組成之群的(視情況經取代之橋接雙環系統)-C_1-C_6烷基-：  、  及  。

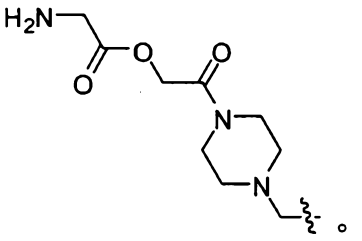
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為(經取代之哌嗪)-C_1-C_6烷基-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為選自由以下組成之群的(經取代之哌嗪)-C_1-C_6烷基-：  、  、  、  、  、  及  ，其中R^s為視情況存在之取代基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$(R^9)(R^{10})$N-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$(R^9)(R^{10})$N-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-，其中該5至10員雜環基為6員雜環基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$(R^9)(R^{10})$N-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至

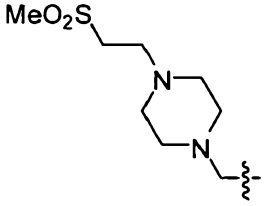


10員雜環基)-C_1-C_6烷基-，其為 。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為C_1-C_6烷基-S(O)$_{0-2}$-C_1-C_6烷基-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為C_1-C_6烷基-S(O)$_{0-2}$-C_1-C_6烷基-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-，其中該5至10員雜環基為6員雜環基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為C_1-C_6烷基-S(O)$_{0-2}$-C_1-C_6烷基-(5至10員雜環基)-C_1-C_6

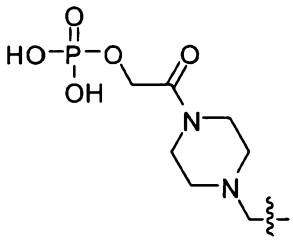


烷基-，其為 。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$(R^{23})(R^{24})$P(O)O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-。

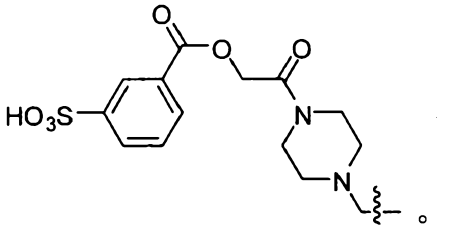
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$(R^{23})(R^{24})$P(O)O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-，其中該5至10員雜環基為6員雜環基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$(R^{23})(R^{24})$P(O)O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-，其中該5至10員雜環基為6員雜環基且R^{37}及R^{37a}各為H。

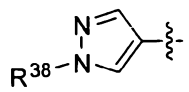
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$(R^{23})(R^{24})P(O)O-C_1-C_6$烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-$C_1-C_6$烷基-，其為  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$R^{37}S(O)_{0-2}$-芳基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-。

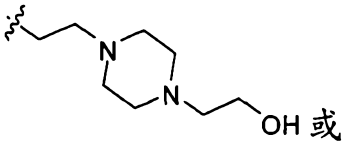
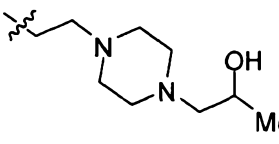
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$R^{37}S(O)_{0-2}$-芳基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-，其中該5至10員雜環基為6員雜環基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$R^{37}S(O)_{0-2}$-芳基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-，其為  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$R^{37}O-C_1-C_6$烷基-哌嗪-C_1-C_6烷基-.

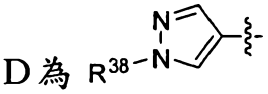
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$R^{37}O-C_1-C_6$烷基-哌嗪-C_1-C_6烷基-，其中D為  。

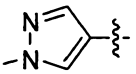
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$R^{37}O-C_1-C_6$烷基-哌嗪-C_1-C_6烷基-，其為

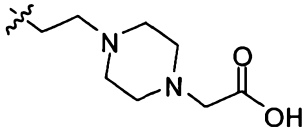

或

。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$R^{37}O$-C(O)-C_1-C_6烷基-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-。

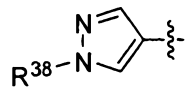
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$R^{37}O$-C(O)-C_1-C_6烷基-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-，其中該5至10員雜環基為6員雜環基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$R^{37}O$-C(O)-C_1-C_6烷基-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-，其中D為  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$R^{37}O$-C(O)-C_1-C_6烷基-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-，其中該5至10員雜環基為6員雜環基且其中D為  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$R^{37}O$-C(O)-C_1-C_6烷基-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-，其為  。

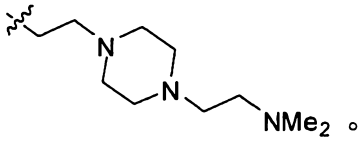
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$(R^9)(R^{10})$N-C_1-C_6烷基-哌嗪-C_1-C_6烷基-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$(R^9)(R^{10})$N-C_1-C_6烷基-哌嗪-C_1-C_6烷基-，其中D為  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中

R^{38}為$(R^9)(R^{10})N$-C_1-C_6烷基-哌嗪-C_1-C_6烷基-，其中R^9及R^{10}獨立地為H或C_1-C_4烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$(R^9)(R^{10})N$-C_1-C_6烷基-哌嗪-C_1-C_6烷基-，其中R^9及R^{10}獨立地為H或C_1-C_4烷基，且D為  。

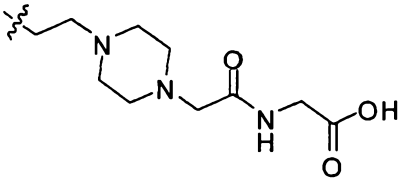
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$(R^9)(R^{10})N$-C_1-C_6烷基-哌嗪-C_1-C_6烷基-，其為  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$R^{37a}O$-C(O)-C_1-C_6烷基-$N(R^{37})$-C(O)-C_1-C_6烷基-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-。

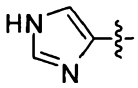
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$R^{37a}O$-C(O)-C_1-C_6烷基-$N(R^{37})$-C(O)-C_1-C_6烷基-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-，其中該5至10員雜環基為6員雜環基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$R^{37a}O$-C(O)-C_1-C_6烷基-$N(R^{37})$-C(O)-C_1-C_6烷基-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-，且D為  。

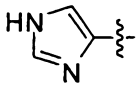
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$R^{37a}O$-C(O)-C_1-C_6烷基-$N(R^{37})$-C(O)-C_1-C_6烷基-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-，其中該5至10員雜環基為6員雜環基，且D為  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$R^{37a}O$-C(O)-C_1-C_6烷基-N(R^{37})-C(O)-C_1-C_6烷基-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-，其為  。

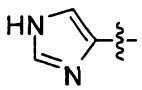
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為R^{11}-C_1-C_6烷基-C(O)-哌嗪-C_1-C_6烷基-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為R^{11}-C_1-C_6烷基-C(O)-哌嗪-C_1-C_6烷基-，且D為  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為R^{11}-C_1-C_6烷基-C(O)-哌嗪-C_1-C_6烷基-，其中R^{11}為-O-(胺基酸)。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為R^{11}-C_1-C_6烷基-C(O)-哌嗪-C_1-C_6烷基-，其中R^{11}為-O-(胺基酸)且D為  。

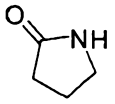
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為C_0-C_6烷基-(5或6員雜環基)-C_1-C_6烷基-哌嗪-C_1-C_6烷基-。

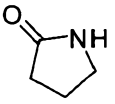
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為C_0-C_6烷基-(5或6員雜環基)-C_1-C_6烷基-哌嗪-C_1-C_6烷基-，其中D為  。

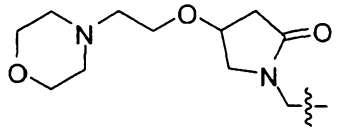
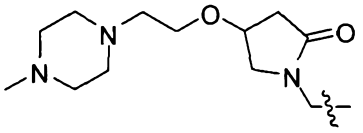
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為(5至10員視情況經取代之雜環)-C_1-C_6烷基-O-(經側氧

基取代之5至10員雜環)-C_1-C_6烷基-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為(5至10員視情況經取代之雜環)-C_1-C_6烷基-O-(經側氧基取代之5至10員雜環)-C_1-C_6烷基-，其中該5至10員視情況經取代之雜環為6員雜環，視情況經C_1-C_6烷基取代。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為(5至10員視情況經取代之雜環)-C_1-C_6烷基-O-(經側氧基取代之5至10員雜環)-C_1-C_6烷基-，其中該經側氧基取代之5至10員雜環為5員雜環，例如  。

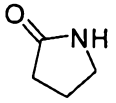
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為(5至10員視情況經取代之雜環)-C_1-C_6烷基-O-(經側氧基取代之5至10員雜環)-C_1-C_6烷基-，其中該5至10員視情況經取代之雜環為6員雜環，視情況經C_1-C_6烷基取代且該經側氧基取代之5至10員雜環為5員雜環，例如  。

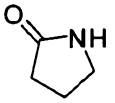
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為選自由以下組成之群的(5至10員視情況經取代之雜環)-C_1-C_6烷基-O-(經側氧基取代之5至10員雜環)-C_1-C_6烷基-：  及  。

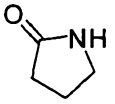
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為(5至10員視情況經取代之雜環)-C_1-C_6烷基-N(R^1)-(經側氧基取代之5至10員雜環)-C_1-C_6烷基-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中

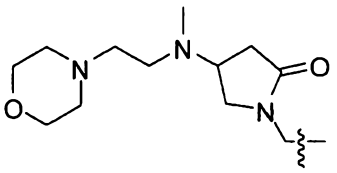
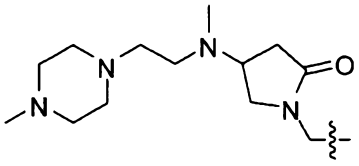
R^{38}為(5至10員視情況經取代之雜環)-C_1-C_6烷基-N(R^1)-(經側氧基取代之5至10員雜環)-C_1-C_6烷基-，其中5至10員視情況經取代之雜環為6員雜環，視情況經C_1-C_6烷基取代。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為(5至10員視情況經取代之雜環)-C_1-C_6烷基-N(R^1)-(經側氧基取代之5至10員雜環)-C_1-C_6烷基-，其中該經側氧基取代之5至10員雜環為5員雜環，例如  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為(5至10員視情況經取代之雜環)-C_1-C_6烷基-N(R^1)-(經側氧基取代之5至10員雜環)-C_1-C_6烷基-，其中5至10員視情況經取代之雜環為6員雜環，視情況經C_1-C_6烷基取代，且該經側氧基取代之5至10員雜環為5員雜環，例如  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為(5至10員視情況經取代之雜環)-C_1-C_6烷基-N(R^1)-(經側氧基取代之5至10員雜環)-C_1-C_6烷基-，其中5至10員視情況經取代之雜環為6員雜環，視情況經C_1-C_6烷基取代，且該經側氧基取代之5至10員雜環為5員雜環，例如  ，

該(5至10員視情況經取代之雜環)-C_1-C_6烷基-N(R^1)-(經側氧基取代之5至10員雜環)-C_1-C_6烷基-係選自由以下組成

之群：  及  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為(5至10員視情況經取代之雜環)-C_1-C_6烷基-$S(O)_{0-2}$-(經側氧基取代之5至10員雜環)-C_1-C_6烷基-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$(R^{23})(R^{24})P(O)$-C_1-C_6烷基-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$(R^{23})(R^{24})(O)P$-C_1-C_6烷基-$N(R^{37})$-C_1-C_6烷基-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$(R^9)(R^{10})N$-C(H)(R^{28})-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$R^{29}O$-C(O)-C(H)(C(O)-OR^{29a})-O-C_1-C_6烷基-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$R^{29}O$-C(O)-C(H)(C(O)-OR^{29a})-O-C_1-C_6烷基-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-，其中該雜環基係選自由以下組成之群：四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡咯啶、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、哌啶基、二氧雜環己烷基、氧硫雜環己烷基、嗎啉基、二噻烷基、哌嗪基、氮硫雜環己烷基、氧雜環庚烷基、硫雜環庚烷基、氮雜環庚烷基、二氧雜環庚烷基、氧硫雜環庚烷基、氧氮雜環庚烷基、二硫雜環庚烷基、硫氮雜環庚烷基及二氮雜環庚烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$R^{29}O$-C(O)-C(H)(C(O)-OR^{29a})-O-C_1-C_6烷基-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-，其中該雜環基係選自由以下組成之群：哌啶基、嗎啉基及哌嗪基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$R^{29}O$-C(O)-C(H)(C(O)-OR^{29a})-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$R^{29}O$-C(O)-C(H)(C(O)-OR^{29a})-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-，其中該雜環基係選自由以下組成之群：四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡咯啶、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、哌啶基、二氧雜環己烷基、氧硫雜環己烷基、嗎啉基、二噻烷基、哌嗪基、氮硫雜環己烷基、氧雜環庚烷基、硫雜環庚烷基、氮雜環庚烷基、二氧雜環庚烷基、氧硫雜環庚烷基、氧氮雜環庚烷基、二硫雜環庚烷基、硫氮雜環庚烷基及二氮雜環庚烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{38}為$R^{29}O$-C(O)-C(H)(C(O)-OR^{29a})-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-，其中該雜環基係選自由以下組成之群：哌啶基、嗎啉基及哌嗪基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{23}係選自由以下組成之群：H、C_1-C_6烷基、芳基、環烷基、雜芳基、5至10員雜環基、-C_1-C_6烷基-芳基、-C_1-C_6烷基-雜芳基、-C_1-C_6烷基-環烷基及-C_1-C_6烷基-(5至10員

雜環基)。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{23}係選自由以下組成之群：-OH、C_1-C_6烷氧基、-O-芳基、-O-環烷基、-O-雜芳基、-O-(5至10員雜環基)、-O-C_1-C_6烷基-芳基、-O-C_1-C_6烷基-雜芳基、-O-C_1-C_6烷基-環烷基及-O-C_1-C_6烷基-(5至10員雜環基)。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{24}係選自由以下組成之群：H、C_1-C_6烷基、芳基、環烷基、雜芳基、5至10員雜環基、-C_1-C_6烷基-芳基、-C_1-C_6烷基-雜芳基、-C_1-C_6烷基-環烷基及-C_1-C_6烷基-(5至10員雜環基)。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{24}係選自由以下組成之群：-OH、C_1-C_6烷氧基、-O-芳基、-O-環烷基、-O-雜芳基、-O-(5至10員雜環基)、-O-C_1-C_6烷基-芳基、-O-C_1-C_6烷基-雜芳基、-O-C_1-C_6烷基-環烷基及-O-C_1-C_6烷基-(5至10員雜環基)。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(a)，其中R^{28}係選自由以下組成之群：-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、CN、視情況經取代之C_1-C_6烷基及C_3-C_6環烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(a)，其中R^{28}係選自由以下組成之群：-CF_3、-CHF_2、-CH_2F及CN。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{29}為H或C_1-C_6烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中

R^{29a}為H或C_1-C_6烷基。

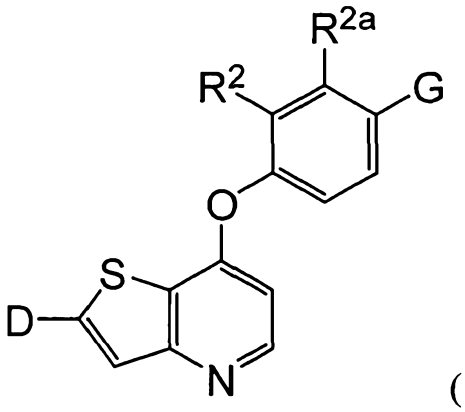
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{29}為陽離子，例如醫藥學上可接受之陽離子，例如選自由以下組成之群的陽離子：Li^+、Na^+、K^+、$Mg^{2+}/2$及$Ca^{2+}/2$。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{29}為Na^+或K^+。

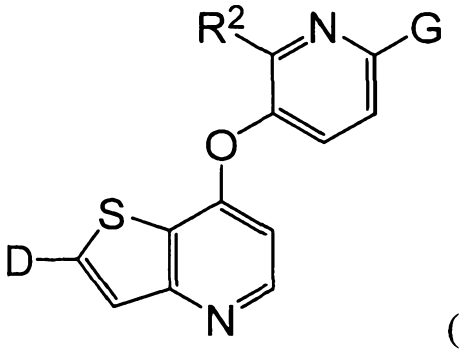
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{29a}為陽離子，例如醫藥學上可接受之陽離子，例如選自由以下組成之群的陽離子：Li^+、Na^+、K^+、$Mg^{2+}/2$及$Ca^{2+}/2$。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(Ia)，其中R^{29a}為Na^+或K^+。

在第一態樣之一些實施例中，本發明化合物具有式(II)及式(III)：



(II)



(III)

包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中，

D係選自由以下組成之群：吡啶、苯基、咪唑、吡唑及四氫吡啶，其中該等吡啶、苯基、咪唑、吡唑及四氫吡啶經酮R^{38}取代，或D為未經取代之四氫吡啶；

R^{38}係選自由以下組成之群：$R^{37}O-(CH_2)_{1-6}-N(A)-(CH_2)_{1-4}-$、(經側氧基取代之雜環基)-$C_1$-$C_2$烷基-(其中該經側氧基取代之雜環基進一步視情況經選自由以下組成之群的取代基取代：$-N(R^9)(R^{10})$、C_1-C_6烷基、$-N(R^{37})(Ac)$及-OH)、$R^{37}O-(CH_2)_n-O-(CH_2)_{n1}C(O)-N(R^{40})-CH_2-$、$C_1$-$C_6$烷基-雜環基-$(CH_2)_{1-2}-$、(雜環基)-C(O)-(其中該雜環基視情況經$C_1$-$C_6$烷基$C_6$烷基取代)、$C_1$-$C_6$烷基-$S(O)_2-(CH_2)_2-N(A)-CH_2-$、$C_0$-$C_6$烷基-雜環基-$(CH_2)_{1-3}-$、HO-雜環基-$CH_2-$、$(R^9)(R^{10})N$-雜環基-$CH_2-$、$(R^9)(R^{10})N-C_0$-$C_6$烷基-雜環基-C(O)-、($C_1$-$C_6$烷基)-C(O)-雜環基-$CH_2-$、$R^{37}O-C_1$-$C_6$烷基-雜環基-$CH_2-$、$R^{37}O-C_1$-$C_6$烷基-C(O)-雜環基-$(CH_2)_{1-6}-$、$C_0$-$C_6$烷基-雜環基-$C_1$-$C_6$烷基-$N(R^{39})$-C(O)-、$R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_{i1}-N(A)-(CH_2)_{j1}-$、$R^{37}O-C(O)-C_0$-$C_6$烷基-雜環基-$CH_2-$、$R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_{i1}-N(R^{39})-C(O)-$、$R^{37}$-O-C(O)-$C_1$-$C_6$烷基-雜環基-C(O)-、HOOC-$C_1$-$C_6$烷基-$N(A)-CH_2-$、$(HOOC)(NR^9R^{10})-C_1$-$C_6$烷基-$N(A)-CH_2-$、$R^{37}$-O-C(O)-雜環基-C(O)-、$C_0$-$C_6$烷基-雜環基-$C_0$-$C_6$烷基-雜環基-C(O)-、$R^{37}O-C(O)-C_1$-$C_6$烷基-C(O)-、$(R^9)(R^{10})N-C_1$-$C_6$烷基-C(O)-雜環基-$CH_2-$、環烷基-$N(R^{39})$-C(O)-O-$C_1$-$C_6$烷基-、$R^{37}$-O-$C_1$-$C_6$烷

基-O-C_1-C_6烷基-C(O)-、C_1-C_6烷基-SO_2-、$(R^9)(R^{10})$N-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、$(R^9)(R^{10})$N-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、R^{37}O-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、(經HO-取代之C_1-C_6烷基-N(R^{39})-C(O)-、NC-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、雜環基-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、F_3C-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、C_1-C_6烷基-S(O)$_2$-雜環基-CH_2-、雜芳基-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、R^{37}O-C_1-C_6烷基-、$(R^9)(R^{10})$N-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-、C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-、(視情況經取代之8至10員稠合雜環基)-C_1-C_6烷基-、(經二氟取代之雜環基)-C_1-C_6烷基-、C_0-C_6烷基-(5或6員雜環基)-C_1-C_6烷基-哌嗪-C_1-C_6烷基-、H(O)C-及C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-、R^{37}O-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-；

其中當D為咪唑時，該咪唑進一步視情況經C_1-C_6烷基取代；

R^{37}為H、C_1-C_6烷基；

R^{37a}為H、C_1-C_6烷基；

A為H、Ac、-C(O)-CH_2-OMe、-C(O)-CH(NH_2)-C(CH_3)$_3$、-C(O)-C_1-C_6烷基-N(R^{39})-C(O)-C_1-C_6烷基-N(R^9)(R^{10})、-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6烷基、-C(O)-H、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基、-C(O)-C_1-C_6烷基-OH、-C(=NR^{37})-C_1-C_6烷基、-C(O)-(CH_2)$_n$-S(O)$_2$-C_1-C_6

烷基、-C(O)-N(R^{39})-環烷基、-C(O)-N(R^9)(R^{10})、(R^{23})(R^{24})P(O)O-C_1-C_6烷基-C(O)-、C_1-C_6烷基及-C(O)-C_1-C_6烷基-N(R^{39})-C(O)-C_1-C_6烷基-N(R^9)-C(O)-OBn；

j為0至4、或者0至2範圍內之整數；

i為2或3；

x為0至6範圍內之整數，或者為2或3；

i1為2或3；

j1為0至4範圍內之整數，或者為1或2；

n為0至4範圍內之整數；

n1為0至4範圍內之整數；

R^{39}為H、C_1-C_6烷基，

R^{40}為C_1-C_6烷基-OR^{41}；

R^{41}為H、C_1-C_6烷基；

R^9為H、C_1-C_6烷基；

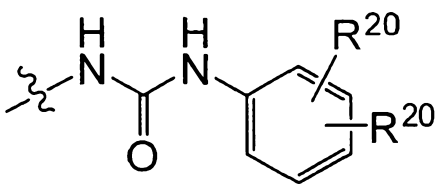
R^{10}為H、C_1-C_6烷基；

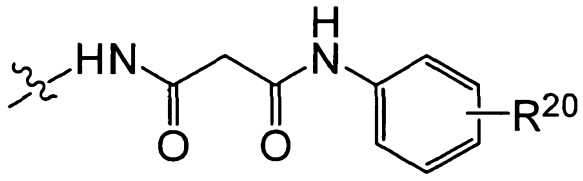
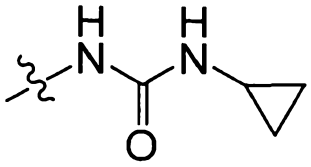
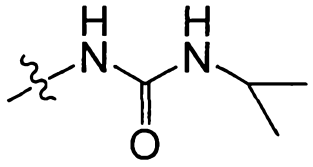
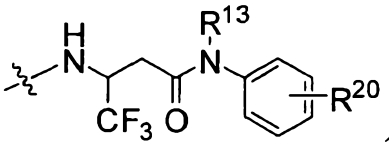
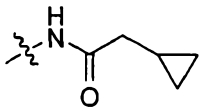
R^{23}係選自由以下組成之群：-OH、C_1-C_6烷氧基、-O-芳基、-O-環烷基、-O-雜芳基及-O-(5至10員雜環基)；

R^{24}係選自由以下組成之群：-OH、C_1-C_6烷氧基、-O-芳基、-O-環烷基、-O-雜芳基、-O-(5至10員雜環基)；

R^2為H或F；

R^{2a}為H、F、Cl；

G係選自由以下組成之群：  、


、

、

、

及

；

R^{13}為H或C_1-C_6烷基；及

每一R^{20}獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、-PO(C_1-C_6烷基)$_2$、-S(O)$_2$-C_1-C_6烷基及-C(O)-NH_2。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}係選自由以下組成之群：$R^{37}O$-$(CH_2)_{1-6}$-N(A)-$(CH_2)_{1-4}$-、$R^{37}O$-$(CH_2)_j$-$[(CH_2)_iO]_x$-$(CH_2)_{i1}$-N(A)-$(CH_2)_{j1}$-、$R^{37}O$-C(O)-C_0-C_6烷基-雜環基-CH_2-、$R^{37}O$-$(CH_2)_j$-$[(CH_2)_iO]_x$-$(CH_2)_{i1}$-N(R^{39})-C(O)-、R^{37}-O-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-、C_0-C_6烷基-雜環基-C_0-C_6烷基-雜環基-C(O)-、(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-、(R^9)(R^{10})N-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、NC-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、F_3C-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-及N(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其

中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}係選自由以下組成之群：$R^{37}O-(CH_2)_{1-6}-N(A)-(CH_2)_{1-4}-$、$R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_{i1}-N(A)-(CH_2)_{j1}-$、$R^{37}O-C(O)-C_0-C_6$烷基-雜環基-$CH_2-$、$R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_{i1}-N(R^{39})-C(O)-$、$R^{37}-O-C(O)-C_1-C_6$烷基-雜環基-C(O)-、$(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6$烷基-C(O)-雜環基-$CH_2-$、$(R^9)(R^{10})N-C(O)-C_1-C_6$烷基-雜環基-$CH_2-$、$(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6$烷基-C(O)-O-$C_1-C_6$烷基-雜環基-$CH_2-$、$NC-C_1-C_6$烷基-雜環基-$CH_2-$、$F_3C-C_1-C_6$烷基-雜環基-$CH_2-$及$N(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6$烷基-C(O)-O-$C_1-C_6$烷基-C(O)-雜環基-$CH_2-$。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$R^{37}O-(CH_2)_{1-6}-N(A)-(CH_2)_{1-4}-$或$R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_{i1}-N(A)-(CH_2)_{j1}-$，且A係選自由以下組成之群：-C(O)-$C_1-C_6$烷基-$N(R^{39})-C(O)-C_1-C_6$烷基-$N(R^9)(R^{10})$、-C(O)-$N(R^{39})-C_1-C_6$烷基、$-C(=NR^{37})-C_1-C_6$烷基、$-C(O)-(CH_2)_n-S(O)_2-C_1-C_6$烷基、$-C(O)-N(R^9)(R^{10})$及$(R^{23})(R^{24})P(O)O-C_1-C_6$烷基-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$R^{37}O-(CH_2)_{1-6}-N(A)-(CH_2)_{1-4}-$、或者$R^{37}O-(CH_2)_2-N(A)-(CH_2)-$、或者$R^{37}O-(CH_2)_2-N(A)-(CH_2)_2-$。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$R^{37}O-(CH_2)_{1-6}-N(A)-(CH_2)_{1-4}-$，且A係選自由以下組成之群：-C(O)-$C_1-C_6$烷基-

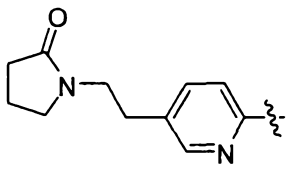
$N(R^{39})$-C(O)-C_1-C_6烷基-$N(R^9)(R^{10})$、-C(O)-$N(R^{39})$-C_1-C_6烷基、-C(=NR^{37})-C_1-C_6烷基、-C(O)-$(CH_2)_n$-$S(O)_2$-C_1-C_6烷基、-C(O)-$N(R^9)(R^{10})$及$(R^{23})(R^{24})$P(O)O-C_1-C_6烷基-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_2$-N(A)-(CH_2)-，且A係選自由以下組成之群：-C(O)-C_1-C_6烷基-$N(R^{39})$-C(O)-C_1-C_6烷基-$N(R^9)(R^{10})$、-C(O)-$N(R^{39})$-C_1-C_6烷基、-C(=NR^{37})-C_1-C_6烷基、-C(O)-$(CH_2)_n$-$S(O)_2$-C_1-C_6烷基、-C(O)-$N(R^9)(R^{10})$及$(R^{23})(R^{24})$P(O)O-C_1-C_6烷基-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_2$-N(A)-$(CH_2)_2$-，且A為-C(O)-$N(R^{39})$-C_1-C_6烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_2$-N(A)-(CH_2)-，且A為-C(O)-$N(R^{39})$-C_1-C_6烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_2$-N(A)-(CH_2)-，且A為-C(O)-H。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為(經側氧基取代之雜環基)-C_1-C_2烷基-；在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中R^{38}-D-為  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D

為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為C_0-C_6烷基-雜環基-$(CH_2)_{1-3}$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為C_0-C_6烷基-(7員雜環基)-CH_2-。在一些實施例中，該C_0-C_6烷基-雜環基-$(CH_2)_{1-3}$-為CH_3-(7員雜環基)-CH_2-，例如C_0-C_6烷基-(1,4-二氮雜環庚烷基)-CH_2-，例如CH_3-(1,4-二氮雜環庚烷基)-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_j$-$[(CH_2)_iO]_x$-$(CH_2)_{i1}$-N(A)-$(CH_2)_{j1}$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_j$-$[(CH_2)_iO]_x$-$(CH_2)_{i1}$-N(A)-$(CH_2)_{j1}$-，且A為-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$R^{37}O$-C(O)-C_0-C_6烷基-雜環基-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_j$-$[(CH_2)_iO]_x$-$(CH_2)_{i1}$-N(R^{39})-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為R^{37}-O-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D

為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為C_0-C_6烷基-雜環基-C_0-C_6烷基-雜環基-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$(R^9)(R^{10})$N-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$(R^9)(R^{10})$N-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$(R^9)(R^{10})$N-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為NC-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為F_3C-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為N$(R^9)(R^{10})$N-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式

(III)，其中基團G之苯環經一個為-PO(C_1-C_6烷基)$_2$之R^{20}取代，該R^{20}與連接至該苯環之氮原子之連結點相鄰。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，且其中基團G之苯環經一個為-PO(C_1-C_6烷基)$_2$之R^{20}取代，該R^{20}與連接至該苯環之氮原子之連結點相鄰。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_{1-6}$-N(A)-$(CH_2)_{1-4}$-，且其中基團G之苯環經一個為-PO(C_1-C_6烷基)$_2$之R^{20}取代，該R^{20}與連接至該苯環之氮原子之連結點相鄰。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為(視情況經取代之8至10員稠合雜環基)-C_1-C_6烷基-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為(視情況經取代之8至10員稠合雜環基)-C_1-C_6烷基-，其中該視情況存在之取代基係選自由以下組成之群：H、鹵基、-N(R^9)(R^{10})、硝基、-OH、側氧基、C_1-C_6烷基、-C(O)-C_1-C_6烷基-OH、Ac、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-S(O)$_{0-2}$-C_1-C_6烷基、-S(O)$_{0-2}$-環烷基、-S(O)$_{0-2}$-雜環基、-S(O)$_{0-2}$-芳基、-S(O)$_{0-2}$-雜芳基、-C(O)H、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)-N(R^9)(R^{10})、-C_1-C_6烷基-OH、-C_1-C_6烷基-C(O)-OH及-C_1-C_6烷基-C(O)-N(R^9)(R^{10})，其中該等烷基、環烷基、雜環

基、芳基及雜芳基本身視情況經例如鹵基或-C_1-C_6烷基取代。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為(經二氟取代之雜環基)-C_1-C_6烷基-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為C_0-C_6烷基-(5或6員雜環基)-C_1-C_6烷基-哌嗪-C_1-C_6烷基-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}及一個C_1-C_6烷基取代之咪唑(例如-CH_3)。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}及一個C_1-C_6烷基取代之咪唑，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_{1-6}$-N(A)-$(CH_2)_{1-4}$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}及一個C_1-C_6烷基取代之咪唑，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_{1-6}$-N(A)-$(CH_2)_{1-4}$-，且A為-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6烷基或-C(O)-N(R^{39})-環烷基。

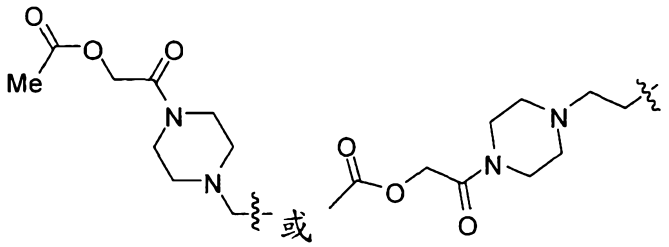
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}及一個C_1-C_6烷基取代之咪唑，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_2$-N(A)-(CH_2)-，且A為-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6烷基或-C(O)-N(R^{39})-環烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}及一個C_1-C_6烷基取代之咪唑，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_2$-N(A)-(CH_2)-，且A為-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之咪唑，其中R^{38}為C_0-C_6烷基-雜環基-$(CH_2)_{1-3}$-，例如哌嗪-$(CH_2)_2$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之咪唑，其中R^{38}為C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之咪唑，其中R^{38}為C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-，其中該雜環基為6員雜環基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中R^{38}為C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-，其為  或。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之咪唑，其中R^{38}為$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-$(CH_2)_{1-6}$-，例如HO-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-$(CH_2)_{1-2}$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D

為經一個R^{38}取代之咪唑，其中R^{38}為$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-$(CH_2)_{1-6}$-，其中該雜環基為5-或6員雜環基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之咪唑，其中R^{38}為$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-$(CH_2)_{1-6}$-，其中該雜環基為5-或6員雜環基，R^{37}為H且-$(CH_2)_{1-6}$-為-$(CH_2)_{1-2}$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之苯基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之苯基，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_{1-6}$-N(A)-$(CH_2)_{1-4}$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之苯基，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_{1-6}$-N(A)-$(CH_2)_{1-4}$-，且A為-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6烷基或-C(O)-N(R^{39})-環烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之苯基，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_2$-N(A)-(CH_2)-，且A為-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6烷基或-C(O)-N(R^{39})-環烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之四氫吡啶。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之四氫吡啶，其中R^{38}為$R^{37}O$-C(O)-C_1-C_6烷基-C(O)-或R^{37}-O-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之四氫吡啶，其中R^{38}為$R^{37}O$-C(O)-C_1-C_6烷基-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之四氫吡啶，其中R^{38}為R^{37}-O-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡唑。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡唑，其中R^{38}為環烷基-N(R^{39})-C(O)-O-C_1-C_6烷基-或$R^{37}O$-$(CH_2)_{1-6}$-N(A)-$(CH_2)_{1-4}$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡唑，其中R^{38}為環烷基-N(R^{39})-C(O)-O-C_1-C_6烷基-或$R^{37}O$-$(CH_2)_{1-6}$-N(A)-$(CH_2)_{1-4}$-，且A為-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡唑，其中R^{38}為環烷基-N(R^{39})-C(O)-O-C_1-C_6烷基-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡唑，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_{1-6}$-N(A)-$(CH_2)_{1-4}$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡唑，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_{1-6}$-N(A)-$(CH_2)_{1-4}$-，且A為-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)，其中D為經一個R^{38}取代之吡唑，其中R^{38}為$R^{37}O-(CH_2)_2-N(A)-(CH_2)_2-$，且A為$-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6$烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(III)。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(III)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(III)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$R^{37}O-(CH_2)_{1-6}-N(A)-(CH_2)_{1-4}-$、或者$R^{37}O-(CH_2)_2-N(A)-(CH_2)-$。

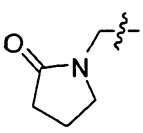
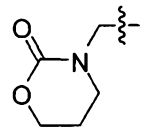
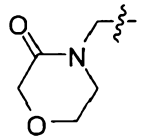
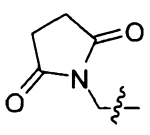
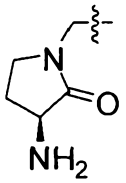
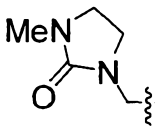
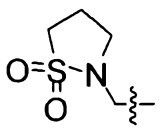
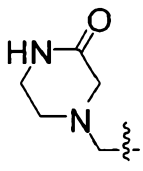
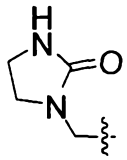
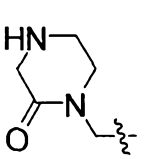
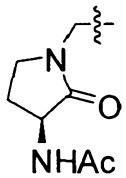
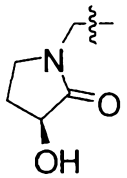
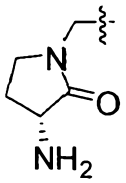
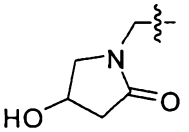
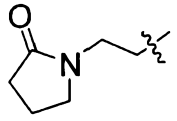
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(III)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$R^{37}O-(CH_2)_{1-6}-N(A)-(CH_2)_{1-4}-$，且A為$-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6$烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(III)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$R^{37}O-(CH_2)_2-N(A)-(CH_2)-$，且A為$-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6$烷基。

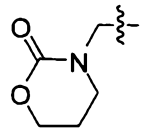
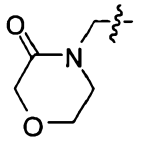
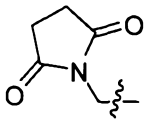
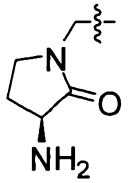
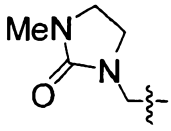
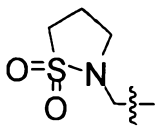
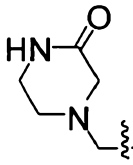
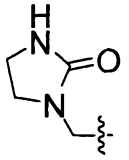
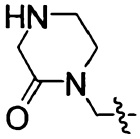
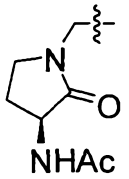
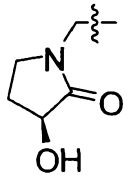
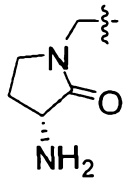
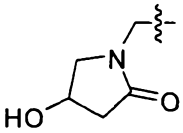
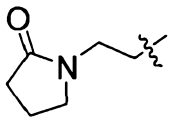
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中D進一步係選自由雜環$-C\equiv C-$、或者嗎啉$-C\equiv C-$組成之群。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}係選自由以下組成之群：$R^{37}O-(CH_2)_{1-6}-N(A)-(CH_2)_{1-4}-$、($C_1-C_6$烷基$-S(O)_2-(CH_2)_2-N(A)-CH_2-$、$R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_{i1}-N(A)-(CH_2)_{j1}-$、$R^{37}O-C(O)-C_0-C_6$烷基-雜環基$-CH_2-$、$R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_{i1}-N(R^{39})-C(O)-$、$R^{37}-O-C(O)-C_1-C_6$烷基-雜環基$-C(O)-$、

HOOC-C_1-C_6烷基-N(A)-CH_2-、(HOOC)(NR^9R^{10})-C_1-C_6烷基-N(A)-CH_2-、R^{37}O-C(O)-C_1-C_6烷基-C(O)-、(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-、烷基-N(R^{39})-C(O)-O-C_1-C_6烷基-、R^{37}-O-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-C(O)-、(R^9)(R^{10})N-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、NC-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、F_3C-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-及(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-。

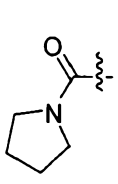
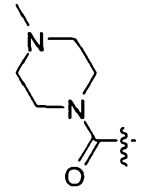
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為(經側氧基取代之雜環基)-C_1-C_2烷基-，其中該經側氧基取代之雜環基進一步視情況經選自由以下組成之群的取代基取代：-N(R^9)(R^{10})、C_1-C_6烷基、-N(R^{37})(Ac)及-OH。或者R^{38}為  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為(經側氧基取代之雜環基)-C_1-C_2烷基-，其中該經側氧基取代之雜環基進一步視情況經選自由以下組

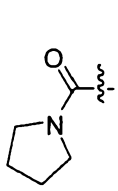
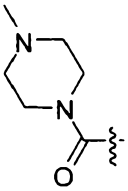
成之群的取代基取代：-N(R^9)(R^{10})、C_1-C_6烷基、-N(R^{37})(Ac)及-OH。或者R^{38}為  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  。

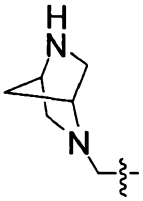
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為(經側氧基取代之雜環基)-C_1-C_2烷基-，其中該經側氧基取代之雜環基進一步經選自由以下組成之群的取代基取代：-N(R^9)(R^{10})、C_1-C_6烷基、-N(R^{37})(Ac)及-OH。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為C_1-C_6烷基-雜環基-$(CH_2)_{1-2}$-、或者C_1-C_6烷基-哌嗪-CH_2-或CH_3-哌嗪-$(CH_2)_2$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為(雜環基)-C(O)-，其中該雜環基視情況經C_1-C_6烷基取代。或者，R^{38}為  或  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為(雜環基)-C(O)-，其中該雜環基經C_1-C_6烷

基取代。或者R^{38}為  或  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為C_0-C_6烷基-雜環基-$(CH_2)_{1-3}$-、或者雜環基-  -(CH_2)-、哌嗪-CH_2-、嗎啉-CH_2-、嗎啉-$(CH_2)_2$-、CH_3-哌嗪-$(CH_2)_2$-、嗎啉-$(CH_2)_3$-或哌嗪-$(CH_2)_2$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為HO-雜環基-CH_2-、或者HO-吡咯啶-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為$(R^9)(R^{10})$N-雜環基-CH_2-、或者NH_2-吡咯啶-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為$(R^9)(R^{10})$N-C_0-C_6烷基-雜環基-C(O)-、或者$N(CH_3)_2$-吡咯啶-C(O)-或$(CH(CH_3)_2)_2$N-$(CH_2)_2$-哌嗪-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為(C_1-C_6烷基)-C(O)-雜環基-CH_2-、或者CH_3-C(O)-哌嗪-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為R^{37}O-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-，例如HO-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、或者HO-$(CH_2)_2$-哌嗪-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式

(III)，其中R^{38}為HO-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-、或者HO-(CH_2)-C(O)-哌嗪-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為C_0-C_6烷基-雜環基-C_1-C_6烷基-N(R^{39})-C(O)-、或者嗎啉-(CH_2)$_2$-NH-C(O)-、嗎啉-(CH_2)$_3$-NH-C(O)-或CH_3-哌嗪-(CH_2)$_2$-NH-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為R^{37}-O-C(O)-雜環基-C(O)-、或者EtO-C(O)-哌啶-C(O)-, BuO-C(O)-嗎啉-C(O)-, HO-C(O)-哌啶-C(O)-或HO-C(O)-嗎啉-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為C_0-C_6烷基-雜環基-C_0-C_6烷基-雜環基-C(O)-、或者C_0-C_6烷基-雜環基-C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-、嗎啉-(CH_2)$_2$-哌嗪-C(O)-、CH_3-哌啶-CH_2-哌嗪-C(O)-或CH_3-哌嗪-哌啶-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為CH_3-哌嗪-哌啶-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為C_1-C_6烷基-SO_2-、或者Me-S(O)$_2$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為R^{37}O-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、或者MeO-(CH_2)$_2$-哌嗪-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為(經HO取代之C_1-C_6烷基-N(R^{39})-C(O)-、或

者 $HO-CH_2-[CH(OH)]_4-CH_2-N(Me)-C(O)-$。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中 R^{38} 為雜環基-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、或者嗎啉-$(CH_2)_2$-哌嗪-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中 R^{38} 為 C_1-C_6烷基-$S(O)_2$-雜環基-CH_2-、或者 Me-$S(O)_2$-哌嗪-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中 R^{38} 為雜芳基-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、咪唑-$(CH_2)_2$-哌嗪-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中 R^{38} 為 $R^{37}O-C_1$-C_6烷基-、或者 $HO-(CH_2)_4$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中 R^{38} 為 $R^{37}O-(CH_2)_{1-6}-N(A)-(CH_2)_{1-4}$-、或者 $R^{37}O-(CH_2)_2-N(A)-(CH_2)_{1-2}$-、$MeO-(CH_2)_2-N(A)-CH_2$- 或 $MeO-(CH_2)_2-N(A)-(CH_2)_2$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中 R^{38} 為 C_1-C_6烷基-$S(O)_2-(CH_2)_2-N(A)-CH_2$-、或者 $CH_3-S(O)_2-(CH_2)_2-N(A)-CH_2$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中 R^{38} 為 $R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_{i1}-N(A)-(CH_2)_{j1}$-、或者 $CH_3-O-[CH_2-CH_2-O]_3-(CH_2)_2-N(A)-CH_2$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中 R^{38} 為 $R^{37}O-C(O)-C_0$-C_6烷基-雜環基-CH_2-、或者

$R^{37}O$-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、或者HO-C(O)-$(CH_2)_2$-哌嗪-CH_2-、EtO-C(O)-哌啶-CH_2-、EtO-C(O)-CH_2-哌啶-CH_2-、EtO-C(O)-CH_2-哌嗪-CH_2-、HO-C(O)-哌啶-CH_2-、HO-C(O)-CH_2-哌啶-CH_2-、HO-C(O)-CH_2-哌嗪-CH_2-、$(CH_3)_3$C-O-C(O)-哌嗪-CH_2-或HO-C(O)-吡咯啶-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_j$-$[(CH_2)_iO]_x$-$(CH_2)_{i1}$-N(R^{39})-C(O)-、或者CH_3-O-$[CH_2$-CH_2-O$]_3$-$(CH_2)_2$-N(A)-C(O)-。

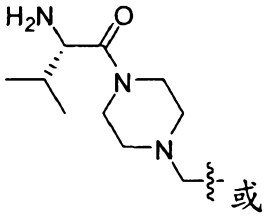
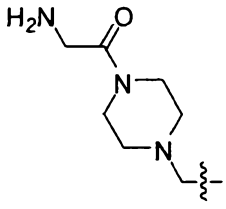
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為R^{37}-O-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-、或者CH_3-CH_2-O-C(O)-$(CH_2)_2$-哌嗪-C(O)-或HO-C(O)-$(CH_2)_2$-哌嗪-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為HOOC-C_1-C_6烷基-N(A)-CH_2-、或者HOOC-$(CH_2)_3$-N(A)-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為(HOOC)(NR^9R^{10})-C_1-C_6烷基-N(A)-CH_2-、或者(HOOC)(NH_2)CH-$(CH_2)_4$-N(A)-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為$R^{37}O$-C(O)-C_1-C_6烷基-C(O)-、或者HO-C(O)-$(CH_2)_2$-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-

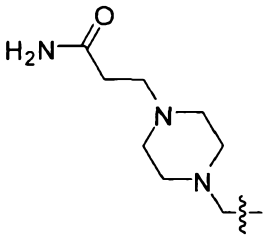
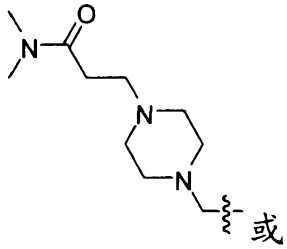
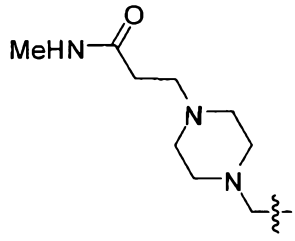

、或者

或

。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為環烷基-N(R^{39})-C(O)-O-C_1-C_6烷基-、或者C_3環烷基-NH-C(O)-O-$(CH_2)_2$-。

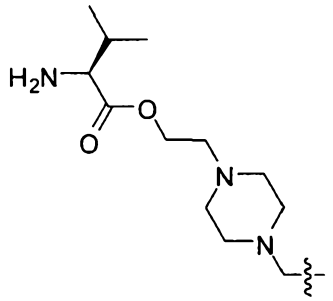
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為R^{37}-O-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-C(O)-、或者MeO-$(CH_2)_2$-O-CH_2-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為(R^9)(R^{10})N-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-


、或者

、

或

。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-


雜環基-CH_2-、或者

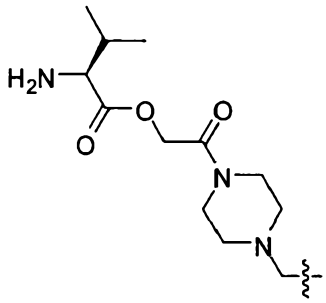
。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為NC-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、或者NC-$(CH_2)_2$-哌嗪-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式

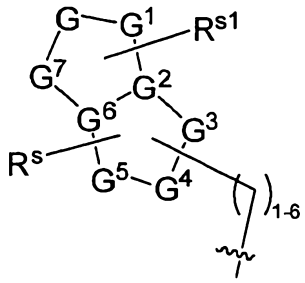
(III)，其中R^{38}為F_3C-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、或者F_3C-CH_2-哌嗪-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為$(R^9)(R^{10})N$-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-



C(O)-雜環基-CH_2-、或者 。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為(視情況經取代之8至10員稠合雜環基)-C_1-C_6烷基-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為(視情況經取代之8員稠合雜環基)-C_1-C_6烷基，其為  ，其中

G係選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、S、SO及SO_2；

G^1係選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、S、SO及SO_2；

G^2為CH或N；

G^3係選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、S、SO及SO_2；

G^4係選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、S、SO及SO_2；

G^5係選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、S、SO及SO_2；

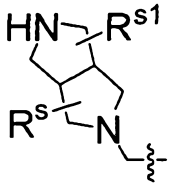
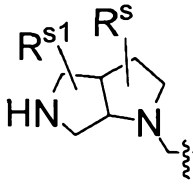
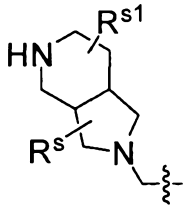
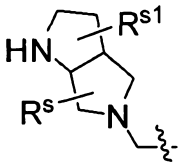
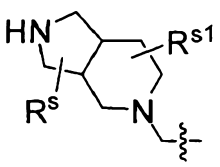
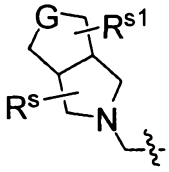
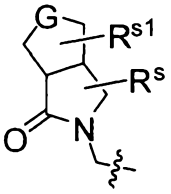
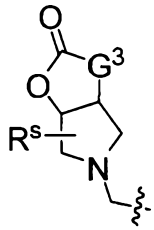
G^6為CH或N；

G^7係選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、S、SO及SO_2；

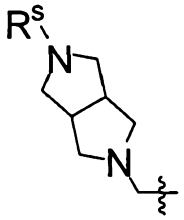
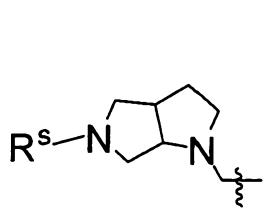
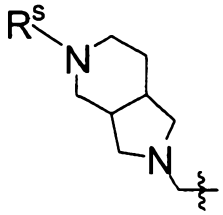
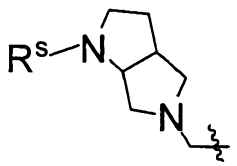
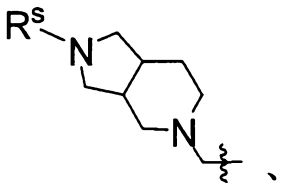
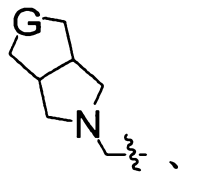
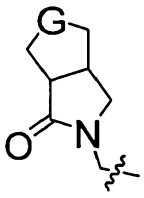
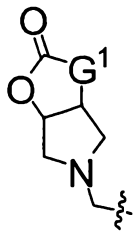
R^s為視情況存在之取代基；及

R^{s1}為視情況存在之取代基，

其限制條件為兩個O原子彼此不相鄰。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為選自由以下組成之群的(視情況經取代之8至10員稠合雜環基)-C_1-C_6烷基：  、  、  、  、  、  、  及  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為選自由以下組成之群的(視情況經取代之8

至10員稠合雜環基)-C_1-C_6烷基：  、  、  、  、  、  、  及  ，其中G係選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、S、SO及SO_2；G^1係選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、S、SO及SO_2；及R^s為視情況存在之取代基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^s係選自由以下組成之群：H、鹵基、-$N(R^9)(R^{10})$、硝基、-OH、側氧基、C_1-C_6烷基、-C(O)-C_1-C_6烷基-OH、Ac、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-$S(O)_{0-2}$-C_1-C_6烷基、-$S(O)_{0-2}$-環烷基、-$S(O)_{0-2}$-雜環基、-$S(O)_{0-2}$-芳基、-$S(O)_{0-2}$-雜芳基、-C(O)H、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)-$N(R^9)(R^{10})$、-C_1-C_6烷基-OH、-C_1-C_6烷基-C(O)-OH、-C_1-C_6烷基-C(O)-$N(R^9)(R^{10})$，其中該等烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基本身視情況經例如鹵基或-C_1-C_6烷基取代。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{s1}係選自由以下組成之群：H、鹵基、

-$N(R^9)(R^{10})$、硝基、-OH、側氧基、C_1-C_6烷基、-C(O)-C_1-C_6烷基-OH、Ac、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-$S(O)_{0-2}$-C_1-C_6烷基、-$S(O)_{0-2}$-環烷基、-$S(O)_{0-2}$-雜環基、-$S(O)_{0-2}$-芳基、-$S(O)_{0-2}$-雜芳基、-C(O)H、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)-$N(R^9)(R^{10})$、-C_1-C_6烷基-OH、-C_1-C_6烷基-C(O)-OH、-C_1-C_6烷基-C(O)-$N(R^9)(R^{10})$，其中該等烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基本身視情況經例如鹵基或-C_1-C_6烷基取代。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為(視情況經取代之8至10員稠合雜環基)-C_1-C_6烷基-，其中該視情況存在之取代基係選自由以下組成之群：H、鹵基、-$N(R^9)(R^{10})$、硝基、-OH、側氧基、C_1-C_6烷基、-C(O)-C_1-C_6烷基-OH、Ac、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-$S(O)_{0-2}$-C_1-C_6烷基、-$S(O)_{0-2}$-環烷基、-$S(O)_{0-2}$-雜環基、-$S(O)_{0-2}$-芳基、-$S(O)_{0-2}$-雜芳基、-C(O)H、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)-$N(R^9)(R^{10})$、-C_1-C_6烷基-OH、-C_1-C_6烷基-C(O)-OH及-C_1-C_6烷基-C(O)-$N(R^9)(R^{10})$，其中該等烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基本身視情況經例如鹵基或-C_1-C_6烷基取代。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為(經二氟取代之雜環基)-C_1-C_6烷基-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為(經二氟取代之雜環基)-C_1-C_6烷基-，其中兩個氟基取代基為同一碳原子上之取代基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為C_0-C_6烷基-(5或6員雜環基)-C_1-C_6烷基-哌嗪-C_1-C_6烷基-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-$(CH_2)_{1-6}$-，例如HO-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-$(CH_2)_{1-2}$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-$(CH_2)_{1-6}$-，其中該雜環基為5或6員雜環基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-$(CH_2)_{1-6}$-，其中該雜環基為5或6員雜環基，R^{37}為H且-$(CH_2)_{1-6}$-為-$(CH_2)_{1-2}$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{38}為$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-，例如HO-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中A係選自由以下組成之群：-C(O)-C_1-C_6烷基-$N(R^{39})$-C(O)-C_1-C_6烷基-$N(R^9)(R^{10})$、-C(O)-$N(R^{39})$-C_1-C_6烷基、-$C(=NR^{37})$-C_1-C_6烷基、-C(O)-$(CH_2)_n$-$S(O)_2$-C_1-C_6烷基、-C(O)-$N(R^{39})$-環烷基及-C(O)-$N(R^9)(R^{10})$、$(R^{23})(R^{24})P(O)O$-C_1-C_6烷基-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中A為H。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中A不為H。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中A為Ac。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中A為-C(O)-CH_2-OMe。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中A為-C(O)-CH(NH_2)-$C(CH_3)_3$。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中A為-C(O)-H、-C(O)-C_1-C_6烷基、或者-C(O)-CH_3、-C(O)-CH_2-CH_3。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中A為-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基、或者-(CH_2)$_2$-OMe)。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中A為-C(O)-C_1-C_6烷基-OH。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中A為-C(O)-C_1-C_6烷基-N(R^{39})-C(O)-C_1-C_6烷基-N(R^9)(R^{10})、或者-C(O)-CH_2-NH-C(O)-CH(NH_2)-CH(CH_3)$_2$、-C(O)-CH_2-NH-C(O)-CH_2-NH_2或-C(O)-CH[CH(CH_3)$_2$]-NH-C(O)-CH_2-NH_2)。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中A為-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6烷基、或者-C(O)-NH-CH_2-CH_3、-C(O)-NH-CH_3、-C(O)-NH-CH(CH_3)$_2$、-C(O)-

NH-CH(CH_3)$_2$或-C(O)-N(CH_3)$_2$。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中A為-C(=NR^{37})-C_1-C_6烷基、或者-C(=NH)H。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中A為-C(O)-(CH_2)$_n$-S(O)$_2$-C_1-C_6烷基、或者-C(O)-CH_2-S(O)$_2$-Me。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中A為-C(O)-N(R^{39})-環烷基、或者-C(O)-NH-環戊基或-C(O)-NH-C_3環烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中A為-C(O)-N(R^9)(R^{10})、或者-C(O)-NH_2。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中A為(R^{23})(R^{24})P(O)O-C_1-C_6烷基-C(O)-、或者(HO)$_2$P(O)O-CH_2-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中A為C_1-C_6烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中A不為C_1-C_6烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中R^{13}為H。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中每一R^{20}獨立地為H或鹵基(例如Br、Cl或F、或者F)。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式

(III)，其中G包括單一R^{20}取代基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中G包括選自由以下組成之群的單一R^{20}取代基：-PO(C_1-C_6烷基)$_2$(例如-PO(Me)$_2$)、-S(O)$_2$-C_1-C_6烷基(例如-S(O)$_2$Me)及-C(O)-NH$_2$。

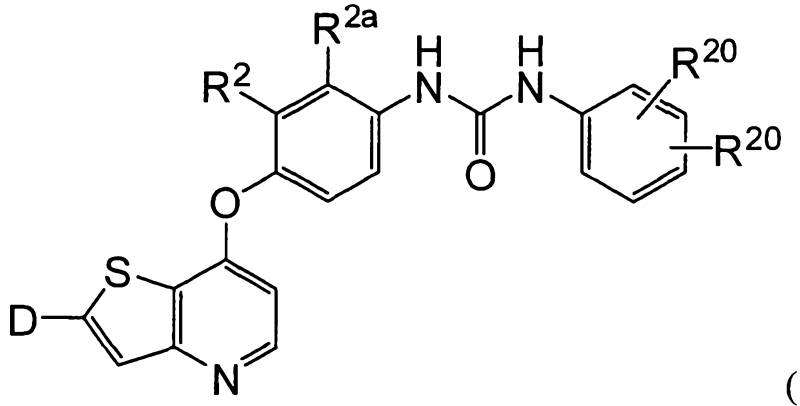
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(II)或式(III)，其中

R^{38}係選自由以下組成之群：R^{37}O-(CH$_2$)$_{1-6}$-N(A)-(CH$_2$)$_{1-4}$-、(C_1-C_6烷基-S(O)$_2$-(CH$_2$)$_2$-N(A)-CH$_2$-、R^{37}O-(CH$_2$)$_j$-[(CH$_2$)$_i$O]$_x$-(CH$_2$)$_{i1}$-N(A)-(CH$_2$)$_{j1}$-、R^{37}O-C(O)-C_0-C_6烷基-雜環基-CH$_2$-、R^{37}O-(CH$_2$)$_j$-[(CH$_2$)$_i$O]$_x$-(CH$_2$)$_{i1}$-N(R^{39})-C(O)-、R^{37}-O-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-、HOOC-C_1-C_6烷基-N(A)-CH$_2$-、(HOOC)(NR^9R^{10})-C_1-C_6烷基-N(A)-CH$_2$-、R^{37}O-C(O)-C_1-C_6烷基-C(O)-、(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH$_2$-、環烷基-N(R^{39})-C(O)-O-C_1-C_6烷基-、R^{37}-O-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-C(O)-、(R^9)(R^{10})N-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-CH$_2$-、(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-雜環基-CH$_2$-、NC-C_1-C_6烷基-雜環基-CH$_2$-、F_3C-C_1-C_6烷基-雜環基-CH$_2$-及(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH$_2$-；及

A係選自由以下組成之群：-C(O)-C_1-C_6烷基-N(R^{39})-C(O)-C_1-C_6烷基-N(R^9)(R^{10})、-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6烷基、-C(=NR^{37})-C_1-C_6烷基、-C(O)-(CH$_2$)$_n$-S(O)$_2$-C_1-C_6烷基、-C(O)-N(R^{39})-環烷基、-C(O)-N(R^9)(R^{10})及(R^{23})(R^{24})P(O)O-C_1-C_6

烷基-C(O)-。

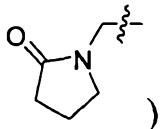
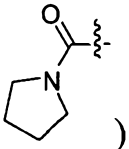
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(IV)：



(IV)

包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中，

D係選自由以下組成之群：吡啶、苯基、咪唑及雜環-C≡C-(例如嗎啉-C≡C-)，其中該等吡啶、苯基及咪唑各經一個R^{38}取代；

R^{38}係選自由以下組成之群：$R^{37}O-(CH_2)_2-N(A)-CH_2-$(例如$R^{37}O-(CH_2)_2-N(A)-CH_2-$)、(經側氧基取代之雜環基)-$C_1$-$C_6$烷基-(例如 )及(雜環基)-C(O)-(例如 )，

其中當D為咪唑時，該咪唑進一步視情況經C_1-C_6烷基(例如$-CH_3$)取代；

R^{37}為H或C_1-C_6烷基；

A為H或Ac；

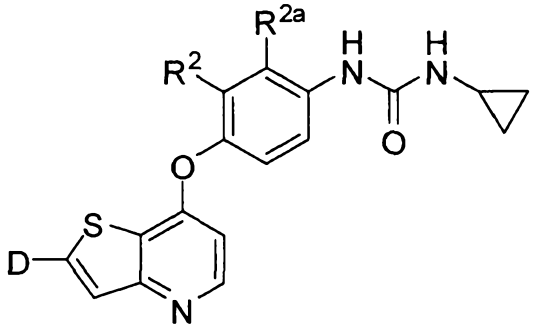
R^2為F；

R^{2a}為H；及

每一R^{20}獨立地選自由以下組成之群：H、-PO(C_1-C_6烷基)$_2$(例如-PO(Me)$_2$)、-S(O)$_2$-C_1-C_6烷基(例如-S(O)$_2$Me)及-C(O)-NH$_2$。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(IV)，其中一個R^{20}為H且另一個R^{20}為-PO(C_1-C_6烷基)$_2$，該-PO(C_1-C_6烷基)$_2$與連接至基團G之苯環之氮原子之連結點相鄰。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)：



(VI)

包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中，

D係選自由以下組成之群：吡啶、苯基、咪唑、吡唑及四氫吡啶，各經一個R^{38}取代，或D為未經取代之四氫吡啶；

R^{38}係選自由以下組成之群：R^{37}O-(CH$_2$)$_2$-N(A)-(CH$_2$)$_{1-2}$-、R^{37}O-(CH$_2$)$_n$-O-(CH$_2$)$_{n1}$C(O)-N(R^{40})-CH$_2$-、C_1-C_6烷基-雜環基-(CH$_2$)$_{1-2}$-、(經側氧基取代之雜環基)-C_1-C_6烷基-(其中該經側氧基取代之雜環基進一步視情況經選自由以下組成之群的取代基取代：-N(R^9)(R^{10})、C_1-C_6烷基、-N(R^{37})(Ac)、-OH及(雜環基)-C(O)-，其中該雜

環基視情況經C_1-C_6烷基取代)、C_1-C_6烷基-$S(O)_2$-$(CH_2)_2$-N(A)-CH_2-、C_0-C_6烷基-雜環基-$(CH_2)_{1-3}$-、HO-雜環基-CH_2-、$(R^9)(R^{10})$N-雜環基-CH_2-、(C_1-C_6烷基)-C(O)-雜環基-CH_2-、$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-$(CH)_{1-6}$-、C_0-C_6烷基-雜環基-C_1-C_6烷基-$N(R^{39})$-C(O)-、$R^{37}O$-$(CH_2)_j$-$[(CH_2)_iO]_x$-$(CH_2)_{i1}$-N(A)-$(CH_2)_{j1}$-、$R^{37}O$-C(O)-C_0-C_6烷基-雜環基-CH_2-、$(R^9)(R^{10})$N-雜環基-C(O)-、$R^{37}O$-$(CH_2)_j$-$[(CH_2)_iO]_x$-$(CH_2)_{i1}$-$N(R^{39})$-C(O)-、R^{37}-O-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-、HOOC-C_1-C_6烷基-N(A)-CH_2-、(HOOC)(NR^9R^{10})-C_1-C_6烷基-N(A)-CH_2-、R^{37}-O-C(O)-雜環基-C(O)-、$(R^9)(R^{10})$N-C_0-C_6烷基-雜環基-C(O)-、C_0-C_6烷基-雜環基-C_0-C_6烷基-雜環基-C(O)-、$R^{37}O$-C(O)-C_1-C_6烷基-C(O)-、$(R^9)(R^{10})$N-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-、環烷基-$N(R^{39})$-C(O)-O-C_1-C_6烷基-、R^{37}-O-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-C(O)-、C_1-C_6烷基-SO_2-、$(R^9)(R^{10})$N-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、$(R^9)(R^{10})$N-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、(經HO-取代之C_1-C_6烷基)-$N(R^{39})$-C(O)-、NC-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、雜環基-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、F_3C-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、C_1-C_6烷基-$S(O)_2$-雜環基-CH_2-、雜芳基-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-、$N(R^9)(R^{10})$N-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-、C_1-C_6

烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-、(視情況經取代之8至10員稠合雜環基)-C_1-C_6烷基-及(經二氟取代之雜環基)-C_1-C_6烷基-；

其中當D為咪唑時，該咪唑進一步視情況經C_1-C_6烷基取代；

R^{37}為H、C_1-C_6烷基；

R^{37a}為H、C_1-C_6烷基；

A為H、Ac、-C(O)-CH_2-OMe、-C(O)-CH(NH_2)-$C(CH_3)_3$、-C(O)-$(CH_2)_n$-N(R^{39})-C(O)-C_1-C_6烷基-N(R^9)(R^{10})-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6烷基、-C(O)-H、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基、-C(O)-C_1-C_6烷基-OH、-C(O)-C_1-C_6烷基-N(R^{39})-C(O)-C_1-C_6烷基-N(R^9)(R^{10})、-C(=NH)-H、-C(O)-$(CH_2)_n$-S(O)$_2$-C_1-C_6烷基、-C(O)-N(R^{39})-環烷基、-C(O)-N(R^9)(R^{10})、(R^{23})(R^{24})P(O)O-C_1-C_6烷基-C(O)-及C_1-C_6烷基，

j為0至4、或者0至2範圍內之整數；

i為2或3；

x為0至6範圍內之整數，或者為2或3；

i1為2或3；

j1為0至4範圍內之整數，或者為1或2；

n為0至4範圍內之整數；

n1為0至4範圍內之整數；

R^{39}為H或C_1-C_6烷基；

R^{40}為-C_1-C_6烷基-OR^{41}；

R^{41}為H或C_1-C_6烷基；

R^9為H或C_1-C_6烷基；

R^{10}為H或C_1-C_6烷基；

R^{23}係選自由以下組成之群：-OH、C_1-C_6烷氧基、-O-芳基、-O-環烷基、-O-雜芳基及-O-(5至10員雜環基)；

R^{24}係選自由以下組成之群：-OH、C_1-C_6烷氧基、-O-芳基、-O-環烷基、-O-雜芳基、-O-(5至10員雜環基)；

R^2為H或F；及

R^{2a}為H、F或Cl。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中D為經一個R^{38}取代之苯基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中D為經一個R^{38}取代之咪唑，且進一步視情況經C_1-C_6烷基(例如-CH_3)取代。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中D為經一個R^{38}取代之吡唑。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中D為經一個R^{38}取代之四氫吡啶，或D為未經取代之四氫吡啶。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}係選自由以下組成之群：$R^{37}O$-C(O)-C_0-C_6烷基-雜環基-CH_2-、$R^{37}O$-$(CH_2)_j$-$[(CH_2)_iO]_x$-$(CH_2)_{i1}$-N(R^{39})-C(O)-、R^{37}-

O-C(O)-C_1-C_6烷基- 雜環基-C(O)-、R^{37}O-C(O)-C_1-C_6烷基-C(O)-、(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-、環烷基-N(R^{39})-C(O)-O-C_1-C_6烷基-、R^{37}-O-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-C(O)-、(R^9)(R^{10})N-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、NC-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、F_3C-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-及N(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為R^{37}O-$(CH_2)_2$-N(A)-$(CH_2)_{1-2}$-，例如MeO-$(CH_2)_2$-N(A)-CH_2-或MeO-$(CH_2)_2$-N(A)-$(CH_2)_2$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為R^{37}O-$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_{n1}$C(O)-N(R^{40})-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為C_1-C_6烷基-雜環基-$(CH_2)_{1-2}$-，例如C_1-C_6烷基-哌嗪-CH_2-或CH_3-哌嗪-$(CH_2)_2$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為C_1-C_6烷基-雜環基-$(CH_2)_{1-2}$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為C_1-C_6烷基-(7員雜環基)-CH_2-。在一些實施例中，C_1-C_6烷基-雜環基-$(CH_2)_{1-2}$-為CH_3-(7員雜環基)-CH_2-，例如C_1-C_6烷基-(1,4-二氮雜環庚烷基)-CH_2-，例如CH_3-(1,4-二氮雜環庚烷基)-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為(視情況經取代之8至10員稠合雜環基)-C_1-C_6烷基-。

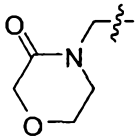
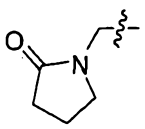
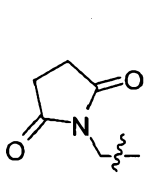
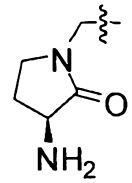
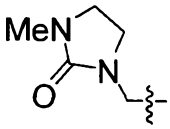
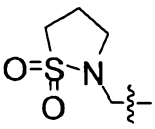
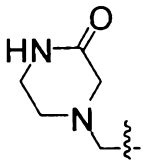
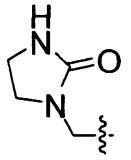
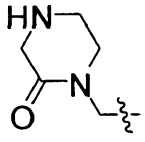
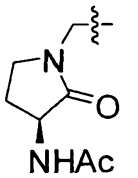
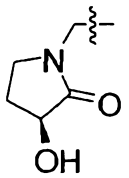
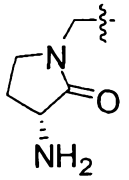
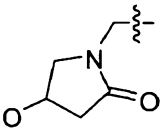
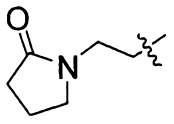
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為(視情況經取代之8至10員稠合雜環基)-C_1-C_6烷基-，其中該視情況存在之取代基係選自由以下組成之群：H、鹵基、-N(R^9)(R^{10})、硝基、-OH、側氧基、C_1-C_6烷基、-C(O)-C_1-C_6烷基-OH、Ac、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-S(O)$_{0-2}$-C_1-C_6烷基、-S(O)$_{0-2}$-環烷基、-S(O)$_{0-2}$-雜環基、-S(O)$_{0-2}$-芳基、-S(O)$_{0-2}$-雜芳基、-C(O)H、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)-N(R^9)(R^{10})、-C_1-C_6烷基-OH、-C_1-C_6烷基-C(O)-OH及-C_1-C_6烷基-C(O)-N(R^9)(R^{10})，其中該等烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基本身視情況經例如鹵基或-C_1-C_6烷基取代。

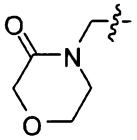
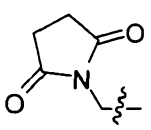
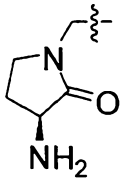
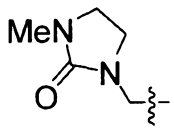
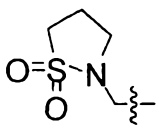
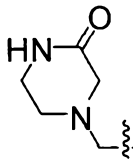
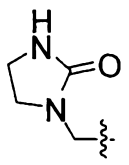
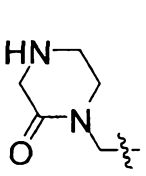
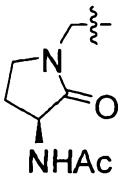
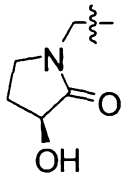
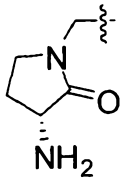
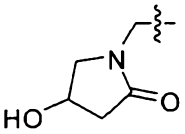
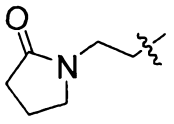
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為(經二氟取代之雜環基)-C_1-C_6烷基-。

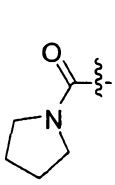
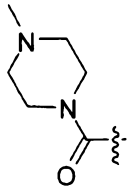
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為(經二氟取代之雜環基)-C_1-C_6烷基-，其中兩個氟基取代基為同一碳原子上之取代基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為R^{37}O-C_1-C_6烷基-

C(O)-雜環基-CH_2-，例如HO-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為(經側氧基取代之雜環基)-C_1-C_6烷基-，其中該經側氧基取代之雜環基進一步經選自由以下組成之群的取代基取代：-N(R^9)(R^{10})、C_1-C_6烷基、-N(R^{37})(Ac)及-OH。舉例而言，R^{38}係選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  及  。

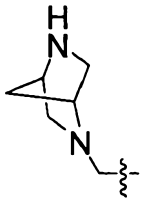
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}係選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  及  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為(雜環基)-C(O)-，例如  或  ，其中該雜環基

視情況經C_1-C_6烷基取代。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為C_1-C_6烷基-$S(O)_2$-$(CH_2)_2$-N(A)-CH_2-，例如CH_3-$S(O)_2$-$(CH_2)_2$-N(A)-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為C_0-C_6烷基-雜環基-$(CH_2)_{1-3}$-，例如雜環基-(CH_2)-、



哌嗪-CH_2-、、嗎啉-CH_2-、嗎啉-$(CH_2)_2$-、CH_3-哌嗪-$(CH_2)_2$-、嗎啉-$(CH_2)_3$-或哌嗪-$(CH_2)_2$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為HO-雜環基-CH_2-，例如HO-吡咯啶-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為$(R^9)(R^{10})$N-雜環基-CH_2-，例如NH_2-吡咯啶-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為(C_1-C_6烷基)-C(O)-雜環基-CH_2-，例如CH_3-C(O)-哌嗪-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為R^{37}O-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-，例如HO-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-，例如HO-$(CH_2)_2$-哌嗪-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為HO-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-，例如HO-(CH_2)-C(O)-哌嗪-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中

R^{38}為C_0-C_6烷基-雜環基-C_1-C_6烷基-N(R^{39})-C(O)-，例如嗎啉-$(CH_2)_2$-NH-C(O)-、嗎啉-$(CH_2)_3$-NH-C(O)-或CH_3-哌嗪-$(CH_2)_2$-NH-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_j$-$[(CH_2)_iO]_x$-$(CH_2)_{i1}$-N(A)-$(CH_2)_{j1}$-，例如CH_3-O-$[CH_2$-CH_2-$O]_3$-$(CH_2)_2$-N(A)-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為$R^{37}O$-C(O)-C_0-C_6烷基-雜環基-CH_2-，例如$R^{37}O$-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、HO-C(O)-$(CH_2)_2$-哌嗪-CH_2-、EtO-C(O)-哌啶-CH_2-、EtO-C(O)-CH_2-哌啶-CH_2-、EtO-C(O)-CH_2-哌嗪-CH_2-、HO-C(O)-哌啶-CH_2-、HO-C(O)-CH_2-哌啶-CH_2-、HO-C(O)-CH_2-哌嗪-CH_2-、$(CH_3)_3C$-O-C(O)-哌嗪-CH_2-或HO-C(O)-吡咯啶-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為(R^9)(R^{10})N-雜環基-C(O)-，例如$N(CH_3)_2$-吡咯啶-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_j$-$[(CH_2)_iO]_x$-$(CH_2)_{i1}$-N(R^{39})-C(O)-，例如CH_3-O-$[CH_2$-CH_2-$O]_3$-$(CH_2)_2$-N(A)-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為R^{37}-O-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-，例如CH_3-CH_2-O-C(O)-$(CH_2)_2$-哌嗪-C(O)-或HO-C(O)-$(CH_2)_2$-哌嗪-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為HOOC-C_1-C_6烷基-N(A)-CH_2-，例如HOOC-$(CH_2)_3$-

N(A)-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為(HOOC)(NR^9R^{10})-C_1-C_6烷基-N(A)-CH_2-，例如(HOOC)(NH_2)-CH-(CH_2)$_4$-N(A)-CH_2-。

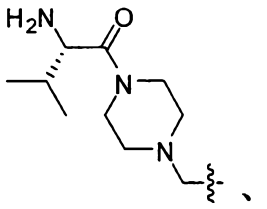
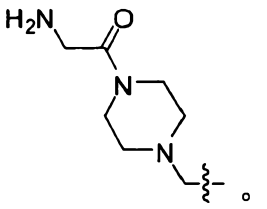
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為R^{37}-O-C(O)-雜環基-C(O)-，例如EtO-C(O)-哌啶-C(O)-、BuO-C(O)-嗎啉-C(O)-、HO-C(O)-哌啶-C(O)-或HO-C(O)-嗎啉-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為(R^9)(R^{10})N-C_0-C_6烷基-雜環基-C(O)-，例如N(CH_3)$_2$-吡咯啶-C(O)-、(CH(CH_3)$_2$)$_2$N-(CH_2)$_2$-哌嗪-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為C_0-C_6烷基-雜環基-C_0-C_6烷基-雜環基-C(O)-，例如C_0-C_6烷基-雜環基-C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-、嗎啉-(CH_2)$_2$-哌嗪-C(O)-、CH_3-哌啶-CH_2-哌嗪-C(O)-或CH_3-哌嗪-哌啶-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為R^{37}O-C(O)-C_1-C_6烷基-C(O)-，例如HO-C(O)-(CH_2)$_2$-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-，例如

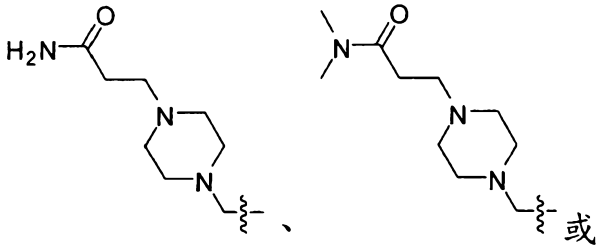

、

。

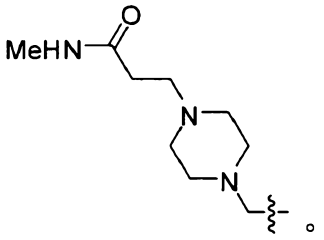
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為環烷基-$N(R^{39})$-C(O)-O-C_1-C_6烷基-，例如C_3環烷基-NH-C(O)-O-$(CH_2)_2$。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為R^{37}-O-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-C(O)-，例如MeO-$(CH_2)_2$-O-CH_2-C(O)-。

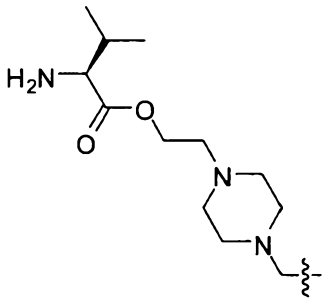
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為C_1-C_6烷基-SO_2-，例如Me-$S(O)_2$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為$(R^9)(R^{10})$N-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-，例如


、

或

。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為$(R^9)(R^{10})$N-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-，例如


。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-，例如MeO-$(CH_2)_2$-哌嗪-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為(經HO-取代之C_1-C_6烷基)-$N(R^{39})$-C(O)-，例如HO-

CH_2-[CH(OH)]$_4$-CH_2-N(Me)-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為NC-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-，例如NC-$(CH_2)_2$-哌嗪-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為雜環基-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-，例如嗎啉-$(CH_2)_2$-哌嗪-CH_2-。

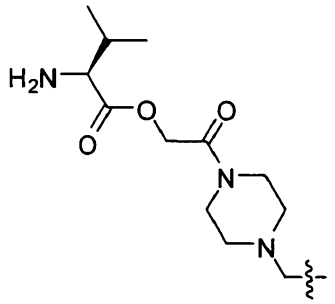
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為F_3C-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-，例如F_3C-CH_2-哌嗪-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為C_1-C_6烷基-$S(O)_2$-雜環基-CH_2-，例如Me-$S(O)_2$-哌嗪-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為雜芳基-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-，例如咪唑-$(CH_2)_2$-哌嗪-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-，例如HO-$(CH_2)_4$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為$N(R^9)(R^{10})N$-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-，例如

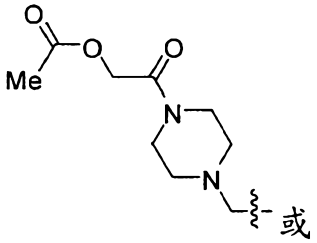
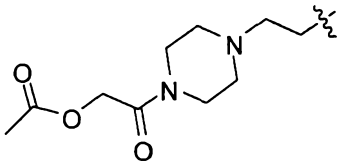


。

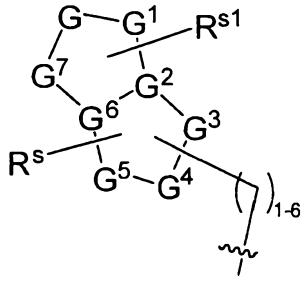
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-，其中該雜環基為6員雜環基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-，其為  或  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為(視情況經取代之8至10員稠合雜環基)-C_1-C_6烷基-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為(視情況經取代之8員稠合雜環基)-C_1-C_6烷基-；其為  ，其中

G係選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、S、SO及SO_2；

G^1係選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、S、SO及SO_2；

G^2為CH或N；

G^3係選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、S、SO及SO_2；

G^4係選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、S、SO及SO_2；

G^5係選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、S、SO及SO_2；

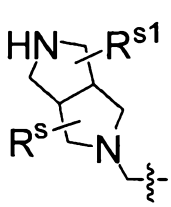
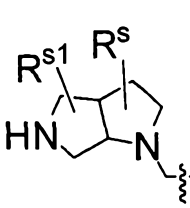
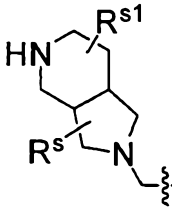
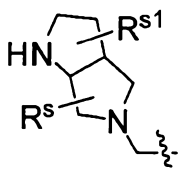
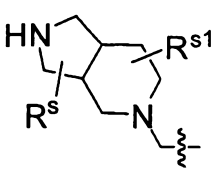
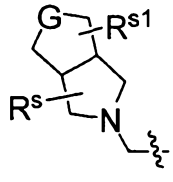
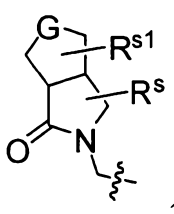
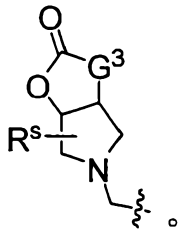
G^6為CH或N；

G^7係選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、S、SO及SO_2；

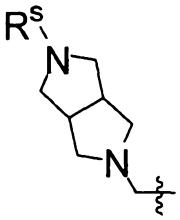
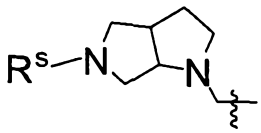
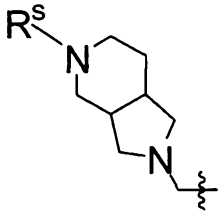
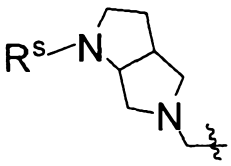
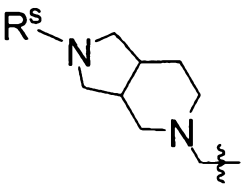
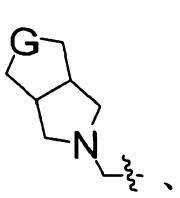
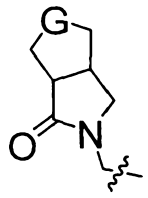
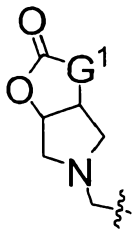
R^s為視情況存在之取代基；及

R^{s1}為視情況存在之取代基，

其限制條件為兩個O原子彼此不相鄰。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為選自由以下組成之群的(視情況經取代之8至10員稠合雜環基)-C_1-C_6烷基：  、  、  、  、  、  、  及  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中

R^{38}為選自由以下組成之群的(視情況經取代之8至10員稠合雜環基)-C_1-C_6烷基：  、  、  、  、  、  、  、  及，其中G係選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、S、SO及SO_2；G^1係選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、S、SO及SO_2；及R^s為視情況存在之取代基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^s係選自由以下組成之群：H、鹵基、-$N(R^9)(R^{10})$、硝基、-OH、側氧基、C_1-C_6烷基、-C(O)-C_1-C_6烷基-OH、Ac、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-$S(O)_{0-2}$-C_1-C_6烷基、-$S(O)_{0-2}$-環烷基、-$S(O)_{0-2}$-雜環基、-$S(O)_{0-2}$-芳基、-$S(O)_{0-2}$-雜芳基、-C(O)H、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)-$N(R^9)(R^{10})$、-C_1-C_6烷基-OH、-C_1-C_6烷基-C(O)-OH、-C_1-C_6烷基-C(O)-$N(R^9)(R^{10})$，其中該等烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基本身視情況經例如鹵基或-C_1-C_6烷基取代。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{s1}係選自由以下組成之群：H、鹵基、-$N(R^9)(R^{10})$、硝

基、-OH、側氧基、C_1-C_6烷基、-C(O)-C_1-C_6烷基-OH、Ac、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-S(O)$_{0-2}$-C_1-C_6烷基、-S(O)$_{0-2}$-環烷基、-S(O)$_{0-2}$-雜環基、-S(O)$_{0-2}$-芳基、-S(O)$_{0-2}$-雜芳基、-C(O)H、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)-N(R^9)(R^{10})、-C_1-C_6烷基-OH、-C_1-C_6烷基-C(O)-OH、-C_1-C_6烷基-C(O)-N(R^9)(R^{10})，其中該等烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基本身視情況經例如鹵基或-C_1-C_6烷基取代。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為(視情況經取代之8至10員稠合雜環基)-C_1-C_6烷基-，其中該視情況存在之取代基係選自由以下組成之群：H、鹵基、-N(R^9)(R^{10})、硝基、-OH、側氧基、C_1-C_6烷基、-C(O)-C_1-C_6烷基-OH、Ac、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-S(O)$_{0-2}$-C_1-C_6烷基、-S(O)$_{0-2}$-環烷基、-S(O)$_{0-2}$-雜環基、-S(O)$_{0-2}$-芳基、-S(O)$_{0-2}$-雜芳基、-C(O)H、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)-N(R^9)(R^{10})、-C_1-C_6烷基-OH、-C_1-C_6烷基-C(O)-OH及-C_1-C_6烷基-C(O)-N(R^9)(R^{10})，其中該等烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基本身視情況經例如鹵基或-C_1-C_6烷基取代。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為(經二氟取代之雜環基)-C_1-C_6烷基-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為(經二氟取代之雜環基)-C_1-C_6烷基-，其中兩個氟基取代基為同一碳原子上之取代基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-，例如HO-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-$(CH_2)_{1-6}$-，例如HO-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-$(CH_2)_{1-2}$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-$(CH_2)_{1-6}$-，其中該雜環基為5或6員雜環基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}為$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-$(CH_2)_{1-6}$-，其中該雜環基為5或6員雜環基，R^{37}為H及-$(CH_2)_{1-6}$-為-$(CH_2)_{1-2}$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中A係選自由以下組成之群：-C(O)-$(CH_2)_n$-N(R^{39})-C(O)-C_1-C_6烷基-N(R^9)(R^{10})、-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6烷基、-C(O)-C_1-C_6烷基-N(R^{39})-C(O)-C_1-C_6烷基-N(R^9)(R^{10})、-C(=NH)-H、-C(O)-$(CH_2)_n$-$S(O)_2$-C_1-C_6烷基、-C(O)-N(R^{39})-環烷基、-C(O)-N(R^9)(R^{10})及(R^{23})(R^{24})P(O)O-C_1-C_6烷基-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中A為H。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中A不為H。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中A為Ac。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中A為-C(O)-CH_2-OMe。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中A為-C(O)-CH(NH_2)-C(CH_3)$_3$。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中A為-C(O)-(CH_2)$_n$-N(R^{39})-C(O)-C_1-C_6烷基-N(R^9)(R^{10})，例如-C(O)-CH_2-NH-C(O)-CH(NH_2)-CH(CH_3)$_2$。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中A為-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6烷基，例如-C(O)-NH-CH_2-CH_3、-C(O)-NH-CH_3、-C(O)-NH-CH(CH_3)$_2$或-C(O)-N(CH_3)$_2$。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中A為-C(O)-H。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中A為-C(O)-C_1-C_6烷基，例如-C(O)-CH_3或-C(O)-CH_2-CH_3。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中A為-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基，例如-(CH_2)$_2$-OMe。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中A為-C(O)-C_1-C_6烷基-OH。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中A為-C(O)-C_1-C_6烷基-N(R^{39})-C(O)-C_1-C_6烷基-N(R^9)(R^{10})，例如-C(O)-CH_2-NH-C(O)-CH_2-NH_2或-C(O)-CH[CH(CH_3)$_2$]-NH-C(O)-CH_2-NH_2。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中A為-C(=NH)-H。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中A為 -C(O)-$(CH_2)_n$-S(O)$_2$-C_1-C_6烷基，例如 -C(O)-CH_2-S)$_2$-Me。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中A為-C(O)-N(R^{39})-環烷基，例如-C(O)-NH-環戊基或-C(O)-NH-C_3環烷基，

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中A為-C(O)-N(R^9)(R^{10})，例如-C(O)-NH_2。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中A為(R^{23})(R^{24})P(O)O-C_1-C_6烷基-C(O)-，例如$(HO)_2$P(O)O-CH_2-C(O)-。

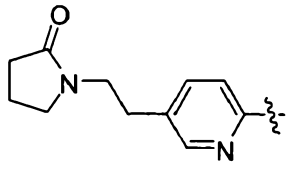
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中A為C_1-C_6烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中A不為C_1-C_6烷基。

在第一態樣之一些實施例中，本發明係針對具有式(VI)之化合物，其中D為經R^{38}取代之吡啶。

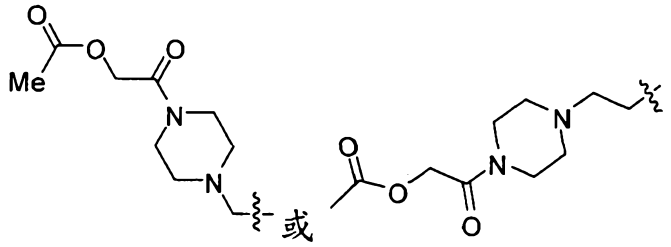
在第一態樣之一些實施例中，本發明係針對具有式(VI)之化合物，其中D為經R^{38}取代之吡啶，及R^{38}為R^{37}O-$(CH_2)_2$-N(A)-$(CH_2)_{1-2}$-。

在第一態樣之一些實施例中，本發明係針對具有式(VI)之化合物，其中D為經R^{38}取代之吡啶，R^{38}為R^{37}O-$(CH_2)_2$-N(A)-$(CH_2)_{1-2}$-，及A係選自由-C(O)-$(CH_2)_n$-N(R^{39})-C(O)-C_1-C_6烷基-N(R^9)(R^{10})組成之群。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為(經側氧基取代之雜環基)-C_1-C_2烷基-；在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中R^{38}-D-為  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中D為經一個R^{38}取代之咪唑，其中R^{38}為C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中D為經一個R^{38}取代之咪唑，其中R^{38}為C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-，其中該雜環基為6員雜環基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中D為經一個R^{38}取代之咪唑，其中R^{38}為C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-，其為  或。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中D為經一個R^{38}取代之咪唑，其中R^{38}為R^{37}O-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-，例如HO-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-。

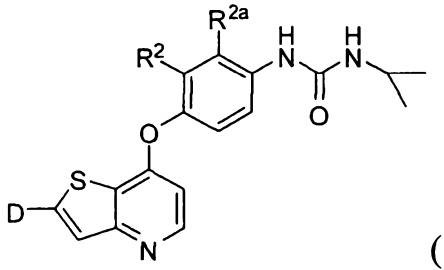
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中

D為經一個R^{38}取代之咪唑，其中R^{38}為$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-$(CH_2)_{1-6}$-，例如HO-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-$(CH_2)_{1-2}$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中D為經一個R^{38}取代之咪唑，其中R^{38}為$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-$(CH_2)_{1-6}$-，其中該雜環基為5或6員雜環基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VI)，其中D為經一個R^{38}取代之咪唑，其中R^{38}為$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-$(CH_2)_{1-6}$-，其中該雜環基為5或6員雜環基，R^{37}為H及-$(CH_2)_{1-6}$-為-$(CH_2)_{1-2}$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VII)



(VII)

包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中，

D為吡啶或咪唑，其中該吡啶及咪唑經一個R^{38}取代；

R^{38}係選自由以下組成之群：(經側氧基取代之雜環基)-C_1-C_6烷基-、(雜環基)-C(O)-、C_1-C_6烷基、$R^{37}O$-$(CH_2)_2$-N(A)-CH_2-、雜環基-C_1-C_6烷基-$N(R^{39})$-C(O)-、雜環基-CH_2-；

其中當D為咪唑時，該咪唑進一步視情況經C_1-C_6烷基(例

如 -CH_3)取代；

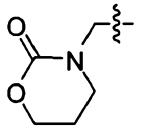
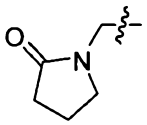
R^{37}為H或C_1-C_6烷基；

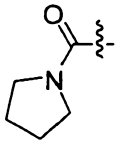
A為-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6烷基或-C(O)-C_1-C_6烷基；

R^{39}為H或C_1-C_6烷基；

R^2為F；及

R^{2a}為H。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VII)，其中R^{38}為(經側氧基取代之雜環基)-C_1-C_6烷基-，例如  或  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VII)，其中R^{38}為(雜環基)-C(O)-，例如  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VII)，其中R^{38}為C_1-C_6烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VII)，其中R^{38}不為C_1-C_6烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VII)，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_2$-N(A)-CH_2-，例如MeO-$(CH_2)_2$-N(A)-CH_2-。

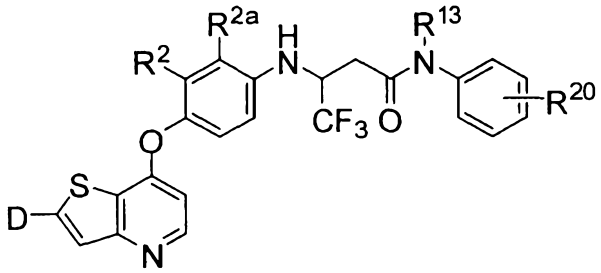
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VII)，其中R^{38}為雜環基-C_1-C_6烷基-N(R^{39})-C(O)-，例如嗎啉-$(CH_2)_2$-NH-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VII)，其中R^{38}為雜環基-CH_2-，較佳例如嗎啉-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VII)，其中A為-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6烷基，例如-C(O)-NH-$CH(CH_3)_2$或-C(O)-NH-CH_2-CH_3。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VII)，其中A為-C(O)-C_1-C_6烷基，例如-C(O)-CH_3。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(VIII)



(VIII)

包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中，

D為經一個R^{38}取代之吡啶；

R^{38}為R^{37}O-$(CH_2)_2$-N(A)-CH_2-，例如MeO-$(CH_2)_2$-N(A)-CH_2-；

A為H或-C(O)-C_1-C_6烷基，例如-C(O)-CH_3；

R^{13}為H或C_1-C_6烷基；

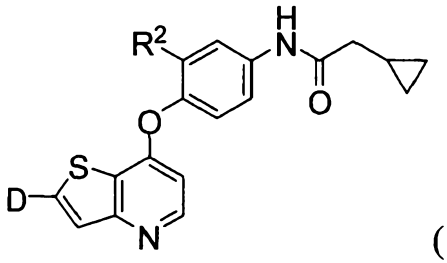
R^{37}為C_1-C_6烷基；

R^2為F；

R^{2a}為H；及

R^{20}為H或F。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(IX)：



(IX)

包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中，

D為經一個R^{38}取代之吡啶；

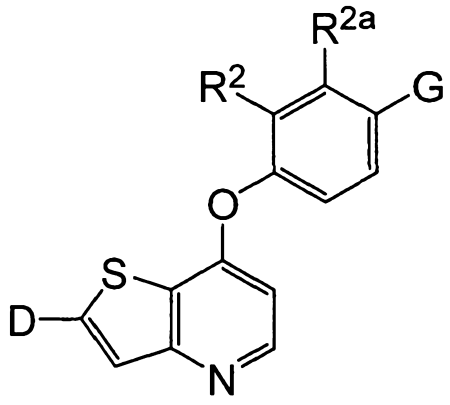
R^{38}為$R^{37}O-(CH_2)_2-N(A)-CH_2-$，例如$MeO-(CH_2)_2-N(A)-CH_2-$；

A為H或$-C(O)-C_1-C_6$烷基；

R^{37}為H或C_1-C_6烷基；及

R^2為F。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(X)：



(X)

包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中，

D為經R^{38}取代之吡啶；

R^{38}為$R^{37}O-(CH_2)_{1-6}-N(A)-(CH_2)_{1-4}-$、$R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_{i1}-N(A)-(CH_2)_{j1}-$、$R^{37}O-C(O)-C_0-C_6$烷基-雜環基-$CH_2-$、$R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_{i1}-N(R^{39})-C(O)-$、$R^{37}-O-C(O)-C_1-C_6$烷基-雜環基-C(O)-、$(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6$烷基-C(O)-雜環基-$CH_2-$、$(R^9)(R^{10})N-C(O)-C_1-C_6$烷基-雜環基-$CH_2-$、$(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6$烷基-C(O)-O-$C_1-C_6$烷基-雜環基-$CH_2-$、$F_3C-C_1-C_6$烷基-雜環基-$CH_2-$、$N(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6$烷基-C(O)-O-$C_1-C_6$烷基-C(O)-雜環基-$CH_2-$及$C_1-C_6$烷基-C(O)-O-$C_1-C_6$烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-$C_1-C_6$烷基-；

R^{37}為H或C_1-C_6烷基；

A係選自由以下組成之群：$-C(O)-C_1-C_6$烷基$-N(R^{39})-C(O)-C_1-C_6$烷基$-N(R^9)(R^{10})$、$-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6$烷基、$-C(=NR^{37})-C_1-C_6$烷基、$-C(O)-(CH_2)_n-S(O)_2-C_1-C_6$烷基、$-C(O)-N(R^9)(R^{10})$及$(R^{23})(R^{24})P(O)O-C_1-C_6$烷基-C(O)-；

n為0至4範圍內之整數；

R^{39}為H或C_1-C_6烷基；

R^9為H或C_1-C_6烷基；

R^{10}為H或C_1-C_6烷基；

R^2為F；

R^{2a}為H或F；

R^{23}係選自由以下組成之群：-OH、C_1-C_6烷氧基、-O-芳

基、-O-環烷基、-O-雜芳基及-O-(5至10員雜環基)；

R^{24}係選自由以下組成之群：-OH、C_1-C_6烷氧基、-O-芳基、-O-環烷基、-O-雜芳基、-O-(5至10員雜環基)；

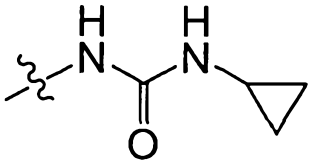
j為0至4、或者0至2範圍內之整數；

i為2或3；

x為0至6範圍內之整數，或者為2或3；

i1為2或3；

j1為0至4範圍內之整數，或者為1或2；及

G為  。

在式(X)化合物之一些實施例中，R^{38}進一步包括C_0-C_6烷基-雜環基-C_0-C_6烷基-雜環基-C(O)-、或者-C(O)-哌啶-哌嗪-CH_3。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(X)，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_{1-6}$-N(A)-$(CH_2)_{1-4}$-、或者$R^{37}O$-$(CH_2)_2$-N(A)-$(CH_2)_{1-2}$-、MeO-$(CH_2)_2$-N(A)-CH_2-或MeO-$(CH_2)_2$-N(A)-$(CH_2)_2$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(X)，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_j$-$[(CH_2)_iO]_x$-$(CH_2)_{i1}$-N(A)-$(CH_2)_{j1}$-、或者CH_3-O-$[CH_2$-CH_2-$O]_3$-$(CH_2)_2$-N(A)-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(X)，其中R^{38}為$R^{37}O$-C(O)-C_0-C_6烷基-雜環基-CH_2-、或者$R^{37}O$-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、或者HO-C(O)-$(CH_2)_2$-哌嗪-CH_2-、EtO-C(O)-哌啶-CH_2-、EtO-C(O)-CH_2-哌啶-CH_2-、EtO-

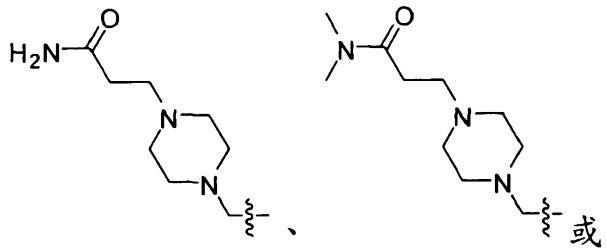
C(O)-CH_2-哌嗪-CH_2-、HO-C(O)-哌啶-CH_2-、HO-C(O)-CH_2-哌啶-CH_2- HO-C(O)-CH_2-哌嗪-CH_2-, $(CH_3)_3$C-O-C(O)-哌嗪-CH_2-或HO-C(O)-吡咯啶-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(X)，其中R^{38}為R^{37}O-$(CH_2)_j$-[$(CH_2)_i$O]$_x$-$(CH_2)_{i1}$-N(R^{39})-C(O)-、或者CH_3-O-[CH_2-CH_2-O]$_3$-$(CH_2)_2$-N(A)-C(O)-。

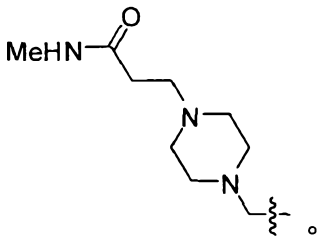
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(X)，其中R^{38}為R^{37}-O-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-、或者CH_3-CH_2-O-C(O)-$(CH_2)_2$-哌嗪-C(O)-或HO-C(O)-$(CH_2)_2$-哌嗪-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(X)，其中R^{38}，其中R^{38}為(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-。

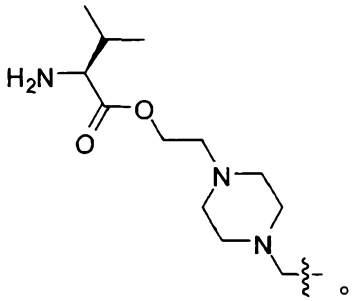
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(X)，其中R^{38}為(R^9)(R^{10})N-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、或者


、

或


。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(X)，其中R^{38}為(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-雜環基-



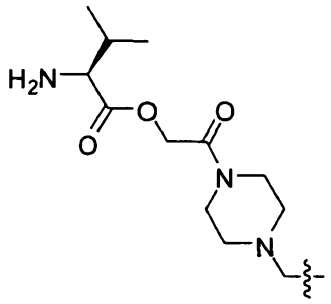
CH_2-、或者

。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(X)，其中R^{38}為F_3C-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、或者F_3C-CH_2-哌嗪-

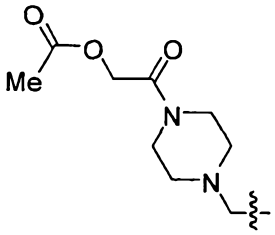
CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(X)，其中R^{38}為$(R^9)(R^{10})N$-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-、或者



。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(X)，其中R^{38}為C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-，例如



。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(X)，其中A為-C(O)-C_1-C_6烷基-$N(R^{39})$-C(O)-C_1-C_6烷基-$N(R^9)(R^{10})$、或者-C(O)-CH_2-NH-C(O)-$CH(NH_2)$-$CH(CH_3)_2$、-C(O)-CH_2-NH-C(O)-CH_2-NH_2或-C(O)-$CH[CH(CH_3)_2]$-NH-C(O)-CH_2-NH_2)。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(X)，其中A為-C(O)-$N(R^{39})$-C_1-C_6烷基、或者-C(O)-NH-CH_2-CH_3、-C(O)-NH-CH_3、-C(O)-NH-$CH(CH_3)_2$、-C(O)-NH-$CH(CH_3)_2$或-C(O)-$N(CH_3)_2$。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(X)，其中A為-C(=NR^{37})-C_1-C_6烷基、或者-C(=NH)H。

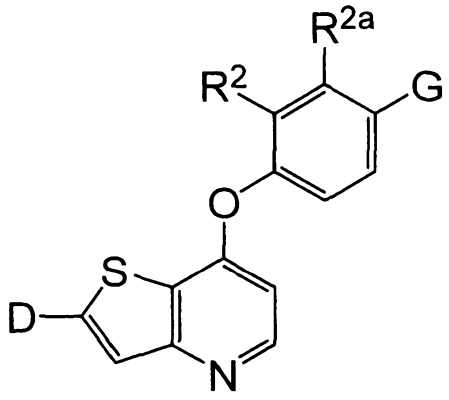
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(X)，其中A

為 -C(O)-$(CH_2)_n$-S(O)$_2$-C_1-C_6烷基、或者 -C(O)-CH_2-S(O)$_2$-Me。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(X)，其中A為 -C(O)-N(R^9)(R^{10})、或者 -C(O)-NH_2。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(X)，其中A為 (R^{23})(R^{24})P(O)O-C_1-C_6烷基 -C(O)-、或者 (HO)$_2$P(O)O-CH_2-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XI)：



(XI),

包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中，

其中

D為經一個R^{38}取代且進一步經C_1-C_6烷基取代之咪唑；

R^{38}為R^{37}O-(CH_2)$_{1-6}$-N(A)-(CH_2)$_{1-4}$-；

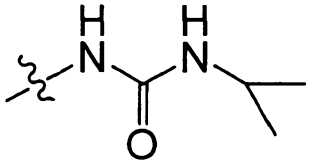
R^{37}為H或C_1-C_6烷基；

A為 -C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6烷基，

R^{39}為H或C_1-C_6烷基；

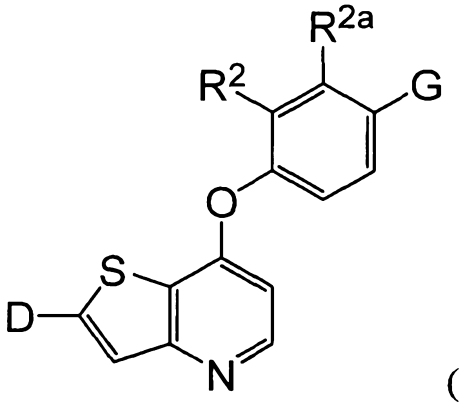
R^2為F；

R^{2a}為H；及

G為  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XI)，其中R^{38}係選自由以下組成之群：$R^{37}O\text{-}(CH_2)_2\text{-}N(A)\text{-}(CH_2)_{1\text{-}2}$-、$MeO\text{-}(CH_2)_2\text{-}N(A)\text{-}CH_2$-及$MeO\text{-}(CH_2)_2\text{-}N(A)\text{-}(CH_2)_2$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XII)：



(XII)，

其中

包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中，

D為經R^{38}取代之苯基；

R^{38}為$R^{37}O\text{-}(CH_2)_{1\text{-}6}\text{-}N(A)\text{-}(CH_2)_{1\text{-}4}$-；

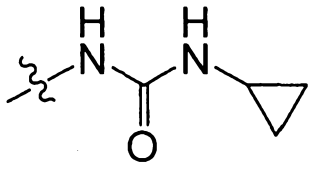
R^{37}為H或$C_1\text{-}C_6$烷基；

A為$-C(O)\text{-}N(R^{39})\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基、$-C(O)\text{-}N(R^{39})$-環烷基，

R^{39}為H或$C_1\text{-}C_6$烷基；

R^2為F；

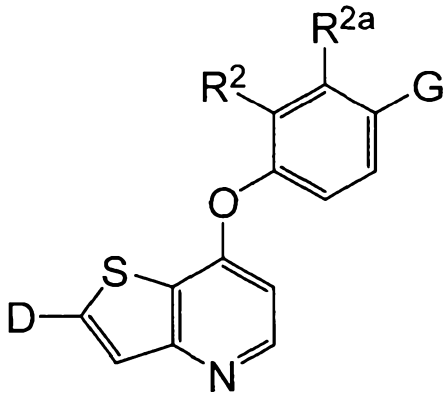
R^{2a}為H；及

G為  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XII)，其中R^{38}係選自由以下組成之群：$R^{37}O-(CH_2)_2-N(A)-(CH_2)_{1-2}-$、$MeO-(CH_2)_2-N(A)-CH_2-$及$MeO-(CH_2)_2-N(A)-(CH_2)_2-$。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XII)，其中A係選自由以下組成之群：$-C(O)-N(R^{39})-C_{3-6}$環烷基、$-C(O)-N(R^{39})-C_3$環烷基、$-C(O)-N(R^{39})-C_4$環烷基、$-C(O)-N(R^{39})-C_5$環烷基及$-C(O)-N(R^{39})-C_6$環烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XIII)：



(XIII)，

包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中，

D為經一個R^{38}取代且進一步經C_1-C_6烷基取代之咪唑；

R^{38}為$R^{37}O-(CH_2)_{1-6}-N(A)-(CH_2)_{1-4}-$；

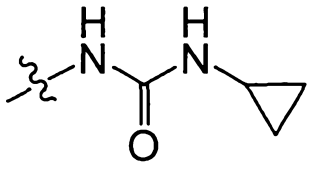
R^{37}為H或C_1-C_6烷基；

A為$-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6$烷基，

R^{39}為H或C_1-C_6烷基；

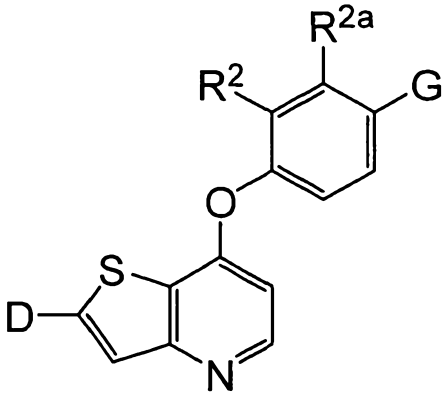
R^2為F；

R^{2a}為H；及

G為  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XIII)，其中R^{38}係選自由以下組成之群：$R^{37}O$-$(CH_2)_2$-N(A)-$(CH_2)_{1-2}$-、MeO-$(CH_2)_2$-N(A)-CH_2-及MeO-$(CH_2)_2$-N(A)-$(CH_2)_2$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XIV)：



(XIV)，

包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中，

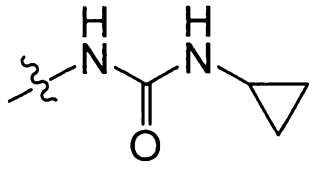
D為經R^{38}取代之四氫吡啶；

R^{38}為$R^{37}O$-C(O)-C_1-C_6烷基-C(O)-、R^{37}-O-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-C(O)-；

R^{37}為H或C_1-C_6烷基；

R^2為F；

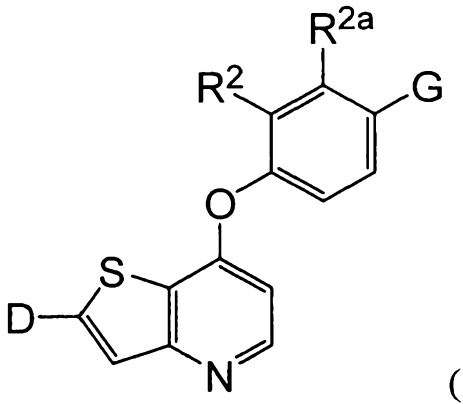
R^{2a}為H；及

G為  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XIV)，其中R^{38}為HO-C(O)-$(CH_2)_2$-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XIV)，其中R^{38}為R^{37}-O-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-C(O)-、或者MeO-$(CH_2)_2$-O-CH_2-C(O)-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XV)：



(XV)，

包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中，

D經R^{38}取代之吡唑；

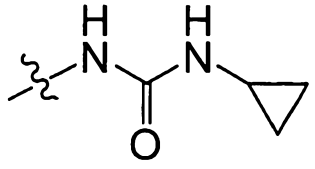
R^{38}為環烷基-N(R^{39})-C(O)-O-C_1-C_6烷基-、R^{37}O-$(CH_2)_{1-6}$-N(A)-$(CH_2)_{1-4}$-；

A為-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6烷基，

R^{39}為H或C_1-C_6烷基；

R^2為F；

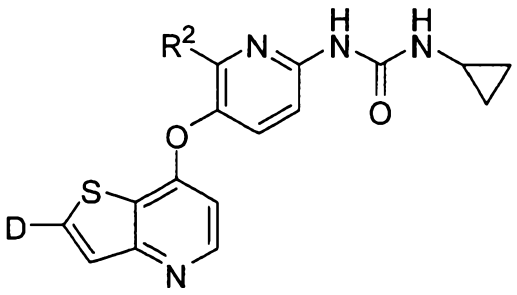
R^{2a}為H；及

G為  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XV)，其中R^{38}為環烷基-$N(R^{39})$-C(O)-O-C_1-C_6烷基-、或者C_3環烷基-NH-C(O)-O-$(CH_2)_2$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XV)，其中R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_{1-6}$-N(A)-$(CH_2)_{1-4}$-，例如選自由以下組成之群的：$R^{37}O$-$(CH_2)_2$-N(A)-$(CH_2)_{1-2}$-、MeO-$(CH_2)_2$-N(A)-CH_2-及MeO-$(CH_2)_2$-N(A)-$(CH_2)_2$-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XVI)：



(XVI)

包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中，

D為經一個R^{38}取代之吡啶；

R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_2$-N(A)-CH_2；

A係選自由以下組成之群：H、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)-$N(R^{39})$-C_1-C_6烷基及-C(O)-C_1-C_6烷基-OH；

R^{37}為H、C_1-C_6烷基；

R^{39}為H、C_1-C_6烷基；及

R^2為H。

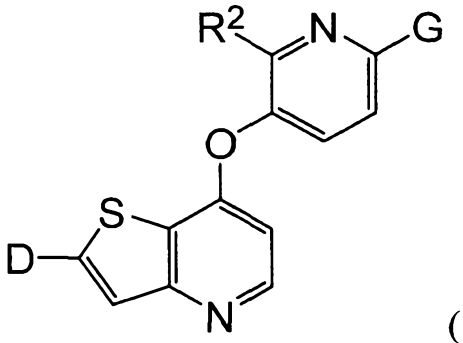
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XVI)，其中R^{38}為$MeO-(CH_2)_2-N(A)-CH_2-$。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XVI)，其中A為$-C(O)-C_1-C_6$烷基，例如$-C(O)-CH_3$)。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XVI)，其中A為$-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6$烷基，例如$-C(O)-NH-CH_2-CH_3$。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XVI)，其中A為$-C(O)-C_1-C_6$烷基-OH，例如$-C(O)-CH_2-OH$。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XVII)：



(XVII)

包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中，

D為經R^{38}取代之吡啶；

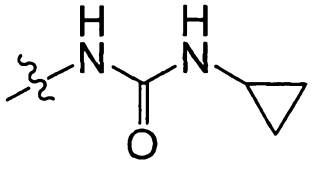
R^{38}為$R^{37}O-(CH_2)_{1-6}-N(A)-(CH_2)_{1-4}-$，

R^{37}為H或C_1-C_6烷基；

A為$-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6$烷基，

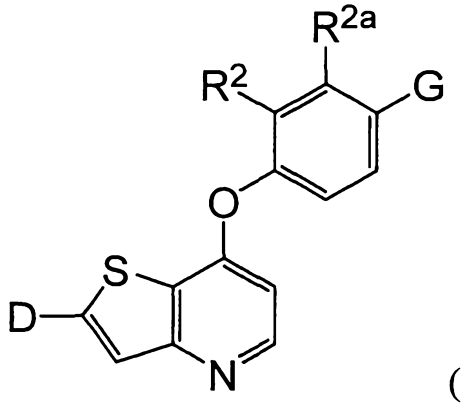
R^{39}為H或C_1-C_6烷基；

R^2為H；及

G為  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XVII)，其中R^{38}係選自由以下組成之群：$R^{37}O\text{-}(CH_2)_2\text{-}N(A)\text{-}(CH_2)_{1\text{-}2}\text{-}$、$MeO\text{-}(CH_2)_2\text{-}N(A)\text{-}CH_2\text{-}$及$MeO\text{-}(CH_2)_2\text{-}N(A)\text{-}(CH_2)_2\text{-}$。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XVIII)：



(XVIII)

包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中，

D為吡啶或咪唑，各經R^{38}取代，且其中該咪唑進一步經$\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基(例如$\text{-}CH_3$)取代；

R^{38}為$R^{37}O\text{-}(CH_2)_{1\text{-}6}\text{-}N(A)\text{-}(CH_2)_{1\text{-}4}\text{-}$或$R^{37}O\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基$\text{-}C(O)\text{-}$雜環基$\text{-}CH_2\text{-}$；

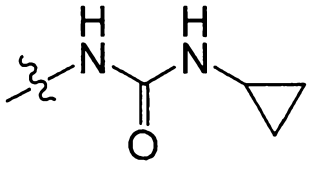
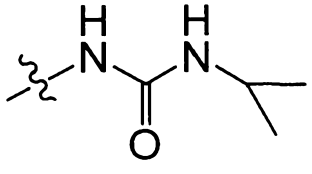
R^{37}為H或$C_1\text{-}C_6$烷基；

A為$\text{-}C(O)\text{-}N(R^{39})\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基、$\text{-}C(O)\text{-}H$，

R^{39}為H或$C_1\text{-}C_6$烷基；

R^2為H或F；

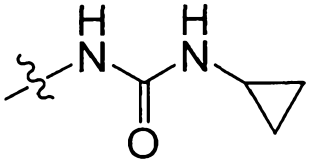
R^{2a}為H或F；且

G為  或  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XVIII)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$R^{37}O\text{-}(CH_2)_{1\text{-}6}\text{-}N(A)\text{-}(CH_2)_{1\text{-}4}\text{-}$、或者$R^{37}O\text{-}(CH_2)_2\text{-}N(A)\text{-}(CH_2)\text{-}$。

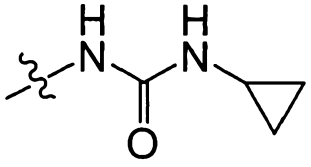
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XVIII)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$R^{37}O\text{-}(CH_2)_{1\text{-}6}\text{-}N(A)\text{-}(CH_2)_{1\text{-}4}\text{-}$，且A為$-C(O)\text{-}N(R^{39})\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XVIII)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$HO\text{-}(CH_2)_2\text{-}N(A)\text{-}(CH_2)\text{-}$，且A為$-C(O)\text{-}N(R^{39})\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XVIII)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$HO\text{-}(CH_2)_2\text{-}N(A)\text{-}(CH_2)\text{-}$，A為$-C(O)\text{-}N(R^{39})\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基，及G為  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XVIII)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$R^{37}O\text{-}(CH_2)_{1\text{-}6}\text{-}N(A)\text{-}(CH_2)_{1\text{-}4}\text{-}$，且A為$-C(O)\text{-}H$。

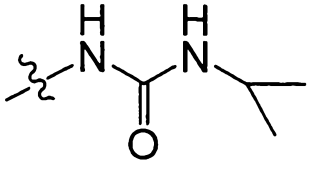
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XVIII)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$HO\text{-}(CH_2)_2\text{-}N(A)\text{-}(CH_2)\text{-}$，且A為$-C(O)\text{-}H$。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XVIII)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$HO-(CH_2)_2-N(A)-(CH_2)-$，A為-C(O)-H及G為  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XVIII)，其中D為經一個R^{38}取代之咪唑且進一步經一個$-CH_3$取代，其中R^{38}為$R^{37}O-(CH_2)_{1-6}-N(A)-(CH_2)_{1-4}-$、或者$R^{37}O-(CH_2)_2-N(A)-(CH_2)-$。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XVIII)，其中D為經一個R^{38}取代之咪唑且進一步經$-CH_3$取代，其中R^{38}為$R^{37}O-(CH_2)_{1-6}-N(A)-(CH_2)_{1-4}-$，且A為$-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6$烷基。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XVIII)，其中D為經一個R^{38}取代之咪唑且進一步經$-CH_3$取代，其中R^{38}為$HO-(CH_2)_2-N(A)-(CH_2)-$，且A為$-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6$烷基。

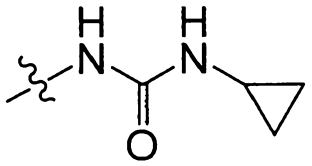
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XVIII)，其中D為經一個R^{38}取代之咪唑進一步經$-CH_3$取代，其中R^{38}為$HO-(CH_2)_2-N(A)-(CH_2)-$，A為$-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6$烷基，及G為  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XVIII)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為$R^{37}O-C_1-C_6$烷基-

雜環基-CH_2-。

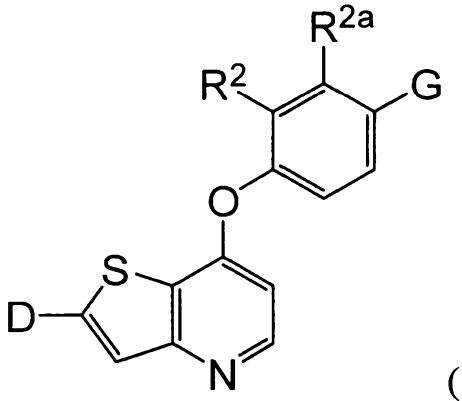
在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XVIII)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為HO-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-，例如HO-CH_2-C(O)-哌嗪-CH_2-。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XVIII)，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶，其中R^{38}為HO-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-，例如HO-CH_2-C(O)-哌嗪-CH_2-，及G為



。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XIX)：



(XIX)

包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中，

D為經一個R^{38}取代之吡啶；

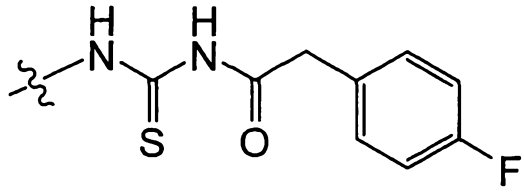
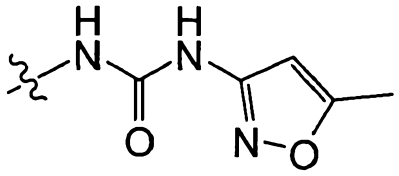
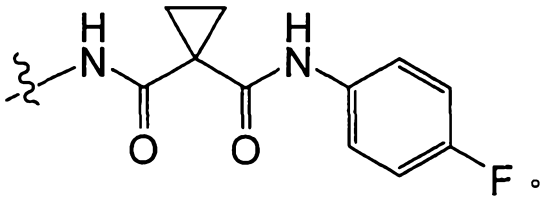
R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_2$-N(A)-$(CH_2)_2$-；

R^{37}為C_1-C_6烷基；

A為H或C_1-C_6烷基，

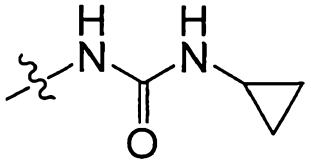
R^2為F；

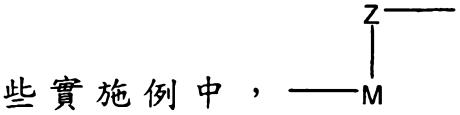
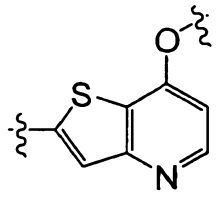
R^{2a}為H；及

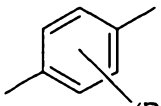
G為  、  或  。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XIX)，其中A為H。

在第一態樣之一些實施例中，化合物具有式(XIX)，其中R^{37}為$-CH_3$。

在第一態樣之一些實施例中，G為  。

在第一態樣之一些實施例中，  為  。

在第一態樣之一些實施例中，Ar為  ，其中Ar視情況經取代。

在第一態樣之一些實施例中，D為吡啶基、咪唑基或三唑基，其各經一個R^{38}取代。

在第一態樣之一些實施例中，R^{38}係選自由以下組成之群：$R^{37}O$-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-C_1-C_6烷基-、C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-$N(R^6)$-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、$(R^6)(R^6)N$-C_1-C_6烷基-

$N(R^6)$-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-雜環基-C_1-C_6烷基-及$R^{37}O$-$(CH_2)_j$-$[(CH_2)_iO]_x$-C_1-C_6烷基-$N(R^6)$-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-，其中該等烷基及雜環基各視情況經取代。

在第一態樣之一些實施例中，D經一個R^{38}取代之吡啶基。

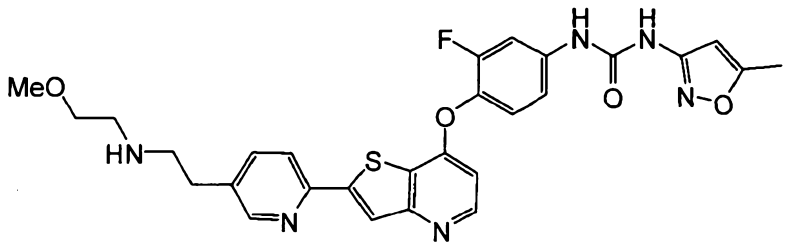
在第一態樣之一些實施例中，當R^{38}藉由C_1-C_6烷基連接至D時，該C_1-C_6烷基為$-CH_2-$。

在第一態樣之一些實施例中，D係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-、C_1-C_6烷基-雜環基-C_1-C_6烷基、$-N(R^6)$-C(O)-、$(R^6)(R^6)$N-C(O)-O-雜環基-C(O)-、雜環基-C(O)-、PivO-雜環基-C(O)-、C_1-C_6烷基-O-C(O)-雜環基-C(O)-、C_1-C_6烷基-C(O)-$N(R^6)$-雜環基-C(O)-、(C_1-C_6烷基)(Box)N-雜環基-C(O)-、HO-雜環基-C(O)-、HO-C(O)-雜環基-C(O)-、C_1-C_6烷基-C(O)-O-雜環基-C(O)-、$(R^6)(R^6)$N-C_1-C_6烷基-$N(R^6)$-C(O)-雜環基-C(O)-、C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-雜環基-C(O)-及$(R^6)(R^6)$N-雜環基-C(O)-，其中該等烷基及雜環基中之該各者視情況經取代。

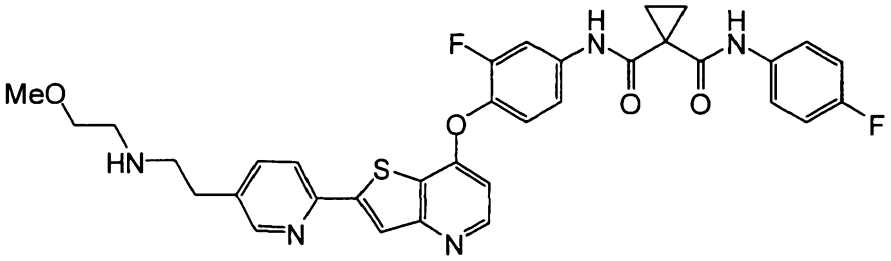
在第一態樣之一些實施例中，R^6為H。

在第一態樣之一些實施例中，化合物係選自由以下組成之群：

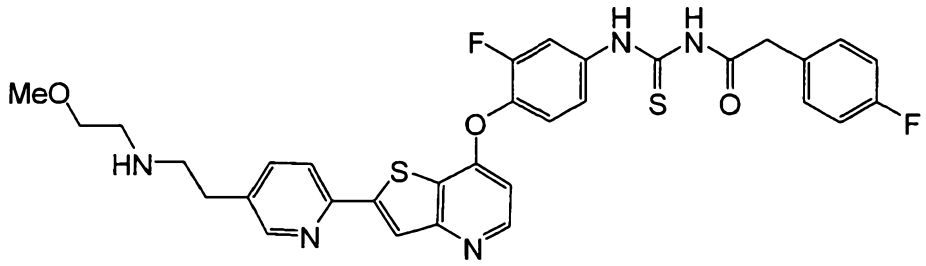
在第一態樣之一些實施例中，化合物係選自由以下組成之群：



、



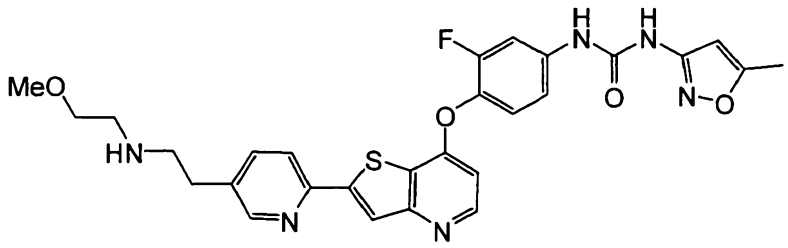
及



，

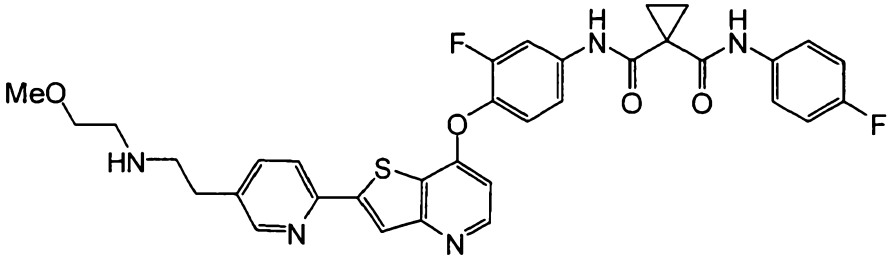
包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體。

在第一態樣之一實施例中，化合物為



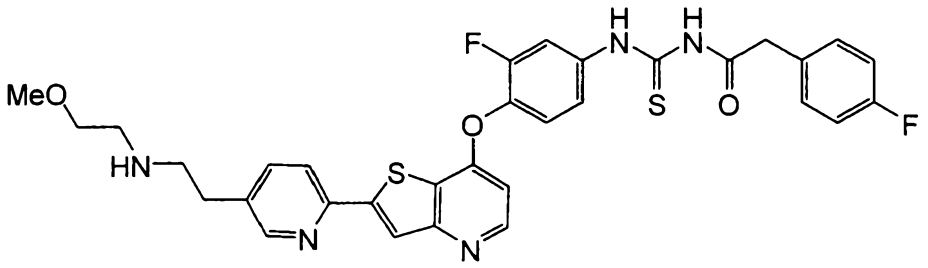
。

在第一態樣之一實施例中，化合物為



。

在第一態樣之一實施例中，化合物為



。

以上各之式化合物一般可根據以下流程製備。以上各式之化合物之互變異構體及溶劑合物(例如水合物)亦在本發明之範疇內。溶劑化方法一般在此項技術中已知。因此，本發明化合物可呈游離、水合物或鹽形式，且可藉由以下流程所例示之方法獲得。

以下實例與製備描述製造及使用本發明之方式及方法且為說明性的而非限制性的。應瞭解可能存在處於如本發明隨附之申請專利範圍所界定之本發明精神及範疇內的其他實施例。

本發明化合物包括(但不限於)以下實例中所述之彼等化合物。化合物使用Chemdraw Ultra(10.0版、10.0.4版或8.0.3版)命名，其可經由Cambridgesoft (www.Cambridgesoft.com, 100 Cambridge Park Drive, Cambridge, MA 02140)獲得或由其產生。

本文所呈現之資料表明本發明之激酶抑制劑之抑制作用。此等資料引導吾等適當地預期本發明化合物不僅適用於抑制激酶活性、蛋白質酪胺酸激酶活性或其實施例，諸如VEGF受體信號傳導，而且適用作治療包括癌症及腫瘤生長在內之增生性疾病以及眼科疾病、病症及病狀的治療劑。

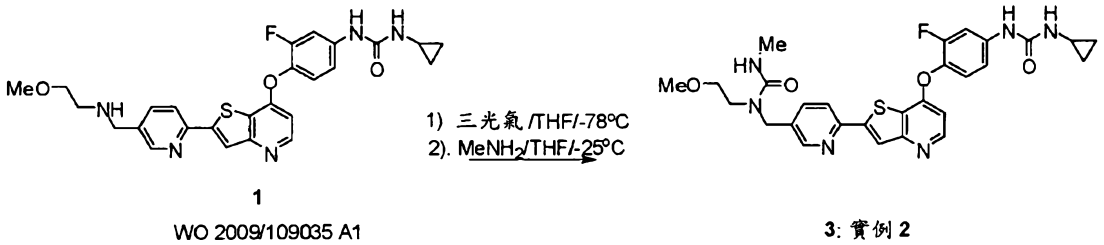
合成流程及實驗程序

本發明化合物可根據下文所示之反應流程或實例，利用一般熟習此項技術者已知之方法來製備。此等流程用以例示可用以製備本發明化合物之一些程序。熟習此項技術者將認識到可使用其他通用合成程序。本發明化合物可由市售之起始組分製備。可對起始組分進行任何種類之取代以根據熟習此項技術者熟知之程序獲得本發明化合物。

所有試劑及溶劑均獲自商業來源且以原樣使用。在指定溶劑中經Mercury Plus Varian 400 MHz儀器記錄^{1}H-NMR光譜。經Agilent MSD儀器獲得低解析度質譜(LRMS)。經Agilent 1100儀器使用Zorbax 3 μm、XDB-C8、2.1×50 mm管柱；用梯度為在15分鐘內5至95%甲醇之甲醇/水(含有0.1%甲酸)溶離來執行分析型HPLC。經Biotage SP1或Biotage SP4儀器使用Biotage® SNAP、SiliaSep™或SiliaFlash®濾筒執行自動管柱層析法。使用矽膠(SiliaFlash F60，40至63 μM、孔徑60Å，SiliCycle®)執行急驟管柱層析。經Gilson 215儀器使用Phenomenex Luna 15 μm，C18 (2) 100A，250×21 mm管柱，用梯度為在至多60分鐘內0至95%甲醇之混合物甲醇/水(含有0.05%甲酸)溶離來執行製備型管柱層析。

特定實例

流程2



1
WO 2009/109035 A1

3: 實例2

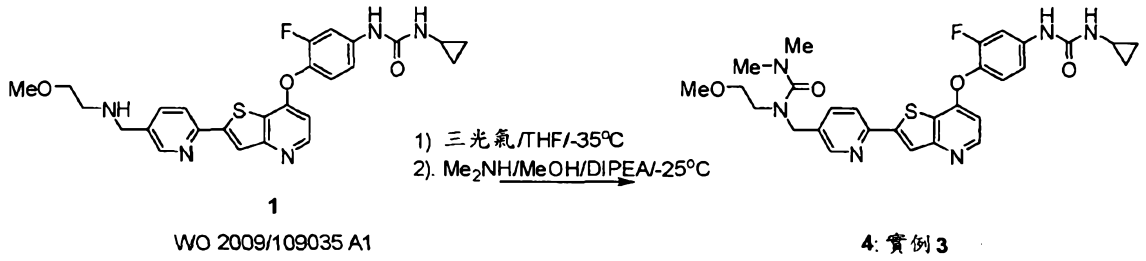
實例2

N-[3-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)]-N-(1-甲基)-N-[3-(2-甲氧基乙基)]脲

在-78℃下在氮氣下向攪拌之**1**(150 mg，0.296 mmol)於THF(9 mL)中之溶液中逐滴添加三光氣(50 mg，0.17 mmol)於THF(1 mL)中之溶液。經1小時使反應混合物升溫至-25℃，且緩慢添加甲基胺於THF中之溶液(0.6 mL，2.0 M)。經1.5小時使反應混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌30分鐘。冷卻反應混合物至-20℃，且緩慢添加三光氣(120 mg，0.40 mmol)於THF(2 mL)中之溶液。在-20℃至-10℃之間攪拌1小時之後，添加甲基胺於THF中之溶液(1 mL，2.0 M)。經1.5小時使反應混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌隔夜，接著分配於AcOEt與水之間。收集有機層且相繼用1 N NaOH及鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 25 g濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至10/90，接著經5 CV 10/90)純化殘餘物，得到呈白色疏鬆固體狀之標題化合物**3**(35 mg，0.06 mmol，產率25%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.74 (s,

1H), 8.52 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.48 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.78-7.69 (m, 2H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.64 (dd, *J*=5.4, 0.9 Hz, 1H), 6.62-6.58 (m, 1H), 6.38 (q, *J*=4.4 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.44-3.36 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 2.60 (d, *J*=4.3 Hz, 3H), 2.58-2.52 (m, 1H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 565.2 (M+H)。

流程3



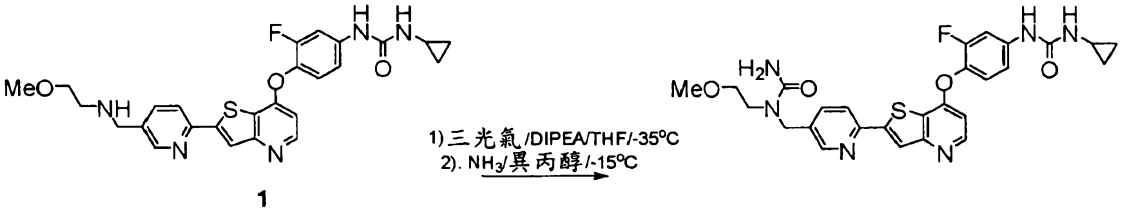
實例3

***N*-[3-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)]-*N*-(1,1-二甲基)-*N*-[3-(2-甲氧基乙基)]脲**

在-35℃下在氮氣下向攪拌之**1**(200 mg，0.394 mmol)於THF(25 mL)中之懸浮液中逐滴添加三光氣(222 mg，0.75 mmol)於THF(5 mL)中之溶液。經1.5小時使反應混合物(懸浮液)升溫至-10℃，且緩慢添加二甲胺於MeOH中之溶液(1.87 mL，2.0 M)。經1.5小時使反應混合物升溫至室溫，且添加DIPEA(300 μL，1.72 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3.5天，接著分配於AcOEt與飽和氯化銨水溶液之間。相繼用飽和氯化銨水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液、水及鹽

水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 25 g濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至10/90)純化殘餘物，得到呈象牙色固體狀之標題化合物**4**(32 mg，0.055 mmol，產率14%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 8.54 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.5, 2.5 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (bd, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J*=5.4, 0.9 Hz, 1H), 6.58 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.49 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 3.25 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.77 (s, 6H), 2.59-2.51 (m, 1H), 0.69-0.62 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 579.6 (M+H)。

流程4



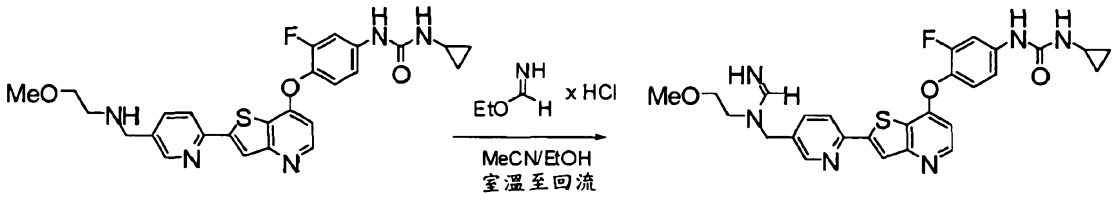
實例**4**

***N*-[3-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)]-*N*-[3-(2-甲氧基乙基)]脲**

在-35℃下在氮氣下向攪拌之**1**(200 mg，0.394 mmol)及DIPEA(200 μL，1.12 mmol)於THF(28 mL)中之懸浮液中逐滴添加三光氣(133 mg，0.45 mmol)於THF(2 mL)中之溶液。經30分鐘在-35℃至-15℃下攪拌反應混合物，且在

-25℃下緩慢添加氨於*i*-PrOH中之溶液(1.87 mL，2.0 M)。經1.5小時使反應混合物升溫至室溫且添加28%氫氧化銨水溶液(3 mL)。接著在室溫下攪拌反應混合物隔夜，分配於AcOEt與水之間。相繼用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 25 g濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至10/90，接著經5 CV 10/90)純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物**5**(151 mg，0.27 mmol，產率73%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.72 (s, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.49 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.79-7.69 (m, 2H), 7.38 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=8.9, 1.3 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 6.58 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.45-3.36 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.59-2.52 (m, 1H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 551.5 (M+H)。

流程6



1
WO 2009/109035 A1

7:實例6

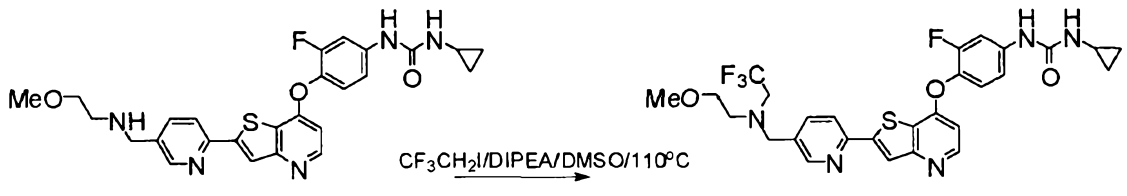
實例6

***N*-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-N-(2-甲氧基乙基)甲胺**

加熱**1**(150 mg，0.296 mmol)及甲亞胺乙酯鹽酸鹽(130

mg，1.18 mmol)於MeCN/EtOH(10 mL/5 mL)中之懸浮液至回流隔夜。再添加甲亞胺乙酯鹽酸鹽(130 mg，1.18 mmol)、MeCN(20 mL)及EtOH(10 mL)，且加熱反應混合物至回流隔夜，接著冷卻至室溫。最終，濃縮反應混合物且分配於AcOEt與水之間。濃縮水層(在約4至5之pH值下所需化合物具水溶性)。藉由Gilson(Phenomenex, Luna, 15 μ, C18(2) 100A, 250×50.00 mm, 15 μm, 含0.05%甲酸之MeOH/水：經60分鐘20/80至95/5，流速=30 mL/min)純化殘餘物，得到呈芥黃色固體狀之標題化合物7(30mg，0.056 mmol，產率23%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 異構體及/或旋轉異構體之混合物, 9.62-9.48 (m, 約0.5H), 8.70-8.56 (m, 約0.5H), 8.53 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.45-8.25 (m, 4H), 8.15-7.80 (m, 約2H), 7.75 (dd, *J*=13.7, 2.3 Hz, 1H), 7.36 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 約1H), 7.24 (bd, *J*=10.2 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 4H經水峰遮蔽, 3.24 (s, 3H), 2.60-2.50 (m, 1H), 0.66-0.58 (m, 2H), 0.44-0.38 (m, 2H)。MS (m/z): 535.6 (M+H)。

流程7



1

WO 2009/109035 A1

8: 實例7

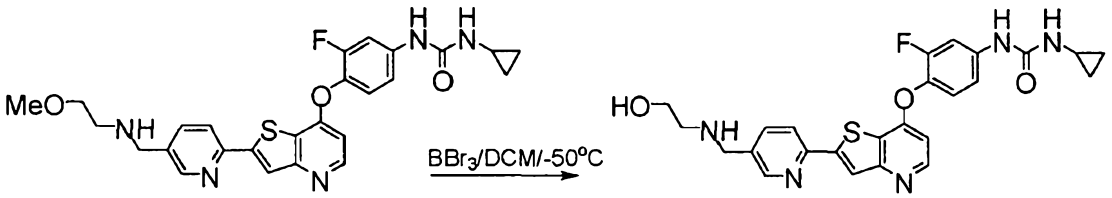
實例7

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-(((2-甲氧基乙基)(2,2,2-三氟乙

基)胺基)-甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲

在110℃下攪拌**1**(150 mg，0.296 mmol)、DIPEA(0.3 mL，1.72 mmol)及2-碘-1,1,1-三氟乙烷(2 mL，20.29 mmol)於DMSO(4 mL)中之溶液隔夜，接著冷卻至室溫。使反應混合物分配於AcOEt與水之間。用飽和氯化銨水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 12 g濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 00/100至10/90，接著經5 CV 10/90)，接著藉由Gilson(Phenomenex, Luna 15μ C18(2) 100A, 250×50.00 mm, 15 μm, 含0.05%甲酸之MeOH/水：經60分鐘60/40至95/5，流速=30 mL/min)純化殘餘物3次，得到呈無色黏性薄膜狀之標題化合物**8**(2.6 mg，0.004 mmol，產率2%)。^{1}H NMR (400 MHz, MeCN-d_3) δ (ppm) : 8.55 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.48 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J*=13.6, 2.3 Hz, 1H), 7.51 (bs, 1H), 7.26 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J*=9.1, 2.3 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J*=5.4, 0.9 Hz, 1H), 5.51 (bs, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.48 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.36 (q, *J*=9.8 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.85 (t, *J*=5.5 Hz, 2H), 1.79-1.75 (m, 1H), 0.77-0.69 (m, 2H), 0.56-0.49 (m, 2H)。MS (m/z): 590.6 (M+H)。

流程 8



1

WO 2009/109035 A1

9: 實例 8

實例 8

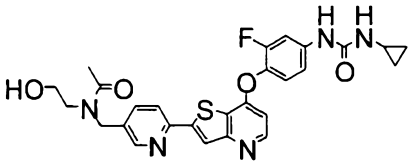
1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((2-羥基乙胺基)甲基)吡啶-2-基)-噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲

在-50℃下在氮氣下向 **1**(400 mg，0.788 mmol)於無水 DCM 中之溶液中緩慢添加 BBr_3 之 DCM 溶液(6.3 mL，1.0 M)。經 5 小時使反應混合物升溫至室溫。接著藉由添加甲醇來淬滅反應混合物且濃縮。將殘餘物溶解於甲醇/1 N HCl/DMSO 之混合物中，且藉由 Gilson(Phenomenex, Luna, 15 μ, C18(2) 100A, 250×50.00 mm, 15 μm, 含 0.05% 甲酸之 MeOH/水：經 60 分鐘 20/80 至 95/5，流速=30 mL/min)，接著(Phenomenex, Luna, 15 μ, C18(2) 100A, 250×50.00 mm, 15 μm, 含 0.05% 甲酸之 MeOH/水：經 60 分鐘 20/80 至 70/30，流速=30 mL/min)純化兩次，得到呈灰白色固體狀之標題化合物 **9**(53 mg，0.107 mmol，產率 15%，甲酸鹽)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.12 (s, 1H),

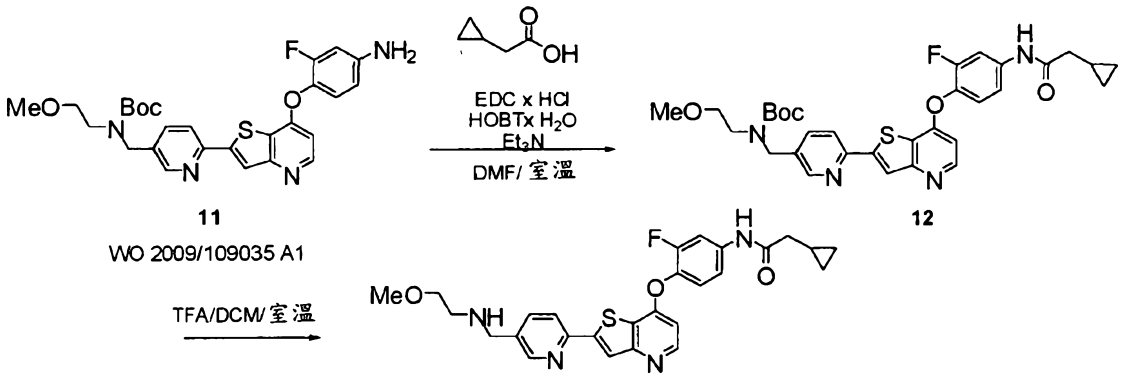
8.60 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.30-8.21 (m, 2H), 7.92 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J*=9.1, 1.5 Hz, 1H), 6.94 (bd, *J*=2.9 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.50 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 2.62 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 0.67-0.60 (m, 2H), 0.45-0.39 (m, 2H), 缺少一個NH及一個OH。MS (m/z): 494.6 (M+H)。

類似於化合物**9**(實例**8**，流程8)，藉由使*N*-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-*N*-(2-甲氧基乙基)乙醯胺與BBr_3試劑反應以一步製備化合物**10**(實例**9**)。

表1. 化合物10(實例9)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
10	9	 *N*-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-*N*-(2-羥基乙基)乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 旋轉異構體之混合物, 9.22 (s, 1H), 8.56-8.46 (m, 2H), 8.36及8.32 (2s, 1H), 8.29及8.22 (2d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.83-7.70 (m, 2H), 7.37 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.67-6.62 (m, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.72及4.59 (2s, 2H), 3.59-3.45 (m, 2H), 3.38 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.14及2.06 (2s, 3H), 0.67-0.61 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 536.6 (M+H)。

流程9



實例10

2-環丙基-*N*-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙胺基)甲基)吡啶-2-基)-噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)乙醯胺

步驟1. (6-(7-(4-(2-環丙基乙醯胺基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]-吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基(2-甲氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(12)

在氮氣下向攪拌之(6-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基(2-甲氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(**11**，500 mg，0.95 mmol)、環丙基乙酸(115

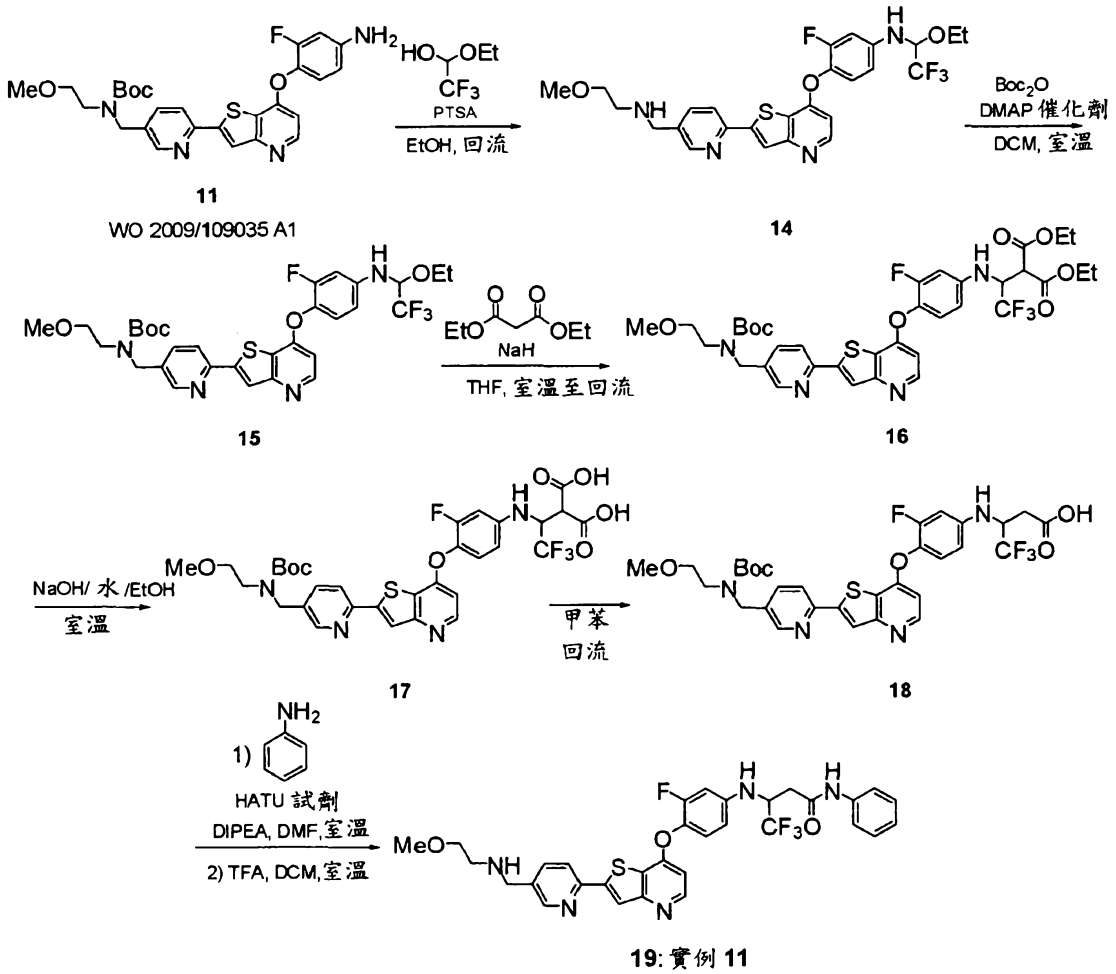
mg，1.149 mmol)及三乙胺(400 μL，2.86 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中添加HOBT水合物(161 mg，1.05 mmol)及EDC鹽酸鹽(457 mg，2.38 mmol)試劑，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。再添加環丙基乙酸(115 mg，1.149 mmol)及EDC鹽酸鹽(500 mg，2.61 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。接著藉由添加水來淬滅反應混合物，且用AcOEt萃取。相繼用水(×2)、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和氯化銨水溶液及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SiliaFlash 40 g濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至10/90；及SiliaFlash 40 g；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至5/95，接著經10 CV 5/95至10/90)純化殘餘物兩次，得到呈淡黃色黏性固體狀之標題化合物**12**。物質未經任何進一步純化即用於下一步驟。MS (m/z): 607.7 (M+H)。

步驟2. 2-環丙基-*N*-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙胺基)甲基)吡啶-2-基)-噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)乙醯胺(13)

在室溫下攪拌**12**(0.94 mmol)及TFA(10 mL)於DCM(50 mL)中之溶液3小時。藉由與DCM及MeOH共同蒸發來移除TFA，用水稀釋殘餘物，且用4N NaOH將pH值調節至12至13。音波處理所得懸浮液10分鐘。藉由過濾收集固體，用水沖洗，且空氣乾燥，且藉由Biotage(SiliaSep 25 g濾筒；含2%氫氧化銨之MeOH/DCM：經20 CV 1/99至10/90，接著經10 CV 10/90至20/80)純化得到一種物質，用甲醇濕磨

該物質得到呈白色疏鬆固體狀之標題化合物**13**(245 mg，0.48 mmol，經2個步驟50%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 10.20 (s, 1H), 8.57 (bd, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.94-7.86 (m, 2H), 7.47 (t, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J*=9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.41 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.65 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.25 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.14-1.02 (m, 1H), 0.57-0.43 (m, 2H), 0.28-0.15 (m, 2H)。MS (m/z): 507.5 (M+H)。

流程10



實例**11**

4,4,4-三氟-3-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙胺基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基胺基)-*N*-苯基丁醯胺

(19)

步驟1. *N*-(1-乙氧基-2,2,2-三氟乙基)-3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙胺基)-甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯胺(14)

加熱11(2 g，3.62 mmol)、PTSA單水合物(0.76 g，3.98 mmol)及三氟乙醛縮半乙醇(2.38 mL，18.11 mmol)於EtOH(50 mL)中之溶液至回流隔夜。再添加三氟乙醛縮半乙醇(1.2 mL、9.13 mmol)且加熱反應混合物至回流隔夜。再次添加三氟乙醛縮半乙醇(2 mL、15.22 mmol)且加熱反應混合物至回流隔夜。最終，添加另一份三氟乙醛縮半乙醇(2 mL，15.22 mmol)及PTSA單水合物(0.76 g，3.98 mmol)且加熱反應混合物至回流維持5天。濃縮反應混合物且分配於AcOEt與水之間。相繼用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 100 g濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至10/90)純化殘餘物得到呈淡橙色黏性固體狀之標題化合物14(1.519 g，2.76 mmol，產率76%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.56 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.50 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J*=8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.31 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.11-7.02 (m, 2H), 6.87 (dd, *J*=9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J*=5.3, 0.8 Hz, 1H), 5.73-5.64 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.77-3.59 (m, 2H),

3.41 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.65 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 1.15 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 缺少一個NH質子。MS (m/z): 551.6 (M+H)。

步驟2. (6-(7-(4-(1-乙氧基-2,2,2-三氟乙胺基)-2-氟苯氧基)-噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基(2-甲氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(15)

向**14**(1.354 g，2.46 mmol)及DMAP(10莫耳%)於DCM(45 mL)中之溶液中添加Boc_2O(0.751 g，3.44 mmol)於DCM(5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。接著濃縮反應混合物且分配於AcOEt與水之間。相繼用飽和氯化銨水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 50 g, HP-Sil；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至10/90)純化殘餘物。收集所需溶離份，濃縮且高真空乾燥，得到呈無色黏性泡沫狀之標題化合物**15**(1.484 g，2.28 mmol，產率93%)。MS (m/z): 651.7 (M+H)。

步驟3. 2-(1-(4-(2-(5-((第三丁氧羰基(2-甲氧基乙基)胺基)甲基)-吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基胺基)-2,2,2-三氟乙基)-丙二酸二乙酯(16)

在氮氣下向**15**(1.484 g，2.28 mmol)及丙二酸二乙酯(0.415 mL，2.74 mmol)於無水THF(25 mL)中之溶液中添加NaH(274 mg，6.84 mmol，於礦物油中之60%分散液)，且加熱反應混合物至回流維持2小時，接著冷卻至室溫。接著用飽和氯化銨水溶液淬滅反應混合物，且用AcOEt萃

取。用飽和氯化銨水溶液(×2)及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 50 g濾筒，MeOH/DCM：經20 CV 0/100至10/90)純化殘餘物，得到呈淡黃色黏性油狀之標題化合物16(1.794 g，2.346 mmol，產率103%，粗產物)。MS (m/z): 765.6 (M+H)。

步驟4. 2-(1-(4-(2-(5-((第三丁氧羰基(2-甲氧基乙基)胺基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基胺基)-2,2,2-三氟乙基)丙二酸(17)

在室溫下攪拌**16**(1.794 g，2.346 mmol)於EtOH/1 N NaOH(25 mL/11.7 mL)之混合物中之溶液隔夜。接著濃縮反應混合物，用水稀釋，且藉由添加1 N HCl將pH值調節至3至4。攪拌所得懸浮液30分鐘，且藉由過濾收集固體，用水沖洗，空氣乾燥且高真空乾燥，得到呈淡黃色疏鬆固體狀之標題化合物**17**(1.217 g；與酸**18**混合)。MS (m/z): 665.5及709.5 (M+H)。

步驟5. 3-(4-(2-(5-((第三丁氧羰基(2-甲氧基乙基)胺基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基胺基)-4,4,4-三氟丁酸(18)

加熱**17**(1.21 g，**17**與**18**之混合物)於甲苯(50 mL)中之溶液至回流維持1小時，接著冷卻至室溫。接著濃縮反應混合物，再溶解於MeOH中，且再濃縮。用AcOEt/己烷之混合物濕磨殘餘物。藉由過濾收集所得懸浮液(凝膠)，用己烷沖洗，空氣乾燥且高真空乾燥，得到呈灰白色固體狀之標題化合物**18**(1.157 g，1.74 mmol，定量產率)。MS

(m/z): 665.6 (M+H)。

步驟6. 4,4,4-三氟-3-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙胺基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基胺基)-*N*-苯基丁醯胺(19)

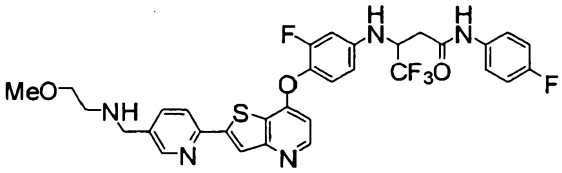
在氮氣下向18(200 mg，0.30 mmol)、苯胺(42 mg，0.45 mmol)及DIPEA(158 μl，0.90 mmol)於DMF(4 mL)中之溶液中添加HATU試劑(229 mg，0.60 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。接著藉由添加飽和氯化銨水溶液淬滅反應混合物，且用AcOEt萃取。相繼用飽和氯化銨水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液、水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 25 g濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至10/90)純化殘餘物，得到呈無色黏性油狀之標題化合物**19**。MS (m/z): 740.8 (M+H)。

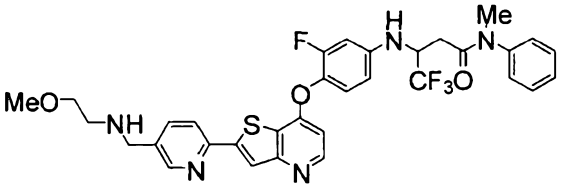
在室溫下攪拌此物質(0.3 mmol)及TFA(5 mL)於DCM(25 mL)中之溶液3小時。濃縮反應混合物，用最少量之MeOH稀釋，且藉由添加水共同沈澱。用1 N NaOH將pH值調節至11至12，且攪拌懸浮液30分鐘。藉由過濾收集固體，用水沖洗，空氣乾燥且高真空乾燥，得到呈象牙色固體狀之標題化合物**19**(161 mg，0.25 mmol，經2個步驟產率84%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 10.13 (s, 1H), 8.56 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.48 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.57 (bd, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.24 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.05 (bt, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J*=13.5,

2.7 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J*=8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.60 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 6.55 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 4.86-4.75 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.41 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.92 (dd, *J*=15.3, 3.7 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J*=15.4, 9.5 Hz, 1H), 2.65 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 2.34-2.22 (m, 1H)。MS (m/z): 640.5 (M+H)。

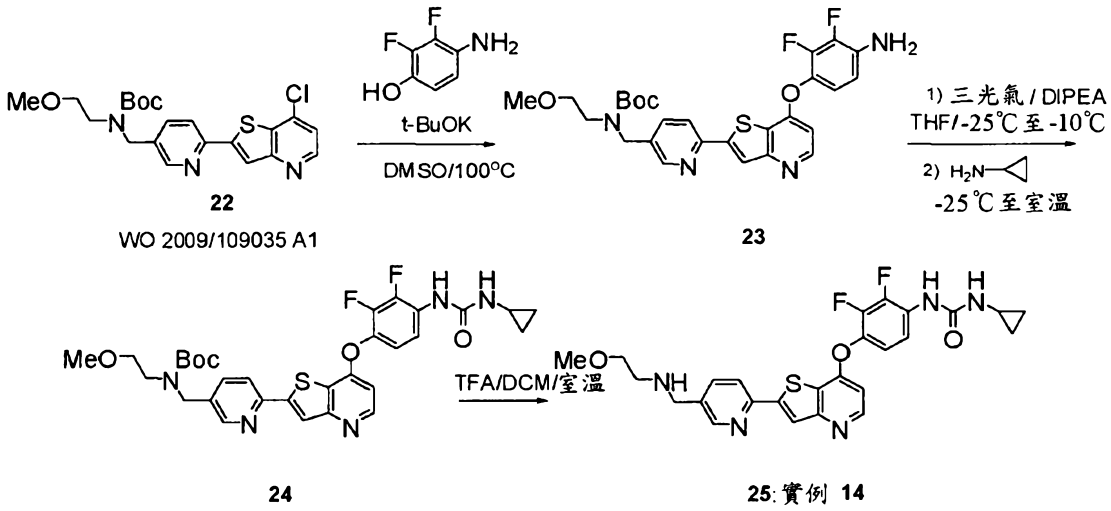
類似於化合物**19**(實例**11**，流程10)，由酸**18**及相應胺以兩步製備化合物**20**至化合物**21**(實例**12**至實例**13**)。

表2. 化合物**20**及化合物**21**(實例**12**及實例**13**)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
20	**12**	 4,4,4-三氟-3-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙胺基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基胺基)-*N*-(4-氟苯基)丁醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 10.18 (s, 1H), 8.56 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.48 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.24 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 2H), 6.87 (dd, *J*=13.5, 2.5 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J*=8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.58 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 6.54 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 4.86-4.74 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.41 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.92 (dd, *J*=15.7, 3.7 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J*=15.7, 9.6 Hz, 1H), 2.65 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 缺少一個NH。MS (m/z): 658.5 (M+1)。

化合物	實例	結構	表徵
21	13	 4,4,4-三氟-3-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙胺基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基胺基)-*N*-甲基-*N*-苯基丁醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.57 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.50 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.52 (bt, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.46-7.36 (m, 3H), 7.24 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J*=13.5, 2.5 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J*=9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.59 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 6.46 (bd, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.81-4.66 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.41 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.65 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.43 (bdd, *J*=16.0, 8.6 Hz, 1H), 缺少一個N**H**。MS (m/z): 654.5 (M+1)。

流程 11



實例 14

1-環丙基-3-(2,3-二氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙胺基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(25)

步驟 1. (6-(7-(4-胺基-2,3-二氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基(2-甲氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(23)

在室溫下在氮氣下向攪拌之4-胺基-2,3-二氟苯酚(1.471 g，10.14 mmol)於DMSO(11.5 mL)中之溶液中添加第三丁

醇鉀(1.345 g，11.98 mmol)。30分鐘之後，添加(6-(7-氯噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基(2-甲氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(**22**，4.0 g，9.22 mmol)且在100℃下加熱反應混合物2.5小時，接著冷卻至室溫。將反應混合物傾入水(90 mL)中且攪拌30分鐘。添加飽和氯化鈉水溶液且在室溫下攪拌混合物3天。藉由過濾收集固體，用水沖洗，空氣乾燥且高真空乾燥。藉由Biotage(40+M濾筒；AcOEt/己烷：經3 CV 50/50，經6 CV 50/50至100% AcOEt，接著經8 CV 100% AcOEt)純化粗產物得到一種物質，用乙醚濕磨該物質時得到呈灰白色固體狀之標題化合物**23**(1.94 g，3.58 mmol，產率38%)。MS (m/z): 543.3 (M+H)。

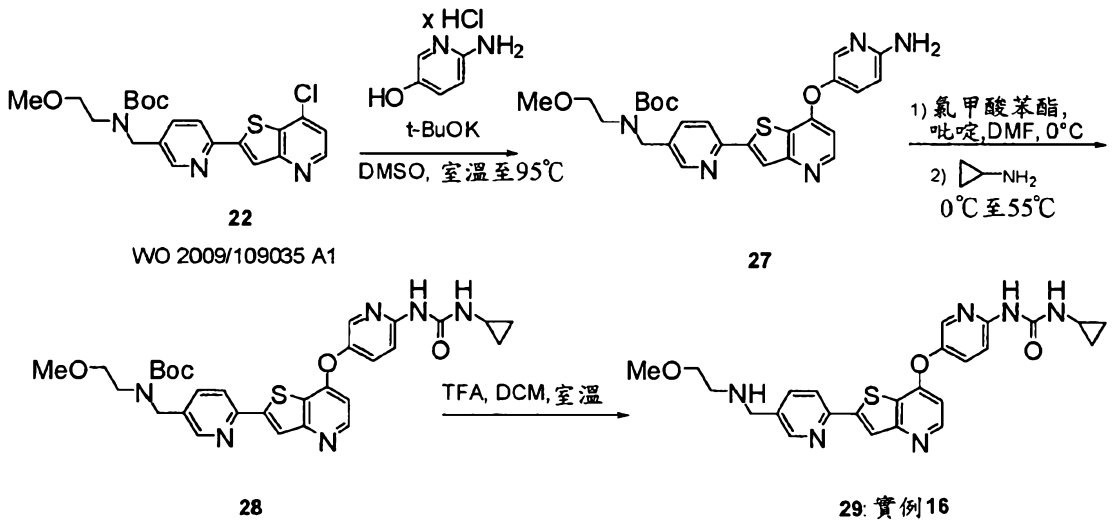
步驟2. (6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2,3-二氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]-吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基(2-甲氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(24)

在-25℃下在氮氣下向攪拌之苯胺23(500 mg，0.92 mmol)及DIPEA(0.8 mL，4.61 mmol)於THF(18 mL)中之溶液中逐滴添加三光氣(273 mg，0.920 mmol)於THF(2 mL)中之溶液。在-25℃下攪拌反應混合物且緩慢添加環丙胺(0.32 mL，4.61 mmol)。經1.5小時使該反應混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌隔夜。接著使反應混合物分配於AcOEt與水之間。相繼用飽和氯化銨水溶液、1 N NaOH及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮得到呈灰白色固體狀之標題化合物**24**。粗物質未經任何進一步純化即用於下一步驟。MS (m/z): 626.6 (M+H)。

步驟3. 1-環丙基-3-(2,3-二氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙胺基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(25)

在室溫下攪拌中間物24(0.92 mmol)及TFA(10 mL)於DCM(50 mL)中之溶液3小時。濃縮反應混合物，用最少量之MeOH稀釋，且添加水。用4N NaOH調節pH值至約pH 12。音波處理精細懸浮液15分鐘，藉由過濾收集，用水沖洗且高真空乾燥，得到呈淡象牙色固體狀之標題化合物**25**(578 mg，0.9 mmol，產率98%，TFA鹽)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.78-8.61 (m, 1H), 8.57 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.53 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.02 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.28 (td, *J*=9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.16-7.01 (m, 1H), 6.75 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 3.78 (d, *J*=6.1 Hz, 2H), 3.41 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.65 (q, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 526.6 (M+H)。

流程 12



實例 16

1-環丙基-3-(5-(2-(5-((2-甲氧基乙胺基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]-吡啶-7-基氧基)吡啶-2-基)脲(29)

步驟 1. (6-(7-(6-胺基吡啶-3-基氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基(2-甲氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(27)

在氮氣下加熱攪拌之22(1.0 g，2.3 mmol)、2-胺基-5-羥基吡啶鹽酸鹽(405 mg，2.77 mmol)及第三丁醇鉀(817 mg，6.91 mmol)於DMSO(20 mL)中之懸浮液至95℃維持1小時，接著冷卻至室溫。接著使反應混合物分配於水與AcOEt之間。相繼用水、0.1 N NaOH、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和氯化銨水溶液及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 50 g濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至10/90；及Silia Flash 80 g；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至10/90)純化殘餘物兩次，得到呈淺黃色黏性油狀之標題化合物27(634 mg，1.249 mmol，產率54%)。MS (m/z): 508.6 (M+H)。

步驟2. (6-(7-(6-(3-環丙基脲基)吡啶-3-基氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基(2-甲氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(28)

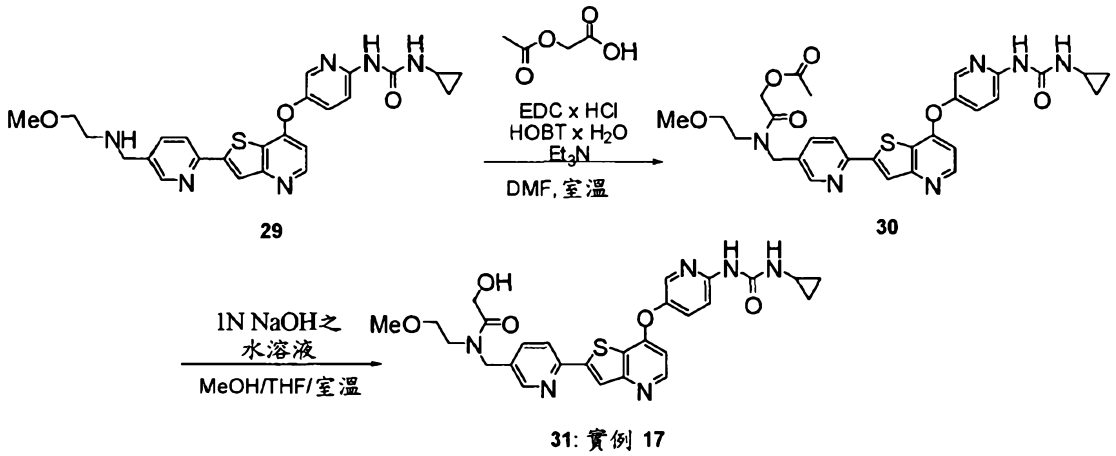
在0℃下在氮氣下向攪拌之苯胺**27**(634 mg，1.249 mmol)及吡啶(303 μL，3.746 mmol)於DMF(15 mL)中之溶液中逐滴添加氯甲酸苯酯(415 μL，3.308 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物2小時，且緩慢添加環丙胺(433 μL，6.250 mmol)。經30分鐘使反應混合物升溫至室溫，且在55℃下加熱5小時，接著冷卻至室溫。使反應混合物分配於AcOEt與飽和碳酸氫鈉水溶液之間。相繼用飽和碳酸氫鈉水溶液、1 N NaOH、飽和氯化銨水溶液及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SiliaFlash 40 g濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至10/90)純化殘餘物。收集所需溶離份，濃縮且高真空乾燥，得到呈淡黃色黏性油狀之標題化合物**28**(754 mg，1.27 mmol，定量產率)。MS (m/z): 591.6 (M+H)。

步驟3. 1-環丙基-3-(5-(2-(5-((2-甲氧基乙胺基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]-吡啶-7-基氧基)吡啶-2-基)脲(29)

在室溫下攪拌**28**(754 mmol，1.27 mmol)及TFA(5 mL)於DCM(25 mL)中之溶液5.5小時。藉由與DCM共同蒸發來移除TFA，溶解於最少量之甲醇中，用水稀釋且用1 N NaOH將pH值調節至約13。在痕量甲醇存在下用DCM萃取所得黏性懸浮液。經無水硫酸鎂乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮。藉由Biotage(SiliaSep 40 g濾筒；含2%氫氧化銨之

MeOH/DCM：經20 CV 1/99至10/90)純化殘餘物產生一種物質，用MeOH濕磨該物質時得到呈白色疏鬆固體狀之標題化合物29(360 mg，0.734 mmol，經2個步驟產率67%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 9.23 (bs, 1H), 8.56 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.51 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27-8.20 (m, 2H), 7.89 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.66 (bd, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.69 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.41 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.68-2.57 (m, 3H), 0.74-0.60 (m, 2H), 0.52-0.39 (m, 2H), 缺少一個NH。MS (m/z): 491.6 (M+H)。

流程13



實例17

***N*-((6-(7-(6-(3-環丙基脲基)吡啶-3-基氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-2-羥基-*N*-(2-甲氧基乙基)乙醯胺 (31)**

步驟1. 乙酸2-(((6-(7-(6-(3-環丙基脲基)吡啶-3-基氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)(2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙酯(30)

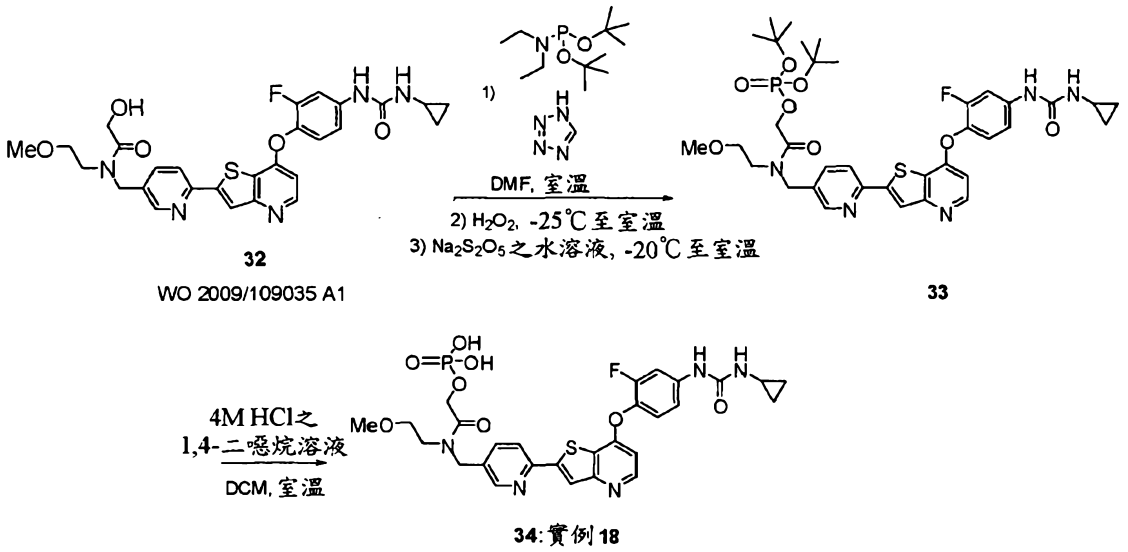
在氮氣下向攪拌之化合物**29**(108 mg，0.22 mmol)、乙醯基乙酸(73 mg，0.62 mmol)及三乙胺(114 μL，0.82 mmol)於DMF(3 mL)中之溶液中添加EDC鹽酸鹽(118 mg，0.62 mmol)及HOBT單水合物(39 mg，0.25 mmol)試劑，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。接著藉由添加水來淬滅反應物，且用AcOEt萃取。相繼用水、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和氯化銨水溶液及鹽水洗滌有機相，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。粗產物**30**未經任何進一步純化即用於下一步驟。MS (m/z): 591.7 (M+H)。

步驟2. *N*-((6-(7-(6-(3-環丙基脲基)吡啶-3-基氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-2-羥基-*N*-(2-甲氧基乙基)乙醯胺(31)

向攪拌之30(來自先前步驟)於MeOH/THF(15/5 mL)中之溶液中添加1 N NaOH(2.6 mL)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，濃縮且用水稀釋。震盪所得懸浮液15分鐘。藉由過濾收集固體，用水沖洗且空氣乾燥。藉由Biotage(SiliaSep 25 g濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至10/90)純化殘餘物產生一種物質，用甲醇濕磨該物質時得到呈白色疏鬆固體狀之標題化合物31(79 mg，0.144 mmol，經2個步驟產率72%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)：旋轉異構體之混合物, 9.23 (bs, 1H), 8.56-8.49 (m, 2H), 8.38-8.20 (m, 3H), 7.84-7.70 (m, 3H), 7.66 (bd, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.73-6.67 (m, 1H), 4.82-4.57 (m, 3H), 4.23及4.13 (2d, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.52-3.39 (m, 4H), 3.23-3.21 (2s, 3H), 2.65-2.57 (m,

1H), 0.74-0.60 (m, 2H), 0.53-0.37 (m, 2H)。MS (m/z): 549.6 (M+H)。

流程14



實例18

磷酸二氫2-(((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)(2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙酯(34)

步驟1. 磷酸二-第三丁酯2-(((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]-吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)(2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙酯(33)

經5小時在氬氣下向攪拌之化合物**32**(200 mg，0.35 mmol)及四唑(74 mg，1.06 mmol)於DMF(3 mL)中之懸浮液中以三份添加$(t\text{-BuO})_2PNEt_2$(750 μL，2.70 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2天，冷卻至-25℃，且緩慢添加過氧化氫(0.217 mL，3.54 mmol，50%水溶液)。經1小時使該反應混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌45分鐘。接著又使反

應混合物冷卻至-20℃，且緩慢添加偏亞硫酸氫鈉之水溶液(1.5 g於10 mL水中)。經1小時使反應混合物升溫至室溫，且分配於水與AcOEt之間。相繼用水、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和氯化銨水溶液及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SiliaSep 25 g濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至10/90)純化殘餘物，得到呈黏性油狀之標題化合物**33**，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。MS (m/z): 646.5, 702.5, 758.7 (M+H)。

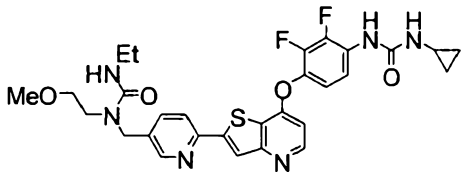
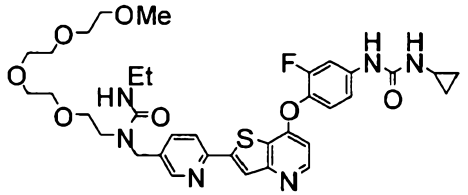
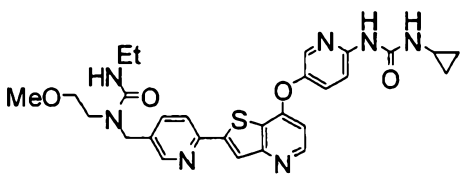
步驟2. 磷酸二氫2-(((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)(2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙酯(34)

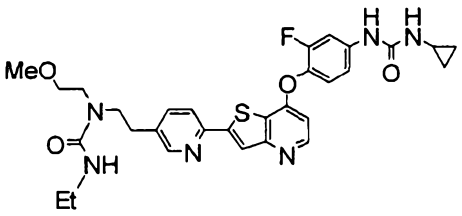
向攪拌之來自先前步驟之**33**於DCM(15 mL)中之溶液中添加4M HCl之1,4-二噁烷溶液(0.44 mL，1.75 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物(懸浮液)1小時。藉由過濾收集固體，用DCM沖洗且高真空乾燥。將殘餘物懸浮於MeOH中，濃縮且用最少量甲醇/水濕磨，得到呈灰白色疏鬆固體狀之標題化合物**34**(136 mg，0.21 mmol，經3個步驟60%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)：旋轉異構體之混合物, 8.71 (s, 1H), 8.58-8.48 (m, 2H), 8.37及8.33 (2 s, 1H), 8.29及8.24 (2d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.86-7.77 (m, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (bd, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 4.74-4.50 (m, 4H), 3.47 (bs, 4H), 3.24及3.21 (2s, 3H), 2.59-2.51 (m, 1H), 0.73-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m,

2H)。MS (m/z): 646.7 (M+H)。

藉由使相應二級胺前驅體**25**(流程11)、**179**(流程43)、**29**(流程12)及**288**(流程64)與異氰酸乙酯反應以一步製備化合物**35**至化合物**38**(實例**19**至實例**22**)。

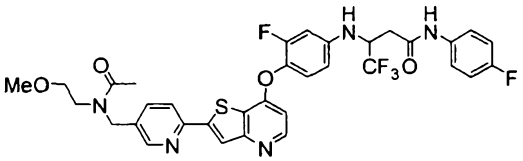
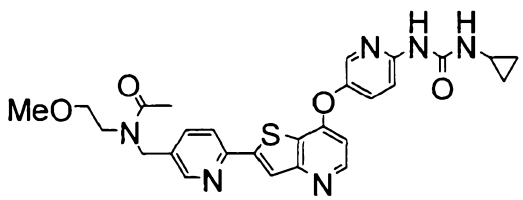
表3. 化合物**35**至化合物**38**(實例**19**至實例**22**)之表徵

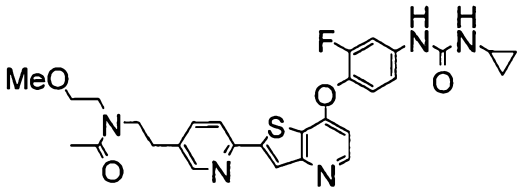
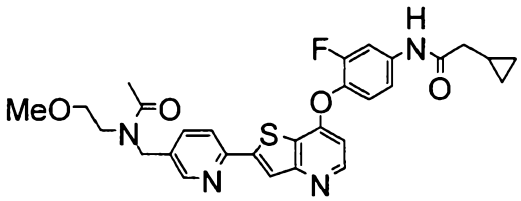
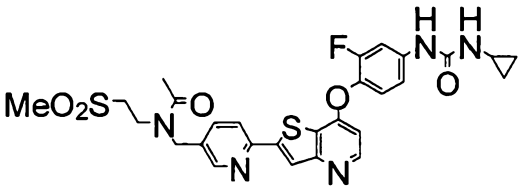
化合物	實例	結構	表徵
35	**19**	 *N*-[3-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2,3-二氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)]-*N*-(1-乙基)-*N*-(2-甲氧基乙基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 δ (ppm) : 8.53 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.51-8.46 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.03 (bt, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.28 (td, *J*=8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.88 (bd, *J*=2.9 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J*=5.5, 0.6 Hz, 1H), 6.44 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.44-3.35 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.12-3.04 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 1H), 1.02 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.73-0.59 (m, 2H), 0.49-0.35 (m, 2H)。MS (m/z): 597.6 (M+H)。
36	**20**	 *N*-[3-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)-噻吩并[3,2-*b*]-吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)]-*N*-(1-乙基)-*N*-[3-(2,5,8,11-四氧雜十三-13-基)]脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.76 (s, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.49 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.79-7.69 (m, 2H), 7.38 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=8.8, 1.4 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 6.61 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 6.44 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.56-3.35 (m, 16H), 3.21 (s, 3H), 3.12-3.04 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 1.03 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 711.7 (M+H)。
37	**21**	 *N*-[3((6-(7-(6-(3-環丙基脲基)-吡啶-3-基氧基)噻吩并[3,2-*b*]-吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)]-*N*-(1-乙基)-*N*-[3-(2-甲氧基乙基)]脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 9.23 (bs, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.48 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27-8.21 (m, 2H), 7.78-7.72 (m, 3H), 7.66 (bd, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.69 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 6.44 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.44-3.35 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.12-3.03 (m, 2H), 2.65-2.57 (m, 1H), 1.02 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.74-0.60 (m, 2H), 0.51-0.38 (m, 2H)。MS (m/z): 562.6 (M+H)。

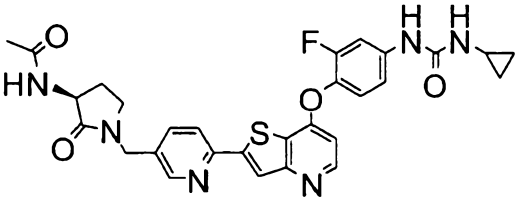
化合物	實例	結構	表徵
38	**22**	 *N*-[3-(2-(6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)-噻吩并[3,2-*b*]-吡啶-2-基)吡啶-3-基)乙基)]-*N*-(1-乙基)-*N*-[3-(2-甲氧基乙基)]脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.75 (s, 1H), 8.51 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.49 (bd, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (bd, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.63 (bd, *J*=5.4 Hz, 1H), 6.61 (bd, *J*=2.7 Hz, 1H), 6.25 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.45 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.37 (t, *J*=4.7 Hz, 2H), 3.31 (t, *J*=4.9 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.07-2.98 (m, 2H), 2.83 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 0.97 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 593.6 (M+H)。

藉由使相應胺前驅體**20**(表2)、**29**(流程12)、**288**(流程64)、**13**(流程9)、**98**(流程25)及**108**(流程28)與乙酸酐反應以一步製備化合物**39**至實例**44**(實例**23**至實例**28**)。

表4. 化合物**39**至化合物**44**(實例**23**至實例**28**)之表徵

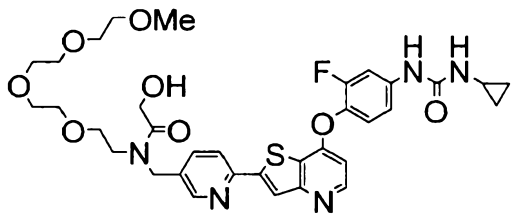
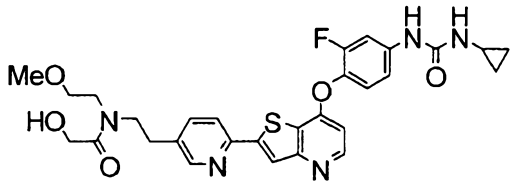
化合物	實例	結構	表徵
39	**23**	 4,4,4-三氟-3-(3-氟-4-(2-(5-((*N*-(2-甲氧基乙基)乙醯胺基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]-吡啶-7-基氧基)-苯基胺基)-*N*-(4-氟苯基)丁醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 旋轉異構體之混合物, 10.29 (s, 1H), 8.55-8.46 (m, 2H), 8.34及8.31 (2s, 1H), 8.28及8.22 (2d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.82-7.74 (m, 1H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.23 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.19-7.10 (m, 2H), 6.87 (dd, *J*=13.5, 2.5 Hz, 1H), 6.73-6.61 (m, 2H), 6.57-6.51 (m, 1H), 4.86-4.73 (m, 1H), 4.71及4.59 (2s, 2H), 3.54-3.40 (m, 4H), 3.24及3.21 (2s, 3H), 2.90 (dd, *J*=15.4, 3.6 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J*=15.5, 9.7 Hz, 1H), 2.13及2.05 (2s, 3H)。MS (m/z): 700.6 (M+H)。
40	**24**	 *N*-((6-(7-(6-(3-環丙基脲基)-吡啶-3-基氧基)噻吩并[3,2-*b*]-吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-*N*-(2-甲氧基乙基)-乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 旋轉異構體之混合物, 9.24 (bs, 1H), 8.60-8.48 (m, 2H), 8.38-8.14 (m, 3H), 7.89-7.62 (m, 4H), 6.73-6.67 (m, 1H), 4.73-4.54 (m, 2H), 3.54-3.37 (m, 4H), 3.26-3.18 (m, 3H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.12及2.05 (2s, 3H), 0.74-0.60 (m, 2H), 0.52-0.39 (m, 2H)。MS (m/z): 533.6 (M+H)。

化合物	實例	結構	表徵
41	25	 *N*-(2-(6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)-噻吩并[3,2-*b*]-吡啶-2-基)吡啶-3-基)乙基)-*N*-(2-甲氧基乙基)-乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)：旋轉異構體之混合物, 8.75 (s, 1H), 8.58-8.47 (m, 2H), 8.33及8.31 (2s, 1H), 8.23及8.20 (2d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.86及7.81 (2dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.20 (bd, *J*=10.2 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 6.61 (bd, *J*=2.3 Hz, 1H), 3.57 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 3.52 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 3.47-3.40 (m, 4H), 3.26及3.25 (2s, 3H), 2.92 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 2.84 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.00及1.91 (2s, 3H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 564.6 (M+H)。
42	26	 2-環丙基-*N*-(3-氟-4-(2-(5-((*N*-(2-甲氧基乙基)-乙醯胺基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]-吡啶-7-基氧基)苯基)-乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)：旋轉異構體之混合物, 10.20 (s, 1H), 8.55-8.48 (m, 2H), 8.37及8.33 (2s, 1H), 8.29及8.23 (2d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J*=13.2, 2.2 Hz, 1H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.47 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J*=8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.70-6.65 (m, 1H), 4.71及4.59 (2s, 2H), 3.54-3.40 (m, 4H), 3.24及3.21 (2s, 3H), 2.25 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.13及2.05 (2s, 3H), 1.13-1.02 (m, 1H), 0.57-0.43 (m, 2H), 0.28-0.15 (m, 2H)。MS (m/z): 549.6 (M+H)。
43	27	 *N*-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-*N*-(2-(甲磺醯基)乙基)乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 旋轉異構體之混合物, 8.80 (s, 1H), 8.58-8.50 (m, 2H), 8.39-8.33 (m, 1H), 8.32-8.23 (m, 1H), 7.86-7.77 (m, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.38 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.68-6.63 (m, 2H), 4.72及4.60 (2s, 2H), 3.75-3.52 (m, 3H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.04及3.01 (2s, 3H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.19及2.09 (2s, 3H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 598.5 (M+H)。

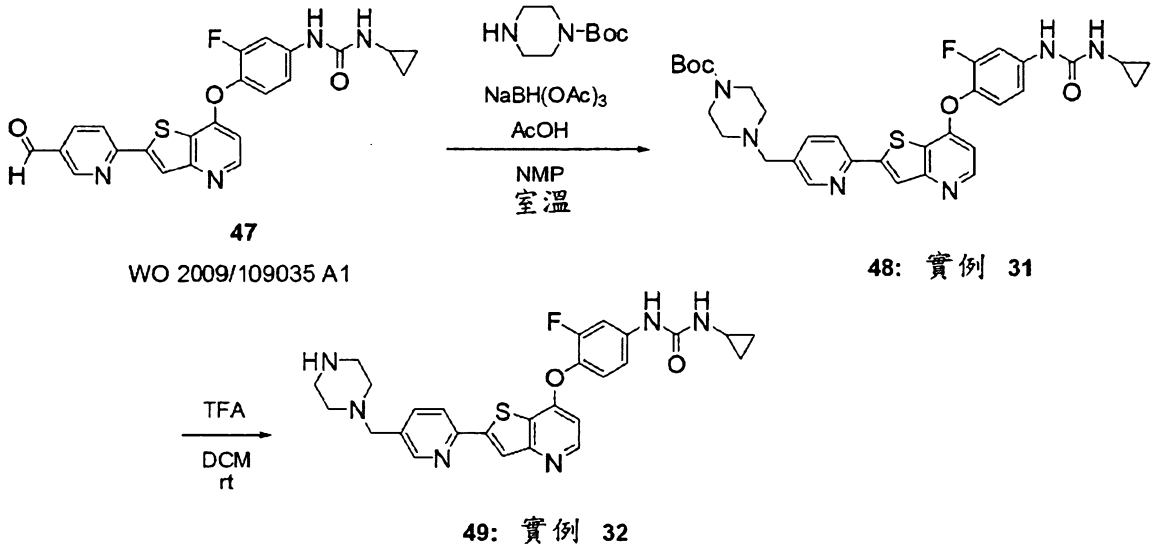
化合物	實例	結構	表徵
44	28	 (*S*)-N-(1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-2-側氧基吡咯啶-3-基)乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.75 (s, 1H), 8.55 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30-8.25 (m, 2H), 7.84 (dd, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.65 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 6.60 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 4.62-4.35 (m, 3H), 3.30-3.23 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.84-1.74 (m, 1H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 575.5 (M+H)。

類似於化合物**31**(實例**17**，流程13)，由相應二級胺前驅體**179**(流程43)及**288**(流程64)及乙醯基乙酸以兩步製備化合物**45**至**46**(實例**29**至**30**)。

表5. 化合物**45**至化合物**46**(實例**29**至實例**30**)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
45	29	 *N*-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)-噻吩并[3,2-*b*]-吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-2-羥基-*N*-(2,5,8,11-四氧雜十三-13-基)乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)：旋轉異構體之混合物, 8.73 (s, 1H), 8.57-8.49 (m, 2H), 8.38-8.20 (m, 2H), 7.85-7.76 (m, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (bd, *J*=9.5 Hz, 1H), 6.67-6.62 (m, 1H), 6.59 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 4.81-4.57 (m, 3H), 4.24及4.15 (2d, *J*=5.7 Hz, 2H), 3.58-3.37 (m, 16H), 3.22-3.19 (m, 3H), 2.59-2.51 (m, 1H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 698.6 (M+H)。
46	30	 *N*-(2-(6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)乙基)-2-羥基-*N*-(2-甲氧基乙基)-乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)：旋轉異構體之混合物, 8.71 (s, 1H), 8.58-8.48 (m, 2H), 8.33及8.31 (2s, 1H), 8.22 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.87及7.82 (2dd, *J*=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.5, 2.3 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (bd, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 6.58 (bd, *J*=2.3 Hz, 1H), 4.49及4.43 (2t, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.10及4.02 (2d, *J*=5.5 Hz, 2H), 3.62-3.40 (m, 5H), 一個CH_2經水峰遮蔽, 3.26及3.25 (2s, 3H), 2.96-2.83 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 580.6 (M+H)。

流程15



47

WO 2009/109035 A1

48: 實例 31

49: 實例 32

實例31及32

4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]-吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(48)及1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]-吡啶-7-基氧基)苯基)脲(49)

步驟1. 4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]-吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(48)

在室溫下在氮氣下音波處理1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-甲醯基吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(47，3 g，5.90 mmol，乙酸鹽)、1-boc-哌嗪(1.65 g，8.85 mmol)及乙酸(675 μL，11.80 mmol)於NMP(50 mL)中之懸浮液3小時，以獲得溶液，接著添加$NaBH(OAc)_3$(3.95 g，17.70 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3天，接著藉由添加水淬滅。用4N NaOH將pH值調節至12至13，且攪拌懸浮液且音波處理1小時。藉由過濾收集固體，用水沖洗且空

氣乾燥。藉由Biotage(SNAP 50 g KP-Sil濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 1/99至10/90)純化殘餘物兩次。收集所需溶離份，濃縮且用具有痕量甲醇之AcOEt/己烷共同沈澱，得到呈白色疏鬆固體狀之標題化合物**48**(1.511 g，2.44 mmol，產率41%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.71 (s, 1H), 8.56 (bd, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (bdd, *J*=8.8, 1.2 Hz, 1H), 6.65 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 6.57 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 4H經水峰隱藏, 2.59-2.51 (m, 1H), 2.42-2.27 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 619.4 (M+H)。

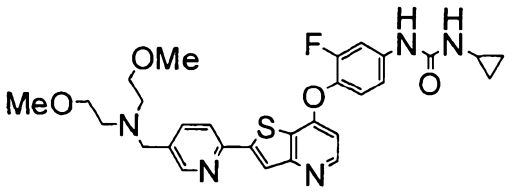
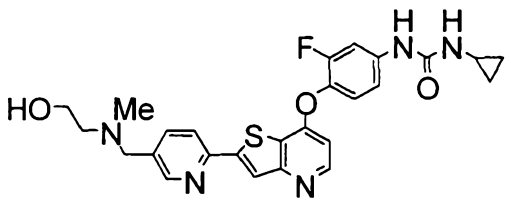
步驟2. 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]-吡啶-7-基氧基)苯基)脲(49)

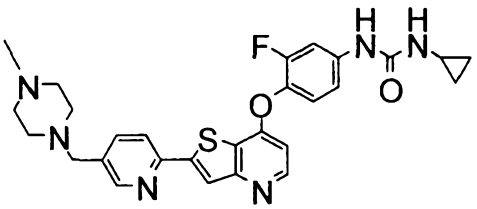
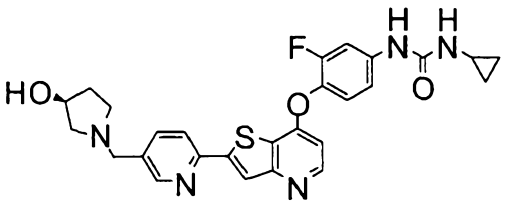
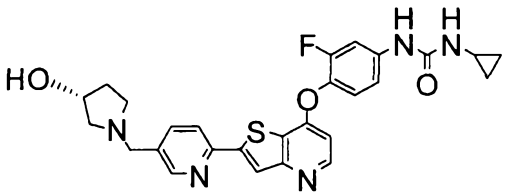
在室溫下攪拌**48**(1.456 g，2.35 mmol)及TFA(15 mL)於DCM(50 mL)中之溶液5小時。藉由與DCM共同蒸發移除TFA，用水稀釋殘餘物，且用1 N NaOH將pH值調節至約12至13。音波處理所得懸浮液15分鐘。藉由過濾收集固體，用水沖洗且高真空乾燥，得到呈灰白色疏鬆固體狀之標題化合物**49**(1.227 g，痕量TFA)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.76 (bs, 1H), 8.54 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.5, 2.3 Hz, 1H), 7.38

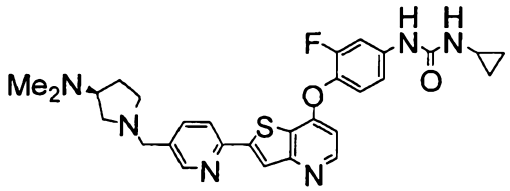
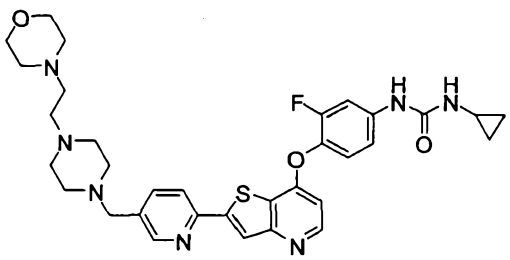
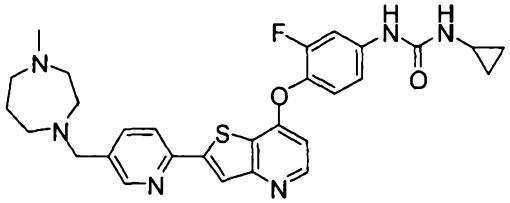
(t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (bd, *J*=10.2 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 6.62 (bs, 1H), 3.58-3.48 (m, 2H), 2.73-2.64 (m, 4H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 4H), 0.69-0.62 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H), 缺少一個NH。MS (m/z): 519.6 (M+H)。

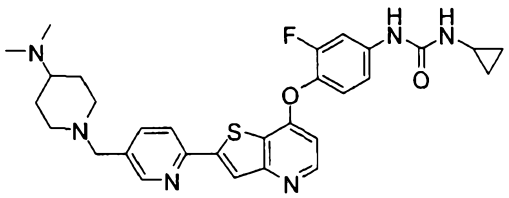
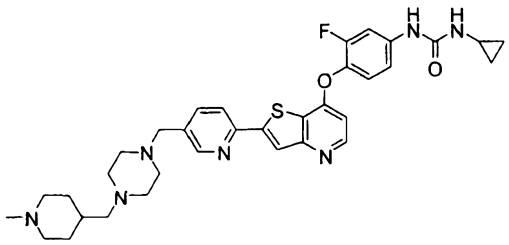
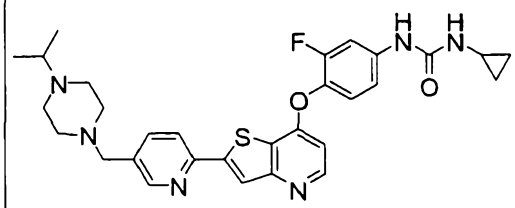
類似於化合物**48**(實例**31**，流程15)，藉由用適當胺還原胺化化合物**47**以一步製備化合物**50**至化合物**60**(實例**33**至實例**43**)。

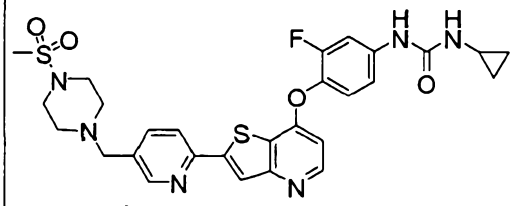
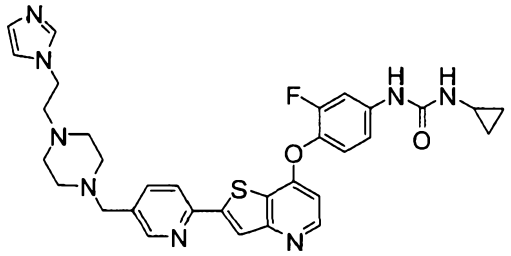
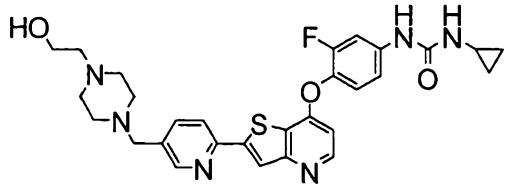
表6. 化合物**50**至化合物**60**(實例**33**至實例**43**)之表徵

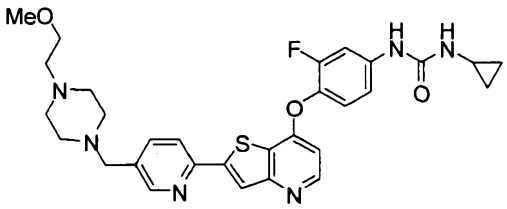
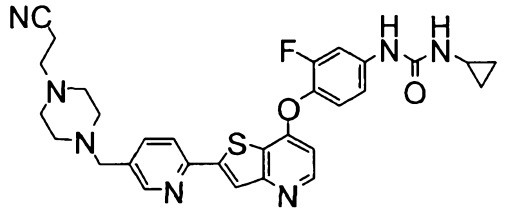
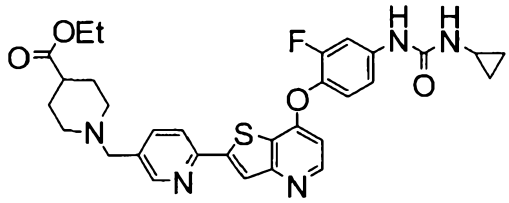
化合物	實例	結構	表徵
50	**33**	 1-(4-(2-(5-((雙(2-甲氧基乙基)胺基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]-吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ (ppm) : 8.65 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.49 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.14-8.08 (m, 2H), 8.00 (dd, J=8.2,2.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J*=13.1,2.5 Hz, 1H), 7.52 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 6.66 (dd, *J*=5.7,1.0 Hz, 1H), 4.04-3.97 (br s, 2H), 3.61 (t, *J*=5.5 Hz, 4H), 3.38 (s, 6H), 2.98-2.90 (m, 4H), 2.67-2.60 (m, 1H), 0.83-0.77 (m, 2H), 0.59-0.54 (m, 2H)。MS (m/z): 566.6 (M+H)。
50-A	**33-A**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-(((2-羥基乙基)(甲基)胺基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.79 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.51 (d, *J*=5.48 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=8.021 Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.37 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.63 (m, 2H), 4.45 (t, *J*=5.48 Hz, 1H), 3.59 (sm, 2H), 3.52 (q, *J*=6.065 Hz, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.45 (t, *J*=6.26 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 0.644 (m, 2H), 0.429 (m, 2H)。MS (m/z) 508.503 (M+H)。

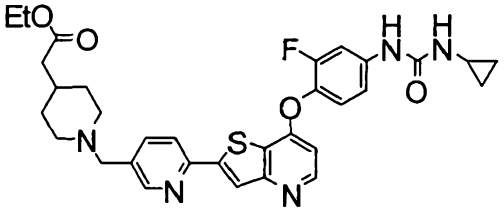
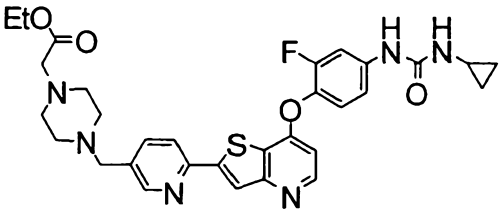
化合物	實例	結構	表徵
51	**34**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]-吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ (ppm) : 8.60 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.49 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.14-8.08 (m, 2H), 7.93 (dd, *J*=8.0,2.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J*=13.1,2.9 Hz, 1H), 7.33 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 6.66 (dd, *J*=5.7,1.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.85-2.37 (m, 9H), 2.32 (s, 3H), 0.83-0.77 (m, 2H), 0.59-0.54 (m, 2H)。MS (m/z): 533.6 (M+H)。
52	**35**	 (*S*)-1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]-吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.77-8.69 (m, 1H), 8.56 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.5, 2.3 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.20 (bd, *J*=8.9 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J*=5.4, 0.7 Hz, 1H), 6.62-6.54 (m, 1H), 4.72 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 4.25-4.16 (m, 1H), 3.67 (d, *J*=13.5 Hz, 1H), 3.61 (d, *J*=13.5 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J*=9.6, 6.3 Hz, 1H), 2.61 (q, *J*=7.6 Hz, 1H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.34 (dd, *J*=9.6, 3.5 Hz, 1H), 2.01 (六重峰, *J*=6.5 Hz, 1H), 1.60-1.51 (m, 1H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 520.5 (M+H)。
53	**36**	 (*R*)-1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((3-羥基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]-吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.71 (s, 1H), 8.56 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J*=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (bd, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 6.57 (bd, *J*=2.3 Hz, 1H), 4.73 (bd, *J*=4.5 Hz, 1H), 4.25-4.16 (m, 1H), 3.68 (d, *J*=13.3 Hz, 1H), 3.62 (d, *J*=12.9 Hz, 1H), 2.75-2.52 (m, 3H), 2.48-2.30 (m, 2H), 2.00 (六重峰, *J*=7.0 Hz, 1H), 1.61-1.51 (m, 1H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 520.5 (M+H)。

化合物	實例	結構	表徵
54	**37**	 (*S*)-1-環丙基-3-(4-(2-(5-((3-(二甲胺基)吡咯啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.70 (s, 1H), 8.59 (d, *J*=1.8Hz, 1H), 8.55 (d, *J*=5.5Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.89 (dd, *J*=8.0, 1.9Hz, 1H), 7.42 (t, *J*=9.0Hz, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 6.68 (d, *J*=5.3Hz, 1H), 6.62(d, *J*=2.6Hz, 1H), 3.71(d, *J*=3.5Hz, 1H), 3.62 (d, *J*=3.5Hz, 1H), 2.75-2.70 (m, 2H), 2.66-2.57 (m, 2H), 2.52-2.47 (m, 1H), 2.35-2.33 (m, 1H), 2.13-2.11 (m, 6H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.67-1.62 (m, 1H), 0.71-0.67 (m, 2H), 0.48-0.45 (m, 2H)。MS (m/z): 547.6 (M+H)。
54-A	**37-A**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-(2-(N-嗎啉基)乙基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.83(s, 1H), 8.58-8.55(m, 2H), 8.36(s, 1H), 8.28(d, 1H, J=8.2Hz), 8.19(s, 1H), 7.89(dd, 1H, J1=1.9Hz, J2=8.2Hz), 7.77(dd, 1H, J1=2.3Hz, J2=13.5Hz), 7.41(t, 1H, J=9.0Hz), 7.25-7.22(m, 1H), 6.69-6.67(m, 1H), 3.59-3.57(m, 6H), 2,62-2.57(m, 1H), 2.54-2.42(m, 16H), 0.71-0.66(m, 2H), 0.48-0.44(m, 2H)。MS (m/z): 632.7 (M+H)
54-B	**37-B**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.79 (s, 1H), 8.56 (bd, J=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.9, 1.5 Hz, 1H), 6.68-6.61 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.70-2.61 (m, 4H), 2.59-2.50 (m, 5H), 2.24 (s, 3H), 1.77-1.67 (m, 2H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 547.6 (M+H)

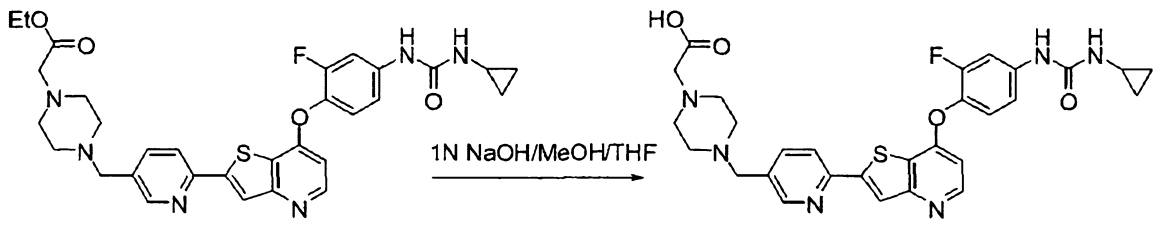
化合物	實例	結構	表徵
54-C	**37-C**	 1-環丙基-3-(4-(2-(5-((4-(二甲胺基)哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 9.25 (s, 1H), 8.58-8.54 (m, 2H), 8.36(s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.89 (dd, 1H, J1=6.1Hz, J2=1.9Hz), 7.78 (dd, 1H, J1=2.5Hz, J2=13.7Hz), 7.40 (t, 1H, J=9.0Hz), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.07 (d, 1H, J=1.9Hz), 6.69 (d, 1H, J=5.5Hz), 3.57 (s, 2H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.60-2.58 (m, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.22-2.20 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.49-1.44 (m, 2H), 0.69-0.65 (m, 2H), 0.48-0.44 (m, 2H)(甲酸鹽)。MS (m/z): 561.7 (M+H)。
54-D	**37-D**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 8.56-8.54 (m, 1H), 8.45 (d, 1H, J=5.5Hz), 8.08-8.06 (m, 2H), 7.89 (dd, 1H, J1=2.2Hz, J2=8.3Hz), 7.66 (dd, 1H, J1=2.3Hz, 2=12.9Hz), 7.29 (m, 1H, J=8.8Hz), 7.20-7.18 (m, 1H), 6.63 (dd, 1H, J1=1.0Hz, J2=5.5Hz), 3.61 (s, 2H), 2.86-2.83 (m, 2H), 2.62-2.54 (m, 8H), 2.24 (s, 3h), 2.21-2.20 (D, 2H, J=7.0Hz), 1.99 (t, 2H, J=10.4Hz), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 1H), 1.27-1.15 (m, 2H), 0.78-0.73 (m, 2H), 0.54-0.53 (m, 2H)。MS (m/z): 630.6 (M+H)。
54-E	**37-E**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-異丙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.71 (s, 1H), 8.54 (bd, J=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.20 (bd, J=10.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.57 (bd, J=2.3 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.65-2.51 (m, 2H), 2.49-2.32 (m, 8H), 0.95 (d, J=6.7 Hz, 6H), 0.71-0.58 (m, 2H), 0.50-0.38 (m, 2H)。MS (m/z): 561.5 (M+H)。

化合物	實例	結構	表徵
54-F	**37-F**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-(甲磺醯基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 8.57 (bd, J=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.20 (bd, J=9.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.59 (bd, J=2.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.16-3.10 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.57-2.52 (m, 1H), 4H經水峰隱藏, 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 567.2 (M+H)。
54-G	**37-G**	 1-(4-(2-(5-((4-(2-(1H-咪唑-1-基)乙基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 8.54 (bd, J=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.61 (bs, 1H), 7.38 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.9, 1.3 Hz, 1H), 7.17 (bs, 1H), 6.85 (bs, 1H), 6.64 (dd, J=5.4, 0.7 Hz, 1H), 6.58 (bd, J=2.5 Hz, 1H), 4.05 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.60 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.50-2.30 (m, 8H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.37 (m, 2H)。MS (m/z): 613.5 (M+H)。
55	**38**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]-吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.72 (s, 1H), 8.54 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.5, 2.3 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (bd, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J*=5.4, 0.7 Hz, 1H), 6.57 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 4.48-4.30 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.48 (q, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.48-2.30 (m, 8H), 一個CH_2隱藏, 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 563.6 (M+H)。

化合物	實例	結構	表徵
56	**39**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]-吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 8.54 (bd, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.20 (bd, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 6.57 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.41 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.49-2.30 (m, 10H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.37 (m, 2H)。MS (m/z): 577.6 (M+H)。
57	**40**	 1-(4-(2-(5-((4-(2-氰基乙基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]-吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.72 (s, 1H), 8.54 (bd, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=9.0, 1.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J*=5.5, 0.8 Hz, 1H), 6.58 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.66 (bt, *J*=6.5 Hz, 2H), 2.59-2.35 (m, 11H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.37 (m, 2H)。MS (m/z): 572.7 (M+H)。
58	**41**	 1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸乙酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.71 (s, 1H), 8.54 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (bd, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.65 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 6.58 (bd, *J*=2.7 Hz, 1H), 4.05 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.82-2.72 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.64-1.51 (m, 2H), 1.17 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.37 (m, 2H)。MS (m/z): 590.6 (M+H)。

化合物	實例	結構	表徵
59	**42**	 2-(1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙酸乙酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.71 (s, 1H), 8.53 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.20 (bd, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 6.58 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 4.04 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.84-2.75 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.22 (d, *J*=6.7 Hz, 2H), 1.97 (bt, *J*=10.8 Hz, 2H), 1.73-1.56 (m, 3H), 1.28-1.17 (m, 2H), 1.16 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 604.6 (M+H)。
60	**43**	 2-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.72 (s, 1H), 8.54 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.5, 2.5 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (bd, *J*=10.3 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 6.58 (bd, *J*=2.3 Hz, 1H), 4.07 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.47-2.35 (m, 4H), 1.18 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.37 (m, 2H), 4H經溶劑隱藏。MS (m/z): 605.6 (M+H)。

流程 16



60: 實例 **43**　　**61**: 實例 **44**

實例 **44**

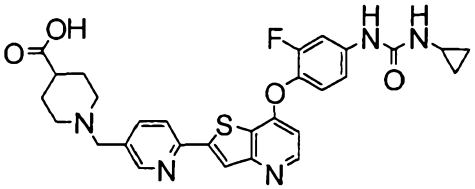
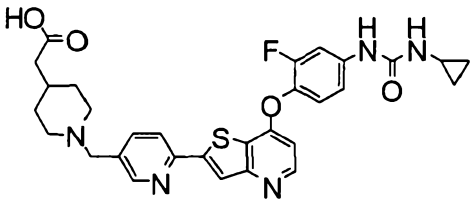
2-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙酸(61)

向攪拌之酯 **60**(85 mg，0.14 mmol)於MeOH/THF(5/5 mL)

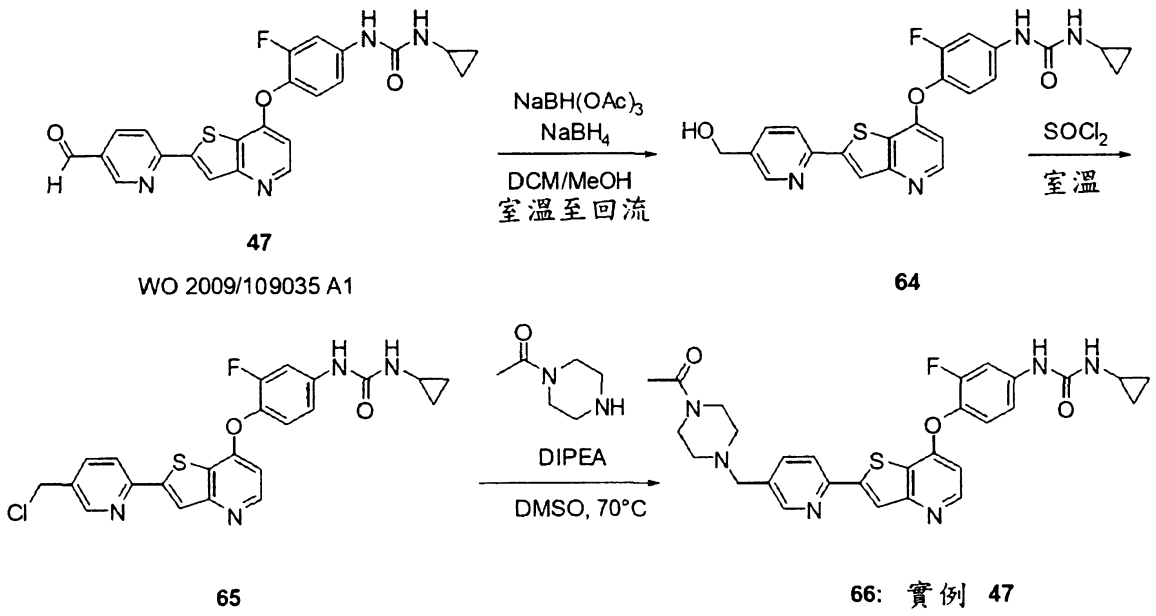
之混合物中之溶液中添加1 N NaOH(2 mL)。在室溫下攪拌反應混合物3小時，濃縮，用最少量水稀釋，用1 N HCl淬滅至中性pH值，且濃縮。藉由Biotage(SNAP 10 g濾筒；含2%氫氧化銨之MeOH/DCM：經20 CV 5/95至30/70，接著經10 CV 100% MeOH)純化殘餘物，得到呈象牙色固體狀之標題化合物**44**(72 mg，0.118 mmol，產率84%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.95 (s, 1H), 8.55 (bd, J=1.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.40-7.00 (m, 1H), 7.20 (bd, J=9.0 Hz, 1H), 6.72 (bd, J=2.7 Hz, 1H), 6.64 (d, J=5.3 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.69 (bs, 4H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.48 (bs, 2H, 部分隱藏), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H), 4H經水峰隱藏，存在1當量甲醇。MS (m/z): 577.6 (M+H)。

類似於化合物**61**(實例**44**，流程16)，藉由用氫氧化鈉水解酯**58**及**59**，最終藉由製備型HPLC純化以一步製備化合物**62**至化合物**63**(實例**45**至實例**46**)。

表7. 化合物62及化合物63(實例45及實例46)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
62	45	 1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 12.12 (bs, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.54 (bd, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.86 (bd, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (bd, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.65 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 6.57 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.84-2.70 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 1H), 2.11-1.98 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 2H), 1.64-1.49 (m, 2H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 562.5 (M+H)。
63	46	 2-(1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.89 (s, 1H), 8.54 (bd, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.19 (bs, 2H, 甲酸鹽), 7.85 (dd, *J*=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.21 (bd, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.73 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.80 (bd, *J*=11.2 Hz, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.14 (bd, *J*=6.5 Hz, 2H), 1.98 (bt, *J*=10.9 Hz, 2H), 1.64 (bd, *J*=10.0 Hz, 3H), 1.28-1.13 (m, 2H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H), 缺少一個羧酸OH, 雙甲酸鹽。MS (m/z): 576.5 (M+H)。

流程 17



47

WO 2009/109035 A1

64

65

66: 實例 47

實例 47

1-(4-(2-(5-((4-乙醯基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲(66)

步驟 1. 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-(羥甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(64)

向 1 L 圓底燒瓶中 47(5.60 g，12.49 mmol)於 DCM(200 mL)/MeOH(20 mL)之混合物中之懸浮液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(5.29 g，24.97 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 5 小時。再添加三乙醯氧基硼氫化鈉(5.29 g，24.97 mmol)且在室溫下攪拌混合物 16 小時。接著添加 $NaBH_4$(2 g，52.9 mmol)至反應混合物中，在室溫下攪拌 24 小時。最終，再添加 $NaBH_4$(2 g，52.9 mmol)，且加熱反應混合物至回流維持 5 小時，接著冷卻至室溫，濃縮，用 10% HCl(100 mL)淬滅，且用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(200 mL)緩慢中和，得

到灰色沈澱。震盪懸浮液15分鐘，且藉由過濾收集固體，用水(2×25 mL)沖洗，且高真空乾燥，得到呈淺灰色固體狀之標題化合物**64**(5.34 g，11.85 mmol，產率94%)。MS (m/z): 451.5 (M+H)。該物質未經另外純化即用於下一步驟。

步驟2. 1-(4-(2-(5-(氯甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲(65)

向含有**64**(5.34 g，11.85 mmol)之500 mL圓底燒瓶中緩慢添加$SOCl_2$(30 mL，411 mmol)。在室溫下攪拌黃色溶液2小時，且冷卻至0℃。藉由添加冰(150 g)及水(100 mL)來淬滅反應混合物，且在室溫下震盪黃色懸浮液1小時。藉由過濾收集固體，用水沖洗且高真空乾燥。用AcOEt濕磨粗產物得到呈黃色固體狀之標題化合物65(5.55 g，根據HPLC純度為約40%，受消-環丙基副產物污染)。MS (m/z): 469.1 (M+H)。該物質未經另外純化即用於下一步驟。

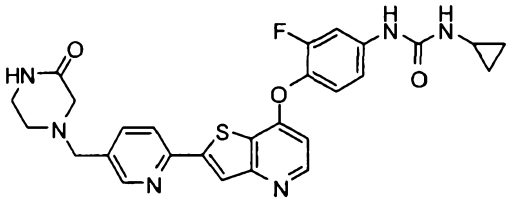
步驟3. 1-(4-(2-(5-((4-乙醯基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲(66)

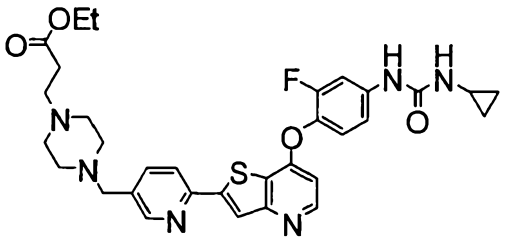
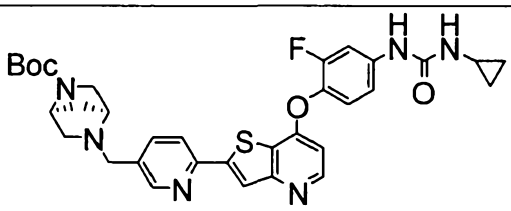
在70℃下加熱攪拌之**65**(1 g，2.13 mmol，40%，來自先前步驟)、1-乙醯基-哌嗪(328 mg，2.56 mmol)及DIPEA(1.12 mL，6.40 mmol)於DMSO(20 mL)中之溶液隔夜，接著回至室溫。接著藉由添加水及1 N NaOH來淬滅反應混合物。藉由過濾收集所得懸浮液，用水沖洗且空氣乾燥。藉由Biotage(SNAP 50 g濾筒；含2%氫氧化銨之MeOH/DCM：經20 CV 0/100至10/90；接著經10 CV 10/90至15/85；SiliaFlash 120 g濾筒，含2%氫氧化銨之

MeOH/DCM：經20 CV 0/100至10/90，接著經10 CV 10/90至20/80)純化粗產物兩次產生一種物質，用MeOH濕磨該物質時得到呈灰白色固體狀之標題化合物**66**(79 mg，0.14 mmol，產率6%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)：8.71 (s, 1H), 8.57 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.5, 2.5 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.20 (bd, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.65 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 6.57 (bd, *J*=2.3 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.48-3.40 (m, 4H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.44-2.31 (m, 4H), 1.98 (s, 3H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 561.5 (M+H)。

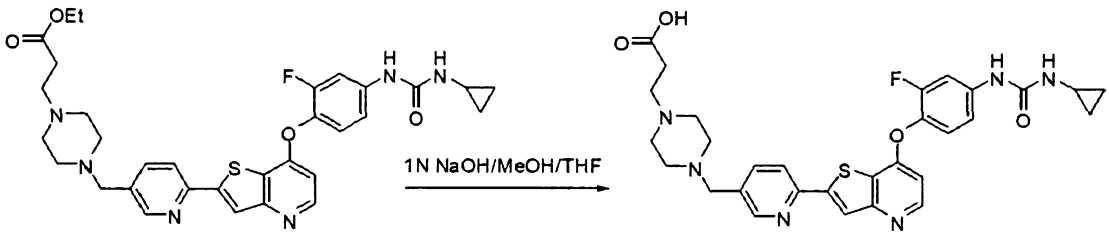
類似於化合物**66**(實例**47**，流程17)，藉由使適當胺與氯化物**65**反應以一步製備化合物**67**至化合物**69**(實例**48**至實例**50**)。

表8. 化合物**67**至化合物**69**(實例**48**至實例**50**)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
67	**48**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((3-側氧基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]-吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)：8.77 (s, 1H), 8.58 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J*=8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.79 (bs, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=8.8, 1.4 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J*=5.5, 0.8 Hz, 1H), 6.62 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.62-2.51 (m, 3H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 533.6 (M+H)。

化合物	實例	結構	表徵
68	**49**	 3-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基-脲基)-2-氟苯氧基)-噻吩并[3,2-*b*]-吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙酸乙酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.72 (s, 1H), 8.54 (bd, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=8.8, 1.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J*=5.5, 0.8 Hz, 1H), 6.58 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 4.05 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.58-2.30 (m, 13H), 1.17 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.37 (m, 2H)。 MS (m/z): 619.7 (M+H)。
69	**50**	 (1*S*,4*S*)-5-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯	MS (m/z): 631.7 (M+H)。

流程 18



68: 實例 **49**　　**70**: 實例 **51**

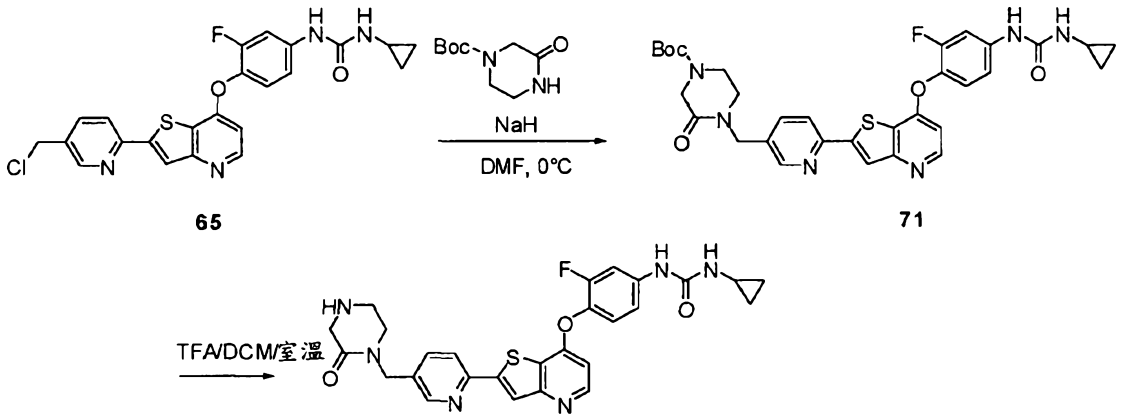
實例 **51**

3-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙酸(70)

向攪拌之**68**(100 mg，0.16 mmol)於MeOH/THF(5/5 mL)之混合物中之溶液中添加1 N NaOH(2.42 mL)。在60℃下加熱反應混合物40分鐘，接著回至室溫。濃縮反應混合物，用水稀釋，用1 N HCl中和直至形成沈澱-凝膠(pH值

約4至5)且音波處理1小時。藉由過濾收集固體，用水沖洗且空氣乾燥。濕磨粗固體且於最少量甲醇中音波處理。藉由過濾收集固體，用甲醇沖洗且高真空乾燥，得到呈灰白色固體狀之所需產物(66 mg，0.11 mmol，產率69%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)：缺少一個羧酸OH, 8.72 (s, 1H), 8.54 (bd, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.5, 2.5 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=9.0, 1.2 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J*=5.5, 0.8 Hz, 1H), 6.58 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.65-2.30 (m, 13H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 591.5 (M+H)。

流程19



65　71

72: 實例52

實例52

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((2-側氧基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(72)

步驟1. 4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并

[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-3-側氧基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(71)

在0℃下在氮氣下向攪拌之NaH(426 mg，於礦物油中之60%分散液，10.66 mmol)於DMF(15 mL)中之懸浮液中添加3-側氧基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(512 mg，2.56 mmol)於DMF(5 mL)中之溶液。15分鐘之後，添加氯化物**65**(1 g，2.13 mmol，40%，流程17)於DMF(5 mL)中之溶液。在0℃下攪拌反應混合物1.5小時，且藉由添加1 N HCl及水淬滅。過濾所得懸浮液且用水沖洗固體材料及空氣乾燥。將粗產物懸浮於MeOH中，且攪拌懸浮液1小時，過濾且用MeOH沖洗濾餅。收集母液及洗滌液，濃縮且藉由Biotage(SNAP 25 g濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至10/90)純化殘餘物，得到呈灰白色黏性固體之標題化合物**71**(60 mg，0.095 mmol，產率4%)。MS (m/z): 633.6 (M+H)。

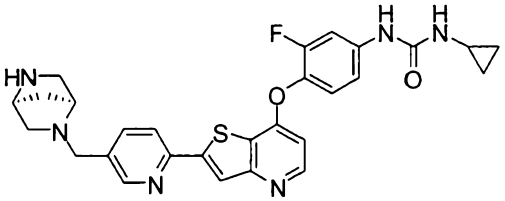
步驟2. 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((2-側氧基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(72)

在室溫下攪拌**71**(60 mmol，0.095 mmol)及TFA(5 mL)於DCM(20 mL)中之溶液5小時。藉由與DCM及MeOH共同蒸發來移除TFA，用水稀釋，且用1 N NaOH將pH值調節至約12。用含有痕量MeOH之DCM萃取所得凝膠。經無水硫酸鎂乾燥經合併之有機萃取物，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 10 g管柱；含2%氫氧化銨之MeOH/DCM：經20 CV 0/100至10/90，經10 CV 10/90至20/80，接著經5 CV 20/80)純化殘餘物，得到呈白色黏性固體狀之標題化

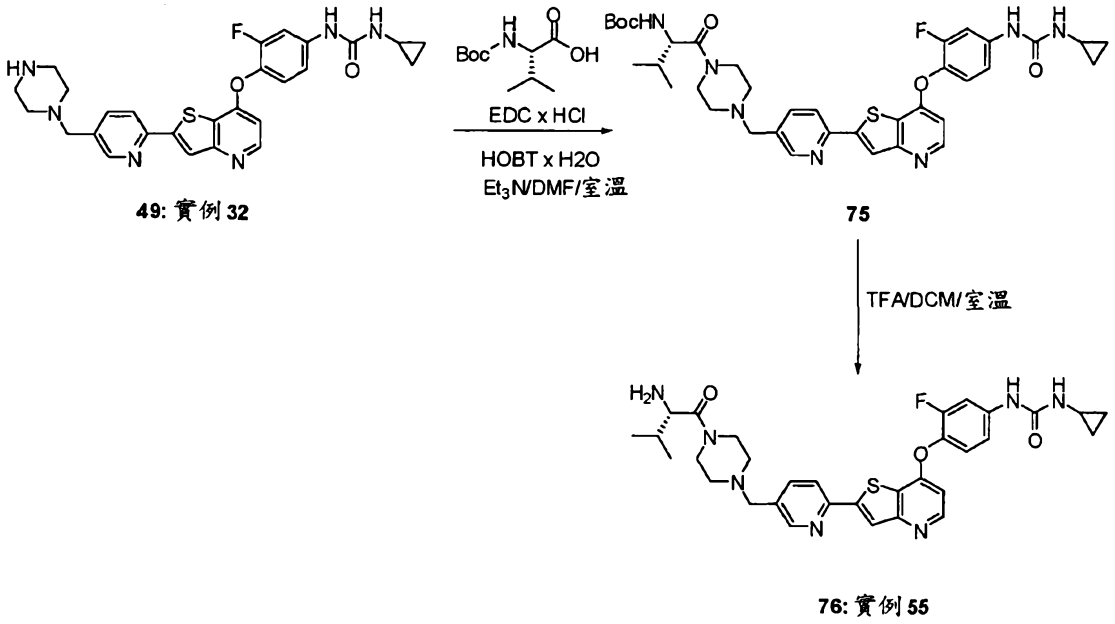
合物**72**(35 mg，0.066 mmol，產率69%，痕量TFA)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.72 (s, 1H), 8.55 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.9, 1.5 Hz, 1H), 6.65 (dd, J=5.3, 0.6 Hz, 1H), 6.58 (bd, J=2.7 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.28 (t, J=5.5 Hz, 2H), 2.95 (t, J=5.4 Hz, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)，缺少一個NH。MS (m/z): 533.4 (M+H)。

類似於化合物**72**(實例**52**，流程19)，藉由使化合物**69**(實例**50**)去除Boc保護基以一步製備化合物**73**(實例**53**)。

表9. 化合物**73**(實例**53**)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
73	**53**	 1-(4-(2-(5-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 9.01 (s, 1H), 8.56 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=14.0, 2.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J=10 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.64 (d, J=5.6 Hz, 1H), 4.10 (s, 0.5H, NH), 3.38 (s, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.03 (d, J=10.0 Hz, 1H), 2.76 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.35 (d, J=8.8 Hz, 1H), 1.69 (d, J=8.8 Hz, 1H), 1.42 (d, J=8.8 Hz, 1H), 0.67-0.61 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 531.5 (M+H)。

流程20



49: 實例32　　75　　76: 實例55

實例55

(*S*)-1-(4-(2-(5-((4-(2-胺基-3-甲基丁醯基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲(76)

步驟1. (*S*)-1-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基胺基甲酸第三丁酯(75)

在氮氣下向攪拌之化合物**49**(150 mg，0.289 mmol，流程15)，Boc-L-纈胺酸(94 mg，0.43 mmol)及三乙胺(120 μL，0.87 mmol)於DMF(5 mL)中之溶液中添加HOBT單水合物(49 mg，0.32 mmol)及EDC鹽酸鹽(139 mg，0.72 mmol)試劑，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。接著使反應混合物分配於AcOEt與飽和碳酸氫鈉水溶液之間。相繼用飽和氯化銨水溶液、飽和氯化銨水溶液及鹽水洗滌有機

層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(Snap 25 g；MeOH/DCM：經20 CV 1/99至10/90)純化粗產物，得到呈無色黏性薄膜狀之標題化合物**75**(171 mg，0.238 mmol，產率82%)。MS (m/z): 718.4 (M+H)。

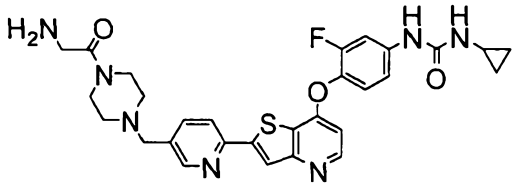
步驟2. (*S*)-1-(4-(2-(5-((4-(2-胺基-3-甲基丁醯基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲(76)

在室溫下攪拌**75**(171 mmol，0.238 mmol)及TFA(2 mL)於DCM(10 mL)中之溶液2小時。藉由與DCM共同蒸發來移除TFA，用最少量水稀釋，且用飽和碳酸氫鈉水溶液最後用幾滴1 N NaOH將pH值調節至約10。音波處理所得懸浮液15分鐘。藉由過濾收集固體，用水沖洗且高真空乾燥。接著藉由Biotage(SiliaFlash 12 g濾筒；含2%氫氧化銨之MeOH/DCM：經20 CV 5/95至15/85，接著經10 CV 15/85至20/80)純化粗產物，得到呈白色黏性固體狀之標題化合物**76**(110 mg，0.178 mmol，產率74%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.75 (s, 1H), 8.57 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.5, 2.5 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.21 (bd, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.65 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 6.61 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.54-3.42 (m, 5H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.48-2.28 (m, 4H), 2.20-1.80 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 1H), 0.87 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.78 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.73-0.58 (m, 2H), 0.50-

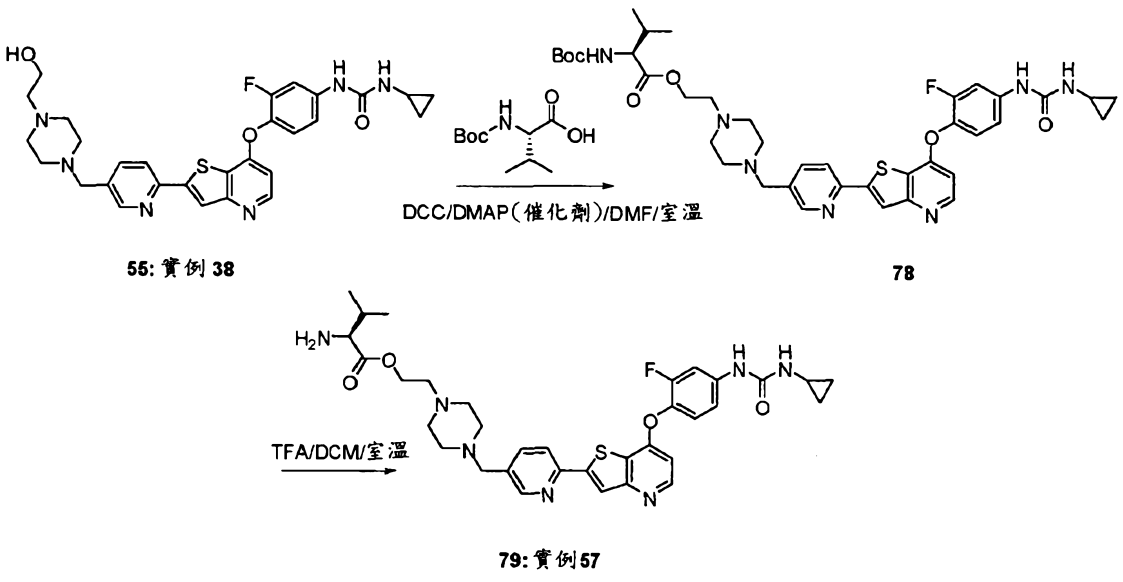
0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 519.6及618.7 (M+H)。

類似於化合物**76**(實例**55**，流程20)，以哌嗪**49**為起始物以兩步製備化合物**77**(實例**56**)。

表10. 化合物**77**(實例**56**)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
77	56	 1-(4-(2-(5-((4-(2-胺基乙醯基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]-吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.81 (s, 1H), 8.58 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.66-7.42 (m, 2H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (bd, *J*=10.2 Hz, 1H), 6.69-6.62 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.48-2.35 (m, 4H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.37 (m, 2H)。MS (m/z): 519.5及576.5 (M+H)。(TFA鹽)

流程21



實例57

2-胺基-3-甲基丁酸(*S*)-2-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-

基)乙酯(79)

步驟1. 2-(丁氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸(*S*)-2-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙酯(78)

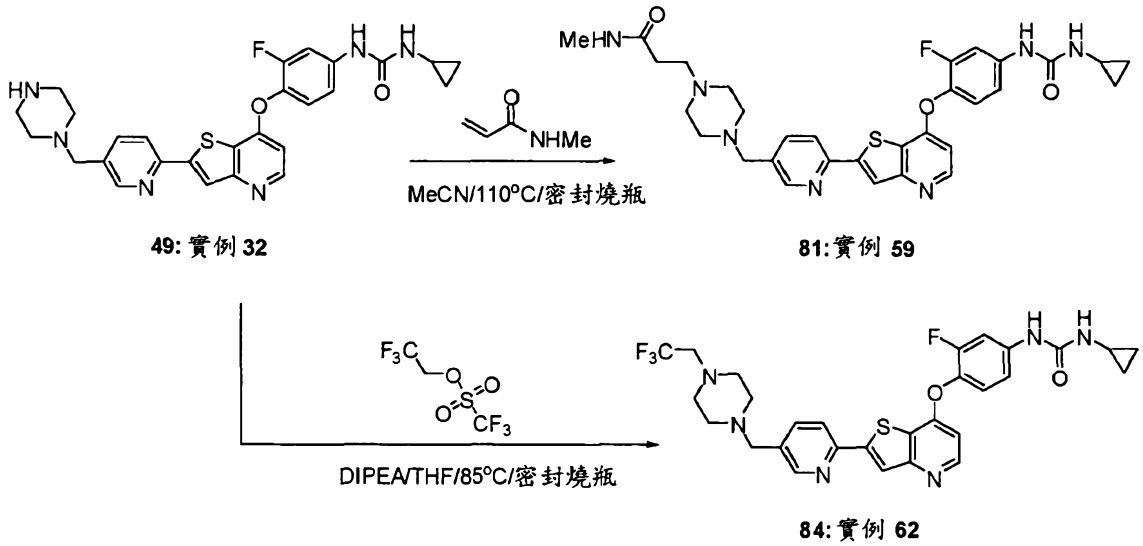
在氮氣下向攪拌之化合物**55**(實例**38**，表6)(100 mg，0.178 mmol)、Boc-L-Val-OH(58 mg，0.27 mmol)及DMAP(4.4 mg，0.036 mmol)於DMF(4 mL)中之溶液中添加DCC試劑(73 mg，0.35 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。再分別添加Boc-L-Val-OH(60 mg，0.28 mmol)、DCC(95 mg，0.46 mmol)及DMF(2 mL)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。再次添加Boc-L-Val-OH(60 mg，0.28 mmol)、DCC(95 mg，0.46 mmol)及DMF(1 mL)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，接著分配於AcOEt與飽和碳酸氫鈉水溶液之間。相繼用飽和碳酸氫鈉水溶液、水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 25 g濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 1/99至10/90)純化殘餘物，得到呈白色黏性色固體狀之標題化合物**77**(115 mg，0.15 mmol，產率85%)。MS (m/z): 762.4 (M+H)。

步驟2. 2-胺基-3-甲基丁酸(*S*)-2-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙酯(79)

在室溫下攪拌**78**(115 mmol，0.15 mmol)及TFA(2 mL)於DCM(10 mL)中之溶液3小時。藉由與DCM共同蒸發移除TFA，用最少量水稀釋，且用飽和碳酸氫鈉水溶液(且最後

用幾滴1 N NaOH)將pH值調節至約9。用含有痕量甲醇之DCM萃取水溶液。經無水硫酸鎂乾燥有機萃取物，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 10 g濾筒；含2%氫氧化銨之MeOH/DCM：經20 CV 5/95至20/80)純化粗產物，得到呈白色黏性固體狀之標題化合物**79**(36 mg，0.05 mmol，產率36%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.72 (s, 1H), 8.54 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.4, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (bd, *J*=10.4 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 6.58 (bd, *J*=2.2 Hz, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 4.11-4.03 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.10 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 2.59-2.30 (m, 11H), 1.88-1.78 (m, 1H), 0.87 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.83 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.69-0.62 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H)，缺少NH_2。MS (m/z): 662.7 (M+H)。

流程22



49: 實例 **32**　　**81:** 實例 **59**

84: 實例 **62**

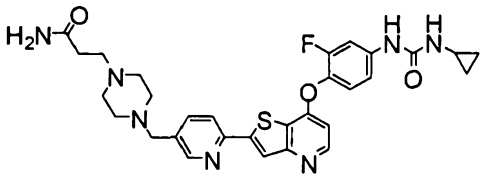
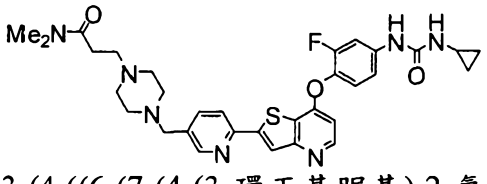
實例59

3-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-*N*-甲基丙醯胺(81)

於密封燒瓶中加熱攪拌之化合物**49**(100 mg，0.19 mmol，流程15)及N-甲基丙烯醯胺(1.5 mL)於乙腈(20 mL)中之懸浮液至110℃隔夜。冷卻反應混合物至室溫，濃縮，且藉由Biotage(SNAP 25 g濾筒；含2%氫氧化銨之MeOH/DCM：經20 CV 5/95至15/85；及SiliaFlash 12 g濾筒；含2%氫氧化銨之MeOH/DCM：經20 CV 5/95至15/85，接著經5 CV 15/85)純化殘餘物兩次，得到呈白色黏性固體狀之標題化合物**81**(50 mg，0.08 mmol，產率43%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.72 (s, 1H), 8.54 (bd, J=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.85-7.77 (m, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.20 (bd, J=8.9 Hz, 1H), 6.64 (bd, J=5.4 Hz, 1H), 6.57 (bd, J=2.5 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.59-2.51 (m, 6H), 2.47-2.11 (m, 10H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS 604.4 (m/z): (M+H)。

類似於化合物**81**(實例**59**，流程22)，藉由使化合物**49**(實例**32**)與適當邁克爾受體(Michael acceptor)反應以一步製備化合物**82**至化合物**83**(實例**60**至實例**61**)。

表12. 化合物82至化合物83(實例60至實例61)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
82	60	 3-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.72 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.86 (bd, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.5, 2.5 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.20 (bd, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.77 (bs, 1H), 6.65 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 6.58 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.56 (bs, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.50-2.15 (m, 8H), 兩個CH_2經溶劑峰隱藏, 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 590.5 (M+H)。
83	61	 3-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-*N*,*N*-二甲基-丙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.72 (s, 1H), 8.54 (bd, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.20 (bd, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 6.57 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.50-2.20 (m, 8H), 兩個CH_2經溶劑峰隱藏, 0.72-0.59 (m, 2H), 0.49-0.37 (m, 2H)。MS (m/z): 618.7 (M+H)。

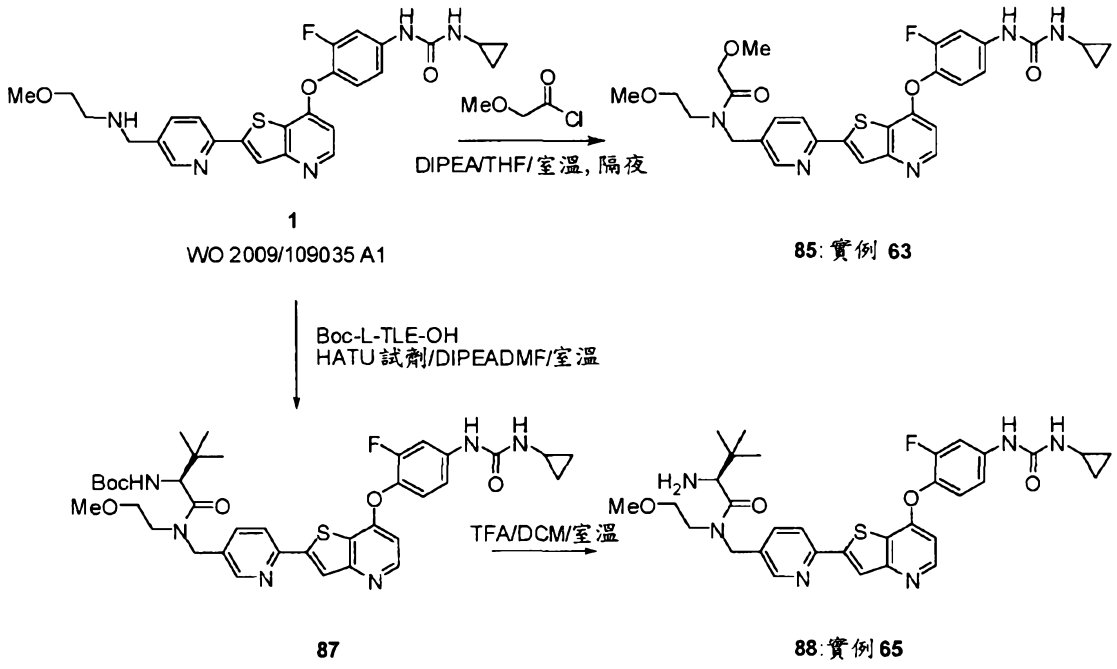
實例62

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基)甲基)-吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(84)

於密封燒瓶中攪拌**49**(200 mg，0.39 mmol)、三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(134 mg，0.58 mmol)及DIPEA(0.2 mL，1.16 mmol)於THF(15 mL)中之溶液，且在85℃下加熱4小時，接著回至室溫(流程22)。濃縮反應混合物，用最少量甲醇水溶液稀釋。用飽和碳酸氫鈉水溶液且最後用幾滴1 N NaOH將pH值調節至10至11。震盪懸浮液15分鐘，且藉

由過濾收集固體，用水沖洗且高真空乾燥。藉由Biotage (SiliaFlash 25 g濾筒；含2%氫氧化銨之MeOH/DCM：經20 CV 1/99至10/90)純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物**84**(26 mg，0.043 mmol，產率11%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)：8.72 (s, 1H), 8.54 (bd, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.5, 2.5 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=9.0, 1.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J*=5.5, 0.8 Hz, 1H), 6.58 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.15 (q, *J*=10.2 Hz, 2H), 2.69-2.51 (m, 5H), 2.48-2.35 (m, 4H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS 601.6 (m/z): (M+H)。

流程23



實例63

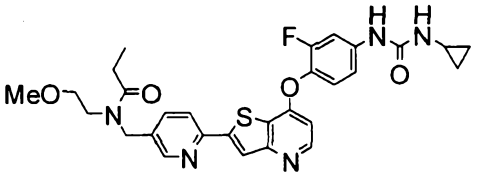
N-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡

啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-2-甲氧基-*N*-(2-甲氧基乙基)乙醯胺(85)

在氮氣下向**1**(107 mg，0.211 mmol，流程1)及甲氧基乙醯氯(38.5 μl，0.422 mmol)於THF(4.2 mL)中之溶液中添加DIPEA(110 μl，0.632 mmol)，且在室溫下攪拌混合物隔夜。添加甲醇且濃縮反應混合物。藉由Biotage(SNAP 50 g濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至20/80)純化殘餘物得到呈灰白色固體狀之所需產物(39 mg，0.067 mmol，產率31%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)：旋轉異構體之混合物，8.71 (s, 1H), 8.54-8.49 (m, 2H), 8.36及8.33 (2s, 1H), 8.29及8.24 (2d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.82-7.69 (m, 2H), 7.38 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.67-6.62 (m, 1H), 6.59-6.55 (m, 1H), 4.66及4.61 (2s, 2H), 4.24及4.14 (2s, 2H), 3.50-3.18 (m, 10H), 2.60-2.50 (m, 1H), 0.69-0.62 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 580.6 (M+H)。

類似於化合物**85**(實例**63**，流程23)，藉由使**1**與相應甲醯氯試劑反應以一步製備化合物**86**(實例**64**)。

表12a. 化合物86(實例64)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
86	64	 *N*-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-*N*-(2-甲氧基乙基)醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)：旋轉異構體之混合物, 8.71 (s, 1H), 8.54-8.48 (m, 2H), 8.35及8.32 (2s, 1H), 8.28及8.23 (2d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.38 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.67-6.62 (m, 1H), 6.57 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.61-6.54 (m, 1H), 4.72及4.60 (2s, 2H), 3.54-3.40 (m, 4H), 3.23及3.21 (2s, 3H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.50-2.30 (m, 2H), 1.04-0.95 (m, 3H), 0.69-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 564.6 (M+H)。

實例65

(*S*)-2-胺基-*N*-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-*N*-(2-甲氧基乙基)-3,3-二甲基丁醯胺(88)

步驟1. (*S*)-1-(((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)(2-甲氧基乙基)胺基)-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基胺基甲酸第三丁酯(87)

在室溫下在氮氣下向攪拌之**1**(100 mg，0.197 mmol，流程1)及Boc-L-TLE-OH(51 mg，0.22 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中添加DIPEA(0.120 mL，0.69 mmol)，之後添加HATU(225 mg，0.59 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。添加乙酸乙酯，用水、飽和氯化銨及飽和碳酸氫鈉洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage (Snap 25 g；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至20/80)純化粗產物，得到標題化合物**87**，其將直接用於下一步驟。假定

產率定量。

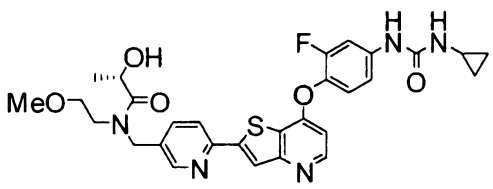
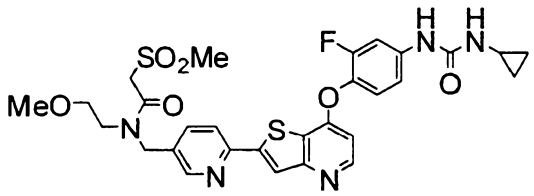
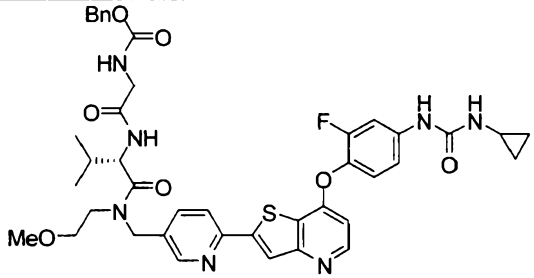
步驟2. (*S*)-2-胺基-*N*-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-*N*-(2-甲氧基乙基)-3,3-二甲基丁醯胺(88)

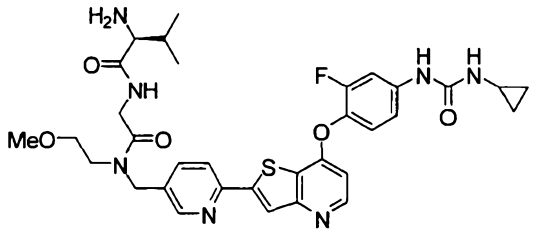
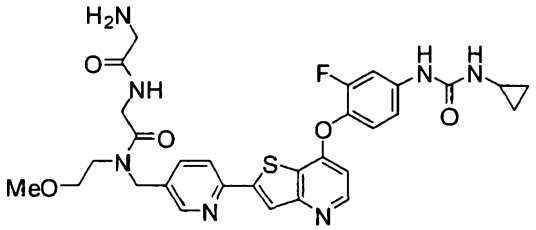
向**87**(142 mg、0.197 mmol)於DCM(10 mL)中之溶液中添加TFA(3 mL，38.9 mmol)且水(0.2 mL)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，濃縮，用乙酸乙酯稀釋，且相繼用飽和碳酸氫鈉水溶液、1 N NaOH及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 50 g濾筒；含2%氫氧化銨之MeOH/DCM：經20 CV 0/100至40/60)純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物**88**(39 mg，0.064 mmol，產率32%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)：旋轉異構體之混合物, 8.75 (s, 1H), 8.59-8.50 (m, 2H), 8.37及8.32 (2s, 1H), 8.28及8.24 (2d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.85及7.80 (2dd, *J*=8.0及2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.66-6.57 (m, 2H), 5.18-4.40 (m, 2H), 3.88-2.95 (m, 8H), 2.59-2.51 (m, 1H), 0.93及0.91 (2s, 9H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H), 缺少一級胺。MS (m/z): 621.7 (M+H)。

類似於化合物**88**(實例**65**，流程23)，藉由使**1**與適當甲酸偶合以一步製備化合物**89**至**91**(實例**66**至**68**)。類似於化合物**88**(實例**65**，流程23)，以2-胺基-*N*-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲

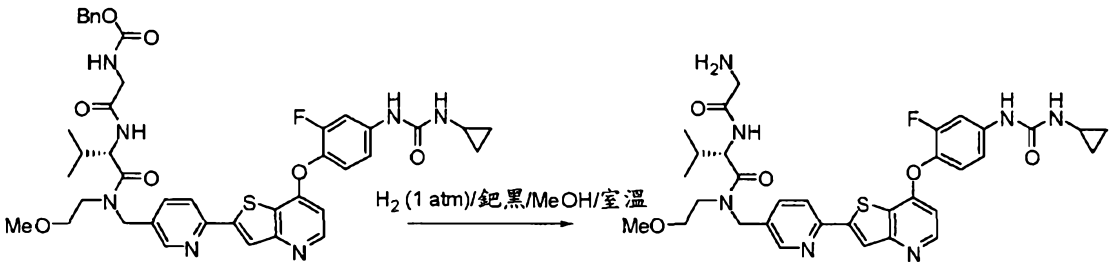
基)-*N*-(2-甲氧基乙基)乙醯胺為起始物以兩步製備化合物**92**(實例**69**)及**92-A**(實例**69-A**)。

表13. 化合物**89**至化合物**92**(實例**66**至實例**69**)

化合物	實例	結構	表徵
89	**66**	 (*S*)-*N*-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-2-羥基-*N*-(2-甲氧基乙基)丙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 旋轉異構體之混合物, 8.76 (s, 1H), 8.56-8.48 (m, 2H), 8.36及8.33 (2s, 1H), 8.28及8.24 (2d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.84-7.70 (m, 2H), 7.38 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.67-6.60 (m, 2H), 5.26-4.40 (m, 4H), 3.78-3.30 (m, 4H), 3.22及3.20 (2s, 3H), 2.60-2.50 (m, 1H), 1.25-1.19 (m, 3H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 580.6 (M+H)。
90	**67**	 *N*-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-*N*-(2-甲氧基乙基)-2-(甲磺醯基)乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 9.14 (s, 1H), 8.57-8.48 (m, 2H), 8.40-8.23 (m, 2H), 7.86-7.70 (m, 2H), 7.37 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.67-6.62 (m, 1H), 4.85-4.53 (m, 4H), 3.65-3.40 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.58-2.50 (m, 1H), 0.67-0.61 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 628.5 (M+H)。
91	**68**	 (*S*)-2-(1-(((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)(2-甲氧基乙基)胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基胺基)-2-側氧基乙基胺基甲酸苄酯	MS (m/z): 798.4 (M+H)。

化合物	實例	結構	表徵
92	**69**	 (*S*)-2-胺基-*N*-(2-(((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)(2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-3-甲基丁醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 旋轉異構體之混合物, 8.73 (s, 1H), 8.58-8.50 (m, 2H), 8.38-8.12 (m, 3H), 7.88-7.70 (m, 3H), 7.38 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.67-6.62 (m, 1H), 6.58 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 4.74及4.63 (2s, 2H), 4.21-3.97 (m, 2H), 3.57-3.30 (m, 4H), 3.24及3.21 (2s, 3H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 1H), 0.90 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.79 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.68-0.61 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 664.4 (M+H)。
92-A	**69-A**	 2-(2-胺基乙醯胺基)-N-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-N-(2-甲氧基乙基)乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 旋轉異構體之混合物, 8.75 (s, 1H), 8.58-8.48 (m, 2H), 8.38-8.11 (m, 3H), 7.87-7.69 (m, 2H), 7.38 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.67-6.58 (m, 2H), 4.74及4.63 (2s, 2H), 4.16及4.02 (2d, J=4.4 Hz, 2H), 3.56-3.10 (m, 9H), 2.59-2.50 (m, 1H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 622.6 (M+H)

流程24



91:實例**68** **93**:實例**70**

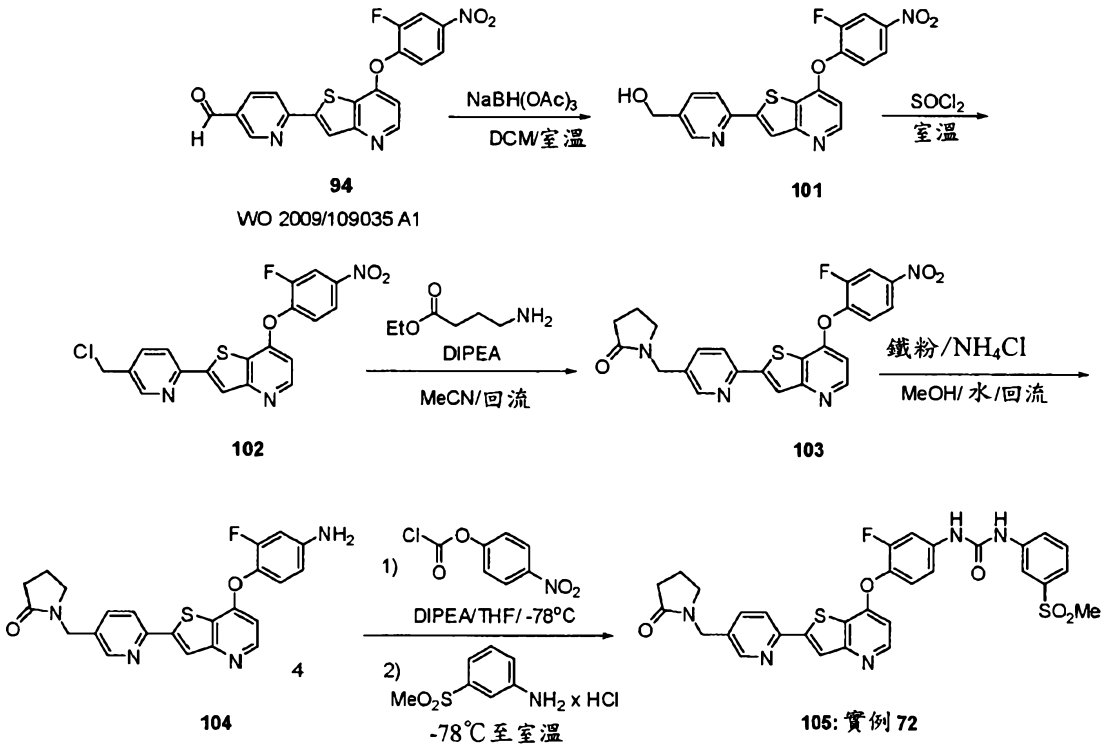
實例70

(*S*)-2-(2-胺基乙醯胺基)-*N*-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)-噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-*N*-(2-甲氧基乙基)-3-甲基丁醯胺(93)

向**91**(270 mg，0.338 mmol，表13)於MeOH(20 mL)中之

溶液中添加鈀黑(180 mg，1.692 mmol)且藉由鼓泡氮氣10分鐘使溶液除氣。將混合物置於氫氣(氣球)下，在氫氣下攪拌隔夜，接著藉由鼓泡氮氣至溶液中置於氮氣及吡啶下。經由矽藻土襯墊過濾反應混合物，用甲醇沖洗且濃縮。藉由Gilson(Phenomenex, Luna, 15 μ, C18(2) 100A, 250×50.00 mm, 15 μm, 含0.05%甲酸之MeOH/水：經60分鐘20/80至95/5，流速=30 mL/min)，接著(Phenomenex, Luna, 15 μ, C18(2) 100A, 250×50.00 mm, 15 μm, 含0.05%甲酸之MeOH/水(30 mL/min)：經60分鐘20/80至95/05)純化殘餘物，得到呈米色固體狀之標題化合物**93**(24 mg，0.037 mmol，產率10%，水合甲酸鹽)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)：旋轉異構體之混合物, 9.10-8.97 (m, 1H), 8.60-8.47 (m, 2H), 8.38-8.05 (m, 4H), 7.88-7.70 (m, 2H), 7.37 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.92-6.81 (m, 1H), 6.67-6.62 (m, 1H), 5.06-4.50 (m, 3H), 3.90-2.80 (m, 9H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.29-2.19 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 1H), 0.94-0.78 (m, 6H), 0.67-0.61 (m, 2H), 0.45-0.39 (m, 2H)。MS (m/z): 664.8 (M+H)。

流程 26



實例 72

1-(3-氟-4-(2-(5-((2-側氧基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(3-(甲磺醯基)苯基)脲 (105)

步驟 1. (6-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲醇(101)

在室溫下在氮氣下向攪拌之**94**(3 g，7.59 mmol)於DCM(50 mL)中之懸浮液中整份添加$NaBH(OAc)_3$(3.39 g，15.99 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，且藉由添加10% HCl淬滅且懸浮於水與DCM之混合物中。藉由過濾收集固體，用水、DCM沖洗且高真空乾燥，得到呈黃芥固體狀之標題化合物**101**(2.26 g，5.69 mmol，產率75%)，其未經進一步純化即用於下一步驟。MS (m/z): 398.1 (M+H)。

步驟2. 2-(5-(氯甲基)吡啶-2-基)-7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]-吡啶(102)

在氮氣下在室溫下攪拌**101**(2.23 g，5.61 mmol)於亞硫醯氯(8.14 mL)中之溶液隔夜。冷卻反應混合物至0℃，且添加冰。攪拌所得懸浮液1小時，藉由過濾收集固體，用水沖洗且高真空乾燥，得到呈黃色疏鬆固體狀之標題化合物**102**(2.06 g，4.96 mmol，產率88%)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟。MS (m/z): 416.4及418.4 (M+H)。

步驟3. 1-((6-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-吡咯啶-2-酮(103)

在氮氣下加熱**102**(500 mg，1.202 mmol)、4-胺基丁酸乙酯(403 mg，2.405 mmol)及DIPEA(0.630 mL，3.61 mmol)於乙腈(12 mL)中之混合物至回流維持3天，接著冷卻至室溫。接著濃縮反應混合物。藉由Biotage(25M管柱；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至20/80)純化粗產物。收集所需溶離份，濃縮且高真空乾燥，得到標題化合物**103**(270 mg，0.58 mmol，產率48%)。MS (m/z): 465.5 (M+H)。

步驟4. 1-((6-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-2-酮(104)

加熱**103**(270 mg，0.581 mmol)、鐵(649 mg，11.63 mmol)及氯化銨(187 mg，3.49 mmol)於MeOH(10 mL)及水(1 mL)中之懸浮液至回流維持3小時，接著冷卻至室溫。接著經由矽藻土過濾混合物，且用甲醇沖洗濾餅。濃縮母液，且分配於飽和$NaHCO_3$水溶液與乙酸乙酯之間。用

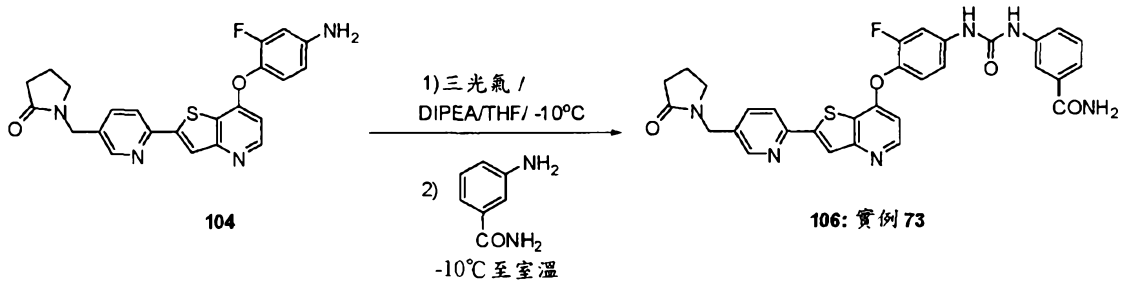
DCM萃取水相3次。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機相，過濾，濃縮，再溶解於乙酸乙酯中，用1 N NaOH洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 50 g濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至20/80)純化粗產物得到呈米色固體狀之標題化合物**104**(220 mg，0.50 mmol，產率87%)。MS (m/z): 435.5 (M+H)。

步驟5. 1-(3-氟-4-(2-(5-((2-側氧基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(3-(甲磺醯基)苯基)脲(105)

在-78℃下在氮氣下向**104**(50 mg，0.115 mmol)於THF(2.3 mL)中之溶液中添加DIPEA(201 μl，1.151 mmol)，之後添加氯甲酸4-硝基苯酯(116 mg，0.575 mmol)。反應混合物保持於-78℃ 1小時。在-78℃下添加3-(甲磺醯基)苯胺鹽酸鹽(143 mg，0.690 mmol)，且使反應混合物緩慢升溫至室溫。接著藉由添加甲醇淬滅反應混合物，濃縮，溶解於乙酸乙酯中，且相繼用NH_4Cl且$NaHCO_3$洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 25 g濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至20/80)純化粗產物得到呈米色固體狀之標題化合物**105**(14.8 mg，0.023 mmol，產率20%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 9.28 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.54 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.53 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.18 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.82-7.74 (m, 2H), 7.70 (dt, *J*=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (t, *J*=8.0 Hz,

1H), 7.55 (dt, *J*=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.69 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.40-3.28 (m, 2H, 隱藏於水峰下), 3.21 (s, 3H), 2.31 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 1.95 (五重峰, *J*=7.6 Hz, 2H)。MS (m/z): 632.5 (M+H)。

流程27



104

106: 實例73

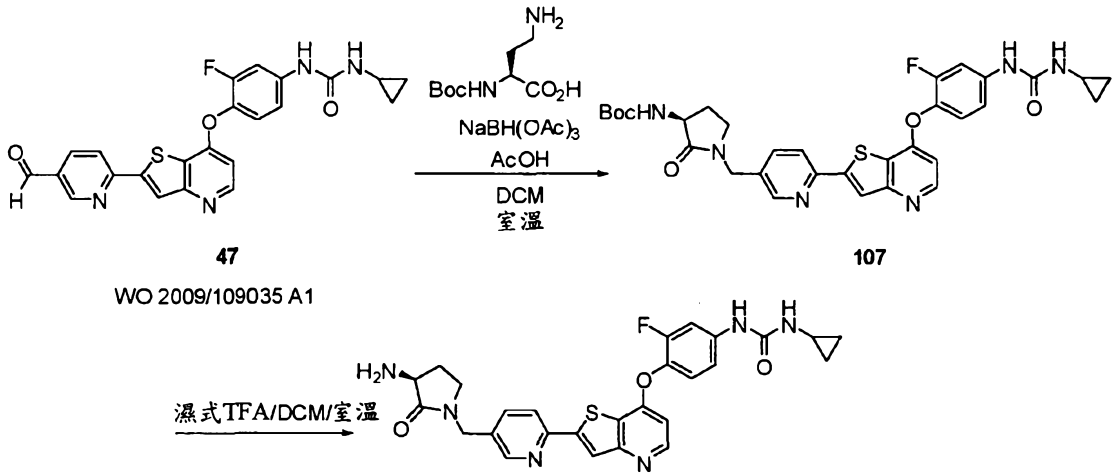
實例73

3-(3-(3-氟-4-(2-(5-((2-側氧基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲基)苯甲醯胺(106)

在-10℃下向**104**(83 mg，0.191 mmol，流程26)於THF(19 mL)中之溶液中添加DIPEA(334 μl，1.910 mmol)及三光氣(56.7 mg，0.191 mmol)。在-10℃下攪拌反應混合物90分鐘，接著添加3-胺基苯甲醯胺(104 mg，0.764 mmol)。使反應混合物升溫至室溫，攪拌3小時，用MeOH淬滅且濃縮。使殘餘物懸浮於2 mL MeOH中，且添加飽和氯化銨水溶液，攪拌30分鐘，藉由過濾收集且乾燥。藉由Biotage (SNAP 25 g濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至30/70)純化粗產物得到一種物質，該物質進一步藉由Gilson (Phenomenex, Luna, 15 μ, C18(2) 100A, 250×50.00 mm, 15 μm, 含0.05%甲酸之MeOH/水(30 mL/min)：經60分鐘30/70

至95/5)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物**106**(8.7 mg，0.015 mmol，產率7%，甲酸鹽) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.34 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.55-8.50 (m, 2H), 8.41 (s, 4H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.05 (t, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.90-7.77 (m, 3H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 3H), 7.34-7.27 (m, 2H), 6.68 (dd, J=5.2, 0.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.31 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.31 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 1.95 (五重峰, *J*=8.0 Hz, 2H)。MS (m/z): 597.5 (M+H)。

流程28



實例74

(*S*)-1-(4-(2-(5-((3-胺基-2-側氧基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲(108)

步驟1. (*S*)- 1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]-吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-2-側氧基吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(107)

向**47**(230 mg，0.51 mmol，流程15)於DCM(5.1 mL)中之

懸浮液中添加(*S*)-4-胺基-2-(丁氧基羰基胺基)丁酸(224 mg，1.03 mmol)及乙酸(59 μl，1.03 mmol)。在室溫下攪拌20分鐘之後，添加$NaBH(OAc)_3$(326 mg，1.54 mmol)。攪拌反應混合物16小時，藉由添加1 N NaOH淬滅，且濃縮。藉由過濾收集固體，且藉由Biotage(SNAP 50 g濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至20/80)純化，得到標題化合物**107**(120 mg，0.19 mmol，產率37%)。MS (m/z): 633.7 (M+H)。

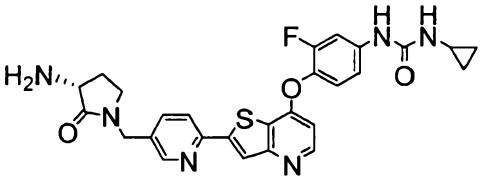
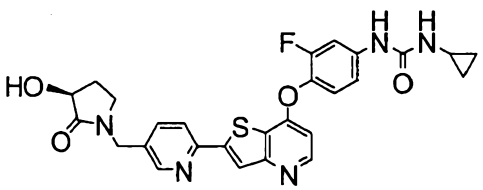
步驟2. (*S*)-1-(4-(2-(5-((3-胺基-2-側氧基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲

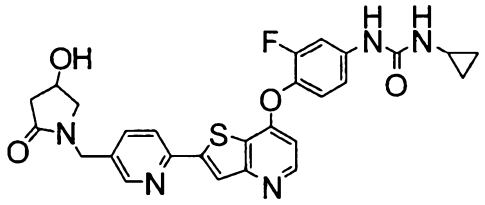
向**107**(120 mg，0.19 mmol)於DCM(20 mL)中之溶液中添加水(0.5 mL)及TFA(4 mL，51.9 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物6小時，濃縮，用乙酸乙酯稀釋且用1 N NaOH洗滌。收集有機相，且用乙酸乙酯再萃取水相。濃縮經合併之有機層(大量不溶物質保留於分液漏斗壁上，可將其溶解於MeOH中且與有機層組合)。添加1 N NaOH溶液；攪拌懸浮液30分鐘，且藉由過濾收集固體。藉由Biotage(SNAP 50 g濾筒；含2%氫氧化銨之MeOH/DCM：經20 CV 0/100至40/60)純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物**108**(77 mg，0.14 mmol，產率76%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.77 (s, 1H), 8.55-8.51 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.27 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.65 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.60

(d, *J*=2.4 Hz, 1H), 4.52(d, *J*=15.2 Hz, 1H), 4.45 (d, *J*=15.2 Hz, 1H), 4.15-3.65 (m, 2H), 3.58 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.30-3.14 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 1H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.37 (m, 2H)。MS (m/z): 533.6 (M+H)。

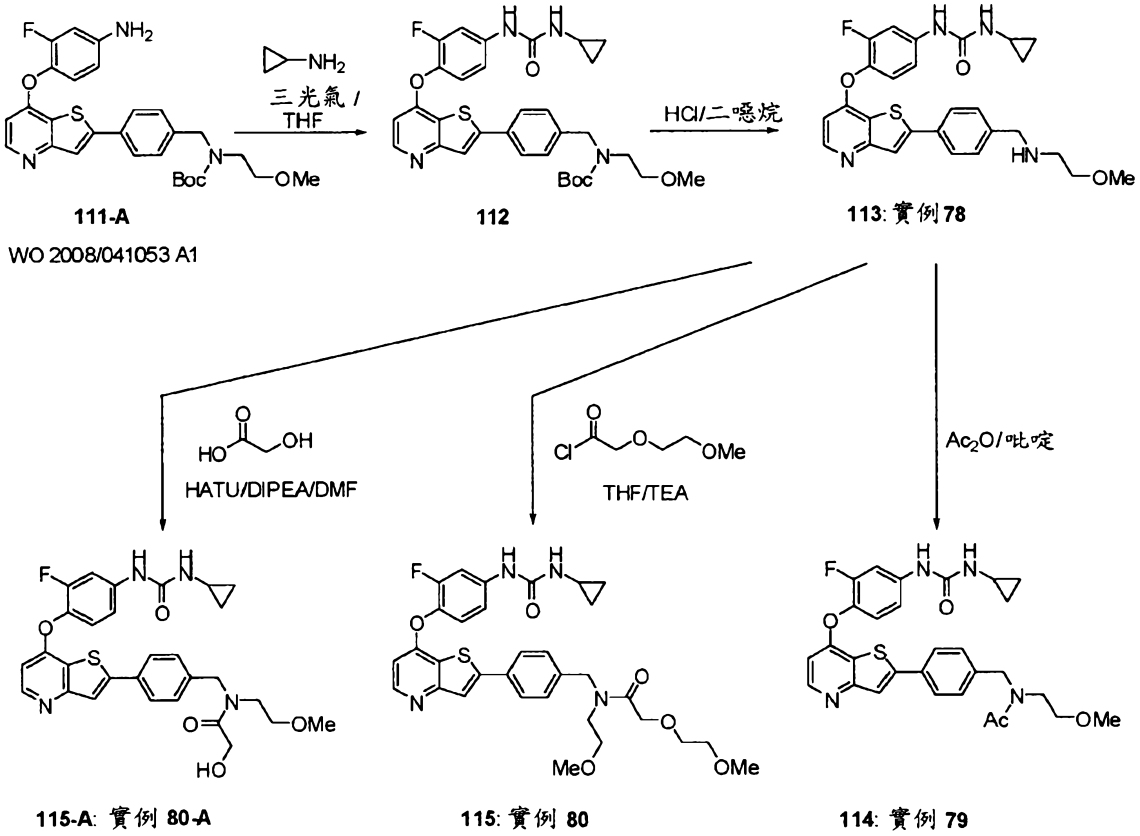
類似於化合物**108**(實例**74**，流程28)，藉由用適當經取代之γ-胺基酸胺化**47**以兩步製備化合物**109**至**111**(實例**75**至**77**)。

表14. 化合物**109**至化合物**111**(實例**75**至實例**77**)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
109	**75**	 (*R*)-1-(4-(2-(5-((3-胺基-2-側氧基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)：旋轉異構體之混合物, 8.98 (s, 1H), 8.55 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.28 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J*=9.2, 1.2 Hz, 1H), 7.14-6.76 (bs, 2H), 6.71 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.58 (d, J=16.0 Hz, 1H), 4.46 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 3.89 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.4-3.20 (m, 隱藏於水峰下, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.39 (m, 2H)。MS (m/z): 533.6 (M+H)。
110	**76**	 (*S*)-1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((3-羥基-2-側氧基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 9.70 (s, 1H), 8.54-8.50 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.81-7.72 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J*=8.8, 1.6 Hz, 1H), 6.65 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.19 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.30-3.14 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.79-1.68 (m, 1H), 0.65-0.59 (m, 2H), 0.44-0.38 (m, 2H)。MS (m/z): 534.5 (M+H)。

化合物	實例	結構	表徵
111	77	 (±)-1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-羥基-2-側氧基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.72 (s, 1H), 8.54-8.51 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J*=8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.65 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 6.58 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 5.20 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 4.54 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 4.42 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 3.54 (dd, *J*=10.4, 5.2 Hz, 1H), 3.10 (dd, *J*=10.4, 1.6 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J*=16.8, 6.4 Hz, 1H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.13 (dd, *J*=16.8, 2.0 Hz, 1H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 534.6 (M+H)。

流程29



實例78:

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(4-((2-甲氧基乙胺基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(113)

步驟1：4-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-

b]吡啶-2-基)苄基(2-甲氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(112)

向**111-A**(760 mg，1.451 mmol)於THF(15 mL)中之溶液中添加含TEA(0.607 mL，4.35 mmol)及三光氣(431 mg，1.451 mmol)之THF(5 mL)，且在室溫下攪拌混合物一小時。添加環丙胺(166 mg，2.90 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。濃縮反應混合物，接著分配於DCM與飽和$NaHCO_3$溶液之間。收集有機相，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(EtOAc)純化殘餘物得到呈白色固體狀之標題化合物**112**(560 mg，產率64%)。MS (m/z)=607.2 (M+H)。

步驟2：1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(4-((2-甲氧基乙胺基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(113)

向**112**(560 mg，0.923 mmol)於DCM(10 mL)中之溶液中添加4.0M HCl之二噁烷溶液(0.923 mL，3.69 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物2小時。用飽和$NaHCO_3$溶液稀釋混合物，且分離各層。收集有機相，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。用Et_2O濕磨所得固體，得到呈黃色固體狀之標題化合物**113**(350 mg，產率75%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.69 (s, 1H), 8.48 (d, *J*=5.48 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (d, *J*=8.41Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.44 (d, *J*=8.22 Hz, 1H), 7.36 (t, *J*=9.19 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.56 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.39 (t, *J*=5.67 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.64 (t, *J*=5.67 Hz, 2H), 2.53 (m, 1H), 0.63 (m, 2H), 0.41 (m, 2H)。MS (m/z)=507.5 (M+H)。

實例79

N-(4-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)苄基)-N-(2-甲氧基乙基)乙醯胺(114)

向**113**(100 mg，0.197 mmol)於吡啶(3 mL)中之懸浮液中添加Ac_2O(30.2 mg，0.296 mmol)，且攪拌反應混合物一小時。濃縮混合物，接著再溶解於EtOAc中，且用飽和$CuSO_4$溶液，接著用水洗滌。收集有機相，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。用Et_2O濕磨所得固體，得到呈白色固體狀之標題化合物**114**(97 mg，產率90%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.68 (s, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.03 (s, 1H, 旋轉異構體), 7.83 (m, 2H, 旋轉異構體), 7.70 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.18 (m, 1H), 6.56 (m, 2H), 4.57 (s, 2H, 旋轉異構體) 3.43 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 3.20 (s, 2H, 旋轉異構體), 2.49 (m, 1H), 2.06 (s, 3H, 旋轉異構體), 0.63 (m, 2H), 0.41 (m, 2H)。MS (m/z)=549.57 (M+H)。

實例80

N-(4-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)苄基)-2-(2-甲氧基乙氧基)-N-(2-甲氧基乙基)乙醯胺(115)

向**113**(120 mg，0.237 mmol)於THF(3 mL)中之懸浮液中添加2-(2-甲氧基乙氧基)乙醯氯(54.2 mg，0.355 mmol)及TEA(71.9 mg，0.711 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。用EtOAc稀釋反應混合物，接著用飽和氯化銨溶液洗滌。收集有機相，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。用

Et_2O濕磨所得固體，得到呈白色固體狀之標題化合物**115**(113 mg，產率77%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 8.50 (d, *J*=5.48, 1H), 8.05 (s, 1H, 旋轉異構體), 7.90 (m, 2H, 旋轉異構體), 7.75 (m, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.19 (m, 1H), 6.59 (m, 2H), 4.61 (s, 1H, 旋轉異構體), 4.31 (s, 2H, 旋轉異構體), 3.61 (m, 2H), 3.49 (m, 6H), 3.23 (m, 7H), 2.55 (m, 1H), 0.64 (m, 2H), 0.43 (m, 2H)。MS (m/z)=623.66 (M+H)。

實例**80-A**

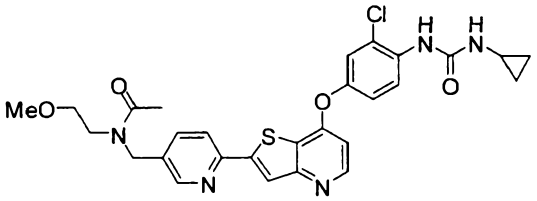
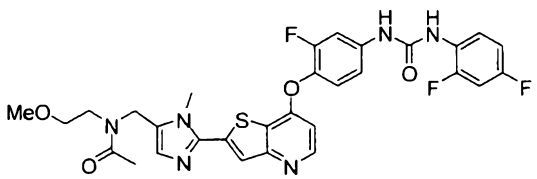
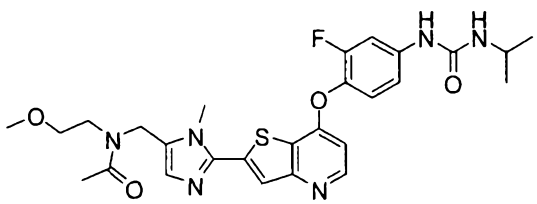
N-(4-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)苄基)-2-羥基-N-(2-甲氧基乙基)乙醯胺(115-A)

在RT下向**113**(168 mg，0.332 mmol)於DMF(8 mL)中之溶液中添加DIPEA(0.203 mL，1.161 mmol)，之後添加HATU試劑(378 mg，0.995 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。添加乙酸乙酯，用水、飽和氯化銨溶液及飽和碳酸氫鈉溶液洗滌反應混合物，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。經由Biotage(0至50% MeOH/EtOAc；SNAP 50 g濾筒)純化殘餘物得到灰白色固體，用乙醚/丙酮濕磨該固體時得到呈白色固體狀之標題化合物**115-A**(20 mg，產率11%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 含有2種旋轉異構體: 8.74 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, J=5.5Hz), 8.10, 8.07 (2s, 1H), 7.94, 7.89 (2d, 2H, J=8.2 Hz), 7.78 (dd, 1H, J1=2.4 Hz, J2=13.5 Hz), 7.44-7.38 (m, 3H), 7.25-7.22 (m, 1H), 6.63-6.61 (m, 2H), 4.73-4.61 (m, 3H), 4.28, 4.14 (2d, 2H, J=5.5 Hz),

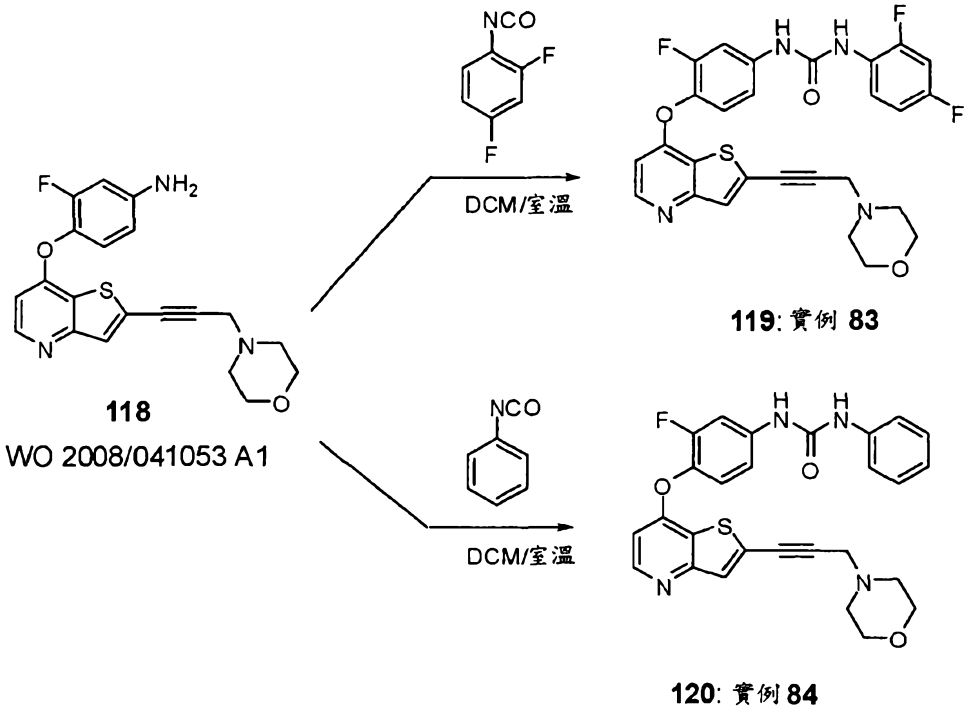
3.51-3.40(m, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.60-2.56 (m, 1H), 0.71-0.67 (m,2H), 0.48-0.44 (m, 2H)。MS: 565.5(MH+)。

類似於化合物**114**(實例**79**，流程29)，藉由使WO 2009/109035 A1中所述之相應NH前驅體與Ac_2O反應製備化合物**116**至**117**(實例**81**至**82**)。

表15. 化合物**116**至化合物**117-A**(實例**81**至實例**82-A**)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
116	**81**	 N-((6-(7-(3-氯-4-(3-環丙基脲基)苯甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-N-(2-甲氧基乙基)乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.5 (m, 2H), 8.30-8.20 (m, 3H), 7.97 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.67 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.45 (m, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.18 (s, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.1 (s, 3H), 0.65 (m, 2H), 0.41 (m, 2H)。MS (m/z)=566.617 (M^+)。
117	**82**	 N-((2-(7-(4-(3-(2,4-二氟苯基)脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-N-(2-甲氧基乙基)乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.37 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.51 (d, *J*=5.48 Hz, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.43 (t, *J*=8.99 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.035 (m, 2H), 6.67 (d, *J*=5.48 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.086 (s, 3H)。MS (m/z)=652.56 (M+H)。
117-A	**82-A**	 N-((2-(7-(2-氟-4-(3-異丙基脲基)苯甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-N-(2-甲氧基乙基)乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.25(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.55(d, 1H, J=5.5Hz), 7.94(s,1H), 7.76(dd, 1H, J1=2.6Hz, J2=13.7Hz), 7.39(t, 1H, J=9.0Hz), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.08(s, 1H), 6.70-6.68(m, 2H), 4.70(s, 2H), 3.87(s, 3H), 3.81-3.79(m, 1H), 3.46(s, 3H), 3.42(t, 2H), 3.32(t,2H), 3.29(s, 3H), 2.14(s, 3H), 1.15(s, 3H), 1.13(s, 3H)。MS: 555(MH+)。

流程30



實例83

1-(2,4-二氟苯基)-3-(3-氟-4-(2-(3-(N-嗎啉基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(119)

向**118**(150 mg，0.391 mmol)於DCM(7 mL)中之溶液中添加異氰酸2,4-二氟苯酯(121 mg，0.782 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。藉由過濾收集所得固體，溶解於DCM中，且藉由管柱層析法(EtOAc至含10% MeOH之EtOAc)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物**119**(71 mg，產率34%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.36 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.54 (d, *J*=5.28, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.43 (t, *J*=8.99 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.71 (d, *J*=5.48 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.59 (m, 4H), 2.52 (m, 4H)。MS

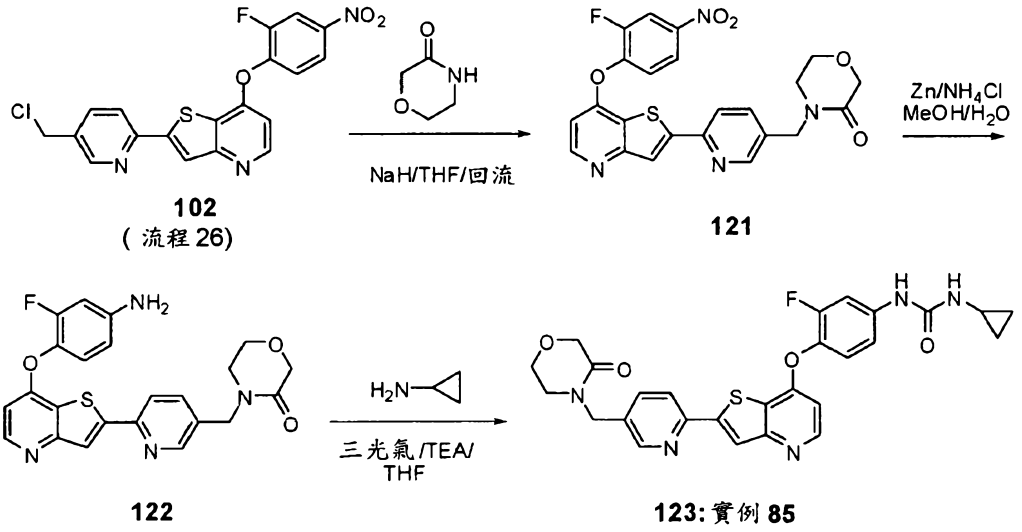
(m/z)=539.62 (M+H)。

實例84

1-(3-氟-4-(2-(3-(N-嗎啉基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-苯基脲(120)

向118(150 mg，0.391 mmol)於DCM(7 mL)中之溶液中添加異氰酸苯酯(93 mg，0.782 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。藉由過濾收集所得固體，接著藉由管柱層析(EtOAc+1% NH_4OH至含10% MeOH之EtOAc+1% NH_4OH)純化，產生呈白色固體狀之標題化合物**120**(37 mg，產率19%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.06 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.54 (d, *J*=5.48 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.27 (m, 3H), 6.98 (t, *J*=7.24 Hz, 1H), 6.70 (d, *J*=5.48 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.60 (m, 4H), 2.48 (m, 4H)。MS (m/z)=503.62 (M+H)。

流程31



實例85

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((3-側氧基(N-嗎啉基))甲基)吡

啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(123)

步驟1：4-((6-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)嗎啉-3-酮(121)

向**102**(350 mg，0.842 mmol，流程26)於THF(10 mL)中之溶液中添加陰離子[由嗎啉-3-酮(340 mg，4當量，3.37 mmol)及NaH(81 mg，4當量，3.37 mmol)製造]於THF(5 mL)中之溶液，且加熱混合物至回流維持8小時。用飽和NH_4Cl溶液淬滅混合物，且用DCM萃取。收集有機相，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。用丙酮濕磨所得固體，得到標題化合物**121**(135 mg，產率33%)，其未經另外純化即用於下一步驟。MS (m/z)=481.2 (M+H)。

步驟2：4-((6-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)嗎啉-3-酮(122)

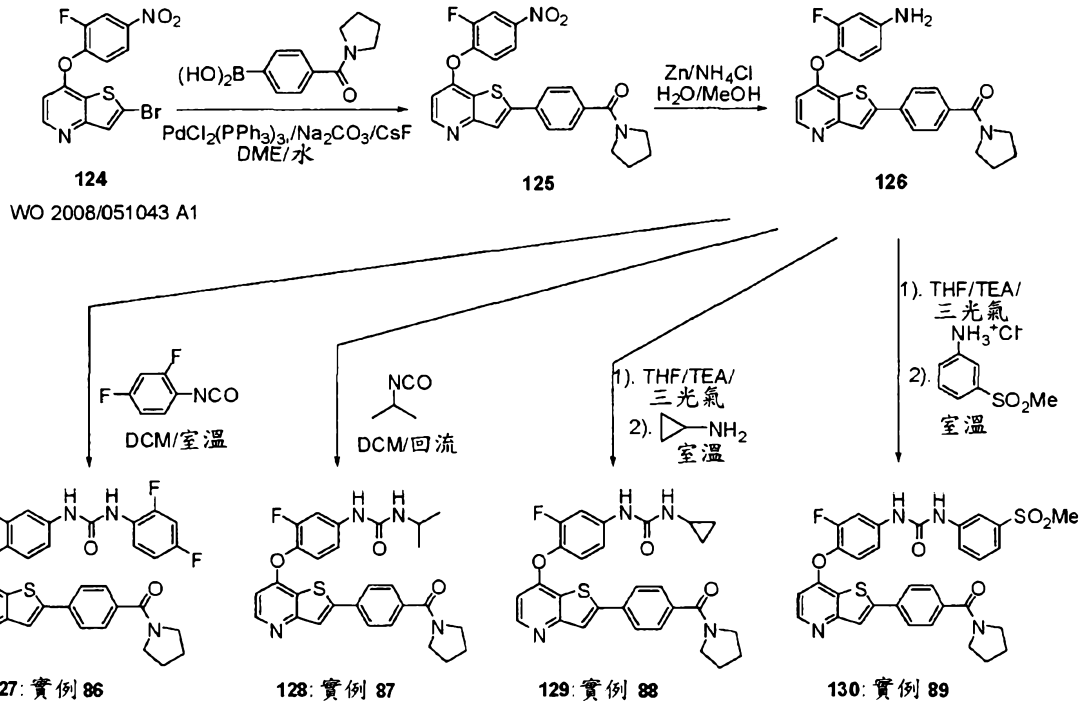
向**121**(135 mg，0.281)於MeOH(10 mL)中之懸浮液中添加含鋅粉(184 mg，2.81 mmol)及NH_4Cl(60.1 mg，1.124 mmol)之水(1 mL)，且在回流下攪拌反應混合物5小時，接著在室溫下攪拌2天。過濾混合物，濃縮，溶解於DCM及MeOH中，接著用水洗滌所得溶液。收集有機相，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。所得固體**122**(65 mg，產率51%)未經另外純化直接用於下一步驟。MS (m/z)=451.49 (M+H)。

步驟3：1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((3-側氧基(N-嗎啉基))甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(123)

向**122**(65 mg，0.144 mmol)於THF(7 mL)中之溶液中添

加含TEA(0.06 mL，0.433 mmol)及三光氣(42.8 mg，0.144 mmol)之THF(2 mL)，且在室溫下攪拌混合物一小時。添加環丙胺(16.48 mg，0.289 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。用DCM稀釋反應混合物，且用飽和NH_4Cl溶液洗滌。收集有機相，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。用丙酮濕磨所得固體，得到呈橄欖色固體狀之標題化合物**123**(18 mg，產率23%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.69 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.51 (d, *J*=5.48 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=8.22 Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.36 (t, *J*=8.99 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.63 (d, *J*=5.48 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 0.64 (m, 2H), 0.42 (m, 2H)。MS (m/z)=534.51 (M+H)。

流程32



實例86

1-(2,4-二氟苯基)-3-(3-氟-4-(2-(4-(吡咯啶-1-羰基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(127)

步驟1：(4-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)苯基)(吡咯啶-1-基)甲酮(125)

向**124**(1.685 g，4.57 mmol)於DME(30 mL)中之溶液中添加含4-(吡咯啶-1-羰基)苯基硼酸(1 g，4.57 mmol)、$Pd(PPh_3)Cl_2$(0.32 g，0.457 mmol)、CsF(2.080 g，13.70 mmol)、Na_2CO_3(1.452 g，13.70 mmol)之水(5 mL)，且用N_2除氣反應混合物5分鐘，之後加熱至回流維持4小時。冷卻反應混合物至室溫且用EtOAc及水稀釋。分離各層，且收集有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。用Et_2O濕磨所得黑色固體得到呈暗棕色固體狀之標題化合物**125**(1.5 g，產率71%)，其未經另外純化即用於下一步驟。MS (m/z)=464.48 (M+H)。

步驟2：(4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)苯基)(吡咯啶-1-基)甲酮(126)

向**125**(1.5 g，3.24 mmol)於MeOH(60 mL)中之懸浮液中添加鋅粉(1.693 g，25.9 mmol)及NH_4Cl(0.346 g，6.47 mmol)，且加熱反應混合物至回流維持5小時。冷卻混合物至室溫且過濾。濃縮濾液且將殘餘物溶解於DCM中，且用水洗滌。收集有機相，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈棕色油狀之標題化合物**126**(1.3 g，產率93%)，其在高真空移除剩餘溶劑之後變為蓬鬆固體。MS (m/z)=434.50

(M+H)。

步驟3：1-(2,4-二氟苯基)-3-(3-氟-4-(2-(4-(吡咯啶-1-羰基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(127)

向**126**(125 mg，0.288 mmol)於DCM(6 mL)中之溶液中添加異氰酸2,4-二氟苯酯(134 mg，0.865 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。接著濃縮反應混合物，且用丙酮濕磨所得固體，且藉由過濾收集得到呈白色固體狀之標題化合物**127**(100 mg，產率59%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.37 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.51 (d, *J*=5.48 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.45 (t, *J*=8.99 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.63 (d, *J*=5.48 Hz, 1H), 3.48-3.37 (m, 4H), 1.85 (m, 4H)。MS (m/z)=589.546 (M+H)。

實例87

1-(3-氟-4-(2-(4-(吡咯啶-1-羰基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-異丙基脲(128)

向**126**(150 mg，0.346 mmol)於DCM(7 mL)中之溶液中添加異氰酸異丙酯(265 mg，3.11 mmol)，且加熱反應混合物至回流維持8小時。冷卻混合物至室溫且濃縮。藉由管柱層析(EtOAc)純化得到呈白色固體狀之標題化合物**128**(90 mg，產率50%)，其進一步用Et_2O濕磨。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.69 (s, 1H), 8.50 (d, *J*=5.28 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.93 (d, *J*=8.41 Hz, 2H), 7.70 (m, 1H),

7.63 (d, *J*=8.41 Hz, 2H), 7.35 (t, *J*=9.19 Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.60 (d, *J*=5.48 Hz, 1H), 6.15 (d, *J*=7.63 Hz, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.59-3.40 (m, 4H), 1.88-1.79 (m, 4H), 1.09 (d, *J*=6.46 Hz, 6H)。MS (m/z)=519.65 (M+H)。

實例**88**

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(4-(吡咯啶-1-羰基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(129)

向**126**(150 mg，0.346 mmol)於DCM(7 mL)中之溶液中添加TEA(105 mg，1.038 mmol)及三光氣(103 mg，0.346 mmol)，且攪拌反應混合物30分鐘。添加環丙胺(39.5 mg，0.692 mmol)且在室溫下攪拌混合物隔夜。濃縮混合物且再溶解於EtOAc中，接著用飽和NH_4Cl溶液洗滌。經無水Na_2SO_4乾燥有機相，過濾且濃縮。藉由管柱層析(含10% MeOH之EtOAc)純化得到呈白色固體狀之標題化合物**129**(40 mg，產率22%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.71 (s,1H), 8.51 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (d, *J*=7.82 Hz, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.63 (d, *J*=7.82 Hz, 2H), 7.37 (t, *J*=8.61 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.47-3.42 (m, 4H), 1.86-1.81 (m, 4H), 2.53 (m, 1H), 0.64 (m, 2H), 0.411 (m, 2H)。MS (m/z)=517.533 (M+H)。

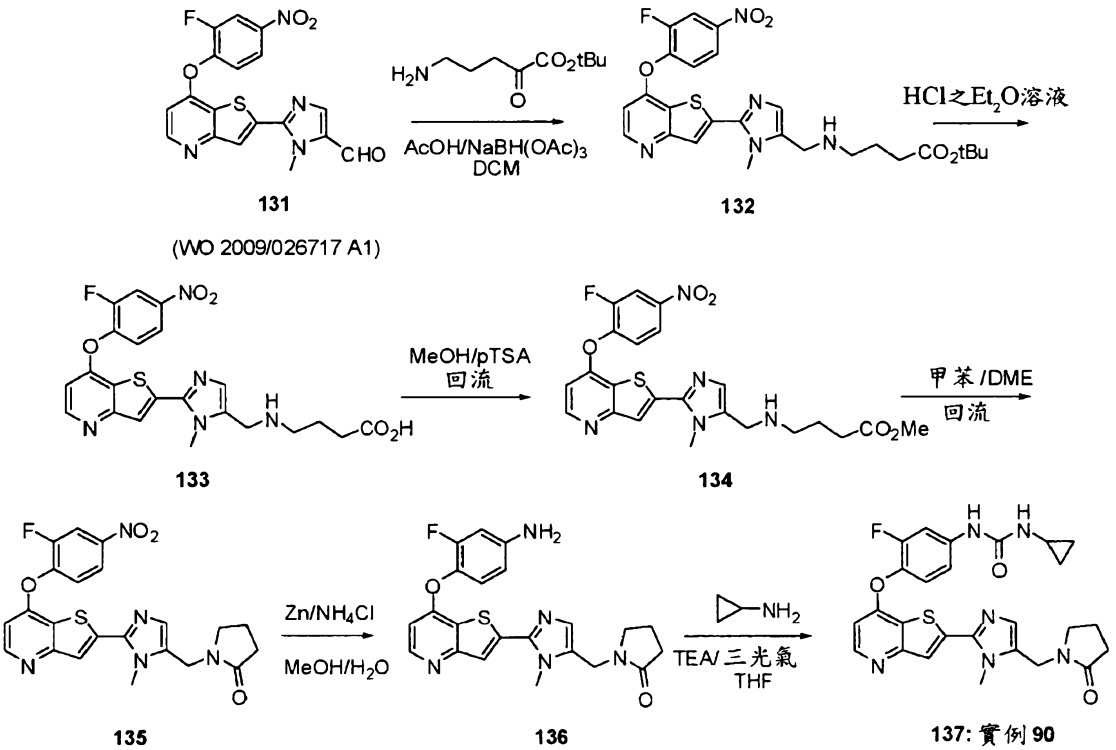
實例**89**

1-(3-氟-4-(2-(4-(吡咯啶-1-羰基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(3-(甲磺醯基)苯基)脲(130)

向**126**(150 mg，0.346 mmol)於THF(6 mL)中之溶液中添

加含TEA(175 mg，1.730 mmol)及三光氣(103 mg，0.346 mmol)之THF(1 mL)，且攪拌混合物30分鐘。添加氯化3-(甲磺醯基)苯銨(144 mg，0.692 mmol)，且在室溫下攪拌混合物隔夜。接著濃縮混合物，且用丙酮、DCM及MeOH濕磨所得固體，之後自熱DMF再結晶。再用丙酮濕磨得到呈灰色粉末狀之**130**(25 mg、產率11%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.32 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.52 (d, *J*=5.48 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94 (d, *J*=8.41 Hz, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.66-7.62 (m, 3H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 6.64 (d, *J*=5.48 Hz, 1H), 3.48-3.37 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 1.86-1.81 (m, 4H)。MS (m/z)=631.437 (M+H)。

流程33



131

(WO 2009/026717 A1)

132

133

134

135

136

137: 實例90

實例90

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-甲基-5-((2-側氧基吡咯啶-1-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲

(137)

步驟1： **4-((2-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基胺基)丁酸第三丁酯(132)**

向醛**131**(200 mg，0.502 mmol)於DCM(10 mL)中之懸浮液中添加5-胺基-2-側氧基戊酸第三丁酯(282 mg，1.506 mmol)及AcOH(0.029 mL，1當量，0.502 mmol)，且攪拌反應混合物30分鐘。添加$NaB(OAc)_3H$(266 g，1.255 mmol)，且再攪拌反應混合物24小時。接著用過量DCM稀釋反應混合物，且用水洗滌。收集有機相，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈油狀之標題化合物**132**(272 mg，產率100%，粗產物)，其未經另外純化即用於下一步驟。MS (m/z)=541.59 (M+H)。

步驟2： **4-((2-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基胺基)丁酸(133)**

向**132**(272 mg，0.502 mmol)於DCM(10 mL)中之溶液中添加HCl(4 M Et_2O溶液)(0.502 mg，2.009 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物4小時。接著濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之標題化合物**133**(244 mg，產率100%，粗產物)，其未經另外純化即用於下一步驟。MS (m/z)=486.1 (M+H)。

步驟3： **4-((2-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡**

啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基胺基)丁酸甲酯(134)

在PTSA(95 mg，0.498 mmol)存在下加熱**133**(242 mg，0.498 mmol)於無水MeOH(10 mL)中之溶液一小時。冷卻反應混合物至室溫，接著用固體碳酸氫鈉中和。接著濃縮混合物且分配於水與DCM之間。收集有機相，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物**134**(249 mg，產率100%，粗產物)，其未經另外純化即直接用於下一步驟。MS (m/z)=500.1 (M+H)。

步驟4：1-((2-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)吡咯啶-2-酮(135)

加熱**134**(249 mg，0.498 mmol)於甲苯(9 mL)及DME(1 mL)中之溶液至回流維持24小時。冷卻混合物至室溫且濃縮。藉由管柱層析(含10% MeOH之EtOAc)純化殘餘物得到呈黃色固體狀之標題化合物**135**(125 mg，產率54%)。MS (m/z) 467.41 (M+H)。

步驟5：1-((2-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)吡咯啶-2-酮(136)

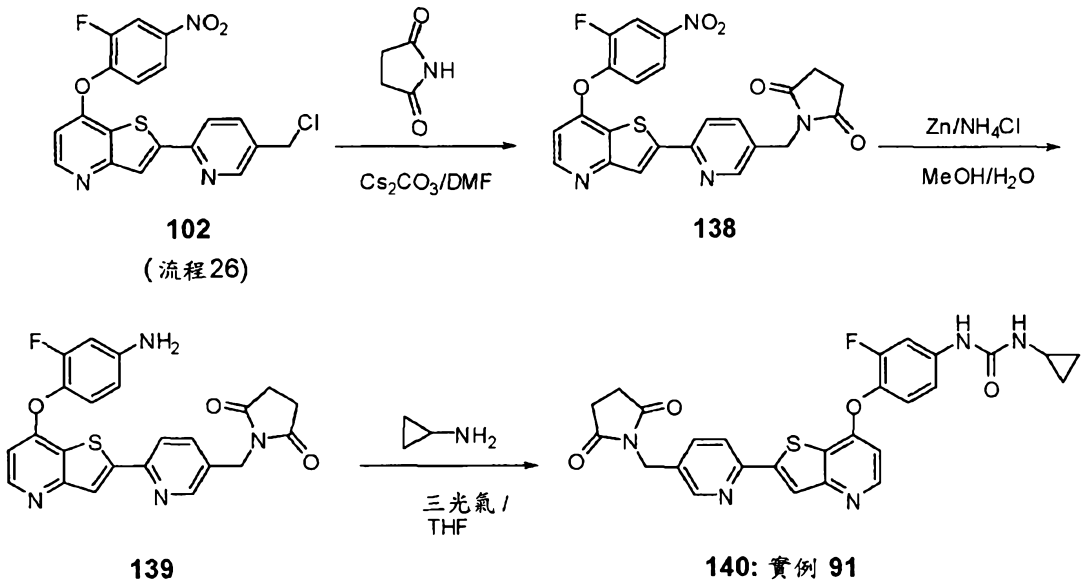
向**135**(125 mg，0.267 mmol)於MeOH(10 mL)中之溶液中添加有鋅粉(140 mg，2.14 mmol)及氯化銨(42.9 mg，0.80 mmol)之水(1 mL)，且加熱反應混合物至回流維持4小時。冷卻混合物至室溫，過濾及濃縮。使殘餘物分配於水與DCM/MeOH之間，且收集有機相，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮得到標題化合物**136**(77 mg，產率66%)，其未經另外純化即以粗產物用於下一步驟。MS (m/z)=438.50

(M+H)。

步驟6：1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-甲基-5-((2-側氧基吡咯啶-1-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(137)

向**136**(77 mg，0.176 mmol)於THF(10 mL)中之溶液中添加含TEA(0.074 mL，0.528 mmol)及三光氣(52.2 mg，1.451 mmol)之THF(5 mL)，且在室溫下攪拌混合物一小時。添加環丙胺(10.5 mg，0.176 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。接著濃縮反應混合物且分配於DCM與飽和$NaHCO_3$溶液之間。收集有機相，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(含10% MeOH之EtOAc)純化殘餘物得到呈白色固體狀之標題化合物**137**(47 mg，產率51%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.69 (s, 1H), 8.50 (d, *J*=5.48 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.35 (t, *J*=8.99 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.65 (d, *J*=5.48 Hz, 1H), 6.55 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.22 (t, *J*=6.84 Hz, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.27 (t, *J*=7.82 Hz, 2H), 1.90 (m, 2H), 0.63 (m, 2H), 0.40 (m, 2H)。MS (m/z)=521.638 (M+H)。

流程34



實例91

1-環丙基-3-(4-(2-(5-((2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)脲(140)

步驟1：1-((6-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-2,5-二酮(138)

向**102**(200 mg，0.481 mmol，流程26)於DMF(5 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3(313 mg，0.962 mmol)及丁二醯亞胺(95 mg，0.962 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物4小時。將反應混合物傾入水中且用EtOAc萃取。收集有機相，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物**138**(100 mg，產率43%)，其用Et_2O濕磨且未經另外純化即使用。MS (m/z)=479.50 (M+H)。

步驟2：1-((6-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-2,5-二酮(139)

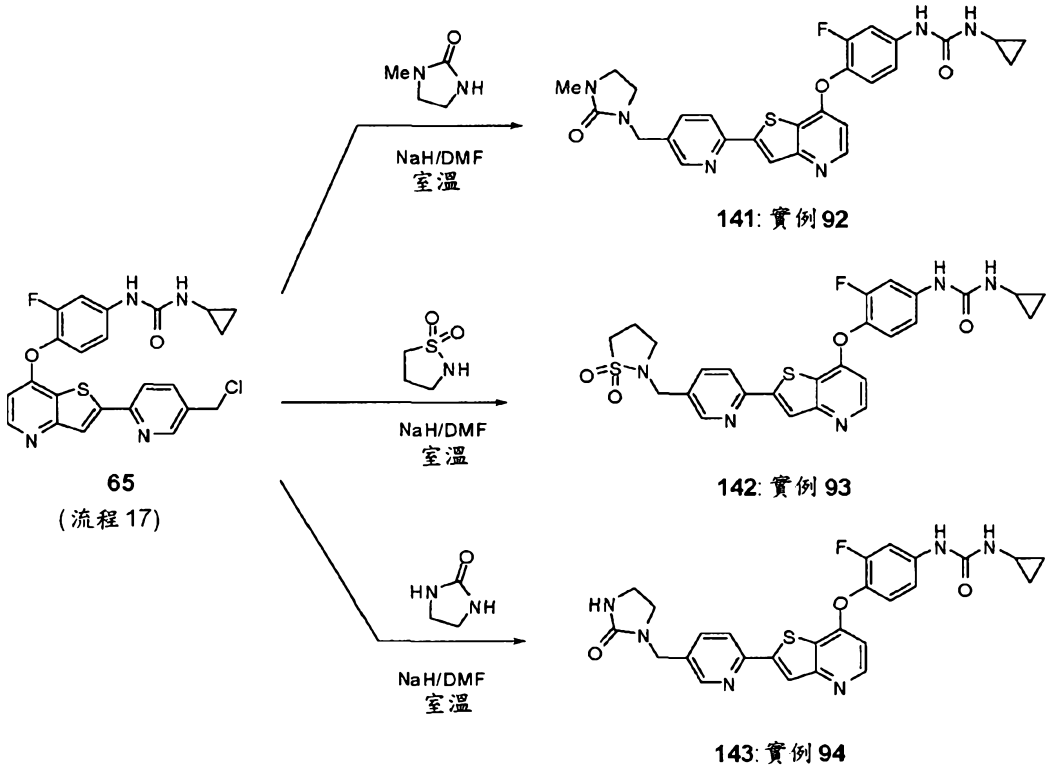
向**138**(100 mg，0.209 mmol)於MeOH(10 mL)中之懸浮液

中添加有鋅(109 mg，1.672 mmol)及NH_4Cl(44.7 mg，0.836 mmol)之水(1 mL)，且加熱反應混合物至回流維持4小時，冷卻至室溫且濃縮。將粗產物溶解於MeOH/DCM中且用水洗滌。收集有機相，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物**139**(80 mg，產率85%)，其未經另外純化即使用。MS (m/z)=448.47 (M+H)。

步驟3：1-環丙基-3-(4-(2-(5-((2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)脲(140)

在-35℃下向**139**(101 mg，0.225 mmol)於THF(6 mL)中之溶液中添加有TEA(0.094 mL，1.126 mmol)及三光氣(80 mg，0.270 mmol)之THF(1 mL)，且經一小時使混合物升溫至-10℃。添加環丙胺(64.3 mg，1.126 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物1.5小時。用EtOAc稀釋反應混合物，接著用飽和NH_4Cl溶液洗滌。收集有機相，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(含10% MeOH之EtOAc)純化得到呈白色固體狀之標題化合物**140**(20 mg，產率17%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.69 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.50 (d, *J*=5.48 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (d, *J*=8.021, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.36 (t, *J*=9.19 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.62 (d, *J*=4.89 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 2.68 (s, 4H), 2.53 (m, 1H), 0.63 (m, 2H), 0.41 (m, 2H)。M (m/z)=532.543 (M+H)。

流程35



實例92

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(141)

向1-甲基咪唑啶-2-酮(192 mg，1.919 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中添加NaH(79 mg，6.2當量，0.1.983 mmol)且攪拌混合物15分鐘。添加**65**(150 mg，0.320 mmol，流程17)於DMF(5 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌反應混合物3小時。接著將混合物傾入水中且較佳用EtOAc萃取。收集有機相，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(含10% MeOH之EtOAc)純化得到呈黃色固體狀之標題化合物**141**(17 mg，產率10%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.71 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.51 (d, *J*=5.48 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=8.02 Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.72

(m, 1H), 7.38 (t, *J*=8.99 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 7.33 (m, 4H, 部分藉由H_2O峰遮住), 2.69 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 0.65 (m, 2H), 0.43 (m, 2H)。MS (m/z)=533.49 (M+H)。

實例**93**

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-(2,2-二側氧基-2-噻吡咯啶-1-基甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(142)

向1,3-丙烷磺內醯胺(155 mg，1.280 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中添加NaH(53.7 mg，4.2當量，1.343 mmol)且攪拌混合物15分鐘。添加**65**(150 mg，0.320 mmol，流程17)於DMF(5 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌反應混合物3小時。將反應混合物傾入水中且用EtOAc萃取。收集有機相，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(含10% MeOH之EtOAc)純化得到呈黃色固體狀之標題化合物**142**(17 mg，產率9%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.83 (s, 1H), 8.58-8.55 (m, 2H), 8.36(s, 1H), 8.28 (d, 1H, J=8.2Hz), 8.19 (s, 1H), 7.89 (dd, 1H, J1=1.9Hz, J2=8.2Hz), 7.77 (dd, 1H, J1=2.3Hz, J2=13.5Hz), 7.41 (t, 1H, J=9.0Hz), 7.25-7.22 (m, 1H), 6.69-6.67 (m, 1H), 3.59-3.57 (m, 6H), 2,62-2.57 (m, 1H), 2.54-2.42 (m, 16H), 0.71-0.66 (m, 2H), 0.48-0.44 (m, 2H)。MS (m/z)=554.518 (M+H)。

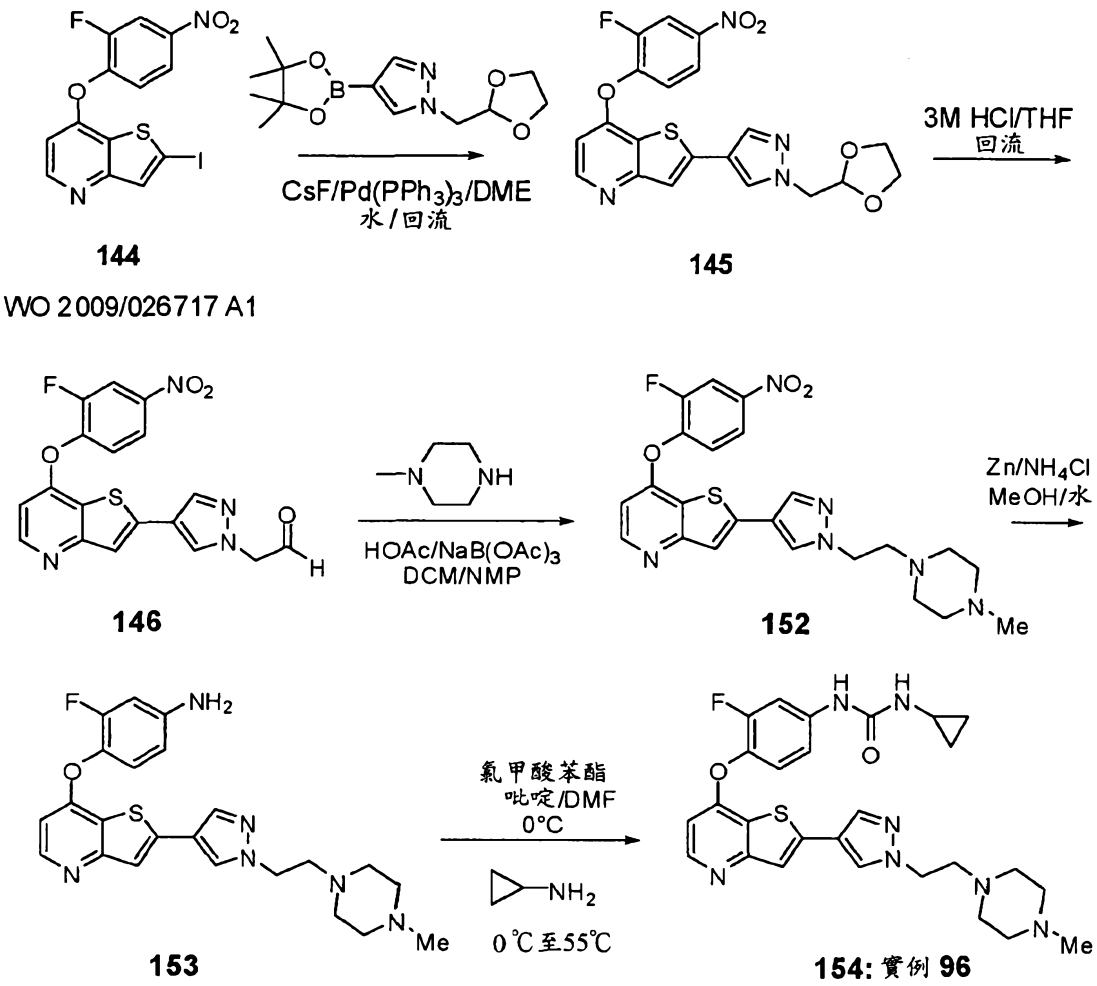
實例**94**

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((2-側氧基咪唑啶-1-基)甲基)吡

啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(143)

向咪唑啶-2-酮(165 mg，6當量，1.919 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中添加NaH(79 mg，0.1.983 mmol)，且攪拌混合物15分鐘。添加**65**(150 mg，0.320 mmol，流程17)於DMF(5 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌反應混合物3小時。將反應混合物傾入水中且用EtOAc萃取。收集有機相，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(含20% MeOH之DCM)純化殘餘物得到呈黃色固體狀之標題化合物**143**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.74 (s, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.56 (d, 1H, *J*=5.3Hz), 8.38(s, 1H), 8.31(d, 1H, *J*=8.0Hz), 7.85(dd, 1H, *J*=2.1Hz及8.2 Hz), 7.77(dd, 1H, *J*=2.5及13.7Hz), 7.42(t, 1H, *J* 9.2Hz), 7.25-7.23(m, 1H), 6.69 (d, 1H, *J*=5.3Hz), 6.60 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.34-3.30 (m, 4H), 2.60-2.58(m, 1H), 0.70-0.67(m, 2H), 0.48-0.46 (m, 2H)。MS (m/z)=519.5 (M+H)。

流程37



實例96

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(154)

步驟1：2-(1-((1,3-二氧雜環戊烷-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶(145)

向**144**(3.57 g，8.57 mmol)於DME(50 mL)及水(5 mL)中之懸浮液中添加1-((1,3-二氧雜環戊烷-2-基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑(2 g，7.14 mmol)、CsF(3.25 g，21.42 mmol)、$NaHCO_3$(1.799 g，36 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$(0.825 g，0.714 mmol)，且加熱反應混

合物至回流隔夜。冷卻混合物至室溫，用EtOAc稀釋且用水洗滌。收集有機相，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。用Et_2O濕磨所得固體，得到呈米色固體狀之標題化合物**145**(3 g，產率95%)。MS (m/z)=443.51 (M+H)。

步驟2：2-(4-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙醛(146)

向**145**(900 mg，2.034 mmol)於THF(20 mL)中之溶液中添加3M HCl(30 mL)，且加熱反應混合物至回流維持24小時。冷卻混合物至RT，且濃縮。用固體碳酸氫鈉處理剩餘水溶液，接著用DCM萃取。收集有機相，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗產物醛**146**(810 mg，產率100%)未經另外純化即用於下一步驟。MS (m/z)=399.3 (M+H)。

步驟3：7-(2-氟-4-硝基苯氧基)-2-(1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶(152)

向**146**(450 mg，1.13 mmol，流程36)於NMP(10 mL)中之溶液中添加AcOH(0.129 mL，2.259 mmol)及1-甲基哌嗪(113 mg，2.259 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物一小時。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(718 mg，6.10 mmol)且在室溫下攪拌混合物隔夜。接著用飽和$NaHCO_3$溶液稀釋混合物，接著添加固體$NaHCO_3$以中和酸。用DCM萃取混合物且經無水Na_2SO_4乾燥萃取物，過濾且濃縮。藉由管柱層析(溶離劑：有10% MeOH至50% MeOH之EtOAc)純化殘餘物得到呈棕色油狀之標題化合物**152**(250 mg，產率27%)。MS (m/z)=483.53 (M+H)。

步驟4：3-氟-4-(2-(1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(153)

向**152**(150 mg，0.311 mmol)於MeOH(20 mL)中之溶液中添加有氯化銨(33.3 mg，0.622 mmol)之水(5 mL)及鋅粉(81 mg，3.01 mmol)，且加熱反應混合物至回流維持3小時。冷卻混合物至室溫，接著過濾，且減壓濃縮濾液。將殘餘物溶解於DCM中且用水洗滌。收集有機相，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物**153**(132 mg，產率92%)，其未經另外純化即直接用於下一步驟。MS (m/z)=453.2 (M+H)。

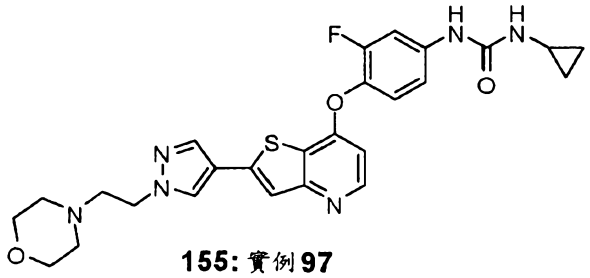
步驟5：1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(154)

在0℃下在氮氣下向攪拌之**153**(203 mg，0.449 mmol)及吡啶(0.109 mL，1.346 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中添加氯甲酸苯酯(1.76 mg，1.121 mmol)，且在0℃下攪拌反應混合物2小時。添加環丙胺(128 mg，2.243 mmol)，且在55℃下加熱反應混合物5小時。使反應混合物分配於EtOAc與飽和碳酸氫鈉溶液之間，接著用飽和氯化銨溶液及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(溶離劑：EtOAc至有30% MeOH之EtOAc)純化粗產物，得到標題化合物**154**(30 mg，產率12%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.43 (s, *J*=5.48 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (bs, 1H), 7.32

(t, *J*=8.99 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.63 (d, *J*=5.48 Hz, 1H), 4.25 (t, *J*=6.46 Hz, 2H), 2.73 (t, *J*=6.46 Hz, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.45 (m, 4H), 2.28 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 0.61 (m, 2H), 0.40 (m, 4H)。MS (m/z)=536.54 (M+H)。

實例97

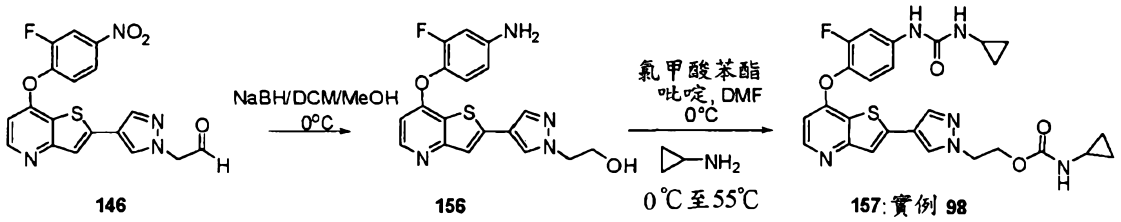
1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)-1H-吡唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(155)



155: 實例**97**

類似於化合物**154**(實例**96**，流程37)使用嗎啉在還原胺化步驟中替代1-甲基哌嗪，獲得標題化合物**155**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.67 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=13.69, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.34 (t, *J*=8.80 Hz, 1H), 7.17 (d, *J*=8.61 Hz, 1H), 6.54 (bs, 1H), 6.51 (d, *J*=5.48 Hz, 1H), 4.26 (m, 2H), 3.53 (t, *J*=4.11 Hz, 4H), 2.72 (t, *J*=6.45 Hz, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.41 (BS, 4H), 0.63 (m, 2H), 0.40 (m, 2H)。MS (m/z)=523.57。

流程38



實例98

2-(4-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)環丙基胺基甲酸乙酯(157)

步驟1：2-(4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇(156)

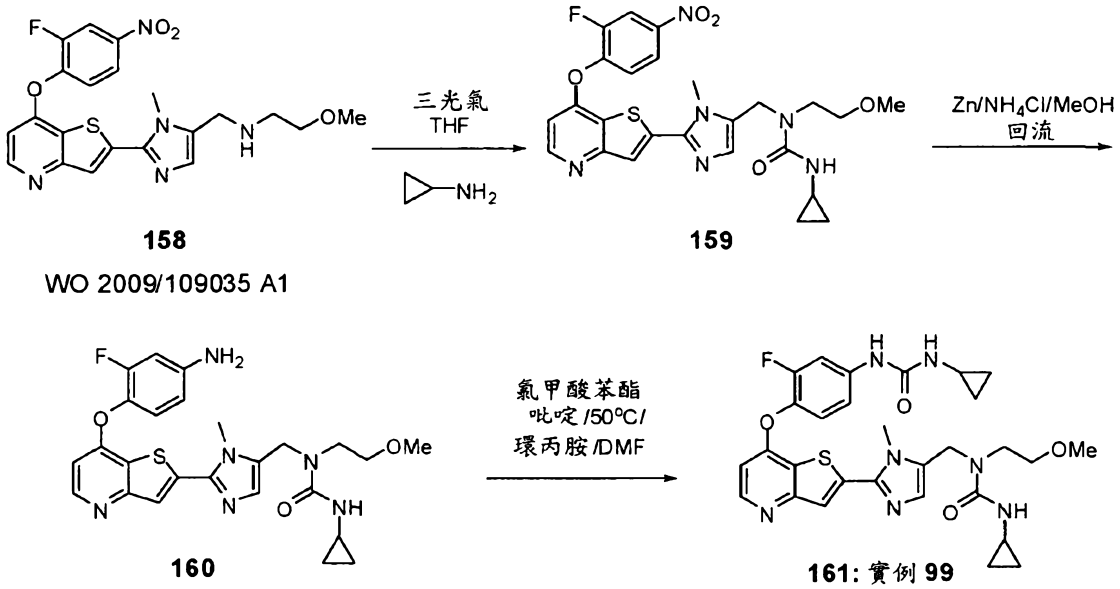
向**146**(3 g，7.53 mmol)於DCM(100 mL)及MeOH(100 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$(0.57 g，15.06 mmol)，且在0℃下攪拌反應混合物20分鐘。用飽和NH_4Cl溶液淬滅混合物，接著用DCM萃取。收集萃取物，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由管柱層析(溶離劑：10% MeOH之EtOAc溶液)純化殘餘物得到呈白色固體狀之標題化合物**156**(1 g，產率36%)。MS (m/z)=371.40 (M+H)。

步驟2：2-(4-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)環丙基胺基甲酸乙酯(157)

在0℃下在氮氣下向攪拌之**156**(900 mg，2.430 mmol)及吡啶(0.59 mL，7.29 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中添加氯甲酸苯酯(951 mg，6.07 mmol)，且在0℃下攪拌反應混合物2小時。添加環丙胺(694 mg，12.15 mmol)，且在55℃

下加熱反應混合物5小時。接著使反應混合物分配於EtOAc與飽和碳酸氫鈉溶液之間。收集有機相，接著用飽和氯化銨溶液及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(溶離劑：EtOAc至有30% MeOH之EtOAc)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物**157**(300 mg，產率23%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.69 (s, 1H), 8.43 (d, *J*=5.47 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72(m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.35 (t, *J*=9.19 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.54 (m, 2H), 4.34 (m, 4H), 2.53 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 0.65 (m, 2H), 0.54 (m, 2H), 0.43 (m, 2H), 0.36 (m, 2H)。MS (m/z)=537.58 (M+H)。

流程39



實例99

1-((2-(7-(2-氟-4-環丙胺基羰基胺基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-3-環丙基-1-(2-甲氧基乙基)脲(161)

步驟1：3-環丙基-1-((2-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1-(2-甲氧基乙基)脲(159)

向**158**(150 mg，0.294 mmol)於THF(5 mL)中之溶液中添加含TEA(0.123 mL，0.881 mmol)及三光氣(43.6 mg，0.147 mmol)之THF(1 mL)，且在室溫下攪拌混合物一小時。添加環丙胺(84 mg，1.469 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物2小時。濃縮反應混合物，接著分配於DCM與飽和$NaHCO_3$溶液之間。收集有機相，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(溶離劑：有10% MeOH之EtOAc)純化殘餘物，得到呈油狀之標題化合物**159**(40 mg，產率25%)。MS (m/z)=541.54 (M+H)。

步驟2：1-((2-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-3-環丙基-1-(2-甲氧基乙基)脲(160)

向**159**(300 mg，0.555 mmol)於MeOH(10 mL)中之溶液中添加鋅粉(145 mg，2.22 mmol)及氯化銨(59.4 mg，1.11 mmol)，且加熱反應混合物至回流維持3小時。冷卻混合物至RT且過濾。蒸發溶劑且用DCM萃取殘餘物。經無水Na_2SO_4乾燥萃取物，過濾且濃縮。粗標題化合物**160**(283 mg，產率100%)未經另外純化即用於下一步驟。MS (m/z)=511.2 (M+H)。

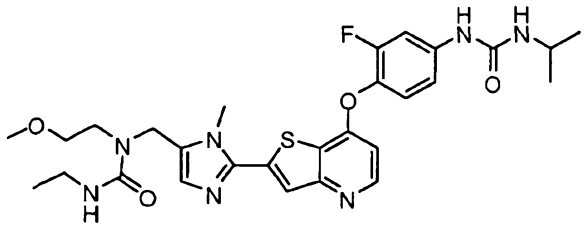
步驟3：1-((2-(7-(2-氟-4-環丙胺基羰基胺基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-3-環丙

基-1-(2-甲氧基乙基)脲(161)

在0℃下在氮氣下向攪拌之**160**(283 mg，0.554 mmol)及吡啶(0.134 mL，1.663 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中添加氯甲酸苯酯(158 mg，1.386 mmol)，且在0℃下攪拌反應混合物2小時。添加環丙胺(0.195 mL，2.77 mmol)，且在55℃下加熱反應混合物5小時。使反應混合物分配於EtOAc與飽和碳酸氫鈉溶液之間，接著用飽和氯化銨溶液及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(溶離劑：EtOAc至有20% MeOH之EtOAc)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物**161**(100 mg，產率30%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.70 (s, 1H), 8.50 (d, *J*=5.48 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.35 (t, *J*=9.19 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.64 (d, *J*=5.48 hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.51 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.54 (m, 2H), 0.63 (m, 2H), 0.55 (m, 2H), 0.41 (m, 2H), 0.37 (m, 2H)。MS (m/z)=594.61 (M+H)。

實例99-A

1-((2-(7-(4-異丙基胺基羰基胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-3-乙基-1-(2-甲氧基乙基)脲(161-A)

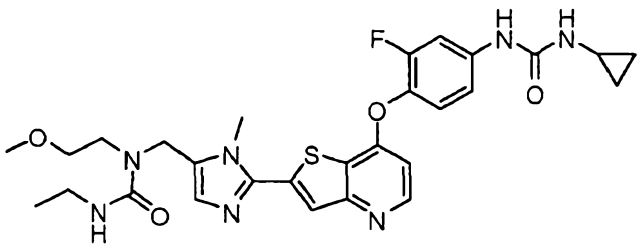


161-A: 實例99-A

類似於化合物**161**(實例**99**，流程39)，以化合物**158**為起始物且在第一步中使用異氰酸乙酯且在第三步驟中使用異氰酸異丙酯獲得標題化合物**161-A**(實例**99-A**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.73(s, 1H), 8.55(d, 1H, J= 5.5Hz), 7.93(s,1H), 7.73(dd, 1H, J1=2.5Hz, J2=13.5Hz), 7.40(t, 1H, J=9.0Hz), 7.17-7.15(m, 1H), 6.99(s, 1H), 6.69(d, 1H, J=5.3Hz), 6.46(t, 1H, J=5.5Hz), 6.18(d, 1H, J=7.8Hz), 4.61(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.86-3.78(m, 1H), 3.40-3.38(m, 2H), 3.35-3.34(m, 2H), 3.26(s, 3H), 3.16-3.08(m, 2H), 1.15(s, 3H), 1.13(s, 3H), 1.05(t, 3H, J=7.2Hz)。MS: 584.6 (MH+)。

實例**99-B**

1-((2-(7-(4-環丙胺基羰基胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-3-乙基-1-(2-甲氧基乙基)脲(161-B)

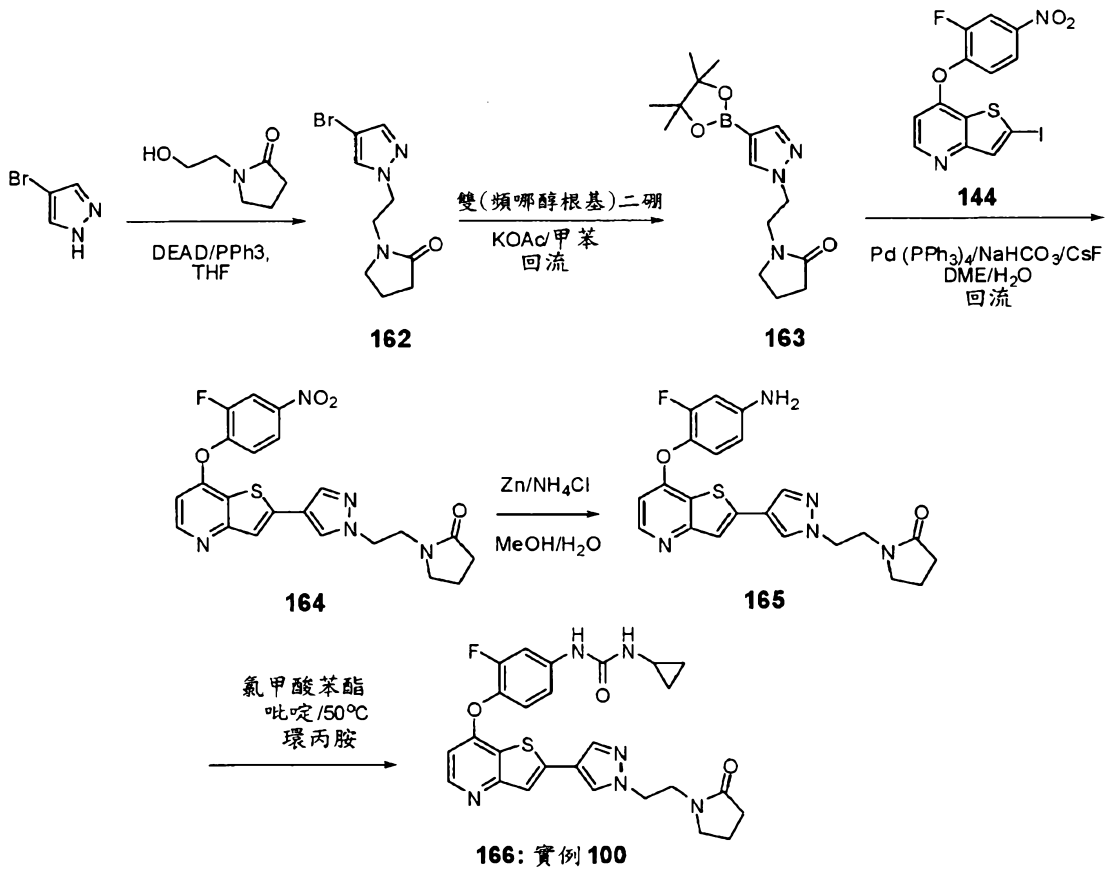


161-B: 實例99-B

類似於化合物**161**(實例**99**，流程39)，以化合物**158**為起

始物且在第一步中使用異氰酸乙酯獲得標題化合物**161-B**(實例**99-B**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.75 (s, 1H), 8.55 (d, 1H, J=5.4Hz), 7.93 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H, J1=2.3Hz, J2=13.5Hz), 7.41 (t, 1H, J=9.0Hz), 7.24-7.39 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.70 (d, 1H, J=5.3Hz), 6.60 (m, 1H), 6.46 (t, 1H, J=5.7Hz), 4.61 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.54-3.51 (m, 2H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.13-3.09 (m, 2H), 2.70-2.56 (m, 1H), 1.06 (t, 3H, J=7.2Hz), 0.71-0.67 (m, 2H), 0.48-0.44 (m, 2H)。MS: 582.6 (MH+)。

流程40



實例**100**

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)-

1H-吡唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(166)

步驟1：1-(2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)乙基)吡咯啶-2-酮(162)

向3-溴吡唑(5 g，34 mmol)、1-(2-羥基乙基)吡咯啶-2-酮(5.75 g，51 mmol)、PPh_3(13.38 g，51 mmol)於THF(100 mL)中之溶液中添加DEAD(8.89 g，51 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。濃縮混合物，與Et_2O共同蒸發，接著溶解於Et_2O中且在冰箱中冷卻3小時，因此沈澱出$Ph_3P=O$。接著過濾混合物且濃縮得到標題化合物**162**(8.78 g，產率100%)，其未經另外純化用於下一步驟。MS (m/z)=259.12/261.12 (M+H)。

步驟2：1-(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)吡咯啶-2-酮(163)

向**162**(8.78 g，34 mmol)於甲苯(150 mL)中之溶液中添加雙(頻哪醇根基)二硼(12.96 g，51 mmol)、KOAc(8.35 g，85 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$(1.96 g，1.701 mmol)，且加熱反應混合物至回流維持4小時。濃縮混合物且藉由急驟管柱層析(溶離劑：EtOAc至25% MeOH/EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之標題化合物**163**(6.3 g，產率60%)。MS (m/z)=306.4 (M+H)。

步驟3：1-(2-(4-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)吡咯啶-2-酮(164)

在室溫下向碘化物**144**(2.1 g，5.05 mmol，流程36)於DME(60 mL)中之溶液中添加硼酸鹽**163**(2.31 g，7.57 mmol)、含$NaHCO_3$(1.272 g，15.14 mmol)之H_2O(5 mL)、

CsF(2.3 g，15.14 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$(0.583 g，0.505 mmol)，且用N_2除氣反應混合物10分鐘，之後加熱至回流維持4小時。冷卻反應混合物至室溫且分配於EtOAc與H_2O之間。分離有機相，且再用H_2O洗滌，接著經無水硫酸鈉乾燥且過濾。減壓移除溶劑，且用乙醚濕磨粗產物得到呈棕色固體狀之標題化合物**164**(2 g，產率85%)。MS (m/z)=468.48 (M+H)。

步驟4：1-(2-(4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)吡咯啶-2-酮(165)

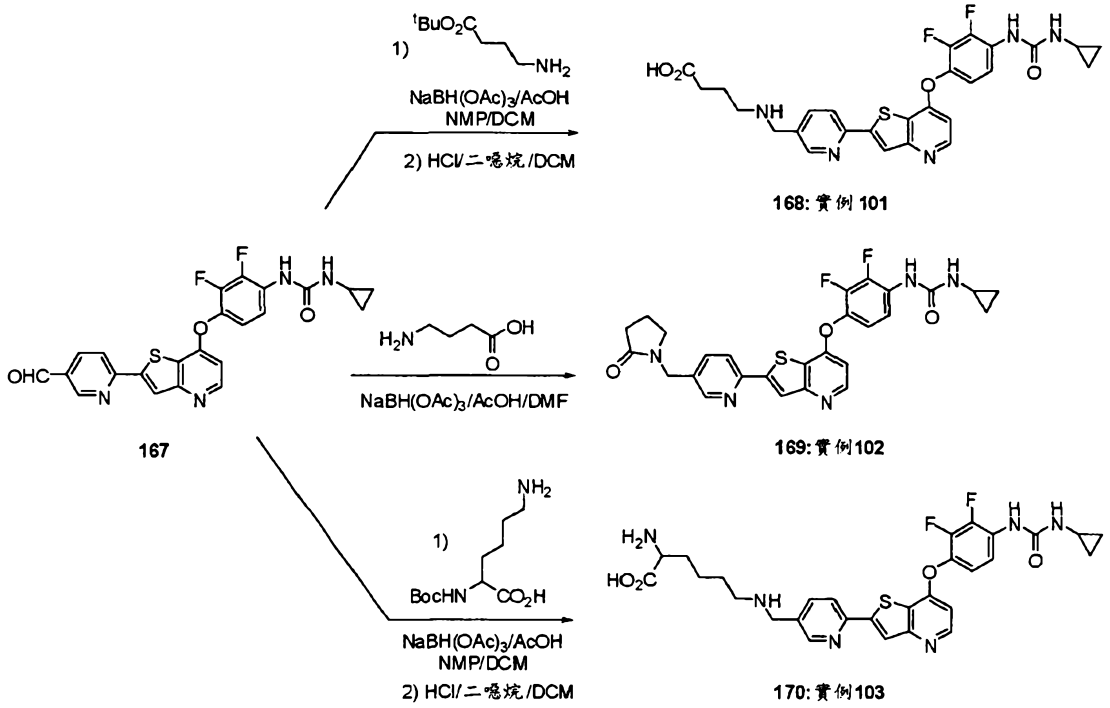
向**164**(0.5 g，1.07 mmol)於MeOH(20 mL)中之懸浮液中添加鋅(0.28 g，4.28 mmol)及氯化銨(0.114 g，2.139 mmol)，且加熱反應混合物至回流維持3小時。冷卻混合物至室溫且過濾。濃縮濾液且使所得油狀物分配於水與DCM之間。收集有機相，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。用Et_2O濕磨所得固體，得到呈黑色固體狀之標題化合物**165**(0.468 mg，產率100%，粗產物)。MS (m/z)=438.4 (M+H)。

步驟5：1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)-1H-吡唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(166)

在0℃下在氮氣下向攪拌之**165**(400 mg，0.914 mmol)及吡啶(0.222 mL，2.74 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中添加氯甲酸苯酯(0.287 mg，2.286 mmol)，且在0℃下攪拌反應混合物2小時。添加環丙胺(0.322 mL，4.57 mmol)，且

在55℃下加熱反應混合物5小時。使反應混合物分配於EtOAc與飽和碳酸氫鈉溶液之間，接著用飽和氯化銨溶液及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(溶離劑：EtOAc至有20% MeOH之EtOAc)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物**166**(250 mg，產率53%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.69 (s, 1H), 8.44 (d, *J*=5.48 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.035 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.35 (t, *J*=8.99 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=8.99 Hz, 1H), 6.55 (m, 2H), 4.28 (t, *J*=5.87 Hz, 2H), 3.59 (t, *J*=5.86 Hz, 2H), 3.17 (t, *J*=6.84 Hz, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.15 (t, *J*=7.83 Hz, 2H), 1.86 (m, 2H), 0.64 (m, 2H), 0.42 (m, 2H)。MS (m/z)=521.38 (M+H)。

流程41



實例**101**

4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2,3-二氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基胺基)丁酸(168)

將醛**167**(0.075 g，0.16 mmol，流程67)、O-第三丁基-4-胺基丁酸(0.077 g，0.48 mmol)及乙酸(0.03 mL，0.5 mmol)溶解於二氯甲烷/NMP之2:1混合物(75 mL)中，得到無色溶液。在室溫下攪拌此溶液20分鐘，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.136 g，0.64 mmol)，且在室溫下攪拌混合物3小時。接著使反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間，產生白色沈澱，藉由抽吸過濾分離。將分離之固體溶解於甲醇/二氯甲烷之1:1混合物中，接著濃縮。藉由急驟管柱層析(溶離劑：有5%至15%之甲醇/氯仿)純化殘餘物，得到無色固體。將物質懸浮於乙酸(15 mL)中，且添加HCl之二噁烷溶液(4M，1.05 mL)，形成膠黏沈澱。攪拌此混合物3小時，接著傾析上清液。用乙酸乙酯濕磨殘餘物，接著藉由矽膠層析(溶離劑：60%/35%/5%之氯仿/甲醇/NH_4OH)純化，得到呈無色固體狀之標題化合物**168**(29 mg，產率31%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.60 (d, J=1.8, 1H); 8.54 (d, J=5.5, 1H); 8.53 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 8.27 (d, J=8.0, 1H); 8.07-8.01 (m, 1H); 7.94 (dd, J=8.0, 2.0, 1H); 7.31-7.25 (m, 1H); 6.96 (d, J=2.9, 1H); 6.76 (d, J=5.3, 1H); 3.85 (s, 2H); 2.62 (t, J=6.6, 2H); 2.56 (m, 1H); 2.29 (t, J=7.2, 2H); 1.69 (五重峰, J=6.9, 2H); 0.69-0.63 (m, 2H); 0.44-0.40 (m, 2H)。LRMS (M+H): 554.6。

實例102

1-環丙基-3-(2,3-二氟-4-(2-(5-((2-側氧基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(169)

向醛**167**(200 mg，0.429 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中添加4-胺基丁酸(133 mg，1.286 mmol)及乙酸(0.049 mL，0.858 mmol)。在室溫下攪拌20分鐘之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(454 mg，2.144 mmol)。再連續攪拌18小時。添加水形成沈澱，藉由過濾收集該沈澱，用水沖洗且經由Biotage [線性梯度為0至20%(甲醇+2%NH_4OH)/二氯甲烷；SiliaFlash 25 g濾筒]純化，之後用甲醇濕磨。獲得呈灰白色固體狀之標題化合物**169**(131.8 mg，產率57.4%)。^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ (ppm) : 8.54 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.53 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.27 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.04 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.29 (td, *J*=8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.87 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.39-3.27 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.31 (t, J=8.0 Hz, 2H), 1.96 (q, J=7.6 Hz, 2H), 0.69-0.63 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 536.6 (M+H)。

實例**103**

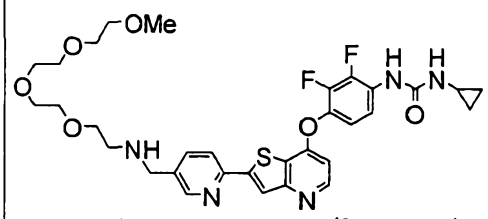
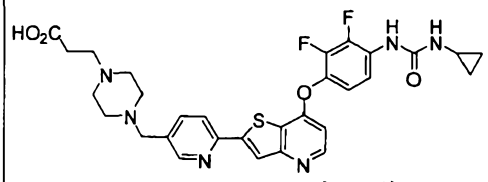
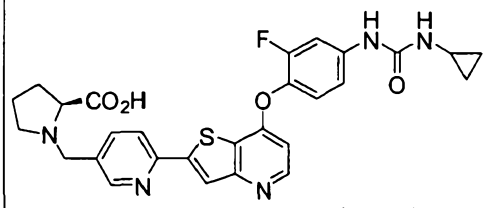
2-胺基-6-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2,3-二氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基胺基)己酸(170)

將醛**167**(0.110 g，0.236 mmol)、N-Boc-離胺酸(0.105 g，0.424 mmol)及乙酸(0.05 mL，0.9 mmol)溶解於二氯甲烷/NMP之2:1混合物(75 mL)中，得到無色溶液。在室溫下

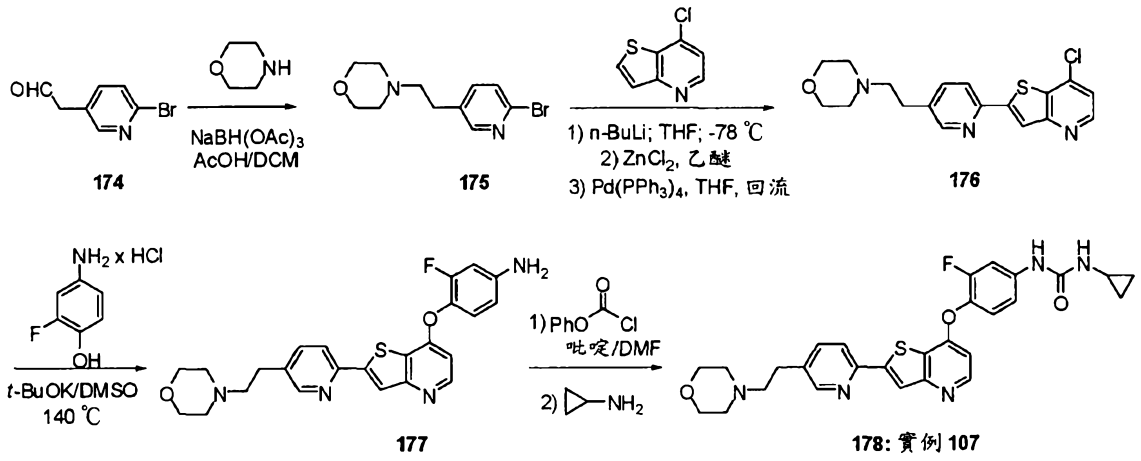
攪拌此溶液20分鐘，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.150 g，0.71 mmol)，且在室溫下攪拌混合物5小時。使反應混合物分配於二氯甲烷與水之間，產生白色沈澱，藉由抽吸過濾分離，溶解於甲醇/二氯甲烷之1:1混合物中，接著濃縮且藉由急驟管柱層析(溶離劑：70/25/5%之氯仿/甲醇/NH_4OH)純化，得到無色固體。將此物質懸浮於乙酸(20 mL)中，且添加HCl之二噁烷溶液(4M，0.6 mL)，形成膠黏沈澱。攪拌此混合物3小時，接著傾析上清液。用乙酸乙酯濕磨殘餘物且真空乾燥，得到呈無色固體狀之標題化合物**170**(100 mg，產率60%)，假定為三鹽酸鹽。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.53 (br s, 2H); 8.81 (d, J=1.8, 1H); 8.62 (d, J=5.7, 1H); 8.60 (s, 1H); 8.46 (s, 1H); 8.41 (d, J=8.2, 1H); 8.38-8.25 (br s, 3H); 8.22 (dd, J=8.4, 2.0, 1H); 8.05-8.01 (m, 1H); 7.33-7.27 (m, 1H); 7.03 (d, J=2.4, 1H); 6.88 (d, J=5.5, 1H); 4.25-4.20 (br s, 2H); 3.90-3.85 (m, 1H); 2.98-2.90 (m, 2H); 2.58-2.52 (m, 1H); 1.85-1.78 (m, 2H); 1.78-1.70 (m, 2H); 1.55-1.45 (m, 1H); 1.45-1.35 (m, 1H); 0.68-0.63 (m, 2H); 0.44-0.40 (m, 2H)。LRMS (M+H): 597.5。

類似於化合物**48**(實例**31**，流程15)，藉由醛**167**之還原胺化以一步製備化合物**171**至**172**(實例**104**至**105**)。類似於化合物**168**(實例**101**，流程41)，以醛**47**(流程15)為起始物合成化合物**173**(實例**106**)。

表16. 化合物**171**至化合物**173**(實例**104**至實例**106**)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
171	**104**	 1-(4-(2-(5-5,8,11,14-四氧雜-2-氮雜十五基吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-2,3-二氟苯基)-3-環丙基脲	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ (ppm) : 8.61 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.54 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.50 (bs, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.03 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (td, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.76 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.57-3.46 (m, 12H), 3.42-3.36 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.77 (t, *J*=5.2 Hz, 2H), 2.61-2.53 (m, 1H), 0.69-0.63 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 658.4 (M+H)。
172	**105**	 3-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2,3-二氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.59 (d, J=1.6, 1H); 8.49 (d, J=5.5, 1H); 8.10 (d, J=8.2, 1H); 8.09 (s, 1H); 7.95-7.90 (m, 2H); 7.21-7.15 (m, 1H); 6.71 (d, J=4.9, 1H); 3.73 (s, 2H); 3.30-3.20 (m, 6H); 2.85-2.70 (br s, 4H); 2.65-2.55 (m, 3H); 0.79-0.74 (m, 2H); 0.55-0.50 (m, 2H)。LRMS (M+H): 609.6。
173	**106**	 (S)-1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-2-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) :9.09 (s, 1H); 8.60 (d, J=1.6, 1H); 8.51 (d, J=5.5, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.26 (s, 1H); 8.25 (d, J=7.6, 1H); 7.93 (dd, J=8.2, 2.1, 1H); 7.74 (dd, J=13.7, 2.5, 1H); 7.37 (t, J=9.0, 1H); 7.22-7.19 (m, 1H); 6.93 (d, J=2.4, 1H); 6.63 (d, J=5.3, 1H); 4.05 (d, J=13.5, 1H); 3.75 (d, J=13.7, 1H); 3.34-3.30 (m, 1H); 3.05-3.00 (m, 1H); 2.55-2.50 (m, 2H); 2.15-2.09 (m, 1H); 1.89-1.80 (m, 1H); 1.80-1.71 (m, 2H); 0.66-0.61 (m, 2H); 0.44-0.40 (m, 2H)。LRMS (M+H): 548.5。

流程42



實例107

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-(2-(N-嗎啉基)乙基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(178)

步驟1. 4-(2-(6-溴吡啶-3-基)乙基)嗎啉(175)

將醛**174**(0.76 g，3.8 mmol)、嗎啉(3.3 g，38 mmol)及乙酸(0.44 mL，7.6 mmol)溶解於二氯甲烷(100 mL)中，得到無色溶液，攪拌其20分鐘。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(2.42 g，11.4 mmol)且在室溫下攪拌混合物18小時。用1 M HCl(50 mL)淬滅反應混合物，分離各層，且再用1 M HCl(50 mL)洗滌有機相。用3 M NaOH鹼化經合併之酸性水相，且用二氯甲烷萃取。用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌有機相，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析法(溶離劑：10%甲醇/氯仿)純化殘餘物得到標題化合物**175**(1.04 g，產率100%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.23 (d, J=1.5, 1H); 7.41-7.39 (m, 2H); 3.73-3.70 (m, 4H); 2.75 (t, J=7.0, 2H); 2.56 (t, 6.8, 2H);

2.51-2.47 (m, 4H)。LRMS (M+H):271.1, 273.1。

步驟2. 4-(2-(6-(7-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)乙基)嗎啉(176)

在-78℃下向含7-氯噻吩并吡啶(0.81 g，4.8 mmol)之THF(100 mL)中逐滴添加正丁基鋰(2.5 M己烷溶液，2.1 mL，5.1 mmol)。使混合物升溫至0℃，接著添加氯化鋅(1.0 M乙醚溶液，4.8 mL，4.8 mmol)。攪拌混合物且升溫至室溫。逐滴添加含溴化物**175**(1.0 g，3.7 mmol)及肆(三苯膦)鈀(0.85 g，0.74 mmol)之THF(75 mL)，且加熱所得混合物至回流歷時2小時。接著冷卻且添加氯化銨(2.0 mL)，且濃縮混合物。使殘餘物分配於水與乙酸乙酯之間，產生厚厚的沈澱。藉由抽吸過濾分離此沈澱且用乙酸乙酯濕磨，得到呈黃色固體狀之標題化合物**176**(1.35 g，產率100%，粗產物)。LRMS (M+H): 360.4。

步驟3：3-氟-4-(2-(5-(2-(N-嗎啉基)乙基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(5)

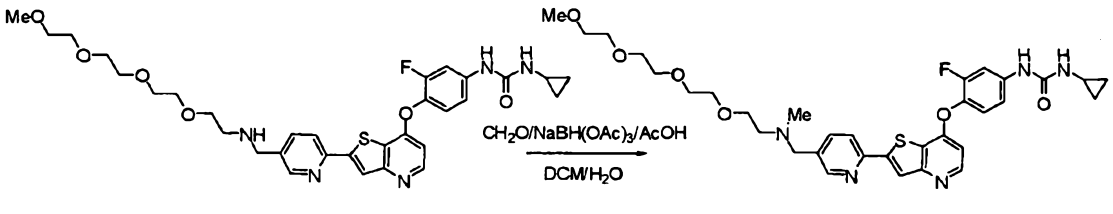
向4-胺基-2-氟苯酚鹽酸鹽(0.792 g，4.84 mmol)於DMSO(50 mL)中之溶液中添加第三丁醇鉀(1.05 g，9.31 mmol)，且攪拌暗色混合物30分鐘。接著添加含化合物**176**(1.34 g，3.72 mmol)之DMSO(25 mL)，且加熱所得混合物至140℃維持1小時。將反應混合物傾入水中，接著用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機相，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。急驟管柱層析殘餘物(溶離劑：10%甲醇/氯仿)，得到標題化合物**177**(0.15 g，產率9%)。LRMS

(M+H): 451.5。

步驟4：1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-(2-(N-嗎啉基)乙基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(178)

在0℃下向**177**(0.15 g，0.33 mmol)及吡啶(0.06 mL，0.07 mmol)於DMF(75 mL)中之溶液中添加氯甲酸苯酯(0.05 mL，0.4 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物1小時，接著添加環丙胺(0.07 mL，1.0 mmol)。使混合物溫至室溫且再攪拌18小時。接著傾入水中，形成沈澱，藉由抽吸過濾分離。用乙醚沖洗固體且乾燥。矽膠層析(5至10% MeOH/EtOAc)該物質，之後Gilson逆相HPLC(Luna C18, 30至55% MeOH/水，45分鐘)且冷凍乾燥，之後使殘餘物分溶於二氯甲烷與1 M NaOH之間，用鹽水洗滌有機相，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到呈無色固體狀之標題化合物**178**(47 mg，產率27%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) :8.78 (s, 1H); 8.53 (d, J=1.6, 1H); 8.51 (d, J=5.5, 1H); 8.30 (s, 1H); 8.19 (d, J=8.2, 1H); 7.83 (dd, J=8.2, 2.2, 1H); 7.73 (dd, J=13.7, 2.4, 1H); 7.38 (t, J=9.0, 1H); 7.22-7.18 (m, 1H); 6.65-6.61 (m, 2H); 3.59-3.55 (m, 4H); 2.81 (t, J=7.2, 2H); 2.60-2.51 (m, 3H); 2.48-2.42 (m, 4H); 0.66-0.63 (m, 2H); 0.44-0.41 (m, 2H)。LRMS (M+H): 534.3。

流程43



179

WO 2009/109035 A1

180: 實例108

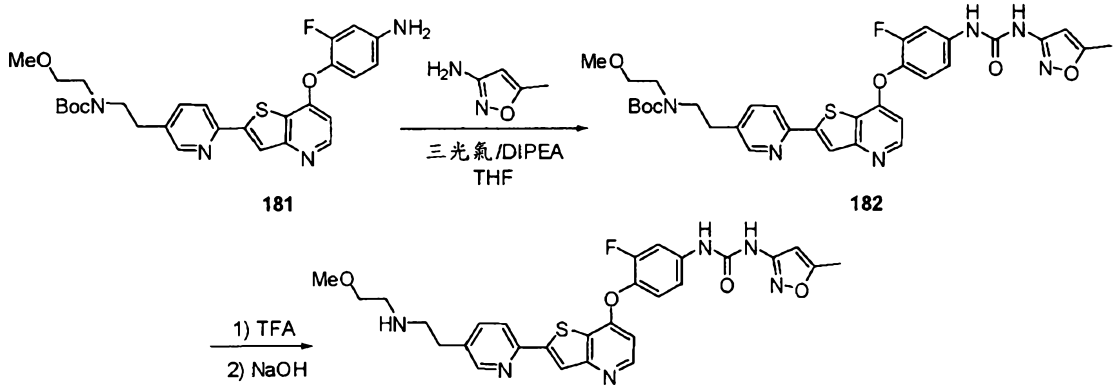
實例**108**

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-(2-甲基-5,8,11,14-四氧雜-2-氮雜十五基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(180)

將胺**179**(0.15 g，0.23 mmol)、40%甲醛水溶液(0.70 g，23 mmol)及乙酸(0.13 mL，2.3 mmol)溶解於二氯甲烷(25 mL)中得到無色溶液。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.199 g，0.938 mmol)且在室溫下攪拌混合物10分鐘。接著用H_2O、飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌反應混合物，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。殘餘物矽膠層析(15%甲醇/氯仿)產生部分純化之產物，其進一步藉由Gilson逆相HPLC(Luna C18, 30至55% MeOH/水, 45分鐘)純化，接著凍乾。使物質分配於1 M NaOH與二氯甲烷之間，且收集有機相且濃縮，得到呈無色固體狀之標題化合物**180**(0.071 g，產率46%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.74 (s, 1H); 8.55 (d, J=1.4, 1H); 8.51 (d, J=5.5, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.24 (d, J=8.2, 1H); 7.86 (dd, J=8.2, 2.2, 1H); 7.73 (dd, J=13.5, 2.5, 1H); 7.38 (t, J= 8.8, 1H); 7.22-7.18 (m, 1H); 6.64 (d, J=5.3, 1H); 6.60 (d, J=2.4, 1H); 3.60 (s, 2H); 3.55 (t, J=5.9, 2H);

2.53-3.47 (m, 10H); 3.39 (t, J=5.7, 2H); 3.20 (s, 3H); 2.58-2.52 (m, 3H); 2.21 (s, 3H); 0.66-0.63 (m, 2H); 0.44-0.41 (m, 2H)。LRMS (M+H): 654.7。

流程44



183: 實例109

實例109

1-(3-氟-4-(2-(5-(2-(2-甲氧基乙胺基)乙基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(5-甲基異噁唑-3-基)脲(183)

步驟1：2-(6-(7-(2-氟-4-(3-(5-甲基異噁唑-3-基)脲基)苯甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基) 吡啶-3-基)乙基(2-甲氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(182)

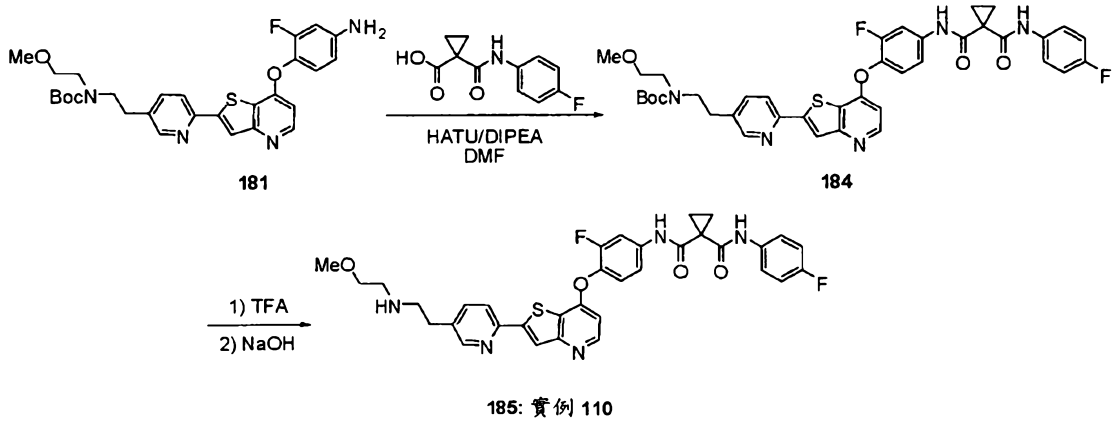
在0℃下向化合物**181**(0.25 g，0.46 mmol，流程64)及DIPEA(0.20 mL，1.2 mmol)於THF(60 mL)中之溶液中添加三光氣(0.055 g，0.19 mmol)，且攪拌混合物10分鐘。接著添加3-胺基-5-甲基異噁唑(0.091 g，0.93 mmol)，再攪拌混合物20分鐘，接著升溫至室溫且攪拌2小時。用1 mL水淬滅過量三光氣，接著濃縮混合物。使殘餘物分配於水與乙酸乙酯之間，且收集有機相，用水、飽和碳酸氫鈉水溶

液及鹽水洗滌。接著經無水$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮且藉由急驟管柱層析(溶離劑：3%甲醇/乙酸乙酯)純化，得到標題化合物**182**(0.17 g，產率56%)。

步驟2：1-(3-氟-4-(2-(5-(2-(2-甲氧基乙胺基)乙基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(5-甲基異噁唑-3-基)脲(183)

使化合物**182**(0.17 g，0.26 mmol)懸浮於二氯甲烷(50 mL)中且添加TFA(1 mL)。攪拌此溶液1小時，接著濃縮混合物。使得殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間，用NaOH及鹽水洗滌，接著經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。用乙醚濕磨殘餘物且真空乾燥，得到標題化合物**183**(0.125 g，產率87%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 9.74 (s, 1H); 9.33 (s, 1H); 8.52 (d, J=5.5, 1H); 8.51-8.50 (m, 1H); 8.29 (s, 1H); 8.18 (d, J=8.0, 1H); 7.81 (dd, J=8.2, 2.2, 1H); 7.74 (J=12.9, 2.5, 1H); 7.46 (t, J=9.0, 1H); 7.30-7.27(m, 1H); 6.66 (d, J=5.5, 1H); 6.55 (s, 1H); 3.37 (t, J=5.7, 2H); 3.22 (s, 1H); 2.82-2.75 (m, 4H); 2.68 (t, J=5.5, 2H); 2.37 (s, 3H)。LRMS (M+H): 563.5。

流程45



185: 實例 110

實例110

N-(3-氟-4-(2-(5-(2-(2-甲氧基乙胺基)乙基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺(185)

步驟1：2-(6-(7-(2-氟-4-(1-(4-氟苯基胺甲醯基)環丙烷甲醯胺基)苯甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)乙基(2-甲氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(184)

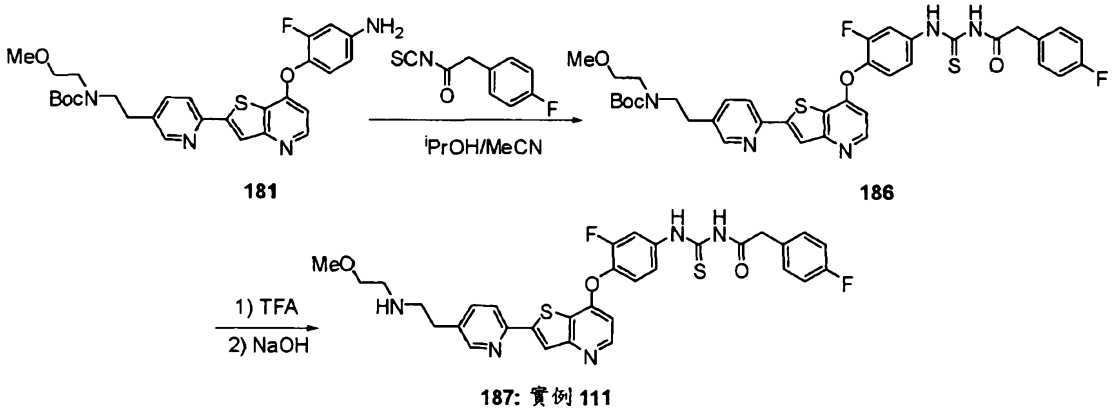
向化合物**181**(0.25 g，0.46 mmol，流程64)、1-(4-氟苯基胺甲醯基)環丙烷甲酸(0.21 g，0.93 mmol)及DIPEA(0.32 mL，1.9 mmol)於DMF(25 mL)中之溶液中添加HATU試劑(0.44 g，1.2 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物48小時。使混合物分配於水與乙酸乙酯之間，且用水、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和氯化銨水溶液及鹽水洗滌有機相。接著經無水$MgSO_4$乾燥其，過濾且濃縮。矽膠層析(乙酸乙酯)殘餘物得到標題化合物**184**(0.23 g，產率67%)。

步驟2：N-(3-氟-4-(2-(5-(2-(2-甲氧基乙胺基)乙基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙

烷-1,1-二甲醯胺(185)

使化合物**184**(0.23 g，0.31 mmol)懸浮於二氯甲烷(50 mL)中且添加TFA(1.1 mL)。攪拌反應混合物18小時，接著濃縮。使殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間，收集有機相，用3 M NaOH及鹽水洗滌，接著經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。用乙醚濕磨殘餘物且真空乾燥，得到標題化合物**185**(0.16 g，產率81%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.41 (s, 1H); 10.02 (s, 1H); 8.52 (d, J=5.5, 1H); 8.50-8.48 (m, 1H); 8.29 (s, 1H); 8.18 (d, J=8.2, 1H); 7.90 (dd, J=13.1, 2.2, 1H); 7.81 (dd, J=8.2, 2.2, 1H); 7.64-7.60 (m, 2H); 7.50-7.45 (m, 2H); 7.18-7.12 (m, 2H); 6.65 (d, J=5.5, 1H); 3.37 (t, J=5.7, 2H); 3.22 (s, 3H); 2.82-2.74 (m, 4H); 2.70-2.66 (m, 2H); 1.47 (s, 4H)。LRMS (M+H): 644.6。

流程46



實例**111**

N-(3-氟-4-(2-(5-(2-(2-甲氧基乙胺基)乙基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基硫代醯胺)-2-(4-氟苯基)乙醯

胺(187)

步驟1：2-(6-(7-(2-氟-4-(3-(2-(4-氟苯基)乙醯基)硫脲基)苯甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)乙基(2-甲氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(186)

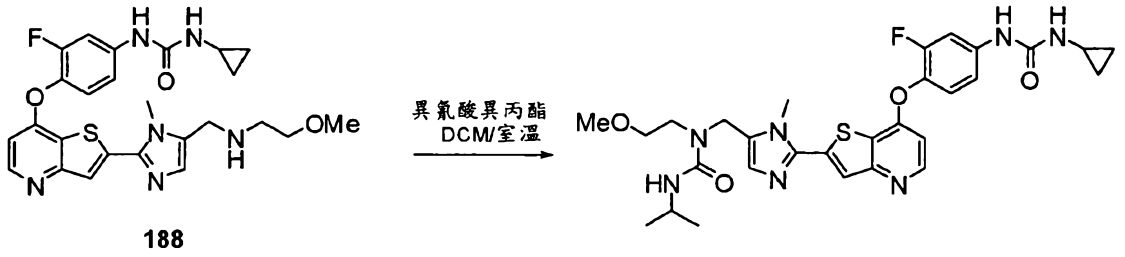
向化合物**181**(0.24 g，0.45 mmol，流程64)於2-丙醇(50 mL)中之溶液中添加4-氟苯基乙醯基異硫氰酸酯(0.1M，0.8 mmol)於乙腈(8 mL)中之溶液。加熱所得混合物至70℃維持1小時，接著冷卻且濃縮。殘餘物矽膠層析(溶離劑：5%甲醇/氯仿)得到標題化合物**186**(0.19 g，產率58%)。

步驟2：N-(3-氟-4-(2-(5-(2-(2-甲氧基乙胺基)乙基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基硫代醯胺)-2-(4-氟苯基)乙醯胺(187)

向**186**(0.19 g，0.26 mmol)於乙酸(10 mL)中之溶液中添加鹽酸水溶液(3M，1.0 mL，3.0 mmol)。在室溫下攪拌混合物3小時，接著部分濃縮。使殘餘物分配於水與乙酸乙酯之間，且收集有機相，用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌。接著經無水$MgSO_4$乾燥其，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(溶離劑：15%甲醇/氯仿)純化殘餘物得到標題化合物**187**(80 mg，產率49%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.53(d, J=5.5, 1H), 8.50(d, J=1.6, 1H), 8.30(s, 1H), 8.18(d, J=7.8, 1H), 8.04(dd, J=11.2, 1.6, 1H), 7.89(dd, J=8.2, 2.2, 1H), 7.54-7.50(m, 2H), 7.40-7.35(m, 2H), 7.22-7.15(m, 2H), 6.67(d, J=5.5, 1H), 3.83(s, 2H), 3.40(s, 2H), 3.37(t, J=5.7, 2H), 3.22(s, 3H), 2.82-2.75 (m, 4H), 2.69 (t,

J=5.7, 2H)。LRMS (M+H): 634.4。

流程47



188

WO 2009/109035 A1

189: 實例112

實例112

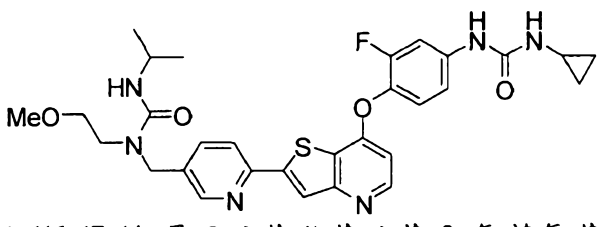
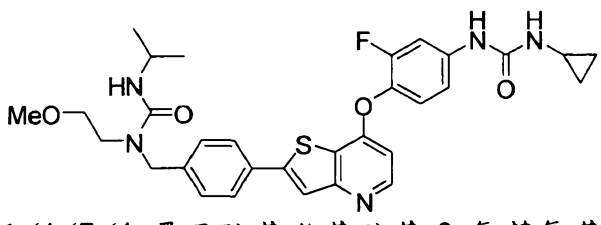
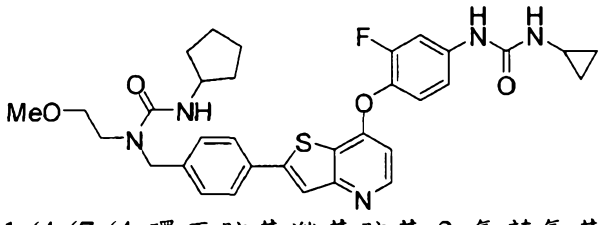
1-((2-(7-(2-氟-4-環丙胺基羰基胺基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-3-異丙基-1-(2-甲氧基乙基)脲(189)

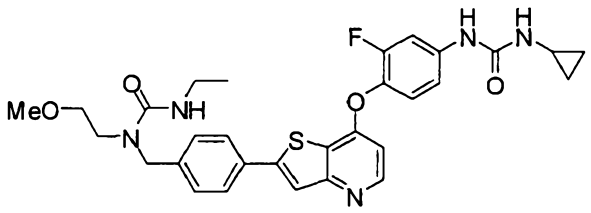
向**188**(85 mg，0.166 mmol)於DCM(5 mL)中之溶液中添加異氰酸異丙酯(70.8 mg，0.832 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。用EtOAc稀釋混合物，接著用水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(溶離劑：EtOAc至有20% MeOH之EtOAc)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物**189**(57 mg，產率58%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.69 (s, 1H), 8.49 (d, *J*=5.48 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.35 (t, *J*=8.99 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.64 (d, *J*=5.28 Hz, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.10 (d, *J*=5.48 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.53 (m, 1H), 1.05 (d, *J*=6.45 Hz, 6H), 0.63 (m, 2H), 0.40 (m, 2H)。MS (m/z)=596.43 (M+H)。

類似於化合物**189**(實例**112**，流程47)，由WO 2009/

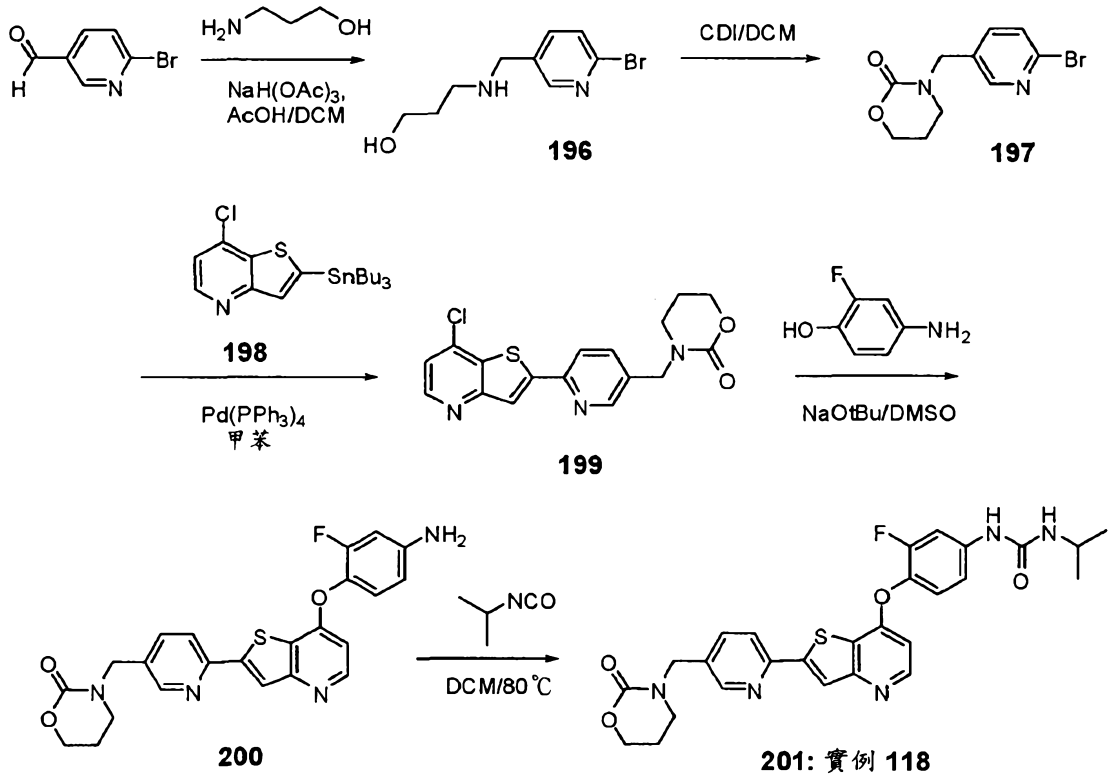
109035 A1中所述前驅體及化合物**113**(實例**78**，流程29)製備化合物**190**、**193**至**195**(實例**113**、**115**至**117**)。

表17. 化合物**190**至化合物**195**(實例**113**至實例**117**)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
190	**113**	 1-((6-(7-(4-環丙胺基羰基胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-3-異丙基-1-(2-甲氧基乙基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 8.51 (d, *J*=5.28 Hz, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.301 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=11.55 hz, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.37 (t, *J*=9.19 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.64 (d, *J*=5.47 Hz, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.14 (d, *J*=7.62 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.06 (d, *J*=6.46 Hz, 6H), 0.65 (m, 2H), 0.42 (m, 2H)。MS (m/z)=593.47 (M+H)。
193	**115**	 1-(4-(7-(4-環丙胺基羰基胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)苄基)-3-異丙基-1-(2-甲氧基乙基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.74(s, 1H), 8.53 (d, 1H, J=5.5Hz), 8.06(s, 1H), 7.90(d, 2H, J=8.4Hz), 7.77(dd, 1H, J1=2.5Hz, J2=13.7Hz), 7.41(t, 1H, J=9.0Hz), 7.37(d, 2H, J=8.4Hz), 7.24-7.22(m, 1H), 6.63-6.60(m, 2H), 6.13(d, 1H, J=7.4Hz), 4.65(s, 2H), 3.86-3.81(m, 1H), 3.44(t, 2H, J=5.7Hz), 3.36(t, 2H, J=4.3Hz), 3.28(s, 3H), 2.61-2.56(m, 1H), 1.11(s, 3H), 1.10(s, 3H), 0.71-0.68(m, 2H), 0.48-0.44(m, 2H)。MS: 592.6(MH+)。
194	**116**	 1-(4-(7-(4-環丙胺基羰基胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)苄基)-3-環戊基-1-(2-甲氧基乙基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.75 (s, 1), 8.53(d, 1H, J=5.5Hz), 8.06(s, 1H), 7.90(d, 1H, J=8.5Hz), 7.77(dd, 1H, J1=2.3Hz, J2=13.5Hz), 7.41(t, 1H, J=9.0Hz), 7.37(d, 2H, J=8.4Hz), 7.25-7.22(m, 1H), 6.36-6.61(m, 2H), 6.18(d, 1H, J=7.0Hz), 4.56(s, 2H), 4.02-3.96(m, 1H), 3.45-3.43(t, 2H, J=5.9Hz), 3.66(t, 2H, J=5.9Hz), 3.23(s, 3H), 2.61-2.56(m, 1H), 1.84-1.78(m, 2H), 1.66-1.62(m, 2H), 1.54-1.49(m, 2H), 1.46-1.40(m, 2H), 0.89-0.66(m, 2H), 0.48-0.44(m, 2H)。MS: 618.5(MH+)。

化合物	實例	結構	表徵
195	117	 1-(4-(7-(4-環丙胺基羰基胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)苄基)-3-乙基-1-(2-甲氧基乙基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.73(s, 1H), 8.52 (d, 1H, J=5.5Hz), 8.06(s, 1H), 7.90(d, 2H, J=8.4Hz), 7.76 (dd, 1H,J1=2.3Hz, J2=13.5Hz), 7.42 (t, 1H, J=9.0Hz), 7.36(d, 2H, J=8.4Hz), 7.25-7.22(m, 1H), 6.63-6.60(m, 2H), 6.45(t, 1H, J=5.5Hz), 4.56(s, 2H), 3.46-3.43(m, 2H), 3.36-3.4(m, 2H), 3.27(s, 3H), 3.14-3.10(m, 2H), 2.60-2.58(m, 1H), 1.06(t, 3H, J=7.0Hz), 0.70-0.67(m, 2H), 0.49-0.47(m, 2H)。MS: 578.5 (MH+)。

流程48



實例118

1-(3-氟-4-(2-(5-((2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-異丙基脲(201)

步驟1：3-((6-溴吡啶-3-基)甲基胺基)丙-1-醇(196)

向6-溴菸鹼醛(1.25 g，6.72 mmol)於DCM(25 mL)中之溶液中添加3-胺基丙-1-醇(1.514 g，20.16 mmol)及乙酸(0.385 mL，6.72 mmol)，且攪拌反應混合物10分鐘。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(3.56 g，16.80 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。接著用EtOAc稀釋反應混合物，且用水萃取。去除有機相。濃縮水相且用DCM與丙酮之混合物攪拌所得固體，接著過濾。收集濾液，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到淺黃色物質，用Et_2O濕磨時得到呈灰白色固體狀之標題化合物**196**(0.9 g，產率55%)。MS: 246 (MH+)。

步驟2：3-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮(197)

向**196**(0.9 g，3.67 mmol)於DCM(30 mL)中之溶液中添加CDI(0.595 g，3.67 mmol)，且經週末在室溫下攪拌反應混合物。接著濃縮混合物且藉由急驟管柱層析(溶離劑：EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之標題化合物**197**(373 mg，產率38%)。MS: 271(HM+)。

步驟3：3-((6-(7-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮(199)

向**197**(373 mg，1.376 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加7-氯-2-(三丁基錫烷基)噻吩并[3,2-b]吡啶**198**(631 mg，1.376 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$(159 mg，0.138 mmol)。加熱反應混合物至回流維持24小時。接著冷卻反應混合物至RT且濃縮。用Et_2O濕磨殘餘物得到呈米色固體狀之標題化合物**199**(363 mg，產率73%)。MS: 360(MH+)。

步驟4：3-((6-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮(200)

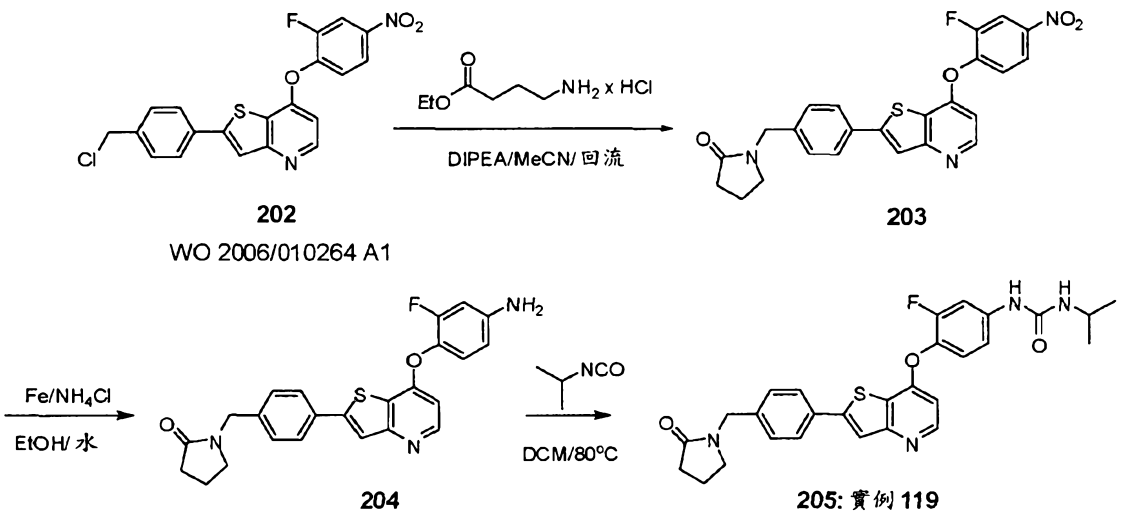
向4-胺基-2-氟苯酚(70.7 mg，0.556 mmol)於DMSO(5 mL)中之溶液中添加第三丁醇鈉(53.4，0.556 mmol)，且攪拌反應混合物30分鐘。添加氯化物199(100 mg，0.278 mmol)且在100℃下加熱反應混合物隔夜。接著冷卻混合物至室溫且傾入水(20 mL)中，且藉由過濾收集沈澱之產物且藉由Biotage(MeOH/EtOAc 0至50%，SNAP 25 g濾筒)純化，得到呈米色固體狀之標題化合物**200**(147 mg，產率33%)。MS: 451(MH+)。

步驟5：1-(3-氟-4-(2-(5-((2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-異丙基脲(201)

在密封燒瓶中，加熱由含胺**200**(100 mg，0.222 mmol)及2-異氰酸酯基丙烷(434 mg，5.10 mmol)之DCM(3 mL)組成之反應混合物至80℃隔夜。接著冷卻混合物至室溫且藉由Biotage(SiliaFlash 12 g濾筒，0至12% MeOH/$CHCl_3$)純化，在分離之後得到呈米色固體狀之標題化合物**201**(35 mg，產率29.4%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.67 (s, 1H), 8.55 (d, 1H, J=1.8Hz), 8.50 (d, 1H, J=5.3Hz), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J=8.2Hz), 7.84 (dd, 1H, J1=2.2Hz, J2=8.2Hz), 7.69 (dd, J1=2.5Hz, J2=13.7Hz), 7.35 (t, 1H, J=9.0Hz), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.62 (d, 1H, J=5.1Hz), 6.14 (d, 1H, J=7.4Hz), 4.50 (s, 2H), 4.21 (t, 2H, J=5.1Hz),

3.77-3.72 (m, 1H), 3.30-3.28 (m, 2H), 1.97-1.92 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.08 (s, 3H)。MS: 536.4 (MH)+。

流程49



實例119

1-(3-氟-4-(2-(4-((2-側氧基吡咯啶-1-基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-異丙基脲(205)

步驟1：1-(4-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)苄基)吡咯啶-2-酮(203)

加熱化合物**202**(1 g，2.411 mmol)、4-胺基丁酸乙酯鹽酸鹽(0.808 g，4.82 mmol)及DIPEA(1.263 mL，7.23 mmol)在乙腈(12 mL)中之混合物至回流維持2天。冷卻反應混合物至室溫且濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中且用飽和氯化銨溶液洗滌。經無水硫酸鈉乾燥有機相且濃縮。使用Biotage(MeOH/EtOAc，0至20%，SNAP 50 g濾筒)純化殘餘物，得到呈米色固體狀之標題化合物203(580 mg，產率52%)。MS: 464(MH+)。

步驟2：1-(4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-

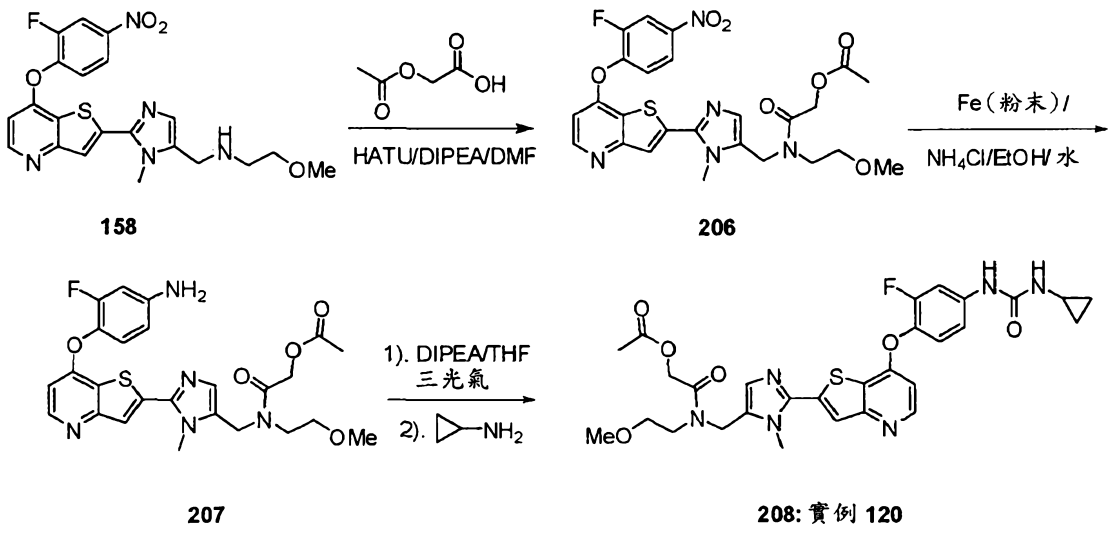
2-基)苄基)吡咯啶-2-酮(204)

在80℃下攪拌由含硝基化合物**203**(580 mg，1.25 mmol)、鐵粉(594 mg，10.64 mmol)及氯化銨(57.6 mg，1.076 mmol)之EtOH/水混合物(16 mL/8 mL)組成之反應混合物2小時。過濾反應混合物同時加熱。濃縮濾液得到呈棕色固體狀之標題化合物**204**(542 mg，產率100%)。MS: 434(MH)+。

步驟3：1-(3-氟-4-(2-(4-((2-側氧基吡咯啶-1-基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-異丙基脲(205)

以化合物**204**為起始物且按照與合成化合物**201**(實例**118**，流程48)所用類似之程序獲得標題化合物**205**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1H: 8.66 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, J=5.5Hz), 8.02 (s, 1H), 7.86-7.84 (m, 2H), 7.70 (dd, 1H, J1=2.3Hz, J2=13.5Hz), 7.37-7.32 (m, 3H), 7.13-7.10 (m, 1H), 6.58 (dd, 1H, J1=0.8Hz, J2=5.3Hz), 6.13 (d, 1H, J=7.4Hz), 4.41 (s, 2H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.27 (t, 2H, J=7.3Hz), 2.29 (t, 2H, J=8.2Hz), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.08 (s, 3H)。MS: 519.5(MH+)。

流程50



158　206

207　208: 實例120

實例120

乙酸2-(((2-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)(2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙酯(208)

步驟1：乙酸2-(((2-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)(2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙酯(206)

向**158**(423 mg，0.925 mmol，流程39)於DMF(18 mL)中之溶液中添加2-乙醯基乙酸(164 mg，1.387 mmol)、DIPEA(0.565 mL，3.24 mmol)及HATU試劑(1055 mg，2.77 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時，之後添加$NaHCO_3$飽和溶液(200 mL)及EtOAc(300 mL)。形成白色沈澱，藉由過濾收集且去除。收集濾液之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到淺黃色固體，用乙醚濕磨該固體得到標題化合物**206**(570 mg，產率111%，粗產物)，其未經

另外純化即用於下一步驟。MS: 558 (MH)+。

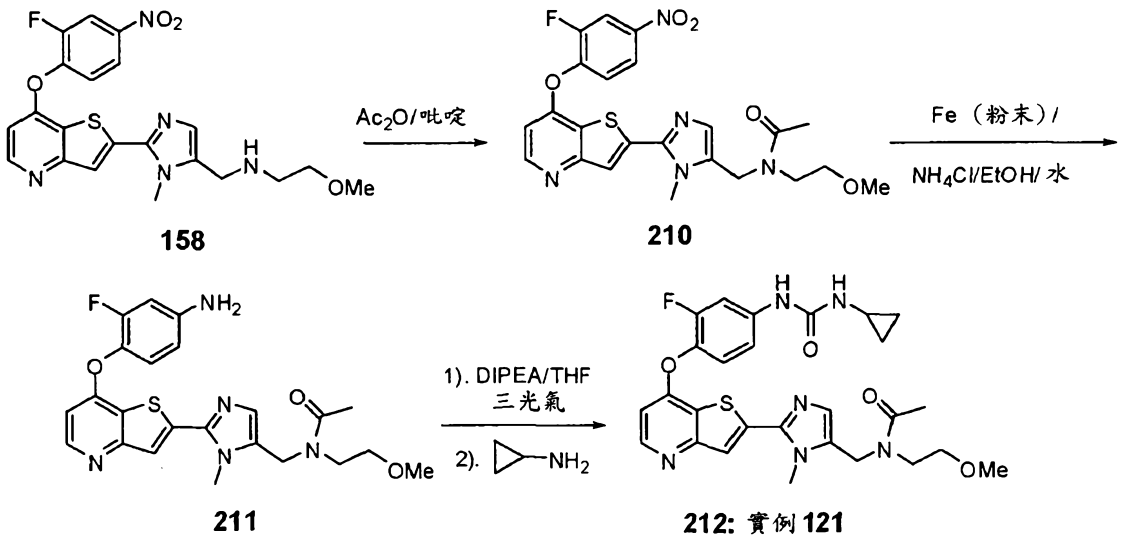
步驟2：乙酸2-(((2-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)(2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙酯(207)

加熱由含**206**(300 mg，0.538 mmol)、氯化銨(24.75 mg，0.463 mmol)及鐵粉(255 mg，4.57 mmol)之乙醇(6 mL)/水(3.0 mL)組成之反應混合物至回流維持1小時。過濾反應混合物同時加熱，且濃縮。藉由Biotage(MeOH/DCM，0至20%，SNAP 25 g濾筒)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物**207**(133 mg，0.252 mmol，產率47%)。MS: 528(MH)+。

步驟3：乙酸2-(((2-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)(2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙酯(208)

在0℃下向**207**(130 mg，0.246 mmol)於THF(20 mL)中之溶液中添加DIPEA(0.172 mL，0.986 mmol)及三光氣(43.9 mg，0.148 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物1小時，之後添加環丙胺(70.3 mg，1.232 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌1小時，之後濃縮。藉由Biotage(MeOH/DCM，0至20%，SNAP 25 g濾筒)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物**208**(104 mg，0.170 mmol，產率69%)。MS: 611 (MH)+。

流程51



實例121

N-((2-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-N-(2-甲氧基乙基)乙醯胺(212)

步驟1：N-((2-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-N-(2-甲氧基乙基)乙醯胺(210)

在0℃下向**158**(100 mg，0.219 mmol，流程51)於吡啶(6 mL)中之溶液中添加乙酸酐(0.022 mL，0.230 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物2小時。使反應混合物分配於EtOAc與$CuSO_4$(1 M)溶液之間，收集有機層，用1 N HCl接著用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由Biotage(MeOH/DCM，0至15%，SNAP 25 g濾筒)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物**210**(80 mg，0.160 mmol，產率73%)。MS: 500(MH)+。

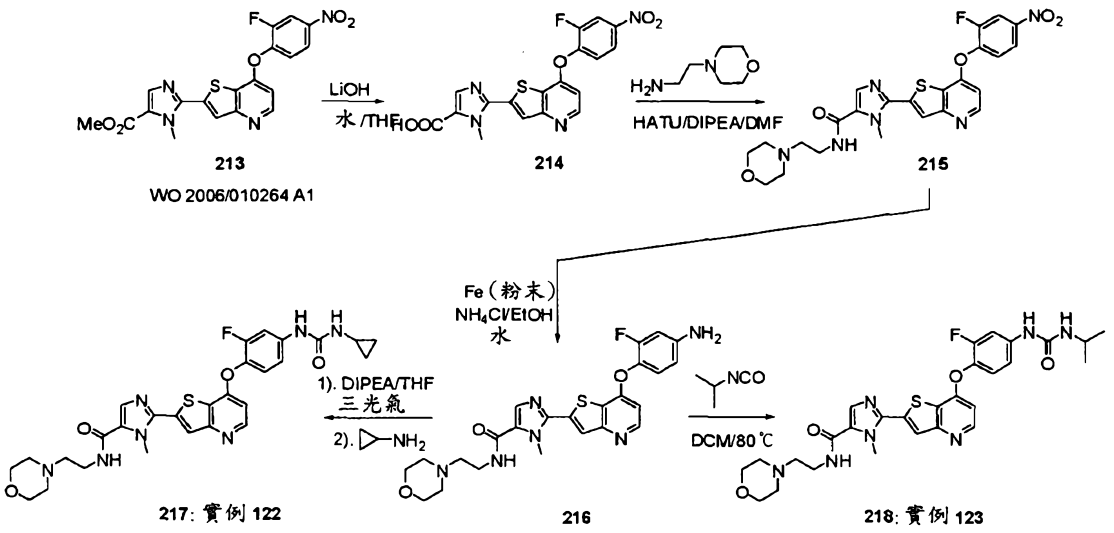
步驟2：N-((2-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-N-(2-甲氧基乙基)乙醯胺(211)

以化合物**210**為起始物且按照與合成化合物**207**(流程50)所用類似之程序獲得標題化合物**211**。MS: 470 (MH)+。

步驟3：N-((2-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-N-(2-甲氧基乙基)乙醯胺(212)

以化合物**211**為起始物且按照與合成化合物**208**(流程50)所用類似之程序獲得標題化合物**212**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.75 (s, 1H), 8.55 (d, 1H, J=5.3Hz), 7.95及7.93 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H, J1=2.3Hz, J2=13.5Hz), 7.41 (t, 1H, J=9.0Hz), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.08及6.92 (s, 1H), 6.70 (d, 1H, J=5.5Hz), 6.60 (m, 1H), 4.74及4.70 (s, 2H), 3.88及3.86 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 2.60-2.57 (m, 1H), 2.14及2.12 (s, 3H), 0.71-0.66 (m,2H), 0.48-0.44 (m, 2H)。MS: 553 (MH)+。

流程52



實例122

2-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-N-(2-(N-嗎啉基)乙基)-1H-咪唑-5-甲醯胺(217)

步驟1：2-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸(214)

向酯**213**(1.5 g，3.50 mmol)於THF(10 mL)中之懸浮液中添加LiOH(0.419 g，17.51 mmol)於水(10.00 mL)中之溶液，且攪拌反應混合物隔夜。減壓蒸發THF，添加水且用1 N HCl酸化溶液至pH 1，形成沈澱，藉由過濾收集且乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物**214**(1.4 g，3.38 mmol，產率96%)。MS 415(MH)+。

步驟2：2-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-N-(2-(N-嗎啉基)乙基)-1H-咪唑-5-甲醯胺(215)

向酸**214**(180 mg，0.434 mmol)於DMF(8 mL)中之溶液中添加2-(N-嗎啉基)乙胺(0.114 mL，0.869 mmol)、

DIPEA(0.266 mL，1.520 mmol)及HATU試劑(1.303 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4小時。添加$NaHCO_3$飽和溶液(5 mL)及EtOAc(5 mL)形成沈澱，藉由過濾收集。分離濾液之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，濃縮且使殘餘物與所收集之沈澱組合，得到呈白色固體狀之標題化合物**215**(180 mg，0.342 mmol，產率79%)。MS: 527.5(MH)+。

步驟3：2-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-N-(2-(N-嗎啉基)乙基)-1H-咪唑-5-甲醯胺(216)

加熱硝基化合物**215**(180 mg，0.342 mmol)、鐵粉(162 mmol)及氯化銨(15.7 mg，0.294 mmol)於EtOH/水混合物(10 mL/5 mL)中之反應混合物至回流維持1小時。過濾反應混合物同時加熱。濃縮濾液得到呈白色固體狀之標題化合物**216**(130 mg，0.262 mmol，產率77%)。MS: 497.5(MH)+。

步驟4：2-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-N-(2-(N-嗎啉基)乙基)-1H-咪唑-5-甲醯胺(217)

在0℃下向苯胺**216**(130 mg，0.262 mmol)於THF(10 mL)中之懸浮液中添加DIPEA(0.137 mL，0.785 mmol)及三光氣(38.8 mg，0.131 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物1小時，之後添加環丙胺(0.054 mL，0.785 mmol)，且在0℃下攪拌混合物10分鐘。使反應混合物緩慢升溫至室溫，且經週末攪拌，接著分配於$NaHCO_3$飽和溶液與EtOAc之間。濃縮有機層(懸浮液)，將殘餘物乾式加載於管柱(Biotage,

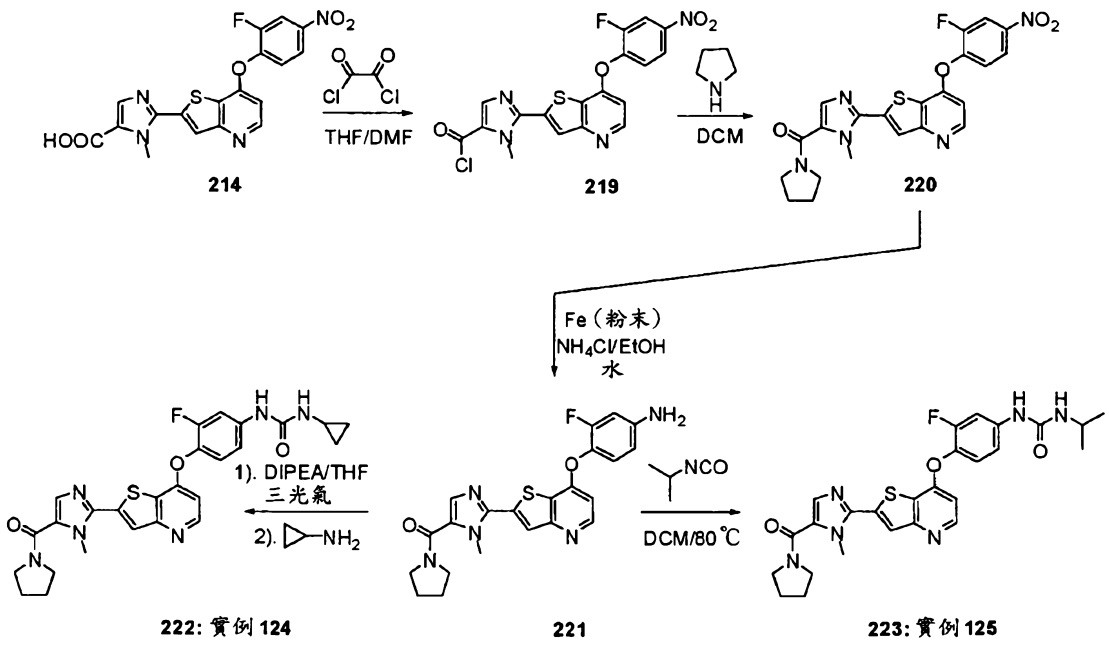
MeOH/DCM, 0至25%, SNAP 10 g濾筒)上，純化兩次，接著用乙醚及丙酮濕磨得到呈白色固體狀之標題化合物**217**(30.4 mg，0.052 mmol，產率20%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.75(s, 1H), 8.59(d, 1H, J=5.5Hz), 8.48(m, 1H), 8.07(s, 1H), 7.78-7.74(m, 1H), 7.71(s, 1H), 7.42(t, 1H, J=9.0Hz), 7.25-7.22(m, 1H), 6.74(d, 1H, J=5.5Hz), 6.61-6.60(m, 1H), 4.22(s, 3H), 3.62(t, 4H, J=4.5Hz), 在3.38-3.33內(m, 2H), 2.60-2.57(m, 1H), 2.52-2.46(m, 6H), 0.71-0.67(m, 2H), 0.48-0.46(m, 2H)。MS: 580.6 (MH)+。

實例**123**

2-(7-(2-氟-4-(3-異丙基脲基)苯甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-N-(2-(N-嗎啉基)乙基)-1H-咪唑-5-甲醯胺(218)

以化合物**216**為起始物且按照與合成化合物**201**(流程48)所用類似之程序獲得標題化合物**218**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.73(s, 1H), 8.59(d, 1H, J=5.3Hz), 8.48(t, 1H, J=5.5Hz), 8.07(s, 1H), 7.76-7.71(m, 2H), 7.41(t, 1H, J=9.0Hz), 7.17(d, 1H, J=8.2Hz), 6.73(d,1H, J=5.1Hz), 6.19(d, 1H, J=7.7Hz), 4.21(s, 3H), 3.83-3.78(m, 1H), 3.61(m, 4H), 在3.39內(m, 2H), 2.51-2.46(m,6H), 1.15(s, 3H), 1.14(s, 3H)。MS: 582.6 (MH)+。

流程53



實例124

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-甲基-5-(吡咯啶-1-羰基)-1H-咪唑-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(222)

步驟1：2-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲醯氯(219)

向預先冷卻之酸**214**(1.25 g，3.02 mmol，流程52)於THF(12.07 mL)中之溶液中添加DMF(0.023 mL，0.302 mmol)及乙二醯氯(0.660 mL，7.54 mmol)且在0℃下攪拌所得溶液30分鐘。蒸發溶劑，用乙醚濕磨殘餘物且高真空乾燥，得到呈米色固體狀之標題化合物**219**(1.306 g，3.02 mmol，產率100%)。MS: 429.2 (MH+, COOMe), 433.1 (COCl, MH+)。

步驟2：(2-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)(吡咯啶-1-基)甲酮(220)

在室溫下攪拌醯基氯化物**219**(700 mg，1.617 mmol)及吡咯啶(0.3 mL，3.63 mmol)於DCM(50 mL)中之懸浮液隔夜。濃縮反應混合物。用乙醚濕磨殘餘物得到呈米色固體狀之標題化合物**220**(756 mg，1.617 mmol，產率100%)。MS: 468.3(MH+)。

步驟3：(2-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)(吡咯啶-1-基)甲酮(221)

以化合物**220**為起始物且按照與合成化合物**207**(流程50)所用類似之程序獲得標題化合物**221**。MS: 438.4 (MH+)。

步驟4：1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-甲基-5-(吡咯啶-1-羰基)-1H-咪唑-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(222)

以化合物**221**為起始物且按照與合成化合物**208**(流程50)所用類似之程序獲得標題化合物**222**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.76 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, J=5.3Hz), 8.06 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H, J1=2.1Hz, J2=13.5Hz), 7.59 (s, 1H), 7.42 (t, 1H, J=9.0Hz), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.74 (d, 1H, J=5.5Hz), 6.60 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.72-3.69 (m, 4H), 2.60-2.58 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 4H), 0.70-0.67 (m, 2H), 0.47-0.45 (m, 2H)。MS: 521.5 (MH)+。

實例**125**

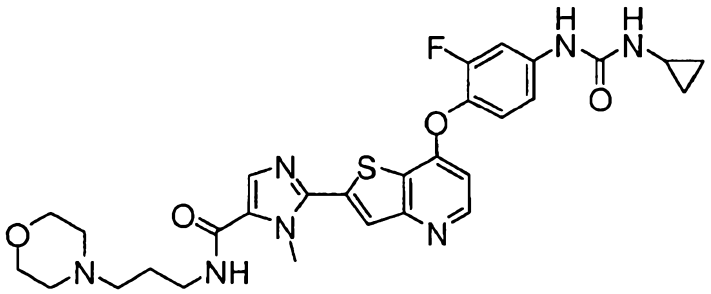
1-(3-氟-4-(2-(1-甲基-5-(吡咯啶-1-羰基)-1H-咪唑-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-異丙基脲(223)

以化合物**221**為起始物且按照與合成化合物**201**(流程48)

所用類似之程序獲得標題化合物**223**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.74 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, J=5.5Hz), 8.06 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H, J1=2.1Hz, J2=13.5Hz), 7.5 (s, 1H), 7.41 (t, 1H, J=9.0Hz), 7.18-7.16 (m, 2H), 6.74 (d, 1H, J=5.4Hz), 6.19 (d, 1H, J=7.6Hz), 4.07 (s, 3H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.70-3.68 (m, 4H), 1.91 (m, 4H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (s, 3H)。MS: 523.2 (MH)+。

實例**126**

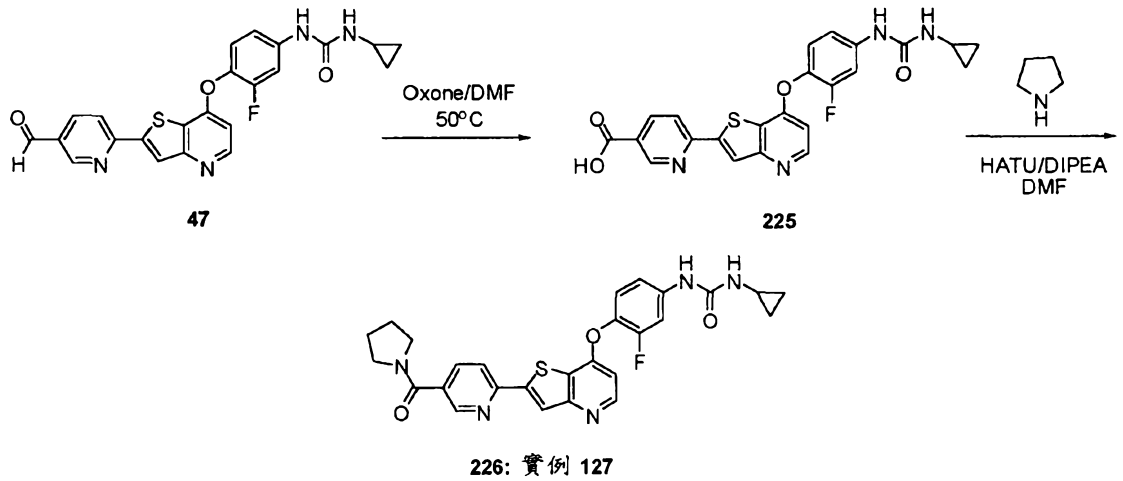
2-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-N-(3-(N-嗎啉基)丙基)-1H-咪唑-5-甲醯胺(224)



224: 實例**126**

類似於化合物**222**(實例**123**，流程53)，以醯基氯化物**219**為起始物以三步獲得標題化合物**224**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.75(s, 1H), 8.59 (d, 1H, J=5.3Hz), 8.53 (m, 1H), 8.07(s, 1H), 7.76 (dd, 1H, J1=2.3Hz, J2=13.5Hz), 7.71 (s, 1H), 7.42 (t, 1H, J=9.0Hz), 7.25-7.23 (m, 1H), 6.74 (d, 1H, J=5.3Hz), 6.62-6.61 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.62-3.60 (m, 4H), 3.31-3.28 (m, 2H), 2.59-2.58 (m, 1H), 2.38-2.34 (m, 6H), 1.73-1.70 (m, 2H), 0.70-0.68 (m, 2H), 0.48-0.46 (m, 2H)。MS: 594.6(MH)+。

流程54



47　　225

226: 實例127

實例127

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-(吡咯啶-1-羰基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(226)

步驟1：6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)菸鹼酸(225)

在室溫下向醛**47**(200 mg，0.446 mmol，流程15)於DMF(10 mL)中之懸浮液中添加Oxone®(330 mg，0.535 mmol)，且在50℃下攪拌反應混合物16小時。冷卻反應混合物至0℃，用1 N HCl水溶液(20 mL)處理，且在室溫下再攪拌1小時。藉由過濾收集所得沈澱，用水(30 mL)洗滌且乾燥。用MeOH濕磨粗產物得到呈米色固體狀之標題化合物**225**(165 mg，產率80%)。NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 9.66 (bs, 1H), 8.98 (dd, J=1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.51 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (dd, J=8.1, 1.9 Hz, 1H), 8.17 (dd, J=8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=13.7, 2.5 Hz, 1H), 7.45 (bs, 1H), 7.37 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.9, 1.5

Hz, 1H), 6.62 (d, J=5.3, 0.8 Hz, 1H), 2.60-2.52 (m, 1H), 0.69-0.56 (m, 2H), 0.50-0.37 (m, 2H)。[未觀察到羧酸OH]。MS: 465.3 $(MH)^+$。

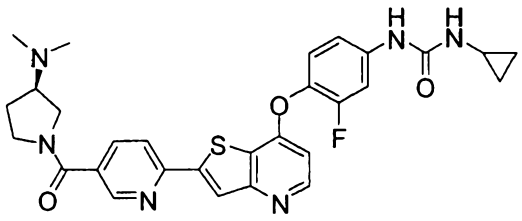
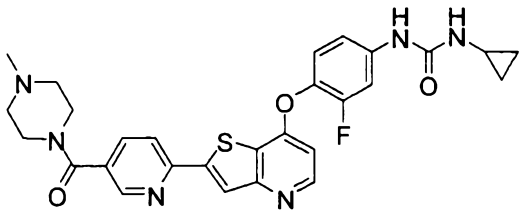
步驟2. 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-(吡咯啶-1-羰基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(226)

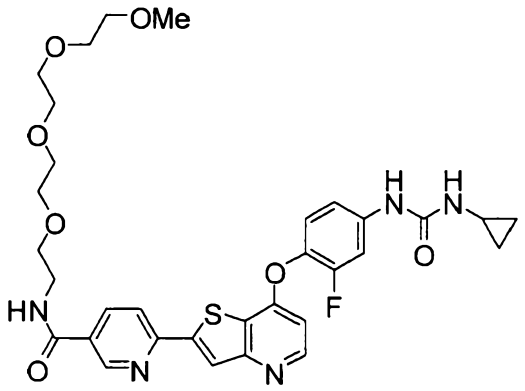
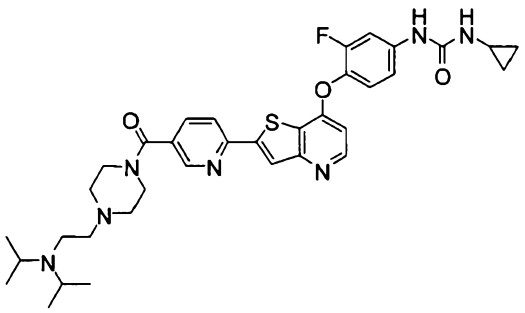
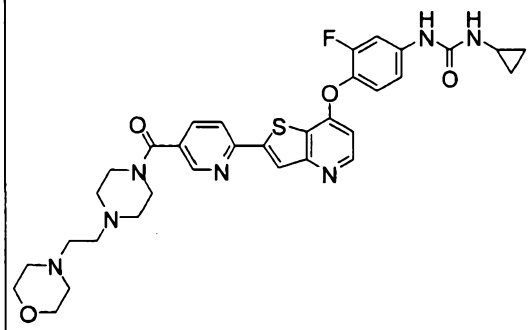
向酸**225**(70 mg，0.151 mmol)、DIPEA(0.105 mL，0.603 mmol)及吡咯啶(0.025 mL，0.301 mmol)於DMF(4 mL)中之溶液中添加HATU試劑(143 mg，0.377 mmol)。在室溫下攪拌混合物16小時，接著分配於乙酸乙酯與水之間。收集有機相，用水、1 M NaOH及鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(MeOH/DCM, 0-15%, SNAP 10 g濾筒)，接著使用chromatotron(溶離劑：MEOH/DCM，5至10%)純化殘餘物，之後用混合物Et_2O/MeOH/丙酮濕磨，得到標題化合物**226**(15 mg，0.029 mmol，產率19%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)：缺少羧酸OH, 9.66 (bs, 1H), 8.98 (dd, *J*=1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.51 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (dd, *J*=8.1, 1.9 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J*=8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J*=13.7, 2.5 Hz, 1H), 7.45 (bs, 1H), 7.37 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J*=8.9, 1.5 Hz, 1H), 6.62 (d, *J*=5.3, 0.8 Hz, 1H), 2.60-2.52 (m, 1H), 0.69-0.56 (m, 2H), 0.50-0.37 (m, 2H)。MS (m/z): 465.3 (M+H)。

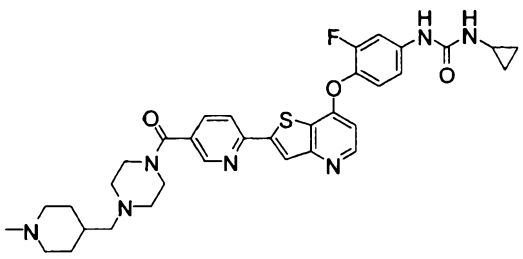
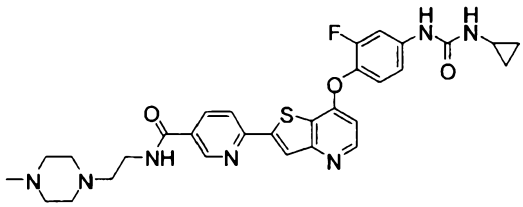
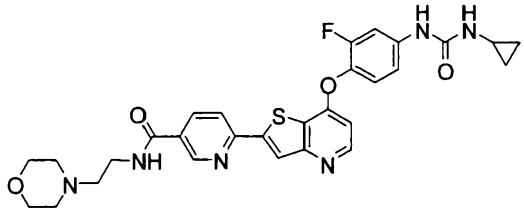
類似於化合物**226**(實例**127**，流程54)，以酸**225**為起始物以一步製備化合物**227**至**233**及**235**至**238**(實例**128**至**134**

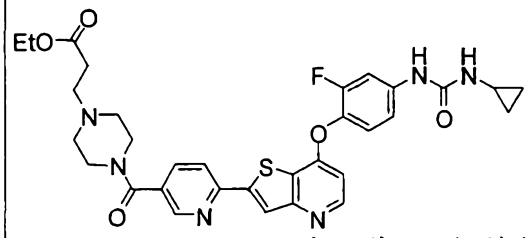
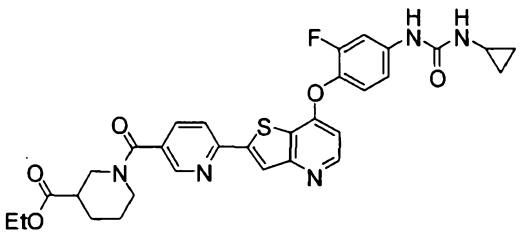
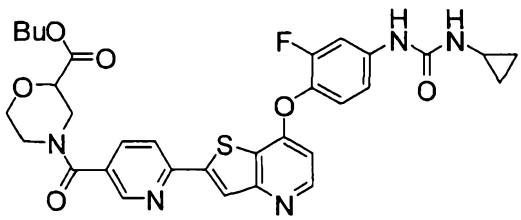
及136至139)。恭敬地類似於化合物61(實例44，流程16)，藉由化合物236至238之鹼性水解獲得化合物239至241(實例140至142)。

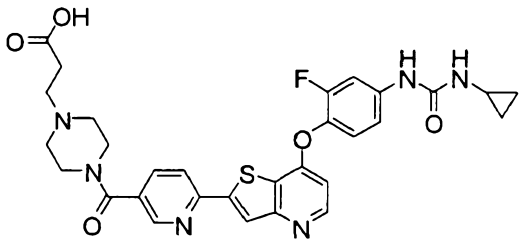
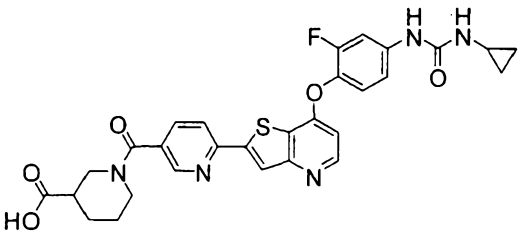
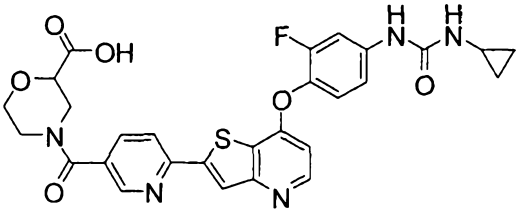
表18. 化合物227至化合物241(實例128至實例142)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
227	128	 (R)-1-環丙基-3-(4-(2-(5-(3-(二甲胺基)吡咯啶-1-羰基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.82 (dd, 1H, J1=1.5Hz, J2=5.3Hz), 8.74(s, 1H), 8.59(dd, 1H, J=5.4Hz), 8.50(s, 1H), 8.39(d, 1H, J=8.1Hz), 8.16-8.12(m, 1H), 7.77(dd, 1H, J1=2.3Hz, J2=13.5Hz), 7.42(t, 1H, J=9.1Hz), 7.25-7.23(m, 1H), 6.72(d, 1H, J=5.5Hz), 6.61(d, 1H, J=2.5Hz), 3.82-3.77(m, 0.5Hz), 3.69-3.59(m, 2H), 3.56-3.46(m, 0.5H), 3.32-3.25(m, 1H), 2.84-2.70 (m, 1H),2.60-2.54(m, 1H), 2.36(s, 3H), 2.16(s, 3H), 2.19-2.07(m, 1H), 0.71-0.68(m, 2H), 0.49-0.45(m, 2H)。MS: 561.6(MH)+。
228	129	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.75(s, 1H), 8.71-8.70(m, 1H), 8.58(d, 1H, J=5.5Hz), 8.49(s, 1H), 8.40(dd, 1H, J1=0.8Hz, J2=8.2Hz), 8.03(dd, 1H, J1=2.2Hz, J2=8.2Hz), 7.77(dd, 1H, J1=2.6Hz, J2=13.7Hz), 7.42(t, 1H, J=9.0Hz), 7.25-7.23(m, 1H), 6.71(d, 1H, J=5.3Hz), 6.61(m, 1H), 3.69(s, br, 2H), 3.45-3.42(m, 2H), 2.61-2.58(m, 1H), 2.42-2.35(m, 4H), 2.24(s, 3H), 0.71-0.61(m, 2H), 0.48-0.45(m, 2H)。MS: 547 (MH)+。

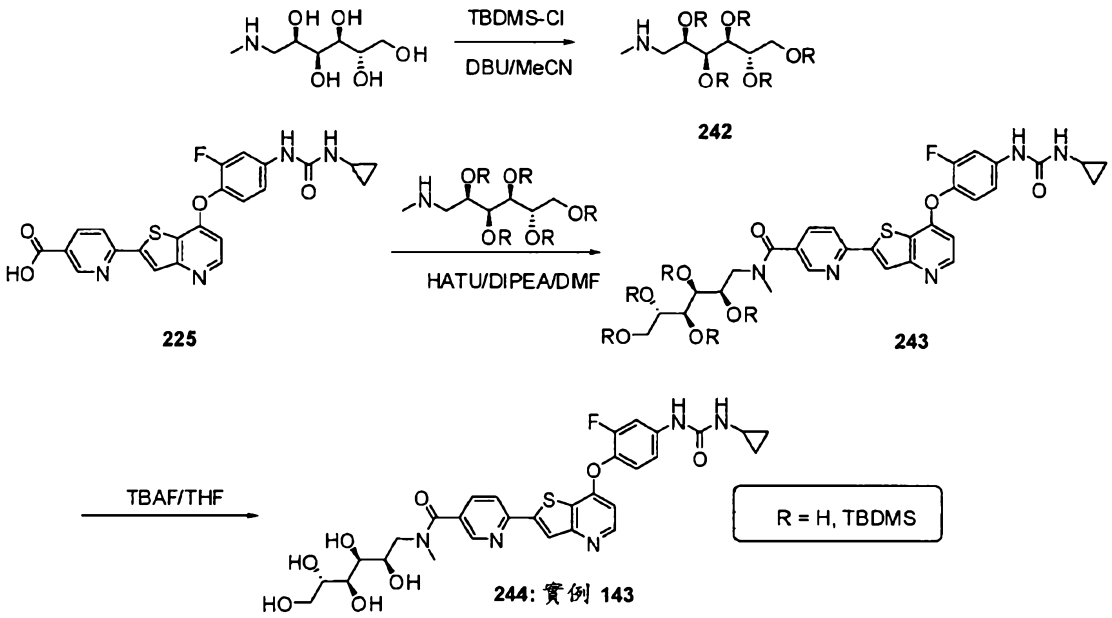
化合物	實例	結構	表徵
229	**130**	 6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-N-(2,5,8,11-四氧雜十三-13-基)菸鹼醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.08 (dd, 1H, J=2.1Hz), 8.86 (t, 1H, J=5.7Hz), 8.74 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, J=5.2Hz), 8.51 (s, 1H), 8.44 (d, 1H, J=8.2Hz), 8.37 (dd, 1H, J1=2.2Hz, J2=8.8Hz), 7.77 (dd, 1H, J1=2.6Hz, J2=13.7Hz), 7.42 (t, J=9.0Hz), 7.25-7.23 (m, 1H), 6.71 (d, 1H, J=5.3Hz), 6.61-6.60 (m, 1H), 3.62-3.54 (m, 6H), 3.54-3.49 (m, 8H), 3.44-3.42 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.60-2.58 (m, 1H), 0.70-0.68 (m, 2H), 0.47-0.46 (m, 2H)。MS: 654.3(MH)+。
230	**131**	 1-環丙基-3-(4-(2-(5-(4-(2-(二異丙胺基)乙基)哌嗪-1-羰基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.80(s, 1H), 8.71(dd, 1H, J1=0.8Hz, J2=2.2Hz), 8.58(d, 1H, J=5.5Hz), 8.49(s, 1H), 8.39(dd, 1H, J1=0.8Hz, J2=8.2Hz), 8.02(dd, 1H, J1=2.1Hz, J2=8.2Hz), 7.77(dd, 1H, J1=2.6Hz, J2=13.7Hz), 7.42(t, 1H, J=9.0Hz), 7.60-7.23(m, 1H), 6.72(d, 1H, J=4.7Hz), 6.65-6.64(m, 1H), 3.67(s, br, 1H), 3.43-3.41(m, 2H), 3.00-2.97(m,2H), 2.60-2.57(m, 1H), 2.57-2.54(m, 2H), 2.49-2.45(m, 2H), 2.37-2.33(m, 2H), 1.00-0.98 (m, 12H), 0.71-0.68 (m, 2H), 0.49-0.47 (m, 2H)。MS: 660.7 (MH)+。
231	**132**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-(4-(2-(N-嗎啉基)乙基)哌嗪-1-羰基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.82(s, 1H), 8.71(dd, 1H, J1=0.8Hz, J2=2.2Hz), 8.58(d, 1H, J=5.5Hz), 8.49(s, 1H), 8.40(dd, 1H, J1=0.8Hz, J2=8.2Hz), 8.02(dd, 1H, J1=2.1Hz, J2=8.2Hz), 7.77(dd, 1H, J1=2.4Hz, J2=13.5Hz), 7.42(t, 1H, J=9.0Hz), 7.26-7.23(m, 1H), 6.72(d, 1H, J=5.3Hz), 6.68(s, br, 1H), 3.67(d, br, 2H), 3.58(t, 5H, J=4.5Hz), 3.44-3.39(m, 3H), 2.60-2.56(m, 1H), 2.53-2.41(m, 10H), 0.71-0.67(m, 2H), 0.49-0.45(m, 2H)。MS: 646.6(MH)+。

化合物	實例	結構	表徵
232	**133**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-(4-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-羰基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.76(s, 1H), 8.71(m, 1H), 8.58(d, 1H, J=5.3Hz), 8.49(s, 1H), 8.39(d, 1H, J=8.0Hz), 8.02(dd, 1H, J1=2.1Hz, J2=8.2Hz), 7.77(dd, 1H, J1=2.4Hz, J2=13.5Hz), 7.42(t, 1H, J=9.0Hz), 7.25-7.23(m, 1H), 6.71(d, 1H, J=5.2Hz), 6.63-6.62(m,1H), 3.68(s, br, 2H), 3.44-3.39(m, 1H), 2.76-2.74(m, 2H), 2.61-2.57(m, 1H), 2.44-2.37(m, 4H), 2.19-2.15 (m, 5H), 1.83(t, 2H, J=10.6Hz), 1.70-1.67(m, 2H), 1.49-1.44(m, 1H), 1.17-1.10(m, 3H), 0.71-0.67 (m, 2H), 0.48-0.45(m, 2H)。MS: 644.7 (MH)+。
233	**134**	 6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)菸鹼醯胺甲酸鹽	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.07(dd, 1H, J=1.6Hz), 8.94(s, 1H), 8.73(t, 1H, J=5.4Hz), 8.58(d, 1H, J=5.5Hz), 8.51(s, 1H), 8.43(d, 1H, J=8.4Hz), 8.35(dd, 1H, J1=2.1Hz, J2=8.4Hz), 8.22(s, 1H), 7.78(dd, 1H, J1=2.4Hz, J2=13.7Hz), 7.42(t, 1H, J=9.0Hz), 7.25(d, 1H, J=8.8Hz), 6.75(d, 1H, J=2.4Hz), 6.71(d, 1H, J=5.3Hz), 3.48-3.43(m, 2H),2.62-2.59(m, 1H), 2.81-2.53(m, 10H), 2.29(s, 3H), 0.71-0.66(m, 2H), 0.48-0.44(m, 2H)。MS: 590.6 (MH)+。
235	**136**	 6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-N-(2-(N-嗎啉基)乙基) 菸鹼醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.07-9.06 (m, 1H), 8.75-8.74 (m, 2H), 8.59 (dd, 1H, J=5.4Hz), 8.51 (s, 1H), 8.44 (dd, 1H, J= 8.2Hz), 8.35 (dd, 1H, J1=2.2Hz, J2=8.4Hz), 7.77 (dd, 1H, J1=2.4Hz, J2=13.7Hz), 7.42 (t, 1H, J=9.1Hz), 7.25-7.23 (m, 1H), 6.71 (d, 1H, J=5.3Hz), 6.62 (m, 1H), 3.62 (m, 4H), 3.49-3.45 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.47 (m, 4H), 0.71-0.67 (m, 2H), 0.47-0.45 (m, 2H)。MS: 577.5 (MH)+。

化合物	實例	結構	表徵
236	**137**	 3-(4-(6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)菸鹼醯基)哌嗪-1-基)丙酸乙酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.73 (m, 2H), 8.58 (d, 1H, J=5.4Hz), 8.49 (s, 1H), 8.40 (d, 1H, J=8.2Hz), 8.03 (dd, 1H, J1=2.0Hz, J2=8.2Hz), 7.77 (dd, 1H, J1=2.5Hz, J2=13.5Hz), 7.42 (t, 1H, J=9.0Hz), 7.25-7.23 (m, 1H), 6.72 (d, 1H, J=5.3Hz), 6.61-6.60 (m, 1H), 4.10 (q, 2H), 3.66 (m, br, 2H), 3.42-3.39 (m, 2H), 2.67-2.63 (m, 3H), 2.61-2.57 (m, 2H), 2.51-2.49 (m, 3H), 2.43 (m, br, 2H), 1.22 (t, 3H), 0.71-0.68 (m, 2H), 0.48-0.46 (m, 2H)。MS: 633.6 (MH)+。
237	**138**	 1-(6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)菸鹼醯基)哌啶-3-甲酸乙酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.74(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.58(d, 1H, J=5.5Hz), 8.49(s, 1H), 8.40(d, 1H, J=8.2Hz), 8.03(s, br, 1H), 7.77(dd, 1H, J1=2.4Hz, J2=13.5Hz), 7.43(t, 1H, J=9.0Hz), 7.25-7.23(m, 1H), 6.72(d, 1H, J=5.4Hz), 6.61-6.60(m, 1H), 4.50-4.48(m, 0.5Hz), 4.19-4.00(m, 2H), 3.98-3.94(m, 0.5Hz), 3.68-3.66(m, 0.5Hz), 3.50-3.48(m, 0.5Hz), 3.22-3.16(m, 1H), 2.72-2.68(m, 1H), 2.62-2.57(m, 1H), 2.06-2.00(m, 1H), 1.72-1.64(m, 2H), 1.64-1.56(m, 1H), 1.27-1.23(m, 1.5H), 1.20-1.11(m, 1.5H), 0.71-0.67(m, 2H), 0.48-0.45(m, 2H)。MS: 604.5 (MH)+。
238	**139**	 4-(6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)菸鹼醯基)嗎啉-2-甲酸丁酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.79(s, 1H), 8.74(s, 1H), 8.59(d, 1H, J=5.3Hz), 8.51(s, 1H), 8.43(d, 1H, J=8.2Hz), 8.08-8.04(m, 1H), 7.77(dd, 1H, J1=2.4Hz, J2=13.7Hz), 7.42(t, 1H, J=9.0Hz), 7.26-7.23(m, 1H), 6.72(d, 1H, J=5.3Hz), 6.65-6.64(m, 1H), 4.42-4.35(m, 1.5Hz), 4.22-4.00(m, 2H), 3.96-3.82(m, 1.5H), 3.78-3.44(m, 4H), 2.62-2.56(m, 1H), 1.69-1.44(m, 2H), 1.44-1.18(m, 2H), 0.98-0.78(m, 2H), 0.71-0.64(m, 2H),0.48-0.44(m, 2H)。MS: 634.5(MH)+。

化合物	實例	結構	表徵
239	**140**	 3-(4-(6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)菸鹼醯基)哌嗪-1-基)丙酸四乙酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 缺少一個羧酸OH, 9.14 (bs, 1H), 8.67 (dd, *J*=2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.54 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.36 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.22 (bd, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.97 (bs, 1H), 6.68 (bd, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.74-3.55 (m, 2H), 2H經水峰隱藏, 2.66-2.30 (m, 9H), 0.70-0.57 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 605.4 (M+H)。
240	**141**	 1-(6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)菸鹼醯基)哌啶-3-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.28-9.07(m, 1H), 8.71(s, 1H), 8.60-8.54(m, 1H), 8.48(s, 1H), 8.39(d, 1H, J=8.4H), 8.06-8.00(m, 1H), 7.77(d, 1H, J=5.4Hz), 7.40(t, 1H, J=9.0Hz), 7.26-7.20(m, 1H), 7.05-6.85(m, 1H), 6.69(s, 1H), 4.59-4.51(m, 0.4H), 4.08-3.99(m, 0.6Hz), 3.70-3.62(m, 1H), 3.58-3.51(m, 1H), 3.08-2.98(m, 1H), 2.61-2.57(m, 1H), 2.10-1.97(m, 1H), 1.78-1.64(m, 2H), 1.64-1.52(m, 1H), 1.39-1.27(m, 1H), 0.68-0.67(m, 2H), 0.48-0.44(m, 2H)。MS: 576.4 (MH)+。
241	**142**	 4-(6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)菸鹼醯基)嗎啉-2-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.10-8.98(m, 1H), 8.76(s, 1H), 8.60-8.52(m, 1H), 8.49(s, 1H), 8.41(d, 1H, J=8.2Hz), 8.10-8.03(m, 1H), 7.77(d, 1H, J=5.4Hz), 7.40(t, 1H, J=9.0Hz), 7.26-7.20(m, 1H), 7.05-6.82(m, 1H), 6.69(s, 1H), 4.55-4.40(m, 0.7H), 4.20-4.12(m, 1.3Hz), 4.00-3.84(m, 2H), 3.70-3.60(m, 2H), 3.60-3.50(m, 1H), 2.61-2.57(m, 1H), 0.68-0.67(m, 2H), 0.48-0.44(m, 2H)。MS: 578.1 (MH)+。

流程55



實例143

6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-N-甲基-N-((2R,3S,4S,5S)-2,3,4,5,6-五羥基己基)菸鹼醯胺(244)

步驟1：(2R,3S,4S,5S)-2,3,4,5,6-五(三丁基二甲基矽烷氧基)-N-甲基己-1-胺(242)

在0℃下向N-甲基-D-葡糖胺(0.5 g，2.56 mmol)於乙腈(25.6 mL)中之溶液中添加TBDMSCl(1.930 g，12.81 mmol)及DBU(1.930 mL，12.81 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物20分鐘，之後升溫至室溫，接著攪拌隔夜。MS顯示經三及四TBDMS保護之化合物之混合物。濃縮反應混合物，且使殘餘物分配於EtOAc與H_2O之間，收集有機相，用水、1 N HCl溶液及鹽水洗滌，乾燥及濃縮，得到以原樣使用之呈淺黃色糖漿狀之標題化合物**242**(1.53 g，2.346

mmol，產率92%)。MS: 538.6, 652.7。

步驟2：6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-N-甲基-N-((2R,3S,4S,5S)-2,3,4,5,6-五(三丁基二甲基矽烷氧基)己基)菸鹼醯胺(243)

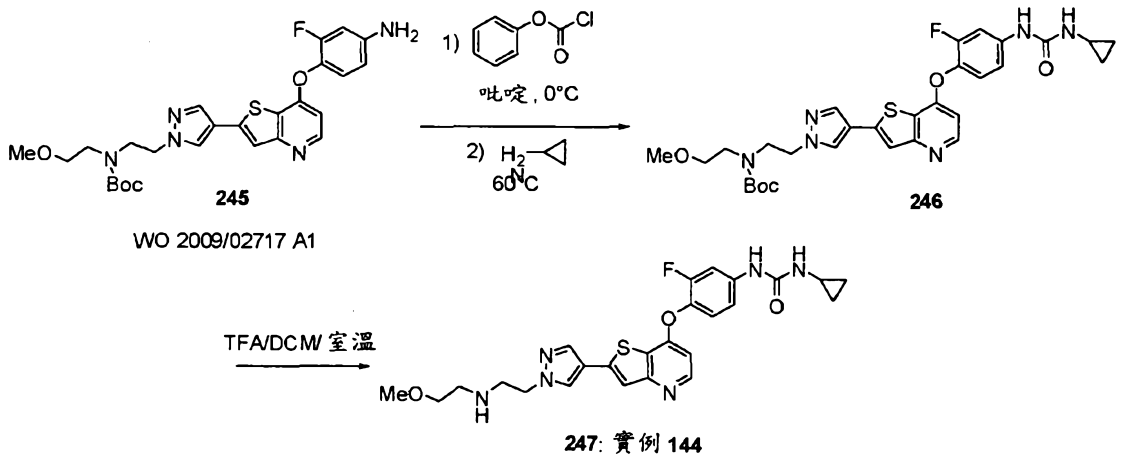
向酸**225**(220 mg，0.474 mmol，流程54)、胺**242**(309 mg，0.474 mmol)及DIPEA(0.331 mL，1.895 mmol)於DMF(5 mL)中之溶液中添加HATU試劑(270 mg，0.710 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜，接著分配於乙酸乙酯與水之間。收集有機層，用水、1 M NaOH及鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage (MeOH/DCM，0至15%，SNAP 10g濾筒)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物**243**(250 mg，0.254 mmol，產率54%)。MS: 985.4 (MH+)。

步驟3：6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-N-甲基-N-((2R,3S,4S,5S)-2,3,4,5,6-五羥基己基)菸鹼醯胺(244)

向**243**(250 mg，0.228 mmol)於THF(5 mL)中之溶液中添加TBAF(1.0M之THF溶液)(0.273 mL，0.273 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物2小時，之後濃縮。藉由Biotage (MeOH/DCM，20至50%，SNAP 25 g濾筒)及Gilson (Phenomenex, Luna, 15 μ, C18(2) 100A, 250×50.00 mm, 15 μm, 含0.05%甲酸之MeOH/H_2O, 40至 90%，流速=30 mL/min)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物**244**(10 mg，0.016 mmol，產率7%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)

δ (ppm): 8.72 (d, 1H, J=3.9Hz), 8.47 (s, br, 1H), 8.19-8.13 (m, 2H),8.13-8.00 (m, 1H), 7.65 (dd, 1H, J1=2.5Hz, J2=13.1Hz), 7.29 (t, 1H, J=8.8Hz), 7.20-7.17 (m, 1H), 6.64 (d, 1H, J=5.3Hz), 4.20-4.18 (m, 0.45H), 4.07-4.04 (m, 0.55H), 3.83-3.53 (m, 7H), 3.17 (s, 3H), 2.62-2.57 (m, 1H), 0.78-0.73 (m, 2H), 0.54-0.50 (m, 2H)。MS: 642.6(MH+)。

流程56



實例144

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(2-(2-甲氧基乙胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(247)

步驟1. 2-(4-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙基(2-甲氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(246)

在0℃下向攪拌之2-(4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙基(2-甲氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(**245**，1.22 g，2.312 mmol)及吡啶(374 μL，

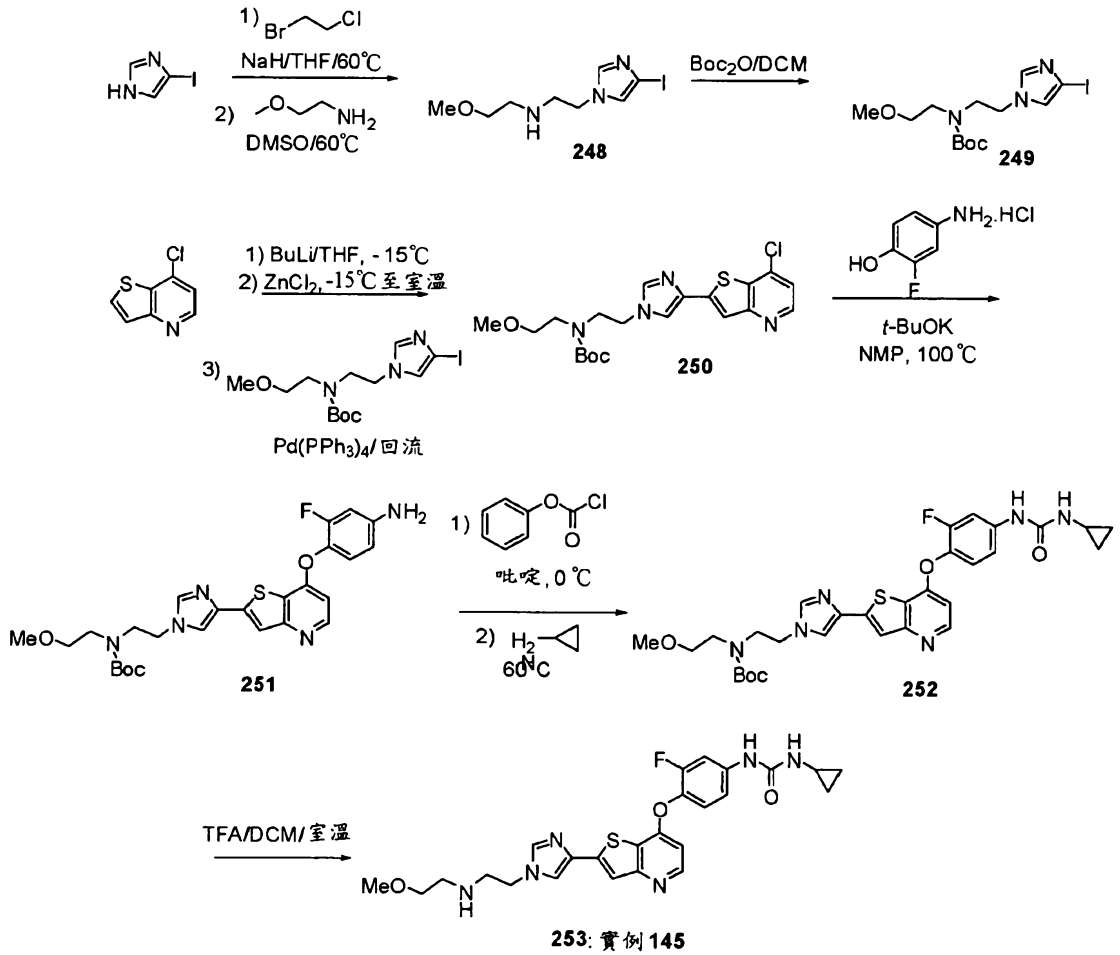
4.62 mmol)於DMF(30 mL)中之溶液中添加氯甲酸苯酯(348 μl，2.77 mmol)，且攪拌反應混合物30分鐘。在0℃下添加環丙胺(407 μl mL，5.78 mmol)且在60℃下再加熱反應混合物30分鐘。冷卻至室溫之後，藉由添加水及飽和氯化銨溶液淬滅反應混合物，且用AcOEt萃取。用鹽水洗滌有機萃取物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 80 g濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至10/90)純化殘餘物。收集所需溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物**246**(722 mg，0.18 mmol，產率61%)。MS (m/z): 611.63 (M+H)。

步驟2. 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(2-(2-甲氧基乙胺基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(247)

向**246**(722 mg，0.18 mmol)於DCM(30 mL)中之溶液中添加TFA(7 mL)，且攪拌反應混合物45分鐘。濃縮反應混合物，用水及4 M NaOH稀釋至pH 11，且用AcOEt萃取。用水、鹽水洗滌萃取物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 50 g濾筒；含2%氫氧化銨之MeOH/DCM：經20 CV 0/ 00至15/85)純化殘餘物產生一種物質，用AcOEt濕磨該物質時得到呈黃色固體狀之標題化合物**247**(3.15 mg，0.617 mmol，產率52%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 8.71 (s, 1H), 8.44 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.01 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.35 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.22-

7.16 (m, 1H), 6.57 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.53 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.21 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.36 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.97 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.68 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 2.59-2.50 (m, 1H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 511.54 (M+H)。

流程 57



實例 145

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(2-(2-甲氧基乙胺基)乙基)-1*H*-咪唑-4-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(253)

步驟 1. 2-(4-碘-1*H*-咪唑-1-基)-*N*-(2-甲氧基乙基)乙胺(248)

在0℃下在氮氣下向攪拌之4-碘咪唑(8.8 g，45.4 mmol)於THF(200 mL)中之溶液中逐滴添加60% NaH(1.99 g，49.9 mmol)。15分鐘之後，在0℃下添加1-溴-2-氯乙烷(4.53 mL，54.4 mmol)。在60℃下加熱反應混合物20小時。冷卻至室溫之後，用水稀釋反應混合物且用AcOEt萃取。用鹽水洗滌萃取物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 340 g濾筒；MeOH/AcOEt：經20 CV 0/100至5/95)純化殘餘物得到呈無色油狀之粗產物1-(2-氯乙基)-4-碘-1H-咪唑(流程57未圖示)(7 g，27.26 mmol，產率60%)。MS (m/z): 256.83 (M+H)。

向攪拌之粗產物1-(2-氯乙基)-4-碘-1H-咪唑(7 g，27.26 mmol)於DMSO(20 mL)中之溶液中添加2-甲氧基乙胺(7.75 mL，89 mmol)。在60℃下加熱反應混合物20小時。冷卻至室溫之後，用水稀釋反應混合物且用AcOEt萃取。用鹽水洗滌萃取物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 340 g濾筒；MeOH/AcOEt：經20 CV 0/100至13/87)純化殘餘物，得到呈無色油狀之標題化合物**248**(2.64 g，8.94 mmol，產率60%)。MS (m/z): 296.12 (M+H)。

步驟2. 2-(4-碘-1*H*-咪唑-1-基)乙基(2-甲氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(249)

向攪拌之**248**(2.64 g，8.94 mmol)於DCM(30 mL)中之溶液中添加二碳酸二第三丁酯(2.75 g，12.60 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時且濃縮。藉由Biotage(SNAP 100

g濾筒；AcOEt/Hexane：經20 CV 20/80至100/0)純化殘餘物，得到呈淺黃色油狀之標題化合物**249**(2.16 g，5.47 mmol，產率56%)。MS (m/z): 396.07 (M+H)。

步驟3. 2-(4-(7-氯噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)-1*H*-咪唑-1-基)乙基(2-甲氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(250)

在-15℃下向攪拌之7-氯噻吩并[3,2-*b*]吡啶(1.39 g，8.20 mmol)於THF(30 mL)中之溶液中添加正丁基鋰(3.28 mL，8.20 mmol)。30分鐘之後，在-15℃下添加$ZnCl_2$(1.12 g，8.20 mmol)，且經45分鐘使反應混合物升溫至室溫。添加肆三苯基膦鈀(0.126 g，0.11 mmol)及碘化物**249**(2.16 g，5.47 mmol)於THF(10 mL)中之溶液，且加熱混合物至回流維持45分鐘，接著濃縮。用水及氫氧化銨稀釋反應混合物，且用DCM萃取。用鹽水洗滌萃取物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 340 g濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至10/90)純化殘餘物，得到呈淺棕色固體狀之標題化合物**250**(2.37 g，5.43 mmol，產率99%)。MS (m/z): 437.45 (M+H)。

步驟4. 2-(4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1H-咪唑-1-基)乙基(2-甲氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(251)

向攪拌之4-胺基-2-氟苯酚鹽酸鹽(1.96 g，11.96 mmol)於NMP(15 mL)中溶液中添加t-BuOK(2.93 g，26.1 mmol)。30分鐘之後，添加氯化物**250**(4.75 g，10.87 mmol)，且在100℃下加熱反應混合物2小時。

在個別燒瓶中，用t-BuOK(2.93 g，26.1 mmol)處理4-胺基-2-氟苯酚鹽酸鹽(1.96 g，11.96 mmol)於NMP(15 mL)中之溶液，且在100℃下將所得酚鹽溶液添加至原始反應混合物中。30分鐘之後，藉由添加水淬滅反應，且用DCM萃取混合物。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 80 g濾筒；含2%氫氧化銨之MeOH/DCM：經20 CV 0/100至10/90)純化殘餘物，得到呈淺棕色固體狀之標題化合物**251**(1.2 g，2.27 mmol，產率21%)。MS (m/z): 528.64 (M+H)。

步驟5. 2-(4-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1H-咪唑-1-基)乙基(2-甲氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(252)

在0℃下向攪拌之胺**251**(1.2 g，2.27 mmol)及吡啶(368 μL，4.55 mmol)於DMF(11 mL)中之溶液中添加氯甲酸苯酯(342 μl，2.73 mmol)且攪拌反應混合物30分鐘。在0℃下添加環丙胺(401 μl，5.69 mmol)且在60℃下再加熱反應混合物45分鐘。冷卻至室溫之後，用水及飽和氯化銨溶液稀釋反應混合物，且用AcOEt萃取。用鹽水洗滌萃取物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 80 g濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至10/90)純化殘餘物，得到呈米色固體狀之標題化合物**252**(1 g，1.63 mmol，產率72%)。MS (m/z): 611.70 (M+H)。

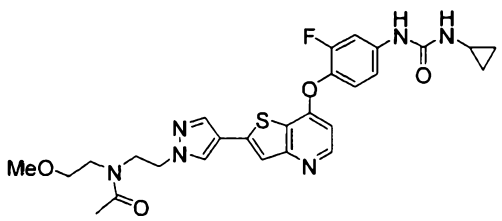
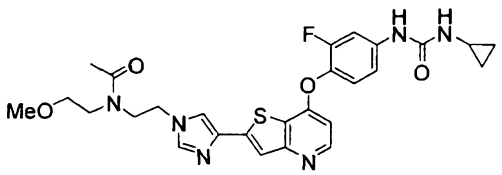
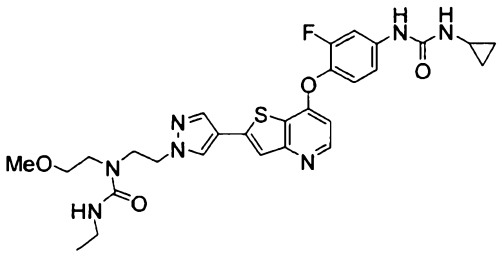
步驟6. 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(2-(2-甲氧基乙胺基)乙基)-1H-咪唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲

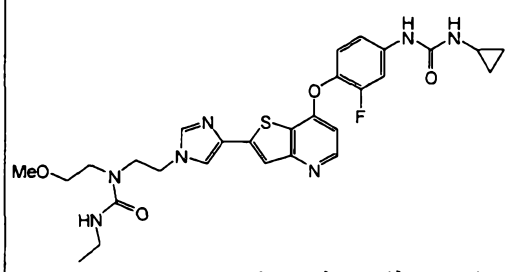
(253)

向**252**(1 g，1.63 mmol)於DCM(50 mL)中之溶液中添加TFA(15 mL)且攪拌反應混合物1.5小時，濃縮，用水及4 M NaOH稀釋至pH 11，且用DCM/MeOH萃取。用水、鹽水洗滌萃取物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 80 g濾筒；含2%氫氧化銨之MeOH/DCM：經20 CV 0/100至10/90)純化殘餘物，得到呈米色固體狀之標題化合物**253**(800 mg，1.56 mmol，產率96%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 8.69(s, 1H), 8.42(d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.91(d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.75(d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.72(dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.36(t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.21-7.16(m, 1H), 6.57(d, *J*=2.85 Hz, 1H), 6.54(d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.06(t, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.36(t, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.22(s, 3H), 2.89(t, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.67 (t, *J*=5.6. Hz, 2H), 2.58-2.53 (m, 1H), 0.68-0.61 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 511.56 (M+H)。

以化合物**247**(流程56)為起始物且按照與上文合成化合物**114**(實例**79**，流程29)所述類似之程序來合成化合物**254**(實例**146**)。由化合物**253**(流程57)且按照與上文合成化合物**114**(實例**79**，流程29)所述來成化合物**254-A**(實例**146-A**)。藉由使相應二級胺前驅體**247**(流程56)及**253**(流程57)與異氰酸乙酯反應以一步製備化合物**255**至化合物**256**(實例**147**至實例**148**)。

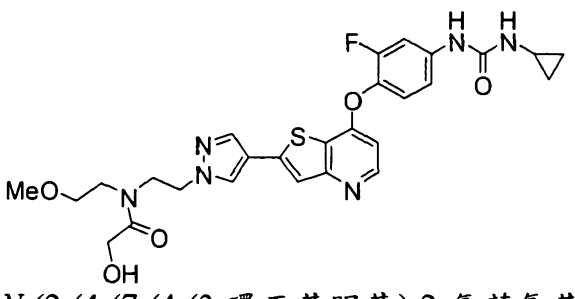
表19. 化合物254至化合物256(實例146至實例148)之表徵

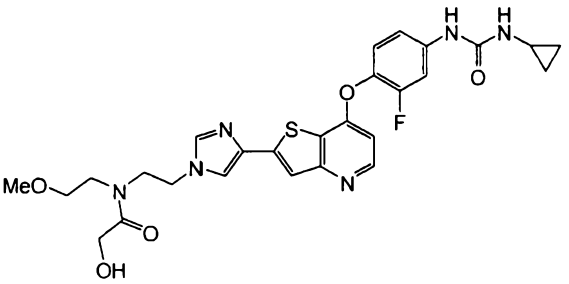
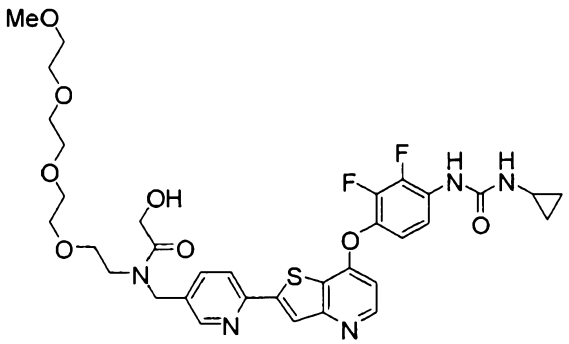
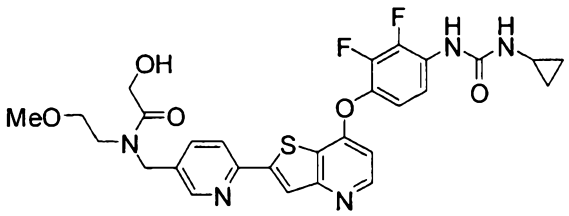
化合物	實例	結構	表徵
254	146	 N-(2-(4-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-N-(2-甲氧基乙基)乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm)：旋轉異構體之混合物, 8.69 (s, 1H), 8.44 (dd, J=2.0及5.6 Hz, 1H), 8.34及8.31 (s, 1H), 8.09及8.04 (s, 1H), 7.72 (dd, J=2.0及13.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.35 (t, J=9.2 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.57 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.54 (t, J=4.8 Hz, 1H), 4.36及4.26 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.75及3.67 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.43-3.20 (m, 4H), 3.25及3.22 (s, 3H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.01及1.72 (s, 3H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 553.3 (M+H)。
254-A	146-A	 N-(2-(4-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1H-咪唑-1-基)乙基)-N-(2-甲氧基乙基)乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 旋轉異構體之混合物, 8.79 (s, 1H), 8.46-8.41 (m, 1H), 7.92 (dd, J=8.5, 1.1 Hz, 1H), 7.79-7.65 (m, 3H), 7.35 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.19 (bd, J=9.0 Hz, 1H), 6.68-6.61 (m, 1H), 6.58-6.53 (m, 1H), 4.24及4.14 (2t, J=6.2 Hz, 2H), 3.69及3.62 (2t, J=6.3 Hz, 2H), 3.41 (bs, 2H), 一個CH_2藉由水遮掩, 3.25及3.24 (2s, 3H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.03及1.74 (2s, 3H), 0.71-0.58 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 553.6 (M+H)。
255	147	 *N*-(2-(4-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙基)-*N*-(1-乙基)-*N*-[3-(2-甲氧基乙基)]脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.74 (s, 1H), 8.44 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.35 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.61 (bs, 1H), 6.54 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.21 (t, *J*=4.8 Hz, 1H), 4.24 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.36 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.28 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.02 (五重峰, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.59-2.50 (m, 1H), 0.98 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 0.69-0.61 (m, 2H), 0.46-0.39 (m, 2H)。MS (m/z): 582.6 (M+H)。

化合物	實例	結構	表徵
256	**148**	 *N*-(2-(4-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)-1*H*-咪唑-1-基)乙基)-*N*-(1-乙基)-*N*-[3-(2-甲氧基乙基)]脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.74 (s, 1H), 8.43 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J*=2.0及13.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.35 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 6.61 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.55 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.29 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.12 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.57 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.31 (t, *J*=4.8 Hz, 2H), 3.23 (t, *J*=4.8 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.60-2.51 (m, 1H), 0.98 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.70-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 582.4 (M+H)。

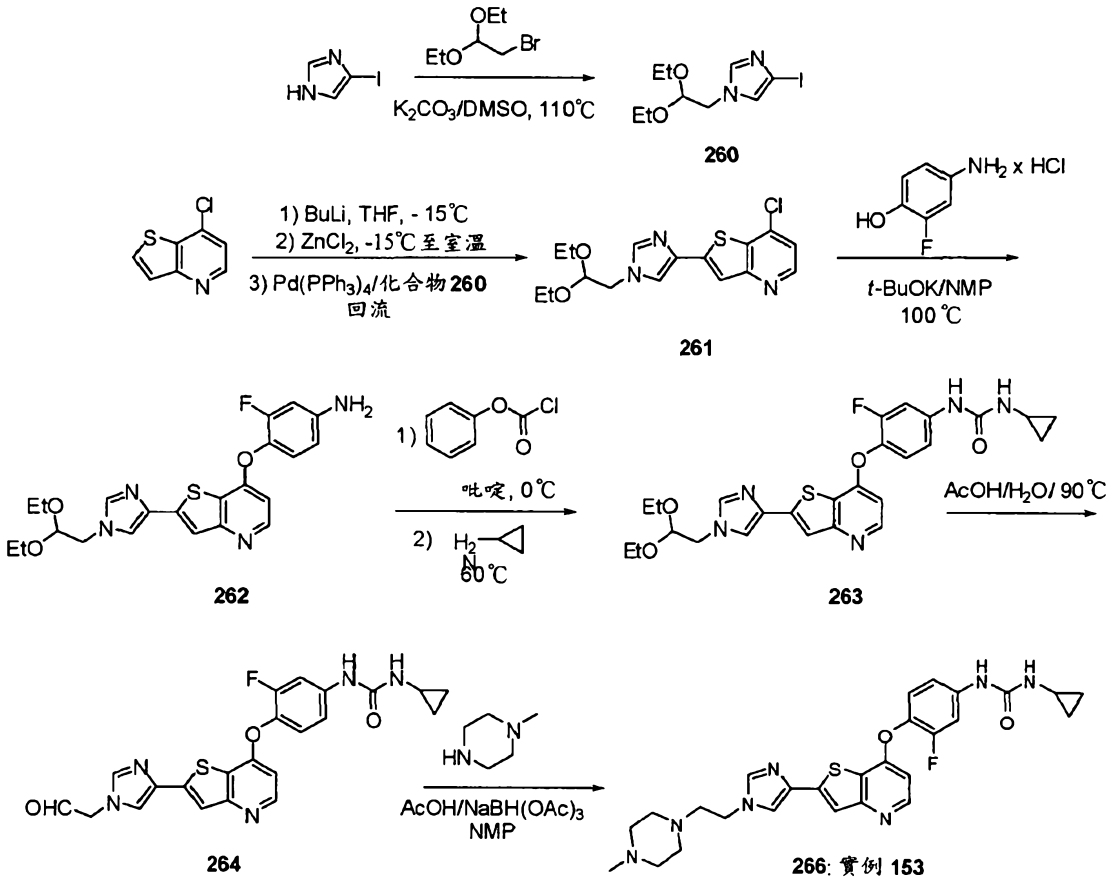
類似於化合物**31**(實例**17**，流程13)，由相應二級胺前驅體**247**(流程56)、**253**(流程57)及**171**(表16)；及乙醯基乙酸以兩步製備化合物**257**至化合物**259**(實例**149**至實例**151**)。由胺前驅體**25**(流程11)按照上文合成化合物**115-A**(實例**80-A**，流程29)所述之程序製備化合物**259-A**(實例**151-A**)。

表20. 化合物**257**至化合物**259**(實例**149**至實例**151**)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
257	**149**	 *N*-(2-(4-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙基)-2-羥基-*N*-(2-甲氧基乙基)乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 旋轉異構體之混合物, 8.74 (s, 1H), 8.44 (dd, *J*=1.6及5.6 Hz, 1H), 8.33及8.31 (s, 1H), 8.09及8.04 (s, 1H), 7.72 (dd, *J*=2.0及13.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.35 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.60 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.54 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.51及4.46 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.36及4.30 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.11及3.80 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.72及3.69 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.48-3.13 (m, 4H), 3.25及3.2 1(s, 3H), 2.59-2.50 (m, 1H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 569.2 (M+H)。

化合物	實例	結構	表徵
258	**150**	 N-(2-(4-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)-1*H*-咪唑-1-基)乙基)-2-羥基-N-(2-甲氧基乙基)乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 旋轉異構體之混合物, 8.80 (s, 1H), 8.43 (dd, *J*=2.0及5.6 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J*=1.2及8.8 Hz, 1H), 7.78-7.65 (m, 3H), 7.35 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.65 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J*=1.6及5.2 Hz, 1H), 4.55-4.51 (m ,1H), 4.24及4.18 (2t, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.13及3.84 (2d, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.67及3.62 (2t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.46-3.23 (m, 4H), 3.26及3.22 (2s, 3H), 2.58-2.52 (m, 1H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 569.5 (M+H)。
259	**151**	 *N*-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2,3-二氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-2-羥基-*N*-(2,5,8,11-四氧雜十三-13-基)乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 旋轉異構體之混合物, 8.80 (s, 1H), 8.56-8.50 (m, 2H), 8.38及8.35 (s, 1H), 8.29及8.24 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.02 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.82及7.79 (dd, *J*=3.2及8.0 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 6.98 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 6.76-6.75 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.79及4.60 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.66及4.65 (s, 2H), 4.25及4.15 (d, *J*=5.2 Hz, 2H), 3.58-3.37 (m, 17H), 3.21及3.20 (s, 3H), 2.60-2.54 (m, 1H), 0.68-0.63 (m, 2H), 0.44-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 716.2 (M+H)。
259-A	**151-A**	 N-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2,3-二氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-2-羥基-N-(2-甲氧基乙基)乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 旋轉異構體之混合物, 8.57-8.51 (m, 2H), 8.48 (bs, 1H), 8.38及8.35 (2s, 1H), 8.30及8.25 (2d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.03 (bt, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.84-7.76 (m, 1H), 7.29 (td, *J*=8.9, 1.8 Hz, 1H), 6.88 (bd, *J*=2.9 Hz, 1H), 6.79-6.74 (m, 1H), 4.82-4.60 (m, 3H), 4.23及4.13 (2d, *J*=5.8 Hz, 2H), 3.51-3.39 (m, 4H), 3.23及3.21 (2s, 3H), 2.61-2.52 (m, 1H), 0.73-0.59 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 584.4 (M+H)。

流程 58



實例 153

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-1*H*-咪唑-4-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(266)

步驟 1. 1-(2,2-二乙氧基乙基)-4-碘-1*H*-咪唑(260)

向攪拌之4-碘咪唑(10 g，51.6 mmol)及溴代乙醛縮二乙醇(9.31 mL)於DMSO(30 mL)中之溶液中添加K_2CO_3(10.69 g，77 mmol)。在110℃下加熱反應混合物16小時。冷卻至室溫之後，用水稀釋反應混合物且用AcOEt萃取。用鹽水洗滌有機萃取物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 80 g濾筒；AcOEt/Hex：經20 CV 0/100至50/50)純化殘餘物。收集所需溶離份，濃縮得到呈黃色油

狀之標題化合物**260**(11.29 g，36.4 mmol，產率71%)。MS (m/z): 310.97 (M+H)。

步驟2. 7-氯-2-(1-(2,2-二乙氧基乙基)-1H-咪唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶(261)

在-15℃下向攪拌之7-氯噻吩并[3,2-*b*]吡啶(9.26 g，54.6 mmol)於THF(88 mL)中之溶液中添加正丁基鋰(21.84 mL，54.6 mmol)。30分鐘之後，在-15℃下添加0.5 M $ZnCl_2$於THF中之溶液(109 mL，54.6 mmol)，且經45分鐘使反應混合物升溫至室溫。添加肆三苯基膦鈀(0.841 g，0.73 mmol)及碘化物**260**(11.29 g，36.4 mmol)於THF(33 mL)中之溶液，且加熱混合物至回流維持3小時，接著濃縮。用水及氫氧化銨稀釋殘餘物，且用DCM萃取。用鹽水洗滌有機萃取物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage (SNAP 80 g濾筒；AcOEt/Hex：經20 CV 0/100至100/0)純化殘餘物產生一種物質，用MTBE濕磨該物質時得到呈淺棕色固體狀之標題化合物**261**(1.2 g，3.41 mmol，產率9%)。MS (m/z): 437.45 (M+H)。

步驟3. 4-(2-(1-(2,2-二乙氧基乙基)-1*H*-咪唑-4-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯胺(262)

向攪拌之4-胺基-2-氟苯酚鹽酸鹽(1.39 g，8.53 mmol)於DMSO(20 mL)中溶液中添加t-BuOK(1.99 g，17.76 mmol)。30分鐘之後，添加氯化物**261**(2.5 g，7.11 mmol)，且在100℃下加熱反應混合物1小時。

在個別燒瓶中，用t-BuOK(1.99 g，17.76 mmol)處理4-

胺基-2-氟苯酚鹽酸鹽(1.39 g，8.53 mmol)於DMSO(20 mL)中之溶液，且在100℃下將所得酚鹽溶液添加至原始反應混合物中。30分鐘之後，將混合物傾入水(300 mL)中形成沈澱，藉由過濾收集該沈澱且高真空乾燥得到呈淺棕色固體狀之標題化合物**262**(2.86 g，6.46 mmol，產率91%)。MS (m/z): 443.44 (M+H)。

步驟4. 1-環丙基-3-(4-(2-(1-(2,2-二乙氧基乙基)-1H-咪唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)脲(263)

在0℃下向攪拌之胺**262**(2.86 g，6.46 mmol)及吡啶(1.04 mL，12.93 mmol)於DMF(50 mL)中之溶液中添加氯甲酸苯酯(973 μl，7.76 mmol)。30分鐘之後，在0℃下添加環丙胺(1.14 mL，16.16 mmol)且在60℃下加熱反應混合物45分鐘。再添加環丙胺(1 mL，14.18 mmol)且在60℃下再加熱反應混合物10分鐘。冷卻至室溫之後，藉由添加水淬滅反應混合物形成沈澱。藉由過濾收集固體，用水洗滌且真空乾燥2小時。藉由Biotage(SNAP 80 g濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至10/90)純化殘餘物。收集所需溶離份，濃縮，用MTBE濕磨且高真空乾燥，得到呈粉紅色固體狀之標題化合物**263**(2.95 g，5.61 mmol，產率87%)。MS (m/z): 526.60 (M+H)。

步驟5. 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(2-側氧基乙基)-1H-咪唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(264)

向縮醛**263**(2.95 g，5.61 mmol)於$AcOH/H_2O$(20/20 mL)中之溶液中添加濃HCl(2 mL)，且在90℃下加熱反應混合

物1小時。濃縮反應混合物，用水及4 M NaOH稀釋至pH 10形成沈澱，藉由過濾收集該沈澱，用水洗滌且真空乾燥。接著藉由Biotage(SNAP 100 g濾筒；有2%氫氧化銨之MeOH/DCM：經20 CV 0/100至15/85)純化該物質，得到呈棕色固體狀之標題化合物**264**(1.2 g，2.66 mmol，產率47%)。MS (m/z): 484.51 (M+H)。

步驟6. 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-1H-咪唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(266)

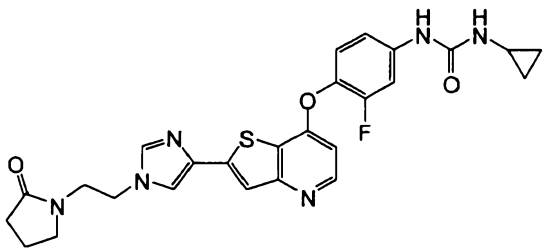
向**264**(300 mg，0.66 mmol)、N-甲基哌嗪(74 μl，0.66 mmol)及AcOH(76 μl，1.33 mmol)於NMP(10 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(422 mg，1.99 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物2.5天。用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅反應混合物，且用DCM萃取。相繼用水及鹽水洗滌有機萃取物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 40 g濾筒；含2%氫氧化銨之MeOH/DCM：經20 CV 0/100至15/85)且藉由Gilson(Phenomenex，Luna 15 μ，C18(2) 100A，250×50.0 mm，15 μm；有0.05%甲酸之MeOH/水：經60分鐘20/80至95/5，流速：30 mL/min)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物**266**(180 mg，0.33 mmol，產率51%，二甲酸鹽)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 9.42 (bs, 1H), 8.41 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.29 (bs, 2H), 7.90 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H),

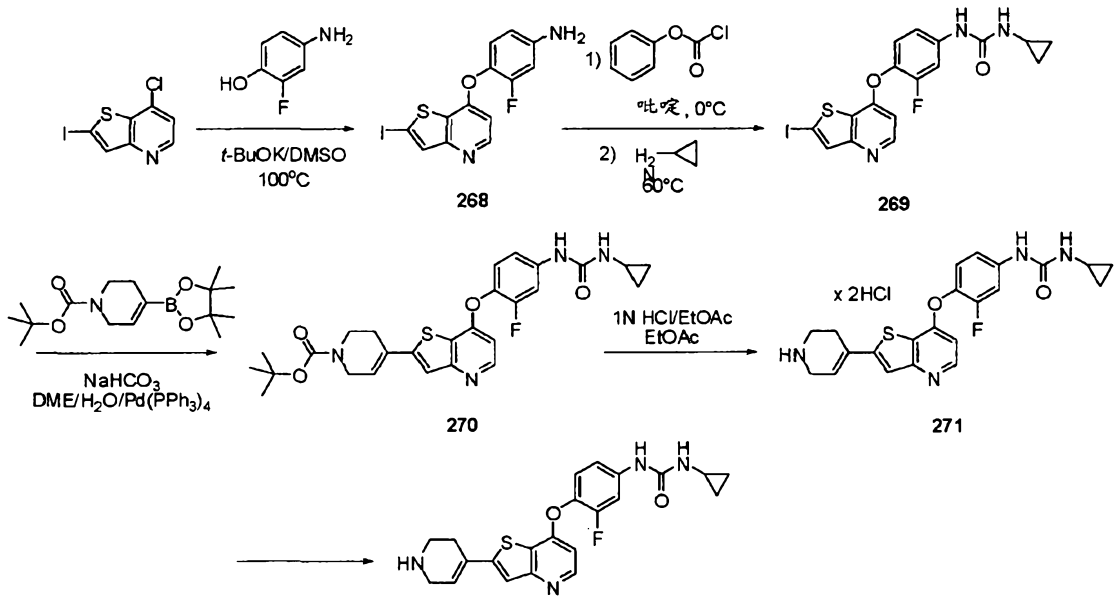
7.65 (s, 1H), 7.33 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.23 (bs, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 6.54 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.13 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.66 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.50-2.25 (m, 8H), 2.19 (s, 3H), 0.65-0.60 (m, 2H), 0.44-0.39 (m, 2H)。MS (m/z): 536.3 (M+1)。

類似於化合物**169**(實例**102**，流程41)，由醛**264**製備化合物**267**。

表21. 化合物**267**(實例**154**)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
267	**154**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)-1*H*-咪唑-4-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.36 (s, 1H), 8.42 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.38 (bs, 1H), 7.91 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.33 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.16 (bs, 1H), 6.55 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.17 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.59-3.52 (m, 2H), 3.24 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.17 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 1.89 (五重峰, *J*=7.6 Hz, 2H), 0.65-0.60 (m, 2H), 0.44-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 521.5 (M+1)。

流程59



實例155

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(271-A)

步驟1：3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(268)

向4-胺基-2-氟苯酚(1.83 g，14.38 mmol)於DMSO(30 mL)中溶液中添加第三丁醇鉀(1.61 g，14.38 mmol)。15分鐘之後，添加7-氯-2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶(2.5 g，8.46 mmol，Ragan J. A.等人，Organic Process Research and Development, **2003**, 7, 676-683)，且在100℃下加熱反應混合物60分鐘。冷卻混合物至室溫，接著在40℃至45℃下傾入水(250 mL)中，且攪拌30分鐘。藉由過濾收集沈澱，用水洗滌，乾燥且藉由矽膠急驟管柱層析(溶離劑：含60% EtOAc之己烷)純化，得到呈棕色固體狀之標題化合物

268(1.06 g，產率32%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.41 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.03 (t, J=9.0 Hz, 1H), 6.57-6.45 (m, 3H), 3.83 (s, 2H)。

步驟2：1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(269)

在室溫下向胺**268**(1.7 g，3.98 mmol)於DMF(7 mL)中之溶液中添加吡啶(0.55 mL，6.77 mmol)，且在Ar氛圍下攪拌產出溶液10分鐘。在0℃下添加氯甲酸苯酯(0.75 mL，5.97 mmol)，且在室溫下攪拌混合物40分鐘。將環丙胺(1.1 mL，15.9 mmol)添加至混合物中，且使反應混合物升溫至50℃且攪拌2小時。接著冷卻混合物至室溫，接著傾入水(150 mL)中且攪拌30分鐘。藉由過濾收集沈澱，用水洗滌且乾燥。用EtOAc濕磨粗產物得到呈淡紫色固體狀之標題化合物**269**(1.75 g，產率86%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.70 (br, 1H), 8.45 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (dd, J=13.5, 2.4 Hz, 1H), 7.35 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.62 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.56 (br, 1H), 2.60-2.40 (m, 1H), 0.70-0.60 (m, 2H), 0.48-0.35 (m, 2H)。

步驟3：4-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(270)

將碘化物**269**(2 g，4.26 mmol)、1-N-Boc-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼烷-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶(1.85 g，5.96 mmol)、$NaHCO_3$(1.1 g，12.8 mmol)及肆(三苯膦)鈀

(0.49 g，0.43 mmol)懸浮於DME/水(80 mL/16 mL)之混合物中。用Ar流除氣混合物，在80℃下加熱且攪拌16小時。接著冷卻混合物且經由矽藻土襯墊過濾且用EtOAc洗滌。用水稀釋濾液且用EtOAc萃取。用鹽水洗滌萃取物，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠急驟層析(溶離劑：含3% MeOH之DCM)純化殘餘物得到呈白色固體狀之標題化合物**270**(1.7 g，產率78%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.73 (s, 1H), 8.45 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=13.5, 2.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 6.60 (br, 1H), 6.57 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.40 (br, 1H), 4.15-4.00 (m, 2H), 3.63-3.54 (m, 2H), 2.70-2.40 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 0.70-0.60 (m, 2H), 0.48-0.35 (m, 2H)。

步驟4：1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲二鹽酸鹽(271)

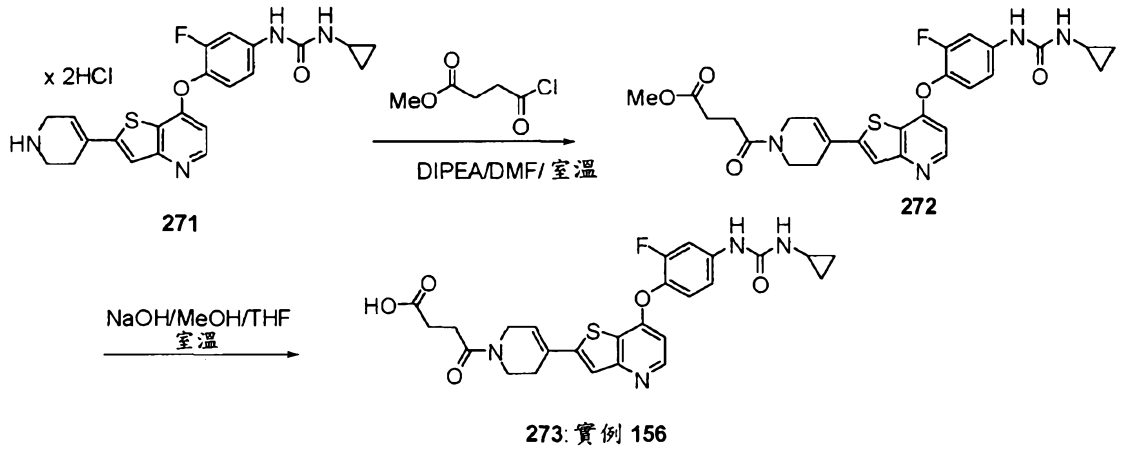
向**270**(996 mg，1.90 mmol)於EtOAc(20 mL)中之懸浮液中添加1 N HCl-EtOAc(11.4 mL，11.4 mmol)。攪拌反應混合物18小時，藉由過濾收集沈澱，用EtOAc(30 mL)洗滌且乾燥，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物**271**(962 mg，產率100%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 9.22 (br, 2H), 9.03 (s, 1H), 8.58 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=13.5, 2.7 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 6.77 (d, J=6.0 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.80-4.30 (br, 1H), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.42-

3.31 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.60-2.40 (m, 1H), 0.70-0.60 (m, 2H), 0.48-0.35 (m, 2H)。

步驟5：1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(271-A)

向攪拌之二鹽酸鹽**271**(150 mg，0.302 mmol)於EtOAc(50 mL)中之溶液中$NaHCO_3$之飽和溶液(50 mL)。攪拌反應混合物1小時得到懸浮液。藉由過濾收集固體，用水沖洗，真空乾燥且藉由Biotage(SNAP 25 g濾筒；含2%氫氧化銨之MeOH/DCM：經20 CV 0/100至15/85)純化得到一種物質，用AcOEt濕磨時得到呈白色固體狀之標題化合物**271-A**(45 mg，0.106 mmol，產率35%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 8.75 (s, 1H), 8.43 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J*=2.0及13.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.55 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.40 (bs, 2H), 2.93 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.46 (bs, 2H), 0.66-0.62 (m, 2H), 0.44-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 425.42 (M+H)。

流程60



實例156

4-(4-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)-4-側氧基丁酸(273)

步驟1. 4-(4-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)-4-側氧基丁酸甲酯(272)

向攪拌之**271**(150 mg，0.302 mmol)及DIPEA(123 μL，0.707 mmol)於DMF(10 mL)中之懸浮液中添加甲基丁二醯氯(65 μl，0.53 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2.5天。添加水且用DCM萃取反應混合物。相繼用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 80 g濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至10/90)純化殘餘物得到呈灰白色固體狀之標題化合物**272**(120 mg，0.223 mmol，產率63%)。MS (m/z): 539.5 (M+H)。

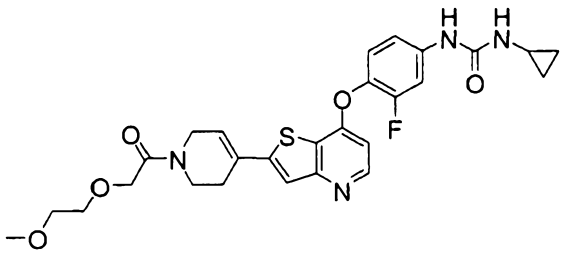
步驟2. 4-(4-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2*H*)-基)-4-側氧基丁酸

(273)

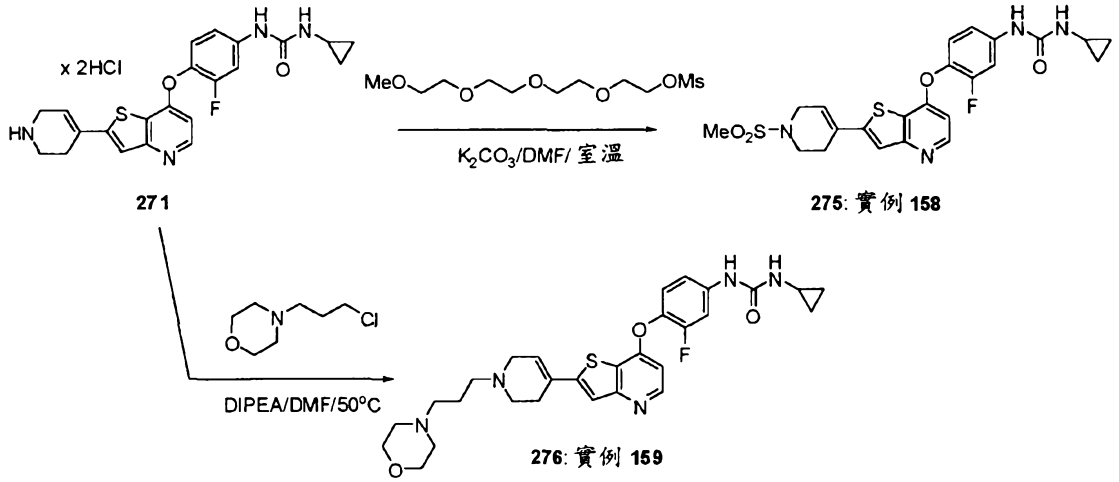
向攪拌之**272**(120 mg，0.223 mmol)於THF/MeOH(5/5 mL)中之懸浮液中添加1 M NaOH(3 mL，3.00 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時且濃縮。接著用水稀釋殘餘物，且用DCM/MeOH萃取。相繼用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 25 g濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至15/85)純化殘餘物得到一種物質，用AcOEt濕磨該物質時得到呈白色固體狀之標題化合物**273**(10 mg，0.019 mmol，產率9%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)：8.90-8.79 (bs, 1H), 8.35 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.27-6.96 (m, 4H), 6.68-6.60 (m, 1H), 6.48-6.40 (m, 1H), 5.14-5.01 (m, 1H), 3.94-3.88 (m, 1H), 3.68-3.48 (m, 2H), 2.63-2.56 (m, 2H), 2.50-2.30 (m, 3H), 2.20-2.08 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 1H), 0.57-0.52 (m ,2H), 0.34-0.30 (m, 2H)。MS (m/z): 525.39 (M+H)。

類似於化合物**272**(流程60)由化合物**271**及2-(2-甲氧基乙氧基)乙醯氯以一步製備化合物**274**(實例**157**)。

表22. 化合物**274**(實例**157**)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
274	**157**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙醯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.83 (s, 1H), 8.45 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J*=2.0及13.6 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.34 (t, J=9.2 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.57 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.46-6.36 (m, 1H), 4.27-4.12 (m, 4H), 3.73-3.62 (m, 2H), 3.61-3.56 (m, 2H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.65-2.50 (m, 2H), 0.67-0.62 (m, 2H), 0.44-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 541.5 (M+1)。

流程61



實例**158**

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(甲磺醯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(275)

向攪拌之化合物**271**(150 mg，0.302 mmol)及K_2CO_3(180 mg，1.302 mmol)於DMF(10 mL)中之懸浮液中添加甲烷磺酸2,5,8,11-四氧雜十三-13-酯(112 mg，0.39 mmol, *K. Fukase*等人, SynLett., 2005, 2342-2346)。在室溫下攪拌反

應混合物2.5天，用水稀釋且用EtOAc萃取。用鹽水洗滌有機萃取物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 80 g濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至15/85)純化殘餘物得到一種物質，用Et_2O/己烷濕磨該物質時得到呈黃色固體狀之出乎意料之化合物**275**(35 mg，0.07 mmol，產率21%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)：8.71 (s, 1H), 8.45 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J*=2.8及13.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.02-5.95 (m ,2H), 6.44 (t, *J*=3.2 Hz, 1H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.42 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.58-2.50 (m, 1H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.44-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 503.3 (M+H)。

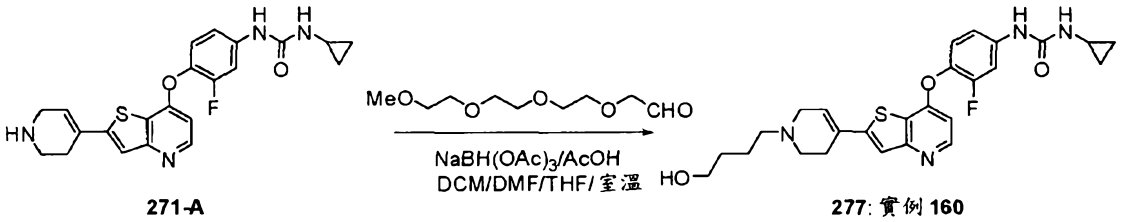
實例**159**

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(3-(N-嗎啉基)丙基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(276)

向攪拌之化合物**271**(150 mg，0.302 mmol)及DIPEA(227 μl，1.302 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中添加4-(3-氯丙基)嗎啉(53.3 mg，0.325 mmol)。在50℃下攪拌反應混合物2小時。在4小時內再添加4-(3-氯丙基)嗎啉(212 mg，1.3 mmol)，且在50℃下再加熱反應混合物19小時。接著用水稀釋反應混合物且用EtOAc萃取。用鹽水洗滌有機萃取物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 80 g濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至15/85)純化殘餘物產生一種物質，用AcOEt濕磨該物質時得到呈米色固體

狀之標題化合物**276**(40 mg，0.07 mmol，產率22%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.77 (s, 1H), 8.44 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 6.60 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.55 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.56 (q, *J*=4.8 Hz, 4H), 3.12 (bs, 2H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.43 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.30 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.64 (五重峰, *J*=6.8 Hz, 2H), 0.66-0.62 (m, 2H), 0.44-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 552.4. (M+H)。

流程62



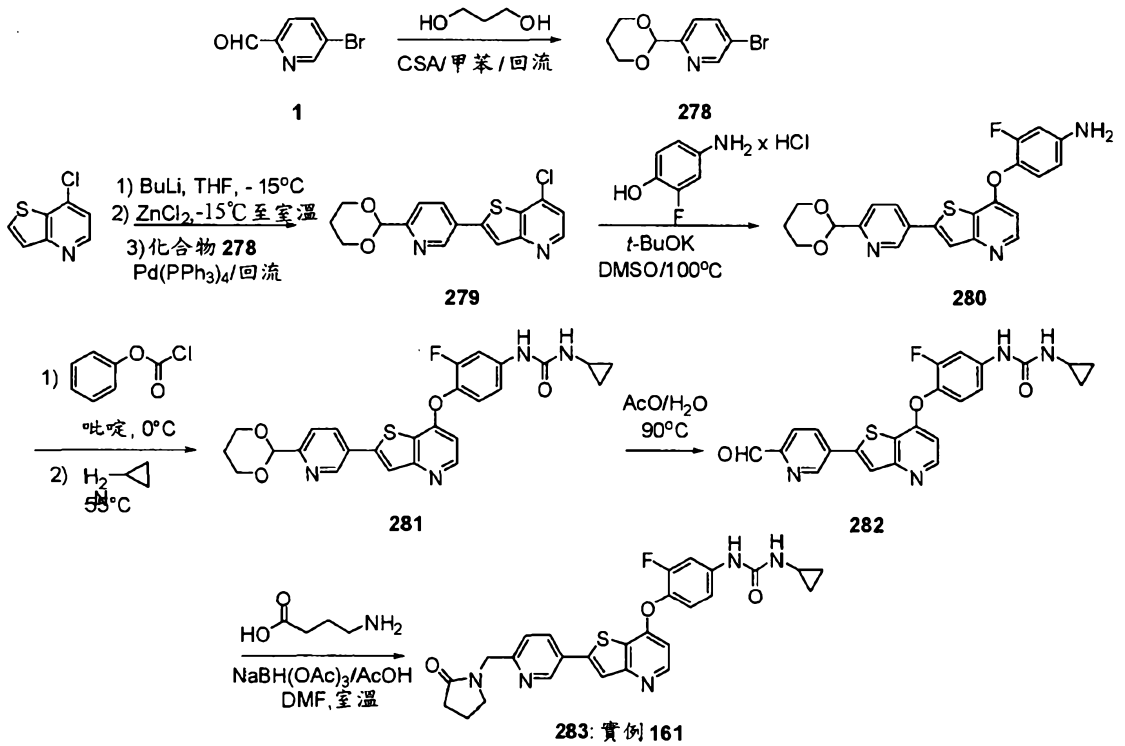
實例**160**

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(4-羥丁基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(277)

向攪拌之化合物**271-A**(80 mg，0.188 mmol)及AcOH(12 µl，0.207 mmol)於DCM(10 mL)中之懸浮液中添加2,5,8,11-四氧雜十三-13-醛(78 mg, 0.377 mmol, *L. Gorini* 等人, SynLett., 2006, 948-950)。30分鐘之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(120 mg，0.565 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物1小時。將DMF(1 mL)及THF(2 mL)添加至懸浮液

中，在室溫下再攪拌18小時。用水稀釋反應混合物且濃縮。藉由Biotage(SNAP 25 g濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至15/85)純化殘餘物得到一種物質，用MTBE濕磨該物質時得到呈米色固體狀之出乎意料之化合物**277**(30 mg，0.06 mmol，產率32%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.78 (s, 1H), 8.44 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.33 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 6.63 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.55 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.40 (t, *J*=6.4 Hz, 1H), 3.14-3.09 (m, 2H), 2.68-2.50 (m, 5H), 2.40 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 1.56-1.41 (m, 4H), 0.68-0.61 (m, 2H), 0.44-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 497.2 (M+H)。

流程63



實例**161**

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(6-((2-側氧基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶-3-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(283)

步驟1. 5-溴-2-(1,3-二氧雜環己烷-2-基)吡啶(278)

向5-溴-2-甲醯吡啶(10 g，53.8 mmol)、1,3-丙二醇(3.89 mL，53.8 mmol)於甲苯(30 mL)中之溶液中添加CSA(1.249 g，5.38 mmol)。在有迪安-斯達克分水器(Dean-Stark trap)之情況下，加熱反應混合物至回流維持4小時。藉由添加飽和碳酸氫鈉溶液淬滅反應混合物且用EtOAc萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮得到呈棕色固體狀之化合物**278**(13.37 g，54.8 mmol，產率101%，粗產物)，其未經另外純化即用於下一步驟。MS (m/z): 244.06-246.06 (M+H)。

步驟2. 2-(6-(1,3-二氧雜環己烷-2-基)吡啶-3-基)-7-氯噻吩并[3,2-b]吡啶(279)

在-15℃下向攪拌之7-氯噻吩并[3,2-*b*]吡啶(12.08 g，71.2 mmol)於THF(138 mL)中之溶液中添加正丁基鋰(30.7 mL，77.0 mmol)。30分鐘之後，在-15℃下添加0.5 M $ZnCl_2$於THF中之溶液(142 mL，71.2 mmol)，且經45分鐘使反應混合物升溫至室溫。添加肆三苯基膦鈀(1.266 g，1.096 mmol)及溴化物**278**(13.37 g，54.8 mmol)於THF(18.5 mL)中之溶液，且加熱混合物至回流維持2小時，接著濃縮。用水及氫氧化銨稀釋殘餘物，且用DCM萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。用MTBE濕磨殘餘物得到呈淺棕色固體狀之標題化合物**279**(10.70

g，32.2 mmol，產率59%)。MS (m/z): 333.33 (M+H)。

步驟3. 4-(2-(6-(1,3-二氧雜環己烷-2-基)吡啶-3-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯胺(280)

向攪拌之4-胺基-2-氟苯酚鹽酸鹽(5.79 g，35.4 mmol)於DMSO(40 mL)中溶液中添加t-BuOK(8.66 g，77.0 mmol)。30分鐘之後，添加氯化物**279**(10.70 g，32.2 mmol)，且在100℃下加熱反應混合物1.5小時。再添加4-胺基-2-氟苯酚鹽酸鹽(860 mg，7.70 mmol)及t-BuOK(0.86 g，7.70 mmol)於DMSO(4 mL)中之溶液至反應混合物中，在100℃下再加熱15分鐘。接著將反應混合物傾入水(300 mL)中形成沈澱，藉由過濾收集該沈澱，高真空乾燥且用MTBE濕磨得到呈米色固體狀之標題化合物**280**(12.39 g，29.3 mmol，產率91%)。MS (m/z): 424.39 (M+H)。

步驟4. 1-(4-(2-(6-(1,3-二氧雜環己烷-2-基)吡啶-3-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲(281)

在0℃下向攪拌之化合物**280**(6.32 g，14.92 mmol)及吡啶(2.41 mL，17.91 mmol)於DMF(70 mL)中之溶液中添加氯甲酸苯酯(2.25 mL，17.91 mmol)。30分鐘之後，在室溫下添加環丙胺(2.63 mL，37.3 mmol)且在60℃下加熱反應混合物45分鐘。冷卻至室溫之後，用水稀釋反應混合物形成沈澱，藉由過濾收集，乾燥且藉由Biotage(SNAP 100 g濾筒；含2%氫氧化銨之MeOH/DCM：經20 CV 0/100至10/90)純化產生一種物質，用EtOAc濕磨該物質時得到呈米色固體狀之標題化合物**281**(2.71 g，5.35 mmol，產率36%)。

MS (m/z): 507.2 (M+H)。

步驟5. 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(6-甲醯基吡啶-3-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(282)

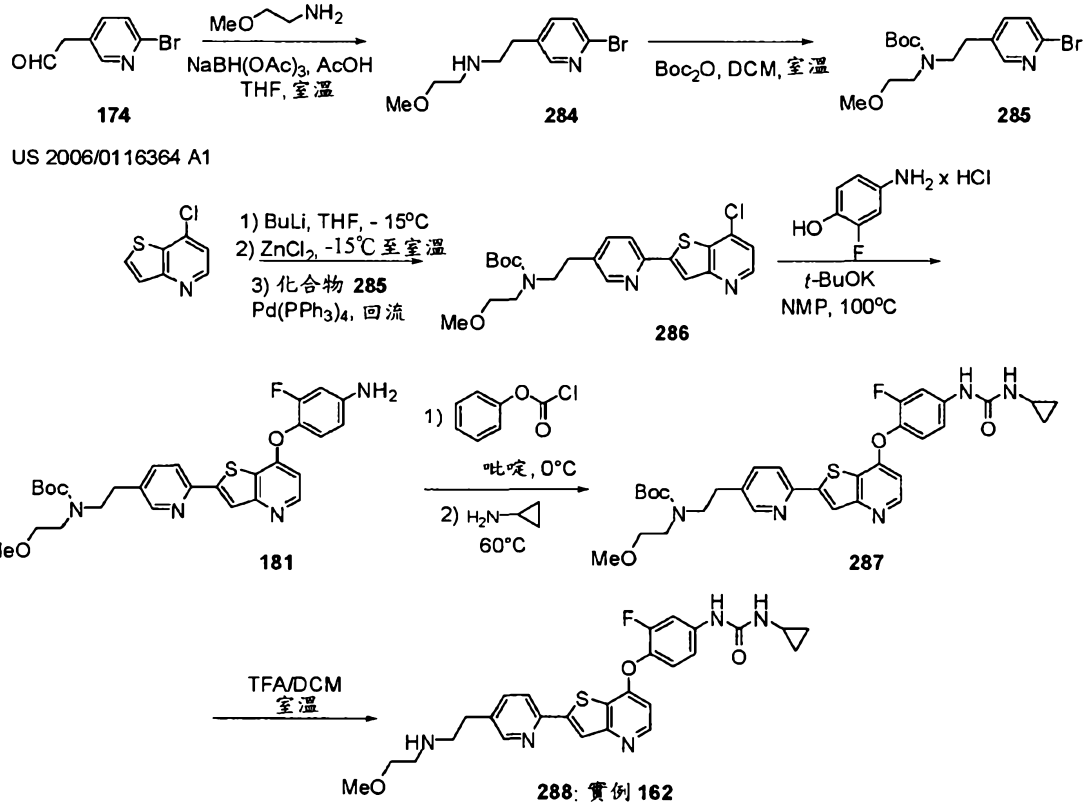
在90℃下加熱**281**(2.71 mg，5.35 mmol)於AcOH/水混合物(32 mL/8 mL)中之溶液29小時。冷卻至室溫之後，用水稀釋反應混合物形成沈澱，藉由過濾收集且真空乾燥，得到呈棕色固體狀之標題化合物**282**(2.25 g，5.02 mmol，產率94%)。MS (m/z): 449.2 (M+H)。

步驟6. 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(6-((2-側氧基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶-3-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(283)

向攪拌之醛**282**(0.5 g，1.115 mmol)及AcOH(128 μl，2.23 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中添加4-胺基丁酸(345 mg，3.34 mmol)。40分鐘之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(945 mg，4.46 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物22小時。接著用水稀釋反應混合物形成沈澱，藉由過濾收集，真空乾燥且藉由Biotage(SNAP 50 g濾筒；含2%氫氧化銨之MeOH/DCM：經20 CV 0/100至15/85)且藉由Gilson (Phenomenex, Luna 15μ, C18 (2) 100A, 250×50.0 mm, 15 μm；含0.05%甲酸之MeOH/水：經60分鐘30/80至95/5，流速：30 mL/min)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物**283**(20 mg，0.04 mmol，產率3%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 9.28 (s, 1H), 9.06 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.53 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.42 (bs, 1H), 8.26 (dd, *J*=2.4及8.0

Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.74 (dd, *J*=2.0及13.6 Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.08 (bs, 1H), 6.62 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.53(s, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.32 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 1.98 (五重峰, *J*=7.2 Hz, 2H), 0.65-0.60 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 518.5 (M+H)。

流程64



實例**162**

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-(2-(2-甲氧基乙胺基)乙基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(288)

步驟1. 2-(6-溴吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基乙基)乙胺(284)

在0℃下向醛**174**(6.93 g，34.6 mmol，流程42)、2-甲氧基乙胺(9.04 mL，104 mmol)及AcOH(2.08 mL，36.4 mmol)於DCM(77 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(18.36

g，87 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。藉由添加10% HCl淬滅反應，且用10% HCl萃取混合物。在0℃下用4 M NaOH水溶液(pH 10)鹼化酸性水性萃取物，且進一步用DCM萃取。相繼用水、鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮得到呈黃色油狀之標題化合物**284**(6.79 g，26.2 mmol，產率76%，粗產物)，其未經另外純化即用於下一步驟。^{1}H. MS (m/z): 258.9-260.9 (M+H)。

步驟2. 2-(6-溴吡啶-3-基)乙基(2-甲氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(285)

向粗產物**284**(6.79 g，26.2 mmol)於DCM(52 mL)中之溶液中添加二碳酸二第三丁酯(9.13 mL，93.3 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時，接著濃縮。藉由Biotage(SNAP 100 g濾筒；AcOEt/Hex：經20 CV 0/100至30/70)純化殘餘物。收集所需溶離份，濃縮得到呈淺黃色油狀之標題化合物**285**(5.53 g，15.39 mmol，產率59%)。MS (m/z): 359.1-361.1 (M+H)。

步驟3. 2-(6-(7-氯噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)乙基(2-甲氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(286)

在-15℃下向攪拌之7-氯噻吩并[3,2-b]吡啶(4.26 g，25.09 mmol)於THF(64 mL)中之溶液中添加正丁基鋰(10.77 mL，25.09 mmol)。30分鐘之後，在-15℃下添加$ZnCl_2$(3.42 g，25.09 mmol)，且經45分鐘使反應混合物升溫至室溫。添加肆三苯基膦鈀(0.387 g，0.335 mmol)及溴化物**285**(6.01 g，16.73 mmol)於THF(20 mL)中之溶液，且

加熱混合物至回流維持1小時，且濃縮。藉由添加水及氫氧化銨淬滅反應，且用DCM萃取混合物。用鹽水洗滌萃取物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 340 g濾筒；AcOEt/Hex：經20 CV 50/50至100/0)純化殘餘物，得到呈淺黃色油狀之標題化合物**286**(3.74 g，8.35 mmol，產率50%)。MS (m/z): 448.48 (M+H)。

步驟4. 2-(6-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)乙基(2-甲氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(181，流程44)

向攪拌之4-胺基-2-氟苯酚鹽酸鹽(2.01 g，12.32 mmol)於NMP(13 mL)中溶液中添加t-BuOK(3.0 g，26.7 mmol)。30分鐘之後，添加氯化物**286**(4.6 g，10.27 mmol)，且在100℃下加熱反應混合物1.5小時。接著將反應混合物傾入水(100 mL)中形成沈澱，藉由過濾收集該沈澱，乾燥且用MTBE濕磨得到呈米色固體狀之標題化合物**181**(2.98 g，5.53 mmol，產率54%)。MS (m/z): 538.8 (M+H)。

步驟5. 2-(6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)乙基(2-甲氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(287)

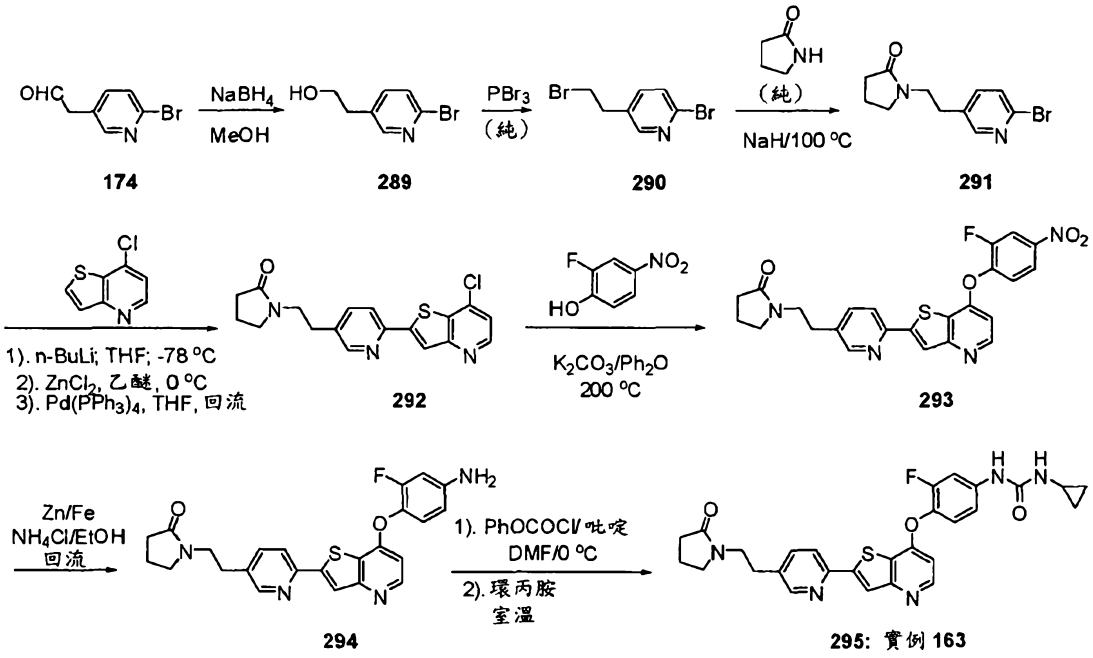
在0℃下向攪拌之化合物**181**(1.0 g，1.58 mmol)及吡啶(450 mL，5.56 mmol)於DMF(25 mL)中之溶液中添加氯甲酸苯酯(582 µl，4.64 mmol)。2小時之後，在室溫下添加環丙胺(643 µl，9.28 mmol)且在60℃下加熱反應混合物5小時。冷卻至室溫之後，藉由添加水淬滅反應，且用AcOEt

萃取混合物。相繼用水、1 N NaOH、飽和氯化銨溶液、鹽水洗滌萃取物，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 80 g濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 1/99至10/90)純化殘餘物，得到呈粉紅色固體狀之標題化合物**287**(840 mg，1.35 mmol，產率86%)。MS (m/z): 622.5 (M+H)。

步驟6. 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-(2-(2-甲氧基乙胺基)乙基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(288)

向**287**(840 mg，1.35 mmol)於DCM(25 mL)中之溶液中添加TFA(10 mL)，且攪拌反應混合物18小時。濃縮反應混合物，用水及4N NaOH稀釋至pH 13，形成沈澱，藉由過濾收集，用水洗滌且乾燥且藉由Biotage(SNAP 50 g；MeOH/DCM：經20 CV 1/99至15/85)純化兩次產生一種物質，用MeOH濕磨時得到呈白色固體狀之標題化合物**288**(338 mg，0.65 mmol，產率48%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.72 (s, 1H), 8.54-8.49 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.19 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J*=8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.5, 2.5 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (bd, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.63 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 6.58 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.37 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.84-2.73 (m, 4H), 2.68 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.00-1.50 (m,1H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 522.6 (M+H)。

流程65



實例163

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-(2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(295)

步驟1. 2-(6-溴吡啶-3-基)乙醇(289)

向醛**174**(1.4 g，7.0 mmol，流程42及流程64)於甲醇(100 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(0.27 g，7.0 mmol)，且在室溫下攪拌混合物30分鐘。添加水(1 mL)，且濃縮混合物。接著使殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間。乾燥(無水$MgSO_4$)有機相，過濾且濃縮。矽膠層析(10%甲醇/乙酸乙酯)殘餘物得到呈無色固體狀之標題化合物**289**(1.0 g，產率71%)。MS (M+H): 202.1, 204.1

步驟2. 2-溴-5-(2-溴乙基)吡啶(290)

用三溴化磷(5.0 mL，53 mmol)處理醇**289**(1.75 g，8.66 mmol)，且加熱混合物5分鐘，直至固體熔融且再固化。冷

卻混合物，用冰處理且分配於飽和碳酸氫鈉水溶液與二氯甲烷之間。收集有機相，用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，乾燥(無水$MgSO_4$)，過濾且濃縮。矽膠層析(溶離劑DCM)殘餘物得到呈無色固體狀之標題化合物**290**(2.0 g，7.6 mmol，產率87%)。MS (M+H): 266.0。

步驟3. 1-(2-(6-溴吡啶-3-基)乙基)吡咯啶-2-酮(291)

在室溫下向二溴化物**290**(1.7 g，6.4 mmol)於2-吡咯啶酮(10 mL，130 mmol)中之混合物中添加40%氫化鈉於礦物油中之分散液(1.16 g，19.3 mmol)。接著加熱此反應混合物至100℃維持2小時，接著冷卻至室溫且分配於水與乙酸乙酯之間。收集有機相，用水、飽和氯化銨水溶液及鹽水洗滌。接著乾燥(無水$MgSO_4$)，過濾且濃縮。矽膠層析(10%甲醇/乙酸乙酯)殘餘物得到呈無色固體狀之標題化合物**291**(1.3 g，產率75%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.17-8.16 (m, 1H); 7.42-7.37 (m, 2H); 3.49 (t, J=7.4, 2H); 3.28 (t, J=6.9, 2H); 2.79 (t, J=7.2, 2H); 2.30 (t, J=7.8, 2H); 1.95 (五重峰, 7.6, 2H)。MS (M+H): 269.1, 271.1。

步驟4. 1-(2-(6-(7-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)乙基)吡咯啶-2-酮(292)

在-78℃下向含7-氯噻吩并吡啶(0.95 g，5.6 mmol)之THF(75 mL)中逐滴添加正丁基鋰(2.5 M己烷溶液，2.4 mL，6.0 mmol)。攪拌溶液30分鐘，接著升溫至0℃且添加氯化鋅(1.0 M乙醚溶液，6.5 mL，6.5 mmol)。攪拌反應混合物20分鐘，接著添加含溴化物**291**(1.25 g，4.64 mmol)及

肆(三苯膦)鈀(0.54 g，0.46 mmol)之THF(15 mL)。接著加熱混合物至回流維持3小時且冷卻至室溫。用1 mL飽和氯化銨水溶液淬滅過量鹼，且濃縮混合物。使殘餘物分配於水與乙醚之間產生黃色沈澱，藉由抽吸過濾分離，用乙酸乙酯濕磨且真空乾燥，得到標題化合物**292**(1.2 g，72%)。MS (M+H): 358.3。

步驟5：1-(2-(6-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)乙基)吡咯啶-2-酮(293)

向含氯噻吩并吡啶**292**(1.2 g，3.4 mmol)之二苯基醚(20 mL)中添加2-氟-4-硝基苯酚(1.58 g，10.1 mmol)及碳酸鉀(2.32 g，16.8 mmol)且加熱所得混合物至200℃維持10小時。再添加2-氟-4-硝基苯酚(1.58 g，10.1 mmol)及碳酸鉀(2.32 g，16.8 mmol)且在200℃下再加熱混合物6小時。冷卻混合物至室溫，分配於乙酸乙酯與1 M NaOH水溶液之間，接著經由矽藻土過濾。收集有機相，用水及鹽水洗滌，乾燥(無水$MgSO_4$)，過濾且濃縮。藉由矽膠層析法(10%甲醇/乙酸乙酯)純化殘餘物得到呈黃色固體狀之標題化合物**293**(0.76 g，產率47%)，被約10%起始物質**292**污染。MS (M+H): 479.5。

步驟6：1-(2-(6-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)乙基)吡咯啶-2-酮(294)

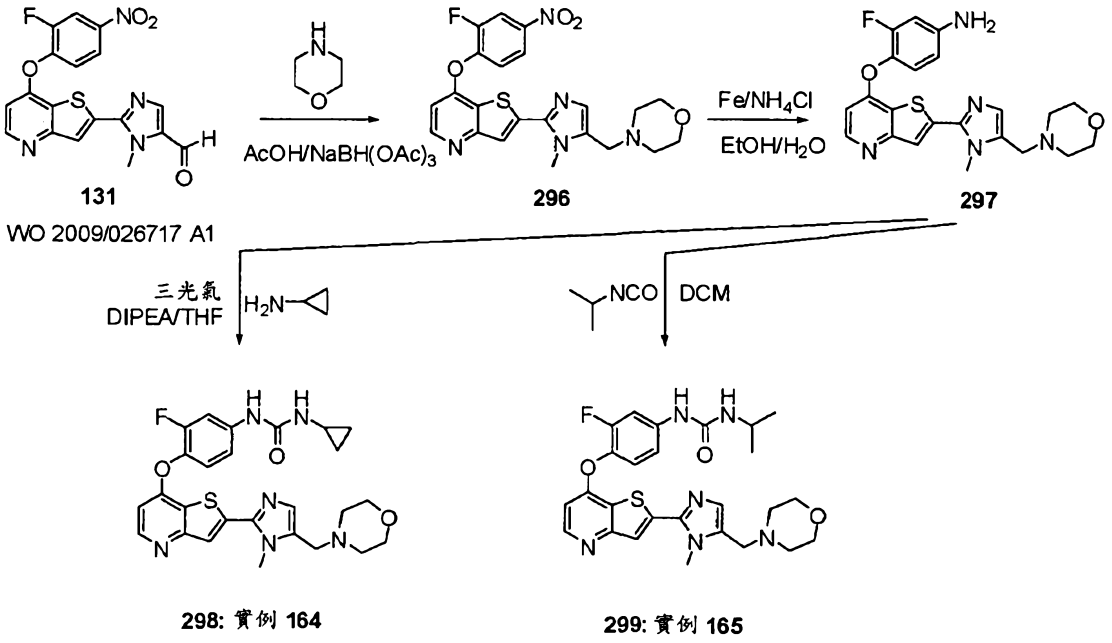
向含不純**293**(0.76 g，1.6 mmol)之EtOH(75 mL)中添加鋅粉(1.04 g，15.9 mmol)、鐵屑(0.89 g，16 mmol)及飽和氯化銨水溶液(2 mL)。加熱所得混合物至回流維持18小

時，接著冷卻，經由矽藻土過濾，濃縮且再溶解於二氯甲烷中。用水、1 M NaOH及鹽水洗滌溶液，乾燥(無水$MgSO_4$)，過濾，濃縮且藉由矽膠層析(15% MeOH/氯仿)純化殘餘物，得到標題化合物**294**(0.33 g，產率46%)。MS (M+H): 449.2。

步驟7：1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-(2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(295)

在0℃下向**294**(0.33 g，0.74 mmol)及吡啶(0.13 mL，1.6 mmol)於DMF(15 mL)中之溶液中添加氯甲酸苯酯(0.12 mL，0.96 mmol)。攪拌反應混合物15分鐘，接著添加環丙胺(2.0 mL，28 mmol)。使混合物升溫至室溫，再攪拌18小時且分配於水與乙酸乙酯之間。收集有機相，用水、1 M NaOH及鹽水洗滌，乾燥(無水$MgSO_4$)，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(20%甲醇/乙酸乙酯)純化殘餘物得到標題化合物**295**(0.21 g，54%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.71 (s, 1H); 8.52-8.50 (m, 2H); 8.31 (s, 1H); 8.20 (d, J=8.2, 1H); 7.82 (dd, J=8.2, 2.2, 1H); 7.73 (dd, J=13.5, 2.5, 1H); 7.38 (t, J=9.0, 1H); 7.22-7.18 (m, 1H); 6.64 (d, J=5.5, 1H); 6.59 (d, J=2.5, 1H); 3.48 (t, J=7.0, 2H); 3.35 (t?, 藉由水峰遮蔽), 2.85 (t, J=6.8, 2H); 2.58-2.52 (m, 1H); 2.16 (t, J=7.8, 2H); 1.89 (五重峰, J=7.4, 2H); 0.68-0.63 (m, 2H); 0.45-0.41 (m, 2H)。MS: (計算值) 531.17 (實驗值) 532.4 $(MH)^+$。

流程66



實例164

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-甲基-5-((N-嗎啉基)甲基)-1H-咪唑-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(298)

步驟1：4-((2-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)嗎啉(296)

向醛**131**(0.8 g，2.008 mmol，流程33)及嗎啉(0.437 mL，5.02 mmol)於二氯甲烷(40.2 mL)中之懸浮液中添加乙酸(0.230 mL，4.02 mmol)且攪拌反應混合物1小時。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.277 g，6.02 mmol)且再攪拌混合物4小時。用1 M HCl萃取反應混合物且去除有機相。用3 M NaOH中和水相且用二氯甲烷萃取。用鹽水洗滌DCM萃取物，乾燥(無水Na_2SO_4)且蒸發得到標題化合物**296**(907 mg，1.932 mmol，產率96%，粗產物)。該物質未經另外純化即用於下一步驟。MS: 470(MH)+。

步驟2：3-氟-4-(2-(1-甲基-5-((N-嗎啉基)甲基)-1H-咪唑-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(297)

加熱硝基化合物**296**(907 mg，1.932 mmol)、鐵粉(917 mg，16.42 mmol)及氯化銨(89 mg，1.661 mmol)於溶劑系統乙醇(24.0 mL)及水(12.0 mL)中之混合物至90℃維持1小時。過濾反應混合物同時加熱，且濃縮。藉由Biotage(MeOH.DCM：0至20%，SNAP 25 g濾筒)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物**297**(700 mg，1.593 mmol，產率82%)。MS: 440(MH+)。

步驟3：1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-甲基-5-((N-嗎啉基)甲基)-1H-咪唑-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(298)

在0℃下向苯胺**297**(200 mg，0.455 mmol)於THF(20 mL)中之溶液中添加DIPEA(0.318 mL，1.820 mmol)及三光氣(81 mg，0.273 mmol)。在0℃下攪拌混合物1小時，之後添加環丙胺(0.160 mL，2.275 mmol)且經1小時升溫至室溫。濃縮混合物且藉由Biotage(MeOH/DCM，0至15%，SNAP 25 g濾筒)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物**298**(54 mg，0.103 mmol，產率22.7%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.69 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=5.5Hz), 7.89(s, 1H), 7.70 (dd, 1H, J1=2.3Hz, J2=13.9Hz), 7.35 (t, 1H, J=9.0Hz), 7.18-7.16 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.65 (d, 1H, J=5.5Hz), 6.55-6.54 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.55 (t, 4H, J=3.4Hz), 3.51 (s, 2H), 2.54-2.51 (m, 1H), 2.37 (m, 4H),

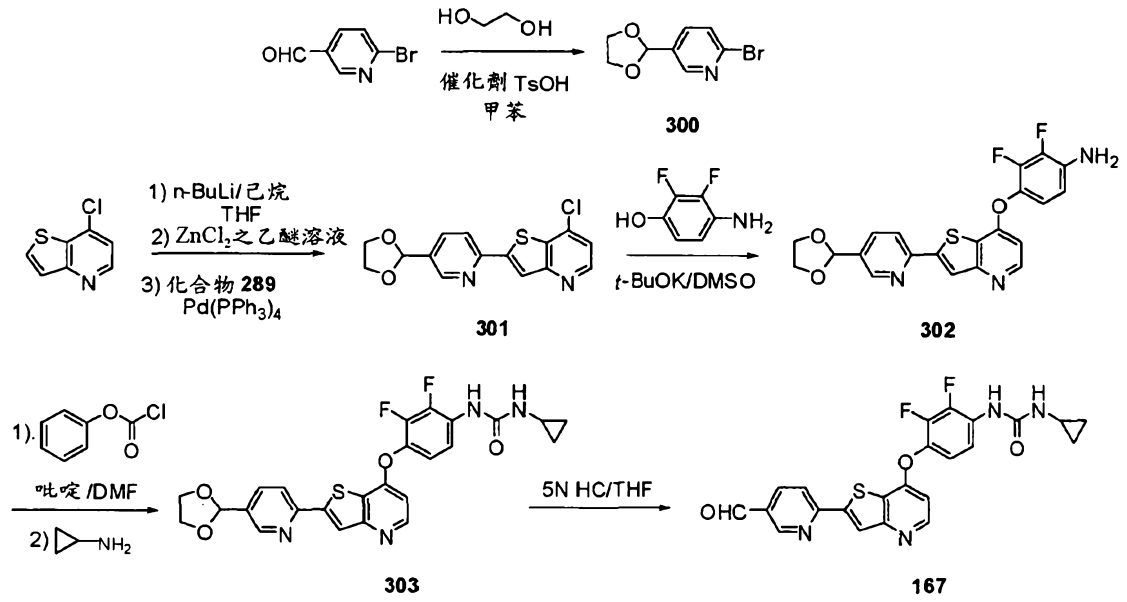
0.65-0.61 (m, 2H), 0.42-0.38 (m, 2H)。MS: 523.6 (MH)+。

實例165

1-(3-氟-4-(2-(1-甲基-5-((N-嗎啉基)甲基)-1H-咪唑-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-異丙基脲(299)

以化合物297為起始物且按照與合成化合物201(流程48)所用類似之程序獲得標題化合物299。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.73(s, 1H), 8.55(d, 1H, J=5.4Hz), 7.94(s, 1H), 7.73(dd, 1H, J1=2.4Hz, J2=13.5Hz), 7.40(t, 1H, J=9.0Hz), 7.17-7.15(m, 1H), 7.02(s, 1H), 6.69(d, 1H, J=5.5Hz), 6.19(d, 1H, 7.6Hz), 3.97(s, 3H), 3.83-3.78(m, 1H), 3.62-3.60(t, 4H, J=4.1Hz), 3.57(s, 2H), 2.43(m, 4H), 1.15(s, 3H), 1.14(s, 3H)。525.5 (MH)+。

流程67



1-環丙基-3-(2,3-二氟-4-(2-(5-甲醯基吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(167，流程41)

步驟1：2-溴-5-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)吡啶(300)

向6-溴苯醛(10.1 g，51.6 mmol)於甲苯(400 mL)中之溶液中添加乙二醇(11.4 mL，206 mmol)及對甲苯磺酸(0.98 g，5.16 mmol)，且加熱反應混合物至回流，同時使用迪安-斯達克分水器共沸移除水，維持2.5小時。冷卻混合物且用飽和$NaHCO_3$溶液及鹽水洗滌。經無水$MgSO_4$乾燥有機相且濃縮得到呈棕色固體狀之標題化合物**300**(11.7 g，產率98%)，其未經進一步純化即用於下一步驟。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.46 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.1, 2.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.20-4.00 (m, 4H)。

步驟2：2-(5-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)吡啶-2-基)-7-氯噻吩并[3,2-b]吡啶(301)

在-78℃下向7-氯噻吩并[3,2-b]吡啶(14 g，82.4 mmol)於THF(137 mL)中之溶液中添加正丁基鋰溶液(34.4 mL，89.3 mmol，2.6 M己烷溶液)，且攪拌反應混合物10分鐘。添加$ZnCl_2$溶液(89 mL，89.3 mmol，1.0 M Et_2O溶液)，且在室溫下攪拌混合物10分鐘。添加$Pd(PPh_3)_4$(3.18 g，2.75 mmol)以及**300**(15.8 g，68.7 mmol)於THF(50 mL)中之溶液，且在氮氣氛圍下加熱反應混合物至回流維持1小時。接著冷卻反應混合物至室溫，且分配於飽和氫氧化銨溶液與EtOAc之間。收集有機相，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。用EtOAc濕磨所得物質，得到呈米色固體狀之標題化合物**301**(21.4 g，產率98%)。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.71 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.67 (d, J=5.1 Hz, 1H),

8.49 (s, 1H), 8.36 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.01 (dd, J=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.16-3.96 (m, 4H)。

步驟3：4-(2-(5-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-2,3-二氟苯胺(302)

向4-胺基-2,3-二氟苯酚(1.59 g，7.49 mmol)於DMSO(10 mL)中之溶液中添加第三丁醇鉀(1.1 g，8.98 mmol)，且攪拌反應混合物2小時。添加氯化物**301**(1.6 g，4.99 mmol)，且在100℃下加熱反應混合物2小時。冷卻混合物，接著在40℃至45℃下傾入水(150 mL)中，且攪拌30分鐘。藉由過濾收集沈澱，用水洗滌且乾燥隔夜。用EtOAc/己烷(2/1，100 mL)濕磨粗產物1小時，得到呈淡紫色固體狀之標題化合物**302**(1.7 g，產率79%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.70 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.53 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.31 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 1H), 6.71 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.72-6.61 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.16-3.96 (m, 4H)。

步驟4：1-(4-(2-(5-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-2,3-二氟苯基)-3-環丙基脲(303)

在室溫下向**302**(1.7 g，3.98 mmol)於DMF(7 mL)中之溶液中添加吡啶(0.55 mL，6.77 mmol)，且在Ar氛圍下攪拌所得反應混合物10分鐘。在0℃下添加氯甲酸苯酯(0.75

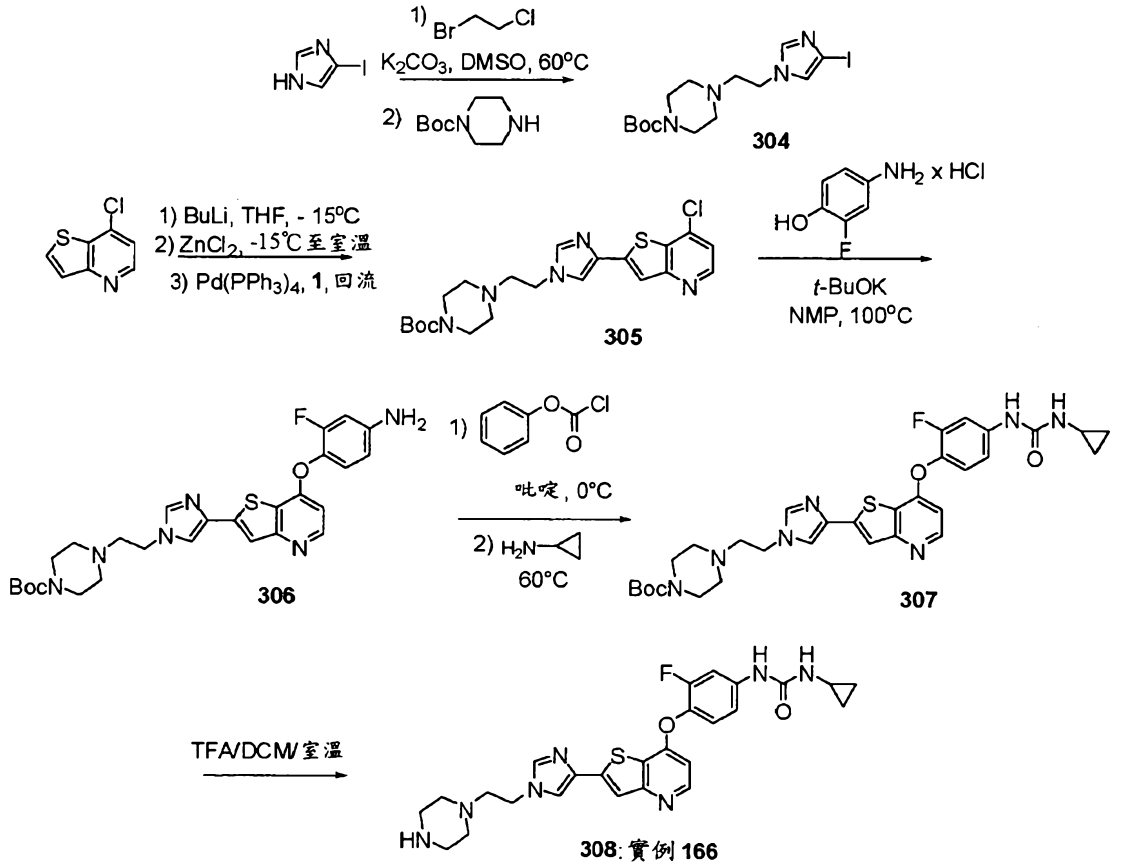
mL，5.97 mmol)，且在室溫下再攪拌混合物40分鐘。將環丙胺(1.1 mL，15.9 mmol)添加至混合物中，且使反應混合物升溫至50℃且攪拌2小時。接著冷卻混合物，傾入水(150 mL)中且攪拌30分鐘。藉由過濾收集沈澱，用水洗滌且乾燥隔夜。用EtOAc濕磨粗產物1小時，且藉由過濾收集，得到呈淡紫色固體狀之標題化合物**303**(1.75 g，產率86%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.71 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.55 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.10-7.95 (m, 1H), 7.99 (dd, J=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.40-7.22 (m, 1H), 6.87 (br, 1H), 6.78 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.16-3.96 (m, 4H), 2.64-2.50 (m, 1H), 0.75-0.60 (m, 2H), 0.50-0.35 (m, 2H)。

步驟5：1-環丙基-3-(2,3-二氟-4-(2-(5-甲醯基吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(167，流程41)

在0℃下向**303**(1.75 g，3.43 mmol)於THF(56 mL)中之懸浮液中添加5 N HCl水溶液(14 mL，70 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物。2小時之後，濃縮混合物，用5 N NaOH水溶液鹼化且在室溫下攪拌1小時。藉由過濾收集沈澱且乾燥，得到呈米色固體狀之標題化合物**167**(1.55 g，產率97%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 10.14 (s, 1H), 9.14 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10-8.00 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 1H), 6.89 (br, 1H), 6.82 (d, J=5.1 Hz, 1H), 2.64-2.50 (m, 1H), 0.75-0.60 (m, 2H), 0.50-0.35

(m, 2H)。

流程68



實例166

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-1H-咪唑-4-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(308)

步驟1. 4-(2-(4-碘-1*H*-咪唑-1-基)乙基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(304)

在氮氣下向攪拌之4-碘咪唑(25 g，129 mmol)及1-溴-2-氯乙烷(12.87 ml，155 mmol)於DMSO(250 ml)中之溶液中添加K_2CO_3(26.7 g，193 mmol)。在80℃下加熱反應混合物30分鐘。再添加1-溴-2-氯乙烷(1.28 ml，15.5 mmol)，且在80℃下再加熱反應混合物30分鐘。最終，添加1-Boc-哌

嗪(28.8 g，155 mmol)，且在80℃下反應混合物1小時，冷卻至室溫且分配於水與AcOEt之間。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 340 g濾筒；己烷/AcOEt：經15 CV 40/60至0/100)純化殘餘物，之後在不同條件下再次純化(SNAP 100 g濾筒；MeOH/DCM：經15 CV 0/100至5/95)，得到呈白色固體狀之標題化合物**304**(4 g，9.85 mmol，產率8%)。MS (m/z): 407.18 (M+H)。

步驟2. 4-(2-(4-(7-氯噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)-1*H*-咪唑-1-基)乙基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(305)

在-15℃下向攪拌之7-氯噻吩并[3,2-*b*]吡啶(2.95 g，17.39 mmol)於THF(60 mL)中之溶液中添加正丁基鋰(2.5 M，6.96 ml，17.39 mmol)。30分鐘之後，在-15℃下添加$ZnCl_2$於THF中之溶液(1M，17.39 mL，17.39 mmol)，且經45分鐘使反應混合物升溫至室溫。添加肆三苯基膦鈀(0.268 g，0.232 mmol)及**304**(4.71 g，11.59 mmol)於THF(18 mL)中之溶液，接著加熱混合物至回流維持1小時，接著濃縮。用水及氫氧化銨稀釋殘餘物，且用DCM萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。用MTBE/己烷之混合物濕磨殘餘物得到呈米色固體狀之標題化合物**305**(3.75 g，8.37 mmol，產率72%)。MS (m/z): 448.46 (M+H)。

步驟3. 4-(2-(4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)-1*H*-咪唑-1-基)乙基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(306)

向攪拌之4-胺基-2-氟苯酚鹽酸鹽(1.64 g，10.05 mmol)於NMP(30 mL)中溶液中添加t-BuOK(2.25 g，20.1 mmol)。30分鐘之後，添加化合物**305**(3.75 g，8.37 mmol)，且在100℃下加熱反應混合物1小時。在個別燒瓶中，用t-BuOK(2.25 g，20.1 mmol)處理4-胺基-2-氟苯酚鹽酸鹽(1.64 g，10.05 mmol)於NMP(30 mL)中之溶液，且在100℃下將所得酚鹽溶液添加至反應混合物中。30分鐘之後，藉由添加水淬滅反應且藉由過濾收集沈澱，乾燥且用MTBE濕磨，得到呈米色固體狀之標題化合物**306**(2.10 g，3.90 mmol，產率47%)。MS (m/z): 539.39 (M+H)。

步驟4. 4-(2-(4-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)-1*H*-咪唑-1-基)乙基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(307)

在0℃下向攪拌之**306**(2.10 g，3.90 mmol)及吡啶(631 µl，4.68 mmol)於DMF(20 mL)中之溶液中添加氯甲酸苯酯(587 µl，4.68 mmol)。45分鐘之後，在0℃下添加環丙胺(687 µl，9.75 mmol)且在60℃下加熱反應混合物30分鐘。冷卻至室溫之後，藉由添加水淬滅反應混合物，且用AcOEt萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 100 g濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至10/90)純化殘餘物得到呈米色固體狀之標題化合物**307**(1.4 g，2.25 mmol，產率58%)。MS (m/z): 622.33 (M+H)。

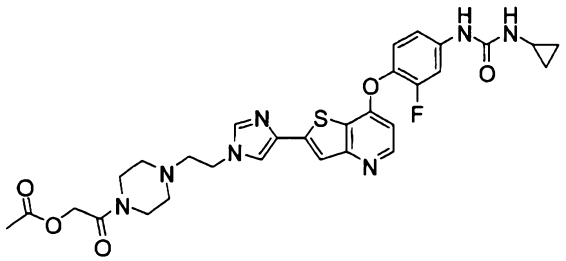
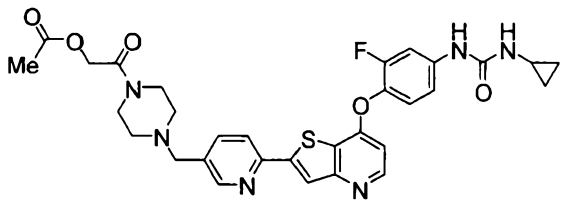
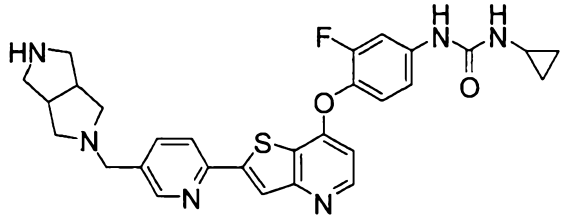
步驟5. 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-

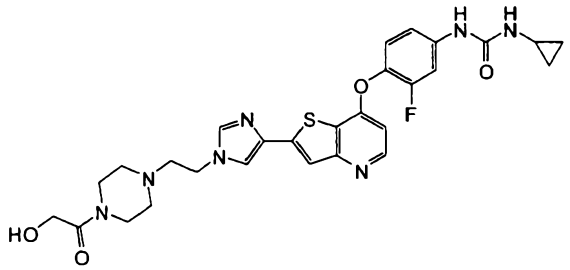
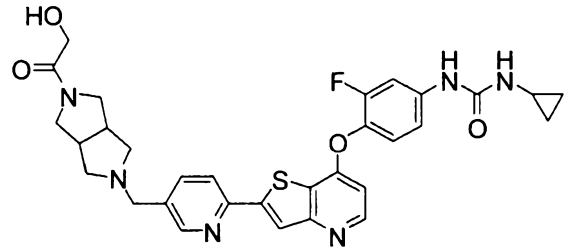
1*H*-咪唑-4-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(308)

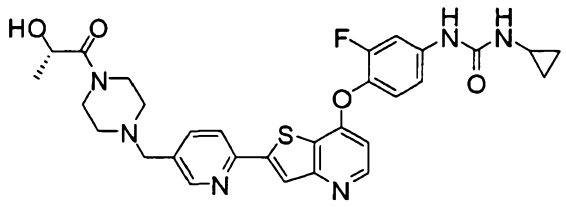
向**307**(1.4 g，2.25 mmol)於DCM(30 mL)中之溶液中添加TFA(2 mL)，且攪拌反應混合物1小時。再添加TFA(3 mL)且再攪拌反應混合物3小時，接著濃縮，用水及1 M NaOH稀釋至pH 11。藉由過濾收集固體，用水沖洗且乾燥。藉由Biotage(SNAP 80 g濾筒；含2%氫氧化銨之MeOH/DCM：經30 CV 0/100至35/65)純化殘餘物，得到呈米色固體狀之標題化合物**308**(870 mg，1.67 mmol，產率74%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.75 (s, 1H), 8.42 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.35 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.60 (bs, 1H), 6.54 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.12 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.68 (t, *J*=4.8 Hz, 4H), 2.62 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 4H), 0.69-0.60 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 522.6 (M+H)。

類似於化合物**30**(流程13)，藉由使化合物**307**(流程68)及化合物**49**(流程15)與乙醯基乙酸反應製備化合物**309**(實例**167**)及**310**(實例**168**)。藉由按照上文合成化合物**49**(流程15)所述之程序合成化合物**311**(實例**169**)。類似於化合物**31**(流程13)獲得化合物**312**(實例**170**)及**313**(實例**171**)。藉由按照上文合成化合物**75**(流程20)所述之程序合成化合物**314**(實例**172**)。

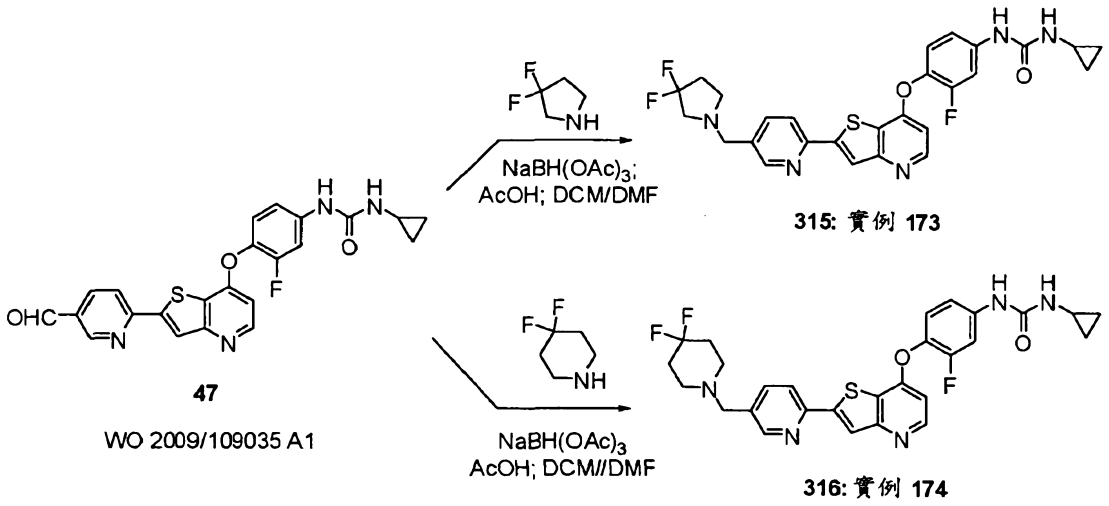
表23. 化合物309至化合物314(實例167至實例172)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
309	167	 2-(4-(2-(4-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)-1*H*-咪唑-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基乙酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.89 (s, 1H), 8.42 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.35 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.58-6.54 (m, 1H), 6.54 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.15 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.39-3.31 (m, 4H), 2.70 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 0.69-0.62 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 622.7 (M+1)。
310	168	 2-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基乙酸酯	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.73 (br, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 6.65 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J=2.1 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.48-3.36 (m, 4H), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.44-2.37 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 0.67-0.62 (m, 2H), 0.46-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 619.7 (MH)+。
311	169	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.78 (bs, 1H), 8.54 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.7, 1.5 Hz, 1H), 6.64-6.60 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.81-2.71 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 7H), 2.31-2.23 (m, 2H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.37 (m, 2H), 缺少一個NH。MS (m/z): 545.5 (M+1)。

化合物	實例	結構	表徵
312	**170**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(2-(4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基)乙基)-1*H*-咪唑-4-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 8.42 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.35 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 6.60-6.56 (m, 1H), 6.54 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.55 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 4.14 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.07 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.50-3.44 (m, 2H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.69 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 4H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 580.6 (M+1)。
313	**171**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((5-(2-羥基乙醯基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 8.55 (bd, J=1.2 Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.5, 2.3 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.8, 1.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.57 (bd, J=2.3 Hz, 1H), 4.51 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.06-3.92 (m, 2H), 3.64 (bs, 2H), 3.62-3.49 (m, 2H), 3.34-3.17 (m, 2H), 2.91-2.69 (m, 2H), 2.61-2.51 (m, 3H), 2.50-2.41 (m, 2H), 0.72-0.59 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 603.7 (M+1)。

化合物	實例	結構	表徵
314	172	 (S)-1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-(2-羥基丙醯基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.74 (s, 1H), 8.57 (bd, J=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.8, 1.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.60 (bd, J=2.3 Hz, 1H), 4.88 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.40 (五重峰, J=6.7 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.59-3.39 (m, 4H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.47-2.30 (m, 4H), 1.16 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 591.7 (M+1)。

流程 69



實例 **173**

1-環丙基-3-(4-(2-(5-((3,3-二氟吡咯啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)脲(315)

使3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(0.200 g，1.39 mmol)懸浮於DCM中且用3 M NaOH洗滌。分離有機相，經無水$MgSO_4$乾燥且過濾至醛**47**(0.090 g，0.20 mmol)及乙酸(0.03 mL，0.5 mmol)於10:1二氯甲烷/DMF混合物(45 mL)中之溶液，

在室溫下攪拌20分鐘。接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.128 g，0.60 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物18小時且分配於二氯甲烷與水之間。用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌有機相，接著乾燥(無水$MgSO_4$)且濃縮。矽膠層析(10%甲醇/乙酸乙酯)殘餘物，之後經歷第二管柱(10%甲醇/氯仿)，得到呈無色固體狀之標題化合物**315**(0.045 g，產率42%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.74 (s, 1H); 8.57 (d, J=2.7, 1H); 8.52 (d, J=5.3, 1H); 8.34 (s, 1H); 8.26 (d, J=8.0, 1H); 7.88 (dd, J=8.2, 2.1, 1H); 7.73 (dd, J=13.7, 2.5, 1H); 7.38 (t, J=9.0, 1H); 7.22-7.19 (m, 1H); 6.65 (d, J=5.3, 1H); 6.60 (d, J=2.7, 1H); 3.71 (s, 2H); 2.92 (t, J=13.3, 2H); 2.73 (t, J=7.0, 2H); 2.57-2.52 (m, 1H); 2.27 (七重峰, J=7.0, 2H); 0.67-0.63 (m, 2H); 0.45-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 540.6 (M+1)。

實例174

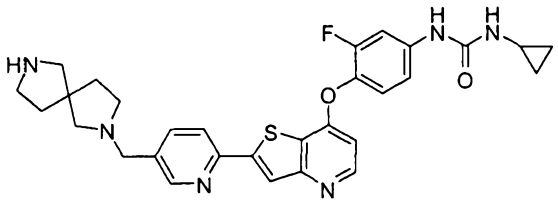
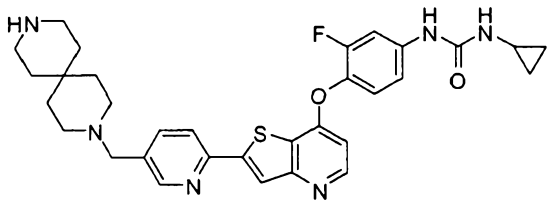
1-環丙基-3-(4-(2-(5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)脲(316)

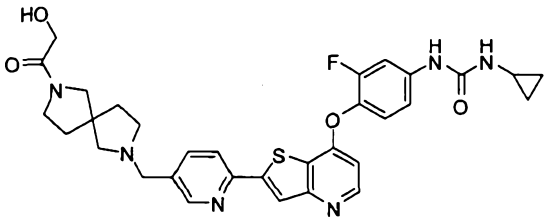
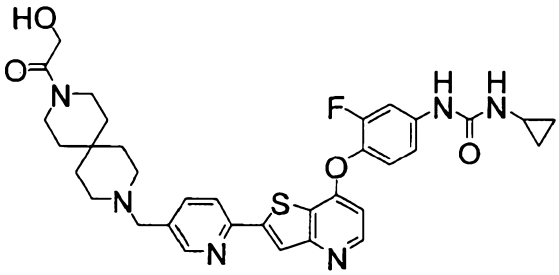
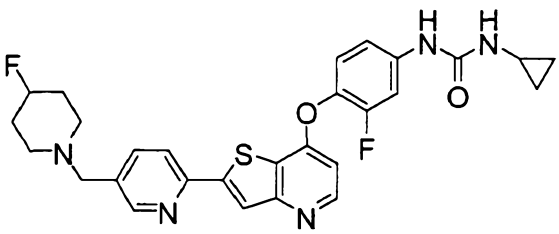
使3,3-二氟哌啶鹽酸鹽(0.250 g，2.06 mmol)懸浮於DCM中且用3 M NaOH洗滌。分離有機相，經無水$MgSO_4$乾燥且過濾至醛**47**(0.100 g，0.22 mmol)及乙酸(0.04 mL，0.7 mmol)於10:1二氯甲烷/DMF混合物(45 mL)中之溶液，在室溫下攪拌20分鐘。接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.142 g，0.67 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物18小時且分配於二氯甲烷與水之間。用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌有機相，

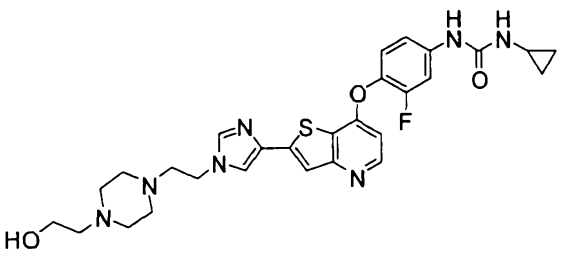
接著乾燥(無水$MgSO_4$)且濃縮。矽膠層析(10%甲醇/氯仿)殘餘物得到呈無色固體狀之標題化合物**316**(0.055 g，產率45%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.72 (s, 1H); 8.56 (d, J=2.7, 1H); 8.52 (d, J=5.3, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.23 (d, J=8.0, 1H); 7.88 (d, J=8.2, 1H); 7.73 (dd, J=13.7, 1H); 7.38 (t, J=9.0, 1H); 7.22-7.18 (m, 1H); 6.65 (d, J=5.3, 1H); 6.60 (s, 1H); 3.62 (s, 2H); 3.35-3.30 (m, 4H?, 在水峰下); 2.57-2.52 (m, 1H); 2.00-1.90 (m 2H); 0.67-0.63 (m, 2H); 0.45-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 554.6 (M+1)。

藉由按照上文合成化合物**49**(流程15)所述之程序合成化合物**317**(實例**175**)及**318**(實例**176**)。類似於化合物**31**(流程13)，由化合物**317**及化合物**318**製備化合物**319**(實例**177**)及**320**(實例**178**)。藉由按照上文合成化合物**315**及**316**(流程69)所述之程序獲得化合物**321**(實例**179**)。由化合物**308**(流程68)合成化合物**322**(實例**180**)[藉由(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷進行烷基化，之後用TBAF去除三丁基二甲基矽烷氧基)乙基)-中間物之保護基]。

表24. 化合物317至化合物322(實例175至實例180)之表徵

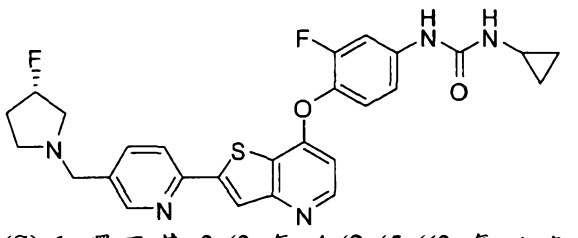
化合物	實例	結構	表徵
317	175	 1-(4-(2-(5-(2,7-二氮雜螺[4.4]壬基-2-基甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 旋轉異構體之混合物, 8.87 (bs, 1H), 8.56 (bd, J=1.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (dd, J=8.1, 0.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.5 Hz, 1H), 7.37 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=9.0, 1.4 Hz, 1H), 6.71 (bd, J=2.5 Hz, 1H), 6.64 (dd, J=5.3, 0.8 Hz, 1H), 3.67 (d, J=13.7 Hz, 1H), 3.62 (d, J=13.7 Hz, 1H), 2.88-2.77 (m, 2H), 2.76 (d, J=10.4 Hz, 1H), 2.68-2.60 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 2H), 一個CH經水峰遮蔽, 2.32 (d, J=9.0 Hz, 1H), 1.80-1.60 (m, 4H), 0.71-0.57 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H), 缺少一個NH。MS (m/z): 559.6 (M+1)。
318	176	 1-(4-(2-(5-(3,9-二氮雜螺[5.5]十一-3-基甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.80 (bs, 1H), 8.56-8.48 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=9.0, 1.2 Hz, 1H), 6.68-6.61 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.69-2.59 (m, 4H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.40-2.28 (m, 4H), 1.52-1.24 (m, 8H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H), 缺少一個NH。 MS (m/z): 587.7 (MH)+。

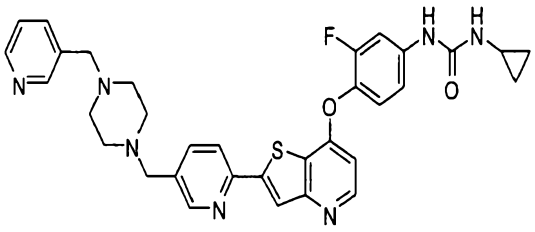
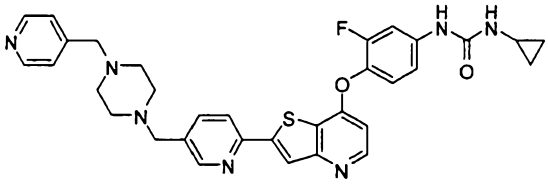
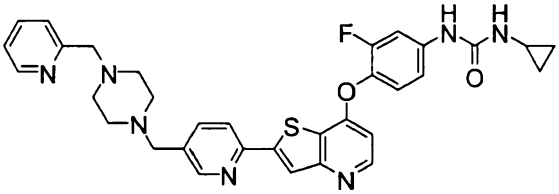
化合物	實例	結構	表徵
319	177	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((7-(2-羥基乙醯基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬基-2-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.80 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.51 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.8, 1.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.61 (bd, J=2.5 Hz, 1H), 4.52及4.48 (2t, J=5.6 Hz, 1H), 4.02-3.90 (m, 2H), 3.67 (bs, 2H), 3.36-3.18 (m, 4H), 2.74-2.34 (m, 5H), 1.96-1.66 (m, 4H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H)。 MS (m/z): 617.6 (M+1)。
320	178	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((9-(2-羥基乙醯基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一-3-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 8.54 (bd, J=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=9.0, 1.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, J=5.4, 0.7 Hz, 1H), 6.57 (bd, J=2.3 Hz, 1H), 4.42 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.04 (d, J=5.3 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.48-3.39 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.42-2.32 (m, 4H), 1.54-1.30 (m, 8H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.37 (m, 2H)。 MS (m/z): 645.8 (M+1)。
321	179	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-氟哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.77 (s, 1H); 8.55 (d, J=1.6, 1H); 8.52 (d, J=5.5, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.24 (d, J=8.0, 1H); 7.86 (dd, J=8.2, 2.2, 1H); 7.73 (dd, J=13.5, 2.5, 1H); 7.38 (t, J=9.0, 1H); 7.22-7.18 (m, 1H); 6.65-6.60 (m, 2H); 4.80-4.60 (m, 1H); 3.40 (s, 2H); 2.55-2.50 (m, 3H); 2.38-2.30 (m, 2H); 1.92-1.80 (m, 2H); 1.78-1.65 (m, 2H); 0.67-0.62 (m, 2H); 0.44-0.40 (m, 2H)。 MS (m/z): 536.6 (M+1)。

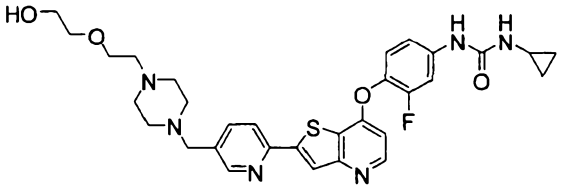
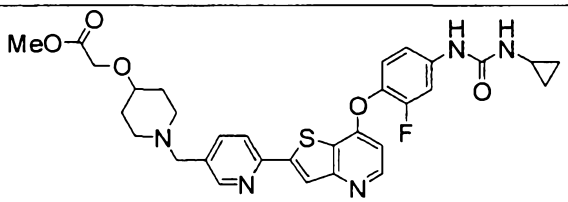
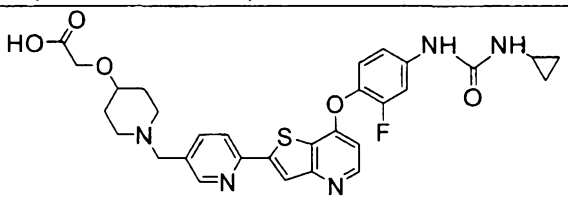
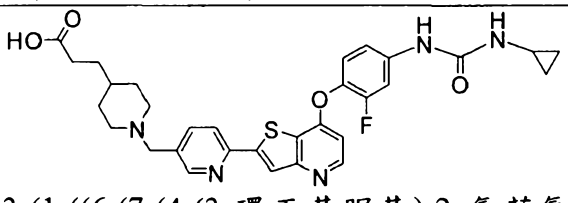
化合物	實例	結構	表徵
322	**180**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(2-(4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基)乙基)-1H-咪唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.79(s, 1H), 8.42(d, J=5.6 Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.72(dd, J=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.35(t, J=9.2 Hz, 1H), 7.22-7.16(m, 1H), 6.64(s, 1H), 6.54(d, J=5.6 Hz, 1H), 4.37(bs, 1H), 4.13(t, J=5.6 Hz, 2H), 3.47(bs, 2H), 2.65(t, J=6.0 Hz, 2H), 2.59-2.51(m, 1H), 2.50-2.30(m, 8H), 2.36(t, J=6.0 Hz, 2H), 0.68-0.61(m, 2H), 0.46-0.40(m, 2H)。 MS (m/z): 566.6 (M+1)。

藉由按照上文合成化合物**315**(實例**173**，流程69)所述之程序合成化合物**323**(實例**181**)。類似於化合物**48**(實例**31**，流程15)，由化合物**47**以一步製備化合物**324**至**328**(實例**182**至**186**)及**330**(實例**188**)。按照與上文合成化合物**31**(實例**17**，流程13)所述類似之程序，藉由鹼性水解化合物**328**獲得化合物**329**(實例**187**)。

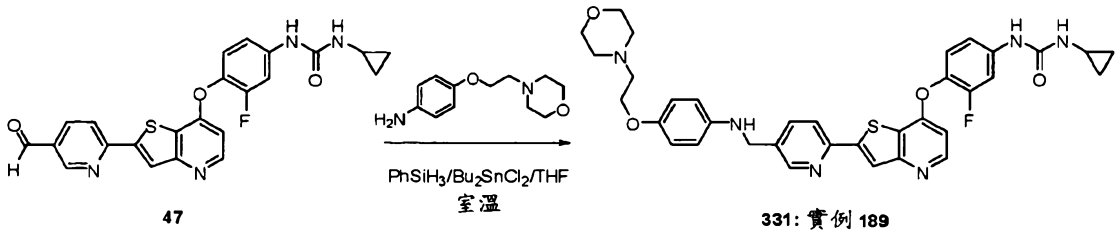
表25. 化合物**323**至化合物**330**(實例**181**至實例**188**)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
323	**181**	 (S)-1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((3-氟吡咯啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.71 (s, 1H); 8.57 (d, J=1.6 Hz,, 1H); 8.52 (d, J=5.5 Hz, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.25 (d, J=8.2 Hz, 1H); 7.88 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H); 7.73 (dd, J=13.5, 2.5 Hz, 1H); 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H); 7.20 (d, J=8.4 Hz, 1H); 6.64 (d, J=5.5 Hz, 1H); 6.57 (d, J=2.3 Hz, 1H); 5.21 (dt, J= 54.6, 6.5 Hz, 1H); 3.70 (s, 2H); 2.86-2.52 (m, 4H); 2.39-2.34 (m, 1H); 2.22-2.10 (m, 1H); 1.94-1.87 (m 1H); 0.68-0.63 (m, 2H); 0.45-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 522.7 (M+1)。

化合物	實例	結構	表徵
324	**182**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-(吡啶-3-基甲基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.71 (s, 1H); 8.54-8.45 (m, 4H); 8.32 (s, 1H); 8.24 (dd, J=8.2, 0.6 Hz, 1H); 7.85 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H); 7.75–7.68 (m, 2H); 7.40-7.33 (m, 2H); 7.20 (dd, J=9.2 1.6 Hz, 1H); 6.64 (dd, J=5.5, 1.0 Hz, 1H); 6.57 (d, J=2.7 Hz, 1H); 3.55 (s, 2H); 3.50 (s, 2H); 2.57-2.54 (m, 1H); 2.41 (br. s, 8H); 0.68-0.63 (m, 2H); 0.45-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 610.8 (MH)+。
325	**183**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.71 (s, 1H); 8.55-8.49 (m, 4H); 8.32 (s, 1H); 8.24 (d, J=8.2, Hz, 1H); 7.85 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H); 7.73 (dd, J=13.5, 2.3 Hz, 1H); 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H); 7.31 (dd, J= 5.7, 1.4 Hz, 2H); 7.20 (br d, J=8.8 Hz, 1H); 6.64 (dd, J=5.5, 0.8 Hz, 1H); 6.57 (d, J=2.7 Hz, 1H); 3.56 (s, 2H); 3.50 (s, 2H); 2.58-2.54 (m, 1H); 2.42 (br. s, 8H); 0.68-0.63 (m, 2H); 0.45-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 610.7 (M+1)。
326	**184**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.71 (s, 1H); 8.54 (d, J=1.4 Hz, 1H); 8.52 (d, J=5.5 Hz, 1H); 8.48 (d, J=4.1 Hz, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.24 (d, J=8.0, Hz, 1H); 7.85 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1H); 7.73-7.71 (dd, m 2H); 7.43-7.36 (m, 2H); 7.26-7.19 (m, 2H); 6.64 (d, J=5.5 Hz, 1H); 6.57 (d, J=2.5 Hz, 1H); 3.57 (s, 2H); 3.56 (s, 2H); 2.57-2.53 (m, 1H); 2.45 (br. s, 8H); 0.67-0.64 (m, 2H); 0.45-0.42 (m, 2H)。 MS (m/z): 610.5 (M+1)。

化合物	實例	結構	表徵
327	**185**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.78 (s, 1H); 8.55 (br. s, 1H); 8.52 (d, J=5.3 Hz, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.24 (d, J=8.0 Hz, 1H); 7.86 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1H); 7.73 (dd, J=13.5, 2.3 Hz, 1H); 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H); 7.20 (br. d, J=9.0 Hz, 1H); 6.65 (d, J=5.3 Hz, 1H); 6.61 (d, J=2.3 Hz, 1H); 3.56-3.39 (m, 8H); 2.58-2.45 (m, 11H, 與溶劑之殘留信號重疊); 0.68-0.63 (m, 2H); 0.45-0.42 (m, 2H)。[未觀察到OH-質子]。MS (m/z): 607.6 (M+1)。
328	**186**	 2-(1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基氧基)乙酸甲酯	MS (m/z): 606.5 (M+1)。
329	**187**	 2-(1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基氧基)乙酸	MS (m/z): 592.5 (M+1)。
330	**188**	 3-(1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)丙酸	MS (m/z): 590.6 (M+1)。

流程 70



47
WO 2009/109035 A1

331: 實例 189

實例 189

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)苯基胺基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲

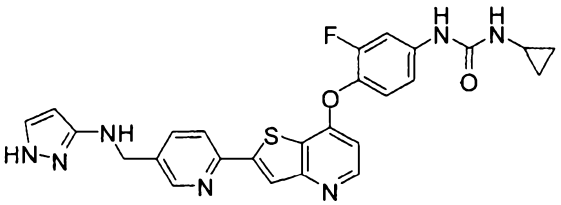
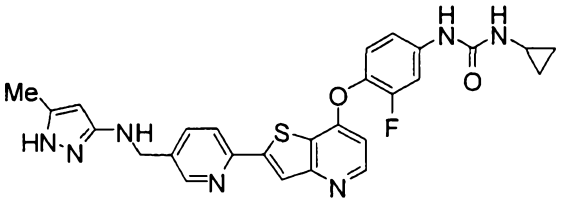
(331)

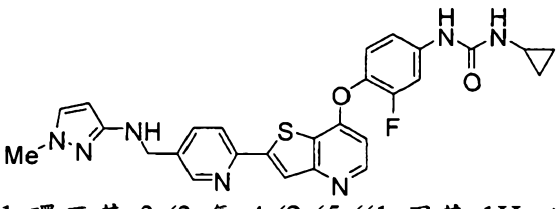
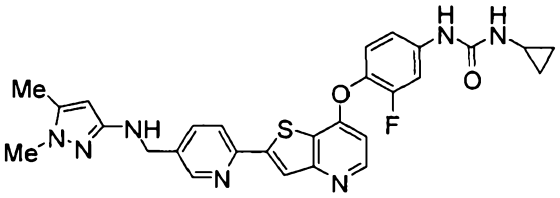
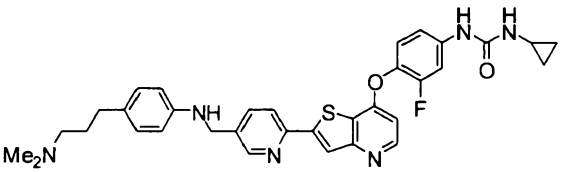
向醛 **47**(0.161 g，0.359 mmol)、4-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)苯胺(0.120 g，0.540 mmol)及二氯化二丁基錫(0.197 g，0.648 mmol)於DMF(5 mL)中之溶液中添加苯基矽烷(0.047 g，0.434 mmol)於DMF(2 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物3小時且用鹽水/飽和$NaHCO_3$溶液之混合物處理。形成沈澱，藉由過濾收集，用水洗滌且乾燥。藉由急驟管柱層析(溶離劑：10至20%梯度之含MeOH之AcOEt)純化粗物質得到標題化合物 **331**(139 mg，產率59.1%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.72 (s, 1H); 8.62 (d, J=1.6 Hz, 1H); 8.51 (dd, J=5.5 Hz, 1H); 8.30 (s, 1H); 8.22 (d, J=8.2 Hz, 1H); 7.88 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H); 7.73 (dd, J=13.5, 2.5 Hz, 1H); 7.38 (t, J=9.2 Hz, 1H); 7.20 (dd, J=8.8 1.2 Hz, 1H); 6-72-6.69 (m, 2H); 6.63 (dd, J=5.5, 0.8 Hz 1H); 6.58-6.54 (m, 3H); 5.95 (t, J=6.3 Hz, 1H); 4.30 (d, J=6.1 Hz, 2H); 3.82 (t, J=5.9 Hz, 2H); 3.55 (t, J=4.5 Hz,

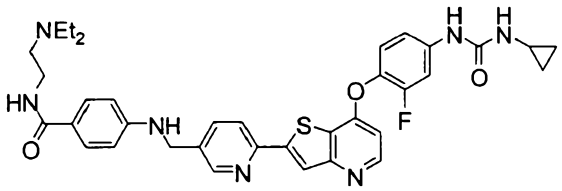
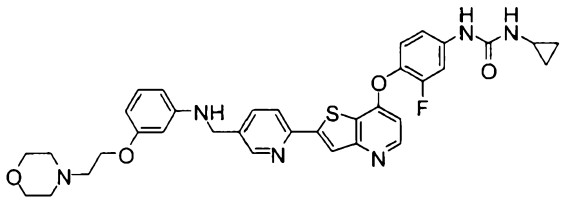
4H); 2.60 (t, J=5.7 Hz, 2H); 2.57-2.62 (m, 1H); 2.42 (t, J= 4.5 Hz, 4H); 0.68-0.63 (m, 2H); 0.47-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 655.6 $(M+1)^+$。

按照與上文合成化合物**331**(實例**190**，流程70)所述類似之程序合成化合物**332**至**335**及**339**至**341**(實例**190**至**193**及**197**至**199**，表26)。

表26. 化合物**332**至化合物**341**(實例**190**至實例**199**)之表徵

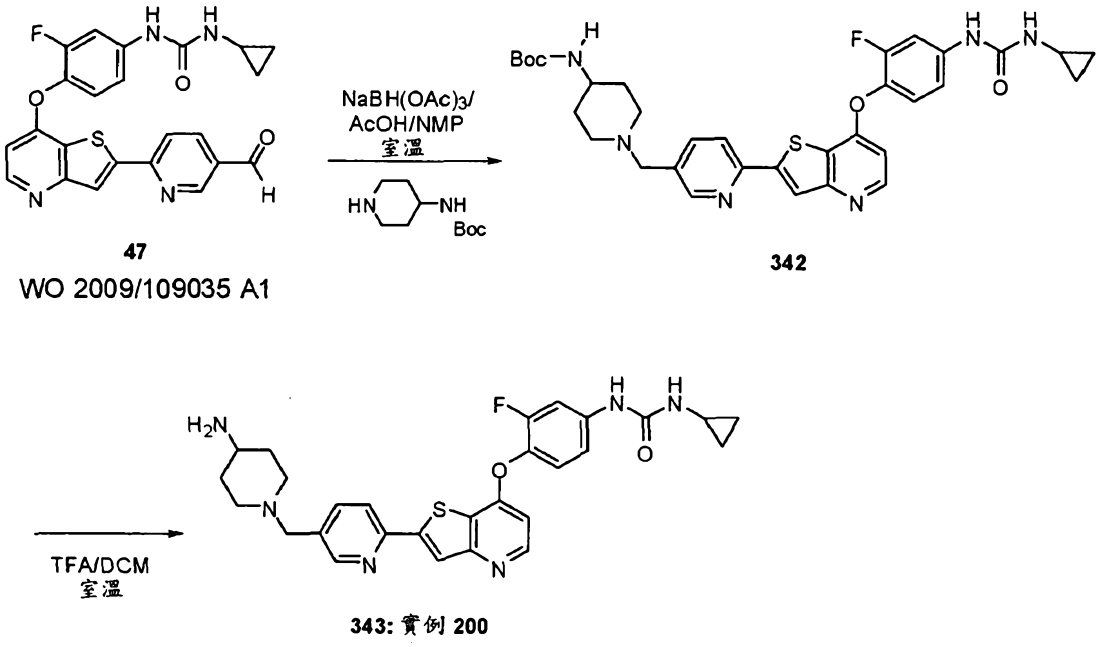
化合物	實例	結構	表徵
332	**190**	 1-(4-(2-(5-((1H-吡唑-3-基胺基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.5 (br. s, 1H); 8.69 (s, 1H); 8.60 (d, J=1.4 Hz, 1H); 8.51 (d, J=5.5, 1H); 8.28 (s, 1H); 8.20 (d, J=8.0 Hz, 1H); 7.89 (dd, J=8.0, 2.2 Hz, 1H); 7.72 (dd, J=13.5, 2.5 Hz, 1H); 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H); 7.35 (br. s, 1H); 7.20 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H); 6.63 (dd, J=5.5, 0.8 Hz, 1H); 6.56 (d, J=2.7 Hz 1H); 5.83 (br. s, 1H); 5.50 (br. s, 1H); 4.30 (d, J= 6.3 Hz, 2H); 2.57-2.54 (m, 1H); 0.68-0.63 (m, 2H); 0.45-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 516.4 (M+1)。
333	**191**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.19 (br. s, 1H); 8.70 (s, 1H); 8.58 (d, J=2.0 Hz, 1H); 8.51 (d, J=5.5, 1H); 8.28 (s, 1H); 8.20 (d, J=8.0 Hz, 1H); 7.88 (dd, J=8.0, 2.2 Hz, 1H); 7.73 (dd, J=13.5, 2.3 Hz, 1H); 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H); 7.20 (dd, J=9.0, 1.4 Hz,1H); 6.63 (d, J=5.5, Hz, 1H); 6.57 (d, J=2.5 Hz 1H); 5.72 (br. s, 1H); 5.26 (s, 1H); 4.26 (d, J= 6.1 Hz, 2H); 2.58-2.52 (m, 1H); 0.68-0.63 (m, 2H); 0.45-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 530.5 (M+1)

化合物	實例	結構	表徵
334	**192**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((1-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.70 (s, 1H); 8.60 (d, J=2.0 Hz, 1H); 8.51 (d, J=5.5, 1H); 8.29 (s, 1H); 8.21 (d, J=8.0 Hz, 1H); 7.89 (dd, J=8.0, 2.2 Hz, 1H); 7.73 (dd, J=13.7, 2.5 Hz, 1H); 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H); 7.31 (d, J=2.2 Hz,1H); 7.20 (dd, J=8.8, 1.4 Hz, 1H); 6.63 (dd, J=5.5, 0.8 Hz, 1H); 6.57 (d, J=2.3 Hz 1H); 5.83 (t, J=6.5 Hz, 1H); 5.45 (d, J=2.3 Hz, 1H); 4.28 (d, J= 6.3 Hz, 2H); 2.58-2.52 (m, 1H); 0.68-0.63 (m, 2H); 0.45-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 530.4 (M+1)。
335	**193**	 1-環丙基-3-(4-(2-(5-((1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基胺基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.71 (s, 1H); 8.58 (d, J=2.0 Hz, 1H); 8.51 (d, J=5.5, 1H); 8.29 (s, 1H); 8.20 (dd, J=8.0, 0.6 Hz, 1H); 7.88 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H); 7.73 (dd, J=13.5, 2.3 Hz, 1H); 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H); 7.20 (dd, J=9.0, 1.4 Hz, 1H); 6.63 (dd, J=5.5, 0.8 Hz, 1H); 6.58 (d, J=2.5 Hz 1H); 5.71 (t, J=6.7 Hz, 1H); 5.29 (d, J=0.6 Hz, 1H); 4.24 (d, J= 6.3 Hz, 2H); 3.46 (s, 3H); 2.58-2.52 (m, 1H); 2.09 (d, J=0.4 Hz, 3H); 0.68-0.63 (m, 2H); 0.45-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 544.3 (M+1)。
339	**197**	 1-環丙基-3-(4-(2-(5-((4-(3-(二甲胺基)丙基)苯基胺基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.79 (s, 1H); 8.62 (d, J=1.4 Hz, 1H); 8.51 (d, J=5.5 Hz, 1H); 8.30 (s, 1H); 8.23 (d, J=8.2 Hz, 1H); 7.89 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1H); 7.73 (dd, J=13.7, 2.5 Hz, 1H); 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H); 7.20 (br. d, J=10.2 Hz, 1H); 6.89 (d, J=8.4 Hz, 2H); 6.64-6.61 (m, 2H); 6.54 (d, J=8.4 Hz, 2H); 6.20 (t, J=6.3 Hz, 1H); 4.33 (d, J=2.3 Hz, 2H); 2.57-2.53 (m, 1H); 2.42-2.32 (m, 4H); 2.26 (s, 6H); 1.68-1.60 (m, 2H); 0.67-0.63 (m, 2H); 0.44-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 611.6 (M+1)。

化合物	實例	結構	表徵
340	**198**	 4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基胺基)-N-(2-(二乙胺基)乙基)苯甲醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.80 (s, 1H); 8.64 (d, J=1.6 Hz, 1H); 8.51 (d, J=5.5 Hz, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.24 (d, J=8.2 Hz, 1H); 7.96 (br. t, 1H); 7.89 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H); 7.73 (dd, J=13.5, 2.5 Hz, 1H); 7.59 (d, J=8.8 Hz, 2H); 7.38 (t, J=9.2 Hz, 1H); 7.20 (dd, J=9.0, 1.2 Hz, 1H); 6.87 (t, J=6.1 Hz, 1H); 6.64-6.61 (m, 4H); 4.42 (d, J=5.9 Hz, 2H); 3.30-3.23 (m, 2H), 2.57-2.52 (m, 3H); 0.98-0.67 (m, 6H); 0.66-0.63 (m, 2H); 0.44-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 668.5 (M+1)。
341	**199**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((3-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)苯基胺基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.81 (s, 1H); 8.62 (d, J=1.6 Hz, 1H); 8.51 (d, J=5.3 Hz, 1H); 8.30 (s, 1H); 8.22 (d, J=8.2 Hz, 1H); 7.88 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H); 7.73 (dd, J=16.0, 2.5 Hz, 1H); 7.37 (t, J=9.0 Hz, 1H); 7.20 (br. d, J=9.0 Hz, 1H); 6.94 (t, J=8.0 Hz, 1H); 6.66 (d, J=2.5 Hz, 2H); 6.63 (d, J=5.5, Hz 1H); 6.35 (t, J=6.3 Hz, 1H); 6.23 (dd, J=7.2, 1.4 Hz, 1H); 6.14-6.119 (m, 2H); 4.35 (d, J=6.1 Hz, 2H); 3.96 (t, J=5.9 Hz, 2H); 3.54 (t, J=4.7 Hz, 4H); 2.61 (t, J=5.9 Hz, 2H); 2.57-2.52 (m, 1H); 2.45-2.41 (t, J= 4.5 Hz, 4H); 0.67-0.63 (m, 2H); 0.44-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 655.7 (M+1)。

*對於(2,5,8,11-四氧雜十三-13-基氧基)苯胺之合成參見流程99。

流程 71



實例200

1-(4-(2-(5-((4-胺基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲(343)

步驟1. 1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(342)

將哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(1.34 g，6.69 mmol)添加至醛**47**(2.0 g，4.46 mmol)於NMP(20 mL)及冰AcOH(0.250 mL)之混合物中之溶液中。攪拌反應混合物30分鐘。接著添加$NaBH(OAc)_3$，且再攪拌反應混合物2.5小時。接著將反應混合物傾入飽和$NaHCO_3$水溶液中。形成沈澱，藉由過濾收集，用水洗滌且空氣乾燥。藉由管柱層析純化粗物質，使用5至20%梯度之含MeOH之EtOAc作為溶離劑，得到標題化合物**343**(1.45 g，產率51.4%)。**MS (m/z): 633.6**

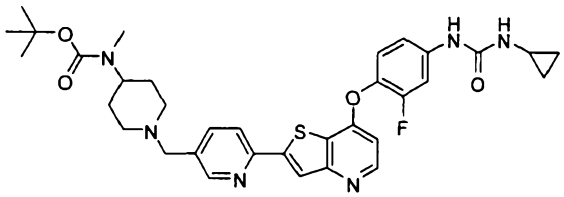
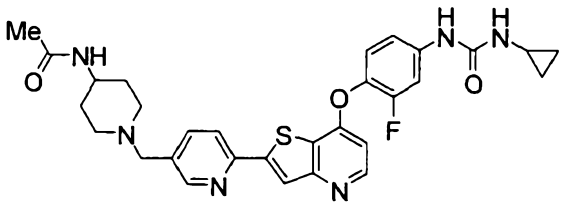
(M+1)+。

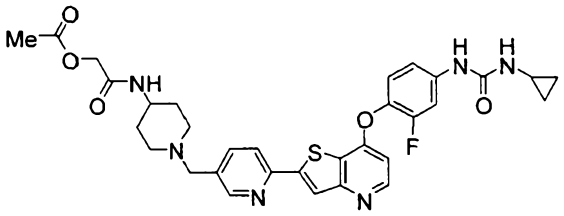
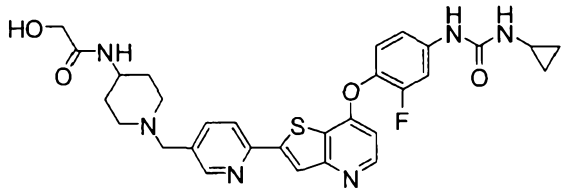
步驟2. 1-(4-(2-(5-((4-胺基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲(343)

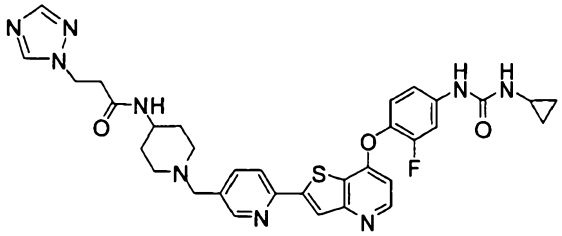
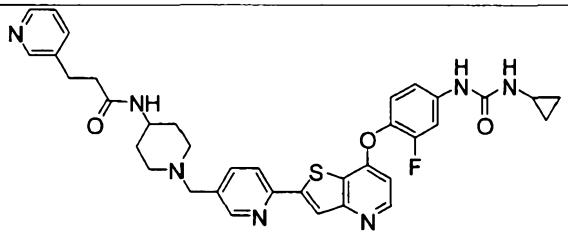
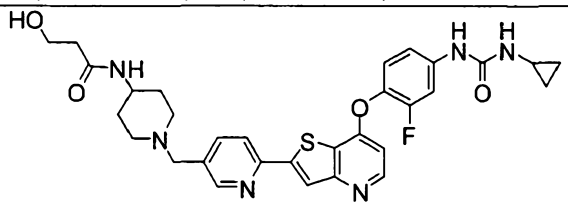
在室溫下攪拌Boc-保護之化合物**342**於TFA(25 mL)中之溶液1.5小時，接著蒸發。向殘餘物中添加3N NaOH水溶液，且在室溫下攪拌懸浮液隔夜，藉由過濾收集，用水洗滌且乾燥，得到標題化合物**343**(1.177 g，產率96%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.75 (s, 1H); 8.53-8.51 (m, 2H); 8.32 (s, 1H); 8.23 (d, J=8.2 Hz, 1H); 7.84 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H); 7.73 (dd, J=13.5, 2.3 Hz, 1H); 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H); 7.20 (dd, J=8.8 1.2 Hz, 1H); 6.64 (d, J=5.5 Hz 1H); 6.61 (d, J=2.3 Hz, 1H); 3.52 (s, 2H); 2.74 (d, J=11.3 Hz, 2H); 2.58-2.52 (m, 1H); 1.99 (t, J=9.8 Hz, 2H); 1.66 (d, J=11.3 Hz, 2H); 1.29-1.20 (m, 2H); 0.68-0.63 (m, 2H); 0.45-0.41 (m, 2H)。[未觀察到NH_2-基團之信號；NH_2-C**H**-信號藉由殘餘水之峰遮蔽]。MS (m/z): 533.5 (M+1)+。

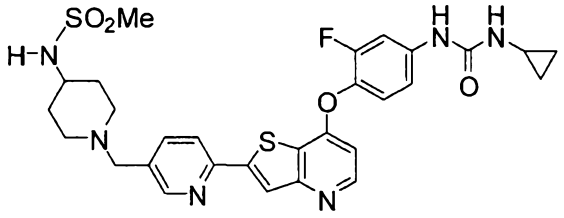
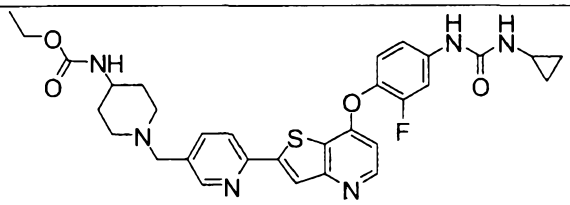
類似於化合物**342**，由醛**47**及甲基(哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯合成化合物**342-A**(實例**199-A**)。按照與上文合成化合物**30**及**31**(流程13)所述類似之程序以化合物**343**(流程71)為起始物合成化合物**344**至**350**(實例**201**至**207**)。類似於化合物**128**(實例**87**，流程32)由化合物**343**以一步製備化合物**351**至**355**(實例**208**至**212**)。

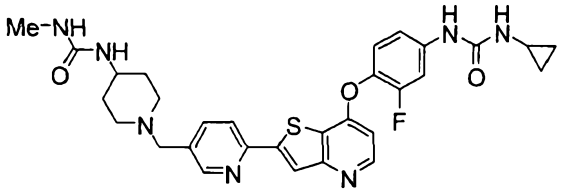
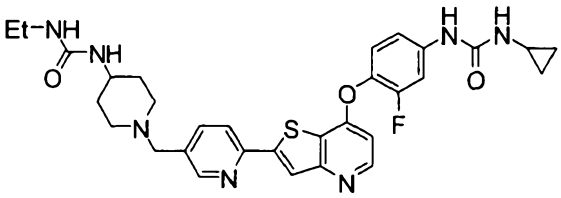
表27. 化合物342-A、化合物344至化合物355(實例199-A、實例201至實例212)之表徵

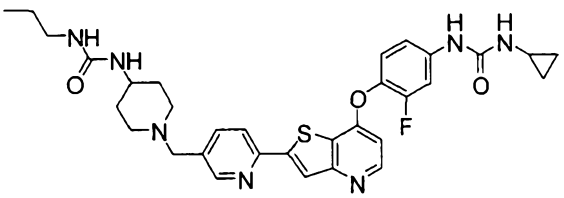
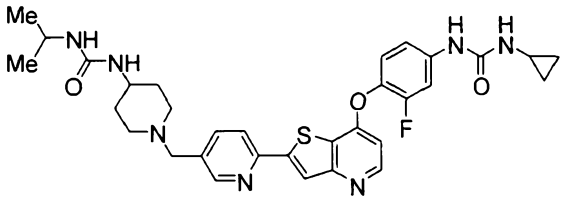
化合物	實例	結構	表徵
342-A	199-A	 1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基(甲基)胺基甲酸第三丁酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.71 (s, 1H), 8.55 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.2 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.64 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.58 (bd, J=2.8 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.35-3.28 (m, 1H), 2.93-2.85 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.69-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 647.6 (M+1)。
344	201	 N-(1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.71 (s, 1H); 8.54 (d, J=1.6 Hz, 1H); 8.52 (d, J=5.3, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.24 (d, J=8.2 Hz, 1H); 7.85 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1H); 7.77 (d, J=7.4 Hz, 1H); 7.73 (dd, J=13.7, 2.5 Hz, 1H); 7.38 (t, J=9.2 Hz, 1H); 7.20 (d, J=8.8 Hz, 1H); 6.64 (d, J=5.3 Hz 1H); 6.57 (d, J=2.3 Hz 1H); 3.53 (s, 2H); 3.50 (br. s, 1H); 2.77 (br. d, J=11.3 Hz, 2H); 2.58-2.51 (m, 1H); 2.04 (br. t, J=11.0 Hz, 2H); 1.77 (s, 3H); 1.71 (br. d, J=11.3 Hz, 2H); 1.42-1.37 (m, 2H); 0.68-0.63 (m, 2H); 0.45-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 575.5 (M+1)。

化合物	實例	結構	表徵
345	**202**	 2-(1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基胺基)-2-側氧基乙基乙酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.71 (s, 1H); 8.54 (d, J=1.6 Hz, 1H); 8.52 (d, J=5.5, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.24 (d, J=8.0 Hz, 1H); 7.92 (d, J=7.8 Hz, 1H); 7.85 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H); 7.73 (dd, J=13.5, 2.3 Hz, 1H); 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H); 7.20 (d, J=8.8 Hz, 1H); 6.64 (d, J=5.1 Hz 1H); 6.57 (d, J=2.5 Hz 1H); 4.40 (s, 2H); 3.58 (br. s, 1H); 3.54 (s, 2H); 2.78 (br. d, J=11.5 Hz, 2H); 2.58-2.53 (m, 1H); 2.50-2.03 (m, 5H); 1.70 (br. d, J=10.2 Hz, 2H); 1.49-1.41 (m, 2H); 0.68-0.63 (m, 2H); 0.45-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 633.6 (M+1)。
346	**203**	 N-(1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)-2-羥基乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.71 (s, 1H); 8.54 (d, J=1.4 Hz, 1H); 8.52 (d, J=5.3, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.24 (d, J=8.2 Hz, 1H); 7.85 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H); 7.73 (dd, J=13.5, 2.3 Hz, 1H); 7.52 (d, J=8.2 Hz, 1H); 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H); 7.20 (d, J=8.8 Hz, 1H); 6.64 (d, J=5.3 Hz 1H); 6.57 (d, J=2.3 Hz 1H); 5.41 (t, J=5.9 Hz, 1H); 3.77 (d, J=5.9 Hz, 2H); 3.62-3.60 (m, 1H); 2.78 (br. d, J=11.3 Hz, 2H); 2.57-2.53 (m, 1H); 2.06 (br. t, J=11.0 Hz, 2H); 1.67 (br. d, J=9.8 Hz, 2H); 1.54-1.49 (m, 2H); 0.68-0.63 (m, 2H); 0.45-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 591.5 (M+1)。

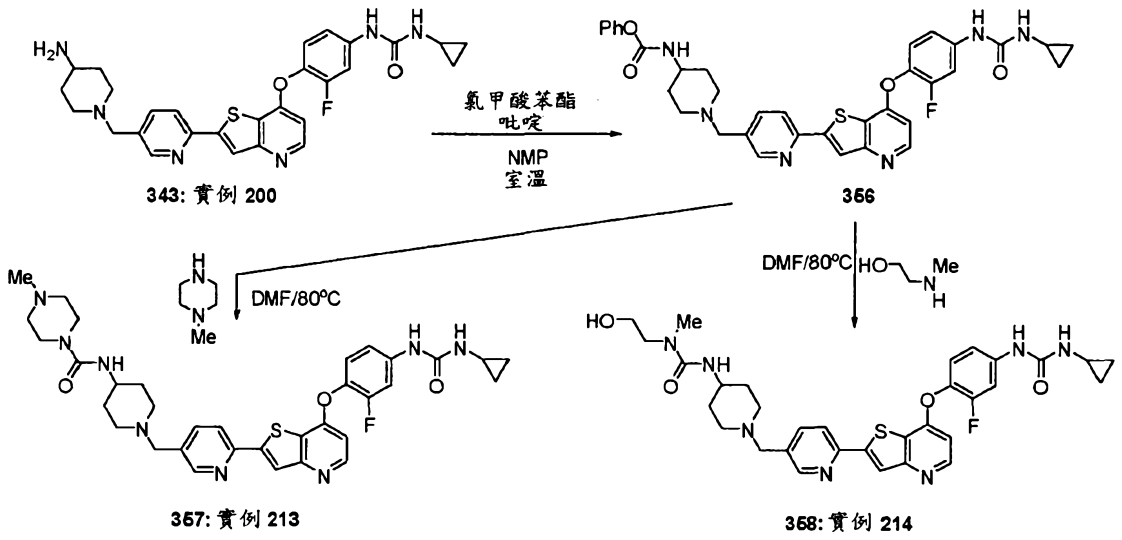
化合物	實例	結構	表徵
347	**204**	 N-(1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.73 (s, 1H); 8.54 (d, J=1.6 Hz, 1H); 8.52 (d, J=5.5, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.24 (d, J=8.2 Hz, 1H); 7.93 (s, 1H); 7.88 (d, J= 7.8 Hz, 1H); 7.84 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H); 7.73 (dd, J=13.5, 2.3 Hz, 1H); 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H); 7.20 (d, J=9.0 Hz, 1H); 6.64 (d, J=5.5 Hz, 1H); 6.59 (d, J=2.5 Hz 1H); 4.37 (t, J=6.7 Hz, 2H); 3.52 (br. s, 3H); 2.74 (br. d, J= 11.5 Hz, 2H); 2.62 (t, J=6.8 Hz, 2H); 2.58-2.53 (m, 1H); 2.03 (br. t, J=10.8 Hz, 2H); 1.66 (br. d, J=9.6 Hz, 2H); 1.37-1.32 (m, 2H); 0.68-0.63 (m, 2H); 0.45-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 656.7 (M+1)。
348	**205**	 N-(1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)-3-(吡啶-3-基)丙醯胺	MS (m/z): 666.5 (M+1)。
349	**206**	 N-(1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)-3-羥基丙醯胺	MS (m/z): 605.4 (M+1)。

化合物	實例	結構	表徵
350	**207**	 N-(1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)甲烷磺醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.70 (s, 1H); 8.54 (s, 1H); 8.52 (d, J=15.3 Hz, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.24 (d, J=8.0 Hz, 1H); 7.85 (d, J=8.2, Hz, 1H); 7.73 (dd, J=13.5, 2.3 Hz, 1H); 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H); 7.20 (dd, J=9.0, 1.2 Hz, 1H); 7.06 (d, J=7.2 Hz, 1H); 6.56 (dd, J=5.5, 0.8 Hz 1H); 6.56 (d, J=2.5 Hz 1H); 3.54 (s, 2H); 2.90 (s, 3H); 2.77 (br. d, J=10.6 Hz, 2H); 2.57-2.54 (m, 1H); 2.06 (br. t, Hz, 2H); 1.82 (br. d, J=9.4 Hz, 2H); 1.49-1.47 (m, 2H); 0.67-0.63 (m, 2H); 0.45-0.42 (m, 2H)。[NH-C**H**-信號可能藉由殘餘水之峰遮蔽]。MS (m/z): 611.6 (M+1)。
351	**208**	 1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基胺基甲酸乙酯	MS (m/z): 605.6 (M+1)。

化合物	實例	結構	表徵
352	209	 1-(4-(2-(5-((4-甲基胺基羰基-胺基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.71 (s, 1H); 8.54 (d, J=1.6 Hz, 1H); 8.52 (d, J=5.5 Hz, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.24 (d, J=8.2 Hz, 1H); 7.85 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H); 7.73 (dd, J=13.5, 2.3 Hz, 1H); 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H); 7.20 (dd, J=9.0, 1.2 Hz, 1H); 6.65 (dd, J=5.3, 0.6 Hz, 1H); 6.57 (d, J=2.5 Hz, 1H); 5.80 (d, J=8.0 Hz 1H); 5.59 (dd, J=9.2, 4.3 Hz, 1H); 3.53 (s, 2H); 2.73-2.70 (m, 2H); 2.58-2.53 (m, 1H); 2.52 (s, 3H); 2.09-2.04 (m, 2H); 1.76-1.71 (m, 2H); 1.37-1.29 (m, 2H); 0.68-0.63 (m, 2H); 0.45-0.41 (m, 2H)。[NH-C**H**-信號可能藉由殘餘水之峰遮蔽]。MS (m/z): 590.6 (M+1)。
353	210	 1-(4-(2-(5-((4-乙胺基羰基-胺基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.70 (s, 1H); 8.54 (d, J=1.4 Hz, 1H); 8.52 (d, J=5.5 Hz, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.23 (d, J=8.0 Hz, 1H); 7.85 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H); 7.73 (dd, J=13.5, 2.3 Hz, 1H); 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H); 7.20 (d, J=8.8 Hz, 1H); 6.65 (d, J=4.7 Hz, 1H); 6.56 (d, J=2.3 Hz 1H); 5.72 (d, J=7.8 Hz 1H); 5.65 (t, J=5.5 Hz, 1H); 3.53 (s, 2H); 3.01-2.94 (m, 2H); 2.72 (br. d, J=11.3 Hz, 2H); 2.57-2.54 (m, 1H); 2.07 (br. t, J=11.2 Hz, 2H); 1.73 (br. d, J=10.0 Hz, 2H); 1.36-1.31 (m, 2H); 0.96 (t, J=7.0 Hz, 3H); 0.68-0.63 (m, 2H); 0.45-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 604.6 (M+1)。

化合物	實例	結構	表徵
354	**211**	 1-(4-(2-(5-((4-丙胺基羰基-胺基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.72 (s, 1H); 8.54 (br. s, 1H); 8.52 (d, J=5.5 Hz, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.24 (d, J=8.2 Hz, 1H); 7.85 (dd, J=8.2, 1.8 Hz, 1H); 7.73 (dd, J=13.5, 2.3 Hz, 1H); 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H); 7.20 (br. d, J=8.6 Hz, 1H); 6.64 (d, J=5.5 Hz, 1H); 6.58 (d, J=2.0 Hz 1H); 5.74-5.70 (m, 2H); 3.53 (s, 2H); 2.94-2.89 (m, 2H), 2.71 (br. d, J=11.2 Hz, 2H); 2.57-2.52 (m, 1H); 2.10-2.05 (m, 2H); 1.73 (br. d, J=9.8 Hz, 2H); 1.39-1.27 (m, 4H); 0.81 (t, J=7.4 Hz, 3H); 0.68-0.63 (m, 2H); 0.45-0.41 (m, 2H)。[NH-C**H**-信號可能藉由殘餘水之峰遮蔽]。MS (m/z): 618.6 (M+1)。
355	**212**	 1-(4-(2-(5-((4-異丙胺基羰基-胺基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.72 (s, 1H); 8.54 (d, J=1.4 Hz, 1H); 8.52 (d, J=5.3 Hz, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.24 (d, J=8.2 Hz, 1H); 7.85 (dd, J=8.0, 1.9 Hz, 1H); 7.73 (dd, J=16.0, 2.5 Hz, 1H); 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H); 7.20 (d, J=9.0 Hz, 1H); 6.65 (d, J=5.3 Hz, 1H); 6.58 (d, J=2.3 Hz 1H); 5.64 (d, J=7.8 Hz 1H); 5.56 (d, J=7.6 Hz, 1H); 3.65-3.60 (m, 1H); 3.53 (s, 2H); 2.70 (br. d, J=11.0 Hz, 2H); 2.57-2.52 (m, 1H); 2.10-2.05 (m, 2H); 1.73 (br. d, J=9.6 Hz, 2H); 1.31-1.29 (m, 2H); 1.00 (d, J=6.5 Hz, 6H); 0.68-0.63 (m, 2H); 0.45-0.41 (m, 2H)。[一個NH-C**H**-信號可能藉由殘餘水之峰遮蔽]。MS (m/z): 618.6 (M+1)。

流程 72



實例213

N-(1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪-1-甲醯胺(357)

步驟1. 1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基胺基甲酸苯酯(356)

在0℃下向胺**343**(0.9 g，1.69 mmol)於NMP(10 mL)中之溶液中添加吡啶(0.3 ml，3.71 mmol)，之後添加氯甲酸酯(0.3 mL、2.38 mmol)。在0℃下攪拌混合物40分鐘，接著在室溫下攪拌120分鐘，藉由添加鹽水$NaHCO_3$溶液淬滅。形成白色沈澱，藉由過濾收集且乾燥。藉由急驟管柱層析(溶離劑：5至10%梯度之含MeOH(含有2%氨水)之DCM)純化粗物質得到標題化合物**356**(0.528 g，產率47.9%)。**MS (m/z): 653.6 (M+1)+**。

步驟2. N-(1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪-1-甲醯胺(357)

在室溫下向苯基胺基甲酸酯**356**(0.11 g，0.169 mmol)於DMF中之溶液中添加N-甲基哌嗪(0.057 mL，0.51 mmol)。在90℃至95℃下加熱反應混合物2小時，冷卻至室溫，接著用鹽水及飽和$NaHCO_3$溶液處理。形成白色沈澱，藉由過濾收集且乾燥。藉由急驟管柱層析(溶離劑：12%至30%含MeOH(含有2%氨水)之DCM)純化粗物質得到標題化合物**357**(0.088 g，產率79%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_6) δ (ppm): 8.65 (d, J=1.4 Hz, 1H); 8.47 (d, J=5.5 Hz, 1H); 8.15-8.11 (m, 2H); 7.98 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1H); 7.67 (dd, J=13.1, 2.3 Hz, 1H); 7.30 (t, J=9.0 Hz, 1H); 7.20 (br. d, J=9.0 Hz, 1H); 6.64 (d, J=5.5 Hz 1H); 3.94 (s, 2H); 3.68-3.65 (m, 1H); 3.57 (br. s, 4H); 3.18 (br. d, J=10.4 Hz, 2H); 2.89 (br. s, 4H); 2.65 (s, 3H); 2.63-2.58 (m, 3H); 1.98 (br. d, J=11.7 Hz, 2H); 1.69 (br. d, J=11.0 Hz, 2H); 0.79-0.74 (m, 2H); 0.55-0.52 (m, 2H)。[未觀察到NH-質子之信號]。MS (m/z): 659.5 (M+1)+。

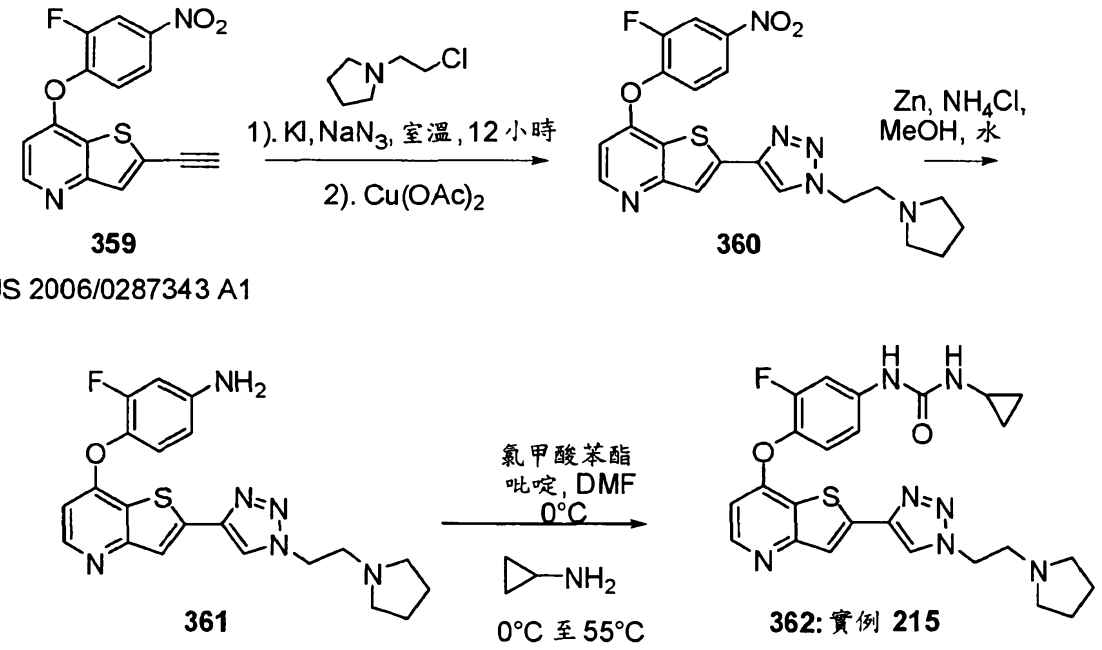
實例214

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-((2-羥乙基-甲基胺基)羰基胺基)哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(358)

按照上文合成化合物**357**(實例214)所述之程序獲得標題

化合物**358**。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_6) δ (ppm): 8.60 (d, J=1.6 Hz, 1H); 8.47 (d, J=5.7 Hz, 1H); 8.12-8.09 (m, 2H); 7.93 (dd, J=8.0, 2.2 Hz, 1H); 7.67 (dd, J=13.1, 2.5 Hz, 1H); 7.30 (t, J=8.8 Hz, 1H); 7.20 (dd, J=8.8, 1.4 Hz, 1H); 6.64 (dd, J=5.5, 1.0 Hz 1H); 3.72 (s, 2H); 3.66 (t, J=5.5 Hz, 2H); 3.63-3.57 (m, 1H); 3.37 (t, J=5.2 Hz, 2H); 2.98 (br. d, J=11.2 Hz, 2H); 2.93 (br. s, 3H); 2.63-2.58 (m, 1H); 2.33 (br. t, J=11.0 Hz, 2H); 1.92 (br. d, J=10.0 Hz, 2H); 1.65-1.55 (m, 2H); 0.90-0.74 (m, 2H); 0.55-0.52 (m, 2H)。[未觀察到OH-及NH-質子之信號]。MS (m/z): 634.5 (M+1)+。

流程73



實例215

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(362)

步驟1：7-(2-氟-4-硝基苯氧基)-2-(1-(2-(吡咯啶-1-基)乙

基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶(360)

向NaN_3(49.6 mg，0.764 mmol)於DMSO(5 mL)中之溶液中添加1-(2-氯乙基)吡咯啶(102 mg，1.2當量，0.764 mmol)及KI(127 mg，1.2當量，0.764 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物12小時。添加化合物**359**(200 mg，0.636 mmol)及$Cu(OAc)_2.H_2O$(34.7 mg，0.3當量，0.191 mmol)，且在室溫下攪拌深紅色反應混合物24小時。接著用水稀釋混合物且藉由過濾收集沈澱固體，得到標題化合物**360**(150 mg，產率52%)，其未經另外純化即用於下一步驟。MS (m/z): 455.5 (M+H)。

步驟2：3-氟-4-(2-(1-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(361)

向**360**(150 mg，0.329 mmol)於MeOH(10 mL)中之溶液中添加含氯化銨(35.3 mg，2當量，0.660 mmol)之水(1 mL)及鋅粉(86 mg，4當量，1.320 mmol)，且加熱反應混合物至回流維持3小時。冷卻混合物至室溫，接著過濾，且減壓濃縮濾液。將殘餘物溶解於DCM中且用水洗滌。收集有機相，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物**361**(98 mg，產率70%)，其未經另外純化即用於下一步驟。MS (m/z): 425.5 (M+H)。

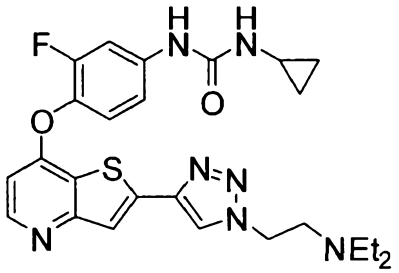
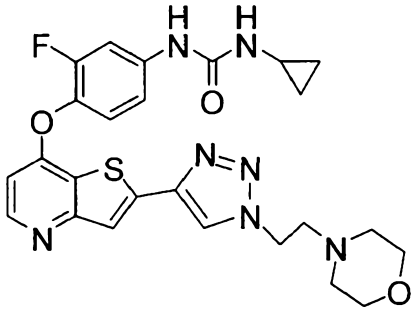
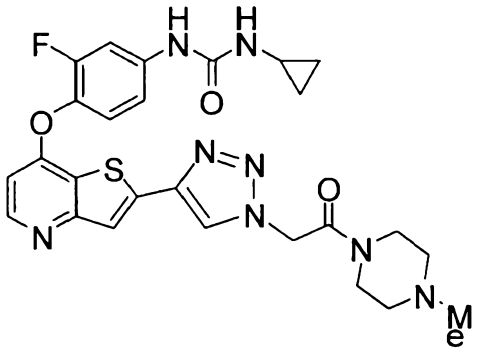
步驟3：1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(362)

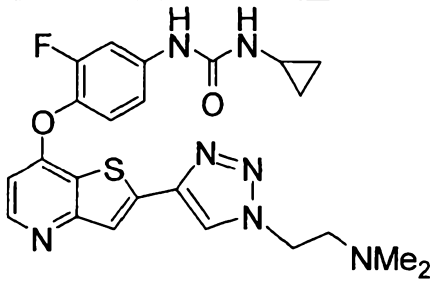
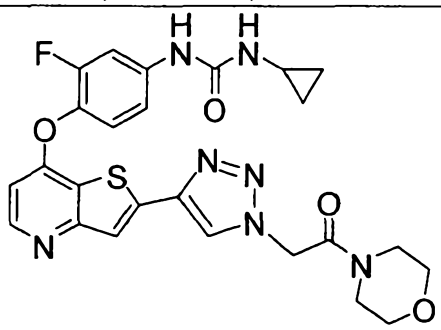
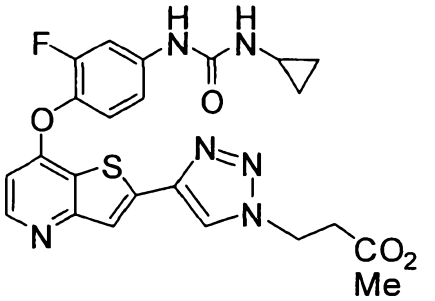
在0℃下在氮氣下向攪拌之**361**(98 mg，0.231 mmol)及吡

啶(0.057 mL，3當量，0.9 mmol)於DMF(5 mL)中之溶液中添加氯甲酸苯酯(0.072 ml，2.5當量，0.577 mmol)，且在0℃下攪拌反應混合物2小時。添加環丙胺(66 mg，5當量，1.154 mmol)且在55℃下加熱反應混合物5小時。接著用EtOAc稀釋反應混合物，依序用碳酸氫鈉溶液、飽和氯化銨溶液及鹽水洗滌，接著經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(溶離劑：EtOAc至含30% MeOH之EtOAc)純化殘餘物，在再用Et_2O濕磨之後得到呈白色固體狀之標題化合物**362**(50 mg，產率42%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.8 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.48 (d, J=5.48 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.18 (d, J=8.99 Hz, 1H), 6.61 (d, J=5.48 hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.55 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 1.67 (m, 4H), 0.65 (m, 2H), 0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 508.54。

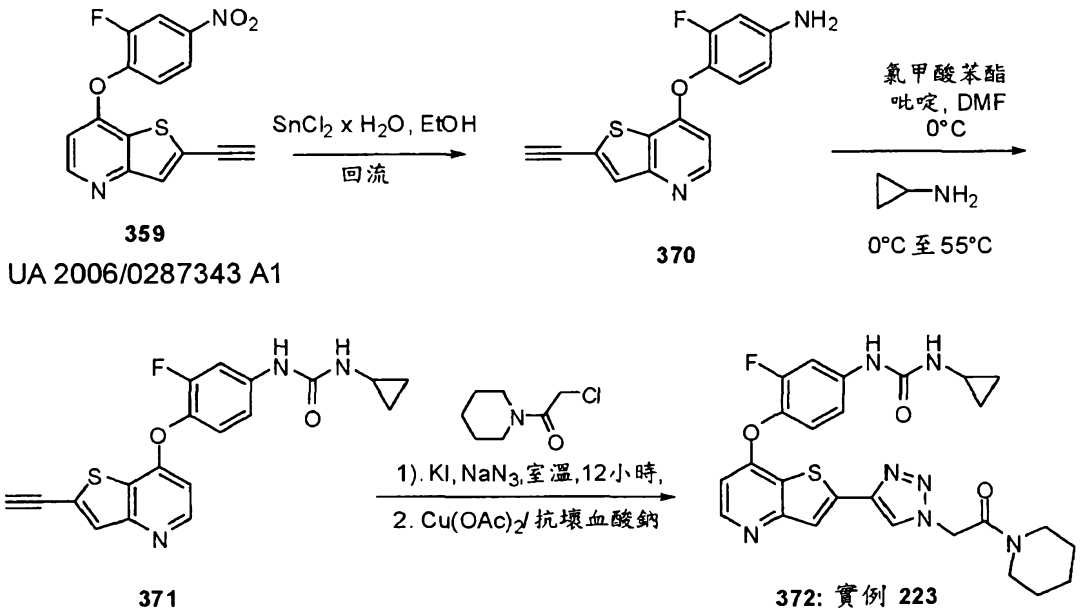
按照與上文合成化合物**362**(實例**215**，流程73)所述類似之程序以化合物**359**(流程73)為起始物合成化合物**363**至**369**(實例**216**至**222**)。

表28. 化合物363至化合物369(實例216至實例222)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
363	216	 1-環丙基-3-(4-(2-(1-(2-(二乙胺基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.76 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.48 (d, J=5.28 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.36 (t, J=8.99 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.61 (d, J=5.28 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.46 (t, J=6.26 Hz, 2H), 2.84 (t, J=6.26 Hz, 2H), 2.53 (m, 4H), 1.08 (t, J=7.04 Hz, 6H), 0.64 (m, 2H), 0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 510.15 (M+H)。
364	217	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.79 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.48 hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.38 (t, J=8.99 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 4.58 (t, J=6.26 Hz, 2H), 3.55 (m, 4H), 2.80 (t, J=6.26 Hz, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.45 (m, 4H), 0.65 (m, 2H), 0.42 (m, 2H)。MS (m/z): 524.49 (M+H)。
365	218	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.0 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.45 (d, J=5.49 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.34 (t, J=9.19 Hz, 1H), 6.89 (d, J=5.47 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.45 (m, 4H), 3.43 (m, 4H), 2.49 (m, 1H), 2.35 (m, 4H), 2.26 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 0.6 (m, 2H), 0.42 (m, 4H)。MS (m/z): 551.53 (M+H)。

化合物	實例	結構	表徵
367	**220**	 1-環丙基-3-(4-(2-(1-(2-(二甲胺基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.80 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.28 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.38 (t, J=8.99 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.63 (m, 2H), 4.54 (t, J=6.07 Hz, 2H), 3.35 t, J=6.07 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H), 0.65 (m, 2H), 0.43 (m, 2H)。MS (m/z) : 482.43 (M+H)。
368	**221**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(2-N-嗎啉基-2-側氧基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.79 (s, 1H) 8.71 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.48 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.39 (t, J=8.99 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 6.64 (m, 2H), 5.62 (s, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 0.65 (m, 2H), 0.42 (m, 2H)。MS (m/z): 538.4 (M+H)。
369	**222**	 3-(4-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.82 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.48 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.38 (t, J=9.20 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.63 (d, J=5.48 hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.68 (t, J=6.65 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.07 (t, J=6.65 hz, 2H), 2.55 (m, 1H), 0.64 (m, 2H), 0.43 (m, 2H)。MS (m/z): 497.41 (M+H)。

流程 74



UA 2006/0287343 A1

實例223

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(2-側氧基-2-(哌啶-1-基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲

步驟1：4-(2-乙炔基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯胺(370)

向**359**(120 mg，0.382 mmol)於EtOH(5 ml)中之溶液中添加$SnCl_2.2H_2O$(431 mg，5當量，1.91 mmol)且加熱反應混合物至回流維持30分鐘(Bellamy, F. D.; Ou, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 839)。略微冷卻混合物且傾入冰中。添加飽和$NaHCO_3$溶液及DCM，且攪拌所得混濁混合物15分鐘。接著過濾混合物且使兩相濾液分離。再用DCM萃取水相，且合併有機萃取物，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物**370**(102 mg，產率94%)，其未經另外純化即用於下一步驟。MS (m/z): 285.17 (M+H)。

步驟2：1-環丙基-3-(4-(2-乙炔基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)脲(371)

在0℃下在氮氣下向攪拌之**370**(102 mg，0.359 mmol)及吡啶(0.058 mL，2當量，0.718 mmol)於THF(5 ml)/DMF(2 ml)中之溶液中添加氯甲酸苯酯(0.068 mL，1.5當量，0.538 mmol)且在0℃下攪拌反應混合物1小時。添加環丙胺(102 mg，5當量，1.794 mmol)且在55℃下加熱反應混合物3小時。接著冷卻混合物至室溫，用EtOAc稀釋，接著依序用飽和NH_4Cl溶液、飽和$NaHCO_3$溶液及鹽水洗滌。經無水Na_2SO_4乾燥有機相，過濾且濃縮。經由管柱層析(溶離劑：EtOAc至含40% MeOH之EtOAc)純化殘餘物，在用Et_2O濕磨之後得到呈灰白色粉末狀之標題化合物**371**(100 mg，產率76%)。MS (m/z): 368.23 (M+H)

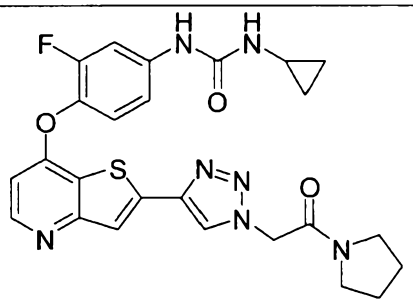
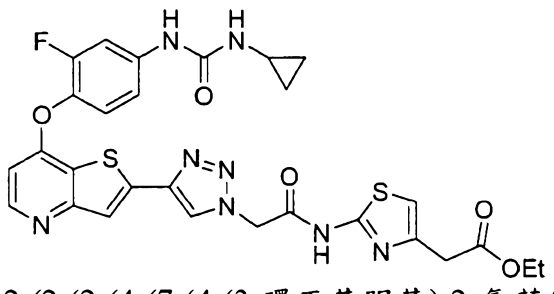
步驟3：1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(2-側氧基-2-(哌啶-1-基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(372)

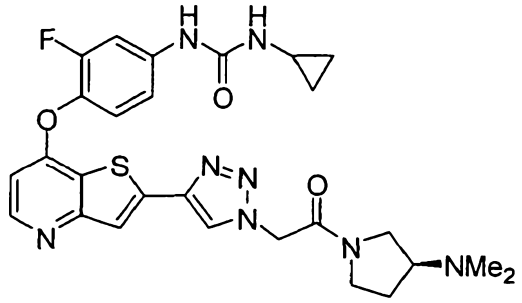
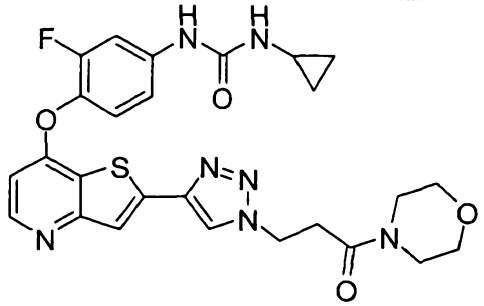
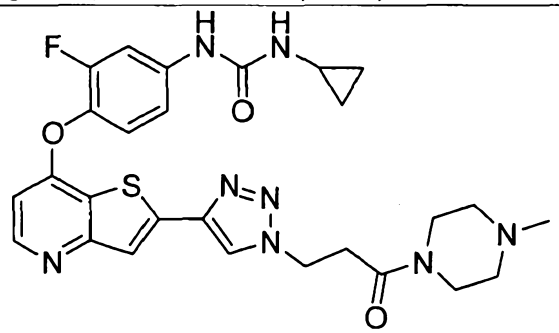
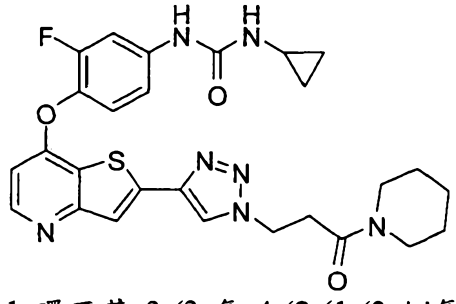
向2-氯-1-(哌啶-1-基)乙酮(106 mg，2當量，0.653 mmol)於DMSO(2 ml)中之溶液中添加疊氮化鈉(42.5 mg，2當量，0.653 mmol)及KI(108 mg，2當量，0.653 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。添加炔烴(120 mg，0.0.327 mmol)、$Cu(OAc)_2.2H_2O$(17.8 mg，0.3當量，0.098 mmol)及抗壞血酸鈉(38.8 mg，0.6當量，0.196 mmol)，且在室溫下攪拌淡橙色混合物15分鐘。接著將混合物傾入冰中且添加幾滴NH_4OH(約pH 10)。用DCM萃取混合物，且收集有機相，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(EtOAc至含20% MeOH之EtOAc)純化得到油狀物，將其溶

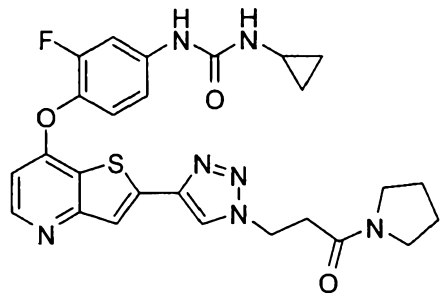
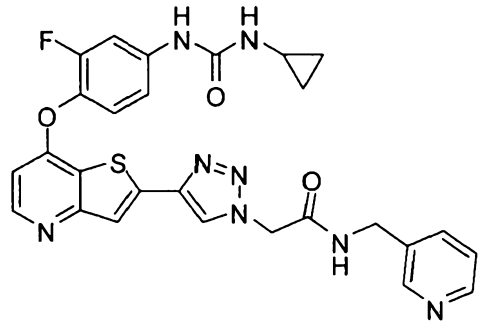
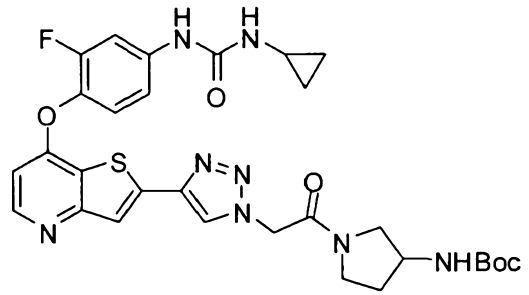
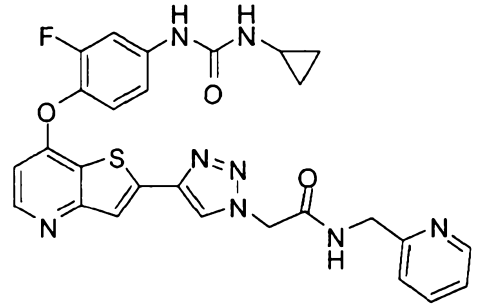
解於丙酮/Et_2O之混合物中。再添加Et_2O；形成沈澱，藉由過濾收集得到呈白色固體狀之標題化合物**372**(84 mg，產率48%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.77 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.48 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.39 (t, J=8.99 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 6.64 (6, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.38 (m, 4H), 2.55 (m, 1H), 1.61 (m, 4H), 1.48 (m, 2H), 0.64 (m, 2H), 0.43 (m, 2H)。MS (m/z): 536.52 (M+H)。

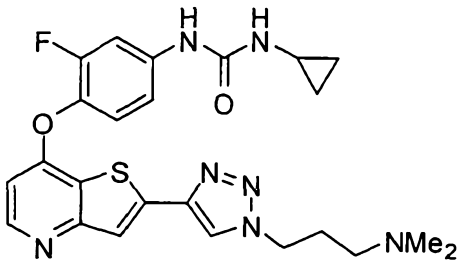
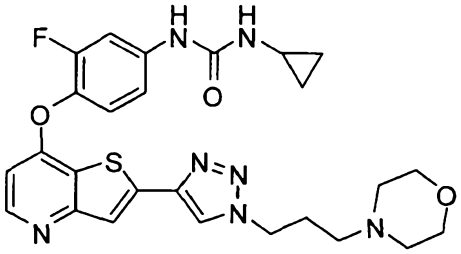
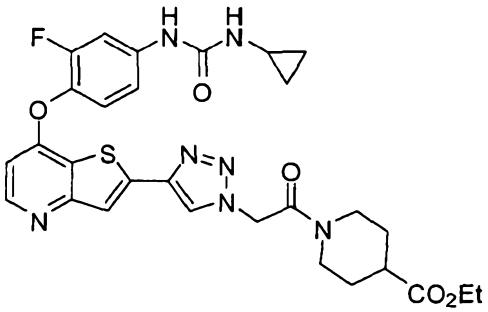
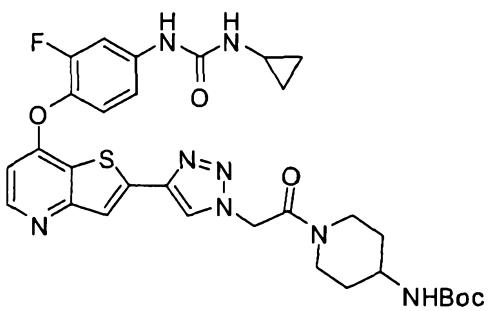
按照與上文合成化合物**372**(實例**223**，流程74)所述類似之程序以化合物**359**為起始物合成化合物**373**、化合物**375**至化合物**388**(實例**224**、實例**226**至實例**239**)。

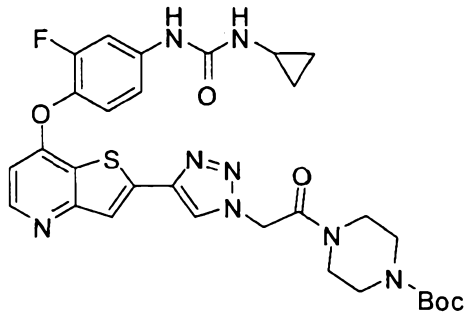
表29. 化合物**373**化合物**388**(實例**224**至實例**239**)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
373	**224**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(2-側氧基-2-(吡咯啶-1-基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.71 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.39 (t, J=8.99 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.64 (d, J=5.086 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.57 (t, J=6.65 Hz, 2H), 3.35 (m, 2H, 在H_2O峰下), 2.54 (m, 2H), 0.65 (m, 2H), 0.43 (m, 2H)。MS (m/z): 522.54 (M+H)。
375	**226**	 2-(2-(2-(4-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醯胺基)噻唑-4-基)乙酸乙酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.78 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.40 (t, J=8.99 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.64 (d, J=5.086 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.10 (q, J=7.043 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.40 (m, 1H), 1.19 (t, J=7.043 Hz, 3H), 0.64 (m, 2H), 0.43 (m, 2H)。MS (m/z): 637.54 (M+H)。

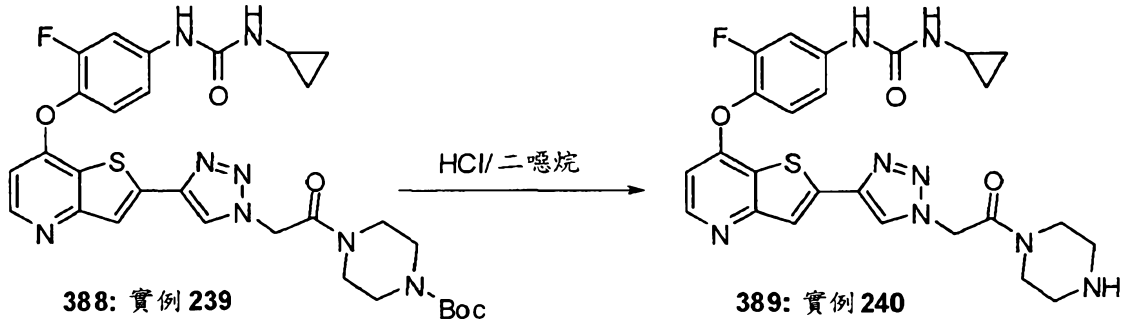
化合物	實例	結構	表徵
376	227	 (S)-1-環丙基-3-(4-(2-(1-(2-(3-(二甲胺基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.71 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.48 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.39 (t, J=9.19 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.64 (d, J=5.48 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.59 (s, 2H, 旋轉異構體), 3.88-3.55 (m, 5 H, 旋轉異構體), 2.54 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.1-1.7 (m, 2H, 旋轉異構體), 0.65 (m, 2H), 0.43 (m, 2H)。MS (m/z): 565.58 (M+H)。
377	228	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(3-N-嗎啉基-3-側氧基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.8 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.37 (t, J=8.99 hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.66 (t, J=4.89 Hz, 2H), 3.55 (m, 4H), 3.44 (m, 4H), 3.08 (t, J=6.84 Hz, 2H), 2.54 (m, 1H), 0.65 (m, 2H), 0.43 (m, 2H)。MS (m/z): 552.57 (M+H)。
378	229	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.96 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.48 (d, J=5.48 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.35 (t, J=8.99 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.61 (d, J=5.38 Hz, 1H), 4.63 (t, J=6.45 Hz, 2H), 3.05 (t, J=6.84 Hz, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.24 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 0.62 (m, 2H), 0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 565.51 (M+H)。
379	230	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(3-側氧基-3-(哌啶-1-基)丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.08 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.48 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.38 (t, J=8.99 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.63 (d, J=5.48 Hz, 1H), 4.64 (t, J=6.65 Hz, 2H), 3.44-3.36 (m, 4 H), 3.05 (t, J=6.84 Hz, 2H), 2.54 (m, 1H), 1.56-1.40 (m, 6H), 0.64 (m, 2H), 0.43 (m, 2H)。MS (m/z): 550.57(M+H)。

化合物	實例	結構	表徵
380	**231**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(3-側氧基-3-(吡咯啶-1-基)丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.80 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.47 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.38 (t, J=8.99 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.61 (m, 2H), 4.65 (t, J=6.65 Hz, 2H), 3.39 (t, J=6.85 Hz, 2H), 3.28 (t, J=6.83 Hz, 2H), 2.98 (t, J=6.65 Hz, 2H), 2.54 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 0.65 (m, 2H), 0.53 (m, 2H)。MS (m/z): 536.56 (M+H)。
381	**232**	 2-(4-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(吡啶-3-基甲基)乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.97 (t, J=5.86 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.51 (m, 3H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 6.63 (d, J=5.28 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.38 (d, J=5.67 Hz, 2H), 2.55 (m, 1H), 0.65 (m, 2H), 0.43 (m, 2H)。MS (m/z): 559.41 (M+H)。
382	**233**	 1-(2-(4-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醯基)吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.71 (m, 2H), 8.48 (d, J=5.49 Hz, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.38 (t, J=8.99 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H, 旋轉異構體), 6.62 (d, J=5.48 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.46 (m, 旋轉異構體, 2H), 4.11-3.99 (m, 旋轉異構體 1H), 3.78-3.33 (m, 旋轉異構體, 4H), 2.65-1.76 (m, 旋轉異構體, 2H), 1.38 (m, 旋轉異構體, 9H), 0.65 (m, 2H), 0.43 (m, 2H)。MS (m/z): 537.59 (M+H)
383	**234**	 2-(4-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(吡啶-2-基甲基)乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.04 (m, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.79 (t, J=7.43 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H, 7.41 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.46 (d, J=5.47 Hz, 2H), 2.54 (m, 1H), 0.65 (m, 2H), 0.42 (m, 2H)。MS (m/z): 559.47。

化合物	實例	結構	表徵
384	**235**	 1-環丙基-3-(4-(2-(1-(3-(二甲胺基)丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.18 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 8.48 (d, J=5.28 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.37 (t, J=8.99 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.61 (d, J=5.47 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.45 (t, J=7.043, 2H), 3.35 (m, 1H), 2.23 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.12 (s, 6H), 2.00 (m, 2H), 0.64 (m, 2H), 0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 496.43 (M+H)。
385	**236**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(3-(N-嗎啉基)丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.83 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.47 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.38 (t, J=8.99 Hz, 1H), 6.63 (d, J=5.48 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.48 (t, J=7.04 Hz, 2H), 3.55 (m, 4H), 2.55 (m, 1H), 2.29 (m, 6H), 2.08 (m, 2H), 0.65 (m, 2H), 0.42 (m, 2H)。MS (m/z): 538.42 (M+H)。
386	**237**	 1-(2-(4-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醯基)哌啶-4-甲酸乙酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.61 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.33 (t, J=8.99 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.56 (d, J= 5.28 hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.56 (d, J=8.61 Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.0 (q, J=7.04, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.21 (m, 1H), 1.13 (t, J=7.04 Hz, 3H), 0.59 (m, 2H), 0.37 (m, 2H)。MS (m/z): 538.42 (M+H)。
387	**238**	 4-(2-(4-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.74 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.48 hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.39 (t, J=8.99 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.62 (d, J=5.09 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.67 (d, J=16.85 Hz, 1H), 5.56 (d, J=16.62 Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.65 (m, 2H), 0.45 (m, 2H)。MS (m/z): 651.58 (M+H)。

化合物	實例	結構	表徵
388	**239**	 4-(2-(4-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.48 (s, d, J=5.48 Hz, 1H)7.95 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.38 (t, J=8.99 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.61 (d, J=5.48 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.62 (s, 1H)m 3.52 (m, 2H), 3.44 (m, 4H), 3.35 (m, 2H), 2.55 (s, 1H), 1.41 (s, 9H), 0.64 (m, 2H), 8.41 (m, 2H)。MS (m/z): 637.45 (M+H)。

流程75



388: 實例**239**　　**389:** 實例**240**

實例240

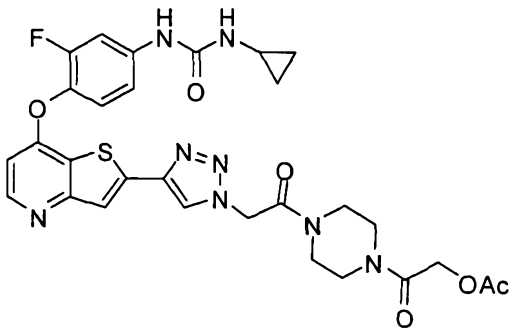
1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(2-側氧基-2-(哌嗪-1-基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(389)

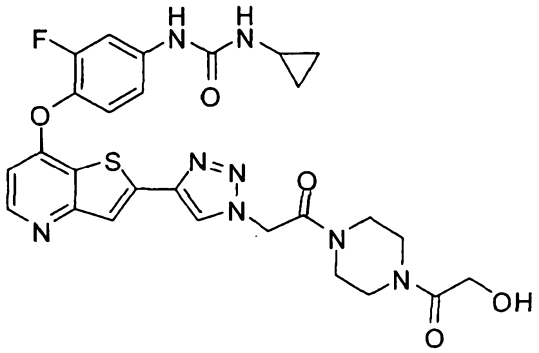
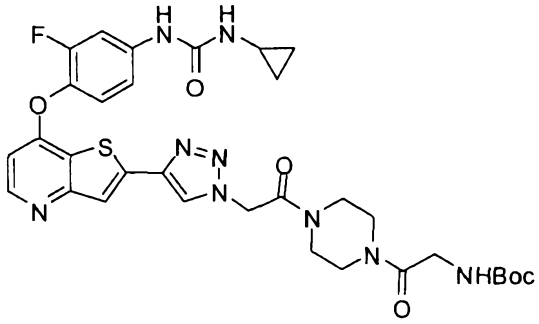
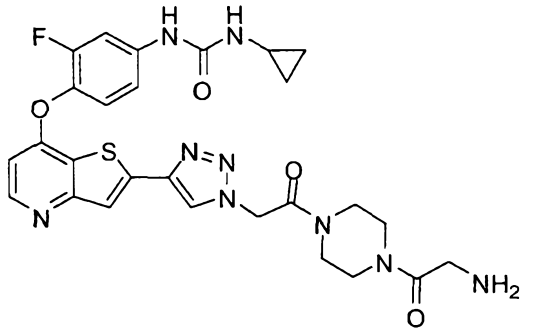
向**388**(800 mg，1.256 mmol)於DCM(70 mL)及DMF(10 mL)之溶劑混合物中之溶液中添加HCl之二噁烷溶液(0.882 mL，10當量，12.56 mmol，4.0 M溶液)且攪拌反應混合物24小時。將混合物傾入飽和$NaHCO_3$溶液中且藉由過濾收集所得固體，接著用水洗滌且乾燥得到呈白色固體狀之標題化合物**389**(350 mg，產率52%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.6 (m, 2H), 8.71 (d, J=5.30 Hz, 1H), 8.49 (d, J=4.05 Hz, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.76 (d, J=11.50 Hz,

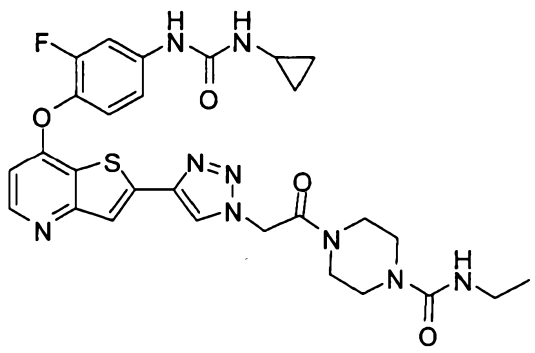
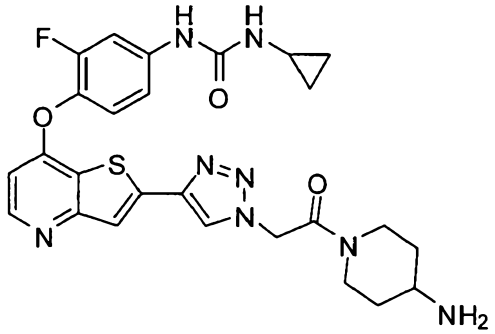
1H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (t, J-9.1 Hz, 1H), 7.24 Hz (m, 1H), 6.62 (m, 1H)4.43 (m, 1H), 4.30 (m, 5H), 2.75 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 1.21 (m, 1H), 0.61 (m, 2H), 0.42 (m, 2H)。MS (m/z)=537.4 (M+H)。

按照與上文合成化合物**30**及化合物**31**(流程13)所述類似之程序以化合物**389**(實例**239**，流程75)為起始物合成化合物**390**至化合物**392**(實例**241**至實例**243**)。按照與上文合成化合物**389**(實例**240**，流程75)所述類似之程序以化合物**392**為起始物合成化合物**393**(實例**244**)。按照與上文合成化合物**128**(實例**87**，流程32)所述類似之程序以化合物**389**為起始物合成化合物**394**(實例**245**)。按照與上文合成化合物**13**(實例**10**，流程9)所述類似之程序以化合物**387**為起始物合成化合物**395**(實例**246**)。

表30. 化合物**390**至化合物**395**(實例**241**至實例**246**)之表徵

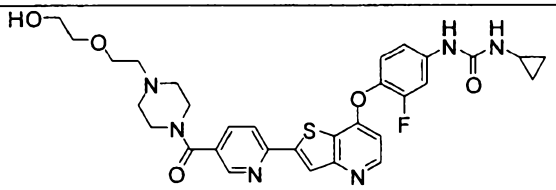
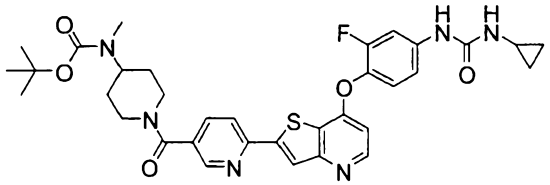
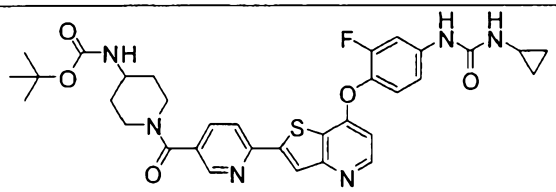
化合物	實例	結構	表徵
390	**241**	 4-(2-(4-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醯基)-N-乙基哌嗪-1-甲醯胺	MS (m/z): 637.45 (M+H)。

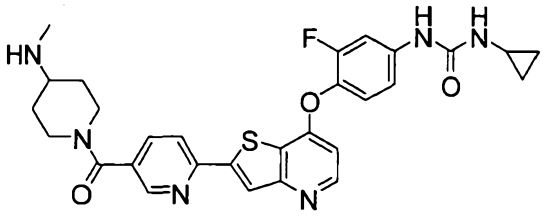
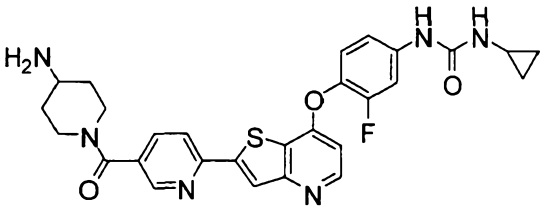
化合物	實例	結構	表徵
391	**242**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(2-(4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	MS (m/z): 594.35 (M+H)。
392	**243**	 2-(4-(2-(4-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醯基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基胺基甲酸第三丁酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.47 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.48 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.39 (t, J=8.99 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.64 (m, 2H), 5.56 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.39 (m, 7H), 2.54 (m, 1H), 0.65 (m, 2H), 0.42 (m, 2H)。MS (m/z): 694.65 (M+H)。
293	**244**	 1-(4-(2-(1-(2-(4-(2-胺基乙醯基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.73 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.49 (d, J=5.28 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.37 (t, J=9.19 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.61 (d, J=5.28 Hz, 1H), 5.57 (m, 1H), 3.57 (m, 9H), 2.54 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 0.65 (m, 2H), 0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 594.55 (M+H)。

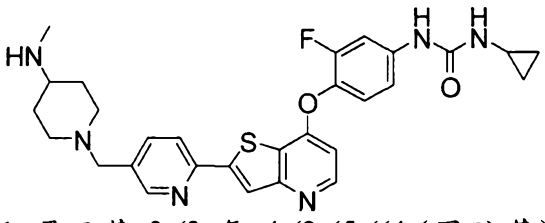
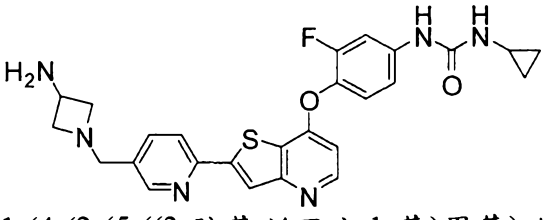
化合物	實例	結構	表徵
394	**245**	 4-(2-(4-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醯基)-N-乙基哌嗪-1-甲醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.75 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.40 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.41 (t, J=9.05 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.62 (m, 3H), 5.63 (s, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 1.02 (t, J=7.15 Hz, 3H), 0.65 (m, 2H), 0.42 (m, 2H)。MS (m/z): 608.49 (M+H)。
395	**246**	 1-(4-(2-(1-(2-(4-胺基哌啶-1-基)-2-側氧基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.74 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.48 hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.39 (t, J=8.99 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.62 (d, J=5.09 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.67 (d, J=16.85 Hz, 1H), 5.56 (d, J=16.62 Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 0.65 (m, 2H), 0.45 (m, 2H)。MS (m/z): 551.42 (M+H)。

類似於化合物**226**(實例**127**，流程54)製備化合物**396**至化合物**398**(實例**247**至實例**249**)。類似於化合物**72**(實例**52**，流程19)，藉由使化合物**397**及化合物**398**去除Boc保護基以一步製備化合物**399**及化合物**400**(實例**249**及實例**250**)。藉由按照上文合成化合物**49**(流程15)所述之程序合成化合物**401**至化合物**402**(實例**252**-實例**253**)。

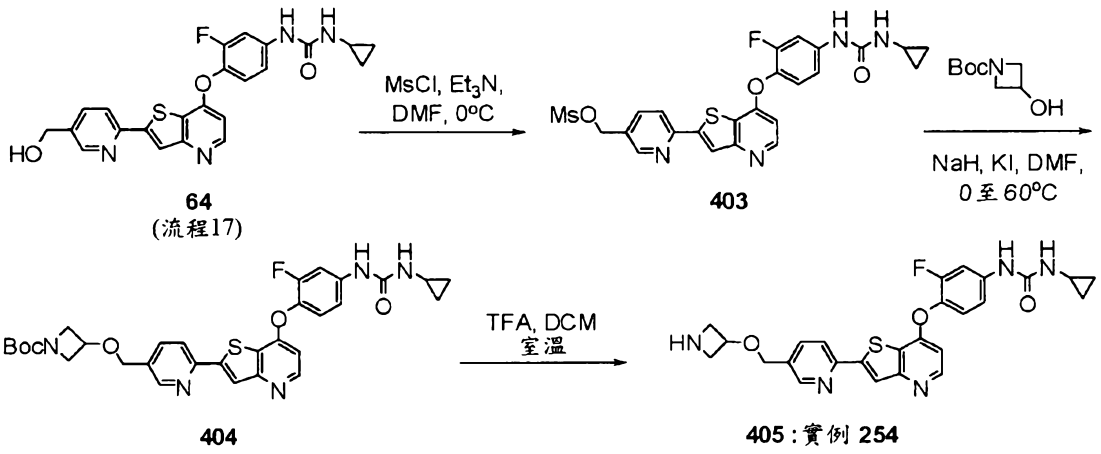
表31. 化合物396至化合物401(實例247至實例252)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
396	247	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-(4-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)哌嗪-1-羰基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	**MS (m/z): 621.5 (M+H)。**
397	248	 1-(6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)菸鹼醯基)哌啶-4-基(甲基)胺基甲酸第三丁酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.73 (s, 1H), 8.70 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.36 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.68 (d, J=4.4 Hz, 1H), 6.58 (bd, J=2.4 Hz, 1H), 4.65-4.53 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.40-3.29 (m, 1H), 3.24-3.10 (m, 1H), 2.85-2.73 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.59-2.51 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 3H), 1.59-1.43 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 0.69-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 661.48 (M+H)。
398	249	 1-(6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)菸鹼醯基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯	MS (m/z): 648.6 (M+H)。

化合物	實例	結構	表徵
399	**250**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-(4-(甲胺基)哌啶-1-羰基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.75 (s, 1H), 8.66 (d, J=0.8 Hz, 1H), 8.54 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.36 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.39 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.68 (d, J=5.2 Hz, 1H), 6.60 (bd, J=2.4 Hz, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.63-3.54 (m, 1H), 3.20-3.01 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.94-1.73 (m, 2H), 1.33-1.19 (m, 2H), 0.69-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 561.50 (M+H)。
400	**251**	 1-(4-(2-(5-(4-胺基哌啶-1-羰基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_6) δ (ppm): 8.71 (dd, J=2.2, 0.8 Hz, 1H); 8.51 (dd, J=5.5 Hz, 1H); 8.23 (dd, J=8.2, 0.8 1H); 8.20 (s, 1H); 8.0 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H); 7.70 (dd, J=13.1, 2.5 Hz, 1H); 7.33 (t, J=9.0 Hz, 1H); 7.23 (dd, J=9.0 1.4 Hz, 1H); 6.69 (dd, J=5.5, 0.8 Hz 1H); 4.66 (br. s, 1H); 3.81 (br. d, J=8.6 Hz, 1H); 3.60(br. s, 2H); 2.66-2.61 (m, 1H); 2.03 (br. s, 1H); 1.93 (br. s, 1H); 1.46 (br. s, 2H); 0.82-0.77 (m, 2H); 0.58-0.55 (m, 2H)。[未觀察大NH-質子之信號；NH_2-C**H**-信號可能藉由殘餘溶劑之峰遮蔽]。MS (m/z): 547.5 (M+H)。

化合物	實例	結構	表徵
401	**252**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-(甲胺基)哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.74 (s, 1H), 8.53 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.64 (dd, J=5.6, 0.8 Hz, 1H), 6.60 (bd, J=2.4 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.80-2.72 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.38-1.16 (m, 2H), 0.69-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 547.44 (M+H)。
402	**253**	 1-(4-(2-(5-((3-胺基吖丁啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.74 (s, 1H), 8.54-8.49 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.2, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.64 (dd, J=5.2, 0.8 Hz, 1H), 6.60 (bd, J=2.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.52-3.45 (m, 2H), 3.45-3.30 (m, 1H), 2.69-2.64 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 505.50 (M+H)。

流程 76



實例 **254**

1-(4-(2-(5-((吖丁啶-3-基氧基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲(405)

步驟1. 甲烷磺酸(6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲酯(403)

在0℃下向**64**(510 mg，1.13 mmol，流程17)於DMF(15 mL)中之溶液中添加TEA(0.79 mL，5.65 mmol)及甲烷磺醯氯(0.35 mL，4.52 mmol)。30分鐘之後，在0℃下再添加TEA(0.48 mL，3.39 mmol)及甲烷磺醯氯(0.22 mL，2.82 mmol)。將反應混合物傾入水中形成沈澱，藉由過濾收集，用水沖洗，得到呈米色粉末狀之標題化合物**403**(粗產物)，其未經另外純化即用於下一步驟。MS (m/z): 529.39 (M+H)。

步驟2. 3-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲氧基)吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(404)

在0℃下向攪拌之NaH(271 mg，於礦物油中之60%分散液，6.72 mmol)於DMF(2 mL)中之懸浮液中添加3-羥基吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，5.65 mmol)。30分鐘之後，在0℃下添加**403**(1.13 mmol)於DMF(6 mL)中之溶液及KI(183 mg，1.13 mmol)。加熱反應混合物至80℃維持30分鐘。淬滅藉由添加水淬滅反應，且用AcOEt/MeOH萃取混合物。用鹽水洗滌有機相，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。經由Biotage [線性梯度0至10%，甲醇/二氯甲烷；SiliaFlash 25 g濾筒]純化殘餘物。獲得呈米色固體狀之標

題化合物**404**(221 mg，2個步驟之產率為32%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ (ppm): 8.71 (s, 1H), 8.62 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.28 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.64 (d, J=5.2 Hz, 1H), 6.57 (brd, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.42-4.36 (m, 1H), 4.09-4.00 (m, 2H), 3.77-3.68 (m, 2H), 2.59-2.50 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.47-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 606.48 (M+H)。

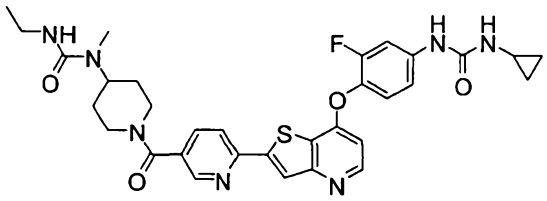
步驟3. 1-(4-(2-(5-((吖丁啶-3-基氧基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲(405)

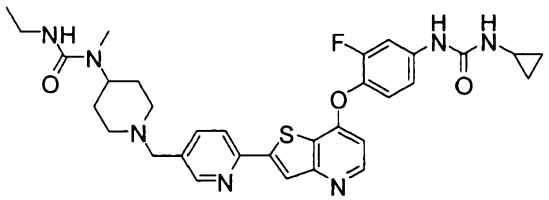
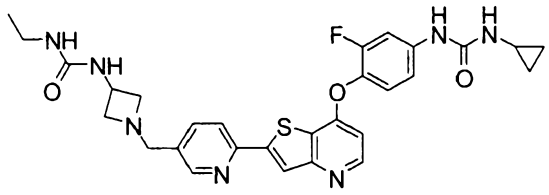
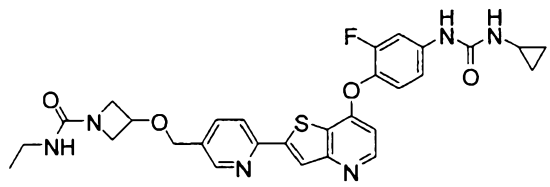
向**404**(221 mg，0.365 mmol)於DCM(5 mL)中之懸浮液中添加TFA(1 mL)，且攪拌反應混合物4小時，接著濃縮，用水及1 M NaOH稀釋至pH 11。藉由過濾收集固體，用水沖洗且乾燥。藉由Biotage(SNAP 25 g濾筒；含2%氫氧化銨之MeOH/DCM：10/90至30/70)純化殘餘物，得到呈米色固體狀之標題化合物**405**(155 mg，產率84%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ (ppm): 8.77 (s, 1H), 8.55 (brd, J=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.65 (d, J=5.2 Hz, 1H), 6.62 (brd, J=2.8 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.40-4.41 (m, 1H), 3.56-3.49 (m, 2H), 3.47-3.50 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.47-0.41 (m, 2H)。MS

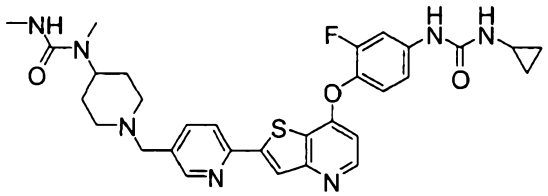
(m/z): 506.14 (M+H)。

類似於化合物**128**(實例**87**，流程32)，藉由使相應胺前驅體**399**、**401**、**402**(表31)及**405**(流程76)與異氰酸乙酯反應以一步製備化合物**406**至化合物**409**(實例**255**至實例**258**)。藉由使化合物**401**(表31)與異氰酸甲酯而非異氰酸乙酯反應來製備化合物**410**(實例**259**)。

表32. 化合物**406**至化合物**410**(實例**255**至實例**259**)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
406	**255**	 乙基1-(6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)菸鹼醯基)哌啶-4-基(甲基)胺甲酸酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.78 (s, 1H), 8.69 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.34 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=13.5, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.67 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.55 (bd, J=2.4 Hz, 1H), 6.22 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.62-4.55 (m, 1H), 4.27-4.18 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.21-3.12 (m, 1H), 3.08-3.01 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.59-2.51 (m, 1H), 1.70-1.52 (m, 3H), 1.47-1.40 (m, 1H), 1.00 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 632.40 (M+H)。

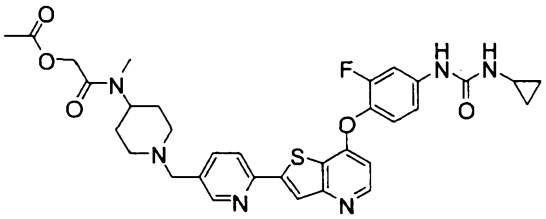
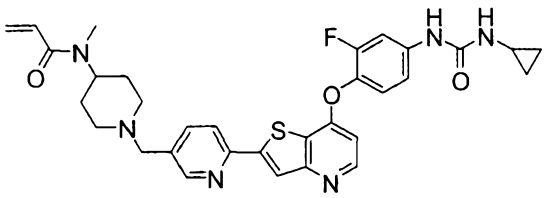
化合物	實例	結構	表徵
407	**256**	 1-(4-(2-(5-((4-乙胺基羰基-甲基胺基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 8.56 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.39 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.64 (d, J=5.2 Hz, 1H), 6.58 (bd, J=2.0 Hz, 1H), 6.20 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.96-3.87 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.07-2.98 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.47-1.39 (m, 2H), 0.99 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.69-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 618.58 (M+H)。
408	**257**	 1-(4-(2-(5-((3-乙胺基羰基胺基)吖丁啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.74 (s, 1H), 8.54 (brd, 1H), 8.52 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.88-7.80 (m, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.64 (dd, J=5.2, 0.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.35-6.27 (m, 1H), 5.90-5.75 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.80-3.45 (m, 4H), 3.02-2.75 (m, 4H), 2.58-2.49 (m, 1H), 0.97 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.47-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 576.50 (M+H)。
409	**258**	 3-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲氧基)-N-乙基吖丁啶-1-甲醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.71 (s, 1H), 8.62 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.65 (d, J=5.6 Hz, 1H), 6.57 (bd, J=2.8 Hz, 1H), 6.31 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.41-4.33 (m ,1H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.65-3.60 (m, 2H), 3.04-2.95 (m, 2H), 2.59-2.50 (m, 1H), 0.97 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 577.28 (M+H)。

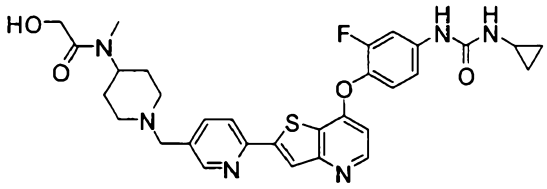
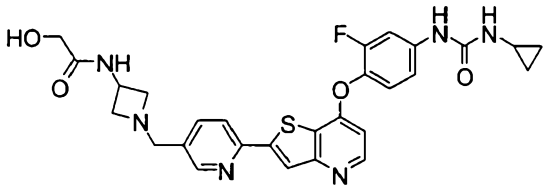
化合物	實例	結構	表徵
410	**259**	 1-(4-(2-(5-((4-甲基胺基羰基-甲基胺基)哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.68 (s, 1H), 8.54 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.51 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=13.5, 2.5 Hz, 1H), 7.37 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.64 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.54 (bd, J=2.2 Hz, 1H), 6.13 (d, J=4.3 Hz, 1H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.54 (d, J=4.3 Hz, 3H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.45-1.38 (m, 2H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 604.54 (M+H)。

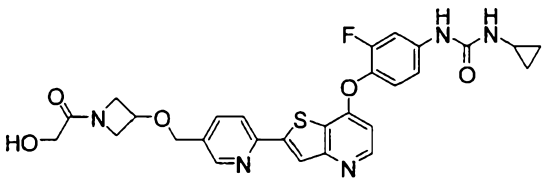
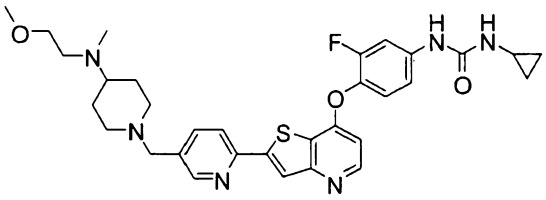
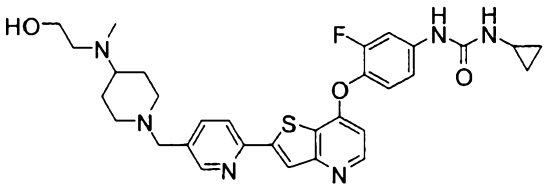
類似於化合物**30**(流程13)，藉由胺前驅體**401**(表31)進行反應以一步製備化合物**411**至化合物**412**(實例**260**至實例**261**)。類似於化合物**31**(流程13)獲得化合物**413**(實例**262**)。類似於化合物**31**(流程13)，藉由相應胺前驅體**402**(表31)及**405**(流程76)進行反應以兩步製備化合物**414**至化合物**415**(實例**263**至實例**264**)。

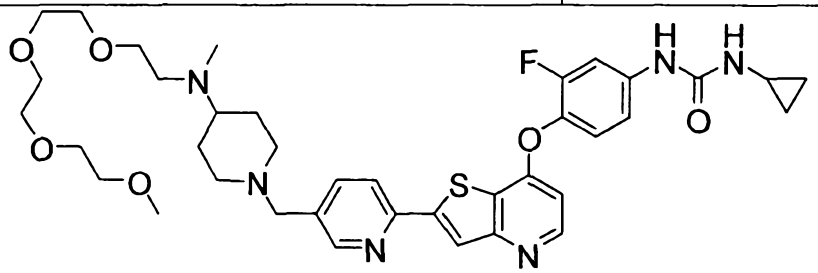
類似於化合物**275**(流程61)，藉由使胺前驅體**401**(表31)與相應烷基化劑反應以一步製備化合物**416**至化合物**418**(實例**265**至實例**267**)。

表33. 化合物411至化合物418(實例255至實例267)之表徵

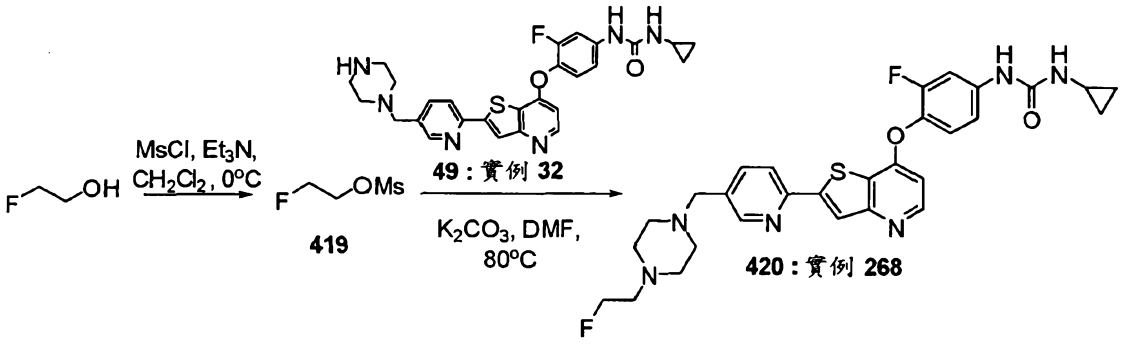
化合物	實例	結構	表徵
411	260	 乙酸2-((1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.73 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.52 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.39 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 6.64 (d, J=5.2 Hz, 1H), 6.59 (bd, J=2.0 Hz, 1H), 4.80 (s, 0.76H), 4.72 (s, 1.24H), 4.24-4.10 (m, 1H), 3.58 (s, 0.76H), 3.55 (s, 1.24H), 2.94-2.85 (m, 2H), 2.78 (s, 1.86H), 2.71 (s, 1.14H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.18-2.00 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.84-1.38 (m, 4H), 0.69-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 647.51 (M+H)。
412	261	 N-(1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)-N-甲基丙烯醯胺	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.70 (s, 1H), 8.56 (brd, 1H), 8.51 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.37 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 6.83-6.68 (m, 1H), 6.64 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.55 (bd, J=2.2 Hz, 1H), 6.05 (t, J=17.0 Hz, 1H), 5.67-5.58 (m, 1H), 4.33-4.24 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 2H), 2.93-2.73 (m, 5H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 2H), 1.58-1.41 (m, 2H), 0.69-0.62 (m, 2H), 0.44-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 601.48 (M+H)。

化合物	實例	結構	表徵
413	**262**	 N-(1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)-2-羥基-N-甲基乙醯胺	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.68 (s, 1H), 8.55 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.51 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=13.5, 2.4 Hz, 1H), 7.37 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 6.62 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.54 (bd, J=2.4 Hz, 1H), 4.41 (t, J=5.2 Hz, 0.4H), 4.33 (t, J=5.2 Hz, 0.6H), 4.27-4.18 (m, 1H), 4.10 (d, J=5.1 Hz, 0.8H), 4.02 (d, J=5.3 Hz, 1.2H), 3.59-3.54 (m, 2H), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.74 (s, 1.2H), 2.72 (s, 1.8H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.84-1.65 (m, 2H), 1.59-1.41 (m, 2H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 605.37 (M+H)。
414	**263**	 N-(1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)吖丁啶-3-基)-2-羥基乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.71 (s, 1H), 8.52 (brd, 1H), 8.51 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=13.6, 2.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.64 (dd, J=5.2, 0.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J=2.8 Hz, 1H), 5.46 (t, J=2.0 Hz, 1H), 4.43-4.34 (m, 1H), 3.79 (d, J=5.2 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.52 (t, 7.2 Hz, 2H), 3.06 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.58-2.50 (m, 1H), 0.69-0.62 (m, 2H), 0.47-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 563.46 (M+H)。

化合物	實例	結構	表徵
415	**264**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((1-(2-羥基乙醯基)吖丁啶-3-基氧基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.81 (s, 1H), 8.63 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.68-6.63 (m, 2H), 4.93 (t, J=6.0 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.50-4.44 (m, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 4.13-4.04 (m, 2H), 3.90 (m, J=6.0 Hz, 2H), 3.78-3.72 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 1H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 564.3 (M+H)。
416	**265**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 8.54 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.64 (dd, J=5.2, 0.8 Hz, 1H), 6.58 (bd, J=2.4 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.45-3.28 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 3H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 2H), 0.69-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 605.57 (M+H)。
417	**266**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-((2-羥基乙基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.71 (s, 1H), 8.53 (d, J=1. Hz, 1H), 8.51 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=13.5, 2.4 Hz, 1H), 7.37 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.63 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.68 (bd, J=2.4 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.49-3.41 (m, 2H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.59-2.50 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 3H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.53-1.40 (m, 2H), 0.67-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 591.54 (M+H)。

化合物	實例	結構	表徵
418	267		1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-(甲基(2,5,8,11-四氧雜十三-13-基)胺基)哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.74 (s, 1H), 8.54 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.64 (dd, J=5.2, 0.8 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.52-3.36 (m, 17H), 3.22 (s, 3H), 2.91-2.82 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.35-2.15 (m, 3H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 2H), 1.51-1.40 (m, 2H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 737.83 (M+H)。

流程77



實例268

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(420)

步驟1. 2-氟乙基 甲烷磺酸酯(419)

在0℃下向攪拌之2-氟乙醇(0.100 mL，1.72 mmol)於DCM(2 mL)中之溶液中添加TEA(0.312 mL，2.24 mmol)及甲磺醯氯(0.16 mL，2.06 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物0.5小時，用水淬滅且用DCM萃取。收集有機相，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈橙色油狀之標題化合物**419**(140 mg，產率57%)，其未經另外純化即用於下一步

驟。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ (ppm) : 4.75-4.72 (m, 1H), 4.63-4.60 (m, 1H), 4.52-4.49 (m, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 3.08 (s, 3H)。

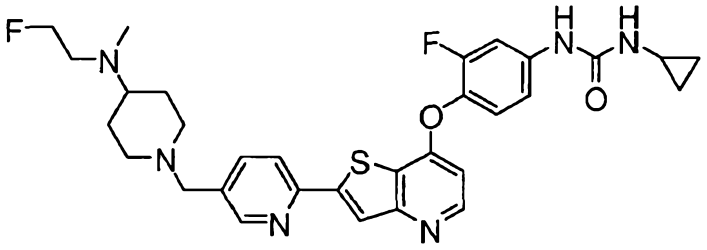
步驟2. 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(420)

向**49**(70 mg，0.111 mmol，流程26)於DMF(2 mL)中之溶液中添加K_2CO_3(77 mg，0.555 mmol)及**419**(79 mg，0.555 mmol)。加熱混合物至80℃維持16小時。添加水形成沈澱，藉由過濾收集，用水沖洗且經由Biotage [線性梯度為0至20%，甲醇/二氯甲烷；SiliaFlash 10 g濾筒]純化。獲得呈白色固體狀之標題化合物**420**(38.9 mg，產率62%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) : 8.68 (s, 1H), 8.53 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.51 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=13.5, 2.4 Hz, 1H), 7.37 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.64 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.54 (bd, J=2.3 Hz, 1H), 4.55 (t, J=4.9 Hz, 1H), 4.45 (t, J=4.9 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.62 (t, J=5.0 Hz, 1H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.56 (t, J=5.1 Hz, 1H), 2.50-2.32 (m, 8H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 565.23 (M+H)。

實例269

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-((2-氟乙基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲

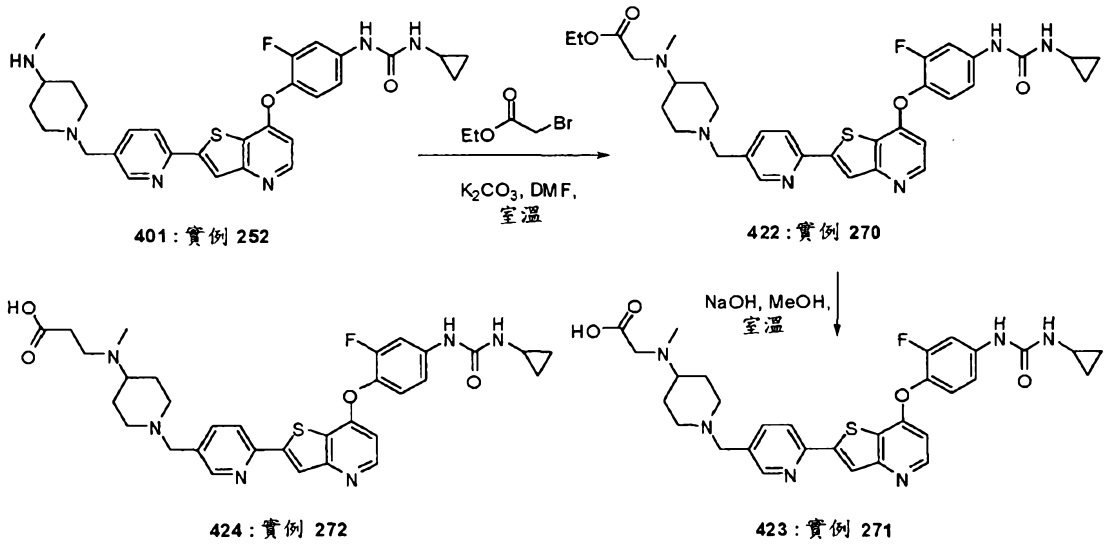
(421)



421：實例269

類似於化合物**420**(實例**268**，流程77)，藉由使胺前驅體**401**(表31)與化合物**419**反應以一步製備化合物**421**(實例**269**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.73 (s, 1H), 8.54 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 6.64 (d, J=5.2 Hz, 1H), 6.56 (bd, J=2.8 Hz, 1H), 4.51 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.39 (t, J=5.2 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.77-2.63 (m, 2H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.50-1.38 (m, 2H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 593.59 (M+H)。

流程78



實例270

2-((1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)(甲基)胺基)乙酸乙酯(422)

向**401**(109 mg，0.20 mmol)於DMF(2 mL)中之懸浮液中添加K_2CO_3(33 mg，0.24 mmol)及溴乙酸乙酯(33 mg，0.22 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。添加水形成沈澱，藉由過濾收集，用水沖洗且經由Biotage [線性梯度為0至20%，甲醇/二氯甲烷；SiliaFlash 10 g濾筒]純化。獲得呈米色固體狀之標題化合物**422**(92 mg，產率72%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) : 8.71 (s, 1H), 8.54 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=13.5, 2.5 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 6.63 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.56 (bd, J=2.0 Hz, 1H), 4.05

(q, J=7.1 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.86-2.79 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.72-1.66 (m, 2H), 1.42-1.32 (m, 2H), 1.16 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.45-1.38 (m, 2H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 633.45 (M+H)。

實例271

2-((1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)(甲基)胺基)乙酸

(423)

向**422**(78 mg，0.12 mmol)於MeOH(3 mL)中之懸浮液中添加1 N NaOH(0.6 mL，0.6 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。接著濃縮反應混合物，用水稀釋，且藉由添加1 N HCl將pH值調節至6至7。攪拌所得懸浮液30分鐘，且藉由過濾收集固體，用水沖洗，空氣乾燥且高真空乾燥，得到呈米色固體狀之標題化合物**423**(50.3 mg，產率67%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) : 8.81 (s, 1H), 8.55 (brd, 1H), 8.51 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.59-6.42 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.93-2.84 (m, 3H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.61-1.49 (m, 2H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.47-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 605.59 (M+H)。

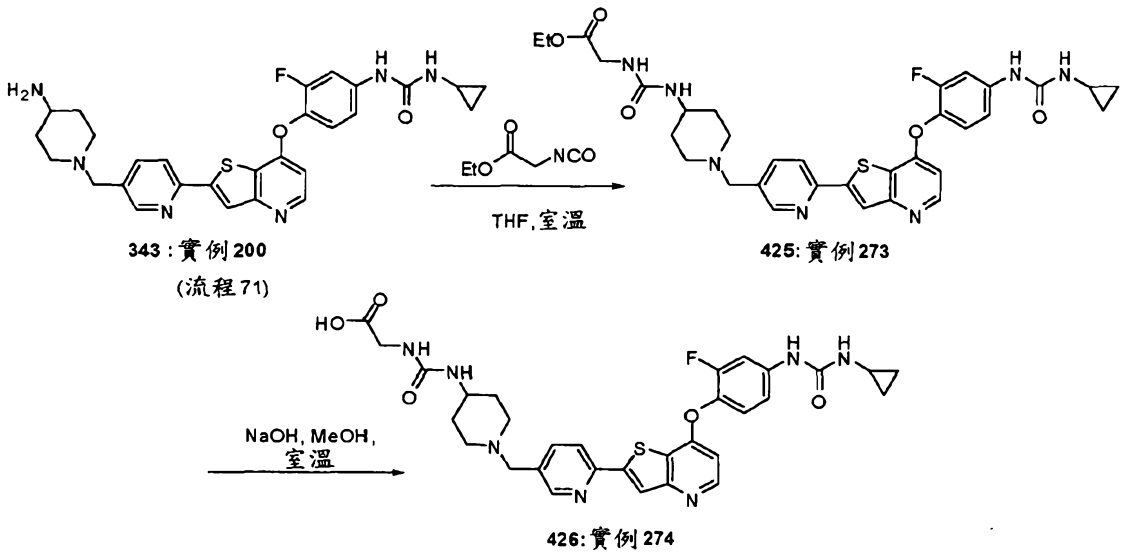
實例272

3-((1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)(甲基)胺基)丙酸

(424)

類似於化合物**423**(實例**271**，流程77)，以胺前驅體**401**(表31)為起始物以兩步製備化合物**424**(實例**272**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.78 (s, 1H), 8.55 (brd, 1H), 8.51 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.64 (d, J=5.2 Hz, 1H), 6.67-6.62 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.74 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.58-2.45 (m, 2H), 2.30 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.57-1.46 (m, 2H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.47-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 619.54 (M+H)。

流程79



實例273

2-(3-(1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)脲基)乙酸乙酯(425)

向**343**(106 mg，0.20 mmol，流程71)於THF(3 mL)中之懸浮液中添加異氰酸乙氧羰基甲酯(0.068 mL，0.6 mmol)且在室溫下攪拌3小時。向混合物中添加DMF(2 mL)且攪拌1小時。接著濃縮混合物，添加水形成沈澱，藉由過濾收集，用水沖洗且經由Biotage [線性梯度為2至20%，甲醇/二氯甲烷；SiliaFlash 10 g濾筒]純化。獲得呈白色固體狀之標題化合物**425**(79.5 mg，產率60%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 8.73 (s, 1H), 8.54 (brd, 1H), 8.52 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.64 (d, J=5.2 Hz, 1H), 6.59 (bd, 1H), 6.15 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.06 (t,

J=8.0 Hz, 1H), 4.06 (q, J=6.4 Hz, 2H), 3.74 (d, J=6.50 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.77-2.66 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 2H), 1.18 (t, J=6.8 Hz, 3H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 662.28 (M+H)。

實例**274**

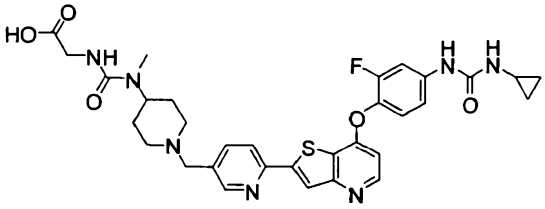
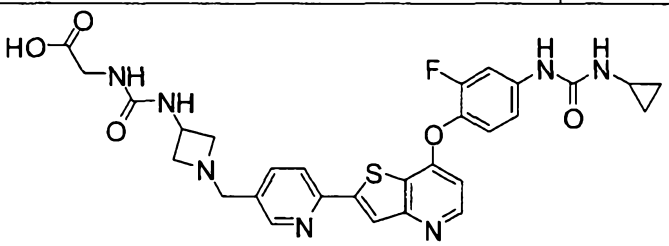
2-(3-(1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)脲基)乙酸(426)

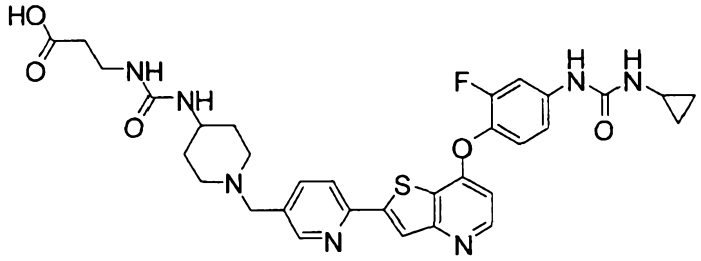
向**425**(78 mg，0.12 mmol)於MeOH(3 mL)中之懸浮液中添加1 N NaOH(0.6 mL，0.6 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物20小時。接著濃縮反應混合物，用水稀釋，且藉由添加1 N HCl將pH值調節至6至7。向所得懸浮液中添加MeOH以明顯溶解混合物，且經由Biotage [KP-C18-HS 30 g，梯度20%至95%(甲醇/水)]純化。獲得呈白色固體狀之標題化合物**426**(79.5 mg，產率60%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 缺少一個羧酸H, 10.17 (brs, 1H), 8.53 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.02 (brs, 1H), 7.81 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.33 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=9.2, 2.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J=4.4 Hz, 1H), 6.25 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.59 (t, J=3.6 Hz, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.28 (d, J=4.4 Hz, 2H), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.38-1.25 (m, 2H), 0.63-0.56 (m, 2H), 0.44-0.38 (m,

2H)。MS (m/z): 634.5 (M+H)。

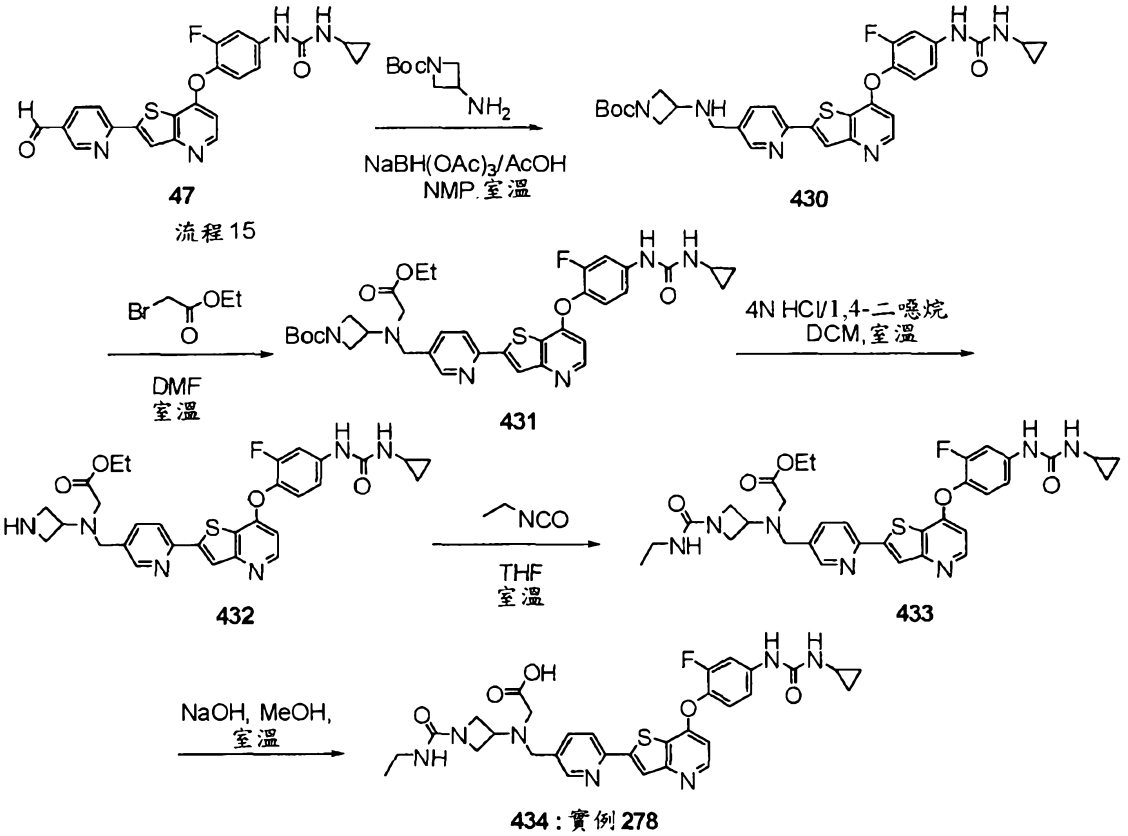
類似於化合物**426**(實例**274**，流程79)，以胺前驅體**401**及**402**(表31)為起始物以兩步製備化合物**427**至化合物**428**(實例**275**至實例**276**)。類似於化合物**426**(實例**274**，流程79)，在第一步中使用3-異氰酸基丙酸乙酯替代異氰酸乙氧羰基甲酯來製備化合物**429**(實例**277**)。

表34. 化合物**427**至化合物**429**(實例**275**至實例**277**)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
427	**275**	 2-(3-(1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)-3-甲基脲基)乙酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 缺少一個羧酸H, 10.21 (brs, 1H), 8.52 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.93 (brs, 1H), 7.79 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.32 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.62 (dd, J=5.2, 0.8 Hz, 1H), 5.77 (t, J=3.6 Hz, 1H), 3.93-3.82 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.29 (d, J=3.6 Hz, 2H), 2.89-2.81 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 2H), 1.50-1.43 (m, 2H), 0.63-0.56 (m, 2H), 0.44-0.38 (m, 2H)。MS (m/z): 648.37 (M+H)。
428	**276**	 2-(3-(1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)吖丁啶-3-基)脲基)乙酸 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 缺少一個羧酸H, 10.03 (brs, 1H), 8.52-8.49 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.87 (brs, 1H), 7.81 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.33 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J=9.0, 2.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.56 (d, J=5.6 Hz, 1H), 5.65 (t, J=4.0 Hz, 1H), 4.20-4.11 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.49 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.26 (d, J=4.0 Hz, 2H), 2.77 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 0.64-0.56 (m, 2H), 0.44-0.38 (m, 2H)。MS (m/z): 606.40 (M+H)。

化合物	實例	結構	表徵
429	277		3-(3-(1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)脲基)丙酸 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): (400 MHz, DMSO-d6) d (ppm) : 缺少一個羧酸H, 9.79 (brs, 1H), 8.54-8.50 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.60 (brs, 1H), 7.34 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 6.69 (d, J=5.2 Hz, 1H), 6.02 (brd, J=7.6 Hz, 1H), 5.78 (brs, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.20-3.18 (m, 3H), 2.68-2.59 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.17 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.38-1.25 (m, 2H), 0.64-0.58 (m, 2H), 0.43-0.39 (m, 2H)。MS (m/z): 648.22 (M+H)。

流程 80



實例 278

2-(((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)(1-(乙基胺甲醯基)吖丁啶-3-基)胺

基)乙酸(434)

步驟1. 3-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基胺基)吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(430)

在室溫下向醛**47**(1.0 g，2.25 mmol，流程15)於NMP(12 mL)中之懸浮液中添加3-胺基-1-N-Boc-吖丁啶(0.600 g，3.38 mmol)及乙酸(0.19 mL，3.38 mmol)且攪拌30分鐘。接著添加$NaBH(OAc)_3$(1.2 g，5.63 mmol)且攪拌3天。將反應混合物傾入飽和$NaHCO_3$水溶液中形成沈澱，藉由過濾收集，用水沖洗且經由Biotage [線性梯度為2至20%，甲醇/二氯甲烷；SiliaFlash 25 g濾筒]純化。獲得呈米色固體狀之標題化合物**430**(960 mg，產率71%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) : 8.71 (s, 1H), 8.56 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.64 (dd, J=5.2, 1.2 Hz, 1H), 6.56 (bd, J=2.4 Hz, 1H), 3.98-3.83 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.62-3.47 (m, 3H), 2.58-2.51 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H), 缺少一個NH。MS (m/z): 605.46 (M+H)。

步驟2. 3-(((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)(2-乙氧基-2-側氧基乙基)胺基)吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(431)

向**430**(300 mg，0.496 mmol)於DMF(6 mL)中之溶液中添

加溴乙酸乙酯(0.06 mL，0.546 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3天，用水淬滅且用DCM萃取。收集有機相，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 10 g濾筒；MeOH/DCM：0/100至10/90)純化殘餘物，得到呈米色固體狀之標題化合物**431**(93 mg，產率27%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) : 8.76 (s, 1H), 8.54 (brd, J=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.65 (dd, J=5.2, 0.8 Hz, 1H), 6.61 (brd, J=2.8 Hz, 1H), 4.05 (q, 7.2 Hz, 2H), 3.93-3.75 (m, 5H), 3.79 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.58-2.52 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.17 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.47-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 691.64 (M+H)。

步驟3. 2-(吖丁啶-3-基((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)胺基)乙酸乙酯(432)

向**431**(93 mg，0.135 mmol)於DCM(5 mL)中之溶液中添加4M HCl之1,4-二噁烷溶液(0.17 mL，0.675 mmol)，且在室溫下攪拌6小時。接著濃縮混合物得到呈米色固體狀之標題化合物**432**(假定為鹽酸鹽)，其未經另外純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) : 9.13 (s, 1H), 8.98-8.86 (m, 1H), 8.78-8.66 (m, 1H), 8.69 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.63 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (d,

J=8.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.44 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.92 (d, J=5.2 Hz, 1H), 6.77 (brs, 1H), 4.08 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.15-3.80 (m, 7H), 3.16 (s, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 1.19 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.39 (m, 2H)。MS (m/z): 591.58 (M+H)。

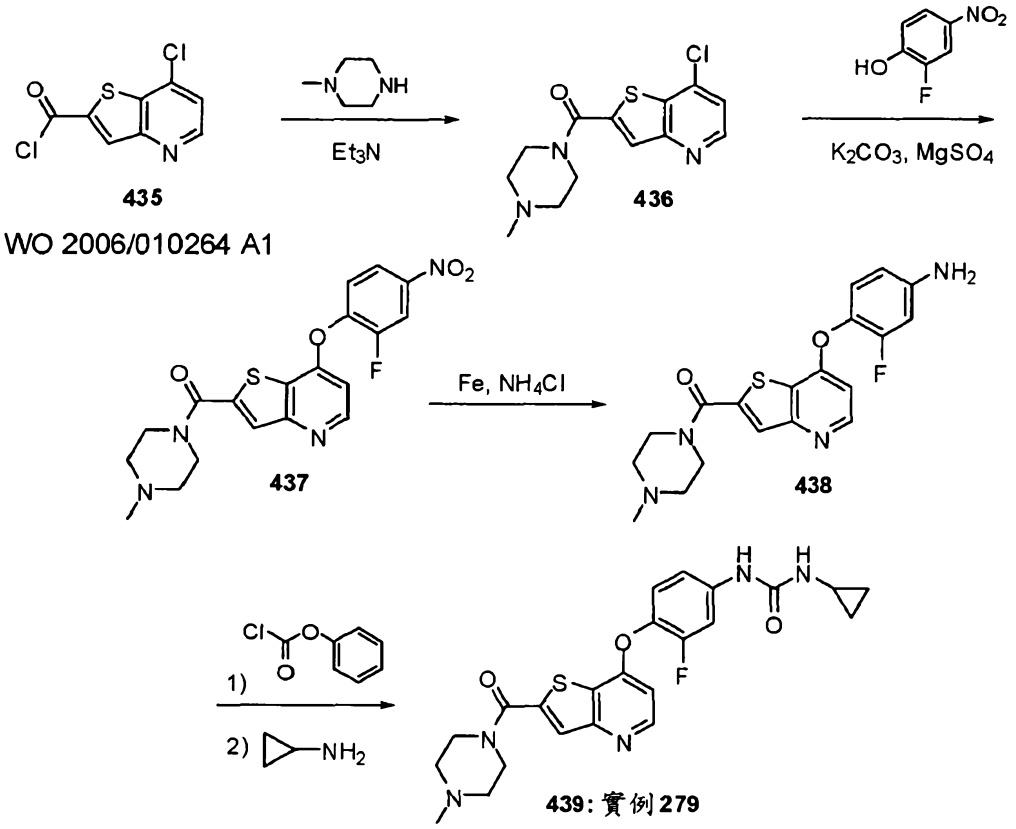
步驟4. 2-(((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)(1-(乙基胺甲醯基)吖丁啶-3-基)胺基)乙酸乙酯(433)

向**432**(0.135 mmol)於THF(5 mL)中之懸浮液中添加TEA(0.094 mL，0.675 mmol)及異氰酸乙酯(0.032 mL，0.405 mmol)，且在室溫下攪拌1小時。接著濃縮混合物，添加水形成沈澱，藉由過濾收集，用水沖洗，空氣乾燥得到呈米色固體狀之標題化合物**433**(78 mg，2個步驟之產率為88%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) : 8.71 (s, 1H), 8.55 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H), 6.65 (dd, J=5.6, 0.8 Hz, 1H), 6.57 (bd, J=2.8 Hz, 1H), 6.27 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.06 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.84-3.75 (m, 5H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.02-2.94 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 1.18 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.97 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 662.60 (M+H)。

步驟5. 2-(((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)(1-(乙基胺甲醯基)吖丁啶-3-基)胺基)乙酸(434)

向**433**(78 mg，0.118 mmol)於MeOH(3 mL)中之溶液中添加1 N NaOH(0.59 mL，0.59 mmol)且在室溫下攪拌3小時。接著濃縮混合物，用水稀釋，且藉由添加1 N HCl將pH值調節至6至7。向所得懸浮液中添加MeOH以明顯溶解混合物，且經由Biotage [KP-C18-HS 30 g，梯度20至95%(甲醇/水)]純化。獲得呈白色固體狀之標題化合物**434**(79.5 mg，產率60%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 10.94 (brs, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.62-8.57 (m, 1H), 8.38 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J=14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.20 (t, J=9.2 Hz, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.42 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.22 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.84-3.72 (m, 5H), 3.63-3.58 (m, 2H), 3.01-2.94 (m, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.59-2.50 (m, 1H), 0.97 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.61-0.56 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 634.60 (M+H)。

流程81



實例279

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(4-甲基哌嗪-1-羰基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(429)

步驟1. (7-氯噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(436)

將1-甲基哌嗪(0.574 mL，5.17 mmol)添加至7-氯噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-甲醯氯(**435**，1 g，4.31 mmol)及Et_3N(1.80 mL，12.93 mmol)於DCM(50 mL)中之懸浮液中。在室溫下攪拌反應混合物1小時，用水及飽和氯化銨水溶液稀釋，且用DCM萃取。相繼用飽和氯化銨水溶液及鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 25g濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至10/90)純化殘餘物得

到呈黃色固體狀之標題化合物**436**(1.16 g，3.93 mmol，產率91%)。MS (m/z): 296.2 (M + H)。

步驟2. (7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(437)

將$MgSO_4$(1.41 g，11.78 mmol)添加至**436**(1.16 g，3.93 mmol)、2-氟-4-硝基苯酚(1.23 g，7.85 mmol)及Na_2CO_3(1.24 g，11.78 mmol)於Ph_2O(10 mL)中之懸浮液中。在160℃下加熱懸浮液1.5小時且在190℃下加熱2小時。冷卻至室溫之後，添加DCM(30 mL)且過濾反應混合物且濃縮。藉由biotage(SNAP 25 g濾筒；AcOEt/己烷：經5 CV 10/90，接著MeOH/DCM：經20CV 0/100至10/90)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物**437**(1.20 g，2.88 mmol，產率73%)。MS (m/z): 417.2 (M + H)。

步驟3：(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(438)

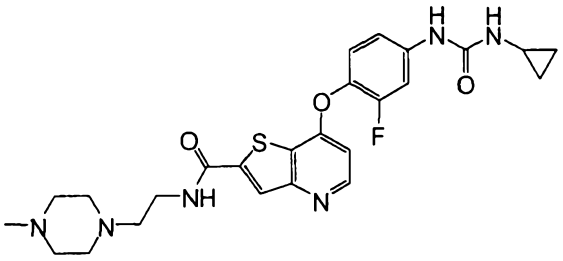
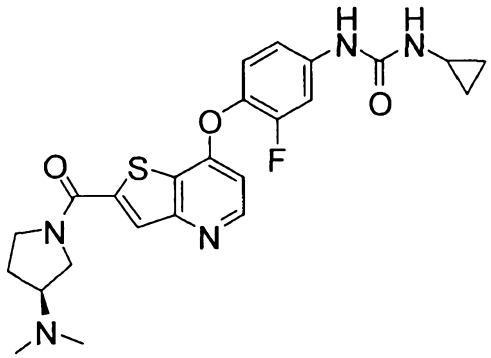
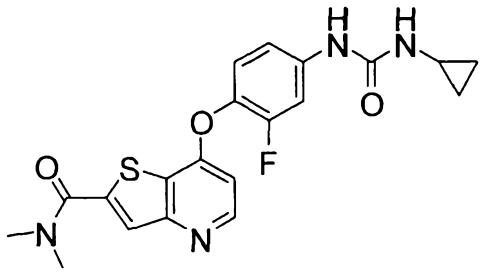
將鋅(0.75 g，11.53 mmol)添加至**437**(1.2 g，2.88 mmol)及氯化銨(0.31 g，5.76 mmol)於MeOH(30 mL)與水(5.10 mL)之混合物中之懸浮液中。加熱懸浮液至回流維持50分鐘。冷卻至室溫之後，過濾反應混合物且濃縮。使殘餘物分配於DCM、水與氫氧化銨之間。收集有機層，相繼用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 50 g濾筒；MeOH/DCM：經30 CV 0/100至20/80)純化殘餘物得到呈黃色固體狀之標題化合物**438**(733 mg，1.89 mmol，產率66%)。MS (m/z): 387.4 (M + H)。

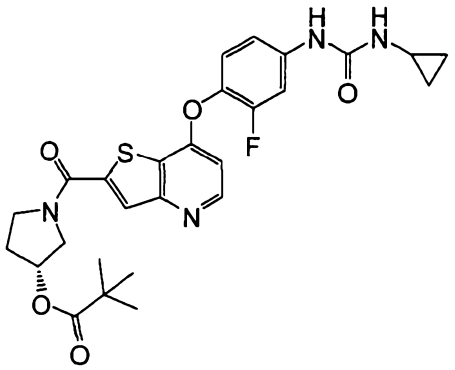
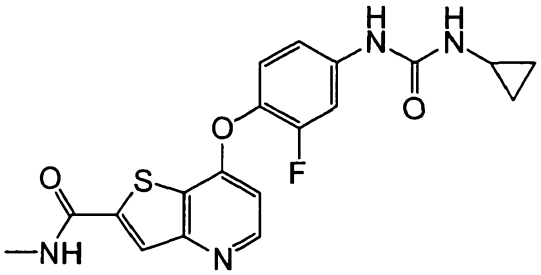
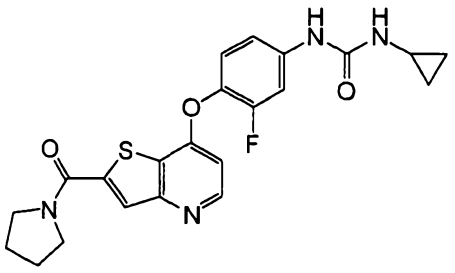
步驟4：1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(4-甲基哌嗪-1-羰基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(439)

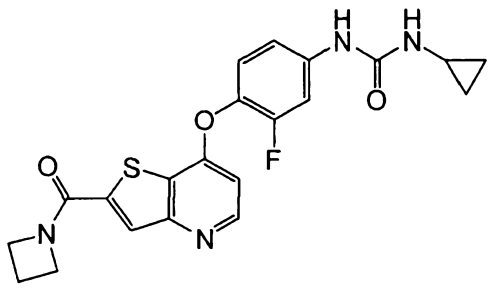
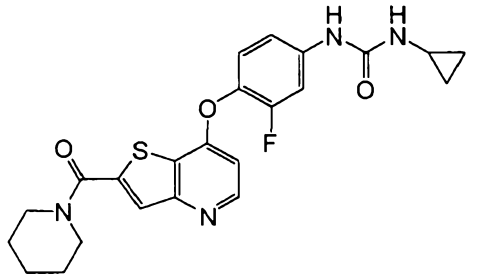
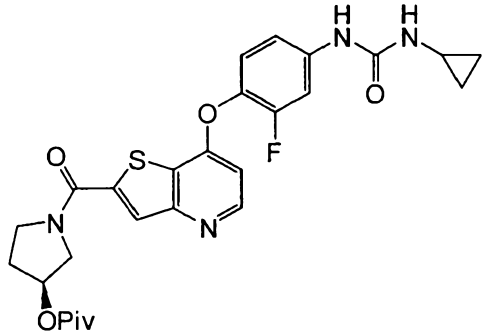
在0℃下將氯甲酸苯酯(0.136 mL，1.08 mmol)添加至**438**(350 mg，0.91 mmol)及吡啶(0.147 mL，1.81 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中。20分鐘之後，在0℃下添加環丙胺(0.16 mL，2.26 mmol)且在60℃下加熱反應混合物30分鐘。再添加環丙胺(0.16 mL，2.26 mmol)且在60℃下加熱反應混合物30分鐘。冷卻至室溫之後，用水及飽和氯化銨水溶液稀釋反應混合物，且用AcOEt萃取。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由biotage(SNAP 25 g濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至10/90)純化殘餘物，用MTBE(25 mL)濕磨且乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物**439**(330 mg，0.70 mmol，產率78%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm) 1H: 8.71 (s, 1H), 8.58 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.83 (s, H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.72 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.72-3.66 (m, 4H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 4H), 2.21 (s, H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 470.4 (M + H)。

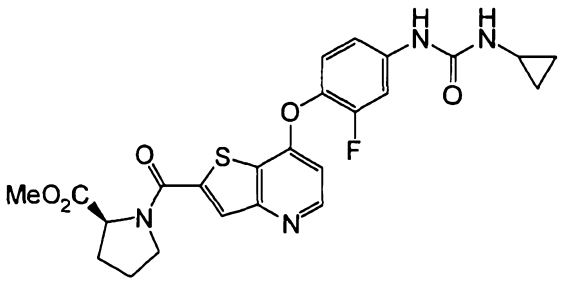
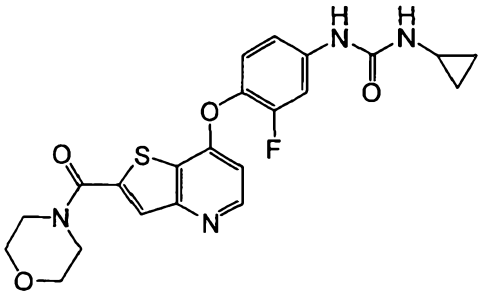
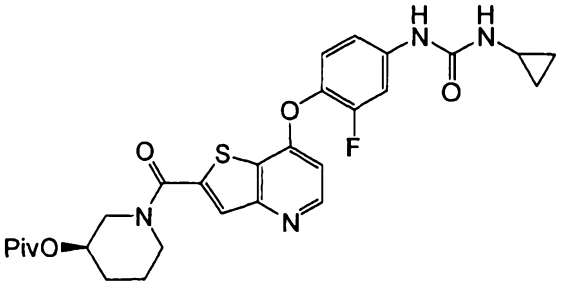
按照與合成化合物**439**(實例**279**，流程81)所用類似之程序以四步製備化合物**440**至化合物**458**(實例**280**至實例**298**)。

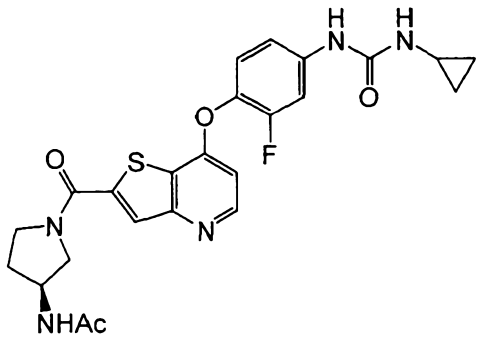
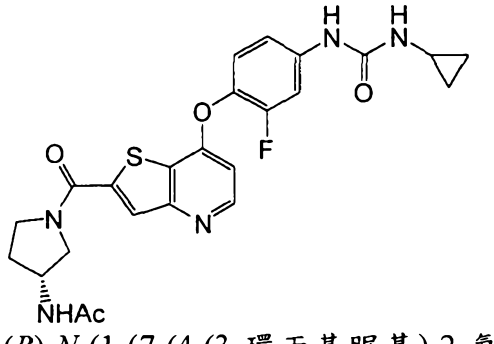
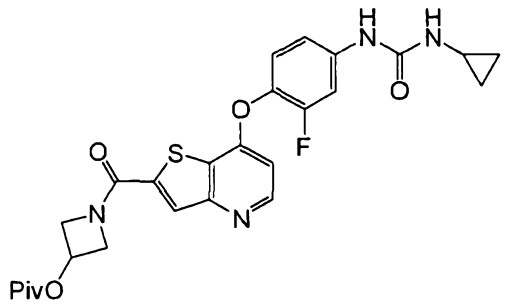
表35. 化合物440至化合物458(實例280至實例298)之表徵

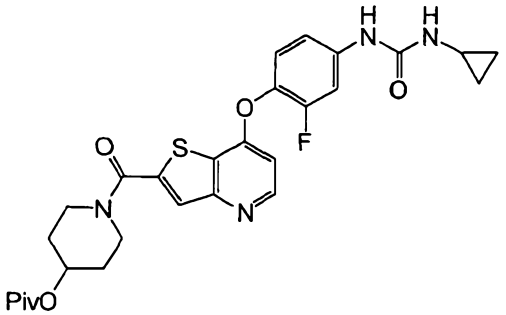
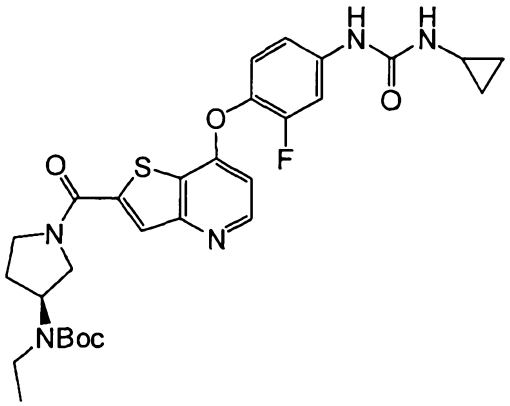
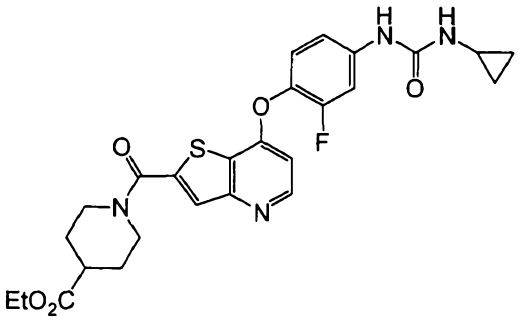
化合物	實例	結構	表徵
440	280	 7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)-*N*-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-甲醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.91 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.57 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.40 (q, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.52-2.20 (m, 10H), 2.13 (s, 3H), 0.68-0.61 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 513.4 (M+1)。
441	281	 (S)-1-環丙基-3-(4-(2-(3-(二甲胺基)吡咯啶-1-羰基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 8.58 (dd, *J*=1.6及5.2 Hz, 1H), 8.09及8.02 (s, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.24-7.11 (m, 1H), 6.72 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.94-3.75 (m, 1H), 3.75-3.62 (m, 1H), 3.52-3.24 (m, 1H), 2.82-2.68 (m, 1H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.26-2.05 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.90-1.68 (m, 1H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 484.4 (M+1)。
442	282	 7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)-*N*,*N*-二甲基噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-甲醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.71 (s, 1H), 8.57 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.37 (*J*=9.2 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.71 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.26 (bs, 3H), 3.05 (bs, 3H), 2.59-2.51 (m, 1H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 415.3 (M+1)。

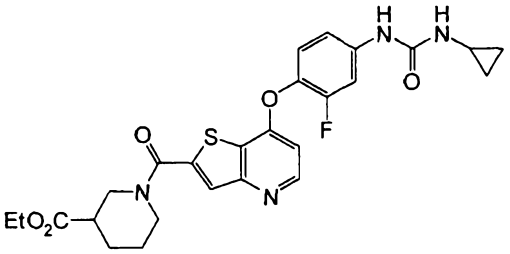
化合物	實例	結構	表徵
443	**283**	 (*R*)-特戊酸1-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-羰基)吡咯啶-3-基酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.71 (s, 1H), 8.59 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.12及8.05 (s, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.73 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 5.35-5.25 (m, 1H), 4.25-3.57 (m, 4H), 2.30-2.12 (m, 1H), 2.11-1.97 (m, 1H), 1.15及1.10 (s, 9H), 0.68-0.62 (m, 1H), 0.45-0.40 (m, 1H)。MS (m/z): 514.4 (M+1)。
444	**284**	 7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)-*N*-甲基噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-甲醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.94 (q, *J*=4.4 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.56 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.72 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.70 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 2.84 (d, *J*=4.8 Hz, 3H), 2.58-2.51 (m, 1H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 401.2 (M+1)。
445	**285**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(吡咯啶-1-羰基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.71 (s, 1H), 8.58 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72 (dd, *J*=2.4及13.2 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.72 (dd, *J*=0.8及5.6 Hz, 1H), 6.56 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 3.86 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.54 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 2.58-2.52 (m, 1H), 1.96 (五重峰, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.88 (五重峰, *J*=6.8 Hz, 2H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 441.3 (M+1)。

化合物	實例	結構	表徵
446	**286**	 1-(4-(2-(吖丁啶-1-羰基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.77 (s, 1H), 8.59 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4及12.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.72 (dd, *J*=0.8及5.6 Hz, 1H), 4.63 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 4.12 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.35 (五重峰, *J*=7.6 Hz, 2H), 0.67-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 427.3 (M+1)。
447	**287**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(哌啶-1-羰基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.96 (s, 1H), 8.67 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (dd, *J*=2.4及11.2 Hz, 1H), 7.40 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.87 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.68 (bs, 1H), 3.65-3.58 (m, 4H), 2.58-2.51 (m, 1H), 1.70-1.53 (m, 4H), 0.38-0.62 (m, 2H), 0.44-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 455.3 (M+1)。
448	**288**	 (*S*)-特戊酸1-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-羰基)吡咯啶-3-基酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.70 (s, 1H), 8.59 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.11及8.04 (s, 1H), 7.72 (dd, J=2.4及11.2 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.73 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.56 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 5.33-5.26 (m, 1H), 4.23-3.58 (m, 4H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.30-1.98 (m, 2H), 1.15及1.10 (s, 9H), 0.67-0.62 (m, 2H), 0.44-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 514.4 (M+1)。

化合物	實例	結構	表徵
449	**289**	 (*S*)-1-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-羰基)吡咯啶-2-甲酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 8.60及8.58 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.11及7.79 (s, 1H), 7.72 (dd, *J*=2.4及11.2 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.76及6.73 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.56 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 5.12及4.55 (dd, *J*=5.6及8.8 Hz, 1H), 4.03-3.98及3.51-3.48 (m, 2H), 3.67及3.55 (s, 3H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.06-1.99 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 1H), 0.68-0.62 (m, 2H), 045-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 499.4 (M+1)。
450	**290**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(嗎啉-4-羰基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.70 (s, 1H), 8.58 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.73 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.56 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.75-3.61 (m, 8H), 2.59-2.51 (m, 1H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 457.4 (M+1)。
451	**291**	 (*R*)-特戊酸1-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-羰基)哌啶-3-基酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 8.58 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.79 (bs, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.75 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 4.83 (bs, 1H), 4.25-3.10 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 1H), 1.92-1.55 (m, 4H), 1.29-1.21 (m, 1H), 1.10 (s, 9H), 0.87-0.81 (m, 1H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 555.4 (M+1)。

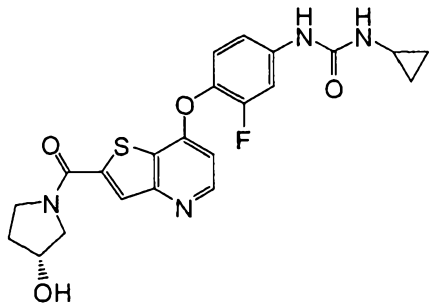
化合物	實例	結構	表徵
452	**292**	 (*S*)-*N*-(1-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-羰基)吡咯啶-3-基)乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.78 (s, 1H), 8.59 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.20 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 8.03及7.98 (s, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.0及13.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 6.74 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 4.13-3.40 (m, 3H), 3.96 (t, *J*=6.8 Hz, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.22-2.05 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 1H), 1.83及1.79 (s, 3H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 498.1 (M+1)。
453	**293**	 (*R*)-*N*-(1-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-羰基)吡咯啶-3-基)乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.86 (s, 1H), 8.58(d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.20 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 8.03及7.98 (s, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.37 (t, J=9.2 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.73 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.69 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 4.29 (五重峰, *J*=6.4 Hz, 1H), 4.13-3.40 (m, 3H), 3.96 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.20-2.07 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.83及1.79 (s, 3H), 0.67-0.62 (m, 1H), 0.45-0.40 (m, 1H)。MS (m/z): 498.1 (M+1)。
454	**294**	 特戊酸1-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-羰基)吖丁啶-3-基酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.70 (s, 1H), 8.60 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.72 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.74 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.56 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 5.27-5.21 (m, 1H), 4.98-4.91 (m, 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.52-4.45 (m, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 2.59-2.51 (m, 1H), 1.19 (s, 9H), 0.67-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 527.4 (M+1)。

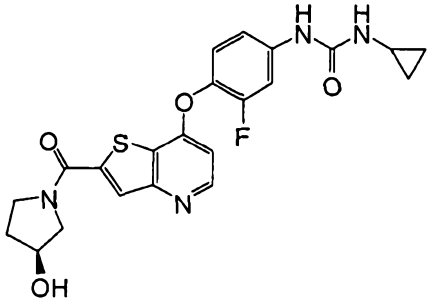
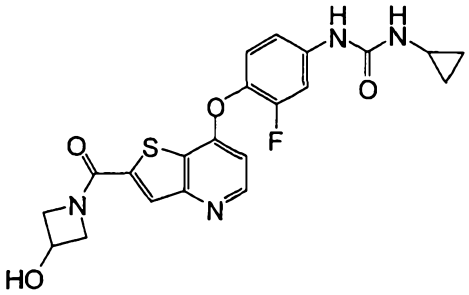
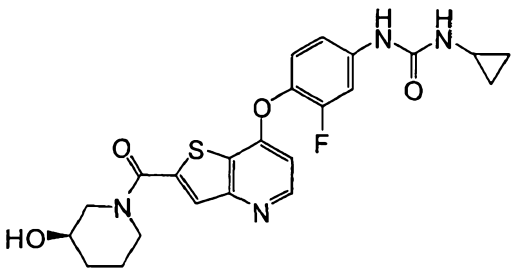
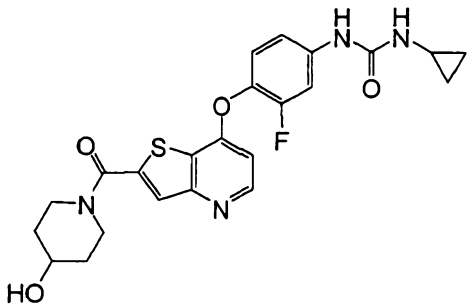
化合物	實例	結構	表徵
455	**295**	 特戊酸1-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-羰基)哌啶-4-基酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.71 (s, 1H), 8.58 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.2 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.72 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 4.98-4.92 (m, 1H), 3.82-3.63 (m, 4H), 2.57-2.51 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.69-1.62 (m, 2H), 1.16 (s, 9H), 0.67-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 555.4 (M+1)。
456	**296**	 (*S*)-1-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-羰基)吡咯啶-3-基(乙基)胺基甲酸第三丁酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 8.58 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.73 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 4.51 (bs, 1H), 4.01 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.95-3.40 (m, 3H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.20-2.03 (m, 2H), 1.43及1.39 (s, 9H), 1.06 (t, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 584.5 (M+1)。
457	**297**	 1-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-羰基)哌啶-4-甲酸乙酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.71 (s, 1H), 8.57 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 6.71 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 4.40-3.95 (m, 2H), 4.07 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.45-2.95 (m, 2H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 2H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.44-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 527.4 (M+1)。

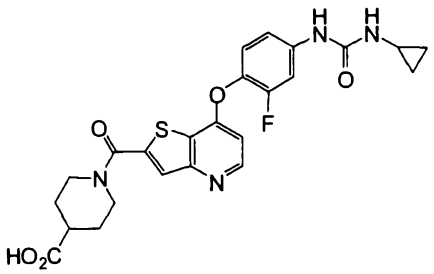
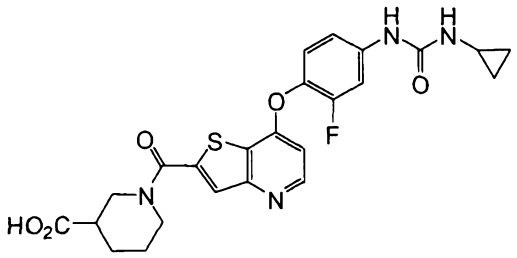
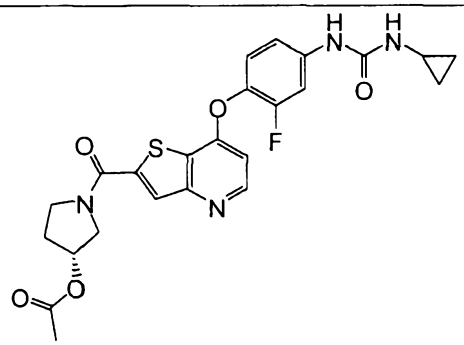
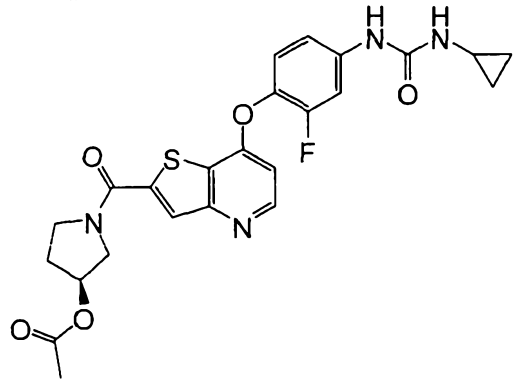
化合物	實例	結構	表徵
458	**298**	 1-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-羰基)哌啶-3-甲酸乙酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.71 (s, 1H), 8.58 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.84 (bs, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.72 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 4.20-3.05 (m, 3H), 4.07 (bs, 2H), 3.91-3.83 (m, 1H), 2.78-2.61 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.80-1.63 (m, 2HJ), 1.62-1.51 (m, 1H), 1.15 (bs, 3H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 527.4 (M+1)。

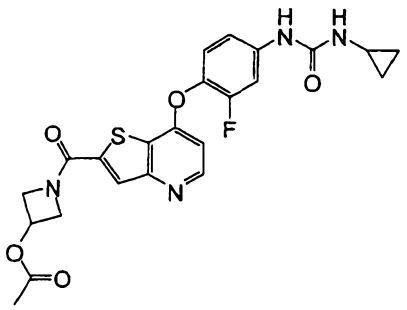
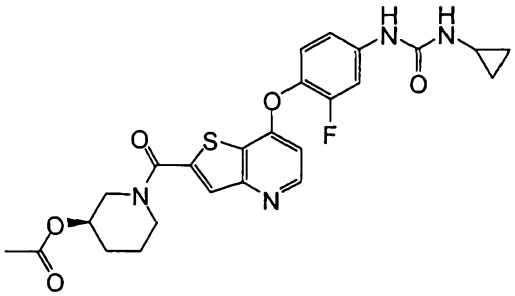
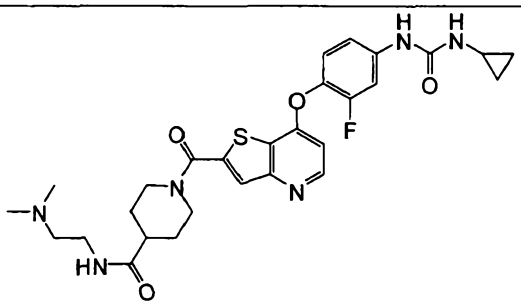
按照上文合成化合物**31**(實例**17**)(流程13)所述之程序合成化合物**460**至化合物**466**(實例**300**至實例**306**)。按照上文合成化合物**114**(實例**79**)(流程13)所述之程序合成化合物**467**至化合物**470**(實例**307**至實例**310**)。按照與上文合成化合物**13**(實例**10**)(流程9)所述類似之程序使用相應胺合成化合物**471**至化合物**474**(實例**311**至實例**314**)。

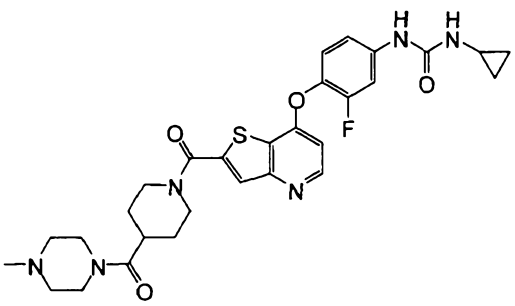
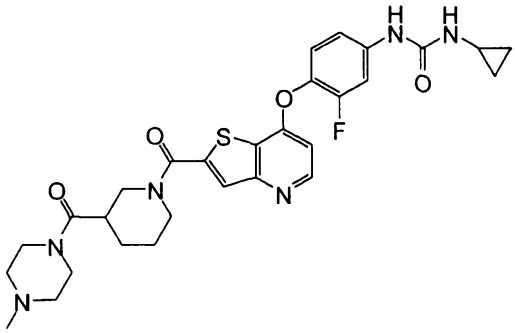
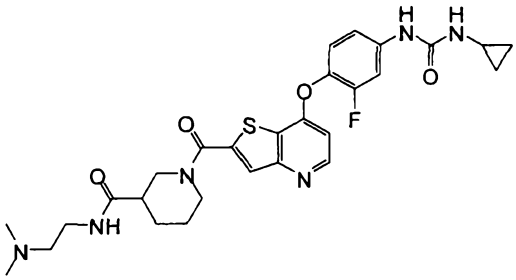
表36. 化合物**460**至化合物**474**(實例**300**至實例**314**)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
460	**300**	 (*R*)-1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(3-羥基吡咯啶-1-羰基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.71 (s, 1H), 8.58 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.07及8.00 (s, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.2 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.72 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.56 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 5.11-5.08 (m, 1H), 4.42-4.32 (m, 1H), 4.03-3.45 (m, 4H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.09-1.81 (m, 2H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 457.4 (M+1)。

化合物	實例	結構	表徵
461	**301**	 (*S*)-1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(3-羥基吡咯啶-1-羰基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.76 (s, 1H), 8.58 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.06及8.00 (s, 1H), 7.72 (dd, *J*=2.4及11.2 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.73 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.62 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 5.10-5.07 (m, 1H), 4.41-4.32 (m, 1H), 4.03-3.45 (m, 4H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.09-1.82 (m, 2H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 457.4 (M+1)。
462	**302**	 (1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(3-羥基吖丁啶-1-羰基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.71 (s, 1H), 8.59 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.72 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.73 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.57 (bs, 1H), 5.88 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.80 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.62-4.55 (m, 1H), 4.38-4.29 (m, 2H), 3.85 (dd, *J*=3.2及10.4 Hz, 1H), 2.58-2.51 (m, 1H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 443.2 (M+1)。
463	**303**	 (*R*)-1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(3-羥基哌啶-1-羰基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.73 (s, 1H), 8.56 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.85 (bs, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.71 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.58 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 5.00 (bs, 1H), 4.20-2.90 (m, 4H), 2.59-2.51 (m, 1H), 1.95-1.70 (m, 2H), 1.60-1.40 (m, 2H), 0.67-0.62 (m, 2H), 0.43-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 471.0 (M+1)。
464	**304**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(4-羥基哌啶-1-羰基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.83 (s, 1H), 8.57 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.71 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 4.86 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 4.02-3.83 (m, 2H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.12-3.08 (m, 1H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.0-1.68 (m, 3H), 1.49-1.38 (m, 2H), 0.66-0.62 (m, 2H), 0.43-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 471.3 (M+1)。

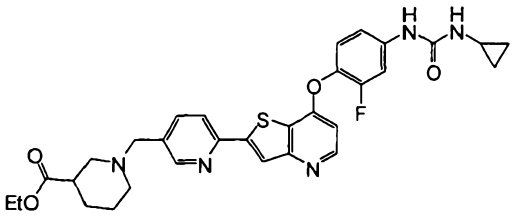
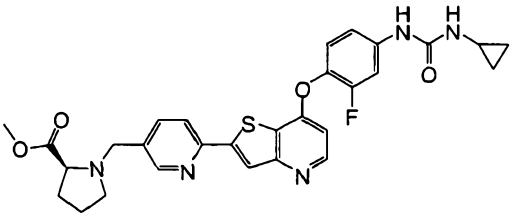
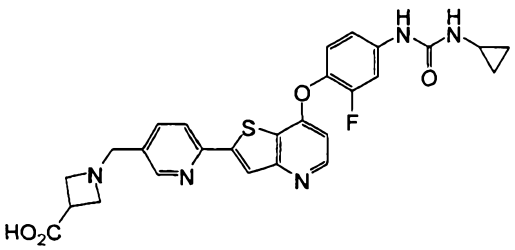
化合物	實例	結構	表徵
465	**305**	 1-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-羰基)哌啶-4-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 9.10 (bs, 1H), 8.57 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.36 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.93 (bs, 1H), 6.71 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.40-2.90 (m, 4H), 2.58-2.51 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.66-1.53 (m, 2H), 0.66-0.61 (m, 2H), 0.44-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 499.2 (M+1)。
466	**306**	 1-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-羰基)哌啶-3-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.82 (s, 1H), 8.61 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.86 (bs, 1H), 7.74 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.39 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.77 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.62 (bs, 1H), 4.52-3.88 (m, 2H), 3.35-2.90 (m, 2H), 2.68-2.51 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.62-1.48 (m, 1H), 0.68-0.60 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 499.3 (M+1)。
467	**307**	 (*R*)-1-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-羰基)吡咯啶-3-基乙酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.75 (s, 1H), 8.59 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.09及8.04 (s, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 6.73 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.61 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 5.36-5.27 (m, 1H), 4.24-3.58 (m, 4H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.32-2.00 (m, 2H), 2.03 (d, *J*=17.6 Hz, 3H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 499.3 (M+1)。
468	**308**	 (*S*)-1-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-羰基)吡咯啶-3-基乙酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.75 (s, 1H), 8.59 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.09及8.03 (s, 1H), 7.72 (dd, *J*=2.4及11.2 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.73 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.60 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 5.36-5.27 (m, 1H), 4.25-3.55 (m, 4H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.33-2.08 (m, 2H), 2.05及2.00 (s, 3H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 499.3 (M+1)。

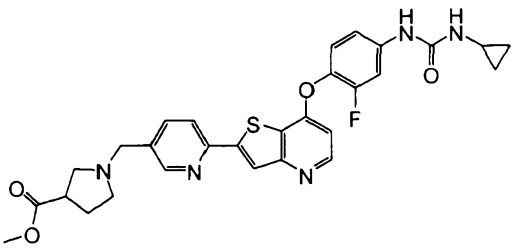
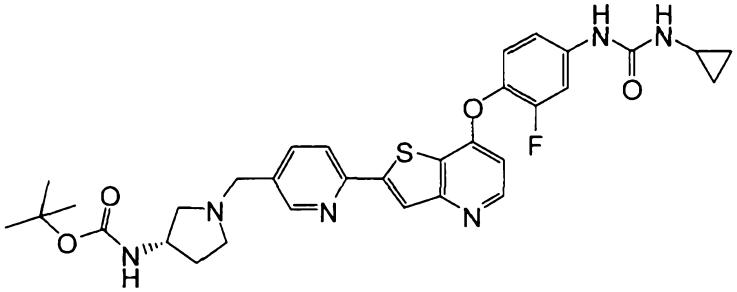
化合物	實例	結構	表徵
469	**309**	 1-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-羰基)吖丁啶-3-基乙酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.71 (s, 1H), 8.60 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.73 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 5.27-5.20 (m, 1H), 4.97-4.90 (m, 1H), 4.68-4.61 (m, 1H), 4.46 (dd, *J*=7.2及11.2 Hz, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 485.4 (M+1)。
470	**310**	 (*R*)-1-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-羰基)哌啶-3-基乙酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.73 (s, 1H), 8.58 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.74 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.58 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 4.79 (bs, 1H), 4.01-3.55 (m, 4H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.08-1.85 (m, 4H), 1.84-1.70 (m, 3H), 1.65-1.53 (m, 1H), 0.66-0.62 (m, 2H), 0.44-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 513.4 (M+1)。
471	**311**	 1-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-羰基)-*N*-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-4-甲醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ (ppm): 7.57 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.71 (dd, *J*=2.4及13.2 Hz, 1H), 7.33 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.76 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.90-2.95 (m, 4H), 3.50 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.96 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.68-2.60 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.86-1.64 (m, 2H), 0.83-0.77 (m, 2H), 0.60-0.55 (m, 21H)。MS (m/z): 569.3 (M+1)。

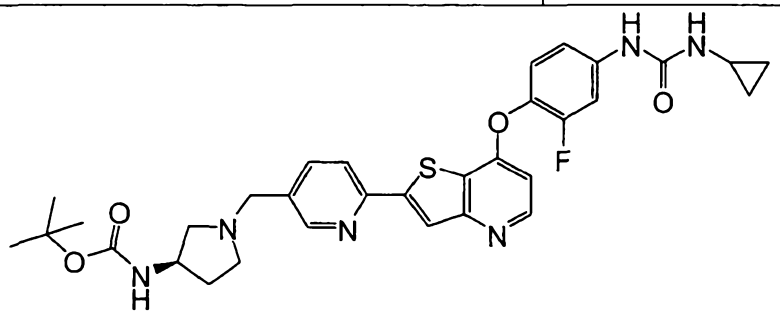
化合物	實例	結構	表徵
472	**312**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)哌啶-1-羰基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.73 (s, 1H), 8.57 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.71 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.58 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 3.56-3.49 (m, 2H), 3.49-3.42 (m, 2H), 3.41-3.28 (m, 4H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 2H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.64-1.50 (m, 2H), 1.10 (s, 2H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 581.5 (M+1)。
473	**313**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(3-(4-甲基哌嗪-1-羰基)哌啶-1-羰基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 8.57 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.82 (bs, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.72 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.59 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 4.45-3.80 (m, 2H), 3.70-3.15 (m, 5H), 3.14-2.85 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.47-1.52 (m, 12H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 581.2 (M+1)。
474	**314**	 1-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-羰基)-*N*-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-3-甲醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.81 (s, 1H), 8.57 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.87 (bs, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.0及9.6 Hz, 1H), 7.36 (t, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 6.72 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.50-3.90 (m, 3H), 3.21-2.85 (m, 4H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.49-2.36 (m, 1H), 2.36-2.00 (m, 7H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.83-1.60 (m, 2H), 1.57-1.42 (m, 1H), 0.67-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 569.4 (M+1)。

按照與上文合成化合物**48**(實例**31**)(流程15)所述類似之程序使用相應胺合成化合物**475**至化合物**481**(實例**315**至實例**321**)。

表37. 化合物475至化合物481(實例315至實例321)之表徵

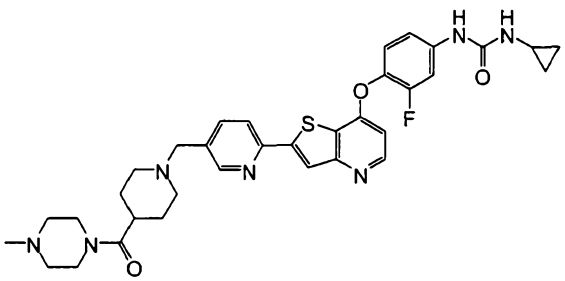
化合物	實例	結構	表徵
475	315	 1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-3-甲酸乙酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.68 (s, 1H), 8.52 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.51 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J*=2.0及8.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.36 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 6.63 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.65 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 4.03 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.58 (d, *J*=14.0, 1H), 3.51 (d, *J*=14 Hz, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.65-2.50 (m, 3H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.69-1.63 (m, 1H), 1.53-1.39 (m, 2H), 0.67-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 590.4 (M+1)。
476	316	 (*S*)-1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-2-甲酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.68 (s, 1H), 8.53 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.51 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=1.8及8.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.36 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.63 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.54 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 3.95 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 6.41 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 3.35-3.31 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.43 (q, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.08 (qd, *J*=6.5及12.4 Hz, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 2H), 0.67-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 562.3 (M+1)。
477	317	 1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)吖丁啶-3-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.76 (s, 1H), 8.53(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.51 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J*=2.0及8.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.64 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.60 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.38-3.29 (m, 3H), 2.57-2.51 (m, 1H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 534.3 (M+1)。

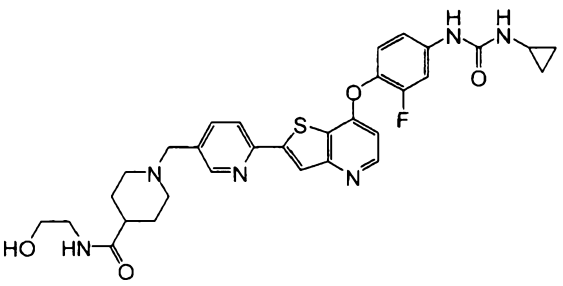
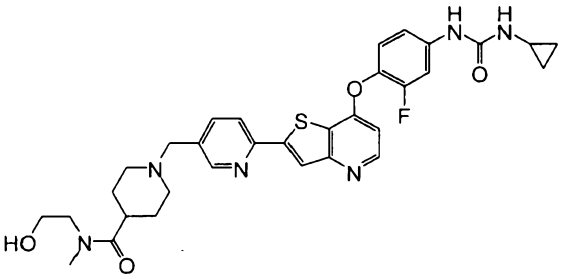
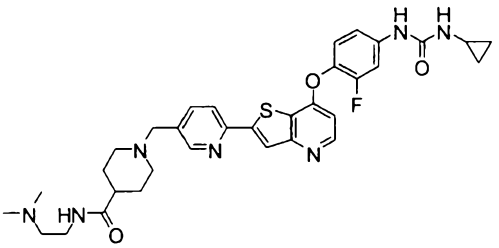
化合物	實例	結構	表徵
478	**318**	 1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-甲酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.71 (s, 1H), 8.55 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J*=2.0及8.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.64 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.68 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 3.63 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.74 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 2.66 (dd, *J*=2.4及9.2 Hz, 1H), 2.59-2.51 (m, 3H), 2.07-1.91 (m, 2H), 0.68-0.63 (m, 2H), 0.45-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 562.5 (M+1)。
480	**320**	 (*S*)- 1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.70 (s, 1H), 8.56 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.51 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J*=2.0及8.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.01 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.56 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.66 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 3.60 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.59-2.51 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.62-1.51 (m, 1H), 1.36 (m, 9H), 0.68-0.63 (m, 2H), 0.45-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 619.3 (M+1)。

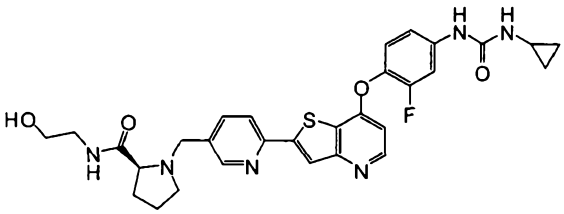
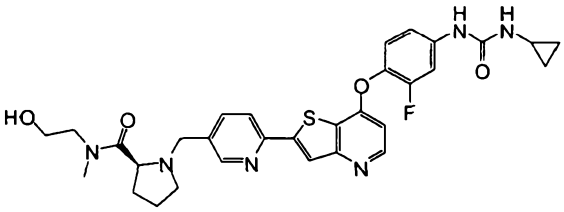
化合物	實例	結構	表徵
481	321		(*R*)- 1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.71 (s, 1H), 8.56 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.51 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J*=1.6及8.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.02 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.66 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 3.60 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 2.71 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 2.59-2.51 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.30 (dd, *J*=5.2及9.2 Hz, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.62-1.51 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 0.68-0.63 (m, 2H), 0.45-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 619.3 (M+1)。

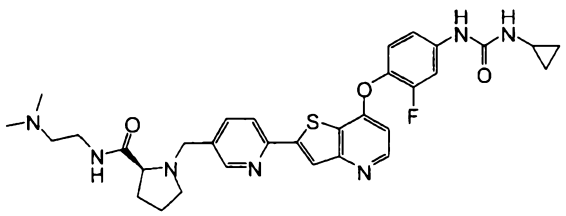
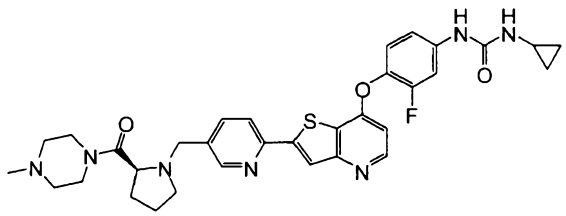
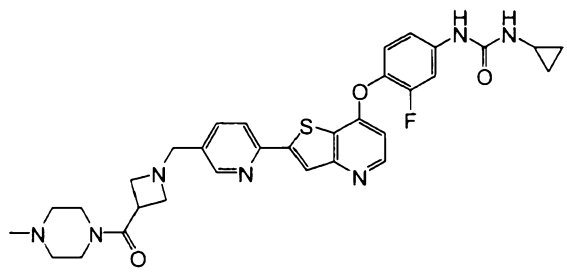
按照上文合成化合物**12**(流程9)所述之程序以酸**62**(實例**45**，表7)及相應胺為起始物合成化合物**482**化合物**494**(實例**322**至實例**334**)。

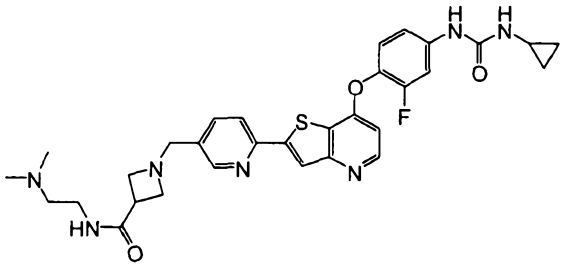
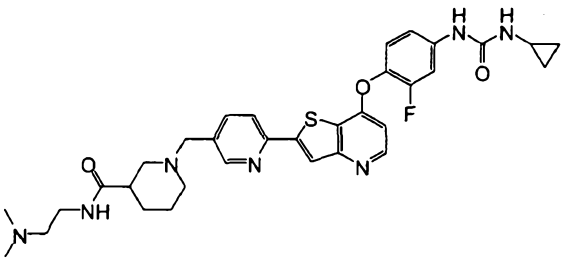
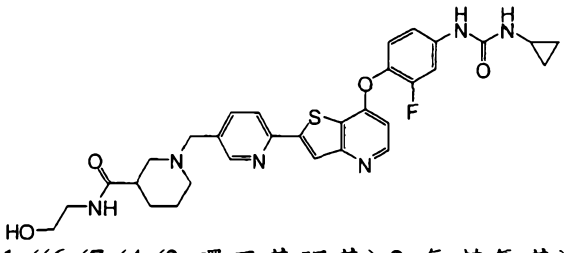
表38. 化合物**482**至化合物**494**(實例**322**至實例**334**)之表徵

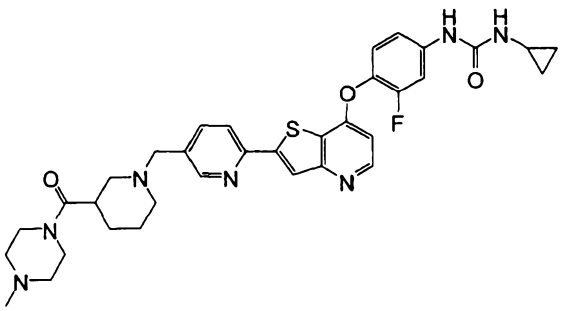
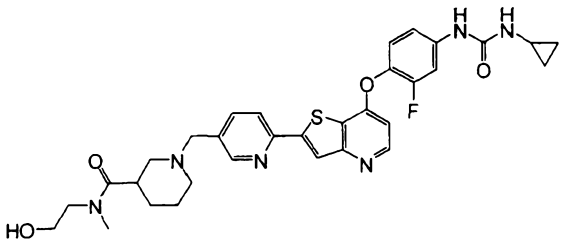
化合物	實例	結構	表徵
482	322		1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.76 (s, 1H), 8.51 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.50 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=1.8及8.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.36 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.64 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.59 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.47-3.38 (m, 4H), 2.85-2.79 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 2H), 2.29-2.18 (m, 5H), 2.15 (s, 3H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.61-1.53 (m, 4H), 0.67-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 644.4 (M+1)。

化合物	實例	結構	表徵
483	**323**	 1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-*N*-(2-羥基乙基)哌啶-4-甲醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.75 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.10 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.36 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.65-6.62 (m, 2H), 4.62 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.53 (bs, 2H), 3.35 (q, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.08 (q, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.67-1.53 (m, 4H), 0.67-0.62 (m, 2H), 0.44-0.39 (m, 2H)。MS (m/z): 605.3 (M+1)。
484	**324**	 1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-*N*-(2-羥基乙基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.77 (s, 1H), 8.54 (bs, 1H), 8.51 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26-8.21 (m, 1H), 7.91-7.82 (m, 1H), 7.72 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.64 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.58 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 4.78及4.60 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 3.60-3.27 (m, 6H), 3.02及2.78 (s, 3H), 2.92-2.77 (m, 2H), 2.70-2.58 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.10-1.93 (m, 2H), 1.69-1.53 (m, 4H), 0.67-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 619.4 (M+1)。
484-A	**324-A**	 1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-N-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-4-甲醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.74(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.51(d, J=5.6 Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 8.23(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.85(dd, J=.6及8.0 Hz, 1H), 7.73(dd, J=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.63(t, J=5.6 Hz, 1H), 7.22-7.17(m, 1H), 6.64(d, J=5.6 Hz, 1H), 6.59(d, J=2.0 Hz, 1H), 3.51(s, 2H), 3.10(q, J=6.6 Hz, 2H), 2.85-2.79(m, 2H), 2.57-2.51(m, 1H), 1.23(t, J=6.8 Hz, 2H), 2.14-2.08(m, 1H), 2.11(s, 6H), 1.98-1.91(m, 2H), 1.65-1.52(m, 4H), 0.66-0.62(m, 2H), 0.45-0.40(m, 2H)。MS (m/z): 632.4 (M+1)。

化合物	實例	結構	表徵
485	**325**	 (*S*)-1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-*N*-(2-羥基乙基)吡咯啶-2-甲醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.89 (s, 1H), 8.64 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J*=2.0及8.4 Hz, 1H), 7.85 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.65 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.74 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 3.86 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 3.53 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 3.39 (q, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.25-3.16 (m, 1H), 3.13-3.06 (m, 2H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 3H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 591.4 (M+1)。
486	**326**	 (*S*)-1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-*N*-(2-羥基乙基)-N-甲基吡咯啶-2-甲醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.89 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.51 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.66 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.83及4.65 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.90-3.65 (m, 2H), 3.61-3.25 (m, 5H), 3.02及2.79 (s, 3H), 2.98-2.58 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.47-2.30 (m, 1H), 2.18-2.04 (m, 1H), 1.81-1.63 (m, 3H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 605.5 (M+1)。

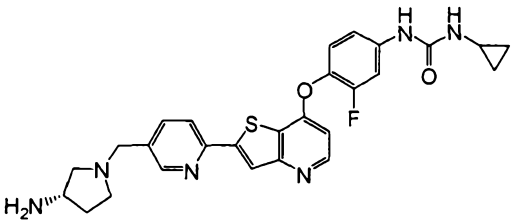
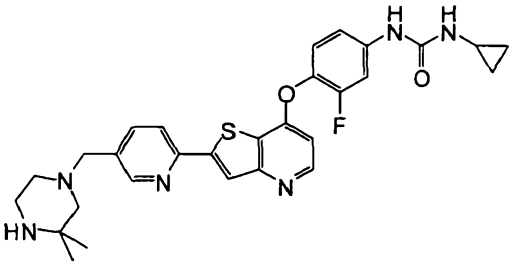
化合物	實例	結構	表徵
487	**327**	 (*S*)-1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-*N*-(2-(二甲胺基)乙基)吡咯啶-2-甲醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.94 (s, 1H), 8.68 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.15-8.07 (m, 1H), 7.97 (dd, *J*=1.6及8.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.0及13.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.69 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.87 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 3.56 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.97-2.80 (m, 3H), 2.57 (bs, 6H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.37-2.29 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.78-1.64 (m, 3H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.44-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 618.1 (M+1)。
488	**328**	 (*S*)-1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((2-(4-甲基哌嗪-1-羰基)吡咯啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.75 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.52 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 6.64 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.59 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.65-3.25 (m, 5H), 3.02-2.90 (m, 1H), 0.59-2.51 (m, 1H), 2.48-2.02 (m, 10H), 1.82-1.65 (m, 3H), 0.68-0.63 (m, 2H), 0.44-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 630.6 (M+1)。
489	**329**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((3-(4-甲基哌嗪-1-羰基)吖丁啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.79 (s, 1H), 8.54 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J*=1.6及8.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.64 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.61 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.65 (bs, 2H), 3.55-3.42 (m, 5H), 3.26 (bs, 4H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.41-2.25 (m, 4H), 2.22 (bs, 3H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.44-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 616.4 (M+1)。

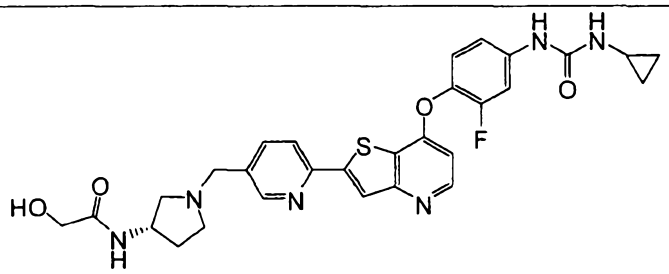
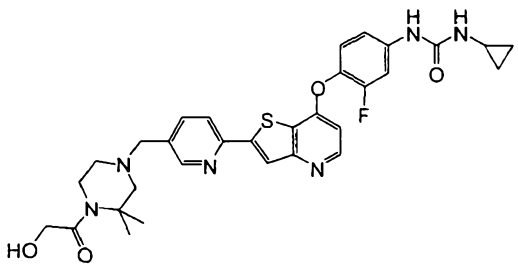
化合物	實例	結構	表徵
490	**330**	 1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-*N*-(2-(二甲胺基)乙基)吖丁啶-3-甲醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.74 (s, 1H), 8.57-8.50 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J*=2.0及8.0 Hz, 1H), 7.79 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=1.6及13.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.64 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.59 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.41-3.35 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 5H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.25 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 2.12 (s, 6H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 604.4 (M+1)。
491	**331**	 1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-*N*-(2-(二甲胺基)乙基)哌啶-3-甲醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.92 (s, 1H), 8.58 (bs, 1H), 8.52 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.35 (bs, 1H), 8.26 (bs, 1H), 8.13 (bs, 1H), 7.87 (bs, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.68(d, *J*=2.8 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.72-3.45 (m, 2H), 3.03 (bs, 2H), 2.92-2.66 (m, 3H), 2.71 (s, 6H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.48-1.22 (m, 8H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.44-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 632.4 (M+1)。
492	**332**	 1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-*N*-(2-羥基乙基)哌啶-3-甲醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.73 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.52 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.99-7.84 (m, 2H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.64 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.58 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 4.63 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.60-3.49 (m, 2H), 3.40-3.28 (m, 2H), 3.07 (q, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.78-2.68 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.13-1.96 (m, 2H), 1.73-1.59 (m, 2H), 1.55-1.32 (m, 2H), 0.68-0.63 (m, 2H), 0.45-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 605.4 (M+1)。

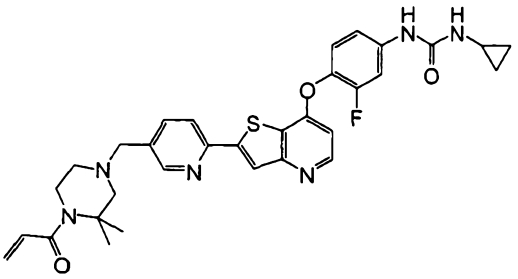
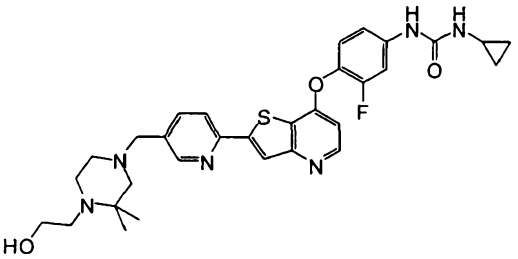
化合物	實例	結構	表徵
493	**333**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((3-(4-甲基哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.76 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.52 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.72 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 6.64 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.06 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.65-3.50 (m, 2H), 3.50-3.37 (m, 4H), 2.87-2.66 (m, 3H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.38-1.90 (m, 9H), 1.73-1.50 (m, 3H), 1.35-1.21 (m, 1H), 0.68-0.63 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 644.5 (M+1)。
494	**334**	 1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-*N*-(2-羥基乙基)-*N*-甲基哌啶-3-甲醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.75 (s, 1H), 8.57-8.53 (m, 1H), 8.52 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.64 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.61 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 4.81及4.59 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.51-3.23 (m, 4H), 3.01及2.76 (s, 3H), 2.94-2.74 (m, 3H), 2.09-1.88 (m, 2H), 1.78-1.48 (m, 3H), 1.35-1.21 (m, 1H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 619.5 (M+1)。

按照與上文合成化合物**13**(實例**10**，流程9)所述類似之程序合成化合物**495**至化合物**496**(實例**335**至實例**336**)。按照上文合成化合物**17**(實例**31**，流程13)所述之程序合成化合物**497**至化合物**499**(實例**337**至實例**339**)。按照合成化合物**582**(實例**412**，流程91)所述程序合成化合物**500**(實例**340**)。

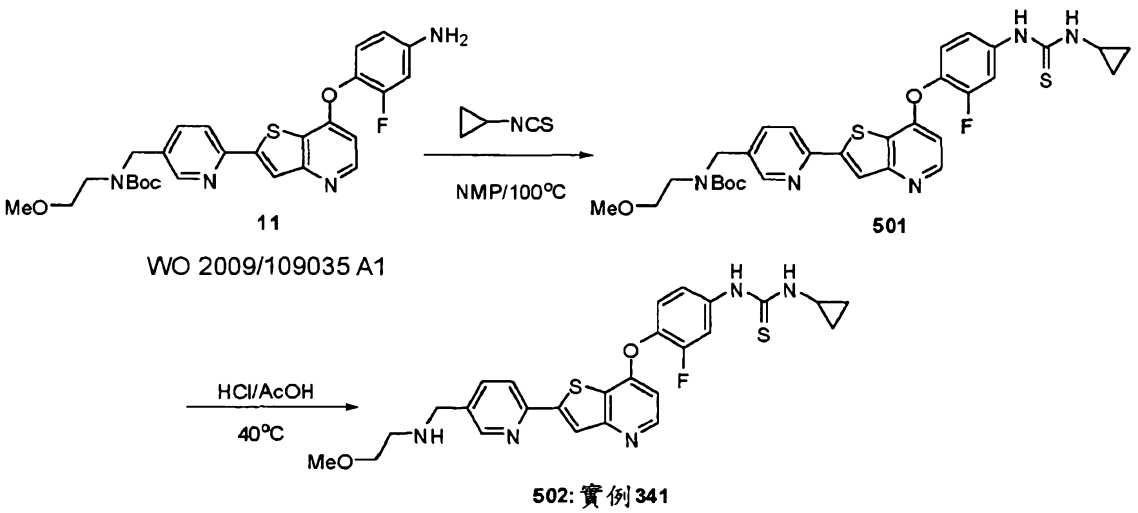
表39. 化合物495至化合物500(實例335至實例340)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
495	335	 (*S*)-1-(4-(2-(5-((3-胺基吡咯啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.76 (s, 1H), 8.55 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.51 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J*=2.0及8.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.64 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.61 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 3.66 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 3.59 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 3.39-3.29 (m, 1H), 2.66 (dd, *J*=6.4及8.8 Hz, 1H), 2.62-2.51 (m, 2H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.16 (dd, *J*=5.2及13.2 Hz, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.75-1.42 (m, 2H), 1.41-1.32 (m, 1H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 519.4 (M+1)。
496	336	 1-環丙基-3-(4-(2-(5-((3,3-二甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 8.54 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.51 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=2.0及8.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.64 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.58 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 3.49 (s, 1H), 2.73 (t, J=4.4 Hz, 1H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.27 (bs, 2H), 2.05 (bs, 2H), 1.03 (s, 6H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 547.5 (M+1)。

497	**337**	 (*S*)-N-(1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)吡咯啶-3-基)-2-羥基乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.79 (s, 1H), 8.58 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J*=2.0及8.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.69 (bs, 1H), 7.37 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.65 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.61 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 5.40 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.77 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.75-3.60 (m, 2H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 1H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 577.5 (M+1)。
498	**338**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-(2-羥基乙醯基)-3,3-二甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.70 (s, 1H), 8.58 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J*=2.0及8.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4及13.6 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.65 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 4.31 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 3.98 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.28 (t, *J*=5.2 Hz, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.46 (t, *J*=5.2 Hz, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.40 (s, 6H), 0.68-0.63 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 605.4 (M+1)。

499	**339**	 1-(4-(2-(5-((4-丙烯醯基-3,3-二甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.71 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J*=2.0及8.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=2.4 及 13.6 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.67 (dd, *J*=10.4及16.4 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 5.96 (dd, *J*=2.4及16.4 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J*=2.4及10.4 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.45 (t, *J*=5.2 Hz, 2H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.47 (t, *J*=5.2 Hz, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.38 (s, 6H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 601.5 (M+1)。
500	**340**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-(2-羥基乙基)-3,3-二甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD-d_4) δ (ppm): 8.61 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.50 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (dd, *J*=2.0 及 8.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J*=2.4 及 13.2 Hz, 1H), 7.34 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 6.67 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.63 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.90-2.10 (m, 9H), 1.14 (s, 6H), 0.82-0.78 (m, 2H), 0.60-0.55 (m, 2H)。MS (m/z): 591.4 (M+1)。

流程 82



實例 502

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙胺基)甲基)吡啶-2-

基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)硫脲(502)

步驟1. (6-(7-(4-(3-環丙基硫脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基(2-甲氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(501)

將異硫氰酸環丙酯(0.353 mL，3.81 mmol)添加至化合物11 [1 g，1.91 mmol，流程9]於NMP(20 mL)中之溶液中。在80℃下加熱溶液3小時且在100℃下加熱4小時。冷卻至室溫之後，藉由添加水來淬滅反應混合物，且用DCM萃取。相繼用水、鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 100 g濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至5/95)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之標題化合物**501**(1.3 g)。MS (m/z): 624.7 (M + H)。

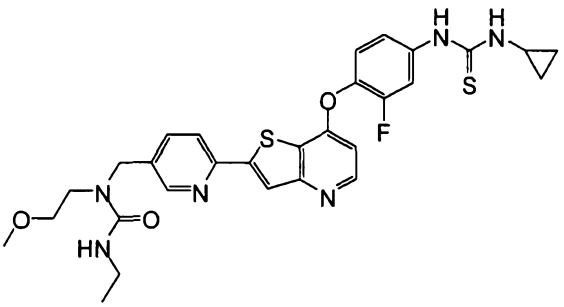
步驟2. 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙胺基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)硫脲(502)

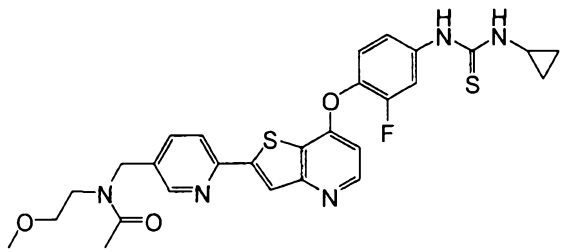
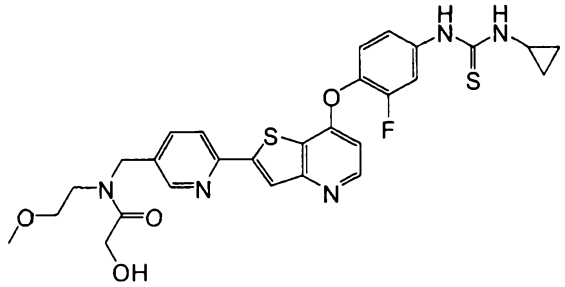
向**501**(1.3 g)於AcOH(10 mL)中之溶液中添加1 M HCl(5.72 mL，5.72 mmol)。在40℃下加熱反應混合物1小時。再添加1 M HCl(2 mL)且在40℃下加熱反應混合物1小時。冷卻至室溫之後，用水稀釋反應混合物且藉由添加4 M NaOH將pH值調節至pH 9。最終，用EtOAc萃取混合物，用鹽水洗滌萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由biotage(SNAP 100 g濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至10/90)純化殘餘物，用MTBE/EtOAc濕磨，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物**502**(325 mg，0.62 mmol，產率33%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.62 (bs,

1H), 8.57 (s, 1H), 8.54 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H), 7.46 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.37 (bs, 1H), 6.66 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.41 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.65 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 0.81-0.75 (m, 2H), 0.63-0.57 (m, 2H)。MS (m/z): 524.6 (M+1)。

按照上文合成化合物**128**(實例**87**)(流程32)所述之程序合成化合物**503**(實例**342**)。按照上文合成化合物**114**(實例**79**)(流程29)所述之程序合成化合物**504**(實例**343**)。按照上文合成化合物**17**(實例**31**)(流程13)所述之程序合成化合物**505**(實例**344**)。

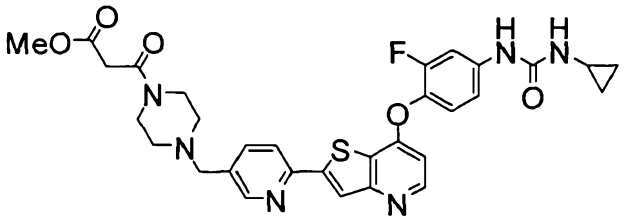
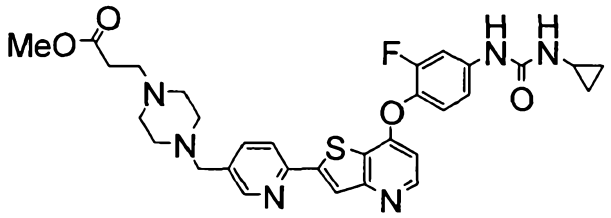
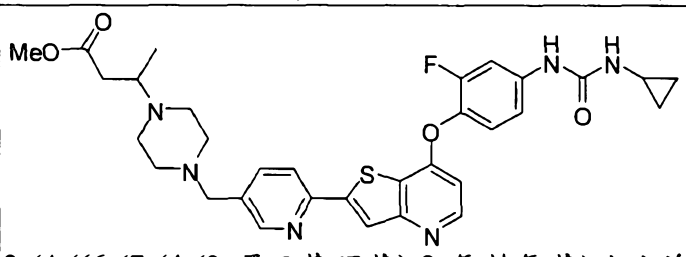
表40. 化合物**503**至化合物**505**(實例**342**至實例**344**)之表徵

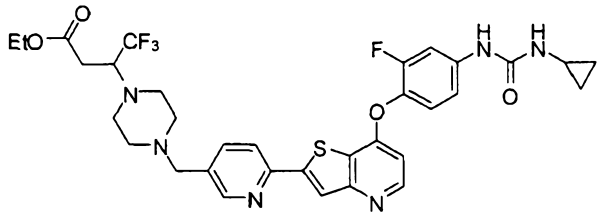
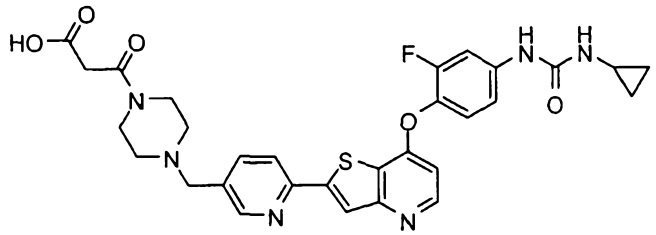
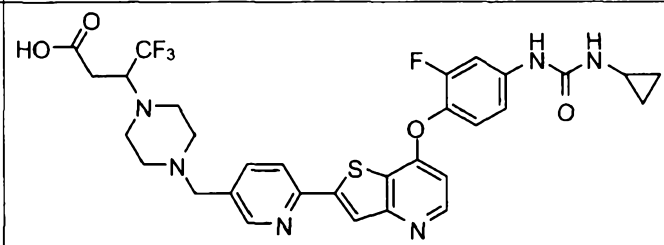
化合物	實例	結構	表徵
503	**342**	 1-((6-(7-(4-(3-環丙基硫脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-3-乙基-1-(2-甲氧基乙基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.54 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.48 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J*=2.0及12.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J*=2.0及8.0 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.36 (bs, 1H), 6.66 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.43 (t, *J*=5.6 Hz, H), 4.53 (s, 2H), 3.44-3.33 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 3.08 (td, *J*=5.2及6.8 Hz, 2H), 1.01 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.81-0.74 (m, 2H), 0.63-0.57 (m, 2H)。MS (m/z): 595.5 (M+1)。

化合物	實例	結構	表徵
504	**343**	 *N*-((6-(7-(4-(3-環丙基硫脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-*N*-(2-甲氧基乙基)乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.58-8.53 (m, 1H), 8.53-8.50 (m, 1H), 8.37及8.34 (s, 1H), 8.29及8.23 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.46 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.38 (bs, 1H), 6. 67及6.66 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.71及4.59 (s, 2H), 3.52-3.40 (m, 4H), 3.24及3.21 (s, 3H), 2.12及2.05 (s, 3H), 0.81-0.75 (m, 2H), 0.63-0.58 (m, 2H)。MS (m/z): 566.3 (M+1)。
505	**344**	 *N*-((6-(7-(4-(3-環丙基硫脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-2-羥基-*N*-(2-甲氧基乙基)乙醯胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.57-8.52 (m, 2H), 8.37及8.35 (s, 1H), 8.29及8.25 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J*=2.0及15.2 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J*=2.0及8.4 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.37 (bs, 1H), 6.66 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.80及4.62 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.63 (bs, 2H), 4.23及4.13 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 3.52-3.41 (m, 4H), 3.22及3.21 (s, 3H), 0.80-0.73 (m, 2H), 0.63-0.57 (m, 2H)。MS (m/z): 582.5 (M+1)。

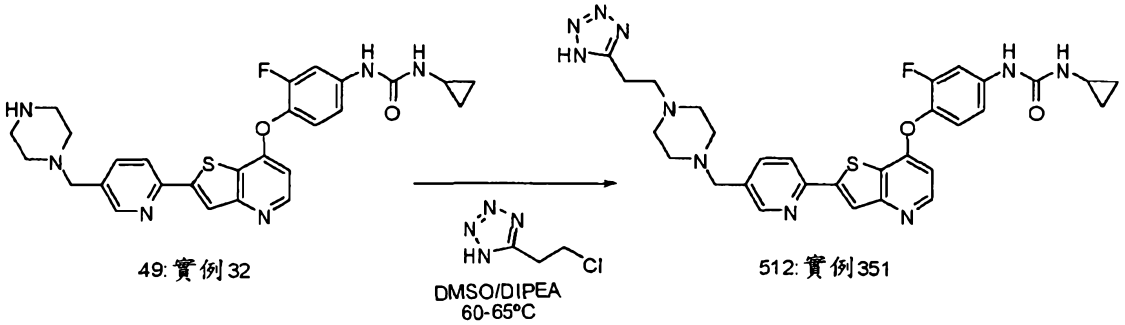
類似於化合物**85**(實例**63**，流程23)，藉由使化合物**49**(實例**32**，流程15)與甲基丙二醯氯試劑反應以一步製備化合物**506**(實例**345**)。類似於化合物**81**(實例**59**，流程22)，藉由使化合物**49**(實例**32**，流程15)與適當邁克爾受體(Michael acceptor)反應以一步製備化合物**507**至化合物**509**(實例**346**實例**348**)。類似於化合物**61**(實例**44**，流程16)，藉由在室溫或60℃下用氫氧化鈉水解酯**506**及**509**，最終藉由製備型HPLC純化以一步製備化合物**510**至化合物**511**(實例**349**至實例**350**)。

表41. 化合物506至化合物511(實例345至實例350)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
506	345		3-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙酸甲酯 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 8.57 (bd, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=8.9, 1.3 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J*=5.3, 0.8 Hz, 1H), 6.58 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.50-3.38 (m, 4H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.46-2.33 (m, 4H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 619.76 (M+H)。
507	346		3-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙酸甲酯 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.74 (s, 1H), 8.54 (bd, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=9.0, 1.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J*=5.5, 0.8 Hz, 1H), 6.60 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 一個CH_2隱藏, 2.59-2.51 (m, 3H), 2.48-2.31 (m, 8H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 605.8 (M+H)。
508	347		3-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丁酸甲酯 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.75 (s, 1H), 8.53 (bd, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=8.9, 1.3 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J*=5.5, 0.8 Hz, 1H), 6.61 (bd, *J*=2.3 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.01 (六重峰, *J*=7.0 Hz, 1H), 2.59-2.51 (m, 1H), 一個CH隱藏, 2.48-2.30 (m, 8H), 2.24 (dd, *J*=14.4, 7.9 Hz, 1H), 0.96 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.37 (m, 2H)。MS (m/z): 619.7 (M+H)。

化合物	實例	結構	表徵
509	348		3-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-4,4,4-三氟丁酸乙酯 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 8.53 (bd, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (dd, *J*=8.1, 0.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=9.0, 1.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J*=5.5, 0.8 Hz, 1H), 6.58 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 4.17-4.04 (m, 2H), 3.82-3.69 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.86-2.52 (m, 7H), 2.44-2.24 (m, 4H), 1.19 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.72-0.59 (m, 2H), 0.49-0.37 (m, 2H)。MS (m/z): 687.6 (M+H)。
510	349		3-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙酸 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.33 (bs, 1H), 8.57 (bd, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.51 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J*=8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.7, 2.5 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.33 (bs, 銨鹽), 7.19 (bd, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.93 (bd, *J*=2.7 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J*=5.5, 0.8 Hz, 1H), 3.58 (bs, 2H), 3.50-3.40 (m, 4H), 一個CH_2隱藏, 2.58-2.51 (m, 1H), 2.45-2.32 (m, 4H), 0.71-0.58 (m, 2H), 0.49-0.34 (m, 2H)。MS (m/z): 605.5 (M+H)。
511	350		3-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-4,4,4-三氟丁酸 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 缺少一個羧酸O**H**, 8.74 (s, 1H), 8.54 (bd, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.5, 2.5 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (bd, *J*=10.3 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J*=5.5, 0.8 Hz, 1H), 6.60 (bd, *J*=2.3 Hz, 1H), 3.78-3.66 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.84-2.74 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 3H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.48-2.28 (m, 5H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.37 (m, 2H)。MS (m/z): 659.6 (M+H)。

流程83



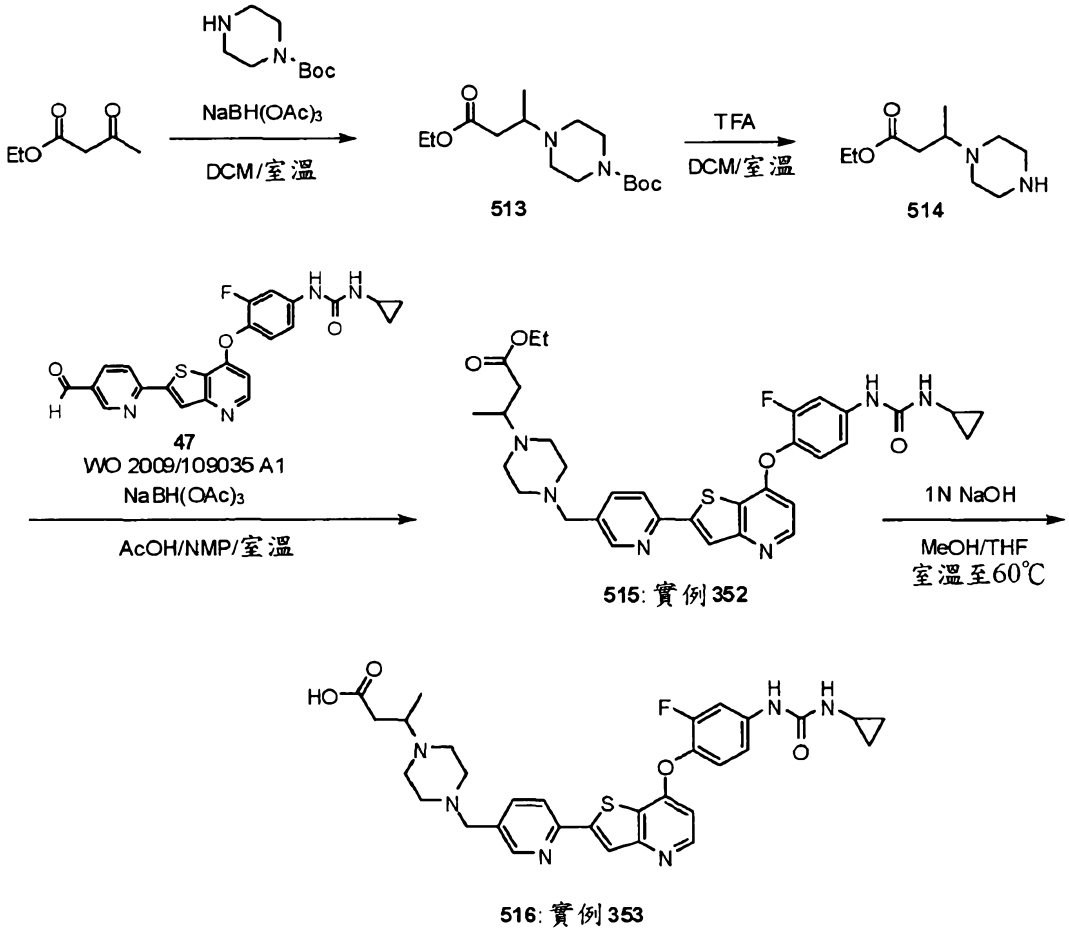
實例351

1-(4-(2-(5-((4-(2-(1*H*-四唑-5-基)乙基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲(512)

在室溫下在氮氣下向攪拌之**49**(300 mg，0.578 mmol，流程15)及DIPEA(303 µl，1.74 mmol)於DMSO(5 ml)中之懸浮液中添加5-(2-氯乙基)-1*H*-四唑(137 mg，1.03 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物1小時，在60℃下加熱隔夜，接著回至室溫。再添加5-(2-氯乙基)-1*H*-四唑(300 mg，2.27 mmol)且在60℃至65℃下加熱反應混合物24小時，接著回至室溫。用水稀釋反應混合物且音波處理。藉由過濾收集固體，用水沖洗且空氣乾燥。藉由Biotage(Snap 25 g濾筒：含2%氫氧化銨之MeOH/DCM：經20 CV 5/95至25/75，接著經20 CV 25/75至50/50；Silia Sep HP 12 g濾筒：含2%氫氧化銨之MeOH/DCM：經20 CV 10/90至30/70，接著經20 CV 30/70至40/60；Snap 30 g KP-C18-HS(逆相)：MeOH/水(微孔)：經40 CV 20/80至95/05)純化粗物質三次，得到呈米色黏性固體狀之所需產物

512(14 mg，0.02 mmol，產率3.9%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 缺少一個NH, 8.74 (s, 1H), 8.54 (bd, J=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=9.0, 1.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, J=5.4, 0.7 Hz, 1H), 6.60 (bd, J=2.5 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.95 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.68 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.59-2.32 (m, 9H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.37 (m, 2H)。MS (m/z): 615.7 (M+H)。

流程84



實例352

3-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丁酸乙酯(515)

步驟1. 4-(4-乙氧基-4-側氧基丁-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(513)

在室溫下在氮氣下攪拌哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1 g，5.37 mmol)、乙醯乙酸乙酯(883 μl，6.98 mmol)於DCM(30 ml)中之溶液30分鐘，接著添加$NaBH(OAc)_3$(2.4 g，10.74 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，藉由添加水淬滅；攪拌15分鐘且緩慢用飽和碳酸氫鈉水溶液(pH值約8至9)稀釋。震盪反應混合物1小時。在分離之後，用DCM萃取水層。經無水硫酸鎂乾燥有機層，過濾且濃縮。藉由Biotage(Snap 50 g濾筒，MeOH/DCM：經20 CV 0/100至5/95，無UV活性)純化殘餘物，得到呈無色黏性油狀之所需產物**513**(1.03 g，3.43 mmol，產率63%)。MS (m/z): 301.4 (M+H)。

步驟2. 3-(哌嗪-1-基)丁酸乙酯(514)

在室溫下攪拌**513**(1.02 g，3.40 mmol)及TFA(10 mL)於DCM(50 mL)中之溶液3小時。濃縮反應混合物(與DCM之共沸物)，用水稀釋，且用飽和碳酸氫鈉水溶液及1 N NaOH將pH值調節至約8至9，且用DCM萃取。經無水硫酸鎂乾燥有機層，過濾且濃縮，得到呈黃色黏性油狀之所需產物**514**(411 mg，2.05 mmol，產率60%)，其未經任何進一步純化即以粗產物用於下一步驟。MS (m/z): 201.3 (M+H)。

步驟3. 3-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丁酸乙酯(515)

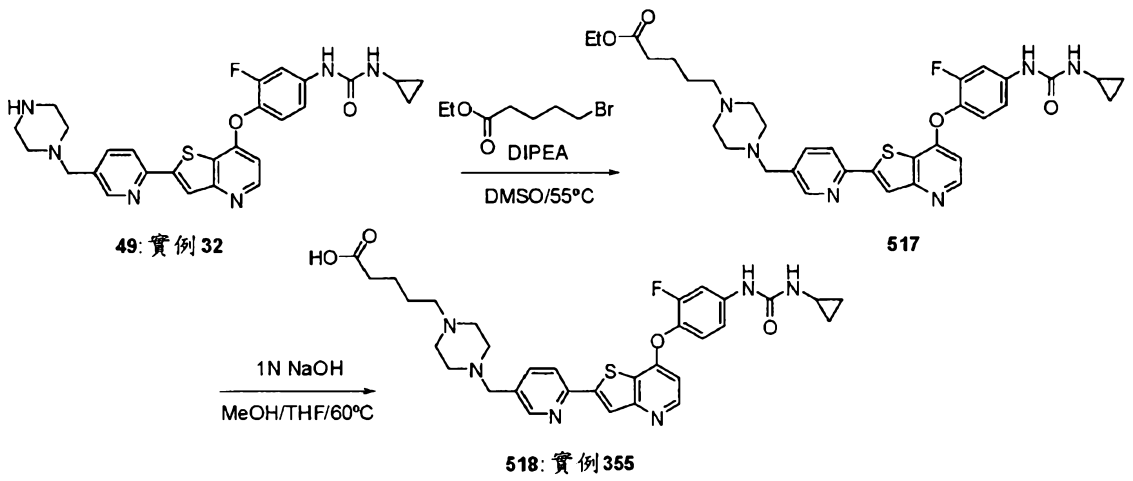
在室溫下在氮氣下音波處理**47**(500 mg，1.12 mmol，流程15)、**514**(268 mg，1.34 mmol)及乙酸(128 μl，2.23 mmol)於NMP(5ml)中之溶液且攪拌1小時。接著添加$NaBH(OAc)_3$(746 mg，3.34 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜，藉由添加水淬滅，攪拌20分鐘且緩慢用飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋。震盪所得混合物10分鐘且音波處理。藉由過濾收集固體，用水沖洗且空氣乾燥，接著藉由Biotage(Snap 50 g濾筒，MeOH/DCM：經20 CV 1/99至12/88；Silia Flash 40 g濾筒，MeOH/DCM：經30 CV 1/99至15/85)純化兩次，得到呈象牙色黏性固體狀之所需產物**514**(297 mg，0.469 mmol，產率42%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.71 (s, 1H), 8.53 (bd, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J*=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=8.9, 1.5 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J*=5.5, 0.8 Hz, 1H), 6.58 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 4.10-3.98 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.01 (六重峰, *J*=7.0 Hz, 1H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.50-2.30 (m, 9H), 2.22 (dd, *J*=14.3, 7.6 Hz, 1H), 1.17 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.96 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 633.5 (M+H)。

實例353

3-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丁酸(516)

向攪拌之**515**(252 mg，0.40 mmol)於MeOH/THF之混合物(10/10 mL)中之溶液中添加1 N NaOH(3.19 mL)。在60℃下加熱反應混合物2小時，濃縮，用水稀釋，用飽和氯化銨水溶液(pH值約5至6)中和，且濕磨30分鐘，用音波處理。藉由過濾分離所得凝膠且空氣乾燥。將固體殘餘物懸浮於MeOH及水中，藉由過濾收集，用水沖洗，空氣乾燥且高真空乾燥。將乾燥固體再溶解於DCM及MeOH之混合物中，過濾溶液，濃縮濾液且以最少量MeOH濕磨殘餘物，音波處理10分鐘，藉由過濾收集，用MeOH沖洗，空氣乾燥且高真空乾燥，得到呈灰白色固體狀之所需產物**515**(130 mg，0.206 mmol，產率51%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)：缺少一個羧酸O**H**, 8.75 (s, 1H), 8.56 (bd, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (bd, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.65 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 6.60 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.14-3.04 (m, 1H), 2.74-2.64 (m, 2H), 2.62-2.34 (m, 8H), 2.15 (dd, *J*=15.6, 6.3 Hz, 1H), 1.00 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 605.5 (M+H)。

流程85



49: 實例32　　517

518: 實例355

實例355

5-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)戊酸(518)

步驟1. 5-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)戊酸乙酯(517)

在室溫下在氮氣下向攪拌之**49**(200 mg，0.39 mmol，流程15)及DIPEA(202 µl，1.16 mmol)於DMSO(5ml)中之溶液中添加4-溴正戊酸乙酯(85 µl，0.58 mmol)，且在50℃至55℃下加熱反應混合物1小時，接著回至室溫。用AcOEt稀釋反應混合物，且相繼用水、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SiliaFlash 25 g濾筒：含2%氫氧化銨之MeOH/DCM：經20 CV 1/99至10/90，接著經10 CV 10/90至15/85；Snap 25 g濾筒：含2%氫氧化銨之MeOH/DCM：經30 CV 1/99至15/85)純化殘餘物兩次，得到呈無色黏性固體狀之所需產

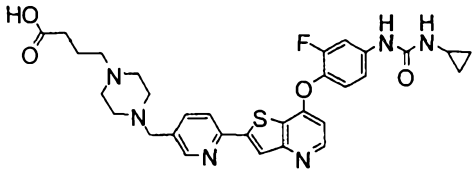
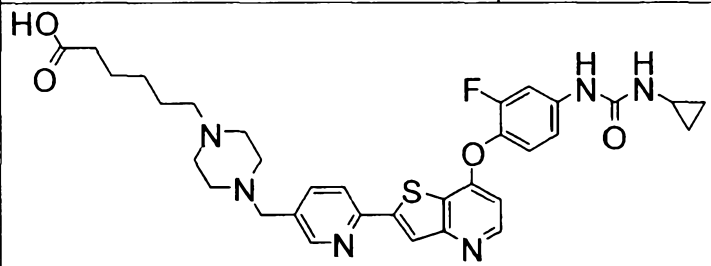
物**517**(94 mg，0.145 mmol，產率37%)。MS (m/z): 647.75 (M+H)。

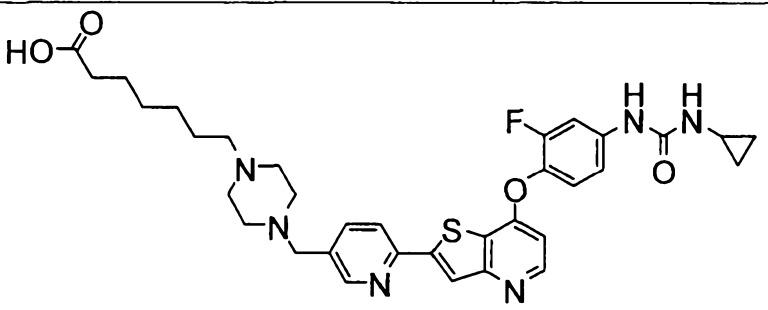
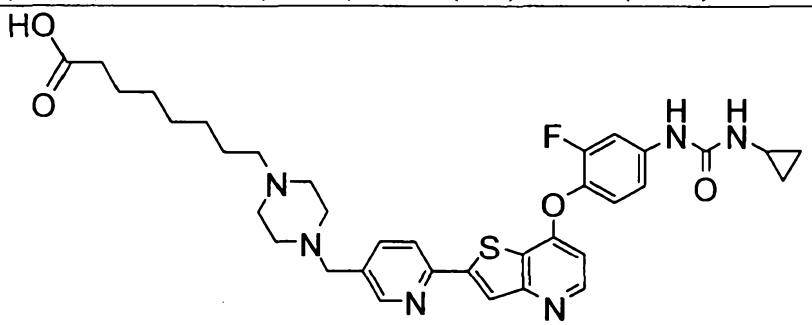
步驟2. 5-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)戊酸(518)

向攪拌之**517**(94 mg，0.145 mmol)於MeOH/THF(5/5 mL)之混合物中之溶液中添加1 N NaOH(1.45 mL)。在60℃下加熱反應混合物1.5小時，接著回至室溫。濃縮反應混合物，用水稀釋，用1 N HCl(pH值約5至6)中和直至出現沈澱。震盪懸浮液15分鐘，且藉由過濾收集凝膠，用水沖洗，高真空乾燥，得到呈白色疏鬆固體狀之所需產物**518**(66 mg，0.107 mmol，產率73%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 缺少羧酸OH, 8.78 (s, 1H), 8.56 (bd, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J*=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=8.9, 1.3 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J*=5.4, 0.7 Hz, 1H), 6.60 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.70-2.30 (m, 11H), 2.26-2.18 (m, 2H), 1.56-1.40 (m, 4H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 619.5 (M+H)。

類似於化合物**518**(實例**355**，流程85)，以**49**(實例**32**，流程15)為起始物以兩步製備化合物**519**至化合物**522**(實例**356**至實例**359**)。

表43. 化合物519至化合物522(實例356至實例359)之表徵

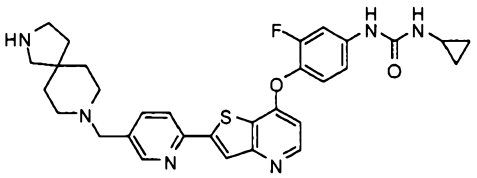
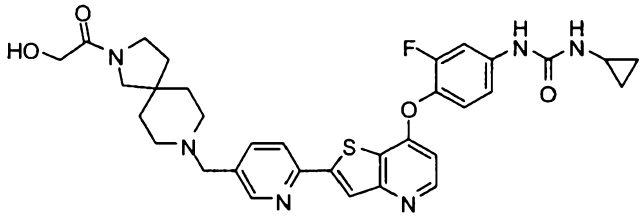
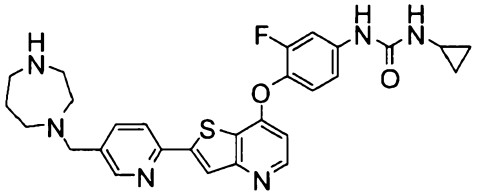
化合物	實例	結構	表徵
519	356	 4-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丁酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)：缺少一個羧酸OH, 8.72 (s, 1H), 8.55 (bd, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.20 (bd, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 6.58 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.49-2.33 (m, 8H), 2.30 (t, *J*=6.9 Hz, 2H), 2.23 (t, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.63 (五重峰, *J*=7.0 Hz, 2H), 0.72-0.59 (m, 2H), 0.49-0.37 (m, 2H)。MS (m/z): 605.7 (M+H)。
520	357	 6-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)己酸 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)：缺少一個羧酸OH, 8.74 (s, 1H), 8.55 (bd, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=9.0, 1.2 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 6.58 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.65-2.24 (m, 11H), 2.19 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.56-1.36 (m, 4H), 1.31-1.20 (m, 2H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.37 (m, 2H)。MS (m/z): 633.6 (M+H)。

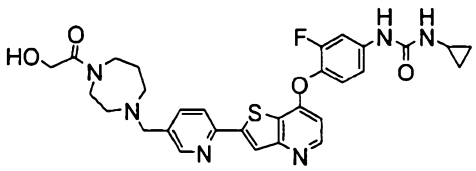
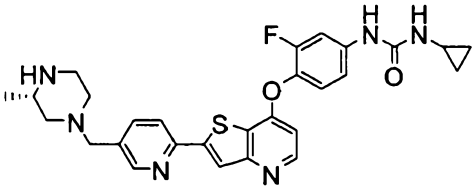
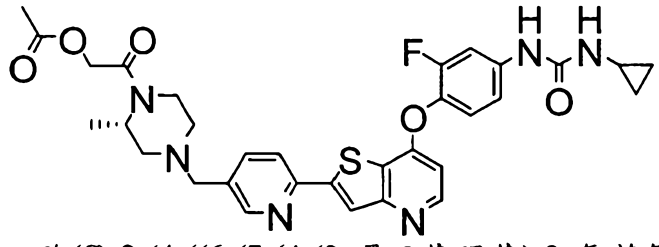
化合物	實例	結構	表徵
521	358		7-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)庚酸 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)：缺少一個羧酸OH, 8.76 (s, 1H), 8.54 (bd, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=8.9, 1.3 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J*=5.4, 0.7 Hz, 1H), 6.62 (bd, *J*=2.2 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.48-2.20 (m, 10H), 2.17 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.56-1.18 (m, 8H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 647.7 (M+H)。
522	359		8-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)辛酸 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)：缺少一個羧酸OH, 8.86 (bs, 1H), 8.54 (bd, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J*=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.5, 2.5 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J*=9.0, 1.4 Hz, 1H), 6.71 (bs, 1H), 6.65 (dd, *J*=5.4, 0.7 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.48-2.27 (m, 8H), 2.23 (dd, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.17 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.53-1.32 (m, 4H), 1.25 (bs, 6H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 661.6 (M+H)。

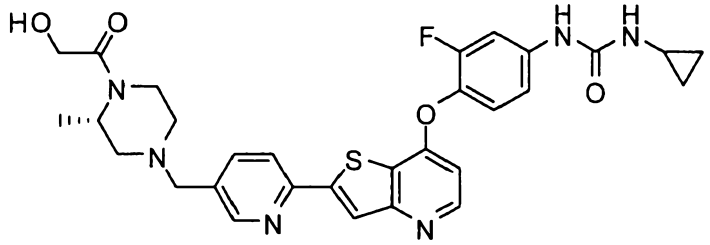
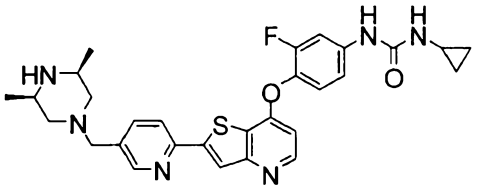
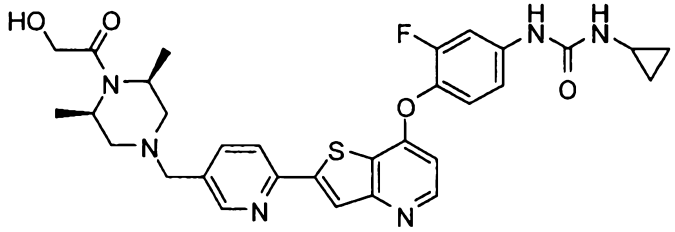
類似於化合物**49**(實例**32**，流程15)，以兩步製備化合物**523**、化合物**525**、化合物**527**及化合物**530**(實例**360**、實例**362**、實例**364**及實例**367**)。類似於化合物**31**(實例**17**，流程13)，分別以**523**、**525**、**527**及**530**為起始物以兩步製備化合物**524**、化合物**526**、化合物**529**及化合物**531**(實例**361**、實例**363**、實例**366**及實例**368**)。化合物**528**(實例**365**)為化

合物**529**(實例**366**)之前驅體，類似於化合物**30**(流程13)進行製備。

表44. 化合物**523**至化合物**531**(實例**360**至實例**368**)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
523	**360**	 1-(4-(2-(5-(2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲	MS (m/z): 573.6 (M+H)。
524	**361**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((2-(2-羥基乙醯基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.73 (s, 1H), 8.55 (bd, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=8.9, 1.3 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J*=5.4, 0.7 Hz, 1H), 6.58 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 4.49及4.46 (2t, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.97 (d, *J*=5.7 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.41-3.33 (m, 2H), 3.18 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.49-2.25 (m, 4H), 1.75 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 1.66 (t, *J*=7.1 Hz, 1H), 1.58-1.44 (m, 4H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.37 (m, 2H)。MS (m/z): 631.6 (M+H)。
525	**362**	 1-(4-(2-(5-((1,4-二氮雜環庚烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲	MS (m/z): 533.4 (M+H)。

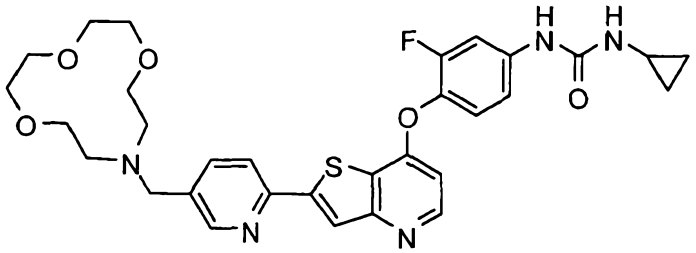
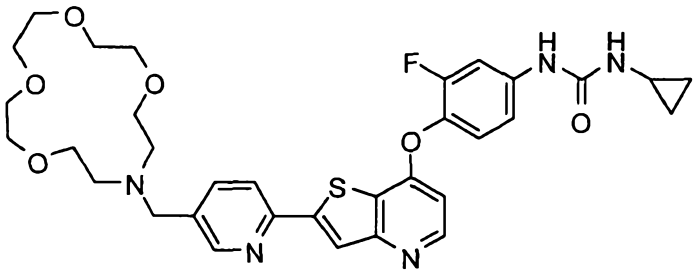
化合物	實例	結構	表徵
526	**363**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-(2-羥基乙醯基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.74 (s, 1H), 8.59-8.55 (m, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=9.0, 1.4 Hz, 1H), 6.65 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 6.60 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 4.43 (dt, *J*=10.2, 5.2 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J*=7.6, 5.5 Hz, 2H), 3.70 (bd, *J*=5.9 Hz, 2H), 3.59-3.50 (m, 2H), 3.43-3.37 (m, 2H), 2.72-2.52 (m, 5H), 1.86-1.71 (m, 2H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 591.5 (M+H)。
527	**364**	 (*S*)-1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((3-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.73 (s, 1H), 8.54 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (dd, *J*=8.0, 0.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=8.9, 1.3 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J*=5.4, 0.9 Hz, 1H), 6.59 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), AB系統(δ_A=3.53, δ_B=3.49, *J*=13.7 Hz, 2H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.74-2.60 (m, 4H), 2.59-2.52 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.61 (t, *J*=10.2 Hz, 1H), 0.90 (d, *J*=6.3 Hz, 3H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H), 缺少一個N**H**。MS (m/z): 533.4 (M+H)。
528	**365**	 乙酸(*S*)-2-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-側氧基乙酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 旋轉異構體之混合物, 8.72 (s, 1H), 8.58 (bd, *J*=1.0 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.5, 2.5 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=9.0, 1.4 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J*=5.3, 0.8 Hz, 1H), 6.58 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 4.98-4.54 (m, 2H), 4.52-4.35 (m, 0.5H), 4.20-3.82 (m, 1H), AB系統(δ_A=3.62, δ_B=3.53, *J*=13.9 Hz, 2H), 一個**H**經水峰隱藏, 3.00-2.74 (m, 1.5H), 2.65 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.27-1.82 (m, 5H), 1.40-1.07 (m, 3H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 633.5 (M+H)。

化合物	實例	結構	表徵
529	**366**	 (*S*)-1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-(2-羥基乙醯基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 旋轉異構體之混合物, 8.74 (s, 1H), 8.58 (bd, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J*=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.5, 2.5 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=8.9, 1.3 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J*=5.3, 0.8 Hz, 1H), 6.60 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 4.51 (bt, *J*=5.5 Hz, 1.5H), 4.28-3.82 (m, 3H), 3.70-3.40 (m, 2.5H), 3.30-2.74 (m, 2H), 2.65 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.24-1.83 (m, 2H), 1.40-1.06 (m, 3H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 591.5 (M+H)。
530	**367**	 1-環丙基-3-(4-(2-(5-(((3*S*,5*R*)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 8.53 (bd, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.5, 2.5 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=8.9, 1.3 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J*=5.4, 0.7 Hz, 1H), 6.58 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.82-2.72 (m, 2H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 1.55 (t, *J*=10.4 Hz, 2H), 0.91 (d, *J*=6.3 Hz, 6H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H), 缺少一個N**H**。MS (m/z): 547.5 (M+H)。
531	**368**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-(((3*S*,5*R*)-4-(2-羥基乙醯基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 8.61 (bd, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J*=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.5, 2.5 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=9.0, 1.4 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J*=5.4, 0.7 Hz, 1H), 6.58 (bd, *J*=2.3 Hz, 1H), 4.44 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.50-3.70 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 2.67 (bd, *J*=11.2 Hz, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.25-2.02 (m, 2H), 1.50-1.10 (m, 6H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 605.4 (M+H)。

類似於化合物**48**(實例**31**，流程15)，藉由用適當胺還原

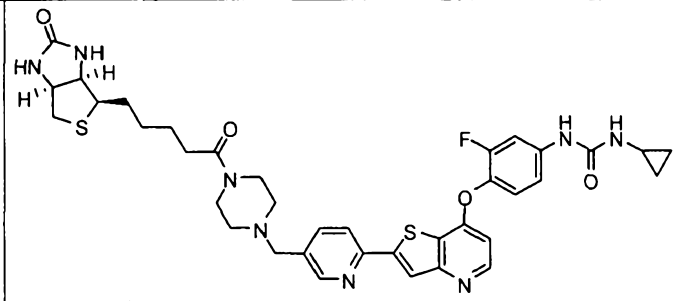
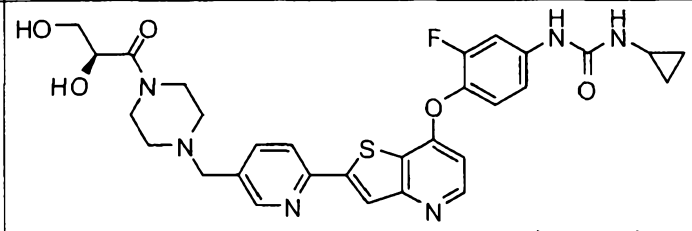
胺化化合物47以一步製備化合物532至化合物533(實例369至實例370)。

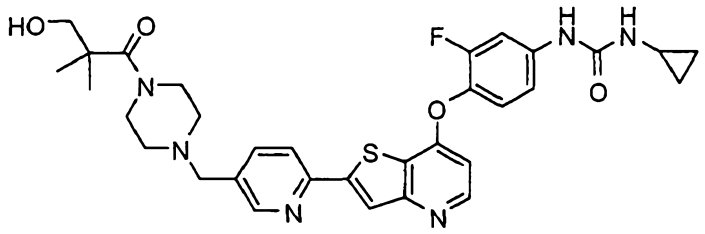
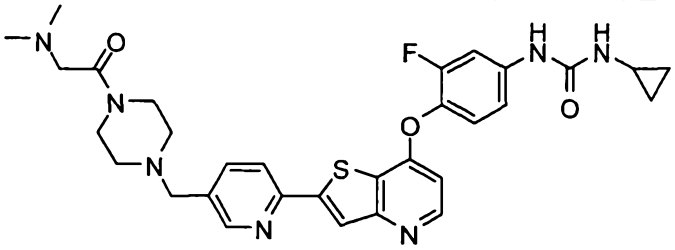
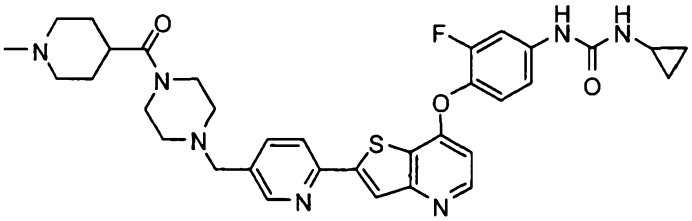
表45. 化合物532至化合物534(實例369至實例371)之表徵

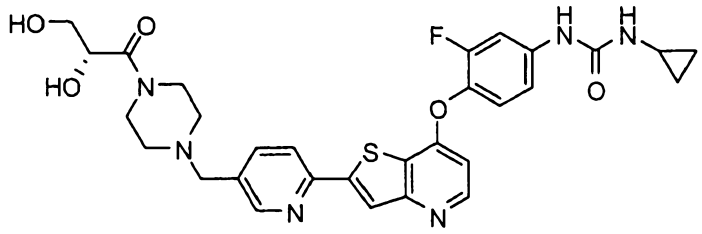
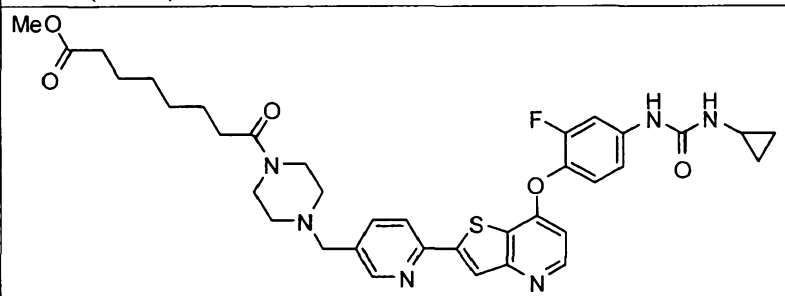
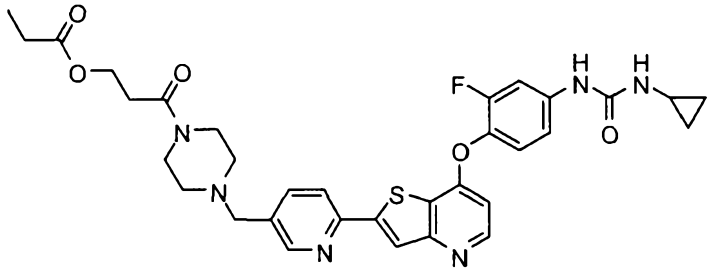
化合物	實例	結構	表徵
532	369		1-(4-(2-(5-((1,4,7-三氧雜-10-氮雜環十二-10-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 8.59 (bd, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.50 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J*=8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J*=13.5, 2.4 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (bd, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.63 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 6.58 (bd, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.63-3.52 (m, 12H), 2.66 (t, *J*=4.7 Hz, 4H), 2.58-2.52 (m, 1H), 0.70-0.59 (m, 2H), 0.47-0.37 (m, 2H)。MS (m/z): 608.5 (M+H)。
533	370		1-(4-(2-(5-((1,4,7,10-四氧雜-13-氮雜環十五-13-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.71 (s, 1H), 8.56 (bd, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.5, 2.5 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=8.8, 1.4 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 6.57 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.62-3.48 (m, 16H), 2.69 (t, *J*=5.9Hz, 4H), 2.59-2.51 (m, 1H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 652.6 (M+H)。

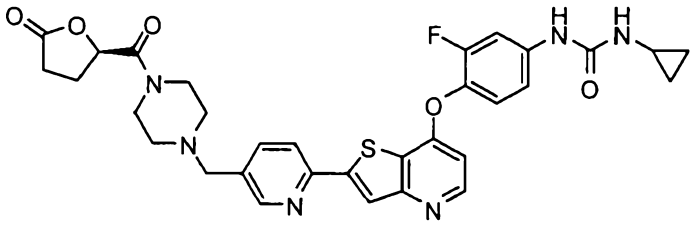
類似於化合物75(流程20)，藉由化合物49與適當甲酸之醯胺偶合反應以一步製備化合物535至化合物543(實例372至實例380)。

表46. 化合物535至化合物543(實例372至實例380)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
535	372		1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-(5-((3a*R*,4*R*,6a*S*)-2-側氧基六氫-1*H*-噻吩并[3,4-*d*]咪唑-4-基)戊醯基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 8.57 (bd, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J*=8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (bd, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J*=5.4, 0.7 Hz, 1H), 6.58 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.52-3.40 (m, 4H), 3.13-3.06 (m, 1H), 2.82 (dd, *J*=12.4, 5.0 Hz, 1H), 2.61-2.51 (m, 2H), 2.44-2.25 (m, 6H), 1.67-1.25 (m, 6H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.37 (m, 2H)。MS (m/z): 745.7 (M+H)。
536	373		(*S*)-1-環丙基-3-(4-(2-(5-((4-(2,3-二羥基丙醯基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)脲 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.18 (bs, 1H), 8.58 (bd, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.36 (bs, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J*=8.9, 1.5 Hz, 1H), 7.01 (bs, 1H), 6.65 (dd, *J*=5.5,0.8 Hz, 1H), 5.05-4.54 (m, 1H), 4.31 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.58-3.36 (m, 6H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.46-2.34 (m, 4H), 0.70-0.57 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 607.6 (M+H)。

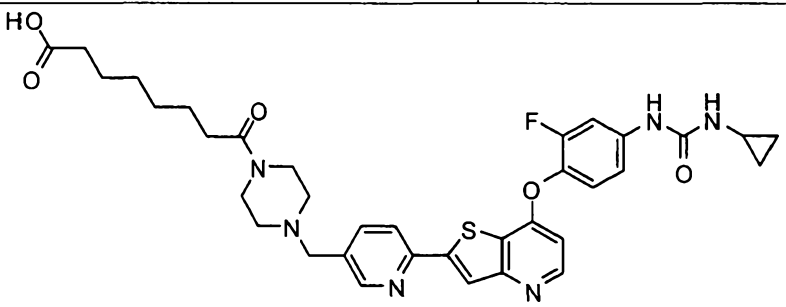
化合物	實例	結構	表徵
537	374		1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-(3-羥基-2,2-二甲基丙醯基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 8.57 (bd, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=8.9, 1.3 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J*=5.3, 0.8 Hz, 1H), 6.58 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 4.52 (t, *J*=5.9 Hz, 1H), 3.62-3.48 (m, 6H), 3.39 (d, *J*=6.1 Hz, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.46-2.34 (m, 4H), 1.13 (s, 6H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 619.6 (M+H)。
538	375		1-環丙基-3-(4-(2-(5-((4-(2-(二甲胺基)乙醯基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)脲 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.73 (s, 1H), 8.57 (bd, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.5, 2.3 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=8.8, 1.4 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J*=5.4, 0.7 Hz, 1H), 6.59 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.57-3.41 (m, 4H), 3.04 (s, 2H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.44-2.31 (m, 4H), 2.15 (s, 6H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 604.6 (M+H)。
539	376		1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-(1-甲基哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.81 (s, 1H), 8.57 (bd, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J*=8.9, 1.3 Hz, 1H), 6.69-6.62 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.54-3.40 (m, 4H), 2.81-2.72 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 一個C**H**隱藏, 2.44-2.30 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 4H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 644.8 (M+H)。

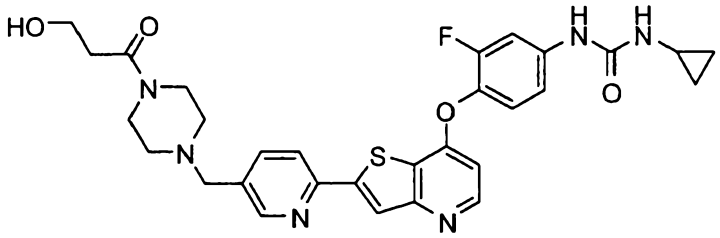
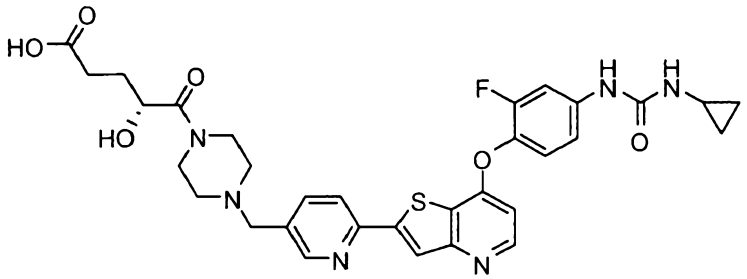
化合物	實例	結構	表徵
540	**377**		(*R*)-1-環丙基-3-(4-(2-(5-((4-(2,3-二羥基丙醯基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)脲 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.78 (s, 1H), 8.57 (bd, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J*=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J*=8.8, 1.4 Hz, 1H), 6.69-6.58 (m, 2H), 4.89 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.68 (t, *J*=5.9 Hz, 1H), 4.31 (q, *J*=5.9 Hz, 1H), 3.64-3.37 (m, 8H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.47-2.33 (m, 4H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 607.6 (M+H)。
541	**378**		8-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-8-側氧基辛酸甲酯 MS (m/z): 689.7 (M+H)。
542	**379**		丙酸3-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙酯 MS (m/z): 647.3 (M+H)。

化合物	實例	結構	表徵
543	380		(*R*)-1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-(5-側氧基四氫呋喃-2-羰基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.71 (s, 1H), 8.58 (bd, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J*=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.20 (bd, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J*=5.4, 0.7 Hz, 1H), 6.57 (bd, *J*=2.3 Hz, 1H), 5.52-5.44 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.60-3.40 (m, 4H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.49-2.31 (m, 7H), 2.19-2.09 (m, 1H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H)。 MS (m/z): 631.2 (M+H)。

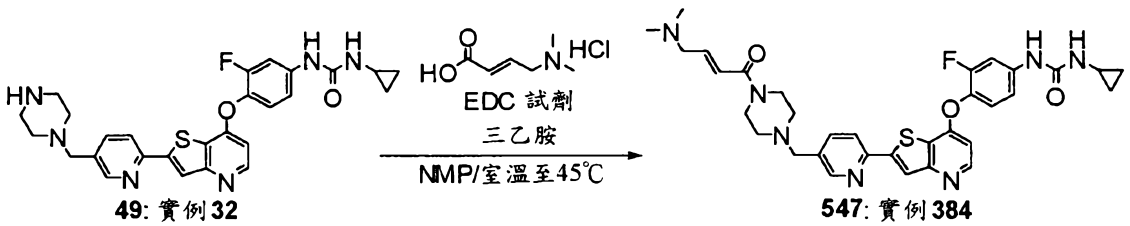
類似於化合物**61**(實例**44**，流程16)，在45℃至或60℃下在氫氧化鈉存在下分別藉由水解酯**541**及**542**及內酯**543**且最終藉由製備型HPLC純化以一步製備化合物**544**至化合物**546**(實例**381**至實例**383**)。

表47. 化合物**544**至化合物**546**(實例**381**至實例**383**)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
544	381		8-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-8-側氧基辛酸 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)：缺少一個羧酸**OH**, 8.81 (bs, 1H), 8.57 (bd, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J*=9.0, 1.4 Hz, 1H), 6.72-6.61 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.49-3.41 (m, 4H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.43-2.23 (m, 6H), 2.17 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.53-1.40 (m, 4H), 1.32-1.20 (m, 4H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 675.7 (M+H)。

化合物	實例	結構	表徵
545	382		1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-(3-羥基丙醯基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.71 (s, 1H), 8.57 (bd, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (dd, *J*=8.1, 0.7 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.5, 2.5 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=8.9, 1.3 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J*=5.3, 0.8 Hz, 1H), 6.57 (bd, *J*=2.7 Hz, 1H), 4.50 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 3.66-3.56 (m, 4H), 3.52-3.42 (m, 4H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.46 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 2.43-2.32 (m, 4H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 591.4 (M+H)。
546	383		(*R*)-5-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-4-羥基-5-側氧基戊酸 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 12.40-11.80 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.57 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.5, 2.5 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (bd, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J*=5.4, 0.9 Hz, 1H), 6.59 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 5.06-4.66 (m, 1H), 4.33-4.21 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.59-3.43 (m, 4H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.47-2.26 (m, 6H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 1H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 649.4 (M+H)。

流程 86



49: 實例 **32**　　**547**: 實例 **384**

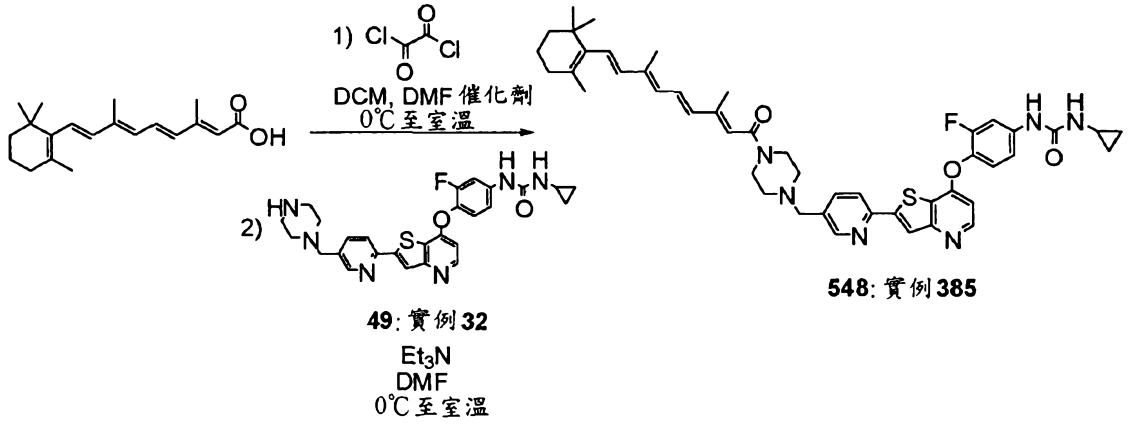
實例 384

(*E*)-1-環丙基-3-(4-(2-(5-((4-(4-(二甲胺基)丁-2-烯醯基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-

氟苯基)脲(547)

在氮氣下在室溫下攪拌反-4-二甲胺基丁烯酸鹽酸鹽(124 mg，0.75 mmol)、EDC鹽酸鹽(248 mg，1.29 mmol)及三乙胺(139 μl，0.995 mmol)於NMP(10 ml)中之溶液40分鐘。接著添加**49**(150 mg，0.25 mmol，0.7 TFA鹽)，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。再添加反-4-二甲胺基丁烯酸鹽酸鹽(124 mg，0.75 mmol)、EDC鹽酸鹽(248 mg，1.29 mmol)，且在45℃下攪拌反應混合物隔夜，接著回至室溫。最終，藉由添加水淬滅及飽和碳酸氫鈉水溶液反應(形成凝膠)。藉由過濾收集凝膠，用水沖洗且空氣乾燥。藉由Biotage(Snap 25 g濾筒：含2%氫氧化銨之MeOH/DCM：經30 CV 1/99至30/70)純化粗產物，得到呈淡象牙色黏性固體狀之所需產物**547**(38 mg，0.06 mmol，產率24%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.78 (s, 1H), 8.56 (bd, J=1.7 Hz, 1H), 8.51 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.37 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.19 (bd, J=8.9 Hz, 1H), 6.64 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.60 (bs, 1H), 6.36 (bd, J=11.6 Hz, 1H), 5.95 (dt, J=11.6, 6.9 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.55-3.43 (m, 4H), 2H經水峰隱藏, 2.59-2.23 (m, 11H), 0.69-0.58 (m, 2H), 0.47-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 630.6 (M+H)。

流程87



實例385

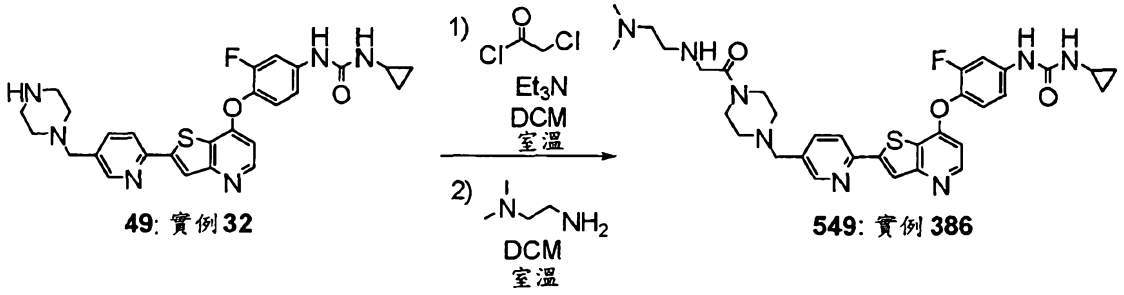
1-環丙基-3-(4-(2-(5-((4-((2*E*,4*E*,6*E*,8*E*)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基環己-1-烯基)壬-2,4,6,8-四烯醯基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)脲

(548)

在0℃下在氮氣下向攪拌之所有反式視黃酸(ATRA)(130 mg，0.43 mmol)於DMF(1 ml)及DCM(6.5 ml)之混合物中之溶液中逐滴添加乙二醯氯(76 μl，0.87 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物50分鐘。減壓移除DCM(不加熱！)且用DMF(2 ml)稀釋剩餘溶液。在0℃下在氮氣下向攪拌之**49**(150 mg，0.29 mmol)及三乙胺(120 μl，0.87 mmol)於DMF(5 ml)中之溶液中緩慢添加醯基氯化物中間物之溶液。一小時之後，在0℃下藉由添加水淬滅反應混合物。震盪所得懸浮液，接著藉由過濾收集固體，用水沖洗且空氣乾燥。藉由Biotage(Snap 25 g濾筒；MeOH/DCM：經30 CV 0/100至5/95，接著經10 CV 05/95至10/90；Snap 25 g濾筒；MeOH/DCM：經30 CV 1/99至10/90)純化粗物質兩

次。合併所需溶離份且濃縮。將殘餘物溶解於MeOH中，濃縮直至出現沈澱。藉由過濾收集固體，用MeOH沖洗且乾燥，得到呈嫩黃色疏鬆固體狀之所需產物**548**(56 mg，0.07 mmol，產率24%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.72 (s, 1H), 8.57 (bd, J=1.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=9.0, 1.4 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=15.3, 11.3 Hz, 1H), 6.65 (dd, J=5.5, 0.8 Hz, 1H), 6.59 (bd, J=2.5 Hz, 1H), 6.39 (d, J=15.1 Hz, 1H), 6.25-6.10 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.57-3.43 (m, 4H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 4H), 2.04-1.96 (m, 5H), 1.95 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.46-1.40 (m, 2H), 1.00 (s, 6H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 801.8 (M+H)。

流程88



49: 實例**32**　　**549**: 實例**386**

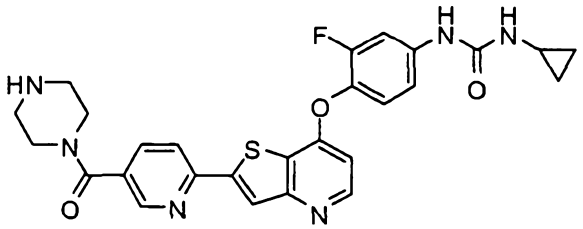
實例386

1-環丙基-3-(4-(2-(5-((4-(2-(2-(二甲胺基)乙胺基)乙醯基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)脲(549)

在氮氣下向攪拌之**49**(100 mg，0.19 mmol)及三乙胺(107 μl，0.77 mmol)於DCM(10 ml)中之溶液中添加氯乙醯氯(19 μl，0.23 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物25分鐘。添加*N,N*-二甲基伸乙基二胺(134 μl，1.16 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜，在40℃下加熱5小時，接著回至室溫。濃縮反應混合物，用水及幾滴1 N NaOH稀釋且音波處理。藉由過濾收集所得凝膠，用水沖洗且空氣乾燥。藉由Biotage [Snap 30 g濾筒KP-C18-HS(逆相)×2：MeOH/水(微孔)：經40 CV 20/80至95/05；Analogix SF 25-40 g濾筒；含2%氫氧化銨之MeOH/DCM：經60 CV 1/99至50/50]純化粗產物三次，得到呈淡黃色黏性固體狀之所需化合物**549**(13 mg，0.02 mmol，產率10%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.75 (s, 1H), 8.56 (bd, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.51 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J*=8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (bd, *J*=8.9 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 6.61 (bd, *J*=1.9 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.50-3.36 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.52 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 2.43-2.31 (m, 4H), 2.27 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 2.10 (s, 6H), 0.70-0.58 (m, 2H), 0.47-0.37 (m, 2H)，缺少一個二級胺**NH**。MS (m/z): 647.6 (M+H)。

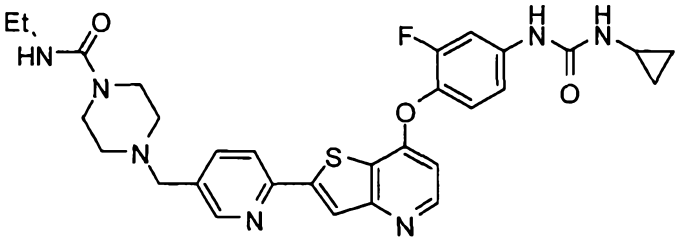
類似於化合物**226**(實例**127**，流程54)藉由**225**(流程54)與1-Boc-哌嗪偶合，之後類似於化合物**49**(實例**32**，流程15)去除Boc保護基以兩步製備化合物**550**(實例**387**)。

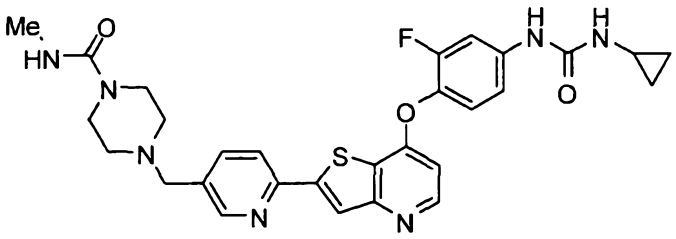
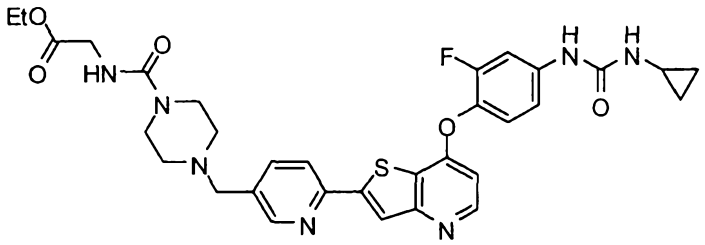
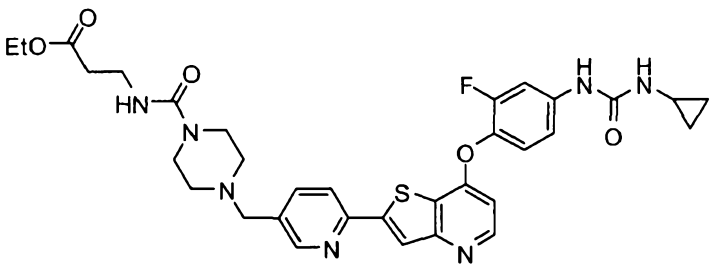
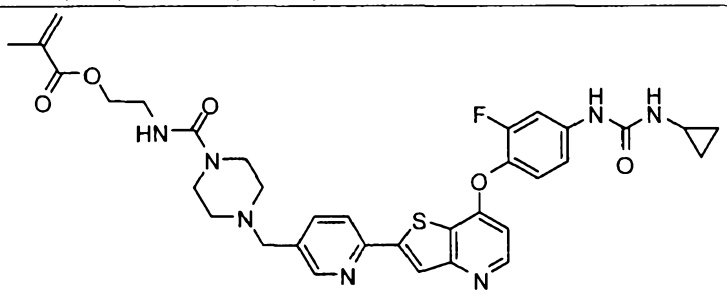
表48. 化合物550(實例387)之表徵

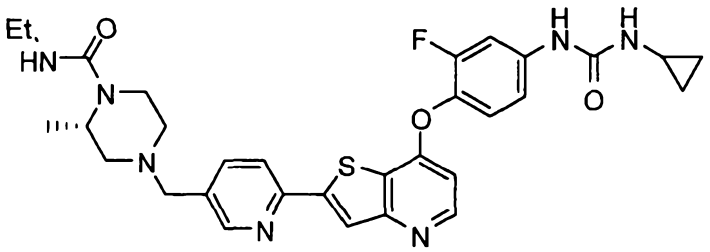
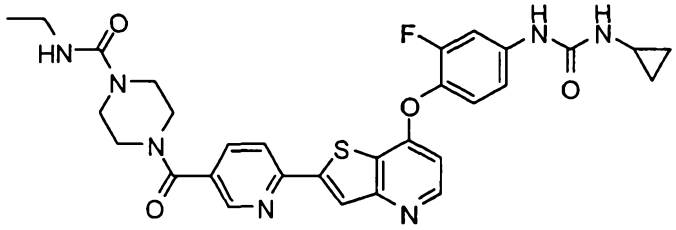
化合物	實例	結構	表徵
550	387		1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-(哌嗪-1-羰基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.75 (bs, 1H), 8.66 (dd, *J*=2.2, 1.0 Hz, 1H), 8.54 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.36 (dd, *J*=8.1, 0.7 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.39 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.20 (bd, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J*=5.4, 0.7 Hz, 1H), 6.65-6.58 (m, 1H), 3.57 (bs, 2H), 3.30 (bs, 2H), 2.81-2.62 (m, 4H), 2.59-2.51 (m, 1H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H), 缺少N**H**。MS (m/z): 533.2 (M+H)。

類似於化合物**128**(實例**87**，流程32)，藉由使**49**(實例**32**)與異氰酸酯試劑反應以一步製備化合物**551**至化合物**555**(實例**388**至實例**392**)。藉由分別使**527**(實例**364**，表44)及**550**(實例**387**，表48)與異氰酸乙酯反應以一步製備化合物**556**及化合物**557**(實例**393**及實例**394**)。

表49. 化合物**551**至化合物**557**(實例**388**至實例**394**)之表徵

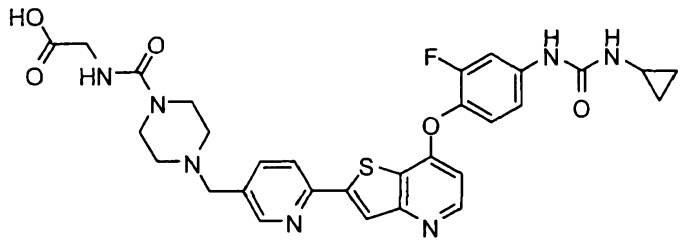
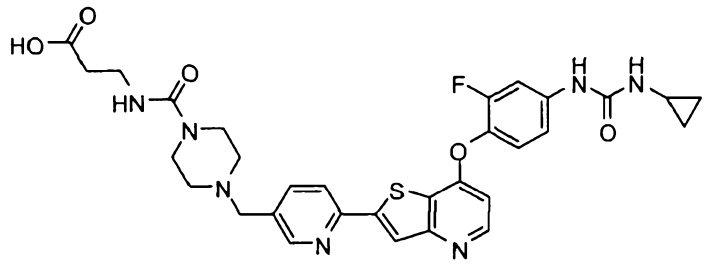
化合物	實例	結構	表徵
551	388		4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-*N*-乙基哌嗪-1-甲醯胺 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.74 (s, 1H), 8.56 (bd, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J*=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.5, 2.5 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=8.8, 1.4 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J*=5.5, 0.8 Hz, 1H), 6.60 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 6.46 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.31-3.24 (m, 4H), 3.07-2.98 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.38-2.31 (m, 4H), 0.99 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 590.6 (M+H)。

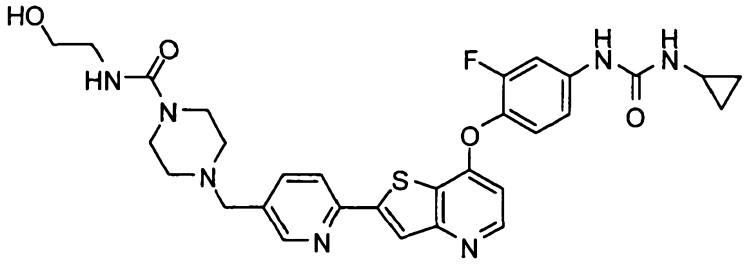
化合物	實例	結構	表徵
552	389		4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-*N*-甲基哌嗪-1-甲醯胺 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.69 (s, 1H), 8.55 (bd, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.51 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J*=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J*=13.5, 2.4 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J*=8.8, 1.3 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 6.56 (bd, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.39 (q, *J*=4.3 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.30-3.20 (m, 4H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.54 (d, *J*=4.3 Hz, 3H), 2.37-2.30 (m, 4H), 0.70-0.59 (m, 2H), 0.47-0.37 (m, 2H)。MS (m/z): 576.4 (M+H)。
553	390		2-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲醯胺基)乙酸乙酯 MS (m/z): 648.3 (M+H)。
554	391		3-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲醯胺基)丙酸乙酯 MS (m/z): 662.3 (M+H)。
555	392		甲基丙烯酸2-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲醯胺基)乙酯 MS (m/z): 674.4 (M+H)。

化合物	實例	結構	表徵
556	393		(*S*)-4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-*N*-乙基-2-甲基哌嗪-1-甲醯胺 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 8.57 (bd, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (dd, *J*=8.1, 0.7 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=8.9, 1.3 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J*=5.4, 0.9 Hz, 1H), 6.58 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 6.39 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.14-4.04 (m, 1H), 3.67 (bd, *J*=12.9 Hz, 1H), AB系統(δ_A=3.59, δ_B=3.49, *J*=14.0 Hz, 2H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.94 (td, *J*=12.6, 3.1 Hz, 1H), 2.78 (bd, *J*=10.8 Hz, 1H), 2.61 (bd, *J*=11.0 Hz, 1H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.08 (dd, *J*=11.1, 3.5 Hz, 1H), 1.95 (td, *J*=11.6, 3.2 Hz, 1H), 1.13 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.99 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 604.5 (M+H)。
557	394		4-(6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)菸鹼醯基)-N-乙基哌嗪-1-甲醯胺 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.73 (s, 1H), 8.70 (dd, *J*=2.0, 0.8 Hz, 1H), 8.55 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (dd, *J*=8.2, 0.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.39 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (bd, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J*=5.5, 0.8 Hz, 1H), 6.63-6.56 (m, 2H), 3.61 (bs, 2H), 3.48-3.30 (m, 6H), 3.10-3.01 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 1.01 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 604.5 (M+H)。

類似於化合物**61**(實例**44**，流程16)，藉由在氫氧化鈉存在下在室溫下水解酯**553**至**555**且最終藉由製備型HPLC純化以一步製備化合物**558**至化合物**560**(實例**395**至實例**397**)。

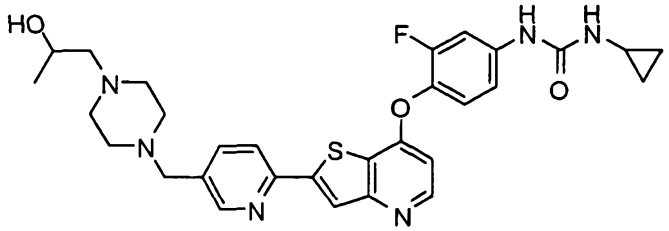
表 50. 化合物 558 至化合物 560(實例 395 至實例 397)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
558	395		2-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲醯胺基)乙酸 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 缺少一個羧酸OH, 9.55 (bs, 1H), 8.55 (bd, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.51 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J*=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J*=13.7, 2.3 Hz, 1H), 7.36 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.35 (bs, 1H), 7.24 (dd, *J*=9.0, 1.4 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J*=5.5, 0.8 Hz, 1H), 6.55-6.40 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.49 (d, *J*=5.1 Hz, 2H), 3.40-3.20 (m, 4H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.44-2.28 (m, 4H), 0.69-0.55 (m, 2H), 0.49-0.35 (m, 2H MS (m/z): 620.5 (M+H)。
559	396		3-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲醯胺基)丙酸 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 缺少一個羧酸OH, 10.12 (bs, 1H), 8.55-8.42 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.90 (bs, 1H), 7.81 (dd, *J*=8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J*=13.8, 2.2 Hz, 1H), 7.33 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J*=9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.77 (bs, 1H), 6.62 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.26 (bs, 4H), 3.16 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.38-2.27 (m, 4H), 2.24-2.14 (m, 2H), 0.67-0.53 (m, 2H), 0.47-0.34 (m, 2H)。MS (m/z): 634.6 (M+H)。

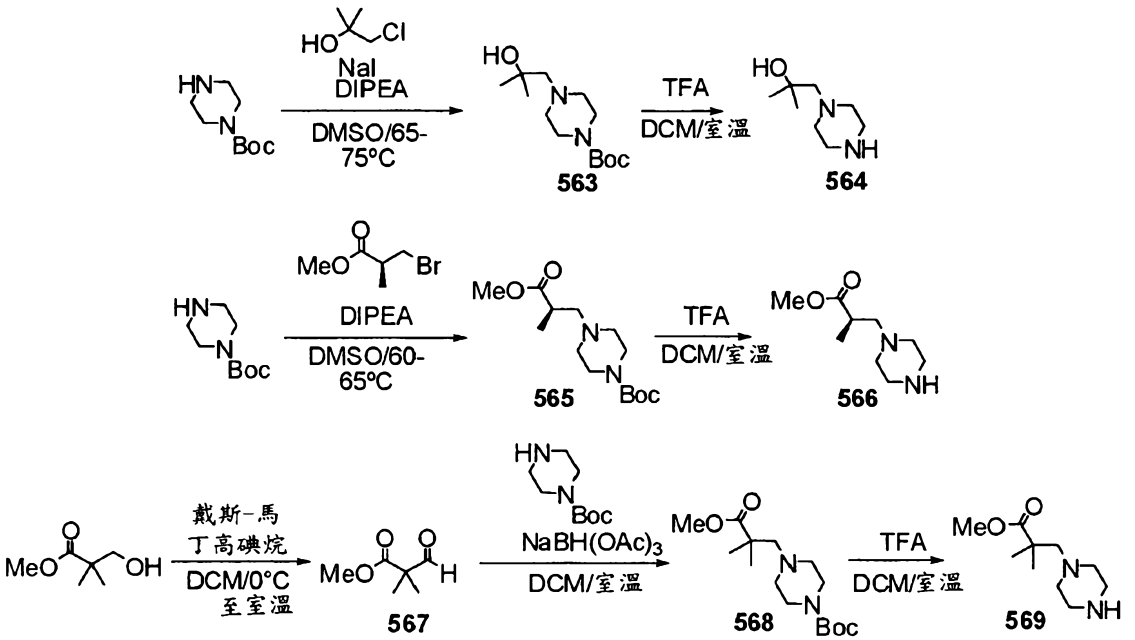
化合物	實例	結構	表徵
560	397		4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-*N*-(2-羥基乙基)哌嗪-1-甲醯胺 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.74 (s, 1H), 8.56 (bd, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J*=8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=8.9, 1.3 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J*=5.5, 0.8 Hz, 1H), 6.58 (bd, *J*=2.7 Hz, 1H), 6.48 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.61 (t, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2H經水峰隱藏, 3.36-3.24 (m, 4H), 3.07 (q, *J*=6.1 Hz, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.42-2.27 (m, 4H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 606.5 (M+H)。

類似於化合物**512**(實例**351**，流程83)，以**49**(實例**32**，流程15)及相應烷基化試劑為起始物以一步製備化合物**562**(實例**399**)。

表51. 化合物**562**(實例**399**)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
562	399		1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-(2-羥基丙基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.77 (s, 1H), 8.54 (bd, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=8.9, 1.3 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J*=5.3, 0.8 Hz, 1H), 6.62 (bd, *J*=2.7 Hz, 1H), 4.23 (bd, *J*=3.7 Hz, 1H), 3.78-3.67 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.49-2.33 (m, 8H), 2.23 (dd, *J*=12.1, 7.0 Hz, 1H), 2.14 (dd, *J*=12.2, 5.6 Hz, 1H), 1.02 (d, *J*=6.3 Hz, 3H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.37 (m, 2H)。MS (m/z): 577.6 (M+H)。

流程89



2-甲基-1-(哌嗪-1-基)丙-2-醇(564)

步驟1. 4-(2-羥基-2-甲基丙基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(563)

在氮氣下在室溫下向攪拌之1-Boc-哌嗪(1.00 g，5.37 mmol)及DIPEA(1.41 ml，8.05 mmol)於DMSO(20 ml)中之溶液中添加1-氯-2-甲基-2-丙醇(1.65 ml，16.11 mmol)，且在65℃至70℃下加熱反應混合物隔夜。添加NaI(161 mg，1.07 mmol)且再添加1-氯-2-甲基-2-丙醇(1.65 ml，16.11 mmol)，且經週末在70℃至75℃下加熱反應混合物。接著用AcOEt稀釋反應混合物，且相繼用含10% $Na_2S_2O_5$之水、水、飽和碳酸氫鈉水溶液、水及鹽水中洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(Snap 25 g濾筒：MeOH/DCM：經20 CV 0/100至5/95，接著經5 CV 5/95至10/90)純化殘餘物，得到呈暗黃色油狀之所需產物**563**(460

mg，1.78 mmol，產率33%)。MS (m/z): 203.11及259.23 (M+H)。

步驟2. 2-甲基-1-(哌嗪-1-基)丙-2-醇(564)

在室溫下攪拌**563**(460 mmol，1.78 mmol)及TFA(5 mL)於DCM(20 mL)中之溶液5小時。濃縮反應混合物(與DCM之共沸物)，用水稀釋，攪拌10分鐘。用1 N NaOH將pH值調節至約10，且用DCM萃取鹼性溶液。經無水硫酸鎂乾燥有機萃取物，過濾，高真空濃縮得到呈暗橙色黏性固體狀之所需產物**564**(170 mg，1.07 mmol，產率60%)。粗產物未經任何進一步純化即用於下一步驟。MS (m/z): 159.13 (M+H)。

(*R*)-2-甲基-3-(哌嗪-1-基)丙酸甲酯(566)

步驟1. (*R*)-4-(3-甲氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(565)

在氮氣下在室溫下向攪拌之1-Boc-哌嗪(1.00 g，5.37 mmol)及DIPEA(2.81 ml，16.11 mmol)於DMSO(20 ml)中之溶液中添加(*S*)-(-)-3-溴-2-甲基丙酸甲酯(1.03 ml，8.05 mmol)，且經週末在60℃至65℃下加熱反應混合物。再添加(*S*)-(-)-3-溴-2-甲基丙酸甲酯(1.03 ml，8.05 mmol)且在65℃下加熱反應混合物隔夜。用AcOEt稀釋反應混合物，且相繼用水、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌。合併水層，用乙酸乙酯萃取、且相繼用水及鹽水洗滌。經無水硫酸鎂乾燥有機層，過濾且濃縮。藉由Biotage(Snap 205 g濾筒：MeOH/DCM：經20 CV 0/100至5/95，接著經5 CV

05/95至10/90)純化殘餘物，得到呈暗黃色油狀之所需產物**565**(523 mg，1.83 mmol，產率34%)。MS (m/z): 231.13及287.27 (M+H)。

步驟2. (*R*)-2-甲基-3-(哌嗪-1-基)丙酸甲酯(566)

在室溫下攪拌**565**(523 mmol，1.83 mmol)及TFA(5 mL)於DCM(15 mL)中之溶液3.5小時。濃縮反應混合物(與DCM之共沸物)，用水稀釋，攪拌10分鐘，且用飽和碳酸氫鈉水溶液及1 N NaOH將pH值調節至約9。用DCM萃取鹼性溶液；經無水硫酸鎂乾燥萃取物，過濾且高真空濃縮，得到呈黃色油狀之所需產物**566**(314 mg，1.68 mmol，產率92%)，其未經任何進一步純化即以粗產物用於下一步驟。MS (m/z): 187.2 (M+H)。

2,2-二甲基-3-(哌嗪-1-基)丙酸甲酯(569)

步驟1. 2,2-二甲基-3-側氧基丙酸甲酯(567)

在0℃下在氮氣下向攪拌之2,2-二甲基-3-羥基丙酸甲酯(1 g，7.57 mmol)於DCM(50 ml)中之溶液中整份添加戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)(3.21 g，7.57 mmol)，且在0℃下攪拌反應混合物1小時，接著在室溫下攪拌45分鐘。冷卻反應混合物至0℃且傾入1 N NaOH溶液(30 mL)中且用DCM萃取。收集有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下部分蒸發(在約25℃下)得到567之溶液，將其儲存於冷凍箱中且未經任何進一步純化即用於下一步驟。

步驟2. 4-(3-甲氧基-2,2-二甲基-3-側氧基丙基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(568)

在室溫下在氮氣下攪拌**567**(0.57 mmol，於25 ml DCM中之粗產物)及1-Boc-哌嗪(1.175 g，6.31 mmol)於DCM(50 ml)中之溶液1小時，接著冷卻至0℃。向冷溶液中整份添加$NaBH(OAc)_3$(4.22 g，18.93 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物1小時，接著在室溫下隔夜，藉由添加水淬滅，攪拌1小時且緩慢用飽和碳酸氫鈉水溶液(pH=7至8)中和。用DCM萃取鹼性溶液。經無水硫酸鎂乾燥有機萃取物，過濾且濃縮。藉由Biotage(Snap 25 g濾筒，MeOH/DCM：經30 CV 0/100至10/90)純化殘餘物，得到呈無色油性液體狀之所需產物**568**(1.137 g，3.79 mmol，產率60%)。MS (m/z): 301.3 (M+H)。

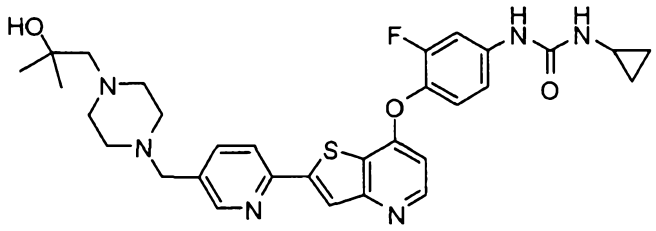
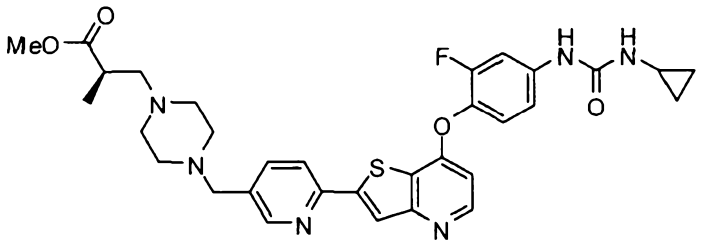
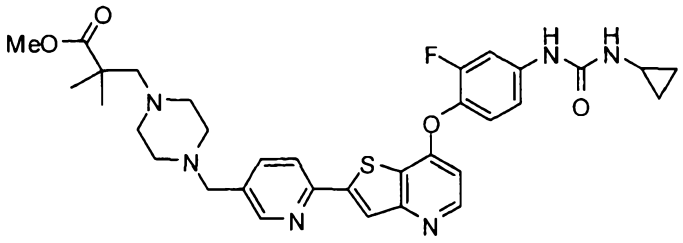
步驟3. 2,2-二甲基-3-(哌嗪-1-基)丙酸甲酯(569)

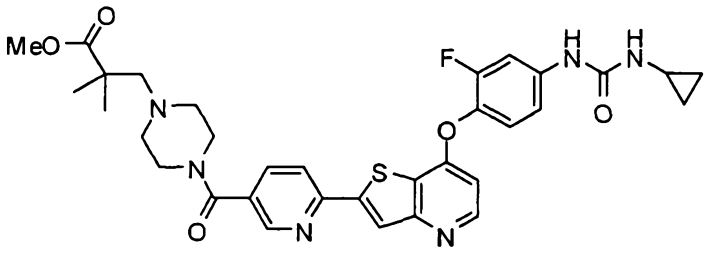
在室溫下攪拌**568**(1.137 g，3.79 mmol)及TFA(15 mL)於DCM(30 mL)中之溶液2.5小時。濃縮反應混合物(與DCM之共沸物)，用水稀釋，攪拌1小時，且用1 N NaOH將pH值調節至約9至10。用DCM萃取鹼性溶液。經無水硫酸鎂乾燥萃取物，過濾，濃縮且高真空乾燥，得到呈淡黃色黏性液體狀之所需產物**569**(667 mg，3.33 mmol，產率88%)。粗物質未經任何進一步純化即用於下一步驟。MS (m/z): 201.1 (M+H)。

類似於上文所述化合物**48**(實例**31**，流程15)，藉由用適當胺還原胺化化合物**47**以一步製備化合物**570**至化合物**572**(實例**400**至實例**402**)。類似於化合物**226**(實例**127**，流程54)，藉由使**225**(流程54)與2,2-二甲基-3-(哌嗪-1-基)丙

酸甲酯569偶合以一步製備化合物573(實例403)。

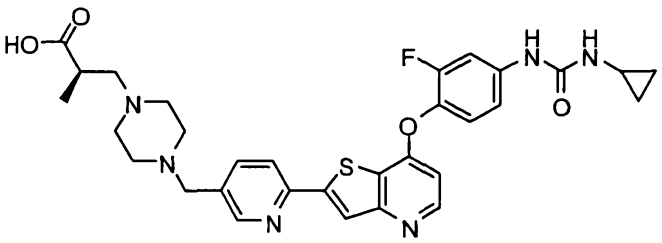
表52. 化合物570至化合物573(實例400至實例403)之表徵

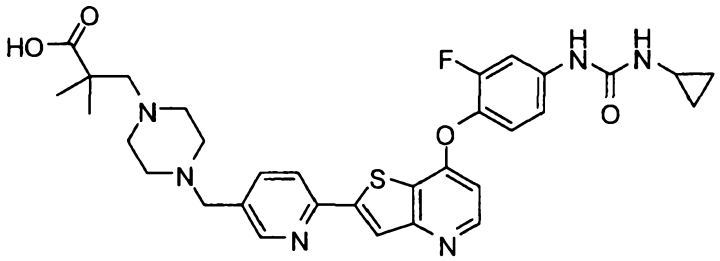
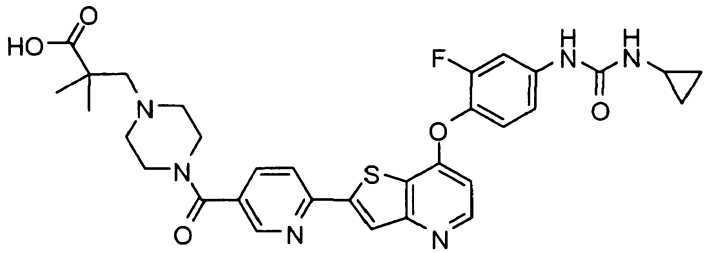
化合物	實例	結構	表徵
570	400		1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-(2-羥基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.76 (bs, 1H), 8.54 (bd, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (bdd, *J*=8.8, 1.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J*=5.4, 0.7 Hz, 1H), 6.62 (bs, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.64-2.50 (m, 5H), 2.48-2.32 (m, 4H), 2.18 (s, 2H), 1.06 (s, 6H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.37 (m, 2H)。MS (m/z): 591.6 (M+H)。
571	401		(*R*)-3-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙酸甲酯 MS (m/z): 619.7 (M+H)。
572	402		3-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基丙酸甲酯 MS (m/z): 633.6 (M+H)。

化合物	實例	結構	表徵
573	403		3-(4-(6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)菸鹼醯基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基丙酸甲酯 MS (m/z): 647.6 (M+H)。

類似於化合物**61**(實例**44**，流程16)，藉由在過量氫氧化鈉存在下在65℃至70℃下水解酯**571**至**573**且最終藉由製備型HPLC純化以一步製備化合物**574**至化合物**576**(實例**404**至實例**406**)。

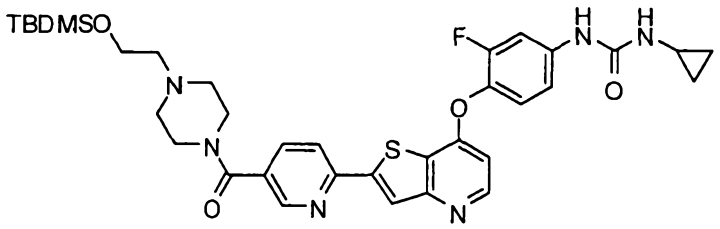
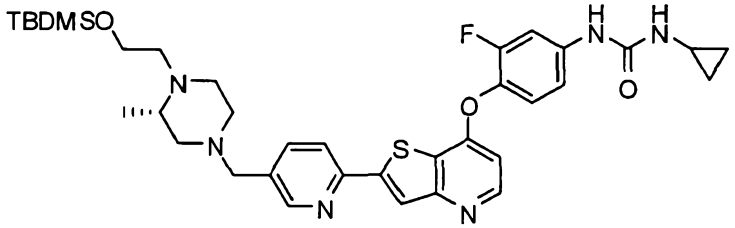
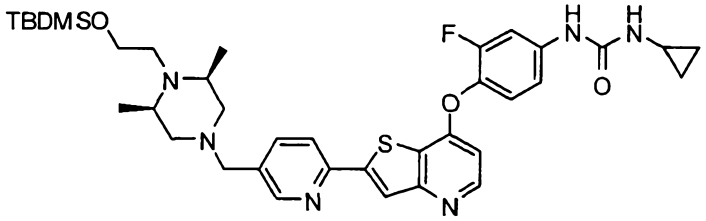
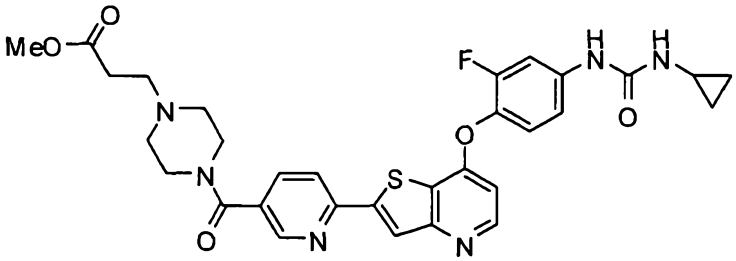
表53. 化合物**574**至化合物**576**(實例**404**至實例**406**)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
574	404		(*R*)-3-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙酸 ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ (ppm): 缺少一個羧酸**OH**,10.34 (bs, 1H), 8.53 (bd, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.50 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.06 (bs, 1H), 7.83 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J*=13.8, 2.4 Hz, 1H), 7.33 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J*=9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J*=5.3, 0.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 一個C**H**隱藏, 2.49-2.18 (m, 10H), 0.97 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.66-0.52 (m, 2H), 0.47-0.34 (m, 2H)。MS (m/z): 605.6 (M+H)。

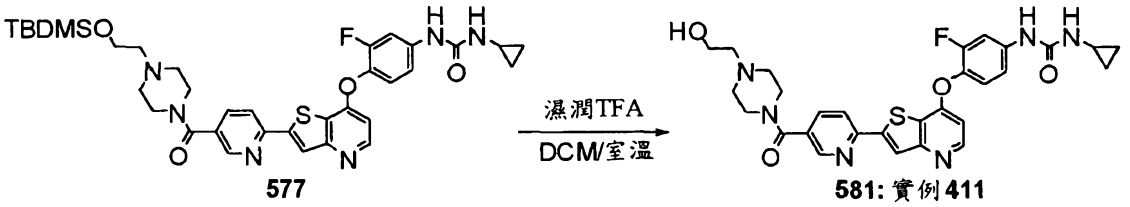
化合物	實例	結構	表徵
575	405		3-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基丙酸 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.54 (bs, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.53 (bd, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (bd, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J*=5.5, 0.6 Hz, 1H), 6.59 (bd, *J*=2.3 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.59-2.52 (m, 1H), 4**H**經溶劑峰隱藏, 2.44 (s, 2H), 2.39 (bs, 4H), 1.05 (s, 6H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 619.6 (M+H)。
576	406		3-(4-(6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)菸鹼醯基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基丙酸 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 缺少羧酸O**H**, 11.22 (bs, 1H), 8.89 (bs, 1H), 8.58 (dd, *J*=2.1, 0.7 Hz, 1H), 8.43 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.9, 2.2 Hz, 1H), 7.34-7.24 (m, 2H), 6.46 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 3.64-3.50 (m, 2H), 3.30-3.18 (m, 2H), 5**H**經溶劑峰隱藏, 2.43 (s, 2H), 1.00 (s, 6H), 0.64-0.50 (m, 2H), 0.45-0.32 (m, 2H)。MS (m/z): 633.6 (M+H)。

類似於化合物**512**(實例**351**，流程83)，分別以**550**(實例**387**)、**527**(實例**364**)及**530**(實例**367**)及過量(2-溴乙氧基)-第三丁基二甲基矽烷為起始物以一步製備中間物**577**至中間物**579**(實例**407**至實例**409**)。類似於化合物**512**(實例**351**，流程83)，以**550**(實例**351**)及過量3-溴丙酸甲酯為起始物以一步製備化合物**580**(實例**410**)。

表54. 中間物577至中間物579及最終化合物580(實例410)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
577	407		1-(4-(2-(5-(4-(2-(三丁基二甲基矽烷氧基)乙基)哌嗪-1-羰基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲 MS (m/z): 691.6 (M+H)。
578	408		(*S*)-1-(4-(2-(5-((4-(2-(三丁基二甲基矽烷氧基)乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲 MS (m/z): 691.6 (M+H)。
579	409		1-(4-(2-(5-(((3S,5R)-4-(2-(三丁基二甲基矽烷氧基)乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲 MS (m/z): 705.7 (M+H)。
580	410		3-(4-(6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)菸鹼醯基)哌嗪-1-基)丙酸甲酯 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.74 (s, 1H), 8.67 (dd, *J*=2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.55 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.36 (dd, *J*=8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.39 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J*=8.9, 1.3 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J*=5.4, 0.7 Hz, 1H), 6.60 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.74-3.52 (m, 5H), 2H經水峰隱藏, 2.65-2.32 (m, 9H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 619.3 (M+H)。

流程90



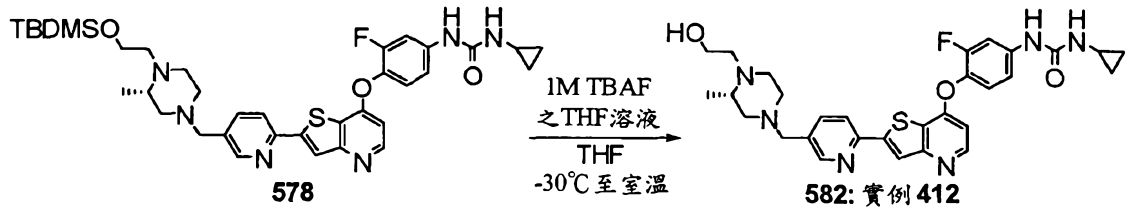
實例411

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-(4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-羰基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(581)

在室溫下攪拌577(190 mmol，0.275 mmol)及濕潤TFA(2 mL)於DCM(5 mL)中之溶液1.5小時。再添加TFA(2 mL)且在室溫下攪拌反應混合物3.5小時且儲存於冷凍箱中隔夜。接著濃縮反應混合物(與DCM之共沸物)，用水稀釋，攪拌5分鐘且用1 N NaOH將pH值調節至約12至13。攪拌所得懸浮液且音波處理30分鐘；藉由過濾收集固體，用水沖洗，且空氣乾燥。藉由Biotage(Snap 25 g濾筒，含2%氫氧化銨之MeOH/DCM：經30 CV 1/99至15/85)純化粗產物，得到呈灰白色粉末狀之所需產物**581**(109 mg，0.19 mmol，產率68%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 8.67 (dd, *J*=2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.54 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.36 (dd, *J*=8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.5, 2.5 Hz, 1H), 7.39 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J*=9.0, 1.2 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J*=5.3, 0.8 Hz, 1H), 6.58 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 4.46 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 3.74-3.56 (m, 2H), 3.51 (q, *J*=5.9 Hz, 2H), 3.44-3.32 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 一個CH_2隱藏, 2.43

(t, J=6.2 Hz, 4H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.37 (m, 2H)。MS (m/z): 577.4 (M+H)。

流程91



實例412

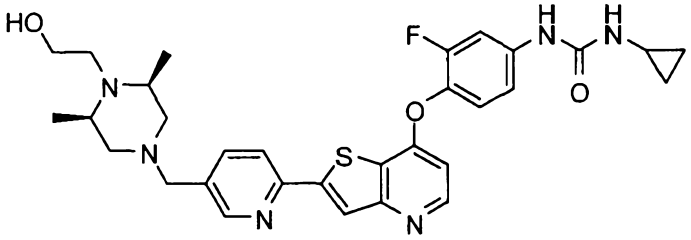
(*S*)-1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-(2-羥基乙基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(582)

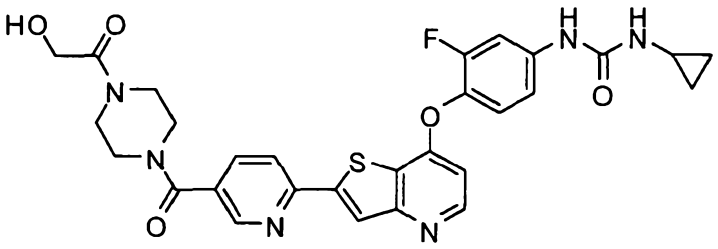
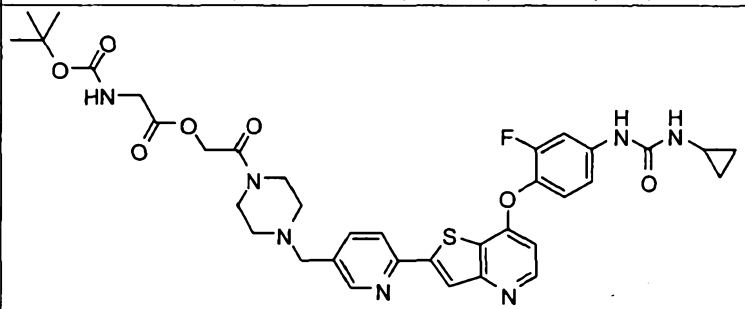
在-30℃下向攪拌之**578**(134 mg，0.20 mmol)於THF(5 ml)中之溶液中添加TBAF之溶液(0.4 ml，0.4 mmol)。經2小時使反應混合物升溫至室溫，且再添加TBAF(1 ml，1 mmol)。在室溫下2小時之後，濃縮反應混合物，用水稀釋且音波處理30分鐘。藉由過濾收集固體，用水沖洗且空氣乾燥。藉由Biotage(Snap 25 g濾筒，含2%氫氧化銨之MeOH/DCM：經20 CV 1/99至20/80)純化粗產物，得到呈白色黏性固體狀之所需產物**578**(99 mg，0.17 mmol，產率86%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 8.54 (bd, J=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (dd, J=8.1, 0.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.5, 2.5 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.8, 1.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, J=5.3, 0.8 Hz, 1H), 6.57 (bd, J=2.5 Hz, 1H), 4.50-4.22 (m, 1H), 3.51 (s,

2H), 3.49-3.41 (m, 2H), 2.88-2.51 (m, 5H), 2.48-2.10 (m, 4H), 1.98-1.80 (m, 1H), 0.96 (d, *J*=6.3 Hz, 3H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 577.5 (M+H)。

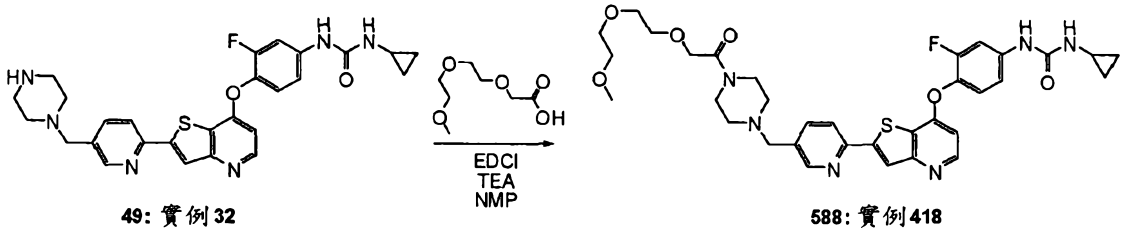
類似於化合物**582**(實例**412**)，以**579**(實例**409**)為起始物藉由用TBAF去除保護基以一步製備化合物**583**(實例**413**)。類似於化合物**31**(實例**17**，流程13)，以**550**(實例**387**)為起始物以兩步製備化合物**584**(實例**414**)。類似於化合物**78**(流程21)，在DMAP及DCC存在下藉由使**74**(實例**54**，流程20)與相應保護之胺基酸偶合以一步製備化合物**585**(實例**415**)。

表55. 化合物**583**至化合物**585**(實例**413**至實例**415**)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
583	**413**		1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-(((3*S*,5*R*)-4-(2-羥基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.79 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.85 (bd, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.5, 2.5 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=8.7, 1.3 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J*=5.4, 0.7 Hz, 1H), 6.61 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 4.60-4.20 (m, 0.6H), 3.60-3.40 (m, 2H), 兩個CH_2隱藏, 2.80-2.51 (m, 5H), 1.95-0.80 (m, 8H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 591.3 (M+H)。

化合物	實例	結構	表徵
584	414		1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-(4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-羰基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.77-8.70 (m, 2H), 8.55 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (dd, *J*=8.2, 0.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.5, 2.5 Hz, 1H), 7.39 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J*=9.1, 1.3 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J*=5.4, 0.7 Hz, 1H), 6.59 (bd, *J*=2.3 Hz, 1H), 4.70 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.21-4.04 (m, 2H), 3.75-3.37 (m, 8H), 2.59-2.51 (m, 1H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 591.4 (M+H)。
585	415		2-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基 2-(丁氧基羰基胺基)乙酸酯 MS (m/z): 734.4 (M+H)。

流程92



49: 實例32　　588: 實例418

實例418

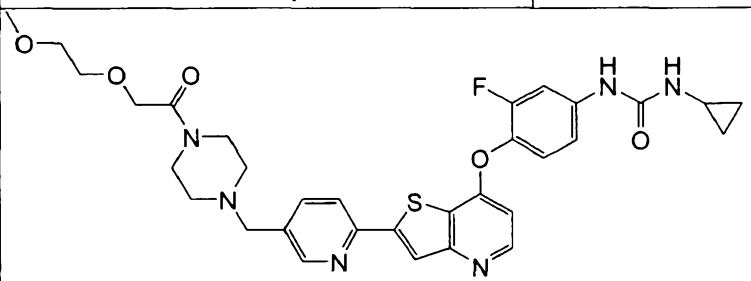
1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙醯基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(588)

向化合物**49**(0.050 g，0.10 mmol，流程15)、2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙醯酸(0.35 g，0.20 mmol)及

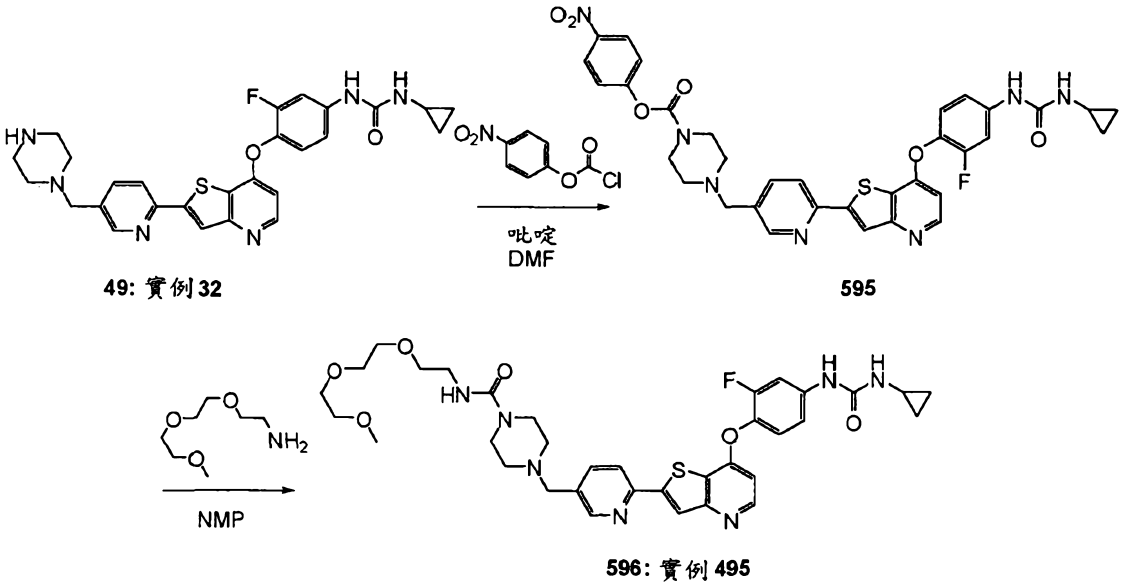
TEA(0.040 g，0.40 mmol)於NMP(1 mL)中之溶液中添加EDCI(0.037 g，1.9 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物24小時，用水稀釋且用EtOAc萃取。用水、鹽水洗滌有機層；經$MgSO_4$乾燥且濃縮。藉由矽膠急驟層析(EtOAc/MeOH)純化殘餘物得到呈白色粉末狀之標題化合物**588**(0.022 g，產率34%)。^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ (ppm): 8.62 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.50 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96 (dd, J=1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=2.7, 13.2 Hz, 1H), 7.33 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.67 (d, J=5.7 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.70-3.54 (m, 14H), 3.68 (s, 3H), 2.63 (tt, J=3.9 Hz, 1H), 2.61-2.54 (m, 4H), 0.83-0.75 (m, 2H), 0.60-0.53 (m, 2H)。[未觀測到兩個NH質子之峰]。MS (m/z): 679.2 (M+H)。

類似於化合物**588**(實例**418**，流程92)，藉由使化合物**49**與適當酸偶合以一步製備化合物**589**(實例**419**)。

表56. 化合物**589**至化合物**591**(實例**419**至實例**421**)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
589	**419**		1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙醯基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲 ^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ (ppm): 8.62 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96 (dd, J=2.4, 8.1 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=2.4, 12.9 Hz, 1H), 7.33 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.67 (dd, J=1.2, 5.4 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.72-3.54 (m, 10H), 3.39 (s, 3H), 2.64 (tt, J=3.6 Hz, 1H), 2.59-2.52 (m, 4H), 0.84-0.76 (m, 2H), 0.60-0.54 (m, 2H)。未觀測到兩個NH質子之峰。 MS (m/z): 635.3 (M+H)。

流程94



49: 實例32　　595

596: 實例495

實例495

4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)哌嗪-1-甲醯胺(596)

步驟1. 4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸4-硝基苯酯(595)

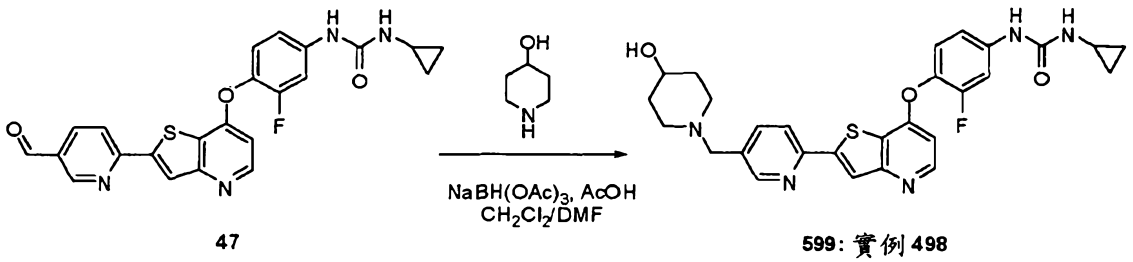
向化合物**49**(0.50 g，0.96 mmol，流程15)及吡啶(0.11 g，1.4 mmol)於DMF(4 mL)中之溶液中添加氯碳酸4-硝基苯酯(0.23 g，1.1 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物1小時，用飽和NH_4Cl水溶液稀釋且用EtOAc-THF(4:1混合物)萃取。收集有機層，用飽和$NaHCO_3$水溶液、水及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮。用t-BuOMe濕磨殘餘物得到呈米色固體狀之標題化合物**595**(0.42 g，產率64%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 8.60 (s, 1H),

8.53 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30-8.26 (m, 3H), 7.91 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=2.4, 10.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.39 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.65 (brs, 4H), 3.49 (brs, 2H), 3.34 (brs, 4H), 2.58-2.54 (m, 1H), 0.70-0.63 (m, 2H), 0.47-0.43 (m, 2H)。

步驟2. 4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)哌嗪-1-甲醯胺(596)

向**595**(0.10 g，0.15 mmol)於NMP(4 mL)中之溶液中添加2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙胺(0.073 g，45 mmol)。在70℃下攪拌所得混合物32小時，用飽和NH_4Cl水溶液稀釋且用EtOAc-THF(4:1混合物)萃取。收集有機層，用飽和$NaHCO_3$水溶液、水及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮。藉由矽膠急驟層析(EtOAc/MeOH)純化殘餘物得到呈非晶固體狀之標題化合物**596**(0.058 g，產率56%)。^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ (ppm): 8.61 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (dd, J=2.4, 8.1 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=2.7, 13.2 Hz, 1H), 7.33 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.67 (dd, J=1.2, 5.4 Hz, 1H), 3.70-3.61 (m, 8H), 3.57-3.52 (m, 4H), 3.50-3.43 (m, 4H), 3.40-3.25 (m,5H), 2.64 (tt, J=3.6 Hz, 1H), 2.62-2.49 (m, 4H), 0.82-0.76 (m, 2H), 0.60-0.54 (m, 2H)。[未觀測到兩個NH質子之峰]。MS (m/z): 708.4 (M+H)。

流程95



47

599: 實例498

WO 2009/109035 A1

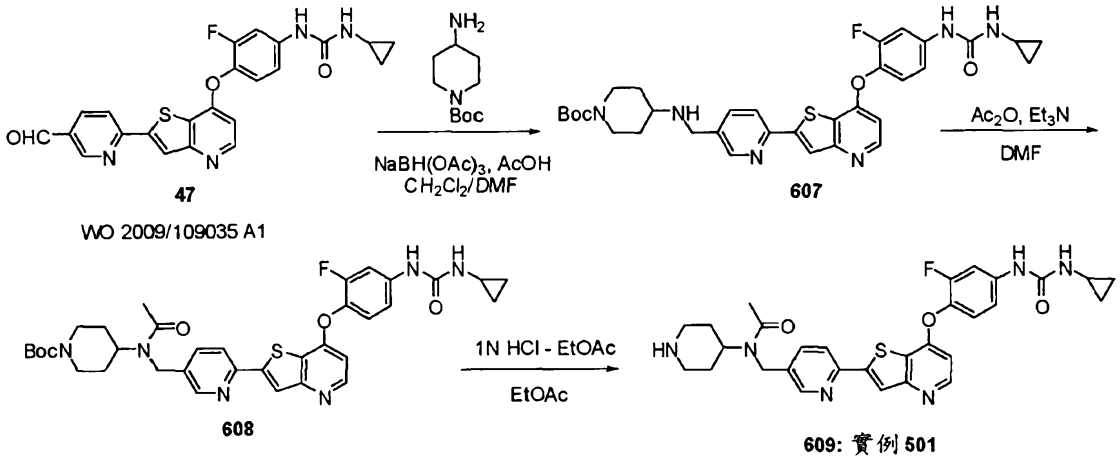
實例498

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(599)

在室溫下向醛**47**(0.3 g，0.669 mmol)於DCM(9 mL)與DMF(3 mL)之混合物中之懸浮液中添加4-羥基哌啶(0.135 g，1.34 mmol)及乙酸(0.08 mL，1.34 mmol)。攪拌反應混合物30分鐘；添加$NaBH(OAc)_3$(0.425 g，2.00 mmol)且攪拌反應混合物隔夜。再添加4-羥基哌啶(0.135 g，1.34 mmol)及$NaBH(OAc)_3$(0.425 g，2.00 mmol)至反應混合物中，在室溫下攪拌4小時，接著藉由添加飽和$NaHCO_3$溶液淬滅且用DCM/MeOH萃取。用鹽水洗滌有機層且經$MgSO_4$乾燥且濃縮。藉由矽膠急驟層析(DCM/MeOH：90/10至75/25)純化粗產物，接著用MeOH濕磨，得到呈棕色固體狀之標題化合物**599**(0.17 g，產率48%)。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.71(s, 1H), 8.56-8.53(m, 1H), 8.52(d, J=5.4 Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 8.23(d, J=8.1Hz, 1H), 7.85(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.73(dd, J=13.5, 2.4Hz, 1H), 7.38(t, J=9.0Hz, 1H), 7.24-7.18(m, 1H), 6.65(d, J=5.4Hz, 1H), 6.56(d,J=2.1Hz, 1H), 4.58(d, J=4.2Hz, 1H), 3.54(s,

2H), 3.50-3.40(m, 1H), 2.75-2.65(m, 2H), 2.60-2.50(m, 1H), 2.19-2.05(m, 2H), 1.80-1.65(m, 2H), 1.50-1.35(m, 2H), 0.71-0.64(m, 2H), 0.48-0.40(m, 2H)。

流程98



實例501

N-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-N-(哌啶-4-基)乙醯胺(609)

步驟1. 4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(607)

在室溫下向醛**47**(0.3 g，0.669 mmol)於DCM(9 mL)與DMF(3 mL)之混合物中之懸浮液中添加4-胺基-Boc-哌啶(0.27 g，1.34 mmol)及乙酸(80 μl，1.34 mmol)。攪拌反應混合物1.5小時，用$NaBH(OAc)_3$(0.425 g，2.00 mmol)處理且攪拌隔夜，接著藉由添加飽和$NaHCO_3$溶液淬滅且用DCM/MeOH萃取。用鹽水洗滌萃取物，經$MgSO_4$乾燥且濃縮。藉由矽膠急驟層析(EtOAc/MeOH：93/7至84/16)純化

殘餘物得到呈淡棕色固體狀之標題化合物**607**(0.355 g，產率84%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.69 (s, 1H), 8.58 (brs, 1H), 8.51 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.91 (dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 7.72 (dd, J=13.5, 1.8Hz, 1H), 7.37 (t, J=9.0Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 6.64 (d, J=5.4Hz, 1H), 6.55 (d, J=2.7Hz, 1H), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.90-2.65 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.25-1.10 (m, 2H), 0.71-0.62 (m, 2H), 0.48-0.40 (m, 2H)。

步驟2. 4-(*N*-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)乙醯胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(608)

在室溫下向**607**(0.355 g，0.561 mmol)於DMF(5 mL)中之溶液中添加TEA(0.2 mL，1.4 mmol)及Ac_2O(0.12 mL，1.12 mmol)。在55℃下攪拌反應混合物隔夜，用水稀釋且用EtOAc/MeOH萃取。用鹽水洗滌有機層，經$MgSO_4$乾燥且濃縮。藉由矽膠急驟層析(EtOAc/MeOH：90/10)純化殘餘物得到呈白色非晶固體狀之標題化合物**608**(0.314 g，83%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.70 (s, 1H), 8.55-8.47 (m, 2H), 8.34 (s, 0.32H), 8.30 (s, 0.78H), 8.26 (d, J=8.4Hz, 0.3H), 8.18 (d, J=8.4Hz, 0.7H), 7.83-7.69 (m, 2H), 7.38 (t, J=9.0Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 6.68-6.62 (m, 1H), 6.56 (d, J=2.7Hz, 1H), 4.67 (s, 0.7H), 4.54 (s, 1.3H), 4.05-3.85 (m, 3H), 2.85-2.65 (m, 2H), 2.61-2.50 (m,

1H), 2.23 (s, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.70-1.40 (m, 4H), 1.40-1.32 (m, 9H), 0.71-0.62 (m, 2H), 0.48-0.40 (m, 2H)。

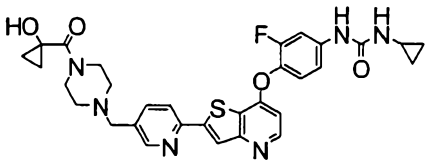
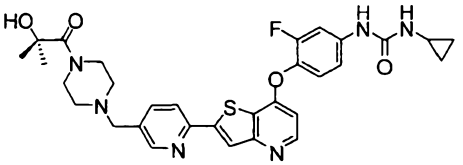
步驟3. *N*-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-N-(吡啶-4-基)乙醯胺(609)

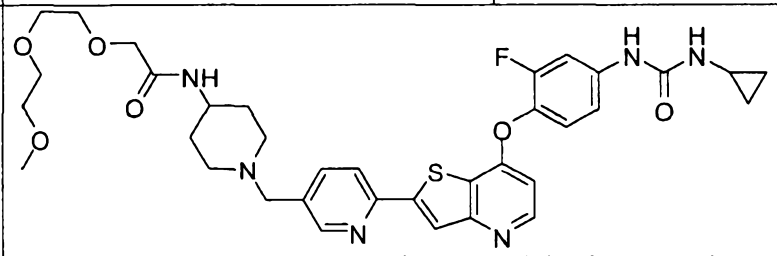
在室溫下向**608**(0.314 g，0.465 mmol)於EtOAc(6 mL)中之懸浮液中添加1 N HCl-EtOAc(2.0 mL，2.0 mmol)。攪拌反應混合物隔夜，接著濃縮且與EtOAc共同蒸發。藉由急驟層析使用填充有胺基矽膠之Hi-急驟管柱(Yamazen公司)(DCM/MeOH：96/4至80/20)純化殘餘物得到呈白色非晶固體狀之標題化合物**609**(0.193 g，產率72%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.71 (s, 1H), 8.54-8.46 (m, 2H), 8.34 (s, 0.3H), 8.30 (s, 0.7H), 8.26 (d, J=8.1Hz, 0.3H), 8.18 (d, J=8.1Hz, 0.7H), 7.82-7.69 (m, 2H), 7.38 (t, J=9.0Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 6.68-6.62 (m, 1H), 6.57 (d, J=3.0Hz, 1H), 4.66 (s, 0.7H), 4.54 (s, 1.3H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.61-2.40 (m, 3H), 2.20 (s, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.65-1.40 (m, 4H), 0.71-0.62 (m, 2H), 0.48-0.40 (m, 2H)。

類似於化合物**115-A**(實例**80-A**，流程29)，經由化合物**49**(流程15)與1-羥基環丙烷甲酸之醯胺偶合反應以一步製備化合物**611**(實例**503**)。類似於化合物**31**(實例**17**，流程13)，以兩步獲得化合物**612**(實例**504**)。經由化合物**343**(實例**200**，流程71)與2[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙酸之醯

胺偶合反應製備化合物**613**(實例**504**)。

表59. 化合物**611**至化合物**613**(實例**503**至實例**505**)之表徵

化合物	實例	結構	表徵
611	**503**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-(1-羥基環丙烷羰基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.72 (s, 1H), 8.57 (bd, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J*=8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (bd, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J*=5.4, 0.7 Hz, 1H), 6.58 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.52-3.40 (m, 4H), 3.13-3.06 (m, 1H), 2.82 (dd, *J*=12.4, 5.0 Hz, 1H), 2.61-2.51 (m, 2H), 2.44-2.25 (m, 6H), 1.67-1.25 (m, 6H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.37 (m, 2H)。MS (m/z): 745.7 (M+H)。
612	**504**	 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-(2-羥基-2-甲基丙醯基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 9.10 (bs, 1H), 8.57 (bd, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J*=8.9, 1.5 Hz, 1H), 6.93 (bd, *J*=2.2 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J*=5.5, 0.6 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.10-3.40 (m, 6H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.46-2.32 (m, 4H), 1.29 (s, 6H), 0.71-0.57 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 605.53 (M+H)。

化合物	實例	結構	表徵
613	505		N-(1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)-2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙醯胺 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.88 (s, 1H), 8.54 (brd, J=1.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.73 (brd, J=2.4Hz, 1H), 6.64 (dd, J=5.2, 0.8Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.66-3.56 (m, 1H), 3.56-3.52 (m, 8H), 3.47-3.44 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.83-2.76 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.57-1.44 (m, 2H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 693.69 (M+H)。

醫藥組合物

在一些實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含本發明化合物及醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。本發明組合物可藉由此項技術中熟知之任何方法調配，且可經製備用於藉由包括(但不限於)以下之任何途徑投與：非經腸、口服、舌下、經皮、表面、鼻內、氣管內或直腸內投藥途徑。在一些實施例中，在醫院環境中靜脈內投與本發明組合物。在一些實施例中，可藉由口服途徑投與。

載劑、賦形劑或稀釋劑之特徵將視投藥途徑而定。如本文所用之術語「醫藥學上可接受」意謂與諸如細胞、細胞培養物、組織或生物體之生物系統相容且不干擾活性成分之生物活性之效用的無毒物質。因此，本發明組合物除抑制劑之外，可含有稀釋劑、填充劑、鹽、緩衝劑、穩定劑、增溶劑及此項技術中熟知之其他物質。醫藥學上可接受之調配物之製備描述於例如Remington's Pharmaceutical

Sciences, 第18版, A. Gennaro編, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990中。

活性化合物以足以向患者傳遞治療有效量而不會對所治療之患者產生嚴重毒性作用之量包括在醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑中。醫藥學上可接受之衍生物之有效劑量範圍可基於待傳遞之母化合物之重量計算。若衍生物本身展現活性，則可如上使用衍生物之重量或用熟習此項技術者已知之其他方法估計有效劑量。

抑制VEGF受體信號傳導

在一些實施例中，本發明提供一種抑制細胞中VEGF受體信號傳導之方法，該方法包含使需要抑制VEGF受體信號傳導之細胞與本發明之VEGF受體信號傳導抑制劑接觸。因為本發明化合物抑制VEGF受體信號傳導，所以其為活體外研究VEGF受體信號傳導在生物過程中之作用的適用研究工具。

在一些實施例中，抑制VEGF受體信號傳導使得接觸細胞的細胞增殖受抑制。

檢測實例

抑制VEGF活性

使用以下方案檢測本發明化合物。

檢測實例1

活體外受體酪胺酸激酶檢測(VEGF受體KDR)

本測試法量測化合物抑制重組人類VEGF受體酶活性的能力。

將對應於VEGFR2(KDR)(Genbank寄存登記號AF035121，胺基酸806至1356)之催化域之1.6-kb cDNA選殖至pDEST20 Gateway載體(Invitrogen)之Pst I位點，產生該酶之GST標記型式。使用此構築體，使用Bac-to-BacTM系統根據製造商之說明書(Invitrogen)產生重組桿狀病毒。

用重組桿狀病毒構築體感染Sf9細胞(草地黏蟲(Spodoptera frugiperda))時，可表現GST-VEGFR2806-1356蛋白質。簡言之，在27℃下，在旋轉式震盪器上，於120 rpm攪拌下，在72小時期間，用以上所提及之病毒依0.1之感染倍率(MOI)感染懸浮生長且維持於無血清培養基(補充有健大黴素(gentamycin)之Sf900 II)中之Sf9細胞，細胞密度為約2×10^6個細胞/ml。在398 g下離心15分鐘收集受感染細胞。將細胞集結粒冷凍於-80℃下直至進行純化。

細胞萃取及純化法中所述之所有步驟均在4℃下執行。將冷凍之感染GST-VEGFR2806-1356重組桿狀病毒之Sf9細胞集結粒解凍，且每公克細胞使用3 ml緩衝液，輕輕再懸浮於緩衝液A(補充有1 μg/ml胃酶抑素、2 μg/ml抗肽酶及亮抑蛋白酶肽(leupeptin)、50 μg/ml PMSF、50 μg/ml TLCK及10 μM E64及0.5 mM DTT之PBS(pH 7.3))中。懸浮液經杜恩斯均質器(Dounce homogenized)均質化，且將1% Triton X-100添加至勻漿中，此後在22500 g、4℃下離心30分鐘。將上清液(細胞萃取物)用作純化GST-VEGFR2806-1356之起始物質。

將上清液加載於經過PBS(pH 7.3)平衡之GST瓊脂糖管柱

(Sigma)上。在用4個管柱體積(CV)PBS(pH 7.3)+ 1% Triton X-100洗滌且用4 CV緩衝液B(50 mM Tris(pH 8.0)、20%甘油及100 mM NaCl)洗滌之後，用5 CV補充有5 mM DTT及15 mM谷胱甘肽之緩衝液B分步溶離結合之蛋白質。基於U.V.檢測彙集來自此層析步驟之富集GST-VEGFR2806-1356之溶離份，亦即具有高O.D.280之溶離份。最終GST-VEGFR2806-1356蛋白質製劑濃度為約0.7 mg/ml，其中純度接近70%。將經純化之GST-VEGFR2806-1356蛋白質原料分成等份，且在用於酶檢測之前冷凍於-80℃下。

在DELFIATM檢測法(Perkin Elmer)中量測對VEGFR/KDR之抑制。將受質聚(Glu4,Tyr)固定於黑色高結合力聚苯乙烯96孔培養盤上。洗滌經塗佈培養盤且儲存於4℃下。在檢測期間，將酶與抑制劑及Mg-ATP一起在冰上，在聚丙烯96孔培養盤中預先培育4分鐘，接著轉移至經塗佈培養盤中。隨後在30℃下發生激酶反應歷時10至30分鐘。針對於VEGFR/KDR，檢測中之ATP濃度為0.6 μM(2×Km)。酶濃度為5 nM。培育之後，用EDTA淬滅激酶反應且洗滌培養盤。藉由與銪標記之抗磷酸酪胺酸MoAb一起培育，來偵測磷酸化產物。在洗滌培養盤之後，在Gemini SpectraMax讀取器(Molecular Devices)中，藉由時差式螢光分析法偵測結合之MoAb。評估一定濃度範圍之化合物，且測定IC_{50}值(使酶活性受到50%抑制時之化合物濃度)。結果顯示於表60中。在該表中，「a」指示IC_{50}值小於50奈莫耳濃度；「b」指示IC_{50}值≥50但<100奈莫耳濃

度，「c」指示IC_{50}值≥100但<250奈莫耳濃度；且「d」指示IC_{50}值≥250奈莫耳濃度。

表60

化合物編號	VEGFR IC_{50} μM
116	a
85	a
88	a
113	a
92	a
3	a
114	a
105	a
115	a
201	a
50	a
25	a
51	a
106	a
8	b
119	c
89	a
86	a
120	c
117	a
14	d
92-A	a
7	a
90	a
123	a
127	a
129	a
130	a
128	a
9	a
93	a
10	a
20	a
19	a
193	a
21	a
194	a

化合物編號	VEGFR IC_{50} μM
137	a
117-A	b
39	a
4	a
5	a
205	b
43	a
140	a
115-A	a
195	a
49	a
52	a
54	a
53	a
66	a
55	a
108	a
141	a
142	a
67	a
225	a
143	a
72	a
44	a
110	a
259-A	a
217	a
109	a
218	a
45	a
36	a
73	a
35	a
212	a
169	a
70	a
298	a
299	a
111	a

化合物編號	VEGFR IC_{50} μM
161-B	a
40	b
161-A	a
222	a
29	c
223	c
253	a
37	c
224	a
254-A	a
235	a
31	c
171	a
227	a
183	a
185	a
34	a
187	a
288	a
38	a
228	a
41	a
229	a
46	a
236	a
168	a
170	a
256	a
50-A	a
258	a
13	b
239	a
237	a
172	a
42	b
154	a
230	a
231	a
58	a
59	a
60	a
232	a
155	a
62	a
63	a

化合物編號	VEGFR IC_{50} μM
61	a
266	a
48	a
178	a
267	a
283	a
259	a
273	d
76	a
157	a
190	a
238	a
274	a
240	a
275	a
77	a
82	a
241	a
173	a
276	b
79	a
80	a
247	a
254	a
83	a
189	a
255	b
233	a
56	a
257	a
271-A	b
81	a
244	a
180	a
161	a
57	a
54-A	a
54-E	a
166	a
84	a
54-F	a
54-G	a
277	c
54-B	a
310	a

化合物編號	VEGFR IC_{50} μM
295	a
311	a
315	a
316	a
54-D	A
68	a
293	a
323	a
324	a
325	a
326	a
327	a
328	a
329	a
330	a
331	a
332	a
333	a
334	a
335	a
339	a
340	a
341	a
343	a
344	a
345	a
346	a
347	a
348	a
349	a
350	a
351	a
352	a
353	a
354	a
355	a
357	a
358	a
363	a
364	a
365	a
367	b
368	a
369	a
372	a

化合物編號	VEGFR IC_{50} μM
373	a
375	a
376	a
377	a
378	a
379	a
380	a
381	a
382	a
383	a
384	a
385	a
386	a
387	a
388	a
389	a
390	a
391	a
392	a
394	a
395	a
396	a
397	a
399	a
400	a
401	a
402	a
405	a
406	a
407	a
408	a
409	a
410	a
411	a
412	a
413	a
414	a
416	a
417	a
418	a
420	a
421	a
422	a
423	a
424	a

化合物編號	VEGFR IC_{50} μM
426	a
427	a
428	a
429	d
434	a
440	d
441	a
442	a
443	d
444	a
445	a
446	a
447	a
448	c
449	a
450	a
451	d
452	a
453	a
454	a
455	c
456	a
457	b
458	b
460	a
462	a
465	b
466	a
467	a
468	a
471	b
472	b
473	a
475	a
476	a
477	a
478	a
480	a
481	a
482	a
483	a
484	a
485	a
486	a
487	a

化合物編號	VEGFR IC_{50} μM
488	a
489	a
490	a
491	a
492	a
493	a
494	a
495	a
496	a
497	a
498	a
499	a
500	a
502	a
503	b
504	a
505	b
506	a
507	a
508	a
509	a
510	a
511	a
512	a
515	a
516	a
518	a
519	a
520	a
521	a
522	a
524	a
526	a
527	a
528	a
529	a
530	a
531	a
532	a
533	a
535	a
536	a
537	a
538	a
539	a

化合物編號	VEGFR IC_{50} μM
540	a
543	a
544	a
545	a
546	a
547	a
548	d
549	a
550	a
551	a
552	a
556	a
557	a
558	a
559	a
562	a
570	a
574	a

化合物編號	VEGFR IC_{50} μM
575	a
576	a
580	a
581	a
582	a
583	a
584	a
588	a
589	a
596	a
599	a
609	a
342-A	a
461	a
462	a
469	a
463	c

檢測實例2

VEGF依賴性Erk磷酸化

細胞及生長因子：HUVEC細胞購自Cambrex Bio Science Walkersville, Inc且根據賣主之說明書培養。使用Gateway選殖技術(Invitrogen)針對桿狀病毒表現Sf9細胞選殖$VEGF_{165}$之全長編碼序列。自條件培養基，使用自HiTrap肝素管柱(GE Healthcare Life Sciences)NaCl梯度溶離，之後自HiTrap螯合管柱(GE Healthcare Life Sciences)咪唑梯度溶離來純化$VEGF_{165}$，接著緩衝液儲存於補充有0.1% BSA之PBS中且過濾器滅菌。

細胞檢測：將細胞以8000個細胞/孔接種於96孔培養盤中，且生長48小時。接著使細胞於無血清及生長因子之培養基中生長隔夜，且曝露於化合物稀釋液1.5小時。在培

養基中培育15分鐘之後，將$VEGF_{165}$(150 ng/ml)細胞於含有1 mM 4-(2胺基乙基)苯磺醯氟鹽酸鹽、200 μM原釩酸鈉、1 mM氟化鈉、10 μg/mL亮抑蛋白酶肽、10 μg /mL抗肽酶、1 μg/mL胃酶抑素及50 μg/mL對甲苯磺醯-L-離胺酸鈉氯甲基酮鹽酸鹽之冰冷溶解緩衝液(50 mM HEPES，pH 7.4，150 mM NaCl，1.5 mM $MgCl_2$，1% Triton X-100，10%甘油)中溶解，且根據西方墨點法(Western blots)進行處理以偵測抗磷酸ERK1/2(T202/Y204)(Cell Signaling Technologies)。

西方墨點分析：於5至20% SDS-PAGE凝膠上分離來自單一處理孔之溶胞物樣品，且使用Immobilon聚偏二氟乙烯薄膜(Amersham)根據製造商之說明書執行免疫墨點法。用含有0.1% Tween 20清潔劑(TBST)之Tris-緩衝生理食鹽水洗滌墨點，且探查針對磷酸Thr202/Tyr204-ERK(Cell signaling technologies)之抗體。根據製造商說明書使用Storm密度計(GE Healthcare；800 PMT，100 nM解析度)進行成像及密度測定分析來執行化學發光偵測(Amersham，ECL plus)。使用4參數擬合模型使用一定稀釋度範圍內之值來製備IC_{50}曲線。使用GraFit 5.0軟體計算此等曲線。

檢測實例3

活體內實體腫瘤疾病模型

本測試量測化合物抑制實體腫瘤生長之能力。

在雌性無胸腺CD1小鼠(Charles River Inc.)之側腹中，藉由對每隻小鼠皮下注射1×10^6個U87、A431或SKLMS細胞

來形成腫瘤異種移植物。一旦形成，則使腫瘤在裸小鼠宿主中皮下連續繼代。來自此等宿主動物之腫瘤片段用於後續化合物評估實驗中。對於化合物評估實驗，藉由手術植入將來自供體腫瘤之約30 mg腫瘤片段皮下植入稱重約20 g之雌性裸小鼠。當腫瘤尺寸為約100 mm^3(在植入之後約7至10天)時，將動物隨機化且分成處理組及對照組。各組含有6至8隻帶有腫瘤之小鼠，各小鼠耳朵加標籤且在整個實驗中個別跟蹤。

對小鼠稱重且在第1天開始，藉由測徑規每週三次量測腫瘤。藉由熟知公式(L+W/4)3 4/3π將此等腫瘤量測值轉化為腫瘤體積。當對照腫瘤尺寸達到約1500 mm^3時，終止實驗。在此模型中，100減去化合物處理組之平均腫瘤體積變化/對照組(未處理或媒劑處理)之平均腫瘤體積變化×100(ΔT/ΔC)，得到各測試化合物之腫瘤生長抑制百分比(%TGI)。除腫瘤體積之外，每週兩次監測動物之體重，直至3週。

檢測實例4

活體內脈絡膜新血管生成(CNV)模型

此測試量測化合物抑制CNV進程之能力。CNV為患年齡相關之黃斑部變性(AMD)之患者嚴重視力喪失之主要原因。

此等研究中使用雄性布朗-挪威大鼠(Brown-Norway rat)(Japan Clea Co., Ltd.)。

藉由腹膜內注射戊巴比妥(pentobarbital)使大鼠麻醉，

且用0.5%托品醯胺(tropicamide)及0.5%苯腎上腺素鹽酸鹽擴張右瞳孔。使用綠雷射光凝聚器(Nidex Inc., Japan)之裂隙燈輸送系統，及以使用Healon™(AMO Inc)之顯微鏡載玻片用作接觸鏡片，右眼在視網膜血管之間接受6次雷射灼燒。雷射功率為100或200 mW歷時0.1秒，且光點直徑為100 μm。在雷射灼燒時，觀測到鼓泡產生，其表示對發生CNV具有重要性之布魯赫膜(Bruch's membrane)破裂。

在雷射照射(第0天)之後，使用SAS軟體(SAS institute Japan, R8.1)基於大鼠之體重將大鼠分組。在使動物麻醉且擴張右瞳孔(如上所提及)之後，在第3天，動物之右眼藉由以每眼注射10或3 nmol之劑量(每眼10 μL)接受化合物或媒劑。在注射之前，將化合物溶解或懸浮於CBS、PBS或其他適當媒劑中。

在第10天，用乙醚麻醉動物，且經由尾靜脈注射高分子量異硫氰酸螢光素(FITC)-葡聚糖(SIGMA，2×10^6 MW)(每隻大鼠20 mg)。在FITC-葡聚糖注射之後約30分鐘，藉由乙醚或二氧化碳對動物施以安樂死，且移除眼睛且用10%福馬林(formaline)中性緩衝溶液固定。在經1小時固定之後，自眼球移除角膜、晶狀體及視網膜，獲得RPE-脈絡膜-鞏膜平片標本。將該等平片標本安裝於顯微鏡載片上之50%甘油中，且使用螢光顯微鏡(Nikon公司，激發濾波器：465-495 nm，吸收濾波器：515-555 nm)對經雷射灼燒之部分拍照。藉由使用Scion image量測相片上觀測到之高螢光面積，獲得CNV面積。

將6次灼燒之平均CNV面積用作個別CNV面積值，且將化合物處理組之平均CNV面積與媒劑處理組相比。一些本發明化合物之結果顯示於表61中，且以對CNV進程之抑制百分比指示(「A」指示大於或等於60%抑制，且「B」指示≥40%至<60%抑制)。

表61

化合物編號	劑量(nmol/眼)	對CNV進程之抑制
2	10	A
3	10	A
5	10	B
6	10	B
7	10	A
9	10	A
25	10	A
26	10	A
36	10	B
41	10	B
43	10	B
45	10	B
49	10	A
51	10	A
55	10	B
74	10	A
83	10	B
89	10	A
90	10	A
137	10	B
142	10	B
154	3	B
230	3	B
232	3	B
234	3	B
288	10	B

檢測實例4

兔子中VEGF誘導之視網膜血管滲透性

材料及方法

本測試量測化合物抑制VEGF誘導之視網膜血管滲透性

之能力。血管滲透性為患年齡相關之黃斑部變性(AMD)之患者嚴重視力喪失之原因。用戊巴比妥且局部用0.4%鹽酸奧布卡因(oxybuprocaine hydrochloride)使雌性荷蘭兔子(Dutch rabbit)(約2 kg；Kitayama LABES CO., LTD, Nagano, Japan)麻醉。在用0.5%托品醯胺滴眼劑擴張瞳孔之後，將測試物或媒劑注射至玻璃體腔中。在量測玻璃體螢光素濃度之前48小時玻璃體內注射重組人類$VEGF_{165}$(500 ng；Sigma-Aldrich Co., St Louis, MO)。用戊巴比妥使兔子麻醉，且經由耳靜脈依序注射螢光素鈉(2 mg/kg)。用0.5%托品醯胺滴眼劑擴張瞳孔，且在螢光素注射之後30分鐘使用FM-2 Fluorotron Master(Ocumetrics, Mountain View, CA)量測眼部螢光素含量。在沿光軸距離後端0.25 mm之數據點處獲得玻璃體中之螢光素濃度。玻璃體螢光濃度視為自視網膜血管結構之螢光素滲漏。將測試物處理組之平均螢光峰與媒劑處理組相比。

201204735

發明專利說明書

100 8 5

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：100112308

※申請日：100.4.8

※IPC 分類：~~C07D~~; A61K 31/4365 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

蛋白質酪胺酸激酶活性抑制劑

INHIBITORS OF PROTEIN TYROSINE KINASE ACTIVITY

二、中文發明摘要：

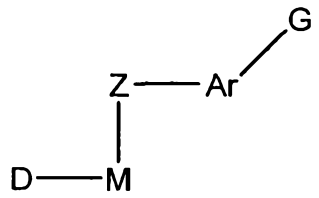
本發明係關於抑制蛋白質酪胺酸激酶活性之化合物。特定言之，本發明係關於抑制生長因子受體之蛋白質酪胺酸激酶活性，從而抑制受體信號傳導(例如抑制VEGF受體信號傳導)之化合物。本發明亦提供治療細胞增殖性之疾病及病狀以及眼科之疾病、病症及病狀之化合物、組合物及方法。

三、英文發明摘要：

This invention relates to compounds that inhibit protein tyrosine kinase activity. In particular the invention relates to compounds that inhibit the protein tyrosine kinase activity of growth factor receptors, resulting in the inhibition of receptor signaling, for example, the inhibition of VEGF receptor signaling. The invention also provides compounds, compositions and methods for treating cell proliferative diseases and conditions and ophthalmic diseases, disorders and conditions.

七、申請專利範圍：

1. 一種化合物，其具有式(I)，



(I)

包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中，

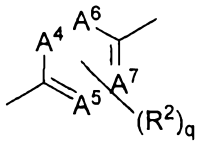
D係選自由以下組成之群：芳族基、雜芳族基、環烷基或雜環系統、C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-、C_1-C_6烷基-雜環基-C_1-C_6烷基-N(R^6)-C(O)-、(R^6)(R^6)N-C(O)-O-雜環基-C(O)-、雜環基-C(O)-、PivO-雜環基-C(O)-、C_1-C_6烷基-O-C(O)-雜環基-C(O)-、C_1-C_6烷基-C(O)-N(R^6)-雜環基-C(O)-、(C_1-C_6烷基)(Box)N-雜環基-C(O)-、HO-雜環基-C(O)-、HO-C(O)-雜環基-C(O)-、C_1-C_6烷基-C(O)-O-雜環基-C(O)-、(R^6)(R^6)N-C_1-C_6烷基-N(R^6)-C(O)-雜環基-C(O)-、C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-雜環基-C(O)-及(R^6)(R^6)N-雜環基-C(O)-，其中該等芳族基、雜芳族基、環烷基及雜環基各視情況經一或多個獨立選擇之R^{38}取代；

M為視情況經取代之稠合雜環部分；

Z係選自由以下組成之群：-O-、-$S(O)_{0-2}$-及-NR^5-，其中R^5係選自由以下組成之群：H、視情況經取代之C_1-C_5烷基、視情況經取代之(C_1-C_5)醯基及C_1-C_6烷基-

O-C(O)，其中C_1-C_6烷基視情況經取代；

Ar為式C之基團，



C

其中，

A^4、A^5、A^6及A^7係獨立地選自由N及-CH-組成之群，其限制條件為A^4、A^5、A^6及A^7中至多兩者可為N，其中Ar視情況經取代；及

G為基團B-L-T，其中

B係選自由以下組成之群：共價鍵、-N(R^{13})-、-N(SO_2R^{13})-、-O-、-S(O)$_{0-2}$及-C(=O)-；

L係選自由以下組成之群：共價鍵、-C(=S)N(R^{13})-、-C(=NR^{14})N(R^{13})-、-SO_2N(R^{13})-、-SO_2-、-C(=O)N(R^{13})-、-N(R^{13})-、-C(=O)C_{1-2}烷基-N(R^{13})-、-N(R^{13})C_{1-2}烷基-C(=O)-、-C(=O)C_{0-1}烷基-C(=O)N(R^{13})-、-C_{0-4}伸烷基、-C(=O)C_{0-1}烷基-C(=O)OR^3-、-C(=NR^{14})-C_{0-1}烷基-C(=O)-、-C(=O)-、-C(=O)C_{0-1}烷基-C(=O)-及含有1至3個環雜原子且該等環雜原子中包括至少一個氮之視情況經取代之4至6員雜環基，其中該等烷基及伸烷基視情況經取代；及

T係選自由以下組成之群：-H、-R^{13}、-C_{0-4}烷基、-C_{0-4}烷基-Q、-O-C_{0-4}烷基-Q、-C_{0-4}烷基-O-Q、-N(R^{13})C_{0-4}烷基-Q、-SO_2C_{0-4}烷基-Q、-C(=O)C_{0-4}

烷基-Q、-C_{0-4}烷基-$N(R^{13})$Q及-$C(=O)N(R^{13})$-C_{0-4}烷基-Q，其中各C_{0-4}烷基視情況經取代；

其中

R^{38}係選自由以下組成之群：

C_2-C_6炔基-雜環基、

H(O)C-及C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-、

R^{37}O-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、

$R^{37}O-(CH_2)_{1-6}-N(A)-(CH_2)_{1-4}$-、

C_1-C_6烷基-$S(O)_2-(CH_2)_2-N(A)-CH_2$-、

$R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_{i1}-N(A)-(CH_2)_{j1}$-、

R^{37}O-C(O)-C_0-C_6烷基-雜環基-CH_2-、

$R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_{i1}-N(R^{39})-C(O)$-、

R^{37}-O-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-、

HOOC-C_1-C_6烷基-N(A)-CH_2-、

$(HOOC)(NR^9R^{10})$-C_1-C_6烷基-N(A)-CH_2-、

R^{37}O-C(O)-C_1-C_6烷基-C(O)-、

$(R^9)(R^{10})$N-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-、

環烷基-$N(R^{39})$-C(O)-O-C_1-C_6烷基-、

R^{37}-O-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-C(O)-、

$(R^9)(R^{10})$N-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、

$(R^9)(R^{10})$N-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、

NC-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、

F_3C-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、

C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-

C_6烷基-、

(視情況經取代之8至10員稠合雜環基)-C_1-C_6烷基-、

F-雜環基-C_1-C_6烷基-、

雜芳基-C_1-C_6烷基-雜環基-C_1-C_6烷基-、

R^{37}-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-雜環基-C_1-C_6烷基-、

R^{37}O-C(O)-C_1-C_6烷基-O-雜環基-C_1-C_6烷基-、

R^{37}O-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-C_1-C_6烷基-、

雜環基-C_1-C_6烷基-O-芳基-N(R^6)-C_1-C_6烷基-、

(經一或多個C_1-C_6烷基取代之雜芳基)-N(R^6)-C_1-C_6烷基-、

(C_1-C_6烷基)$_2$N-C_1-C_6烷基-芳基-N(R^6)-C_1-C_6烷基-、

(C_1-C_6烷基)$_2$N-C_1-C_6烷基-C(O)-芳基-N(R^6)-C_1-C_6烷基-、

雜環基-C_1-C_6烷基-O-芳基-N(R^6)-C_1-C_6烷基-、

(R^6)$_2$N-雜環基-C_1-C_6烷基-、

C_1-C_6烷基-C(O)-N(R^6)-雜環基-C_1-C_6烷基-、

C_1-C_6烷基C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-N(R^6)-雜環基-C_1-C_6烷基-、

R^{37}O-C_1-C_6烷基-C(O)-N(R^6)-雜環基-C_1-C_6烷基-、

雜芳基-C_1-C_6烷基-C(O)-N(R^6)-雜環基-C_1-C_6烷基-、

C_1-C_6烷基-S(O)$_2$-N(R^6)-雜環基-C_1-C_6烷基-、

C_1-C_6烷基-O-C(O)-N(R^6)-雜環基-C_1-C_6烷基-、

C_1-C_6烷基-N(R^6)-C(O)-N(R^6)-雜環基-C_1-C_6烷基-、

C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-N(R^6)-雜環基-C_1-C_6烷基-、

$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-$N(R^6)$-C(O)-$N(R^6)$-雜環基-C_1-C_6烷基-、

(視情況經一或多個C_1-C_6烷基取代之雜環基)-C_1-C_6烷基-、

$(C_1$-C_6烷基$)_2N$-C_1-C_6烷基-、

C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-C_1-C_6烷基-、

雜環基-C(O)-C_1-C_6烷基-、

C_1-C_6烷基-O-C(O)-C_1-C_6烷基-、

C_1-C_6烷基-O-C(O)-C_1-C_6烷基-雜芳基-$N(R^6)$-C(O)-C_1-C_6烷基-、

$(C_1$-C_6烷基$)_2N$-雜環基-C(O)-C_1-C_6烷基-、

雜芳基-C_1-C_6烷基-$N(R^6)$-C(O)-C_1-C_6烷基-、

(Boc)(H)N-雜環基-C(O)-C_1-C_6烷基-、

C_1-C_6烷基-O-C(O)-雜環基-C(O)-C_1-C_6烷基-、

Boc-雜環基-C(O)-C_1-C_6烷基-、

Ac-O-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-C(O)-C_1-C_6烷基-、

$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-C(O)-C_1-C_6烷基-、

(Boc)(H)N-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-C(O)-C_1-C_6烷基-、

NH_2-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-C(O)-C_1-C_6烷基-、

$(C_1$-C_6烷基$)$(H)N-C(O)-雜環基-C(O)-C_1-C_6烷基-、

NH_2-雜環基-C(O)-C_1-C_6烷基-、

$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-、

C_1-C_6烷基-O-C(O)-$N(R^6)$-雜環基-C(O)-、

$(R^6)(R^6)$N-雜環基-C(O)-、

$(R^6)(R^6)$N-雜環基-C_1-C_6烷基-、

雜環基-O-C_1-C_6烷基-、

C_1-C_6烷基-N(R^6)-C(O)-N(R^6)-雜環基-C(O)-、

(R^6)(R^6)N-C(O)-雜環基-O-C_1-C_6烷基-、

C_2-C_6烯基-C(O)-N(R^6)-雜環基-C_1-C_6烷基-、

R^{37}O-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-O-C_1-C_6烷基-、

R^{37}O-C_1-C_6烷基-N(R^6)-雜環基-C_1-C_6烷基-、

R^{37}O-$(CH_2)_j$-$[(CH_2)_iO]_x$-C_1-C_6烷基-N(R^6)-雜環基-C_1-C_6烷基-、

鹵基-C_1-C_6烷基-雜環基-C_1-C_6烷基-、

鹵基-C_1-C_6烷基-N(R^6)-雜環基-C_1-C_6烷基-、

R^{37}O-C(O)-C_1-C_6烷基-N(R^6)-雜環基-C_1-C_6烷基-、

R^{37}-O-C(O)-C_1-C_6烷基-N(R^6)-C(O)-N(R^6)-雜環基-C_1-C_6烷基-、

(C_1-C_6烷基)(H)N-C(O)-雜環基-N[C_1-C_6烷基-C(O)-OH]-C_1-C_6烷基-、

C_1-C_6烷基-O-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、

HO-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、

C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、

R^{37}O-C_1-C_6烷基-N(R^6)-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、

(R^6)(R^6)N-C_1-C_6烷基-N(R^6)-CO)-雜環基-C_1-C_6烷基-、

(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)N-雜環基-C_1-C_6烷基-、

R^{37}O-C_1-C_6烷基-C(O)-[(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)雜環基]-C_1-C_6烷基-、

C_2-C_6烯基-C(O)-[(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)雜環基]-C_1-C_6

烷基-、

R^{37}-O-C_1-C_6烷基-[(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)雜環基]-C_1-C_6烷基-、

C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-NR(^{6})-C_1-C_6烷基-、

C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-N[C(O)-NH-C_1-C_6烷基]-C_1-C_6烷基-、

C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-N[C(O)-C_1-C_6烷基]-C_1-C_6烷基-、

C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-[C(O)-C_1-C_6烷基-OH]-C_1-C_6烷基-、

R^{37}O-C(O)-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、

R^{37}O-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-C_1-C_6烷基-、

螺-雜環基-C_1-C_6烷基-、

R^{37}O-C_1-C_6烷基-C(O)-螺-雜環基-C_1-C_6烷基-、

R^{37}O-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、

C_1-C_6烷基-雜環基-C_1-C_6烷基-、

C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、

雜環基-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、

(R^6)(R^6)N-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、

雜環基-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、

(R^6)(R^6)N-C_2-C_6烯基-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、

雜環基-C_2-C_8烯基-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、

(R^6)(R^6)N-C_1-C_6烷基-N(R^6)-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、

雜環基-C(O)-、

$(R^6)(R^6)$N-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、

R^{37}O-C(O)-C_1-C_6烷基-N(R^6)-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、

C_2-C_6烯基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-N(R^6)-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、

$(R^6)(R^6)$N-C(O)-雜環基-C(O)-、

R^{37}O-C_1-C_6烷基-N(R^6)-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、

R^{37}O-C_1-C_6烷基-雜環基-C_1-C_6烷基-(雜環基)-、

R^{37}O-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-、

R^{37}O-C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-、

R^{37}O-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-C(O)-、

C_1-C_6烷基-O-C(O)-N(R^6)-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、

R^{37}O-$(CH_2)_n[(CH_2)_iO]_x$-C_1-C_6烷基-N(R^6)-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、

HO-雜環基-C_1-C_6烷基-、

R^{37}O-環烷基-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-

及

R^{37}O-$(CH_2)_n[(CH_2)_iO]_x$-C_1-C_6烷基-C(O)-N(R^6)-雜環基-C_1-C_6烷基-；

A係選自由以下組成之群：-C(O)-C_1-C_6烷基-N(R^{39})-C(O)-C_1-C_6烷基-N(R^9)(R^{10})、-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6烷基、-C(=NR^{37})-C_1-C_6烷基、-C(O)-$(CH_2)_n$-S(O)$_2$-C_1-C_6烷基、-C(O)-N(R^{39})-環烷基、-C(O)-N(R^9)(R^{10})、

$(R^{37}O)(R^{37a}O)P(O)O$-C_1-C_6烷基-C(O)-、-C(=NR^{37})-H及-C_1-C_6烷基-CF_3；

每一R^6獨立地為H或C_1-C_6烷基；

R^{37}係選自由以下組成之群：H、C_1-C_6烷基及C_3-C_{10}環烷基；

R^{37a}係選自由以下組成之群：H、C_1-C_6烷基及C_3-C_{10}環烷基；

j為0至4、或者0至2範圍內之整數；

i為2或3；

x為0至6範圍內之整數，或者為2或3；

i1為2或3；

j1為0至4範圍內之整數，或者為1或2；

n為0至4範圍內之整數；

R^{39}係選自由以下組成之群：H、-OH、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、-$(CH_2)_{n2}$(C_6-C_{10}芳基)、-$(CH_2)_{n2}$(C_5-C_{10}雜芳基)、-$(CH_2)_{n2}$(5至10員雜環基)、-$(CH_2)_{n2}O(CH_2)_{i2}OR^{37}$及-$(CH_2)_{n2}OR^{37}$，其中上述$R^{39}$基團之該等烷基、芳基、雜芳基及雜環基部分基團視情況經取代；

R^9係選自由以下組成之群：H、-OH、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、-$(CH_2)_{n3}$(C_6-C_{10}芳基)、-$(CH_2)_{n3}$(C_5-C_{10}雜芳基)、-$(CH_2)_{n3}$(5至10員雜環基)、-$(CH_2)_{n3}O(CH_2)_{i3}OR^{37}$及-$(CH_2)_{n3}OR^{37}$，其中上述$R^9$基團之該等烷基、芳基、雜芳基及雜環基部分基團視情況經取代；

R^{10}係選自由以下組成之群：H、-OH、C_1-C_6烷基、C_3-

C_{10}環烷基、-$(CH_2)_{n4}$(C_6-C_{10}芳基)、-$(CH_2)_{n4}$(C_5-C_{10}雜芳基)、-$(CH_2)_{n4}$(5至10員雜環基)、-$(CH_2)_{n4}O(CH_2)_{i4}OR^{37}$及-$(CH_2)_{n4}OR^{37}$，其中上述$R^{10}$基團之該等烷基、芳基、雜芳基及雜環基部分基團視情況經取代；

n2為0至6範圍內之整數；

i2為2至6範圍內之整數；

n3為0至6範圍內之整數；

i3為2至6範圍內之整數；

n4為0至6範圍內之整數；

i4為2至6範圍內之整數；

R^2每次出現時獨立地選自由以下組成之群：-H、鹵素、三鹵甲基、-CN、-NO_2、-NH_2、-OR^3、-NR^3R^4、-$S(O)_{0-2}R^3$、-$S(O)_2NR^3R^3$、-$C(O)OR^3$、-$C(O)NR^3R^3$、-$N(R^3)SO_2R^3$、-$N(R^3)C(O)R^3$、-$N(R^3)CO_2R^3$、-$C(O)R^3$、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷硫基、-$O(CH_2)_n$芳基、-$O(CH_2)_n$雜芳基、-$(CH_2)_{0-5}$(芳基)、-$(CH_2)_{0-5}$(雜芳基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、-$CH_2(CH_2)_{0-4}$-T^2，其中T^2係選自由以下組成之群：-OH、-OMe、-OEt、-NH_2、-NHMe、-NMe_2、-NHEt及-NEt_2，且其中該等芳基、雜芳基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基及C_2-C_6炔基視情況經取代；及

q為0至4之整數；

R^{13}係選自由以下組成之群：-H、-CN、-NO_2、-NH_2、-OR^3、-NR^3R^4、-$S(O)_{0-2}R^3$、-$S(O)_2NR^3R^3$、-$C(O)OR^3$、

$-C(O)NR^3R^3$、$-N(R^3)SO_2R^3$、$-N(R^3)C(O)R^3$、$-N(R^3)CO_2R^3$、$-C(O)R^3$、$-C(O)SR^3$、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷硫基、$-O(CH_2)_{n5}$芳基、$-O(CH_2)_{n5}$雜芳基、$-(CH_2)_{n5}$(芳基)、$-(CH_2)_{n5}$(雜芳基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、$-CH_2(CH_2)_{0-4}$-T^2、視情況經取代之C_{1-4}烷基羰基及飽和或不飽和3至7員碳環基或雜環基，其中T^2係選自由以下組成之群：-OH、-OMe、-OEt、$-NH_2$、-NHMe、$-NMe_2$、-NHEt及$-NEt_2$，且其中該等芳基、雜芳基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基及C_2-C_6炔基視情況經取代；

兩個R^{13}連同其所連接之原子一起可組合形成視情況經1至4個R^{60}取代之雜脂環基，其中該雜脂環基可具有至多4個環雜原子，且該雜脂環基可與芳基或雜芳基稠合，在此情況下該芳基或雜芳基視情況再經1至4個R^{60}取代；

n5為0至6範圍內之整數；

R^{60}係選自由以下組成之群：-H、鹵素、三鹵甲基、-CN、$-NO_2$、$-NH_2$、$-OR^3$、$-NR^3R^4$、$-S(O)_{0-2}R^3$、$-SO_2NR^3R^3$、$-CO_2R^3$、$-C(O)NR^3R^3$、$-N(R^3)SO_2R^3$、$-N(R^3)C(O)R^3$、$-N(R^3)CO_2R^3$、$-C(O)R^3$、視情況經取代之$(C_1$-$C_6)$烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基烷基及視情況經取代之芳基烷基；

兩個R^{60}連接至非芳族碳時可為側氧基；

每一R^3獨立地選自由-H及R^4組成之群；

R^4係選自由以下組成之群：$(C_1\text{-}C_6)$烷基、芳基、低碳芳基烷基、雜環基及低碳雜環基-烷基，其各視情況經取代，或

R^3及R^4連同其所連接之共用氮一起形成視情況經取代之5至7員雜環基，該視情況經取代之5至7員雜環基視情況含有至少一個選自由N、O、S及P組成之群的另外環雜原子；

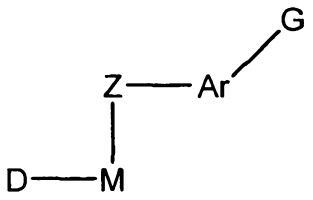
R^{14}係選自由以下組成之群：-H、$-NO_2$、$-NH_2$、$-N(R^3)R^4$、-CN、$-OR^3$、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷基、視情況經取代之雜脂環基-烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基烷基及視情況經取代之雜脂環基，

Q為3至10員環系統，視情況經零、一或多個R^{20}取代；

R^{20}係選自由以下組成之群：-H、鹵素、三鹵甲基、-CN、$-NO_2$、$-NH_2$、$-OR^3$、$-OCF_3$、$-NR^3R^4$、$-S(O)_{0\text{-}2}R^3$、$-S(O)_2NR^3R^3$、$-C(O)OR^3$、$-C(O)NR^3R^3$、$-N(R^3)SO_2R^3$、$-N(R^3)C(O)R^3$、$-N(R^3)C(O)OR^3$、$-C(O)R^3$、$-C(O)SR^3$、$C_1\text{-}C_4$烷氧基、$C_1\text{-}C_4$烷硫基、$-O(CH_2)_{n6}$芳基、$-O(CH_2)_{n6}$雜芳基、$-(CH_2)_{n6}$(芳基)、$-(CH_2)_{n6}$(雜芳基)、$C_1\text{-}C_6$烷基、$C_2\text{-}C_6$烯基、$C_2\text{-}C_6$炔基、$-CH_2(CH_2)_{0\text{-}4}\text{-}T^2$、視情況經取代之$C_{1\text{-}4}$烷基羰基、$C_{1\text{-}4}$烷氧基、胺基(其視情況被視情況經$C_{1\text{-}4}$烷氧基取代之$C_{1\text{-}4}$烷基取代)、$-(CH_2)_{n6}P(=O)(C_1\text{-}C_6$烷基$)_2$、飽和或不飽和3至7員碳環基或雜環基、$-SiMe_3$及$-SbF_5$；及

n6為0至6範圍內之整數。

2. 一種化合物，其具有式(Ia)，



(Ia)

其中D、M、Z、Ar及G係如式(I)中所定義，其中例外為

R^{38}係選自由以下組成之群：$(R^{23})(R^{24})(O)P$-C_1-C_6烷基-雜環基-C_1-C_6烷基-、(視情況經取代之7或8員雜環基)-C_1-C_6烷基-、(視情況經取代之8至10員稠合雜環基)-C_1-C_6烷基-、(視情況經取代之螺-雜環基)-C_1-C_6烷基-、(視情況經取代之橋接雙環系統)-C_1-C_6烷基-、(經取代之哌嗪)-C_1-C_6烷基-、$(R^9)(R^{10})N$-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-、C_1-C_6烷基-$S(O)_{0-2}$-C_1-C_6烷基-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-、$(R^{23})(R^{24})P(O)O$-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-、$R^{37}S(O)_{0-2}$-芳基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-、$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-哌嗪-C_1-C_6烷基-、$R^{37}O$-C(O)-C_1-C_6烷基-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-、$(R^9)(R^{10})N$-C_1-C_6烷基-哌嗪-C_1-C_6烷基-、$R^{37a}O$-C(O)-C_1-C_6烷基-$N(R^{37})$-C(O)-C_1-C_6烷基-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-、R^{11}-C_1-C_6烷基-C(O)-哌嗪-C_1-C_6烷基-、C_0-C_6烷基-(5或6員雜環基)-C_1-C_6烷基-哌嗪-C_1-C_6烷基-、(5至10員視情況經取代之雜環基)-C_1-C_6烷基-O-(經側氧基取代之5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-、(5至10員視情況經取

代之雜環基)-C_1-C_6烷基-$N(R^1)$-(經側氧基取代之5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-、(5至10員視情況經取代之雜環基)-C_1-C_6烷基-$S(O)_{0-2}$-(經側氧基取代之5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-、$(R^{23})(R^{24})P(O)$-C_1-C_6烷基-C(O)-、$(R^{23})(R^{24})(O)P$-C_1-C_6烷基-$N(R^{37})$-C_1-C_6烷基-、$(R^9)(R^{10})N$-C(H)(R^{28})-、$R^{29}O$-C(O)-C(H)(C(O)-OR^{29a})-O-C_1-C_6烷基-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-、$R^{29}O$-C(O)-C(H)(C(O)-OR^{29a})-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-及(經取代之哌啶)-C_1-C_6烷基-；

其中

R^1為H或C_1-C_6烷基；

R^{11}為-OH、-O-C_1-C_6烷基、視情況經取代之5至10員雜環基或-O-(胺基酸)；

R^{23}係選自由以下組成之群：H、-OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、芳基、-O-芳基、環烷基、-O-環烷基、雜芳基、-O-雜芳基、5至10員雜環基、-O-(5至10員雜環基)、-C_1-C_6烷基-芳基、-O-C_1-C_6烷基-芳基、-C_1-C_6烷基-雜芳基、-O-C_1-C_6烷基-雜芳基、-C_1-C_6烷基-環烷基、-O-C_1-C_6烷基-環烷基、-C_1-C_6烷基-(5至10員雜環基)及-O-C_1-C_6烷基-(5至10員雜環基)；

R^{24}係選自由以下組成之群：H、-OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、芳基、-O-芳基、環烷基、-O-環烷基、雜芳基、-O-雜芳基、5至10員雜環基、-O-(5至10員雜環基)、-C_1-C_6烷基-芳基、-O-C_1-C_6烷基-芳基、

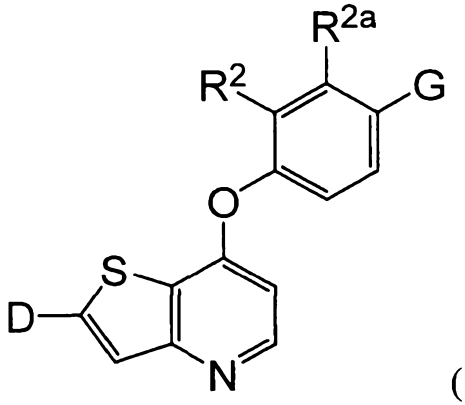
-C_1-C_6烷基-雜芳基、-O-C_1-C_6烷基-雜芳基、-C_1-C_6烷基-環烷基、-O-C_1-C_6烷基-環烷基、-C_1-C_6烷基-(5至10員雜環基)及-O-C_1-C_6烷基-(5至10員雜環基)；

R^{28}係選自由以下組成之群：H、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、CN、視情況經取代之C_1-C_6烷基及C_3-C_6環烷基；

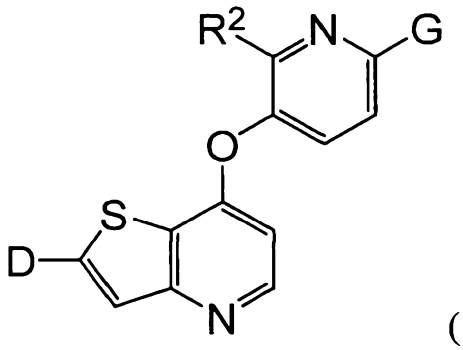
R^{29}係選自由以下組成之群：H、C_1-C_6烷基及陽離子；及

R^{29a}係選自由以下組成之群：H、C_1-C_6烷基及陽離子。

3. 一種化合物，其具有式(II)或式(III)，



(II)



(III)

包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中，

D係選自由以下組成之群：吡啶、苯基、咪唑、吡唑及四氫吡啶，其中該等吡啶、苯基、咪唑、吡唑及四氫吡啶經一個R^{38}取代，或D為未經取代之四氫吡啶；

R^{38}係選自由以下組成之群：$R^{37}O$-$(CH_2)_{1-6}$-N(A)-$(CH_2)_{1-4}$-、(經側氧基取代之雜環基)-C_1-C_2烷基-(其中該經側氧基取代之雜環基進一步視情況經選自由以下組成

之群的取代基取代：-N(R^9)(R^{10})、C_1-C_6烷基、-N(R^{37})(Ac)及-OH)、$R^{37}O$-$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_{n1}$C(O)-N(R^{40})-CH_2-、C_1-C_6烷基-雜環基-$(CH_2)_{1-2}$-、(雜環基)-C(O)-(其中該雜環基視情況經C_1-C_6烷基取代)、C_1-C_6烷基-S(O)$_2$-$(CH_2)_2$-N(A)-CH_2-、C_0-C_6烷基-雜環基-$(CH_2)_{1-3}$-、HO-雜環基-CH_2-、(R^9)(R^{10})N-雜環基-CH_2-、(R^9)(R^{10})N-C_0-C_6烷基-雜環基-C(O)-、(C_1-C_6烷基)-C(O)-雜環基-CH_2-、$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-$(CH_2)_{1-6}$-、C_0-C_6烷基-雜環基-C_1-C_6烷基-N(R^{39})-C(O)-、$R^{37}O$-$(CH_2)_j$-[$(CH_2)_iO$]$_x$-$(CH_2)_{i1}$-N(A)-$(CH_2)_{j1}$-、$R^{37}O$-C(O)-C_0-C_6烷基-雜環基-CH_2-、$R^{37}O$-$(CH_2)_j$-[$(CH_2)_iO$]$_x$-$(CH_2)_{i1}$-N(R^{39})-C(O)-、R^{37}-O-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-、HOOC-C_1-C_6烷基-N(A)-CH_2-、(HOOC)(NR^9R^{10})-C_1-C_6烷基-N(A)-CH_2-、R^{37}-O-C(O)-雜環基-C(O)-、C_0-C_6烷基-雜環基-C_0-C_6烷基-雜環基-C(O)-、$R^{37}O$-C(O)-C_1-C_6烷基-C(O)-、(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-、環烷基-N(R^{39})-C(O)-O-C_1-C_6烷基-、R^{37}-O-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-C(O)-、C_1-C_6烷基-SO_2-、(R^9)(R^{10})N-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、(經HO-取代之C_1-C_6烷基)-N(R^{39})-C(O)-、NC-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、雜環基-C_1-C_6烷基-雜環基-

CH_2-、F_3C-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、C_1-C_6烷基-$S(O)_2$-雜環基-CH_2-、雜芳基-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-、$(R^9)(R^{10})N$-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-、C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-、(視情況經取代之8至10員稠合雜環基)-C_1-C_6烷基-、(經二氟取代之雜環基)-C_1-C_6烷基-、C_0-C_6烷基-(5或6員雜環基)-C_1-C_6烷基-哌嗪-C_1-C_6烷基-、H(O)C-及C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-、$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-；

其中D為咪唑時，該咪唑進一步視情況經C_1-C_6烷基取代；

R^{37}為H、C_1-C_6烷基；

R^{37a}為H、C_1-C_6烷基；

A為H、Ac、-C(O)-CH_2-OMe、-C(O)-$CH(NH_2)$-$C(CH_3)_3$、-C(O)-C_1-C_6烷基-$N(R^{39})$-C(O)-C_1-C_6烷基-$N(R^9)(R^{10})$、-C(O)-$N(R^{39})$-C_1-C_6烷基、-C(O)-H、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基、-C(O)-C_1-C_6烷基-OH、-$C(=NR^{37})$-C_1-C_6烷基、-C(O)-$(CH_2)_n$-$S(O)_2$-C_1-C_6烷基、-C(O)-$N(R^{39})$-環烷基、-C(O)-$N(R^9)(R^{10})$、$(R^{23})(R^{24})P(O)O$-C_1-C_6烷基-C(O)-、C_1-C_6烷基及-C(O)-C_1-C_6烷基-$N(R^{39})$-C(O)-C_1-C_6烷基-$N(R^9)$-C(O)-OBn；

j為0至4，或者0至2範圍內之整數；

i為2或3；

x為0至6範圍內之整數，或者為2或3；

i1為2或3；

j1為0至4範圍內之整數，或者為1或2；

n為0至4範圍內之整數；

n1為0至4範圍內之整數；

R^{39}為H、C_1-C_6烷基，

R^{40}為C_1-C_6烷基-OR^{41}；

R^{41}為H、C_1-C_6烷基；

R^9為H、C_1-C_6烷基；

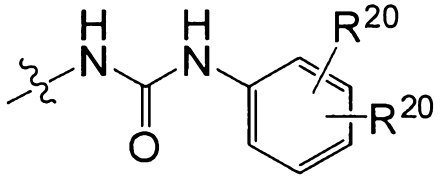
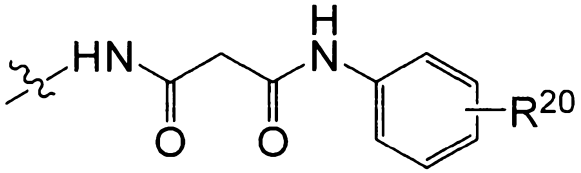
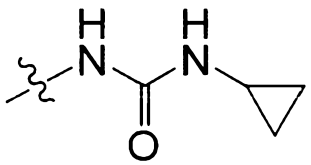
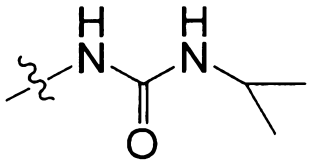
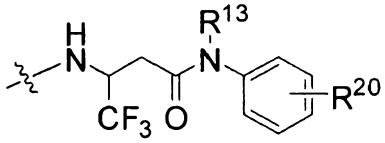
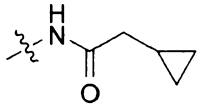
R^{10}為H、C_1-C_6烷基；

R^{23}係選自由以下組成之群：-OH、C_1-C_6烷氧基、-O-芳基、-O-環烷基、-O-雜芳基及-O-(5至10員雜環基)；

R^{24}係選自由以下組成之群：-OH、C_1-C_6烷氧基、-O-芳基、-O-環烷基、-O-雜芳基、-O-(5至10員雜環基)；

R^2為H或F；

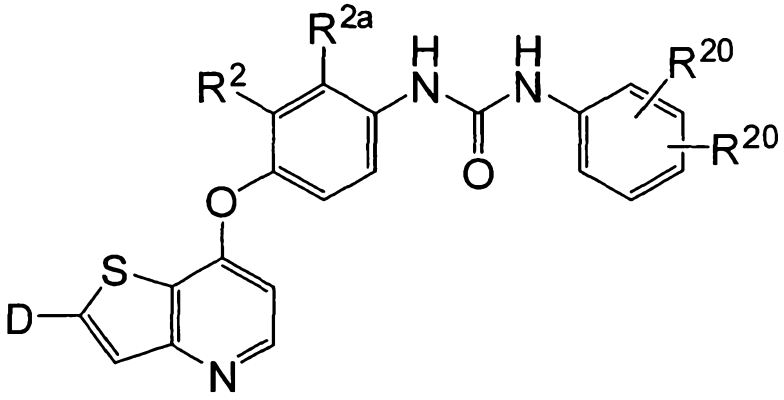
R^{2a}為H、F、Cl；

G係選自由以下組成之群：  、  、  、  、  及  ；

R^{13}為H或C_1-C_6烷基；及

每一R^{20}獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、-PO(C_1-C_6烷基)$_2$、-S(O)$_2$-C_1-C_6烷基及-C(O)-NH_2。

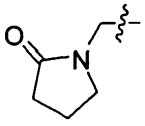
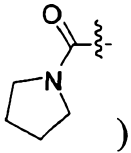
4. 如請求項3之化合物，其具有式(IV)：



(IV)

包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中，

D係選自由以下組成之群：吡啶、苯基、咪唑及雜環-C≡C-，其中該等吡啶、苯基及咪唑各經一個R^{38}取代；

R^{38}係選自由以下組成之群：R^{37}O-(CH_2)$_2$-N(A)-CH_2-(例如R^{37}O-(CH_2)$_2$-N(A)-CH_2-)、(經側氧基取代之雜環基)-C_1-C_6烷基-(例如 )及(雜環基)-C(O)-(例如 )，

其中D為咪唑時，該咪唑進一步視情況經C_1-C_6烷基(例如-CH_3)取代；

R^{37}為H或C_1-C_6烷基；

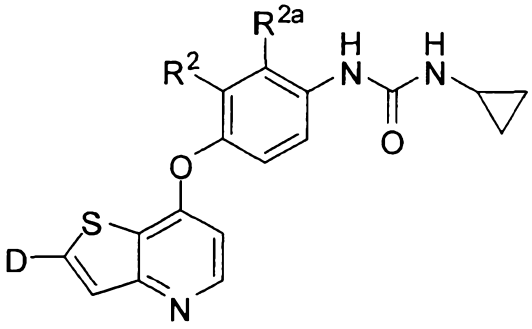
A為H或Ac；

R^2為F；

R^{2a}為H；及

每一R^{20}獨立地選自由以下組成之群：H、-PO(C_1-C_6烷基)$_2$(例如-PO(Me)$_2$)、-S(O)$_2$-C_1-C_6烷基(例如-S(O)$_2$Me)及-C(O)-NH$_2$。

5. 如請求項3之化合物，其具有式(VI)：



(VI)

包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中，

D係選自由以下組成之群：吡啶、苯基、咪唑、吡唑及四氫吡啶，各經一個R^{38}取代，或D為未經取代之四氫吡啶；

R^{38}係選自由以下組成之群：R^{37}O-(CH$_2$)$_2$-N(A)-(CH$_2$)$_{1-2}$-、R^{37}O-(CH$_2$)$_n$-O-(CH$_2$)$_{n1}$C(O)-N(R^{40})-CH$_2$-、C_1-C_6烷基-雜環基-(CH$_2$)$_{1-2}$-、(經側氧基取代之雜環基)-C_1-C_6烷基-(其中該經側氧基取代之雜環基進一步視情況經選自由以下組成之群的取代基取代：-N(R^9)(R^{10})、C_1-

C_6烷基、-N(R^{37})(Ac)、-OH及(雜環基)-C(O)-，其中該雜環基視情況經C_1-C_6烷基取代)、C_1-C_6烷基-S(O)$_2$-$(CH_2)_2$-N(A)-CH_2-、C_0-C_6烷基-雜環基-$(CH_2)_{1-3}$-、HO-雜環基-CH_2-、(R^9)(R^{10})N-雜環基-CH_2-、(C_1-C_6烷基)-C(O)-雜環基-CH_2-、R^{37}O-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、R^{37}O-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-$(CH)_{1-6}$-、C_0-C_6烷基-雜環基-C_1-C_6烷基-N(R^{39})-C(O)-、R^{37}O-$(CH_2)_j$-$[(CH_2)_iO]_x$-$(CH_2)_{i1}$-N(A)-$(CH_2)_{j1}$-、R^{37}O-C(O)-C_0-C_6烷基-雜環基-CH_2-、(R^9)(R^{10})N-雜環基-C(O)-、R^{37}O-$(CH_2)_j$-$[(CH_2)_iO]_x$-$(CH_2)_{i1}$-N(R^{39})-C(O)-、R^{37}-O-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-、HOOC-C_1-C_6烷基-N(A)-CH_2-、(HOOC)(NR^9R^{10})-C_1-C_6烷基-N(A)-CH_2-、R^{37}-O-C(O)-雜環基-C(O)-、(R^9)(R^{10})N-C_0-C_6烷基-雜環基-C(O)-、C_0-C_6烷基-雜環基-C_0-C_6烷基-雜環基-C(O)-、R^{37}O-C(O)-C_1-C_6烷基-C(O)-、(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-、環烷基-N(R^{39})-C(O)-O-C_1-C_6烷基-、R^{37}-O-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-C(O)-、C_1-C_6烷基-SO_2-、(R^9)(R^{10})N-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、R^{37}O-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、(經HO-取代之C_1-C_6烷基)-N(R^{39})-C(O)-、NC-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、雜環基-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、F_3C-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、C_1-C_6烷基-S(O)$_2$-雜環基-CH_2-、雜芳基-C_1-C_6烷基-雜環基-CH_2-、R^{37}O-C_1-C_6烷基-、

$N(R^9)(R^{10})N$-C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-、C_1-C_6烷基-C(O)-O-C_1-C_6烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-C_1-C_6烷基-、(視情況經取代之8至10員稠合雜環基)-C_1-C_6烷基-及(經二氟取代之雜環基)-C_1-C_6烷基-；

其中D為咪唑時，該咪唑進一步視情況經C_1-C_6烷基取代；

R^{37}為H、C_1-C_6烷基；

R^{37a}為H、C_1-C_6烷基；

A為H、Ac、-C(O)-CH_2-OMe、-C(O)-$CH(NH_2)$-$C(CH_3)_3$、-C(O)-$(CH_2)_n$-$N(R^{39})$-C(O)-C_1-C_6烷基-$N(R^9)(R^{10})$-C(O)-$N(R^{39})$-C_1-C_6烷基、-C(O)-H、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基、-C(O)-C_1-C_6烷基-OH、-C(O)-C_1-C_6烷基-$N(R^{39})$-C(O)-C_1-C_6烷基-$N(R^9)(R^{10})$、-C(=NH)-H、-C(O)-$(CH_2)_n$-$S(O)_2$-C_1-C_6烷基、-C(O)-$N(R^{39})$-環烷基、-C(O)-$N(R^9)(R^{10})$、$(R^{23})(R^{24})P(O)O$-C_1-C_6烷基-C(O)-及C_1-C_6烷基，

j為0至4，或者0至2範圍內之整數；

i為2或3；

x為0至6範圍內之整數，或者為2或3；

i1為2或3；

j1為0至4範圍內之整數，或者為1或2；

n為0至4範圍內之整數；

n1為0至4範圍內之整數；

R^{39}為H或C_1-C_6烷基；

R^{40}為-C_1-C_6烷基-OR^{41}；

R^{41}為H或C_1-C_6烷基；

R^9為H或C_1-C_6烷基；

R^{10}為H或C_1-C_6烷基；

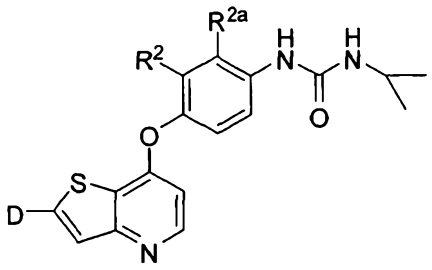
R^{23}係選自由以下組成之群：-OH、C_1-C_6烷氧基、-O-芳基、-O-環烷基、-O-雜芳基及-O-(5至10員雜環基)；

R^{24}係選自由以下組成之群：-OH、C_1-C_6烷氧基、-O-芳基、-O-環烷基、-O-雜芳基、-O-(5至10員雜環基)；

R^2為H或F；及

R^{2a}為H、F或Cl。

6. 如請求項3之化合物，其具有式(VII)：



(VII)

包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中，

D為吡啶或咪唑，其中該等吡啶及咪唑經一個R^{38}取代；

R^{38}係選自由以下組成之群：(經側氧基取代之雜環基)-C_1-C_6烷基-、(雜環基)-C(O)-、C_1-C_6烷基、$R^{37}O$-$(CH_2)_2$-N(A)-CH_2-、雜環基-C_1-C_6烷基-$N(R^{39})$-C(O)-、雜環基-CH_2-；

其中D為咪唑時，該咪唑進一步視情況經C_1-C_6烷基(例如-CH_3)取代；

R^{37}為H或C_1-C_6烷基；

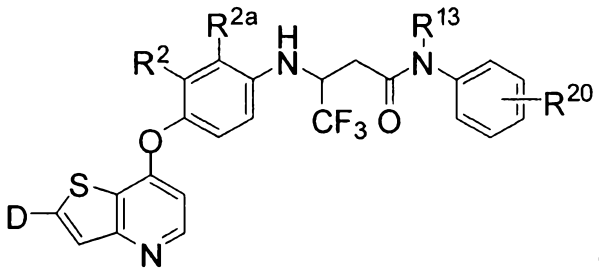
A為-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6烷基或-C(O)-C_1-C_6烷基；

R^{39}為H或C_1-C_6烷基；

R^2為F；及

R^{2a}為H。

7. 如請求項3之化合物，其具有式(VIII)：



(VIII)

包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中，

D為經一個R^{38}取代之吡啶；

R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_2$-N(A)-CH_2-，例如MeO-$(CH_2)_2$-N(A)-CH_2-；

A為H或-C(O)-C_1-C_6烷基，例如-C(O)-CH_3；

R^{13}為H或C_1-C_6烷基；

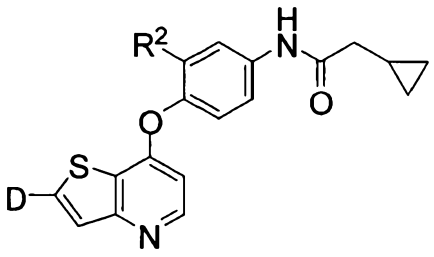
R^{37}為C_1-C_6烷基；

R^2為F；

R^{2a}為H；及

R^{20}為H或F。

8. 如請求項3之化合物，其具有式(IX)：



(IX)

包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中，

D為經一個R^{38}取代之吡啶；

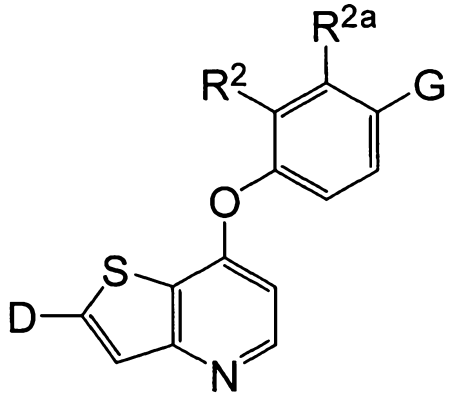
R^{38}為$R^{37}O-(CH_2)_2-N(A)-CH_2-$，例如$MeO-(CH_2)_2-N(A)-CH_2-$；

A為H或$-C(O)-C_1-C_6$烷基；

R^{37}為H或C_1-C_6烷基；及

R^2為F。

9. 如請求項3之化合物，其具有式(X)：



(X)

包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中，

D為經R^{38}取代之吡啶；

R^{38}為$R^{37}O-(CH_2)_{1-6}-N(A)-(CH_2)_{1-4}-$、$R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_{i1}-N(A)-(CH_2)_{j1}-$、$R^{37}O-C(O)-C_0-C_6$烷基-雜環基-$CH_2-$、$R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_{i1}-N(R^{39})-C(O)-$、$R^{37}-O-C(O)-C_1-C_6$烷基-雜環基-C(O)-、$(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6$烷基-C(O)-雜環基-$CH_2-$、$(R^9)(R^{10})N-C(O)-C_1-C_6$烷基-雜環基-$CH_2-$、$(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6$烷基-C(O)-O-$C_1-C_6$烷基-雜環基-$CH_2-$、$F_3C-C_1-C_6$烷基-雜環基-$CH_2-$、$N(R^9)(R^{10})N-C_1-C_6$烷基-C(O)-O-$C_1-C_6$烷基-C(O)-雜環基-$CH_2-$及$C_1-C_6$烷基-C(O)-O-$C_1-C_6$烷基-C(O)-(5至10員雜環基)-$C_1-C_6$烷基-；

R^{37}為H或C_1-C_6烷基；

A係選自由以下組成之群：-C(O)-C_1-C_6烷基-$N(R^{39})$-C(O)-C_1-C_6烷基-$N(R^9)(R^{10})$、-C(O)-$N(R^{39})-C_1-C_6$烷基、-$C(=NR^{37})-C_1-C_6$烷基、-C(O)-$(CH_2)_n-S(O)_2-C_1-C_6$烷基、-C(O)-$N(R^9)(R^{10})$及$(R^{23})(R^{24})P(O)O-C_1-C_6$烷基-C(O)-；

n為0至4範圍內之整數；

R^{39}為H或C_1-C_6烷基；

R^9為H或C_1-C_6烷基；

R^{10}為H或C_1-C_6烷基；

R^{2a}為H或F；

R^{23}係選自由以下組成之群：-OH、C_1-C_6烷氧基、-O-芳

基、-O-環烷基、-O-雜芳基及-O-(5至10員雜環基)；

R^{24}係選自由以下組成之群：-OH、C_1-C_6烷氧基、-O-芳基、-O-環烷基、-O-雜芳基、-O-(5至10員雜環基)；

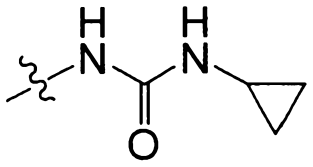
j為0至4，或者0至2範圍內之整數；

i為2或3；

x為0至6範圍內之整數，或者為2或3；

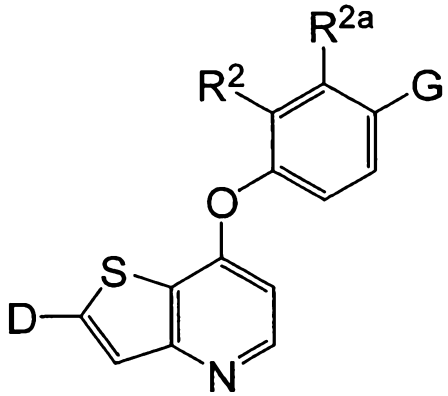
i1為2或3；

j1為0至4範圍內之整數，或者為1或2；及

G為  。

10. 如請求項9之化合物，其中R^{38}進一步包括C_0-C_6烷基-雜環基-C_0-C_6烷基-雜環基-C(O)-，或者-C(O)-哌啶-哌嗪-CH_3。

11. 如請求項3之化合物，其具有式(XI)：



(XI)，

包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中，

其中

D為經一個R^{38}取代且進一步經C_1-C_6烷基取代之咪唑；

R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_{1-6}$-N(A)-$(CH_2)_{1-4}$-；

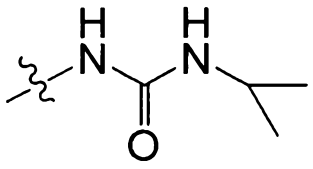
R^{37}為H或C_1-C_6烷基；

A為-C(O)-$N(R^{39})$-C_1-C_6烷基，

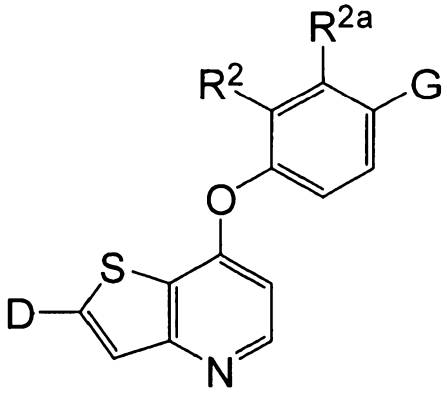
R^{39}為H或C_1-C_6烷基；

R^2為F；

R^{2a}為H；及

G為  。

12. 如請求項3之化合物，其具有式(XII)：



(XII)，

其中

包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中，

D為經R^{38}取代之苯基；

R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_{1-6}$-N(A)-$(CH_2)_{1-4}$-；

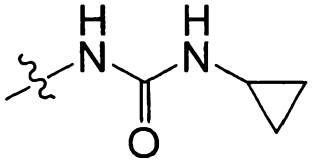
R^{37}為H或C_1-C_6烷基；

A為-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6烷基、-C(O)-N(R^{39})-環烷基，

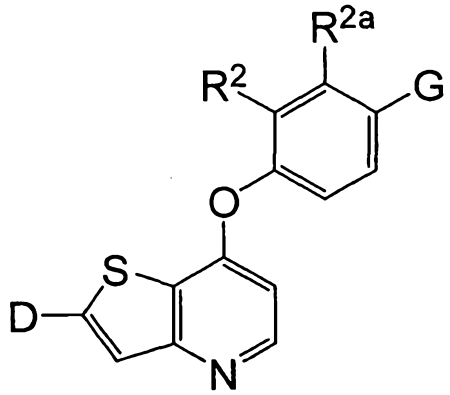
R^{39}為H或C_1-C_6烷基；

R^2為F；

R^{2a}為H；及

G為  。

13. 如請求項3之化合物，其具有式(XIII)：



(XIII)，

包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中，

D為經一個R^{38}取代且進一步經C_1-C_6烷基取代之咪唑；

R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_{1-6}$-N(A)-$(CH_2)_{1-4}$-；

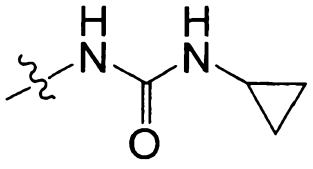
R^{37}為H或C_1-C_6烷基；

A為-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6烷基，

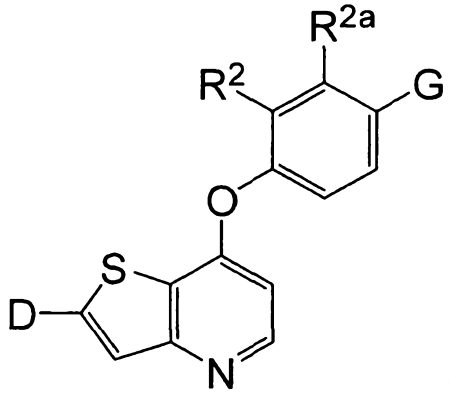
R^{39}為H或C_1-C_6烷基；

R^2為F；

R^{2a}為H；及

G為  。

14. 如請求項3之化合物，其具有式(XIV)：



(XIV)

包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中，

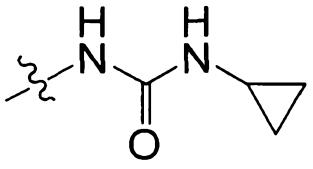
D為經R^{38}取代之四氟吡啶；

R^{38}為$R^{37}O$-C(O)-C_1-C_6烷基-C(O)-、R^{37}-O-C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-C(O)-；

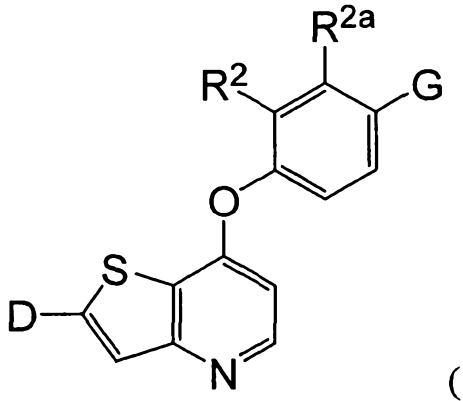
R^{37}為H或C_1-C_6烷基；

R^2為F；

R^{2a}為H；及

G為  。

15. 如請求項3之化合物，其具有式(XV)：



(XV)，

包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中，

D為經R^{38}取代之吡唑；

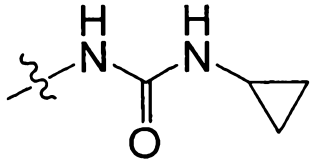
R^{38}為環烷基-$N(R^{39})$-C(O)-O-C_1-C_6烷基-、$R^{37}O$-$(CH_2)_{1-6}$-$N(A)$-$(CH_2)_{1-4}$-；

A為-C(O)-$N(R^{39})$-C_1-C_6烷基，

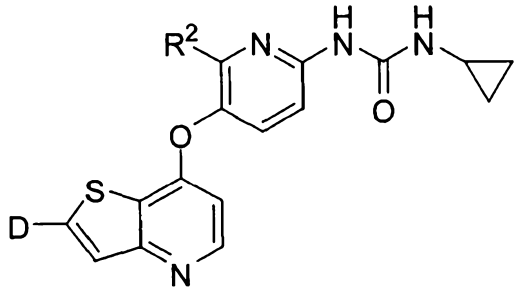
R^{39}為H或C_1-C_6烷基；

R^2為F；

R^{2a}為H；及

G為  。

16. 如請求項3之化合物，其具有式(XVI)：



(XVI)

包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、

醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中，

D為經一個R^{38}取代之吡啶；

R^{38}為$R^{37}O-(CH_2)_2-N(A)-CH_2$；

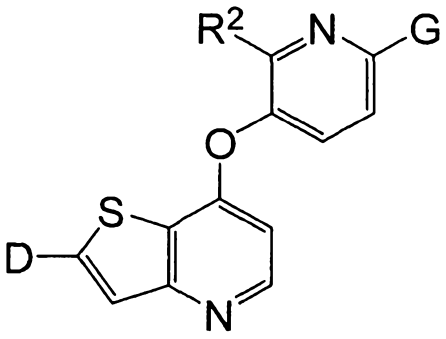
A係選自由以下組成之群：H、$-C(O)-C_1-C_6$烷基、$-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6$烷基及$-C(O)-C_1-C_6$烷基-OH；

R^{37}為H、C_1-C_6烷基；

R^{39}為H、C_1-C_6烷基；及

R^2為H。

17. 如請求項3之化合物，其具有式(XVII)：



(XVII)

包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中，

D為經R^{38}取代之吡啶；

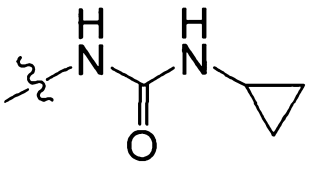
R^{38}為$R^{37}O-(CH_2)_{1-6}-N(A)-(CH_2)_{1-4}-$，

R^{37}為H或C_1-C_6烷基；

A為$-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6$烷基，

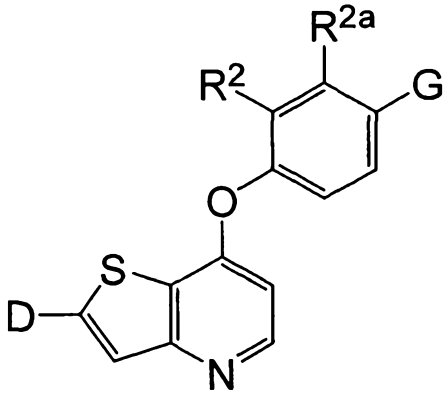
R^{39}為H或C_1-C_6烷基；

R^2為H；及



G為 。

18. 如請求項3之化合物，其具有式(XVIII)：



(XVIII)

包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中，

D為吡啶或咪唑，各經R^{38}取代，且其中該咪唑進一步經-C_1-C_6烷基，例如-CH_3取代；

R^{38}為$R^{37}O$-$(CH_2)_{1-6}$-N(A)-$(CH_2)_{1-4}$-或$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-CH_2-；

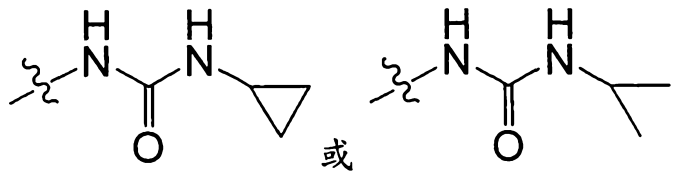
R^{37}為H或C_1-C_6烷基；

A為-C(O)-N(R^{39})-C_1-C_6烷基、-C(O)-H，

R^{39}為H或C_1-C_6烷基；

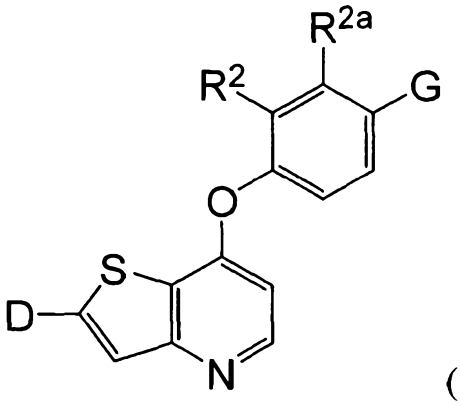
R^2為H或F；

R^{2a}為H或F；及



G為 或 。

19. 一種化合物，其具有式(XIX)：



(XIX)

包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體，其中，

D為經一個R^{38}取代之吡啶；

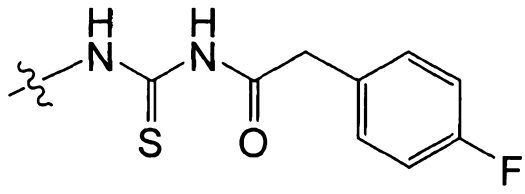
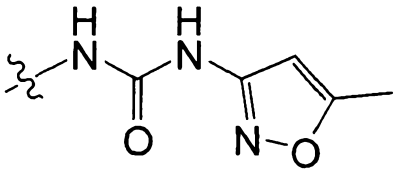
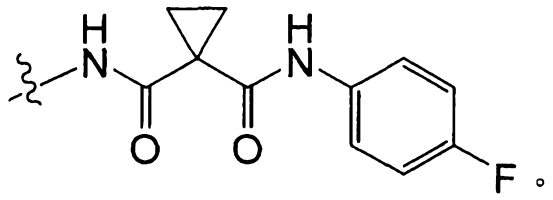
R^{38}為$R^{37}O-(CH_2)_2-N(A)-(CH_2)_2-$；

R^{37}為C_1-C_6烷基；

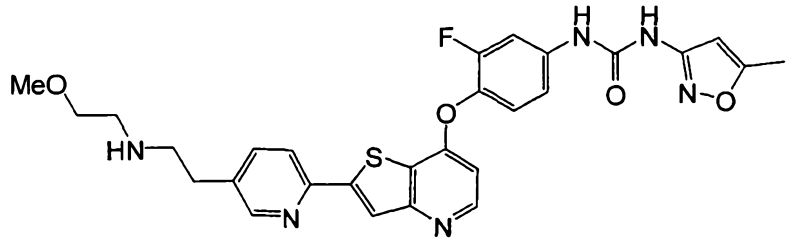
A為H或C_1-C_6烷基，

R^2為F；

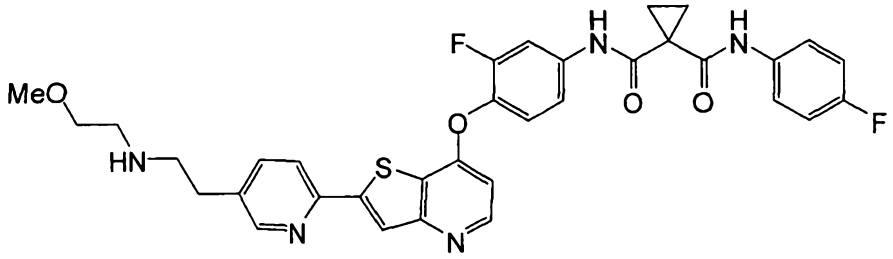
R^{2a}為H；及

G為  、  或  。

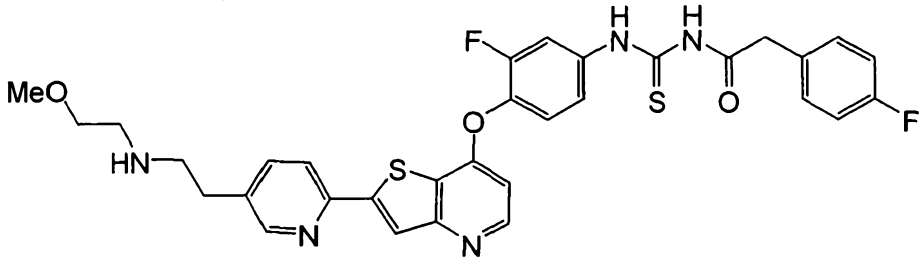
20. 一種化合物，其係選自由以下組成之群：



、

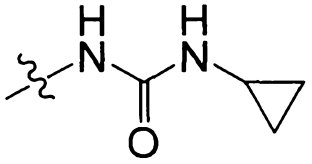


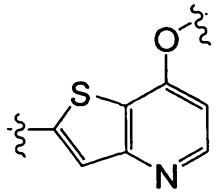
及

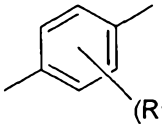


，

包括其N-氧化物、水合物、溶劑合物、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體。

21. 如請求項1或2之化合物，其中G為  。

22. 如請求項1或2之化合物，其中 為  。

23. 如請求項1或2之化合物，其中Ar為  ，其中Ar視情況經取代。

24. 如請求項1或2之化合物，其中D為吡啶基、咪唑基或三唑基，其各經一個R^{38}取代。

25. 如請求項1或2之化合物，其中R^{38}係選自由以下組成之

群：$R^{37}O$-C(O)-C_1-C_6烷基-雜環基-C_1-C_6烷基-、C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-N(R^6)-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、(R^6)(R^6)N-C_1-C_6烷基-N(R^6)-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-、$R^{37}O$-C_1-C_6烷基-雜環基-C_1-C_6烷基-及$R^{37}O$-$(CH_2)_j$-$[(CH_2)_iO]_x$-C_1-C_6烷基-N(R^6)-C(O)-雜環基-C_1-C_6烷基-，其中該等烷基及雜環基各視情況經取代。

26. 如請求項1或2之化合物，其中D為經一個R^{38}取代之吡啶基。

27. 如請求項1或2之化合物，其中R^{38}由C_1-C_6烷基連接至D時，該C_1-C_6烷基為-CH_2-。

28. 如請求項1或2之化合物，其中D係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-、C_1-C_6烷基-雜環基-C_1-C_6烷基-N(R^6)-C(O)-、(R^6)(R^6)N-C(O)-O-雜環基-C(O)-、雜環基-C(O)-、PivO-雜環基-C(O)-、C_1-C_6烷基-O-C(O)-雜環基-C(O)-、C_1-C_6烷基-C(O)-N(R^6)-雜環基-C(O)-、(C_1-C_6烷基)(Box)N-雜環基-C(O)-、HO-雜環基-C(O)-、HO-C(O)-雜環基-C(O)-、C_1-C_6烷基-C(O)-O-雜環基-C(O)-、(R^6)(R^6)N-C_1-C_6烷基-N(R^6)-C(O)-雜環基-C(O)-、C_1-C_6烷基-雜環基-C(O)-雜環基-C(O)-及(R^6)(R^6)N-雜環基-C(O)-，其中該等烷基及雜環基中之該各者視情況經取代。

29. 如請求項1或2之化合物，其中R^6為H。

30. 一種組合物，其包含如請求項1至29中任一項之化合

物。

31. 一種抑制激酶活性之活體外方法，該方法包含使該激酶與如請求項1至29中任一項之化合物或其組合物接觸。

32. 一種如請求項1至29中任一項之化合物或其組合物的用途，其係用於製造抑制血管生成之藥劑。

33. 一種如請求項1至29中任一項之化合物或其組合物的用途，其係用於製造藥劑，供治療對激酶活性之抑制產生反應之疾病。

34. 一種如請求項1至29中任一項之化合物或其組合物的用途，其係用於製造藥劑，供治療細胞增殖性疾病。

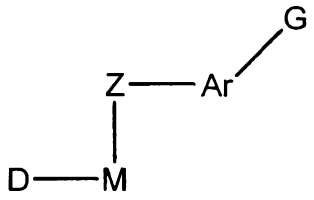
35. 一種如請求項1至29中任一項之化合物或其組合物的用途，其係用於製造藥劑，供治療眼科之疾病、病狀或病症。

四、指定代表圖：

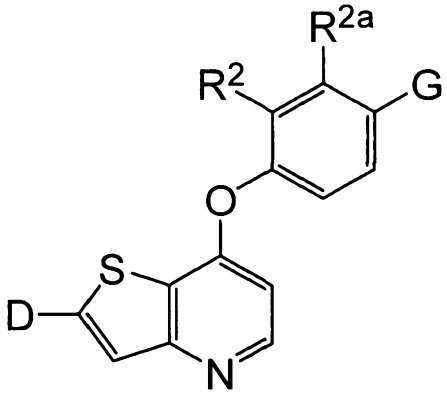
(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

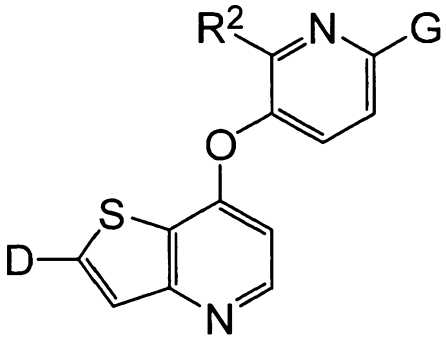
五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



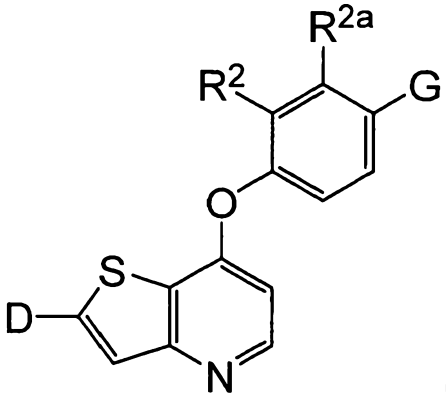
(I)



(II)



(III)



(XIX)