

發明專利說明書

200401638

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92116280

※申請日期：92年06月16日

※IPC分類：

A61K31/426 ;
C07C419/62

壹、發明名稱：

(中) 激酶之雜環抑制劑

(外) Heterocyclic inhibitors of kinases

貳、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 必治妥施貴寶公司

(外) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

代表人：(中) 1. 史蒂芬 戴維斯

(外) 1. DAVIS, STEPHEN B.

地 址：(中) 美國新澤西州·普林斯頓·勞倫斯維勒／普林斯頓路

(外) Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08543-4000,
U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

參、發明人：(共 3 人)

1. 姓 名：(中) 羅伯特 伯茲勒蕊

(外) BORZILLERI, ROBERT M.

地 址：(中) 美國賓州新希望小溪森林大道二二二號

(外) 222 Riverwoods Drive, New Hope, PA 18938, USA

2. 姓 名：(中) 約翰 托卡西

(外) TOKARSKI, JOHN

地 址：(中) 美國新澤西州普林斯頓渥克大道十一號

(外) 11 Walker Drive, Princeton, NJ 08540, U.S.A.

3. 姓 名：(中) 雷吉夫 拜德

(外) BHIDE, RAJEEV S.

地 址：(中) 美國新澤西州普林斯頓匯合點霍頓路二十二號

(外) 22 Hawthorne Drive, Princeton Junction, NJ 08550, U.S.A.

肆、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2002/06/20 ; 60/390,813 ☒ 有主張優先權

(1)

玖、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關抑制生長因子受體例如 VEGFR-2、FGFR-1 和 PDGFR- β 的酪胺酸激酶活性之化合物。

【先前技術】

正常血管生成在多種包括胚胎發展、創傷痊癒、肥胖和女性生殖功能的幾個成分之過程中扮演重要角色。與包括糖尿病性視網膜病、牛皮癬、癌、類風濕性關節炎、動脈粥瘤、卡波西(Kaposi)氏肉瘤和 haemangioma 之疾病狀態有關的不想要的或病理的血管生成(Fan 等人, 1995, *Trend Pharmacol. Sci.* 16: 57-66; Folkman, 1995, 自然醫學 1: 27-31)。血管浸透性的改變被認為是在正常和病理生理學過程中扮演一角色 (Cullinan-Bove 等人, 1993, 內分泌學 133: 829-837; Senger 等人, 1993 癌和轉移綜覽, 12: 303-324)。

受體酪胺酸激酶(RTKs)在橫越細胞漿膜之生物化學信號的傳導中是重要的。這些橫跨膜的分子特性上由經在漿膜中的片段連接到細胞內的酪胺酸激酶區域之細胞外配位體-結合之區域所組成。配位體結合到受體產生受體有關的酪胺酸激酶活性之刺激, 其導致在受體和其他細胞內的蛋白質上的酪胺酸殘基的磷酸化作用, 導致多種細胞反應。至今, 已經識別至少十九種不同 RTK 亞族, 由胺基酸序列同種性定義。這些亞族之一目前包含似 fms 酪胺酸激

(2)

受體、Flt 或 Flt1(VEGFR-1)，包含激酶插入區之受體，KDR(也稱為 Flk-1或 VEGFR-2)，和另一似 fms 酪胺酸激受體，Flt4(VEGFR-3)。這些相關之 RTKs、Flt 和 KDR 之二個已顯示以高親和力結合至血管內皮生長因子(VEGF)(De Vries 等人，1992，科學 255：989-991；Terman 等人，1992，Biochem. Biophys. Res. Comm. 1992，187：1579-1586)。VEGF 至這些在異種細胞中表現之受體的結合係與細胞蛋白質的酪胺酸磷酸化作用狀態和鈣流的變化有關。VEGF，連同酸性和鹼性纖維母細胞生長因子(aFGF & bFGF)已被鑑定為具有活體外內皮細胞生長促進活性。由於其受體的限制表現，VEGF 的生長因子活性，相對於 FGFs 的生長因子活性，較特異性傾向於內皮細胞。最近的證據指示 VEGF 為正常和病理血管生成的一個重要刺激劑(Jakeman 等人，1993，內分泌學，133：848-859；Kolch 等人，1995，乳癌研究和治療，36：139-155)和血管浸透性(Connolly 等人，1989，J. Biol. Chem. 264：20017-20024)。

在成人中，內皮細胞具有低增殖指數，除了在組織改造之情形外，例如創傷痊癒和女性生殖周期和脂肪生成。然而在病理狀態例如癌、家族性血管疾病、子宮內膜異位、牛皮癬、關節炎、視網膜病和動脈硬化症中，內皮細胞活躍地增殖且組織成血管。一旦暴露於生長因子例如 VEGF 和 bFGF 的血管性刺激時，內皮細胞再進入細胞周期、增殖、轉移及組織成三度空間網路。腫瘤擴張及轉移

(3)

的能力依賴這個血管網路的形成。

VEGF 或 bFGF 結合至其對應受體造成二聚合作用、酪胺酸殘基上的自磷酸化作用和酵素活化作用。這些磷酸基酪胺酸殘基作為特定下流信號分子之”入塢(docking)”位置和酵素活化作用造成內皮細胞的增殖。這些路徑的分裂應該抑制內皮細胞增殖。FGFR-1路徑的分裂也應影響腫瘤細胞增殖，因為這個激酶除了增殖內皮細胞之外在許多腫瘤類型中被活化。最後，最近的證據也提議 VEGF 信號的分裂抑制內皮細胞遷移，血管網路形成中的重要過程。

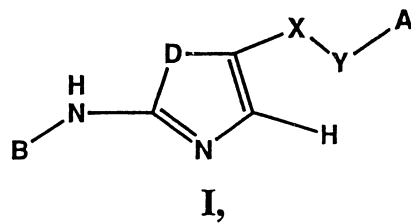
在腫瘤有關的血管分佈中 VEGFR-2、FGFR-1和 PDGFR- β 的過表現和活化已提議這些分子在腫瘤血管生成中的角色。血管生成和後來的腫瘤生長被直接抗 VEGF 配位體和 VEGF 受體的抗體抑制，和截斷(缺乏的橫跨膜序列和細胞質的激酶區)之溶解 VEGFR-2受體抑制劑。引入造成酵素活性的損失之 VEGFR-2或 FGFR-1的優勢突變抑制活體內的腫瘤生長。

這些受體或他們同源配位體的 Antisense 對準也抑制血管生成和腫瘤生長。最近的證據已部份闡明這些受體在腫瘤生長的模板需求。其顯示 VEGF 信號在早期腫瘤生長是重要的，而且 bFGF 在與腫瘤擴散有關之後期更為重要。

【發明內容】

一種式 I 之化合物，

(4)



其對映異構物、非對映異構物、和醫藥上可接受的鹽、其前藥和溶劑合物，其中，

A 和 B 獨立地選自芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、經取代之雜環基、低級烷基、芳烷基、烷芳基和烷基雜芳基；

X 和 Y 獨立地選自 R^1CR^2 、S、O、 SO_2 、SO 和 NR^3 ，其先決條件為 X 和 Y 之至少一個為 R^1CR^2 ；

D 選自 S、O 和 NR^4 ；

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 獨立地選自氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜環基、經取代之雜環基、芳烷基、芳烷基、經取代之芳烷基、 COR^5 和 SO_2R^6 ；和，

R^5 和 R^6 獨立地選自烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜環基、經取代之雜環基、雜芳基、經取代之雜芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、雜環烷基和經取代之雜環烷基。

本發明也包含一種醫藥組成物，其具有一種式 I 的化合物作為活性成分，除醫藥上可接受的載體之外。

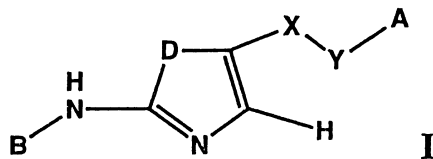
本發明進一步提供一種抑制生長因子受體的蛋白質激酶活性的方法，其包含將有效蛋白質激酶抑制量之式 I 化

(5)

合物投藥到需要其之哺乳動物物種。

【實施方式】

根據本發明，式 I 之化合物，



其對映異構物、非對映異構物、和醫藥上可接受的鹽、其前藥和溶劑合物抑制生長因子受體例如 VEGFR-2、FGFR-1 和 PDGFR- β 的酪胺酸激酶活性。

在式 I 和整個說明書中，該等取代基定義如下：

A 和 B 獨立地選自芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、經取代之雜環基、低級烷基、芳烷基、烷基芳基和烷基雜芳基。

X 和 Y 獨立地選自 R^1CR^2 、S、O、 SO_2 、SO 和 NR^3 ，其先決條件為 X 和 Y 之至少一個為 R^1CR^2 。

D 選自 S、O、和 NR^4 。

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 獨立地選自氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜環基、經取代之雜環基、芳烷基、芳烷基、經取代之芳烷基、 COR^5 和 SO_2R^6 。

R^5 和 R^6 獨立地選自烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜環基、經取代之雜環基、雜芳基、經取代之雜芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、雜環烷基和經取代

(6)

之雜環烷基。

在一較佳具體實施例中，本發明的化合物為式 I 的化合物，其中 X 為 R^1CR^2 ；Y 選自 R^1CR^2 ； NR^3 和 S；和，A 選自經取代之芳基、芳基、經取代之雜環基、雜環基、經取代之雜芳基和雜芳基。

在另一較佳具體實施例中，本發明包含式 I 的化合物，其中 X 為 R^1CR^2 ；Y 選自 R^1CR^2 ； NR^3 和 S； R^1 和 R^2 為氫； R^3 選自氫和 SO_2R^6 ； R^6 為低級烷基；和，A 選自經取代之芳基，芳基，經取代之雜環，雜環，經取代之雜芳基和雜芳基。

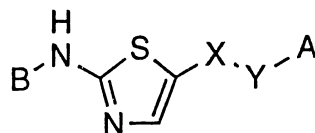
在另外一較佳具體實施例中，本發明包含式 I 的化合物，其中 X 為 R^1CR^2 ；Y 為 R^1CR^2 或 NR^3 ； R^3 為氫；D 為硫，和 A 選自經取代之芳基，經取代之雜環基和經取代之雜芳基。

仍在另一較佳具體實施例中，本發明包含式 I 的化合物，其中 X 為 R^1CR^2 ；Y 為 R^1CR^2 或 NR^3 ； R^1 、 R^2 和 R^3 為氫；D 為硫；A 為醯胺取代之芳基；和，B 為雜芳基。較佳的醯胺基為 $(C=O)NR^7$ ，其中 R^7 選自環烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜環基、經取代之雜環基、雜芳基和經取代之雜芳基。

仍在另一較佳具體實施例中，本發明包含式 I 之化合物，其中 A 為經取代之芳基且該芳基被至少一個選自環丙基醯胺、鹵基、氰基、和低級烷基取代。較佳的芳基為苯基。

(7)

本發明的較佳化合物為式 II 之化合物，



II

B 為任意被 1-4 個如本文所述的取代基取代之吡啶基；

A 為經取代之芳基。

X 和 Y 獨立地選自 R^1CR^2 、S、O、 SO_2 、SO 和 NR^3 ，其先決件為 X 和 Y 之至少一個為 R^1CR^2 ；其對映異構物、非對映異構物、和醫藥上可接受的鹽、其前藥和溶劑合物。

在一較佳具體實例中，本發明包含一種式 II 之化合物，其中 R 為經取代或未經取代之苯甲醯胺。

本發明之較佳化合物包括

2,4-二氟基-N-甲基-5-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺；

4-氟基-N-甲基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-氟基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-氟基-3-{2-[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基

(8)

] - 乙基 } - 苯甲醯胺 ;

N - 環丙基 - 2,4 - 二氟基 - 5 - { [2 - (4 - 甲基 - 吡啶 - 2 - 基胺基) - 噻唑 - 5 - 基甲基] - 胺基 } - 苯甲醯胺 ;

N - 環丙基 - 2,4 - 二氟基 - 5 - { [2 - (吡啶 - 2 - 基胺基) - 噻唑 - 5 - 基甲基] - 胺基 } - 苯甲醯胺 ;

N - 環丙基 - 2,4 - 二氟基 - 5 - ({ 2 - [5 - (4 - 甲基 - 哌咭 - 1 - 羰基) - 吡啶 - 2 - 基胺基] - 噻唑 - 5 - 基甲基 } - 胺基) - 苯甲醯胺 ;

6 - { 5 - [(5 - 環丙基胺甲醯基 - 2,4 - 二氟基 - 苯胺基) - 甲基] - 噻唑 - 2 - 基胺基 } - N - (2 - 二甲胺基 - 乙基) - N - 甲基菸鹼醯胺 ;

6 - { 5 - [2 - (5 - 環丙基胺甲醯基 - 2 - 氟基 - 苯基) - 乙基] - 噻唑 - 2 - 基胺基 } - N - (2 - 乙胺基 - 乙基) - 菸鹼醯胺 ;

4 - 氟基 - 3 - { [2 - (吡啶 - 2 - 基胺基) - 噻唑 - 5 - 基甲基] - 胺基 } - N - 噻吩 - 2 - 基甲基] 苯甲醯胺 ;

N - 苯甲基 - 4 - 氟基 - 3 - { [2 - (吡啶 - 2 - 基胺基) - 噻唑 - 5 - 基甲基] - 胺基 } - 苯甲醯胺 ;

4 - 氟基 - 3 - { [2 - (吡啶 - 2 - 基胺基) - 噻唑 - 5 - 基甲基] - 胺基 } - N - 吡啶 - 2 - 基甲基] 苯甲醯胺 ;

4 - 氟基 - N - (3 - 嗎福咭 - 4 - 基 - 丙基) - 3 - { [2 - (吡啶 - 2 - 基胺基) - 噻唑 - 5 - 基甲基] - 胺基 } - 苯甲醯胺 ;

4 - 氟基 - N - 丙 - 2 - 炔基 - 3 - { [2 - (吡啶 - 2 - 基胺基) - 噻唑 - 5 - 基甲基] - 胺基 } - 苯甲醯胺 ;

4 - 氟基 - N - 異噁唑 - 3 - 基 - 3 - { [2 - (吡啶 - 2 - 基胺基) - 噻唑 - 5 - 基甲基] - 胺基 } - 苯甲醯胺 ;

4 - 氟基 - N - (5 - 甲基 - 異噁唑 - 3 - 基) - 3 - { [2 - (吡啶 - 2 - 基胺

(9)

基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺；及

N-(2,2-二氟基-3-嗎福啉-4-基-丙基)-4-氟基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺。

本發明也提供一種醫藥組成物，其包含式 I 或 II 的化合物和一種醫藥上可接受的載體。

本發明也提供一種醫藥組成物，其包含一種與醫藥上可接受的載體和抗癌劑或細胞毒素劑組合之式 I 或 II 的化合物。在一較佳具體實例中，該抗癌劑或細胞毒素劑係選自立諾麥得(linomide);整合素 $\alpha v3$ 功能之抑制劑；血管生長抑素(angiotatin)；雷佐生(razoxane);他莫昔芬(tamoxifen)；托瑞米芬(toremifene)；雷昔芬(raloxifene)；屈洛昔芬(droloxifene);艾多斯非(iodoxifene)；醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)；阿那曲唑(anastrozole)；來唑托唑(letrozole);硼唑(borazole)；依可美斯特(exemestane);氟他胺(flutamide)；尼魯米特(nilutamide)；比卡魯米(bicalutamide)；環丙孕酮(cyproterone)乙酸酯；戈舍瑞林(gosereline)乙酸酯；亮丙里德(Leuprolide)；非那維胺(finasteride)；金屬蛋白酶抑制劑；尿激酶胞漿素原活化劑受體功能之抑制劑；生長因子抗體；生長因子受體抗體例如 Avastin®(貝凡斯路馬(bevacizumab))及 Erbitux®(西土斯馬(cetuximab));酪胺酸激酶抑制劑；絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑；甲氨蝶呤(methotrexate)；5-氟脲嘧啶；嘌呤；腺苷類似物；胞嘧啶阿拉伯糖苷；阿黴素；刀諾黴素(daunomycin)；表柔比星(epirubicin)；伊達比星

(10)

(idarubicin)；絲裂黴素(mitomycin)-C；更生黴素；光神黴素(mithramycin)；順氯氨鉑(cisplatin)；卡鉑(carboplatin)；氮芥子(nitrogen mustard)；美法侖(melphalan)；苯丁酸氮芥(chlorambucil)；巴沙伐(busulphan)；環磷醯胺；異環磷醯胺(Ifosfamide)；nitrosoureas；硫替帕(thiotepa)；長春新鹼(vincristine)；Taxol®(紫杉醇(paclitaxel))；Taxotere®(多舍他昔(docetaxel))；依剖辛隆(epothilone)類似物；地斯可多莫立得(discodermolide)類似物；依樂舍賓(eleutherobin)類似物；依托泊苷(etoposide)；替尼泊苷(teniposide)；安吡啶(amsacrine)；拓模太肯(topotecan)；弗拉吡立多(flavopyridols)；生物反應改質劑及 proteasome 抑制劑例如 Velcade®(波特羅米(bortezomib))。

本發明也提供一種抑制生長因子受體的蛋白質激酶活性的方法，其包含將治療有效蛋白質激酶抑制劑之式 I 或 II 的化合物投藥至需要其之哺乳動物物種中。

此外，揭示一種抑制生長因子受體的酪氨酸激酶活性的方法，例如其包含將治療有效量之式 I 或 II 的化合物投藥至需要其之哺乳動物物種。在較佳具體實施例中該生長因子受體選自 VEGFR-2、FGFR-1 和 PDGFR- β 。

最後，揭示一種治療增生疾病的方法，其包含將治療有效量之式 I 或 II 的化合物投藥至需要其之哺乳動物物種。在較佳具體實施例中增生疾病為癌症。

下列為本說明書所使用的術語之定義。本文中所提供

(11)

於基團或術語之最初定義個別或作為其他基團的部份適用於整篇本說明書中之基團或術語，除非另有指示。

術語“烷基”係指1到20個碳原子，較佳1到7個碳原子的直鏈或支鏈未經取代之烴基。術語“低級烷基”係指1到4個碳原子的未經取代之烷基。

術語“經取代之烷基”係指被例如一到四個取代基(例如、鹵基、羥基、烷氧基、酮基、烷醯基、芳氧基、烷醯氧基、胺基、烷胺基、芳胺基、芳烷胺基、二取代之胺(其中二個取代基選自烷基、芳基或芳烷基；烷醯胺基、芳醯胺基、芳烷醯胺基、經取代之烷醯胺基、經取代之芳胺基、經取代之芳烷醯胺基、硫醇、烷硫基、芳硫基、芳烷硫基、烷硫羰基、芳硫羰基、芳烷硫羰基、烷磺醯基、芳磺醯基、芳烷磺醯基、芳醯胺基，例如 SO_2NH_2 、經取代之芳醯胺基、硝基、氰基、羧基、胺甲醯基，例如 CONH_2 、經取代之胺甲醯基例如 CONH 烷基、 CONH 芳基、 CONH 芳烷基或其中在氮上有二個選自烷基、芳基或芳烷基的取代基之情形；烷氧羰基、芳基、經取代之芳基、胍基和雜環類，例如吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯啉基、吡啶基、嘧啶基和相似物取代之烷基。其中注意取代基被進一步取代之情形，其為被烷基、烷氧基、芳基或芳烷基。

術語“鹵素”或“鹵基”係指氟、氯、溴和碘。

術語“芳基”係指環部分具有6到12個碳原子之單環或二環芳族烴基，例如苯基、萘基、聯苯基和二苯基，各可

(12)

經取代。

術語“芳烷基”係指直接經由烷基鍵結的芳基，例如苯甲基。

術語“經取代之芳基”係指被例如一到四個取代基例如烷基，經取代之烷基、鹵基、三氟甲氧基、三氟甲基、羥基、烷氧基、烷醯基、烷醯氧基、胺基、烷胺基、芳烷胺基、二烷胺基、烷醯胺基、硫醇、烷硫基、脲基、硝基、氰基、羧基、羧烷基、胺甲醯基、醯胺基、烷氧羰基、烷硫羰基、芳硫羰基、芳醯基胺、磺酸、烷醯基、芳醯胺基、芳氧基和相似物取代之芳基。取代基可被羥基、烷基、烷氧基、芳基、經取代之芳基、經取代之烷基或芳烷基進一步取代。

術語“雜芳基”係指一種任意取代之芳基，例如其為4到7個員單環，7到11員二環，或10到15員的三環環系，其具有至少一個雜原子和至少一個含碳原子環，例如，吡啶，四唑，吡唑。

術語“烯基”係指2到20個碳原子，較佳2到15個碳原子，和最較佳2到8個碳原子，具有一到四個雙鍵的直鏈或支鏈烴基。

術語“經取代之烯基”係指被例如一到二個取代基，例如鹵基、羥基、烷氧基、烷醯基、烷醯氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、烷醯胺基、硫醇、烷硫基、烷硫羰基、烷磺醯基、芳醯胺基、硝基、氰基、羧基、胺甲醯基、經取代之胺甲醯基、胍基、吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基

(13)

、噻唑基、吡咯啉基、吡啶基、嘧啶基和相似物取代之烯基。

術語“炔基”係指2到20個碳原子，較佳2到15個碳原子，和最較佳2到8個碳原子，具有一到四個三鍵的直鏈或支鏈烴基。

術語“經取代之炔基”係指被例如，取代基例如鹵基、羥基、烷氧基、烷醯基、烷醯氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、烷醯胺基、硫醇、烷硫基、烷硫羰基、烷磺醯基、芳醯胺基、硝基、氰基、羧基、胺甲醯基、經取代之胺甲醯基、胍基和雜環基，例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯啉基、吡啶基、嘧啶基和相似物取代之炔基。

術語“環烷基”係指一種任意取代之飽和環烴環系，較佳包含1到3個環和各環3到7個碳，可進一步與不飽和C3-C7碳環稠合。實例基團包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環癸基、環十二基、和金剛烷基。實例取代基包括一或多種的如上所述之烷基，或一或多種的如上述烷基取代之基團。

“雜環”，“雜環的”和“雜環基”係指一種任意取代之完全飽和或不飽和之芳族或非芳族環基，例如，其為4到7員的單環，7至11員二環，或10到15員的三環環系，其在至少一個包含碳原子之環上具有至少一個雜原子。包含雜原子的雜環基之各環可具有1，2或3個選自氮原子，氧原子和硫原子之雜原子，其中氮和硫雜原子也可任意地氧化且氮雜原子也可任意地四級化。雜環基可於任何的雜原子或

(14)

碳原子連接。

實例單環雜環基包括吡咯啉基、吡咯基、吡啶基、吡啶基、氧雜環丁基、吡啶啞基、咪啶基、咪啶啞基、咪啶啞基、噁啶基、噁啶基、噁啶啞基、異噁啶啞基、異噁啶基、噻啶基、噻二啶基、噻啶啞基、異噻啶基、異噻啶啞基、呋喃基、四氫呋喃基、噻吩基、噁二啶基、哌啶基、哌啶基、2-酮基哌啶基、2-酮基哌啶基、2-酮基吡咯啞基、2-氧氮呋基(oxazepinyl)、氮呋基、4-哌啶酮基、吡啶基、N-酮基-吡啶基、吡啶基、嘧啶基、嘧啶基、四氫哌喃基、嗎福啞基、硫雜嗎福啞基、硫雜嗎福啞基亞碲、硫雜嗎福啞基碲、1,3-二噁茂烷及四氫-1,1-二酮基噻吩基、二噁烷基、異噻啶啞基、硫雜環丁基、四氫噻吩基、三胥基和三啞基及類似者。

實例雙環雜環基包括2,3-二氫-2-酮基-1H-吡啶基、苯並噻啶基、苯並噁啶基、苯並噻吩基、吡啶基、喹啞基、喹啞基-N-氧化物、四氫異喹啞基、異喹啞基、苯並咪啶基、苯並哌喃基、引啶基、苯並呋喃基、色酮基、薰草基、啞啞基、喹啞基、吡啶基、吡咯並吡啶基、呋喃並吡啶基(例如呋喃並[2,3-c]吡啶基、呋喃並[3,1-b]吡啶基)或呋喃並[2,3-b]吡啶基)、二氫異吡啶基、二氫噻啶啞基(例如3,4-二氫-4-酮基-噻啶啞基)、苯並異噻啶基、苯並噁啶基、苯並二胥基、苯並呋喃基、苯並硫哌喃基、苯並三啞基、苯並咪啶基、二氫苯並呋喃基、二氫苯並噻吩基、二氫苯並硫哌喃基、二氫苯並硫哌喃基碲、二氫苯並哌喃基、

(15)

吲哚啉基、異噻基、異吲哚啉基、吲哚基、噻啉基、呋啉基、向日葵基、嘌呤基、吡啶並吡啶基、喹啉基、四氫喹啉基、噻吩並呋喃基、噻吩並吡啶基、噻吩並噻吩基及類似者。

實例取代基包括一或多種的如上所述之烷基或芳烷基，或一或多種的如上述烷基取代基之基團。也包括較小的雜環，例如，環氧化合物和氮丙啶。

術語“雜原子”將包括氧、硫和氮。

式 I 化合物可形成也在本發明範圍內的鹽。藥學上地可接受的(也就是非毒性、生理學地可接受的)鹽為較佳，雖然也可使用其他的鹽，例如，在單離或純化本發明的化合物中。

式 I 化合物可與鹼金屬例如鈉、鉀和鋰，與例鹼土金屬如鈣和鎂，與有機鹼例如二環己胺、三丁胺，吡啶和胺基酸例如精胺酸、賴胺酸和相似物形成鹽。該等鹽可如熟習該項技術者已知者形成。

式 I 化合物可與多種的有機和無機酸形成鹽。該等鹽包括該等與氯化氫、溴化氫、甲基磺酸、硫酸、乙酸、三氟乙酸、草酸、順一丁烯二酸、苯磺酸、甲苯磺酸形成者和各種其他(例如硝酸鹽、磷酸鹽、硼酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、琥珀酸鹽、苯甲酸鹽、抗壞血酸鹽、柳酸鹽和相似物)。該等鹽可如熟習該項技術者已知者形成。除此之外，可形成兩性離子(“內鹽”)。

意欲包括本發明化合物之所有立體異構物，於摻和物

(16)

或純或實質上純形式。根據本發明化合物的定義包含所有可能的立體異構物 and 他們的混合物。其非常特別包括消旋形式和具有特定活性之單離光學異構物。消旋形式可藉由物理的方法解析，如，例如，非鏡像異構衍生物之分結晶，結晶，分離或結晶或藉由掌性管柱層析法的分離。個別光學異構物可由習知方法從消旋物獲得，如，例如，與光學活性酸形成鹽接著結晶。

式 I 化合物也可具有前藥形式。將在活體內轉化以提供生物活性劑(也就是，式 I 化合物)的任何化合物為在本發明的範圍和精神內之前藥。

各種形式之前藥在該技藝為已知的。該等前藥衍生物的例子，參見：

a) 前藥的設計，H. Bundgaard 編輯，(Elsevier，1985)和酵素學中的方法，第42冊，第309-396頁，K. Widder 等人編輯(Acamedic Press，1985)；

b) 藥物設計和發展教科書，Krosgaard-Larsen 和 H. Bundgaard 編輯，第5章，“前藥的設計和應用”，H. Bundgaard，第113-191頁(1991)；

c) H. Bundgaard，高等藥物遞送綜覽，8，1-38(1992)；

應進一步了解式 I 化合物的溶劑合物(例如，水合物)也在本發明的範圍內。通常媒合的方法在該藝為已知。

應用和利用性

(17)

本發明係根據某些雜環為蛋白質激酶的抑制劑之發現。特而言之，他們抑制 VEGF 的效果，在治療與血管生成及/或增加血管的浸透性有關之疾病狀態例如癌的價值之性質。本發明係有關一種治療哺乳動物之過增生疾病的式 I 化合物，或其醫藥上可接受的鹽或水合物及醫藥上可接受的載體之醫藥組成物。特別地，該醫藥組成物被預期抑制與 VEGF 有關的原發和再發生性固體腫瘤生長，尤其是該等他們的生長和傳佈顯著依賴 VEGF 的腫瘤，包括例如膀胱、鱗狀細胞、頭、結腸直腸、食道、婦科(例如卵巢)、胰、乳房、前列腺、肺、女陰、皮膚、腦、生殖泌尿道、淋巴系統(例如甲狀腺)、胃、喉頭和肺。在另一具體實施例中，本發明化合物也可使用於治療非癌症病例如糖尿病、糖尿病性視網膜病、牛皮癬、類風濕性關節炎、肥胖、卡波西氏肉瘤、haemangioma、急性和慢性腎變性病(包括增生絲球體性腎炎和糖尿病-誘發之腎臟疾病)、動脈粥瘤、動脈再狹窄、自身免疫疾病、急性發炎及與視黃脈管增殖有關的眼睛疾病、糖尿病性視網膜病、早熟和斑點變性的視網膜病。本發明也有關於哺乳動物之胚球移植的預防、動脈硬化症之治療、excema、硬皮病(sclerodema)、血管瘤。本發明化合物具有抗 VEGF 受體酪胺酸激酶的良好活性同時具有抗其他酪胺酸激酶活性。

因此根據本發明的另一觀點為提供式 I 化合物，或其醫藥上可接受的鹽在製造用於產生溫血動物例如人類之抗血管生成及/或血管浸透性減少效果的醫藥產物的用途。

(18)

因此根據本發明的另一觀點為提供一種在需要其的哺乳動物中產生抗血管生成及/或血管浸透性減少效果的方法，其包含投藥一治療性效量的前文所定義之式 I 化合物或其醫藥上可接受的鹽。

前文所定義之抗增生、抗血管生成及血管浸透性減少治療可以單一治療或除本發明化合物之外可包括一或多種其他物質及/或治療應用。該等結合治療可經由個別治療成分之同時、順序或分開投藥而達成。本發明的化合物也可與已知的抗癌和細胞毒素劑及治療，包括放射線併用。如果調配成固定劑量，該等組合產物使用在下述劑量範圍內的本發明化合物和在其經核准劑量範圍內的另一醫藥活性劑。當組合調配不適當時，式 I 化合物可與已知的抗癌劑或細胞毒素劑及治療，包括放射線順序地使用。

在醫藥腫瘤學的領域中使用不同治療形式的組合治療每個患有癌症之病人為正常實務。在醫藥腫瘤學中該結合治療之另一成分，除本文之前定義的抗增生劑、抗血管生成及/或血管浸透性減少治療之外，可為：外科手術、放射療法或化學療法。該等化學療法可涵蓋三個主要種類的治療劑：

(i) 藉由與前文所定義之抗血管生成劑不同之機制作用的抗血管生成劑(例如、立諾麥得(linomide)、整合素之抑制劑(α v β 3 功能、血管生長抑素(angiostatin)、雷佐生(razoxane)；

(ii) 細胞毒素劑例如抗雌激素劑(例如他莫昔芬

(19)

(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、雷昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)、艾多斯非(iodoxifene)、黃體內泌素類(progestogens)(例如醋酸甲地孕酮(Megestrol))、芳香酶抑制劑(例如阿那曲唑(anastrozole)、來唑托唑(letrozole)、硼唑(borazole)、依可美斯特(exemestane))、抗激素類、抗黃體內泌素類(antiprogesterones)、抗雄激素物質(例如氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡魯米(bicalutamide)、環丙孕酮(cyproterone)乙酸酯)、LHRH 促動劑及拮抗劑(例如戈舍瑞林(gosereline)乙酸酯、亮丙里德(leuprolide))、甾酮 5α -二氫還原酶之抑制劑(例如非那維胺(finasteride))、法呢基轉移酶抑制劑、抗玻尿酸酶素劑(例如金屬蛋白酶抑制劑像馬立馬斯他(marimastat)及尿激酶胞漿素原活化劑受體功能之抑制劑)及生長因子功能之抑制劑，(該生長因子包括例如 EGF、FGF、血小板衍生的生長因子及 hepatocyte 生長因子，該抑制劑包括生長因子抗體、生長因子受體抗體例如 Avastin®(貝凡斯路馬(bevacizumab))及 Erbitux®(西土斯馬(cetuximab));酪胺酸激酶抑制劑及絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑);及

(iii) 抗增生/抗贅生藥及其組合物，如使用在醫藥腫瘤學中，例如抗代謝產物藥劑(antimetabolite)(例如 antifolates 像甲氨蝶呤(methotrexate)、氟嘧啶類像 5-氟尿嘧啶、嘌呤及腺苷類似物、胞嘧啶阿拉伯糖苷);夾層型抗腫瘤抗生素類(例如蔥環型藥類像阿黴素、刀諾黴素

(20)

(daunomycin)、表柔比星(epirubicin)及伊達比星(idarubicin)、絲裂黴素(mitomycin)-C、更生黴素、光神黴素(mithramycin)；鉑衍生物類(例如順氯氫鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin))；烷化劑類(例如氮芥子(nitrogen mustard)、美法侖(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、巴沙伐(busulphan)、環磷醯胺、異環磷醯胺(Ifosfamide) nitrosoureas、硫替帕(thiotepa)；抑制有絲分裂劑類(例如長春花生物鹼類像長春新鹼(vincristine)及紫杉醇類(taxoids)像 Taxol®(紫杉醇(paclitaxel))、Taxotere®(多舍他昔(docetaxel))及較新 microtubule 劑例如依剖辛隆(epothilone)類似物、地斯可多莫立得(discodermolide)類似物及依樂舍賓(eleutherobin)類似物)；拓模異酶(topoisomerase)抑制劑(例如依批泊非樂托斯(epipodophyllotoxins)像依托泊苷(etoposide)及替尼泊苷(teniposide)、安吡啶(amsacrine)、拓模太肯(topotecan))；細胞循環抑制劑(例如弗拉吡立多(flavopyridols)；生物反應改質劑類及 proteasome 抑制劑例如 Velcade®(波特羅米(bortezomib))。

如上所述，本發明的式 I 化合物感興趣的是他們的抗血管生成及/或血管浸透性減少效果。該等本發明化合物被預期為可使用於廣泛範圍的疾病狀態，包括癌、糖尿病、牛皮癬、類風濕性關節炎、卡波西氏肉瘤、haemangioma、肥胖、急性和慢性腎變性病、動脈脂瘤、動脈再狹窄、自身免疫疾病、急性發炎和與視黃脈管增殖

(21)

有關的眼睛疾病例如糖尿病性視網膜病。

更特而言之，式 I 化合物可使用在多種癌症治療，包括(但不限制於)下列：

- 癌，包括膀胱、乳房、結腸、腎、肝、肺、包括小細胞肺癌、食道、膽囊、卵巢、胰、胃、子宮頸、甲狀腺、前列腺、和皮膚、包括鱗狀細胞癌；

- 淋巴線的造血腫瘤，包括白血病、急性淋巴細胞性白血病、急性母淋巴球白血病、B 細胞淋巴瘤、T 細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、毛細胞淋巴瘤和 Burkett 氏淋巴瘤；

- 骨髓細胞線的造血腫瘤，包括急性和慢性骨髓白血病、脊髓發育不良徵候群和前脊髓細胞白血病；

- 間葉源的腫瘤，包括纖維肉瘤和橫紋肌肉瘤；

- 中央和末梢神經系統之腫瘤，包括星形細胞瘤、神經母細胞瘤、神經膠質瘤和神經鞘瘤；和

- 其他的腫瘤，包括黑色素瘤、精細胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、*xenoderma pigmentosum*、*keratoctanthoma*、甲狀腺劑卵泡的癌和卡波西氏肉瘤。

一般由於激酶在細胞增殖的調節中的主要角色，抑制劑能夠作用如可逆的細胞毒素劑，其可使用於治療任何以不正常細胞增殖為特徵之疾病，例如，良性前列腺增殖、家族性腺瘤病息肉病、神經-纖維瘤病、動脈硬化症、肺纖維化、關節炎、牛皮癬、絲球體性腎炎、血管整型術或血管的外科手術後之再狹窄、肥厚疤痕形成、發炎性腸疾

(22)

病、移植排斥、內毒素休克和真菌感染。

式 I 化合物可誘發或抑制 apoptosis。apoptotic 反應在多種人類的疾病是反常的。式 I 化合物，作為 apoptosis 調節劑，將可用於治療癌症(包括但不限制於上文所述之類型)，病毒感染(包括但不限制於 herpevirus、痘病毒、EBk 病毒、Sindbis 病毒和腺病毒)，HIV-感染個體的 AIDS 發展的預防、自身免疫疾病(包括但不限制於全身性狼瘡、erythematosus、自身免疫媒介之絲球體性腎炎、類風濕性關節炎、牛皮癬、發炎性腸疾病和自身免疫糖尿病)、神經變性疾病(包括但不限制於阿茲海默氏(Aizheimer)疾病、AIDS 相關的痴呆、帕金森氏症、肌萎縮原發性脊髓側索硬化、色素性視網膜炎、脊髓肌萎縮和小腦變性)、脊髓發育不良徵候群、再生不能性貧血、絕血傷害有關之心肌梗塞、休克和再灌注傷害、無節律、動脈硬化症、毒素-誘發或與醇相關的肝疾病、血液疾病(包括但不限制於慢性貧血和再生不能性貧血)、肌肉骨骼系統之變性疾病(包括但不限制於骨質疏鬆症和關節炎)、阿斯匹林-敏感的鼻竇炎、腫性纖維化、多發性硬化、腎臟疾病比鼻竇炎和癌疼痛。

式 I 化合物尤其可使用於治療具有高發生率之酪胺酸激酶活性的腫瘤，例如結腸、肺、和胰臟腫瘤。藉由投藥本發明的化合物的組成物(或組合物)、減少腫瘤在哺乳動物宿主中的發展。

式 I 化合物也可使用於其他非癌症而與經由生長因子

(23)

受體例如 EGFR-2 操作之信號轉導有關之疾病。

本發明的化合物可與醫藥媒液或稀釋劑調配成用於口服、靜脈內或皮下投藥。醫藥組成物可在古典方式中使用適合於所要投藥的模態之固體或液態媒液、稀釋劑和添加劑調配。口服地，化合物可以錠劑、膠囊、顆粒、粉末和相似的形式投藥。化合物可以約 0.05 到 200 毫克/公斤/天，較佳少於 100 毫克/公斤/天之劑量範圍，單一劑量或在 2 到 4 分開的劑量投藥。

生物化驗

下列化驗可用以確定化合物作為生長因子受體之酪胺酸激酶活性的抑制劑之活性。

VEGFR-2 和 FGFR-1 激酶化驗：

試劑	最後濃度	
儲備溶液	VEGFR-2	FGFR-1
Tris pH 7.0	20 mM	20 mM
BSA 10 毫克/毫升	25 微克/毫升	25 微克/毫升
MnCl ₂ (1M)	1.5 mM	0.5 mM
MgCl ₂ (1M)	-----	0.5 mM
DTT (1M)	0.5 mM	0.5 mM
酵素儲備液在 10% 甘油脂		
1 毫克/毫升)	7.5 奈克/rxn	30 奈克/rxn
聚 glu/tyr (10 毫克/毫升)	75 微克/毫升	30 微克/毫升
ATP (1 mM)	2.5 μ M	1.0 μ M
γ -ATP (10 μ Ci/ μ l)	0.5 μ Ci/毫升	0.5 μ Ci/毫升

(24)

用於 VEGFR-2 或 FGFR-1 化驗之培養混合物包含合成受質聚 glu/tyr、(4 : 1)、ATP、ATP- γ - ^{33}P 和包含 Mn^{++} 及 / 或 Mg^{++} 之緩衝液、DTT, BSA 和 Tris 緩衝液。反應以加入酵素開始及在 RT 下 60 分鐘之後以加入 30% TCA 至 15% TCA 之最後濃度終止。使抑制劑成 10 mM 在 100% DMSO 中。化驗製備於 96 井形式四個一組。化合物稀釋在 100% DMSO 中至 1 : 500 然後在水中的 1 : 10 以使 10% 之最後 DMSO 濃度。10 微升加至 10% DMSO 的 96 井形式的 B-H 排。20 微升的化合物以高於進行條件 5 倍之濃度加至 A 排。10 微升轉移到每排接著六連續稀釋並混合，和在 F 排丟棄 10 微升。G 排為沒有化合物的控制組和 H 排為沒有化合物和沒有酵素控制組。使用 Tomtec Quadra 站遞送酵素和受質。

以黏板頂端覆蓋培養皿，於 27°C 培養 60 分鐘，然後在冰上以 TCA 酸沈澱 20 分鐘。使用 Tomtec 或 Packard FilterMate 收獲器將沈澱轉移到 UniFilter-96, GF/C 微盤。活性係藉由使用 Packard TopCount 微盤閃爍計數器定量合併的放射性接著 Microscint-20 cocktail 加至 UniFilter 微盤之各乾井中。

PDGFR- β 化驗

使用合成聚合物聚(Glu₄/Tyr)(Sigma 化學品)為磷酸基受體受質化驗 PDGFR- β 人類受體酪胺酸激。各反應混合物由 50 微升之總體積所組成且包含 200 奈克的表現酵素

(25)

之巴氏病毒、64微克/毫升聚(Glu₄/Tyr)、3.6 μ M 之 ATP 及 0.7 μ Ci 之 [γ -³³P]ATP。混合物也包含 20 mM HEPES pH 7.0 緩衝液，5 mM MnCl₂，150 mM NaCl，0.5 mM DDT，和 25微克/毫升牛血清白蛋白。反應混合物於 27°C 培養 60分鐘且激酶活性藉由定量轉移到聚(Glu₄/Tyr)受質的放射性磷酸鹽之量測定。結合藉由加入冷卻三氯乙酸測量。沈澱在使用 Filtermate 通用收穫器之 GF/C 單過濾盤 (Packard 儀器公司，Meriden，CT) 上收集和使用 TopCount 96-井液態閃爍計數器 (Packard 儀器公司，Meriden，CT) 定量。化合物溶解在二甲亞碸 (DMSO) 到 10mM 的濃度且以六個稀釋四-倍的濃度評估，每三個一組。在激酶化驗中的 DMSO 最後濃度為 0.5%，其顯示對激酶活性沒影響。IC₅₀值以非線性回歸分析獲得且具有變度 (SD/平均數，n = 6) 的係數 = 10%。

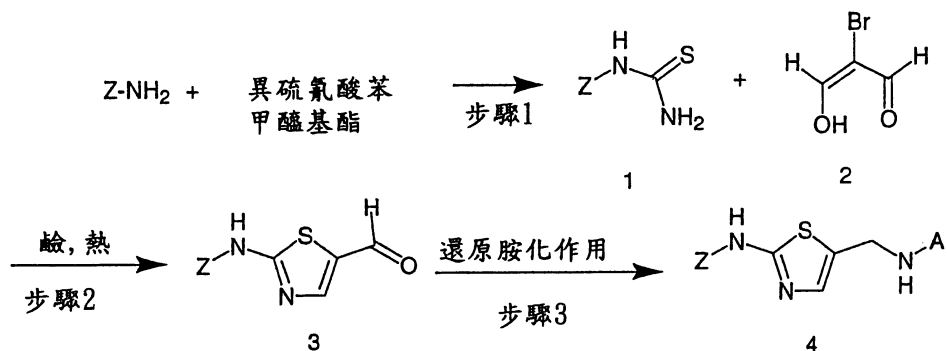
本化合物抑制 VEGFR-2、FGFR-1和 PDGFR- β 激酶，具 0.001-25 μ M 之間的 IC₅₀值。

製備方法

本發明的化合物可藉由下列流程 I 至 III 中所舉例說明的方法製備。溶劑、溫度、壓力、和其他的反應條件可由熟習該項技術者容易地選擇。起始材料為市售或由熟習該項技術者容易地製備。

(26)

流程 1



步驟 1

任意取代之苯胺較佳於高溫下在有機溶劑(例如丙酮)中與異硫氰酸酯(例如異硫氰酸苯甲醯基酯)反應以提供流程 1 的式 I 的硫脲。

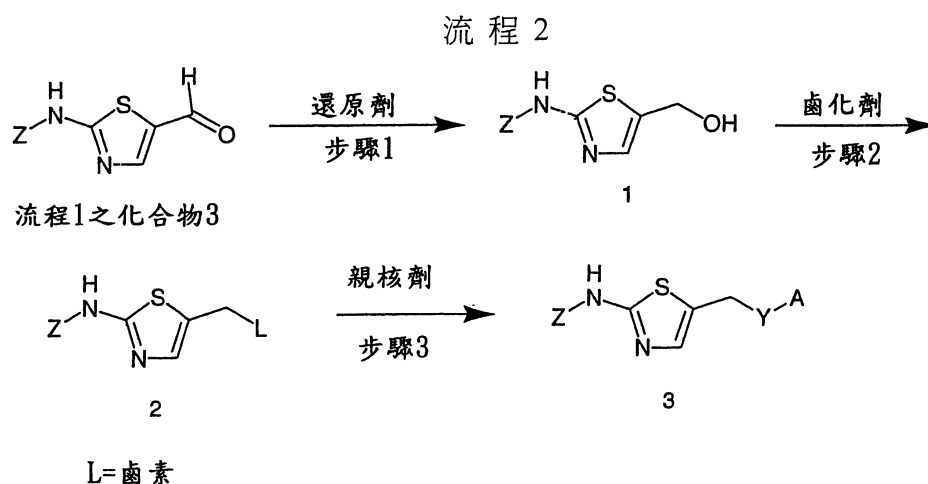
步驟 2

任意取代之硫脲(例如吡啶基硫脲)可在鹼(例如乙酸鈉)存在下與 2-溴基-3-羥丙烯醛反應, 以獲得流程 1 的 2-胺基噻唑甲醛衍生物 3。

步驟 3

流程 1 的式 III 化合物然後可在還原劑(例如氰基硼氫化鈉)存在下以胺例如苯胺處理, 或在 TFA 存在下以三乙基矽烷處理, 以形成流程 1 的式 IV 化合物。

(27)



步驟 1

流程 1 的式 3 化合物可以還原劑 (例如硼氫化鉀) 還原，以獲得流程 2 的醇衍生物化合物 1。

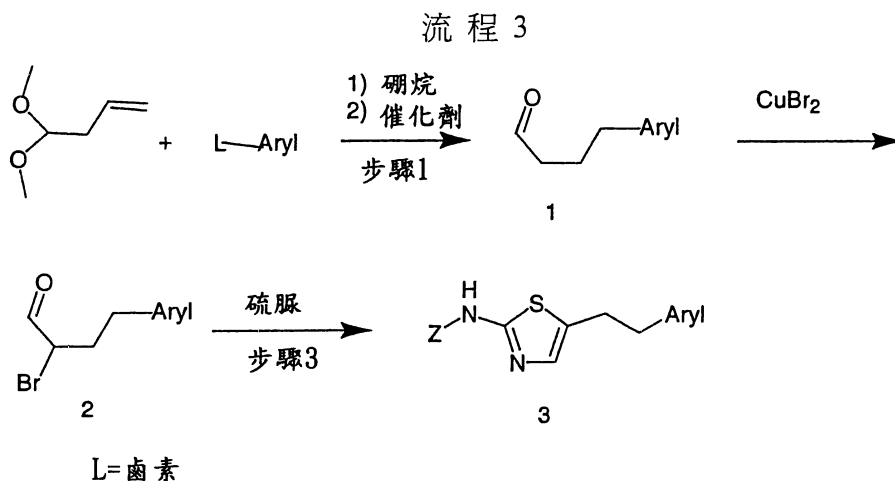
步驟 2

流程 2 的式 1 化合物然後可以鹵化劑例如亞硫醯氯處理，以形成流程 2 的化合物 2。

步驟 3

然後流程 2 的式 2 化合物可以親核劑 (例如酚，苯硫酚或苯胺) 烷基化以提供流程 2 的化合物 3。

(28)



步驟 1

芳基或雜芳基鹵化物(例如 3-羧基溴苯)可與一種硼烷衍生物(其係從在催化劑例如鈀(0)存在下以硼烷衍生物例如 9-BBN 處理烯類例如二烷氧基丁烯獲得)偶合,接著任何保護基的去保護作用將會提供流程 3 的式 1 醛。

步驟 2

流程 3 的式 I 化合物然後可以鹵化劑(例如溴化銅)處理,以形成流程 3 的化合物 2。

步驟 3

流程 3 的式 2 化合物然後以適當的硫脲例如 1-(2-吡啶基)-2-硫脲環化,以獲得流程 3 的式 3 化合物。

除此之外,其他的式 I 化合物可使用熟習該項技術者通常已知的步驟製備。特別地,下列實例提供製備本發明化合物的額外方法。

本發明現將進一步以下列實施例進一步描述,其為本

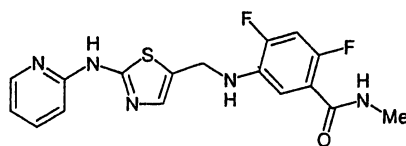
(29)

發明的較佳具體實施例。所有的溫度為攝氏度(°C)，除非另有指示。製備級逆相(RP)HPLC純化作用在C18逆相(RP)管柱上使用水/甲醇混合物有或沒有0.1%TFA作為緩衝液進行。所有合成的化合物至少以質子NMR和LC/MASS定性。在反應處理期間，有機萃取物經過硫酸鎂(MgSO₄)乾燥，除非另有指示。下列縮寫用於普遍所使用的試劑；NMM；N-甲基嗎福啉，DIBAL；氫化二異丁基鋁，BOP試劑；苯並三唑-1-基氧基-參(三甲胺基)磷六氟磷酸鹽，DCE；二氯乙烷，K₂CO₃；碳酸鉀，KOH；氫氧化鉀，DCC；二環己基碳化二醯亞胺，EDCI；1-(二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽，RT；室溫，HOBt；羥基苯並三唑，DCM；二氯甲烷，CbzCl；氯苯甲醯氯，NaHCO₃；碳酸氫鈉，HCl；鹽酸，TFA；三氟乙酸，NH₄Cl；氯化銨，DIPEA；二異丙基胺，Et₃N；三乙胺，Na₂SO₄；硫酸鈉，DEAD；偶氮基二羧酸二乙基酯，DPPA；二苯基磷醯基疊氮化物，DMF；二甲基甲醯胺，THF；四氫呋喃，EtOAc；乙酸乙酯。

這些實例為說明而非限制且應了解可有其他的具體實施例落在如迄今所附加之申請專利範圍定義之本發明的精神和範圍內。

(30)

實例 1



2,4-二氟基-N-甲基-5-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基
甲基]-胺基}苯甲醯胺

步驟 A

1-(2-吡啶基)-2-硫脲(765毫克, 5.0毫莫耳)在丙酮中(14毫升)之溶液中經5分鐘期間緩慢加至在丙酮中(14毫升)中之2-溴基-3-羥基丙烯酸(755毫克, 5.0毫莫耳, 製備參見 J. Org. Chem. 28, 3243, 1963)。攪拌1.5h之後, 沈澱形成。分離固體, 以丙酮(10毫升)洗滌及然後溶解在混合溶劑(乙醇/水 = 1/1, 9毫升)中。此懸浮中加入乙酸钠(1.23, 15.0毫莫耳)及所得混合物於75°C加熱1h, 冷卻至RT之後, 過濾混合物及以水(10毫升)洗滌固體, 及在真空中乾燥以提供呈固體之化合物A, 2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-甲醛(533毫克, 52%)。LC/MS; (M+H)⁺ = 206。

步驟 B

在RT下將三氟乙酸(3毫升)及三乙基甲矽烷(232毫克, 2.0毫莫耳)加至化合物A(205毫克, 1.0毫莫耳)及5-胺基-2,4-二氟基-N-甲基-苯甲醯胺(186毫克, 1.0毫莫耳)在二氯甲烷中(9毫升)之懸浮液。混合物在RT下攪拌2h及

(31)

在真空中濃縮。殘餘物溶解在二氯甲烷中，以碳酸氫鈉溶液洗滌，乾燥及濃縮。殘餘物在矽凝膠上以在氯仿中的2%至5%甲醇溶離之層析法純化以提供呈淡黃色固體之標題化合物，實例1(280毫克，75%)。LC/MS; $(M+H)^+ = 376$ 。

。

如下製備中間物5-胺基-2,4-二氟基-N-甲基-苯甲醯胺

。

步驟 A

於0℃下經30分鐘將發煙硝酸(30毫升)加至2,4-二氟苯甲酸(9.985克，63.2毫莫耳)在濃硫酸(30毫升)中之懸浮液。使混合物溫熱至RT及攪拌另16h。將均勻混合物倒至冰上及以乙酸乙酯萃取。有機萃取物以水洗滌，乾燥及在真空中濃縮以產生呈灰黃色固體之2,4-二氟基-5-硝基苯甲酸(12.56克，98%)。

步驟 B

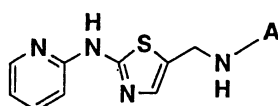
2,4-二氟基-5-硝基苯甲酸(0.998克，4.91毫莫耳)在乙醇(50毫升)中之溶液加入10%鈀/焦碳(107毫克)且混合物在30 psi下氫化。2h之後，將混合物脫氣，過濾及在真空中濃縮液以產生呈黃褐色固體2,4-二氟基-5-胺基苯甲酸(0.83克，97%)。LC/MS(ESI); $(M-H)^- = 172$ 。

步驟 C

(32)

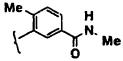
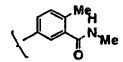
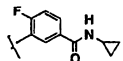
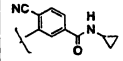
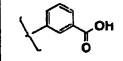
2,4-二氟基-5-胺基苯甲酸(1.73克, 10.0毫莫耳)在DMF(40毫升)中之溶液內在RT下順序連續加入EDCI(1.62克, 12.0毫莫耳), HOBt(2.30克, 12.0毫莫耳)及甲胺(6.0毫升, 12.0毫莫耳, 2M在MeOH中)。攪拌2h之後, 反應混合物以乙酸乙酯(100毫升)稀釋及以水(100毫升)洗滌。水層以乙酸乙酯(2x50毫升)萃取。合併之有機層以NaHCO₃(3x50毫升)洗滌接著10%LiCl(50毫升)。將有機層乾燥, 過濾及濃縮以產生呈淡棕色固體之5-胺基-2,4-二氟基-N-甲基苯甲醯胺(0.76克, 41%)。MS(M+H)⁺ = 187。其沒有進一步純化而使用(藉由HPLC為>92%純度)。

使用類似於實例1的製備所述之步驟製備下列化合物。取代基R如下表中所定義。



實 例 #	R	名稱	%產率	LC/MS;(M+H) ⁺
2		4-氟基-N-甲基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺	74	358
3		2-氟基-N-甲基-5-(2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基)-胺基}-苯甲醯胺	39	358

(33)

實 例 #	R	名 稱	% 產 率	LC/MS; (M+H) ⁺
4		4,N'-二 甲 基 -3-{[2-(吡 啶 - 2-基 胺 基)-噻 唑 -5-基 甲 基]-胺 基 }-苯 甲 醯 胺	50	354
5		2,N-二 甲 基 -5-{[2-(吡 啶 - 2-基 胺 基)-噻 唑 -5-基 甲 基]-胺 基 }-苯 甲 醯 胺	62	354
6		N-環 丙 基 -4-氟 基 -3-{[2-(吡 啶 -2-基 胺 基)-噻 唑 -5- 基 甲 基]-胺 基 }-苯 甲 醯 胺	81	384
7		4-氰 基 -N-環 丙 基 -3-{[2-(吡 啶 -2-基 胺 基)-噻 唑 -5- 基 甲 基]-胺 基 }-苯 甲 醯 胺	45	391
8		3-{[2-(吡 啶 -2-基 胺 基)噻 唑 -5-基 甲 基]-胺 基 }苯 甲 酸	46	307

上述實例所需之苯胺類與 N-甲基醯胺類係在類似於 5-胺基-2,4-二氟基-N-甲基苯甲醯胺之製備的方法中從市售苯甲酸製備。

如下製備實例 2 之 5-胺基-4-氟基-甲基苯甲醯胺。

(34)

步驟 A

3-硝基-4-氟苯甲酸(1.85克, 10.0毫莫耳)在 MeOH(10毫升)之混合物及 5% Pd/C(100毫克)在氫氣壓下攪拌 6h。藉由過濾除去催化劑, 以甲醇洗滌及在真空下除去揮發物以產生化合物 8A, 3-胺基-4-氟苯甲酸, 呈淡黃色固體(1.50克, 9.67毫莫耳, 97%)。

步驟 B

3-胺基-4-氟苯甲酸(1.50克, 9.67毫莫耳)在 DMF(30毫升)中之溶液連續加入 EDCI(1.57克, 11.6毫莫耳), HOBT(2.23克, 11.6毫莫耳)及甲胺(5.8毫升, 11.6毫莫耳, 2M 在 MeOH 中)。在 RT 下攪拌 2h 之後, 反應混合物以乙酸乙酯(100毫升)稀釋, 以水, NaHCO₃(飽和 3x50毫升), 及然後 10% LiCl(50毫升)洗滌。在真空中濃縮有機層以產生標題化合物(0.54克, 3.20毫莫耳, 33%), 呈棕色固體。LC/MS; (M+H)⁺ = 167及其沒有進一步純化而使用(藉由 HPLC 為 >91%純度)。

苯胺, 實例 7 所需之 3-胺基-4-氟基-N-環丙基苯甲醯胺係在類似於實例 2 所述之步驟的方法中藉由偶合 3-胺基-4-氟基苯甲酸與環丙胺而製得。

實例 6 之化合物也可藉由一種替代方法製造。

2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-甲醛(41毫克, 0.2毫莫耳), 3-胺基-4-氟基-N-環丙基苯甲醯胺(40.0毫克, 0.21毫莫耳)在 TFA/DCM(1:1)(1毫升)中之混合物於 RT 下加入三乙

(35)

基甲矽烷(0.1毫升)。加入之後攪拌混合物1h。濃縮混合物及以2N NaOH 溶液使殘餘物成鹼性。混合物以 DCM(3 X 10毫升)萃取及濃縮萃取物，殘餘物藉由層析管柱(SiO₂;乙酸乙酯)純化以產生呈固體之實例6，62毫克(81%)。

MS: m/z 384(M+H)⁺。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.10 (s, 1 H),

8.27 (d, J = 5.0 Hz, 1 H),

8.23 (s, 1 H), 7.66 (m, 1 H), 7.29 (m, 1 H),

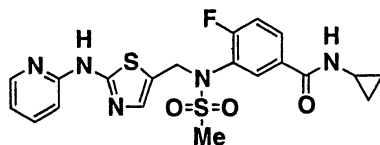
7.28 (s, 1 H), 7.03 (m, 3 H), 6.85 (m, 1 H),

6.22 (s, 1 H), 4.49 (d, J = 7.65 Hz, 1 H),

2.78 (m, 1 H), 0.67 (m, 2 H), 0.54 (m, 2 H)。

¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 167.1, 159.2, 152.6 (d, J = 221.3 Hz), 151.8, 146.4, 137.9, 135.8 (d, J = 10.1 Hz), 135.1, 131.0, 127.6, 115.9, 115.4, 114.0 (d, J = 10.1 Hz), 111.7, 110.8, 39.0, 23.1, 5.8。

實例 9



N-環丙基-4-氟基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)噻唑-5-基甲基]胺基}-苯甲醯胺

(36)

步驟 A

2-(吡啶-2-基胺基)噻唑-5-甲醛(410毫克, 2毫莫耳)在乙醇(15毫升)及 DMF(5毫升)中之溶液加入硼氫化鈉(120毫克)。所得混合物在 RT 下攪拌 1h, 以 10%硫酸溶液停止及在真空中濃縮。殘餘物以甲醇萃取及濃縮甲醇溶液。粗物質以水稀釋, 過濾及固體以水洗滌及在真空中乾燥以提供呈固體之化合物 9A, [2-(吡啶-2-基胺基)噻唑-5-基]甲醇(385毫克, 93%)。LC/MS; $(M+H)^+ = 208$ 。

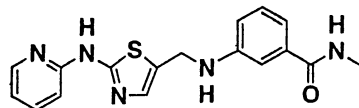
步驟 B

化合物 9A(20.7毫克, 0.1毫莫耳), N-環丙基-4-氟基-3-甲烷磺醯胺基苯甲醯胺(326毫克, 0.12毫莫耳), 三苯基膦(31.3毫克, 0.15毫莫耳)及 DEAD(20毫克, 0.15毫莫耳)在 THF(0.5毫升)中之混合物在 RT 下攪拌 2h 及在真空中濃縮。殘餘物在矽凝膠上以乙酸乙酯溶離之層析法純化及再次以製備級 HPLC 純化。收集適當部分, 以碳酸氫鈉溶液中和及冷凍乾燥以產生呈無色固體之 N-環丙基-4-氟基-3-(甲烷磺醯基-[2-(吡啶-2-基胺基)噻唑-5-基甲基]-胺基}苯甲醯胺(12毫克, 26%)。MS: $[M+H]^+ = 462$ 。

N-環丙基-4-氟基-3-甲烷磺醯胺基苯甲醯胺係藉由在吡啶存在下以甲烷磺醯氯處理 N-環丙基-4-氟基-3-胺基苯甲醯胺(藉由類似於實例 1 之步驟製備)而製得。

(37)

實例 10



N-甲基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基} 苯甲醯胺

步驟 A

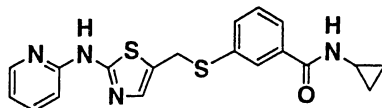
[2-(吡啶-2-基胺基)噻唑-5-基]甲醇(414毫克, 2毫莫耳)及硫醯氯(0.2毫升)在二氯甲烷中(25毫升)之混合物於 0 °C 下攪拌 1h 及然後在真空中濃縮。粗化合物 10A, (5-氯甲基-噻唑-2-基)-吡啶-2-基-胺(16毫克)直接使用於下一個步驟。

步驟 B

化合物 10A(16毫克, 71微莫耳)及 3-胺基-N-甲基-苯甲醯胺(12毫克, 78微莫耳)在 DMF(0.7毫升)中之混合物在 RT 下攪拌 2.5h, 以 10%之氯化鋰溶液稀釋及以乙酸乙酯(4x5毫升)萃取。合併之有機層以 10% 氯化鋰溶液洗滌, 乾燥(Na_2SO_4)及濃縮。殘餘物在矽凝膠上以在氯仿中的 2 至 5% 甲醇溶離之層析法純化以提供 N-甲基-3-(2-(吡啶-2-基胺基)噻唑-5-基甲基)胺基} 苯甲醯胺(2.5毫克, 10%)。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 440$ 。

(38)

實例 11



N-環丙基-3-[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-苯甲醯胺

步驟 A

3-羥苯甲酸(308毫克, 2毫莫耳)及氫化鈉(60%在油中, 160毫克, 4毫莫耳)之混合物在氬氣下於 RT 攪拌 10分鐘及然後冷卻至 0℃ 及加入(5-氯甲基-噻唑-2-基)吡啶-2-基胺鹽酸鹽(262毫克, 1毫莫耳)。所得反應混合物於 0℃ 下攪拌 1h 及以 1N 硫酸氫鉀溶液酸化至 pH = 4。過濾混合物及以水洗滌所收集之固體及在真空中乾燥以提供化合物 11A, 3-[2-(吡啶-2-基胺基)噻唑-5-基甲基]苯甲酸, 其直接使用於下一個步驟。

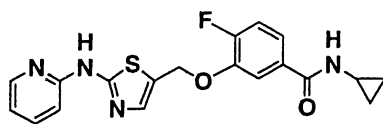
步驟 B

粗化合物 11 A(~1毫莫耳)溶解在 DMF(3毫升)中及順序加入環丙胺(0.2毫升, 4毫莫耳, 過量), 及 BOP 試劑(445毫克, 1毫莫耳)。混合物在 RT 下攪拌 1h 及然後以水稀釋。過濾固體, 以水洗滌及在真空中乾燥。從乙酸乙酯再結晶粗固體以產生標題化合物(310毫克, 81%)。

MS: $[M+H]^+ = 383$ 。

(39)

實例 12



N-環丙基-4-氟基-3-[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯甲醯胺

步驟 A

3-羥基-4-氟苯甲酸(1.56克，10毫莫耳)，環丙胺(0.6克，10.5毫莫耳)，三乙胺(1.02克，10毫莫耳)及 HOBt(0.3克，2毫莫耳)在 DMF(10毫升)中之混合物於 RT 下加入 EDCI(2.0克，10.5毫莫耳)。混合物在 RT 下攪拌過夜。混合物以水稀釋及以乙酸乙酯(3 X 20毫升)萃取。萃取物以水洗滌及濃縮以產生呈固體之3-羥基-4-氟基-N-環丙基苯甲醯胺(1.2克，61.5%)。

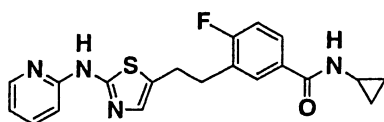
步驟 B

NaH(16毫克，60%在油中)在 DMF(1毫升)中之懸浮液於 RT 下加入3-羥基-4-氟基-N-環丙基苯甲醯胺(58.5毫克，0.3毫莫耳)在 DMF(1毫升)之溶液。10分鐘之後，加入(5-氯甲基噻唑-2-基)吡啶-2-基胺鹽酸鹽(實例10A)(52.4毫克，0.2毫莫耳)。混合物在 RT 下攪拌1h及倒於冰上。混合物以1N KHSO₄溶液中中和及收集沈澱物，以水洗滌及乙

(40)

酸乙酯以產生呈淡黃色固體之標題化合物 (25.2 毫克，33%)。MS m/z 385 ($M+H$)⁺。

實例 13



N-環丙基-4-氟基-3-{2-[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基]-乙基}-苯甲醯胺

步驟 A

3-丁烯醛二乙醛 (144 毫克，1 毫莫耳) 及 9-BBN (0.5 M 在 THF，2.2 毫升，1.1 毫莫耳) 之溶液在 RT 下攪拌 1 h。濃縮混合物及殘餘物中加入苯 (2 毫升)，EtOH (1 毫升)，Na₂CO₃ 水溶液 (2M，1 毫升)，3-溴基-4-氟基-N-環丙基苯甲醯胺 (127 毫克，0.5 毫莫耳) 及 Pd(Ph₃P)₄ (40 毫克)。所得混合物於 80 °C 下攪拌 2 h。混合物冷卻 RT 及以乙酸乙酯 (10 毫升) 稀釋及以水洗滌。分離有機層及濃縮。殘餘物藉由管柱層析法 (SiO) 純 ; EtOAc/己烷 1:3) 純化以產生 N-環丙基-3-(4,4-二乙氧基丁基)-4-氟苯甲醯胺 (151 毫克，93%)。此物質溶解在丙酮中 (1 毫升) 及 3N HCl 溶液 (0.2 毫升) 及在 RT 下攪拌 1 h。混合物以 NaHCO₃ 溶液中和及以乙酸乙酯 (3 X 5 毫升) 萃取。乾燥有機層及濃縮以產生 N-環丙基-4-氟基-3-(4-氧基-丁基)-苯甲醯胺 (110 毫克，94%)。

(41)

^1H NMR (CDCl_3) δ 9.76 (s, 1 H),
7.63 (dd, 1 H, $J = 7.5$ and 2.2 Hz,),
7.58 (m, 1 H), 7.03 (t, 1 H, $J = 9.0$ Hz,),
6.47 (s, NH, 1 H), 2.87 (m, 1 H),
2.69 (t, 2 H, $J = 7.5$ Hz,), 52.48 (m, 2 H),
1.95 (m, 2 H), 0.86 (m, 2 H) 及 0.62 (m, 2 H)。

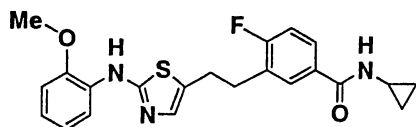
步驟 B

上述化合物 (110 毫克, 0.44 毫莫耳) 及 CuBr_2 (148 毫克, 0.66 毫莫耳) 在乙菁 (1 毫升) 之溶液在 RT 下攪拌 4h。混合物以乙酸乙酯 (10 毫升) 稀釋, 以洗滌鹽水, 濃縮及殘餘物溶解在乙酸 (0.5 毫升) 中。加入乙酸鈉 (100 毫克) 及 N-吡啶基硫脲 (67 毫克, 0.5 毫莫耳) 及混合物於 100°C 下攪拌 1h。除去揮發物及殘餘物以 NaHCO_3 溶液中和及以乙酸乙酯 (3 X 10 毫升) 萃取。濃縮有機萃取物及殘餘物藉由管柱層析法 (SiO_2 , EtOAc/己烷 1:1) 純化以產生標題化合物 (17.0 毫克, 10%)。MS m/z 383 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.03 (s, 1 H),
8.40 (d, 1 H, $J = 4$ Hz,), 8.24 (d, 1 H, $J = 5$ Hz),
7.84 (m, 1 H), 7.73 (m, 1 H), 7.66 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz),
7.22 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz,), 7.04 (s, 1 H),
7.03 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 6.88 (m, 1 H),
3.01 (t, 2 H, $J = 7.5$ Hz), 2.95 (t, 2 H, $J = 7.5$ Hz),
2.83 (m, 1 H), 0.68 (m, 2 H), 0.56 (m, 2 H)。

(42)

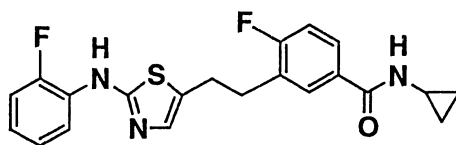
實例 14



N-環丙基-4-氟基-3-{2-[2-(2-甲氧基-苯胺基)-噻唑-5-基]-乙基}-苯甲醯胺

在類似於實例 13 之製備的方法中藉由使用適當硫脲製備化合物 14。為了製備硫脲，參見實例 16。

實例 15

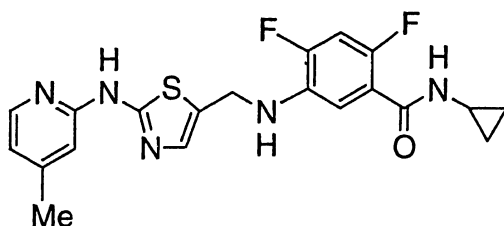


N-環丙基-4-氟基-3-{2-[2-(2-氟基-苯胺基)-噻唑-5-基]-乙基}-苯甲醯胺

在類似於實例 13 之製備的方法中藉由使用適當硫脲製備化合物 15。為了製備硫脲，參見實例 16。

LC/MS; $(M+H)^+ = 400$ 。

實例 16



(43)

N-環丙基-2,4-二氟基-5- $\{[2-(4\text{-甲基-吡啶-2-基胺基})\text{-噻唑-5-基甲基}]\text{-胺基}\}$ -苯甲醯胺

步驟 A

2-胺基-4-甲基吡啶 (1.08 克, 10 毫莫耳) 及異硫氰酸苯甲醯基酯 (1.63 克, 10 毫莫耳) 在丙酮 (15 毫升) 中之溶液在 RT 下攪拌 1.5 h。過濾所形成之沈澱及以丙酮洗滌以產生呈固體之 1-苯甲醯基-3-[4-甲基吡啶-2-基]-硫脲。

此物質與 2N NaOH 溶液 (15 毫升) 一起於 110°C 攪拌 1 h, 然後冷卻至 RT, 及以水洗滌所形成之沈澱及乾燥以提供 (4-甲基吡啶-2-基)-硫脲 (0.90 克, 53%)。

MS m/z 168 ($M+H$)⁺。

步驟 B

(4-甲基吡啶-2-基)-硫脲 (334 毫克, 2 毫莫耳), 2-溴丙二醛 (302 毫克, 2 毫莫耳) 及乙酸鈉 (250 毫克, 3.0 毫莫耳) 在乙酸 (5 毫升) 中之混合物於 100°C 下攪拌 3 h。混合物冷卻至 RT 及以水稀釋及收集所形成之沈澱, 以水洗滌及乾燥以產生 2-(4-甲基吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-甲醛 (350 毫克, 80%)。MS m/z 220 ($M+H$)⁺。

步驟 C

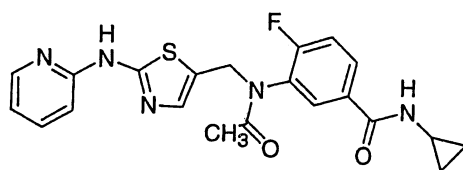
在類似於實例 1 之方法中, 2-(4-甲基-吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-甲醛以 5-胺基-N-環丙基-2,4-二氟苯甲醯胺 (製備參

(44)

見實例 18)處理而產生標題化合物。LC/MS; $(M+H)^+ = 416$

。

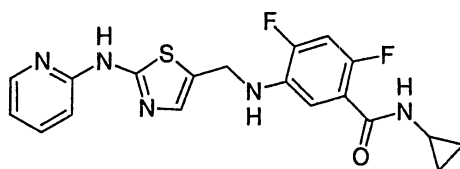
實例 17



3-{乙醯基-[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-N-環丙基-4-氟苯甲醯胺

實例 6(16.5 毫克，0.043 莫耳)在吡啶(0.3 毫升)中之混合物在 RT 下加入乙酸酐(10 毫克，0.1 毫莫耳)。在 RT 下攪拌 1h 之後，除去溶劑及殘餘物以水稀釋。過濾所形成沈澱，以水洗滌及在真空中乾燥以產生標題化合物(11 毫克，60%)。MS m/z 426 $(M+H)^+$ 。

實例 18



N-環丙基-2,4-二氟基-5-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺

(45)

步驟 A

2,4-二氟基-5-硝基苯甲酸(2.03克, 10毫莫耳, 參見實例1)在硫醯氯(10毫升)中回流3h。冷卻混合物, 濃縮及殘餘物溶解在DCM(20毫升)中。混合物冷卻至-40℃及加入環丙胺(0.57毫克, 10毫莫耳)及三乙胺(2.02克, 20毫莫耳)。混合物於-40℃下攪拌1h, 溫熱至RT, 及以1N HCl溶液(10毫升)酸化。分離DCM層, 以1N HCl溶液接著NaHCO₃溶液洗滌, 然後乾燥, 及濃縮以產生呈固體之N-環丙基-2,4-二氟基-5-硝基苯甲醯胺(1.95, 80%)。

¹H NMR(CDCl₃) δ 8.93(t, 1H, J = 7.75 Hz), 7.11(t, 1H, J = 7.75 Hz), 6.68(s, 1H), 2.95(m, 1H), 0.93(m, 2H), 0.66(m, 2H)。

步驟 B

上述硝基化合物(1克, 4.1毫莫耳)及Pd/C(10%, 0.1克)在乙酸乙酯/乙醇(1:1, 15毫升)混合物中之混合物在氫壓下氫化2h。過濾混合物及濃縮以產生呈固體之5-胺基-N-環丙基-2,4-二氟苯甲醯胺, 0.85克(97%)。

MS m/z 213 (M+H).⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.53 (t, 1 H, J = 7.75 Hz), 6.80 (t, 1 H, J = 7.75 Hz), 3.74 (s, 2 H), 2.91(m, 1 H), 0.87 (m, 2 H), 0.61 (m, 2H)。

(46)

步驟 C

2-[吡啶-2-基胺基]-噻唑-5-甲醛(41.0毫克, 0.2毫莫耳)及5-胺基-N-環丙基-2,4-二氟苯甲醯胺(46.6毫克, 0.22毫莫耳)在TFA/DCM(1:1, 1毫升)中之混合物於RT下攪拌10分鐘及加入三乙基甲矽烷(0.1毫升)。混合物攪拌1h, 然後濃縮及殘餘物以NaHCO₃溶液中中和及發生沈澱物。收集沈澱物, 以水洗滌及乾燥。固體與MeOH一起研磨及過濾以產生呈淡灰色固體之標題化合物(38毫克, 47%)。少量固體在甲醇中煮沸, 混合物冷卻至RT及過濾以產生白色固體。

MS m/z 402 ($M+H$)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.23 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz),

8.15 (s, 1H), 7.65 (t, 1H, $J = 7.15$ Hz), 7.26 (s, 1H),

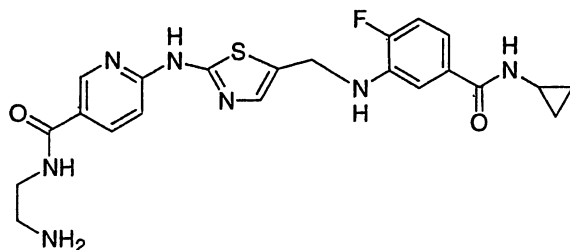
7.16 (m, 1H), 7.01 (d, 1H, $J = 8.75$ Hz),

6.95 (m, 1H), 6.89 (t, 1H, $J = 7.15$ Hz),

6.12 (s, 1H), 4.43 (m, 2H), 2.79 (m, 1H),

0.69 (m, 2H), 0.51 (m, 2H)。

實例 19



(47)

N-(2-胺基-乙基)-6-{5-[(5-環丙基胺甲醯基-2-氟基-苯胺基)-甲基]-噻唑-2-基胺基}-菸鹼醯胺

步驟 A

6-胺基-尼克酸乙酯(830毫克, 5毫莫耳)及異硫氰酸苯甲醯基酯(830毫克, 5.1毫莫耳)在丙酮中之溶液回流2h。混合物濃縮至稀漿及加入甲醇。過濾固體, 以甲醇洗滌及乾燥以產生6-(3-苯甲醯基-硫脲基)-尼克酸乙酯(1.35克, 82%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 13.34 (s, 1 H),
9.04 (m, 3 H), 8.38 (s, 1 H), 7.93 (m, 2 H),
7.66 (m, 3 H), 4.42 (q, 2 H, $J = 7.6$ Hz),
1.41 (t, 3 H, $J = 7.6$ Hz)。

此物質懸浮在2N NaOH 溶液(5毫升)中及回流1h。混合物冷卻至 RT 及以1N HCl 溶液酸化至 pH 4。收集固體, 以水接著甲醇洗滌及在真空中乾燥以產生6-硫脲基-尼克酸(0.64克, 79%)。MS m/z 198($M+H$)⁺。

步驟 B

6-硫脲基-尼克酸(197毫克, 1毫莫耳), 2-溴丙二醛(166毫克, 1.1毫莫耳)及乙酸鈉(100毫克)在乙酸中(2毫升)之混合物於100℃下攪拌20分鐘。混合物然後冷卻至 RT, 以水稀釋及收集沈澱物。固體以水洗滌, 然後甲醇及在

(48)

真空中乾燥以產生 6-(5-甲醯基-噻唑-2-基胺基)-尼克酸，
(240 毫克，96%)。

MS m/z 250 ($M+H$)⁺

¹H NMR (DMSO- d_6) δ 12.7 (s, 1 H),

9.12 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H),

8.24 (d, 1 H, $J = 5.6$ Hz),

7.21 (d, 1 H, $J = 5.6$ Hz).

¹³C NMR (DMSO- d_6) δ 183.5, 166.0, 165.1, 153.3, 151.5,

148.8, 139.1, 131.2, 120.3,

步驟 C

如實例 6 之製備中所述，上述化合物 19B 以 3-胺基-4-
氟基-N-環丙基苯甲醯胺處理而產生 6-{5-[(5-環丙基胺甲
醯基-2-氟基-苯胺基)-甲基]-噻唑-2-基胺基}-尼克酸 (86%
產率)。

MS m/z 428 ($M+H$)⁺

¹H NMR (DMSO- d_6) δ 11.37 (s, 1 H),

8.95 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H),

8.24 (d, 1 H, $J = 7.5$ Hz),

7.37 (s, 1 H), 7.26 (d, 1 H, $J = 7.5$ Hz),

7.12 (m, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 2.72 (m, 1 H),

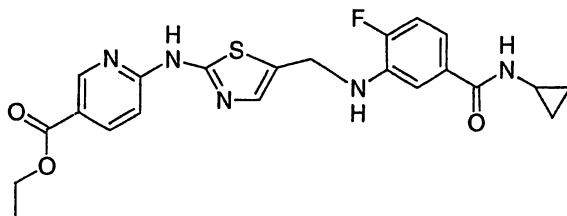
0.69 (m, 2 H), 0.59 (m, 2 H)。

(49)

步驟 D

上述化合物 19C (42.7 毫克, 0.1 毫莫耳), 三乙胺 (20 毫克), 及 N-三級-丁氧羰基乙基二胺 (35.2 毫克, 0.22 毫莫耳) 在 DMF (0.3 毫升) 之溶液中於 RT 下, 加入 BOP 試劑 (50 毫克, 0.11 毫莫耳)。在 RT 下攪拌 0.5 h 之後, 混合物以水稀釋及收集固體, 以水洗滌及在真空中乾燥。固體溶解在 TFA/DCM (1:1, 0.5 毫升) 中及在 RT 下攪拌 0.5 h。除去溶劑及殘餘物以 NaOH 溶液調節至 pH 10。收集固體, 以水洗滌及在真空中乾燥。物質藉由加入 MeOH-HCl (28 毫克, 55%) 轉化成 HCl 鹽。MS: m/z 470 ($M+H$)⁺。

實例 20



6-{5-[(5-環丙基胺甲噻基-2-氟基-苯胺基)-甲基]-噻唑-2-基胺基}-尼克酸乙酯

步驟 A

6-胺基-尼克酸乙酯 (10.7 克, 64.5 毫莫耳) 及 N-Fmoc 異硫氰酸酯 (19.0 克, 67.7 毫莫耳) 在 THF (100 毫升) 中之溶液回流 2 h 及除去大部份之 THF。殘餘物以 DCM (50 毫升) 及己烷 (200 mL) 一起研磨, 及收集固體。固體以在己烷中

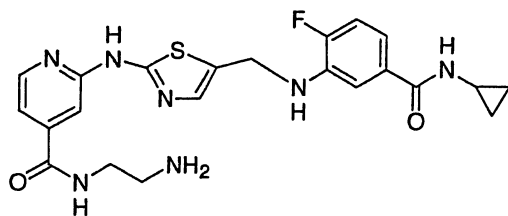
(50)

之 20%DCM 洗滌及乾燥以產生 6-(3-Fmoc-硫脲基)-尼克酸乙酯，28.5克(99%)。此物質溶解在 DCM(200毫升)中及與吡咯啉(5.5克，77.5毫莫耳)一起在 RT 下攪拌 3h。收集固體及用 DCM 洗滌以產生 6-硫脲基-尼克酸乙酯(13.2克，94%)。MS m/z 226($M+H$)⁺。

步驟 B

如實例 6之製備中所述，上述化合物 20A 以 3-胺基-4-氟基-N-環丙基苯甲醯胺處理而產生標題化合物。LC/MS;($M+H$)⁺ = 456.5。

實例 21

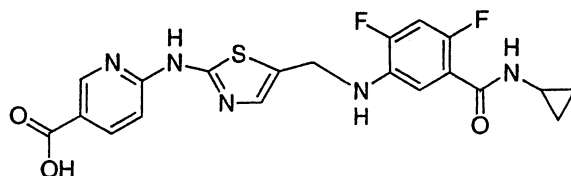


N-(2-胺基-乙基)-2-{5-[(5-環丙基胺甲醯基-2-氟基-苯胺基)-甲基]-噻唑-2-基胺基}-異菸鹼醯胺

在類似於實例 19之製備的方法中，使用 2-胺基-異尼克酸代替乙基-6-胺尼克酸製備化合物 21。LC/MS;($M+H$)⁺ = 470。

(51)

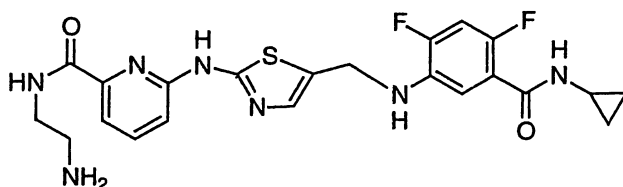
實例 22



6-{5-[(5-環丙基胺甲醯基-2,4-二氟基-苯胺基)-甲基]-噻唑-2-基胺基}-尼克酸

在類似於實例 6 之製備的方法中，6-(5-甲醯基-噻唑-2-基胺基)-尼克酸(參見實例 19)以 5-胺基-2,4-二氟基-N-環丙基苯甲醯胺處理而產生標題化合物，95% 產率。
LC/MS; $(M+H)^+ = 446$ 。

實例 23

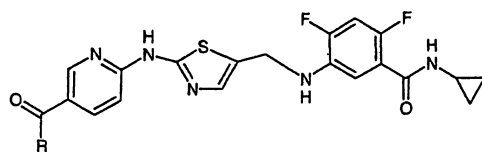


6-{5-[(5-環丙基胺甲醯基-2,4-二氟基-苯胺基)-甲基]-噻唑-2-基胺基}-吡啶-2-羧酸(2-胺乙基)-醯胺

在類似於實例 19 之製備的方法中，使用 6-胺基吡啶-2-羧酸代替乙基-6-胺基尼克酸製備題化合物。產率 42%。
LC/MS; $(M+H)^+ = 488$ 。

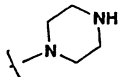
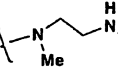
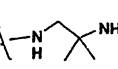
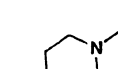
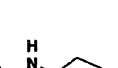
下列化合物係利用上述製備實例 19 之步驟藉由與適當胺偶合而從實例 22 製備。

(52)

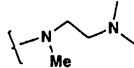
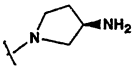
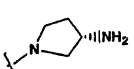


實 例 #	R	名稱	% 產 率	LC/MS; (M+H) ⁺
24		N-(2-胺基-乙基)-6-{5-[(5-環丙基胺甲醯基-2,4-二氟基-苯胺基)-甲基]-噻唑-2-基胺基}-菸鹼醯胺	23	488
25		N-(2-胺基-乙基)-6-{5-[(5-環丙基胺甲醯基-2,4-二氟基-苯胺基)-甲基]-噻唑-2-基胺基}-N-甲基-菸鹼醯胺	7	502
26		6-{5-[(5-環丙基胺甲醯基-2,4-二氟基-苯胺基)-甲基]-噻唑-2-基胺基}-N-(2-甲胺基乙基)-菸鹼醯胺	13	502
27		6-{5-[(5-環丙基胺甲醯基-2,4-二氟基-苯胺基)-甲基]-噻唑-2-基胺基}-N-(2-乙胺基乙基)-菸鹼醯胺	79	516

(53)

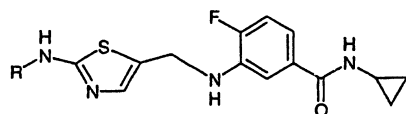
實 例 #	R	名稱	% 產 率	LC/MS; (M+H) ⁺
28		N-環丙基-2,4-二氟基-5-({2-[5-(哌啶-1-羰基)-吡啶-2-基胺基]-噻唑-5-基甲基}-胺基)-苯甲醯胺	50	514
29		6-{5-[(5-環丙基胺甲醯基-2,4-二氟基-苯胺基)-甲基]-噻唑-2-基胺基}-N-甲基-N-(2-甲胺基乙基)-菸鹼醯胺	46	516
30		N-(2-胺基-2-甲基-丙基)-6-{5-[(5-環丙基胺甲醯基-2,4-二氟基-苯胺基)-甲基]-噻唑-2-基胺基}-菸鹼醯胺	72	516
31		N-環丙基-2,4-二氟基-5-({2-[5-(4-甲基-哌啶-1-羰基)-吡啶-2-基胺基]-噻唑-5-基甲基}-胺基)-苯甲醯胺	85	528
32		6-{5-[(5-環丙基胺甲醯基-2,4-二氟基-苯胺基)-甲基]-噻唑-2-基胺基}-N-哌啶-4-基-菸鹼醯胺	95	528

(54)

實 例 #	R	名稱	% 產 率	LC/MS; (M+H) ⁺
33		6-{5-[(5-環丙基胺甲醯基-2,4-二氟基-苯胺基)-甲基]-噻唑-2-基胺基}-N-(2-二甲胺基-乙基)-N-甲基菸鹼醯胺	45	530
34		5-({2-[5-(3-胺基-吡咯啉-1-羰基)-吡啶-2-基胺基]-噻唑-5-基甲基}-胺基)-N-環丙基-2,4-二氟苯甲醯胺	81	514
35		5-({2-[5-(3-胺基-吡咯啉-1-羰基)-吡啶-2-基胺基]-噻唑-5-基甲基}-胺基)-N-環丙基-2,4-二氟苯甲醯胺	71	514

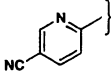
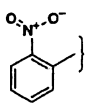
下列化合物係在類似於實例16的製備所述之步驟的方法中使用適當胺基吡啶或苯胺製備。

(55)

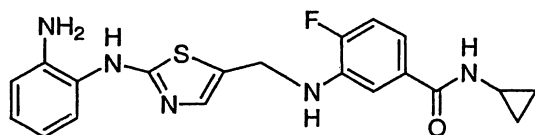


實 例 #	R	名稱	% 產 率	LC/MS; (M+H) ⁺
36		N-環丙基-4-氟基-3-{[2-(6-甲基-吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺	30	398
37		N-環丙基-4-氟基-3-{[2-(吡啶-3-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺	46	384
38		N-環丙基-4-氟基-3-{[2-(嘧啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺	63	385
39		N-環丙基-4-氟基-3-{[2-(4-甲基-嘧啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺	49	399
40		N-環丙基-4-氟基-3-{[2-(喹啉-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺	56	434

(56)

實 例 #	R	名 稱	% 產 率	LC/MS; (M+H) ⁺
41		3-{[2-(5-氰基-吡啶-2-基 胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺 基}-N-環丙基-4-氟苯甲醯 胺	69	412
42		N-環丙基-4-氟基-3-{[2-(2-硝基- 苯胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯 甲醯胺	71	428

實 例 43



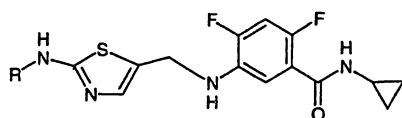
3-{[2-(2-胺基-苯胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-N-環丙
基-4-氟基-苯甲醯胺

實例 42(26 毫克, 0.06 毫莫耳)及 Raney/Ni(26 毫克)在 THF(1.5 毫升)中之懸浮液於 RT 下, 加入胼(0.5 毫升)。上述反應混合物加熱至 60℃ 經 30 分鐘, 冷卻至 RT, 過濾, 及 EtOAc 以沖洗。濾液經過 Na₂SO₄乾燥, 濃縮, 及藉由以 5-12% MeOH/CHCl₃溶離之矽凝膠純化而產生呈淡黃色固體之 3-{[2-(2-胺基-苯胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-N-環

(57)

丙基-4-氟苯甲醯胺 (6 毫克, 25%)。 $(M+H)^+ = 398$ 。

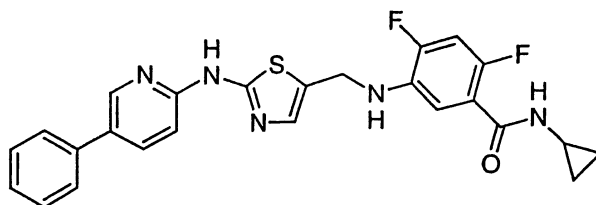
下列化合物係在類似於實例 16 的製備所述之步驟的方法中使用適當苯胺製備。



實 例 #	R	名稱	% 產 率	LC/MS; $(M+H)^+$
44		N-環丙基-2,4-二氟基-5-{[2-(喹啉-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺	69	452
45		5-{[2-(6-溴基-吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-N-環丙基-2,4-二氟苯甲醯胺	68	481
46		N-環丙基-2,4-二氟基-5-({2-[6-(4-甲基哌啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-噻唑-5-基甲基}-胺基)-苯甲醯胺	50	500
47		5-{[2-(5-溴吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-N-環丙基-2,4-二氟苯甲醯胺	94	481

(58)

實例 48

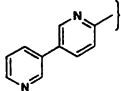
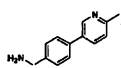
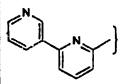


N-環丙基-2,4-二氟基-5-{[2-(5-苯基-吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺

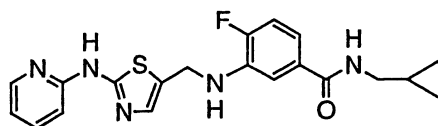
實例 47(96 毫克，0.20 毫莫耳)，苯基硼酸(31 毫克，0.3 毫莫耳)，肆(三苯基)膦鉀(4 毫克)及 2M K_2CO_3 水溶液在甲苯/EtOH(1 毫升/1 毫升)混合物中之混合物脫氣 3 次及以氮氣沖洗。反應混合物加熱至 80°C 過夜。冷卻至 RT 之後，混合物以二氯甲烷稀釋(5 毫升)及以水洗滌(2x5 毫升)。有機層經過 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，及藉由以 1-3% MeOH/ $CHCl_3$ 溶離之矽凝膠純化而產生呈淡黃色固體之標題化合物(40 毫克，40%)。 $(M+H)^+ = 478$ 。

在類似於實例 48 之製備的方法中，從實例 47 製備實例 49 及 50。在類似於實例 48 之製備的方法中，從實例 45 製備實例 51。

(59)

實 例 #	R	名 稱	% 產 率	LC/MS; (M+H) ⁺
49		5-{[2-([3,3']聯吡啶基-6-基 胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基 }-N-環丙基-2,4-二氟基-苯 甲醯胺	15	479
50		5-([2-[5-(4-胺甲基-苯基)- 吡啶-2-基胺基]-噻唑-5-基 甲基]-胺基)-N-環丙基-2,4- 二氟基-苯甲醯胺	10	507
51		5-{[2-([2,3']聯苯-6-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-N- 環丙基-2,4-二氟基-苯甲醯 胺	15	479

實例 52



N-環丙基甲基-4-氟基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-
基甲基]-胺基}-苯甲醯胺

(60)

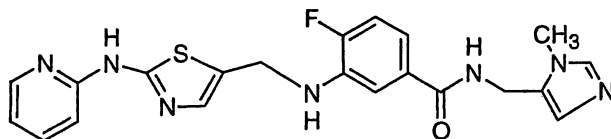
步驟 A

在 RT 下 2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-甲醛 (1.0 克, 4.90 毫莫耳, 化合物 1A) 在二氯甲烷 (20 毫升) 之懸浮液中加入 3-胺基-4-氟苯甲酸 (0.95 克, 4.90 毫莫耳) 在 TFA (5 毫升) 及三乙基甲矽烷 (1.71 毫克, 14.7 毫莫耳)。上述反應反應混合物在 RT 下攪拌 4h, 然後在真空中濃縮及所得漿液與甲醇一起研磨以產生呈淡黃色固體之 4-氟基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲酸 (1.54 克, 91%) $(M+H)^+ = 35$ 。

步驟 B

在 RT 下 4-氟基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲酸 (35 毫克, 0.10 毫莫耳) 在 DMF (1 毫升) 中之溶液內加入環丙基甲基胺 (14 毫克, 0.20 毫莫耳) 接著加入 BOP 試劑 (53 毫克, 0.12 毫莫耳)。上述反應混合物攪拌 2h, 以 EtOAc (10 毫升) 稀釋, 以 10% NaHCO₃ (3 x 5 毫升), 及 10% LiCl (5 毫升) 洗滌。有機層經過 Na₂SO₄ 乾燥, 濃縮及殘餘物以製備級 HPLC 純化以產生呈灰白色固體之標題化合物 (33 毫克, 83%)。 $(M+H)^+ = 398$ 。

實例 53

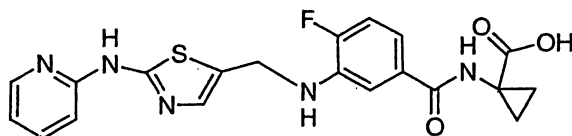


(61)

4-氟基-N-(3-甲基-3H-咪唑-4-基甲基)-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺

化合物 52A (68.8 毫克, 0.2 毫莫耳) 及 5-胺基甲基-1-甲基咪唑 2 HCl 鹽 (40.0 毫克, 0.22 毫莫耳) 在吡啶中 (0.5 毫升) 之溶液內加入三乙胺 (50 毫克, 0.5 毫莫耳) 及 BOP 試劑 (100 毫克, 0.23 毫莫耳)。在 RT 下攪拌 2h 之後, 濃縮混合物及殘餘物以水稀釋。收集固體, 以水洗滌, MeOH 及乾燥以產生標題化合物 (70 毫克, 80%)。MS m/z 438 ($M+H$)⁺。

實例 54



1-(4-氟基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基]甲基}-胺基)-苯甲醯胺基)-環丙烷羧酸

步驟 A

在類似於實例 53 之製備的方法中, 化合物 52A 以 1-胺基-環丙烷羧酸乙酯處理而產生 1-(4-氟基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺基)-環丙烷羧酸乙酯, 95% 產率。LC/MS; ($M+H$)⁺ = 456。

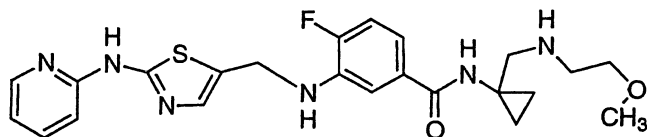
(62)

步驟 B

上述化合物 54A (455 毫克, 1 毫莫耳) 及 2N NaOH (5 毫升) 在乙醇 (10 毫升) 中之溶液回流 2h。冷卻至 RT 之後, 混合物以 1N HCl 溶液酸化及收集固體, 以水洗滌及乾燥以產生 1-(4-氟基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺基)-環丙烷羧酸 (167 毫克, 39%)。MS m/z 428 ($M+H$)⁺。

在 RT 下 N-Fmoc 胺基環丙基羧酸 (2.00 克, 6.19 毫莫耳) 在 DCM (20 毫升) 及 DMF (0.5 毫升) 中之溶液內加入草醯氯之溶液 (2M 在 DCM 中, 10 毫升)。混合物攪拌 4h。濃縮混合物及殘餘物溶解在 THF (15 毫升) 及加入 NaBH₄ (470 毫克, 12.4 毫莫耳)。將混合物回流 2h 及倒入冰中。收集固體, 以水洗滌及乾燥以產生 (1-N-Fmoc-胺基環丙基) 甲醇, 1.90 克 (100%)。MS m/z 310 ($M+H$)⁺。

實例 55



4-氟基-N-{1-[(2-甲氧基-乙基胺基)-甲基]-環丙基}-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺

(63)

步驟 A

在 RT 下 N-Fmoc-胺基環丙基羧酸 (2.00克, 6.19毫莫耳) 在 DCM(20毫升) 及 DMF(0.5毫升) 中之溶液內加入草醯氯 (2M 在 DCM 中, 10毫升) 之溶液。攪拌混合物 4h。濃縮混合物及殘餘物溶解在 THF(15毫升) 中及加入 NaBH₄ (470毫克, 12.4毫莫耳)。所得混合物回流 2h 及然後倒至冰上。收集形成之固體, 以水洗滌及乾燥以產生 (1-N-Fmoc-胺基環丙基) 甲醇 (1.9克, 100%)。MS m/z 310(M+H)⁺。

步驟 B

在 RT 下 N-Fmoc-胺基環丙基羧酸 (2.00克, 6.19毫莫耳) 在 DCM(20毫升) 及 DMF(0.5毫升) 中之溶液內加入草醯氯 (2M 在 DCM 中, 10毫升) 之溶液。攪拌 4h 之後, 濃縮混合物及殘餘物溶解在 THF(15毫升) 中及加入 NaBH₄ (470毫克, 12.4毫莫耳)。所得混合物回流 2h 及然後倒至冰上。收集形成之固體, 以水洗滌及乾燥以產生 (1-N-Fmoc-胺基環丙基) 甲醇 (1.9克, 100%)。

步驟 C

草醯氯 (2M 在 DCM 中, 1.5毫升) 之溶液於 -20℃ 下加入 DCM(5毫升), 接著 DMSO(0.5毫升)。在 10分鐘之後加入化合物 55B (309毫克, 1毫莫耳) 在 DCM(5毫升) 中之溶液。使混合物溫熱至 RT, 然後再次冷卻至 -20℃ 及加入三乙胺 (0.5毫升)。所得混合物溫熱至 RT 及以 1N HCl 溶液酸化

(64)

。分離有機層及以鹽水洗滌，乾燥及濃縮以呈固體之產生 (1-N-Fmoc-胺基環丙基)-甲醛 (化合物 55C)，(145 毫克，47%)。MS m/z 308($M+H$)⁺。

步驟 D

上述醛 55C (140 毫克，0.46 毫莫耳) 及甲氧基乙胺 (68 毫克，0.92 毫莫耳) 在乙酸中 / DCM (1:1，5 毫升) 中之溶液在 RT 下攪拌 20 分鐘，接著加入三乙氧基硼氫化鈉 (120 毫克，0.566 毫莫耳)。1 h 之後，除去溶劑及殘餘物以 NaHCO_3 溶液中和。混合物以乙酸乙酯 (3 x 10 毫升) 萃取及乾燥及濃縮萃取物。殘餘物溶解在 THF 及加入 Boc 酐 (100 毫克，0.47 毫莫耳)。混合物在 RT 下攪拌 1 h。除去溶劑及藉由管柱層析法 (SiO_2 ；EtOAc/己烷 1:1) 純化餘物以產生 (1-{[三級-丁氧羰基-(2-甲氧基-乙基)-胺基]-甲基}-環丙基)-胺基甲酸 9H-芴-9-基甲基酯 130 毫克 (60%)。MS m/z 467($M+H$)⁺。

步驟 E

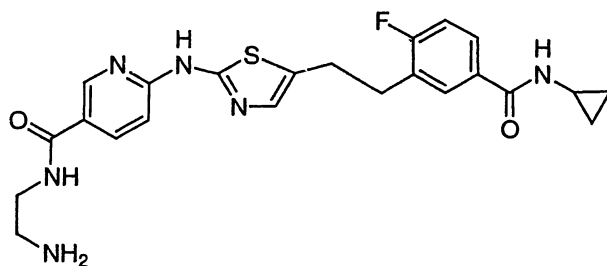
化合物 55D (130 毫克，0.28 毫莫耳) 溶解在 DCM (2 毫升) 中及與吡咯啉 (0.1 毫升) 在 RT 下攪拌 2 h。除去揮發物，殘餘物與 MeOH 一起研磨及過濾固體。濃縮濾液溶液以產生呈油狀物之 (1-胺基-環丙基甲基)-(2-甲氧基乙基)-胺基甲酸三級-丁基酯 (65 毫克，95%)。MS m/z 245($M+H$)⁺。

(65)

步驟 F

在類似於實例 53 之製備的方法中，化合物 55E 與化合物 52A 偶合以產生 [1-(4-氟基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺基)環丙基甲基]-(2-甲氧基乙基)胺基甲酸三級-丁基酯。此化合物然後於 RT 下以在二氯甲烷中之 TFA(1:1)處理 1h。反應混合物以 NaHCO_3 溶液中和及萃取 DCM。濃縮有機層以產生標題化合物，40% 產率。MS m/z 471($M+H$)⁺。

實例 56



N-(3-胺乙基)-6-{5-[2-(5-環丙基胺甲醯基-2-氟基-苯基)-乙基]-噻唑-2-基胺基}-菸鹼醯胺

步驟 A

乙基-6-胺基-尼克酸酯(2.5克，15毫莫耳)及異硫氰酸苯甲醯基酯(2.45克，15毫莫耳)在 THF(20毫升)之混合物於 40℃ 加熱 4h。於 RT 下此混合物，加入在乙醇(10毫升)中之乙醇鈉(2.04克，30毫莫耳)。所得混合物在 RT 下攪拌 16h 之後，在真空中除去揮發物。殘餘物懸浮在 NH_4Cl

(66)

中及藉由過濾收集所形成之固體，以水沖洗及乾燥以產生呈白色固體之 6-硫脲基-尼克酸乙酯 (2.6 克，77% 產率)。
LC/MS; $(M+H)^+ = 226$ 。

步驟 B

藉由類似於步驟 13B 所述之步驟，上述化合物以化合物 13A 處理而產生 6-{5-[2-(5-環丙基胺甲醯基-2-氟苯基)-乙基]-噻唑-2-基胺基}-尼克酸乙酯。LC/MS; $(M+H)^+ = 443$ 。

步驟 C

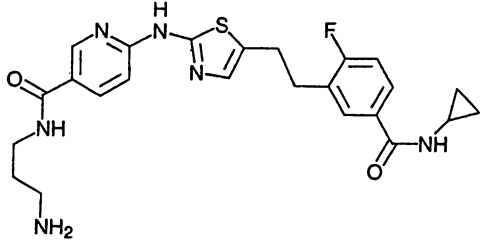
化合物 56B 在 NaOH 水溶液 (2M, 2 毫升) 及 MeOH (3 毫升) 中於 50°C 加熱 5h。在真空中除去揮發物，及殘餘物以 HCl (2N) 酸化至 pH 6。藉由過濾收集固體，以 H₂O 沖洗，及在真空中乾燥，以產生呈棕色固體中間物 (39%)。此酸然後以類似於 19D 之步驟轉化成標題化合物。
LC/MS; $(M+H)^+ = 469$ 。

藉由類似於實例 56C 所述之步驟，從化合物 56B 製造下列化合物。

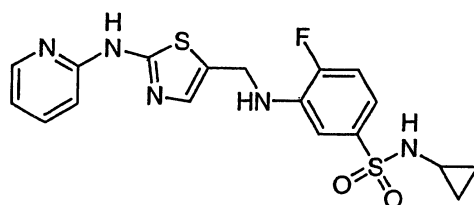
(67)

實 例 #	結 構	名 稱	LC/MS; (M+H) ⁺
57		3-(2-{2-[5-(4-胺 基-哌啶-1-羰基)- 吡啶-2-基胺基]- 噻唑-5-基}-乙基)-N-環丙基-4-氟 苯甲醯胺	509
58		6-{5-[2-(5-環丙基 胺甲醯基-2-氟基- 苯基)-乙基]-噻 唑-2-基胺基}-N- (2-乙胺基-乙基)- 菸鹼醯胺	497
59		N-(2-胺基-2-甲 基-丙基)-6-{5- [2-(5-環丙基胺甲 醯基-2-氟基-苯基)-乙基]-噻唑-2-基 胺基}-菸鹼醯胺	497

(68)

實 例 #	結 構	名 稱	LC/MS; (M+H) ⁺
60		N-(3-胺丙基)-6- {5-[2-(5-環丙基 胺甲醯基-2-氟基- 苯基)-乙基]-噻 唑-2-基胺基}-菸 鹼醯胺	483

實 例 61



N-環丙基-4-氟基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲
基]-胺基}苯磺醯胺

步 驟 A

發煙硝酸(8毫升)及濃 H_2SO_4 (16毫升)之溶液中，以小
部分加入4-氟苯磺醯氯(1.3克，6.7毫莫耳)。混合物在 RT
下攪拌2h 及然後倒在碎冰(60克)上及以二氯甲烷(2x)萃取
。有機層以鹽水洗滌，經過 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。
殘餘物溶解在冷卻至 -40°C 之 CH_2Cl_2 (30毫升)中及加入環

(69)

丙胺 (388 毫克, 6.8 毫莫耳), 接著 DIPEA (8 毫莫耳)。於 -40 °C 攪拌 2 h 之後, 混合物倒在 5% 檸檬酸溶液中及以二氯甲烷萃取。分離有機層, 及通過矽凝膠之短墊及在真空中濃縮以產生呈黃固體之 N-環丙基-4-氟基-3-硝基苯磺醯胺 (1.6 克, 92%)。

步驟 B

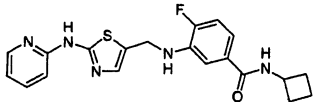
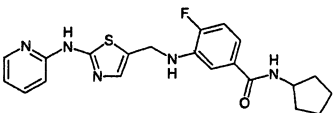
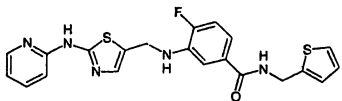
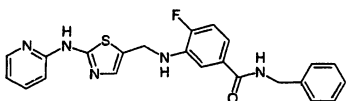
將 N-環丙基-4-氟基-3-硝基苯磺醯胺 (520 毫克, 2 毫莫耳) 及 Pd/C (10%, 100 毫克) 在 EtOH 中之混合物氫化 (1 atm) 過夜。混合物通過塞里特之短墊過濾及在真空中濃縮以產生呈象牙色固體之 N-環丙基-4-氟基-3-胺基苯磺醯胺 (440 毫克, 95%)。LC/MS; $(M+H)^+ = 231$ 。

步驟 C

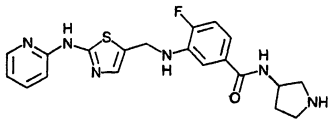
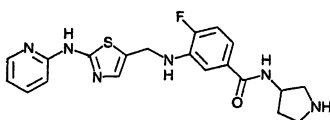
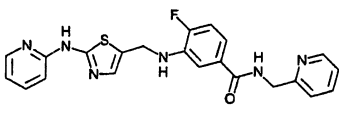
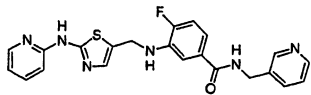
化合物 61B 在類似於實例 1 之製備的方法中轉化成標題化合物。LC/MS; $(M+H)^+ = 420$ 。

下列化合物藉由類似於實例 53 所述之步驟或步驟 19D, 經由 t-BOC 保護之胺從酸 52A 製備。

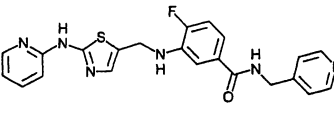
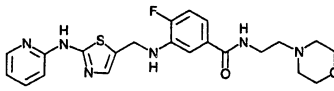
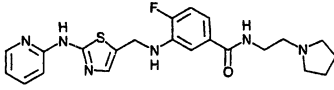
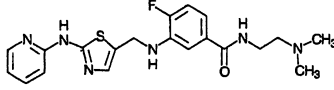
(70)

實 例 #	結 構	名 稱	% 產 率	LC/MS; (M+H) ⁺
62		N-環丁基-4-氟基-3- {[2-(吡啶-2-基胺基)- 噻唑-5-基甲基]-胺 基}-苯甲醯胺	75	398
63		N-環戊基-4-氟基-3- {[2-(吡啶-2-基胺基)- 噻唑-5-基甲基]-胺 基}-苯甲醯胺	68	412
64		4-氟基-3-({[2-(吡啶- 2-基胺基)-噻唑-5-基 甲基]-胺基}-N-噻 吩-2-基甲基苯甲醯 胺	86	440
65		N-苯甲基-4-氟基-3- {[2-(吡啶-2-基胺基)- 噻唑-5-基甲基]-胺 基}-苯甲醯胺	85	452

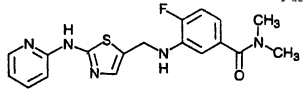
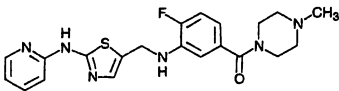
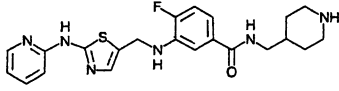
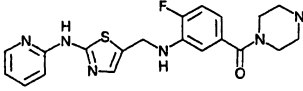
(71)

實 例 #	結 構	名 稱	% 產 率	LC/MS; (M+H) ⁺
66		R-4- 氟 基 -3-([2-(吡 啶 -2-基 胺 基)-噻 唑 - 5-基 甲 基]-胺 基 }-N- 吡 咯 啶 -3-基 -苯 甲 醯 胺	79	431
67		S-4- 氟 基 -3-{[2-(吡 啶 -2-基 胺 基)-噻 唑 - 5-基 甲 基]- 胺 基 }- N-吡 咯 啶 -3-基 -苯 甲 醯 胺	65	431
68		4- 氟 基 -3-{[2-(吡 啶 - 2-基 胺 基)-噻 唑 -5-基 甲 基]- 胺 基 }-N- 吡 啶 -2-基 甲 基 苯 甲 醯 胺	76	435
69		4- 氟 基 -3-{[2-(吡 啶 - 2-基 胺 基)-噻 唑 -5-基 甲 基]- 胺 基 }-N- 吡 啶 -3-基 甲 基 苯 甲 醯 胺	64	435

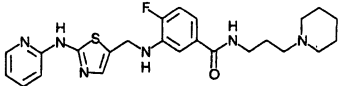
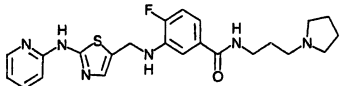
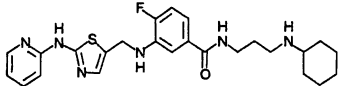
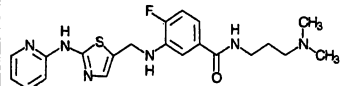
(72)

實 例 #	結 構	名 稱	% 產 率	LC/MS; (M+H) ⁺
70		4-氟基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-N-吡啶-4-基甲基苯甲醯胺	65	435
71		4-氟基-N-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺	66	475
72		4-氟基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-N-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-苯甲醯胺	60	441
73		N-(2-二甲胺基-乙基)-4-氟基-3-{(2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基)-胺基}-苯甲醯胺	73	415

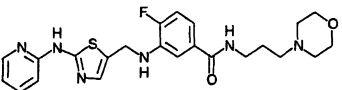
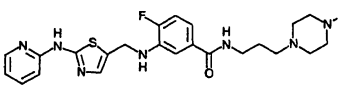
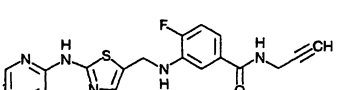
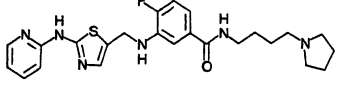
(73)

實 例 #	結 構	名 稱	% 產 率	LC/MS; (M+H) ⁺
74		4-氟基-N,N-二甲基- 3-{{[2-(吡啶-2-基胺 基)-噻唑-5-基甲基]- 胺基}-苯甲醯胺	80	372
75		(4-氟基-3-{{[2-(吡 啶-2-基胺基)-噻唑- 5-基甲基]-胺基}-苯 基)-(4-甲基-哌啶-1- 基)-甲酮	80	427
76		4-氟基-N-哌啶-4-基 甲基-3-{{[2-(吡啶-2- 基胺基)-噻唑-5-基 甲基]-胺基}-苯甲醯 胺	50	441
77		(4-氟基-3-{{[2-(吡 啶-2-基胺基)-噻唑- 5-基甲基]-胺基}-苯 基)-哌啶-1-基-甲酮	60	413

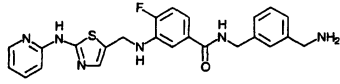
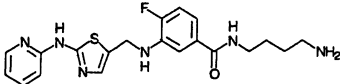
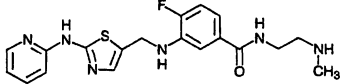
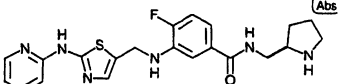
(74)

實 例 #	結 構	名 稱	% 產 率	LC/MS; (M+H) ⁺
78		4-氟基-N-(3-哌啶-1-基-丙基)-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺	76	469
79		4-氟基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-N-(3-吡咯啶-1-基-丙基)-苯甲醯胺	80	455
80		N-(3-環己胺基-丙基)-4-氟基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺	65	483
81		N-(3-二甲胺基-丙基)-4-氟基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺	85	429

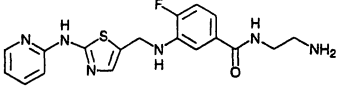
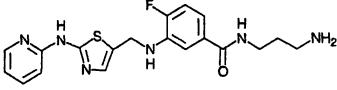
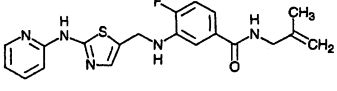
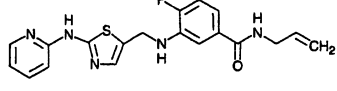
(75)

實 例 #	結 構	名 稱	% 產 率	LC/MS; (M+H) ⁺
82		4- 氟 基 -N-(3- 嗎 福 啉 -4- 基 丙 基)-3- {[2- (吡 啶 -2- 基 胺 基)- 噻 唑 -5- 基 甲 基]- 胺 基 }- 苯 甲 醯 胺	70	471
83		4- 氟 基 -N-[3-(4- 甲 基 -哌 啶 -1- 基)- 丙 基]-3- {[2-(吡 啶 -2- 基 胺 基)- 噻 唑 -5- 基 甲 基]- 胺 基 }- 苯 甲 醯 胺	86	485
84		4- 氟 基 -N- 丙 -2- 炔 基 -3- {[2-(吡 啶 -2- 基 胺 基)- 噻 唑 -5- 基 甲 基]- 胺 基 }- 苯 甲 醯 胺	88	381
85		4- 氟 基 -3- {[2-(吡 啶 - 2- 基 胺 基)- 噻 唑 -5- 基 甲 基]- 胺 基 }-N-(4- 吡 咯 啶 -1- 基 -丁 基)- 苯 甲 醯 胺	80	469

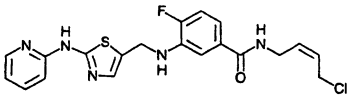
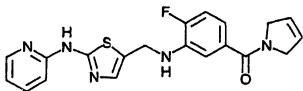
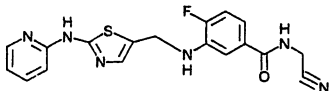
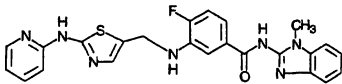
(76)

實 例 #	結 構	名 稱	% 產 率	LC/MS; (M+H) ⁺
86		N-(3-胺甲基-苯甲基)-4-氟基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺	60	463
87		N-(4-胺基-丁基)-4-氟基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺	70	401
88		4-氟基-N-(2-胺基-乙基)-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺	70	401
89		4-氟基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-N-吡咯啉-2-基甲基-苯甲醯胺	75	427

(77)

實 例 #	結 構	名 稱	% 產 率	LC/MS; (M+H) ⁺
90		N-(2-胺基-乙基)-4- 氟基-3-{[2-(吡啶-2- 基胺基)-噻唑-5-基 甲基]-胺基}-苯甲醯 胺	86	397
91		N-(3-胺基-丙基)-4- 氟基-3-{[2-(吡啶-2- 基胺基)-噻唑-5-基 甲基]-胺基}-苯甲醯 胺	80	421
92		4-氟基-N-(2-甲基- 烯丙基)-3-{[2-(吡 啶-2-基胺基)-噻唑- 5-基甲基]-胺基}-苯 甲醯胺	77	398
93		N-烯丙基-4-氟基-3- {[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺 基}-苯甲醯胺	75	384

(78)

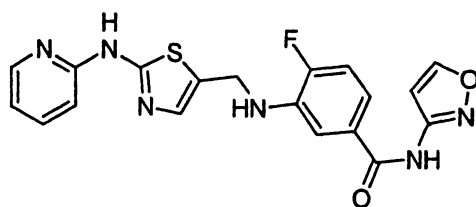
實 例 #	結 構	名 稱	% 產 率	LC/MS; (M+H) ⁺
94		N-(4-氯基-丁-2-烯基)-4-氟基-3-{{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺	34	432
95		(2,5-二氫-吡咯-1-基)-(4-氟基-3-{{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯基)-甲酮	30	396
96		N-氰基甲基-4-氟基-3-{{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺	19	383
97		4-氟基-N-(1-甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-3-{{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺	85	474

(79)

實 例 #	結 構	名 稱	% 產 率	LC/MS; (M+H) ⁺
98		N-(1H-苯並咪唑-2-基)-4-氟基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺	77	460
99		4-氟基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-N-[2-(四氫-吡喃-4-基胺基)-乙基]-苯甲醯胺	60	471

在類似於實例 18 之製備的方法中製備下列化合物，除使用 4-氟基-3-硝基苯甲酸之外。

實例 100

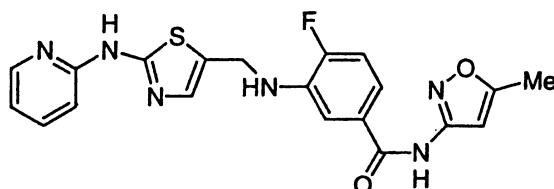


4-氟基-N-異噁唑-3-基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺

(80)

LC/MS; $(M+H)^+ = 411$

實例 101



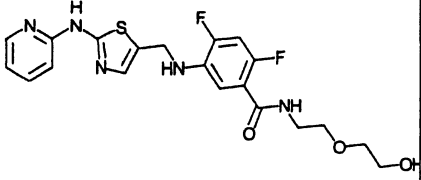
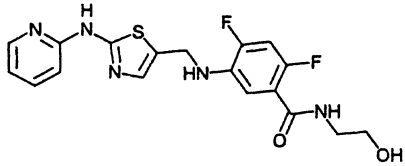
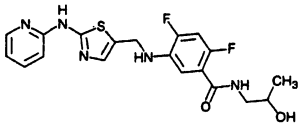
4-氟基-N-(5-甲基-異噁唑-3-基)-3-{{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺

LC/MS; $(M+H)^+ = 425$

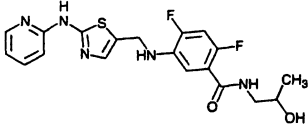
在類似於實例 52 之製備的方法中製備下列化合物，除使用 2,4-二氟基-5-胺基苯甲酸之外。

實例 #	結構	名稱	% 產率	LC/MS; $(M+H)^+$
102		2,4-二氟基-N-(2-甲氧基-乙基)-5-{{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺	60	420

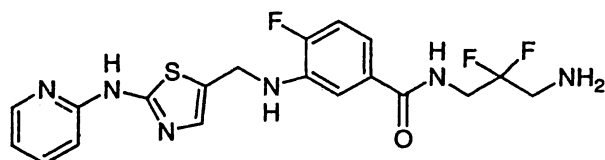
(81)

實 例 #	結 構	名 稱	% 產 率	LC/MS; (M+H) ⁺
103		2,4-二氟基-N- [2-(2-羥基-乙 氧基)-乙基]-5- {[2-(吡啶-2-基 胺基)-噻唑-5- 基甲基]-胺基}- 苯甲醯胺	69	450
104		2,4-二氟基-N- (2-羥基-乙基)- 5-{[2-(吡啶-2- 基胺基)-噻唑- 5-基甲基]-胺基 }-苯甲醯胺	59	406
105		R-2,4-二氟基- N-(2-羥基-丙 基)-5-{[2-(吡 啶-2-基胺基)- 噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯 胺	55	420

(82)

實 例 #	結 構	名 稱	% 產 率	LC/MS; (M+H) ⁺
106		S-2,4-二 氟 基 - N-(2- 羥 基 - 丙 基)-5-{[2-(吡 啶 -2- 基 胺 基)- 噻 唑 -5- 基 甲 基]-胺 基 }- 苯 甲 醯 胺	59	420

實 例 107



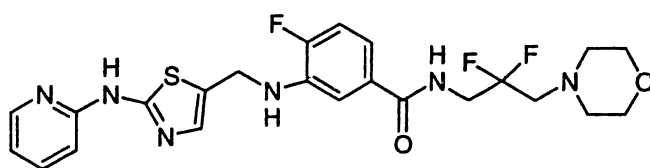
N-(3-胺基-2,2-二氟基-丙基)-4-二氟基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺

4-氟基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲酸(化合物52A, 21毫克, 0.06毫莫耳)及 HATU(38毫克, 0.1毫莫耳)在 DMF(0.2毫升)及 THF(0.4毫升)中之混合物加入, 2,2-二氟基-1,3-丙二胺(參見 Tetrahedron, 8617, 1994)(60毫克, 0.54毫莫耳)及 DIPEA(26毫克, 0.2毫莫耳)。所得混合物在 RT 下攪拌18h, 然後以 CH₂Cl₂稀釋, 以鹽水洗滌, 經 Na₂SO₄乾燥及濃縮。殘餘物藉由急

(83)

驟管柱層析法 [矽凝膠，5%(NH₃/MeOH(2M)在 EtOAc 中] 純化以產生呈白色固體之標題化合物 (17 毫克，65%)。
LC/MS; (M+H)⁺ = 437。

實例 108



N-(2,2-二氟基-3-嗎福啉-4-基-丙基)-4-氟基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺

二氫呋喃 (35 毫克，0.5 毫莫耳) 在 MeOH (1.5 毫升) 中之溶液於 -78℃ 以臭氧處理直到溶液轉變成藍色。氫流經溶液以移除過量臭氧。溶液溫熱至 0℃，及經 3h 期間加入 N-(3-胺基-2,2-二氟基-丙基)-4-氟基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺 (實例 107) (12 毫克，0.027 毫莫耳)) 接著加入 NaBH(OAc)₃ (84 毫克)。混合物以 CH₂Cl₂ 稀釋，以飽和 NaHCO₃ 洗滌，經過 Na₂SO₄ 乾燥及濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法 [矽凝膠，1%(NH₃/MeOH(2M)在 EtOAc 中) 純化以產生呈白色固體之標題化合物 (7 毫克，51%)。LC/MS; (M+H)⁺ = 507。

¹H NMR (CD₃OD): δ 2.47 (m, 4H);

2.66 (t, 2H, J=13.7 Hz);

3.53 (m, 4H); 3.80 (t, 2H, J=14.3 Hz);

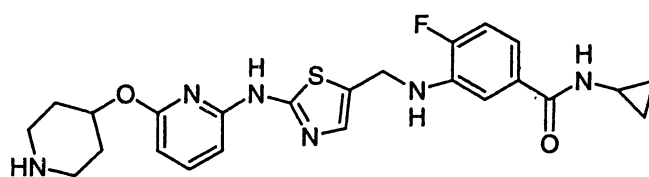
(84)

4.48 (s, 2H); 6.78 (m, 1H); 6.86 (d, 1H, J=8.25 Hz);

7.0 (m, 2H); 7.15 (s, 1H); 7.23 (m, 1H);

7.54 (m, 1H), 8.15 (d, 1H, J= 4.4 Hz).

實例 109



N-環丙基-4-氟基-3-({2-[6-(哌啶-4-基氧基)-吡啶-2-基氨基]-噻唑-5-基甲基}-胺基)-苯甲醯胺

步驟 A

藉由類似於實例 19 之製備的步驟，將 2-溴基-6-胺基-吡啶轉變成 3-{{2-(6-溴基-吡啶-2-基氨基)-噻唑-5-基甲基}-胺基}-N-環丙基-4-氟基-苯甲醯胺。

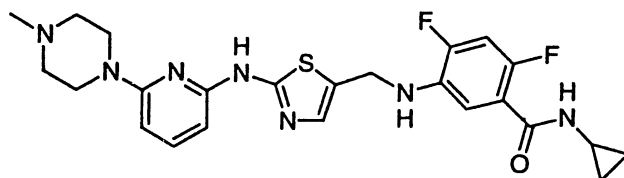
步驟 B

於 RT 下 4-羥基-哌啶-1-羧酸三級-丁基酯 (100 毫克，0.5 毫莫耳) 在二噁烷 (2 毫升) 中之溶液中加入 NaH (60% 在礦物油中，0.6 毫莫耳)。混合物在 RT 下攪拌 15 分鐘之後，加入化合物 109A (25 毫克，0.054 毫莫耳) 及 Cu 粉 (15 毫克)。所得混合物在密封管中於 170 °C 加熱 20 分鐘。冷卻至 RT 之後，混合物以 EtOAc 稀釋及通過塞里特短墊過濾

(85)

。濃縮濾液，及藉由急驟管柱層析法（矽凝膠，20%EtOAc/CH₂Cl₂至100%EtOAc）純化以產生呈灰褐色的偶合之中間物（15毫克，58%產率），其以30%TFA/CH₂Cl₂（3毫升）處理30分鐘。除去揮發物，及殘餘物藉由製備級HPLC純化以產生呈白色固體之標題化合物（7毫克，47%產率）。LC/MS; (M+H)⁺ = 483。

實例 110



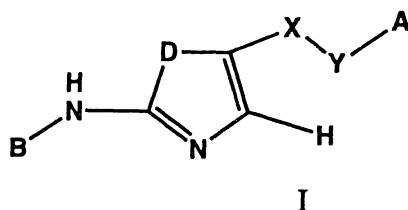
N-環丙基-2,4-二氟基-5-({2-[6-(4-甲基-哌啶-1-基)-吡啶-2-基胺基]-噻唑-5-基甲基}-胺基)-苯甲醯胺

5-{{2-[(6-溴基-吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-N-環丙基-2,4-二氟基-苯甲醯胺(96毫克，0.20毫莫耳)在淨N-甲基哌啶(0.4毫升)中之混合物在密封管中加熱至120℃經5h。反應混合物冷卻至RT，以二氯甲烷(5毫升)稀釋，及以水(2x5毫升)洗滌。有機層經過Na₂SO₄乾燥，濃縮，及殘餘物藉由以2-10% MeOH/CH₃Cl溶離之矽凝膠純化以產生呈淡黃色固體之標題化合物(53毫克，55%)。(M+H)⁺ = 500。

伍、中文發明摘要

發明之名稱：激酶之雜環抑制劑

本發明提供一種式 I 之化合物，



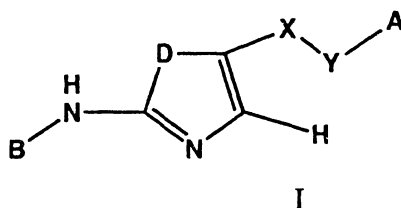
和醫藥上可接受的鹽。

式 I 化合物抑制生長因子受體例如 VEGFR-2、FGFR-1 的酪胺酸激酶活性，因此使其可作為抗腫瘤劑使用。式 I 化合物也可用於治療其他與經由生長因子受體操作之訊號轉導路徑有關的疾病。

陸、英文發明摘要

發明之名稱：**HETEROCYCLIC INHIBITORS OF KINASES**

The present invention provides compounds of formula I



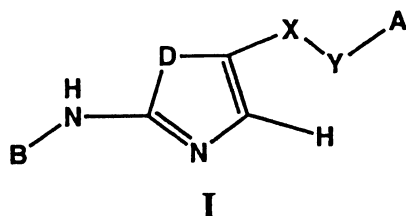
and pharmaceutically acceptable salts thereof.

The formula I compounds inhibit the tyrosine kinase activity of growth factor receptors such as VEGFR-2, FGFR-1, thereby making them useful as anti-cancer agents. The formula I compounds are also useful for the treatment of other diseases associated with signal transduction pathways operating through growth factor receptors.

(1)

拾、申請專利範圍

1.一種式 I 之化合物，



其中

A 和 B 獨立地選自芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、經取代之雜環基、低級烷基、芳烷基、烷芳基和烷基雜芳基；

X 和 Y 獨立地選自 R^1CR^2 、S、O、 SO_2 、SO 和 NR^3 ，其先決條件為 X 和 Y 之至少一個為 R^1CR^2 ；

D 選自 S、O 和 NR^4 ；

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 獨立地選自氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜環基、經取代之雜環基、芳烷基、芳烷基、經取代之芳烷基、 COR^5 和 SO_2R^6 ；

R^5 和 R^6 獨立地選自烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜環基、經取代之雜環基、雜芳基、經取代之雜芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、雜環烷基和經取代之雜環烷基；及

其對映異構物、非對映異構物和其醫藥上可接受的鹽、前藥和溶劑合物。

2.如申請專利範圍第1項之化合物，其中

(2)

X 爲 R^1CR^2 ；Y 選自 R^1CR^2 、 NR^3 和 S；且 A 選自經取代之芳基、芳基、經取代之雜環基、雜環基、經取代之雜芳基和雜芳基。

3.如申請專利範圍第1項之化合物，其中

X 爲 R^1CR^2 ；Y 選自 R^1CR^2 、 NR^3 和 S； R^1 和 R^2 爲氫； R^3 選自氫和 SO_2R^6 ； R^6 爲低級烷基；且 A 選自經取代之芳基，芳基，經取代之雜環，雜環，經取代之雜芳基和雜芳基。

4.如申請專利範圍第1項之化合物，其中

X 爲 R^1CR^2 ；Y 爲 R^1CR^2 或 NR^3 ； R^3 爲氫；D 爲硫，且 A 選自經取代之芳基，經取代之雜環基和經取代之雜芳基。

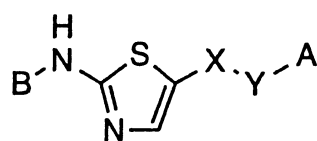
5.如申請專利範圍第1項之化合物，其中

X 爲 R^1CR^2 ；Y 爲 R^1CR^2 或 NR^3 ； R^3 爲氫；D 爲硫，且 A 選自經取代之芳基，經取代之雜環基和經取代之雜芳基；該取代基爲醯胺基。

6.如申請專利範圍第1項之化合物，其中 X 爲 R^1CR^2 ；Y 爲 R^1CR^2 或 NR^3 ； R^1 、 R^2 及 R^3 爲氫；D 爲硫；A 爲醯胺取代之芳基；且 B 爲雜芳基。

7.一種如下式之化合物，

(3)



II

其中

B 為任意被 1-4 個取代基取代之吡啶基；

A 為經取代之芳基。

X 和 Y 獨立地選自 R^1CR^2 、S、O、 SO_2 、SO 和 NR^3 ，其先決件為 X 和 Y 之至少一個為 R^1CR^2 ；及其對映異構物、非對映異構物和其醫藥上可接受的鹽、前藥和溶劑合物。

8. 如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中 A 為經取代之苯甲醯胺。

9. 一種化合物，其係選自

2,4-二氟基-N-甲基-5-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺；

4-氟基-N-甲基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-氟基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-氟基-3-{2-[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基]-乙基}-苯甲醯胺；

N-環丙基-2,4-二氟基-5-{[2-(4-甲基-吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺；

(4)

N-環丙基-2,4-二氟基-5-{\[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺;

N-環丙基-2,4-二氟基-5-({2-[5-(4-甲基-哌啶-1-羰基)-吡啶-2-基胺基]-噻唑-5-基甲基}-胺基)-苯甲醯胺;

6-{5-[(5-環丙基胺甲醯基-2,4-二氟基-苯胺基)-甲基]-噻唑-2-基胺基}-N-(2-二甲胺基-乙基)-N-甲基菸鹼醯胺;

6-{5-[2-(5-環丙基胺甲醯基-2-氟基-苯基)-乙基]-噻唑-2-基胺基}-N-(2-乙胺基-乙基)-菸鹼醯胺;

4-氟基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-N-噻吩-2-基甲基苯甲醯胺;

N-苯甲基-4-氟基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺;

4-氟基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-N-吡啶-2-基甲基苯甲醯胺;

4-氟基-N-(3-嗎福啉-4-基-丙基)-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺;

4-氟基-N-丙-2-炔基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺;

4-氟基-N-異噁唑-3-基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺;

4-氟基-N-(5-甲基-異噁唑-3-基)-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺; 及

N-(2,2-二氟基-3-嗎福啉-4-基-丙基)-4-氟基-3-{[2-(吡啶-2-基胺基)-噻唑-5-基甲基]-胺基}-苯甲醯胺。

(5)

10.一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第1項之化合物與醫藥上可接受的載體。

11.一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第1項之化合物與醫藥上可接受的載體和抗癌劑或細胞毒素劑組合。

12.如申請專利範圍第11項之醫藥組成物，其中該抗癌劑或細胞毒素劑係選自立諾麥得(linomide);整合素

α v β 3功能之抑制劑；血管生長抑素(angiotatin)；雷佐生(razoxane)；他莫昔芬(tamoxifen)；托瑞米芬(toremifene)；雷昔芬(raloxifene)；屈洛昔芬(droloxifene)；艾多斯非(iodoxifene)；醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)；阿那曲唑(anastrozole)；來唑托唑(letrozole)；硼唑(borazole)；依可美斯特(exemestane)；氟他胺(flutamide)；尼魯米特(nilutamide)；比卡魯米(bicalutamide)；環丙孕酮(cyproterone)乙酸酯；戈舍瑞林(gosereline)乙酸酯；亮丙里德(Leuprolide)；非那維胺(finasteride)；金屬蛋白酶抑制劑；尿激酶胞漿素原活化劑受體功能之抑制劑；生長因子抗體；生長因子受體抗體；貝凡斯路馬(bevacizumab)；西土斯馬(cetuximab)；酪胺酸激酶抑制劑；絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑；甲氨蝶呤(methotrexate)；5-氟脲嘧啶；嘌呤；腺苷類似物；胞嘧啶阿拉伯糖苷；阿黴素；刀諾黴素(daunomycin)；表柔比星(epirubicin)；伊達比星(idarubicin)；絲裂黴素(mitomycin)-C；更生黴素；光神黴素(mithramycin)；順

(6)

氯氨鉑 (cisplatin) ; 卡鉑 (carboplatin) ; 氮芥子 (nitrogen mustard) ; 美法侖 (melphalan) ; 苯丁酸氮芥 (chlorambucil); 巴沙伐 (busulphan) ; 環磷醯胺 ; 異環磷醯胺 (Ifosfamide) nitrosoureas ; 硫替帕 (thiotepa) ; 長春新鹼 (vincristine) ; Taxol® (紫杉醇 (paclitaxel)) , 多舍他昔 (docetaxel) , 依剖辛隆 (epothilone) 類似物 ; 地斯可多莫立得 (discodermolide) 類似物 ; 依樂舍賓 (eleutherobin) 類似物 ; 依托泊苷 (etoposide) ; 替尼泊苷 (teniposide) ; 安吡啶 (amsacrine) ; 拓模太肯 (topotecan) ; 弗拉吡立多 (flavopyridols) ; proteasome 抑制劑包括波特羅米 (bortezomib) , 及生物反應改質劑。

13. 如申請專利範圍第10項之醫藥組成物, 其係用於抑制哺乳動物物種之生長因子受體的蛋白質激酶活性。

14. 如申請專利範圍第10項之醫藥組成物, 其係用於抑制哺乳動物物種之至少一種生長因子受體的酪胺酸激酶活性。

15. 如申請專利範圍第13項之醫藥組成物, 其中該生長因子受體係選自 VEGFR-2、FGFR-1 和 PDGFR- β 。

16. 如申請專利範圍第10項之醫藥組成物, 其係用於治療哺乳動物物種之增生疾病。

17. 如申請專利範圍第15項之醫藥組成物, 其中增生疾病為癌症。

柒、(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

