200806675

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： 96103347 C07D495/04 (2006.01)

※ 申請日期： 96.1.30 ※IPC 分類：~~C07D; A61K~~ A61K 31/4365 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

雜雙環噻吩化合物及使用方法

HETEROBICYCLIC THIOPHENE COMPOUNDS AND METHODS OF USE

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

美商亞雷生物製藥股份有限公司

ARRAY BIOPHARMA, INC.

代表人：（中文/英文）

約翰 R 莫爾

MOORE, JOHN R.

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國科羅拉多州包德市沃納街3200號

3200 WALNUT STREET, BOULDER, CO 80301, U.S.A.

國　籍：（中文/英文）

美國　U.S.A.

三、發明人：（共 8 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 詹姆士　F　布萊克
   BLAKE, JAMES F.
2. 史蒂芬　博德
   BOYD, STEVEN
3. 傑森　迪　梅瑟
   DE MEESE, JASON
4. 約翰　J　高狄諾
   GAUDINO, JOHN J.
5. 艾莉森　L　馬羅
   MARLOW, ALLISON L.
6. 徐廷法
   SEO, JEONGBEOB
7. 艾倫　A　湯瑪士
   THOMAS, ALLEN A.
8. 田紅旗
   TIAN, HONGQI

國　籍：（中文/英文）

1. 美國　U.S.A.
2. 美國　U.S.A.
3. 美國　U.S.A.
4. 美國　U.S.A.
5. 美國　U.S.A.
6. 韓國　REPUBLIC OF KOREA
7. 美國　U.S.A.
8. 中華人民共和國　P.R.C.

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. 美國；2006年01月30日；60/763,414

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】

本發明係關於具有蛋白質酪胺酸激酶活性之雜雙環噻吩化合物。該等雜雙環噻吩化合物可適用於治療哺乳動物之過度增生性病症，諸如癌症。本發明亦係關於醫藥組合物及調配物，合成方法，及諸如治療過度增生性病症之使用方法。

【先前技術】

Met酪胺酸激酶為肝細胞生長因子(HGF，Bottaro等人(1991) Science 251:802-804)之高親和力跨膜受體。將Met選殖、命名(Cooper等人(1984) 311:29-33)且鑑別為致癌基因(Park等人(1986) Cell 45:895-904)。當因過度表現或突變而不受調節時，Met受體酪胺酸激酶導致腫瘤生長及侵入(Cristiani等人(2005) Biochem. 44:14110-14119)。Met受配位體HGF(亦稱為散射因子(Scatter Factor))刺激引發多種生理過程，包括細胞增殖、分散、形態分化、血管新生、創口癒合、組織再生及胚胎發育(Parr等人(2004) Clin. Cancer Res. 10(1, Pt. 1) 202-211；Comoglio等人(2002) J. Clin. Invest. 109:857-862；Maulik等人(2002) Cytokine Growth Factor Reviews 13:41-59；Hecht等人(2004) Cancer Res. 64(17):6109-6118)。肝細胞生長因子刺激之後，受體c-Met經由經網格蛋白包覆之小泡快速內化且運輸穿過早期內涵體腔。c-Met在部分包括高爾基體之核周腔內逐漸積聚(Kermorgant等人(2003) J. of Biol. Chem. 278(31):28921-

28929)。

以下現象：Met及/或HGF不受調節或失調；Met過度表現；及Met突變與失控之細胞增殖及存活有關，且在早期腫瘤形成、癌症細胞侵入性生長及轉移中起關鍵作用(Danilkovitch-Miagkova等人(2002) J. Clin. Invest. 109(7):863-867；Di Renzo等人(1994) Int. J. Cancer 58:658-662；Matsumoto等人(1994) J. Biol. Chem. 269:31807-31813；Tusolino等人(1998) J. Cell Biol. 142:1145-1156；Jeffers等人(1996) Mol. Cell. Biol. 16:1115-1125；Wong等人(2004) Exper. Cell Res. 299(1):248-256；Konda等人(2004) Jour. of Urology 171(6), Pt. 1:2166-2170；Heideman等人(2004) J. Gene Med. 6(3):317-327；Ma等人(2003) Cancer Res. 63(19):6272-6281；Maulik等人(2002) Clin. Cancer Res. 8:620-627)，從而使得Met成為抗癌藥物開發之重要標靶(Cohen, P. (2002) Nat. Rev. Drug Discovery 1:309-315)。Met及HGF之過度表現與不良預後有關。

表明經由抑制Met與HGF結合及Met受體二聚化來抑制癌症細胞增殖、存活及侵入(Furge等人(2001) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98:10722-10727；Michieli等人(2004) Cancer Cell 6:61-73)之近期資料證實Met在瘤形成中之相關性且進一步證明開發小分子化合物用於例如抗多發性骨髓瘤之抗腫瘤療法的概念(Hov等人(2004) Clin Cancer Cell 6:61-73)。抑制Met使得腫瘤異種移植小鼠模型中之腫瘤生長減緩。已表現對c-Met具有特異性之抗體以阻斷HGF與c-

Met之結合(US 2005/0037431；US 2004/0166544)。

蛋白質激酶(PK)為催化藉由使末端(γ)磷酸根自ATP轉移來使蛋白質之酪胺酸、絲胺酸及蘇胺酸殘基上之羥基磷酸化的酶。此等酶經由信號轉導路徑來調節細胞生長、分化及增殖，亦即細胞生活之幾乎所有態樣均以一種或另一種方式依賴於PK活性。此外，異常PK活性與諸多病症有關，該等病症包括相對非致命性疾病(諸如牛皮癬)至極惡性疾病(諸如神經膠母細胞瘤(腦癌))。蛋白質激酶包括兩類：蛋白質酪胺酸激酶(PTK)及絲胺酸-蘇胺酸激酶(STK)。

PTK活性之一主要態樣為其牽涉為細胞表面蛋白質之生長因子受體。當由生長因子配位體結合時，生長因子受體轉化成與細胞膜之內表面上之蛋白質相互作用的活性形式。其導致該受體及其他蛋白質之酪胺酸殘基磷酸化且在細胞內形成與多種細胞質信號轉導分子之複合體，其轉而影響諸多細胞反應，諸如細胞分裂(增殖)、細胞分化、細胞生長、代謝作用對細胞外微環境之表現等等。對於更完全之論述，請參見Schlessinger及Ullrich, (1992) Neuron 9:303-391。

具有PTK活性之生長因子受體稱為受體酪胺酸激酶(RTK，Plowman等人(1994) DN&P, 7(6):334-339)，其包含具有不同生物活性之跨膜受體之大家族。目前，已鑑別至少19個不同RTK子族。此等子族之一實例為命名為"HER"RTK之子族，其包括EGFR(上皮生長因子受體)、

HER2、HER3及HER4。此等RTK係由細胞外糖基化配位體結合域、跨膜域及可使蛋白質上之酪胺酸殘基磷酸化的細胞內細胞質催化域組成。另一RTK子族係由胰島素受體(IR)、類胰島素生長因子I受體(IGF-1R)及胰島素受體相關受體(IRR)組成。IR及IGF-1R與胰島素、IGF-I及IGF-II相互作用以形成兩個完全細胞外糖基化之α次單位與兩個跨過細胞膜且含有酪胺酸激酶域之β次單位的異四聚體。第三個RTK子族稱為血小板衍生生長因子受體(PDGFR)群，其包括PDGFR-α、PDGFR-β、CSFIR、c-kit及c-fms。此等受體係由包含可變數目之類免疫球蛋白環之糖基化細胞外域及其中酪胺酸激酶域經不相干胺基酸序列中斷之細胞內域組成。另一由於其與PDGFR子族之相似性而往往包含於後一群中之群為胎兒肝臟激酶(flk)受體子族。咸信該群係由激酶插入域-受體胎兒肝臟激酶-1(KDR/FLK-1)、flk-1R、flk-4及類fms酪胺酸激酶1(flt-1)組成。酪胺酸激酶生長因子受體家族之另一成員為纖維母細胞生長因子("FGF")受體子群。此群係由四個受體(FGFR1-4)及7個配位體(FGF1-7)組成。儘管尚未明確定義，但似乎此等受體係由含有可變數目之類免疫球蛋白環之糖基化細胞外域及其中酪胺酸激酶序列經不相干胺基酸序列之區域中斷的細胞內域組成。酪胺酸激酶生長因子受體家族之又一成員為血管內皮生長因子(VEGF)受體子群。VEGF為與PDGF類似之二聚糖蛋白但在活體內具有不同生物功能及靶細胞特異性。詳言之，目前認為VEGF在血管發生及血管新生中起

主要作用。

Met為酪胺酸激酶生長因子受體家族之又一成員，且通常稱為c-Met或人類肝細胞生長因子受體酪胺酸激酶(hHGFR)。認為c-Met之表現在原發性腫瘤生長及轉移中起作用(Kim等人Clin. Cancer Res. (2003) 9(14):5161-5170)。

HGF/c-Met信號轉導路徑之調節可藉由調節HGF β鏈與cMet之結合來實現。在特定實施例中，展示類酶原形式之HGF β突變體以比野生型類絲胺酸蛋白酶形式低14-倍之親和力結合Met，從而暗示最佳相互作用係因由單鏈形式裂解之後的構型改變而產生(US 2005/0037431)。對應於絲胺酸蛋白酶之活性位點及活性域之HGF β區的廣泛突變誘發展示38個純化雙鏈HGF突變體中之17個導致細胞遷移或Met磷酸化受損但Met結合不損失。然而，在消除主要α鏈結合作用之檢定中，生物活性降低與HGF β本身之相應突變體之Met結合降低充分相關。

蛋白質-酪胺酸激酶(PTK)為控制細胞增殖及分化之信號轉導路徑之主要組份。PTK再分成兩大家族，受體酪胺酸激酶(RTK)及非受體酪胺酸激酶(NRTK)。RTK跨過質膜且含有結合配位體之細胞外域及具有催化活性及調節序列之細胞內部分。多數RTK，如肝細胞生長因子受體c-met，具有單一多肽鏈且在不存在配位體之情況下為單體。與RTK之細胞外部分結合之配位體使單體受體二聚化，從而使得細胞質部分中之特異性酪胺酸殘基自體磷酸化(回顧請參見：Blume-Jensen, P.及Hunter, T., Nature (2001) 411:355-

365；Hubbard, S. R.等人，J. Biol. Chem. 273 (1998) 11987-11990；Zwick, E.等人，Trends Mol. Med. (2002) 8:17-23)。一般而言，酪胺酸自體磷酸化刺激該受體之固有催化激酶活性或產生含有磷酸酪胺酸-識別域(諸如Src同源2(SH2)域或磷酸酪胺酸-結合(PTB)域)之下游信號轉導蛋白質之募集位點。

PTK已變成經設計以阻斷癌症細胞增殖、轉移及血管新生且促進細胞凋亡之新穎治療劑開發的主要標靶。臨床開發中進展最快之策略為使用靶生長因子受體酪胺酸激酶之單株抗體。然而，使用小分子酪胺酸激酶抑制劑可具有比單株抗體更佳之明顯理論優點。小分子抑制劑可具有較佳組織穿透性，可具有抗細胞內標靶及突變標靶之活性且可經設計以具有口服生物可用性。若干種主導化合物已展示有價值的抗諸如EGFR、血管內皮細胞生長因子受體及bcr-abl之標靶之活性。肝細胞生長因子受體c-Met因其能使NIH 3T3小鼠纖維母細胞轉形之能力而在經N-甲基-N'-亞硝基胍處理之人類骨原肉瘤細胞株(MUNG-HOS)中首先鑑別為活化致癌基因。由c-Met原致癌基因(位於染色體7上)編碼之受體為包含與145 kDa(β)鏈二硫鍵聯之50 kDa(α)鏈呈190 kDa之α-β複合物之雙鏈蛋白質。該α鏈暴露於細胞表面上而該β鏈跨過細胞膜且具有細胞內酪胺酸激酶域。此細胞內酪胺酸激酶域之存在使c-Met分組為細胞表面分子之受體酪胺酸激酶(RTK)家族之成員。

多種跡象支持HGF作為癌發生、癌症侵入及轉移之調節

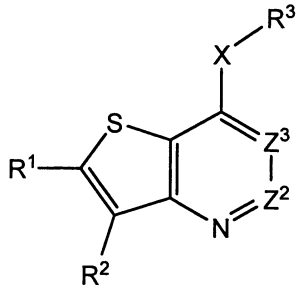
劑之作用(回顧請參見：Herynk, M. H.及Radinsky, R. (2000) In Vivo 14:587-596；Jiang等人(1999) Crit. Rev. Oncol. Hematol. 29:209-248；Longati (2001) Curr. Drug Targets 2:41-55；Maulik等人，(2002) Cytokine Growth Factor Rev. 13:41-59；Parr, C.及Jiang, W. G., (2001) Histol. Histopathol. 16:251-268)。HGF與成熟c-met受體β-鏈結合且誘導其酪胺酸磷酸化。認為該等事件促進含有src同源(SH)區之細胞內信號轉導蛋白質(諸如PLC-γ、Ras-GAP、PI-3激酶pp^{60}c-src及GRB-2 Socs複合物)與活化受體結合。每一含有SH2之蛋白質可活化信號轉導磷酸肽之不同子集，由此在細胞內引起不同反應。c-Met突變已在遺傳及偶發性人類乳頭狀腎癌中得以充分描述且在卵巢癌、兒童肝細胞癌、轉移性頭部及頸部鱗狀細胞癌及胃癌中有所報導。c-Met亦在非小細胞肺癌及小細胞肺癌細胞中，在肺腫瘤、乳腺腫瘤、結腸腫瘤及前列腺腫瘤中過度表現(Herynk等人(2003) Cancer Res. 63(11):2990-2996；Maulik等人(2002) Clin. Cancer Res. 8:620-627)。由於c-Met似乎在多種腫瘤之腫瘤形成中起重要作用，因此已採用多種抑制策略以將此受體酪胺酸激酶作為治療標靶。抑制蛋白質酪胺酸激酶c-Met對於抑制腫瘤生長及侵入之有用性已在多種經文獻充分證明之臨床前實驗中證明(Abounader等人(1999) J. Natl. Cancer Inst. 91:1548-1556；Laterra等人(1997) Lab. Invest. 76:565-577；Tomioka, D. (2001) Cancer Res. 61:7518-7524；Wang等人(2001) J. Cell Biology 153:1023-1033)。

已報導cMet抑制劑(US 2004/0242603；US 2004/0110758；US 2005/0009845；WO 2003/000660；WO 98/007695；US 5,792,783；US 5,834,504；US 5,880,141；US 2003/0125370；US 6,599,902；WO 2005/030140；WO 2005/070891；US 2004/0198750；US 6,790,852；WO 2003/087026；US 6,790,852；WO 2003/097641；US 6,297,238；WO 2005/005378；WO 2004/076412；WO 2005/004808；WO 2005/010005；US 2005/0009840；WO 2005/121125)。PHA-665752為c-Met之催化活性以及多種腫瘤細胞之諸如細胞生長、細胞活動、侵入及形態之表型的小分子、ATP-競爭性、活性位點抑制劑(Ma等人(2005) Clin. Cancer Res. 11:2312-2319；Christensen等人(2003) Cancer Res. 63:7345-7355)。

【發明內容】

在一態樣中，本發明係關於為包括c-Met之受體酪胺酸激酶(RTK)之抑制劑的雜雙環噻吩化合物。某些過度增生性病症之特徵在於cMet激酶功能之過度活化，例如該蛋白質之突變或過度表現。因此，本發明之化合物適用於治療諸如癌症之過度增生性病症。

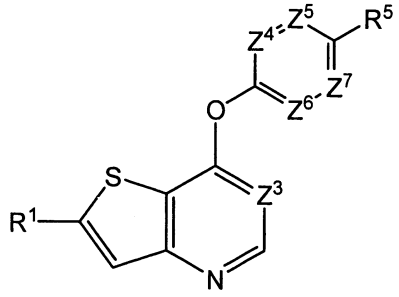
本發明之另一態樣提供式I之雜雙環噻吩化合物：



I，

及其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝物及醫藥學上可接受之鹽及前藥，其中R^1、R^2、R^3、X、Z^2及Z^3係如本文中所定義。

本發明之另一態樣提供具有以下結構之式I之化合物：



，

其中R^1、R^5、Z^3、Z^4、Z^5、Z^6及Z^7係如本文中所定義。

本發明之另一態樣為包含式I之雜雙環噻吩化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。該醫藥組合物可進一步包含一或多種選自下列各物之額外治療劑：抗增生劑、消炎劑、免疫調節劑、神經營養因子、治療心血管疾病之藥劑、治療肝病之藥劑、抗病毒劑、治療血液病症之藥劑、治療糖尿病之藥劑，及治療免疫缺乏病症之藥劑。

本發明之另一態樣提供抑制或調節受體酪胺酸激酶活性之方法，其包含使該激酶與有效抑制量之式I之化合物接觸。

本發明之另一態樣提供抑制cMet激酶活性之方法，其包含使cMet激酶與有效抑制量之式I之化合物或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝物或醫藥學上可接受之鹽或前藥接觸。

本發明之另一態樣提供預防或治療由cMet激酶調節之疾

病或病症之方法，其包含對需要該治療之哺乳動物投與有效量之式I之化合物或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝物或醫藥學上可接受之鹽或前藥。該等疾病、病狀及病症之實例包括(但不限於)過度增生性病症(諸如癌症，包括黑素瘤及其他皮膚癌症)、神經退化、心臟肥大、疼痛、偏頭痛、神經創傷性疾病、中風、糖尿病、肝腫大、心血管疾病、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、囊腫性纖維化、病毒性疾病、自體免疫疾病、動脈粥樣硬化、再狹窄、牛皮癬、過敏症、炎症、神經病症、激素相關疾病、與器官移植有關之病狀、免疫缺乏病症、破壞性骨骼病症、增生性病症、感染性疾病、與細胞死亡有關之病狀、凝血酶誘發之血小板凝集、慢性骨髓性白血病(CML)、肝病、與T細胞活化有關之病理性免疫病狀，及CNS病症。

本發明之另一態樣提供預防或治療過度增生性病症之方法，其包含對需要該治療之哺乳動物單獨或與一或多種具有抗過度增生性特性之其他化合物組合投與有效量之式I之化合物或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝物或醫藥學上可接受之鹽或前藥。

在另一態樣中，本發明提供使用本發明之化合物治療哺乳動物之由c-Met調節之疾病或病狀的方法。

本發明之另一態樣為本發明之化合物在製備用於治療或預防哺乳動物之由c-Met調節之疾病或病狀的藥物中之用途。

本發明之另一態樣包括包含式I之化合物或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝物或醫藥學上可接受之鹽或前藥、容器及視情況之說明治療之藥品說明書或標籤的套組。

本發明之另一態樣包括式I之化合物之製備方法、分離方法及純化方法。

本發明之其他優點及新穎特徵將部分在以下描述中加以闡述，且部分對於熟習此項技術者在細查以下說明書之後將變得顯而易見或可藉由實施本發明而得以瞭解。本發明之優點可藉助於隨附申請專利範圍中所特定指出之工具、組合、組合物及方法而得以實現及獲得。

【實施方式】

現將詳細參看本發明之某些實施例，其實例在隨附結構及式中加以說明。儘管本發明將結合所列舉之實施例加以描述，但應瞭解其並不意欲將本發明限於彼等實施例。相反，本發明意欲涵蓋可包括於如申請專利範圍所定義之本發明之範疇內的所有替代物、修改及均等物。熟習此項技術者將瞭解與本文中所述之彼等方法及物質類似或均等之多種方法及物質，其可用於實施本發明。本發明決不限於所述之方法及物質。若所併入之文獻、專利及類似資料中之一或多者與本申請案不同或相抵觸(包括但不限於所定義之術語、術語用法、所述技術等等)，則以本申請案為準。

定義

如本文中所用之術語"烷基"係指具有1至12個碳原子之飽和直鏈或支鏈單價烴基，其中該烷基可視情況獨立地經一或多個以下所述之取代基取代。烷基之實例包括(但不限於)甲基(Me、-CH_3)、乙基(Et、-CH_2CH_3)、1-丙基(n-Pr、正丙基、-$CH_2CH_2CH_3$)、2-丙基(i-Pr、異丙基、-$CH(CH_3)_2$)、1-丁基(n-Bu、正丁基、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-甲基-1-丙基(i-Bu、異丁基、-$CH_2CH(CH_3)_2$)、2-丁基(s-Bu、第二丁基、-$CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-甲基-2-丙基(t-Bu、第三丁基、-$C(CH_3)_3$)、1-戊基(正戊基、-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-戊基(-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-戊基(-$CH(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-2-丁基(-$C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-丁基(-$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-甲基-1-丁基(-$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-甲基-1-丁基(-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-己基($CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-己基(-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-己基(-$CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-甲基-2-戊基(-$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-戊基(-$CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-甲基-2-戊基(-$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-甲基-3-戊基(-$C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-3-戊基(-$CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基(-$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3-二甲基-2-丁基(-$CH(CH_3)C(CH_3)_3$、1-庚基、1-辛基及其類似基團。

術語"烷基"包括具有1至6個碳原子之飽和直鏈或支鏈單價烴基(例如C_1-C_6烷基)，其中該烷基可視情況獨立地經一或多個以下所述之取代基取代。

術語"C_1-C_6氟烷基"包括經氟基取代之具有1-6個碳之烷

基。該氟基可在該烷基上之任何位置上取代。實例包括(但不限於)CH_2F、CH_2CH_2F、$CH_2CH_2CH_2F$、$CH_2CH_2CH_2CH_2F$、$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2F$及其類似基團。

術語"烯基"係指具有2至12個碳原子，具有至少一個不飽和位點(亦即碳-碳sp^2雙鍵)之直鏈或支鏈單價烴基，其中該烯基可視情況獨立地經一或多個本文中所述之取代基取代，且包括具有"順"及"反"取向，或者"E"及"Z"取向之基團。實例包括(但不限於)乙烯基(-CH=CH_2)、烯丙基(-CH_2CH=CH_2)及其類似基團。

術語"炔基"係指具有2至12個碳原子，具有至少一個不飽和位點(亦即碳-碳sp參鍵)之直鏈或支鏈單價烴基，其中該炔基可視情況獨立地經一或多個本文中所述之取代基取代。實例包括(但不限於)乙炔基(-C≡CH)、丙炔基(炔丙基，-CH_2C≡CH)及其類似基團。

術語"碳環"、"碳環基"、"碳環狀環"及"環烷基"係指具有3至12個碳原子作為單環狀環或7至12個碳原子作為雙環狀環之單價非芳族飽和或部分不飽和環。具有7至12個原子之雙環碳環可排列成(例如)雙環[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系統，且具有9或10個環原子之雙環碳環可排列成雙環[5,6]或[6,6]系統，或排列成諸如雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷及雙環[3.2.2]壬烷之橋接系統。單環碳環之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、1-環戊-1-烯基、1-環戊-2-烯基、1-環戊-3-烯基、環己基、1-環己-1-烯基、1-環己-2-烯基、1-環己-3-烯基、環己二烯基、環庚

基、環辛基、環壬基、環癸基、環十一基、環十二基及其類似基團。

"芳基"意謂藉由自母體芳族環系統之單一碳原子移除一個氫原子衍生的具有6-20個碳原子之單價芳族烴基。一些芳基在例示性結構中表示為"Ar"。芳基包括包含與飽和、部分不飽和環或芳族碳環或雜環稠合之芳族環的雙環基團。典型芳基包括(但不限於)衍生自苯、經取代之苯、萘、蒽、聯苯、茚基、二氫茚基、1,2-二氫萘、1,2,3,4-四氫萘基及其類似物之基團。

術語"雜環"、"雜環基"及"雜環狀環"在本文中互換使用且係指具有3至20個環原子之飽和或部分不飽和(亦即在該環內具有一或多個雙鍵及/或參鍵)碳環基團，其中至少一個環原子為選自氮、氧、磷及硫之雜原子，其餘環原子為C，其中一或多個環原子視情況獨立地經一或多個以下所述之取代基取代。雜環可為具有3至7個環成員(2至6個碳原子及1至3個選自N、O、P及S之雜原子)之單環，或具有6至10個環成員(4至9個碳原子及1至3個選自N、O、P及S之雜原子)之雙環，例如：雙環[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系統。雜環描述於Paquette, Leo A.；"Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968)，尤其第1章、第3章、第4章、第6章、第7章及第9章；"The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950至今)，尤其第13卷、第14卷、第16卷、第19卷及第28卷；

及*J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566中。雜環基可為碳基團或雜原子基團。術語"雜環"包括雜環烷氧基。"雜環基"亦包括其中雜環基與飽和、部分不飽和環或芳族碳環或雜環稠合之基團。雜環之實例包括(但不限於)吡咯啶基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、噻噁烷基、哌嗪基、高哌嗪基、吖丁啶基、氧雜環丁烷基、環硫烷基、高哌啶基、氧雜環庚烷基、硫雜環庚烷基、噁氮呯基、二氮呯基、噻氮呯基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吲哚啉基、2H-哌喃基、4H-哌喃基、二噁烷基、1,3-二氧戊環基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫喃基、二氫哌喃基、二氫噻吩基、二氫呋喃基、吡唑啶基咪唑啉基、咪唑啶基、3-氮雜雙環[3.1.0]己烷基、3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷基、氮雜雙環[2.2.2]己烷基、3H-吲哚基喹嗪基及N-吡啶基脲。螺部分亦包括於此定義之範疇內。其中2個環碳原子經側氧基(=O)部分取代之雜環基之實例為嘧啶酮基及1,1-二側氧基-硫代嗎啉基。本文中之雜環基未經取代或在一或多個可取代之位置上經多種基團取代。

術語"雜環"、"雜環基"及"雜環狀環"包括具有3至20個環原子之飽和或部分不飽和(亦即在該環內具有一或多個雙鍵及/或參鍵)碳環基團，其中至少一個環原子為選自氮、氧及硫之雜原子，其餘環原子為C，其中一或多個環原子視情況獨立地經一或多個以下所述之取代基取代。雜環可為具有3至7個環成員(2至6個碳原子及1至3個選自N、O、

P及S之雜原子)之單環，或具有7至10個環成員(4至9個碳原子及1至3個選自N、O、P及S之雜原子)之雙環，例如：雙環[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系統。雜環描述於Paquette, Leo A.；"Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968)，尤其第1章、第3章、第4章、第6章、第7章及第9章；"The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950至今)，尤其第13卷、第14卷、第16卷、第19卷及第28卷；及*J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566中。雜環基可為碳基團或雜原子基團。術語"雜環"包括雜環烷氧基。"雜環基"亦包括其中雜環基與飽和、部分不飽和環或芳族碳環或雜環稠合之基團。雜環之實例包括(但不限於)吡咯啶基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、噻噁烷基、哌嗪基、高哌嗪基、吖丁啶基、氧雜環丁烷基、環硫烷基、高哌啶基、氧雜環庚烷基、硫雜環庚烷基、噁氮呯基、二氮呯基、噻氮呯基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吲哚啉基、2H-哌喃基、4H-哌喃基、二噁烷基、1,3-二氧戊環基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫喃基、二氫哌喃基、二氫噻吩基、二氫呋喃基、吡唑啶基咪唑啉基、咪唑啶基、3-氮雜雙環[3.1.0]己烷基、3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷基、氮雜雙環[2.2.2]己烷基、3H-吲哚基喹嗪基及N-吡啶基脲。螺部分亦包括於此定義之範疇內。其中2個環碳原子經側氧基

(=O)部分取代之雜環基之實例為嘧啶酮基及1,1-二側氧基-硫代嗎啉基。本文中之雜環基未經取代或在一或多個可取代之位置上經多種基團取代。

術語"雜芳基"係指5員、6員或7員環之單價芳族基團，且包括具有5-20個原子，含有一或多個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之稠環系統(其中至少一者為芳族環系統)。雜芳基之實例為吡啶基(包括例如2-羥基吡啶基)、咪唑基、咪唑并吡啶基、嘧啶基(包括例如4-羥基嘧啶基)、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、異噁唑基、噻唑基、噁唑基、異噻唑基、吡咯基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、啐啉基、吲唑基、吲嗪基、酞嗪基、噠嗪基、三嗪基、異吲哚基、喋啶基、嘌呤基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、噻二唑基、呋呫基、苯并呋呫基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、喹喏啉基、嗪啶基及呋喃并吡啶基。雜芳基視情況獨立地經一或多個本文中所述之取代基取代。

雜環或雜芳基若可能則可經由C連接或經由N連接。舉例而言但不加以限制，碳鍵結之雜環或雜芳基在吡啶之2位、3位、4位、5位或6位，噠嗪之3位、4位、5位或6位，嘧啶之2位、4位、5位或6位，吡嗪之2位、3位、5位或6位，呋喃、四氫呋喃、硫代呋喃、噻吩、吡咯或四氫吡咯之2位、3位、4位或5位，噁唑、咪唑或噻唑之2位、4位或5位，異噁唑、吡唑或異噻唑之3、4或5位，氮丙啶之2位

或3位，吖丁啶之2位、3位或4位，喹啉之2位、3位、4位、5位、6位、7位或8位，或異喹啉之1位、3位、4位、5位、6位、7位或8位上鍵結。(2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基)。

舉例而言但不加以限制，氮鍵結之雜環或雜芳基在氮丙啶、吖丁啶、吡咯、吡咯啶、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑啶、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚、吲哚啉、1H-吲唑之1位，異吲哚或異吲哚啉之2位，嗎啉之4位，及咔唑或β-咔啉之9位上鍵結。

"經取代之烷基"、"經取代之烯基"、"經取代之炔基"、"經取代之芳基"、"經取代之雜芳基"、"經取代之雜環基"及"經取代之環烷基"分別意謂其中一或多個氫原子各自獨立地經取代基置換之烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜環基及環烷基。典型取代基包括(但不限於)F、Cl、Br、I、CN、CF_3、OR、R、=O、=S、=NR、$=N^+(O)(R)$、=N(OR)、$=N^+(O)(OR)$、=N-NRR'、-C(=O)R、-C(=O)OR、-C(=O)NRR'、-NRR'、$-N^+RR'R''$、-N(R)C(=O)R'、-N(R)C(=O)OR'、-N(R)C(=O)NR'R''、-SR、-OC(=O)R、-OC(=O)OR、-OC(=O)NRR'、$-OS(O)_2(OR)$、$-OP(=O)(OR)_2$、$-OP(OR)_2$、$-P(=O)(OR)_2$、-P(=O)(OR)NR'R''、-S(O)R、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR$、$-S(O)(OR)$、$-S(O)_2(OR)$、-SC(=O)R、-SC(=O)OR、=O及-SC(=O)NRR'；其中每一R、R'及R''係獨立地選自H、C_1-C_{12}烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_6-C_{20}芳基及C_2-C_{20}

雜環基。取代基亦可為烷基、烯基、炔基、碳環、芳基及雜芳基之組合，諸如環丙基甲基、環己基乙基、苄基及N-乙基嗎啉基，及其經取代之形式。

術語"治療"係指治療性治療與預防性量測，其中目標為預防或減緩(減輕)不當生理變化或病症，諸如癌症發展或擴散。出於本發明之目的，有益或所要臨床結果包括(但不限於)可偵測或不可偵測之症狀緩解、疾病程度減輕、疾病病況穩定(亦即不惡化)、疾病進程延遲或減緩、疾病病況改善或減輕，及消退(局部或整體)。"治療"亦可意謂與若不接受治療所預期之存活相比較存活延長。需要治療者包括已患有病狀或病症者以及易於患上病狀或病症者，或欲預防病狀或病症者。術語"治療"涵蓋預防性治療及緩解性治療。

短語"治療有效量"意謂(i)治療或預防特定疾病、病狀或病症，(ii)衰減、緩解或消除該特定疾病、病狀或病症之一或多種症狀，或(iii)預防或延遲本文中所述之特定疾病、病狀或病症之一或多種症狀發作的本發明之化合物之量。在癌症之狀況下，治療有效量之藥物可減少癌症細胞數目；減小腫瘤尺寸；抑制(亦即在某種程度上減緩且較佳阻止)癌症細胞滲入周邊器官；抑制(亦即在某種程度上減緩且較佳阻止)腫瘤轉移；在某種程度上抑制腫瘤生長；及/或在某種程度上減輕與癌症相關之一或多種症狀。就該藥物可防止生長及/或殺死現有癌症細胞之程度而言，其可具有細胞抑制性及/或細胞毒性。對於癌症療

法而言，功效可例如藉由評估疾病進展時間(TTP)及/或測定反應率(RR)來量測。

術語"生物可用性"係指投與至患者之給定量藥物之系統可用性(亦即血液/血漿含量)。生物可用性為說明藥物自所投與之劑型達到整體循環之時間(速率)與總量(程度)之量度的獨立術語。

術語"癌症"及"癌性"係指或描述哺乳動物之通常以細胞生長不受調節為特徵之生理病狀。"腫瘤"包含一或多個癌細胞。癌症之實例包括(但不限於)癌瘤、淋巴瘤、胚細胞瘤、肉瘤及白血病或淋巴惡性疾病。該等癌症之更特定實例包括鱗狀細胞癌(例如，上皮鱗狀細胞癌)；肺癌，包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌("NSCLC")、肺腺癌及肺鱗狀癌瘤；腹膜癌；肝細胞癌；胃癌，包括胃腸道癌；胰腺癌；神經膠母細胞癌；宮頸癌；卵巢癌；肝癌；膀胱癌；肝細胞瘤；乳腺癌；結腸癌；直腸癌；結腸直腸癌；子宮內膜或子宮癌瘤；唾液腺癌瘤；腎癌；前列腺癌；陰門癌；甲狀腺癌；肝癌瘤；肛門癌瘤；陰莖癌瘤；以及頭頸部癌症。

"化學治療劑"為適用於治療癌症之化學化合物。化學治療劑之實例包括埃羅替尼(Erlotinib)(TARCEVA®，Genentech/OSI Pharm.)、硼替佐米(Bortezomib)(VELCADE®，Millennium Pharm.)、氟維司群(Fulvestrant)(FASLODEX®，AstraZeneca)、舒尼替尼(Sutent)(SU11248，Pfizer)、來曲唑(Letrozole)(FEMARA®，Novartis)、甲磺酸伊馬替尼

(Imatinib mesylate)(GLEEVEC®，Novartis)、PTK787/ZK 222584(Novartis)、奧賽力鉑(Oxaliplatin)(Eloxatin®，Sanofi)、5-FU(5-氟尿嘧啶)、甲醯四氫葉酸(Leucovorin)、雷帕黴素(Rapamycin)(西羅莫司(Sirolimus)，RAPAMUNE®，Wyeth)、拉帕替尼(Lapatinib)(GSK572016，Glaxo Smith Kline)、羅那法尼(Lonafarnib)(SCH 66336)、索拉非尼(Sorafenib)(BAY43-9006，Bayer Labs)及吉非替尼(Gefitinib)(IRESSA®，AstraZeneca)、AG1478、AG1571(SU 5271；Sugen)、諸如噻替派(thiotepa)及CYTOXAN®環磷醯胺之烷化劑；磺酸烷酯，諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶，諸如苯佐替派(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、美妥替派(meturedopa)及烏瑞替派(uredopa)；伸乙亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺(altretamine)、三伸乙基三聚氰胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三甲基三聚氰胺；乙醯生合成物(acetogenin)(尤其泡番荔枝辛(bullatacin)及泡番荔枝辛酮(bullatacinone)；喜樹鹼(camptothecin)(包括合成類似物拓朴替康(topotecan))；苔蘚蟲素(bryostatin)；海綿多烯酮(callystatin)；CC-1065(包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin)合成類似物)；隱藻素(cryptophycin)(尤其隱藻素1及隱藻素8)；多拉司他汀(dolastatin)；多卡黴素(duocarmycin)(包括合成類似物，KW-2189及CB1-TM1)；艾榴素(eleutherobin)；pancratistatin；sarcodictyin；海綿

他汀(spongistatin)；氮芥，諸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、環磷醯胺、雌莫司汀(estramustine)、異磷醯胺(ifosfamide)、甲氮芥(mechlorethamine)、氧化甲氮芥鹽酸鹽、美法侖(melphalan)、novembichin、phenesterine、潑尼莫司汀(prednimustine)、曲洛磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶芥(uracil mustard)；硝基脲，諸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲黴素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)及雷莫司汀(ranimnustine)；抗生素，諸如烯二炔抗生素(例如，卡奇黴素(calicheamicin)，尤其為卡奇黴素γ1I及卡奇黴素ωI1(*Angew Chem. Intl. Ed. Engl.* (1994) **33**:183-186)；dynemicin，包括dynemicin A；雙膦酸鹽，諸如氯屈膦酸鹽；埃斯波黴素(esperamicin)；以及新製黴菌素發色團(neocarzinostatin chromophore)及相關色蛋白烯二炔抗生素發色團、aclacinomysins、放線菌素(actinomycin)、authramycin、偶氮絲胺酸(azaserine)、博萊黴素(bleomycin)、放線菌素C(cactinomycin)、carabicin、洋紅黴素(carminomycin)、嗜癌黴素(carzinophilin)、色黴素(chromomycinis)、更生黴素(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、ADRIAMYCIN®(羥道諾紅黴素(doxorubicin))、嗎啉基-羥道諾紅黴素、氰基嗎啉基-羥道諾紅黴素、2-吡咯啉基-羥道諾紅黴素及脫氧羥道諾紅黴素)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、黃膽

素(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycin)(諸如絲裂黴素C)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素(peplomycin)、potfiromycin、嘌呤黴素(puromycin)、鐵阿黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑黴素(streptonigrin)、鏈佐星(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如甲胺喋呤及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如迪諾特寧(denopterin)、甲胺喋呤、蝶羅呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉賓(fludarabine)、6-巰基嘌呤、thiamiprine、硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、6-氮雜尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、雙脫氧尿苷、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)；雄激素，諸如卡普睾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睾內脂(testolactone)；抗腎上腺素，諸如胺魯米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸；醋葡醛內酯(aceglatone)；醛磷醯胺(aldophosphamide)糖苷；胺基乙醯丙酸；乙炔尿嘧啶(eniluracil)；安吖啶(amsacrine)；bestrabucil；比生群(bisantrene)；edatraxate；defofamine；秋水仙胺

(demecolcine)；地吖醌(diaziquone)；elfornithine；依利醋銨(elliptinium acetate)；艾普塞隆(epothilone)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎵；羥基脲；香菇多糖(lentinan)；氯尼達明(lonidainine)；美登類化合物(maytansinoids)，諸如美登素(maytansine)及安絲菌素(ansamitocin)；米托胍腙(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；mopidanmol；nitraerine；噴司他丁(pentostatin)；phenamet；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；足葉草酸(podophyllinic acid)；2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK®多醣複合物(JHS Natural Products, Eugene, OR)；雷佐生(razoxane)；利索新(rhizoxin)；西佐喃(sizofiran)；螺鍺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2"-三氯三乙胺；單端孢黴毒素(trichothecene)(尤其T-2毒素、黏液黴素(verracurin)A、桿孢菌素(roridin)A及蛇形菌素(anguidine))；胺基甲酸乙酯(urethan)；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露莫司汀(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；gacytosine、阿拉伯糖苷("Ara-C")；環磷醯胺；噻替派；紫杉醇類物(taxoids)，例如，TAXOL®(太平洋紫杉醇(paclitaxel)；Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、ABRAXANE®(不含十六醇聚氧乙烯醚(Cremophor-free))、太平洋紫杉醇之白蛋白-工程化奈米粒子調配物(American

Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Illinois) 及 TAXOTERE®(多西紫杉醇(doxetaxel)；Rhône-Poulenc Rorer, Antony, France)；chloranbucil；GEMZAR®(吉西他濱(gemcitabine))；6-硫鳥嘌呤；巰基嘌呤；甲胺喋呤；鉑類似物，諸如順鉑(cisplatin)及卡鉑(carboplatin)；長春鹼(vinblastine)；依託泊苷(etoposide)(VP-16)；異磷醯胺(ifosfamide)；米托蒽醌(mitoxantrone)；長春新鹼(vincristine)；NAVELBINE®(長春瑞賓(vinorelbine))；米托蒽醌(novantrone)；替尼泊甙(teniposide)；依達曲沙(edatrexate)；道諾黴素(daunomycin)；胺基蝶呤(aminopterin)；截瘤達(xeloda)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；CPT-11；拓撲異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；類視色素，諸如視黃酸；卡西他賓(capecitabine)；及上述任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸及衍生物。

"化學治療劑"之定義亦包括：(i)用於調節或抑制對腫瘤之激素作用之抗激素劑，諸如抗雌激素及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)，包括(例如)他莫昔芬(tamoxifen)(包括NOLVADEX®；檸檬酸他莫昔芬)、雷諾昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、雷洛昔芬鹽酸鹽(keoxifene)、LY117018、奧那司酮(onapristone)及FARESTON®(檸檬酸托瑞米芬(toremifine citrate))；(ii)抑制芳香酶之芳香酶抑制劑，其調節腎上腺中雌激素之產生，諸如4(5)-咪唑、胺基格魯米

特(aminoglutethimide)、MEGASE®(乙酸甲地孕酮(megestrol acetate))、AROMASIN®(依西美坦(exemestane)；Pfizer)、福美司坦(formestanie)、法屈唑(fadrozole)、RIVISOR®(伏羅唑(vorozole))、FEMARA®(來曲唑(letrozole)；Novartis)及ARIMIDEX®(安美達錠(anastrozole)；AstraZeneca)；(iii)抗雄激素，諸如氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、亮丙瑞林(leuprolide)及戈舍瑞林(goserelin)；以及曲沙他濱(troxacitabine)(1,3-二氧雜環戊烷核苷胞嘧啶類似物)；(iv)蛋白質激酶抑制劑；(v)脂質激酶抑制劑；(vi)反義寡聚核苷酸，尤其抑制諸如PKC-α、Ralf及H-Ras之信號轉導路徑中與異常細胞增殖有關之基因表現之彼等反義寡聚核苷酸；(vii)核糖核酸酶，諸如VEGF表現抑制劑(例如，ANGIOZYME®)及HER2表現抑制劑；(viii)疫苗，諸如基因療法疫苗，例如，ALLOVECTIN®、LEUVECTIN®及VAXID®；PROLEUKIN® rIL-2；拓撲異構酶1抑制劑，諸如LURTOTECAN®；ABARELIX® rmRH；(ix)抗血管生成劑，諸如貝伐單抗(bevacizumab)(AVASTIN®，Genentech)；及(x)上述任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸及衍生物。

如本申請案中所用之術語"前藥"係指本發明之化合物之前驅物或衍生物形式，其與母體化合物或藥物相比對細胞之細胞毒性較小且能酶促或水解活化或轉化成更具活性之母體形式。參見，例如，Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" Biochemical Society Transactions, 14，第

375-382頁，第615 Meeting Belfast (1986)及Stella等人，"Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery," *Directed Drug Delivery*, Borchardt等人(編)，第247-267頁，Humana Press (1985)。本發明之前藥包括(但不限於)含有磷酸鹽之前藥、含有硫代磷酸鹽之前藥、含有硫酸鹽之前藥、含有肽之前藥、D-胺基酸修飾之前藥、糖基化前藥、含有β-內醯胺之前藥、含有視情況經取代之苯氧基乙醯胺的前藥、含有視情況經取代之苯基乙醯胺之前藥、5-氟胞嘧啶及其他5-氟尿苷前藥，其可轉化成更具活性且無細胞毒性之藥物。可衍生為用於本發明之前藥形式的細胞毒性藥物之實例包括(但不限於)本發明之化合物及諸如以上所述之化學治療劑。

"代謝物"為特定化合物或其鹽在體內經由代謝所產生之產物。化合物之代謝物可使用此項技術中已知之常規技術來鑑別，且其活性使用諸如本文中所述之測試來測定。該等產物可由(例如)所投與化合物之氧化、還原、水解、醯胺化、去醯胺化、酯化、去酯化、酶促裂解及其類似方法產生。因此，本發明包括本發明之化合物之代謝物，其包括經由包含使本發明之化合物與哺乳動物接觸足以產生其代謝產物之時期的方法所產生之化合物。

"脂質體"為包含各種類型之脂質、磷脂及/或界面活性劑之小囊泡，其適用於對哺乳動物遞送藥物(諸如本文中所揭示之cMet抑制劑，及視情況之化學治療劑)。脂質體之組份通常以雙層形式排列，此與生物膜之脂質排列類似。

術語"藥品說明書"用以指通常包括於治療產品之市售包裝內之說明書，其含有關於該等治療產品之適應症、用法、劑量、投藥、禁忌症及/或關於使用之警告的資訊。

術語"對掌性"係指具有不可與鏡像搭配物疊合之特性的分子，而術語"非對掌性"係指可與其鏡像搭配物疊合之分子。

術語"立體異構體"係指具有相同化學構成，但關於原子或基團之空間排列不同之化合物。

"非對映異構體"係指具有兩個或兩個以上對掌性中心且其分子並不互為鏡像之立體異構體。非對映異構體具有不同物理特性，例如熔點、沸點、光譜特性及反應性。非對映異構體之混合物可在諸如電泳及層析之高解析度分析程序下分離。

"對映異構體"係指化合物之兩個互為不可疊合之鏡像的立體異構體。

本文中所用之立體化學定義及協定大體上按照S. P. Parker，編，*McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, New York；及Eliel, E. 及 Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。本發明之化合物可含有不對稱或對掌性中心，且因此以不同立體異構形式存在。希望本發明之化合物之所有立體異構形式，包括(但不限於)非對映異構體、對映異構體及滯轉異構體，以及其諸如外消旋混合物之混合物，形成本發明之部分。多

種有機化合物以光學活性形式存在，亦即其具有能夠使平面偏振光之平面旋轉之能力。在描述光學活性化合物時，使用字首D及L，或*R*及*S*來表示分子關於其對掌性中心之絕對構型。使用字首d及l或(+)及(-)來表示平面偏振光因該化合物旋轉之符號，其中(-)或l意謂該化合物為左旋。以(+)或d為字首之化合物為右旋。對於給定化學結構而言，此等立體異構體除其互為鏡像以外相同。特定立體異構體亦可稱為對映異構體，且該等異構體之混合物通常稱為對映異構混合物。對映異構體之50:50混合物稱為外消旋混合物或外消旋物，其可在化學反應或過程中不具有立體選擇性或立體特異性的條件下出現。術語"外消旋混合物"及"外消旋物"係指兩種對映異構物之等莫耳混合物，其無光學活性。

術語"互變異構體"或"互變異構形式"係指可經由低能障互變之具有不同能量之結構異構體。舉例而言，質子互變異構體(亦稱為質子移變性互變異構體)包括經由質子遷移而相互轉化，諸如酮-烯醇及亞胺-烯胺異構化。原子價互變異構體包括經由一些鍵結電子之重組而相互轉化。

如本文中所用之短語"醫藥學上可接受之鹽"係指本發明之化合物之醫藥學上可接受之有機鹽或無機鹽。例示性鹽包括(但不限於)硫酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸性磷酸鹽、異煙鹼酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、酸性檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、丹寧酸鹽(tannate)、泛酸鹽、酒

石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、醣酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽(亦即，1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽))。醫藥學上可接受之鹽可涉及包括另一分子，諸如乙酸根離子、琥珀酸根離子或其他平衡離子。平衡離子可為使母體化合物上之電荷平衡之任何有機或無機部分。此外，醫藥學上可接受之鹽可在其結構中具有一個以上帶電原子。其中多個帶電原子為醫藥學上可接受之鹽之部分的實例可具有多個平衡離子。因此，醫藥學上可接受之鹽可具有一或多個帶電原子及/或一或多個平衡離子。

式I之化合物亦包括該等化合物之其他鹽，其未必為醫藥學上可接受之鹽，且其可適用作製備及/或純化式I之化合物及/或分離式I之化合物之對映異構體的中間物。

若本發明之化合物為鹼，則所要醫藥學上可接受之鹽可經由此項技術中可用之任何合適之方法製備，例如以下列各物來處理該游離鹼：無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物；或有機酸，諸如乙酸、順丁烯二酸、琥珀酸、扁桃酸、反丁烯二酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水楊酸；哌喃糖苷酸(pyranosidyl acid)，諸如葡糖醛酸或半乳糖醛酸；α羥基酸，諸如檸檬酸或酒石酸；胺基酸，諸如天冬胺酸或麩胺酸；芳族酸，諸如苯甲酸或肉桂酸；磺酸，諸如對甲苯磺酸或乙烷磺

酸，或其類似物。

若本發明之化合物為酸，則所要醫藥學上可接受之鹽可經由任何合適之方法製備，例如以諸如下列各物之無機鹼或有機鹼來處理該游離酸：胺(第一胺、第二胺或第三胺)、鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物，或其類似物。合適之鹽之說明性實例包括(但不限於)衍生自以下各物之有機鹽：諸如甘胺酸及精胺酸之胺基酸，氨，第一胺、第二胺及第三胺，及諸如哌啶、嗎啉及哌嗪之環狀胺；及衍生自以下各物之無機鹽：鈉、鈣、鉀、鎂、錳、鐵、銅、鋅、鋁及鋰。

短語"醫藥學上可接受"表示該物質或組合物必須在化學上及/或毒理學上與組成調配物之其他成份及/或以其治療之哺乳動物相容。

"溶劑合物"係指一或多個溶劑分子與本發明之化合物之締合或錯合。形成溶劑合物之溶劑之實例包括(但不限於)水、異丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸及乙醇胺。術語"水合物"係指其中溶劑分子為水之錯合物。

術語"保護基"或"Pg"係指通常用以阻斷或保護特定官能基而使化合物上之其他官能基反應之取代基。舉例而言，"胺基保護基"為與胺基連接阻斷或保護該化合物中之胺基官能基之取代基。合適之胺基保護基包括乙醯基、三氟乙醯基、第三丁氧基羰基(BOC)、苄氧羰基(CBZ)及9-芴基亞甲氧基羰基(Fmoc)。類似地，"羥基保護基"係指阻斷或保護羥基官能基之羥基之取代基。合適之保護基包括乙醯基

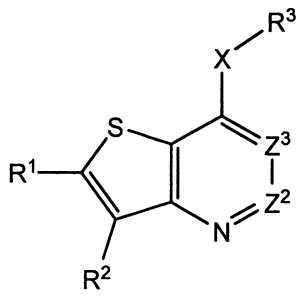
及矽烷基。類似地，"羧基保護基"係指阻斷或保護羧基官能基之羧基之取代基。常見羧基保護基包括-$CH_2CH_2SO_2Ph$、氰基乙基、2-(三甲基矽烷基)乙基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基、2-(對甲苯磺醯基)乙基、2-(對硝基苯基亞磺醯基)乙基、2-(二苯膦基)-乙基、硝基乙基及其類似基團。對於保護基及其使用之一般描述，請參見T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991。

術語"本發明之化合物"及"式I之化合物"包括式I之化合物及其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝物及醫藥學上可接受之鹽及前藥。

術語"哺乳動物"包括(但不限於)人類、犬、貓、馬、牛、豬及綿羊，及家禽。

C-MET抑制劑化合物

本發明提供雜雙環噻吩化合物及其醫藥調配物，其有效適用於治療由c-Met調節之疾病、病狀及/或病症。更特定言之，本發明提供式I之化合物



I，

及其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝物及醫藥學上可接受之鹽及前藥，其中：

X為O、S或NR^{10}；

Z^2及Z^3獨立地選自CR^4及N，其中Z^2及Z^3中僅一者為N；

R^1為H、C_1-C_{12}烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、$-C(=O)NR^{10}R^{11}$、$-(CR^{14}R^{15})_tNR^{10}R^{11}$、$-NR^{10}C(=Y)R^{11}$、$-NR^{10}C(=Y)OR^{11}$、$-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$或$NR^{12}SO_2NR^{10}R^{11}$，或

R^1為單環或雙環狀C_3-C_{12}碳環基、C_2-C_{20}雜環基、C_6-C_{20}芳基或C_1-C_{20}雜芳基，其中該等烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：F、Cl、Br、I、CN、CF_3、側氧基、OR^{10}、SR^{10}、$-C(=Y)R^{10}$、$-C(=Y)OR^{10}$、$-C(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-(CR^{14}R^{15})_n-NR^{10}R^{11}$、$-NR^{10}C(=Y)R^{13}$、$-NR^{10}C(=Y)OR^{11}$、$-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{12}SO_2R^{10}$、$-OC(=Y)R^{10}$、$-OC(=Y)OR^{10}$、$-OC(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-OS(O)_2(OR^{10})$、$-OP(=Y)(OR^{10})(OR^{11})$、$-OP(OR^{10})(OR^{11})$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-S(O)_2NR^{10}R^{11}$、$-S(O)(OR^{10})$、$-S(O)_2(OR^{10})$、$-SC(=Y)R^{10}$、$-SC(=Y)OR^{10}$、$-SC(=Y)NR^{10}R^{11}$、$C_1$-$C_{12}$烷基、$C_2$-$C_8$烯基、$C_2$-$C_8$炔基、$C_3$-$C_{12}$環烷基、$C_2$-$C_{20}$雜環基、$C_6$-$C_{20}$芳基及$C_1$-$C_{20}$雜芳基、$-(CR^{14}R^{15})_n-NR^{12}C(=O)(CR^{14}R^{15})_mNR^{10}R^{11}$及$-C(=O)(CR^{14}R^{15})_nNR^{10}R^{11}$；

R^2及R^4獨立地為H、F、Cl、Br、I、CF_3、CN、$-C(=Y)R^{10}$、$-C(=Y)OR^{10}$、$-C(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{10}R^{11}$、$-NR^{10}C(=Y)R^{11}$、$-NR^{10}C(=Y)OR^{11}$、$-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{12}SO_2NR^{10}R^{11}$、

$-OR^{10}$、$-OC(=Y)R^{10}$、$-OC(=Y)OR^{10}$、$-OC(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-C(=O)NR^{12}(CR^{14}R^{15})_tNR^{10}R^{11}$、$-OP(=Y)(OR^{10})(OR^{11})$、$-OP(OR^{10})(OR^{11})$、$-SR^{10}$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-S(O)_2NR^{10}R^{11}$、$-SC(=Y)R^{10}$、$-SC(=Y)OR^{10}$、$C_1$-$C_{12}$烷基、$C_2$-$C_8$烯基、$C_2$-$C_8$炔基、$C_3$-$C_{12}$碳環基、$C_2$-$C_{20}$雜環基、$C_6$-$C_{20}$芳基或$C_1$-$C_{20}$雜芳基，其中該等烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：F、Cl、Br、I、OR^{10}及$NR^{10}R^{11}$；

R^3為單環或雙環狀C_3-C_{12}碳環基、C_2-C_{20}雜環基、C_6-C_{20}芳基或C_1-C_{20}雜芳基，其中該等碳環基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：F、Cl、Br、I、CN、CF_3、OR^{10}、SR^{10}、$-C(=Y)R^{10}$、$-C(=Y)OR^{10}$、$-C(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{10}R^{11}$、$-NR^{10}C(=Y)R^{13}$、$-NR^{10}C(=Y)OR^{11}$、$-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{12}C(=O)C(=O)R^{10}R^{11}$、$-NR^{12}C(=O)C(=O)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{12}C(=O)C(=O)OR^a$、$-NR^{12}SO_2R^{10}$、$-NR^{12}C(=Y^1)(CR^{14}R^{15})_nC(=Y^2)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{12}C(=Y^1)NR^{10}C(=Y^2)(CR^{14}R^{15})_nR^{11}$、$-NR^{12}C(=Y^1)(CR^{14}R^{15})_nC(=Y^2)(CR^{14}R^{15})_mR^{10}$、$-OC(=Y)R^{10}$、$-OC(=Y)OR^{10}$、$-OC(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-OS(O)_2(OR^{10})$、$-OP(=Y)(OR^{10})(OR^{11})$、$-OP(OR^{10})(OR^{11})$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-S(O)_2NR^{10}R^{11}$、$-S(O)(OR^{10})$、$-S(O)_2(OR^{10})$、$-SC(=Y)R^{10}$、$-SC(=Y)OR^{10}$、$-SC(=Y)NR^{10}R^{11}$、$C_1$-$C_{12}$烷基、$C_2$-$C_8$烯基、$C_2$-$C_8$炔基、$C_3$-$C_{12}$環烷基、$C_2$-$C_{20}$雜環基、$C_6$-$C_{20}$芳基及$C_1$-

C_{20}雜芳基，其中該等烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：F、Cl、Br、I、OH、烷基、側氧基、$NR^{10}R^{11}$、$-C(=Y)NR^{10}R^{11}$及$(CR^{14}R^{15})_n$-芳基；

R^{10}、R^{11}及R^{12}獨立地為H、OR^a、C_1-C_{12}烷基、C_2-C_8烯基或C_2-C_8炔基，或單環或雙環狀C_3-C_{12}碳環基、C_2-C_{20}雜環基、C_6-C_{20}芳基或C_1-C_{20}雜芳基，其中該等烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：F、Cl、Br、I、SO_2R^c、CN、OR^a、NR^aR^b、$C(=O)NR^aR^b$、$CR^aC(=O)R^b$、C_1-C_{12}烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{20}碳環基、C_6-C_{20}芳基及C_1-C_{20}雜芳基；

或R^{10}及R^{11}連同其所連接之氮視情況形成視情況含有一或多個選自N、O或S之其他環原子之飽和、部分不飽和或完全不飽和C_3-C_{20}雜環，其中該雜環視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：側氧基、OR^a、NR^aR^b、CF_3、F、Cl、Br、I、SO_2R^a、$C(=O)R^a$、$NR^{10}C(=Y)R^{11}$、$C(=Y)NR^{10}R^{11}$、C_1-C_{12}烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{12}環烷基、C_2-C_{20}雜環基、C_6-C_{20}芳基及C_1-C_{20}雜芳基；

R^{13}為H、C_1-C_{12}烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、$(CR^{14}R^{15})_n$-環烷基、$(CR^{14}R^{15})_n$-雜環基、$(CR^{14}R^{15})_n$-芳基、$(CR^{14}R^{15})_n$-雜芳基、$(CR^{14}R^{15})_n$-O-$(CR^{14}R^{15})_m$-芳基、$(CR^{14}R^{15})_n$-OR^{10}、$(CR^{14}R^{15})_n$-$NR^{10}R^{11}$、$(CR^{14}R^{15})_n$-

$NR^{10}C(=O)R^{11}$或$(CR^{14}R^{15})_n$-$NR^{10}(SO_2Me)$-R^{11}，其中該等烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基及雜芳基部分視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：F、Cl、Br、I、側氧基、SO_2R^c、CN、OR^a、$C(=O)R^a$、$C(=O)OR^a$、NR^aR^b、$NR^aC(=O)R^b$、C_1-C_{12}烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{12}環烷基、C_2-C_{20}雜環基、C_6-C_{20}芳基及C_1-C_{20}雜芳基；

R^{14}及R^{15}獨立地為H、C_1-C_{12}烷基或$(CR^{14}R^{15})_t$-芳基，

或R^{14}及R^{15}連同其所連接之原子形成飽和或部分不飽和C_3-C_{12}碳環；

或R^{10}及R^{15}連同其所連接之原子形成飽和或部分不飽和C_1-C_{20}雜環，該雜環視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：F、Cl、Br、I、OR^a、C_1-C_{12}烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{12}環烷基、C_2-C_{20}雜環基、C_6-C_{20}芳基或C_1-C_{20}雜芳基，其中該等烷基及芳基視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：F、Cl、Br及I，

或R^{14}不存在且R^{10}及R^{15}連同其所連接之原子形成具有一或多個雜原子之C_1-C_{20}雜芳基環；

R^a及R^b獨立地為H、C_1-C_{12}烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{12}碳環基、C_2-C_{20}雜環基、C_6-C_{20}芳基或C_1-C_{20}雜芳基，其中該等烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個烷基或鹵基取代；

R^c為C_1-C_{12}烷基或C_6-C_{20}芳基，其中該等烷基及芳基視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：F、

Cl、Br、I、OR^a及$C(=O)NR^aR^b$；

Y、Y^1及Y^2獨立地為O或S；

t為1、2、3、4、5或6；且

n及m獨立地為0、1、2、3、4、5或6。

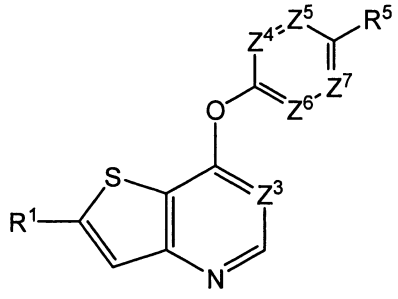
式I之化合物包括該等化合物，其中：

R^3為單環或雙環狀C_3-C_{12}碳環基、C_2-C_{20}雜環基、C_6-C_{20}芳基或C_1-C_{20}雜芳基，其中該等碳環基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：F、Cl、Br、I、CN、CF_3、OR^{10}、SR^{10}、$-C(=Y)R^{10}$、$-C(=Y)OR^{10}$、$-C(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{10}R^{11}$、$-NR^{10}C(=Y)R^{13}$、$-NR^{10}C(=Y)OR^{11}$、$-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{12}C(=O)C(=O)R^{10}R^{11}$、$-NR^{12}C(=O)C(=O)OR^a$、$-NR^{12}SO_2R^{10}$、$-NR^{12}C(=Y^1)(CR^{14}R^{15})_nC(=Y^2)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{12}C(=Y^1)NR^{10}C(=Y^2)(CR^{14}R^{15})_nR^{11}$、$-NR^{12}C(=Y^1)(CR^{14}R^{15})_nC(=Y^2)(CR^{14}R^{15})_mR^{10}$、$-OC(=Y)R^{10}$、$-OC(=Y)OR^{10}$、$-OC(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-OS(O)_2(OR^{10})$、$-OP(=Y)(OR^{10})(OR^{11})$、$-OP(OR^{10})(OR^{11})$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-S(O)_2NR^{10}R^{11}$、$-S(O)(OR^{10})$、$-S(O)_2(OR^{10})$、$-SC(=Y)R^{10}$、$-SC(=Y)OR^{10}$、$-SC(=Y)NR^{10}R^{11}$、$C_1$-$C_{12}$烷基、$C_2$-$C_8$烯基、$C_2$-$C_8$炔基、$C_3$-$C_{12}$環烷基、$C_2$-$C_{20}$雜環基、$C_6$-$C_{20}$芳基及$C_1$-$C_{20}$雜芳基，其中該等烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：F、Cl、Br、I、OH、烷基、$NR^{10}R^{11}$及$(CR^{14}R^{15})_n$-芳基；

R^{10}、R^{11}及R^{12}獨立地為H、C_1-C_{12}烷基、C_2-C_8烯基或C_2-C_8炔基，或單環或雙環狀C_3-C_{12}碳環基、C_2-C_{20}雜環基、C_6-C_{20}芳基或C_1-C_{20}雜芳基，其中該等烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：F、Cl、Br、I、SO_2R^c、CN、OR^a、NR^aR^b、$C(=O)NR^aR^b$、$CR^aC(=O)R^b$、C_1-C_{12}烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_6-C_{20}芳基及C_1-C_{20}雜芳基；

R^a及R^b獨立地為H、C_1-C_{12}烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{12}碳環基、C_2-C_{20}雜環基、C_6-C_{20}芳基或C_1-C_{20}雜芳基，其中該等烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個烷基取代。

本發明之化合物包括具有以下結構之化合物：

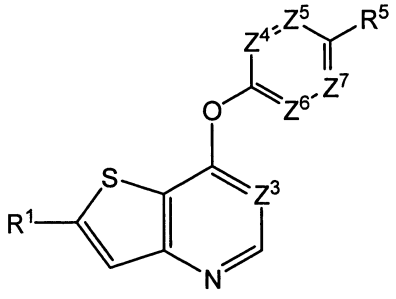


，

其中R^1及Z^3係在上文定義，Z^4、Z^5、Z^6及Z^7各自獨立地為N或CR^4，且R^5為F、Cl、Br、I、CN、CF_3、OR^{10}、SR^{10}、$-C(=Y)R^{10}$、$-C(=Y)OR^{10}$、$-C(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{10}R^{11}$、$-NR^{10}C(=Y)R^{13}$、$-NR^{10}C(=Y)OR^{11}$、$-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{12}C(=O)C(=O)R^{10}R^{11}$、$-NR^{12}C(=O)C(=O)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{12}C(=O)C(=O)OR^a$、$-NR^{12}SO_2R^{10}$、

$-NR^{12}C(=Y^1)(CR^{14}R^{15})_nC(=Y^2)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{12}C(=Y^1)NR^{10}C(=Y^2)(CR^{14}R^{15})_nR^{11}$、$-NR^{12}C(=Y^1)(CR^{14}R^{15})_nC(=Y^2)(CR^{14}R^{15})_mR^{10}$、$-OC(=Y)R^{10}$、$-OC(=Y)OR^{10}$、$-OC(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-OS(O)_2(OR^{10})$、$-OP(=Y)(OR^{10})(OR^{11})$、$-OP(OR^{10})(OR^{11})$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-S(O)_2NR^{10}R^{11}$、$-S(O)(OR^{10})$、$-S(O)_2(OR^{10})$、$-SC(=Y)R^{10}$、$-SC(=Y)OR^{10}$、$-SC(=Y)NR^{10}R^{11}$、$C_1$-$C_{12}$烷基、$C_2$-$C_8$烯基、$C_2$-$C_8$炔基、$C_3$-$C_{12}$環烷基、$C_2$-$C_{20}$雜環基、$C_6$-$C_{20}$芳基及$C_1$-$C_{20}$雜芳基，其中該等烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：F、Cl、Br、I、OH、烷基、側氧基、$NR^{10}R^{11}$、$-C(=Y)NR^{10}R^{11}$及$(CR^{14}R^{15})_n$-芳基。

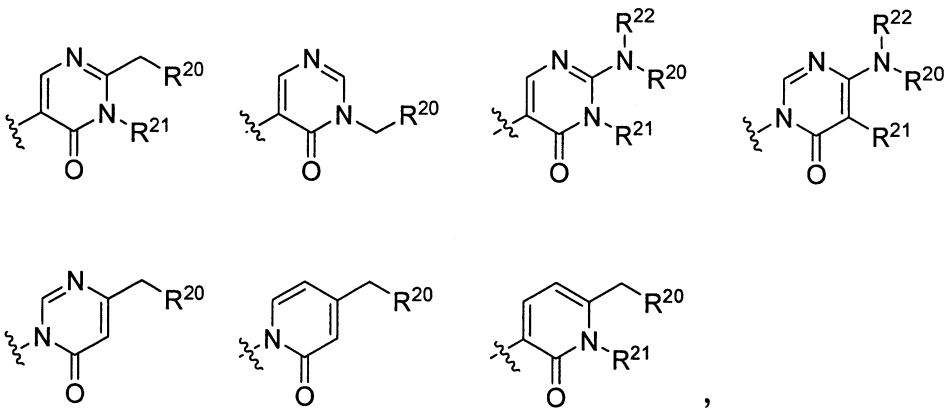
本發明之化合物包括具有以下結構之化合物：



，

其中當Z^3為N或CH；Z^4、Z^5、Z^6及Z^7各自為CR^4；且R^1為H、烷基、$-C(=O)NR^{10}R^{11}$或$-(CR^{14}R^{15})_tNR^{10}R^{11}$時；則$R^5$不為F、Cl、Br、I、CN、$CF_3$、$OR^{10}$、$-C(=O)R^{10}$、$-C(=O)OR^{10}$、$-C(=O)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{10}R^{11}$、$-NR^{10}C(=O)R^{13}$、$-OC(=O)R^{10}$、$-OC(=O)OR^{10}$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-S(O)_2NR^{10}R^{11}$、$-S(O)(OR^{10})$、$C_1$-$C_{12}$烷基，或除選自以下結構之雜芳基以

外之C_1-C_{20}雜芳基：



其中R^{20}為烷基、環烷基、芳基、雜芳基，且R^{21}及R^{22}獨立地選自H或烷基，其中該等烷基、環烷基、芳基、雜芳基視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：F、Cl、Br、I及烷基。

在某些實施例中，X為O。

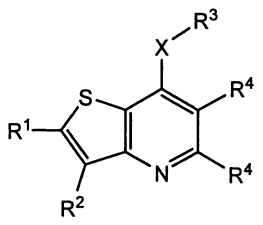
在某些實施例中，X為S。

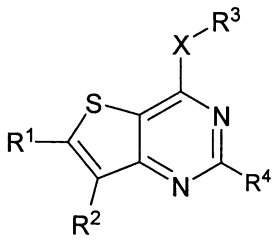
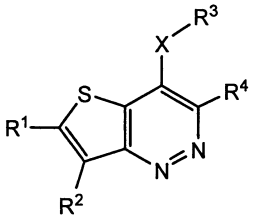
在某些實施例中，X為NR^{10}。在某些實施例中，R^{10}為C_1-C_6烷基。在某些實施例中，X為NH。

在某些實施例中，Z^2為CH、CCl或CF。

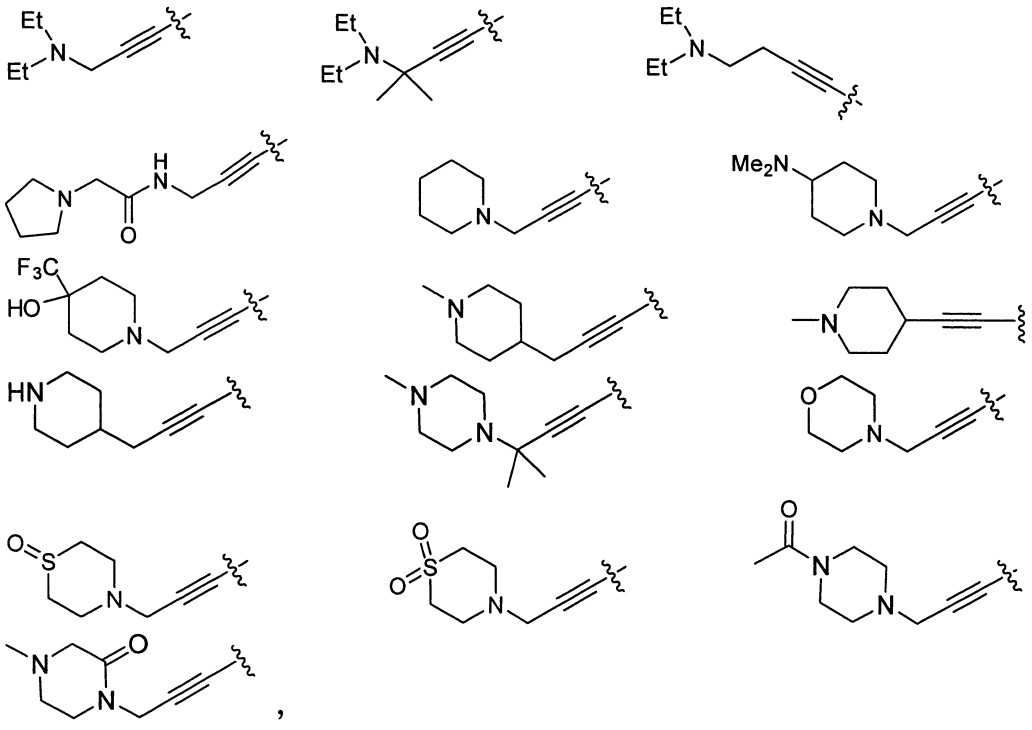
在某些實施例中，Z^3為CH、CCl或CF。

式I化合物包括以下實施例，其中：

(i)Z^2及Z^3為CR^4，其中每一R^4彼此獨立	

(ii)Z^3為N且Z^2為CR^4	
(iii)Z^2為N且Z^3為CR^4	

式I化合物之例示性實施例包括(但不限於)其中R^1為視情況經取代之炔基的化合物。在某些實施例中，R^1為$-C\equiv C(CR^{14}R^{15})_n-NR^{10}R^{11}$或$-C\equiv C(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=O)(CR^{14}R^{15})_mNR^{10}R^{11}$，其中$R^{10}$、$R^{11}$、$R^{14}$、$R^{15}$、m及n係如本文中所定義。舉例而言，在某些實施例中，R^1包括以下結構：



,

其中波狀線表示與噻吩環之2-碳之連接點。

在某些實施例中，R^1為視情況經取代之炔基。

在某些實施例中，R^1為經視情況經取代之C_5-C_8雜環基取代之炔基。

在某些實施例中，R^1為$-C\equiv C(CR^{14}R^{15})_n-NR^{10}R^{11}$或$-C\equiv C(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=O)(CR^{14}R^{15})_mNR^{10}R^{11}$。

在某些實施例中，n為0或1。

在某些實施例中，m為0或1。

在某些實施例中，R^{10}為H或C_1-C_6烷基。

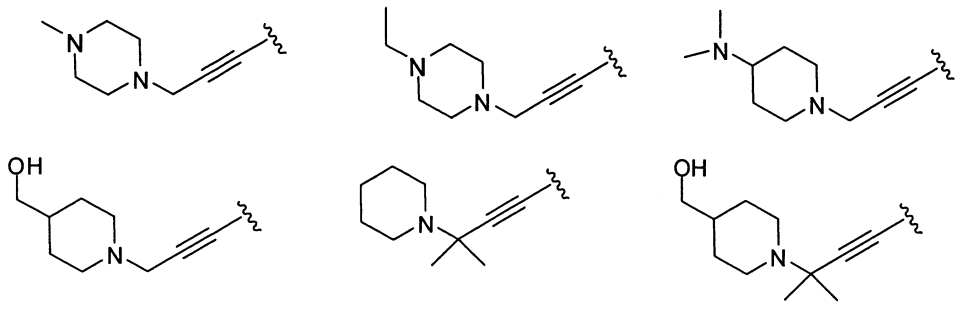
在某些實施例中，R^{11}為H或C_1-C_6烷基。

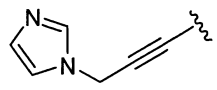
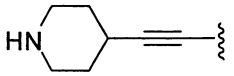
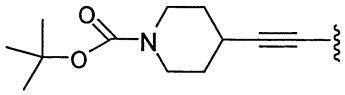
在某些實施例中，R^{10}及R^{11}連同其所連接之原子形成飽和或部分不飽和5員至8員雜環，其視情況具有選自N、O、SO或SO_2之第二環雜原子，且視情況經一或多個獨立地選自F、Cl、OR^a、C_1-C_6烷基之基團取代，其中該烷基視情況經一或多個獨立地選自F或Cl之基團取代。

在某些實施例中，R^{12}為H或C_1-C_6烷基。

在某些實施例中，R^{14}及R^{15}獨立地為H或CH_3。

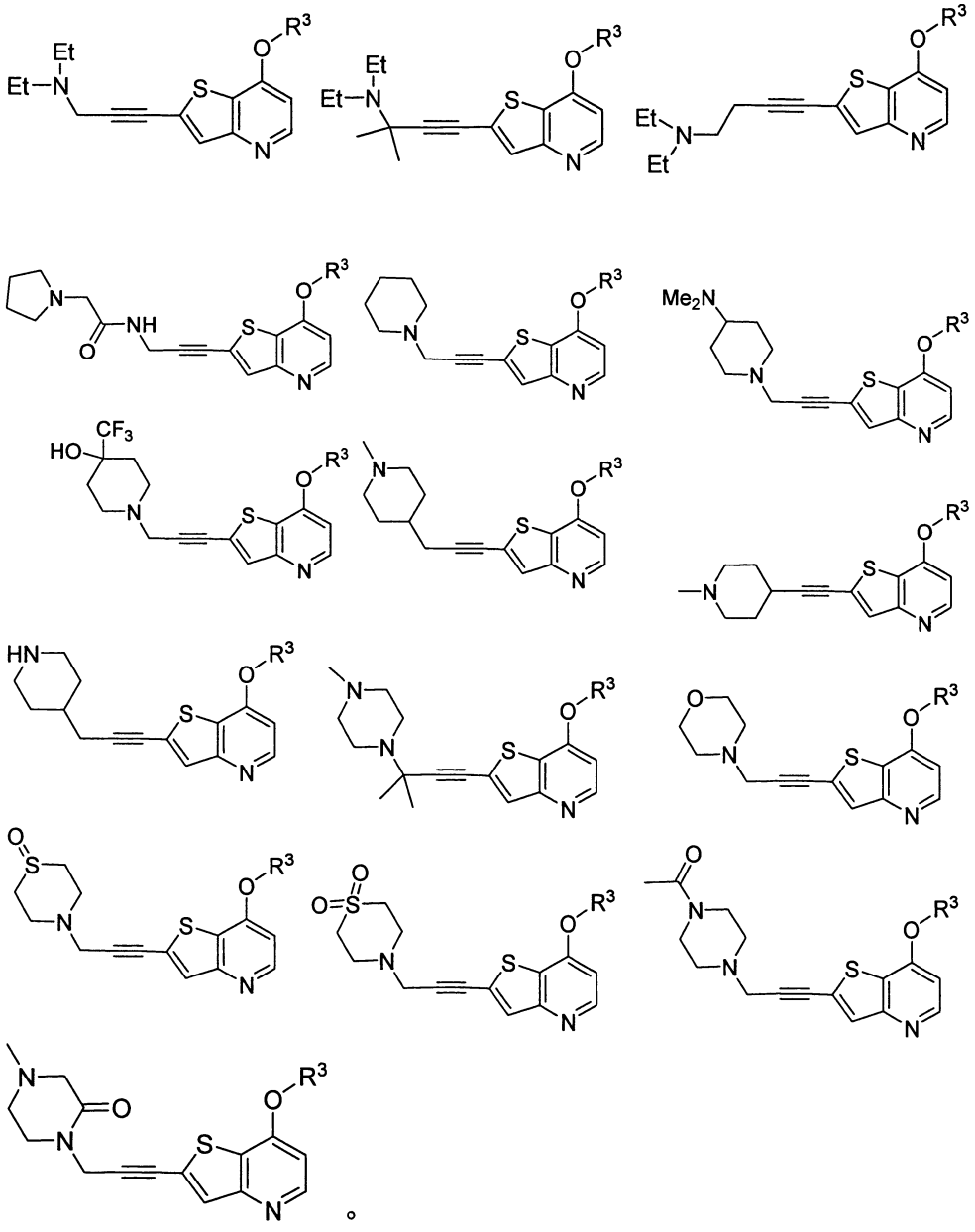
其他實施例亦包括其中R^1為視情況經取代之炔基的化合物，例如：



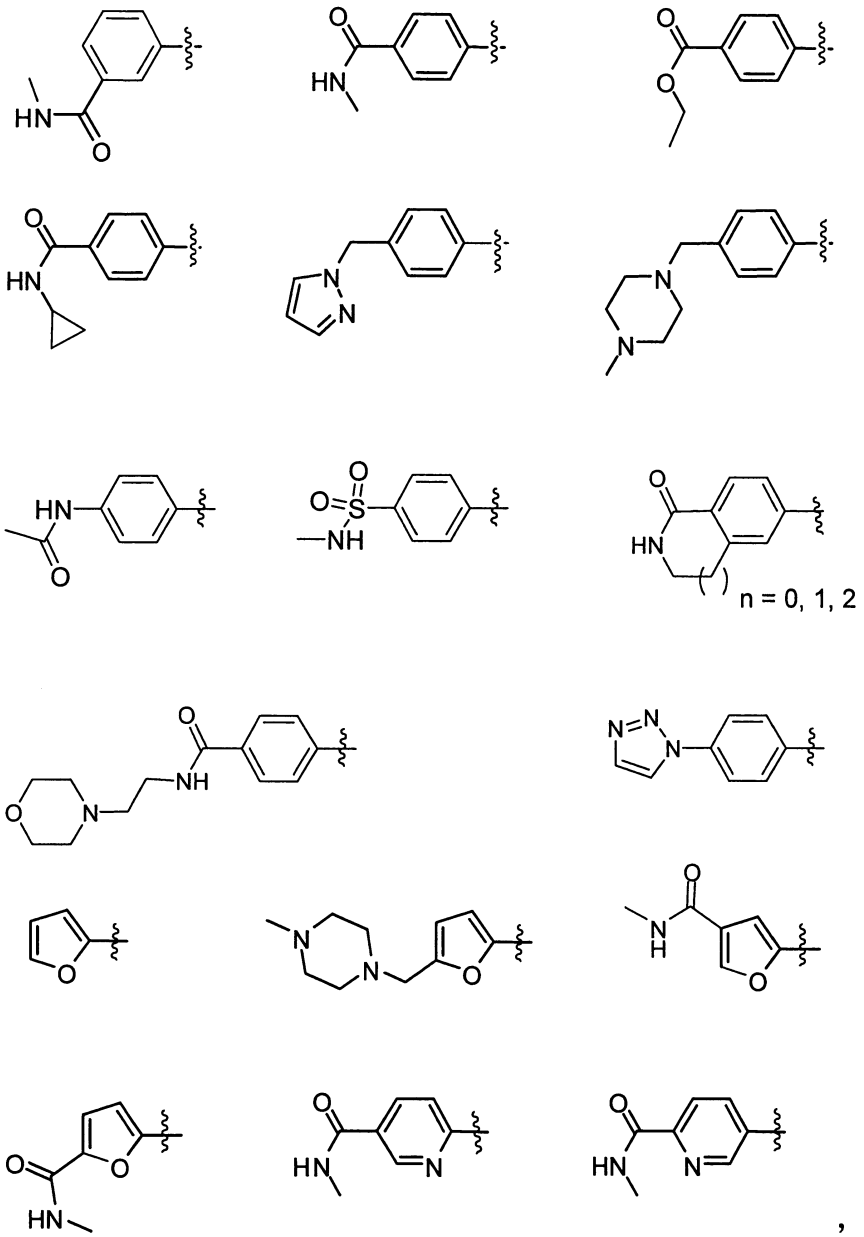
其中波狀線表示與噻吩環之2-碳之連接點。

具有該等R^1基團之式I化合物之例示性實施例包括以下結構：



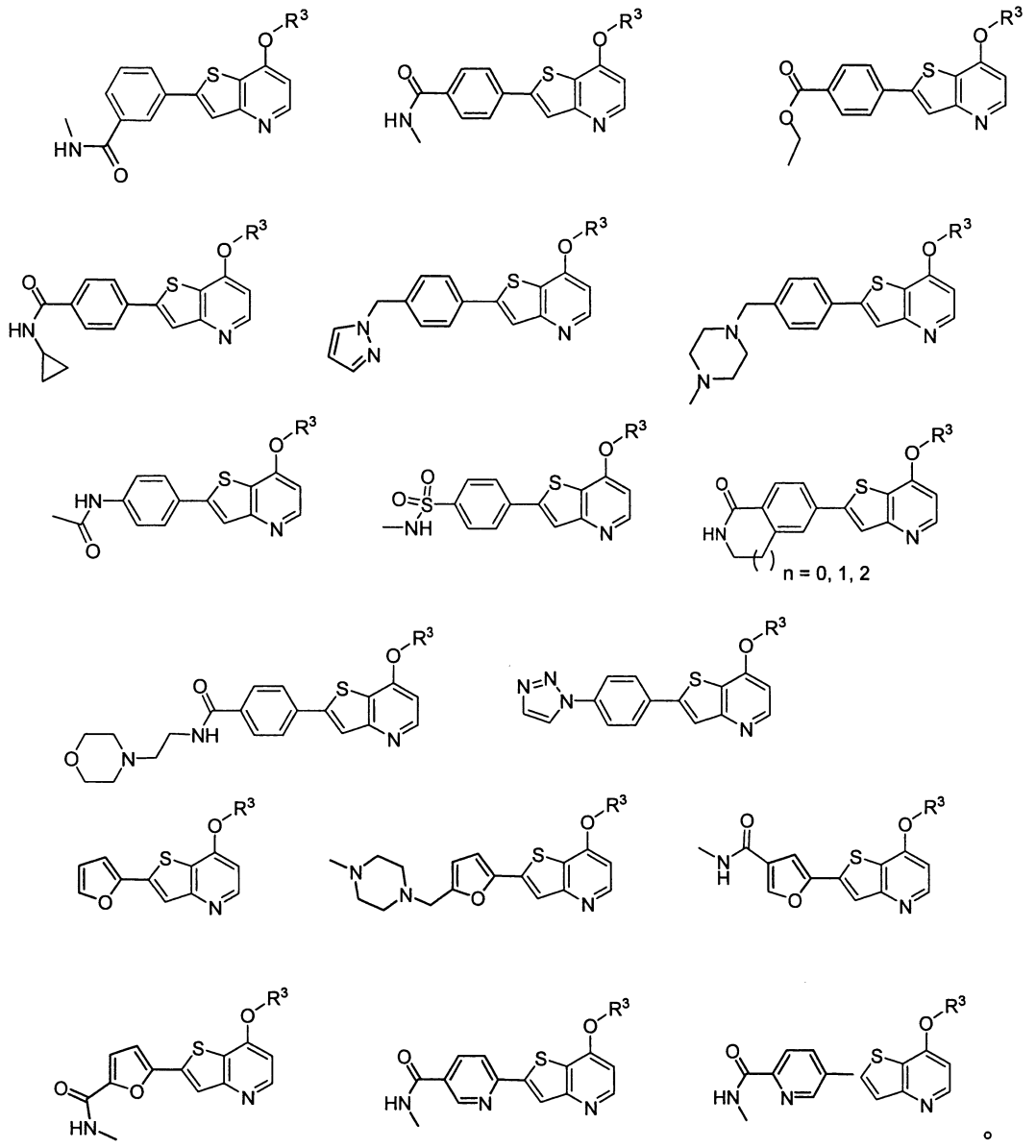
。

式I化合物之例示性實施例亦包括其中R^1為視情況經取代之芳基或雜芳基之化合物。舉例而言，在某些實施例中，R^1包括以下結構：



，

及其經取代之形式，其中波狀線表示與噻吩環之2-碳之連接點。具有該等R^1基團之式I化合物之例示性實施例包括以下結構：



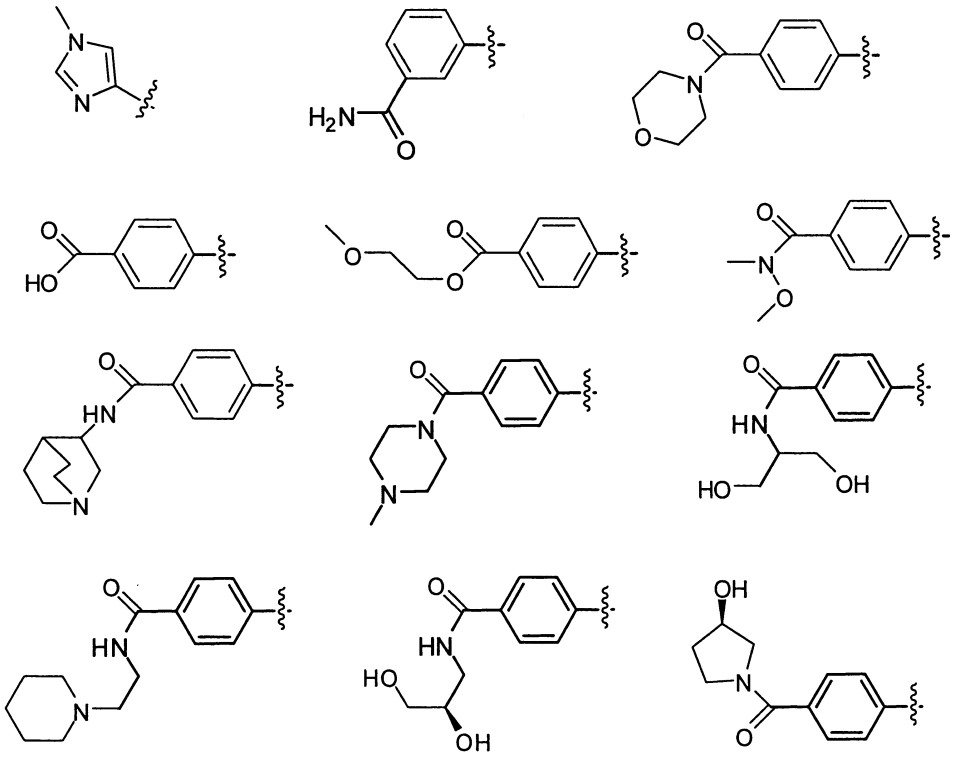
在某些實施例中，R^1為視情況經下列各基團取代之苯基：鹵素(例如F或Cl)、C_1-C_6烷基、$SO_2NH(C_1$-C_6烷基)、雜芳基或CH_2-雜芳基(其中該雜芳基為具有2個或3個環氮原子且視情況經C_1-C_6烷基取代之5員或6員環)、CH_2-hetCyc(其中hetCyc為具有1至2個獨立地選自N及O之環雜原子且視情況經C_1-C_6烷基取代之5員或6員環)、$NR^hC(=O)R^i$、$C(=O)R^h$、$C(=O)NR^hR^i$或NR^hR^i，其中R^h及

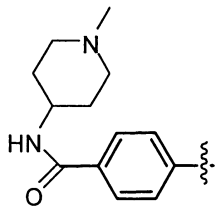
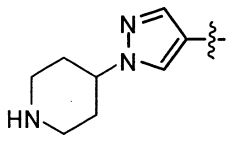
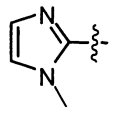
R^i獨立地為H、OH、O(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_3-C_6碳環基或5員至8員雜環基，其中該O(C_1-C_6烷基)、烷基、碳環基或雜環基視情況經一或多個選自OH、OCH_3、C_1-C_6烷基及5員或6員雜環基之基團取代。

在某些實施例中，R^1為與視情況經側氧基取代之6員、7員或8員氮雜環(諸如哌啶基環)稠合之苯基。

在某些實施例中，R^1為具有1個或2個選自N及O之環雜原子且視情況經下列各基團取代之5員或6員雜芳基：C_1-C_6烷基、C(=O)NR^hR^i(其中R^h及R^i獨立地為H、C_1-C_6烷基或C_3-C_6碳環基)、hetCyc或CH_2-hetCyc，其中hetCyc為視情況經C_1-C_6烷基取代之5員或6員氮雜環(諸如哌嗪基)。

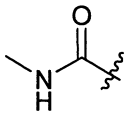
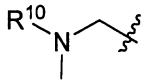
其他實施例亦包括其中R^1為視情況經取代之芳基或雜芳基的化合物，例如：






，

其中波狀線表示與噻吩環之2-碳之連接點。

式I化合物之例示性實施例亦包括其中R^1為-C(=O)$NR^{10}R^{11}$或-$(CR^{14}R^{15})_tNR^{10}R^{11}$之化合物。舉例而言，在某些實施例中，$R^1$係選自以下結構：



，

及其經取代之形式，其中波狀線表示與噻吩環之2-碳之連接點。

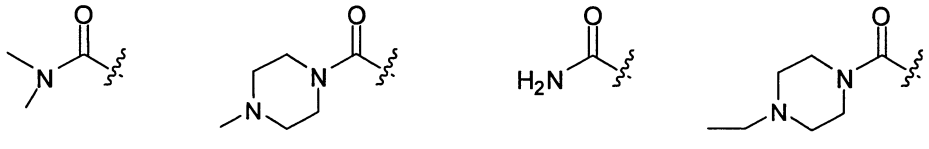
在某些實施例中，R^{14}及R^{15}為H。

在某些實施例中，R^{10}為H或C_1-C_6烷基。

在某些實施例中，R^{11}為C_1-C_6烷基或(C_1-C_6烷基)OR^h，其中R^h為H或C_1-C_6烷基。

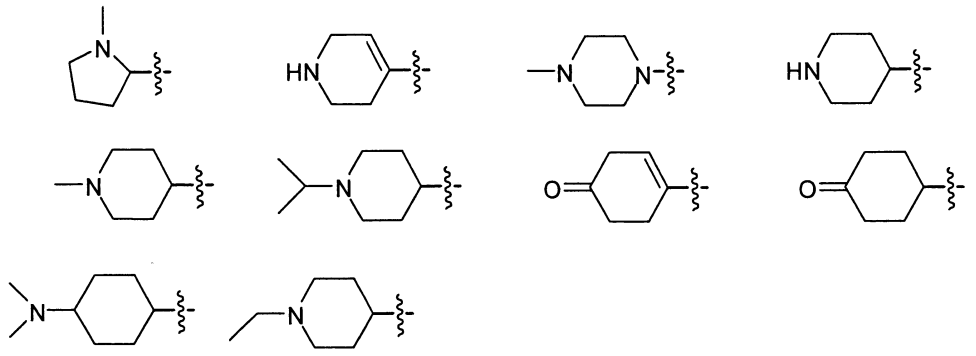
在某些實施例中，R^{10}及R^{11}連同其所連接之氮原子形成視情況具有選自N及O之第二環雜原子且視情況經C_1-C_6烷基取代之6員環。

其他實施例亦包括其中R^1為-C(=O)$NR^{10}R^{11}$之化合物，例如：


，

其中波狀線表示與噻吩環之2-碳之連接點。

式I化合物之例示性實施例亦包括其中R^1為視情況經取代之碳環基或雜環基之化合物。舉例而言，在某些實施例中，R^1係選自以下結構：

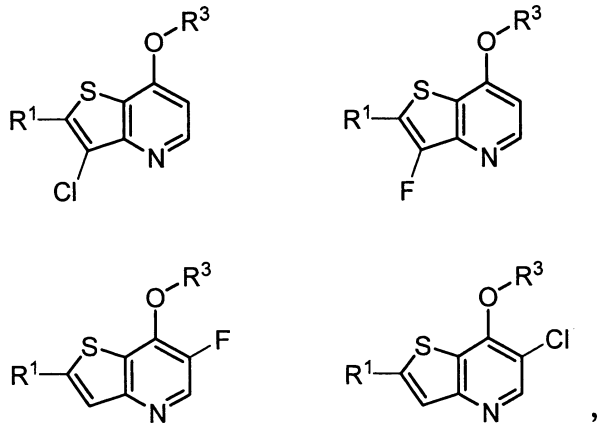


，

其中波狀線表示與噻吩環之2-碳之連接點。

在某些實施例中，R^1為5員或6員碳環基或雜環基(具有1個或2個雜原子)且視情況經側氧基或C_1-C_6烷基取代。

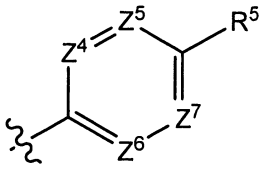
在式I之化合物之某些實施例中，R^2及R^4獨立地為F或Cl。具有該等R^2及R^4基團之式I之化合物的例示性實施例包括(但不限於)



，

其中R^1及R^3係如本文中所定義。

式I化合物之例示性實施例包括其中R^3具有以下結構之化合物：



，

其中：

波狀線表示與X之連接點；

Z^4、Z^5、Z^6及Z^7獨立地為CR^4或N，且Z^4、Z^5、Z^6及Z^7中之0、1或2者為N，其中當Z^4及Z^5或Z^6及Z^7為CR^4時，則Z^4及Z^5或Z^6及Z^7視情況形成飽和、部分不飽和或完全不飽和碳環或雜環；且

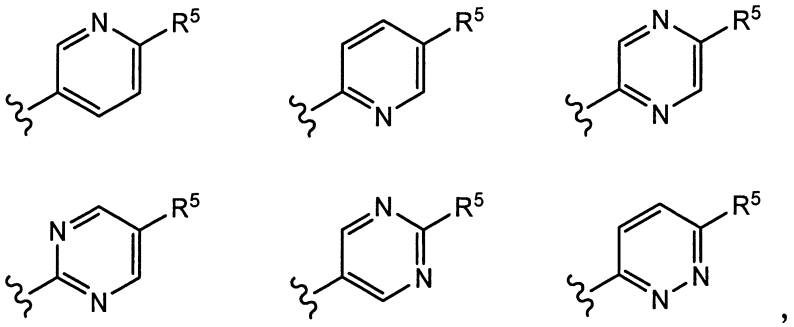
R^5為F、Cl、Br、I、CN、CF_3、OR^{10}、SR^{10}、$-C(=Y)R^{10}$、$-C(=Y)OR^{10}$、$-C(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{10}R^{11}$、$-NR^{10}C(=Y)R^{13}$、$-NR^{10}C(=Y)OR^{11}$、$-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{12}C(=O)C(=O)R^{10}R^{11}$、$-NR^{12}C(=O)C(=O)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{12}C(=O)C(=O)OR^a$、$-NR^{12}SO_2R^{10}$、$-NR^{12}C(=Y^1)(CR^{14}R^{15})_nC(=Y^2)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{12}C(=Y^1)NR^{10}C(=Y^2)(CR^{14}R^{15})_nR^{11}$、$-NR^{12}C(=Y^1)(CR^{14}R^{15})_nC(=Y^2)(CR^{14}R^{15})_mR^{10}$、$-OC(=Y)R^{10}$、$-OC(=Y)OR^{10}$、$-OC(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-OS(O)_2(OR^{10})$、$-OP(=Y)(OR^{10})(OR^{11})$、$-OP(OR^{10})(OR^{11})$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-S(O)_2NR^{10}R^{11}$、$-S(O)(OR^{10})$、$-S(O)_2(OR^{10})$、$-SC(=Y)R^{10}$、$-SC(=Y)OR^{10}$、$-SC(=Y)NR^{10}R^{11}$、

C_1-C_{12}烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{12}環烷基、C_2-C_{20}雜環基、C_6-C_{20}芳基及C_1-C_{20}雜芳基，其中該等烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及芳基視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：烷基、$NR^{10}R^{11}$及$(CR^{14}R^{15})_n$-芳基。

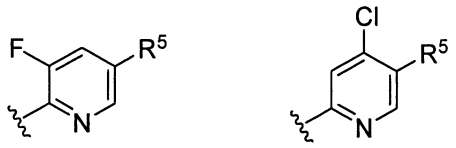
R^5包括F、Cl、Br、I、CN、CF_3、OR^{10}、SR^{10}、$-C(=Y)R^{10}$、$-C(=Y)OR^{10}$、$-C(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{10}R^{11}$、$-NR^{10}C(=Y)R^{13}$、$-NR^{10}C(=Y)OR^{11}$、$-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{12}C(=O)C(=O)R^{10}R^{11}$、$-NR^{12}C(=O)C(=O)OR^a$、$-NR^{12}SO_2R^{10}$、$-NR^{12}C(=Y^1)(CR^{14}R^{15})_nC(=Y^2)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{12}C(=Y^1)NR^{10}C(=Y^2)(CR^{14}R^{15})_nR^{11}$、$-NR^{12}C(=Y^1)(CR^{14}R^{15})_nC(=Y^2)(CR^{14}R^{15})_mR^{10}$、$-OC(=Y)R^{10}$、$-OC(=Y)OR^{10}$、$-OC(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-OS(O)_2(OR^{10})$、$-OP(=Y)(OR^{10})(OR^{11})$、$-OP(OR^{10})(OR^{11})$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-S(O)_2NR^{10}R^{11}$、$-S(O)(OR^{10})$、$-S(O)_2(OR^{10})$、$-SC(=Y)R^{10}$、$-SC(=Y)OR^{10}$、$-SC(=Y)NR^{10}R^{11}$、$C_1$-$C_{12}$烷基、$C_2$-$C_8$烯基、$C_2$-$C_8$炔基、$C_3$-$C_{12}$環烷基、$C_2$-$C_{20}$雜環基、$C_6$-$C_{20}$芳基及$C_1$-$C_{20}$雜芳基，其中該等烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及芳基視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：烷基、$NR^{10}R^{11}$及$(CR^{14}R^{15})_n$-芳基。

在如上文所定義之R^3之某些實施例中，R^4為CH或N。

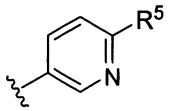
舉例而言，在式I化合物之某些實施例中，R^3係選自以下結構：



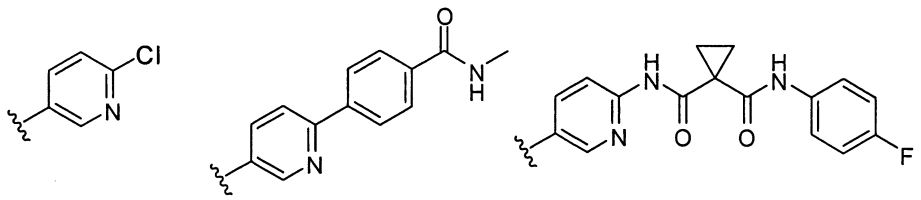
及其經取代之形式，其中波狀線表示與X之連接點，且R^5係如本文中所定義。舉例而言，在某些實施例中，R^3係選自以下結構：



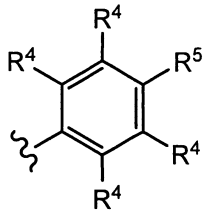
R^3之其他實施例包括以下結構：



及其經取代之形式，其中波狀線表示與X之連接點，且R^5係如本文中所定義。舉例而言，在某些實施例中，R^3係選自以下結構：

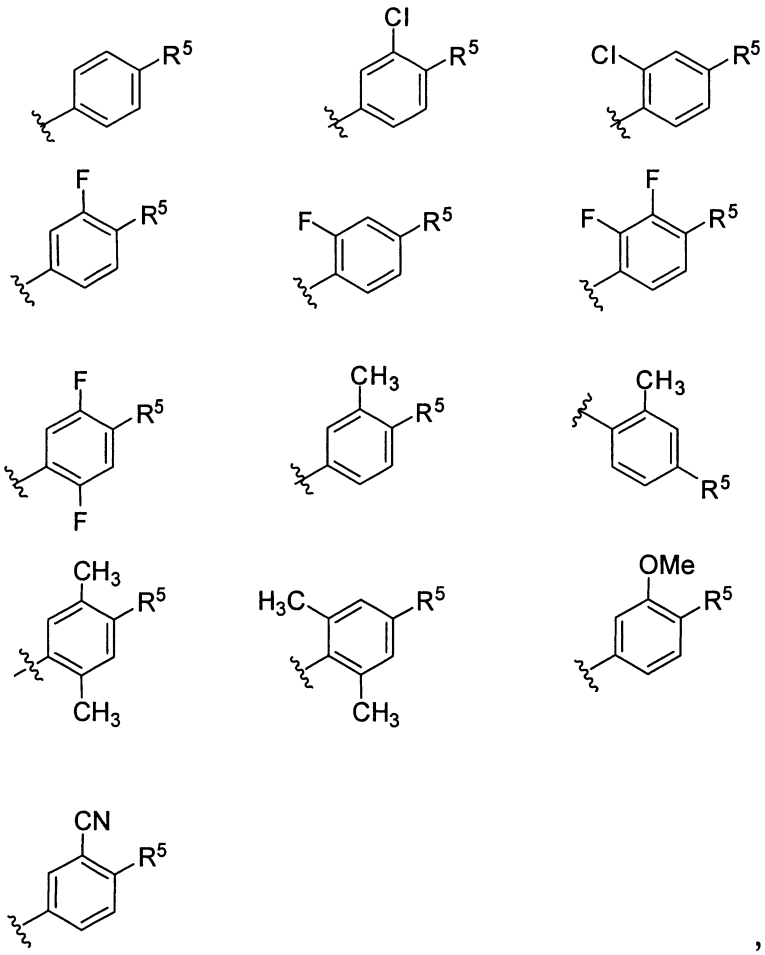


式I化合物之其他例示性實施例包括其中R^3具有以下結構之化合物：



，

其中波狀線表示與X之連接點，且R^4及R^5係如本文中所定義，且每一R^4彼此獨立。舉例而言，在某些實施例中，R^3係選自以下結構：



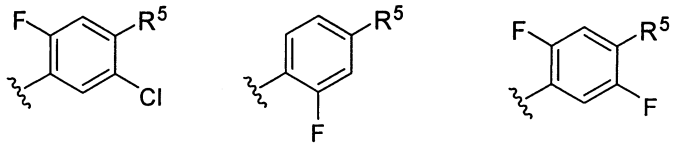
，

其中波狀線表示與X之連接點，且R^5係如本文中所定

義。

在某些實施例中，每一R^4獨立地選自H、F、Cl、C_1-C_6烷基、O-(C_1-C_6烷基)及CN。

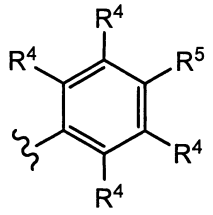
其他實施例亦包括其中R^3具有以下結構之化合物：



，

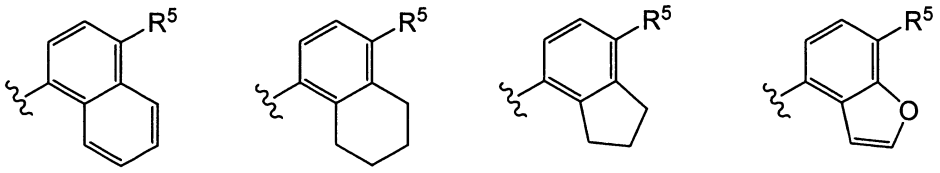
其中波狀線表示與X之連接點，且R^5係如本文中所定義。

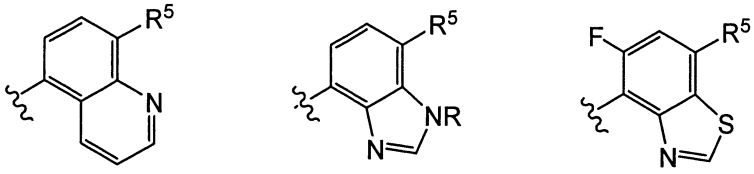
式I化合物之其他例示性實施例包括該等化合物，其中R^3為



，

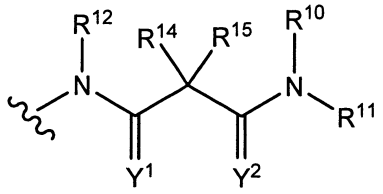
其中R^4及R^5係如本文中所定義，且其中該等R^4基團中之兩者連同其所連接之原子形成飽和、部分不飽和或完全不飽和碳環或雜環。舉例而言，在某些實施例中，R^3係選自以下結構：





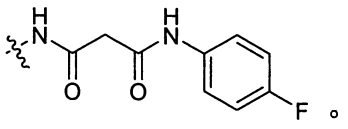
。

在式I之化合物之某些實施例中，R^5具有以下結構：



，

其中R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{14}、R^{15}、Y^1及Y^2係如本文中所定義。舉例而言，在某些實施例中，R^5為



。

在某些實施例中，Y^1為O。

在某些實施例中，Y^2為O。

在某些實施例中，R^{12}為H或C_1-C_6烷基。

在某些實施例中，R^{14}為H。

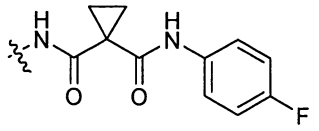
在某些實施例中，R^{15}為H。

在某些實施例中，R^{10}為H。

在某些實施例中，R^{11}為視情況鹵基取代之芳基。在另一實施例中，R^{11}為視情況經氟取代之苯基。

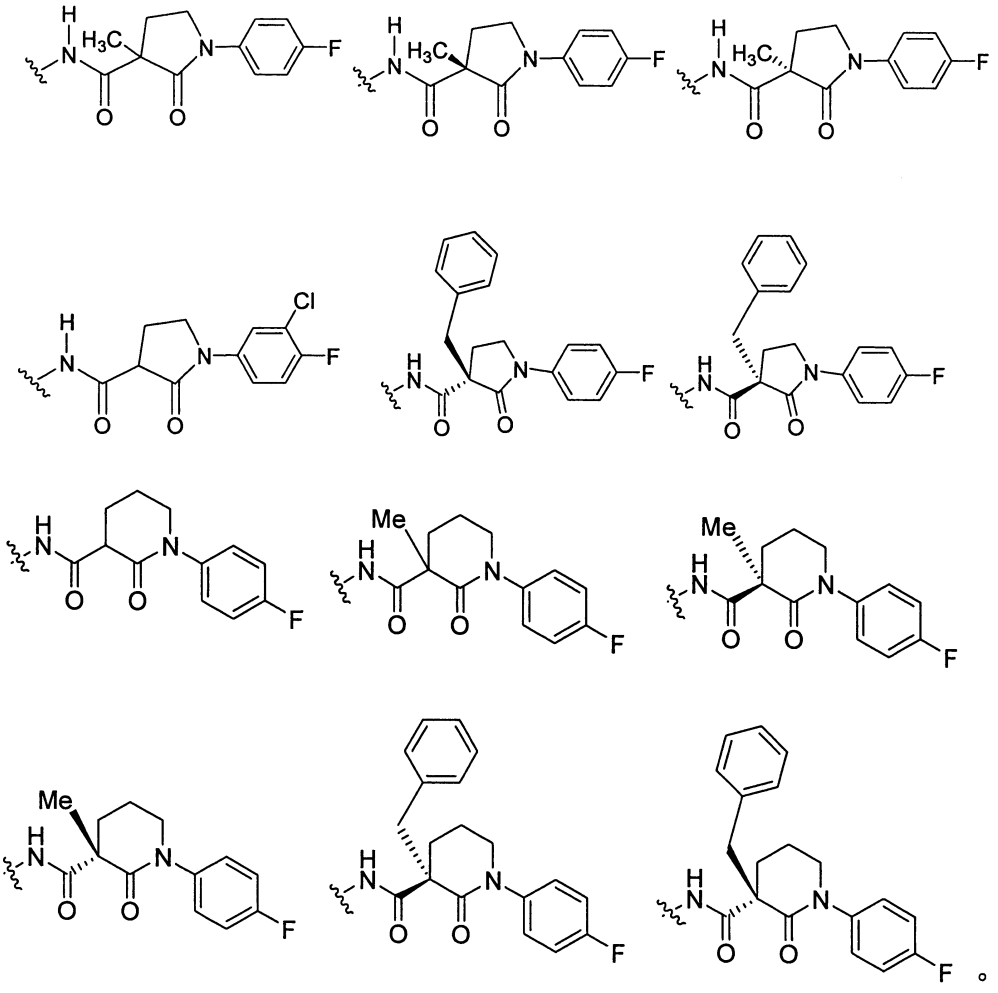
在其他實施例中，R^{14}及R^{15}連同其所連接之原子形成視

情況經取代之碳環。舉例而言，在某些實施例中，R^5為：



在其他實施例中，R^{15}及R^{10}形成視情況經取代之雜環。舉例而言，在某些實施例中，R^5係選自以下結構：

舉例而言，在某些實施例中，R^5係選自以下結構：



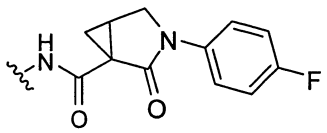
在某些實施例中，R^{10}及R^{15}連同其所連接之原子形成經側氧基取代之5員、6員或7員氮雜環。

在某些實施例中，R^{12}為H。

在某些實施例中，R^{14}為H、甲基、$CH_2(C_6H_5)$或苄基。

在某些實施例中，R^{11}為H、C_1-C_6烷基或視情況經1個或2個獨立地選自F及Cl之基團取代之苯基。

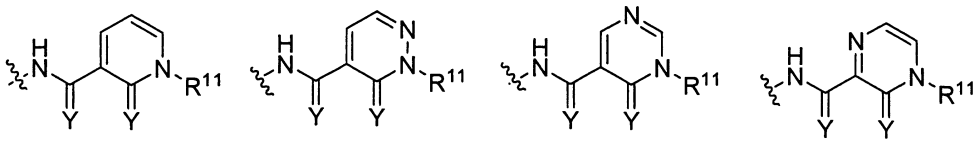
在其他例示性實施例中，R^{15}及R^{10}連同其所連接之原子形成經側氧基取代之雙環狀氮雜環，例如經側氧基取代之6員雙環狀氮雜環，諸如氮雜雙環[3.1.0]己烷基團。R^5之例示性實施例包括以下結構：



。

在某些實施例中，R^{10}及R^{15}連同其所連接之原子形成經側氧基取代之具有1個或2個環氮原子之6員雜芳基環。

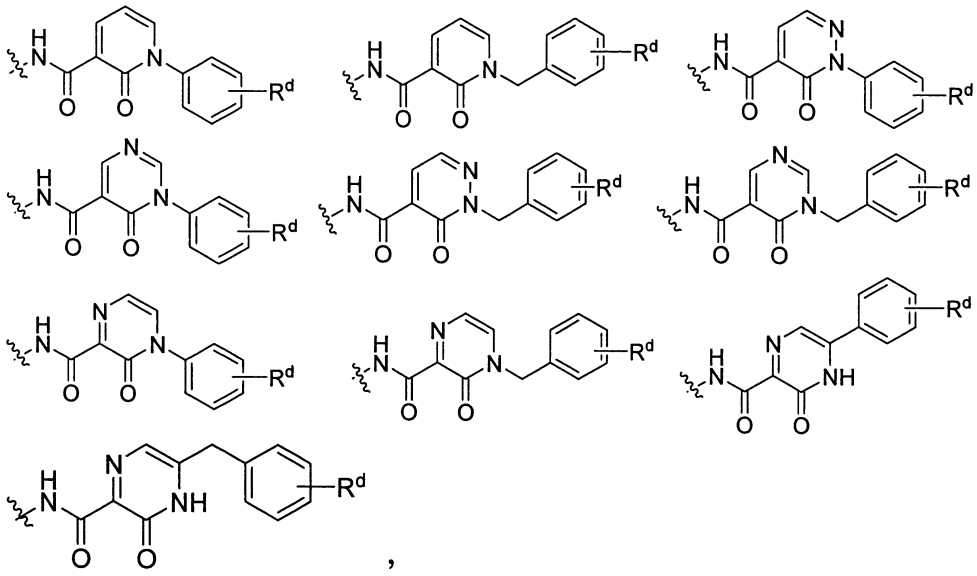
在其他實施例中，R^{14}不存在且R^{10}及R^{15}連同其所連接之原子形成視情況經取代之具有一個環氮原子且視情況具有一個或多個選自N、O及S之其他雜原子的雜芳基環。舉例而言，在某些實施例中，R^5係選自以下結構：



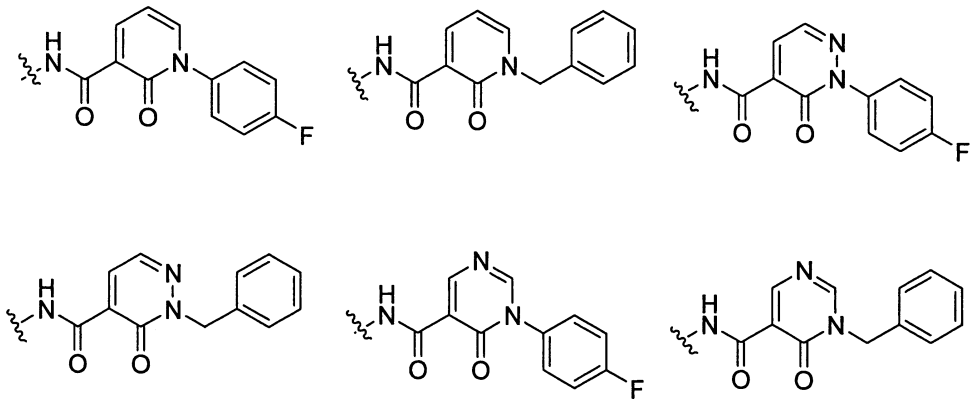
，

及其經取代之形式。舉例而言，在某些實施例中，R^5係

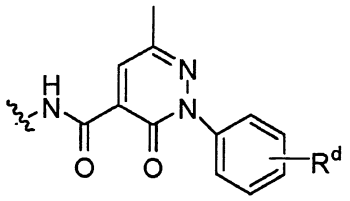
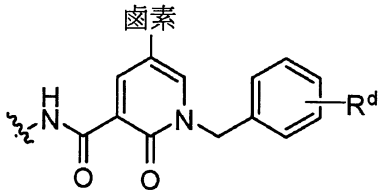
選自以下結構：



其中該等苯基視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之R^d基團取代：F、Cl、Br、I、SO_2R^c、CN、OR^a、NR^aR^b、$C(=O)NR^aR^b$、$CR^aC(=O)R^b$、C_1-C_{12}烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_6-C_{20}芳基及C_1-C_{20}雜芳基。R^5之例示性實施例包括以下結構：

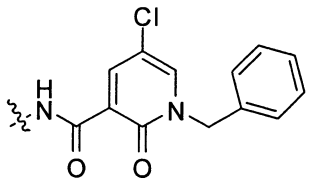
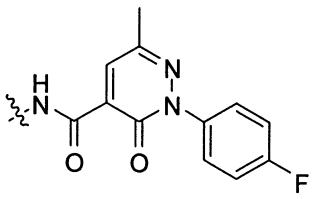
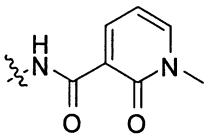
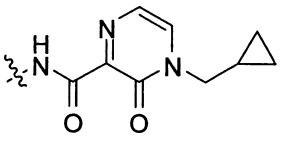
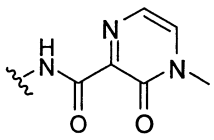
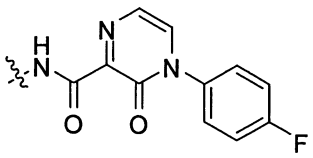


R^5之其他實施例包括以下結構：

。

R^5之其他例示性實施例包括以下結構：

。

在某些實施例中，Y^1為O。

在某些實施例中，Y^2為O。

在某些實施例中，R^{11}為視情況經F取代之苯基。

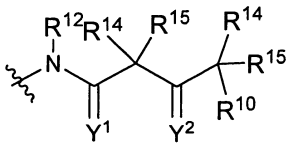
在某些實施例中，R^{11}為苄基。

在某些實施例中，R^{11}為C_1-C_6烷基。

在某些實施例中，苯基及環己基視情況經一個R^d基團取代。在某些實施例中，R^d為F。

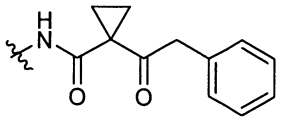
在其他實施例中，R^{11}為烷基。

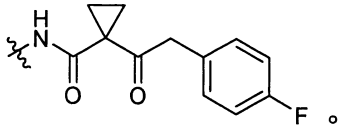
在式I之化合物之某些實施例中，R^5具有以下結構：



，

其中R^{10}、R^{12}、R^{14}、R^{15}、Y^1及Y^2係如本文中所定義。在某些實施例中，R^{14}及R^{15}形成視情況經取代之碳環。舉例而言，在某些實施例中，R^5係選自以下結構：





。

在某些實施例中，Y^1為O。

在某些實施例中，Y^2為O。

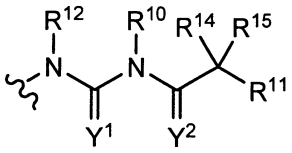
在某些實施例中，R^{12}為H或C_1-C_6烷基。

在某些實施例中，R^{10}為H、C_1-C_6烷基或C_5-C_8芳基，其中該等烷基及芳基視情況經鹵素或烷基取代。

在某些實施例中，R^{14}為H、C_1-C_6烷基或C_3-C_6碳環基。

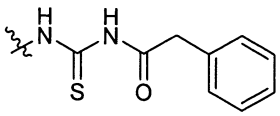
在某些實施例中，R^{15}為H、C_1-C_6烷基或C_3-C_6碳環基。

在式I之化合物之某些實施例中，R^5具有以下結構：



，

其中Y^1、Y^2、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{14}及R^{15}係如本文中所定義。在某些實施例中，R^{11}為視情況經取代之芳基。舉例而言，在某些實施例中，R^5為：



。

在某些實施例中，Y^1為O。

在某些實施例中，Y^2為O。

在某些實施例中，R^{12}為H或C_1-C_6烷基。

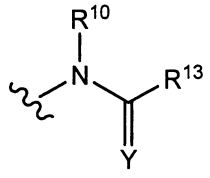
在某些實施例中，R^{10}為H或C_1-C_6烷基。

在某些實施例中，R^{14}為H。

在某些實施例中，R^{15}為H。

在某些實施例中，R^{11}為視情況經鹵素(例如氟基)取代之苯基。

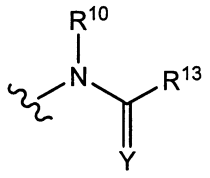
在式I之化合物之某些實施例中，R^5具有以下結構：



，

其中Y、R^{10}及R^{13}係如本文中所定義。在某些實施例中，R^{13}為烷基、$(CR^{14}R^{15})_n$-O-$(CR^{14}R^{15})_m$-芳基、$(CR^{14}R^{15})_n$-芳基、$(CR^{14}R^{15})_n$-雜芳基、$(CR^{14}R^{15})_n$-雜環基、$(CR^{14}R^{15})$-$NR^{10}(SO_2Me)R^{11}$或$(CR^{14}R^{15})_n$-$NR^{10}C(=O)R^{11}$，其中該等烷基、芳基、雜芳基及雜環基部分視情況經取代。

在式I之化合物之某些實施例中，R^5具有以下結構：



，

其中Y、R^{10}及R^{13}係如本文中所定義。在某些實施例中，R^{13}為烷基、$(CR^{14}R^{15})_n$-O-$(CR^{14}R^{15})_m$-芳基、

$(CR^{14}R^{15})$-芳基、$(CR^{14}R^{15})$-雜芳基、$(CR^{14}R^{15})$-雜環基、$(CR^{14}R^{15})$-$N(SO_2R^a)(CR^{14}R^{15})R^{11}$或$(CR^{14}R^{15})$-$NR^{10}C(=O)$-芳基，其中該等烷基、芳基、雜芳基及雜環基部分視情況經取代。

在某些實施例中，Y為O。

在某些實施例中，R^{10}為H。

在特定實施例中，R^{13}為$CR^{14}R^{15}O(CH_2)_m$-苯基，其中苯基視情況經鹵素(例如Cl)取代，R^{14}及R^{15}獨立地為H或甲基且m為0或1。

在特定實施例中，R^{13}為OR^a，其中R^a為C_1-C_6烷基或苯基。

在特定實施例中，R^{13}為(C_1-C_3烷基)-苯基。

在特定實施例中，R^{13}為(C_1-C_2烷基)-hetAr，其中hetAr為具有1個或2個環氮原子之6-9員雜芳基單環或雙環。R^{13}之特定實例為(C_1-C_2烷基)-吡啶基。

在特定實施例中，R^{13}為具有1至2個獨立地選自N、O及S之環原子且視情況經1個或2個獨立地選自下列各基團之基團取代的5-6員雜芳基環：NH-苯基、嗎啉基、苯基及C_1-C_6烷基。

在特定實施例中，R^{13}為視情況經1個或2個獨立地選自下列各基團之基團取代的苯基：CN、F、苯基、O-苯基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$及$NHC(=O)(C_1$-C_6烷基)。

在特定實施例中，R^{13}為CH_2-$N(C_1$-C_4烷基$)SO_2R^a$或CH_2-$N(CH_2Ph)SO_2R^a$。在特定實施例中，R^a為C_1-C_6烷基、苯基

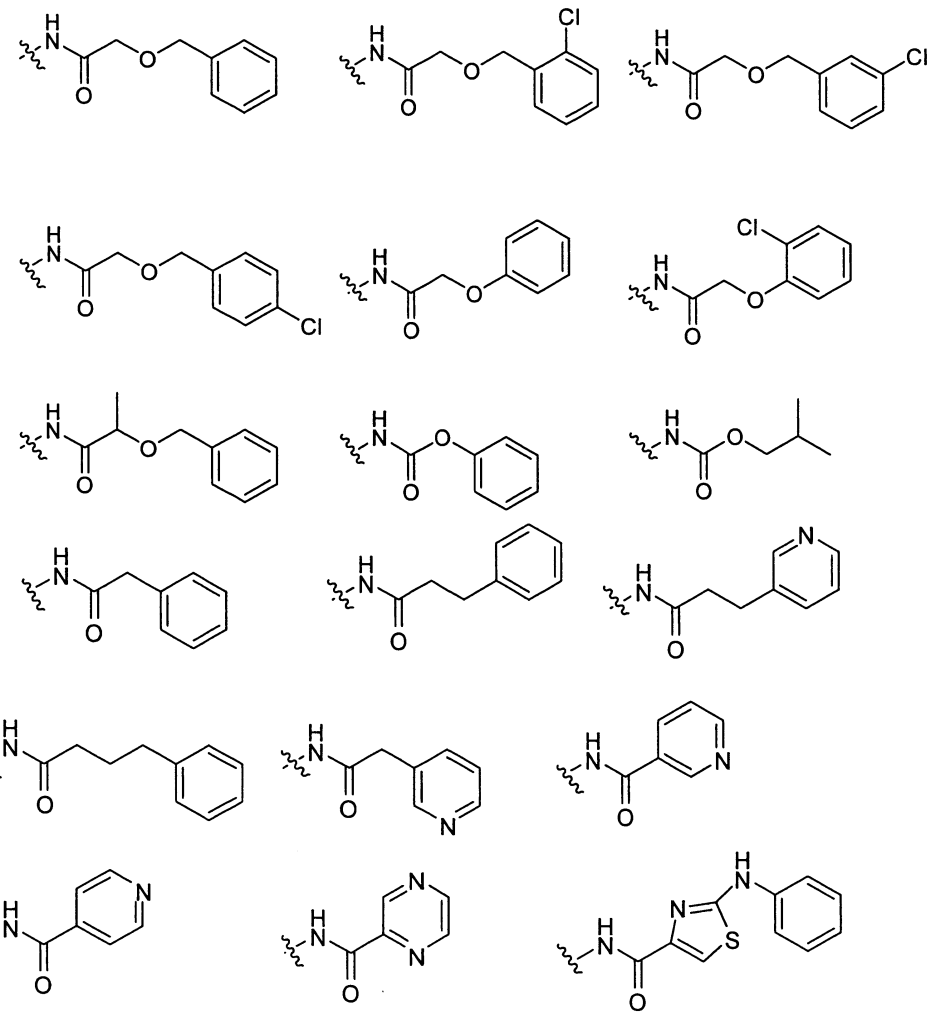
或具有1個或2個獨立地選自N及O之環雜原子且視情況經C_1-C_6烷基取代之5員雜芳基環。

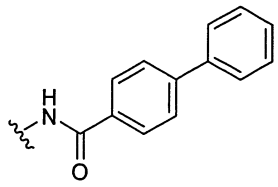
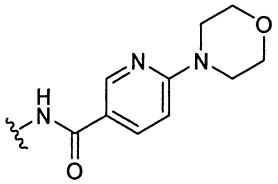
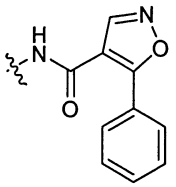
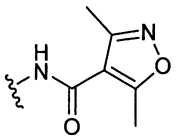
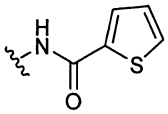
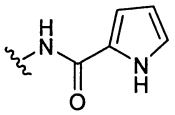
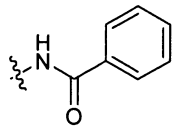
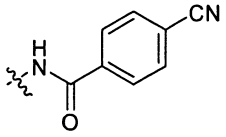
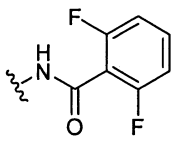
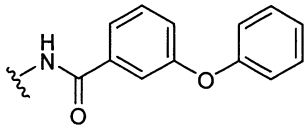
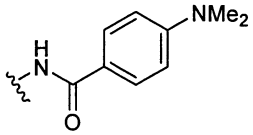
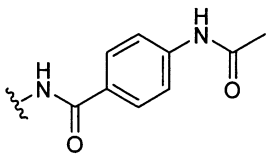
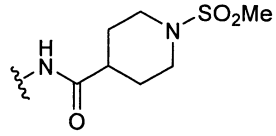
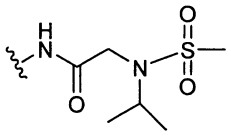
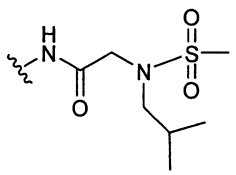
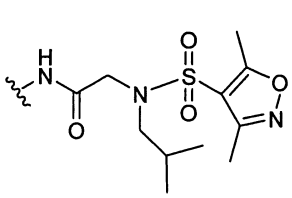
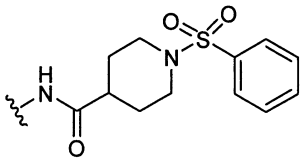
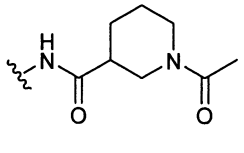
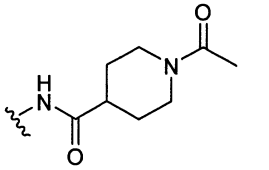
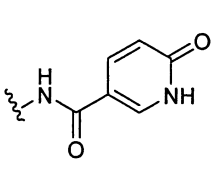
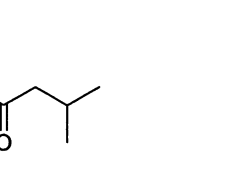
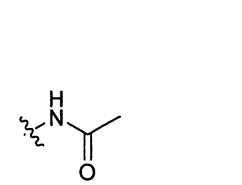
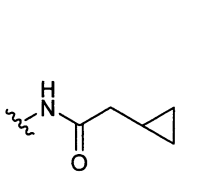
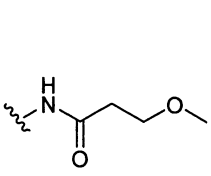
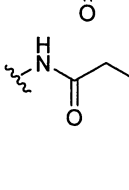
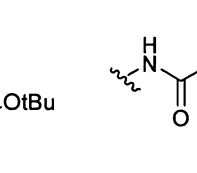
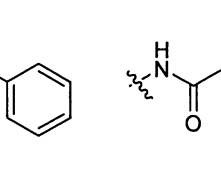
在某些實施例中，R^{13}為(CH_2)n-hetCyc，其中n為0或1且hetCyc為具有一個環氮原子且視情況經側氧基、C(=O)(C_1-C_6烷基)、SO_2(C_1-C_6烷基)、SO_2-苯基或C(O)O(C_1-C_6烷基)取代之飽和或部分飽和6員雜環。

在特定實施例中，R^{13}為視情況經(C_3-C_6)環烷基或O-(C_1-C_6烷基)取代之C_1-C_6烷基。

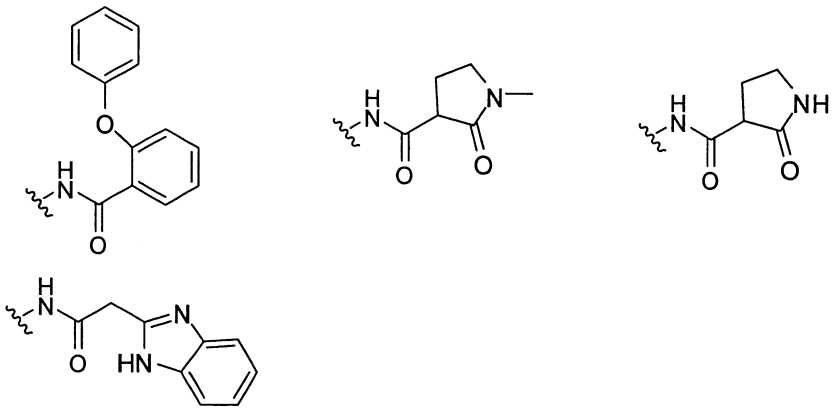
在特定實施例中，R^{13}為$CH_2N(C_1$-C_6烷基)C(=O)苯基。

舉例而言，在某些實施例中，R^5係選自以下結構：



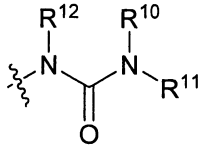




























R^5之其他實施例包括以下結構：



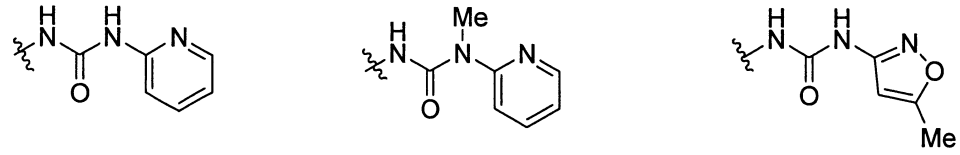
。

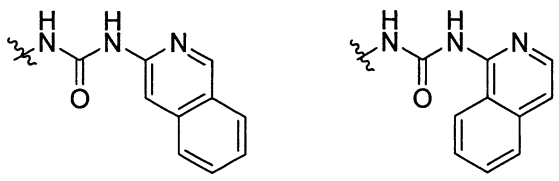
在式I之化合物之某些實施例中，R^5具有以下結構：



。

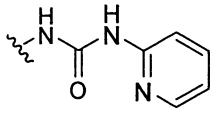
在某些實施例中，R^{11}為視情況經取代之芳基或雜芳基。舉例而言，在某些實施例中，R^5係選自以下結構：





。

其他實施例亦包括其中R^5係選自以下結構之化合物：



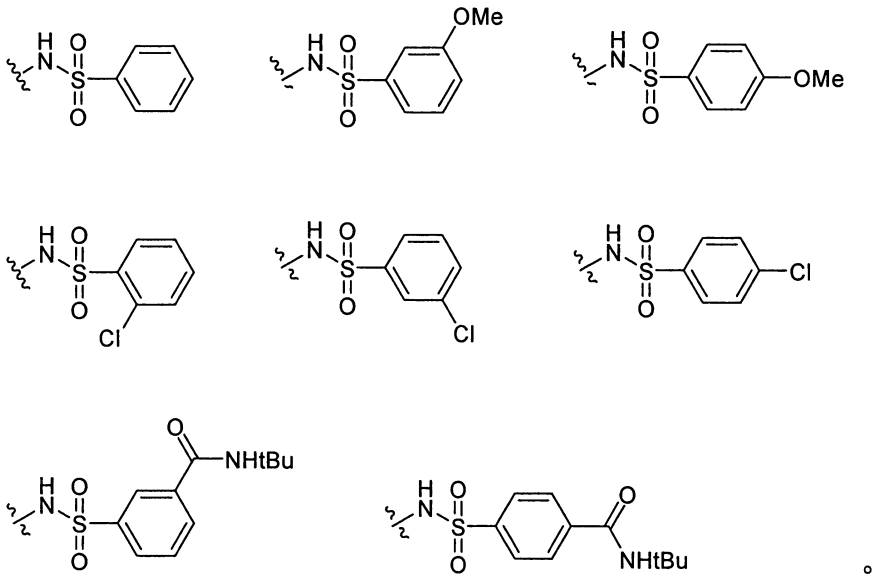
。

在某些實施例中，R^{10}為H或甲基。

在某些實施例中，R^{11}為具有1個環氮原子且視情況具有選自N及O之第二雜原子的5-10員單環或雙環狀雜芳基環，其中該雜芳基視情況經C_1-C_6烷基取代。

在某些實施例中，R^{12}為H。

在式I之化合物之某些實施例中，R^5為$NR^{12}SO_2R^{10}$，其中R^{10}及R^{12}係如本文中所定義。在某些實施例中，R^{10}為視情況經取代之芳基。舉例而言，在某些實施例中，R^5係選自以下結構：



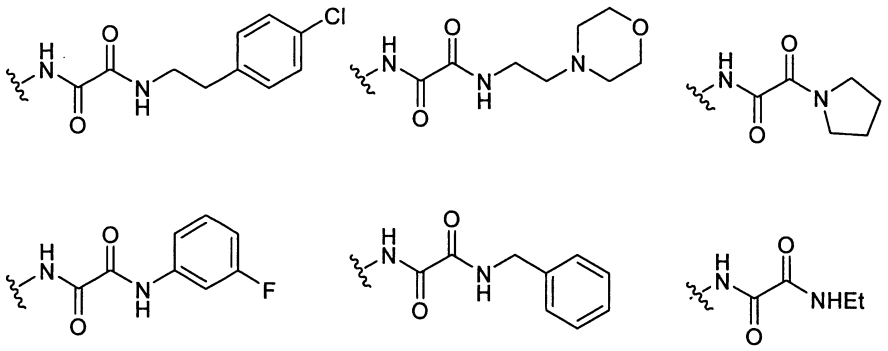
。

在某些實施例中，R^{10}為視情況經下列各基團取代之苯基：鹵素、O-(C_1-C_6烷基)或C(=O)NH(C_1-C_6烷基)。

在某些實施例中，R^{12}為H。

在式I之化合物之某些實施例中，R^5為$NR^{12}C(=O)C(=O)NR^{10}R^{11}$，其中$R^{10}$、$R^{11}$及$R^{12}$係如本文中所定義。舉例而言，在某些實施例中，$R^5$係選自以下結

構：

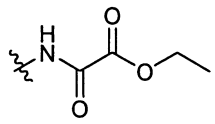


在某些實施例中，R^{10}為H、C_1-C_6烷基、視情況經鹵素取代之$(CH_2)_{0-2}$-苯基，或具有1個環氮原子且視情況具有選自N及O之第二雜原子的5員或6員雜環。

在某些實施例中，R^{11}為H。

在某些實施例中，R^{12}為H。

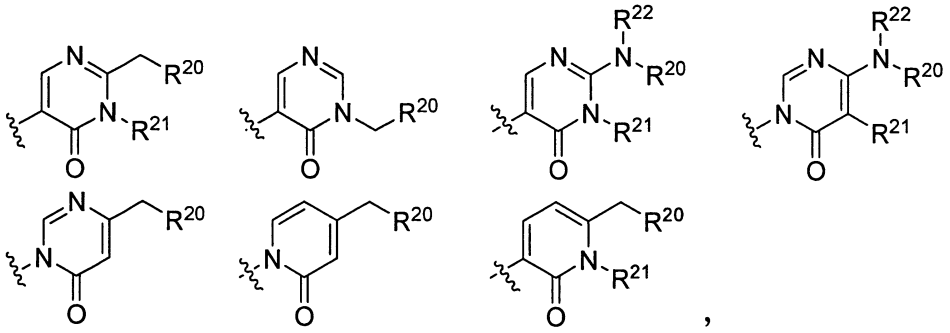
在式I之化合物之某些實施例中，R^5為$NR^{12}C(=O)C(=O)OR^a$，其中R^{12}及R^a係如本文中所定義。舉例而言，在某些實施例中，R^5為



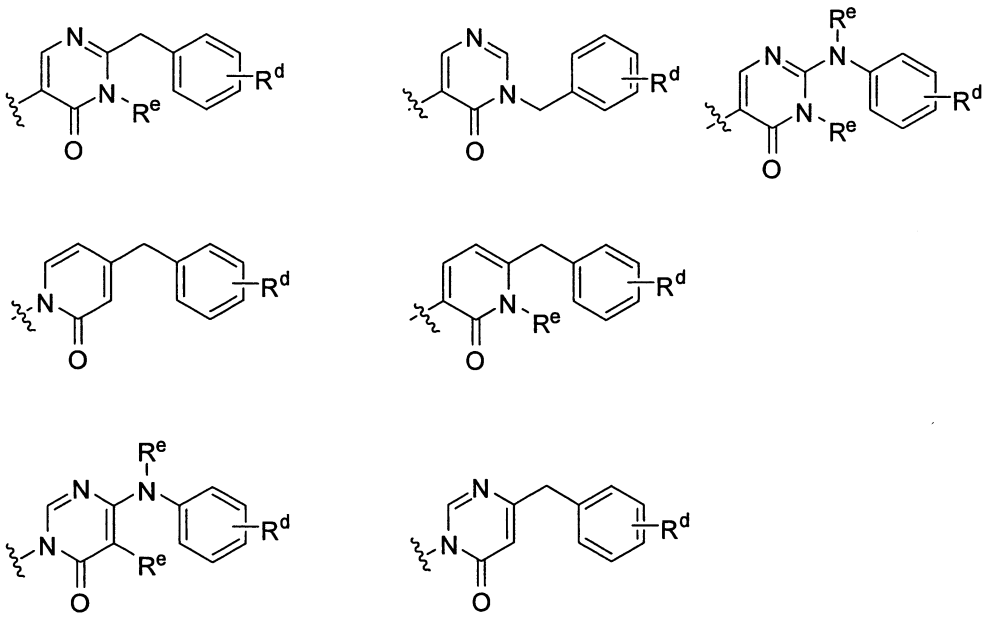
在某些實施例中，R^{12}為H。

在某些實施例中，R^a為C_1-C_6烷基。

在式I之化合物之某些實施例中，R^5為視情況經取代之雜芳基。舉例而言，在某些實施例中，R^5係選自以下結構：



其中R^{20}為烷基、環烷基、芳基或雜芳基，且R^{21}及R^{22}獨立地選自H或烷基，其中該等烷基、環烷基、芳基、雜芳基視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：F、Cl、Br、I及烷基。R^5之例示性實施例包括以下結構：



其中R^d係如本文中所定義且R^e為H或視情況經取代之C_1-C_4烷基。

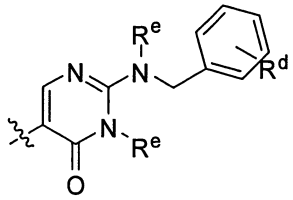
在某些實施例中，該苯基經一個R^d基團取代。

在某些實施例中，R^d為F、Cl、Br、I、SO_2R^c、CN、OR^a、NR^aR^b、$C(=O)NR^aR^b$、$CR^aC(=O)R^b$、C_1-C_{12}烷基、

C_2-C_8烯基、C_6-C_{20}芳基及C_1-C_{20}雜芳基。

在某些實施例中，R^e獨立地為H或C_1-C_4烷基。

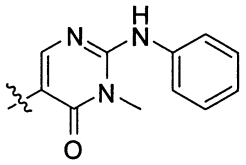
在其他實施例中，R^5為視情況經取代之雜芳基，其係選自以下結構：

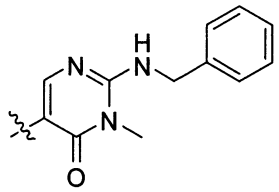


，

其中R^d係如本文中所定義且R^e為H或視情況經取代之C_1-C_4烷基。

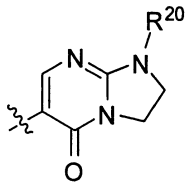
R^5之其他實施例包括以下結構：





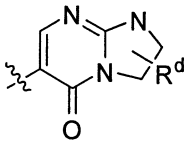
。

在式I之化合物之某些實施例中，R^5為視情況經取代之雜芳基。舉例而言，在某些實施例中，R^5係選自以下結構：



，

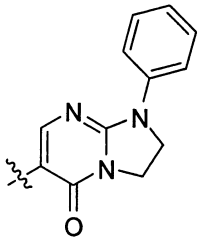
其中R^{20}係如本文中所定義。R^5之例示性實施例包括以下結構：



，

其中R^5視情況經一或多個R^d取代。

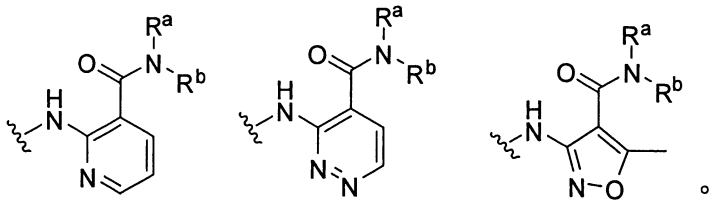
R^5之其他實施例包括以下結構：



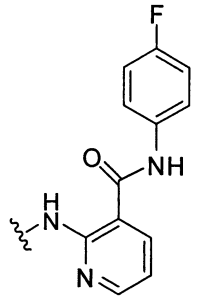
。

在式I之化合物之某些實施例中，R^5為$-NR^{10}R^{11}$，其中R^{10}及R^{11}係如本文中所定義。在某些實施例中，R^{10}為H。在某些實施例中，R^{11}為hetAr，其中hetAr為經取代或未經取代之具有至少一個環氮原子且視情況具有選自N及O之第二環雜原子的5-6員雜芳基。hetAr之實例包括吡啶基、異噁唑基及噻嗪基。在某些實施例中，hetAr經1個或2個獨立地選自C_1-C_6烷基及$C(=O)NR^aR^b$之基團取代。在某些實施例中，R^a為H。在某些實施例中，R^b為視情況經鹵基取代之苯基。在某些實施例中，R^b為C_1-C_6烷基，諸如(但不限於)甲基、乙基或異丙基。在某些實施例中，R^b為具有至少一個氮原子之6員雜芳基環，例如吡啶基。

R^5之例示性實施例包括以下結構：



R^5之特定實施例為以下結構：



。

本發明之另一實施例提供如上文所定義且在實例1-179中命名之式1之化合物。

本發明之雜雙環噻吩化合物可含有不對稱或對掌性中心，且因此以不同立體異構形式存在。希望本發明之化合物之所有立體異構形式，包括(但不限於)非對映異構體、對映異構體及滯轉異構體，以及其諸如外消旋混合物之混合物，形成本發明之部分。

此外，本發明涵蓋所有幾何異構體及位置異構體。舉例而言，若本發明之雜雙環噻吩化合物併入雙鍵或稠環，則順式及反式形式以及其混合物涵蓋於本發明之範疇內。單一位置異構體與位置異構體之混合物(例如得自嘧啶環及吡嗪環之N-氧化)亦均在本發明之範疇內。

在本文中所示之結構中，若未規定任何特定對掌性原子之立體化學，則本發明之化合物涵蓋且包括所有立體異構

體。若以表示特定構型之實心楔形或虛線規定立體化學，則彼立體異構體如此規定且定義。

本發明之化合物可以非溶劑化形式以及與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及其類似物)形成之溶劑化形式存在，且意欲本發明涵蓋溶劑化形式與非溶劑化形式。

本發明之化合物亦可以不同互變異構形式存在，且所有該等形式均涵蓋於本發明之範疇內。術語"互變異構體"或"互變異構形式"係指可經由低能障互變之具有不同能量之結構異構體。舉例而言，質子互變異構體(亦稱為質子移變性互變異構體)包括經由質子遷移而相互轉化，諸如酮-烯醇及亞胺-烯胺異構化。原子價互變異構體包括經由一些鍵結電子之重組而相互轉化。

本發明亦涵蓋經同位素標記本發明之化合物，除一或多個原子經原子質量或質量數與自然界中通常所見之原子質量或質量數不同之原子置換以外，其與本文中所提及之彼等化合物相同。所指定之任何特定原子或元素之所有同位素均涵蓋於本發明之化合物及其用途之範疇內。可併入本發明之化合物中之例示性同位素包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯及碘之同位素，諸如^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{32}P、^{33}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I及^{125}I。本發明之某些經同位素標記之化合物(例如，經^{3}H及^{14}C標記之彼等化合物)適用於化合物及/或受質組織分佈檢定。氚化(^{3}H)及碳-14(^{14}C)同位素因其易於製備及可偵測性而適用。此外，以諸如氘(亦即^{2}H)之較重同位

素取代可提供某些因較高代謝穩定性而得到之治療優點(例如活體內半衰期增加或劑量需求降低)且因此在某些狀況下可為較佳。諸如^{15}O、^{13}N、^{11}C及^{18}F之正電子發射同位素適用於正電子發射斷層攝影法(PET)研究以檢查受質受體佔用率。本發明之經同位素標記之化合物一般可藉由按照類似於下文中之流程及/或實例中所揭示之彼等程序，藉由用經同位素標記之試劑替代未經同位素標記之試劑來製備。

cMET抑制劑化合物之合成

本發明之式I之雜雙環噻吩化合物可經由包括類似於化學技術中所熟知之彼等方法之合成途徑，尤其根據本文中所包含之描述來合成。起始物質一般自諸如Aldrich Chemicals(Milwaukee, WI)之商業來源獲得或易於使用熟習此項技術者所熟知之方法來製備(例如經由一般描述於Louis F. Fieser及Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, 第1-19卷，Wiley, N.Y. (1967-1999版)，或*Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl.版，Springer-Verlag, Berlin，包括增補版(亦經由Beilstein線上資料庫獲得)中之方法來製備)。

在某些實施例中，式I之化合物可易於使用熟知用以製備以下各物之程序來製備：7-胺基取代之噻吩并[3,2-b]吡啶化合物(Boschelli等人(2005) Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 15(21):4681-4684；Boschelli等人(2005) J. Med. Chem. 48(11):3891-3902；Boschelli等人(2004) J.

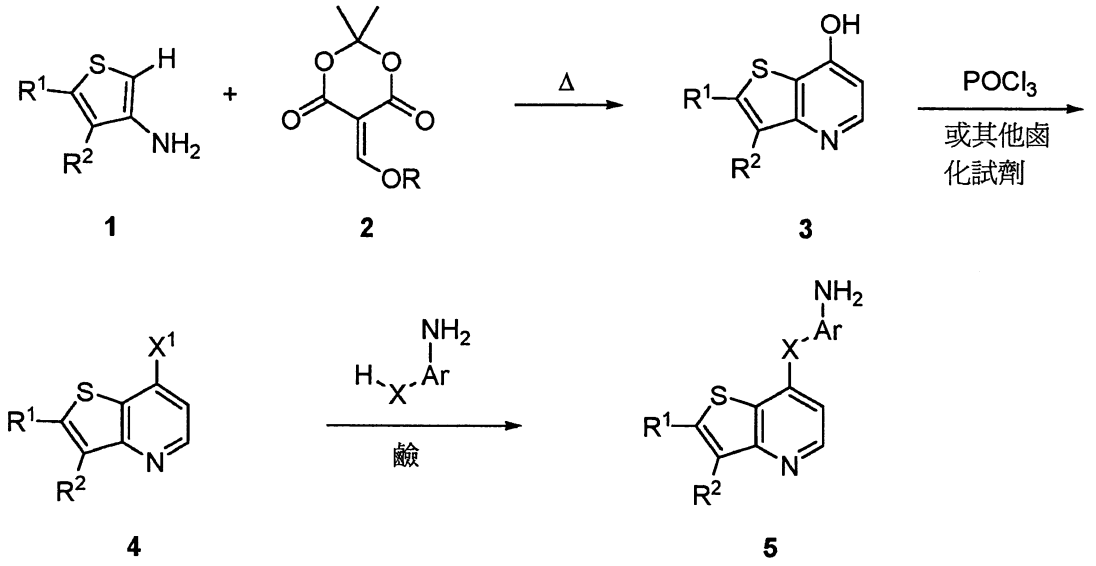
Med. Chem. 47(27):6666-6668；US 2004/0242883；US 2004/0138251；WO 2004/048386；Munchhof等人(2004) Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14(1):21-24；US 6,833,456；Ragan等人(2003) Organic Process Research & Development 7(5):676-683；US 6,492,383；US 2002/0004511；US 6,964,961)；7-氧基取代之噻吩并[3,2-b]吡啶化合物(WO 2005/121125；WO 2005/080377；US 2005/0090509；US 2005/0070508；Boschelli等人(2004) J. Med. Chem. 47(27):6666-6668；US 6,869,962；US 6,833,456；US 2004/0171590)；7-硫基取代之噻吩并[3,2-b]吡啶化合物(US 6,232,320；WO 2000/075145；WO 99/62908)；及其他雜環，其描述於：Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Katrizky及Rees編，Pergamon Press, 1984；Klemm等人(1970) J. Hetero. Chem. 7(2):373-379；Klemm等人(1974) J. Hetero. Chem. 11(3): 355-361；Klemm等人(1976) J. Hetero. Chem. 13:273-275；Klemm等人(1985) J. Hetero. Chem. 22(5):1395-1396；Bisagni等人(1974) Bull. Soc. Chim. Fr. (3-4, Pt. 2):515-518；Frehel等人(1984) Heterocycles 22(5):1235-1247；WO 93/13664；WO 2004/012671；WO 2005/061476；美國申請公開案第2003/0045540號、US 2003/0105089及2004/0024210；及美國專利第5,252,581號、第6,232,320號及第6,579,882號中。

式I之化合物可單獨製備，或以包含至少2種，例如5至1,000種化合物，或10至100種化合物之化合物庫形式製

備。式I之化合物之庫可經由組合式'分離及混合'方法或藉由使用溶液相或固體相化學之多個平行合成，經由熟習此項技術者已知之程序來製備。因此，根據本發明之另一態樣，其提供包含至少2種化合物或其醫藥學上可接受之鹽的化合物庫。

為達成說明之目的，流程1-14展示用於製備本發明之化合物以及關鍵中間物之通用方法。對於個別反應步驟之更詳細描述，請參見以下實例部分。熟習此項技術者應瞭解，可使用其他合成途徑來合成本發明之化合物。儘管在流程中描述且在下文論述特定起始物質及試劑，但其他起始物質及試劑可易於經取代以提供多種衍生物及/或反應條件。此外，經由以下所述之方法製備之多種化合物可進一步根據本揭示案使用熟習此項技術者所熟知之習知化學來改質。

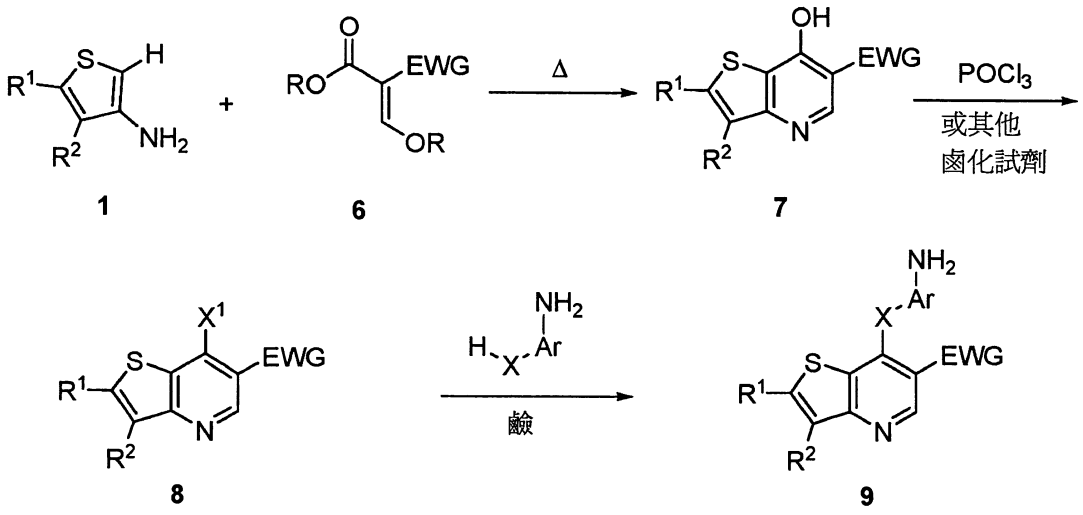
在製備式I之化合物時，可能必需保護中間物之遠端官能基(例如第一胺或第二胺)。對該等保護之需要將視遠端官能基之性質及製備方法之條件而改變。合適之胺基保護基(NH-Pg)包括乙醯基、三氟乙醯基、第三丁氧基羰基(BOC)、苄氧羰基(CBz)及9-芴基亞甲氧基羰基(Fmoc)。對該等保護之需要易於由熟習此項技術者來判定。對於保護基及其使用之一般描述，請參見T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991。



流程1

流程1展示合成適用於合成式I之化合物之中間化合物**5**的通用流程。噻吩并[3,2-*b*]吡啶之合成先前已在WO 99/24440；WO 03/000194A2；WO 03/074529A2中且由Ragan, J. A. *Org. Proc. Res.* **2003**, *7*, 676；及Klemm, L. H.等人*J. Hetero. Chem.* **1984**, *21*, 785加以報導。如流程1中所示，經取代之3-胺基噻吩**1**(R^1及R^2獨立地為H、烷基、烯基、炔基、芳基、鹵素；參見美國專利第6,492,383號；Munchhof, M. J.等人*Tet. Lett.* **2004**, *14*(1), 21-24；Cioffi, C. L.等人*Synlett* **2004**, *5*, 841-845)與米氏酸(Meldrum's acid)之乙烯基醚**2**(R=烷基，諸如甲基或乙基)在加熱後反應得到該3-胺基噻吩之米氏酸烯胺(未展示)。該烯胺可在加熱後環化得到酚**3**，其中R^1及R^2獨立地為H、鹵素、烷氧基、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基等。酚**3**轉化成芳基鹵化物**4**(X^1=鹵素或其他離去基團，諸如三氟甲磺酸酯基等)可經由與適當親電子試劑(例如，$POCl_3$、

草醯氯、NCS/PPh_3、$POBr_3$、NBS/PPh_3、CF_3SO_2Cl/2,6-二甲基吡啶等等)反應來達成。芳基鹵化物**4**經式HX-Ar-NH_2(其中X為O、N或S，且Ar為視情況經取代之芳基或雜芳基環)之化合物的親核取代可使用適當鹼(例如，Cs_2CO_3、NaH、KOt-Bu、DMAP或其類似物)來進行以得到中間物**5**。

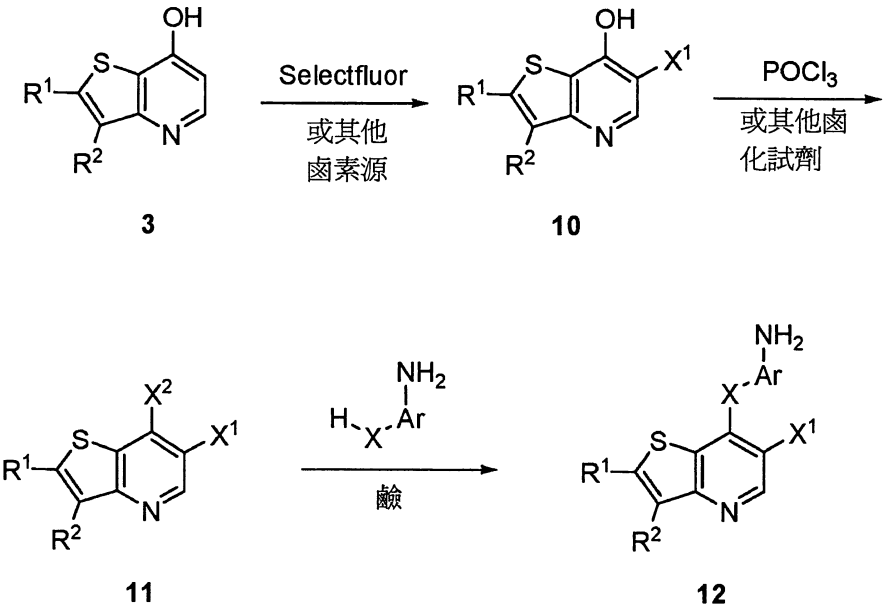


X^1 = 鹵素或其他離去基團

流程2

流程2展示用於合成適用於合成式I之化合物的含有吸電子基團(EWG)之中間物**9**的通用流程。根據流程2，6-取代之噻吩并吡啶**9**可藉由使3-胺基噻吩**1**與含有適當吸電子基團EWG(其中EWG為(例如)羧基、羰基、氰基、磺醯基及其類似基團)之丙二酸酯電子等排體之乙烯基醚**6**(例如，丙二酸二乙酯、2-氰基乙酸乙酯、3-側氧基丁酸乙酯，及其類似物)反應以得到化合物**7**來獲得。類似方法已描述於WO 99/30710中。化合物**7**可進一步以關於流程1所述之類

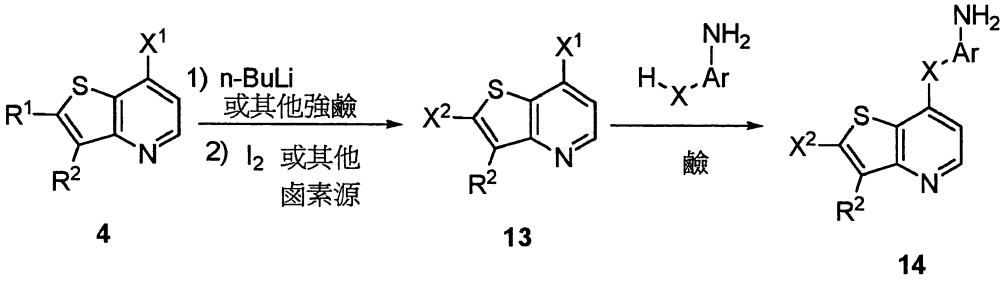
似方式來加工以得到中間物9，其中X、Ar、R^1及R^2係如流程1中所定義。



X^2 = 鹵素或其他離去基團

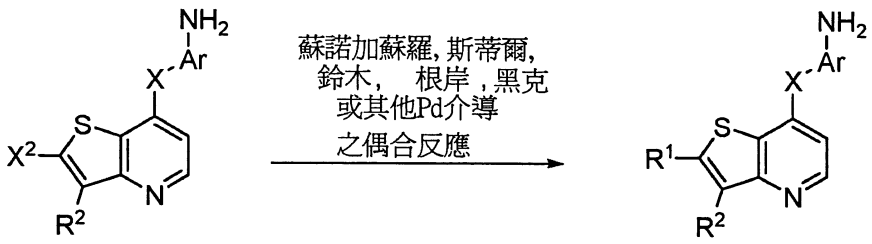
流程3

流程3展示用於合成適用於合成式I之化合物之中間物12的通用流程。如流程3中所示，噻吩并吡啶核之6位上之取代可藉由使化合物3經適當鹵化試劑(例如，Selectfluor、溴、氯及其類似物)鹵化以得到其中X^1為鹵素之化合物10來執行。化合物10可進一步以關於流程1所述之類似方式來加工以得到中間物12，其中X、Ar、R^1及R^2係如流程1中所定義。



流程4

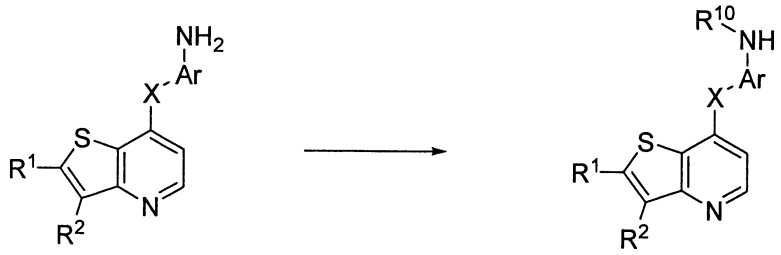
流程4展示用於合成適用於合成式I之化合物之中間物**14**的通用流程。如流程4中所示，噻吩并吡啶核之2位上之取代可藉由以下步驟來達成：使用諸如n-BuLi或其類似物之強鹼使中間物**4**(X^1=鹵素；R^1=H；且R^2=烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、鹵素或烷氧基)金屬化，隨後以適當鹵素源(例如，I_2、Br_2、四氯乙烷或其類似物)中止反應以得到**13**。中間物**13**可進一步以關於流程1所述之類似方式來加工以得到中間物**14**，其中X、Ar及R^2係如流程1中所定義。



14 **15**

流程5

流程5展示用於合成適用於合成式I之化合物之中間物**15**的通用流程。中間物**14**(X^2=溴或碘)可進一步藉由過渡金屬介導之偶合反應(例如，蘇諾加蘇羅(Sonogashira)、斯蒂爾(Stille)、鈴木(Suzuki)、根岸(Negishi)、黑克(Heck)或熟習此項技術者已知的類似偶合反應)在2位上加工以得到中間物**15**，其中R^1為芳基、雜芳基、烷基、烯基、炔基或可經由相關過渡金屬介導之與中間物**14**偶合而併入的其他官能基，且X、Ar及R^2係如流程1中所定義。

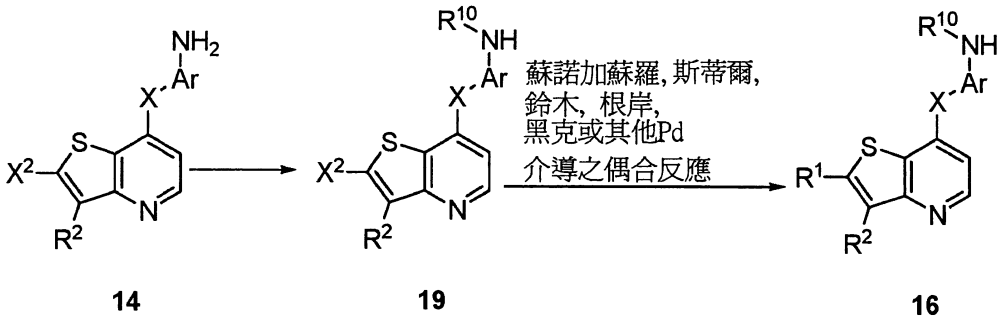


5 16

流程6

流程6展示用於合成醯胺及磺醯胺**16**之通用流程。醯胺**16**可藉由使含有胺基之中間物**5**(如流程1中製備)與含經活化之羧基或磺醯基之試劑(例如，酸氯化物、磺醯氯、聚苯乙烯-2,3,5,6-四氟-4-(甲基胺甲醯基)苯酚(PS-TFP)-羧酸酯、PS-TFP-磺酸酯、胺甲醯氯、異氰酸酯、異硫代氰酸酯、酸酐、氯甲酸酯、HOBt酯、碳化二醯亞胺衍生之*O*-醯基脲或其類似物)且若需要在適當鹼(例如，TEA、DIEA、*N*-甲基嗎啉、吡啶、DMAP或其類似物)存在下反應來製備。舉例而言，其中R^{10}為醯基、硫羰基、胺甲醯基、烷氧羰基或磺醯基之醯胺**16**已經由此方法製備。或者，中間物**5**可藉由還原性烷基化方法轉化成經取代之胺**16**(其中R^{10}=烷基)。中間物**5**亦可根據Buchwald及Hartwig之程序與芳基鹵化物或雜芳基鹵化物偶合以得到經取代之胺**16**，其中R^{10}=芳基或雜芳基。

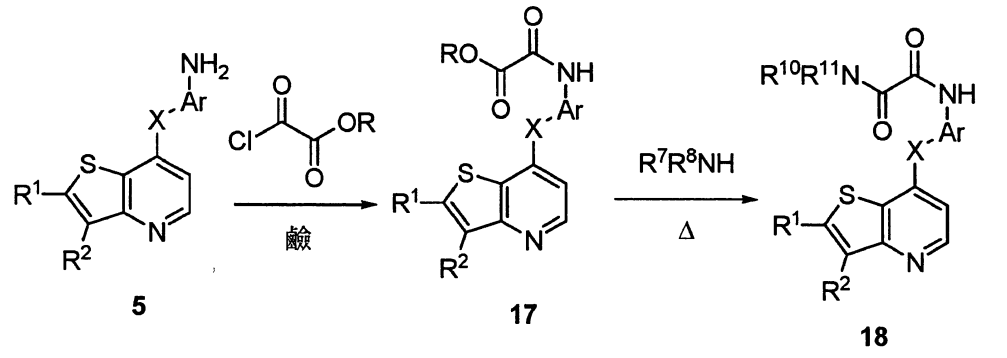
中間化合物**9**、**12**、**14**及**15**可經由關於中間物**5**所述之任何以上方法類似地轉化成相應經取代之胺。



14 19 16

流程7

流程7展示由中間物14(X^2=溴或碘)以兩步方法製備醯胺及磺醯胺16之替代性方法。使用與關於流程6所述之類似含經活化之羧基或磺醯基之試劑使中間物14之胺基得以加工得到醯胺19，其中R^{10}係如流程6中所述。化合物19可藉由Pd介導之偶合(或熟習此項技術者已知的其他過渡金屬介導之偶合條件)使用關於流程5所述之方案來加工以得到醯胺16，其中R^1=芳基、雜芳基、烷基、烯基、炔基或可經由相關過渡金屬介導之與中間物19偶合而併入之其他官能基，且X、Ar及R^2係如流程1中所定義。



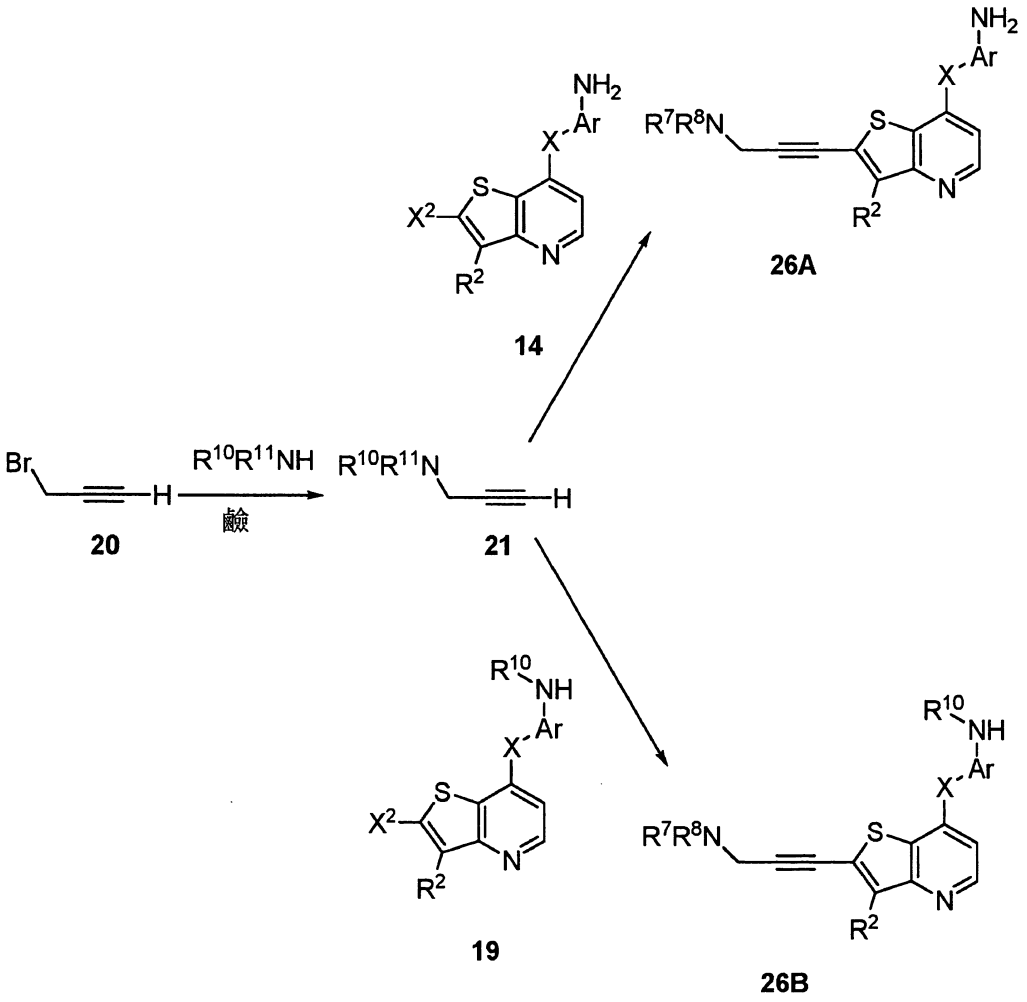
5 17 18

流程8

流程8展示用於合成草醯胺18之通用方法。草醯胺18可

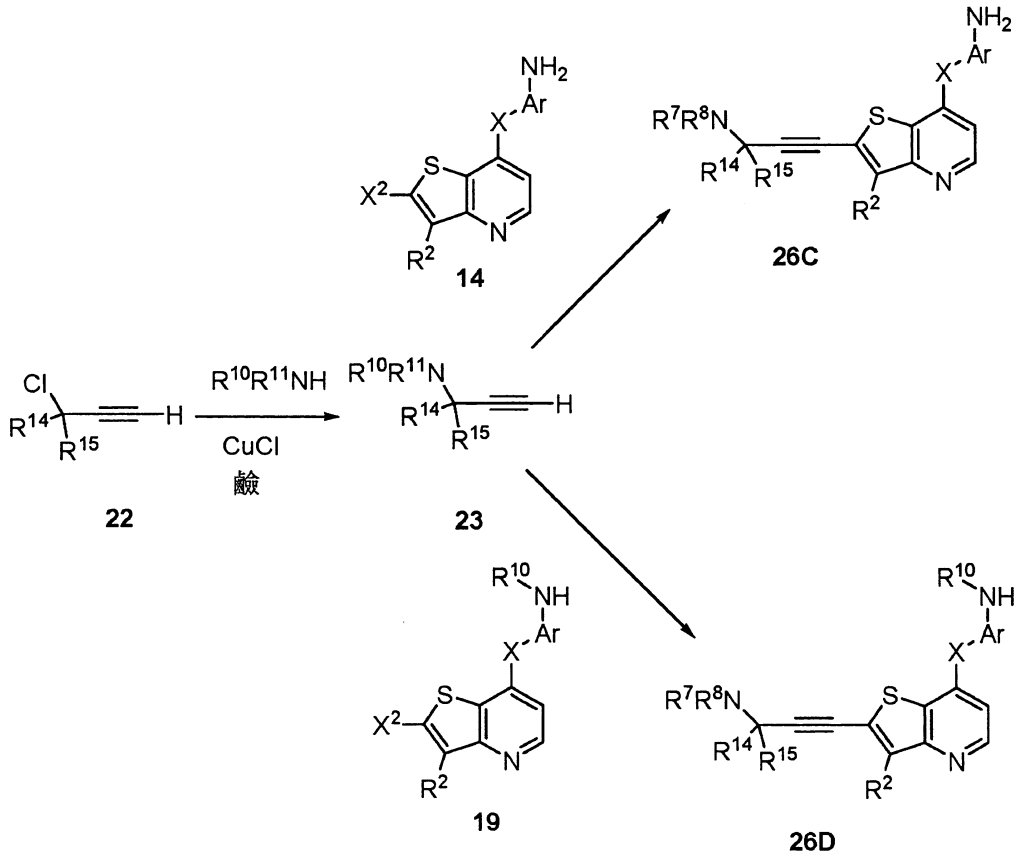
由中間化合物**5**(如流程1中製備)以兩步方法製備。使化合物5之胺基與2-氯-2-側氧基乙酸烷酯(R=甲基、乙基或其他烷基)在適當鹼(例如，TEA、DIEA或其類似物)存在下反應得到草酸酯**17**。將化合物**17**與具有式$R^{10}R^{11}NH$(其中R^{10}及R^{11}獨立地選自H、烷基、芳基及雜芳基，或R^{10}及R^{11}連同其所連接之氮形成雜環)之胺一起加熱得到草醯胺**18**，其中X、Ar、R^1及R^2係如流程1中所定義。

中間化合物**9**、**12**、**14**及**15**可經由關於中間物**5**所述之以上方法類似地轉化成相應草醯胺。



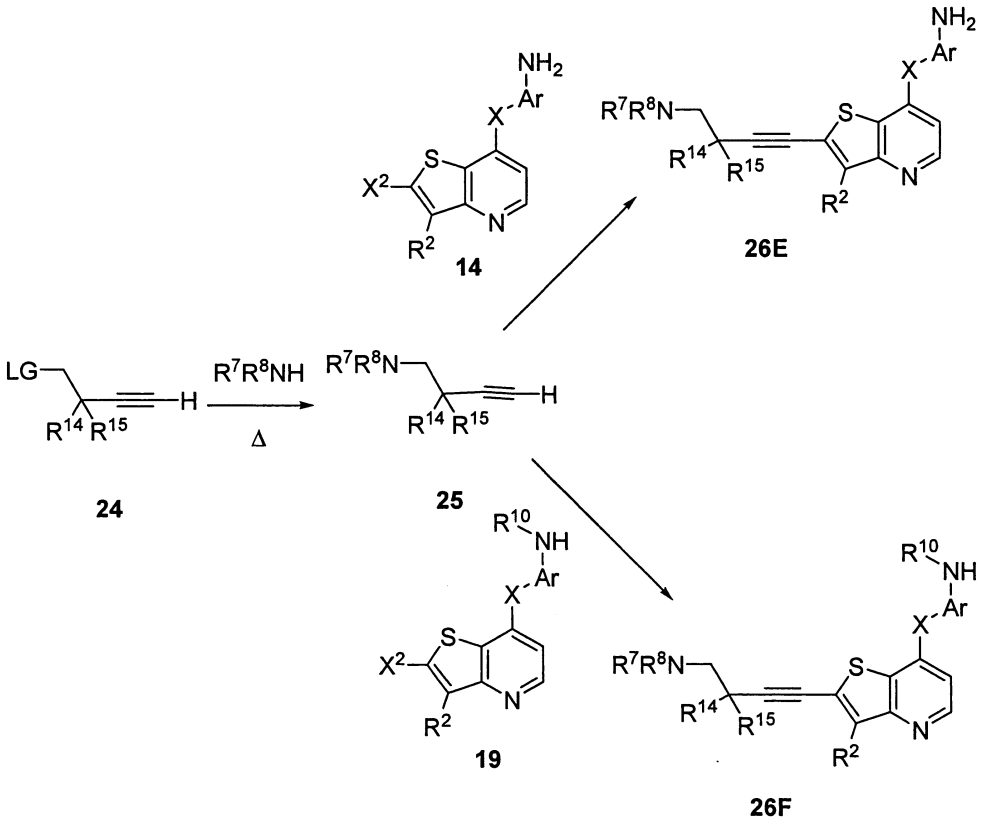
流程9

流程9展示用於合成可用以製備化合物**14**及**19**之炔基化衍生物之炔烴**21**的通用方法。炔丙基胺**21**可藉由使炔丙基溴化物**20**與式$R^{10}R^{11}NH$(其中R^{10}及R^{11}獨立地選自H、烷基、芳基及雜芳基，或R^{10}及R^{11}連同其所連接之氮形成雜環)之胺在適當鹼(Cs_2CO_3或其類似物)存在下反應來製備。對於炔基胺及相關合成之回顧，請參見Booker-Milburn, K.I., *Comprehensive Organic Functional Group Transformations* **1995**, *2*, 1039-1074；及Viehe, H.G., *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1967**, *6*(9), 767-778。隨後可使炔烴**21**與中間物**14**或**19**(經由蘇諾加蘇羅偶合)，根據關於流程5及7所提供之描述進行反應以分別得到化合物**26A**及**26B**，其中X、Ar及R^2係如流程1中所定義。



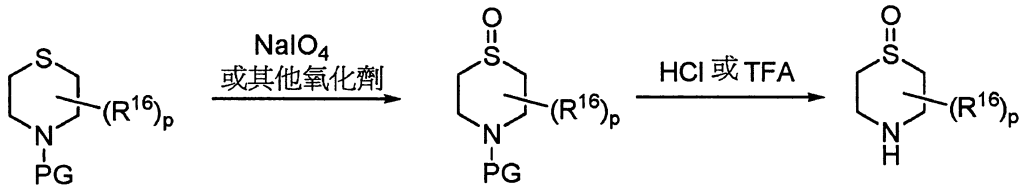
流程10

流程10展示用於合成可用以製備化合物**14**及**19**之炔基化衍生物之炔烴**23**的通用方法。孿二烷基炔丙基胺**23**可使用Zaragoza, F.等人*J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2833所述之方法來製備。根據流程10，孿二烷基氯化物**22**(R^{14}及R^{15}獨立地為甲基、乙基或其他烷基)可與式$R^{10}R^{11}NH$(其中R^{10}及R^{11}獨立地選自H、烷基、芳基及雜芳基，或R^{10}及R^{11}連同其所連接之氮形成雜環)之胺在CuCl及適當鹼(例如TEA或其類似物)存在下反應以得到炔烴**23**。炔烴**23**可與中間物**14**或**19**(經由蘇諾加蘇羅偶合)，根據關於流程5及7所提供之描述進行反應以分別得到化合物**26C**及**26D**，其中X、Ar及R^2係如流程1中所定義。



流程11

流程11展示用於合成可用以製備化合物**14**及**19**之炔基化衍生物之炔烴**25**的通用流程。丁-3-炔-1-胺**25**(其中R^{14}及R^{15}獨立地為H、烷基、芳基、雜芳基，或R^{14}及R^{15}連同其所連接之碳原子形成碳環或雜環)可使用Olomucki, M.等人，*Ann. Chim.* **1960**, *5*, 845所述之方案，由炔烴**24**(LG=甲苯磺酸酯或其他離去基團)與式$R^{10}R^{11}NH$(其中R^{10}及R^{11}獨立地選自H、烷基、芳基及雜芳基，或R^{10}及R^{11}連同其所連接之氮形成雜環)之胺的反應來製備。隨後可使炔烴**25**與中間物**14**或**19**(經由蘇諾加蘇羅偶合)，根據關於流程5及7所提供之描述進行反應以分別得到化合物**26E**及**26F**，其中X、Ar及R^2係如流程1中所定義。



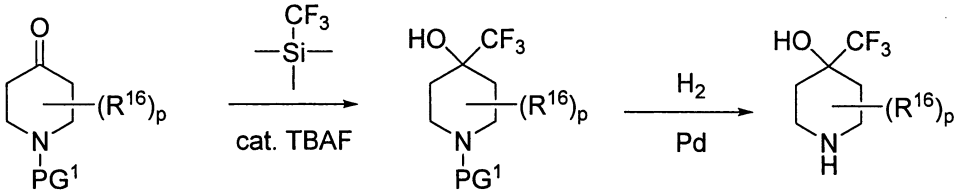
29 **30** **31A**

p = 0-8

流程12

流程12展示用於合成S-側氧基-4-硫雜哌啶**31A**之通用方法，該化合物適於根據關於流程9所述之方案與炔丙基溴化物偶合以得到炔烴**21**。S-側氧基-4-硫雜哌啶**31**可藉由使用$NaIO_4$或類似氧化劑氧化經保護之硫代嗎啉**29**(PG=BOC或其他適當保護基；且每一R^{16}獨立地為烷基、芳基、雜

芳基、碳環、雜環或螺環)以得到化合物**30**來製備。化合物**30**經HCl或TFA之BOC去保護得到胺**31A**。

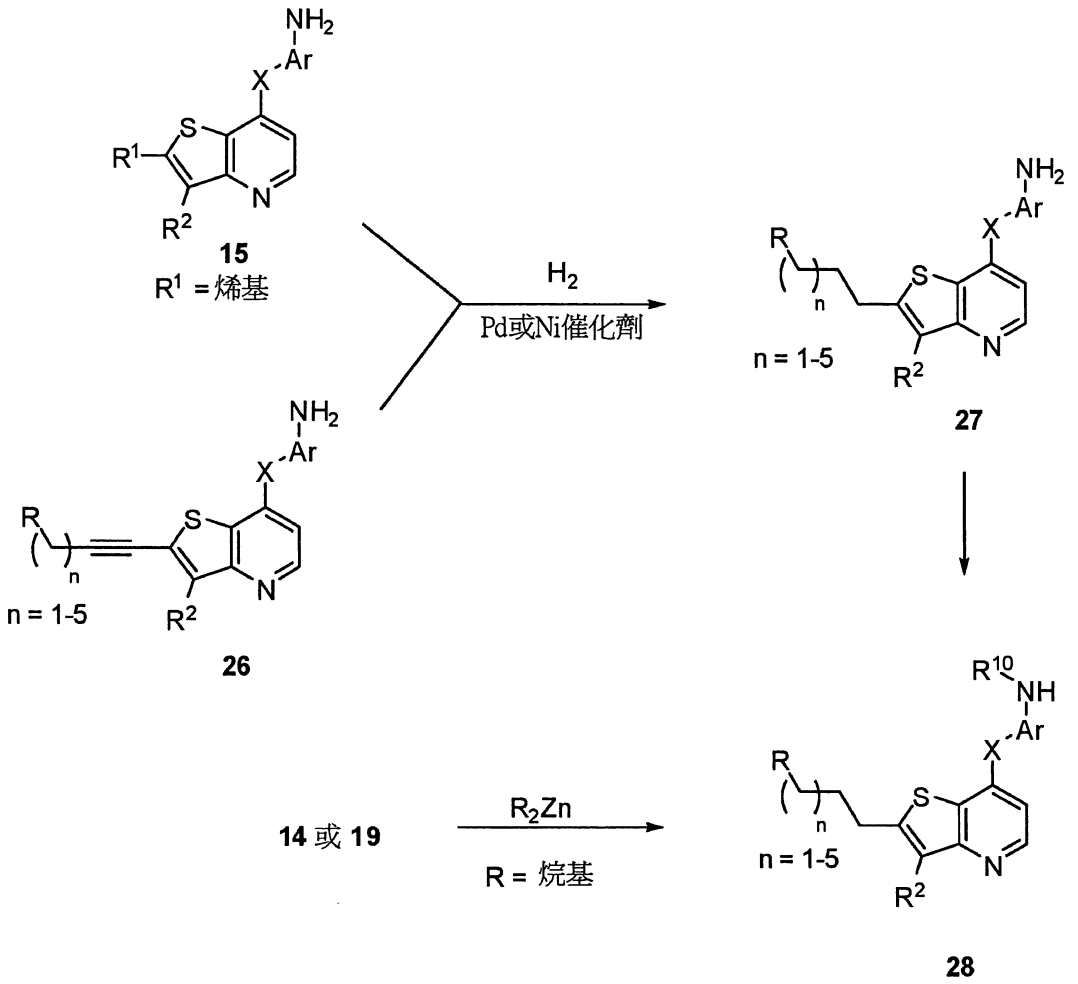


32 **33** **31B**

p = 0-8

流程13

流程13展示用於合成4-(三氟甲基)哌啶-4-醇**31B**之通用方法，該化合物適於根據關於流程9所述之方案與炔丙基溴化物偶合以得到炔烴**21**。4-(三氟甲基)哌啶-4-醇**31B**可藉由使經保護之哌啶-4-酮**32**(PG=CBZ或其他適當保護基；且每一R^{16}獨立地為烷基、芳基、雜芳基、碳環、雜環或螺環)使用三甲基(三氟甲基)矽烷進行TBAF催化之三甲基化以得到化合物**33**來製備。化合物**33**經由Pd催化之氫解而去保護得到胺**31B**。



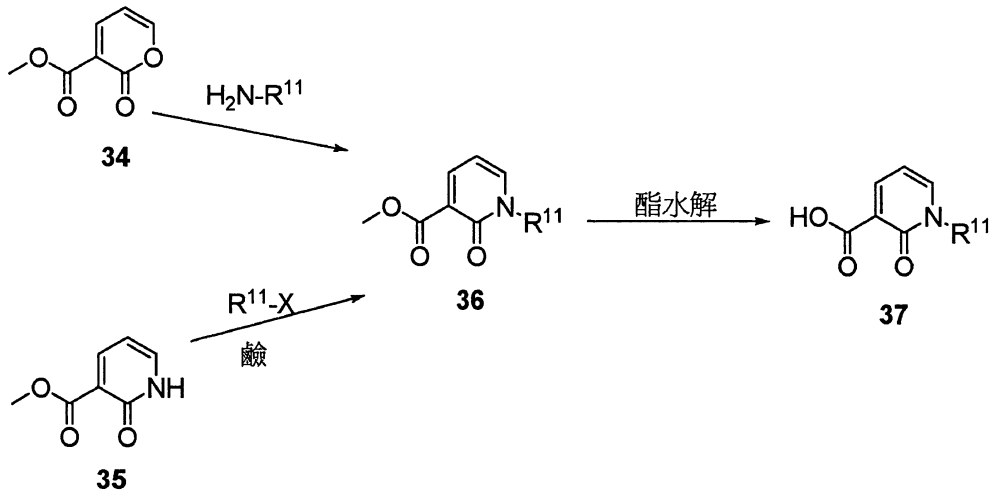
流程14

流程14展示用於合成2-烷基噻吩并吡啶**27**及相應醯胺**28**之若干種途徑。Pd或Ni催化氫化中間物**15**或**26**之雙鍵或參鍵分別得到經烷基取代之噻吩并吡啶**27**(其中R為H、烷基、碳環、雜環、芳基、雜芳基或$R^{10}R^{11}N$)。隨後可使用關於流程6所述之方法將中間物**27**加工成醯胺**28**。

或者，使噻吩并吡啶核之2位經烷基取代可藉由使中間物**14**或**19**與適當烷基鋅試劑R_2Zn根據關於流程5及7所提供之描述進行根岸偶合來達成。

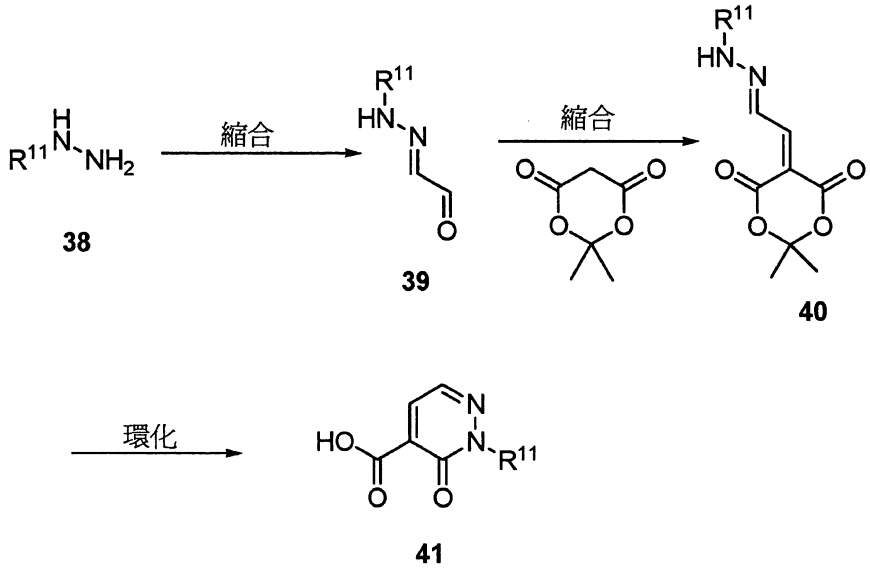
在以上反應中使用中間物14將得到中間物27，可使用關

於流程6所述之方法將該中間物27加工成醯胺28。



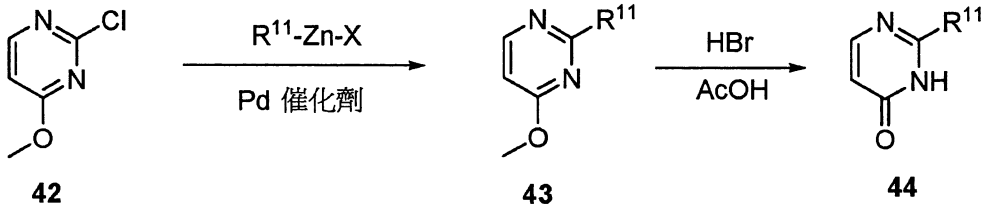
流程15

流程15展示用於製備酸中間物37之途徑。此類型之酸可由相應市售之羧基吡喃酮酯34與適當胺反應，或由市售之羧基吡啶酮酯35經由與適當活化親電子試劑反應，隨後使甲酯36在任一狀況下水解成酸37來製備。隨後可使此等酸與如流程6、7或14中之適當苯胺中間物偶合。

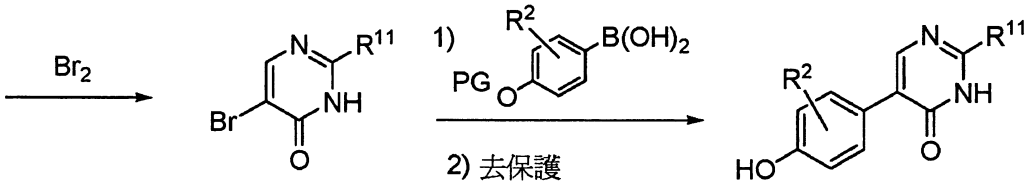


流程16

流程16展示用於根據McNab H.等人*J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 1845所述之通用方法製備酸中間物**41**之途徑。可在諸如在乙酸存在下，在室溫下以標準脫水條件使經取代之肼**38**轉化成亞肼基乙醛**39**。醛/米氏酸縮合產物**40**係在諸如甲苯、苯或二噁烷之合適有機溶劑中在室溫下使用乙酸哌啶鎓作為催化劑來製備。羧酸噠嗪酮**41**係由亞肼基亞乙基**40**藉由在鹼性條件(於甲醇中之甲醇鈉)下在70℃下環化來製備。



42 **43** **44**

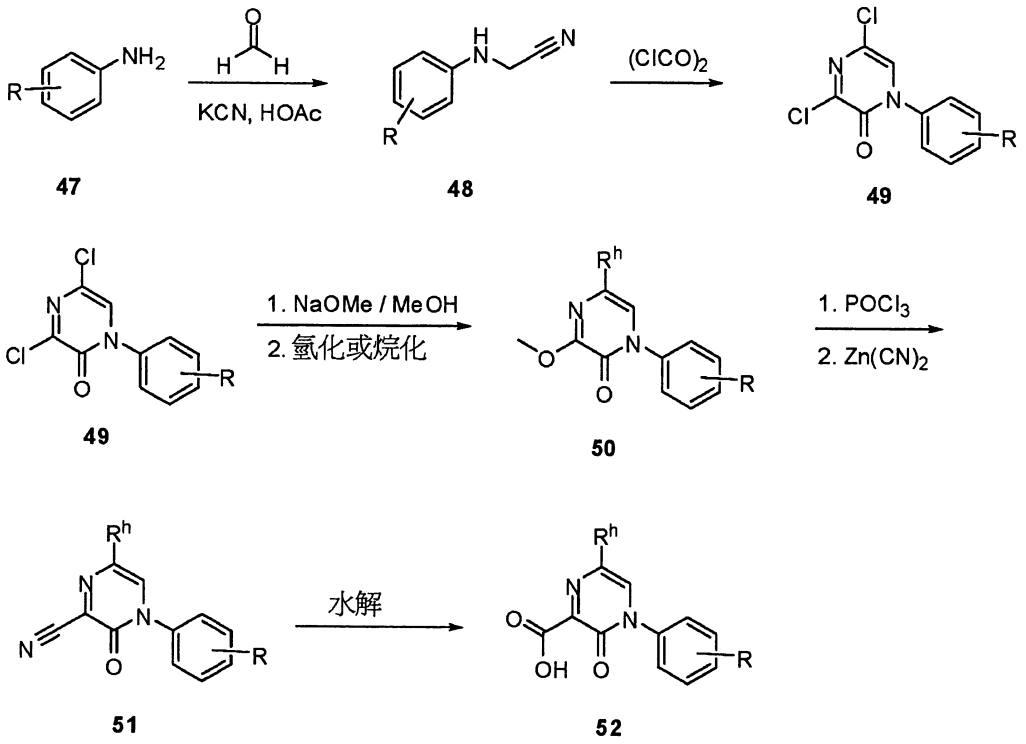


45 **46**

流程17

流程17展示用於製備酚中間物**46**之途徑。使市售之2-氯-4-甲氧基嘧啶**42**與適當鋅試劑及鈀催化劑反應以得到2-取代之4-甲氧基嘧啶**43**。用HBr使甲氧基嘧啶在乙酸中去保護得到2-取代之嘧啶酮**44**。5位上溴化得到嘧啶酮中間物**45**。**45**與適當硼酸之鈴木偶合得到雙環中間物，該雙環中間物在酚最終去保護之後得到中間物**46**，可使中間物**46**

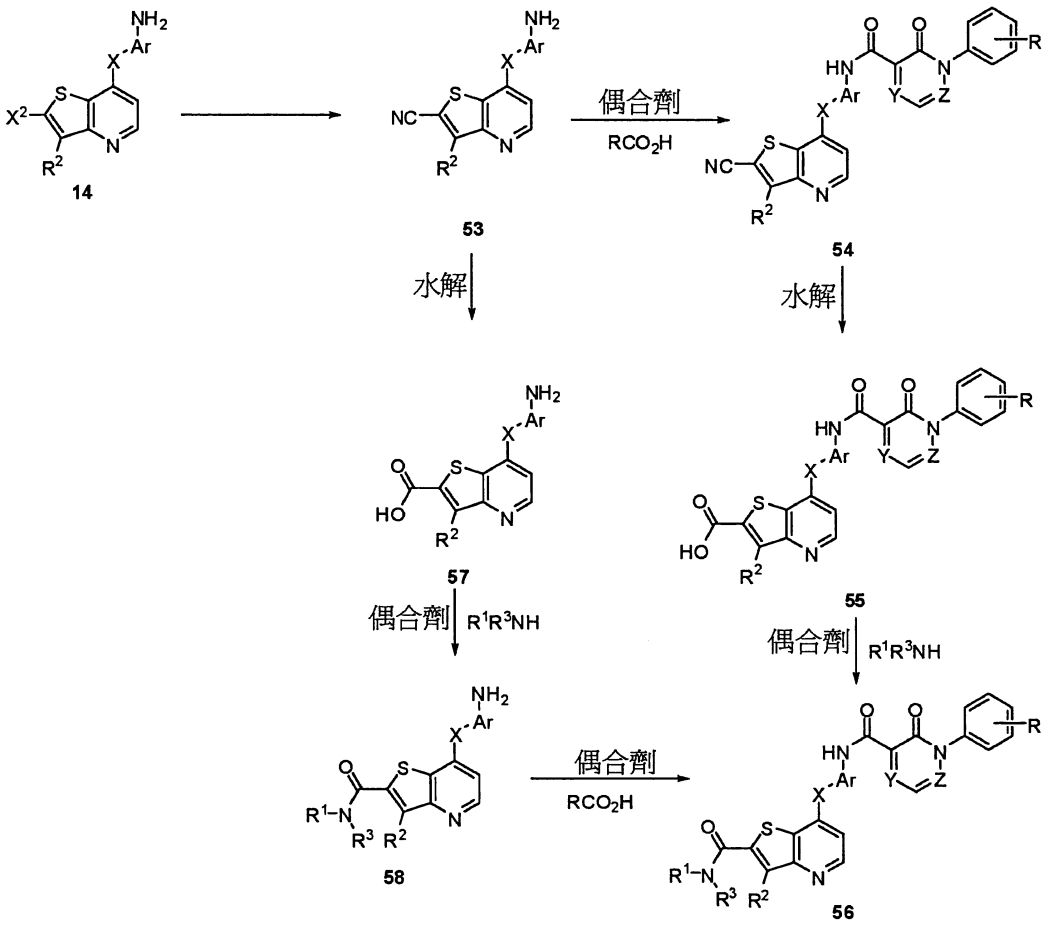
取代苯氧基苯胺衍生物且使其與如流程1、2、3及4中之適當核中間物反應。



流程18

流程18展示用於由關鍵中間物**51**製備吡嗪酮酸中間物**52**(其中R^h獨立地選自H、烷基、環烷基、雜環或雜芳基)之途徑，中間物**51**可根據M. Tutonda等人，Tetrahedron, **1990**, 46, 5715所述之通用方法來製備。可使用諸如KCN及甲醛於乙酸中在室溫下之標準條件將經取代之苯胺**47**轉化成胺基乙腈化合物**48**。環化產物**49**係以草醯氯於諸如二氯苯之合適有機溶劑中在高溫(100℃)下製備。吡嗪酮**50**可以兩步程序製備。在第一步驟中，將3,5-二氯吡嗪酮**49**於諸如MeOH或THF或MeOH/THF混合物之合適有機溶劑中在

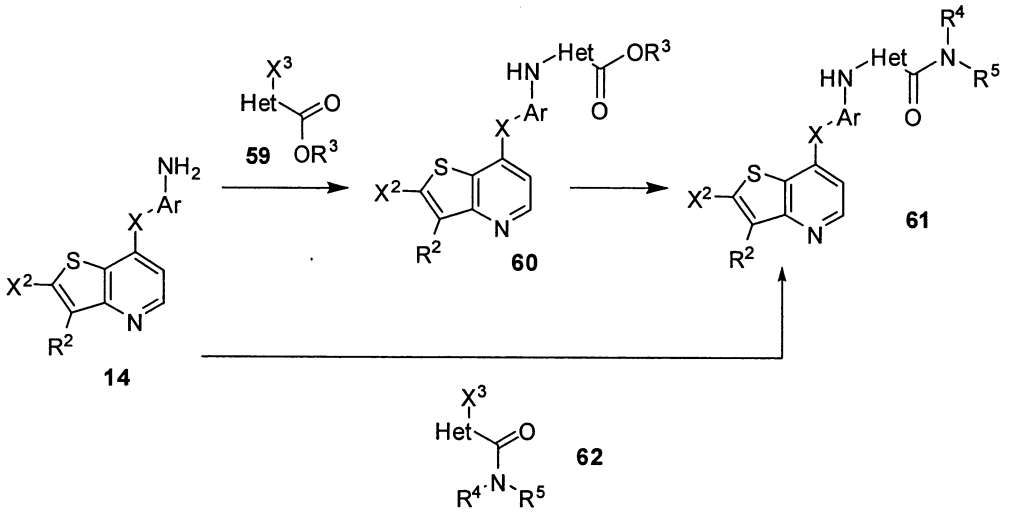
0℃至回流範圍內之溫度下用甲醇鈉處理。較佳地，在室溫下將甲醇鈉添加至二氯吡嗪酮**49**於MeOH中之溶液中。隨後使此混合物回流6小時以產生所要之甲氧基吡嗪酮。在第二步驟中，鈀催化氫化5-氯吡嗪酮得到5-H吡嗪酮**50**。5-氯吡嗪酮中間物至化合物**50**(其中R^h為烷基、環烷基、雜環或雜芳基)之另一轉化可使用鈀介導之交叉偶合條件來達成。腈**51**可由甲氧基吡嗪酮**50**藉由氯化隨後腈化來合成。氯化可以$POCl_3$、亞硫醯氯、草醯氯或PCl_5來達成。較佳地，此轉化以$POCl_3$在DMF作為溶劑在高溫(約90℃)下來達成。腈化可藉由標準條件以$Zn(CN)_2$、使用Pd介導之交叉偶合條件在諸如N-甲基吡咯啶酮(NMP)之合適有機溶劑中在高溫(120℃)下來達成。羧酸吡嗪酮**52**可以三步順序以一鍋式反應製備。在第一步驟中，將腈化合物**51**以純濃H_2SO_4在室溫下處理。將所得醯胺以MeOH處理。隨後使此混合物回流以產生甲酯吡嗪酮中間物。隨後，可藉由在標準條件下使用NaOH或LiOH於標準混合物水性/有機溶劑系統中進行鹼水解來製備所要羧酸吡嗪酮**52**。隨後可使酸**52**與如流程6、7或14中之適當苯胺中間物偶合。



流程19

流程19展示用於由苯胺**14**(如流程4中所述製備)來製備噻吩并吡啶**56**之途徑。苯胺**53**可藉由將**14**以CuCN在諸如DMF之合適有機溶劑中在高溫(160℃)下處理來製備。醯胺**54**(其中Y=CH且Z=N)可使用包括(但不限於)EDCI、HOBt或PyBOP及酸於諸如DMF、THF或二氯甲烷之合適有機溶劑中的標準偶合程序來製備。羧酸**55**可以三步順序以一鍋式反應製備。在第一步驟中，使腈化合物**54**以純濃H_2SO_4在室溫下處理。將所得醯胺以MeOH處理。隨後使此混合物回流3小時以產生甲酯吡嗪酮中間物。隨後，可藉由在標準條件下使用NaOH或LiOH於標準混合物水性/有機溶劑

系統中進行鹼水解製備所要羧酸55。羧酸55可藉由標準方法以如上文關於合成54所述之適當胺轉化成醯胺56。56(其中Y=N且Z=CH或Y=CH且Z=N)亦可由53以三步方法製備。羧酸57可由腈53藉由如上文所述之水解來製備。第一醯胺58可使用標準條件以適當胺製備，隨後第二醯胺56可藉由標準偶合程序以如上述之羧酸來製備。



流程20

流程20展示用於合成適用於合成式I之化合物之中間物61的通用流程。如流程20中所示，將噻吩并吡啶4位苯氧基加工成與胺鍵聯之雜環醯胺可經由可選路徑進行。可使帶有胺基之中間物14與帶有離去基團X^3之雜環酯(59)通常在過渡金屬催化條件或熱條件下反應以得到中間物60。隨後可使用標準酯水解條件，隨後使用標準醯胺鍵形成條件使60轉化以得到中間物61。或者，可使14與帶有離去基團X^3之雜環醯胺(62)通常在過渡金屬催化條件或熱條件下反

應以直接得到中間物**61**。當X^2為適當取代基時，則可將中間物**61**視為最終式I之化合物。若X^2為用於進一步加工之處理點(handle)，則可使中間物**61**經受如(例如)流程7、9、10、11及14中之進一步加工以得到式I之化合物。

分離方法

在每一例示性流程中，可能最好使反應產物彼此分離及/或與起始物質分離。藉由此項技術中之常用技術使每一步驟或一系列步驟之所要產物分離及/或純化(在下文中為分離)至所要均質度。通常該等分離包括多相萃取、自溶劑或溶劑混合物中結晶、蒸餾、昇華或層析。層析可包括許多方法，包括(例如)：逆相及正相；尺寸排外；離子交換；高壓、中壓及低壓液相層析方法及設備；小規模分析；模擬移動床(SMB)及製備薄層層析或厚層層析，以及小規模薄層層析及急驟層析技術。

另一類分離方法包括以經選擇與所要產物、未反應之起始物質、反應副產物或其類似物結合或另外使其可分離之試劑處理混合物。該等試劑包括吸附劑或吸收劑，諸如活性碳、分子篩、離子交換介質或其類似物。或者，該等試劑可為酸(在鹼性物質之狀況下)；鹼(在酸性物質之狀況下)；結合試劑，諸如抗體；結合蛋白；選擇性螯合劑，諸如冠醚；液體/液體離子萃取試劑(LIX)，或其類似物。

根據相關物質之性質選擇適當分離方法。例如，沸點及分子量(蒸餾及昇華中)、存在或不存在極性官能基(層析中)、物質在酸性及鹼性介質中之穩定性(多相萃取中)及其

類似性質。熟習此項技術者將應用最可能達成所要分離之技術。

非對映異構混合物可基於其物理化學性質差異，藉由熟習此項技術者所熟知之方法，諸如藉由層析及/或分步結晶來分離成其個別非對映異構體。對映異構體可藉由以下步驟來分離：藉由與適當光學活性化合物(例如對掌性助劑，諸如對掌性醇或莫希爾氏酸氯化物(Mosher's acid chloride))反應將對映異構混合物轉化成非對映異構混合物，分離該等非對映異構體且將個別非對映異構體轉化(例如水解)成相應純對映異構體。又，本發明之一些化合物可為滯轉異構體(例如，經取代之聯芳基)且將其視為本發明之部分。對映異構體亦可藉由使用對掌性HPLC管柱來分離。

單一立體異構體，例如大體上不含其立體異構體之對映異構體可藉由使用諸如使用光學活性拆分劑形成非對映異構體之方法拆分外消旋混合物來獲得(Eliel, E.及Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994；Lochmuller, C. H., (1975) *J. Chromatogr.*, 113(3):283-302)。本發明之對掌性化合物之外消旋混合物可經由任何合適方法分離及單離，該等方法包括：(1)與對掌性化合物形成離子性非對映異構鹽，且藉由分步結晶或其他方法分離；(2)以對掌性衍生試劑形成非對映異構化合物，分離該等非對映異構體，且轉化成純立體異構體，及(3)直接在對掌性條件下分離大體上純或富集

之立體異構體。參見："Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology, " Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993)。

在方法(1)下，非對映異構鹽可藉由使對映異構性純之對掌性鹼(諸如馬錢子鹼、奎寧、麻黃素、番木鱉鹼、α-甲基-β-苯基乙胺(安非他命(amphetamine))及其類似物)與帶有酸性官能基之不對稱化合物(諸如羧酸及磺酸)反應來形成。可促使非對映異構鹽藉由分步結晶或離子層析來分離。對於分離胺基化合物之光學異構體而言，添加對掌性羧酸或磺酸(諸如樟腦磺酸、酒石酸、扁桃酸或乳酸)可形成非對映異構鹽。

或者，經由方法(2)，使欲拆分之基質與對掌性化合物之一種對映異構體反應以形成非對映異構對(E.及Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994，第322頁)。可藉由使不對稱化合物與對映異構性純之對掌性衍生試劑(諸如蓋基衍生物)反應形成非對映異構化合物，隨後分離該等非對映異構體且水解以得到純或富集之對映異構體。測定光學純度之方法包括製備該外消旋混合物之對掌性酯，諸如蓋基酯，例如(-)氯甲酸蓋酯(在鹼存在下)或Mosher酯，乙酸α-甲氧基-α-(三氟甲基)苯酯(Jacob III. *J. Org. Chem.*, (1982) 47:4165)，及對^{1}H NMR譜分析兩種滯轉異構對映異構體或非對映異構體之存在。滯轉異構化合物之穩定非對映異構體可藉由正相及逆相層析按照分離滯轉異構萘基-異喹啉之方法(WO

96/15111)來分離及單離。經由方法(3)，兩種對映異構體之外消旋混合物可藉由層析使用對掌性固定相來分離("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough，編，Chapman and Hall, New York；Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513:375-378)。富集或純化之對映異構體可經由用以區別其他具有不對稱碳原子之對掌性分子之方法(諸如光學旋轉及圓二色性)而得以區別。

生物學評估

可能經由許多直接及間接偵測方法來測定式I之化合物之cMet激酶活性的活性。用於測定cMet激酶活性之檢定之一實例係基於酶聯免疫吸附檢定(ELISA)。該檢定包括於檢定緩衝液中的式I之化合物、cMet(His-標記重組人類Met(胺基酸974-末端)，由桿狀病毒表現)及ATP，如實例106中所述。

在MKN45細胞中，式I之cMet抑制劑之活性係由如實例107中所述之活體外螢光檢定來測定。

製備、表徵本文中所述之例示性化合物，且檢定其cMet結合活性及活體外抗腫瘤細胞活性。cMet結合活性之範圍為小於1 nM至約10 μM。本發明之某些例示性化合物具有IC_{50}值小於10 nM之cMet結合活性。本發明之某些化合物具有IC_{50}值小於100 nM之MKN45細胞基活性。

式I之化合物之投與

本發明之化合物可由適於欲治療之病狀之任何途徑投與。合適途徑包括經口、非經腸(包括皮下、肌內、靜脈

內、動脈內、皮內、胸內及硬膜外)、經皮、直腸、經鼻、局部(包括口腔及舌下)、陰道、腹膜內、肺內及鼻內。對於局部免疫抑制性治療而言，該等化合物可藉由病灶內投與(包括灌注或另外使移植物在移植之前與抑制劑接觸)投與。應瞭解，較佳途徑可隨(例如)接受者之病狀而改變。若經口投與化合物，則其可用醫藥學上可接受之載劑或賦形劑調配為丸劑、膠囊、錠劑等。若非經腸投與化合物，則其可用醫藥學上可接受之非經腸媒劑調配且調配為單位劑量可注射形式，如以下詳述。

以式I之化合物進行治療之方法

本發明之化合物適用於治療例如(但不限於)以受體酪胺酸激酶(RTK)(例如cMet激酶)之過度表現為特徵之彼等疾病、病狀及/或病症。因此，本發明之另一態樣包括治療或預防可藉由抑制受體酪胺酸激酶(RTK)(包括c-Met)來治療或預防之疾病或病狀的方法。在一實施例中，該方法包含對需要其之哺乳動物投與治療有效量之式I之化合物或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝物或醫藥學上可接受之鹽或前藥。

可根據本發明之方法治療的疾病及病狀包括(但不限於)：患者之癌症、中風、糖尿病、肝腫大、心血管疾病、阿茲海默氏病、囊腫性纖維化、病毒性疾病、自體免疫疾病、動脈粥樣硬化、再狹窄、牛皮癬、過敏症、炎症、神經病症、激素相關疾病、與器官移植有關之病狀、免疫缺乏病症、破壞性骨骼病症、增生性病症、感染性疾

病、與細胞死亡有關之病狀、凝血酶誘發之血小板凝集、慢性骨髓性白血病(CML)、肝病、與T細胞活化有關之病理性免疫病狀，及CNS病症。在一實施例中，以式I之化合物及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑治療人類患者，其中該式I之化合物係以可偵測性抑制cMet激酶活性之量存在。

可根據本發明之方法治療之癌症包括(但不限於)：乳腺癌、卵巢癌、子宮頸癌、前列腺癌、睾丸癌、泌尿生殖道癌、食道癌、喉癌、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、胃癌、皮膚癌、角化棘皮瘤、肺癌、表皮樣癌瘤、大細胞癌瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞癌瘤、肺腺癌、骨癌、結腸癌、腺瘤、胰腺癌、腺癌、甲狀腺癌、濾泡性癌瘤、未分化之癌瘤、乳頭狀癌瘤、精原細胞瘤、黑素瘤、肉瘤、膀胱癌瘤、肝癌瘤及膽道癌、腎癌瘤、骨髓病症、淋巴病症、毛狀細胞癌、口腔及咽(口部)癌、唇癌、舌癌、嘴癌、咽癌、小腸癌、結腸-直腸癌、大腸癌、直腸癌、腦及中樞神經系統癌症、霍奇金氏(Hodgkin's)病及白血病。

可根據本發明之方法治療之心血管疾病包括(但不限於)：再狹窄、心臟肥大、動脈粥樣硬化、心肌梗塞及充血性心臟衰竭。

可根據本發明之方法治療之神經退化性疾病包括(但不限於)：阿茲海默氏病、帕金森氏病(Parkinson's disease)、肌萎縮性側索硬化、亨丁頓氏病(Huntington's disease)及

大腦局部缺血，及由創傷性損傷、麩胺酸神經毒性及低氧引起的神經退化性疾病。

可根據本發明之方法治療之發炎疾病包括(但不限於)：類風濕性關節炎、牛皮癬、接觸性皮炎及延遲性過敏反應。

本發明之另一態樣提供用於治療例如罹患本文所述之疾病或病狀之人類的哺乳動物之該等疾病或病狀的本發明之化合物。亦提供本發明之化合物在製備用於治療罹患本文中所述之疾病及病狀之溫血動物(諸如哺乳動物，例如人類)的該等病症之藥物中之用途。

醫藥調配物

為將本發明之化合物用於治療性治療(包括預防性治療)哺乳動物(包括人類)，通常根據標準醫藥規範將其調配成醫藥組合物。根據本發明之此態樣，其提供包含與醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑締合的本發明化合物之醫藥組合物。

典型調配物係藉由將本發明之化合物與載劑、稀釋劑或賦形劑混合來製備。合適之載劑、稀釋劑及賦形劑為熟習此項技術者所熟知且包括諸如以下之物質：碳水化合物、蠟、水溶性及/或可膨脹性聚合物、親水性或疏水性物質、明膠、油、溶劑、水及其類似物。所用之特定載劑、稀釋劑或賦形劑將視應用本發明之化合物之方式及目的而定。溶劑一般係根據熟習此項技術者認為投與哺乳動物安全(GRAS)之溶劑來選擇。一般而言，安全溶劑為無毒水

性溶劑(諸如水)及其他可溶或可混溶於水中之無毒溶劑。合適之水性溶劑包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如，PEG 400、PEG 300)等及其混合物。調配物亦可包括一或多種緩衝劑、穩定劑、界面活性劑、濕潤劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧化劑、避光劑、助流劑、加工助劑、著色劑、甜味劑、加香劑、調味劑及其他已知添加劑以提供藥物(亦即本發明之化合物或其醫藥組合物)之美觀呈現或有助於製造醫藥產品(亦即藥物)。

調配物可使用習知溶解及混合程序來製備。舉例而言，在上述賦形劑中之一或多者的存在下，將主體藥物(亦即本發明之化合物)或穩定化形式之化合物(例如與環糊精衍生物或其他已知錯合劑之錯合物)溶解於合適溶劑中。通常將本發明之化合物調配成醫藥劑型以提供可易於控制之藥物劑量且使得患者能夠順應指定療法。

所應用之醫藥組合物(或調配物)可根據投與藥物所用之方法而以多種方式封裝。大體而言，用於分配之物件包括具有呈適當形式之醫藥調配物置於其中之容器。合適之容器為熟習此項技術者所熟知且包括諸如以下之物質：瓶(塑膠瓶及玻璃瓶)、藥囊、安瓿、塑膠袋、金屬筒及其類似物。該容器亦可包括防止不當開啟(tamper-proof)之組件以防止不慎接觸該包裝之內容物。此外，容器具有置於其上描述該容器之內容物之標籤。該標籤亦包括適當警示。

本發明之化合物之醫藥調配物可經製備以用於多種投藥途徑及投藥類型。舉例而言，具有所要純度之式I之化合

物可視情況與醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑、賦形劑或穩定劑混合(Remington's Pharmaceutical Sciences (1980)第16版，Osol, A.編)，呈凍乾調配物、研磨粉末或水溶液形式。調配可藉由在周圍溫度下在適當pH下且以所要純度與生理學上可接受之載劑(亦即在所用劑量及濃度下對接受者無毒之載劑)混合的方式進行。調配物之pH值主要視化合物之特定用途及濃度而定，但可能在約3至約8之範圍內。於pH值為5之乙酸鹽緩衝液中之調配物為合適實施例。

本文中所用之抑制性化合物較佳無菌。詳言之，欲用於活體內投與之調配物必須無菌。該等滅菌易於藉由經由無菌濾膜過濾來達成。

該化合物通常可以固體組合物、凍乾調配物或水溶液形式儲存。

本發明之醫藥組合物將以符合良好醫藥規範之方式(亦即量、濃度、時程、過程、媒劑及投藥途徑)來調配、給藥及投與。此情況下之考慮因素包括所治療之特定病症、所治療之特定哺乳動物、個別患者之臨床病狀、病症之誘因、藥劑遞送部位、投藥方法、投藥時程及行醫者已知的其他因素。所欲投與之化合物之"治療有效量"將由該等考慮因素決定，且為預防、改善或治療凝血因子介導之病症所必需之最小量。該量較佳小於對主體有毒性或使得該主體明顯更易出血之量。

一般建議每次給藥非經腸投與之抑制劑之初始醫藥有效

量應在每天每公斤患者體重約0.01-100 mg/kg之範圍內，亦即約0.1 mg/kg至20 mg/kg範圍內，其中所用化合物之典型初始範圍為0.3毫克/公斤/天至15毫克/公斤/天。

可接受之稀釋劑、載劑、賦形劑及穩定劑在所用劑量及濃度下對接受者無毒，且包括緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(諸如氯化十八基二甲基苄基銨；氯化六甲銨；氯苄烷銨、苄索氯銨；苯酚、丁醇或苄醇；對羥基苯甲酸烷酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚)；低分子量(少於約10個殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、雙醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽平衡離子，諸如鈉離子；金屬錯合物(例如，Zn-蛋白質錯合物)；及/或非離子性界面活性劑，諸如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。在膠狀藥物遞送系統(例如脂質體、白蛋白微球體、微乳液、奈米粒子及奈米膠囊)中或在巨乳液中，活性醫藥成份亦可囊封於例如經由凝聚技術或經由界面聚合製備之微囊(分別例如羥甲基纖維素或明膠微囊及聚-(甲基丙烯酸甲酯)微囊)中。該等技術揭示於Remington's Pharmaceutical Sciences第16版，Osol, A.編(1980)中。

可製備式I之化合物之持續釋放製劑。持續釋放製劑之合適實例包括含有式I之化合物之半滲透性固體疏水性聚合物基質，該等基質呈成形物件(例如薄膜或微囊)形式。持續釋放基質之實例包括聚酯、水凝膠(例如，聚(2-羥基乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚乳酸交酯(美國專利第3,773,919號)、L-麩胺酸與γ-乙基-L-麩胺酸酯之共聚物、不可降解性乙烯-乙酸乙烯酯、可降解性乳酸-乙醇酸共聚物，諸如LUPRON DEPOT™(包含乳酸-乙醇酸共聚物及乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)之可注射微球體)及聚-D-(-)-3-羥基丁酸。

調配物包括適於本文中所詳述之投藥途徑之彼等調配物。該等調配物可適宜地以單位劑型存在且可經由藥劑技術中所熟知之任何方法製備。技術及調配物一般見於*Remington's Pharmaceutical Sciences*(Mack Publishing Co., Easton, PA)中。該等方法包括使活性成份與構成一或多種配合劑之載劑締合的步驟。一般而言，調配物係藉由以下步驟來製備：使活性成份與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均一且密切締合，及隨後若需要使產品成形。

適於經口投與之式I之化合物之調配物可以製備成諸如丸劑、膠囊、扁膠劑或錠劑之每一者含有預定量式I之化合物的離散單位形式。

壓縮錠劑可藉由在合適機器中壓縮呈諸如粉末或顆粒之自由流動形式之視情況與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、表面活性劑或分散劑混合的活性成份來製備。模

製錠劑可藉由將經惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀活性成份之混合物在合適機器中模製來製備。該等錠劑可視情況經包衣或刻痕且視情況經調配以便使得活性成份自其緩慢或受控釋放。

可製備用於經口使用之錠劑、片劑、口含劑、水性或油性懸浮液、可分散性粉末或顆粒、乳液、硬膠囊或軟膠囊(例如明膠膠囊)、糖漿或酏劑。欲用於經口使用之式I之化合物之調配物可根據此項技術已知用於製造醫藥組合物之任何方法來製備且該等組合物可含有一或多種藥劑(包括甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑)以提供可口製劑。含有與適於製造錠劑之醫藥學上可接受之無毒賦形劑混合的活性成份之錠劑可接受。此等賦形劑可為(例如)惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣或碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；成粒劑及崩解劑，諸如玉米澱粉或褐藻酸；黏合劑，諸如澱粉、明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石粉。錠劑可未經包衣或可經由包括微囊封之已知技術包衣以延遲胃腸道中之崩解及吸收且由此提供較長時期內之持續作用。舉例而言，可使用單獨或與蠟一起之延時物質，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

對於治療眼或其他外部組織(例如嘴及皮膚)而言，調配物較佳以含有例如0.075 w/w至20% w/w之量之活性成份的局部軟膏或乳膏形式應用。當調配成軟膏時，活性成份可與石蠟族或水可混溶性軟膏基質一起使用。或者，活性成份可與水包油型乳膏基質一起調配成乳膏。

若需要，則乳膏基質之水相可包括多元醇，亦即具有兩個或兩個以上羥基之醇，諸如丙二醇、丁-1,3-二醇、甘露醇、山梨糖醇、甘油及聚乙二醇(包括PEG 400)及其混合物。局部調配物可需要包括增強活性成份經由皮膚或其他受感染區域吸收或穿透皮膚或其他受感染區域之化合物。該等皮膚穿透增強劑之實例包括二甲亞碸及相關類似物。

本發明之乳液之油相可由已知成份以已知方式構成。儘管該相可僅包含乳化劑，但其需要包含至少一種乳化劑與脂肪或油或與脂肪與油兩者之混合物。較佳地，包括親水性乳化劑連同充當穩定劑之親脂性乳化劑。亦較佳包括油與脂肪。該等乳化劑與或不與穩定劑一起構成所謂之乳化蠟，且該蠟連同油及脂肪構成所謂之乳化軟膏基質，其形成乳膏調配物之油性分散相。適用於本發明之調配物中之乳化劑及乳液穩定劑包括Tween® 60、Span® 80、十六醇硬脂醇、苄醇、十四醇、單硬脂酸甘油酯及月桂基硫酸鈉。

式I化合物之水性懸浮液含有與適於製造水性懸浮液之賦形劑混合之活性物質。該等賦形劑包括懸浮劑，諸如羧甲基纖維素鈉、交聯羧甲纖維素、聚乙烯吡咯酮、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、海藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮、黃芪膠及阿拉伯膠；及分散劑或濕潤劑，諸如天然存在之磷脂(例如卵磷酯)、氧化烯與脂肪酸之縮合產物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)、氧化烯與長鏈脂族醇之縮合產物(例如十七伸乙基氧基十六醇)、氧化烯與衍生自脂肪酸與己醣醇

酐之部分酯的縮合產物(例如聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯)。水性懸浮液亦可含有一或多種防腐劑，諸如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯；一或多種著色劑；一或多種調味劑；及一或多種甜味劑，諸如蔗糖或糖精。

式I之化合物之醫藥組合物可呈無菌可注射製劑形式，諸如無菌可注射水性或油性懸浮液。此懸浮液可根據已知技術使用上文已提及之彼等合適之分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，諸如於1,3-丁二醇中之溶液或製備為凍乾粉末形式。在可接受之媒劑及溶劑中，可使用者為水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。此外，無菌不揮發性油通常可用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可使用任何溫和不揮發性油，包括合成甘油單酸酯或合成甘油二酸酯。此外，諸如油酸之脂肪酸可同樣用於製備注射劑。

可與載劑物質組合以產生單一劑型之活性成份之量將視所治療之主體及特定投藥模式而改變。舉例而言，欲用於經口投與至人類之緩釋型調配物可含有約1 mg至1000 mg與適當及適宜量載劑物質混配之活性物質，該等載劑物質之適當及適宜量可在總組成之約5%至約95%(重量:重量)範圍內改變。醫藥組合物可經製備以提供可易於量測之投藥量。舉例而言，欲用於靜脈輸注之水溶液每毫升溶液可含有約3 μg至500 μg活性成份以使得可以約30 mL/hr之速率輸注合適體積。

適於非經腸投與之調配物包括水性及非水性無菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使得該調配物與所欲接受者之血液等張之溶質；及水性及非水性無菌懸浮液，其可包括懸浮劑及增稠劑。

適於局部投與至眼之調配物亦包括滴眼劑，其中將活性成份溶解或懸浮於合適載劑中，尤其該活性成份之水性溶劑。活性成份較佳以約0.5% w/w至20% w/w，例如約0.5% w/w至10% w/w，例如約1.5% w/w之濃度存在於該等調配物中。

適於在嘴中局部投與之調配物包括口含劑，其包含於通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃芪膠之調味基質中之活性成份；片劑，其包含於諸如明膠及甘油，或蔗糖及阿拉伯膠之惰性基質中之活性成份；及漱口水，其包含於合適液體載劑中之活性成份。

用於直腸投與之調配物可與包含(例如)可可脂或水楊酸鹽之合適基質以栓劑形式呈示。

適於肺內或經鼻投與之調配物具有例如在0.1微米至500微米範圍內之粒徑(包括在介於0.1微米與500微米之間的範圍內之粒徑，以增量微米之粒徑，諸如0.5微米、1微米、30微米、35微米等)，其藉由經由鼻腔快速吸入或藉由經由嘴吸入投與以便到達肺泡囊。合適之調配物包括活性成份之水性或油性溶液。適於氣霧劑或乾粉投與之調配物可根據習知方法製備且可與諸如如下文所述之迄今為止用於治療或預防病症之其他治療劑一起遞送。

適於陰道投與之調配物可以子宮托、棉塞、乳膏、凝膠、糊狀物、泡沫或噴霧調配物形式存在，其除含有活性成份以外還含有諸如此項技術中已知適當之載劑。

可將該等調配物封裝於單位劑量或多劑量容器(例如密封安瓶及小瓶)中，且可儲存於冷凍乾燥(凍乾)條件下，其僅需要在臨用前添加無菌液體載劑(例如水)即可用於注射。即配注射溶液及懸浮液係由先前所述種類之無菌粉末、顆粒及錠劑製備。較佳之單位劑量調配物為含有日劑量或單位日子劑量(如本文中上文所提及)或其適當部分之活性成份的彼等單位劑量調配物。

本發明進一步提供包含至少一種如上文所定義之活性成份連同其獸醫載劑之獸醫組合物。獸醫載劑為適用於投與該組合物之目的之物質且可為固體、液體或氣體物質，其另外在獸醫技術中為惰性或可接受的且與活性成份相容。此等獸醫組合物可非經腸、經口或經由其他所要途徑投與。

亦提供包含可偵測抑制Met激酶活性之量的式I之化合物及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑的組合物。

組合療法

式I之化合物可單獨使用或與用於治療過度增生性病症(例如癌症)之其他治療劑組合使用。在某些實施例中，將式I之化合物與具有抗過度增生特性或適用於治療過度增生性病症(例如癌症)之第二化合物組合於醫藥組合調配物或給藥方案中作為組合療法。該醫藥組合調配物或給藥方

案之第二化合物較佳具有與式I之化合物互補之活性以使得其彼此不產生不利影響。該等分子適於以對所要目的有效之量存在於組合中。在一實施例中，本發明之組合物包含與諸如本文中所述之化學治療劑組合的式I之化合物，或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝物或醫藥學上可接受之鹽或前藥。

組合療法可以同時或相繼方案投與。當相繼投與時，該組合可以兩次或兩次以上投藥來投與。經組合之投藥包括使用單獨調配物或單一醫藥調配物共同投與，及以任一次序連續投與，其中較佳存在兩種(或所有)活性劑同時發揮其生物活性之時期。

適於任何上述共同投與之藥劑之劑量為目前所用之彼等劑量且可因新近鑑別之藥劑及其他化學治療劑或治療之組合作用(協同作用)而降低。

組合療法可提供"協同作用"且顯示"協同效應"，亦即當一起使用活性成份時所達成之效應大於單獨使用該等化合物所產生之效應的和。當活性成份進行如下操作時可獲得協同效應：(1)以組合單位劑量調配物共同調配且同時投與或遞送；(2)藉由以單獨調配物形式交替或平行遞送；或(3)經由一些其他方案。當以交替療法遞送時，當化合物例如藉由以單獨注射器單獨注射而相繼投與或遞送時可獲得協同效應。一般而言，在交替療法期間，有效劑量之每一活性成份相繼(亦即連續)投與，而在組合療法中，有效劑量之兩種或兩種以上活性成份一起投與。

在特定實施例中，在抗癌療法中，式I之化合物或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝物或醫藥學上可接受之鹽或前藥可與諸如本文中所述之彼等其他化學治療劑、激素劑或抗體劑組合，以及與手術療法及放射線療法組合。根據本發明之組合療法因此包含投與至少一種式I之化合物，或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝物或醫藥學上可接受之鹽或前藥，及使用至少一種其他癌症治療方法。在某些實施例中，根據本發明之組合療法包含投與至少一種式I之化合物，或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝物或醫藥學上可接受之鹽或前藥，及至少一種其他醫藥活性化學治療劑。式I之化合物及其他醫藥活性化學治療劑可以單一醫藥組合物一起或單獨投與，當單獨投與時，其可同時或以任意次序相繼進行。該相繼投與可在時間上接近或在時間上遠離。式I之化合物及其他醫藥活性化學治療劑之量及投與之相對時序將經選擇以達成所要組合治療效應。

亦提供包含與選自下列各物之其他治療劑組合的式I之化合物之組合物：抗增生劑、消炎劑、免疫調節劑、神經營養因子、治療心血管疾病之藥劑、治療肝病之藥劑、抗病毒劑、治療血液病症之藥劑、治療糖尿病之藥劑，或治療免疫缺乏病症之藥劑。

式I之化合物之代謝物

本文中所述之式I之雜雙環噻吩化合物之活體內代謝產

物亦處於本發明之範疇內。該等產物可例如因所投與化合物之氧化、還原、水解、醯胺化、去醯胺化、酯化、去酯化、酶促裂解等產生。因此，本發明包括式I之化合物之代謝物，其包括經由包含使本發明之化合物與哺乳動物接觸足以產生其代謝產物之時期的方法所產生之化合物。

代謝產物通常藉由以下步驟得以鑑別：製備本發明之化合物之放射性標記(例如，^{14}C或^{3}H)同位素，將其以可偵測劑量(例如大於約0.5 mg/kg)非經腸投與至諸如大鼠、小鼠、豚鼠、猴之動物或人，使代謝進行足夠長之時間(通常約30秒至30小時)，及將其轉化產物自尿、血液或其他生物樣本中分離。由於此等產物經標記，因此其易於分離(其他藉由使用能夠結合在代謝物中倖存之抗原決定基之抗體來分離)。代謝物結構以習知方式，例如藉由MS、LC/MS或NMR分析來測定。一般而言，代謝物之分析係以與熟習此項技術者所熟知的習知藥物代謝研究相同之方式進行。只要代謝物不以其他方式存在於活體內，則其適用於本發明之化合物之治療給藥的診斷檢定。

式I之化合物之前藥

除式I之化合物以外，本發明亦包括該等化合物之醫藥學上可接受之前藥。前藥包括其中一個胺基酸殘基，或兩個或兩個以上(例如兩個、三個或四個)胺基酸殘基之多肽鏈經由醯胺鍵或酯鍵與本發明之化合物之游離胺基、羥基或羧酸基團共價結合的化合物。該等胺基酸殘基包括(但不限於)20種通常以三個字母符號命名之天然存在之胺基

酸且亦包括磷酸絲胺酸、磷酸蘇胺酸、磷酸酪胺酸、4-羥基脯胺酸、羥基離胺酸、demosine、isodemosine、γ-羧基麩胺酸、馬尿酸、八氫吲哚-2-羧酸、施德丁(statine)、1,2,3,4-四氫異喹啉-3-羧酸、青黴胺、鳥胺酸、3-甲基組胺酸、正纈胺酸、β-丙胺酸、γ-胺基丁酸、cirtulline、高半胱胺酸、高絲胺酸、甲基-丙胺酸、對苯甲醯基苯丙胺酸、苯基甘胺酸、炔丙基甘胺酸、肌胺酸、甲硫胺酸、碸及第三丁基甘胺酸。

亦涵蓋其他類型之前藥。舉例而言，式I之化合物之游離羧基可衍生為醯胺或烷酯。如另一實例，如Advanced Drug Delivery Reviews, (1996) 19:115中所概述，本發明之包含游離羥基之化合物可藉由將該羥基轉化為諸如(但不限於)磷酸酯、半琥珀酸酯基、二甲基胺基乙酸酯基或磷醯基氧基甲基氧基羰基之基團而衍生為前藥。亦包括羥基及胺基之胺基甲酸酯前藥，亦包括羥基之碳酸酯前藥、磺酸酯及硫酸酯。亦涵蓋羥基衍生為(醯基氧基)甲基醚及(醯基氧基)乙基醚，其中該醯基可為視情況經包括(但不限於)醚、胺及羧酸官能基之基團取代之烷酯，或其中該醯基為如上文所述之胺基酸酯。此類型之前藥描述於J. Med. Chem., (1996), 39:10中。更特定實例包括醇基團之氫原子經諸如以下之基團置換：(C_1-C_6)烷醯基氧基甲基、1-((C_1-C_6)烷醯基氧基)乙基、1-甲基-1-((C_1-C_6)烷醯基氧基)乙基、(C_1-C_6)烷氧基羰基氧基甲基、N-(C_1-C_6)烷氧基羰基胺基甲基、琥珀醯基、(C_1-C_6)烷醯基、α-胺基(C_1-C_4)烷醯

基、芳基醯基及α-胺基醯基或α-胺基醯基-α-胺基醯基，其中每一α-胺基醯基獨立地選自天然存在之L-胺基酸、$P(O)(OH)_2$、$-P(O)(O(C_1-C_6)烷基)_2$或糖基(由半縮醛形式之碳水化合物去除羥基所得到之基團)。

式I之化合物之游離胺亦可衍生為醯胺、磺醯胺或磷醯胺。所有此等部分均可結合包括(但不限於)醚、胺及羧酸官能基之基團。舉例而言，前藥可藉由使該胺基中之氫原子經諸如以下之基團置換而得以形成：R-羰基、RO-羰基、NRR'-羰基，其中R及R'各自獨立地為(C_1-C_{10})烷基、(C_3-C_7)環烷基或苄基，或R-羰基為天然α-胺基醯基或天然α-胺基醯基-天然α-胺基醯基；$-C(OH)C(O)OY$，其中Y為H、(C_1-C_6)烷基或苄基；$-C(OY_0)Y_1$，其中Y_0為(C_1-C_4)烷基且Y_1為(C_1-C_6)烷基、羧基(C_1-C_6)烷基、胺基(C_1-C_4)烷基或單-N-(C_1-C_6)烷基胺基烷基或二-N,N-(C_1-C_6)烷基胺基烷基；或$-C(Y_2)Y_3$，其中Y_2為H或甲基，且Y_3為單-N-(C_1-C_6)烷基胺基或二-N,N-(C_1-C_6)烷基胺基、嗎啉基、哌啶-1-基或吡咯啶-1-基。

對於前藥衍生物之其他實例，參見(例如)a)*Design of Prodrugs*, H. Bundgaard編，(Elsevier, 1985)及*Methods in Enzymology*，第42卷，第309-396頁，K. Widder等人編(Academic Press, 1985)；b)*A Textbook of Drug Design and Development*, Krogsgaard-Larsen及H. Bundgaard編，第5章"*Design and Application of Prodrugs,*" H. Bundgaard 第113-191頁(1991)；c)H. Bundgaard, *Advanced Drug*

Delivery Reviews, **8**:1-38 (1992)；d)H. Bundgaard等人，*Journal of Pharmaceutical Sciences*, **77**:285 (1988)；及e)N. Kakeya等人，*Chem. Pharm. Bull.*, **32**:692 (1984)，該等文獻中之每一者均以引用的方式特定併入本文中。

製品

在本發明之另一實施例中，提供含有適用於治療上文所述之病症之物質的製品或"套組"。在一實施例中，該套組包含包括式I之雜雙環噻吩化合物，或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝物或醫藥學上可接受之鹽或前藥的容器。該套組可進一步包含在該容器上或與其相連之標籤或藥品說明書。術語"藥品說明書"用以指通常包括於治療產品之市售包裝內之說明書，其含有與關於該等治療產品使用之適應症、用法、劑量、投藥、禁忌症及/或警告有關的資訊。合適之容器包括(例如)瓶、小瓶、注射器、發泡包裝等。該容器可由諸如玻璃或塑膠之多種材料形成。該容器可容納有效治療病狀之式I之化合物或其調配物且可具有無菌接取端(例如，該容器可為靜脈溶液袋或具有可經皮下注射針刺破之塞子的小瓶)。該組合物中之至少一種活性劑為式I之化合物。標籤或藥品說明書指示該組合物係用於治療諸如癌症之選定病狀。此外，該標籤或藥品說明書可指示所欲治療之患者為患有諸如過度增生性病症、神經退化、心臟肥大、疼痛、偏頭痛或神經創傷性疾病或事件者。在一實施例中，標籤或藥品說明書指示包含式I之化合物之組合物可用以治療由異常

細胞生長所引起之病症。標籤或藥品說明書亦可指示該組合物可用以治療其他病症。或者或另外，該製品可進一步包含包括醫藥學上可接受之諸如注射用抑菌水(BWFI)、磷酸緩衝生理食鹽水、林格氏溶液及右旋糖溶液之緩衝液的第二容器。其可進一步包括就商業及使用者觀點而言需要之其他物質，包括其他緩衝液、稀釋劑、過濾器、針及注射器。

該套組可進一步包含投與式I之化合物及(若存在)第二醫藥調配物之指南。舉例而言，若該套組包含包括式I之化合物之第一組合物及第二醫藥調配物，則該套組可進一步包含將該第一醫藥組合物及該第二醫藥組合物同時、相繼或單獨投與需要其之患者的指南。

在另一實施例中，該等套組適於遞送式I之化合物之固體口服形式，諸如錠劑或膠囊。該套組較佳包括多個單位劑量。該等套組可包括具有按其所要使用次序定位之劑量的卡片。該套組之實例為"發泡包裝"。發泡包裝在封裝工業中熟知且廣泛用於封裝醫藥單位劑型。若需要，則可例如以數字、字母或其他標記之形式或以日程插頁表示治療時程中可投與劑量之日子來提供記憶輔助。

根據一實施例，製品可包含(a)式I之化合物含於其中之第一容器；及視情況之(b)第二醫藥調配物含於其中之第二容器，其中該第二醫藥調配物包含具有抗過度增生性活性之第二化合物。或者或另外，該製品可進一步包含包括醫藥學上可接受之諸如注射用抑菌水(BWFI)、磷酸緩衝生理

食鹽水、林格氏溶液及右旋糖溶液之緩衝液的第三容器。其可進一步包括就商業及使用者觀點而言需要之其他物質，包括其他緩衝液、稀釋劑、過濾器、針及注射器。

在其中該套組包含式I之組合物及第二治療劑之某些其他實施例中，該套組可包含用於含有單獨組合物之容器，諸如經分開之瓶或經分開之鋁箔封包，然而，該等單獨組合物亦可含於單一未經分開之容器內。通常，該套組包含投與單獨組份之指南。當單獨組份較佳以不同給藥形式(例如經口及非經腸)投與，以不同給藥時間間隔投與時，或當處方醫師需要滴定該組合之個別組份時，套組形式尤其有利。

實例

為說明本發明，包括以下實例。然而，應瞭解此等實例並不限制本發明而僅欲提出實施本發明之方法。熟習此項技術者應瞭解，所述化學反應可易於經調適以製備本發明之多種其他cMet抑制劑，且認為用於製備本發明之化合物之替代性方法處於本發明之範疇內。舉例而言，未經例示之根據本發明之化合物的合成可成功地藉由對熟習此項技術者顯而易見的修改，例如藉由適當保護干擾基團，藉由使用此項技術中已知的除所述試劑以外之合適試劑，及/或藉由對反應條件作常規修改來進行。或者，本文中所揭示或此項技術中已知的其他反應將視為適用於製備本發明之其他化合物。

僅展示代表性實例以說明可用於製備本發明之化合物之

代表性化學。

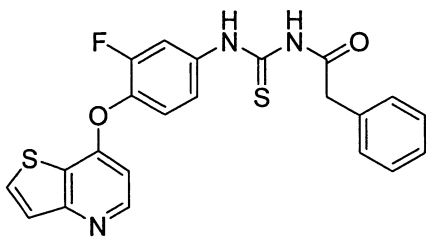
在下述實例中，除非另外規定，否則所有溫度均以攝氏度表示。試劑係自諸如Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI或Maybridge之商業供應商購得，且除非另外規定，否則係在未經進一步純化之條件下使用。

下文所述之反應一般係在氮氣或氬氣之正壓力下或以乾燥管(除非另外規定)在無水溶劑中進行，且反應燒瓶通常裝有用於經由注射器導入基質及試劑之橡膠隔膜。玻璃器具經烘箱乾燥及/或加熱乾燥。

管柱層析係經由具有矽膠管柱之Biotage系統(製造商：Dyax Corporation)或經由二氧化矽SEP PAK®濾筒(Waters)進行。^{1}H NMR譜係經由以400 MHz運作之Varian器具記錄。^{1}H NMR譜係使用氯仿作為標準參照物(7.25 ppm)，以$CDCl_3$、d_6-DMSO、CH_3OD或d_6-丙酮溶液形式獲得(以ppm報導)。當報導峰多重性時，使用以下縮寫：s(單峰)、d(二重峰)、t(三重峰)、m(多重峰)、q(四重峰)、br(寬峰)、dd(雙二重峰)、dt(雙三重峰)。耦合常數(若給出)以赫茲(Hz)報導。

實例1

N-(3-氟-4-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基胺甲硫醯基)-2-苯基乙醯胺之製備



步驟A：7-氯噻吩并[3,2-b]吡啶之製備：在經攪拌之$POCl_3$(28.6 mL，313 mmol)於1,2-二氯乙烷(200 mL)中之溶液中一次性添加市售之呈粉末狀之噻吩并[3,2-b]吡啶-7-醇(94.7 g，626 mmol)。將反應在N_2下回流下攪拌2小時。使用甲苯(3×100 mL)共沸來使混合物濃縮。將深色殘餘物再懸浮於CH_2Cl_2(1 L)中且謹慎添加飽和$NaHCO_3$水溶液(500 mL)。將混合物攪拌30分鐘直至鼓泡停止。分離兩相，且將水相再以CH_2Cl_2(500 mL)萃取。將經組合之有機相乾燥(Na_2SO_4)、過濾且濃縮以得到棕色油，該油靜置之後結晶(38.4 g，71%)。7-氯噻吩并[3,2-b]吡啶亦使用草醯氯來製備(WO 99/24440)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 5 Hz, 1H)。

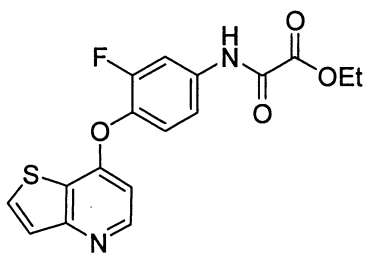
步驟B：3-氟-4-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺之製備：在經攪拌之NaH(0.432 g，18.0 mmol)於DMSO(30 mL)中之懸浮液中謹慎逐份添加4-胺基-2-氟苯酚(1.91 g，15.0 mmol)。將反應在N_2下攪拌15分鐘。添加呈固體狀之7-氯噻吩并[3,2-b]吡啶(2.54 g，15.0 mmol)。將反應加熱至100℃歷時2小時。使反應冷卻至室溫，且謹慎添加水(40 mL)。將懸浮液過濾。將棕色固體以水(2×10 mL)洗滌，且藉由甲苯共沸物(5×20 mL)藉由在50℃下旋轉蒸發來乾燥。使固體自熱甲苯(10 mL)中再結晶以獲得棕色結晶固體(2.64 g，68%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 6 Hz, 1H),

7.04 (t, J = 9 Hz, 1H), 6.51 (m, 3H), 3.83 (br s, 2H)。LRMS (APCI pos) m/e 261 (M+1)。

步驟C：N-(3-氟-4-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基胺甲硫醯基)-2-苯基乙醯胺之製備：在經攪拌之3-氟-4-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(0.105 g，0.403 mmol)於THF(1 mL)中之溶液中添加異硫氰酸2-苯基乙醯酯(0.257 g，1.45 mmol；根據*J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1115-1119所述之程序製備)。將反應在室溫下攪拌4小時。將反應混合物藉由Biotage急驟40矽膠層析，以於己烷中之10-50% EtOAc梯度溶離來部分純化。將產物進一步藉由製備TLC(於CH_2Cl_2中之10% MeOH)純化。產量：18 mg(9%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.55 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.75 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.08-7.50 (m, 7H), 6.54 (d, J = 5 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H)。LRMS (APCI$^-$) m/e 436 (M-1)。

實例2

2-(3-氟-4-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基胺基)-2-側氧基乙酸乙酯之製備

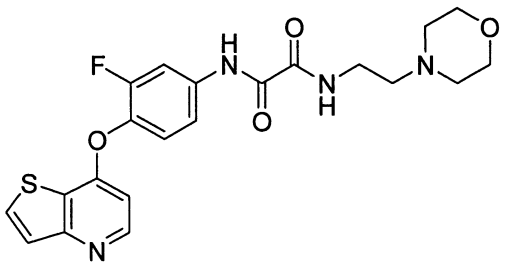


在室溫下在經攪拌之3-氟-4-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧

基)苯胺(實例1，步驟B中製備；0.78 g，3.0 mmol)、三乙胺(0.84 mL，6.0 mmol)及CH_2Cl_2(5 mL)之溶液中逐滴添加2-氯-2-側氧基乙酸乙酯(0.45 g，3.3 mmol)於CH_2Cl_2(1 mL)中之溶液。繼續攪拌15分鐘。將混合物以水(3×5 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。將所得粗物質藉由Biotage急驟40矽膠層析，以30% EtOAc/己烷，隨後1:1 EtOAc/己烷溶離來純化。獲得呈白色粉末狀之產物(656 mg，61%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 4.44 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 1.44 (t, *J* = 7 Hz, 3H)。LRMS (APCI pos) m/e 361 (M+1)。HPLC：99%純度(220 nm)。

實例3

N1-(3-氟-4-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N2-(2-嗎啉基乙基)草醯胺之製備

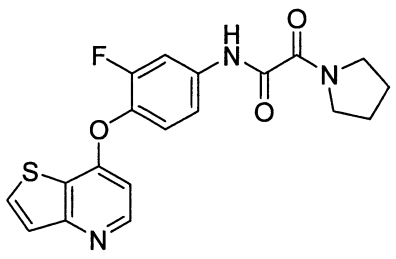


將2-(3-氟-4-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基胺基)-2-側氧基乙酸乙酯(實例2中製備；36 mg，0.10 mmol)及2-嗎

啉基乙胺(65 mg，0.50 mmol)加熱至60℃歷時18小時。將混合物以二乙醚(1 mL)稀釋且過濾。將白色固體以二乙醚(3×2 mL)洗滌。將該固體在高真空下乾燥。獲得呈白色粉末狀之產物(17 mg，38%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.50 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.52 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.50 (m, 4H)。LRMS (ESI pos) m/e 445 (M+1)。HPLC：100%純度(220 nm)。

實例4

N-(3-氟-4-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-側氧基-2-(吡咯啶-1-基)乙醯胺之製備

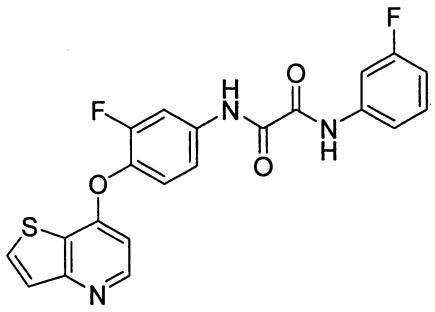


根據實例3之程序由2-(3-氟-4-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基胺基)-2-側氧基乙酸乙酯(實例2；36 mg，0.10 mmol)及吡咯啶(36 mg，0.50 mmol)製備。將產物經由經預填充之Isoelute矽膠管柱(10 g二氧化矽)，以20% EtOAc/己烷、1:1 EtOAc/己烷、2:1 EtOAc/己烷及隨後純EtOAc之梯度溶離來純化。獲得呈白色粉末狀之產物(33 mg，86%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.74 (s, 1H), 8.52 (d,

J = 5 Hz, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.75 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.52 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 3.63 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.91 (m, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 386 (M+1)。HPLC：100%純度(220 nm)。

實例5

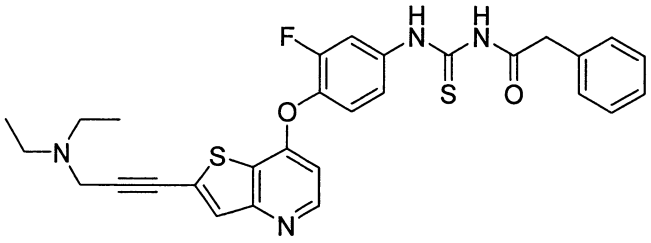
N1-(3-氟-4-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N2-(3-氟苯基)草醯胺之製備



除將反應加熱至100℃歷時18小時以外，根據實例3之程序由2-(3-氟-4-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基胺基)-2-側氧基乙酸乙酯(實例2；36 mg，0.10 mmol)及3-氟苯胺(139 mg，1.25 mmol)製備。將產物藉由製備TLC(1:1 EtOAc/己烷)純化。獲得呈白色粉末狀之產物(7 mg，6%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ + MeOD-d3) δ 8.48 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.83 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.35 (m, 3H), 6.94 (m, 1H), 6.57 (d, *J* = 6 Hz, 1H)。LRMS (ESI pos) m/e 426 (M+1)。HPLC：97%純度(220 nm)。

實例6

N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基胺甲硫醯基)-2-苯基乙醯胺之製備



步驟A：3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺之製備：在N_2下將經劇烈攪拌之7-氯-2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶(5.00 g，14.4 mmol；根據Ragan, J. A. *Org. Proc. Res.* **2003**, *7*, 676所述之程序由7-氯噻吩并[3,2-b]吡啶(實例1，步驟A)獲得)、4-胺基-2-氟苯酚(2.01 g，15.8 mmol)、Cs_2CO_3(4.69 g，14.4 mmol)及DMF(60 mL)之混合物加熱至135℃歷時3小時。使反應冷卻至室溫，以EtOAc(200 mL)稀釋，且以鹽水(3×200 mL)洗滌。將有機相濃縮，且將粗物質經由Biotage 40M矽膠層析系統以2:1 EtOAc/己烷溶離來純化。將產物進一步藉由自1:1 CH_3CN/水(70 mL)之熱混合物中再結晶來純化。濾液獲得另外兩批產物，其與第一批之純度相符。經組合之批次獲得2.35 g(40%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.02 (t, J = 9 Hz, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.47 (m, 2H), 3.84 (br s, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 387 (M+1)。

步驟B：4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡

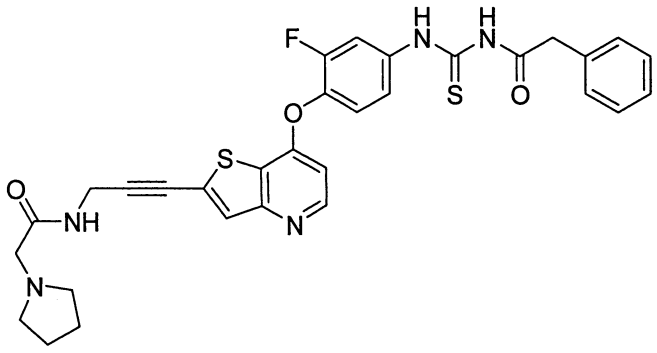
啶-7-基氧基)-3-氟苯胺之製備：使經攪拌之3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(965 mg，2.50 mmol)、N,N-二乙基丙-2-炔-1-胺(417 mg，3.75 mmol)、碘化銅(I)(24 mg，0.125 mmol)、三乙胺(8.7 mL，63 mmol)及THF(20 mL)之混合物以N_2充氣5分鐘，隨後添加肆(三苯基-膦)鈀(0)(144 mg，0.125 mmol)。將經密封之反應加熱至40℃歷時18小時。將混合物濃縮，且隨後藉由Biotage急驟40M矽膠層析系統，以EtOAc溶離，隨後以於EtOAc中之5% MeOH溶離來純化。獲得呈蠟狀固體狀之產物(783 mg，80%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.03 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 6.53 (m, 3H), 3.86 (br s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.73 (q, *J* = 7 Hz, 4H), 1.19 (t, *J* = 7 Hz, 6H)。LRMS (ESI pos) m/e 370 (M+1)。

步驟C：N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基胺甲硫醯基)-2-苯基乙醯胺之製備：在經攪拌之4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯胺(369 mg，1.00 mmol)於1:1甲苯/乙醇(5 mL)中之溶液中添加4 N HCl(0.375 mL，1.50 mmol)於二噁烷中之溶液。隨後一次性添加呈於甲苯(1 mL)中之溶液形式之異硫氰酸2-苯基乙醯酯(886 mg，5.00 mmol；根據*J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1115-1119製備)。在室溫下攪拌30分鐘之後，將反應混合物濃縮。將殘餘物以EtOAc(5 mL)濕磨，且將所得懸浮液攪拌1小時以將大塊搗碎。將黃色懸浮液過濾。使該黃色固體分溶在EtOAc(15

mL)與飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)之間。將相分離，且將水相以EtOAc(2×15 mL)再萃取。將經組合之有機相以鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。將粗物質經由Biotage Horizon系統使用逆相C18管柱(M25尺寸)純化。使用以下梯度[溶劑A=水，溶劑B=CH_3CN]：15-30% B(100 mL)、30-70% B(300 mL)、70-95% B(100 mL)、95-100% B(100 mL)，於96×9 mL管中收集。使殘餘水/CH_3CN與純EtOH(3×20 mL)共沸。獲得呈白色粉末狀之產物(170 mg，31%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.51 (br s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.51 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.32 (m 2H), 7.26 (m, 1H，與氯仿重疊), 6.54 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.67 (q, *J* = 7 Hz, 4H), 1.15 (t, *J* = 7 Hz, 6H)。LRMS (APCI$^-$) m/e 545 (M-1)。HPLC：100%純度(220 nm)。

實例7

1-(3-氟-4-(2-(3-(2-(吡咯啶-1-基)乙醯胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備



步驟A：N-(3-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡

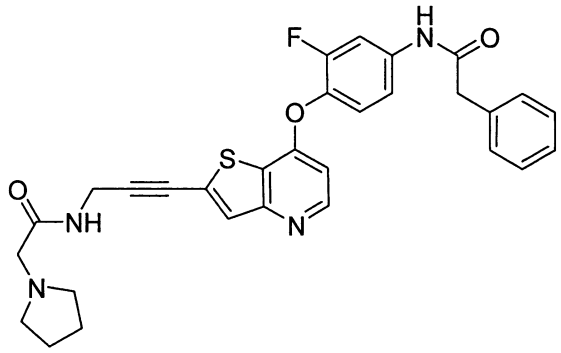
啶-2-基)丙-2-炔基)-2-(吡咯啶-1-基)乙醯胺之製備：除反應在室溫下進行3小時以外，根據實例6，步驟B所述之程序由3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例6，步驟A；72 mg，0.186 mmol)及N-(丙-2-炔基)-2-(吡咯啶-1-基)乙醯胺(34 mg，0.205 mmol；根據WO 04/076412A中所述之方法製備)製備。將產物藉由製備TLC(10% MeOH/CH_2Cl_2)純化。獲得呈蠟狀固體狀之產物(69 mg，65%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.03 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 6.54 (m, 2H), 6.48 (m, 1H), 4.39 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.86 (br s, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.69 (m, 4H), 1.85 (m, 4H)。LRMS (ESI pos) m/e 425 (M+1)。

步驟B：1-(3-氟-4-(2-(3-(2-(吡咯啶-1-基)乙醯胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備：除將粗物質藉由製備TLC(10% MeOH/CH_2Cl_2)純化以外，使用實例6，步驟C所述之程序由N-(3-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)丙-2-炔基)-2-(吡咯啶-1-基)乙醯胺(69 mg，0.163 mmol)製備。獲得呈蠟狀固體狀之產物(2 mg，1%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.51 (br s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.51 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.43 (m, 4H), 7.33 (m, 2H), 7.26 (m, 1H，與氯仿重疊)，6.56 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.31 (br s, 2H), 2.72 (m, 4H), 1.87 (m, 4H)。LRMS (APCI$^-$)

m/e 600 (M-1)。

實例8

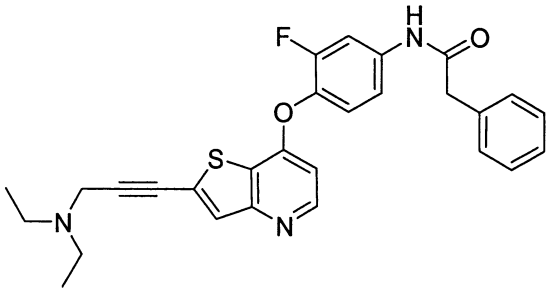
N-(3-氟-4-(2-(3-(2-(吡咯啶-1-基)乙醯胺基)丙-1-炔基)-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-苯基乙醯胺之製備



使用實例6，步驟C所述之程序由N-(3-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)丙-2-炔基)-2-(吡咯啶-1-基)乙醯胺(實例7，步驟A；69 mg，0.163 mmol)與異硫氰酸2-苯基乙醯酯(32 mg，0.179 mmol；根據*J. Org. Chem.* 1964, *29*, 1115-1119製備)之反應獲得作為副產物之標題化合物。粗製物藉製備TLC(10% MeOH/CH_2Cl_2)純化。獲得呈蠟狀固體狀之產物(3 mg，4%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.37 (m, 4H), 7.14 (m, 2H), 6.48 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.69 (m, 4H), 1.85 (m, 4H)。LRMS (APCI$^-$) m/e 541 (M-1)。

實例9

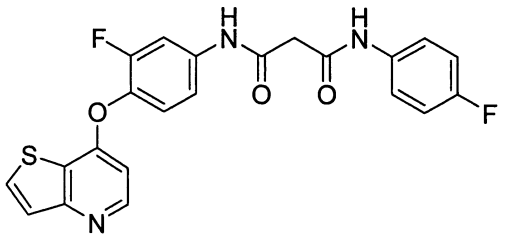
N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-2-苯基乙醯胺之製備



使用實例6，步驟C所述之程序由4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯胺(實例6，步驟B；54 mg，0.146 mmol)與異硫氰酸2-苯基乙醯酯(29 mg，0.161 mmol；根據*J. Org. Chem.* 1964, *29*, 1115-1119製備)之反應獲得作為副產物之標題化合物。粗製物藉製備TLC(10% MeOH/CH_2Cl_2)純化。獲得呈蠟狀固體狀之產物(3 mg，4%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.23-7.48 (m, 7H), 7.13 (m, 2H), 6.46 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.67 (m, 4H), 1.14 (m, 6H)。LRMS (APCI$^-$) m/e 487 (M-1)。

實例10

N1-(3-氟-4-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N3-(4-氟苯基)丙二醯胺之製備

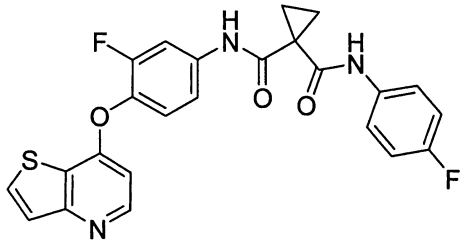


在經攪拌之3-氟-4-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺

(實例1-B；26 mg，0.10 mmol)、3-(4-氟苯基胺基)-3-側氧基丙酸(22 mg，0.11 mmol；根據WO 2005/030140中及Shih及Rankin, *Synth. Comm.* **1996**, *26*(4), 833-836所述之方法由丙二酸及4-氟苯胺製備)及CH_2Cl_2(1 mL)之混合物中添加EDCI(38 mg，0.20 mmol)。將反應在室溫下攪拌2天。將混合物以EtOAc(10 mL)稀釋且以水(3×5 mL)、鹽水(5 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。將粗物質經由經預填充之Isoelute矽膠管柱(10 g二氧化矽)，以20% EtOAc/己烷、1:1 EtOAc/己烷、2:1 EtOAc/己烷及隨後純EtOAc之梯度溶離來純化。獲得呈蠟狀固體狀之產物(5 mg，11%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.57 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.52 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.57 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.53 (d, J = 4 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 440 (M+1)。HPLC：97%純度(220 nm)。

實例11

N-(3-氟-4-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備

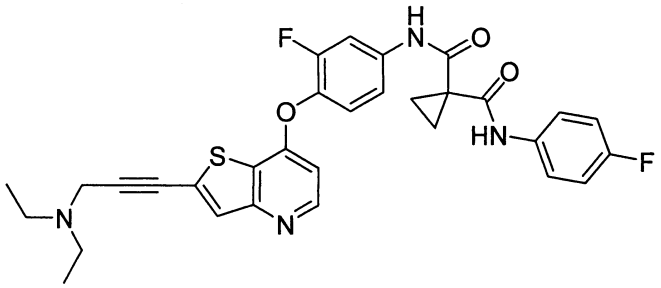


根據實例10所述之程序由3-氟-4-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例1，步驟B；130 mg，0.50 mmol)及1-((4-

氟苯基)胺甲醯基)-環丙烷甲酸(123 mg，0.550 mmol；使用WO 2005/030140中及Shih及Rankin, *Synth. Comm.* **1996**, *26*(4), 833-836所述之方法由環丙烷-1,1-二甲酸及4-氟苯胺製備)製備。將粗物質藉由製備TLC(10% MeOH/CH_2Cl_2)純化。獲得呈蠟狀固體狀之產物(60 mg，25%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.06 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.51 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.62 (m, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 466 (M+1)。HPLC：97%純度(220 nm)。

實例12

N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備



步驟A：N-(3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備：在經攪拌之1-((4-氟苯基)胺甲醯基)-環丙烷甲酸(867 mg，3.88 mmol；使用WO 2005/030140中及Shih及Rankin, *Synth. Comm.* 1996, *26*(4), 833-836所述之程序由環丙烷-1,1-二甲酸及4-氟苯胺製備)及催化量之DMF(10 μL)於THF(10 mL)

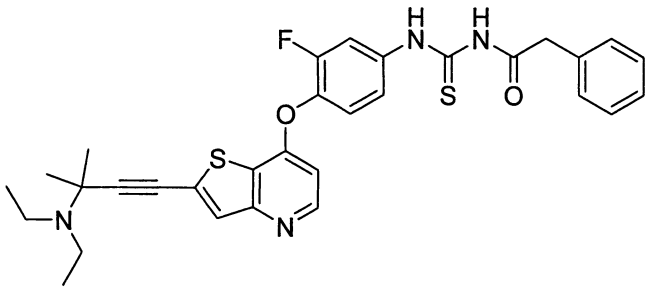
中之混合物中逐滴添加草醯二氯(0.33 mL，3.9 mmol)。在室溫下攪拌30分鐘之後，添加3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例6，步驟A；600 mg，1.55 mmol)於THF(2 mL)中之溶液。在室溫下攪拌1小時之後，將反應稀釋於飽和$NaHCO_3$水溶液(50 mL)及水(50 mL)中。將產物以EtOAc萃取，以鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。將產物藉由Biotage 40S矽膠管柱以2:1 EtOAc/己烷溶離來純化。獲得呈疏鬆白色固體狀之產物(745 mg，67%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.13 (s, 1H), 8.41 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.46 (d, J = 6 Hz, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.61 (m, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 592 (M+1)。

步驟B：N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備：除將反應在50℃下加熱1小時以外，根據實例6，步驟B所述之程序由N-(3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺(500 mg，0.845 mmol)及N,N-二乙基丙-2-炔-1-胺(118 mg，1.06 mmol)製備。將粗物質藉由兩根連續Biotage 40M矽膠管柱以於EtOAc中之5% MeOH溶離，且隨後經由第二根管柱以於$CHCl_3$中之5% MeOH(含有7 N NH_3))溶離來純化。產量：115 mg(24%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.15 (s, 1H), 8.47 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.50 (d, J = 5 Hz, 1H), 3.71 (s,

2H), 2.65 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.13 (m, 6H)。LRMS (APCI pos) m/e 575 (M+1)。HPLC：99%純度 (220 nm)。

實例13

1-(4-(2-(3-(二乙基胺基)-3-甲基丁-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備



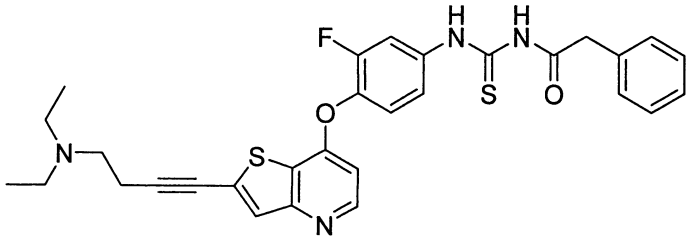
步驟A：N,N-二乙基-2-甲基丁-3-炔-2-胺之製備：使用Zaragoza, F.等人*J. Med. Chem.* 2004, *47*, 2833所述之方法製備。在0℃下，在經攪拌之二乙胺(10.3 mL，99.6 mmol)、3-氯-3-甲基丁-1-炔(10.2 g，99.6 mmol)、三乙胺(16.7 mL，119 mmol)及THF(100 mL)之混合物中添加氯化銅(I)(0.986 g，9.96 mmol)。使所得懸浮液溫至室溫，且繼續攪拌4小時。使反應混合物分溶在二乙醚(250 mL)與飽和$NaHCO_3$水溶液(100 mL)之間。將相分離，且將水相以二乙醚(100 mL)再萃取。將經組合之有機相乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。將棕色油在N_2下在大氣壓下蒸餾(105-110℃)。獲得呈油狀之產物(1.85 g，9%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.66 (q, J = 7 Hz, 4H), 2.21 (s, 1H), 1.40 (s, 6H), 1.08 (t, J = 7 Hz, 6H)。

步驟B：4-(2-(3-(二乙基胺基)-3-甲基丁-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯胺之製備：除將反應加熱至50℃歷時24小時以外，使用實例6，步驟B所述之程序由N,N-二乙基-2-甲基丁-3-炔-2-胺(21 mg，0.15 mmol)及3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例6，步驟A；39 mg，0.10 mmol)製備。將粗物質藉由製備TLC(10% MeOH/CH_2Cl_2)純化。獲得呈蠟狀固體狀之產物(13 mg，31%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.49 (m, 3H), 3.85 (s, 2H), 2.76 (m, 4H), 1.52 (s, 6H), 1.14 (m, 6H)。

步驟C：1-(4-(2-(3-(二乙基胺基)-3-甲基丁-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備：根據實例6，步驟C所述之程序由4-(2-(3-(二乙基胺基)-3-甲基丁-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯胺(13 mg，0.033 mmol)製備。將粗物質藉由製備TLC(10% MeOH/EtOAc)純化。獲得呈蠟狀固體狀之產物(8 mg，40%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.5 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.50 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.32 (m, 2H), 7.25 (m, 1H,與氯仿重疊), 6.53 (d, J = 6 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.77 (m, 4H), 1.52 (s, 6H), 1.14 (m, 6H)。LRMS (ESI-) m/e 573 (M-1)。

實例14

1-(4-(2-(4-(二乙基胺基)丁-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備



步驟A：N,N-二乙基丁-3-炔-1-胺之製備：使用Olomucki, M.等人*Ann. Chim.* 1960, *5*, 845所述之方法製備。將經攪拌之4-甲基苯磺酸丁-3-炔酯(21.2 g，94.5 mmol)、二乙胺(6.91 g，94.5 mmol)及對二噁烷(100 mL)之混合物在N_2下加熱至80℃歷時6小時。冷卻至室溫之後，將懸浮液以二乙醚(100 mL)稀釋且過濾。將固體以二乙醚(50 mL)洗滌。將濾液濃縮為棕色油。將粗物質在低真空(10-50托)下與對二噁烷共蒸餾(55-65℃)。獲得呈油狀之產物(7.6 g，27%)，與對二噁烷呈42:58混合物(根據^{1}H NMR)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.70 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 2.55 (q, *J* = 7 Hz, 4H), 2.32 (m, 2H), 1.97 (t, *J* = 3 Hz, 1H), 1.04 (t, *J* = 7 Hz, 6H)。

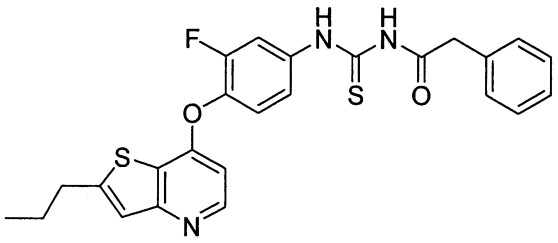
步驟B：4-(2-(4-(二乙基胺基)丁-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯胺之製備：除將反應加熱至50℃歷時7小時以外，根據實例6，步驟B所述之程序由N,N-二乙基丁-3-炔-1-胺(30 mg，1.04 mmol)及3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例6，步驟A；200 mg，0.518 mmol)製備。將粗物質藉由製備TLC(10% MeOH/EtOAc)純化。獲得呈蠟狀固體狀之產物(12 mg，6%)。^{1}H NMR (400

MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.52 (m, 3H), 3.85 (s, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.67 (m, 6H), 1.12 (m, 6H)。

步驟C：1-(4-(2-(4-(二乙基胺基)丁-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備：根據實例6，步驟C中所述之程序由4-(2-(4-(二乙基胺基)丁-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯胺(12 mg，0.031 mmol)製備。反應完成之後，使其分溶在EtOAc(10 mL)與飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)之間。將相分離，且將水相以EtOAc(2×10 mL)再萃取。將經組合之有機相以鹽水(10 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。將所得粗物質藉由製備TLC(10% MeOH/EtOAc)純化。獲得呈蠟狀固體狀之預備(prepped)產物(5 mg，28%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.51 (s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.49 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.32 (m, 2H), 7.26 (m, 1H，與氯仿重疊)，6.53 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.87 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 2.66 (m, 6H), 1.10 (t, *J* = 7 Hz, 6H)。LRMS (APCI$^-$) m/e 559 (M-1)。HPLC：99%純度(220 nm)。

實例15

1-(3-氟-4-(2-丙基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備



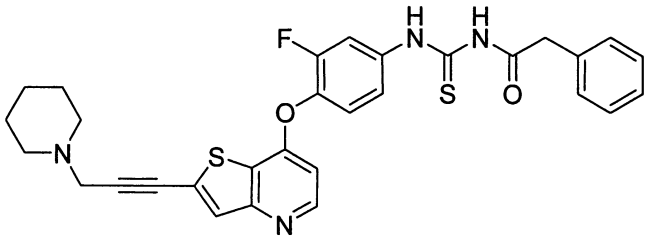
步驟A：3-氟-4-(2-丙基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺之製備：在4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯胺(實例6，步驟B)之炔烴氫化期間作為副產物獲得。將N-4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯胺(實例6，步驟B；106 mg，0.287 mmol)、於二噁烷中之4 N HCl(72 μL，0.29 mmol)、鈀/碳(61 mg，0.029 mmol；Degussa型，10重量% Pd，50%水)及1:1 CH_2Cl_2/EtOH(10 mL)之混合物以N_2(3×)淨化，且隨後在Parr振盪器上在室溫下在H_2(50 psi)下震盪18小時。將混合物過濾，以MeOH沖洗Pd/C。將所得濾液濃縮，且使殘餘物分溶在EtOAc(20 mL)與飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)之間。將相分離，且將水相以EtOAc(2×10 mL)再萃取。將經組合之有機相以鹽水(10 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。將粗物質藉由製備TLC(於CH_2Cl_2中之25% MeOH)純化。獲得呈蠟狀固體狀之產物(8 mg，8%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (m, 1H), 7.23 (s, 1H，與氯仿重疊), 7.03 (m, 1H), 6.52 (m, 3H), 3.81 (br s, 2H), 2.93 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.03 (m, 3H)。

步驟B：1-(3-氟-4-(2-丙基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備：將3-氟-4-(2-丙基噻

吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(8 mg，0.03 mmol)及異硫氰酸2-苯基乙醯酯(9 mg，0.05 mmol；根據*J. Org. Chem.* 1964, *29*, 1115-1119製備)於1:1甲苯/乙醇(0.5 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。將所得混合物藉由製備TLC(5% MeOH/EtOAc)純化。獲得呈蠟狀固體狀之產物(8 mg，58%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.49 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.32 (m, 2H), 7.25 (m, 2H，與氯仿重疊), 6.48 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.93 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.04 (m, 3H)。LRMS (ESI-) m/e 478 (M-1)。

實例16

1-(3-氟-4-(2-(3-(哌啶-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備



步驟A：1-(丙-2-炔基)哌啶之製備：使用如US 2005/0026944中所述之方法製備。在室溫下在經攪拌之哌啶(851 mg，10.0 mmol)、碳酸銫(3.26 g，10.0 mmol)及丙酮(20 mL)之混合物中添加3-溴丙-1-炔(1.49 g，10.0 mmol；80%於甲苯中)。將白色懸浮液在室溫下攪拌18小時。將懸浮液過濾且將濾液濃縮。將所得殘餘物以二乙醚

(10 mL)濕磨，過濾且將濾液濃縮以得到呈油狀之產物(0.70 g，56%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.27 (d, J = 2 Hz, 2H), 2.50 (m, 4H), 2.22 (t, J = 2 Hz, 1H), 1.62 (m, J = 6 Hz, 4H), 1.43 (m, 2H)。

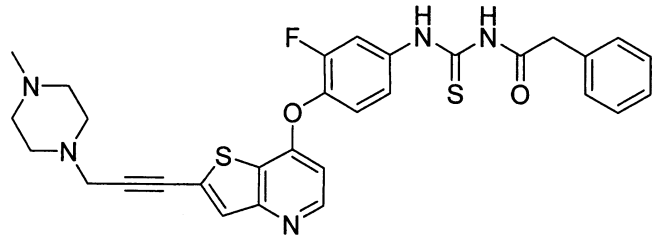
步驟B：3-氟-4-(2-(3-(哌啶-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺之製備：除將反應在50℃下加熱5小時以外，根據實例6，步驟B所述之程序由1-(丙-2-炔基)哌啶(24 mg，0.19 mmol)及3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例6，步驟A；50 mg，0.13 mmol)製備。將粗物質藉由製備TLC[於$CHCl_3$中之5% MeOH(含有7 N NH_3)]純化。獲得呈蠟狀固體狀之產物(41 mg，71%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.03 (t, J = 9 Hz, 1H), 6.52 (m, 3H), 3.85 (br s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.60 (m, 4H), 1.66 (m, 4H), 1.47 (m, 2H)。

步驟C：1-(3-氟-4-(2-(3-(哌啶-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備：除使用4:1 EtOH/甲苯(5 mL)及DMF(3滴)作為溶劑且在室溫下繼續攪拌2小時以外，根據實例6，步驟C所述之程序由3-氟-4-(2-(3-(哌啶-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(41 mg，0.11 mmol)製備。如實例14，步驟C所述進行處理及純化。獲得呈蠟狀固體狀之產物(15 mg，22%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.52 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.51 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.32 (m, 3H), 6.54 (d, J = 6 Hz, 1H),

3.75 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.60 (m, 4H), 1.66 (m, 4H), 1.47 (m, 2H)。LRMS (APCI$^-$) m/e 557 (M-1)。

實例17

1-(3-氟-4-(2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備



步驟A：1-甲基-4-(丙-2-炔基)哌嗪之製備：使用實例16，步驟A所述之程序由1-甲基哌嗪(1.00 g，10.00 mmol)製備。獲得呈油狀之粗產物(0.92 g，50%；75%純度(根據^{1}H NMR))。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.31 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.3-2.6 (m, 8H), 2.30 (m, 3H)。

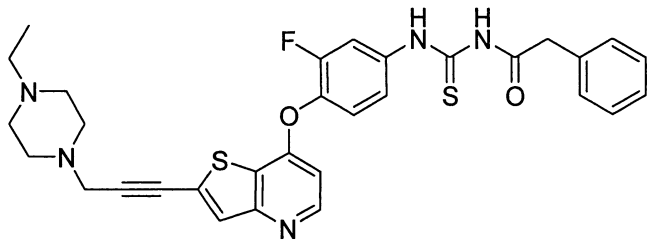
步驟B：3-氟-4-(2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺之製備：除將反應在50℃下加熱7小時以外，根據實例6，步驟B所述之程序由1-甲基-4-(丙-2-炔基)哌嗪(26.8 mg，0.194 mmol)及3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例6，步驟A；50 mg，0.13 mmol)製備。將粗物質藉由製備TLC，以於CH_2Cl_2中之5% MeOH(含有7 N NH_3)溶離來純化。獲得呈蠟狀固體狀之產物(40 mg，75%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.53 (m,

3H), 3.86 (br s, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.5-2.8 (m, 8H), 2.37 (s, 3H)。

步驟C：1-(3-氟-4-(2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備：除使用DMF(6 mL)加上1:1甲苯/乙醇(2 mL)作為輔溶劑且在室溫下繼續劇烈攪拌2小時以外，根據實例6，步驟C所述之程序由3-氟-4-(2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(40 mg，0.10 mmol)製備。如實例14，步驟C[(1-(4-(2-(4-(二乙基胺基)丁-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲]所述，使用於CH_2Cl_2中之20% MeOH使製備TLC板顯色來進行處理及純化。獲得呈米色粉末狀之產物(3 mg，5%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.52 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.30 (m, 4H), 6.54 (d, J = 5 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.4-2.9 (m, 8H), 2.36 (s, 3H)。LRMS (APCI$^-$) m/e 572 (M-1)。HPLC：100%純度(220 nm)。

實例18

1-(4-(2-(3-(4-乙基哌嗪-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備



步驟A：1-乙基-4-(丙-2-炔基)哌嗪之製備：使用實例16，步驟A所述之程序由1-乙基哌嗪(1.14 g，10.0 mmol)製備。獲得呈油狀之粗產物(1.15 g，73%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.30 (d, J = 2 Hz, 2H), 2.42 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.4-2.8 (m, 8H), 2.24 (t, J = 2 Hz, 1H), 1.09 (t, J = 7 Hz, 3H)。

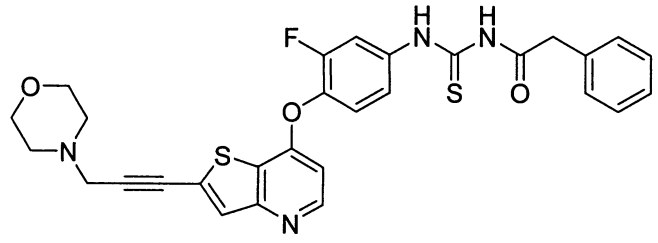
步驟B：4-(2-(3-(4-乙基哌嗪-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯胺之製備：除將反應在50℃下加熱7小時以外，根據實例6，步驟B所述之程序由1-乙基-4-(丙-2-炔基)哌嗪(59 mg，0.39 mmol)及3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例6，步驟A；100 mg，0.26 mmol)製備。將粗物質藉由製備TLC[於CH_2Cl_2中之5% MeOH(含有7 N NH_3)]純化。獲得呈蠟狀固體狀之產物(48 mg，40%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.03 (t, J = 9 Hz, 1H), 6.53 (m, 2H), 6.47 (m, 1H), 3.86 (br s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.45-2.74 (m, 8H), 2.46 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7 Hz, 3H)。

步驟C：1-(4-(2-(3-(4-乙基哌嗪-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備：除使用DMF(2 mL)加上1:1甲苯/乙醇(2 mL)作為輔

溶劑且在室溫下繼續攪拌2小時以外，根據實例6，步驟C所述之程序由4-(2-(3-(4-乙基哌嗪-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯胺(44 mg，0.11 mmol)製備。如實例14，步驟C所述，使用於CH_2Cl_2中之20% MeOH使製備TLC板顯色來進行處理及純化。獲得呈米色粉末狀之產物(5 mg，8%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.51 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.51 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.30 (m, 3H,與氯仿重疊), 6.55 (d, J = 6 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.4-2.8 (m, 8H), 2.49 (m, 2H), 1.13 (m, 3H)。LRMS (APCI$^-$) m/e 586 (M-1)。HPLC：100%純度(220 nm)。

實例19

1-(3-氟-4-(2-(3-嗎啉基丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備



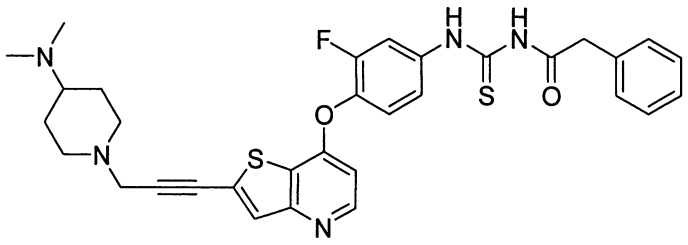
步驟A：4-(丙-2-炔基)嗎啉之製備：使用實例16，步驟A所述之程序由嗎啉(0.871 g，10.00 mmol)製備。獲得呈油狀之粗產物(1.13 g，84%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.74 (m, 4H), 3.29 (d, J = 2 Hz, 2H), 2.57 (m, 4H), 2.27 (t, J = 2 Hz, 1H)。

步驟B：3-氟-4-(2-(3-嗎啉基丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺之製備：除將反應在50℃下加熱7小時以外，根據實例6，步驟B所述之程序由4-(丙-2-炔基)嗎啉(24 mg，0.19 mmol)及3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例6，步驟A；50 mg，0.13 mmol)製備。將粗物質藉由製備TLC[於CH_2Cl_2中之5% MeOH(含有7 N NH_3)]純化。獲得呈蠟狀固體狀之產物(39 mg，77%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.53 (m, 3H), 3.79 (m, 6H), 3.59 (s, 2H), 2.66 (m, 4H)。

步驟C：1-(3-氟-4-(2-(3-嗎啉基丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備：除使用DMF(4 mL)加上3:1乙醇/甲苯(4 mL)作為輔溶劑且在室溫下繼續攪拌2小時以外，根據實例6，步驟C所述之程序由3-氟-4-(2-(3-嗎啉基丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(39 mg，0.10 mmol)製備。如實例14，步驟C所述進行處理及純化。獲得呈白色粉末狀之產物(15 mg，26%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.5 (s, 1H), 8.51 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43 (m, 4H), 7.29 (m, 3H，與氯仿重疊), 6.55 (d, J = 6 Hz, 1H), 3.79 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.66 (m, 4H)。LRMS (APCI$^-$) m/e 559 (M-1)。HPLC：98%純度(220 nm)。

實例20

1-(4-(2-(3-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備



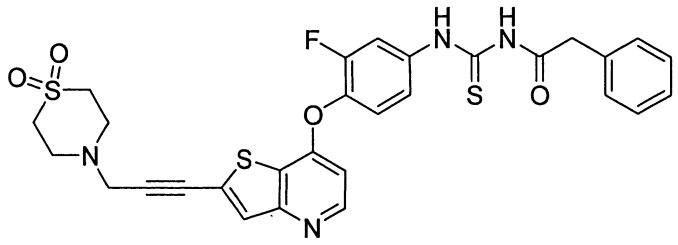
步驟A：N,N-二甲基-1-(丙-2-炔基)哌啶-4-胺之製備：使用實例16，步驟A所述之程序由N,N-二甲基哌啶-4-胺(1.28 g，10.0 mmol)製備。獲得呈油狀之粗產物(1.60 g，65%；67%純度(根據^{1}H NMR))。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.30 (d, J = 3 Hz, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.22 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.55 (m, 2H)。

步驟B：1-(3-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)丙-2-炔基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺之製備：除將反應在50℃下加熱7小時以外，根據實例6，步驟B所述之程序由N,N-二甲基-1-(丙-2-炔基)哌啶-4-胺(32 mg，0.19 mmol)及3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例6，步驟A；50 mg，0.13 mmol)製備。將粗物質藉由製備TLC[於CH_2Cl_2中之5% MeOH(含有7 N NH_3)]部分純化。獲得呈蠟狀固體狀之產物(34 mg，31%；50%純度(根據^{1}H NMR))，且無需進一步純化即可繼續用於以下步驟。LRMS (APCI pos) m/e 425 (M+1)。

步驟C：1-(4-(2-(3-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備：除使用DMF(2 mL)加上3:1乙醇/甲苯(4 mL)作為輔溶劑且在室溫下繼續攪拌2小時以外，根據實例6，步驟C所述之程序由1-(3-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)丙-2-炔基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(34 mg，0.080 mmol)製備。除需要經由兩塊連續製備TLC板純化(以於CH_2Cl_2中之20% MeOH(第一塊板)溶離，且隨後以30% MeOH/CH_2Cl_2溶離(第二塊板))以外，如實例14，步驟C中所述進行處理及純化。獲得呈米色粉末狀之產物(2 mg，4%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.5 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.33 (m, 2H), 7.26 (m, 2H，與氯仿重疊)，6.58 (d, J = 5 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.34 (m, 9H), 1.90 (m, 2H，與水峰重疊), 1.64 (m, 2H，與水峰重疊)。LRMS (APCI$^-$) m/e 600 (M-1)。HPLC：92%純度(220 nm)。

實例21

1-(3-氟-4-(2-(3-(S,S-二側氧基-4-硫雜哌啶-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備



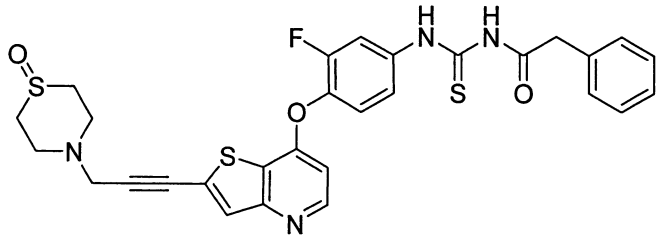
步驟A：4-(2-(3-(S,S-二側氧基-4-硫雜哌啶-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯胺之製備：除將反應在50℃下加熱5小時以外，根據實例6，步驟B所述之程序由3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例6，步驟A；50 mg，0.13 mmol)及市售之N-炔丙基-S,S-二側氧基-4-硫雜哌啶(34 mg，0.19 mmol)製備。將粗物質藉由製備TLC[於CH_2Cl_2中之5% MeOH(含有7 N NH_3)]純化。獲得呈白色粉末狀之產物(45 mg，67%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.03 (t, J = 9 Hz, 1H), 6.55 (m, 2H), 6.49 (m, 1H), 3.86 (br s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.17 (m, 8H)。

步驟B：1-(3-氟-4-(2-(3-(S,S-二側氧基-4-硫雜哌啶-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備：除使用DMF(0.1 mL)加上4:1乙醇/甲苯(5 mL)作為輔溶劑且在室溫下繼續攪拌2小時以外，根據實例6，步驟C所述之程序由4-(2-(3-(S,S-二側氧基-4-硫雜哌啶-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯胺(55 mg，0.13 mmol)製備。如實例14，步驟C中所述進行處理及純化。獲得呈米色粉末狀之產物(14 mg，16%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.51 (s, 1H), 8.56

(m, 2H), 7.95 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.31 (m, 3H), 6.58 (d, J = 5 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.17 (m, 8H)。LRMS (APCI$^-$) m/e 607 (M-1)。

實例22

1-(3-氟-4-(2-(3-(S-側氧基-4-硫雜哌啶-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備



步驟A：硫代嗎啉-4-甲酸第三丁酯之製備：使經攪拌之硫代嗎啉(194 g，1.87 mol)於CH_2Cl_2(1 L)中之溶液在N_2下冷卻至0℃。經由加料漏斗經4小時時期添加第三丁氧基羰基碳酸第三丁酯(389 g，1.78 mol)於CH_2Cl_2(800 mL)中之溶液。使反應溫至室溫，且繼續攪拌18小時。將反應混合物以飽和NH_4Cl水溶液(2×500 mL)、1 M HCl水溶液(500 mL)及鹽水(500 mL)洗滌。將有機相乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。將粗物質與二乙醚(400 mL)一起攪拌18小時且隨後過濾以得到白色粉末(243 g，67%)。

步驟B：N-第三丁氧基羰基-S-側氧基-4-硫雜哌啶之製備：使經機械攪拌之硫代嗎啉-4-甲酸第三丁酯(243 g，1.19 mol)、MeOH(1.5 L)及H_2O(1.5 L)之混合物冷卻至

0℃。經2小時時期逐份添加固體$NaIO_4$(280 g，1.3 mol)。出於方便起見，將懸浮液在室溫下攪拌3天。將固體過濾，以MeOH(3×500 mL)洗滌。將濾液濃縮。以固體NaCl使殘餘水飽和，且將水相以EtOAc(4×200 mL)萃取。將經組合之有機相乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮以得到產物(255 g，97%)。

步驟C：S-側氧基-4-硫雜哌啶鹽酸鹽之製備：將N-第三丁氧基羰基-S-側氧基-4-硫雜哌啶(0.2 g，0.918 mol)及2 N HCl於二乙醚(1.3 L)中之混合物在室溫下機械攪拌18小時。將懸浮液過濾。將固體以熱異丙醇(300 mL)濕磨，冷卻至室溫，過濾，且以異丙醇(2×50 mL)及二乙醚(2×50 mL)洗滌。在高真空下乾燥之後，獲得呈米色粉末狀之產物(100 g，70%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.64 (br s, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.06 (m, 2H)。

步驟D：N-炔丙基S-側氧基-4-硫雜哌啶之製備：使用實例16，步驟A所述之程序由S-側氧基-4-硫雜哌啶鹽酸鹽(1.28 g，10.0 mmol)製備。獲得呈蠟狀固體狀之粗產物(242 mg，51%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.33 (d, J = 2 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 2 Hz, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.64 (m, 2H)。

步驟E：1-(3-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)丙-2-炔基)-S-側氧基-4-硫雜哌啶之製備：除將反應在50℃下加熱7小時以外，根據實例6，步驟B所述之程序

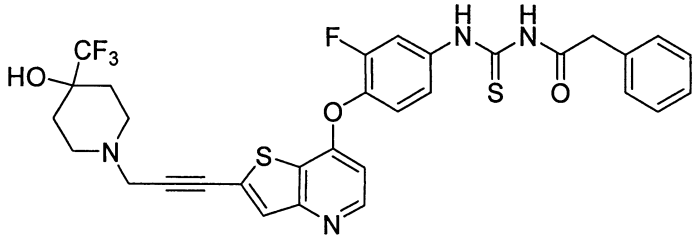
由N-炔丙基S-側氧基-4-硫雜哌啶(30.5 mg，0.194 mmol)及3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例6，步驟A；50 mg，0.13 mmol)製備。將粗物質藉由製備TLC[於CH_2Cl_2中之5% MeOH(含有7 N NH_3)]純化。獲得呈蠟狀固體狀之產物(45 mg，74%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.53 (m, 2H), 6.47 (m, 1H), 3.89 (br s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.92 (m, 6H)。

步驟F：1-(3-氟-4-(2-(3-(S-側氧基-4-硫雜哌啶-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備：除使用DMF(2 mL)加上1:1乙醇/甲苯(2 mL)作為輔溶劑且在室溫下繼續攪拌2小時以外，根據實例6，步驟C所述之程序由1-(3-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)丙-2-炔基)-S-側氧基-4-硫雜哌啶(45 mg，0.11 mmol)製備。除使用於EtOAc中之20% MeOH使製備TLC板顯色以外，如實例14，步驟C中所述進行處理及純化。獲得呈米色粉末狀之產物(10 mg，15%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.56 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.52 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.35 (m, 7H), 6.57 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.97 (m, 6H)。LRMS (APCI$^-$) m/e 591 (M-1)。HPLC：99%純度(220 nm)。

實例23

1-(3-氟-4-(2-(3-(4-羥基-4-(三氟甲基)哌啶-1-基)丙-1-炔基)

噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備



步驟A：4-羥基-4-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸苄酯之製備：經15分鐘時期，經由加料漏斗在於冰浴中冷卻之經攪拌之4-側氧基哌啶-1-甲酸苄酯(308 g，1.32 mol)於THF(1 L)中的溶液中添加三甲基(三氟甲基)矽烷(229 g，1.61 mol)。將TBAF於THF(13.2 mL，13.2 mmol)中之1.0 M溶液緩緩逐滴添加至該混合物中。在周圍溫度下攪拌16小時之後，在該混合物中再饋入三甲基(三氟甲基)矽烷(25.0 g，176 mmol)且攪拌2小時。將混合物濃縮至500 mL體積，以MeOH(3 L)稀釋，在冰浴中冷卻，且以飽和HCl水溶液(250 mL)謹慎中止反應。將混合物移離冰浴，攪拌1小時，且在真空中濃縮。將所得水性懸浮液以CH_2Cl_2(1 L，隨後2×500 mL)萃取。將經組合之CH_2Cl_2萃取物乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。將粗物質自甲苯中結晶以得到357 g(89%)呈白色固體狀之產物。

步驟B：4-(三氟甲基)哌啶-4-醇之製備：在經攪拌之4-羥基-4-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸苄酯(347 g，1.15 mol)於EtOH(1.2 L)中之溶液中添加Pd-C(Degussa型，10重量%

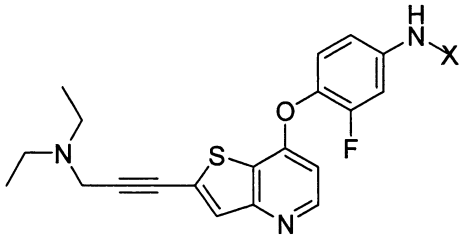
Pd，50% H_2O，26.0 g，12.2 mmol)及環己烯(850 mL，8.39 mol)。將混合物加熱至緩緩回流歷時1小時，從而產生輕微放熱且有氣體劇烈析出。冷卻至周圍溫度之後，將混合物經由Celite®過濾，且將濾液濃縮。將所得殘餘物溶解於CH_2Cl_2(500 mL)中，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮以得到橙色固體。將粗物質自MTBE中結晶以得到160 g(83%)呈灰白色固體狀之產物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 5.71 (br s, 1H), 2.74 (m, 4H), 2.42 (br s, 1H, 與DMSO重疊), 1.53 (m, 4H)。

步驟C：1-(丙-2-炔基)-4-(三氟甲基)哌啶-4-醇之製備：使用實例16，步驟A所述之程序由4-(三氟甲基)哌啶-4-醇(169 mg，1.00 mmol)製備。獲得呈蠟狀固體狀之粗產物(140 mg，66%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.33 (d, J = 3 Hz, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.27 (t, J = 3 Hz, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.93 (br s, 1H), 1.76 (m, 2H)。

步驟D：1-(3-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)丙-2-炔基)-4-(三氟甲基)哌啶-4-醇之製備：除將反應在50℃下加熱7小時以外，根據實例6，步驟B所述之程序由1-(丙-2-炔基)-4-(三氟甲基)哌啶-4-醇(40 mg，0.19 mmol)及3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例6，步驟A；50 mg，0.13 mmol)製備。將粗物質藉由製備TLC[於CH_2Cl_2中之5% MeOH(含有7 N NH_3)]部分純化。獲得呈蠟狀固體狀之產物(24 mg)且無需進一步純化即可繼續用於以下步驟中。

步驟E：1-(3-氟-4-(2-(3-(4-羥基-4-(三氟甲基)哌啶-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備：除在室溫下繼續攪拌2小時以外，根據實例6，步驟C所述之程序由1-(3-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)丙-2-炔基)-4-(三氟甲基)哌啶-4-醇(24 mg，0.052 mmol)製備。除使用於EtOAc中之5% MeOH使製備TLC板顯色以外，如實例14，步驟C中所述進行處理及純化。獲得呈米色粉末狀之產物(1 mg，3%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.5 (s, 1H), 8.51 (m, 2H), 7.94 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (m, 4H), 7.31 (m, 2H), 7.26 (m, 1H，與氯仿重疊)，6.57 (d, J = 6 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.05 (m, 3H), 1.82 (m, 2H，與水峰重疊)。LRMS (APCI$^-$) m/e 641 (M-1)。HPLC：100%純度(220 nm)。

實例24-71描述具有以下結構之化合物之製備：

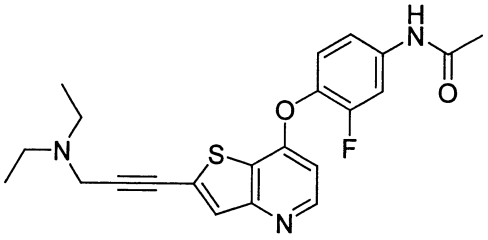


此等化合物係由4-(2-(3-(二乙基胺基)-丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯胺(實例6，步驟B)與載有不同羧酸及磺酸(表1)之聚苯乙烯-2,3,5,6-四氟-4-(甲基胺甲醯基)苯酚(PS-TFP)樹脂反應來製備。PS-TFP樹脂係使用

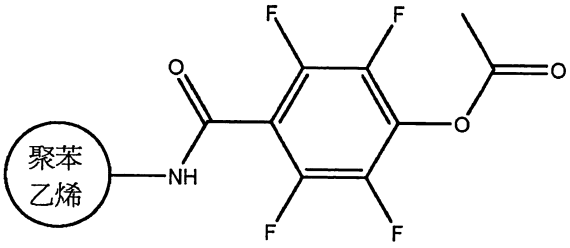
Salvino, J.W.等人.*J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 691-697所述之條件來裝載來自表1之羧酸及磺酸進料。

實例24

N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)乙醯胺之製備



步驟A：乙酸聚苯乙烯-2,3,5,6-四氟-4-(甲基胺甲醯基)苯酯之製備：其為製備表1中所列之PS-TFP樹脂之代表性程序。在此實例中，該樹脂具有以下結構：



在200 mg PS-TFP樹脂(1.0 mmol/g，0.20 mmol)中添加0.5 mL乙酸於無水DMF(0.30 mmol)中之0.60 M溶液及1.5 mL於CH_2Cl_2中之0.08 M DMAP溶液(0.12 mmol)。將混合物震盪/攪拌10分鐘。此後添加0.5 mL於CH_2Cl_2中之1.76 M DIC(0.88 mmol)且將該溶液在室溫下混合3小時。將混合物過濾，且將樹脂以DMF(3×3 mL)、THF(3×3 mL)、

DMF(3×3 mL)及CH_2Cl_2(3×3 mL)洗滌且乾燥以得到與純化樹脂結合之TFP活性酯。

步驟B：N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)乙醯胺之製備：其為合成實例24-71中之標題化合物之代表性實例。

在20 mL閃爍瓶中饋入乙酸聚苯乙烯-2,3,5,6-四氟-4-(甲基胺甲醯基)苯酯(0.179 g，0.238 mmol)。將於DMA(2 mL)中之4-(2-(3-(二乙基胺基)-丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯胺(實例6，步驟B；0.022 g，0.0595 mmol)添加至該樹脂中，且將混合物在100℃下在震盪下加熱96小時。使反應冷卻至室溫且使用真空master及Jones管過濾。將濾液收集於13 mm試管中。將樹脂以DMA(2 mL)洗滌，使得總體積為4 mL。使用腔室及小瓶固持器設定在50℃下之GeneVac DD-4來乾燥粗物質。將aqua speed設置為真空且達到7 mm Hg壓力。將粗油藉由逆相層析純化(參見以下純化方法A)。最終產物為TFA鹽及黃色油(6.9 mg，16%)。最終純度：97%，LRMS (APCI pos) m/e 412.1 (M+1)。

純化方法A(用於實例24-71)：

管柱：

製備：YMC鹼性250×20 mm S-10 um S/N #209461

分析UV：YMC ODS-AQ 50×4.6 mm S-3 um S/N #040507227

分析MS：(Instrument-Southpark) Zorbax Extend-C18

50×4.6 mm S-3.5 um S/N #USIA001491

溶劑：

泵A：含有0.10% TFA之H_2O

泵B：含有0.05% TFA之乙腈

偵測器：

製備：UV(254 nm下)

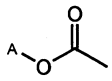
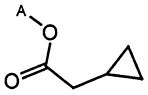
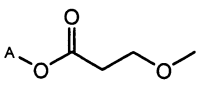
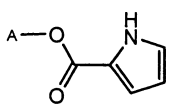
分析：UV(220 nm及254 nm下)；Finnigan LCQ Duo

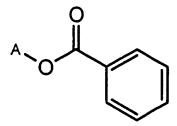
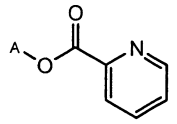
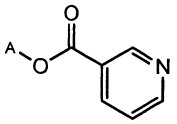
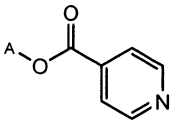
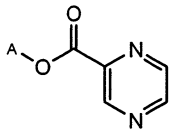
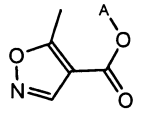
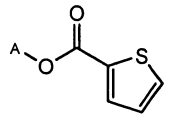
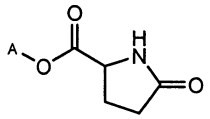
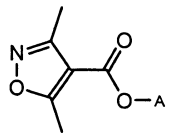
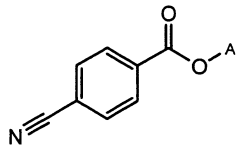
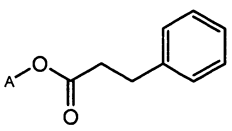
將樣品溶解於2 mL 50/50 H_2O/乙腈+2.2 mL含有0.05% TFA之乙腈中。

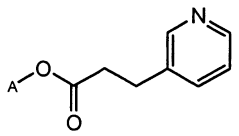
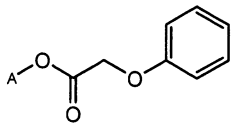
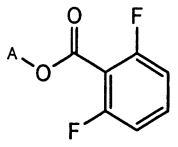
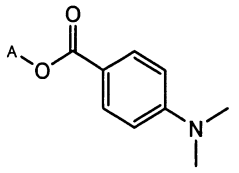
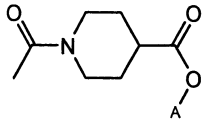
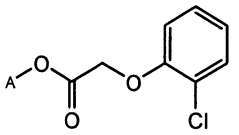
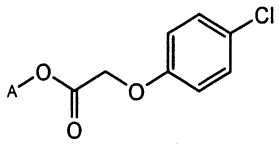
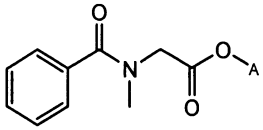
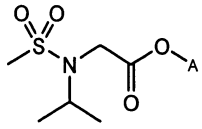
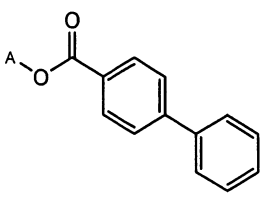
移動相梯度：25-95% B，總工作時間25分鐘，注入體積4200 μL。

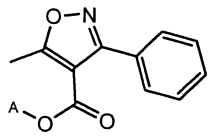
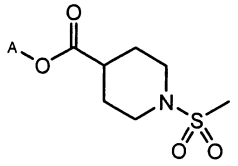
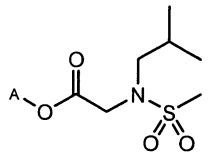
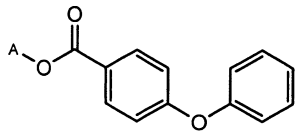
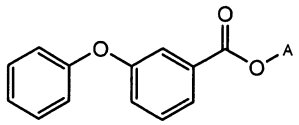
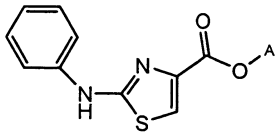
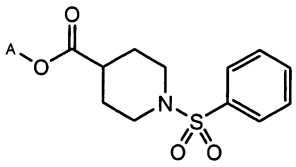
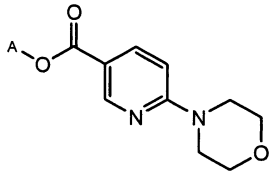
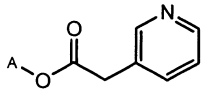
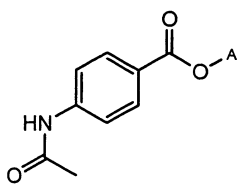
表1：用以製備實例24-71中之化合物之PS-TFP活化劑(羧酸及磺酸)(無特定次序)。

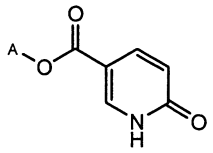
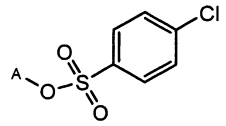
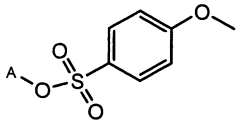
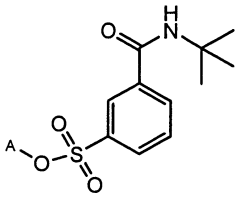
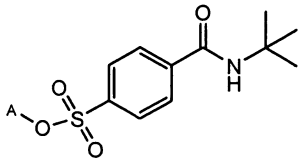
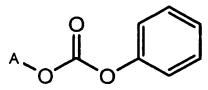
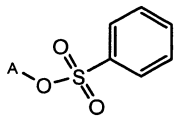
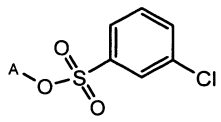
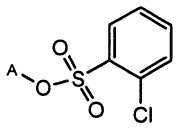
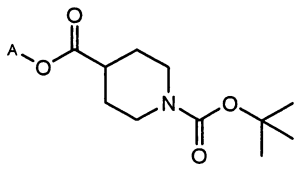
表1

結構	式	酸片段之莫耳重量	裝載至樹脂上之酸的名稱
	$C_2H_3O_2A$	59.0	乙酸
	$C_5H_7O_2A$	99.1	環丙基乙酸
	$C_4H_7O_3A$	103.1	3-甲氧基丙酸
	$C_5H_4NO_2A$	110.1	吡咯-2-甲酸

	$C_7H_5O_2A$	121.1	苯甲酸
	$C_6H_4NO_2A$	122.1	吡啶甲酸
	$C_6H_4NO_2A$	122.1	菸鹼酸
	$C_6H_4NO_2A$	122.1	異菸鹼酸
	$C_5H_3N_2O_2A$	123.1	吡嗪-2-甲酸
	$C_5H_4NO_3A$	126.1	5-甲基異噁唑-4-甲酸
	$C_5H_3O_2SA$	127.1	噻吩-2-甲酸
	$C_5H_6NO_3A$	128.1	DL-焦麩胺酸
	$C_6H_6NO_3A$	140.1	3,5-二甲基異噁唑-4-甲酸
	$C_8H_4NO_2A$	146.1	4-氰基苯甲酸
	$C_9H_9O_2A$	149.2	氫化肉桂酸

	$C_8H_8NO_2A$	150.2	3-吡啶丙酸
	$C_8H_7O_3A$	151.1	苯氧基乙酸
	$C_7H_3F_2O_2A$	157.1	2,6-二氟苯甲酸
	$C_9H_{10}NO_2A$	164.2	4-(二甲基胺基)苯甲酸
	$C_8H_{12}NO_3A$	170.2	1-乙醯基哌啶-4-甲酸
	$C_8H_6ClO_3A$	185.6	2-氯苯氧基乙酸
	$C_8H_6ClO_3A$	185.6	4-氯苯氧基乙酸
	$C_{10}H_{10}NO_3A$	192.2	N-甲基馬尿酸
	$C_6H_{12}NO_4SA$	194.2	(異丙基-甲烷磺醯基-胺基)-乙酸
	$C_{13}H_9O_2A$	197.2	4-聯苯甲酸

	$C_{11}H_8NO_3A$	202.2	5-甲基-3-苯基異噁唑-4-甲酸
	$C_7H_{12}NO_4SA$	206.2	1-甲烷磺醯基哌啶-4-甲酸
	$C_7H_{14}NO_4SA$	208.3	(異丁基-甲烷磺醯基胺基)乙酸
	$C_{13}H_9O_3A$	213.2	4-苯氧基苯甲酸
	$C_{13}H_9O_3A$	213.2	3-苯氧基苯甲酸
	$C_{10}H_7N_2O_2SA$	219.2	2-苯基胺基噻唑-4-甲酸
	$C_{12}H_{14}NO_4SA$	268.3	1-苯磺醯基哌啶-4-甲酸
	$C_{10}H_{11}N_2O_3A$	207.2	6-嗎啉-4-基菸鹼酸
	$C_7H_6NO_2A$	136.1	3-吡啶基乙酸HCl
	$C_9H_8NO_3A$	178.2	4-乙醯胺基苯甲酸

	$C_6H_4NO_3A$	138.1	6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-甲酸；6-羥基菸鹼酸 (互變異構體)
	$C_6H_4SO_3Cl$	191.6	4-氯苯基磺酸
	$C_7H_7O_4SA$	187.2	4-甲氧基苯基磺酸
	$C_{11}H_{14}O_4SNA$	256.3	3-(第三丁基胺甲醯基)苯磺酸
	$C_{11}H_{14}O_4SNA$	256.3	4-(第三丁基胺甲醯基)苯磺酸
	$C_7H_5O_3A$	137.1	氫碳酸苯酯
	$C_6H_5SO_3A$	157.2	苯磺酸
	$C_6H_4SO_3ClA$	191.6	3-氯苯磺酸
	$C_6H_4SO_3ClA$	191.6	2-氯苯磺酸
	$C_{11}H_{18}NO_4A$	228.3	1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸

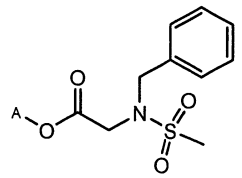
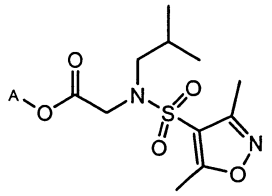
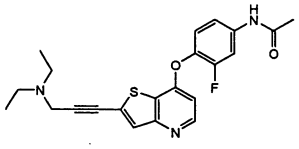
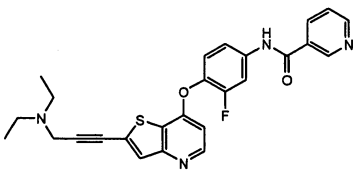
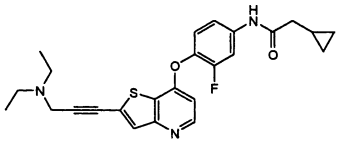
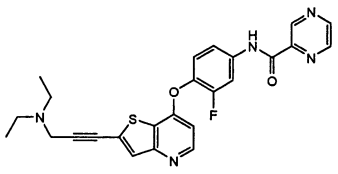
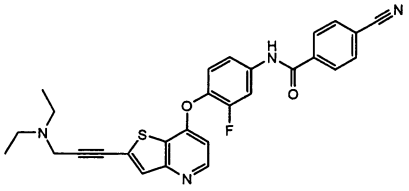
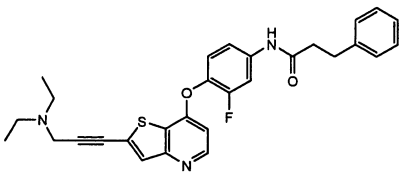
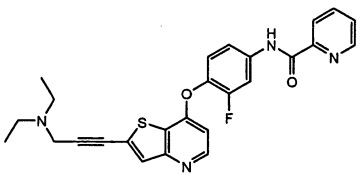
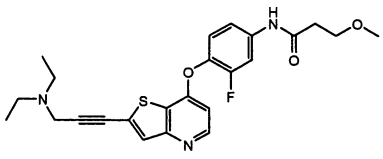
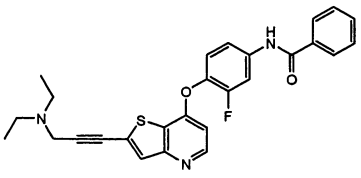
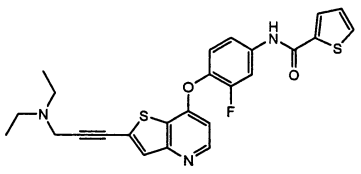
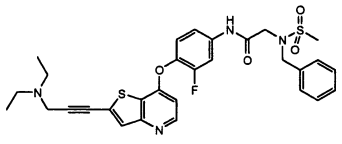
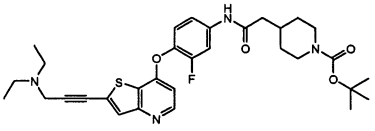
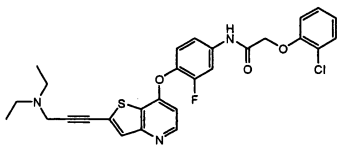
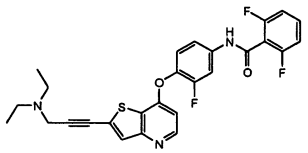
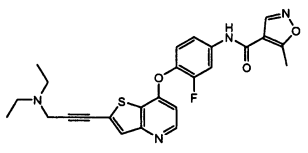
	$C_{10}H_{12}SNO_4A$	242.3	2-(N-苄基甲-6-基磺醯胺基)乙酸
	$C_{11}H_{17}SN_2O_3A$	289.3	2-(N-異丁基-3,5-二甲基異噁唑-4-磺醯胺基)乙酸

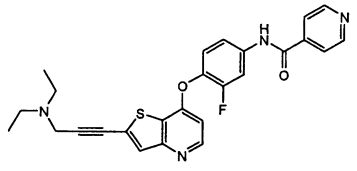
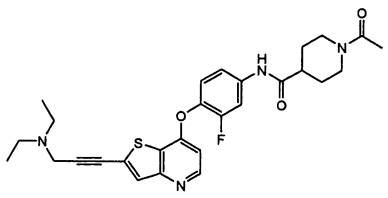
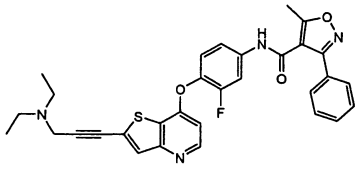
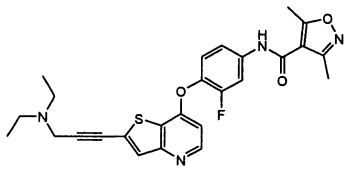
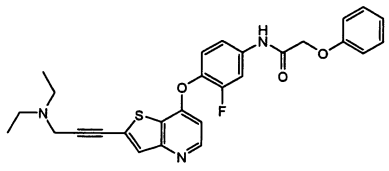
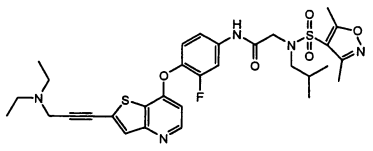
表2匯總根據代表性實例24，步驟A及B製備之實例24-71之化合物。

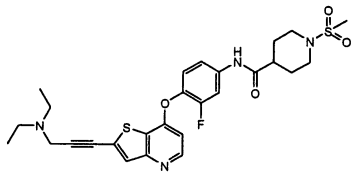
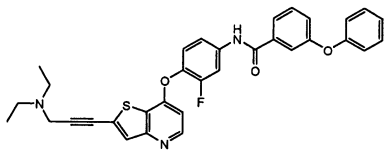
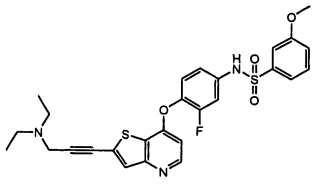
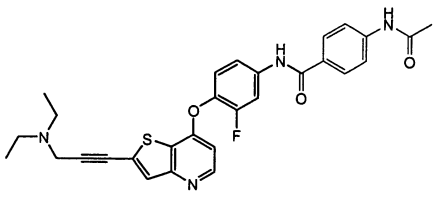
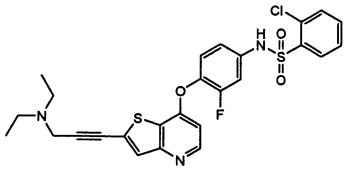
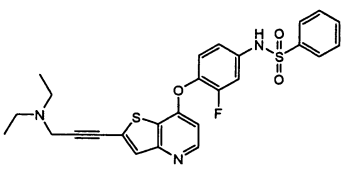
表2

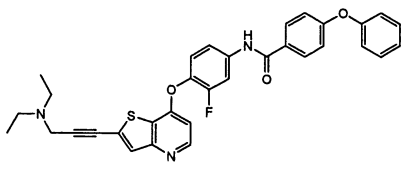
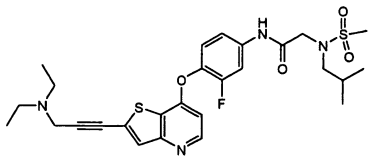
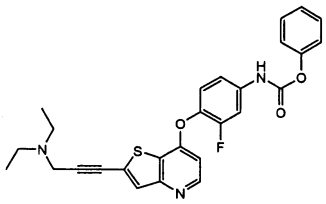
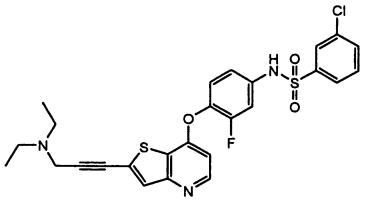
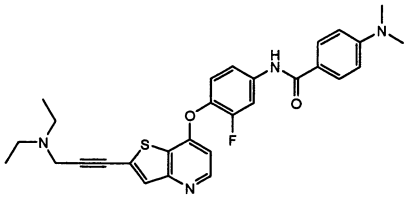
實例號	結構	名稱	分子量	純度
24		N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)乙醯胺	411	97
25		N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)菸鹼醯胺	476	89
26		2-環丙基-N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)乙醯胺	453	100

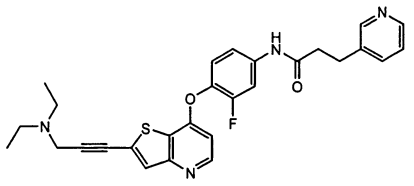
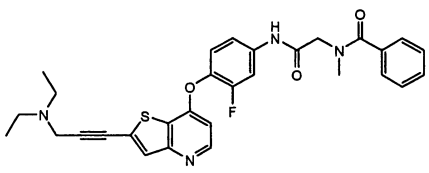
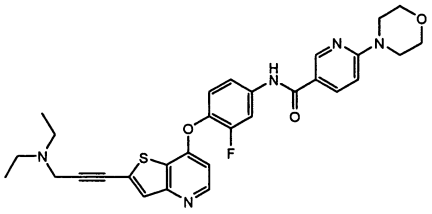
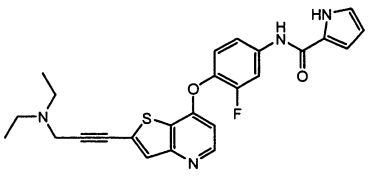
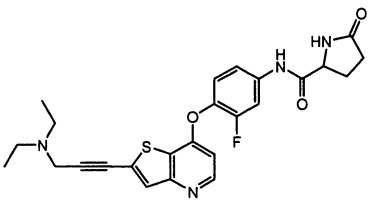
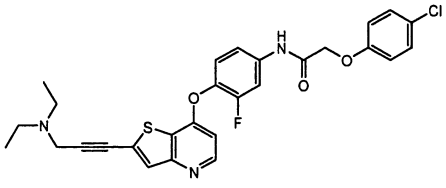
27		N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)吡嗪-2-甲醯胺	476	99
28		4-氰基-N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)苯甲醯胺	500	99
29		N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-苯基丙醯胺	503	99
30		N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)吡啶醯胺	476	97
31		N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-甲氧基丙醯胺	457	100
32		N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)苯甲醯胺	475	100

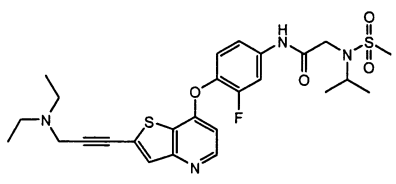
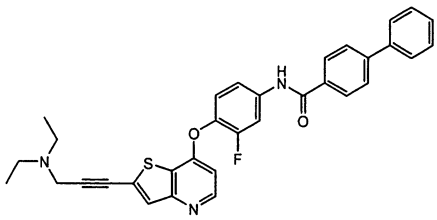
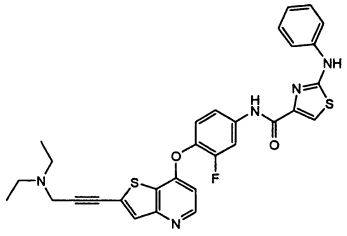
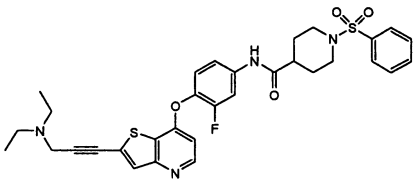
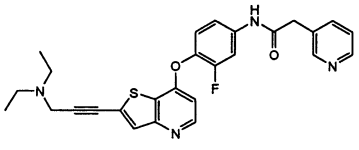
33		N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)噻吩-2-甲醯胺	481	100
34		2-(N-苄基甲-3-基磺醯胺基)-N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)乙醯胺	596	99
35		4-(2-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯	596	100
36		2-(2-氯苯氧基)-N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)乙醯胺	539	98
37		N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-2,6-二氟苯甲醯胺	511	95
38		N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-5-甲基異噁唑-4-甲醯胺	480	86

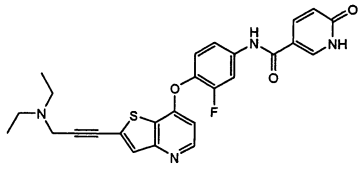
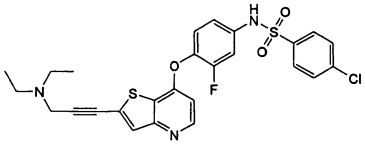
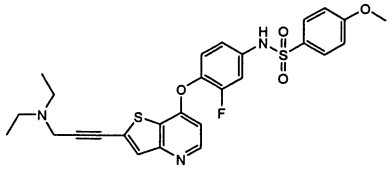
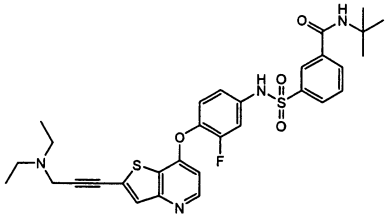
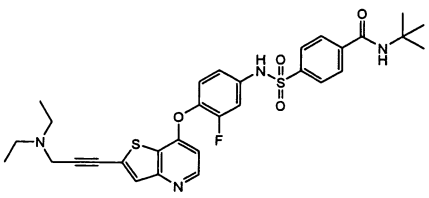
39		N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)異菸鹼醯胺	475	85
40		1-乙醯基-N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)哌啶-4-甲醯胺	524	97
41		N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-5-甲基-3-苯基異噁唑-4-甲醯胺	556	95
42		N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3,5-二甲基異噁唑-4-甲醯胺	494	85
43		N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-2-苯氧基乙醯胺	505	85
44		N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-2-(N-異丁基-3,5-二甲基異噁唑-4-磺醯胺基)乙醯胺	643	96

45		N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-甲醯胺	560	100
46		N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-苯氧基苯甲醯胺	567	98
47		N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-甲氧基苯磺醯胺	541	96
48		4-乙醯胺基-N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)苯甲醯胺	532	97
49		2-氯-N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)苯磺醯胺	511	94
50		N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)苯磺醯胺	511	99

51		N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-4-苯氧基苯甲醯胺	567	98
52		N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-2-(N-異丁基甲-8-基磺醯胺基)乙醯胺	562	100
53		4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基胺基甲酸苯酯	491	96
54		3-氯-N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)苯磺醯胺	545	85
55		N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-4-(二甲基胺基)苯甲醯胺	518	93

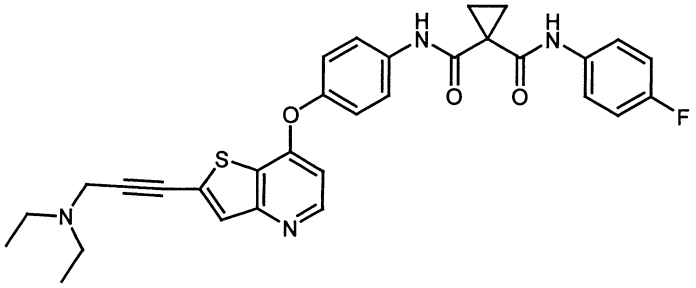
56		N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-(吡啶-3-基)丙醯胺	504	94
57		N-(2-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基胺基)-2-側氧基乙基)-N-甲基苯甲醯胺	546	88
58		N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-6-嗎啉基菸鹼醯胺	561	87
59		N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	464	95
60		N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-甲醯胺	482	85
61		2-(4-氯苯氧基)-N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)乙醯胺	539	96

62		N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-2-(N-異丙基甲-3-基磺醯胺基)乙醯胺	548	88
63		N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-4-苯基苯甲醯胺	551	98
64		N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-2-(苯基胺基)噻唑-4-甲醯胺	573	86
65		N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-1-(苯基磺醯基)哌啶-4-甲醯胺	622	96
66		N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-2-(吡啶-3-基)乙醯胺	490	83

67		N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺	492	91
68		4-氯-N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)苯磺醯胺	545	99
69		N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-4-甲氧基苯磺醯胺	541	91
70		3-乙醯基第三丁醯胺-N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)苯磺醯胺	610	93
71		4-乙醯基第三丁醯胺-N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)苯磺醯胺	610	97

實例72

N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備



步驟A：4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺之製備：除用4-胺基苯酚替代2-氟-4-胺基苯酚以外，以與實例6，步驟A相同之方式製備。將該油以1:1 ACN/水濕磨以得到淺橙色固體(350 mg，31%)。LRMS (ESI pos) m/e 369 (M+1)。

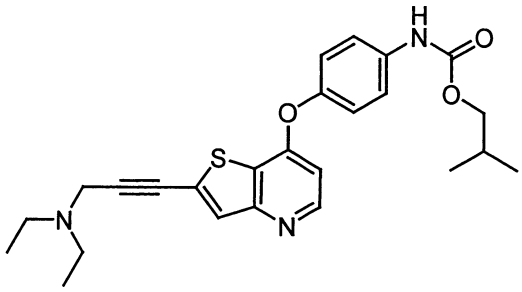
步驟B：N-(4-氟苯基)-N-(4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備：在100 mL單頸圓底燒瓶中饋入1-((4-氟苯基)胺甲醯基)環丙烷甲酸(0.2773 g，1.243 mmol；使用WO 2005/030140中及Shih及Rankin, *Synth. Comm.* 1996, *26*(4), 833-836所述之方法由環丙烷-1,1-二甲酸及4-氟苯胺製備)及THF(10 mL)。將催化DMF(10微升)添加至反應混合物中。在攪拌的同時，逐滴添加草醯二氯(0.1067 mL，1.243 mmol)，且將反應混合物攪拌30分鐘。添加於THF(2 mL)中之4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例72，步驟A；0.500 g，0.8284 mmol)，且將反應混合物攪拌1小時，添加水(50 mL)及飽和$NaHCO_3$(50 mL)。將反應混合物以EtOAc萃取，且將有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物

經由Biotage 40S管柱(2:1 EtOAc/己烷)純化。產物為米色固體(155 mg，29%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.37 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.41 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.15 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.06 (t, J = 9 Hz, 2H), 6.51 (d, J = 6 Hz, 1H), 1.71 (m, 4H)。LRMS (ESI pos) m/e 574 (M+1)。

步驟C：N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備：根據實例6，步驟B之程序由N-(4-氟苯基)-N-(4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺(155 mg，0.24 mmol)及N,N-二乙基丙-2-炔-1-胺(24 mg，0.21 mmol)製備。將粗產物經由Horizon逆相使用Biotage 12 M C18管柱純化。將粗物質與EtOAc一起裝載至samplet上且在真空下乾燥。將產物以55-75%乙腈溶離且獲得白色粉末狀之產物(32 mg，24%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.58 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 5 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.65 (q, J = 7, 14 Hz, 4H), 1.71 (m, 4H), 1.13 (t, J = 7.4 Hz, 6H) (350 mg, 31%)。LRMS (ESI pos) m/e 557 (M+1)。

實例73

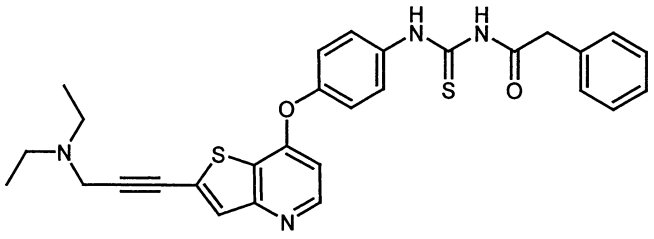
4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基胺基甲酸異丁酯之製備



在氮氣下，在25 mL單頸圓底燒瓶中饋入1-((4-氟苯基)胺甲醯基)環丙烷甲酸(42 mg，0.1694 mmol)及THF(2 mL)且使其在乾冰浴上冷卻至-78℃。添加N-甲基嗎啉(0.037 mL，0.34 mmol)及氯甲酸異丁酯(0.019 ml，0.15 mmol)。15分鐘之後，添加於THF(1 mL)中之4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(40 mg，0.11 mmol)，且使反應溫至室溫隔夜。將反應混合物濃縮且將殘餘物經由Biotage 15 M管柱純化(95:5 EtOAc/MeOH)。產物為白色蠟狀固體(0.8 mg，2%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 6.68 (br s, 1H), 6.54 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.65 (q, J = 7, 14 Hz, 4H), 2.00 (m, 1H), 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 0.99 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。LRMS (ESI pos) m/e 452 (M+1)。

實例74

1-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備



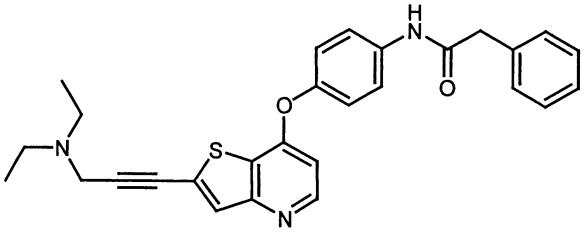
步驟A：4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺之製備：根據實例6，步驟B之程序，由4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例72，步驟A；130 mg，0.353 mmol)及N,N-二乙基丙-2-炔-1-胺(58.9 mg，0.530 mmol)製備。產物為橙色油，其靜置之後結晶(40 mg，31%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.96 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 5 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.64 (q, J = 7, 14 Hz, 4H), 1.13 (t, J = 7 Hz, 6H)。LRMS (ESI pos) m/e 352 (M+1)。

步驟B：1-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備：根據實例6，步驟C之程序由4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(20 mg，0.06 mmol)製備。將產物藉由製備TLC，以EtOAc溶離來純化。獲得呈橙色油狀之產物(0.5 mg，2%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.35 (bs, 1H), 8.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.45 (br s, 1H), 7.74 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (m, 4H), 7.33 (m, 3H), 7.19 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.63 (m, 4H), 1.15 (t, J= 7.4 Hz, 6H)。

LRMS (APCI pos) m/e 529 (M+1)。

實例75

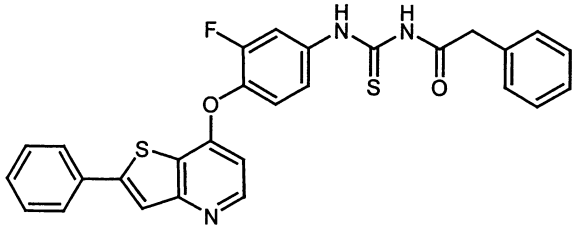
N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-苯基乙醯胺之製備



標題化合物為使用實例6，步驟C所述之程序來自4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例74，步驟A；20 mg，0.06 mmol)之副產物。將產物藉由製備TLC以EtOAc溶離來純化。獲得呈澄清油狀之產物(0.6 mg，2%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (m, 5H), 7.11 (m, 4H), 6.53 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.78 (m, 8H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LRMS (APCI pos) m/e 470 (M+1)。

實例76

1-(3-氟-4-(2-苯基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備

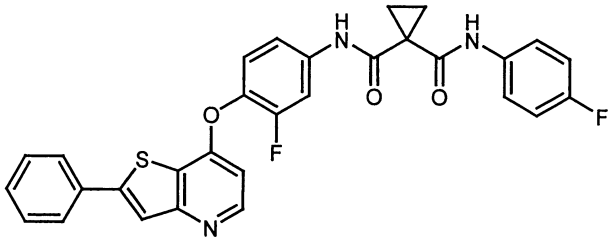


步驟A：3-氟-4-(2-苯基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺之製備：將經劇烈攪拌之碳酸銫(190 mg，0.583 mmol)、3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例6，步驟A；150 mg，0.388 mmol)、苯基硼酸(59.2 mg，0.486 mmol)、甲苯(4 mL)及EtOH(1 mL)之混合物在氮氣下脫氣10分鐘，且隨後添加$Pd(PPh_3)_4$(22.4 mg，0.0194 mmol)。將反應混合物在80℃下加熱18小時，隨後冷卻至室溫且以水(20 mL)稀釋。將反應混合物以EtOAc萃取，且將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物經由Biotage 40S(2:1 EtOAc/己烷)純化。產物為淺橙色固體(75 mg，53%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.46 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.50 (m, 2H), 3.84 (br s, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 337 (M+1)。

步驟B：1-(3-氟-4-(2-苯基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備：根據實例6，步驟C之程序由3-氟-4-(2-苯基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(35 mg，0.10 mmol)製備。藉由製備TLC以EtOAc溶離來純化。分離呈橙色油狀之產物，其靜置之後凝固(1.0 mg，1.7%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.49 (br s, 1H), 8.49 (m, 2H), 7.96 (m, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.45 (m, 7H), 7.31 (m, 3H), 6.54 (m, 1H), 3.76 (s, 2H)。LRMS (APCI pos) m/e 514 (M+1)。

實例77

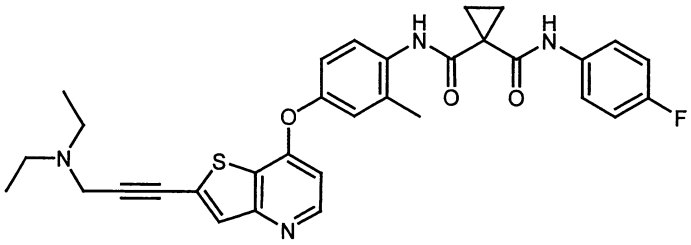
N-(3-氟-4-(2-苯基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備：



根據實例73之程序，由1-((4-氟苯基)胺甲醯基)環丙烷甲酸(34.84 mg，0.1561 mmol；使用WO 2005/030140中及Shih及Rankin, *Synth. Comm.* **1996**, *26*(4), 833-836所述之方法由環丙烷-1,1-二甲酸及4-氟苯胺製備)及3-氟-4-(2-苯基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例76，步驟A；35 mg，0.1040 mmol)製備。將產物藉由製備TLC，以EtOAc/MeOH(9:1)溶離來純化。分離呈淺黃色油狀之產物，其靜置之後凝固(4.3 mg，8%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.03 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.46 (m, 5H), 7.24 (m, 2H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.49 (m, 2H) 1.80, (m, 2H), 1.62 (m, 2H)。LRMS (APCI pos) m/e 542 (M+1)。

實例78

N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-2-甲基苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備



步驟A：4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-2-甲基苯胺之製備：除用4-胺基-3-甲基苯酚替代2-氟-4-胺基苯酚以外，以與實例6，步驟A相同之方式製備。將粗物質經由Biotage 40S(EtOAc)純化。將所得油以熱己烷濕磨以獲得呈棕色固體狀之產物(270 mg，17%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.38 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 6.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.66 (br s, 2H), 2.13 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 383 (M+1)。

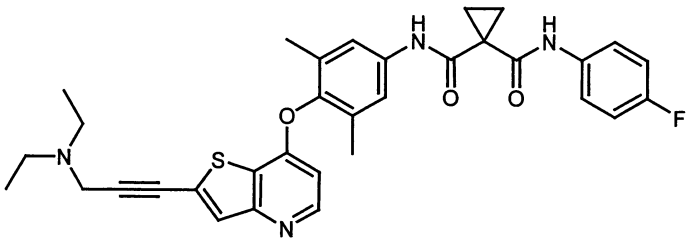
步驟B：4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-2-甲基苯胺之製備：根據實例6，步驟B之程序，由4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-2-甲基苯胺(0.250 g，0.556 mmol)及N,N-二乙基丙-2-炔-1-胺(0.0680 g，0.612 mmol)製備。將粗物質經由Biotage 40S(EtOAc)純化。產物為橙色油(116 mg，39%)。LRMS (ESI pos) m/e 366 (M+1)。

步驟C：N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-2-甲基苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備：根據實例73之程序，由4-(2-(3-(二乙胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-2-甲基苯胺(0.070

g，0.1322 mmol)及1-((4-氟苯基)胺甲醯基)環丙烷甲酸(0.04424 g，0.1982 mmol；使用WO 2005/030140中及Shih及Rankin, *Synth. Comm.* **1996**, *26*(4), 833-836中所述之方法由環丙烷-1,1-二甲酸及4-氟苯胺製備)製備。將粗物質藉由製備TLC，以EtOAc/MeOH(9:1)溶離來純化。產物為淺黃色油(3.9 mg，5%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.19 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.04 (m, 4H), 6.58 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.68 (q, J = 7, 14 Hz, 4H), 2.34 (s, 3H) 1.73 (m, 4H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。LRMS (APCI pos) m/e 571 (M+1)。

實例79

N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3,5-二甲基苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備



步驟A：4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3,5-二甲基苯胺之製備：除用4-胺基-2,6-二甲基苯酚替代2-氟-4-胺基苯酚以外，以與實例6，步驟A相同之方式製備。將粗物質經由Biotage 40S(EtOAc)純化。將所得油以熱己烷濕磨

以獲得呈棕色固體狀之產物(200 mg，11%)。LRMS (ESI pos) m/e 397 (M+1)。

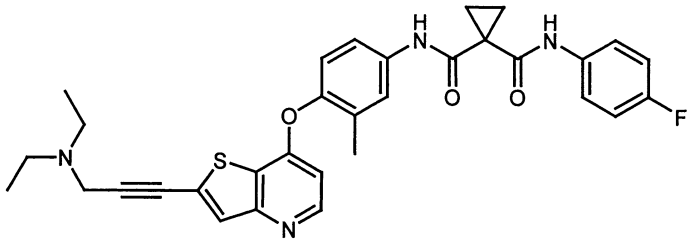
步驟B：4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3,5-二甲基苯胺之製備：根據實例6，步驟B之程序，由4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-2-甲基苯胺(0.200 g，0.363 mmol)及N,N-二乙基丙-2-炔-1-胺(0.040 g，0.363 mmol)製備。將粗物質經由Biotage 40S(EtOAc)純化。產物為棕色油(110 mg，33%)。LRMS (ESI pos) m/e 380 (M+1)。

步驟C：N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3,5-二甲基苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備：根據實例73之程序，由4-(2-(3-(二乙胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-2-甲基苯胺(0.070 g，0.1322 mmol)及1-((4-氟苯基)胺甲醯基)環丙烷甲酸(44 mg，0.20 mmol；使用WO 2005/030140中及Shih及Rankin, *Synth. Comm.* **1996**, *26*(4), 833-836中所述之方法由環丙烷-1,1-二甲酸及4-氟苯胺製備)製備。將粗物質藉由製備TLC，以EtOAc/MeOH(9:1)溶離來純化。產物為淺黃色油(1.0 mg，1%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.96 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.41 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.66 (q, J = 7, 14 Hz, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.73 (m, 4H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。LRMS (APCI pos) m/e 585

(M+1)。

實例80

N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備



步驟A：4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯胺之製備：除用4-胺基-2-甲基苯酚替代2-氟-4-胺基苯酚以外，以與實例6，步驟A相同之方式製備。將粗物質經由Biotage 40S(EtOAc)純化。將所得油以熱己烷濕磨，產物溶解於己烷中。過濾及濃縮之後，產物為棕色固體(60 mg，4%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.37 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.40 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.69 (br s, 2H), 2.06 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 383 (M+1)。

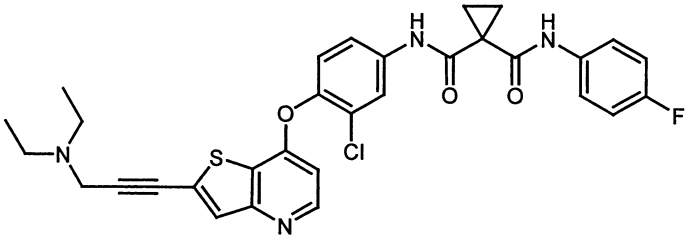
步驟B：4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯胺之製備：根據實例6，步驟B之程序，由4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-2-甲基苯胺(60 mg，0.13 mmol)及N,N-二乙基丙-2-炔-1-胺(16 mg，0.14 mmol)製備。將粗物質經由Biotage 40S(EtOAc)純化。產物

為棕色油(51 mg，67%)。LRMS (ESI pos) m/e 366 (M+1)。

步驟C：N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備：根據實例74之程序，由4-(2-(3-(二乙胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-2-甲基苯胺(50 mg，0.14 mmol)及1-((4-氟苯基)胺甲醯基)環丙烷甲酸(46 mg，0.21 mmol；使用WO 2005/030140中及Shih及Rankin, Synth. Comm. 1996, 26(4), 833-836中所述之方法由環丙烷-1,1-二甲酸及4-氟苯胺製備)製備。將粗物質藉由製備TLC，以EtOAc/MeOH(9:1)溶離來純化。產物為淺黃色油(0.8 mg，1%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.21 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (m, 4H), 7.06 (m, 3H), 6.41 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.65 (q, J = 7, 14 Hz, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.71 (m, 4H), 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 6H)。LRMS (APCI pos) m/e 571 (M+1)。

實例81

N-(3-氯-4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備



步驟A：3-氯-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺之製備：除用4-胺基-2-氯苯酚替代4-胺基-2-氟苯酚以外，以與實例6，步驟A相同之方式製備。將粗物質經由Biotage 40S(EtOAc)純化。將所得油以熱己烷濕磨，產物溶解於己烷中。過濾及濃縮之後，產物為棕色油(900 mg，15%)。LRMS (ESI pos) m/e 403 (M+1)。

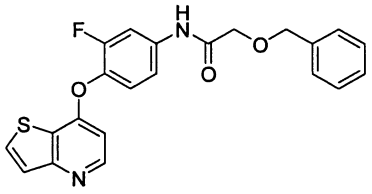
步驟B：N-(3-氯-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備：根據實例72，步驟B之程序，由3-氯-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(0.300 g，0.499 mmol)及1-((4-氟苯基)胺甲醯基)環丙烷甲酸(0.167 g，0.749 mmol；使用WO 2005/030140中及Shih及Rankin, Synth. Comm. 1996, 26(4), 833-836中所述之方法由環丙烷-1,1-二甲酸及4-氟苯胺製備)製備。將粗物質經由Biotage 40S(2:1 EtOAc/己烷)純化。濃縮之後，產物為棕色油(160 mg，26%)。LRMS (ESI pos) m/e 608 (M+1)。

步驟C：N-(3-氯-4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備：根據實例6，步驟B之程序由N-(3-氯-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺(0.160 g，0.132 mmol)及N,N-二乙基丙-2-炔-1-胺(0.0132 g，0.118 mmol)製備。將產物經由Horizon逆相使用Biotage 12M C18管柱純化。將粗物質與EtOAc一起裝載至samplet上且在真空下乾燥。將產物以於水中之55-

75%乙腈溶離且獲得呈白色粉末狀之產物(20 mg，26%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.14 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.42 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.65 (q, J = 7, 14 Hz, 4H), 1.77 (m, 4H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。LRMS (ESI pos) m/e 591 (M+1)。

實例82

2-(苄氧基)-N-(3-氟-4-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)乙醯胺之製備

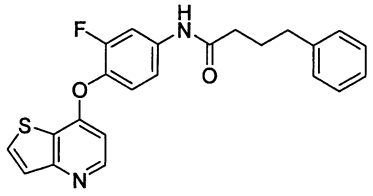


在室溫下在氮氣下，在經攪拌之3-氟-4-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例1-B；67 mg，0.258 mmol)於1 mL CH_2Cl_2中之溶液中添加二異丙基乙胺(68 μL，0.387 mmol)，隨後添加2-(苄氧基)乙醯氯(41 μL，0.258 mmol)。1小時之後，將反應以CH_2Cl_2稀釋至30 mL且以10%檸檬酸(2×30 mL)及飽和$NaHCO_3$(2×30 mL)洗滌。將有機物分離，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。將粗產物與2/3 EtOAc/己烷一起裝載至Biotage 12S管柱上且溶離。收集含有產物之溶離份且將其濃縮成黃色油(68 mg，64%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (d, 1H), 8.44 (br s, 1H),

7.74 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.39 (m, 5H), 7.24 (m, 3H), 6.50 (d, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.13 (s, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 409.0 (M+1)。

實例83

N-(3-氟-4-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-4-苯基丁醯胺之製備

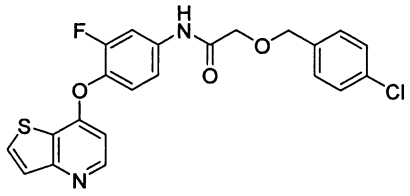


在-78℃下在氮氣下，在經攪拌之4-苯基丁酸(49 mg，0.3 mmol)於1 mL THF中之溶液中添加N-甲基嗎啉(66 μL，0.6 mmol)，隨後添加氯甲酸異丁酯(34 μL，0.26 mmol)。15分鐘之後，添加3-氟-4-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例1，步驟B)於1 mL THF中之溶液且使反應混合物溫至回流。回流隔夜之後，使反應冷卻至室溫且使其分溶在CH_2Cl_2(30 mL)與10%檸檬酸(30 mL)之間。將有機物分離且以10%檸檬酸(1×30 mL)及飽和$NaHCO_3$(2×30 mL)洗滌。將有機物乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮且與2/3 EtOAc/己烷一起裝載至Biotage 12S管柱上且溶離。收集含有產物之溶離份且將其濃縮成白色泡沫(63 mg，77%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.20 (m, 5H), 6.50 (d, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.09 (m,

2H)。LRMS (ESI pos) m/e 407.0 (M+1)。

實例84

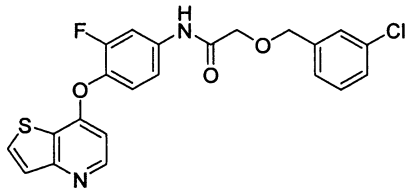
2-(4-氯苄氧基)-N-(3-氟-4-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)乙醯胺之製備



根據實例83之方法，以2-(4-氯苄氧基)乙酸替代4-苯基丁酸來製備。分離得到呈澄清油狀之產物(90 mg，100%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (d, 1H), 8.39 (br s , 1H), 7.77 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 6.50 (d, 1H), 4.65 (d, 2H), 4.12 (s, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 443.0 (M+1)。

實例85

2-(3-氯苄氧基)-N-(3-氟-4-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)乙醯胺之製備

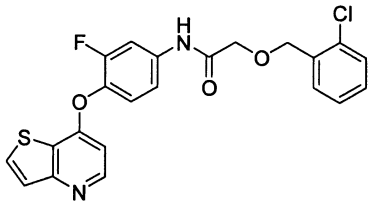


根據實例83之方法，以2-(3-氯苄氧基)乙酸替代4-苯基丁酸來製備。分離得到呈黃色固體狀之產物(71 mg，80%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (d, 1H), 8.40 (br s , 1H), 7.78 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.39 (m,

2H), 7.25 (m, 4H), 6.50 (d, 1H), 4.65 (d, 2H), 4.13 (s, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 442.9 (M+1)。

實例86

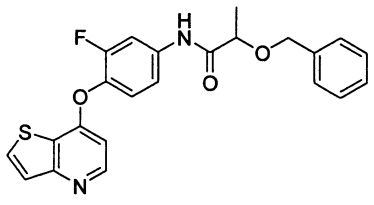
2-(2-氯苄氧基)-N-(3-氟-4-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)乙醯胺之製備



根據實例83之方法，以2-(2-氯苄氧基)乙酸替代4-苯基丁酸來製備。分離得到呈澄清油狀之產物(74 mg，84%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (br s, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 6.50 (d, 1H), 4.78 (d, 2H), 4.19 (s, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 442.9 (M+1)。

實例87

2-(苄氧基)-N-(3-氟-4-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)丙醯胺之製備

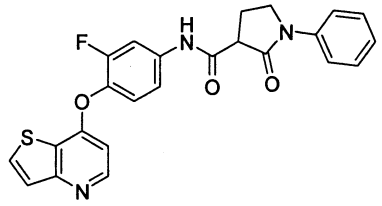


根據實例83之方法，以2-(苄氧基)丙酸替代4-苯基丁酸來製備。2-(苄氧基)丙酸係根據Kato, D.等人，*J. Org.*

Chem. **2003** *68*(19), 7234之方法製備。分離得到呈黃色油狀之產物(100 mg，94%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (br s, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.39 (m, 4H), 7.23 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 6.49 (d, 1H), 4.67 (dd, 2H), 4.12 (m, 1H), 1.53 (d, 3H)。LRMS (APCI pos) m/e 423.2 (M+1)。

實例88

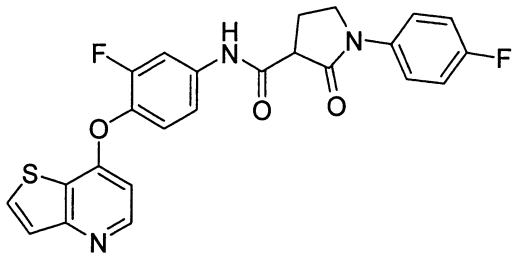
N-(3-氟-4-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-側氧基-1-苯基吡咯啶-3-甲醯胺之製備



根據實例83之方法，以2-側氧基-1-苯基吡咯啶-3-甲酸替代4-苯基丁酸來製備。分離得到呈黃色油狀之產物(70 mg，78%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.95 (br s, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.26 (m, 3H), 6.50 (d, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.70 (dd, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.59 (m, 1H)。LRMS (ESI pos) m/e 448.0 (M+1)。

實例89

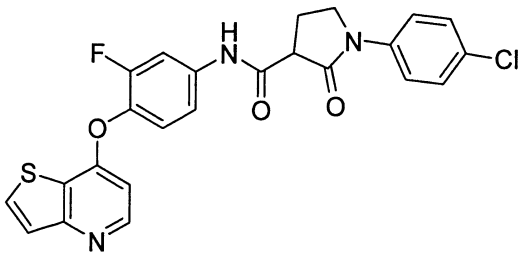
N-(3-氟-4-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-側氧基吡咯啶-3-甲醯胺之製備



將1-(4-氟苯基)-2-側氧基吡咯啶-3-甲酸(38 mg，0.169 mmol)、EDCI(88 mg，0.461 mmol)及HOBt(62 mg，0.461 mmol)於DMF(3 ml)中之溶液在室溫下攪拌1小時。添加3-氟-4-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例1，步驟B；40 mg，0.154 mmol)，隨後添加Et_3N(0.064 mL，0.461 mmol)。攪拌2小時之後，將反應混合物以EtOAc稀釋且以飽和NH_4Cl水溶液、$NaHCO_3$飽和水溶液及鹽水洗滌。將有機層經$MgSO_4$乾燥且在減壓下濃縮以得到粗物質，將該粗物質藉由矽膠急驟管柱層析(3:1=Et_2O:EtOAc至1:3=Et_2O:EtOAc)純化以得到38 mg(53%)所要產物。^1H NMR (400 MHz, $CD_3OD/CDCl_3$) δ 8.45 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.59 (d, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.80 (dd, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.52 (m, 1H)；^{19}F NMR (376 MHz, $CD_3OD/CDCl_3$) δ -117.6, -128.3。LRMS (ESI pos) m/e 466.1 (M+1)。

實例90

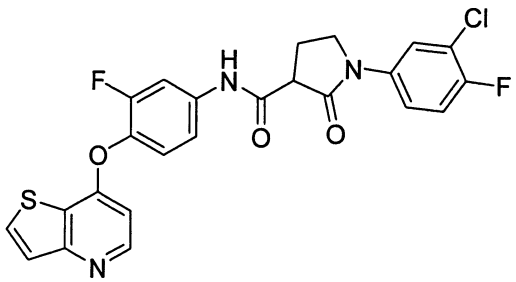
1-(4-氟苯基)-N-(3-氟-4-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-側氧基吡咯啶-3-甲醯胺之製備



根據實例89之程序，用1-(4-氯苯基)-2-側氧基吡咯啶-3-甲酸替代1-(4-氟苯基)-2-側氧基吡咯啶-3-甲酸來製備。將粗物質藉由矽膠急驟管柱層析(4:1=Et_2O:EtOAc至1:3=Et_2O:EtOAc)純化以得到15 mg(20%)所要產物。^1H NMR (400 MHz, $CD_3OD/CDCl_3$) δ 8.45 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.30 (t, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.50 (m, H)；^{19}F NMR (376 MHz, $CD_3OD/CDCl_3$) δ -128.2。LRMS (ESI pos) m/e 482.0, 484.0 (M+1, Cl圖譜)(偵測值)。

實例91

1-(3-氯-4-氟苯基)-N-(3-氟-4-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-側氧基吡咯啶-3-甲醯胺之製備

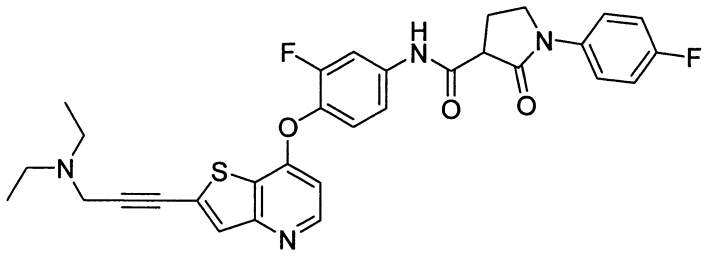


根據實例89之程序，用1-(3-氯-4-氟苯基)-2-側氧基吡咯啶-3-甲酸替代1-(4-氟苯基)-2-側氧基吡咯啶-3-甲酸來製

備。將粗物質藉由矽膠急驟管柱層析(3:1=Et_2O:EtOAc至1:3=Et_2O:EtOAc)純化以得到21.1 mg(28%)所要產物。^1H NMR (400 MHz, $CD_3OD/CDCl_3$) δ 8.45 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.50 (m, 1H)；19^F NMR (376 MHz, $CD_3OD/CDCl_3$) δ -120.4, -128.1。LRMS (ESI pos) m/e 500.0, 502.0 (M+1, Cl圖譜)(偵測值)。

實例92

N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-2-側氧基吡咯啶-3-甲醯胺之製備

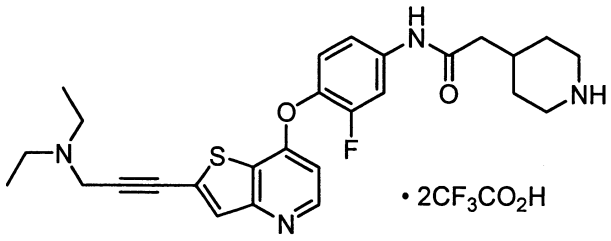


根據實例89之程序，用4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯胺(實例6，步驟B)替代1-(4-氟苯基)-2-側氧基吡咯啶-3-甲酸來製備。將粗物質藉由矽膠急驟管柱層析(於CH_2Cl_2中之3% MeOH)純化以得到4.5 mg(58%)所要產物。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.45

(m, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.14 (t, 2H), 6.74 (d, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.68 (q, 4H), 2.59 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 1.15 (t, 6H)；^{19}F NMR (376 MHz, $CD_3OD/CDCl_3$) δ -119.2, -129.9。LRMS (ESI pos) m/e 575.1 (M+1)。

實例93

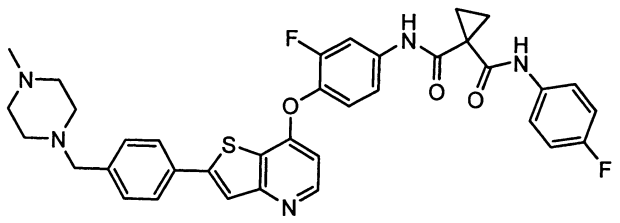
N-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-2-(哌啶-4-基)乙醯胺雙(2,2,2-三氟乙酸酯)之製備



在經攪拌之4-(2-(4-(2-(3-(二乙基胺基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(實例35；2 mg，0.00336 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中添加2,2,2-三氟乙酸(3.83 mg，0.0336 mmol)。將反應在室溫下攪拌4小時。將反應混合物濃縮至乾燥以得到呈澄清油狀之產物。產量：1.2 mg(47%)。LRMS (ESI pos) m/e 495 (M+1)。

實例94

N-(3-氟-4-(4-甲基哌啶基)甲基)苯基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備



步驟A：4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)苯甲醛之製備：在可密封之管中饋入碳酸銫(0.380 g，1.17 mmol)、得自4-甲醯基苯基硼酸(0.146 g，0.971 mmol)之3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例6，步驟A；0.300 g, 0.777 mmol)、甲苯(4 mL)及EtOH(1 mL)。將反應混合物在氮氣下脫氣10分鐘且添加$Pd(PPh_3)_4$(0.0449 g，0.0388 mmol)。將反應混合物加熱至80℃歷時18小時，隨後冷卻至室溫且以水(20 mL)稀釋。將反應混合物以EtOAc萃取，且將經組合之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。將粗殘餘物藉由Biotage 40S以2:1 EtOAc/己烷溶離來純化以得到350 mg(98%)呈黃色固體狀之所要產物。LRMS (APCI pos) m/e 365 (M+1)。

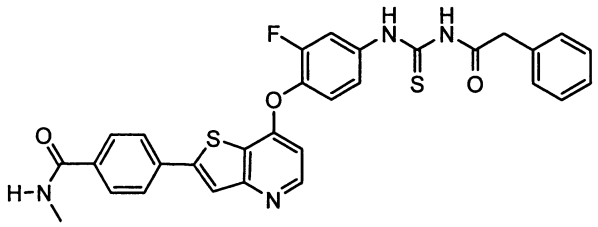
步驟B：3-氟-4-(2-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺之製備：在20 mL小瓶中饋入1-甲基哌嗪(0.0457 mL，0.412 mmol)、4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)苯甲醛(實例94，步驟A；0.150 g，0.329 mmol)及CH_2Cl_2(5 mL)。將反應混合物攪拌30分鐘且經5分鐘緩緩添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.0977 g，0.461 mmol)，且隨後將反應混合物在室溫下攪拌4小時。將反應混合物傾入Na_2CO_3(100 mL)中且以

CH_2Cl_2(2×100 mL)萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮以得到呈棕色固體狀之產物(103 mg，64%)。LRMS (APCI +) 449 (M+1H)。

步驟C：N-(3-氟-4-(4-甲基哌啶基)甲基)苯基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備：使用實例72，步驟B之程序，由1-((4-氟苯基)胺甲醯基)環丙烷甲酸(37.32 mg，0.1672 mmol)及3-氟-4-(2-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(50 mg，0.1115 mmol)製備。將產物經由Biotage 40S管柱以2:1 EtOAc/己烷溶離來純化。獲得呈白色固體狀之產物(1.1 mg，1.5%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.97 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.73 (m, 4H), 7.45 (m, 5H), 7.07 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.52 (br s, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.62 (m, 6H)。LRMS (ESI pos) m/e 654 (M+1)。

實例95

1-(3-氟-4-(2-(4-N-甲基苯甲醯胺基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備



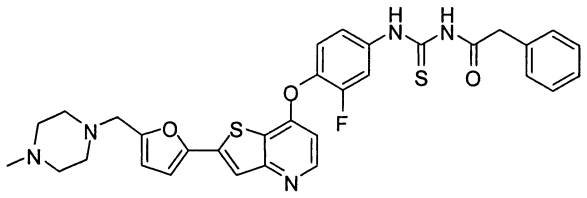
步驟A：4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-N-甲基苯甲醯胺之製備：根據實例94，步驟A所述之

程序由3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例6，步驟A；0.300 mg，0.777 mmol)及4-(甲基胺甲醯基)苯基硼酸(0.174 g，0.971 mmol)製備。藉由自熱MeOH濕磨來純化以得到呈棕色固體狀之產物(210 mg，96%)。LRMS (APCI pos) m/e 394 (M+1)。

步驟B：1-(3-氟-4-(2-(4-N-甲基苯甲醯胺基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備：在圓底燒瓶中饋入4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-N-甲基苯甲醯胺(100mg，0.254 mmol)及1:1甲苯/乙醇(1 mL)，且添加呈於甲苯(0.5 mL)中之溶液形式之異硫氰酸2-苯基乙醯酯(90.1 mg，0.508 mmol；根據J. Org. Chem. 1964, 29, 1115-1119所述之程序製備)。將粗反應混合物在真空中濃縮，且將其再溶解於MeOH中，且藉由過濾收集呈白色蠟狀固體狀之白色沉澱形式之產物(26 mg，17%)。LRMS (APCI+) 96% 571m/z (M+1)(偵測值)；^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.54 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 8.01 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (m, 5H), 7.43 (m, 3H), 7.33 (m, 3H), 6.64 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.25 (br s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.06 (d, J = 4.7 Hz, 3H)。

實例96

N-(3-氟-4-(2-(5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)呋喃-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基胺甲硫醯基)-2-苯基乙醯胺之製備



步驟A：1-((5-溴呋喃-2-基)甲基)-4-甲基哌嗪之製備：在圓底燒瓶中饋入1-甲基哌嗪(2.02 mL，18.2 mmol)、5-溴呋喃-2-甲醛(3.03 g，17.3 mmol)及CH_2Cl_2(30 mL)。將反應混合物攪拌30分鐘，且隨後經5分鐘緩緩添加三乙醯氧基硼氫化鈉(4.77 g，22.5 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌4小時，隨後將其傾入Na_2CO_3(100 mL)中且以CH_2Cl_2(2×100 mL)萃取。將經組合之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮以得到呈橙色固體狀之產物(2.35 g，50%)。LRMS (ESI pos) m/e 260 (M+1)。

步驟B：1-甲基-4-((5-(三丁基錫烷基)呋喃-2-基)甲基)哌嗪之製備：在圓底燒瓶中饋入1-((5-溴呋喃-2-基)甲基)-4-甲基哌嗪(1.29 g，4.88 mmol)及THF(20 mL)。使該溶液在乾冰/丙酮浴中冷卻至-78℃。添加第三丁基鋰(6.56 mL，10.5 mmol；1.6 M於戊烷中)，且將反應混合物攪拌30分鐘。添加三丁基氯錫烷(1.12 mL，4.15 mmol)，將反應混合物攪拌30分鐘。將反應混合物藉由添加pH 7磷酸鹽緩衝液(20 mL)而中止反應且使其溫至室溫。將反應混合物以EtOAc(50 mL)萃取，以鹽水(2×50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。經由Biotage 40S(EtOAc)純化。分離得到呈綠色油狀之產物(1.20 g，52%)。^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.47 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H),

3.62 (s, 2H), 2.50 (br s, 8H), 2.27 (s, 3H), 1.53 (m, 6H), 1.33 (m, 6H), 1.06 (m, 6H), 0.88 (m, 9H)。

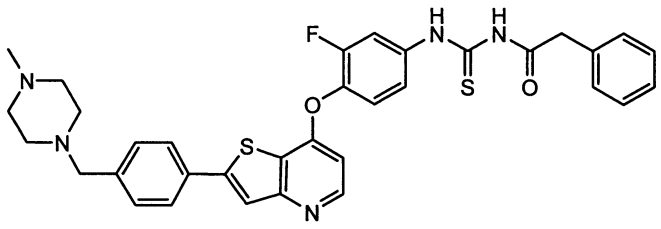
步驟C：3-氟-4-(2-(5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)呋喃-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺之製備：在圓底燒瓶中饋入3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例6，步驟A；0.600 g，1.55 mmol)、1-甲基-4-((5-(三丁基錫烷基)呋喃-2-基)甲基)哌嗪(0.802 g，1.71 mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(0.050 g，0.075 mmol)及二噁烷(8 mL)。將反應混合物在氮氣下加熱至90℃歷時18小時，且隨後冷卻至室溫。將反應混合物以鹽水(100 mL)稀釋且以EtOAc(100 mL)萃取。將經組合之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物藉由Biotage 40S以經NH_3飽和之$CHCl_3$/MeOH(95:5)溶離來純化以得到430 mg(60%)呈淺綠色固體狀之產物。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz). δ 8.43 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.03 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.48 (m, 3H), 6.34 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.61 (m, 8H), 2.29 (s, 3H)。

步驟D：N-(3-氟-4-(2-(5-((4-甲基哌嗪-基)甲基)呋喃-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基胺甲硫醯基)-2-苯基乙醯胺之製備：在5 mL圓底燒瓶中添加3-氟-4-(2-(5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)呋喃-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(32 mg，0.0713 mmol)及1:1甲苯/乙醇(1 mL)。添加呈於甲苯(0.5 mL)中之溶液形式之異硫氰酸2-苯基乙醯酯(25.3 mg，0.143 mmol；根據J. Org. Chem. 1964, 29, 1115-1119

所述之程序製備)。在室溫下攪拌30分鐘之後，將粗物質在真空中濃縮。將粗物質溶解於MeOH中且藉由製備TLC，以9:1 CH_2Cl_2/MeOH溶離來純化。收集恰好在Rf 0.3處之未反應起始物質上方之Rf 0.4處的產物以得到呈白色固體狀之產物(5 mg，10%)。LRMS (APCI+) m/e 626 (M+1)(偵測值)；^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.98 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.75 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.07 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.58 (m, 8H), 2.29 (s, 3H), 1.79 (m, 4H)。

實例97

1-(3-氟-4-(2-(4-(1-(4-甲基哌啶基)甲基)苯基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備

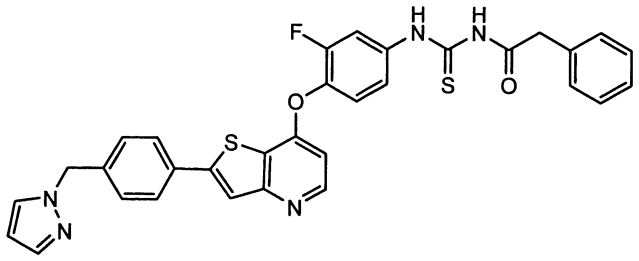


步驟A：1-(3-氟-4-(2-(4-(1-(4-甲基哌啶基)甲基)苯基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備：使用實例96，步驟D所述之程序，由3-氟-4-(2-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例94，步驟B；32 mg，0.0713 mmol)及異硫氰酸2-苯基乙醯酯(85.1 mg，0.480 mmol；根據J. Org. Chem. 1964, 29, 1115-1119所述之程序製備)製備。將粗產物藉由

製備TLC(9:1 CH_2Cl_2/MeOH)純化。獲得呈白色固體狀之產物(4.8 mg，11%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.50 (bs, 1H),8.50 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.40 (m, 5H), 7.28 (m, 4H), 6.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.5 (s, 2H), 2.50 (bs, 8H), 2.30 (s, 3H)。LRMS (esi+) m/e 626 (M+1)(偵測值)。

實例98

1-(3-氟-4-(2-(4-(1-吡唑基)甲基)苯基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備



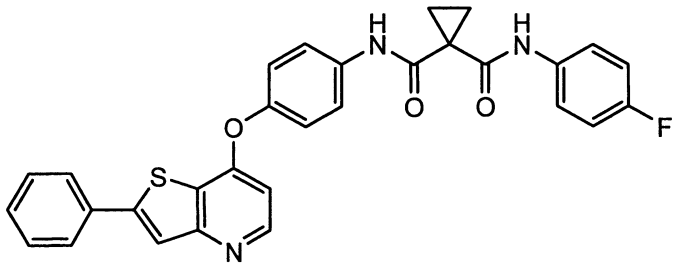
步驟A：4-(2-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯胺(100 mg，0.240 mmol)之製備：使用實例94，步驟A所述之程序由3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例6，步驟A；0.300 g，0.777 mmol)及4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苯基硼酸(0.196 g，0.971 mmol)製備以得到呈棕色固體狀之產物(210 mg，36%)。LRMS (esi+) m/e 417 (M+1)(偵測值)。

步驟B：1-(3-氟-4-(2-(4-(1-吡唑基)甲基)苯基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備：使用實例96，步驟D所述之程序，由4-(2-(4-((1H-吡

唑-1-基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯胺(100 mg，0.240 mmol)及异硫氰酸2-苯基乙醯酯(85.1 mg，0.480 mmol；根據*J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1115-1119所述之程序製備)製備以得到呈白色固體狀之產物(55 mg，38%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.59 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.03 (q, 2.3, 11.7, 1H), 7.98 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.40 (m, 12H), 6.71 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.78 (s, 2H)。LRMS (APCI+) m/e 594 (M+1)(偵測值)。

實例99(代表性實例)

N-(4-氟苯基)-N-(4-(2-苯基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備



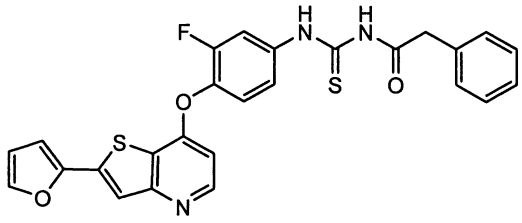
步驟A：4-(2-苯基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺之製備：此化合物可使用實例94，步驟A所述之程序由4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例72，步驟A)及苯基硼酸製備。

步驟B：N-(4-(2-苯基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備：該標題化合物可使用實例73所述之程序由4-(2-苯基噻吩并[3,2-b]吡

啶-7-基氧基)苯胺及1-((4-氟苯基)胺甲醯基)環丙烷甲酸(使用WO 2005/030140中及Shih及Rankin, *Synth. Comm.* **1996**, *26*(4), 833-836所述之方法由環丙烷-1,1-二甲酸及4-氟苯胺製備)製備。

實例100

1-(3-氟-4-(2-(2-呋喃基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備



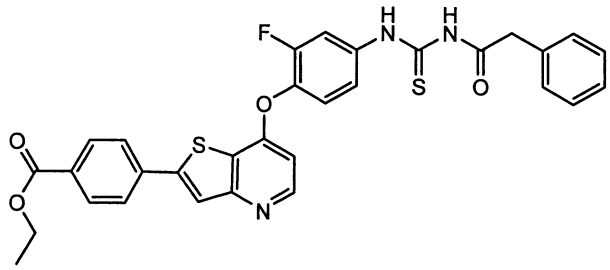
步驟A：3-氟-4-(2-(呋喃-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺：在100 mL單頸圓底燒瓶中饋入來自實例6，步驟A之3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(0.300 g，0.7768 mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(0.02726 g，0.03884 mmol)、三丁基(呋喃-2-基)錫烷(0.2931 ml，0.9322 mmol)及二噁烷(8 mL)。在氮氣下加熱至90℃歷時6小時且冷卻至室溫。將反應混合物以鹽水(100 mL)稀釋且以EtOAc(100 mL)萃取。將反應混合物藉由以熱MeOH濕磨來純化。分離得到呈棕色固體狀之產物(170 mg，57%)。LRMS (APCI+) m/e 327 (M+1)(偵測值)。

步驟B：1-(3-氟-4-(2-(2-呋喃基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備：使用實例96，步驟D所述之程序，由步驟A中獲得之3-氟-4-(2-(呋喃-2-

基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(100 mg，0.306 mmol)及異硫氰酸2-苯基乙醯酯(109 mg，0.613 mmol；根據J. Org. Chem. 1964, 29, 1115-1119所述之程序製備)製備。收集呈白色固體狀之產物(6 mg，4%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.6 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.39 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.61 (d, J =6.2 Hz, 1H), 7.44 (m, 7H), 7.04 (s, 1H), 6.73 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.78 (s, 2H)。LRMS (APCI+) m/e 504 (M+1)(偵測值)。

實例101

1-(3-氟-4-(2-(4-乙氧羰基)苯基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備

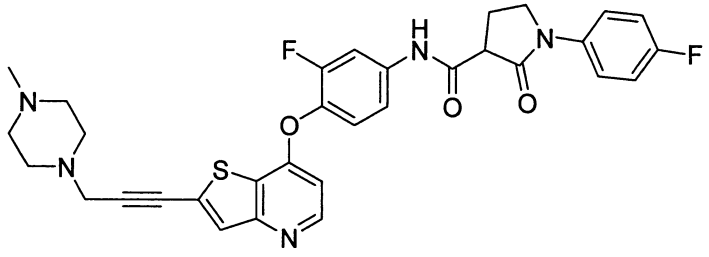


步驟A：4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)苯甲酸乙酯之製備：使用實例94，步驟A所述之程序，由3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例6，步驟A；0.300 g，0.777 mmol)及4-(甲氧基羰基)苯基硼酸(0.175 g，0.971 mmol)製備。分離得到呈棕色固體狀之產物(178 mg，47%)。LRMS (APCI+) m/e 409 (M+1)(偵測值)。

步驟B：1-(3-氟-4-(2-(2-呋喃基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-苯基乙醯基)硫脲之製備：使用實例96，步驟D所述之程序，由4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)苯甲酸乙酯(20 mg，0.049 mmol)及異硫氰酸2-苯基乙醯酯(17 mg，0.098 mmol；根據J. Org. Chem. 1964, 29, 1115-1119所述之程序製備)製備。收集呈橙色固體狀之產物(2 mg，6%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.59 (s, 1H), 8.46 (m, 2H), 8.18 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 8.06 (m, 2H), 7.89 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.87 (m, 3H), 7.46 (m, 4H), 7.34 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.45 (q, J = 7.4, 14.4 Hz, 2H), 2.32 (s, 1H), 1.44 (t, J = 7.4, Hz, 3H)。LRMS (APCI+) m/e 586 (M+1)(偵測值)。

實例102

N-(3-氟-4-(2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-側氧基吡咯啶-3-甲醯胺之製備

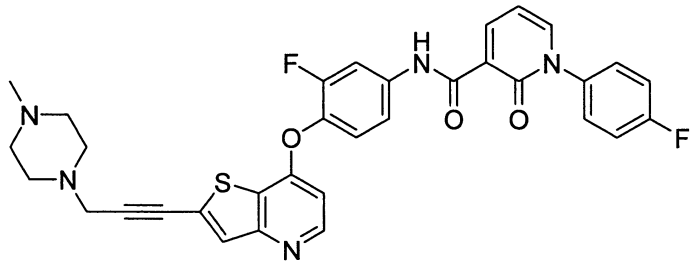


步驟A：N-(3-氟-4-(2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-側氧基吡咯啶-3-甲醯胺之製備：標題化合物係根據實例89所述之程

序由3-氟-4-(2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例17，步驟B)及1-(4-氟苯基)-2-側氧基吡咯啶-3-甲酸來製備。將粗物質藉由矽膠急驟管柱層析(於CH_2Cl_2中之5% MeOH)純化以得到4.7 mg(31%)所要產物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.14 (t, 2H), 6.69 (d, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.75 (m, 4H), 2.58 (m, 3H), 2.47 (m, 3H), 2.30 (s, 3H)；^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -119.2, -129.9。LRMS (ESI pos) m/e 602.3 (M+1)。

實例103

N-(3-氟-4-(2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺之製備

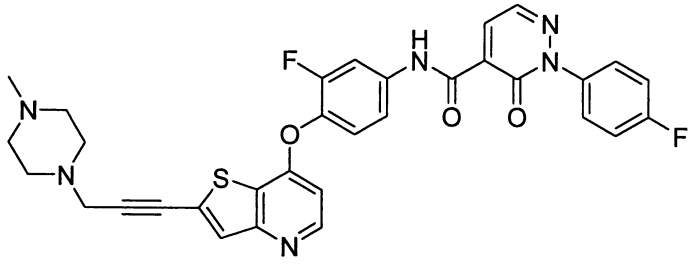


步驟A：N-(3-氟-4-(2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺之製備：標題化合物係根據實例89之程序由3-氟-4-(2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例17，步驟B)及1-(4-氟苯

基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲酸(使用US 2005/0239820中所述之方法由2-側氧基-2H-哌喃-3-甲酸甲酯與4-氟苯胺且隨後水解來製備)來製備。將粗物質藉由矽膠急驟管柱層析(於CH_2Cl_2中之5% MeOH)純化以得到3 mg(19%)所要產物。^{1}H NMR (400 MHz, $CD_3OD/CDCl_3$) δ 8.73 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.31 (t, 2H), 6.74 (t, 1H), 6.63 (d, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.60-2.76 (m, 8H), 2.33 (s, 3H) ; ^{19}F NMR (376 MHz, $CD_3OD/CDCl_3$) δ -112.1, -127.6。LRMS (ESI pos) m/e 612.1 (M+1)。

實例104

N-(3-氟-4-(2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺之製備



步驟A：(E)-2-(2-(4-氟苯基)亞肼基)乙醛之製備：在攪拌下經20分鐘將1-(4-氟苯基)肼鹽酸鹽(5.0 g，30.75 mmol)、水(20 mL)及乙酸(20 mL)之混合物添加至乙二醛之40%水溶液(17.6 mL，153.8 mmol)中。繼續攪拌2小時且隨後將混合物過濾。將沉澱以水洗滌且乾燥以得到5.0

g(98%)所要產物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.56 (d, 1H), 8.63 (br s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.06 (m, 2H)；^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.3。LRMS (ESI pos) m/e 151.1 (M-16)。

步驟B：(E)-5-(2-(2-(4-氟苯基)亞肼基)亞乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮之製備：將二噁烷-二酮(1.44 g，10.0 mmol)及(E)-2-(2-(4-氟苯基)亞肼基)乙醛(1.66 g，10.0 mmol)於甲苯(15 mL)中之懸浮液以乙酸(5滴)及哌啶(5滴)處理。隨後將反應混合物在室溫下攪拌17小時。將沉澱之縮合產物過濾且以輕石油徹底洗滌以得到2.87 g(98%)所要產物。^{1}H NMR (400 MHz, $CD_3OD/CDCl_3$) δ 8.72 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.08 (t, 2H), 1.76 (s, 6H)；^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -119.1。

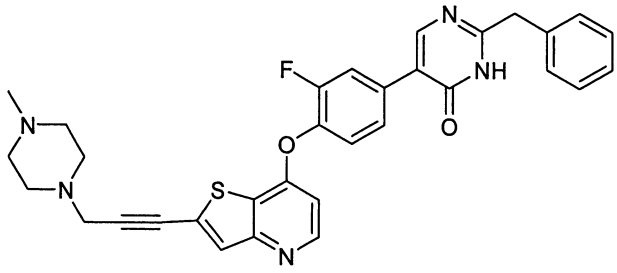
步驟C：2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲酸之製備：將(E)-5-(2-(2-(4-氟苯基)亞肼基)亞乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(0.60 g，2.05 mmol)與NaOMe(0.133 g，2.46 mmol)於MeOH(10 mL)中之混合物在回流下加熱15小時。將該鹽以冷1 N HCl溶液處理，以CH_2Cl_2萃取，經$MgSO_4$乾燥，且濃縮以得到0.42 g(87%)所要產物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.57 (br s, 1H), 8.29 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.24 (m, 2H)；^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -110.7。LRMS (ESI pos) m/e 235.1 (M+1)。

步驟D：N-(3-氟-4-(2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-炔基)苯

并[b]噻吩-7-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺之製備：標題化合物係根據實例89之程序由得自實例17，步驟B之3-氟-4-(2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺及2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲酸來製備。將粗物質藉由矽膠急驟管柱層析(於CH_2Cl_2中之5% MeOH)純化以得到6.1 mg(18%)所要產物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.29 (t, 2H), 6.71 (d, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.57-2.74 (m, 8H), 2.30 (s, 3H)；^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -114.8, -129.5。

實例105

2-苄基-5-(3-氟-4-(2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)嘧啶-4(3H)-酮之製備



步驟A：2-苄基-4-甲氧基嘧啶之製備：將2-氯-4-甲氧基嘧啶(0.500 g，3.46 mmol)及$PdCl_2(PPh_3)_2$(0.121 g，0.173 mmol)於THF(10 mL)中之溶液以N_2充氣。添加溴化苄基鋅(II)(8.30 mL，4.15 mmol；於THF中之0.5 M溶液)且將反應混合物在回流下攪拌1小時。使反應混合物冷卻至室溫且

隨後使其分溶在EtOAc與H_2O之間。將相分離，且將水相以EtOAc(1×)再萃取。將經組合之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮以得到深棕色粗油。將粗產物藉由急驟管柱層析，以20:1二氯甲烷/EtOAc溶離來純化。獲得呈暗黃色油狀之所要產物(0.676 g，98%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.41-7.25 (m, 4H), 7.21 (m, 1H), 6.53 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.95 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 201 (M+1)。

步驟B：2-苄基嘧啶-4(3H)-酮之製備：在2-苄基-4-甲氧基嘧啶(0.675 g，3.37 mmol)於AcOH(15 mL)中之溶液中添加HBr(2.28 mL，20.2 mmol；48重量%於H_2O中)。將反應混合物在95℃下攪拌2小時。使反應混合物冷卻至室溫且以H_2O稀釋。以6 M NaOH水溶液將該反應混合物之pH值調節為5-6且使其分溶在EtOAc與H_2O之間。將相分離，且將水相以EtOAc(1×)再萃取。將經組合之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮以得到黃色粗固體。粗產物之純化係藉由以二氯甲烷及二乙醚濕磨來達成。將所得固體過濾，以二乙醚洗滌，收集之且在真空下乾燥以得到呈灰白色固體狀之所要產物(0.531 g，85%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 6.10 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 187 (M+1)。

步驟C：2-苄基-5-溴嘧啶-4(3H)-酮之製備：在2-苄基嘧啶-4(3H)-酮(0.531 g，2.85 mmol)於$CHCl_3$(15 mL)及甲醇(3

mL)中之溶液中添加溴(0.146 mL，2.85 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌3小時且隨後以10%亞硫酸氫鈉溶液中止反應。使反應混合物分溶在EtOAc與H_2O之間。將相分離，且將水相以EtOAc(1×)再萃取。將經組合之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮以得到黃色粗固體。粗產物之純化係藉由以二氯甲烷濕磨來達成。將所得固體過濾，以二氯甲烷洗滌，收集且在真空下乾燥以得到呈灰白色固體狀之所要產物(0.302 g，40%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.23 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.35-7.28 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 1H), 3.87 (s, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 265, 267 (M+1, Br圖譜)。

步驟D：2-苄基-5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮之製備：將2-苄基-5-溴嘧啶-4(3H)-酮(0.300 g，1.13 mmol)、4-(苄氧基)-3-氟苯基硼酸(0.334 g，1.36 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(0.065 g，0.057 mmol)及氯化鋰(0.240 g，5.66 mmol)於二噁烷(3 mL)及2 M Na_2CO_3水溶液(0.3 mL)中之溶液在100℃下攪拌18小時。使反應混合物分溶在EtOAc與H_2O之間。將相分離，且將水相以EtOAc(3×)再萃取。將經組合之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮以得到暗黃色粗固體。粗產物之純化係藉由以二氯甲烷濕磨來達成。將所得固體過濾，以二氯甲烷洗滌，收集且在真空下乾燥。將濾液濃縮且以EtOAc重複濕磨程序(2×)。將固體組合以得到呈淡黃色固體狀之所要產物(0.284 g，65%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.93 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.66

(dd, J = 2.3, 13.3 Hz, 1H), 7.53-7.22 (s, 12H), 5.21 (s, 2H), 3.90 (s, 2H)。LRMS (APCI pos) m/e 387 (M+1)。

步驟E：2-苄基-5-(3-氟-4-羥基苯基)嘧啶-4(3H)-酮之製備：將2-苄基-5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)嘧啶-4(3H)-酮(0.284 g，0.735 mmol)於三氟乙酸(3 mL)中之懸浮液在40℃下攪拌2小時且隨後在室溫下攪拌16小時。將反應混合物濃縮至乾燥且隨後藉由急驟管柱層析，以20:1二氯甲烷/MeOH溶離來純化。獲得呈白色固體狀之所要產物(0.177 g，81%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.89 (br s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 2.3, 13.3 Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 5H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.96 (dd, J = 8.2, 9.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H)。LRMS (ESI pos) m/e 297 (M+1)。

步驟F：2-苄基-5-(3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)嘧啶-4(3H)-酮之製備：在7-氯-2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶(0.030 g，0.10 mmol；根據Ragan, J. A. *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 676所述之程序製備)及2-苄基-5-(3-氟-4-羥基苯基)嘧啶-4(3H)-酮(0.025 g，0.084 mmol)於DMF(1 mL)中之混合物中添加Cs_2CO_3(0.033 g，0.10 mmol)。將反應混合物在130℃下攪拌18小時。使反應混合物分溶在EtOAc與飽和NaCl水溶液之間。將相分離，且將水相以EtOAc(2×)再萃取。將經組合之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮以得到暗黃色粗固體。粗產物之純化係藉由急驟管柱層析(25:1二氯甲烷/甲醇)且隨後藉由以二氯甲烷濕磨

來達成。將所得固體過濾，以二氯甲烷洗滌，收集且在真空下乾燥以得到呈淺黃色固體狀之所要產物(0.008 g，17%)。LRMS (ESI pos) m/e 556 (M+1)。

步驟G：2-苄基-5-(3-氟-4-(2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)嘧啶-4(3H)-酮之製備：將2-苄基-5-(3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)嘧啶-4(3H)-酮(8.0 mg，0.014 mmol)、1-甲基-4-(丙-2-炔基)哌嗪(實例17，步驟A；5.0 mg，0.036 mmol)、碘化銅(I)(0.1 mg，0.0007 mmol)及三乙胺(0.020 ml，0.14 mmol)於THF(0.5 mL)中之混合物以N_2充氣5分鐘，且隨後添加$Pd(PPh_3)_4$(1.0 mg，0.0007 mmol)。將經密封之反應在50℃下攪拌3小時。將反應混合物直接藉由矽膠層析，以10:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化。獲得呈淺黃色固體狀之所要產物(6.6 mg，81%)。^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.58 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 1.9, 12.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.54 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 4H), 7.29-7.24 (m, 1H), 6.76 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.55-2.46 (m, 8H), 1.23 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 566 (M+1)。

實例106

c-Met酶檢定

用於測定cMet激酶活性之檢定係基於酶聯免疫吸附檢定(ELISA)。將於檢定緩衝液(25 mM MOPS，pH 7.4，5 mM $MgCl_2$，0.5 mM $MnCl_2$，100 μM原釩酸鈉，0.01% Triton

X-100，1 mM DTT，最終DMSO濃度1%(v/v))中之式I之化合物、50 pM cMet(His-標記重組人類Met(胺基酸974-末端)，由桿狀病毒表現)及5 μM ATP在經0.25 mg/mL PGT塗覆之板上在室溫下培養20分鐘。藉由洗滌移除反應混合物且以0.2 μg/mL與辣根過氧化物酶(HRP)接合之磷酸酪胺酸特異性單株抗體(PY20)來偵測磷酸化聚合物受質。在添加1 M磷酸終止顯色之後，藉由分光光度法在450 nm下量化發色受質(TMB)顏色。

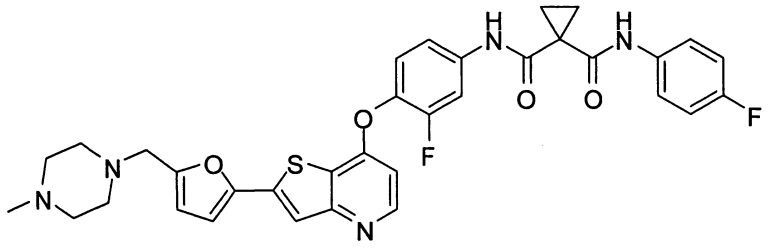
實例107

本發明之化合物之細胞活性可藉由以下程序來測定。將MKN45細胞於生長培養基(RPMI，10% FBS)中以15000個細胞/孔之密度塗於Costar 3904 96-孔板中且在37℃，5% CO_2下培養隔夜。次日，將十分之一體積之10×濃度之化合物以11點連續稀釋添加至孔中。連續稀釋包含最初1:3稀釋於DMSO中，隨後1:20稀釋於HBSS中，細胞上最終DMSO濃度為0.5%。對照孔以0.5% DMSO處理。典型稀釋範圍為5 μM至0.3 nM，該範圍根據化合物之效能擴展至25 μM。一旦將化合物添加至細胞中，即將板在37℃，5% CO_2下培養1小時。隨後將板於PBS中洗滌，於4%甲醛中固定且以10%甲醇溶液再水合。隨後將板以Licor阻斷緩衝液阻斷。藉由與抗磷酸化cMet之兔多株抗體，隨後與Alexa Fluor 680接合之抗兔抗體一起培養來量測總磷酸化cMet含量。藉由參考家務性蛋白(housekeeping protein)GAPDH之含量來使信號因細胞數目之差異正規化。將細胞與抗

GAPDH之小鼠單株抗體，隨後與經IRdye 800標記之抗小鼠抗體一起培養。經由Licor量測信號。藉由將來自Alexa Fluor 680之總螢光信號除以IRdye 800信號之螢光值來使Alexa Fluor 680之總螢光信號值正規化。對照孔之螢光信號定義為100%且磷酸化cMet之抑制百分比表示為對照之百分比。使用標準4參數邏輯斯特模型(logistical model)由對照資料之百分比來測定IC_{50}值。

實例108

N-(3-氟-4-(2-(5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)呋喃-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺

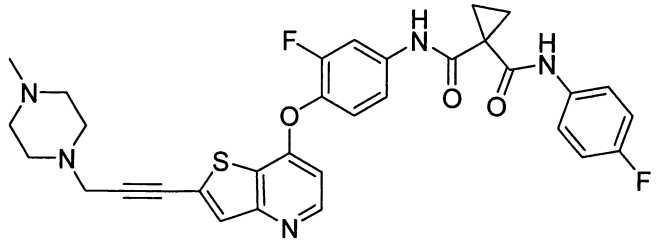


使用實例72，步驟B所述之程序由1-((4-氟苯基)胺甲醯基)環丙烷甲酸(0.07635 g，0.3421 mmol)及3-氟-4-(2-(5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)呋喃-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例96，步驟C，0.100 g，0.2280 mmol)來製備。將產物經由Biotage 40S管柱以2:1 EtOAc/己烷溶離來純化。獲得呈白色固體狀之產物(3 mg，2%)。LRMS (APCI-) 642m/z (M-1)(偵測值)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.98 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.75 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.24

(m, 2H), 7.07 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.58 (m, 8H), 2.29 (s, 3H), 1.79 (m, 4H)。

實例109

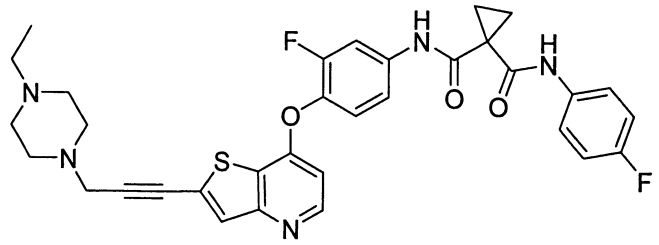
N-(3-氟-4-(2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備



使用實例6，步驟B所述之程序由N-(3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺(實例12，步驟A，50 mg，0.0845 mmol)及1-甲基-4-(丙-2-炔基)哌嗪(實例17，步驟A，29.2 mg，0.211 mmol)來製備。將粗物質藉由製備TLC(1 mm厚度，Rf=0.56)，以於$CHCl_3$中之10% MeOH(含有7 N NH_3)溶離來純化。獲得呈蠟狀固體狀之產物(36 mg，69%)。HPLC：100%純度(220 nm)；LRMS (APCI+)：100%純度，220 nm，m/z 602 (M+1)(偵測值)；^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.18 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.51 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.4-2.8 (m, 8H), 2.32 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.63 (m, 2H)。

實例110

N-(4-(2-(3-(4-乙基哌嗪-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備

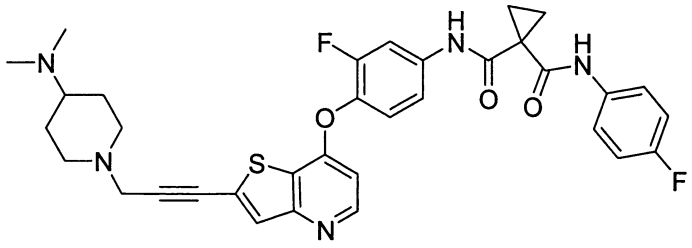


使用實例6，步驟B所述之程序由N-(3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺(實例12，步驟A，50 mg，0.0845 mmol)及1-乙基-4-(丙-2-炔基)哌嗪(實例18，步驟A，32.2 mg，0.211 mmol)來製備。將粗物質藉由製備TLC(1 mm厚度，Rf=0.67)，以於$CHCl_3$中之10% MeOH(含有7 N NH_3)溶離來純化。獲得呈蠟狀固體狀之產物(5 mg，10%)。HPLC：100%純度(220 nm)；LRMS (APCI$^-$)：100%純度，220 nm，m/z 614 (M-1)(偵測值)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.04 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.31 (br s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.52 (d, J = 5 Hz, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.4-2.8 (m, 8H), 1.80 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.12 (m, 3H)。

實例111

N-(4-(2-(3-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)丙-1-炔基)噻吩并

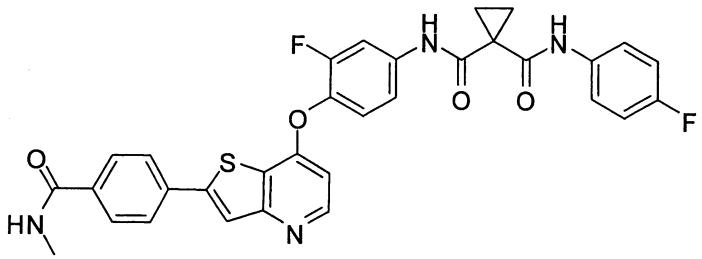
[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備



使用實例6，步驟B所述之程序由N-(3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺(實例12，步驟A，50 mg，0.0845 mmol)及N,N-二甲基-1-(丙-2-炔基)哌啶-4-胺(實例20，步驟A，35.1 mg，0.211 mmol)來製備。將粗物質藉由製備TLC(1 mm厚度，Rf=0.32)，以於$CHCl_3$中之10% MeOH(含有7 N NH_3)溶離來純化。將產物進一步藉由以3:1戊烷/DCM(5 mL)濕磨來純化且過濾。獲得呈蠟狀固體狀之產物(4 mg，7%)。HPLC：100%純度(220 nm)；LCMS (APCI+)：100%純度，220 nm，m/z 630 (M+1)(偵測值)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.06 (s, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.26 (m, 2H，與氯仿重疊)，7.07 (m, 2H), 6.51 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.30 (m, 9H), 1.82 (m, 4H), 1.62 (m, 4H)。

實例112

N-(3-氟-4-(2-(4-(甲基胺甲醯基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺



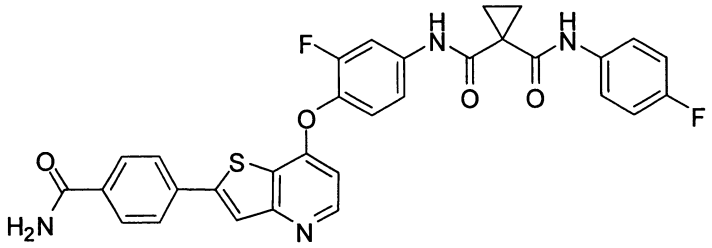
步驟A：1-(4-氟苯基胺甲醯基)環丙烷甲醯氟之製備：在圓底燒瓶中饋入2,4,6-三氟-1,3,5-三嗪(2.66 ml，19.7 mmol)及CH_2Cl_2(25 mL)。隨後，在氮氣下添加於CH_2Cl_2(20 mL)中之1-((4-氟苯基)胺甲醯基)環丙烷甲酸(2.20g，9.86 mmol)及吡啶(0.797 ml，9.86 mmol)(按照來自Ryan, K.等人，*Tetrahedron* **56** (2000) 3309-3318之程序製備)。攪拌2小時之後，形成白色沉澱。將混合物以水(50 mL)稀釋且將有機層分離且經硫酸鈉乾燥。將有機物過濾且濃縮以得到呈白色固體狀之酸氟化物(1.8 g，80%)。^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 10.44 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 1.69 (m, 4H)。

步驟B：N-(3-氟-4-(2-(4-(甲基胺甲醯基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備：在20 mL可密封之管中饋入4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-N-甲基苯甲醯胺(實例95，步驟A，0.240 g，0.610 mmol)、1-((4-氟苯基)胺甲醯基)環丙烷甲醯氟(0.172 g，0.763 mmol)及乙腈(5 mL)。將混合物在氮氣下加熱至50℃歷時12小時。隨後使反應冷卻至室溫且濃縮至乾燥。將粗殘餘物藉由以熱乙腈進行3次濕磨來純化以得到產物(202 mg，64%)且呈白色固體狀。

LRMS (esi+) 599m/z (M+1)(偵測值)。^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400MHz) δ 10.41 (s, 1H), 10 (s, 1H), 8.55 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.00 (m, 5H), 7.64 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.65 (m, 1H), 2.82 (d, *J* = 4 Hz, 3H), 1.48 (br s, 4H)。

實例113

N-(4-(2-(4-胺甲醯基苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺

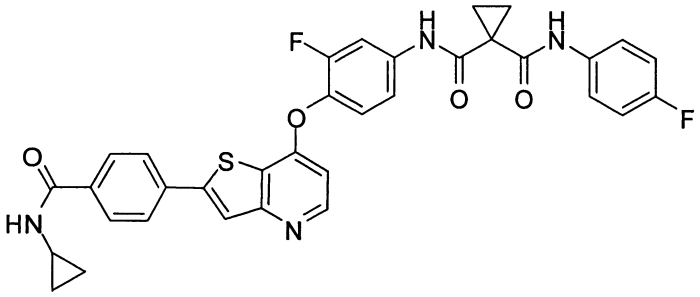


在可密封瓶中饋入4-胺甲醯基苯基硼酸(0.0312 g，0.189 mmol)、N-(3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺(實例12，步驟A，0.100 g，0.0947 mmol)、Cs_2CO_3(0.0309 g，0.0947 mmol)、甲苯(2 mL)及EtOH(1 mL)。在氮氣下，添加$Pd(PPh_3)_4$(0.00547 g，0.00473 mmol)且將反應加熱至80℃歷時18小時。隨後使混合物冷卻至室溫，以水(20 mL)稀釋，且以乙酸乙酯(30 mL)及MeOH(2 mL)萃取。將有機物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮以得到粗產物。將粗產物藉由逆相C-18管柱層析純化以得到呈白色固體狀之產物(6.9 mg，13%)。LRMS (esi+) 585m/z (M+1)(偵測值)。^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz) δ 8.48 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.96 (m, 5H), 7.87 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.07 (t, J =

9.0 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 6 Hz, 1H), 1.64 (s, 4H)。

實例114

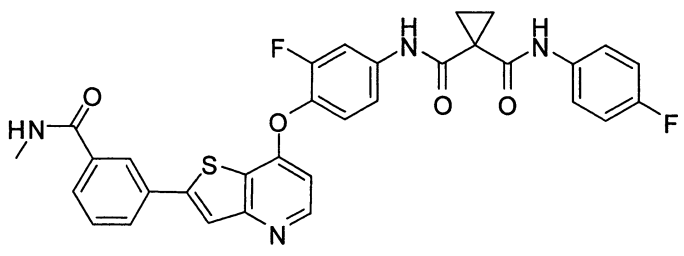
N-(4-(2-(4-(環丙基胺甲醯基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺



根據實例113之程序，用4-(環丙基胺甲醯基)苯基硼酸(0.0388 g，0.189 mmol)替代4-胺甲醯基苯基硼酸來製備。將產物藉由逆相C-18管柱層析純化以得到呈白色固體狀之產物(13.5 mg，23%)。LRMS (esi+) 625m/z (M+1)(偵測值)。^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz) δ 8.47 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.90 (m, 5H), 7.85 (d, J = 14 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.07 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 6 Hz, 1H), 1.64 (s, 4H), 0.84 (m, 2H), 0.67 (m, 2H)。

實例115

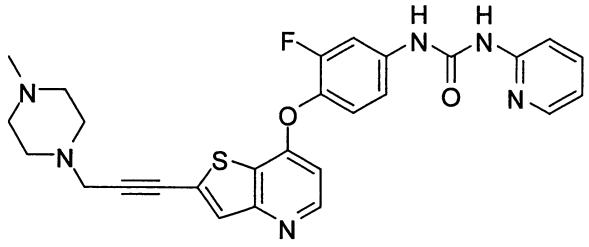
N-(3-氟-4-(2-(3-(甲基胺甲醯基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺



根據實例113之程序，用3-(甲基胺甲醯基)苯基硼酸(0.0339 g，0.189 mmol)替代4-胺甲醯基苯基硼酸來製備。將產物藉由逆相C-18管柱層析來純化。收集含有產物之溶離份且將其濃縮以得到呈白色固體狀之產物(7.3 mg，13%)。LRMS (esi+) 625m/z (M+1)(偵測值)。^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz) δ 8.48 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.88 (m, 3H), 7.61 (m, 3H), 7.43 (m, 3H), 7.07 (t, J = 9 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 6 Hz, 1H), 1.64 (s, 4H)。

實例116

1-(3-氟-4-(2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(吡啶-2-基)脲



步驟A：3-氟-4-(2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺：在圓底燒瓶中饋入3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例6，步驟A，200 mg，0.477 mmol)、1-甲基-4-(丙-2-炔基)哌嗪(實例17，步驟A，205.8 mg，1.19 mmol)、肆(三苯膦)鈀(0)(55.1 mg，0.0477 mmol)、碘化銅(I)(9.074 mg，0.0477 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(2.49 ml，14.3 mmol)及

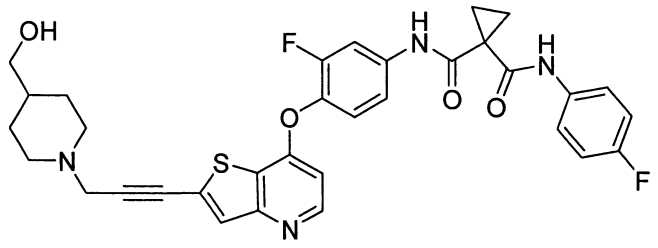
THF(25 mL)。將反應混合物在60℃下攪拌直至起始物質耗盡(4小時)。隨後使反應混合物冷卻至室溫且使其分溶在EtOAc(100 mL)與H_2O(100 mL)之間。將相分離，且將水相以EtOAc(3×100 mL)再萃取。將經組合之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮以得到粗產物。將粗產物藉由矽膠層析(DCM/於MeOH中之7 M NH_3自100/1至10/1，v/v)純化以得到產物(0.159 g，84.2%)。LRMS (APCI pos)：m/e 397 (M+1)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.43-6.58 (m, 3H), 3.90 (br s, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.48-2.83 (m, 8H), 2.38 (s, 3H)。

步驟B：1-(3-氟-4-(2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(吡啶-2-基)脲之製備：在圓底燒瓶中饋入疊氮基(吡啶-2-基)甲酮(18.7 mg，0.13 mmol，製備及使用參見*J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4615)及THF(10 mL)。將反應混合物在80℃下攪拌直至起始物質耗盡(4小時)。隨後添加3-氟-4-(2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(10.0mg，0.025 mmol)。將反應混合物在80℃下攪拌直至起始物質耗盡(4小時)。隨後使反應混合物分溶在EtOAc(50 mL)與H_2O(50 mL)之間。將相分離，且將水相以EtOAc(3×50 mL)再萃取。將經組合之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮以得到粗產物。將粗產物藉由矽膠層析(DCM/於MeOH中之7 M NH_3自100/1至10/1，v/v)純化以得到產物(10.2 mg，78.3%)。LRMS (APCI pos)：大於99%純度，254 nm，m/e

517 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.43 (d, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.64 (d, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.14-2.78 (m, 8H), 2.22 (s, 3H)。

實例117

N-(3-氟-4-(2-(3-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備



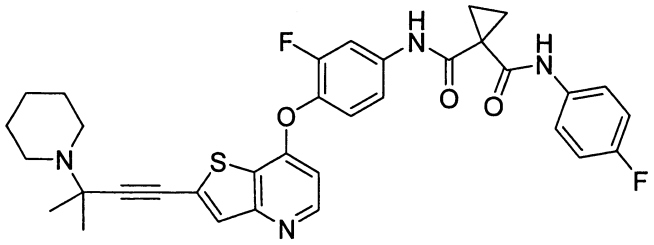
步驟A：(1-(丙-2-炔基)哌啶-4-基)甲醇之製備：使用實例16，步驟A所述之程序由哌啶-4-基甲醇(1.15 g，10.00 mmol)製備。獲得呈油狀之產物(1.51 g，86%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.49 (d, J = 7 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 2 Hz, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.24 (t, J = 2 Hz, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.87 (br s, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.49 (m, 1H), 1.32 (m, 2H)。

步驟B：N-(3-氟-4-(2-(3-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備：使用實例6，步驟B所述之程序由N-(3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟

苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺(實例12，步驟A，20 mg，0.0338 mmol)及(1-(丙-2-炔基)哌啶-4-基)甲醇(10.4 mg，0.0676 mmol)來製備。將粗物質藉由製備TLC(1 mm厚度，Rf=0.72)，以20% MeOH/DCM溶離來純化。獲得呈米色粉末狀之產物(6.7 mg，32%)。HPLC：100%純度(220 nm)；LRMS (APCI+)：100%純度，220 nm，m/z 617 (M+1)(偵測值)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.14 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.05 (t, *J* = 9 Hz, 2H), 6.52 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.53 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.45 (m, 2H)。

實例118

N-(3-氟-4-(2-(3-甲基-3-(哌啶-1-基)丁-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備



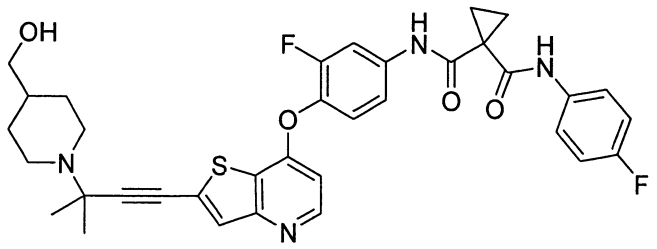
步驟A：1-(2-甲基丁-3-炔-2-基)哌啶之製備：根據實例13，步驟A所述之程序由哌啶(0.426 g，5.00 mmol)製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.58 (m, 4H), 2.27 (s, 1H), 1.61 (m, 4H), 1.43 (m, 2H), 1.40 (s, 6H)。產量：580

mg(71%)。

步驟B：N-(3-氟-4-(2-(3-甲基-3-(哌啶-1-基)丁-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備：使用實例6，步驟B所述之程序由N-(3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺(實例12，步驟A，20 mg，0.0338 mmol)及1-(2-甲基丁-3-炔-2-基)哌啶(10.2 mg，0.0676 mmol)來製備。將粗物質藉由製備TLC(1 mm厚度，Rf=0.34)，以10% MeOH/DCM溶離來純化。藉由製備TLC(0.5 mm厚度，Rf=0.49)，以於EtOAc中之15% MeOH溶離來進行第二次純化以獲得具有足夠純度之產物。獲得呈米色粉末狀之產物(8 mg，38%)。HPLC：98%純度(254 nm)；LCMS (APCI-)：100%純度，220 nm，m/z 613 (M-1)(偵測值)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.04 (s, 1H), 8.48 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.07 (t, J = 9 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 6 Hz, 1H), 2.66 (br s, 4H), 1.81 (m, 2H), 1.64 (m, 6H), 1.51 (m, 8H)。

實例119

N-(3-氟-4-(2-(3-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-3-甲基丁-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備



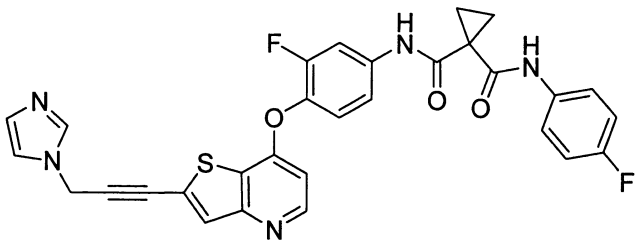
步驟A：(1-(2-甲基丁-3-炔-2-基)哌啶-4-基)甲醇之製備：根據實例13，步驟A所述之程序由哌啶-4-基甲醇(0.576 g，5.00 mmol)製備。獲得呈米色固體狀之產物(640 mg，47%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.75 (br s, 1H), 3.50 (d, J = 6 Hz, 2H), 2.29 (s, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.81 (m 2H), 1.69 (s, 4H), 1.54 (m, 1H), 1.41 (s, 6H)。

步驟B：N-(3-氟-4-(2-(3-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-3-甲基丁-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備：使用實例6，步驟B所述之程序由N-(3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺(實例12，步驟A，20 mg，0.0338 mmol)及(1-(2-甲基丁-3-炔-2-基)哌啶-4-基)甲醇(12.3 mg，0.0676 mmol)來製備。將粗物質藉由製備TLC(1 mm厚度，Rf=0.63)，以20% MeOH/DCM溶離來純化。化合物需要第二次藉由製備TLC純化(0.5 mm厚度，Rf=0.11)，以於EtOAc中之15% MeOH溶離，以獲得具有足夠純度之產物。獲得呈米色粉末狀之產物(5 mg，23%)。HPLC：99%純度(254 nm)；LCMS (APCI-)：100%純度，220 nm，m/z 643 (M-1)(偵測值)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.08 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.23 (s,

1H), 7.78 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.07 (t, J = 9 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 5 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.22 (br s, 2H), 2.31 (br s, 2H), 1.82 (m, 4H), 1.62 (m, 10H), 1.36 (m, 2H)。

實例120

N-(4-(2-(3-(1H-咪唑-1-基)-3-甲基丁-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備



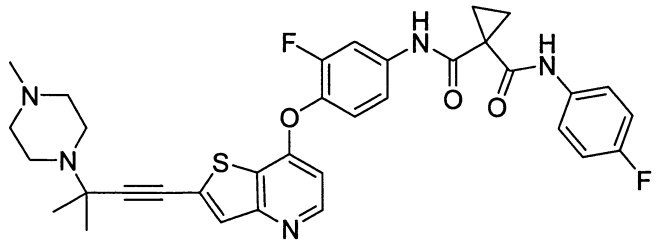
步驟A：1-(丙-2-炔基)-1H-咪唑之製備：根據實例16，步驟A所述之程序由1H-咪唑(0.681 g，10.00 mmol)製備。將所得粗物質再懸浮於二乙醚(30 mL)中且再過濾以移除油性雜質。將濾液濃縮成油(904 mg，78%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (s, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 4.74 (d, J = 3 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 3 Hz, 1H)。

步驟B：N-(4-(2-(3-(1H-咪唑-1-基)-3-甲基丁-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備：使用實例6，步驟B所述之程序由N-(3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺(實例12，步驟A，20 mg，

0.0338 mmol)及1-(丙-2-炔基)-1H-咪唑(7.18 mg，0.0676 mmol)來製備。將粗物質藉由製備TLC(1 mm厚度，Rf=0.65)，以20% MeOH/DCM溶離來純化。將產物藉由製備TLC(0.5 mm厚度，Rf=0.06)，以於EtOAc中之15% MeOH溶離來再純化以獲得具有足夠純度之產物。獲得呈米色粉末狀之產物(4 mg，18%)。HPLC：88%純度(220 nm)；LRMS (APCI$^-$)：100%純度，220 nm，m/z 568 (M-1)(偵測值)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.22 (s, 1H), 8.52 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.15 (br s, 2H), 7.06 (t, J = 8 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 6 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.62 (m, 2H)。

實例121

N-(3-氟-4-(2-(3-甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丁-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備



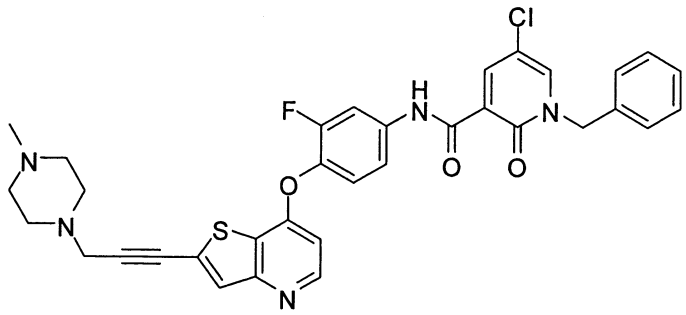
步驟A：1-甲基-4-(2-甲基丁-3-炔-2-基)哌嗪之製備：根據實例13，步驟A所述之程序由1-甲基哌嗪(2.00 g，20.0 mmol)製備。獲得呈米色固體狀之產物(2.3 g，69%)。^{1}H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.70 (br s, 4H), 2.49 (br s, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.28 (s, 1H), 1.40 (s, 6H)。

步驟B：N-(3-氟-4-(2-(3-甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丁-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備：使用實例6，步驟B所述之程序由N-(3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺(實例12，步驟A，20 mg，0.0338 mmol)及1-甲基-4-(2-甲基丁-3-炔-2-基)哌嗪(11.2 mg，0.0676 mmol)來製備。將粗物質藉由製備TLC(1 mm厚度，Rf=0.16)，以10% MeOH/DCM溶離來純化。將化合物藉由製備TLC(0.5 mm厚度，Rf=0.84)，以於$CHCl_3$中之15% MeOH(含有7 N NH_3)溶離來再純化以獲得足夠純度之產物。獲得呈米色粉末狀之產物(4 mg，18%)。HPLC：95%純度(220 nm)；LCMS ($APCI^-$)：100%純度，220 nm，m/z 629 (M-1)(偵測值)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.95 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.40 (br s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.06 (t, J = 9 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 5 Hz, 1H), 2.84 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.51 (s, 6H)。

實例122

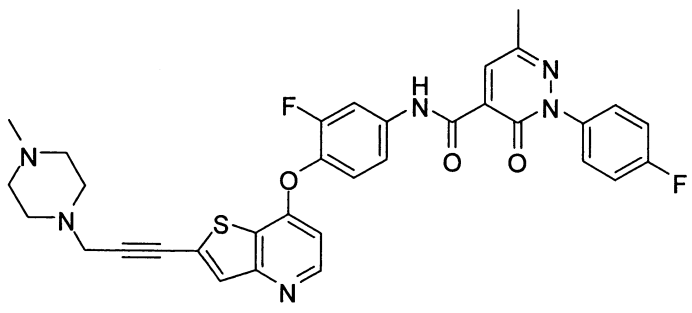
1-苄基-5-氯-N-(3-氟-4-(2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺



根據實例89之程序由3-氟-4-(2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例17，步驟B)及1-苄基-5-氯-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲酸來製備。將粗物質藉由矽膠急驟管柱層析(於CH_2Cl_2中之5% MeOH)純化以得到16.7 mg(52%)所要產物。LRMS (APCI pos) m/e 642.1, 644.1 (M+1, Cl圖譜)。^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (t, 2H), 8.29 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.33 - 7.48 (m, 7H), 6.71 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.56 - 2.74 (m, 8H), 2.30 (s, 3H)；^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -129.7。

實例123

N-(3-氟-4-(2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-6-甲基-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺



步驟A：(E)-2-(2-(4-氟苯基)亞肼基)丙醛之製備：在攪拌下將(4-氟苯基)肼鹽酸鹽(2.0 g，12.30 mmol)、水(10 mL)及乙酸(10 mL)之混合物添加至2-側氧基丙醛之40%水溶液(9.41 mL，61.5 mmol)中歷時20分鐘。繼續攪拌4小時且隨後將混合物過濾。將沉澱以水洗滌且乾燥以得到所要產物。將粗物質藉由矽膠急驟管柱層析(1:50至1:10 = EtOAc:CH_2Cl_2)純化以得到2.05 g(93%)(連同副產物)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.47 (s, 1H), 8.09 (br. s, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.06 (t, 2H), 1.98 (s, 3H)；^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.0。

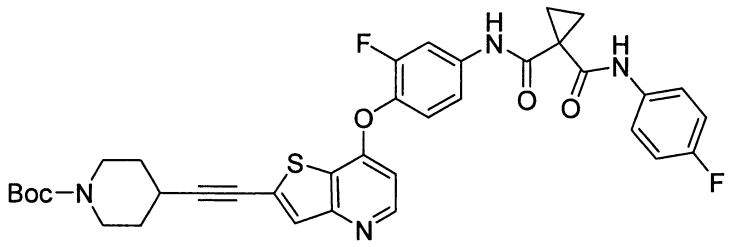
步驟B：2-(4-氟苯基)-6-甲基-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲酸之製備：將2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(0.71 g，4.93 mmol)及(E)-2-(2-(4-氟苯基)亞肼基)丙醛(0.889 g，4.934 mmol)於甲苯(20 mL)中之懸浮液以乙酸(5滴)及哌啶(5滴)處理。隨後將反應混合物在室溫下攪拌17小時。將沉澱之縮合/環化產物濾出且以輕石油徹底洗滌以得到0.709 g(58%)所要產物。LRMS (ESI pos) m/e 249.1 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.24 (t, 2H), 2.45 (s, 3H)；^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -115.1。

步驟C：N-(3-氟-4-(2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-6-甲基-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺之製備：根據實例89之程序

由3-氟-4-(2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例17，步驟B)及2-(4-氟苯基)-6-甲基-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲酸來製備。將粗物質藉由矽膠急驟管柱層析(於CH_2Cl_2中之5% MeOH)純化以得到4.5 mg(14%)所要產物。LRMS (ESI pos) m/e 627.3 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ 8.47 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.0 (dd, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.27 (t, 2H), 6.65 (d, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.77 (m, 8H), 2.56 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)；^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ -113.2, -127.6。

實例124

4-(2-(7-(4-(1-(胺甲醯基)環丙烷甲醯胺基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)乙炔基)哌啶-1-甲酸第三丁酯之製備



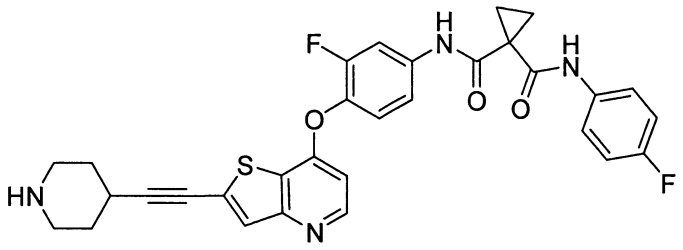
步驟A：4-乙炔基哌啶-1-甲酸第三丁酯之製備：在經攪拌之4-甲醯基哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.427 g，2.00 mmol)、K_2CO_3(0.553 g，4.00 mmol)及MeOH(25 mL)之懸浮液中一次性添加Bestman-Ohira試劑，2-側氧基-1-重氮基-丙基膦酸二甲酯(0.461 g，2.40 mmol，參見*Synthesis* **2004**, *1*, 59-62)。在氮氣下繼續攪拌20小時。將反應以

Et_2O(50 mL)稀釋，以水與飽和$NaHCO_3$水溶液之2:1混合物(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在真空中濃縮。產量：253 mg(55%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.72 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.10 (d, J = 2 Hz, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

步驟B：4-(2-(7-(4-(1-(胺甲醯基)環丙烷-甲醯胺基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)乙炔基)哌啶-1-甲酸第三丁酯之製備：使用實例6，步驟B所述之程序由N-(3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺(實例12，步驟A，350 mg，0.592 mmol)及4-乙炔基哌啶-1-甲酸第三丁酯(186 mg，0.888 mmol)製備。將粗物質藉由Biotage Flash 40M，以20% EtOAc/己烷(500 mL)、1:1 EtOAc/己烷(1 L)，隨後2:1 EtOAc/己烷(1.5 L)溶離來純化。分離得到呈蠟狀之產物(293 mg，68%)。HPLC：92%純度(254 nm)；LRMS (APCI+)：m/z 673, 573(無BOC) (M+1)(偵測值)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.12 (s, 1H), 8.47 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.06 (t, J = 9 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 6 Hz, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

實例125

N-(3-氟-4-(2-(2-(哌啶-4-基)乙炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備

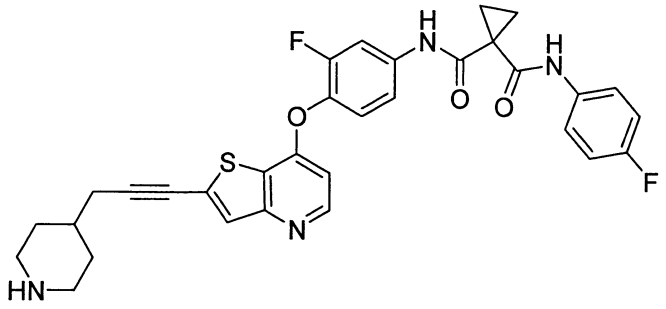


將4-(2-(7-(4-(1-(胺甲醯基)環丙烷甲醯胺基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)乙炔基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(實例124，步驟B，20 mg，0.0297 mmol)與2,2,2-三氟乙酸(339 mg，2.97 mmol)之混合物在室溫下攪拌30分鐘。將反應在真空中，使用甲苯共沸(3×5 mL)來濃縮。使殘餘物分溶在EtOAc(5 mL)與1:1水/$NaHCO_3$飽和水溶液(5 mL)之間。將相分離，且將水相以EtOAc(2×5 mL)再萃取。將經組合之有機相以鹽水(5 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在真空中濃縮。將產物藉由製備TLC(0.5 mm厚度，Rf=0.22)，以於$CHCl_3$中之10% MeOH(含有7 N NH_3)溶離來純化。獲得呈米色粉末狀之產物(10 mg，55%)。HPLC：93%純度(220 nm)；LRMS (APCI+)：94%純度，220 nm，m/z 573 (M+1)(偵測值)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.07 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.06 (t, *J* = 9 Hz, 2H), 6.51 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 3.12 (m, 3H), 2.79 (m, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.80 (m, 4H), 1.62 (m, 2H)。

實例126

N-(3-氟-4-(2-(3-(哌啶-4-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-

7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備



步驟A：4-(丙-2-炔基)哌啶-1-甲酸第三丁酯之製備：根據實例124，步驟A所述之程序，由4-(2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.455 g，2.00 mmol)製備。獲得呈油狀之產物(223 mg，45%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.11 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.99 (t, J = 3 Hz, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.18 (m, 2H)。

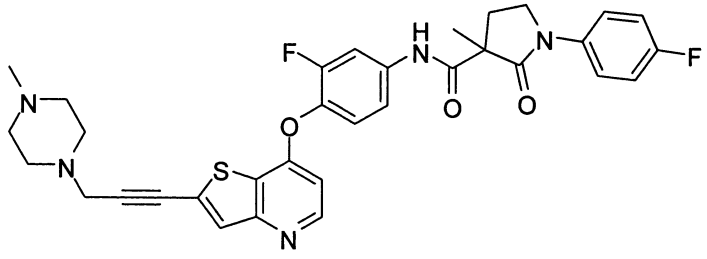
步驟B：4-(3-(7-(4-(1-(胺甲醯基)環丙烷-甲醯胺基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)丙-2-炔基)哌啶-1-甲酸第三丁酯之製備：使用實例6，步驟B所述之程序由N-(3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺(實例12，步驟A，50 mg，0.0845 mmol)及4-(丙-2-炔基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(37.8 mg，0.169 mmol)來製備。將反應藉由製備TLC(1 mm厚度，Rf=0.52)，以10% MeOH/DCM溶離來純化。使產物經受第二次製備TLC純化(0.5 mm厚度，Rf=0.09)，以1:1 EtOA/己烷溶離。獲得呈米色粉末狀之產物(25 mg，31%)。LRMS (APCI$^-$)：m/z 685 (M-1)(偵測值)。

步驟C：N-(3-氟-4-(2-(3-(哌啶-4-基)丙-1-炔基)噻吩并

[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備：使用實例124，步驟C所述之程序由4-(3-(7-(4-(1-(胺甲醯基)環丙烷甲醯胺基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)丙-2-炔基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(25 mg，0.0364 mmol)製備。將產物藉由製備TLC(0.5 mm厚度，Rf=0.19)，以於$CHCl_3$中之10% MeOH(含有7 N NH_3)溶離來純化。獲得呈米色粉末狀之產物(11 mg，44%)。HPLC：86%純度(220 nm)；LRMS (APCI+)：100%純度，220 nm，m/z 587 (M+1)(偵測值)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.09 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.06 (t, *J* = 9Hz, 2H), 6.49 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 1.79 (m, 6H), 1.62 (m, 2H), 1.26 (m, 2H)。

實例127

N-(3-氟-4-(2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-3-甲基-2-側氧基吡咯啶-3-甲醯胺



步驟A：1-(4-氟苯基)-2-側氧基吡咯啶-3-甲酸甲酯之製

備：在0℃下，在1-(4-氟苯基)-2-側氧基吡咯啶-3-甲酸(0.20 g，0.90 mmol)於Et_2O(6 mL)、MeOH(2 mL)及THF(2 mL)之混合物中之溶液中添加(重氮基甲基)三甲基矽烷(1.1 mL，2.0 M)。將所得混合物在室溫下攪拌30分鐘，以AcOH中止反應，且以EtOAc稀釋。將有機層以水、$NaHCO_3$溶液(2×)及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，且在減壓下濃縮以得到所要產物(0.206 g，98%)。LRMS (ESI pos) m/e 238.0 (M+1)。

步驟B：1-(4-氟苯基)-3-甲基-2-側氧基吡咯啶-3-甲酸甲酯之製備：在0℃下，將LiH(13.8 mg，1.737 mmol)添加至1-(4-氟苯基)-2-側氧基吡咯啶-3-甲酸甲酯(0.206 g，0.868 mmol)於DMF(5 mL)中之溶液中。攪拌30分鐘之後，在0℃下，將碘甲烷(0.16 mL，2.61 mmol)添加至反應混合物中，且隨後使反應溫至室溫。將反應混合物攪拌17小時且在40℃下加熱3小時。冷卻至室溫之後，將混合物以EtOAc處理，以冰水中止反應，以EtOAc萃取，以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，且濃縮以得到粗物質，將該粗物質藉由矽膠急驟管柱層析(19:1=CH_2Cl_2:EtOAc)純化以得到0.149 g(68%)所要產物。LRMS (ESI pos) m/e 252.1 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.55 (s, 3H)；^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -117.6。

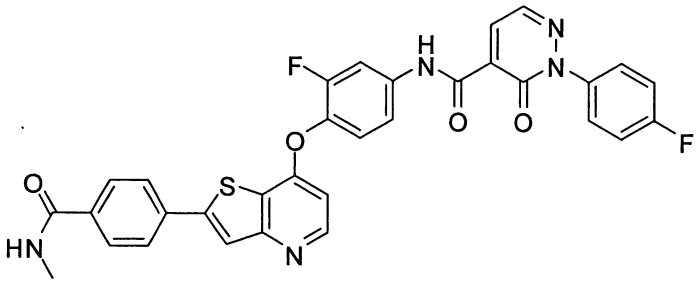
步驟C：1-(4-氟苯基)-3-甲基-2-側氧基吡咯啶-3-甲酸之製備：在室溫下，將LiOH(1.2 mL，1.19 mmol，1.0 M於

H_2O中)添加至1-(4-氟苯基)-3-甲基-2-側氧基吡咯啶-3-甲酸甲酯(0.149 g，0.593 mmol)於THF(4.5 mL)與MeOH(1.5 mL)之混合物中之溶液中歷時1小時。將反應混合物以1 N HCl水溶液(1.4 mL)酸化，以EtOAc萃取，以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，且濃縮以得到所要產物(0.13 g，92%)。^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.62 (m, 2H), 7.13 (t, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.47 (s, 3H)； ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -119.3。

步驟D：N-(3-氟-4-(2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-3-甲基-2-側氧基吡咯啶-3-甲醯胺之製備：根據實例89之程序由3-氟-4-(2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例17，步驟B)及1-(4-氟苯基)-3-甲基-2-側氧基吡咯啶-3-甲酸來製備。將粗物質藉由矽膠急驟管柱層析(於CH_2Cl_2中之5% MeOH)純化以得到26 mg(84%)所要產物。將粗物質藉由矽膠急驟管柱層析(於CH_2Cl_2中之5% MeOH)純化以得到66 mg(62%)所要產物。LRMS (APCI pos) m/e 616.1 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.15 (t, 2H), 6.69 (d, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.79 (m, 6H), 2.56 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.66 (s, 3H)； ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -119.0, -130.0。

實例128

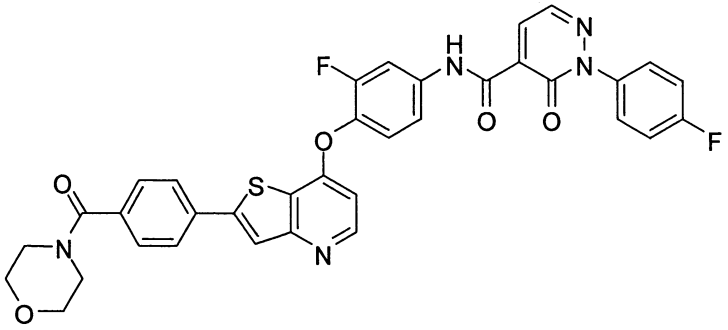
N-(3-氟-4-(2-(4-(甲基胺甲醯基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺



根據實例89之程序由4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-N-甲基苯甲醯胺(實例95，步驟A)及2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲酸(實例104，步驟C)來製備。將粗物質藉由矽膠急驟管柱層析(於CH_2Cl_2中之3% MeOH)純化以得到12.5 mg(40%)所要產物。LRMS (APCI pos) m/e 610.2 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ 8.46 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.87 (m, 3H), 7.65 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.28 (t, 2H), 6.63 (d, 1H), 2.98 (s, 3H)；^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ -112.8, -127.6。

實例129

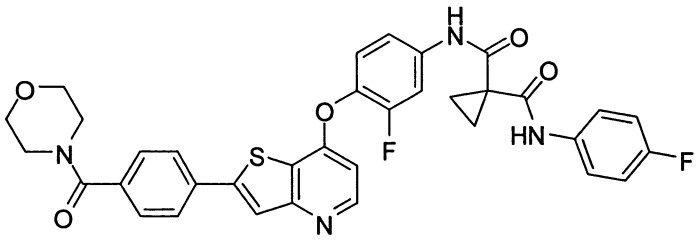
N-(3-氟-4-(2-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺



根據實例89之程序由(4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)苯基)(嗎啉基)甲酮(實例129，步驟A)及2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲酸(實例104，步驟C)來製備。將粗物質藉由矽膠急驟管柱層析(於CH_2Cl_2中之3% MeOH)純化以得到5.4 mg(24%)所要產物。LRMS (ESI pos) m/e 666.3 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ 8.47 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.93 (dd, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.28 (t, 2H), 6.66 (d, 1H), 3.68 - 3.78 (m, 6H), 3.53 (m, 2H)；^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ -114.0, -128.6。

實例130

N-(3-氟-4-(2-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺



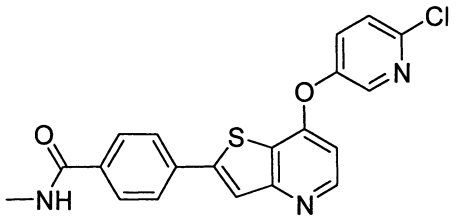
步驟A：(4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)苯基)(嗎啉基)甲酮之製備：在可密封之管中饋入3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例6，步驟A，0.200 g，0.518 mmol)、碳酸銫(0.253 g，0.777 mmol)、4-(嗎啉-4-羰基)苯基硼酸(0.183 g，0.777 mmol)及DME(2 mL)。將混合物在氮氣下脫氣10分鐘且添加呈固體狀之$Pd(PPh_3)_4$(0.0299 g，0.0259 mmol)。將混合物加熱至85℃歷時18小時。將粗物質以水(300 mL)稀釋，以EtOAc/MeOH(4:1，2×300 mL)萃取，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。將粗產物藉由製備TLC(2.0 mm厚度)以EtOAc/MeOH(9:1)溶離來純化以得到呈白色固體狀之產物(31mg，12%)。LRMS (APCI+) 450m/z (M+1)(偵測值)。

步驟B：N-(3-氟-4-(2-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備：根據實例112，步驟B之程序，用(4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)苯基)(嗎啉基)甲酮(15 mg，0.030 mmol)替代4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-N-甲基苯甲醯胺來製備。將產物藉由製備TLC(1.0 mm厚度)以EtOAc溶離來純化且在Rf 0.8處分離得到呈灰白色固體狀之產物(4.4mg，21%)。LRMS (esi+) 655m/z (M+1)(偵測值)。^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.14 (s, 1H), 8.49 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.79 (m, 3H), 7.49 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.06 (t, J = 9 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 6 Hz, 1H), 3.69 (br s, 8H), 1.81 (m, 2H), 1.61

(m, 2H)。

實例131

4-(7-(6-氯吡啶-3-基氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-N-甲基苯甲醯胺之製備：



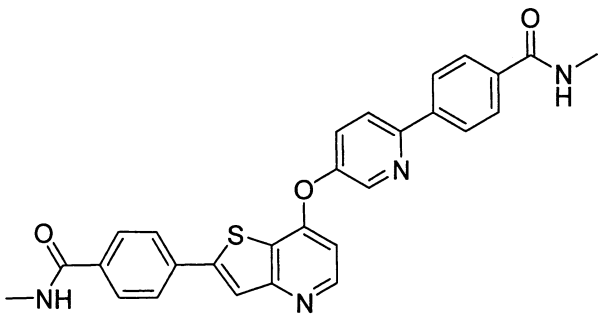
步驟A：7-(6-氯吡啶-3-基氧基)-2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶之製備：相關方法描述於WO 2005/121125中。將經攪拌之7-氯-2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶(1.48 g，5.00 mmol，根據Ragan, J. A. *Org. Proc. Res.* **2003**, *7*, 676製備)、碳酸銫(2.44 g，7.50 mmol)及DMF(50 mL)之混合物在連接回流冷凝器下在氮氣下加熱至135℃。隨後，經由注射器逐滴添加6-氯吡啶-3-醇(0.972 g，7.50 mmol)於DMF(20 mL)中之溶液(約每5 min 2 mL，經50分鐘之時期)。添加完成之後，再將反應加熱4小時。出於方便起見，使反應在室溫下攪拌18小時。使深色混合物分溶在EtOAc(100 mL)與水(100 mL)之間。將相分離，且將水相以EtOAc(50 mL)再萃取。將經組合之有機相以水(3×200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在真空中濃縮。將粗物質藉由Biotage急驟40M，以20% EtOAc/己烷(1 L)，隨後1:1 EtOAc/己烷(1 L)溶離來純化。獲得呈米色固體狀之產物(628 mg，32%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, J =

6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.43 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 6 Hz, 1H)。

步驟B：4-(7-(6-氯吡啶-3-基氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-N-甲基苯甲醯胺之製備：使經攪拌之4-(甲基胺甲醯基)苯基硼酸(0.112 g，0.625 mmol)、7-(6-氯吡啶-3-基氧基)-2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶(0.194 g，0.50 mmol)、碳酸銫(0.244 g，0.750 mmol)、甲苯(4 mL)及EtOH(1 mL)之混合物以氮氣充氣5分鐘，且隨後添加$Pd(PPh_3)_4$(0.0347 g，0.0300 mmol)。將反應在密封容器中加熱至85℃歷時5小時。將混合物以DCM(20 mL)及水(20 mL)稀釋。將相分離，且將有機物乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在真空中濃縮。將粗物質藉由製備TLC(2 mm厚度，Rf = 0.36)，以10% MeOH/$CHCl_3$溶離來純化。獲得呈固體狀之產物(129 mg，59%)。HPLC：98%純度(220 nm)；LRMS (ESI+)：97%純度，220 nm，m/z 396 (M+1)(偵測值)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.79 (m, 3H), 7.53 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.41 (br d, J = 5 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 5 Hz, 3H)。

實例132

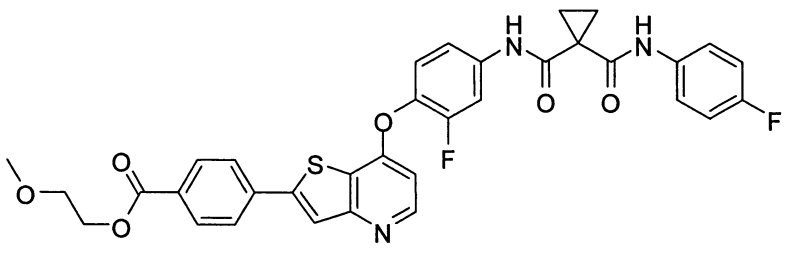
4-(7-(6-(4-(N-甲基胺基羰基)苯基)吡啶-3-基氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-N-甲基苯甲醯胺之製備



此化合物在實例130，步驟B中，由7-(6-氯吡啶-3-基氧基)-2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶(實例130，步驟A，0.194 g，0.50 mmol)製備且在以下純化期間得以分離。將粗物質藉由製備TLC(2 mm厚度，Rf = 0.32)，以10% MeOH/$CHCl_3$溶離來部分純化。使產物經受第二次製備TLC純化(0.5 mm厚度，Rf = 0.13)，以10% MeOH/$CHCl_3$溶離。獲得呈固體狀之產物(5 mg，2%)。HPLC：96%純度(254 nm)；LCMS (ESI+)：90%純度，220 nm，m/z 495 (M+1)(偵測值)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ + MeOD-d3) δ 8.65 (m, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.85 (m, 8H), 7.70 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 6.72 (m, 1H), 3.01 (s, 6H)。

實例133

4-(7-(2-氟-4-(1-(4-氟苯基胺甲醯基)環丙烷甲醯胺基)苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)苯甲酸2-甲氧基乙酯



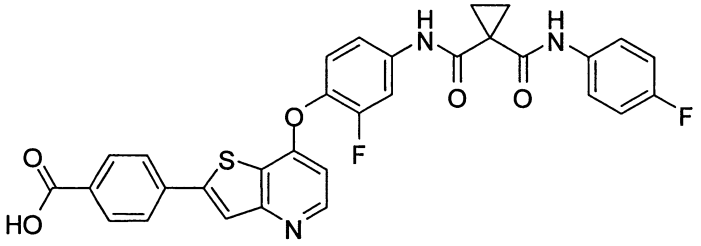
步驟A：4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)苯甲酸2-甲氧基乙酯之製備：在圓底燒瓶管中饋入4-(甲氧基羰基)苯基硼酸(0.472 g，2.62 mmol)、3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例6，步驟A，0.750 g，1.94 mmol)、碳酸銫(0.949 g，2.91 mmol)及2-甲氧基乙醇(10 mL)。將混合物以氮氣淨化10分鐘且隨後添加$Pd(PPh_3)_4$(0.135 g，0.117 mmol)。將混合物在氮氣下加熱至85℃歷時18小時，且隨後冷卻至室溫。將混合物以水(30 mL)稀釋且藉由過濾收集所得沉澱。在高真空下乾燥之後，分離得到呈灰白色固體狀之產物(0.26 mg，25%)。LRMS (esi+) 439m/z (M+1)(偵測值)。

步驟B：4-(7-(2-氟-4-(1-(4-氟苯基胺甲醯基)環丙烷甲醯胺基)苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)苯甲酸2-甲氧基乙酯之製備：根據實例112，步驟B之程序，用4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)苯甲酸2-甲氧基乙酯(0.257 g，0.586 mmol)替代4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-N-甲基苯甲醯胺來製備。將粗產物藉由製備TLC(2.0 mm厚度)，以EtOAc溶離來純化。在Rf 0.8處分離得到呈灰白色固體狀之產物(350 mg，87%)。LRMS (esi+) 644m/z (M+1)(偵測值)。^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.14 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.80 (m, 4H), 7.45 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.05 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.51 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.80 (m,

2H), 1.62 (m, 2H)。

實例134

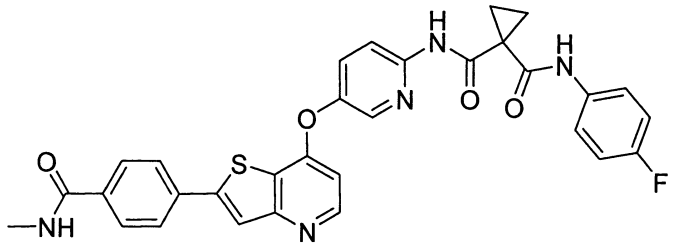
4-(7-(2-氟-4-(1-(4-氟苯基胺甲醯基)環丙烷甲醯胺基)苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)苯甲酸



在燒瓶中饋入4-(7-(2-氟-4-(1-(4-氟苯基胺甲醯基)環丙烷甲醯胺基)苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)苯甲酸2-甲氧基乙酯(實例132，步驟B，0.350 g，0.5438 mmol)、氫氧化鋰(0.1302 g，5.438 mmol)、水(3 mL)及THF(2 mL)。在室溫下攪拌18小時之後，以HCl(1 N水溶液)將混合物酸化至pH 1。將沉澱過濾且將產物在真空下乾燥得到淺灰色固體(200 mg，60%)。LRMS (esi+) 586m/z (M+1)(偵測值)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.52 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.65 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (s, 4H), 7.97 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.15 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 1.50 (m, 4H)。

實例135

N-(4-氟苯基)-N-(5-(2-(4-(甲基胺甲醯基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)吡啶-2-基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備



步驟A：4-(7-(6-胺基吡啶-3-基氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-N-甲基苯甲醯胺之製備：在經攪拌之4-(7-(6-氯吡啶-3-基氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-N-甲基苯甲醯胺(實例130，步驟B，78 mg，0.197 mmol)、雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰(LHMDS，0.433 mL，0.433 mmol，1 M於己烷中)及$Pd_2(dba_3)$(9.02 mg，0.00985 mmol)之混合物中添加P,P-二環己基(3-(2-N,N-二甲基胺基苯基)-苯基)膦(7.75 mg，0.0197 mmol)。將混合物以氮氣充氣2分鐘，且隨後加熱至80℃歷時18小時。冷卻至室溫之後，添加2 N HCl水溶液(0.5 mL)且在室溫下繼續攪拌1小時。使混合物分溶在二氯甲烷(5 mL)與1:1 $NaHCO_3$飽和水溶液/水(5 mL)之間。將相分離，且將水相以二氯甲烷(2×2 mL)再萃取。將經組合之有機相乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。將粗物質經由製備TLC板(1 mm厚度，Rf = 0.45)，以15% MeOH/$CHCl_3$溶離來純化。獲得呈米色蠟狀固體狀之產物(11 mg，12%)。^1H NMR (400 MHz, 1:1 $CDCl_3/CD_3OD$) δ 8.44 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.84-7.95 (m, 6H), 7.41 (m, 1H), 6.71 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H)。

步驟B：1-((4-氟苯基)胺甲醯基)環丙烷甲醯氟之製備：根據來自Ryan, K.等人，*Tetrahedron* **2000**, *56*, 3309-3318

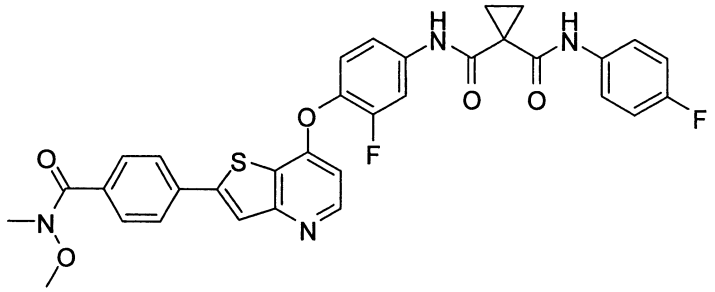
之程序。在圓底燒瓶中饋入2,4,6-三氟-1,3,5-三嗪(2.66 ml，19.7 mmol)及DCM(25 mL)。隨後，在氮氣下添加於DCM(20 mL)中之1-((4-氟苯基)胺甲醯基)環丙烷甲酸(2.20 g，9.86 mmol)及吡啶(0.797 ml，9.86 mmol)。將混合物攪拌2小時且形成白色沉澱。將反應以水(50 mL)稀釋且分離有機物。隨後將有機物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮以得到呈白色固體狀之酸氟化物。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.44 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 1.69 (m, 4H)。

步驟C：N-(4-氟苯基)-N-(5-(2-(4-(甲基胺甲醯基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)吡啶-2-基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之製備：將經攪拌之4-(7-(6-胺基吡啶-3-基氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-N-甲基苯甲醯胺(11 mg，0.029 mmol)與1-((4-氟苯基)胺甲醯基)環丙烷甲醯氟(9.9 mg，0.044 mmol)於CH_3CN(0.5 mL)中之混合物在100℃下加熱3小時。冷卻至室溫之後，使混合物分溶在EtOAc(5 mL)與1:1 $NaHCO_3$飽和水溶液/水(5 mL)之間。將相分離，且將水相以EtOAc(2×5 mL)再萃取。將經組合之有機相以鹽水(5 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。將粗物質藉由製備TLC(0.5 mm厚度，Rf = 0.30)，以10% MeOH/$CHCl_3$溶離來純化。獲得呈米色固體狀之產物(2 mg，11%)。HPLC：100%純度(220 nm)；LRMS (ESI+)：94%純度，220 nm，m/z 582 (M+1)(偵測值)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.59 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.29 (m, 2H), 7.85 (m, 5H), 7.55 (m, 3H), 7.04 (t, J = 9 Hz, 2H),

6.56 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.19 (m, 1H), 3.06 (d, J = 5 Hz, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.68 (m, 2H)。

實例136

N-(3-氟-4-(2-(4-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺

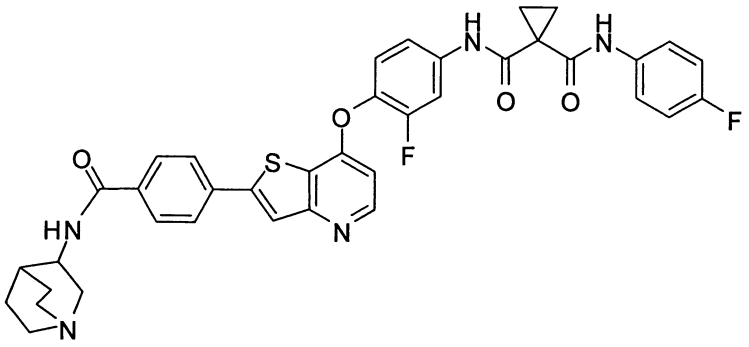


在蓋有螺旋蓋之瓶中饋入4-(7-(2-氟-4-(1-(4-氟苯基胺甲醯基)環丙烷甲醯胺基)苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)苯甲酸(實例133，11 mg，0.019 mmol)、HOBT-H_2O(5.8 mg，0.038 mmol)、N-甲氧基甲胺鹽酸鹽(3.7 mg，0.038 mmol)、N^1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N^3,N^3-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(7.2 mg，0.038 mmol)及DMF(2 mL)。將混合物加熱至40℃歷時48小時。冷卻至室溫之後，將混合物以水(15 mL)稀釋且以EtOAc(10 mL)萃取。將有機物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。將粗產物藉由製備TLC(0.5 mm厚度)以EtOAc/MeOH 9:1溶離來純化以得到在Rf 0.4處之產物(5.0mg，40%)。LRMS (APCI+) 629m/z (M+1)(偵測值)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.11 (s, 1H), 8.49 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.78 (m, 6H), 7.46 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.06 (t, J = 9 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 6 Hz, 1H), 3.60

(s, 3H), 3.40 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.62 (m, 2H)。

實例137

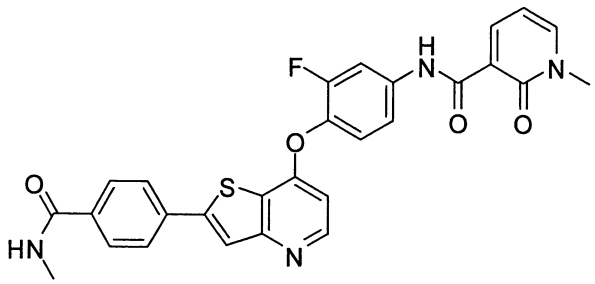
N-(3-氟-4-(2-(4-(啶啶-3-基胺甲醯基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺



根據實例135之程序，用啶啶-3-胺(4.7 mg，0.038 mmol)替代N-甲氧基甲胺鹽酸鹽來製備。將粗產物藉由製備TLC(0.5 mm厚度)，以EtOAc/MeOH 9:1溶離來純化。分離得到在Rf 0.4處之產物(4.3 mg，32%)。LRMS (esi+) 694 m/z (M+1)(偵測值)^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.13 (s, 1H), 8.50 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.83 (m, 6H), 7.46 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.07 (t, J = 9 Hz, 2H), 6.51 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 7 Hz, 1H) 3.2-1.8 (m, 16 H)。

實例138

N-(3-氟-4-(2-(4-(甲基胺甲醯基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺



步驟A：1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲酸甲酯之製備：在0℃下，將LiH(10 mg，1.3 mmol)添加至2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(0.10 g，0.65 mmol)於DMF(3 mL)中之溶液中。攪拌30分鐘之後，在該溫度下，將碘甲烷(0.08 mL，1.30 mmol)添加至反應混合物中，且使反應溫至室溫。攪拌3天之後，將反應混合物以EtOAc稀釋，以冰水中止反應，以EtOAc萃取，經$MgSO_4$乾燥，且濃縮以得到所要產物。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 6.27 (t, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.61 (s, 3H)。

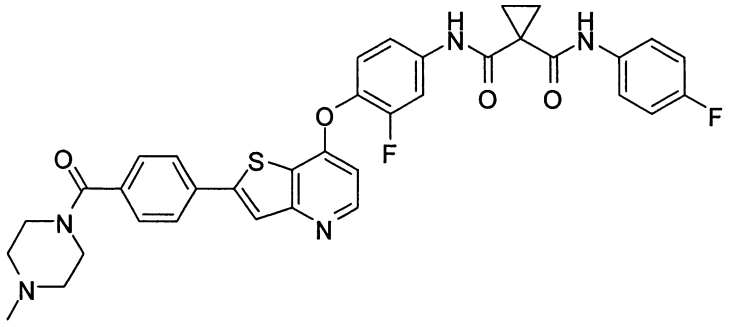
步驟B：1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲酸之製備：在室溫下，將LiOH(1.3 mL，1.3 mmol，1.0 M)添加至1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(0.11 g，0.65 mmol)於THF-MeOH(3:1之比率，8 mL)之混合物中之溶液中。攪拌2小時之後，添加1 N HCl(1.3 mL)。將反應混合物以EtOAc萃取，經$MgSO_4$乾燥，且濃縮以得到所要產物(0.044 g，44%(2步方法))^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (dd, 1H), 8.06 (dd, 1H), 6.66 (t, 1H), 3.71 (s, 3H)。

步驟C：N-(3-氟-4-(2-(4-(甲基胺甲醯基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺之製備：根據實例89之程序由4-(7-(4-胺基-2-

氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-N-甲基苯甲醯胺(實例95，步驟A)及1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲酸來製備。將粗物質藉由矽膠急驟管柱層析(於CH_2Cl_2中之3% MeOH)純化以得到11.1 mg(30%)所要產物。LRMS (ESI pos) m/e 529.2 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ 8.59 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.88 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 6.64 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.98 (s, 3H)；^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ -128.2。

實例139

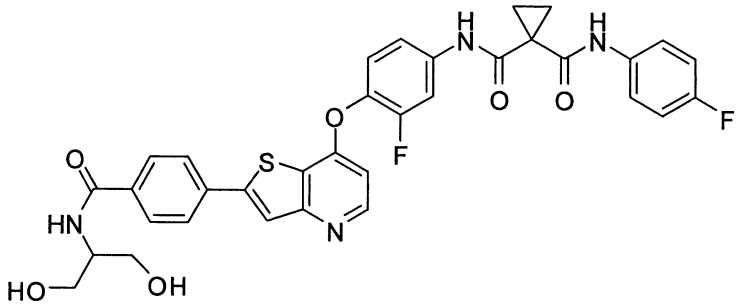
N-(3-氟-4-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺



根據實例135之程序，用1-甲基哌嗪(1.9 mg，0.019 mmol)替代N-甲氧基甲胺鹽酸鹽來製備。使用逆相層析來純化粗產物。分離得到產物(1.0 mg，7%)。LRMS (APCI+) 668m/z (M+1)(偵測值)。

實例140

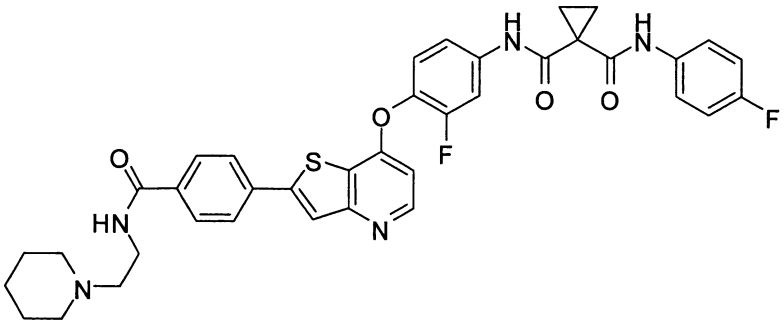
N-(4-(2-(4-(1,3-二羥基丙-2-基胺甲醯基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺



根據實例135之程序，用2-胺基丙烷-1,3-二醇(3.4 mg，0.038 mmol)替代N-甲氧基甲胺鹽酸鹽來製備。藉由製備TLC(0.5 mm厚度)，以EtOAc/MeOH 9:1溶離來純化。分離得到在Rf 0.3處之產物(0.8 mg，6%)。LRMS (esi+) 659m/z (M+1)(偵測值)。

實例141

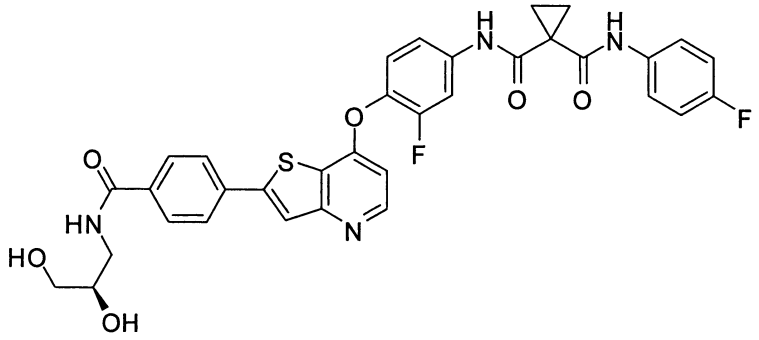
N-(3-氟-4-(2-(4-(2-(哌啶-1-基)乙基胺甲醯基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺



根據實例135之程序，用2-(哌啶-1-基)乙胺(4.8 mg，0.038 mmol)替代N-甲氧基甲胺鹽酸鹽來製備。使用逆相層析來純化。分離得到產物(0.6 mg，4%)。LRMS (APCI+) 696m/z (M+1)(偵測值)。

實例142

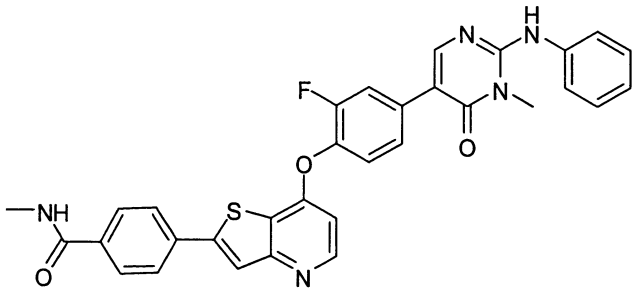
(R)-N-(4-(2-(4-(2,3-二羥基丙基胺甲醯基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺



根據實例135之程序，用(R)-3-胺基丙烷-1,2-二醇(3.4 mg，0.038 mmol)替代N-甲氧基甲胺鹽酸鹽來製備。使用逆相層析來純化。分離得到產物(0.7 mg，5%)。LRMS (APCI+) 685m/z (M+1)(偵測值)。

實例143

4-(7-(2-氟-4-(1-甲基-6-側氧基-2-(苯基胺基)-1,6-二氫嘧啶-5-基)苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-N-甲基苯甲醯胺



步驟A：5-溴-2-氯嘧啶-4(3H)-酮之製備：如EP 1506967中所述由5-溴-2,4-二氯嘧啶(10.00 g，43.88 mmol)來製備。最終產物(4.59 g，50%)。

步驟B：5-溴-2-氯-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮之製備：在氮氣

下0℃下，在5-溴-2-氯嘧啶-4(3H)-酮(1.00 g，4.78 mmol)於DME(12 mL)/DMF(3 mL)中之溶液中添加LiH(0.044 g，5.25 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘。隨後添加碘甲烷(0.589 mL，9.45 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘且隨後在60℃下攪拌1.5小時。將反應混合物以H_2O中止反應且隨後使其分溶在EtOAc與飽和NaCl水溶液之間。將相分離，且將水相以EtOAc(1×)再萃取。將經組合之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮以得到黃色粗油。將粗產物藉由急驟管柱層析，以25:1二氯甲烷/EtOAc溶離來純化。獲得呈黃色結晶固體狀之所要產物(0.764 g，72%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (s, 1H), 3.59 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 223, 225 (M+, Br圖譜)。

步驟C：5-溴-3-甲基-2-(苯基胺基)嘧啶-4(3H)-酮之製備：將5-溴-2-氯-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮(0.510 g，2.282 mmol)、苯胺(0.271 ml，2.967 mmol)及$NaHCO_3$(0.767 g，9.129 mmol)於n-BuOH(15 mL)中之混合物在60℃下攪拌16小時。使反應混合物冷卻至室溫且隨後以EtOAc稀釋。將EtOAc層以H_2O及飽和NaCl水溶液洗滌。將水相以EtOAc(1×)再萃取。將經組合之EtOAc層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮以得到呈淺黃色固體狀之所要產物(0.636 g，99%)，該產物無需進一步純化即可使用。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (br s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 3.53 (s, 3H)。LRMS (ESI

pos) m/e 280, 281 (M+, Br圖譜)。

步驟D：5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-3-甲基-2-(苯基胺基)嘧啶-4(3H)-酮之製備：將5-溴-3-甲基-2-(苯基胺基)嘧啶-4(3H)-酮(0.145 g，0.518 mmol)、4-(苄氧基)-3-氟苯基硼酸(0.153 g，0.621 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(0.030 g，0.026 mmol)及氯化鋰(0.110 g，2.59 mmol)於二噁烷(1.5 mL)及2 M Na_2CO_3水溶液(1.5 mL)中之懸浮液在100℃下攪拌20分鐘。使反應混合物冷卻至室溫且隨後使其分溶在EtOAc與H_2O之間。將相分離，且將水相以EtOAc(1×)再萃取。將經組合之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮以得到黑色粗固體。將粗產物藉由急驟管柱層析，以10:1二氯甲烷/EtOAc溶離來純化。獲得呈灰白色蠟狀固體狀之所要產物(0.133 g，64%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (br s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 1.95, 13.7 Hz, 1H), 7.55-7.31 (m, 10H), 7.22 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.55 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 402 (M+1)。

步驟E：5-(3-氟-4-羥基苯基)-3-甲基-2-(苯基胺基)嘧啶-4(3H)-酮之製備：將5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-3-甲基-2-(苯基胺基)嘧啶-4(3H)-酮(0.133 g，0.331 mmol)於TFA(1.5 mL)中之溶液在40℃下攪拌3.5小時。將反應混合物濃縮至乾燥且隨後藉由急驟管柱層析，以20:1二氯甲烷/MeOH溶離來純化。獲得呈泡沫狀白色固體狀之所要產物(0.103 g，100%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81 (br s,

1H), 8.96 (br s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.56-7.45 (m, 3H), 7.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H)。LRMS (APCI pos) m/e 312 (M+1)。

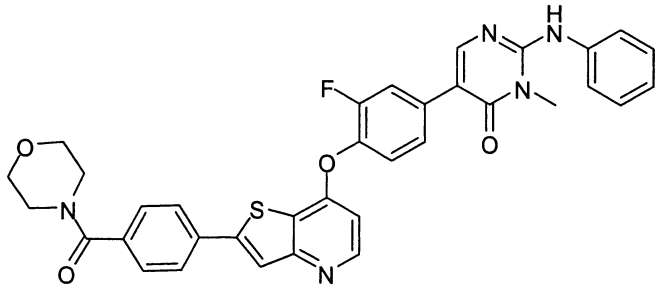
步驟F：5-(3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-甲基-2-(苯基胺基)嘧啶-4(3H)-酮之製備：將5-(3-氟-4-羥基苯基)-3-甲基-2-(苯基胺基)嘧啶-4(3H)-酮(0.113 g，0.266 mmol)、7-氯-2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶(0.075 g，0.254 mmol；根據Ragan, J. A. *Org. Proc. Res.* **2003**, *7*, 676之程序製備)及DMAP(0.003 g，0.025 mmol)於溴苯(3 mL)中之懸浮液在氮氣下攪拌。將反應混合物在150℃下攪拌7天且隨後在室溫下攪拌2天。將反應在真空中濃縮以盡可能多地移除溴苯。將所得黏性棕色殘餘物溶解於CH_2Cl_2中且隨後添加EtOAc以得到深棕色固體沉澱，將該沉澱過濾且以EtOAc洗滌。將含有所要產物之濾液濃縮且藉由急驟管柱層析，以10:1 CH_2Cl_2/MeOH溶離來純化。收集含有產物之溶離份且將其濃縮以得到(0.020 mg)所要產物。收集不純溶離份，將其濃縮且再藉由急驟管柱層析，以20:1 CH_2Cl_2/MeOH溶離來純化。將由兩次純化分離之產物組合以得到呈黃色固體狀之所要產物(39 mg；27%)。LRMS (APCI pos) m/e 571 (M+1)。

步驟G：4-(7-(2-氟-4-(1-甲基-6-側氧基-2-(苯基胺基)-1,6-二氫嘧啶-5-基)苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-N-甲基苯甲醯胺之製備：將5-(3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-

7-基氧基)苯基)-3-甲基-2-(苯基胺基)嘧啶-4(3H)-酮(0.018 g，0.032 mmol)、4-(甲基胺甲醯基)苯基硼酸(0.007 g，0.038 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(0.002 g，0.002 mmol)及LiCl(0.005 g，0.126 mmol)於二噁烷(1 mL)及2 M Na_2CO_3水溶液(1 mL)中之懸浮液在100℃下攪拌30分鐘。使反應混合物冷卻至室溫且隨後使其分溶在EtOAc與H_2O之間。將層分離，且將水層以EtOAc(1×)再萃取。將經組合之有機層經由Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。將粗產物藉由急驟管柱層析，以10:1 CH_2Cl_2/MeOH溶離來純化。獲得呈淺黃色固體狀之產物(9.5 mg；52%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (br s, 1H), 8.60-8.53 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04-7.94 (m, 4H), 7.89 (dd, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.57-7.48 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 6.70 (dd, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.82 (d, 3H)。LRMS (APCI pos) m/e 578 (M+1)。

實例144

5-(3-氟-4-(2-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-甲基-2-(苯基胺基)嘧啶-4(3H)-酮

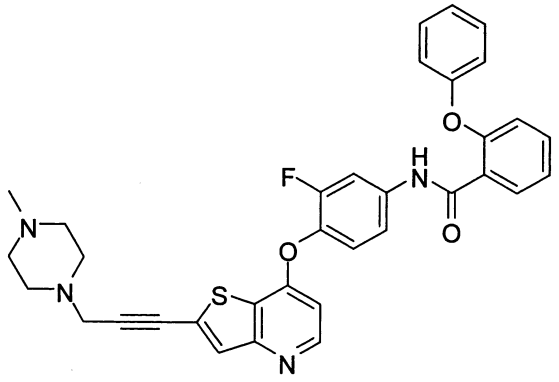


將5-(3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-

甲基-2-(苯基胺基)嘧啶-4(3H)-酮(實例143，步驟F，0.018 g，0.0316 mmol)、4-(嗎啉-4-羰基)苯基硼酸(0.009 g，0.038 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(0.002 g，0.002 mmol)及氯化鋰(0.005 g，0.126 mmol)於二噁烷(1 mL)及2 M Na_2CO_3水溶液(1 mL)中之懸浮液在100℃下攪拌30分鐘。使反應混合物冷卻至室溫且隨後使其分溶在EtOAc與H_2O之間。將層分離，且將水層以EtOAc(1×)再萃取。將經組合之有機層經由Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。將粗產物藉由急驟管柱層析，以10:1 CH_2Cl_2/MeOH溶離來純化。獲得呈淺黃色固體狀之產物(12.9 mg；65%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (br s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.89 (dd, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.58-7.49 (m, 5H), 7.38 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 6.70 (dd, 1H), 3.63 (m, 8H), 3.59 (s, 3H)。LRMS (APCI pos) m/e 634 (M+1)。

實例145

N-(3-氟-4-(2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

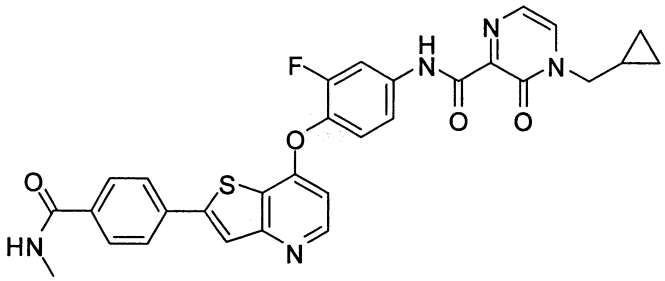


根據實例89之程序，由3-氟-4-(2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)

丙-1-炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例17，步驟B)及2-苯氧基苯甲酸來製備。將粗物質藉由矽膠急驟管柱層析(於CH_2Cl_2中之10% MeOH)純化以得到25 mg(67%)所要產物。LRMS (ESI pos) m/e 593.3 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (t, 3H), 7.29 (m, 3H), 7.21 (d, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.51 (dd, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.52 - 2.71 (m, 8H), 2.32 (s, 3H)；^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -126.7。

實例146

4-(環丙基甲基)-N-(3-氟-4-(2-(4-(甲基胺甲醯基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-甲醯胺



步驟A：4-(環丙基甲基)-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-甲酸甲酯之製備：在0℃下，將LiH(7.7 mg，0.97 mmol)添加至2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(0.10 g，0.65 mmol)於DMF(3 mL)中之溶液中。攪拌30分鐘之後，在該溫度下，將(溴甲基)環丙烷(0.18 g，1.30 mmol)添加至反應混合物中，且使反應溫至50℃。在50℃下攪拌3天之後，將反應

混合物以EtOAc稀釋，以冰水中止反應，以EtOAc萃取，經$MgSO_4$乾燥，且濃縮。將粗物質藉由矽膠急驟管柱層析(於CH_2Cl_2中之2% MeOH)純化以得到87 mg(64%)所要產物。

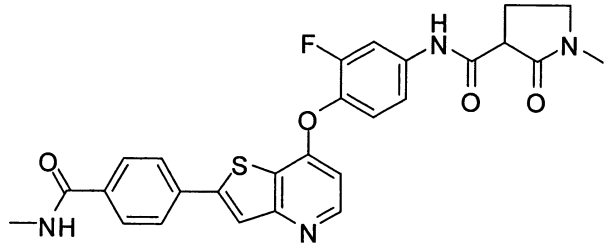
步驟B：4-(環丙基甲基)-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-甲酸之製備：在室溫下，將LiOH(0.84 mL，0.84 mmol，1.0 M)添加至4-(環丙基甲基)-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-甲酸甲酯(87 mg，0.42 mmol)於THF-MeOH(3:1之比率，2 mL)之混合物中之溶液中。攪拌2小時之後，以1 N HCl水溶液(0.14 mL)將反應混合物酸化至pH 1，且隨後將其濃縮以得到所要產物鹽。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.67 (d, 1H), 7.37 (m, 1H), 3.86 (d, 2H), 1.32 (m, 1H), 0.61 (m, 2H), 0.45 (m, 2H)。

步驟C：4-(環丙基甲基)-N-(3-氟-4-(2-(4-(甲基胺甲醯基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-甲醯胺之製備：根據實例89之程序由4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-N-甲基苯甲醯胺(實例95，步驟A)及4-(環丙基甲基)-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-甲酸來製備。將粗物質藉由矽膠急驟管柱層析(於CH_2Cl_2中之5% MeOH)純化以得到8 mg(22%)所要產物。LRMS (ESI pos) m/e 570.2 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ 8.47 (d, 1H), 8.08 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.93 (q, 4H), 7.79 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.40 (t, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.02 (d, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.41 (m,

1H), 0.69 (m, 2H), 0.52 (m, 2H)；^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ -128.6。

實例147

N-(3-氟-4-(2-(4-(甲基胺甲醯基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-1-甲基-2-側氧基吡咯啶-3-甲醯胺



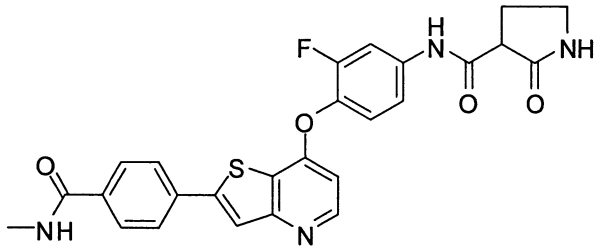
步驟A：N-(3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-1-甲基-2-側氧基吡咯啶-3-甲醯胺之製備：在圓底燒瓶中饋入3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例6，步驟A，200.0 mg，0.5179 mmol)、1-甲基-2-側氧基吡咯啶-3-甲酸(148.3 mg，1.04 mmol)、N^1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N^3,N^3-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(297.8 mg，1.55 mmol)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇(209.9 mg，1.55 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(334.7 mg，2.59 mmol)及THF(25 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌直至起始物質耗盡(隔夜)。隨後使反應分溶在EtOAc(100 mL)與H_2O(100 mL)之間。將相分離，且將水相以EtOAc(3×100 mL)再萃取。將經組合之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮以得到粗產物。將粗產物藉由矽膠層析(二氯甲烷/於MeOH中之7 M NH_3自100/1至10/1，v/v)純化以得到產物(213 mg，80.4%)。LRMS (APCI pos) m/e 512 (M+1)。^{1}H NMR (400

MHz, $CDCl_3$) δ 10.06 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.45 (dd, 1H), 3.43-3.49 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.36-2.61 (m, 2H)。

步驟B：N-(3-氟-4-(2-(4-(甲基胺甲醯基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-1-甲基-2-側氧基吡咯啶-3-甲醯胺之製備：在圓底燒瓶中饋入N-(3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-1-甲基-2-側氧基吡咯啶-3-甲醯胺(20.0 mg，0.039 mmol)、4-(甲基胺甲醯基)苯基硼酸(21.0 mg，0.117 mmol)、肆(三苯膦)鈀(9.04 mg，0.0078 mmol)、Na_2CO_3(0.098 ml，0.20 mmol)及DME(10 mL)。將反應混合物在60℃下攪拌直至起始物質耗盡(隔夜)。隨後使反應混合物冷卻至室溫且使其分溶在EtOAc(100 mL)與H_2O(100 mL)之間。將相分離，且將水相以EtOAc(3×100 mL)再萃取。將經組合之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮以得到粗產物。將粗產物藉由矽膠層析(DCM/於MeOH中之7 M NH_3自50/1至10/1，v/v)純化以得到產物(5.3 mg，產率為26.1%)。LRMS (APCI$^-$)：大於99%純度，254 nm，m/e 517 (M-1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 7.79-7.87 (m, 5H), 7.21-7.33 (m, 2H), 6.51 (d, 1H), 6.17 (d, 1H), 3.38-3.49 (m, 3H), 3.05 (d, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.38-2.70 (m, 2H)。

實例148

N-(3-氟-4-(2-(4-(甲基胺甲醯基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-側氧基吡咯啶-3-甲醯胺



步驟A：2-側氧基吡咯啶-3-甲酸之製備：在燒瓶中饋入2-側氧基吡咯啶-3-甲酸甲酯(500 mg，3.49 mmol)、三甲基矽醇化鉀(1344 mg，10.48 mmol)及THF(10 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌直至起始物質耗盡(隔夜)。隨後添加HCl(20 mL，2.0 M於Et_2O中)，且將混合物攪拌30分鐘。隨後將混合物過濾以移除固體且在減壓下移除溶劑以得到粗產物(188.7 mg，41.84%)，將該粗產物用於下一步驟中而無需進一步純化。

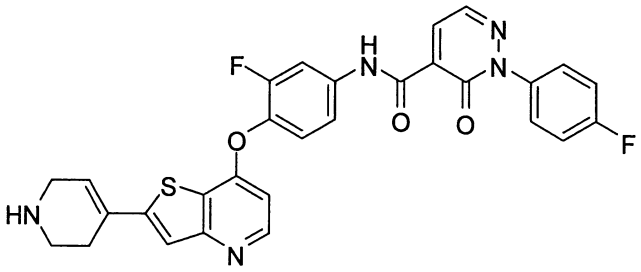
步驟B：N-(3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-側氧基吡咯啶-3-甲醯胺之製備：在燒瓶中饋入3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例6，步驟A，150.0 mg，0.388 mmol)、2-側氧基吡咯啶-3-甲酸(100.3 mg，0.777 mmol)、N^1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N^3,N^3-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(223.4 mg，1.17 mmol)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇(157.5 mg，1.17 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.347 mL，1.94 mmol)及THF(100 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌直至起始物質耗盡(隔夜)。隨後使反應混合物分溶在EtOAc(100 mL)與H_2O(100 mL)之間。將相分離，且將水相以EtOAc(3×100 mL)再萃取。將經組合之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮以得到粗產物。將粗

產物藉由矽膠層析(EtOAc/己烷自1/4至4/1，v/v)純化以得到產物(85.0 mg，44%)。LRMS (APCI pos)：大於97%純度，254 nm，m/e 498 (M+1)。

步驟C：N-(3-氟-4-(2-(4-(甲基胺甲醯基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-側氧基吡咯啶-3-甲醯胺之製備：在圓底燒瓶中饋入N-(3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-側氧基吡咯啶-3-甲醯胺(15.0 mg，0.030 mmol)、4-(甲基胺甲醯基)苯基硼酸(16.2 mg，0.091 mmol)、肆(三苯膦)鈀(6.97 mg，0.0060 mmol)、Na_2CO_3(0.0754 ml，0.15 mmol)及DME(10 mL)。將反應混合物在100℃下攪拌直至起始物質耗盡(4小時)。隨後使反應混合物冷卻至室溫且使其分溶在EtOAc(100 mL)與H_2O(100 mL)之間。將相分離，且將水相以EtOAc(3×100 mL)再萃取。將經組合之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮以得到粗產物。將粗產物藉由矽膠層析(DCM/於MeOH中之7 M NH_3自50/1至10/1，v/v)純化以得到產物(3.6 mg，23.7%)。LRMS (APCI pos)：大於99%純度，254 nm，m/e 505 (M+1)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (d, 1H), 7.84-8.00 (m, 6H), 7.32-7.46 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 3.38-3.56 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.34-2.62 (m, 2H)。

實例149

N-(3-氟-4-(2-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺



步驟A：4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯之製備：在圓底燒瓶中饋入3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例6，步驟A，200.0 mg，0.518)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(160.1 mg，0.518 mmol)、肆(三苯膦)鈀(119.7 mg，0.104 mmol)、Na_2CO_3(1.30 ml，2.59 mmol)及DME(50 mL)。將反應混合物在氮氣下在100℃下攪拌直至起始物質耗盡(4小時)。隨後使反應混合物冷卻至室溫且使其分溶在EtOAc(100 mL)與H_2O(100 mL)之間。將相分離，且將水相以EtOAc(3×100 mL)再萃取。將經組合之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮以得到粗產物。將粗產物藉由矽膠層析(DCM/於MeOH中之7 M NH_3自50/1至10/1，v/v)純化以得到產物(183.4 mg，80%)。LRMS (APCI pos)：m/e 442 (M+1)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.54 (dd, 1H), 6.47 (m, 2H), 6.30 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.83 (br s, 2H), 3.68 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。

步驟B：4-(7-(2-氟-4-(2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺基)苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-5,6-二

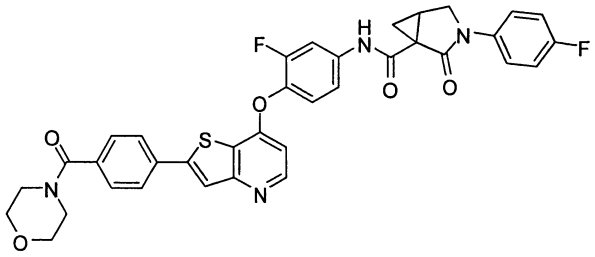
氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯之製備：在圓底燒瓶中饋入4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(30.0 mg，0.068 mmol)、2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲酸(實例104，步驟C，31.8 mg，0.136 mmol)、N^1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N^3,N^3-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(39.1 mg，0.204 mmol)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇(27.5 mg，0.204 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.061 ml，0.340 mmol)及DMF(5 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌48小時。隨後使反應分溶在EtOAc(50 mL)與H_2O(50 mL)之間。將相分離，且將水相以EtOAc(3×100 mL)再萃取。將經組合之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮以得到粗產物。將粗產物藉由矽膠層析(DCM/於MeOH中之7 M NH_3自100/1至10/1，v/v)純化以得到產物(27.3 mg，61.1%)。LRMS (APCI pos) m/e 658 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.82 (s, 1H), 8.42 (m, 2H), 8.24 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.21-7.66 (m, 7H), 6.58 (s, 1H), 6.30 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)。

步驟C：N-(3-氟-4-(2-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺之製備：在單頸圓底燒瓶中饋入4-(7-(2-氟-4-(2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺基)苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(27.3 mg，0.0415 mmol)及CF_3CO_2H(5 mL)。將反應

混合物在室溫下攪拌直至起始物質耗盡(4小時)。隨後移除溶劑且將殘餘物藉由矽膠層析(DCM/於MeOH中之7 M NH_3自50/1至10/1，v/v)純化以得到產物(16.7 mg，72.2%)。LRMS (APCI pos)：大於99%純度，254 nm，m/e 558 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.83 (s, 1H), 8.42 (m, 2H), 8.24 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 6.48 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.58 (m, 2H)。

實例150

N-(3-氟-4-(2-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-2-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-甲醯胺



步驟A：N-烯丙基-4-氟苯胺之製備：將4-氟苯胺(25 g，225 mmol)、3-溴丙-1-烯(19.0 ml，225 mmol)及K_2CO_3(31.1 g，225 mmol)之懸浮液於THF(1 L)中攪拌2天。將水(20 mL)及EtOAc(1 L)添加至反應混合物中。將有機物分離且以鹽水洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物藉由急驟管柱層析(於己烷中之20% EtOAc)純化以得到呈橙棕色油狀之產物(16 g，47.0%產率)。^{1}H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$)：δ 6.85-6.90 (m, 2H), 6.53-6.60 (m, 2H), 5.89-6.01 (m, 1H), 5.25-5.32 (m, 1H), 5.15-5.20 (m, 1H), 3.71-3.77 (m, 2H), 3.66 (br s, 1H)。

步驟B：3-(烯丙基(4-氟苯基)胺基)-3-側氧基丙酸甲酯之製備：在氮氣下在0℃下，將3-氯-3-側氧基丙酸甲酯(9.4 ml，87 mmol)添加至N-烯丙基-4-氟苯胺(12 g，79 mmol)、DIEA(15 ml，87 mmol)及DMAP(0.97 mg，7.9 mmol)於CH_2Cl_2(200 mL)中之溶液中。將反應在0℃下攪拌1小時。將反應混合物傾入冰水中，以CH_2Cl_2萃取，以$NaHCO_3$飽和水溶液及鹽水洗滌。將有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物藉由急驟管柱層析(於己烷中之50% EtOAc)純化以得到呈棕色油狀之產物(18.3 g，92%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.16-7.22 (m, 2H), 7.08-7.12 (m, 2H), 5.80-5.90 (m, 1H), 5.07-5.17 (m, 2H), 4.27-4.32 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.20 (s, 2H)。

步驟C：3-(4-氟苯基)-2-側氧基-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷-1-甲酸甲酯之製備：將3-(烯丙基(4-氟苯基)胺基)-3-側氧基丙酸甲酯(10 g，39.7 mmol)於乙酸(50 mL)中之溶液添加至乙酸錳(III)二水合物(21 g，79.7 mmol)及乙酸銅(II)單水合物(7.9 g，39.7 mmol)於乙酸(200 mL)中之懸浮液中。將反應在室溫下攪拌3天。將反應以10%亞硫酸氫鈉水溶液(100 mL)中止反應。將反應混合物以EtOAc稀釋，以飽和$NaHCO_3$水溶液、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物藉由急驟管柱層析(於己烷中之50% EtOAc)

純化以得到呈棕色粉末狀之產物(1.2 g，12%產率)。LRMS (APCI pos) m/e 250.1 (M+1)。^{1}H NMR：($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.49-7.54 (m, 2H), 7.02-7.07 (m, 2H), 4.02-4.07 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (d, 1H), 2.45-2.53 (m, 1H), 2.02-2.09 (m, 1H), 1.29-1.33 (m, 1H)。

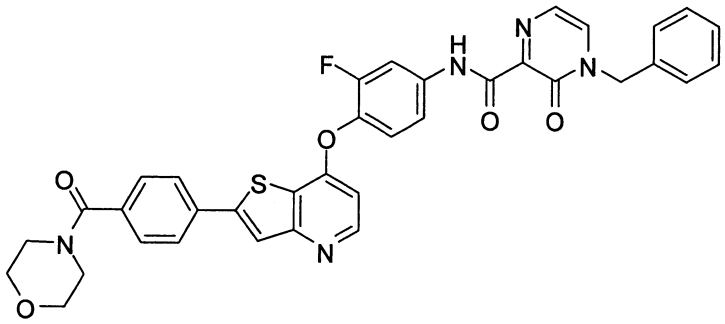
步驟D：3-(4-氟苯基)-2-側氧基-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷-1-甲酸之製備：將LiOH(0.2 g，8.4 mmol)添加至3-(4-氟苯基)-2-側氧基-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷-1-甲酸甲酯(1.2 g，4.8 mmol)於THF(20 mL)及水(1 mL)中之懸浮液中。將反應攪拌1小時。將反應混合物傾入水中且以1 M HCl中和。將混合物以EtOAc萃取，以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮以得到呈淺棕色固體狀之標題化合物(1 g，79%產率)。LRMS (APCI pos) m/e 235.9 (M+1)。^{1}H NMR：(DMSO-d_6, 400 MHz)：δ 12.70 (br s, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.17-7.23 (m, 2H), 4.06 (dd, 1H), 3.70 (dd, 1H), 2.50-2.56 (m, 1H), 1.76-1.81 (m, 1H), 1.29-1.33 (dd, 1H)。

步驟E：N-(3-氟-4-(2-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-2-側氧基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-1-甲醯胺之製備：在氮氣下在室溫下，在經攪拌之3-(4-氟苯基)-2-側氧基-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷-1-甲酸(20 mg，0.085 mmol)於500 μL二氯甲烷中之溶液中添加HOBt(19.5 mg，0.128 mmol)、EDCI(24.5 mg，0.128 mmol)及DIEA(45 μL，0.225 mmol)。15分鐘之後，經由吸管添加(4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)

苯基)(嗎啉基)甲酮(實例129，步驟A，34 mg，0.077 mmol)於500 μL二氯甲烷中之溶液。攪拌隔夜之後，將反應以CH_2Cl_2稀釋至30 mL且以10%碳酸鈉溶液(1×30 mL)洗滌。將有機物乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。將粗產物裝載至Biotage 12S管柱上且首先以二氯甲烷溶離，且隨後在約100 mL溶離之後，換成2/98 MeOH/二氯甲烷。收集含有純產物之溶離份且將其濃縮成白色玻璃狀物(12 mg，21%產率)。LRMS (APCI pos) m/e 667.4 (M+1)。^{1}H NMR：($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 10.52 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.54-7.46 (m, 4H), 7.31 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.52 (d, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.90-3.60 (br m, 8H), 3.78 (d, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.39 (m, 1H)。

實例151

4-苄基-N-(3-氟-4-(2-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-甲醯胺



步驟A：4-苄基-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-甲酸甲酯之製備：在0℃下，將LiH(7.8 mg，0.980 mmol)添加至3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-甲酸甲酯(100 mg，0.65 mmol)於

DMF(3 mL)中之溶液中。攪拌30分鐘之後，在0℃下，將(氯甲基)苯(0.15 mL，1.30 mmol)添加至反應混合物中，且隨後使反應溫至室溫。攪拌4小時之後，將反應混合物以冰水中止反應，以EtOAc萃取，以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，且濃縮以得到粗物質，將該粗物質藉由矽膠急驟管柱層析(於CH_2Cl_2中之2% MeOH)純化以得到0.102 g(64%)所要產物。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (m, 6H), 7.29 (d, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.98 (s, 3H)。

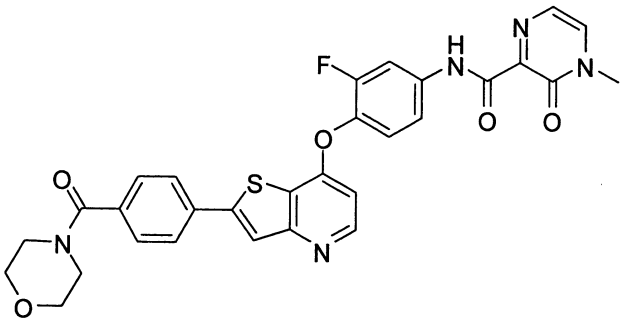
步驟B：4-苄基-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-甲酸之製備：在室溫下，將LiOH(0.82 mL，0.82 mmol，1.0 M於H_2O中)添加至4-苄基-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-甲酸甲酯(100 mg，0.41 mmol)於THF(4.5 mL)與MeOH(1.5 mL)之混合物中之溶液中歷時4小時。將反應混合物以1 N HCl水溶液酸化至pH 1，且以水(5 mL)處理，以EtOAc萃取，以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，且濃縮以得到77 mg(82%)所要產物。^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.0 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.36 - 7.42 (m, 5H), 5.29 (s, 2H)。

步驟C：4-苄基-N-(3-氟-4-(2-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-甲醯胺之製備：根據實例89之程序由(4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)苯基)(嗎啉基)甲酮(實例129，步驟A)及4-苄基-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-甲酸來製備。將粗物質藉由矽膠急驟管柱層析(於CH_2Cl_2中之2% MeOH)純化以得到12 mg(45%)所要產物。LRMS (APCI

pos) m/e 662.2 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ 8.03 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.36 - 7.46 (m, 7H), 6.66 (d, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.68 - 3.81 (m, 8H)；^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ -128.2。

實例152

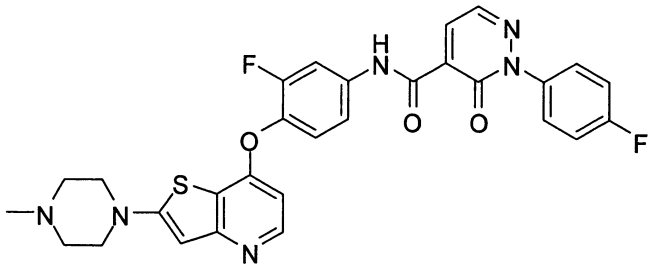
N-(3-氟-4-(2-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-4-甲基-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-甲醯胺



根據實例89之程序，由(4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)苯基)(嗎啉基)甲酮(如實例129，步驟A中製備)及4-甲基-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-甲酸(使用實例149，步驟A及B中所述之方法由3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-甲酸甲酯與碘甲烷且隨後水解來製備)來製備。將粗物質藉由矽膠急驟管柱層析(於CH_2Cl_2中之5% MeOH)純化以得到6.6 mg(25%)所要產物。LRMS (APCI pos) m/e 586.2 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ 8.47 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.92 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.39 (t, 1H), 6.67 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.55 - 3.80 (m, 8H)；^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ -128.3。

實例153

N-(3-氟-4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺



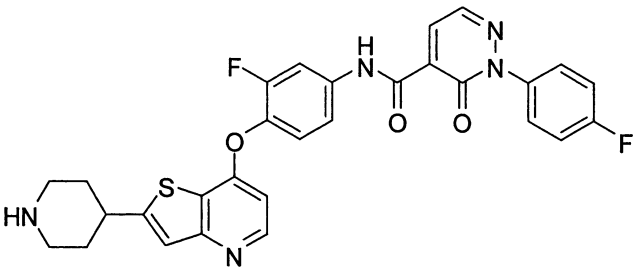
步驟A：3-氟-4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺之製備：在圓底燒瓶中饋入3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例6，步驟A，200.0 mg，0.518 mmol)、1-甲基哌嗪(0.172 ml，1.55 mmol)、碘化銅(I)(29.59 mg，0.155 mmol)、(S)-吡咯啶-2-甲酸(17.89 mg，0.155 mmol)、K_2CO_3(357.9 mg，2.59 mmol)及DMSO(25 mL)。將反應混合物在100℃下攪拌直至起始物質耗盡(隔夜)。隨後使反應冷卻至室溫且使其分溶在EtOAc(100 mL)與H_2O(100 mL)之間。將相分離，且將水相以EtOAc(3×100 mL)再萃取。將經組合之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮以得到粗產物。將粗產物藉由矽膠層析(DCM/於MeOH中之7 M NH_3自100/1至10/1，v/v)純化以得到產物(158.5 mg，85%)。LRMS (APCI pos)：大於95%純度，254 nm，m/e 359.3 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.53 (dd, 1H), 6.49 (m, 1H), 6.29 (m, 2H), 3.36 (m, 4H), 2.60 (m, 4H), 2.33 (s,

3H)。

步驟B：N-(3-氟-4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺之製備：在圓底燒瓶中饋入3-氟-4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(40.0 mg，0.112 mmol)、2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲酸(39.2 mg，0.167 mmol)、N^1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N^3,N^3-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(64.2 mg，0.335 mmol)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇(45.2 mg，0.335 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.0996 ml，0.558 mmol)及DMF(10 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌直至起始物質耗盡(隔夜)。隨後使反應分溶在EtOAc(50 mL)與H_2O(50 mL)之間。將相分離，且將水相以EtOAc(3×100 mL)再萃取。將經組合之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮以得到粗產物。將粗產物藉由矽膠層析(DCM/於MeOH中之7 M NH_3自100/1至10/1，v/v)純化以得到產物(48.3 mg，75.3%)。LRMS (APCI pos)：大於99%純度，254 nm，m/e 575 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.80 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.17-7.24 (m, 3H), 6.36 (s, 1H), 6.29 (d, 1H), 3.37 (m, 4H), 2.58 (m, 4H), 2.36 (s, 3H)。

實例154

N-(3-氟-4-(2-(哌啶-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺



步驟A：4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-1-甲酸第三丁酯之製備：在圓底燒瓶中饋入4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(實例149，步驟A，146.3 mg，0.3314 mmol)、鈀/碳(117.7 mg，0.099 mmol，10%)及MeOH(10 mL)。使空氣與氮氣交換三次且隨後使其與氫氣再交換三次。隨後將反應混合物在氫氣下在室溫下攪拌直至起始物質耗盡(2小時)。將混合物過濾以移除鈀/碳且隨後在減壓下移除溶劑以得到粗產物。將粗產物藉由矽膠層析(二氯甲烷/於MeOH中之7 M NH_3自100/1至10/1，v/v)純化以得到產物(144.5 mg，98.3%)。LRMS (APCI pos)：大於95%純度，254 nm，m/e 444 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ 8.41 (d, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.54 (dd, 1H), 6.46 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 3.84 (br s, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

步驟B：4-(7-(2-氟-4-(2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺基)苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-1-甲酸第三丁酯之製備：在圓底燒瓶中饋入4-(7-(4-胺基-2-

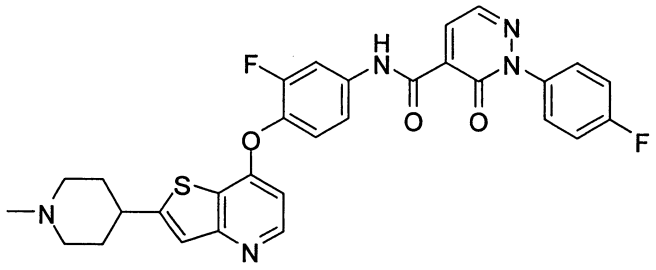
氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(144.5 mg，0.326 mmol)、2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲酸(228.9 mg，0.977 mmol)、N^1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N^3,N^3-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(312.3 mg，1.63 mmol)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇(220.1 mg，1.63 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(421.1 mg，3.26 mmol)及DMF(10 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌直至起始物質耗盡(隔夜)。隨後使反應分溶在EtOAc(100 mL)與H_2O(100 mL)之間。將相分離，且將水相以EtOAc(3×100 mL)再萃取。將經組合之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮以得到粗產物。將粗產物藉由矽膠層析(DCM/於MeOH中之7 M NH_3自100/1至10/1，v/v)純化以得到產物(87.3 mg，40.62%)。LRMS (APCI pos)：大於95%純度，254 nm，m/e 660 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ 11.83 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.37-7.68 (m, 5H), 7.21-7.28 (m, 2H), 6.48 (d, 1H), 4.24 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

步驟C：N-(3-氟-4-(2-(哌啶-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺之製備：在圓底燒瓶中饋入4-(7-(2-氟-4-(1-(4-氟苯基)-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-5-甲醯胺基)苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(87.3 mg，0.132 mmol)及CF_3COOH(5 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌直至起始物

質耗盡(1小時)。隨後移除溶劑且將殘餘物藉由矽膠層析(二氯甲烷/於MeOH中之7 M NH_3自50/1至10/1，v/v)純化以得到產物(38.5 mg，52%)。LRMS (APCI pos)：大於99%純度，254 nm，m/e 560 (M+1)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.83 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 4H), 6.46 (d, 1H), 3.23 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.77 (m, 2H)。

實例155

N-(3-氟-4-(2-(1-甲基哌啶-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺

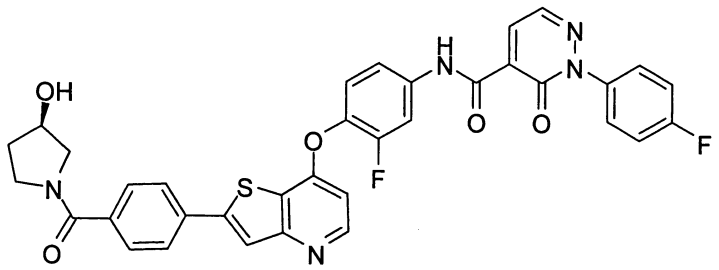


在圓底燒瓶中饋入N-(3-氟-4-(2-(哌啶-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺(實例154，步驟C，20.0 mg，0.0357 mmol)、甲醛(8.68 mg，0.107 mmol，37%)、$NaBH(OAc)_3$(37.9 mg，0.179 mmol)及THF(10 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌直至起始物質耗盡(隔夜)。隨後使反應分溶在EtOAc(100 mL)與H_2O(100 mL)之間。將相分離，且將水相以EtOAc(3×100 mL)再萃取。將經組合之有機層乾燥

(Na_2SO_4)，過濾且濃縮以得到粗產物。將粗產物藉由矽膠層析(二氯甲烷/於MeOH中之7 M NH_3自100/1至10/1，v/v)純化以得到產物(19.1 mg，93.2%)。LRMS (APCI pos)：大於99%純度，254 nm，m/e 573 (M)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.83 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 4H), 6.46 (d, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.06-2.17 (m, 4H), 1.94 (m, 2H)。

實例156

(R)-N-(3-氟-4-(2-(4-(3-羥基吡咯啶-1-羰基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺



步驟A：2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯氟之製備：根據實例112，步驟A之程序，用2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲酸(2.00 g，8.54 mmol)替代1-((4-氟苯基)胺甲醯基)環丙烷甲酸來製備。獲得呈黃色固體狀之產物(1.76 g，70%)。^{19}F NMR ($CDCl_3$, 376 MHz) δ 31.5 (s), -111.8 (m)。

步驟B：4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-

基)苯甲酸之製備：在圓底燒瓶管中饋入4-(甲氧基羰基)苯基硼酸(4.95 g，27.5 mmol)、3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例6，步驟A，7.08 g，18.3 mmol)、碳酸銫(8.96 g，27.5 mmol)及2-甲氧基乙醇(1.40 g，18.3 mmol)(100 mL)。將混合物以氮氣淨化10分鐘且隨後添加呈固體狀之$Pd(PPh_3)_4$(1.27 g，1.10 mmol)。將混合物在氮氣下加熱至90℃歷時48小時，且隨後冷卻至室溫。添加NaOH(10 mL，5 N)，且將混合物攪拌2小時。將混合物以EtOAc(2×300 mL)萃取。將水相以HCl(2 N)酸化至pH 7。藉由過濾收集所形成之沉澱且將其以水洗滌以得到呈米色固體狀之產物(7.6 g，109%，含有殘餘水)。LRMS (esi+) 381m/z (M+1)(偵測值)。

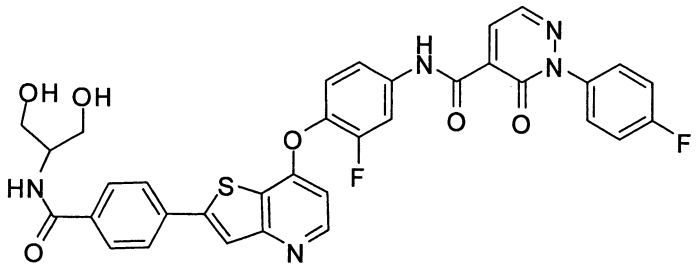
步驟C：4-(7-(2-氟-4-(2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺基)苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)苯甲酸之製備：根據實例112，步驟B之程序，用4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)苯甲酸(1.25 g，3.29 mmol)替代4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-N-甲基苯甲醯胺，及2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯氟(1.70 g，5.75 mmol)替代1-((4-氟苯基)胺甲醯基)環丙烷甲醯氟來製備。當反應完成時，添加水(20 mL)且藉由過濾收集產物(1.59g，80%)以得到棕色固體。LRMS (esi+) 597m/z (M+1)(偵測值)。

步驟D：(R)-N-(3-氟-4-(2-(4-(3-羥基吡咯啶-1-羰基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側

氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺之製備：在加蓋之瓶中饋入4-(7-(2-氟-4-(1-(4-氟苯基)-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-5-甲醯胺基)苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)苯甲酸(0.100 g，0.168 mmol)、HOBT-H_2O(0.103 g，0.671 mmol)、EDCI(0.129 g，0.671 mmol)及DMF(2 mL)。攪拌45分鐘之後，添加(R)-吡咯啶-3-醇(0.0584 g，0.671 mmol)及休尼格氏鹼(Hunig's base)(0.175 ml，1.01 mmol)。攪拌18小時之後，添加水(20 mL)。藉由過濾分離所形成之沉澱。乾燥之後，分離得到(62 mg，55%)呈橙色固體狀之產物。LRMS (esi+) 666 m/z (M+1)(偵測值)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.84 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.39 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.76 (m, 3H), 7.62 (m, 4H), 7.39 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.26 (m, 3H), 6.52 (d, J = 6 Hz, 1H), 4.50 (br s, 1H), 3.72 (m, 5H), 2.07 (m, 2H)。

實例157

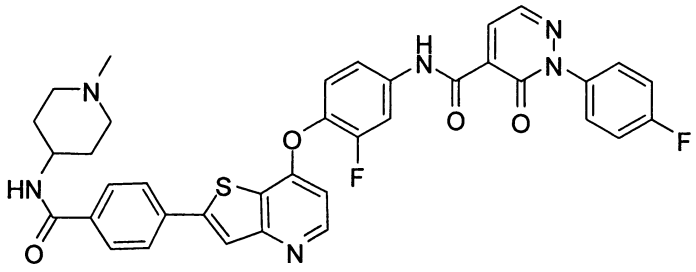
N-(4-(2-(4-(1,3-二羥基丙-2-基胺甲醯基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺



根據實例156，步驟D之程序，用2-胺基丙烷-1,3-二醇(0.0611 g，0.671 mmol)替代(R)-吡咯啶-3-醇來製備。將反應攪拌18小時且在反應結束時添加水(20 mL)以使得沉澱形成。將沉澱過濾隨後在高真空下乾燥得到呈橙色固體狀之產物(16 mg，13%)。LRMS (esi+) 670m/z (M+1)(偵測值)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.71 (s, 1H), 8.55 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.01 (m, 3H), 7.69 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.42 (t, J = 9 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 5 Hz, 1H), 4.68 (br s, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.54 (m, 6H)。

實例158

N-(3-氟-4-(2-(4-(1-甲基哌啶-4-基胺甲醯基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺

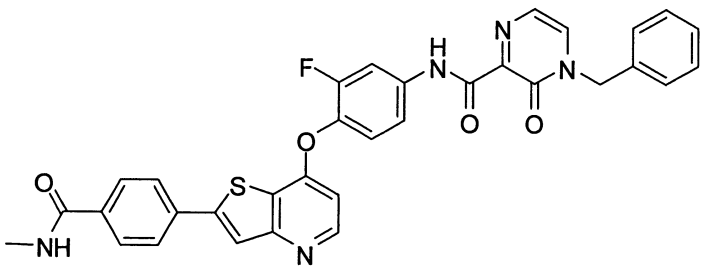


根據實例156，步驟D之程序，用1-甲基哌啶-4-胺(0.076 g，0.671 mmol)替代(R)-吡咯啶-3-醇來製備。藉由過濾分離呈橙色固體狀之產物(156 mg，48%)。LRMS (esi+) 693m/z (M+1)(偵測值)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.85 (s, 1H), 8.50 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 4 Hz,

1H), 8.24 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.82 (m, 4H), 7.61 (m, 2H), 7.41 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.27 (m, 3H), 6.53 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 7 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.66 (m, 2H)。

實例159

4-苄基-N-(3-氟-4-(2-(4-(甲基胺甲醯基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-甲醯胺

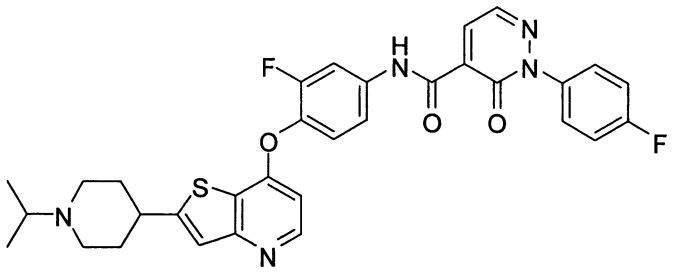


根據實例89之程序由4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-N-甲基苯甲醯胺(實例95，步驟A)及4-苄基-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-甲酸(實例149，步驟B)來製備。將粗物質藉由矽膠急驟管柱層析(於CH_2Cl_2中之5% MeOH)純化以得到7.3 mg(32%)所要產物。LRMS (APCI pos) m/e 606.2 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ 8.47 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.91 (m, 6H), 7.79 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.39 (m, 6H), 6.64 (d, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.98 (s, 3H)；^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ -128.3。

實例160

N-(3-氟-4-(2-(1-異丙基哌啶-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基

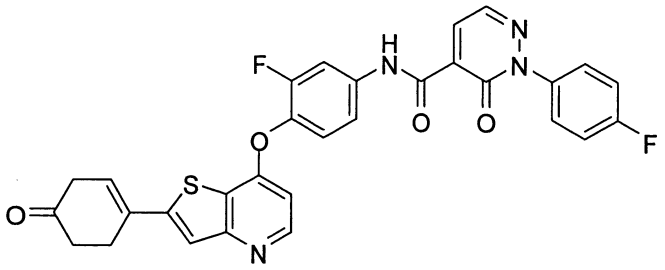
氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺



在圓底燒瓶中饋入N-(3-氟-4-(2-(哌啶-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺(實例154，步驟C，35.0 mg，0.0625 mmol)、丙-2-酮(36.3 mg，0.625 mmol)、$NaBH(OAc)_3$(66.3 mg，0.313 mmol)及THF(10 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌直至起始物質耗盡(隔夜)。隨後使反應分溶在EtOAc(100 mL)與H_2O(100 mL)之間。將相分離，且將水相以EtOAc(3×100 mL)再萃取。將經組合之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮以得到粗產物。將粗產物藉由矽膠層析(DCM/於MeOH中之7 M NH_3自100/1至10/1，v/v)純化以得到粗產物。將該粗產物進一步藉由製備逆相HPLC純化以得到產物(5.8 mg，15.4%)。LRMS (APCI pos)：大於99%純度，254 nm，m/e 602 (M+1)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.71 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.34-7.46 (m, 3H), 6.70 (d, 1H), 3.12-3.41 (m, 6H), 2.33 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.28 (d, 6H)。

實例161

N-(3-氟-4-(2-(4-側氧基環己-1-烯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺



步驟A：4-(2-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-8-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯胺之製備：在圓底燒瓶中饋入3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例6，步驟A，0.461 mg，1.19 mmol)、1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-8-基硼酸(0.659 g，3.58 mmol)、肆(三苯膦)鈀(0.276 g，0.239 mmol)、Na_2CO_3(2.98 ml，5.97 mmol)及二噁烷(50 mL)。將反應混合物在100℃下攪拌直至起始物質耗盡(隔夜)。隨後使反應冷卻至室溫且使其分溶在EtOAc(100 mL)與H_2O(100 mL)之間。將相分離，且將水相以EtOAc(3×100 mL)再萃取。將經組合之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮以得到粗產物。將粗產物藉由矽膠層析(DCM/於MeOH中之7 M NH_3自50/1至10/1，v/v)純化以得到產物(0.418 g，87.9%)。LRMS (APCI pos)：大於97%純度，254 nm，m/e 399 (M+1)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.42-6.56 (m, 3H), 6.28 (s, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.82 (br s, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 1.98 (m, 2H)。

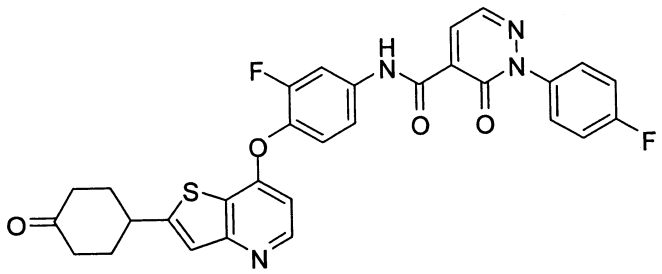
步驟B：N-(4-(2-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-8-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺之製備：在圓底燒瓶中饋入4-(2-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-8-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯胺(100.0 mg，0.256 mmol)、2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲酸(實例104，步驟C，70.53 mg，0.301 mmol)、N^1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N^3,N^3-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(144.3 mg，0.753 mmol)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇(101.7 mg，0.753 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(162.2 mg，1.255 mmol)及DMF(10 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌直至LC-MS展示起始物質耗盡(隔夜)。隨後使反應分溶在EtOAc(100 mL)與H_2O(100 mL)之間。將相分離，且將水相以EtOAc(3×100 mL)再萃取。將經組合之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮以得到粗產物。將粗產物藉由矽膠層析(DCM/於MeOH中之7 M NH_3自50/1至10/1，v/v)純化以得到產物(103 mg，66.8%)。LRMS (APCI pos)：大於99%純度，254 nm，m/e 615 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.82 (s, 1H), 8.41 (m, 2H), 8.23 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 6.46 (d, 1H), 6.28 (m, 1H), 4.04 (s, 4H), 2.78 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 1.98 (m, 2H)。

步驟C：N-(3-氟-4-(2-(4-側氧基環己-1-烯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺之製備：在圓底燒瓶中饋入N-(4-(2-(1,4-

二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-8-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺(153 mg，0.249 mmol)及CF_3COOH(10 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌直至起始物質耗盡(隔夜)。隨後移除溶劑且將殘餘物藉由矽膠層析(二氯甲烷/於MeOH中之7 M NH_3自50/1至10/1，v/v)純化以得到產物(40.8 mg，28.7%)。LRMS (APCI pos)：大於99%純度，254 nm，m/e 571 (M+1)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.84 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.20-7.28 (m, 4H), 6.51 (d, 1H), 6.42 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.71 (m, 2H)。

實例162

N-(3-氟-4-(2-(4-側氧基環己基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺



步驟A：4-(2-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯胺之製備：在圓底燒瓶中饋入4-(2-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-8-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯胺(實例161，步驟A，50.0 mg，0.125 mmol)、鈀/碳(44.6 mg，0.0376 mmol，10%)及MeOH(10 mL)。使

空氣與氮氣交換三次且隨後使其與氫氣再交換三次。隨後將反應混合物在氫氣下在室溫下攪拌直至起始物質耗盡(隔夜)。將混合物過濾以移除鈀/碳且隨後在減壓下移除溶劑以得到粗產物。將粗產物藉由矽膠層析(DCM/於MeOH中之7 M NH_3自100/1至10/1，v/v)純化以得到產物(12.8 mg，25.5%)。LRMS (APCI pos)：m/e 401 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.42-6.60 (m, 3H), 4.00 (s, 4H), 3.81 (br s, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 1.72 (m, 2H)。

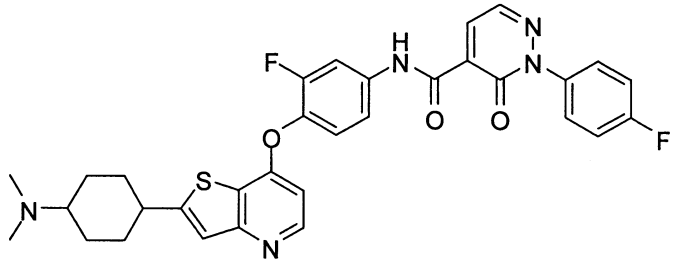
步驟B：N-(4-(2-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺之製備：在100 mL單頸圓底燒瓶中饋入4-(2-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯胺(12.8 mg，0.032 mmol)、2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲酸(實例104，步驟C，22.5 mg，0.096 mmol)、N^1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N^3,N^3-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(30.6 mg，0.160 mmol)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇(21.6 mg，0.160 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(41.3 mg，0.320 mmol)及DMF(10 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌直至LC-MS展示起始物質耗盡(隔夜)。隨後使反應分溶在EtOAc(100 mL)與H_2O(100 mL)之間。將相分離，且將水相以EtOAc(3×100 mL)再萃取。將經組合之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮以得到粗產物。將粗產物藉由矽膠層析(DCM/於MeOH中之7 M NH_3自

50/1至10/1，v/v)純化以得到產物(13.3 mg，67.5%)。LRMS (APCI pos)：m/e 617 (M+1)。

步驟C：N-(3-氟-4-(2-(4-側氧基環己基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺之製備：在圓底燒瓶中饋入N-(4-(2-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺(13.3 mg，0.0216 mmol)及CF_3COOH(5 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌直至起始物質耗盡(1小時)。隨後移除溶劑且將殘餘物藉由矽膠層析(DCM/於MeOH中之7 M NH_3自50/1至10/1，v/v)純化以得到產物(5.3 mg，42.9%)。LRMS (APCI pos)：大於99%純度，254 nm，m/e 573 (M+1)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11.84 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.57-7.65 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21-7.30 (m, 3H), 6.49 (d, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.34-2.61 (m, 6H), 2.09 (m, 2H)。

實例163

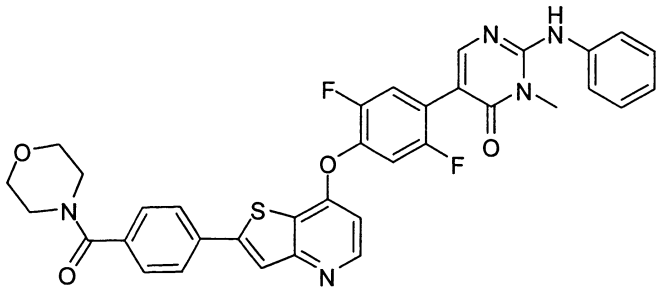
N-(4-(2-(4-(二甲基胺基)環己基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺



在圓底燒瓶中饋入N-(3-氟-4-(2-(4-側氧基環己基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺(實例162，步驟C，3.2 mg，0.0056 mmol)、二甲胺(1.3 mg，0.028 mmol)、$NaBH(OAc)_3$(3.6 mg，0.017 mmol)及CH_2Cl_2(2 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌直至起始物質耗盡(隔夜)。隨後使反應分溶在EtOAc(30 mL)與H_2O(30 mL)之間。將相分離，且將水相以EtOAc(3×30 mL)再萃取。將經組合之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮以得到粗產物。將粗產物藉由矽膠層析(DCM/於MeOH中之7 M NH_3自50/1至10/1，v/v)純化以得到產物(2.1 mg，62%)。LRMS (APCI pos)：m/e 602 (M+1)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.82 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.21-7.32 (m, 4H), 6.45 (d, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.22 (m, 1H), 1.55-1.94 (m, 8H)。

實例164

5-(2,5-二氟-4-(2-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-甲基-2-(苯基胺基)嘧啶-4(3H)-酮



步驟A：5-(2,5-二氟-4-甲氧基苯基)-3-甲基-2-(苯基胺

基)嘧啶-4(3H)-酮之製備：將5-溴-3-甲基-2-(苯基胺基)嘧啶-4(3H)-酮(實例143，步驟C，0.100 g，0.357 mmol)、2,5-二氟-4-甲氧基苯基硼酸(0.081 g，0.428 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(0.021 g，0.018 mmol)及氯化鋰(0.076 g，1.78 mmol)於二噁烷(2 mL)及2 M Na_2CO_3水溶液(2 mL)中之懸浮液在100℃下攪拌15分鐘。使反應混合物冷卻至室溫且隨後使其分溶在EtOAc與H_2O之間。將層分離，且將水層以EtOAc(1×)再萃取。將經組合之有機層經由Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。將粗產物藉由急驟管柱層析，以5:1 CH_2Cl_2/EtOAc溶離來純化。獲得呈灰白色固體狀之產物(77 mg；63%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (br s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 3H), 7.18-7.13 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.54 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 344 (M+1)。

步驟B：5-(2,5-二氟-4-羥基苯基)-3-甲基-2-(苯基胺基)嘧啶-4(3H)-酮之製備：將5-(2,5-二氟-4-甲氧基苯基)-3-甲基-2-(苯基胺基)嘧啶-4(3H)-酮(0.066 g，0.192 mmol)溶解於AcOH(2 mL)中且添加HBr(1.087 ml，9.612 mmol；48重量%於H_2O中)。將混合物在125℃下攪拌3天。使反應混合物冷卻至室溫且隨後以H_2O稀釋。以6 M NaOH水溶液將反應混合物之pH值調節至pH值為約5，其使得灰白色沉澱形成，將該沉澱過濾且以H_2O洗滌。將固體直接在燒結漏斗中在真空下乾燥隔夜且隨後將其以MeOH/THF徹底溶解且濃縮。獲得呈灰白色固體狀之產物(58 mg；92%)。^{1}H

NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 (br s, 1H), 8.91 (br s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.36 (t, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 3.53 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 330 (M+1)。

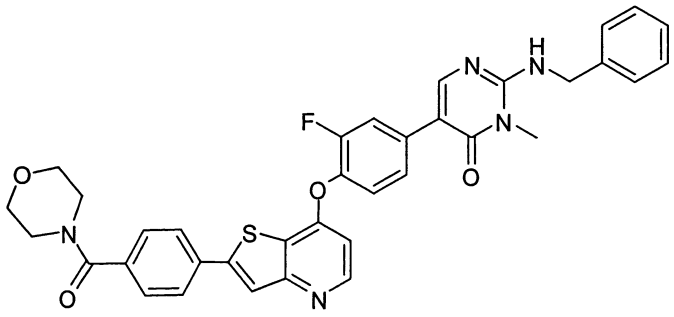
步驟C：5-(2,5-二氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-甲基-2-(苯基胺基)嘧啶-4(3H)-酮之製備：將5-(2,5-二氟-4-羥基苯基)-3-甲基-2-(苯基胺基)嘧啶-4(3H)-酮(0.031 g，0.093 mmol)、7-氯-2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶(0.025 g，0.085 mmol；根據Ragan, J. A. *Org. Proc. Res.* **2003**, *7*, 676之程序製備)及DMAP(0.010 g，0.085 mmol)於溴苯(1.5 mL)中之混合物在氮氣下在150℃下攪拌6天。將反應在真空中濃縮以盡可能多地移除溴苯且隨後直接藉由急驟管柱層析，以20:1 CH_2Cl_2/MeOH溶離來純化。獲得呈黃色固體狀之產物(10.5 mg；21%)。LRMS (APCI pos) m/e 589 (M+1)。

步驟D：5-(2,5-二氟-4-(2-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-甲基-2-(苯基胺基)嘧啶-4(3H)-酮之製備：將5-(2,5-二氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-甲基-2-(苯基胺基)嘧啶-4(3H)-酮(0.0105 g，0.0178 mmol)、4-(嗎啉-4-羰基)苯基硼酸(0.005 g，0.021 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(0.001 g，0.001 mmol)及氯化鋰(0.003 g，0.071 mmol)於二噁烷(0.5 mL)及2 M Na_2CO_3水溶液(0.5 mL)中之懸浮液在100℃下攪拌30分鐘。使反應混合物冷卻至室溫且隨後使其分溶在EtOAc與H_2O之間。

將層分離，且將水層以EtOAc(1×)再萃取。將經組合之有機層經由Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。將粗產物藉由急驟管柱層析，以20:1 CH_2Cl_2/MeOH溶離來純化。獲得呈淺黃色固體狀之產物(4.5 mg；39%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84-7.77 (m, 3H), 7.57-7.46 (m, 5H), 7.42 (t, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.71-6.62 (m, 2H), 3.99-3.40 (m, 8H), 3.68 (s, 3H)。LRMS (APCI pos) m/e 652 (M+1)。

實例165

2-(苄基胺基)-5-(3-氟-4-(2-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮



步驟A：2-(苄基胺基)-5-溴-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮之製備：將5-溴-2-氯-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮(實例143，步驟B，0.100 g，0.448 mmol)、苯基甲胺(0.064 ml，0.582 mmol)及$NaHCO_3$(0.150 g，1.79 mmol)於n-BuOH(3 mL)中之混合物在60℃下攪拌4小時。使反應混合物冷卻至室溫且隨後以EtOAc稀釋。將EtOAc層以H_2O及飽和NaCl水溶液洗滌。將水相以EtOAc(1×)再萃取。將經組合之EtOAc層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮以得到呈淺黃色固體狀之所要產物

(0.130 g，99%)，該產物無需進一步純化即可使用。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (t, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 4.57 (d, 2H), 3.39 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 294, 296 (M+, Br圖譜)。

步驟B：2-(苄基胺基)-5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮之製備：將2-(苄基胺基)-5-溴-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮(0.130 g，0.442 mmol)、4-(苄氧基)-3-氟苯基硼酸(0.130 g，0.530 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(0.026 g，0.022 mmol)及氯化鋰(0.075 g，1.77 mmol)於二噁烷(2 mL)及2 M Na_2CO_3水溶液(2 mL)中之懸浮液在100℃下攪拌1小時。使反應混合物冷卻至室溫且隨後使其分溶在EtOAc與H_2O之間。將層分離，且將水層以EtOAc(1×)再萃取。將經組合之有機層經由Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。將粗產物藉由急驟管柱層析，以10:1 CH_2Cl_2/EtOAc溶離來純化。獲得呈灰白色泡沫狀固體狀之產物(146 mg；80%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.43-7.29 (m, 8H), 7.26-7.15 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.62 (d, 2H), 3.42 (s, 3H)。LRMS (APCI pos) m/e 416 (M+1)。

步驟C：2-(苄基胺基)-5-(3-氟-4-羥基苯基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮之製備：將2-(苄基胺基)-5-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮(0.145 g，0.349 mmol)於TFA(4 mL)中之溶液在40℃下攪拌5小時。將反應濃縮至乾燥且隨後在真空下乾燥以得到粗殘餘物，將該粗殘餘物藉由急驟

管柱層析，以20:1 CH_2Cl_2/MeOH溶離來純化。獲得呈白色泡沫狀固體狀之產物(105 mg；93%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (br s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.38-7.29 (m, 4H), 7.27-7.20 (m, 2H), 6.89 (t, 1H), 4.62 (d, 2H), 3.41 (s, 3H)。LRMS (APCI pos) m/e 326 (M+1)。

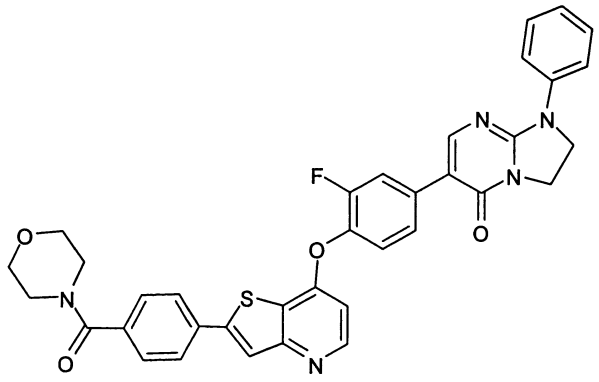
步驟D：2-(苄基胺基)-5-(3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮之製備：將2-(苄基胺基)-5-(3-氟-4-羥基苯基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮(0.036 g，0.112 mmol)、7-氯-2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶(0.030 g，0.102 mmol；根據Ragan, J. A. *Org. Proc. Res.* **2003**, *7*, 676之程序製備)及DMAP(0.025 g，0.20 mmol)於溴苯(1.5 mL)中之混合物在氮氣下在150℃下攪拌3天。將反應在真空中濃縮以盡可能多地移除溴苯。將MeOH添加至殘餘物中且將棕色固體沉澱過濾且棄去。將濾液濃縮且隨後藉由急驟管柱層析，以20:1 CH_2Cl_2/MeOH溶離來純化。獲得呈黃色固體狀之產物(15.7 mg；27%)。LRMS (APCI pos) m/e 585 (M+1)。

步驟E：2-(苄基胺基)-5-(3-氟-4-(2-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮之製備：將2-(苄基胺基)-5-(3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮(0.0157 g，0.0269 mmol)、4-(嗎啉-4-羰基)苯基硼酸(0.008 g，0.032 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(0.002 g，0.002 mmol)及氯化鋰(0.005

g，0.107 mmol)於二噁烷(0.5 mL)及2 M Na_2CO_3水溶液(0.5 mL)中之懸浮液在100℃下攪拌30分鐘。使反應混合物冷卻至室溫且隨後使其分溶在EtOAc與H_2O之間。將層分離，且將水層以EtOAc(1×)再萃取。將經組合之有機層經由Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。將粗產物藉由急驟管柱層析，以20:1 CH_2Cl_2/MeOH溶離來純化。獲得呈淺黃色固體狀之產物(11.4 mg；66%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84-7.78 (m, 3H), 7.66 (dd, 1H), 7.55-7.45 (m 3H), 7.43-7.32 (m, 5H), 7.32-7.24 (m, 2H), 658 (d, 1H), 4.72 (d, 2H), 3.96-3.60 (m, 8H), 3.50 (s, 3H)。LRMS (APCI pos) m/e 648 (M+1)。

實例166

6-(3-氟-4-(2-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-1-苯基-2,3-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶-5(1H)-酮



步驟A：4-甲氧基-N-苯基嘧啶-2-胺之製備：在密封管中饋入於2-丙醇(5 mL)中之2-氯-4-甲氧基嘧啶(1.00 g，6.92 mmol)。添加苯胺(0.757 ml，8.30 mmol)及DIEA(1.45 ml，8.30 mmol)且將反應混合物在100℃下加熱直至反應完全

(根據HPLC)。使反應混合物冷卻至室溫。將所得稠懸浮液過濾，以乙醇洗滌，收集且在真空下乾燥以得到呈白色固體狀之所要產物(0.164 g)。將濾液濃縮且隨後使其分溶在EtOAc與飽和NaCl水溶液之間。將相分離，且將水相以EtOAc(1×)再萃取。將經組合之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮以得到黃色固體。將粗產物藉由急驟管柱層析，以25:1二氯甲烷/EtOAc溶離來純化。獲得呈白色固體狀之所要產物(0.548 g)，將其與經過濾之產物組合以得到0.712 g(51%)總所要產物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.51 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.27 (t, 2H), 6.94 (t, 1H), 6.28 (d, 1H), 3.91 (s, 3H)。LRMS (ESI pos) m/e 202 (M+1)。

步驟B：2-(苯基胺基)嘧啶-4(3H)-酮之製備：在4-甲氧基-N-苯基嘧啶-2-胺(0.632 g，3.14 mmol)於乙酸(20 mL)中之溶液中添加HBr(2.132 mL，18.84 mmol；48重量%於H_2O中)。將反應混合物在約90℃至約95℃範圍內之溫度下加熱3小時。使反應混合物冷卻至室溫且以H_2O稀釋。以6 M NaOH水溶液將反應混合物之pH值調節至約5至約6，其使得固體沉澱形成。將固體過濾，以H_2O洗滌，收集且在真空下乾燥以得到呈白色固體狀之所要產物(0.553 g，94%)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.74 (br s, 1H), 8.81 (br s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.31 (t, 2H), 7.02 (t, 1H), 5.81 (s, 1H)。LRMS (ESI pos) m/e 188 (M+1)。

步驟C：5-溴-2-(苯基胺基)嘧啶-4(3H)-酮之製備：在0℃下，在2-(苯基胺基)嘧啶-4(3H)-酮(0.200 g，1.07 mmol)於$CHCl_3$(5 mL)及少量MeOH中之懸浮液中添加溴(0.0547 ml，1.07 mmol)。將反應攪拌40分鐘，以H_2O稀釋，且隨後以10%亞硫酸氫鈉溶液中止反應。將反應混合物以EtOAc稀釋，將層分離且將水層以EtOAc(1×)再萃取。將經組合之有機層經由Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。獲得呈白色固體狀之產物(0.284 g；100%)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.32 (br s, 1H), 8.89 (br s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.06 (t, 1H)。LRMS (ESI pos) m/e 266, 268 (M+, Br圖譜)。

步驟D：6-溴-1-苯基-2,3-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶-5(1H)-酮之製備：在5-溴-2-(苯基胺基)嘧啶-4(3H)-酮(0.082 g，0.308 mmol)於DMF(8 mL)中之溶液中添加K_2CO_3(0.043 g，0.308 mmol)及1,2-二溴乙烷(0.029 ml，0.339 mmol)。將反應在60℃下攪拌隔夜，冷卻至室溫且隨後使其分溶在EtOAc與飽和NaCl之間。將層分離，且將水層以EtOAc(1×)再萃取。將經組合之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。將粗產物藉由以Et_2O/CH_2Cl_2濕磨來純化。將所得固體以Et_2O洗滌，且將濾液棄去。隨後將固體以CH_2Cl_2/MeOH溶解，濃縮且在真空下乾燥。獲得呈白色固體狀之產物(75 mg；83%)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 4.18 (m, 4H)。LRMS (ESI pos) m/e 292, 294 (M+, Br圖

譜)。

步驟E：6-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-1-苯基-2,3-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶-5(1H)-酮之製備：將6-溴-1-苯基-2,3-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶-5(1H)-酮(0.075 g，0.257 mmol)、4-(苄氧基)-3-氟苯基硼酸(0.076 g，0.308 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(0.015 g，0.013 mmol)及氯化鋰(0.044 g，1.03 mmol)於二噁烷(2 mL)及2 M Na_2CO_3水溶液中之懸浮液在100℃下攪拌30分鐘。使反應混合物冷卻至室溫且隨後使其分溶在EtOAc與H_2O之間。將層分離，且將水層以EtOAc(1×)再萃取。將經組合之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。將粗產物藉由急驟管柱層析，以10:1 CH_2Cl_2/EtOAc溶離來純化。獲得呈淺棕褐色固體狀之產物(84 mg；79%)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.61 (dd, 1H), 7.50-7.31 (m, 8H), 7.25 (t, 1H), 7.14 (t, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.20 (m, 4H)。LRMS (APCI pos) m/e 414 (M+1)。

步驟F：6-(3-氟-4-羥基苯基)-1-苯基-2,3-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶-5(1H)-酮之製備：將6-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-1-苯基-2,3-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶-5(1H)-酮(0.084 g，0.20 mmol)於TFA(2 mL)中之溶液在40℃下攪拌3小時。將反應濃縮至乾燥且隨後在真空下乾燥以得到粗殘餘物，將該粗殘餘物藉由急驟管柱層析，以25:1 CH_2Cl_2/MeOH溶離來純化。獲得呈白色固體狀TFA鹽形式之產物(80 mg；94%)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.89 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.32 (m,

1H), 7.14 (m, 1H), 6.95 (m ,1H), 4.19 (m, 4H)。LRMS (APCI pos) m/e 324 (M+1)。

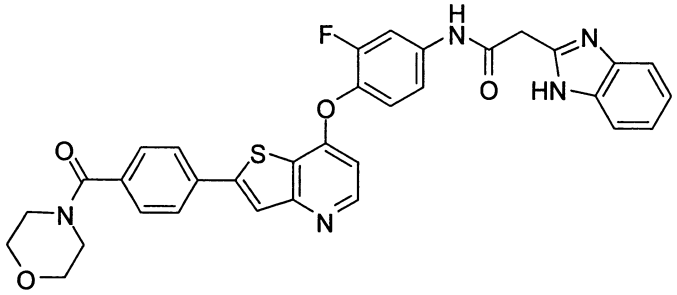
步驟G：6-(3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-1-苯基-2,3-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶-5(1H)-酮之製備：將6-(3-氟-4-羥基苯基)-1-苯基-2,3-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶-5(1H)-酮(0.078 g，0.186 mmol)、7-氯-2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶(0.050 g，0.169 mmol；根據Ragan, J. A. *Org. Proc. Res.* **2003**, *7*, 676之程序製備)及DMAP(0.021 g，0.169 mmol)於溴苯(1.5 mL)中之混合物在氮氣下在150℃下攪拌2天。將反應在真空中濃縮以盡可能多地移除溴苯且隨後直接藉由急驟管柱層析，以30:1 CH_2Cl_2/MeOH溶離來純化。獲得呈黃色固體狀之產物(35 mg；36%)。LRMS (APCI pos) m/e 583 (M+1)。

步驟H：6-(3-氟-4-(2-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-1-苯基-2,3-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶-5(1H)-酮之製備：將6-(3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-1-苯基-2,3-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶-5(1H)-酮(0.035 g，0.060 mmol)、4-(嗎啉-4-羰基)苯基硼酸(0.017 g，0.0721 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(0.003 g，0.003 mmol)及氯化鋰(0.010 g，0.240 mmol)於二噁烷(1 mL)及2 M Na_2CO_3水溶液(1 mL)中之懸浮液在100℃下攪拌50分鐘。使反應混合物冷卻至室溫且隨後使其分溶在EtOAc與H_2O之間。將層分離，且將水層以EtOAc(1×)再萃取。將經組合之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。將粗產物藉由急驟管柱層

析，以20:1 CH_2Cl_2/MeOH溶離來純化。獲得呈淺黃色固體狀之產物(23 mg；59%)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85-7.79 (m, 3H), 7.73-7.65 (m, 3H), 7.55-7.49 (m, 3H), 7.46 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.22, (m, 1H), 6.59 (dd, 1H), 4.33 (m, 4H), 3.95-3.36 (m, 8H)。LRMS (APCI pos) m/e 646 (M+1)。

實例167

2-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-N-(3-氟-4-(2-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)乙醯胺

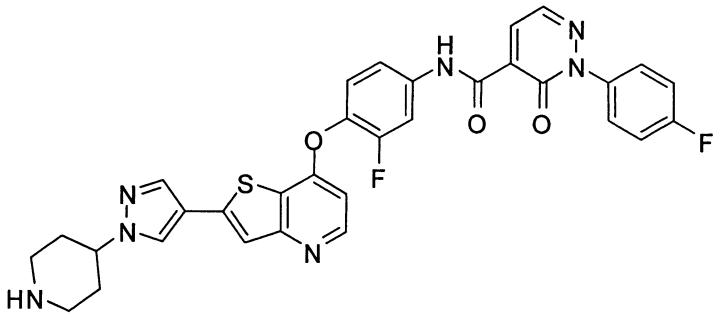


根據實例89之程序由(4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)苯基)(嗎啉基)甲酮(實例129，步驟A)及2-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙酸來製備。將粗物質藉由製備HPLC純化以得到所要產物(1.9 mg，6%)。LRMS (ESI pos) m/e 607.9 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (d, 1H), 7.94 (m, 4H), 7.81 (m, 2H), 7.61 (m, 4H), 7.47 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 3.73 (m, 8H), 3.50 (m, 2H)；^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -129.6。

實例168

N-(3-氟-4-(2-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)噻吩并[3,2-b]

吡啶-7-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺



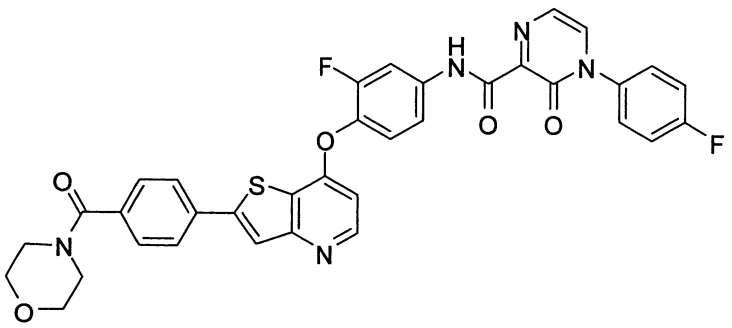
步驟A：4-(4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯之製備：在圓底燒瓶中饋入4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.0366 g，0.0971 mmol，根據WO 2006/021886製備)、3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例6，步驟A，0.025 mg，0.0647 mmol)、碳酸鉀(0.0134 g，0.0971 mmol)、DMF(2 mL)及水(0.5 mL)。將反應藉由使氮氣鼓泡通過該混合物來脫氣且隨後添加呈固體狀之$Pd(PPh_3)_4$(0.00374 g，0.00324 mmol)。使用CEM微波將該混合物加熱至100℃歷時30分鐘。使混合物冷卻至室溫且以EtOAc萃取。濃縮且藉由製備TLC(0.5 mm厚度)以3:1 EtOAc/己烷溶離來純化得到在Rf 0.2處之呈澄清油狀之產物(14 mg，42%)。LRMS (esi+) 510m/z (M+1)(偵測值)。

步驟B：N-(3-氟-4-(2-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺之製備：在圓底燒瓶中饋入2-(4-氟苯

基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲酸(實例104，步驟C，12.9 mg，0.0549 mmol)、EDCI(10.5 mg，0.0549 mmol)、HOBT-H_2O(8.41 mg，0.0549 mmol)、4-(4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(14.0 mg，0.0275 mmol)、休尼格氏鹼(7.10 mg，0.0549 mmol)及DMF(4 mL)。攪拌18小時之後，將反應以水稀釋且以EtOAc萃取。將有機物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由製備TLC(0.5 mm厚度)9:1 EtOAc/MeOH純化得到Rf 0.7處之帶，將該帶分離，以9:1 EtOAc/MeOH自二氧化矽洗滌且濃縮以得到油。添加HCl(4 mL，4 N二噁烷)且攪拌18小時。將混合物濃縮以得到橙色油。添加MeOH(4 mL)且將所形成之沉澱過濾以得到呈灰白色固體狀之產物(4.2 mg，23%)。LRMS (esi+) 626m/z (M+1)(偵測值)。

實例169

N-(3-氟-4-(2-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-4-(4-氟苯基)-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-甲醯胺



步驟A：5-氯-1-(4-氟苯基)-3-甲氧基吡嗪-2(1H)-酮之製

備：將溶解於純甲醇(100 mL)中之3,5-二氯-1-(4-氟苯基)吡嗪-2(1H)-酮(13.0 g，50.2 mmol；根據M. Tutonda等人，*Tetrahedron*, **1990**, *46*, 5715所述之通用方法製備)以NaOMe(6.78 g，125 mmol)處理。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，以2 N HCl(Et_2O溶液)中和，且在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物以EtOAc處理，以0.5 N HCl溶液洗滌，經$MgSO_4$乾燥，且在減壓下濃縮以得到所要產物(12.8 g，100%)。LRMS (ESI pos) m/e 254.9, 256.9 (M+1, Cl圖譜)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (m, 2H), 7.20 (t, 2H), 6.95 (s, 1H), 4.05 (s, 3H)；^{19}F-NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -111.5。

步驟B：1-(4-氟苯基)-3-甲氧基吡嗪-2(1H)-酮之製備：在室溫下，將K_2CO_3(1.09 g，7.85 mmol)及10% Pd/C(0.42 g，0.39 mmol)添加至於MeOH(100 mL)中之5-氯-1-(4-氟苯基)-3-甲氧基吡嗪-2(1H)-酮(2.0 g，7.85 mmol)中。將氫氣以氣囊處理至反應混合物中。攪拌6小時之後，將反應混合物與MeOH一起過濾且在減壓下濃縮。將粗物質以CH_2Cl_2處理，以水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，且濃縮以得到所要產物(1.55 g，90%)。LRMS (ESI pos) m/e 221.0 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (m, 2H), 7.27 (t, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 3.98 (s, 3H)；^{19}F-NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -114.7。

步驟C：3-氯-1-(4-氟苯基)吡嗪-2(1H)-酮之製備：在0℃下，在攪拌下將$POCl_3$(5.6 mL，61.3 mmol)逐滴添加至1-

(4-氟苯基)-3-甲氧基吡嗪-2(1H)-酮於DMF(30 mL)中之溶液中，隨後在90℃下加熱1.5小時。使殘餘物冷卻至0℃，藉由添加飽和乙酸鈉溶液來中止反應，以CH_2Cl_2萃取，以水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮。將粗物質藉由矽膠急驟管柱層析(於CH_2Cl_2中之0.7% MeOH)純化以得到3.52 g(64%)所要產物。LRMS (ESI pos) m/e 224.9, 227.0 (M+1, Cl圖譜)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (m, 2H), 7.21 (m, 4H)；^{19}F-NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -110.9。

步驟D：4-(4-氟苯基)-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-腈之製備：將3-氯-1-(4-氟苯基)吡嗪-2(1H)-酮(1.0 g，4.5 mmol)、dppf(0.25 g，0.45 mmol)、$Pd_2(dba_3)$(0.20 g，0.22 mmol)及$Zn(CN)_2$(0.31 g，2.7 mmol)於N-甲基吡咯啶酮(20 mL)中之混合物在密封瓶中在120℃下加熱15小時。使殘餘物冷卻至室溫，以EtOAc(300 mL)萃取，以飽和NH_4Cl水溶液、濃NH_4OH、水之溶液(72 mL，比率為4:1:4)及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，且濃縮。將粗物質藉由矽膠急驟管柱層析(100% CH_2Cl_2)純化以得到0.77 g(80%)所要產物。LRMS (ESI pos) m/e 216.0 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.26 (m, 2H)；^{19}F-NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -109.6。

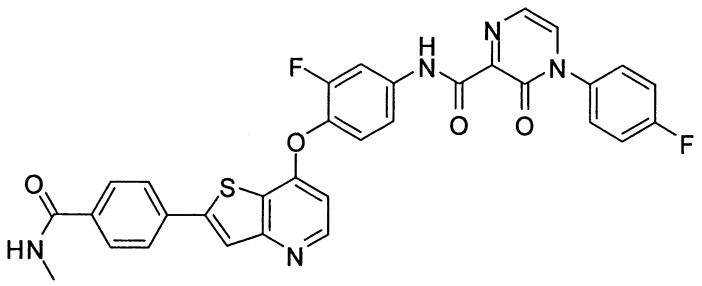
步驟E：4-(4-氟苯基)-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-甲酸之製備：將4-(4-氟苯基)-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-腈(0.42 g，1.95 mmol)與H_2SO_4(4.16 mL，78.1 mmol)之混合物在室溫下攪拌17小時。隨後將反應混合物(醯胺中間物)添加

至MeOH(50 mL)中，且隨後將反應加熱至70℃歷時2.5小時。將反應混合物(甲酯化合物)以冰水中止反應且在0℃下以2 N NaOH水溶液處理(水解)。將混合物以1 N HCl水溶液酸化，以EtOAc萃取，經$MgSO_4$乾燥，且濃縮以得到0.315 g(69%(一鍋式反應中之3步方法))所要產物，將該產物以Et_2O沖洗。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.42 (t, 2H)。

步驟F：N-(3-氟-4-(2-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-4-(4-氟苯基)-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-甲醯胺之製備：根據實例89之程序由(4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)苯基)(嗎啉基)甲酮(實例129，步驟A)及4-(4-氟苯基)-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-甲酸來製備。將粗物質藉由矽膠急驟管柱層析(於CH_2Cl_2中之3%至5% MeOH)純化以得到47 mg(72%)所要產物。LRMS (APCI pos) m/e 666.2 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$/CD_3OD) δ 8.47 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.59 (m, 4H), 7.52 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.34 (m, 3H), 6.67 (d, 1H), 3.69 - 3.79 (m, 8H)；^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$/CD_3OD) δ -112.7, -128.7。

實例170

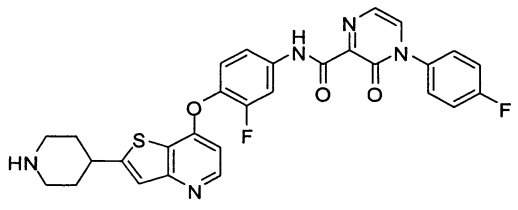
N-(3-氟-4-(2-(4-(甲基胺甲醯基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-4-(4-氟苯基)-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-甲醯胺



根據實例89之程序由4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-N-甲基苯甲醯胺(如實例95，步驟A中製備)及4-(4-氟苯基)-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-甲酸(如實例169，步驟E中製備)來製備。將粗物質藉由矽膠急驟管柱層析(於CH_2Cl_2中之3% MeOH)純化以得到12 mg(26%)所要產物。LRMS (APCI pos) m/e 610.1 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ 8.46 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.85 - 7.95 (m, 7H), 7.57 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.35 (m, 3H), 6.64 (d, 1H), 2.98 (s, 3H)；^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ -111.4, -127.7。

實例171

N-(3-氟-4-(2-(哌啶-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-4-(4-氟苯基)-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-甲醯胺



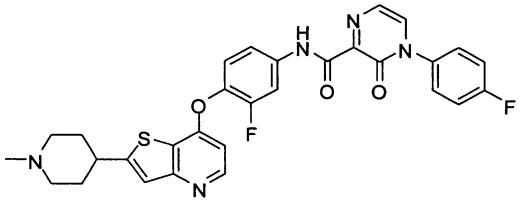
步驟A：4-(7-(2-氟-4-(4-(4-氟苯基)-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-甲醯胺基)苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯之製備：根據實例154，步驟B之程序，用4-

(4-氟苯基)-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-甲酸(49.7 g，0.212 mmol)替代2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲酸來製備。藉由Si管柱層析(Biotage 12M)以3% MeOH/DCM溶離來純化以得到呈黃色固體狀之所要產物。產量：15.6 mg，22.3%。LRMS (APCI pos) m/e 660.1 (M+H)。

步驟B：N-(3-氟-4-(2-(哌啶-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-4-(4-氟苯基)-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-甲醯胺之製備：根據實例154，步驟C之程序，用4-(7-(2-氟-4-(4-(4-氟苯基)-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-甲醯胺基)苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(15 mg，0.0227 mmol)替代4-(7-(2-氟-4-(1-(4-氟苯基)-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-5-甲醯胺基)苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯來製備。產量：11.4 mg，90%。LRMS (APCI pos) m/e 560.2 (M+H)。

實例172

N-(3-氟-4-(2-(1-甲基哌啶-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-4-(4-氟苯基)-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-甲醯胺

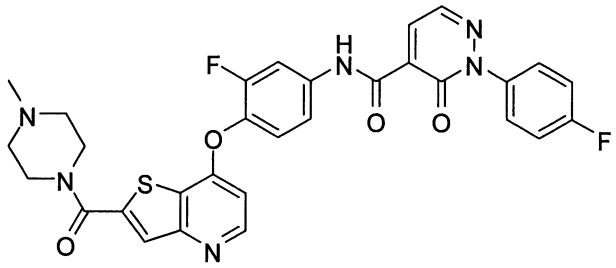


根據實例155之程序，用N-(3-氟-4-(2-(哌啶-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-4-(4-氟苯基)-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-甲醯胺(9.4 mg，0.0168 mmol)替代N-(3-氟-4-(2-

(哌啶-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺來製備。以2 N HCl/乙醚來製備HCl鹽以得到呈黃色固體狀之所要產物。產量：5.6 mg，57%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.38 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.65 (m, 3H), 7.53 (t, 2H), 7.45 (t, 2H), 6.88 (d, 1H), 3.53 (d, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.30 (d, 2H), 2.07 (m, 2H)。LRMS (APCI pos) m/e 574.3 (M+H)。

實例173

N-(3-氟-4-(2-(4-甲基哌嗪-1-羰基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺



步驟A：7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-腈之製備：將3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例6，步驟A；0.50 g，1.3 mmol)與CuCN(0.14 g，1.6 mmol)之混合物在DMF(5 mL)中回流90分鐘。將殘餘物傾入25% NaCN水溶液(30 mL)中，以$CHCl_3$萃取，經$MgSO_4$乾燥且濃縮。將粗物質藉由矽膠急驟管柱層析(於CH_2Cl_2中之0.5% MeOH)純化以得到0.179 g(49%)所要產物。LRMS (APCI pos) m/e 286.2 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 8.62 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.53 (m, 2H), 3.87 (s, 2H)；^{19}F-NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -128.4。

步驟B：N-(4-(2-氰基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺之製備：根據實例89之程序由7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-腈及2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲酸(實例104，步驟C)來製備。將粗物質藉由矽膠急驟管柱層析(於CH_2Cl_2中之5% MeOH)純化以得到73 mg(83%)所要產物。LRMS (APCI pos) m/e 502.2 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.89 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.67 (d, 1H)；^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$/CD_3OD) δ -111.3, -126.0。

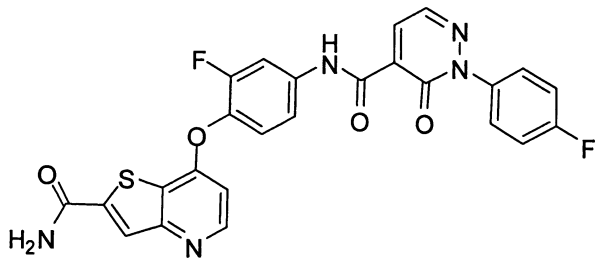
步驟C：7-(2-氟-4-(2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺基)苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-甲酸之製備：根據實例169，步驟E之程序，由N-(4-(2-氰基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺製備。將粗物質以Et_2O沖洗以得到12 mg(23%)所要產物。LRMS (APCI pos) m/e 521.2 (M+1)。

步驟D：N-(3-氟-4-(2-(4-甲基哌嗪-1-羰基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺之製備：將7-(2-氟-4-(2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺基)苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-甲

酸(12 mg，0.023 mmol)、EDCI(13.3 mg，0.069 mmol)及HOBt(9.4 mg，0.069 mmol)於DMF(1 mL)中之溶液在室溫下攪拌30分鐘。添加1-甲基哌嗪(6.9 mg，0.069 mmol)，隨後添加Et_3N(7 mg，0.069 mmol)。攪拌2小時之後，將反應混合物以EtOAc稀釋且以飽和NH_4Cl水溶液、飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌。將有機層經由$MgSO_4$乾燥且在減壓下濃縮以得到粗物質，將該粗物質藉由矽膠急驟管柱層析(於CH_2Cl_2中之5% MeOH)純化以得到11 mg(79%)所要產物。LRMS (APCI pos) m/e 603.3 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.87 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.24 - 7.32 (m, 3H), 3.61 (m, 4H), 2.98 (s, 3H)；^{19}F-NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -114.7, -129.3。

實例174

7-(2-氟-4-(2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺基)苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-甲醯胺

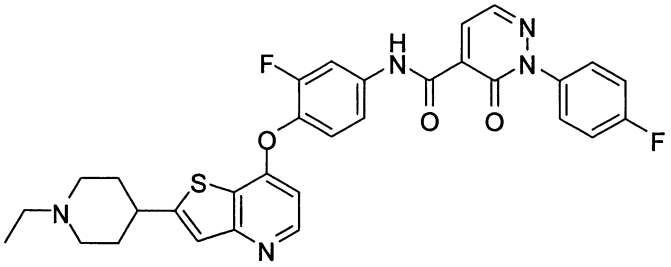


將N-(4-(2-氰基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺(實例173，步驟B，10 mg，0.02 mmol)與H_2SO_4(0.53 mL，9.97 mmol)

之混合物在室溫下攪拌17小時。將反應混合物以冰中止反應。將混合物以2 N NaOH處理，以CH_2Cl_2(500 mL)及DMF(40 mL)萃取，經$MgSO_4$乾燥，且濃縮以得到所要產物，將該產物以Et_2O沖洗。LRMS (APCI pos) m/e 520.3 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.72 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.27 (m, 2H), 8.06 (d, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.42 (t, 2H), 6.79 (d, 1H)；^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$/CD_3OD) δ -112.9, -128.3。

實例175

N-(4-(2-(1-乙基哌啶-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺

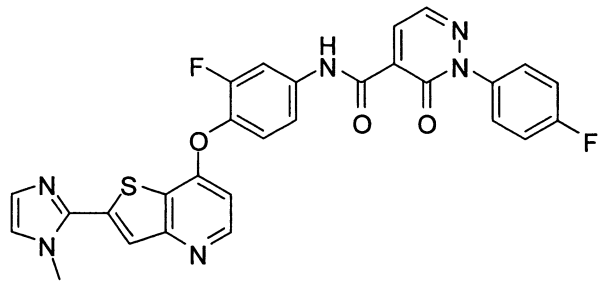


在圓底燒瓶中饋入N-(3-氟-4-(2-(哌啶-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺(實例154，步驟C，43.4 mg，0.0776 mmol)、乙醛(17.1 mg，0.388 mmol)、$NaBH(OAc)_3$(82 mg，0.388 mmol)及THF(10 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌直至起始物質耗盡(隔夜)。隨後使反應分溶在EtOAc(100 mL)與H_2O(100 mL)之間。將相分離，且將水相以EtOAc(3×100 mL)再萃取。將經組合之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃

縮以得到粗產物。將粗產物藉由矽膠層析(DCM/於MeOH中之7 M NH_3自100/1至10/1，v/v)純化以得到粗產物。將粗產物進一步藉由製備HPLC純化以得到產物(1.3 mg，2.14%)。LRMS (APCI$^-$)：大於97%純度，254 nm，m/e 587 (M)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.29 (m, 3H), 6.62 (d, 1H), 2.60 (q, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.18 (t, 3H), 0.90 (m, 4H)。

實例176

N-(3-氟-4-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺



步驟A：N-(3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺之製備：在圓底燒瓶中饋入3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯胺(實例6，步驟A，1.00 g，2.59 mmol)、2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲酸(0.728 g，3.11 mmol，實例104，步驟C)、N^1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N^3,N^3-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(0.596 g，3.11 mmol)、

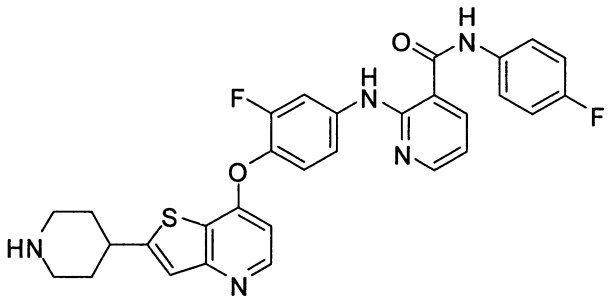
1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇(0.420 g，3.11 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.669 g，5.178 mmol)及DMF(50 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌直至起始物質耗盡(隔夜)。隨後使反應分溶在EtOAc(200 mL)與H_2O(200 mL)之間。將相分離，且將水相以EtOAc(3×200 mL)再萃取。將經組合之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮以得到粗產物。將粗產物藉由矽膠層析(DCM/於MeOH中之7 M NH_3自100/1至10/1，v/v)純化以得到產物(1.34 g，85.8%)。LRMS (APCI pos)：大於99%純度，254 nm，m/e 603 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.85 (s, 1H), 8.43 (m, 2H), 8.24 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 6.48 (m, 1H)。

步驟B：N-(3-氟-4-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺之製備：在圓底燒瓶中饋入N-(3-氟-4-(2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺(230 mg，0.382 mmol)、1-甲基-2-(三丁基錫烷基)-1H-咪唑(850.3 mg，2.29 mmol)、肆(三苯膦)鈀(88.25 mg，0.0764 mmol)及甲苯(25 mL)。將反應混合物在100℃下攪拌直至LC-MS展示起始物質耗盡(4小時)。隨後使反應冷卻至室溫且使其分溶在EtOAc(100 mL)與H_2O(100 mL)之間。將相分離，且將水相以EtOAc(3×100 mL)再萃取。將經組合之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮以得到粗產物。將粗產物藉由矽膠層析(DCM/於MeOH

中之7 M NH_3自50/1至10/1，v/v)純化以得到產物(159.8 mg，75.2%)。LRMS (APCI pos)：大於99%純度，254 nm，m/e 557 (M+1)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.82 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 4H), 7.40 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.54 (m, 1H), 3.84 (s, 3H)。

實例177

N-(3-氟-4-(2-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲醯胺



步驟A：2-(4-(2-(1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基胺基)菸鹼酸乙酯之製備：在微波瓶中饋入2-氯菸鹼酸乙酯(0.209 g，1.13 mmol)、Cs_2CO_3(0.331 g，1.01 mmol)、4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(實例154，步驟A，0.200 g，0.451 mmol)、乙酸鈀(0.0101 g，0.0451 mmol)、$PdCl_2$(dppf)-dcm(0.0185 g，0.0225 mmol)、甲苯(2 mL)及EtOH(1 mL)。將混合物加熱至110℃歷時3小時。冷卻至室溫之後，將混合物以水稀釋且以EtOAc萃取。將有

機物分離且乾燥($MgSO_4$)。過濾及濃縮之後，將粗產物藉由製備TLC(2.0 mm厚度，以EtOAc溶離)來純化。分離得到呈黃色固體狀之產物(175 mg，59%)。LRMS (esi+) 593m/z (M+1)(偵測值)。

步驟B：2-(4-(2-(1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基胺基)菸鹼酸之製備：在圓底燒瓶中饋入2-(4-(2-(1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基胺基)菸鹼酸乙酯(0.100 g，0.169 mmol)及THF(1 mL)。添加NaOH(3.0 mL，1 N)，且將混合物攪拌1小時。隨後將該混合物以HCl水溶液(1 N)酸化至pH 6且以EtOAc萃取。將有機物乾燥($MgSO_4$)、過濾且濃縮以得到呈黃色固體狀之產物。LRMS (esi+) 565m/z (M+1)(偵測值)。

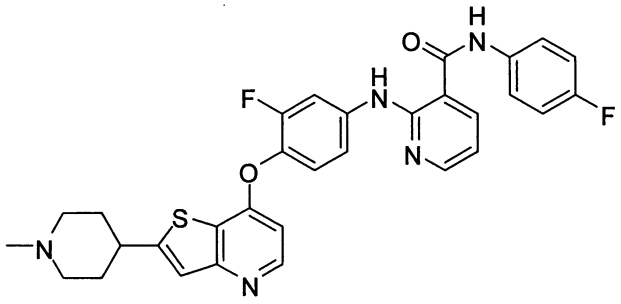
步驟C：4-(7-(2-氟-4-(3-(4-氟苯基胺甲醯基)吡啶-2-基胺基)苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯之製備：根據實例168，步驟B之程序，用2-(4-(2-(1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基胺基)菸鹼酸(90 mg，0.16 mmol)替代2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-甲酸，及4-氟苯胺(89 mg，0.80 mmol)替代4-(4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯來製備。將粗產物藉由矽膠層析(EtOAc)純化以得到呈淺橙色固體狀之產物(55 mg，55%)。LRMS (esi+) 658m/z (M+1)(偵測值)。

步驟D：2-(3-氟-4-(2-(哌啶-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-

基氧基)苯基胺基)-N-(4-氟苯基)菸鹼醯胺之製備：在圓底燒瓶中饋入4-(7-(4-(3-((4-氟苯基)胺甲醯基)吡啶-2-基胺基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(60 mg，0.091 mmol)及TFA(3 mL)。在室溫下攪拌4小時之後，將混合物在高真空下濃縮且在攪拌下添加1 M Na_2CO_3水溶液(5 mL)。隨後將混合物以EtOAc(10 mL)萃取且將有機物分離且經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮以得到呈黃色固體狀之產物(49 mg，96%)。LRMS (esi+) 558m/z (M+1)(偵測值)。

實例178

2-(3-氟-4-(2-(1-甲基哌啶-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基胺基)-N-(4-氟苯基)菸鹼醯胺

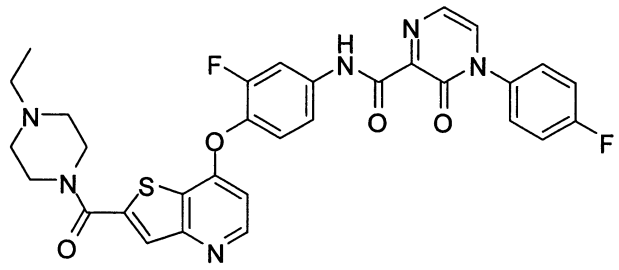


在圓底燒瓶中饋入2-(3-氟-4-(2-(哌啶-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基胺基)-N-(4-氟苯基)菸鹼醯胺(實例177，步驟D，47 mg，0.084 mmol)、甲醛(7.7 mg，0.084 mmol，33%於水中)及THF(5 mL)。將混合物攪拌30分鐘，且隨後添加$NaBH(OAc)_3$(18 mg，0.084 mmol)。將混合物再攪拌30分鐘，且隨後添加HCl(1 N，1 mL)。將該酸以Na_2CO_3中和且將混合物以EtOAc萃取。將有機物經硫酸鈉

乾燥，過濾且濃縮以得到呈游離鹼形式之產物。將粗產物稀釋於MeOH(2 mL)中且添加HCl(0.1 mL，4 N二噁烷)。將混合物在高真空下濃縮以得到呈黃色固體狀之產物(34 mg，67%)。LRMS (esi+) 572m/z (M+1)(偵測值)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.65 (s, 1H), 10.55 (br s, 2H), 9.14 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 8.34 (m, 1H), 8.18 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.12 (m, 4H), 6.78 (m, 1H), 6.50 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.26 (m, 4H), 2.05 (s, 3H)。

實例179

N-(4-(2-(4-乙基哌嗪-1-羰基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-4-(4-氟苯基)-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-甲醯胺



步驟A：7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-甲酸之製備：根據實例169，步驟E之程序，由7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-腈(實例173，步驟A)製備。將粗物質以Et_2O沖洗以得到所要產物。LRMS (APCI pos) m/e 305.2 (M+1)。

步驟B：N-(4-(2-(4-乙基哌嗪-1-羰基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-4-(4-氟苯基)-3-側氧基-3,4-二氫

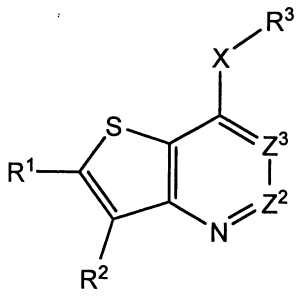
吡嗪-2-甲醯胺之製備：使用實例173，步驟D之程序，由7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-甲酸製備。將粗物質藉由矽膠急驟管柱層析(於CH_2Cl_2中之5% MeOH)純化以得到35 mg(35%(兩步方法中))所要產物。LRMS (APCI pos) m/e 617.3 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.34 (t, 2H), 6.75 (d, 1H), 3.82 (br s, 4H), 2.57 (br s, 4H), 2.50 (q, 2H), 1.13 (t, 3H)；^{19}F-NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -113.5, -129.5。

僅將以上描述視為說明本發明之原理。此外，由於數值修改及改變對於熟習此項技術者而言將易於顯而易見，因此不希望將本發明限於如上文所述之精確構造及所示方法。因此，可認為所有合適之修改及均等物均處於如由以下申請專利範圍所定義之本發明之範疇內。

詞"包含"、"包括"當在本說明書及以下申請專利範圍中使用時意欲指定所述特徵、整體、組份或步驟之存在，但其並不排除一或多種其他特徵、整體、組份、步驟或其群之存在或增加。

五、中文發明摘要：

本發明揭示式I之化合物及其醫藥學上可接受之鹽，其適用於抑制受體酪胺酸激酶及治療由此介導之病症。本發明揭示將式I之化合物及其醫藥學上可接受之鹽用於活體外、原位及活體內診斷、預防或治療哺乳動物細胞中之該等病症或相關病理病狀的方法。

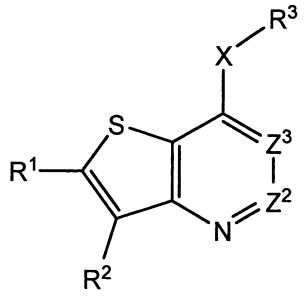


I

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種化合物，其係選自式I：



I，

及其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X為O、S或NR^{10}；

Z^2及Z^3獨立地選自CR^4及N，其中Z^2及Z^3中僅一者為N；

R^1為H、C_1-C_{12}烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、$-C(=O)NR^{10}R^{11}$、$-(CR^{14}R^{15})_tNR^{10}R^{11}$、$-NR^{10}C(=Y)R^{11}$、$-NR^{10}C(=Y)OR^{11}$、$-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$或$NR^{12}SO_2NR^{10}R^{11}$，或

R^1為單環或雙環狀C_3-C_{12}碳環基、C_2-C_{20}雜環基、C_6-C_{20}芳基或C_1-C_{20}雜芳基，其中該等烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：F、Cl、Br、I、CN、CF_3、側氧基、OR^{10}、SR^{10}、$-C(=Y)R^{10}$、$-C(=Y)OR^{10}$、$-C(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-(CR^{14}R^{15})_n-NR^{10}R^{11}$、$-NR^{10}C(=Y)R^{13}$、$-NR^{10}C(=Y)OR^{11}$、$-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{12}SO_2R^{10}$、$-OC(=Y)R^{10}$、$-OC(=Y)OR^{10}$、$-OC(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-OS(O)_2(OR^{10})$、$-OP(=Y)(OR^{10})(OR^{11})$、$-OP(OR^{10})(OR^{11})$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、

$-S(O)_2NR^{10}R^{11}$、$-S(O)(OR^{10})$、$-S(O)_2(OR^{10})$、$-SC(=Y)R^{10}$、$-SC(=Y)OR^{10}$、$-SC(=Y)NR^{10}R^{11}$、C_1-C_{12}烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{12}環烷基、C_2-C_{20}雜環基、C_6-C_{20}芳基及C_1-C_{20}雜芳基、$-(CR^{14}R^{15})_n-NR^{12}C(=O)(CR^{14}R^{15})_mNR^{10}R^{11}$及$-C(=O)(CR^{14}R^{15})_nNR^{10}R^{11}$；

R^2及R^4獨立地為H、F、Cl、Br、I、CF_3、CN、$-C(=Y)R^{10}$、$-C(=Y)OR^{10}$、$-C(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{10}R^{11}$、$-NR^{10}C(=Y)R^{11}$、$-NR^{10}C(=Y)OR^{11}$、$-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{12}SO_2NR^{10}R^{11}$、$-OR^{10}$、$-OC(=Y)R^{10}$、$-OC(=Y)OR^{10}$、$-OC(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-C(=O)NR^{12}(CR^{14}R^{15})_tNR^{10}R^{11}$、$-OP(=Y)(OR^{10})(OR^{11})$、$-OP(OR^{10})(OR^{11})$、$-SR^{10}$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-S(O)_2NR^{10}R^{11}$、$-SC(=Y)R^{10}$、$-SC(=Y)OR^{10}$、$C_1$-$C_{12}$烷基、$C_2$-$C_8$烯基、$C_2$-$C_8$炔基、$C_3$-$C_{12}$碳環基、$C_2$-$C_{20}$雜環基、$C_6$-$C_{20}$芳基或$C_1$-$C_{20}$雜芳基，其中該等烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：F、Cl、Br、I、OR^{10}及$NR^{10}R^{11}$；

R^3為單環或雙環狀C_3-C_{12}碳環基、C_2-C_{20}雜環基、C_6-C_{20}芳基或C_1-C_{20}雜芳基，其中該等碳環基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：F、Cl、Br、I、CN、CF_3、OR^{10}、SR^{10}、$-C(=Y)R^{10}$、$-C(=Y)OR^{10}$、$-C(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{10}R^{11}$、$-NR^{10}C(=Y)R^{13}$、$-NR^{10}C(=Y)OR^{11}$、$-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{12}C(=O)C(=O)R^{10}R^{11}$、$-NR^{12}C(=O)C(=O)NR^{10}R^{11}$、

$-NR^{12}C(=O)C(=O)OR^a$、$-NR^{12}SO_2R^{10}$、$-NR^{12}C(=Y^1)(CR^{14}R^{15})_nC(=Y^2)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{12}C(=Y^1)NR^{10}C(=Y^2)(CR^{14}R^{15})_nR^{11}$、$-NR^{12}C(=Y^1)(CR^{14}R^{15})_nC(=Y^2)(CR^{14}R^{15})_mR^{10}$、$-OC(=Y)R^{10}$、$-OC(=Y)OR^{10}$、$-OC(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-OS(O)_2(OR^{10})$、$-OP(=Y)(OR^{10})(OR^{11})$、$-OP(OR^{10})(OR^{11})$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-S(O)_2NR^{10}R^{11}$、$-S(O)(OR^{10})$、$-S(O)_2(OR^{10})$、$-SC(=Y)R^{10}$、$-SC(=Y)OR^{10}$、$-SC(=Y)NR^{10}R^{11}$、$C_1$-$C_{12}$烷基、$C_2$-$C_8$烯基、$C_2$-$C_8$炔基、$C_3$-$C_{12}$環烷基、$C_2$-$C_{20}$雜環基、$C_6$-$C_{20}$芳基及$C_1$-$C_{20}$雜芳基，其中該等烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：F、Cl、Br、I、OH、C_1-C_{12}烷基、側氧基、$NR^{10}R^{11}$、$-C(=Y)NR^{10}R^{11}$及$(CR^{14}R^{15})_n$-芳基；

R^{10}、R^{11}及R^{12}獨立地為H、OR^a、C_1-C_{12}烷基、C_2-C_8烯基或C_2-C_8炔基，或單環或雙環狀C_3-C_{12}碳環基、C_2-C_{20}雜環基、C_6-C_{20}芳基或C_1-C_{20}雜芳基，其中該等烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：F、Cl、Br、I、SO_2R^c、CN、OR^a、NR^aR^b、$C(=O)NR^aR^b$、$CR^aC(=O)R^b$、C_1-C_{12}烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{20}碳環基、C_6-C_{20}芳基及C_1-C_{20}雜芳基；

或R^{10}及R^{11}連同其所連接之氮視情況形成視情況含有一或多個選自N、O或S之其他環原子之飽和、部分不飽

和或完全不飽和C_3-C_{20}雜環，其中該雜環視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：側氧基、OR^a、NR^aR^b、CF_3、F、Cl、Br、I、SO_2R^a、$C(=O)R^a$、$NR^{10}C(=Y)R^{11}$、$C(=Y)NR^{10}R^{11}$、C_1-C_{12}烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{12}環烷基、C_2-C_{20}雜環基、C_6-C_{20}芳基及C_1-C_{20}雜芳基；

R^{13}為H、C_1-C_{12}烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、$(CR^{14}R^{15})_n$-環烷基、$(CR^{14}R^{15})_n$-雜環基、$(CR^{14}R^{15})_n$-芳基、$(CR^{14}R^{15})_n$-雜芳基、$(CR^{14}R^{15})_n$-O-$(CR^{14}R^{15})_m$-芳基、$(CR^{14}R^{15})_n$-OR^{10}、$(CR^{14}R^{15})_n$-$NR^{10}R^{11}$、$(CR^{14}R^{15})_n$-$NR^{10}C(=O)R^{11}$或$(CR^{14}R^{15})_n$-$NR^{10}(SO_2Me)$-R^{11}，其中該等烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基及雜芳基部分視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：F、Cl、Br、I、側氧基、SO_2R^c、CN、OR^a、$C(=O)R^a$、$C(=O)OR^a$、NR^aR^b、$NR^aC(=O)R^b$、C_1-C_{12}烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{12}環烷基、C_2-C_{20}雜環基、C_6-C_{20}芳基及C_1-C_{20}雜芳基；

R^{14}及R^{15}獨立地為H、C_1-C_{12}烷基或$(CR^{14}R^{15})_t$-芳基，

或R^{14}及R^{15}連同其所連接之原子形成飽和或部分不飽和C_3-C_{12}碳環；

或R^{10}及R^{15}連同其所連接之原子形成飽和或部分不飽和C_1-C_{20}雜環，該雜環視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：F、Cl、Br、I、OR^a、C_1-C_{12}烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{12}環烷基、C_2-C_{20}雜環

基、C_6-C_{20}芳基及C_1-C_{20}雜芳基，其中該等烷基及芳基視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：F、Cl、Br及I，

或R^{14}不存在且R^{10}及R^{15}連同其所連接之原子形成具有一或多個雜原子之C_1-C_{20}雜芳基環；

R^a及R^b獨立地為H、C_1-C_{12}烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{12}碳環基、C_2-C_{20}雜環基、C_6-C_{20}芳基或C_1-C_{20}雜芳基，其中該等烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個烷基或鹵基取代；

R^c為C_1-C_{12}烷基或C_6-C_{20}芳基，其中該等烷基及芳基視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：F、Cl、Br、I、OR^a及$C(=O)NR^aR^b$；

Y、Y^1及Y^2獨立地為O或S；

t為1、2、3、4、5或6；且

n及m獨立地為0、1、2、3、4、5或6。

2. 如請求項1之化合物，其中：

R^3為單環或雙環狀C_3-C_{12}碳環基、C_2-C_{20}雜環基、C_6-C_{20}芳基或C_1-C_{20}雜芳基，其中該等碳環基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：F、Cl、Br、I、CN、CF_3、OR^{10}、SR^{10}、$-C(=Y)R^{10}$、$-C(=Y)OR^{10}$、$-C(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{10}R^{11}$、$-NR^{10}C(=Y)R^{13}$、$-NR^{10}C(=Y)OR^{11}$、$-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{12}C(=O)C(=O)R^{10}R^{11}$、$-NR^{12}C(=O)C(=O)OR^a$、$-NR^{12}SO_2R^{10}$、$-NR^{12}C(=Y^1)(CR^{14}R^{15})_nC(=Y^2)NR^{10}R^{11}$、

$-NR^{12}C(=Y^1)NR^{10}C(=Y^2)(CR^{14}R^{15})_nR^{11}$、$-NR^{12}C(=Y^1)(CR^{14}R^{15})_nC(=Y^2)(CR^{14}R^{15})_mR^{10}$、$-OC(=Y)R^{10}$、$-OC(=Y)OR^{10}$、$-OC(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-OS(O)_2(OR^{10})$、$-OP(=Y)(OR^{10})(OR^{11})$、$-OP(OR^{10})(OR^{11})$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-S(O)_2NR^{10}R^{11}$、$-S(O)(OR^{10})$、$-S(O)_2(OR^{10})$、$-SC(=Y)R^{10}$、$-SC(=Y)OR^{10}$、$-SC(=Y)NR^{10}R^{11}$、$C_1$-$C_{12}$烷基、$C_2$-$C_8$烯基、$C_2$-$C_8$炔基、$C_3$-$C_{12}$環烷基、$C_2$-$C_{20}$雜環基、$C_6$-$C_{20}$芳基及$C_1$-$C_{20}$雜芳基，其中該等烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：F、Cl、Br、I、OH、C_1-C_{12}烷基、$NR^{10}R^{11}$及$(CR^{14}R^{15})_n$-芳基；

R^{10}、R^{11}及R^{12}獨立地為H、C_1-C_{12}烷基、C_2-C_8烯基或C_2-C_8炔基，或單環或雙環狀C_3-C_{12}碳環基、C_2-C_{20}雜環基、C_6-C_{20}芳基或C_1-C_{20}雜芳基，其中該等烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：F、Cl、Br、I、SO_2R^c、CN、OR^a、NR^aR^b、$C(=O)NR^aR^b$、$CR^aC(=O)R^b$、C_1-C_{12}烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_6-C_{20}芳基及C_1-C_{20}雜芳基；且

R^a及R^b獨立地為H、C_1-C_{12}烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_{12}碳環基、C_2-C_{20}雜環基、C_6-C_{20}芳基或C_1-C_{20}雜芳基，其中該等烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個烷基取代。

3. 如請求項1或2之化合物，其中Z^2及Z^3為CR^4，且每一R^4彼此獨立。

4. 如請求項1或2之化合物，其中Z^3為N且Z^2為CR^4。

5. 如請求項1或2之化合物，其中Z^2為N且Z^3為CR^4。

6. 如請求項1或2之化合物，其中X為O。

7. 如請求項1或2之化合物，其中X為S。

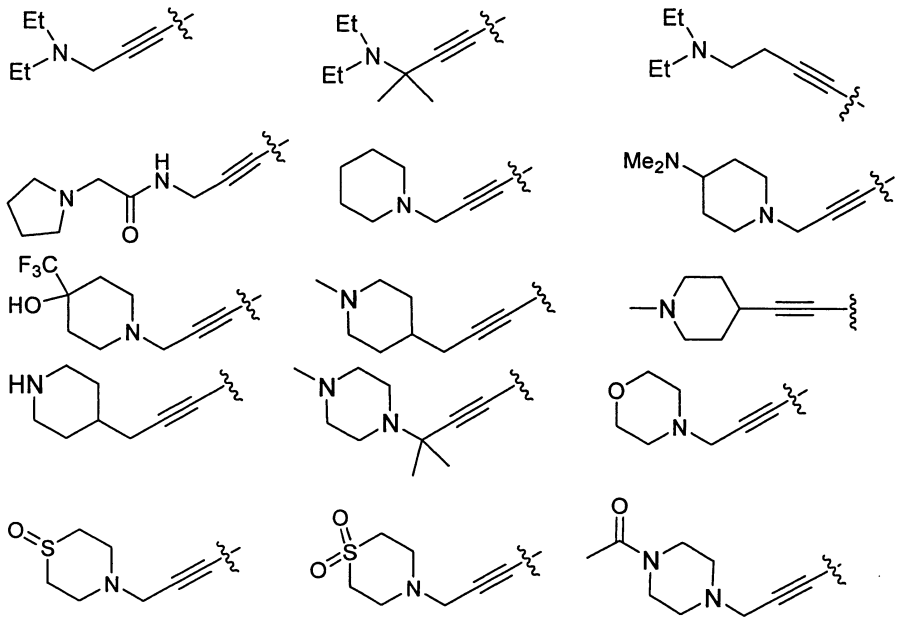
8. 如請求項1或2之化合物，其中X為NR^{10}。

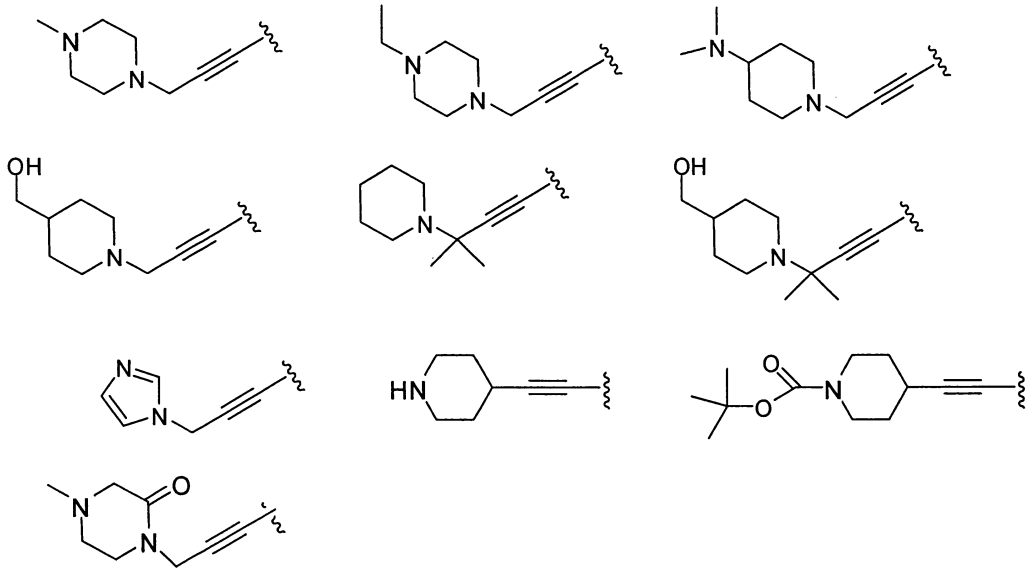
9. 如請求項8之化合物，其中X為NH。

10. 如請求項1或2之化合物，其中R^1為視情況經取代之炔基。

11. 如請求項1或2之化合物，其中R^1為$-C\equiv C(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=O)(CR^{14}R^{15})_mNR^{10}R^{11}$、$-C\equiv C(CR^{14}R^{15})_n-NR^{10}R^{11}$或視情況經$C_5$-$C_8$雜環基取代之炔基。

12. 如請求項1-11中任一項之化合物，其中R^1係選自以下結構：



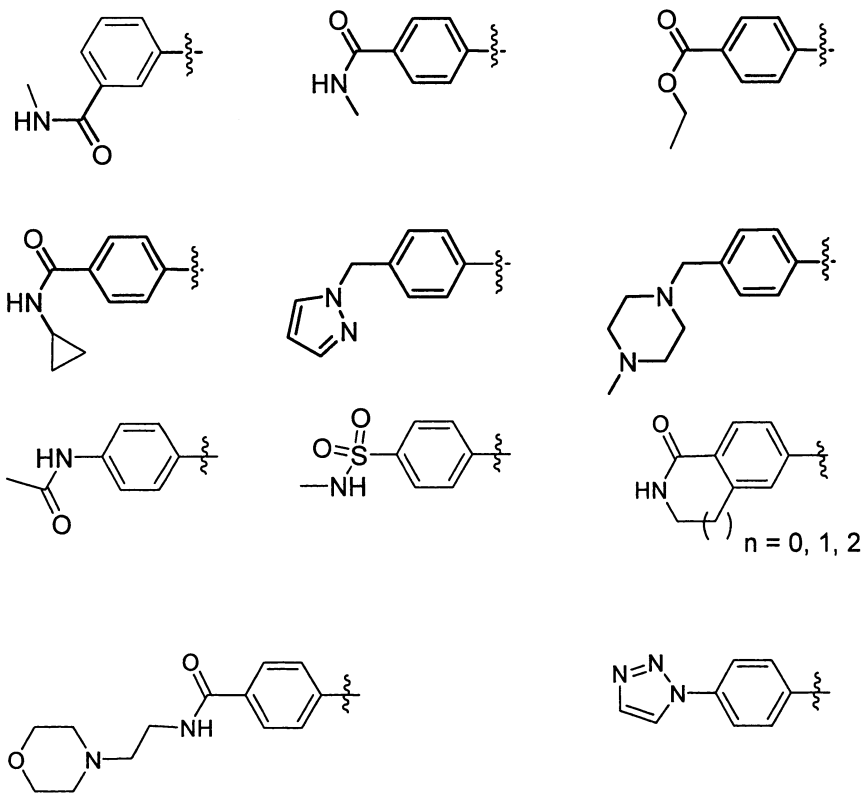


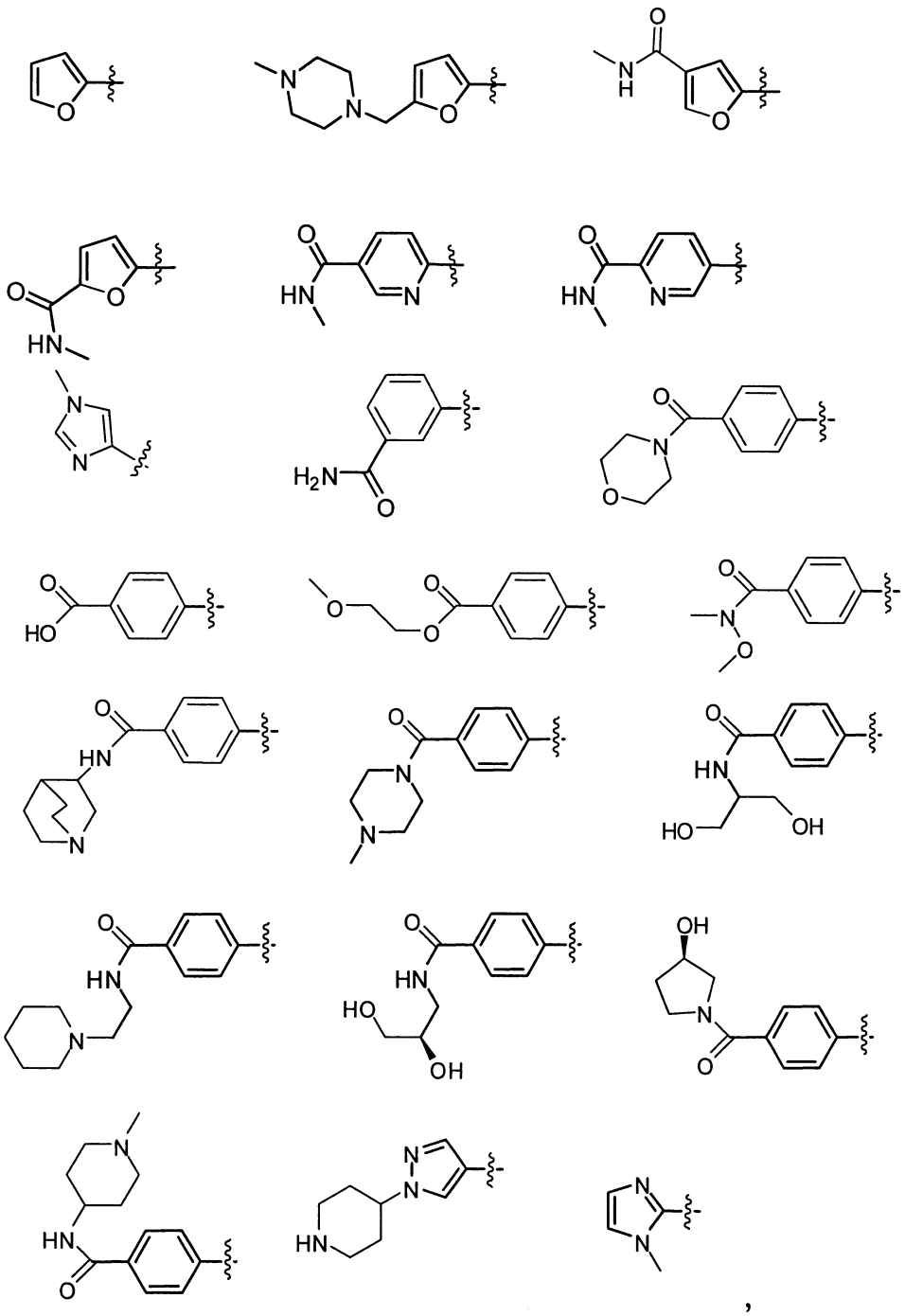
，

其中波狀線表示與噻吩環之2-碳之連接。

13. 如請求項1或2之化合物，其中R^1為視情況經取代之芳基或雜芳基。

14. 如請求項1或2之化合物，其中R^1係選自以下結構：





，

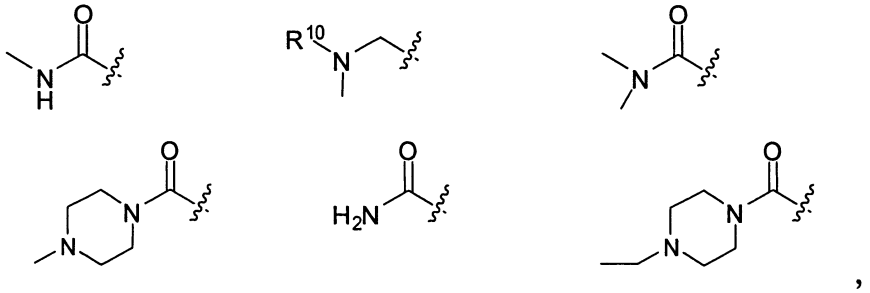
其中波狀線表示與噻吩環之2-碳之連接點。

15. 如請求項13之化合物，其中R^1為(a)視情況經下列各基團取代之苯基：鹵素、C_1-C_6烷基、SO_2NH(C_1-C_6烷基)、雜芳基或CH_2-雜芳基(其中該雜芳基為具有2個或3個環氮原子且視情況經C_1-C_6烷基取代之5員或6員環)、CH_2-hetCyc(其中hetCyc為具有1至2個獨立地選自N及O之環

雜原子且視情況經C_1-C_6烷基取代之5員或6員環)、$NR^hC(=O)R^i$、$C(=O)R^h$、$C(=O)NR^hR^i$或NR^hR^i，其中R^h及R^i獨立地為H、OH、O(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_3-C_6碳環基或5員至8員雜環基，其中該O(C_1-C_6烷基)、烷基、碳環基或雜環基視情況經一或多個選自OH、OCH_3、C_1-C_6烷基及5員或6員雜環基之基團取代；(b)與視情況經側氧基取代之6員、7員或8員氮雜環稠合之苯基；或(c)具有1個或2個選自N及O之環雜原子且視情況經下列各基團取代之5員或6員雜芳基：C_1-C_6烷基、$C(=O)NR^hR^i$(其中R^h及R^i獨立地為H、C_1-C_6烷基或C_3-C_6碳環基)、hetCyc或CH_2-hetCyc，其中hetCyc為視情況經C_1-C_6烷基取代之5員或6員氮雜環。

16. 如請求項1或2之化合物，其中R^1為$-C(=O)NR^{10}R^{11}$或$-(CR^{14}R^{15})_tNR^{10}R^{11}$。

17. 如請求項16之化合物，其中R^1係選自以下結構：

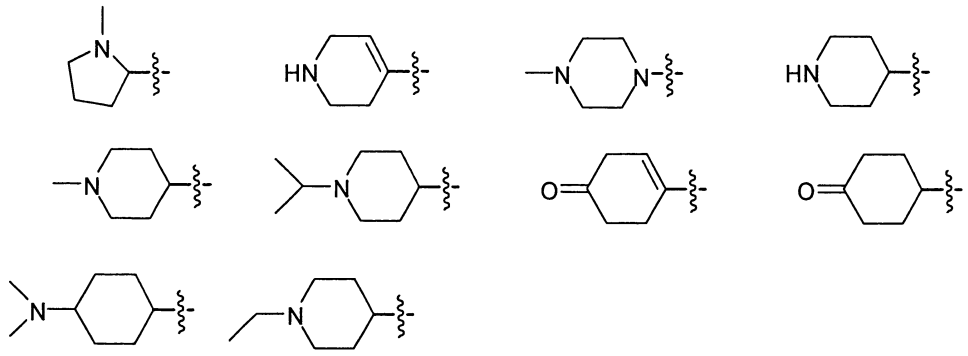


，

其中波狀線表示與噻吩環之2-碳之連接點。

18. 如請求項1或2之化合物，其中R^1為視情況經取代之碳環基或雜環基。

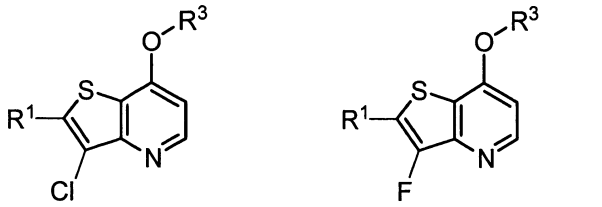
19. 如請求項18之化合物，其中R^1係選自以下結構：

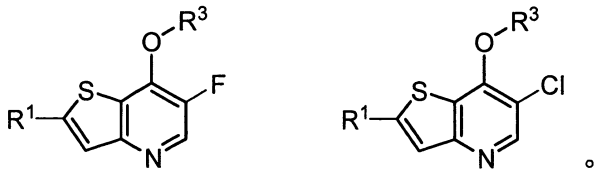


。

20. 如請求項1或2之化合物，其中R^2及R^4獨立地為F或Cl。

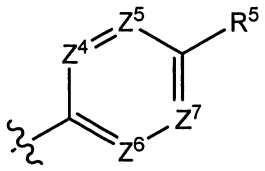
21. 如請求項6之化合物，其係選自以下結構：





。

22. 如請求項1或2之化合物，其中R^3具有以下結構：



，

其中：

波狀線表示與X之連接點；

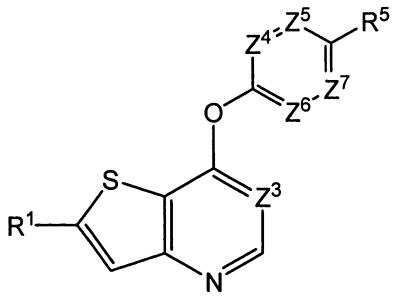
Z^4、Z^5、Z^6及Z^7獨立地為CR^4或N，且Z^4、Z^5、Z^6及Z^7中之0、1或2者為N，其中當Z^4及Z^5或Z^6及Z^7為CR^4時，則Z^4及Z^5或Z^6及Z^7視情況形成飽和、部分不飽和或完全不飽和碳環或雜環；且

R^5為F、Cl、Br、I、CN、CF_3、OR^{10}、SR^{10}、$-C(=Y)R^{10}$、$-C(=Y)OR^{10}$、$-C(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{10}R^{11}$、$-NR^{10}C(=Y)R^{13}$、$-NR^{10}C(=Y)OR^{11}$、$-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{12}C(=O)C(=O)R^{10}R^{11}$、$-NR^{12}C(=O)C(=O)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{12}C(=O)C(=O)OR^a$、$-NR^{12}SO_2R^{10}$、$-NR^{12}C(=Y^1)(CR^{14}R^{15})_nC(=Y^2)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{12}C(=Y^1)NR^{10}C(=Y^2)(CR^{14}R^{15})_nR^{11}$、$-NR^{12}C(=Y^1)(CR^{14}R^{15})_nC(=Y^2)(CR^{14}R^{15})_mR^{10}$、$-OC(=Y)R^{10}$、$-OC(=Y)OR^{10}$、$-OC(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-OS(O)_2(OR^{10})$、$-OP(=Y)(OR^{10})(OR^{11})$、$-OP(OR^{10})(OR^{11})$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-S(O)_2NR^{10}R^{11}$、$-S(O)(OR^{10})$、$-S(O)_2(OR^{10})$、$-SC(=Y)R^{10}$、$-SC(=Y)OR^{10}$、$-SC(=Y)NR^{10}R^{11}$、$C_1$-$C_{12}$烷基、$C_2$-$C_8$烯基、$C_2$-$C_8$炔基、$C_3$-$C_{12}$環烷基、$C_2$-$C_{20}$雜環基、$C_6$-$C_{20}$芳基及$C_1$-$C_{20}$雜芳基，其中該等烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：烷基、$NR^{10}R^{11}$及$(CR^{14}R^{15})_n$-芳基。

23. 如請求項22之化合物，其中R^5為F、Cl、Br、I、CN、CF_3、OR^{10}、SR^{10}、$-C(=Y)R^{10}$、$-C(=Y)OR^{10}$、$-C(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{10}R^{11}$、$-NR^{10}C(=Y)R^{13}$、$-NR^{10}C(=Y)OR^{11}$、$-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{12}C(=O)C(=O)R^{10}R^{11}$、$-NR^{12}C(=O)C(=O)OR^a$、$-NR^{12}SO_2R^{10}$、$-NR^{12}C(=Y^1)(CR^{14}R^{15})_nC(=Y^2)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{12}C(=Y^1)NR^{10}C(=Y^2)(CR^{14}R^{15})_nR^{11}$、

$-NR^{12}C(=Y^1)(CR^{14}R^{15})_nC(=Y^2)(CR^{14}R^{15})_mR^{10}$、$-OC(=Y)R^{10}$、$-OC(=Y)OR^{10}$、$-OC(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-OS(O)_2(OR^{10})$、$-OP(=Y)(OR^{10})(OR^{11})$、$-OP(OR^{10})(OR^{11})$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-S(O)_2NR^{10}R^{11}$、$-S(O)(OR^{10})$、$-S(O)_2(OR^{10})$、$-SC(=Y)R^{10}$、$-SC(=Y)OR^{10}$、$-SC(=Y)NR^{10}R^{11}$、$C_1$-$C_{12}$烷基、$C_2$-$C_8$烯基、$C_2$-$C_8$炔基、$C_3$-$C_{12}$環烷基、$C_2$-$C_{20}$雜環基、$C_6$-$C_{20}$芳基及$C_1$-$C_{20}$雜芳基，其中該等烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：烷基、$NR^{10}R^{11}$及$(CR^{14}R^{15})_n$-芳基。

24. 如請求項1或2之化合物，其中當該式I之化合物為以下化合物時：

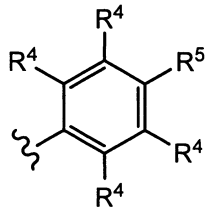


，

其中R^1及Z^3係如請求項1中所定義，Z^4、Z^5、Z^6及Z^7各自獨立地為N或CR^4，且R^5為F、Cl、Br、I、CN、CF_3、OR^{10}、SR^{10}、$-C(=Y)R^{10}$、$-C(=Y)OR^{10}$、$-C(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{10}R^{11}$、$-NR^{10}C(=Y)R^{13}$、$-NR^{10}C(=Y)OR^{11}$、$-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{12}C(=O)C(=O)R^{10}R^{11}$、$-NR^{12}C(=O)C(=O)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{12}C(=O)C(=O)OR^a$、$-NR^{12}SO_2R^{10}$、$-NR^{12}C(=Y^1)(CR^{14}R^{15})_nC(=Y^2)NR^{10}R^{11}$、

$-NR^{12}C(=Y^1)NR^{10}C(=Y^2)(CR^{14}R^{15})_nR^{11}$、$-NR^{12}C(=Y^1)(CR^{14}R^{15})_nC(=Y^2)(CR^{14}R^{15})_mR^{10}$、$-OC(=Y)R^{10}$、$-OC(=Y)OR^{10}$、$-OC(=Y)NR^{10}R^{11}$、$-OS(O)_2(OR^{10})$、$-OP(=Y)(OR^{10})(OR^{11})$、$-OP(OR^{10})(OR^{11})$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-S(O)_2NR^{10}R^{11}$、$-S(O)(OR^{10})$、$-S(O)_2(OR^{10})$、$-SC(=Y)R^{10}$、$-SC(=Y)OR^{10}$、$-SC(=Y)NR^{10}R^{11}$、$C_1$-$C_{12}$烷基、$C_2$-$C_8$烯基、$C_2$-$C_8$炔基、$C_3$-$C_{12}$環烷基、$C_2$-$C_{20}$雜環基、$C_6$-$C_{20}$芳基及$C_1$-$C_{20}$雜芳基，其中該等烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：F、Cl、Br、I、OH、烷基、側氧基、$NR^{10}R^{11}$、$-C(=Y)NR^{10}R^{11}$及$(CR^{14}R^{15})_n$-芳基。

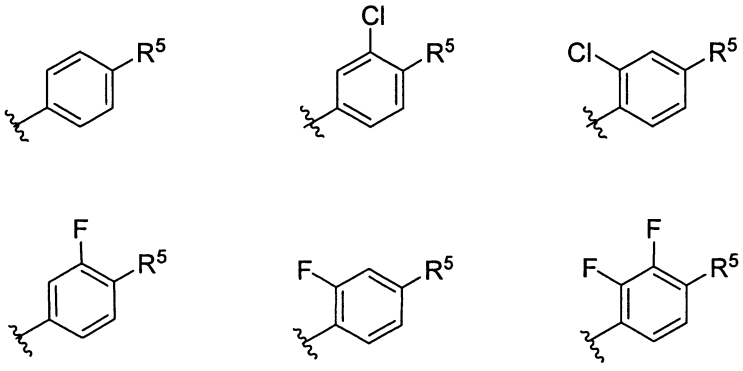
25. 如請求項1或2之化合物，其中R^3具有以下結構：

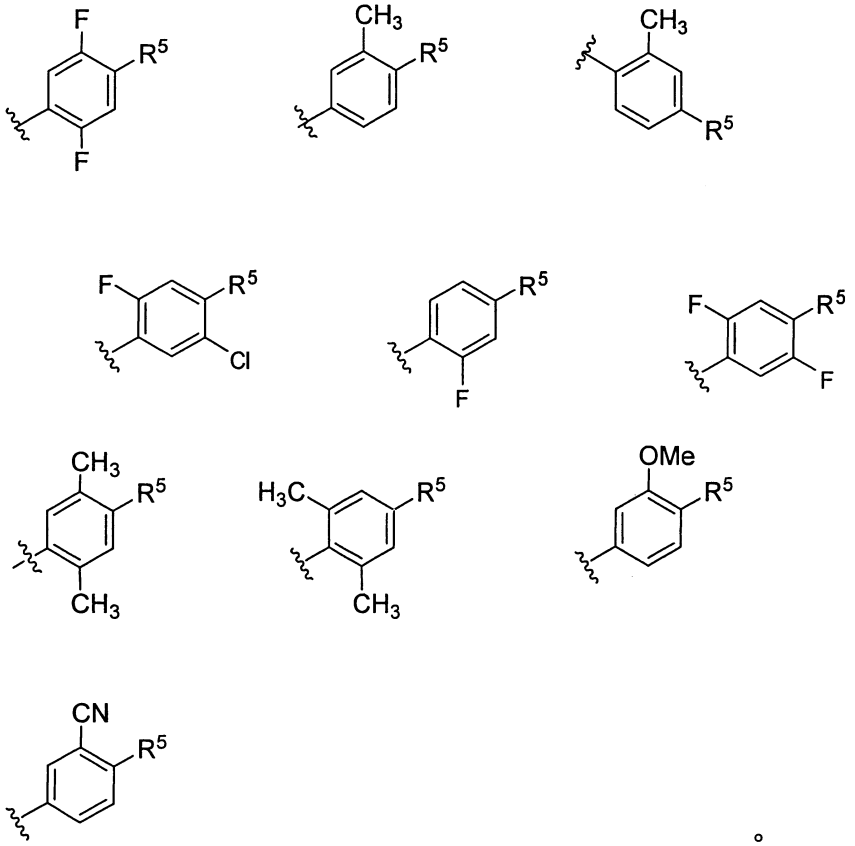


，

其中波狀線表示與X之連接，且每一R^4彼此獨立。

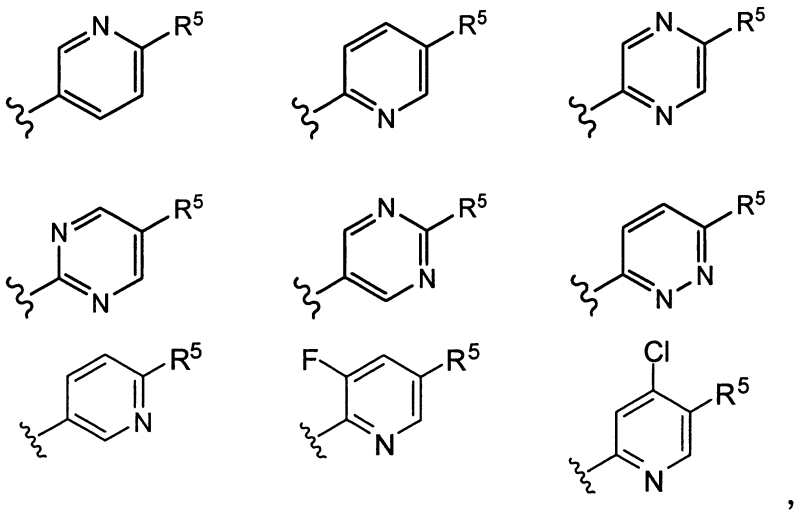
26. 如請求項1或2之化合物，其中R^3係選自以下結構：





。

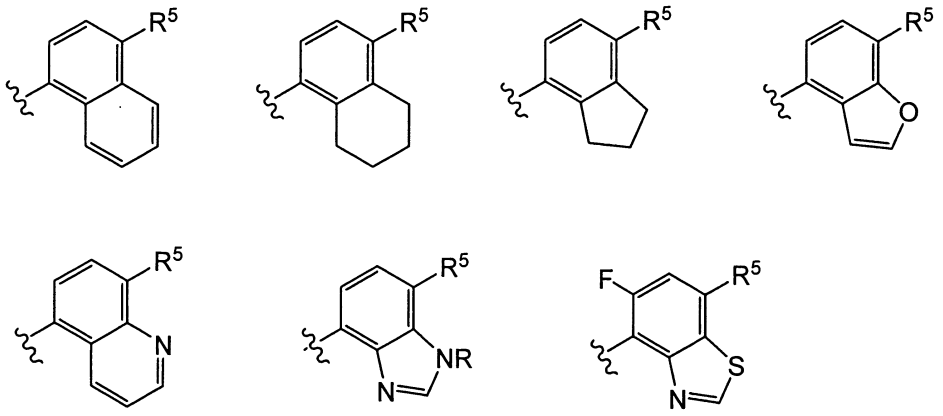
27. 如請求項1或2之化合物，其中R^3係選自以下結構：



，

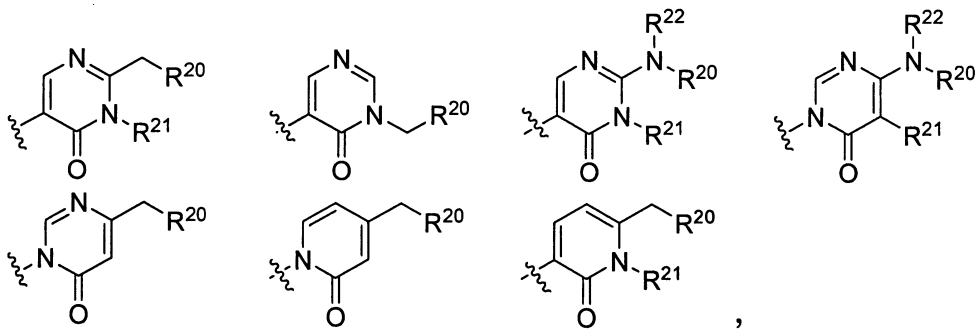
其中波狀線表示與X之連接點。

28. 如請求項1或2之化合物，其中R^3係選自以下結構：



。

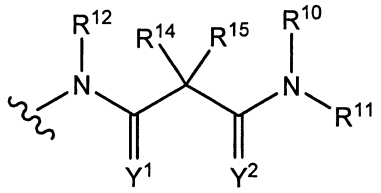
29. 如請求項24之化合物，其中當Z^3為N或CH；Z^4、Z^5、Z^6及Z^7各自為CR^4；且R^1為H、烷基、$-C(=O)NR^{10}R^{11}$或$-(CR^{14}R^{15})_tNR^{10}R^{11}$時；則$R^5$不為F、Cl、Br、I、CN、$CF_3$、$OR^{10}$、$-C(=O)R^{10}$、$-C(=O)OR^{10}$、$-C(=O)NR^{10}R^{11}$、$-NR^{10}R^{11}$、$-NR^{10}C(=O)R^{13}$、$-OC(=O)R^{10}$、$-OC(=O)OR^{10}$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-S(O)_2NR^{10}R^{11}$、$-S(O)(OR^{10})$、$C_1$-$C_{12}$烷基，或除選自以下結構之雜芳基以外之$C_1$-$C_{20}$雜芳基：



，

其中R^{20}為烷基、環烷基、芳基或雜芳基，且R^{21}及R^{22}獨立地選自H或烷基，其中該等烷基、環烷基、芳基、雜芳基視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：F、Cl、Br、I及烷基。

30. 如請求項1或2之化合物，其中R^5係選自以下結構：



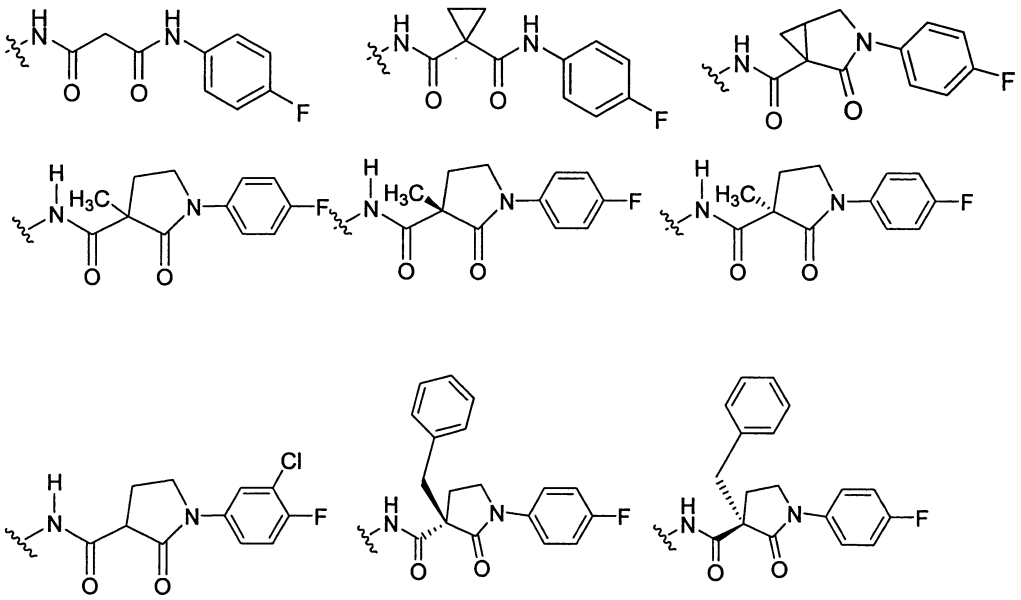
。

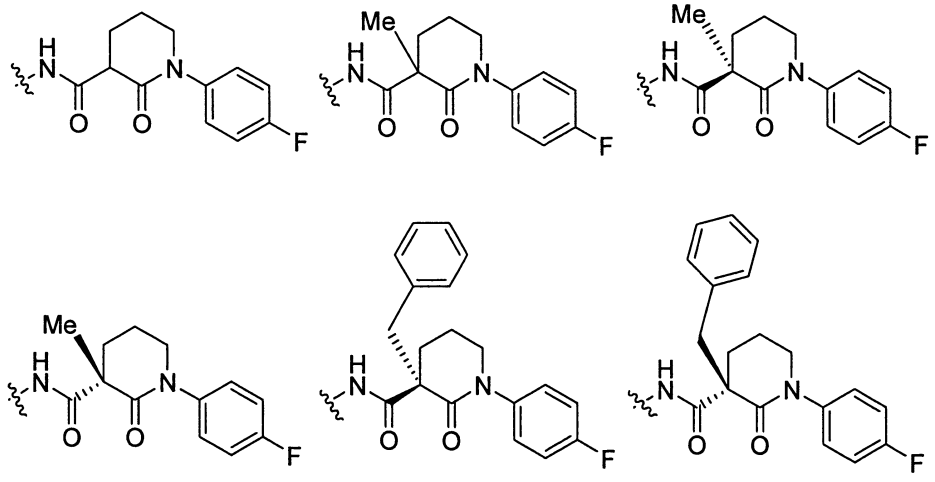
31. 如請求項30之化合物，其中R^{11}為視情況經鹵素取代之芳基。

32. 如請求項30之化合物，其中R^{14}及R^{15}連同其所連接之原子形成視情況經取代之碳環。

33. 如請求項30之化合物，其中R^{15}及R^{10}連同其所連接之原子形成經側氧基取代之5員、6員或7員單環或雙環狀雜環。

34. 如請求項30之化合物，其中R^5係選自以下結構：

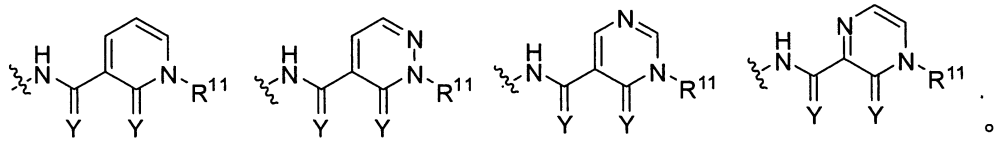




。

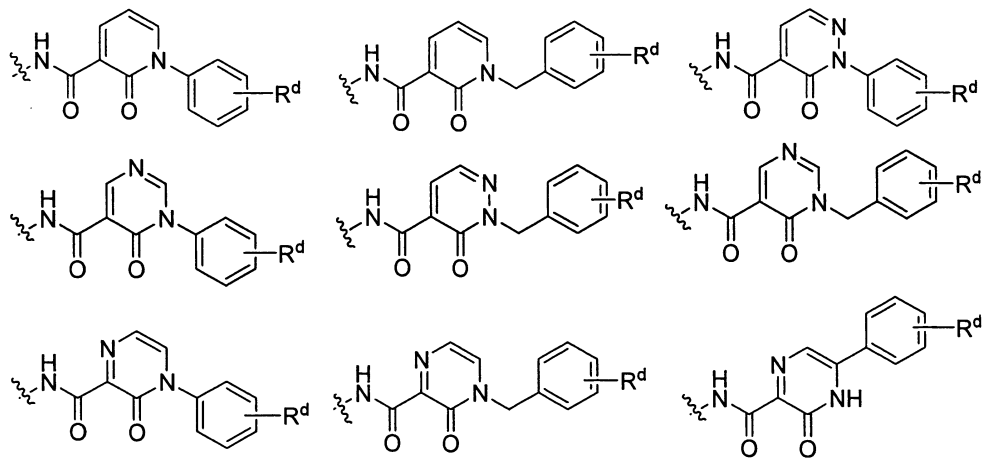
35. 如請求項30之化合物，其中R^{14}不存在且R^{10}及R^{15}連同其所連接之原子形成視情況經取代之具有1個環氮原子且視情況具有一或多個選自N、O、S之其他雜原子的雜芳基環。

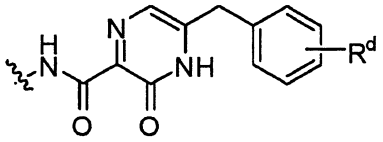
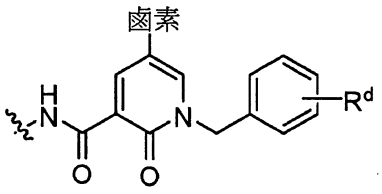
36. 如請求項35之化合物，其中R^5係選自以下結構：

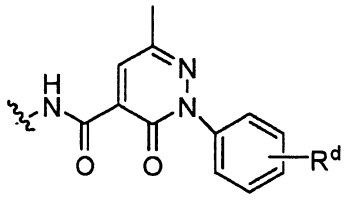


。

37. 如請求項36之化合物，其中R^5係選自以下結構：



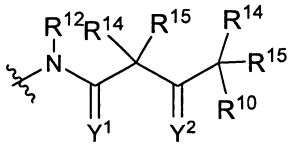





，

其中該等苯基視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之R^d基團取代：F、Cl、Br、I、SO_2R^c、CN、OR^a、NR^aR^b、$C(=O)NR^aR^b$、$CR^aC(=O)R^b$、C_1-C_{12}烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_6-C_{20}芳基及C_1-C_{20}雜芳基。

38. 如請求項22之化合物，其中R^5具有以下結構：

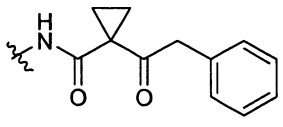
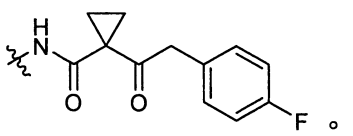


。

39. 如請求項38之化合物，其中R^{10}為視情況經取代之芳基或CH_2-芳基。

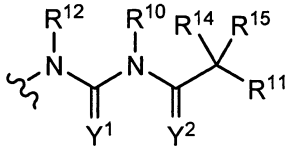
40. 如請求項38之化合物，其中R^{14}及R^{15}形成視情況經取代之碳環。

41. 如請求項38之化合物，其中R^5係選自以下結構：

。

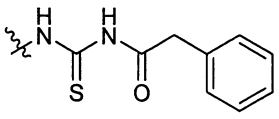
42. 如請求項22之化合物，其中R^5具有以下結構：



。

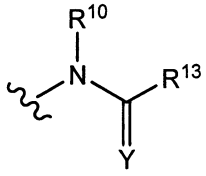
43. 如請求項42之化合物，其中R^{11}為視情況經取代之芳基。

44. 如請求項42之化合物，其中R^5係選自以下結構：



。

45. 如請求項22之化合物，其中R^5具有以下結構：

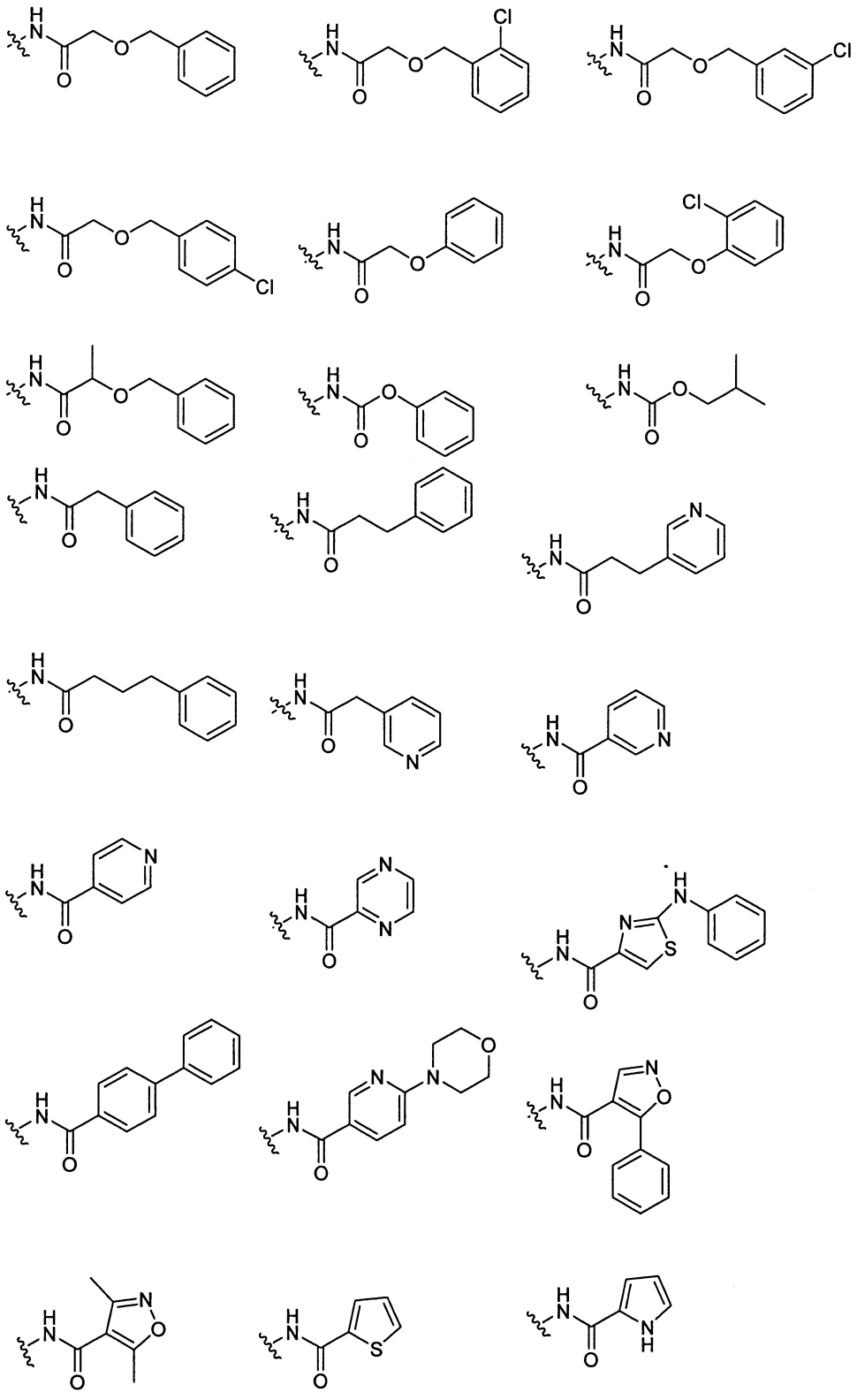


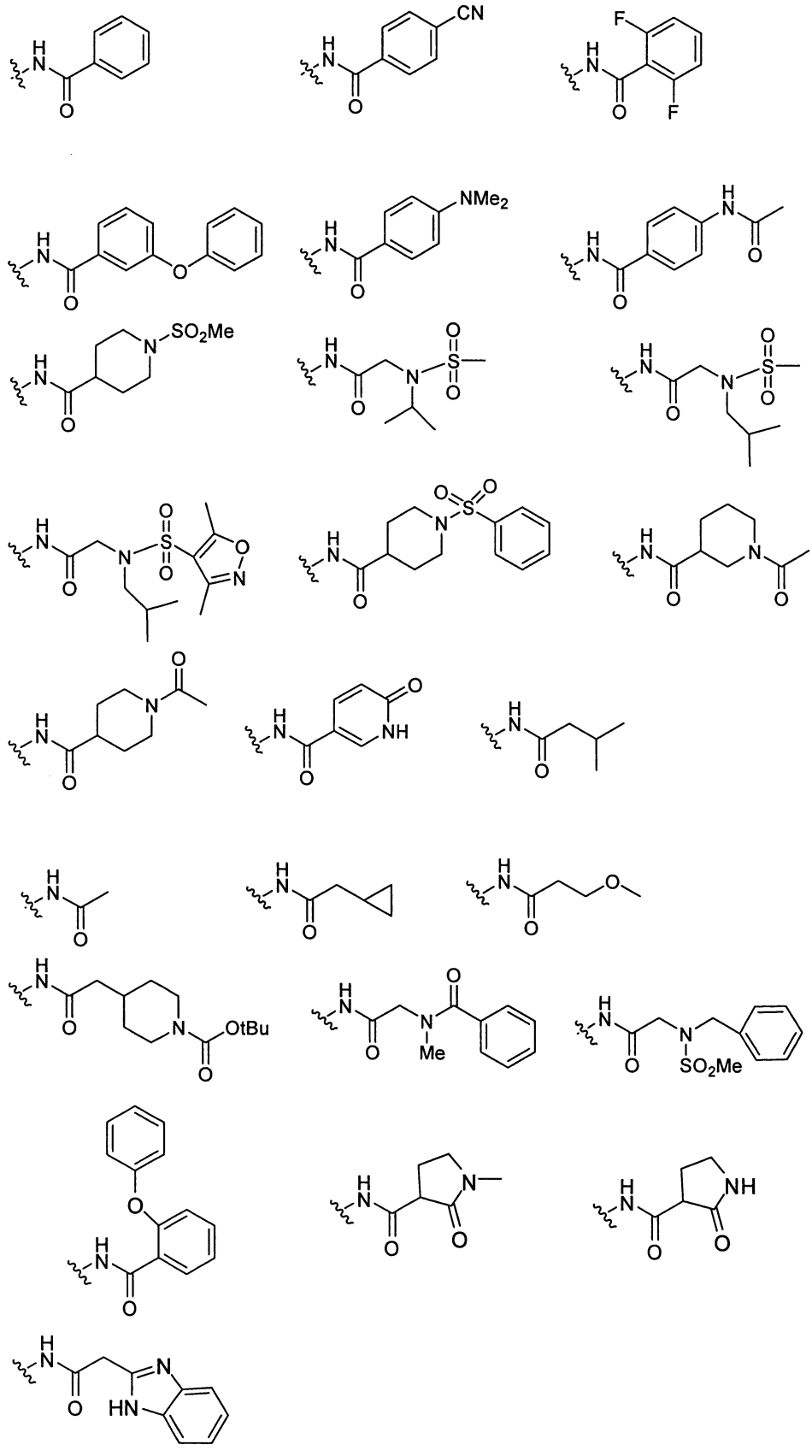
。

46. 如請求項45之化合物，其中R^{13}為烷基、$(CR^{14}R^{15})_n$-O-$(CR^{14}R^{15})_m$-芳基、$(CR^{14}R^{15})_n$-芳基、$(CR^{14}R^{15})_n$-雜芳基、$(CR^{14}R^{15})_n$-雜環基、$(CR^{14}R^{15})$-$NR^{10}(SO_2Me)R^{11}$或$(CR^{14}R^{15})_n$-$NR^{10}C(=O)R^{11}$，其中該等烷基、芳基、雜芳基及雜環基部分視情況經取代。

47. 如請求項45之化合物，其中R^{13}為烷基、$(CR^{14}R^{15})_n$-O-$(CR^{14}R^{15})_m$-芳基、$(CR^{14}R^{15})$-芳基、$(CR^{14}R^{15})$-雜芳基、$(CR^{14}R^{15})$-雜環基、$(CR^{14}R^{15})$-$N(SO_2R^a)(CR^{14}R^{15})R^{11}$或$(CR^{14}R^{15})$-$NR^{10}C(=O)$-芳基，其中該等烷基、芳基、雜芳基及雜環基部分視情況經取代。

48. 如請求項45之化合物，其中R^5係選自以下結構：





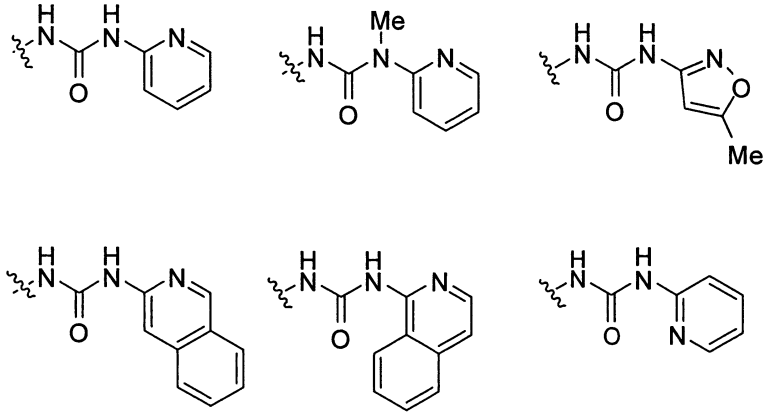
。

49. 如請求項22之化合物，其中R^5具有以下結構：

。

50. 如請求項49之化合物，其中R^{11}為視情況經取代之芳基或雜芳基。

51. 如請求項49之化合物，其中R^5係選自以下結構：

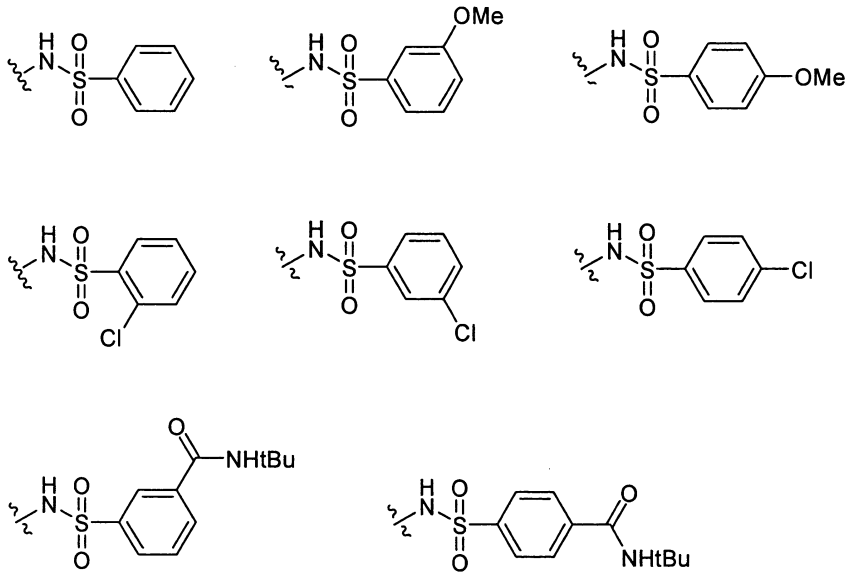


。

52. 如請求項22之化合物，其中R^5為$NR^{12}SO_2R^{10}$。

53. 如請求項52之化合物，其中R^{10}為視情況經取代之芳基。

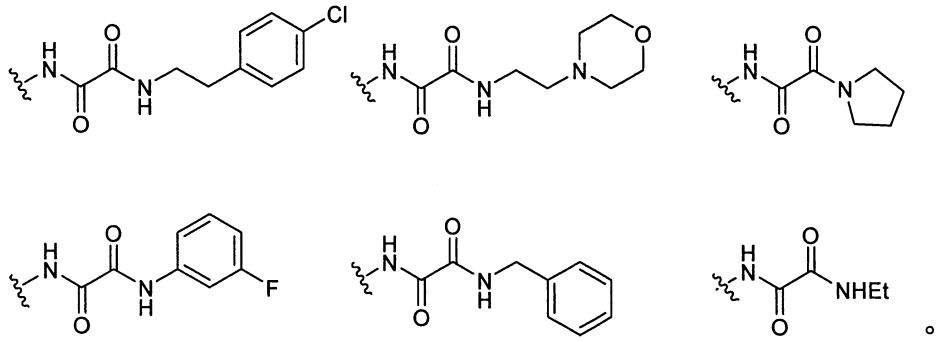
54. 如請求項52之化合物，其中R^5係選自以下結構：



。

55. 如請求項22之化合物，其中R^5為$NR^{12}C(=O)C(=O)NR^{10}R^{11}$。

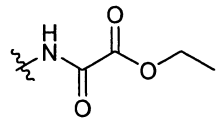
56. 如請求項55之化合物，其中R^5係選自以下結構：



。

57. 如請求項22之化合物，其中R^5為$NR^{12}C(=O)C(=O)OR^a$。

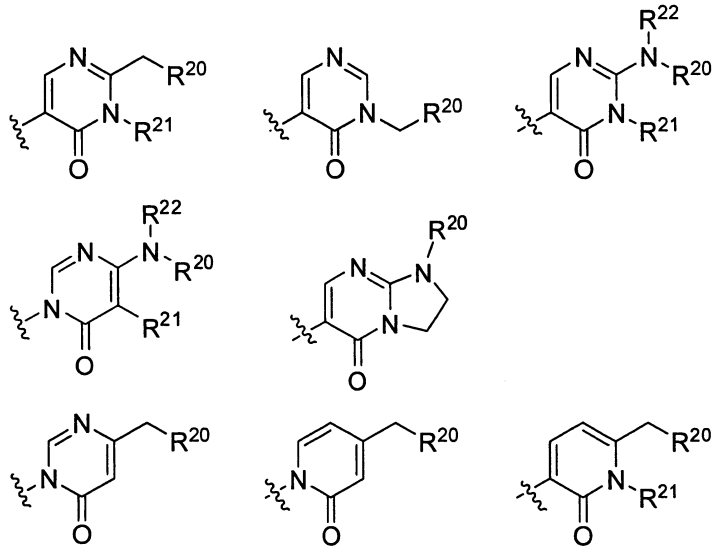
58. 如請求項57之化合物，其中R^5係選自以下結構：



。

59. 如請求項22之化合物，其中R^5為視情況經取代之雜芳基。

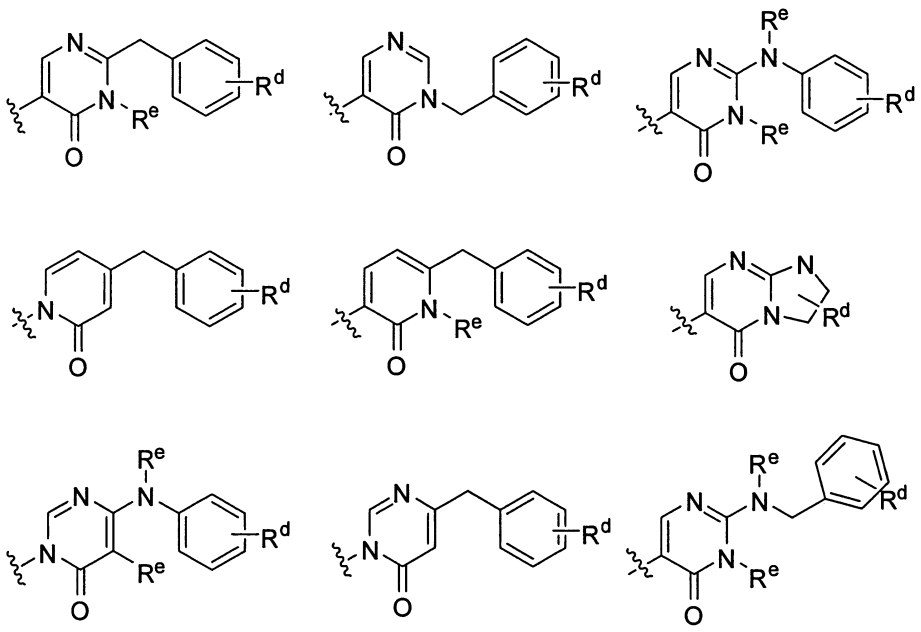
60. 如請求項59之化合物，其中R^5係選自以下結構：



，

其中R^{20}為烷基、環烷基、芳基、雜芳基，且R^{21}及R^{22}獨立地選自H或烷基，其中該等烷基、環烷基、芳基、雜芳基視情況經一或多個獨立地選自下列各基團之基團取代：F、Cl、Br、I及烷基。

61. 如請求項59之化合物，其中R^5係選自以下結構：

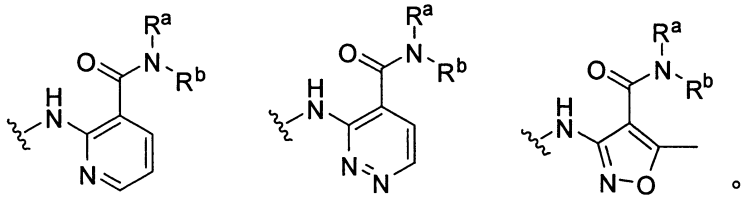


。

62. 如請求項22之化合物，其中R^5為$-NR^{10}R^{11}$。

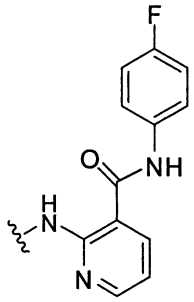
63. 如請求項62之化合物，其中R^{11}為hetAr，其中hetAr為經取代或未經取代之具有至少一個環氮原子且視情況具有選自N及O之第二環雜原子的5-6員雜芳基。

64. 如請求項62之化合物，其中R^5係選自以下結構：



。

65. 如請求項62之化合物，其中R^5為以下結構：



。

66. 一種如請求項1所定義並命名於實例1-179之式1之化合物。

67. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1-66中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑。

68. 如請求項67之組合物，其進一步包含選自下列各物之其他治療劑：抗增生劑、消炎劑、免疫調節劑、神經營養因子、治療心血管疾病之藥劑、治療肝病之藥劑、抗病毒劑、治療血液病症之藥劑、治療糖尿病之藥劑，或治療免疫缺乏病症之藥劑。

69. 一種如請求項1-66中任一項之化合物的用途，其係用於製造供治療患者之選自由下列各疾病組成之群的疾病或病狀用之藥物：癌症、中風、糖尿病、肝腫大、心血管疾病、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、囊腫性纖維化、病毒性疾病、自體免疫疾病、動脈粥樣硬化、再狹窄、牛皮癬、過敏症、炎症、神經病症、激素相關疾病、與器官移植有關之病狀、免疫缺乏病症、破壞性骨骼病症、增生性病症、感染性疾病、與細胞死亡有關之病狀、凝血酶誘發之血小板凝集、慢性骨髓性白血病(CML)、肝病、與T細胞活化有關之病理性免疫病狀及

CNS病症。

70. 如請求項69之用途，其中該疾病為癌症。

71. 一種如請求項1-66中任一項之化合物的用途，其係用於製造供治療哺乳動物之增生性疾病用之藥物。

72. 如請求項1或2之化合物，其係用於療法中。

73. 一種如請求項1之化合物的用途，其係用於製造供抑制或調節受體酪胺酸激酶活性用之藥物。

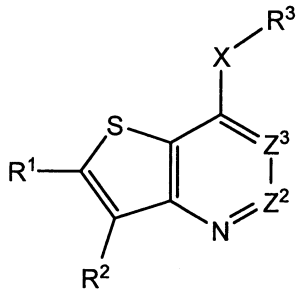
74. 如請求項73之用途，其中該激酶為c-Met。

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：



I