



(21) 申請案號：100123928

(22) 申請日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 06 日

(51) Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P9/10 (2006.01)

(30) 優先權：2010/07/06 法國

1055477

(71) 申請人：賽諾菲公司 (法國) SANOFI (FR)

法國

(72) 發明人：歐闊菲 辰妥 ALCOUFFE, CHANTAL (FR)；賀伯特 科倫汀 HERBERT,

CORENTIN (FR)；拉塞爾 吉勃特 LASSALLE, GILBERT (FR)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：

US 2005/203126A1

WO 2008/012690A2

審查人員：陳瓊如

申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 109 頁

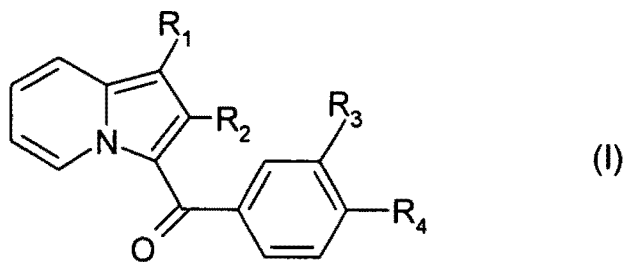
(54) 名稱

吲哚衍生物、其製備方法及其治療用途

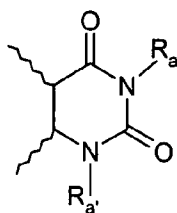
INDOLIZINE DERIVATIVES, PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(57) 摘要

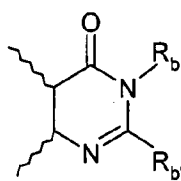
本發明係關於式(I)化合物：



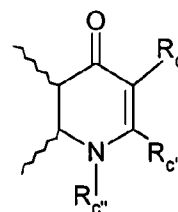
其中- R₃ 及 R₄ 與其所連接之苯基核之碳原子一起形成對應於下式(A)、(B)或(C)中之一者的 6 員含氮雜環：



(A)



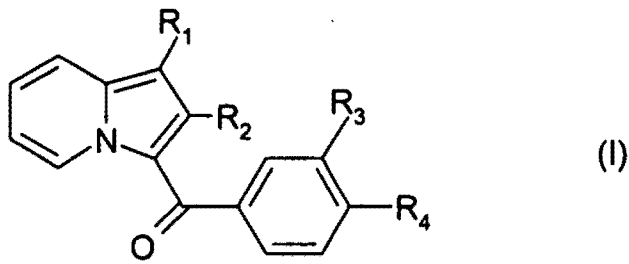
(B)



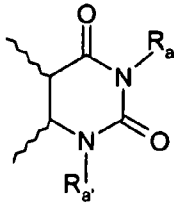
(C)

其中波形線表示 R₃ 及 R₄ 所連接之苯基核；以及其製備方法及其治療用途。

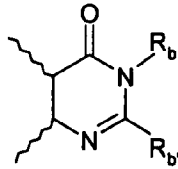
The invention relates to compounds corresponding to formula (I):



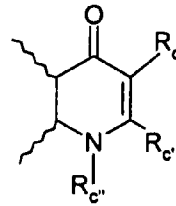
in which - R₃ and R₄ together form, with the carbon atoms of the phenyl nucleus to which they are attached, a 6-membered nitrogenous heterocycle corresponding to one of formula (A), (B) or (C) below:



(A)



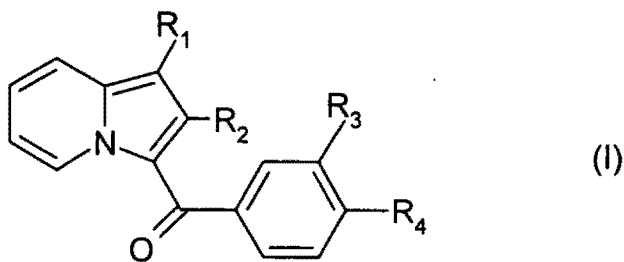
(B)



(C)

in which the wavy lines represent the phenyl nucleus to which R₃ and R₄ are attached.

Preparation process and therapeutic use.



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：100123928

※申請日：100. 7. 6

※IPC 分類：C07D 471/4 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

吲嗪衍生物、其製備方法及其治療用途

A61P 35/00 (2006.01)

(2006.01)

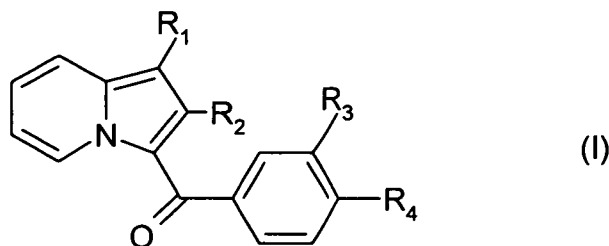
A61P 7/10 (2006.01)

(2006.01)

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

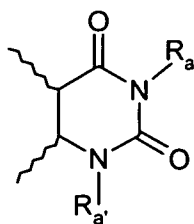
二、中文發明摘要：

本發明係關於式(I)化合物：

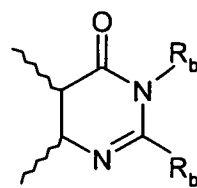


其中

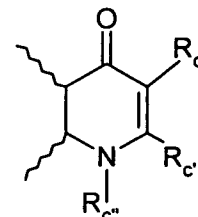
- R₃及R₄與其所連接之苯基核之碳原子一起形成對應於下式(A)、(B)或(C)中之一者的6員含氮雜環：



(A)



(B)

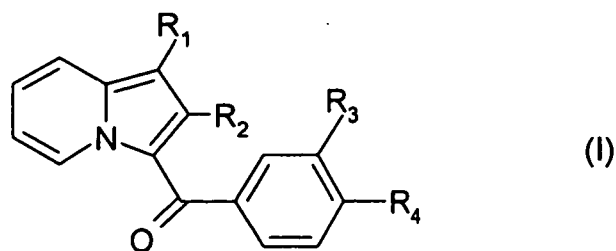


(C)

其中波形線表示R₃及R₄所連接之苯基核；以及其製備方法及其治療用途。

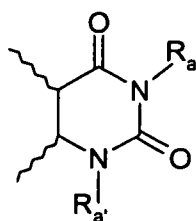
三、英文發明摘要：

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

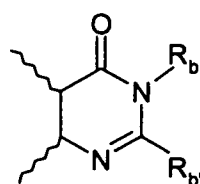


in which

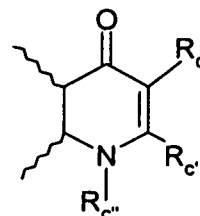
- R_3 and R_4 together form, with the carbon atoms of the phenyl nucleus to which they are attached, a 6-membered nitrogenous heterocycle corresponding to one of formula (A), (B) or (C) below:



(A)



(B)



(C)

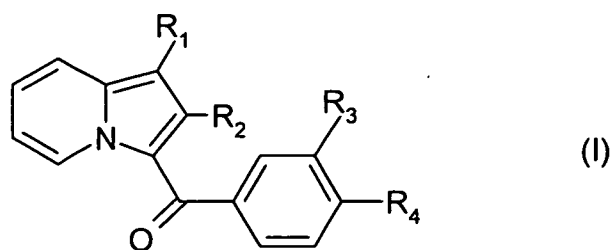
in which the wavy lines represent the phenyl nucleus to which R_3 and R_4 are attached.

Preparation process and therapeutic use.

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】

本發明係關於作為FGF(纖維母細胞生長因子)之抑制劑的吲哚衍生物、其製備方法及其治療用途。

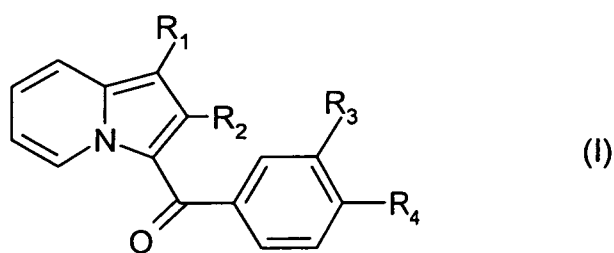
【先前技術】

FGF為在胚胎發育期間由大量細胞及在多種病理病況中由成年組織細胞所合成的多肽家族。

作為FGF與其受體結合之拮抗劑的吲哚衍生物描述於國際專利申請案WO 03/084956及WO 2005/028476中，而作為FGF拮抗劑之咪唑并[1,5-a]吡啶衍生物描述於國際專利申請案WO 2006/097625中。現已識別出新穎吲哚衍生物，其為FGF與其受體結合之拮抗劑。

【發明內容】

本發明之標的因此為式(I)化合物，即吲哚衍生物：



其中：

- R₁表示
 - . 氫或鹵素原子，
 - . 烷基，視情況經-COOR₅取代，
 - . 烯基，視情況經-COOR₅取代，
 - . -COOR₅或-CONR₅R₆基團，

.-NR₅COR₆或-NR₅-SO₂R₆基團，

.-OR₅、-O-Alk-OR₅、-O-Alk-COOR₅、-O-Alk-OR₅、
-O-Alk-NR₅R₆、-O-Alk-NR₇R₈基團，

或

.芳基，尤其苯基，或雜芳基，該芳基或雜芳基視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子、烷基、環烷基、-COOR₅、-CF₃、-OCF₃、-CN、-C(NH₂)NOH、-OR₅、-O-Alk-COOR₅、-O-Alk-NR₅R₆、-O-Alk-NR₇R₈、-Alk-OR₅、-Alk-COOR₅、-CONR₅R₆、-CO-NR₅-OR₆、-CO-NR₅-SO₂R₇、-CONR₅-Alk-NR₅R₆、-CONR₅-Alk-NR₇R₈、-Alk-NR₅R₆、-NR₅R₆、-NC(O)N(CH₃)₂、-CO-Alk、-CO(OAlk)_nOH、COO-Alk-NR₅R₆、COO-Alk-NR₇R₈及5員雜芳基，該雜芳基視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及烷基、-CF₃、-CN、-COOR₅、-Alk-OR₅、-Alk-COOR₅、-CONR₅R₆、-CONR₇R₈、-CO-NR₅-OR₆、-CO-NR₅-SO₂R₆、-NR₅R₆及-Alk-NR₅R₆基團，或經羥基或氧原子取代，

- n為1至3範圍內之整數，

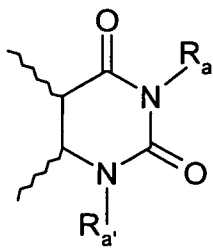
- R₂表示：

.氫原子，

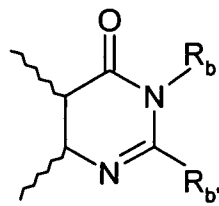
.烷基，

.苯基，視情況經一或多個烷基取代，

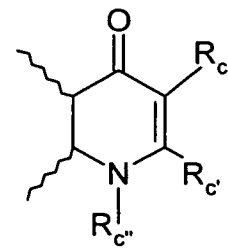
- R₃及R₄與其所連接之苯基核之碳原子一起形成對應於下式(A)、(B)或(C)中之一者的6員含氮雜環：



(A)



(B)



(C)

其中波形線表示 R_3 及 R_4 所連接之苯基核，且：

R_a 表示氫原子或烷基、鹵烷基、 $-Alk-CF_3$ 、 $-Alk-COOR_5$ 、 $-Alk'-COOR_5$ 、 $-Alk-CONR_5R_6$ 、 $-Alk'-CONR_5R_6$ 、 $-Alk-CONR_7R_8$ 、 $-Alk-NR_5R_6$ 、 $-AlkCONR_5-OR_6$ 、 $-Alk-NR_7R_8$ 、 $-Alk$ -環烷基、 $-Alk-O-R_5$ 、 $-Alk-S-R_5$ 、 $-Alk-CN$ 、 $-OR_5$ 、 $-OAlkCOOR_5$ 、 $-NR_5R_6$ 、 $-NR_5-COOR_6$ 、 $-Alk$ -芳基、 $-Alk-O$ -芳基、 $-Alk-O$ -雜芳基、 $-Alk$ -雜芳基或雜芳基，其中該芳基或雜芳基視情況經一或多個鹵素原子及/或烷基、環烷基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O-R_5$ 或 $-S-R_5$ 基團取代，

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

R_b 表示氫原子或烷基或 $-Alk-COOR_5$ 基團，

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

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

R_c 表示氫原子或烷基，

R_c' 表示氫原子或烷基、烯基、鹵烷基、環烷基、
-Alk-NR₅R₆、-Alk-NR₇R₈、-Alk-OR₅ 或 -Alk-SR₅ 基團，

- R₅ 及 R₆ 可相同或不同且表示氫原子、鹵烷基或烷基、
環烷基或 Ms(甲磺醯基)基團，

- R₇ 及 R₈ 可相同或不同且表示氫原子或烷基或苯基，或
R₇ 及 R₈ 一起形成可視情況含有雜原子之 3 員至 8 員飽和環，

- Alk 表示直鏈或分支鏈伸烷基鏈，且

- Alk' 表示直鏈、分支鏈、環狀或部分環狀伸烷基鏈，

此等化合物視情況呈其醫藥學上可接受之鹽形式。

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

式 (I) 化合物可以鹼或酸形式存在，或可與酸或鹼(尤其醫藥學上可接受之酸或鹼)形成鹽。該等加成鹽為本發明之部分。此等鹽宜使用醫藥學上可接受之酸或鹼製備，但用於例如純化或分離式 (I) 化合物之其他酸或鹼之鹽亦為本發明之部分。

式 (I) 化合物亦可以水合物或溶劑合物形式存在，亦即呈與一或多個水分子或溶劑締合或組合的形式。該等水合物或溶劑合物亦為本發明之部分。

在本發明之情形中，且除非正文中另外提及，否則術語：

- 「烷基」意欲意謂：含有1至6個碳原子之直鏈或分支鏈、基於飽和烴之脂族基團；

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

- 「部分環狀烷基」意欲意謂：僅有一部分形成環之烷基；

- 「伸烷基」意欲意謂：含有1至6個碳原子之直鏈或分支鏈二價烷基；

- 「鹵素」意欲意謂：氯、氟、溴或碘原子，較佳為氯或氟原子；

- 「鹵烷基」意欲意謂：所有或一些氫原子被置換為鹵素原子(諸如氟原子)之烷基鏈；

- 「烯基」意欲意謂：包含烯系不飽和度之烷基；且

- 「芳基」意欲意謂：含有5至10個碳原子之環狀芳族基團，例如苯基；

- 「雜芳基」意欲意謂：含有3至10個原子，包括一或多個雜原子(例如1至4個雜原子，諸如氮、氧或硫)之環狀芳族基團，此基團包含一或多個、較佳為1或2個環。雜環可包含數個縮合環。雜芳基視情況經一或多個烷基或氧原子取代。舉例而言，可提及噻吩基、吡啉基、吡唑基、咪唑基、噻唑基及三唑基；

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

在本發明之式(I)化合物中，可提及以下化合物子集，其中 R_1 表示 $-OR_5$ 、 $-O-Alk-OR_5$ 、 $-COOR_5$ 或 $-O-Alk-COOR_5$ 基團或視情況經一或多個烷基或 $-COOR_5$ 基團取代之苯基，其中 R_5 表示氫原子或含有1至4個碳原子之烷基，且Alk表示含有1或2個碳原子之伸烷基鏈、或雜芳基，較佳為吡啶基。

本發明之式(I)化合物的另一子集如下： R_1 表示 $-OR_5$ 、 $-O-Alk-OR_5$ 或 $-O-Alk-COOR_5$ 基團或視情況經一或多個烷基或 $-COOR_5$ 基團取代之苯基，其中 R_5 表示氫原子或甲基，且Alk表示含有1或2個碳原子之伸烷基鏈、或雜芳基，較佳為吡啶基。

有利地， R_1 表示 $-OR_5$ 、 $-O-Alk-OR_5$ 或 $-O-Alk-COOR_5$ 基團或視情況經 $-COOR_5$ 基團取代之苯基，其中 R_5 表示氫原子或甲基，且Alk表示含有2個碳原子之伸烷基鏈。

在本發明之式(I)化合物中，可提及另一化合物子集，其中 R_2 表示含有1至4個碳原子之烷基或苯基。

有利地， R_2 表示甲基或苯基。

在本發明之式(I)化合物中，可提及另一化合物子集，其中 R_3 及 R_4 與其所連接之苯基核之碳原子一起形成對應於上文定義之式(A)、(B)或(C)中之一者的6員含氮雜環，且其

中：

.R_a表示氫原子或烷基或鹵烷基、-OR₅、-Alk-OR₅、-Alk'-COOR₅、-NR₅R₆、-Alk-NR₇R₈、-Alk-CN、-NR₅-COOR₆、-Alk'-CO-NR₅R₆、-Alk-CO-NR₅-OR₆或-O-Alk-COOR₅基團、或雜芳基、-Alk-雜芳基或-Alk-芳基，其中該芳基或雜芳基視情況經烷基或鹵素原子取代，

.R_a'表示氫原子或烷基或-Alk-OR₅基團，

.R_b表示氫原子或烷基或-Alk-COOR₅基團，

.R_b'表示氫原子或烷基、鹵烷基或-Alk-COOR₅基團，

.R_c表示氫原子或烷基、-COOR₅、CN、-CO-NR₅R₆、-CO-NR₇R₈、Alk-雜芳基或雜芳基，

.R_c'表示氫原子或烷基，

.R_c''表示氫原子或烷基或烯基，

.上文提及之該等烷基或烯基含有1至4個碳原子，

.R₅及R₆表示氫原子或烷基或鹵烷基，該等烷基及鹵烷基含有1至4個碳原子，

.R₇及R₈表示氫原子或含有1至4個碳原子之烷基，或一起形成5員或6員飽和環，

.Alk表示含有1至4個碳原子之直鏈或分支鏈伸烷基鏈，且

.Alk'表示含有1至4個碳原子之直鏈、分支鏈、環狀或部分環狀伸烷基鏈。

在式(I)化合物中，亦可提及上文定義之子集中之化合物，其中R₃及R₄與其所連接之苯基核的碳原子一起形成對

應於式(A)及(C)中任一者之6員含氮雜環。

另一子集對應於式(I)化合物，其中R₃及R₄與其所連接之苯基核之碳原子一起形成式(C)之含氮雜環，其中：

R_c表示氫原子或烷基、-COOR₅、CN、-CO-NR₅R₆、
-CO-NR₇R₈、Alk-雜芳基或雜芳基，

R_{c1}表示氫原子或烷基，

R_{c2}表示氫原子或烷基或烯基，

上文提及之該等烷基或烯基含有1至4個碳原子，

R₅及R₆表示氫原子或烷基或鹵烷基，該等烷基及鹵
烷基含有1至4個碳原子，

R₇及R₈表示氫原子或含有1至4個碳原子之烷基，或
一起形成5員或6員飽和環，

Alk表示含有1至4個碳原子之直鏈或分支鏈伸烷基
鏈，且

Alk'表示含有1至4個碳原子之直鏈、分支鏈、環狀或
部分環狀伸烷基鏈。

在作為本發明標的之化合物中，可提及以下化合物：

6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-1,2-二甲基-4-側
氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲醯胺；

6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-1-甲基-4-側氧
基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；

2-{6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-2,4-二側氧
基-1,4-二氫喹啉-3(2H)-基}-N,N'-二甲基乙醯胺；

6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-3-丙基喹啉-

2,4(1H,3H)-二酮；

{6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-2,4-二側氧基-1,4-二氫喹啉-3(2H)-基}乙酸；

{6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-2,4-二側氧基-1,4-二氫喹啉-3(2H)-基}乙酸甲酯；

6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-2-甲基喹啉-4(3H)-酮；

1-{6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-2,4-二側氧基-1,4-二氫喹啉-3(2H)-基}-N,N-二甲基環丙烷甲醯胺；

6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-1,2-二甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲醯胺；

6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-3-甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮；

6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-N-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲醯胺；

N-1-二甲基-6-[(2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲醯胺。

在下文中，術語「保護基」意欲意謂首先能夠在合成期間保護反應官能基(諸如羥基或胺)，其次在合成結束時再產生完整反應官能基之基團。在「Protective Groups in Organic Synthesis」, Green 等人，第3版 (John Wiley & Sons, Inc., New York)中給出保護基以及保護及脫除保護基之方法之實例。

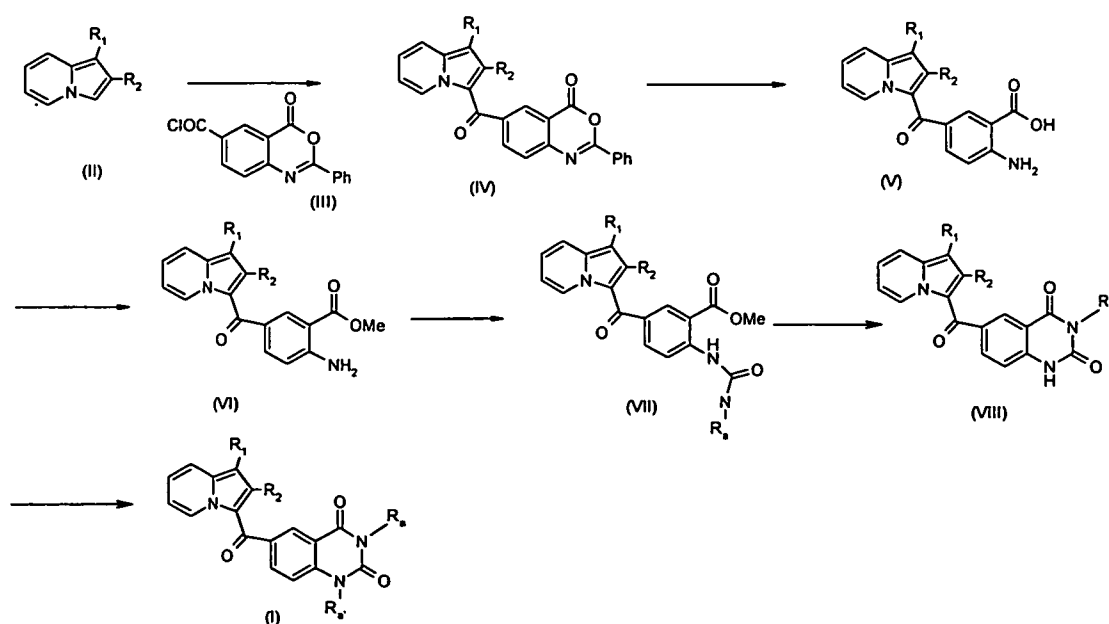
在正文其餘部分，術語「離去基」意欲意謂可容易地由

一分子藉由斷裂異質鍵，伴有一對電子離開而裂解出之基團。此基團因此可容易地例如在取代反應期間經另一基團置換。該等離去基例如為鹵素或經活化羰基，諸如甲磺醯基、甲苯磺醯基、三氟甲磺酸酯基、乙醯基、對硝基苯基等。「Advances in Organic Chemistry」, J. March, 第3版, Wiley Interscience, 第310-316頁中給出離去基以及其製備方法之實例。

根據本發明，可根據下文方法製備通式(I)化合物。

流程1呈現獲得式(I)化合物之路徑，其中 R_3 及 R_4 一起形成上文定義之式(A)之含氮雜環， R_1 表示 $-OR_5$ 、 $-O-Alk-OR_5$ 、 $-COOR_5$ 、 $-O-Alk-COOR_5$ 、 $-O-Alk-OR_5$ 、 $O-Alk-NR_5R_6$ 或 $-O-Alk-NR_7R_8$ 基團，且 R_2 表示如上文定義之基團。

流程 1(方法 1)：

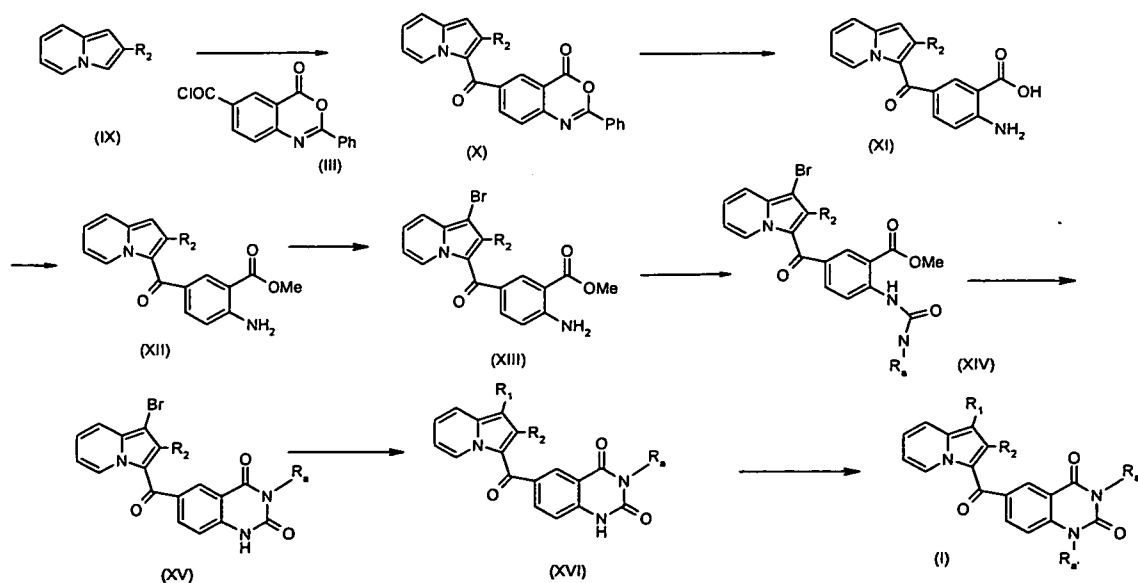


使 R_1 及 R_2 如關於式I化合物所定義之式II化合物(根據WO 03084956中所述之秦斯巴賓反應(Tschitschibabin reaction))

獲得)與式 III 化合物縮合以獲得式 IV 化合物。使式 IV 化合物發生鹼性水解反應以獲得式 V 化合物。酯化式 V 化合物產生式 VI 化合物。藉由使三光氣起作用，形成對應於式 VI 化合物之異氰酸酯，其與式 R_aNH_2 之胺縮合以獲得式 VII 之脲。式 VII 化合物在鹼性介質中進行環化反應以獲得式 VIII 化合物。化合物 VIII 在鹼及鹵化衍生物 $R_a'X$ 存在下進行烷基化反應，以獲得式 I 化合物，其中 R_2 如上文定義。

流程 2 呈現獲得通式 (I) 化合物之路徑，其中 R_3 及 R_4 一起形成如上文定義之式 (A) 之含氮雜環， R_1 如上文定義，但 $-OR_5$ 、 $-O-Alk-OR_5$ 、 $-COOR_5$ 、 $-O-Alk-COOR_5$ 、 $-O-Alk-OR_5$ 、 $O-Alk-NR_5R_6$ 或 $-O-Alk-NR_7R_8$ 基團除外，且 R_2 表示如上文定義之基團。

流程 2(方法 2)：



使 R_2 如關於式 I 化合物所定義之式 IX 化合物 (根據 WO 03084956 中所述之泰斯巴賓反應獲得) 與式 III 化合物縮合以獲得式 X 化合物。使式 X 化合物發生鹼性水解反應以獲

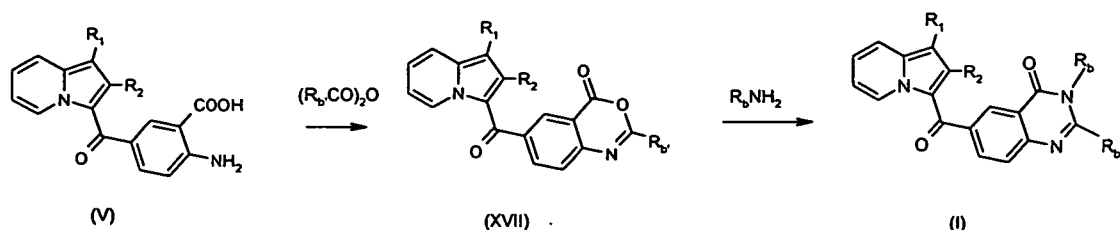
得式 XI 化合物。酯化式 XI 化合物產生式 XII 化合物。藉由使 N-溴丁二醯亞胺起作用，形成式 XIII 化合物。藉由使三光氣起作用，形成對應於式 XIII 化合物之異氰酸酯，其與式 R_aNH_2 之胺縮合以獲得式 XIV 之脲。式 XIV 化合物在鹼性介質中進行環化反應以獲得式 XV 化合物。式 XV 化合物在鈀催化劑、配位體及鹼存在下，

- 根據鈴木偶合 (Suzuki coupling) 法，與苯基醯酸或雜芳基醯酸或苯基醯酸酯或雜芳基醯酸酯衍生物反應，
- 或與氰化鋅發生氰化反應，繼之以酸水解，

以獲得式 XVI 化合物。化合物 XVI 在鹼及鹵化衍生物 $R_a'X$ 存在下進行烷基化反應以獲得式 I 化合物，其中 R_2 如上文定義且 R_1 如上文定義，但 $-OR_5$ 、 $-O-Alk-OR_5$ 、 $-COOR_5$ 、 $-O-Alk-COOR_5$ 、 $-O-Alk-OR_5$ 、 $O-Alk-NR_5R_6$ 或 $-O-Alk-NR_7R_8$ 基團除外。

流程 3 呈現獲得式 (I) 化合物之路徑，其中 R_3 及 R_4 一起形成如上文定義之式 (B) 之含氮雜環，且其中 R_1 如上文定義，但視情況經一或多個烷基、 $-OR_5$ 、 $-NR_5R_6$ 或 $-COOR_5$ 基團取代之芳基或雜芳基除外，且 R_2 如上文定義。

流程 3 (方法 3)：

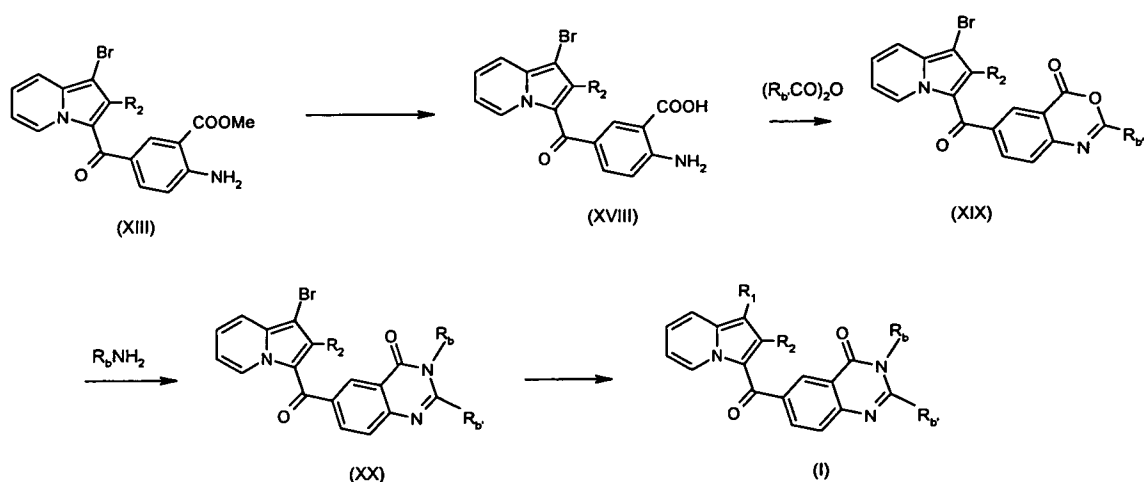


使 R_1 如上文定義，但視情況經一或多個烷基或 $-COOR_5$

基團取代之苯基除外的式V化合物與酸酐發生縮合反應以獲得式XVII化合物，其中 R_1 及 R_2 如上文所定義。化合物XVII發生取代反應，以獲得式I化合物，其中 R_1 及 R_2 如上文定義。

流程4呈現獲得式(I)化合物之路徑，其中 R_3 及 R_4 一起形成如上文定義之式(B)之含氮雜環，且其中 R_1 表示視情況經一或多個烷基、 $-OR_5$ 、 $-NR_5R_6$ 或 $-COOR_5$ 基團取代之芳基或雜芳基，且 R_2 表示如上文定義之基團。

流程 4(方法 4)：

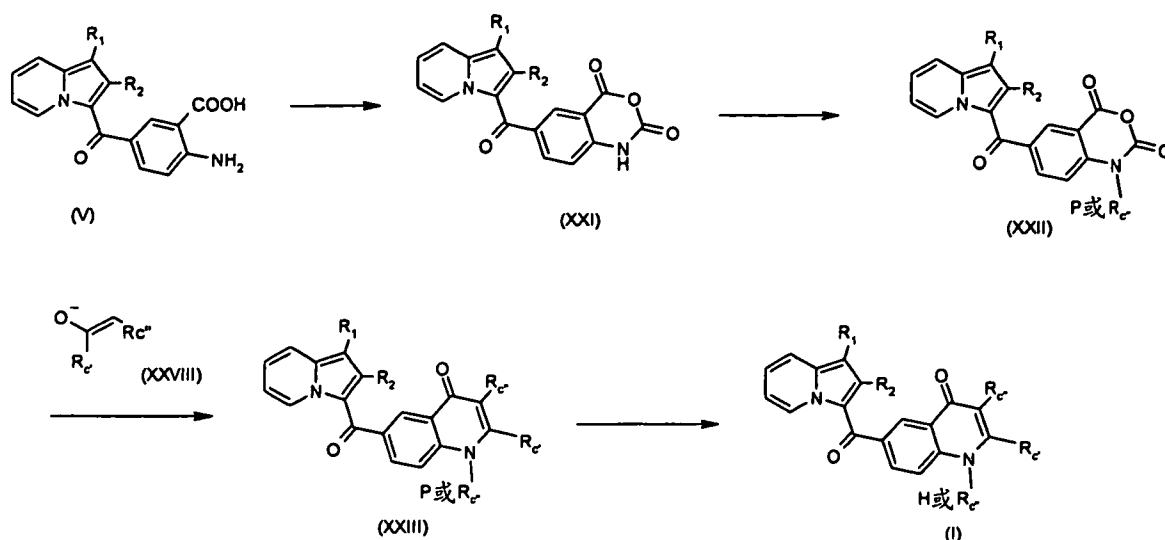


式XIII化合物在鹼性介質中進行皂化反應以獲得化合物XVIII。化合物XVIII與酸酐發生縮合反應以獲得式XIX化合物。化合物XIX進行取代反應，以獲得式XX化合物。式XX化合物根據鈴木偶合法，在鈀催化劑、配位體及鹼存在下，與苯基酮酸或雜芳基酮酸或苯基酮酸酯或雜芳基酮酸酯衍生物反應，以獲得式I化合物，其中 R_1 及 R_2 如上文定義。

流程5呈現獲得式(I)化合物之路徑，其中 R_3 及 R_4 一起形

成上文定義之式(C)之含氮雜環，且其中 R_1 表示 $-OR_5$ 、 $-O-Alk-OR_5$ 、 $-COOR_5$ 、 $-O-Alk-COOR_5$ 、 $-O-Alk-OR_5$ 、 $O-Alk-NR_5R_6$ 或 $-O-Alk-NR_7R_8$ 基團，且 R_2 如上文定義。

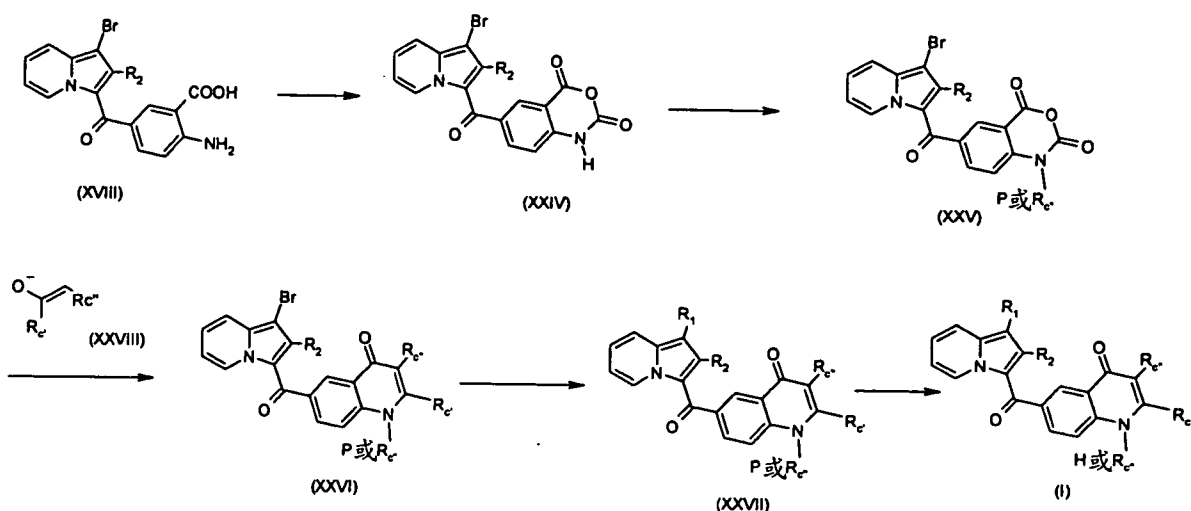
流程 5(方法 5)：



使化合物V發生縮合反應以獲得化合物XXI。化合物XXI在鹼及鹵化衍生物 $R_c \cdot X$ 或保護基存在下進行烷基化反應以獲得化合物XXII。化合物XXII與丙二酸衍生物發生縮合反應以獲得化合物XXIII，其中 R_c' 及 R_c 如上文定義。使化合物XXIII發生脫除保護基之反應，以獲得式I化合物，其中 R_1 及 R_2 如上文定義。

流程6呈現獲得式(I)化合物之路徑，其中 R_3 及 R_4 一起形成如上文定義之式(C)之含氮雜環，且其中 R_1 表示芳基或雜芳基，其中芳基或雜芳基視情況經一或多個烷基、 $-OR_5$ 、 $-NR_5R_6$ 或 $-COOR_5$ 基團取代，且 R_c' 較佳表示烷基且 R_c 及 R_2 如上文定義。

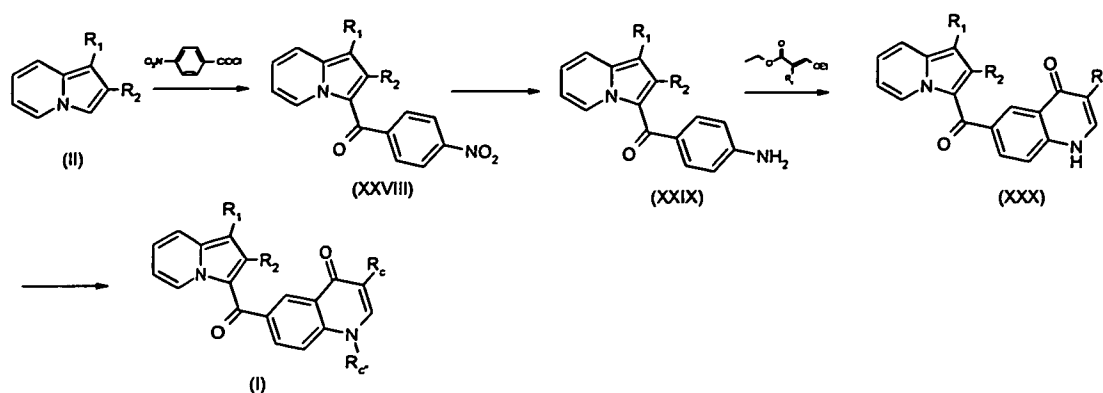
流程 6(方法 6)：



使化合物 XVIII 發生縮合反應以獲得化合物 XXIV。化合物 XXIV 在鹼及鹵化衍生物 $R_c \cdot X$ 或保護基存在下進行烷基化反應以獲得化合物 XXV。化合物 XXV 與丙二酸衍生物發生縮合反應以獲得化合物 XXVI，其中 R_c' 及 R_c 如上文定義。化合物 XXVI 根據鈴木偶合法，在鈀催化劑、配位體及鹼存在下，與苯基酮酸或雜芳基酮酸或苯基酮酸酯或雜芳基酮酸酯衍生物反應，以獲得式 XXVII 化合物。使化合物 XXVII 發生脫除保護基之反應，以獲得式 I 化合物，其中 R_1 及 R_2 如上文定義。

流程 7 呈現獲得式 (I) 化合物之路徑，其中 R_3 及 R_4 一起形成式 (C) 之含氮雜環，其中 R_c 表示氫且 R_c 及 R_c' 如上文定義，且其中 R_1 表示氫或 $-OR_5$ 、 $-O-Alk-OR_5$ 、 $-COOR_5$ 、 $-O-Alk-COOR_5$ 、 $-O-Alk-OR_5$ 、 $O-Alk-NR_5R_6$ 或 $-O-Alk-NR_7R_8$ 基團，且 R_2 如上文定義。

流程 7 (方法 7)：



使 R_1 及 R_2 如上文定義之式 II 化合物與 4-硝基苯甲醯氯縮合，以獲得化合物 XXVIII。化合物 XXVIII 在鐵及乙酸存在下進行還原，以獲得化合物 XXIX。使化合物 XXIX 發生縮合反應以獲得化合物 XXX。化合物 XXX 在鹵化物 $R_c''\text{X}$ 及鹼存在下進行烷基化反應，以獲得式 I 化合物，其中 R_1 及 R_2 如上文定義。

在前述流程中，當未描述起始化合物及反應物之製備方法時，其在市場上有售或描述於文獻中，或可根據文獻中所描述或熟習此項技術者已知之方法製備。

根據另一態樣，本發明之標的亦為上文定義之式 (I) 至式 (XXX) 化合物。此等化合物可用作式 (I) 化合物之合成中間物。

以下實例描述某些本發明化合物的製備。此等實例並非限制性的且僅說明本發明。所例示化合物的編號參看下文表格中給出之彼等編號，該表格說明一些本發明化合物之化學結構及物理特性。

當未闡明製備時，反應物及中間物在文獻中已知或在市場上有售。一些可用於製備式 I 化合物之中間物亦可充當式 (I) 之最終產物，如下文實例中將顯而易見。類似地，一

些本發明之式(I)化合物可充當用於製備本發明之其他式(I)化合物的中間物。

舉例而言，式(I)化合物選自以下化合物：

2-{6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-2,4-二側氧基-1,4-二氫喹啉-3(2H)-基}-N,N'-二甲基乙醯胺；

2-{6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-1-甲基-2,4-二側氧基-1,4-二氫喹啉-3(2H)-基}-N,N'-二甲基乙醯胺；

6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-3-[(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]喹啉-2,4(1H,3H)-二酮；

3-{3-(2,4-二側氧基-3-丙基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)羰基}-2-甲基吡嗪-1-基}苯甲酸；

{6-[(1-甲氧基-2-苯基吡嗪-3-基)羰基]-2,4-二側氧基-1,4-二氫喹啉-3(2H)-基}乙酸；

((6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-2,4-二側氧基-1,4-二氫喹啉-3(2H)-基)氧基)乙酸乙酯；

3-胺基-6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]喹啉-2,4(1H,3H)-二酮；

6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-2-甲基喹啉-4(3H)-酮；

3-{2-甲基-3-[(2-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-6-基)羰基]吡嗪-1-基}苯甲酸；

6-[[1(2-甲氧基乙氧基)-2-甲基吡嗪-3-基]羰基]-3-丙基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮；

6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-1-甲基-4-側氧基-1,4-

二氫喹啉-3-甲酸；

6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-2-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；

6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-*N*-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲醯胺；

N-1-二甲基-6-[(2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲醯胺；

N-1-二甲基-6-{[2-甲基-1-(吡啶-4-基)吡嗪-3-基]羰基}-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲醯胺鹽酸鹽。

【實施方式】

縮寫

- DMF：N,N-二甲基甲醯胺
- THF：四氫呋喃
- DBU：1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯
- HBTU：O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基鎳六氟磷酸鹽
- DIEA：二異丙基乙胺
- DME：乙二醇二甲醚
- TOTU：四氟硼酸 O-[(乙氧羰基)氟基亞甲基胺基]-N,N,N',N'-四甲基鎳

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

- 熔點在 Buchi B-450 儀器上量測。
- 質譜分析在 Waters Alliance 2695(UV: PDA996, MS: LCZ)、Alliance 2695(UV: PDA 996, MS: ZQ (simple Quad))

ZQ1)、Alliance 2695(UV: PDA 996, MS: ZQ (simple Quad)
ZQ2)、Waters UPLC Acquity(UV: Acquity PDA, MS: SQD
(simple Quad) SQW)、Agilent MSD、Waters ZQ 或 Waters
SQD 儀器上進行。

實例 1：(第 35 號化合物)

2-{6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-2,4-二側氧基-1,4-
二氫喹啉-3(2H)-基}-N,N'-二甲基乙醯胺

2-胺基-5-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]苯甲酸甲酯

在惰性氛圍下，在環境溫度下，向含 8 g(23.1 mmol)2-
胺基-5-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]苯甲酸鈉鹽(描
述於 WO 03/084956 中)之 130 ml DMF 中添加 1.51 ml(24.26
mmol)碘甲烷。在攪拌 1 小時後，添加水。濾出所形成之沉
澱物，以水沖洗，接著在 50°C 下減壓乾燥隔夜。獲得 7.17
g 黃色固體。

MH+: 339

2-([2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基]胺甲醯基)胺基)-5-
[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]苯甲酸甲酯

在惰性氛圍下，在環境溫度下，向含 1.3 g(3.84 mmol)2-
胺基-5-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]苯甲酸甲酯之 50
ml 二噁烷中添加稀釋於 10 ml 二噁烷中之 0.798 g(2.69
mmol)三光氣。攪拌 1 小時後，添加 1.25 g(7.68 mmol)N,N-
二甲基甘胺醯胺乙酸酯及 2.68 ml(19.21 mmol)三乙胺。反
應介質在環境溫度下攪拌隔夜，接著以水水解。水相以二
氯甲烷萃取。所獲得之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾，接著

減壓濃縮。獲得 1.8 g 黃色固體。

熔點：228°C

MH⁺ = 467

2-{6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-2,4-二側氧基-1,4-二氫喹啉-3(2H)-基}-N,N'-二甲基乙醯胺

在環境溫度下，在惰性氛圍下，向含 1.8 g (3.86 mmol) 2-([2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基]胺甲醯基)胺基)-5-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]苯甲酸甲酯之 25 ml THF 中添加 0.69 ml (4.63 mmol) DBU。在環境溫度下攪拌反應介質隔夜。減壓濃縮 THF。殘餘物溶解於水中。水相以二氯甲烷萃取。獲得之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾，接著減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所獲得之黃色固體，使用二氯甲烷/甲醇 (95/5) 混合物進行溶離。將所獲得之橙色泡沫溶解於最少量的甲醇中。在添加水後，濾出所獲得之沈澱物，以水沖洗，接著在 50°C 下減壓乾燥隔夜。獲得 1.14 g 黃色粉末。

熔點：290°C

MH⁺ = 435

¹H-NMR (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

1.82 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 6.95 (t, J=6.85 Hz, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.32 (d, J=8.43, 1H), 7.66 (d, J=8.87 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.47 Hz, 1H), 8.09 (d, J=2.02 Hz, 1H), 9.53 (d, J=7.26 Hz, 1H), 11.83 (s, 1H)。

實例 2：(第 68 號化合物)

2-{6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-1-甲基-2,4-二側氧基-1,4-二氫喹啉-3(2H)-基}-N,N'-二甲基乙醯胺

在惰性氛圍下，在環境溫度下，向含 0.150 g(0.35 mmol) 2-{6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-2,4-二側氧基-1,4-二氫喹啉-3(2H)-基}-N,N'-二甲基乙醯胺之 5 ml DMF 中 添加 0.04 ml(0.69 mmol) 碘甲烷及 0.225 g(0.69 mmol) 碳酸鈉。反應介質在環境溫度下攪拌 2.5 小時，接著以水水解。水相以乙酸乙酯萃取。獲得之有機相以水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，接著減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，使用二氯甲烷/甲醇(95/5)混合物進行溶離。將所獲得之固體溶解於最少量的甲醇中。添加水後，濾出所獲得之沈澱物，以水沖洗，接著在 50°C 下減壓乾燥隔夜。獲得 0.135 g 黃色固體。

熔點：276°C

MH⁺: 449

¹H-NMR (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

1.82 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.81 (s, 2H), 6.97 (t, J=7.05 Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.62 (d, J=8.75 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.75 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.67 Hz, 1H), 8.19 (d, J=2.19 Hz, 1H), 9.75 (d, J=7.13 Hz, 1H)。

實例 3：(第 36 號化合物)

6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-3-[(3-甲基-1,2,4-噁

二唑-5-基)甲基]喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

{6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-2,4-二側氧基-1,4-二
氫喹唑啉-3(2*H*)-基}乙酸甲酯

在惰性氛圍下，在環境溫度下，向含 2 g(5.91 mmol)2-
胺基-5-[(1-甲氧基吡嗪-3-基)羰基]苯甲酸甲酯之 65 ml 二噁
烷中添加稀釋於 15 ml 二噁烷中之 1.22 g(4.14 mmol)三光
氣。反應介質在環境溫度下攪拌 1 小時，接著添加 1.48
g(11.82 mmol)甘胺酸甲酯及 4.12 ml(29.55 mmol)三乙胺。
攪拌反應介質 18 小時，接著添加 1.08 g(5.91 mmol)DBU。
攪拌 24 小時後，介質以水水解。水相以二氯甲烷萃取。所
獲得之有機相以水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，接著減壓
濃縮。藉由矽膠管柱層析純化固體，使用二氯甲烷/甲醇
(95/5)混合物進行溶離。所獲得之固體在加熱條件下自甲
醇再結晶。獲得 1.5 g 黃色固體。

熔點：253°C

MH⁺ = 422

6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-3-[(3-甲基-1,2,4-
噁二唑-5-基)甲基]喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

在惰性氛圍下，在環境溫度下，向含 0.1 g(0.25 mmol)
{6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-2,4-二側氧基-1,4-二
氫喹唑啉-3(2*H*)-基}乙酸甲酯之 5 ml DMF 中添加 0.14
g(0.37 mmol)HBTU、0.21 ml(1.23 mmol)DIEA，接著添加
0.18 g(1.23 mmol)(1*E*)-*N*'-羥基乙脒。在 90°C 下加熱反應介
質 24 小時。以水水解後，反應介質以乙酸乙酯萃取。有機

相以碳酸氫鈉飽和水溶液、接著以水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，接著減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所獲得之黃色固體，使用二氯甲烷/甲醇(95/5)混合物進行溶離。獲得0.046 g黃色固體。

熔點：176°C

MH+: 446

¹H-NMR (D6-DMSO, 500 MHz) δ ppm:

1.82 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 6.96 (t, J=7.04 Hz, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.35 (d, J=8.48 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.81 Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.32 Hz, 1H), 8.11 (d, J=1.92 Hz, 1H), 9.54 (d, J=7.43 Hz, 1H), 12.01 (s, 1H)。

實例 4：(第 14 號化合物)

3-{3-[(2,4-二側氧基-3-丙基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)羰基]-2-甲基吡嗪-1-基}苯甲酸鈉鹽

2-胺基-5-[(1-溴-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]苯甲酸甲酯

在惰性氛圍下，在環境溫度下，向含0.812 g(2.6 mmol) 2-胺基-5-[(2-甲基吡嗪-3-基)羰基]苯甲酸甲酯之17 ml二氯甲烷中添加0.492 g(2.73 mmol)N-溴丁二醯亞胺。攪拌反應介質2小時，接著以水水解。水相以二氯甲烷萃取。獲得之有機相以碳酸氫鈉飽和水溶液、接著以氯化鈉飽和水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，接著減壓濃縮。獲得之固體藉由矽膠管柱層析純化，以二氯甲烷進行溶離。獲得0.9 g黃色固體。

MH+: 387, 389

2-胺基-5-({1-[3-(甲氧基羰基)苯基]-2-甲基吡嗪-3-基}羰基)苯甲酸甲酯

在氫氣氛圍下，在環境溫度下，向含 0.410 g (1.06 mmol) 2-胺基-5-[(1-溴-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]苯甲酸甲酯之 8 ml DME/H₂O (5/1) 混合物中添加 0.229 g (1.27 mmol) [3-(甲氧基羰基)苯基] 酞酸、0.492 g (2.12 mmol) 二水合磷酸鉀及 0.024 g (0.02 mmol) 肆(三苯膦)鈹。在 90°C 下加熱反應介質 18 小時。反應介質以二氯甲烷萃取，以氯化鈉飽和水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，接著減壓濃縮。獲得之固體藉由矽膠管柱層析純化，以二氯甲烷進行溶離。獲得 309 mg 黃色固體。

熔點：232°C

MH⁺: 443

5-({1-[3-(甲氧基羰基)苯基]-2-甲基吡嗪-3-基}羰基)-2-[(丙基胺甲醯基)胺基]苯甲酸甲酯

在惰性氛圍下，在環境溫度下，向含 308 mg (0.68 mmol) 2-胺基-5-({1-[3-(甲氧基羰基)苯基]-2-甲基吡嗪-3-基}羰基)苯甲酸甲酯之 5.6 ml 二噁烷中添加稀釋於 2 ml 二噁烷中之 0.143 mg (0.47 mmol) 三光氣。在環境溫度下攪拌反應介質 2 小時，接著添加 0.28 ml (2.03 mmol) 三乙胺及稀釋於 4 ml 二噁烷中之 0.11 ml (1.35 mmol) 正丙胺。攪拌 2 小時後，反應介質以水水解。水相以二氯甲烷萃取。獲得之有機相以 1 N 鹽酸水溶液、接著以氯化鈉飽和水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且減壓濃縮。藉由矽膠管柱層

析純化所獲得之固體，使用二氯甲烷/甲醇(95/5)混合物進行溶離。

獲得 215 mg 黃色固體。

熔點：143°C

MH+: 496

3-{3-[(2,4-二側氧基-3-丙基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)羰基]-2-甲基吡嗪-1-基}苯甲酸鈉鹽

在環境溫度下，向含 0.203 mg (0.39 mmol) 5-({1-[3-(甲氧基羰基)苯基]-2-甲基吡嗪-3-基}羰基)-2-[(丙基胺甲醯基)胺基]苯甲酸甲酯之 4 ml 甲醇中添加 0.96 ml (0.96 mmol) 1 N 氫氧化鈉水溶液。使反應介質回流 7 小時。

反應介質以 1 N 鹽酸水溶液酸化。濾出所獲得之沈澱物，以水沖洗，且在 50°C 下減壓乾燥隔夜。

在環境溫度下，向 0.158 g (0.33 mmol) 所獲得之固體中添加 0.31 ml (0.31 mmol) 1 N 氫氧化鈉水溶液。攪拌反應介質 1 小時，接著添加二異丙基醚。濾出所獲得之沈澱物，以二異丙基醚沖洗，接著在 50°C 下減壓乾燥隔夜。獲得 155 mg 黃色固體。

熔點：361°C

MH+: 504

¹H-NMR (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

0.88 (t, J=7.97 Hz, 3H), 1.52-1.64 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 3.80-3.88 (m, 2H), 6.94 (t, J=6.78 Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.38 Hz, 1H), 7.16-7.22 (m, 1H), 7.34 (d, J=7.58 Hz, 1H), 7.39 (t,

J=758 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.78 Hz, 1H), 7.80-7.86 (m, 2H), 7.92-7.95 (m, 1H), 8.17 (d, J=2 Hz, 1H), 9.33 (d, J=7.58 Hz, 1H)。

實例 5：(第 24 號化合物)

{6-[(1-甲氧基-2-苯基吡嗪-3-基)羰基]-2,4-二側氧基-1,4-二氮唑啉-3(2H)-基}乙酸之鈉鹽

6-[(1-甲氧基-2-苯基吡嗪-3-基)羰基]-2-苯基-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮

在惰性氛圍下，在環境溫度下，向含 4.22 g (14.78 mmol) 之 4-側氧基-2-苯基-4H-3,1-苯并噁嗪-6-甲酸(描述於 WO 06/097625 中)之 100 ml 二氯乙烷中添加 2.25 ml (16.12 mmol) 三乙胺及稀釋於 20 ml 二氯乙烷中之 3 g (13.44 mmol) 1-甲氧基-2-苯基吡嗪(根據 WO 03/084956 中所述之方法)。在環境溫度下攪拌隔夜後，過濾反應介質，且以二氯乙烷沖洗。濾液以水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物經矽藻土墊過濾，以二氯甲烷進行溶離。獲得 4.4 g 黃色固體。

MH+: 473

2-胺基-5-[(1-甲氧基吡嗪-3-基)羰基]苯甲酸

在環境溫度下，向含 4.4 g (9.31 mmol) 之 6-[(1-甲氧基-2-苯基吡嗪-3-基)羰基]-2-苯基-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮之 50 ml N-甲基吡咯啉酮中添加溶解於 4 ml 水中之 1.56 g (27.94 mmol) 氫氧化鉀。在 80°C 下加熱反應介質 24 小時。反應介質倒入 1 N 鹽酸水溶液中。濾出形成之沈澱物且以水沖

洗。藉由矽膠管柱層析純化所獲得之殘餘物，使用二氯甲烷/甲醇(95/5)混合物進行溶離。獲得3.05 g綠色固體。

熔點：106°C。

MH+: 387

2-胺基-5-[(1-甲氧基-2-苯基吡嗪-3-基)羰基]苯甲酸甲酯

在惰性氛圍下，在環境溫度下，向含3.03 g(7.84 mmol)2-胺基-5-[(1-甲氧基吡嗪-3-基)羰基]苯甲酸之50 ml DMF中添加0.54 ml(8.63 mmol)碘甲烷及2.8 g(8.63 mmol)碳酸鈉。在環境溫度下攪拌3小時後，添加水。濾出所形成之沈澱物，以水沖洗，接著在50°C下減壓乾燥隔夜。獲得之固體藉由矽膠管柱層析純化，以二氯甲烷進行溶離。獲得1.98 g黃色固體。

MH+: 401

{6-[(1-甲氧基-2-苯基吡嗪-3-基)羰基]-2,4-二側氧基-1,4-二氫喹啉-3(2H)-基}乙酸乙酯

在惰性氛圍下，在環境溫度下，向含0.4 g(1 mmol)2-胺基-5-[(1-甲氧基吡嗪-3-基)羰基]苯甲酸甲酯之50 ml二噁烷中添加稀釋於15 ml二噁烷中之0.208 g(0.7 mmol)三光氣。攪拌1小時後，添加0.279 g(2 mmol)甘胺酸乙酯及0.70 ml(5 mmol)三乙胺。在環境溫度下攪拌2小時後，反應介質以水水解。在環境溫度下隔夜後，水相以二氯甲烷萃取。獲得之有機相以氯化鈉飽和水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，接著減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所獲得之固體，使用二氯甲烷/甲醇(95/5)混合物進行溶離。獲得

0.362 g 黃色固體。

熔點：221°C

MH⁺ = 498

{6-[(1-甲氧基-2-苯基吡嗪-3-基)羰基]-2,4-二側氧基-1,4-二氫喹啉-3(2H)-基}乙酸之鈉鹽

在環境溫度下，向含 0.312 mg (0.63 mmol) {6-[(1-甲氧基-2-苯基吡嗪-3-基)羰基]-2,4-二側氧基-1,4-二氫喹啉-3(2H)-基}乙酸乙酯之 10 ml 甲醇中添加 0.75 ml (0.75 mmol) 1 N 氫氧化鈉水溶液。使反應介質回流 7 小時。

反應介質以 1 N 鹽酸水溶液酸化。濾出所獲得之沈澱物，以水沖洗，且在 50°C 下減壓乾燥隔夜。

在環境溫度下，向 0.250 g (0.53 mmol) 所獲得之固體中添加 0.52 ml (0.52 mmol) 1 N 氫氧化鈉水溶液。攪拌反應介質 1 小時，接著添加二異丙基醚。濾出所獲得之沈澱物，以二異丙基醚沖洗，接著在 50°C 下減壓乾燥隔夜。獲得 0.237 g 黃色固體。

熔點：337°C

MH⁺: 470

¹H-NMR (D₆-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

3.64 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 6.70 (d, J=8.55 Hz, 1H), 7.00-7.1 (m, 6H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.49 (d, J=8.37 Hz, 1H), 7.76 (d, J=9.07 Hz, 1H), 7.88 (d, J=1.92 Hz, 1H), 9.55 (d, J=7.15 Hz, 1H), 11.27 (s, 1H)。

實例 6：(第 34 號化合物)

((6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-2,4-二側氧基-1,4-二氫喹啉-3(2*H*)-基}氧基)乙酸乙酯

5-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-2-{[(丙-2-烯-1-基氧基)胺甲醯基]胺基}苯甲酸甲酯

在惰性氛圍下，在環境溫度下，向含0.4 g(1.18 mmol)2-胺基-5-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]苯甲酸甲酯之10 ml二噁烷中添加稀釋於3 ml二噁烷中之0.251 g(0.83 mmol)三光氣。攪拌2.5小時後，添加0.267 g(2.36 mmol)O-丙-2-烯-1-基脛胺及0.82 ml(5.91 mmol)三乙胺。攪拌反應介質1小時，接著以水水解。水相以二氯甲烷萃取。獲得之有機相以1 N鹽酸水溶液及氯化鈉飽和水溶液洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，過濾，且減壓濃縮。獲得0.581 g黃色固體。

MH+: 438

6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-3-(丙-2-烯-1-基氧基)喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

在環境溫度下，向含0.370 mg(0.85 mmol)之5-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-2-{[(丙-2-烯-1-基氧基)胺甲醯基]胺基}苯甲酸甲酯之5 ml甲醇中添加1.27 ml(1.27 mmol)1 N氫氧化鈉水溶液。使反應介質回流1小時。

反應介質以1 N鹽酸水溶液酸化。

水相以乙酸乙酯萃取。有機相以氯化鈉飽和水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且減壓濃縮。獲得之固體藉由矽膠管柱層析純化，以二氯甲烷進行溶離。獲得0.293 g黃色固體。

熔點：258°C

MH+: 406

3-羥基-6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

在惰性氛圍下，在0°C下，向含0.276 g(0.65 mmol)6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-3-(丙-2-烯-1-基氧基)喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮之7 ml二氯甲烷中添加0.15 ml(1.18 mmol)苯基矽烷及0.030 g(0.03 mmol)肆(三苯膦)鈀。反應介質在環境溫度下攪拌4小時，接著過濾。沈澱物以二氯甲烷沖洗。固體溶解於1 N氫氧化鈉水溶液中。添加1 N鹽酸水溶液後，濾出所獲得之沈澱物，以水沖洗，且在50°C下減壓乾燥隔夜。獲得0.208 mg黃色固體。

熔點：300°C

MH+: 366

{6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-2,4-二側氧基-1,4-二氫喹唑啉-3(2*H*)-基}氧基)乙酸乙酯

在環境溫度下，在惰性氛圍下，向含0.36 g(0.99 mmol)3-羥基-6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮之12.5 ml乙醇中添加0.11 ml(0.99 mmol)溴乙酸乙酯，接著添加0.14 ml(0.99 mmol)三乙胺。攪拌反應介質18小時，接著添加0.14 ml(0.99 mmol)三乙胺及0.11 ml(0.99 mmol)溴乙酸乙酯。在環境溫度下攪拌18小時後，減壓濃縮反應介質。藉由矽膠管柱層析純化所獲得之殘餘物，使用二氯甲烷/甲醇混合物進行溶離。獲得217 mg黃

色粉末。

MH⁺ = 452

熔點 = 230°C

¹H-NMR (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

1.05-1.25 (t, 3H), 1.82 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.16-4.22 (q, 2H), 4.77 (s, 2H), 6.97-6.97 (t, 1H), 7.20-7.24 (t, 1H), 7.28-7.30 (d, 1H), 7.65-7.67 (d, 1H), 7.88-7.91 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 9.52-9.54 (d, 1H), 11.9 (s, 1H)。

實例 7：(第 51 號化合物)

3-胺基-6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

在惰性氛圍下，在環境溫度中，向含 0.2 g (0.6 mmol) 2-胺基-5-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]苯甲酸甲酯之 10 ml 二噁烷中添加 0.123 g (0.41 mmol) 三光氣。攪拌 10 分鐘後，添加 58 μl (1.2 mmol) 水合肼及 0.4 ml (3 mmol) 三乙胺。攪拌反應介質 3 小時，接著以水水解。水相以乙酸乙酯萃取。獲得之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾，接著減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所獲得之固體，使用二氯甲烷/甲醇 (95/5) 混合物進行溶離。獲得 16 mg 黃色固體。

熔點：220°C

MH⁺ = 365

¹H-NMR (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

1.81 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.52 (s, 2H), 6.95 (t, J=6.95 Hz, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.31 (d, J=8.69 Hz, 1H), 7.66 (d,

$J=8.69$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.69$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=2.09$ Hz, 1H), 9.52 (d, $J=6.95$ Hz, 1H), 1.90 (s, 1H)。

實例 8：(第 15 號化合物)

6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-2-甲基喹啉-4(3H)-酮

6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-2-甲基-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮

使含 0.100 g (0.31 mmol) 2-胺基-5-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]苯甲酸 (WO 03/084956 中所述之實例 150) 之 1 ml 乙酸酐回流 3 小時。減壓濃縮反應介質。獲得 0.107 g 黃色固體。

熔點：218°C

6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-2-甲基喹啉-4(3H)-酮

在 50°C 下加熱含 0.100 g (0.29 mmol) 6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-2-甲基-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮之 2 ml 20% 氫水溶液 2 小時，接著以 3 ml 10% 氫氧化鈉水溶液水解且使其達到 50°C 持續 2 小時。反應介質以 1 N 鹽酸水溶液酸化至 pH=9。濾出所獲得之沈澱物，以水沖洗，接著在 40°C 下減壓乾燥隔夜。藉由矽膠管柱層析純化所獲得之固體，使用二氯甲烷/甲醇 (90/10) 混合物進行溶離。獲得 67 mg 黃色固體。

熔點：290°C

MH⁺: 348

¹H-NMR (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

1.75 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.98 (t, J=7.07 Hz, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.66-7.70 (m, 2H), 7.94 (d, J=8.19 Hz, 1H), 8.20(d, J=2.23 Hz, 1H), 9.61 (d, J=7.07 Hz, 1H), 12.39 (s, 1H)。

實例 9：(第 43 號化合物)

3-{2-甲基-3-[(2-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-6-基)羰基]吡嗪-1-基}苯甲酸鈉鹽

2-胺基-5-[(1-溴-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]苯甲酸

在環境溫度下，向含 1.91 g (4.69 mmol) 2-胺基-5-[(1-溴-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]苯甲酸甲酯之 30 ml 甲醇中添加 4.92 ml (4.92 mmol) 1 N 氫氧化鈉水溶液。使反應介質回流 10 小時，接著以 1 N 鹽酸水溶液水解。水相以乙酸乙酯萃取。獲得之有機相以水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且減壓濃縮。所獲得之固體以二異丙醚及二氯甲烷沖洗，且在 50°C 下減壓乾燥隔夜。獲得 1.55 g 黃色固體。

MH⁺: 374

熔點：230°C

6-[(1-溴-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-2-甲基喹啉-4(3H)-酮

使含 0.450 g (1.15 mmol) 2-胺基-5-[(1-溴-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]苯甲酸之 3.79 ml 乙酸酐在惰性氛圍下回流 1.5 小時。減壓濃縮反應介質。

在 50°C 下，加熱含 0.457 g (1.15 mmol) 所獲得之固體的 8 ml 於二噁烷中之 0.5 N 氫水溶液 1 小時。添加二異丙醚後，

濾出所形成之沈澱物，以水沖洗，接著在50°C下減壓乾燥隔夜。獲得182 mg黃色固體。

MH+: 348

3-{2-甲基-3-[(2-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-6-基)羰基]吡嗪-1-基}苯甲酸甲酯

在氫氣氛圍下，在環境溫度下，向含0.256 g(0.65 mmol)6-[(1-溴-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-2-甲基喹啉-4(3H)-酮之9 ml DMF中添加0.139 g(0.78 mmol)[3-(甲氧基羰基)苯基]醯酸、溶解於0.81 ml水中之0.321 g(1.29 mmol)二水合磷酸鉀及0.0149 g(0.01 mmol)肆(三苯膦)鈀。反應介質在150°C下微波加熱15分鐘。以乙酸乙酯稀釋後，有機相以1 N鹽酸水溶液、接著以氯化鈉飽和水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，接著減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所獲得之固體，使用二氯甲烷/甲醇(95/2)混合物進行溶離。獲得172 mg黃色固體。

熔點：232°C

MH+: 452

3-{2-甲基-3-[(2-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-6-基)羰基]吡嗪-1-基}苯甲酸鈉鹽

在環境溫度下，向含0.171 g(0.38 mmol)3-{2-甲基-3-[(2-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-6-基)羰基]吡嗪-1-基}苯甲酸甲酯之4 ml甲醇中添加0.45 ml(0.45 mmol)1 N氫氧化鈉水溶液。使反應介質回流10小時，接著以1 N鹽酸水溶液水解。水相以乙酸乙酯萃取。獲得之有機相以水洗

滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且減壓濃縮。所獲得之固體以水沖洗，接著在50°C下減壓乾燥隔夜。在環境溫度下，向含0.056 g所獲得之固體的4 ml甲醇中添加0.12 ml(0.12 mmol) 1 N氫氧化鈉水溶液。攪拌反應介質1小時，接著添加二異丙基醚。濾出所獲得之沈澱物，以二異丙基醚沖洗，接著在50°C下減壓乾燥隔夜。獲得58 mg黃色固體。

熔點：344°C

MH+: 438

¹H-NMR (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

1.83 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 7.04 (t, J=6.70 Hz, 1H), 7.25-7.44 (m, 3H), 7.55 (d, J=8.04 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.71 Hz, 1H), 7.85 (d, J=6.70 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.04 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.59 (d, J=6.70 Hz, 1H), 12.53 (s, 1H)。

實例 10：(第 48 號化合物)

6-[[1(2-甲氧基乙氧基)-2-甲基吡嗪-3-基]羰基]-3-丙基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

2-胺基-5-[(1-羥基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]苯甲酸甲酯

在環境溫度下，在惰性氛圍下，向含0.8 g(1.93 mmol)2-胺基-5-[[1-(苯甲氧基)-2-甲基吡嗪-3-基]羰基]苯甲酸甲酯之30 ml DMF中添加0.365 mg(5.79 mmol)甲酸銨及0.102 g(0.1 mmol)鈀/碳(10%)。反應介質在環境溫度下攪拌3小時，接著過濾。鈀以乙酸乙酯沖洗。有機相以水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且減壓濃縮。獲得綠色油狀物。

MH+: 325

2-胺基-5-{{[1-(2-甲氧基乙氧基)-2-甲基吡嗪-3-基]羰基}苯甲酸甲酯

在惰性氛圍下，在環境溫度下，向0.313 g(0.97 mmol)2-胺基-5-{{[1-羥基-2-甲基吡嗪-3-基]羰基}苯甲酸甲酯之10 ml DMF中添加0.161 g(1.16 mmol)1-溴-2-甲氧基乙烷及0.359 mg(1.16 mmol)碳酸鈉。反應介質在環境溫度下攪拌24小時，以水水解，接著以1 N鹽酸水溶液酸化。水相以乙酸乙酯萃取。獲得之有機相以氯化鈉飽和水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，接著減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所獲得之固體，使用二氯甲烷/甲醇(95/5)混合物進行溶離。獲得150 mg黃色油狀物。

MH+: 383

5-{{[1-(2-甲氧基乙氧基)-2-甲基吡嗪-3-基]羰基}-2-[(丙基胺甲醯基)胺基]苯甲酸甲酯

在惰性氛圍下，在環境溫度下，向含0.2 g(0.52 mmol)2-胺基-5-{{[1-(2-甲氧基乙氧基)-2-甲基吡嗪-3-基]羰基}苯甲酸甲酯之5 ml二噁烷中添加稀釋於1 ml二噁烷中之0.108 g(0.37 mmol)三光氣。在環境溫度下攪拌反應介質1小時，接著添加0.22 ml(1.57 mmol)三乙胺及0.09 ml(1.05 mmol)正丙胺。攪拌18小時後，反應介質以水水解。水相以二氯甲烷萃取。獲得之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾，且減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所獲得之固體，使用二氯甲烷

/甲醇(95/5)混合物進行溶離。獲得170 mg黃色固體。

熔點：125°C

MH+: 468

6-{{[1(2-甲氧基乙氧基)-2-甲基吡嗪-3-基]羰基}-3-丙基
喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

在環境溫度下，向含0.17 g(0.36 mmol)5-{{[1-(2-甲氧基乙氧基)-2-甲基吡嗪-3-基]羰基}-2-[(丙基胺甲鹽基)胺基]苯甲酸甲酯之5 ml甲醇中添加0.44 ml(0.44 mmol)1 N氫氧化鈉水溶液。使反應介質回流7小時。

反應介質以1 N鹽酸水溶液酸化。濾出所獲得之沈澱物，以水沖洗，且在50°C下減壓乾燥隔夜。

獲得79 mg黃色固體。

熔點：215°C

MH+: 436

¹H-NMR (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

0.89 (t, J=7.17 Hz, 3H), 1.55-1.67 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.56-3.61 (m, 2H), 3.83-3.90 (m, 2H), 4.05-4.10 (m, 2H), 6.95 (t, J=7.17 Hz, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.27 (d, J=8.44 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.86 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.44 Hz, 1H), 8.10 (d, J=2.11 Hz, 1H), 9.51 (d, J=7.17 Hz, 1H), 1.7 (s, 1H)。

實例 11：(第 62 號化合物)

6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-1-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸之鈉鹽

(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)(4-硝基苯基)甲酮

在環境溫度下，在惰性氛圍下，向含 1.7 g(10.77 mmol)1-甲氧基-2-甲基吡嗪之 15 ml 二氯乙烷中添加 1.8 ml(12.92 mmol)三乙胺，隨後逐滴添加 2.2 g(11.85 mmol)4-硝基苯甲醯氯。在環境溫度下攪拌反應介質 30 分鐘，以碳酸氫鈉飽和水溶液水解，接著以二氯甲烷萃取。有機相以氯化鈉飽和水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，接著減壓濃縮。獲得之殘餘物以乙醚洗滌。獲得 3 g 橙色固體。

MH+: 311

熔點：151°C

(4-胺基苯基)(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)甲酮

向含 2.97 g(9.57 mmol)(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)(4-硝基苯基)甲酮之水與甲醇之 120 ml 2/1 混合物中添加 1.93 g(34.46 mmol)鐵及 8.21 ml(143.57 mmol)冰乙酸。在 80°C 下加熱反應介質 3 小時。反應介質以乙酸乙酯萃取。有機相以碳酸氫鈉飽和水溶液、接著以氯化鈉飽和水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，接著減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所獲得之殘餘物，使用二氯甲烷/甲醇(90/10)混合物進行分離。獲得 2.58 g 黃色固體。

MH+: 281

6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯

在惰性氛圍下，在環境溫度下，向含 0.4 g(1.43 mmol)(4-胺基苯基)(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)甲酮之 6 ml

甲苯中添加 0.36 ml 乙氧基亞甲基丙二酸二乙酯。在 110°C 下加熱反應介質 1 小時 45 分鐘，接著減壓濃縮。所獲得之殘餘物溶解於 8.2 ml 二苯醚中，接著在 230°C 下加熱 1 小時 20 分鐘。在環境溫度下添加二異丙醚及戊烷後，濾出所形成之沈澱物且以戊烷沖洗。藉由矽膠管柱層析純化所獲得之殘餘物，使用二氯甲烷/甲醇(90/10)混合物進行溶離。獲得 142 mg 黃色粉末。

熔點：271°C

MH+: 405

6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-1-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯

在環境溫度下，在惰性氛圍下，向含 10 g(23.24 mmol)6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯之 100 ml DMF 中添加 3.8 g(27.89 mmol)碳酸鉀及 1.74 ml(27.89 mmol)碘甲烷。在 90°C 下加熱反應介質 1 小時 30 分鐘。反應介質經滑石過濾，以二氯甲烷稀釋，接著以水洗滌。有機相以硫酸鈉乾燥，接著減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所獲得之殘餘物，使用二氯甲烷/甲醇(90/10)混合物進行溶離。獲得 9.1 g 黃色固體。

熔點：258°C

MH+: 419

6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-1-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸之鈉鹽

在環境溫度下，向含0.348 g(0.83 mmol)6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-1-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯之第三丁醇與水的4 ml混合物(1/1)中添加0.34 ml(0.34 mmol)1 N氫氧化鈉水溶液。使反應介質回流2小時。

反應介質以1 N鹽酸水溶液酸化。藉由矽膠管柱層析純化所獲得之沈澱物，使用二氯甲烷/甲醇(95/5)混合物進行溶離。

向含0.231 g所獲得之固體的4 ml甲醇中添加0.56 ml(0.56 mmol)1 N氫氧化鈉水溶液。攪拌反應介質1小時，接著添加乙醚。濾出所獲得之沈澱物，以乙醚沖洗，接著在50°C下減壓乾燥隔夜。獲得265 mg黃色固體。

熔點：258°C

MH⁺: 391

¹H-NMR (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

1.75 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.96 (t, J=6.43 Hz, 1H), 7.22 (t, J=6.89, 1H), 7.66 (d, J=8.72 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.27 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.27 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.57 (d, J=7.35 Hz, 1H)。

實例 12：(第 73 號化合物)

6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-2-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸之鈉鹽

6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-1-丙-2-烯-1-基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮

在惰性氛圍下，在環境溫度下，向含1 g(2.85 mmol)6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-2*H*-3,1-苯并噁嗪-2,4(1*H*)-二酮之15 ml DMF中添加0.5 ml(5.71 mmol)烯丙基溴及0.19 g(4.28 mmol)氫化鈉(60%)。反應介質在環境溫度下攪拌2小時，接著減壓濃縮。向殘餘物中添加冰後，濾出所形成之沈澱物，以水沖洗，且在50°C下減壓乾燥隔夜。獲得0.773 g黃色固體。

MH+: 391

6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-2-甲基-4-側氧基-1-丙-2-烯-1-基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯

在惰性氛圍下，在環境溫度下，向含0.66 g(1.52 mmol)6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-1-丙-2-烯-1-基-2*H*-3,1-苯并噁嗪-2,4(1*H*)-二酮之30 ml DMF中添加稀釋於20 ml無水DMF中之0.49 ml(3.80 mmol)乙醯乙酸乙酯。反應介質在環境溫度下攪拌隔夜，接著以乙酸乙酯萃取。獲得之有機相以氯化鈉飽和水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，接著減壓濃縮。

藉由矽膠管柱層析純化所獲得之殘餘物，使用二氯甲烷/甲醇(95/5)混合物進行溶離。獲得0.441 g黃色固體。

熔點：101°C

MH+: 459

6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-2-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯

在環境溫度下，在惰性氛圍下，向含0.307(0.67 mol)6-

[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-2-甲基-4-側氧基-1-丙-2-烯-1-基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯的DMF第三丁醇與水之12 ml混合物(1/1)中添加6.7 mg(0.02 mmol)二氯(2,6,10-十溴三烯)-1,12-二基鈎(IV)。反應介質在120°C下微波加熱30分鐘，接著以乙酸乙酯萃取。所獲得之有機相以氯化鈉飽和水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所獲得之沈澱物，使用二氯甲烷/甲醇(95/5)混合物進行溶離。獲得94 mg黃色固體。

熔點：257°C

MH+: 419

6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-2-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸之鈉鹽

在環境溫度下，向含0.066 g(0.16 mmol)6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-2-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯之4 ml乙醇中添加0.32 ml(0.32 mmol)1 N氫氧化鈉水溶液。使反應介質回流2小時。

反應介質以1 N鹽酸水溶液酸化。藉由矽膠管柱層析純化所獲得之沈澱物，使用二氯甲烷/甲醇(95/5)混合物進行溶離。

向含0.019 g所獲得之固體的2 ml甲醇中添加0.04 ml(0.04 mmol)1 N氫氧化鈉水溶液。攪拌反應介質1小時，接著添加乙醚。濾出所獲得之沈澱物，以乙醚沖洗，接著在50°C下減壓乾燥隔夜。獲得16 mg黃色固體。

MH+: 391

$^1\text{H-NMR}$ (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

1.79 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.91 (t, $J=6.28$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J=7.70$ Hz, 1H), 7.61-7.77 (m, 3H), 8.31 (s, 1H), 9.50 (d, $J=6.56$ Hz, 1H)。

實例 13：(第 96 號化合物)

6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-*N*-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲醯胺

6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸

在環境溫度下，向含 3 g (7.42 mmol) 6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯之第三丁醇與水之 36 ml 混合物 (1/1) 中添加 3.07 ml (37.09 mmol) 1 N 氫氧化鈉水溶液。使反應介質回流 2 小時。

反應介質以 1 N 鹽酸水溶液酸化。所獲得之沈澱物以乙酸乙酯、甲醇、接著以水沖洗，且在 50°C 下減壓乾燥隔夜。獲得 1.8 g 黃綠色固體。

同時，有機相以氯化鈉飽和溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮。所獲得之殘餘物以乙醚沖洗，且在 50°C 下減壓乾燥隔夜。獲得 0.85 g 黃色固體。

熔點：289°C

MH⁺: 377

6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-*N*-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲醯胺

將 0.36 g (5.31 mmol) 甲胺鹽酸鹽、1.3 g (3.99

mmol)TOTU及 1.37 g(10.63 mmol)DIEA添加至含 1 g(2.66 mmol)6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸之 23 ml無水DMF中。在環境溫度下，在氮氣氛圍下，攪拌反應介質 8小時。向反應介質中添加 0.36 g(5.33 mmol)甲胺鹽酸鹽。在環境溫度下 18小時後，反應介質以 1 N HCl溶液水解，接著以乙酸乙酯萃取。有機相以氯化鈉飽和溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，接著減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所獲得之殘餘物，使用二氯甲烷/甲醇(90/10)混合物進行溶離。獲得 0.06 g黃色固體。

熔點：324°C

MH⁺ = 390

¹H-NMR (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

1.75 (s, 3 H) 2.86 (d, *J*=4.8 Hz, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 6.99 (td, *J*=6.9, 1.3 Hz, 1 H) 7.25 (ddd, *J*=8.8, 6.8, 0.9 Hz, 1 H) 7.68 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 7.81 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.96 (dd, *J*=8.6, 2.0 Hz, 1 H) 8.40 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H) 8.80 (s, 1 H) 9.61 (d, *J*=7.1 Hz, 1 H) 9.70 - 9.82 (m, 1 H) 12.88 (寬單峰, 1 H)。

實例 14：(第 105 號化合物)

N-1-二甲基-6-[(2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲醯胺

(2-甲基吡嗪-3-基)(4-硝基苯基)甲酮

在環境溫度下，在惰性氛圍下，向含 3.56 g(27.14 mmol)2-甲基吡嗪之 15 ml二氯乙烷中添加 4.54 ml(32.52 mmol)三乙胺，隨後逐滴添加 5.53 g(29.85 mmol)4-硝基苯

甲醯氯。在環境溫度下攪拌反應介質18小時，以碳酸氫鈉飽和水溶液水解，接著以二氯甲烷萃取。有機相以氯化鈉飽和水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，接著減壓濃縮。獲得之殘餘物以乙醚洗滌。獲得5.69 g黃色固體。

MH+: 281

熔點：149°C

(4-胺基苯基)(2-甲基吡嗪-3-基)甲酮

向含6.74 g(24.05 mmol)(2-甲基吡嗪-3-基)(4-硝基苯基)甲酮的水與乙醇之120 ml 2/1混合物中添加5.66 g(86.57 mmol)鋅及20.63 ml(360.71 mmol)冰乙酸。在80°C下加熱反應介質4小時。添加0.57 g(8.7 mmol)鋅及2.06 ml冰乙酸。保持回流1小時。在環境溫度下，濾出反應介質。獲得之殘餘物以乙酸乙酯及甲基THF沖洗。有機相以碳酸氫鈉飽和水溶液、接著以氯化鈉飽和水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，接著減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所獲得之殘餘物，使用二氯甲烷/甲醇(90/10)混合物進行溶離。獲得4.9 g黃色固體。

MH+: 251

熔點：186°C

6-[(2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯

在惰性氛圍下，在環境溫度下，向含1.83 g(6.8 mmol)(4-胺基苯基)(2-甲基吡嗪-3-基)甲酮之23 ml甲苯中添加1.69 ml乙氧基亞甲基丙二醇二乙酯。在110°C下加熱

反應介質1小時45分鐘，接著減壓濃縮。所獲得之殘餘物溶解於45 ml二苯醚中，接著在230°C下加熱30分鐘。在環境溫度下添加二異丙醚後，濾出所形成之沈澱物，以二異丙醚、甲醇、接著二氯甲烷沖洗，且在50°C下減壓乾燥隔夜。獲得1.2 g黃色粉末。

MH+: 375

熔點：287°C

6-[(2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-1-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯

在環境溫度下，在惰性氛圍下，向含3.73 g(9.27 mmol) 6-[(2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯之100 ml DMF中添加1.53 g(11.12 mmol)碳酸鉀及0.69 ml(11.12 mmol)碘甲烷。在90°C下加熱反應介質2小時。添加0.384 g(2.78 mmol)碳酸鉀及0.173 ml(2.78 mmol)碘甲烷，接著繼續加熱40分鐘。反應介質以水水解，接著以乙酸乙酯及二氯甲烷萃取。有機相以氯化鈉飽和溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，接著減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所獲得之殘餘物，使用二氯甲烷/甲醇(90/10)混合物進行分離。獲得3.15 g黃色固體。

熔點：232°C

MH+: 389

6-[(2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-1-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸

在環境溫度下，向含0.5 g(1.29 mmol)6-[(2-甲基吡嗪-3-

基)羰基]-1-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯的第三丁醇與水之9 ml混合物(1/1)中添加0.27 ml(3.22 mmol)1 N氫氧化鈉水溶液。使反應介質回流1小時，在環境溫度下以1 N鹽酸水溶液酸化，接著以二氯甲烷萃取。有機相以水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮。所獲得之殘餘物以乙醚沖洗，接著在50°C下減壓乾燥。獲得448 mg黃色固體。

熔點：308°C

MH⁺: 361

N-1-二甲基-6-[(2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲醯胺

向含0.44 g(1.22 mmol)6-[(2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-1-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸之7 ml無水DMF中添加0.16 g(2.44 mmol)甲胺鹽酸鹽、0.6 g(1.59 mmol)HBTU及0.74 ml(4.27 mmol)DIEA。在環境溫度下，在氮氣氛圍下，攪拌反應介質5小時30分鐘。向反應介質中添加0.16 g(2.44 mmol)甲胺鹽酸鹽、602 mg(1.29 mmol)HBTU及0.74 ml(4.27 mmol)DIEA。在環境溫度下48小時後，反應介質以碳酸氫鈉飽和溶液水解，接著以二氯甲烷萃取。有機相以氯化鈉飽和溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，接著減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所獲得之殘餘物，使用二氯甲烷/甲醇(90/10)混合物進行溶離。獲得0.273 g黃色固體。

熔點：328°C

MH⁺ = 374

¹H-NMR (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

1.85 (s, 3 H) 2.86 (d, *J*=4.8 Hz, 3 H) 4.08 (s, 3 H) 6.53 (s, 1 H) 7.01 (td, *J*=6.9, 1.3 Hz, 1 H) 7.24 - 7.33 (m, 1 H) 7.67 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 7.96 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 8.06 (dd, *J*=8.7, 2.1 Hz, 1 H) 8.48 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.92 (s, 1 H) 9.61 (d, *J*=7.0 Hz, 1 H) 9.67 - 9.76 (m, 1 H)。

實例 15：(第 106 號化合物)

N-1-二甲基-6-{{2-甲基-1-(吡啶-4-基)吡嗪-3-基}羰基}-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲醯胺鹽酸鹽

6-[(1-溴-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-*N*-1-二甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲醯胺

在環境溫度下，在氮氣氛圍下，向含 0.188 g (0.5 mmol) *N*-1-二甲基-6-[(2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲醯胺之 6 ml 二氯甲烷中添加 0.108 mg (0.6 mmol) *N*-溴丁二醯亞胺。在環境溫度下攪拌 3 小時後，反應介質以碳酸氫鈉飽和溶液水解，接著以二氯甲烷萃取。有機相以氯化鈉飽和溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，接著減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所獲得之殘餘物，使用二氯甲烷/甲醇 (90/10) 混合物進行溶離。獲得 0.217 g 黃色固體。

MH⁺ = 453

N-1-二甲基-6-{{2-甲基-1-(吡啶-4-基)吡嗪-3-基}羰基}-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲醯胺

在氮氣氛圍下，在環境溫度下，向含 0.108 g (0.24 mmol) 6-[(1-溴-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-*N*-1-二甲基-4-側氧基-1,4-

二氫喹啉-3-甲醯胺之 2.5 ml DMF 中添加 0.061 g (0.29 mmol) 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)吡啶、0.178 g (0.72 mmol) 二水合磷酸鉀及 0.0055 g (0.004 mmol) 肆(三苯膦)鈀。反應介質在 150°C 下微波加熱 15 分鐘。反應介質經滑石過濾。獲得之殘餘物以二氯甲烷及甲醇洗滌。減壓濃縮有機相。藉由矽膠管柱層析純化所獲得之殘餘物，使用二氯甲烷/甲醇(90/10)混合物進行溶離。獲得 53 mg 黃色固體。

將此固體溶解於 2 ml 甲醇中。在環境溫度下，在氮氣氛圍下，添加 0.16 ml (0.16 mmol) 1 N HCl 溶液。攪拌 5 分鐘後，添加乙醚。濾出所獲得之沈澱物，以乙醚沖洗，接著在 50°C 下減壓乾燥隔夜。獲得 55 mg 黃色固體。

熔點：228°C

MH⁺ = 451

¹H-NMR (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm:

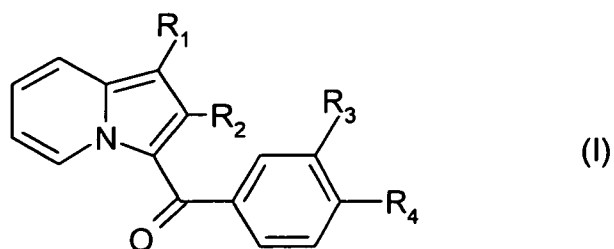
1.99 (s, 3 H) 2.87 (d, *J*=4.7 Hz, 3 H) 4.09 (s, 3 H) 7.20 (t, *J*=6.5 Hz, 1 H) 7.48 - 7.55 (m, 1 H) 7.93 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H) 7.99 (d, *J*=8.9 Hz, 1 H) 8.02 (d, *J*=5.6 Hz, 2 H) 8.19 (dd, *J*=8.8, 2.0 Hz, 1 H) 8.65 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.83 (d, *J*=6.5 Hz, 2 H) 8.94 (s, 1 H) 9.46 (d, *J*=7.0 Hz, 1 H) 9.65 - 9.74 (m, 1 H)。

下表說明一些本發明化合物之化學結構及物理特性。在此表中：

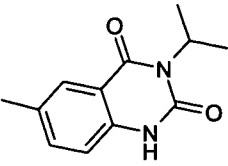
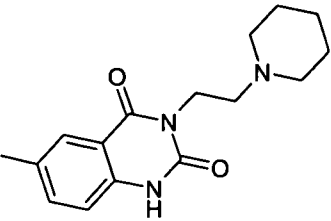
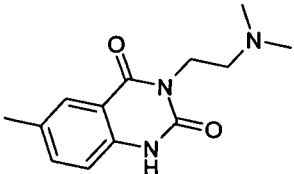
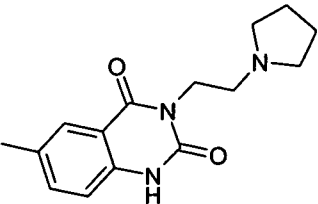
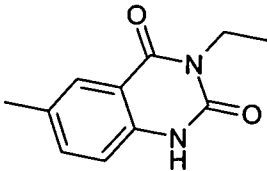
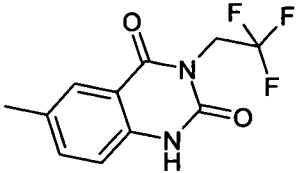
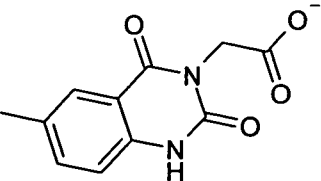
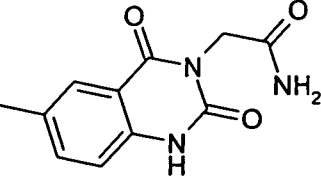
- Me 及 Et 分別表示甲基及乙基；

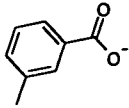
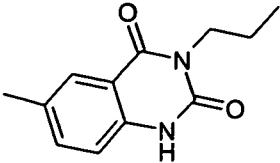
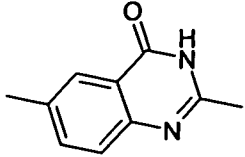
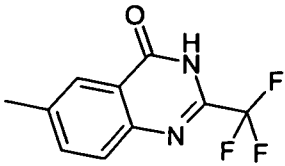
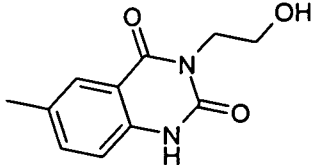
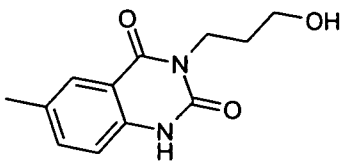
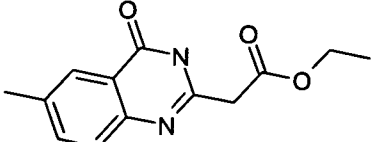
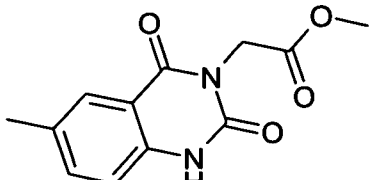
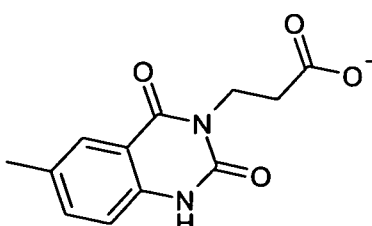
- 波形線表示與分子其餘部分連接之鍵；
- Mp表示化合物之熔點，以攝氏度表示；
- M+H⁺表示藉由LC-MS(液相層析-質譜)獲得之化合物之質量。

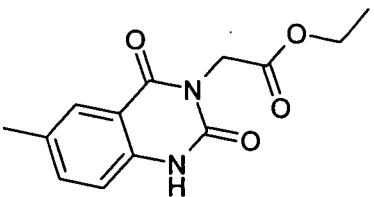
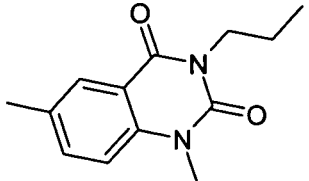
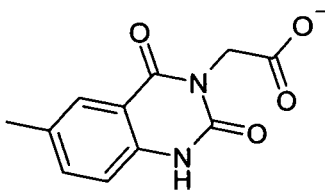
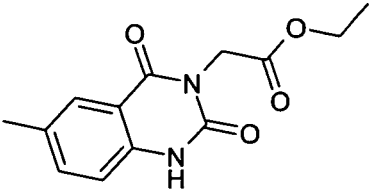
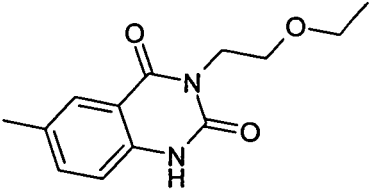
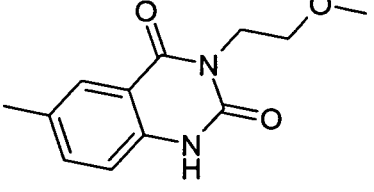
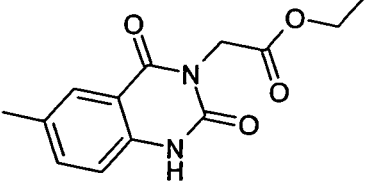
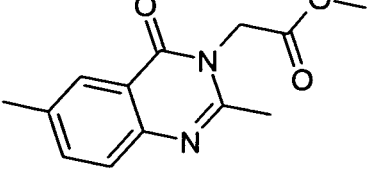
表

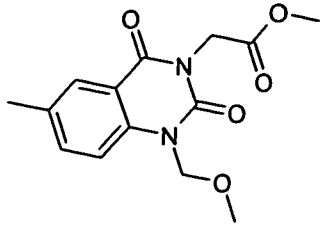
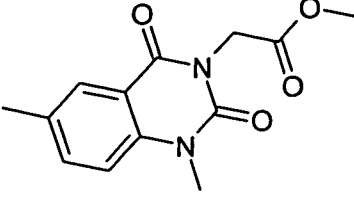
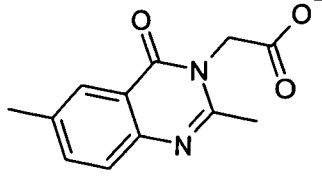
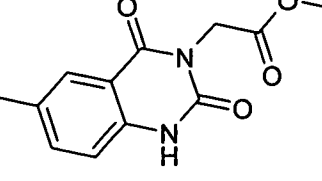
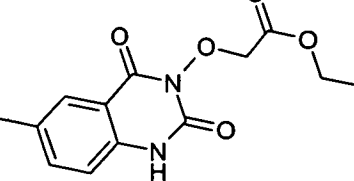
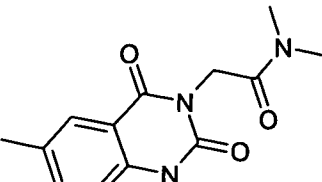
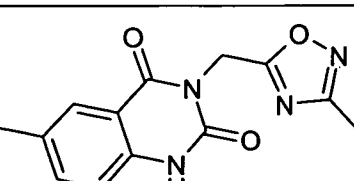
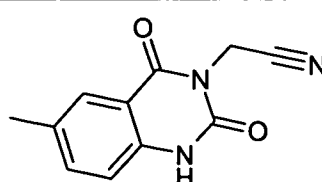


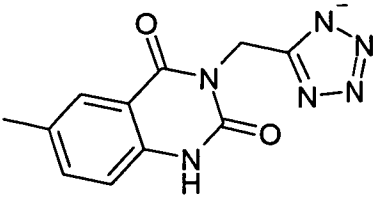
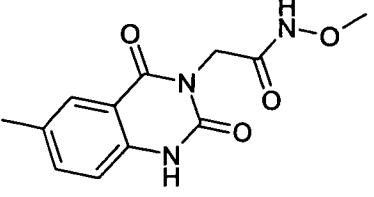
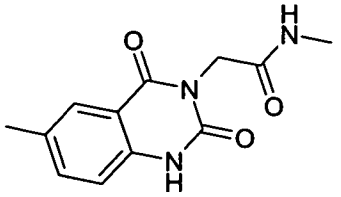
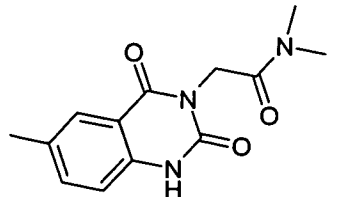
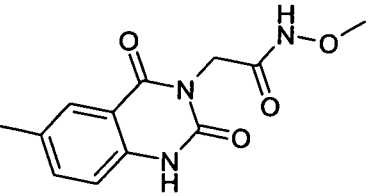
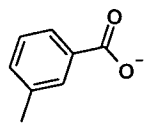
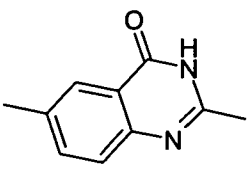
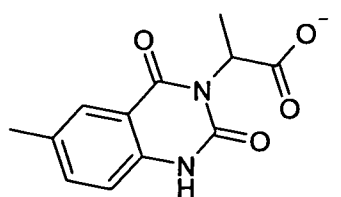
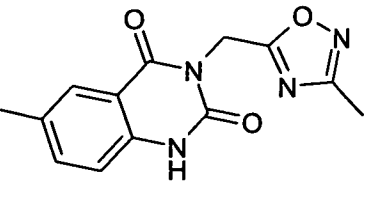
編號	R ₁	R ₂		鹽	Mp (°C)	M+H ⁺
1	-OMe	Me		/	292	392
2	-OMe	Me		/	343	350
3	-OMe	Me		/	285	334
4	-OMe	Me		/	298	364

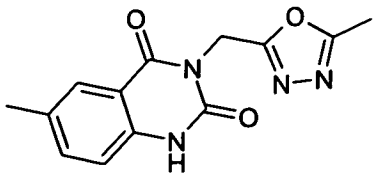
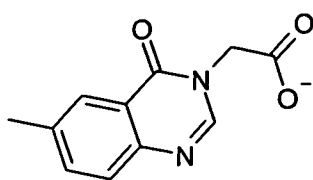
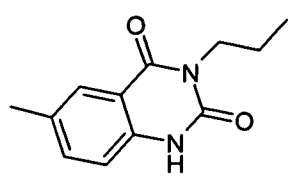
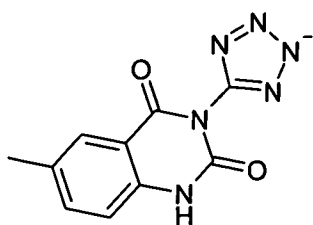
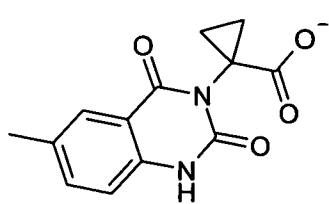
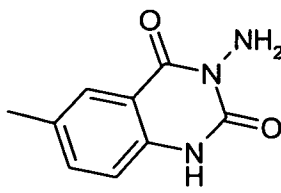
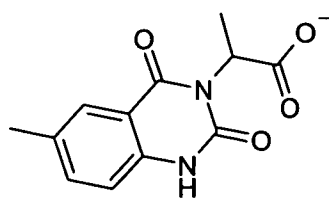
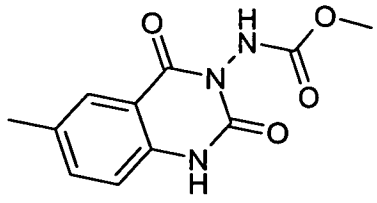
5	-OMe	Me		/	277	392
6	-OMe	Me		HCl	268	461
7	-OMe	Me		/	260	421
8	-OMe	Me		HCl	255	447
9	-OMe	Me		/	317	378
10	-OMe	Me		/	345	432
11	-OMe	Me		Na	351	408
13	-OMe	Me		/	313	407

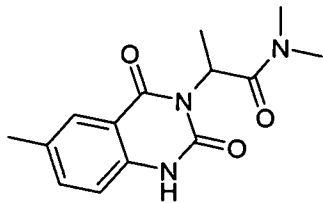
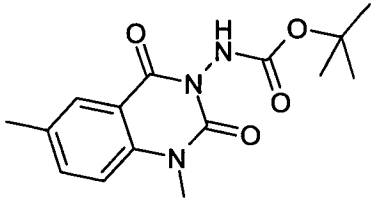
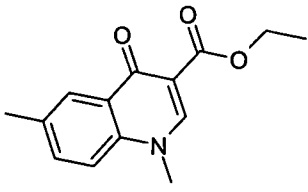
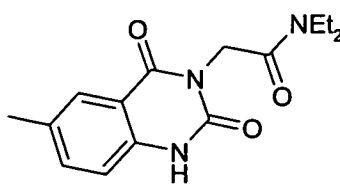
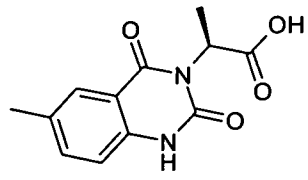
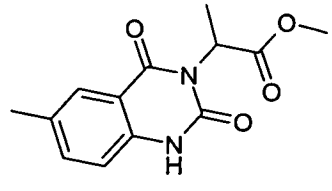
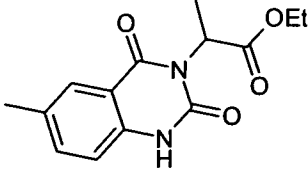
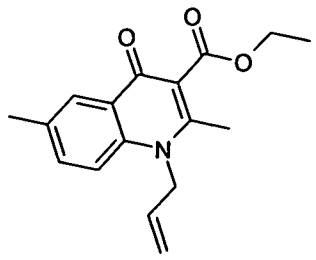
14		Me		Na	361	482
15	-OMe	Me		/	287	348
16	-OMe	Me		/	291	402
17	-OMe	Me		/	294	394
18	-OMe	Me		/	292	408
19	-OMe	Me		/	211	420
20	-OMe	Me		/	254	422
21	-OMe	Me		Na	333	422

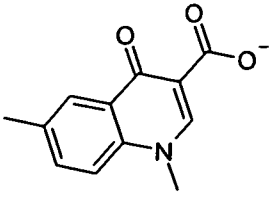
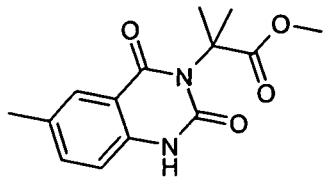
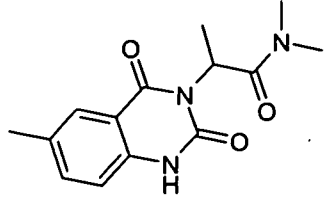
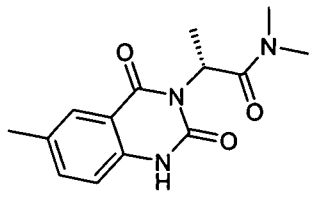
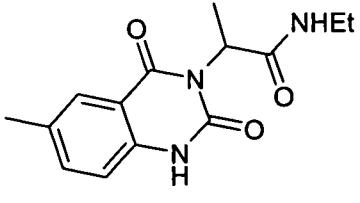
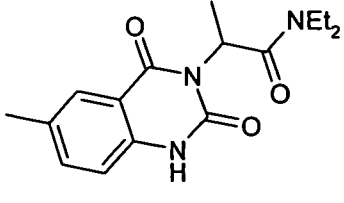
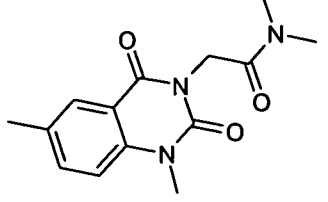
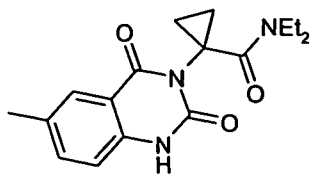
22	苯基	Me		/	246	482
23	-OMe	Me		/	147	406
24	-OMe	苯基		Na	337	470
25	-OMe	苯基		/	220	498
26	-OMe	Me		/	213	422
27	-OMe	Me		/	266	408
28	-OMe	Me		/	230	436
29	-OMe	Me		/	191	420

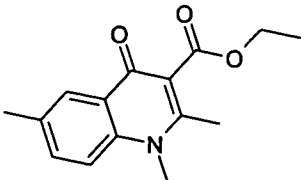
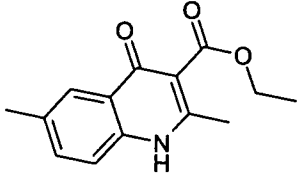
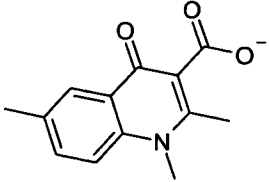
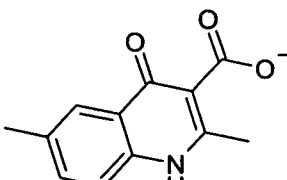
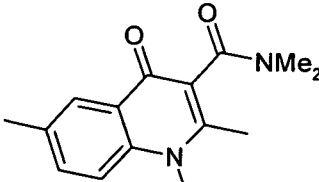
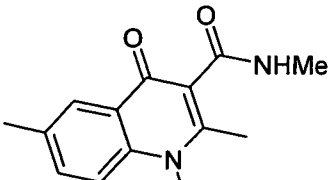
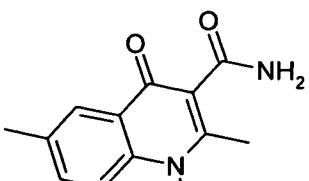
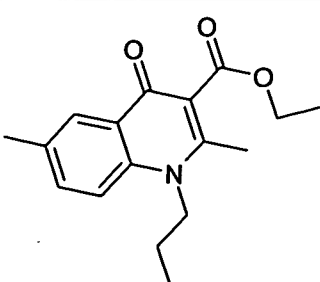
30	-OMe	Me		/	149	466
31	-OMe	Me		/	176	436
32	-OMe	Me		Na	344	406
33	-OMe	苯基		/	250	484
34	-OMe	Me		/	230	452
35	-OMe	Me		/	290	435
36	-OMe	Me		/	176	446
37	-OMe	Me		/	145	389

38	-OMe	Me		Na	339	432
39	-OMe	Me		/	297	437
40	-OMe	苯基		/	353	483
41	-OMe	苯基		/	313	497
42	-OMe	苯基		/	274	499
43		Me		Na	344	438
44	-OMe	苯基		Na	304	484
45	-OMe	苯基		/	228	508

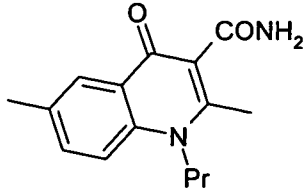
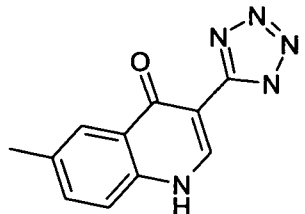
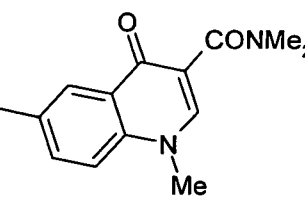
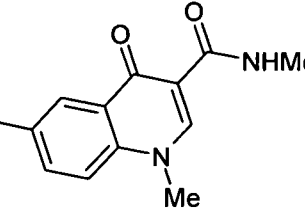
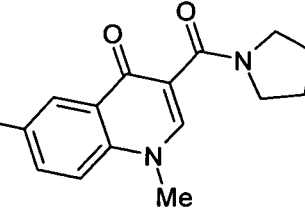
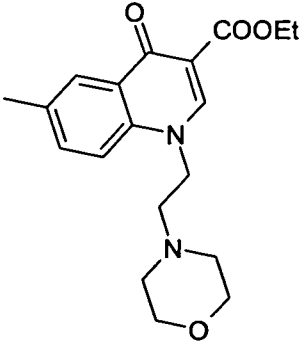
46	-OMe	Me		/	267	446
47	-OMe	Me		Na	310	392
48	-O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	Me		/	215	436
49	-OMe	Me		Na	/	418
50	-OMe	苯基		Na	321	496
51	-OMe	Me		/	220	365
52	-OMe	Me		Na	283	422
53	-OMe	Me		/	266	423

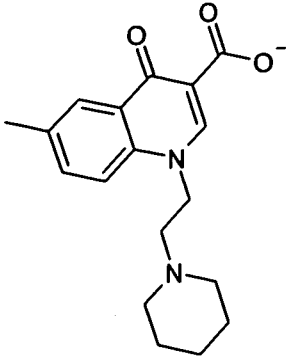
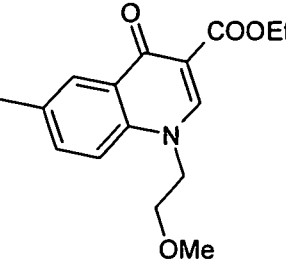
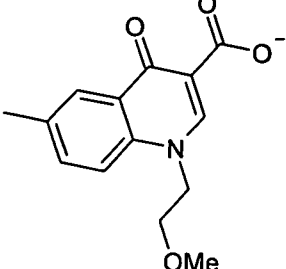
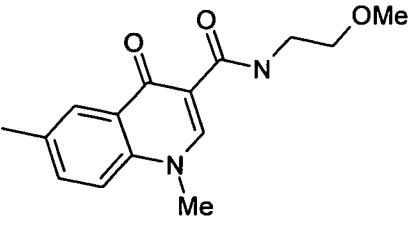
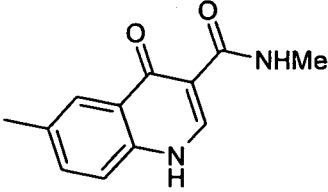
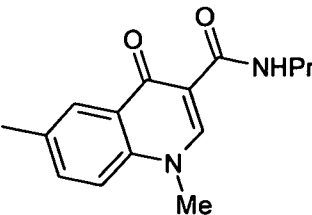
54	-OMe	Me		/	268	449
55	-OMe	Me		/	226	479
56	-OMe	Me		/	262	419
57	-OMe	苯基		/	236	525
58	-OMe	苯基	 (對掌性)	/	249	484
59	-OMe	Me		/	249	436
60	-OMe	苯基		/	/	512
61	-OMe	Me		/	101	459

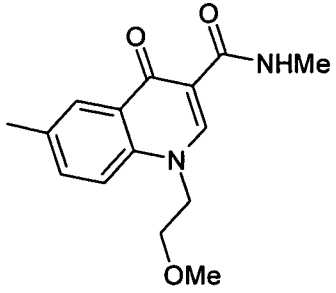
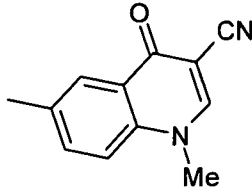
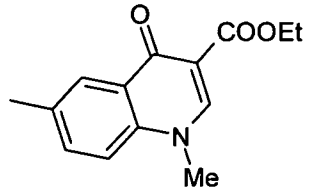
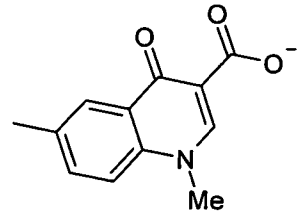
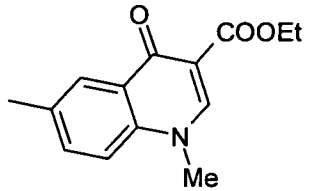
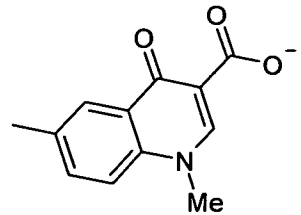
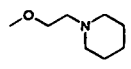
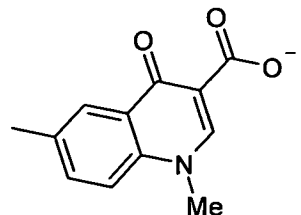
62	-OMe	Me		Na	258	391
63	-OMe	Me		/	150	450
64	-OMe	苯基		/	265	511
65	-OMe	苯基	 (對掌性)	/	225	511
66	-OMe	苯基		/	307	511
67	-OMe	苯基		/	324	539
68	-OMe	Me		/	276	449
69	-OMe	Me		/	290	461

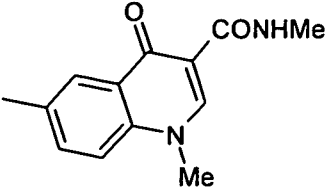
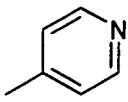
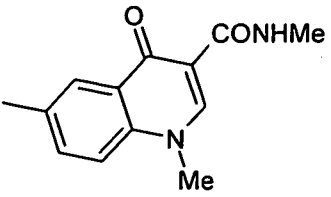
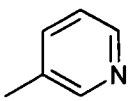
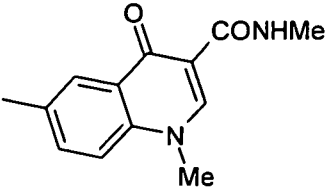
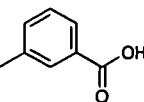
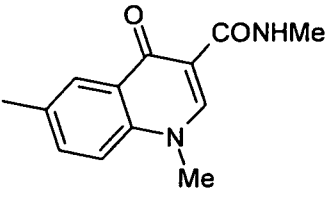
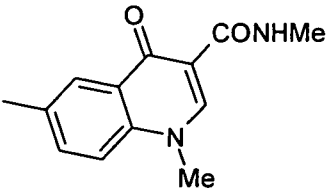
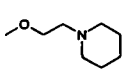
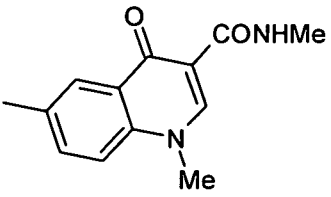
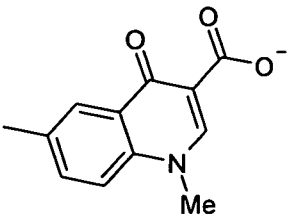
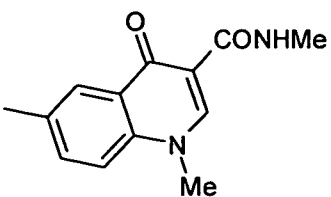
70	-OMe	Me		/	/	433
71	-OMe	Me		/	257	419
72	-OMe	Me		Na	254	405
73	-OMe	Me		Na	/	391
74	-OMe	Me		/	268	432
75	-OMe	Me		/	258	418
76	-OMe	Me		/	313	404
77	-OMe	Me		/	91	461

78	-OMe	Me		Na	267	433
79		Me		HCl	264	519
80		Me		Na	246	590
81		Me		Na	267	562
82	OMe	Me		/	271	405
83	OMe	Me		Na	270	377
84	OMe	Me		/	/	333
85	OMe	Me		/	325	358

86	OMe	Me		/	224	432
87	OMe	Me		Na	336	401
88	OMe	Me		/	298	418
89	OMe	Me		/	294	404
90	OMe	Me		/	207	444
91	OMe	Me		/	144	518

92	OMe	Me		/	216	488
93	OMe	Me		/	163	463
94	OMe	Me		Na	289	435
95	OMe	Me		/	208	448
96	OMe	Me		/	324	390
97	OMe	Me		/	220	432

98	OMe	Me		/	239	448
99	OMe	Me		/	304	372
100	OMe	Ph		/	/	481
101	OMe	Ph		Na	240	453
102	H	Me		/	232	389
103	-O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	Me		Na	/	435
104		Me		/	163	488

105	H	Me		/	328	374
106		Me		HCl	228	451
107		Me		HCl	324	451
108		Me		Na	311	494
109	O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	Me		/	/	448
110		Me		HCl	/	501
111	Ph	Me		Na		521
112	Ph	Me		/		450

本發明化合物為用於測定其FGF抑制作用的藥理學檢定

之標的。

實例 16：FGF-2誘導的HUVEC細胞活體外血管生成

為了證明本發明之FGF-R拮抗劑抑制FGF所誘導血管生成的能力，使用以FGF-2或b-FGF刺激之HUVEC型人類內皮細胞進行活體外血管生成實驗。

為了進行此實驗，使由基質膠(matrigel)(低生長因子基質膠，Becton Dickinson 356230)及膠原蛋白(I型大鼠尾膠原蛋白，Becton Dickinson 354236)構成之基質，以160 μ l之比率沈積於各腔室培養載玻片孔(Biocoat Cellware collagen，第I型，8孔培養載玻片：Becton Dickinson 354630)或依每孔60 μ l沈積於96孔板(Biocoat collagen I cellware, Becton Dickinson 354407)中。藉由混合1/3基質膠、1 mg/ml最終濃度之膠原蛋白、NaOH(0.1 N)(0.026倍膠原蛋白之體積，以 μ l為單位)及1 \times PBS來製備基質，接著以水調整體積。使凝膠在37 $^{\circ}$ C下保持1小時，從而使其聚合。接著，將人類靜脈內皮細胞(HUVEC參考號：C-12200 - Promocell)以 15×10^3 或 6×10^3 個細胞/孔接種於400或120 μ l(分別針對8孔或96孔板)EBM培養基(Clonetics C3121)+2% FBS+10 μ g/ml hEGF中。在37 $^{\circ}$ C下，在5% CO₂存在下，將其以1或3 ng/ml FGF-2(R&D systems, 133-FB-025; Invitrogen, PHG0026)刺激24小時。在24小時後，使用電腦輔助影像分析系統(Imagenia Biocom, Courtaboeuf, France)量測所形成之微管網狀物長度，且測定各孔中之擬管(pseudotubule)總長度。計算在各條件下之微毛細管網狀物

之平均總長度(μm)，對應於6次重複之平均值。

以FGF2刺激可誘導新小管形成。只要其能夠在小於或等於300 nM之劑量下部分抑制此血管生成，即認為FGF-R拮抗劑在此測試中具有活性。

篩選FGF-R拮抗劑之實例

在此實驗中，針對由FGF-2誘導之HUVEC人類細胞的血管生成評估3 nM及30 nM之分子。斷定第87號、第88號、第89號及第90號拮抗劑化合物具有活性，因為其在小於或等於300 nM之劑量下展現大於或等於20%的擬管形成之抑制活性。

表 1：以 FGF-2 刺激之 HUVEC 細胞的活體外血管生成及 FGF-R 拮抗劑之作用(血管生成抑制，以控制百分比表示)

化合物編號	血管生成之抑制百分比(%)	
	3 nM	30 nM
87	41	33
88	39	33
89	39	46
90	26	46
96	123	129
105	25	105

實例 17：HUVEC 細胞的 FGF-2 誘導之活體外增殖

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

為此，在37°C下，在5% CO₂存在下，將HUVEC人類靜脈內皮細胞(promocell, C-12200)以每孔5000個細胞之速率

接種於 96 孔板 (Biocoat collagen I cellware, Becton Dickinson 354650) 中的補充有 0.5% 或 1% FCS、2 mM 麩醯胺酸、1× 丙酮酸鈉 (Invitrogen, 11360-039) 及 1× NEAA (Invitrogen, 11140-035) 之 100 µl RPMI 1640 去除型培養基 (Invitrogen, 31872-025) 中隔夜。第二天早晨，吸去培養基且換為 50 µl 含有 2× 濃度之拮抗劑之去除型培養基，以 0.2 ng/ml (亦即 2×) 向其中添加 50 µl FGF-2 (R&D systems, 133-FB-025; Invitrogen, PHG0026)。在 48 小時或 72 小時後，添加 100 µl Cell Titer-GLO™ 發光細胞活力檢定物 (Promega, G7571) 持續 10 分鐘，以藉助於光度計量測細胞中存在之 ATP 的量，且此與對應於細胞增殖之每孔的細胞數有關。

認為本發明之拮抗劑具有活性，只要其能夠在小於或等於 300 nM 之劑量下抑制 HUVEC 細胞的 FGF-2 誘導之增殖。

由 FGF-2 誘導且由 FGF-R 拮抗劑抑制的 HUVEC 細胞增殖之實例

第 66 號及第 69 號化合物抑制 FGF-2 誘導之細胞增殖，因為在其存在下，在小於或等於 300 nM 之劑量下觀測到增殖之降低超過或等於 20%。

表 2：以 FGF-2 刺激之 HUVEC 細胞的細胞增殖及 FGF-R 拮抗劑之作用 (增殖抑制，以控制百分比表示)

化合物編號	血管生成之抑制百分比(%)	
	30 nM	300 nM
69	26	49
66	17	45
96	123	129
105	14	123

更一般而言，所有本發明化合物在300 nM之劑量下在FGF-2誘導之HUVEC細胞活體外血管生成或FGF-2誘導之HUVEC細胞活體外增殖中具有活性。

實例 18：小鼠之發炎性血管生成模型

慢性發炎性疾病(諸如類風濕性關節炎)之發展需要血管生成。新血管形成不僅允許灌注病理組織，而且允許輸送負責形成慢性疾病之細胞激素。

該模型由Colville-Nash等人於1995年描述且可研究能夠調節發炎性情形中血管生成之出現的藥理學試劑。使用體重約25 g之OF1雌性小鼠(Charles River Laboratories)形成模型，且每組12隻。使用戊巴比妥鈉(60 mg/kg; Sanofi Nutrition Santé Animale)腹膜內麻醉動物。藉由皮下注射3 ml空氣在小鼠背部形成氣袋。動物在蘇醒後一般藉由管飼法接收處理，且在袋中接收0.5 ml具有0.1%巴豆油(Sigma)之弗氏佐劑(Freund's adjuvant)(Sigma)注射。7天後，再次麻醉小鼠且置於40°C之熱板上。向尾靜脈中注射1 ml胭脂紅(Aldrich Chemicals, 10%明膠中之5%)。接著將動物置於4°C下持續2-3小時。接著獲取其皮膚且在烘箱中在56°C下乾燥24小時。稱量乾燥組織且置於1.8 ml消化溶液(2 mM二硫蘇糖醇、20 mM Na₂HPO₄、1 mM EDTA、12 U/ml木瓜酶)中持續24小時。接著將染料溶解於0.2 ml 5 M NaOH中。在環境溫度下，使皮膚在2000 rpm下離心10分鐘。上清液經0.2 μm乙酸纖維素膜過濾。在分光光度計中在492 nm下針對胭脂紅校正範圍讀取濾液。研究兩個參

數：肉芽腫之乾重及組織消化後的染料量。結果表示為平均值(\pm sem)。各組之間的差異以ANOVA測試，隨後進行杜奈特測試(Dunnett's test)，其中參考組為「溶劑對照」組。

使用甲基纖維素/吐溫(tween)(0.6% v/v)作為媒劑或使用允許溶解活性成分之任何其他媒劑評估1至50 mg/kg的FGF-R拮抗劑。藉由管飼法每日經口投與(每天1或2次)分子。認為本發明拮抗劑具有活性，只要其能夠顯著降低血管生成參數，亦即減少所測試動物皮膚中胭脂紅染料之量。

在小鼠之發炎性血管生成模型中評估FGF-R拮抗劑的實例。在一週每日處理後，10或30 mg/kg之第76號及第35號化合物(實例1)顯著降低所量測之兩個參數：對應於模型之發炎部分的肉芽腫重量(皮膚乾重)，及對應於血管生成之染料含量。

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

發炎性血管生成之模型	發炎參數(肉芽腫質量)之抑制百分比	血管生成參數(染料含量)之抑制百分比
第76號化合物；10 mg/kg	19	23
第62號化合物(實例11)；10 mg/kg	38	43
第35號化合物(實例1)；30 mg/kg	36	36
第1號化合物；30 mg/kg	24	44
第11號化合物；10 mg/kg	23	14
第20號化合物；30 mg/kg	28	25

第15號化合物(實例8)；30 mg/kg	21	21
第69號化合物；30 mg/kg	35	11
第76號化合物；10 mg/kg	19	23

實例 19：小鼠之4T1正位乳癌模型

為了評估FGF-R拮抗劑於鼠類腫瘤模型中的作用，將4T1小鼠乳癌細胞注射至乳腺中。在浸潤腫瘤微環境之細胞後，細胞增殖直至形成腫瘤。

在含有10% FCS及1%麩醯胺酸且補充有1 mg/ml遺傳微量元素之RPMI 1640培養基中培養4T1細胞。在注射至小鼠體內當天，將4T1細胞濃度調整至PBS中達 2×10^6 個細胞/ml，以在50 μ l中注射 1×10^5 個細胞。

藉由以10 ml/kg之比例腹膜內注射5% Rompun(賽拉嗪(xylazine))、10% Imalgene(氯胺酮(ketamine))及85% NaCl之混合物來麻醉小鼠(Balb/c，雌性，Charles River，約8+/- 2週大)。注射區(右上乳頭)以黑克美汀(hexomedine)消毒。使細胞渦旋後，將50 μ l移至注射器中且以26G針注射至乳頭中。注射當天對應於D1。各組小鼠有15隻小鼠(10隻小鼠將進行ELISA檢定且5隻小鼠進行組織學檢定)。在甲基纖維素/吐溫(0.6% v/v)或能夠溶解活性成分之任何其他媒劑中評估1至50 mg/kg的FGF-R拮抗劑。藉由管飼法每日經口投與分子(每天1或2次)，此在D5至D21進行，D21為取樣前一天。自D5開始，儘快使用測徑規(滑動測徑規)量測腫瘤，每兩天一次，或甚至在實驗結束時每天一次。此在第二天進行：量測最長長度(L)及中心垂線(I)(mm)。接著藉助於確定橢球體積之數學公式定義體積

(mm^3) : $(I^2 \times L) \times 0.52$ 。在取樣當天，一般在D22，在量測腫瘤體積後藉助於過量戊巴比妥鈉處死小鼠。接著清理腫瘤，拍取照片及稱重。亦移取肺臟，且在保寧(boin)染色後計數轉移。

認為本發明拮抗劑具有活性，只要其允許顯著減小腫瘤體積及/或任何肺臟轉移數。

小鼠中4T1乳癌之實例

在小鼠之4T1乳癌模型中在1至50 mg/kg下評估認為在發炎性血管生成模型中具有活性之化合物且顯示腫瘤體積減小達到37%且肺臟轉移數減少達到38%。

因此，本發明之式(I)化合物看似由於其FGF拮抗劑作用而活體外及活體內減輕血管生成、腫瘤生長及癌轉移。

一般而言，FGF及其受體藉助於自分泌、旁分泌或鄰分泌在存在刺激癌細胞生長的調節異常之現象中起重要作用。此外，FGF及其受體影響對腫瘤生長及癌轉移現象起主要作用的腫瘤血管生成。

血管生成為新毛細血管自先前存在之血管產生或藉由遷移及分化骨髓細胞而產生的過程。因此，在腫瘤新血管形成過程中觀測到不受控的內皮細胞增殖及血管母細胞自骨髓移動。已在活體外及活體內顯示數種生長因子刺激內皮細胞增殖，且詳言之為FGF-1或a-FGF及FGF-2或b-FGF。此兩個因子在活體內誘導培養及新血管形成中之內皮細胞的增殖、遷移及蛋白酶產生。a-FGF及b-FGF藉助於兩類受體與內皮細胞相互作用，即位於細胞表面及胞外基質中之

高親和力受體酪胺酸激酶(FGF-R)及低親和力硫酸肝素蛋白聚糖型(HSPG)受體。儘管已廣泛描述此兩個因子對內皮細胞的旁分泌作用，但此等FGF亦可經由自分泌過程干涉細胞。因此，FGF及其受體代表旨在抑制血管生成過程之療法的極其相關之目標(Keshet E, Ben-Sasson SA., *J. Clin. Invest.*, (1999), 第501卷, 第104-1497頁; Presta M, Rusnati M, Dell'Era P, Tanghetti E, Urbinati C, Giuliani R 等人, *New York: Plenum Publishers*, (2000), 第7-34頁, Billottet C, Janji B, Thiery J.P., Jouanneau J, *Oncogene*, (2002)第21卷, 第8128-8139頁)。

此外，旨在測定多種類型之腫瘤細胞的FGF及其受體(FGF-R)之表現的系統研究證明對此兩種因子之細胞反應在所研究之大多數人類腫瘤細胞株中起作用。此等結果證實FGF受體拮抗劑亦可抑制腫瘤細胞增殖的假設(Chandler LA, Sosnowski BA, Greenlees L, Aukerman SL, Baird A, Pierce GF., *Int. J. Cancer*, (1999), 第58卷, 第81-451頁)。

FGF在前列腺細胞之生長及維持中起重要作用。在動物模型及人類中，已顯示對此等因子之細胞反應受損在前列腺癌進展中起基本作用。特定言之，在此等病理學病況中，記錄由腫瘤中存在之纖維母細胞、基質細胞、殘餘基底細胞及內皮細胞引起的a-FGF、b-FGF、FGF-6、FGF-8等產生之增加及腫瘤細胞的FGF受體及配位體表現之增加。因此，發生前列腺癌細胞之旁分泌刺激，且此過程看似為此病理學病況之主要組分。具有FGF受體拮抗活性之

化合物(諸如本發明化合物)可代表此等病理學病況之可選療法(Giri D, Ropiquet F., *Clin.Cancer Res.*, (1999), 第71卷, 第5-1063頁; Doll JA, Reiher FK, Crawford SE, Pins MR, Campbell SC, Bouck NP., *Prostate*, (2001), 第305卷, 第49-293頁)(Sahadevan等人, 2007)(Kwabi-Addo等人, 2004)。

數項研究顯示人類乳房腫瘤細胞株(尤其為MCF7)及腫瘤活檢組織中存在FGF及其受體FGF-R。此等因子看似在此病理學病況中負責極具侵略性的表型之出現且誘導強癌轉移。因此, 具有FGF-R受體拮抗活性之化合物(諸如式I化合物)可代表此等病理學病況之可選療法(Vercoutter-Edouart A-S, Czeszak X, Crépin M, Lemoine J, Boilly B, Le Bourhis X等人, *Exp.Cell Res.*, (2001), 第262卷, 第59-68頁)(Schwertfeger, 2009)。

癌性黑色素瘤為誘發高頻率轉移且對多種化學療法治療極具抗性之腫瘤。血管生成過程在癌性黑色素瘤進展中起主要作用。此外, 已顯示出現轉移之概率隨著原發腫瘤之血管形成增加而有極大增加。黑色素瘤細胞產生及分泌多種血管生成因子, 包括a-FGF及b-FGF。此外, 已顯示藉助於可溶性FGF-R1受體抑制此兩種因子之細胞作用會在活體外阻斷黑色素瘤細胞增殖及存活且在活體內阻斷腫瘤進展。因此, 具有FGF受體拮抗活性之化合物(諸如本發明化合物)可代表此等病理學病況之可選療法(Rofstad EK, Halsor EF., *Cancer Res.*, (2000); Yayon A, Ma Y-S, Safran

M, Klagsbrun M, Halaban R., *Oncogene*, (1997), 第14卷, 第2999-3009頁)。

神經膠質瘤細胞在活體外及活體內產生 a-FGF 及 b-FGF, 且在其表面具有多個 FGF 受體。因此, 此表明此兩種因子藉助於自分泌及旁分泌作用在此種腫瘤類型之進展中起關鍵作用。此外, 與多數實體腫瘤一樣, 神經膠質瘤及其誘發轉移之能力之進展高度依賴於原發腫瘤之血管生成過程。亦已顯示 FGF-R1 受體反義阻斷人類星形細胞瘤增殖。此外, 描述了萘磺酸酯衍生物活體外抑制 a-FGF 及 b-FGF 的細胞作用及活體內抑制此等生長因子誘導的血管生成。腦內注射此等化合物誘導細胞凋亡之極顯著的增加及血管生成的顯著減少, 此由大鼠之神經膠質瘤明顯消退所反映。因此, 具有 a-FGF 拮抗及 / 或 b-FGF 拮抗及 / 或 FGF 受體拮抗活性之化合物 (諸如本發明化合物) 可代表此等病理學病況之可選療法 (Yamada SM, Yamaguchi F, Brown R, Berger MS, Morrison RS, *Glia*, (1999), 第76卷, 第28-66頁; Auguste P, Gürsel DB, Lemièrre S, Reimers D, Cuevas P, Carceller F 等人, *Cancer Res.*, (2001), 第26卷, 第61-1717頁) (Loilome 等人, 2008)。

亦描述肝癌或肝細胞癌 (HCC) 之活性血管生成。在活體內, HCC 之腫瘤進展需要大量供應氧及養分。肝癌為通常由血管生成之腫瘤, 因為關於動脈血管形成觀測到劇烈變化, 且此導致獲得侵襲性及轉移性可能 (Tanaka 等人, 2006)。FGF 主動參與 HCC 內之腫瘤血管生成發展, 且常常

伴隨發炎過程。其在慢性肝炎及肝硬化情形中亦有過表現 (Uematsu等人, 2005), 且血清FGF含量已與HCC之臨床病理學進展相關聯。此外, FGF-R4受體以及FGF-R1已被描述為主動參與HCC腫瘤發生 (Huang等人, 2006)(Nicholes等人, 2002)。本發明之拮抗劑因此可為肝細胞癌或肝癌之可選療法。

在NSCLC(非小細胞肺癌)型肺癌中, 最近研究顯示b-FGF、FGF-9、FGF-R1及FGF-R2通常共表現於NSCLC癌細胞株中, 且尤其表現於對抗EGFR治療(諸如吉非替尼(gefitinib))具有抗性之彼等細胞株中。此等表現與NSCLC型及主要對以吉非替尼治療不敏感之類型之腫瘤的經由自分泌細胞信號傳導增殖及固著非依賴性生長的能力有關 (Marek等人, 2008)。此外, 已表明b-FGF在藉由化學療法、藉由誘導抗細胞凋亡蛋白BCL-2、BCL-X、XIAP或BIRC3過表現進行治療的期間在NSCLC細胞的存活中起重要作用 (Pardo等人, 2002, 2003及2006)。因此, 單獨或與EGF受體抑制劑或化學療法組合之FGF受體拮抗劑(諸如本發明之彼等拮抗劑)可代表NSCLC型肺癌之可選療法。

在約10%胃癌中, 觀測到此FGF-R2基因擴增。此擴增與擴散型癌症之不良生命預後有關。腫瘤細胞之增殖在藉由FGF-7旁分泌活化中可為配位體無關或依賴的 (Turner等人, 2010)。本發明之拮抗劑因此可為胃癌之可選療法。

最近, 已記錄促血管生成劑於白血病及淋巴瘤中之潛在作用。實際上, 一般而言, 已報導此等病理學病況中之細

胞純系可由免疫系統自然破壞或轉換成促進其存活且接著促進其增殖之血管生成表型。此表型變化由血管生成因子(尤其為巨噬細胞)過表現及/或此等因子自胞外基質移動所誘導(Thomas DA, Giles FJ, Cortes J, Albitar M, Kantarjian HM., *Acta Haematol*, (2001), 第207卷, 第106-190頁)。在血管生成因子中, 已在許多淋巴母細胞及造血性腫瘤細胞株中偵測到b-FGF。FGF受體亦存在於多數此等細胞株中, 表明誘導此等細胞增殖之a-FGF及b-FGF的可能的自分泌細胞作用。此外, 已報導經由旁分泌作用發生之骨髓血管生成與一些此等病理學病況發展有關。

更特定言之, 已顯示在CLL(慢性淋巴細胞性白血病)細胞中, b-FGF誘導抗細胞凋亡蛋白(Bcl2)表現增加, 導致此等細胞之存活增加, 且因此顯著參與其癌變。此外, 此等細胞中量測之b-FGF含量與該疾病的臨床進度之階段及對此病理學病況中施加之化學療法(氟達拉賓(fludarabine))的抗性極其相關。因此, 單獨或與氟達拉賓或在此病理學病況中具有活性之其他產品組合的具有FGF受體拮抗活性之化合物(諸如本發明化合物)可代表可選療法(Thomas DA, Giles FJ, Cortes J, Albitar M, Kantarjian HM., *Acta Haematol*, (2001), 第207卷, 第106-190頁; Gabrilove JL, *Oncologist*, (2001), 第6卷, 第4-7頁)。

此外, 在許多最近研究中已顯示FGF及FGF-R主動參與腫瘤及/或內皮細胞對藉由化學療法、放射線療法或抗VEGF治療來治療的抗性。此等抗性使用多種細胞機制,

諸如在對小紅莓(doxorubicin)具有抗性之乳癌的情形中藉由FGF-R4正調節Bcl-x1蛋白(Roidl等人, 2009), 或在膀胱腫瘤對順鉑(cisplatin)具有抗性之情形中藉由FGF-2產生(Miyake等人, 1998), 在急性骨髓白血病細胞對阿糖胞苷(cytarabin)具有抗性之情形中藉由FGF2/FGF-R1偶合活化Pi3K/AKT路徑(Karajannis等人, 2006), 藉由針對對抗刺激素治療具有抗性之特定乳房腫瘤藉由FGF-1刺激RAS/MAP-K、PI3-K及mTOR路徑(Manuvakhova等人, 2006), 進行保護以免細胞凋亡。FGF/FGF-R偶合亦涉及於在胰腺癌(Casanovas等人, 2005)或神經膠母細胞瘤(Batchelor等人, 2007)或放射線療法抗性現象(Gu等人, 2004; Moyal等人, 2009)情形中對抗VEGF治療之抗性中。因此, 本發明化合物可與現有療法組合以限制抵抗現象的出現。

此外, 腫瘤侵入為惡性疾病的標誌之一, 其由腫瘤細胞自初始贅生性位點移位至周圍宿主組織, 使腫瘤滲透至血管內皮以循環及形成遠離原發腫瘤之新陳代謝位點組成。日益增多之最近文章表明腫瘤周邊的組織架構改變看似造成上皮-間葉細胞過渡(EMT)過程。EMT為上皮細胞調節其表型且經由破壞細胞間黏附及增加細胞運動性獲得間葉細胞特性之細胞過程, 因此藉由賦予癌症侵襲性及新陳代謝表型而在腫瘤進展中起基本作用。生長因子(諸如FGF)藉助於其對細胞遷移及侵入的刺激活性, 而且關於FGF受體, 藉助於其與鈣黏素相互作用之能力參與此細胞過程,

因此促進腫瘤細胞遷移(Cowin等人, 2005)。本文所述之FGF-R拮抗劑可用於預防大量癌症中之此等新陳代謝階段。

CML(慢性骨髓單核細胞性白血病)中骨髓血管生成過程與「髓外疾病」之間存在關聯。多種研究證明抑制血管生成(尤其藉助於具有FGF受體拮抗活性之化合物)可代表此病理學病況之可選療法。

血管平滑肌細胞之增殖及遷移造成動脈內膜肥大, 且因此此在血管成形術及內膜剝脫術後在動脈粥樣硬化及再狹窄中起主要作用。

活體內研究顯示在頸動脈「球囊損傷」之病變後局部產生a-FGF及b-FGF。在此同一模型中, 抗FGF2中和抗體抑制血管平滑肌細胞增殖, 且因此減輕內膜肥大。

由連接於諸如皂草素(saporin)之分子的FGF2組成之嵌合蛋白活體外抑制血管平滑肌細胞增殖且活體內抑制內膜肥大(Epstein CE, Siegall CB, Biro S, Fu YM, FitzGerald D., *Circulation*, (1991), 第87卷, 第84-778頁; Waltenberger J., *Circulation*, (1997), 第96-4083頁)。

因此, 單獨或與作為此等病理學病況中涉及之其他生長因子(諸如PDGF)的拮抗劑之化合物組合之FGF受體拮抗劑(諸如本發明化合物)代表治療與血管平滑肌細胞增殖有關之病理學病況的可選療法, 該等病況諸如有動脈粥樣硬化、血管成形術後再狹窄或在植入血管內彌補物(支架)後或在主動脈冠狀動脈繞道期間的再狹窄。

心肥大回應於壓力或體積超載誘導之室壁應力而出現。此超載可為眾多病理生理學狀態之結果，諸如高血壓、AC(主動脈縮窄)、心肌梗塞及多種血管病症。此病理學病況之結果為形態學、分子及功能性改變，諸如心臟肌細胞肥大、基質蛋白積累及胚胎基因再表現。b-FGF牽涉於此病理學病況中。特定言之，向新生大鼠心肌細胞培養物中添加b-FGF會改變對應於收縮性蛋白質之基因概況，產生胚胎型基因概況。以補充方式，成年大鼠肌細胞顯示在b-FGF作用下有肥厚性反應，此反應經抗b-FGF中和抗體阻斷。在b-FGF敲除轉殖基因小鼠中活體內進行之實驗顯示b-FGF為此病理學病況中刺激心臟肌細胞肥大之主要因子(Schultz JeJ, Witt SA, Nieman ML, Reiser PJ, Engle SJ, Zhou M等人, *J.Clin.Invest.*, (1999), 第19卷, 第104-709頁)。因此，具有FGF受體拮抗劑活性之化合物(諸如本發明化合物)代表治療心臟衰竭及與心臟組織退化有關的任何其他病理學病況之可選療法。此治療可單獨或與常見治療(β -阻斷劑、利尿劑、血管收縮拮抗劑、抗心律失常藥、抗鈣劑、抗血栓劑等)組合進行。

由糖尿病引起之血管病症特徵在於血管反應性及血流障礙、滲透性過高、增殖反應惡化及基質蛋白質沈積增加。更特定言之，a-FGF及b-FGF存在於患有糖尿病性視網膜病變之患者的前視黃醇膜、底層毛細管之膜及罹患增殖性視網膜病變之患者的玻璃狀液中。在糖尿病相關血管病症中會產生能夠結合a-FGF及b-FGF之可溶性FGF受體(Tilton

RG, Dixon RAF, Brock TA., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, (1997), 第84卷, 第6-1671頁)。因此, 具有FGF受體拮抗活性之化合物(諸如式I化合物)代表可選療法, 其可單獨使用或與作為涉及此等病理學病況中其他生長因子(諸如VEGF)之拮抗劑的化合物組合使用。

纖維化為在組織損壞後異常形成瘢痕組織, 且導致受影響器官的慢性及進行性障礙, 此可導致受影響器官之嚴重功能障礙。此可在所有組織中出現, 但主要發生於暴露到化學或生物攻擊的器官中, 諸如肺、皮膚、腎臟、消化道、肝臟等。FGF藉由促進纖維母細胞產生及累積胞外基質、該等纖維母細胞增殖且浸潤至許多器官(諸如腎臟或肺)中來參與此細胞過程(Khalil等人, 2005)(Strutz等人, 2003)。此等FGF之活性的拮抗劑(諸如本發明之分子)可單獨或組合用於治療纖維化。

類風濕性關節炎(RA)為未知病原學之慢性疾病。儘管影響許多器官, 但最嚴重之RA形式為關節中導致破壞的進行性滑液發炎。血管生成似乎顯著影響此病理學病況之進展。因此, 已在罹患RA之患者的滑液組織及關節液中偵測到a-FGF及b-FGF, 表示此生長因子涉及此病理學病況之起始及/或進展中。在大鼠之AIA模型(佐劑誘導之關節炎模型)中, 已顯示過度表現b-FGF會加重疾病嚴重程度, 而抗b-FGF中和抗體則阻斷RA進展(Malemud, 2007)(Yamashita A, Yonemitsu Y, Okano S, Nakagawa K, Nakashima Y, Iriya T等人, *J.Immunol.*, (2002), 第57卷,

第 168-450 頁；Manabe N, Oda H, Nakamura K, Kuga Y, Uchida S, Kawaguchi H, *Rheumatol*, (1999), 第 20 卷, 第 38-714 頁)。因此, 本發明化合物代表此病理學病況之可選療法。

新近的科學論文記錄 b-FGF 涉及神經痛。特定言之, 在脊髓損壞後, 在星形細胞中觀測到星形膠質細胞 b-FGF 產量增加 (Madiari 等人, 2003)。此 b-FGF 造成由接觸或異常疼痛引起的神經痛。使用抗 FGF2 中和抗體治療會減輕此機械異常疼痛 (Madiari 等人, 2005)。本發明拮抗劑為藉由抑制 FGF-2 對此等受體之作用而用於疼痛之可選療法。

亦已描述, 在罹患骨關節炎之患者之滑液中具有促血管生成活性之生長因子 (諸如 FGF-1 及 -2) 的含量大大增加。在此類型之病理學病況中, 在誘導新血管形成且因此誘導新血管化結構 (諸如關節軟骨或椎間盤) 之血管形成之促血管生成因子與抗血管生成因子之間的平衡中記錄到大量改變。因此, 血管生成代表骨形成 (骨贅) 中之關鍵因素, 因此造成該疾病進展。此外, 新血管之神經支配 (inervation) 亦會造成與此病理學病況有關之慢性疼痛 (Walsh DA., *Curr Opin Rheumatol*. 2004 年 9 月; 16(5):609-15)。因此, 本發明化合物代表此病理學病況之可選療法。

IBD (發炎性腸病) 包括腸的兩種慢性發炎性疾病形式: UC (潰瘍性結腸炎) 及克羅恩氏病 (Crohn's disease, CD)。IBD 特徵為免疫功能障礙, 其反映在由發炎性細胞激素不當產生所誘導形成之局部微血管系統。這種源於發炎之血

管生成會導致由血管收縮所誘發之腸缺血。已在罹患此等病理學病況之患者中量測到b-FGF之高度循環含量及局部含量 (Kanazawa S, Tsunoda T, Onuma E, Majima T, Kagiya M, Kkuchi K., *American Journal of Gastroenterology*, (2001), 第28卷, 第96-822頁; Thorn M, Raab Y, Larsson A, Gerdin B, Hallgren R., *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, (2000), 第12卷, 第35-408頁)。在發炎性血管生成模型中展現高抗血管生成活性之本發明化合物代表此等病理學病況之可選療法。

具有大量發炎性組分且已被描述大量涉及有FGF及FGF-R之另一疾病為良性前列腺增生(BPH)。BPH為與老化相關之疾病，其特徵在於尿道周圍的腺體組織及基質在尿道受阻之前的增生。在細胞層面，此病理學病況涉及基底細胞增生、基質質量增加、擴大的基質沈積或組織彈性降低 (Untergasser等人, 2005)。FGF藉由刺激前列腺基質及上皮細胞增殖參與此疾病之形成，且詳言之為FGF-7或KGF，以及FGF-2或FGF-17(Wang 2008, Boget 2001, Giri 2001)。此外，FGF與TGF- β 組合藉由改變上皮細胞/基質細胞相互作用而促進轉分化步驟(Untergasser 2005)。最終，特定受體(諸如FGF-R1)在BPH中過表現，促進誘導病理學病況且加強FGF-2之旁分泌作用(Boget 2001)。此等FGF作用之拮抗劑因此為良性前列腺增生之可選療法。

牛皮癬為由表皮角質細胞過度增殖引起的慢性皮膚疾病，而透明細胞棘皮瘤(CCA)為亦涉及角質細胞異常增殖

的良性表皮贅瘤。此兩種皮膚病具有類似組織學特徵，儘管潛在起因不同：表皮增厚、淋巴細胞及嗜中性白血球之發炎性浸潤、乳頭狀毛細血管的擴張及扭曲。在兩種情形中，KGF或FGF-7在病理學病況的形成中起主要作用(Kovacs等人，2006)(Finch等人，1997)。使用本發明拮抗劑可減緩該等皮膚疾病的發展。

FGF-R1、-R2及-R3受體涉及於生物時序及成骨過程中。導致一直活化之FGF-R表現的突變已與由骨骼畸形所反應之大量人類遺傳疾病關聯，諸如有斐弗症候群(Pfeiffer syndrome)、克魯仲氏症候群(Crouzon syndrome)、亞伯氏症候群(Apert syndrome)、傑克森-衛斯氏症候群(Jackson-Weiss syndrome)及比爾-斯蒂芬生皮膚旋紋症候群(Bear-Stevenson cutis gyrate syndrome)。一些此等突變更尤其影響FGF-R3受體，尤其導致軟骨發育不全(ACH)、軟骨過度增殖(HCH)及TD(致死性畸胎)；ACH為侏儒症的最常見形式。出於生物化學觀點，經由受體在無配位體存在下二聚而進行此等受體之持續活化(Chen L., Adar R., Yang X., Monson E.O., Li C., Hauschka P.V., Yagon A.及Deng C.X., (1999), *The Journ. Of Clin. Invest.*, 第104卷，第11號，第1517-1525頁)。因此，展現FGF拮抗活性或FGF受體拮抗活性且抑制FGF-R依賴性胞內信號傳導之本發明化合物代表此等病理學病況之可選療法。

亦已知脂肪組織為成人體內可發育或退化的稀有組織之一。此組織經高度血管化且微血管的極緻密網狀物圍繞各

脂肪細胞。此等觀測結果已使得可測試抗血管生成劑對成人體內脂肪組織發育之作用。因此，在ob/ob小鼠之藥理學模型中，血管生成的抑制看似由小鼠顯著體重損失所反映(Rupnick MA等人，(2002), *PNAS*，第99卷，第16號，第10730-10735頁)。此外，FGF看似為人類脂肪生成的關鍵調節子(Hutley等人，2004)。因此，具有強大抗血管生成活性之FGF受體拮抗化合物可代表肥胖相關病理學病況之可選療法。

由於具有低毒性及藥理學及生物學特性，本發明化合物可用於治療及預防具有高度血管形成之任何癌症，諸如肺癌、乳癌、前列腺癌、食道癌、胰臟癌、肝癌、結腸癌或腎癌；或誘導轉移之癌症，諸如結腸癌、乳癌、肝癌或胃癌；或黑色素瘤；或以自分泌方式對a-FGF或b-FGF敏感的疾病，或用於神經膠質瘤型病理學病況中(淋巴瘤及白血病)，或最終用於療法抗性現象中。單獨或與化學療法、放射線療法或任何其他適合治療組合的此等化合物代表可選療法。本發明化合物亦可用於治療及預防心血管疾病，諸如動脈粥樣硬化或血管成形術後再狹窄；治療與在植入血管內支架及/或主動脈冠狀動脈繞道或其他血管移植後出現之併發症有關的疾病，及心肥大或糖尿病血管併發症，諸如糖尿病性視網膜病變。本發明化合物亦可用於治療及預防慢性發炎性疾病，諸如類風濕性關節炎、IBD或良性前列腺增生。最終，本發明化合物可用於治療及預防軟骨發育不全(ACH)、軟骨發育過低症(HCH)及TD(致死性

畸胎)，亦可用於治療肥胖症。

本發明產品亦可用於治療及預防黃斑變性，尤其為年齡相關之黃斑變性(或ARMD)。成人視力損失之主要特徵為新血管形成及隨後之出血，其引起眼睛的顯著功能性障礙且由早盲所反映。最近，眼睛新血管形成現象中涉及之機制的研究已能夠證明此等病理學病況中涉及促血管生成因子。藉由使用雷射誘導之脈絡膜新血管生成模型，已能夠確認本發明產品亦可調節脈絡膜之新血管形成。

此外，本發明產品可用於治療或預防尤其由抗癌化學療法引起的血小板減少症。實際上，已證明本發明產品可改善化學療法期間的循環血小板含量。

最終，本發明產品可用於治療及預防皮膚疾病，諸如牛皮癬或透明細胞棘皮瘤，用於對抗肝、腎或肺纖維化之進展、以及用於治療神經痛。

根據另一態樣，本發明之標的為包含式(I)化合物或其與醫藥學上可接受之酸或鹼的加成鹽、或式(I)化合物之水合物或溶劑合物的藥物。

根據另一態樣，本發明係關於包含本發明之式(I)化合物作為活性成分的醫藥組合物。此等醫藥組合物含有有效劑量之至少一種本發明化合物，或該化合物之醫藥學上可接受之鹽或水合物或溶劑合物，以及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。根據所要醫藥形式及投與方法，該等賦形劑係選自熟習此項技術者已知的一般賦形劑。

在用於經口、舌下、皮下、肌肉內、靜脈內、表面、局

部、氣管內、鼻內、經皮或直腸投與之本發明醫藥組合物中，上文之式(I)活性成分、或其視情況選用之鹽、溶劑合物或水合物可以單位投與形式呈與習知醫藥賦形劑之混合物形式向動物及人類投與，以預防或治療上文所述之病症或疾病。

適合的單位投與形式包含用於經口投與之形式(諸如錠劑、軟或硬明膠膠囊、散劑、顆粒劑及口服溶液或懸浮液)、舌下、經頰、氣管內、眼內或鼻內投與形式、藉由吸入投與之形式、表面、經皮、皮下、肌肉內或靜脈內投與形式、直腸投與形式及植入物。對於局部施用而言，本發明化合物可以乳霜、凝膠、軟膏或洗劑形式使用。

本發明之醫藥組合物較佳經口投與。

舉例而言，本發明化合物之錠劑形式的單位投與形式可包含以下組分：

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

本發明亦係關於如上文定義之醫藥組合物，其用作藥物。

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

本發明之標的亦為如上文定義之式(I)化合物之用途，其用於治療及預防癌症，詳言之為具有高度血管形成之癌症，諸如肺癌、乳癌、前列腺癌、胰臟癌、結腸癌、腎癌及食道癌；誘發轉移之癌症，諸如結腸癌、肝癌及胃癌、黑色素瘤、神經膠質瘤、淋巴瘤及白血病。

本發明之式(I)化合物可單獨或與一或多種具有抗血管生成活性之化合物，或與一或多種細胞毒性化合物(化學療法)組合投與，或與放射線治療組合。因此，本發明標的亦為如上文定義之式(I)化合物之用途，其與一或多種抗癌活性成分及/或放射線療法組合。

本發明標的亦為如上文定義之式(I)化合物之用途，其用於治療及預防心血管疾病，諸如動脈粥樣硬化或血管成形術後再狹窄、與在植入血管內支架及/或主動脈冠狀動脈繞道或其他血管移植後出現之併發症有關的疾病、心肥大或糖尿病血管併發症，諸如糖尿病性視網膜病變。

本發明標的亦為如上文定義之式(I)化合物的用途，其用於治療或預防慢性發炎性疾病，諸如類風濕性關節炎或IBD。

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

本發明標的亦為如上文定義之式(I)化合物之用途，其用於治療或預防肥胖症。

本發明標的亦為如上文定義之式(I)化合物之用途，其用

於治療或預防黃斑變性，諸如年齡相關之黃斑變性 (ARMD)。

用於經口投與之本發明組合物含有 0.01 至 700 mg 的推薦劑量。可能存在較高或較低劑量適用之特定狀況；該等劑量不悖離本發明的範圍。根據一般實踐，適於各患者之劑量由醫師根據投與方法以及患者的年齡、體重及反應，以及根據疾病進展程度來確定。

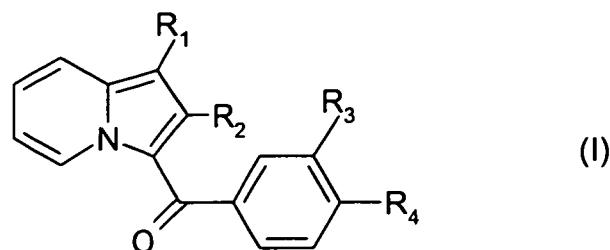
根據另一態樣，本發明亦係關於一種治療上文所述之病理學病況的方法，該方法包含向患者投與有效劑量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物。

七、申請專利範圍：

公告本

104年4月7日修正本

1. 一種式(I)化合物，



其中：

 R_1 表示

氫或鹵素原子，

烷基，視情況經 $-COOR_5$ 取代，烯基，視情況經 $-COOR_5$ 取代， $-COOR_5$ 或 $-CONR_5R_6$ 基團， $-NR_5COR_6$ 或 $-NR_5-SO_2R_6$ 基團， $-OR_5$ 、 $-O-Alk-OR_5$ 、 $-O-Alk-COOR_5$ 、 $-O-Alk-NR_5R_6$ 或 $-O-Alk-NR_7R_8$ 基團，

或

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

員雜芳基，該雜芳基視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}_5$ 、 $-\text{Alk-OR}_5$ 、 $-\text{Alk-COOR}_5$ 、 $-\text{CONR}_5\text{R}_6$ 、 $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ 、 $-\text{CO-NR}_5\text{-OR}_6$ 、 $-\text{CO-NR}_5\text{-SO}_2\text{R}_6$ 、 $-\text{NR}_5\text{R}_6$ 及 $-\text{Alk-NR}_5\text{R}_6$ 基團，或經羰基或氧原子取代，

n 為1至3範圍內之整數，

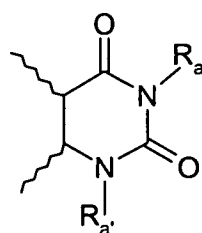
R_2 表示：

氫原子，

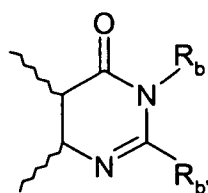
烷基，

苯基，視情況經一或多個烷基取代，

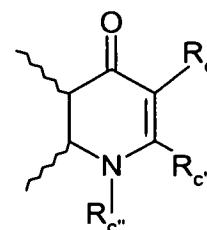
R_3 及 R_4 與其所連接之苯基核之碳原子一起形成對應於下式(A)、(B)或(C)中之一者的6員含氮雜環：



(A)



(B)



(C)

其中波形線表示 R_3 及 R_4 所連接之苯基核，且：

R_a 表示氫原子或烷基、鹵烷基、 $-\text{Alk-CF}_3$ 、 $-\text{Alk-COOR}_5$ 、 $-\text{Alk}'\text{-COOR}_5$ 、 $-\text{Alk-CONR}_5\text{R}_6$ 、 $-\text{Alk}'\text{-CONR}_5\text{R}_6$ 、 $-\text{Alk-CONR}_7\text{R}_8$ 、 $-\text{Alk-NR}_5\text{R}_6$ 、 $-\text{AlkCONR}_5\text{-OR}_6$ 、 $-\text{Alk-NR}_7\text{R}_8$ 、 $-\text{Alk-環烷基}$ 、 $-\text{Alk-O-R}_5$ 、 $-\text{Alk-S-R}_5$ 、 $-\text{Alk-CN}$ 、 $-\text{OR}_5$ 、 $-\text{OAlkCOOR}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{R}_6$ 、 $-\text{NR}_5\text{-COOR}_6$ 、 $-\text{Alk-芳基}$ 、 $-\text{Alk-O-芳基}$ 、 $-\text{Alk-O-雜芳基}$ 、 $-\text{Alk-雜芳基}$ 或雜

芳基，其中該芳基或雜芳基視情況經一或多個鹵素原子及/或烷基、環烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{R}_5$ 或 $-\text{S}-\text{R}_5$ 基團取代，

R_a 表示氫原子或直鏈、分支鏈、環狀或部分環狀烷基、或 $-\text{Alk}-\text{OR}_5$ 、 $-\text{Alk}-\text{NR}_5\text{R}_6$ 或 $-\text{Alk}-\text{NR}_7\text{R}_8$ 基團， R_a 視情況經一或多個鹵素原子取代，

R_b 表示氫原子或烷基或 $-\text{Alk}-\text{COOR}_5$ 基團，

R_b' 表示氫原子或烷基、鹵烷基、環烷基、苯基或 $-\text{Alk}-\text{COOR}_5$ 基團，

R_c 表示氫原子或烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}_5$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}_5\text{R}_6$ 、 $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}_5-\text{Alk}-\text{NR}_5\text{R}_6$ 、 $-\text{CONR}_5-\text{Alk}-\text{OR}_5$ 、 $-\text{CONR}_5\text{SO}_2\text{R}_5$ 、 $-\text{Alk}-$ 芳基或 $-\text{Alk}-$ 雜芳基，其中該芳基或雜芳基視情況經一或多個鹵素原子及/或烷基、環烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{O}-$ 烷基或 $-\text{S}-$ 烷基取代，

R_c' 表示氫原子或烷基，

R_c'' 表示氫原子或烷基、烯基、鹵烷基、環烷基、 $-\text{Alk}-\text{NR}_5\text{R}_6$ 、 $-\text{Alk}-\text{NR}_7\text{R}_8$ 、 $-\text{Alk}-\text{OR}_5$ 或 $-\text{Alk}-\text{SR}_5$ 基團，

R_5 及 R_6 可相同或不同且表示氫原子、鹵烷基或烷基、環烷基或甲磺醯基，

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

Alk 表示直鏈或分支鏈伸烷基鏈，且

Alk' 表示直鏈、分支鏈、環狀或部分環狀伸烷基鏈，

視情況呈其醫藥學上可接受之鹽形式。

2. 如請求項1之式(I)化合物，其中 R_1 表示 $-OR_5$ 、 $-O-Alk-OR_5$ 、 $-COOR_5$ 或 $-O-Alk-COOR_5$ 基團或視情況經一或多個烷基或 $-COOR_5$ 基團取代之苯基，其中 R_5 表示氫原子或含有1至4個碳原子之烷基，且Alk表示含有1或2個碳原子之伸烷基鏈、或雜芳基。
3. 如請求項1或2之式(I)化合物，其中 R_1 表示 $-OR_5$ 、 $-O-Alk-OR_5$ 或 $-O-Alk-COOR_5$ 基團或視情況經一或多個烷基或 $-COOR_5$ 基團取代之苯基，其中 R_5 表示氫原子或甲基，且Alk表示含有1或2個碳原子之伸烷基鏈、或雜芳基。
4. 如請求項1或2之式(I)化合物，其中 R_2 表示含有1至4個碳原子之烷基或苯基。
5. 如請求項1或2之式(I)化合物，其中 R_3 及 R_4 與其所連接之苯基核之碳原子一起形成對應於如請求項1所定義之式(A)、(B)或(C)中之一者的6員含氮雜環，且其中：

R_a 表示氫原子或烷基或鹵烷基、 $-OR_5$ 、 $-Alk-OR_5$ 、 $-Alk'-COOR_5$ 、 $-NR_5R_6$ 、 $-Alk-NR_7R_8$ 、 $-Alk-CN$ 、 $-NR_5-COOR_6$ 、 $-Alk'-CO-NR_5R_6$ 、 $-Alk-CO-NR_5-OR_6$ 或 $-O-Alk-COOR_5$ 基團、或雜芳基、 $-Alk$ -雜芳基或 $-Alk$ -芳基，其中該芳基或雜芳基視情況經烷基或鹵素原子取代，

R_a' 表示氫原子或烷基或 $-Alk-OR_5$ 基團，

R_b 表示氫原子或烷基或 $-Alk-COOR_5$ 基團，

R_b' 表示氫原子或烷基、鹵烷基或 $-Alk-COOR_5$ 基團，

R_c 表示氫原子或烷基、 $-COOR_5$ 、 CN 、 $-CO-NR_5R_6$ 或-

CO-NR₇R₈基團、雜芳基或Alk-雜芳基，

R_c表示氫原子或烷基，

R_c'表示氫原子或烷基或烯基，

上文提及之該等烷基或烯基含有1至4個碳原子，

R₅及R₆表示氫原子或烷基或鹵烷基，該等烷基及鹵烷基含有1至4個碳原子，

R₇及R₈表示氫原子或含有1至4個碳原子之烷基，或一起形成5員或6員飽和環，

Alk表示含有1至4個碳原子之直鏈或分支鏈伸烷基鏈，且

Alk'表示含有1至4個碳原子之直鏈、分支鏈、環狀或部分環狀伸烷基鏈。

6. 如請求項5之式(I)化合物，其中R₃及R₄與其所連接之苯基核的碳原子一起形成對應於式(A)及(C)中任一者之6員含氮雜環，基團Ra、Ra'、Rc、Rc'及Rc''如請求項1中所定義。
7. 如請求項5之式(I)化合物，其中R₃及R₄與其所連接之苯基核之碳原子一起形成對應於式(C)之6員含氮雜環，Rc、Rc'及Rc''如請求項1中所定義。
8. 如請求項1或2之式(I)化合物，其選自以下化合物：

2-{6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-2,4-二側氧基-1,4-二氫喹啉-3(2H)-基}-N,N'-二甲基乙醯胺，

2-{6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-1-甲基-2,4-二側氧基-1,4-二氫喹啉-3(2H)-基}-N,N'-二甲基乙醯胺，

6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-3-[(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮，

3-{3-(2,4-二側氧基-3-丙基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基)羰基}-2-甲基吡嗪-1-基}苯甲酸，

{6-[(1-甲氧基-2-苯基吡嗪-3-基)羰基]-2,4-二側氧基-1,4-二氫喹唑啉-3(2*H*)-基}乙酸，

({6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-2,4-二側氧基-1,4-二氫喹唑啉-3(2*H*)-基}氧基)乙酸乙酯，

3-胺基-6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮，

6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-2-甲基喹唑啉-4(3*H*)-酮，

3-{2-甲基-3-[(2-甲基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)羰基]吡嗪-1-基}苯甲酸，

6-[[1(2-甲氧基乙氧基)-2-甲基吡嗪-3-基]羰基]-3-丙基喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮，

6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-1-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸，

6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-2-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸，

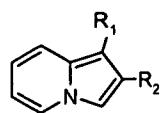
6-[(1-甲氧基-2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-*N*-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲醯胺，

N-1-二甲基-6-[(2-甲基吡嗪-3-基)羰基]-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲醯胺，

N-1-二甲基-6-{[2-甲基-1-(吡啶-4-基)吡嗪-3-基]羰基}-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲醯胺鹽酸鹽。

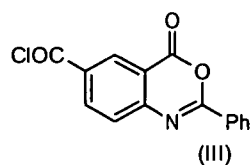
9. 一種製備如請求項1至7中任一項之式(I)化合物之方法，其中 R_3 及 R_4 與其所連接之苯基核之碳原子一起形成對應於式(A)之6員含氮雜環， R_1 表示 $-OR_5$ 、 $-O-Alk-OR_5$ 、 $-COOR_5$ 、 $-O-Alk-COOR_5$ 、 $O-Alk-NR_5R_6$ 或 $-O-Alk-NR_7R_8$ 基團，且 R_2 如請求項1所定義，其特徵在於：

使式(II)化合物



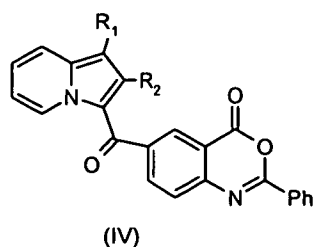
(II)

與式(III)化合物縮合，



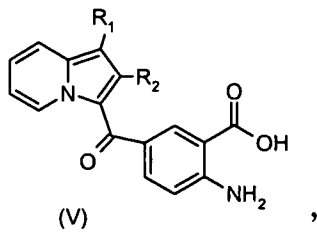
(III)

以獲得式(IV)化合物：

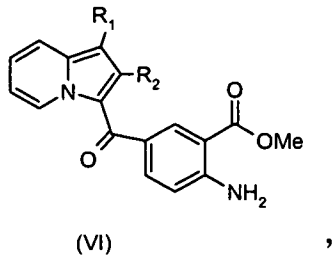


(IV)

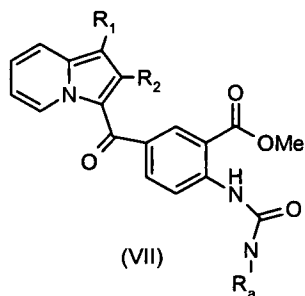
使該式(IV)化合物發生鹼性水解反應，獲得式(V)化合物：



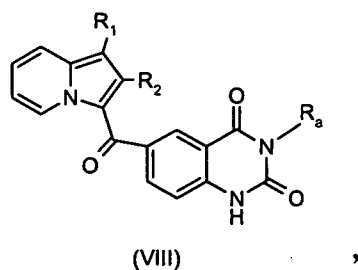
酯化該式(V)化合物，獲得式(VI)化合物：



使該式(VI)化合物經過三光氣之作用，從而形成對應於該式(VI)化合物之異氰酸酯，接著使此異氰酸酯與式 R_aNH_2 之胺(R_a 如請求項1所定義)縮合，獲得式(VII)之脲，



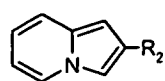
該式(VII)化合物在鹼性介質中進行環化反應，獲得式(VIII)化合物：



該式(VIII)化合物在鹼及鹵化衍生物 $R_a'X$ 存在下進行烷基化反應， R_a' 如請求項1所定義且 X 為鹵素。

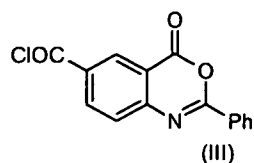
10. 一種製備如請求項1至7中任一項之式(I)化合物之方法，其中 R_3 及 R_4 一起形成式(A)之含氮雜環，且其中 R_1 如請求項1所定義，其限制條件為 R_1 不表示以下基團中之一者： $-OR_5$ 、 $-O-Alk-OR_5$ 、 $-COOR_5$ 、 $-O-Alk-COOR_5$ 、 $O-Alk-NR_5R_6$ 及 $-O-Alk-NR_7R_8$ ， R_2 如請求項1所定義，其特徵在於：

使式(IX)化合物



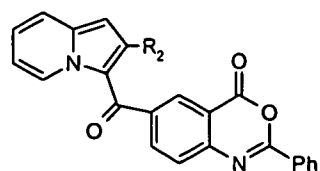
(IX)

與式(III)化合物縮合，



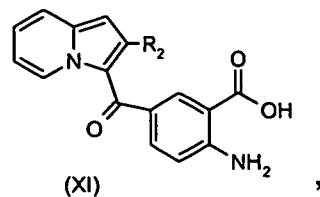
(III)

以獲得式(X)化合物：



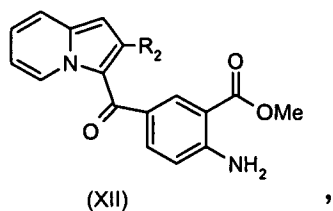
(X)

使該式(X)化合物發生鹼性水解反應，獲得式(XI)化合物：

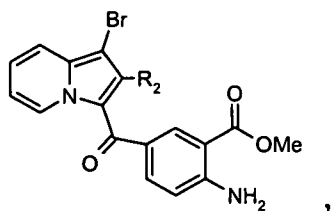


(XI)

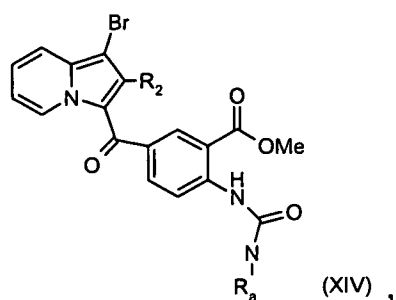
酯化該式(XI)化合物，獲得式(XII)化合物：



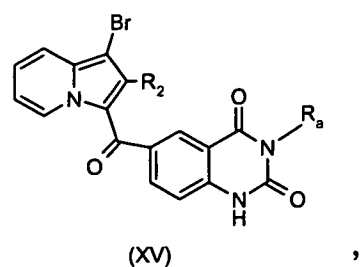
使該式 (XII) 化合物與 N-溴丁二醯亞胺反應，獲得式 (XIII) 化合物：



使該式 (XIII) 化合物經過三光氣之作用，且獲得對應於該式 (XIII) 化合物之異氰酸酯，其與式 R_aNH_2 之胺 (R_a 如請求項 1 所定義) 縮合，獲得式 (XIV) 之脲：

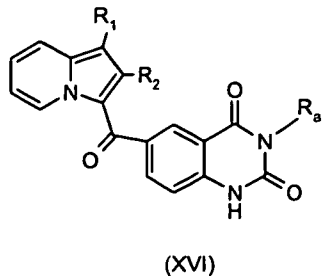


該式 (XIV) 化合物在鹼性介質中進行環化反應，獲得式 (XV) 化合物：



該式 (XV) 化合物在鈀催化劑、配位體及鹼存在下，
根據鈴木偶合 (Suzuki coupling) 法，與苯基酮酸或雜

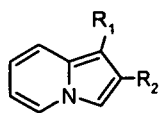
芳基酰胺或苯基酰胺酯或雜芳基酰胺酯衍生物反應，
 或與氰化鋅發生氰化反應，繼之以酸水解，
 以獲得式(XVI)化合物：



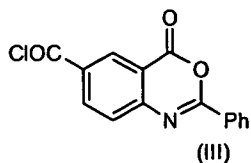
該式(XVI)化合物在鹼及鹵化衍生物Ra'X存在下進行烷基化反應，Ra'如請求項1所定義且X為鹵素。

11. 一種製備如請求項1至8中任一項之式(I)化合物之方法，其中R₃及R₄一起形成式(C)之含氮雜環，其中R₁表示-OR₅、-O-Alk-OR₅、-COOR₅、-O-Alk-COOR₅、O-Alk-NR₅R₆或-O-Alk-NR₇R₈基團，且R₅、R₆及R₂如請求項1所定義，其特徵在於：

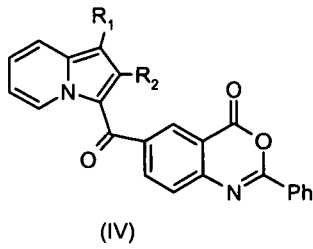
使式(II)化合物：



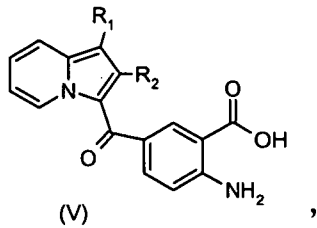
與式(III)化合物縮合，



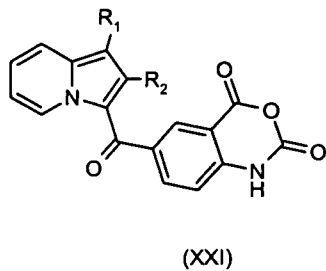
以獲得式(IV)化合物：



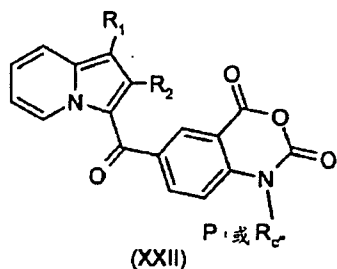
使該式(IV)化合物發生鹼性水解反應，獲得式(V)化合物：



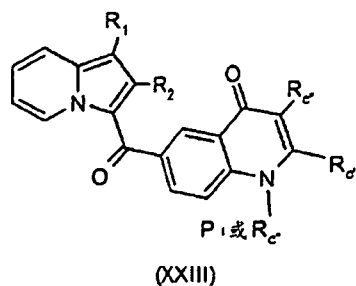
使該化合物(V)發生縮合反應，獲得化合物(XXI)：



該化合物(XXI)在鹼及鹵化衍生物 $Rc''X$ (Rc'' 如請求項1所定義且 X 為鹵素)或在保護基存在下進行烷基化反應，且獲得式(XXII)化合物：



使該化合物(XXII)與丙二酸衍生物發生縮合反應，獲得式(XXIII)化合物：

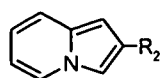


其中 $R_{c'}$ 及 R_c 如請求項 1 所定義，

使該式 (XXIII) 化合物發生脫除保護基之反應。

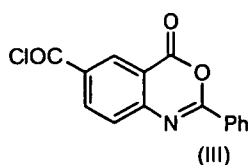
12. 一種製備如請求項 1 至 8 中任一項之式 (I) 化合物之方法，其中 R_3 及 R_4 一起形成式 (C) 之含氮雜環， R_1 表示芳基或雜芳基，視情況經一或多個烷基、 $-OR_5$ 、 NR_5R_6 或 $-COOR_5$ 基團取代， $R_{c'}$ 表示烷基， $R_{c''}$ 、 R_5 、 R_6 及 R_2 如請求項 1 所定義，其特徵在於：

使式 (IX) 化合物：

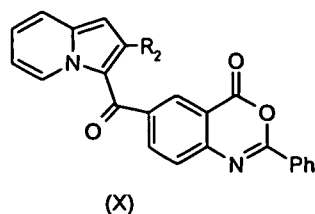


(IX)

與式 (III) 化合物縮合，

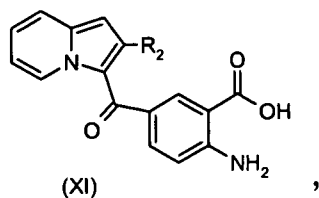


以獲得式 (X) 化合物：

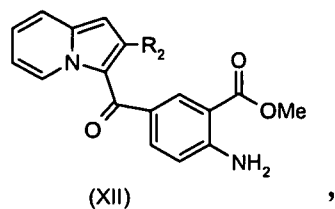


使該式 (X) 化合物發生鹼性水解反應，獲得式 (XI) 化合

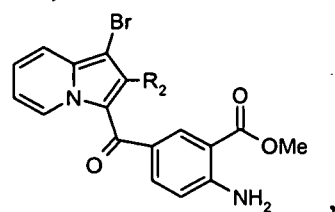
物：



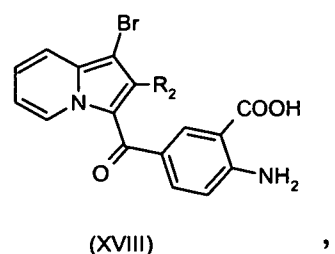
酯化該式(XI)化合物，獲得式(XII)化合物：



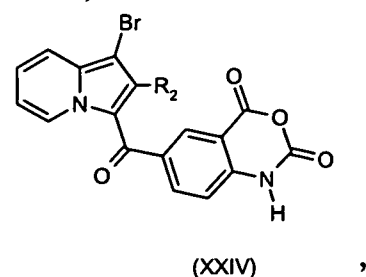
該式(XII)化合物與N-溴丁二醯亞胺反應，獲得式(XIII)化合物：



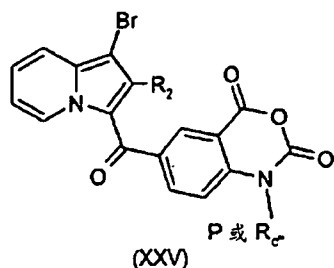
該式(XIII)化合物在鹼性介質中進行皂化反應，獲得化合物XVIII：



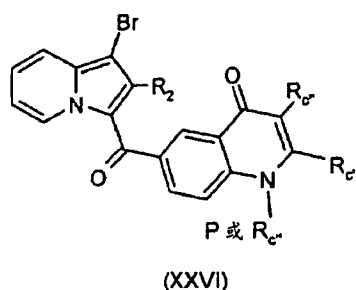
使該化合物(XVIII)發生縮合反應，獲得化合物(XXIV)：



該式 (XXIV) 化合物在鹼及鹵化衍生物 $R_c''X$ (R_c'' 如請求項 1 所定義且 X 為鹵素) 或在保護基存在下進行烷基化反應，以獲得式 (XXV) 化合物：

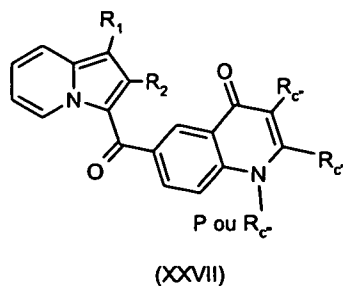


使該式 (XXV) 化合物與丙二酸衍生物發生縮合反應，獲得式 (XXVI) 化合物：



其中 R_c' 及 R_c 如請求項 1 所定義，

該式 (XXVI) 化合物根據鈴木偶合法，在鈀催化劑、配位體及鹼存在下，與苯基酮酸或雜芳基酮酸或苯基酮酸酯或雜芳基酮酸酯衍生物反應，以獲得式 (XXVII) 化合物：

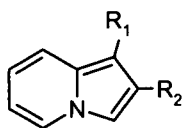


使該式 (XXVII) 化合物發生脫除保護基之反應。

13. 一種製備如請求項 1 至 7 中任一項之式 (I) 化合物之方法，

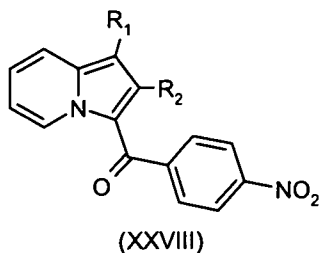
其中 R_3 及 R_4 一起形成式 (C) 之含氮雜環，其中 Rc' 表示氫， Rc 及 Rc'' 如請求項 1 所定義，且 R_1 表示氫或如請求項 1 所定義之 $-OR_5$ 、 $-O-Alk-OR_5$ 、 $-COOR_5$ 、 $-O-Alk-COOR_5$ 、 $O-Alk-NR_5R_6$ 或 $-O-Alk-NR_7R_8$ 基團，其特徵在於：

使式 (II) 化合物：



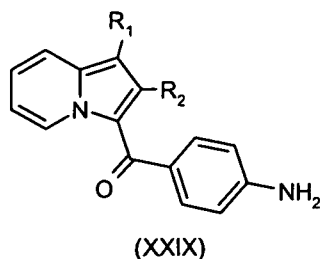
(II)

與 4-硝基苯甲醯氯縮合，獲得式 (XXVIII) 化合物：



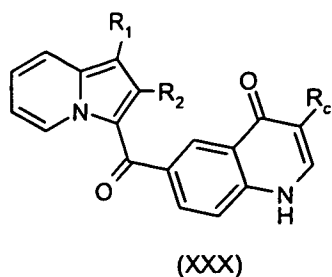
(XXVIII)

該式 (XXVIII) 化合物在鐵及乙酸存在下反應，獲得式 (XXIX) 化合物：



(XXIX)

使該式 (XXIX) 化合物發生縮合反應，獲得式 (XXX) 化合物：



該式 (XXX) 化合物在鹵化物 $Rc''X$ (Rc'' 如請求項 1 所定義且 X 為鹵素) 存在下且在鹼存在下進行烷基化反應。

14. 一種醫藥組合物，其含有作為活性成分的如請求項 1 至 8 中任一項之式 (I) 化合物，視情況與一或多種適合惰性賦形劑組合。
15. 如請求項 1 或 2 之式 (I) 化合物，其用於治療及預防需要調節 b-FGF 之疾病。
16. 如請求項 1 或 2 之式 (I) 化合物，其用於治療及預防癌症。
17. 如請求項 16 之式 (I) 化合物，其係用於治療及預防具有高度血管形成之惡性腫瘤，誘發轉移之癌症，黑色素瘤，神經膠質瘤，淋巴瘤，白血病以及血小板減少症。
18. 如請求項 17 之式 (I) 化合物，其係用於治療及預防肺臟的、乳房的、前列腺的、胰臟的、結腸的、腎的及食道的惡性腫瘤，結腸癌、肝癌及胃癌。
19. 如請求項 16 之式 (I) 化合物，其用於與一或多種抗癌活性成分及/或放射療法及/或任何抗 VEGF 治療組合。
20. 如請求項 1 或 2 之式 (I) 化合物，其用於治療及預防心血管疾病，與在植入血管內支架及/或主動脈冠狀動脈繞道或其他血管移植後發生之併發症有關的疾病，心肥大，糖

尿病血管併發症，神經痛，慢性發炎性疾病，前列腺增生，牛皮癬，透明細胞棘皮瘤、骨關節炎，軟骨發育不全 (ACH)，軟骨發育過低症 (HCH)，TD(致死性畸胎 (thanatophoric dysplasia))，肥胖症及黃斑變性。

21. 如請求項 20 之式 (I) 化合物，其用於治療及預防動脈粥樣硬化或血管成形術後再狹窄，糖尿病性視網膜病變，肝臟、腎臟及肺臟纖維化、類風濕性關節炎或 IBD，或年齡相關之黃斑變性 (ARMD)。