



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201329086 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：101136104

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 09 月 28 日

(51)Int. Cl.：

C07D495/04 (2006.01)

C07F9/6561 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/4545 (2006.01)

A61K31/675 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

(30)優先權：2011/09/30 美國

61/541,344

(71)申請人：米希爾金尼公司 (加拿大) METHYLGENE INC. (CA)

加拿大

(72)發明人：雷普爾 史堤芬妮 (CA)；岸田雅司 KISHIDA, MASASHI (JP)；結城洋平 YUKI, YOHEI (JP)；卡瑞奇 史堤芬 威廉 CLARIDGE, STEPHEN WILLIAM (CA)；瑞波 法蘭克 RAEPPPEL, FRANCK (CA)；維斯柏格 亞卡迪 VAISBURG, ARKADII (CA)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 142 頁

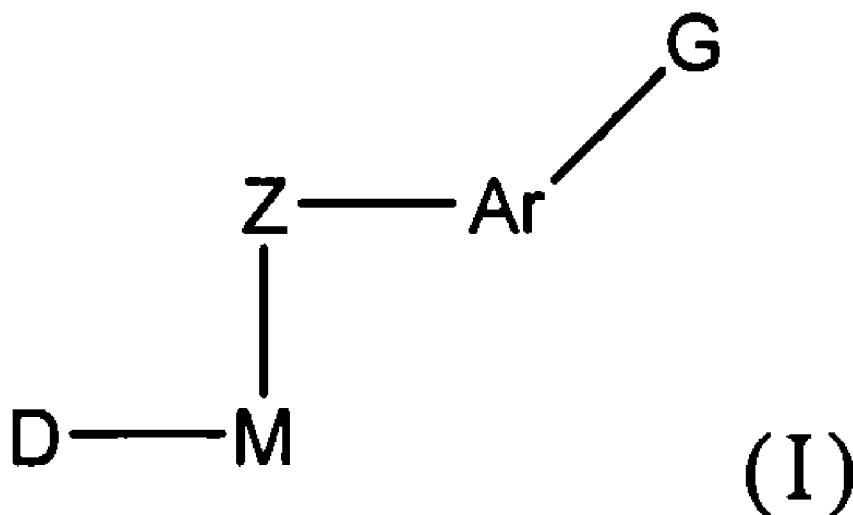
(54)名稱

蛋白酪氨酸激酶活性抑制劑

INHIBITORS OF PROTEIN TYROSINE KINASE ACTIVITY

(57)摘要

本發明提供用於治療對激酶活性抑制有應答的疾病之新型化合物和方法，例如對蛋白酪氨酸激酶活性之抑制有應答的疾病；例如對生長因數受體之蛋白酪氨酸激酶活性之抑制有應答的疾病；例如對受體類型酪氨酸激酶信號之抑制有應答的疾病；或者例如對 VEGF 受體信號之抑制有應答的疾病。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201329086 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：101136104

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 09 月 28 日

(51)Int. Cl.：

C07D495/04 (2006.01)

C07F9/6561 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/4545(2006.01)

A61K31/675 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

(30)優先權：2011/09/30 美國

61/541,344

(71)申請人：米希爾金尼公司 (加拿大) METHYLGENE INC. (CA)

加拿大

(72)發明人：雷普爾 史堤芬妮 (CA)；岸田雅司 KISHIDA, MASASHI (JP)；結城洋平 YUKI, YOHEI (JP)；卡瑞奇 史堤芬 威廉 CLARIDGE, STEPHEN WILLIAM (CA)；瑞波 法蘭克 RAEPPPEL, FRANCK (CA)；維斯柏格 亞卡迪 VAISBURG, ARKADII (CA)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 142 頁

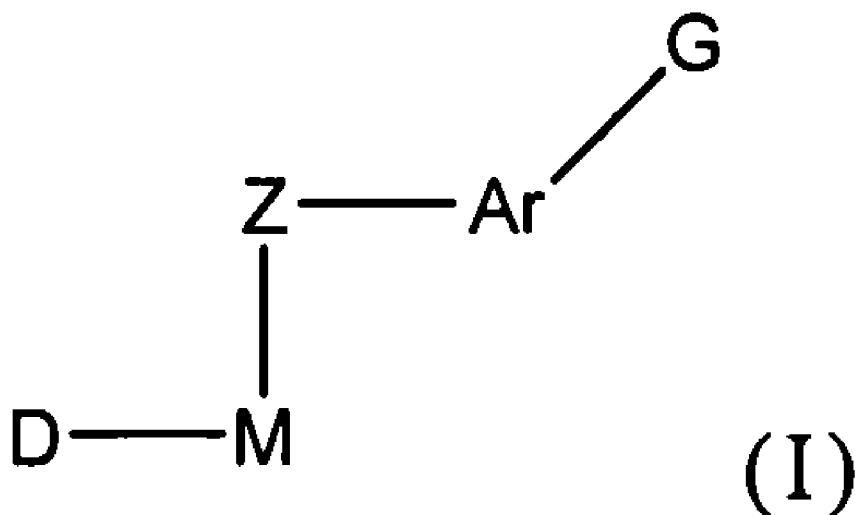
(54)名稱

蛋白酪氨酸激酶活性抑制劑

INHIBITORS OF PROTEIN TYROSINE KINASE ACTIVITY

(57)摘要

本發明提供用於治療對激酶活性抑制有應答的疾病之新型化合物和方法，例如對蛋白酪氨酸激酶活性之抑制有應答的疾病；例如對生長因數受體之蛋白酪氨酸激酶活性之抑制有應答的疾病；例如對受體類型酪氨酸激酶信號之抑制有應答的疾病；或者例如對 VEGF 受體信號之抑制有應答的疾病。



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： 101136104

※ 申請日： 101 9. 28

※IPC 分類：C07D495/04 (2006.01)

C07F 9/6561 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/4545 (2006.01)

A61K31/675 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

蛋白酪氨酸激酶活性抑制劑

INHIBITORS OF PROTEIN TYROSINE KINASE ACTIVITY

二、中文發明摘要：

本發明提供用於治療對激酶活性抑制有應答的疾病之新型化合物和方法，例如對蛋白酪氨酸激酶活性之抑制有應答的疾病；例如對生長因數受體之蛋白酪氨酸激酶活性之抑制有應答的疾病；例如對受體類型酪氨酸激酶信號之抑制有應答的疾病；或者例如對VEGF受體信號之抑制有應答的疾病。

三、英文發明摘要：

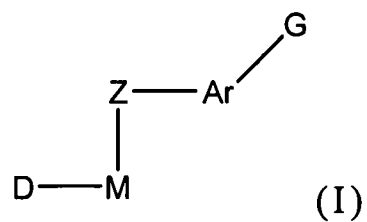
The present invention provides new compounds and methods for treating a disease responsive to inhibition of kinase activity, for example a disease responsive to inhibition of protein tyrosine kinase activity, for example a disease responsive to inhibition of protein tyrosine kinase activity of growth factor receptors, for example a disease responsive to inhibition of receptor type tyrosine kinase signaling, or for example, a disease responsive to inhibition of VEGF receptor signaling.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明系有關於抑制蛋白酪氨酸激酶活性之化合物。特別地，本發明系有關於抑制生長因數受體之蛋白酪氨酸激酶活性之化合物，引起受體信號之抑制，例如，VEGF受體信號和HGF受體信號之抑制。更特別地，本發明系有關於用於抑制VEGF受體信號之化合物、組合物和方法。

【先前技術】

酪氨酸激酶可以分類為生長因數受體(例如EGFR、PDGFR、FGFR和erbB2)或非-受體(例如c-src和bcr-abl)激酶。受體類型酪氨酸激酶由約20種不同亞族組成。非-受體類型酪氨酸激酶由許多種亞族組成。這些酪氨酸激酶具有不同生物活性。受體酪氨酸激酶是跨過細胞膜的大型酶以及具有生長因數細胞外結合結構域、跨膜結構域、和用作磷酸化蛋白質中特定酪氨酸殘基因而影響細胞增殖的激酶的細胞內部分。異常或不合適的蛋白激酶活性可導致與這些異常激酶活性相關的疾病症狀的加重。

血管生成是諸如胚胎發育和傷口癒合的某些正常生理過程的重要組成，但是異常血管生成導致一些生理紊亂以及特別是腫瘤生長。VEGF-A(血管內皮生長因數A)是促進腫瘤的新血管形成(血管生成)的關鍵因數。通過發信號通過兩種高親合力受體，fms-樣酪氨酸激酶受體Flt-1和包含激酶插入結構域的受體KDR使VEGF誘導內皮細胞增殖和遷移。這些信號應答極其依賴受體二聚化和固有受體酪氨酸

激酶(RTK)活性的啟動。作為二硫化物-連接的同源二聚體的VEGF的結合刺激受體二聚化和RTK結構域的啟動。激酶自身磷酸化細胞質受體酪氨酸殘基，其隨後用作在信號級聯放大的傳播中包括的分子的結合部位。儘管對於兩種受體可闡述多種途徑，但KDR信號研究最為廣泛，其具有促有絲分裂應答，這表明其包括ERK-1和ERK-2促有絲分裂原活化蛋白激酶。

由於血管生成對於所有實體瘤生長為先決條件，以及成熟內皮細胞保持相對靜止(除了女性生殖系統和傷口癒合外)，VEGF受體信號的破壞在癌症中是高度受關注的治療靶。已試驗大量抑制VEGF信號的實驗方法，包括使用中和抗體、受體拮抗劑、可溶性受體、反義結構和顯性陰性的措施。

儘管單獨通過VEGF抑制的抗-血管生成治療令人關注，但一些問題可限制該方法。通過多種不同刺激可自身評估VEGF表達水準，以及可能更為重要的是，由VEGFr抑制導致的腫瘤含氧量低的狀態可導致誘導自身促進腫瘤入侵和轉移的因數，因而可能破壞VEGF抑制劑作為癌症治療劑的影響。

HGF(肝細胞生長因數)和HGF受體、c-met牽涉腫瘤細胞能力以破壞VEGF抑制活性。已經表明源於腫瘤細胞周圍的基質纖維母細胞或由腫瘤自身表達的HGF在腫瘤血管生成、入侵和轉移中具有關鍵作用。例如，通過包括HGF/c-Met(HGF受體)途徑的腫瘤-基質相互作用，某些癌症細胞

的侵襲性生長顯著增長。最初被認定為強效肝細胞分裂素的HGF最開始由基質細胞分泌，並且分泌的HGF可促進以旁分泌方式表達c-Met的各種癌細胞的能動性和侵襲。HGF和c-Met的結合導致受體磷酸化和Ras/分裂素-啟動的蛋白激酶(MAPK)信號途徑的啟動，從而增長癌細胞的惡化現象。而且，HGF/c-met途徑自身的刺激可導致誘導VEGF表達，自身直接促進血管生成活性。

因此，靶向EGF/VEGFr信號或HGF/c-met信號的抗-腫瘤抗-血管生成策略或途徑可表現出改善的癌症治療作用。

酪氨酸激酶也促進眼科疾病、疾患和病症的病變，例如例如與年齡相關的黃斑變性(AMD)和糖尿病性視網膜病(DR)。由這些疾病導致的失明與視網膜新血管形成的異常現象相關。通過諸如VEGF和HGF的生長因數來調節新血管的形成，該生長因數啟動受體酪氨酸激酶，從而啟動信號途徑，導致血漿滲透至視網膜中區(macula)，致使視力減退。因此，激酶是治療包括新血管形成的眼睛疾病備受關注的靶。

因此，有需求開發用於控制眼睛新血管形成的措施和開發用於治療眼病的措施。

在此，本文描述有效蛋白酪氨酸激酶活性抑制劑的小分子。

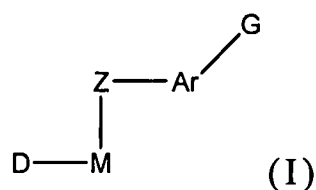
【發明內容】

發明概要

本發明提供用於治療對激酶活性抑制有應答的疾病之新

型化合物和方法，例如對蛋白酪氨酸激酶活性之抑制有應答的疾病；例如對生長因數受體之蛋白酪氨酸激酶活性之抑制有應答的疾病；例如對受體類型酪氨酸激酶信號之抑制有應答的疾病；或者例如對VEGF受體信號之抑制有應答的疾病。在一些實施例中，疾病是細胞增殖疾病。在其他實施例中，疾病是眼科疾病。本發明之化合物是激酶活性之抑制劑，例如蛋白酪氨酸激酶活性、例如生長因數受體之蛋白酪氨酸激酶活性、或例如受體類型酪氨酸激酶信號。

在第一方面中，本發明提供用作激酶抑制劑的式(I)的化合物：



及其化物、水合物、溶劑化物、互變體、藥學上可接受的鹽、前藥及其複合物、及外消旋和呈比例混合物、非對映體、和對映體的化合物，其中D、M、Z、Ar和G如本文所定義。因為本發明之化合物用作激酶抑制劑，所以它們是用於研究在正常狀況和疾病狀況下激酶作用的有用的研究工具。在一些實施例中，本發明提供用作VEGF受體信號之抑制劑，因而其是用於研究在正常和疾病狀況下VEGF之作用的有用研究工具。

在第二方面中，本發明提供包含根據本發明之化合物和藥學上可接受的載體、賦形劑或稀釋劑之組合物。例如，

本發明提供包含作為 VEGF 受體信號之抑制劑或其藥學上可接受的鹽的化合物、和藥學上可接受的載體、賦形劑、或稀釋劑之組合物。

在第三方面中，本發明提供抑制諸如蛋白酪氨酸激酶、諸如生長因數受體的酪氨酸激酶活性的激酶活性之方法；本方法包括使激酶接觸根據本發明之化合物，或接觸根據本發明之組合物。在該方面之一些實施例中，本發明提供抑制受體類型酪氨酸激酶信號的方法，例如抑制 VEGF 受體信號。抑制可以在細胞或多細胞機體中。如果在細胞中，根據本發明該方面的方法包括使細胞接觸根據本發明之化合物，或接觸根據本發明之組合物。如果在多細胞機體中，根據本發明該方面的方法包括向機體施用根據本發明之化合物、或根據本發明之組合物。在一些實施例中，機體是哺乳動物，例如靈長類動物，例如人。

在第四方面中，本發明提供抑制血管生成的方法；本方法包括向需要其之患者施用治療有效量的根據本發明之化合物、或治療有效量的根據本發明之組合物。在該方面之一些實施例中，在腫瘤生長中包括待抑制的血管生成。在一些其他實施例中，待抑制的血管生成是視網膜血管生成。在該方面之一些實施例中，患者是哺乳動物，例如靈長類動物，例如人。

在第五方面中，本發明提供治療對激酶活性抑制有應答的疾病的方法，例如對蛋白酪氨酸激酶活性之抑制有應答的疾病；例如對生長因數受體之蛋白酪氨酸激酶活性之抑

制有應答的疾病。在該方面之一些實施例中，本發明提供治療對受體類型酪氨酸激酶信號之抑制有應答的疾病的方法，例如對VEGF受體信號之抑制有應答的疾病；本方法包括向需要其的機體施用治療有效量的根據本發明之化合物、或根據本發明之組合物。在該方面之一些實施例中，機體是哺乳動物，例如靈長類動物，例如人。

在第六方面，本發明提供治療細胞增殖疾病的方法，本方法包括向需要其之患者施用治療有效量的根據本發明之化合物、或治療有效量的根據本發明之組合物。在該方面之一些實施例中，細胞增殖疾病是癌症。在一些實施例中，患者是哺乳動物，例如靈長類動物，例如人。

在第七方面中，本發明提供治療眼科疾病、疾患或病症的方法，本方法包括向需要其之患者施用治療有效量的根據本發明之化合物、或治療有效量的根據本發明之組合物。在該方面之一些實施例中，疾病由脈絡膜血管生成導致。在該方面之一些實施例中，患者是哺乳動物，例如靈長類動物，例如人。

在第八方面中，本發明提供根據本發明之化合物用於或在抑制激酶活性的藥物製備中的用途，例如抑制蛋白酪氨酸激酶活性；例如抑制生長因數受體之蛋白酪氨酸激酶活性。在該方面之一些實施例中，本發明提供根據本發明之化合物用於或在抑制受體類型酪氨酸激酶信號的藥物製備中的用途，例如抑制VEGF受體信號。在該方面之一些實施例中，本發明提供根據本發明之化合物用於或在治療對

激酶活性抑制有應答的疾病的藥物製備中的用途。在該方面之一些實施例中，疾病對蛋白酪氨酸激酶活性之抑制有應答，例如生長因數受體之蛋白酪氨酸激酶活性抑制。在該方面之一些實施例中，疾病對受體類型酪氨酸激酶信號之抑制有應答，例如 VEGF 受體信號。在該方面之一些實施例中，疾病是細胞增殖疾病，例如癌症。在該方面之一些實施例中，疾病是眼科疾病、疾患或病症。在該方面之一些實施例中，眼科疾病、疾患或病症由脈絡膜血管生成導致。在該方面之一些實施例中，疾病是與年齡相關的黃斑變性、糖尿病性視網膜病或視網膜水腫。

在第九方面中，本發明提供根據本發明之化合物、或其組合物抑制激酶活性的用途，例如抑制受體類型酪氨酸激酶活性；例如抑制生長因數受體之蛋白酪氨酸激酶活性。在該方面之一些實施例中，本發明提供根據本發明之化合物、或其組合物抑制受體類型酪氨酸激酶信號的用途，例如抑制 VEGF 受體信號。

在第十方面中，本發明提供根據本發明之化合物、或其組合物治療對激酶活性抑制有應答的疾病的用途，例如對蛋白酪氨酸激酶活性之抑制有應答的疾病；例如對生長因數受體之蛋白酪氨酸激酶活性抑制應答的疾病。在該方面之一些實施例中，本發明提供根據本發明之化合物、或其組合物治療對受體類型酪氨酸激酶信號之抑制有應答的疾病的用途，例如對 VEGF 受體信號之抑制有應答的疾病。在該方面之一些實施例中，疾病是細胞增殖疾病，例如癌

症。在該方面之一些實施例中，疾病是眼科疾病、疾患或病症。在該方面之一些實施例中，眼科疾病、疾患或病症由脈絡膜血管生成導致。

以上僅僅概述本發明之一些方面，並且並非旨在限制其本身。這些方面和其他方面以及實施例更為詳細描述如下。

【實施方式】

本發明提供用於治療抑制激酶活性之化合物、組合和方法，例如蛋白酪氨酸激酶活性，例如受體蛋白激酶活性，例如 VEGF 受體 KDR。本發明還提供用於抑制血管生成、治療對激酶活性抑制有應答的疾病、治療細胞增殖疾病和病症以及治療眼科疾病、疾患和病症的化合物、組合和方法。本文中引用的專利和科學文獻反映熟諳技藝人士可獲知的知識。本文中引用的發行專利、公開的專利申請、和參考文獻同樣通過引用併入本文中，只要這些文獻各自明確和單獨通過引用併入。在出現不一致時，以本公開為準。

為了本發明，使用以下縮寫(除非另有明確說明)。

Ac	乙醯基	br s	寬單峰(NMR)
AcOEt	乙酸乙酯	CV	柱體積
AcOH	乙酸	d	雙峰(NMR)
aq	水性	dd	雙二重峰(NMR)
bd	寬雙峰(NMR)	DCC	二環己基碳化二亞
Bn	苯甲基		胺
Boc	叔-氧基羰基	DCM	二氯甲烷

DEAD	偶氮二甲酸二乙酯	HOBT	1-羥基苯并三唑
DIPEA	二異丙基乙胺	m	多重峰(NMR)
DMAP	<i>N,N</i> -二甲基氨基吡啶	mL	毫升
		μ L	微升
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺	Me	甲基
DMSO	二甲基亞砜	MeOH	甲醇
DMSO- d_6	二甲基亞砜- d_6	MeOH- d_4	甲醇- d_4
EDC	1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基-碳化二亞胺	mg	毫克
		min	分鐘
Et	乙基	MS	質譜
EDCI	1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基-碳化二亞胺	m/z	質荷比
		NMP	<i>N</i> -甲基-2-吡咯烷酮
		NMR	核磁共振波譜法
		PEG	聚乙二醇
Et ₃ N	三乙胺	Ph	苯基
EtOH	乙醇	ppm	百萬分之 (NMR)
EtOAc	乙酸乙酯	rt	室溫
Et ₂ O	二乙醚	s	單峰(NMR)
equiv	當量	t	三峰(NMR)
g	克	TFA	三氟乙酸
h	小時	THF	四氫呋喃

為了本發明，使用以下定義(除非另有明確說明)：

為了簡便，將化學部分全部定義和指代為主要是單價化學部分(例如，烷基、芳基等)。然而，在熟諳技藝人士熟知的合適結構條件下，這些術語也用於表示相應多價部分。例如，儘管「烷基」部分通常是指單價基團(例如 $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$)，但在某些情況下，二價連接部分可以是「烷基」，在這種情況下，熟諳技藝人士應當將烷基理解為二價基團(例如， $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$)，其等同於術語「亞烷基」。類

似地，在需要二價部分和表示為「芳基」的情況下，熟諳技藝人士應當將術語「芳基」理解為對應二價部分亞芳基。所有原子理解為具有形成鍵的原子價的常規數目（即，碳為4；氮為3；氧為2；及取決於S的氧化狀況，硫為2、4、或6）。在定義部分的情況下，例如，當 $(A)_a-B-$ ，其中a是0或1。在這些情況下，當a是0，部分是B-；及當a是1，則部分是A-B-。

為了簡便，引用「 C_n-C_m 」雜環基或「 C_n-C_m 」雜芳基是指具有「n」至「m」個環形原子的雜環基或雜芳基，其中「n」和「m」是整數。因此，例如， C_5-C_6 雜環基是具有至少一個雜原子的5-或6元環，以及包括吡咯烷基(C_5)和哌嗪基以及哌啶基(C_6)； C_6 雜芳基包括例如吡啶基和嘧啶基。

術語「烴基」是指直鏈、支鏈、或環烷基、烯基、或炔基，各自根據本文定義。「 C_0 」烴基用於表示共價鍵。因此，「 C_0-C_3 烴基」包括甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、丙基、丙烯基、丙炔基和環丙基的共價鍵。

術語「烷基」是指具有1至12個碳原子、可選擇地1-8個碳原子、及1-6個碳原子的直鏈或支鏈脂族基。在一些實施例中，烷基具有1-4個碳原子。在一些實施例中，烷基具有2至12個碳原子，可選擇地2-8個碳原子和可選擇地2-6個碳原子。在一些實施例中，烷基具有2-4個碳原子。烷基的例子包括但不限於：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、仲-丁基、叔-丁基、戊基、己基等。「 C_0 」烷

基(當在「C₀-C₃烷基」時)是共價鍵。

術語「烯基」是指具有一個或多個碳-碳雙鍵的不飽和的直鏈或支鏈脂族基，其具有2至12個碳原子、可選擇地2-8個碳原子、及可選擇地2-6個碳原子。在一些實施例中，烯基具有2-4個碳原子。烯基的例子包括但不限於：乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、和己烯基。

術語「炔基」是指具有一個或多個碳-碳三鍵的飽和的直鏈或支鏈脂族基，其具有2至12個碳原子、可選擇地2-8個碳原子、及選擇地2-6個碳原子。在一些實施例中，炔基具有2-4個碳原子。炔基的例子包括但不限於：乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、和己炔基。

如本文所使用的術語「亞烷基」、「亞烯基」或「亞炔基」分別是指定位元在兩其他化學基團之間以及用於連接兩其他化學基團的如上文所定義的烷基、烯基、或炔基。亞烷基的例子包括但不限於：亞甲基、亞乙基、亞丙基、和亞丁基。亞烯基的例子包括但不限於：乙亞烯基、丙亞烯基、和丁亞烯基。亞炔基的例子包括但不限於：乙亞炔基、丙亞炔基、和丁亞炔基。

如本文所採用的術語「碳環」是指環烷基或芳基部分。

術語"環烷基"是指具有約3至15個碳、可選擇地具有3至12個碳、可選擇地3至8個碳、可選擇地3至6個碳、及可選擇地5或6個碳的飽和的、部分未飽和的或未飽和的單-、二-、三-、或多-環烴基。在一些實施例中，環烷基稠合為芳基、雜芳基或雜環基。環烷基的例子包括但不限於：環

戊-2-烯酮、環戊-2-烯醇、環己-2-烯酮、環己-2-烯醇、環丙基、環丁基、環丁烯基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環辛基等。

術語「雜烷基」是指飽和的、部分未飽和的或未飽和的直鏈或支鏈脂族基，其中基團中一個或多個碳原子被選自O、S、和N的雜原子獨立地取代。

術語「芳基」是指包含一個至三個芳香環的單-、二-、三-、或多環芳香部分。在一些實施例中，芳基是 C_6 - C_{14} 芳香部分；可選擇地，芳基是 C_6 - C_{10} 芳基、可選擇為 C_6 芳基。芳基的例子包括但不限於：苯基、萘基、蒽基、和芴基。

術語「芳烷基」或「芳基烷基」是指包含共價連接烷基的芳基。如果芳烷基描述為「任選取代的」，其旨在表示芳基和/或烷基部分可獨立地任選取代或未取代。在一些實施例中，芳烷基是 (C_1-C_6) 烷 (C_6-C_{10}) 芳基，包括但不限於：苯甲基、苯乙基、和萘基甲基。為了簡便，當書寫為「芳基烷基」時，該術語以及與其相關術語是指在化合物中基團順序為「芳基-烷基」。類似地，「烷基-芳基」是指在化合物中基團順序為「烷基-芳基」。

術語「雜環基」、「雜環的」或「雜環」是指其為單-、二-、或多環結構的基團，其具有約3至約14個原子、可選擇地3至8個原子、可選擇地4至7個原子、可選擇地5或6個原子，其中一個或多個原子，例如1或2個原子獨立地選自N、O、和S，剩餘的組成環的原子為碳原子。環結構可以為飽和、未飽和、或部分飽和。在一些實施例中，雜環基

是非-芳香的，在這種情況下，基團也稱為雜環烷基。在一些實施例中，雜環基是螺-雜環基，例如2,7-雙氮雜螺[4.4]壬烷、2,8-雙氮雜螺[5.5]十一烷、2,8-雙氮雜螺[4.5]癸烷、2,7-雙氮雜螺[3.5]壬烷、2,6-雙氮雜螺[3.4]辛烷、2-氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷、2-氧雜-8-氮雜螺[5.5]十一烷、8-氧雜-2-氮雜螺[4.5]癸烷、7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷、6-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷、1-氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷、2-氧雜-8-氮雜螺[5.5]十一烷、2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷、2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬烷和2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛烷。在二環或多環結構中，一個或多個環可以為芳香環；例如，如在茛滿和9,10-二氫蒽中，二雜環的一個環或者三雜環的一個或兩個環可以為芳香環。雜環基的例子包括但不限於：環氧、氮丙啶基、四氫呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、噻唑烷基、噁唑烷基、噁唑烷酮基、嗎啉代、噻吩基、吡啶基、1,2,3-三唑基、咪唑基、異噁唑基、吡唑基、哌嗪代(piperazino)、哌啶基、哌啶子基、嗎啉基、高哌嗪基、高哌嗪代、硫代嗎啉基、硫代嗎啉代、四氫吡咯基、和氮雜環庚烷基。在一些實施例中，雜環基稠合為芳基、雜芳基、或環烷基。這些稠合的雜環的例子包括但不限於四氫喹啉和二氫苯並呋喃。具體而言，環形O或S原子鄰接另一O或S原子的化合物排除在該術語範圍。

在一些實施例中，雜環基是雜芳基。如本文所使用，術語「雜芳基」是指具有3至24個環原子、可選擇地5、6、

9、或10個環原子的單-、二-、三-或多環基團；其在環陣列中具有例如6、10、或14個共用的 π 電子；除了碳原子外，其具有獨立地選自N、O、和S的一個或多個雜原子，優選一至八個雜原子。例如，雜芳基包括但不限於嘧啶基、吡啶基、苯並咪唑基、噻吩基、苯並噻唑基、苯並呋喃基和二氫吲哚基。雜芳基的其他例子包括但不限於噻吩基、苯並噻吩基、呋喃基、苯並呋喃基、二苯並呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吲哚基、喹啉基、異喹啉基、喹喔啉基、四唑基、噁唑基、噻唑基、和異噁唑基。

術語「亞芳基」、「亞雜芳基」、或「亞雜環基」分別是指定位元在兩其他化學基團之間以及用於連接兩其他化學基團的如上文所定義的芳基、雜芳基、或雜環基。

雜環基和雜芳基的例子包括但不限於：氮雜環基、吡啶基、吡啶基、吡辛因基、benzidolyl、苯並咪唑基、苯並呋喃基、苯並呋喃基、苯並硫代呋喃基(benzothiofuranyl)、苯並硫代苯基(benzothiophenyl)、苯並噁唑基、苯並噻唑基、苯並噻吩基、苯並三唑基、苯並四唑基、苯並異噁唑基、苯並異噻唑基、苯並咪唑啉基、苯並噁唑基、苯並噁二唑基、苯並吡喃基、哌啶基、4aH-哌啶基、哌啶基、苯並二氫吡喃基、色原烯基、噌啉基、香豆素基、十氫喹啉基、1,3-二氧戊環、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氫呋喃並[2,3-b]四氫呋喃、二氫異吲哚基、二氫喹啉基(例如3,4-二氫-4-氧代-喹啉基)、呋喃基

(furanyl)、呋喃並吡啶基(例如呋喃並[2,3-c]吡啶基、呋喃並[3,2-b]吡啶基或呋喃並[2,3-b]吡啶基)、呋喃基(furyl)、呋咱基、六氫二氮雜環基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、吡唑基、1H-吡唑基、吡啶烯基、二氫吡啶基、吡嗪基、吡啶基、3H-吡啶基、異苯並呋喃基、異苯並二氫吡喃基、異吡唑基、異二氫吡啶基、異吡啶基、異喹啉基、異噻唑烷基、異噻唑基、異噁唑啉基、異噁唑基、亞甲基二羥基苯基、嗎啉基、蔡啶基、八氫異喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、氧雜環丁烷基、2-氧氮雜環基、2-氧代呱嗪基、2-氧代呱啶基、2-氧代吡咯烷基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁噻基、吩噁嗪基、酞嗪基、呱嗪基、呱啶基、呱啶酮基、4-呱啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、噻嗪基、吡啶並噁唑、吡啶並咪唑、吡啶並噻唑、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、吡咯並吡啶基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹喔啉基、奎寧環基、四氫-1,1-二氧噻吩基、四氫呋喃基(tetrahydrofuranyl)、四氫呋喃基(tetrahydrofuryl)、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、四氫吡喃基、四唑基、噻唑烷基、6H-1,2,5-噻二嗪基、噻二唑基(例如, 1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基)、硫嗎啉基、硫嗎啉基亞碲、硫嗎啉基碲(thiamorpholuiyl

sulfone)、噻蒾基、噻唑基、噻吩基、噻吩並噻唑基、噻吩並噁唑基、噻吩並咪唑基、苯硫基、三嗪基、三嗪基氮雜環基、三唑基(例如, 1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基)、及占噸基。

如本文所採用的術語「唑基」是指包含選自氮、硫、和氧的兩個或多個雜原子作為環原子的五元飽和的或未飽和的雜環基, 其中至少一個雜原子是氮原子。唑基的例子包括但不限於: 任選取代的咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、和1,3,4-噁二唑基。

如本文所採用, 以及除非另有說明, 當某部分(例如, 烷基、雜烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環基等)描述為「任選取代的」, 其是指該基團任選具有一至四個、可選擇地一至三個、可選擇地一至兩個獨立選擇的非氫取代基。合適的取代基包括但不限於: 鹵素、羥基、氧代(例如, 被氧取代的環-CH-是-C(O)-)、硝基、鹵代烴基、烴基、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、芳氧基、氨基、醯氨基、烷基氨基甲醯基、芳基氨基甲醯基、氨基烷基、醯基、羧基、羥基烷基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、烷基磺醯氨基、芳基磺醯氨基、芳烷基磺醯氨基、烷基羰基、醯氧基、氰基、和脲基。

其自身未進一步取代的(除非另有明確說明)的取代基例子是:

(a) 鹵素、氰基、氧代、羧基、甲醯、硝基、氨基、脛

基、胍基；

(b) C_1 - C_5 烷基或烯基；或芳基烷基亞氨基；氨基甲醯基；疊氮基；羧醯氨基；巯基；羥基；羥基烷基；烷基芳基；芳基烷基； C_1 - C_8 烷基； C_2 - C_8 烯基； C_1 - C_8 烷氧基； C_1 - C_8 烷氨基； C_1 - C_8 烷氧基羰基；芳氧基羰基； C_2 - C_8 醯基； C_2 - C_8 醯氨基； C_1 - C_8 烷基硫代；芳基烷基硫代；芳硫基； C_1 - C_8 烷基亞硫醯基；芳基烷基亞硫醯基；芳基亞硫醯基； C_1 - C_8 烷基磺醯基；芳基烷基磺醯基；芳基磺醯基； C_0 - C_6N -烷基氨基甲醯基； C_2 - $C_{15}N,N$ -二烷基氨基甲醯基； C_3 - C_7 環烷基；芳醯基；芳氧基,芳基烷基醚；芳基；稠合至環烷基或雜環或另一芳環的芳基； C_3 - C_7 雜環； C_5 - C_{15} 雜芳基；或者稠合或螺旋稠合至環烷基、雜環基、或芳基的任意這些環，其中上述各自進一步被一個或多個(a)中以上所列出部分任選取代；及

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

其中 s 為 0 (在這種情況下，氮直接鍵合至被取代的部分) 至 6；

R^{32} 和 R^{33} 各自獨立地為氫、鹵素、羥基或 C_1 - C_4 烷基；及

R^{30} 和 R^{31} 各自獨立地為氫、氰基、氧代、羥基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 雜烷基、 C_2 - C_8 烯基、羧醯氨基、 C_1 - C_3 烷基-羧醯氨基、羧醯氨基- C_1 - C_3 烷基,脒基、 C_2 - C_8 羥基烷基、 C_1 - C_3 烷基芳基、芳基- C_1 - C_3 烷

基、 C_1-C_3 烷基雜芳基、雜芳基- C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷基雜環基、雜環基- C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷基環烷基、環烷基- C_1-C_3 烷基、 C_2-C_8 烷氧基、 C_2-C_8 烷氧基- C_1-C_4 烷基、 C_1-C_8 烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳基- C_1-C_3 烷氧基羰基、雜芳基氧代羰基、雜芳基- C_1-C_3 烷氧基羰基、 C_1-C_8 酯基、 C_0-C_8 烷基-羰基、芳基- C_0-C_8 烷基-羰基、雜芳基- C_0-C_8 烷基-羰基、環烷基- C_0-C_8 烷基-羰基、 C_0-C_8 烷基-NH-羰基、芳基- C_0-C_8 烷基-NH-羰基、雜芳基- C_0-C_8 烷基-NH-羰基、環烷基- C_0-C_8 烷基-NH-羰基、 C_0-C_8 烷基-O-羰基、芳基- C_0-C_8 烷基-O-羰基、雜芳基- C_0-C_8 烷基-O-羰基、環烷基- C_0-C_8 烷基-O-羰基、 C_1-C_8 烷基磺醯基、芳基烷基磺醯基、芳基磺醯基、雜芳基烷基磺醯基、雜芳基磺醯基、 C_1-C_8 烷基-NH-磺醯基、芳基烷基-NH-磺醯基、芳基-NH-磺醯基、雜芳基烷基-NH-磺醯基、雜芳基-NH-磺醯基、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、芳基- C_1-C_3 烷基-、環烷基- C_1-C_3 烷基-、雜環基- C_1-C_3 烷基-、雜芳基- C_1-C_3 烷基-、或者保護基，其中上述各自進一步被一個或多個以上所列出部分部分(a)所任選取代；或者

R^{30} 和 R^{31} 與它們所附接的N儀器形成雜環基或雜芳基，其各自被1至3個選自以上(a)、保護基、和($X^{30}-Y^{31}-$)的取代基任選取代，其中該雜環基還可

被橋接(與亞甲基、亞乙基或亞丙基橋形成二環部分)；其中

X^{30} 選自 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基-、 C_2-C_8 炔基-、 $-C_0-C_3$ 烷基- C_2-C_8 烯基- C_0-C_3 烷基、 C_0-C_3 烷基- C_2-C_8 炔基- C_0-C_3 烷基、 C_0-C_3 烷基- $O-C_0-C_3$ 烷基-、 $HO-C_0-C_3$ 烷基-、 C_0-C_4 烷基- $N(R^{30})-C_0-C_3$ 烷基-、 $N(R^{30})(R^{31})-C_0-C_3$ 烷基-、 $N(R^{30})(R^{31})-C_0-C_3$ 烯基-、 $N(R^{30})(R^{31})-C_0-C_3$ 炔基-、 $(N(R^{30})(R^{31}))_2-C=N-$ 、 C_0-C_3 烷基- $S(O)_{0-2}-C_0-C_3$ 烷基-、 $CF_3-C_0-C_3$ 烷基-、 C_1-C_8 雜烷基、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、芳基- C_1-C_3 烷基-、環烷基- C_1-C_3 烷基-、雜環基- C_1-C_3 烷基-、雜芳基- C_1-C_3 烷基-、 $N(R^{30})(R^{31})$ -雜環基- C_1-C_3 烷基-，其中芳基、環烷基、雜芳基、和雜環基被1至3個來自(a)的取代基任選取代；及

Y^{31} 選自直接的鍵、 $-O-$ 、 $-N(R^{30})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-N(R^{30})-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^{30})-$ 、 $-N(R^{30})-C(S)-$ 、 $-C(S)-N(R^{30})-$ 、 $-N(R^{30})-C(O)-N(R^{31})-$ 、 $-N(R^{30})-C(NR^{30})-N(R^{31})-$ 、 $-N(R^{30})-C(NR^{31})-$ 、 $-C(NR^{31})-N(R^{30})-$ 、 $-N(R^{30})-C(S)-N(R^{31})-$ 、 $-N(R^{30})-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-N(R^{31})-$ 、 $-N(R^{30})-C(S)-O-$ 、 $-O-C(S)-N(R^{31})-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、 $-SO_2N(R^{31})-$ 、 $-N(R^{31})-SO_2-$ 、和 $-N(R^{30})-SO_2N(R^{31})-$ 。

被取代的部分是其中一個或多個(例如一至四、可選擇地一至三以及可選擇地一至二)氫被另一化學取代基獨立

地取代的一個部分。作為非限制性例子，取代的苯基包括2-氟苯基、3,4-二氟苯基、3-氟-4-氟-苯基、2-氟-3-丙基苯基。作為另一非限制性例子，取代的n-辛基包括2,4-二甲基-5-乙基-辛基和3-環戊基-辛基。被氧取代以形成羰基(-CO-)的亞甲基(-CH₂-)包括在該定義內。

當有鍵合至諸如苯基、苯硫基、或吡啶基的環結構的相鄰原子的兩個任選取代基時，取代基連同它們所鍵合的原子任選形成具有1、2、或3個環形雜原子的5-或6-元環烷基或雜環。

在一些實施例中，烴基、雜烷基、雜環基和/或芳基未被取代。

在一些實施例中，烴基、雜烷基、雜環基和/或芳基被1至3個獨立選擇的取代基取代。

在烷基上的取代基例子包括但不限於：羥基、鹵素(例如，單個鹵素取代基或多個鹵素取代基；在後者的情況下，基團為例如CF₃或包含Cl₃的烷基)、氧代、氰基、硝基、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環基、芳基、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^e、-S(=O)₂R^e、-P(=O)₂R^e、-S(=O)₂OR^e、-P(=O)₂OR^e、-NR^bR^c、-NR^bS(=O)₂R^e、-NR^bP(=O)₂R^e、-S(=O)₂NR^bR^c、-P(=O)₂NR^bR^c、-C(=O)OR^e、-C(=O)R^a、-C(=O)NR^bR^c、-OC(=O)R^a、-OC(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)OR^e、-NR^dC(=O)NR^bR^c、-NR^dS(=O)₂NR^bR^c、-NR^dP(=O)₂NR^bR^c、-NR^bC(=O)R^a或-NR^bP(=O)₂R^e，其中R^a是氫、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳

基； R^b 、 R^c 和 R^d 獨立地是氫、烷基、環烷基、雜環或芳基；或該 R^b 和 R^c 連同它們所鍵合的N任選形成雜環；及 R^e 是烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基。在上述示例性取代基中，諸如烷基、環烷基、烯基、炔基、環烯基、雜環基、和芳基的基團自身可被任選取代。

在烯基和炔基上的取代基例子包括但不限於烷基或取代的烷基、及引用作為烷基取代基例子的那些基團。

在環烷基上的取代基例子包括但不限於硝基、氰基、烷基或取代的烷基、及以上引用作為烷基取代基例子的那些基團。取代基的其他例子包括但不限於螺環連接或稠合的環取代基，例如螺環連接的環烷基、螺環連接的環烯基、螺環連接的雜環(除雜芳基外)、稠合的環烷基、稠合的環烯基、稠合的雜環、或稠合的芳基，其中上述環烷基、環烯基、雜環、和芳基取代基可自身被任選取代。

在環烯基上取代基例子包括但不限於硝基、氰基、烷基或取代的烷基、及作為烷基取代基引用的那些基團。取代基的其他例子包括但不限於螺環連接或稠合的環取代基，例如螺環連接的環烷基、螺環連接的環烯基、螺環連接的雜環(除雜芳基外)、稠合的環烷基、稠合的環烯基、稠合的雜環、或稠合的芳基，其中上述環烷基、環烯基、雜環、和芳基取代基自身可任選取代。

在芳基上取代基例子包括但不限於硝基、環烷基或取代的環烷基、環烯基或取代的環烯基、氰基、烷基或取代的烷基、及以上引用作為烷基取代基例子的那些基團。取代

基的其他例子包括但不限於稠合的環基，例如稠合的環烷基、稠合的環烯基、稠合的雜環、或稠合的芳基，其中上述環烷基、環烯基、雜環、和芳基取代基可自身任選取代。在芳基(苯基，作為非限制性例子)上取代基另外的例子包括但不限於鹵代烷基和作為烷基取代基引用的那些基團。

在雜環基上取代基例子包括但不限於環烷基、取代的環烷基、環烯基、取代的環烯基、硝基、氧代(即，=O)、氰基、烷基、取代的烷基、及作為烷基取代基的例子引用的那些基團。在雜環基上取代基的其他例子包括但不限於在附接的任何可能的點上螺環連接或稠合的環取代基，例如螺環連接環烷基、螺環連接的環烯基、螺環連接的雜環(除雜芳基外)、稠合的環烷基、稠合的環烯基、稠合的雜環和稠合的芳基，其中上述環烷基、環烯基、雜環、和芳基取代基自身可被任選取代。

在一些實施例中，雜環基在碳、氮和/或硫上一個或多個位置處被取代。在氮上取代基的例子包括但不限於烷基、芳基、芳烷基，烷基羰基、烷基磺醯基、芳基羰基、芳基磺醯基、烷氧基羰基、或烷氧基羰基。在硫上取代基的例子包括但不限於氧代和C₁₋₆烷基。在一些實施例中，氮和硫雜原子可獨立地被任選氧化以及氮雜原子可獨立地被任選季銨化。

在一些實施例中，在環基上取代基，例如芳基、雜芳基、環烷基和雜環基包括鹵素、烷氧基和/或烷基。

在一些實施例中，在烷基上取代基包括鹵素和/或羥基。

如本文所採用的「鹵代烴基」是烴基部分，其中一個至所有氫可被鹵代。

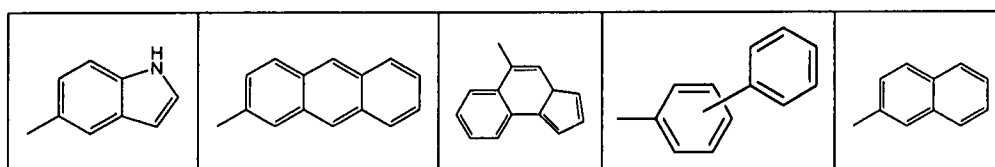
如本文所採用的術語「鹵素」或「鹵代」是指氯、溴、氟、或碘。如本文所採用，術語「鹽基」是指烷基羰基或芳基羰基取代基。術語「鹽氨基」是指附接在氮原子上的鹽氨基(即， $R-CO-NH-$)。術語「氨基甲鹽基」是指附接在羰基碳原子上的鹽氨基(即， NH_2-CO-)。鹽氨基或氨基甲鹽基取代基的氮原子為另外任選的。術語「磺鹽氨基」是指通過硫或氮原子附接的磺鹽胺取代基。術語「氨基」旨在包括 NH_2 、烷基氨基、二烷基氨基(其中各烷基可以相同或不同)、芳基氨基、和環基氨基。如本文所採用的術語「脲基」是指取代的或未取代的尿素部分。

如本文所使用的術語「基」是指包括一個或多個未配對電子的化學部分。

其中任選的取代基選自「一個或多個」基團，應當理解為該定義包括選自規定基團之一內或選自所有規定基團的組合內的所有取代基。

此外，在環部分(即，環烷基、雜環基、芳基、雜芳基)上取代基包括稠合母體環部分以形成二-或三-環稠合環體系的5-至6元單-和9-至14元二環部分。在環部分上取代基包括通過共價鍵附接母體環部分以形成二-環或三-環狀二環體系的5-至6元單-和9-至14元二-環部分。例如，任選取

代的苯基包括但不限於以下基團：



「未取代的」部分(例如，未取代的環烷基、未取代的雜芳基等)是指不具有如上所定義的任何任選取代基的部分。

飽和的、部分未飽和的或未飽和的三至八元碳環為例如四-至七-元、可選擇地五-或六-元飽和的或未飽和的碳環。飽和的或未飽和的三-至八元碳環的例子包括苯基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、和環庚基。

飽和的或未飽和的碳環基和雜環基可與另一飽和基團或雜環基縮合以形成二環基團，例如飽和的或未飽和的九-至十二元二碳環或雜環基。二環基包括萘基、喹啉基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,4-苯並噁嗪基、茚滿基、吲哚基、和1,2,3,4-四氫萘基。

當碳環或雜環基被兩個 C_1 - C_6 烷基取代時，兩個烷基可結合至一起以形成亞烷基鏈，例如 C_1 - C_3 亞烷基鏈。具有該交聯結構的碳環或雜環基包括二環[2.2.2]辛基和降莖烷基。

術語「激酶抑制劑」和「激酶活性之抑制劑」等用於表示能夠與激酶相互作用以及抑制其酶活性之化合物。

術語「抑制激酶的酶活性」等用於表示降低激酶能力以從諸如三磷酸腺甙(ATP)的供體分子中轉移磷酸基至特定

靶分子(基質)。例如，激酶活性之抑制可以為至少約10%。在本發明之一些實施例中，激酶活性的這些降低為至少約25%；可選擇地至少約50%；可選擇地至少約75%；及可選擇地至少約90%。在其他實施例中，激酶活性降低至少95%以及可選擇地至少99%。IC₅₀值是降低激酶活性至未經抑制酶的50%的激酶抑制劑的濃度。

術語「VEGF受體信號之抑制劑」用於表示具有如本文所定義的結構的化合物，其能夠與VEGF受體相互作用以及抑制VEGF受體的活性。在一些實施例中，活性的這些降低為至少約50%；可選擇地至少約75%；及可選擇地至少約90%。在一些實施例中，活性降低了至少95%以及可選擇地至少99%。

術語「抑制有效量」旨在表示足夠導致激酶活性抑制的劑量。組成「抑制有效量」的本發明化合物的量將根據化合物、激酶等變化。抑制有效量可由本領域普通技術人員常規測定。激酶可以在細胞中，其反之可以在多細胞機體中。多細胞機體可以為例如織物、真菌或動物，例如哺乳動物以及例如人。真菌可感染織物或哺乳動物，例如人，以及可因而位於織物或哺乳動物中和/或上。

在示例性實施例中，這些抑制為特定的，即，激酶抑制劑以低於產生另一、無關生物效應所需的抑制劑濃度的濃度來降低激酶轉移從諸如ATP的供體分子中磷酸基至特定靶分子(基質)的能力。例如，激酶抑制活性所需抑制劑濃度比產生無關生物效應所需濃度低至少2-倍、可選擇地至

少 5-倍、可選擇地至少 10-倍、及可選擇地至少 20-倍。

因此，本發明提供用於抑制激酶的酶活性之方法，包括使激酶接觸抑制有效量的根據本發明之化合物或組合物。在一些實施例中，激酶是在機體中。因此，本發明提供在機體中用於抑制激酶的酶活性之方法，包括向機體施用抑制有效量的根據本發明之化合物或組合物。在一些實施例中，機體是哺乳動物，例如飼養的哺乳動物。在一些實施例中，機體是人。

如本文所採用的術語「治療有效量」是當向患者施用時，得到期望治療效果的本發明化合物的量。治療效果取決於待治療的疾病和期望的結果。就其本文而言，治療效果可異為疾病狀態的治療。而且，治療效果可以為激酶活性之抑制。組成「治療有效量」的本發明化合物的量取決於化合物、疾病狀態和其嚴重性、待治療患者的年齡等變化。治療有效量可由本領域普通技術人員常規測定。

在一些實施例中，治療效果是血管生成抑制。措辭「血管生成抑制」用於表示與未接觸抑制劑的血管相比根據本發明之化合物延遲血管生長的能力，例如接觸抑制劑的血管。在一些實施例中，血管生成是腫瘤血管生成，措辭「腫瘤血管生成」是指滲入或接觸諸如腫瘤的癌生長的血管增殖。在一些實施例中，血管生成是眼睛中異常血管形成。

在示例性實施例中，與未接觸的血管相比，血管生成延遲至少 25%；可選擇地至少 50%；可選擇地至少 75%；可

選擇地至少 90%；可選擇地至少 95%；及可選擇地至少 99%。可選擇地，血管生成被抑制 100%(即，血管尺寸或數目均未增加)。在一些實施例中，措辭「血管生成抑制」包括與未接觸的血管相比血管數目或尺寸退化。因此，抑制血管生成的根據本發明之化合物可包括誘導血管生長延緩、血管生長停滯、或者誘導血管生長的衰退。

因此，本發明提供在動物中用於抑制血管生成的方法，包括向需要這種治療的動物施用治療有效量的本發明之化合物或組合物。在一些實施例中，動物是哺乳動物，例如飼養的哺乳動物。在一些實施例中，動物是人。

在一些實施例中，治療的治療效果是眼科疾病、疾患或病症。措辭「眼科疾病、疾患或病症的治療」是指根據本發明之化合物治療以下疾病的能力：(a)由脈絡膜血管生成導致的疾病、疾患或病症，包括但不限於與年齡相關的黃斑變性；或者(b)糖尿病性視網膜病或視網膜水腫。在一些實施例中，措辭「眼科疾病、疾患或病症的治療」是指根據本發明之化合物治療滲出性和/或炎症性眼科疾病、疾患或病症；與受損腎血管滲透性和/或完整性相關的疾患；導致灶性出血與視網膜微血管破裂相關的疾患；眼後部疾病；視網膜疾病；或眼前部疾病；或者其他眼科疾病、疾患或病症的能力。

在一些實施例中，眼科疾病、疾患或病症包括但不限於與年齡相關的黃斑變性(ARMD)；滲出性黃斑變性(也稱為「濕」或新生血管與年齡相關的黃斑變性(濕-AMD))；黃

斑水腫；老化盤狀黃斑變性；囊樣黃斑水腫；眼瞼水腫；視網膜水腫；糖尿病性視網膜病；急性黃斑視神經視網膜病；中心性漿液性脈絡膜視網膜病變；脈絡膜視網膜病；脈絡膜新血管形成；新生血管性黃斑病變；新生血管性青光眼；阻塞性動脈和靜脈視網膜病(例如視網膜靜脈閉塞或視網膜動脈閉塞)；視網膜中央靜脈阻塞；彌散性血管內凝血病；視網膜分支靜脈閉塞；高血壓眼底改變；眼部缺血綜合征；視網膜小動脈瘤(Retinal Arterial Microaneurysms)；柯氏症(Coat's Disease)；旁中心凹毛細血管擴張症；半側性視網膜靜脈阻塞；視乳頭靜脈炎(Papillophlebitis)；視網膜中央動脈閉塞；視網膜分支動脈閉塞；頸動脈疾病(CAD)；霜樣樹枝狀視網膜血管炎(Frosted Branch Angitis)；鐮狀紅細胞視網膜病和其他血紅蛋白病；血管樣紋；由於諸如疾病(例如糖尿病黃斑水腫)的病因發生的黃斑水腫；眼睛損傷或眼睛手術；視網膜缺血或由損傷引起的退化；創傷或腫瘤；葡萄膜炎；虹膜炎；視網膜脈管炎；眼內炎；全眼球炎；轉移性眼炎；脈絡膜炎；視網膜色素上皮炎；結膜炎；睫狀體炎；鞏膜炎；鞏膜外層炎；視神經炎；球後視神經炎；角膜炎；眼瞼炎；滲出性視網膜脫離；角膜潰瘍；結膜潰瘍；慢性錢狀角膜炎(chronic nummular keratitis)；淺層點狀角膜炎；進行性蠹蝕性角膜潰瘍(progressive Mooren's ulcer)；由細菌或病毒感染或者由眼科手術導致的眼睛炎性疾病；由對眼睛的物理損傷導致的眼睛炎性疾病；及由眼睛炎性疾病

導致的症狀，包括瘙癢、閃光、水腫和潰瘍、紅斑、滲出性多形紅斑、結節性紅斑、環形紅斑、硬化病、皮膚炎、血管神經性水腫、喉水腫、聲門水腫、聲門下喉炎、支氣管炎、鼻炎、咽炎、鼻竇炎、喉炎或中耳炎。

在一些實施例中，眼科疾病、疾患或病症是(a)由脈絡膜血管生成導致的疾病、疾患或病症，括但不限於與年齡相關的黃斑變性；或者(b)糖尿病性視網膜病或視網膜水腫。

在一些實施例中，眼科疾病、疾患或病症包括但不限於與年齡相關的黃斑變性、糖尿病性視網膜病、視網膜水腫、視網膜靜脈閉塞、新生血管性青光眼、早熟性視網膜病、視網膜色素變性、葡萄膜炎、角膜新血管形成或增殖性玻璃體視網膜病變。

在一些實施例中，眼科疾病、疾患或病症是與年齡相關的黃斑變性、糖尿病性視網膜病或視網膜水腫。

因此，本發明提供在動物中用於治療眼科疾病、疾患或病症的方法，包括向需要該治療的動物施用治療有效量的本發明之化合物或組合物。在一些實施例中，動物是哺乳動物，例如飼養的哺乳動物。在一些實施例中，動物是人。

在一些實施例中，治療效果為視網膜新血管形成的抑制。措辭「視網膜新血管形成的抑制」是指根據本發明之化合物延緩諸如起源於視網膜靜脈的新生血管的眼睛中血管生長的能力，例如延緩起源於視網膜靜脈以及沿著視網膜的內(玻璃體內)表面的新生血管生長。

在示例性實施例中，與未接觸的血管的視網膜新血管形成相比，視網膜新血管形成延緩至少25%；可選擇地至少50%；可選擇地至少75%；可選擇地至少90%；可選擇地至少95%；及可選擇地，至少99%。可選擇地，抑制視網膜新血管形成100%(即，血管尺寸或數目不會增加)。在一些實施例中，措辭「視網膜新血管形成的抑制」包括與未接觸的血管相比血管的數目或尺寸的退化。因此，抑制視網膜新血管形成的根據本發明之化合物可誘導血管生長延緩、血管生長停滯；或誘導血管生長退化。

因此，本發明提供在動物中用於抑制視網膜新血管形成的方法，包括向需要這種治療的動物施用治療有效量的本發明之化合物或組合物。在一些實施例中，動物是哺乳動物，例如飼養的哺乳動物。在一些實施例中，動物是人。

在一些實施例中，治療效果為細胞增殖的抑制。措辭「細胞增殖的抑制」用於表示根據本發明之化合物延緩與抑制劑接觸的細胞生長的能力(如與未接觸的細胞相比)。細胞增殖的評估可通過使用Coulter細胞計數儀(Coulter, Miami, Fla.)或血細胞計數器計數接觸的和未接觸的細胞來進行。在細胞為實體生長(例如，實體瘤或器官)的情況下，可通過卡尺測定生長或比較接觸的細胞與未接觸的細胞生長尺寸來進行細胞增殖的該評估。

在示例性實施例中，與未接觸的細胞生長相比，與抑制劑接觸的細胞生長延緩至少25%；可選擇地至少50%；可選擇地至少75%；可選擇地至少90%；可選擇地至少

95%；及可選擇地，至少99%。可選擇地，抑制細胞增殖100%(即，接觸的細胞的數目不會增加)。在一些實施例中，措辭「細胞增殖的抑制」包括與未接觸的細胞相比，接觸的細胞數目或尺寸的降低。因此，在接觸的細胞中抑制細胞增殖的根據本發明之化合物可誘導接觸的細胞經歷生長延緩；經歷生長停滯；經歷程式化細胞細胞死亡(即，凋亡)；或者經歷壞死性細胞死亡。

在一些實施例中，接觸的細胞是贅生性細胞。術語「贅生性細胞」用於表示顯示異常細胞生長的細胞。在一些實施例中，贅生性細胞的異常細胞生長為增加的細胞生長。贅生性細胞可以為增生性細胞；顯示缺乏體外生長接觸抑制的細胞；能夠體內新陳代謝的良性腫瘤細胞；或能夠體內新陳代謝以及在切除後可復發的癌症細胞。術語「腫瘤發生」用於表示誘導導致贅瘤生長進展的細胞增殖。

在一些實施例中，接觸的細胞是動物。因此，本發明提供用於在動物中治療細胞增殖疾病或病症的方法，包括向需要這種治療的動物施用治療有效量的本發明之化合物或組合物。在一些實施例中，動物是哺乳動物，例如飼養的哺乳動物。在一些實施例中，動物是人。

術語「細胞增殖疾病或病症」是指特徵在於異常細胞生長的任何病症，例如異常增加的細胞增殖。受抑制和治療影響的這些細胞增殖疾病或病症的例子包括但不限於癌症。特定類型癌症的例子包括但不限於：乳腺癌、肺癌、結腸癌、直腸癌、膀胱癌、前列腺癌症、血癌和腎癌。在

一些實施例中，本發明提供用於在動物中抑制贅瘤細胞增殖的方法，包括向在其體內具有至少一種贅生性細胞存在的動物施用本發明之化合物或其組合物。

為了本發明如本文所採用的術語「患者」包括人和諸如哺乳動物的其他動物、及其他機體。因此，本發明之化合物、組合物和方法可應用於人類治療和獸類應用中。在一些實施例中，患者是哺乳動物，例如人。

如本文所使用的術語「使治療」、「治療」等包括在機體中治療疾病-症狀，以及包括以下至少一種：(i)預防疾病-症狀發生，特別是當該動物傾向於發生疾病-症狀，但尚未診斷已經有疾病-症狀；(ii)抑制疾病-症狀，即，部分或完全阻斷其進展；(iii)減輕疾病-症狀，即，導致疾病-症狀的症候減退；或者減輕疾病的症狀；及(iv)疾病-症狀的逆轉或減退，例如消除或治癒疾病。在本發明之一些實施例中，機體是動物，例如哺乳動物，例如靈長類動物，例如人。如本領域眾所周知，系統相對局部遞送的調節、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、施用時間、藥物相互作用、病症嚴重性等為必要的，並且可通過本領域普通技術人員使用常規實驗來確定。在一些實施例中，如本文所使用的術語「使治療」、「治療」等包括在機體中治療疾病-症狀以及包括以上(ii)、(iii)和(iv)的至少一者。

非眼科疾病、疾患或病症的施用可以通過任何方式，包括但不限於胃腸外、口服、舌下、經皮、局部、鼻內、氣管內、或直腸內。在一些實施例中，在醫院環境下，靜脈

注射施用本發明之化合物。在一些實施例中，施用可以通過口服途徑。

眼科疾病、疾患或病症的施用途徑的例子包括但不限於全身；眼周；眼球後；小管內；玻璃體內注射；局部(例如，滴眼劑)；結膜下注射；眼筋膜囊下(subtenon)；經鞏膜；前眼房；視網膜下；電穿孔；及緩釋植入。施用的其他途徑、其他注射部位或眼用情況的其他施用形式是熟諳技藝人士已知的或者由熟諳技藝人士可考慮到，並且旨在本發明之範圍內。

在本發明之一些實施例中，眼科疾病、疾患和病症的施用途徑方式包括局部；結膜下注射；玻璃體內注射；或其他全身眼用途徑；或者熟諳技藝人士已知的在眼睛手術後患者的其他方法。

在本發明之一些其他實施例中，眼科疾病、疾患和病症的施用方式包括局部；玻璃體內；經鞏膜；眼周；結膜；眼筋膜囊下；前眼房；視網膜下；結膜下；眼球後；或管內。

在本發明之一些實施例中，眼科疾病、疾患和病症的施用途徑包括局部施用(例如，滴眼劑)；全身施用(例如，口服或靜脈內)；結膜下注射；眼周注射；玻璃體內注射；及用於局部遞送的手術植入。

在本發明之一些實施例中，眼科疾病、疾患和病症的施用途徑包括玻璃體內注射；眼周注射；和用於局部遞送的緩釋植入。

在本發明之一些實施例中，眼內注射可以進入玻璃體內（玻璃體內的）；在結膜下（結膜下的）；在眼睛後（眼球後的）；進入鞏膜內；在眼筋膜囊下（眼筋膜囊下的）；或者可以為藥性持久方式（depot form）。

在本發明之一些實施例中，施用為局部，包括但不限於外用、玻璃體內、眶周、眼內、和對眼睛的其他局部施用；施用為眼睛和/或眼周組織和空間，包括但不限於通過遞送設備。

本發明之化合物形成鹽，這也在本發明之範圍內。

如本文所採用的術語「鹽」表示使用無機和/或有機酸和碱形成的酸性和/或鹼性鹽。此外，當本發明之化合物包含例如但不限於吡啶或咪唑的鹼性部分和例如但不限於羧酸的酸性部分時，可以形成兩性離子（「內鹽」），並且包括在如本文所使用的術語「鹽」內。藥學上可接受的（即，非毒性（具有最小或不是非期望毒性作用）、生理可接受的）鹽為優選的，儘管例如在分離或純化步驟中也可使用其他鹽，在製備中可採用其他鹽。例如通過使本發明之化合物與一定量（例如相當量）的酸或碱反應在介質（例如在其中鹽沉澱的一種介質或者在凍幹後的水性介質中）中可形成本發明化合物的鹽。

包含例如但不限於胺或、吡啶或咪唑環的鹼性部分的本發明之化合物可與各種有機和無機酸形成鹽。酸式加成鹽的例子包括乙酸鹽（例如使用乙酸或諸如三氟乙酸的三鹵代乙酸）；己二酸鹽；藻朊酸鹽；抗壞血酸鹽；天冬氨酸

鹽；苯甲酸鹽；苯磺酸鹽；硫酸氫鹽；硼酸鹽；丁酸鹽；檸檬酸鹽；樟腦酸鹽；樟腦磺酸鹽；環戊丙酸鹽；二葡萄糖酸鹽；十二烷基硫酸鹽；乙磺酸鹽；富馬酸鹽；古洛糖庚酸鹽；甘油磷酸鹽；半硫酸鹽；庚酸鹽；己酸鹽；鹽酸鹽；氫溴酸鹽；氫碘酸鹽；羥基乙磺酸鹽(例如，2-羥基乙磺酸鹽)；乳酸鹽；馬來酸鹽；甲磺酸鹽；荼磺酸鹽(例如，2-荼磺酸鹽)；煙酸鹽；硝酸鹽；草酸鹽；果膠酸鹽；過硫酸鹽；苯基丙酸鹽(例如，3-苯基丙酸鹽)；磷酸鹽；苦味酸鹽；新戊酸鹽；丙酸鹽；水楊酸鹽；琥珀酸鹽；硫酸鹽(例如使用硫酸形成的那些鹽)；磺酸鹽；酒石酸鹽；硫氰酸鹽；諸如對甲苯磺酸鹽的甲苯磺酸鹽；十一酸鹽等。

包含例如但不限於羧酸的酸性部分的本發明之化合物可與各種有機和無機域形成鹽。鹼式鹽的例子包括銨鹽；諸如鈉、鋰和鉀鹽的鹼金屬鹽；諸如鈣和鎂鹽的鹼土金屬鹽；使用諸如苺星青黴素、二環己基胺、海巴明(hydrabamine)(使用N,N-雙(去氫松香基)乙二胺形成)、N-甲基-D-葡萄糖胺、N-甲基-D-咪唑雙鹽胺、叔丁胺的有機域(例如，有機胺)形成的鹽；及使用諸如精氨酸、賴氨酸的氨基酸形成的鹽等。使用諸如低級烷基鹵化物(例如甲基、乙基、丙基和丁基鹵化物、溴化物和碘化物)、二烷基硫酸鹽(例如二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸鹽)、長鏈鹵化物(例如癸基、十二烷基、十四烷基、和十八烷基氯化物、溴化物和碘化物)、芳烷基鹵化物(例如苯

甲基和苯乙基溴化物)、及其他試劑可將含有鹼性氮的基團季銨化。

如本文所使用，術語「藥學上可接受的鹽」是指保持上述指定化合物期望生物活性以及具有最小或無非期望毒性作用的鹽。這些鹽的例子包括但不限於：使用無機酸(例如，鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、硝酸等)形成的鹽；及使用諸如乙酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、蘋果酸、抗壞血酸、苯甲酸、單寧酸、棕櫚酸、褐藻酸、聚谷氨酸、茶磺酸、茶二磺酸、甲磺酸、p-甲苯磺酸和聚半乳糖醛酸的有機酸形成的鹽。其他鹽包括熟諳技藝人士已知的藥學上可接受的季鹽，其特別地包括式--NR⁺Z⁻的季銨鹽，其中R是氫、烷基、或苯甲基，以及Z是平衡離子，包括氯離子、溴離子、碘離子、--O-烷基、甲苯磺酸根、甲磺酸根、磺酸根、磷酸根、或羧酸根(例如苯甲酸根、琥珀酸根、乙酸根、羥乙酸根、馬來酸根、蘋果酸根、檸檬酸根、酒石酸根、抗壞血酸根、苯甲酸根、肉桂酸根、扁桃酸根(mandeloate))、benzyloate、和二苯基乙酸根)。

本發明之另一方面提供包括根據本發明之化合物的組合物。例如，在本發明之一些實施例中，組合物包含存在於至少約30%對映體或非對映體過量的化合物、根據本發明之化合物的N-氧化物、水合物、溶劑化物、藥學上可接受的鹽、複合物或前藥。在本發明之一些實施例中，化合物、N-氧化物、水合物、溶劑化物、藥學上可接受的鹽、複合物、或前藥存在於至少約50%、至少約80%、或甚至

至少約90%對映體或非對映體過量中。在本發明之一些實施例中，化合物、N-氧化物、水合物、溶劑化物、藥學上可接受的鹽、複合物、或前藥存在於至少約95%，可選擇地至少約98%和可選擇地至少約99%的對映體或非對映體過量中。在本發明之其他實施例中，化合物、N-氧化物、水合物、溶劑化物、藥學上可接受的鹽、複合物、或前藥作為基本上外消旋混合物存在。

本發明之一些化合物可具有手性中心和/或幾何異構體中心(E-和Z-異構體)，以及應當理解本發明涵蓋所有這些光學、對映、非對映和幾何異構體。本發明也包括本文所公開化合物的所有互變異構形式。在本發明之化合物包括手性中心處，本發明涵蓋這些化合物的對映和/或非對映純異構體；這些化合物的對映和/或非對映濃縮的混合物；及這些化合物的外消旋和呈比例混合物。例如，組合物可包括以至少約30%非對映體或對映體過量的式(I)化合物的對映體或非對映體的混合物。在本發明之一些實施例中，化合物存在於至少約50%對映體或非對映體過量；至少約80%對映體或非對映體過量；或甚至至少約90%對映體或非對映體過量。在本發明之一些實施例中，化合物存在於至少約95%、可選擇地至少約98%對映體或非對映體過量；及可選擇地至少約99%對映體或非對映體過量。

本發明之手性中心可具有S或R結構。通過諸如分步結晶、分離或非對映衍生物的結晶、或者通過手性柱層析法分離的物理方法可解析消旋體。通過任何合適的方法可從

手性前體/中間體或從外消旋物開始獲得單個光學異構體，包括但不限於例如在結晶後使用任選活性酸來形成鹽的常規方法。

本發明還包括本發明化合物之前藥。術語「前藥」旨在表示共價鍵合至載體的化合物，當將前藥施用至哺乳動物受試者時，其前藥能夠釋放活性成分。活性成分的釋放發生在體內。通過熟諳技藝人士已知的技術可製備前藥。這些技術通常在給定化合物中改性合適的官能團。然而，通過常規操作或體內過程，這些改性的官能團再生出原始官能團。本發明化合物之前藥包括其中羥基、氨基、羧基、或類似基團被改性的化合物。前藥的例子包括但不限於酯(例如，乙酸酯、甲酸酯、和苯甲酸酯衍生物)；氨基甲酸酯(例如，本發明化合物中羥基或氨基官能團的N,N-二甲基氨基羰基)；鹽胺(例如，三氟乙鹽基氨基、乙鹽基氨基等)等。

可將本發明之化合物施用例如為體內可水解酯或體內可水解鹽胺的形式、或者作為其前藥。包含羧基或羥基的本發明化合物的體內可水解酯為例如藥學上可接受的酯，其在人或動物體內水解以產生母體酸或醇。合適的藥學上可接受的羧基酯包括C₁-C₆烷氧基甲酯(例如，甲氧基甲基)；C₁-C₆烷鹽基氧基甲酯(例如，特戊鹽基氧基甲基)；酞基酯；C₃-C₈環烷氧基羰基氧基-C₁-C₆烷基酯(例如，1-環己基羰基氧基乙基)；1,3-間二氧雜環戊烯-2-酮基甲酯(例如，5-甲基-1,3-間二氧雜環戊烯-2-酮基甲基)；及C₁-C₆烷

氧基羰基氧基乙酯(例如, 1-甲氧基羰基氧基乙基)以及可以在本發明之化合物中任何合適的羰基下形成。

包含羥基的本發明之化合物的體內可水解酯包括諸如磷酸酯的無機酯和 α -醯氧基烷基醚以及相關的化合物, 其是酯分解的體內水解的結果以得到母體羥基。 α -醯氧基烷基醚的例子包括乙醯氧基甲氧基和2,2-二甲基丙醯氧基-甲氧基。形成羥基的體內可水解酯的選擇包括烷醯基、苯甲醯基、苯乙醯基和取代的苯甲醯基和苯乙醯基、烷氧基羰基(以得到碳酸酯)、二烷基氨基甲醯基和*N*-(*N,N*-二烷基氨基乙基)-*N*-烷基氨基甲醯基(以得到氨基甲酸酯)、*N,N*-二烷基氨基乙醯基和羧基乙醯基。在苯甲醯基上取代基的例子包括通過亞甲基從環氮原子連接苯甲醯環的3-或4-位置的嗎啉代和呱嗪。包含羧基的本發明化合物的體內可水解醯胺的合適選擇是例如*N*- C_1 - C_6 烷基或*N,N*-二- C_1 - C_6 烷基醯胺; 例如*N*-甲基、*N*-乙基、*N*-丙基、*N,N*-二甲基、*N*-乙基-*N*-甲基或*N,N*-二乙基醯胺。

一旦施用至受試者, 前藥通過代謝或化學過程經過化學轉化以產生本發明之化合物。

本發明也系有關於本發明化合物的溶劑化物和水合物。術語「溶劑化物」是指化合物與一種或多種溶劑分子的化學計量或非化學計量的分子絡合物。化合物或化合物部分以及溶劑的分子絡合物可以通過諸如靜電力、範德華力、或氫鍵的非鍵分子內力來穩定。有機化學的熟諳技藝人士理解, 許多有機化合物可與他們獲得的、製備的或合成的

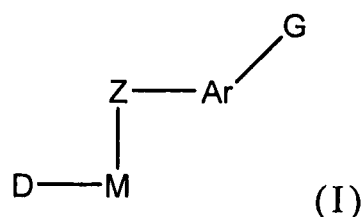
溶劑形成這些絡合物，或者將其從其中沉澱或結晶。術語「水合物」是指一種或多種溶劑分子為水的絡合物，以及包括單水合物、半水合物、二水合物、六水合物等。辭彙「溶劑化物」和「水合物」的意思是熟諳技藝人士眾所周知的。製備溶劑化物的技術是本領域非常完善的(例如，參見 Brittain, Polymorphism in Pharmaceutical solids. Marcel Dekker, New York, 1999; Hilfiker, Polymorphism in the Pharmaceutical Industry, Wiley, Weinheim, Germany, 2006)。

在該方面之一些實施例中，溶劑是無機溶劑(例如，水)。在該方面之一些實施例中，溶劑是有機溶劑(例如但不限於醇，例如但不限於甲醇、乙醇、異丙醇等；乙酸；酮；酯等)。在某些實施例中，溶劑是藥物領域通常使用的、已知對這些溶劑化物待施用的接收體無害(例如，水、乙醇等)以及在優選的實施例中，這些溶劑不會干擾溶質的生物活性。

通過本說明書，指出一種或多種化學替代品的實施方案。也涵蓋各種實施方案的組合。例如，本發明描述在化合物中D的一些實施方案以及描述基團G的一些實施方案。因此，例如，其中D如所描述的例子以及其中基團G如所描述的例子化合物也涵蓋在本發明的範圍內。

化合物

根據一方面，本發明系有關於具有式(I)之化合物：



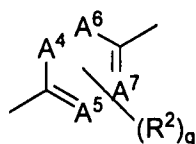
包括N-氧化物、水合物、溶劑化物、互變體、藥學上可接受的鹽、前藥及其複合物、及外消旋和呈比例混合物、非對映體及其對映體，其中，

D選自芳香、雜芳香、環烷基或雜環體系、 C_1 - C_6 烷基-雜環基- $\text{C}(\text{O})$ -、 C_1 - C_6 烷基-雜環基- C_1 - C_6 烷基- $\text{N}(\text{R}^6)$ - $\text{C}(\text{O})$ -、 $(\text{R}^6)(\text{R}^6)\text{N}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -雜環基- $\text{C}(\text{O})$ -、雜環基- $\text{C}(\text{O})$ -、 PivO -雜環基- $\text{C}(\text{O})$ -、 C_1 - C_6 烷基- $\text{O}-\text{C}(\text{O})$ -雜環基- $\text{C}(\text{O})$ -、 C_1 - C_6 烷基- $\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^6)$ -雜環基- $\text{C}(\text{O})$ -、 $(\text{C}_1$ - C_6 烷基) $(\text{Boc})\text{N}$ -雜環基- $\text{C}(\text{O})$ -、 HO -雜環基- $\text{C}(\text{O})$ -、 $\text{HO}-\text{C}(\text{O})$ -雜環基- $\text{C}(\text{O})$ -、 C_1 - C_6 烷基- $\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -雜環基- $\text{C}(\text{O})$ -、 $(\text{R}^6)(\text{R}^6)\text{N}-\text{C}_1$ - C_6 烷基- $\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(\text{O})$ -雜環基- $\text{C}(\text{O})$ -、 C_1 - C_6 烷基-雜環基- $\text{C}(\text{O})$ -雜環基- $\text{C}(\text{O})$ -和 $(\text{R}^6)(\text{R}^6)\text{N}$ -雜環基- $\text{C}(\text{O})$ -，其中該芳香基、雜芳香基、環烷基和雜環基各自被1或多個獨立選擇的 R^{38} 任選取代；

M是一任選取代的稠合雜環部分；

Z選自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$ 、和 $-\text{NR}^5-$ ，其中 R^5 選自H、任選取代的 C_1 - C_5 烷基、任選取代的 $(\text{C}_1$ - $\text{C}_5)$ 鹼基、和 C_1 - C_6 烷基- $\text{O}-\text{C}(\text{O})$ ，其中 C_1 - C_6 烷基可被任選取代；

Ar是一式C之基團，



C

其中，

A^4 、 A^5 、 A^6 和 A^7 獨立地選自N和-CH-，條件是 A^4 、 A^5 、 A^6 和 A^7 至多兩個可以為N，

其中Ar被 R^2 任選取代；

G是一基團B-L-T，其中

B選自共價鍵、 $-N(R^{13})-$ 、 $-N(SO_2R^{13})-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_{0-2}$ 、和 $-C(=O)-$ ；

L選自共價鍵、 $-C(=S)N(R^{13})-$ 、 $-C(=NR^{14})N(R^{13})-$ 、 $-SO_2N(R^{13})-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})-$ 、 $-C(=O)C_{1-2}$ 烷基- $N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})C_{1-2}$ 烷基- $C(=O)-$ 、 $-C(=O)C_{0-1}$ 烷基- $C(=O)N(R^{13})-$ 、 $-C_{0-4}$ 亞烷基、 $-C(=O)C_{0-1}$ 烷基- $C(=O)OR^3-$ 、 $-C(=NR^{14})-C_{0-1}$ 烷基- $C(=O)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)C_{0-1}$ 烷基- $C(=O)-$ 、及包含一至三個包括至少一個氮的環形雜原子之任選取代的四至六元雜環基，其中該烷基和亞烷基可被任選取代；及

T選自-H、 $-R^{13}$ 、 $-C_{0-4}$ 烷基、 $-C_{0-4}$ 烷基-Q、 $-O-C_{0-4}$ 烷基-Q、 $-C_{0-4}$ 烷基-O-Q、 $-N(R^{13})C_{0-4}$ 烷基-Q、 $-SO_2C_{0-4}$ 烷基-Q、 $-C(=O)C_{0-4}$ 烷基-Q、 $-C_{0-4}$ 烷基- $N(R^{13})Q$ 、和 $-C(=O)N(R^{13})-C_{0-4}$ 烷基-Q，其中各 C_{0-4} 烷基可被任選取代；

其中

R^{38} 選自 $R^{37b}O-C_1-C_6$ 烷基 -C(O)-雜環基 -CH₂-、 $R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_{i1}$ -雜環基 -CH₂-、雜環基 -CH₂-、 $R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_j-C(O)O-(CH_2)_{i1}-C(O)$ -雜環基 -CH₂-、 $R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_{i1}-N(R^{201})$ -雜環基 -CH₂-、 $R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_{i1}-O$ -芳基 -NHCH₂-、 $R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_j-C(O)O-(CH_2)_{i1}-C(O)$ -雜環基 -N(R²⁰¹)CH₂-、 $R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_{i1}-C(O)$ -雜環基 -CH₂-、 $R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_{i1}-OC(O)$ -雜環基 -CH₂-、 $R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_{i1}-NHC(O)$ -雜環基 -CH₂-、 $R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_{i1}-N(R^{200})C(O)$ -雜環基 -CH₂-、 $R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_{i1}-O$ -雜環基 -CH₂-、 $R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_j-C(O)O-(CH_2)_{i1}$ -雜環基 -N(R²⁰¹)CH₂-；

R^6 各自獨立地為 H 或 C_1-C_6 烷基；

R^{37} 選自 H、 C_1-C_6 烷基、和 C_3-C_{10} 環烷基；

R^{37b} 選自 $(HO)_2P(=O)-$ 、 $R^{201}HNCH(R^{200})C(O)NHCH(R^{200})C(O)-$ 、 $R^{201}NHCH(R^{200})C(O)-$ 、 $R^{201}CH(R^{200})CH(R^{200})C(O)-$ 、 $R^{201}HNCH(R^{200})C(O)NHCH(R^{200})C(O)-$ 以及為 HO-SO₂-；

j 是範圍為 0 至 4、可選擇地為 0 至 2 的整數；

i 是 2 或 3；

x 是範圍為 0 至 6、可選擇地為 2 或 3 的整數；

$i1$ 是 2 或 3；

R^{200} 選自 H、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -環烷基、芳基 -(C_1-C_6 -烷

基)-、 OR^{201} 、 NHR^{201} 、和 SR^{201} ；其中前述 R^{200} 基團之該烷基、芳基和環烷基部分可被任選取代；

R^{201} 選自 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基、芳基、芳基- $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ -、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})\text{C}(\text{O})$ 、芳基- $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})\text{C}(\text{O})$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})\text{OC}(\text{O})$ 、芳基- $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})\text{C}(\text{O})$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})\text{NHC}(\text{O})$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{SO}_2-$ ，其中前述 R^{201} 基團之該烷基、和芳基部分可被任選取代；

R^2 在每一情況下獨立地選自 $-\text{H}$ 、鹵素、三鹵甲基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^3\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{CO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基硫代、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n$ 芳基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n$ 雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_{0-5}$ (芳基)、 $-(\text{CH}_2)_{0-5}$ (雜芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-T}^2$ ，其中 T^2 選自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{OEt}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHMe}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、 $-\text{NHEt}$ 、和 $-\text{NEt}_2$ ，以及其中該芳基、雜芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、和 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基可被任選取代；及

q 是從0至4的整數；

n 是範圍為0至4的整數；

R^3 各自獨立地選自 $-\text{H}$ 和 R^4 ；

R^4 選自 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、芳基、低級芳基烷基、雜環基、和低級雜環基-烷基，其各自被任選取代，或者

R^3 和 R^4 與它們所附接的共同的氮一起形成任選取代的五至

七元雜環基，該任選取代的五至七元雜環基任選包含選自 N、O、S、和 P 的至少一個另外的環形雜原子；

R^{13} 選自 -H、-CN、-NO₂、-NH₂、-OR³、-NR³R⁴、-S(O)₀₋₂R³、-S(O)₂NR³R³、-C(O)OR³、-C(O)NR³R³、-N(R³)SO₂R³、-N(R³)C(O)R³、-N(R³)CO₂R³、-C(O)R³、-C(O)SR³、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 烷基硫代、-O(CH₂)_{n5} 芳基、-O(CH₂)_{n5} 雜芳基、-(CH₂)_{n5}(芳基)、-(CH₂)_{n5}(雜芳基)、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、-CH₂(CH₂)₀₋₄-T²、任選取代的 C₁₋₄ 烷基羰基、和飽和的或未飽和的三至七元羰基或雜環基，其中 T² 選自 -OH、-OMe、-OEt、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、-NHEt 和 -NEt₂，以及其中該芳基、雜芳基、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、和 C₂-C₆ 炔基可被任選取代；

兩個 R^{13} 連同它們所附接的一個或多個原子可結合以形成被一至四個 R^{60} 任選取代的雜脂環，其中該雜脂環可具有至多四個環形雜原子，以及該雜脂環可具有稠合至其的芳基或雜芳基，在這種情況下，該芳基或雜芳基被另外一至四個 R^{60} 任選取代；

n₅ 是一範圍為 0 至 6 的整數；

R^{60} 選自 -H、鹵素、三鹵甲基、-CN、-NO₂、-NH₂、-OR³、-NR³R⁴、-S(O)₀₋₂R³、-SO₂NR³R³、-CO₂R³、-C(O)NR³R³、-N(R³)SO₂R³、-N(R³)C(O)R³、-N(R³)CO₂R³、-C(O)R³、任選取代的 (C₁-C₆) 烷基、任選取代的芳基、任選取代的雜芳基烷基和任選取代的芳基烷基；

當附接非-芳香碳時，兩個 R^{60} 可以被氧代；

R^{14} 選自 -H、-NO₂、-NH₂、-N(R³)R⁴、-CN、-OR³、任選取代的(C₁-C₆)烷基、任選取代的雜脂環基-烷基、任選取代的芳基、任選取代的芳基烷基、及任選取代的雜脂環；

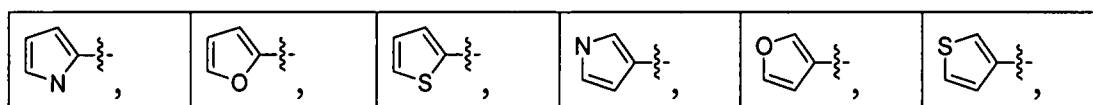
Q是被零、一或多個 R^{20} 任選取代的三至十元環體系；

R^{20} 選自 -H、鹵素、三鹵甲基、-CN、-NO₂、-NH₂、-OR³、-OCF₃、-NR³R⁴、-S(O)₀₋₂R³、-S(O)₂NR³R³、-C(O)OR³、-C(O)NR³R³、-N(R³)SO₂R³、-N(R³)C(O)R³、-N(R³)C(O)OR³、-C(O)R³、-C(O)SR³、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷基硫代、-O(CH₂)_{n6}芳基、-O(CH₂)_{n6}雜芳基、-(CH₂)_{n6}(芳基)、-(CH₂)_{n6}(雜芳基)、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、-CH₂(CH₂)₀₋₄-T²、任選取代的C₁₋₄烷基羰基、C₁₋₄烷氧基、被經C₁₋₄烷氧基任選取代的C₁₋₄烷基任選取代的氨基、-(CH₂)_{n6}P(=O)(C₁-C₆烷基)₂、飽和的或未飽和的三至七元羰基或雜環基、-SiMe₃和-SbF₅；及

n6是一範圍為0至6的整數。

在第一方面的一些實施方案中，該化合物具有式(I)，其中D是各自被1或多個 R^{38} 取代的-芳基或-雜芳基。

在第一方面的一些實施方案中，該化合物具有式(I)，其中D選自：



其中該基團之成員被1或多個R³⁸取代。

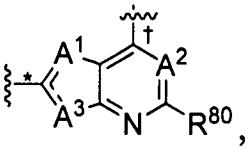
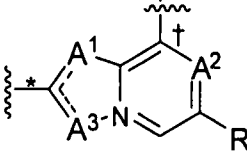
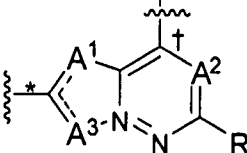
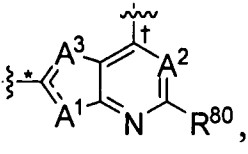
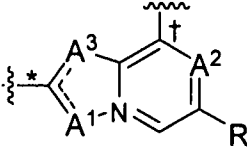
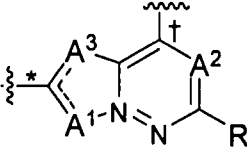
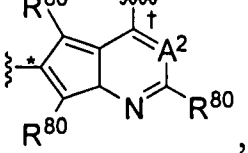
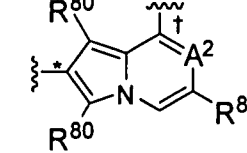
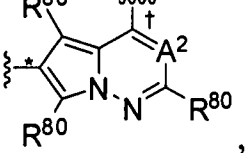
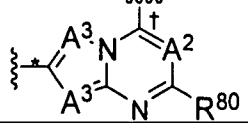
在第一方面的一些實施方案中，該化合物具有式(I)，其中D選自：

及			

其中該基團的成員被1或多個R³⁸取代。

在第一方面的一些實施方案中，該化合物具有式(I)，其中D選自三嗪基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、和被一個R³⁸取代的苯基，其中當D是咪唑基時，該咪唑基進一步被一個C₁-C₆烷基任選取代。在第一方面的一些實施方案中，該化合物具有式(I)，其中D是被一個R³⁸取代的苯基或吡啶。

在第一方面的一些實施方案中，該化合物具有式(I)，其中M是選自下列的結構：

其中

*表示附接至D的點；

†表示附接至Z的點；

A¹選自CH、-O-、-S-、-N(H)-、-N(C₁-C₆烷基)-、-N-(Y-芳基)-、-N-OMe、-NCH₂OMe、和N-Bn；

Y是鍵或-(C(R^x)(H))_t-，其中t是從1至6的整數；及

R^x在每一情況下獨立地選自H和C₁-C₆烷基，其中C₁-C₆烷基可被任選取代；

A²選自N和CR，其中R選自-H、鹵素、-CN、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、-COOH、和-C(O)O烷基，其中C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、和-C(O)O烷基可被任選取代；

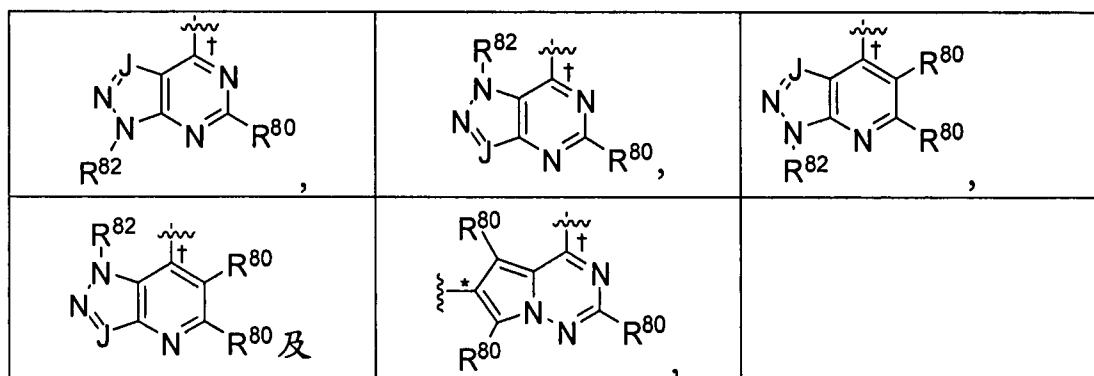
A³各自獨立地選自CH和N；

R^{80} 各自獨立地選自 H、鹵素、 NO_2 、氰基、 OR^{83} 、 $N(R^{83})_2$ 、 CO_2R^{83} 、 $C(O)N(R^{83})_2$ 、 SO_2R^{83} 、 $SO_2N(R^{83})_2$ 、 $NR^{83}SO_2R^{83}$ 、 $NR^{83}C(O)R^{83}$ 、 $NR^{83}CO_2R^{83}$ 、 $-CO(CH_2)_1R^{83}$ 、 $-CONH(CH_2)_1R^{83}$ 、烷基氨基烷基、烷基氨基炔基、 C_1-C_6 烷基、取代的 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_7 環烷基、取代的 C_3-C_7 環烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、羥基烷基、芳基、取代的芳基、雜芳基、取代的雜芳基、芳基烷基、取代的芳基烷基、雜環烷基、和取代的雜環烷基；及

R^{83} 各自獨立地選自 H、烷基、取代的烷基、環烷基、取代的環烷基、芳基、取代的芳基、芳基烷基、取代的芳基烷基、雜芳基、取代的雜芳基、雜環烷基、和取代的雜環烷基；或者

兩個 R^{83} 連同它們所附接的 N 原子一起形成雜環。

在第一方面之一些實施例中，化合物具有式 (I)，其中 M 是選自下列的結構：



其中

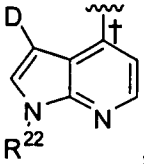
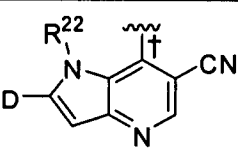
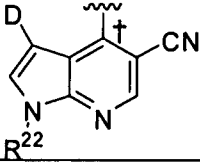
J 是 CR^{80} 或 N；

R^{82} 選自 H、 C_1-C_6 烷基或取代的 C_1-C_6 烷基、 $-Y-(芳基)$ 、 $-Y-$

(雜芳基)、-烷氧基、和-CH₂OMe；

其中*、†、R⁸⁰和Y如上定義。

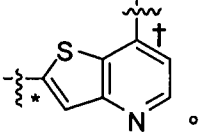
在第一方面之一些實施例中，化合物具有式(I)，其中M是選自下列的結構：

		 及
		

其中

†如上所定義，及

R^{22} 選自 -H、-C₁-C₆烷基、-Y-芳基、烷氧基、-CH₂-O-Me、
和 -Bn。

在第一方面的一些實施方案中，該化合物具有式(I)，其
中 M 是 。

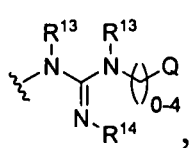
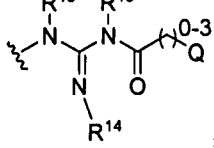
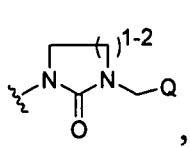
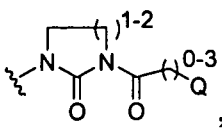
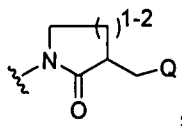
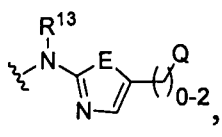
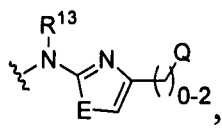
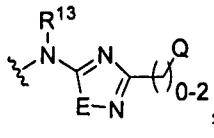
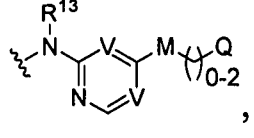
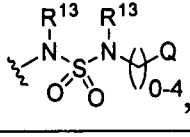
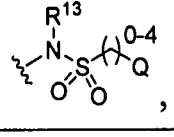
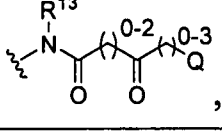
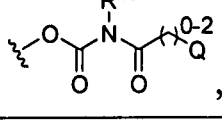
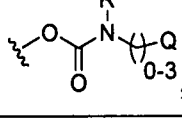
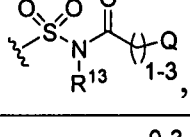
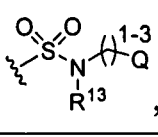
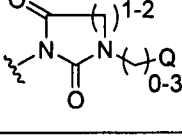
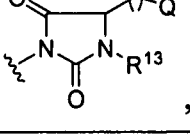
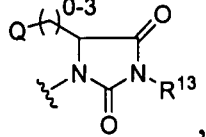
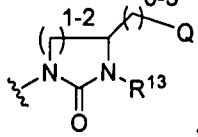
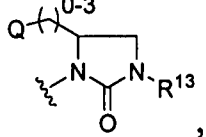
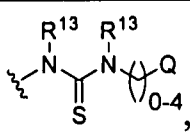
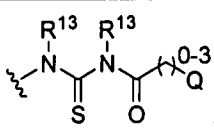
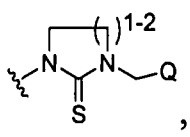
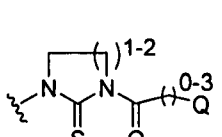
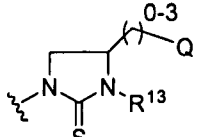
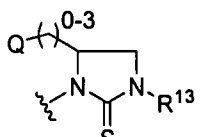
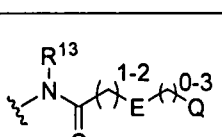
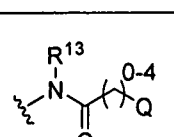
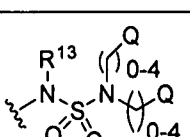
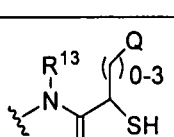
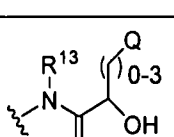
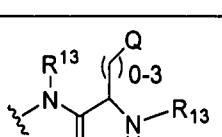
在第一方面的一些實施方案中，該化合物具有式(I)，其
中 Z 是 O。

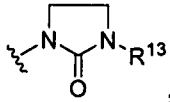
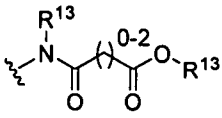
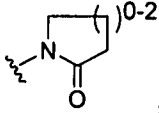
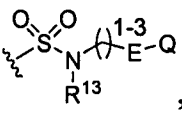
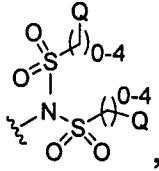
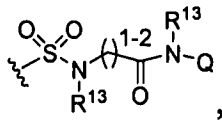
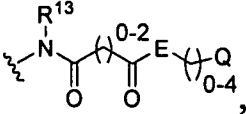
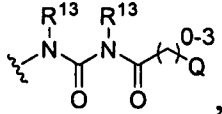
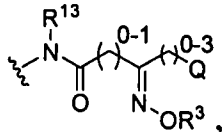
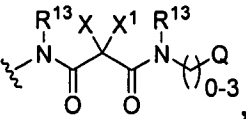
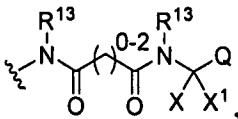
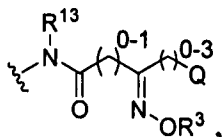
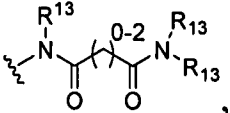
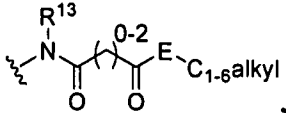
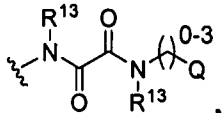
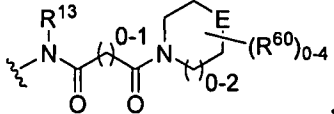
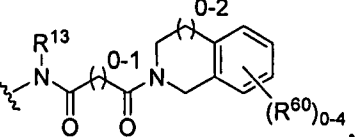
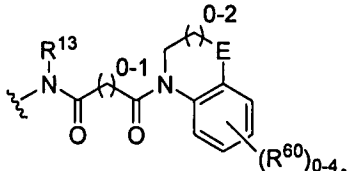
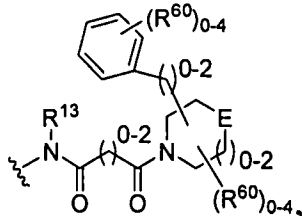
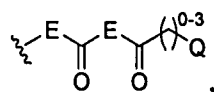
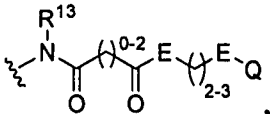
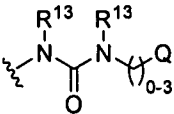
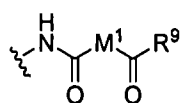
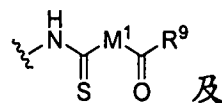
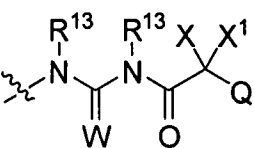
在第一方面的一些實施方案中，該化合物具有式(I)，其
中 Ar 選自 苯基、吡嗪、噻嗪、嘧啶和吡啶，其中該苯基、
吡嗪、噻嗪、嘧啶和吡啶各自被零個至四個 R^2 任選取代。

在第一方面的一些實施方案中，化合物具有式(I)，其中
Ar 是被零至四個 R^2 任選取代的苯基。

在第一方面的一些實施方案中，該化合物具有式(I)，其
中 Ar 是被零至四個鹵素取代的苯基。

在第一方面的一些實施方案中，該化合物具有式(I)，其
中 G 選自

其中 R¹³、R¹⁴、Q、R³和 R⁴如上所定義；

W是 S、O或 NH；

任意亞甲基可獨立地被 R²⁵任選取代，其中

R²⁵選自 鹵素、三鹵甲基、-CN、-NO₂、-NH₂、-OR³、

$-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^3$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^3$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{CO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、
 任選取代的芳基、任選取代的芳基烷基、任選取代的
 雜芳基烷基、和任選取代的($\text{C}_1\text{-C}_6$)烷基，

兩個 R^{25} 連同它們所附接的一個或多個碳原可結合以形成
 三至七元脂環或雜脂環，及

兩個 R^{25} 可以在單個碳上被氧代；

R^9 選自在其上一個或多個氫原子被 $-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{T}^1\text{-R}^{15}$ 、或
 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{18})(\text{R}^{19})$ 部分任選取代的 C_{1-6} 烷基；及
 被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素原子、硝基、三氟甲
 基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、氰基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基
 硫代、苯氧基、乙醯基、或飽和的或不飽和的五至六
 元雜環基環任選取代的飽和的或不飽和的三至八元碳
 環或雜環基，其中，當三至八元碳環或雜環基被兩個
 C_{1-6} 烷基取代時，則兩個烷基可結合至一起以形成亞
 烷基鏈；或者三至八元碳環或雜環基可以為與另一飽
 和的或不飽和的三至八元碳環或雜環基稠合的二環
 基，

其中

T^1 選自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、和 $-\text{NH}-$ ；

R^{21} 表示飽和的或不飽和的三至八元碳環或雜環基；

可以為相同或不同的 R^{15} 、 R^{16} 、和 R^{17} 表示 C_{1-6} 烷基或飽和
 的或不飽和的三至八元碳環或雜環基；其中通過
 R^{21} 、 R^{15} 、 R^{16} 、和 R^{17} 表示的三至八元碳環或雜環基

被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素原子、硝基、三氟甲基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、氰基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基硫代、苯氧基、乙醯基、或飽和的或不飽和的五至六元雜環基環任選取代，以及其中當三至八元碳環或雜環基被兩個 C_{1-6} 烷基取代時，兩個烷基可結合至一起以形成亞烷基鏈；以及其中三至八元碳環或雜環基可以為與另一飽和的或不飽和的三至八元碳環或雜環基稠合的二環基；以及

可以為相同或不同的 R^{18} 和 R^{19} 表示：(1) 氫原子；(2) 被 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基硫代、或飽和的或不飽和的三至八元碳環或雜環基任選取代的 C_{1-6} 烷基，其中三至八元碳環或雜環基被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素原子、硝基、三氟甲基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、氰基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基硫代、苯氧基、乙醯基、或飽和的或不飽和的五至六元雜環基環任選取代，以及其中當三至八元碳環或雜環基被兩個 C_{1-6} 烷基取代時，兩個烷基可結合至一起以形成亞烷基鏈、或者三至八元碳環或雜環基可以為與另一飽和的或不飽和的三至八元碳環或雜環基稠合的二環基；或者(3) 飽和的或不飽和的三至八元碳環或雜環基，其被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素原子、硝基、三氟甲基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、氰基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基硫代、苯氧基、乙醯基、或飽和的或不飽和的五至六元雜環基環任選取代，以及其中，當三至八元碳環或雜環基被兩個 C_{1-6}

烷基取代時，兩個烷基可結合至一起以形成亞烷基鏈；或者三至八元碳環或雜環基可以為與另一飽和的或不飽和的三至八元碳環或雜環基稠合的二環基；

X和X¹各自獨立地選自-H、鹵素、氰基、硝基、C₁-C₆烷基；或者

X和X¹連同它們所附接的原子一起形成C₃-C₄環烷基；

E選自-O-、-N(R¹³)-、-CH₂-、和-S(O)₀₋₂-；

M選自-O-、-N(R¹³)-、-CH₂-、和-C(=O)N(R¹³)；

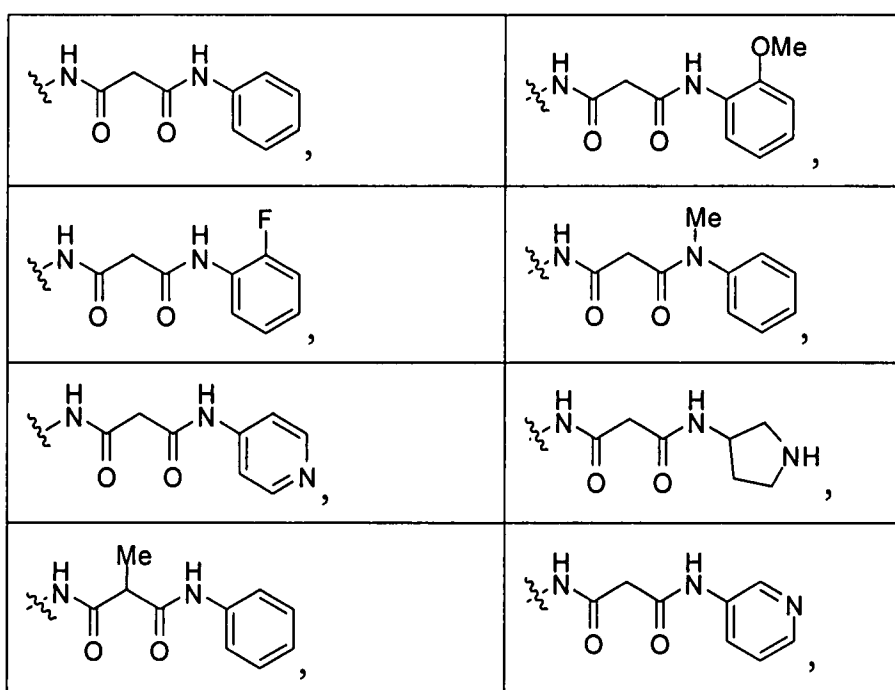
M¹表示-C(R²⁶)(R²⁷)-，其中

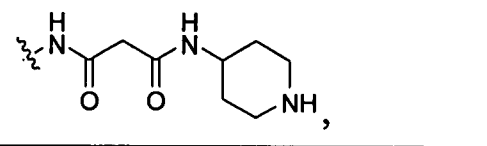
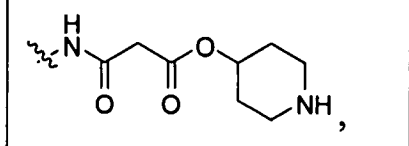
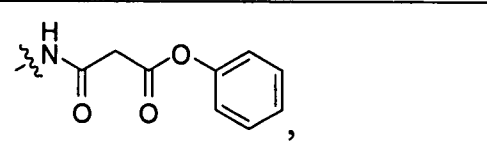
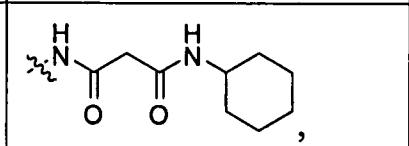
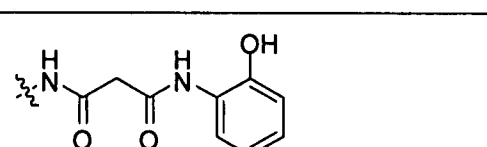
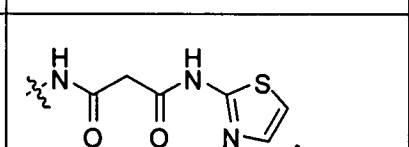
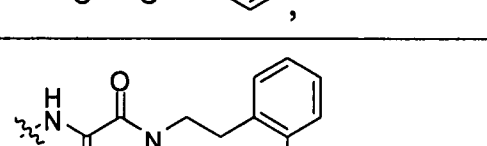
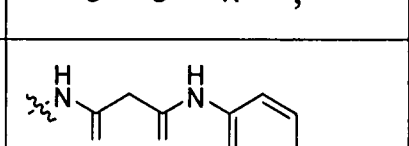
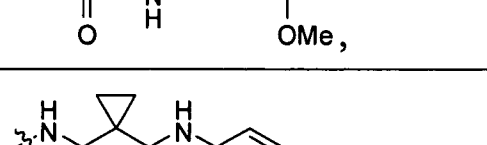
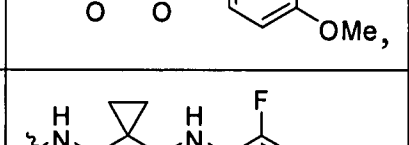
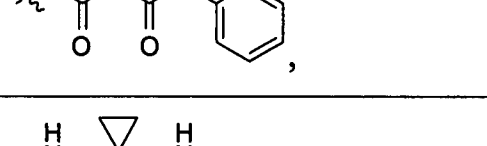
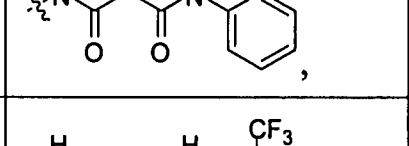
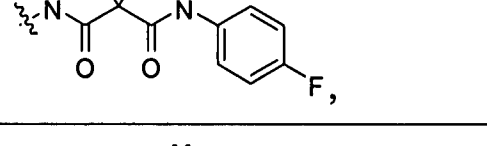
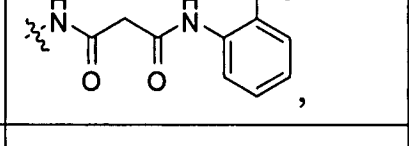
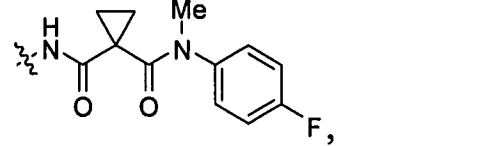
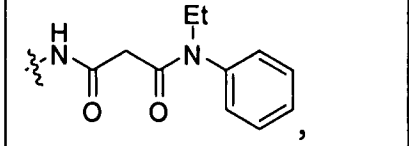
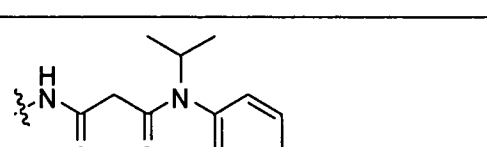
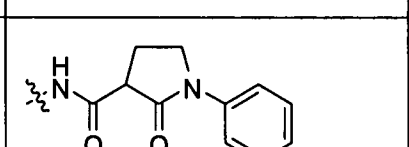
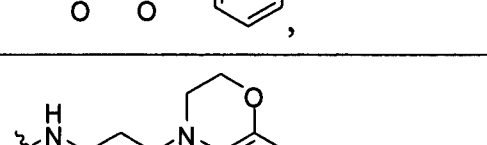
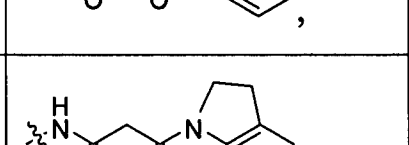
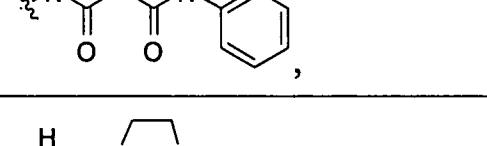
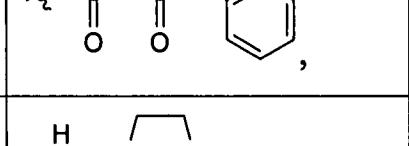
R²⁶和R²⁷獨立地選自氫原子、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、和-N(R¹²)，其中

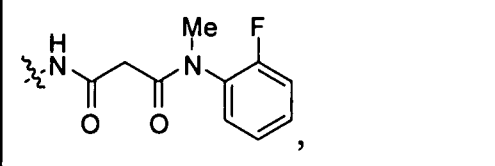
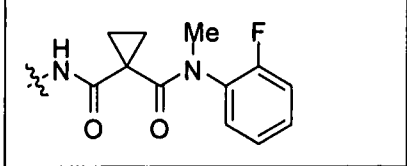
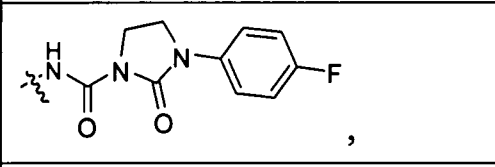
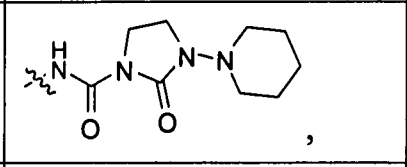
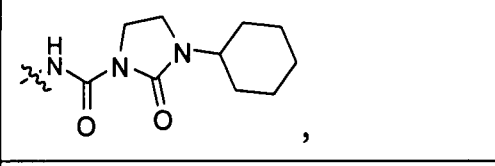
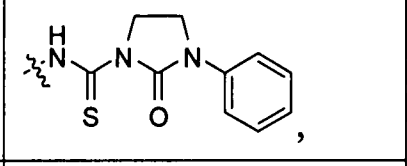
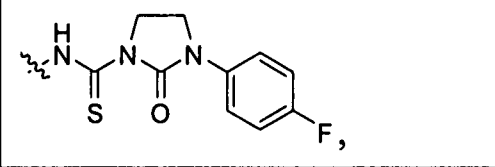
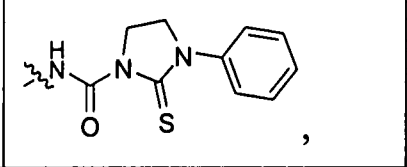
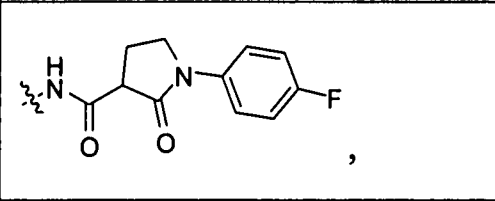
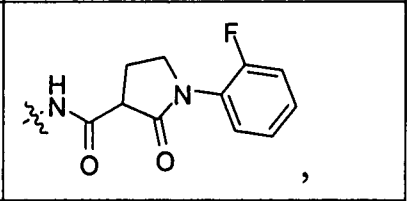
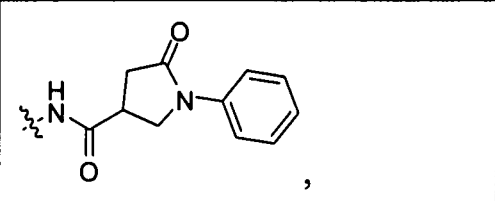
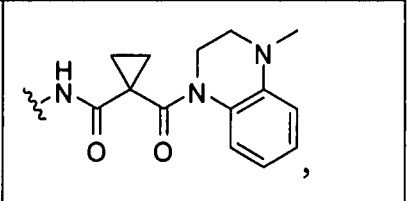
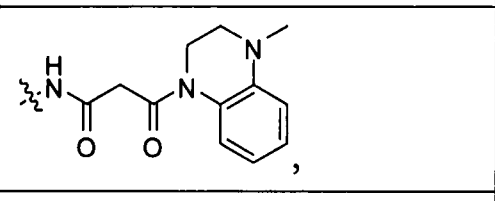
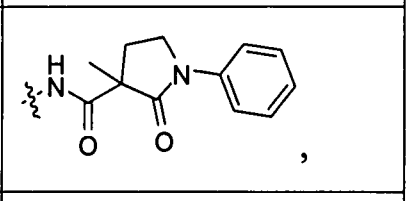
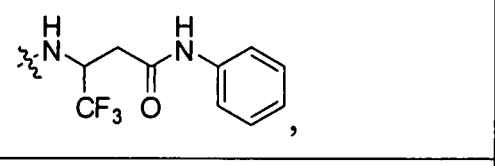
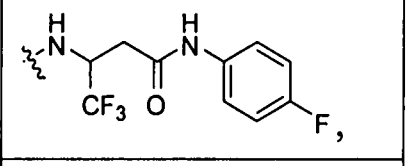
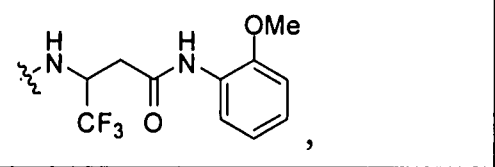
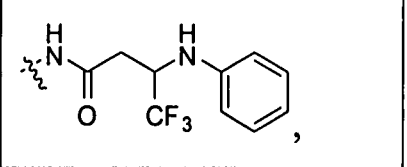
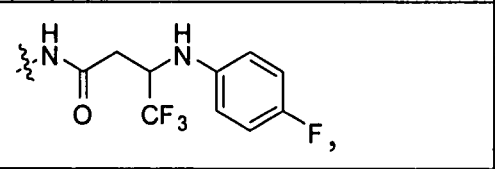
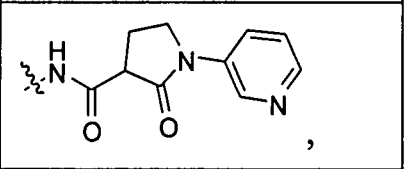
R¹²是氫原子或C₁₋₄ 烷基；及

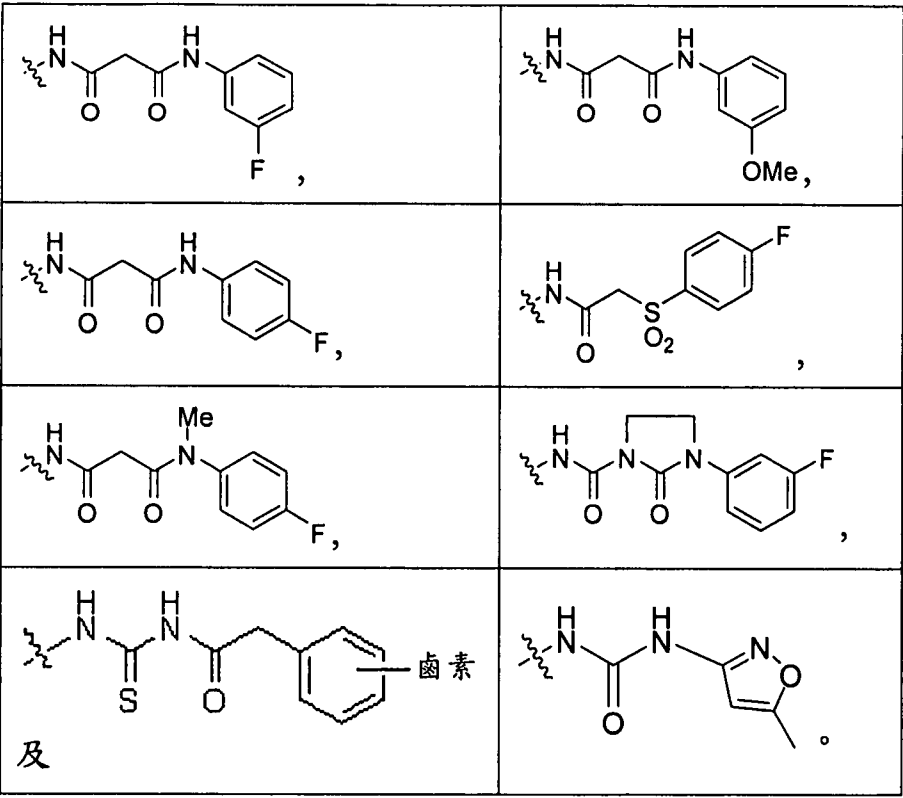
V各自獨立地選自=N-和=C(H)-。

在第一方面的一些實施方案中，該化合物具有式(I)，其中G選自

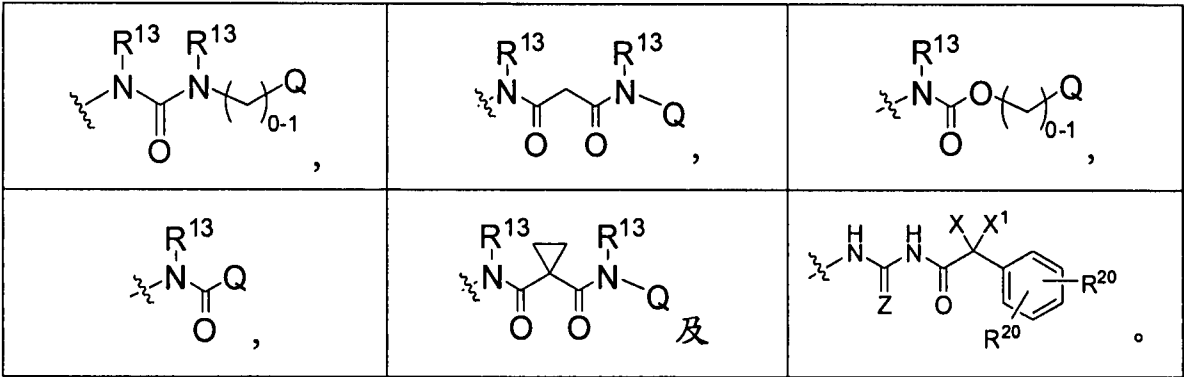


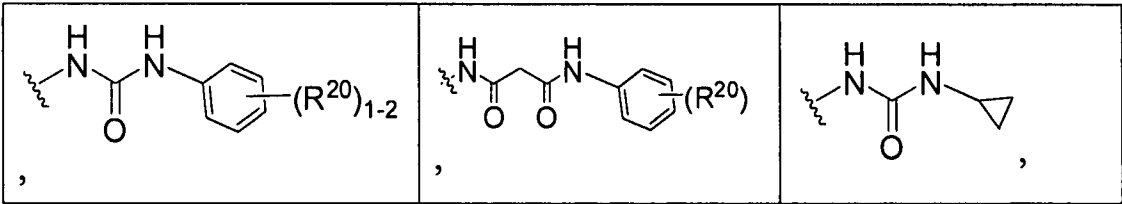
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

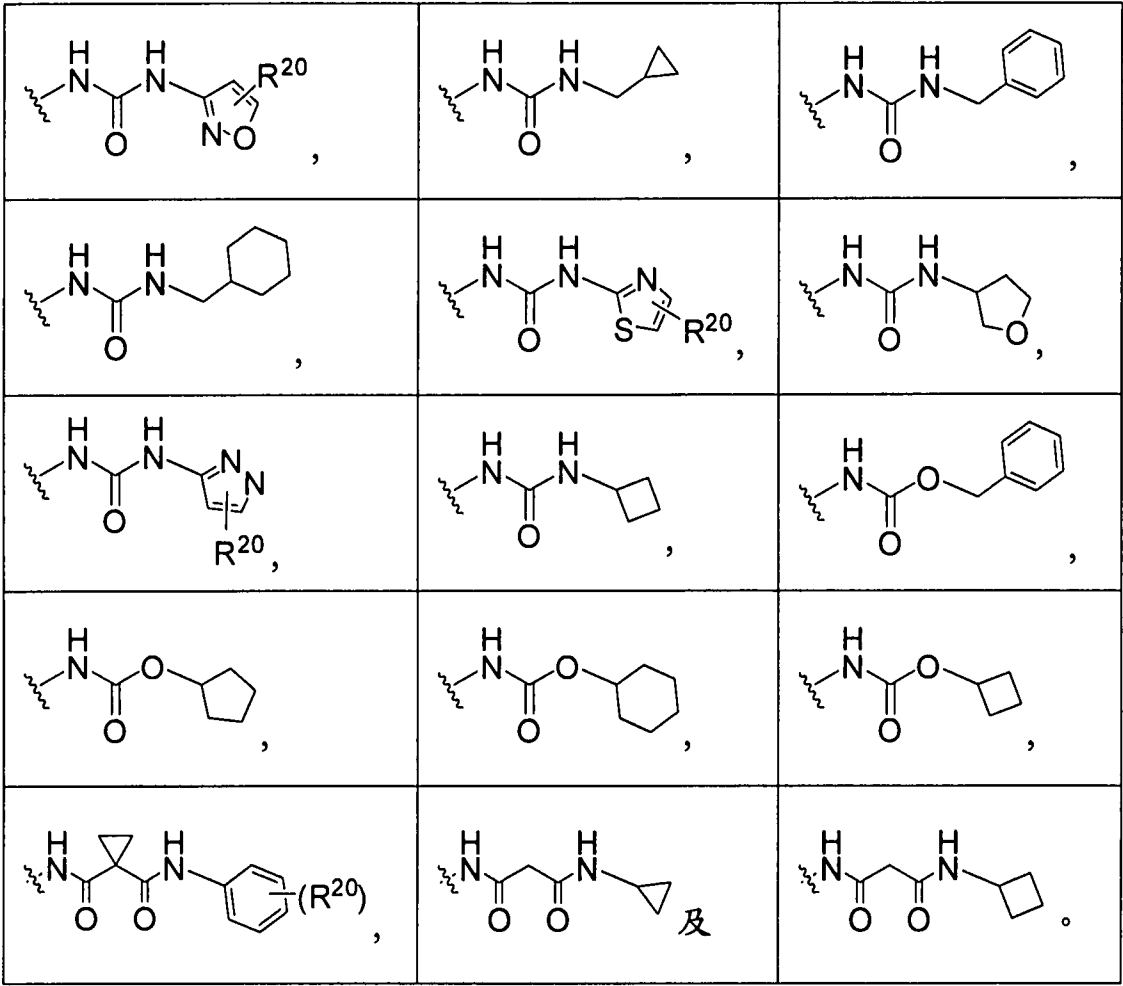


在第一方面的一些實施方案中，該化合物具有式(I)，其中 G 選自

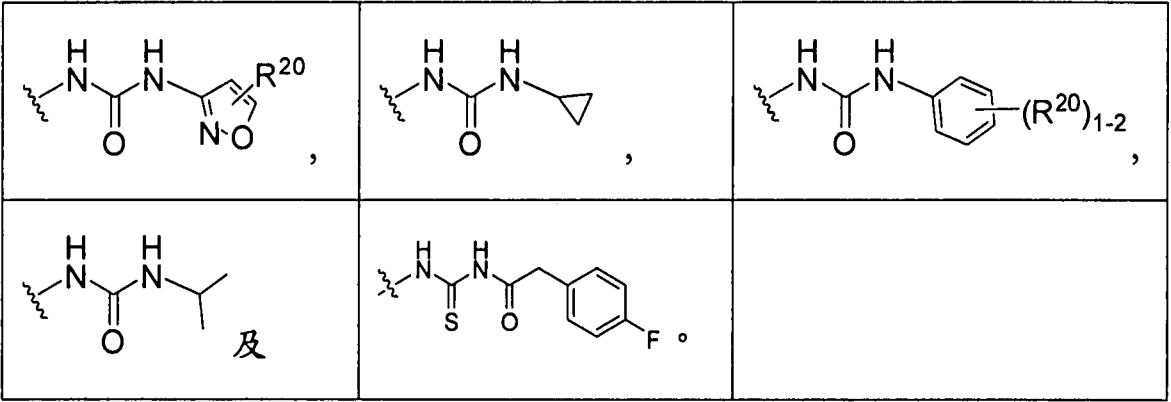


在第一方面的一些實施方案中，該化合物具有式(I)，其中 G 選自

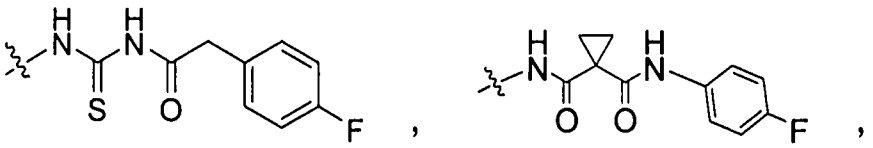


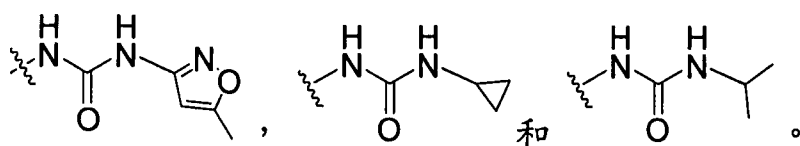


在第一方面的一些實施方案中，該化合物具有式(I)，其中 G 選自

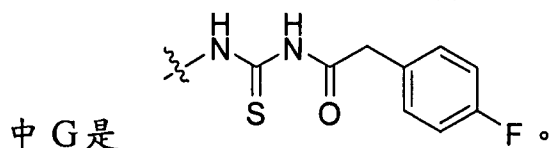


在第一方面的一些實施方案中，該化合物具有式(I)，其中 G 選自



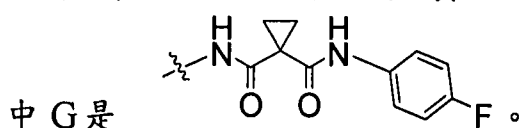


在第一方面的一些實施方案中，該化合物具有式(I)，其



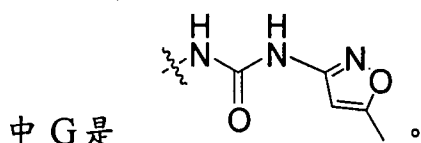
中 G 是

在第一方面的一些實施方案中，該化合物具有式(I)，其



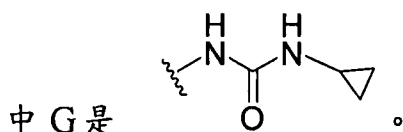
中 G 是

在第一方面的一些實施方案中，該化合物具有式(I)，其



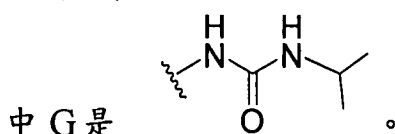
中 G 是

在第一方面的一些實施方案中，該化合物具有式(I)，其



中 G 是

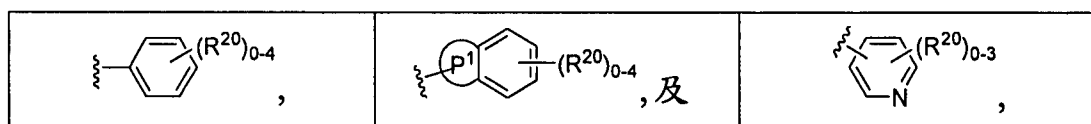
在第一方面的一些實施方案中，該化合物具有式(I)，其



中 G 是

在第一方面的一些實施方案中，該化合物具有式(I)，其

中 Q 選自



其中 P¹ 是包括芳香環的兩個共用的碳原子的五至七元環，
P¹ 稠合至該芳香環，以及其中 P¹ 任選包含一至三個雜原
子。

在第一方面的一些實施方案中，該化合物具有式(I)，其

中Q選自苯基、萘基、1,2,3,4-四氫萘基、茚滿基、苯並二噁烷基、苯並呋喃基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、四氫異喹啉基、吡咯基、吡唑基、吡唑烷基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、四氫吡啶基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、噁唑基、噁唑啉基、噁唑烷基、三唑基、異噁唑基、異噁唑烷基、噻唑基、噻唑啉基、噻唑烷基、異噻唑基、異噻唑烷基、吡啶基、異吡啶基、二氫吡啶基、異二氫吡啶基、八氫吡啶基、八氫異吡啶基、喹啉基、異喹啉基、苯並咪唑基、噻二唑基、苯並吡喃基、苯並噻唑基、苯並噁唑基、呋喃基、噻吩基、benzothieliyl、及噁二唑基；其各自被一至四個 R^{20} 任選取代。

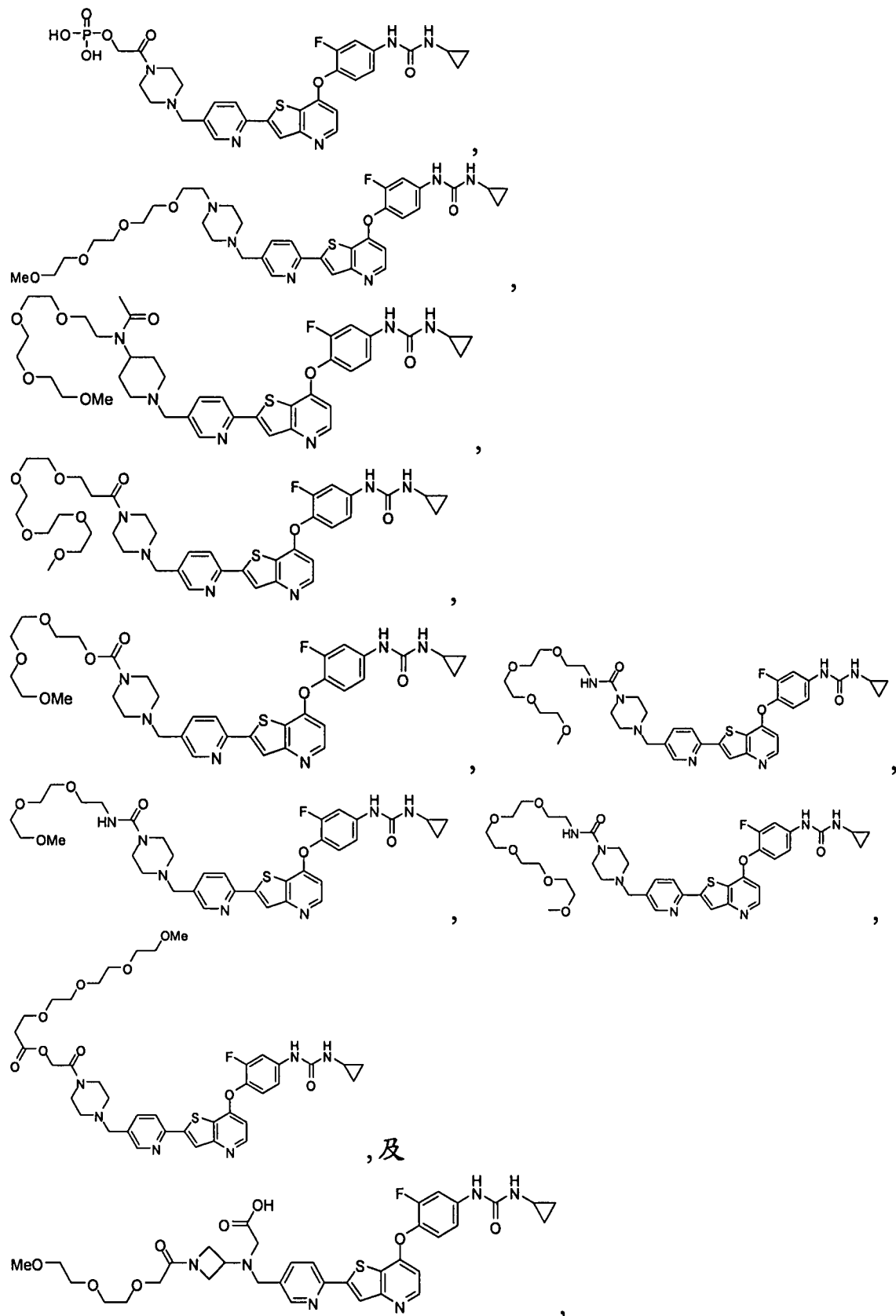
在第一方面的一些實施方案中，該化合物具有式(I)，其中Q是苯基或 C_3 環烷基。

在第一方面的一些實施方案中，該化合物具有式(I)，其中Q是被一或兩個獨立選擇的 R^{20} 取代的苯基。

在第一方面的一些實施方案中，該化合物具有式(I)，其中Q是被 R^{20} 取代的苯基，其中 R^{20} 選自 $-P(O)(Me)_2$ 、 $-CH_3$ 、F、 $-CF_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、Cl、 $-OCF_3$ 、 $-OMe$ 、Br、 $-S(O)_2-NH_2$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-C(O)NH(CH_3)$ 、及 $-C(O)N(CH_3)(CH_3)$ 。

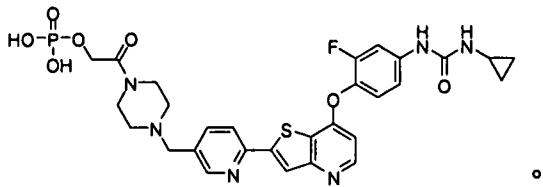
在第一方面的一些實施方案中，該化合物具有式(I)，其中Q是 C_3 環烷基。

在第一方面的一些實施方案中，化合物選自：

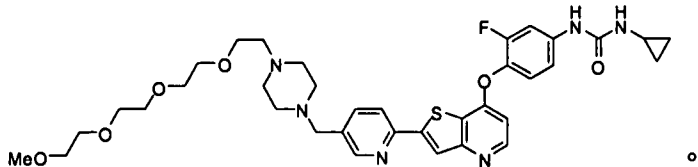


包括其N-氧化物、水合物、溶劑化物、互變體、藥學上可接受的鹽、前藥及其複合物、及外消旋和呈比例混合物、非對映體和對映體。

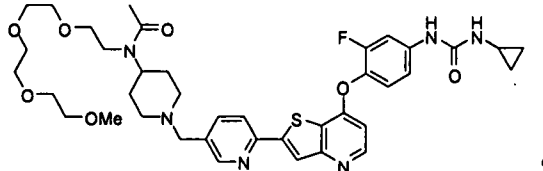
在第一方面之一個實施方案中，化合物是



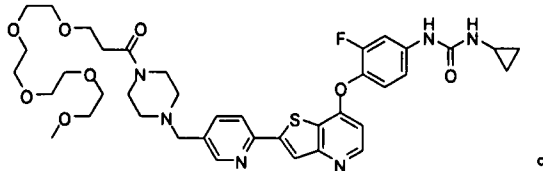
在第一方面之一個實施方案中，化合物是



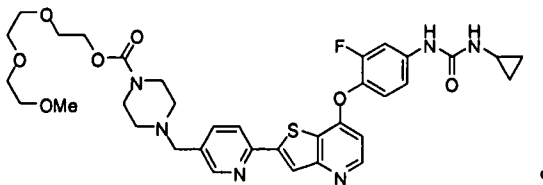
在第一方面之一個實施方案中，化合物是



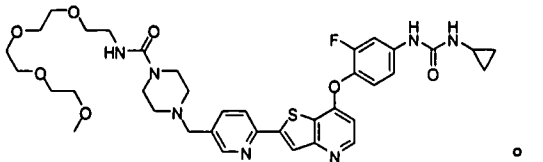
在第一方面之一個實施方案中，化合物是



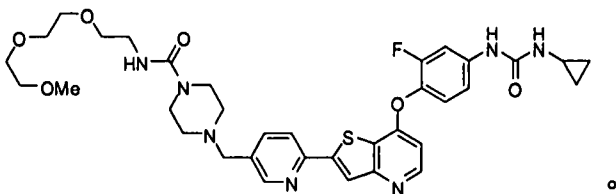
在第一方面之一個實施方案中，化合物是



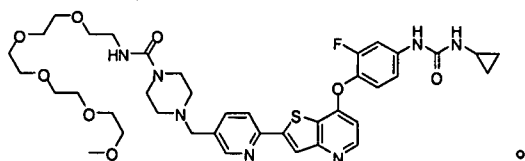
在第一方面之一個實施方案中，化合物是



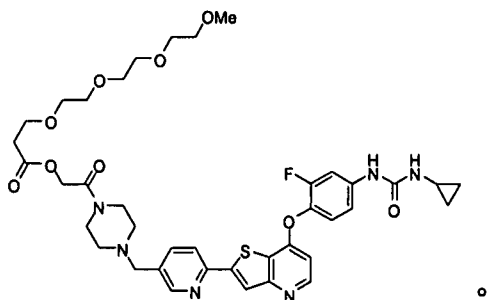
在第一方面之一個實施方案中，化合物是



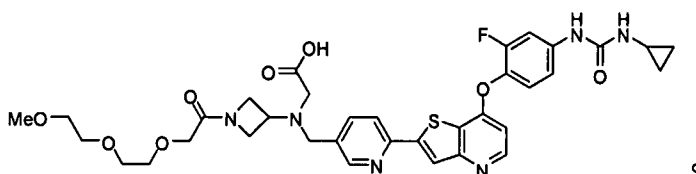
在第一方面之一個實施方案中，化合物是



在第一方面之一個實施方案中，化合物是



在第一方面之一個實施方案中，化合物是



式I的化合物通常可根據下列流程來製備。上式化合物的互變異構體和溶劑化物(例如，水合物)也在本發明之範圍內。溶劑化方法通常為本領域熟知。因此，本發明化合物可以為遊離、水合物或鹽形式，以及可通過以下流程所例證方法來獲得。

以下例子和製備描述進行和使用本發明之方式和流程，以及其為示意性而非限制性。應當理解，可以有根據申請專利範圍所定義的落入本發明之精神和範圍內的其他實施例。

根據本發明之化合物包括但不限於以下例子所描述的那些。使用 Chemdraw Ultra(版本10.0、10.0.4或版本8.0.3)來命名化合物，其在 Cambridgesoft(www.Cambridgesoft.com),

100 Cambridge Park Drive, Cambridge, MA 02140)可得到或由此獲得。

本文所示出資料證實本發明之激酶抑制劑的抑制作用。這些資料使得人們合理地預期，本發明之化合物不僅可用於抑制激酶活性、蛋白酪氨酸激酶活性、或諸如 VEGF 受體信號的其實施例，而且可用作治療增殖性疾病的治療劑，包括癌症和腫瘤生長、及眼科疾病、疾患和病症。

合成流程和實驗工序

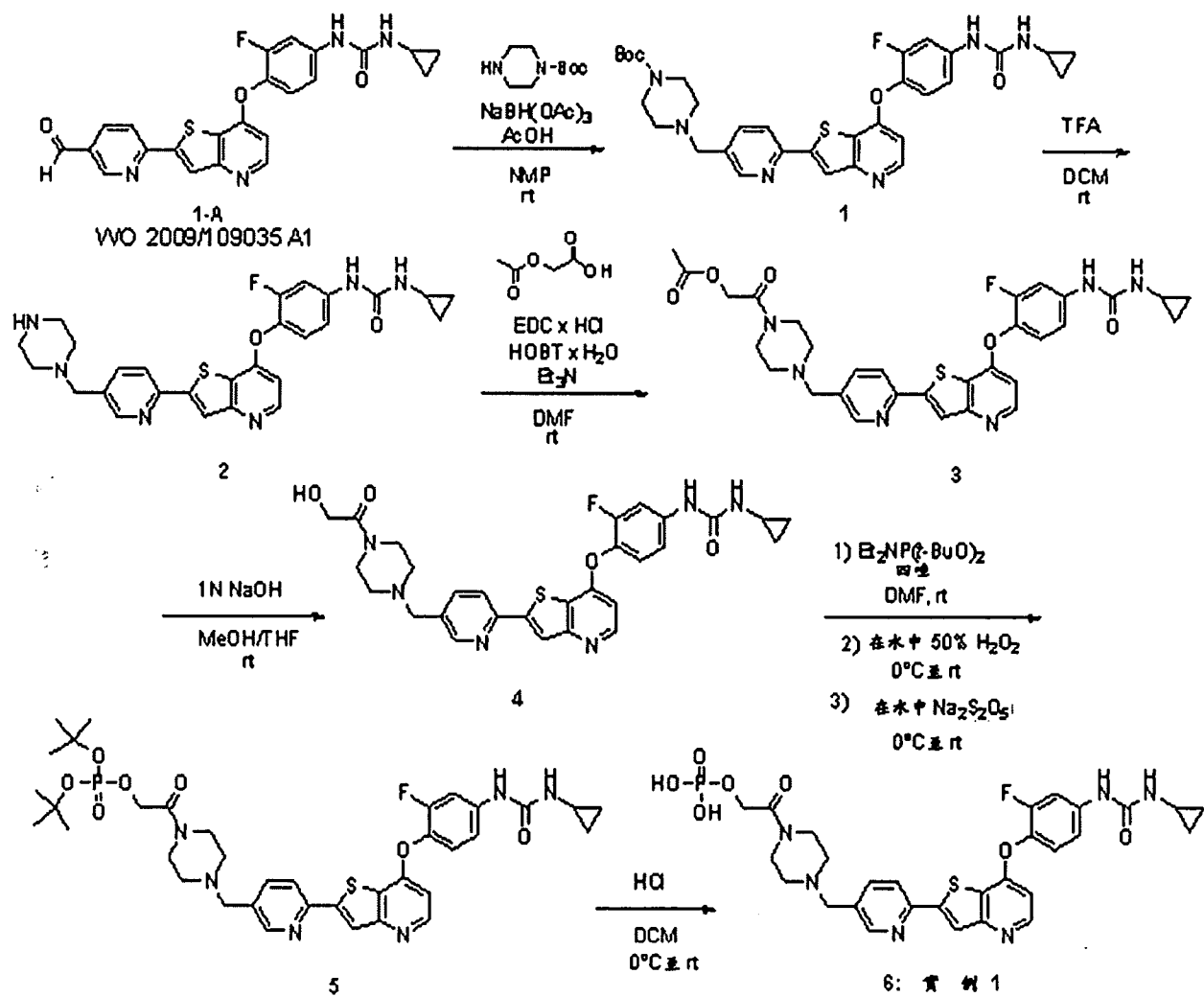
本發明之化合物可通過利用本領域普通技術人員已知的方法以下示出的反應流程或例子來製備。這些流程用於示例可用於製備本發明之化合物的一些工序。熟諳技藝人士意識到可使用其他通常合成工序。本發明之化合物可由市售起始組分來製備。對用任何類型的替代物來代替起始組分，從而獲得根據熟諳技藝人士已知之工序的本發明之化合物。

所有試劑和溶劑可由市售來源獲得以及以其原狀使用。¹H-NMR 光譜記錄在規定溶劑中 Mercury Plus Varian 400 MHz 儀器上。在 Agilent MSD 儀器上獲得低解析度質譜 (LRMS)。使用 Zorbax 3 μ m, XDB-C8, 2.1×50 mm 柱；經包含 0.1% 甲酸的甲醇/水洗滌；使用梯度 5-95% 甲醇 15 分鐘，在 Agilent 1100 儀器上進行分析 HPLC。使用 Biotage® SNAP、SiliaSep™ 或 SiliaFlash® 濾芯在 Biotage SP1 或 Biotage SP4 儀器上進行自動柱層析法。使用矽膠(濾芯 SiliaFlash F60, 40-63 μ M，微孔大小 60 Å, SiliCycle®)來進

行快速柱層析。使用包含0.05%甲酸的甲醇/水混合物來洗脫的Phenomenex Luna 15 μm , C18(2) 100A, 250×21 mm柱子，在Gilson 215設備上以0-95%甲醇的梯度進行製備性柱層析至多60分鐘。

具體實例

流程 1



實例 1

2-(4-(((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基二氫

磷酸酯(6)

步驟1. 4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2-*b*]-吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1)

在rt下向在NMP (40 ml)中1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-甲醯吡啶-2-基)噻吩並[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(1-A)(3.00 g, 6.69 mmol, WO 2009/109035 A1)、1-Boc哌嗪(1.495 g, 8.03 mmol)的溶液在氮氣下加入乙酸(765 μ l, 13.38 mmol), 然後在15 min之後, 在2 h內將NaBH(OAc)₃ (4.48 g, 20.07 mmol)逐部分加入。將反應混合物在rt下攪拌過夜, 將其倒入碳酸氫鈉飽和水性溶液, 然後攪拌1 h。通過過濾收集沉澱的固體, 使用水漂洗, 然後乾燥。通過Biotage (Snap 100 g濾芯; MeOH/DCM: 1/99至10/90, 在20 CV下)純化粗品, 從而得到期望產物1 (3.27 g, 5.29 mmol, 79%產率)之米-棕色黏性固體(被TLC輕度污染)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.71 (s, 1H), 8.56 (bd, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (bdd, *J*=8.8, 1.2 Hz, 1H), 6.65 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 6.57 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 4H被水的峰掩蓋, 2.59-2.51 (m, 1H), 2.42-2.27 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS (*m/z*): 619.4 (M+H)。

步驟2. 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)噻吩並[3,2-*b*]-吡啶-7-基氧基)苯基)脲(2)

將在DCM (50 ml)中化合物1 (3.27 g, 5.29 mmol)和TFA (12.86 ml)的溶液在rt下攪拌3 h。將反應混合物濃縮，使用水稀釋，攪拌10 min，然後緩慢倒入碳酸氫鈉飽和水性溶液內，使用1 N NaOH將pH調節至約9-10。將所得混懸物攪拌1 h，通過過濾收集，使用水漂洗，然後風乾。通過Biotage (Snap 50 g濾芯；在MeOH/DCM: 05/95至30/70中2%的氫氧化銨，在20 CV下)純化材料，從而得到期望產物2 (2.097 g, 3.96 mmol, 75%產率，被根據 ^{19}F -NMR光譜的0.1當量的TFA污染)之粉紅黏性粉末。在未進行任何進一步純化下將產物用於下一步中。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.76 (bs, 1H), 8.54 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J=8.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J=13.5, 2.3$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.20 (bd, $J=10.2$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.62 (bs, 1H), 3.58-3.48 (m, 2H), 2.73-2.64 (m, 4H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 4H), 0.69-0.62 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H), 缺失一個NH。MS (m/z): 519.6 (M+H)。

步驟3. 2-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙酸乙酯(3)

向在DMF(15 ml)中化合物2(600 mg, 1.16 mmol)、2-乙酰氧基乙酸(205 mg, 1.74 mmol)和三乙胺(481 μl , 3.47 mmol)的攪拌的溶液在氮氣下加入HOBt一水合物(195 mg, 1.27

mmol)和EDC鹽酸鹽(444 mg, 2.31 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌過夜，通過加入水來猝滅，然後使用具有痕量MeOH的AcOEt稀釋以形成二相體系。分離相，連續使用碳酸氫鈉飽和水性溶液和鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾和濃縮。通過Biotage (Snap 50 g濾芯；MeOH/DCM: 0/100至10/90，在20 CV下，然後為10/90，在5 CV下)純化殘渣，從而得到期望產物3 (537 mg, 0.868 mmol, 75%產率)之灰白色黏性固體。MS (m/z): 619.7(M+H)。

步驟4. 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩並[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(4)

向在MeOH/THF (30 ml/25 ml)之混合物中化合物3 (0.94 g, 1.52 mmol)的攪拌的溶液加入1 N NaOH (3.8 ml, 3.80 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌3 h，濃縮，在具有最小量甲醇的水中稀釋，使用氯化銨飽和水性溶液(pH約8)中和。通過過濾收集固體，使用水漂洗，然後乾燥，從而得到期望產物4 (826 mg, 1.43 mmol, 94%產率)之灰白色鬆軟固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.77-8.69 (m, 1H), 8.57 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.5, 2.3 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (bd, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.65 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 6.63-6.56 (m, 1H), 4.55 (t, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.07 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.53-3.43 (m, 2H), 2H被掩蓋, 2.59-2.51

(m, 1H), 2.45-2.33 (m, 4H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 577.5 (M+H)。

步驟 5. 2-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基磷酸二叔丁酯(5)

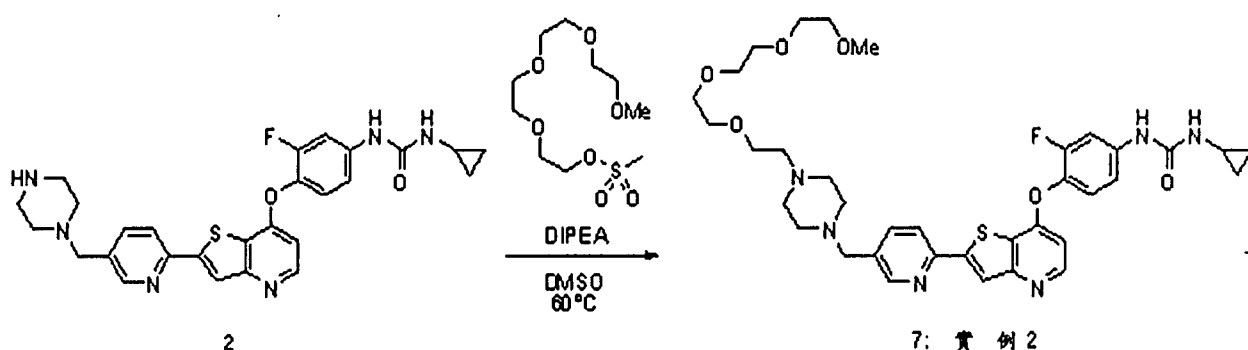
向在 DMF (10 ml) 中化合物 4 (150 mg, 0.26 mmol) 和四唑 (109 mg, 1.56 mmol) 的攪拌的溶液在氮氣下以五部分在 4.5 小時內加入 (t-BuO)₂PNEt₂ (724 μ l, 2.60 mmol)。將反應混合物在 rt 下攪拌過夜，冷卻至 0°C，然後將氧化氫 (319 μ l, 5.20 mmol, 50% 在水中) 的溶液緩慢加入。在 10 min 內將反應混合物加溫至 rt，然後在 rt 下攪拌 1 h。將反應混合物再次冷卻至 0°C，然後將焦亞硫酸鈉 (1.53 g，在 10 ml 的水中) 的水性溶液緩慢加入。在 15 min 內將反應混合物加溫至 rt，然後使用碳酸氫鈉飽和水性溶液猝滅以形成沉澱。在攪拌 30 min 之後，通過過濾收集固體，使用水漂洗然後風乾。通過 Biotage (Snap 25 g 濾芯；MeOH/DCM: 1/99 至 15/85，在 30 CV 下) 純化粗品材料，從而得到期望產物 5 (78 mg, 0.1 mmol, 39% 產率) 之無色黏性膜。在未進行任何進一步純化下將其直接用於下一步中。MS (m/z): 769.6 (M+H)。

步驟 6. 2-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基二氫磷酸酯(6)

在 0°C 下向在 DCM (20 ml) 中化合物 5 (78 mg, 0.1 mmol)

的攪拌的溶液加入在1,4-二噁烷(254 μ l, 1.02 mmol)中4 M HCl的溶液。將反應混合物攪拌40 min, 然後通過與甲醇共同蒸發來濃度。通過Biotage [Snap 30 g濾芯 KP-C18-HS(反相); MeOH/水(Millipore): 20/80至95/05, 在40 CV下; (Snap 50 g濾芯, 40 ml/min)]來純化殘渣兩次, 從而得到期望產物6 (17 mg, 0.026 mmol, 25%產率)之灰白色鬆軟固體。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 缺失2OH磷酸酯, 8.89 (s, 1H), 8.56 (bs, 1H), 8.51 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J=8.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J=13.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.71 (bs, 1H), 6.63 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 4.44-4.32 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 4H被水峰掩蓋, 2.60-2.52 (m, 1H), 2.48-2.32 (m, 4H), 0.71-0.57 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 657.5 (M+H)。

流程 2

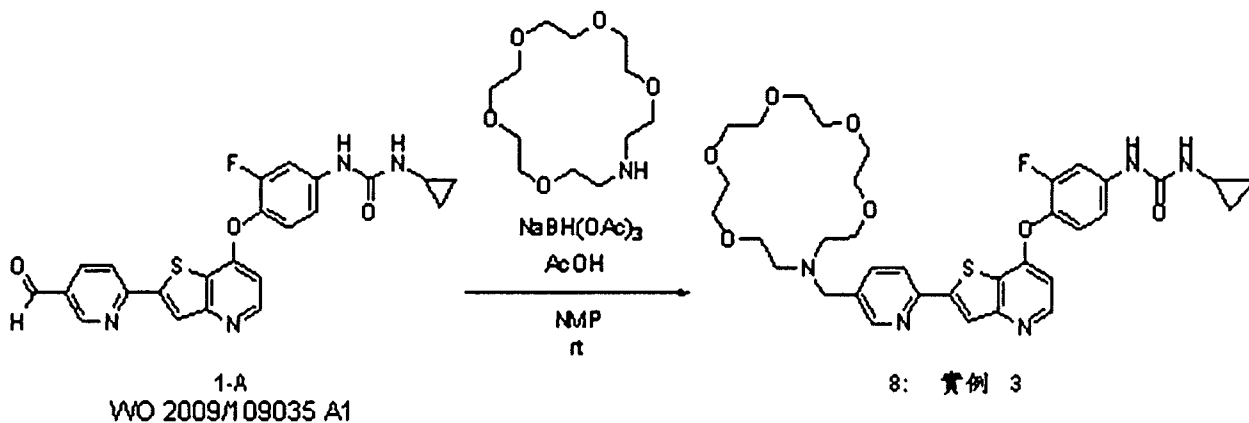


實例 2

1-(4-(2-(5-((4-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)噻吩-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩並[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲(7)

在rt下向在DMSO (5 ml)中化合物2 (400 mg, 0.77 mmol)和DIPEA (168 μ l, 0.96 mmol)的攪拌的溶液在氮氣下加入2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基甲磺酸酯(133 mg, 0.46 mmol, *K. Fukase, et.al. SynLett.*, 2005, 2342-2346), 然後將反應混合物在60°C下加熱2 h。將更多2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基甲磺酸酯(450 mg, 1.58 mmol)加入, 然後將反應混合物在60°C下加熱過夜。使用AcOEt來稀釋反應混合物, 然後使用水、碳酸氫鈉飽和水性溶液、水和鹽水來洗滌, 經無水硫酸鎂乾燥。過濾和濃縮。通過Biotage (Snap 25 g濾芯; 在MeOH/DCM: 1/99至10/90中2%的氫氧化銨, 在20 CV下, 然後10/90至20/80, 在10 CV下; Snap 10 g濾芯; 在MeOH/DCM: 1/99至20/80中2%的氫氧化銨, 在30 CV下)純化殘渣兩次, 從而得到期望產物7 (49 mg, 0.07 mmol, 17%產率)之淺黃色黏性油狀物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.71 (s, 1H), 8.54 (bs, 1H), 8.52 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.5, 2.3 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.20 (bd, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 6.57 (bd, *J*=2.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.52-3.46 (m, 12H), 3.43-3.37 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.59-2.34 (m, 11H), 0.73-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS (*m/z*): 709.7 (M+H)。

流程3



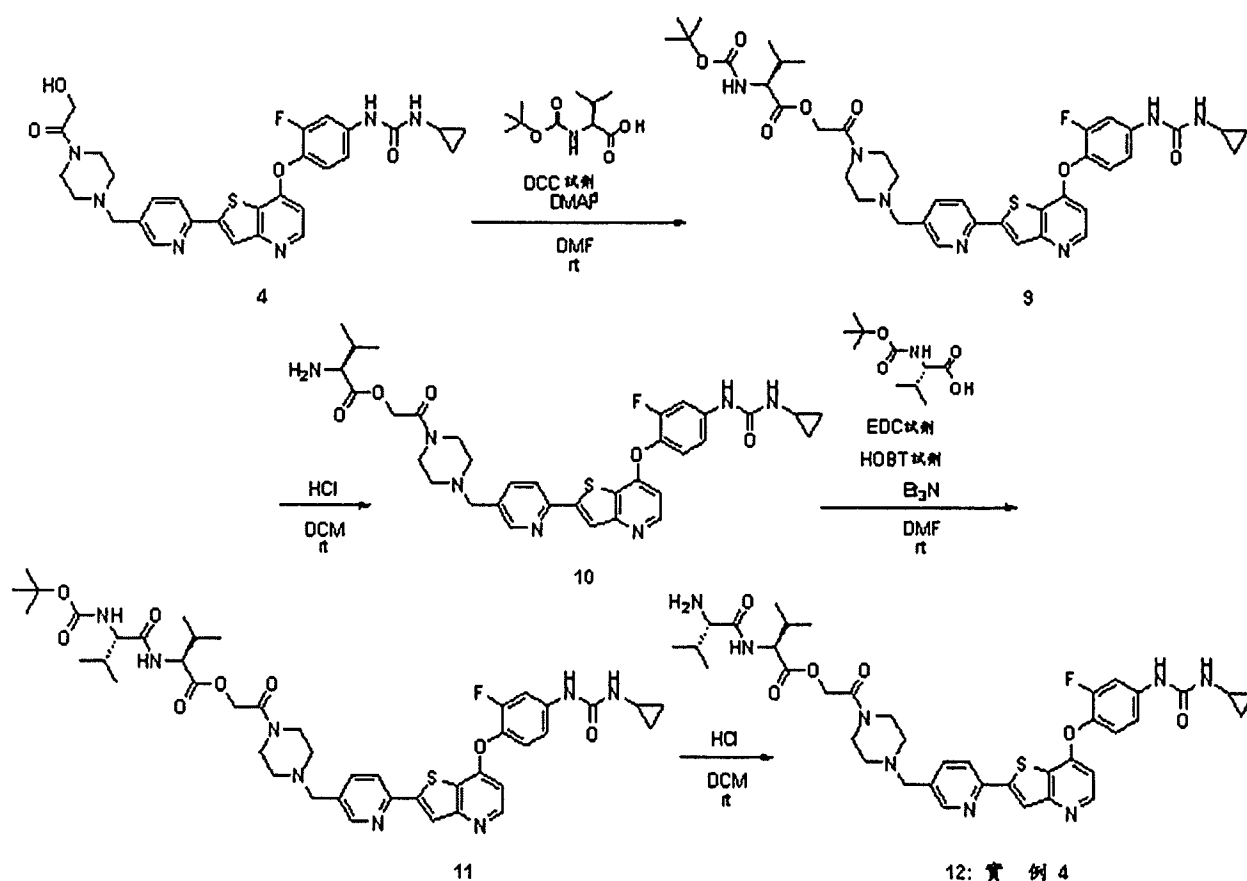
實例 3

1-(4-(2-(5-((1,4,7,10,13-五氧雜-16-氮雜環十八烷-16-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩並[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲(8)

在 rt 下向在 NMP (10 ml) 和 乙酸 (77 μ l, 1.34 mmol) 中 1-A (300 mg, 0.67 mmol, 流程 1)、1-氮雜-18-冠醚-6 (352 mg, 1.338 mmol) 的溶液加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (448 mg, 2.01 mmol)。將反應混合物在 rt 下攪拌 2 h，通過加入水來猝滅，攪拌 30 min，然後使用 1 N NaOH (pH 約 11) 來緩慢中和。將所得混懸物攪拌，然後聲處理 10 min，並且通過過濾收集固體，使用水漂洗然後風乾。使用 AcOEt 萃取母液。使用水洗滌萃取物，然後濃縮。將殘渣與所得固體合併，然後通過 Biotage [Snap 30 g 濾芯 KP-C18-HS (反相); MeOH/水 (Millipore): 20/80 至 95/05，在 40 CV 下 (尺寸選擇: Snap 50 g 濾芯, 40 ml/min)] 純化，從而得到期望產物 8 (196 mg, 0.28 mmol, 42% 產率) 之淺棕色黏性固體。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.74 (s, 1H), 8.57 (bd, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J=8.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.73

(dd, $J=13.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.60 (bs, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.63-3.43 (m, 20H), 2.68 (t, $J=5.7$ Hz, 4H), 2.58-2.51 (m, 1H), 0.71-0.58 (m, 2H), 0.48-0.36 (m, 2H) • MS (m/z): 696.6 ($M+H$) •

流程 4



實例 4

(*S*)-2-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩並
[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基
2-((*S*)-2-氨基-3-甲基丁酰氨基)-3-甲基丁酸酯(12)

步驟 1. (*S*)-2-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩並
[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代

乙基 2-(叔-氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸酯(9)

向在DMF (7 ml)中化合物4 (150 mg, 0.26 mmol, 流程1)、Boc-Val-OH (141 mg, 0.65 mmol)和DMAP (32 mg, 0.26 mmol)的攪拌的溶液加入DCC試劑(215 mg, 1.04 mmol), 然後將反應混合物在rt下攪拌過夜。使用AcOEt來稀釋反應混合物, 然後使用水、碳酸氫鈉飽和水性溶液、氯化銨飽和水性溶液、水和鹽水連續洗滌, 將無水硫酸鎂乾燥, 過濾, 然後濃縮。通過Biotage (Snap 25 g濾芯; MeOH/DCM: 1/99至10/90, 在30 CV下)純化殘渣, 從而得到期望產物9 (203 mg, quantitative yield)之無色黏性膜。MS (m/z): 776.2 (M+H)。

步驟2. (S)-2-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基 2-氨基-3-甲基丁酸酯(10)

向在DCM (20 ml)中化合物9 (203 mg, 0.26 mmol)的溶液加入HCl (1.31 ml, 4 M在1,4-二噁烷中)的溶液。將反應混合物攪拌1 h, 然後通過過濾來收集所得沉澱, 使用DCM漂洗, 風乾數分鐘, 然後溶解在MeOH中。將所得溶液濃縮, 然後在高真空下將殘渣乾燥, 從而得到期望產物10之黃色黏性泡沫(可能為未知化學計量的鹽酸鹽)。在未進行任何進一步純化下將材料用於下一步中。MS (m/z): 676.5 (M+H)。

步驟3. (S)-2-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代

乙基 2-((*S*)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)-3-甲基丁醯氨基)-3-甲基丁酸酯(11)

向在DMF (10 ml)中化合物10 (0.26 mmol, 來自之前實驗)、Boc-L-Val-OH (141 mg, 0.65 mmol)和三乙胺(180 μ l, 1.30 mmol)的攪拌的溶液在氮氣下加入HOBT-一水合物(44 mg, 0.29 mmol)和EDC-鹽酸鹽(150 mg, 0.78 mmol)試劑, 然後將反應混合物在rt下攪拌過夜。使反應混合物在AcOEt和碳酸氫鈉飽和水性溶液之間分層。在分離之後, 使用碳酸氫鈉飽和水性溶液、氯化銨飽和水性溶液、水和鹽水連續洗滌有機層, 經無水硫酸鎂乾燥, 過濾, 然後濃縮。通過Biotage (SiliaFlash 12 g濾芯; MeOH/DCM: 1/99至10/90, 在30 CV下)純化殘渣, 從而得到期望產物11 (160 mg, 0.18 mmol, 70%產率 over 2 steps)之無色黏性泡沫。MS (m/z): 875.6 ($M+H$)。

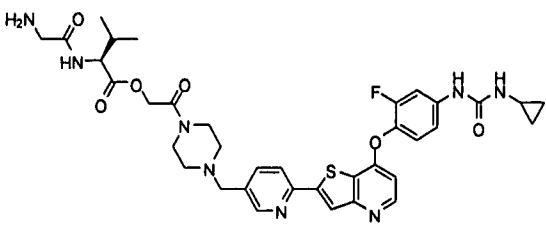
步驟4. (*S*)-2-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)呱嗟-1-基)-2-氧代乙基 2-((*S*)-2-氨基-3-甲基丁醯氨基)-3-甲基丁酸酯(12)

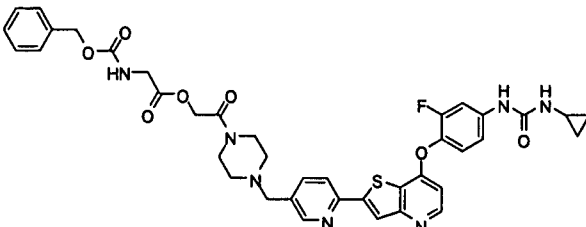
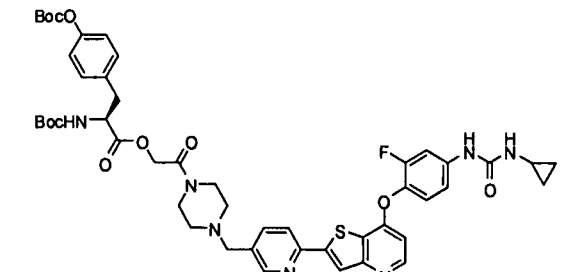
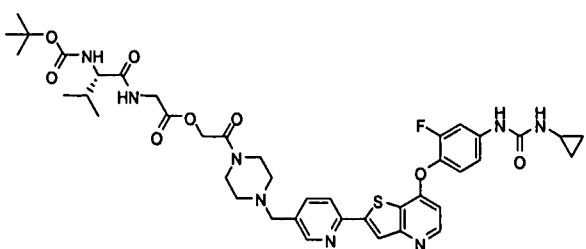
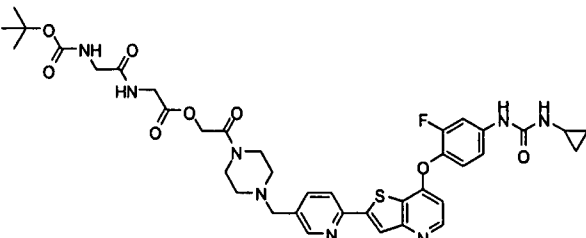
向在DCM (20 ml)中化合物11 (160 mg, 0.18 mmol)的溶液加入HCl (0.91 ml, 4 M在1,4-二噁烷中)的溶液。將反應混合物攪拌75 min, 濃縮, 使用在MeOH中2%氫氧化銨溶液中中和。通過Biotage (Snap 10 g濾芯; 在MeOH/DCM: 5/95至15/85中2%的氫氧化銨, 在30 CV下)純化粗品兩次, 從而得到期望產物12 (90 mg, 0.12 mmol, 63%產率)之白色黏性固體。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):

8.73 (s, 1H), 8.58 (bd, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=8.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J=13.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J=8.9, 1.3$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J=5.4, 0.7$ Hz, 1H), 6.59 (bd, $J=2.3$ Hz, 1H), AB system ($\delta_A=4.88, \delta_B=4.80, J_{AB}=14.8$ Hz, 2H), 4.35-4.28 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.50-3.34 (m, 4H), 3.04 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.47-2.32 (m, 4H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.84-1.68 (m, 2H), 0.93 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 0.88 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.77 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 775.7 (M+H)。

類似於化合物 12(實例 4，流程 4)，通過使化合物 10 與相應保護的氨基酸偶合以兩步製備化合物 13(實例 5)。類似於化合物 9 (流程 4)，通過使化合物 4 與相應保護的氨基酸或保護的二肽偶合來製備化合物 14-17 (實例 6-9)。

表 1. 化合物 13-17 (實例 5-9)之特徵

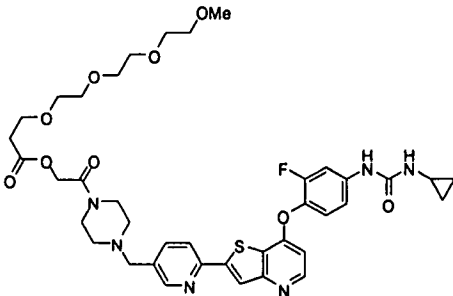
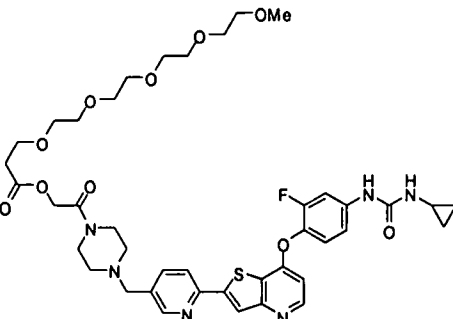
化合物	實例	結構	特徵
13	5	 (S)-2-(4-(((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2- <i>b</i>]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)-2-氧代乙基 2-(2-氨基乙基氨基)-3-甲基丁酸酯	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.75 (s, 1H), 8.58 (bd, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.32 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=8.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J=13.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.20 (bd, $J=10.2$ Hz, 1H), 6.65 (bd, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.60 (bd, $J=2.3$ Hz, 1H), AB體系($\delta_A=4.89, \delta_B=4.82, J_{AB}=14.8$ Hz, 2H), 4.41-4.33 (m, 1H), 3.61 (bs, 2H), 3.50-3.34 (m, 4H),

化合物	實例	結構	特徵
			2.59-2.52 (m, 1H), 2.47-2.33 (m, 4H), 2.21-2.11 (m, 1H), 0.93 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H), 4H缺失和/或被掩蓋。MS (m/z): 733.6 (M+H)。
14	6	 (2-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2-<i>b</i>]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基-2-(苯甲氧基羰基氨基)乙酸酯	MS (m/z): 768.7 (M+H)。
15	7	 (<i>S</i>)-2-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2-<i>b</i>]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基-2-(叔-氧基羰基氨基)-3-(4-(叔-氧基羰基氧基)苯基)丙酸酯	MS (m/z): 940.2 (M+H)。
16	8	 (<i>S</i>)-2-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2-<i>b</i>]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基-2-(2-(叔-氧基羰基氨基)-3-甲基丁醯氨基)乙酸酯	MS (m/z): 833.2 (M+H)。
17	9		MS (m/z): 791.1 (M+H)。

化合物	實例	結構	特徵
		2-(4-(((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基 2-(2-(叔-氧基羰基氨基)乙基氨基)乙酸酯	

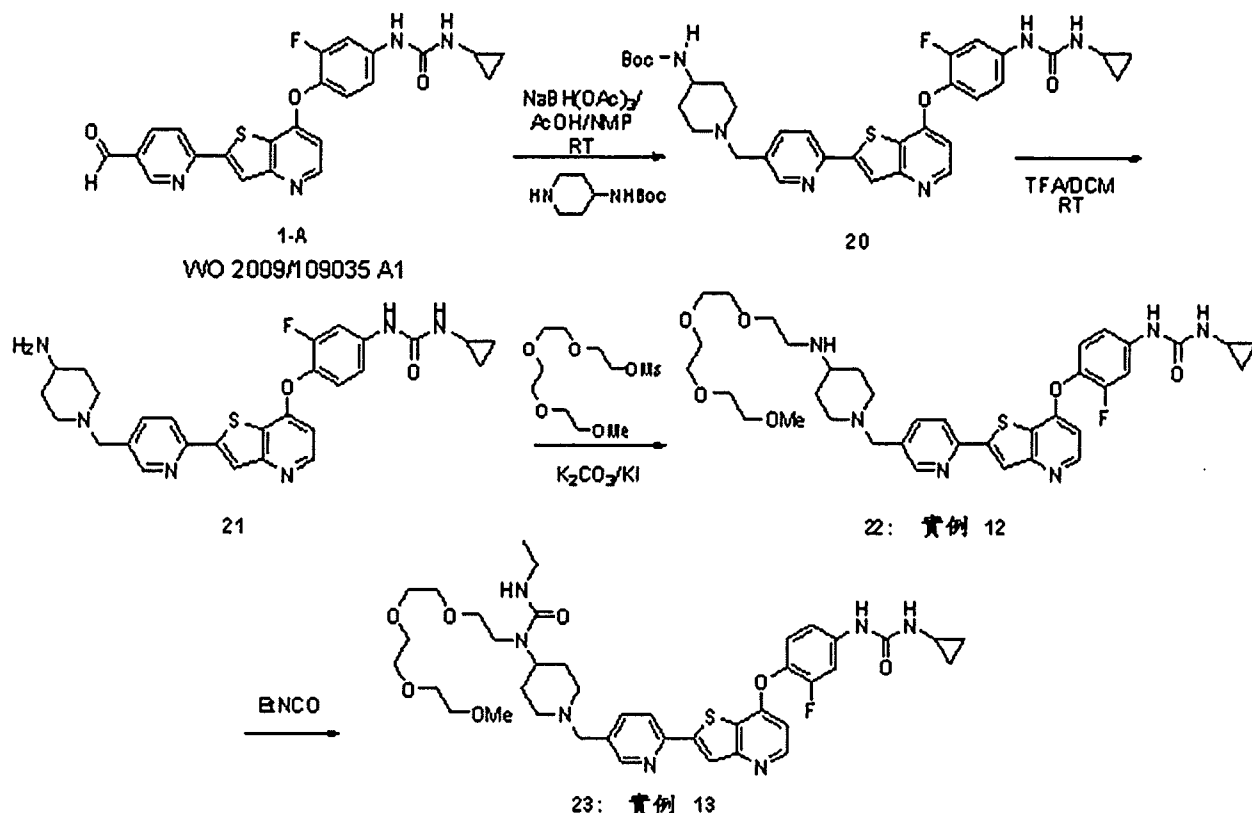
在 DMF 中 DMAP (1 當量) 和 DCC (4 當量) 的存在下，類似於化合物 9 (流程 4)，通過使羥基-化合物 4 與相應羧酸 (2.5 當量) 偶合以一步製備化合物 18-19 (實例 10-11)。

表 2. 化合物 18-19 (實例 10-11) 之特徵

化合物	實例	結構	特徵
18	10	 2-(4-(((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基 2,5,8,11-四氧雜十四烷-14-酸酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) : 8.74 (s, 1H), 8.58 (bd, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (bd, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, <i>J</i> =8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, <i>J</i> =13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, <i>J</i> =8.8, 1.4 Hz, 1H), 6.65 (dd, <i>J</i> =5.5, 0.8 Hz, 1H), 6.60 (bd, <i>J</i> =2.7 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.64 (t, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 3.60 (bs, 2H), 3.52-3.35 (m, 16H), 3.23 (s, 3H), 2.61 (t, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.47-2.33 (m, 4H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H) • MS (<i>m/z</i>): 795.61 (M+H) •
19	11	 2-(4-(((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基 2,5,8,11,14-五氧雜十七烷-17-酸酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm) : 8.75 (s, 1H), 8.57 (bd, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, <i>J</i> =8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, <i>J</i> =13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, <i>J</i> =7.4, 1.6 Hz, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1H), 6.60 (bd, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.64 (t, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.54-3.36 (m, 20H), 3.23 (s, 3H), 2.61 (t, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.47-2.33 (m, 4H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H) •

化合物	實例	結構	特徵
			2H) ° MS (m/z): 839.6 (M+H) °

流程 5



實例 12 和 13

1-(4-(2-(5-((4-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基氨基)吡啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩並[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲 (22) 和 1-(4-(2-(5-((4-乙基氨基羰基-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基氨基)吡啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩並[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲 (23)

步驟 1. 1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯 (20)

將呱啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(1.34 g, 6.69 mmol)加入在 NMP (20 mL)中醛 1-A (2.0 g, 4.46 mmol)和冰 AcOH (0.250 mL)的溶液。將反應混合物攪拌 30 min。然後將 NaBH(OAc)₃加入，並且將反應混合物另外攪拌 2.5 小時。然後將反應混合物倒入飽和水性 NaHCO₃ 溶液內。將形成的沉澱通過過濾收集，使用水洗滌，然後乾燥。通過使用 5 至 20% 梯度在 EtOAc 中 MeOH 作為洗脫劑的柱層析來純化粗品材料，從而得到標題化合物 **20** (1.45 g, 51.4 % 產率)。MS (m/z): 633.6 (M+1)+

步驟 2. 1-(4-(2-(5-((4-氨基呱啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩並[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲(**21**)

將在 TFA (25 mL) 中 Boc-保護的化合物 **20** 的溶液在 RT 下攪拌 1.5 小時，然後蒸發。向殘渣中加入 3 N 水性 NaOH 溶液，然後在 RT 下攪拌混懸物過夜，通過過濾收集，使用水洗滌，然後乾燥，從而得到標題化合物 **21** (1.177 g, 96 % 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.75 (s, 1H); 8.53-8.51 (m, 2H); 8.32 (s, 1H); 8.23 (d, J=8.2 Hz, 1H); 7.84 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H); 7.73 (dd, J=13.5, 2.3 Hz, 1H); 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H); 7.20 (dd, J=8.8 1.2 Hz, 1H); 6.64 (d, J=5.5 Hz 1H); 6.61 (d, J=2.3 Hz, 1H); 3.52 (s, 2H); 2.74 (d, J=11.3 Hz, 2H); 2.58-2.52 (m, 1H); 1.99 (t, J=9.8 Hz, 2H); 1.66 (d, J=11.3 Hz, 2H); 1.29-1.20 (m, 2H); 0.68-0.63 (m, 2H); 0.45-0.41 (m, 2H)。[未觀察到 NH₂-基團信號；NH₂-CH₂-信號被殘餘水的峰掩蓋]。MS (m/z): 533.5

(M+1)+

步驟3. 1-(4-(2-(5-((4-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基氨基)哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩並[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲(22)

向在DMF (12 mL)中21(0.53 g, 1.0 mmol)的混懸物加入K₂CO₃(276 mg, 2.0 mmol)、2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基甲磺酸酯(430 mg, 1.5 mmol, *K. Fukase, et.al. SynLett.*, 2005, 2342-2346)和碘化鉀(166 mg, 1.0 mmol)。將反應混合物在80°C下攪拌5小時。將反應混合物倒入NaHCO₃飽和水性溶液以形成沉澱，將其通過過濾收集，使用水漂洗，乾燥，然後通過Biotage(具有2% MeOH的NH₃/DCM: 10/90-25/75)純化，從而得到標題化合物22 (0.27 g, 0.38 mmol, 38%產率)之米色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.78 (s, 1H), 8.54 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.65 (dd, *J*=5.2, 0.8 Hz, 1H), 6.61 (brd, 1H), 3.62-3.45 (m, 15H), 3.44-3.38 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.05-2.92 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.53-1.38 (m, 2H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (*m/z*): 723.44 (M+H)。

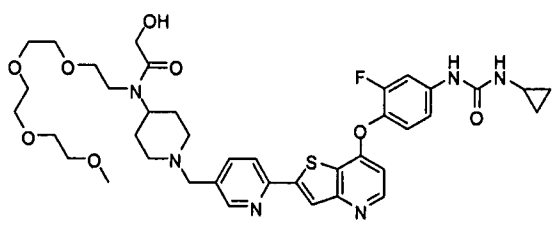
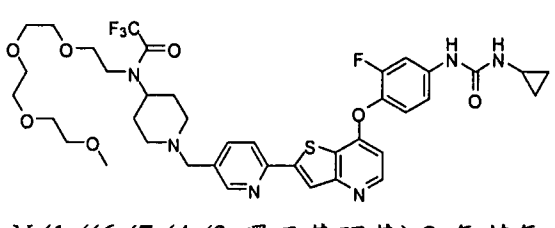
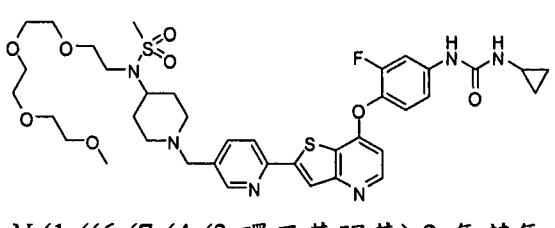
步驟2. 1-(4-(2-(5-((4-乙基氨基羰基-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基氨基)哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩並[3,2-*b*]

吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲(23)

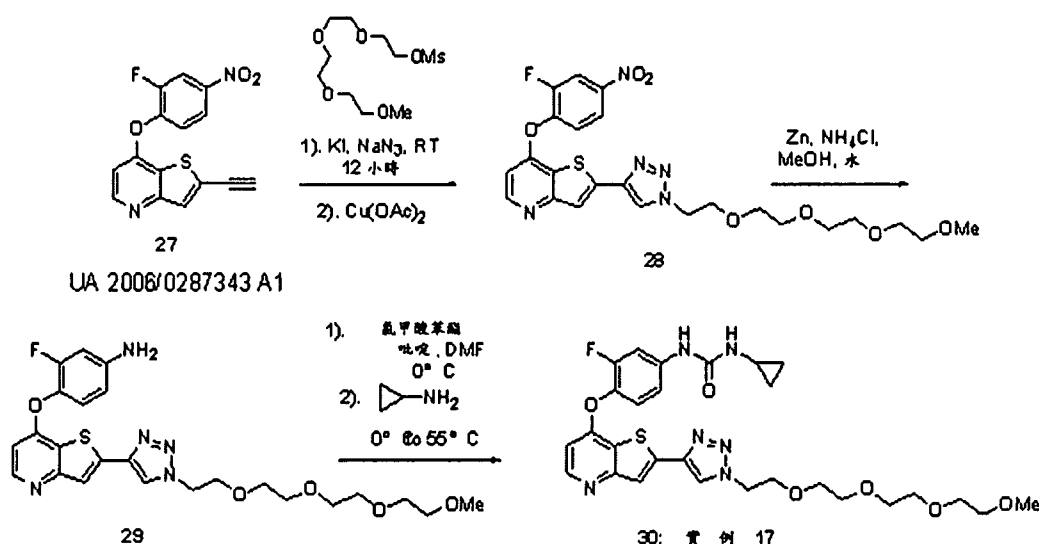
在RT下向在THF (3 mL)中22 (60 mg, 0.082 mmol)的混懸物加入異氰酸乙酯(20 μ L, 0.25 mmol)。將反應混合物攪拌3小時，濃縮，然後通過Biotage (MeOH/DCM: 0/100-20/80)純化殘渣，從而得到標題化合物23 (49 mg, 0.062 mmol, 75%產率)之白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 8.74 (s, 1H), 8.55 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.51 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 6.64 (dd, *J*=5.2, 0.8 Hz, 1H), 6.60 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.26 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 3.84-3.70 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.52-3.46 (m, 10H), 3.45-3.38 (m, 4H), 3.26-3.19 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 2H), 1.53-1.46 (m, 2H), 0.99 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (*m/z*): 794.71 (M+H)。

類似於化合物23(實例13，流程5)，通過使化合物22(實例12，流程5)與乙醯氧基乙酸、三氟醋酸酐或甲烷磺醯氯分別反應來合成化合物24-26 (實例14-16)。

表 3. 化合物 24-26 (實例 14-16) 之特徵

化合物	實例	結構	特徵
24	14	 <i>N</i>-(1-((6-(7-(4-(3-(2-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)乙酯胺)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2-<i>b</i>]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)吡啶-4-基)-2-羥基-<i>N</i>-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)乙酯胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8.70 (s, 1H), 8.56 (brs, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> =8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, <i>J</i> =13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 6.64 (dd, <i>J</i> =5.2, 0.4 Hz, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> =2.8 Hz, 1H), 4.47, 4.30 (t, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H, 旋轉異構體), 4.11 (t, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 3.95-3.85 (m, 0.5 H, 旋轉異構體), 3.57, 3.56 (s, 2H, 旋轉異構體), 3.52-3.32 (m, 16H+0.5H, 旋轉異構體), 2.93-2.83 (m, 2H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.93-1.68 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 2H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。 MS (<i>m/z</i>): 781.55 (<i>M</i> +1)。
25	15	 <i>N</i>-(1-((6-(7-(4-(3-(2-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)乙酯胺)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2-<i>b</i>]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)吡啶-4-基)-2,2,2-三氟-<i>N</i>-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)乙酯胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8.71 (s, 1H), 8.57 (brs, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> =8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, <i>J</i> =13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> =5.2, 0.8 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 3.60-3.45 (m, 17H), 3.41-3.36 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.96-2.87 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.69-1.59 (m, 2H), 0.69-0.62 (m, 2H), 0.46-0.41 (m, 2H)。 MS (<i>m/z</i>): 819.52 (<i>MH</i>) ⁺
26	16	 <i>N</i>-(1-((6-(7-(4-(3-(2-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)甲磺酯胺)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2-<i>b</i>]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)吡啶-4-基)-<i>N</i>-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)甲磺酯胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8.73 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> =8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, <i>J</i> =13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 6.64 (dd, <i>J</i> =5.2, 0.4 Hz, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.54-3.45 (m, 13 H), 3.43-3.37 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.69-1.62 (m, 2H), 0.68-0.63 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。 MS (<i>m/z</i>): 801.50 (<i>M</i> +1)。

流程 6.



實例 17

1-(4-(2-(1-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)噻吩並[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲(30)

步驟 1：2-(1-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)-7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩並[3,2-*b*]吡啶(28)

向在 DMSO (10 mL) 中 NaN₃ (49.6 mg, 0.764 mmol) 的溶液加入 2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基甲磺酸酯 (102 mg, 1.2 eq, 0.764 mmol) 和 KI (127 mg, 1.2 eq, 0.764 mmol)，然後將反應混合物在 RT 下攪拌 12 小時。將化合物 27 (200 mg, 0.636 mmol, UA 2006/0287343 A1) 和 Cu(OAc)₂·H₂O (34.7 mg, 0.3 eq, 0.191 mmol) 加入，然後使得反應混合物在 RT 下攪拌過夜。使用 DCM (100 ml) 來稀釋反應混合物，然後將水 (50 ml) 加入。將混合物另外攪拌 20 min；分離相，收集有機相，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾和濃縮以得到標題化合物 28 (348 mg, 100%) 之油狀物 (被 DMSO 污染)，將其用

作隨後步驟的粗品。MS (m/z): 548.47 (M+H)。

步驟 2：4-(2-(1-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻吩並[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯胺 (29)

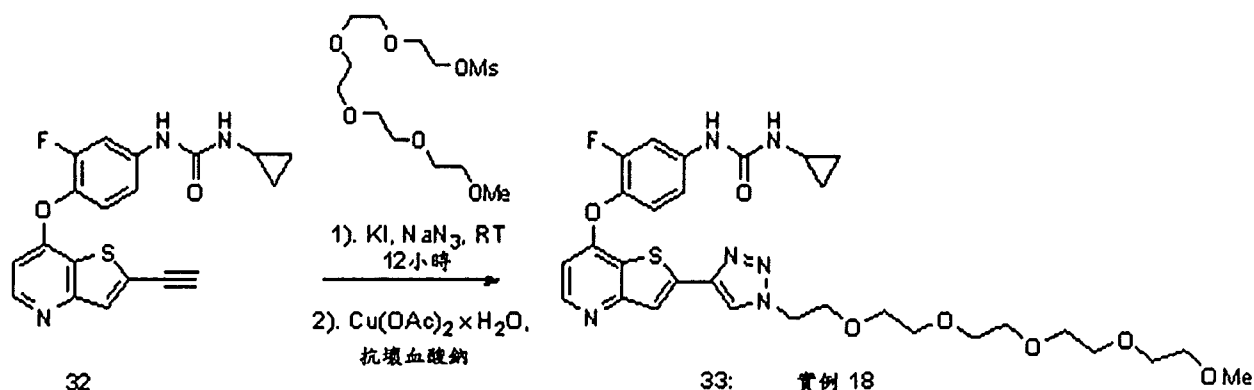
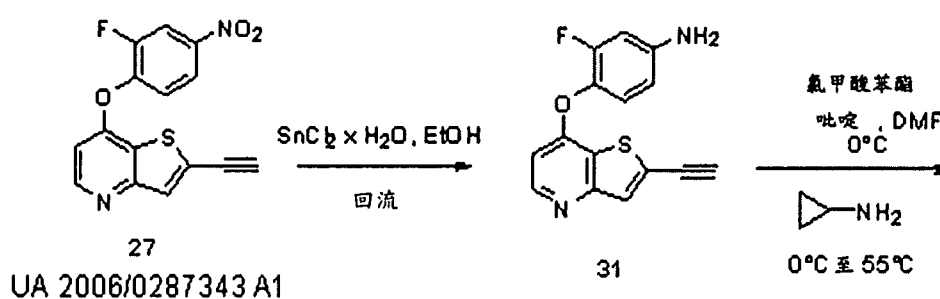
向在 MeOH (10 mL) 中 **28** (348 mg, 0.636 mmol) 的溶液加入在水 (1 mL) 中氯化銨 (68 mg, 2 eq, 2.271 mmol) 以及鋅粉 (166 mg, 4 eq, 2.54 mmol)，然後將反應混合物加熱回流 3 小時。將混合物冷卻至 RT，過濾和濃縮。使殘渣在水和 DCM 之間分層，然後收集有機相，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾和濃縮以得到標題化合物 **29** (298 mg, 91%) 之無色油狀物。MS (m/z) 517.67 (M+H)

步驟 3：1-(4-(2-(1-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻吩並[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲 (**30**)

在 0°C 下向在 THF (5 mL)/DMF (1 mL) 中 **29** (298 mg, 0.576 mmol) 和吡啶 (0.140 mL, 3 eq, 1.727 mmol) 的攪拌的溶液在氮氣下加入氯甲酸苯酯 (0.181 mL, 2.5 eq, 1.439 mmol)，然後將反應混合物在 0°C 下攪拌 2 小時。將環丙胺 (164 mg, 5 eq, 1.176 mmol) 加入，然後將反應混合物在 55°C 下加熱 5 小時。將混合物冷卻至 RT，使用 EtOAc 稀釋，然後使用飽和氯化銨溶液、飽和 NaHCO₃ 溶液和鹽水洗滌。最後，將有機相經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾和濃縮。使用 Et₂O 研磨殘渣得到標題化合物 **30** (120 mg, 34%) 之白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.76 (s,

1H), 8.711 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.48 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.35 (t, J=9 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.61 (d, J=5.48 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.60 (t, J=5.09 Hz, 2H), 3.85 (t, J=5.09 Hz, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.40 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 2.52 (m, 1H), 0.62 (m, 2H), 0.40 (m, 2H)。MS (m/z) 601.45。

流程 7



實例 18

1-(4-(2-(1-(2,5,8,11,14-五氧雜十六烷-16-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)噻吩並[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-環丙基脲(33)

步驟 1：4-(2-乙炔基噻吩並[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯胺(31)

向在 EtOH (5 ml) 中 27 (120 mg, 0.382 mmol，流程 6) 的溶

液加入 $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ (431 mg, 5 eq, 1.91 mmol)，然後將反應混合物加熱回流 30 min (Bellamy, F. D.; Ou, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 839)。將混合物稍微冷卻，然後倒入冰上。將 NaHCO_3 和 DCM 的飽和溶液加入，然後將所得的渾濁混合物攪拌 15 min。然後將混合物過濾，並且使得二相濾液分離。使用另外的 DCM 萃取水相；合併有機相，經無水 MgSO_4 乾燥，過濾和濃縮，從而得到標題化合物 **31** (102 mg, 94% 產率)，在未另外純化下將其用於下一步中。MS (m/z): 285.17 ($M+H$)。

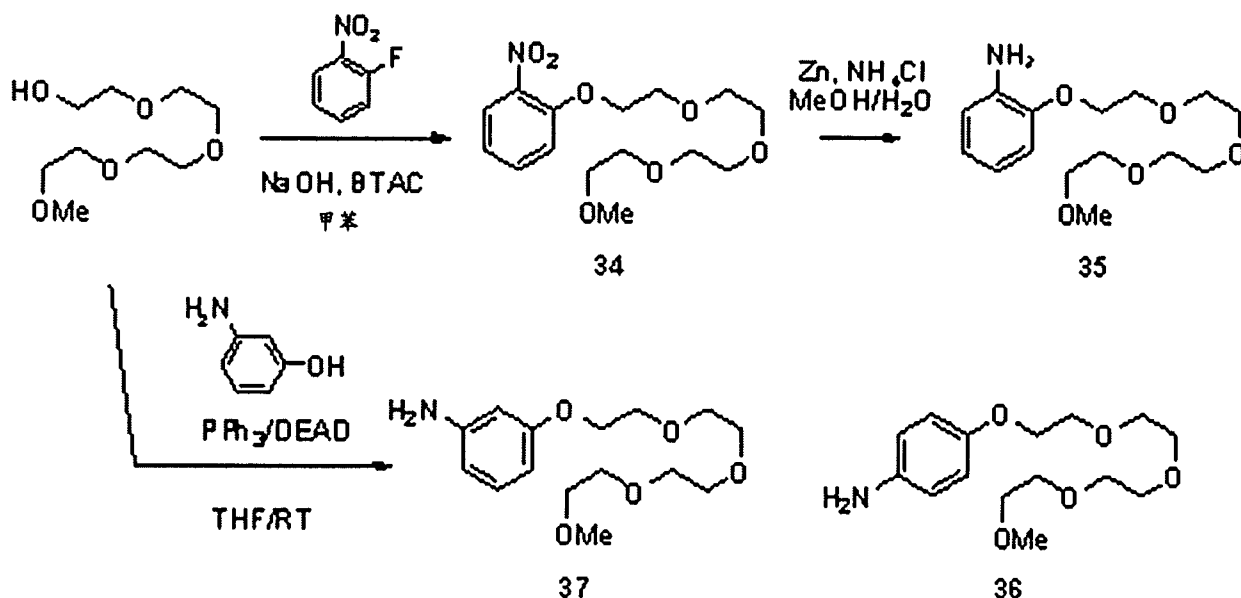
步驟 2：1-環丙基-3-(4-(2-乙炔基噻吩並[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)脲(32)

在 0°C 下向 **31** (102 mg, 0.359 mmol) 和吡啶 (0.058 mL, 2 eq, 0.718 mmol) 的攪拌的溶液加入氯甲酸苯酯 (0.068 mL, 1.5 eq, 0.538 mmol)，然後將反應混合物在 0°C 下攪拌 1 hr。將環丙胺 (102 mg, 5 eq, 1.794 mmol) 加入，然後將反應混合物在 55°C 下加熱另外 3 小時。然後將混合物冷卻至 RT，使用 EtOAc 稀釋，然後使用 NH_4Cl 、 NaHCO_3 飽和溶液和鹽水連續洗滌。將有機相經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾和濃縮。通過柱層析 (洗脫劑 EtOAc 至在 EtOAc 中 40% MeOH) 來純化殘渣，從而在經 Et_2O 研磨後得到標題化合物 **32** (100 mg, 76% 產率) 之灰白色粉末。MS (m/z): 368.23 ($M+H$)。

步驟 3：1-(4-(2-(1-(2,5,8,11,14-五氧雜十六烷-16-基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)噻吩並[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲(33)

向在DMSO (2 mL)中2,5,8,11,14-五氧雜十六烷-16-基甲磺酸酯(108 mg, 2 eq, 0.653 mmol)的溶液加入疊氮鈉(42.5 mg, 2 eq, 0.653 mmol)和KI (108 mg, 2 eq, 0.653 mmol), 然後將反應混合物在RT下攪拌過夜。將化合物32(120 mg, 0.0327 mmol, 流程6)、Cu(OAc)₂ (17.8 mg, 0.3 eq, 0.098 mmol)和抗壞血酸鈉(38.8 mg, 0.6 eq, 0.196 mmol)加入, 然後將淡橙色混合物靜置15分鐘。將混合物倒至冰上, 然後加入幾滴NH₄OH (~pH 10)。使用DCM萃取混合物, 然後收集有機相, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾和濃縮。通過柱層析(EtOAc至在EtOAc中20% MeOH)純化殘渣得到標題化合物33之與DMSO的混合物。將混合物在泵上乾燥過夜, 然後將所得油狀物溶解在丙酮/Et₂O之混合物中, 並且將另外的Et₂O加入直至33沉澱為白色固體, 將其通過過濾收集和乾燥(55 mg, 26%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.27 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.49 (d, J=5.47 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.37 (t, J=8.99 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.062 (s, 1H), 6.62 (m, 1H), 4.62 (t, J=4.89 Hz, 2H), 3.88 (t, J=5.087 Hz, 2H), 3.57-3.45 (m, 15H), 3.20 (s, 3H), 2.55 (m 1H), 0.65 (m, 2H), 0.42 (m, 2H)。MS (m/z) 645.62

流程 8



2-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基氧基)苯胺(35), 4-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基氧基)苯胺(36)和 3-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基氧基)苯胺(37)

步驟 1. 13-(2-硝基苯氧基)-2,5,8,11-四氧雜十三烷 (34)

將 NaOH 5 M (10 mL, 50 mmol) 加入在甲苯 (20 mL) 中 1-氟-2-硝基苯 (2 g, 14.17 mmol)、四乙二醇單甲醚 (4.43 g, 21.26 mmol) 和 苯甲基三乙基氯化銨 (0.161 g, 0.71 mmol) 的溶液。將反應混合物加熱回流 20 h。在冷卻至室溫後，使用水將混合物稀釋，然後使用 EtOAc 萃取。使用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸銨乾燥，過濾和濃縮。通過 biotage (SNAP 50 g 濾芯；Hex/EtOAc: 0/100 至 50/50，在 20 CV 下) 純化殘渣，從而得到標題化合物 34 (4.10 g, 12.45 mmol, 88%) 之黃色油狀物。MS (m/z): 296.2 (M+H)。

步驟 2. 2-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基氧基)苯胺(35)

將鋅粉 (3.26 g, 49.8 mmol) 加入在 MeOH (50 mL) 和水

(8.50 mL)的混合物中 **34** (4.10 g, 12.45 mmol)、氯化銨 (1.33 g, 24.90 mmol)的溶液。將反應混合物加熱回流 1 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物過濾；使用 MeOH 洗滌固體，然後將濾液和洗滌液合併，並且濃縮。使用水和碳酸氫鈉飽和溶液稀釋濃縮物，然後使用 EtOAc 萃取。使用鹽水將有機萃取物洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾和蒸發。通過 biotage (SNAP 100 g 濾芯；Hex/EtOAc: 50/50 至 0/100，在 20 CV 下) 純化殘渣，從而得到標題化合物 **35** (3.26 g, 10.90 mmol, 88%) 之紅色油狀物。MS (m/z): 300.2 (M+H)。

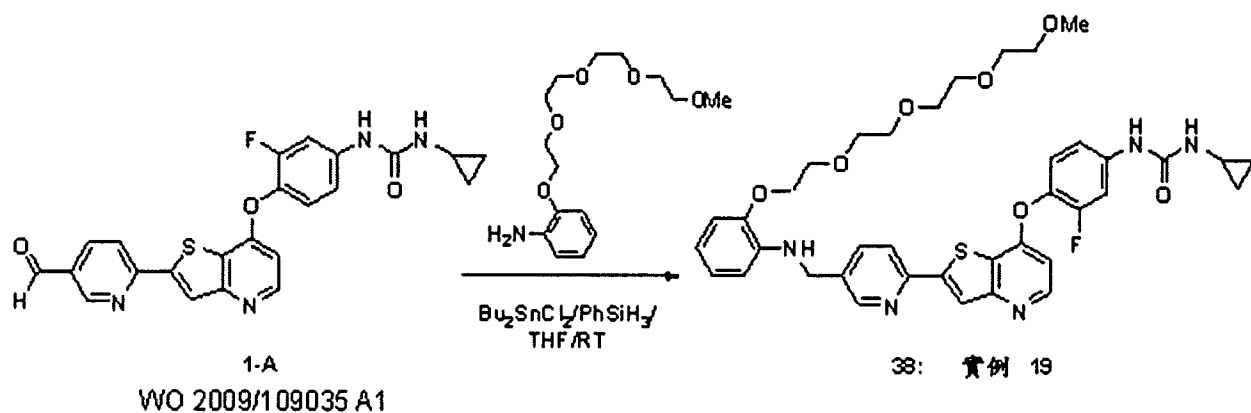
按照以上所述合成化合物 **35** (流程 8) 的工序，使用 1-氯-4-硝基苯作為起始材料來合成 4-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基氧基)苯胺 (**36**)。MS (m/z): 300.2 (M+H)

3-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基氧基)苯胺 (**37**)

向在 THF (40 mL) 中 3-氨基酚 (2.0 g, 18.33 mmol) 的溶液加入 PPh₃ (5.76 g, 21.96 mmol)，隨後加入 DEAD (4.14 g, 23.77 mmol) 和在 THF (10 mL) 中 PEG-OH (3.82 g, 18.33 mmol) 的溶液。將反應混合物在 rt 下攪拌過夜，在減壓下將 THF 蒸發，然後使殘渣混懸在乙醚中。將混懸物過濾，並且丟棄固體 (PPh₃P=O)。將濾液蒸發，然後將殘渣純化兩次-第一次通過快速柱層析，洗脫劑 DCM、然後為 DCM-MeOH (19:1)；其次通過 Biotage (洗脫劑梯度為 0 至 20% 在 DCM 中 EtOAc)，從而得到仍舊被 PPh₃P=O 污染的標題化合物 **37** (920 mg, 17%)，並且將其用作下一步的粗品。MS (m/z): 300.2 (M+H)。

將苯胺 35-37 用於合成化合物 38-40 (實例 19-21, 流程 9 和表 3)。

流程 9



實例 19

1-(4-(2-(5-((2-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基氧基)苯基
氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩並[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯
基)-3-環丙基脲(38)

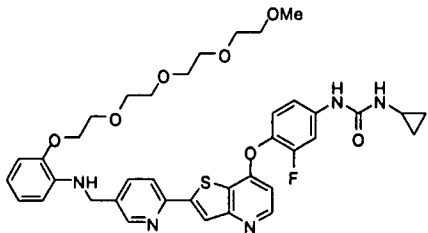
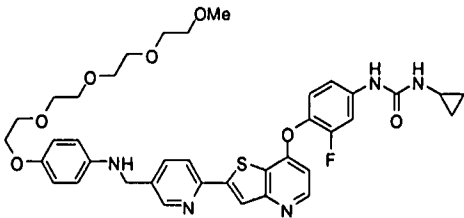
向在 THF (6 mL) 中醛 1-A (0.247 g, 0.551 mmol) 和二丁基二氯化錫 (0.057 g, 1.188 mmol) 的混懸物中加入在 THF (6 mL) 中胺 (0.56 g, 1.871 mmol) 的溶液。使用在 THF (6 mL) 中 PhSiH_3 (0.165 g, 1.525 mmol) 的溶液處理合併的混懸物，然後將反應混合物在 RT 下攪拌 24 小時。向混懸物中加入 DMF (3 mL)。混合物變成溶液，然後將其另外攪拌 24 小時。在減壓下將反應混合物蒸發，然後使用鹽水處理殘渣以形成沉澱，將其通過過濾收集和乾燥。通過快速柱層析來純化粗品，洗脫劑為在 DCM 中 5% MeOH、然後為在 DCM (MeOH 包含 2% 氨水) 中 10% MeOH，從而得到材料，將該材料再次通過洗脫劑為 EtOAc-MeOH (9:1) 的快速柱層

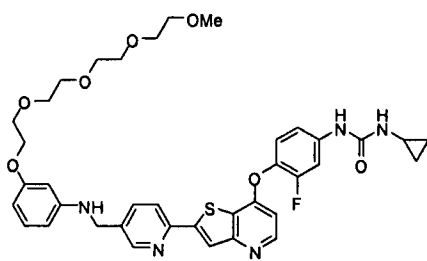
析純化，從而得到標題化合物 **38** (0.058 g, 14.4% 產率)。

38 的特徵提供在表 3 中。

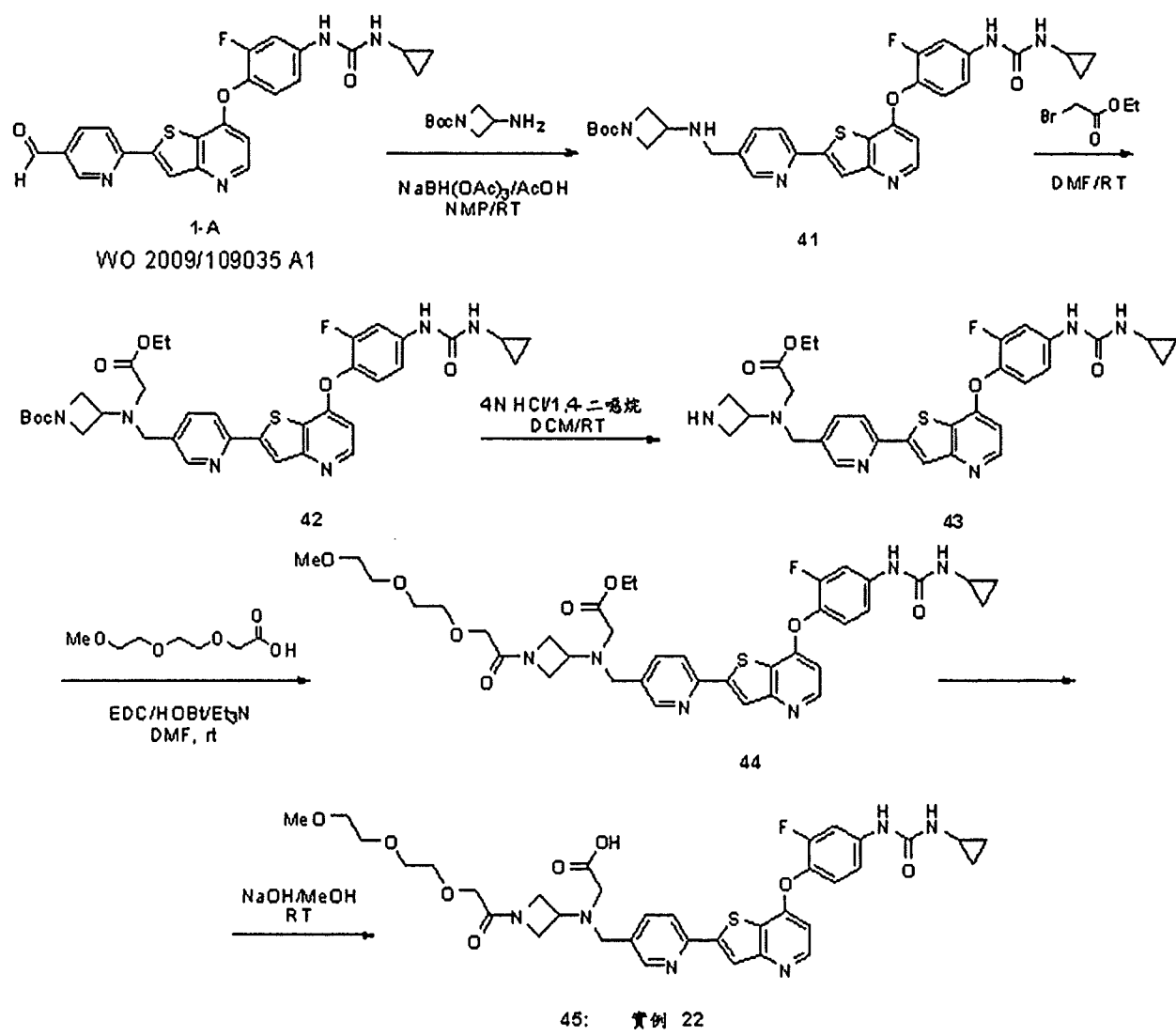
類似於化合物 **38** (流程 9)，通過使化合物 **1-A** 分別與苯胺 **36** 和 **37** 反應來合成化合物 **39-40** (實例 20-21)。

表 4. 化合物 **38-40** (實例 19-21) 之特徵

化合物	實例	結構	特徵
38	19	 1-(4-(2-(5-((2-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基氧基)苯基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩並[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8.71 (s, 1H); 8.62 (d, J=1.6 Hz, 1H); 8.51 (d, J=5.5 Hz, 1H); 8.29 (s, 1H); 8.21 (d, J=8.0 Hz, 1H); 7.88 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1H); 7.73 (dd, J=13.7, 2.5 Hz, 1H); 7.37 (t, J=9.0 Hz, 1H); 7.20 (br. d, J=8.8 Hz, 1H); 6.85 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H); 6.71 (dt, J=7.6, 1.2 Hz, 1H); 6.63 (d, J=5.3 Hz, 1H); 6.57-4.69 (m, 3H); 5.65 (t, J=6.5 Hz, 1H); 4.44 (d, J=6.3 Hz, 2H); 4.11 (t, 4.5 Hz, 2H); 3.79 (t, J=3.3 Hz, 2H); 3.78-3.61 (m, 2H); 3.55-3.45 (m, 8H); 3.45-3.38 (m, 2H); 3.19 (s, 3H); 2.58-2.53 (m, 1H); 0.68-0.63 (m, 2H); 0.45-0.41 (m, 2H)。 MS (m/z): 732.8 (M+1)。
39	20	 1-(4-(2-(5-((4-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基氧基)苯基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩並[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8.72 (s, 1H); 8.62 (d, J=1.6 Hz, 1H); 8.51 (d, J=5.5 Hz, 1H); 8.30 (s, 1H); 8.22 (d, J=8.2 Hz, 1H); 7.89 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H); 7.73 (dd, J=13.7, 2.5 Hz, 1H); 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H); 7.20 (br. d, J=8.6 Hz, 1H); 6.71 (d, J=9.0 Hz, 2H); 6.63 (d, J=5.3, 0.8 Hz, 1H); 6.59-4.54 (m, 3H); 5.96 (t, J=6.3 Hz, 1H); 4.30 (d, J=6.1 Hz, 2H); 3.93-3.91 (m, 2H); 3.67-3.64 (m, 2H); 3.56-3.47 (m, 10H); 3.41-3.39 (m, 2H); 3.21 (s, 3H); 2.58-2.53 (m, 1H); 0.68-0.63 (m, 2H); 0.45-0.41 (m, 2H)。 MS (m/z): 754.6 (M+1)。

化合物	實例	結構	特徵
40	21	 1-(4-(2-(5-((3-(2,5,8,11-四氧雜十三烷基)-13-基氧基)苯基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩並[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.73 (s, 1H); 8.62 (d, $J=1.6$ Hz, 1H); 8.51 (d, $J=5.3$ Hz, 1H); 8.30 (s, 1H); 8.23 (d, $J=8.2$ Hz, 1H); 7.88 (dd, $J=8.0, 1.8$ Hz, 1H); 7.73 (dd, $J=13.5, 2.3$ Hz, 1H); 7.37 (t, $J=9.0$ Hz, 1H); 7.20 (br. d, $J=8.8$ Hz, 1H); 6.95 (t, $J=7.8$ Hz, 1H); 6.63 (d, $J=5.5$ Hz, 1H); 6.59 (d, $J=2.2$ Hz, 1H); 6.37 (t, $J=6.1$ Hz, 1H); 6.23 (bd, $J=8.8$ Hz, 1H); 6.14-12 (m, 2H); 4.35 (d, $J=6.1$ Hz, 2H); 3.96 (t, 4.1 Hz, 2H); 3.67 (t, $J=4.7$ Hz, 2H); 3.56-3.40 (m, 12H); 3.21 (s, 3H); 2.57-2.52 (m, 1H); 0.68-0.63 (m, 2H); 0.45-0.41 (m, 2H). MS (m/z): 754.8 ($M+1$).

流程 10



實例 22

2-(((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)(1-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)乙基)吡啶-3-基)氨基)乙酸(45)

步驟 1. 3-(((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)吡啶-1-羧酸叔丁酯(41)

在 RT 下向在 NMP (12 mL) 中醛 1-A (1.0 g, 2.25 mmol, 流程 1) 的混懸物加入 3-氨基-1-N-Boc-吡啶 (0.600 g, 3.38 mmol) 和乙酸 (0.19 mL, 3.38 mmol)。將反應混合物攪拌 30 min；將 NaBH(OAc)₃ (1.2 g, 5.63 mmol) 加入，並且持續攪拌 3 天。將反應混合物倒入 NaHCO₃ 飽和水性溶液內以形成沉澱，通過過濾將其收集，使用水漂洗，乾燥，然後通過 Biotage [線性梯度 2-20%，(甲醇/二氯甲烷；SiliaFlash 25 g 濾芯)] 純化。獲得標題化合物 41 之米色固體 (960 mg, 71% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.71 (s, 1H), 8.56 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.51 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.64 (dd, *J*=5.2, 1.2 Hz, 1H), 6.56 (bd, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.98-3.83 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.62-3.47 (m, 3H), 2.58-2.51 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H), 缺失一個 NH。MS (*m/z*): 605.46 (M+H)。

步驟2. 3-(((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)(2-乙氧基-2-氧代乙基)氨基)吡啶-1-羧酸叔丁酯(42)

向在DMF (6 mL)中41 (300 mg, 0.496 mmol)的溶液加入溴乙酸乙酯(0.06 mL, 0.546 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌3天，使用水來猝滅，然後使用DCM萃取。收集有機相，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾和濃縮。通過Biotage (SNAP 10 g濾芯；MeOH/DCM: 0/100至10/90)純化殘渣，從而得到標題化合物42 (93 mg, 27%產率)之米色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.76 (s, 1H), 8.54 (brd, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.65 (dd, *J*=5.2, 0.8 Hz, 1H), 6.61 (brd, *J*=2.8 Hz, 1H), 4.05 (q, 7.2 Hz, 2H), 3.93-3.75 (m, 5H), 3.79 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.58-2.52 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.17 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.47-0.41 (m, 2H)。MS (*m/z*): 691.64 (M+H)。

步驟3. 2-(吡啶-3-基(((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)氨基)乙酸乙酯(43)

向在DCM(5 mL)中42 (93 mg, 0.135 mmol)的溶液加入在1,4-二噁烷溶液(0.17 mL, 0.675 mmol)中4 M HCl，然後將反應混合物在rt下攪拌6 h。然後將混合物濃縮，從而得到

標題化合物 **43**(可能為鹽酸鹽)之米色固體，在未進一步純化下將其用於下一步中。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 9.13 (s, 1H), 8.98-8.86 (m, 1H), 8.78-8.66 (m, 1H), 8.69 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 8.63 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.44 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.92 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 6.77 (brs, 1H), 4.08 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.15-3.80 (m, 7H), 3.16 (s, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 1.19 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.39 (m, 2H)。MS (*m/z*): 591.58 (M+H)。

步驟 4. 2-(((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)(1-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)吡啶-3-基)氨基)乙酸乙酯(**44**)

在 RT 下向在 DMF (5 mL) 中 **43** (0.136 mmol) 的溶液加入 2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙酸 (49 mg, 0.272 mmol)、EDC 鹽酸鹽 (52 mg, 0.272 mmol)、HOBT-一水合物 (31 mg, 0.204 mmol) 和三乙胺 (95 μL, 0.68 mmol)，然後將反應混合物在 rt 下攪拌 1 h。然後使用水來猝滅混合物，並且使用 EtOAc/MeOH 來萃取。收集有機相，使用鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾和濃縮。通過 Biotage (SNAP 10 g 濾芯；MeOH/DCM: 0/100 至 20/80) 來純化殘渣，從而得到標題化合物 **44** (65 mg, 64% 產率, over 2 steps) 之米色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 8.82 (s, 1H), 8.55 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H),

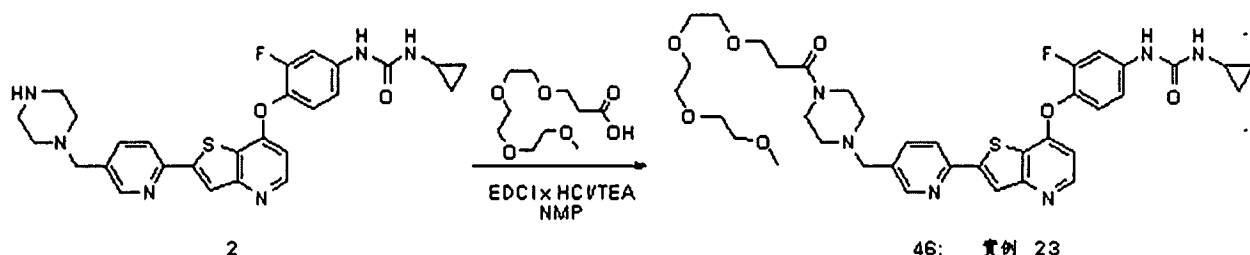
8.25 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J=13.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.67 (bd, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J=5.2, 0.8$ Hz, 1H), 4.27-4.20 (m, 1H), 4.14-4.02 (m, 5H), 3.97 (s, 2H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.54-3.46 (m, 6H), 3.43-3.37 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.59-2.51 (m, 1H), 1.18 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 751.61 ($M+H$)。

步驟5. 2-(((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氯苯氧基)噻吩並[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)(1-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)吡啶-3-基)氨基)乙酸(45)

向在 MeOH (2 mL) 中 44 (65 mg, 0.0866 mmol) 的溶液加入 1 N NaOH (0.17 mL, 0.17 mmol) 溶液，然後將反應混合物在 rt 下攪拌 24 h。然後將混合物濃縮，使用水稀釋，並且通過加入 1 N HCl 將 pH 調節至 6-7。通過向所得混懸物加入 MeOH 來將其溶解，然後通過 Biotage [KP-C18-HS 30 g, 梯度 20-95% (甲醇/水)] 來純化。獲得標題化合物 45 之白色固體 (32.2 mg, 51% 產率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.91 (brs, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.60 (brs, 1H), 8.41 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 78.22 (s, 1H), 8.16 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J=13.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.47 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 4.10-4.02 (m, 1H), 4.00-3.87 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.78-3.72 (m, 1H),

3.54-3.46 (m, 5H), 3.44-3.36 (m, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.58-2.51 (m, 1H), 0.64-0.58 (m, 2H), 0.43-0.39 (m, 2H)。[在光譜中未觀察到羧基的質子]。MS (m/z): 723.31 ($M+H$)。

流程 11



實例 23

1-(4-(2-(5-((4-2,5,8,11-四氧雜十四烷吡嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩並[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲(46)

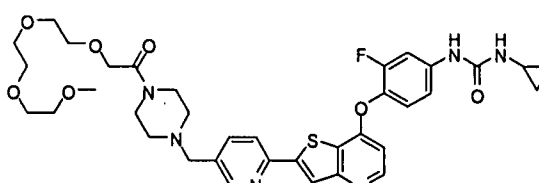
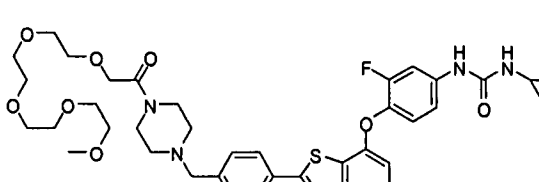
向在 NMP (1.5 mL) 中化合物 2 (0.080 g, 0.15 mmol, 流程 1)、2,5,8,11-四氧雜十四烷-14-酸 (0.073 g, 0.31 mmol)、和 TEA (0.059 g, 0.58 mmol) 的溶液加入 EDCI (0.059 g, 0.31 mmol)，然後將反應混合物在室溫下攪拌 15 h，使用水稀釋，並且使用 EtOAc 萃取。使用飽和水性 NaHCO₃ 溶液、水、和鹽水來洗滌有機層；經 MgSO₄ 乾燥以及濃縮。在矽膠上通過快速柱層析 (洗脫劑 EtOAc/MeOH) 來純化殘渣，從而得到標題化合物 46 (0.050 g, 44% 產率) 之白色粉末。

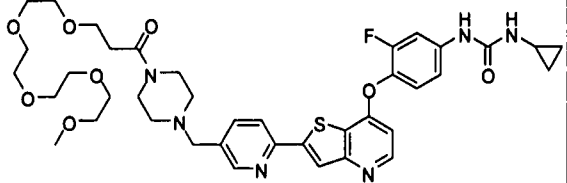
¹H NMR (300 MHz, MeOH-*d*₄) δ (ppm): 8.62 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96 (dd, $J=1.8, 8.1$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=2.7, 13.2$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.67

(dd, $J=1.2, 5.7$ Hz, 1H), 3.77 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.72-3.60 (m, 16H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.69 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.64 (tt, $J=3.9$ Hz, 1H), 2.60-2.54 (m, 4H), 0.84-0.76 (m, 2H), 0.62-0.55 (m, 2H) [未觀察到兩個NH質子峰]。MS (m/z): 737.2 ($M+H$)⁺, 759.4 ($M+Na$)⁺。

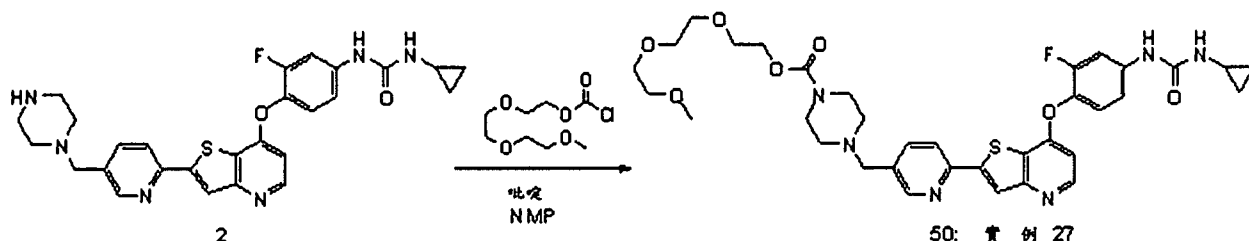
按照類似於以上所述合成化合物46(實例23, 流程11)的工序, 通過使化合物2(或其鹽酸鹽)與合適的酸偶合以一步製備化合物47-49(實例24-24)。

表5. 化合物47-49(實例24-26)之特徵

化合物	實例	結構	特徵
47	24	 1-(4-(2-(5-((4-2,5,8,11-四氧雜十三烷哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩並[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8.74 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (dd, $J=0.9, 5.4$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=1.2, 8.4$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J=2.1, 14.4$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.65 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.61 (brs, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.63-3.38 (m, 18H), 3.22 (s, 3H), 2.55 (sep, $J=3.3$ Hz, 1H), 2.45-2.35 (m, 4H), 0.70-0.62 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 723.0 ($M+H$) ⁺ , 745.3 ($M+Na$) ⁺ 。
48	25	 1-(4-(2-(5-((4-2,5,8,11,14-五氧雜十六烷哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩並[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8.76 (brs, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=1.2, 8.4$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J=2.4, 14.1$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.65 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.62 (brs, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.63-3.38 (m, 22H), 3.22 (s, 3H), 2.55 (sep, $J=3.3$ Hz, 1H), 2.45-2.35 (m, 4H), 0.70-0.62 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 767.3 ($M+H$) ⁺ 。

化合物	實例	結構	特徵
49	26	 1-(4-(2-(5-((4-(2,5,8,11,14-五氧雜十七烷 哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩並[3,2-<i>b</i>] 吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲	¹ H NMR (300 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄)δ (ppm): 8.62 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96 (dd, <i>J</i> =1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> =2.7, 13.2 Hz, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> =8.7 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 3.78 (t, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H), 3.72-3.60 (m, 20H), 3.59-3.52 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.69 (t, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H), 2.64 (tt, <i>J</i> =3.9 Hz, 1H), 2.60-2.54 (m, 4H), 0.84-0.76 (m, 2H), 0.62-0.55 (m, 2H)。 [未觀察到兩個NH質子峰]。MS (<i>m/z</i>): 781.2 (<i>M</i> +H) ⁺ 。

流程 12



實例 27

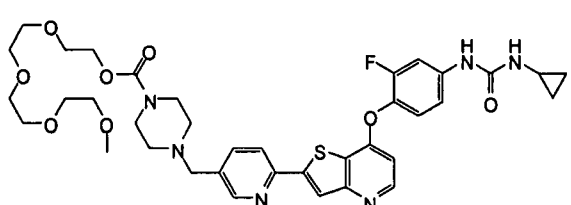
2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基 4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯(50)

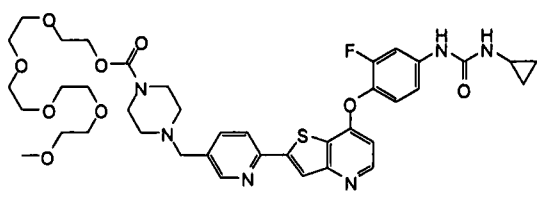
向在 NMP (1 mL) 中化合物 2 (0.080 g, 0.15 mmol, 流程 1) 和吡啶 (0.072 g, 0.90 mmol) 的溶液加入 2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基氯甲酸酯 (0.16 g, 0.71 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 24 h, 使用飽和 NH₄Cl 水性溶液稀釋, 然後使用 EtOAc-THF (4:1 混合物) 萃取。收集有機層, 使用飽和 NaHCO₃ 水性溶液、水、和鹽水洗滌, 經 MgSO₄ 乾燥, 然後濃縮。在矽膠上通過快速柱層析 (洗脫劑 EtOAc/MeOH) 來純化殘渣, 從而得到標題化合物 50 (0.044 g, 40%)

產率)之無定形固體。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ (ppm): 8.61 (s, 1H), 8.49 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (dd, $J=2.4, 8.1$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=2.4, 12.9$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.67 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.26-4.22 (m, 2H), 3.75-3.62 (m, 10H), 3.59-3.52 (m, 6H), 3.37 (s, 3H), 2.64 (tt, $J=3.6$ Hz, 1H), 2.58-2.48 (m, 4H), 0.84-0.76 (m, 2H), 0.60-0.54 (m, 2H) [未觀察到兩個NH質子峰]。MS (m/z): 709.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 731.3 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。

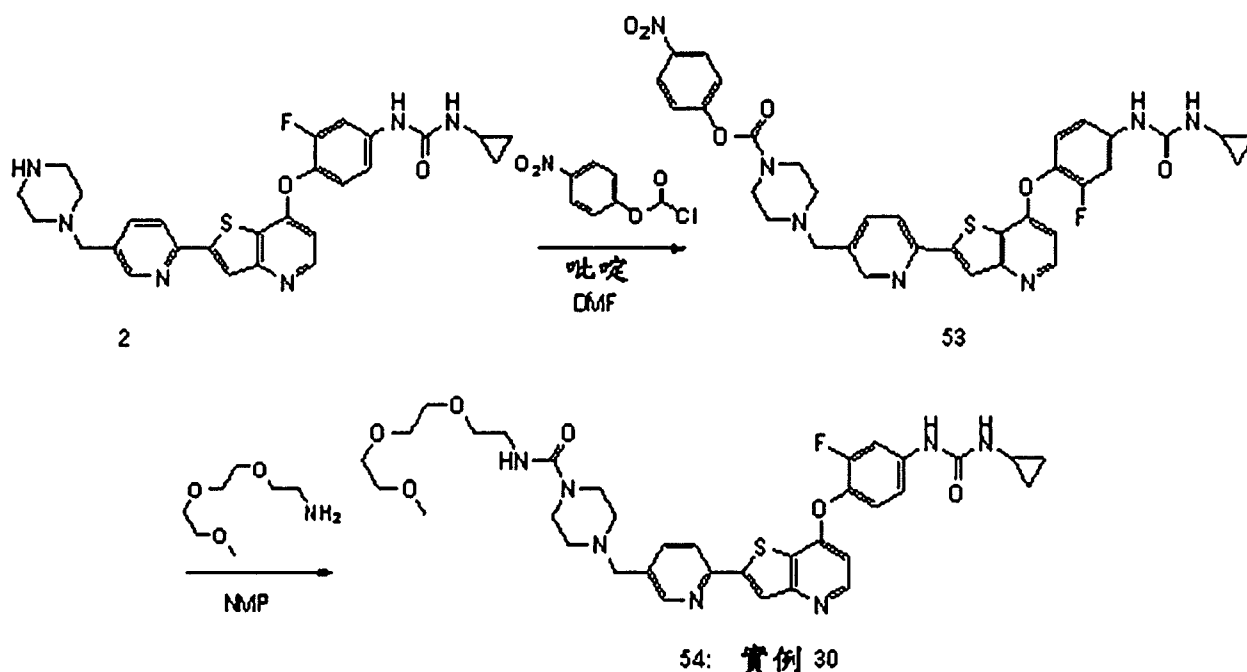
按照類似於以上所述合成化合物**50**(實例**27**，流程12)的工序，通過使化合物**2**與合適的氯甲酸酯反應以一步製備化合物**51-52**(實例**28-29**)。

表6. 化合物**51-52**(實例**28-29**)之特徵

化合物	實例	結構	特徵
51	28	 2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基 4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2-<i>b</i>]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)吡嗪-1-羧酸酯	^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 8.74 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (dd, $J=0.9, 5.4$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=1.2, 8.4$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J=2.1, 14.4$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.65 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.61 (brs, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.63-3.38 (m, 18H), 3.22 (s, 3H), 2.55 (sep, $J=3.3$ Hz, 1H), 2.45-2.35 (m, 4H), 0.70-0.62 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 723.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 745.3 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。

化合物	實例	結構	特徵
52	29	 2,5,8,11,14-五氧雜十六烷-16-基 4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2-<i>b</i>]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)吡嗪-1-羧酸酯	^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ (ppm) : 8.61 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (dd, $J=2.4, 8.1$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=2.7, 13.2$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.67 (dd, $J=1.2, 5.7$ Hz, 1H), 4.26-4.22 (m, 2H), 3.75-3.52 (m, 24H), 3.37 (s, 3H), 2.64 (tt, $J=3.6$ Hz, 1H), 2.58-2.50 (m, 4H), 0.84-0.76 (m, 2H), 0.60-0.54 (m, 2H) [未觀察到兩個NH質子峰]。MS (m/z): 797.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 819.3 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。

流程 13



實例 30

4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-*N*-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)吡嗪-1-甲醯胺 (54)

步驟 1. 4-硝基苯基 4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)吡嗪-1-羧酸酯

(53)

向在DMF (4 mL)中化合物**2** (0.50 g, 0.96 mmol, 流程1)和吡啶(0.11 g, 1.4 mmol)的溶液加入4-硝基苯基氯甲酸酯(0.23 g, 1.1 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1 h, 使用飽和水性NH₄Cl溶液稀釋, 然後使用EtOAc-THF (4:1混合物)來萃取。收集有機層, 使用飽和水性NaHCO₃溶液、水和鹽水洗滌, 經MgSO₄乾燥以及濃縮。使用*t*-BuOMe研磨殘渣, 從而得到標題化合物**53** (0.42 g, 64%產率)之米色固體。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.53 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30-8.26 (m, 3H), 7.91 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J*=2.4, 10.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.39 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.65 (brs, 4H), 3.49 (brs, 2H), 3.34 (brs, 4H), 2.58-2.54 (m, 1H), 0.70-0.63 (m, 2H), 0.47-0.43 (m, 2H)。

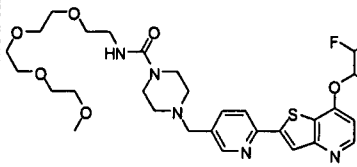
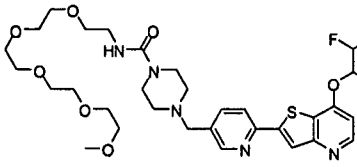
步驟2. 4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-*N*-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)哌嗪-1-甲醯胺(**54**)

向在NMP (4 mL)中**53** (0.10 g, 0.15 mmol)的溶液加入2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙胺(0.073 g, 45 mmol)。將所得混合物在70°C下攪拌32 h, 使用飽和水性NH₄C溶液稀釋, 然後使用EtOAc-THF (4:1混合物)萃取。收集有機層, 使用飽和NaHCO₃水性溶液、水和鹽水洗滌, 經MgSO₄乾燥以及濃縮。在矽膠上通過快速柱層析

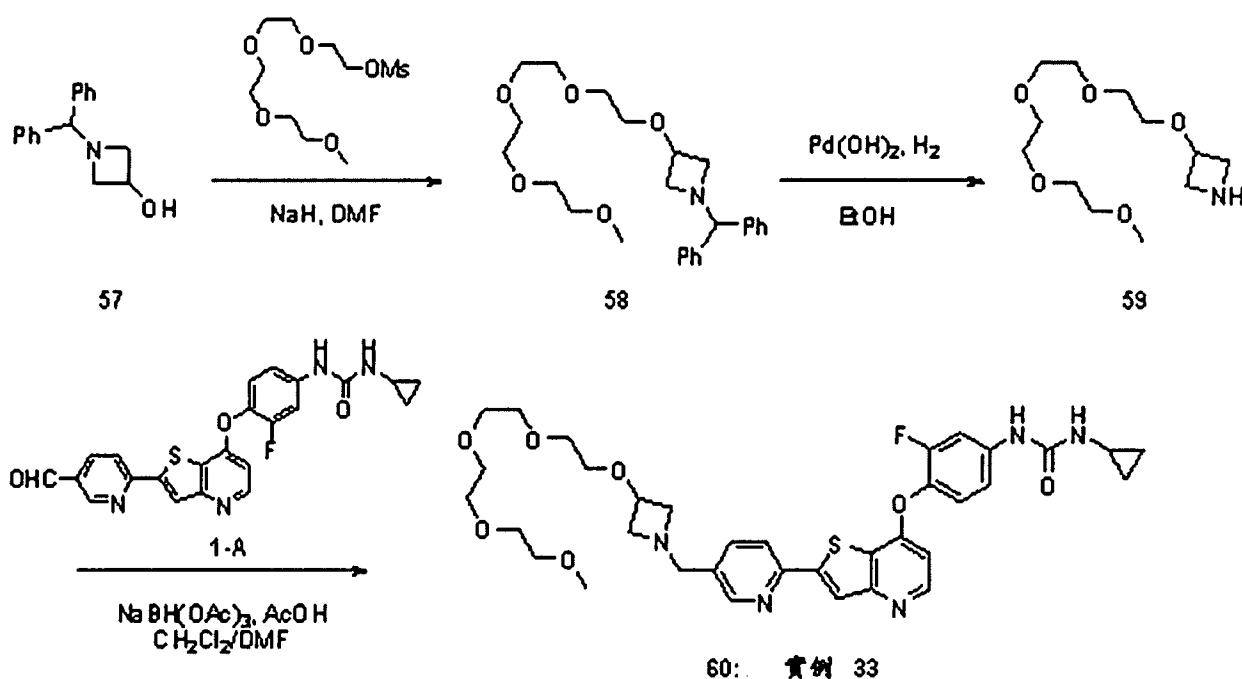
(EtOAc/MeOH) 來純化殘渣，從而得到標題化合物 **54** (0.058 g, 56% 產率) 之無定形固體。¹H NMR (300 MHz, MeOH-*d*₄) δ (ppm): 8.61 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.49 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (dd, *J*=2.4, 8.1 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J*=2.7, 13.2 Hz, 1H), 7.33 (t, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.67 (dd, *J*=1.2, 5.4 Hz, 1H), 3.70-3.61 (m, 8H), 3.57-3.52 (m, 4H), 3.50-3.43 (m, 4H), 3.40-3.25 (m, 5H), 2.64 (tt, *J*=3.6 Hz, 1H), 2.62-2.49 (m, 4H), 0.82-0.76 (m, 2H), 0.60-0.54 (m, 2H)。[未觀察到兩個NH質子峰]。MS (*m/z*): 708.4 (*M*+*H*)。

按照類似於以上所述合成化合物 **54** (實例 30，流程 13) 的工序，通過使化合物 **53** 與合適的胺反應以一步製備化合物 **55-56** (實例 31-32)。

表 7. 化合物 55-56 (實例 31-32) 之特徵

化合物	實例	結構	特徵
55	31		¹ H NMR (300 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ (ppm): 8.61 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96 (dd, J=2.1, 8.1 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=2.4, 13.2 Hz, 1H), 7.34 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.68 (dd, J=0.9, 5.4 Hz, 1H), 3.70-3.61 (m, 12H), 3.60-3.52 (m, 4H), 3.48-3.42 (m, 4H), 3.38-3.34 (m, 5H), 2.64 (tt, J=3.6 Hz, 1H), 2.62-2.49 (m, 4H), 0.82-0.76 (m, 2H), 0.60-0.54 (m, 2H)。未觀察到三個NH質子峰。MS (m/z): 752.4 (M+H)。
56	32		¹ H NMR (300 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ (ppm): 8.61 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96 (dd, J=2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=2.4, 13.2 Hz, 1H), 7.33 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.67 (dd, J=1.2, 5.4 Hz, 1H), 3.70-3.60 (m, 16H), 3.57-3.52 (m, 4H), 3.50-3.43 (m, 4H), 3.38-3.34 (m, 5H), 2.64 (tt, J=3.6 Hz, 1H), 2.62-2.49 (m, 4H), 0.82-0.76 (m, 2H), 0.60-0.54 (m, 2H)。未觀察到三個NH質子峰。MS (m/z): 796.4 (M+H)。

流程 14



實例 33

1-(4-(2-(5-((3-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基氧基)吡啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩並[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲(60)

步驟 1. 3-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基氧基)-1-二苯甲基吡啶 (58)

在 0°C 下向在 DMF (6 mL) 中 1-(二苯基甲基)-3-羥基吡啶 (57) (0.66 g, 2.75 mmol) 的溶液加入 NaH (60% 在礦物油中, 0.120 g, 2.9 mmol), 然後將反應混合物攪拌 15 min。然後在 0°C 下將在 DMF (2.5 mL) 中 2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基甲磺酸酯 (0.715 g, 2.5 mmol, *K. Fukase, et.al. SynLett.*, 2005, 2342-2346) 的溶液加入, 並且在 60°C 下將反應混合物攪拌 2.5 hr, 使用水來猝滅, 然後使用 EtOAc 萃取。使用鹽水洗滌有機萃取物, 然後經 MgSO₄ 乾燥, 並且

濃縮。在矽膠上通過快速柱層析(己烷/EtOAc: 50/50至0/100)，從而得到標題化合物**58** (0.76 g, 71%產率)之黃色油狀物。在未特徵化下將材料用於下一步中。

步驟 2. 3-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基氧基)吡啶(59)

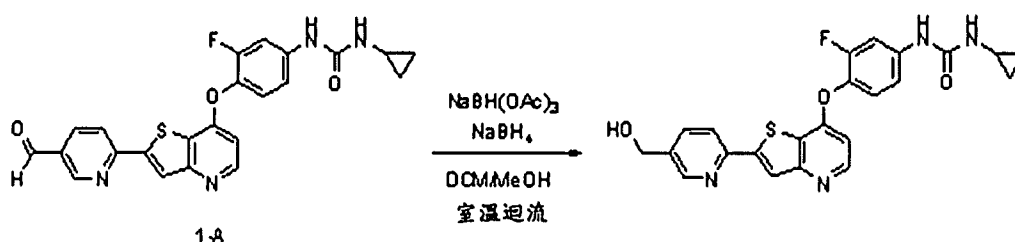
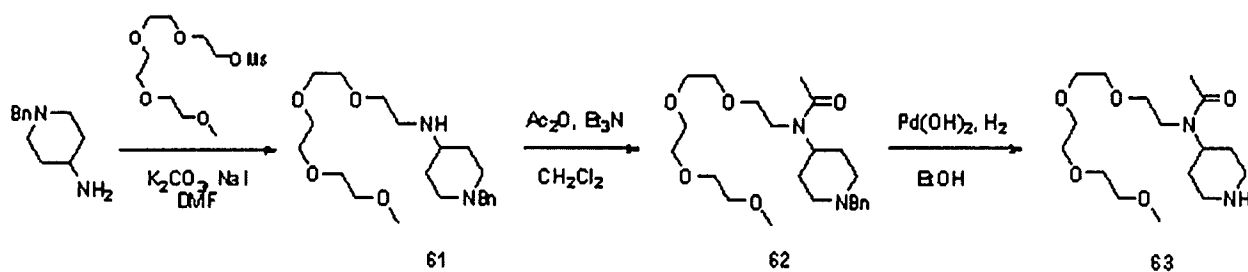
在70°C下將在EtOH (7 mL)中**58** (0.76 g, 1.78 mmol)和Pd(OH)₂ (0.08 g)之混合物在氮氣下攪拌5 hr。然後將反應混合物過濾通過矽膠墊，使用EtOH漂洗以及濃縮。將殘渣溶解在1 N HCl aq中，然後使用EtOAc洗滌酸性溶液。丟棄洗滌液，然後使用5 N NaOH處理水性層，並且使用DCM/MeOH萃取。使用鹽水洗滌有機萃取物，經MgSO₄乾燥以及濃縮，從而得到標題化合物**59** (0.40 g, 85%產率)之橙色油狀物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.91 (brs, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.37-4.25 (m, 2H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.70-3.50 (m, 16H), 3.95 (s, 3H)。

步驟 3. 1-(4-(2-(5-((3-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基氧基)吡啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩並[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-環丙基脲(60)

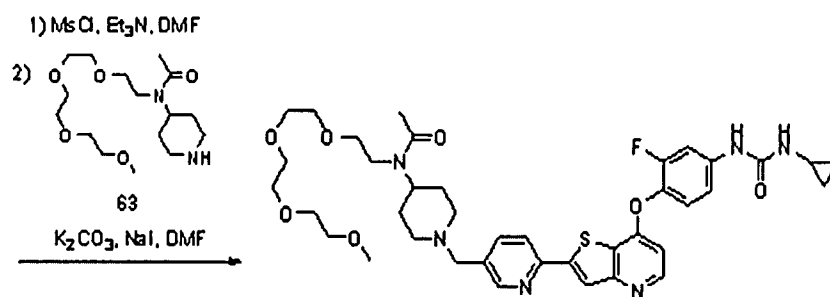
在室溫下向在CM (9 mL)和DMF (2 mL)之混合物中醛**1-A** (0.3 g, 0.669 mmol, WO 2009/109035 A1)的混懸物加入**59** (0.400 g, 1.54 mmol) 和乙酸(0.09 mL, 1.68 mmol)。將反應混合物攪拌1 hr，使用NaBH(OAc)₃ (0.425 g, 2.00 mmol)處理，然後攪拌過夜，然後通過加入飽和NaHCO₃溶液來猝滅，並且使用DCM/MeOH萃取。使用鹽水來洗滌有

機萃取物，然後經 MgSO_4 乾燥，隨後濃縮。在矽膠上通過快速柱層析(DCM/MeOH)來純化殘渣，從而得到標題化合物 **60** (0.051 g, 11%產率)之米色無定形固體。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.69 (s, 1H), 8.54-8.52 (m, 1H), 8.52 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.83 (dd, $J=8.1, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.73 (dd, $J=13.5, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.38 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.64 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 6.56 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 4.10 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.60-3.35 (m, 18H), 3.22 (s, 3H), 2.96-2.86 (m, 2H), 2.60-2.45 (m, 1H), 0.70-0.62 (m, 2H), 0.48-0.40 (m, 2H)。

流程 15



WVO 2009/109035 A1



實例 34

N-(1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2-
b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)-*N*-(2,5,8,11-四氧
雜十三烷-13-基)乙醯胺(65)

步驟 1. 1-苯甲基-*N*-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)哌啶-
4-胺(61)

在 0°C 下向在 DMF(5 mL) 中 2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基
甲磺酸酯(0.715 g, 2.5 mmol, *K. Fukase, et.al. SynLett.*,
2005, 2342-2346)的溶液加入 NaI(0.375 g, 2.5 mmol)、4-氨
基-1-苯甲基哌啶 (0.95 g, 5.00 mmol) 和 K₂CO₃ (0.83 g,
6.00 mmol)。將反應混合物在 60°C 下攪拌過夜，使用水稀
釋，然後使用 EtOAc 萃取。使用鹽水洗滌有機層，經
MgSO₄ 乾燥以及濃縮，從而得到標題化合物 **61** (0.87 g) 之
棕色油狀物，在未進一步純化和特徵化下將其用於下一步
中。

步驟 2. *N*-(1-苯甲基哌啶-4-基)-*N*-(2,5,8,11-四氧雜十三
烷-13-基)乙醯胺(62)

在室溫下向在 DCM (20 mL) 中 **61** (0.87 g) 的溶液加入 TEA
(1.4 mL, 10.0 mmol) 和 Ac₂O (0.8 mL, 7.5 mmol)。將反應混
合物攪拌過夜，使用飽和 NaHCO₃ 溶液處理，然後使用
DCM 萃取。使用鹽水洗滌有機萃取物，經 MgSO₄ 乾燥以及
濃縮。在矽膠上通過快速柱層析(DCM/MeOH: 95/5)來純化
殘渣，從而得到標題化合物 **62** (0.55 g) 之橙色油狀物，在
未進一步純化和特徵化下將其用於下一步中。

步驟3. *N*-(吡啶-4-基)-*N*-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)乙醯胺 (63)

將在 EtOH (6 mL) 中 **62** (0.55 g) 和 Pd(OH)₂ (0.06 g) 之混合物在 60°C 下在氮氣下攪拌 24 hr。然後將反應混合物過濾通過矽膠墊，使用 EtOH 漂洗以及濃縮，從而得到標題化合物 **63** (0.41 g, 在 3 步內 49% 產率) 之橙色油狀物，在未進一步純化下將其用於下一步中。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.70-3.50 (m, 15H), 3.47-3.40 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.23-3.15 (m, 2H), 2.75-2.56 (m, 2H), 2.14 (s, H), 2.13 (s, H), 1.90-1.50 (m, 4H)。

步驟4. 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-(羥基甲基)吡啶-2-基)噻吩並[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲 (64)

在 1 L 圓底燒瓶中向在 DCM (200 mL)/MeOH (20 mL) 之混合物中 **1-A** (5.60 g, 12.49 mmol) 的混懸物加入三乙醯氧基硼氫化鈉 (5.29 g, 24.97 mmol)。將反應混合物在 rt 下攪拌 5 h。將更多的三乙醯氧基硼氫化鈉 (5.29 g, 24.97 mmol) 加入，然後在 RT 下將混合物攪拌 16 h。然後將 NaBH₄ (2 g, 52.9 mmol) 加入至反應混合物，將其在 RT 下攪拌 24 h。最後，將更多 NaBH₄ (2 g, 52.9 mmol) 加入，然後將反應混合物加熱回流 5 h，然後冷卻至 RT，濃縮，使用 10% HCl (100 mL) 來猝滅，並且使用 NaHCO₃ (200 mL) 的飽和水性溶液緩慢中和，從而得到灰色沉澱。將混懸物振盪 15 min，然後通過過濾收集固體，使用水漂洗 (2×25 mL)，然後在高真空下乾燥，從而得到標題化合物 **64** (5.34 g, 11.85

mmol, 94%產率)之淺灰色固體。MS (m/z): 451.5 ($M+H$)。在未進行另外的純化下將材料用於下一步中。

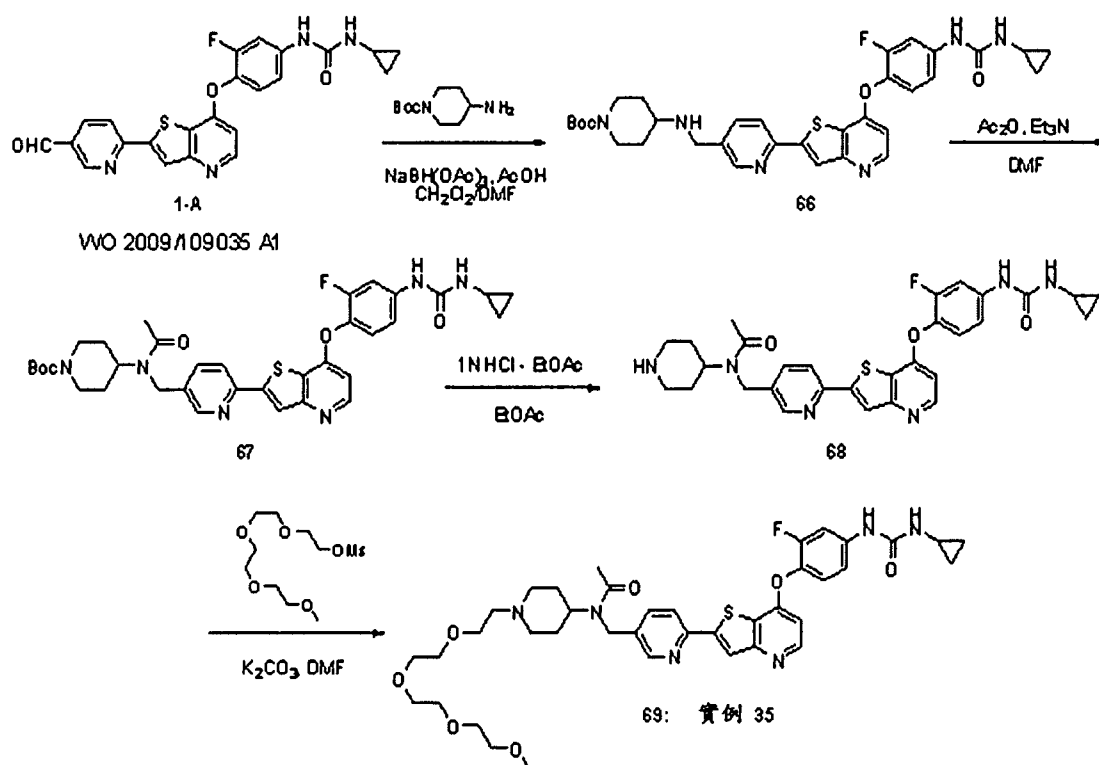
步驟5. *N*-(1-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)-*N*-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)乙醯胺(65)

在0°C下向在DMF (15 mL)中64 (0.167 g, 0.37 mmol)的溶液加入TEA (0.26 mL, 1.88 mmol)和甲烷磺醯氯(0.12 mL, 1.52 mmol)。將反應混合物攪拌30 min，然後倒入水中，從而形成沉澱，將其通過過濾收集，使用水漂洗，然後乾燥，從而得到米色粉末-(可能為未經特徵化的64的甲磺酸酯衍生物)。

在0°C下向在DMF (4 mL)中米色粉末(0.20 g, 0.37 mmol)的溶液加入K₂CO₃ (0.21 g, 1.48 mmol)、63 (0.42 g, 1.22 mmol)和NaI (0.011 g, 0.074 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌2小時，使用水稀釋，然後使用EtOAc/MeOH萃取。使用鹽水洗滌萃取物，經MgSO₄乾燥以及濃縮。在矽膠上通過快速柱層析(DCM/MeOH)來純化殘渣，從而得到標題化合物65 (0.107 g, 在2步內38%產率)之白色固體。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.69 (s, 1H), 8.56 (brs, 1H), 8.52 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.90-7.81 (m, 1H), 7.73 (dd, $J=13.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 6.65 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 4.10-3.90 (m, 1H), 3.62-3.25 (m, 16H), 3.21 (s, 3H), 2.95-2.80 (m, 2H), 2.60-2.45 (m, 1H),

2.15-1.95 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.85-1.45 (m, 4H), 0.71-0.60 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H)。

流程 16



實例 35

N-(1-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)吡啶-4-基)-*N*-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)喹吩並[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)乙醯胺 (69)

步驟 1. 4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)喹吩並[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)吡啶-1-羧酸叔丁酯 (66)

在 RT 下向在 DCM (9 mL) 和 DMF (3 mL) 之混合物中醛 1-A (0.3 g, 0.669 mmol, WO 2009/109035 A1) 的混懸物加入 4-氨基-Boc-吡啶 (0.27 g, 1.34 mmol) 和 乙酸 (80 μ L, 1.34 mmol)。將反應混合物攪拌 1.5 hr，使用 NaBH(OAc)₃

(0.425 g, 2.00 mmol)處理，然後攪拌過夜，並且通過加入飽和 NaHCO_3 溶液來猝滅，然後使用 DCM/MeOH 萃取。使用鹽水洗滌萃取物，經 MgSO_4 乾燥，然後濃縮。在矽膠上通過快速柱層析 (EtOAc/MeOH: 93/7 至 84/16) 來純化殘渣，從而得到標題化合物 **66** (0.355 g, 84% 產率) 之淺棕色固體。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.69 (s, 1H), 8.58 (brs, 1H), 8.51 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.91 (dd, $J=8.4, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.72 (dd, $J=13.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.37 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 6.64 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 6.55 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.90-2.65 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.25-1.10 (m, 2H), 0.71-0.62 (m, 2H), 0.48-0.40 (m, 2H)。

步驟 2. 4-(*N*-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)乙醯氨基)呱啶-1-羧酸叔丁酯 (**67**)

在 RT 下向在 DMF (5 mL) 中 **66** (0.355 g, 0.561 mmol) 的溶液加入 TEA (0.2 mL, 1.4 mmol) 和 Ac_2O (0.12 mL, 1.12 mmol)。將反應混合物在 55°C 下攪拌過夜，使用水稀釋，然後使用 EtOAc/MeOH 萃取。使用鹽水洗滌有機層，經 MgSO_4 乾燥以及濃縮。在矽膠上通過快速柱層析 (EtOAc/MeOH: 90/10) 來純化殘渣，從而得到標題化合物 **67** (0.314 g, 83%) 之白色無定形固體。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.70 (s, 1H), 8.55-8.47 (m, 2H), 8.34

(s, 0.32H), 8.30 (s, 0.78H), 8.26 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 0.3H), 8.18 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 0.7H), 7.83-7.69 (m, 2H), 7.38 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 6.68-6.62 (m, 1H), 6.56 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 4.67 (s, 0.7H), 4.54 (s, 1.3H), 4.05-3.85 (m, 3H), 2.85-2.65 (m, 2H), 2.61-2.50 (m, 1H), 2.23 (s, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.70-1.40 (m, 4H), 1.40-1.32 (m, 9H), 0.71-0.62 (m, 2H), 0.48-0.40 (m, 2H)。

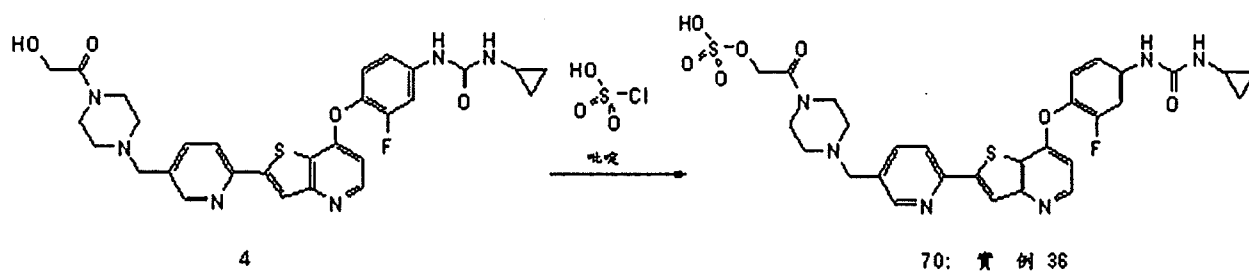
步驟3. *N*-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-*N*-(吡啶-4-基)乙醯胺 (68)

在RT下向在EtOAc (6 mL)中 67 (0.314 g, 0.465 mmol)的混懸物加入 1 N HCl-EtOAc (2.0 ml, 2.0 mmol)。將反應混合物攪拌過夜，然後濃縮以及與EtOAc共同蒸發。通過使用裝填氨基矽膠的Hi-Flash柱(Yamazen Corporation)的快速柱層析(DCM/MeOH: 96/4至80/20)來純化殘渣，從而得到標題化合物 68 (0.193 g, 72%產率)之白色無定形固體。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.71 (s, 1H), 8.54-8.46 (m, 2H), 8.34 (s, 0.3H), 8.30 (s, 0.7H), 8.26 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 0.3H), 8.18 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 0.7H), 7.82-7.69 (m, 2H), 7.38 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 6.68-6.62 (m, 1H), 6.57 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 4.66 (s, 0.7H), 4.54 (s, 1.3H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.61-2.40 (m, 3H), 2.20 (s, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.65-1.40 (m, 4H), 0.71-0.62 (m, 2H), 0.48-0.40 (m, 2H)。

步驟4. *N*-(1-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)吡啶-4-基)-*N*-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)乙醯胺(69)

在室溫下向在DMF (3 mL)中68 (0.140 g, 0.244 mmol)的溶液加入K₂CO₃ (0.04 g, 0.293 mmol)和2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基甲磺酸酯(105 mg, 0.366 mmol, *K. Fukase, et.al. SynLett.*, 2005, 2342-2346)。將反應混合物在60℃下攪拌過夜，使用水稀釋，然後使用EtOAc/MeOH萃取。使用鹽水洗滌有機層，經MgSO₄乾燥，然後濃縮。在矽膠上通過快速柱層析(DCM/MeOH)來純化殘渣，從而得到標題化合物69 (0.058 g, 31%產率)之黃色固體膜。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.70 (s, 1H), 8.55-8.45 (m, 2H), 8.33 (s, 0.7H), 8.30 (s, 0.7H), 8.25 (d, *J*=8.1Hz, 0.3H), 8.18 (d, *J*=8.1Hz, 0.7H), 7.80-7.68 (m, 2H), 7.38 (t, *J*=9.0Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 6.68-6.61 (m, 1H), 6.56 (d, *J*=2.7Hz, 1H), 4.67 (s, 0.7H), 4.55 (s, 1.3H), 3.80-3.35 (m, 17H), 3.32 (s, 3H), 2.95-2.82 (m, 2H), 2.61-2.40 (m, 1H), 2.20 (s, 2H), 2.20-1.80 (m, 2H), 2.00 (s, 1H), 1.85-1.40 (m, 3H), 0.70-0.61 (m, 2H), 0.48-0.40 (m, 2H)。

流程 17



實例 36

2-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩並[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)呱嗪-1-基)-2-氧代乙基硫酸
氫酯(70)

在 5 min 內向在吡啶(4.0 mL)中 4 (0.20 g, 0.34 mmol) 的溶液在氫氣氛下逐滴加入氯磺酸(0.22 mL, 3.3 mmol)，然後在 50°C 下將所得混合物攪拌 30 min。在冷卻至室溫後，將混合物逐滴加入水(12 mL)，然後通過加入 1 N NaOH 水性溶液來中和至 pH 7.0。將通過過濾收集的沉澱使用水洗滌，經真空在室溫下乾燥，從而得到標題化合物 70 (0.165 g, 72% 產率) 之米色固體。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.75 (brs, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.56 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.74 (dd, J=13.5, 2.7 Hz, 1H), 7.39 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.58 (brs, 1H), 4.70-4.10 (m, 6H), 3.30-2.90 (m, 4H), 2.60-2.51 (m, 1H), 0.70-0.62 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 657.3 (M+H)⁺。

藥物組合物

在一些實施例中，本發明提供包含根據本發明之化合物和藥學上可接受的載體、賦形劑、或稀釋劑的藥物組合物。通過本領域眾所周知的任何方法可配製本發明之組合物，以及可配製為通過任何途徑施用，包括但不限於胃腸外、口服、舌下、經皮、局部、鼻內、氣管內、或直腸

內。在一些實施例中，本發明之組合物在醫院環境下經靜脈注射施用。在一些實施例中，可通過任何口服途徑來施用。

載體、賦形劑或稀釋劑之特徵取決於施用途徑。如本文所使用，術語「藥學上可接受的」是指可與諸如細胞、細胞培養物、組織、或機體的生物體系相容以及不幹擾活性成分的生物活性有效性的無毒性材料。因此，除了抑制劑外，根據本發明之組合物可包含稀釋劑、填料、鹽、緩衝劑、穩定劑、增溶劑、和本領域熟知的其他材料。藥學上可接受的配製物的製備描述在例如 Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版，ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990中。

以足夠治療有效量遞送至患者而未導致治療患者嚴重毒副作用的量使活性化合物包含在藥學上可接受的載體、賦形劑或稀釋劑中。可基於待遞送母體化合物的重量來計算藥學上可接受的衍生物的有效劑量範圍。如果衍生物表現出自身活性，則可使用衍生物的重量、或通過熟諳技藝人士所已知的其他方式如上估算有效劑量。

VEGF受體信號之抑制

在一些實施例中，本發明提供在細胞中抑制VEGF受體信號的方法，包括使需要抑制VEGF受體信號的細胞接觸根據本發明之VEGF受體信號之抑制劑。由於本發明之化合物抑制VEGF受體信號，它們是在生物步驟中VEGF受體信號作用體外研究的有用的研究工具。

在一些實施例中，抑制 VEGF 受體信號導致接觸細胞之細胞增殖抑制。

分析實例

VEGF 活性之抑制

以下方案用於分析本發明之化合物。

分析實例 1

體外受體酪氨酸激酶分析(VEGF 受體 KDR)

該測試測定化合物抑制重組人 VEGF 受體酶活性的酶活性能力。

將對應於 VEGFR2 (KDR)(Genbank 序列號 AF035121 氨基酸 806 至 1356)的催化結構域的 1.6-kb cDNA 克隆至用於製備該酶 GST-封端版本的 pDEST20 Gateway 載體(Invitrogen)的 Pst I 位點內。根據生產商說明書(Invitrogen)使用 Bac-to-Bac™ 體系將該構建體用於產生重組桿狀病毒。

一旦經重組桿狀病毒構建體感染，則使 GST-VEGFR2806-1356 蛋白表達在 Sf9 細胞(*Spodoptera frugiperda*)中。簡而言之，以 0.1 的感染複數(MOI)、在 72 小時中、在 27°C 下、使用旋轉振盪器 120 rpm 振盪下將在混懸物中生長和保持在無血清培養基(使用慶大黴素補充的 Sf900 II)的細胞密度為約 2×10^6 細胞/ml 的 Sf9 細胞經以上所述病毒感染。通過以 398 g 離心 15 min 來獲得感染的細胞。在 -80°C 下冷凍細胞小球直至進行純化。

在細胞提取和純化中所描述的所有步驟均在 4°C 下進行。將使用 GST-VEGFR2806-1356 重組桿狀病毒感染的冷

凍 Sf9 細胞小球解凍，然後使用每克細胞 3 ml 的緩衝劑將其緩和地再混懸在緩衝劑 A (使用 1 $\mu\text{g/ml}$ 胃蛋白酶抑制劑、2 $\mu\text{g/ml}$ 抑蛋白酶肽和亮抑蛋白酶肽、50 $\mu\text{g/ml}$ PMSF、50 $\mu\text{g/ml}$ TLCK 和 10 μM E64、和 0.5 mM DTT 來補充的 PBS pH 7.3) 中。將混懸物經杜恩斯勻漿器勻漿以及將 1% Triton X-100 加入勻漿，在此後將其在 22500 g, 30 min., 4°C 下離心。將上清液(細胞提取物)用作純化 GST-VEGFR2806-1356 的起始材料。

將上清液承載在經 PBS pH 7.3 平衡的 GST-瓊脂柱(Sigma) 上。在使用 PBS pH 7.3+1% Triton X-100 四柱體積(CV)和使用緩衝劑 B (50 mM Tris pH 8.0, 20% 甘油和 100 mM NaCl) 四柱體積洗滌之後，將結合蛋白經使用 5 mM DTT 和 15 mM 谷胱甘肽補充的緩衝劑 B 的 5 CV 逐步洗脫。根據 U.V. 蹤跡將來自該色譜步驟的 GST-VEGFR2806-1356 聚集部分混合，即具有高 O.D.280 的部分。最終 GST-VEGFR2806-1356 蛋白製備濃度為約 0.7 mg/ml，具有約 70% 的純度。在用於酶分析之前，將純化的 GST-VEGFR2806-1356 蛋白儲液等分和冷凍在 -80°C 下。

在 DELFIATM 分析(Perkin Elmer)中測定 VEGFR/KDR 的抑制。將底物聚(Glu4, Tyr)固定在黑色高結合聚苯乙烯 96-孔板上。將塗覆的板洗滌以及儲存在 4°C 下。在測定中，在聚丙烯 96-孔板中使用抑制劑和 Mg-ATP 在冰上預孵育酶 4 分鐘，然後轉移至塗覆的板。隨後在 30°C 下進行酶反應 10-30 分鐘。在分析中 VEGFR/KDR (2X the K_m) 的 ATP 濃度

為 0.6 μ M。酶濃度為 5 nM。在孵育後，使用 EDTA 猝滅酶反應，然後洗滌板。通過使用鎘-標記的抗-磷酸酪氨酸 MoAb 孵育來檢測磷酸化產物。在洗滌板之後，通過 Gemini SpectraMax 讀板儀 (Molecular Devices) 中時間-分辨螢光來檢測結合的 MoAb。評估濃度範圍內的化合物，以及測定 IC₅₀ 值 (產生 50% 酶活性抑制的化合物濃度)。結果顯示在表 8 中。

表 8

化合物No	VEGFR IC50UM	P_ERK IC50UM
6	0.009	0.0004
30	0.018	0.07
7	0.006	0.0002
33	0.107	
38	0.024	
40	0.024	
39	0.033	0.006
60	0.01	0.0015
69	0.012	0.025
65	0.007	0.002
49	0.008	

46	0.011	
8	0.013	
51	0.013	
50	0.008	0.0008
52	0.013	
55	0.002	
54	0.002	
56	0.002	
18	0.006	
19	0.02	
45	0.003	
13	0.01	

12	0.013	
22	0.013	
23	0.018	
25	0.053	

24	0.015	
26	0.013	
47	0.012	
48	0.013	

分析實例2

體內脈絡膜新血管形成(CNV)模型

該測試測定化合物抑制CNV進展的能力。CNV是患有與年齡相關的黃斑變性(AMD)的患者嚴重視力喪失的主要原因。

雄性Brown-Norway鼠(Charles River Japan Co., Ltd.)用於這些研究中。

通過腹膜內注射戊巴比妥來麻醉大鼠，並且使用0.5%鹽酸去氧腎上腺素使右瞳孔擴張。使用Green laser Photocoagulator (Nidex Inc., Japan)的裂隙燈遞送體系在視網膜血管之間使得右眼接受6次鐳射灼燒，並且使用10 mg/mL透明質酸(SIGMA)的顯微鏡載玻片用作接觸透鏡。鐳射強度為每0.1秒200 mW以及光斑直徑為100 μm 。在鐳射灼燒時，觀察到產生氣泡，這是對CNV產生重要的布魯赫膜(Bruch's membrane)破裂的跡象。

在將動物麻醉以及使右瞳孔擴張(如上所示)之後，通過在第3天以0.3至10 nmol/眼的劑量注射(3 μL /眼)使動物右眼接收化合物或媒介物。在注射之前，將化合物溶解或混

懸在CBS、PBS、或其他水性媒介物中。

在第10天，使用乙醚麻醉動物，然後將高分子量異硫氰酸螢光素(FITC)-葡聚糖(SIGMA, 2×10^6 MW)通過尾靜脈(20 mg/鼠)注射。在約30 min FITC-葡聚糖注射之後，通過乙醚或二氧化碳處死動物，然後取出眼睛，並且10%甲醛中性緩衝溶液固定。在固定1小時之後，通過從眼球中去除角膜、晶狀體、和視網膜來獲得RPE-脈絡膜-鞏膜平整裝片(flat mount)。將平整裝片安裝在顯微鏡載片上50%甘油中，然後使用螢光顯微鏡(Nikon Corporation，激發濾光片：465-495 nm，吸收濾光片：515-555 nm)拍攝鐳射灼燒部分。通過測定使用Scion顯像的照片上超螢光面積來獲得CNV面積。

6次灼燒的平均CNV面積用作CNV面積的單個值，並且比較化合物處理組與媒介物-處理組的平均CNV面積。本發明的一些化合物的結果顯示在表9中。

表 9

化合物No.	劑量 (nmol/眼睛)	CNV抑制 進展能力(%)
6	3	20.9
30	3	26.4
7	3	18.1
39	3	24.7
65	3	32.1
49	3	20.9
46	3	24.8
51	10	64.3
50	10	80.6

18	3	42.9
13	3	41.6
12	3	47
23	3	44.2
25	3	20.9
24	3	28.9

分析實例3

VEGF-依賴性Erk磷酸化

細胞和生長因數：從Cambrex Bio Science Walkersville, Inc購買HUVEC細胞，然後根據供應商說明書來培養。使用杆狀病毒表達Sf9細胞的Gateway Cloning Technology (Invitrogen)來克隆VEGF₁₆₅的全長編碼序列。使用從HiTrap肝素柱(GE Healthcare Life Sciences)梯度洗脫來從條件培養基中純化VEGF₁₆₅，隨後為從HiTrap螯合柱(GE Healthcare Life Sciences)中咪唑梯度洗脫，然後為儲備在使用0.1% BSA補充和經篩檢程式殺菌的PBS中的緩衝劑。

細胞分析：將細胞以8000/孔接種至96孔板，然後使其生長48小時。然後使細胞在無血清和生長因數培養基中生長過夜，並且暴露在化合物稀釋液中1.5 h。在培養基中孵育15 min之後，使VEGF₁₆₅ (150 ng/ml)細胞裂解在包含1 mM 4-(2氨基乙基)苯磺醯氯鹽酸鹽、200 μM原鈳酸鈉、1 mM氟化鈉、10 μg/mL亮抑蛋白酶肽、10 μg/mL抑蛋白酶肽、1 μg/mL胃蛋白酶抑制劑和50 μg/mL Na-*p*-甲苯磺醯基-L-賴氨酸氯甲酮鹽酸鹽的冰冷裂解緩衝劑(50 mM HEPES, pH 7.4, 150 mM NaCl, 1.5 mM MgCl₂, 1% Triton X-100, 10%甘油)中，並且處理為蛋白質印跡以檢測抗磷

酸ERK1/2 (T202/Y204)(Cell Signaling Technologies)。

蛋白質印跡分析：將來自單個處理孔的裂解樣品製備在5-20% SDS-PAGE凝膠上，以及根據生產商說明書使用Immobilon聚偏二氟乙烯膜(Amersham)來進行免疫印跡。在具有0.1%吐溫20清潔劑(TBST)的Tris-緩衝鹽水來洗滌印跡，以及使用磷酸-Thr202/Tyr204-ERK (Cell signaling technologies)作為抗體探針。根據生產商說明書使用顯像和光密度測定的Storm光密度計(GE Healthcare; 800 PMT, 100 nM解析度)來進行化學發光檢測(Amersham, ECL plus)。使用4-參數擬合模型將稀釋範圍內的值用於得到IC₅₀曲線。使用GraFit 5.0軟體計算這些曲線。

分析實例4

體內實體瘤疾病模型

該測試測定化合物抑制實體瘤生長能力。

通過皮下注射1X10⁶ U87, A431或SKLMS細胞/小鼠來建模在雌性無胸腺CD1小鼠(Charles River Inc.)的肋骨處腫瘤異種移植物。一旦建模，則將腫瘤皮下植入裸小鼠宿主內。來自這些宿主動物中腫瘤碎片用於隨後化合物評估實驗中。對於化合物評估實驗，將來自供體腫瘤~30 mg的腫瘤碎片通過手術植入皮下植入重約20 g的雌性裸小鼠。當腫瘤尺寸為約100 mm³時(在植入後~7-10天)，將動物隨機分成處理組和對照組。各組包括6-8隻移植有腫瘤的小鼠，其各自通過耳朵標記以及在整個實驗中各自追蹤。

稱重小鼠，並且從第1天開始通過卡尺每週測定腫瘤尺

寸3次。通過眾所周知式 $(L+W/4)^3 \cdot 4/3\pi$ 將這些腫瘤尺寸轉變為腫瘤體積。當對照腫瘤達到約1500 mm³的尺寸時，終止該實驗。在該模型中，將化合物處理組平均腫瘤體積改變/對照組(未處理或媒介物處理)平均腫瘤體積改變×100 ($\Delta T/\Delta C$)減去100，得到各測試化合物的腫瘤生長抑制百分比(TGI%)。除了腫瘤體積外，監測至多3週動物體重，每週兩次。

分析實例5

在兔子中VEGF-誘導的視網膜血管滲透

該測試測定化合物抑制VEGF-誘導的視網膜血管滲透能力。血管滲透是患有與年齡相關的黃斑變性(AMD)的患者中嚴重視力喪失的原因。使用戊巴比妥和局部施用0.4%鹽酸丁氧普魯卡因來麻醉雌性荷蘭兔(~2 kg; Kitayama LABES CO., LTD, Nagano, Japan)。在使用0.5%托品醯胺滴眼液擴張瞳孔後，將測試物品或媒介物注射至玻璃體腔內。在測定玻璃體螢光素濃度之前，將重組人VEGF₁₆₅ (500 ng; Sigma-Aldrich Co., St Louis, MO)玻璃體內注射48 hr。使用戊巴比妥麻醉兔子，然後通過耳靜脈連續注射鈉螢光素(2 mg/kg)。使用0.5%托品醯胺滴眼液擴張瞳孔，然後在螢光素注射後30 min使用FM-2 Fluorotron Master (Ocumetrics, Mountain View, CA)測定眼睛螢光素濃度。在沿著光軸後端0.25 mm處的資料獲得玻璃體的螢光素濃度。玻璃體螢光素濃度認定為從視網膜脈管系統中螢光素洩露。比較測試物品處理組和媒介物處理組的平均螢光素

峰值。

分析實例 6

在鹼性條件下的穩定性測試

在室溫下向 0.28 mg 的化合物 **50** (92.6 純度 %) 加入在 D-PBS(-)(Wako Pure Chemical Co., Ltd., pH 7.4) 中 200 L 的 0.1 M NaOH。將混懸物保存在室溫下 24 小時，隨後將混懸物溶解在 DMSO (800 µL) 以及注入 0.5 µL 的所得溶液至 Waters ACQUITY UPLC H 級別儀器，通過使用 UPLC 方法來測定純度。柱子：ACQUITY UPLC BEH C18 1.7 µm (2.1×100 mm)。條件：使用以下梯度洗脫體系每樣品運行 7 min：

- 1) 在水中 0.1% 甲酸 / 0.1% 甲酸 = 95/5，運行 0.2 min；
- 2) 在水中 0.1% 甲酸 / 0.1% 甲酸 = 95/5 至 5/95 (梯度)，4.3 min；
- 3) 在水中 0.1% 甲酸 / 0.1% 甲酸 = 5/95，運行 1.0 min；
- 4) 在水中 0.1% 甲酸 / 0.1% 甲酸 = 95/5，運行 1.5 min。

表 10 包含化合物 **50** 的結果：在不同 pH 和溫度下在孵育後其純度。

表 10

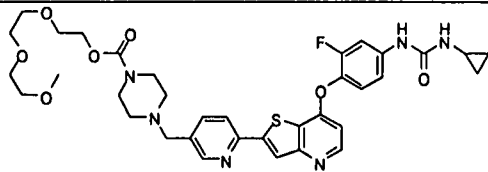
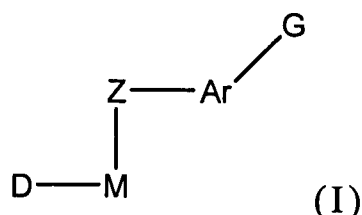
結構	PBS， 在 50℃ 下	0.0025 M NaOH， 在 50℃ 下	0.005 M NaOH， 在 50℃ 下	0.01 M NaOH， 在 rt 下	0.01 M NaOH， 在 50℃ 下	0.1 M NaOH， 在 rt 下	0.1 M NaOH， 在 50℃ 下
 化合物 50	92.30	93.91	93.81	92.07	93.84	94.95	91.98

表10證實本發明的化合物顯示良好穩定性以及在形成過程中可抵抗鹼性條件。

七、申請專利範圍：

1. 一種具有該式(I)之化合物：



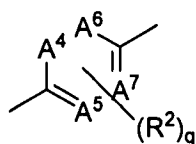
包括其N-氧化物、水合物、溶劑化物、互變體、藥學上可接受的鹽、前藥及其複合物、及外消旋和呈比例混合物、非對映體和對映體，其中，

D選自芳香、雜芳香、環烷基或雜環體系、 C_1 - C_6 烷基-雜環基- $\text{C}(\text{O})$ -、 C_1 - C_6 烷基-雜環基- C_1 - C_6 烷基- $\text{N}(\text{R}^6)$ - $\text{C}(\text{O})$ -、 $(\text{R}^6)(\text{R}^6)\text{N}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -雜環基- $\text{C}(\text{O})$ -，雜環基- $\text{C}(\text{O})$ -、 PivO -雜環基- $\text{C}(\text{O})$ -、 C_1 - C_6 烷基- $\text{O}-\text{C}(\text{O})$ -雜環基- $\text{C}(\text{O})$ -、 C_1 - C_6 烷基- $\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^6)$ -雜環基- $\text{C}(\text{O})$ -、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})(\text{Box})\text{N}$ -雜環基- $\text{C}(\text{O})$ -、 HO -雜環基- $\text{C}(\text{O})$ -、 $\text{HO}-\text{C}(\text{O})$ -雜環基- $\text{C}(\text{O})$ -、 C_1 - C_6 烷基- $\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -雜環基- $\text{C}(\text{O})$ -、 $(\text{R}^6)(\text{R}^6)\text{N}-\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(\text{O})$ -雜環基- $\text{C}(\text{O})$ -、 C_1 - C_6 烷基-雜環基- $\text{C}(\text{O})$ -雜環基- $\text{C}(\text{O})$ -、及 $(\text{R}^6)(\text{R}^6)\text{N}$ -雜環基- $\text{C}(\text{O})$ -，其中該芳香基、雜芳香基、環烷基和雜環基各自被1或多個獨立選擇的 R^{38} 任選取代；

M是一任選取代的稠合雜環部分；

Z選自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$ 、和 $-\text{NR}^5-$ ，其中 R^5 選自H、任選取代的 C_1 - C_5 烷基、任選取代的 $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ 鹼基、及 C_1 - C_6 烷基- $\text{O}-\text{C}(\text{O})$ ，其中 C_1 - C_6 烷基可被任選取代；

Ar 是一式 C 的基團，



C

其中，

A^4 、 A^5 、 A^6 和 A^7 獨立地選自 N 和 -CH-，條件是 A^4 、 A^5 、

A^6 和 A^7 至多兩個可以為 N，

其中 Ar 被 R^2 任選取代；

G 是一基團 B-L-T，其中

B 選自 共價鍵、 $-N(R^{13})-$ 、 $-N(SO_2R^{13})-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_{0.2}-$ 、
和 $-C(=O)-$ ；

L 選自 共價鍵、 $-C(=S)N(R^{13})-$ 、 $-C(=NR^{14})N(R^{13})-$ 、
 $-SO_2N(R^{13})-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})-$ 、
 $-C(=O)C_{1.2}$ 烷基 $-N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})C_{1.2}$ 烷基 $-C(=O)-$ 、
 $-C(=O)C_{0.1}$ 烷基 $-C(=O)N(R^{13})-$ 、 $-C_{0.4}$ 亞烷基、
 $-C(=O)C_{0.1}$ 烷基 $-C(=O)OR^3-$ 、 $-C(=NR^{14})-C_{0.1}$ 烷基 $-C(=O)-$ 、
 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)C_{0.1}$ 烷基 $-C(=O)-$ 、及包含一至三個包括至少一個氮的環形雜原子之任選取代的四至六元雜環基，其中該烷基和亞烷基可被任選取代；及

T 選自 $-H$ 、 $-R^{13}$ 、 $-C_{0.4}$ 烷基、 $-C_{0.4}$ 烷基-Q、 $-O-C_{0.4}$ 烷基-Q、
 $-C_{0.4}$ 烷基-O-Q、 $-N(R^{13})C_{0.4}$ 烷基-Q、
 $-SO_2C_{0.4}$ 烷基-Q、 $-C(=O)C_{0.4}$ 烷基-Q、 $-C_{0.4}$ 烷基- $N(R^{13})Q$ 、和 $-C(=O)N(R^{13})-C_{0.4}$ 烷基-Q，其中各 $C_{0.4}$

烷基可被任選取代；

其中

R^{38} 選自 $R^{37b}O-C_1-C_6$ 烷基 -C(O)- 雜環基 -CH₂-、 $R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_{i1}$ - 雜環基 -CH₂-、雜環基 -CH₂-、 $R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_j-C(O)O-(CH_2)_{i1}-C(O)-$ 雜環基 -CH₂-、 $R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_{i1}-N(R^{201})-$ 雜環基 -CH₂-、 $R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_{i1}-O-$ 芳基 -NHCH₂-、 $R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_j-C(O)O-(CH_2)_{i1}-C(O)-$ 雜環基 -N(R²⁰¹)CH₂-、 $R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_{i1}-C(O)-$ 雜環基 -CH₂-、 $R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_{i1}-OC(O)-$ 雜環基 -CH₂-、 $R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_{i1}-NHC(O)-$ 雜環基 -CH₂-、 $R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_{i1}-N(R^{200})C(O)-$ 雜環基 -CH₂-、 $R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_{i1}-O-$ 雜環基 -CH₂-、 $R^{37}O-(CH_2)_j-[(CH_2)_iO]_x-(CH_2)_j-C(O)O-(CH_2)_{i1}-$ 雜環基 -N(R²⁰¹)CH₂-；

R^6 各自獨立地為 H 或 C_1-C_6 烷基；

R^{37} 選自 H、 C_1-C_6 烷基、和 C_3-C_{10} 環烷基；

R^{37b} 選自 $(HO)_2P(=O)-$ 、 $R^{201}HNCH(R^{200})C(O)NHCH(R^{200})C(O)-$ 、 $R^{201}NHCH(R^{200})C(O)-$ 、 $R^{201}CH(R^{200})CH(R^{200})C(O)-$ 、 $R^{201}HNCH(R^{200})C(O)NHCH(R^{200})C(O)-$ 以及為 HO-SO₂-；

j 是範圍為 0 至 4 的整數；

i 是 2 或 3；

x 是範圍為 0 至 6 的整數；

i1 是 2 或 3；

R^{200} 選自 H、 C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、芳基-(C_1 - C_6 -烷基)-、 OR^{201} 、 NHR^{201} 、和 SR^{201} ；其中前述 R^{200} 基團之該烷基、芳基和環烷基部分可被任選取代；

R^{201} 選自 H、 C_1 - C_6 -烷基、芳基、芳基-(C_1 - C_6 -烷基)-、(C_1 - C_6 -烷基) $C(O)$ 、芳基-(C_1 - C_6 -烷基) $C(O)$ 、(C_1 - C_6 -烷基) $OC(O)$ 、芳基-(C_1 - C_6 -烷基) $C(O)$ 、(C_1 - C_6 -烷基) $NHC(O)$ 、(C_1 - C_6 -烷基) $NHC(O)O$ -、(C_1 - C_6 -烷基) $NHC(O)NH$ -、(C_1 - C_6) SO_2 -，其中前述 R^{201} 基團之該烷基、和芳基部分可被任選取代；

R^2 在每一情況下獨立地選自 -H、鹵素、三鹵甲基、-CN、-NO₂、-NH₂、-OR³、-NR³R⁴、-S(O)₀₋₂R³、-S(O)₂NR³R³、-C(O)OR³、-C(O)NR³R³、-N(R³)SO₂R³、-N(R³)C(O)R³、-N(R³)CO₂R³、-C(O)R³、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基硫代、-O(CH₂)_n芳基、-O(CH₂)_n雜芳基、-(CH₂)₀₋₅(芳基)、-(CH₂)₀₋₅(雜芳基)、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、-CH₂(CH₂)₀₋₄-T²，其中 T² 選自 -OH、-OMe、-OEt、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、-NHEt、和 -NEt₂，以及其中該芳基、雜芳基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、和 C_2 - C_6 炔基可被任選取代；及

q 是從 0 至 4 的整數；

n 是範圍為 0 至 4 的整數；

R^3 各自獨立地選自 -H 和 R^4 ；

R^4 選自 (C_1 - C_6)烷基、芳基、低級芳基烷基、雜環基、和

低級雜環基-烷基，其各自被任選取代，或者

R^3 和 R^4 與它們所附接的共同的氮一起形成任選取代的五至七元雜環基，該任選取代的五至七元雜環基任選包含選自N、O、S、和P的至少一個另外的環形雜原子；

R^{13} 選自 -H、-CN、-NO₂、-NH₂、-OR³、-NR³R⁴、-S(O)₀₋₂R³、-S(O)₂NR³R³、-C(O)OR³、-C(O)NR³R³、-N(R³)SO₂R³、-N(R³)C(O)R³、-N(R³)CO₂R³、-C(O)R³、-C(O)SR³、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷基硫代、-O(CH₂)_{n5}芳基、-O(CH₂)_{n5}雜芳基、-(CH₂)_{n5}(芳基)、-(CH₂)_{n5}(雜芳基)、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、-CH₂(CH₂)₀₋₄-T²、任選取代的C₁₋₄烷基羰基、及飽和的或不飽和的三至七元羧基或雜環基，其中T²選自 -OH、-OMe、-OEt、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、-NHEt、和-NEt₂，以及其中該芳基、雜芳基、C₁-C₆烷基，C₂-C₆烯基，以及C₂-C₆炔基可被任選取代；

兩個 R^{13} 同它們所附接的一個或多個原子可結合以形成被一至四個 R^{60} 任選取代的雜脂環，其中該雜脂環可具有至多四個環形雜原子，以及該雜脂環可具有稠合至其的芳基或雜芳基，在這種情況下，該芳基或雜芳基被另外的一至四個 R^{60} 任選取代；

n₅是一從0至6的整數；

R^{60} 選自 -H、鹵素、三鹵甲基、-CN、-NO₂、-NH₂、-OR³、-NR³R⁴、-S(O)₀₋₂R³、-SO₂NR³R³、-CO₂R³、-C(O)NR³R³、

$-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{CO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、
任選取代的($\text{C}_1\text{-C}_6$)烷基、任選取代的芳基、任選取代的雜芳基烷基、及任選取代的芳基烷基；

當附接非-芳香碳時，兩個 R^{60} 可以被氧代；

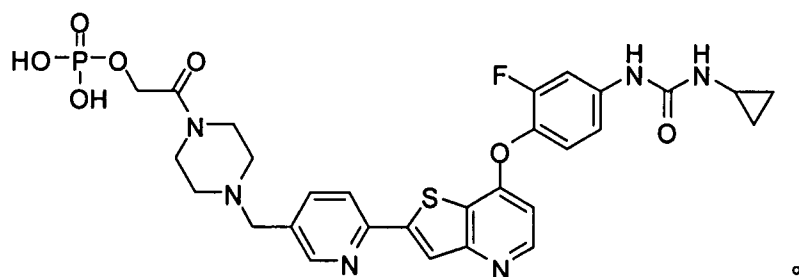
R^{14} 選自 $-\text{H}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^4$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^3$ 、任選取代的($\text{C}_1\text{-C}_6$)烷基、任選取代的雜脂環基-烷基、任選取代的芳基、任選取代的芳基烷基、及任選取代的雜脂環；

Q是被零、一或多個 R^{20} 任選取代的三至十元環體系；

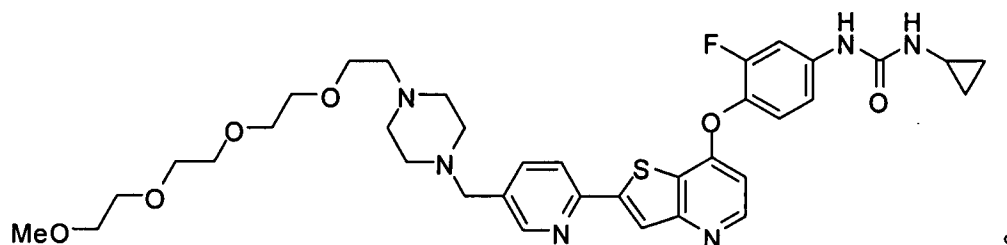
R^{20} 選自 $-\text{H}$ 、鹵素、三鹵甲基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^3$ 、
 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^3\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^3$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基硫代、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{n6}$ 芳基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{n6}$ 雜芳基、
 $-(\text{CH}_2)_{n6}(\text{芳基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n6}(\text{雜芳基})$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-T}^2$ 、任選取代的
 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基、被經 C_{1-4} 烷氧基任選取代的 C_{1-4} 烷基任選取代的氨基、
 $-(\text{CH}_2)_{n6}\text{P}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、飽和的或不飽和的三至七元羰基或雜環基、
 $-\text{SiMe}_3$ 和 $-\text{SbF}_5$ ；及

$n6$ 是一範圍為0至6的整數。

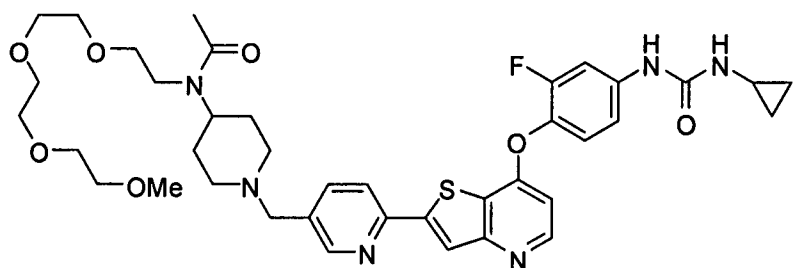
2. 如請求項1之化合物，其中該化合物是



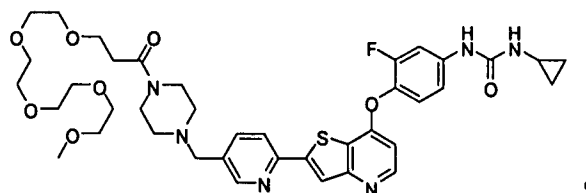
3. 如請求項1之化合物，其中該化合物是



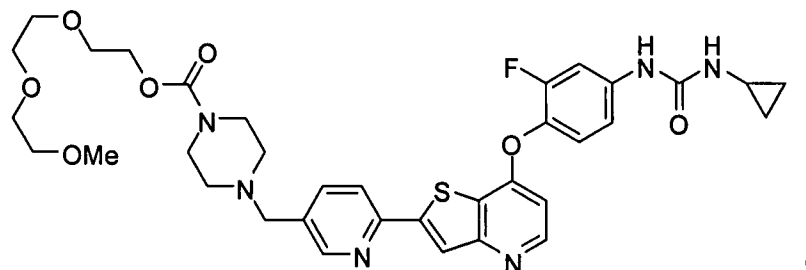
4. 如請求項1之化合物，其中該化合物是



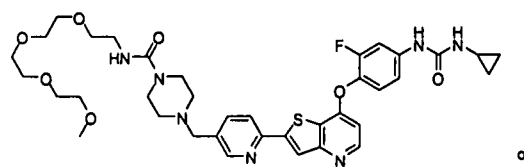
5. 如如請求項1之化合物，其中該化合物是



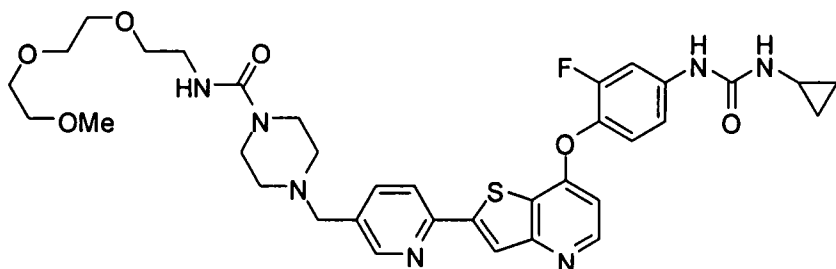
6. 如請求項1之化合物，其中該化合物是



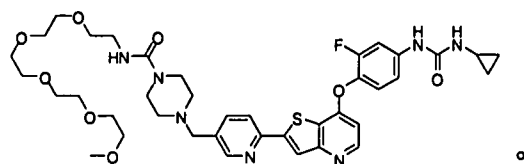
7. 如請求項1之化合物，其中該化合物是



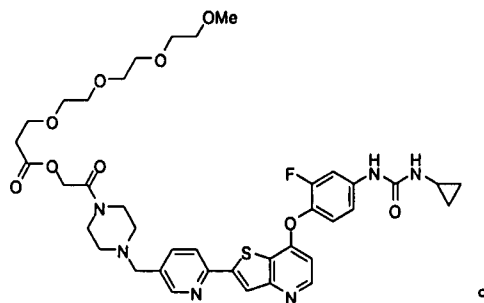
8. 如請求項1之化合物，其中該化合物是



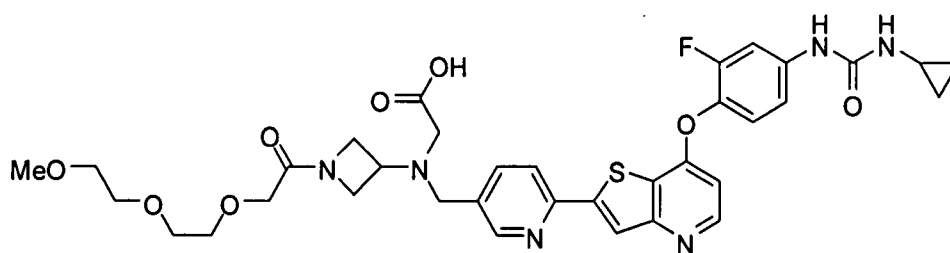
9. 如請求項1之化合物，其中該化合物是



10. 如請求項1之化合物，其中該化合物是



11. 如請求項1之化合物，其中該化合物是



12. 一種包含如請求項1至11中任一項之化合物和藥學上可接受的載體之組合物。

13. 一種如請求項1至11中任一項之化合物或其組合物之用

途，其係用於製造供治療眼科疾病、病症或疾患之藥物，其中該眼科疾病、疾患或病症係選自由下列組成之群組：(a)因脈絡膜血管生成導致之疾病、疾患、或病症；(b)糖尿病性視網膜病；及(c)視網膜水腫。

14. 如請求項13之用途，其中該眼科疾病、疾患或病症是與年齡相關的黃斑變性。