



(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 201204734 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：100112307

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 04 月 08 日

(51)Int. Cl. : *C07D495/04 (2006.01)*

A61K31/4365 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

(30)優先權：2010/04/16 美國

61/324,803

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

加拿大

大塚製藥股份有限公司 (日本) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：雷普爾 史堤芬妮 (CA)；詹力吉 ZHAN, LIJIE (CA)；卡瑞奇 史堤芬 威廉 CLARIDGE, STEPHEN WILLIAM (CA)；瑞波 法蘭克 RAEPPEL, FRANCK (CA)；葛堤 弗德瑞克 (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：15 項 圖式數：0 共 67 頁

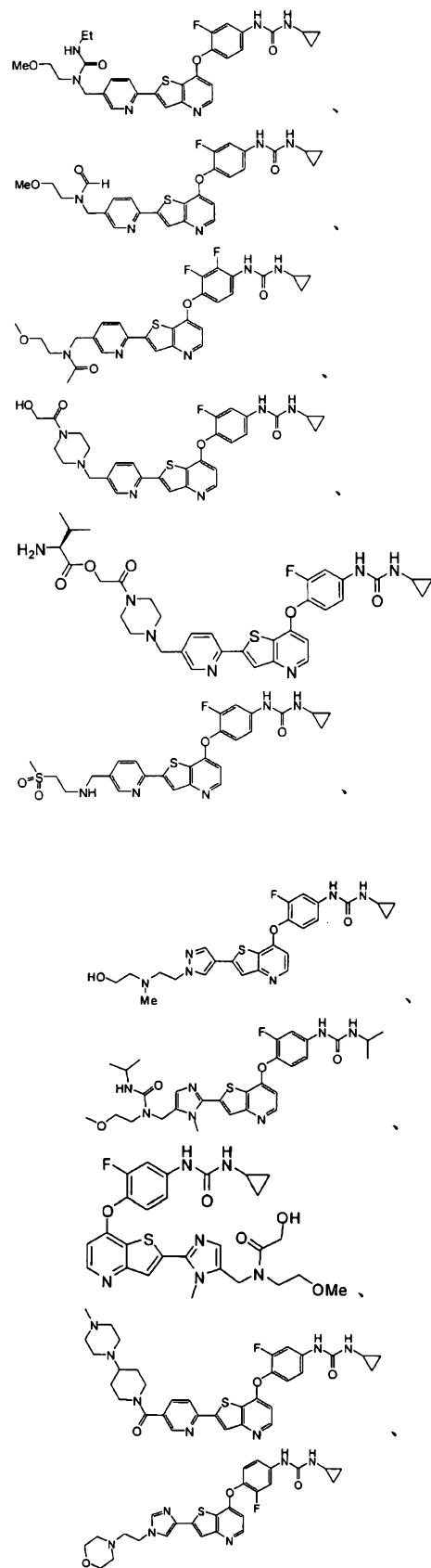
(54)名稱

蛋白質酪胺酸激酶活性的選擇性抑制劑

SELECTED INHIBITORS OF PROTEIN TYROSINE KINASE ACTIVITY

(57)摘要

本發明提供新穎化合物及其組合物。本發明亦提供治療眼科之疾病、病症及病狀之方法。





(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 201204734 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：100112307

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 04 月 08 日

(51)Int. Cl. : *C07D495/04 (2006.01)*

A61K31/4365 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

(30)優先權：2010/04/16 美國

61/324,803

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

加拿大

大塚製藥股份有限公司 (日本) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：雷普爾 史堤芬妮 (CA)；詹力吉 ZHAN, LIJIE (CA)；卡瑞奇 史堤芬 威廉 CLARIDGE, STEPHEN WILLIAM (CA)；瑞波 法蘭克 RAEPPEL, FRANCK (CA)；葛堤 弗德瑞克 (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：15 項 圖式數：0 共 67 頁

(54)名稱

蛋白質酪胺酸激酶活性的選擇性抑制劑

SELECTED INHIBITORS OF PROTEIN TYROSINE KINASE ACTIVITY

(57)摘要

本發明提供新穎化合物及其組合物。本發明亦提供治療眼科之疾病、病症及病狀之方法。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於抑制蛋白質酪胺酸激酶活性之化合物。詳言之，本發明係關於抑制生長因子受體之蛋白質酪胺酸激酶活性，從而抑制受體信號傳導，例如抑制 VEGF受體信號傳導及 HGF受體信號傳導之化合物。更特定言之，本發明係關於治療眼科疾病、病症或病狀之化合物、組合物及方法。

本申請案主張2010年4月16日申請之美國臨時申請案第61/324,803號之權利。以上所參考之申請案之全部教示以引用的方式併入本文中。

【先前技術】

酪胺酸激酶可歸類為生長因子受體型(例如EGFR、PDGFR、FGFR及erbB2)或非受體型(例如c-src及bcr-abl)激酶。受體型酪胺酸激酶構成約20個不同子族。非受體型酪胺酸激酶構成許多子族。此等酪胺酸激酶具有不同生物活性。受體酪胺酸激酶為跨越細胞膜且具有生長因子之細胞外結合域、跨膜域及充當使蛋白質中之特異性酪胺酸殘基磷酸化之激酶且因此影響細胞增殖之細胞內部分之大型酶。異常或不當蛋白質激酶活性可能促成與該異常激酶活性相關之疾病病況出現。

舉例而言，酪胺酸激酶促成諸如年齡相關之黃斑部變性(AMD)及糖尿病性視網膜病(DR)之眼科疾病、病症及病狀之病變。由該等疾病導致之失明與視網膜新血管生成異常

有關。血管生成為諸如胚胎發生及創傷癒合之某些正常生理過程之重要組分，但異常血管生成會促成一些病理性病症。新血管形成由諸如 VEGF 及 HGF 之生長因子來調節，該等生長因子活化受體酪胺酸激酶，從而起始信號傳導路徑，使血漿滲漏至黃斑部，導致視力喪失。因此激酶為治療涉及新血管生成之眼睛疾病的引人注目之標靶。

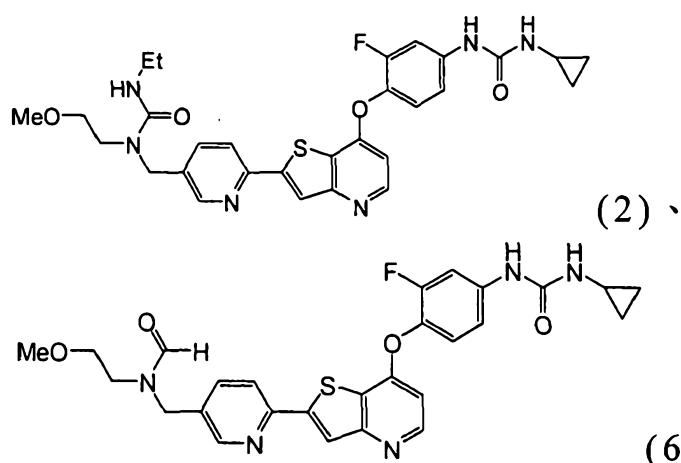
因此，需要開發一種控制眼睛新血管生成之策略並開發一種治療眼科疾病之策略。

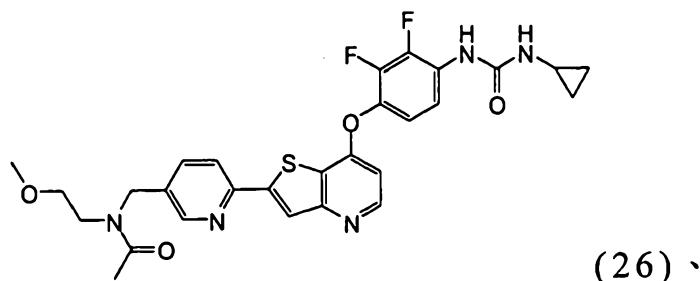
本文描述作為蛋白質酪胺酸激酶活性之有效抑制劑的小分子。

【發明內容】

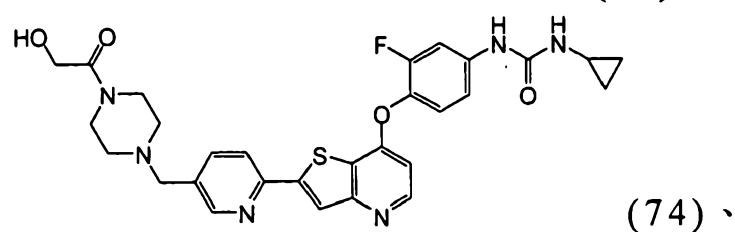
本發明提供新穎化合物及其組合物。本發明亦提供用該等化合物或其組合物治療眼科疾病、病症或病狀之方法。本發明化合物為激酶活性，諸如蛋白質酪胺酸激酶活性，例如生長因子受體之蛋白質酪胺酸激酶活性，或例如受體型酪胺酸激酶信號傳導的抑制劑。

在第一態樣中，本發明提供具有以下結構之化合物：

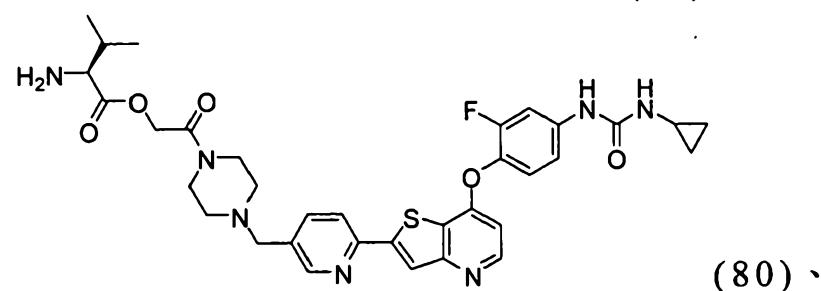




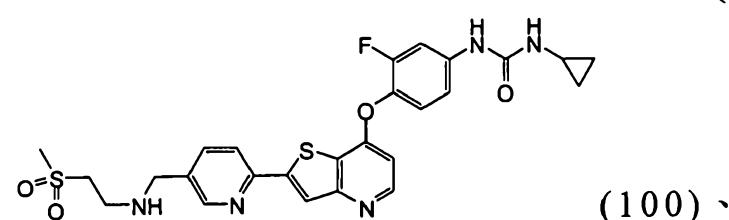
(26)、



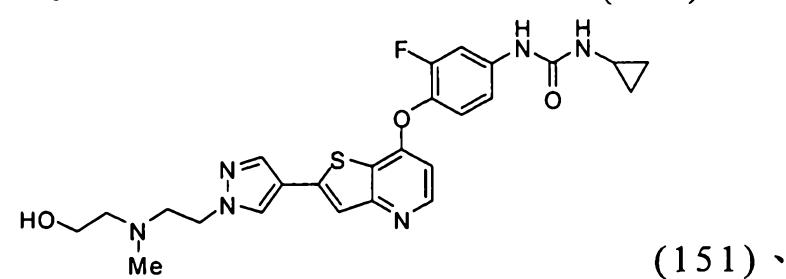
(74)、



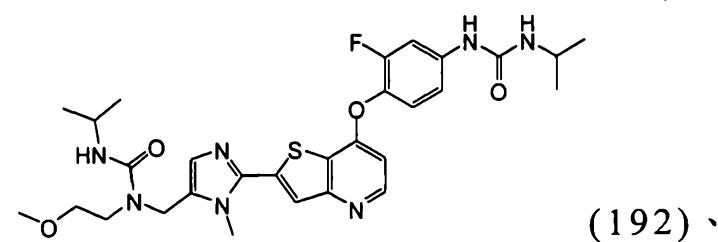
(80)、



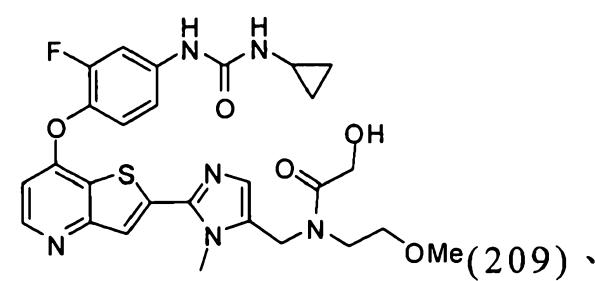
(100)、



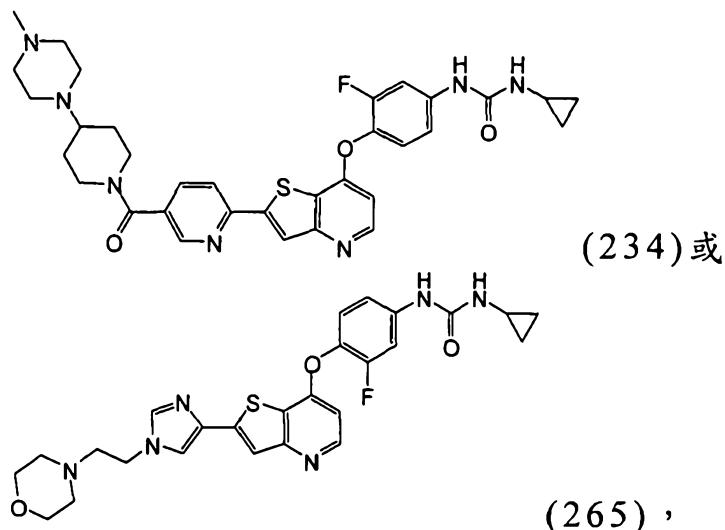
(151)、



(192)、



(209)、



及其水合物、溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體。

在第二態樣中，本發明提供一種組合物，其包含本發明化合物及醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。

在第三態樣中，本發明提供一種治療眼科疾病、病症或病狀之方法，該方法包含向有需要之患者投與治療有效量之本發明化合物或治療有效量之本發明組合物。在此態樣之些實施例中，疾病由脈絡膜血管生成引起。在此態樣之些實施例中，疾病為年齡相關之黃斑部變性、糖尿病性視網膜病或視網膜水腫。在此態樣之些實施例中，患者為哺乳動物，例如靈長類動物，例如人類。

在第五態樣中，本發明提供本發明化合物之用途，其係用於製造治療眼科疾病、病症或病狀之藥劑。在此態樣之些實施例中，眼科疾病、病症或病狀由脈絡膜血管生成引起。在此態樣之些實施例中，疾病為年齡相關之黃斑部變性、糖尿病性視網膜病或視網膜水腫。

在第六態樣中，本發明提供本發明化合物或其組合物之用途，其係用於治療眼科疾病、病症或病狀。在此態樣之些實施例中，眼科疾病、病症或病狀由脈絡膜血管生成引起。在此態樣之些實施例中，疾病為年齡相關之黃斑部變性、糖尿病性視網膜病或視網膜水腫。

上文僅概述本發明之些態樣且不意欲為限制性。下文更充分描述此等態樣及其他態樣及實施例。

【實施方式】

本發明提供新穎化合物及其組合物。本發明亦提供用該等化合物或其組合物治療眼科疾病、病症或病狀之方法。本文所參考之專利及科學文獻反映熟習此項技術者可獲得之知識。本文所引用之已授權專利、公開專利申請案及參考文獻以引用的方式併入本文中，該引用的程度就如同特定且個別地將各專利、申請案或參考文獻以引用的方式併入一般。在出現矛盾之情況下，以本發明為準。

術語「激酶抑制劑」及「激酶活性之抑制劑」及其類似術語用以鑑別能夠與激酶相互作用且抑制其酶活性之化合物。

術語「抑制激酶之酶活性」及其類似術語用以意謂降低激酶將磷酸酯基自供體分子(諸如ATP)轉移至特定目標分子(受質)之能力。舉例而言，可抑制激酶活性至少約10%。在本發明之些實施例中，該激酶活性降低為至少約25%、或者至少約50%、或者至少約75%且或者至少約90%。在其他實施例中，激酶活性降低至少95%且或者至

少 99%。IC₅₀ 值為激酶活性降至未抑制酶之 50% 的激酶抑制劑濃度。

術語「VEGF受體信號傳導之抑制劑」用以鑑別具有如本文所定義之結構的化合物，其能夠與 VEGF受體相互作用且抑制 VEGF受體之活性。在一些實施例中，該活性降低為至少約 50%、或者至少約 75% 且或者至少約 90%。在一些實施例中，活性降低至少 95% 且或者至少 99%。

術語「抑制有效量」意謂表示足以引起激酶活性抑制之劑量。構成「抑制有效量」之本發明化合物之量將視化合物、激酶及其類似物而變化。抑制有效量通常可由一般熟習此項技術者確定。激酶可處於細胞中，細胞又可處於多細胞生物體中。多細胞生物體可為例如動物，例如哺乳動物且例如人類。

在一例示性實施例中，該抑制作用具特異性，亦即激酶抑制劑降低激酶將磷酸酯基自供體分子(諸如 ATP)轉移至特定目標分子(受質)之能力的濃度低於該抑制劑產生另一不相關生物效應所需之濃度。舉例而言，激酶抑制活性所需之抑制劑濃度為產生不相關生物效應所需濃度的至少 1/2、或者至少 1/5、或者至少 1/10 且或者至少 1/20。

因此，本發明提供一種抑制激酶之酶活性之方法，該方法包含使激酶與抑制有效量之本發明化合物或組合物接觸。在一些實施例中，該激酶處於生物體中。因此，本發明提供一種抑制生物體中激酶之酶活性之方法，該方法包含向生物體投與抑制有效量之本發明化合物或組合物。在

一些實施例中，生物體為哺乳動物，例如馴養之哺乳動物。在一些實施例中，該生物體為人類。

如本文所用之術語「治療有效量」為投與患者時引起所需治療效應之本發明化合物之量。治療效應依賴於所治療之疾病及所需結果。因而，治療效應可為治療疾病病況。此外，治療效應可為抑制激酶活性。構成「治療有效量」之本發明化合物之量將視化合物、疾病病況及其嚴重程度、待治療之患者的年齡及其類似因素而變。治療有效量通常可由一般熟習此項技術者確定。

在一些實施例中，治療效應為治療眼科疾病、病症或病狀。短語「治療眼科疾病、病症或病狀」意謂本發明化合物能夠治療(a)由脈絡膜血管生成所引起之疾病、病症或病狀，包括(但不限於)年齡相關之黃斑部變性，或(b)糖尿病性視網膜病或視網膜水腫。在一些實施例中，短語「治療眼科疾病、病症或病狀」意謂本發明化合物能夠治療滲出性及/或發炎性眼科疾病、病症或病狀，與視網膜血管滲透性及/或完整性異常相關之病症，與引起灶性出血之視網膜微血管破裂相關之病症，眼後疾病、視網膜病或眼前疾病，或其他眼科疾病、病症或病狀。

在一些實施例中，眼科疾病、病症或病狀包括(但不限於)年齡相關之黃斑部變性(ARMD)、滲出性黃斑部變性(亦稱為「濕性」或新生血管性年齡相關之黃斑部變性(濕性AMD))、黃斑部水腫、老年性盤狀黃斑部變性、囊樣黃斑部水腫、眼瞼水腫、視網膜水腫、糖尿病性視網膜病、

急性黃斑部視神經網膜病、中心性漿液性脈絡膜視網膜病變、脈絡膜視網膜病變、脈絡膜新血管生成、新生血管性黃斑病、新生血管性青光眼、阻塞性動脈及靜脈視網膜病(例如視網膜靜脈阻塞或視網膜動脈阻塞)、中心性視網膜靜脈阻塞、散播性血管內凝血病、分支視網膜靜脈阻塞、高血壓眼底變化、眼部缺血性症候群、視網膜動脈微動脈瘤、科滋氏病(Coat's Disease)、旁中心凹毛細血管擴張病、半側視網膜靜脈阻塞、乳突靜脈炎(Papillophlebitis)、中心性視網膜動脈阻塞、分支視網膜動脈阻塞、頸動脈疾病(CAD)、霜狀分支血管炎(Frosted Branch Angitis)、鐮狀細胞性視網膜病變及其他血紅素病、血管樣紋、由於諸如疾病之病原而發生之黃斑部水腫(例如糖尿病性黃斑部水腫)、眼損傷或眼手術、例如由損傷、外傷產生之視網膜局部缺血或退化、葡萄膜炎、虹膜炎、視網膜血管炎、內眼炎、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、鞏膜表層炎、視神經炎、眼球後視神經炎、角膜炎、眼瞼炎、滲出性視網膜脫落、角膜潰瘍、結膜潰瘍、慢性錢幣狀角膜炎、希傑森氏角膜炎(Thygeson keratitis)、進行性莫倫氏潰瘍(progressive Mooren's ulcer)、由細菌或病毒感染或由眼科手術所引起之眼部發炎性疾病、由對眼睛之物理損傷所引起之眼部發炎性疾病及由眼部發炎性疾病所引起之症狀(包括癢癢、潮紅、水腫及潰瘍)、紅斑、多形滲出性紅斑、結節性紅斑、環形紅斑、硬化病、皮炎、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、竇炎、喉炎或中耳炎。

在一些實施例中，眼科疾病、病症或病狀為(a)由脈絡膜血管生成所引起之疾病、病症或病狀，包括(但不限於)年齡相關之黃斑部變性，或(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、病症或病狀包括(但不限於)年齡相關之黃斑部變性、糖尿病性視網膜病、視網膜水腫、視網膜靜脈阻塞、新生血管性青光眼、早產兒視網膜病、色素性視網膜變性、葡萄膜炎、角膜新血管生成或增生性玻璃體視網膜病變。

在一些實施例中，眼科疾病、病症或病狀為年齡相關之黃斑部變性、糖尿病性視網膜病或視網膜水腫。

因此，本發明提供一種治療動物之眼科疾病、病症或病狀之方法，該方法包含向需要該治療之動物投與治療有效量之本發明化合物或組合物。在一些實施例中，動物為哺乳動物，例如馴養之哺乳動物。在一些實施例中，動物為人類。

在一些實施例中，治療效應為抑制視網膜新血管生成。短語「抑制視網膜新血管生成」意謂本發明化合物能延遲眼睛中血管，例如來源於視網膜靜脈之新血管的生長，例如延遲來源於視網膜靜脈且沿視網膜之內(玻璃體)表面延伸之新血管的生長。

在一例示性實施例中，與未接觸血管之視網膜新血管生

成相比，視網膜新血管生成延遲至少 25%、或者至少 50%、或者至少 75%、或者至少 90%、或者至少 95% 且或者至少 99%。或者，視網膜新血管生成受 100% 抑制(亦即血管尺寸或數量不增加)。在一些實施例中，短語「抑制視網膜新血管生成」包括與未接觸血管相比血管之數量或尺寸減小。因此，抑制視網膜新血管生成之本發明化合物可誘導血管生長延遲、血管生長停滯或誘導血管生長減小。

因此，本發明提供一種抑制動物之視網膜新血管生成之方法，該方法包含向需要該治療之動物投與治療有效量之本發明化合物或組合物。在一些實施例中，動物為哺乳動物，例如馴養之哺乳動物。在一些實施例中，動物為人類。

對於本發明，如本文所用之術語「患者」包括人類及其他動物，例如哺乳動物。因此，本發明之化合物、組合物及方法適用於人類治療與獸醫學應用。在一些實施例中，患者為哺乳動物，例如人類。

如本文所用之術語「治療」或其類似術語涵蓋治療生物體之疾病病況，且包括以下中之至少一者：(i)預防疾病病況發生，尤其在該動物易患該疾病病況但尚未診斷患有時；(ii)抑制疾病病況，亦即部分或完全阻止其發展；(iii)減輕疾病病況，亦即使疾病病況之症狀減小或改善疾病之症狀；及(iv)使疾病病況逆轉或減小，諸如消除或治癒該疾病。在本發明之某些實施例中，生物體為動物，例如哺乳動物，例如靈長類動物，例如人類。如此項技術中已

知，針對全身對局部傳遞、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投藥時間、藥物相互作用、病狀之嚴重程度等之調整可為必需的，且可由一般熟習此項技術者用常規實驗確定。在一些實施例中，如本文所用之術語「治療」或其類似術語涵蓋治療生物體之疾病病況且包括上文(ii)、(iii)及(iv)中之至少一者。

投藥途徑之實例包括(但不限於)全身、眼周、眼球後、小管內、玻璃體內注射、表面(例如滴眼劑)、結膜下注射、眼球筋膜下(subtenon)、經鞏膜、前房內、視網膜下、電穿孔及持續釋放植入物。用於眼科情形之其他投藥途徑、其他注射部位或其他投藥形式為熟習此項技術者所已知或預期，且意欲在本發明之範疇內。

在本發明之某些實施例中，投藥途徑包括表面、結膜下注射、玻璃體內注射或其他眼部途徑、全身性途徑或熟習此項技術者已知之用於眼部手術後患者之其他方法。

在本發明之某些其他實施例中，投藥途徑包括表面、玻璃體內、經鞏膜、眼周、結膜、眼球筋膜下、前房內、視網膜下、結膜下、眼球後或小管內投藥。

在本發明之某些實施例中，投藥途徑包括表面投藥(例如滴眼劑)、全身性投藥(例如口服或靜脈內投藥)、用於局部傳遞之結膜下注射、眼周注射、玻璃體內注射及手術植入物。

在本發明之某些實施例中，投藥途徑包括用於局部傳遞之玻璃體內注射、眼周注射及持續釋放植入物。

在本發明之ㄧ些實施例中，眼球內注射可注入玻璃體中(玻璃體內)、結膜之下(結膜下)、眼後(眼球後)、鞏膜中、眼球筋膜囊(Capsule of Tenon)之下(眼球筋膜下)或可呈儲槽形式。

在本發明之ㄧ些實施例中，投藥為局部投藥，包括(但不限於)表面、玻璃體內、眼窩、眼內及對眼睛、眼部及/或眼周組織及間隙之其他局部投藥，包括(但不限於)經由傳遞裝置投藥。

本發明化合物形成鹽，其亦在本發明範疇內。

如本文所用之術語「鹽」表示與無機酸及/或有機酸形成之酸鹽。醫藥學上可接受(亦即無毒(展現最小或無不當毒理學作用)且生理學上可接受)之鹽較佳，但其他鹽亦適用於例如製備期間可用之分離或純化步驟。本發明化合物之鹽可例如藉由使本發明化合物與一定量之酸(諸如等量)在諸如可使鹽沈澱之介質中或在水性介質中反應，之後凍乾而形成。

含有鹼性部分(胺或吡啶、吡唑或咪唑環)之本發明化合物可與多種有機酸及無機酸形成鹽。酸加成鹽之實例包括乙酸鹽(諸如與乙酸或三齒乙酸形成之彼等鹽，例如三氟乙酸)、己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、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、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、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、羥基乙烷礦酸鹽(例如2-羥基乙烷礦酸鹽)、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲烷礦酸鹽、荼礦酸鹽(例如2-荼礦酸鹽)、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、果膠酸鹽、過氧硫酸鹽、苯基丙酸鹽(例如3-苯基丙酸鹽)、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽(諸如與硫酸形成之彼等鹽)、礦酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯礦酸鹽、十一烷酸鹽及其類似物。

如本文所用之術語「醫藥學上可接受之鹽」意謂保留上文所鑑別化合物之所需生物活性且展現最小或無不當毒理學作用之鹽。該等鹽之實例包括(但不限於)與無機酸(例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、硝酸及其類似酸)形成之鹽、及與有機酸(諸如乙酸、草酸、酒石酸、丁二酸、蘋果酸、抗壞血酸、苯甲酸、鞣酸、棕櫚酸、褐藻酸、聚麩胺酸、荼礦酸、荼二礦酸、甲烷礦酸、對甲苯礦酸及多聚半乳糖醛酸)形成之鹽。其他鹽包括熟習此項技術者已知之醫藥學上可接受之四級鹽，其特別包括式--NR₂Z--之四級銨鹽，其中R為氫、烷基或苄基，且Z為抗衡離子，包括氯離子、溴離子、碘離子、--O-烷基、甲苯礦酸根、甲基礦酸根、礦酸根、磷酸根或羧酸根(諸如苯甲酸根、丁二酸根、乙酸根、羥乙酸根、順丁烯二酸根、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、杏仁酸根、苯甲酸根及二苯基乙酸根)。

在本發明之實施例中，本發明化合物之鹽可與對掌

性或外消旋酸或其非對映異構體形成。該等酸之對掌中心可具有S或R組態。外消旋形式可藉由諸如分步結晶、分離或結晶非對映異構衍生物或藉由對掌性管柱層析法分離之物理方法來解析。個別光學異構體可以對掌性前驅體/中間物為起始物或以外消旋物為起始物，藉由任何適合方法，包括(但不限於)習知方法，諸如與光學活性酸形成鹽，之後結晶而獲得。本發明亦包含本文所揭示化合物之所有互變異構形式。

本發明之另一態樣提供包含本發明化合物之組合物。舉例而言，在本發明之某些實施例中，組合物包含呈至少約30%對映異構或非對映異構過量之本發明化合物或本發明化合物之N-氧化物、水合物、溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽、複合物或前藥。在本發明之某些實施例中，該化合物、N-氧化物、水合物、溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽、複合物或前藥呈至少約50%、至少約80%、或甚至至少約90%對映異構或非對映異構過量。在本發明之某些實施例中，該化合物、N-氧化物、水合物、溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽、複合物或前藥呈至少約95%、至少約98%且或者至少約99%對映異構或非對映異構過量。在本發明之其他實施例中，該化合物、N-氧化物、水合物、溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽、複合物或前藥呈實質上外消旋之混合物。

本發明亦包括本發明化合物之前藥。術語「前藥」意欲表示共價結合至載劑之化合物，在將前藥投與哺乳動物個

體時該前藥能夠釋放活性成分。活性成分之釋放在活體內發生。前藥可藉由熟習此項技術者已知之技術來製備。此等技術一般會改變指定化合物中之適當官能基。然而，此等改質官能基藉由常規操作或在活體內再產生原始官能基。本發明化合物之前藥包括羥基、氨基、羧基或類似基團經改質之化合物。前藥之實例包括(但不限於)酯(例如乙酸酯、甲酸酯及苯甲酸酯衍生物)、本發明化合物中之羥基或氨基官能基之氨基甲酸酯(例如N,N-二甲氨基羧基)、醯胺(例如三氟乙醯氨基、乙醯氨基及其類似基)及其類似物。

本發明化合物可例如以原樣投與或以前藥，例如以活體內可水解酯或活體內可水解醯胺之形式投與。含有羧基或羥基之本發明化合物之活體內可水解酯為例如在人類或動物體內水解產生母酸或醇之醫藥學上可接受之酯。適用於羧基之醫藥學上可接受之酯包括C₁-C₆烷氧基甲酯(例如甲氧基甲基)、C₁-C₆烷醯氧基甲酯(例如特戊醯氧基甲基)、酞基酯、C₃-C₈環烷氧基羧基-C₁-C₆烷酯(例如1-環己基羧基乙基)；1,3-二氧雜環戊烯-2-酮基甲酯(例如5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮基甲基)；及C₁-C₆烷氧基羧基乙酯(例如1-甲氧基羧基乙基)且可在本發明化合物中之任何適當羧基處形成。

含有羥基之本發明化合物之活體內可水解酯包括無機酯，諸如磷酸酯及 α -醯氧基烷基醚及由於酯之活體內水解而分解得到母羥基之相關化合物。 α -醯氧基烷基醚之實例

包括乙醯氧基甲氧基及2,2-二甲基丙醯氧基-甲氧基。可與羥基形成活體內可水解酯之可選擇基團包括烷醯基、苯甲醯基、苯乙醯基及經取代之苯甲醯基及苯乙醯基、烷氧羧基(得到碳酸烷酯)、二烷基胺甲醯基及N-(N,N-二烷基胺基乙基)-N-烷基胺甲醯基(得到胺基甲酸酯)、N,N-二烷基胺基乙醯基及羧基乙醯基。苯甲醯基上之取代基之實例包括由環氮原子經由亞甲基連接至苯甲醯環之3或4位置的N-嗎啉基及N-哌嗪基。含有羧基之本發明化合物之活體內可水解醯胺之適合實例為例如N-C₁-C₆烷基或N,N-二-C₁-C₆烷基醯胺，諸如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。

當投與個體時，前藥藉由代謝或化學方法發生化學轉化得到本發明化合物。

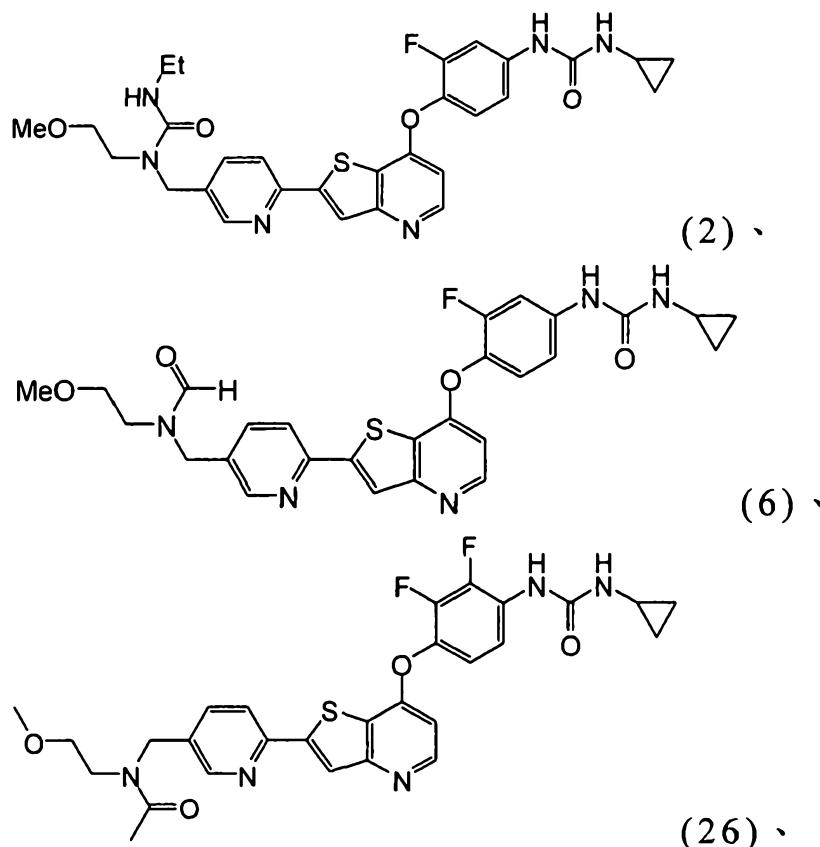
本發明亦針對本發明化合物之溶劑合物及水合物。術語「溶劑合物」係指化合物與化學計算量或非化學計算量之一或多種溶劑分子之分子複合物。化合物或化合物部分與溶劑之分子複合物可由非共價分子內力，諸如靜電力、凡得瓦爾力(van der Waals force)或氫鍵穩定。熟習有機化學技術者將瞭解許多有機化合物可與溶劑形成該等複合物，該等有機化合物在該等溶劑中獲得、製備或合成，或自該等溶劑中沈澱或結晶。術語「水合物」係指一或多個溶劑分子為水之複合物，且包括單水合物、半水合物、二水合物、六水合物及其類似物。詞語「溶劑合物」及「水合物」之含義為熟習此項技術者所熟知。此項技術中已充分

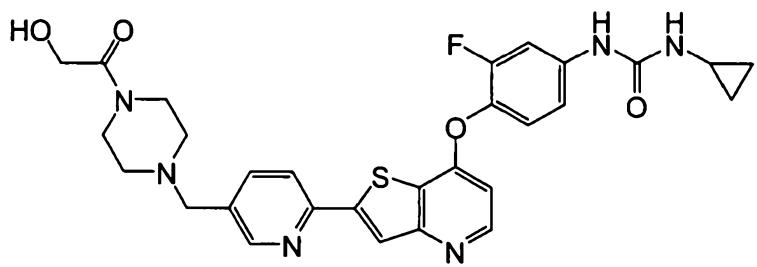
確立製備溶劑合物之技術(參見例如 Brittain, Polymorphism in Pharmaceutical solids. Marcel Dekker, New York, 1999 ; Hilfiker, Polymorphism in the Pharmaceutical Industry, Wiley, Weinheim, Germany, 2006)。

在此態樣之些實施例中，溶劑為無機溶劑(例如水)。在此態樣之些實施例中，溶劑為有機溶劑(諸如(但不限於)醇(諸如(但不限於)甲醇、乙醇、異丙醇及其類似醇)、乙酸、酮、酯及其類似物)。在某些實施例中，溶劑為通常用於醫藥技術中之溶劑，已知其對投與該溶劑合物之接受者無害(例如水、乙醇及其類似物)，且在較佳實施例中，不干擾溶質之生物活性。

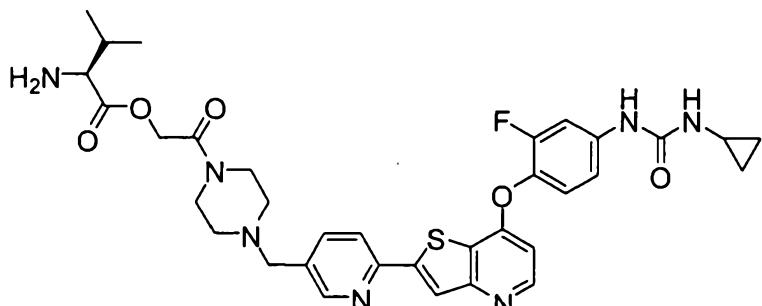
化合物

本發明係針對具有以下結構之化合物：

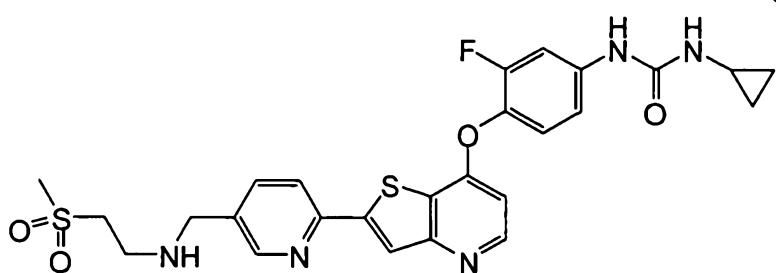




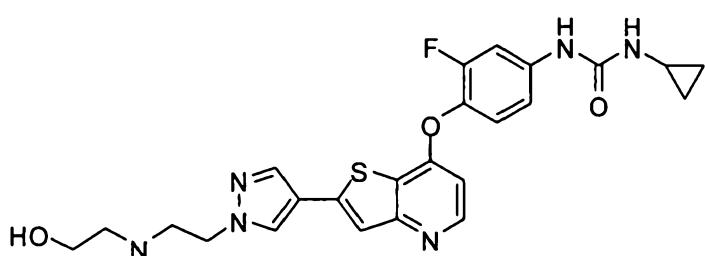
(74)、



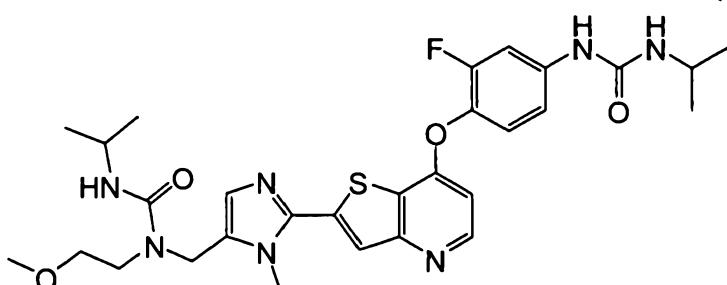
(80)、



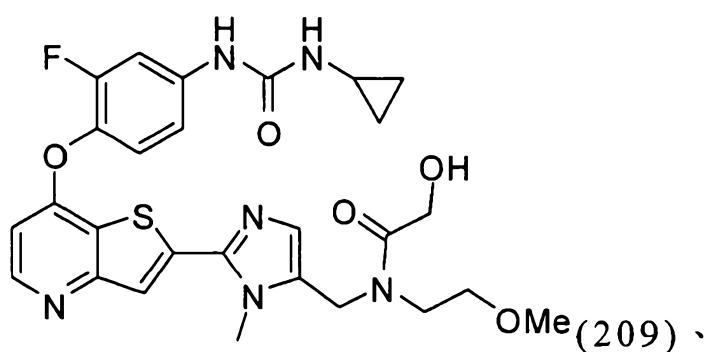
(100)、



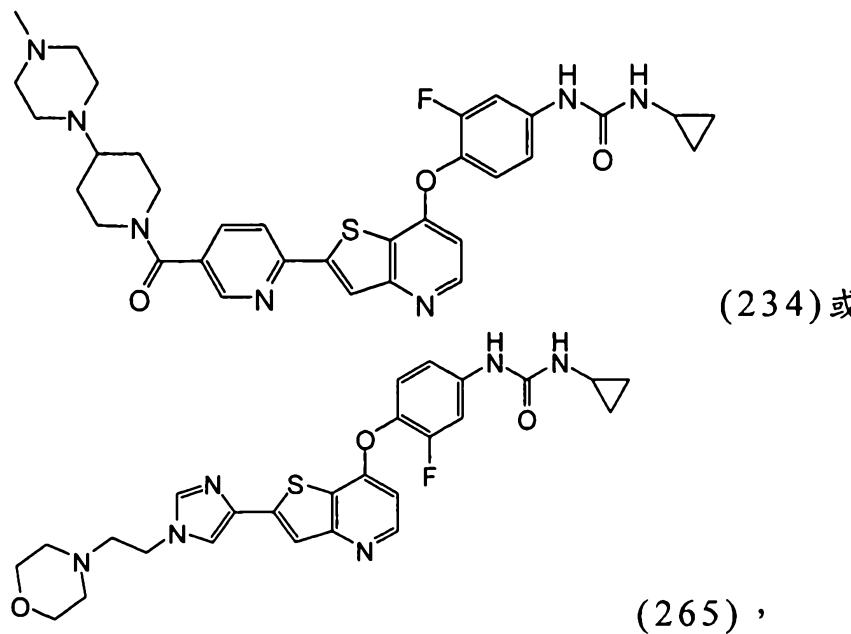
(151)、



(192)、



(209)、



及其水合物、溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及外消旋及非外消旋混合物、其非對映異構體及對映異構體。

本發明化合物一般可根據以下流程製備。以上各式之化合物之互變異構體及溶劑合物(例如水合物)亦在本發明之範疇內。溶劑化方法一般在此項技術中已知。因此，本發明化合物可呈游離、水合物或鹽形式，且可藉由以下流程所例示之方法獲得。

以下實例與製備描述製造及使用本發明之方式及方法且為說明性的而非限制性的。應瞭解可能存在處於如本發明隨附之申請專利範圍所界定之本發明精神及範疇內的其他實施例。

化合物使用Chemdraw Ultra(10.0版、10.0.4版或8.0.3版)命名，其可經由CambridgeSoft(www.CambridgeSoft.com, 100 Cambridge Park Drive, Cambridge, MA 02140)獲得或由其產生。

本文所呈現之資料表明本發明之激酶抑制劑之抑制作用。此等資料引導吾等適當地預期本發明化合物不僅適用於抑制激酶活性、蛋白質酪胺酸激酶活性或其實施例，諸如 VEGF受體信號傳導，而且適用作治療眼科疾病、病症及病狀的治療劑。

合成流程及實驗程序

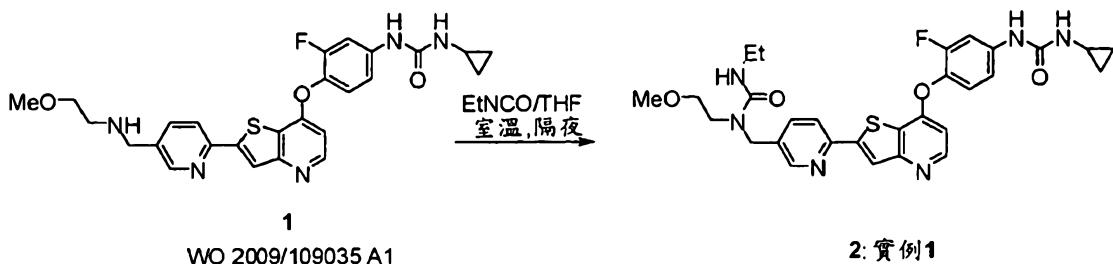
本發明化合物可根據下文所示之反應流程或實例，利用一般熟習此項技術者已知之方法來製備。此等流程用以例示可用以製備本發明化合物之些程序。熟習此項技術者將認識到可使用其他通用合成程序。本發明化合物可由市售之起始組分製備。可對起始組分進行任何種類之取代以根據熟習此項技術者熟知之程序獲得本發明化合物。

所有試劑及溶劑均獲自商業來源且以原樣使用。在指定溶劑中經 Mercury Plus Varian 400 MHz 儀器記錄 $^1\text{H-NMR}$ 光譜。經 Agilent MSD 儀器獲得低解析度質譜 (LRMS)。經 Agilent 1100 儀器使用 Zorbax 3 μm 、XDB-C8、 2.1×50 mm 管柱；用含有 0.1% 甲酸之甲醇/水，以在 15 分鐘內 5 至 95% 甲醇之梯度溶離來執行分析型 HPLC。經 Biotage SP1 或 Biotage SP4 儀器使用 Biotage[®] SNAP、SiliaSep[™] 或 SiliaFlash[®] 濾筒執行自動管柱層析法。使用矽膠 (SiliaFlash F60，40 至 63 μM 、孔徑 60 \AA ，SiliCycle[®]) 執行急驟管柱層析。經 Gilson 215 儀器使用 Phenomenex Luna 15 μm ，C18 (2) 100A， 250×21 mm 管柱，用含有 0.05% 甲酸之混合物甲醇/水，以在至多 60 分鐘內 0 至 95% 甲醇之梯度溶離來執行。

製備型管柱層析。

特定實例

流程 1



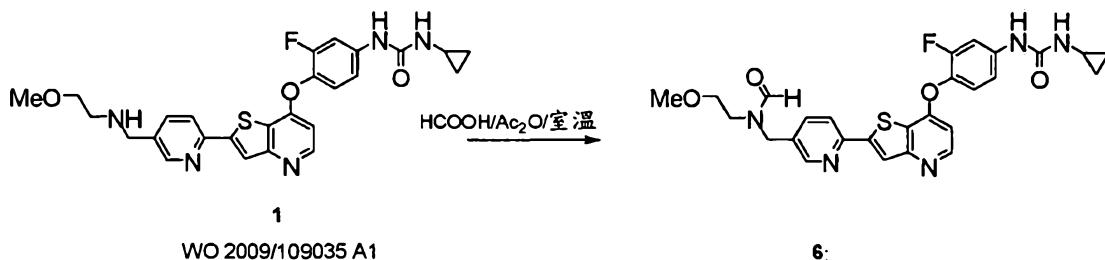
實例 1

N-[3-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)]-*N*-(1-乙基)-*N*-[3-(2-甲氧基乙基)脲(2)

在室溫下攪拌(音波處理片刻)1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙胺基)甲基)-吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(1, 100 mg, 0.197 mmol)及異氰酸乙酯(25 μ L, 0.315 mmol)於THF(5 mL)中之溶液隔夜。濃縮反應混合物且藉由Biotage(SNAP 25 g濾筒; MeOH/DCM: 經20 CV 0/100至10/90, 接著經5 CV 10/90)純化。收集且濃縮所需溶離份。使殘餘物於AcOEt(含有痕量MeOH)/己烷中共沈澱, 藉由過濾收集, 用己烷沖洗, 空氣乾燥且高真空乾燥, 得到呈白色疏鬆固體狀之標題化合物2(63 mg, 0.11 mmol, 產率56%)。 1 H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.73 (s, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.48 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.78-7.69 (m, 2H), 7.38 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 6.64 (bd,

$J=5.4$ Hz, 1H), 6.62-6.56 (m, 1H), 6.44 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.44-3.34 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.12-3.03 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 1H), 1.02 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 579.46 (M+H)。

流程 2



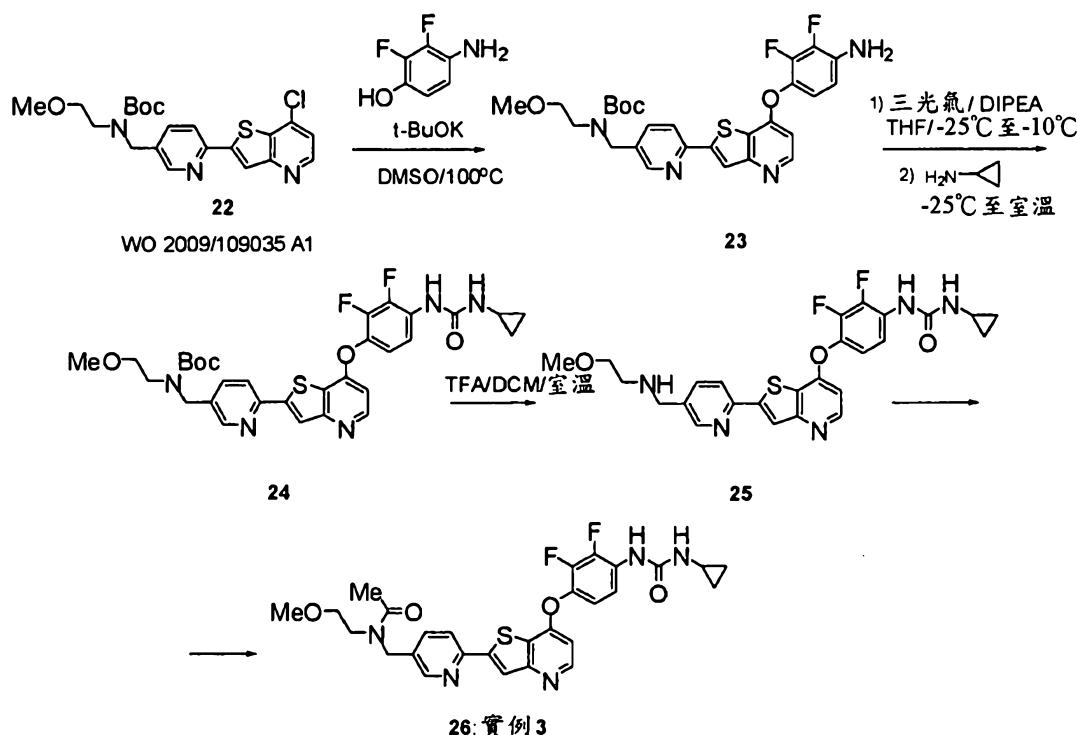
實例 2

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

向在室溫下攪拌20分鐘之乙酸酐(150 μ L, 1.17 mmol)於甲酸(2 mL)中之溶液中一整份添加1(150 mg, 0.296 mmol)。2小時之後，逐滴添加200 μ L乙酸酐(1.57 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，藉由添加MeOH來淬滅且濃縮。藉由Biotage(SNAP 25 g濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至10/90，接著經5 CV 10/90)純化殘餘物，得到呈灰白色疏鬆固體狀之標題化合物6(96 mg, 0.18 mmol，產率76%)。 1 H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm)：旋轉異構體之混合物，8.75 (s, 1H), 8.60-8.50 (m, 2H), 8.37及8.34 (2s, 1H), 8.32-8.23 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.90-7.77 (m, 1H), 7.73 (dd, $J=13.5$, 2.5 Hz, 1H), 7.38 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.20 (bd, $J=10.2$ Hz, 1H), 6.67-6.58 (m, 2H), 4.60及

4.56 (2s, 2H), 3.46-3.36 (m, 4H), 3.21 及 3.19 (2s, 3H), 2.59-2.51 (m, 1H), 0.70-0.60 (m, 2H), 0.47-0.38 (m, 2H)。MS (m/z): 536.4 (M+H)。

流程 3



實例 3

N-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2,3-二氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)-吡啶-3-基)甲基)-*N*-(2-甲氧基乙基)乙醯胺(26)

步驟 1. (6-(7-(4-胺基-2,3-二氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基(2-甲氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(23)

在室溫下在氮氣下向攪拌之4-胺基-2,3-二氟苯酚(1.471 g, 10.14 mmol)於DMSO(11.5 mL)中之溶液中添加第三丁醇鉀(1.345 g, 11.98 mmol)。30分鐘之後，添加(6-(7-氯噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基(2-甲氧基乙基)胺基

甲酸第三丁酯(22, 4.0 g, 9.22 mmol)且在100°C下加熱反應混合物2.5小時，接著冷卻至室溫。將反應混合物傾入水(90 mL)中且攪拌30分鐘。添加飽和氯化鈉水溶液且在室溫下攪拌混合物3天。藉由過濾收集固體，用水沖洗，空氣乾燥且高真空乾燥。藉由Biotage(40+M濾筒；AcOEt/己烷：經3 CV 50/50，經6 CV 50/50至100% AcOEt，接著經8 CV 100% AcOEt)純化粗產物得到一種物質，用乙醚濕磨該物質時得到呈灰白色固體狀之標題化合物23(1.94 g, 3.58 mmol，產率38%)。MS (m/z): 543.3 (M+H)。

步驟2. (6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2,3-二氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]-吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基(2-甲氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(24)

在-25°C下在氮氣下向攪拌之苯胺23(500 mg, 0.92 mmol)及DIPEA(0.8 mL, 4.61 mmol)於THF(18 mL)中之溶液中逐滴添加三光氣(273 mg, 0.920 mmol)於THF(2 mL)中之溶液。在-25°C下攪拌反應混合物且緩慢添加環丙胺(0.32 mL, 4.61 mmol)。經1.5小時使該反應混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌隔夜。接著使反應混合物分配於AcOEt與水之間。相繼用飽和氯化銨水溶液、1 N NaOH及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮得到呈灰白色固體狀之標題化合物24。粗物質未經任何進一步純化即用於下一步驟。MS (m/z): 626.6 (M+H)。

步驟3. 1-環丙基-3-(2,3-二氟-4-(2-((2-甲氧基乙胺基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(25)

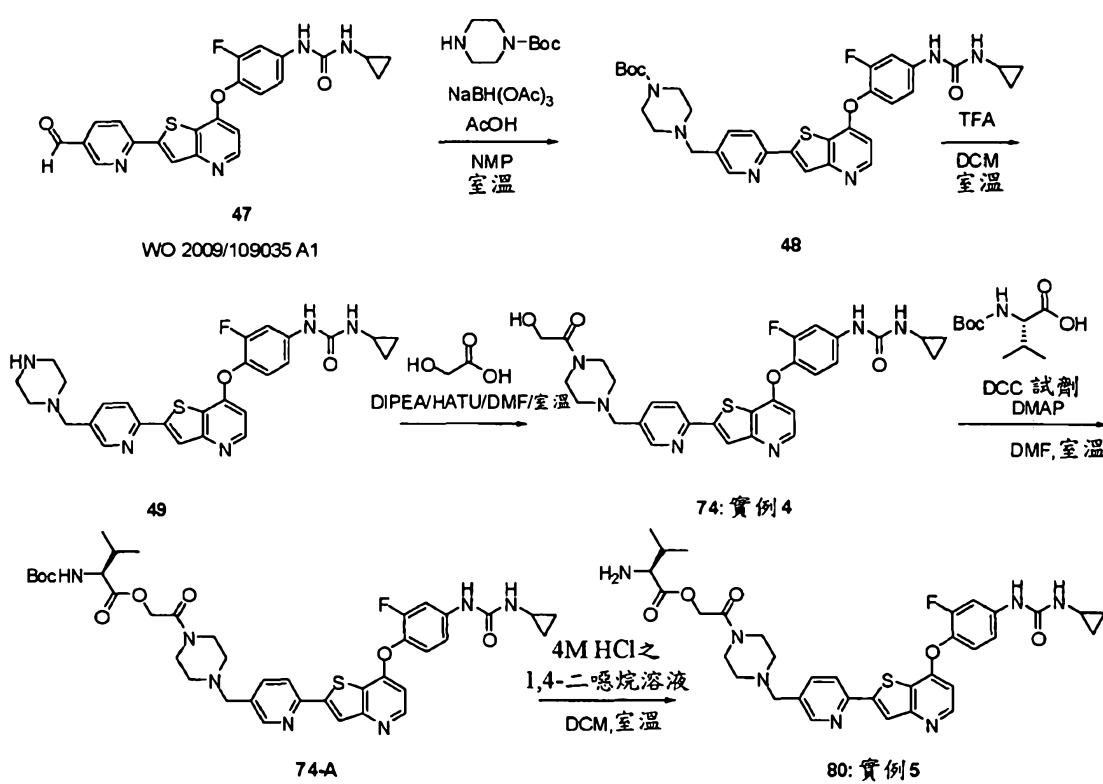
在室溫下攪拌中間物 24(0.92 mmol)及 TFA(10 mL)於 DCM(50 mL)中之溶液3小時。濃縮反應混合物，用最少量之 MeOH 稀釋，且添加水。用 4 N NaOH 調節 pH 值至約 pH 12。音波處理精細懸浮液15分鐘，藉由過濾收集，用水沖洗且高真空乾燥，得到呈淡象牙色固體狀之標題化合物 25(578 mg, 0.9 mmol, 產率 98%, TFA 鹽)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 8.78-8.61 (m, 1H), 8.57 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.53 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.02 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.28 (td, *J*=9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.16-7.01 (m, 1H), 6.75 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 3.78 (d, *J*=6.1 Hz, 2H), 3.41 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.65 (q, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 526.6 (M+H)。

步驟 4. *N*-(6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2,3-二氟苯基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)-吡啶-3-基)甲基)-*N*-(2-甲氧基乙基)乙醯胺(26)

在室溫下攪拌化合物 25(100 mg, 0.156 mmol, TFA 鹽)於乙酸酐(1 mL)中之懸浮液2天。藉由添加甲醇及水淬滅反應混合物。藉由過濾收集精細懸浮液，相繼用水、1 N NaOH、水沖洗且空氣乾燥。藉由 Biotage(SNAP 25 g 濾筒；MeOH/DCM：經 20 CV 0/100 至 10/90，接著經 5 CV 10/90)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物 26(34 mg, 0.06 mmol, 產率 38%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-

d_6) δ (ppm) : 旋轉異構體之混合物, 8.57-8.44 (m, 3H), 8.38 及 8.34 (2s, 1H), 8.30 及 8.24 (2d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.04 (bt, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 6.87 (bd, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.79-6.74 (m, 1H), 4.71 及 4.59 (2s, 2H), 3.54-3.40 (m, 4H), 3.24 及 3.21 (2s, 3H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.13 及 2.05 (2s, 3H), 0.73-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS (m/z): 568.6 (M+H)。

流程 4



實例 4

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基)甲基)呪啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]呪啶-7-基氧基)苯基)脲(74)

步驟 1. 4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]-吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(48)

在室溫下在氮氣下音波處理 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-甲

醯基吡啶-2-基)塞吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(47, 3 g, 5.90 mmol, 乙酸鹽)、1-boc-哌嗪(1.65 g, 8.85 mmol)及乙酸(675 μ L, 11.80 mmol)於NMP(50 mL)中之懸浮液3小時，以獲得溶液，接著添加NaBH(OAc)₃(3.95 g, 17.70 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3天，接著藉由添加水淬滅。用4 N NaOH將pH值調節至12至13，且攪拌懸浮液且音波處理1小時。藉由過濾收集固體，用水沖洗且空氣乾燥。藉由Biotage(SNAP 50 g KP-Sil濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 1/99至10/90)純化殘餘物兩次。收集所需溶離份，濃縮且用含有痕量甲醇之AcOEt/己烷共沈澱，得到呈白色疏鬆固體狀之化合物48(1.511 g, 2.44 mmol, 產率41%)。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經水峰隱藏，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)塞吩并[3,2-*b*]-吡啶-7-基氧基)苯基)脲(49)

在室溫下攪拌48(1.456 g, 2.35 mmol)及TFA(15 mL)於DCM(50 mL)中之溶液5小時。藉由與DCM共同蒸發移除TFA，用水稀釋殘餘物，且用1 N NaOH將pH值調節至約

12至13。音波處理所得懸浮液15分鐘。藉由過濾收集固體，用水沖洗且高真空乾燥，得到呈灰白色疏鬆固體狀之化合物49(1.227 g，痕量TFA)。 ^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)，缺少一個NH。MS (m/z): 519.6 (M+H)。

步驟3. 1-環丙基-3-(3-氯-4-(2-(5-((4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(74)

在氮氣下向攪拌之化合物49(122 mg, 0.235 mmol, 流程15)、乙醇酸(36 mg, 0.47 mmol)及DIPEA(123 μL , 0.71 mmol)於DMF(4 mL)中之溶液中添加HATU試劑(224 mg, 0.59 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。接著藉由添加水及1 N NaOH淬滅反應混合物，攪拌2小時且用DCM萃取。經無水硫酸鎂乾燥經合併之有機萃取物，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 25 g濾筒；含2%氫氧化銨之MeOH/DCM：經20 CV 0/100至10/90；接著SiliaFlash 40 g濾筒，含2%氫氧化銨之MeOH/DCM：經20 CV 0/100至10/90，接著經20 CV 10/90至15/85)純化殘餘物兩次產生一

種物質，該物質用 MeOH 濕磨時得到呈白色固體狀之標題化合物 74(53 mg, 0.09 mmol, 產率 39%)。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 隱藏, 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)。

實例 5

步驟 1. (S)-2-(第三丁氧羰基胺基)-3-甲基丁酸 2-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噁吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-側氨基乙酯 (74-A)

在氮氣下向攪拌之 74(117 mg, 0.20 mmol)、Boc-L-纈氨酸 (132 mg, 0.61 mmol) 及 DMAP(25 mg, 0.20 mmol) 於無水 DMF(4 ml) 中之溶液中添加 DCC 試劑 (251 mg, 1.22 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物 24 小時。使反應混合物分配於 AcOEt 與飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離之後，相繼用飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和氯化銨水溶液及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由 Biotage(SNAP 25 g 濾筒；MeOH/DCM：經 20 CV 1/99 至 10/90，接著經 5 CV 10/90) 純化殘餘物，得到呈無色-白色

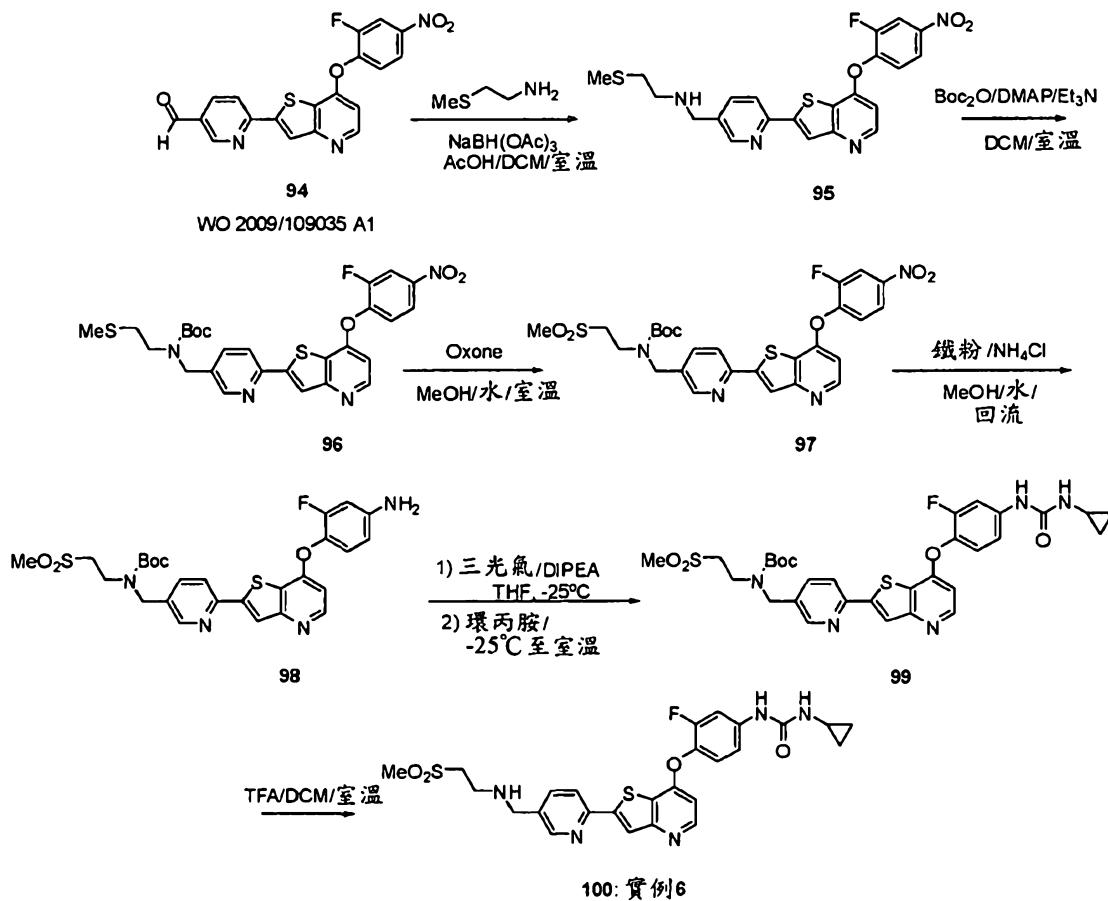
黏性泡沫狀之所需產物 74-A(151 mg, 0.195 mmol, 產率 96%)。MS (m/z): 776.7 (M+H)。

步驟2. (S)-2-胺基-3-甲基丁酸2-(4-((6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-側氨基乙酯(80)

在室溫下攪拌 Boc-纈胺酸酯 74-A(151 mg, 0.195 mmol) 及 HCl 溶液 (0.49 ml, 1.95 mmol, 4 M 1,4-二噁烷溶液) 於無水 DCM(10 ml) 中之懸浮液 2.5 小時。濃縮反應混合物且用飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋。用含有痕量甲醇之 DCM 萃取水溶液。經無水硫酸鎂乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮。藉由 Biotage(Silia Flash 12 g 濾筒；含 2% 氨氧化銨之 MeOH/DCM：經 20 CV 1/99 至 15/85，接著經 10 CV 15/85 至 20/80) 純化殘餘物，得到呈灰白色黏性固體狀之所需產物 80(80 mg, 0.118 mmol, 產率 60%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 旋轉異構體之混合物, 8.73 (s, 1H), 8.58 (bd, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (dd, *J*=8.1, 0.7 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=9.0, 1.4 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J*=5.3, 0.8 Hz, 1H), 6.59 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H), 4.84 (d, *J*=14.7 Hz, 1H), 4.77 (d, *J*=14.9 Hz, 1H), 3.63-3.58 (m, 2H), 3.50-3.37 (m, 4H), 3.20 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.47-2.33 (m, 4H), 2.00-1.60 (m, 3H), 0.92 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.86 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H)。MS (m/z):

577.6 及 676.7 (M+H)。

流程 5



實例 6

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((2-(甲磺醯基)乙胺基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(100)

步驟 1. *N*-(6-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-2-(甲基硫基)乙胺(95)

向化合物 94(300 mg, 0.759 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之懸浮液中添加2-(甲基硫基)乙胺(141 μ L, 1.518 mmol)及乙酸(87 μ L)。在室溫下攪拌20分鐘之後，添加三乙醯基硼氫化鈉(482 mg, 2.276 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。接著用DCM稀釋反應混合物，用1 N NaOH洗

滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由 Biotage(SNAP 50 g；MeOH/DCM：經 20 CV 0/100 至 20/80) 純化粗產物，得到標題化合物 95(357 mg，定量產率)。MS (m/z): 471.5 (M+H)。

步驟 2. (6-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基(2-(甲基硫基)乙基)氨基甲酸第三丁酯(96)

在室溫下經週末攪拌 95(357 mg，0.759 mmol)、Boc-酸酐(414 mg，1.897 mmol)、DMAP(93 mg，0.759 mmol)及三乙胺(106 μ L，0.61 mmol)於 DCM(20 mL)中之混合物。接著濃縮反應混合物，用乙酸乙酯稀釋且相繼用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化銨水溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾且濃縮。藉由 Biotage(SNAP 100 g 濾筒；MeOH/DCM：經 20 CV 0/100 至 20/80) 純化殘餘物得到標題化合物 96(220 mg，0.386 mmol，產率 50%)。MS (m/z): 571.6 (M+H)。

步驟 3. (6-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基(2-(甲磺醯基)乙基)氨基甲酸第三丁酯(97)

向 96(220 mg，0.386 mmol)於 MeOH(29 mL)及水(10 mL)中之溶液中添加 OxoneTM(486 mg，0.790 mmol)。攪拌反應混合物隔夜，濃縮，用 1 N NaHSO₃ 溶液處理且用乙酸乙酯萃取水相。用水洗滌有機萃取物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物 97(232 mg，0.385 mmol)未經任何進一步純化即用於下一步驟。MS (m/z): 603.6 (M+H)。

步驟 4. (6-(7-(4-氨基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)

吡啶-3-基)甲基(2-(甲磺醯基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(98)

向 97(232 mg, 0.385 mmol)於 MeOH(17.5 mL)及水(1.75 mL)中之溶液中添加氯化銨(62 mg, 1.16 mmol)及鐵粉(215 mg, 3.85 mmol)。加熱反應混合物至回流維持2小時，接著處於室溫下。經由 celiteTM，用 MeOH沖洗來過濾懸浮液，且濃縮濾液。藉由 Biotage(Snap 25 g濾筒；MeOH/DCM：經 20 CV 0/100 至 20/80)純化殘餘物，得到標題化合物 98(241 mg, 定量產率)。MS (m/z): 573.7 (M+H)。

步驟5. (6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基(2-(甲磺醯基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(99)

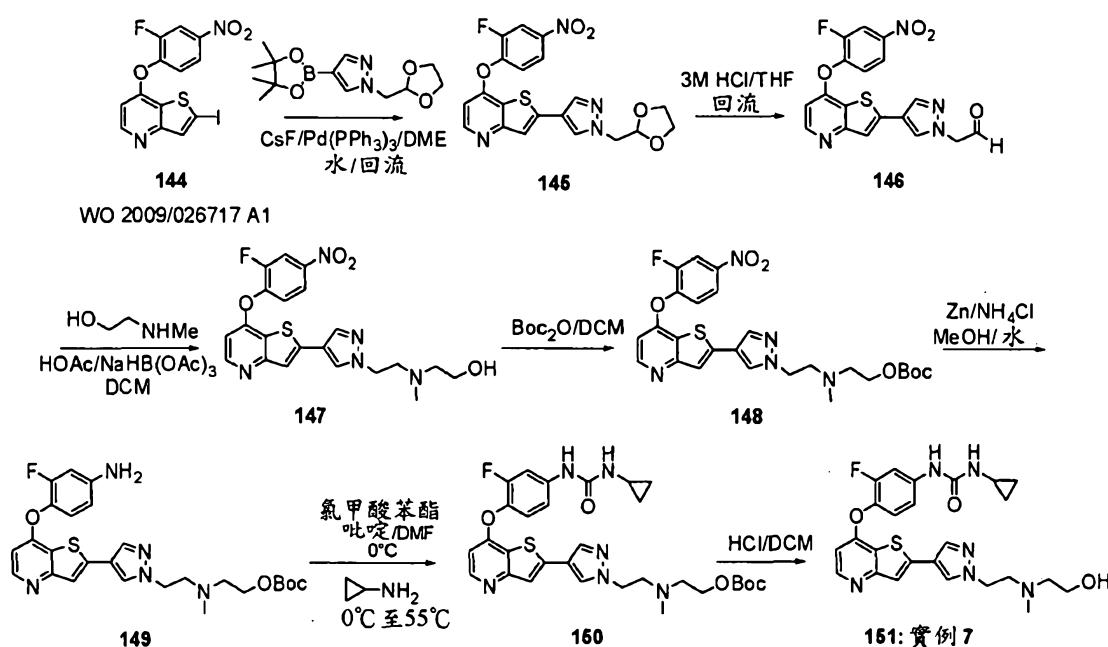
在 -25°C 下向 98(115 mg, 0.20 mmol)於 THF(20 mL)中之溶液中添加 DIPEA(140 μ l, 0.80 mmol)，之後添加三光氣(59.6 mg, 0.20 mmol)。在 -25°C 下攪拌反應混合物1小時，接著添加環丙胺(71 μ L, 1.00 mmol)且使反應混合物升溫至室溫。攪拌隔夜之後，藉由添加甲醇淬滅反應混合物，濃縮且分配於 EtOAc與飽和氯化銨水溶液之間。經無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾且濃縮。藉由 Biotage(SNAP 25 g；MeOH/DCM：經 20 CV 0/100 至 20/80)純化粗產物，得到標題化合物 99(120 mg, 0.18 mmol, 產率 91%)。MS (m/z): 656.6 (M+H)。

步驟6. 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((2-(甲磺醯基)乙胺基)甲基)-吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(100)

向 99(120 mg, 0.18 mmol)於 DCM(20 mL)中之溶液中添

加 TFA(5.6 mL)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，濃縮，用乙酸乙酯稀釋，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由 Biotage(SNAP 25 g 濾筒；MeOH/DCM：經 20 CV 0/100 至 20/80)純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物 100(90 mg, 0.13 mmol, 產率 72%，TFA 鹽)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 8.74 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.35-3.25 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.59-2.50 (m, 1H), 0.69-0.62 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H)。MS (m/z): 556.5 (M+H)。

流程 6



實例 7

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(2-(2-羥基乙基)(甲基)胺基)乙基)-1H-吡唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(151)

步驟1：2-(1-((1,3-二氫雜環戊烷-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶(145)

向144(3.57 g, 8.57 mmol)於DME(50 mL)及水(5 mL)中之懸浮液中添加1-((1,3-二氫雜環戊烷-2-基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氫硼噠-2-基)-1H-吡唑(2 g, 7.14 mmol)、CsF(3.25 g, 21.42 mmol)、NaHCO₃(1.799 g, 36 mmol)及Pd(PPh₃)₄(0.825 g, 0.714 mmol)，且加熱反應混合物至回流隔夜。冷卻混合物至室溫，用EtOAc稀釋且用水洗滌。收集有機相，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。用Et₂O濕磨所得固體，得到呈米色固體狀之標題化合物145(3 g，產率95%)。MS (m/z)=443.51 (M+H)。

步驟2：2-(4-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙醛(146)

向145(900 mg, 2.034 mmol)於THF(20 mL)中之溶液中添加3 M HCl(30 mL)，且加熱反應混合物至回流維持24小時。冷卻混合物至室溫，且濃縮。用固體碳酸氫鈉處理剩餘水溶液，接著用DCM萃取。收集有機相，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。粗產物醛146(810 mg，產率100%)未經另外純化即用於下一步驟。MS (m/z)=399.3 (M+H)。

步驟3：2-((2-(4-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)(甲基)胺基)乙醇(147)

向 **146**(810 mg, 2.033 mmol)於 DCM(40 mL)中之溶液中添加 HOAc(0.233 mL, 4.07 mmol)及 2-(甲胺基)乙醇(305 mg, 4.07 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物1小時。添加三乙醯基硼氫化鈉(1.293 g, 6.10 mmol)且在室溫下攪拌混合物隔夜。接著用飽和 NaHCO_3 溶液稀釋混合物，接著添加固體 NaHCO_3 以中和酸。收集 DCM 層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物 **147**(930 mg, 產率 100%)，其未經另外純化即直接用於下一步驟。MS (m/z)=458.50 (M+H)。

步驟4：碳酸第三丁酯 2-((2-(4-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)(甲基)胺基)乙酯 (148)

向 **147**(930 mg, 2.033 mmol)於 DCM(40 mL)中之溶液中添加 Boc_2O (1.331 g, 6.10 mmol)及 DMAP(49.7 mg, 0.407 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。濃縮反應混合物且經由管柱層析(溶離劑 EtOAc 至含 20% MeOH 之 EtOAc)純化，得到呈棕色油狀之標題化合物 **148**(420 mg, 產率 37%)。 (MS (m/z)=558.49 (M+H))。

步驟5：碳酸 2-((2-(4-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)(甲基)胺基)乙酯第三丁酯 (149)

向 **148**(420 mg, 0.753 mmol)於 MeOH (20 mL)中之溶液中添加含氯化銨(81 mg, 1.506 mmol)之水(5 mL)及鋅粉(197 mg, 3.01 mmol)，且加熱反應混合物至回流維持3小時。

冷卻混合物至室溫，接著過濾，且減壓濃縮濾液。將殘餘物溶解於DCM中且用水洗滌。收集有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物149(397 mg，產率100%)，其未經另外純化即直接用於下一步驟。MS (m/z)=528.49 (M+H)。

步驟6：碳酸第三丁酯2-((2-(4-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)(甲基)胺基)乙酯(150)

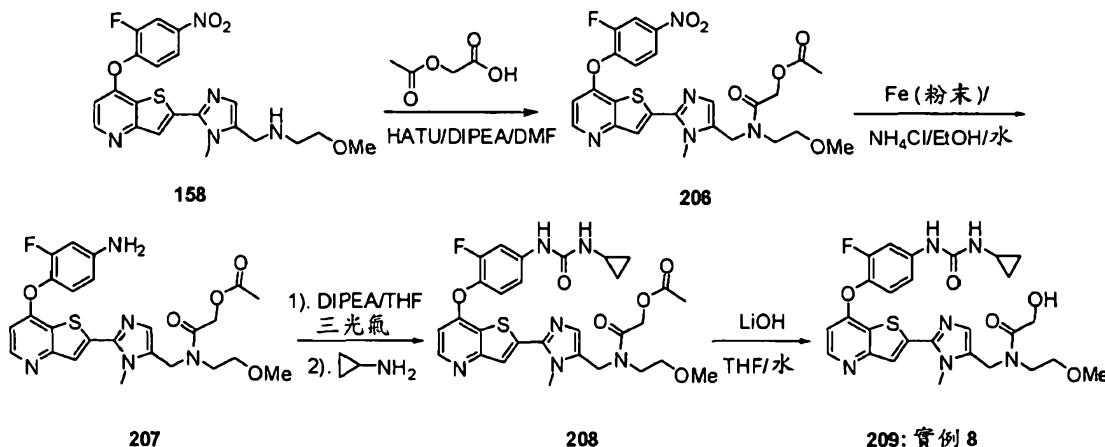
在0°C下在氮氣下向攪拌之149(0.397 mg，0.752 mmol)及吡啶(0.183 mL，2.257 mmol)於DMF(20 mL)中之溶液中添加氯甲酸苯酯(295 mg，1.881 mmol)，且在0°C下攪拌反應混合物2小時。添加環丙胺(215 mg，3.76 mmol)，且在55°C下加熱反應混合物5小時。使反應混合物分配於EtOAc與飽和碳酸氫鈉溶液之間，接著用飽和氯化銨溶液及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(EtOAc至含30% MeOH之EtOAc)純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物150(150 mg，產率33%)。MS (m/z)=611.70 (M+H)。

步驟7：1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-((2-羥基乙基)(甲基)胺基)乙基)-1H-吡唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基脲(151)

向150(150 mg，0.246 mmol)於DCM(10 mL)中之溶液中添加HCl之二噁烷溶液(0.307 mL，1.118 mmol)，且在室溫下攪拌白色沈澱2小時。用飽和 NaHCO_3 溶液稀釋混合物，

且攪拌 10 分鐘，之後分離各層。收集有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(溶離劑 EtOAc 至含 30% MeOH 之 EtOAc)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物 151(100 mg，產率 80%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.43 (d, $J=5.48$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.45 (d, $J=5.48$ Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.27 (t, $J=6.26$ Hz, 2H), 3.56 (t, $J=5.08$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J=6.26$ Hz, 2H), 2.60 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 0.91 (m, 2H), 0.72 (m, 2H)。MS (m/z)=511.60 (M+H)。

流程 7



實例 8

N-((2-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-2-羥基-N-(2-甲氧基乙基)乙醯胺(209)

步驟 1：乙酸 2-(((2-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)(2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙酯(206)

向 **158**(423 mg, 0.925 mmol)於 DMF(18 mL)中之溶液中添加 2-乙醯基乙酸(164 mg, 1.387 mmol)、DIPEA(0.565 mL, 3.24 mmol)及 HATU 試劑(1055 mg, 2.77 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 1 小時，之後添加 NaHCO_3 饰和溶液(200 mL)及 EtOAc (300 mL)。形成白色沈澱，藉由過濾收集該沈澱且棄去。收集濾液之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到淺黃色固體，用乙醚濕磨該固體得到標題化合物 **206**(570 mg, 產率 111%，粗產物)，其未經另外純化即用於下一步驟。MS: 558 (MH^+)。

步驟 2：乙酸 2-(((2-(7-(4-胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)(2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙酯 (207)

加熱由 **206**(300 mg, 0.538 mmol)、氯化銨(24.75 mg, 0.463 mmol)及鐵粉(255 mg, 4.57 mmol)於乙醇(6 mL)/水(3.0 mL)中組成之反應混合物至回流維持 1 小時。趁熱過濾反應混合物，且濃縮。藉由 Biotage(MeOH/DCM, 0 至 20%，SNAP 25 g 濾筒)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物 **207**(133 mg, 0.252 mmol，產率 47%)。MS: 528 (MH^+)。

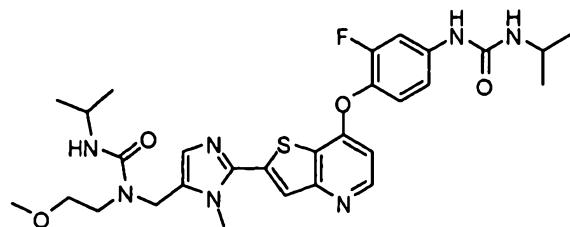
步驟 3：乙酸 2-(((2-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)(2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙酯 (208)

在 0°C 下向 **207**(130 mg, 0.246 mmol)於 THF(20 mL)中之溶液中添加 DIPEA(0.172 mL, 0.986 mmol)及三光氣(43.9

mg, 0.148 mmol)。在 0°C 下攪拌反應混合物 1 小時，之後添加環丙胺 (70.3 mg, 1.232 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌 1 小時，之後濃縮。藉由 Biotage(MeOH/DCM, 0 至 20%, SNAP 25 g 濾筒) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物 208 (104 mg, 0.170 mmol, 產率 69%)。MS: 611 (MH)⁺。

步驟 4：N-((2-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯基)-2-氫苯基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-2-羥基-N-(2-甲基乙基)乙醯胺 (209)

向 208 (104 mg, 0.170 mmol) 於 THF (18 mL) 中之溶液中添加 LiOH (32.6 mg, 1.362 mmol) 於水 (6 mL) 中之溶液，且在室溫下攪拌混合物 2 小時，之後濃縮。藉由 Biotage (MeOH/DCM, 0 至 20%, SNAP 25 g 濾筒) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物 209 (40 mg, 0.070 mmol, 產率 41%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.75 (s, 1H), 8.55 (d, 1H, J=5.3 Hz), 7.94 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H, J₁=2.3 Hz, J₂=13.5 Hz), 7.41 (t, 1H, J=9.0 Hz), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.70 (d, 1H, J=5.5 Hz), 6.60 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.68-4.66 (m, 1H), 4.24 (d, 2H, J=5.7 Hz), 3.87 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 2.60-2.57 (m, 1H), 0.71-0.67 (m, 2H), 0.48-0.45 (m, 2H)。MS: 569.6 (MH)⁺。



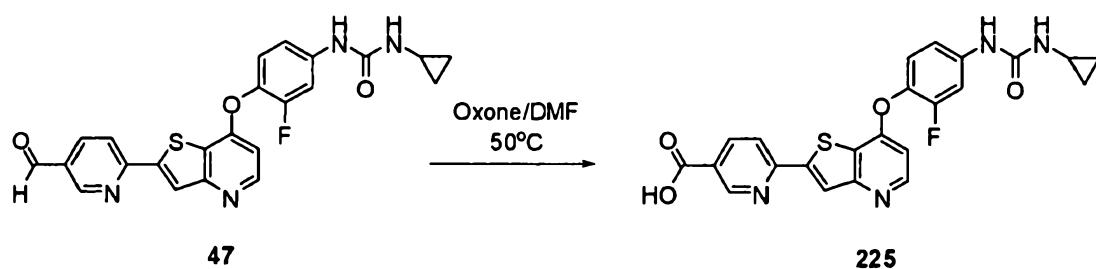
192: 實例 9

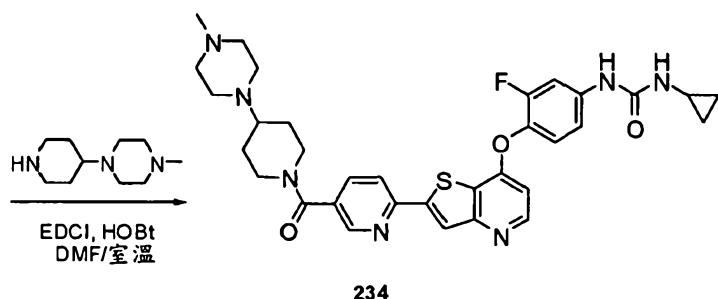
實例 9

1-((2-(7-(4-異丙基胺基羧基胺基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-3-異丙基-1-(2-甲氨基乙基)脲(192)

藉由遵循與流程 7 中合成化合物 209 所用程序類似之程序，在步驟 1 中改用三光氣及異丙胺之依序處理替換在 DIPEA 及 HATU 試劑存在下所使用之 2-乙醯基乙酸，且在步驟 3 中改用異丙胺替換環丙胺，獲得化合物 192。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.67 (s, 1H), 8.49 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (dd, J₁=2.6 Hz, J₂=13.5 Hz, 1H), 7.34 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.64 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.14-6.09 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.80-3.74 (m, 2H), 3.38-3.27 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 2.06-1.04 (m, 12H)。MS (m/z)=598.6 (M+H)。

流程 8





實例 10

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-羧基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲 (234)

步驟 1：6-(7-(4-(3-環丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)菸鹼酸 (225)

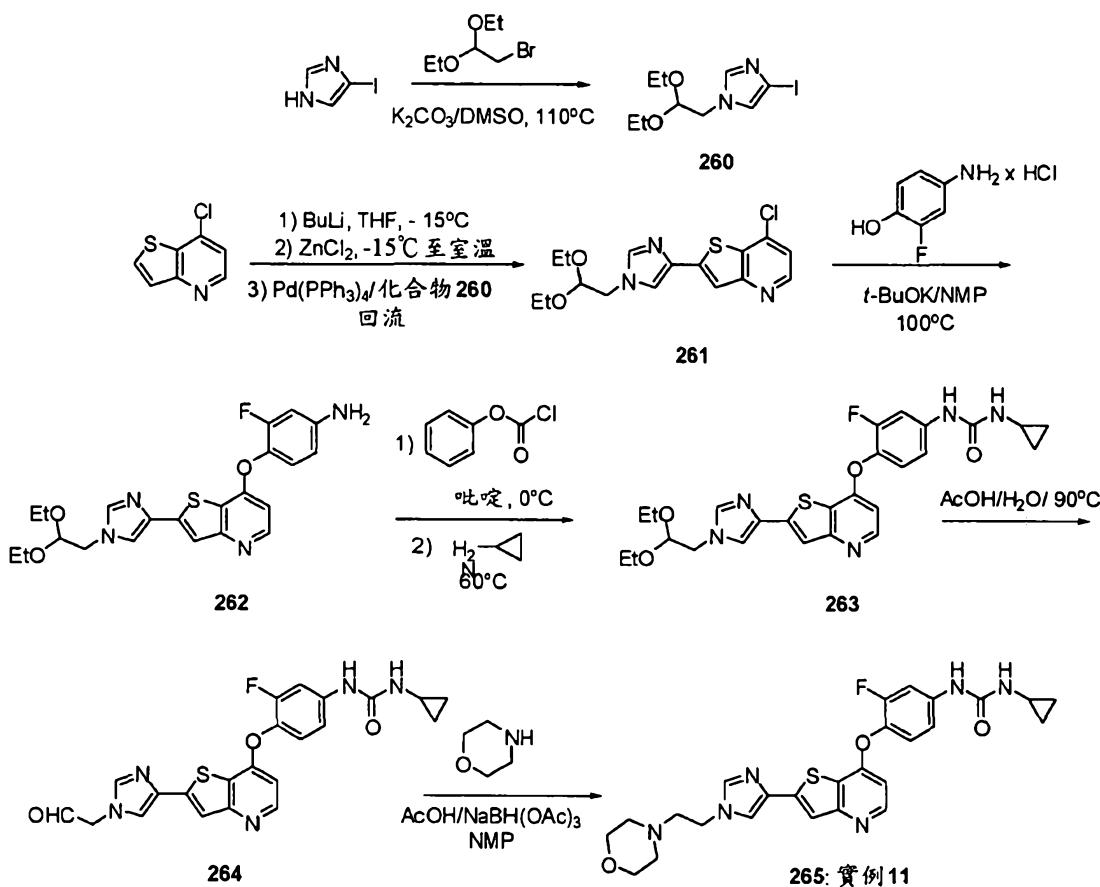
在室溫下向醛 47(200 mg, 0.446 mmol)於 DMF(10 mL)中之懸浮液中添加 Oxone®(330 mg, 0.535 mmol)，且在 50°C 下攪拌反應混合物 16 小時。冷卻反應混合物至 0°C，用 1 N HCl 水溶液(20 mL)處理，且在室溫下再攪拌 1 小時。藉由過濾收集所得沈澱，用水(30 mL)洗滌且乾燥。用 MeOH 濕磨粗產物得到呈米色固體狀之標題化合物 225(165 mg，產率 80%)。NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 9.66 (bs, 1H), 8.98 (dd, J=1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.51 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (dd, J=8.1, 1.9 Hz, 1H), 8.17 (dd, J=8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=13.7, 2.5 Hz, 1H), 7.45 (bs, 1H), 7.37 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.9, 1.5 Hz, 1H), 6.62 (d, J=5.3, 0.8 Hz, 1H), 2.60-2.52 (m, 1H), 0.69-0.56 (m, 2H), 0.50-0.37 (m, 2H)。[未見羧酸 OH]。MS: 465.3 (MH)⁺。

步驟 2：1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-羧基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲

(234)

在 0°C 下向攪拌之酸 225(300 mg, 0.646 mmol) 於 DMF(10 mL) 中之溶液中添加 HOBT(198 mg, 1.292 mmol)、EDC(248 mg, 1.292 mmol) 及 1-甲基-4-(哌啶-4-基)哌嗪(118 mg, 0.646 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，用 NaHCO₃ 飽和溶液稀釋且用 EtOAc 萃取。經無水 Na₂SO₄ 乾燥萃取物且真空濃縮。藉由 Biotage(MeOH/EtOAc, 0 至 50%, 25 g 管柱) 純化殘餘物三次，之後經 Gilson [MeOH/H₂O, 50 至 95%, HCOOH(0.05%)] 純化，得到呈單甲酸鹽形式之標題化合物 234(50 mg, 0.079 mmol, 產率 12.29%)。NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.67 (dd, J₁=0.8 Hz, J₂=2.1 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.19 (dd, J₁=0.8 Hz, J₂=8.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97 (dd, J₁=2.2 Hz, J₂=8.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J₁=2.4 Hz, J₂=13.1 Hz, 1H), 7.29 (t, 1H, J=8.8 Hz, H), 7.20-7.18 (m, 1H), 6.65 (dd, J₁=0.8 Hz, J₂=5.5 Hz, 1H), 3.83 (br. s, 1H), 3.24 (br s, 1H), 3.01 (br. s, 6H), 2.85 (br. s, 3H), 2.76-2.70 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.61-2.57 (m, 1H), 2.02 (br. s, 1H), 1.91-1.85 (br. s, 1H), 1.56-1.49 (br. s, 2H), 0.78-0.74 (m, 2H), 0.55-0.51 (m, 2H)。MS: 630.4 (MH)⁺。

流程 9



實例 11

1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)-1H-咪唑-4-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(265)

步驟 1. 1-(2,2-二乙氧基乙基)-4-碘-1H-咪唑(260)

向攪拌之4-碘咪唑(10 g, 51.6 mmol)及溴代乙醛縮二乙醇(9.31 mL)於DMSO(30 mL)中之溶液中添加K₂CO₃(10.69 g, 77 mmol)。在110°C下加熱反應混合物16小時。冷卻至室溫之後，用水稀釋反應混合物且用AcOEt萃取。用鹽水洗滌有機萃取物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由Biotage(SNAP 80 g濾筒；AcOEt/Hex：經20 CV 0/100至50/50)純化殘餘物。收集所需溶離份，濃縮得到呈黃色油

狀之標題化合物 **260**(11.29 g, 36.4 mmol, 產率 71%)。MS (m/z): 310.97 (M+H)。

步驟2. 7-氯-2-(1-(2,2-二乙氧基乙基)-1H-咪唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶(261)

在 -15°C 下向攪拌之 7-氯噻吩并[3,2-b]吡啶(9.26 g, 54.6 mmol)於 THF(88 mL) 中之溶液中添加 n-BuLi(21.84 mL, 54.6 mmol)。30 分鐘之後，在 -15°C 下添加 0.5 M ZnCl₂ 之 THF 溶液(109 mL, 54.6 mmol)，且經 45 分鐘使反應混合物升溫至室溫。添加肆三苯基膦鉑(0.841 g, 0.73 mmol)及碘化物 **260**(11.29 g, 36.4 mmol)於 THF(33 mL) 中之溶液，且加熱混合物至回流維持 3 小時，接著濃縮。用水及氫氧化銨稀釋殘餘物，且用 DCM 萃取。用鹽水洗滌有機萃取物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由 Biotage(SNAP 80 g 濾筒；AcOEt/Hex：經 20 CV 0/100 至 100/0) 純化殘餘物產生一種物質，用 MTBE 濕磨該物質時得到呈淺棕色固體狀之標題化合物 **261**(1.2 g, 3.41 mmol, 產率 9%)。MS (m/z): 437.45 (M+H)。

步驟3. 4-(2-(1-(2,2-二乙氧基乙基)-1H-咪唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氯苯胺(262)

向攪拌之 4-胺基-2-氯苯酚鹽酸鹽(1.39 g, 8.53 mmol)於 DMSO(20 mL) 中之溶液中添加 t-BuOK(1.99 g, 17.76 mmol)。30 分鐘之後，添加氯化物 **261**(2.5 g, 7.11 mmol)，且在 100°C 下加熱反應混合物 1 小時。

在另一燒瓶中，用 t-BuOK(1.99 g, 17.76 mmol) 處理 4-

胺基-2-氟苯酚鹽酸鹽(1.39 g, 8.53 mmol)於DMSO(20 mL)中之溶液，且在100°C下將所得酚酸鹽溶液添加至原始反應混合物中。30分鐘之後，將混合物傾入水(300 mL)中形成沈澱，藉由過濾收集該沈澱且高真空乾燥得到呈淺棕色固體狀之標題化合物**262**(2.86 g, 6.46 mmol, 產率91%)。MS (m/z): 443.44 (M+H)。

步驟4. 1-環丙基-3-(4-(2-(1-(2,2-二乙氧基乙基)-1H-咪唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)脲(263)

在0°C下向攪拌之胺**262**(2.86 g, 6.46 mmol)及吡啶(1.04 mL, 12.93 mmol)於DMF(50 mL)中之溶液中添加氯甲酸苯酯(973 μ l, 7.76 mmol)。30分鐘之後，在0°C下添加環丙胺(1.14 mL, 16.16 mmol)且在60°C下加熱反應混合物45分鐘。再添加環丙胺(1 mL, 14.18 mmol)且在60°C下再加熱反應混合物10分鐘。冷卻至室溫之後，藉由添加水淬滅反應混合物形成沈澱。藉由過濾收集固體，用水洗滌且真空乾燥2小時。藉由Biotage(SNAP 80 g濾筒；MeOH/DCM：經20 CV 0/100至10/90)純化殘餘物。收集所需溶離份，濃縮，用MTBE濕磨且高真空乾燥，得到呈粉紅色固體狀之標題化合物**263**(2.95 g, 5.61 mmol, 產率87%)。MS (m/z): 526.60 (M+H)。

步驟5. 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(2-側氧基乙基)-1H-咪唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(264)

向縮醛**263**(2.95 g, 5.61 mmol)於AcOH/H₂O(20/20 mL)中之溶液中添加濃HCl(2 mL)，且在90°C下加熱反應混合

物 1 小時。濃縮反應混合物，用水及 4 M NaOH 稀釋至 pH 10 形成沈澱，藉由過濾收集該沈澱，用水洗滌且真空乾燥。接著藉由 Biotage(SNAP 100 g 濾筒；含 2% 氢氧化銨之 MeOH/DCM：經 20 CV 0/100 至 15/85) 純化該物質，得到呈棕色固體狀之標題化合物 264(1.2 g, 2.66 mmol, 產率 47%)。MS (m/z): 484.51 (M+H)。

步驟 6. 1-環丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(N-嗎啉基)乙基)-1H-咪唑-4-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(265)

向 264(200 mg, 0.443 mmol)、嗎啉(46 μ l, 0.532 mmol) 及 AcOH(51 μ l, 0.886 mmol) 於 NMP(10 mL) 中之溶液中添加三乙醯基硼氫化鈉(282 mg, 1.329 mmol) 且在室溫下攪拌反應混合物 18 小時。用水淬滅反應混合物且用 DCM 萃取。相繼用飽和氯化銨溶液及鹽水洗滌有機萃取物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由 Biotage(SNAP 40 g 濾筒；含 2% 氢氧化銨之 MeOH/DCM：經 20 CV 0/100 至 15/85) 且藉由 Gilson(Phenomenex, Luna 15 μ , C18(2) 100A, 250×50.0 mm, 15 μ m；含 0.05% 甲酸之 MeOH/水：經 60 分鐘 20/80 至 95/5，流速：30 mL/min) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物 265(30 mg, 0.057 mmol, 產率 13%，甲酸鹽)。 1 H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 9.52 (bs, 1H), 8.41 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.36 (bs, 1H), 7.92 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J*=2.4 及 14.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.33 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.32 (bs, 1H), 7.22 (dd, *J*=1.6 及 8.8 Hz, 1H), 6.54 (d,

$J=5.6$ Hz, 1H), 4.14 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.57 (t, $J=4.4$ Hz, 4H), 2.66 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 4H), 0.64-0.59 (m, 2H), 0.43-0.39 (m, 2H)。MS (m/z): 523.55 (M+H)。

醫藥組合物

在一些實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含本發明化合物及醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。本發明組合物可藉由此項技術中熟知之任何方法調配，且可經製備用於藉由不同途徑投與，該等途徑包括表面、玻璃體內、眼窩、眼內及局部投與眼睛、眼部及/或眼周組織及間隙之其他方法，包括經由傳遞裝置。在一些實施例中，可藉由口服途徑投與。

載劑、賦形劑或稀釋劑之特徵將視投藥途徑而定。如本文所用之術語「醫藥學上可接受」意謂與諸如細胞、細胞培養物、組織或生物體之生物系統相容且不干擾活性成分之生物活性之效用的無毒物質。因此，本發明組合物除抑制劑之外，可含有稀釋劑、填充劑、鹽、緩衝劑、穩定劑、增溶劑及此項技術中熟知之其他物質。醫藥學上可接受之調配物之製備描述於例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版, A. Gennaro 編, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990 中。

活性化合物以足以向患者傳遞治療有效量而不會對所治療之患者產生嚴重毒性作用之量包括在醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑中。醫藥學上可接受之衍生物之有

效劑量範圍可基於待傳遞之母化合物之重量計算。若衍生物本身展現活性，則可如上使用衍生物之重量或用熟習此項技術者已知之其他方法估計有效劑量。

檢測實例

抑制VEGF活性

使用以下方案檢測本發明化合物。

檢測實例1

活體外受體酪胺酸激酶檢測(VEGF受體KDR)

本測試量測化合物抑制重組人類VEGF受體酶活性的能力。

將與VEGFR2(KDR)(Genbank寄存登記號AF035121，胺基酸806至1356)之催化域相對應之1.6-kb cDNA選殖至pDEST20 Gateway載體(Invitrogen)之Pst I位點產生GST標記型式之彼酶。使用此構築體，使用Bac-to-BacTM系統根據製造商之說明書(Invitrogen)產生重組桿狀病毒。

用重組桿狀病毒構築體感染Sf9細胞(草地黏蟲(Spodoptera frugiperda))時，可表現GST-VEGFR2806-1356蛋白質。簡言之，在27°C下，在旋轉震盪器上，以120 rpm攪拌下，在72小時期間，用以上所提及之病毒依0.1之感染倍率(MOI)感染懸浮生長且維持於無血清培養基(補充有健大黴素(gentamycin)之Sf900 II)中之Sf9細胞，細胞密度為約 2×10^6 個細胞/ml。藉由在398 g下離心15分鐘收集受感染細胞。將細胞集結粒冷凍於-80°C下直至進行純化。

細胞萃取及純化法中所述之所有步驟均在4°C下執行。將冷凍之感染GST-VEGFR2806-1356重組桿狀病毒之Sf9細胞集結粒解凍，且每公克細胞使用3 ml緩衝液輕輕再懸浮於緩衝液A(補充有1 μ g/ml胃酶抑素、2 μ g/ml抗胰酶及亮抑蛋白酶肽(leupeptin)、50 μ g/ml PMSF、50 μ g/ml TLCK及10 μ M E64及0.5 mM DTT之PBS(pH 7.3))中。懸浮液經杜恩斯均質器(Dounce homogenized)均質化，且將1% Triton X-100添加至勻漿中，此後在22500 g、4°C下離心30分鐘。將上清液(細胞萃取物)用作純化GST-VEGFR2806-1356之起始物質。

將上清液加載於經過PBS(pH 7.3)平衡之GST瓊脂糖管柱(Sigma)上。在用4個管柱體積(CV)PBS(pH 7.3)+1% Triton X-100洗滌且用4 CV緩衝液B(50 mM Tris(pH 8.0)、20%甘油及100 mM NaCl)洗滌之後，用5 CV補充有5 mM DTT及15 mM谷胱甘肽之緩衝液B分步溶離結合之蛋白質。基於U.V.檢測彙集來自此層析步驟之富集GST-VEGFR2806-1356之溶離份，亦即具有高O.D.280之溶離份。最終GST-VEGFR2806-1356蛋白質製劑濃度為約0.7 mg/ml，其中純度接近70%。將經純化之GST-VEGFR2806-1356蛋白質原料分成等份且在用於酶檢測之前冷凍於-80°C下。

在DELFIA™檢測(Perkin Elmer)中量測對VEGFR/KDR之抑制。將受質聚(Glu4,Tyr)固定於黑色高結合力聚苯乙烯96孔培養盤上。洗滌經塗佈培養盤且儲存於4°C下。在檢測期間，將酶與抑制劑及Mg-ATP一起在冰上，在聚丙

烯 96 孔 培 養 盤 中 預 先 培 育 4 分 鐘，接 著 轉 移 至 經 塗 佈 培 養 盤 中。隨 後 在 30°C 下 發 生 激 酶 反 應 歷 時 10 至 30 分 鐘。針 對 VEGFR/KDR，檢 測 中 之 ATP 濃 度 為 0.6 μM (2 \times Km)。酶 濃 度 為 5 nM。培 育 之 後，用 EDTA 淬 滅 激 酶 反 應 且 洗 滌 培 養 盤。藉 由 與 銷 標 記 之 抗 磷 酸 酪 氨 酸 MoAb 一 起 培 育 來 偵 測 磷 酸 化 產 物。在 洗 滌 培 養 盤 之 後，在 Gemini SpectraMax 讀 取 器 (Molecular Devices) 中 藉 由 時 差 式 螢 光 分 析 法 偵 測 結 合 之 MoAb。評 估 一 定 濃 度 範 圍 之 化 合 物，且 測 定 IC_{50} 值 (使 酶 活 性 受 到 50% 抑 制 時 之 化 合 物 濃 度)。結 果 顯 示 於 表 1 中。在 該 表 中，「a」指 示 IC_{50} 值 小 於 50 奈 莫 耳 濃 度；「b」指 示 IC_{50} 值 ≥ 50 但 < 100 奈 莫 耳 濃 度，「c」指 示 IC_{50} 值 ≥ 100 但 < 250 奈 莫 耳 濃 度；且 「d」指 示 IC_{50} 值 ≥ 250 奈 莫 耳 濃 度。

表 1

化 合 物 編 號	VEGFR $\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$
2	a
6	a
26	a
74	a
80	a
100	a
151	a
192	b
209	a
234	a
265	a

檢 測 實 例 2

VEGF 依 賴 性 Erk 磷 酸 化

細胞及生長因子：HUVEC細胞購自Cambrex Bio Science Walkersville, Inc且根據賣主之說明書培養。使用Gateway 選殖技術(Invitrogen)針對桿狀病毒表現Sf9細胞選殖VEGF₁₆₅之全長編碼序列。自條件培養基，使用自HiTrap 肝素管柱(GE Healthcare Life Sciences)NaCl梯度溶離，之後自HiTrap螯合管柱(GE Healthcare Life Sciences)咪唑梯度溶離來純化VEGF₁₆₅，接著緩衝液儲存於補充有0.1% BSA之PBS中且過濾器滅菌。

細胞檢測：將細胞以8000個細胞/孔接種於96孔培養盤中，且生長48小時。接著使細胞於無血清及生長因子之培養基中生長隔夜，且曝露於化合物稀釋液1.5小時。在培養基中培育15分鐘之後，將VEGF₁₆₅(150 ng/ml)細胞於含有1 mM 4-(2胺基乙基)苯磺醯氯鹽酸鹽、200 μM原釩酸鈉、1 mM氟化鈉、10 μg/mL亮抑蛋白酶肽、10 μg /mL抗肽酶、1 μg/mL胃酶抑素及50 μg/mL對甲苯磺醯-L-離胺酸鈉氯甲基酮鹽酸鹽之冰冷溶解緩衝液(50 mM HEPES, pH 7.4, 150 mM NaCl, 1.5 mM MgCl₂, 1% Triton X-100, 10%甘油)中溶解，且根據西方墨點法(Western blots)進行處理以偵測抗磷酸ERK1/2(T202/Y204)(Cell Signaling Technologies)。

西方墨點分析：於5至20% SDS-PAGE凝膠上分離來自單一處理孔之溶胞物樣品，且使用Immobilon聚偏二氟乙烯薄膜(Amersham)根據製造商之說明書執行免疫墨點法。用含有0.1% Tween 20清潔劑(TBST)之Tris-緩衝生理食鹽水

洗滌墨點，且探查針對磷酸 Thr202/Tyr204-ERK(Cell signaling technologies)之抗體。根據製造商說明書使用 Storm 密度計 (GE Healthcare；800 PMT, 100 nM 解析度) 進行成像及密度測定分析，來執行化學發光偵測法 (Amersham, ECL plus)。使用 4 參數擬合模型，使用一定稀釋度範圍內之值來製備 IC_{50} 曲線。使用 GraFit 5.0 軟體計算此等曲線。

檢測實例 3

活體內脈絡膜新血管生成(CNV)模型

此測試法量測化合物抑制 CNV 進程之能力。CNV 為患年齡相關之黃斑部變性(AMD)之患者嚴重視力喪失之主要原因。

此等研究中使用雄性布朗-挪威大鼠 (Brown-Norway rat) (Japan Clea Co., Ltd.)。

藉由腹膜內注射戊巴比妥 (pentobarbital) 使大鼠麻醉，且用 0.5% 托品醯胺 (tropicamide) 及 0.5% 莎腎上腺素鹽酸鹽擴張右瞳孔。使用綠雷射光凝聚器 (Nidex Inc., Japan) 之裂隙燈輸送系統，及以使用 HealonTM (AMO Inc) 之顯微鏡載玻片用作接觸鏡片，右眼在視網膜血管之間接受 6 次雷射灼燒。雷射功率為 100 或 200 mW 歷時 0.1 秒，且光點直徑為 100 μm 。在雷射灼燒時，觀測到鼓泡產生，其表示對發生 CNV 具有重要性之布魯赫膜 (Bruch's membrane) 破裂。

在雷射照射 (第 0 天) 之後，使用 SAS 軟體 (SAS institute Japan, R8.1) 基於大鼠之體重將大鼠分組。在使動物麻醉且

擴張右瞳孔(如上所提及)之後，在第3天，動物之右眼藉由每眼注射10或3 nmol之劑量(每眼10 μ L)接受化合物或媒劑。在注射之前，將化合物溶解或懸浮於CBS、PBS或其他適當媒劑中。

在第10天，用乙醚麻醉動物，且經由尾靜脈注射高分子量異硫氰酸螢光素(FITC)-葡聚糖(SIGMA， 2×10^6 MW)(每隻大鼠20 mg)。在FITC-葡聚糖注射之後約30分鐘，藉由乙醚或二氧化碳對動物施以安樂死，且移除眼睛且用10%福馬林(formaline)中性緩衝溶液固定。在經1小時固定之後，自眼球移除角膜、晶狀體及視網膜，獲得RPE-脈絡膜-鞏膜平片標本。將該等平片標本安裝於顯微鏡載片上之50%甘油中，且使用螢光顯微鏡(Nikon公司，激發濾波器：465-495 nm，吸收濾波器：515-555 nm)對經雷射灼燒之部分拍照。藉由使用Scion image量測相片上觀測到之高螢光面積來獲得CNV面積。

將6次灼燒之平均CNV面積用作個別CNV面積值，且將化合物處理組之平均CNV面積與媒劑處理組相比。一些本發明化合物之結果顯示於表2中，且以對CNV進程之抑制百分比指示(「A」指示大於或等於60%抑制，且「B」指示 $\geq 40\%$ 至 $< 60\%$ 抑制)。

表 2

化合物編號	劑量 (nmol/眼)	對CNV進程之抑制
2	10	A
	3	B
6	10	A
	3	B
26	10	A
	3	B
74	10	A
	3	A
192	3	B
234	3	B

檢測實例 4

兔子中 VEGF 誘導之視網膜血管滲透性

材料及方法

本測試量測化合物抑制 VEGF 誘導之視網膜血管滲透性之能力。血管滲透性為患年齡相關之黃斑部變性(AMD)之患者嚴重視力喪失之原因。用戊巴比妥且局部用 0.4% 鹽酸奧布卡因 (oxybuprocaine hydrochloride) 使雌性荷蘭兔子 (Dutch rabbit) (約 2 kg ; Kitayama LABES CO., LTD, Nagano, Japan) 麻醉。在用 0.5% 托品醯胺滴眼劑擴張瞳孔之後，將測試物或媒劑注射至玻璃體腔中。在量測玻璃體螢光素濃度之前 48 小時玻璃體內注射重組人類 VEGF₁₆₅ (500 ng ; Sigma-Aldrich Co., St Louis, MO)。用戊巴比妥使兔子麻醉，且經由耳靜脈依序注射螢光素鈉 (2 mg/kg)。用 0.5% 托品醯胺滴眼劑擴張瞳孔，且在螢光素注射之後 30 分鐘使用 FM-2 Fluorotron Master (Ocumetrics, Mountain View, CA)

量測眼部螢光素含量。在沿光軸距離後端 0.25 mm 之數據點處獲得玻璃體中之螢光素濃度。玻璃體螢光濃度視為自視網膜血管結構之螢光素滲漏。將測試物處理組之平均螢光峰與媒劑處理組相比。與媒劑處理組相比，化合物 26 及 74 顯示對螢光素滲漏的明顯抑制。

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：100112307

C07D 495/64 (2006.01)

※ 申請日：100.4.08

※IPC 分類：~~C07D~~; A61K 31/4365

(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

蛋白質酪胺酸激酶活性的選擇性抑制劑

(2006.01)

SELECTED INHIBITORS OF PROTEIN TYROSINE KINASE
ACTIVITY

二、中文發明摘要：

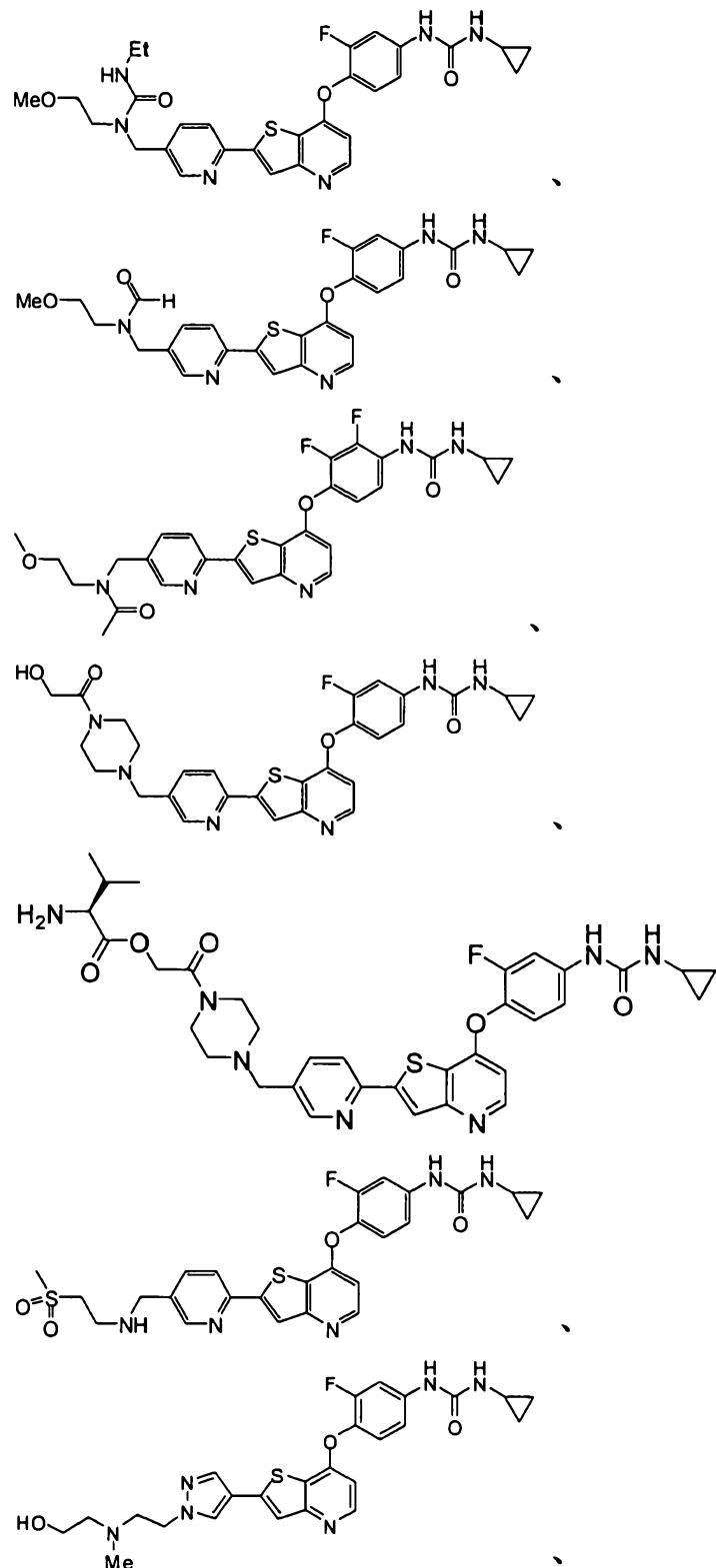
本發明提供新穎化合物及其組合物。本發明亦提供治療
眼科之疾病、病症及病狀之方法。

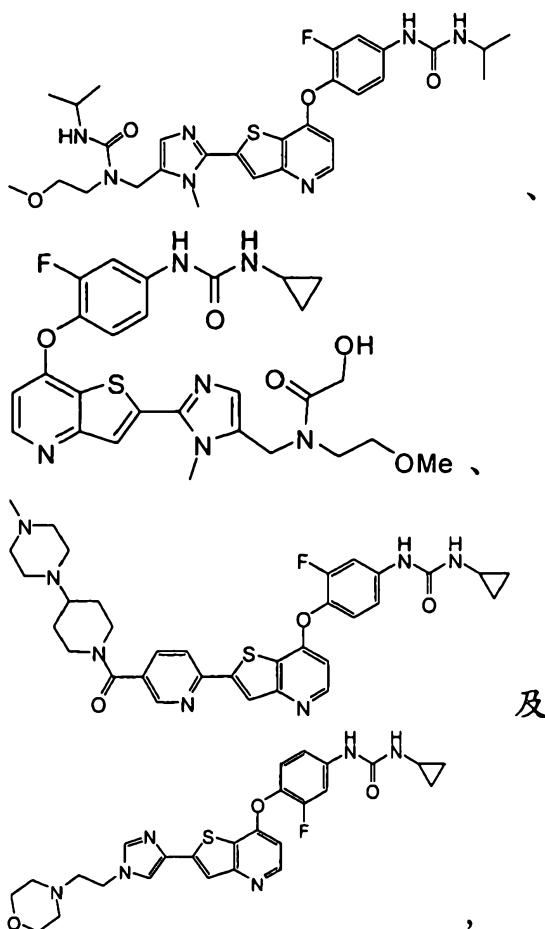
三、英文發明摘要：

The invention provides new compounds and compositions thereof. The invention also provides methods for treating ophthalmic diseases, disorders and conditions.

七、申請專利範圍：

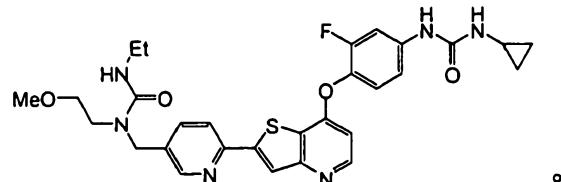
1. 一種化合物，其係選自由以下組成之群：



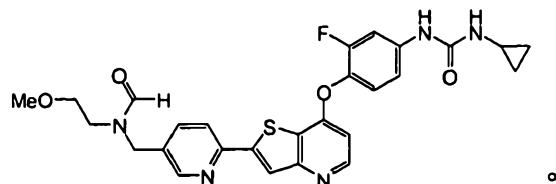


及其水合物、溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽、前藥及複合物，及其外消旋及非外消旋混合物、非對映異構體及對映異構體。

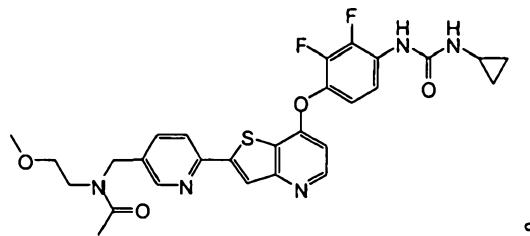
2. 如請求項1之化合物，其中該化合物為



3. 如請求項1之化合物，其中該化合物為

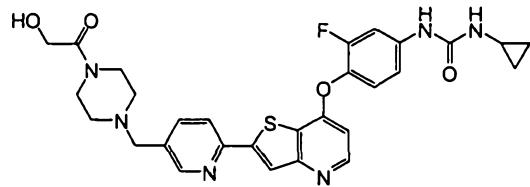


4. 如請求項1之化合物，其中該化合物為



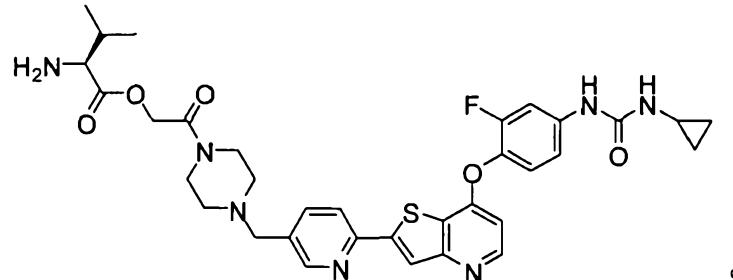
。

5. 如請求項1之化合物，其中該化合物為



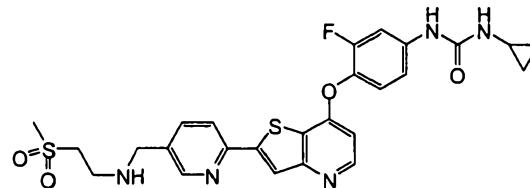
。

6. 如請求項1之化合物，其中該化合物為



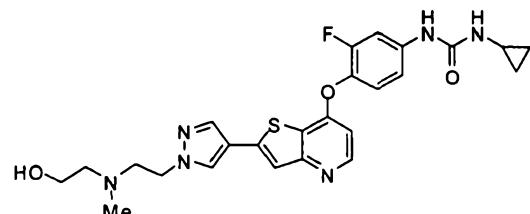
。

7. 如請求項1之化合物，其中該化合物為



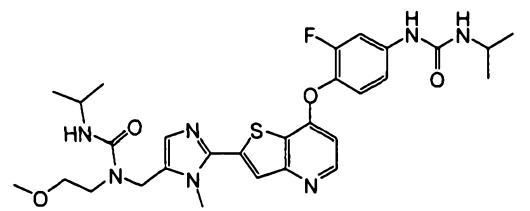
。

8. 如請求項1之化合物，其中該化合物為



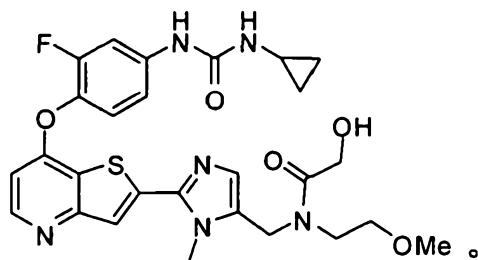
。

9. 如請求項1之化合物，其中該化合物為

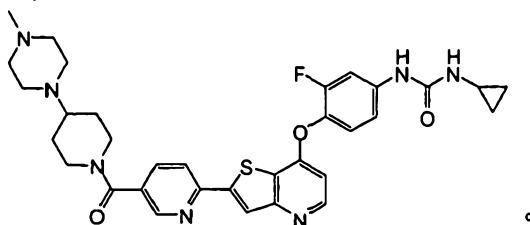


。

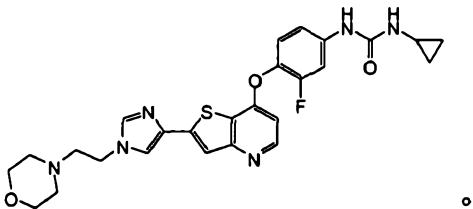
10. 如請求項1之化合物，其中該化合物為



11. 如請求項1之化合物，其中該化合物為



12. 如請求項1之化合物，其中該化合物為



13. 一種組合物，其包含如請求項1至12中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑。

14. 一種如請求項1至12中任一項之化合物或其組合物之用途，其係用於製造用以治療眼科疾病、病狀或病症之藥劑，其中該眼科疾病、病症或病狀係選自由以下組成之群：(a)由脈絡膜血管生成所引起之疾病、病症或病狀、(b)糖尿病性視網膜病及(c)視網膜水腫。

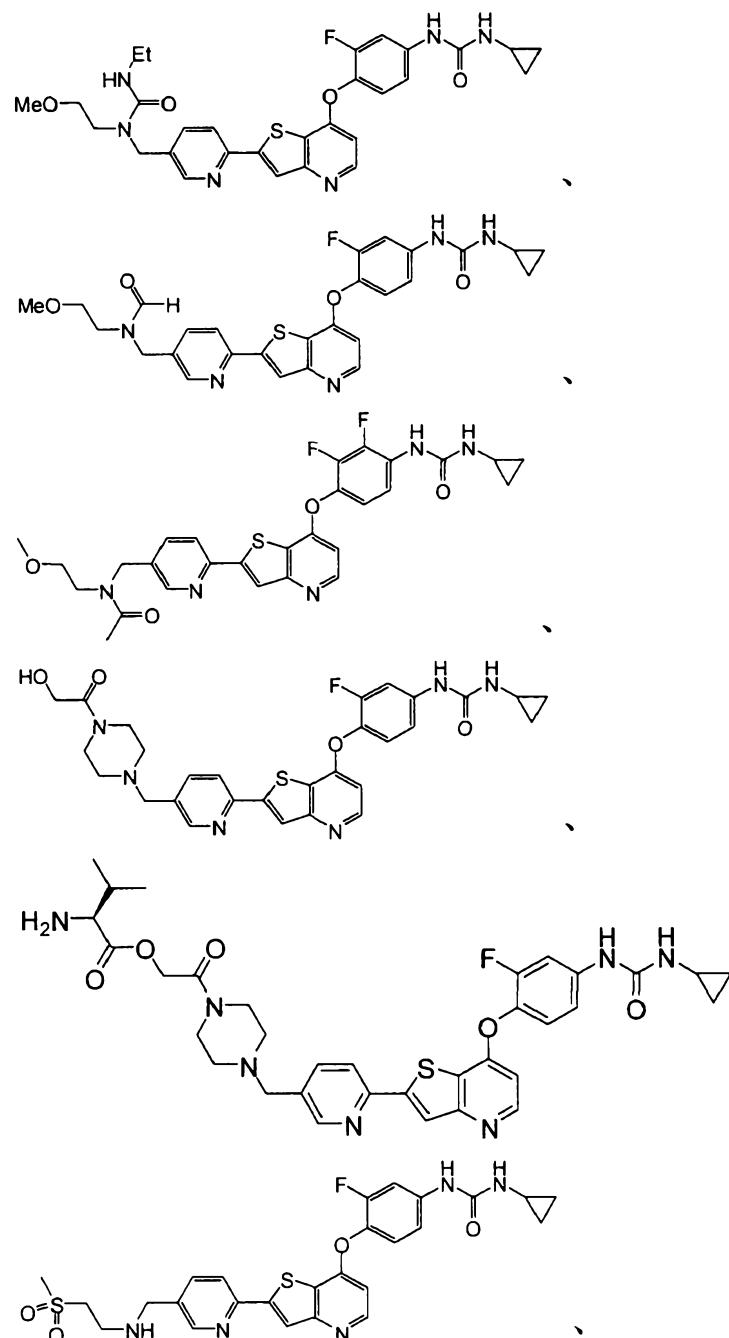
15. 如請求項14之用途，其中該眼科疾病、病症或病狀為年齡相關之黃斑部變性。

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：

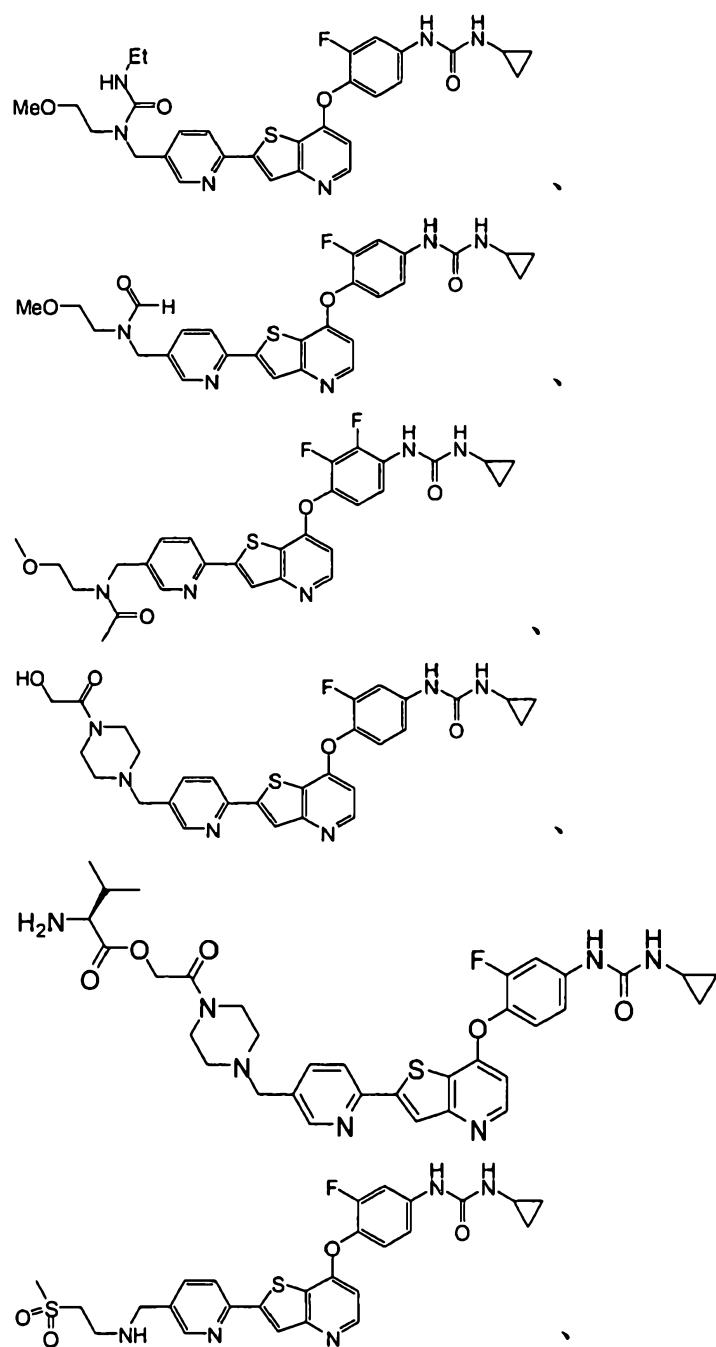


四、指定代表圖：

(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：



201204734

