

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： 96142249

C07D^{231/38} (2006.01)

※ 申請日期： 96.11.8

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K^{31/4439} (2006.01)

C07D^{401/02} (2006.01)

A61K^{31/415} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

經取代吡唑，含彼之組合物，其製備方法及用途

SUBSTITUTED PYRAZOLES, COMPOSITIONS CONTAINING SAME,
MANUFACTURING PROCESS THEREFOR AND USE THEREOF

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

法商賽諾菲-安萬特公司

SANOFI-AVENTIS

代表人：(中文/英文)

瑪麗亞 蘇利

SOULEAU, MARIA

住居所或營業所地址：(中文/英文)

法國巴黎市法蘭西大道174號

174 AVENUE DE FRANCE, FR-75013 PARIS, FRANCE

國 籍：(中文/英文)

法國 FRANCE

三、發明人：(共 6 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 科斯頓 伯傑蓋德
BJERGARDE, KIRSTEN
2. 馬克 達德森
DODSON, MARK
3. 賈克斯 懋格
MAUGER, JACQUES
4. 安尼爾 奈爾
NAIR, ANIL
5. 馬歇爾 派特克
PATEK, MARCEL
6. 麥可 塔巴特
TABART, MICHEL

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.
3. 法國 FRANCE
4. 印度 INDIA
5. 美國 U.S.A.
6. 法國 FRANCE

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 法國；2006年11月10日；0609812

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明尤其係關於新穎化學化合物(具體而言為經取代吡唑)，關於含其之組合物及關於其作為藥劑之用途。

更具體而言，且根據第一態樣，本發明係關於經由調節蛋白質(尤其係激酶)之活性而具有抗癌活性之新穎特異性經取代吡唑。

【先前技術】

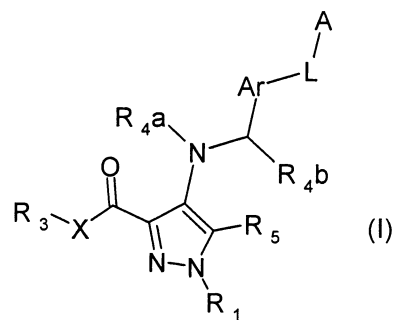
蛋白激酶係催化諸如酪胺酸、絲胺酸或蘇胺酸殘基等特定蛋白質殘基之羥基磷酸化的一族酵素。此等磷酸化可大大改良蛋白質之功能；因此，蛋白激酶在調節多種細胞過程(具體而言包括代謝、細胞增殖、細胞分化、細胞遷移或細胞存活)中發揮重要作用。在各種與蛋白激酶活性有關之細胞功能中，某些過程代表對於治療癌症以及其他疾病具有吸引力之靶標。

【發明內容】

因此，本發明之一目的係提供藉由尤其對激酶起作用而具有抗癌活性之組合物。在期望調節活性之激酶中，可提及KDR、Tie2、VEGFR-1、PDGFR、FGFR及FLT1。激酶KDR及/或Tie2較佳。

【實施方式】

該等產物對應於以下通式(I)：



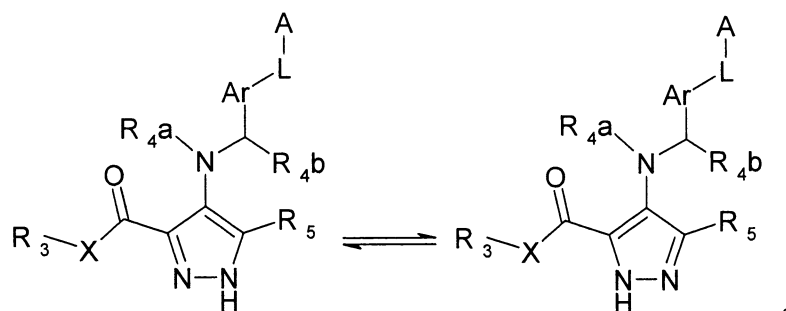
式 (I)

其中：

- 1) A及Ar係獨立選自由以下組成之群：芳基、雜芳基、經取代芳基、經取代雜芳基；
- 2) L係選自由NH-CO-NH及O-CO-NH組成之群；
- 3) R₁係選自由以下組成之群：H、R₆、COR₆、SO₂R₆，其中R₆係選自H、OR₇、NR₈R₉、烷基、環烷基、雜環基、經取代雜環基、芳基、經取代芳基、雜芳基及經取代雜芳基，其中R₇係選自H、苯基及烷基且其中R₈及R₉係獨立選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、雜環基、經取代雜環基、芳基、經取代芳基、雜芳基及經取代雜芳基，或另一選擇為，R₈及R₉鍵合在一起形成含有0至3個選自O、S及N之雜原子的飽和5至8員環；
- 4) X係選自由O及NH組成之群；
- 5) R₃係選自由以下組成之群：H、烷基、經取代烷基、環烷基、經取代環烷基；
- 6) R_{4a}係選自由H及(C1-C4)烷基組成之群；
- 7) R_{4b}係選自由H及(C1-C4)烷基組成之群；
- 8) R₅係選自由以下組成之群：H、鹵素、R₁₀、CN、O(R₁₀)、OC(O)(R₁₀)、OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、OS(O₂)(R₁₀)、

$N(R_{10})(R_{11})$ 、 $N=C(R_{10})(R_{11})$ 、 $N(R_{10})C(O)(R_{11})$ 、
 $N(R_{10})C(O)O(R_{11})$ 、 $N(R_{12})C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $N(R_{12})C(S)N(R_{10})(R_{11})$ 、
 $N(R_{10})S(O_2)(R_{11})$ 、 $C(O)(R_{10})$ 、 $C(O)O(R_{10})$ 、
 $C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $C(=N(R_{11}))(R_{10})$ 、 $C(=N(OR_{11}))(R_{10})$ 、
 $S(R_{10})$ 、 $S(O)(R_{10})$ 、 $S(O_2)(R_{10})$ 、 $S(O_2)O(R_{10})$ 、 $S(O_2)N(R_{10})(R_{11})$ ；其中
 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 各自獨立選自由以下組成之群：H、烷基、
 烯烴基、炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環基、經取代
 烷基、經取代烯烴基、經取代炔基、經取代芳基、經取代
 雜芳基、經取代環烷基、經取代雜環基。

當 R_1 為H時，下文所表示之兩種互變異構形式構成本發明之一部分：



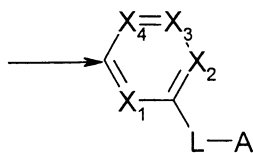
在式(I)之產物中， R_1 較佳係H。

在式(I)之產物中， R_3 較佳係H且X較佳係NH；或另一選擇為， R_3 較佳係甲基且X較佳係O。

在式(I)之產物中， R_5 較佳係H。

本發明取代基Ar可選自經 R'_5 取代之苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基及吡咯基，其中 R'_5 具有與 R_5 相同之定義。

在式(I)之產物中，Ar-L-A較佳係：



其中 X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 各自獨立選自 N 及 C- R'_5 ，其中 R'_5 具有與 R_5 相同之定義。

更具體而言， R'_5 可選自由以下組成之群：H、F、Cl、甲基、 NH_2 、 OCF_3 及 CONH_2 。取代基 Ar 較佳係其中 R'_5 為 H 之苯基。

本發明取代基 A 可選自由以下組成之群：視情況經取代之苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噁唑基及苯并噻唑基。

更具體而言，本發明取代基 A 可選自由視情況經取代之苯基、吡唑基及異噁唑基組成之群。取代基 A 較佳係視情況經取代之苯基。

在作為本發明標的物之式 (I) 產物中，尤其可提及如下第一組產物： R_{4a} 及 R_{4b} 係 H 且 A、Ar、L、 R_1 、X、 R_3 及 R_5 係如上文所定義。

在第一組產物中，尤其可提及如下第一子組產物：

- 1) A 及 Ar 係視情況經取代之苯基；
- 2) L 係選自由 NH-CO-NH 及 O-CO-NH 組成之群；
- 3) X 係 NH 且 R_3 係 H；或另一選擇為，X 係 O 且 R_3 係甲基；
- 4) R_1 、 R_{4a} 、 R_{4b} 及 R_5 係 H。

在該第一子組中，亦可提及如下子組產物：

- 1) A及Ar係視情況經取代之苯基；
- 2) L係NH-CO-NH；
- 3) X係NH且R₃係H；
- 4) R₁、R_{4a}、R_{4b}及R₅係H。

在第一子組產物中，尤其可提及如下第二子組產物：

- 1) A係視情況經取代之苯基且Ar係視情況經取代之吡啶；
- 2) L係選自由NH-CO-NH及O-CO-NH組成之群；
- 3) X係NH且R₃係H；或另一選擇為，X係O且R₃係甲基；
- 4) R₁、R_{4a}、R_{4b}及R₅係H。

在該第二子組中，可尤其提及如下子組產物：

- 1) A係視情況經取代之苯基且Ar係視情況經取代之吡啶；
- 2) L係NH-CO-NH；
- 3) X係NH且R₃係H；
- 4) R₁、R_{4a}、R_{4b}及R₅係H。

在作為本發明標的物之式(I)產物中，尤其可提及如下第二組產物：R_{4a}係H；R_{4b}係(C1-C4)烷基且A、Ar、L、R₁、X、R₃及R₅係如上文所定義。

在第二組產物中，尤其可提及如下第一子組產物：

- 1) A及Ar係視情況經取代之苯基；
- 2) L係NH-CO-NH；
- 3) X係NH且R₃係H；
- 4) R₁、R_{4a}及R₅係H；

5) R_{4b} 係甲基。

在作為本發明標的物之式(I)產物中，尤其可提及如下第三組產物： R_{4a} 係(C1-C4)烷基； R_{4b} 係H且A、Ar、L、 R_1 、X、 R_3 及 R_5 係如上文所定義。

在第三組產物中，尤其可提及如下第一子組產物：

- 1) A及Ar係視情況經取代之苯基；
- 2) L係NH-CO-NH；
- 3) X係NH且 R_3 係H；
- 4) R_1 、 R_{4b} 及 R_5 係H；
- 5) R_{4a} 係甲基。

在第三組產物中，尤其可提及如下第二子組產物：

- 1) A及Ar係視情況經取代之苯基；
- 2) L係NH-CO-NH；
- 3) X係NH且 R_3 係H；
- 4) R_1 、 R_{4b} 及 R_5 係H；
- 5) R_{4a} 係乙基。

A可經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：
H、F、Cl、Br、I、OH、SH、 SO_3M 、COOM、COO-烷基、 $CON(R_{14})(R_{15})$ 、CN、 NO_2 、 $N(R_{14})CO(R_{15})$ 、 $N(R_{14})(R_{15})$ 、烷基、鹵代烷基、烷基-OH、烷基- $N(R_{14})(R_{15})$ 、烷基(R_{16})、烷基-COOM、烷基- SO_3M 、環烷基、烯烴基、炔基、芳基、雜芳基、O-烷基、O-芳基、O-雜芳基、S-烷基、S-芳基及S-雜芳基，其各自皆視情況經選自烷基、鹵素、O-烷基及 $N(R_{14})(R_{15})$ 之取代基取代；其

中 R_{14} 及 R_{15} 係獨立選自 H、烷基、烷基-OH、鹵代烷基、烷基-NH₂、烷基-COOM 及 烷基-SO₃M；其中，當 R_{14} 及 R_{15} 同時不為 H 時，可鍵合形成含有 0 至 3 個選自 O、N 及 S 之雜原子的 5 至 7 員環；其中 M 係 H 或選自 Li、Na 及 K 之鹼金屬陽離子；且其中 R_{16} 係 H 或視情況經取代之非芳族雜環，其含有 2 至 7 個碳原子及 1 至 3 個選自 N、O 及 S 之雜原子。當 A 經二取代時，兩個取代基可鍵合在一起形成含有 0 至 3 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 5 至 7 員環。

A 亦可經一或多個選自上述之群以及包括 SiMe₃、S-CHF₃ 及 SF₅ 之取代基取代。

更具體而言，A 可選自苯基、吡唑基或異噁唑基，其經至少一個選自 H、鹵素、烷基、鹵代烷基、O-烷基、COO-烷基及 O-鹵代烷基之基團取代。取代基 A 較佳係選自由以下組成之群：苯基、2-氟-5-(三氟甲基)苯基、2-氟苯基、2-甲氧基苯基、2-氟-3-(三氟甲基)苯基、3-甲氧基苯基、3-氟-5-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、3-甲氧基羰基苯基、4-(三氟甲基)苯基、3-(三氟甲基)苯基、2-(三氟甲基)苯基、3,5-二甲氧基苯基、3-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氟-3-(三氟甲基)苯基、4-(二氟甲氧基)苯基、2-氟-4-(三氟甲基)苯基、4-甲基苯基、2,5-二甲基苯基、3,4-二甲基苯基、2-甲基苯基、3-乙基苯基、3,5-雙(三氟甲基)苯基、3-氟苯基、2-甲氧基-5-甲基苯基、2,5-二甲氧基苯基、3-氟-4-(二氟甲氧基)苯基、2,5-二氟苯基及 4-甲基-3-(三氟甲基)苯基。

取代基 A 更佳係選自由以下組成之群：2-氯-5-三氟甲基苯基、3-氯-4-氟苯基、3,4-二氯苯基、3-氯-5-三氟甲基苯基、3-三甲基甲矽烷基-4-氟苯基、3-三氟甲氧基苯基、4-三氟甲基吡啶-2-基、4-甲氧基吡啶-2-基、3-三氟甲基-4-氯苯基、2-氯-5-三氟甲基苯基、3-三氟甲基硫基苯基、3-異丙基苯基、3-異丙基-4-氟苯基、3-五氟硫基苯基、2-甲氧基-5-第三丁基苯基、4-異丙基苯基、2-氯-4-異丙基苯基、2-氟-5-甲基苯基、2-氟-4-三氟甲基苯基、2-氟-4-甲基苯基、2-氯-4-甲基苯基及 2-氯-5-甲基苯基。

本發明亦包括對應於上述子組之組合之標的物。

本發明產物可：

- 1) 呈非對掌性形式；或
- 2) 呈外消旋形式；或
- 3) 富含一種立體異構體；或
- 4) 富含一種對映異構體；

且可視情況經鹽化。

本發明亦係關於包含本發明產物與根據所選投與方式之醫藥上可接受之賦形劑之組合的醫藥組合物。該醫藥組合物可呈固體或液體形式或呈脂質體形式。

固體組合物中可提及者係粉末、凝膠膠囊及錠劑。口服形式中亦可包括者係可抵抗胃之酸性環境之固體形式。用於固體形式之載體具體而言由無機載體(例如磷酸鹽或碳酸鹽)或有機載體(例如乳糖、纖維素、澱粉或聚合物)組成。液體形式由溶液、懸浮液或分散液組成。其包含水或

有機溶劑(乙醇、NMP或諸如此類)或表面活性劑與溶劑之混合物或錯合劑與溶劑之混合物作為分散載體。

液體形式較佳係可注射的且由此具有此用途可接受之配方。

注射可接受之投與途徑包括靜脈內、腹膜腔內、肌內及皮下途徑，靜脈內途徑通常較佳。

本發明化合物之投與劑量可由執業醫師根據投與患者之途徑及患者狀況調整。

本發明產物可用作藉由激酶催化之反應的抑制劑。KDR及/或Tie2係本發明產物尤其可用作抑制劑之激酶。

下文給出選擇該等激酶之原因：

KDR

亦稱為VEGF-R2(血管內皮生長因子受體2)之KDR(激酶插入結構域受體)僅在內皮細胞中表現。該受體結合至血管生成生長因子VEGF且因此經由其細胞內激酶結構域之活化起轉導信號介體之作用。VEGF-R2激酶活性之直接抑制可在外源VEGF(血管內皮生長因子)存在下降低血管生成現象(Strawn等人，Cancer Research, 1996，第56卷，第3540-3545頁)。已使用VEGF-R2突變體對該過程予以特別證實(Millauer等人，Cancer Research, 1996，第56卷，第1615-1620頁)。VEGF-R2受體看來似乎除與VEGF之血管生成活性有關外在成人中無其他功能。除在動態血管生成過程中之該重要作用外，最近結果顯示VEGF之表現在化學療法及放射療法後促成腫瘤細胞之存活，使KDR抑制劑與

其他試劑潛在之協同作用突出(Lee等人Cancer Research, 2000, 第60卷, 第5565-5570頁)。

Tie2

Tie2 (TEK)係酪胺酸激酶受體家族的一員，其對內皮細胞具有特異性。Tie2係具有酪胺酸激酶活性之第一受體，針對其的可促進受體自身磷酸化及細胞信號傳導之激動劑(血管生成素1或Ang1)[S. Davis等人(1996) Cell 87, 1161-1169]及拮抗劑(血管生成素2或Ang2)[P.C. Maisonpierre等人(1997) Science 277, 55-60]二者已為人們所熟知。血管生成素1可在新血管生成之最後階段與VEGF協同起作用[Asahara T. Circ. Res. (1998) 233-240]。Tie2或Ang1表現之基因剔除實驗及轉基因操作可導致動物呈現血管形成缺陷[D.J. Dumont等人(1994) Genes Dev. 8, 1897-1909及C. Suri (1996) Cell 87, 1171-1180]。Ang1與其受體之結合可使Tie2之激酶結構域自身磷酸化，此對新血管形成以及對血管與外周細胞及平滑肌細胞之募集及相互作用甚為重要；此等現象可促進新形成血管之成熟與穩定性[P.C. Maisonpierre等人(1997) Science 277, 55-60]。Lin等人(1997) J. Clin. Invest. 100, 8: 2072-2078及Lin P. (1998) PNAS 95, 8829-8834證明，在腺病毒感染或將Tie-2 (Tek)細胞外結構域注射至黑色素瘤及乳腺腫瘤異種移植物模型期間腫瘤生長及血管形成均受到抑制且肺轉移降低。

出於以下原因，Tie2抑制劑可用於新血管形成或血管生成不當之情形中，即通常在癌症中，且亦具體而言諸如卡

波西氏(Kaposi's)肉瘤或嬰兒型血管瘤等癌症、類風濕性關節炎、骨關節炎及/或有關之疼痛、諸如出血性直腸結腸炎或克隆氏(Crohn's)病等腸之炎症性疾病、諸如年齡相關性黃斑變性、糖尿病性視網膜病等眼病變、慢性炎症及乾癬。

血管生成係自既有血管生成新毛細血管之過程。對腫瘤生長非常關鍵之腫瘤血管生成(新血管形成)亦為轉移性散佈之關鍵因素之一(Oncogene. 2003年5月19日; 22(20): 3172-9; Nat. Med. 1995年1月; 1(1): 27-31)。

該新血管形成係由於在癌細胞及基質細胞分泌之血管生成因子影響下內皮細胞之遷移及隨後之增殖及分化(Recent Prog. Horm. Res. 2000; 55:15-35; 35-6)。

血管生成素1/Tie2受體系統藉由容許內皮周細胞募集以穩定血管在血管成熟中起主要作用(Cell. 1996 Dec. 27; 87(7): 1161-9; Recent Prog. Horm. Res. 2004; 59:51-71)。

因此，已顯示投與可溶重組體形式之Tie2受體(exTek)細胞外結構域可抑制鼠科動物腫瘤模型中之腫瘤血管生成以及轉移性生長(Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1998 Jul 21; 95(15): 8829-34; Cancer Immunol. Immunother. 2004 Jul; 53(7): 600-8)。在培養中之內皮細胞中，Tie2之刺激可活化與細胞增殖及遷移有關之p42/p44途徑之PI3激酶途徑、PAF合成之PI3激酶途徑(Cell Signal. 2006年4月14日; 印刷出版前)，即與促炎活性有關之途徑。Tie2之刺激可促進Akt途徑並抑制細胞凋亡(Exp. Cell Res. 2004 Aug. 1;

298(1): 167-77)，其係由於在細胞存活中之重要性而為人知之轉導途徑。

加入 exTek (Tie2 之可溶受體) 可抑制在基質膠上內皮細胞假性細管的形成 (Cancer Immunol. Immunother. 2004 Jul; 53(7): 600-8)。該等研究表明，Tie2/血管生成素系統在成人組織中血管芽形成之第一階段期間係必需的且 Tie2 受體功能之一係在血管形成期間提高內皮細胞之存活率。此外，血管生成素-1 促進淋巴內皮細胞增殖以及淋巴血管生成 (新淋巴管產生)，其乃達成轉移性生長之有利途徑 (Blood. 2005 年 6 月 15 日；105(12): 4649-56)。

血管生成過程亦在眾多實體腫瘤之進程中起主要作用。此外，已顯示隨著主要腫瘤之血管形成增加，轉移發作之可能性極大增加 (Br. J. Cancer. 2002 年 5 月 20 日；86(10): 1566-77)。

最近，亦有文獻證實，前血管生成劑在白血病及淋巴瘤中有潛在作用。具體而言，據報道，通常該等病變中之細胞純系可被免疫系統自然破壞或可恢復為血管生成表現型來促進其存活且隨後促進其增殖。該表現型之改變可藉由血管生成因子之超表現 (具體而言為巨噬細胞) 及/或該等因子自細胞外基質之轉移引發 (Thomas D.A., Giles F.J., Cortes J., Albitar M., Kantarjian H.M., *Acta Haematol.*, (2001)，第 207 卷，第 106-190 頁)。

在 CML (慢性粒單核細胞白血病) 中，骨髓血管生成過程與髓質外疾病間具有相關性。各種研究證實，對血管生成

之抑制可在該病變中代表理想治療(Leuk. Res. 2006年1月；30(1): 54-9；Histol. Histopathol. 2004年10月；19(4): 1245-60)。此外，強烈表明在患有多發性骨髓瘤之患者的情形下，Tie2/血管生成素系統之活化與骨髓血管生成之發生有關(Blood. 2003年7月15日；102(2): 638-45)。

類風濕性關節炎(RA)係病因尚未知之慢性疾病。雖然其可影響多個器官，但最嚴重形式之RA係關節之進行性滑膜炎症，其可導致關節受到破壞。血管生成看來似乎可大大影響該病變之進展。因此，已顯示Tie2活化可調節滑膜組織中之血管生成，助長類風濕性關節炎發展(Arthritis Rheum. 2003年9月；48(9): 2461-71)。

亦顯示在患有骨關節炎之患者之滑膜組織中血管生成素-1及Tie2之超表現與活性新血管形成相關(Shahrara S等人，Arthritis Res. 2002；4(3))。因此，已顯示藉由使用產生exTek(可溶Tie2受體)之腺病毒阻斷Tie2活化可在小鼠模型(其中關節病用膠原引發)中達成血管生成之抑制、關節病發展之抑制並使其免於骨惡化(Arthritis Rheum. 2005年5月；52(5): 1346-8)。

IBD(炎症性腸病)包括兩種形式之慢性腸炎症性疾病：UC(潰瘍性結腸炎)及克隆氏病(CD)。IBD之特徵在於免疫功能障礙，其反映為不適當地產生炎症性細胞活素，引發局部微血管系統建立。該炎症起因之血管生成導致血管收縮引發之腸局部缺血(Inflamm. Bowel Dis. 2006年6月；12(6): 515-23)。

與新血管形成現象有關之眼病變(例如年齡相關性黃斑變性)係發達國家中造成大多數失明情形之原因。控制眼中新血管形成現象之分子信號(例如 VEGF 或血管生成素)係該等病變之理想靶標(Campochiaro PA. Expert Opin. Biol. Ther. 2004年9月; 4(9))。因此,已顯示藉由使用產生 exTek(可溶 Tie2 受體)之腺病毒阻斷 Tie2 活化可抑制視黃醇及脈絡膜新血管形成,其係視力損失之最普遍原因(Hum. Gene Ther. 2001年7月1日; 12(10):1311-21)。

本發明產物可用於製備治療病理狀況(尤其係癌症)之藥劑。

由於其低毒性及其藥理學及生物學特性,本發明化合物可用於治療血管形成程度顯著或引發轉移或(最後)呈諸如淋巴瘤及白血病等類型病變形式之任何癌瘤。

該等化合物代表單獨或與適宜化學療法或放射療法結合及/或與具有抗血管生成活性之其他化合物(例如 VEGF 或 FGF 抑制劑)結合之理想治療。因此,通式(I)之產物尤其可用於治療或預防病理狀況,其特徵在於該產物係單獨或與其他活性成份(尤其係抗癌劑,例如細胞毒性、細胞生長抑制、抗血管生成或抗轉移產品)結合投與。

因此,本發明化合物可單獨或作為與其他抗癌劑之混合物投與。尤其可提及的可能組合係:

- 烷基化試劑且具體而言環磷醯胺、美法侖(melphalan)、異環磷醯胺、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、白消安(busulfan)、噻替哌(thiotepa)、潑尼莫司汀(prednimustine)、卡莫司汀

- (carmustine)、羅氮芥(lomustine)、司莫司汀(semustine)、鏈唑黴素(streptozotocin)、達卡巴嗪(decarbazine)、替莫唑胺(temozolomide)、丙卡巴肼(procarbazine)及六甲基密胺
- 鉑衍生物，例如具體而言順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)或奧沙利鉑(oxaliplatin)
 - 抗生素，例如具體而言博來黴素(bleomycin)、絲裂黴素(mitomycin)或更生黴素(dactinomycin)
 - 抗微管劑，例如具體而言長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)及長春瑞濱(vinorelbine)及紫杉烷類(taxoids)(紫杉醇(paclitaxel)及多西他賽(docetaxel))
 - 蔥環抗生素，例如具體而言多柔比星(doxorubicin)、柔紅黴素(daunorubicin)、伊達比星(idarubicin)、表柔比星(epirubicin)、米托蔥醌(mitoxantrone)及洛索蔥醌(losoxantrone)
 - I及II類拓撲異構酶抑制劑，例如依託泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)、安吡啶(amsacrine)、依立替康(irinotecan)、拓撲替康(topotecan)及雷替曲塞(tomudex)
 - 氟嘧啶類，例如5-氟尿嘧啶、UFT及氟尿嘧啶脫氧核苷
 - 胞苷類似物，例如5-氮雜胞苷、阿糖胞苷、吉西他濱(gemcitabine)、6-巰基嘌呤及6-硫鳥嘌呤
 - 腺苷類似物，例如噴托他丁(pentostatin)、阿糖胞苷或氟達拉濱(fludarabine)磷酸鹽
 - 胺甲蝶呤及亞葉酸

- 各種酵素及化合物，例如L-天冬醯胺酸酶、羥基脲、反視黃酸、蘇拉明(suramine)、右雷佐生(dexrazoxane)、胺磷汀(amifostine)及曲司佐單抗(herceptin)以及以雌激素為主的激素及雄激素
- 抗血管劑，例如康布瑞塔卡汀(combretastatin)衍生物(例如CA4P)、查耳酮(chalcone)或秋水仙鹼衍生物(例如ZD6126)及其前藥
- 抗血管生成劑，例如貝伐單抗(bevacizumab)、索拉非尼(sorafenib)或蘇尼替尼(sunitinib)蘋果酸鹽
- 抑制其他酪胺酸激酶之治療劑，例如加以域(imatinib)、吉非替尼(gefitinib)及埃羅替尼(erlotinib)。

當本發明化合物與另一治療或與放射治療結合時，該等治療可隨後同時、分別或依序施用。該治療可由執業醫師根據所治療之疾病調整。

定義

術語"鹵素"係指選自F、Cl、Br及I之元素。

術語"烷基"係指含有1至6個碳原子之直鏈或具支鏈飽和烴基取代基。烷基取代基之實例係取代基甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、1-乙基丁基、2-乙基丁基及3,3-二甲基丁基。

術語"烯烴基"係指含有一或多個不飽和度且含有2至6個

碳原子之直鏈或具支鏈烴基取代基。烯烴基取代基之實例係取代基乙烯基、1-甲基乙烯基、丙-1-烯基、丙-2-烯基、Z-1-甲基丙-1-烯基、E-1-甲基丙-1-烯基、Z-1,2-二甲基-丙-1-烯基、E-1,2-二甲基丙-1-烯基、丁-1,3-二烯基、1-伸次甲基丙-2-烯基、Z-2-甲基丁-1,3-二烯基、E-2-甲基丁-1,3-二烯基及2-甲基-1-伸次甲基丙-2-烯基。

術語"炔基"係指含有至少兩個由一對鄰近碳原子提供之不飽和度且含有2至6個碳原子之直鏈或具支鏈烴基取代基。炔基取代基之實例係取代基乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基及丁-1-炔基。

術語"芳基"係指含有6至14個碳原子之單環或多環芳族取代基。芳基取代基之實例係苯基、萘-1-基、萘-2-基、蒽-9-基、1,2,3,4-四氫萘-5-基及1,2,3,4-四氫萘-6-基。

術語"雜芳基"係指含有1至13個碳原子及1至4個雜原子之單環或多環雜芳族取代基。雜芳基取代基之實例係取代基吡咯-1-基、吡咯-2-基、吡咯-3-基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、異噁唑基、異噻唑基、1,2,4-三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基、吡啶基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、吡啶基、苯并咪唑基、氮雜吡啶基、喹啉基、異喹啉基、呋唑基及吡啶基。

術語"雜原子"本文係指至少二價之非碳原子。雜原子之實例係N、O、S及Se。

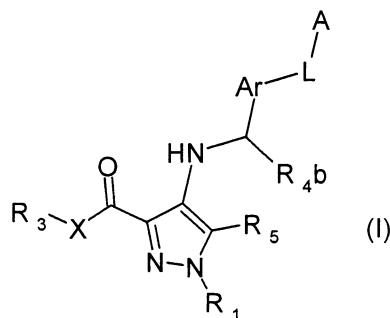
術語"環烷基"係指含有3至12個碳原子之飽和或部分飽

和之環狀烴基取代基。環烷基取代基之實例係取代基環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環戊二烯基、環己基、環己烯基、環庚基、二環[2.2.1]庚基、環辛基、二環[2.2.2]辛基、金鋼烷基及全氫化萘基。

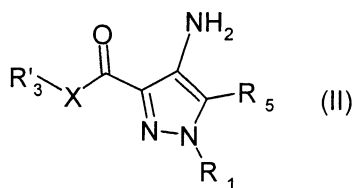
術語"雜環基"係指含有1至13個碳原子及1至4個雜原子之飽和或部分飽和之環狀烴基取代基。較佳地，該飽和或部分飽和之環狀烴基取代基係單環的且含有4或5個碳原子及1至3個雜原子。

術語"經取代"係指一或多個非H取代基，例如鹵素、烷基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環基、烯烴基、炔基、OH、O-烷基、O-烯烴基、O-芳基、O-雜芳基、NH₂、NH-烷基、NH-芳基、NH-雜芳基、N-烷基-烷基'(其中烷基'及烷基係兩個相同或不同之烷基)、SH、S-烷基、S-芳基、S(O₂)H、S(O₂)-烷基、S(O₂)-芳基、SO₃H、SO₃-烷基、SO₃-芳基、CHO、C(O)-烷基、C(O)-芳基、C(O)OH、C(O)O-烷基、C(O)O-芳基、OC(O)-烷基、OC(O)-芳基、C(O)NH₂、C(O)NH-烷基、C(O)NH-芳基、NHCHO、NHC(O)-烷基、NHC(O)-芳基、NH-環烷基、NH-雜環基。

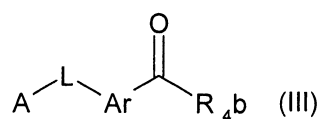
本發明之目的亦係製備以下通式(I)之產物的方法：



其中 R_1 、 R_3 、 R_{4b} 、 R_5 、 X 、 Ar 、 L 及 A 係如上文所定義，其特徵在於以下通式 (II) 之產物：



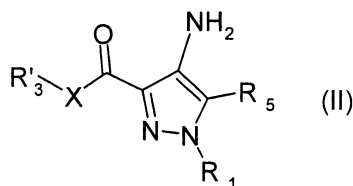
其中 R'_3 係 R_3 或 R_3 之前體且 X 、 R_1 、 R_3 及 R_5 係如上文所定義，與下式 (III) 之產物反應：



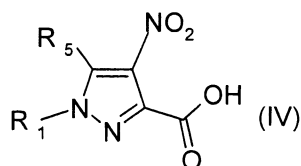
其中 R_{4b} 、 Ar 、 L 及 A 係如上文所定義，得到通式 (I) 之產物。

本發明之目的亦係作為中間體產物之通式 (II) 之產物 (其中 R'_3 、 X 、 R_1 及 R_5 係如上文所定義) 以及通式 (III) 之產物 (其中 Ar 、 L 及 A 係如上文所定義)。

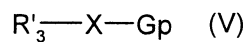
本發明之目的亦係製備以下通式 (II) 之中間體產物的方法：



其中 R'_3 、 X 、 R_1 及 R_5 係如上文所定義，其特徵在於以下通式 (IV) 之產物：

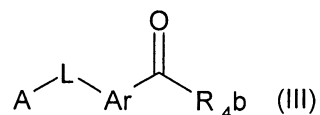


其中 R_1 及 R_5 係如上文所定義，與以下通式 (V) 之產物反應：

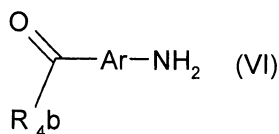


其中 Gp 係保護基團，X 及 R'_3 係如上文所定義，得到通式 (II) 之產物。

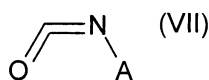
本發明之目的亦係製備以下通式 (III) 之中間體產物的方法：



其中 R_{4b} 、Ar 及 A 係如上文所定義且 L 係 NH-CO-NH，其特徵在於以下通式 (VI) 之產物：

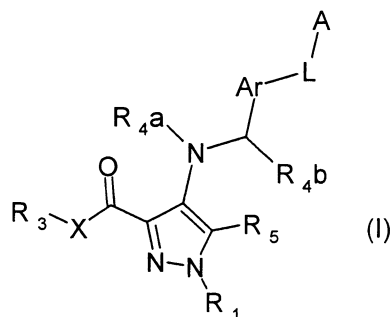


其中 R_{4b} 、Ar 係如上文所定義，與以下通式 (VII) 之產物反應：

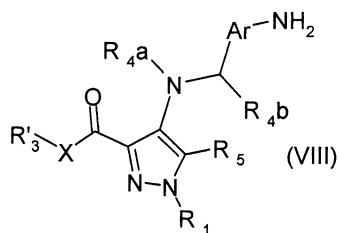


其中 A 係如上文所定義，得到通式 (III) 之產物。

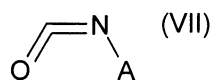
本發明之目的亦係製備通式 (I) 之產物的方法：



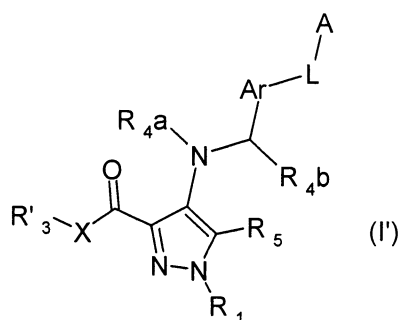
其中 R_1 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_5 、 X 、 Ar 及 A 係如上文所定義且 L 係 $NHCONH$ ，其特徵在於以下通式 (VIII) 之產物：



其中 R'_3 係 R_3 或 R_3 之前體且 X 、 R_1 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{4b} 及 R_5 係如上文所定義，與下式 (VII) 之產物反應：

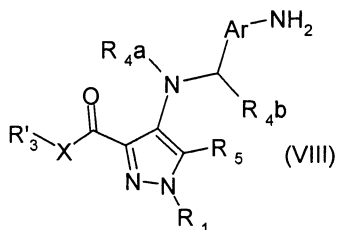


其中 A 係如上文所定義，得到以下通式 (I') 之產物

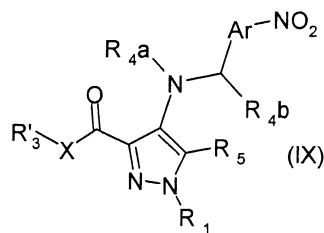


其中將前體 R'_3 轉化為 R_3 以獲得通式 (I) 之產物。

本發明之目的亦係製備通式 (VIII) 之中間體產物的方法：

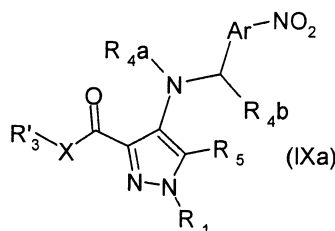


其中 R'_3 係 R_3 或 R_3 之前體，且 Ar 、 X 、 R_1 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{4b} 及 R_5 係如上文所定義，其特徵在於以下通式 (IX) 之產物：

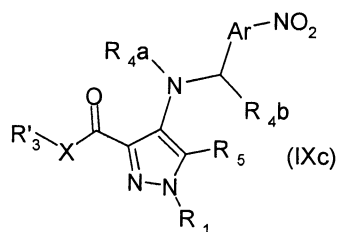


經歷還原反應得到通式(VIII)之產物。

本發明之目的亦係製備通式(IXa)之中間體產物的方法：

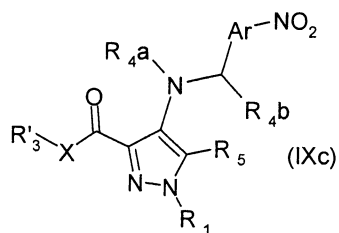


其中R'₃係R₃或R₃之前體，R_{4a}係(C1-C4)烷基且R_{4b}係H，且X、R₁、R₃及R₅係如上文所定義，其特徵在於以下通式(IXc)之產物：

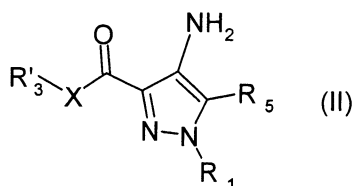


其中R'₃係R₃或R₃之前體，R_{4a}及R_{4b}係H且X、R₁、R₃及R₅係如上文所定義，經歷胺基烷基化反應得到上文通式(IXa)之產物。

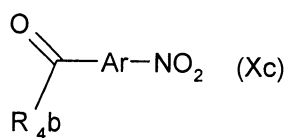
本發明之目的亦係製備通式(IXc)之中間體產物的方法：



其中 R'₃ 係 R₃ 或 R₃ 之前體，R_{4a} 及 R_{4b} 係 H 且 Ar、X、R₁、R₃ 及 R₅ 係如上文所定義，其特徵在於以下通式 (II) 之產物：

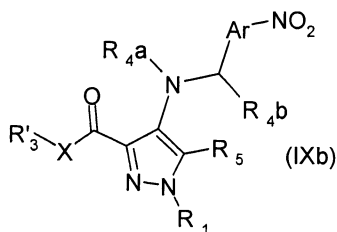


其中 R'₃、X、R₁ 及 R₅ 係如上文所定義，與以下通式 (Xc) 之產物反應：

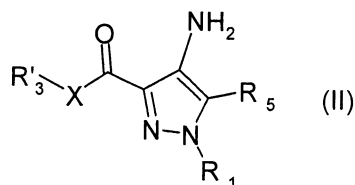


其中 R_{4b} 係 H 且 Ar 係如上文所定義，得到上文通式 (IXc) 之產物。

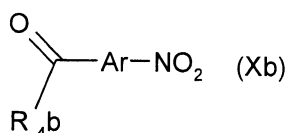
本發明之目的亦係製備通式 (IXb) 之中間體產物的方法：



其中 R'₃ 係 R₃ 或 R₃ 之前體，R_{4a} 係 H 且 R_{4b} 係 (C1-C4) 烷基，且 Ar、X、R₁、R₃ 及 R₅ 係如上文所定義，其特徵在於以下通式 (II) 之產物：



其中 R'_3 、 X 、 R_1 及 R_5 係如上文所定義，與以下通式 (Xb) 之產物反應：



其中 R_{4b} 係 (C1-C4) 烷基且 Ar 係如上文所定義，且隨後經歷還原反應得到上文通式 (IXb) 之產物。

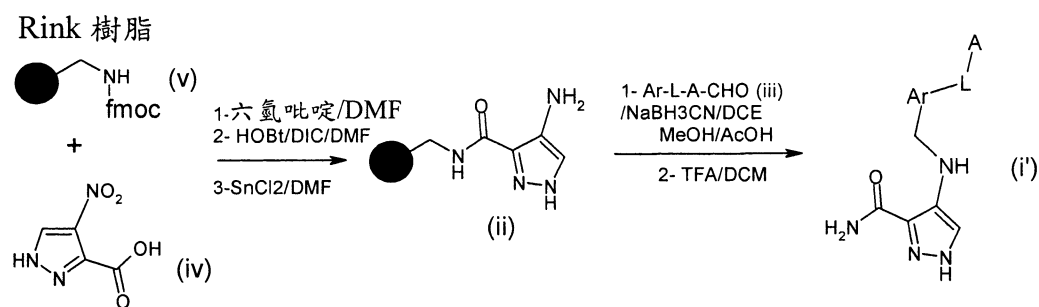
所用原料可購得或可藉由彼等熟習此項技術者熟知之方法製備。

術語 "保護基團 Gp" 意指使得一方面可在合成中保護反應性官能團 (例如羥基或胺) 且另一方面在合成結束時可重新生成該完整反應性官能團之基團。保護基團及保護與去保護方法之實例皆在 "Protective Groups in Organic Synthesis", Greene 等人, 第二版 (John Wiley & Sons 公司, New York) 中給出。

術語 " R_3 之前體" 意指使得可在反應或合成結束時生成基團 R_3 之基團。其係 (例如) $-\text{CH}_2\text{-Rink}$ 樹脂 (當 X 係 NH 時) 或 2,4-二甲氧基苄基。

本發明產物可利用習用之有機化學方法製備。以下反應圖 1 闡釋製備實例 1 至 31 所用之方法。就此而言，其不會關於製備提出申請之化合物之方法構成本發明範圍之限制。

反應圖 1



1- 製備中間體樹脂(ii)

使Rink樹脂(v)在DMF中溶脹。過濾出DMF並隨後用50%六氫吡啶存於DMF中之溶液替換。在室溫下攪拌30分鐘後，將混合物過濾並隨後相繼用DMF、甲醇及DMF洗滌樹脂。

然後，將3當量4-硝基-3-吡唑甲酸(iv)、3當量HOBt(羥基苯并三唑)及3當量二異丙基碳化二亞胺(DIC)存於DMF中之溶液添加至該樹脂中。將混合物在室溫下攪拌過夜並隨後藉由過濾移除反應混合物。將該樹脂用DMF洗滌三次、用甲醇洗滌兩次並用DMF洗滌五次。隨後將該樹脂用莫耳氯化錫(SnCl_2)溶液在室溫下處理過夜。藉由過濾移除反應混合物。將該樹脂用DMF洗滌五次、用甲醇洗滌兩次、用DCM(二氯甲烷)洗滌三次並用醚洗滌兩次，並隨後在真空下乾燥得到樹脂(ii)。

2- 藉由還原胺化反應製備產物(i')

在一小瓶中，使樹脂(ii)在二氯乙烷(DCE)中溶脹。添加3當量溶於DMF中之醛(iii)，繼之以5當量存於含有10%乙酸之甲醇中之氰基硼氫化鈉。將該混合物保持在 80°C 下2

小時。在冷卻後，對反應介質實施過濾並將該樹脂相繼用甲醇洗滌兩次、用DCM(二氯甲烷)洗滌三次、用甲醇洗滌兩次並用DCM洗滌三次。藉由用三氟乙酸/DCM溶液(50/50)在室溫下裂解2小時獲得最終產物。藉由過濾並蒸發溶劑分離出產物。藉由正相液相層析或藉由製備型LC/MS對產物(i')實施純化。

材料及方法

LC/MS分析方法A：

在連接至Agilent HP 1100 HPLC儀器之Waters ZQ型質譜儀上於負電及正電噴霧模式下(介於10至1200 amu之間)實施分析。分離係在保持於60°C下之Waters Xbridge C18管柱(3×50毫米，2.5微米粒徑)上使用含有0.1% (v/v)甲酸之乙腈/水梯度並以1.1毫升/分鐘之流速實施。該梯度在5分鐘內自5%升至100%乙腈，在100%保持30秒並隨後在1分鐘內返回5%。總分離時間為7分鐘。除質譜分析外，UV檢測(二極體陣列)在210至400奈米波長下實施，連同使用Sedere Sedex 85儀器之ELSD量測(蒸發光散射)一起。

LC/MS分析方法B：

在連接至Waters Alliance HT儀器之Waters型ZQ質譜儀上於負電及正電噴霧模式下(介於10至1200 amu之間)實施分析。分離係在保持於25°C下之Waters Atlantis dC18管柱(2.1×50毫米，5微米粒徑)上使用含有0.1% (v/v)三氟乙酸之乙腈/水梯度並以0.5毫升/分鐘之流速實施。該梯度在5分鐘內自5%升至85%乙腈並隨後在90%保持1分鐘。總分

離時間為7分鐘。除質譜分析外，UV檢測(二極體陣列)在210至400奈米波長下實施。

LC/MS方法製備型C：

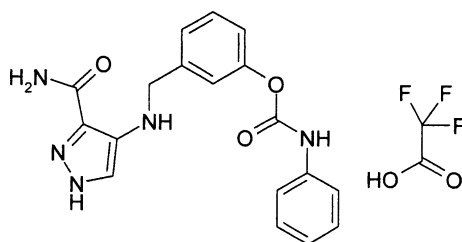
藉由製備型LC/MS使用Waters FractionLynx系統對產物實施純化，Waters FractionLynx系統由以下構成：用於梯度之Waters 600型幫浦、用於重新生成之Waters 515型幫浦、Waters Reagent Manager幫浦、2700型自動注入器、兩個LabPro型Theodyne開關、Waters二極體陣列檢測器、Waters ZMD型質譜儀及204型溶出份收集器。藉助Waters FractionLynx軟體運行該儀器。在該分離管柱之出口，藉助LC Packing Accurate分流器使1/1000流轉向；該流與甲醇(流速為0.5毫升/分鐘)混合並送至檢測器： $\frac{3}{4}$ 送至二極體陣列且 $\frac{1}{4}$ 送至質譜儀；其餘之流(999/1000)送至溶出份收集器。若藉由FractionLynx可觀察到質量峰，則收集產物，否則直接將該流丟棄。將產物之分子式輸入FractionLynx軟體且當檢測到質量峰 $[M+H]^+$ 及 $[M+Na]^+$ 時收集產物。將溶出份收集於小瓶中，在Jouan型RC10.10旋轉蒸發器中對其實施蒸發。所獲得產物之重量藉由在蒸發溶劑後量測該小瓶之重量測定。在以下部分給出每一實例關於所用管柱及梯度之信息。

LC/MS分析方法D：

在連接至Waters Alliance HT儀器之Waters SQD質譜儀上於負電及正電噴霧模式下(介於10至1200 amu之間)實施分析。分離係在保持於25°C下之BEH管柱(2.1×50毫米，1.7

微米粒徑)上使用含有0.1% (v/v)三氟乙酸之乙腈/水梯度並以1毫升/分鐘之流速實施。該梯度在2分鐘內自5%升至100%乙腈。除質譜分析外，UV檢測(二極體陣列)在210至400奈米波長下實施。

實例 1： 4-{{[3-苯基]胺甲醯基}氧基)苜基]胺基}-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



製備樹脂(ii)：

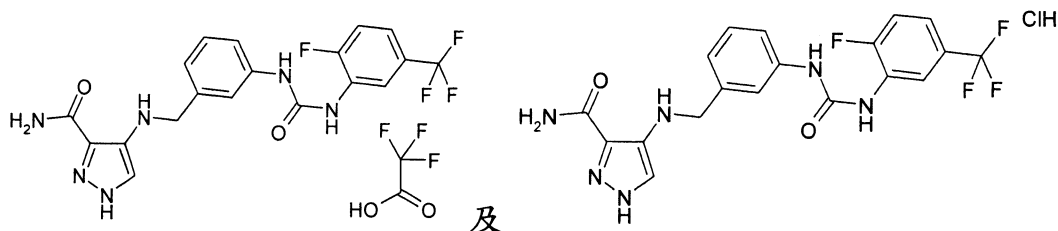
使30克Rink樹脂(PolymerLab, 0.99毫莫耳/克)在150毫升DMF中溶脹。攪拌10分鐘後，過濾出DMF並用150毫升六氫吡啶存於DMF (50/50, v/v)中之溶液替換。將混合物攪拌1小時並隨後過濾。相繼用5×150毫升DMF、2×150毫升甲醇及3×150毫升DMF對樹脂實施洗滌。然後，將14.1克4-硝基-3-吡唑甲酸(90毫莫耳, 3當量)及13.8克HOBt (90毫莫耳, 3當量)存於150毫升DMF中之溶液添加至該樹脂中，立即繼之以13.8毫升DIC (90毫莫耳, 3當量)。將混合物在室溫下攪拌16小時。過濾溶液並相繼用5×150毫升DMF、2×150毫升甲醇、3×150毫升DMF並隨後用150毫升1 M SnCl₂溶液(33克存於150毫升中)對樹脂實施洗滌。將混合物在室溫下攪拌24小時並隨後過濾，並且用5×150毫升DMF、2×150毫升甲醇、3×150毫升DCM及2×150毫升乙醚對樹脂

實施洗滌。在於真空下乾燥後，分離出31克中間體樹脂(ii)。

製備實例1：

使100毫克樹脂(ii)在0.3毫升DCE中溶脹，並隨後添加72毫克溶於0.2毫升DMF中之苯基氨基甲酸3-甲醯基苯酯(0.3毫莫耳，約3當量)，繼之以33毫克氰基硼氫化鈉(0.5毫莫耳，約5當量)。將混合物在80°C下加熱1小時並隨後在冷卻至室溫後過濾。隨後相繼用2×1毫升MeOH、5×1毫升DMF、3×1毫升MeOH及5×1毫升DCM對樹脂實施洗滌。藉由用1毫升50/50 TFA/DCM溶液處理樹脂裂解產物。蒸發溶液並將所獲得之粗產物藉由製備型HPLC直接純化。獲得2.4毫克期望產物1(產率=5%)。([M+H]⁺): 352)。RT=2.49分鐘(方法A)

實例2a： 4-{{3-([2-氟-5-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基)胺基}苄基}胺基}-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽及實例2b：
4-{{3-([2-氟-5-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基)胺基}苄基}胺基}-1H-吡唑-3-甲醯胺鹽酸鹽



製備1-(2-氟-5-三氟甲基苯基)-3-(3-甲醯基苯基)脲：

將484毫克3-胺基苯甲醛(4毫莫耳)(聚合形式)及290微升2-氟-5-三氟甲基苯基異氰酸酯存於4毫升DCE中之混合物

在 CEM Discover 微波爐中於 100 °C 下處理 10 分鐘 (功率 90)。在冷卻後，將該混合物倒入 100 毫升飽和硫酸氫鉀溶液中並用 2×50 毫升乙酸乙酯萃取。用水洗滌合併之有機相，經由硫酸鈉乾燥並蒸發。以 82% 之 LC/MS 純度獲得 740 毫克期望醛 (產率 = 57%)。該粗產物直接用於以下步驟。([M+H]⁺): 327。RT=4.28 分鐘 (乙腈/水梯度自 30% 至 90% - 方法 B)。

製備實例 2a：

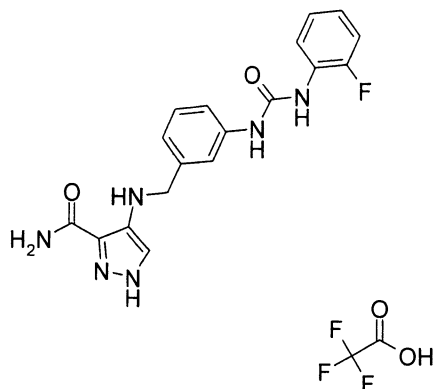
按照對實例 1 所述之方法，自 1 克樹脂 (ii)、520 毫克 1-(2-氟-5-三氟甲基苯基)-3-(3-甲醯基苯基)脲 (1.6 毫莫耳，2 當量) 及 264 毫克氟基硼氫化鈉 (4 毫莫耳，約 5 當量) 開始製備實例 2a。在藉由製備型 HPLC 純化後，獲得產物 2a。EIMS ([M+H]⁺): 437。RT=3.45 分鐘。(方法 A)。

製備實例 2b：

按照對實例 1 所述之方法，自 1 克樹脂 (ii)、520 毫克 1-(2-氟-5-三氟甲基苯基)-3-(3-甲醯基苯基)脲 (1.6 毫莫耳，2 當量) 及 264 毫克氟基硼氫化鈉 (4 毫莫耳，約 5 當量) 開始製備實例 2b。在過濾及蒸發後，分離出 301 毫克粗產物 (LC/MS 純度為 83%)。在二氧化矽管柱上使用 DCM/MeOH 混合物 (90/10) 作為溶離劑對該粗產物實施純化。分離出 151 毫克淺黃色固體 (43% 產率)。將產物溶於 2 毫升 MeOH 中並藉由添加存於二氧雜環己烷中之 4 N HCl 溶液轉化為其鹽酸鹽。在蒸發後，分離出淺黃色固體狀產物 2b。EIMS ([M+H]⁺): 437。RT=3.45 分鐘。(方法 A)。¹H NMR (D₆-MeOD)(600

MHz): 4.62 (s, 2H); 7.19 (d, 1H); 7.36 (2s, 2H); 7.40 (m, 1H); 7.49 (m, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.78 (s, 1H); 8.62 (m, 1H)。

實例 3： 4-[(3-[(2-氟苯基)胺甲醯基]胺基}苄基)胺基]-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



製備 1-(2-氟苯基)-3-(3-甲醯基苄基)脲：

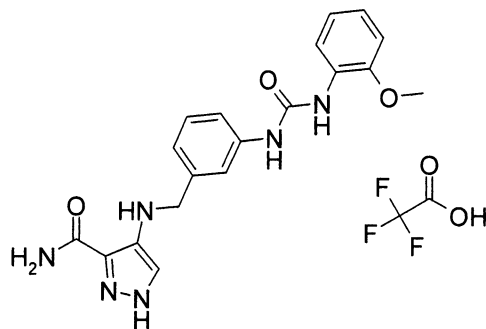
如實例 2 中所述，自存於 4 毫升 DCE 中之 484 毫克 3-胺基苯甲醛 (4 毫莫耳) (聚合形式) 及 548 毫克 2-氟苯基異氰酸酯開始製備該產物。在冷卻後，將混合物倒入 100 毫升飽和硫酸氫鉀溶液中並用 2×50 毫升乙酸乙酯萃取。用水洗滌合併之有機相，經由硫酸鈉乾燥並蒸發。以 77% 之 LC/MS 純度分離出 864 毫克膠狀期望醛。在用乙醚研磨後獲得結晶溶出份。分離出 165 毫克固體 ([M+H]⁺): 259。RT=4.28 分鐘 (乙腈/水梯度自 5% 至 85% - 方法 B)。

製備實例 3：

按照對實例 1 所述之方法，自 200 毫克樹脂 (ii)、104 毫克 1-(2-氟苯基)-3-(3-甲醯基苄基)脲 (0.4 毫莫耳，2 當量) 及 66 毫克氟基硼氫化鈉 (0.5 毫莫耳，約 5 當量) 開始製備實例 3。在藉

由製備型HPLC純化後，分離出33毫克產物3。(產率=43%)。
EIMS ($[M+H]^+$): 369。RT=3.70分鐘(乙腈/水梯度自5%至85% -方法A)。

實例4： 4-[(3-{{(2-甲氧基苯基)胺甲醯基}胺基}苄基)胺基]-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



製備 1-(2-甲氧基苯基)-3-(3-甲醯基苯基)脲：

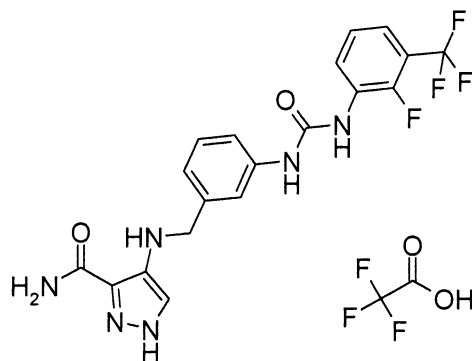
如實例2中所述，自存於4毫升DCE中之484毫克3-胺基苯甲醛(4毫莫耳)(聚合形式)及597毫克2-甲氧基苯基異氰酸酯(4毫莫耳)開始製備該產物。分離出300毫克粗期望醛並直接用於以下步驟。 $([M+H]^+)$: 271。RT=5.14分鐘(乙腈/水梯度自30%至90% -方法B)。

製備實例4：

按照對實例1所述之方法，自200毫克樹脂(ii)、162毫克1-(2-甲氧基苯基)-3-(3-甲醯基苯基)脲(0.6毫莫耳，3當量)及66毫克氰基硼氫化鈉(0.5毫莫耳，約5當量)開始製備實例4。在藉由製備型HPLC純化後，分離出10.4毫克產物4。(產率=11%)。EIMS ($[M+H]^+$): 381。RT=3.84分鐘(乙腈/水梯度自5%至85% -方法A)。

實例5： 4-{{3-{{(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)胺甲醯基}胺基}}

苄基]胺基}-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



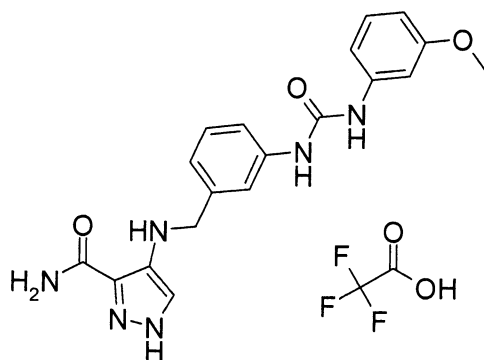
製備 1-(2-氟-3-三氟甲基苯基)-3-(3-甲醯基苯基)脲：

如實例 2 中所述，自存於 4 毫升 DCE 中之 484 毫克 3-胺基苯甲醛 (4 毫莫耳) (聚合形式) 及 820 毫克 2-氟-3-三氟甲基苯基異氰酸酯 (4 毫莫耳) 開始製備該產物。分離出 300 毫克粗期望醛並直接用於以下步驟。([M+H]⁺): 327。RT=4.21 分鐘 (乙腈/水梯度自 30% 至 90% - 方法 B)。

製備實例 5：

按照對實例 1 所述之方法，自 200 毫克樹脂 (ii)、195 毫克 1-(2-氟-3-三氟甲基苯基)-3-(3-甲醯基苯基)脲 (0.6 毫莫耳，3 當量) 及 66 毫克氟基硼氫化鈉 (0.5 毫莫耳，約 5 當量) 開始製備實例 5。在藉由製備型 HPLC 純化後，分離出 31.4 毫克產物 5。(產率=29%)。EIMS ([M+H]⁺): 437。RT=3.33 分鐘 (乙腈/水梯度自 5% 至 100% - 方法 A)。

實例 6： 4-[(3-[(3-甲氧基苯基)胺甲醯基]胺基}苄基)胺基]-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



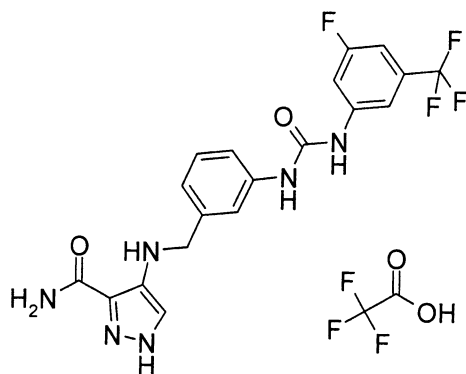
製備 1-(3-甲氧基苯基)-3-(3-甲醯基苯基)脲：

如在實例 2 中所述，自存於 4 毫升 DCE 中之 484 毫克 3-胺基苯甲醛 (4 毫莫耳) (聚合形式) 及 597 毫克 3-甲氧基苯基異氰酸酯 (4 毫莫耳) 開始製備該產物。分離出 598 毫克粗期望醛並直接用於以下步驟。([M+H]⁺): 271。RT=5.05 分鐘 (乙腈/水梯度自 30% 至 90% - 方法 B)。

製備實例 6：

按照對實例 1 所述之方法，自 200 毫克樹脂 (ii)、162 毫克 1-(3-甲氧基苯基)-3-(3-甲醯基苯基)脲 (0.6 毫莫耳，3 當量) 及 66 毫克氟基硼氫化鈉 (0.5 毫莫耳，約 5 當量) 開始製備實例 6。在藉由製備型 HPLC 純化後，分離出 17 毫克產物 6。(產率=17%)。EIMS ([M+H]⁺): 381。RT=2.47 分鐘 (乙腈/水梯度自 5% 至 100% - 方法 A)。

實例 7： 4-{{3-({[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}胺基)苄基]胺基}-1H-吡啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



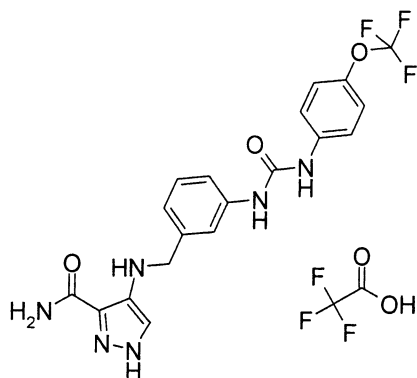
製備 1-(3-氟-5-三氟甲基苯基)-3-(3-甲醯基苯基)脲：

如實例 2 中所述，自存於 4 毫升 DCE 中之 484 毫克 3-胺基苯甲醛 (4 毫莫耳) (聚合形式) 及 597 毫克 3-氟-5-三氟甲基苯基異氰酸酯 (4 毫莫耳) 開始製備該產物。分離出 924 毫克粗期望醛並直接用於以下步驟。([M+H]⁺): 327。RT=4.48 分鐘 (乙腈/水梯度自 30% 至 90% - 方法 B)。

製備實例 7：

按照對實例 1 所述之方法，自 200 毫克樹脂 (ii)、196 毫克 1-(3-氟-5-三氟甲基苯基)-3-(3-甲醯基苯基)脲 (0.6 毫莫耳，3 當量) 及 66 毫克氟基硼氫化鈉 (0.5 毫莫耳，約 5 當量) 開始製備實例 7。在藉由製備型 HPLC 純化後，分離出 33.6 毫克產物 7。(產率=31%)。EIMS ([M+H]⁺): 437。RT=3.55 分鐘 (乙腈/水梯度自 5% 至 100% - 方法 A)。

實例 8： 4-{{3-({[4-(三氟甲氧基)苯基]胺甲醯基}胺基)苄基]胺基}-1H-吡啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



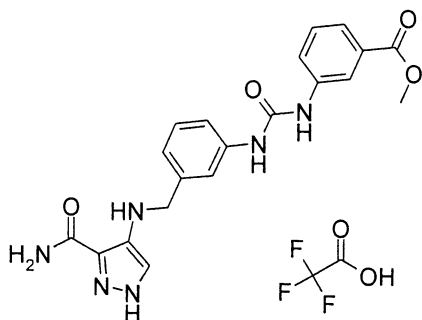
製備 1-(4-三氟甲氧基苯基)-3-(3-甲醯基苯基)脲：

如實例 2 中所述，自存於 4 毫升 DCE 中之 484 毫克 3-胺基苯甲醛 (4 毫莫耳) (聚合形式) 及 812 毫克 4-三氟甲氧基苯基異氰酸酯 (4 毫莫耳) 開始製備該產物。分離出 558 毫克粗期望醛並直接用於以下步驟。([M+H]⁺): 325。RT=4.13 分鐘 (乙腈/水梯度自 30% 至 90% - 方法 B)。

製備實例 8：

按照對實例 1 所述之方法，自 200 毫克樹脂 (ii)、195 毫克 1-(4-三氟甲氧基苯基)-3-(3-甲醯基苯基)脲 (0.6 毫莫耳，3 當量) 及 66 毫克氟基硼氫化鈉 (0.5 毫莫耳，約 5 當量) 開始製備實例 8。在藉由製備型 HPLC 純化後，分離出 26.3 毫克產物 8。(產率=24%)。EIMS ([M+H]⁺): 435。RT=3.34 分鐘 (乙腈/水梯度自 5% 至 100% - 方法 A)。

實例 9： 3-[[[3-[[[3-胺甲醯基-1H-吡唑-4-基)胺基]甲基]苯基)胺甲醯基]胺基]苯甲酸甲酯三氟乙酸鹽



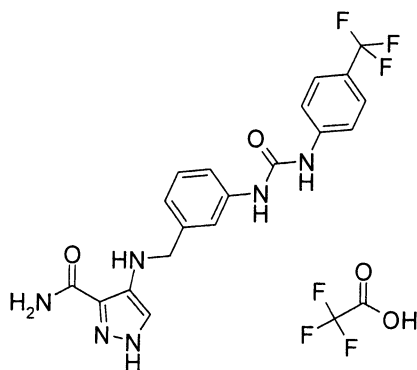
製備 1-(3-甲氧基羰基)-3-(3-甲醯基苯基)脲

如實例 2 中所述，自存於 4 毫升 DCE 中之 484 毫克 3-胺基苯甲醛 (4 毫莫耳) (聚合形式) 及 812 毫克 3-異氰基苯甲酸甲酯 (4 毫莫耳) 開始製備該產物。分離出 695 毫克粗期望醛並直接用於以下步驟。([M+H]⁺): 299。RT=2.94 分鐘 (乙腈/水梯度自 30% 至 90% - 方法 B)。

製備實例 9：

按照對實例 1 所述之方法，自 200 毫克樹脂 (ii)、180 毫克脲 (0.6 毫莫耳，3 當量) 及 66 毫克氰基硼氫化鈉 (0.5 毫莫耳，約 5 當量) 開始製備實例 9。在藉由製備型 HPLC 純化後，分離出 25.3 毫克產物 9。(產率=24%)。EIMS ([M+H]⁺): 409。RT=2.67 分鐘 (乙腈/水梯度自 5% 至 100% - 方法 A)。

實例 10： 4-{{3-({[4-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}胺基)苄基]胺基}-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



製備 1-(3-甲醯基苯基)-3-(4-三氟甲基苯基)脲：

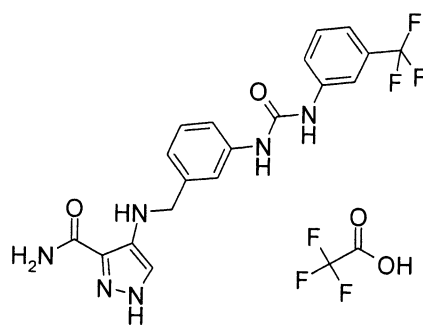
如實例 2 中所述，自存於 4 毫升 DCE 中之 484 毫克 3-胺基苯甲醛 (4 毫莫耳) (聚合形式) 及 748 毫克 4-三氟甲基苯基異氰酸酯 (4 毫莫耳) 開始製備該產物。分離出 896 毫克粗期望

醛並直接用於以下步驟。([M+H]⁺): 309。RT=4.14分鐘(乙腈/水梯度自30%至90% -方法B)。

製備實例10：

按照對實例1所述之方法，自200毫克樹脂(ii)、185毫克脲(0.6毫莫耳，3當量)及66毫克氰基硼氫化鈉(0.5毫莫耳，約5當量)開始製備實例10。在藉由製備型HPLC純化後，分離出20.9毫克產物10。(產率=19%)。EIMS ([M+H]⁺): 419。RT=3.33分鐘(乙腈/水梯度自5%至100% -方法A)。

實例11： 4-{{[3-({[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}胺基)苄基]胺基}-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



製備1-(3-甲醯基苄基)-3-(3-三氟甲基苄基)脲：

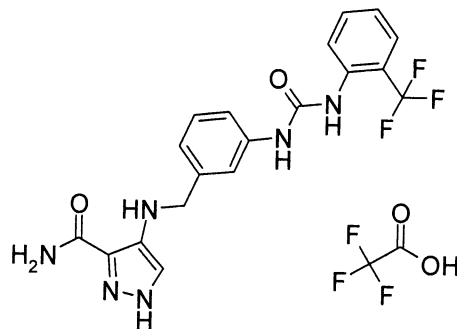
如實例2中所述，自存於4毫升DCE中之484毫克3-胺基苯甲醛(4毫莫耳)(聚合形式)及748毫克3-三氟甲基苄基異氰酸酯(4毫莫耳)開始製備該產物。分離出744毫克粗期望醛並直接用於以下步驟。([M+H]⁺): 309。RT=4.04分鐘(乙腈/水梯度自30%至90% -方法B)。

製備實例11：

按照對實例1所述之方法，自200毫克樹脂(ii)、185毫克脲(0.6毫莫耳，3當量)及66毫克氰基硼氫化鈉(0.5毫莫耳，

約 5 當量) 開始製備實例 11。在藉由製備型 HPLC 純化後，分離出 25.9 毫克產物 11。(產率=24%)。EIMS ($[M+H]^+$): 419。RT=3.25 分鐘(乙腈/水梯度自 5% 至 100% - 方法 A)。

實例 12： 4-{{3-({[2-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}胺基)苄基}胺基}-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



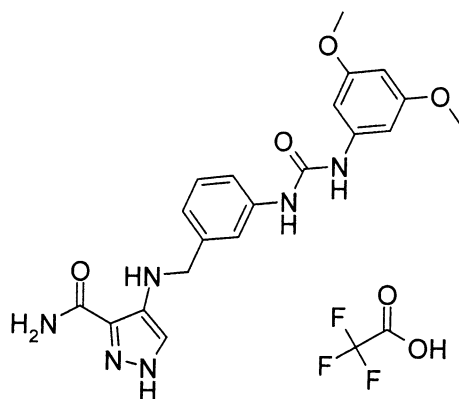
製備 1-(3-甲醯基苄基)-3-(2-三氟甲基苄基)脲：

如實例 2 中所述，自存於 4 毫升 DCE 中之 484 毫克 3-胺基苄甲醛(4 毫莫耳)(聚合形式)及 748 毫克 2-三氟甲基苄基異氰酸酯(4 毫莫耳)開始製備該產物。分離出 744 毫克粗期望醛並直接用於以下步驟。 $([M+H]^+)$: 309。RT=5.51 分鐘(乙腈/水梯度自 30% 至 90% - 方法 B)。

製備實例 12：

按照對實例 1 所述之方法，自 200 毫克樹脂(ii)、185 毫克脲(0.6 毫莫耳，3 當量)及 66 毫克氫基硼氫化鈉(0.5 毫莫耳，約 5 當量)開始製備實例 12。在藉由製備型 HPLC 純化後，分離出 17.5 毫克產物 12。(產率=16%)。EIMS ($[M+H]^+$): 419。RT=2.64 分鐘(乙腈/水梯度自 5% 至 100% - 方法 A)。

實例 13： 4-[(3-{{(3,5-二甲氧基苄基)胺甲醯基}胺基}苄基)胺基]-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



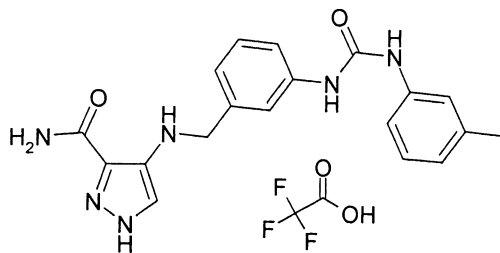
製備 1-(3-甲醯基苯基)-3-(3,5-二甲氧基苯基)脲：

如實例 2 中所述，自存於 4 毫升 DCE 中之 484 毫克 3-胺基苯甲醛 (4 毫莫耳) (聚合形式) 及 717 毫克 3,5-二甲氧基苯基異氰酸酯 (4 毫莫耳) 開始製備該產物。分離出 893 毫克粗期望醛並直接用於以下步驟。([M+H]⁺): 301。RT=2.99 分鐘 (乙腈/水梯度自 30% 至 90% - 方法 B)。

製備實例 13：

按照對實例 1 所述之方法，自 200 毫克樹脂 (ii)、180 毫克脲 (0.6 毫莫耳，3 當量) 及 66 毫克氟基硼氫化鈉 (0.5 毫莫耳，約 5 當量) 開始製備實例 13。在藉由製備型 HPLC 純化後，分離出 14.9 毫克產物 13。(產率=14%)。EIMS ([M+H]⁺): 411。RT=4.61 分鐘 (乙腈/水梯度自 5% 至 85% - 方法 A)。

實例 14： 4-[(3-[(3-甲基苯基)胺甲醯基]胺基}苄基)胺基]-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



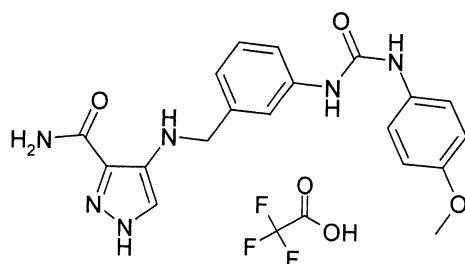
製備 1-(3-甲醯基苯基)-3-(3-甲苯基)脲：

如實例 2 中所述，自存於 4 毫升 DCE 中之 484 毫克 3-胺基苯甲醛 (4 毫莫耳) (聚合形式) 及 533 毫克 3-甲苯基異氰酸酯 (4 毫莫耳) 開始製備該產物。分離出 629 毫克粗期望醛並直接用於以下步驟。([M+H]⁺): 255。RT=3.27 分鐘 (乙腈/水梯度自 30% 至 90% - 方法 B)。

製備實例 14：

按照對實例 1 所述之方法，自 200 毫克樹脂 (ii)、153 毫克脲 (0.6 毫莫耳，3 當量) 及 66 毫克氰基硼氫化鈉 (0.5 毫莫耳，約 5 當量) 開始製備實例 14。在藉由製備型 HPLC 純化後，分離出 17 毫克產物 14。(產率=18%)。EIMS ([M+H]⁺): 365。RT=4.66 分鐘 (乙腈/水梯度自 5% 至 85% - 方法 B)。

實例 15： 4-[(3-[(4-甲氧基苯基)胺甲醯基]胺基}苄基)胺基]-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



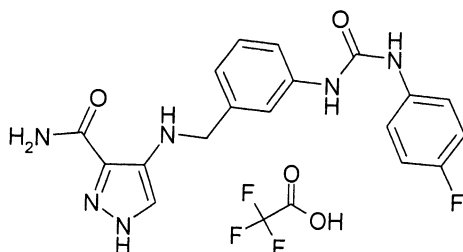
製備 1-(3-甲醯基苯基)-3-(4-甲氧基苯基)脲：

如實例 2 中所述，自存於 4 毫升 DCE 中之 484 毫克 3-胺基苯甲醛 (4 毫莫耳) (聚合形式) 及 597 毫克 4-甲氧基苯基異氰酸酯 (4 毫莫耳) 開始製備該產物。分離出 747 毫克粗期望醛並直接用於以下步驟。([M+H]⁺): 271。RT=2.53 分鐘 (乙腈/水梯度自 30% 至 90% - 方法 B)。

製備實例 15：

按照對實例 1 所述之方法，自 200 毫克樹脂 (ii)、162 毫克脲 (0.6 毫莫耳，3 當量) 及 66 毫克氟基硼氫化鈉 (0.5 毫莫耳，約 5 當量) 開始製備實例 15。在藉由製備型 HPLC 純化後，分離出 2.6 毫克產物 15。(產率 = 3%)。EIMS ($[M+H]^+$): 381。RT = 4.3 分鐘 (乙腈/水梯度自 5% 至 85% - 方法 B)。

實例 16: 4-[(3-[(4-氟苯基)胺甲醯基]胺基}苄基)胺基]-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



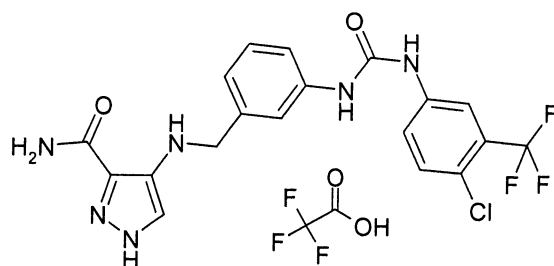
製備 1-(3-甲醯基苄基)-3-(4-氟苯基)脲：

如實例 2 中所述，自存於 4 毫升 DCE 中之 484 毫克 3-胺基苯甲醛 (4 毫莫耳) (聚合形式) 及 548 毫克 4-氟苯基異氰酸酯 (4 毫莫耳) 開始製備該產物。分離出 760 毫克粗期望醛並直接用於以下步驟。 $([M+H]^+)$: 259。RT = 2.86 分鐘 (乙腈/水梯度自 30% 至 90% - 方法 B)。

製備實例 16：

按照對實例 1 所述之方法，自 200 毫克樹脂 (ii)、155 毫克脲 (0.6 毫莫耳，3 當量) 及 66 毫克氟基硼氫化鈉 (0.5 毫莫耳，約 5 當量) 開始製備實例 16。在藉由製備型 HPLC 純化後，分離出 0.6 毫克產物 16。(產率 = 1%)。EIMS ($[M+H]^+$): 369。RT = 4.44 分鐘 (乙腈/水梯度自 5% 至 85% - 方法 B)。

實例 17： 4-{{3-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}胺基)苄基]胺基}-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



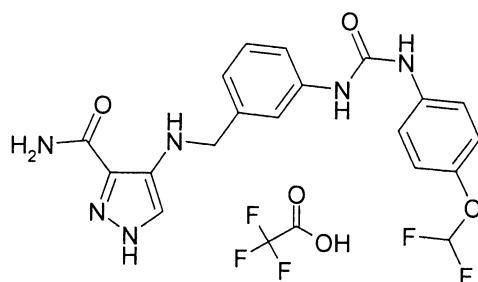
製備 1-(3-甲醯基苄基)-3-(3-三氟-4-氯苯基)脲：

如實例 2 中所述，自存於 4 毫升 DCE 中之 484 毫克 3-胺基苯甲醛 (4 毫莫耳) (聚合形式) 及 886 毫克 4-氯-3-三氟基氟基苄基異氰酸酯 (4 毫莫耳) 開始製備該產物。分離出 117 毫克粗期望醛並直接用於以下步驟。([M+H]⁺): 343。RT=4.66 分鐘 (乙腈/水梯度自 30% 至 90% - 方法 B)。

製備實例 17：

按照對實例 1 所述之方法，自 200 毫克樹脂 (ii)、206 毫克脲 (0.6 毫莫耳，3 當量) 及 66 毫克氟基硼氫化鈉 (0.5 毫莫耳，約 5 當量) 開始製備實例 17。在藉由製備型 HPLC 純化後，分離出 7.3 毫克產物 17。(產率=6%)。EIMS ([M+H]⁺): 453。RT=5.38 分鐘 (乙腈/水梯度自 5% 至 85% - 方法 B)。

實例 18： 4-{{3-({[4-(二氟甲氧基)苯基]胺甲醯基}胺基)苄基]胺基}-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



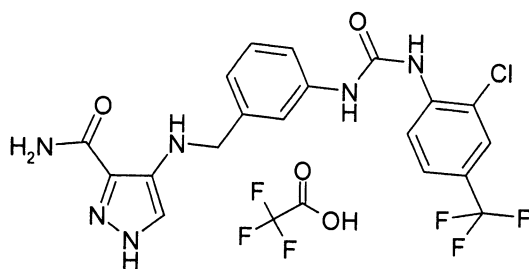
製備 1-(3-甲醯基苯基)-3-(4-二氟甲氧基苯基)脲：

如實例 2 中所述，自存於 4 毫升 DCE 中之 484 毫克 3-胺基苯甲醛 (4 毫莫耳) (聚合形式) 及 741 毫克 4-二氟甲氧基苯基異氰酸酯 (4 毫莫耳) 開始製備該產物。分離出 840 毫克粗期望醛並直接用於以下步驟。([M+H]⁺): 307。RT=3.39 分鐘 (乙腈/水梯度自 30% 至 90% - 方法 B)。

製備實例 18：

按照對實例 1 所述之方法，自 200 毫克樹脂 (ii)、184 毫克脲 (0.6 毫莫耳，3 當量) 及 66 毫克氟基硼氫化鈉 (0.5 毫莫耳，約 5 當量) 開始製備實例 18。在藉由製備型 HPLC 純化後，分離出 28.5 毫克產物 18。(產率=27%)。EIMS ([M+H]⁺): 417。RT=4.9 分鐘 (乙腈/水梯度自 5% 至 85% - 方法 B)。

實例 19： 4-{{3-({2-氯-4-(三氟甲基)苯基}胺甲醯基)胺基}苯基}胺基}-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



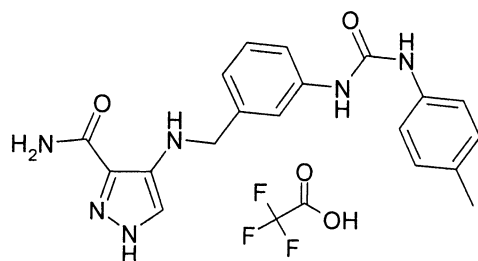
製備 1-(3-甲醯基苯基)-3-(2-氯-4-三氟甲基苯基)脲：

如實例 2 中所述，自存於 4 毫升 DCE 中之 484 毫克 3-胺基苯甲醛 (4 毫莫耳) (聚合形式) 及 886 毫克 2-氯-4-三氟甲基苯基異氰酸酯 (4 毫莫耳) 開始製備該產物。分離出 1 克粗期望醛並直接用於以下步驟。([M+H]⁺): 343。RT=4.66 分鐘 (乙腈/水梯度自 30% 至 90% - 方法 B)。

製備實例 19：

按照對實例 1 所述之方法，自 200 毫克樹脂(ii)、206 毫克脲(0.6 毫莫耳，3 當量)及 66 毫克氰基硼氫化鈉(0.5 毫莫耳，約 5 當量)開始製備實例 19。在藉由製備型 HPLC 純化後，分離出 24.3 毫克產物 19。(產率=22%)。EIMS ([M+H]⁺): 453。RT=5.36 分鐘(乙腈/水梯度自 5% 至 85% - 方法 B)。

實例 20： 4-[(3-[(4-甲基苯基)胺甲醯基]胺基}苄基)胺基]-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



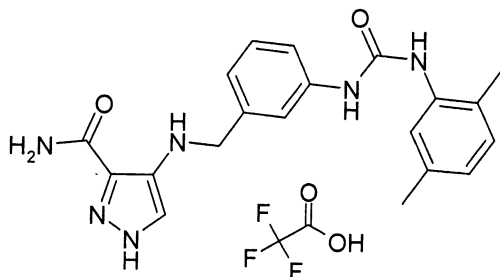
製備 1-(3-甲醯基苄基)-3-(4-甲基苯基)脲：

如實例 2 中所述，自存於 4 毫升 DCE 中之 484 毫克 3-胺基苯甲醛(4 毫莫耳)(聚合形式)及 533 毫克 4-甲基苯基異氰酸酯(4 毫莫耳)開始製備該產物。分離出 683 毫克粗期望醛並直接用於以下步驟。([M+H]⁺): 255。RT=3.16 分鐘(乙腈/水梯度自 30% 至 90% - 方法 B)。

製備實例 20：

按照對實例 1 所述之方法，自 200 毫克樹脂(ii)、153 毫克脲(0.6 毫莫耳，3 當量)及 66 毫克氰基硼氫化鈉(0.5 毫莫耳，約 5 當量)開始製備實例 20。在藉由製備型 HPLC 純化後，分離出 15.3 毫克產物 20。(產率=16%)。EIMS ([M+H]⁺): 365。RT=4.58 分鐘(乙腈/水梯度自 5% 至 85% - 方法 B)。

實例 21： 4-[(3-[(2,5-二甲基苯基)胺甲醯基]胺基}苄基)胺基]-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



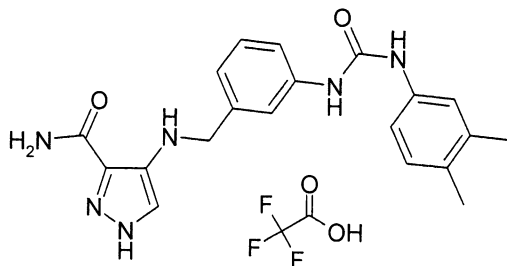
製備 1-(3-甲醯基苄基)-3-(2,5-二甲基苯基)脲：

如實例 2 中所述，自存於 4 毫升 DCE 中之 484 毫克 3-胺基苯甲醛 (4 毫莫耳) (聚合形式) 及 589 毫克 2,5-二甲基苯基異氰酸酯 (4 毫莫耳) 開始製備該產物。分離出 660 毫克粗期望醛並直接用於以下步驟。([M+H]⁺): 269。RT=3.39 分鐘 (乙腈/水梯度自 30% 至 90% - 方法 B)。

製備實例 21：

按照對實例 1 所述之方法，自 200 毫克樹脂 (ii)、161 毫克脲 (0.6 毫莫耳，3 當量) 及 66 毫克氨基硼氫化鈉 (0.5 毫莫耳，約 5 當量) 開始製備實例 21。在藉由製備型 HPLC 純化後，分離出 26.7 毫克產物 21。(產率=27%)。EIMS ([M+H]⁺): 379。RT=4.68 分鐘 (乙腈/水梯度自 5% 至 85% - 方法 B)。

實例 22： 4-[(3-[(3,4-二甲基苯基)胺甲醯基]胺基}苄基)胺基]-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



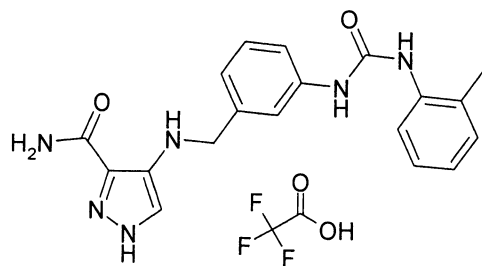
製備 1-(3-甲醯基苯基)-3-(3,4-二甲基苯基)脲：

如實例 2 中所述，自存於 4 毫升 DCE 中之 484 毫克 3-胺基苯甲醛 (4 毫莫耳) (聚合形式) 及 589 毫克 3,4-二甲基苯基異氰酸酯 (4 毫莫耳) 開始製備該產物。分離出 621 毫克粗期望醛並直接用於以下步驟。([M+H]⁺): 269。RT=3.55 分鐘 (乙腈/水梯度自 30% 至 90% - 方法 B)。

製備實例 22：

按照對實例 1 所述之方法，自 200 毫克樹脂 (ii)、161 毫克脲 (0.6 毫莫耳，3 當量) 及 66 毫克氰基硼氫化鈉 (0.5 毫莫耳，約 5 當量) 開始製備實例 22。在藉由製備型 HPLC 純化後，分離出 32 毫克產物 22。(產率=32%)。EIMS ([M+H]⁺): 379。RT=4.8 分鐘 (乙腈/水梯度自 5% 至 85% - 方法 B)。

實例 23： 4-[(3-[(2-甲基苯基)胺甲醯基]胺基}苄基)胺基]-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



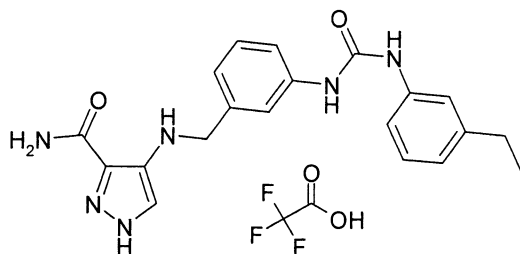
製備 1-(3-甲醯基苯基)-3-(2-甲苄基)脲：

如實例 2 中所述，自存於 4 毫升 DCE 中之 484 毫克 3-胺基苯甲醛 (4 毫莫耳) (聚合形式) 及 533 毫克 2-甲苄基異氰酸酯 (4 毫莫耳) 開始製備該產物。分離出 621 毫克粗期望醛並直接用於以下步驟。([M+H]⁺): 255。RT=5.14 分鐘 (乙腈/水梯度自 30% 至 90% - 方法 B)。

製備實例 23：

按照對實例 1 所述之方法，自 200 毫克樹脂 (ii)、153 毫克脲 (0.6 毫莫耳，3 當量) 及 66 毫克氰基硼氫化鈉 (0.5 毫莫耳，約 5 當量) 開始製備實例 23。在藉由製備型 HPLC 純化後，分離出 16.7 毫克產物 23。(產率 = 17%)。EIMS ([M+H]⁺): 365。RT = 4.5 分鐘 (乙腈/水梯度自 5% 至 85% - 方法 B)。

實例 24： 4-[(3-[(3-乙基苯基)胺甲醯基]胺基}苄基)胺基]-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



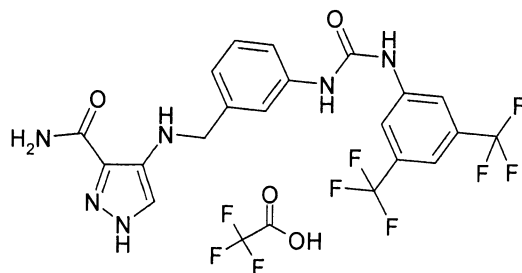
製備 1-(3-甲醯基苄基)-3-(3-乙基苯基)脲：

如實例 2 中所述，自存於 4 毫升 DCE 中之 484 毫克 3-胺基苯甲醛 (4 毫莫耳) (聚合形式) 及 589 毫克 3-乙基苯基異氰酸酯 (4 毫莫耳) 開始製備該產物。分離出 732 毫克粗期望醛並直接用於以下步驟。([M+H]⁺): 255。RT = 5.51 分鐘 (乙腈/水梯度自 30% 至 90% - 方法 B)。

製備實例 24：

按照對實例 1 所述之方法，自 200 毫克樹脂 (ii)、160 毫克脲 (0.6 毫莫耳，3 當量) 及 66 毫克氰基硼氫化鈉 (0.5 毫莫耳，約 5 當量) 開始製備實例 24。在藉由製備型 HPLC 純化後，分離出 12.2 毫克產物 24。(產率 = 12%)。EIMS ([M+H]⁺): 365。RT = 4.5 分鐘 (乙腈/水梯度自 5% 至 85% - 方法 B)。

實例 25： 4-{{3-({[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}胺基)苄基]胺基}-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



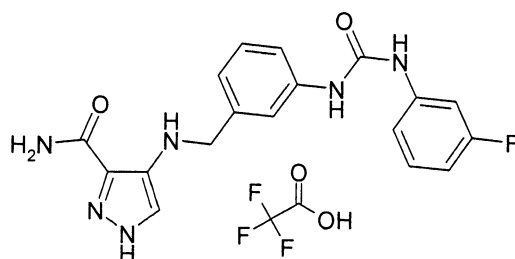
製備 1-(3-甲醯基苄基)-3-(3,5-雙-三氟甲基苄基)脲：

如實例 2 中所述，自存於 4 毫升 DCE 中之 484 毫克 3-胺基苯甲醛 (4 毫莫耳) (聚合形式) 及 1.02 克 3,5-雙-三氟甲基苄基異氰酸酯 (4 毫莫耳) 開始製備該產物。分離出 489 毫克粗期望醛並直接用於以下步驟。([M+H]⁺): 377。RT=5.05 分鐘 (乙腈/水梯度自 30% 至 90% - 方法 B)。

製備實例 25：

按照對實例 1 所述之方法，自 200 毫克樹脂 (ii)、225 毫克脲 (0.6 毫莫耳，3 當量) 及 66 毫克氟基硼氫化鈉 (0.5 毫莫耳，約 5 當量) 開始製備實例 25。在藉由製備型 HPLC 純化後，分離出 3.3 毫克產物 25。(產率=4%)。EIMS ([M+H]⁺): 365。RT=4.5 分鐘 (乙腈/水梯度自 5% 至 85% - 方法 B)。

實例 26： 4-[(3-{{(3-氟苄基)胺甲醯基}胺基}苄基)胺基]-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



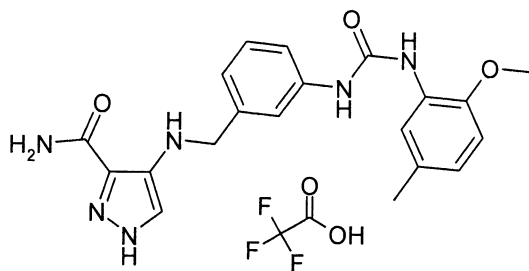
製備 1-(3-甲醯基苯基)-3-(3-氟苯基)脲：

如實例 2 中所述，自存於 4 毫升 DCE 中之 484 毫克 3-胺基苯甲醛 (4 毫莫耳) (聚合形式) 及 548 毫克 3-氟苯基異氰酸酯 (4 毫莫耳) 開始製備該產物。分離出 723 毫克粗期望醛並直接用於以下步驟。([M+H]⁺): 259。RT=4.04 分鐘 (乙腈/水梯度自 30% 至 90% - 方法 B)。

製備實例 26：

按照對實例 1 所述之方法，自 200 毫克樹脂 (ii)、155 毫克脲 (0.6 毫莫耳，3 當量) 及 66 毫克氟基硼氫化鈉 (0.5 毫莫耳，約 5 當量) 開始製備實例 26。在藉由製備型 HPLC 純化後，分離出 23.5 毫克產物 26。(產率=25%)。EIMS ([M+H]⁺): 369。RT=4.7 分鐘 (乙腈/水梯度自 5% 至 85% - 方法 B)。

實例 27： 4-[(3-[(2-甲氧基-5-甲基苯基)胺甲醯基]胺基}苯基)胺基]-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



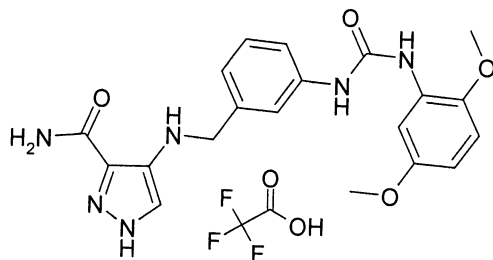
製備 1-(3-甲醯基苯基)-3-(2-甲氧基-5-甲基苯基)脲：

如實例 2 中所述，自存於 4 毫升 DCE 中之 484 毫克 3-胺基苯甲醛 (4 毫莫耳) (聚合形式) 及 653 毫克 2-甲氧基-5-甲基苯基異氰酸酯 (4 毫莫耳) 開始製備該產物。分離出 797 毫克粗期望醛並直接用於以下步驟。([M+H]⁺): 285。RT=2.94 分鐘 (乙腈/水梯度自 30% 至 90% - 方法 B)。

製備實例 27：

按照對實例 1 所述之方法，自 200 毫克樹脂 (ii)、170 毫克脲 (0.6 毫莫耳，3 當量) 及 66 毫克氰基硼氫化鈉 (0.5 毫莫耳，約 5 當量) 開始製備實例 27。在藉由製備型 HPLC 純化後，分離出 20 毫克產物 27。(產率 = 25%)。EIMS ($[M+H]^+$): 395。RT = 5 分鐘 (乙腈 / 水梯度自 5% 至 85% - 方法 B)。

實例 28： 4-[(3-[(2,5-二甲氧基苯基)胺甲醯基]胺基}苄基)胺基]-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



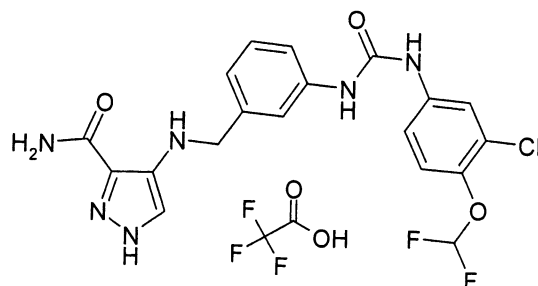
製備 1-(3-甲醯基苄基)-3-(2,5-二甲氧基苯基)脲：

如實例 2 中所述，自存於 4 毫升 DCE 中之 484 毫克 3-胺基苯甲醛 (4 毫莫耳) (聚合形式) 及 717 毫克 2,5-二甲氧基苯基異氰酸酯 (4 毫莫耳) 開始製備該產物。分離出 853 毫克粗期望醛並直接用於以下步驟。 $([M+H]^+)$: 301。RT = 4.14 分鐘 (乙腈 / 水梯度自 30% 至 90% - 方法 B)。

製備實例 28：

按照對實例 1 所述之方法，自 200 毫克樹脂 (ii)、170 毫克脲 (0.6 毫莫耳，3 當量) 及 66 毫克氰基硼氫化鈉 (0.5 毫莫耳，約 5 當量) 開始製備實例 28。在藉由製備型 HPLC 純化後，分離出 11.8 毫克產物 28。(產率 = 12%)。EIMS ($[M+H]^+$): 411。RT = 4.72 分鐘 (乙腈 / 水梯度自 5% 至 85% - 方法 B)。

實例 29： 4-{{3-({[3-氯-4-(二氟甲氧基苯基)胺甲醯基]胺基}苄基)胺基}-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



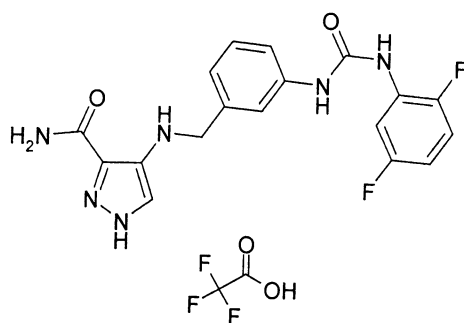
製備 1-(3-甲醯基苄基)-3-(3-氯-4-二氟甲氧基苯基)脲：

如實例 2 中所述，自存於 4 毫升 DCE 中之 484 毫克 3-胺基苯甲醛 (4 毫莫耳) (聚合形式) 及 878 毫克 3-氯-4-二氟甲氧基苯基異氰酸酯 (4 毫莫耳) 開始製備該產物。分離出 936 毫克粗期望醛並直接用於以下步驟。([M+H]⁺): 341。RT=4.21 分鐘 (乙腈/水梯度自 30% 至 90% - 方法 B)。

製備實例 29：

按照對實例 1 所述之方法，自 200 毫克樹脂 (ii)、204 毫克脲 (0.6 毫莫耳、3 當量) 及 66 毫克氟基硼氫化鈉 (0.5 毫莫耳，約 5 當量) 開始製備實例 29。在藉由製備型 HPLC 純化後，分離出 8.3 毫克產物 29。(產率 = 7%)。EIMS ([M+H]⁺): 451。RT=5.36 分鐘 (乙腈/水梯度自 5% 至 85% - 方法 B)。

實例 30： 4-[(3-{{[(2,5-二氟苯基)胺甲醯基]胺基}苄基)胺基]-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



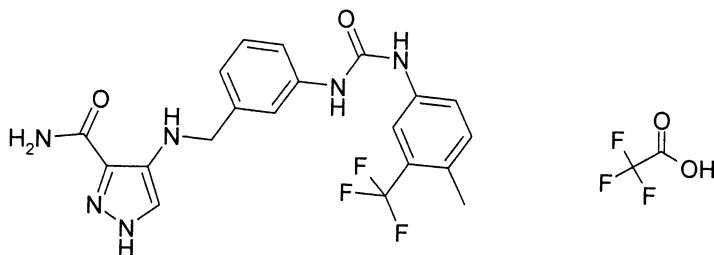
製備 1-(3-甲醯基苄基)-3-(2,5-二氟苄基)脲：

如實例 2 中所述，自存於 4 毫升 DCE 中之 484 毫克 3-胺基苄甲醛 (4 毫莫耳) (聚合形式) 及 620 毫克 2,5-二氟苄基異氰酸酯 (4 毫莫耳) 開始製備該產物。分離出 952 毫克粗期望醛並直接用於以下步驟。([M+H]⁺): 277。RT=4.13 分鐘 (乙腈/水梯度自 30% 至 90% - 方法 B)。

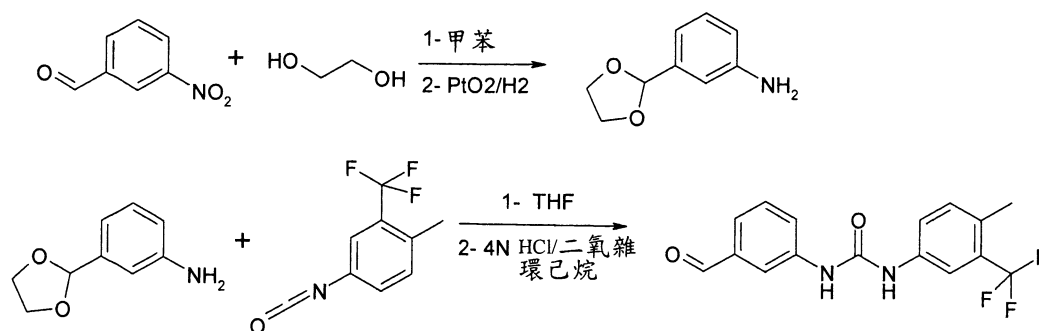
製備實例 30：

按照對實例 1 所述之方法，自 200 毫克樹脂 (ii)、167 毫克脲 (0.6 毫莫耳，3 當量) 及 66 毫克氟基硼氫化鈉 (0.5 毫莫耳，約 5 當量) 開始製備實例 30。在藉由製備型 HPLC 純化後，分離出 14.1 毫克產物 30。(產率=14%)。EIMS ([M+H]⁺): 387。RT=4.82 分鐘 (乙腈/水梯度自 5% 至 85% - 方法 B)。

實例 31： 4-{{3-({[4-甲基-3-(三氟甲基)苄基]胺甲醯基}胺基)苄基]胺基}-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



製備 1-(3-甲醯基苄基)-3-(4-甲基-3-三氟甲基苄基)脲



以如下方式製備該脲：將溶於250毫升甲苯中之3克3-硝基苯甲醛(20毫莫耳)、3.4毫升乙二醇(60毫莫耳)及0.3克對甲苯磺酸煮沸4小時並隨後將該混合物倒入100毫升飽和碳酸氫鈉溶液中並用2×50毫升乙酸乙酯萃取。用水洗滌合併之有機相，經由硫酸鈉乾燥並在真空下蒸發。在Parr燒瓶中在20毫升THF中於160毫克氧化鉑存在下對粗產物直接實施氫化。在於室溫下氫化4小時後，藉助Celite對反應混合物實施過濾。為避免任何降解，將所獲得之苯胺以10毫莫耳/20毫升之濃度維持溶解在THF中並以此形式用於形成脲。

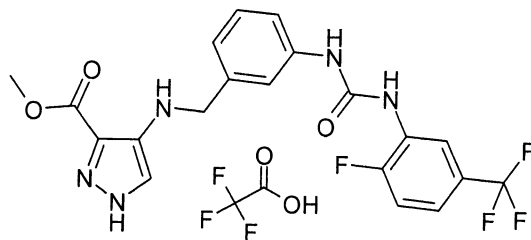
將2毫升該苯胺溶液(1毫莫耳)用200毫克4-甲基-3-三氟甲基苯基異氰酸酯在室溫下處理4小時。將混合物倒入100毫升10% HCl溶液中並用2×50毫升乙酸乙酯萃取。用水洗滌合併之有機相，經由硫酸鈉乾燥並在真空下蒸發。分離出320毫克固體狀期望產物。(定量產率) EIMS ([M+H]⁺): 323。RT=4.37分鐘(乙腈/水梯度自30%至90% -方法B)。

製備實例31：

按照對實例1所述之方法，自200毫克樹脂(ii)、193毫克脲(0.6毫莫耳，3當量)及66毫克氟基硼氫化鈉(0.5毫莫耳，

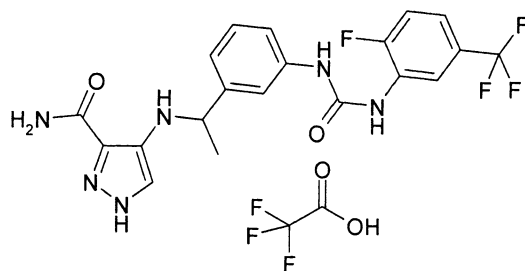
約5當量)開始製備實例31。在藉由製備型HPLC純化後，分離出36.7毫克產物31。(產率=34%)。EIMS ($[M+H]^+$): 433。RT=4.64分鐘(乙腈/水梯度自5%至85%-方法B)。

實例32： 4-{{3-({2-氟-5-(三氟甲基)苯基}胺甲醯基)胺基}苯基}胺基}-1H-吡唑-3-甲酸甲酯三氟乙酸鹽



化合物32係藉由4-胺基-3-吡唑甲酸甲酯之直接還原胺化反應製備。將44毫克4-胺基-3-吡唑甲酸甲酯(0.31毫莫耳)及100毫克1-(2-氟-5-三氟甲基苯基)-3-(3-甲醯基苯基)脲(參見實例2)存於0.6毫升DCE與0.5毫升DMF之混合物中之溶液用59毫克氰基硼氫化鈉存於0.5毫升甲醇及0.05毫升乙酸中之溶液處理。將混合物在80°C下攪拌2小時並隨後冷卻並且倒入20毫升水中。用2×20毫升乙酸乙酯萃取該混合物。用水洗滌合併之有機相，經由硫酸鈉乾燥並在真空下蒸發。在藉由製備型HPLC純化後，分離出20.8毫克產物32。(產率=12%)。EIMS ($[M+H]^+$): 452。RT=5.52分鐘(乙腈/水梯度自5%至85%-方法B)。

實例33： 4-(1-{3-[3-(2-氟-5-三氟甲基苯基)脲基]苯基}胺基)-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(1:1)



製備 1-(3-乙醯基苯基)-3-(2-氟-5-三氟甲基苯基)脲：

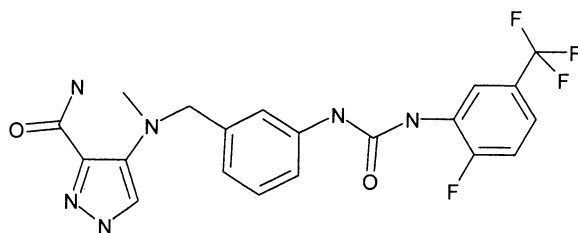
將 181 毫克 3-胺基苯乙酮 (1.34 毫莫耳) 及 275 毫克 2-氟-5-三氟甲基苯基異氰酸酯 (1.34 毫莫耳) 存於 1 毫升 THF 中之混合物在室溫下攪拌 1 小時並隨後蒸發。將固體吸收於醚中並過濾出。以 87% 之 LC/MS 純度分離出 307 毫克期望酮 (產率 = 69%)。該粗產物直接用於以下步驟。([M+H]⁺): 341。停留時間：6.06 分鐘 (方法 A)。

製備實例 33：

使 450 毫克樹脂 I (0.45 毫莫耳) 在 2 毫升 DCE 中溶脹，並隨後添加 307 毫克溶於 2 毫升 DMF 中之 1-(3-乙醯基苯基)-3-(2-氟-5-三氟甲基苯基)脲 (0.9 毫莫耳，2 當量)，繼之以 149 毫克氟基硼氫化鈉 (2.25 毫莫耳，5 當量)。將混合物在 CEM Discover 微波爐中在 100°C 下處理 10 分鐘 (功率 90)。隨後相繼用 2×2 毫升 MeOH、3×2 毫升二氯甲烷、2×2 毫升 MeOH 及 3×2 毫升二氯甲烷對樹脂實施洗滌。藉由用 4 毫升 50/50 三氟乙酸/二氯甲烷溶液處理樹脂裂解產物。蒸發溶液並將所獲得之粗產物藉由製備型 HPLC 直接純化。在凍乾後，獲得 13.5 毫克期望產物 (白色固體，產率 = 5%)。([M+H]⁺): 451。RT: 4.77 分鐘 (方法 A)

實例 34： 4-({3-[3-(2-氟-5-三氟甲基苯基)脲基]苄基}甲

基胺基)-1H-吡唑-3-甲醯胺



將0.14毫升1-氟-2-異氰酸基-4-三氟甲基苯溶液在20°C下添加至0.25克4-[(3-胺基苄基)甲基胺基]-1H-吡唑-3-甲醯胺存於25毫升無水THF中之溶液。將反應介質在20°C下攪拌12小時並隨後用100毫升乙酸乙酯稀釋。用50毫升蒸餾水洗滌有機相並隨後藉由沉降該等相分離出有機相，經由硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發至乾。在二氧化矽管柱(15克粒徑為15至45微米之Merck二氧化矽芯柱，管柱直徑為2.2公分，5毫升溶出份，流速為10毫升/分鐘，溶離劑為95/5二氯甲烷/甲醇-以體積計)上對所獲得之殘留物實施層析。合併溶出份35至95並在減壓下蒸發至乾。獲得0.02克固體狀4-({3-[3-(2-氟-5-三氟甲基苯基)胺基]苄基}甲基胺基)-1H-吡唑-3-甲醯胺。([M+H]⁺): 451)。RT: 3.55分鐘(方法A)

以如下方式獲得4-[(3-胺基苄基)甲基胺基]-1H-吡唑-3-甲醯胺：

將3.6克氯化錫二水合物在20°C下逐份添加至1.26克4-[甲基(3-硝基苄基)胺基]-1H-吡唑-3-甲醯胺存於90毫升無水乙醇中之溶液。將反應介質在20°C下攪拌15小時並隨後在減壓下使其乾燥。將殘留物吸收於500毫升90/10二氯甲烷/甲醇混合物(以體積計)及500毫升飽和碳酸氫鉀溶液

中。將該介質在20°C下攪拌2小時並隨後過濾。將過濾後所獲得之固體用100毫升90/10二氯甲烷/甲醇(以體積計)混合物萃取兩次並合併液相且藉由沉降分離。將水相用2×200毫升二氯甲烷萃取並合併有機相，用300毫升飽和氯化鈉水溶液洗滌，經由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下蒸發至乾。獲得0.6克奶油色發泡體狀4-[(3-胺基苄基)甲基胺基]-1H-吡唑-3-甲醯胺。([M+H]⁺): 246)。RT: 0.3分鐘(方法A)

以如下方式製備4-[甲基(3-硝基苄基)胺基]-1H-吡唑-3-甲醯胺：

將4.45克對甲苯磺酸單水合物添加至2.49克4-[甲基(3-硝基苄基)胺基]-1H-吡唑-3-甲酸2,4-二甲氧基苄基醯胺存於30毫升甲苯中之溶液並隨後在甲苯之回流溫度下將反應介質加熱17小時。在將反應介質冷卻至室溫後，添加15毫升甲醇，繼之以700毫升乙酸乙酯並最後添加300毫升蒸餾水。藉由添加100毫升1 N氫氧化鈉水溶液將該介質之pH值調節為11。過濾該溶液，將固體用30毫升乙酸乙酯萃取兩次並合併液相並隨後藉由沉降該等相分離。將水相用2×200毫升二氯甲烷萃取，合併有機相，用300毫升飽和氯化鈉水溶液洗滌，經由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下蒸發至乾。獲得1.41克淺褐色固體狀在166°C下融化之4-[甲基(3-硝基苄基)胺基]-1H-吡唑-3-甲醯胺。([M+H]⁺): 276)。RT: 2.61分鐘(方法A)

以如下方式獲得4-[甲基(3-硝基苄基)胺基]-1H-吡唑-3-

甲酸 2,4-二甲氧基苄基醯胺：

將 1.61 克 4-(3-硝基苄基胺基)-1H-吡啶-3-甲酸 2,4-二甲氧基苄基醯胺、1.25 克低聚甲醛及 0.94 克無水硫酸鎂存於 70 毫升冰乙酸中之溶液在室溫下攪拌 4 小時。隨後將 1.23 克氰基硼氫化鈉逐份添加至該溶液中。將反應介質在室溫下攪拌 2 小時並隨後倒至 300 毫升 5 N 氫氧化鈉水溶液及 120 克碎冰上，pH 值調節為 11。隨後添加 300 毫升飽和氯化鈉溶液。過濾該溶液並將固體用 60 毫升蒸餾水洗滌三次。由此收集之固體係晾乾的。獲得 1.51 克淺黃色固體狀 4-[甲基(3-硝基苄基)胺基]-1H-吡啶-3-甲酸 2,4-二甲氧基苄基醯胺。([M+H]⁺): 426)。RT: 3.87 分鐘(方法 A)。

以如下方式獲得 4-(3-硝基苄基胺基)-1H-吡啶-3-甲酸 2,4-二甲氧基苄基醯胺：

將 8.2 克 3-硝基苯甲醛及 5.9 克無水硫酸鎂添加至 15.43 克 4-胺基-1H-吡啶-3-甲酸-2,4-二甲氧基苄基醯胺鹽酸鹽及 7.01 克二異丙基乙基胺存於 490 毫升無水四氫呋喃中之溶液。將反應介質回流 1 小時 30 分鐘，使其冷卻至 20°C 並隨後使用冰浴冷卻至 5°C。將 15.5 克氰基硼氫化鈉逐份添加至所獲得之奶油色懸浮液中。將反應介質在 5°C 下攪拌 5 分鐘並隨後使其升溫至室溫。在室溫下維持攪拌 20 小時。將所獲得之混濁的橙褐色溶液倒入 1500 毫升蒸餾水中。添加 1000 毫升二氯甲烷至所獲得之淺褐色乳狀溶液中。在攪拌後，繼之藉由沉降分離出氯甲烷相，用 2×500 毫升二氯甲烷反萃取水相。合併有機相並隨後用 500 毫升飽和氯化鈉

水溶液洗滌，經由硫酸鎂乾燥，藉助紙過濾並隨後在旋轉蒸發器(溫度：40°C，P：15毫巴)上使其乾燥。獲得27.19克黏性黃色固體，此產物自360毫升回流乙腈重結晶。獲得第一批7.7克黃色固體狀4-(3-硝基苄基胺基)-1H-吡唑-3-甲酸2,4-二甲氧基苄基醯胺。

回收乙腈濾液並隨後在旋轉蒸發器(溫度：40°C，P：15毫巴)上使其乾燥。獲得19.7克黏性赭色團塊，此產物在20°C下用50毫升乙腈研磨1小時。所獲得之懸浮液藉助3號燒結式漏斗過濾並用2×15毫升乙腈洗滌。在於空氣中並隨後於Heraeus爐(溫度40°C，P：0.2毫巴)中乾燥後，獲得第二批6.59克黃色固體狀4-(3-硝基苄基胺基)-1H-吡唑-3-甲酸2,4-二甲氧基苄基醯胺。

([M+H]⁺): 412)。RT: 3.93分鐘(方法A)

以如下方式製備4-胺基-1H-吡唑-3-甲酸2,4-二甲氧基苄基醯胺：

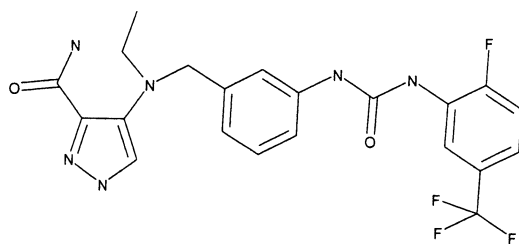
將27.64克氯化錫二水合物逐份添加至10.72克4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸2,4-二甲氧基苄基醯胺存於600毫升無水乙醇中之懸浮液。將反應介質在20°C下攪拌48小時。在旋轉蒸發器上使所獲得之澄清褐色溶液乾燥。將所獲得之澄清褐色發泡體吸收於700毫升90/10(以體積計)二氯甲烷/甲醇混合物中。添加700毫升飽和碳酸氫鈉水溶液至所獲得之褐色溶液中。將所獲得之奶油色懸浮液在室溫下攪拌1小時。添加30克Clarcel Flo至懸浮液中並隨後將混合物在室溫下攪拌10分鐘。對所得混合物實施過濾並用2×250毫升

90/10(以體積計)二氯甲烷/甲醇混合物洗滌濾餅。藉由抽吸排去固體的水並回收濾液並隨後轉移至分液漏斗中。藉由沉降分離出氯甲烷相並隨後用2×250毫升二氯甲烷反萃取水相。合併有機相並隨後經由硫酸鎂乾燥，藉助紙過濾並隨後在旋轉蒸發器上使其乾燥。獲得8.53克淺粉紅色固體狀4-胺基-1H-吡唑-3-甲酸2,4-二甲氧基苄基醯胺。 $([M+H]^+)$: 277)。RT: 2.36分鐘(方法A)

以如下方式獲得4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸2,4-二甲氧基苄基醯胺：

將23克2,4-二甲氧基苄基胺及隨後20.04克98% 4-硝基-3-吡唑甲酸添加至28.76克1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽及20.27克1-羥基苯并三唑存於100毫升二甲基甲醯胺中之溶液。將反應介質在室溫下攪拌20小時。隨後將所獲得之澄清黃色溶液倒入1000毫升蒸餾水中。獲得白色懸浮液，將其在室溫下維持1小時。過濾懸浮液並用3×250毫升蒸餾水洗滌濾餅。藉由抽吸排去所獲得固體之水並在空氣中及隨後在Heraeus爐中於真空下(溫度：40℃，P：0.2毫巴)乾燥。獲得40.65克白色固體，將此產物在750毫升回流異丙醇中研磨20分鐘。將所獲得之懸浮液在水+冰浴中冷卻2小時並隨後過濾。用2×100毫升異丙醇及隨後2×100毫升異丙基醚洗滌濾餅。在空氣中並隨後在Heraeus爐(溫度40℃，P：0.2毫巴)中乾燥所獲得之固體。獲得32.16克白色固體狀在204℃融化之4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸2,4-二甲氧基苄基醯胺。 $([M+H]^+)$: 307)。RT: 3.12分鐘

實例 35： 4-(乙基{3-[3-(2-氟-5-三氟甲基苯基)脲基]苄基}胺基)-1H-吡唑-3-甲醯胺



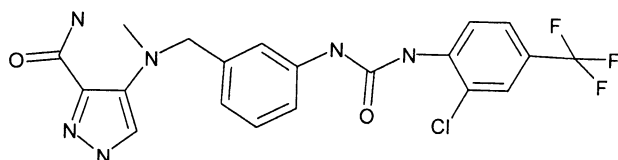
按照在實例 34 中所述之程序藉由使 1-氟-2-異氰酸基-4-三氟甲基苯與 4-[(3-胺基苄基)乙基胺基]-1H-吡唑-3-甲醯胺縮合而製備 4-(乙基-{3-[3-(2-氟-5-三氟甲基苯基)脲基]苄基}胺基)-1H-吡唑-3-甲醯胺，該 4-[(3-胺基苄基)乙基胺基]-1H-吡唑-3-甲醯胺衍生物本身係按照亦在實例 34 中所述之程序自 4-[(3-硝基苄基)乙基胺基]-1H-吡唑-3-甲醯胺製備。

4-[(3-硝基苄基)乙基胺基]-1H-吡唑-3-甲醯胺係以如下方式獲得：

將 2.2 克 4-胺基-1H-吡唑-3-甲醯胺 2,4-二甲氧基苄基醯胺鹽酸鹽及 1.3 毫升二異丙基乙基胺存於 70 毫升 THF 中之溶液攪拌 5 分鐘，並隨後將 1.2 克 3-硝基苯甲醛及 0.85 克硫酸鎂添加至該溶液中。將反應介質回流 1 小時並在冷卻至 45°C 後，逐份添加 74 克三乙醯氧基硼氫化鈉並將該混合物再回流 3 小時。由於並非所有原料皆消失，所以在冷卻至 45°C 後，逐份添加 7.4 克三乙醯氧基硼氫化鈉並將該混合物再回流 2 小時。在使反應介質冷卻至室溫後，將其倒入 350 毫升蒸餾水中。藉由添加 60 毫升 2 N 氫氧化鈉水溶液使由此獲

得之淺黃色乳狀溶液之pH值達到8-9。添加250毫升二氯甲烷並在藉由沉降分離該等相並隨後用2×150毫升二氯甲烷萃取水相後，合併有機相，用250毫升飽和氯化鈉水溶液洗滌，經由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮至乾。獲得3.19克黏性油狀物，在二氧化矽管柱(90克粒度為15至45微米之Merck二氧化矽芯柱，管柱直徑為4.7公分，15毫升溶出份，流速為18毫升/分鐘，溶離劑為70/30乙酸乙酯/環己烷-以體積計)上對此產物實施層析。合併溶出份34至110並在減壓下蒸發至乾。獲得2.22克黃色發泡體狀4-[(3-硝基苄基)乙基胺基]-1H-吡唑-3-甲醯胺。([M+H]⁺): 453)。RT: 4.02分鐘(方法A)

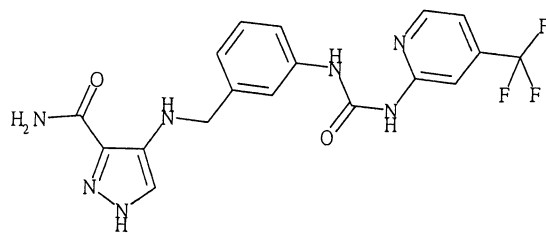
實例 36： 4-({3-[3-(2-氯-5-三氟甲基苯基)脲基]苄基}甲基胺基)-1H-吡唑-3-甲醯胺



按照在實例34中所述之程序藉由使1-氯-2-異氰酸基-4-三氟甲基苯與4-[(3-胺基苄基)甲基胺基]-1H-吡唑-3-甲醯胺縮合獲得4-({3-[3-(2-氯-5-三氟甲基苯基)脲基]苄基}甲基胺基)-1H-吡唑-3-甲醯胺。

([M+H]⁺): 467)。RT: 3.81分鐘(方法A)

實例 37： 4-{3-[3-(4-三氟甲基吡啶-2-基)脲基]苄基胺基}-1H-吡唑-3-甲醯胺



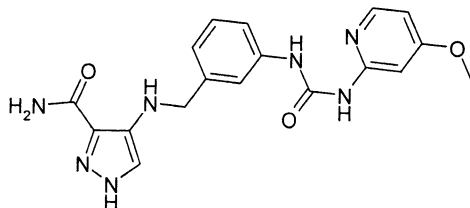
在 20°C 下，將 88 微升三乙基胺及 0.18 克 (4-三氟甲基吡啶-2-基) 胺基甲酸苯酯添加至 0.12 克 4-(3-胺基苄基胺基)-1H-吡啶-3-甲醯胺存於 5 毫升無水 THF 中之溶液。將反應介質在微波反應器中加熱 20 分鐘並在冷卻後用 25 毫升乙酸乙酯稀釋。用 2×15 毫升蒸餾水洗滌有機相並隨後藉由沉降該等相分離出有機相，經由硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發至乾。在二氧化矽管柱 (15 克粒度為 15 至 45 微米之 Merck 二氧化矽芯柱，管柱直徑為 2.2 公分，3.5 毫升溶出份，流速為 7 毫升/分鐘，乙酸乙酯溶離劑) 上對所獲得之殘留物實施層析。合併溶出份 36 至 60 並在減壓下蒸發至乾。獲得 0.06 克白色固體狀 4-{3-[3-(4-三氟甲基吡啶-2-基)脲基]苄基胺基}-1H-吡啶-3-甲醯胺。([M+H]⁺): 420)。RT: 0.78 分鐘 (方法 D)。([M+H]⁺): 281)。RT: 4.30 分鐘 (方法 A)。

以如下方式製備 (4-三氟甲基吡啶-2-基) 胺基甲酸苯酯：

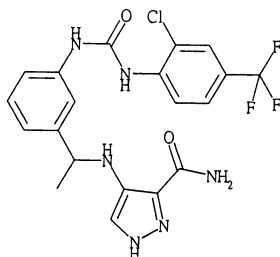
將 0.81 毫升吡啶添加至 2-胺基-4-三氟甲基吡啶存於 65 毫升無水四氫呋喃中之溶液，將反應混合物冷卻至 5°C 並隨後在室溫下添加 0.95 毫升氯甲酸苯酯。在於 5°C 下攪拌 2 小時後，使反應混合物升溫至室溫並隨後倒入 20 毫升蒸餾水中並保持在 20°C 溫度下。隨後添加 50 毫升乙酸乙酯，藉由沉降分離該等相並將水相用 20 毫升乙酸乙酯萃取兩次。合併有機相，經由硫酸鎂乾燥，過濾並隨後蒸發至乾。將所

獲得之固體在10毫升二異丙基醚中研磨。獲得1.07克白色固體狀在161°C融化之(4-三氟甲基吡啶-2-基)胺基甲酸苯酯。

實例 38： 4-{3-[3-(4-甲氧基吡啶-2-基)脲基]苄基胺基}-1H-吡啶-3-甲醯胺



實例 39： (RS)-4-(1-{3-[3-(2-氯-4-三氟甲基苯基)脲基]苄基胺基}-乙基胺基)-1H-吡啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽



按照在實例 34 中所述之程序，藉由使用二氯化錫還原 (RS)-4-[1-(3-硝基苄基)乙基胺基]-1H-吡啶-3-甲酸 2,4-二甲氧基苄基醯胺獲得 (RS)-4-[1-(3-胺基苄基)乙基胺基]-1H-吡啶-3-甲酸 2,4-二甲氧基苄基醯胺。

以如下方式獲得 (RS)-4-[1-(3-硝基苄基)乙基胺基]-1H-吡啶-3-甲酸 2,4-二甲氧基苄基醯胺：

將 0.37 克氰基硼氫化鈉逐份添加至 0.25 克 4-[1-(3-硝基苄基)亞乙基胺基]-1H-吡啶-3-甲酸 2,4-二甲氧基苄基醯胺存於 10 毫升冷卻至 20°C 之四氫呋喃中之溶液。在於 20°C 下攪拌 17 小時後，添加 2 毫升乙酸並將混合物在 20°C 下再攪拌 2

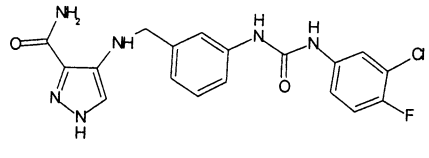
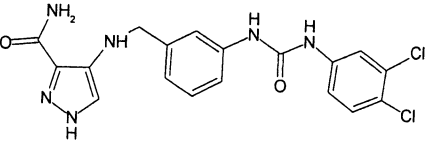
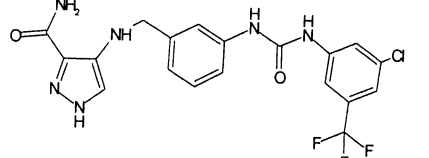
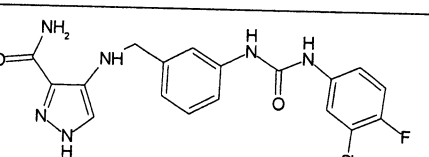
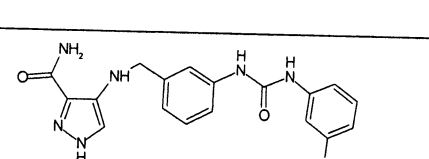
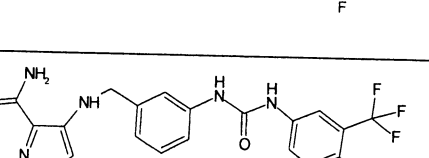
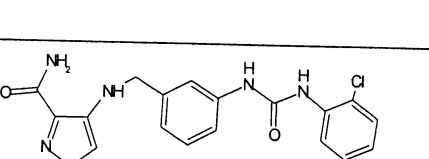
小時。用 50 毫升乙酸乙酯稀釋反應介質並隨後用 30 毫升蒸餾水，隨後用 50 毫升飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌並隨後用 30 毫升蒸餾水洗滌兩次。經由硫酸鎂乾燥有機相，過濾並隨後蒸發至乾。在二氧化矽管柱(10 克粒度為 15 至 45 微米之 Merck 二氧化矽芯柱，管徑為 2.2 公分，5 毫升溶出份，流速為 7 毫升/分鐘，溶離劑為 95/5 二氯甲烷/甲醇-以體積計)上對殘留物實施層析。合併溶出份 5 至 6 並在減壓下蒸發至乾。獲得 0.19 克黃色發泡體狀 (RS)-4-[(3-硝基苄基)乙基胺基]-1H-吡唑-3-甲醯胺。([M+H]⁺): 453)。RT: 4.02 分鐘(方法 A)

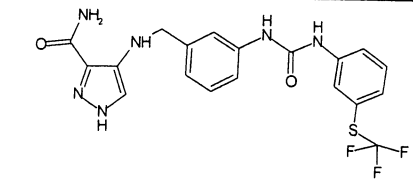
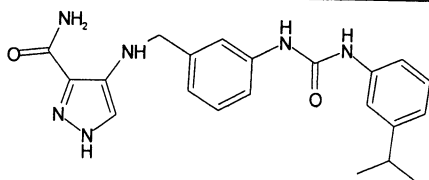
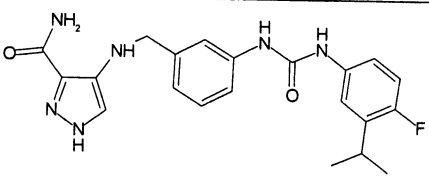
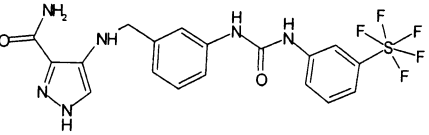
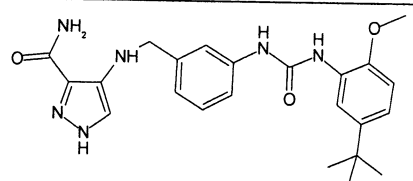
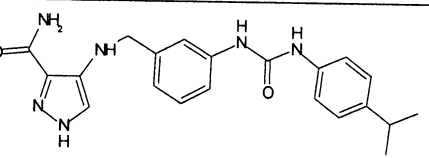
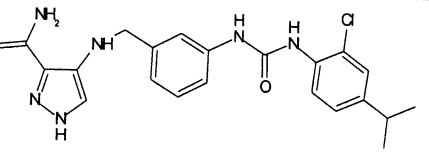
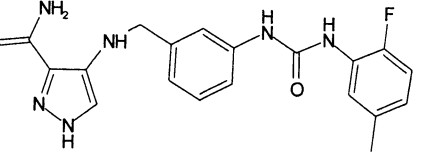
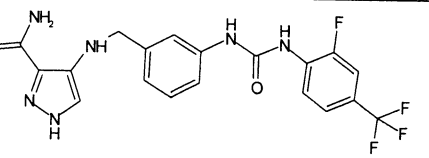
將 0.45 克 3-硝基苯乙酮及 0.3 克無水硫酸鎂添加至 0.78 克 4-胺基-1H-吡唑-3-甲酸 2,4-二甲氧基苄基醯胺鹽酸鹽(按照在實例 34 中所述之程序製備)及 0.36 克二異丙基乙基胺存於 25 毫升無水四氫呋喃中之溶液。將反應介質回流 18 小時，使其冷卻至 20°C 並隨後在旋轉蒸發器(溫度 40°C，P: 15 毫巴)上蒸發至乾。獲得 0.57 克黃色固體，將其吸收於 20 毫升甲醇及 20 毫升二氯甲烷中。在過濾繼之乾燥後，獲得 0.14 克黃色固體狀 4-[1-(3-硝基苄基)亞乙基胺基]-1H-吡唑-3-甲酸 2,4-二甲氧基苄基醯胺。

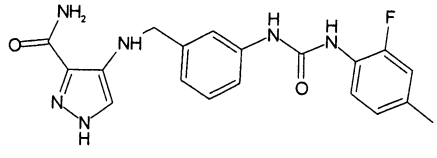
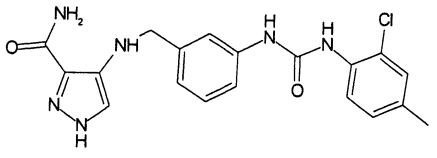
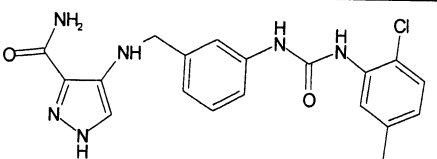
([M+H]⁺):)。RT: X 分鐘(方法 A)

在下表 A 中所述之實例 40 至 58 可按照在實例 34 中所述之程序，藉由使對應之異氰酸酯與 4-[(3-胺基苄基)胺基]-1H-吡唑-3-甲醯胺縮合獲得。

表 A

| 實例編號 | 結構 | [M+H] ⁺ (方法D) | RT(分鐘) |
|------|---|-----------------------------|--------|
| 40 |  | 403 | 0.78 |
| 41 |  | 419 | 0.91 |
| 42 |  | 453 | 0.96 |
| 43 |  | 442 | n.d. |
| 44 |  | 435 | n.d. |
| 45 |  | 453 | 0.92 |
| 46 |  | 454 | n.d. |

| | | | |
|----|---|-----|------|
| 47 |  | 451 | 0.91 |
| 48 |  | 393 | 0.86 |
| 49 |  | 411 | n.d. |
| 50 |  | 477 | n.d. |
| 51 |  | 437 | 0.96 |
| 52 |  | 393 | 0.86 |
| 53 |  | 428 | n.d. |
| 54 |  | 383 | 0.74 |
| 55 |  | 437 | 0.89 |

| | | | |
|----|---|-----|------|
| 56 |  | 383 | 0.74 |
| 57 |  | 399 | 0.8 |
| 58 |  | 399 | 0.81 |

n.d.=未測定

測定該等化合物之活性-實驗方案

1. KDR

該等化合物之抑制作用在受質磷酸化之活體外試驗中利用酵素KDR經由閃爍技術測定(96孔板, NEN)。

以GST融合形式在pFastBac杆狀病毒表現載體中選殖人類KDR酵素之細胞質結構域。將該蛋白質在SF21細胞中表現並純化至約60%均一性。

KDR激酶活性在20 mM MOPS、10 mM MgCl₂、10 mM MnCl₂、1 mM DTT、2.5 mM EGTA、10 mM b-甘油磷酸酯, pH=7.2中於10 mM MgCl₂、100 μm Na₃VO₄、1 mM NaF存在下量測。在4°C下將10微升該化合物添加至70微升含有100奈克KDR酵素之激酶緩衝液中。該反應藉由添加20微升含有2微克受質(以GST融合蛋白形式表現之PLCγ之SH2-SH3片段)、2 μCi γ³³P[ATP]及2 μm冷ATP之溶液引發。在於37°C下培養1小時後, 藉由添加1體積(100微升)

200 mM EDTA停止該反應。移除培養緩衝液，並用300微升PBS將該等孔洗滌三次。使用Top Count NXT放射性計數器(Packard)對每個孔中之放射性實施量測。

背景雜訊藉由量測4個不同的僅含有放射性ATP及受質之孔中之放射性測定。

總活性對照係在4個不同的含有所有試劑($\gamma^{33}\text{P}$ -[ATP]、KDR及受質PLC γ)但無化合物存在之孔中量測。

本發明化合物對KDR活性之抑制以抑制佔在無化合物存在下所測定之對照活性之百分比表示。

化合物SU5614 (Calbiochem) (1 μM)包含在每一板中作為抑制對照。

2. Tie2

對應於細胞內結構域776-1124之胺基酸的人類Tie2之編碼序列係藉由PCR利用自人類胎盤模型中分離的cDNA產生的。該序列以GST融合蛋白形式引入至pFastBacGT杆狀病毒表現載體中。

該等分子之抑制作用在PLC磷酸化試驗中、利用以GST-Tie2形式存在且純化至約80%均一性之Tie2測定。受質由以GST融合蛋白形式表現之PLC之SH2-SH3片段組成。

Tie2之激酶活性係在含有10 mM MgCl_2 、10 mM MnCl_2 、1 mM DTT、10 mM甘油磷酸酯之MOPS 20 mM pH 7.2緩衝液中量測。在保持於冰上之96-孔閃爍板平板中，使反應混合物沈積，其中每個孔含有70微升激酶緩衝液與100奈克酵素GST-Tie2。然後，添加10微升在DMSO中稀釋

至最大濃度10%之試驗分子。對於一既定濃度，各量測進行四次。該反應藉由添加20微升含有2微克GST-PLC、2 μM 冷ATP及1 μCi $\delta^{33}\text{P}$ [ATP]之溶液引發。在於37°C下培養1小時後，藉由添加1體積(100微升) 200 mM EDTA停止該反應。在移除培養緩衝液後，用300微升PBS將該等孔洗滌三次。放射性係在MicroBeta1450 Wallac上進行量測。

計算Tie2之活性抑制且以抑制相對於在無化合物存在下所測定之對照活性之百分比表示。

結果：

本發明實例化合物抑制50% KDR及/或Tie2之激酶活性的濃度通常介於0.1 nM與2 μM 之間，較佳介於0.1 nM與500 nM之間且更佳介於0.1 nM與50 nM之間。下表1中之值作為例示給出。

表 1：

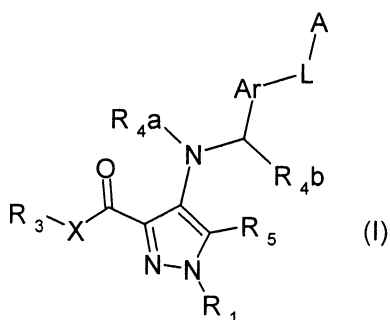
| 實例 | KDR | Tie2 |
|----|------|--------|
| 2a | 8 | 20 |
| 7 | 4.5 | 72.7 |
| 9 | 21.8 | 4510.4 |
| 13 | 11.8 | 1461.9 |
| 32 | 64.1 | 1000.8 |

五、中文發明摘要：

本發明尤其係關於新穎化學化合物(具體而言為經取代吡唑)，關於含其之組合物及關於其作為藥劑之用途。

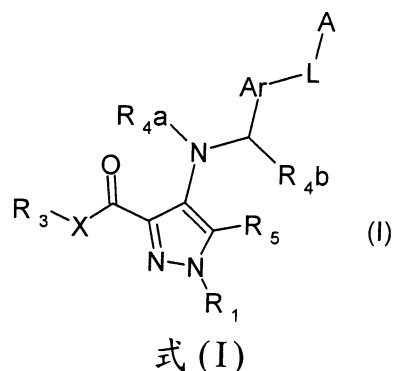
六、英文發明摘要：

The present invention relates especially to novel chemical compounds, particularly substituted pyrazoles, to compositions containing them and to their use as medicaments.



十、申請專利範圍：

1. 一種以下通式(I)之產物：



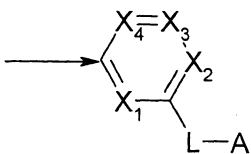
其中：

- 1) A及Ar係獨立選自由以下組成之群：芳基、雜芳基、經取代芳基、經取代雜芳基；
- 2) L係選自由NH-CO-NH及O-CO-NH組成之群；
- 3) R₁係選自由以下組成之群：H、R₆、COR₆、SO₂R₆，其中R₆係選自H、OR₇、NR₈R₉、烷基、環烷基、雜環基、經取代雜環基、芳基、經取代芳基、雜芳基及經取代雜芳基，其中R₇係選自H、苯基及烷基，且其中R₈及R₉係獨立選自由以下組成之群：H、烷基、環烷基、雜環基、經取代雜環基、芳基、經取代芳基、雜芳基及經取代雜芳基，或另一選擇為，R₈及R₉鍵合在一起形成含有0至3個選自O、S及N之雜原子的飽和5至8員環；
- 4) X係選自由O及NH組成之群；
- 5) R₃係選自由以下組成之群：H、烷基、經取代烷基、環烷基、經取代環烷基；
- 6) R_{4a}係選自由H及(C1-C4)烷基組成之群；

- 7) R_{4b} 係選自由H及(C1-C4)烷基組成之群；
- 8) R_5 係選自由以下組成之群：H、鹵素、 R_{10} 、CN、 $O(R_{10})$ 、 $OC(O)(R_{10})$ 、 $OC(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $OS(O_2)(R_{10})$ 、 $N(R_{10})(R_{11})$ 、 $N=C(R_{10})(R_{11})$ 、 $N(R_{10})C(O)(R_{11})$ 、 $N(R_{10})C(O)O(R_{11})$ 、 $N(R_{12})C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $N(R_{12})C(S)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $N(R_{10})S(O_2)(R_{11})$ 、 $C(O)(R_{10})$ 、 $C(O)O(R_{10})$ 、 $C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $C(=N(R_{11}))(R_{10})$ 、 $C(=N(OR_{11}))(R_{10})$ 、 $S(R_{10})$ 、 $S(O)(R_{10})$ 、 $S(O_2)(R_{10})$ 、 $S(O_2)O(R_{10})$ 、 $S(O_2)N(R_{10})(R_{11})$ ；其中 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 各自獨立選自由以下組成之群：H、烷基、烯烴基、炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環基、經取代烷基、經取代烯烴基、經取代炔基、經取代芳基、經取代雜芳基、經取代環烷基及經取代雜環基。

2. 如請求項1之產物，其特徵在於 R_{4a} 及 R_{4b} 係H。
3. 如請求項1之產物，其特徵在於 R_{4a} 係H且 R_{4b} 係(C1-C4)烷基。
4. 如請求項1之產物，其特徵在於 R_{4a} 係(C1-C4)烷基且 R_{4b} 係H。
5. 如請求項1至4中任一項之產物，其特徵在於 R_1 係H。
6. 如請求項1至5中任一項之產物，其特徵在於 R_3 係H且X係NH。
7. 如請求項1至5中任一項之產物，其特徵在於 R_3 係甲基且X係O。

8. 如請求項1至7中任一項之產物，其特徵在於 R_5 係H。
9. 如請求項1至8中任一項之產物，其特徵在於L係NHCONH。
10. 如請求項1至9中任一項之產物，其特徵在於Ar-L-A係：



其中 X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 各自獨立選自N及C- R'_5 ，其中 R'_5 具有與 R_5 相同之定義。

11. 如請求項10之產物，其特徵在於 R'_5 係選自由H、F、Cl、甲基、 NH_2 、 OCF_3 及 $CONH_2$ 組成之群。
12. 如請求項9之產物，其特徵在於A係選自視情況經取代之苯基、吡啶基及異噁唑基。
13. 如請求項1至12中任一項之產物，其特徵在於A係經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：H、F、Cl、Br、I、OH、SH、 SO_3M 、COOM、COO- 烷基、 $CON(R_{14})(R_{15})$ 、CN、 NO_2 、 $N(R_{14})CO(R_{15})$ 、 $N(R_{14})(R_{15})$ 、烷基、鹵代烷基、烷基-OH、烷基- $N(R_{14})(R_{15})$ 、烷基(R_{16})、烷基-COOM、烷基- SO_3M 、環烷基、烯烴基、炔基、芳基、雜芳基、O-烷基、O-芳基、O-雜芳基、S-烷基、S-芳基及S-雜芳基，其各自皆視情況經選自烷基、鹵素、O-烷基及 $N(R_{14})(R_{15})$ 之取代基取代；其中 R_{14} 及 R_{15} 係獨立選自H、烷基、烷基-OH、鹵代烷基、烷基- NH_2 、烷基-COOM及烷基- SO_3M ；其

中，當 R_{14} 及 R_{15} 同時不為H時，其可鍵合形成含有0至3個選自O、N及S之雜原子的5至7員環；其中M係H或選自Li、Na及K之鹼金屬陽離子；且其中 R_{16} 係H或視情況經取代之非芳族雜環，其含有2至7個碳原子及1至3個選自N、O及S之雜原子；當A經二取代時，兩個取代基可鍵合在一起形成含有0至3個選自N、O及S之雜原子的5至7員環。

14. 如請求項13之產物，其特徵在於A係經一或多個選自該群以及包括 SiMe_3 、 S-CHF_3 及 SF_5 之取代基取代。

15. 如上述請求項中任一項之產物，其特徵在於其係：

4-{[3-苄基]胺甲醯基}氧基)苄基]胺基}-1H-吡啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；

4-{[3-({[2-氟-5-(三氟甲基)苄基]胺甲醯基}胺基)苄基]胺基}-1H-吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽；

4-[(3-{{(2-氟苄基)胺甲醯基}胺基}苄基)胺基]-1H-吡啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；

4-[(3-{{(2-甲氧基苄基)胺甲醯基}胺基}苄基)胺基]-1H-吡啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；

4-{[3-({[2-氟-3-(三氟甲基)苄基]胺甲醯基}胺基)苄基]胺基}-1H-吡啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；

4-[(3-{{(3-甲氧基苄基)胺甲醯基}胺基}苄基)胺基]-1H-吡啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；

4-{[3-({[3-氟-5-(三氟甲基)苄基]胺甲醯基}胺基)苄基]胺基}-1H-吡啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；

- 4-{{3-({4-(三氟甲氧基)苯基}胺甲醯基}胺基)苄基}胺基}-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；
- 3-{{3-({3-({3-胺甲醯基-1H-吡唑-4-基}胺基)甲基}苯基)胺甲醯基}胺基}苯甲酸甲酯三氟乙酸鹽；
- 4-{{3-({4-(三氟甲基)苯基}胺甲醯基}胺基)苄基}胺基}-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；
- 4-{{3-({3-(三氟甲基)苯基}胺甲醯基}胺基)苄基}胺基}-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；
- 4-{{3-({2-(三氟甲基)苯基}胺甲醯基}胺基)苄基}胺基}-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；
- 4-[(3-{{3,5-二甲氧基苯基}胺甲醯基}胺基)苄基]胺基]-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；
- 4-[(3-{{3-甲基苯基}胺甲醯基}胺基)苄基]胺基]-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；
- 4-[(3-{{4-甲氧基苯基}胺甲醯基}胺基)苄基]胺基]-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；
- 4-[(3-{{4-氟苯基}胺甲醯基}胺基)苄基]胺基]-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；
- 4-{{3-({4-氯-3-(三氟甲基)苯基}胺甲醯基}胺基)苄基}胺基}-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；
- 4-{{3-({4-(二氟甲氧基)苯基}胺甲醯基}胺基)苄基}胺基}-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；
- 4-{{3-({2-氯-4-(三氟甲基)苯基}胺甲醯基}胺基)苄基}胺基}-1H-吡唑-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；

- 4-[(3-{{(4-甲基苯基)胺甲醯基}胺基}苄基)胺基]-1H-吡啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；
- 4-[(3-{{(2,5-二甲基苯基)胺甲醯基}胺基}苄基)胺基]-1H-吡啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；
- 4-[(3-{{(3,4-二甲基苯基)胺甲醯基}胺基}苄基)胺基]-1H-吡啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；
- 4-[(3-{{(2-甲基苯基)胺甲醯基}胺基}苄基)胺基]-1H-吡啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；
- 4-[(3-{{(3-乙基苯基)胺甲醯基}胺基}苄基)胺基]-1H-吡啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；
- 4-{{3-({[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}胺基)苄基}胺基}-1H-吡啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；
- 4-[(3-{{(3-氟苯基)胺甲醯基}胺基}苄基)胺基]-1H-吡啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；
- 4-[(3-{{(2-甲氧基-5-甲基苯基)胺甲醯基}胺基}苄基)胺基]-1H-吡啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；
- 4-[(3-{{(2,5-二甲氧基苯基)胺甲醯基}胺基}苄基)胺基]-1H-吡啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；
- 4-{{3-({[3-氯-4-(二氟甲氧基苯基)胺甲醯基}胺基)苄基}胺基}-1H-吡啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；
- 4-[(3-{{(2,5-二氟苯基)胺甲醯基}胺基}苄基)胺基]-1H-吡啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；
- 4-{{3-({[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}胺基)苄基}胺基}-1H-吡啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；

4-{{3-({[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}胺基)苄基]胺基}-1H-吡啶-3-甲酸甲酯三氟乙酸鹽。

16. 如上述請求項中任一項之產物，其特徵在於其係：

4-(1-{{3-[3-(2-氟-5-三氟甲基苯基)脲基]苄基}胺基}胺基)-1H-吡啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；

4-({3-[3-(2-氟-5-三氟甲基苯基)脲基]苄基}胺基)-1H-吡啶-3-甲醯胺；

4-(乙基-{{3-[3-(2-氟-5-三氟甲基苯基)脲基]苄基}胺基}胺基)-1H-吡啶-3-甲醯胺；

4-({3-[3-(2-氟-5-三氟甲基苯基)脲基]苄基}胺基)-1H-吡啶-3-甲醯胺；

4-{{3-[3-(4-三氟甲基吡啶-2-基)脲基]苄基}胺基}-1H-吡啶-3-甲醯胺；

4-{{3-[3-(4-甲氧基吡啶-2-基)脲基]苄基}胺基}-1H-吡啶-3-甲醯胺；

4-{{3-({[3-氯-4-氟苯基]胺甲醯基}胺基)苄基}胺基}-1H-吡啶-3-甲醯胺；

4-{{3-({[3,4-二氯苯基]胺甲醯基}胺基)苄基}胺基}-1H-吡啶-3-甲醯胺；

4-{{3-({[3-氯-5-三氟甲基苯基]胺甲醯基}胺基)苄基}胺基}-1H-吡啶-3-甲醯胺；

4-{{3-({[3-三甲基甲矽烷基-4-氟苯基]胺甲醯基}胺基)苄基}胺基}-1H-吡啶-3-甲醯胺；

4-{{3-({[3-三氟甲氧基苯基]胺甲醯基}胺基)苄基}胺基}-

- 1H-吡啶-3-甲醯胺；
- 4-{{[3-({[3-三氟甲基-4-氟苯基]胺甲醯基}胺基)苄基]胺基}-1H-吡啶-3-甲醯胺；
- 4-{{[3-({[2-氟-5-三氟甲基苯基]胺甲醯基}胺基)苄基]胺基}-1H-吡啶-3-甲醯胺；
- 4-{{[3-({[3-三氟甲基硫基苯基]胺甲醯基}胺基)苄基]胺基}-1H-吡啶-3-甲醯胺；
- 4-{{[3-({[3-異丙基苯基]胺甲醯基}胺基)苄基]胺基}-1H-吡啶-3-甲醯胺；
- 4-{{[3-({[3-異丙基-4-氟苯基]胺甲醯基}胺基)苄基]胺基}-1H-吡啶-3-甲醯胺；
- 4-{{[3-({[3-五氟硫基苯基]胺甲醯基}胺基)苄基]胺基}-1H-吡啶-3-甲醯胺；
- 4-{{[3-({[2-甲氧基-5-第三丁基苯基]胺甲醯基}胺基)苄基]胺基}-1H-吡啶-3-甲醯胺；
- 4-{{[3-({[4-異丙基苯基]胺甲醯基}胺基)苄基]胺基}-1H-吡啶-3-甲醯胺；
- 4-{{[3-({[2-氟-4-異丙基苯基]胺甲醯基}胺基)苄基]胺基}-1H-吡啶-3-甲醯胺；
- 4-{{[3-({[2-氟-5-甲基苯基]胺甲醯基}胺基)苄基]胺基}-1H-吡啶-3-甲醯胺；
- 4-{{[3-({[2-氟-4-三氟甲基苯基]胺甲醯基}胺基)苄基]胺基}-1H-吡啶-3-甲醯胺；
- 4-{{[3-({[2-氟-4-甲基苯基]胺甲醯基}胺基)苄基]胺基}-

1H-吡啶-3-甲醯胺；

4-{{[3-({[2-氯-4-甲基苯基]胺甲醯基}胺基)苄基]胺基}}-

1H-吡啶-3-甲醯胺；

4-{{[3-({[2-氯-5-甲基苯基]胺甲醯基}胺基)苄基]胺基}}-

1H-吡啶-3-甲醯胺；

(RS)-4-(1-{{3-[3-(2-氯-4-三氟甲基苯基)脲基]苄基}乙基
胺基})-1H-吡啶-3-甲醯胺。

17. 如上述請求項中任一項之產物，其特徵在於其係：

- 1) 呈非對掌性形式；或
- 2) 呈外消旋形式；或
- 3) 富含一種立體異構體；或
- 4) 富含一種對映異構體；

且在於其視情況經鹽化。

18. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至17中任一項之產物與醫藥上可接受之賦形劑之組合。

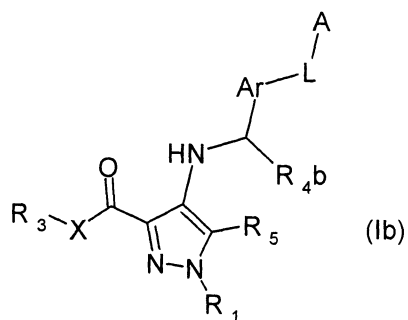
19. 一種如請求項1至17中任一項之產物的用途，其係作為用於抑制一或多種由激酶催化之反應的試劑。

20. 如請求項19之產物的用途，其中該激酶係選自KDR及Tie2。

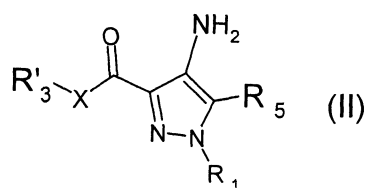
21. 一種如請求項1至20中任一項之產物的用途，其係用於製備用於治療病理狀況之藥劑。

22. 如請求項21之用途，其特徵在於該病理狀況係癌症。

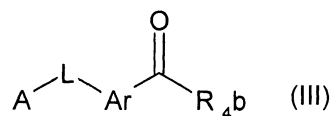
23. 一種製備以下通式(Ib)之產物的方法：



其中 R_1 、 R_3 、 R_{4b} 、 R_5 、 X 、 Ar 、 L 及 A 係如請求項 1 中所定義且 R_{4a} 係 H ，其特徵在於使以下通式 (II) 之產物：

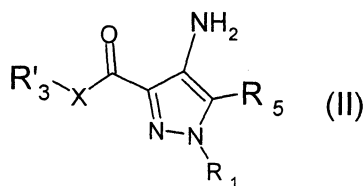


其中 R'_3 係 R_3 或 R_3 之前體且 X 、 R_1 、 R_3 及 R_5 係如請求項 1 中所定義，與下式 (III) 之產物反應：

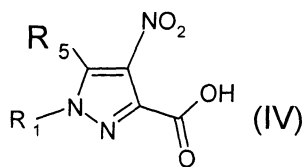


其中 R_{4b} 、 Ar 、 L 及 A 係如請求項 1 中所定義，得到通式 (Ib) 之產物。

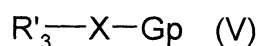
24. 一種中間體產物，其係其中 R'_3 、 X 、 R_1 及 R_5 係如請求項 23 中所定義之通式 (II) 之產物及其中 R_{4b} 、 Ar 、 L 及 A 係如請求項 23 中所定義之通式 (III) 之產物。
25. 一種製備以下通式 (II) 之中間體產物的方法：



其中 R'_3 、 X 、 R_1 及 R_5 係如請求項 23 中所定義，其特徵在於使以下通式 (IV) 之產物：

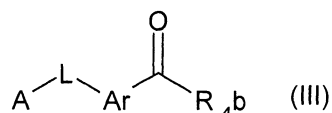


其中 R_1 及 R_5 係如請求項 23 中所定義，與以下通式 (V) 之產物反應：

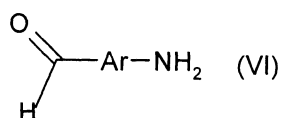


其中 Gp 係保護基團，X 及 R'_3 係如請求項 23 中所定義，得到通式 (II) 之產物。

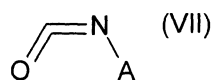
26. 一種製備以下通式 (III) 之中間體產物的方法：



其中 R_{4b} 、Ar 及 A 係如請求項 23 中所定義且 L 係 NH-CO-NH，其特徵在於使以下通式 (VI) 之產物：

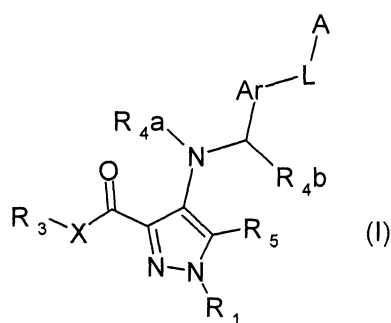


其中 Ar 係如請求項 23 中所定義，與以下通式 (VII) 之產物反應：

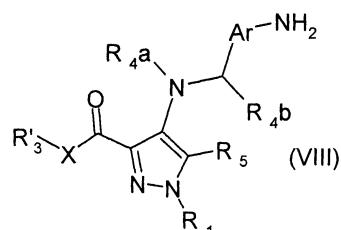


其中 A 係如請求項 23 中所定義，得到通式 (III) 之產物。

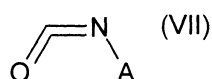
27. 一種製備以下通式 (I) 之產物的方法：



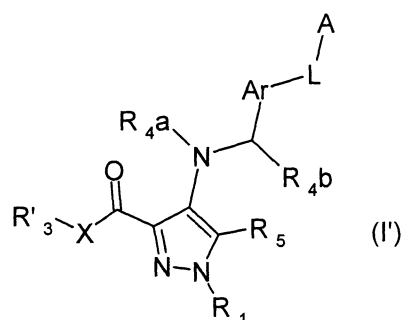
其中 R_1 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_5 、 X 、 Ar 及 A 係如請求項 1 中所定義且 L 係 $NHCONH$ ，其特徵在於使以下通式 (VIII) 之產物：



其中 R'_3 係 R_3 或 R_3 之前體且 X 、 Ar 、 R_1 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{4b} 及 R_5 係如請求項 1 中所定義，與下式 (VII) 之產物反應：



其中 A 係如請求項 1 中所定義，得到以下通式 (I') 之產物



其中將前體 R'_3 轉化為 R_3 以獲得通式 (I) 之產物。

28. 一種中間體產物，其係其中 Ar 、 R'_3 、 X 、 R_1 、 R_{4a} 、 R_{4b} 及 R_5 係如請求項 27 中所定義之通式 (VIII) 之產物。

七、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：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

