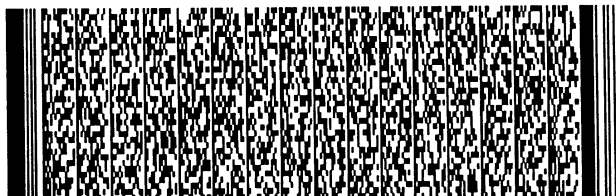


申請日期： 92.11.6	IPC分類
申請案號： 92130770	A61K31/435 / C07D401/62

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 200418466

一、 發明名稱	中文	化合物
	英文	CHEMICAL COMPOUNDS
二、 發明人 (共7人)	姓名 (中文)	1. 安傑瑞 2. 布戴柏 3. 卡吉瑞
	姓名 (英文)	1. ADAMS, JERRY LEROY 2. BRYAN, DEBORAH L. 3. KASPAREC, JIRI
	國籍 (中英文)	1. 2. 3.
	住居所 (中文)	1. 美國賓州大學城學府路1250號 2. 美國賓州大學城學府路1250號 3. 美國賓州大學城學府路1250號
	住居所 (英文)	1. 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426, U.S.A. 2. 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426, U.S.A. 3. 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426, U.S.A.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓名 (中文)	1. 美商史密斯克萊美占公司
	名稱或 姓名 (英文)	1. SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
	國籍 (中英文)	1. 美國 US
	住居所 (營業所) (中文)	1. 美國賓州法拉迪菲市法蘭克林廣場1號 (本地址與前向貴局申請者相同)
	住居所 (營業所) (英文)	1. One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19103, United States of America
	代表人 (中文)	1. 史都爾·蘇特
	代表人 (英文)	1. SUTER, STUART R.



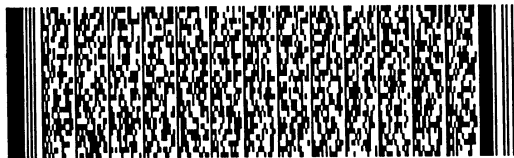
92548(95SMICOR).pdf

申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人 (共7人)	姓 名 (中文)	4. 金西斯 5. 塔安卓 6. 韋大衛
	姓 名 (英文)	4. KING, FRANCIS DAVID 5. TAKLE, ANDREW KENNETH 6. WILSON, DAVID MATTHEW
	國 籍 (中英文)	4. 5. 6.
	住居所 (中 文)	4. 英國伊沙克區哈洛城第三街新福朗特科學園區 5. 英國伊沙克區哈洛城第三街新福朗特科學園區 6. 英國伊沙克區哈洛城第三街新福朗特科學園區
	住居所 (英 文)	4. New Frontiers Science Park, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW, GB 5. New Frontiers Science Park, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW,
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中文)	GB 6. New Frontiers Science Park, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW, GB
	名稱或 姓 名 (英文)	
	國 籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中 文)	
	住居所 (營業所) (英 文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	

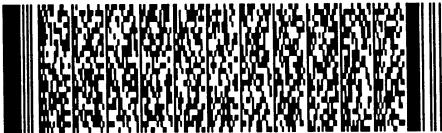


申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人 (共7人)	姓 名 (中文)	7. 古史帝
	姓 名 (英文)	7. GOODMAN, STEVEN NEAL
	國 籍 (中英文)	7.
	住居所 (中 文)	7. 美國賓州大學城學府路1250號
	住居所 (英 文)	7. 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426, U. S. A.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中文)	
	名稱或 姓 名 (英文)	
	國 籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中 文)	
	住居所 (營業所) (英 文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



一、本案已向

國家(地區)申請專利	申請日期	案號	主張專利法第二十四條第一項優先權
美國 US	2002/11/06	60/424, 223	有

二、☐主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主

日期：

四、☐有

寄存國家：

無

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

☐有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

寄存日期：

無

寄存號碼：

☐熟習該項技術者易於獲得, 不須寄存。

五、發明說明 (1)

先前技術

本發明係關於吡啶基-苯並雜環衍生物、組成物及含彼之醫藥品、和此化合物、組成物及醫藥品的製備方法及用途。此吡啶基-苯並雜環衍生物用來治療與不當血管新生相關的疾病。

血管新生的過程是從預先存在之脈管系統 (vasculature) 發展新血管，通常是毛細血管。血管新生被定義為牽涉：(i) 內皮細胞的活化；(ii) 增加血管滲透力；(iii) 基膜 (basement membrane) 的後續溶解及血漿組份的滲漏 (extravasion)，導致暫時性纖維蛋白膠細胞外基質的形成；(iv) 內皮細胞的增生及流動；(v) 流動內皮細胞的重新組織，形成功能性的毛細血管；(vi) 毛細迴路的形成；及 (vii) 基膜的沉積及血管周圍 (perivascular) 細胞補充到新形成的血管。一般的血管新生在組織生長期間從胚胎發展經由成熟而被活化，並且然後在成年期進入相對靜止的期間。一般的血管新生也在創傷癒合期間及女性生殖週期的某些階段被活化。不適當的血管新生與幾種疾病狀況相關，包括不同的視網膜病變 (retinopathies)、局部缺血疾病；動脈硬化症；慢性發炎失調；及癌症。血管新生在疾病狀況中的角色已被討論，例如：Fan 等人在藥理科學趨勢 (Trend in Pharmacol. Sci.), 16:54-66 中；Shawver 等人在 1997 年二月的 DDT 2 冊 2 卷中；Folkman 在 1995 年天

五、發明說明(2)

然醫學(Nature Medicine) 1:27-31; Colville-Nash 及 Scott 在關節疾病記錄(*Ann. Rheum. Dis.*), 51, 919, 1992; Brooks 等人在細胞(*Cell*), 79, 1157, 1994; Kahlon 等人在加拿大心臟病學期刊(*Can. J. Cardiol.*), 8, 60, 1992; Folkman, 癌症生物學(*Cancer Biol.*) 3, 65, 1992; Denekamp 在英國放射學期刊(*Br. J. Rad.*) 66, 181, 1993; Filder 及 Ellis 在細胞(*Cell*), 79, 185, 1994; O'Reilly 等人在細胞(*Cell*), 79, 315, 1994; Ingber 等人在自然(*Nature*), 348, 555, 1990; Friedlander 等人在科學(*Science*), 270, 1500, 1995; Peacock 等人在實驗醫學期刊(*J. Exp. Med.*) 175, 1135, 1992; Peacock 等人在細胞免疫學(*Cell. Immun.*) 160, 178, 1995; 及 Taraboletti 等人在國際癌症組織期刊(*J. Natl. Cancer Inst.*) 87, 293, 1995 中。

在癌症當中，固態腫瘤的生長已顯示是依賴於血管新生(見 Folkman, J., 在國際癌症組織期刊(*J. Natl. Cancer Inst.*), 1990, 82, 4-6)。因此，將前-血管生成(pro-angiogenic)路徑做為目標是廣泛追求的策略，以提供這些廣大、未被滿足之醫療需求領域的新治療方式。酪氨酸激酶的角色牽涉到血管新生及固態腫瘤的血管化，已經引起了興趣。直到近來在此領域中最有興趣的是集中在生長因子，如：血管內皮生長因子(VEGF)及其被稱為血管內皮生長因子受體的受

五、發明說明 (3)

體(VEGFR)。VEGF 為一種多肽，對體外內皮細胞為促有絲分裂的(mitogenic)並且刺激活體中的血管生成反應。VEGF 也被連結到不適當血管新生(Piden, H.M.等人在腫瘤學家(The Oncologist)，5 冊，90001 號，1-2, 2000 年四月)。VEGFR(s)是蛋白質酪氨酸激酶(PTKs)。PTKs 催化蛋白質中特定酪氨酸殘基的磷酸化，該蛋白質牽涉到細胞生長及分化的調節(A.F. Wilks, 生長因子研究的進展(Progress in Growth Factor Research), 1990, 2, 97-10 111; S.A. Courtneidge, 發展補充(Dev. Supp.), 1, 1993, 57-64; J.A. Cooper, 生殖細胞生物學(Semin. Cell Biol.), 1994; 5(6), 377-387; R.F. Paulson, 生殖免疫學(Semin. Immunol.), 1995, 7(4), 267-277; A.C. Chan. 免疫學的當前意見(Curr. Opin. Immunol.), 15 1996, 8(3), 394-401)。

已鑑別出對於 VEGF 的三個 PTK 受體:VEGFR-1(Flt-1)、VEGFR-2(Flk-1 或 KDR)及 VEGFR-3(Flt-4)。這些受體牽涉到血管新生，並且參加訊息轉導(Mustonen 等人在細胞生物學期刊(J. Cell Biol.) 1995, 129:895-20 898)。特別有趣的是 VEGFR-2，其為穿越薄膜受體 PTK，主要在內皮細胞上表現。VEGFR-2 由 VEGF 活化，是在訊息轉導路徑中的一個關鍵步驟，其引發腫瘤的血管新生。VEGF 表現可為構成腫瘤細胞，並且也可向上調節對某些刺激的反應。一個此刺激是組織缺

五、發明說明(4)

氧，在其中 VEGF 表現在腫瘤及相關的宿主組織皆被向上調節。VEGF 配體藉著鍵結其細胞外 VEGF 鍵結位置而活化 VEGFR-2。此導致 VEGFRs 的受體二聚化及在 VEGFR-2 細胞內動力酶區域上的酪氨酸殘基自動磷酸化。該激酶區域操作從 ATP 轉移磷酸鹽到酪氨酸殘基，因此提供對傳訊 VEGFR-2 蛋白質下游的鍵結位置，最終導致血管新生引發(McMahon, G.,腫瘤學家(The Oncologist), 5 冊，90001 卷，3-10, 2000 年四月)。

10 血管生成素 1(Ang 1)為內皮特定受體酪氨酸激酶 TIE-2 的配體，是一種新穎的血管生成因子(Davis 等人在細胞(Cell),1996, 87:1161-1169; Partanen 等人在分子細胞生物學(Mo. Cell Biol.),12:1698-1707(1992); U.S. 專利 5,521,073; 5,879,672; 5, 15 877,020;及 6,030,831 號)。字母縮寫 TIE 代表”含 Ig 及 EGF 同源區域的酪氨酸激酶”。TIE 被用來鑑別一類的受體酪氨酸激酶，其被獨特地表現在血管內皮細胞及早期造血細胞上。一般，TIE 受體激酶的特徵在於似 EGF 區域及似免疫血球素(IG)區域的存在，其由細胞外折疊單元所組成，以內鏈二硫化物鍵結穩定之(Partanen 等人在微生物免疫學的當前話題(Curr. Topics Microbiol. Immunol.), 1999, 237:159-172)。

20 不像 VEGF，其在血管發展早期作用，Ang 1 及其受體 TIE-2 在血管發展較後期作用，即：在血管重塑

五、發明說明 (5)

(重塑意指血管腔的形成)及成熟期間(Yancopoulos 等人在細胞(Cell), 1998, 93:661-664; Peters, K.G., 循環研究(Circ. Res.) 1998, 83(3):342-3; Suri 等人在細胞(Cell), 87, 1996:1171-1180)。

- 5 因此，TIE-2 的抑制被預期當做干擾由血管新生所引發之新血管重塑及成熟，因而干擾血管生成過程。再者，在 VEGFR-2 之動力酶區域鍵結位置的抑制，會阻礙酪氨酸殘基的磷酸化，並且當做干擾血管新生的引發。然後據推測，TIE-2 及/或 VEGFR-2
- 10 的抑制會避免腫瘤血管新生，並當做阻滯或消滅腫瘤生長。因此，提供對癌症或與不當血管新生相關之失調的其他治療。Raf 動力酶的抑制劑已被建議用於干擾腫瘤細胞生長，並從此用於癌症的治療，例如：黑色素瘤、組織細胞淋巴瘤、肺腺癌、結腸直
- 15 腸、卵巢及小細胞肺部癌症、及胰臟和乳房癌症；(Helen Davies 等人在自然(Nature), 2002, 417:949。經活化之細胞表面受體活化在血漿-薄膜內面的 ras/rap 蛋白質，換言之，其獲得補充並活化 Raf 蛋白質。經活化之 Raf 蛋白質磷酸化，並且活化細胞
- 20 內蛋白質動力酶 MEK1 及 MEK2。接著，經活化之 MEKs 催化 p42/p44 經有絲分裂原(mitogen)活化之蛋白質激酶(MAPK)的磷酸化及活化。經活化 MAPK 的各種細胞質及細胞核基質為已知的，其直接或間接地貢獻於對環境改變的細胞反應。三個分別基因

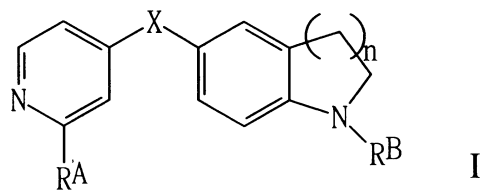
五、發明說明 (6)

已在哺乳動物中被鑑別出，其碼定(encode)Raf 蛋白質；已知為 A-Raf、B- Raf 及 C-Raf(也已知為 Raf-1)及同功異構(isoformic)變體，其是由 mRNA 的分化接合所造成的。然後據推測，Raf 動力酶的抑制須
5 當做阻滯或消滅腫瘤的生長。因此可提供癌症的治療。

吡啶基-苯並雜環化合物為一或多個 TIE-2 激酶活性、VEGFR-2 激酶活性、VEGFR-3 激酶活性或 Raf 激酶活性的抑制劑。此類吡啶基-苯並雜環衍生物被用於治療至少一種不當 TIE-2 激酶、VEGFR-2
10 激酶、VEGFR-3 活性或 Raf 激酶活性(其可包括折磨哺乳動物之癌症及/或疾病，其特徵在於與新血管及/或血液滲透力相關之失調領域的細胞增生)所調節之失調、及/或特徵在於不當血管新生之失調；及/
15 或用來治療癌症、及/或與新血管及/或血液滲透力相關之失調領域藉著細胞增生來折磨哺乳動物的疾病。

發明內容

20 本發明指出式 I 的化合物：



其中：

五、發明說明(7)

n 為 1、2 或 3 的整數；

R^A 為 $-\text{CONHR}^1$ 、 $-\text{NHR}^1$ 、 $-\text{NHCOR}^1$ 、 $-\text{NHCONHR}^1$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^1$ 或 $-\text{NHSO}_2\text{NHR}^1$ ；

其中 R^1 為氫或視情況經取代之 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、芳基、 C_3 - C_7 環烷基、雜芳基、雜環基、芳基- C_1 - C_4 烷基-或雜芳基- C_1 - C_4 烷基-基團，

其中該視情況經取代之 R^1 基團是視情況地以一或多個獨立選自鹵素、 R^{1a} 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$ 、氰基、硝基、 $-\text{COR}^{1c}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{COR}^{1a}$ 、 $-\text{CONR}^{1a}\text{R}^{1b}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{SO}_2\text{R}^{1c}$ 及 $-\text{SO}_2\text{R}^{1a}\text{R}^{1b}$ 的取代基取代，

其中 R^{1a} 為氫或視情況經取代之 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、芳基、 C_3 - C_7 環烷基、雜芳基、雜環基、芳基- C_1 - C_4 烷基-、 C_3 - C_7 環烷基- C_1 - C_4 烷基-、雜芳基- C_1 - C_4 烷基-、雜環基- C_1 - C_4 烷基-、芳基- C_2 - C_4 烯基-、 C_3 - C_7 環烷基- C_2 - C_4 烯基-、雜芳基- C_2 - C_4 烯基-、雜環基- C_2 - C_4 烯基-、芳基- C_2 - C_4 炔基-、 C_3 - C_7 環烷基- C_2 - C_4 炔基-、雜芳基- C_2 - C_4 炔基-、或雜環基- C_2 - C_4 炔基-基團，

R^{1b} 為氫或未經取代之 C_1 - C_4 烷基，並且

R^{1c} 為視情況經取代之 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、芳基、 C_3 - C_7 環烷基、雜芳基、雜環基、芳基- C_1 - C_4 烷基-、 C_3 - C_7 環烷基- C_1 - C_4 烷基-、雜芳基- C_1 - C_4 烷基-、雜環基- C_1 - C_4 烷基-、芳基- C_2 - C_4 烯基-、 C_3 - C_7 環烷基- C_2 - C_4 烯基-、雜芳基- C_2 - C_4 烯基-、雜環基- C_2 - C_4 烯基-

五、發明說明(8)

基-、芳基-C₂-C₄ 炔基-、C₃-C₇ 環烷基-C₂-C₄ 炔基-、雜芳基-C₂-C₄ 炔基-、或雜環基-C₂-C₄ 炔基-基團，

其中各視情況經取代之 R^{1a} 基團及 R^{1b} 基團是獨立視情況地一或多個獨立選自 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基、-OC₁-C₄ 烷基、-OC₁-C₄ 鹵烷基、鹵素、-OH、-NH₂、-N(C₁-C₄ 烷基)(C₁-C₄ 烷基)、-NH(C₁-C₄ 烷基)、氰基、硝基、氧代基、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₄ 烷基、-CON(C₁-C₄ 烷基)(C₁-C₄ 烷基)、-CONH(C₁-C₄ 烷基)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁-C₄ 烷基)、-C(O)C₁-C₄ 烷基、-C(O)C₁-C₄ 鹵烷基、-OC(O)C₁-C₄ 烷基、-OC(O)C₁-C₄ 鹵烷基、-SO₂(C₁-C₄ 烷基)、-SO₂(C₁-C₄ 鹵烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₄ 鹵烷基)、-NHS(O)₂(C₁-C₄ 鹵烷基)、及-NHS(O)₂(C₁-C₄ 鹵烷基)的取代基取代，其中該 C₁-C₄ 烷基是未經取代之 C₁-C₄ 烷基，

或 R^{1a} 及 R^{1b} 與附於其上之氮原子一起形成視情況經取代之雜環基或雜芳基環，其視情況地包含一或多個選自 O、S、SO、SO₂、N 及 N→O 的額外雜原子分子團，其中該視情況經取代之雜環基或雜芳基環為視情況地以一或多個獨立選自 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基、-OC₁-C₄ 烷基、-OC₁-C₄ 鹵烷基、鹵素、-OH、-NH₂、-N(C₁-C₄ 鹵基)(C₁-C₄ 鹵基)、-NH(C₁-C₄ 鹵基)、氰基、硝基、氧代基、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₄ 鹵基、-CON(C₁-C₄ 鹵基)(C₁-C₄ 鹵基)、-CONH(C₁-C₄ 鹵基)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁-C₄ 鹵基)、-C(O)C₁-C₄ 鹵基、-C(O)C₁-C₄ 鹵基、-

五、發明說明(9)

OC(O)C₁-C₄ 烷基、-OC(O)C₁-C₄ 鹵烷基、-SO₂(C₁-C₄ 烷基)、-SO₂(C₁-C₄ 鹵烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₄ 烷基)、-NHS(O)₂(C₁-C₄ 烷基)、及-NHS(O)₂(C₁-C₄ 鹵烷基)的取代基取代，其中該 C₁-C₄ 烷基是未經取代之 C₁-C₄ 烷

5 基，

X 為 NR²、O、S、SO 或 SO₂，

其中 R² 為氫或視情況經取代之 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、芳基、C₃-C₇ 環烷基、雜芳基、雜環基、芳基-C₁-C₄ 烷基-或雜芳基 C₁-C₄ 烷基-基團，

10 其中該視情況經取代之 R² 基團是視情況地以一或多個獨立選自鹵素、-R^{2a}、-OR^{2a}、-SR^{2a}、-SO₂R^{2c}、-NR^{2a}R^{2b}、氰基、硝基、-COR^{2c}、-CO₂R^{2a}、-NR^{2b}COR^{2a}、-CONR^{2a}R^{2b}、-NR^{2b}SO₂R^{2c} 及 -SO₂R^{2a}R^{2b} 的取代基取代，

15 其中 R^{2a} 為氫或視情況經取代之 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、芳基、C₃-C₇ 環烷基、雜芳基、雜環基、芳基-C₁-C₄ 烷基-、C₃-C₇ 環烷基-C₁-C₄ 烷基-、雜芳基-C₁-C₄ 烷基-、雜環基-C₁-C₄ 烷基-、芳基-C₂-C₄ 烯基-、C₃-C₇ 環烷基-C₂-C₄ 烯基-、雜芳基-C₂-C₄ 烯基-、雜環基-C₂-C₄ 烯基-、芳基-C₂-C₄ 炔基-、C₃-C₇ 環烷基-C₂-C₄ 炔基-、雜芳基-C₂-C₄ 炔基-、或雜環基-C₂-C₄ 炔基-基團，

20 R^{2b} 為氫或未經取代之 C₁-C₄ 烷基，並且

R^{2c} 為視情況經取代之 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-

五、發明說明 (10)

C₆ 炔基、芳基、C₃-C₇ 環烷基、雜芳基、雜環基、芳基-
C₁-C₄ 烷基-、C₃-C₇ 環烷基-C₁-C₄ 烷基-、雜芳基-C₁-C₄ 烷
基-、雜環基-C₁-C₄ 烷基-、芳基-C₂-C₄ 烯基-、C₃-C₇ 環烷
基-C₂-C₄ 烯基-、雜芳基-C₂-C₄ 烯基-、雜環基-C₂-C₄ 烯
5 基-、芳基-C₂-C₄ 炔基-、C₃-C₇ 環烷基-C₂-C₄ 炔基-、雜芳
基-C₂-C₄ 炔基-、或雜環基-C₂-C₄ 炔基-基團，

其中各視情況經取代之 R^{2a} 基團及 R^{2b} 基團是獨立視
情況地一或多個獨立選自 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基、-
OC₁-C₄ 烷基、-OC₁-C₄ 鹵烷基、鹵素、-OH、-NH₂、-
10 N(C₁-C₄ 烷基)(C₁-C₄ 烷基)、-NH(C₁-C₄ 烷基)、氰基、硝
基、氧代基、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₄ 烷基、-CON(C₁-C₄
烷基)(C₁-C₄ 烷基)、-CONH(C₁-C₄ 烷基)、-CONH₂、-
NHC(O)(C₁-C₄ 烷基)、-C(O)C₁-C₄ 烷基、-C(O)C₁-C₄ 鹵烷
基、-OC(O)C₁-C₄ 烷基、-OC(O)C₁-C₄ 鹵烷基、-SO₂(C₁-
15 C₄ 烷基)、-SO₂(C₁-C₄ 鹵烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₄
烷基)、-NHS(O)₂(C₁-C₄ 烷基)、及-NHS(O)₂(C₁-C₄ 鹵烷基)
的取代基取代，其中該 C₁-C₄ 烷基是未經取代之 C₁-C₄ 烷
基，

或 R^{2a} 及 R^{2b} 與附於其上之氮原子一起形成視情況經
20 取代之雜環基或雜芳基環，其視情況地包含一或多個選
自 O、S、SO、SO₂、N 及 N→O 的額外雜原子分子團，
其中該視情況經取代之雜環基或雜芳基環是視情況地以
一或多個獨立選自 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基、-OC₁-C₄
烷基、-OC₁-C₄ 鹵烷基、鹵素、-OH、-NH₂、-N(C₁-C₄ 烷

五、發明說明 (11)

基)(C₁-C₄ 烷基)、-NH(C₁-C₄ 烷基)、氰基、硝基、氧代基、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₄ 烷基、-CON(C₁-C₄ 烷基)(C₁-C₄ 烷基)、-CONH(C₁-C₄ 烷基)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁-C₄ 烷基)、-C(O)C₁-C₄ 烷基、-C(O)C₁-C₄ 鹵烷基、-OC(O)C₁-C₄ 烷基、-OC(O)C₁-C₄ 鹵烷基、-SO₂(C₁-C₄ 烷基)、-SO₂(C₁-C₄ 鹵烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₄ 烷基)、-NHS(O)₂(C₁-C₄ 烷基)、及-NHS(O)₂(C₁-C₄ 鹵烷基)的取代基取代，其中該 C₁-C₄ 烷基是未經取代之 C₁-C₄ 烷基，

- 10 R^B 為 -CONHR³、-SO₂R³、-CO₂R³、-COC(R⁴R⁵)R³，
其中 R³ 為氫或視情況經取代之 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、芳基、C₃-C₇ 環烷基、雜芳基、雜環基、芳基-C₁-C₄ 烷基-或雜芳基-C₁-C₄ 烷基-基團，

- 15 其中該視情況經取代之 R³ 基團是視情況地一或多個獨立選自鹵素、-R^{3a}、-OR^{3a}、-SR^{3a}、-SO₂R^{3c}、-NR^{3a}R^{3b}、氰基、硝基、-COR^{3c}、-CO₂R^{3a}、-NR^{3b}COR^{3a}、-CONR^{3a}R^{3b}、-NR^{3b}SO₂R^{3c} 及 -SO₂R^{3a}R^{3b} 的取代基取代，

- 20 其中 R^{3a} 為氫或視情況經取代之 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、芳基、C₃-C₇ 環烷基、雜芳基、雜環基、芳基-C₁-C₄ 烷基-、C₃-C₇ 環烷基-C₁-C₄ 烷基-、雜芳基-C₁-C₄ 烷基-、雜環基-C₁-C₄ 烷基-、芳基-C₂-C₄ 烯基-、C₃-C₇ 環烷基-C₂-C₄ 烯基-、雜芳基-C₂-C₄ 烯基-、雜環基-C₂-C₄ 烯基-、芳基-C₂-C₄ 炔基-、C₃-C₇ 環烷基-C₂-C₄

五、發明說明 (12)

炔基-、雜芳基-C₂-C₄ 炔基-、或雜環基-C₂-C₄ 炔基-基團，

R^{3b} 為氫或未經取代之 C₁-C₄ 烷基，並且

R^{3c} 為視情況經取代之 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-
 5 C₆ 炔基、芳基、C₃-C₇ 環烷基、雜芳基、雜環基、芳基-
 C₁-C₄ 烷基-、C₃-C₇ 環烷基-C₁-C₄ 烷基-、雜芳基-C₁-C₄ 烷
 基-、雜環基-C₁-C₄ 烷基-、芳基-C₂-C₄ 烯基-、C₃-C₇ 環烷
 基-C₂-C₄ 烯基-、雜芳基-C₂-C₄ 烯基-、雜環基-C₂-C₄ 烯
 基-、芳基-C₂-C₄ 炔基-、C₃-C₇ 環烷基-C₂-C₄ 炔基-、雜芳
 10 基-C₂-C₄ 炔基-、或雜環基-C₂-C₄ 炔基-基團，

其中各視情況經取代之 R^{3a} 基團及 R^{3b} 基團是獨立視
 情況地一或多個獨立選自 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基、-
 OC₁-C₄ 烷基、-OC₁-C₄ 鹵烷基、鹵素、-OH、-NH₂、-
 N(C₁-C₄ 烷基)(C₁-C₄ 烷基)、-NH(C₁-C₄ 烷基)、氰基、硝
 15 基、氧代基、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₄ 烷基、-CON(C₁-C₄
 烷基)(C₁-C₄ 烷基)、-CONH(C₁-C₄ 烷基)、-CONH₂、-
 NHC(O)(C₁-C₄ 烷基)、-C(O)C₁-C₄ 烷基、-C(O)C₁-C₄ 鹵烷
 基、-OC(O)C₁-C₄ 烷基、-OC(O)C₁-C₄ 鹵烷基、-SO₂(C₁-
 C₄ 烷基)、-SO₂(C₁-C₄ 鹵烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₄
 20 烷基)、-NHS(O)₂(C₁-C₄ 鹵烷基)、及 -NHS(O)₂(C₁-C₄ 鹵烷基)
 的取代基取代，其中該 C₁-C₄ 烷基是未經取代之 C₁-C₄ 烷
 基，

或 R^{3a} 及 R^{3b} 與附於其上之氮原子一起形成視情況經
 取代之雜環基或雜芳基環，其視情況地包含一或多個選

五、發明說明 (13)

自 O、S、SO、SO₂、N 及 N→O 的額外雜原子分子團，其中該視情況經取代之雜環基或雜芳基環是視情況地以一或多個獨立選自 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基、-OC₁-C₄ 烷基、-OC₁-C₄ 鹵烷基、鹵素、-OH、-NH₂、-N(C₁-C₄ 烷基)(C₁-C₄ 烷基)、-NH(C₁-C₄ 烷基)、氰基、硝基、氧代基、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₄ 烷基、-CON(C₁-C₄ 烷基)(C₁-C₄ 烷基)、-CONH(C₁-C₄ 烷基)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁-C₄ 烷基)、-C(O)C₁-C₄ 烷基、-C(O)C₁-C₄ 鹵烷基、-OC(O)C₁-C₄ 烷基、-OC(O)C₁-C₄ 鹵烷基、-SO₂(C₁-C₄ 烷基)、-SO₂(C₁-C₄ 鹵烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₄ 烷基)、-NHS(O)₂(C₁-C₄ 烷基)、及 -NHS(O)₂(C₁-C₄ 鹵烷基)的取代基取代，其中該 C₁-C₄ 烷基是未經取代之 C₁-C₄ 烷基，並且

R⁴ 及 R⁴ 是獨立選自氫及未經取代之 C₁-C₄ 烷基，

或 R⁴ 及 R⁵ 與附於其上之碳原子一起代表一個視情況經取代之 3-6 員飽和碳環，其中該視情況經取代之 3-6 員環以一或多個獨立選自 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基、-OC₁-C₄ 烷基、-OC₁-C₄ 鹵烷基、鹵素、-OH、-NH₂、-N(C₁-C₄ 烷基)(C₁-C₄ 烷基)、-NH(C₁-C₄ 烷基)、氰基、硝基、氧代基、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₄ 烷基、-CON(C₁-C₄ 烷基)(C₁-C₄ 烷基)、-CONH(C₁-C₄ 烷基)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁-C₄ 烷基)、-C(O)C₁-C₄ 烷基、-C(O)C₁-C₄ 鹵烷基、-OC(O)C₁-C₄ 烷基、-OC(O)C₁-C₄ 鹵烷基、-SO₂(C₁-C₄ 烷基)、-SO₂(C₁-C₄ 鹵烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₄

五、發明說明 (14)

烷基)、-NHS(O)₂(C₁-C₄ 烷基)、及-NHS(O)₂(C₁-C₄ 鹵烷基)的取代基取代，其中該 C₁-C₄ 烷基是未經取代之 C₁-C₄ 烷基，

或其鹽、溶劑化物、或生理功能性衍生物。

- 5 本發明也指出一種藥學組成物，包含治療有效份量之式 I 化合物、或其鹽、溶劑化物、或生理功能性衍生物、及一或多個藥學可接受之載劑、稀釋劑及輔藥。在另一個具體實施例中，本發明指出一種治療哺乳動物之失調的方法，該失調是由至少一種不當 TIE-2、
- 10 VEGFR-2、VEGFR-3 及 Raf 激酶活性所調整的，包含：對該哺乳動物施用治療有效份量之式 I 化合物、或其鹽、溶劑化物、或生理功能性衍生物。在另一個具體實施例中，本發明指出式 I 化合物、或其鹽、溶劑化物、或生理功能性衍生物在治療上的用途。在另一個具體
- 15 實施例中，本發明指出式 I 化合物、或其鹽、溶劑化物、或生理功能性衍生物在製備醫藥品上的用途，用於治療由至少一種不當 TIE-2、VEGFR-2、VEGFR-3 及 Raf 激酶活性所調整的失調。在本發明的進一步觀點中，提供一種治療哺乳動物之失調的方法，該失調是
- 20 由至少一種不當 TIE-2、VEGFR-2、VEGFR-3 及 Raf 激酶活性所調整的，包含：對該哺乳動物施用治療有效份量之(i)式 I 化合物、或其鹽、溶劑化物、或生理功能性衍生物，及(ii)一種抑制生長因子受體功能的試劑。本發明也指出一種治療哺乳動物之失調的方法，該

五、發明說明 (15)

失調的特徵在於不當血管新生，包含：對該哺乳動物施用治療有效份量之式 I 化合物、或其鹽、溶劑化物、或生理功能性衍生物。

5 實施方式

在此引用或參考的所有文件，包括已頒發的專利、已出版及未出版的專利申請書、和其他出版品，如完整顯示地在此併為參考。

如在此所用地，術語”有效份量”意為藥物或藥學試劑引發例如：研究者或臨床醫生探索組織、系統、動物或人類之生物或醫學反應的份量。再者，術語”治療有效份量”意為與未接受此份量之相對應病患比較，造成疾病、失調或副作用之改進治療、癒合、預防或改善的任何份量。該術語也包括增進一般生理功能之有效份量的範疇。

如在此所用地，術語”烷基”意指直鏈或有分支之飽和烴基團、具有一或十二個碳原子，除非另述之，視情況地以一或多個在此定義之取代基取代。在此所用之”烷基”的實例包括、但不限於：甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、異丁基、第三-丁基、正-戊基、異戊基及類似物。術語”C₁-C₆ 烷基”意指如上定義之烷基基團，包含至少 1、並且最多 6 個碳原子。用於本發明之有分支或直鏈”C₁-C₆ 烷基”基團的實例包括、但不限於：甲基、乙基、正-丙基、異丙基、異丁基、正-丁基、第三-丁基、正-

五、發明說明 (16)

戊基及異戊基。

如在此所用地，術語”烯基”意指直鏈或有分支之烴基團，具有從二至十個碳原子，除非另述之，及至少一個碳-碳雙鍵，視情況地以一或多個在此定義之取代基取代。在此所用之”烯基”的實例包括、但不限於：乙烯基、丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基及異丁烯基。術語”C₂-C₆ 烯基”意指如上定義之烯基團，包含至少 2、並且最多 6 個碳原子。用於本發明之有分支或直鏈”C₂-C₆ 烯基”基團的實例包括、但不限於：乙烯基、丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基及異丁烯基。

術語”炔基”意指直鏈或有分支之烴基團、具有從二至十個碳原子，除非另述之，及至少一個碳-碳參鍵，視情況地以一或多個在此定義之取代基取代。在此所用之”炔基”的實例包括、但不限於：乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基及 1-己炔基。

術語”鹵素”意指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)，並且術語”鹵基”意指鹵素基團氟基、氯基、溴基或碘基。

如在此所用地，術語”C₁-C₆ 鹵烷基”意指如上述定義之烷基基團，包含至少 1、並且最多 6 個碳原子，以至少一個鹵基基團取代，該鹵基是如在此定義的。用於本發明之有分支或直鏈”C₁-C₆ 鹵烷基”基團的實例包括、但不限於：獨立以一或多個例如：氟基、氯基、溴基或碘基之鹵基取代的甲基、乙基、丙基、異丙基、異丁基及正-丁基，例如：三氟甲基。

五、發明說明 (17)

如在此所用地，術語“C₃-C₇ 環烷基”意指非芳香族的環狀烴基團，具有從三至七個碳原子，其可為飽和或部份飽和的，並且其視情況地以一或多個在此定義的取代基取代。示範的“C₃-C₇ 環烷基”基團包括、但不限於：環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環戊二烯基、環己基及環庚基。

如在此所用地，術語“芳基”意指視情況經取代之苯環、或視情況經取代之苯環融合到一或多個視情況經取代之苯環，而形成一個環系統，該環視情況地以一或多個在此定義的取代基取代。此環或環系統可選擇地融合到一或多個視情況經取代之芳基環(包括苯環)或環烷基環。”芳基”基團的實例包括、但不限於：苯基、萘基、四氫萘基、茚滿基及茚烯基、和其經取代之衍生物。

如在此所用地，術語“雜環系”或術語“雜環基”意指包含一或多個雜原子環分子團的三至十二員環，該分子團是選自 S、SO、SO₂、O、N、N-氧化物、視情況地以以一或多個在此定義的取代基取代。此環為飽和的、或具有一或多程度的飽和度。此環可選擇地融合到一或多個其他經取代之“雜環系”環或環烷基環。”雜環系”分子團的實例包括、但不限於：四氫呋喃基、吡喃基、1,4-二氧基、1,3-二氧基、哌啶基、四氫吡咯基、嗎啉基、四氫硫基吡喃基、四氫噻吩基、及類似物。

如在此所用地，術語“雜芳基”意指視情況經取代之單環五至七員芳香環，包含一或多個選自 S、SO、

五、發明說明 (18)

SO₂、O、N、N-氧化物的雜原子環分子團、或此芳香環融合到一或多個視情況經取代之雜芳基環、芳基環(包括苯環類)、雜環系環、或環烷基環(例如:雙環或三環系環系統),該環視情況地以一或多個在此定義的取代基取代。

5 在此所用之"雜芳基"基團的實例包括、但不限於:呋喃基、硫基苯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、氧代-吡啶基、噻二唑基、異噻唑基、吡啶基、噻嗪基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、苯並

10 呋喃基、二氫苯並呋喃基、苯並硫苯基、二氫苯並噻吩基、吲哚基、吲唑基及其經取代的版本。

當術語"烷基"(或烯基或炔基)與其他取代基團組合使用時,該取代基如:"鹵烷基"、"芳基-C₁-C₄烷基-"、"芳基-C₂-C₄烯基-"或"雜芳基-C₁-C₄烷基-",術語"烷基"(或

15 烯基或炔基)意欲包含二價直鏈或有分支的烴基團。例如:"環烷基烷基"意欲意指-烷基-環烷基基團,其中其烷基分子團是二價直鏈或有分支的飽和烴基團,並且其環烷基分子團是如在此所定義的,並且以-CH₂-環丙基、-CH₂-環己基或-CH₂(CH₃)CHCH₂-環戊基基團中存在的鍵

20 結安排來代表。"芳基-C₁-C₄烷基-"的實例包括、但不限於:苄基及苯丙基。"雜芳基-C₁-C₄烷基-"的實例包括、但不限於:2-吡啶基甲基、3-異噁唑基甲基、3-(1-甲基-5-第三-丁基-吡唑基)甲基、3-異噁唑基甲基及2-咪唑基乙基。"雜環基-C₁-C₄烷基-"的實例包括、但不限於:1-甲基-

五、發明說明 (19)

哌啶基-4-丙基、嗎啉基乙基、嗎啉基丙基、四氫吡咯壬基-丁基、四氫吡咯基-丁基及四氫吡咯基-戊基。術語”芳基-C₂-C₄ 烯基-“意欲意為-烯基-芳基基團，其中其烯基分子團為二價直鏈或有分支的烴基團，包含二至四個碳原子及至少一個碳-碳雙鍵，並且其芳基分子團是在此所定義的，並且以例如:-CH=CH-苯基的苯乙烯基團中存在的鍵結安排來代表。

要了解:當基團或分子團為”視情況經取代的”時，該基團或分子團可為未經取代的、或可以一或多個在此所定義之取代基取代，其中各取代基是獨立選擇的。

如在此所用，術語”生理功能衍生物”意指任何本發明之化合物的藥理可接受衍生物，例如:酯或醯胺，其施用於哺乳動物上、能夠提供(直接或間接)本發明之化合物或其活性代謝物。此類衍生物對習知此藝者為清楚的，而無過度的實驗方法，並且參考伯格的醫藥化學及藥物發現(Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery)，第5版，第1冊:原則及實施(Principles and Practices)，其教導生理功能衍生物的內容在此併入本文為參考。

如在此所用，術語”溶劑化物”意指由溶質(在本發明中為式 I 化合物或其鹽、或生理功能性衍生物)及溶劑所形成之不同化學計量的錯合物。用於本發明目的此類溶劑不干擾溶質的生物活性。適當溶劑的實例包括、但不限於:水、甲醇、乙醇及醋酸。較佳地，所用之溶劑是藥

五、發明說明 (20)

理可接受的溶劑。適當藥理可接受溶劑的實例包括、但不限於：水、乙醇及醋酸。最佳地，所用之溶劑是水。

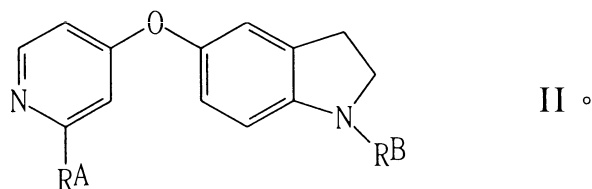
如在此所用，術語”經取代的”意指以指定之取代基取代，除非另述之，容許多重程度的取代。

- 5 在此敘述之某些化合物包含一或多個對掌原子，或另外能夠存在兩個對映異構物。本發明的化合物包括對映異構物的混合物及經純化的對映異構物、或富含對映異構化的混合物。也包括在本發明範疇內的是由上述式 I 所代表之化合物的各別異構物、及其任何全部或部份
- 10 經平衡的混合物。本發明也涵蓋由上式所代表之化合物的各別異構物、及其與異構物的混合物，其中一或多個對掌中心被反轉。也要了解：式 I 化合物的所有互變異構物及互變異構物混合物被包括在式 I 化合物的範疇內。

- 在本發明的一個特別具體實施例中，具有式 I 的化
- 15 合物其中 n 為 1 或 2。在本發明的另一個特別具體實施例中，式 I 的化合物其中 n 為 1。在本發明的另一個具體實施例中，式 I 化合物其中 X 為 O 或 NR^2 。在本發明的另一個具體實施例中，式 I 化合物其中 X 為 O。

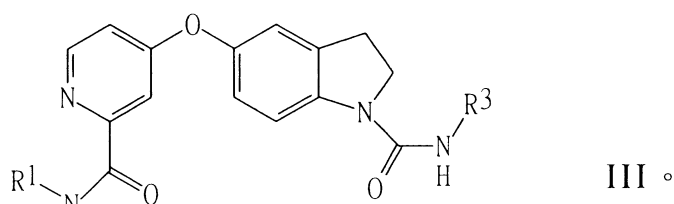
式 I 化合物的另一個具體實施例為式 II 化合物：

20



式 I 化合物的更特定具體實施例為式 III 化合物：

五、發明說明 (21)



在一個具體實施例中， R^A 為 $-\text{CONHR}^1$ 、 $-\text{NHCOR}^1$ 或 $-\text{NHSO}_2\text{R}^1$ ，其中 R^1 為 C_1 - C_6 烷基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基- C_1 - C_4 烷基-、雜芳基 C_1 - C_4 烷基-或雜環基- C_1 - C_4 烷基-，其中該 C_1 - C_6 烷基是視情況地以一或多個獨立選自 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 及 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 的取代基取代，或該芳基、雜芳基或雜環基、或該芳基- C_1 - C_4 烷基-、雜芳基 C_1 - C_4 烷基-或雜環基- C_1 - C_4 烷基-的芳基、雜芳基或雜環基分子團是未經取代的、或以一或多個獨立選自 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基及鹵素的取代基取代。

在另一個具體實施例中， R^A 為 $-\text{CONHR}^1$ 。在另一個具體實施例中， R^A 為 $-\text{CONHR}^1$ 並且 R^1 為 C_1 - C_6 烷基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基- C_1 - C_4 烷基-、雜芳基 C_1 - C_4 烷基-、或雜環基- C_1 - C_4 烷基-，其中該 C_1 - C_6 烷基是視情況地以一或多個獨立選自 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 及 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 的取代基取代，或該芳基、雜芳基或雜環基、或該芳基- C_1 - C_4 烷基-、雜芳基 C_1 - C_4 烷基-或雜環基- C_1 - C_4 烷基-的芳基、雜芳基或雜環基分子團是未經取代的、或以一或多個獨立選自 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基及鹵素的取代基取代。在本發明的另一個具體實施例中， R^A 為 $-\text{CONHR}^1$ 並且 R^1 為甲基、乙基、苯基、

五、發明說明 (22)

苄基、苯乙基、N,N-二乙基胺基丙基、N-甲基-哌啶基、哌啶基-乙基、四氫吡咯基-丁基、嗎啉基-乙基、或嗎啉基-丙基。

在本發明的另一個具體實施例中， R^B 為 $-\text{CONHR}^3$ 、
 5 SO_2R^3 、或 $-\text{COC}(\text{R}^4\text{R}^5)\text{R}^3$ ，其中 R^3 為芳基、雜芳基，其中該芳基或雜芳基是未經取代的、或以一或多個獨立選自 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 鹵烷基、鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、芳基、雜芳基及雜環基的取代基取代。

在本發明的另一個具體實施例中， R^B 為 $-\text{CONHR}^3$
 10 或 $-\text{SO}_2\text{R}^3$ ，其中 R^3 為芳基或雜芳基，其中該芳基或雜芳基是未經取代的、或以一或多個獨立選自 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 鹵烷基、鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、芳基、雜芳基及雜環基的取代基取代。

在本發明的另一個具體實施例中， R^B 為 $-\text{CONHR}^3$ ，
 15 並且 R^3 為芳基或雜芳基，其中該芳基或雜芳基是未經取代的、或以一或多個獨立選自 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 鹵烷基、鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、芳基、雜芳基及雜環基的取代基取代。

在本發明的另一個具體實施例中， R^B 為 $-\text{CONHR}^3$ ，
 20 並且 R^3 為苯基或經取代的異噁唑基，其中該苯基或異噁唑基是以一或多個獨立選自 F 、 Cl 、 CF_3 或第三-丁基的取代基取代。

要了解：參照式 I、II 或 III 化合物在此意指式 I、II 或 III 範疇內的所有化合物，如上定義的相對應 n 、 X 、

五、發明說明 (23)

R^A 、 R^B 、 R^1 、 R^2 及 R^3 ，除非另特定限制。

例如：本發明的一個具體實施例指出式 I 化合物，其中： n 為 1； R^A 為 $-\text{CONHR}^1$ 、 $-\text{NHCOR}^1$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^1$ ，其中 R^1 為 C_1 - C_6 烷基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基- C_1 - C_4 5 烷基-、雜芳基- C_1 - C_4 烷基-或雜環基- C_1 - C_4 烷基-，其中該 C_1 - C_6 烷基是視情況地以一或多個獨立選自 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基)及 $-\text{NH}(\text{C}_1$ - C_4 烷基)的取代基取代，或該芳基、雜芳基或雜環基、或該芳基- C_1 - C_4 烷基-、雜芳基- C_1 - C_4 烷基-或雜環基- C_1 - C_4 烷基-的芳基、雜芳基或雜環基分子團是未經取代的、或以一或多個獨立選自 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基及鹵素的取代基取代； X 為 O ；並且 R^B 為 $-\text{CONHR}^3$ 或 $-\text{SO}_2\text{NHR}^3$ ；其中 R^3 為芳基或雜芳基，其中該芳基或雜芳基是未經取代的、或以一或多個獨立選自 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基或鹵素的取代基 15 取代；或其鹽、溶劑化物、或生理功能性衍生物。

在式 I 化合物的另一個具體實施例中， n 為 1； R^A 為 $-\text{CONHR}^1$ ，並且 R^1 為甲基、乙基、苯基、苄基、苄乙基、 N,N -二乙基胺基丙基、 N -甲基-哌啶基、哌啶基-乙基、四氫吡咯基-丁基、嗎啉基-乙基、或嗎啉基-丙基； X 為 O ；並且 R^B 為 $-\text{CONHR}^3$ ，其中 R^3 為經取代的苯基、或經取代的異噁唑基，其中該苯基或異噁唑基是以一或多個獨立選自 F 、 Cl 、 CF_3 或第三-丁基的取代基取代；或其鹽、溶劑化物、或生理功能性衍生物。 20

本發明之化合物的特定實例包括下列化合物：

五、發明說明 (24)

5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸(4'-氯基-3'-三氟甲基-苯基)-醯胺、

5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸(2'-氯基-5'-三氟甲基-苯基)-醯胺、

5 三氟醋酸 5-(2-己基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸(3-三氟甲基-苯基)-醯胺酯、

5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸(4'-氯基-3'-三氟甲基-苯基)-醯胺、

10 5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸(3'-氯基-苯基)-醯胺、

5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸(雙-3',5'-三氟甲基-苯基)-醯胺、

5-(2-乙基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸(3-三氟甲基-苯基)-醯胺、

15 5-(2-丙基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸(3-三氟甲基-苯基)-醯胺、

5-(2-苯基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸(3-三氟甲基-苯基)-醯胺、

20 5-(2-苄基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸(3-三氟甲基-苯基)-醯胺、

5-(2-苄乙基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸(3-三氟甲基-苯基)-醯胺、

5-[2-(1-甲基-哌啶-4-基胺甲醯基)-吡啶-4-基氧基]-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸(3-三氟甲基-苯基)-醯胺、

五、發明說明 (25)

5-[2-(3-二乙基胺基-丙基胺甲醯基)-吡啶-4-基氧基]-
2,3-二氫-吡啶-1-羧酸(3-三氟甲基-苯基)-醯胺、

5-[2-(3-嗎啉基-4-基-丙基胺甲醯基)-吡啶-4-基氧基]-
2,3-二氫-吡啶-1-羧酸(3-三氟甲基-苯基)-醯胺、

5 5-[2-(2-哌啶-1-基-乙基胺甲醯基)-吡啶-4-基氧基]-
2,3-二氫-吡啶-1-羧酸(3-三氟甲基-苯基)-醯胺、

5-[2-(4-四氫吡咯-1-基-丁基胺甲醯基)-吡啶-4-基氧
基]-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸(3-三氟甲基-苯基)-醯胺、

三氟醋酸 5-(2-異丙基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-
10 二氫-吡啶-1-羧酸(3-三氟甲基-苯基)-醯胺酯、

三氟醋酸 5-[2-(2-甲氧基-乙基胺甲醯基)-吡啶-4-基
氧基]-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸(3-三氟甲基-苯基)-醯胺酯、

三氟醋酸 5-[2-(2-苯氧基-乙基胺甲醯基)-吡啶-4-基
氧基]-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸(3-三氟甲基-苯基)-醯胺酯、

15 三氟醋酸 5-[2-(3-乙氧基-丙基胺甲醯基)-吡啶-4-基
氧基]-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸(3-三氟甲基-苯基)-醯胺酯、

三氟醋酸 5-[2-(3-異丙基-丙基胺甲醯基)-吡啶-4-基
氧基]-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸(3-三氟甲基-苯基)-醯胺酯、
及

20 三氟醋酸 5-(2-己基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二
氫-吡啶-1-羧酸(3-三氟甲基-苯基)-醯胺酯、

或其鹽、溶劑化物、或生理功能性衍生物。

一般，本發明的鹽類為藥理可接受鹽類。術語“藥理
可接受鹽類”意欲敘述一種維持特定化合物之游離酸或鹼

五、發明說明 (26)

生物有效性的鹽，並且不為生物性的或另外不想要的。

- 若本發明之化合物為鹼，想要的鹽可以此藝中已知的任何適當方法製備，包括：以無機酸或有機酸處理該游離鹼，該無機酸如：氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及類似物，該有機酸如：醋酸、三氟醋酸、順丁烯二酸、丁二酸、苯乙醇酸、反丁烯二酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、甘醇酸、水楊酸、吡喃糖酸，如：葡糖醛酸或半乳糖醛酸； α -羥基酸、如：檸檬酸或酒石酸；胺基酸，如：天冬氨酸或穀氨酸；芳香族酸，如：苯甲酸或肉桂酸；磺酸，如：對-甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸或類似物。
- 藥理可接受鹽類的實例包括：硫酸鹽類、焦硫酸鹽類、硫酸氫鹽類、亞硫酸鹽類、亞硫酸氫鹽類、磷酸鹽類、氯化物、溴化物、碘化物、醋酸鹽類、丙酸鹽類、癸酸鹽類、辛酸鹽、丙烯酸鹽類、甲酸鹽類、異丁酸鹽類、己酸鹽類、庚酸鹽類、丙炔酸鹽、草酸鹽類、丙二酸鹽類、丁二酸鹽類、辛二酸鹽類、癸二酸鹽類、反丁烯二酸鹽類、順丁烯二酸鹽類、丁炔-1,4-二酯類、己炔-1,6-二酯類、苯甲酸鹽類、氯基苯甲酸鹽類、甲基苯甲酸鹽類、二硝基苯甲酸鹽類、羥基苯甲酸鹽類、甲氧基苯甲酸鹽類、鄰苯二甲酸鹽類、苯基醋酸鹽類、苯基丙酸鹽類、苯基丁酸鹽類、檸檬酸鹽類、乳酸鹽類、 γ -羥基丁酸鹽類、乙醇酸鹽類、酒石酸鹽類、苯乙醇酸鹽類及磺酸鹽類，如：二甲苯磺酸鹽類、甲烷磺酸鹽類、丙烷磺酸鹽類、萘-1-磺酸鹽類及萘-2-磺酸鹽類。

五、發明說明 (27)

若本發明之化合物為酸，想要的鹽可以此藝中已知的任何適當方法製備，包括：以無機鹼或有機鹼處理該游離酸，該無機鹼如：胺（一級、二級或三級）、鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物或類似物。適當鹽類的示範實例包括衍生自胺基酸類的有機鹽類，該胺基酸如：甘胺酸、精胺酸；
5 氨、一級、二級及三級胺類，及環狀胺類，如：乙烯二胺、二環己基胺、乙醇胺、哌啶、嗎啉、及哌嗪，及衍生自鈉、鈣、鉀、鎂、錳、鐵、銅、鋅、鋁及鋰的無機鹽類。

- 10 不為藥理可接受的其他鹽類可用於本發明之化合物的製備，並且這些形成本發明的另一個觀點。

- 用於治療可能的是：式 I、II 或 III 化合物及其鹽類、溶劑化物及生理功能性衍生物的治療有效份量，可以原化學物施用，可能以活性原料呈現為藥理組成物。因此，本發明進一步提供藥理組成物，其包括治療有效份量的式 I、II 或 III 化合物、及/或其鹽類、溶劑化物及/或生理功能性衍生物、及一或多個藥理可接受載劑、稀釋劑或輔藥。式 I、II 或 III 化合物、及其鹽類、溶劑化物和生理功能性衍生物為如上敘述的。該載劑、稀釋劑
15 或輔藥必須為以與其他調配物之原料相容而言是可接受的，並且對其接受者不為有害的。根據本發明之另一個觀點，也提供一種製備藥理組成物的方法，包括將式 I、II 或 III 化合物、或其鹽類、溶劑化物和生理功能性衍生物，與一或多個藥理可接受載劑、稀釋劑或輔藥混
20

五、發明說明 (28)

合。

藥理組成物可以每單位劑量形式呈現，每單位劑量包含預先測量份量的活性原料。此單位可包含例如：0.5 毫克至 1 克的式 I、II 或 III 化合物，較佳為 1 毫克至 5 700 毫克，更佳為 5 毫克至 100 毫克，取決於被治療的疾病、施用的路徑、及病患的年齡、重量和疾病，或藥理調配物可以單位劑量形式呈現，每單位劑量包含預先測量份量的活性原料。較佳的單位劑量調配物是包含在此引用之活性原料的日劑量或次劑量、或其適當部份的 10 那些。再者，此類藥理調配物可以藥學技藝中已熟知的任何方法製備。

藥理調配物以任何適當路徑施用為可接受的，例如：口服(包括頰用或舌下)、直腸用、鼻用、局部(包括頰用、舌下或皮下)、陰道或非腸胃(包括皮下、肌肉內、 15 靜脈或皮內)路徑。此類調配物可以藥學技藝中已知的任何方法製備，例如：將活性原料相關地帶到與載劑或輔藥中。

例如：口服可接受之藥理調配物可以分別單位呈現，如：膠囊或藥片；粉末或微粒；在水性或非水性液體中的 20 溶液或懸浮液；可食性泡沫或奶泡(whip)；或水包油的液態乳化物、或油包水的液態乳化物。

例如：用於口服施用形式的藥片或膠囊形式，活性藥物組份可與口服無毒性之藥學可接受惰性載劑組合，如：乙醇、甘油、水及類似物。粉末的製備是藉著將化合物

五、發明說明 (29)

研磨成適當微細尺寸的粉末，並且與類似經研磨成粉的藥學載劑混合，如：可食性碳水化合物，例如：澱粉或甘露糖醇。香味劑、防腐劑、分散劑及色劑也可存在。

膠囊可以藉著製備如上述之粉末混合物、並且填入成形的明膠鞘而製成。如：膠體氧化矽、滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或固態聚乙二醇的滑動劑及潤滑劑，可在填充操作之前被添加到粉末混合物中。當膠囊被攝取時，如：洋菜膠、碳酸鈣、或碳酸鈉的崩解或溶解劑也可被添加，以改進藥物的利用性。

再者，當想要或需要時，適當的黏合劑、潤滑劑、崩解劑及色劑也可被加到混合物中。適當的黏合劑，包括：澱粉、明膠、天然糖類，如：葡萄糖或 β -乳糖；玉米甜味劑；天然及合成膠，如：阿拉伯膠、黃耆膠或海藻酸鈉、羧基甲基纖維素、聚乙二醇、蠟類及類似物。在這些劑量形式中所用的潤滑劑包括油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、醋酸鈉、氯化鈉及類似物。崩解劑包括、但不限於：澱粉、甲基纖維素、洋菜膠、黏土、黃酸樹膠及類似物。藥片的調配是例如：將粉末混合物成微粒或重壓、添加潤滑劑及崩解劑，並且壓成藥片。粉末混合物的製備是將適當經研磨成粉的化合物與上述之稀釋劑或基質混合，並且可選擇地與黏合劑，如：羧基甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、或聚乙基四氫吡咯酮；溶液阻滯劑，如：石蠟；再吸收加速劑，如：四級鹽；及/吸收劑，如：黏土、高嶺土或磷酸二鈣。粉末混合物可以黏

五、發明說明 (30)

合劑濕潤、並且強迫過篩而成微粒，該黏合劑如：糖漿、澱粉糊、阿拉伯膠、纖維素或聚合物質的溶液。另一個成微粒的方法為：將粉末混合物通過藥片機，並且結果是不完美形成的經重壓物成為微粒。該微粒可藉著添加硬脂酸、硬脂酸鹽、滑石或礦物油而被潤滑，以避免黏到藥片形成孔。然後經潤滑之混合物被壓成藥片。本發明之化合物也可與游離流動惰性載劑組合，並且直接壓成藥片，而不經過微粒或重壓的步驟。可提供澄清或不透明的保護塗層，含清漆之封閉塗層、糖或聚合物質的塗層及蠟的拋光塗層。可添加染料到這些塗層中，以區分不同的單位劑量。

如：溶液、糖漿及丹液的口服流體可被製備成單位劑量形式，使得所給份量包含預先測量份量的化合物。糖漿可以溶解化合物在適當味道的水溶液中製備，而丹液是藉著使用無毒醇系媒介物而製備。懸浮物可以分散化合物在無毒媒介物中而被調配。也可添加溶解劑及乳化劑，如：乙氧基化異硬脂基醇類及聚氧基乙烯山梨糖醚類、防腐劑、香味添加劑，如：薄荷油或天然甜味劑或糖精或其他人造甜味劑、及類似物。

在適當處，用於口服之單位劑量調配物可被微膠囊化。該調配物也可被製備，以延長或維持釋出，例如：藉著塗覆或嵌入微粒化物質到聚合物、蠟或類似物中。

式 I、II 或 III 化合物、及其鹽類、溶劑化物及生理功能性衍生物，也可以微脂體傳遞系統的形式施用，該

五、發明說明 (31)

系統如:微小單一薄層媒介物、大型單一薄層媒介物及多薄層媒介物。微脂體可從各種磷脂類形成,如:膽固醇、硬脂基胺或磷脂醯基膽鹼。

- 式 I、II 或 III 化合物及其鹽類、溶劑化物及生理功能性衍生物,也可以藉著單株抗體微脂體為各別載體的使用,而被傳遞到被偶合的化合物分子。化合物也可與可溶性聚合物偶合,如:可為標的之藥物載劑。此類聚合物可包括:聚四氫吡咯酮、吡喃共聚物、聚羥基丙基甲基丙烯基醯胺-酚、聚羥基乙基甲基丙烯基醯胺-酚、聚羥基乙基天冬醯胺酚、或以十六醯基殘基取代之聚環氧乙
- 5 烯聚離氨酸。再者,化合物可被偶合到生物可分解聚合物類,用來達到藥物的控制釋出,例如:聚乳酸、多 ϵ (polepsilon) 己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯類、聚乙酸醛類、聚二氫吡喃類、聚氰基丙烯酯類、及水膠之交聯
- 10 或兩性嵌段共聚物。
- 15

經皮施用可接受的藥理調配物可以各別貼片呈現,意欲維持與接受者之表皮親密接觸一段延長時間。例如:該活性原料可藉著在藥理研究(Pharmaceutical Research), 1986, 3(6):318 中一般敘述的離子滲療法從貼片傳遞。

- 20 局部施用可接受的藥理調配物可被調配成軟膏、乳霜、懸浮物、乳液、粉末、溶液、糊狀物、膠、噴霧劑、氣霧劑或油類。

用於治療眼睛或其他外部組織,例如:口腔及皮膚,該調配物較佳地以局部軟膏或乳霜塗覆。當被調配成軟

五、發明說明 (32)

膏時，該活性原料可以石蠟系或水溶性軟膏基質被使用。另外，該活性原料可被調配成有水包油乳霜基質或油包基質的乳霜。

對眼睛局部施用為可接受的藥理調配物包括眼滴
5 液，其中該活性原料被溶解或懸浮於適當的載劑中，特別是水性溶劑。

對口腔局部施用為可接受的藥理調配物包括錠劑、錠片及漱口水。

對直腸施用為可接受的藥理調配物可以栓劑或灌腸
10 劑存在。

對鼻部施用為可接受的藥理調配物，其中載劑是固體，包括具有顆粒尺寸例如是在 20 至 500 微米範圍的粗糙粉末，其採用嗅聞的方式被施用，即：經由鼻道、從靠近鼻子的粉末容器快速吸入。其中載劑為液體之做為鼻
15 部噴霧劑或鼻用滴液施用的適當調配物，包括活性原料的水性或油性溶液。

對吸入施用為可接受的藥理調配物包括細微顆粒粉塵或霧劑，其可藉著不同種類經計量的劑量加壓氣霧器、噴霧器或吹藥器產生。

20 對陰道施用為可接受的藥理調配物可以陰道藥栓、棉條、乳霜、膠、糊狀物、泡沫或噴霧調配物呈現。

對非腸胃施用為可接受的藥理調配物包括水性及非水性經消毒的注射溶液，其可包含抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、及使得該調配物與意欲接受者血液為等滲透壓

五、發明說明 (33)

的溶質；和水性及非水性經消毒的懸浮液，其可包括懸浮劑及增稠劑。該調配物可以單位劑量或多劑量容器呈現，例如：封閉的安瓿及小藥瓶，並且可儲存在冷凍乾燥（經凍乾）條件下，只需要就在使用前添加經消毒的液態載劑，例如：注射用的水。立即注射溶液及懸浮液可從經消毒粉末、微粒及藥片製備。

必須了解：除了上面特別提及的原料之外，該調配物可包括習用於此藝中具有關於討論之調配物種類的其他試劑，例如：適於口服的那些，可包括香味劑。

- 10 本發明化合物之治療有效份量是取決於許多因素，包括例如：動物的年齡及體重、需要治療的精確狀況及其嚴重性、調配物的天性、及施用的路徑，並且最終是參與醫師或獸醫的判斷。然而，用於治療腫瘤生長，例如：結腸或乳房癌症，式 I、II 或 III 化合物的治療有效份量
- 15 通常的範圍是每天 0.1 至 100 毫克/公斤的接受者（哺乳動物）體重，並且更通常的範圍是每天 1 至 10 毫克/公斤體重。因此，對 70 公斤的哺乳動物，每天的真正份量通常是從 70 至 700 毫克，並且此份量是每天給予的單一劑量，或更通常是每天幾個（如：二、三、四、五或六個）次
- 20 劑量，使得總日劑量為相同。其鹽或溶劑化物、或生理功能性衍生物的有效份量可測定為式 I、II 或 III 化合物自身有效份量的一部份。設想為類似的劑量對治療在此所指之其他疾病為適當的。

本發明之化合物及其鹽類和溶劑化物、及生理功能

五、發明說明 (34)

性衍生物，可單獨或與用來治療上述疾病之其他治療試劑組合使用。特別在抗癌治療當中，被設想與其他化學治療、荷爾蒙或抗體試劑組合，及手術治療和輻射治療組合。因此，根據本發明之組合治療包含至少一種式 I、II 或 III 化合物、或其藥理可接受鹽或溶劑化物、或生理功能性衍生物的施用，及至少一個其他癌症治療方法的使用。較佳地，根據本發明之組合治療包含至少一種式 I、II 或 III 化合物、或其藥理可接受鹽或溶劑化物、或生理功能性衍生物、及至少一個其他藥理活性試劑的施用，較佳為一種抗腫瘤試劑。式 I、II 或 III 化合物、及另一個藥理活性試劑可一起或分開施用，並且當分開施用時，此會同時或以任何順序連續發生。式 I、II 或 III 化合物、及另一個藥理活性試劑的份量、和施用的相對時間可被選擇，以達到所要的組合治療效果。

式 I、II 或 III 化合物、或其鹽類、溶劑化物、或生理功能性衍生物、及至少一個另外癌症治療可相伴地、或與如其他抗癌治療的任何治療適當組合連續地組合使用。在一個具體實施例中，另一個抗癌治療為至少一個另外的化學治療，包括：至少一種抗腫瘤試劑的施用。根據本發明，式 I、II 或 III 化合物、或其鹽類、溶劑化物、或生理功能性衍生物，與另一種抗腫瘤試劑的組合施用，是藉著(1)在包含兩種化合物的單一藥學組成物中，或(2)各包括化合物之一的分別藥學組成物，而相伴

五、發明說明 (35)

施用。另外，該組合可以連續方式分別施用，其中一個抗腫瘤試劑首先被施用，並且另外第二個，或反之亦然。此連續施用可為時間上接近或時間上相隔很久。

- 抗腫瘤試劑可以細胞週期特定方式引發抗腫瘤效果，即：為相特定的，並且作用在細胞週期的特定相；或鍵結 DNA 並且作用在非細胞週期的特定方式，即：非細胞週期特定的，並且由其他的機制操作。

用來與式 I、II 或 III 之化合物及其鹽類、溶劑化物、或生理功能性衍生物組合的抗腫瘤試劑包括下列：

- 10 (1)對細胞週期特定的抗腫瘤試劑，包括、但不限於：二萜類(diterpenoids)，如：紫杉醇(paclitaxel)及其相似物歐洲紫杉醇(docetaxel)；夾竹桃科生物鹼類，如：長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)及長春花(vinorelbine)；差向鬼臼毒素
- 15 (epipodophyllotoxins)，如：依託泊苷(etoposide)及替尼泊苷(teniposide)；氟基嘧啶類，如：5-氟基環丙烯醯脲及氟基去氧尿苷；抗代謝物，如：間西濱(gemciabine)、氟達拉濱(Fludarabine)、甲氨喋呤(methotrexate)、克拉屈濱(cladribine)、賽拉濱(cyarabine)、硫醇基嘌呤及硫基鳥糞鹼；及喜樹鹼(camptothecins)，如：9-胺基喜樹鹼、依立替康(irinotecan)、拓撲替康(topotecan)、及 7-(4-甲基哌嗪基-亞甲基)-10,11-乙烯二氧基-20-喜樹鹼的不同光學形式。
- 20

- (2)細胞毒性的化學治療試劑，包括、但不限於：烷化

五、發明說明 (36)

劑，如：左旋溶肉瘤素(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、環磷醯胺、氮芥(mechlorethamine)、六甲基三聚氰胺、甲氧氮芥(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)及達卡巴嗪(dacarbazine)；抗腫瘤抗生素，如：平陽黴素(bleomycin)、阿黴素(doxorubicin)、柔紅黴素(daunomycin)、表阿黴素(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、絲裂黴素(mitomycin)-C、放線菌素(dactinomycin)及光輝黴素(mithramycin)；及鉑配價錯合物，如：順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)及奧沙利鉑(oxaliplatin)；和

(3)其他化學治療試劑，包括、但不限於：抗雌激素，如：它莫西芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、雷諾昔酚(raloxifene)、屈落昔芬(droloxifene)及碘氧芬(iodoxyfene)；黃體激素，如：醋酸甲地孕酮(megestrol)；芳香環轉化酶(aromatase)抑制劑，如：安美達錠(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、夫拉唑(vorazole)及依西美坦(exemestane)；抗男性荷爾蒙，如：氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)及醋酸環丙孕酮(cyproterone)；葡基類皮質激素，如：強的松(prednisone)及迪卡中(decadron)；LHRH促進劑及拮抗劑，如：醋酸戈舍瑞林(goserelin)酯及來普隆(luprolide)；睪丸素 5α -二氫還原酶抑制劑，如：度他雄胺(dutasteride)、非那雄胺(finasteride)；金屬蛋白酶抑

五、發明說明 (37)

制劑，如：馬立馬司他(marimastat)；抗孕甾酮；其他生物試劑，如：L-天門冬酶；尿激酶纖維蛋白溶酶原(urokinase plasminogen)活化劑受體功能抑制劑；小分子及抗體生長因子功能抑制劑，如：肝素生長因子的功能抑制劑；erb-B2、erb-B4、表皮生長因子受體(EGFR)、血小板衍生生長因子受體(PDGFR)、酪胺酸激酶，如：EphB₄、c-kit 及 bcr/abl、血管內皮生長因子受體(VEGFR)及 TIE-2(不同於本發明所敘述之 VEGFR 及 TIE-2 抑制劑)；及其中激酶抑制劑，如：CDK2 及 CDK4 抑制劑；及其中抗腫瘤試劑，如：沙利竇邁(thalidomide)、免疫共軛劑，細胞激素(cytokine)，如：IL-2、IFN α 及 β 、腫瘤疫苗，包括：樹枝狀細胞疫苗、所有的環氧酶抑制劑及輻射敏感劑，如：替莫唑胺(temazolamide)。

式 I、II 或 III 之化合物及其鹽類、溶劑化物、或生理功能性衍生物，做為至少一個蛋白質激酶 TIE-2、VEGFR-2、VEGFR-3 及 Raf 的抑制劑為有活性的。

因此，本發明也提供式 I、II 或 III 之化合物及其藥理可接受鹽類或溶劑化物、或生理功能性衍生物，用於醫學治療，並且特別是治療由至少一個不當 TIE-2、VEGFR-2、VEGFR-3 及/或 Raf 激酶活性所調節之失調。

在此所指之不當 TIE-2、VEGFR-2、VEGFR-3 及/或 Raf 激酶活性是在特別哺乳動物病患上，脫離預期之正

五、發明說明 (38)

常 TIE-2、VEGFR-2、VEGFR-3 及/或 Raf 激酶活性的任何 TIE-2、VEGFR-2、VEGFR-3 及/或 Raf 激酶活性。不當 TIE-2、VEGFR-2、VEGFR-3 及/或 Raf 激酶活性可採用例如:活性不正常增加、或 TIE-2、VEGFR-2、VEGFR-3 及/或 Raf 激酶活性時間及/或控制失常的形式。然後此不當活性會造成例如:蛋白質動力酶的過度表現或突變，導致不當或不受控制的活化。再者，也要了解:不想要的 TIE-2、VEGFR-2、VEGFR-3 激酶及/或 Raf 活性歸因於不正常的來源，如:惡性腫瘤。也就是，TIE-2、VEGFR-2、VEGFR-3 及/或 Raf 激酶活性的標準不必是不正常而被認為不當，而是活性衍生自不正常的來源。

以類似的方式，在此所指之不當血管新生是在特別哺乳動物病患上，脫離預期之正常血管增生活性的任何血管增生活性。不當血管新生可採用例如:活性不正常增加、或血管新生活性之時間及/或控制失常的形式。然後此不當活性會造成例如:蛋白質激酶的過度表現或突變，導致不當或不受控制的活化。再者，也要了解:不想要的血管增生活性可歸因於不正常的來源，如:惡性腫瘤。也就是，血管增生活性的標準不必是不正常而被認為不當，而是活性衍生自不正常的來源。

本發明指出調節、調整或抑制 TIE-2、VEGFR-2、VEGFR-3 及/或 Raf 激酶的方法，用來預防及/或治療與不當 TIE-2、VEGFR-2、VEGFR-3 及/或 Raf 活性相關的疾病。

五、發明說明 (39)

特別地，本發明之化合物用來治療癌症的敏感形式，包括腫瘤及轉移。再者，本發明之化合物可用來提供與某些現存癌症化學治療的加成或協同效果，並/或用來還原某些現存癌症化學治療及輻射的

5 有效性。

本發明之化合物也用來治療一或多種折磨哺乳動物的疾病，其特徵在於與新血管及/或血管滲透力相關之疾病領域的細胞增生，包括血管增生疾病，包括關節炎及血管再狹窄(restenosis)；纖維化疾病，包

10 括肝硬化及動脈硬化；腎間隔(mesangial)細胞增生疾病，包括腎絲球腎炎(glomerulonephritis)、糖尿病性腎臟病、惡性腎臟硬化，血栓性微血管病變症狀、器官移植排斥及腎臟病變；及代謝失調，包括牛皮癬、糖尿病、慢性傷口癒合、發炎疾病(例如：風濕

15 性關節炎)、中風及神經退化疾病；及糖尿病性視網膜病變；老年性黃斑部退化(macular degeneration)；眼部新血管為特徵的其他疾病；和血管瘤為特徵的疾病。

本發明的另一個觀點提供一種治療遭受由至少一種

20 不當 TIE-2、VEGFR-2、VEGFR-3 及/或 Raf 活性所引發失調之哺乳動物的方法，其包括對該病患施用有效份量之式 I、II 或 III 化合物、或其藥學可接受之鹽、溶劑化合物、或生理功能性衍生物。在一個較佳具體實施例中，該疾病為癌症。例如：惡性腫瘤。本發明的另一個觀點也

五、發明說明（40）

提供此一方法，其中該失調是一種折磨哺乳動物的疾病，其特徵在於與新血管及/或血管滲透力相關之疾病領域的細胞增生，包括在此揭示的那些。

本發明的另一個觀點提供一種治療遭受癌症之哺乳
5 動物的方法，其包括對該病患施用有效份量之式 I、II 或 III 化合物、或其藥學可接受之鹽、溶劑化物、或生理功能性衍生物。

本發明的另一個觀點提供式 I、II 或 III 化合物、或其藥學可接受之鹽或溶劑化物、或其生理功能性衍生物的用途，用來製備用於治療以至少一種不當 TIE-2、
10 VEGFR-2、VEGFR-3 及/或 Raf 激酶活性為特徵之疾病的醫藥品。在一個較佳具體實施例中，該疾病為癌症，例如：惡性腫瘤。本發明的另一個觀點也提供此一用途，其中該失調是一種折磨哺乳動物的疾病，其特徵在於與
15 新血管及/或血管滲透力相關之疾病領域的細胞增生，包括在此揭示的那些。

本發明的另一個觀點提供式 I、II 或 III 化合物、或其藥學可接受之鹽或溶劑化物、或其生理功能性衍生物的用途，用來製備用於治療例如：惡性腫瘤之癌症的醫藥
20 品。

需要以本發明之化合物治療的哺乳動物一般為人類。

在另一個具體實施例中，治療有效份量之(a)式 I、II 或 III 化合物、或其鹽或溶劑化物、或其生理功能性衍生

五、發明說明 (41)

物、及(b)抑制激酶訊號的試劑，可組合施用到哺乳動物上，用來治療由至少一種不當 TIE-2、VEGFR-2、VEGFR-3 及/或 Raf 激酶活性所引發的疾病，例如：治療癌症，例如：惡性腫瘤。此激酶訊號受體包括例如：EGFR、PDGFR、erbB2、erbB4、VEGFR、TIE-2、Raf、Akt、PI₃K 及 mTor。抑制其激酶功能的致癌基因激酶訊號受體及試劑被敘述於例如：Kath, John C., 實驗意見理論專利(*Exp Opin. Ther. Patents* (2000) 10(6): 803-818, 及 Blume-Jensen, Peter, 自然 (*Nature*) (2001) 411:355。

式 I、II 或 III 化合物、或其鹽類、溶劑化物、或生理功能性衍生物、及抑制生長因子受體功能的試劑，可相伴組合、或連續以任何治療適當組合使用。該組合可根據本發明組合使用，是藉著(1)在包含兩種化合物的單一藥學組成物中，或(2)各包括化合物之一的分別藥學組成物，而相伴施用。另外，該組合可以連續方式分別施用，其中一個首先被施用，並且另外第二個，或反之亦然。此連續施用可為時間上接近或時間上相隔很久。

本發明的另一個觀點提供一種治療哺乳動物之疾病的方法，該疾病是由不當血管新生所引發的，包括：對該哺乳動物施用治療有效份量之式 I、II 或 III 化合物、或其鹽、溶劑化物、或生理功能性衍生物。在一個具體實施例中，不當血管增生活性是由於至少一種不當 VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3 或 TIE-2 活性。在另一個

五、發明說明 (42)

具體實施例中，不當血管新生是由於至少一種不當 VEGFR-2、VEGFR-3 及 TIE-2 激酶活性。在一個較佳具體實施例中，該不當血管新生活性是由於至少一種不當 VEGFR-2 及 TIE-2 激酶活性。在另一個具體實施例
5 中，該方法包括施用治療有效份量之 VEGFR-2 抑制劑和式 I、II 或 III 化合物、或其鹽類、溶劑化物、或其生理功能性衍生物。較佳地，該疾病為癌症，例如：惡性腫瘤。本發明的此觀點也提供此類方法，其中該失調是一種折磨哺乳動物的疾病，其特徵在於與新血管及/或
10 血液滲透力相關之失調領域的細胞增生，包括在此揭示的那些。

在本發明的另一個觀點中，提供式 I、II 或 III 化合物、或其鹽、溶劑化物、或其生理功能性衍生物的用途，用來製備用於治療哺乳動物失調的醫藥品，該失調
15 之特徵在於不當血管新生。在一個具體實施例中，該不當血管增生活性是由於至少一種不當 VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3 或 TIE-2 活性。在另一個具體實施例中，該不當血管增生活性是由於至少一種不當 VEGFR-2、VEGFR-3 及 TIE-2 激酶活性。在一個較佳具體實施例中，該不當血管新生活性是由於至少一種不當 VEGFR-2 及 TIE-2 激酶活性。在另一個較佳具體實施例中，該用途進一步包括 VEGFR-2 抑制劑用來製備該醫藥品的用途。較佳地，該疾病為癌症，例如：惡性腫瘤。本發明的另一個觀點也提供此類用途，其中該失調是一
20

五、發明說明 (43)

種折磨哺乳動物的疾病，其特徵在於與新血管及/或血液滲透力相關之失調領域的細胞增生，包括在此揭示的那些。

式 I、II 或 III 化合物、或其鹽類、溶劑化物、或生理功能性衍生物、與 VEGFR-2 抑制劑可根據本發明被組合使用，是藉著(1)在包含兩種化合物的單一藥學組成物中，或(2)各包括化合物之一的分別藥學組成物，而相伴施用。另外，該組合可以連續方式分別施用，其中一個首先被施用，並且另外第二個，或反之亦然。此連續施用可為時間上接近或時間上相隔很久。

本發明的另一個觀點也提供一種治療遭受不當 Raf 活性所引發失調之哺乳動物的方法，其包括對該病患施用有效份量之式 I、II 或 III 化合物、或其藥學可接受之鹽、溶劑化物、或生理功能性衍生物。Raf 蛋白質激酶為訊號轉導路徑的一個關鍵組份，其特定之細胞外刺激引發在哺乳動物細胞上的精確細胞反應。經活性之細胞表面受體活化在血漿-薄膜之內方位的 ras/rap 蛋白質，換言之其補充並活化 Raf 蛋白質。經活化之 Raf 蛋白質磷酸化，並且活化細胞內蛋白質激酶 MEK1 及 MEK2。換言之，經活化之 MEKs 催化磷酸化及經 p42/p44 促細胞分裂原(mitogen)活化之蛋白質激酶(MAPK)的活化。經活化 MAPK 之不同細胞質及細胞核基質為已知的，其直接或間接貢獻於對環境改變的細胞反應。這些可區分的基因在

五、發明說明 (44)

哺乳動物上已被鑑別，其碼定 Raf 蛋白質；已知 A-Raf、B-Raf 及 C-raf(也已知為 Raf-1)及同功異構變化，是由 mRNA 的分化接合所造成的。

Raf 激酶的抑制劑被建議用於干擾腫瘤細胞生長及由此之癌症治療，例如：黑色素瘤、組織細胞淋巴瘤、肺腺癌、結腸直腸、卵巢及小細胞肺部癌症、及胰臟和乳房癌症。

本發明之化合物可由不同的方法製成，包括標準化學。任何前面定義的變化將繼續具有前面定義的意義，除非另述之。示範性的一般合成方法由下列開始，並且然後本發明之特定化合物在實例中製備。

通式 I、II 或 III 的化合物可由有機合成技藝中的已知方法製備，部份以下列合成流程示範。在下列敘述的所有流程中，良好地了解：在需要處，根據化學的一般原理對敏感或反應性基團使用保護基團。保護基團是根據有機合成的標準方法運用(T.W. Green 及 P.G.M. Wuts (1991)有機合成中的保護基團(Protecting Groups in Organic Synthese)，John Wiley & Sons)。這些基團在化合物合成的方便階段、使用對習知此藝者容易明白的方法而移除。製程的選擇及反應條件和其執行順序必須與式 I、II 或 III 化合物的製備一致。習知此藝者會認知：是否在式 I、II 或 III 化合物中存在立體異構物。因此，本發明包括兩種可能的立體異構物，並且不只包括消

五、發明說明 (45)

旋化合物，也有各別的對映異構物。當想要化合物為單一對映異構物時，其可以立體特定合成、或最終產物或任何方便之中間體的解析獲得。最終產物、中間體、或起始物質的解析可以此藝已知的任何適當方法達到。

- 5 見例如:E. L. Eliel, S. H. Wilen 及 L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994) 的有機化合物的立體化學 (Stereochemistry of Organic Compounds)。

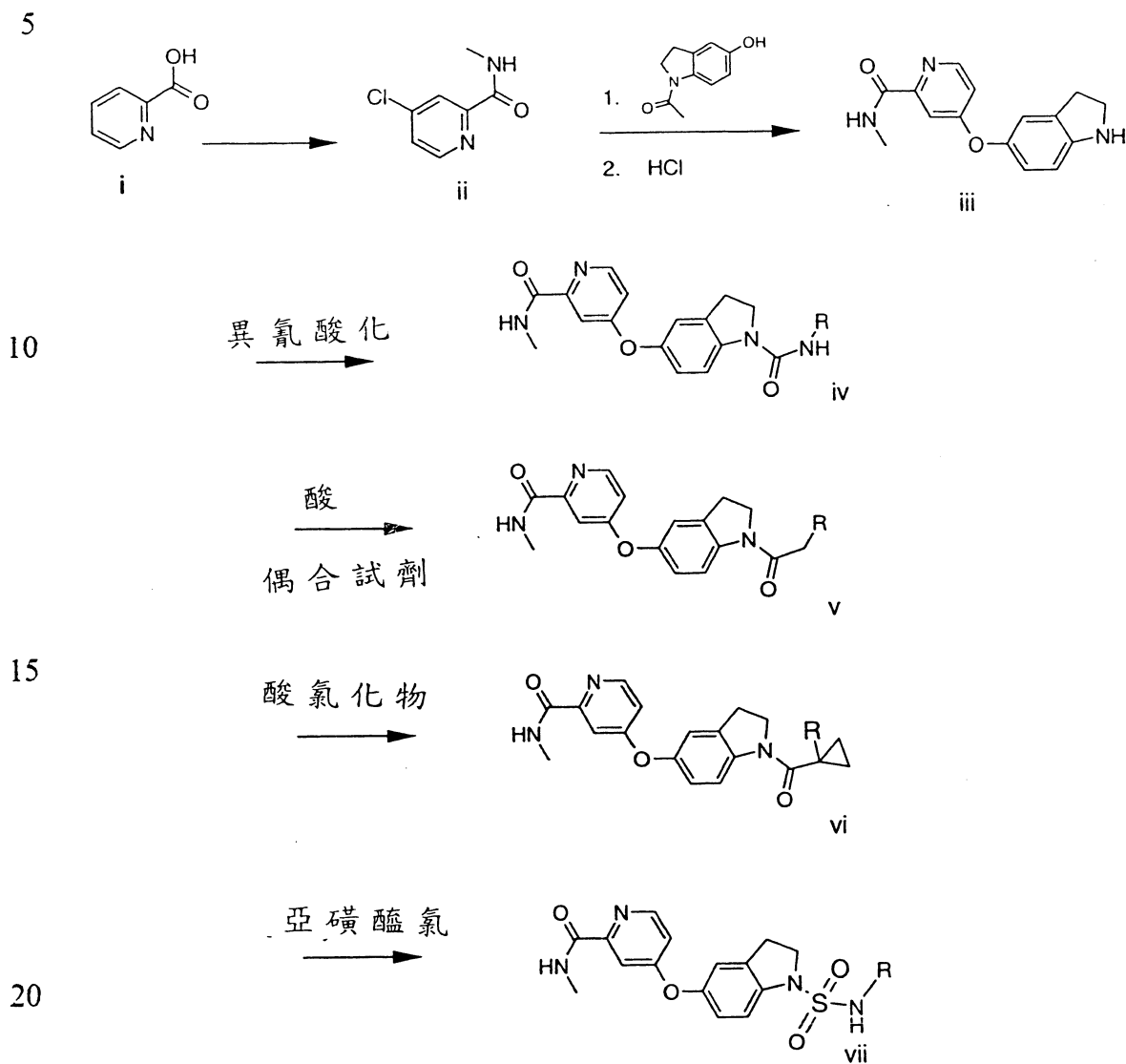
式 I、II 或 III 化合物可根據流程 1 及 2 中說明的合成順序製備，其顯示合成標的 5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吡啶衍生物的一般路徑。根據流程 1 之合成路徑的特定細節顯示於實例中，其包括製備 5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸醯胺。在此特定敘述的所有化合物可根據在下列實例 1-8 中敘述的步驟製備。

- 15 5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吡啶衍生物的合成可以流程 1 中顯示之路徑達成。此合成使用適當的經取代吡啶氯化物(ii)，其在此以甲基胺甲醯基吡啶氯化物為示範，但必須不被視為限制於此。因此，2-吡啶甲酸在溴化鈉的存在下，以硫醯基氯處理，產生中間物 4-氯基吡啶-2-羧基氯化物，續以適當的胺處理。該吡啶基氯化物(ii)以 1-乙醯基-2,3-二氫-5-羥基吡啶在第三-丁氧基鈉的存在下，產生 N-乙醯基-二芳基醚，其在以酸處理時提供相對應的二芳基醚(iii)。(iii)以適當經取代之異氰酸酯處理，產生相對應的尿素(iv)；
- 20

五、發明說明 (46)

(iii)以適當經取代之酸、與標準胜肽偶合試劑或適當經取代之酸氯化物結合處理，產生醯胺(v 及 vi)；(iii)以適當經取代之亞磺醯氯化物處理，產生磺醯基醯胺(vii)。

流程 1

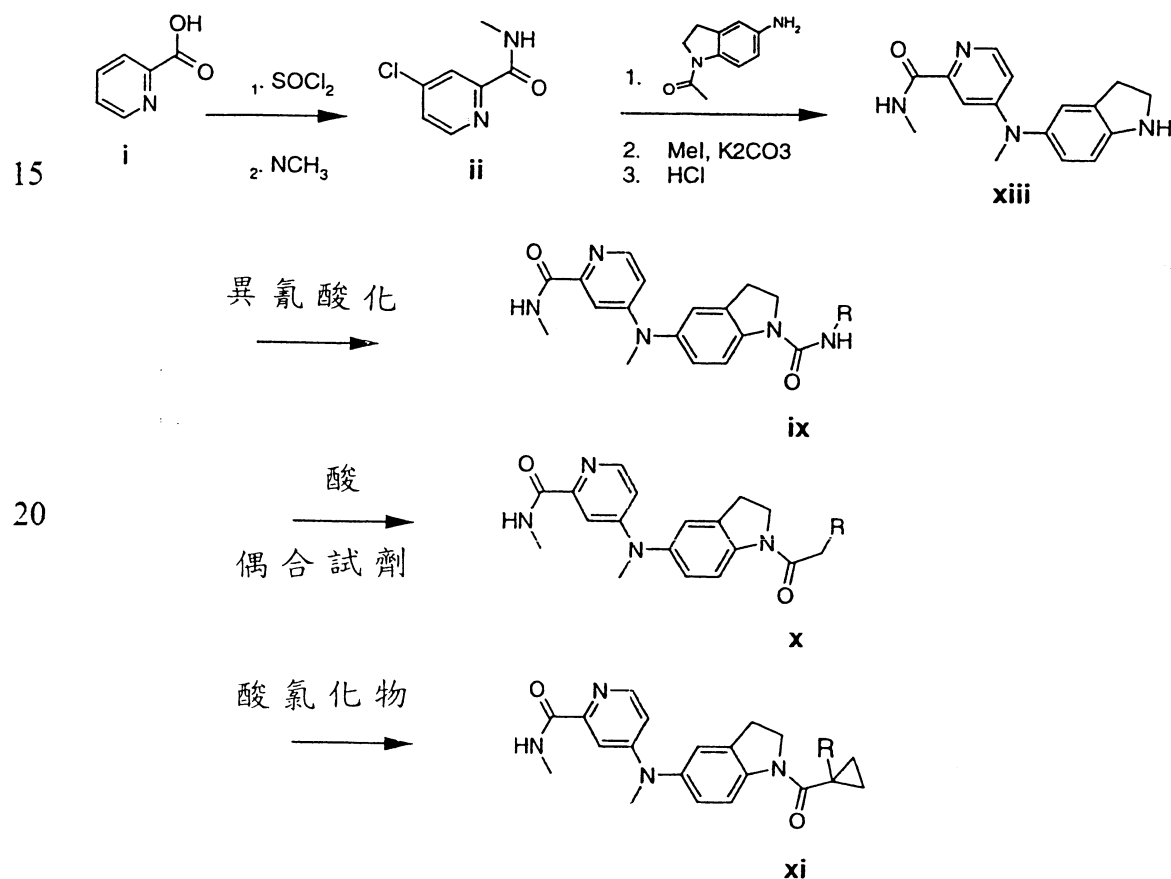


5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吲哚衍生物的有效合成可以流程 2 顯示的路徑達成。此合成路徑使用適當經取代之吡啶氯化物(ii)，其在此以甲基胺甲

五、發明說明 (47)

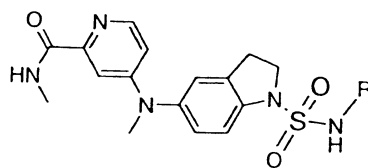
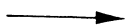
醯基吡啶氯化物為示範，但必須不被視為限制於此。在
 流程 1 中敘述之吡啶基氯化物(ii)在如：醚氯化氫之酸的
 存在下，與 1-乙醯基-2,3-二氫-5-氨基吲哚反應，產生
 N-乙醯基-二芳基胺鹽，其在如碳酸鉀之鹼的存在下、如
 5 DMF 的溶劑中，以標準條件進行烷化，該條件如、但不
 限於：甲基碘，在水性酸的處理之後，產生相對應的二芳
 基醚(viii)。(viii)以適當經取代之異氰酸酯處理，產生相
 對應的尿素(ix)；(viii)以適當經取代之酸、與標準胜肽
 偶合試劑或適當經取代之酸氯化物結合處理，產生醯胺
 10 (x 及 xi)；並且(viii)以適當經取代之亞磺醯氯化物處
 理，產生磺醯基醯胺(xii)。

流程 2



五、發明說明(48)

亞磺醯氯



xii

5

實例

現在本發明的某些具體實施例只以實例的方式被說明。對示範性化合物所給之物理資料與那些化合物所派的結構一致。

如在此所用，用於這些製程、流程及實例的符號及慣例與那些用於現代科學文獻的一致，該文獻例如：*美國化學協會期刊(Journal of the American Chemical Society)*或*生物化學期刊(Journal of Biological Chemistry)*。標準單字母或三字母縮寫通常用於代表胺基酸殘基，其被假設為 L-形態，除非另註。

除非另註，所有的起始物質從商業供應商獲得，並且未進一步純化地使用。特定地，下列縮寫可用於實例及整個說明書中。g(克)；mg(毫克)；L(升)；mL(毫升)； μ L(微升)；psi(每平方吋-磅)；M(莫耳濃度)；mM(毫莫耳濃度)；i.v.(靜脈注射)；Hz(赫茲)；MHz(百萬赫茲)；mol(莫耳)；mmol(毫莫耳)；rt(室溫)；min(分鐘)；h(小時)；mp(熔點)；TLC(薄層色層分析)；Tr(留滯時間)；RP(反相)；MeOH(甲醇)；*i*-PrOH(異丙醇)；TEA(三乙基胺)；TFA(三氟醋酸)；TFAA(三氟醋酸酐)；THF(四氫呋喃)；DMSO(二甲基亞砜)；AcOEt(醋酸乙酯)；DME(1,2-

五、發明說明 (49)

二甲氧基乙烷)；DCM(二氯甲烷)；DCE(二氯乙烷)；
 DMF(*N,N*-二甲基甲醯胺)；DMPU(*N,N'*-二甲基伸丙基尿
 素)；CDI(1,1-羰基二咪唑)；IBCF(氯基甲酸異丁酯)；
 HOAc(醋酸)；HOSu(*N*-羥基丁二亞醯胺)；HOBT(1-羥基
 5 苯並三唑)；mCPBA(間-氯基過苯甲酸)；EDC(乙基羰基
 二亞醯胺鹽酸鹽)；BOC(第三-丁氧基羰基)；FMOC(9-芴
 基甲氧基羰基)；DCC(二環乙基羰基亞醯胺)；CBZ(苄氧
 基羰基)；Ac(乙醯基)；atm(大氣壓)；TMSE(2-(三甲基矽
 基)乙基)；TMS(三甲基矽基)；TIPS(三異丙基矽基)；
 10 TBS(第三-丁基二甲基矽基)；DMAP(4-二甲基胺基吡
 啶)；BSA(牛血清白蛋白)；ATP(腺甘酸)；HRP(辣根過
 氧化酶)；DMEM(Dulbecco 改良細胞培養液(Dulbecco's
 modified Eagle medium))；HPLC(高壓液態色層分析)；
 BOP(雙(2-氧基-3-噁唑啉基)膦基氯化物)；TBAF(四-*正*-
 15 氟化丁基銨)；HBTU(六氟磷酸 *O*-苯並三唑-1-基-
N,N,N',N'-四甲基脲陽離子(uronium))；HEPES(4-(2-羥乙
 基)-1-哌嗪乙烷磺酸)；DPPA(二苯基磷基疊氮化物)；
 fHNO₃(發煙 HNO₃)；及 EDTA(伸乙基二胺四醋酸)。

所有參考的醚為二乙醚；鹽水意指 NaCl 的飽和水溶
 20 液；除非另外指出，所有的溫度以℃(攝氏度)表示。所
 有的反應在惰性氣壓、室溫下進行，除非另註。

¹H-NMR(此後也為"NMR")光譜在 Varian VXR-300、
 Varian Unity-300、Varian Unity-400 儀器、Bruker
 AVANCE-400、奇異(General Electric) QE-300、Bruker

五、發明說明 (50)

AM 400 光譜儀上記錄。化學偏移以百萬之一份數(ppm, δ 單位)表示。偶合常數以赫茲(Hz)為單位。分裂型態敘述明顯的多重性(multiplicity), 並且被命名為 s(單峰)、d(雙峰)、t(三峰)、q(四峰)、quint(五峰)、m(多峰)、br(寬峰)。

質譜在開放存取的 LC/MS 系統上進行, 使用電子噴霧離子化。LC 條件: 3.2 分鐘時 4.5% 至 90% CH_3CN (0.02% TFA)、維持 0.4 min 及再-平衡 1.4 min; 以 MS 偵測, 在 UV 214 毫微米及光散射偵測器(ELS)。管柱: 1X 40 毫米 Aquasil(C18)。

對分析性 hplc; 約 0.05 毫克的反應混合物被注入在 5 μL 的 DMSO 中的 4.6 X 150 毫米內徑 Zorbax Eclipse XDB-C18 管柱, 在 3mL/min 下, 以 10 min 梯度, 從 H_2O (0.1% TFA) 中的 5% CH_3CN (0.1% TFA) 至 95% CH_3CN (0.1% TFA)。

對製備性(prep) hplc; 約 50 毫克的最終產物被注入在 500 μL 的 DMSO 中的 50 X 20 毫米內徑 YMC CombiPrep ODS-A 管柱, 在 20mL/min 下, 以 10min 梯度, 從 H_2O (0.1% TFA) 中的 10% CH_3CN (0.1% TFA) 至 90% CH_3CN (0.1% TFA), 並且維持 2 min。快速色層分析在 Merck 氧化矽膠 60 上進行(230-400 篩孔)。

紅外線(IR)光譜在 Nicolet 510 FT-IR 光譜儀上、使用 1-毫米 NaCl 小室獲得。大部份的反應以在 0.25 毫米 E. Merck 氧化矽膠板(60F-254)的薄層色層分析上、以

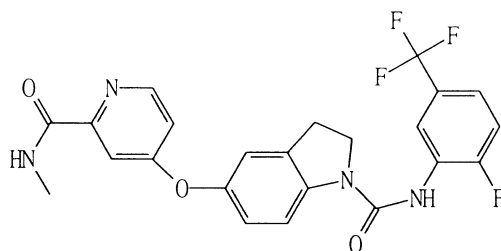
五、發明說明 (51)

UV 光、5%乙醇磷鉬酸或對-甲氧基苯甲醛可見地監測。

實例 1

5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸
(2'-氟基-5'-三氟甲基-苯基)-醯胺

5



a) 4-氯基-吡啶-2-羧酸甲基醯胺。2-吡啶甲酸(6.6 g, 50 mmol)被溶解於硫醯基氯(30 mL)中，並且添加溴化鉀(595mg, 5 mmol)。混合物被保持回流隔夜，然後所得紅色溶液在減壓下濃縮。所得紅色油狀物被溶解於甲苯中、過濾移除 KBr 並且在減壓下濃縮(x3)。然後該紅色油狀物被溶解於 THF(100 mL)中，並且在 rt 下逐滴添加到經攪拌之 THF 裡的 2M 甲基胺(100 mL, 200 mmol)中。反應在 rt 下攪拌隔夜。THF 在減壓下被移除，並且殘餘物在醋酸乙酯及 5%碳酸氫鈉溶液之間分佈。層分離並且有機層以水(x3)及鹽水洗滌。在乾燥(MgSO₄)之後，濃縮產生紅色油狀物(6.6 g)，其在氧化矽膠上、以梯度醋酸乙酯/己烷沖提的色層分析純化，提供為油狀物的標題化合物，其靜置結晶(4.31g, 50%) LC-MS(m/e)=171.0[M+H]⁺。留滯時間=1.29 min。

b) 4-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧基)吡啶-2-

五、發明說明 (52)

羧酸甲基醯胺。1-乙醯基-2,3-二氫-5-羥基吡啶(700 mg, 4 mmol)，其可以 Richard Hunt 在 *J. Chem. Soc. C* 344 (1966)中敘述的方法製備，被溶解於 DMF(4 ml)並且在 rt 下以第三-丁氧基鉀(500 mg, 1.1 當量)處理 5 min，續以 5 添加 4-氯基-吡啶-2-羧酸甲基醯胺(680 mg, 4 mmol)及碳酸鉀(550 mg)。此混合物在 160° 下、個人化學(Personal Chemistry)合成器中被微波 10 min。Hplc 顯示不完全的反應，使得混合物被稀釋成 10 mL (DMF)的體積，以添加 4-氯基-吡啶-2-羧酸甲基醯胺(150 mg, 0.88 mmol)及第三-丁氧基鉀(100 mg)處理，並且在 160° 下被微波 20 min。該混合物在醋酸乙酯及水之間分佈，並且水性萃取物以 EtOAc(x4)萃取。經組合之萃取物以水及鹽水洗滌(x3)，然後乾燥(MgSO₄)並且在減壓下蒸發，在以 Et₂O/己烷研磨之後提供為灰白色固體的標題化合物。(1.042g, 10 96.5%) LC-MS(m/e)=312.2[M+H]⁺。留滯時間=1.62 min.。Hplc 93%。

c)4-(2,3-二氫-1-*H*-吡啶-5-基氧基)吡啶-2-羧酸甲基醯胺。6 當量濃度 HCl(15 ml, 在 3 個小瓶中各 5ml)中的 4-(1-乙醯基-2,3-二氫-1-*H*-吡啶-5-基氧基)吡啶-2-羧酸甲基 20 醯胺(999 mg, 3.2 mmol)被置於微波反應器中，並且在 130° 下加熱 15 min。水溶液以 5% NaHCO₃ 被鹼化成 pH 9，並且以 EtOAc(x4)萃取。經組合之萃取物以鹽水洗滌(x3)、乾燥(MgSO₄)並且在減壓下蒸發，在以 30-70% EtOAc/己烷沖提的快速色層分析之後，提供為白色泡沫

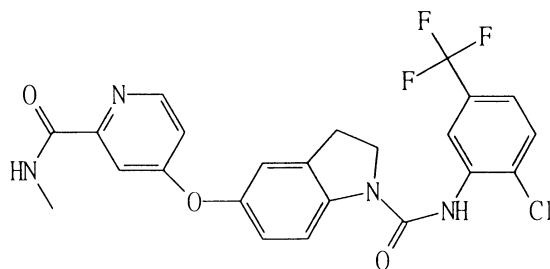
五、發明說明 (53)

的標題化合物 (0.480g, 56%) LC-MS(m/e)=270.4 [M+H]⁺。留滯時間=1.15 min.。Hplc 92%。

d) 5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸(2'-氟基-5'-三氟甲基-苯基)-醯胺。對在二氯甲烷 (0.5 mL) 中的 2-氟基-5-三氟甲基-苯基異氰酸酯(24.6 mg, 0.12 mmol) 添加在 0° 的 4-(2,3-二氫-1-*H*-吡啶-5-基氧基) 吡啶-2-羧酸甲基醯胺(32 mg, 0.12 mmol)。在 0° 下 30 min 之後，反應被容許加溫到 rt，並且在 rt 下攪拌隔夜。Hplc 確認完全反應。已形成之白色沉澱在以 Et₂O 稀釋之後，以過濾移除，提供為白色固體的標題化合物 (34 mg, 60%)。LC-MS(m/e)= 475.2 [M+H]⁺。留滯時間=2.22 min.。Hplc 100%。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.52-8.48(m, 1H), 8.40(d, J=7.6 Hz, 1H), 8.120(br s, 1H), 8.018(d, J=9.3 Hz, 1H), 7.71(d, J=.5 Hz, 1H), 7.31-7.26(m, 2H), 7.02-6.97(m, 3H), 6.83(d, J=3.8Hz, 1H), 4.23(t, 2H, J=5.8 Hz), 3.33(t, 2H, J=8.5Hz), 3.03(d, J=5.1 Hz, 3H)。

實例 2

5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸 (2'-氟基-5'-三氟甲基-苯基)-醯胺



五、發明說明 (54)

遵循實例 1(d)的步驟，除了以(2-氟基-5-三氟甲基-苯基異氰酸酯取代 2-氟基-5-三氟甲基-苯基異氰酸酯之外，製備為白色固體的標題化合物(50 mg, 85%) LC-MS (m/e)=491.0[M+H]⁺。留滯時間=2.44 min.。Hplc 100%。

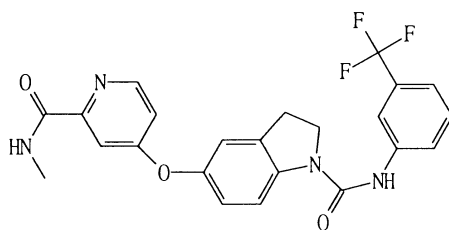
- 5 ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.75(d, J=2.2Hz), 8.40(d, J=5.6 Hz, 1H), 8.168(br s, 1H, NH), 8.07(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.72(d, J=2.5 Hz, 1H), 7.52(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.31-7.26(m, 2H), 7.02-6.97(m, 3H), 4.26(t, 2H, J=8.5 Hz), 3.34(t, 2H, J=8.5Hz), 3.03(d, J=5.1 Hz, 3H)。

10

實例 3

5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸
(3'-三氟甲基-苯基)-醯胺

15



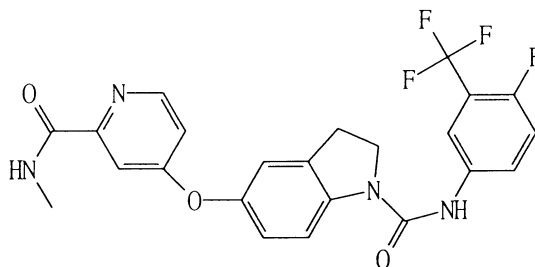
- 20 遵循實例 1(d)的步驟，除了以(3-氟基甲基-苯基異氰酸酯取代 2-氟基-5-三氟甲基-苯基異氰酸酯之外，製備為白色固體的標題化合物(45.6 mg, 83%) LC-MS (m/e)=457.20 [M+H]⁺。留滯時間=2.29 min.。Hplc 98.5%。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.40(d, J=5.6 Hz, 1H), 8.18(br s, 1H, NH), 8.00(d, J=9.4 Hz, 1H), 7.76-7.68(m, 3H), 7.46(t, J=7.8 Hz, 1H), 7.35(d, J=7.8 Hz, 1H),

五、發明說明 (55)

7.03-6.88(m, 4H), 4.17(t, 2H, J=8.5 Hz), 3.28(t, 2H, J=8.5 Hz), 3.03(d, J=5.1 Hz, 3H)。

實例 4

- 5 5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吲哚-1-羧酸
(4'-氟基-3'-三氟甲基-苯基)-醯胺



10

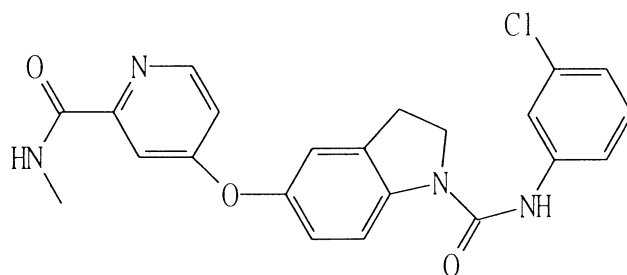
遵循實例 1(d)的步驟，除了以(4-氟基-3-三氟甲基-
苯基異氰酸酯取代 2-氟基-5-三氟甲基-苯基異氰酸酯之
外，製備為白色固體的標題化合物(41.1 mg, 72%)。LC-
MS(m/e)=475.2[M+H]⁺。留滯時間=2.27 min。Hplc
15 100%。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.40(d, J=5.6 Hz,
1H), 8.20(br s, 1H, NH), 8.00(d, J=9.1 Hz, 1H), 7.17(t,
J=9.1 Hz, 1H), 7.03(dd, J= 5.6 Hz 及 J=2.6 Hz, 1H), 6.95-
6.89(m, 3H), 4.15(t, J=8.5 Hz, 2H), 3.28(t, 2H, J=8.5Hz,
2H), 3.03(d, J=5.1 Hz, 3H)。

20

實例 5

- 5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吲哚-1-羧酸
(3'-氯基苯基)-醯胺

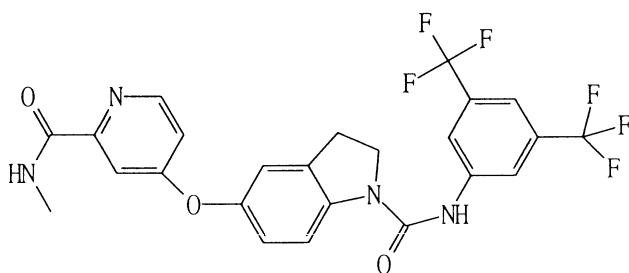
五、發明說明 (56)



5 遵循實例 1(d)的步驟，除了以(3-氯基-苯基異氰酸酯
 取代 2-氟基-5-三氟甲基-苯基異氰酸酯之外，製備為白
 色固體的標題化合物(39.7 mg, 78%) LC-MS(m/e)= 423.0
 [M+H]⁺。留滯時間=2.17 min.。Hplc 97%。¹H-NMR(400
 MHz, CDCl₃) δ 8.40(d, J=5.6 Hz, 1H), 8.25(br s, 1H,
 NH), 8.00(d, J=9.4 Hz, 1H), 7.71(d, J=2.4 Hz, 1H), 7.60(t,
 10 J=2.1 Hz, 1H), 7.355-7.241(m, 3H), 7.09(d, J=0.9 Hz, 1H),
 4.17(t, 2H, J=8.5 Hz), 3.28(t, 2H, J=8.5Hz), 3.03(d, J=5.1
 Hz, 3H)。

實例 6

15 5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吲哚-1-羧酸
 (雙-3',5'-三氟甲基苯基)-醯胺



20

遵循實例 1(d)的步驟，除了以(雙-3,5-三氟甲基苯基-
 異氰酸酯取代 2-氟基-5-三氟甲基-苯基異氰酸酯之外，
 製備為白色固體的標題化合物(45.6 mg, 72%)。LC-
 MS(m/e)=525.2[M+H]⁺。留滯時間=2.54 min.。Hplc

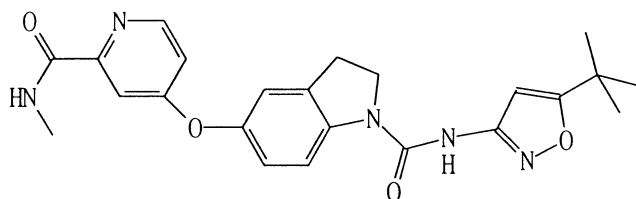
五、發明說明 (57)

100%。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.40(d, J=5.6 Hz, 1H), 8.26(br s, 1H, NH), 8.010(m, 3H), 7.66(d, J=2.5 Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.188(s, 1H), 7.05(dd, J=5.6 Hz, J=2.6 Hz, 1H), 4.17(t, 2H, J=8.5 Hz), 3.29(t, 2H, J=8.5Hz), 3.03(d, J=5.1 Hz, 3H)。

實例 7

三氟醋酸 5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吡
 啉-1-羧酸(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-醯胺酯

10



1-乙醯基-2,3-二氫-5-羥基吡啶化合物(54 mg, 2 mmol)
 被溶解於 DMF(4 mL)中，並以 Hunig's 鹼(72 μL, 4 mmol)
 15 及(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-胺甲酸苯酯(78 mg, 3 mmol)
 處理，然後在 190^o下被微波 800 秒。該粗製反應混合物
 在反相管柱上以 5%-95%丙腈/0.1% TFA 水沖提做色層分
 析。從此色層分析單離之物質然後使用不同的 C18 反相
 管柱(45 mg)做色層分析，並最後從丙腈/水中再結晶，產
 20 生為白色結晶。(20 mg, 23%) LC-MS(m/e)
 =436.4[M+H]⁺。留滯時間=2.11 min.。Hplc 93%。¹H-
 NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.50(d, J=5.86 Hz, 1H), 8.04(d,
 J=8.7 Hz, 1H), 7.65(d, J=2.4 Hz, 1H), 7.2-6.9(m, 3H),
 7.188(s, 1H), 6.554(s, 1H), 4.17(t, J=8.5 Hz, 2H), 3.3(t,

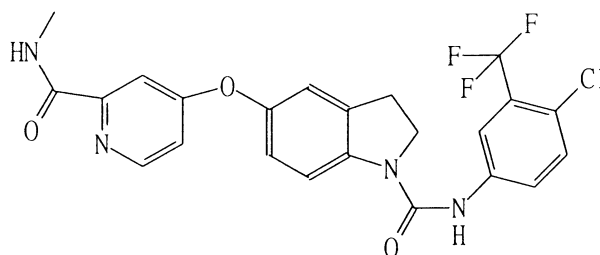
五、發明說明 (58)

2H), 2.96(s, 3H), 1.38(s, 9H)。

實例 8

5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吲哚-1-羧酸

5 (4'-氯基-3'-三氟甲基-苯基)-醯胺



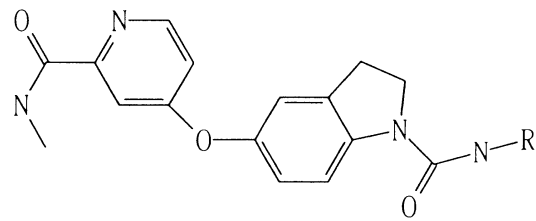
10 遵循實例 1(d)的步驟，除了以(4-氯基-3-三氟甲基-
 苯基異氰酸酯取代 2-氯基-5-三氟甲基-苯基異氰酸酯之
 外，製備為白色固體的標題化合物(850 mg, 86%)。LC-
 MS(m/e)=491.04[M+H]⁺。留滯時間=2.44 min。Hplc
 94%。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.37(d, J=5.6 Hz,
 15 1H), 8.015(br s, 1H, NH), 7.97(m, 1H), 7.71(d, J=2.5 Hz,
 1H), 7.70(dd, J=2.5 Hz, J=8.8 Hz, 1H), 7.63(d, J=2.5 Hz,
 1H), 7.452(d, J=8.8 Hz, 1H), 6.37-6.922(m, 3H), 6.17(s,
 1H), 4.14(t, 2H, J=8.4 Hz), 3.26(t, 2H, J=8.4Hz), 3.01(d,
 J=5.2 Hz, 3H)。

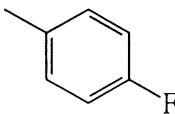
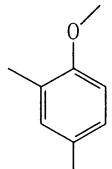
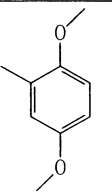
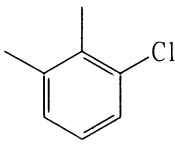
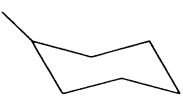
20

實例 9-31

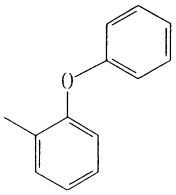
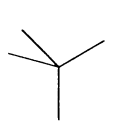
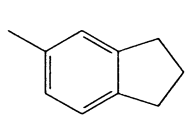
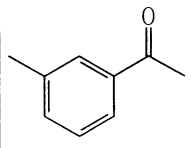
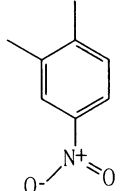
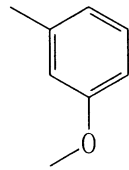
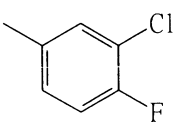
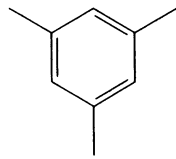
遵循實例 1(d)的步驟，除了以適當異氰酸酯取代 2-
 氯基-5-三氟甲基-苯基異氰酸酯之外，製備為下列的標題
 化合物：

五、發明說明 (59)

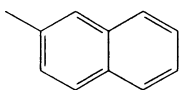
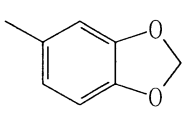
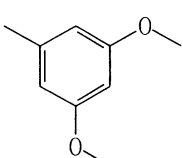
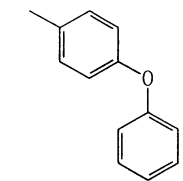
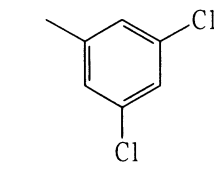
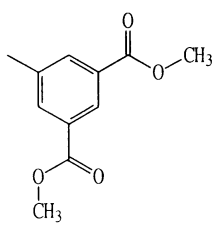
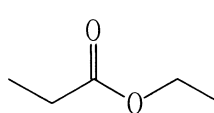


實 例 #	R	化 合 物 名 稱	在 留 滯 時 間 的 LC 質 譜 光 譜 [M+H]
9		5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基 氧基)-2,3-二氫-吲哚-1-羧酸 (4'-氟基苯基)-醯胺	407.2@ 2.00 min
10		5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基 氧基)-2,3-二氫-吲哚-1-羧酸 (2-甲氧基-5-甲基-苯基)-醯胺	433.4@ 2.24 min
11		5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基 氧基)-2,3-二氫-吲哚-1-羧酸 (2,5-二甲氧基-苯基)-醯胺	448.8@ 2.15 min
12		5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基 氧基)-2,3-二氫-吲哚-1-羧酸 (3-氯基-2-甲基-苯基)-醯胺	436.6@ 2.10 min
13		5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基 氧基)-2,3-二氫-吲哚-1-羧酸環 己基-醯胺	395.2@ 2.02 min

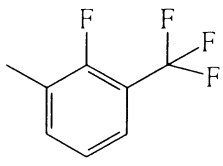
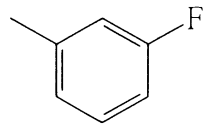
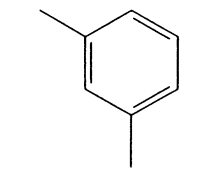
五、發明說明 (60)

14		5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基 氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸 (2-苯氧基-苯基)-醯胺	481.0@ 2.42 min
15		5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基 氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸第 三-丁基醯胺	369.2@ 1.87 min
16		5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基 氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸第 滿-5-基醯胺	429.0@ 2.22 min
17		5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基 氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸 (3-乙醯基-苯基)-醯胺	431.2@ 1.85 min
18		5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基 氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸 (2-甲基-5-硝基-苯基)-醯胺	448.0@ 2.07 min
19		5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基 氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸 (3-甲氧基-苯基)-醯胺	419.2@ 1.97 min
20		5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基 氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸 (3-氯基-4-氟基-苯基)-醯胺	441.0@ 2.22 min
21		5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基 氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸 (3-,5-二甲基-苯基)-醯胺	417.2@ 2.12 min

五、發明說明 (61)

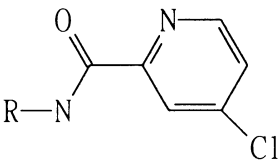
22		5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基 氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸 萘-2-基-醯胺	439.2@ 2.25 min
23		5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基 氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸 並[1,3]二氧代-5-基-醯胺	433.0@ 1.90 min
24		5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基 氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸 (3,5-二甲氧基-苯基)-醯胺	449.0@ 2.02 min
25		5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基 氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸 (4-苯氧基-苯基)-醯胺	481.0@ 2.35 min
26		5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基 氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸 (3,5-二氯基-苯基)-醯胺	457.0@ 2.47 min
27		5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基 氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸 (3-乙醯基-苯基)-醯胺	505.2@ 2.17 min
28		((1-[5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基 氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-基]- 甲醯基)-胺基)-醋酸乙酯	399.2@ 1.55 min
29		5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基 氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸	475.0@ 2.25 min

五、發明說明 (62)

		(2-氟基-3-三氟甲基-苯基)-醯 胺	
30		5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基 氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸 (3-氟基-苯基)-醯胺	464.2@ 2.29 min
31		5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基 氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸 (3-甲基-苯基)-醯胺	403.2@ 2.15 min

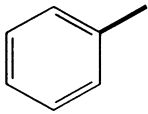
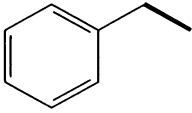
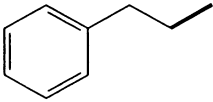
實例 32-48

遵循上述實例 1(a)的步驟，除了以適當的胺取代 N-
甲基胺之外，製備下列的標題化合物。因此，下列 4-氯
5 基-吡啶-2-羧酸醯胺如上述實例 1(a)地製備，從 2-吡啶甲
酸及相對應的胺製備：

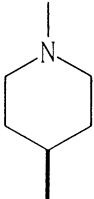
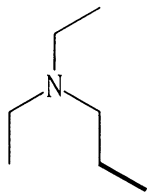
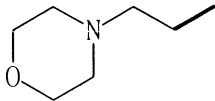


實 例 #	R	化合物名稱	¹ H-NMR (CDCl ₃)
32a	CH ₃ CH ₂ -	4-氯基-吡啶-2- 羧酸乙基醯胺	1.29(t, 3H, J=7.6 Hz), 3.53(q, 2H, J=7.6 Hz), 7.48(q, 1H, J=2 Hz), 8.02(br s, 1H),

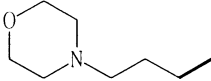
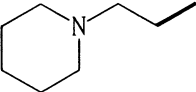
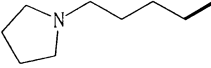
五、發明說明 (63)

			8.23(d, 1H, J=2 Hz), 8.45(d, 1H, J=4.8 Hz)
33 a	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$	4-氯基-吡啶-2-羧酸丙基醯胺	1.00(t, 3H, J=7.6 Hz), 1.66(m, 2H), 3.44(q, 2H, J=7.6 Hz), 7.43(q, 2H, J=2 Hz), 8.02(br s, 1 H), 8.21(d, 1H, J=2 Hz), 8.46(d, 1H, J=4.8 Hz)
34 a		4-氯基-吡啶-2-羧酸苯基醯胺	7.18-7.50(m, 6H), 8.33(m, 1H), 8.45(s, 1H), 9.93(br s, 1 Hz)
35 a		4-氯基-吡啶-2-羧酸苄基醯胺	4.69(d, 2H, J=6 Hz), 7.20-7.48(m, 6H), 8.31(m, 1H), 8.45(s, 1H)
36 a		4-氯基-吡啶-2-羧酸苯乙基醯胺	2.87(m, 2H), 3.05(m, 2H), 7.18-7.44(m, 6H), 8.06(br s, 1 Hz), 8.26(s, 1H), 8.43(s, 1H)
37 a		4-氯基-吡啶-2-	1.64(m, 2H),

五、發明說明 (64)

		羧酸(1-甲基-哌 嗪-4-基)醯胺	2.02(m, 2H), 2.18(m, 2H), 2.32(s, 2H), 2.85(m, 2H), 3.95(m, 1H), 7.44(q, 1H, J=2 Hz), 7.95(br s, 1 Hz), 8.25(d, 1H, J=2 Hz), 8.41(d, 1H, J=4.8 Hz)
38 a		4-氯基-吡啶-2- 羧酸(2-二乙基胺 基-乙基)醯胺	1.06(m, 6H), 1.80(m, 2H), 1.93(m, 2H), 2.59(m, 6H), 3.88(m, 2H), 7.41(q, 1H, J=2 Hz), 8.21(d, 1H, J=2 Hz), 8.45(d, 1H, J=4.8 Hz), 8.97(br s, 1 Hz)
39 a		4-氯基-吡啶-2- 羧酸(2-嗎啉基- 4-基)-醯胺	2.56(m, 4H), 2.64(m, 2H), 3.62(m, 2H), 3.77(m, 4H), 7.44(q, 1H, J=2 Hz), 8.21(d, 1H, J=2 Hz),

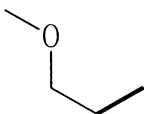
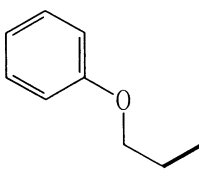
五、發明說明 (65)

			8.32(br s, 1 Hz), 8.49(d, 1H, J=4.8 Hz)
40 a		4- 氯 基 - 吡 啶 -2- 羧 酸 (3- 嗎 啶 基 - 4- 基 - 丙 基) - 醯 胺	1.45(m, 4H), 1.88(m, 2H), 2.60(m, 4H), 3.63(m, 2H), 3.86(m, 4H), 7.45(q, 1H, J=2 Hz), 8.22(d, 1H, J=2 Hz), 8.58(d, 1H, J=4.8 Hz), 8.98(br s, 1 Hz)
41 a		4- 氯 基 - 吡 啶 -2- 羧 酸 (2- 哌 嗪 -1- 基 - 乙 基) - 醯 胺	1.44(m, 2H), 1.64(m, 2H), 2.46-2.68(m, 6H), 3.82(m, 2H), 3.86(m, 4H), 7.43(q, 1H, J=2 Hz), 8.33(d, 1H, J=2 Hz), 8.41(br s, 1 H), 8.47(d, 1H, J=4.8 Hz)
42 a		4- 氯 基 - 吡 啶 -2- 羧 酸 (4- 四 氫 吡 咯 -1- 基 - 丁 基) - 醯 胺	1.65(m, 4H), 1.83(m, 4H), 2.03(m, 2H), 2.54(m, 2H),

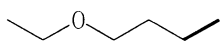
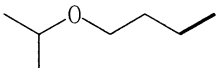
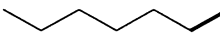
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝
計
線

五、發明說明 (66)

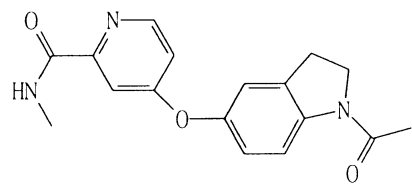
			3.76(m, 4H), 7.43(q, 1H, J=2 Hz), 8.21(m, 2H), 8.45(d, 1H, J=4.8 Hz)
43 a		4-氯基-吡啶-2-羧酸異丙基醯胺	1.31(d, 6H, J=6 Hz), 4.29(m, 1H), 7.43(q, 1H, J=2 Hz), 7.69(br s, 1 Hz), 8.22(d, 1H, J=2 Hz), 8.46(d, 1H, J=4.8 Hz)
44 a		4-氯基-吡啶-2-羧酸(2-甲氧基-乙基)-醯胺	3.42(s, 3H), 3.66(m, 2H), 3.70(m, 2H), 7.44(q, 1H, J=2 Hz), 8.22(br s, 1 Hz), 8.48(d, 1H, J=4.8 Hz)
45 a		4-氯基-吡啶-2-羧酸(2-苯氧基-乙基)-醯胺	4.00(m, 2H), 4.19(m, 2H), 6.98(m, 4H), 7.31(m, 2H), 8.23(d, 1H, J=2 Hz), 8.41(br s, 1 Hz), 8.48(d, 1H, J=4.8 Hz)
46a		4-氯基-吡啶-2-	1.26(t, 1H, J=7.2 Hz),

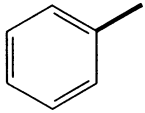
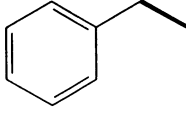
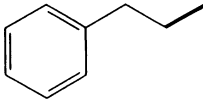
五、發明說明 (67)

		羧酸 (3- 乙 氧 基 - 丙 基)- 醯 胺	1.92(m, 3H), 3.56(m, 6H), 7.44(q, 1H, J=2 Hz), 8.21(d, 1H, J=2 Hz), 8.46(m, 2H)
47a		4- 氯 基 - 吡 啶 -2- 羧 酸 (3- 異 丙 基 - 丙 基)- 醯 胺	1.22(m, 8H), 1.92(m, 2H), 3.62(m, 5H), 7.43(q, 1H, J=2 Hz), 8.21(d, 1H, J=2 Hz), 8.46(d, 1H, J=4.8 Hz), 8.84(m, 2H)
48 a		4- 氯 基 - 吡 啶 -2- 羧 酸 己 基 醯 胺	0.93(m, 3H), 1.45(m, 6H), 1.66(m, 2H), 3.50(m, 2H), 7.44(q, 1H, J=2 Hz), 7.99(m, 2H), 8.23(d, 1H, J=2 Hz), 8.46(m, 2H)

因此，下列 4-(乙醯基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧基)-吡啶-2-羧酸-醯胺如上述實例 1(b)地製備，從 1-乙醯基-2,3-二氫-5-羥基吡啶及相對應之 4-氯基-吡啶-2-羧酸-醯胺開始：

五、發明說明 (68)

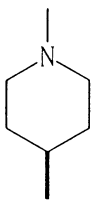
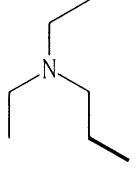
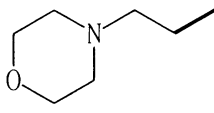
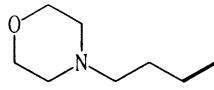
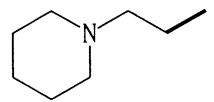
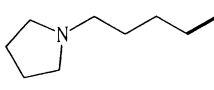
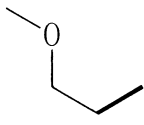


實 例 #	R	化 合 物 名 稱	在 留 滯 時 間 的 LC 質 譜 光 譜 [M+H]
32	CH ₃ CH ₂ -	4-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吲 哚-5-基氧基)-吡啶-2-羧酸-乙 基醯胺	326.4@ 1.66 min
33	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	4-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吲 哚-5-基氧基)-吡啶-2-羧酸-丙 基醯胺	340.2@ 1.77 min
34		4-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吲 哚-5-基氧基)-吡啶-2-羧酸-苯 基醯胺	352.2@ 1.83 min
35		4-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吲 哚-5-基氧基)-吡啶-2-羧酸-苄 基醯胺	374.2@ 2.17 min
36		4-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吲 哚-5-基氧基)-吡啶-2-羧酸-苯 基醯胺	388.2@ 1.97 min
37		4-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吲	402.2@

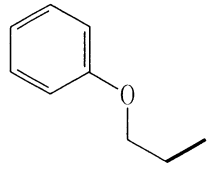
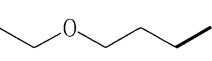
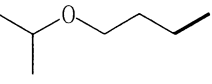
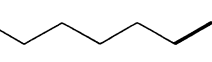
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝
計
線

五、發明說明 (69)

		哌-5-基氧基)-吡啶-2-羧酸-(1- 甲基-哌啶-4-基)-醯胺	2.05 min
38		4-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吡 哌-5-基氧基)-吡啶-2-羧酸-(2- 二乙基胺基-乙基)-醯胺	395.2@ 1.28 min
39		4-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吡 哌-5-基氧基)-吡啶-2-羧酸-(2- 嗎啉-4-基-乙基)-醯胺	411.4@ 1.30 min
40		4-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吡 哌-5-基氧基)-吡啶-2-羧酸-(3- 嗎啉-4-基-丙基)-醯胺	425.0@ 1.37 min
41		4-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吡 哌-5-基氧基)-吡啶-2-羧酸-(2- 哌啶-1-基-乙基)-醯胺	409.2@ 1.30 min
42		4-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吡 哌-5-基氧基)-吡啶-2-羧酸-(4- 四氫吡咯-1-基-丁基)-醯胺	423.0@ 1.35 min
43		4-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吡 哌-5-基氧基)-吡啶-2-羧酸異 丙基醯胺	340.0@ 2.90 min
44		4-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吡 哌-5-基氧基)-吡啶-2-羧酸-(2- 甲氧基-乙基)-醯胺	356.0@ 2.82 min

五、發明說明 (70)

45		4-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基氧基)-吡啶-2-羧酸-(2-苯氧基-乙基)-醯胺	418.4@ 3.05 min
46		4-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基氧基)-吡啶-2-羧酸-(3-乙氧基-丙基)-醯胺	384.2@ 1.89 min
47		4-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基氧基)-吡啶-2-羧酸-(3-異丙氧基-丙基)-醯胺	398.2@ 2.05 min
48		4-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基氧基)-吡啶-2-羧酸己基醯胺	382.4@ 2.42 min

實例 49-65

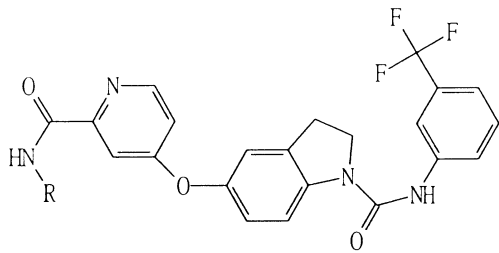
遵循上述實例 1(a)、1(b)及 1(c)的步驟，除了以適當的胺取代 N-甲基胺之外，並對使用下列步驟、使用 3-三
 5 氟甲基苯基異氰酸酯偶合，製備為下列的標題化合物：5-(2-經取代之胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吲哚-1-羧酸(3-三氟甲基-苯基)-醯胺類。

N-乙醯基化合物的水解是如上述實例 1(c)執行，從
 4-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基氧基)-吡啶-2-羧酸醯
 10 胺類開始，產生標題化合物，其被用於下一步而不再純化。偶合如下進行：在 NMP(0.5 mL)中的 4-(2,3-1H-吲哚-5-基氧基)-吡啶-2-羧酸醯胺(0.2 mmol)，被添加 3-三氟甲

五、發明說明 (71)

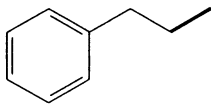
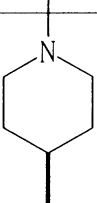
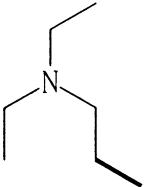
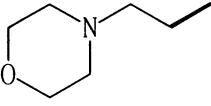
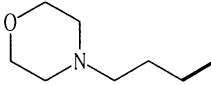
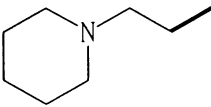
基-苯基異氰酸酯(0.3 mmol)。反應在 rt 下攪拌 30 min，並且然後以製備性 HPLC 純化。然後純的所要產物被分離為三氟甲基醋酸鹽。

5

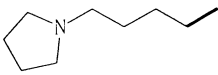
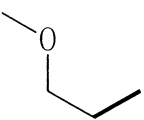
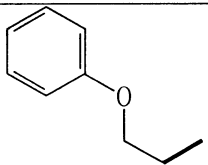
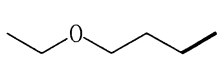
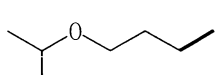
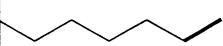


實 例 #	R	化合物名稱	在 留 滯 時 間 的 LC 質 譜 光 譜 [M+H]
49	CH ₃ CH ₂ -	5-(2-乙基胺甲醯基-吡啶-4-基 氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸 (3-三氟甲基-苯基)-醯胺	471.2@ 2.25 min
50	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	5-(2-丙基胺甲醯基-吡啶-4-基 氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸 (3-三氟甲基-苯基)-醯胺	485.2@ 2.25 min
51		5-(2-苯基胺甲醯基-吡啶-4-基 氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸 (3-三氟甲基-苯基)-醯胺	519.2@ 2.62 min
52		5-(2-苄基胺甲醯基-吡啶-4-基 氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸 (3-三氟甲基-苯基)-醯胺	533.2@ 2.49 min

五、發明說明 (72)

53		5-(2-苯乙基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸(3-三氟甲基-苯基)-醯胺	547.2@ 2.54 min
54		5-[2-(1-甲基-哌嗪-4-基胺甲醯基)-吡啶-4-基氧基]-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸(3-三氟甲基-苯基)-醯胺	540.2@ 1.95 min
55		5-[2-(3-二乙胺基-丙基胺甲醯基)-吡啶-4-基氧基]-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸(3-三氟甲基-苯基)-醯胺	556.2@ 2.04 min
56		5-[2-(2-嗎啉-4-基-乙基胺甲醯基)-吡啶-4-基氧基]-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸(3-三氟甲基-苯基)-醯胺	556.0@ 1.94 min
57		5-[2-(3-嗎啉-4-基-丙基胺甲醯基)-吡啶-4-基氧基]-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸(3-三氟甲基-苯基)-醯胺	570.0@ 1.94 min
58		5-[2-(2-哌啶-1-基-乙基胺甲醯基)-吡啶-4-基氧基]-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸(3-三氟甲基-苯基)-醯胺	554.4@ 2.09 min
59		5-[2-(4-四氫吡咯-1-基-丁基胺	568.2@

五、發明說明 (73)

		甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二 氫-吲哚-1-羧酸(3-三氟甲基- 苯基)-醯胺	2.22 min
60		5-(2-異丙基胺甲醯基-吡啶-4- 基氧基)-2,3-二氫-吲哚-1-羧酸 (3-三氟甲基-苯基)-醯胺	484.6@ 2.50 min
61		5-[2-(2-甲氧基-乙基胺甲醯基- 吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吲 哚-1-羧酸(3-三氟甲基-苯基)- 醯胺	501.2@ 2.35 min
62		5-[2-(2-苯氧基-乙基胺甲醯基- 吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吲 哚-1-羧酸(3-三氟甲基-苯基)- 醯胺	563.0@ 2.71 min
63		5-[2-(3-乙氧基-丙基胺甲醯基- 吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吲 哚-1-羧酸(3-三氟甲基-苯基)- 醯胺	529.2@ 2.55 min
64		5-[2-(3-異丙氧基-丙基胺甲醯 基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫- 吲哚-1-羧酸(3-三氟甲基-苯 基)-醯胺	543.4@ 2.62 min
65		5-(2-己基胺甲醯基-吡啶-4-基 氧基)-2,3-二氫-吲哚-1-羧酸	527.2@ 2.87 min

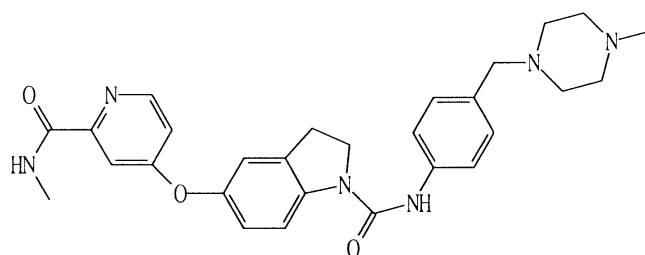
五、發明說明 (74)

		(3-三氟甲基-苯基)-醯胺	
--	--	----------------	--

實例 66

5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吲哚-1-羧酸
[4-(4-甲基-1-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-醯胺:

5



a) 1-甲基-4-(4-硝基-苄基)-哌嗪。4-硝基苄基氯(0.5 g,
10 2.91 mmol)被溶解於丙酮(10 mL)中，並且對此溶液添加
K₂CO₃(0.8 g, 5.8 mmol)及 1-甲基哌嗪(0.39 mL, 3.5
mmol)。在回流加熱一小時之後，混合物被冷卻，過量
K₂CO₃ 以過濾移除，並且丙酮在真空中蒸發。管柱色層
分析提供為灰白色固體的 1-甲基-4-(4-硝基-苄基)-哌嗪
15 (0.59 g, 86% 產率): MS(M+1) 236; ¹H-NMR(400 MHz,
CDCl₃) δ 8.17(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.50(d, J=8.8 Hz, 2H),
3.66(s, 2H), 2.75(br, 4H), 2.55(br, 4H), 2.42(s, 3H)。

b) 4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基胺。1-甲基-4-(4-硝
20 基-苄基)-哌嗪(100 mg, 0.43 mmol)被添加到含在
EtOH(2.1 mL)中 5 mg Pt/C(5%重量/重量，62% H₂O 含量)
的燒瓶裡。反應混合物在 H₂ 氣壓下攪拌，直到反應以
LCMS 分析(4h)為完全。該混合物被過濾、以 EtOH 洗滌

五、發明說明 (75)

並且濃縮，提供為黃色油狀物的 4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基胺，其為夠純地用於下一步(97 mg, 100%)。MS(M+1) 206；¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.10(d, J=8.4 Hz, 2H), 6.63(d, J=8.4 Hz, 2H), 3.67(bs, 2H), 3.49(s, 5 2H), 2.66(br, 8H), 2.42(s, 3H)。

c)5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吲哚-1-羧酸[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-醯胺。在氮氣壓下對 25 mL 燒瓶添加氯基甲酸苯酯(0.0245 mL, 0.195 10 mmol)及 THF(0.65 mL)。混合物被冷卻到 0°C，並且經由針筒在 30 min 內逐滴添加 4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基胺(0.04 g, 0.195 mmol)。添加 Et₃N(0.028 mL, 0.197 mmol)，並且非均相混合物被容許在兩小時內緩慢地加溫到室溫。此時，粗製胺甲酸酯的混合物經由套管轉移 15 到含吡啶吲哚滿(0.052 g, 0.195 mmol)及 THF(0.4 mL)的燒瓶中。添加額外的 Et₃N (0.085 mL, 0.605 mmol)，以橡皮塞置換冷凝管，並且整個混合物在氮氣下回流隔夜。在冷卻之後，混合物以 H₂O、CH₂Cl₂ 及飽和水性 NaHCO₃ 處理。層分離，並且水性部份再以 CH₂Cl₂(2x) 20 萃取。在反相 HPLC 上純化，續以水性 NaHCO₃ 處理並以 CH₂Cl₂ 萃取，提供為游離鹼的 5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吲哚-1-羧酸[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-醯胺(8.8 mg, 10%產率): MS(M+1) 501；¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.36(d, J=5.6 Hz, 1H), 7.67(d,

五、發明說明 (76)

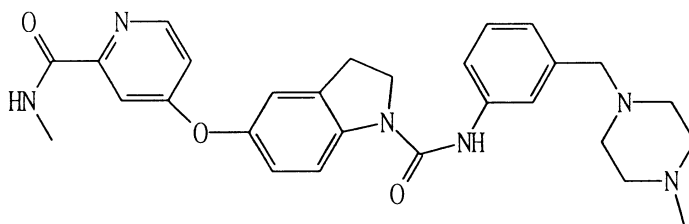
$J=2.4$ Hz, 1H), 7.40(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.29(d, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.95(m, 3H), 6.44(s, 1H), 4.16(t, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.48(s, 2H), 3.26(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.01(d, $J=5.2$ Hz, 3H), 2.49(m, 8H), 2.29(s, 3H)。

5

實例 67

5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吲哚-1-羧酸[3-(4-甲基-1-哌嗪-1-基)-苯基]-醯胺：

10



15 化合物：

遵循實例 66(a)-66(c)的步驟，除了以 3-硝基苄基溴取代在實例 66(a)中的 4-硝基苄基氯之外，製備為下列化

15

a) 1-甲基-3-(4-硝基-苄基)-哌嗪: 67% 產率；MS(M+1) 236； $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21(s, 1H), 8.11(ddd, $J=0.8, 1.2, 8.4$ Hz, 1H), 7.64(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.48(t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.61(s, 2H), 2.59(br, 8H), 2.39(s, 3H)。

20

b) 3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基-胺: 83% 產率；MS(M+1) 206； $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.06(t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.5-6.7(m, 3H), 3.63(bs, 2H), 3.48(s, 2H), 2.47(br, 8H), 2.29(s, 3H)。

五、發明說明 (77)

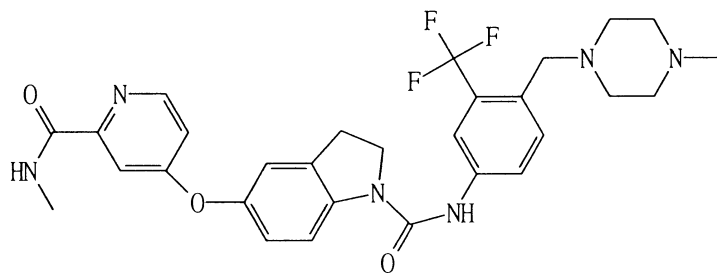
c)5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吲哚-1-羧酸[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-醯胺:35%產率;
¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.36(d, *J* =5.6 Hz, 1H),
 5 7.98(m, 2H), 7.67(d, *J* =2.8 Hz, 1H), 7.45(d, *J* =2.1, 8.0 Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 7.29(d, *J* =7.6 Hz, 1H), 7.05(d, *J* =7.6 Jz, 1H), 6.95(m, 3H), 6.48(m, 1H), 4.14(t, *J* =8.8 Hz, 2H), 3.50(s, 2H), 3.26(t, *J* =8.4 Hz, 2H), 3.01(d, *J* =5.2 Hz, 3H), 2.50(bs, 8H), 2.30(s, 3H)。

10

實例 68

5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吲哚-1-羧酸
 [4-(4-甲基-1-哌嗪-1-基)-3-三氟甲基-苯基]-醯胺:

15



20

a)1-甲基-4-(4-硝基-三氟甲基-苄基)-哌嗪:在
 AcOH(1.9 mL)中的 4-硝基-2-(三氟甲基)甲苯(0.5 g, 2.44
 mmol)被添加到 NBS(0.651 g, 3.66 mmol)及苄氧基過氧化
 物(6 mg, 0.024 mmol)中,並且該混合物在回流加熱隔
 夜。在冷卻之後,溶劑在真空中被移除,並且添加
 EtOAc 及水性 NaHCO₃, 並且層分離。有機層被乾燥(Na₂SO₄)、過濾並且濃縮,產生粗製苄基溴(700 mg),其未

五、發明說明 (78)

進一步純化地使用於下一個反應。

對在 CH_2Cl_2 (2.8 mL) 中的粗製 1-溴基甲基-4-硝基-2-三氟甲基-苯 (400 mg, 1.41 mmol) 溶液添加 Et_3N (0.197 mL, 1.41 mmol) 及 1-甲基哌嗪 (0.157 mL, 1.41 mmol)。在攪拌
5 兩小時之後，添加水性 NaHCO_3 ，並且該混合物以 CH_2Cl_2 (2x) 萃取。經組合之有機層在 Na_2SO_4 上乾燥、過濾、濃縮並且所得之殘餘物以氧化矽膠色層分析純化，提供 1-甲基-4-(4-硝基-三氟甲基-苄基)-哌嗪 (249 mg, 58% 產率)；MS(M+1) 304； $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ
10 8.51(d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.37(dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz, 1H), 8.10(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.75(s, 2H), 2.49(m, 8H), 2.32(s, 3H)。

遵循實例 66(b) 及 66(c) 的步驟，除了以 1-甲基-4-(硝基-三氟甲基-苄基)-哌嗪取代在實例 66(a) 中的 1-甲基-4-
15 (4-硝基-苄基)-哌嗪之外，製備下列化合物：

b) 4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基)-胺：

70% 產率；MS(M+1) 274； $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)
 δ 7.47(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.91(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.79(dd,
20 $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1H), 3.75(bs, 2H), 3.53(s, 2H), 2.48(bs, 8H), 2.29(s, 3H)。

c) 5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吲哚-1-羧酸 [4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲-苯基]-醯

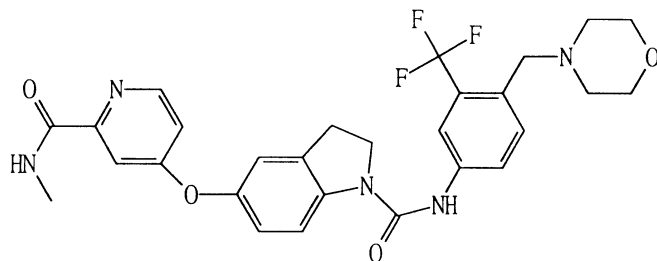
五、發明說明 (79)

胺:16%產率; MS(M+1) 596; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)
 δ 8.36(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.00(m, 2H), 7.69(m, 4H),
 6.95(m, 3H), 6.56(s, 1H), 4.16(t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.62(s,
 2H), 3.28(t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.01(d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 2.50(m,
 5 8H), 2.31(s, 3H)。

實例 69

遵循實例 68(a)-68(c)的步驟, 除了以嗎啉取代在實
 例 66(a)中的 1-甲基哌嗪之外, 製備下列化合物:

10



a)4-(硝基-三氟甲基-苄基)-嗎啉:59%產率; MS(M+1)
 15 291; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.51(d, $J = 2.4$ Hz, 1H),
 8.38(dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1H), 8.12(d, $J = 8.4$ Hz, 1H),
 3.75(dd, $J = 4.4, 4.8$ Hz, 6H), 2.51(dd, $J = 4.4, 4.8$ Hz,
 4H)。

20 b)4-嗎啉-4-基甲基-3-三氟甲基-苄基-胺:84%產率;
 MS(M+1) 261; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51(d, J
 $= 7.2$ Hz, 1H), 6.92(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.80(dd, $J = 2.0, 8.4$
 Hz, 1H), 3.78(bs, 2H), 3.71(dd, $J = 4.4, 4.8$ Hz, 4H),
 2.44(dd, $J = 4.4, 4.8$ Hz, 4H)。

五、發明說明 (80)

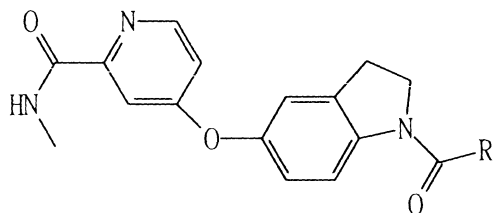
c)5-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸(4-嗎啉-4-基甲基-3-三氟甲基-苯基)-醯胺:28%產率; MS(M+1) 556; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37(d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.01(m, 2H), 7.69(m, 4H), 6.96(m, 3H), 6.58(s, 1H), 4.16(t, $J=8.4$ Hz, 2H), 3.72(dd, $J=4.4, 4.8$ Hz, 4H), 3.62(s, 2H), 3.28(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 3.10(d, $J=5.2$ Hz, 3H), 2.47(dd, $J=4.4, 4.8$ Hz, 4H)。

10

實例 70-82

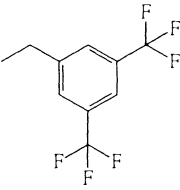
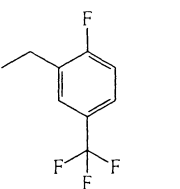
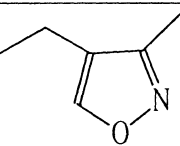
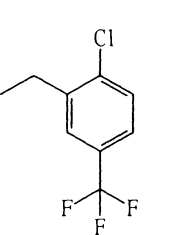
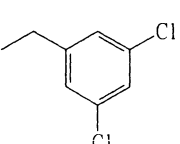
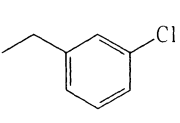
4-(2,3-二氫-吡啶-1-*H*-吡啶-6-基氧基)-吡啶-2-羧酸甲基醯胺(實例 1(c), 27 mg, 0.1 mmol)及 1,1'-羰基二咪唑(32 mg, 0.2 mmol)被溶解於 DMF(1.0 mL)中, 並且在 rt 下攪拌 5 min, 續以添加相對應的經取代醋酸(0.2 mmol)及三乙基胺(19 μL , 0.1 mmol)。此混合物在 rt 下攪拌隔夜。粗製反應混合物在反相管柱上以 10%-90%丙腈/0.1% TFA 水沖提做色層分析, 在溶劑移除之後提供下列化合物:

20



實 例 #	R	化合物名稱	在 留 滯 時 間 的
----------	---	-------	----------------

五、發明說明(81)

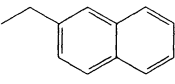
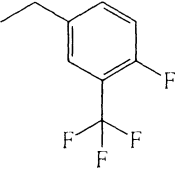
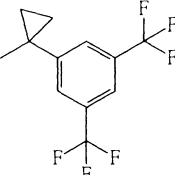
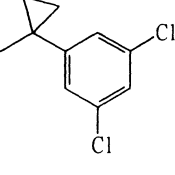
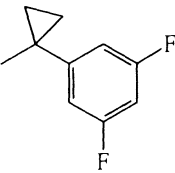
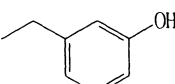
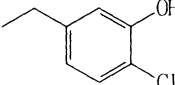
			LC 質譜 光 譜 [M+H]
70		4-{1-[2-(雙-三氟甲基-苯基)-乙 醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基 基}-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	524@ 2.88 min
71		4-{1-[2-(氟基-三氟甲基-苯基)- 乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基 氧基}-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	474@ 2.34 min
72		4-{1-[2-(3-甲基-異噁唑-4-基)- 乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基 氧基}-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	393@ 1.95 min
73		4-{1-[2-(氟基-三氟甲基-苯基)- 乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基 氧基}-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	490@ 2.32 min
74		4-{1-[2-(3,5-二氯基-苯基)-乙醯 基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧 基}-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	456@ 2.21 min
75		4-{1-[2-(氟基-三氟甲基-苯基)- 乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基 氧基}-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	422@ 1.98 min
76		4-{1-[2-(萘基-2-乙醯基)-2,3-二	438@

裝

訂

線

五、發明說明 (82)

		氫-1H-吡啶-5-基氧基]-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	2.67 min
77		4-{1-[2-(氟基-三氟甲基-苯基)-乙氧基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧基}-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	474@ 2.40 min
78		4-(1-{1-[1-(雙-三氟甲基-苯基)-環丙基]-甲氧基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧基)-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	540@ 1.85 min
79		4-(1-{1-[1-(3,4-二氯基-苯基)-環丙基]-甲氧基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧基)-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	482@ 2.55 min
80		4-(1-{1-[1-(2,4-二氟基-苯基)-環丙基]-甲氧基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧基)-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	450@ 1.65 min
81		4-{1-[2-(3-(4-乙基-苯基)-乙氧基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧基]-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	404@ 1.89 min
82		4-{1-[2-(4-氯基-3-乙基-苯基)-乙氧基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧基}-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	438@ 1.95 min

裝

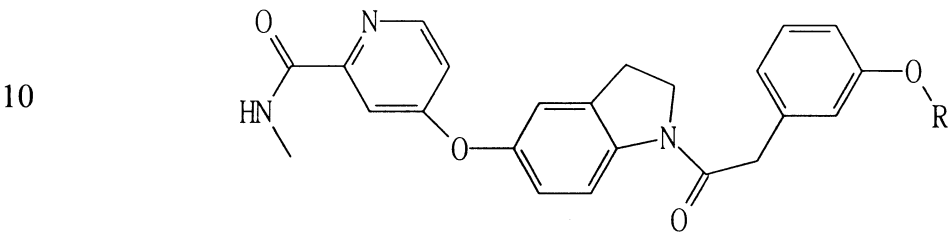
訂

線

五、發明說明 (83)

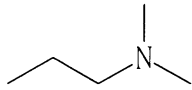
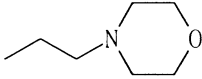
實例 83-86

4-{1-[2-(3-羥基-苯基)-乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧基}-吡啶-2-羧酸甲基醯胺(20 mg, 0.05 mmol)及相對應的烷基氯化物 HCl 鹽(0.075 mmol)被溶解於 1.0 mL DMF 中，並且以第三-丁基鉀(12 mg, 0.1 mmol)及碳酸鉀(14 mg, 0.1 mmol)處理。反應混合物在 rt 下攪拌隔夜。粗製反應混合物在反相管柱上以 10%-70%丙腈/0.1% TFA 水沖提被色層分析，造成下列的標題化合物：



實 例 #	R	化合物名稱	在 留 滯 時 間 的 LC 質 譜 光 譜 [M+H]
83		4-(1-{2-[3-(3-哌嗪-1-基-丙氧基)-苯基]-乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧基)-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	530@ 2.25 min
84		4-(1-{2-[3-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基]-乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧基)-吡啶-	501@ 1.83 min

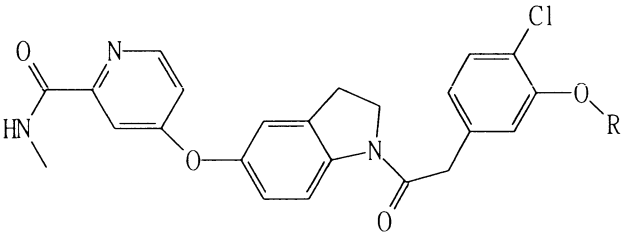
五、發明說明 (84)

		2-羧酸甲基醯胺	
85		4-(1-{2-[3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-苯基]-乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧基)-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	475@ 2.12 min
86		4-(1-{2-[3-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基]-乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧基)-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	518@ 2.08 min

實例 87-89

在丙腈(1 mL)中的 4-{1-[2-(4-氯基-3-羥基-苯基)-乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧基}-吡啶-2-羧酸甲基醯胺 (21 mg, 0.043 mmol)、相對應的烷基氯化物 HCl 鹽(1.5 當量)、Et₃N(10 μ L)及 18-冠狀醚-6(1 mg)與飽和 K₂CO₃ 溶液(0.25 mL)，在 180°下被微波 15 min。粗製反應混合物在反相管柱上以 10%-70%丙腈/0.1% TFA 水沖提被色層分析，造成下列標題化合物：

10



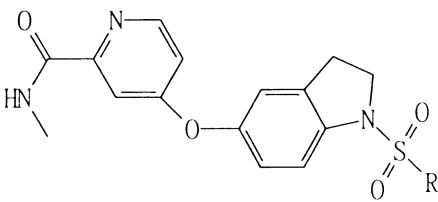
實例 #	R	化合物名稱	在 留 滯 時 間 的
------	---	-------	----------------

裝訂線

實例 90-99

-87-

五、發明說明 (86)

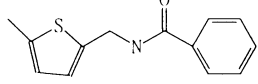
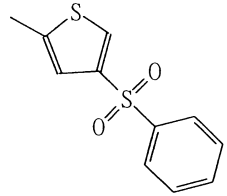
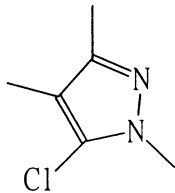
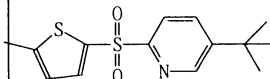
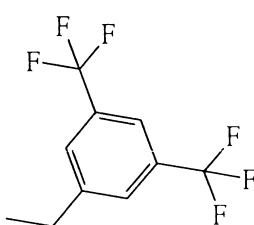
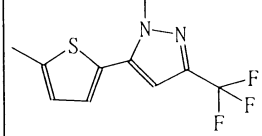


實 例 #	R	化 合 物 名 稱	在 留 滯 時 間 的 LC 質 譜 光 譜 [M+H]
90		4-[1-(甲基-三氟甲基-苯基 磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶- 5-基氧基]-吡啶-2-羧酸甲基 醯胺	492@ 2.34 min
91		4-{1-[5-(5-三氟甲基-異噁 唑-3-基)-噻吩-2-磺醯基]- 2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧 基}-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	551@ 2.62 min
92		4-[1-(3-三氟甲基-苯基丙基 磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5- 基氧基]-吡啶-2-羧酸甲基醯 胺	492@ 2.61 min
93		4-{1-[5-(2-甲基磺胺基-嘧 啶-4-基)-噻吩-2-磺醯基]- 2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧 基}-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	540.2@ 2.77 min
94		4-{1-[5-({[1-(4-氯基-苯基)-	583@

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝
計
線

五、發明說明 (87)

		甲醯基]-胺基}-甲基)-噻吩-2-磺醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧基}-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	2.34 min
95		4-[1-(4-(苯磺醯基)-噻吩-2-磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧基)-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	566@ 2.28 min
96		4-[1-(5-氯基-1,3-二甲基-1H-吡啶-4-磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧基]-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	462@ 2.05 min
97		4-{1-[5-(5-三氟甲基-吡啶-2-磺醯基)-噻吩-2-磺醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧基}-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	625@ 2.43 min
98		4-[1-(雙-三氟甲基-苯基甲磺醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基氧基]-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	560@ 2.46 min
99		4-{1-[5-(甲基-三氟甲基-2H-吡啶-3-基)-噻吩-2-磺醯基]-2,3-二氫-1H-氧基}-吡	464@ 2.56 min

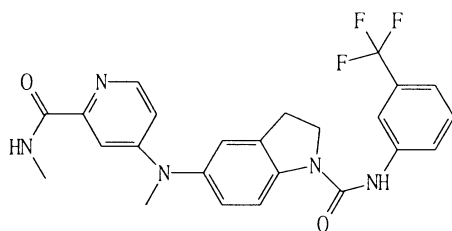
五、發明說明 (88)

	啉-2-羧酸甲基醯胺	
--	------------	--

實例 100

5-[甲基-(2-甲基胺甲醯基-吡啉-4-基)-甲基-胺基]-2,3-二
氫-吲哚-1-羧酸(3'-三氟甲基-苯基)-醯胺

5



a)4-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基胺基)-吡啉-2-
10 羧酸甲基醯胺。在異丙醇(5 mL)中之 4-氯基-吡啉-2-羧酸
甲基醯胺(實例 1(a) 340 mg, 2 mmol)及 1-乙醯基-2,3-二
氫-1H-吲哚-5-胺基吲哚(350 mg, 2 mmol)與醚 HCl(0.5
mL)的混合物在 85° 下、封閉試管中加熱 5 天。LC/ms 顯
示完全反應。該反應混合物以 EtOAc 稀釋，然後以固體
15 NaHCO₃ 處理並且過濾。濾液被濃縮，產生綠-棕色固
體，其以醚研磨，提供標題化合物。(6.99 mg, 100%)
LC-MS(m/e)=311[M+H]⁺。

b)4-[(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-甲基-胺基] -
20 吡啉-2-羧酸甲基醯胺。在 DMF 中之 4-(1-乙醯基-2,3-二
氫-1H-吲哚-5-基胺基)-吡啉-2-羧酸甲基醯胺(93 mg, 0.3
mmol)及 CsCO₃(600 mg)在 rt 下攪拌 10 min，然後 MeI
被注入(28 μL, 0.45 mmol)。在 1 hr. tlc 顯示起始物存

五、發明說明 (89)

在，添加額外的 10 μ L MeI。反應在 rt 下攪拌 18 h，然後以水稀釋，並且以 EtOAc(x3)萃取。有機萃取物以水(x2)及鹽水洗滌。在乾燥(MgSO₄)之後，溶劑在減壓下被移除，提供為黃色膠狀物，其以熱 Et₂O 研磨、冷卻並以
5 己烷稀釋，提供白色固體 (59 mg, 61%)。LC-MS(m/e)=325[M+H]⁺@1.3 min.

c) 4-[(2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-甲基-胺基]-吡啶-2-羧酸
10 甲基醯胺。在 2 當量濃度 HCl 中之 4-[(1-乙醯基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-甲基-胺基]-吡啶-2-羧酸甲基醯胺 (59 mg, 0.182 mmol) 在 85° 下攪拌 3 h。在冷卻到 rt 之後，酸性溶液以 1 當量濃度 NaOH 處理，直到 pH=14。形成之白色固體以 EtOAc 萃取並且乾燥(MgSO₄)。溶劑蒸發提供所要的產物 (49.7 mg, 97%)，其被用於下一個反應而不再
15 再純化。

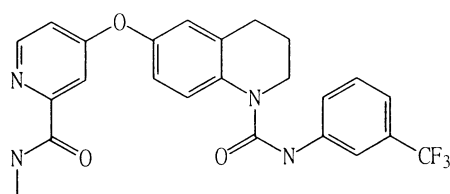
d) 5-[甲基-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基)-甲基-胺基]-
2,3-二氫-吡啶-1-羧酸(3'-三氟甲基-苯基)-醯胺。對在二
氯甲烷(2.0 mL)中之 2-氟基-4-三氟甲基-苯基異氰酸酯
20 (40.0 mg, 0.212 mmol)，在 rt 下添加甲基-4-(2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-甲基-胺基]-吡啶-2-羧酸甲基醯胺 (50 mg, 0.177 mmol)。反應在 rt 下攪拌隔夜。Hplc 確認完全反應。粗製反應混合物在反相管柱上以 10%-70% 丙腈/0.1% TFA 水沖提做色層分析，在濃縮並蒸發之後，產生為亮

五、發明說明 (90)

黃色固體(33 mg, 40%)。LC-MS(m/e)=470.2 $[M+H]^+$ 。

實例 101

6-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3,4-三氫-喹啉-1-羧
5 酸(3'-三氟甲基-苯基)-醯胺



a)4-(1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基氧基)-吡啶-2-羧酸甲基醯
10 胺。6-羥基-1,2,3,4-四氫喹啉(149 mg, 1.0 mmol)其可以
HoeneI 等人在 *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1933-
1939(1980)中敘述的方法製備，被溶解於 DMF(2 mL)
中，並且在 rt 下以第三-丁氧基鉀(160 mg, 1.43 當量)處
理 5 min，續以添加 4-氯基吡啶-2-羧酸甲基醯胺(171 mg,
15 1.0 mmol)。此混合物在 160°C 下、個人化學合成器中被
微波輻射 20 min。該反應混合物在醋酸乙酯及水之間分
佈，並且水相以 EtOAc(x4)萃取。經組合之萃取物以水
(x3)及鹽水洗滌，然後乾燥(Na_2SO_4)並且在減壓下蒸發。
殘餘物以在氧化矽膠上(己烷/EtOAc/ CH_2Cl_2 1:2:1)的快速
20 管柱色層分析，提供為灰白色固體的標題化合物。(239
mg, 84%) LC-MS(m/e)=284 $[M+H]^+$ 。

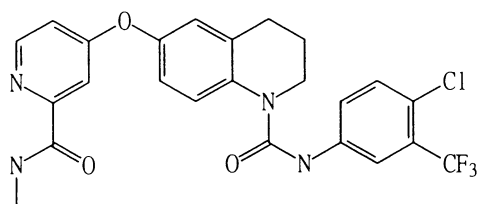
b)6-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3,4-三氫-喹
啉-1-羧酸(3'-三氟甲基-苯基)-醯胺。在 DMF 中之 3-三氟

五、發明說明 (91)

甲基-苯基異氰酸酯(61 μ L, 0.40 mmol)及 4-(1,2,3,4-四氫
 喹啉-6-基氧基)-吡啶-2-羧酸甲基醯胺(57 mg, 0.20 mmol)
 在 rt 下攪拌隔夜，並且在減壓下濃縮。殘餘物以在氧化
 矽膠上(己烷/EtOAc 1:1)的快速管柱色層分析純化，提供
 5 為白色固體的標題化合物。(60 mg, 64%) LC-
 MS(m/e)=471[M+H]⁺。 ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ
 8.46(d, J=5.6 Hz, 1H), 8.2(br s, 1H), 7.77(m, 2H), 7.63(d,
 J=9.0 Hz, 1H), 7.46-7.42(m, 2H), 7.33(d, J=7.6 Hz, 1H),
 7.12(m, 2H), 7.02-7.00(m, 2H), 3.89(t, J=6.3 Hz, 2H),
 10 3.05(d, J=5.1 Hz, 3H), 2.83(t, J=6.6 Hz, 2H), 2.05(m,
 2H)。

實例 102

6-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3,4-三氫-喹啉-1-羧
 15 酸(3'-三氟甲基-4'-氯基-苯基)-醯胺



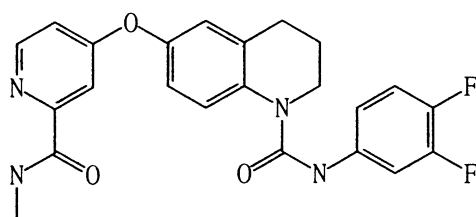
遵循實例 53(b)的步驟，除了以 4-氯基-3-三氟甲基-
 20 苯基異氰酸酯取代 3-三氟甲基-苯基異氰酸酯之外，製備
 為白色固體的標題化合物(30 mg, 70%)。LC-MS(m/e)
 =505/507 [M+H]⁺。 ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.43(d,
 J=5.6 Hz, 1H), 8.06(m, 1H), 7.82(d, J=2.5 Hz, 1H), 7.70(s,
 1H), 7.66-7.63(m, 1H), 7.44-7.34(m, 3H), 7.11-7.08(m, 1H),

五、發明說明 (92)

7.03-7.00(m, 3H), 3.87(t, J=6.3 Hz, 2H), 3.02(d, J=5.1 Hz, 3H), 2.85(t, J=6.7 Hz, 2H), 2.03(m, 2H)。

實例 103

- 5 6-(2-甲基胺甲醯基-吡啶-4-基氧基)-2,3,4-三氫-喹啉-1-羧酸(3',4'-二氟基-苯基)-醯胺



- 10 遵循實例 53(b)的步驟，除了以(3,4-二氟甲基-苯基異氰酸酯取代 3-三氟甲基-苯基異氰酸酯之外，製備為白色固體的標題化合物(46 mg, 81%) LC-MS(m/e)=439 [M+H]⁺。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.35(d, J=5.6 Hz, 1H), 7.98(m, 1H), 7.61(d, J=2.5 Hz, 1H), 7.47(ddd, J=12.4, 1H), 7.1, 2.5 Hz, 1H), 7.29(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.09(s, 1H), 7.02-6.87(m, 5H), 3.76(t, J=6.3 Hz, 2H), 2.94(d, J=5.1 Hz, 3H), 2.68(t, J=6.7 Hz, 2H), 1.92(m, 2H)。
- 15

生物資料

- 20 化合物根據一或多個下列方法測試 TIE-2 激酶及 VEGFR 激酶抑制活性。

TIE-2 酵素分析方法(TIE2-E)

TIE-2 酵素分析方法使用 LANCE 方法(Wallac)及人

五、發明說明 (93)

類 TIE2 細胞內區域的 GST-TIE2、桿狀病毒(baculovirus) 表現重組構造(胺基酸 762-1104, GeneBank Accession # L06139)以 GST 附加。該方法測量在經生物素化之合成胜肽:D1-15(生物素-C6-LEARLVAYEGWVAGKKK 醯胺) 5 上，經純化之酵素催化從 ATP 轉移 γ -磷酸鹽到酪氨酸殘基上的能力。此胜肽磷酸化是使用下列的步驟偵測:對酵素預先活化，GST-TIE2 在室溫下以 22.5 mM HEPES 緩衝液(pH 7.4)中的 2 mM ATP、5 mM $MgCl_2$ 、12.5 mM DTT 培養 30 min。預先活化的 GST-TIE2 在室溫下在 96 10 孔板中，以在 1 mM HEPES (pH 7.4)中之 $1 \mu M$ D1-15 胜肽、 $80 \mu M$ ATP、10 mM $MgCl_2$ 、0.1 mg/ml BSA 及測試化合物(從在 DMSO 中的 10 mM 母液稀釋，最終 DMSO 濃度為 2.4%)培養 30 min。反應以添加 EDTA(最終濃度 45 mM)停止。然後抗生物素蛋白鏈菌素(Streptavidin)聯 15 結 APC(藻精蛋白(allophycocyanin)，分子探針(Molecular Probe))及鎔標記的抗磷酸化酪氨酸抗體(Wallac)以最終濃度分別為 $17 \mu g$ /孔及 $2.1 \mu g$ /孔添加。APC 訊號是使用 ARVO 多標記計數器(Wallac Berthold Japan)測量。活性的抑制百分比相對於空白控制孔 20 來計算。抑制 50%活性的測試化合物濃度(IC_{50})使用非線性回歸 (Levenberg-Marquardt) 及方程式 $y = V_{max}(1 - x / (K + x)) + Y_2$ 內插，其中“K”等於 IC_{50} 。 IC_{50} 值被轉化成 pIC_{50} 值，即： $-\log IC_{50}$ ，以莫耳濃度計。

五、發明說明 (94)

TIE-2 酵素分析方法(TIE2-E2

TIE-2 酵素分析方法使用 LANCE 方法(Wallac)及人類 TIE2 細胞內區域的 GST-TIE2、桿狀病毒表現重組構造(胺基酸 762-1104, GeneBank Accession # L06139)以 GST 附加。該方法測量在經生物素化之合成胜肽:D1-15(生物素-C6-LEARLVAYEGWVAGKKK 醯胺)上，經純化之酵素催化從 ATP 轉移 γ -磷酸鹽到酪氨酸殘基上的能力。此胜肽磷酸化是使用下列的步驟偵測:對酵素預先活化，GST-TIE2 在室溫下以 100 mM HEPES 緩衝液(pH 7.4)中的 80 μ M ATP、10 mM $MgCl_2$ 、0.1 mg/ml BSA、0.01% Tween 20 及 1 mM DTT 培養 2 小時。5 nM 預先活化的 GST-TIE2 在室溫下在 96 孔板中，以在 100 mM HEPES (pH 7.4)中之 1 μ M D1-15 胜肽、80 μ M ATP、10 mM $MgCl_2$ 、0.1 mg/ml BSA、0.01% Tween 20 及經研磨之測試化合物(從在 DMSO 中的 10 mM 母液稀釋，最終 DMSO 濃度為 2.4%)培養 2 小時。反應以添加 EDTA(最終濃度 45 mM)停止。然後抗生物素蛋白鏈菌素聯結 APC(藻精蛋白，PerkinElmer)及鎢標記的抗磷酸化酪氨酸抗體(PerkinElmer)以最終濃度分別為 8 nM 及 1 nM 添加。APC 訊號是使用 Weallac Multilabel 1420 計數器(Wallac Berthold Japan)測量。活性的抑制百分比相對於空白控制孔來計算。抑制 50%活性的測試化合物濃度 (IC_{50}) 使用非線性回歸 (Levernberg-

五、發明說明 (95)

Marquardt)及方程式 $y = V_{\max}(1 - x / (K + x)) + Y_2$ 內插，其中 "K" 等於 IC_{50} 。 IC_{50} 值被轉化成 pIC_{50} 值，即： $-\log IC_{50}$ ，以莫耳濃度計。

5 TIE-2 自動磷酸化分析方法(TIE2-C)

TIE-2 自動磷酸化分析方法使用 ELISA 方法及 TIE2 細胞內區域/c-fms 細胞內區域(TIE2/c-fms)容易嵌合(chimeric)蛋白質表現老鼠 3T3 細胞株。此分析方法測量細胞中表現之 TIE2 蛋白質的自動磷酸化程度。細胞在 96 孔板中培養，並且在 37°C 下、經濕氣化之 10% CO₂、90% 空氣培養器中之含 10% 血清的高葡萄糖 DMEM 裡生長。在分析的當天，含介質之血清從細胞中移除，並且以無血清的介質取代一小時。測試化合物(從在 DMSO 中的 10 mM 母液稀釋，最終 DMSO 濃度為 0.1%) 在無血清的 DMEM 中、以 TIE2/c-fms 表現細胞培養 30 分鐘。受體之內在細胞脫磷酸化以添加酪氨酸磷酸酶抑制劑：原鈳酸鈉阻斷，從 100 mM 水性母液稀釋成最終濃度為 1 mM。培養介質以抽吸器移除，並且細胞在冰上以包含 137 mM NaCl、2 mM EDTA、10% 甘油、1 mM 原鈳酸鈉、1 x 酪氨酸磷酸酶抑制劑雞尾酒(Sigma)溶解(lysis)緩衝液、及在 20 mM Tris-HCl(pH 8.0)的完全蛋白酶抑制劑雞尾酒(Roche)中培養 30 至 60 mins。細胞萃取物被轉移到 Rat 抗-c-fms 抗體(Zymed-複製 12-2d6)(2.5 mg/ml)塗覆的 96 孔板中，並且在 4 度下

五、發明說明 (96)

培養 12 hrs。萃取物以抽吸器移除，並且該板以包含 PBS、0.05% Tween 20、0.05% NP-40 及 5% SuperBlock(Pierce)的緩衝液洗滌，續以 HRP(辣根過氧化酶)與抗-磷基酪氨酸抗體(Upstate Biotech)結合來培養。該板再以前述的洗滌緩衝液及色度 HRP 基質洗滌，添加 TMB。反應進行 90 秒，並且以添加來 2M H₂SO₄ 停止。以能夠讀出適當波長之板讀數計(例如:來自分子動力(Molecular Dynamics)的 SpectroMax)，測量衍生自 HRP 催化之 TMB 在 450 毫微米的光學密度。活性的抑制百分比被相對於未經鈳酸鹽處理的控制孔來計算。抑制 50%活性的測試化合物濃度(IC₅₀)使用非線性回歸(Levernberg-Marquardt)及方程式 $y = V_{\max}(1 - x/(K+x)) + Y_2$ 內插，其中"K"等於 IC₅₀。

15 TIE2 螢光極化動力酶活性分析方法(TIE2-FP)

重組 Tie2 活化的活化:重組 GST-Tie2 被活化是將酵素在室溫下、20 mM Tris-HCl、pH 7.5、12 mM MgCl₂、100 mM NaCl、20 μM 鈳酸鈉、1mM DTT 及 300 μM ATP 中培養 2 小時。然後經活化之混合物通過 NAP-25 脫鹽管柱(Pharmacia Biotech 目錄號 17-0852-02)，以移除游離的 ATP。經活化之酵素分等份地儲存在 -80°C 下、20 mM Tris-HCl、pH 7.5 及 100 mM NaCl 中。

分析的條件:最終的分析條件為 50 mM HEPES、pH

五、發明說明 (97)

7.5、5% DMSO(當篩選化合物時)、200 μ M ATP、5 mM MgCl₂、1mM DTT、50 μ M 鈣酸鈉、1 nM 經活化之酵素及 200 μ M 胜肽。化合物的 IC₅₀ 是在次飽和 ATP(200 μ M)下測量，並且變化經活化之 Tie2 及胜肽基質(RFWKYEFWR-OH；MW 1873 Da, TFA 鹽)的濃度。Panvera(公司名)抗磷基酪氨酸抗體(目錄#P2840)及 PTK Green Tracer(目錄#P2842)被用來偵測磷酸化胜肽。極化是在 TECAN Polarion 上、以 138 秒週期在室溫下測量 30 分鐘。然後 IC₅₀ 是使用一般計算方法從極化%測定。IC₅₀ 值被轉化成 pIC₅₀ 值，即： $-\log IC_{50}$ ，以莫耳濃度計。

VEGF-R2 酵素分析方法(VEGF-E2):VEGF 酵素分析方法使用 LANCE 方法(Wallac)及以 GST 附加之人類 TIE2 細胞內區域的 GST-VEGFR2、桿狀病毒表現重組構造。該方法測量在經生物素化之合成胜肽(生物素-胺基己基-EEEEYFELVAKKKK-NH₂)上，經純化之酵素催化從 ATP 轉移 γ -磷酸鹽到酪氨酸殘基上的能力。此胜肽磷酸化是使用下列的步驟偵測:GST-VEGFR2 在室溫下以 100 mM HEPES 緩衝液中的 75 μ M ATP、5 mM MgCl₂、0.1 mM DTT、0.1 mg/ml BSA 及測試化合物(從在 DMSO 中的 10 mM 母液稀釋到所要的濃度)培養 40-60 mins。反應以添加 EDTA(最終濃度 50 mM)停止。然後抗生物素蛋白鏈菌素聯結 APC(藻精蛋白，分子探針)及鎢標記的抗磷酸化酪氨酸抗體(Wallac)以最終濃度分別為 15

五、發明說明 (98)

nM 及 1 nM 添加。APC 訊號是使用 ARVO 多標記計數器 (Wallac Berthold, Japan) 測量。活性的抑制百分比相對於空白控制孔來計算。抑制 50% 活性的測試化合物濃度 (IC_{50}) 使用非線性回歸 (Levenberg-Marquardt) 及方程式 $y = V_{max}(1 - x/(K + x)) + Y_2$ 內插，其中 "K" 等於 IC_{50} 。 IC_{50} 值被轉化成 pIC_{50} 值，即： $-\log IC_{50}$ ，以莫耳濃度計。

VEGF-驅使的細胞增生分析方法: BrdU 加入分析方法 (VEGF-C)

- 10 人類臍帶內皮細胞 (HUVEC, Clonetics, CC2519) 通過經第一型膠原蛋白塗覆之 100-mm 有蓋培養皿，在 EGM-MV 介質 (Clonetics, CC3125)、37°C 下、經濕氣化之 5% CO_2 、95% 空氣培養器中。(在體外通過多於 6 次的 HUVEC 被丟棄，並且不加以分析)。使用胰蛋白酶 / EDTA 收穫細胞，使用血球計算儀 (haemocytometer) 計數，並且以 5000 個細胞/孔、裝板在第一型膠原蛋白塗覆之 96 孔板 (Becton Dickinson, 354407) 上、在包含 5% FBS (Hyclone, A1115-L) 及慶大黴素 (gentamicin) (50 μ g/ml, Gibco BRL) 的 M199 介質
- 15 (Gibco BRL, 12340-030) 中。在 37°C 下培養隔夜之後，介質以包含不同濃度之化合物及 0.6% DMSO 及慶大黴素的 M199 無血清介質 100 μ l 置換。化合物以無血清 M199 介質從在 100% DMSO 中製備的 10 mM 母液稀釋。在 37°C 下培養 30 min 之後，細胞被餵以、包含慶大黴素、
- 20

五、發明說明 (99)

0.2%培養等級牛血清白蛋白(BSA, Sigma A1993)及 20 ng/ml VEGF(R&D 系統, 293-VE)或 0.6 ng/ml 的鹼性 FGF (R&D 系統, 233-FB)的 M199 無血清介質 100 μ l, 並且在 37°C 下培養 24 h。細胞在 37°C 下以溴基脫氧尿苷 (10 μ M BrdU 在無血清 M199 中)再脈衝 24 h。BrdU 加入到增生的 HUVEC 中, 根據製造商的規則使用 BrdU 細胞增生 ELISA(Roche Molecular Biochemicals, 1647229)分析。以多重計數器(ARVO SX, Wallac)測量在 450 毫微米下的光學密度。細胞生長的抑制百分比被相對於空白控制孔來計算。抑制 50%活性的測試化合物濃度(IC₅₀)使用非線性回歸(Levernberg-Marquardt)及方程式 $y = V_{\max}(1 - x/(K + x)) + Y_2$ 內插, 其中 "K" 等於 IC₅₀。該 IC₅₀ 值被轉化成 pIC₅₀ 值, 即: $-\log IC_{50}$, 以莫耳濃度計。

15 VEGFR-3 均相時間解析螢光分析方法(VEGFR-HTRF)

此分析方法評估在基質之磷酸化分析方法中的血管內皮生長因子 3(VEGFR3)酪氨酸激酶抑制活性。該分析方法檢驗小分子有機化合物抑制胜肽基質之酪氨酸磷酸化的能力。

基質磷酸化分析方法使用 VEGFR3 催化區域, 其在 *Sf. 9* 昆蟲細胞上表現為胺基終端的 GST-附加融合蛋白質。人類的 VEGFR3 催化區域(AA 殘基 #819-1298, 以 GenBank Accession #XM003852 為基礎)從人類 Placenta

五、發明說明 (100)

Marathon Ready cDNA(Clontech)以 PCR 複製。PCR 產物被次複製到包含 N-終端之 GST 附加的 pFastBac1 載具(vector)上。所得之 pFB/GST/VEGRD3icd 載具被用來產生對蛋白質表現之重組桿狀病毒。VEGFR3 催化區域轉

5 譯序列為:MSPILGYWKI KGLVQPTRL L EYLEEKYEE

HL YERDEGDK WRNKKFELGL EFPNLPYYID

GDVKLTQSMA IIRYIADKHN MLGGCPKERA

EISMLEGAVL DIRYGVSRIA YSKDFETLKV

DFLSKLP EML KMFEDRLCHK TYLNGDHVTH

10 PDFMLYDALD VVLYMDPMCL DAFPKLVCFK

KRIEAIPQID KYLKSSKYIA WPLQGWQATF

GGGDHPPKSD LLVPRGSPEF KGLPGEVPLE

EQCEYLSYDA SQWEFPRERL HLGRVLGYGA

FGKVVEASAF GIHKGSSCDT VAVKMLKEGA

15 TASEQRALMS ELKILIHIGN HLNVVNLLGA

CTKPQG PLMV IVEFCKYGNL SNFLRAKRDA

FSPCAEKSPE QRGRFRAMVE LARLDRRRPG

SSDRVLFARF SKTEGGARRA SPDQEAEDLW

LSPLTMEDLV CYSFQVARGM EFLASRKCIH

20 RDLAARNILL SESDVVKICD FGLARDIYKD

PDYVRKGSAR LPLKWMAPES IFDKVYTTQS

DVWSFGVLLW EIFSLGASPY PGVQINEEFC

QRLRDGTRMR APELATPAIR RIMLNCWSGD

PKARPAFSEL VEILGDLLQG RGLQEEEEVC

五、發明說明 (101)

MAPRSSQSSE	EGSFSQVSTM	ALHIAQADAE
DSPSSLQRHS	LAARYYNWVS	FPGCLARGAE
TRGSSRMKTF	EEFPMTPTTY	KGSVDNQTDS
GMVLASEEFE QIESRHRQES GFR		

- 5 在添加到胜肽基質之前，自動磷酸化容許酵素被完全活化。該分析方法使用經由預先以有 ATP 及鎂之緩衝液培養而被自動磷酸化活化的酵素進行。然後經活化的酵素被稀釋，並且添加到經研磨的化合物及基質混合物中。
- 10 200 nM VEGFR3 酵素在室溫下，藉著在包含 100 mM HEPES(pH 7.2)、75 μ M ATP、0.3 mM DTT、0.1 mg/ml BSA 及 10 mM MgCl₂ 的緩衝液中培養該酵素，而被活化 45 分鐘。在活化之後，VEGFR 3 被稀釋 100 倍成為 2x 稀釋緩衝液:200 mM HEPES(pH 7.5)、0.2 mg/ml
- 15 BSA、0.6 mM DTT、20 μ L 經稀釋酵素混合物，被添加到在分析板上的 20 μ L 2x 基質混合物(150 μ M ATP、20 mM MgCl₂；0.72 μ M 經生物素化之胜肽)中。最終分析的條件為:100 mM HEPES(pH 7.2)、75 μ M ATP、10 mM MgCl₂、0.1 mg/ml BSA、0.3 mM DTT、0.36 μ M 經生物
- 20 素化之胜肽、及 1nM VEGFR3 酵素。分析板在添加 30 μ L 100 mM EDTA 到孔中停止酵素化反應之前，於室溫下被培養 1.5 小時。然後 40 μ L/孔的 HTRF 混合物被添加到分析板上，用來偵測磷酸化基質。最終分析濃度為:100 mM HEPES(pH 7.2)、0.1 mg/ml BSA、15 nM 抗

五、發明說明 (102)

生物素蛋白鏈菌素標記之藻精蛋白(PerkinElmer) 及 1 nM 鎔標記的抗磷酸化酪氨酸抗體(PerkinElmer)。分析板被未封閉地留置，並且以 Weallac Multilabel Counter 1420 (PerkinElmer)計數。

- 5 對劑量反應的資料被作圖為資料歸納式 $(100)(U1-C2)/(C1-C2)$ 之控制%對化合物濃度，其中 U 為未知值，C1 為對 DMSO 獲得之平均控制值，並且 C2 為對 0.1M EDTA 獲得之平均控制值。資料被配適於以 $y=((Vmax)(x)/(K+x))$ 敘述的曲線中，其中
- 10 $Vmax$ 為漸近線上限，並且 K 為 IC_{50} 。

實例 3、4、6 及 7 的化合物說明 TIE2 激酶的抑制為 IC_{50} 低於 250 毫微莫耳。實例 1-8 的化合物說明 VEGFR2 激酶的抑制為 IC_{50} 低於 250 毫微莫耳。實例 8 的化合物說明 Raf 激酶的抑制為 IC_{50} 低於

15 250 毫微莫耳。

四、中文發明摘要（發明之名稱：

化合物

)

揭示吡啶基-苯並雜環基激酶抑制劑化合物。也揭示製造此類化合物的方法、及使用彼治療疾病的方法。

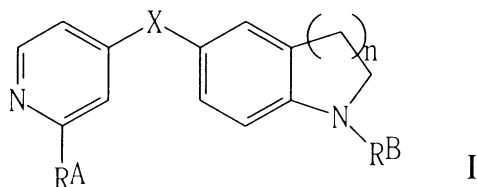
英文發明摘要（發明之名稱： Chemical Compounds

)

Pyridinyl-benzoheterocycyl kinase inhibitor compounds are disclosed. Also disclosed are methods of making such compounds as well as methods of using the same in the treatment of diseases.

六、申請專利範圍

1. 式 I 的化合物：



其中：

n 為 1、2 或 3 的整數；

R^A 為 $-\text{CONHR}^1$ 、 $-\text{NHR}^1$ 、 $-\text{NHCOR}^1$ 、 $-\text{NHCONHR}^1$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^1$ 或 $-\text{NHSO}_2\text{NHR}^1$ ；

其中 R^1 為氫或視情況經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、芳基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 環烷基、雜芳基、雜環基、芳基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基-或雜芳基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基-基團，

其中該視情況經取代之 R^1 基團是視情況地以一或多個獨立選自鹵素、 R^{1a} 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$ 、氰基、硝基、 $-\text{COR}^{1c}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{COR}^{1a}$ 、 $-\text{CONR}^{1a}\text{R}^{1b}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{SO}_2\text{R}^{1c}$ 及 $-\text{SO}_2\text{R}^{1a}\text{R}^{1b}$ 的取代基取代，

其中 R^{1a} 為氫或視情況經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、芳基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 環烷基、雜芳基、雜環基、芳基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基-、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 環烷基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基-、雜芳基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基-、雜環基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基-、芳基- $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基-、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 環烷基- $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基-、雜芳基- $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基-、雜環基- $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基-、芳基- $\text{C}_2\text{-C}_4$ 炔基-、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 環烷基- $\text{C}_2\text{-C}_4$ 炔基-、雜芳基- $\text{C}_2\text{-C}_4$ 炔基-、或雜環基- $\text{C}_2\text{-C}_4$ 炔基-基團，

六、申請專利範圍

R^{1b} 為氫或未經取代之 C_1 - C_4 烷基，並且

R^{1c} 為視情況經取代之 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、芳基、 C_3 - C_7 環烷基、雜芳基、雜環基、芳基- C_1 - C_4 烷基-、 C_3 - C_7 環烷基- C_1 - C_4 烷基-、雜芳基- C_1 - C_4 烷基-、雜環基- C_1 - C_4 烷基-、芳基- C_2 - C_4 烯基-、 C_3 - C_7 環烷基- C_2 - C_4 烯基-、雜芳基- C_2 - C_4 烯基-、雜環基- C_2 - C_4 烯基-、芳基- C_2 - C_4 炔基-、 C_3 - C_7 環烷基- C_2 - C_4 炔基-、雜芳基- C_2 - C_4 炔基-、或雜環基- C_2 - C_4 炔基-基團，

其中各視情況經取代之 R^{1a} 基團及 R^{1b} 基團是獨立視情況地一或多個獨立選自 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 $-OC_1$ - C_4 烷基、 $-OC_1$ - C_4 鹵烷基、鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1$ - C_4 烷基) $(C_1$ - C_4 烷基)、 $-NH(C_1$ - C_4 烷基)、氰基、硝基、氧代基、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1$ - C_4 烷基、 $-CON(C_1$ - C_4 烷基) $(C_1$ - C_4 烷基)、 $-CONH(C_1$ - C_4 烷基)、 $-CONH_2$ 、 $-NHC(O)(C_1$ - C_4 烷基)、 $-C(O)C_1$ - C_4 烷基、 $-C(O)C_1$ - C_4 鹵烷基、 $-OC(O)C_1$ - C_4 烷基、 $-OC(O)C_1$ - C_4 鹵烷基、 $-SO_2(C_1$ - C_4 烷基)、 $-SO_2(C_1$ - C_4 鹵烷基)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1$ - C_4 烷基)、 $-NHS(O)_2(C_1$ - C_4 烷基)、及 $-NHS(O)_2(C_1$ - C_4 鹵烷基)的取代基取代，其中該 C_1 - C_4 烷基是未經取代之 C_1 - C_4 烷基，

或 R^{1a} 及 R^{1b} 與附於其上之氮原子一起形成視情況經取代之雜環基或雜芳基環，其視情況地包含一或多個選自 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 N 及 $N \rightarrow O$ 的額外雜原子分子團，其中該視情況經取代之雜環基或雜芳基環為視情況

六、申請專利範圍

地以一或多個獨立選自 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 鹵烷基、 $-OC_1-C_4$ 烷基、 $-OC_1-C_4$ 鹵烷基、鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-NH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、氰基、硝基、氧代基、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_4$ 烷基、 $-CON(C_1-C_4 \text{ 烷基})(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-CONH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C(O)C_1-C_4$ 鹵烷基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 鹵烷基、 $-SO_2(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2(C_1-C_4 \text{ 鹵烷基})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-NHS(O)_2(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、及 $-NHS(O)_2(C_1-C_4 \text{ 鹵烷基})$ 的取代基取代，其中該 C_1-C_4 烷基是未經取代之 C_1-C_4 烷基，

X 為 NR^2 、O、S、SO 或 SO_2 ，

其中 R^2 為氫或視情況經取代之 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、芳基、 C_3-C_7 環烷基、雜芳基、雜環基、芳基- C_1-C_4 烷基-或雜芳基 C_1-C_4 烷基-基團，

其中該視情況經取代之 R^2 基團是視情況地以一或多個獨立選自鹵素、 $-R^{2a}$ 、 $-OR^{2a}$ 、 $-SR^{2a}$ 、 $-SO_2R^{2c}$ 、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、氰基、硝基、 $-COR^{2c}$ 、 $-CO_2R^{2a}$ 、 $-NR^{2b}COR^{2a}$ 、 $-CONR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NR^{2b}SO_2R^{2c}$ 及 $-SO_2R^{2a}R^{2b}$ 的取代基取代，

其中 R^{2a} 為氫或視情況經取代之 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、芳基、 C_3-C_7 環烷基、雜芳基、雜環基、芳基- C_1-C_4 烷基-、 C_3-C_7 環烷基- C_1-C_4 烷基-、雜芳基- C_1-C_4 烷基-、雜環基- C_1-C_4 烷基-、芳基- C_2-C_4 烯基-

六、申請專利範圍

、C₃-C₇ 環烷基-C₂-C₄ 烯基-、雜芳基-C₂-C₄ 烯基-、雜環基-C₂-C₄ 烯基-、芳基-C₂-C₄ 炔基-、C₃-C₇ 環烷基-C₂-C₄ 炔基-、雜芳基-C₂-C₄ 炔基-、或雜環基-C₂-C₄ 炔基-基團，

R^{2b} 為氫或未經取代之 C₁-C₄ 烷基，並且

R^{2c} 為視情況經取代之 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、芳基、C₃-C₇ 環烷基、雜芳基、雜環基、芳基-C₁-C₄ 烷基-、C₃-C₇ 環烷基-C₁-C₄ 烷基-、雜芳基-C₁-C₄ 烷基-、雜環基-C₁-C₄ 烷基-、芳基-C₂-C₄ 烯基-、C₃-C₇ 環烷基-C₂-C₄ 烯基-、雜芳基-C₂-C₄ 烯基-、雜環基-C₂-C₄ 烯基-、芳基-C₂-C₄ 炔基-、C₃-C₇ 環烷基-C₂-C₄ 炔基-、雜芳基-C₂-C₄ 炔基-、或雜環基-C₂-C₄ 炔基-基團，

其中各視情況經取代之 R^{2a} 基團及 R^{2b} 基團是獨立視情況地一或多個獨立選自 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基、-OC₁-C₄ 烷基、-OC₁-C₄ 鹵烷基、鹵素、-OH、-NH₂、-N(C₁-C₄ 烷基)(C₁-C₄ 烷基)、-NH(C₁-C₄ 烷基)、氰基、硝基、氧代基、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₄ 烷基、-CON(C₁-C₄ 烷基)(C₁-C₄ 烷基)、-CONH(C₁-C₄ 烷基)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁-C₄ 烷基)、-C(O)C₁-C₄ 烷基、-C(O)C₁-C₄ 鹵烷基、-OC(O)C₁-C₄ 烷基、-OC(O)C₁-C₄ 鹵烷基、-SO₂(C₁-C₄ 烷基)、-SO₂(C₁-C₄ 鹵烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₄ 烷基)、-NHS(O)₂(C₁-C₄ 烷基)、及-NHS(O)₂(C₁-C₄ 鹵烷基)的取代基取代，其中該 C₁-C₄ 烷基是未經取代之 C₁-C₄ 烷基，

六、申請專利範圍

或 R^{2a} 及 R^{2b} 與附於其上之氮原子一起形成視情況經取代之雜環基或雜芳基環，其視情況地包含一或多個選自 O、S、SO、SO₂、N 及 N→O 的額外雜原子分子團，其中該視情況經取代之雜環基或雜芳基環是視情況地以一或多個獨立選自 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基、-OC₁-C₄ 烷基、-OC₁-C₄ 鹵烷基、鹵素、-OH、-NH₂、-N(C₁-C₄ 烷基)(C₁-C₄ 烷基)、-NH(C₁-C₄ 烷基)、氰基、硝基、氧代基、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₄ 烷基、-CON(C₁-C₄ 烷基)(C₁-C₄ 烷基)、-CONH(C₁-C₄ 烷基)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁-C₄ 烷基)、-C(O)C₁-C₄ 烷基、-C(O)C₁-C₄ 鹵烷基、-OC(O)C₁-C₄ 烷基、-OC(O)C₁-C₄ 鹵烷基、-SO₂(C₁-C₄ 烷基)、-SO₂(C₁-C₄ 鹵烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₄ 烷基)、-NHS(O)₂(C₁-C₄ 烷基)、及 -NHS(O)₂(C₁-C₄ 鹵烷基)的取代基取代，其中該 C₁-C₄ 烷基是未經取代之 C₁-C₄ 烷基，

R^B 為 -CONHR³、-SO₂R³、-CO₂R³、-COC(R⁴R⁵)R³，

其中 R³ 為氫或視情況經取代之 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、芳基、C₃-C₇ 環烷基、雜芳基、雜環基、芳基-C₁-C₄ 烷基-或雜芳基-C₁-C₄ 烷基-基團，

其中該視情況經取代之 R³ 基團是視情況地一或多個獨立選自鹵素、-R^{3a}、-OR^{3a}、-SR^{3a}、-SO₂R^{3c}、-NR^{3a}R^{3b}、氰基、硝基、-COR^{3c}、-CO₂R^{3a}、-NR^{3b}COR^{3a}、-CONR^{3a}R^{3b}、-NR^{3b}SO₂R^{3c} 及 -SO₂R^{3a}R^{3b} 的取代基取代，

六、申請專利範圍

其中 R^{3a} 為氫或視情況經取代之 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、芳基、 C_3-C_7 環烷基、雜芳基、雜環基、芳基- C_1-C_4 烷基-、 C_3-C_7 環烷基- C_1-C_4 烷基-、雜芳基- C_1-C_4 烷基-、雜環基- C_1-C_4 烷基-、芳基- C_2-C_4 烯基-、 C_3-C_7 環烷基- C_2-C_4 烯基-、雜芳基- C_2-C_4 烯基-、雜環基- C_2-C_4 烯基-、芳基- C_2-C_4 炔基-、 C_3-C_7 環烷基- C_2-C_4 炔基-、雜芳基- C_2-C_4 炔基-、或雜環基- C_2-C_4 炔基-基團，

R^{3b} 為氫或未經取代之 C_1-C_4 烷基，並且

R^{3c} 為視情況經取代之 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、芳基、 C_3-C_7 環烷基、雜芳基、雜環基、芳基- C_1-C_4 烷基-、 C_3-C_7 環烷基- C_1-C_4 烷基-、雜芳基- C_1-C_4 烷基-、雜環基- C_1-C_4 烷基-、芳基- C_2-C_4 烯基-、 C_3-C_7 環烷基- C_2-C_4 烯基-、雜芳基- C_2-C_4 烯基-、雜環基- C_2-C_4 烯基-、芳基- C_2-C_4 炔基-、 C_3-C_7 環烷基- C_2-C_4 炔基-、雜芳基- C_2-C_4 炔基-、或雜環基- C_2-C_4 炔基-基團，

其中各視情況經取代之 R^{3a} 基團及 R^{3b} 基團是獨立視情況地一或多個獨立選自 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 鹵烷基、 $-OC_1-C_4$ 烷基、 $-OC_1-C_4$ 鹵烷基、鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-NH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、氟基、硝基、氧代基、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_4$ 烷基、 $-CON(C_1-C_4 \text{ 烷基})(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-CONH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C(O)C_1-C_4$ 鹵烷基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 鹵

六、申請專利範圍

烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 鹵烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 、及 $-\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 鹵烷基})$ 的取代基取代，其中該 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基是未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基，

或 R^{3a} 及 R^{3b} 與附於其上之氮原子一起形成視情況經取代之雜環基或雜芳基環，其視情況地包含一或多個選自 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 N 及 $\text{N}\rightarrow\text{O}$ 的額外雜原子分子團，其中該視情況經取代之雜環基或雜芳基環是視情況地以一或多個獨立選自 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 鹵烷基、 $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ 鹵烷基、鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 、氰基、硝基、氧代基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $-\text{CON}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ 鹵烷基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ 鹵烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 鹵烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 、及 $-\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 鹵烷基})$ 的取代基取代，其中該 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基是未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基，並且

R^4 及 R^4 是獨立選自氫及未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基，

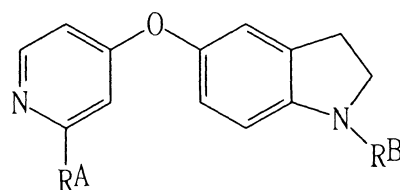
或 R^4 及 R^5 與附於其上之碳原子一起代表一個視情況經取代之 3-6 員飽和碳環，其中該視情況經取代之 3-6 員環以一或多個獨立選自 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 鹵烷基、 $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ 鹵烷基、鹵素、 $-\text{OH}$ 、-

六、申請專利範圍

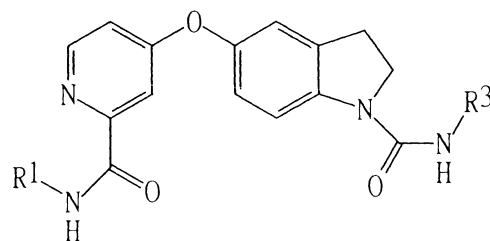
NH_2 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})$ 、氰基、硝基、氧代基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_4\text{ 烷基}$ 、 $-\text{CON}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 鹵烷基}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 鹵烷基}$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 鹵烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})$ 、及 $-\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 鹵烷基})$ 的取代基取代，其中該 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基是未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基，

或其鹽、溶劑化物、或生理功能性衍生物。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 n 為 1 或 2。
3. 根據申請專利範圍第 1 項或申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 X 為 O 或 NR^2 。
4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，具有下式：



5. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，具有下式：



6. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^A 為 $-\text{CONHR}^1$ 、 $-\text{NHCOR}^1$ 或 $-\text{NHSO}_2\text{R}^1$ ，其中 R^1 為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷

六、申請專利範圍

基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基-C₁-C₄ 烷基-、雜芳基 C₁-C₄ 烷基-或雜環基-C₁-C₄ 烷基-，其中該 C₁-C₆ 烷基是視情況地以一或多個獨立選自 -NH₂、-N(C₁-C₄ 烷基)(C₁-C₄ 烷基)及 -NH(C₁-C₄ 烷基)的取代基取代，或該芳基、雜芳基或雜環基、或該芳基-C₁-C₄ 烷基-、雜芳基 C₁-C₄ 烷基-或雜環基-C₁-C₄ 烷基-的芳基、雜芳基或雜環基分子團是未經取代的、或以一或多個獨立選自 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基及鹵素的取代基取代。

7.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^B 為 -CONHR³ 或 -SO₂R³，其中 R³ 為芳基或雜芳基，其中該芳基或雜芳基是未經取代的、或以一或多個獨立選自 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基、鹵素、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 環烷基、芳基、雜芳基及雜環基的取代基取代。

8.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^A 為 -CONHR¹，其中 R¹ 為 C₁-C₆ 烷基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基-C₁-C₄ 烷基-、雜芳基 C₁-C₄ 烷基-、或雜環基-C₁-C₄ 烷基-，其中該 C₁-C₆ 烷基是視情況地以一或多個獨立選自 -NH₂、-N(C₁-C₄ 烷基)(C₁-C₄ 烷基)及 -NH(C₁-C₄ 烷基)的取代基取代，或該芳基、雜芳基或雜環基、或該芳基-C₁-C₄ 烷基-、雜芳基 C₁-C₄ 烷基-或雜環基-C₁-C₄ 烷基-的芳基、雜芳基或雜環基分子團是未經取代的、或以一或多個獨立選自 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基及鹵素的取代基取代。

9.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^B 為 -

六、申請專利範圍

CONHR³，其中 R³ 為芳基或雜芳基，其中該芳基或雜芳基是未經取代的、或以一或多個獨立選自 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基、鹵素、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 環烷基、芳基、雜芳基及雜環基的取代基取代。

10. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^A 為 -CONHR¹、-NHCOR¹ 或 -NHSO₂R¹，其中 R¹ 為 C₁-C₆ 烷基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基-C₁-C₄ 烷基-、雜芳基 C₁-C₄ 烷基-、或雜環基-C₁-C₄ 烷基-，其中該 C₁-C₆ 烷基是視情況地以一或多個獨立選自 -NH₂、-N(C₁-C₄ 烷基)(C₁-C₄ 烷基)及 -NH(C₁-C₄ 烷基)的取代基取代，或該芳基、雜芳基或雜環基、或該芳基-C₁-C₄ 烷基-、雜芳基 C₁-C₄ 烷基-或雜環基-C₁-C₄ 烷基-的芳基、雜芳基或雜環基分子團是未經取代的、或以一或多個獨立選自 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基及鹵素的取代基取代，並且 R^B 為 -CONHR³ 或 -SO₂R³；其中 R³ 為芳基或雜芳基，其中該芳基或雜芳基是未經取代的、或以一或多個獨立選自 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基、鹵素、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 環烷基、芳基、雜芳基及雜環基的取代基取代；

或其鹽、溶劑化物、或生理功能性衍生物。

11. 根據申請專利範圍第 10 項之化合物，其中

R¹ 為甲基、乙基、苯基、苄基、苯乙基、N,N-二乙基胺基丙基、N-甲基-哌啶基、哌啶基-乙基、四氫吡咯基-丁基、嗎啉基-乙基、或嗎啉基-丙基；並且

R³ 為經取代的苯基、或經取代的異噁唑基，其中該

六、申請專利範圍

苯基或異噁唑基是以一或多個獨立選自 F、Cl、CF₃ 或第三-丁基的取代基取代；

或其鹽、溶劑化物、或生理功能性衍生物。

12. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

n 為 1 或 2；

R^A 為 -CONHR¹；其中 R¹ 為甲基、乙基、苯基、苄基、苯乙基、N,N-二乙基胺基丙基、N-甲基-哌啶基、哌啶基-乙基、四氫吡咯基-丁基、嗎啉基-乙基、或嗎啉基-丙基；

X 為 O；並且

R^B 為 -CONHR³，其中 R³ 為經取代的苯基、或經取代的異噁唑基，其中該苯基或異噁唑基是以一或多個獨立選自 F、Cl、CF₃ 或第三-丁基的取代基取代；

或其鹽、溶劑化物、或生理功能性衍生物。

13. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

n 為 1；

R^A 為 -CONHR¹；其中 R¹ 為甲基、乙基、苯基、苄基、苯乙基、N,N-二乙基胺基丙基、N-甲基-哌啶基、哌啶基-乙基、四氫吡咯基-丁基、嗎啉基-乙基、或嗎啉基-丙基；

X 為 O；並且

R^B 為 -CONHR³，其中 R³ 為經取代的苯基、或經取代的異噁唑基，其中該苯基或異噁唑基是以一或多個獨立選自 F、Cl、CF₃ 或第三-丁基的取代基取代；

六、申請專利範圍

或其鹽、溶劑化物、或生理功能性衍生物。

14.一種藥學組成物，包含：

a) 治療有效份量之根據申請專利範圍第 1 項的化合物、或其鹽、溶劑化物、或生理功能性衍生物，及

b) 一或多個藥學可接受之載劑、稀釋劑及輔藥，

c) 該組成物視情況地進一步包含選自抗腫瘤試劑、抑制血管新生的試劑、或其組合的額外試劑。

15.一種治療具有由至少一種不當 TIE-2 動力酶、VEGFR-2 激酶、VEGFR-3 激酶或 Raf 激酶活性所調節失調之哺乳動物的方法，包含：對該哺乳動物施用治療有效份量之根據申請專利範圍第 1 項的化合物、或其鹽、溶劑化物、或生理功能性衍生物。

16.一種治療具有癌症之哺乳動物的方法，包含：對該哺乳動物施用治療有效份量之根據申請專利範圍第 1 項的化合物、或其鹽、溶劑化物、或生理功能性衍生物，

該方法視情況地進一步包含施用治療有效份量之施用治療有效份量之至少一個另外抗癌治療，例如：其中該抗癌治療可在施用根據申請專利範圍第 1 項的化合物、或其鹽、溶劑化物、或生理功能性衍生物之前、相伴地、或之後施用。

17.一種治療具有特徵為與新血管及/或血液滲透力相關失調領域之細胞增生疾病之哺乳動物的方法，包含：對該哺乳動物施用治療有效份量之根據申請專利範圍第 1 項的化合物、或其鹽、溶劑化物、或生理功能性

六、申請專利範圍

衍生物。

18.一種治療由至少一種不當 TIE-2 激力酶、VEGFR-2 激酶、或 VEGFR-3 激酶活性所調整之疾病之哺乳動物的方法，包含：對該哺乳動物施用治療有效份量的：

a)根據申請專利範圍第 1 項的化合物、或其鹽、溶劑化物、或生理功能性衍生物，及

b)一種抑制生長因子受體功能的試劑；

其中該試劑是選自抑制血小板衍生生長因子受體之功能、內皮生長因子受體之功能、erbB2 受體之功能、erbB4 受體之功能、VEGF 受體及/或 TIE-2 受體之功能的試劑，

其中：

i)該抑制生長因子受體功能的試劑抑制內皮生長因子受體及 erbB2 受體之功能；

ii)該抑制生長因子受體功能的試劑抑制至少兩種之內皮生長因子受體、erbB2 受體、及 erbB4 受體的功能；或

iii)該抑制生長因子受體功能的試劑抑制至少一種之 VEGF 受體、及 TIE-2 受體之功能。

19.一種治療具有特徵為不當血管新生之疾病之哺乳動物的方法，包含：對該哺乳動物施用治療有效份量之根據申請專利範圍第 1 項的化合物、或其鹽、溶劑化物、或生理功能性衍生物，

其中該不當血管新生是由至少一種不當 VEGFR-2

六、申請專利範圍

激酶、VEGFR-3 激酶、或 TIE-2 激酶活性所造成的，並且

該方法視情況地進一步包含施用治療有效份量之 VEGFR-2 抑制劑。

20.根據申請專利範圍第 15 項之方法，其中該疾病是選自癌症、及折磨哺乳動物之特徵為細胞增生、並且是在與新血管及/或血液滲透力相關的失調領域。

(一)、本案指定代表圖爲：第____圖（無）

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

