(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201217370 A1
(43)公開日： 中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100123929 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 07 月 06 日
(51)Int. Cl.： *C07D471/04 (2006.01)* *A61K31/437 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01) *A61P9/00 (2006.01)*
(30)優先權：2010/07/06 法國 1055475
(71)申請人：賽諾菲公司 (法國) SANOFI (FR)
法國
(72)發明人：歐闊菲 辰妥 ALCOUFFE, CHANTAL (FR) ；賀伯特 科倫汀 HERBERT, CORENTIN (FR) ；基爾悉 萊茵哈特 KIRSCH, REINHARD (FR) ；拉塞爾 吉伯特 LASSALLE, GILBERT (FR)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 129 頁

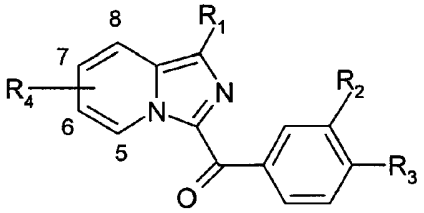
(54)名稱

咪唑并吡啶衍生物、其製造方法及其治療用途

IMIDAZOPYRIDINE DERIVATIVES, PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC USE THEREOF

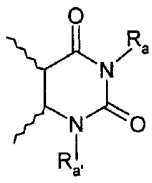
(57)摘要

本發明係關於對應於式(I)之化合物：

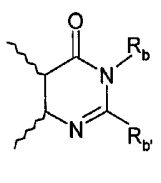


(I)

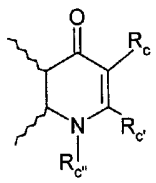
其中-R_2 及 R_3 連同其所連接之苯基核之碳原子一起形成對應於以下式(A)、(B)或(C)之一的 6 員含氮雜環：



(A)

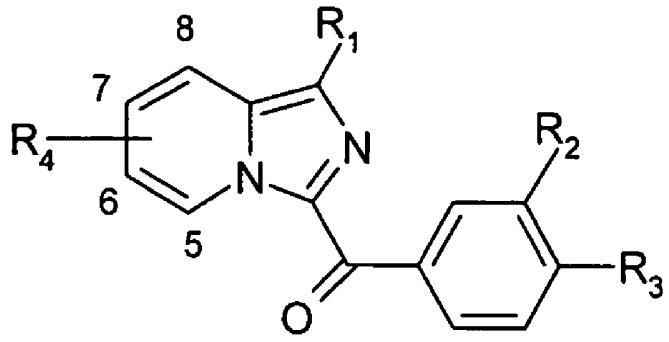


(B)



(C)

其中波形線表示 R_2 及 R_3 所連接之苯基核。本發明亦係關於製造方法及治療用途。



(I)

(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201217370 A1
(43)公開日： 中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100123929 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 07 月 06 日
(51)Int. Cl.： *C07D471/04 (2006.01)* *A61K31/437 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01) *A61P9/00 (2006.01)*
(30)優先權：2010/07/06 法國 1055475
(71)申請人：賽諾菲公司 (法國) SANOFI (FR)
法國
(72)發明人：歐闊菲 辰妥 ALCOUFFE, CHANTAL (FR) ；賀伯特 科倫汀 HERBERT, CORENTIN (FR) ；基爾悉 萊茵哈特 KIRSCH, REINHARD (FR) ；拉塞爾 吉伯特 LASSALLE, GILBERT (FR)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 129 頁

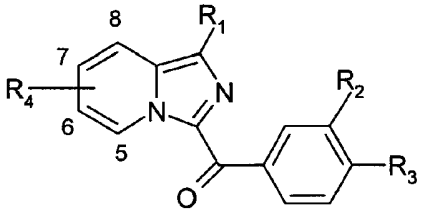
(54)名稱

咪唑并吡啶衍生物、其製造方法及其治療用途

IMIDAZOPYRIDINE DERIVATIVES, PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC USE THEREOF

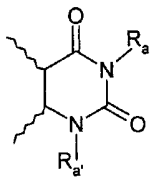
(57)摘要

本發明係關於對應於式(I)之化合物：

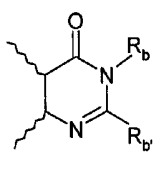


(I)

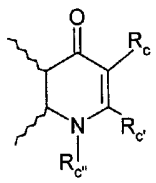
其中-R_2 及 R_3 連同其所連接之苯基核之碳原子一起形成對應於以下式(A)、(B)或(C)之一的 6 員含氮雜環：



(A)



(B)



(C)

其中波形線表示 R_2 及 R_3 所連接之苯基核。本發明亦係關於製造方法及治療用途。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於作為FGF(纖維母細胞生長因子)之抑制劑之咪唑并吡啶衍生物、其製造方法及其治療用途。

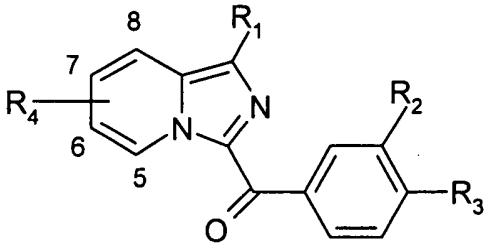
【先前技術】

FGF為在胚胎發育期間由許多細胞及在各種病理學病狀中由成人組織之細胞合成之多肽的家族。

作為FGF與其受體結合之拮抗劑之吲哚嗪衍生物描述於國際專利申請案WO 03/084956及WO 2005/028476中。作為FGF拮抗劑之咪唑并[1,5-a]吡啶衍生物描述於國際專利申請案WO 2006/097625中。作為FGF與其受體結合之拮抗劑之新穎咪唑并吡啶衍生物目前已經鑑別。

【發明內容】

因此，本發明之標的為對應於式(I)之化合物，即咪唑并吡啶衍生物：



(I)

其中：

- R_1表示

  · 氫原子或鹵素原子，

  · 烷基，視情況經-$COOR_5$取代，

  · 烯基，視情況經-$COOR_5$取代，

· -$COOR_5$或-$CONR_5R_6$基團，

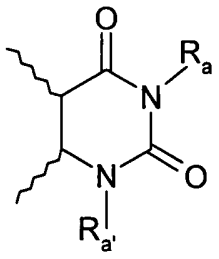
· -NR_5COR_6或-NR_5-SO_2R_6基團，

或

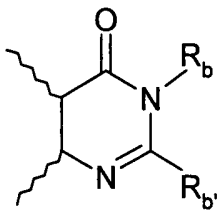
· 芳基，特定言之為苯基，或雜芳基，該芳基或雜芳基視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子、烷基、環烷基、-$COOR_5$、-CF_3、-OCF_3、-CN、-$C(NH_2)NOH$、-OR_5、-O-Alk-$COOR_5$、-O-Alk-NR_5R_6、-O-Alk-NR_7R_8、-Alk-OR_5、-Alk-$COOR_5$、-$CONR_5R_6$、-CO-NR_5-OR_6、-CO-NR_5-SO_2R_7、-$CONR_5$-Alk-NR_5R_6、-$CONR_5$-Alk-NR_7R_8、-Alk-NR_5R_6、-NR_5R_6、-$NC(O)N(CH_3)_2$、-CO-Alk、-$CO(OAlk)_nOH$、COO-Alk-NR_5R_6、COO-Alk-NR_7R_8及5員雜芳基，該等雜芳基視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及烷基、-CF_3、-CN、-$COOR_5$、-Alk-OR_5、-Alk-$COOR_5$、-$CONR_5R_6$、-$CONR_7R_8$、-CO-NR_5-OR_6、-CO-NR_5-SO_2R_6、-NR_5R_6及-Alk-NR_5R_6基團，或經羥基或經氧原子取代，

- n為在1至3之範圍內之整數，

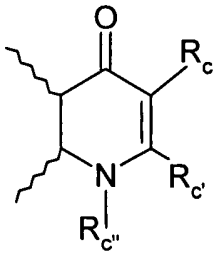
- R_2及R_3連同其所連接之苯基核之碳原子一起形成對應於以下式(A)、(B)或(C)之一的6員含氮雜環：



(A)



(B)



(C)

其中波形線表示R_2及R_3所連接之苯基核，且：

· R_a表示氫原子或烷基、鹵烷基、-Alk-CF_3、-Alk-$COOR_5$、-Alk'-$COOR_5$、-Alk-$CONR_5R_6$、-Alk'-$CONR_5R_6$、-Alk-$CONR_7R_8$、-Alk-NR_5R_6、-AlkCONR_5-OR_6、-Alk-NR_7R_8、-Alk-環烷基、-Alk-O-R_5、-Alk-S-R_5、-Alk-CN、-OR_5、-OAlk$COOR_5$、-NR_5R_6、-NR_5-$COOR_6$、-Alk-芳基、-Alk-O-芳基、-Alk-O-雜芳基、-Alk-雜芳基或雜芳基，其中該芳基或雜芳基視情況經一或多個鹵素原子及/或烷基、環烷基、-CF_3、-OCF_3、-O-R_5或-S-R_5基團取代，

· $R_{a'}$表示氫原子或直鏈烷基、分支鏈烷基、環狀烷基或部分環狀烷基、或-Alk-OR_5、-Alk-NR_5R_6或-Alk-NR_7R_8基團，$R_{a'}$視情況經一或多個鹵素原子取代，

· R_b表示氫原子或烷基或-Alk-$COOR_5$基團，

· $R_{b'}$表示氫原子或烷基、鹵烷基、環烷基、苯基或-Alk-$COOR_5$基團，

· R_c表示氫原子或烷基、-CN、-$COOR_5$、-CO-NR_5R_6、-$CONR_7R_8$、-CO-NR_5-Alk-NR_5R_6、-$CONR_5$-Alk-OR_5、-$CONR_5SO_2R_5$、-Alk-芳基或-Alk-雜芳基，其中該芳基或雜芳基視情況經一或多個鹵素原子及/或烷基、環烷基、-CF_3、-OCF_3、-O-烷基或-S-烷基取代，

· $R_{c'}$表示氫原子或烷基，

· $R_{c''}$表示氫原子或烷基、烯基、鹵烷基、環烷基、-Alk-NR_5R_6、-Alk-NR_7R_8、-Alk-OR_5或-Alk-SR_5基

團，

- R_4位於咪唑并吡啶核之6、7或8位上，表示：

· 氫原子，

· -$COOR_5$基團，

· -$CO-NR_5-Alk-NR_5R_6$基團，

· -$CO-NR_5-Alk-NR_7R_8$基團，或

· -$CO-NR_5-Alk-OR_6$基團，

- R_5及R_6可相同或不同，表示氫原子、鹵烷基或烷基、環烷基或Ms(甲磺醯基)基團，

- R_7及R_8可相同或不同，表示氫原子或烷基或苯基，或R_7及R_8一起形成可視情況含有雜原子之3至8員飽和環，

- Alk表示直鏈或分支鏈伸烷基鏈，且

- Alk'表示直鏈、分支鏈、環狀或部分環狀伸烷基鏈，

此等化合物視情況以其醫藥學上可接受之鹽形式存在。

式(I)化合物可包含一或多個不對稱碳原子。因此，其可以對映異構體或非對映異構體形式存在。此等對映異構體及非對映異構體以及其混合物(包括外消旋混合物)為本發明之一部分。

式(I)化合物可以鹼或酸形式存在或可用酸或鹼，特定言之醫藥學上可接受之酸或鹼加以鹽化。此等加成鹽為本發明之一部分。此等鹽宜用醫藥學上可接受之酸或鹼製造，但適用於例如純化或分離式(I)化合物之其他酸或鹼之鹽亦為本發明之一部分。

式(I)化合物亦可以水合物或溶劑合物形式存在，亦即呈

與一或多個水分子或與溶劑締合或組合之形式。此等水合物或溶劑合物亦為本發明之一部分。

在本發明之情形下，且除非在文中另有提及，否則術語：

-「烷基」意欲意謂：含有1至6個碳原子之基於直鏈或分支鏈飽和烴之脂族基；

-「環烷基」意欲意謂：包含3至8個環成員、含有介於3個與6個之間的碳原子且視情況包含一或多個雜原子，例如1或2個雜原子，諸如氮及/或氧之環狀烷基，該環烷基視情況經一或多個鹵素原子及/或烷基取代。舉例而言，可提及環丙基、環戊基、哌嗪基、吡咯啶基及哌啶基；

-「部分環狀烷基」意欲意謂：僅一部分形成環之烷基；

-「伸烷基」意欲意謂：含有1至6個碳原子之直鏈或分支鏈二價烷基；

-「鹵素」意欲意謂：氯、氟、溴或碘原子；

-「鹵烷基」意欲意謂：所有或一些氫原子經鹵素原子，諸如氟原子置換之烷基鏈；

-「芳基」意欲意謂：含有介於5個與10個之間的碳原子之環狀芳族基，例如苯基；

-「雜芳基」意欲意謂：含有介於3個與10個之間的原子、包括一或多個雜原子，例如介於1個與4個之間的雜原子，諸如氮、氧或硫的環狀芳族基，此基團包含一或多個、較佳一或兩個環。雜環可包含若干個稠環。雜芳基視

情況經一或多個烷基或氧原子取代。舉例而言，可提及噻吩基、吡啶基、吡唑基、咪唑基、噻唑基及三唑基；且

-「5員雜芳基」意欲意謂：由包含1至4個雜原子(諸如氧及/或氮原子)之5員環組成的雜芳基，視情況經一或多個烷基或羥基或經氧原子取代。可例如提及噁二唑基及四唑基；

-鹵素較佳選自F及Cl。

在本發明之式(I)化合物中，可提及化合物之子組，其中R_1表示：

· 氫原子或鹵素原子，

· 烷基，其未經取代或經-$COOR_5$取代，

· 烯基，其未經取代或經-$COOR_5$取代，

· -$COOR_5$基團，

· -$CONR_5R_6$基團，

· -NR_5-SO_2R_6基團，或

· 苯基，視情況經一或兩個選自以下之基團取代：

- 鹵素原子；
- 烷基，視情況經-$COOR_5$取代；
- -CN(氰基)、-$C(NH_2)NOH$、-$COOR_5$、-$CONR_5R_6$、-CO-NR_5-OR_6、-CO-NR_5-SO_2R_6、-COAlk、-$CO(OAlk)_nOH$、-OR_5、-OCF_3、-O-Alk-$COOR_5$、-Alk-OR_5、-NR_5R_6或-$NC(O)N(CH_3)_2$基團，
- 5員雜芳基，視情況經烷基及/或羥基或氧原

子取代，

其中R_5及R_6可相同或不同，表示氫原子或視情況經$-NR_7R_8$基團取代之烷基，

R_7表示氫原子、含有1或2個碳原子之烷基、或苯基，n為在1至3之範圍內之整數，或

· 雜芳基，其視情況縮合及/或視情況經一或兩個選自烷基、OR_5、$-COOR_5$、$-NR_5R_6$及環烷基之基團及氧原子取代，其中R_5及R_6可相同或不同，表示氫原子或含有1或2個碳原子之烷基。

在本發明之式(I)化合物中，可提及化合物之另一子組，其中R_2及R_3連同其所連接之苯基核之碳原子一起形成對應於以上定義之式(A)及(B)之任一者、較佳對應於式(A)的6員含氮雜環。

式(A)或(B)宜致使：

· R_a表示氫原子或烷基，視情況經一或多個鹵素取代；$-AlkCONR_5R_6$；鹵烷基；$-CH_2-COOR_5$；-Alk-雜芳基；-Alk-O-苯基或-Alk-苯基，其中苯基視情況經一或兩個烷基及/或OR_5及/或鹵素原子取代；-Alk-環烷基，

· $R_{a'}$表示氫原子或直鏈烷基、分支鏈烷基、環狀烷基或部分環狀烷基、或$-CH_2-OR_5$或$-Alk-NR_5R_6$基團，

· R_b表示氫原子或烷基，

· $R_{b'}$表示氫原子或烷基、苯基或$-CH_2-COOR_5$基團，

其中該等烷基含有1至6個碳原子，R_5係如上所定義。

在本發明之式(I)化合物中，可提及化合物之另一子組，

其中R_4表示氫原子或-COOH、-CO-NH-Alk-NR_7R_8或-CO-NH-Alk-OH基團，其中Alk、R_7及R_8係如上所定義，或較佳含有1至3個碳原子之未經取代的烷基。

在本發明之式(I)化合物中，R_4宜位於咪唑并吡啶核之6或7位上。

在作為本發明之標的之化合物中，可提及以下化合物：

5-{3-[(2,4-二側氧基-3-丙基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}-2-氟苯甲酸；

3-{3-[(2,4-二側氧基-3-丙基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}苯甲酸；

3-{3-[(1-甲基-2,4-二側氧基-3-丙基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}苯甲酸；

3-(3-{[3-(4-氟苯甲基)-1-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]羰基}咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)苯甲酸；

3-(3-{[3-(4-氟苯甲基)-1-(甲氧基甲基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]羰基}咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)苯甲酸；

3-(3-{[3-(4-氟苯甲基)-1-丙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]羰基}咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)苯甲酸；

3-[3-({3-[2-(4-氟苯基)乙基]-1-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基}羰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]苯甲酸；

3-[3-({1-甲基-3-[(5-甲基噻吩-2-基)甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基}羰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]

苯甲酸；

3-[3-({3-[(5-甲基噻吩-2-基)甲基]-2,4-二側氧基-1-丙基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基}羰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]苯甲酸；

3-(3-{[2,4-二側氧基-1-丙基-3-(噻吩-2-基甲基)-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]羰基}咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)苯甲酸；

3-[3-({3-[2-(4-氟苯氧基)乙基]-1-丙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基}羰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]苯甲酸。

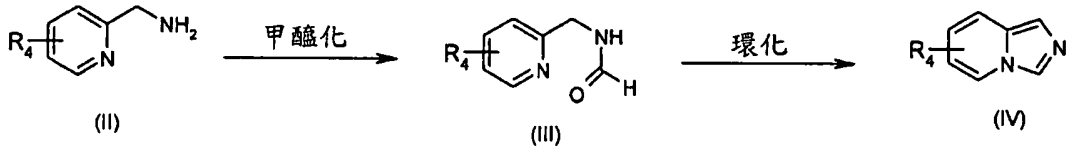
在下文中，術語「保護基」意欲意謂使得有可能首先在合成期間保護反應性官能基，諸如羥基或胺，且其次在合成結束時再生完整反應性官能基之基團。保護基之實例以及保護及脫除保護基之方法在「Protective Groups in Organic Synthesis」，Green等人，第3版(John Wiley & Sons, Inc., New York)中給出。

在本文之其餘部分中，術語「離去基」意欲意謂可藉由使異質性鍵斷裂(伴有一對電子飛出)而容易地自分子裂開之基團。因此，此基團在例如取代反應期間可容易地經另一基團置換。此等離去基為例如鹵素或活化羥基，諸如甲磺醯基、甲苯磺醯基、三氟甲磺酸根、乙醯基、對硝基苯基等。離去基之實例以及其製造方法在「Advances in Organic Chemistry」，J. March，第3版，Wiley Interscience，第310-316頁中給出。

【實施方式】

根據本發明，通式(I)之化合物可根據下文方法製造。

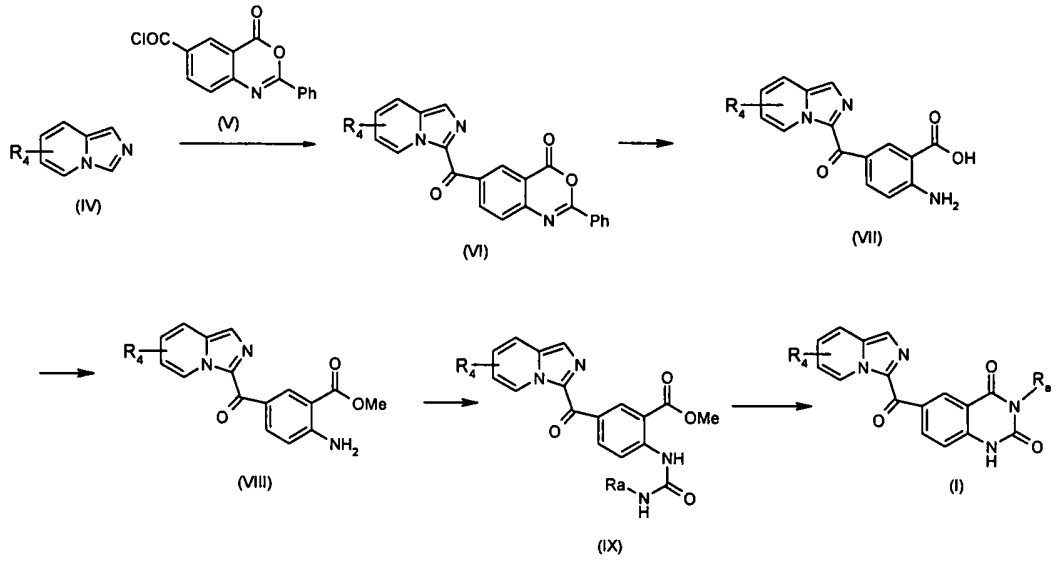
式(IV)化合物係藉由文獻中已知之方法，以經適合取代之相應2-胺基甲基吡啶為起始物，根據*J. Chem. Soc.* (1955), 2834-2836中描述之以下反應流程獲得。



當R_4表示$COOR_5$時，式(II)化合物係根據WO 06/097625中描述之反應流程獲得。

流程1提供一種獲得式(I)化合物之路徑，在式(I)化合物中R_2及R_3一起形成如上所定義之式(A)之含氮雜環，且R_1及R_a表示氫原子。

流程1(方法1)：

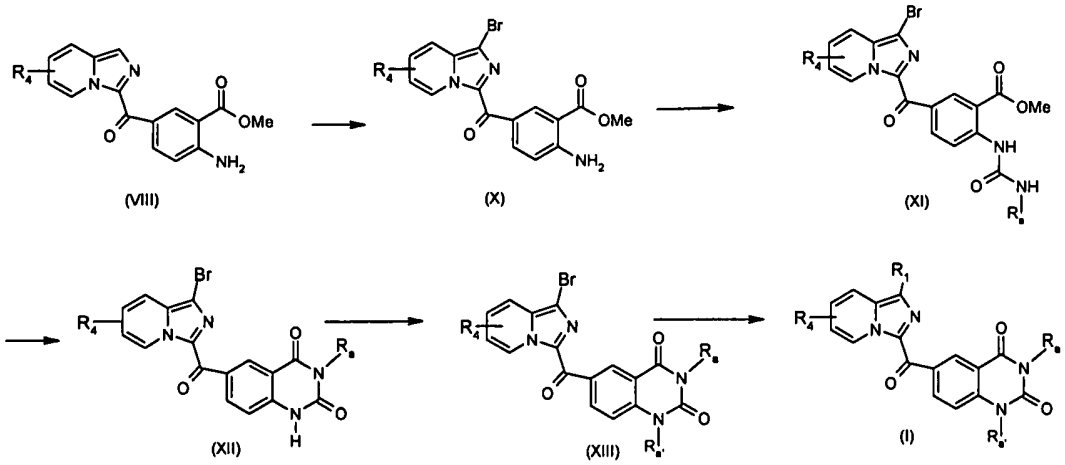


R_4係如關於式I化合物所定義之式(IV)化合物與式V化合物縮合以獲得式VI化合物。式VI化合物經過鹼性水解反應以獲得式VII化合物。式VII化合物之酯化會產生式VIII化

合物。藉由使三光氣反應，形成對應於式VIII化合物之異氰酸酯，其與式R_aNH_2之胺縮合以獲得式IX之脲。式IX化合物在鹼性介質中經過環化反應以獲得R_4及R_a係如上所定義之式I化合物。

流程2提供一種獲得式(I)化合物之路徑，在式(I)化合物中R_2及R_3一起形成如上所定義之式(A)之含氮雜環，且R_1表示如通式中所定義之除氫原子以外的基團。

流程2(方法2)：



式VIII化合物經過溴化反應以獲得式X化合物。藉由使三光氣反應，形成對應於式X化合物之異氰酸酯，其與式R_aNH_2之胺縮合以獲得式XI之脲。式XI化合物在鹼性介質中經過環化反應以獲得式XII化合物。化合物XII在鹼及鹵化衍生物R_a'X存在下經過烷基化反應以獲得式XIII化合物。式XIII化合物在鈀催化劑、配位體及鹼存在下

-根據鈴木偶合法，與苯基硼酸或雜芳基硼酸或苯基硼酸酯或雜芳基硼酸酯衍生物反應，

-或與二苯甲酮亞胺發生亞胺化反應，隨後進行酸水解

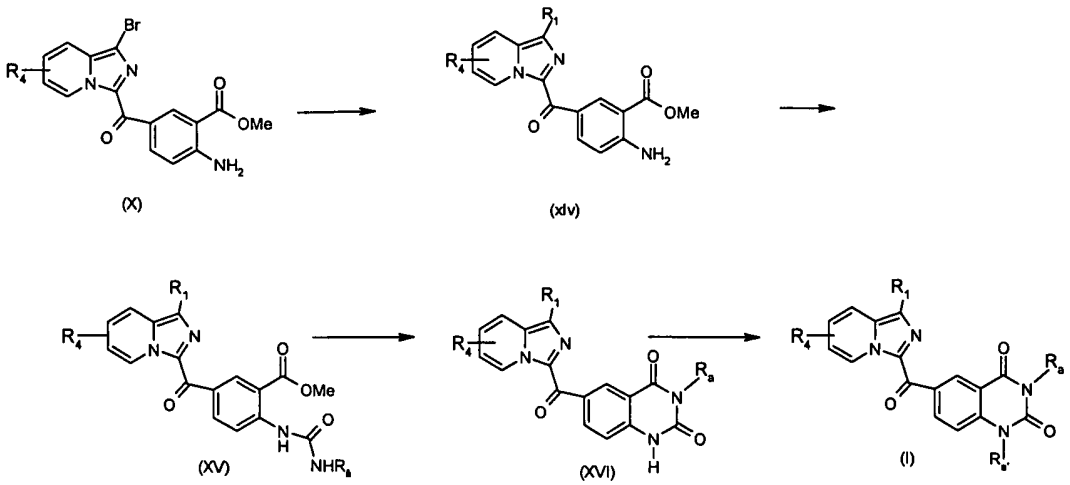
且與式R_6SO_2Cl之磺醯氯發生烷基化反應，

-或與氰化鋅發生氰化反應，隨後進行酸水解且與胺$R_5R_6NH_2$發生酯化反應或肽偶合，

以獲得R_1、R_4、R_a及$R_{a'}$係如上所定義之式I化合物。

流程3提供一種獲得式(I)化合物之路徑，在式(I)化合物中R_2及R_3一起形成如上所定義之式(A)之含氮雜環，且R_1表示如通式中所定義之除氫原子以外的基團，且R_4係如上所定義。

流程3(方法3)：



式X化合物在鈀催化劑、配位體及鹼存在下

-根據鈴木偶合法，與苯基硼酸或雜芳基硼酸或苯基硼酸酯或雜芳基硼酸酯衍生物反應，

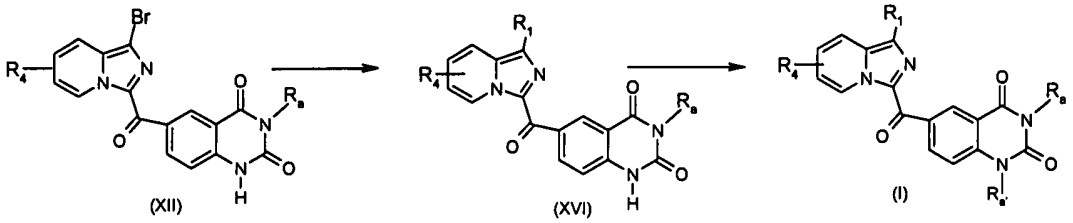
-或與二苯甲酮亞胺發生亞胺化反應，隨後進行酸水解且與式R_6SO_2Cl之磺醯氯發生烷基化反應，

-或與氰化鋅發生氰化反應，隨後進行酸水解且與R_5及R_6係如上所定義之胺$R_5R_6NH_2$發生酯化反應或肽偶合，

以獲得R_1係如上所定義之式XIV化合物。藉由使三光氣反應，形成對應於式XIV化合物之異氰酸酯，其與式R_aNH_2之胺縮合以獲得式XV之脲。式XV化合物在鹼性介質中經過環化反應以獲得式XVI化合物。化合物XVI在鹼及鹵化衍生物$R_{a'}X$存在下經過烷基化反應以獲得式I化合物。

流程4提供一種獲得式(I)化合物之路徑，在式(I)化合物中R_2及R_3一起形成如上所定義之式(A)之含氮雜環，且R_1表示如通式中所定義之除氫原子以外的基團，且R_4係如上所定義。

流程4(方法4)：



式XII化合物在鈀催化劑、配位體及鹼存在下

-根據鈴木偶合法，與苯基硼酸或雜芳基硼酸或苯基硼酸酯或雜芳基硼酸酯衍生物反應，

-或與二苯甲酮亞胺發生亞胺化反應，隨後進行酸水解且與式R_6SO_2Cl之磺醯氯發生磺醯化反應，

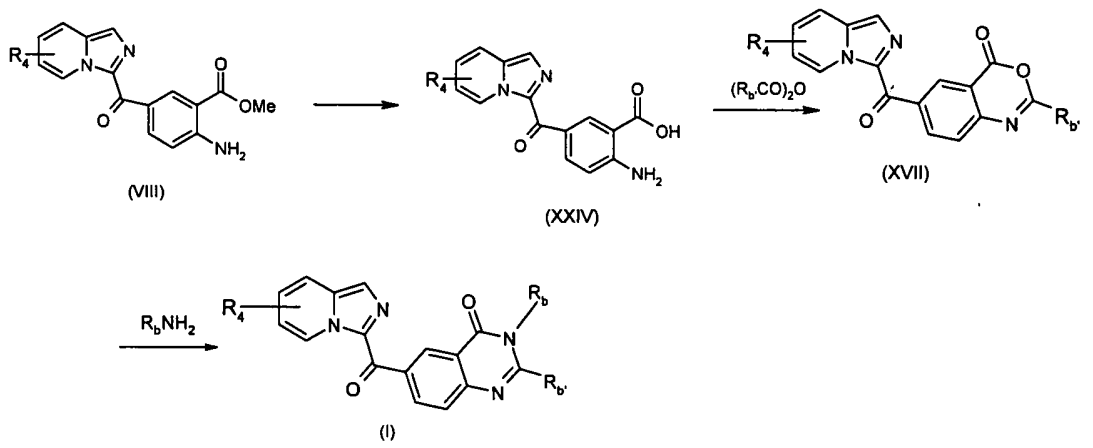
-或與氰化鋅發生氰化反應，隨後進行酸水解且與胺$R_5R_6NH_2$發生酯化反應或肽偶合，

以獲得R_1係如上所定義之式XVI化合物。化合物XVI在鹼及鹵化衍生物$R_{a'}X$存在下經過烷基化反應以獲得式I化合

物。

流程5提供一種獲得式(I)化合物之路徑，在式(I)化合物中R_2及R_3一起形成如上所定義之式(B)之含氮雜環，R_1表示氫原子且R_4係如上所定義。

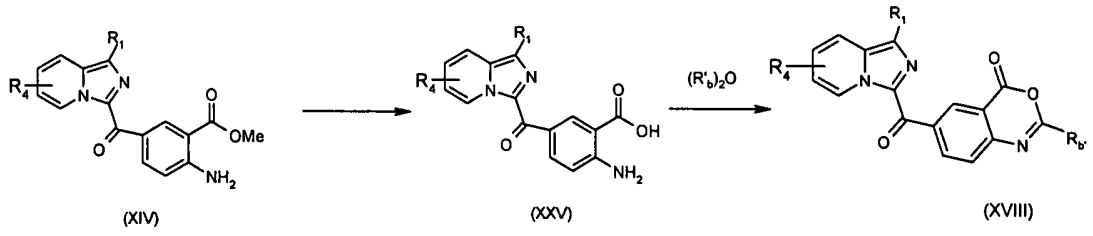
流程5(方法5)：

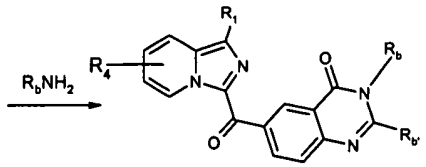


化合物VIII經過皂化反應以獲得化合物XXIV。化合物XXIV隨後與烷基或芳基酸酐$(R_{b'}CO)_2O$發生縮合反應以獲得式XVII化合物。式XVII化合物與胺R_bNH_2發生縮合反應以獲得R_b及$R_{b'}$係如上所定義之式I化合物。

流程6提供一種獲得式(I)化合物之路徑，在式(I)化合物中R_2及R_3一起形成如上所定義之式(B)之含氮雜環，且R_1係如上所定義，但氫除外，且R_4係如上所定義。

流程6(方法6)：



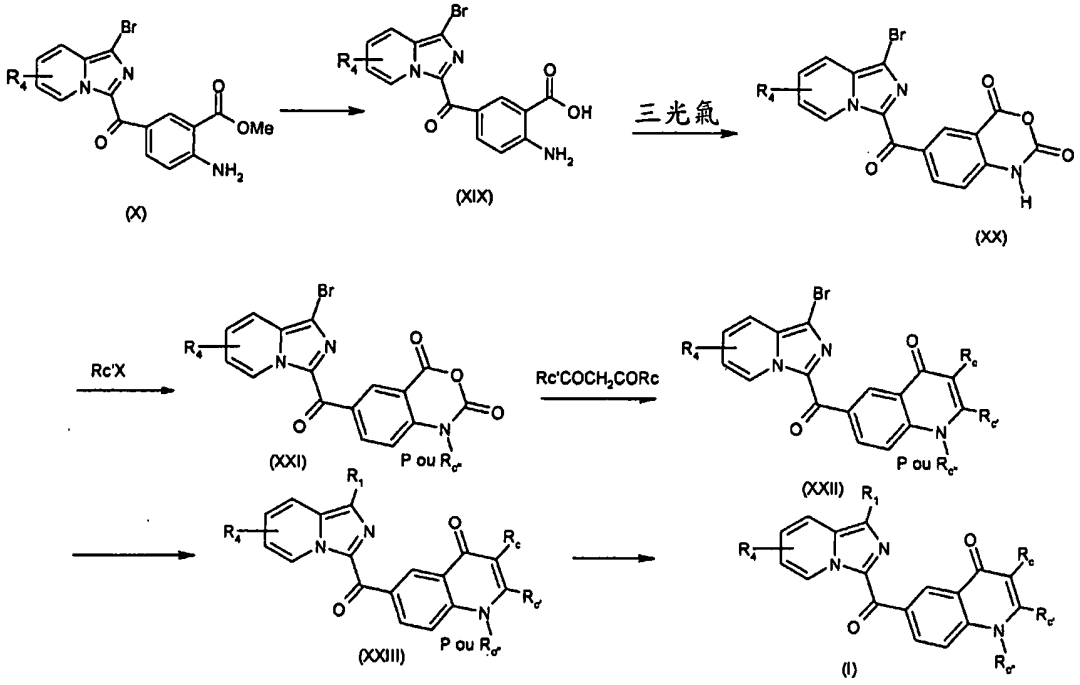


(I)

化合物XIV經過皂化反應以獲得化合物XXV。化合物XXV隨後與烷基或芳基酸酐$(R_{b'}CO)_2O$發生縮合反應以獲得式XVIII化合物。式XVIII化合物與胺R_bNH_2發生縮合反應以獲得R_b及$R_{b'}$係如上所定義之式I化合物。

流程7提供一種獲得式(I)化合物之路徑，在式(I)化合物中R_2及R_3一起形成如上所定義之式(C)之含氮雜環，且$R_{c''}$以及R_1及R_4係如上所定義。

流程7(方法7)：



(X)　(XIX)　(XX)　(XXI)　(XXII)　(XXIII)　(I)

化合物X經過皂化反應以獲得化合物XIX。化合物XIX在三光氣存在下經過縮合反應以獲得化合物XX。化合物XX

在鹵化衍生物$R_{c''}X$或保護基存在下經過烷基化反應以獲得化合物XXI。化合物XXI與丙二酸衍生物發生縮合反應以獲得$R_{c'}$及R_c係如上所定義之化合物XXII。化合物XXII在鈀催化劑、配位體及鹼存在下

-根據鈴木偶合法，與苯基硼酸或雜芳基硼酸或苯基硼酸酯或雜芳基硼酸酯衍生物反應，

-或與二苯甲酮亞胺發生亞胺化反應，隨後進行酸水解且與式R_6SO_2Cl之磺醯氯發生磺醯化反應，

-或與氰化鋅發生氰化反應，隨後進行酸水解且與胺$R_5R_6NH_2$發生酯化反應或肽偶合，

以獲得R_1係如上所定義之式XXIII化合物。化合物XXIII經過脫除保護基反應以獲得$R_{c''}$為氫原子之式I化合物。

在先前流程中，當未描述製造起始化合物及反應物之方法時，起始化合物及反應物可購得或在文獻中經描述，或可根據文獻中描述或熟習此項技術者已知之方法製造。

根據本發明之另一態樣，本發明之標的亦為以上定義之式II至式XXIII化合物。此等化合物適用作式(I)化合物之合成中間物。

以下實例描述某些本發明化合物之製造方法。此等實例不具限制性且僅說明本發明。例示之化合物之編號再參閱下表中給出之編號，該表說明一些本發明化合物之化學結構及物理性質。

未說明製造方法之反應物及中間物在文獻中已知或可購得。適用於製造式I化合物之一些中間物亦可充當式(I)之

最終產物，如將在下文給出之實例中變得顯而易知。類似地，一些本發明之式(I)化合物可充當適用於製造其他本發明之式(I)化合物的中間物。

舉例而言，式(I)之衍生物係選自以下化合物：

6-(咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基羰基)-3-丙基喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮，

3-{3-[(2,4-二側氧基-3-丙基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}苯甲酸，

3-[(2,4-二側氧基-3-丙基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸，

3-(3-{[3-(4-氟苯甲基)-1-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]羰基}咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)苯甲酸，

3-{3[(2,4-二側氧基-3-丙基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}苯甲醯胺，

6-({1-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基}羰基-3-丙基喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮，

6-({1-[3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基}羰基)-3-丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮，

N-{3-[(2,4-二側氧基-3-丙基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}甲烷磺醯胺，

3-(3-{[3-(4-氟苯甲基)-1-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]羰基}咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)苯甲酸2-嗎啉-4-基-乙酯，

N-[2-(二甲胺基)乙基]-3-(3-{[3-(4-氟苯甲基)-1-甲基

-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]羰基}咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)苯甲醯胺，

3-(3-{[3-(4-氟苯甲基)-1-丙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]羰基}咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)苯甲酸，

3-(4-氟苯甲基)-1-甲基-6-[(1-吡啶-3-基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)羰基]喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮，

3-{3-[(2-甲基-4-側氧基-3-丙基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}苯甲酸，

3-{3-[(2-甲基-4-側氧基-3-丙基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}苯甲醯胺，

6-(咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基羰基)喹唑啉-4(3*H*)-酮，

N,*N*,1,2-四甲基-4-側氧基-6-{[1-(吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]羰基}-1,4-二氫喹啉-3-甲醯胺，

3-[3-({3-[2-(4-氟苯氧基)乙基]-1-丙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基}羰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]苯甲酸。

縮寫

TOTU：四氟硼酸O-[(乙氧羰基)氰基亞甲胺基]-N,N,N',N'-四甲鎓

NMP：N-甲基吡咯啶酮

DME：乙二醇二甲醚

DMF：二甲基甲醯胺

THF：四氫呋喃

Binap：2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘

在Bruker Avance 250 MHz、300 MHz及400 MHz儀器上進行NMR分析。

-在Buchi B-450儀器上量測熔點。

-在Waters Alliance 2695(UV：PDA 996，MS：LCZ)、Alliance 2695(UV：PDA 996，MS:ZQ(單四級)ZQ1)、Alliance 2695(UV：PDA 996、MS:ZQ(單四級)ZQ2)、Waters UPLC Acquity(UV：Acquity PDA，MS:SQD(單四級)SQW)、Agilent MSD、Waters ZQ或Waters SQD儀器上進行質譜分析。

實例1：(第1號化合物)

6-(咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基羰基)-3-丙基喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

2-胺基-5-(咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基羰基)苯甲酸甲酯

添加13.4 ml(96 mmol)三乙胺至含3.5 g(30 mmol)咪唑并[1,5-a]吡啶[描述於J. Chem. Soc.; (1955), 2834-2836中]之250 ml 1,2-二氯乙烷中，隨後在0℃下在氮氣氛圍下添加13.7 g(48 mmol)4-側氧基-2-苯基-4*H*-3,1-苯并噁嗪-6-羰基氯化物(描述於WO 05/028476中)。在環境溫度下攪拌4.5小時之後，過濾反應介質。獲得之殘餘物用1,2-二氯乙烷洗滌。在40℃下在減壓下乾燥隔夜之後，獲得3 g黃色固體。

將獲得之殘餘物溶解於100 ml NMP中。在環境溫度下，在氮氣氛圍下逐滴添加8.4 g(0.15 mol)KOH於10 ml水中之溶液。在80℃下加熱反應介質6小時且接著在環境溫度下

傾至1 N鹽酸水溶液中。濾出獲得之沈澱，用水沖洗且接著在40℃下在減壓下乾燥隔夜。在矽膠管柱層析之後，用二氯甲烷/甲醇/0.1%三乙胺混合物進行溶離，獲得5.5 g黃色固體。

在環境溫度下，在氮氣氛圍下向含5.5 g(0.02 mol)獲得之殘餘物之100 ml DMF中添加7 g(0.022 mol)碳酸銫且接著逐滴添加1.34 ml(0.022 mol)碘代甲烷。在環境溫度下攪拌24小時之後，反應介質傾至水中。濾出獲得之沈澱，用水沖洗且接著在40℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得5.1 g黃色固體。

熔點：192℃

MH+：296

5-(咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基羰基)-2-[(丙基胺甲醯基)胺基]苯甲酸甲酯

在環境溫度下，在氮氣氛圍下向0.5 g(1.7 mmol)2-胺基-5-(咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基羰基)苯甲酸甲酯於20 ml無水二噁烷中之懸浮液中添加0.35 g(1.2 mmol)三光氣。在100℃下加熱2小時之後，在環境溫度下依次添加0.28 ml(3.4 mmol)正丙胺及0.71 ml(5 mmol)三乙胺至反應介質中。在環境溫度下攪拌18小時之後，添加H_2O。水相用二氯甲烷萃取。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得之黃色固體藉由矽膠管柱層析純化，用二氯甲烷/甲醇(98/2)混合物進行溶離。獲得0.410 g黃色固體。

熔點：205℃

MH+：381

6-(咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基羰基)-3-丙基噻唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

在環境溫度下添加1.38 ml(1.38 mmol)1 N氫氧化鈉水溶液至0.436 g(1.15 mmol)5-(咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基羰基)-2-[(丙基胺甲醯基)胺基]苯甲酸甲酯於10 ml甲醇中之懸浮液中。在回流2小時之後，在減壓下濃縮甲醇。添加1 N鹽酸水溶液。濾出獲得之沈澱，用水沖洗且接著在40℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得0.27 g黃色固體。

熔點：304℃

^{1}H-NMR (D6-DMSO, 400 MHz)：

0.91 (t, J=7.17Hz, 3H), 1.63 (q, J=7.59Hz, 2H), 3.89 (t, J=7.17Hz, 2H), 7.25-7.37 (m, 2H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.86Hz, 1H), 8.59 (d, J=8.86Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.74 (d, J=7.17Hz, 1H), 11.8 (s, 1H)。

實例2：(第10號化合物)

3-{3-[(2,4-二側氧基-3-丙基-1,2,3,4-四氫噻唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}苯甲酸之鈉鹽

2-胺基-5-[(1-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)羰基]苯甲酸甲酯

在環境溫度下，在氮氣氛圍下添加0.42 g(2.4 mmol)N-溴代丁二醯亞胺至0.67 g(2.4 mmol)2-胺基-5-(咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基羰基)苯甲酸甲酯於20 ml二氯甲烷中之溶液中。在攪拌2小時30分鐘之後，添加水。濾出形成之沈澱，用水沖洗，且在40℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得0.77

g黃色固體。

熔點：230℃

MH+：375, 377

2-胺基-5-({1-[3-(甲氧基羰基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基}羰基)苯甲酸甲酯

在惰性氬氣氛圍下添加0.248 g(1.38 mmol)[4-(甲氧基羰基)苯基]硼酸、含0.57 g(2.30 mmol)碳酸鉀之2 ml水、及0.027 g(0.02 mmol)肆(三苯基膦)鈀至0.43 g(1.15 mmol)2-胺基-5-[(1-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)羰基]苯甲酸甲酯於10 ml DME中之溶液中。在90℃下加熱反應介質2小時。反應介質用1 N鹽酸水溶液酸化且用二氯甲烷萃取。有機相用水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。將獲得之固體溶解於5 ml DMF中。添加30 μl(0.5 mmol)碘代甲烷及0.052 g(0.16 mmol)碳酸銫。在環境溫度下攪拌24小時之後，反應介質用水水解且接著用乙酸乙酯萃取。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且接著在減壓下濃縮。將獲得之固體溶解於甲醇中。在過濾且在50℃下在減壓下乾燥隔夜之後，獲得0.379 g黃色粉末。

熔點：203℃

MH+：430

5-({1-[3-(甲氧基羰基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基}羰基)-2-[(丙基胺甲醯基)胺基]苯甲酸甲酯

在惰性氛圍下添加0.181 g(0.61 mmol)三光氣至含0.75 g(0.87 mmol)2-胺基-5-({1-[3-(甲氧基羰基)苯基]咪唑并

[1,5-a]吡啶-3-基}羰基)苯甲酸甲酯之10 ml二噁烷中。在100℃下加熱反應介質3小時。在環境溫度下添加0.14 ml(1.75 mmol)丙胺及0.37 ml(2.62 mmol)三乙胺。在環境溫度下攪拌2小時之後，反應介質用水水解。過濾介質，用水洗滌，且在50℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得之固體藉由用二氯甲烷/甲醇(95/5)混合物進行矽膠管柱層析加以純化。獲得0.27 g黃色粉末。

熔點：212℃

MH+：515

3-{3-[(2,4-二側氧基-3-丙基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}苯甲酸

添加1.31 ml(1.31 mmol)1 N氫氧化鈉水溶液至含0.27 g(0.52 mmol)5-({1-[3-(甲氧基羰基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基}羰基)-2-[(丙基胺甲醯基)胺基]苯甲酸甲酯之8 ml甲醇中。在70℃下加熱反應介質5.5小時。在減壓下濃縮甲醇。將殘餘物溶解於水中。水相用1 N鹽酸水溶液酸化，且接著用二氯甲烷萃取。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且接著在減壓下濃縮。將獲得之固體溶解於甲醇中且接著過濾，並在50℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得0.245 g黃色固體。

熔點：365℃

MH+：469

3-{3-[(2,4-二側氧基-3-丙基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}苯甲酸之鈉鹽

添加0.51 ml(0.51 mmol)1 N氫氧化鈉水溶液至含0.245 g(0.52 mmol)3-{3-[(2,4-二側氧基-3-丙基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}苯甲酸之5 ml甲醇中。在環境溫度下攪拌反應介質1.5小時。在添加二異丙基醚之後，濾出形成之沈澱，用二異丙基醚沖洗，且在50℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得0.242 g黃色粉末。

熔點：383℃

MH+：469

^{1}H NMR (D6-DMSO, 400 MHz)：

0.90 (t, J=7.82Hz, 3H), 1.58-1.67 (m, 2H), 3.88 (t, J=7.07Hz, 1H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.45 (t, J=7.82, 1H), 7.53 (t, J=7.82Hz, 1H), 7.88-7.94 (m, 2H), 8.22 (d, J=8.94Hz, 1H), 8.44 (t, J=1.7Hz, 1H), 8.74 (d, J=8.7Hz, 1H), 9.14 (d, J=1.9Hz, 1H), 9.82 (d, J=7Hz, 1H), 11.9 (bs, 1H)。

實例3(第8號化合物)

3-[(2,4-二側氧基-3-丙基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸

3-[(4-胺基-3-羧基苯基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸

向含4.02 g(0.014 mol)4-側氧基-2-苯基-4H-3,1-苯并噁嗪-6-羰基氯化物之60 ml 1,2-二氯乙烷中添加3.68 ml(0.026 mol)三乙胺且接著在環境溫度下，在氮氣氛圍下添加1.5 g(8.5 mmol)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯[描述於WO 06/097625中]。在環境溫度下攪拌24小時之後，過濾

反應介質，且依次用1,2-二氯乙烷、1 N鹽酸水溶液及水洗滌。在40℃下在減壓下乾燥隔夜之後，將獲得之產物溶解於60 ml NMP中。添加溶解於11 ml水中之3.59 g(6.4 mmol)氫氧化鉀。在100℃下加熱反應介質4小時且接著傾至1 N鹽酸水溶液中。在過濾之後，獲得之固體用水沖洗且接著在40℃下在減壓下於烘箱中乾燥隔夜。獲得5.45 g黃色固體。

MH+：326

3-{[4-胺基-3-(甲氧基羰基)苯基]羰基}咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯

在惰性氛圍下，在環境溫度下，向含4.2 g(1.3 mmol)3-[(4-胺基-3-羧基苯基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸之60 ml DMF中依次添加9.4 g(2.9 mmol)碳酸銫及1.8 ml(2.9 mmol)碘代甲烷。在環境溫度下攪拌4.5小時之後，反應介質用水水解。濾出獲得之沈澱，用水沖洗，且接著在40℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得之固體藉由矽膠管柱層析純化，用二氯甲烷進行溶離。獲得1.3 g黃色固體。

MH+：354

3-({3-(甲氧基羰基)-4-[(丙基胺甲醯基)胺基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯

在環境溫度下，在氮氣氛圍下添加0.14 g(0.49 mmol)三光氣至含0.3 g(0.7 mmol)3-{[4-胺基-3-(甲氧基羰基)苯基]羰基}咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯之10 ml無水二噁烷中。在100℃下加熱1小時15分鐘之後，在環境溫度下添加

0.12 ml(1.4 mmol)正丙胺及0.29 ml(2 mmol)三乙胺至反應介質中。在環境溫度下攪拌4小時之後，反應介質用水水解。濾出獲得之沈澱，用水沖洗，且接著在40℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得之固體自THF濕磨且接著過濾，並在40℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得0.21 g黃色固體。

熔點：266℃

MH+：439

3-[(2,4-二側氧基-3-丙基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸

在環境溫度下添加1.2 ml(1.2 mmol)1 N氫氧化鈉水溶液至含0.21 g 3-({3-(甲氧基羰基)-4-[(丙基胺甲醯基)胺基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯之5 ml甲醇中。在回流4小時之後，反應介質用1 N鹽酸水溶液酸化。濾出獲得之沈澱且接著用水沖洗，且在40℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得之固體趁熱自甲醇再結晶且接著在40℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得0.118 g黃色固體。

熔點：384℃

MH+：393

^{1}H-NMR (D6-DMSO, 400 MHz)：

0.92 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.59-1.68 (m, 2H), 3.87-3.94 (m, 2H), 7.33 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.72 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.3Hz, 1H), 8.59 (d, J=8.51Hz, 1H), 9.20(d, J=2.03Hz, 1H), 11.8 (s, 1H), 13.7 (s, 1H)。

實例4：(第49號化合物)

3-(3-{[3-(4-氟苯甲基)-1-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]羰基}咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)苯甲酸之鈉鹽

2-{[(4-氟苯甲基)胺甲醯基]胺基}-5-({1-[3-(甲氧基羰基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基}羰基)苯甲酸甲酯

在環境溫度下，在惰性氛圍下添加2.14 g(7.2 mmol)三光氣至含2.58 g(6 mmol)2-胺基-5-({1-[3-(甲氧基羰基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基}羰基)苯甲酸甲酯之50 ml二噁烷中。在回流7小時之後，在環境溫度下添加2.25 g(18 mmol)4-氟苯甲胺及1.82 g(18 mmol)三乙胺。使反應介質回流3小時且接著在減壓下濃縮。殘餘物自水濕磨。在過濾之後，固體用甲醇沖洗且接著在40℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得3.3 g黃色固體。

MH+：581

3-(3-{[3-(4-氟苯甲基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]羰基}咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)苯甲酸

添加2.85 ml(0.0285 mol)1 N氫氧化鈉水溶液至溶解於250 ml甲醇中之3.3 g(5.7 mmol)2-{[(4-氟苯甲基)胺甲醯基]胺基}-5-({1-[3-(甲氧基羰基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基}羰基)苯甲酸甲酯中。在回流2小時之後，反應介質用50 ml 1 N鹽酸水溶液酸化且接著用700 ml水稀釋。濾出獲得之沈澱，且在40℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得3.01 g黃色固體。

MH+：535

3-(3-{[3-(4-氟苯甲基)-1-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四

氫喹唑啉-6-基]羰基}咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)苯甲酸甲酯

在惰性氛圍下添加2.44 g(7.5 mmol)碳酸銫及1.06 g(7.5 mmol)碘代甲烷至含1.3 g(2.5 mmol)3-(3-{[3-(4-氟苯甲基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]羰基}咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)苯甲酸之50 ml DMF中。在環境溫度下，在氮氣氛圍下攪拌反應介質3小時且接著在減壓下濃縮。獲得之殘餘物用200 ml水洗滌且接著在40℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得1.35 g黃色固體。

MH+：563

3-(3-{[3-(4-氟苯甲基)-1-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]羰基}咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)苯甲酸之鈉鹽

添加24 ml(24 mmol)1 N氫氧化鋰水溶液至含1.3 g(2.4 mmol)3-(3-{[3-(4-氟苯甲基)-1-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]羰基}咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)苯甲酸甲酯之120 ml THF中。使反應介質回流5小時且接著在5℃下用45 ml 1 N鹽酸水溶液酸化，且最終用200 ml水稀釋。在過濾之後，獲得之殘餘物在40℃下在減壓下乾燥隔夜。

添加0.62 ml(0.62 mmol)1 N氫氧化鈉水溶液至含有0.35 g(0.64 mmol)獲得之黃色固體的20 ml甲醇中。在過濾之後，獲得之殘餘物在40℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得0.38 g黃色固體。

MH+：549

^{1}H-NMR (D6-DMSO, 500 MHz)：

3.62 (s, 3 H), 5.17 (s, 2 H), 7.11-7.18 (ps t, J=8.9 Hz, 2

H), 7.35-7.40 (ps t, 8.9 Hz, 1 H), 7.42-7.48 (m, 3 H), 7.54-7.60 (ps t, J=8.9 Hz, 1 H), 7.70-7.74 (ps d, J=8.9 Hz, 1 H), 7.89-7.95 (ps t, J=8.9 Hz, 2 H), 8.26-8.30 (ps d, J=8.9 Hz, 1 H), 8.44-8.48 (m, 1 H), 8.96-9.01 (ps d, J=8.9 Hz, 1 H), 9.22-9.24 (m, 1 H), 9.88-9.91 (ps d, J=7.2 Hz, 1 H)。

實例5：(第29號化合物)

3-{3-[(2,4-二側氧基-3-丙基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}苯甲醯胺

在0℃下，在惰性氛圍下添加10.7 mg(0.2 mmol)氯化銨、5.17 mg(0.4 mmol)N,N-二異丙基乙胺及49.2 mg(0.2 mmol)TOTU至含46.8 mg(0.1 mmol)3-{3-[(2,4-二側氧基-3-丙基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}苯甲酸之2 ml DMF中。在環境溫度下攪拌反應介質12小時且接著傾至30 ml飽和碳酸氫鈉溶液中。濾出獲得之沈澱，用水洗滌，且在40℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得0.042 g黃色固體。

MH+：468

^{1}H-NMR (D6-DMSO, 500 MHz)：

δ=0.92 (t, 3 H, J=7.7 Hz), 1.66 (tq, 2 H, J=7.7 Hz, 7.3 Hz), 3.94 (t, 2 H, J=7.3 Hz), 7.34-7.42 (2 m, 2 H), 7.52-7.61 (2 m, 2 H), 7.69 (t, 1 H, J=7.6 Hz), 7.96 (m, 1 H), 8.10-8.23 (2 m, 2 H), 8.41-8.46 (m, 2 H), 8.80 (dd, 1 H, J=8.9 Hz, 2.2 Hz), 9.27 (d, 1 H, 1.9 Hz), 9.88 (d, 1 H, J=7.1 Hz), 11.83 (s, 1 H)。

實例6：(第34號化合物)

6-({1-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基}羰基-3-丙基喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

N'-乙醯基-3-{3-[(2,4-二側氧基-3-丙基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}苯甲醯肼

在0℃下，在惰性氛圍下添加29.6 mg(0.4 mmol)乙醯肼、98.4 mg(0.3 mmol)TOTU及0.104 ml(0.6 mmol)N,N-二異丙基乙胺至含93.7 mg(0.2 mmol)3-{3-[(2,4-二側氧基-3-丙基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}苯甲酸之6 ml DMF中。在0℃下攪拌反應介質1小時且接著在50℃下攪拌6小時，並接著在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於10 ml甲醇中。濾出獲得之沈澱，用乙醚及戊烷洗滌，且接著在40℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得45 mg黃色固體。

MH+：525

6-({1-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基}羰基-3-丙基喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

在100℃下加熱含35 mg(0.066 mmol)N'-乙醯基-3-{3-[(2,4-二側氧基-3-丙基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}苯甲醯肼之1 ml氧氯化磷15分鐘。在減壓下濃縮反應介質。獲得之殘餘物用水及飽和碳酸氫鈉溶液水解。水相用二氯甲烷萃取。在減壓下濃縮有機相。獲得之殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用甲醇進行溶離。獲得0.025 g黃色固體。

MH+：507

^{1}H-NMR (D6-DMSO, 500 MHz)：

0.91 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.65 (qt, J=7.5 Hz, 7.5 Hz, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 3.93 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 7.33-7.43 (m, 2 H), 7.58-7.64 (m, 1 H), 7.77-7.84 (m, 1 H), 8.04-8.06 (m, 1 H), 8.28-8.32 (m, 1 H), 8.39-8.43 (m, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.71-8.74 (m, 1 H), 9.37 (s, 1 H), 9.86-9.90 (s, 1 H), 11.85 (br s, 1H)。

實例7：(第36號化合物)

6-({1-[3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基}羰基)-3-丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

3-{3-[(2,4-二側氧基-3-丙基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}-N-[(1E)-羥基乙醯亞胺基]苯甲醯胺

在環境溫度下，在惰性氛圍下添加39 mg(0.24 mmol)1,1'-羰基二咪唑至含94 mg(0.2 mmol)3-{3-[(2,4-二側氧基-3-丙基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}苯甲酸之5 ml DMF中。在環境溫度下攪拌12小時之後，添加22.2 mg(0.3 mmol)羥基乙脒。在環境溫度下攪拌反應介質5小時且接著在減壓下濃縮。殘餘物自乙醚濕磨，過濾，且接著在40℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得0.101 g黃色固體。

MH+：525

6-({1-[3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]咪唑并[1,5-a]

吡啶-3-基}羰基)-3-丙基喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

在120℃下加熱0.1 g(0.19 mmol)3-{3-[(2,4-二側氧基-3-丙基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}-N-[(1E)-羥基乙醯亞胺基]苯甲醯胺於3 ml DMF中之溶液5小時。在減壓下濃縮反應介質。將獲得之殘餘物溶解於乙醚中，過濾，且接著在40℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得0.083 g黃色固體。

MH+：507

^{1}H-NMR (D6-DMSO)：

0.91 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.65 (qt, J=7.5 Hz, 7.5 Hz, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 3.94 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 7.36-7.45 (m, 2 H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.82-7.89 (m, 1H), 8.13-8.19 (m, 1H), 8.36-8.45 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.75-8.79 (m, 1H), 9.25-9.28 (m, 1 H), 9.85-9.90 (m, 1 H), 11.85 (br s, 1 H)。

實例8：(第13號化合物)

N-{3-[(2,4-二側氧基-3-丙基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}甲烷磺醯胺

5-[(1-溴咪唑并(1,5-a)吡啶-3-基)羰基]-2-[(丙基胺甲醯基)-胺基苯甲酸甲酯

在環境溫度下，在惰性氛圍下添加0.55 g(0.0019 mol)三光氣至含1 g(2.7 mmol)2-胺基-5-[1-溴(咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)羰基)]苯甲酸甲酯之30 ml無水二噁烷中。在100℃下加熱反應介質1.5小時。在環境溫度下添加0.44 ml(5.3 mmol)正丙胺及1.12 ml(8 mmol)三乙胺。在2小時30分鐘之

後，反應介質用水水解。水相用二氯甲烷萃取。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且接著在減壓下濃縮。獲得之固體自二氯甲烷濕磨，過濾，且接著在40℃下在減壓下乾燥隔夜。

MH+：459, 461

熔點：236℃

6-[(1-溴咪唑并(1,5-a)吡啶-3-基)羰基]-3-丙基噻唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

在環境溫度下添加3.14 ml(3.1 mmol)1 N氫氧化鈉水溶液至含1.2 g(2.6 mmol)5-[(1-溴咪唑并(1,5-a)吡啶-3-基)羰基]-2-[(丙基胺甲醯基)胺基苯甲酸甲酯]之20 ml甲醇中。在回流3小時之後，反應介質用1 N鹽酸水溶液水解。濾出獲得之沈澱，用甲醇沖洗，且接著在40℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得1.09 g黃色固體。

MH+：427, 429

熔點：322℃

6-[(1-胺基咪唑并(1,5-a)吡啶-3-基)羰基]-3-丙基噻唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

在環境溫度下，在氬氣氛圍下添加1.45 g(4.7 mmol)碳酸銫、1.13 ml(6.7 mmol)二苯甲酮亞胺、0.278 g(0.45 mmol)binap及0.204 g(0.22 mmol)二亞苄基丙酮二鈀至含0.955 g(2 mmol)6-[(1-溴咪唑并(1,5-a)吡啶-3-基)羰基]-3-丙基噻唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮之20 ml DMSO中。在110℃下加熱反應介質18小時。反應介質用乙酸乙酯萃取。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。

將獲得之殘餘物溶解於40 ml THF中。在環境溫度下添加4.5 ml(9 mmol)2 N鹽酸水溶液。在環境溫度下攪拌4小時之後，在減壓下濃縮反應介質。獲得之殘餘物用二氯甲烷及甲醇洗滌，且接著在40℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得0.558 g紅色固體。

MH+：364

N-{3-[(2,4-二側氧基-3-丙基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}甲烷磺醯胺

在0℃下，在惰性氛圍下添加0.1 ml(1.2 mmol)甲磺醯氯至含0.25 g(0.4 mmol)6-[(1-胺基咪唑并(1,5-a)吡啶-3-基)羰基]-3-丙基喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮之5 ml吡啶中。在添加甲醇之後，在減壓下濃縮反應介質。用二氯甲烷溶解殘餘物。有機相依次用1 N鹽酸水溶液及水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物趁熱自甲醇再結晶，在矽膠玻璃料(frit)上純化，用DMF進行溶離。獲得0.057 g橙色固體。

熔點：334℃

MH+：442

^{1}H-NMR (D6-DMSO, 400 MHz)：

0.88 (t, J=7.37Hz, 3H), 1.55-1.65 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.87-3.90 (m, 2H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.92 (d, J=9Hz, 1H), 8.52 (d, J=8.46Hz, 1H), 9.15 (d, J=2.18Hz, 1H), 9.71 (d, J=7.1Hz, 1H), 10.2 (s, 1H), 11.8 (s, 1H)。

實例9：(第82號化合物)

3-(3-{[3-(4-氟苯甲基)-1-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]羰基}哌唑并[1,5-a]吡啶-1-基)苯甲酸2-嗎啉-4-基-乙酯鹽酸鹽

在惰性氛圍下添加0.022 g(0.61 mmol)4-(2-氯乙基)嗎啉鹽酸鹽及0.189 g(1.37 mmol)碳酸鉀至含0.3 g(0.55 mmol)3-(3-{[3-(4-氟苯甲基)-1-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]羰基}哌唑并[1,5-a]吡啶-1-基)苯甲酸之8 ml DMF中。在環境溫度下攪拌18小時且接著在50℃下攪拌8小時之後，反應介質用水水解，且用乙酸乙酯萃取。有機相用水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且接著在減壓下濃縮。獲得之黃色固體藉由矽膠管柱層析純化，用二氯甲烷/甲醇(95/5)混合物進行溶離。添加0.61 ml 1 N鹽酸水溶液至含0.334 g獲得之黃色固體之5 ml甲醇中。在環境溫度下攪拌反應介質1小時。添加乙醚且接著過濾反應介質。獲得之沈澱用乙醚沖洗且接著在50℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得0.298 g黃色固體。

熔點：215℃

MH+：662

^{1}H-NMR (D6-DMSO, 500 MHz)：

3.21-3.31 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.46-3.54 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.90-4 (m, 2H), 4.65-4.75 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.55-7.58 (m, 1H),

7.67 (d, J=9.28Hz, 1H), 7.73 (t, J=7.69Hz, 1H), 8.07 (d, J=7.69Hz, 1H), 8.29-8.34 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.82 (d, J=9.01Hz, 1H), 9.27 (d, J=1.85Hz, 1H), 9.83 (d, J=7.16Hz, 1H), 10.9 (s, 1H)。

實例10：(第117號化合物)

N-[2-(二甲胺基)乙基]-3-(3-{[3-(4-氟苯甲基)-1-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]羰基}咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)苯甲醯胺鹽酸鹽

添加0.06 ml(0.55 mmol)N,N-二甲基乙二胺、0.134 g(0.41 mmol)TOTU及0.14 ml(0.82 mmol)二異丙基乙胺至含0.15 g(0.27 mmol)3-(3-{[3-(4-氟苯甲基)-1-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]羰基}咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)苯甲酸之5 ml DMF中。在80℃下加熱反應介質16小時。反應介質用水水解，且用乙酸乙酯萃取。有機相用水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。獲得之黃色固體藉由矽膠管柱層析純化，用二氯甲烷/甲醇(95/5)混合物進行溶離。添加0.23 ml 1 N鹽酸之乙醚溶液至0.095 g獲得之黃色固體中。在攪拌1小時之後，添加乙醚。濾出獲得之沈澱，用水沖洗，且接著在50℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得0.1 g黃色固體。

熔點：247℃

MH+：619

^{1}H-NMR (D6-DMSO, 400 MHz)：

2.50(m, 6H), 2.84 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.61(s, 1H),

3.64-6.70 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 7.7.11-7.17 (m, 2H), 7.37-7.46 (m, 3H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.67-7.71 (m, 2H), 7.93 (d, J=8.19Hz, 1H), 8.19 (d, J=7.51Hz, 1H), 8.38-8.43 (m, 2H), 8.87 (d, J=8.88Hz, 1H), 8.92 (t, J=5.12Hz, 1H), 9.27 (d, J=2Hz, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.84 (d, J=7.1Hz, 1H)。

實例11：(第72號化合物)

3-(3-{[3-(4-氟苯甲基)-1-丙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]羰基}咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)苯甲酸之鈉鹽

3-(3-{[3-(4-氟苯甲基)-1-丙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]羰基}咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)苯甲酸丙酯

在惰性氛圍下添加1.371 g(4.21 mmol)碳酸銫及0.715 g(4.21 mmol)丙基碘化物至含0.75 g(1.4 mmol)3-(3-{[3-(4-氟苯甲基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]羰基}咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)苯甲酸之30 ml DMF中。在環境溫度下，在氮氣氛圍下攪拌反應介質3小時，且接著在減壓下濃縮。獲得之殘餘物用100 ml水洗滌且接著在40℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得之固體藉由矽膠管柱層析純化，用二氯甲烷/甲醇(75/1)混合物進行溶離。獲得0.55 g黃色固體。

MH+：619

3-(3-{[3-(4-氟苯甲基)-1-丙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]羰基}咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)苯甲酸之鈉鹽

添加8.9 ml(8.9 mmol)1 N氫氧化鋰水溶液至含0.55 g(0.889 mmol)3-(3-{[3-(4-氟苯甲基)-1-丙基-2,4-二側氧

基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]羰基}咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)苯甲酸丙酯之50 ml THF中。使反應介質回流6小時且接著在5℃下用17 ml 1 N鹽酸水溶液酸化，且最終用100 ml水稀釋。在過濾之後，獲得之殘餘物在40℃下在減壓下乾燥隔夜。

添加0.408 ml(0.408 mmol)1 N氫氧化鈉水溶液至含有0.24 g(0.416 mmol)獲得之黃色固體的20 ml甲醇中。在過濾之後，獲得之殘餘物在40℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得0.24 g黃色固體。

MH+：577

^{1}H-NMR (D6-DMSO, 500 MHz)：

0.97 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.71 (tq, J_1/J_2= 7.5 Hz, 2 H), 4.18 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 5.20 (s, 2 H), 7.17 (ps t, J=9.3 Hz, 2 H), 7.37-7.41 (m, 1 H), 7.44-7.49 (3 m, 3 H), 7.59 (m, 1 H), 7.78 (ps d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.91 (2 m, 2 H), 8.28 (ps d, J=9.8 Hz, 1 H), 8.45 (m, 1 H), 8.99-9.02 (m, 1 H), 9.23 (m, 1 H), 9.90 (ps d, J=7.5 Hz, 1 H)。

實例12：(第113號化合物)

3-(4-氟苯甲基)-1-甲基-6-[(1-吡啶-3-基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)羰基]喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

5-[(1-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)羰基]-2-{[(4-氟苯甲基)胺甲醯基]胺基}苯甲酸甲酯

在惰性氛圍下添加於40 ml二噁烷中稀釋之3 g(10.4 mmol)三光氣至含5.57 g(14.9 mmol)2-胺基-5-[1-溴(咪唑并

[1,5-a]吡啶-3-基)羰基]苯甲酸甲酯之160 ml二噁烷中。使反應介質回流1小時。在環境溫度下添加3.7 g(0.030 mol)4-氟苯甲胺及6.22 ml(0.045 mol)三乙胺。在環境溫度下攪拌反應介質4小時且接著用水水解。濾出獲得之沈澱，用水沖洗，且在50℃下在減壓下乾燥隔夜。將獲得之固體溶解於甲醇中，過濾，用甲醇沖洗，且在減壓下乾燥隔夜。

獲得12 g黃色固體(產率=95.5%)。

MH+：525, 527

熔點：203℃

6-[(1-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)羰基]-3-(4-氟苯甲基)喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

添加22.33 ml(22.33 mmol)1 N氫氧化鈉水溶液至含7.8 g(0.0149 mol)5-[(1-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)羰基]-2-{[(4-氟苯甲基)胺甲醯基]胺基}苯甲酸甲酯之100 ml甲醇中。使反應介質回流2.5小時。在用水水解之後，濾出獲得之沈澱，用水沖洗，且在50℃下在減壓下乾燥隔夜。

將獲得之固體溶解於0.1 N鹽酸水溶液中，過濾，用水沖洗，且在50℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得5.4 g黃色固體。

熔點：325℃

MH+：494, 496

6-[(1-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)羰基]-3-(4-氟苯甲基)-1-甲基喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

在環境溫度下，在惰性氛圍下添加1.87 g(5.7 mmol)碳酸銫及0.39 ml(6.2 mmol)碘代甲烷至含2.6 g(5.17 mmol)6-[(1-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)羰基]-3-(4-氟苯甲基)喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮之50 ml無水DMF中。在環境溫度下攪拌反應介質18小時且接著過濾。沈澱用水沖洗且接著在50℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得2.54 g黃色固體。

熔點：280℃

MH+：507, 509

3-(4-氟苯甲基)-1-甲基-6-[(1-吡啶-3-基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)羰基]喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

在惰性氬氣氛圍下添加0.04 g(0.32 mmol)3-吡啶基硼酸、溶解於0.29 ml水中之0.2 g(0.81 mmol)磷酸鉀二水合物、及6.2 mg(0.01 mmol)肆(三苯基膦)鈀至含0.15 g(0.27 mmol)6-[(1-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)羰基]-3-(4-氟苯甲基)-1-甲基喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮之3 ml DMF中。在150℃下微波加熱反應介質20分鐘。在經滑石過濾之後，在減壓下濃縮反應介質。獲得之殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用二氯甲烷/甲醇(95/5)混合物進行溶離。獲得0.12 g黃色固體。

熔點：207℃

MH+：506

3-(4-氟苯甲基)-1-甲基-6-[(1-吡啶-3-基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)羰基]喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮鹽酸鹽

添加0.35 ml(0.35 mmol)1 N鹽酸之乙醚溶液至含0.12

g(0.23 mmol)3-(4-氟苯甲基)-1-甲基-6-[(1-吡啶-3-基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)羰基]喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮之3 ml甲醇中。在環境溫度下攪拌1小時之後，過濾反應介質。獲得之沈澱用乙醚沖洗，且在50℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得0.12 g黃色固體。

MH+：506

熔點：267℃

^{1}H-NMR (D6-DMSO, 400 MHz)：

3.60 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.14 (t, J=8.34Hz, 2H), 7.36-7.47 (m, 3H), 7.60 (t, J=7.05Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.98Hz, 1H), 7.83 (t, J=7.05Hz, 1H), 8.43 (d, J=8.98Hz, 1H), 8.66-8.75 (m, 2H), 8.83 (d, J=8.98Hz, 1H), 9.30(m, 2H), 9.81 (d, J=7.05Hz, 1H)。

實例13：(第53號化合物)

3-{3-[(2-甲基-4-側氧基-3-丙基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}苯甲酸

2-胺基-5-(1-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基羰基)苯甲酸

在環境溫度下添加60 ml(60 mmol)1 N氫氧化鈉水溶液至含3.74 g(10 mmol)2-胺基-5-[1-溴(咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)羰基]苯甲酸甲酯之300 ml甲醇及125 ml水中。使反應介質回流6小時且接著添加140 ml 1 N鹽酸水溶液。在減壓下濃縮甲醇之後，濾出獲得之沈澱，用水洗滌，且接著在40℃下在減壓下乾燥18小時。獲得3.53 g黃色固體。

MH+：360, 362

2-(乙醯基胺基)-5-[(1-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)羰基]苯甲酸

使含0.92 g(2.56 mmol)2-胺基-5-(1-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基羰基)苯甲酸之30 ml乙酸酐回流5.5小時。在減壓下濃縮反應介質。將殘餘物溶解於水中且接著過濾，並在40℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得1.1 g黃色固體。

MH+：402, 404

6-[(1-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)羰基]-2-甲基-3-丙基喹唑啉-4(3*H*)-酮

在0℃下，在惰性氛圍下添加1.32 g(22.4 mmol)正丙胺至含0.9 g(2.2 mmol)6-[(1-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)羰基]-2-甲基-4*H*-3,1-苯并噁嗪-4-酮之15 ml冰乙酸中。在160℃下微波加熱反應介質45分鐘。在減壓下濃縮反應介質。用碳酸鈉飽和水溶液溶解獲得之殘餘物。濾出獲得之沈澱且接著在50℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得0.67 g黃色固體。

MH+：425, 427

3-{3-[(2-甲基-4-側氧基-3-丙基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}苯甲酸甲酯

添加0.35 g(1.95 mmol)3-甲氧基羰基苯基硼酸、溶解於3 ml水中之0.689 g(3.24 mmol)磷酸鉀、及0.037 g(0.032 mmol)肆(三苯基膦)鈀至含0.69 g(1.62 mmol)6-[(1-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)羰基]-2-甲基-3-丙基喹唑啉-4(3*H*)-酮之15 ml NMP中。在150℃下微波加熱反應介質15分鐘且接著在減壓下濃縮。在添加100 ml水之後，濾出沈澱且接著

在50℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得之固體藉由矽膠管柱層析純化，用二氯甲烷/甲醇(50/1)混合物進行溶離。

MH+：481

3-{3-[(2-甲基-4-側氧基-3-丙基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}苯甲酸

添加7.65 ml 1 N氫氧化鈉水溶液至含0.735 g(1.53 mmol)3-{3-[(2-甲基-4-側氧基-3-丙基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}苯甲酸甲酯之30 ml THF中。使反應介質回流2.5小時。在用10 ml 1 N鹽酸水溶液酸化之後，在減壓下濃縮反應介質。將殘餘物溶解於20 ml水中。濾出獲得之沈澱，且在50℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得0.52 g黃色固體。

MH+：467

^{1}H-NMR (D6-DMSO, 500 MHz)：

0.97 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.69-1.76 (m, 2 H), 2.71 (s, 3H), 4.07-4.11 (m, 2 H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.71-7.80 (m, 2 H), 8.01-8.05 (m, 1 H), 8.28-8.39 (2 m, 2 H), 8.55-8.58 (m, 1 H), 8.79-8.82 (m, 1 H), 9.30-9.34 (m, 1 H), 9.88-9.22 (m, 1 H), 13.23 (br s, 1H)。

實例14：(第55號化合物)

3-{3-[(2-甲基-4-側氧基-3-丙基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}苯甲醯胺

在環境溫度下，在惰性氛圍下添加0.107 g(2 mmol)氯化銨、0.328 g(1 mmol)TOTU及0.517 g(4 mmol)N,N-二異丙

基乙胺至含0.233 g(0.5 mol)3-{3-[(2-甲基-4-側氧基-3-丙基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}苯甲酸之30 ml DMF中。在環境溫度下攪拌反應介質5小時且接著在減壓下濃縮。添加50 ml碳酸氫鈉飽和溶液至殘餘物中。濾出獲得之沈澱，且接著在50℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得0.230 g黃色固體。

MH+：466

^{1}H-NMR (D6-DMSO, 500 MHz)：

0.98 (t, J=8 Hz, 3H), 1.74 (m, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 4.10 (t, J=8.1 Hz, 2H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.54-7.64 (m, 2 H), 7.67-7.71 (m, 1 H), 7.75-7.80 (m, 1 H), 7.96-8.00 (m, 1 H), 8.19-8.23 (m, 2 H), 8.42-8.48 (m, 2H), 8.82-8.85 (m, 1H), 9.39-9.41 (m, 1 H), 9.90-9.95 (m, 1 H)。

實例15：(第3號化合物)

6-(咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基羰基)喹唑啉-4(3*H*)-酮

添加0.36 g(3.6 mmol)乙酸甲脒至含0.2 g(0.72 mmol)2-胺基-5-(咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基羰基)苯甲酸(描述於WO 06/097625中)之7 ml乙醇中。在150℃下微波加熱反應介質25分鐘。用1 N氫氧化鈉水溶液水解反應介質。水相用二氯甲烷萃取。過濾異質有機相。獲得之固體藉由矽膠管柱層析純化，用二氯甲烷/甲醇(90/10)混合物進行溶離。獲得54 mg黃色固體。

MH+：291

熔點：289℃

^{1}H-NMR (D6-DMSO, 400 MHz)：

7.29-7.47 (m, 2H), 7.80-7.82 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.04-8.07 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.67-8.70 (m, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.52-9.53 (m, 1H), 12.5 (s, 1H)。

實例16：(第177號化合物)

***N*,*N*-1,2-四甲基-4-側氧基-6-{[1-(吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]羰基}-1,4-二氫喹啉-3-甲醯胺**

6-[(1-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)羰基]-2*H*-3,1-苯并噁嗪-2,4(1*H*)-二酮

在環境溫度下，在惰性氛圍下添加溶解於10 ml二噁烷中之1.30 g(4.37 mmol)三光氣至1.05 g(2.91 mmol)2-胺基-5-(1-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基羰基)苯甲酸中。使反應介質回流4小時，且接著在減壓下濃縮。添加100 ml水至殘餘物中。在40℃下，在減壓下持續18小時濾出獲得之沈澱。獲得1.1 g黃色固體。

MH+：386, 388

6-[(1-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)羰基]-1-甲基-2*H*-3,1-苯并噁嗪-2,4(1*H*)-二酮

在環境溫度下，在惰性氛圍下添加808 mg(5.7 mmol)碘代甲烷及164 mg(3.42 mmol)50%氫化鈉至含1.1 g(2.85 mmol)6-[(1-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)羰基]-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮之20 ml DMF中。在攪拌3小時之後，反應介質傾至200 ml冰冷的水中。濾出沈澱，用水沖洗，且接著在40℃下在減壓下乾燥18小時。獲得1.13 g黃色固

體。

MH+：402, 403.95

6-[(1-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)羰基]-N,N-1,2-四甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲醯胺

在環境溫度下添加1.25 ml 2 N氫氧化鈉水溶液至含333 mg(2.5 mmol)N,N-二甲基乙醯乙醯胺之3 ml DMF中。在攪拌1小時之後，添加溶解於25 ml DMF中之400 mg(1 mmol)6-[(1-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)羰基]-1-甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮。在50℃下，在惰性氛圍下加熱反應介質6小時。在減壓下濃縮反應介質。獲得之殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用二氯甲烷/甲醇20/1混合物進行溶離。獲得220 mg黃色油狀物。

MH+：467, 469

***N*,*N*-1,2-四甲基-4-側氧基-6-{[1-(吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]羰基}-1,4-二氫喹啉-3-甲醯胺**

在環境溫度下，在惰性氛圍下添加115 mg(0.37 mmol)3-吡啶基硼酸、溶解於1 ml水中之331 mg(1.56 mmol)磷酸鉀、及18 mg(15.6 μmol)肆(三苯基膦)鈀至含365 mg(0.78 mmol)6-[(1-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)羰基]-N,N-1,2-四甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲醯胺之20 ml N-甲基吡咯啶酮中。在150℃下微波加熱反應介質25分鐘且接著在減壓下濃縮。獲得之殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用二氯甲烷/甲醇9/1混合物進行溶離。獲得0.290 g黃色油狀物。

MH+：466

^{1}H-NMR (D6-DMSO, 500 MHz)：

2.44 (s, 3 H), 2.89 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 7.39-7.43 (m, 1 H), 7.59-7.64 (2 m, 2 H), 8.07 (d, J=9.7 Hz, 1 H), 8.44-8.49 (2 m, 2 H), 8.67 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.86 (dd, J=9.7 Hz及2.2 Hz, 1 H), 9.32-9.34 (m, 1 H), 9.55 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 9.93 (d, J=7.4 Hz, 1 H)。

實例17：(第223號化合物)

3-[3-({3-[2-(4-氟苯氧基)乙基]-1-丙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基}羰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]苯甲酸之鈉鹽

5-[(1-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)羰基]-2-({[2-(4-氟苯氧基)乙基]胺甲醯基}胺基)苯甲酸甲酯

在環境溫度下，在惰性氛圍下添加4.75 g(16 mmol)三光氣至含4.99 g(13.33 mmol)2-胺基-5-({1-[3-(甲氧基羰基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基}羰基)苯甲酸甲酯之220 ml二噁烷中。在回流5小時之後，在環境溫度下添加6.21 g(40 mmol)2-(4-氟苯氧基)-1-乙胺及4.05 g(40 mmol)三乙胺。使反應介質回流3小時且接著在減壓下濃縮。殘餘物自水濕磨。在過濾之後，固體用甲醇沖洗且接著在40℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得6.67 g黃色固體。

MH+：555

6-[(1-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)羰基]-3-[2-(4-氟苯氧基)乙基]喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

添加60.1 ml(60.1 mmol)1 N氫氧化鈉水溶液至溶解於600

ml甲醇中之6.67 g(12 mmol)5-[(1-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)羰基]-2-({[2-(4-氟苯氧基)乙基]胺甲醯基}胺基)苯甲酸甲酯中。在回流2小時之後，反應介質用120 ml 1 N鹽酸水溶液酸化且接著用2000 ml水稀釋。濾出獲得之沈澱，且在40℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得5.83 g黃色固體。

MH+：523.2, 525.2

6-[(1-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)羰基]-3-[2-(4-氟苯氧基)乙基]-1-丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

在惰性氛圍下添加7.22 g(22.16 mmol)碳酸銫及5.65 g(33.24 mmol)丙基碘化物至含5.6 g(11.08 mmol)6-[(1-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)羰基]-3-[2-(4-氟苯氧基)乙基]喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮之300 ml DMF中。在環境溫度下，在氮氣氛圍下攪拌反應介質12小時且接著在減壓下濃縮。獲得之殘餘物用700 ml水洗滌且接著在40℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得5.74 g黃色固體。

MH+：565, 567

3-[3-({3-[2-(4-氟苯氧基)乙基]-1-丙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基}羰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]苯甲酸甲酯

添加2.178 g(12.1 mmol)3-甲氧基羰基苯基硼酸、溶解於30 ml水中之4.279 g(20.16 mmol)磷酸鉀、及582.4 g(0.504 mmol)肆(三苯基膦)鈀至含5.7 g(10.08 mmol)6-[(1-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)羰基]-3-[2-(4-氟苯氧基)乙基]-1-丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮之180 ml NMP中。在120℃下微波

加熱反應介質15分鐘且接著在減壓下濃縮。獲得之固體藉由矽膠管柱層析純化，用二氯甲烷/甲醇(100/1)混合物進行溶離。獲得4.32 g黃色固體。

MH+：621.3

3-[3-({3-[2-(4-氟苯氧基)乙基]-1-丙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基}羰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]苯甲酸之鈉鹽

添加69.6 ml(69.6 mmol)1 N氫氧化鋰水溶液至含4.32 g(6.96 mmol)3-[3-({3-[2-(4-氟苯氧基)乙基]-1-丙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基}羰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]苯甲酸甲酯之500 ml THF中。使反應介質回流3小時且接著在環境溫度下用150 ml 1 N鹽酸水溶液酸化，且最終用700 ml水稀釋。在過濾之後，獲得之殘餘物在40℃下在減壓下乾燥隔夜。添加5.88 ml(5.88 mmol)1 N氫氧化鈉水溶液至含有4.11 g(6 mmol)獲得之黃色固體的100 ml甲醇中。在過濾之後，獲得之殘餘物在40℃下在減壓下乾燥隔夜。獲得3.46 g黃色固體。

MH+：607.3

Mp：190-205℃(分解)

^{1}H-NMR (D6-DMSO, 500 MHz)：

0.98 (t, J=7.7Hz, 3H), 1.71 (tq, J1=J2=7.7Hz, 2H), 4.17 (t, J=7.7Hz, 2H), 4.24 (t, J=6.6Hz, 2H), 4.39 (t, J=6.6Hz, 2H), 6.97-7.00 (2m, 2H), 7.10-7.16 (2m, 2H), 7.38-7.41 (m,

1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H), 7.94-7.98 (2m, 2H), 8.26-8.30 (m, 1H), 8.49-8.52 (m, 1H), 8.97-9.02 (m, 1H), 9.26-9.28 (m, 1H), 9.89-9.93(m, 1H)。

下表說明一些本發明化合物之化學結構及物理性質。在此表中：

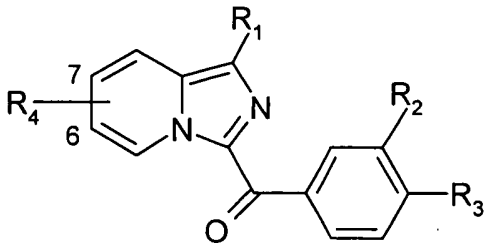
- Me及Et分別表示甲基及乙基；

-波形線指示與分子之其餘部分連接之鍵；

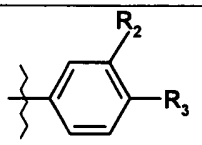
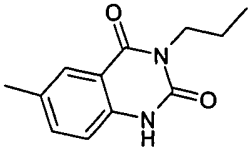
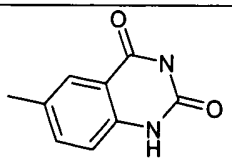
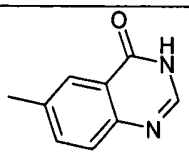
-「Mp」表示化合物之熔點，以攝氏度表示；

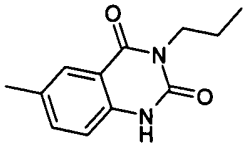
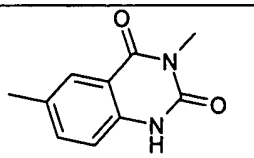
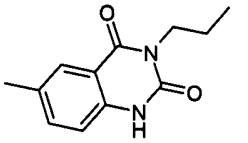
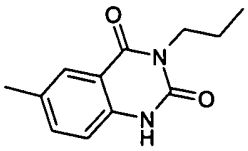
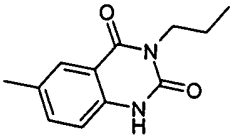
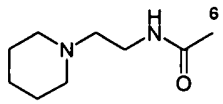
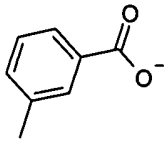
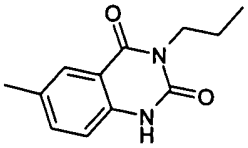
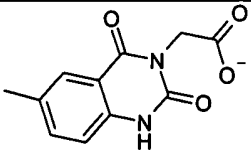
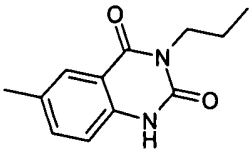
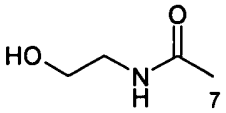
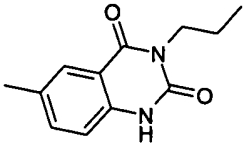
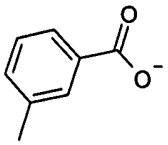
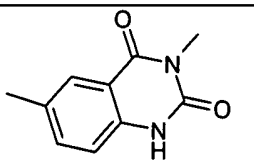
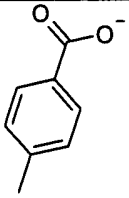
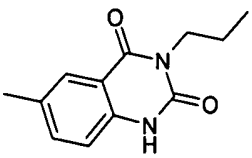
-「$M+H^+$」表示藉由LC-MS(液相層析-質譜法)獲得之化合物的質量。

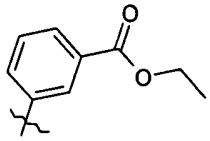
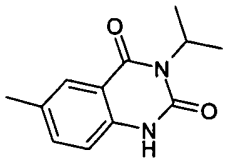
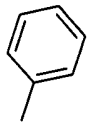
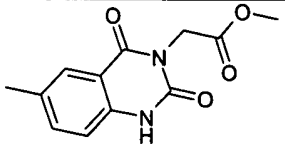
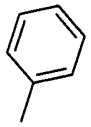
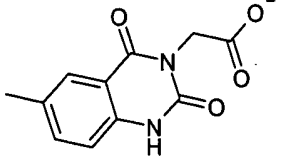
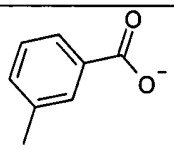
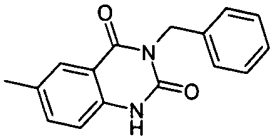
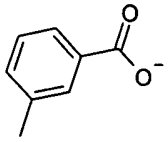
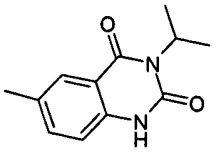
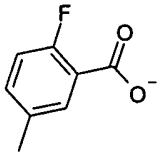
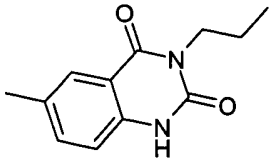
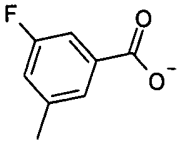
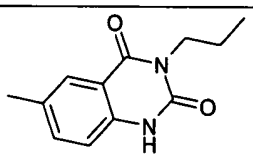
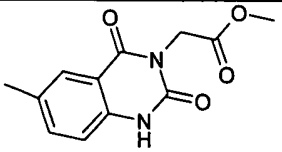
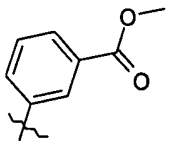
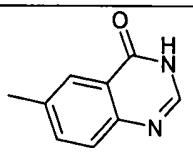
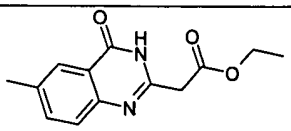
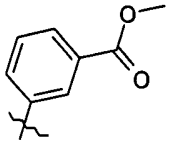
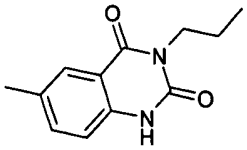
表

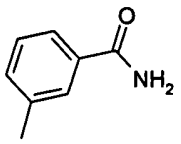
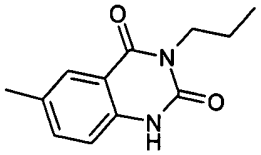
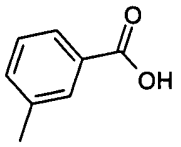
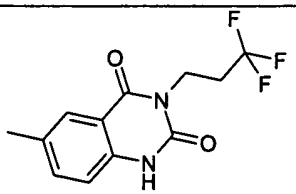
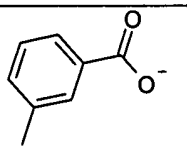
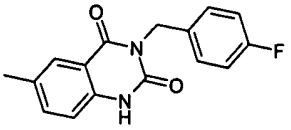
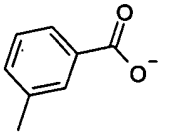
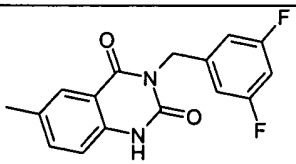
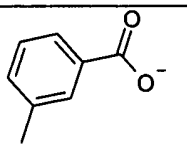
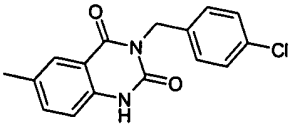
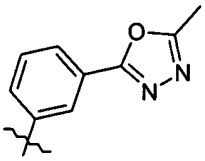
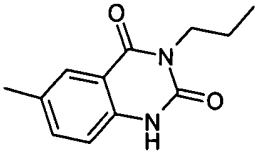
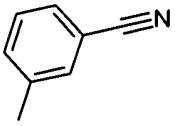
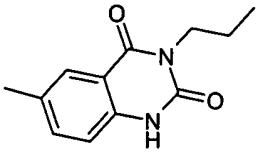
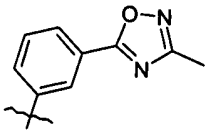
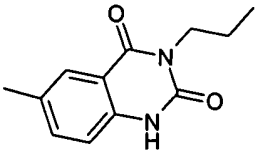
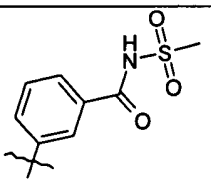
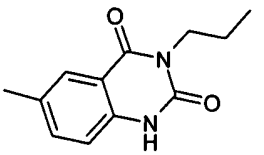
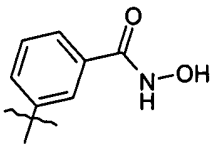
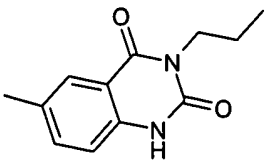
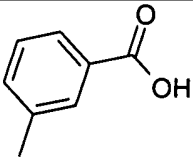
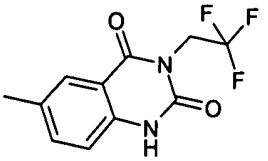


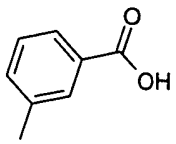
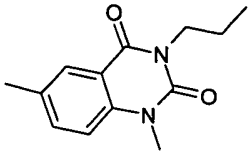
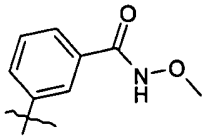
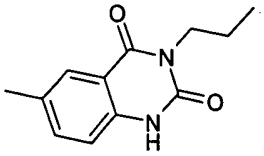
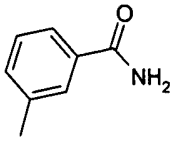
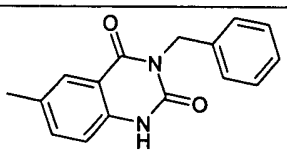
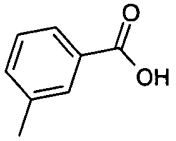
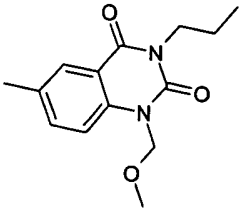
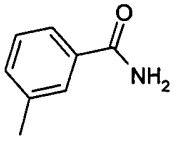
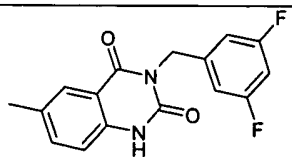
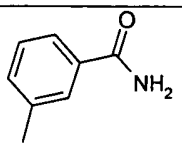
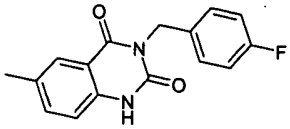
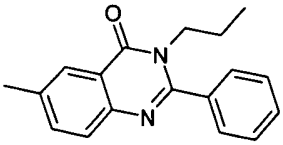
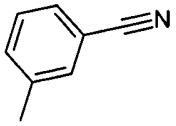
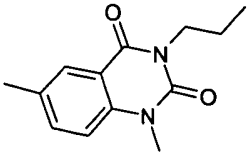
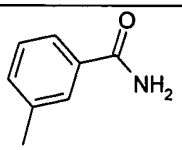
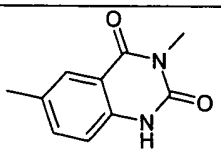
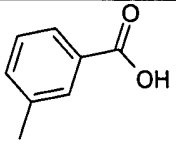
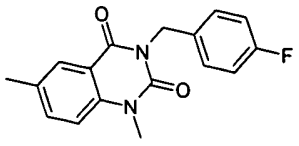
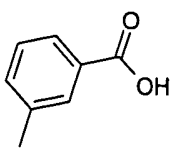
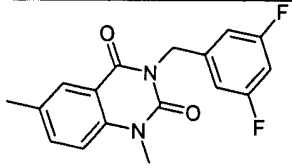
(I)

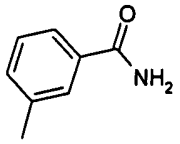
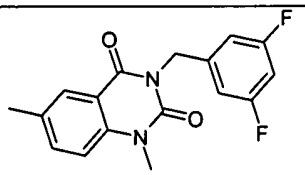
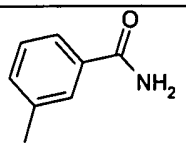
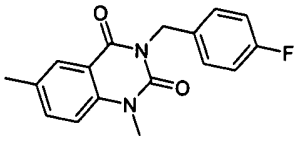
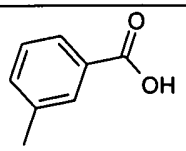
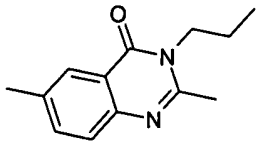
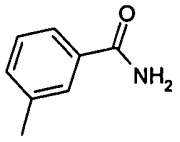
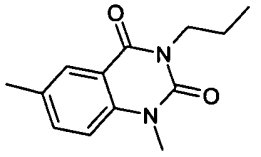
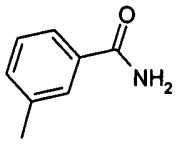
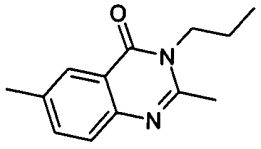
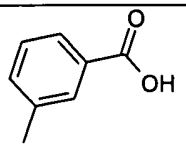
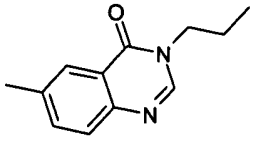
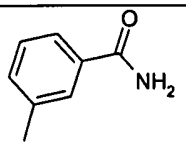
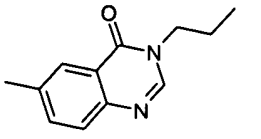
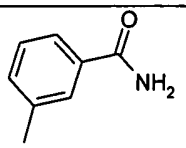
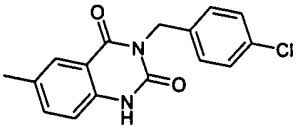
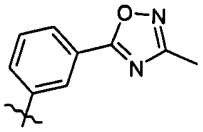
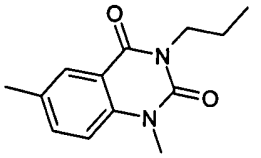
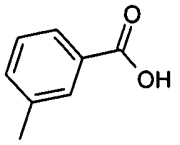
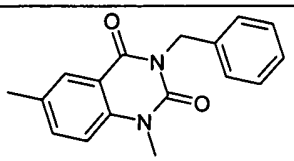
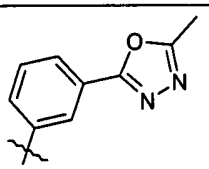
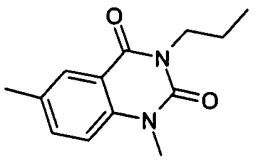
編號	R_1		R_4	鹽	Mp (℃)	$M+H^+$
1	H		H	/	304	349
2	H		H	/	341	307
3	H		H	/	289	291

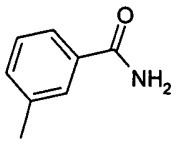
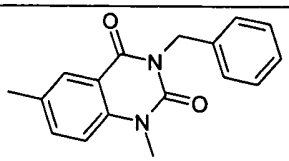
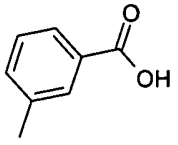
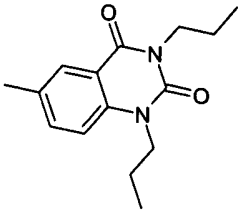
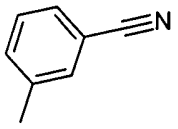
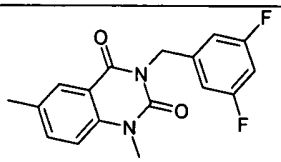
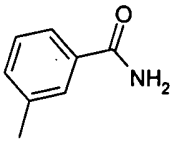
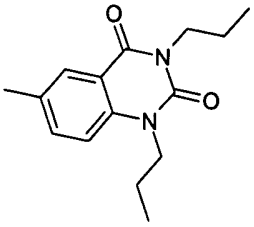
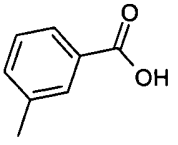
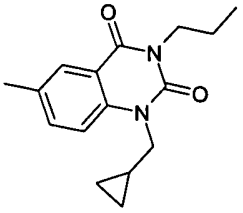
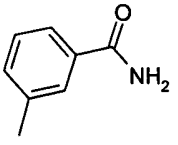
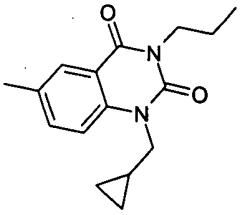
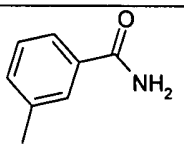
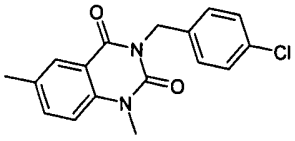
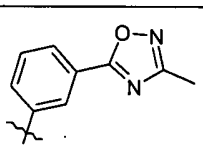
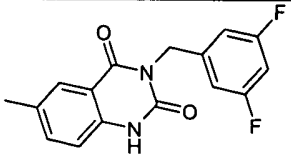
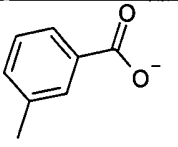
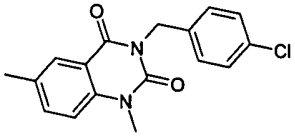
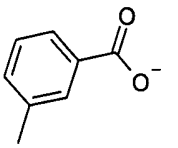
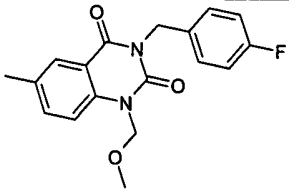
4	H		7-COOH	/	380	393
5	H		7-COOH	/	404	365
7	-CO-NH_2		H	/	/	392
8	H		6-COOH	/	384	393
9	H			HCl	234	503
10			H	Na	383	469
11	H		H	Na	398	365
12	H			/	278	436
13	-NH-SO_2Me		H	/	334	442
14			H	Na	>41	441
15			H	Na	>410	469

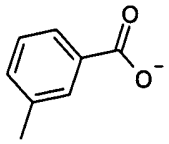
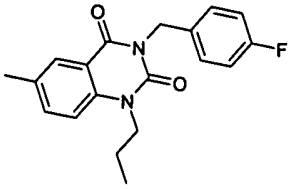
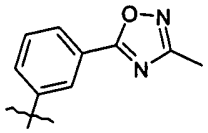
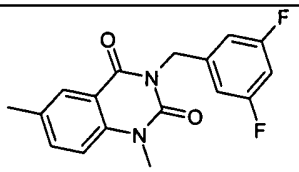
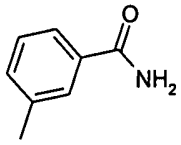
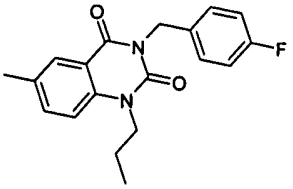
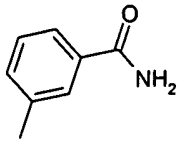
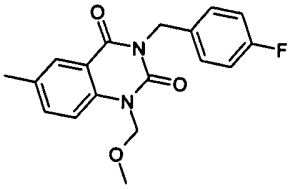
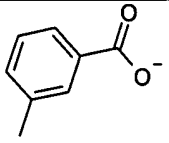
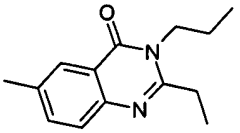
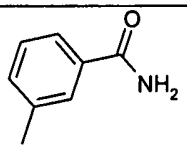
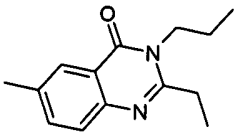
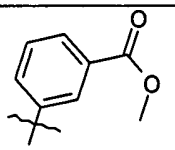
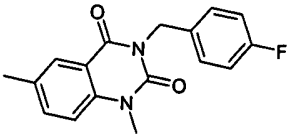
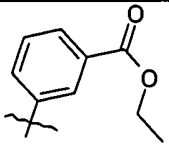
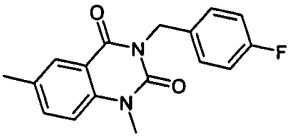
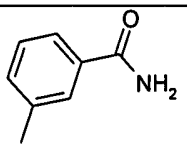
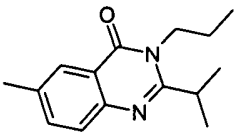
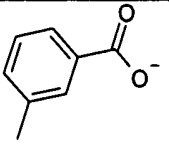
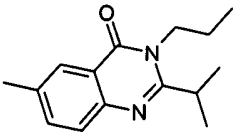
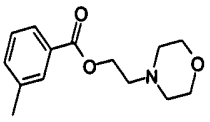
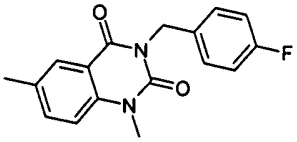
16			H	/	257	497
17			H	/	361	455
18			H	Na	345	440
19			H	Na	340	517
20			H	Na	363	469
21			H	Na	318	487
22			H	Na	390	487
23	H		H	/	308	379
24			H	/	318	425
26	H		H	/	263	377
28			H	/	271	483

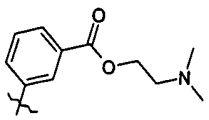
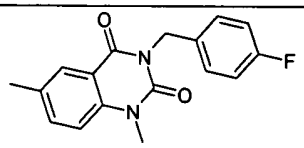
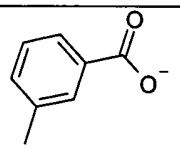
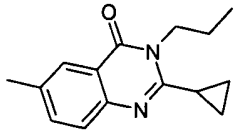
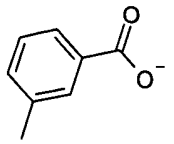
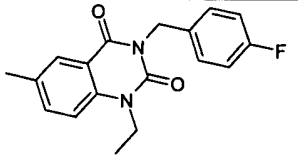
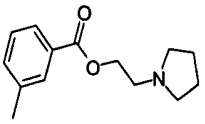
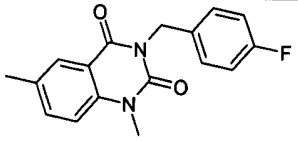
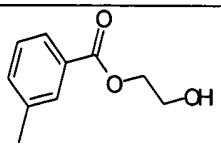
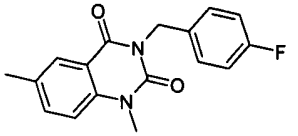
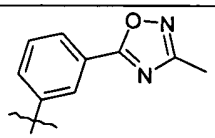
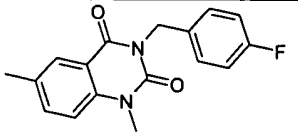
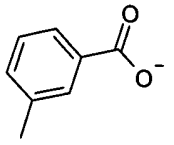
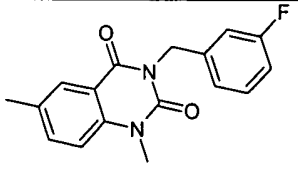
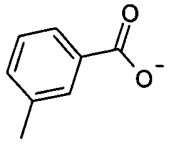
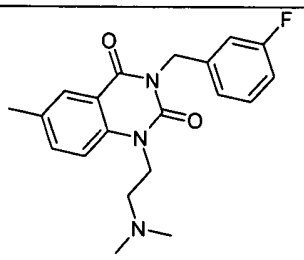
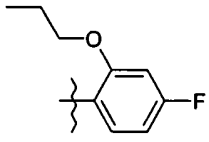
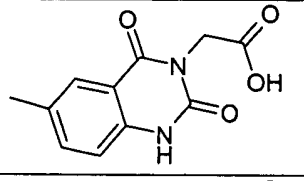
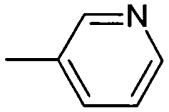
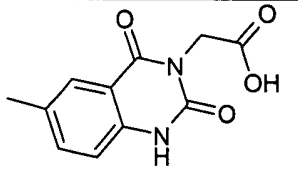
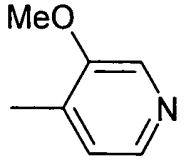
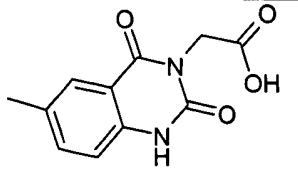
29			H	/	345-346	468
30			H	/	371	523
31			H	Na	317	535
32			H	Na	316	553
33			H	Na	325	551
34			H	/	/	507
35			H	/	294-296	450
36			H	/	276-277	507
37			H	/	250-260	546
38			H	/	269	484
39			H	/	387	509

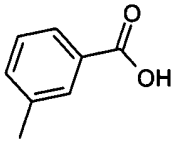
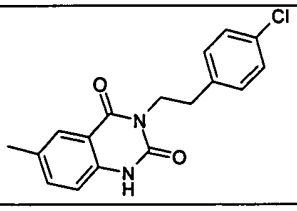
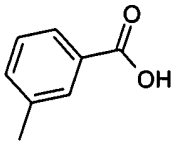
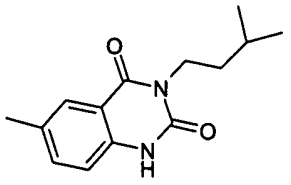
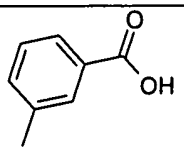
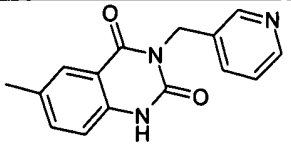
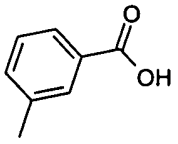
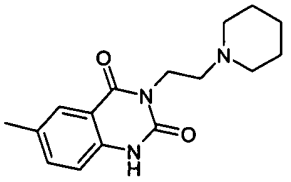
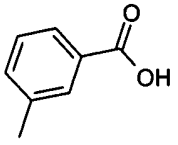
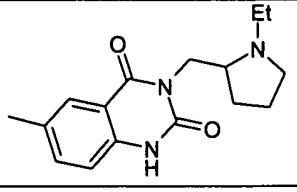
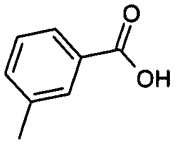
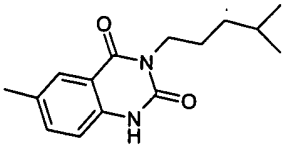
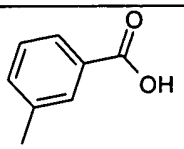
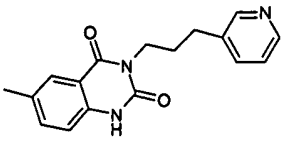
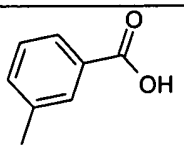
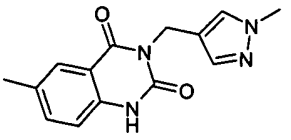
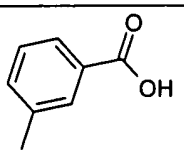
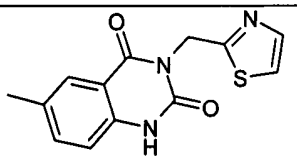
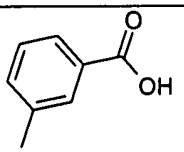
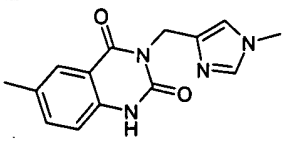
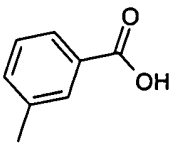
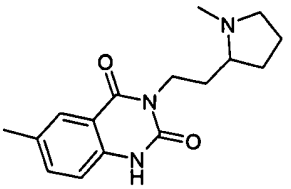
40			H	/	184-185	483
41			H	/	255	498
42			H	/	341	516
43			H	/	268	513
44			H	/	340	552
45			H	/	319	534
46	H		H	/	/	409
47			H	/	230	464
48			H	/	274	440
49			H	Na	182	549
50			H	/	300-301	567

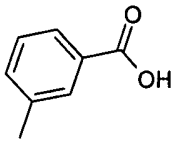
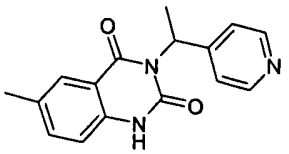
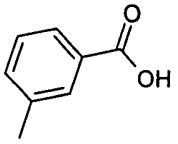
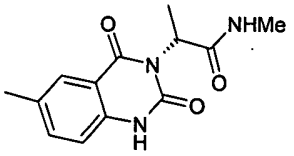
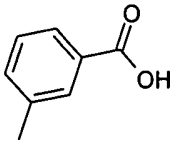
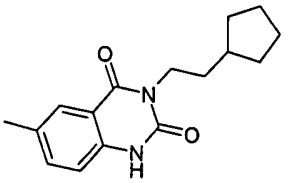
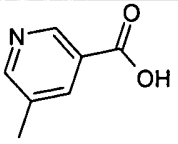
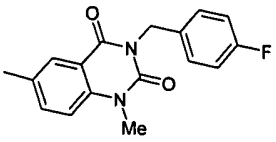
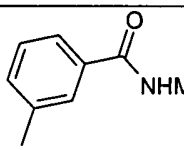
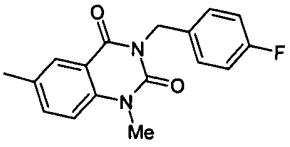
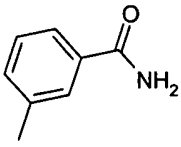
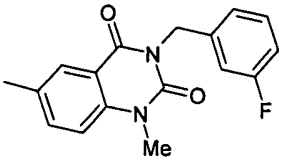
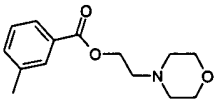
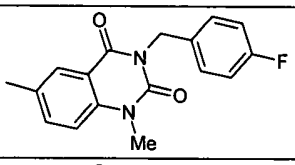
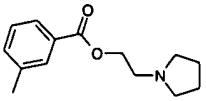
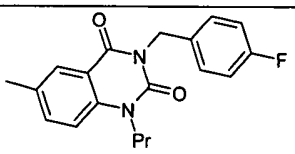
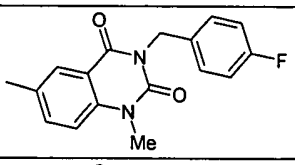
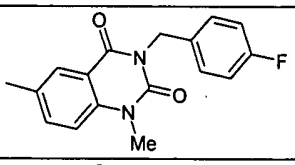
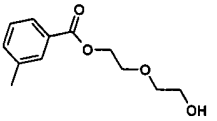
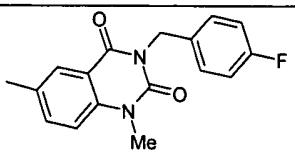
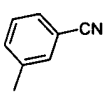
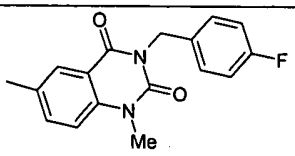
51			H	/	290	566
52			H	/	305	548
53			H	/	305	467
54			H	/	265	482
55			H	/	238	466
56			H	/	311-312	453
57			H	/	251	452
58			H	/	338	550
59			H	/	241	521
60			H	/	295	531
61			H	/	255	521

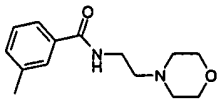
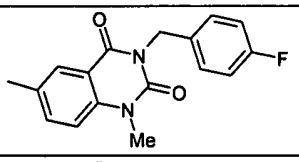
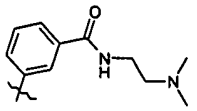
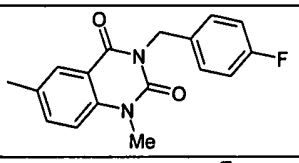
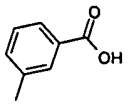
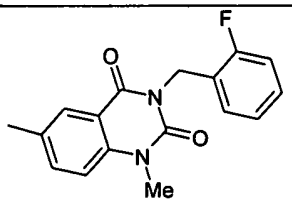
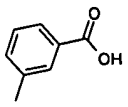
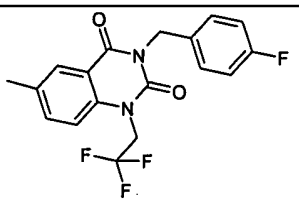
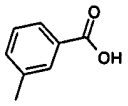
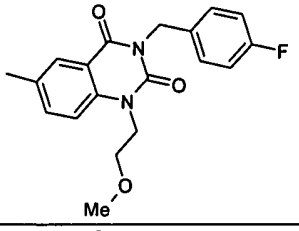
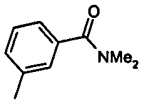
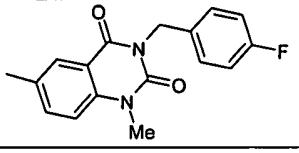
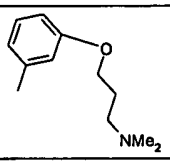
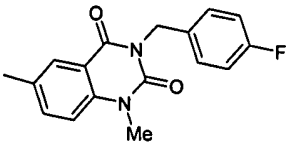
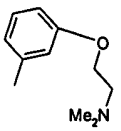
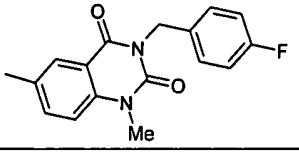
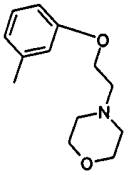
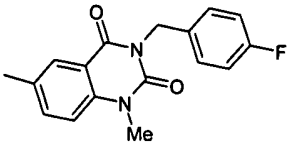
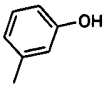
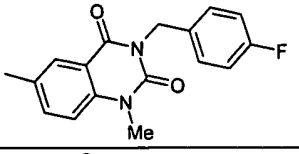
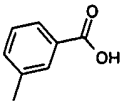
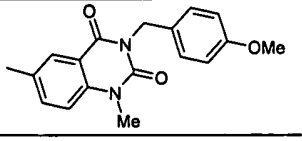
62			H	/	298	530
63			H	/	250	511
64			H	/	285	548
65			H	/	231	510
66			H	/	271	523
67			H	/	254	522
68			H	/	310	564
69			H	/	319	591
70			H	Na	255	564
71			H	Na	284-286	579

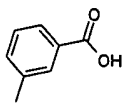
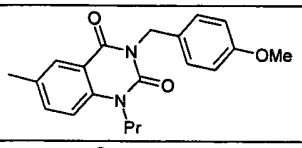
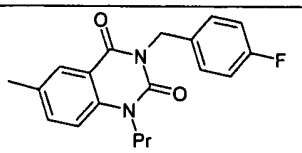
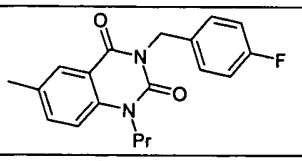
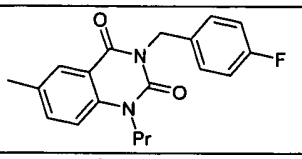
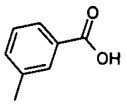
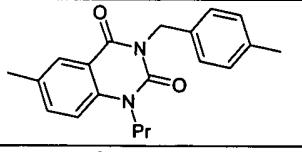
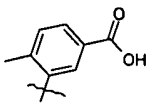
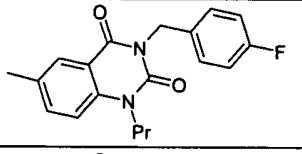
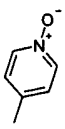
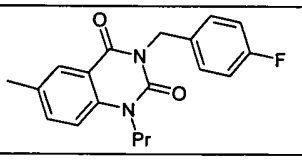
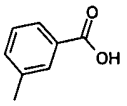
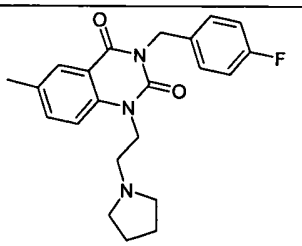
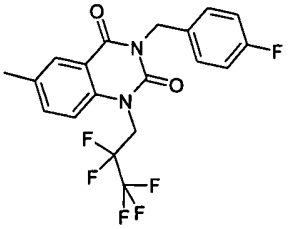
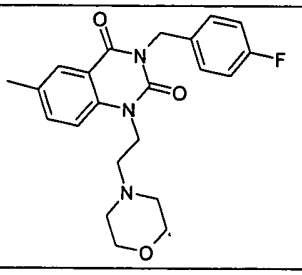
72			H	Na	239-245	577
73			H	/	258	605
74			H	/	250-252	576
75			H	/	297-298	578
76			H	/	150-153	481
77			H	/	140-145	480
78			H	/	263	563
79			H	/	203-204	577
80			H	/	141-143	494
81			H	Na	226-230	494
82			H	Na	215	662

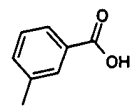
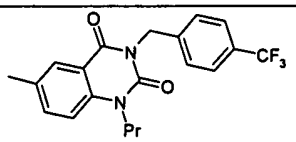
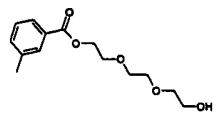
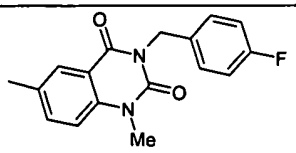
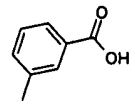
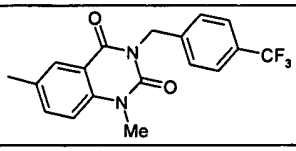
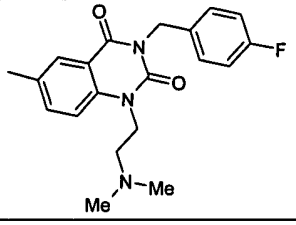
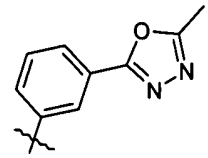
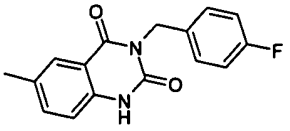
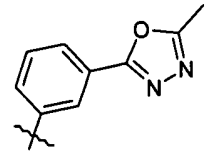
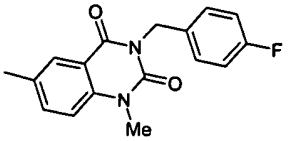
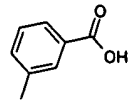
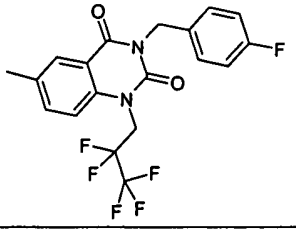
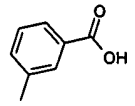
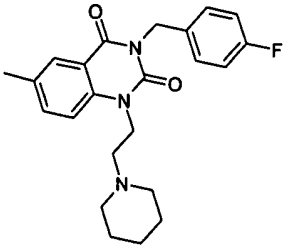
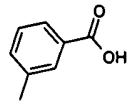
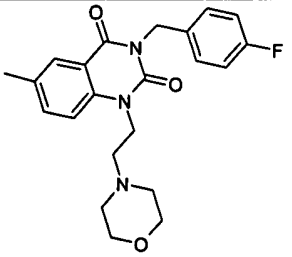
83			H	/	238	620
84			H	Na	235-238	493
85			H	Na	244-246	563
86			H	/	210	646
87			H	/	234	593
88			H	/	266-268	587
89			H	Na	275-278	549
90			H	Na	222-225	606
91			H	/	/	517
92			H	/	/	442
93			H	/	/	472

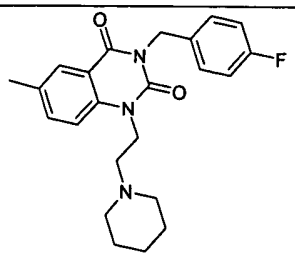
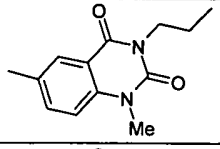
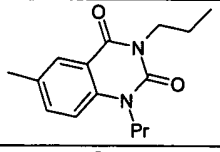
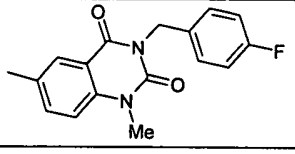
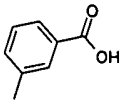
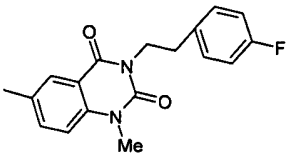
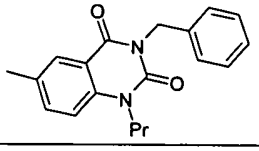
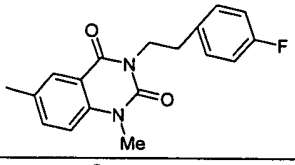
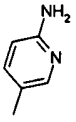
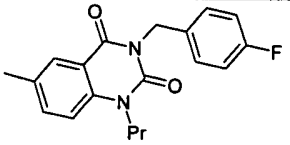
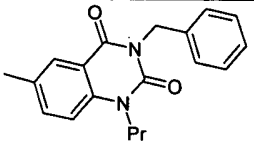
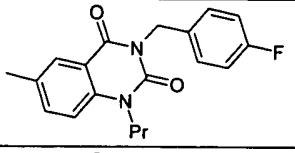
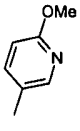
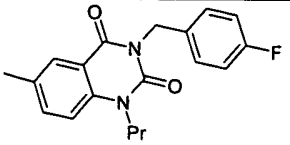
94			H	HCl	/	602
95			H	/	/	497
95a			H	HCl	/	554
96			H	HCl	/	575
97			H	HCl	/	575
98			H	/	/	511
99			H	HCl	/	583
100			H	/	/	521
101			H	/	/	524
102			H	/	/	521
103			H	/	/	538

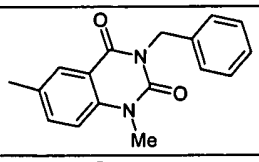
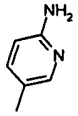
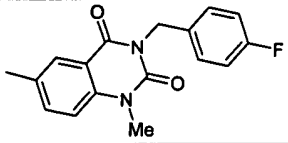
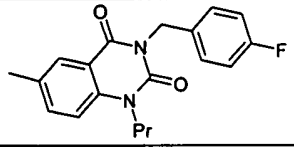
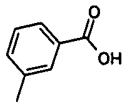
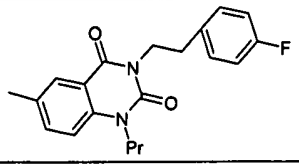
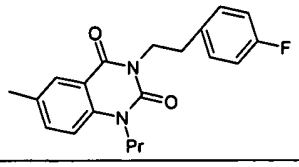
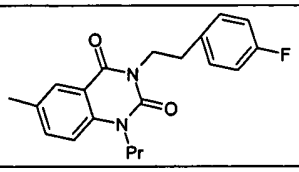
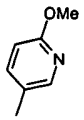
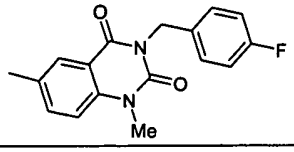
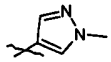
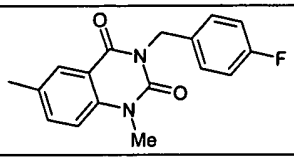
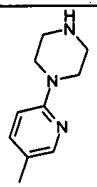
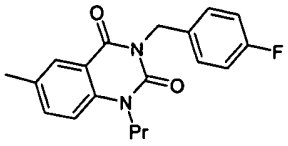
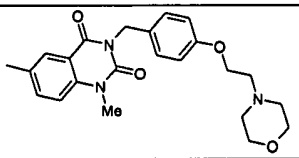
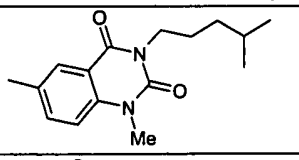
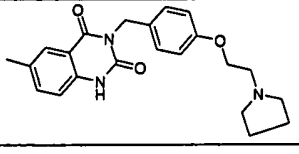
104			H	HCl	/	568
105			H	/	/	512
106			H	/	/	523
107			H	HCl	/	550
108			H	/	318	562
109			H	/	/	548
110			H	HCl	177	690
111			H	HCl	187	674
112			H	/	224	505
113			H	HCl	267	506
114			H	/	106	637
115			H	/	/	530

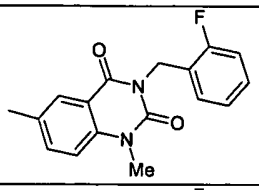
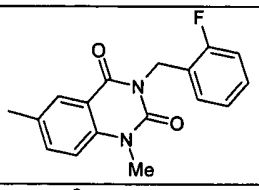
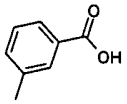
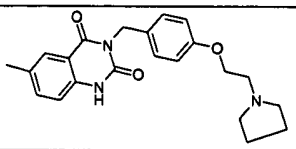
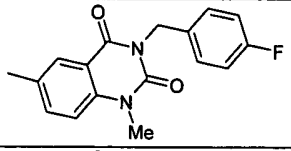
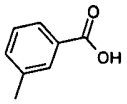
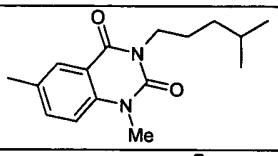
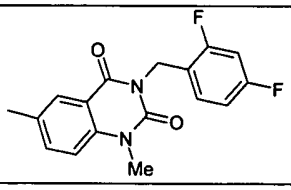
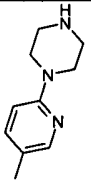
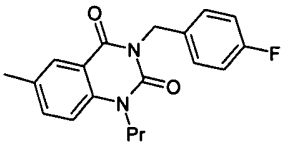
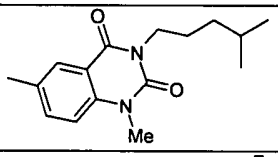
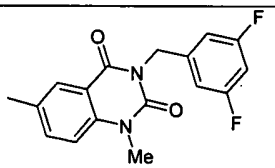
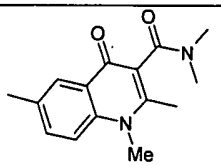
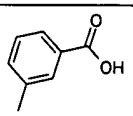
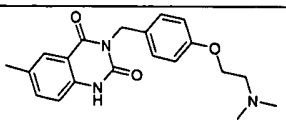
116			H	HCl	214	661
117			H	HCl	247	619
118			H	Na	/	598
119			H	Na	/	617
120			H	Na	/	593
121a			H	/	259	576
121			H	HCl	247	606
122			H	HCl	287	592
123			H	HCl	274	634
124			H	/	216	521
125			H	Na	258	561

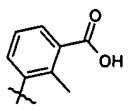
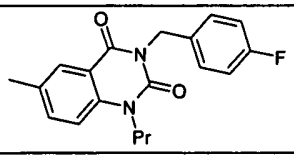
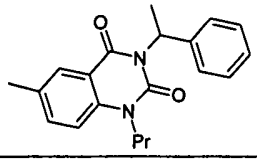
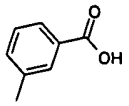
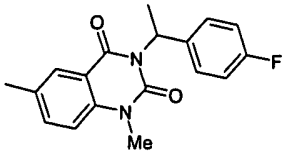
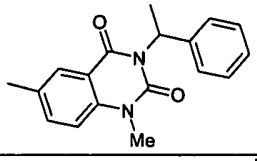
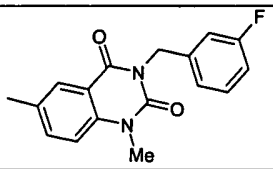
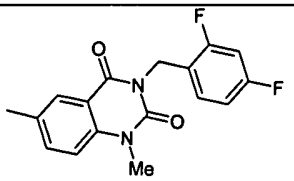
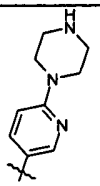
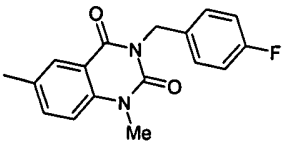
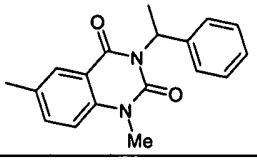
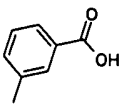
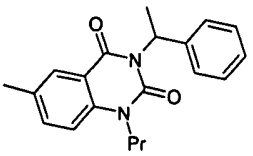
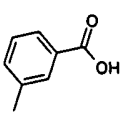
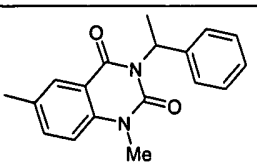
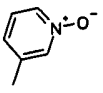
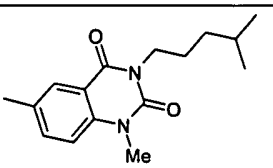
126			H	Na	240	589
127			H	HCl	275	534
128			H	HCl	273	534
129			H	/	223	550
130			H	Na	246	573
131			H	Na	256	591
132			H	HCl	291	550
133			H	Na	/	632
134			H	/	/	624
135			H	/	/	605

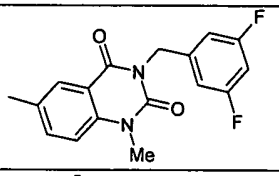
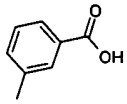
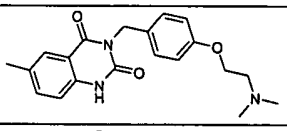
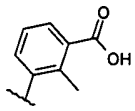
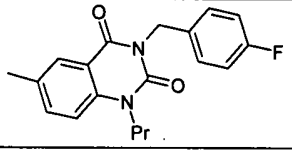
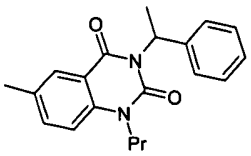
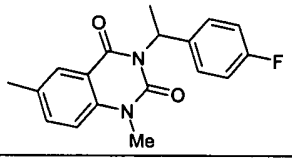
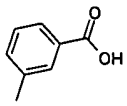
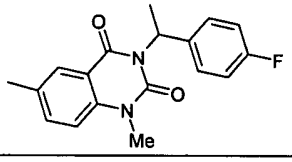
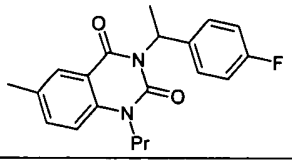
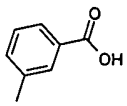
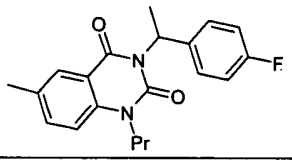
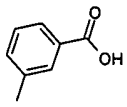
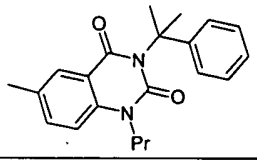
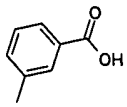
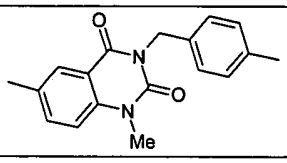
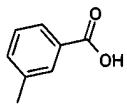
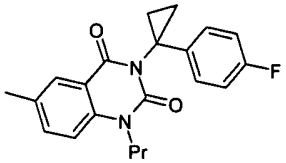
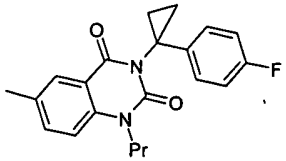
136			H	Na	236	627
137			H	/	112	681
138			H	Na	237	599
139			H	HCl	226	563
140			H	/	/	573
141			H	/	/	587
142			H	Na	/	667
143			H	Na	/	646
144			H	Na	/	648

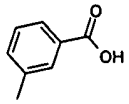
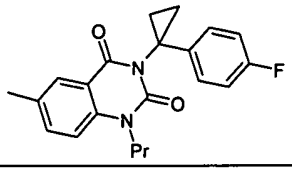
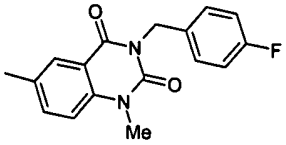
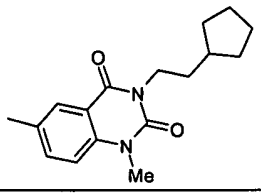
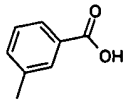
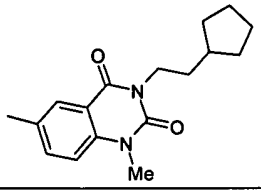
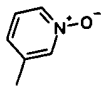
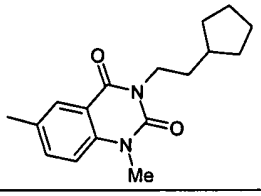
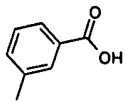
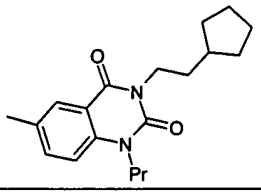
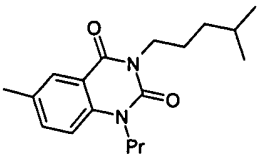
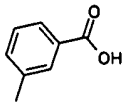
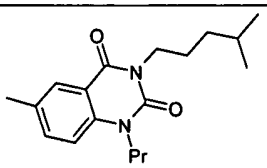
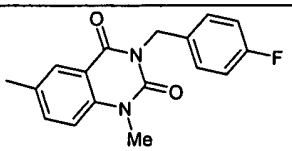
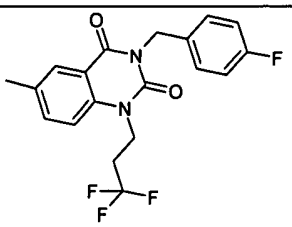
145			H	/	/	603
146			H	HCl	250	440
147			H	HCl	278	468
148			H	/	294	522
149			H	Na	256	563
150			H	HCl	225	516
151			H	/	257	536
152			H	/	259	549
153			H	/	128	532
154			H	/	233	537
155			H	HCl	128	564

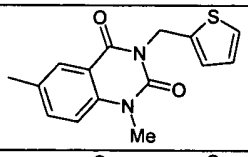
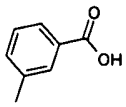
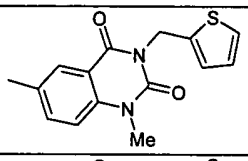
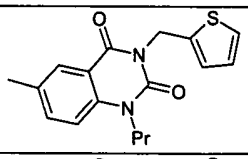
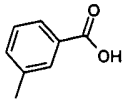
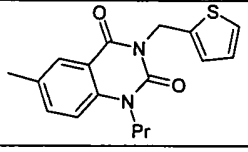
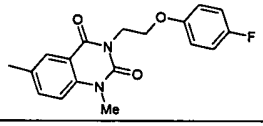
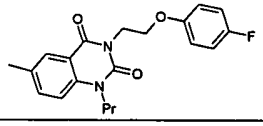
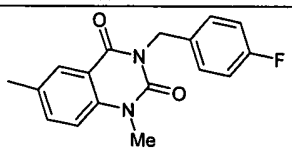
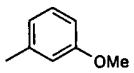
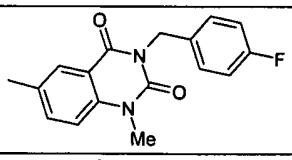
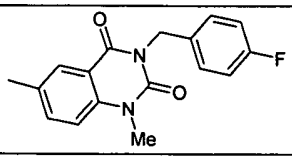
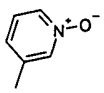
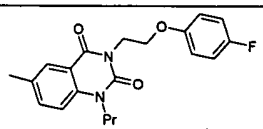
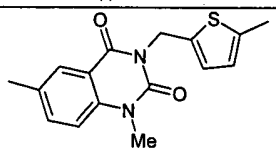
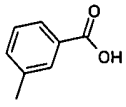
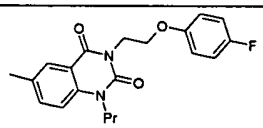
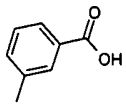
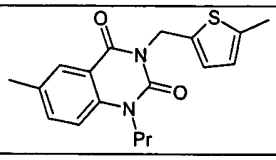
156			H	/	/	504
157			H	/	278	521
158	Me		H	/	/	471
159			H	Na	221	591
160			H	HCl	525	548
161			H	/	250	564
162			H	HCl	230	536
163			H	/	194	509
164			H	/	160	618
165			H	/	/	617
166			H	/	/	482
167			H	/	/	587

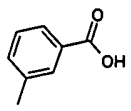
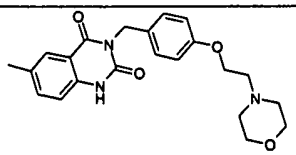
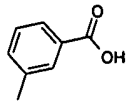
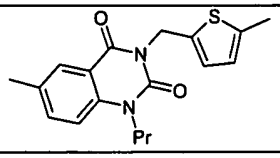
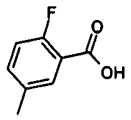
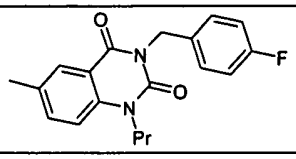
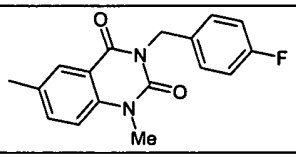
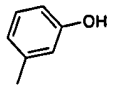
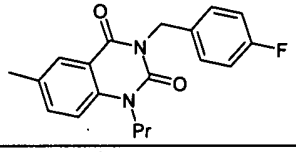
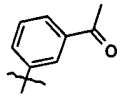
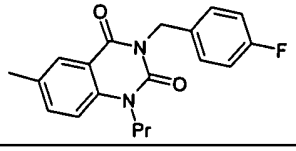
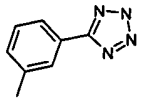
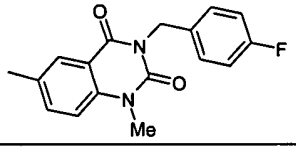
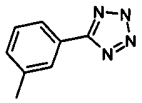
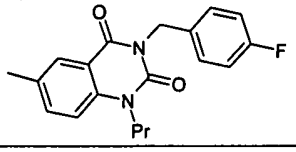
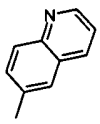
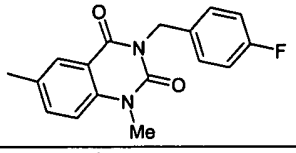
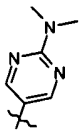
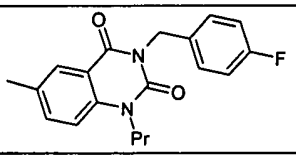
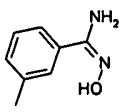
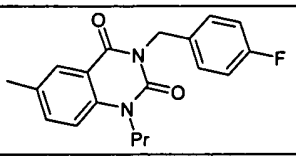
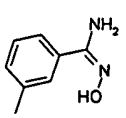
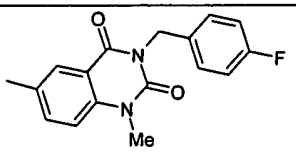
168			H	/	/	506
169			H	/	/	522
170			H	/	/	630
171	Me		H	/	/	443
172			H	Na	/	525
173			H	/	/	524
174			H	/	261	590
175			H	/	/	498
176			H	/	/	524
177			H	/	/	466
178			H	Na	/	604

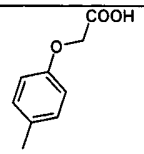
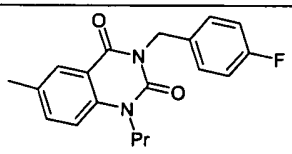
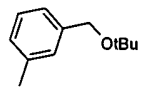
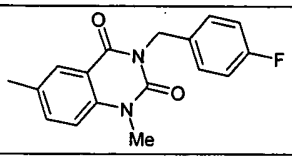
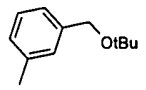
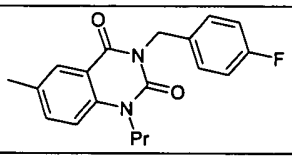
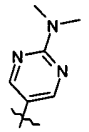
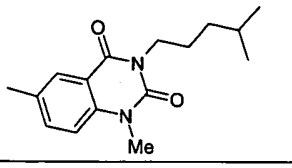
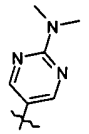
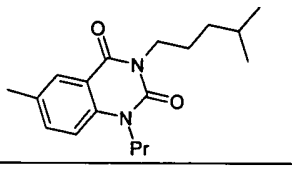
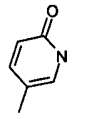
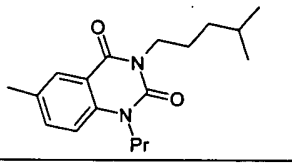
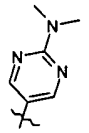
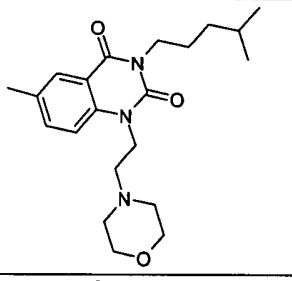
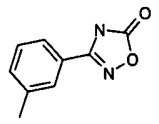
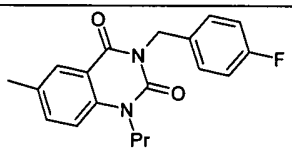
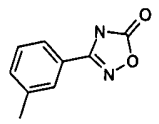
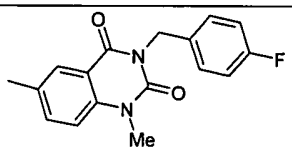
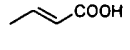
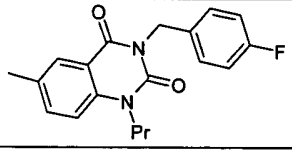
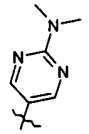
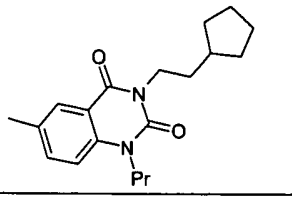
179			H	Na	236	591
180			H	HCl	229	530
181			H	Na	270	563
182			H	HCl	261	502
183			H	/	/	506
184			H	/	/	524
185			H	/	261	590
186			H	HCl	261	502
187			H	Na	238	573
188			H	Na	274	545
189			H	/	/	498

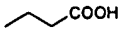
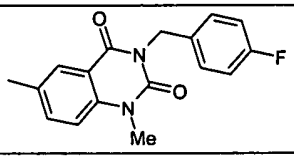
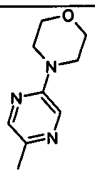
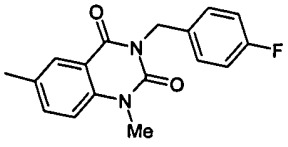
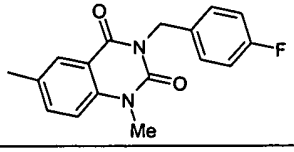
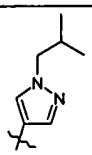
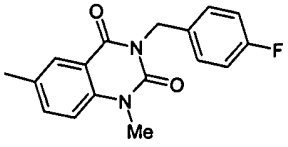
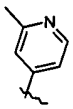
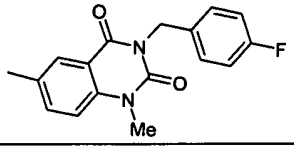
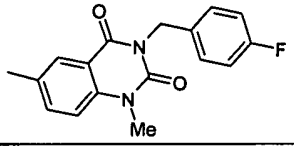
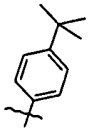
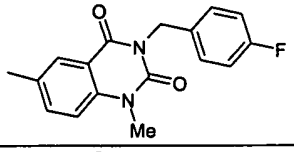
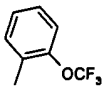
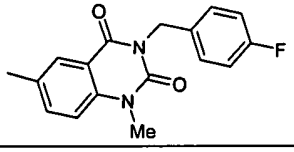
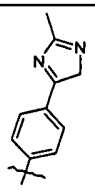
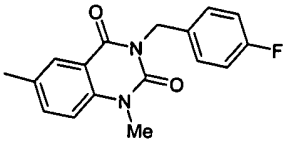
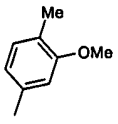
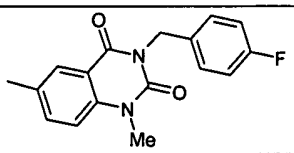
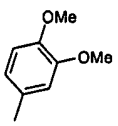
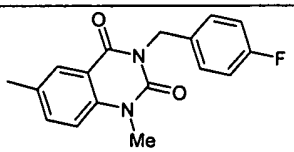
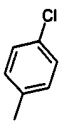
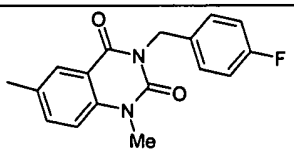
190			H	/	/	524
191			H	Na	/	604
192			H	Na	236	591
193			H	HCl	229	530
194			H	HCl	198	520
195			H	Na	270	563
196			H	HCl	218	548
197			H	Na	233	591
198			H	Na	/	587
199			H	Na	257	545
200			H	Na	285	575
201			H	HCl	264	560

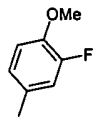
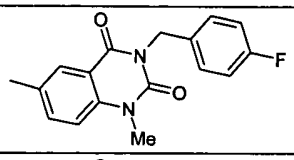
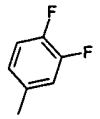
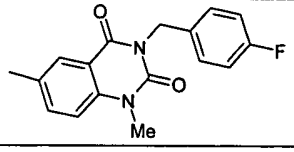
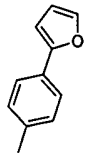
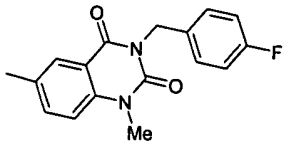
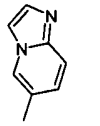
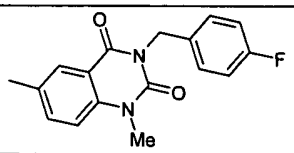
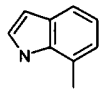
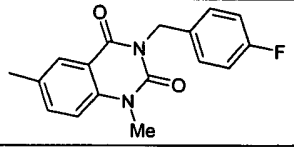
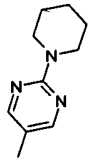
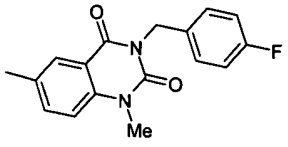
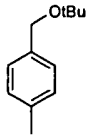
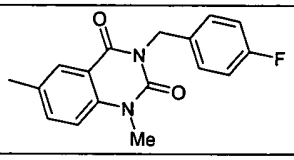
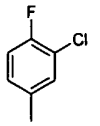
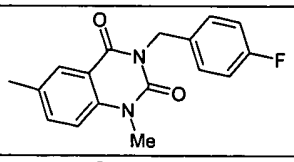
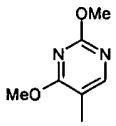
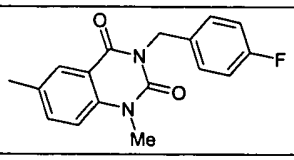
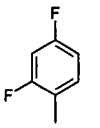
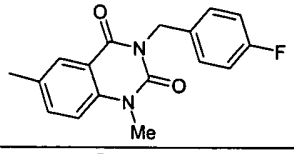
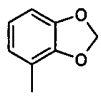
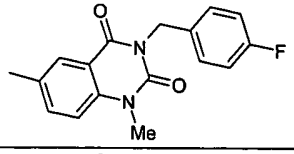
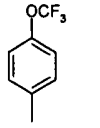
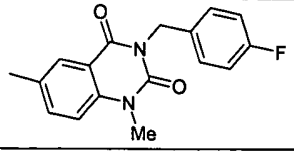
202			H	Na	258	603
203			H	/	/	509
204			H	/	/	494
205			H	Na	/	537
206			H	/	/	510
207			H	Na	/	565
208			H	/	/	510
209			H	Na	/	553
210			H	HCl	195	506
211			H	/	240	588

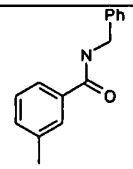
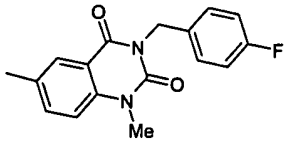
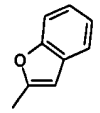
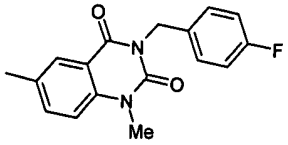
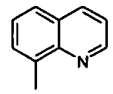
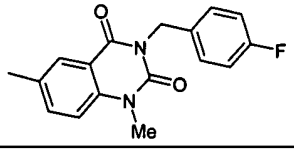
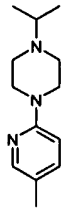
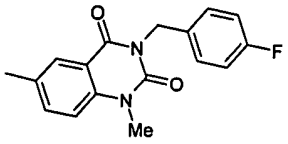
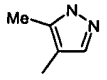
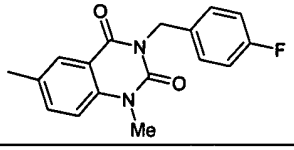
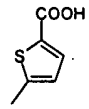
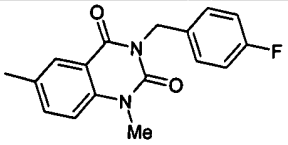
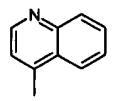
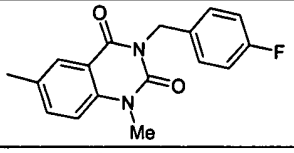
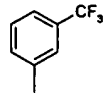
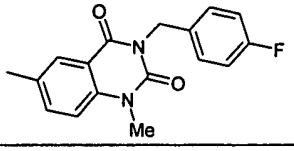
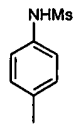
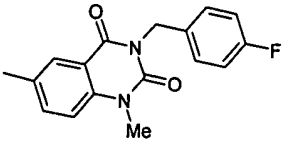
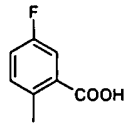
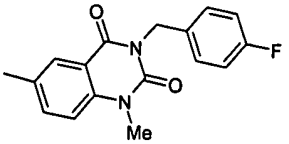
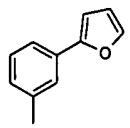
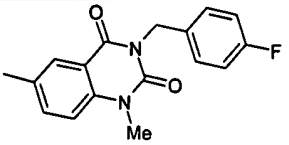
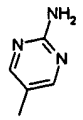
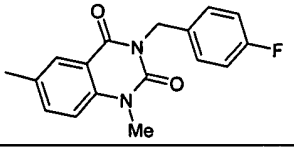
212			H	/	/	494
213			H	Na	/	537
214			H	/	/	522
215			H	Na	/	565
216			H	/	/	536
217			H	/	/	564
218			H	/	243	511
219			H	/	255	535
220	nBu		H	/	/	485
221			H	/	/	580
222			H	/	/	508
223			H	Na	/	607
224			H	/	/	536

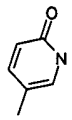
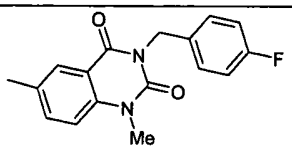
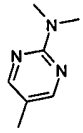
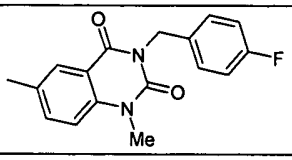
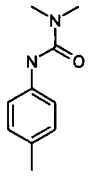
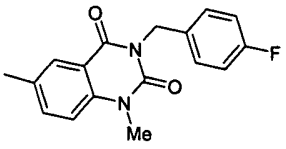
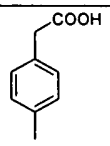
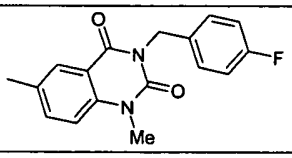
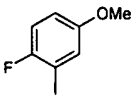
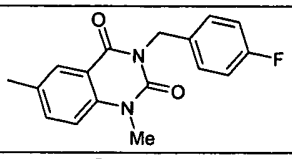
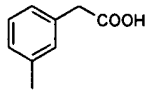
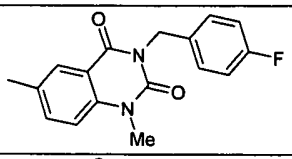
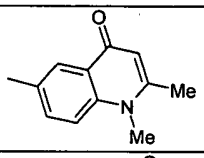
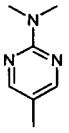
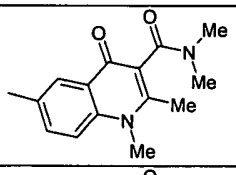
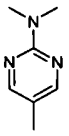
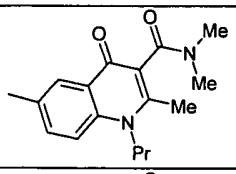
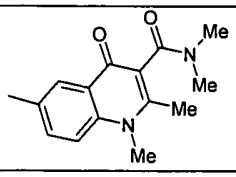
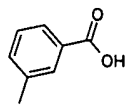
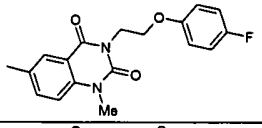
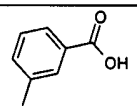
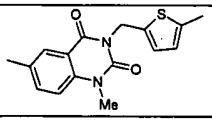
225			H	Na	/	645
226			H	Na	/	579
227			H	Na	313	595
228	H		H	/	/	429
229			H	/	146	549
230			H	/	227	575
231			H	/	/	573
232			H	/	/	601
233			H	HCl	290	556
234			H	/	/	578
235			H	/	/	591
236			H	/	/	563

237			H	Na	217	607
238			H	/	182	591
239			H	/	108	619
240			H	/	/	526
241			H	/	/	554
242			H	/	285	550
243			H	/	/	625
244			H	/	/	617
245			H	/	/	589
246			H	Na	342	527
247			H	/	/	566

248			H	Na	349	501
249			H	HCl	/	592
250			H	HCl	/	495
251			H	HCl	/	551
252			H	HCl	/	520
253			H	HCl	/	495
254			H	HCl	/	561
255			H	HCl	/	589
256			H	HCl	/	602
257			H	HCl	/	549
258			H	HCl	/	565
259			H	HCl	/	539

260			H	HCl	/	553
261			H	HCl	/	541
262			H	HCl	/	571
263			H	HCl	/	545
264			H	HCl	/	544
265			H	HCl	/	590
266			H	HCl	/	591
267			H	HCl	/	557
268			H	HCl	/	567
269			H	HCl	/	541
270			H	HCl	/	549
271			H	HCl	/	589

272			H	HCl	/	638
273			H	HCl	/	545
274			H	HCl	/	556
275			H	HCl	/	632
276			H	HCl	/	509
277			H	HCl	/	555
278			H	HCl	/	556
279			H	HCl	/	573
280			H	HCl	/	598
281			H	HCl	/	567
282			H	HCl	/	571
283			H	HCl	/	522

284			H	HCl	/	522
285			H	HCl	/	550
286			H	HCl	/	522
287			H	HCl	/	563
288			H	HCl	/	553
289			H	HCl	/	563
290			H	/	/	395
291			H	/	/	510
292			H	/	/	538
293			H	/	/	466
294			H	Na	/	579
295			H	Na	/	551

本發明化合物為測定其FGF抑制效應之藥理學檢定之研究對象。

實例18：FGF-2誘導之HUVEC細胞活體外血管生成

為了證明本發明之FGF-R拮抗劑能夠抑制FGF所誘導之血管生成，用經FGF-2或b-FGF刺激之HUVEC型人類內皮細胞進行活體外血管生成實驗。

為了進行此實驗，由基質膠(matrigel)(低生長因子基質膠，Becton Dickinson 356230)及膠原蛋白(collagen)(第I型大鼠尾膠原蛋白，Becton Dickinson 354236)構成之基質，以160 μl之比率沈積入各腔室培養載玻片孔(Biocoat Cellware膠原蛋白，第I型，8孔培養載玻片：Becton Dickinson 354630)中，或以每孔60 μl沈積入96孔板(Biocoat膠原蛋白I cellware，Becton Dickinson 354407)中。基質係藉由混合1/3之基質膠、1 mg/ml最終濃度之膠原蛋白、0.1 N NaOH(膠原蛋白體積(以μl計)之0.026倍)及1×PBS製造而成，且接著用水調整體積。凝膠在37℃下保持1小時以便使其聚合。接著，人類靜脈內皮細胞(HUVEC參考號：C-12200-Promocell)以每孔15×10^3或6×10^3個細胞接種於400或120 μl(分別針對8孔或96孔板)EBM培養基(Clonetics C3121)+2% FBS+10 μg/ml hEGF中。該等細胞在37℃下在5% CO_2存在下用1或3 ng/ml FGF-2(R&D systems，133-FB-025；Invitrogen, PHG0026)刺激24小時。24小時之後，使用電腦輔助影像分析系統(Imagenia Biocom，Courtaboeuf, France)量測形成之微管之網狀結構

的長度，且測定各孔中之偽小管(pseudotubule)之總長度。計算各種條件下微毛細管網狀結構的平均總長度(以μm計)，對應於6次重覆測定之平均值。

用FGF2刺激使得有可能誘導新小管形成。在此測試中，FGF-R拮抗劑只要能夠在小於或等於300 nM之劑量下部分抑制此血管生成，即視為具有活性。

篩檢FGF-R拮抗劑之實例

在此實驗中，評估分子在3及30 nM下抑制由FGF-2誘導之HUVEC人類細胞之血管生成的情形。第71、72(實例11)及68號化合物經說明具有活性，因為其在小於或等於300 nM之劑量下展現抑制偽小管形成大於或等於20%之活性。

表1：經FGF-2刺激之HUVEC細胞之活體外血管生成及FGF-R拮抗劑之效應(以對照之百分比計之血管生成抑制)

化合物編號	3 nM	30 nM
71	-1	41
72	36	24
68	37	52

實例19：FGF-2誘導之HUVEC細胞活體外增殖

為了證明本發明之FGF-R拮抗劑能夠抑制FGF誘導之細胞增殖，用經FGF-2或b-FGF刺激之HUVEC型人類內皮細胞進行活體外增殖實驗。

為了進行此實驗，HUVEC人類靜脈內皮細胞(promocell，C-12200)以每孔5000個細胞之比率接種於96

孔板(Biocoat膠原蛋白I cellware，Becton Dickinson 354650)中之100 μl補充有0.5%或1% FCS、2 mM麩醯胺酸、1×丙酮酸鈉(Invitrogen，11360-039)及1×NEAA (Invitrogen，11140-035)之RPMI 1640去除培養基(Invitrogen，31872-025)中，在37℃下在5% CO_2存在下隔夜。次日早晨，抽吸培養基且用50 μl含有2×濃度之拮抗劑之去除培養基更換，向該培養基中添加50 μl 0.2 ng/ml(亦即2×)之FGF-2(R&D systems，133-FB-025；Invitrogen，PHG0026)。48或72小時之後，添加100 μl Cell Titer-GLO™發光細胞活力檢定(Promega，G7571)持續10分鐘以藉助於光度計量測細胞中存在之ATP之量且該量與對應於細胞增殖之每孔細胞數相關。

本發明之拮抗劑只要能夠在小於或等於300 nM之劑量下抑制FGF-2誘導之HUVEC細胞增殖即視為具有活性。

由FGF-2誘導且由FGF-R拮抗劑抑制之HUVEC細胞增殖之實例

第49(實例4)、71及72(實例11)號化合物能夠抑制FGF-2誘導之細胞增殖，因為在其存在下，對於小於或等於300 nM之劑量，觀測到增殖減少大於或等於20%。

表2：經FGF-2刺激之HUVEC細胞之細胞增殖及FGF-R拮抗劑之效應(以對照之百分比計之增殖抑制)

化合物編號	30 nM	300 nM
49	9	29
71	35	34
72	38	55

更一般而言，所有本發明化合物在300 nM之劑量下在由FGF-2誘導之HUVEC細胞之活體外血管生成方面或在由FGF-2誘導之HUVEC細胞之活體外增殖方面具有活性。

實例20：小鼠中之發炎性血管生成之模型

血管生成為發展諸如類風濕性關節炎之慢性發炎疾病所需。新血管之形成不僅允許病理性組織之灌注，而且允許負責建立疾病之慢性之細胞激素的轉運。

由Colville-Nash等人在1995年描述之模型使得有可能研究能夠調節發炎情形中血管生成發生的藥用試劑。在每組12隻重約25 g之OF1雌性小鼠(Charles River Laboratories)上發展模型。該等動物用戊巴比妥鈉(60 mg/kg；Sanofi Nutrition Santé animale)腹膜內麻醉。藉由皮下注射3 ml空氣在小鼠背部產生氣穴(air pocket)。該等動物在蘇醒之後接受通常藉由管飼進行之處理且接受注射0.5 ml含0.1%巴豆油(Sigma)之佛氏佐劑(Freund's adjuvant)(Sigma)於穴中。7天後，再次麻醉小鼠且將其置放在40℃之熱板上。將1 ml胭脂紅(carmine red)(Aldrich Chemicals, 5%於10%明膠中)注射入尾靜脈中。接著在4℃下置放動物2-3小時。接著獲取皮膚且在56℃下於烘箱中乾燥24小時。稱重乾燥組織且將其置放於1.8 ml消化溶液(2 mM二硫蘇糖醇，20 mM Na_2HPO_4，1 mM EDTA，12 U/ml番木瓜蛋白酶(papain))中24小時。接著將染料溶解於0.2 ml 5 M NaOH中。在環境溫度下在2000 rpm下離心皮膚10分鐘。上清液經0.2 μm乙酸纖維素膜過濾。在492 nm下在分光光度計中相對於胭脂

紅校正範圍對濾液讀數。研究2個參數：肉芽腫(granuloma)之乾重，及組織消化之後染料之量。結果表示為平均值(± sem)。各組之間的差異依次用ANOVA、鄧尼特氏測試(Dunnett's test)加以測試，其中參照組為「溶劑對照」組。

FGF-R拮抗劑係使用甲基纖維素/吐溫(tween)(0.6% v/v)作為媒劑或允許溶解活性成分之任何其他媒劑在1與50 mg/kg之間加以評估。分子係藉由管飼每日經口(一天一或兩次)投與。本發明之拮抗劑只要能夠顯著降低血管生成參數，亦即降低所測試動物之皮膚中之胭脂紅染料的量，即視為具有活性。

在小鼠中之發炎性血管生成之模型中評估FGF-R拮抗劑的實例。在每日處理達1週之後，在10 mg/kg下第49(實例4)及72(實例11)號化合物顯著降低所量測之2個參數：對應於模型之發炎部分之肉芽腫的重量(皮膚之乾重)、及對應於血管生成之染料含量。

表3：在發炎性血管生成之模型中，FGF-R拮抗劑對皮膚之乾重或其胭脂紅染料含量之影響。

發炎性血管生成之模型	發炎參數(肉芽腫之質量)之抑制%	血管生成參數(染料含量)之抑制%
第49號化合物(實例4)；10 mg/kg	40	46
第223號化合物(實例17)；10 mg/kg	25	43
第72號化合物(實例11)；10 mg/kg	38	43
第71號化合物；30 mg/kg	28	40
第149號化合物；10 mg/kg	14	30
第215號化合物；10 mg/kg	21	39
第10號化合物(實例2)；30 mg/kg	19	19

實例21：小鼠中之4T1正位乳腺癌模型

為了評估FGF-R拮抗劑在鼠類腫瘤模型中之效應，將4T1小鼠乳腺癌細胞注射入乳腺中。在浸潤腫瘤微環境之細胞之後，細胞增殖直至形成腫瘤。

在含有10% FCS及1%麩醯胺酸並補充有1 mg/ml遺傳黴素(geneticin)的RPMI 1640培養基中培養4T1細胞。在注射入小鼠中之當天，4T1細胞於PBS中之濃度調整至2×10^6個細胞/毫升以便以50 µl注射1×10^5個細胞。

藉由以10 ml/kg之比例腹膜內注射5% Rompun(甲苯噻嗪)、10% Imalgene(氯胺酮)及85% NaCl之混合物使小鼠(Balb/c，雌性，Charles River，約8+/- 2週齡)麻醉。注射區(右上方乳頭)用羥乙磺酸己氧苯脒(hexomedine)消毒。在已渦旋細胞之後，用注射器移出50 µl且用26G針注射入乳頭中。注射當天對應於D1。各小鼠組中有15隻小鼠(10隻小鼠將專用於ELISA檢定且5隻小鼠將專用於組織學)。FGF-R拮抗劑係於甲基纖維素/吐溫(0.6% v/v)或使得有可能溶解活性成分之任何其他媒劑中在1與50 mg/kg之間加以評估。分子藉由管飼每日經口(一天一或兩次)投與，此舉自D5至D21進行，D21為獲取樣品之前一天。自D5開始，每隔一天或甚至每天在實驗結束時儘快使用測徑規(滑動測徑規)量測腫瘤。依以下方式進行量測：量測最長長度(L)及垂直於中心之長度(l)，以mm計。接著藉助於求出橢球體積之數學公式：$(l^2\times L)\times0.52$確定體積(以mm^3計)。在獲取樣品之當天，通常為D22，在已量測腫瘤體積

之後藉助於過量戊巴比妥鈉處死小鼠。接著對腫瘤進行清理、照相及稱重。亦移出肺且在boin染色之後對轉移計數。

本發明之拮抗劑只要使腫瘤體積及/或任何數目之肺轉移顯著降低，即視為具有活性。

小鼠中之4T1乳腺癌之實例

在發炎性血管生成模型中被視為具有活性之化合物在1與50 mg/kg之間在小鼠中之4T1乳腺癌模型中加以評估且顯示腫瘤體積降低至多49%且肺轉移之數目減少至多33%。

因此，看來本發明之式(I)化合物由於其FGF拮抗劑效應而活體外及活體內減少血管生成、腫瘤生長及轉移。

一般而言，FGF及其受體藉助於自分泌性(autocrine)、旁分泌性(paracrine)或並列分泌性(juxtacrine)分泌而在癌細胞生長之刺激存在調控異常的現象中起重要作用。此外，FGF及其受體會影響對腫瘤生長以及轉移現象兩者起主要作用的腫瘤血管生成。

血管生成為新毛細血管自預先存在之血管或藉由骨髓細胞之移動及分化產生的過程。因此，內皮細胞之不受控制之增殖與血管母細胞自骨髓移動均可在腫瘤新血管生成過程中觀測到。已活體外及活體內顯示若干生長因子會刺激內皮增殖，且特定言之為FGF-1或a-FGF及FGF-2或b-FGF。此兩種因子誘導增殖、遷移及由所培養之內皮細胞產生蛋白酶且誘導活體內新血管生成。a-FGF及b-FGF藉助

於位於細胞表面處及細胞外基質中之兩種受體與內皮細胞相互作用，該兩種受體為高親和力受體酪胺酸激酶(FGF-R)及低親和力硫酸肝素蛋白聚糖型(HSPG)受體。儘管此兩種因子對內皮細胞之旁分泌作用經廣泛描述，但此等FGF亦可經由自分泌過程對細胞干預。因此，FGF及其受體表示旨在抑制血管生成過程之療法的極相關目標(Keshet E, Ben-Sasson SA., *J. Clin. Invest*, (1999), 第501卷，第104-1497頁；Presta M, Rusnati M, Dell'Era P, Tanghetti E, Urbinati C, Giuliani R等人，*New York: Plenum Publishers*, (2000), 第7-34頁；Billottet C, Janji B, Thiery J.P., Jouanneau J, Oncogene, (2002) 第21卷，第8128-8139頁)。

此外，旨在測定歸因於各種類型腫瘤細胞之FGF及其受體(FGF-R)之表現的系統性研究證明細胞對此兩種因子之反應在所研究之大多數人類腫瘤株系中具有功能。此等結果支持FGF受體拮抗劑亦可抑制腫瘤細胞增殖之假設(Chandler LA, Sosnowski BA, Greenlees L, Aukerman SL, Baird A, Pierce GF., *Int.J.Cancer*, (1999), 第58卷，第81-451頁)。

FGF在前列腺細胞之生長及維持中起重要作用。已在動物模型中與人類體內顯示，細胞對此等因子之反應減弱在前列腺癌之進展中起主要作用。詳言之，在此等病理學病狀中，由腫瘤中存在之纖維母細胞、基質細胞、殘餘基底細胞及內皮細胞產生之a-FGF、b-FGF、FGF-6、FGF-8等

的增加與由腫瘤細胞表現之FGF受體及配位體的增加均被記錄。因此，發生前列腺癌細胞之旁分泌刺激，且此過程似乎為此病理學病狀之主要組分。具有FGF受體拮抗劑活性之化合物，諸如本發明化合物，可代表此等病理學病狀中之療法選擇(Giri D, Ropiquet F., *Clin.Cancer Res.*, (1999), 第71卷，第5-1063頁；Doll JA, Reiher FK, Crawford SE, Pins MR, Campbell SC, Bouck NP., *Prostate*, (2001), 第305卷，第49-293頁)(Sahadevan等人，2007)(Kwabi-Addo等人，2004)。

若干研究顯示在人類乳房腫瘤株系(特定言之MCF7)與腫瘤活檢體中均存在FGF及其受體FGF-R。此等因子似乎在此病理學病狀中負責極具侵襲性之表型之出現且誘導強轉移。因此，具有FGF-R受體拮抗劑活性之化合物，諸如式I化合物，可代表此等病理學病狀中之療法選擇(Vercoutter-Edouart A-S, Czeszak X, Crépin M, Lemoine J, Boilly B, Le Bourhis X等人，*Exp.Cell Res.*, (2001), 第262卷，第59-68頁)(Schwertfeger, 2009)。

癌性黑素瘤為以高頻率誘導轉移且對各種化學療法治療劑極具抗性之腫瘤。血管生成過程在癌性黑素瘤之進展中起主要作用。此外，已顯示轉移發生之機率隨原發腫瘤之血管形成增加而極大增加。黑素瘤細胞產生且分泌各種血管生成因子，包括a-FGF及b-FGF。此外，已顯示藉助於可溶性FGF-R1受體抑制此兩種因子之細胞效應會阻斷活體外黑素瘤腫瘤細胞增殖及存活且阻斷活體內腫瘤進展。因

此，具有FGF受體拮抗劑活性之化合物，諸如本發明化合物，可代表此等病理學病狀中之療法選擇(Rofstad EK, Halsor EF., *Cancer Res.*, (2000)；Yayon A, Ma Y-S, Safran M, Klagsbrun M, Halaban R., *Oncogene*, (1997), 第14卷，第2999-3009頁)。

神經膠質瘤(Glyoma)細胞活體外及活體內產生a-FGF及b-FGF，且在其表面處具有各種FGF受體。因此，表明此兩種因子藉助於自分泌及旁分泌效應而在此類型腫瘤之進展中起關鍵作用。此外，與大多數實體腫瘤類似，神經膠質瘤之進展及其誘導轉移之能力高度依賴於原發腫瘤中之血管生成過程。亦已顯示FGF-R1受體反義分子會阻斷人類星形細胞瘤(astrocytoma)增殖。此外，描述萘磺酸酯衍生物可活體外抑制a-FGF及b-FGF之細胞效應及活體內抑制由此等生長因子誘導之血管生成。腦內注射此等化合物會誘導細胞凋亡之極顯著增加及血管生成之顯著減少，這由大鼠中神經膠質瘤之顯著消退加以反映。因此，具有a-FGF拮抗劑及/或b-FGF拮抗劑及/或FGF受體拮抗劑活性之化合物，諸如本發明化合物，可代表此等病理學病狀中之療法選擇(Yamada SM, Yamaguchi F, Brown R, Berger MS, Morrison RS, *Glia* , (1999), 第76卷，第28-66頁；Auguste P, Gürsel DB, Lemière S, Reimers D, Cuevas P, Carceller F等人，*Cancer Res.*, (2001), 第26卷，第61-1717頁)(Loilome等人，2008)。

亦描述肝癌或肝細胞癌(HCC)之活性血管生成。在活體

內，HCC中之腫瘤進展需要大量供應氧及養分。肝癌為通常具有血管生成性之腫瘤，此係因為觀測到關於動脈血管形成之急劇變化，且由此導致獲得侵襲及轉移潛力(Tanaka等人, 2006)。FGF主動參與HCC內之腫瘤血管生成之發展且常與發炎過程相關。其亦在慢性肝炎及肝硬化之情形下過度表現(Uematsu等人，2005)且血清FGF含量已與HCC之臨床病理學進展相關聯。此外，FGF-R4受體以及FGF-R1已經描述為主動參與HCC腫瘤生成(Huang等人，2006)(Nicholes等人，2002)。因此，本發明之拮抗劑可為肝細胞癌或肝癌之治療選擇。

在NSCLC(非小細胞肺癌)型肺癌中，新近研究顯示b-FGF、FGF-9、FGF-R1及FGF-R2有規律地共表現於NSCLC癌株系中且尤其對諸如吉非替尼(gefitinib)之抗EGFR治療劑具有抗性的株系中。此等表現與NSCLC型腫瘤及主要為對用吉非替尼治療不敏感之類型的腫瘤經由自分泌細胞信號傳導進行增殖以及進行固著非依賴性生長的能力相關聯(Marek等人, 2008)。此外，b-FGF已表明為藉由誘導抗細胞凋亡蛋白BCL-2、BCL-X、XIAP或BIRC3過度表現而在藉由化學療法治療期間之NSCLC細胞存活中起重要作用(Pardo等人，2002, 2003及2006)。因此，FGF受體拮抗劑，諸如本發明之FGF受體拮抗劑，可代表NSCLC型肺癌之療法選擇，單獨或與EGF受體抑制劑或化學療法組合。

在約10%胃癌中，觀測到此FGF-R2基因擴增。此擴增與彌漫型癌症之不良生存預後(vital prognosis)相關。腫瘤細

胞之增殖可具有配位體非依賴性或依賴於由FGF-7進行之旁分泌活化(Turner等人，2010)。因此，本發明之拮抗劑可為胃癌之治療選擇。

更近來，促血管生成劑在白血病及淋巴瘤中之潛在作用已經證明。實際上，一般而言，已報導此等病理學病狀中之細胞純系可由免疫系統天然破壞或轉變成會促進其存活及接著其增殖之血管生成表型。此表型變化藉由特定言之由巨噬細胞過度表現血管生成因子、及/或此等因子自細胞外基質移動來誘導(Thomas DA, Giles FJ, Cortes J, Albitar M, Kantarjian HM., *Acta Haematol*, (2001), 第207卷，第106-190頁)。在血管生成因子中，b-FGF已在許多淋巴母細胞腫瘤細胞株及造血性腫瘤細胞株中被偵測到。FGF受體亦存在於大多數此等株系上，表明誘導此等細胞之增殖之a-FGF及b-FGF的可能自分泌細胞效應。此外，已報導經由旁分泌效應所致之骨髓血管生成與一些此等病理學病狀之進展相關。

更特定言之，已顯示在CLL(慢性淋巴細胞白血病)細胞中，b-FGF誘導抗細胞凋亡蛋白(Bcl2)表現增加，從而導致此等細胞之存活增加，且已顯示b-FGF因此顯著參與此等細胞之癌變。此外，所量測之此等細胞中之b-FGF含量與疾病之臨床增進階段及對此病理學病狀中施用之化學療法(氟達拉濱(fludarabine))之抗性極密切相關。因此，具有FGF受體拮抗劑活性的化合物，諸如本發明化合物，可代表療法選擇，單獨或與氟達拉濱或在此病理學病狀中具有

活性之其他產品組合(Thomas DA, Giles FJ, Cortes J, Albitar M, Kantarjian HM., *Acta Haematol*, (2001), 第207卷，第106-190頁；Gabrilove JL, *Oncologist*, (2001), 第6卷，第4-7頁)。

此外，在許多新近研究中已顯示，FGF及FGF-R主動參與腫瘤及/或內皮細胞對藉由化學療法、放射線療法或另外抗VEGF治療劑進行之治療的抗性。此等抗性使用各種細胞機制，諸如在乳癌對小紅莓(doxorubicin)具抗性之情況下藉由FGF-R4正調控Bcl-xl蛋白(Roidl等人，2009)，或在膀胱腫瘤對順鉑(cisplatin)具抗性之情況下藉由產生FGF-2(Miyake等人，1998)，在急性骨髓白血病細胞對阿糖胞苷(cytarabin)具抗性之情況下藉由FGF2/FGF-R1偶合來活化Pi3K/AKT路徑(Karajannis等人, 2006)；對於對抗雌激素治療劑具抗性之某些乳房腫瘤而言，藉由FGF-1刺激RAS/MAP-K、PI3-K及mTOR路徑(Manuvakhova等人，2006)，來防止細胞凋亡。FGF/FGF-R偶合亦涉及於在胰臟癌(Casanovas等人，2005)或神經膠母細胞瘤(Batchelor等人，2007)之情況下對抗VEGF治療劑之抗性中或另外涉及於放射線療法抗性現象中(Gu等人，2004；Moyal等人，2009)。因此，本發明化合物可與現有療法組合以限制抗性現象之出現。

此外，作為惡性疾病之一種標記之腫瘤侵襲由以下組成：腫瘤細胞自初始贅生性位置易位至周圍宿主組織中，從而允許腫瘤滲透入血管內皮中以進行循環且形成遠離原

發腫瘤之轉移位置。愈來愈多之新近論文表明，腫瘤周邊處之組織架構之變化似乎負責上皮-間葉轉變(EMT)過程。EMT為上皮細胞調節其表型且經由破壞細胞間黏著獲得間葉細胞性質及獲得細胞活動力增加的細胞過程，因此藉由對癌賦予侵襲性及轉移性表型而在腫瘤進展中起主要作用。諸如FGF之生長因子由於對細胞遷移及侵襲之刺激活性，且亦關於FGF受體，由於能夠與鈣黏附蛋白(cadherin)相互作用，因此促進腫瘤細胞遷移而參與此細胞過程(Cowin等人，2005)。本文所述之FGF-R拮抗劑可用於預防許多癌症中之此等轉移階段。

骨髓血管生成過程與CML(慢性骨髓單核細胞性白血病)中之「骨髓外疾病」之間存在關聯。各種研究證明，特定言之藉助於具有FGF受體拮抗劑活性之化合物抑制血管生成可代表此病理學病狀中之療法選擇。

血管平滑肌細胞之增殖及遷移造成動脈之內膜肥大且因此在動脈粥樣硬化中及在血管成形術(angioplasty)及動脈內膜切除術(endoarterectomy)後再狹窄中起主要作用。

活體內研究顯示在頸動脈「球囊損傷(balloon injury)」之病變之後，局部產生a-FGF及b-FGF。在此相同模型中，抗FGF2中和抗體抑制血管平滑肌細胞增殖且因此減少內膜肥大。

由FGF2與諸如沙泊寧(saporin)之分子連接組成之嵌合蛋白活體外抑制血管平滑肌細胞增殖且活體內抑制內膜肥大(Epstein CE, Siegall CB, Biro S, Fu YM, FitzGerald D.,

Circulation, (1991), 第87卷，第84-778頁；Waltenberger J., *Circulation*, (1997), 第96-4083頁)。

因此，FGF受體拮抗劑，諸如本發明化合物，其代表與血管平滑肌細胞增殖相關之病理學病狀(諸如動脈粥樣硬化、血管成形術後再狹窄或植入血管內假體(支架)後再狹窄或在主動脈冠狀動脈繞道(aortocoronary bypass)期間再狹窄)之治療中的療法選擇，單獨或與此等病理學病狀中涉及之其他生長因子(諸如PDGF)之拮抗劑化合物組合。

心肥大回應於由壓力或體積方面之超載(overload)誘導之心室壁應力而發生。此超載可為眾多生理病理學狀態，諸如高血壓、AC(主動脈縮窄)、心肌梗塞及各種血管病症之結果。此病理學病狀之結果為形態、分子及功能變化，諸如心臟肌細胞肥大、基質蛋白累積及胎兒基因再表現。b-FGF牽涉於此病理學病狀中。詳言之，向新生大鼠心肌細胞之培養物中添加b-FGF會改變對應於收縮性蛋白之基因之概況，產生胎兒型基因概況。以補償方式，成年大鼠肌細胞在b-FGF之影響下顯示肥大反應(hypertrophic response)，此反應由抗b-FGF中和抗體阻斷。在b-FGF基因剔除轉殖基因小鼠中活體內進行之實驗顯示，b-FGF為刺激此病理學病狀中之心臟肌細胞肥大的主要因子(Schultz JeJ, Witt SA, Nieman ML, Reiser PJ, Engle SJ, Zhou M等人，*J.Clin. Invest.*, (1999), 第19卷，第104-709頁)。因此，具有FGF受體拮抗劑活性之化合物，諸如本發明化合物代表心臟衰竭及與心臟組織退化相關之任何其他病理學

病狀之治療中的療法選擇。此治療可單獨或與常見治療劑(β-阻斷劑、利尿劑、血管收縮性拮抗劑、抗心律不整劑、抗鈣劑、抗血栓劑等)組合進行。

歸因於糖尿病之血管病症之特徵在於血管反應性及血流量減弱、滲透性過高、增生性反應惡化及基質蛋白沈積增加。更詳言之，a-FGF及b-FGF存在於患有糖尿病性視網膜病變之患者之前視黃醇(preretinol)膜中、底層毛細管之膜中及罹患增生性視網膜病變之患者之玻璃狀液中。在糖尿病相關之血管病症中會形成能夠結合a-FGF與b-FGF兩者之可溶性FGF受體(Tilton RG, Dixon RAF, Brock TA., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, (1997), 第84卷，第6-1671頁)。因此，具有FGF受體拮抗劑活性之化合物，諸如式I化合物代表一種療法選擇，其可單獨使用或與針對此等病理學病狀中涉及其他生長因子(諸如VEGF)之拮抗劑化合物組合使用。

纖維化為在組織病變之後異常形成瘢痕組織，且會導致受影響器官之慢性及進行性損害，由此可導致受影響器官之嚴重功能障礙。其可發生在所有組織中，但主要發生於暴露到化學或生物侵襲之器官，諸如肺、皮膚、腎、消化道、肝等中。FGF藉由促進纖維母細胞產生及累積細胞外基質、促進該等纖維母細胞增殖及浸潤入諸如腎或肺之許多器官中而參與此細胞過程(Khalil等人，2005)(Strutz等人，2003)。此等FGF之活性之拮抗劑(諸如本發明之分子)可單獨或組合用於治療纖維化。

類風濕性關節炎(RA)為一種病因未知之慢性疾病。儘管其影響許多器官，但最嚴重之RA形式為關節中導致破壞的進行性滑膜發炎。血管生成似乎顯著影響此病理學病狀之進展。因此，已在滑膜組織及罹患RA之患者之關節液中偵測到a-FGF及b-FGF，表示此生長因子涉及此病理學病狀之起始及/或進展中。在大鼠中之AIA模型(佐劑誘發之關節炎模型)中，已顯示b-FGF之過度表現會增加疾病嚴重性，而抗b-FGF中和抗體會阻斷RA進展(Malemud, 2007)(Yamashita A, Yonemitsu Y, Okano S, Nakagawa K, Nakashima Y, Irisa T等人，*J.Immunol.*, (2002), 第57卷，第168-450頁；Manabe N, Oda H, Nakamura K, Kuga Y, Uchida S, Kawaguchi H, *Rheumatol*, (1999), 第20卷，第38-714頁)。因此，本發明化合物代表此病理學病狀中之療法選擇。

新近科學論文證明神經痛涉及b-FGF。詳言之，在脊髓病變之後在星形細胞中觀測到星形膠質細胞b-FGF產量增加(Madiai等人，2003)。此b-FGF會促進歸因於接觸或異常疼痛之神經痛。使用抗FGF2中和抗體進行治療會減輕此機械性異常疼痛(Madiai等人，2005)。本發明之拮抗劑為藉由抑制FGF-2對此等受體之效應而發揮作用的疼痛治療選擇。

亦已描述具有促血管生成活性之生長因子(諸如FGF-1及FGF-2)之含量在罹患骨關節炎之患者之滑液中極大增加。在此類型之病理學病狀中，記錄到促血管生成因子與抗血

管生成因子之間的平衡之可觀變化，該變化會誘導新血管之形成及因此造成非血管形成結構(諸如關節軟骨或椎間盤)之血管形成。因此，血管生成表示骨形成(骨刺)之關鍵因素，因此促進疾病進展。另外，新血管之神經支配亦可促進與此病理學病狀相關之慢性疼痛(Walsh DA., Curr Opin Rheumatol. 2004年9月；16(5):609-15)。因此，本發明化合物代表此病理學病狀之療法選擇。

IBD(發炎性腸病)包括兩種形式之慢性腸發炎疾病：UC(潰瘍性結腸炎)及克羅恩氏病(Crohn's disease，CD)。IBD之特徵在於免疫功能障礙，其反映在由發炎性細胞激素不當產生所誘導形成之局部微血管系統。這種源於發炎之血管生成會導致由血管收縮誘發之腸缺血。已在罹患此等病理學病狀之患者中量測到b-FGF的高度循環含量及局部含量(Kanazawa S, Tsunoda T, Onuma E, Majima T, Kagiyama M, Kkuchi K., *American Journal of Gastroenterology*, (2001), 第28卷，第96-822頁；Thorn M, Raab Y, Larsson A, Gerdin B, Hallgren R., *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, (2000), 第12卷，第35-408頁)。在發炎性血管生成模型中展現高抗血管生成活性之本發明化合物代表此等病理學病狀中之療法選擇。

具有可觀發炎性組分且經描述強烈牽涉FGF及FGF-R之另一疾病為良性前列腺增生(BPH)。BPH為一種與老化相關之疾病，其特徵在於腺性組織增生及尿道周圍基質增生直至阻塞尿道。在細胞層面上，此病理學病狀涉及基底細

胞增生、基質質量增加、基質沈積增強或另外組織彈性降低(Untergasser等人，2005)。FGF，且特定言之為FGF-7或KGF以及FGF-2或FGF-17藉由刺激前列腺基質及上皮細胞增殖而參與此疾病之發展(Wang 2008、Boget 2001、Giri 2001)。此外，FGF藉由與TGF-β組合改變上皮細胞/基質細胞相互作用而促進轉分化步驟(Untergasser 2005)。最終，在BPH中，諸如FGF-R1之某些受體過度表現，從而促進誘導該病理學病狀且增強FGF-2之旁分泌效應(Boget 2001)。因此，此等FGF之效應之拮抗劑為良性前列腺增生之治療選擇。

牛皮癬為一種由表皮角質細胞過度增生引起之慢性皮膚病，而透明細胞棘皮瘤(clear cell acanthoma，CCA)為一種亦涉及角質細胞異常增殖之表皮良性贅瘤。儘管潛伏病因不同，但此兩種皮膚病具有類似組織學特徵：表皮變厚、淋巴細胞及嗜中性白血球之發炎性浸潤、乳頭狀毛細管擴張及扭曲。在這兩種情況下，KGF或FGF-7在病理學病狀之發展中起主要作用(Kovacs等人，2006)(Finch等人，1997)。使用本發明之拮抗劑使得有可能延緩此等皮膚病之發展。

FGF-R1、FGF-R2及FGF-R3受體涉及於時序(chronogenesis)及骨生成過程中。導致始終活化之FGF-R表現之突變已與許多由骨架畸形反映之人類遺傳性疾病相關聯，該等疾病為諸如菲佛症候群(Pfeiffer syndrome)、克魯宗症候群(Crouzon syndrome)、阿博特症候群(Apert

syndrome)、傑克遜-外斯症候群(Jackson-Weiss syndrome)及比爾-史蒂文森皮膚迴旋症候群(Bear-Stevenson cutis gyrate syndrome)。一些此等突變更特定言之影響FGF-R3受體，導致特定言之軟骨發育不全(ACH)、軟骨發育過低症(HCH)及TD(致死性畸胎(thanatophoric dysplasia))；其中ACH為最常見形式之侏儒症。根據生物化學觀點，此等受體之持續活化經由在不存在配位體下之受體二聚化而發生(Chen L., Adar R., Yang X. Monsonego E.O., LI C., Hauschka P.V, Yagon A.及Deng C.X., (1999), *The Journ. Of Clin. Invest.*, 第104卷，n° 11, 第1517-1525頁)。因此，展現FGF拮抗劑或FGF受體拮抗劑活性且抑制FGF-R依賴性細胞內信號傳導之本發明化合物代表此等病理學病狀中之療法選擇。

亦已知脂肪組織為一種在成人體內可發育或退化之稀少組織。此組織經高度血管化且極緻密之微血管網狀結構環繞各脂肪細胞。此等觀測結果已導致測試抗血管生成劑對成人體內之脂肪組織發育的影響。因此，在ob/ob小鼠之藥理學模型中，似乎血管生成之抑制係由小鼠重量顯著減輕反映(Rupnick MA等人，(2002), *PNAS*, 第99卷，n° 16, 第10730-10735頁)。此外，FGF似乎為人類體內之脂肪生成之關鍵調控劑(Hutley等人，2004)。因此，具有強力抗血管生成活性之FGF受體拮抗劑化合物可代表肥胖相關之病理學病狀的療法選擇。

憑藉低毒性及藥理學及生物學性質，本發明化合物適用

於治療及預防具有高度血管形成之任何癌，諸如肺癌、乳癌、前列腺癌、食道癌、胰臟癌、肝癌、結腸癌或腎癌；或誘導轉移之任何癌，諸如結腸癌、乳癌、肝癌或胃癌、或黑素瘤；或以自分泌方式對a-FGF或b-FGF敏感之任何癌，或另外適用於神經膠質瘤型病理學病狀、淋巴瘤及白血病，或最後適用於任何療法抗性現象。此等化合物代表療法選擇，單獨或與化學療法、放射線療法或任何其他適合治療組合。本發明化合物亦適用於治療及預防心血管疾病，諸如動脈粥樣硬化、或血管成形術後再狹窄；治療與在植入血管內支架及/或主動脈冠狀動脈繞道或其他血管移植物之後出現之併發症相關的疾病、及心肥大或糖尿病之血管併發症，諸如糖尿病性視網膜病變。本發明化合物亦適用於治療及預防慢性發炎疾病，諸如類風濕性關節炎、IBD或良性前列腺增生。最後，本發明化合物可用於治療及預防軟骨發育不全(ACH)、軟骨發育過低症(HCH)及TD(致死性畸胎)，以及治療肥胖。

本發明產物亦適用於治療及預防黃斑變性(macular degeneration)，特定言之年齡相關之黃斑變性(或ARMD)。成人視力喪失之主要特徵為新血管生成及隨後出血，由此導致眼中之大量功能性病症且由早期失明加以反映。近來，研究眼新血管生成現象中涉及之機制已使得有可能證明此等病理學病狀中涉及促血管生成因子。藉由使用雷射誘導之脈絡膜血管新生模型，已有可能確認本發明產物亦使得有可能調節脈絡膜之新血管生成。

此外，本發明產物可用於治療或預防特定言之歸因於抗癌化學療法之血小板減少。實際上已證明本發明產物可改良化學療法期間之循環血小板含量。

最後，本發明產物適用於治療及預防皮膚病，諸如牛皮癬或透明細胞棘皮瘤；對抗肝、腎或肺纖維化之進展；以及治療神經痛。

根據本發明之另一態樣，本發明之一標的為包含式(I)化合物或其與醫藥學上可接受之酸或鹼的加成鹽，或另外式(I)化合物之水合物或溶劑合物的藥劑。

根據本發明之另一態樣，本發明係關於包含本發明之式(I)化合物作為活性成分之醫藥組合物。此等醫藥組合物含有有效劑量之至少一種本發明化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽或水合物或溶劑合物，以及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。根據所要醫藥形式及投藥方法，該等賦形劑係選自熟習此項技術者已知之常用賦形劑。

在用於經口、舌下、皮下、肌肉內、靜脈內、表面、局部、氣管內、鼻內、經皮或經直腸投藥之本發明之醫藥組合物中，以上式(I)活性成分或其視情況選用之鹽、溶劑合物或水合物可與習知醫藥賦形劑混合以單位投藥形式向動物及人類投與以預防或治療以上提及之病症或疾病。

適合單位投藥形式包含用於經口投藥之形式，諸如錠劑、軟質或硬質凝膠膠囊劑、散劑、顆粒劑及經口溶液或懸浮液；舌下、經頰、氣管內、眼內或鼻內投藥形式；用於藉由吸入投藥之形式；表面、經皮、皮下、肌肉內或靜

脈內投藥形式；經直腸投藥形式及植入物。對於表面用藥，本發明化合物可以乳膏、凝膠劑、軟膏或洗劑形式使用。

本發明之醫藥組合物較佳經口投與。

舉例而言，本發明化合物之呈錠劑形式之單位投藥形式可包含以下組分：

本發明化合物	50.0 mg
甘露糖醇	223.75 mg
羧甲基纖維素鈉	6.0 mg
玉米澱粉	15.0 mg
羥丙基甲基纖維素	2.25 mg
硬脂酸鎂	3.0 mg

本發明亦係關於如上所定義之醫藥組合物，其為藥劑。

本發明之一標的亦為如上所定義之式(I)化合物之用途，其用於治療及預防需要調節FGF之疾病。

本發明之一標的亦為如上所定義之式(I)化合物之用途，其用於治療及預防癌症，特定言之具有高度血管形成之癌，諸如肺癌、乳癌、前列腺癌、胰臟癌、結腸癌、腎癌及食道癌；誘導轉移之癌症，諸如結腸癌、肝癌及胃癌、黑素瘤、神經膠質瘤、淋巴瘤及白血病。

本發明之式(I)化合物可單獨或與一或多種具有抗血管生成活性之化合物或一或多種細胞毒性化合物(化學療法)組合，或另外與輻射治療組合加以投與。因此，本發明之一標的亦為如上所定義之式(I)化合物的用途，其與一或多種

抗癌活性成分及/或與放射線療法組合。

本發明之一標的亦為如上所定義之式(I)化合物之用途，其係用於治療及預防心血管疾病，諸如動脈粥樣硬化或血管成形術後再狹窄；與在植入血管內支架及/或主動脈冠狀動脈繞道或其他血管移植物之後出現之併發症相關的疾病；心肥大；或糖尿病之血管併發症，諸如糖尿病性視網膜病變。

本發明之一標的亦為如上所定義之式(I)化合物之用途，其係用於治療或預防慢性發炎疾病，諸如類風濕性關節炎或IBD。

本發明之一標的亦為如上所定義之式(I)化合物之用途，其係用於治療或預防骨關節炎、軟骨發育不全(ACH)、軟骨發育過低症(HCH)及TD(致死性畸胎)。

本發明之一標的亦為如上所定義之式(I)化合物之用途，其係用於治療或預防肥胖。

本發明之一標的亦為如上所定義之式(I)化合物之用途，其係用於治療或預防黃斑變性，諸如年齡相關之黃斑變性(ARMD)。

用於經口投藥之本發明組合物含有0.01至700 mg之推薦劑量。可能存在較高或較低劑量為適當的特定病例；此等劑量不脫離本發明之情形。根據慣例，適於各患者之劑量由醫師根據投藥方法及患者之年齡、體重及反應，且亦根據疾病進展程度加以確定。

根據本發明之另一態樣，本發明亦係關於一種治療以上

指示之病理學病狀的方法，其包含向患者投與有效劑量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物。

201217370

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：100123929

※ 申請日：100.7.6 ※IPC 分類：~~C07D~~; A61K

C07D 471/04 (2006.01)
31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

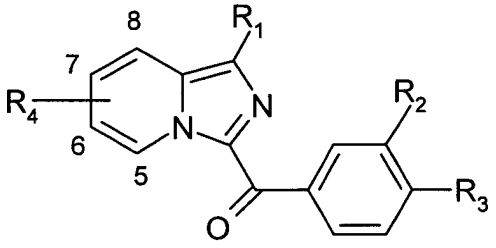
一、發明名稱：（中文/英文）

咪唑并吡啶衍生物、其製造方法及其治療用途

IMIDAZOPYRIDINE DERIVATIVES, PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC USE THEREOF

二、中文發明摘要：

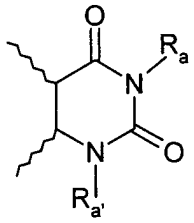
本發明係關於對應於式(I)之化合物：



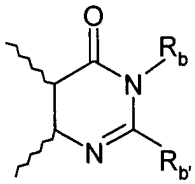
(I)

其中

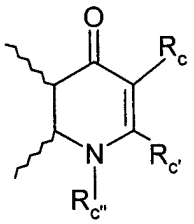
- R_2及R_3連同其所連接之苯基核之碳原子一起形成對應於以下式(A)、(B)或(C)之一的6員含氮雜環：



(A)



(B)



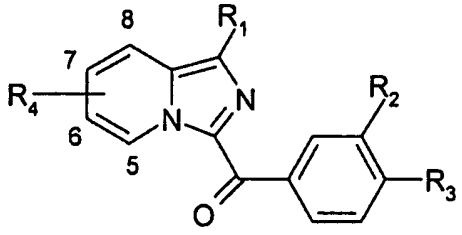
(C)

其中波形線表示R_2及R_3所連接之苯基核。

本發明亦係關於製造方法及治療用途。

三、英文發明摘要：

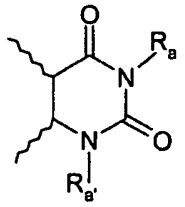
The invention relates to compounds corresponding to formula (I):



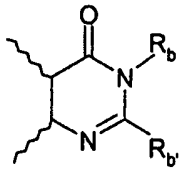
(I)

in which

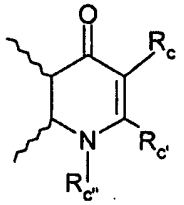
- R_2 and R_3 together form, with the carbon atoms of the phenyl nucleus to which they are attached, a 6-membered nitrogenous heterocycle corresponding to one of formula (A), (B) or (C) below:



(A)



(B)



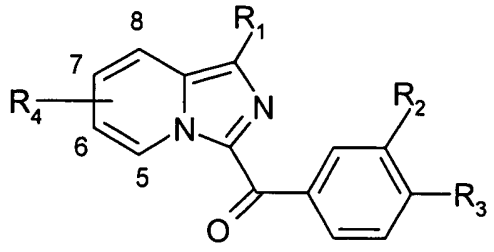
(C)

in which the wavy lines represent the phenyl nucleus to which R_2 and R_3 are attached.

Preparation process and therapeutic use.

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物：



(I)

其中：

R_1表示

氫原子或鹵素原子，

烷基，視情況經-$COOR_5$取代，

烯基，視情況經-$COOR_5$取代，

-$COOR_5$或-$CONR_5R_6$基團，

-NR_5COR_6或-NR_5-SO_2R_6基團，

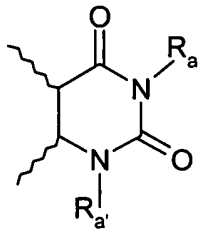
或

芳基，特定言之為苯基，或雜芳基，該芳基或雜芳基視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子、烷基、環烷基、-$COOR_5$、-CF_3、-OCF_3、-CN、-$C(NH_2)NOH$、-OR_5、-O-Alk-$COOR_5$、-O-Alk-NR_5R_6、-O-Alk-NR_7R_8、-Alk-OR_5、-Alk-$COOR_5$、-$CONR_5R_6$、-CO-NR_5-OR_6、-CO-NR_5-SO_2R_7、-$CONR_5$-Alk-NR_5R_6、-$CONR_5$-Alk-NR_7R_8、-Alk-NR_5R_6、-NR_5R_6、-$NC(O)N(CH_3)_2$、-CO-Alk、-$CO(OAlk)_nOH$、COO-Alk-NR_5R_6、COO-Alk-NR_7R_8及5員雜芳基，該等雜芳基視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及烷基、-CF_3、

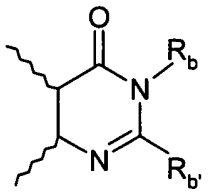
-CN、-$COOR_5$、-Alk-OR_5、-Alk-$COOR_5$、-$CONR_5R_6$、-$CONR_7R_8$、-CO-NR_5-OR_6、-CO-NR_5-SO_2R_6、-NR_5R_6及-Alk-NR_5R_6基團，或經羥基或經氧原子取代，

n為在1至3之範圍內之整數，

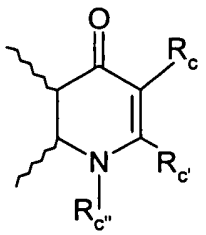
R_2及R_3連同其所連接之苯基核之碳原子一起形成對應於以下式(A)、(B)或(C)之一的6員含氮雜環：



(A)



(B)



(C)

其中該等波形線表示R_2及R_3所連接之苯基核，且：

R_a表示氫原子或烷基、鹵烷基、-Alk-CF_3、-Alk-$COOR_5$、-Alk'-$COOR_5$、-Alk-$CONR_5R_6$、-Alk'-$CONR_5R_6$、-Alk-$CONR_7R_8$、-Alk-NR_5R_6、-AlkCONR_5-OR_6、-Alk-NR_7R_8、-Alk-環烷基、-Alk-O-R_5、-Alk-S-R_5、-Alk-CN、-OR_5、-OAlk$COOR_5$、-NR_5R_6、-NR_5-$COOR_6$、-Alk-芳基、-Alk-O-芳基、-Alk-O-雜芳基、-Alk-雜芳基或雜芳基，其中該芳基或雜芳基視情況經一或多個鹵素原子及/或烷基、環烷基、-CF_3、-OCF_3、-O-R_5或-S-R_5基團取代，

$R_{a'}$表示氫原子或直鏈烷基、分支鏈烷基、環狀烷基或部分環狀烷基、或-Alk-OR_5、-Alk-NR_5R_6或-Alk-NR_7R_8基團，$R_{a'}$視情況經一或多個鹵素原子取代，

R_b表示氫原子或烷基或-Alk-$COOR_5$基團，

$R_{b'}$表示氫原子或烷基、鹵烷基、環烷基、苯基或-Alk-$COOR_5$基團，

R_c表示氫原子或烷基、-CN、-$COOR_5$、-CO-NR_5R_6、-$CONR_7R_8$、-CO-NR_5-Alk-NR_5R_6、-$CONR_5$-Alk-OR_5、-$CONR_5SO_2R_5$、-Alk-芳基或-Alk-雜芳基，其中該芳基或雜芳基視情況經一或多個鹵素原子及/或烷基、環烷基、-CF_3、-OCF_3、-O-烷基或-S-烷基取代，

$R_{c'}$表示氫原子或烷基，

$R_{c''}$表示氫原子或烷基、烯基、鹵烷基、環烷基、-Alk-NR_5R_6、-Alk-NR_7R_8、-Alk-OR_5或-Alk-SR_5基團，

R_4位於咪唑并吡啶核之6、7或8位上，表示：

氫原子，

-$COOR_5$基團，

-CO-NR_5-Alk-NR_5R_6基團，

-CO-NR_5-Alk-NR_7R_8基團，或

-CO-NR_5-Alk-OR_6基團，

R_5及R_6可相同或不同，表示氫原子、鹵烷基或烷基、環烷基或Ms基團，

R_7及R_8可相同或不同，表示氫原子或烷基或苯基，或R_7及R_8一起形成可視情況含有雜原子之3至8員飽和環，

Alk表示直鏈或分支鏈伸烷基鏈，且

Alk'表示直鏈、分支鏈、環狀或部分環狀伸烷基鏈，

視情況呈其醫藥學上可接受之鹽形式。

2. 如請求項1之化合物，其中R_1表示：

氫原子或鹵素原子，

烷基，其未經取代或經-$COOR_5$取代，

烯基，其未經取代或經-$COOR_5$取代，

-$COOR_5$基團，

-$CONR_5R_6$基團，

-NR_5-SO_2R_6基團，或

苯基，視情況經一或兩個選自以下之基團取代：

鹵素原子；

烷基，視情況經-$COOR_5$取代；

-CN、-$C(NH_2)NOH$、-$COOR_5$、-$CONR_5R_6$、-CO-NR_5-OR_6、-CO-NR_5-SO_2R_6、-COAlk、-$CO(OAlk)_nOH$、-OR_5、-OCF_3、-O-Alk-$COOR_5$、-Alk-OR_5、-NR_5R_6或-$NC(O)N(CH_3)_2$基團，

5員雜芳基，視情況經烷基及/或羥基或氧原子取代，

其中R_5及R_6可相同或不同，表示氫原子或視情況經-NR_7R_8基團取代之烷基，

R_7表示氫原子、含有1或2個碳原子之烷基、或苯基，n為在1至3之範圍內之整數，或

雜芳基，其視情況縮合及/或視情況經一或兩個選自烷

基、OR_5、$-COOR_5$、$-NR_5R_6$及環烷基之基團及氧原子取代，其中R_5及R_6可相同或不同，表示氫原子或含有1或2個碳原子之烷基，

視情況呈其醫藥學上可接受之鹽形式。

3. 如請求項1之化合物，其中R_2及R_3連同其所連接之苯基核之碳原子一起形成對應於如請求項1中所定義之式(A)及(B)之任一者的6員含氮雜環，該化合物視情況呈其醫藥學上可接受之鹽形式。

4. 如請求項1之化合物，其中R_2及R_3連同其所連接之苯基核之碳原子一起形成對應於如請求項1中所定義之式(A)的6員含氮雜環，該化合物視情況呈其醫藥學上可接受之鹽形式。

5. 如前述請求項中任一項之化合物，其中式(A)或(B)致使：

R_a表示氫原子或烷基，視情況經一或多個鹵素取代；$-AlkCONR_5R_6$；鹵烷基；$-CH_2-COOR_5$；-Alk-雜芳基；-Alk-O-苯基或-Alk-苯基，其中該苯基視情況經一或兩個烷基及/或OR_5及/或鹵素原子取代；-Alk-環烷基，

$R_{a'}$表示氫原子或直鏈烷基、分支鏈烷基、環狀烷基或部分環狀烷基、或$-CH_2-OR_5$或$-Alk-NR_5R_6$基團，

R_b表示氫原子或烷基，

$R_{b'}$表示氫原子或烷基、苯基或$-CH_2-COOR_5$基團，

其中該等烷基含有1至6個碳原子，R_5係如請求項1中所述，

視情況呈其醫藥學上可接受之鹽形式。

6. 如前述請求項中任一項之化合物，其中R_4表示氫原子或-COOH、-CO-NH-Alk-NR_7R_8或-CO-NH-Alk-OH基團、或為較佳含有1至3個碳原子之未經取代之烷基，其中Alk、R_7及R_8係如請求項1中所述。

7. 如前述請求項中任一項之化合物，其選自以下化合物：

6-(咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基羰基)-3-丙基喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮，

3-{3-[(2,4-二側氧基-3-丙基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}苯甲酸，

3-[(2,4-二側氧基-3-丙基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸，

3-(3-{[3-(4-氟苯甲基)-1-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]羰基}咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)苯甲酸，

3-{3[(2,4-二側氧基-3-丙基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}苯甲醯胺，

6-({1-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基}羰基-3-丙基喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮，

6-({1-[3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基}羰基)-3-丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮，

N-{3-[(2,4-二側氧基-3-丙基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}甲烷磺醯胺，

3-(3-{[3-(4-氟苯甲基)-1-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]羰基}咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)苯甲酸2-嗎

啉-4-基-乙酯，

N-[2-(二甲胺基)乙基]-3-(3-{[3-(4-氟苯甲基)-1-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]羰基}咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)苯甲醯胺，

3-(3-{[3-(4-氟苯甲基)-1-丙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]羰基}咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)苯甲酸，

3-(4-氟苯甲基)-1-甲基-6-[(1-吡啶-3-基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)羰基]喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮，

3-{3-[(2-甲基-4-側氧基-3-丙基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}苯甲酸，

3-{3-[(2-甲基-4-側氧基-3-丙基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)羰基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基}苯甲醯胺，

6-(咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基羰基)喹唑啉-4(3*H*)-酮，

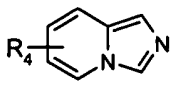
N,*N*,1,2-四甲基-4-側氧基-6-{[1-(吡啶-3-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基]羰基}-1,4-二氫喹啉-3-甲醯胺，

3-[3-({3-[2-(4-氟苯氧基)乙基]-1-丙基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基}羰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]苯甲酸，

視情況呈其醫藥學上可接受之鹽形式。

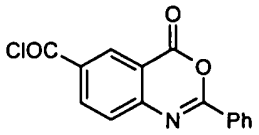
8. 一種製造如請求項1至7中任一項之式(I)化合物之方法，其中R_2及R_3一起形成如請求項1中所定義之式(A)之含氮雜環，其中R_1及$R_{a'}$表示氫原子，該方法之特徵在於：

由式(IV)化合物



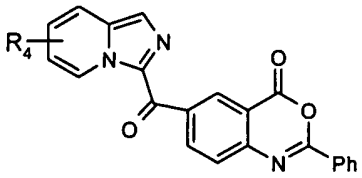
(IV)

其中R_4係如請求項1中所定義，與式(V)化合物縮合，



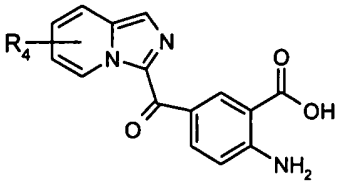
(V)

以獲得式(VI)化合物



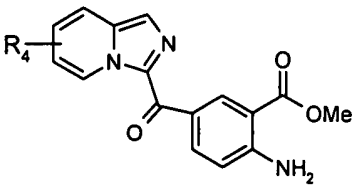
(VI)

該式(VI)化合物經過鹼性水解反應，獲得式(VII)化合物：



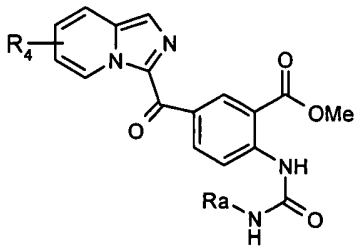
(VII)，

進行該式(VII)化合物之酯化反應，獲得式(VIII)化合物，



(VIII)

該式(VIII)化合物經過三光氣之作用，形成對應於該化合物(VIII)之異氰酸酯，且接著此異氰酸酯與R_a係如請求項1中所定義之式R_aNH_2之胺縮合，獲得式(IX)之脲，

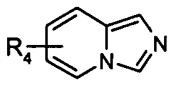


(IX)

該式(IX)之脲在鹼性介質中進行環化反應。

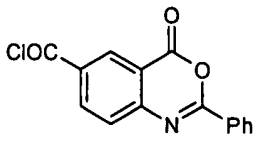
9. 一種製造如請求項1至7中任一項之式(I)之衍生物的方法，其中R_2及R_3一起形成如請求項1中所定義之式(A)之含氮雜環，R_1係如請求項1中所定義，其限制條件為R_1不表示氫原子，且R_4係如請求項1中所定義，該方法之特徵在於：

由式(IV)化合物



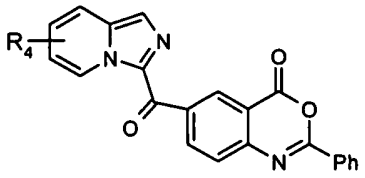
(IV)

其中R_4係如請求項1中所定義，與式(V)化合物縮合，



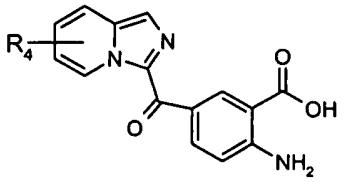
(V)

以獲得式(VI)化合物



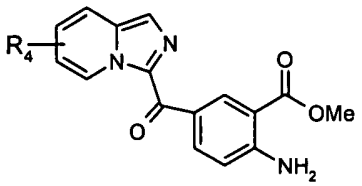
(VI)

該式(VI)化合物經過鹼性水解反應，獲得式(VII)化合物：



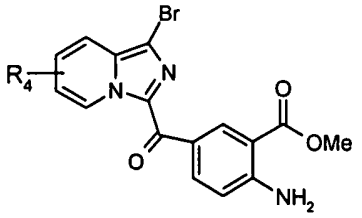
(VII)，

進行該式(VII)化合物之酯化反應，獲得式(VIII)化合物，



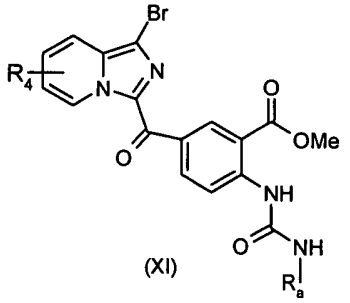
(VIII)

該式(VIII)化合物經過溴化反應，獲得式(X)化合物：



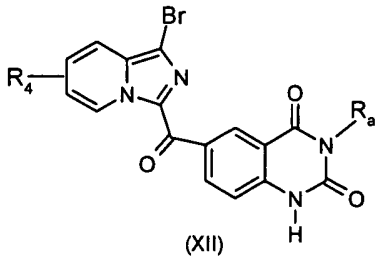
(X)

該式(X)之衍生物經過三光氣之作用，形成對應於該式(X)化合物之異氰酸酯，其與R_a係如請求項1中所定義之式R_aNH_2之胺縮合，獲得式(XI)之脲：



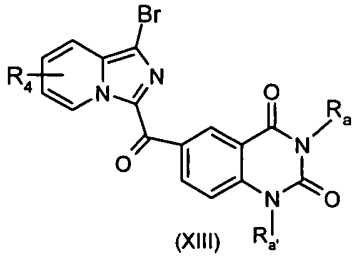
(XI)

該式(XI)化合物在鹼性介質中進行環化反應，獲得式(XII)化合物，



(XII)

該式(XII)化合物在鹼及$R_{a'}$係如請求項1中所定義之鹵化衍生物$R_{a'}X$存在下進行烷基化反應，獲得式(XIII)化合物：



(XIII)

該式(XIII)化合物在鈀催化劑、配位體及鹼存在下：

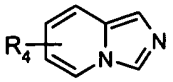
根據鈴木偶合法，與苯基硼酸或雜芳基硼酸或苯基硼酸酯或雜芳基硼酸酯衍生物反應，

或與二苯甲酮亞胺發生亞胺化反應，隨後進行酸水解且與式R_6SO_2Cl之磺醯氯發生烷基化反應，

或與氰化鋅發生氰化反應，隨後進行酸水解且與R_5及R_6係如請求項1中定義之胺$R_5R_6NH_2$發生酯化反應或肽偶合反應。

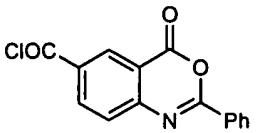
10. 一種製造如請求項1至7中任一項之式(I)化合物之方法，其中R_2及R_3一起形成如請求項1中所定義之式(A)之含氮雜環，且其中R_1及R_4表示如請求項1中所定義之基團，其限制條件為R_1不為氫原子，該方法之特徵在於：

由式(IV)化合物



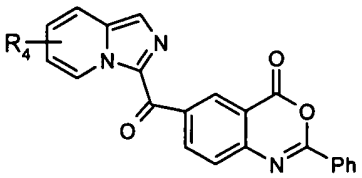
(IV)

其中R_4係如請求項1中所定義，與式(V)化合物縮合，



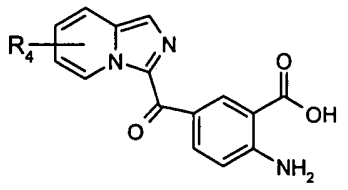
(V)

以獲得式(VI)化合物



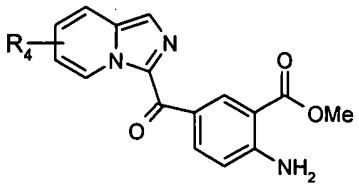
(VI)

該式(VI)化合物經過鹼性水解反應，獲得式(VII)化合物：



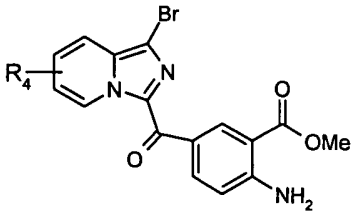
(VII)

進行該式(VII)化合物之酯化反應，獲得式(VIII)化合物：



(VIII)

該式(VIII)化合物經過溴化反應，獲得式(X)化合物：



(X)

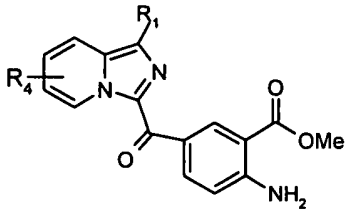
該式(X)化合物在鈀催化劑、配位體及鹼存在下：

根據鈴木偶合法，與苯基硼酸或雜芳基硼酸或苯基硼酸酯或雜芳基硼酸酯衍生物反應，

或與二苯甲酮亞胺發生亞胺化反應，隨後進行酸水解且與式R_6SO_2Cl之磺醯氯發生烷基化反應，

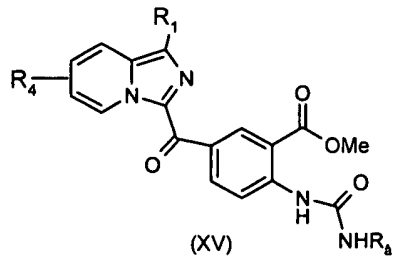
或與氯化鋅發生氰化反應，隨後進行酸水解且與R_5及R_6如請求項1中定義之胺$R_5R_6NH_2$發生酯化反應或肽偶合反應，

以獲得式(XIV)化合物：



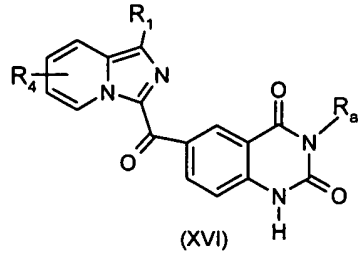
(XIV)

該式(XIV)之衍生物經過三光氣之作用，以形成相應異氰酸酯，所獲得之該異氰酸酯與式R_aNH_2之胺縮合，獲得式(XV)之脲，其中R_a係如請求項1中所定義：



(XV)

該式(XV)之衍生物在鹼性介質中進行環化反應，以獲得式(XVI)化合物：



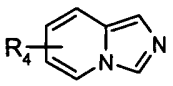
(XVI)

該式(XVI)化合物在鹼及R_a係如請求項1中所定義且X為鹵素之鹵化衍生物R_a-X存在下進行烷基化反應。

11. 一種製造如請求項1至7之式(I)化合物之方法，其中R_2及R_3一起形成式(A)之含氮雜環且其中R_1表示如請求項1中所定義之基團，其限制條件為R_1不表示氫原子，R_4係如

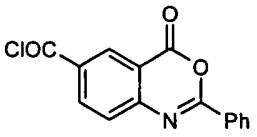
請求項1中所定義，該方法之特徵在於：

由式(IV)化合物



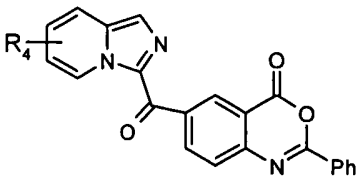
(IV)

其中R_4係如請求項1中所定義，與式(V)化合物縮合，



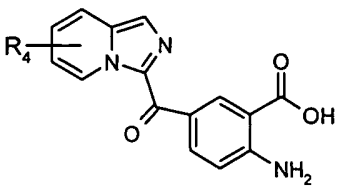
(V)

以獲得式(VI)化合物



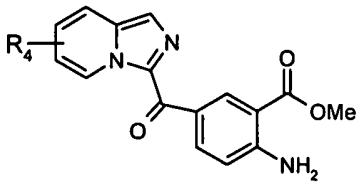
(VI)

該式(VI)化合物經過鹼性水解反應，獲得式(VII)化合物：



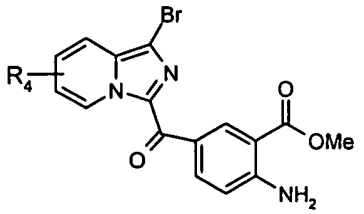
(VII)，

進行該式(VII)化合物之酯化反應，獲得式(VIII)化合物，



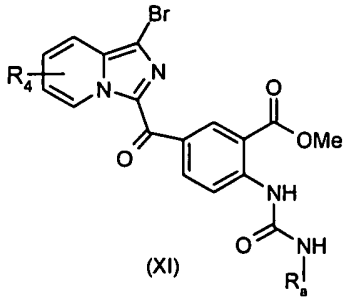
(VIII)

該式(VIII)化合物經過溴化反應，獲得式(X)化合物：



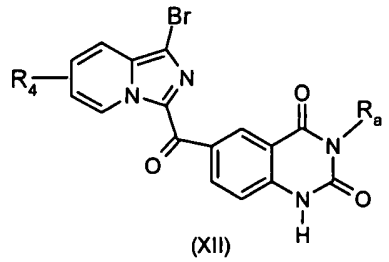
(X)

該式(X)之衍生物經過三光氣之作用，且形成對應於該式(X)化合物之異氰酸酯，其與R_a係如請求項1中所定義之式R_aNH_2之胺縮合，獲得式(XI)之脲：



(XI)

該式(XI)化合物在鹼性介質中進行環化反應，獲得式(XII)化合物，



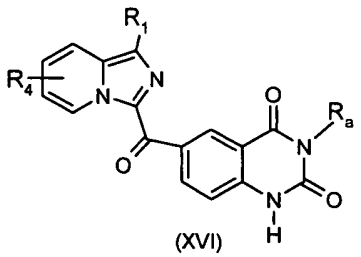
(XII)

該式(XII)化合物在鈀催化劑、配位體及鹼存在下

根據鈴木偶合法，與苯基硼酸或雜芳基硼酸或苯基硼酸酯或雜芳基硼酸酯衍生物反應，

或與二苯甲酮亞胺發生亞胺化反應，隨後進行酸水解且與式R_6SO_2Cl之磺醯氯發生磺醯化反應，

或與氰化鋅發生氰化反應，隨後進行酸水解且與R_5及R_6係如請求項1中所定義之胺$R_5R_6NH_2$發生酯化反應或肽偶合反應，獲得式(XVI)化合物，其中R_1係如請求項1中所定義，其限制條件為R_1不表示氫原子，

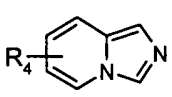


(XVI)

該式(XVI)化合物在鹼及R_a'係如請求項1中所定義且X為鹵素之鹵化衍生物R_a'X存在下進行烷基化反應。

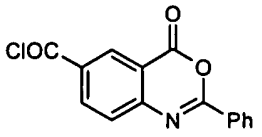
12. 一種製造如請求項1至7之式(I)化合物之方法，其中R_2及R_3一起形成如請求項1中所定義之式(B)之含氮雜環，R_4係如請求項1中所定義，且R_1表示氫原子，該方法之特徵在於：

由式(IV)化合物



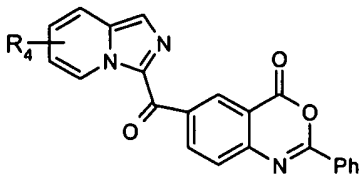
(IV)

其中R_4係如請求項1中所定義，與式(V)化合物縮合，



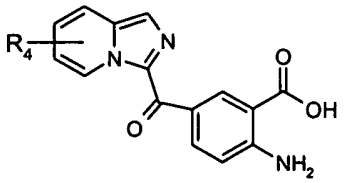
(V)

以獲得式(VI)化合物



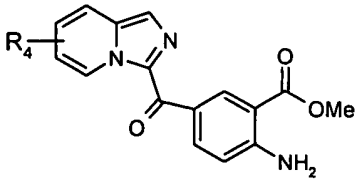
(VI)

該式(VI)化合物經過鹼性水解反應，獲得式(VII)化合物：



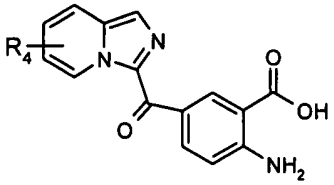
(VII)，

進行該式(VII)化合物之酯化反應，獲得式(VIII)化合物，



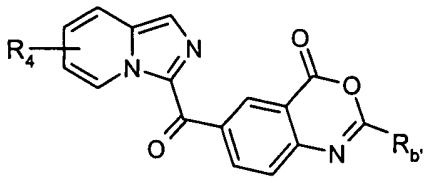
(VIII)

該化合物(VIII)經過皂化反應，獲得化合物(XXIV)：



(XXIV)

該化合物(XXIV)接著與烷基或芳基酸酐$(R_{b'}CO)_2O$發生縮合反應，獲得式(XVII)化合物，

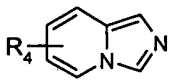


(XVII)

該式(XVII)化合物與胺R_bNH_2發生縮合反應，其中R_b及$R_{b'}$係如請求項1中所定義。

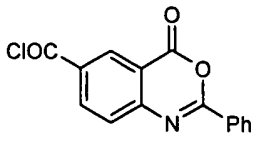
13. 一種製造如請求項1至7之式(I)化合物之方法，其中R_2及R_3一起形成如請求項1中所定義之式(B)之含氮雜環，R_4係如請求項1中所定義且R_1係如請求項1中所定義，其限制條件為R_1不表示氫原子，該方法之特徵在於：

由式(IV)化合物



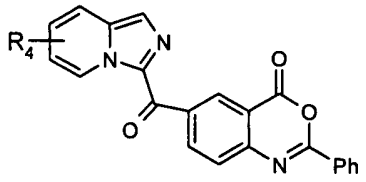
(IV)

其中R_4係如請求項1中所定義，與式(V)化合物縮合：



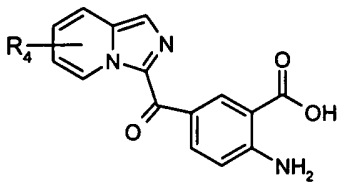
(V)

以獲得式(VI)化合物：



(VI)

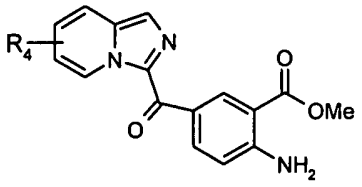
該式(VI)化合物經過鹼性水解反應，獲得式(VII)化合物：



(VII)

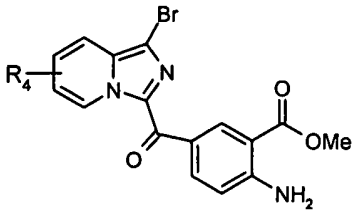
，

進行該式(VII)化合物之酯化反應，獲得式(VIII)化合物：



(VIII)

該式(VIII)化合物經過溴化反應，獲得式(X)化合物：



(X)

該式(X)化合物在鈀催化劑、配位體及鹼存在下

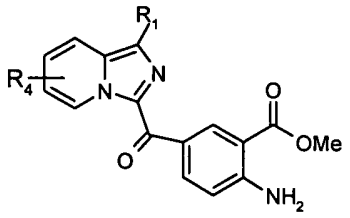
根據鈴木偶合法，與苯基硼酸或雜芳基硼酸或苯基硼酸酯或雜芳基硼酸酯衍生物反應，

或與二苯甲酮亞胺發生亞胺化反應，隨後進行酸水解且與式R_6SO_2Cl之磺醯氯發生烷基化反應，

或與氯化鋅發生氰化反應，隨後進行酸水解且與R_5及R_6係如請求項1中定義之胺$R_5R_6NH_2$發生酯化反應或肽偶

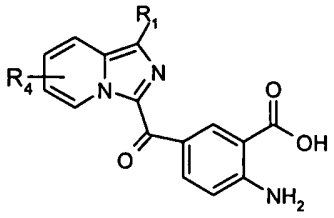
合反應，

以獲得式XIV化合物：



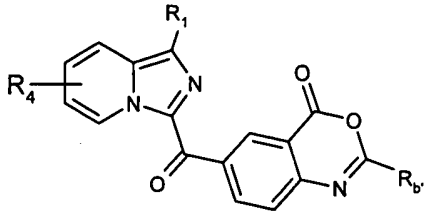
(XIV)

該化合物(XIV)經過皂化反應，獲得化合物(XXV)：



(XXV)

該化合物(XXV)接著與$R_{b'}$係如請求項1中所定義之烷基或芳基酸酐$(R_{b'}CO)_2O$發生縮合反應，獲得式(XVIII)化合物：



(XVIII)

該式(XVIII)化合物與R_b係如請求項1中所定義之胺R_bNH_2發生縮合反應。

14. 一種醫藥組合物，其含有作為活性成分之如請求項1至7中任一項之式(I)的衍生物，視情況與一或多種適合之惰

性賦形劑組合。

15. 如請求項1至7中任一項之化合物，其係用於治療及預防需要調節b-FGF之疾病。

16. 如請求項1至7中任一項之化合物，其係用於治療及預防癌症，特定言之具有高度血管形成之癌，諸如肺癌、乳癌、前列腺癌、胰臟癌、結腸癌、腎癌及食道癌；誘導轉移之癌症，諸如結腸癌、肝癌及胃癌；黑素瘤；神經膠質瘤；淋巴瘤；白血病；以及血小板減少。

17. 如請求項16之化合物，其與一或多種抗癌活性成分及/或與放射線療法及/或與任何抗VEGF治療組合使用。

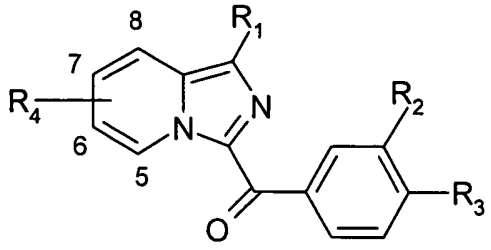
18. 如請求項1至7中任一項之化合物，其係用於治療及預防心血管疾病，諸如動脈粥樣硬化或血管成形術後再狹窄；與在植入血管內支架及/或主動脈冠狀動脈繞道或其他血管移植物之後出現之併發症相關的疾病；心肥大；糖尿病之血管併發症，諸如糖尿病性視網膜病變；肝、腎及肺纖維化；神經痛；慢性發炎疾病，諸如類風濕性關節炎或IBD；前列腺增生；牛皮癬；透明細胞棘皮瘤；骨關節炎；軟骨發育不全(ACH)；軟骨發育過低症(HCH)；TD(致死性畸胎(thanatophoric dysplasia))；肥胖；及黃斑變性(macular degeneration)，諸如年齡相關之黃斑變性(ARMD)。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)