

發明專利說明書

200306193

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92103808※IPC分類：A61K31/519※申請日期：92年02月24日

壹、發明名稱：

(中文) 可用作抗新生血管形成劑之噻吩並吡啶類的吲哚基脲
衍生物及其使用方法

(英文) Indolyl-urea derivatives of thienopyridines
useful as antiangiogenic agents, and methods
for their use

貳、發明人(共6人)

發明人 1

姓名：(中文) 羅伯特·卡尼亞
(英文) Kania, Robert Steven

住居所地址：(中文) 美國加州聖地牙哥科學中心大道一〇七七
七號

(英文) c/o Agouron Pharmaceuticals Inc.,
10777 Science Center Drive, San Diego,
CA 92121, U.S.A.

參、申請人(共1人)

申請人 1

姓名或名稱：(中文) 輝瑞股份有限公司
(英文) Pfizer Inc.

住居所地址：(中文) 美國紐約州·紐約·東四二街二三五號
(或營業所) (英文) 235 East 42nd Street, New York, NY 10017,
U.S.A.

國籍：(中文) 美國 (英文) U.S.A.

代表人：(中文) 1. 傑·倫伯
(英文) 1. Lumb, J. Trevor

發明人 2

姓名：(中文) 威廉·羅米尼斯三世
(英文) Romines, III, William Henry
住居所地址：(中文) 美國加州聖地牙哥科學中心大道一〇七七
七號
(英文) c/o Agouron Pharmaceuticals Inc.,
10777 Science Center Drive, San Diego,
CA 92121, U.S.A.

發明人 3

姓名：(中文) 史蒂芬·克利皮斯
(英文) Cripps, Stephan James
住居所地址：(中文) 美國加州聖地牙哥科學中心大道一〇七七
七號
(英文) c/o Agouron Pharmaceuticals Inc.,
10777 Science Center Drive, San Diego,
CA 92121, U.S.A.

發明人 4

姓名：(中文) 何明應
(英文) He, Mingying
住居所地址：(中文) 美國加州聖地牙哥科學中心大道一〇七七
七號
(英文) c/o Agouron Pharmaceuticals Inc.,
10777 Science Center Drive, San Diego,
CA 92121, U.S.A.

發明人 5

姓名：(中文) 樓季宏
(英文) Lou, Jihong
住居所地址：(中文) 美國加州聖地牙哥科學中心大道一〇七七
七號
(英文) c/o Agouron Pharmaceuticals Inc.,
10777 Science Center Drive, San Diego,
CA 92121, U.S.A.

發明人 6

姓 名：(中文) 周陸

(英文) Zhou, Ru

住居所地址：(中文) 美國加州聖地牙哥科學中心大道一〇七七
七號

(英文) c/o Agouron Pharmaceuticals Inc.,
10777 Science Center Drive, San Diego,
CA 92121, U.S.A.

捌、聲明事項

■主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1.美國 ; 2002/03/01 ; 60/360,952

(1)

玖、發明說明

本案主張 2002 年 3 月 1 日申請之美國臨時申請案編號 60/360,952 之 35 U.S.C. § 119 (e) 的優先權，在此完全併入本文中。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於噻吩並吡啶及噻吩並吡啶衍生物，其可於哺乳類體內用於治療過度增生性疾病，諸如癌症。本發明亦關於使用該化合物於哺乳類體（尤其是人類）內治療過度增生疾病之方法，且有關含有該化合物之組成物。

【先前技術】

可使用於治療過度增生性疾病之化合物亦揭示於下列專利及申請案：PCT 國際專利申請案公造編號 WO 00/38665（2001 年 7 月 6 日公告）、PCT 國際專利申請案公造編號 WO 97/49688（1997 年 12 月 31 日公告）、PCT 國際專利申請案公造編號 WO 98/23613（1998 年 6 月 4 日公告）、美國專利申請案編號 60/299,879（2001 年 6 月 21 日申請）、美國專利申請案編號 09/502,129（2000 年 2 月 10 日申請）、美國專利申請案編號 60/209,686（2000 年 6 月 6 日申請）、美國專利申請案編號 60/214,373（2000 年 6 月 28 日申請）、美國專利申請案編號 08/953,078（1997 年 10 月 17 日申請）、2000 年 6 月 6 日頒證之美國專利第 6,071,935 號、PCT

(2)

國際專利申請案公造編號 WO 96/30347 (1996年10月3日公告)、PCT 國際專利申請案公造編號 WO 96/40142 (1996年12月19日公告)、PCT 國際專利申請案公造編號 WO 97/13771 (1997年4月17日公告)、及 PCT 國際專利申請案公造編號 WO 95/23141 (1995年8月31日公告)。前述專利及申請案完全以提及方式併入本文中。

已知細胞可能因爲一部分 DNA 轉形成致癌基因(即在活化時導致惡性腫瘤細胞形成之基因)而變成癌症。許多致癌基因編碼出會導致細胞變形之畸變酪胺酸谷激酶蛋白質。或者,正常原癌基因酪胺酸激酶之過度表現亦導致過度增生疾病,有時導致惡性表現型。

受體酪胺酸激酶係爲大型酶,其跨越細胞膜,具有供生長因子諸如表皮生長因子使用之胞外鍵結功能部位、跨膜功能部位、及胞內部分,其係作爲將蛋白質中特定酪胺酸殘基磷酸化,以影響細胞增生之激酶。前述酪胺酸激酶可分爲生長因子受體(例如 EGFR、PDGFR、FGFR 及 erbB2)或非受體(例如 c-src 及 bcr-abl)激酶。已知該等激酶於一般人類癌症中經常畸變地表現,諸如乳癌、腸胃癌諸如結腸、直腸或胃癌、白血病、及卵巢、支氣管或胰腺癌。已知畸變 erbB2 活性與乳癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、胰腺癌、胃癌及結腸癌有關。亦證明表皮生長因子受體(EGFR)在許多人類癌症諸如腦、肺、鱗片細胞、膀胱、胃、乳房、頭及頸、食管、婦科及甲狀腺癌症中

(3)

突變或過度表現。因此，相信受體酪胺酸激酶之抑制劑，諸如本發明化合物，可作為哺乳類癌症細胞生長之選擇性抑制劑。

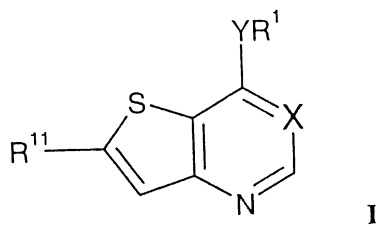
亦證明 EGFR 抑制劑可用於治療胰腺炎及腎臟疾病（諸如增生性血管球性腎炎及糖尿病誘發之腎疾），且可能降低成功之胚細胞植入，因此可作為避孕劑。參照 PCT 國際申請案公告編號 WO 95/19970（1995 年 7 月 27 日公告），整體以提及方式併入本文中。

已知多肽生長因子諸如對於人類含有激酶嵌入功能部位之受體（KDR）或鼠胎肝激酶 1（FLK-1）受體具有高度親和性之血管內皮生長因子（VEGF），與內皮細胞之增生有關，尤其是血管系形成及新血管形成。參照 PCT 國際申請案公告編號 WO 95/21613（1995 年 8 月 17 日公告），整體以提及方式併入本文中。可鍵結於或調整 KDR/FLK-1 受體之藥劑（諸如本發明化合物）可用於治療與血管系形成或新血管形成有關之疾病，諸如糖尿病、糖尿病性視網膜病變、與年齡有關之黃斑變性、血管瘤、神經膠瘤、黑素瘤、卡伯西肉瘤（Kaposi's sarcoma）及卵巢、乳房、肺、胰、前列腺、結腸及表皮樣癌。

【發明內容】

一種具有通式 I 之化合物

(4)



其中

X 係為 $-\text{CH}-$ 或 $-\text{N}-$ ；Y 係為 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{CH}_2-$ ；

R^1 係為 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 環烷基、
 $-\text{C}(\text{O})$ (C_1-C_6 烷基)、 C_6-C_{10} 芳基或 5 至 13 員雜
 環，其中該 C_6-C_{10} 芳基及 5 至 13 員雜環基係未經取代
 或經 1 至 5 個 R^5 取代基所取代；

各 R^5 係個別選自鹵基、氰基、硝基、三氟甲氧基、
 三氟甲基、疊氮基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、
 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、
 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷胺基、 C_3-C_{10} 環烷基、
 $-(\text{CH}_2)_j\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{OR}^9$
 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{OR}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_j(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 、
 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10} \text{ 芳基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_t(5 \text{ 至 } 10 \text{ 員雜}$
 $\text{環})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10} \text{ 芳基})$ 、
 $-(\text{CH}_2)_t\text{O}(\text{CH}_2)_j(\text{C}_6-\text{C}_{10} \text{ 芳基})$ 、
 $-(\text{CH}_2)_t\text{O}(\text{CH}_2)_q(5 \text{ 至 } 10 \text{ 員雜環})$ 、
 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_t(5 \text{ 至 } 10 \text{ 員雜環})$ 、
 $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^7(\text{CH}_2)_q\text{NR}^6\text{R}^7$ 、
 $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、

(5)

$-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^7(\text{CH}_2)_q\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、
 $(\text{CH}_2)_j\text{NR}^7(\text{CH}_2)_t\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{OR}^9$ 、
 $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^7(\text{CH}_2)_q\text{S}(\text{O})_j(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ 烷基})$ 、
 $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^7(\text{CH}_2)_t\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10}\text{ 芳基})$ 及 $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_t(5\text{ 至 }10\text{ 員雜環})$ ，其中 j 係為由 0 至 2 之整數， t 係為由 0 至 6 之整數， q 係為由 2 至 6 之整數，該 R^5 基團之 $-(\text{CH}_2)_q-$ 及 $-(\text{CH}_2)_t-$ 部分係視情況包括碳-碳雙鍵或參鍵，其中 t 係為介於 2 及 6 之間的整數，且該 R^5 基團之烷基、芳基及雜環部分係未經取代或經一或多個個別選自鹵基、氰基、硝基、三氟甲基、疊氮基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} -環烷基、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10}\text{ 芳基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_t(5\text{ 至 }10\text{ 員雜環})$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{OR}^9$ 及 $-(\text{CH}_2)_t\text{OR}^9$ 之取代基所取代，其中 t 係為由 0 至 6 之整數且 q 係為由 2 至 6 之整數；

R^6 及 R^7 個別選自 H 、 OH 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 環烷基、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10}\text{ 芳基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_t(5\text{ 至 }10\text{ 員雜環})$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{OR}^9$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{CN}(\text{CH}_2)_t\text{OR}^9$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{CN}(\text{CH}_2)_t\text{R}^9$ 及 $-(\text{CH}_2)_t\text{OR}^9$ ，其中 t 係為由 0 至 6 之整數，且 q 係為由 2 至 6 之整數，且該 R^6 及 R^7 之烷基、芳基及雜環部分

(6)

係未經取代或經一或多個個別選自羥基、鹵基、氰基、硝基、三氟甲基、疊氮基、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-CO(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 C_1-C_6 烷基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-(CH_2)_t(5$ 至 10 員雜環)， $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$ 及 $-(CH_2)_tOR^9$ 之取代基所取代，其中 t 係為由 0 至 6 之整數且 q 係為由 2 至 6 之整數，其中當 R^6 及 R^7 兩者皆連接於相同氮時， R^6 及 R^7 無法同時直接經由氧鍵結於該氮；

各 R^8 個別選自 H 、 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_{10} 環烷基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、及 $-(CH_2)_t(5$ 至 10 員雜環)，其中 t 係為由 0 至 6 之整數；

各 R^9 及 R^{10} 個別選自 H 、 $-OR^6$ 、 C_1-C_6 烷基及 C_3-C_{10} 環烷基；且

R^{11} 係為 H 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 環烷基、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-(CH_2)_t(5$ 至 10 員雜環)、 $-(CH_2)_tNR^{12}R^{13}$ 及 $-CO_2R^{12}$ ，其中 t 係由 0 至 6 之整數，其中該 R^{11} 基團之 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基) 及 $-(CH_2)_t(5$ 至 10 員雜環) 部分係未經取代或經一或多個 R^5 基團所取代；

各 R^{12} 及 R^{13} 個別選自 H 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 環烷基、 $-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ 環烷基)、

(7)

— (CH₂)_t (C₆—C₁₀ 芳基) 、 — (CH₂)_t (5 至 10 員雜環) 、 — (CH₂)_tO (CH₂)_qOR⁹ 及 — C (H₂)_tOR⁹，其中 q 係由 2 至 6 之整數，其中該 R¹² 及 R¹³ 基團之烷基、芳基及雜環部分係未經取代或經一或多個個別選自 R⁵ 之基團所取代，或 R¹² 及 R¹³ 係與其所連接之氮一起形成 C₅—C₉ 氮雜二環、氮丙啶基、吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、異喹啉基、或二氫異喹啉基環，其中該 C₅—C₉ 氮雜二環、氮丙啶基、吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、異喹啉基、或二氫異喹啉基環係未經取代或經一或多個 R⁵ 取代基所取代，其中 R¹² 及 R¹³ 並非兩者皆直接經由氧鍵結該氮上；

或其前驅藥物、或該化合物及該前驅藥物之醫藥上可接受之鹽或溶合物。

通式 I 化合物之另一實施例中，R¹¹ 係為 — (CH₂)_t (5 至 10 員雜環) 、 — C (O) NR¹²R¹³、 — SO₂NR¹²R¹³ 及 — CO₂R¹²，其中 t 係為由 0 至 6 之整數，其中該 R¹¹ 基團 — (CH₂)_t (5 至 10 員雜環) 係未經取代或經一或多個 R⁵ 基團所取代，且其中 R¹² 及 R¹³ 個別選自 H、C₁—C₆ 烷基、C₃—C₁₀ 環烷基、— (CH₂)_t (C₃—C₁₀ 環烷基) 、 — (CH₂)_t (C₆—C₁₀ 芳基) 、 — (CH₂)_t (5 至 10 員雜環) 、 — (CH₂)_tO (CH₂)_qOR⁹、 — C (H₂)_tOR⁹，q 係由 2 至 6 之整數，其中該 R¹² 及 R¹³ 基團之烷基、芳基及雜環部分係未經取代或經一或多個個別選自 R⁵ 之基團所

(8)

取代，或 R^{12} 及 R^{13} 係與其所連接之氮一起形成 $C_5 - C_9$ 氮雜二環、氮丙啶基、吡咯烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、異喹啉基、或二氫異喹啉基環，其中該 $C_5 - C_9$ 氮雜二環、氮丙啶基、吡咯烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、異喹啉基、或二氫異喹啉基環係未經取代或經一或多個 R^5 取代基所取代，其中 R^{12} 及 R^{13} 並非兩者皆直接經由氧鍵結該氮上。

通式 I 化合物之另一實施例中， R^{11} 係為 $-(CH_2)_t$ (5 至 10 員雜環) 及 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ，其中 t 係為由 0 至 6 之整數，其中該 R^{11} 基團 $-(CH_2)_t$ (5 至 10 員雜環) 係未經取代或經一或多個 R^5 基團所取代，且其中 R^{12} 及 R^{13} 個別選自 H、 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_3 - C_{10}$ 環烷基、 $-(CH_2)_t$ ($C_3 - C_{10}$ 環烷基)、 $-(CH_2)_t$ ($C_6 - C_{10}$ 芳基)、 $-(CH_2)_t$ (5 至 10 員雜環)、 $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$ 、 $-C(H)_tOR^9$ ， q 係由 2 至 6 之整數，其中該 R^{12} 及 R^{13} 基團之烷基、芳基及雜環部分係未經取代或經一或多個個別選自 R^5 之基團所取代，或 R^{12} 及 R^{13} 係與其所連接之氮一起形成 $C_5 - C_9$ 氮雜二環、氮丙啶基、吡咯烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、異喹啉基、或二氫異喹啉基環，其中該 $C_5 - C_9$ 氮雜二環、氮丙啶基、吡咯烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、異喹啉基、或二氫異喹啉基環係未經取代或經一或多個 R^5 取代

(9)

基所取代，其中 R^{12} 及 R^{13} 並非兩者皆直接經由氧鍵結該氮上。

通式 I 化合物之另一實施例中， R^{11} 係為 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ，其中 R^{12} 及 R^{13} 個別選自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 環烷基、 $-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ 環烷基)、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-(CH_2)_t(5$ 至 10 員雜環)、 $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$ 、 $-C(H)_tOR^9$ ，其中 t 係為由 0 至 6 之整數， q 係由 2 至 6 之整數，其中該 R^{12} 及 R^{13} 基團之烷基、芳基及雜環部分係未經取代或經一或多個個別選自 R^5 之基團所取代，或 R^{12} 及 R^{13} 係與其所連接之氮一起形成 C_5-C_9 氮雜二環、氮丙啶基、吡咯烷基、吡咯烷基、吡咯烷基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、異喹啉基、或二氫異喹啉基環，其中該 C_5-C_9 氮雜二環、氮丙啶基、吡咯烷基、吡咯烷基、吡咯烷基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、異喹啉基、或二氫異喹啉基環係未經取代或經 1 至 5 個 R^5 取代基所取代，其中 R^{12} 及 R^{13} 並非兩者皆直接經由氧鍵結該氮上。

通式 I 化合物之另一實施例中， R^{11} 係為 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ，其中 R^{12} 及 R^{13} 係與其所連接之氮一起形成 C_5-C_9 氮雜二環、氮丙啶基、吡咯烷基、吡咯烷基、吡咯烷基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、異喹啉基、或二氫異喹啉基環，其中該 C_5-C_9 氮雜二環、氮丙啶基、吡咯烷基、吡咯烷基、吡咯烷基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、異喹啉基、或二氫異喹啉基環係未經取

(10)

代或經 1 至 5 個 R^5 取代基所取代。

通式 I 化合物之另一實施例中， R^{11} 係為
 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ，其中 R^{12} 及 R^{13} 係與其所連接之氮一起形成吡咯烷基、哌啶基、哌啉基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、異喹啉基、或二氫異喹啉基環，其中該吡咯烷基、哌啶基、哌啉基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、異喹啉基、或二氫異喹啉基環係未經取代或經 1 至 5 個 R^5 取代基所取代。

通式 I 化合物之另一實施例中， R^{11} 係為
 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ，其中 R^{12} 及 R^{13} 係與其所連接之氮一起形成吡咯烷基、哌啶基、哌啉基、嗎福啉基或硫代嗎福啉基環，其中該吡咯烷基、哌啶基、哌啉基、嗎福啉基或硫代嗎福啉基環係未經取代或經 1 至 5 個 R^5 取代基所取代。

通式 I 化合物之另一實施例中， R^{11} 係為
 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ，其中 R^{12} 及 R^{13} 係與其所連接之氮一起形成吡咯烷基或哌啶基環，其中該吡咯烷基或哌啶基環係未經取代或經 1 至 5 個 R^5 取代基所取代。

通式 I 化合物之另一實施例中， R^{11} 係為
 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ，其中 R^{12} 及 R^{13} 係與其所連接之氮一起形成吡咯烷基環，其中該吡咯烷基環係未經取代或經 1 至 5 個 R^5 取代基所取代。

通式 I 化合物之另一實施例中， R^{11} 係為
 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ，其中 R^{12} 及 R^{13} 係與其所連接之氮一

(11)

起形成吡咯烷-1-基環，其中該吡咯烷-1-基環係未經取代或經 1 至 5 個 R^5 取代基所取代。

通式 I 化合物之另一實施例中， R^{11} 係為 $-(CH_2)_t$ (5 至 10 員雜環) 基團，其中 t 係為由 0 至 6，該 $-(CH_2)_t$ (5 至 10 員雜環) 基團係未經取代或經 1 至 5 個 R^5 基團所取代。

通式 I 化合物之另一實施例中， R^{11} 係為 $-(CH_2)_t$ (5 至 8 員雜環) 基團，其中 t 係為由 0 至 6，該 $-(CH_2)_t$ (5 至 8 員雜環) 基團係未經取代或經 1 至 5 個 R^5 基團所取代。

通式 I 化合物之另一實施例中， R^{11} 係為 $-(CH_2)_t$ (5 或 6 員雜環) 基團，其中 t 係為由 0 至 6，該 $-(CH_2)_t$ (5 或 6 員雜環) 基團係未經取代或經 1 至 5 個 R^5 基團所取代。

通式 I 化合物之另一實施例中， R^{11} 係為 $-(CH_2)_t$ (5 員雜環) 基團，其中 t 係為由 0 至 6，該 $-(CH_2)_t$ (5 員雜環) 基團係未經取代或經 1 至 5 個 R^5 基團所取代。

通式 I 化合物之另一實施例中， R^{11} 係為 $-(CH_2)_t$ 噻唑基，其中 t 係為由 0 至 6，該 $-(CH_2)_t$ 噻唑基係未經取代或經 1 至 5 個 R^5 基團所取代。

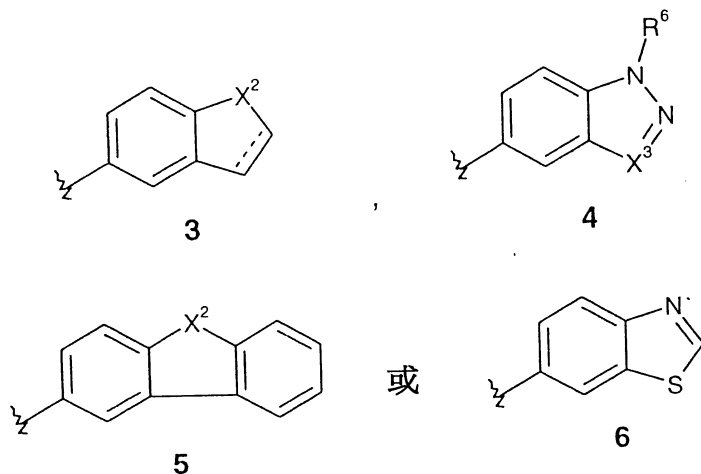
通式 I 化合物之另一實施例中， R^{11} 係為噻唑基，該噻唑基係未經取代或經 1 至 5 個 R^5 基團所取代。

通式 I 化合物之另一實施例中， R^{11} 係為咪唑基，該

(12)

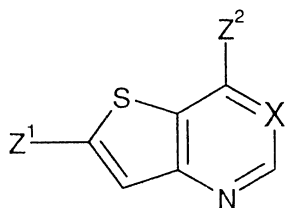
咪唑基係未經取代或經 1 至 5 個 R^5 基團所取代。

通式 I 化合物之另一實施例中， R^1 係為未經取代或經 1 至 5 個 R^5 基團所取代之苯基，或 R^1 係為具有下式之基團



其中 X^2 係為 $-S-$ 或 $-N(R^6)-$ ， X^3 係為 N 或 CH ，通式 3 中之虛線係表示選擇性雙鍵，而前述通式 3 及 5 之 R^1 基團係未經取代或經 1 至 5 個 R^5 取代基所取代，且通式 4 及 6 之 R^1 基團係未經取代或經 1 至 3 個 R^5 取代基所取代。特佳之化合物係包括其中 R^1 係為前述通式 3 之基團者，其中該基團係未經取代或經 1 至 5 個 R^5 取代基所取代。

本發明亦有關於通式 II 之中間化合物



II

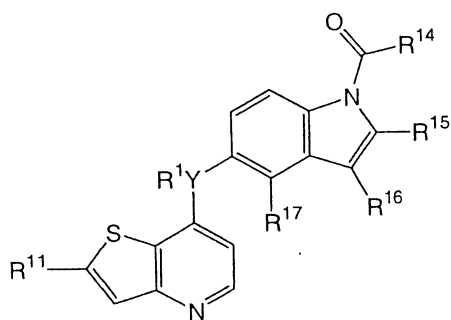
及其醫藥上可接受之鹽，其中：

Z^1 係為鹵基、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CSNH_2$ 且 Z^2 係

(13)

為 $-OR^1$ ；或 Z^1 係為 R^{11} 且 Z^2 係為鹵基；或 Z^1 及 Z^2 個別係為鹵基；X 係為 N 或 CH；且其中 R^1 及 R^{11} 係如前述通式 I 化合物之定義。前述通式 III 中間體可用於製備前述通式 I 化合物。

通式 III 之化合物



III

其中：

Y 係為 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ ；

R^{14} 係為 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 烷基胺基、 $C_3 - C_{10}$ 環烷基胺基、或甲基脲基；

R^{15} 、 R^{16} 及 R^{17} 個別係為 H、鹵基或 $C_1 - C_6$ 烷基；

且

R^{11} 係為雜芳基，其未經取代或經一或多個鹵基、氰基、硝基、三氟甲氧基、三氟甲基、疊氮基、
 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、
 $-OC(O)OR^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、
 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_3 - C_{10}$ 環烷基、 $-(CH_2)_jO(CH_2)_qNR^6R^7$ 、
 $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$ 、 $-(CH_2)_tOR^9$ 、
 $-S(O)_j(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(CH_2)_t(C_6 - C_{10} \text{ 芳基})$

(14)

)、 $-(\text{CH}_2)_t$ (5 至 10 員雜環)、
 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_t$ (C_6-C_{10} 芳基)、
 $-(\text{CH}_2)_t\text{O}(\text{CH}_2)_j$ (C_6-C_{10} 芳基)、
 $-(\text{CH}_2)_t\text{O}(\text{CH}_2)_q$ (5 至 10 員雜環)、
 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_t$ (5 至 10 員雜環)、
 $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^7(\text{CH}_2)_q\text{NR}^6\text{R}^7$ 、
 $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、
 $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^7(\text{CH}_2)_q\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、
 $(\text{CH}_2)_j\text{NR}^7(\text{CH}_2)_t\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{OR}^9$ 、
 $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^7(\text{CH}_2)_q\text{S}(\text{O})_j$ (C_1-C_6 烷基)、
 $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^7(\text{CH}_2)_t\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_t$ (C_6-C_{10} 芳基) 及 $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_t$ (5 至 10 員雜環) 所取代，其中 j 係為由 0 至 2 之整數， t 係為由 0 至 6 之整數， q 係為由 2 至 6 之整數，該 R^5 基團之 $-(\text{CH}_2)_q-$ 及 $-(\text{CH}_2)_t-$ 部分係視情況包括碳-碳雙鍵或參鍵，其中 t 係為介於 2 及 6 之間的整數，且該 R^5 基團之烷基、芳基及雜環部分係未經取代或經一或多個個別選自鹵基、氰基、硝基、三氟甲基、疊氮基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} -環烷基、 $-(\text{CH}_2)_t$ (C_6-C_{10} 芳基)、 $-(\text{CH}_2)_t$ (5 至 10 員雜環)， $-(\text{CH}_2)_t\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{OR}^9$ 及 $-(\text{CH}_2)_t\text{OR}^9$ 之取代基所取代，其中 t 係為由 0 至 6 之整數且 q 係為由 2 至 6 之整數；

(15)

R^6 及 R^7 個別選自 H、OH、 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_3 - C_{10}$ 環烷基、 $-(CH_2)_t(C_6 - C_{10} \text{ 芳基})$ 、 $-(CH_2)_t(5 \text{ 至 } 10 \text{ 員雜環})$ 、 $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$ 、
 及 $-(CH_2)_tOR^9$ ，其中 t 係為由 0 至 6 之整數，且 q 係為由 2 至 6 之整數，且該 R^6 之烷基、芳基及雜環部分係未經取代或經一或多個個別選自羥基、鹵基、氰基、硝基、三氟甲基、疊氮基、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、
 $-CO(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、
 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $C_1 - C_6$ 烷基、
 $-(CH_2)_t(C_6 - C_{10} \text{ 芳基})$ 、 $-(CH_2)_t(5 \text{ 至 } 10 \text{ 員雜環})$ 、 $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$ 及 $-(CH_2)_tOR^9$ 之取代基所取代，其中 t 係為由 0 至 6 之整數且 q 係為由 2 至 6 之整數，其中當 R^6 及 R^7 兩者皆連接於相同氮時， R^6 及 R^7 無法同時直接經由氧鍵結於該氮；

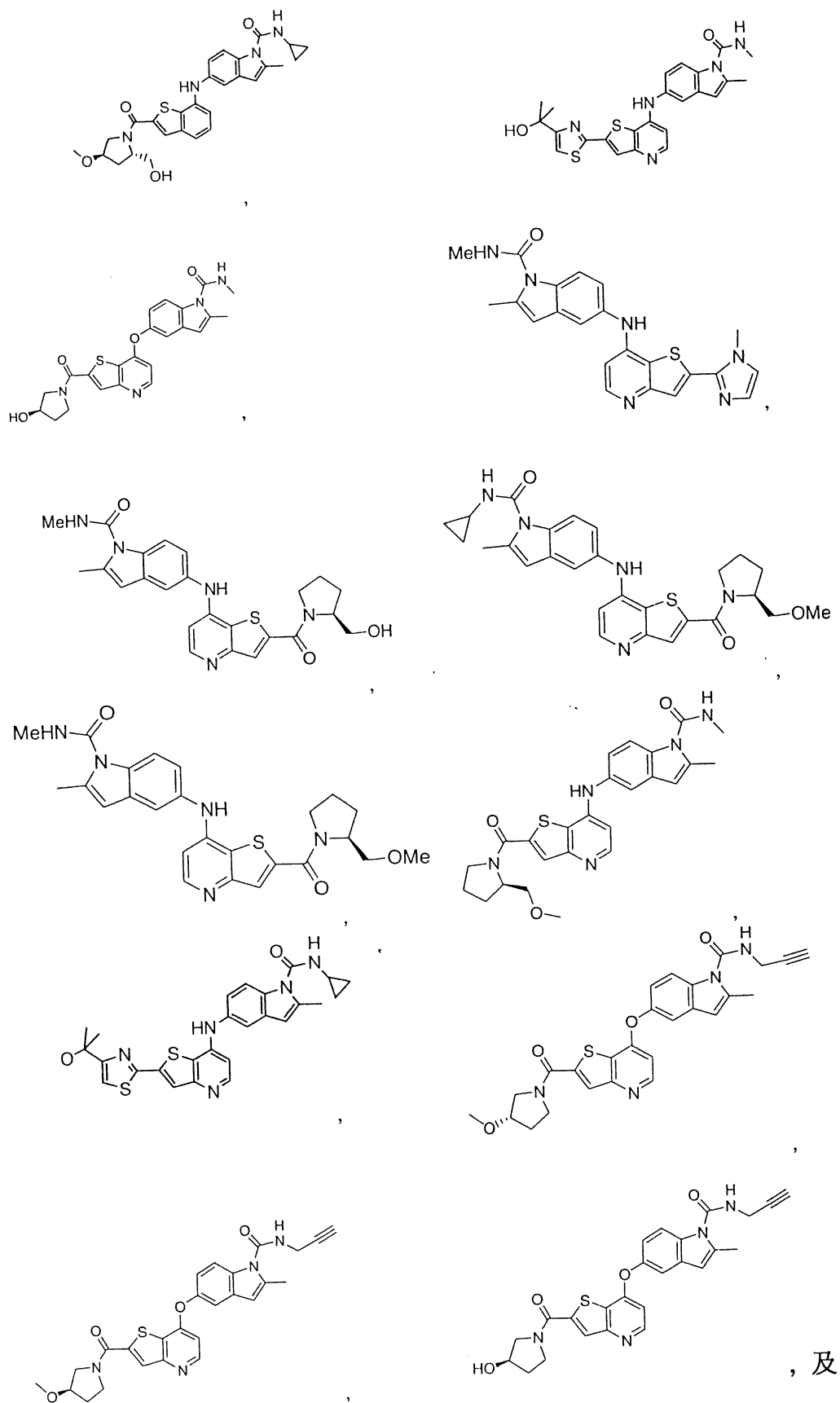
各 R^8 個別選自 H、 $C_1 - C_{10}$ 烷基、 $C_3 - C_{10}$ 環烷基、
 $-(CH_2)_t(C_6 - C_{10} \text{ 芳基})$ 、及 $-(CH_2)_t(5 \text{ 至 } 10 \text{ 員雜環})$ ，其中 t 係為由 0 至 6 之整數；

各 R^9 及 R^{10} 個別選自 H、 $C_1 - C_6$ 烷基及 $C_3 - C_{10}$ 環烷基；

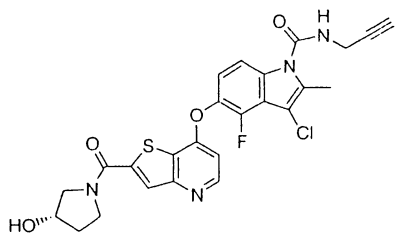
或其前驅藥物、或該化合物及該前驅藥物之醫藥上可接受之鹽或溶合物。

本發明特定實施例係包括下列化合物：

(16)



(17)



或其前驅藥物、該化合物及該前驅藥物之醫藥上可接受的鹽類或溶合物。

本發明亦有關一種醫藥組成物及方法，其係經由投予通式 I 化合物之前驅藥物而治療異常細胞生長。具有游離胺基、醯胺、羥基或羧基之通式 I 化合物可轉化成前驅藥物。

本發明亦有關一種用於治療過度增生疾病之醫藥組成物，其包含治療有效量之通式 I 化合物或其前驅藥物、該化合物及該前驅藥物之醫藥上可接受的鹽或溶合物、及醫藥上可接受之載體。於一實施例中，該醫藥組成物係用於治療癌症，諸如腦、肺、眼、鱗狀細胞、膀胱、胃、胰、乳房、頭、頸、腎、腎臟、卵巢、前列腺、結腸直腸、食管、婦科或甲狀腺癌。另一實施例中，該醫藥組成物係用於治療非癌症過度增生疾病，諸如皮膚（即牛皮癬）或前列腺（例如良性前列腺肥大（BPH））之良性增生。

本發明亦有關一種醫藥組成物，用於哺乳類體內治療胰腺炎或腎病（包括增生性血球性腎炎及糖尿病誘發之腎病），其包含治療有效量之通式 I 化合物或其前驅藥物、該化合物及該前驅藥物之醫藥上可接受的鹽或溶合物、及醫藥上可接受之載體。

(18)

本發明亦有關於一種醫藥組成物，用於哺乳類體內防止胚細胞植入，其包含治療有效量之通式 I 化合物或其前驅藥物、該化合物及該前驅藥物之醫藥上可接受的鹽或溶合物、及醫藥上可接受之載體。

本發明亦有關於一種醫藥組成物，用於哺乳類體內治療與血管系形成或新血管形成有關之疾病，其包含治療有效量之通式 I 化合物或其前驅藥物、該化合物及該前驅藥物之醫藥上可接受的鹽或溶合物、及醫藥上可接受之載體。於一實施例中，該醫藥組成物係用於治療選自腫瘤新血管形成、慢性發炎疾病諸如風濕性關節炎、動脈硬化、皮膚疾病諸如牛皮癬、*excema*、及硬皮症、糖尿病、糖尿病性視網膜病變、早產之視網膜病變、與年齡有關之黃斑變性、血管瘤、神經膠瘤、黑素瘤、卡伯西肉瘤（*Kaposi's sarcoma*）及卵巢、乳房、肺、胰、前列腺、結腸及表皮樣癌的疾病。

本發明亦有關於一種治療哺乳類體內治療過度增生之疾病的方法，其包括於該哺乳類體內投予治療有效量之通式 I 化合物或其前驅藥物、該化合物及該前驅藥物之醫藥上可接受的鹽或溶合物。於一實施例中，該方法係關於治療治療癌症，諸如腦、眼、鱗狀細胞、膀胱、胃、胰、乳房、頭、頸、食管、前列腺、結腸直腸、肺、腎、腎臟、卵巢、婦科或甲狀腺癌。另一實施例中，該方法係有關治療非癌症過度增生疾病，諸如皮膚（即牛皮癬）或前列腺（例如良性前列腺肥大（*BPH*））之良性增生。

(19)

本發明亦有關於一種治療哺乳類體內治療過度增生之疾病的方法，其包括於該哺乳類體內投予治療有效量之通式 I 化合物或其前驅藥物、該化合物及該前驅藥物之醫藥上可接受的鹽或溶合物，結合以抗腫瘤劑，其係選自有絲分裂抑制劑、烷基化劑、抗代謝劑、插入式抗生物、生長因子抑制劑、細胞周期抑制劑、酶、局部異構酶抑制劑、生物反應調節劑、抗激素及抗-雄激素。

本發明亦有關於一種治療哺乳類體內治療胰腺炎或腎病之方法，其包括於該哺乳類體內投予治療有效量之通式 I 化合物或其前驅藥物、該化合物及該前驅藥物之醫藥上可接受的鹽或溶合物。

本發明亦有關於一種治療哺乳類體內防止胚細胞植入之方法，其包括於該哺乳類體內投予治療有效量之通式 I 化合物或其前驅藥物、該化合物及該前驅藥物之醫藥上可接受的鹽或溶合物。

本發明亦有關於一種治療哺乳類體內治療與血管系形成或新血管形成有關之疾病的方法，其包括於該哺乳類體內投予治療有效量之通式 I 化合物或其前驅藥物、該化合物及該前驅藥物之醫藥上可接受的鹽或溶合物。於一實施例中，該方法係用於治療選自腫瘤新血管形成、慢性發炎疾病諸如風濕性關節炎、動脈硬化、皮膚疾病諸如牛皮癬、*excema*、及硬皮症、糖尿病、糖尿病性視網膜病變、早產之視網膜病變、與年齡有關之黃斑變性、血管瘤、神經膠瘤、黑素瘤、卡伯西肉瘤 (*Kaposi's sarcoma*) 及卵巢、

(20)

乳房、肺、胰、前列腺、結腸及表皮樣癌的疾病。

可根據本發明方法使用通式 I 化合物及其前驅藥物、該化合物及前驅藥物之醫藥上可接受之鹽或溶合物治療之患者係包括例如被診斷為患有牛皮癬、BPH、肺癌、眼癌、胰腺癌、皮膚癌、頭頸癌、皮膚或眼內黑素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區之癌症、胃癌、結腸癌、乳癌、婦科腫瘤（例如子宮肉瘤、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌或外陰癌）、霍得金氏症（Hodgkin's disease）、食管癌、小腸癌、內分泌系統癌症（例如甲狀腺、副甲狀腺或腎上腺癌）、軟體組織之肉瘤、尿道癌、陰莖癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、兒童期之實體腫瘤、淋巴細胞瘤、膀胱癌、腎或輸尿管癌（例如腎細胞癌、腎盂癌）、或中樞神經系統之贅瘤（例如原生性 CNS 淋巴瘤、脊軸腫瘤、腦幹神經膠瘤或垂體腺瘤）。

本發明亦有關一種醫藥組成物，其於哺乳類包括人類體內抑制異常細胞生長，包含可有效抑制麩子油基蛋白質轉移酶之量的前述通式 I 化合物或其前驅藥物、該化合物及該前驅藥物之醫藥上可接受的鹽或溶合物、及醫藥上可接受之載體。

本發明亦有關一種醫藥組成物，其於哺乳類體內抑制異常細胞生長，包含一含量之通式 I 化合物或其前驅藥物、該化合物及該前驅藥物之醫藥上可接受的鹽或溶合物，結合有一含量之化學療劑，其中該化合物、鹽、溶合物、或前驅藥物及化學療劑之總含量可有效地抑制異常細胞生

(21)

長。許多化學療劑係技術界已知。於一實施例中，該化學療劑係選自有絲分裂抑制劑、烷基化劑、抗代謝劑、插入式抗生物、生長因子抑制劑、細胞周期抑制劑、酶、局部異構酶抑制劑、生物反應調節劑、抗激素例如抗-雄激素。

本發明另外有關一種於哺乳類體內抑制異常細胞生長之方法，該方法係包括在該哺乳類體內投予一量之通式 I 化合物、或其前驅藥物、該化合物及該前驅藥物之醫藥上可接受之鹽或溶合物且結合有放射治療，其中該化合物、鹽、溶合物或前驅藥物之用量係在與放射治療結合下可有效地於哺乳類體內抑制異常細胞生長。投予放射治療之技術係技術界已知，且此等技術可使用於本發明所述之結合治療。本發明化合物於此結合治療中之投藥可如本文所述般地決定。

相信通式 I 化合物可使異常細胞對於放射治療更為敏感，以殺死及/或抑制該細胞之生長。是故，本發明另外有關一種於哺乳類體內敏化異常細胞以使用放射線進行治療之方法，其包括於該哺乳類體內投予一量之通式 I 化合物或其前驅藥物、該化合物及該前驅藥物之醫藥上可接受之鹽或溶合物，該量可有效地敏化異常細胞，以使用放射線進行治療。此方法中，該化合物、鹽、溶合物或前驅藥物之量可根據本文所述用以確定該化合物之有效量的方式決定。

本發明亦有關一種於哺乳類體內抑制異常細胞生長之

(22)

方法及醫藥組成物，其包含一量之通式 I 化合物、或其前驅藥物、該化合物及該前驅藥物之醫藥上可接受之鹽或溶合物、或其經同位素標記之衍生物，及一量之一或多種選自抗新血管形成劑、信號轉導抑制劑、及抗增生劑之物質。

抗新血管形成劑諸如 MMP-2 (基質-金屬蛋白酶 2) 抑制劑、MMP-9 (基質-金屬蛋白酶 9) 抑制劑、及 COX-II (環氧合酶 II) 抑制劑可與本發明所述之通式 I 化合物及醫藥組成物結合使用。可使用之 COX-II 抑制劑的實例係包括 CELEBREXTM (阿利可西 (alecoxib))、唯氏可西 (valdecoxib)、及若非可西 (rofecoxib)。可使用之基質金屬蛋白酶抑制劑的實例係描述於 WO 96/33172 (1996 年 10 月 24 日公告)、WO 96/27583 (1996 年 3 月 7 日公告)、歐洲專利申請案編號 97303971.1 (1997 年 7 月 8 日申請)、歐洲專利申請案編號 97308617.2 (1999 年 10 月 29 日申請)、WO 98/07697 (1998 年 2 月 26 日公告)、WO 98/03516 (1998 年 1 月 29 日公告)、WO 98/34918 (1998 年 8 月 13 日公告)、WO 98/34915 (1998 年 8 月 13 日公告)、WO 98/33768 (1998 年 8 月 6 日公告)、WO 98/30566 (1998 年 7 月 16 日公告)、歐洲專利公告編號 606,046 (1994 年 7 月 13 日公告)、歐洲專利公告編號 931,788 (1999 年 7 月 28 日公告)、WO 90/05719 (1990 年 5 月 31 日公告)、WO 99/52910 (1999 年 10 月 21 日公告)、

(23)

WO 99/52889 (1999 年 10 月 21 日公告)、
 WO 99/29667 (1999 年 6 月 17 日公告)、PCT 國際申請
 案編號 PCT/IB98/01113 (1998 年 7 月 21 日申請)、歐
 洲專利申請案編號 99302232.1 (1999 年 3 月 25 日申請
)、英國專利申請案編號 9912961.1 (1999 年 6 月 3 日
 申請)、美國臨時申請案編號 60/148,464 (1999 年 8 月
 12 日申請)、美國專利第 5,863,949 號 (1999 年 1 月 26
 日頒證)、美國專利第 5,861,510 號 (1999 年 1 月 19 日
 頒證)、及歐洲專利公告 780,386 (1997 年 6 月 25 日公
 告), 所有文件皆完全以提及方式併入本文中。較佳
 MMP-2 及 MMP-9 抑制劑係為幾乎不具或完全不具有抑
 制 MMP-1 之活性者。更佳者係為相對於其他基質 - 金屬
 蛋白酶 (即 MMP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、
 MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、
 MMP-12、及 MMP-13) 而言, 選擇性地抑制 MMP-2
 及 / 或 MMP-9 者。

可使用於本發明之 MMP 抑制劑的部分特定實例係為
 普林諾馬司特 (Prinomastat)、RO 32-3555、RS 13-
 0830、及下列化合物：

3- [[4- (4- 氟 - 苯氧基) - 苯磺醯基] - (1-
 羥基胺基甲醯基 - 環戊基) - 胺基] 丙酸 ; 3- 掛 - 3- [
 4- (4- 氟 - 苯氧基) - 苯磺醯基胺基] - 8- 氧雜 - 二
 環 [3.2.1] 辛烷 - 3- 羧酸羥基醯胺 ; (2R, 3R) 1- [4
 - (2- 氯 - 4- 氟 - 苄氧基) - 苯磺醯基] - 3- 羥基 - 3

(24)

- 甲基 - 哌啶 - 2 - 羧酸羥基醯胺 ; 4 - [4 - (4 - 氟 - 苯氧基) - 苯磺醯基胺基] - 四氫 - 吡喃 - 4 - 羧酸羥基醯胺 ; 3 - [[4 - (4 - 氟 - 苯氧基) - 苯磺醯基] - (1 - 羥基胺基甲醯基 - 環丁基) - 胺基] - 丙酸 ; 4 - [4 - (4 - 氟 - 苯氧基) 苯磺醯基胺基] - 四氫 - 吡喃 - 4 - 羧酸羥基醯胺 ; (R) 3 - [4 - (4 - 氟 - 苯氧基) - 苯磺醯基胺基] - 四氫 - 吡喃 - 3 - 羧酸羥基醯胺 ; (2R,3R) 1 - [4 - (4 - 氟 - 2 - 甲基 - 苄氧基) - 苯磺醯基] - 3 - 羥基 - 3 - 甲基 - 哌啶 - 2 - 羧酸羥基醯胺 ; 3 - [[4 - (4 - 氟 - 苯氧基) - 苯磺醯基] - (1 - 羥基胺基甲醯基 - 1 - 甲基 - 乙基) 胺基] - 丙酸 ; 3 - [[4 - (4 - 氟 - 苯氧基) - 苯磺醯基] - (4 - 羥基胺基甲醯基 - 四氫 - 吡喃 - 4 - 基) - 胺基] - 丙酸 ; 3 - 掛 - 3 - [4 - (4 - 氟 - 苯氧基) - 苯磺醯基胺基] - 8 - 氧雜 - 二環 [3.2.1] 辛烷 - 3 - 羧酸羥基醯胺 ; 3 - 橋 - 3 - [4 - (4 - 氟 - 苯氧基) - 苯磺醯基胺基] - 8 - 氧雜 - 二環 [3.2.1] 辛烷 - 3 - 羧酸羥基醯胺 ; 及 (R) 3 - [4 - (4 - 氟 - 苯氧基) - 苯磺醯基胺基] - 四氫 - 吡喃 - 3 - 羧酸羥基醯胺 ; 及該化合物之醫藥上可接受的鹽及溶合物。

其他抗新血管形成劑，包括其他 COX - II 抑制劑及其他 MMP 抑制劑，亦可使用於本發明中。

通式 I 化合物可與信號轉導抑制劑一起使用，諸如可抑制 EGFR (表皮生長因子受體) 反應之藥劑，諸如 EGFR 抗體、EGF 抗體、及係為 EGFR 抑制劑之分子；

(25)

VEGF (血管內皮生長因子) 抑制劑, 諸如 VEGF 受體及可抑制 VEGF 之分子; 及 erbB2 受體抑制劑, 諸如鍵結於 erbB2 受體上之有機分子或抗體, 例如 HERCEPTINTM (Genentech, Inc. of South San Francisco, California, USA)。

EGFR 抑制劑係描述於例如 WO 95/19970 (1995 年 7 月 27 日公告)、WO 98/14451 (1998 年 4 月 9 日公告)、WO 98/02434 (1998 年 1 月 22 日公告)、及美國專利第 5,747,498 號 (1998 年 5 月 5 日頒證), 而該物質可如本文所述般地使用於本發明。EGFR-抑制劑係包括 (但不限於) 單株抗體 C225 及抗-EGFR 22Mab (ImClone Systems Incorporated of New York, New York, USA)、化合物 ZD-1839 (AstraZeneca)、BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim)、MDX-447 (Medarex Inc. of Annandale, New Jersey, USA) 及 OLX-103 (Merck & Co. of Whitehouse Station, New Jersey, USA)、VRCTC-310 (Ventech Research) 及 EGF 融合毒素 (Seragen Inc. of Hopkinton, Massachusetts)。此等及其他 EGFR-抑制劑可使用於本發明。

VEGF 抑制劑, 例如 SU-5416 及 SU-6668 (Sugen Inc. of South San Francisco, California, USA), 亦可與本發明化合物結合。VEGF 抑制劑係描述於例如 WO 99/24440 (1999 年 5 月 20 日公告)、PCT 國際申請案 PCT/IB99/00797 (1999 年 5 月 3 日申請)、

(26)

WO 95/21613 (1995年8月17日公告)、WO 99/61422 (1999年12月2日公告)、美國專利第5,834,504號(1998年11月10日頒證)、WO 98/50356 (1998年11月12日公告)、美國專利第5,883,113號(1999年3月16日頒證)、美國專利第5,886,020號(1999年3月23日頒證)、美國專利第5,792,783號(1998年8月11日頒證)、WO 99/10349 (1999年3月4日頒證)、WO 97/32856 (1997年9月12日公告)、WO 97/22596 (1997年6月26日公告)、WO 98/54093 (1998年12月3日公告)、WO 98/02438 (1998年1月22日公告)、WO 99/16755 (1999年4月8日公告)、及WO 98/02437 (1998年1月22日公告)，所有文件皆完全以提及方式併入本文中。可使用於本發明之部分特定 VEGF 抑制劑的其他實例係為 IM862 (Cytran Inc. of Kirkland, Washington, USA) ; Genentech, Inc. of South San Francisco, California 之抗 VEGF 單株抗體；及血管酶 (angiozyme)，一種合成核糖酶 (ribozyme)，購自 Ribozyme (Boulder, Colorado) 及 Chiron (Emeryville, California)。此等及其他 VEGF 抑制劑可如本文所述使用於本發明。

erbB2 受體抑制劑，諸如 GW - 282974 (Glaxo Wellcome plc) 及單株抗體 AR - 209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. of The Woodlands, Texas, USA) 及 2B - 1 (Chiron)，可進一步與本發明化合物結合，例如

(27)

WO 98/02434 (1998 年 1 月 22 日公告)、WO 99/35146 (1999 年 7 月 15 日公告)、WO 99/35132 (1999 年 7 月 15 日公告)、WO 98/02437 (1998 年 1 月 22 日公告)、WO 97/13760 (1997 年 4 月 17 日公告)、WO 95/19970 (1995 年 7 月 27 日公告)、美國專利第 5,587,458 號 (1996 年 12 月 24 日頒證)、及美國專利第 5,877,305 號 (1999 年 3 月 2 日頒證)，所有文件皆以提及方式完全併入本文中。可使用於本發明之 erbB2 受體抑制劑亦描述於 1999 年 1 月 27 日申請之美國臨時申請案編號 60/117,341 及 1999 年 1 月 27 日申請之美國臨時申請案編號 60/117,346 中，兩案皆以提及方式完全併入本文中。描述於前述 PCT 申請案、美國專利、及美國臨時申請案中之 erbB2 受體抑制劑化合物及物質及其他抑制 erbB2 受體之化合物及物質，可與本發明化合物一起使用。

本發明化合物亦可與其他可用於治療異常細胞生長或癌症之藥劑一起使用，包括但不限於可促進抗腫瘤免疫反應之藥劑，諸如 CTLA4 (胞毒性淋巴細胞抗原 4) 抗體、及其他可阻斷 CTLA4 之藥劑；及抗增生藥劑，諸如其他麩子油基蛋白轉移酶抑制劑，及其類者。可使用於本發明之特定 CTLA4 係包括美國臨時申請案 60/113,647 (1998 年 12 月 23 日申請) 所描述者，以提及方式完全併入本文中，但本發明可使用其他 CTLA4 抗體。

本發明亦包括經同位素標記之化合物，其與通式 I 化

(28)

合物相同，但實際上一或多個原子被具有原子量或質量數異於一般自然界所發現之原子量或質量數之原子所置換。可摻入本發明化合物中之同位素的實例係包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，個別諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、及 ^{36}Cl 。含有前述同位素及/或其他原子之其他同位素的本發明化合物、其前驅藥物、及該化合物及前驅藥物之醫藥上可接受之鹽係包括於本發明範圍內。本發明特定經同位素標記之化合物，例如摻有放射性同位素諸如 ^3H 及 ^{14}C 者，可使用於藥劑及/或受質組織分佈檢定。氫化，即 ^3H ，及碳-14，即 ^{14}C ，同位素因其製備及偵測簡易而特別有利。此外，使用較重之同位素諸如氘（即 ^2H ）取代，因代謝安定性較高而可產生特定治療優勢，例如增加體內半衰期，或降低劑量需求，因此，有助於某些情況。經同位素標記之本發明通式 I、II 或 III 化合物及其前驅藥物通常可藉由進行以下流程圖及/或實施例所揭示之方法而製備，使用易購得之經同位素標記的試劑取代未經同位素標記之試劑。

通式 I 化合物及其醫藥上可接受之鹽及溶合物各可另外使用於舒緩新佐劑-佐劑療法，用以舒緩與本文所列疾病有關之徵候，及與異常細胞生長有關之徵候。該療法可為單一療法或可與化療及/或免疫療法結合使用。

“異常細胞生長”及“增生疾病”兩辭彙於本發明中可交換使用。

本發明所使用之“異常細胞生長”係意指與正常調節機

(29)

制無關之細胞生長（例如接觸抑制之喪失），包括正常細胞之異常生長及異常細胞之生長。此包括（但不限於）下列者之異常生長：（1）腫瘤細胞（腫瘤），同時包括良性及惡性，表現活化之 Ras 致癌基因；（2）腫瘤細胞，同時包括良性及惡性，其中 Ras 蛋白質因另一基因中致癌突變之故而被活化；（3）其他增生性疾病之良性及惡性細胞，其中發生畸變 Ras 活化。該良性增生疾病之實例有牛皮癬、良性前列腺肥大、人類乳頭狀瘤病毒（HPV）、及再狹窄。”異常細胞生長”亦意指且包括細胞之異常生長，同時包括良性及惡性，係因麝子油基蛋白轉移酶之活性所致。

本發明所使用之”治療”一辭（除非另有陳述）係表示逆轉、舒緩、抑制病程或預防疾病或病症，或該疾病或病症之一或多種徵候。本發明所使用之”治療”一辭係意指治療作用，而”治療”係如前文定義。

本發明所使用之”鹵基”，除非另有陳述，係意指氟、氯、溴或碘。較佳鹵基係為氟、氯及溴。

本發明所使用之”烷基”一辭，除非另有陳述，係表示具有直鏈、環狀或分支鏈部分之飽和單價烴基。該”烷基”可包括選擇性碳—碳雙鍵或參鍵，其中該烷基係包含至少兩個碳原子。已知就環狀部分而言，該烷基中而要至少三個碳原子。

本發明所使用之”烷氧基”一辭，除非另有陳述，係意指 O—烷基，其中”烷基”係如前文所定義。

(30)

本發明所使用之“芳基”一辭，除非另有陳述，係意指藉由移除一氫而自芳族烴衍生之有機基團，諸如苯基或萘基。

本發明所使用之“5 員雜環”、“5 或 6 員雜環”、“5 至 8 員雜環”、“5 至 10 員雜環”或“5 至 13 員雜環”，除非另有陳述，係表示芳族及非芳族雜環基團，其含有一至四個選自 O、S 及 N 之雜原子，其中各雜環基之環系統中係具有 5、6、5 至 8、5 至 10 或 5 至 13 個原子。該雜環基係包括苯並稠合環系統，及經一或兩個合氧基 (=O) 部分取代之環系統，諸如吡咯烷 - 2 - 酮。5 員雜環基之實例係為噻唑基，10 員雜環基之實例係為喹啉基，而 13 員雜環基之實例係為吡啶基。非芳族雜環基之實例係為吡咯烷基、哌啶基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基及哌吡基。芳族雜環基之實例係為吡啶基、咪唑、嘧啶基、吡唑基、噻唑基、吡吡基、四唑基、呋喃基、噻吩基、異噁唑基及噻唑基。具有稠合苯環之雜環基係包括苯並咪唑基、苯並呋喃基、及苯並 [1,3] 間二氧雜戊烯基。

本發明所使用之“醫藥上可接受之鹽”一辭，除非另有陳述，係意指可能存在於通式 I 化合物或前驅藥物中之酸性或鹼性基團的鹽。鹼性之通式 I 化合物及前驅藥物可與各種無機及有機酸形成各式各樣之鹽類。可用於製備該通式 I 鹼性化合物及前驅藥物之醫藥上可接受之酸加成鹽的酸係為形成無毒性酸加成鹽者，即含有醫藥上可接受之陰離子的鹽類，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽

(31)

、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、檸檬酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖卡酮酸鹽 (glucarate)、糖二酸鹽、甲酸鹽、苜酸鹽、戊二酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對-甲磺酸鹽、及帕莫酸鹽 [即，1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘酸)] 鹽。

酸性之通式化合物及前驅藥物可與各種醫藥上可接受之陽離子形成鹼鹽。該鹽之實例係包括鹼金屬或鹼土金屬鹽，尤其是鈉及鉀鹽。

本發明化合物可具有不對稱碳原子。該非鏡像異構混合物可基於其物理化學差異，藉由熟習此項技術者已知之方法，例如藉由層析或分步結晶，分離成其個別非鏡像異構物。鏡像異構物可藉由將鏡像異構混合物與適當之旋光性化合物（例如醇）進行反應，分離非鏡像異構物，將個別非鏡像異構物轉化（例如水解）成對應之純鏡像異構物，而轉化成非鏡像異構混合物。所有該種異構物，包括非鏡像異構混合物及純鏡像異構物，皆視為本發明之一部分。

本發明化合物在特定情況下可為互變異構物形式。本發明有關所有該種互變異構物及其混合物之應用。

本發明所使用之“前驅藥物”一辭，除非另有陳述，係表示係為藥劑前驅物之化合物，其於投藥之後，於體內經

(32)

由某些化學或生理過程而釋出藥劑（例如，將前驅藥物調至生理 pH 下，則轉化成所需之藥劑形式）。

前驅藥物係包括其中胺基酸殘基或兩個或多個（例如二、三或四個）胺基殘基之多肽鏈係經由醯胺或酯鍵結而共價鍵結於通式 I 化合物之游離胺基、羥基或羧酸基上的化合物。該胺基酸殘基係包括（但不限於）一般以三個字母符號表示之 20 種天然胺基酸，亦包括 4-羥基脯胺酸、羥基離胺酸、得莫辛（demosine）、異得莫辛、3-甲基組織胺酸、正纈胺酸、 β -丙胺酸、 γ -胺基丁酸、瓜胺酸、高半胱胺酸、高絲胺酸、鳥胺酸及甲硫胺酸。亦包括其他類型之前驅藥物。例如，游離羧基可衍化成醯胺或烷基酯。游離羥基可使用包括（但不限於）下列基團衍生：半琥珀酸酯、磷酸酯、二甲基胺基乙酸酯、及磷醯氧甲氧基羰基，如 *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 115 所述。亦包括羥基及胺基之胺基甲酸酯前驅藥物，如碳酸酯前驅藥物，係羥基之磺酸酯及硫酸酯。亦包括羥基衍化成（醯氧）甲基及（醯氧）乙基醚，其中該醯基可為烷基酯，視情況經包括但不限於醚、胺及羧酸官能基之基團所取代，或其中醯基係為前述胺基酯。此類前驅藥物係描述於 *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10。游離胺亦可衍化為醯胺、磺醯胺或磷醯胺。所有此等前驅藥物部分皆可收納基團包括（但不限於）醚、胺、及羧酸官能基。

已知通式 I 化合物及其前驅藥物之任何溶合物（例如水合物）皆可使用於本發明。

(33)

【 實施方式 】

本發明所使用之”包含”及”包括”皆使用其開放、非限制意義。

本發明所使用之”烷基”意指具有一至十二個碳原子之直鏈及分支鏈烷基。例示烷基包括甲基 (Me)、乙基、正丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基 (tBu)、戊基、異戊基、第三戊基、己基、異己基、及其類者。

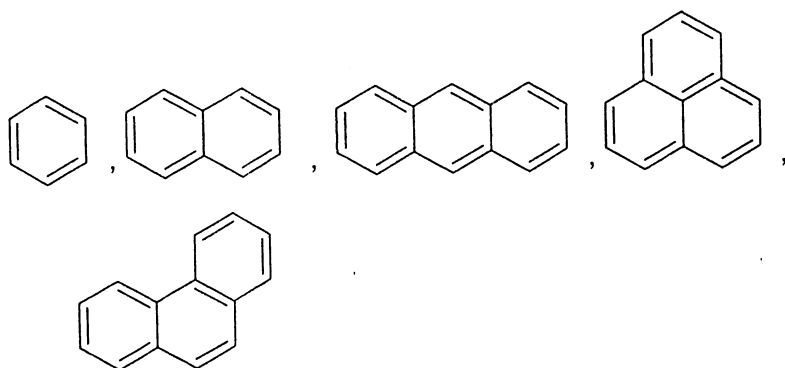
本發明所使用之”雜烷基”係意指具有一至十二個原子而含有一或多個選自 S、O 及 N 之雜原子的直鏈及分支鏈烷基。

“烯基”一辭係意指具有二至十二個碳原子之直鏈及分支鏈烯基。例示烯基係包括丙-2-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、2-甲基丙-2-烯基、己-2-烯基、及其類者。

“炔基”一辭係意指具有二至十二個碳原子之直鏈及分支鏈炔基。例示炔基係包括丙-2-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、2-甲基丁-2-炔基、己-2-炔基及其類者。

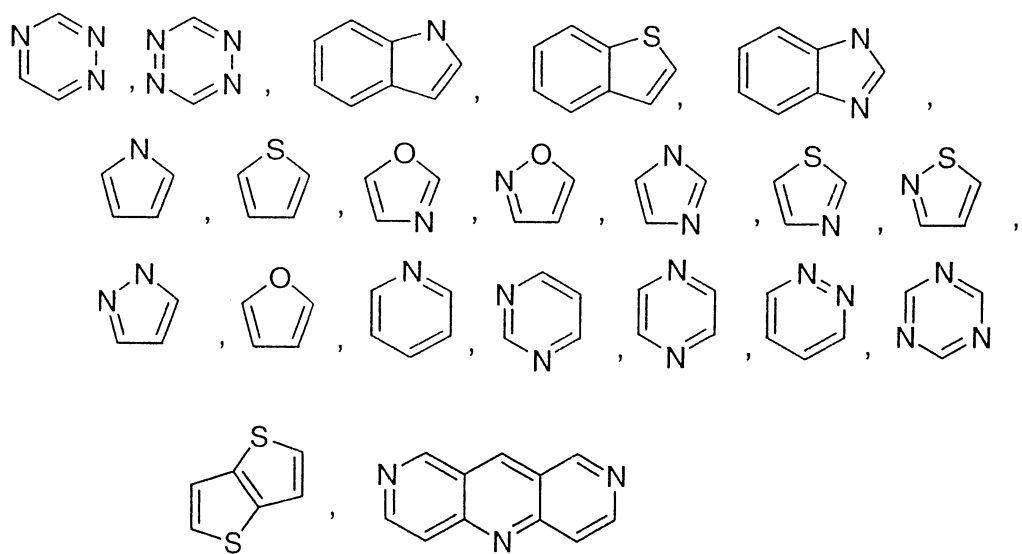
“芳基”(Ar)一辭係意指僅含有碳及氫之單環及多環芳族環結構。芳基之例示實例係包括下列部分：

(34)



, 及其類者。

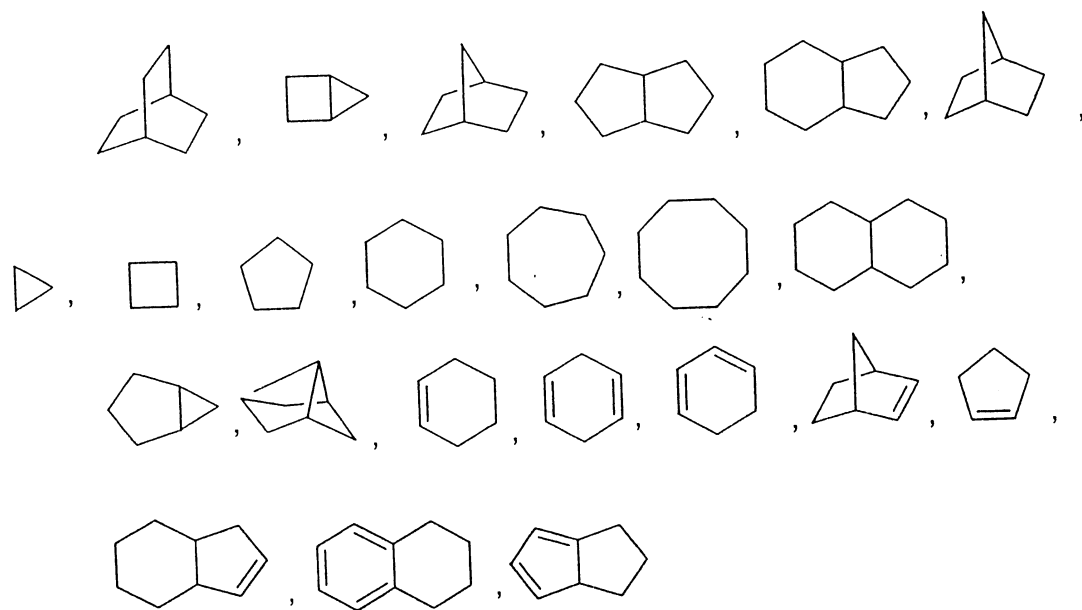
“雜芳基”（雜 Ar）一辭係意指包括一或多個選自氮、氧及硫之雜原子的單環及多環芳族環結構。該多環雜芳基可為稠合或非稠合。芳基之例示實例係包括下列部分：



, 及其類者。

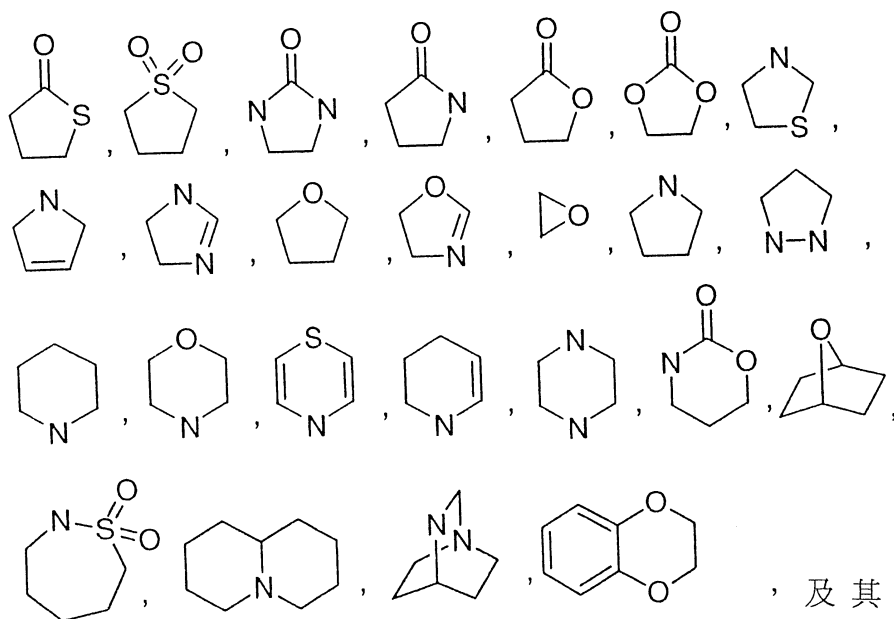
“環烷基”一辭係意指單環或多環基團，其可為飽和或不飽和，且含有具有三至十二個碳原子之碳環，包括二環及三環環烷基結構。環烷基之說明實例係包括下列部分：

(35)



，及其類化合物。

“雜環烷基”係意指單環或多環基團，可為飽和或不飽和，且含有由三至十二個環原子，選自碳及雜原子，以 4 或 5 個碳原子為佳，及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子。該基團可與芳基或雜芳基稠合。雜環烷基之說明實例係包括



，及其類者。

(36)

“雜環”一辭係同時包括雜環烷基及雜芳基。

“烷氧基”一辭係意指基團 $-O-R$ ，其中 R 係為前述烷基。烷氧基之實例係包括甲氧基、乙氧基、丙氧基及其類者。

“鹵素”一辭係表示氯、氟、溴或碘。“鹵基”一辭係表示氯、氟、溴或碘。

“醇”一辭係意指基團 $-R-OH$ ，其中 R 係為烷基、烯基、炔基、 Ar 、雜芳基、雜環烷基或環烷基，如前文定義。醇之實例係包括甲醇、乙醇、丙醇、酚、及其類者。

“醯基”一辭係表示 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 或 $-OC(O)OR$ ，其中 R 係為烷基、烯基、炔基、 Ar 、雜芳基、雜環烷基、或環烷基，如前文定義。

“醯胺基”一辭係表示基團 $-C(O)N(R')(R'')$ ，其中 R' 及 R'' 個別選自氫、烷基、烯基、炔基、 $-OH$ 、烷氧基、環烷基、雜環烷基、雜芳基、芳基，如前文定義；或 R' 及 R'' 與氮一起環化而形成雜環烷基或雜芳基，如前文所定義。

本發明所使用之“經取代”一辭意指所示基團例如烷基等，可具有一或多個取代基。

烷基、環烷基、芳基、雜環烷基及雜芳基及含有此等基團之取代基（如前文所定義）可視情況經至少一個其他取代基所取代。“視情況經取代”一辭係表示特定基團未經取代或經一或多個選自前文列示之取代基所取代。各種基團皆可未經取代或如前文所述經取代（即其可視情況經取

(37)

代)。

若取代基本文與本發明合成方法不相容，則該取代基可使用在此等方法所使用之反應條件下具安定性之適當保護基保護。該保護基可於該方法之反應程序中在適當之點移除，以產生所需之中間體或標的化合物。適當之保護基及使用該等保護基保護及脫保護不同取代基之方法係熟習此項技術者所已知；其實例可參照 T. Greene and P. Wuts, P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999)，其以提及方式完全併入本文中。部分情況下，取代基可特別選擇以於本發明方法所使用之反應條件下具有反應性。此等情況下，該反應條件將所選擇之取代基轉化成其他取代基，其或可使用於本發明方法之中間化合物，或係為標的化合物中所需之取代基。

部分本發明化合物可存在各種立體異構物或互變異構形式。本發明包括所有該種細胞增生抑制性化合物，包括單一純鏡像異構物（即基本上不含其他立體異構物）、消旋物、鏡像異構物及/或非鏡像異構物之混合物、及/或互變異構物之形式的活性化合物。旋光性之本發明化合物以於具有光學純度之形式下使用為佳。

如同熟習此項技術者所通知，具有一對掌性中心（即一個不對稱碳原子）之具光學純度化合物係為基本上由兩可能鏡像異構物中之一所組成者（即具鏡像異構純度），而具有多於一個對掌性中心而具光學純度之化合物係為兼

(38)

具有非鏡像異構物純度及鏡像異構物純度者。

本發明化合物以於具有至少 90%之光學純度的形式下使用為佳，即含有至少 90%之單一異構物（80%鏡像異構過量（“e.e.”）或非鏡像異構過量（“d.e.”）），至少 95%更佳（90% e.e.或 d.e.），至少 97.5%更佳（95% e.e.或 d.e.），而至少 99%最佳（98% e.e.或 d.e.）。

此外，該通式係涵蓋具有特定結構之溶合及未溶合形式。例如，通式 I 係同時包括水合及非水合形式而具有特定結構之化合物。溶合物之其他實例係包括結合有異丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸或乙醇胺之結構。

除了通式 I 之化合物之外，本發明係包括醫藥上可接受之前驅藥物、醫藥活性代謝物、及該化合物和代謝物之醫藥上可接受的鹽。

“醫藥上可接受”一辭意指醫藥上可接受，且實質上對欲使用藥劑之受藥者無毒。

“醫藥上可接受之前驅藥物”係為可在生理條件下或藉由溶劑分解而轉化成特定化合物或轉化成該化合物醫藥上可接受之鹽的化合物。“醫藥活性代謝物”係意指特定化合物或其鹽於體內經由代謝所產生的醫藥活性產物。化合物之前驅藥物及活性代謝物可使用技術界一般使用之技術確認。參照例如 Bertolini 等 *J. Med. Chem.*, 40, 2011- 2016 (1997) ; Shan 等 *J. Pharm. Sci.*, 86 (7) , 765- 767 ; Bagshawe, *Durg Dev. Res.*, 34, 220- 230 (1995) ; Bodor,

(39)

Advances in Drug Res., 13, 224- 331 (1984) ;
Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press 1985) ;
及 Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug
Design and Development (Krogsgaard- Larsen et al.,
eds., Harwood Academic Publishers, 1991) 。

“醫藥上可接受之鹽”意指保留特定化合物之游離酸及鹼之生物效能，而非生物上不期望者的鹽類。本發明化合物可具有充分酸性、充分鹼性、或兩種官能基，以與任何數量之無機或有機鹼、及無機和有機酸反應，而形成醫藥上可接受之鹽。例示醫藥上可接受之鹽係包括藉本發明化合物與無機或有機酸或無機鹼反應而製備之鹽，諸如包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、磷酸鹽、磷酸單氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸鹽、甲酸鹽、異丁酸鹽、己酸鹽、庚酸鹽、丙炔酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、苄酸鹽、氯苄酸鹽、甲基苄酸鹽、二硝基苄酸鹽、羥基苄酸鹽、甲氧基苄酸鹽、苯二甲酸鹽、磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、苯基乙酸鹽、苯基丙酸鹽、苯基丁酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、 γ -羥基丁酸鹽、乙醇酸鹽、酒石酸鹽、甲烷-磺酸鹽、丙磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、及扁桃酸鹽。

若本發明化合物係為鹼，則所需之醫藥上可接受之鹽

(40)

可藉任何技術界已知之方法製備，例如，使用無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺基磺酸、硝酸、磷酸及其類者或使用有機酸諸如乙酸、苯基乙酸、丙酸、硬脂酸、乳酸、抗壞血酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、羥乙磺酸、琥珀酸、扁桃酸、反丁烯二酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水楊酸、吡喃苷酸諸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸、 α -羥基酸諸如檸檬酸或酒石酸、胺基酸諸如天冬胺酸或穀胺酸、芳族酸諸如苄酸、2-乙醯氧苄酸或肉桂酸、磺酸諸如對-甲苯磺酸、甲磺酸或乙磺酸或其類者處理該游離鹼。

若本發明化合物係為酸，則所需之醫藥上可接受之鹽可藉任何適當之方法製備，例如使用無機或有機鹼諸如胺（一級、二級或三級）、鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物或其類者處理該游離酸。適當之鹽的實例係包括自胺基酸諸如甘胺酸及精胺酸、氨、碳酸酯、碳酸氫酯、一級、二級、及三級胺、及環胺諸如苄基胺、吡咯烷、哌啶、嗎福啉及哌啶、所衍生之有機鹽，及自鈉、鈣、鉀、鎂、錳、鐵、銅、鋅、鋁及鋰所衍生之無機鹽。

本發明醫藥組成物可取代通式 I 化合物地或附加地包含醫藥上可接受之前驅藥物、醫藥活性代謝物、及該化合物及代謝物之醫藥上可接受鹽，以作為活性成份。該化合物、前驅藥物、多重物、鹽及代謝物有時於本發明中總稱為“活性劑”或“藥劑”。

若係固態之藥劑，則熟習此項技術者已知本發明化合

(41)

物及鹽類可存在不同結晶或多晶形式，所有形式皆涵蓋於本發明及特定通式之範圍內。

本發明活性劑之治療有效量可用以治療與蛋白質激酶之調節或調整有關之疾病。“有效量”意指藥劑大幅抑制增生且/或防止真核生物細胞例如哺乳動物、昆蟲、植物或真菌細胞之反分化，且可產生所需效果例如特定治療的量。

特定藥劑對應於該量之量會隨諸如特定化合物、疾病狀況及其嚴重性、需治療之患者或宿主的本質（例如體重）而改變，但當然可例行地依技術界已知之方式，根據特定該病例之情況而決定，包括例如欲投藥之特定藥劑、投藥路徑、欲治療之病況、及欲治療之患者或宿主。“治療”係表示至少部分藉由一或多種激酶之活性而舒緩患者諸如哺乳類（例如人類）之病況，例如蛋白質激酶，諸如酪胺酸激酶，且包括：防止哺乳類產生疾病，尤其是發現該哺乳類處於易染病狀況下，但尚未診斷出染病時；調節及/或抑制病況；及/或舒緩病況。

以可強效地調整、調節或抑制細胞增生之藥劑為佳。就特定機制而言，與 CDK 複合物結合之蛋白質激酶活性的抑制劑，尤其是抑制新血管形成及/或發炎者為佳。本發明另外有關一種於例如哺乳類組織中，藉由投予本發明藥劑而調節或抑制蛋白質激酶活性的方法。作為抗增生劑之藥劑的活性可輕易藉已知方法測量，例如於 MTT 檢定中使用全細胞培養。作為蛋白質激酶活性諸如激酶活性之

(42)

調節劑的本發明藥劑的活性，可藉由任何熟習此項技術者可得之方法測量，包括體內及/或體外檢定。適用於活性測定之檢定實例係包括國際公告編號 WO 99/21845 所述者；

Parast 等 *Biochemistry*, 37, 16788- 16801 (1998) ;
Connell- Crowley 及 Harpes, *Cell Cycle: Materials and Methods*, (Michele Pagano, ed. Springer, Berlin, Germany) (1995) ; 國際公告編號 WO 97/34876 ; 及國際公告編號 WO 96/14843 。此等性質可例如使用一或多種下述生物試驗方法評估。

本發明活性劑可調配成下述醫藥組成物。本發明醫藥組成物係包含有效調節、調整、或抑制量之通式 I 或通式 II 化合物，及惰性醫藥上可接受之載體或稀釋劑。於醫藥組成物之一實施例中，提供本發明藥劑之有效濃度，以提供療效，包括抗增生能力。“有效濃度”意指抑制或控制增生之濃度。此等組成物係製備成適用於投藥模式例如非經腸或經口投藥之單元劑型。

本發明藥劑可使用藉由結合治療有效量之作爲活性成份之藥劑（例如通式 I 化合物）與適當之醫藥載體或稀釋劑，而根據習用方法製備成習用劑型。此等方法可包括混合、造粒及壓錠，或適當地將該成份溶解成所需之配製劑。

所使用之醫藥載體可爲固體或液體。固體載體之實例有乳糖、蔗糖、滑石、明膠、瓊脂、果膠、阿拉伯膠、硬

(43)

脂酸鎂、硬脂酸及其類者。液體載體之實例有糖漿、花生油、橄欖油、水及其類者。相同地，該載體或稀釋劑可包括技術已知之延遲或控釋材料，諸如單獨使用甘油單硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯或同時使用蠟、乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基丙烯酸甲酯及其類者。

可採用各種醫藥形式。因此，若使用固體載體，則該配製劑可製錠，於粉末或丸粒形式下或於片劑或錠劑形式下置入明膠膠囊中。固體載體之用量可改變，通常係由約 25 毫克至約 1 克。若使用液體載體，則該配製劑係為糖漿、乳液、軟質明膠膠囊、在安瓿或管瓶中之無菌注射液或懸浮液或非水性液體懸浮液。

為得到安定之水溶性劑型，本發明藥劑之醫藥上可接受之鹽可溶解於有機或無機酸之水溶液中，諸如琥珀酸或檸檬酸之 0.3 M 溶液。若無法使用可溶性鹽形式，則該藥劑可溶解於適當之輔溶劑或輔溶劑之組合物中。適當之輔溶劑的實例係包括（但不限於）醇、丙二醇、聚乙二醇 300、聚山梨酸酯 80、甘油及其類者，濃度係總體積之 0 至 60%。例示實施例中，通式 I 化合物係溶解於 DMSO 中，且以水稀釋。該組成物亦可為活性成份之鹽形式於適當之水性賦形劑諸如水或等張鹽水或葡萄糖溶液中之溶液形式。

已知本發明組成物所使用之藥劑的實際劑量係根據所使用之特定複合物、所調配之特定組成物、投藥模式及欲治療之特定部位、宿主及疾病而定。特定條件組合所使用

(44)

之最佳劑量可由熟習此項技術者使用習用劑量決定試驗針對藥劑之實驗數據來決定。就經口投藥而言，一般所採用之例示日劑量係由約 0.001 至約 1000 毫克/公斤體重，治療期間於適當之間隔下重複投藥。前驅藥物之投藥一般係於重量濃度下投藥，化學上等同於完全活性形式之重量濃度。

本發明組成物可依一般製備醫藥組成物已知之方式製造，例如使用習用技術諸如混合、溶解、造粒、製造糖衣錠、磨粉、乳化、封包、截留或冷凍乾燥。醫藥組成物可依習用方式使用一或多種生理上可接受之載體調配，其可選自有助於活性化合物加工成可於醫藥上使用之配製劑的賦形劑及輔劑。

適當之調配係視所選擇之投藥路徑而定。就注射而言，本發明藥劑可調配成水溶液，以於生理相容性緩衝劑諸如 Hanks 氏溶液、Ringer 氏溶液、或生理鹽水緩衝劑中為佳。就經黏膜投藥而言，適於欲滲透之障壁的滲透劑係用於調配。該滲透劑通常係技術界已知。

就經口投藥而言，該化合物可藉由結合該化合物與技術界已知醫藥上可接受之載體結合而輕易調配。該載體可將本發明化合物調配成錠劑、丸劑、糖衣錠、膠囊、液體、凝膠、糖漿、漿液、懸浮液及其類者，以讓欲治療之患者經口攝取。經口使用之醫藥配製劑可使用固體賦形劑與活性成份（藥劑）摻合而製得，視情況研磨形成之混合物，若需要，在添加適當之輔劑之後處理顆粒之混合物，以

(45)

得到錠劑或糖衣錠核心。適當之賦形劑係包括：填料諸如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇、或山梨糖醇；及纖維素配製劑，例如玉米粉、小麥澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、膠、甲基纖維素、羥丙基甲基-纖維素、羧甲基乙基纖維素鈉、或聚乙炔基吡咯烷酮（PVP）。若需要，則可添加崩解劑，諸如交聯之聚乙炔基吡咯烷酮、瓊脂、或藻酸或其鹽類諸如藻酸鈉。

於糖衣錠核心提供適當之塗層。此時，可使用濃糖溶液，其可視情況含有阿拉伯膠、聚乙炔基吡咯烷酮、卡伯波凝膠（Carbopol gel）、聚乙二醇、及/或二氧化鈦、漆溶液、及適當之有機溶劑或溶劑混合物。可添加染料或顏料於錠劑或粒衣錠塗層，以確認或定性不同藥劑組合物。

可經口使用之醫藥配製劑係包括由明膠製得之推入式膠囊，及由明膠及增塑劑諸如甘油或山梨糖醇製得之軟質密封膠囊。該推入式膠囊可含有藥劑，摻合有填料諸如乳糖、黏合劑諸如澱粉、及/或潤滑劑諸如滑石或硬脂酸鎂，及選擇性安定劑。軟質膠囊中，藥劑可溶解或懸浮於適當之液體中，諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇。此外，可添加安定劑。所有經口投藥之調配物皆應為適於該種投藥之劑型。就經頰投藥而言，該組成物採取依習用方式調配之錠劑或扁錠。

鼻內或吸入投藥時，本發明化合物係簡便地於氣溶膠噴霧壓縮包裝或噴霧器形式下輸送，使用適當之推進劑，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化

(46)

碳或其他適當之氣體。若為加壓氣溶膠，則劑量單元可藉由提供閥以輸送定量而決定。使用於吸入器或吹入器及其類者之膠囊及藥匣可調配成含有該化合物與適當之粉末基質諸如乳糖或澱粉之粉末混合物。

該化合物可調配以藉注射供非經腸投藥，例如單次足量注射或連續輸液。供注射使用之調配物可為單元劑型，例如於安瓿中或多劑型容器中，添加防腐劑。該組成物可採取型式為懸浮液、溶液或於油狀或水性賦形劑中之乳液，且可含有調配劑諸如懸浮、安定及/或分散劑。

供非經腸投藥使用之醫藥調配物係包括水溶性形式藥劑之水溶液。此外，藥劑之懸浮液可製備成適當之油性注射懸浮液。適當之親脂性溶劑或賦形劑係包括脂肪油諸如芝麻油、或合成脂肪酸酯，諸如油酸乙酯或三甘油酯，或脂質體。水性注射懸浮液可含有增加懸浮液黏度之物質，諸如羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇、或葡萄糖。該懸浮液亦可視情況含有適當之安定劑或藥劑，其增加化合物溶解度，以製備高濃度溶液。

投藥於眼部時，該藥劑係於醫藥上可接受之眼用賦形劑中輸送，使得該化合物係保持與眼部表面接觸足以使該化合物滲透角膜及眼睛內部之時間，例如，前房、後房、玻璃體、水狀液、玻璃體液、角膜、虹膜/睫狀體、晶狀體、脈絡膜/視網膜及鞏膜。醫藥上可接受之眼用賦形劑可為軟膏、植物油、或封包材料。本發明化合物亦可直接注射於玻璃體液及水狀液中。

(47)

或該藥劑可為粉末形式，在使用之前以適當之賦形劑例如無菌無熱原之水復原。該化合物亦可調配成直腸組成物，諸如栓劑或保留灌腸，例如含有習用栓劑基質諸如可可脂或其他甘油酯。

除了前述調配物之外，該藥劑亦可調配成儲存配製劑。該種長效型調配物可藉植入（例如皮下或肌內）投藥或藉肌內注射投藥。因此，例如，該化合物可與適當之聚合物或疏水性材料（例如於可接受之油中的乳液）或離子交換樹脂調配，或為難溶性衍生物，例如難溶性鹽。

供疏水性化合物使用之例示醫藥載體係為包含苧醇、非極性界面活性劑、與水相溶混之有機聚合物、及水相之輔溶劑系統。該輔溶劑系統可為 VPD 輔溶劑系統。VPD 係為 3% w/v 苧醇、8% w/v 非極性界面活性劑聚山梨酸酯 80、及 65% w/v 聚乙二醇 300 之溶液，於無水乙醇中調製成所需體積。該 VPD 輔溶劑系統（VPD:5W）含有 VPD，使用 5% 葡萄糖水溶液稀釋 1:1。此種輔溶劑系統完全溶解疏水性化合物，本身於全身投藥時產生之毒性低。自然，輔溶劑系統之比例可大幅變化，而不損壞其溶解度及毒性特性。此外，輔溶劑成份之本質可改變：例如，可使用其他低性非極性界面活性劑取代聚山梨酸酯 80；聚乙二醇之分率可改變；其他生物相容性聚合物可取代聚乙二醇，例如聚乙炔基吡咯烷酮；而其他糖或多醣可取代葡萄糖。

或可採用其他輸送系統以作為疏水性醫藥化合物。脂質體及乳液係供疏水性藥劑使用之輸送賦形劑或載體的已

(48)

知實例。亦可採用特定有機溶劑，諸如二甲基亞砷，唯通常有毒性較高之代價。此外，化合物可使用持續釋放系統，諸如含有療劑之固體疏水性聚合物的半滲透基質。各種持續釋放材料皆已公開，且係熟習此項技術者已知。持續釋放膠囊視其化學性質而定，可釋放該化合物歷經數週至100日之久。視該療劑之化學性質及生物安定性而定，可採用其他供蛋白質安定化使用之策略。

該醫藥組成物亦可包含適當之固體—或凝膠相載體或賦形劑。該載體或賦形劑之實例係包括碳酸鈣、磷酸鈣、糖、澱粉、纖維素衍生物、明膠、及聚合物諸如聚乙二醇。

部分本發明化合物可為含有醫藥相容性抗衡離子之鹽類。該藥學相容性鹽類可使用許多酸類形成，包括鹽酸、硫酸、乙酸、乳酸、酒石酸、蘋果酸、琥珀酸等。鹽類較對應之游離鹼形式易溶解於水性或其他質子性溶劑中。

本發明藥劑可與已知抗癌治療結合使用，諸如：DNA相互作用劑，諸如順鉑或阿黴素（doxorubicin）；異構酶II抑制劑，諸如鬼臼乙叉苷；異構酶I抑制劑諸如CPT-11或托普特坎（topotecan）；微管蛋白相互作用劑，諸如帕克里特西（paclitaxel）、朵西特西（docetaxel）或伊波提隆（epothilones）；激素劑，諸如塔莫西吩（tamoxifen）；胸苷酸合成酶抑制劑，諸如5-氟尿嘧啶；及抗代謝物，諸如胺甲碟呤。其可一起或依序投藥，當依序投藥時，該藥劑可於已知抗癌劑或胞毒劑投藥之前或之

(49)

後投藥。

該藥劑可使用下文所述之反應路徑及合成流程圖製備，採用技術界已知之一般技術，使用可輕易取得之起始物質。本發明較佳化合物之製備係詳細描述於以下實施例，但熟習此項技術者會認知所述之化學反應可輕易適用於製備許多其他本發明抗增生劑或蛋白質激酶抑制劑。例如，本發明未例示化合物之合成可藉由熟習此項技術者所顯而易知之修飾而成功地進行，例如適當地保護干擾基團，改變成其他技術界已知之適當試劑，或進行反應條件之例行修飾。或確認本發明所揭示或技術界所通知之其他反應可用於製備其他本發明化合物。

實施例

下文所述之實施例中，除非另有陳述，否則所有溫度皆以攝氏度數表示，而百分比係以重量計。試劑係購自廠商諸如 Aldrich Chemical Company 或 Lancaster Synthesis Ltd.，且除非另有陳述，否則係在不加純化下直接使用。四氫呋喃（THF）、N,N-二甲基甲醯胺（DMF）、二氯甲烷、甲苯及二噁烷係購自 Aldrich，裝於 Sure 密封瓶中，於取得狀態下使用。除非另有陳述，否則所有溶劑皆使用熟習此項技術者可輕易得知之標準方法純化。

下列反應通常係於氫或氮正壓下或使用乾燥管於室溫（除非另有陳述）下，於無水溶劑中完成，反應燒瓶裝有橡膠隔板，以經由注射筒導入基材及試劑。玻璃器皿經烘

(50)

烤乾燥且 / 或加熱乾燥。於玻璃背襯矽膠 60F 254 板 Analtech (0.25 毫米) 上進行分析性薄層層析 (TLC)，使用適當之溶劑比例 (v/v) 溶離，適當地記錄。該反應係藉 TLC 檢定，由起始物質之消耗評斷終止。

TLC 板之目測係使用對-茴香醛噴霧試劑或磷鉬酸試劑 (Aldrich Chemical, 於乙醇中 20 wt %) 且以熱活化而完成。加工一般係使用反應溶劑或萃取溶劑使反應體積變成兩倍，之後使用 25 體積%之萃取體積以所示水溶液洗滌，除非另有陳述。產物溶液於過濾之前使用無水 Na_2SO_4 乾燥，於減壓下於旋轉蒸發器上蒸發溶劑，發現溶劑於真空中移除。快速管柱層析 (Still 等, *J. Org. Chem.*, 43, 2923 (1978)) 係使用 Baker 級快速矽膠 (47-61 微米) 及矽膠完成：粗製材料比約 20:1 至 50:1，除非另有陳述。於實施例所示之壓力或於環境壓力下完成氫解。

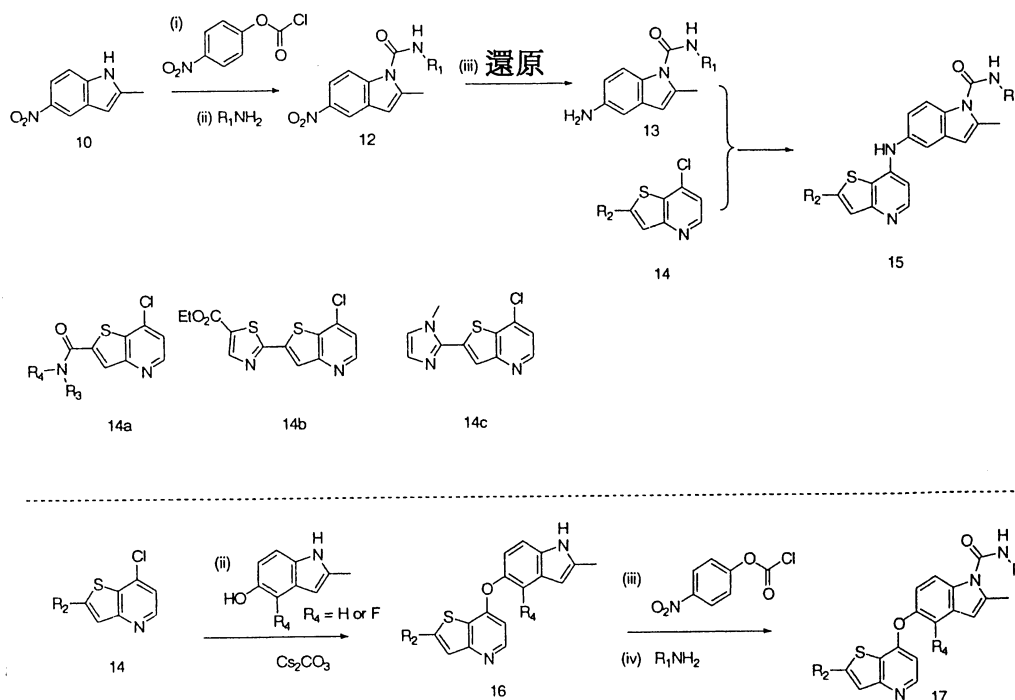
^1H -NMR 光譜係記錄於在 300 MHz 下操作之 Bruker 儀器上， ^{13}C -NMR 光譜係於 75 MHz 操作下記錄。以 CDCl_3 溶液得到 NMR 光譜 (以 ppm 記錄)，適當地使用氫仿作為參考標準 (7.25 ppm 及 77.00 ppm) 或 CD_3OD (3.4 及 4.8 ppm 及 49.3 ppm) 或內部四甲基矽烷 (0.00 ppm)。視需要使用其他 NMR 溶劑。當記錄波峰多重線時，使用下列縮寫：s (單重線)，d (雙重線)，t (三重線)，m (多重線)，br (寬峰)，dd (雙重線之雙重線)，dt (三重線之雙重線)。出示耦合常數時，以赫茲

(51)

(Hz) 記錄。

紅外線 (IR) 光譜係記錄於 Perkin - Elmer FT - IR 光譜儀，使用純油、KBr 片粒、或 CDCl_3 溶液，以波數 (cm^{-1}) 記錄。質譜係使用 LSIMS 或電子噴霧得到。所有熔點 (mp) 皆未校正。

於一通用合成方法中，通式 I 化合物係根據下列反應流程圖製備：

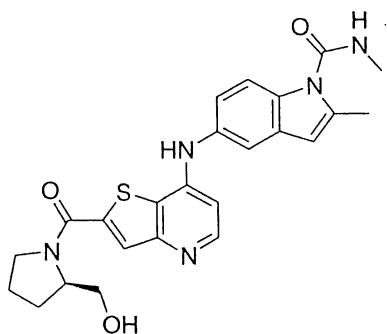


5 - 硝基吲哚 (化合物 10) 使用鹼例如於 THF 或 NaOH 中之 NaH，於有機 / 水性混合物及反應性碳酸酯偶聯劑例如對 - 硝基酚氯甲酸酯、光氣、三光氣進行處理。形成之活性胺基甲酸酯使用適當之 R_1 胺處理，產生通式 12 之化合物。或 10 之陰離子可使用適當之 R_1 異氰酸酯處理，產生通式 12 之化合物。通式 12 之化合物的還原，以於 H_2 下使用 Pd/C 或使用 SnCl_2 為佳，產生通式 13 之化合物

(52)

。通式 13 及 14 之化合物藉由於溶劑諸如 DMSO、異丙醇或乙醇/二氯甲烷混合物中加熱結合，產生通式 15 之化合物。或 5-羥基吡啶（文獻已知）藉由於含有鹼（以 Cs_2CO_3 為佳）之 DMSO 中加熱，與通式 14 化合物結合，而形成通式 16 之化合物。通式 16 之化合物係使用鹼例如 NaH 或 NaOH 於有機/水性混合物及反應碳酸酯偶聯劑例如對-硝基酚氯甲酸酯、光氣、三光氣處理。形成之活性胺基甲酸酯使用適當之 R_1 胺處理，以產生通式 17 之化合物。或 16 之陰離子使用適當之 R_1 異氰酸酯處理，產生通式 17 之化合物。或不使用通式 14a 之化合物，可使用其中 R_2 係為羧酸之通式 14 化合物於偶聯反應中，產生通式 15 之化合物。醯胺形成可為最終步驟。

實施例 1 (a) : 5- [2- (2R-羥甲基-吡咯烷-1-羰基) - 噻吩並 [3,2-b] 吡啶-7-基胺基] - 2-甲基-吡啶-1-羧酸甲醯胺



(7-氯-噻吩並 [3,2-b] 吡啶-2-基) - (2R-羥甲基-吡咯烷-1-基) - 甲酮 (59 毫克，0.2 毫莫耳) (下述步驟 (iv) 所製備) 及 5-胺基-2-甲基吡啶-

(53)

1-羧酸甲醯胺 (45 毫克, 0.22 毫莫耳) (下述步驟 (iii) 製備) 於 3 毫升乙醇及 0.3 毫升二氯乙烷之溶液中添加 4.0 M HCl 二噁烷溶液 (0.05 毫升, 0.2 毫莫耳)。溶液於氫下加熱至回流歷經 24 小時, 冷卻至室溫, 且於真空中濃縮。殘留物藉快速管柱層析純化, 以 5% 甲醇之二氯甲烷溶液溶離, 得到 50 毫克所需產物之黃色固體 (54% 產率)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) : δ 8.20 (d, 1H, $J=5.68\text{Hz}$), 7.75 (s, 1H), 7.65 (d, 1H, $J=8.79\text{Hz}$), 7.38 (d, 1H, $J=1.83\text{Hz}$), 7.13 (dd, 1H, $J=8.79, 2.01\text{Hz}$), 6.74 (d, 1H, $J=5.68\text{Hz}$), 6.33 (s, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.71-3.90 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.90-2.12 (m, 4H)。

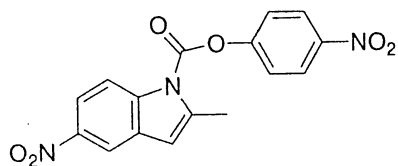
MS (ESI+) [$M+H$]/ z 計算值 464, 實驗值 464

。

分析值 ($\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$) C, H, N。

如下製備起始物質：

2-甲基-5-硝基-1-(4-硝基苯氧基羰基)吲哚



方法 A：

NaH (1.92 克 60% 礦油分散液, 48 毫莫耳) 於 THF (

(54)

120 毫升) 中之攪動漿液於 -5° 下於氫下謹慎地分批添加 2-甲基-5-硝基吡啶 (7.05 克, 40 毫莫耳) 之固體。反應混合物於 0° 下攪拌 40 分鐘, 之後經導管移至氯甲酸 4-硝基苯酯 (9.44 克, 47 毫莫耳) 於 THF (60 毫升) 中之溶液內。形成之反應混合物於環境溫度下攪拌 15 小時, 之後於真空中濃縮移除溶劑。所得殘留物懸浮於 EtOAc (200 毫升) 中, 之後過濾, 以 EtOAc 及 Et₂O 洗滌, 產生 11.51 克 (84%) 淡黃色固體。

方法 B:

2-甲基-5-硝基吡啶 (1.76 克, 10 毫莫耳) 於 CH₂Cl₂ (90 毫升) 中之攪動溶液中依序添加剛壓碎之 NaOH (1.20 克, 30 毫莫耳)、Bu₄NBr (32 毫克, 催化量) 及氯甲酸 4-硝基苯酯 (2.02 克, 10 毫莫耳)。於環境溫度下攪拌 30 分鐘之後, 過濾反應混合物, 濾液於真空中濃縮, 產生 2.89 克 (85%) 淡黃色固體。

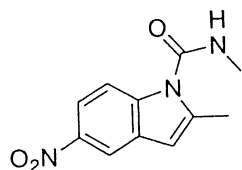
¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.51 (1H, d, J= 2.3Hz), 8.41 (2H, d, J= 9.1Hz), 8.27 (1H, d, J= 9.2Hz), 8.17 (1H, dd, J= 2.3, 9.2Hz), 7.80 (2H, d, J= 9.1Hz), 6.85 (1H, s), 2.70 (3H, s)。

分析計算值 C₁₆H₁₁N₃O₆ · 1.9NaCl: C, 42.48; H, 2.45; N, 9.29。

實驗值: C, 42.46; H, 2.43; N, 9.32。

(55)

2-甲基-5-硝基-吡啶-1-羧酸甲醯胺



甲基胺於 THF (25 毫升, 50 毫莫耳) 中之 2.0 M 溶液添加於 2-甲基-5-硝基-1-(4-硝基苯氧基羰基)吡啶 1a (2.11 克, 6.2 毫莫耳) 於 THF (240 毫升) 中之溶液中。形成之反應混合物於環境溫度下攪拌 4 小時, 之後藉著於真空中濃縮而移除溶劑。所得殘留物分佈於 EtOAc (200 毫升) 及 H₂O (200 毫升) 之間。分層, 水相以 EtOAc (2x100 毫升) 萃取。結合之有機萃取液以飽和 NaHCO₃ (150 毫升) 洗滌, 以 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮, 於真空中濃縮, 產生黃色固體, 其懸浮於 Et₂O (35 毫升) 中, 過濾, 且以 Et₂O (2x20 毫升) 洗滌, 產生 1.17 克 (81%) 淡黃色固體。

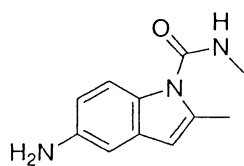
¹H NMR (DMSO- d₆) : 8.52 (1H, q, J= 4.5Hz), 8.46 (1H, d, J= 2.3Hz), 8.03 (1H, dd, J= 2.3, 9.1Hz), 7.71 (1H, d, J= 9.1Hz), 6.62 (1H, s), 2.89 (3H, d, J= 4.5Hz), 2.51 (3H, s)。

分析計算值 C₁₁H₁₃N₃O₃ : C, 56.65; H, 4.75; N, 18.02。

實驗值 : C, 56.56; H, 4.78; N, 17.82。

5-胺基-2-甲基-吡啶-1-羧酸甲醯胺

(56)



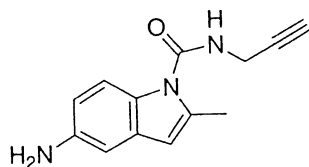
方法 A

2-甲基-5-硝基吲哚-1-羧酸甲醯胺 1b (1.30 克, 5.6 毫莫耳) 於 EtOAc (50 毫升) 及 THF (40 毫升) 中之攪動溶液中添加 10% 碳上 Pd (140 毫克, ~10% 重量當量)。形成之漿液於 H₂ 氛圍下於環境溫度下攪拌 90 分鐘, 之後經鈣礦石墊過濾。濾液隨之於真空中濃縮, 產生 1.2 克橙-棕色樹脂, 其藉矽膠層析純化。以 CH₂Cl₂:CH₃OH (97:3) 溶離, 蒸發適當之提份, 產生 0.99 克 (88%) 之灰褐色固體。

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 7.82 (1H, q, J= 4.5Hz), 7.27 (1H, d, J= 8.7Hz), 6.57 (1H, d, J= 2.1Hz), 6.46 (1H, dd, J= 2.1, 8.7Hz), 6.07 (1H, s), 4.64 (2H, br s), 2.81 (3H, d, J= 4.5Hz), 2.40 (3H, s)。

分析計算值 C₁₁H₁₃N₃O : C, 65.00 ; H, 6.45 ; N, 20.68。

實驗值 : C, 65.24 ; H, 6.34 ; N, 20.82。



方法 B (使用氫化敏感性基材) : 5-硝基-2-甲基-吲哚-1-羧酸丙-2-炔醯胺 (1.18 克, 4.23 毫莫耳) 及 SnCl₂·2H₂O (3.34 克, 14.81 毫莫耳) 於 EtOH (100 毫升) 中之混合物於 80°C 下加熱 10 小時。混合物冷

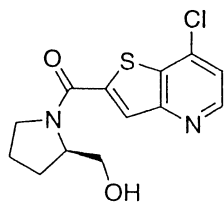
(57)

卻至室溫。緩緩添加飽和 NaHCO_3 。混合物經鈣礦石過濾，以 EtOAc 洗滌。濾液以 EtOAc 萃取三次。結合之有機層以 Na_2SO_4 乾燥，濃縮產生粗產物。經由快速管柱以 EtOAc 及己烷 (1:2) 溶離，隨之濃縮，產生橙色固體產物 (0.50 克，52% 產率)。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 7.47 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 6.77 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) , 6.62 (1H, d, $J=8.7, 2.3\text{Hz}$) , 6.16 (1H, s) , 5.77 (1H, bs) , 4.31-4.23 (2H, m) , 3.68 (2H, bs) , 3.55 (3H, s) , 2.36-2.30 (1H, m) 。

LCMS (ESI+) [M+H]⁺ /z 計算值 228, 實驗值 228。

(7-氯-噻吩並[3,2-b]吡啶-2-基) - (2R-羥甲基-吡咯烷-1-基) - 甲酮



吡咯烷-2R-基-甲醇 (1.12 克, 11 毫莫耳) 於 20 毫升 DMF 中之溶液中添加 7-氯-噻吩並[3,2-b]吡啶-2-羧酸鋰鹽 (2.2 克, 10 毫莫耳), 之後緩緩添加 HATU (4.2 克, 11 毫莫耳) 固體。混合物於室溫下攪拌一小時, 以水驟冷。混合物隨之以 EtOAc 萃取。結合之有機層以 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 且濃縮, 產生粗產物, 其藉快速管柱層析進一步純化, 以 $\text{EtOAc}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (

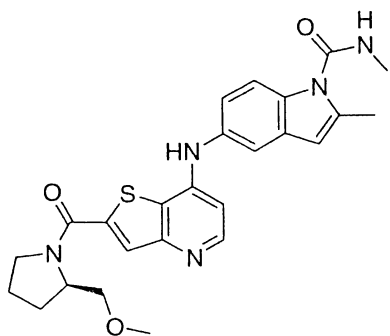
(58)

1:1:0.1) 溶離，產生所需產物之黃色油 (1.4 克，50% 產率)。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) : δ 8.73 (1H, d, $J=5.12\text{Hz}$) , 8.09 (1H, s) , 7.69 (1H, d, $J=5.13\text{Hz}$) , 4.21 (1H, m) , 3.86 (2H, m) , 3.57 (2H, m) , 1.90-2.10 (4H, m) 。

MS (ESI+) [M+H] $^+$ /z 計算值 297, 實驗值 297

實施例 1 (b) : 5 - [2 - (2R - 甲氧甲基 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) 噻吩並 [3,2-b] 吡啶 - 7 - 基胺基] - 2 - 甲基 - 吡咯 - 1 - 羧酸甲醯胺



依實施例 1 (a) 之方式製備實施例 1 (b) , 不同處係使用 R - 2 - (甲氧甲基) 吡咯烷取代步驟 (iv) 中之吡咯烷 - 2R - 基 - 甲醇。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) : δ 8.20 (1H, d, $J=5.68\text{Hz}$) , 7.73 (1H, s) , 7.65 (1H, d, $J=8.79\text{Hz}$) , 7.38 (1H, d, $J=1.47\text{Hz}$) , 7.12 (1H, dd, $J=8.79, 1.93\text{Hz}$) , 6.74 (1H, d, $J=5.67\text{Hz}$) , 6.33 (1H, s) ,

(59)

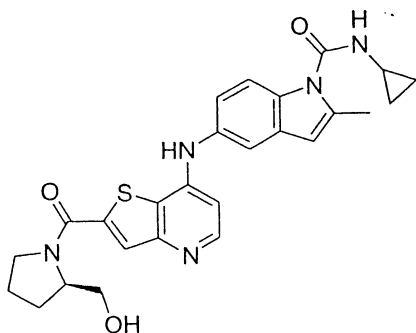
4.40 (1H, m), 3.85 (2H, m), 3.60 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.00 (3H, s), 2.53 (3H, s), 1.90- 2.12 (4H, m)。

MS (ESI+) [M+H]⁺/z 計算值 478, 實驗值 478

。

分析值 (C₂₅H₂₇N₅O₃S · 0.6H₂O) C, H, N。

實施例 1 (c) : 5 - [2 - (2R - 羥基甲基 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基胺基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸環丙醯胺



依實施例 1 (a) 之方式製備實施例 1 (c), 不同處係使用環丙胺取代步驟 (ii) 中之甲基胺。

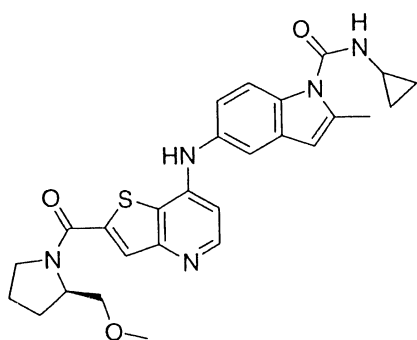
¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 8.20 (1H, d, J= 3.48Hz), 7.76 (1H, s), 7.59 (1H, d, J= 8.42Hz), 7.38 (1H, s), 7.12 (1H, d, J= 8.79Hz), 6.74 (1H, d, J= 4.19Hz), 6.33 (1H, s), 4.32 (1H, m), 3.81 (4H, m), 2.88 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.02 (4H, m), 0.86 (2H, m), 0.73 (2H, m)。

MS (ESI+) [M+H]⁺/z 計算值 490, 實驗值 490

(60)

分析值 ($C_{26}H_{27}N_5O_3S \cdot 0.5H_2O$) C, H, N。

實施例 1 (d) : 5 - [2 - (2R - 甲氧甲基 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基胺基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸環丙醯胺



依實施例 1 (b) 之方式製備實施例 1 (d) ，不同處係使用環丙胺取代步驟 (ii) 中之甲基胺。

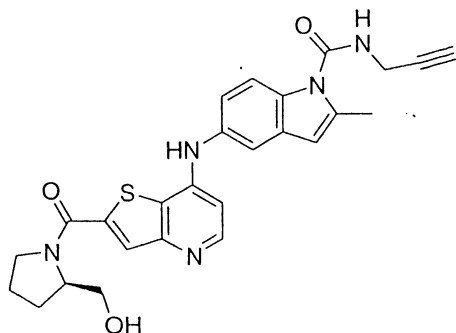
1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.19 (1H, d, $J=5.5$ Hz) , 7.73 (1H, s) , 7.58 (1H, d, $J=8.79$ Hz) , 7.37 (1H, s) , 7.12 (1H, d, $J=8.79$ Hz) , 6.73 (1H, d, $J=5.5$ Hz) , 6.32 (1H, s) , 4.40 (1H, m) , 3.85 (2H, m) , 3.60 (2H, m) , 3.36 (3H, s) , 2.88 (1H, m) , 2.51 (3H, s) , 1.93- 2.10 (4H, m) , 0.86 (2H, m) , 0.72 (2H, m) 。

MS (ESI+) [$M+H$] /z 計算值 504, 實驗值 504

分析值 ($C_{27}H_{29}N_5O_3S \cdot 0.3H_2O$) C, H, N。

(61)

實施例 1 (e) : 5 - [2 - (2R - 羥基甲基 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基胺基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸丙 - 2 - 炔基醯胺



依實施例 1 (a) 之方式製備實施例 1 (e) ，不同處係使用炔丙基胺取代步驟 (ii) 中之甲基胺。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz , DMSO- d_6) δ 8.84 (1H , s) , 8.76 (1H , t , $J= 5.46\text{Hz}$) , 8.26 (1H , d , $J= 5.27\text{Hz}$) , 7.80 (1H , s) , 7.62 (1H , d , $J= 8.67\text{Hz}$) , 7.37 (1H , d , $J= 1.88\text{Hz}$) , 7.10 (1H , dd , $J= 8.67 , 1.88\text{Hz}$) , 6.71 (1H , d , $J= 5.46\text{Hz}$) , 6.38 (1H , s) , 4.18 (1H , m) , 4.11 (2H , m) , 3.81 (2H , m) , 3.50 (2H , m) , 3.25 (1H , t , $J= 2.26\text{Hz}$) , 2.50 (3H , bs) , 1.94 (4H , m) 。

MS (ESI+) [$M+ H$] / z 計算值 488 , 實驗值 488

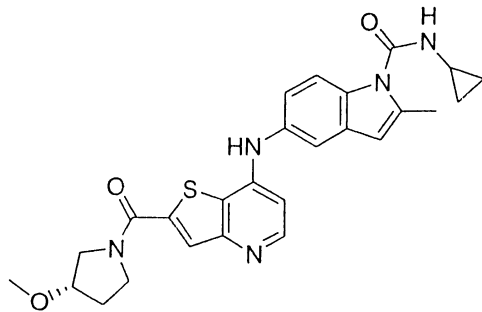
。

分析值 ($\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 0.15\text{CH}_2\text{Cl}_2$) C , H , N 。

實施例 1 (f) : 5 - [2 - (3S - 甲氧基 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基胺基] - 2 - 甲基 -

(62)

吡啶 - 1 - 羧酸環丙醯胺



依實施例 1 (c) 之方式製備實施例 1 (f) ，不同處係使用 3S - 甲氧 - 吡咯烷取代步驟 (iv) 中之吡咯烷 - 2R - 基甲醇。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (1H, s) , 8.55 (1H, s) , 8.31 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$) , 7.88 (1H, s) , 7.57 (1H, d, $J=8.61\text{Hz}$) , 7.39 (1H, s) , 7.12 (1H, d, $J=8.42\text{Hz}$) , 6.74 (1H, d, $J=5.31\text{Hz}$) , 6.39 (1H, s) , 3.84- 4.10 (3H, m) , 3.64 (2H, m) , 3.31 (s, 1.5H) , 3.28 (s, 1.5H) , 2.88 (1H, m) , 2.52 (3H, bs) , 2.08 (2H, m) , 0.80 (2H, m) , 0.70 (2H, m) 。

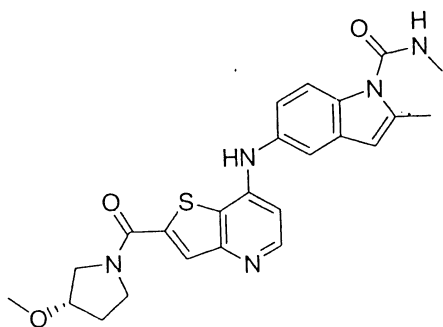
MS (ESI+) [M+H] $^+$ /z 計算值 490 , 實驗值 490

。

分析值 (C₂₆H₂₇N₅O₃S · 0.2H₂O) C, H, N。

實施例 1 (g) : 5 - [2 - (3S - 甲氧 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基胺基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸甲醯胺

(63)



依實施例 1 (a) 之方式製備實施例 1 (g) ，不同處係使用 3 S - 甲氧 - 吡咯烷取代步驟 (iv) 中之吡咯烷 - 2 R - 基甲醇。

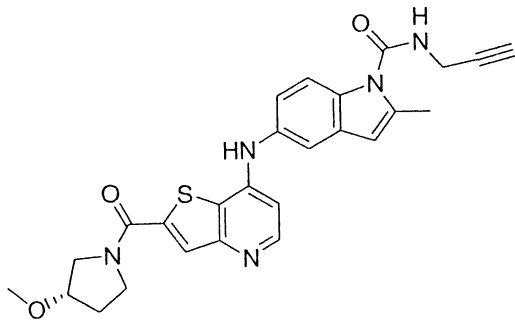
$^1\text{H NMR}$ (300MHz , DMSO- d_6) δ 8.86 (1H , s) , 8.29 (1H , d , J= 5.31Hz) , 8.22 (1H , d , J= 4.39Hz) , 7.85 (1H , s) , 7.62 (1H , d , J= 8.79Hz) , 7.37 (1H , d , J= 1.28Hz) , 7.10 (1H , dd , J= 8.70 , 1.74Hz) , 6.72 (1H , d , J= 5.49Hz) , 6.37 (1H , s) , 3.79- 4.10 (3H , m) , 3.59 (2H , m) , 3.28 (s , 1.5H) , 3.25 (s , 1.5H) , 2.89 (3H , bs) , 2.50 (3H , bs) , 2.02 (2H , m) 。

MS (ESI+) [M+ H] / z 計算值 464 , 實驗值 464 。

分析值 ($\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$) C , H , N 。

實施例 1 (h) : 5 - [2 - (3 S - 甲氧 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基胺基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸丙 - 2 - 炔醯胺

(64)



依實施例 1 (e) 之方式製備實施例 1 (h) ，不同處係使用 3S - 甲氧 - 吡咯烷取代步驟 (iv) 中之吡咯烷 - 2R - 基甲醇。

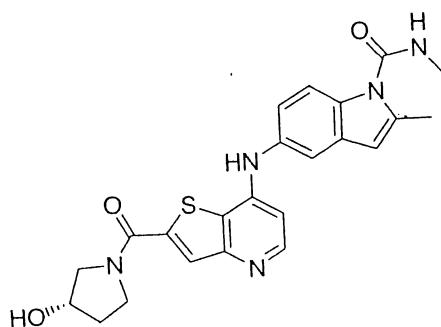
^1H NMR (300MHz , DMSO- d_6) δ 8.86 (1H , s) , 8.77 (1H , t , J= 5.40Hz) , 8.28 (1H , d , J= 5.31Hz) , 7.85 (1H , s) , 7.63 (1H , d , J= 8.60Hz) , 7.37 (1H , s) , 7.11 (1H , d , J= 8.61Hz) , 6.73 (1H , d , J= 5.49Hz) , 6.39 (1H , s) , 4.11 (2H , d , J= 2.56Hz) , 4.09 (1H , m) , 3.98 (2H , m) , 3.84 (2H , m) , 3.60 (1H , bs) , 3.27 (s , 1.5H) , 3.24 (s , 1.5H) , 2.50 (3H , bs) , 2.05 (2H , m) 。

MS (ESI+) [M+ H] / z 計算值 488 , 實驗值 488 。

分析值 ($\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$) C , H , N 。

實施例 1 (i) : 5 - [2 - (3S - 羥基 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基胺基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸甲醯胺

(65)



依實施例 1 (a) 之方式製備實施例 1 (i) ，不同處係使用 3S - 羥基氧基 - 吡咯烷取代步驟 (iv) 中之吡咯烷 - 2R - 基甲醇。

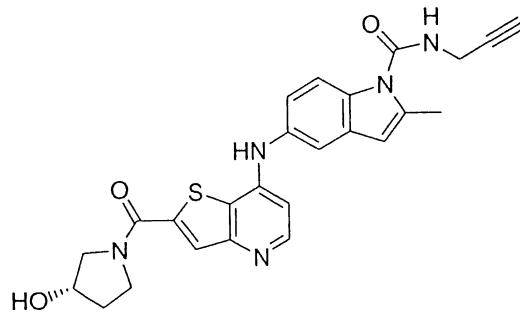
^1H NMR (300MHz , CD_3OD) δ 8.24 (1H , d , $J=5.7\text{Hz}$) , 7.79 (1H , d , $J=18.1\text{Hz}$) , 7.69 (1H , d , $J=8.7\text{Hz}$) , 7.42 (1H , d , $J=2.1\text{Hz}$) , 7.16 (1H , dd , $J=10.7, 2.1\text{Hz}$) , 6.78 (1H , d , $J=5.7\text{Hz}$) , 6.37 (1H , s) , 4.50 (1H , bs) , 4.08- 3.97 (2H , m) , 3.84- 3.76 (2H , m) , 3.76- 3.67 (1H , m) , 3.04 (3H , s) , 2.56 (3H , s) , 2.18- 1.98 (2H , m) 。

LCMS (ESI+) [$\text{M} + \text{H}$] / z 計算值 450 。

分析值 ($\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 0.8\text{MeOH}$) C , H , N 。

實施例 1 (j) : 5 - [2 - (3S - 羥基 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基胺基] - 2 - 甲基 - 吲哚 - 1 - 羧酸丙 - 2 - 炔醯胺

(66)



依實施例 1 (e) 之方式製備實施例 1 (j) ，不同處係使用 3S- 羥基 - 吡咯烷取代步驟 (iv) 中之吡咯烷 - 2R- 基甲醇。

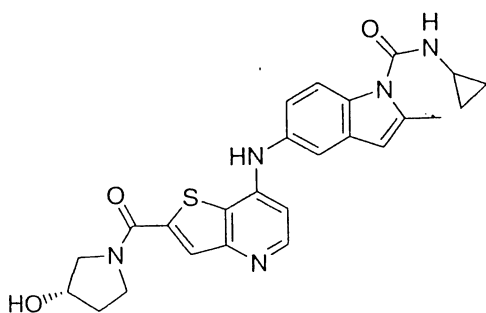
^1H NMR (300MHz , CD_3OD) δ 8.25 (1H , d , $J=5.7\text{Hz}$) , 7.80 (1H , d , $J=18.3\text{Hz}$) , 7.73 (1H , d , $J=8.8\text{Hz}$) , 7.43 (1H , d , $J=1.9\text{Hz}$) , 7.18 (1H , d , $J=8.8, 2.1\text{Hz}$) , 6.80 (1H , d , $J=5.8\text{Hz}$) , 6.39 (1H , s) , 4.53 (1H , bs) , 4.24 (2H , d , $J=2.4\text{Hz}$) , 4.06-3.98 (2H , m) , 3.85- 3.76 (2H , m) , 3.76- 3.68 (1H , m) , 2.77- 2.72 (1H , m) , 2.68 (3H , s) , 2.19-2.02 (2H , m) 。

LCMS (ESI+) [$\text{M} + \text{H}$] /z 計算值 474 , 實驗值 474 。

分析值 ($\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$) C , H , N 。

實施例 1 (k) : 5 - [2 - (3S- 羥基 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) 噻吩並 [3,2- b] 吡啶 - 7 - 基胺基] - 2 - 甲基 - 吡咯 - 1 - 羧酸環丙醯胺

(67)



依實施例 1 (c) 之方式製備實施例 1 (k) ，不同處係使用 3S- 羥基 - 吡咯烷取代步驟 (iv) 中之吡咯烷 - 2R- 基甲醇。

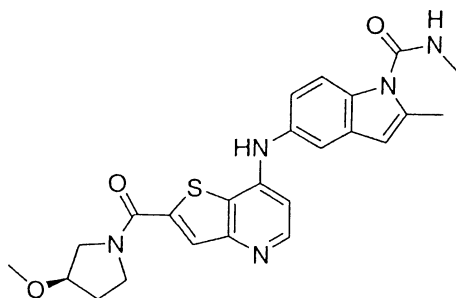
^1H NMR (300MHz , CD_3OD) δ 8.02 (1H , d , $J=5.6\text{Hz}$) , 7.62 (1H , d , $J=17.7\text{Hz}$) , 7.39 (1H , d , $J=8.8\text{Hz}$) , 7.38 (1H , s) , 7.20 (1H , s) , 6.92 (1H , dd , $J=8.7, 2.1\text{Hz}$) , 6.57 (1H , d , $J=5.5\text{Hz}$) , 6.14 (1H , s) , 4.30 (1H , bs) , 3.90- 3.70 (2H , m) , 3.61- 3.50 (2H , m) , 3.50- 3.45 (1H , m) , 2.71- 2.65 (1H , m) , 2.32 (3H , s) , 1.93- 1.74 (2H , m) , 0.68- 0.60 (2H , m) , 0.55- 0.50 (2H , m) 。

LCMS (ESI+) [$\text{M} + \text{H}$] /z 計算值 476 , 實驗值 476 。

分析值 ($\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 0.7\text{H}_2\text{Cl}_2$) C , H , N 。

實施例 1 (1) : 5- [2- (3R- 甲氧 - 吡咯烷 - 1- 羰基) 噻吩並 [3,2- b] 吡啶 - 7- 基胺基] - 2- 甲基 - 吡啶 - 1- 羧酸甲醯胺

(68)



依實施例 1 (a) 之方式製備實施例 1 (1) ，不同處係使用 3R - 甲氧 - 吡咯烷取代步驟 (iv) 中之吡咯烷 - 2R - 基甲醇。

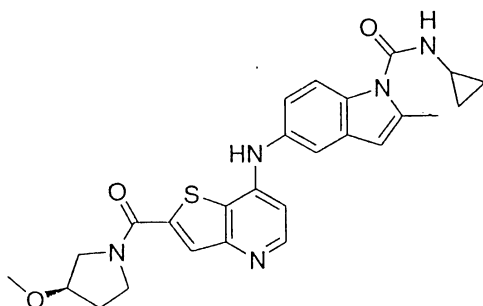
^1H NMR (300MHz , CDCl_3) δ 8.32 (1H , d , $J= 5.5\text{Hz}$) , 7.76 (1H , d , $J= 17.7\text{Hz}$) , 7.70 (1H , d , $J= 8.8\text{Hz}$) , 7.40 (1H , s) , 7.12 (1H , dd , $J= 8.8 , 2.4\text{Hz}$) , 6.70 (1H , d , $J= 5.5\text{Hz}$) , 6.32 (1H , s) , 6.17 (1H , d , $J= 3.4\text{Hz}$) , 6.16 (1H , s) , 4.07- 4.01 (1H , m) , 3.98- 3.87 (2H , m) , 3.87- 3.68 (2H , m) , 3.20 (3H , d , $J= 14.5\text{Hz}$) , 3.17 (3H , d , $J= 3.4\text{Hz}$) , 2.67 (3H , s) , 2.35- 2.04 (2H , m) 。

LCMS (ESI+) [$\text{M} + \text{H}$] / z 計算值 464 , 實驗值 464 。

分析值 ($\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$) C , H , N 。

實施例 1 (m) : 5 - [2 - (3R - 羥基 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基胺基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸環丙醯胺

(69)



依實施例 1 (c) 之方式製備實施例 1 (m) ，不同處係使用 3R-甲氧-吡咯烷取代步驟 (iv) 中之吡咯烷-2R-基甲醇。

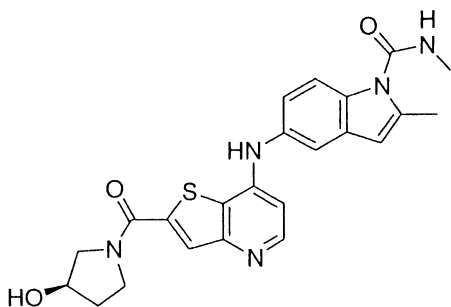
^1H NMR (300MHz , CD_3OD) δ 8.21 (1H , d , $J= 5.5\text{Hz}$) , 7.75 (1H , d , $J= 5.5\text{Hz}$) , 7.59 (1H , d , $J= 8.5\text{Hz}$) , 7.39 (1H , s) , 7.13 (1H , dd , $J= 8.8 , 2.4\text{Hz}$) , 6.77 (1H , d , $J= 5.5\text{Hz}$) , 6.47 (1H , s) , 4.17-4.11 (1H , m) , 4.02- 3.87 (2H , m) , 3.86- 3.63 (2H , m) , 3.37 (3H , d , $J= 14.5\text{Hz}$) , 2.95- 2.85 (1H , m) , 2.53 (3H , s) , 2.30- 2.02 (2H , m) , 0.91- 0.83 (2H , m) , 0.77- 0.70 (2H , m) 。

LCMS (ESI+) [$\text{M} + \text{H}$] /z 計算值 490 , 實驗值 490 。

分析值 ($\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 2.0\text{H}_2\text{O}$) C , H , N 。

實施例 1 (n) : 5- [2- (3R-羥基-吡咯烷-1-羰基) 噻吩並 [3,2-b] 吡啶-7-基胺基] -2-甲基-吡啶-1-羧酸甲醯胺

(70)



依實施例 1 (a) 之方式製備實施例 1 (n) ，不同處係使用 3R - 羥基 - 吡咯烷取代步驟 (iv) 中之吡咯烷 - 2R - 基甲醇。

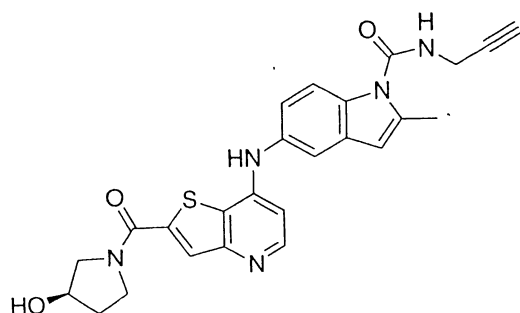
^1H NMR (300MHz , CD_3OD) δ 8.25 (1H , d , $J=5.5\text{Hz}$) , 7.77 (1H , d , $J=17.7\text{Hz}$) , 7.67 (1H , d , $J=8.5\text{Hz}$) , 7.42 (1H , s) , 7.17 (1H , dd , $J=8.8, 2.4\text{Hz}$) , 6.77 (1H , d , $J=5.5\text{Hz}$) , 6.36 (1H , s) , 4.57 (1H , bs) , 4.08- 3.98 (2H , m) , 3.82- 3.72 (2H , m) , 3.71- 3.67 (1H , m) , 3.02 (3H , s) , 2.57 (3H , s) , 2.18- 1.98 (2H , m) 。

LCMS (ESI+) [$\text{M} + \text{H}$] / z 計算值 450 , 實驗值 450 。

分析值 ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$) C , H , N 。

實施例 1 (o) : 5 - [2 - (3R - 羥基 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基胺基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸丙 - 2 - 炔醯胺

(71)



依實施例 1 (e) 之方式製備實施例 1 (o) ，不同處係使用 3R - 羥基 - 吡咯烷取代步驟 (iv) 中之吡咯烷 - 2R - 基甲醇。

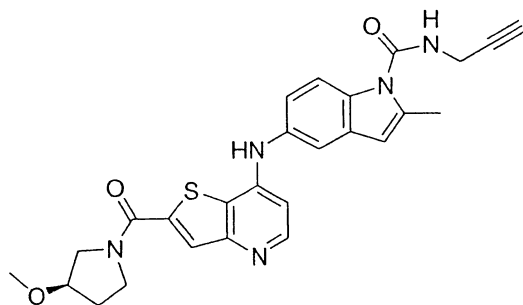
^1H NMR (300MHz , CD_3OD) δ 8.25 (1H , d , $J= 5.5\text{Hz}$) , 7.79 (1H , d , $J= 17.7\text{Hz}$) , 7.67 (1H , d , $J= 8.5\text{Hz}$) , 7.42 (1H , s) , 7.19 (1H , dd , $J= 8.8 , 2.4\text{Hz}$) , 6.82 (1H , d , $J= 5.5\text{Hz}$) , 6.39 (1H , s) , 4.57 (1H , bs) , 4.25 (2H , d , $J= 1.9\text{Hz}$) , 4.11- 4.00 (2H , m) , 3.86- 3.77 (2H , m) , 3.77- 3.68 (1H , m) , 2.78- 2.72 (1H , m) , 2.59 (3H , s) , 2.32- 3.03 (2H , m) 。

LCMS (ESI+) [$\text{M} + \text{H}$] / z 計算值 474 , 實驗值 474 。

分析值 ($\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 1.0\text{MeOH} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$) C , H , N 。

實施例 1 (p) : 5 - [2 - (3R - 甲氧 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基胺基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸丙 - 2 - 炔醯胺

(72)



依實施例 1 (e) 之方式製備實施例 1 (p) ，不同處係使用 3R - 甲氧 - 吡咯烷取代步驟 (iv) 中之吡咯烷 - 2R - 基甲醇。

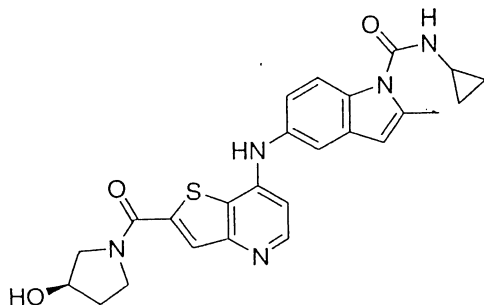
^1H NMR (300MHz , CD_3OD) δ 8.26 (1H , d , $J=5.5\text{Hz}$) , 7.81 (1H , d , $J=5.5\text{Hz}$) , 7.77 (1H , d , $J=8.5\text{Hz}$) , 7.43 (1H , s) , 7.18 (1H , dd , $J=8.8, 2.4\text{Hz}$) , 6.79 (1H , d , $J=5.5\text{Hz}$) , 6.49 (1H , s) , 4.24 (2H , d , $J=1.9\text{Hz}$) , 4.19- 4.00 (2H , m) , 4.05- 3.88 (2H , m) , 3.85- 3.64 (1H , m) , 3.38 (3H , d , $J=14.5\text{Hz}$) , 2.78- 2.72 (1H , m) , 2.59 (3H , s) , 2.32- 2.02 (2H , m) 。

LCMS (ESI+) [$\text{M} + \text{H}$] / z 計算值 488 , 實驗值 488 。

分析值 ($\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$) C , H , N 。

實施例 1 (q) : 5 - [2 - (3R - 羥基 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基胺基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸環丙醯胺

(73)



依實施例 1 (c) 之方式製備實施例 1 (q) ，不同處係使用 3R- 羥基 - 吡咯烷取代步驟 (iv) 中之吡咯烷 - 2R- 基甲醇。

^1H NMR (300MHz , DMSO- d_6) δ 8.38 (1H , d , J= 3.2Hz) , 8.13 (1H , d , J= 5.3Hz) , 7.67 (1H , d , J= 19.9Hz) , 7.39 (1H , d , J= 8.7Hz) , 7.21 (1H , s) , 6.94 (1H , d , J= 8.3Hz) , 6.57 (1H , dd , J= 8.7 , 2.4Hz) , 6.21 (1H , s) , 4.21 (1H , d , J= 15.4Hz) , 3.86- 3.74 (2H , m) , 3.53- 3.38 (2H , m) , 3.35- 3.28 (1H , m) , 2.74- 2.66 (1H , m) , 2.32 (3H , s) , 1.85- 1.74 (2H , m) , 0.66- 0.57 (2H , m) , 0.56- 0.49 (2H , m) 。

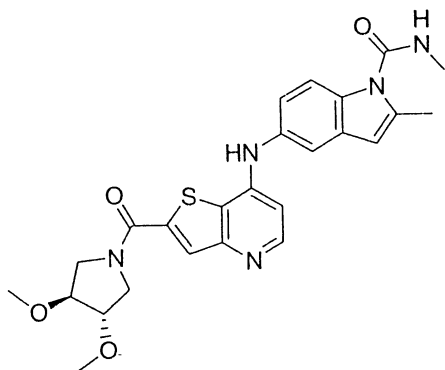
LCMS (ESI+) [M+ H] /z 計算值 476 , 實驗值 476 。

分析值 ($\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$) C , H , N 。

實施例 1 (r) : 5 - [2 - (3S,4S- 二甲氧 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) 噻吩並 [3,2- b] 吡啶 - 7 - 基胺基] - 2 -

(74)

甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸甲醯胺



依實施例 1 (a) 之方式製備實施例 1 (r) ，不同處係使用以下製備之 3S,4S - 二甲氧 - 吡咯烷取代步驟 (iv) 中之吡咯烷 - 2R - 基甲醇。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz , CD_3OD) δ 8.11 (1H , d , $J= 5.65\text{Hz}$) , 7.66 (1H , s) , 7.56 (1H , d , $J= 8.66\text{Hz}$) , 7.29 (1H , s) , 7.03 (1H , dd , $J= 8.67 , 2.07\text{Hz}$) , 6.65 (1H , d , $J= 5.65\text{Hz}$) , 6.24 (1H , s) , 3.77- 3.91 (2H , m) , 3.62- 3.65 (2H , m) , 3.32 (3H , s) , 3.27 (3H , s) , 3.19- 3.21 (2H , m) , 2.90 (3H , s) , 2.43 (3H , s) 。

MS (ESI+) [$\text{M} + \text{H}$] / z 計算值 494 , 實驗值 494

。

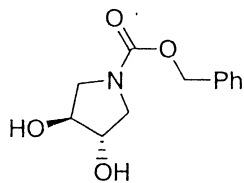
分析值 ($\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{S} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O} \cdot 0.3\text{CHCl}_3$) C , H , N

。

起始物質係如下製備：

(i) 3S,4S - 二羥基 - 吡咯烷 - 1 - 羧酸苄酯

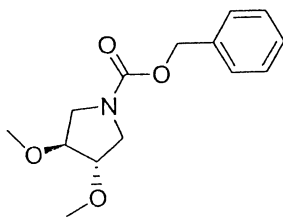
(75)



將碳上 Pd (300 毫克) 添加於 (3S,4S) - (+) - 苄基 - 3,4 - 吡咯烷二醇 (2.5 克 , 12.9 毫莫耳 , 市售品) 於 MeOH 中之溶液中。反應混合物於 H₂ 氣球下攪拌隔夜 , 經鈣礦石過濾 , 於減壓下濃縮。殘留物溶解於 1,4 - 二噁烷 (10 毫升) 中 , 添加 6% Na₂CO₃ 以調整 pH 至 ~ 10。添加氯甲酸苄酯 (3.69 毫升 , 25.87 毫莫耳) 於反應混合物 (添加氯甲酸苄酯期間 , 添加 6% Na₂CO₃ 以調整 pH 至 ~ 9)。反應混合物於室溫下攪拌 2 小時 , 於減壓下濃縮。殘留物溶於水 (50 毫升) 中 , 以 EtOAc (2x50 毫升) 萃取。有機層以 MgSO₄ 乾燥並濃縮。殘留物藉管柱層析純化 (於 CH₂Cl₂ 中 2% CH₃OH) 產生無色油 (1.51 克 , 51%)。

¹H NMR (300MHz , CDCl₃) δ 7.28- 7.34 (5H , m) , 5.10 (1H , s) , 4.12 (2H , m) , 3.65- 3.70 (2H , m) , 3.36- 3.43 (2H , m) , 2.83 (1H , bs) , 2.65 (1H , bs) 。

(ii) 3S,4S - 二甲氧 - 吡咯烷 - 1 - 羧酸苄酯



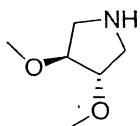
NaH (0.347 克 , 8.67 毫莫耳) 於 THF 中之溶液中

(76)

添加 3*S*,4*S*-二羥基-吡咯烷-1-羧酸苄酯 (0.823 克, 3.47 毫莫耳)。反應混合物於室溫下攪拌 20 分鐘, 之後添加碘甲烷 (1.08 毫升, 17.35 毫莫耳)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜, 以 H₂O (30 毫升) 驟冷, 以 EtOAc 萃取 (2x25 毫升)。有機層以 MgSO₄ 乾燥, 且濃縮。殘留物藉快速管柱層析 (CH₂Cl₂ 至在 CH₂Cl₂ 中之 1%CH₃OH) 產生無色油 (0.639 克, 69%)。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.29- 7.36 (5H, m), 5.12 (2H, s), 3.79 (2H, m), 3.50- 3.55 (4H, m), 3.35 (s, 6H)。

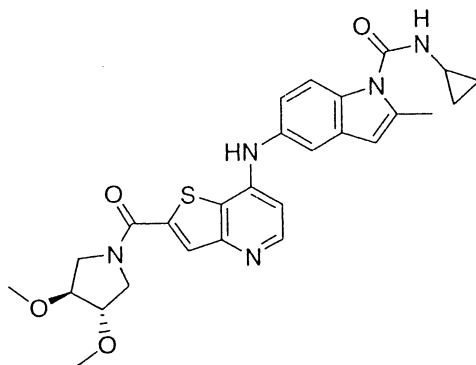
(iii) 3*S*,4*S*-二甲氧-吡咯烷



3*S*,4*S*-二甲氧-吡咯烷-1-羧酸苄酯 (0.639 克, 2.41 毫莫耳) 於 EtOAc 中之溶液中添加 10% 碳上 Pd (0.135 克)。反應混合物於 H₂ 氣球下攪拌隔夜, 經鈣礦石過濾, 於減壓下濃縮。殘留物在不加純化下直接使用。

實施例 1 (s) : 5- [2- (3*S*,4*S*-二甲氧-吡咯烷-1-羧基) 噻吩並 [3,2-*b*] 吡啶-7-基胺基] -2-甲基-吡啶-1-羧酸環丙醯胺

(77)



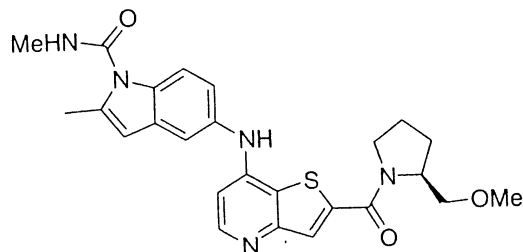
依實施例 1 (r) 之方式製備實施例 1 (s) ，不同處係使用環丙基胺取代步驟 (ii) 中之甲基胺。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz , CD_3OD) δ 8.12 (1H , d , $J= 5.65\text{Hz}$) , 7.66 (1H , s) , 7.59 (1H , d , $J= 8.87\text{Hz}$) , 7.29 (1H , d , $J= 2.08\text{Hz}$) , 7.03 (1H , dd , $J= 8.66$, 2.07Hz) , 6.65 (1H , d , $J= 5.84\text{Hz}$) , 6.23 (1H , s) , 3.77- 3.92 (4H , m) , 3.33 (1H , s) , 3.28 (3H , s) , 3.19- 3.20 (2H , m) , 2.76- 2.80 (1H , m) , 2.41 (3H , s) , 0.73- 0.77 (2H , m) , 0.62- 0.65 (2H , m) 。

$\text{MS}(\text{ESI}^+)$ [$\text{M} + \text{H}$] / z 計算值 520 , 實驗值 520 。

分析值 ($\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S} \cdot 0.85\text{H}_2\text{O}$) C , H , N 。

實施例 1 (t) : 5 - (2 - [(S) - 2 - (甲氧甲基) 吡咯烷 - 1 - 羰基] 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基胺基) - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸甲醯胺 (2)



(78)

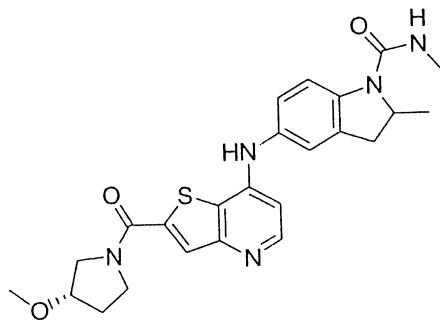
依實施例 1 (a) 之方式製備實施例 1 (t) ，不同處係使用 S - 2 - 甲氧甲基 - 吡咯烷取代步驟 (iv) 中之吡咯烷 - 2R - 基甲醇。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz , DMSO- d_6) δ 10.09 (1H , br s) , 8.54 (1H , d , J= 5.4Hz) , 8.27 (1H , q , J= 4.5Hz) , 8.00 (1H , s) , 7.68 (1H , d , J= 9.0Hz) , 7.40 (1H , d , J= 2.4Hz) , 7.07 (1H , dd , J= 2.4 , 9.0Hz) , 6.65 (1H , d , J= 5.4Hz) , 6.40 (1H , s) , 4.36- 4.25 (1H , m) , 3.93- 3.76 (2H , m) , 3.59- 3.38 (2H , m) , 3.27 (3H , s) , 2.88 (3H , d , J= 4.5Hz) , 2.48 (3H , s) , 2.06- 1.83 (4H , m) 。

分析計算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C , 61.71 ; H , 5.80 ; N , 14.39 。

實驗值 : C , 61.92 ; H , 5.79 ; N , 14.33 。

實施例 1 (u) : 5 - [2 - (3S - 甲氧 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基胺基] - 2 - 甲基 - 2,3 - 二氫 - 吡啶 - 1 - 羧酸甲醯胺



依實施例 1 (g) 之方式製備實施例 1 (u) ，不同處

(79)

係使用以下製備之 5-甲基-2-甲基-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸甲醯胺取代最終步驟之 5-胺基-2-甲基-吡啶-1-羧酸甲醯胺。

^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.21 (d, 1H, $J=5.5\text{Hz}$), 7.81 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.75 (d, 1H, $J=6.4\text{Hz}$), 7.12 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 6.73 (d, 1H, $J=5.7\text{Hz}$), 4.46 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.86-3.99 (m, 2H), 3.64-3.79 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.67 (d, 1H, $J=16\text{Hz}$), 2.02-2.25 (m, 2H), 1.25 (d, 3H, $J=6.0\text{Hz}$)。

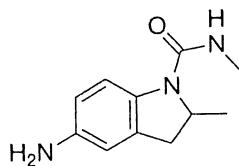
MS (ESI+) [M+H]⁺ /z 計算值 466, 實驗值 466

。

分析值 ($\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 0.4\text{EtOAc} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$) C, H, N。

該起始物質係如下製備：

(i) 5-胺基-2-甲基-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸甲醯胺



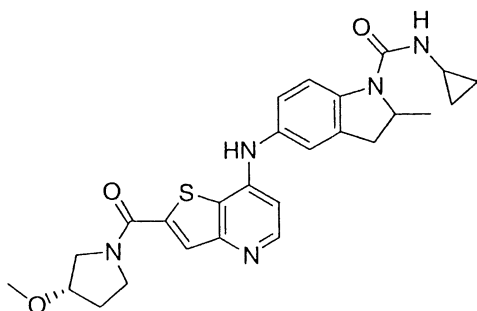
2-甲基-5-胺基-吡啶-1-羧酸甲醯胺 (0.65 克, 2.78 毫莫耳) 於 20 毫升 EtOAc 及 4 毫升 EtOH 中之攪

(80)

動溶液中添加碳上 Pd (0.3 克, 10% w/w)。混合物於 H₂ 氣球下於室溫下攪拌一小時, 經矽膠墊過濾。濾液於真空中濃縮。殘留物藉快速管柱層析純化, 以於 CH₂Cl₂ 中之 1-3% MeOH 溶離, 產生 140 毫克 5-胺基-2-甲基-吡啶-1-羧酸甲醯胺 (24% 產率), 及 150 毫克 5-胺基-2-甲基-2,3-二氫-吡啶-1-羧酸甲醯胺 (26% 產率)。

¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 7.56 (d, 1H, J= 6.2Hz), 6.65 (s, 1H), 6.58 (d, 1H, J= 6.1Hz), 4.41 (m, 1H), 3.23- 3.39 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.54 (d, 1, J= 15.5Hz), 1.20 (d, 3H, J= 6Hz)。

實施例 1 (v) : 5- [2- (3S- 甲氧- 吡咯烷- 1- 羰基) 噻吩並 [3,2- b] 吡啶- 7- 基胺基] - 2- 甲基- 2,3- 二氫- 吡啶- 1- 羧酸環丙醯胺



依實施例 1 (u) 之方式製備實施例 1 (v), 不同處係使用環丙醯胺取代步驟 (ii) 中之甲基胺。

¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 8.20 (d, 1H, J= 5.5Hz), 7.84 (d, 1H, J= 8.4Hz), 7.73 (d, 1H, J=

(81)

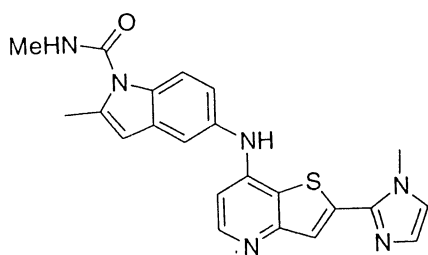
6.0Hz) , 7.10 (s , 1H) , 7.07 (d , 1H , J= 8.6Hz) ,
 6.74 (d , 1H , J= 5.7Hz) , 4.46 (m , 1H) , 4.10 (m ,
 1H) , 3.88- 3.98 (, 2H) , 3.62- 3.78 (m , 2H) , 3.39
 (m , 1H) , 3.35 (s , 3H) , 2.58- 2.69 (, 2H) , 2.04-
 2.26 (m , 2H) , 1.23 (d , 3H , J= 6.0Hz) , 0.74 (m ,
 2H) , 0.57 (m , 2H) 。

MS (ESI+) [M+ H] /z 計算值 492 , 實驗值 492

。

分析值 (C₂₆H₂₉N₅O₃S · 0.35EtOAc · 0.4H₂O) C , H
 , N 。

實施例 2 (a) : 5 - (2 - [1 - 甲基 - 1H - 咪唑 - 2
 - 基] 噻吩並 [3,2b] 吡啶 - 7 - 基 胺基) - 2 - 甲基 吡啶
 - 1 - 羧酸 甲 醯 胺



實施例 1 (a) 步驟 (iii) 所製備之 5 - 胺基 - 2 - 甲
 基 吡啶 - 1 - 羧酸 甲 醯 胺 (632 毫克 , 3.1 毫莫耳) 於 2 -
 丙醇 (35 毫升) 中之攪動溶液中添加於 1,4 - 二噁烷中之
 4.0 M 鹽酸 (0.75 毫升 , 3 毫莫耳) , 之後添加 PCT 申請
 案 WO - 99/24440 實施例 149 所製備之 7 - 氯 - 2 - (1 -

(82)

甲基 - 1H - 咪唑 - 2 - 基) 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 (500 毫克 , 2 毫莫耳) 。形成之溶液於回流下加熱 54 小時。冷卻至室溫之後 , 粗製反應混合物倒入飽和 NaHCO_3 (150 毫升) 中 , 以水 (50 毫升) 稀釋。過濾收集所形成之沉澱物 , 以水 (2x50 毫升) 及 EtOAc (3x30 毫升) 洗滌。所得固體懸浮於 EtOAc (15 毫升) 中 , 過濾且以 Et_2O (3x10 毫升) 洗滌 , 產生 693 毫克 (83%) 灰褐色固體。

^1H NMR (300MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.76 (1H , s) , 8.22 (1H , d , $J= 5.5\text{Hz}$) , 8.20 (1H , q , $J= 5.4\text{Hz}$) , 7.68 (1H , s) , 7.60 (1H , d , $J= 8.7\text{Hz}$) , 7.35 (1H , d , $J= 0.2\text{Hz}$) , 7.34 (1H , d , $J= 1.9\text{Hz}$) , 7.08 (1H , dd , $J= 1.9 , 8.7\text{Hz}$) , 6.98 (1H , d , $J= 0.2\text{Hz}$) , 6.67 (1H , d , $J= 5.5\text{Hz}$) , 6.36 (1H , s) , 3.94 (3H , s) , 2.88 (3H , d , $J= 5.5\text{Hz}$) , 2.48 (3H , s) 。

分析計算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{OS} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$: C , 60.81 ; H , 5.10 ; N , 19.34 ; S , 7.38 。

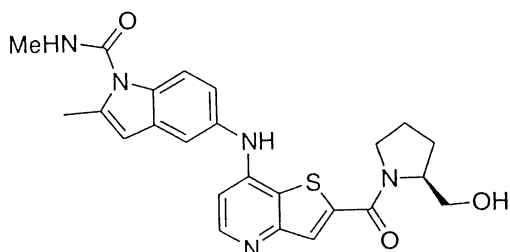
實驗值 : C , 60.53 ; H , 5.13 ; N , 19.07 ; S , 7.50 。

實施例 2 (b) : 5 - (2 - [(S) - 2 - (羥基甲基) - 吡咯烷 - 1 - 羰基] 噻吩並 [3,2b] 吡啶 - 7 - 基胺基) - 2 - 甲基吡啶 - 1 - 羧酸甲醯胺

如同實施例 2 (a) 般地製備實施例 2 (b) , 不同處係使用如下製備之 7 - 氯 - 2 - [(S) - 2 - ([第三丁

(83)

基二甲基甲矽烷氧〕甲基〕-吡咯烷-1-羰基〕噻吩並
〔3,2-b〕吡啶



取代 7-氯-2-〔(S)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-基〕噻吩並〔3,2-b〕吡啶。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.68 (1H, br s), 8.33 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.26 (1H, q, $J=4.5\text{Hz}$), 7.82 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.12 (1H, dd, $J=2.0, 8.7\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.39 (1H, s), 4.84 (1H, m), 4.23-4.04 (1H, m), 3.83-3.69 (2H, m), 3.59-3.38 (2H, m), 2.88 (3H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 2.48 (3H, s), 2.05-1.79 (4H, m)。

分析計算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$: C, 60.54; H, 5.59; N, 14.71。

實驗值: C, 60.72; H, 5.74; N, 14.53。

起始物質係如下製備:

(i) 7-氯-2-〔(S)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-

(84)

1-羰基]噻吩並[3,2-b]吡啶

此物質係藉由實施例 1 (a) 步驟 (iv) 所述之方式偶聯 7-氯噻吩並[3,2-b]吡啶-2-羧酸鋰與 S-(+)-2-(羥甲基)吡咯烷而製備，產生 4.95 克 (55%) 蒼白色固體。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$) , 8.08 (1H, s) , 7.68 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$) , 4.27-4.13 (1H, m) , 3.94-3.73 (2H, m) , 3.67-3.44 (2H, m) , 2.09-1.79 (4H, m) 。

分析計算值 $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{SCl}$:C, 52.61;H, 4.42;N, 9.44;S, 10.80;Cl, 11.95。

實驗值: C, 52.61;H, 4.52;N, 9.62;S, 10.59;Cl, 11.96。

(ii) 7-氯-2-[(S)-2-(第三丁基二甲基甲矽烷氧)甲基]吡咯烷-1-羰基]噻吩並[3,2-b]吡啶

7-氯-2-[(S)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-羰基]噻吩並[3,2-b]吡啶 (4.50 克, 15 毫莫耳) 之攪動溶液中添加第三丁基二甲基氯矽烷 (3.18 克, 21 毫莫耳) 及三乙胺 (3.4 毫升, 2.47 克, 24 毫莫耳)。形成之反應混合物於室溫下攪拌 16 小時。粗製反應混合物倒入水 (150 毫升) 中, 且以 CH_2Cl_2 (150 毫升) 萃取。結合之有機萃取液以鹽水 (150 毫升) 洗滌, 以 Na_2SO_4 乾燥

(85)

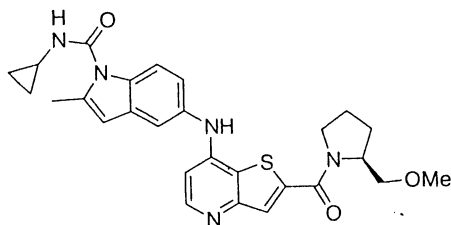
，於真空中濃縮產生 7.8 克橙色漿液，藉矽膠層析純化。以 Et₂O:己烷 (67:33) 溶離且蒸發適當之提份，產生 5.73 克 (92%) 蒼白色固體。

¹H NMR (300MHz, DMSO- d₆) δ 8.72 (1H, d, J=5.0Hz), 8.07 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=5.0Hz), 4.30-4.15 (1H, m), 3.94-3.67 (4H, m), 2.12-1.81 (4H, m), 0.85 (9H, s), 0.03 (3H, s), 0.00 (3H, s)。

分析計算值 C₁₉H₂₇N₂O₂SClSi; C, 55.52; H, 6.62; N, 6.82; S, 7.80; Cl, 8.62。

實驗值: 55.49; H, 6.46; N, 6.92; S, 7.80; Cl, 8.88。

實施例 2 (c): 5- (2- [(S) - 2- (甲氧基甲基) - 吡咯烷 - 1- 羰基] 噻吩並 [3,2b] 吡啶 - 7- 基胺基) - 2- 甲基吡咯 - 1- 羧酸環丙醯胺



依實施例 2 (b) 方式製備實施例 2 (c)，不同處係使用 S-2-(甲氧基甲基)吡咯烷取代步驟 (i) 中之 7-S-(+)-2-(羥甲基)吡咯烷，使用環丙胺取代實施例

(86)

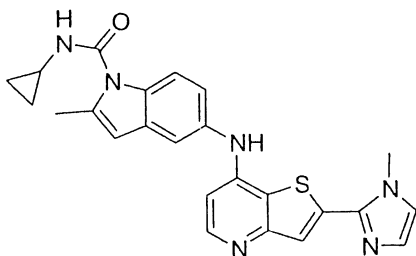
1 (a) 步驟 (ii) 之參考方法中的甲基胺。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.85 (1H, s) ,
8.50 (1H, d, J=3.3Hz) , 8.26 (1H, d, J=5.5Hz) ,
7.80 (1H, s) , 7.53 (1H, d, J=8.7Hz) , 7.34 (1H, d,
J=1.9Hz) , 7.08 (1H, dd, J=1.9, 8.7Hz) , 6.70 (1H,
d, J=5.5Hz) , 6.35 (1H, s) , 4.37-4.21 (1H, m)
, 3.91-3.72 (2H, m) , 3.59-3.47 (2H, m) , 3.26 (3H,
s) , 2.88-2.79 (1H, m) , 2.46 (3H, s) , 2.06-1.81
(4H, m) , 0.79-0.59 (4H, m) 。

分析計算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 0.8\text{CH}_3\text{OH} \cdot 0.1\text{CH}_2\text{Cl}_2$:
C, 62.31 ; H, 6.07 ; N, 13.02 ; S, 5.96 。

實驗值 : C, 62.38 ; H, 6.03 ; N, 12.84 ; S, 5.82 。

實施例 2 (d) : 5 - (2 - [1 - 甲基 - 1H - 咪唑 - 2 - 基] 噻吩並 [3,2b] 吡啶 - 7 - 基胺基) - 2 - 甲基吡啶 - 1 - 羧酸環丙醯胺



依實施例 2 (a) 方式製備實施例 2 (d) , 不同處係使用環丙胺取代實施例 1 (a) 步驟 (ii) 之參考方法中的甲基胺。

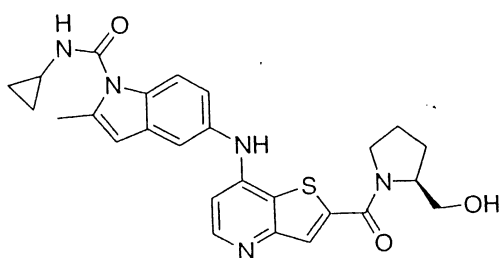
(87)

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (1H, s), 8.50 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.68 (1H, s), 7.53 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=0.3\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.08 (1H, dd, $J=1.9, 8.7\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=0.3\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 6.35 (1H, s), 3.94 (3H, s), 2.88-2.79 (1H, m), 2.46 (3H, s), 0.79-0.62 (4H, m)。

分析計算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{OS} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$: C, 63.58; H, 5.16; N, 18.54; S, 7.07。

實驗值 : C, 63.63; H, 5.19; N, 18.52; S, 7.02。

實施例 2 (e) : 5 - (2 - [(S) - 2 - (羥基甲基) - 吡咯烷 - 1 - 羰基] 噻吩並 [3,2b] 吡啶 - 7 - 基胺基) - 2 - 甲基吡啶 - 1 - 羧酸環丙醯胺



依實施例 2 (b) 方式製備實施例 2 (e)，不同處係使用使用環丙胺取代實施例 1 (a) 步驟 (ii) 之參考方法中的甲基胺。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.85 (1H, s), 8.51 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$),

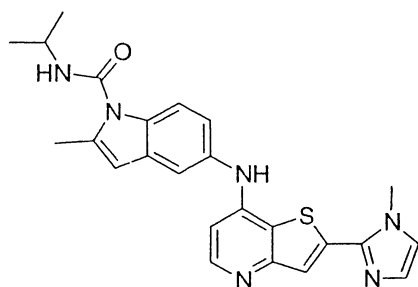
(88)

7.80 (1H, s), 7.53 (1H, d, J=8.6Hz), 7.35 (1H, d, J=1.5Hz), 7.08 (1H, dd, J=1.5, 8.6Hz), 6.71 (1H, d, J=5.4Hz), 6.35 (1H, s), 5.11-4.76 (1H, m), 4.39-4.11 (1H, m), 3.91-3.72 (2H, m), 3.62-3.44 (2H, m), 2.88-2.78 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.08-1.79 (4H, m), 0.82-0.59 (4H, m)。

分析計算值 $C_{26}H_{27}N_5O_3 \cdot 0.75CH_2Cl_2$: C, 58.07; H, 5.19; N, 12.66; S, 5.80。

實驗值: C, 58.08; H, 5.27; N, 12.44; S, 5.74。

實施例 2 (f): 5 - (2 - [1 - 甲基 - 1H - 咪唑 - 2 - 基] 噻吩並 [3,2b] 吡啶 - 7 - 基 胺基) - 2 - 甲基 吡啶 - 1 - 羧酸 異丙 醯 胺



依實施例 2 (a) 方式製備實施例 2 (f)，不同處係使用如下製備之 5 - 胺基 - 2 - 甲基 吡啶 - 1 - 羧酸 環丙 醯 胺 取代 5 - 胺基 - 2 - 甲基 吡啶 - 1 - 羧酸 甲 醯 胺。

1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 (1H, s), 8.22 (1H, d, J=5.5Hz), 8.20 (1H, q, J=5.4Hz),

(89)

7.81 (1H, d, J=8.5Hz), 7.68 (1H, s), 7.36 (1H, d, J=0.2Hz), 7.09 (1H, d, J=1.5Hz), 7.01 (1H, dd, J=1.5, 8.5Hz), 7.00 (1H, d, J=0.2Hz), 6.67 (1H, d, J=5.5Hz), 6.36, 6.34 (1H, s), 4.64-4.52 (1H, m), 3.95 (3H, s), 2.88 (3H, d, J=5.4Hz), 2.64-2.59 (3H, s), 1.14, 1.13 (6H, d, J=6.6Hz)。

分析計算值 $C_{22}H_{20}N_6OS \cdot 0.8H_2O \cdot 0.2Et_2O$: C, 62.87; H, 5.87; N, 17.74。

實驗值: C, 62.91; H, 6.07; N, 17.70。

起始物質係如下製備:

(i) 2-甲基-5-硝基吡啶-1-羧酸環丙醯胺。2.5 M 正丁基鋰之己烷溶液 (1.5 毫升, 2.75 毫莫耳) 逐滴添加於 2-甲基-5-硝基吡啶 (525 毫克, 3 毫莫耳) 於 THF (10 毫升) 中之 -75° 溶液中。此混合物於 -75° 攪拌 20 分鐘, 之後添加異氰酸異丙酯 (3 毫升, 2.60 克, 30 毫莫耳)。移除冷卻浴, 反應再攪拌 6 小時, 之後倒入水 (20 毫升) 中, 以乙醚 (2x25 毫升) 萃取。結合之有機萃取液以 Na_2SO_4 乾燥, 於真空中濃縮。所得殘留物自己烷濕磨, 產生 690 毫克 (86%) 之黃色固體。

1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (1H, d, J=7.2Hz), 8.46 (1H, d, J=2.3Hz), 8.03 (1H, dd, J=2.3, 9.1Hz), 7.65 (1H, d, J=9.1Hz), 6.61 (1H, s

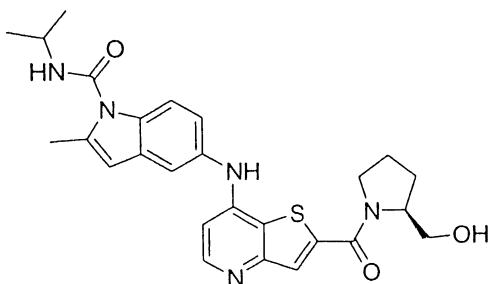
(90)

) , 4.10-3.88 (1H , m) , 2.41 (3H , s) , 1.23 (6H , d , J=6.6Hz) 。

(ii) 5 - 胺基 - 2 - 甲基吡啶 - 1 - 羧酸環丙醯胺 . 此物質係如前文實施例 1 (a) 步驟 (iii) 方法 A 所描述般地還原 2 - 甲基 - 5 - 硝基吡啶 - 1 - 羧酸而製備 。

^1H NMR (300MHz , DMSO- d_6) δ 7.45 (1H , d , J=8.4Hz) , 6.48 (1H , d , J=1.2Hz) , 6.32 (1H , dd , J=1.2 , 8.4Hz) , 6.00 , 5.98 (1H , s) , 4.71-4.49 (2H , m) , 3.95-3.77 (1H , m) , 2.44 , 2.39 (3H , s) , 1.11 , 1.10 (6H , d , J=6.7Hz) 。

實施例 2 (g) : 5 - (2 - [(S) - 2 - (羥基甲基) - 吡咯烷 - 1 - 羰基] 噻吩並 [3,2b] 吡啶 - 7 - 基胺基) - 2 - 甲基吡啶 - 1 - 羧酸異丙醯胺



依實施例 2 (b) 方式製備實施例 2 (g) , 不同處係使用 5 - 胺基 - 2 - 甲基吡啶 - 1 - 羧酸環丙醯胺取代 5 - 胺基 - 2 - 甲基吡啶 - 1 - 羧酸甲醯胺 。

^1H NMR (300MHz , DMSO- d_6) δ 8.81 (1H , s) ,

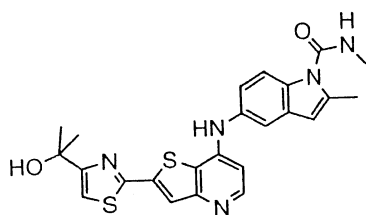
(91)

8.23 (1H, d, J=5.4Hz), 7.72 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=8.6Hz), 7.32 (1H, d, J=1.5Hz), 7.06 (1H, dd, J=1.5, 8.6Hz), 6.71 (1H, d, J=5.4Hz), 6.36, 6.34 (1H, s), 5.09-4.86 (1H, m), 4.63-4.53 (1H, m), 4.39-4.11 (1H, m), 3.93-3.74 (2H, m), 3.63-3.45 (2H, m), 2.46, 2.43 (3H, s), 2.06-1.76 (4H, m), 1.12, 1.10 (6H, d, J=6.6Hz)。

分析計算值 $C_{26}H_{29}N_5O_3S \cdot 2.2H_2O$: C, 58.78; H, 6.34; N, 13.18。

實驗值: 58.81; H, 6.09; N, 12.78。

實施例 3 (a): 5 - { 2 - [4 - (1 - 羥基 - 1 - 甲基 - 乙基) - 噻唑 - 2 - 基] 噻吩並 [3,2b] 吡啶 - 7 - 基胺基 } - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸甲醯胺



依實施例 1 (a) 之方式製備實施例 3 (a), 不同處係該反應係於 DMSO 中於 100°C 下進行, 使用 2000 年 6 月 6 日申請之美國序號 60/209,686 (以提及方式完全併入本文) 的 A 部分之實施例 27 所製備之 2 - [2 - (7 - 氯 - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 2 - 基) - 噻唑 - 4 - 基] - 丙 - 2 - 醇取代 (7 - 氯 - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 2 - 基)

(92)

— (2R- 羥甲基 - 吡咯烷 - 1- 基) - 甲酮。經由快速管柱純化，以 EtOAc:CH₂Cl₂:MeOH (1:1:0.1) 溶離，之後濃縮，產生黃色固狀之產物 (0.48 克，51% 產率)。HPLC: R_t 3.77 分鐘 (95% 面積)。

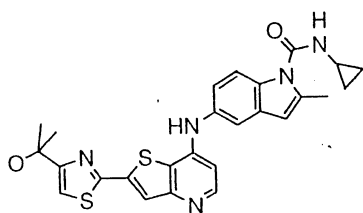
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 9.14 (1H, s), 8.43 (1H, d, J=5.5Hz), 8.37 (1H, d, J=4.3Hz), 8.09 (1H, s), 7.79 (1H, d, J=8.5Hz), 7.71 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.28 (1H, d, J=8.8Hz), 6.90 (1H, d, J=5.5Hz), 6.54 (1H, s), 5.47 (1H, s), 3.05 (3H, d, J=4.6Hz), 2.71 (3H, s), 1.66 (6H, s)。

HRMS (ESI) C₂₄H₂₃N₅O₂S₂ [M+ H⁺] m/z: 計算值 478.1377, 實驗值 478.1392。

分析值 (C₂₄H₂₃N₅O₂S₂ · 0.5EtOAc) 計算值: C, 59.60; H, 5.41; N, 12.78。

實驗值 C, 59.57; H, 5.16; N, 12.90。

實施例 3 (b): 5- {2- [4- (1- 羥基 - 1- 甲基 - 乙基) - 噻唑 - 2- 基] - 噻吩並 [3,2-b] 吡啶 - 7- 基胺基} - 2- 甲基 - 吡啶 - 1- 羧酸環丙醯胺



依實施例 3 (a) 之方式製備實施例 3 (b)，不同處

(93)

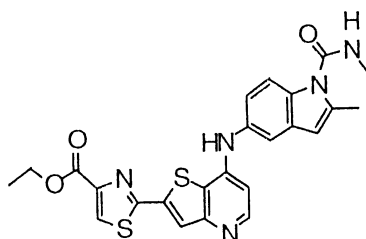
係使用環丙胺取代甲基胺（0.11 克，40%產率）。HPLC: R_t 3.98 分鐘（100%面積）。

HRMS (ESI) $C_{26}H_{25}N_5O_2S_2$ ($M+H^+$) m/z : 計算值 504.1533, 實驗值 504.1541。

分析值 ($C_{26}H_{25}N_5O_2S_2 \cdot 0.5H_2O$) 計算值: C, 60.90; H, 5.11; N, 13.66。

實驗值 C, 61.25; H, 5.14; N, 13.45。

實施例 3 (c): 2-〔7-(2-甲基-1-甲基胺基甲醯基-1H-吡啶-5-基胺基)-噻吩並〔3,2-b〕吡啶-2-基〕噻唑-4-羧酸乙酯



依實施例 3 (a) 之方式製備實施例 3 (c), 不同處係使用 PC10795A 之 C 部分的實施例 26 所製備的 2-(7-氯-噻吩並〔3,2-b〕吡啶-2-基)-噻唑-4-羧酸乙酯取代 (7-氯-噻吩並〔3,2-b〕吡啶-2-基)-(2R-羥甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮 (0.042 克, 30%產率)。HPLC: R_t 4.03 分鐘 (100%面積)。

HRMS (ESI) $C_{24}H_{23}N_5O_2S_2$ ($M+H^+$) m/z : 計算值 478.1377, 實驗值 478.1392。

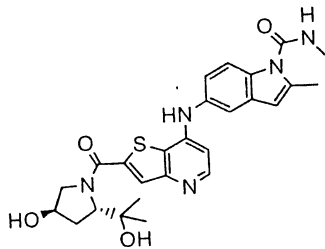
分析值 ($C_{24}H_{21}N_5O_3S_2 \cdot 1H_2O \& 0.2CH_2Cl_2$) 計算值:

(94)

C, 55.19; H, 4.48; N, 13.30。

實驗值 C, 55.14; H, 4.62; N, 12.99。

實施例 3 (d) : 5 - { 2 - [(2S,4R) - 4 - 羥基 - 2 - (1 - 羥基 - 1 - 甲基 - 乙基) - 吡咯烷 - 1 - 羰基] - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基胺基 } - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸甲醯胺



依實施例 3 (a) 之方式製備實施例 3 (d) , 不同處係使用下文製備之 (7 - 氯 - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 2 - 基) - [(2S,4R) - 4 - 羥基 - 2 - (1 - 羥基 - 1 - 甲基 - 乙基) - 吡咯烷 - 1 - 基] 甲酮取代 2 - [2 - (7 - 氯 - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 2 - 基) - 噻唑 - 4 - 基] - 丙 - 2 - 醇 (0.086 克 , 33% 產率) 之白色固體。HPLC: R_t 3.13 分鐘 (100% 面積) 。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ : 8.94 (1H , s) , 8.36 (1H , t , $J= 2.1\text{Hz}$) , 8.30- 8.26 (1H , m) , 7.85 (1H , s) , 7.67 (1H , d , $J= 8.5\text{Hz}$) , 7.43 (1H , s) , 7.15 (1H , dd , $J= 8.7$, 1.8) , 6.78 (1H , t , $J= 4.9\text{Hz}$) , 6.43 (1H , s) , 4.76 (1H , s) , 3.90- 3.78 (2H , m) , 2.95 (3H , d , $J= 4.2\text{Hz}$) , 2.20 (1H , bs) , 1.88-

(95)

1.72 (2H, m), 1.30 (1H, bs), 1.17 (3H, s), 1.12 (3H, s)。

HRMS (ESI) $C_{26}H_{29}N_5O_4S$ [M+H⁺] m/z: 計算值 504.1994, 實驗值 508.2018。

分析值 ($C_{26}H_{29}N_5O_4S \cdot 0.2EtOAc$) 計算值: C, 60.90; H, 5.11; N, 13.66。

實驗值 C, 61.25; H, 5.14; N, 13.45。

起始物質係如下製備:

(i) (2S,4R) - 1 - (7-氯-噻吩並 [3,2-b] 吡啶 - 2 - 羰基) - 4 - 羥基 - 吡咯烷 - 2 - 羧酸甲酯

於 10 毫升 DMF 中添加 3.0 克 (16.7 毫莫耳) 7-氯-噻吩並 [3,2-b] 吡啶 - 2 - 羧酸鋰鹽、3.20 克 (14.66 毫莫耳) (2S,4R) - 4 - 羥基 - 吡咯烷 - 2 - 羧酸甲酯鹽酸鹽、PyBop (9.12 克, 17.5 毫莫耳) 及 5.59 毫升 (32.1 毫莫耳) DIEA, 混合物攪拌 24 小時。於該混合物中添加 50 毫升 EtOAc, 以 50/50 NaHCO₃ 水溶液 (2X50 毫升) 洗滌。有機層以 Na₂SO₄ 乾燥, 且濃縮產生琥珀色油。經 100 毫升二氧化矽純化, 以 EtOAc:CH₂Cl₂ (1:1) 溶離, 產生粗產物。使用二乙醚以濕磨 (2x5 毫升) 殘留物, 產生 3.43 克 (70%) (2S,4R) - 1 - (7-氯-噻吩並 [3,2-b] 吡啶 - 2 - 羰基) - 4 - 羥基 - 吡咯烷 - 2 - 羧酸甲酯之蒼白色固體。HPLC: R_t 3.36 分鐘 (98.2 %面

(96)

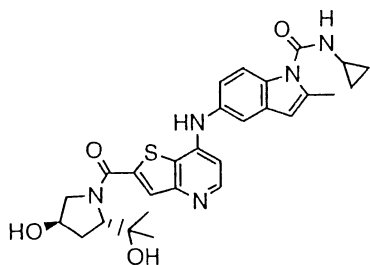
積) 。 LCMS (ESI) (M+H⁺) m/z:341.0。

(ii) (7-氯-噁吩並[3,2-b]吡啶-2-基) - [(2S,4R) - 4-羥基 - 2 - (1-羥基 - 1-甲基 - 乙基) - 吡咯烷 - 1-基] 甲酮

於 5 毫升無水 THF 中添加 0.60 克 (1.761 毫莫耳) (2S,4R) - 1 - (7-氯-噁吩並[3,2-b]吡啶-2-羰基) - 4-羥基 - 吡咯烷 - 2-羧酸甲酯，之後於氮氛圍下冷卻至 -78°C。使用 10 分鐘逐滴於該混合物中添加 1.76 毫升 (5.28 毫莫耳) 甲基溴 Grignard (於 THF 中 3.0 M)，溶液於 0°C 下攪拌 3 小時。反應以 1 毫升 NaHCO₃ 及 50 毫升 EtOAc 驟冷，以 50/50 NaHCO₃ (2x50 毫升) 洗滌。有機層以 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮。殘留物經二氧化矽 (30 毫升) 純化，以 EtOAc:CH₂Cl₂:MeOH (7:2:0.1) 溶離。結合未受污染之提份，濃縮產生 0.24 克 (40%) 之 (7-氯-噁吩並[3,2-b]吡啶-2-基) - [(2S,4R) - 4-羥基 - 2 - (1-羥基 - 1-甲基 - 乙基) - 吡咯烷 - 1-基] 甲酮的白色發泡物。HPLC: R_t 3.14 分鐘 (98.2 %面積)。LCMS (ESI) (M+H⁺) m/z:341.1。

實施例 3 (e) : 5 - {2 - [(2S,4R) - 4-羥基 - 2 - (1-羥基 - 1-甲基 - 乙基) - 吡咯烷 - 1-羰基] - 苯並[b]噁吩 - 7-基胺基} - 2-甲基 - 吡啶 - 1-羧酸環丙醯胺

(97)



依實施例 3 (d) 之方式製備實施例 3 (e) ，不同處係使用環丙胺取代甲基胺 (0.042 克 ， 16% 產率) 之白色固體 。 HPLC: R_t 3.35 分鐘 (100% 面積) 。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ : 8.74 (1H , s) , 8.38 (1H , t , $J= 2.1\text{Hz}$) , 8.13 (1H , d , $J= 5.1\text{Hz}$) , 7.65 (1H , s) , 7.40 (1H , d , $J= 8.8\text{Hz}$) , 7.21 (1H , s) , 6.94 (1H , d , $J= 8.4$) , 6.56 (1H , d , $J= 5.3\text{Hz}$) , 6.21 (1H , s) , 4.61 (1H , d , $J= 25.7\text{Hz}$) , 4.27 (1H , t , $J= 7.9\text{Hz}$) , 4.10 (1H , bs) , 3.66- 3.47 (2H , m) , 2.85 (1H , d , $J= 3.3\text{Hz}$) , 2.74- 2.69 (1H , m) , 2.32 (3H , s) , 2.01- 1.97 (1H , m) , 1.63- 1.58 (2H , m) , 0.96 (3H , s) , 0.91 (3H , s) , 0.71- 0.60 (2H , m) , 0.52 (2H , bs) 。

HRMS (ESI) $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ [$\text{M}^+ \text{H}^+$] m/z : 計算值 , 534.2175 , 實驗值 534.2164 。

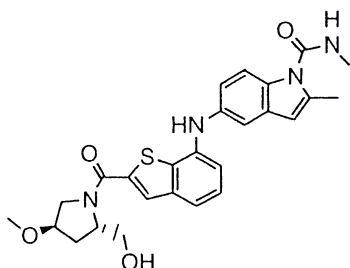
分析值 ($\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4\text{S} \cdot 0.6\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 計算值 : C , 57.86 ; H , 5.55 ; N , 11.98 。

實驗值 : C , 57.71 ; H , 5.69 ; N , 11.74 。

實施例 3 (f) : 5 - [2 - ((2S,4R) - 2 - 羥基甲基

(98)

— 4 — 甲氧 — 吡咯烷 — 1 — 羰基) — 苯並 [b] 噻吩 — 7 — 基
 胺基] — 2 — 甲基 — 吡啶 — 1 — 羧酸甲醯胺



下述步驟 (i) 所製備之化合物 7- (2- 甲基 - 1- 甲
 基胺基甲醯基 - 1H- 吡啶 - 5- 基胺基) 噻吩並 [3,2- b
] 吡啶 - 2- 羧酸 0.125 克 (0.33 毫莫耳) 溶解於 1 毫升
 DMF 中。於此反應混合物中添加以下步驟 (ii) - (iv)
 所製備之 (2S,4R) - 4- 甲氧 - 吡咯烷 - 2- 基) - 甲醇
 0.051 克 (0.40 毫莫耳) 、 PyBop 0.22 克 (0.43 毫莫耳)
 及 DIEA 0.13 毫升 (0.73 毫莫耳) ，混合物攪拌 12 小時
 。此溶液添加於 50 毫升 EtOAc 中，以飽和 NaHCO₃ (2X50 毫升) 洗滌。有機層以 NaSO₄ 乾燥且濃縮。殘留物
 充填於 2 毫米 Chromatron 板上，以 EtOAc:CH₂Cl₂:MeOH
 (1:1:0.1) 溶離。經純化之提份一起濃縮，自 EtOAc:己
 烷 (1:1) 沉澱之後，產生 5- [2- ((2S,4R) - 2- 羥
 基甲基 - 4- 甲氧 - 吡咯烷 - 1- 羰基) - 苯並 [b] 噻吩
 - 7- 基胺基] - 2- 甲基 - 吡啶 - 1- 羧酸甲醯胺 0.10 克
 (63%) 之黃色粉末。HPLC: R_t 3.29 分鐘 (100%面積)
 。

¹H NMR (CDCl₃ , 300MHz) δ : 8.92 (1H , s) ,
 8.34 (1H , d , J= 5.3Hz) , 8.27 (1H , d , J= 4.3Hz) ,

(99)

7.84 (1H, s), 7.69 (1H, d, J= 8.6Hz), 7.43 (1H, d, J= 5.3Hz), 8.27 (1H, d, J= 4.3Hz), 7.84 (1H, s), 7.69 (1H, d, J= 8.6Hz), 7.43 (1H, s), 7.16 (1H, d, J= 7.3Hz), 6.78 (1H, d, J= 5.3Hz), 6.43 (1H, s), 6.54 (1H, s), 4.88 (1H, t, J= 5.3Hz), 4.28 (1H, bs), 4.09 (1H, q, J= 7.1Hz), 3.97- 3.94 (2H, m), 3.78- 3.75 (1H, m), 3.58 (1H, bs), 3.23 (3H, s), 2.94 (3H, d, J= 4.3Hz), 2.16- 2.10 (2H, m)。

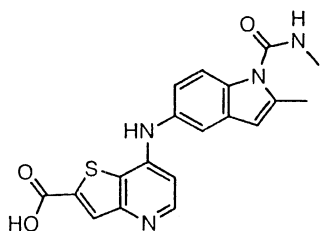
HRMS (ESI) $C_{25}H_{27}N_5O_4S$ [$M+ H^+$] m/z : 計算值 .494.1863, 實驗值 494.1876。

分析值 ($C_{25}H_{27}N_5O_4S \cdot 0.2CH_2Cl_2$) 計算值 : C, 59.28; H, 5.41; N, 13.72。

實驗值 : C, 59.62; H, 5.46; N, 13.44。

起始物質係如下製備 :

(i) 7-(2-甲基-1-甲基胺基甲醯基-1H-吡啶-5-基胺基)噻吩並[3,2-b]吡啶-2-羧酸



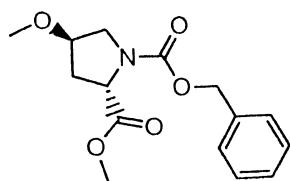
(100)

0.68 克 (1.23 毫莫耳) Groton 專利所製備之 7- 氯 - 噁吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 2 - 羧酸中添加 0.25 克 (1.23 毫莫耳) 實施例 1 (a) 步驟 (i) 至 (iii) 所製備而溶解於 3 毫升 DMSO (以 Ar 脫氣且溫至 75°C) 之 5 - 胺基 - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸甲醯胺。該溶液攪拌 14 小時，冷卻至 25°C，且過濾。沉澱物以 EtOAc (2x5 毫升) 淋洗，置於高度真空下歷經 12 小時，產生 0.43 克 (98%) 7 - (2 - 甲基 - 1 - 甲基胺基甲醯基 - 1H - 吡啶 - 5 - 基胺基) 噁吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 2 - 羧酸之黃色固體。HPLC: R_t 3.38 分鐘 (97.2 %面積) 。

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 9.18 (1H, bs), 8.37 (1H, d, $J= 5.6\text{Hz}$), 8.30 (1H, q, $J= 3.4\text{Hz}$), 7.94 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J= 8.7\text{Hz}$), 7.46 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J= 8.8, 1.9\text{Hz}$), 6.79 (1H, d, $J= 5.6\text{Hz}$), 6.45 (1H, s), 2.96 (3H, s), 2.94 (3H, s) 。

LCMS (APCI) [$\text{M} + \text{H}^+$] m/z : 381.1 。

(ii) (2S,4R) - 4 - 甲氧 - 吡咯烷 - 1,2 - 二羧酸 1 - 苄酯 2 - 甲酯



2.00 克 (7.16 毫莫耳) 之 (2S,4R) - 4 - 羥基 - 吡

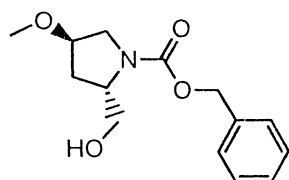
(101)

咯烷-1,2-二羧酸 1-苄酯 2-甲酯於 20 毫升丙酮中添加 5.64 克氧化銀 (24.3 毫莫耳) 及 1.56 毫升碘基甲烷 (25.0 毫莫耳), 混合物於 57°C 下攪拌 28 小時。溶液冷卻至 25°C, 經鈣礦石過濾, 且濃縮。經 50 毫升二氧化矽純化, 以 EtOAc:己烷 (8:1) 溶離, 經純化之提份濃縮產生 2.0 克 (96%) (2S,4R)-4-甲氧-吡咯烷-1,2-二羧酸 1-苄酯 2-甲酯之澄清油。HPLC: Rt 3.79 分鐘。(100%面積)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7.31- 7.23 (5H, m), 5.22- 5.00 (2H, m), 4.44- 4.40 (1H, m), 4.10-4.02 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.69- 3.60 (1H, m), 3.54 (2H, s), 3.29 (3H, bs), 2.42- 2.30 (1H, m)。

LCMS (ESI) [$\text{M}+\text{Na}^+$] m/z : 316.1。

(iii) (2S,4R)-2-羥甲基-4-甲氧-吡咯烷-1-二羧酸 1-苄酯



於 5 毫升無水 THF 中添加 1.50 克 (5.62 毫莫耳) (2S,4R)-4-甲氧-吡咯烷-1,2-二羧酸 1-苄酯 2-甲酯, 混合物冷卻至 0°C。反應混合物使用 5 分鐘逐滴添加 3.34 毫升 LiBH_4 (於 THF 中 2.0M), 之後攪拌 2 小

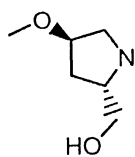
(102)

時。混合物以 1 毫升飽和 NaHCO_3 驟冷，以 50 毫升 EtOAc 稀釋，使用飽和 NaHCO_3 (2x50 毫升) 洗滌。有機層以 NaSO_4 乾燥，濃縮產生琥珀色油。經由 50 毫升二氧化矽使用 $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (7:3) 完成純化。結合純提份，濃縮，且置於高度真空下歷經 24 小時，產生 1.3 克 (92%) 之 (2S,4R) - 2- 羥甲基 - 4- 甲氧 - 吡咯烷 - 1- 二羧酸 1- 苄酯的澄清油。HPLC: R_t 3.41 分鐘。(100% 面積)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 7.51- 7.38 (5H, m), 5.24- 5.00 (2H, m), 4.45- 4.40 (1H, m), 4.23- 4.18 (1H, m), 3.95- 3.73 (3H, m), 3.51- 3.42 (1H, m), 3.31 (3H, s), 2.22- 2.14 (1H, m)。

LCMS (APCI) [$\text{M} + \text{H}^+$] m/z : 266.2。

(iv) ((2S,4R) - 4- 甲氧吡咯烷 - 2- 基) - 甲醇

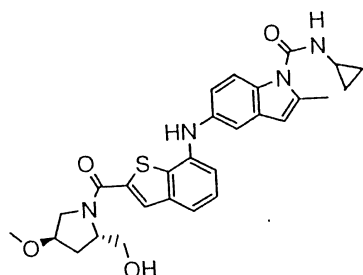


1.00 克 (5.62 毫莫耳) (2S,4R) - 2- 羥甲基 - 4- 甲氧 - 吡咯烷 - 1- 二羧酸 1- 苄酯於 3 毫升 MeOH 中於 1 大氣壓 H_2 下於攪拌下添加 0.1 克 10% $\text{Pd}(\text{C})$ 歷經 12 小時。混合物經 0.22 微米鐵弗龍 (Teflon) 濾器過濾，濃縮，置於高度真空下 2 小時，產生 0.44 克 (96%) ((2S,4R) - 4- 甲氧吡咯烷 - 2- 基) - 甲醇之澄清油。

(103)

LCMS (APCI) ($M+H^+$) m/z : 266.2。

實施例 3 (g) : 5 - [2 - ((2S,4R) - 2 - 經基甲基 - 4 - 甲氧 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 苯並 [b] 噻吩 - 7 - 基胺基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸環丙醯胺



依實施例 3 (f) 之方式製備實施例 3 (g) ，不同處係使用環丙胺取代甲基胺 (0.181 克 ， 60% 產率) 。 HPLC : R_t 3.42 分鐘 。 (100% 面積) 。

1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ : 8.94 (1H , s) , 8.58 (1H , d , $J= 3.0Hz$) , 8.34 (1H , d , $J= 5.3Hz$) , 7.84 (1H , s) , 7.61 (1H , d , $J= 8.6Hz$) , 7.43 (1H , d , $J= 1.8$) , 7.16 (1H , dd , $J= 8.8 , 2.0Hz$) , 6.78 (1H , d , $J= 5.6Hz$) , 6.43 (1H , s) , 6.54 (1H , s) , 4.86 (1H , d , $J= 5.5Hz$) , 4.28 (1H , bs) , 4.09 (1H , bs) , 3.95- 3.89 (2H , m) , 3.78- 3.75 (1H , m) , 3.60- 3.58 (1H , m) , 3.23 (3H , s) , 2.94- 2.89 (1H , m) , 2.56 (3H , m) , 2.15 (2H , t , $J= 7.3Hz$) , 0.84- 0.82 (2H , m) , 0.74- 0.71 (2H , m) 。

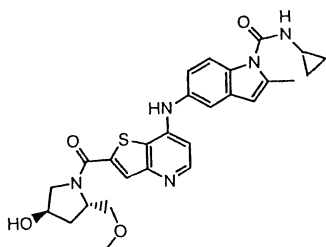
HRMS (ESI) $C_{27}H_{29}N_5O_4S$ [$M+ H^+$] m/z : 計算值 , 520.2019 , 實驗值 520.2020 。

(104)

分析值 ($C_{27}H_{29}N_5O_4S \cdot 0.3EtOAc$) 計算值 : C , 62.03 ; H , 5.08 ; N , 12.83 ; S , 5.87 。

實驗值 : C , 61.80 ; H , 5.95 ; N , 13.01 ; S , 5.87 。

實施例 3 (h) : 5 - [2 - ((2S,4R) - 4 - 羥基 - 2 - 甲氧甲基 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基胺基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸環丙醯胺



依實施例 3 (f) 之方式製備實施例 3 (h) , 不同處係使用以下製備之 (3R,5S) - 5 - 甲氧甲基 - 吡咯烷 - 3 - 醇取代 (2S,4R) - 4 - 甲氧 - 吡咯烷 - 2 - 基) - 甲醇 (0.181 克 , 60% 產率) 。 HPLC : R_t 3.39 分鐘 。 (100% 面積) 。

1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ : 8.92 (1H , s) , 8.58 (1H , d , $J= 3.0Hz$) , 8.34 (1H , d , $J= 5.5Hz$) , 7.80 (1H , s) , 7.61 (1H , d , $J= 8.8Hz$) , 7.41 (1H , s) , 7.15 (1H , dd , $J= 8.8$) , 6.77 (1H , d , $J= 5.5Hz$) , 6.42 (1H , s) , 5.03 (1H , s) , 4.43- 4.38 (2H , m) , 3.96 (1H , d , $J= 9.6$) , 3.78- 3.74 (1H , m) , 3.33 (3H , s) , 2.93- 2.89 (1H , m) , 2.52 (3H , s) , 2.07- 1.96 (2H , m) , 0.83 (2H , d , $J= 5.3H$) , 0.73 (

(105)

2H, d, J = 2.5 Hz)。

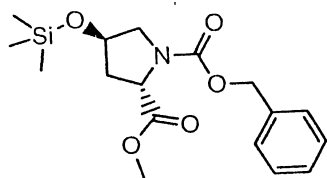
HRMS (ESI) $C_{27}H_{29}N_5O_4S$ [M+H⁺] m/z: 計算值, 520.2019, 實驗值 520.2014。

分析值 ($C_{27}H_{29}N_5O_4S \cdot 0.3CH_2Cl_2$) 計算值: C, 60.88; H, 5.52; N, 13.05。

實驗值: C, 61.14; H, 5.55; N, 12.96。

起始物質係如下製備:

(i) (2S,4R) - 4 - 三甲基矽烷氧 - 吡咯烷 - 1,2 - 二羧酸 1 - 苄酯 2 - 甲酯



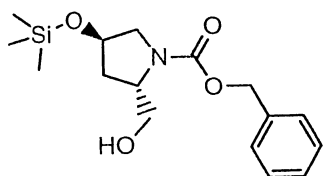
溶解於 10 毫升 THF 中之 (2S,4R) - 4 - 羥基 - 吡咯烷 - 1,2 - 二羧酸 1 - 苄酯 2 - 甲酯 1.5 克 (5.37 毫莫耳) 於攪拌下使用逐滴添加之 DIEA 1.31 毫升 (7.51 毫莫耳) 及 0.89 毫升 TMS-Cl (6.98 毫莫耳) 處理。攪拌 2 小時之後, 添加 50 毫升 EtOAc, 混合物以飽和 NaHCO₃ (3x50 毫升) 洗滌。有機層以 Na₂SO₄ 乾燥, 以二氧化矽過濾, 濃縮產生 1.84 克 (97%) (2S,4R) - 4 - 三甲基矽烷氧 - 吡咯烷 - 1,2 - 二羧酸 1 - 苄酯 2 - 甲酯之澄清油。HPLC: Rt 4.12 分鐘。(100%面積)。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 7.37- 7.28 (5H, m

(106)

) , 5.22- 5.01 (2H , m) , 4.51- 4.41 (2H , m) , 3.76 (2H , s) , 3.70- 3.66 (1H , m) , 3.51- 3.39 (1H , m) , 2.22- 2.16 (1H , m) , 2.04 (3H , s) , 0.11 (9H , s) 。

(ii) (2S,4R) - 2 - 羥甲基 - 4 - 三甲基矽烷氧 - 吡咯烷 - 1 - 羧酸苄酯



(2S,4R) - 4 - 三甲基矽烷氧 - 吡咯烷 - 1,2 - 二羧酸 1 - 苄酯 2 - 甲酯 1.5 克 (4.22 毫莫耳) 於 5 毫升無水 THF 中於 Ar 氛圍下於冰浴中逐滴添加 2.56 毫升 LiBH₄ (於 THF 中 2.0 M , 5.12 毫莫耳) 。溶液攪拌 3 小時。混合物以 1 毫升飽和 NaHCO₃ 及 EtOAc (50 毫升) 驟冷。有機物以飽和 NaHCO₃ (2x50 毫升) 洗滌。有機層以 Na₂SO₄ 乾燥，溶液濃縮產生 1.31 克 (96%) 之 (2S,4R) - 2 - 羥甲基 - 4 - 三甲基矽烷氧 - 吡咯烷 - 1 - 羧酸苄酯澄清油。HPLC : R_t 2.87 分鐘。(100%面積) 。

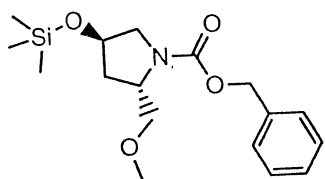
¹H NMR (CDCl₃ , 400MHz) δ 7.26- 7.20 (5H , m) , 5.05 (2H , s) , 4.47 (1H , d , J= 7.4Hz) , 4.20 (1H , bs) , 4.08 (1H , q , J= 7.3Hz) , 3.64 (1H , t , J= 9.1Hz) , 3.51- 3.47 (1H , m) , 3.41- 3.35 (2H , m) , 1.89- 1.84 (1H , m) , 1.57- 1.52 (1H , m) , 0.11 (9H

(107)

, s)。

LCMS (ESI) [M+H⁺] m/z : 324.2。

(iii) (2S,4R) - 2-甲氧甲基-4-三甲基矽烷氧-吡咯烷-1-羧酸苄酯



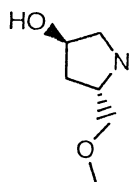
(2S,4R) - 2-羥甲基-4-三甲基矽烷氧-吡咯烷-1-羧酸苄酯於 10 毫升甲基丙酮中添加碘基甲烷 0.86 毫升 (13.5 毫莫耳)、氧化銀 3.04 克 (13.2 毫莫耳)，溶液溫至 57°C 歷經 8 小時。混合物冷卻至 25°C，經鈣礦石過濾，且濃縮。殘留物溶於 50 毫升 EtOAc 中，以飽和 NaHCO₃ (2x50 毫升) 洗滌。有機層以 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮。殘留物填充於 50 毫升二氧化矽上，以己烷:EtOAc (3:7) 溶離。經純化之提份濃縮產生 0.66 克 (67%) 之 (2S,4R) - 2-甲氧甲基-4-三甲基矽烷氧-吡咯烷-1-羧酸苄酯的澄清油。HPLC : Rt 3.43 分鐘。(98.2%面積)。

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ : 7.38- 7.32 (5H, m), 4.70 (2H, s), 4.56- 4.46 (2H, m), 4.18- 4.13 (2H, m), 3.86 (1H, q, J= 5.5Hz), 3.07- 3.02 (1H, m), 1.99- 1.95 (1H, m), 1.61 (3H, bs), 1.57- 1.52 (1H, m), 0.12 (9H, s)。

(108)

LCMS (ESI) [M+H⁺] m/z : 338.2。

(iv) (3R,5S) - 5 - 甲氧甲基 - 吡咯烷 - 3 - 醇



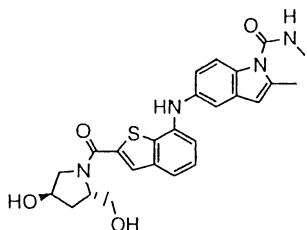
(2S,4R) - 2 - 甲氧甲基 - 4 - 三甲基矽烷氧 - 吡咯烷 - 1 - 羧酸苄酯 1.00 克 (3.98 毫莫耳) 於 3 毫升甲醇中
 添加 10% Pd (C) 0.10 克，混合物於 1 大氣壓氫下攪拌
 24 小時。混合物經 0.22 微米鐵弗龍濾器過濾，濃縮，隨
 之置於高度真空下 2 小時，產生 0.43 克 (86%) (3R,5S)
) - 5 - 甲氧甲基 - 吡咯烷 - 3 - 醇之澄清油。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 5.30 (1H, s),
 4.67 (1H, t, J= 5.6Hz), 4.56 (1H, t, J= 7.6Hz),
 4.26- 4.21 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J= 8.1, 3.3Hz)
 , 3.14 (1H, d, J= 12.3Hz), 2.08 (1H, dd, J= 8.2,
 3.2Hz), 1.66- 1.59 (3H, m)。

LCMS (APCI) [M+H⁺] m/z : 132.2。

實施例 3 (i) : 5 - [2 - ((2S,4R) - 4 - 羥基 - 2
 - 羥基甲基 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 苯並 [b] 噻吩 - 7 -
 基胺基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸甲醯胺

(109)



依實施例 3 (d) 之方式製備實施例 3 (f) ，不同處係使用以下製備之 (2S,4R) - 4 - 羥基 - 2 - 羥基甲基 - 吡咯烷取代 (2S,4R) - 4 - 甲氧 - 吡咯烷 - 2 - 基) - 甲醇 (0.23 克，59% 產率) 。 HPLC : R_t 3.77 (95% 面積) 。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8.71 (1H , s) , 8.10 (1H , d , $J= 4.8\text{Hz}$) , 8.05 (1H , d , $J= 3.8\text{Hz}$) , 7.55 (1H , s) , 7.44 (1H , d , $J= 8.6\text{Hz}$) , 7.19 (1H , s) , 6.92 (1H , d , $J= 8.1\text{Hz}$) , 6.54 (1H , d , $J= 5.3\text{Hz}$) , 6.19 (1H , s) , 4.75 (1H , s) , 4.59 (1H , bs) , 4.16- 4.05 (2H , m) , 3.69 (1H , d , $J= 7.9$) , 3.55- 3.45 (2H , m) , 3.36 (1H , bs) , 3.23- 3.19 (1H , m) , 3.15 (3H , s) , 2.70 (3H , d , $J= 3.8\text{Hz}$) , 1.91- 1.85 (1H , m) , 1.73 (1H , t , $J= 6.2\text{Hz}$) , 0.91 (1H , t , $J= 6.8\text{Hz}$) 。

HRMS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}^+$] m/z : 計算值 : 480.1706 , 實驗值 : 480.1713 。

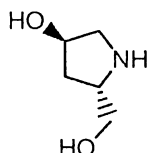
分析值 ($\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4\text{S} \cdot 1.1 \text{H}_2\text{O}$) 計算值 : C , 57.72 ; H , 5.49 : 14.03 。

實驗值 : C , 57.64 ; H , 5.27 ; N , 13.84 。

(110)

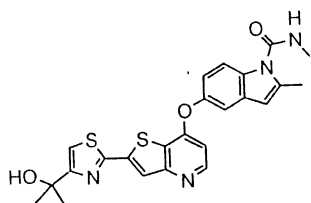
起始物質係如下製備：

(i) (3R,5S) - 5 - 羥甲基 - 吡咯烷 - 3 - 醇



實施例 3 (h) 步驟 (ii) 所製備之 (2S,4R) - 2 - 甲氧甲基 - 4 - 三甲基矽烷氧 - 吡咯烷 - 1 - 羧酸苄酯 (1.00 克, 3.98 毫莫耳) 於 3 毫升甲醇中於 1 大氣壓氫下添加 10% Pd (C) 0.10 克。混合物攪拌 24 小時。混合物經 0.22 微米鐵弗龍 (Teflon) 濾器過濾, 濃縮, 置於高度真空下 4 小時, 產生 0.45 克 (97%) ((3R,5S) - 5 - 羥甲基 - 吡咯烷 - 3 - 醇) 之澄清油。LCMS (APCI) (M+H⁺) m/z : 118.1。

實施例 3 (j) : 5 - {2 - [4 - (1 - 羥基 - 1 - 甲基 - 乙基) - 噻唑 - 2 - 基] - 噻吩並 [3,2-b] 吡啶 - 7 - 基氧基} - 2 - 甲基 - 3a,7a - 二氫 - 吡啶 - 1 - 羧酸甲醯胺



實施例 3 (j) 係藉由結合溶解於 3 毫升 CH₂Cl₂ 中之 (0.10 克, 0.24 毫莫耳) 2 - {2 - [7 - (2 - 甲基 - 1H -

(111)

吡啶 - 5 - 基氧基) - 苯並 [b] 噻吩 - 2 - 基) - 噻唑 - 5 - 基 } - 丙烷 - 2 - 醇、NaOH (0.28 克, 0.72)、TABBr (0.01 克, 0.024 毫莫耳) 及異氰酸甲酯 (0.04 克, 0.72 毫莫耳) 且攪拌 1 小時而製備。反應混合物使用 50/50 NaHCO₃ (2X50 毫升) 分配後濃縮。經 2 毫米 C-tron 二氧化矽板純化, 以 EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH (7:3:0.1) 溶離, 結合經純化之提份, 產生 5 - { 2 - [4 - (1 - 羥基 - 1 - 甲基 - 乙基) - 噻唑 - 2 - 基] - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基 } - 2 - 甲基 - 3a,7a - 二氫 - 吡啶 - 1 - 羧酸甲醯胺 (0.07 克, 62%) 之白色固體。HPLC: R_t 4.10 分鐘。(100%面積)。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.42 (1H, d, J= 5.3Hz), 7.86 (1H, s), 7.72 (1H, d, J= 8.8Hz), 7.29 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.02 (1H, d, J= 6.3Hz), 6.51 (1H, d, J= 6.3Hz), 6.32 (1H, s), 5.82 (1H, bs), 3.21 (3H, s), 2.60 (3H, s), 1.66 (6H, s)。

HRMS (ESI) C₂₄H₂₃N₄O₃S₂ [M+ H⁺] m/z: 計算值 479.1205, 實驗值 479.1207。

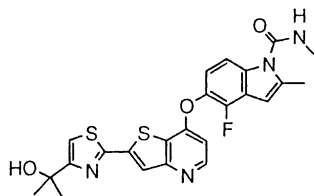
分析值 (C₂₄H₂₃N₄O₃S₂ · 0.3CH₂Cl₂) 計算值: C, 57.90; H, 4.52; N, 11.22。

實驗值: C, 57.53; H, 4.52; N, 11.22。

實施例 3 (k): 4 - 氟 - 5 - { 2 - [4 - (1 - 羥基 - 1

(112)

— 甲基 — 乙基) — 噻唑 — 2 — 基 } — 噻吩並 [3,2 — b] 吡
 啶 — 7 — 基氧基 } — 2 — 甲基 — 吡啶 — 1 — 羧酸甲醯胺



實施例 3 (k) 係依與實施例 3 (j) 相同之方式製備，不同處係使用 2 — { 2 — [7 — (4 — 氟 — 2 — 甲基 — 1H — 吡啶 — 5 — 基氧基) — 苯並 [b] 噻吩 — 2 — 基 } — 噻唑 — 5 — 基 } — 丙烷 — 2 — 醇。純化之後，產生 4 — 氟 — 5 — { 2 — [4 — (1 — 羥基 — 1 — 甲基 — 乙基) — 噻唑 — 2 — 基 } — 噻吩並 [3,2 — b] 吡啶 — 7 — 基氧基 } — 2 — 甲基 — 吡啶 — 1 — 羧酸甲醯胺 (0.098 克，59% 產率) 之白色固體。HPLC : R_t 4.27 分鐘。(95 % 面積)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ,

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8.46 (1H , d , $J=5.6\text{Hz}$) , 7.90 (1H , s) , 7.50 (1H , d , $J=8.9\text{Hz}$) , 7.20 (1H , s) , 7.11 (1H , t , $J=5.1\text{Hz}$) , 6.48 (1H , bs) , 5.66 (1H , bs) , 3.14 (3H , s) , 2.62 (3H , s) , 1.67 (3H , s) , 1.58 (3H , s) 。

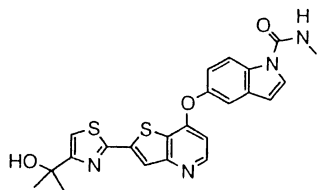
HRMS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}_2$ [$\text{M}^+ \text{H}^+$] m/z : 計算值 497.1116 , 實驗值 497.1101 。

分析值 ($\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 0.2\text{Hex}$) 計算值 : C , 58.90 ; H , 4.67 ; N , 10.90 。

實驗值 : C , 58.88 ; H , 4.66 ; N , 10.73 。

(113)

實施例 3 (1) : 5 - { 2 - [4 - (1 - 羥基 - 1 - 甲基 - 乙基) - 噻唑 - 2 - 基] - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基 } - 吡啶 - 1 - 羧酸甲醯胺



實施例 3 (1) 係依與實施例 3 (j) 相同之方式製備，不同處係使用起始物質 2 - { 2 - [7 - (1H - 吡啶 - 5 - 基氧基) - 苯並 [b] 噻吩 - 2 - 基] - 噻唑 - 5 - 基 } - 丙烷 - 2 - 醇 (0.100 克，0.234 毫莫耳)。使用 Hex/CH₂Cl₂ (1:1) 濕磨純化之後，產生 5 - { 2 - [4 - (1 - 羥基 - 1 - 甲基 - 乙基) - 噻唑 - 2 - 基] - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基 } - 吡啶 - 1 - 羧酸甲醯胺 (0.56 克，51.0% 產率) 之白色固體。HPLC : R_t 4.07 分鐘。(94 %面積)。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 8.47 (2H, t, J = 5.4Hz), 8.25 (1H, d, J = 9.1Hz), 7.89 (1H, bs), 7.49 - 7.41 (2H, m), 7.21 - 7.17 (1H, m), 6.66 (1H, d, J = 16.7Hz), 6.55 (1H, t, J = 6.4Hz), 5.62 (1H, bs), 3.10 (3H, d, J = 4.6Hz), 2.96 (3H, d, J = 6.5Hz), 2.75 (3H, s)。

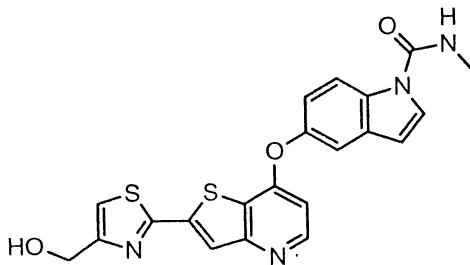
HRMS (ESI) C₂₃H₂₁N₄O₃S₂ [M + H⁺] m/z : 計算值 465.1047 ; 實驗值 : 465.1047。

(114)

分析值 ($C_{23}H_{20}N_4O_3S_2 \cdot 6H_2O$) 計算值 : C, 58.11 ;
H, 4.50 ; N, 11.79 。

實驗值 : C, 58.47 ; H, 4.94 ; N, 10.12.08 。

實施例 3 (m) : 5 - [2 - (4 - 羥甲基 - 噻唑 - 2 - 基) - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 吡啶 - 1 - 羧酸甲醯胺



實施例 3 (m) 係依與實施例 3 (j) 相同之方式製備，不同處係使用 PC10795A 之 A 部分的實施例 27 所製備的起始物質 [2 - (7 - 氯 - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 2 - 基) - 噻唑 - 4 - 基] - 甲醇取代 [2 - (7 - 氯 - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 2 - 基) - 噻唑 - 4 - 基] 丙烷 - 2 - 醇。經由快速管柱純化，以 EtOAc:CH₂Cl₂:MeOH (1:1:0.1) 溶離，之後濃縮，產生黃色固狀之產物 (0.12 克，56 % 產率) 。 HPLC: R_t 3.73 分鐘 (100 % 面積) 。

¹H NMR (MeOD, 400MHz) δ : 8.34 (1H, d, J= 5.6Hz) , 7.84 (1H, s) , 7.63 (1H, d, J= 8.9Hz) , 7.45 (1H, s) , 7.25 (1H, t, J= 2.2Hz) , 6.97 (1H, dd, J= 5.6, 2.5) , 6.55 (1H, d, J= 5.6Hz) , 6.26 (

(115)

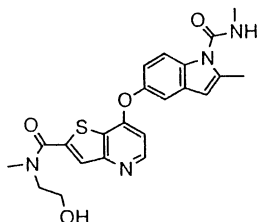
^1H , s), 4.66 (2H, s), 2.62 (3H, s), 2.46 (3H, s)

HRMS $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$ (ESI) ($\text{M}^+ \text{H}^+$) m/z: 計算值 451.0899, 實驗值: 451.0921。

分析值 ($\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 0.2\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 計算值: C, 57.03; H, 3.97; N, 11.98。

實驗值: C, 57.19; H, 3.95; N, 11.98。

實施例 3 (n): 7-(2-甲基-1-甲基胺基甲醯基-1H-吡啶-5-基氧基)-噻吩並[3,2-b]吡啶-2-羧酸(2-羥基-乙基)-甲醯胺



於 DMF 溶液中添加步驟 (iv) 所製備之 7-(2-甲基-1-甲基胺基甲醯基-1H-吡啶-5-基氧基)噻吩並[3,2-b]吡啶-2-羧酸(.1 克, .26 毫莫耳)、2-甲基胺基-乙醇(0.025 毫升, 0.35 毫莫耳)及 HATU (0.12 克, .32) 及 DIEA (0.051 毫升, 0.32 毫莫耳), 之後攪拌 3 小時。於該溶液中添加 30 毫升 EtOAc, 分佈於 50/50 NaHCO_3 (2X30 毫升) 之間, 有機層以 Na_2SO_4 乾燥, 經由旋轉蒸發器濃縮。標的化合物以 EtOAc/ CH_2Cl_2 /MeOH (2:1:0.1) 純化, 經純化之提供濃

(116)

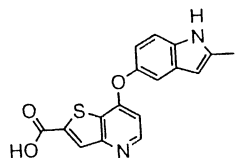
縮產生 7- (2- 甲基 - 1- 甲基胺基甲醯基 - 1H- 吡啶 - 5- 基氧基) - 噻吩並 [3,2- b] 吡啶 - 2- 羧酸 (2- 羥基 - 乙基) - 甲醯胺之蒼白色固體 (0.041 克, 36%) 。
HPLC : R_t 3.35 分鐘。 (96 %面積) 。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_3 , 400MHz) δ : 8.46 (1H, d, $J= 4.3\text{Hz}$) , 8.22 (1H, bs) , 7.90- 7.81 (1H, m) , 7.61 (1H, d, $J= 8.6\text{Hz}$) , 7.34 (1H, s) , 7.01 (1H, dd, $J= 8.6, 2.3\text{Hz}$) , 6.57 (1H, d, $J= 5.5\text{Hz}$) , 6.33 (1H, s) , 3.56 (5H, m) , 2.96 (2H, bs) , 2.81 (3H, d, $J= 5.5\text{Hz}$) , 2.43 (3H, s) 。

LCMS (ACPI) $M+ H^+ m/z$: 439.1 。

分析值 ($C_{22}H_{22}N_4O_4S \cdot 1.0H_2O \cdot 0.3EtOAc$) 計算值 : C, 57.60 ; H, 5.07 ; N, 11.63 。實驗值 : C, 57.87 ; H, 4.93 ; N, 11.25 。

步驟 (i) : 7- (2- 甲基 - 1H- 吡啶 - 5- 基氧基) 噻吩並 [3,2- b] 吡啶 - 2- 羧酸



方法 A : 3 毫升 DMSO 之溶液中添加 7- 氯 - 噻吩並 [3,2- b] 吡啶 - 2- 羧酸 (0.6 克, 2.63 毫莫耳) 、 2- 甲基 - 3a,7a- 二氫 - 1H- 吡啶 - 5- 醇 (0.42 克, 2.63 毫莫耳) 、 MeOH (0.5 毫升) 及 $CsCO_3$ (1.7 克, 5.35 毫莫

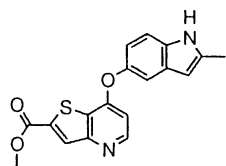
(117)

耳)，之後密封，溫至 165°C 歷經 3 小時，冷卻至 25°C。於反應溶液中添加 50 毫升 EtOAc，分佈於 50/50 NaHCO₃ (50 毫升) 之間。水層使用濃 HCl 逐滴酸化，產生 7-(2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)噻吩並[3,2-b]吡啶-2-羧酸 (0.65 克，76%) 之白色固體。HPLC: R_t 3.62 分鐘。(92%面積)。

¹H NMR (DMSO-d₃, 400MHz) δ: 11.07 (1H, s), 8.45 (1H, d, J= 5.3Hz), 7.98 (1H, s), 7.23 (1H, d, J= 8.9Hz), 7.19 (1H, d, J= 7.5, 3.4Hz), 6.78 (1H, dd, J= 6.3, 2.3Hz), 6.57 (1H, d, J= 5.5Hz), 6.03 (1H, s), 2.26 (3H, s)。

LCMS (ACPI) M= H⁺ m/z: 325。

步驟 (ii): 7-(2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)噻吩並[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯



於 DMF 溶液中添加 7-(2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)噻吩並[3,2-b]吡啶-2-羧酸 (0.6 克，1.85 毫莫耳)、DIEA (0.62 毫升，3.70 毫莫耳)、HATU (0.77 克，2.03) 及 MeOH (0.5 毫升)。溶液攪拌 3 小時，之後添加 EtOAc，且分佈於 50/50 NaHCO₃ (2x50 毫升) 之間。有機層以 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮。經二氧化矽 (

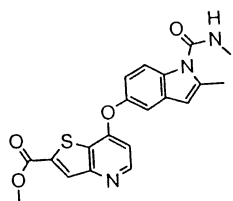
(118)

50 毫升) 純化, 以 EtOAc/Hex (2:1) 溶離。結合經純化之提份且濃縮, 產生 7-(2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基) 噻吩並 [3,2-b] 吡啶-2-羧酸甲酯之白色發泡物 (0.6 克, 96%)。HPLC: R_t 4.01 分鐘。(100 %面積)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃-d₃, 400MHz) δ : 8.42 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.29 (1H, bs), 7.26-7.23 (2H, m), 6.85 (1H, dd, $J=7.5, 1.6\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 6.17 (1H, s), 3.91 (3H, s), 2.40 (3H, s)。

LCMS (ACPI) $M = \text{H}^+$ m/z : 339.1。

步驟 (iii): 7-(2-甲基-1-甲基胺基甲醯基-1H-吡啶-5-基氧基) 噻吩並 [3,2-b] 吡啶-2-羧酸甲酯



於二氯甲烷 (2 毫升) 溶液中添加 7-(2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基) 噻吩並 [3,2-b] 吡啶-2-羧酸甲酯 (0.4 克, 1.82 毫莫耳)、DBU (0.5 毫升, 3.5 毫莫耳)、氯甲酸 4-硝基苯酯 (0.72 克, 3.5 毫莫耳), 隨之於 0°C 下攪拌 24 小時。其次經由注射筒添加 2.4 毫升甲基胺 (於 THF 中 2.0 M), 再攪拌 1 小時。反應混合物

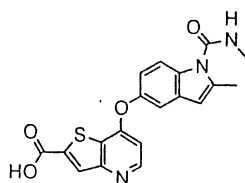
(119)

中添加 50 毫升 EtOAc，藉分佈於 50/50 NaHCO₃ 之間而加工，且濃縮。經二氧化矽（30 毫升）純化，以 EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH（2:1:0.1）溶離，結合之經純化提份產生 7-（2-甲基-1-甲基胺基甲醯基-1H-吡啶-5-基氧基）噻吩並〔3,2-b〕吡啶-2-羧酸甲酯之黃色固體（0.35 克，74%）。HPLC：R_t 3.96 分鐘。（100%面積）。

¹H NMR (CDCl₃-d₆, 400MHz) δ : 8.40 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.09 (1H, s), 7.64 (1H, d, J= 8.8Hz), 6.92 (1H, dd, J= 7.4, 2.2Hz), 6.84 (1H, d, J= 9.1Hz), 6.49 (1H, d, J= 5.3Hz), 6.23 (1H, s), 5.98 (1H, d, J= 4.5Hz), 3.89 (3H, s), 3.04 (3H, d, J= 4.5Hz), 2.52 (3H, s)。

LCMS (ACPI) M= H⁺ m/z : 396.2。

步驟 (iv) : 7-（2-甲基-1-甲基胺基甲醯基-1H-吡啶-5-基氧基）噻吩並〔3,2-b〕吡啶-2-羧酸

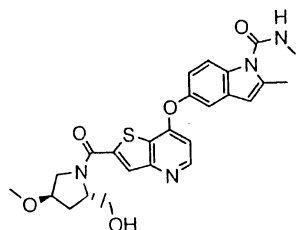


THF（5 毫升）、MeOH（1 毫升）及 H₂O（1 毫升）之溶液用以溶解 LiOH·H₂O（0.042 克，1.0 毫莫耳），之後添加 7-（2-甲基-1-甲基胺基甲醯基-1H-吡啶-5-基氧基）噻吩並〔3,2-b〕吡啶-2-羧酸甲酯（

(120)

0.35 克，0.89 毫莫耳)。溶液於 25°C 下攪拌 2 小時，使用數滴 1N HCl 驟冷，之後濃縮。沉澱物以 H₂O (2x5 毫升) 及 Et₂O (2x5 毫升) 淋洗，於高度真空下乾燥 2 小時，而產生 7-(2-甲基-1-甲基胺基甲醯基-1H-吡啶-5-基氧基)噻吩並[3,2-b]吡啶-2-羧酸(0.25 克，73%)之黃色固體。HPLC: R_t 3.43 分鐘。(95 %面積)。LCMS (ACPI) M+H+ M/z: 382.1。

實施例 3(o) : 5-[2-(2-羥甲基-4-甲氧基-吡咯烷-1-羰基)-噻吩並[3,2-b]吡啶-7-基氧基]-2-甲基-吡啶-1-羧酸甲醯胺



實施例 3(o) 係藉著將以下步驟 i 所製備之 5-[2-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-4-甲氧基-吡咯烷-1-羰基]-噻吩並[3,2-b]吡啶-7-基氧基]-2-甲基-吡啶-1-羧酸甲醯胺(0.55 克，1.00 毫莫耳)溶解於 1 毫升在 0.5 毫升 THF 及 0.5 毫升 TFA 中之乙酸中，且於 50°C 下攪拌 3 小時而製備。反應混合物使用 5 毫升飽和 NaHCO₃ 及 50 毫升 EtOAc 驟冷，使用 50/50 NaHCO₃ (2x50 毫升) 分配，有機層以 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮。殘留物以 2 毫米 chromatotron 轉子純化，以

(121)

EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH (2:1:0.2) 溶離，之後結合經純化之提份。產物自 EtOAc 及二乙醚壓碎，產生 0.34 克 (68.5%) 5- [2- (2- 羥甲基 - 4- 甲氧 - 吡咯烷 - 1- 羰基) - 噻吩並 [3,2- b] 吡啶 - 7- 基氧基] - 2- 甲基 - 吡啶 - 1- 羧酸甲醯胺之白色固體。HPLC: R_t 5.06 分鐘。(94%面積)。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.50 (1H, d, J= 5.3Hz), 7.81 (1H, s), 7.71 (1H, d, J= 9.0), 7.30 (1H, s), 7.03 (1H, d, J= 6.9Hz), 6.60 (1H, d, J= 5.3Hz), 6.33 (1H, s), 5.69 (1H, bs), 4.57 (1H, q, J= 6.8Hz), 4.33 (1H, s), 4.08 (1H, d, J= 11.6Hz), 4.00 (1H, s), 3.86 (2H, t, J= 11.6Hz), 3.85- 3.75 (1H, m), 3.28 (3H, d, J= 4.3Hz), 2.61 (3H, s), 2.34- 2.29 (1H, m)。

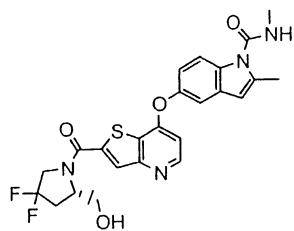
HRMS (ESI) C₂₄H₂₇N₄O₅S₂ (M+ H⁺) m/z: 計算值 495.1702, 實驗值: 495.1704。

分析值 (C₂₅H₂₆N₄O₅S₂ · 0.2EtOAc) 計算值: 60.50; H, 5.43; N, 10.94;

實驗值: C, 60.73; H, 5.61; N, 10.10.86。

實施例 3 (p): 5- [2- (4,4- 二氟 - 2- 羥甲基 - 吡咯烷 - 1- 羰基) - 噻吩並 [3,2- b] 吡啶 - 7- 基氧基] - 2- 甲基 - 吡啶 - 1- 羧酸甲醯胺

(122)



實施例 3 (p) 係依實施例 3 (n) 之方式製備，不同處係使用 5 - { 2 - [2 - (第三丁基 - 二甲基 - 矽烷氧甲基) - 4,4 - 二氟 - 吡咯烷 - 1 - 羰基] - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基 } - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸甲醯胺取代 5 - { 2 - [2 - (第三丁基 - 二甲基 - 矽烷氧甲基) - 4 - 甲氧 - 吡咯烷 - 1 - 羰基] - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基 } - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸甲醯胺。標的化合物使用快速層析純化，以 EtOAc/CH₂Cl₂/IPA (3:1:0.2) 溶離，之後結合經純化之濃縮物，產生 5 - [2 - (4,4 - 二氟 - 2 - 羥甲基 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸甲醯胺之蒼白色固體 (0.066 克，74%)。HPLC : R_t 3.51 分鐘。(100 % 面積)。

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ : 8.49 (1H, d, J= 5.6Hz) , 7.81 (1H, s) , 7.63 (1H, d, J= 8.8Hz) , 7.25 (1H, d, J= 2.2Hz) , 6.65 (1H, dd, J= 6.9, 2.2Hz) , 6.60 (1H, d, J= 5.6Hz) , 6.30 (1H, s) , 4.55 (1H, bs) , 4.22- 4.16 (2H, m) , 3.90- 3.75 (1H, m) , 3.62- 3.50 (1H, bs) , 2.92 (3H, s) , 2.60- 2.51 (2H, m) , 2.46 (3H, s) 。

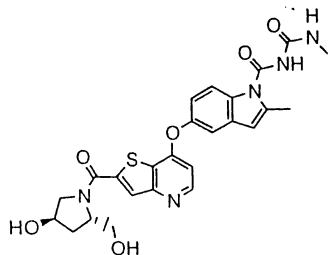
(123)

HRMS (ESI) $C_{25}H_{23}N_4O_4S$ ($M+H^+$) m/z : 計算值 501.1420, 實驗值 501.1425。

分析值 ($C_{25}H_{23}N_4O_4S \cdot 3.2H_2O$) 計算值: C, 51.64; H, 5.13; N, 10.04。

實驗值: C, 51.42; H, 5.13; N, 10.04。

實施例 3 (q): 1- {5- [2- (4- 羥基 - 2- 羥甲基 - 吡咯烷 - 1- 羰基) - 噻吩並 [3,2-b] 吡啶 - 7- 基氧基] - 2- 甲基 - 吡啶 - 1- 羰基} - 3- 甲基脲



起始物質 1- {5- [2- (2- 羥甲基 - 4- 甲氧基 - 吡咯烷 - 1- 羰基) - 噻吩並 [3,2-b] 吡啶 - 7- 基氧基] - 2- 甲基 - 吡啶 - 1- 羰基} - 3- 甲基脲 (0.056 克, 0.11 毫莫耳) 溶解於 5 毫升無水二氯甲烷中, 且冷卻至 0 °C。在氮氣圍下經由氣密性注射器於反應混合物中逐滴添加 BBr_3 (於 CH_2Cl_2 中 2.5 M, 0.16 毫升, 0.40 毫莫耳)。反應使用 2 毫升飽和 $NaHCO_3$ 及 20 毫升 CH_2Cl_2 驟冷, 分配於 50/50 $NaHCO_3$ (2x20 毫升) 之間, 有機層乾燥且濃縮。殘留物以 2 毫米 chromatotron 轉子純化, 以 $EtOAc/CH_2Cl_2/MeOH$ (2:1:0.2) 溶離, 之後濃縮經純化之提份。經純化之殘留物添加於 5 毫升 1:1 CH_2Cl_2 /己烷

(124)

混合物中，產生 0.025 克 (48%) 5- [2- (4- 羥基 - 2- 羥甲基 - 吡咯烷 - 1- 羰基) - 噻吩並 [3,2- b] 吡啶 - 7- 基氧基] - 2- 甲基 - 吡啶 - 1- 羧酸甲醯胺之白色固體。

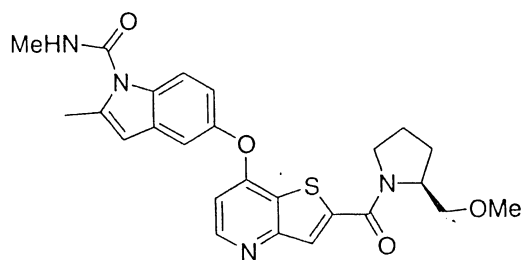
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 8.63 (1H, d, $J= 5.3\text{Hz}$) , 8.06 (1H, d, $J= 4.6\text{Hz}$) , 8.00 (1H, s) , 7.60 (1H, d, $J= 9.1$) , 7.17 (1H, dd, $J= 8.9$, 2.3Hz) , 6.74 (1H, s) , 6.54 (1H, s) , 5.02 (1H, s) , 4.85 (1H, bs) , 4.40- 4.35 (2H, m) , 3.98- 3.90 (1H, m) , 3.80- 3.71 (2H, m) , 3.60- 3.53 (1H, m) , 2.16- 2.97 (2H, m) 。

LCMS (ACPI) ($M+ H^+$) m/z : 524.1 。

分析值 ($C_{25}H_{25}N_5O_6S \cdot 0.8\text{EtOAc} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$) 計算值 : C, 54.55 ; H, 5.58 ; N, 11.28 。

實驗值 : 54.49 ; H, 5.27 ; N, 10.96 。

實施例 4 (a) : 5- (2- [(S) - 2- (甲氧甲基) 吡咯烷 - 1- 羰基] 噻吩並 [3,2- b] 吡啶 - 7- 基氧基) - 2- 甲基吡啶 - 1- 羧酸甲醯胺



(125)

此物質之製備係依前述實施例 1 (a) 步驟 (ii) 之方法使用甲基胺處理 2- 甲基 - 5- (2- [(S) - 2- (甲氧甲基) 吡咯烷 - 1- 羰基] 噻吩並 [3,2- b] 吡啶 - 7- 基氧基) - 1- (4- 硝基苯氧基) 吡啶 (60 毫克 , 0.1 毫莫耳) , 產生 40 毫克 (82%) 黃色固體。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 8.54 (1H , d , $J= 5.4\text{Hz}$) , 8.27 (1H , q , $J= 4.5\text{Hz}$) , 8.00 (1H , s) , 7.68 (1H , d , $J= 9.0\text{Hz}$) , 7.40 (1H , d , $J= 2.4\text{Hz}$) , 7.07 (1H , dd , $J= 2.4 , 9.0\text{Hz}$) , 6.65 (1H , d , $J= 5.4\text{Hz}$) , 6.40 (1H , s) , 4.36- 4.25 (1H , m) , 3.93- 3.76 (2H , m) , 3.59- 3.38 (2H , m) , 3.27 (3H , s) , 2.88 (3H , d , $J= 4.5\text{Hz}$) , 2.48 (3H , s) , 2.06- 1.83 (4H , m) 。

分析計算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C , 62.16 ; H , 5.53 ; N , 11.60 。

實驗值 : C , 62.12 ; H , 5.49 ; N , 11.27 。

起始物質係如下製備 :

(i) 7- 氯 - 2- [(S) - 2- (甲氧甲基) 吡咯烷 - 1- 羰基] 噻吩並 [3,2- b] 吡啶 . 標的化合物係依 (7- 氯 - 噻吩並 [3,2- b] 吡啶 - 2- 基) - (2R- 羥甲基 - 吡咯烷 - 1- 基) - 甲酮之方式製備 , 不同處係使用 2S- 甲氧甲基 - 吡咯烷取代 2R- 羥甲基 - 吡咯烷 。

(126)

(ii) 2-甲基-5-(2-[(S)-2-(甲氧甲基)吡咯烷-1-羰基]噁吩並[3,2-b]吡啶-7-基氧基)吡啶·7-氯-2-[(S)-2-(甲氧甲基)吡咯烷-1-羰基]噁吩並[3,2-b]吡啶 (1.55 克, 5 毫莫耳) 及 5-羥基-2-甲基吡啶 (1.18 克, 8 毫莫耳) 於 DMSO (40 毫升) 中之溶液於室溫下以氫沖洗數分鐘, 之後添加剛壓碎之 Cs_2CO_3 (4.88 克, 15 毫莫耳)。形成之反應混合物於 105°C 下加熱 2 小時。冷卻至室溫後, 粗製反應混合物倒入冷水 (300 毫升) 中。過濾收集所形成之沉澱物, 產生 2.4 克棕色固體, 其藉矽膠層析純化。以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$ (96:4) 溶離, 蒸發適當之提份, 產生 1.61 克 (77%) 黃色固體。

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 11.14 (1H, s), 8.51 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 7.98 (1H, s), 7.35 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.29 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 6.88 (1H, dd, $J=2.3, 8.6\text{Hz}$), 6.62 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 6.16 (1H, s), 4.36-4.25 (1H, m), 3.93-3.75 (2H, m), 3.59-3.49 (1H, m), 3.46-3.36 (1H, m), 3.27 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.06-1.83 (4H, m)。

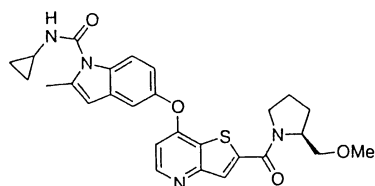
(iii) 2-甲基-5-(2-[(S)-2-(甲氧甲基)吡咯烷-1-羰基]噁吩並[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-1-(4-硝基苯氧基)吡啶。此物質係如前文實施例 1(a) 步驟 (i) 方法 B 所述, 使用氯甲酸 4-硝基苯

(127)

酯 (1.8 克 , 8.9 毫莫耳) 將 2- 甲基 - 5- (2- [(S) - 2- (甲氧甲基) 吡咯烷 - 1- 羰基] 噻吩並 [3,2- b] 吡啶 - 7- 基氧基) 吡啶 (1.1 克 , 2.6 毫莫耳) 醯基化而製備 , 產生 742 毫克 (48%) 之黃色固體。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 8.57 (1H , d , $J= 5.4\text{Hz}$) , 8.40 (2H , d , $J= 9.0\text{Hz}$) , 8.18 (1H , d , $J= 8.9\text{Hz}$) , 8.01 (1H , s) , 7.80 (2H , d , $J= 9.0\text{Hz}$) , 7.51 (1H , d , $J= 2.3\text{Hz}$) , 7.23 (1H , dd , $J= 2.3 , 8.6\text{Hz}$) , 6.73 (1H , d , $J= 5.4\text{Hz}$) , 6.66 (1H , s) , 4.36- 4.23 (1H , m) , 3.93- 3.75 (2H , m) , 3.59- 3.37 (2H , m) , 3.27 (3H , s) , 2.68 (3H , s) , 2.05- 1.81 (4H , m) 。

實施例 4 (b) : 5- (2- [(S) - 2- (甲氧甲基) 吡咯烷 - 1- 羰基] 噻吩並 [3,2- b] 吡啶 - 7- 基氧基) - 2- 甲基吡啶 - 1- 羧酸環丙醯胺



實施例 4 (b) 係依實施例 4 (a) 之方式製備 , 不同處係使用環丙胺取代基甲基胺 , 產生 355 毫克 (69%) 之黃色固體。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 8.56 (1H , d , $J= 3.4\text{Hz}$)

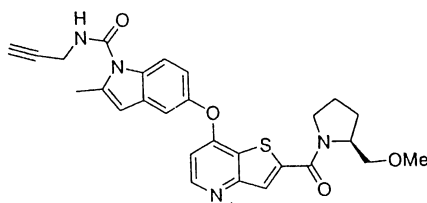
(128)

, 8.54 (1H, d, J= 5.4Hz) , 8.00 (1H, s) , 7.60 (1H, d, J= 8.8Hz) , 7.39 (1H, d, J= 2.3Hz) , 7.06 (1H, dd, J= 2.3, 8.8Hz) , 6.64 (1H, d, J= 5.4Hz) , 6.39 (1H, s) , 4.36- 4.25 (1H, m) , 3.94- 3.75 (2H, m) , 3.59- 3.38 (2H, m) , 3.27 (3H, s) , 2.91- 2.78 (1H, m) , 2.48 (3H, s) , 2.06- 1.83 (4H, m) , 0.82- 0.61 (4H, m) 。

分析計算值 $C_{27}H_{28}N_4O_4S \cdot 0.5H_2O$: C, 63.14 ; H, 5.69 ; N, 10.91 。

實驗值 : C, 63.14 ; 5.62 ; N, 10.65 。

實施例 4 (c) : 5 - (2 - [(S) - 2 - (甲氧甲基) 吡咯烷 - 1 - 羰基] 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基) - 2 - 甲基吡啶 - 1 - 羧酸丙 - 2 - 炔醯胺



實施例 4 (c) 係依實施例 4 (a) 之方式製備，不同處係使用炔丙胺取代基甲基胺，產生 55 毫克 (71%) 之黃色固體。

1H NMR (DMSO- d_6) : δ 8.84 (1H, t, J=5.7Hz) , 8.53 (1H, d, J= 5.4Hz) , 8.00 (1H, s) , 7.69 (1H

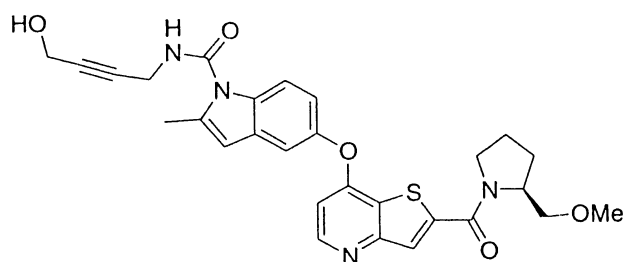
(129)

, d, J= 8.8Hz) , 7.41 (1H, d, J= 2.3Hz) , 7.10 (1H, dd, J= 2.3, 8.8Hz) , 6.65 (1H, d, J= 5.4Hz) , 6.42 (1H, s) , 4.36- 4.25 (1H, m) , 4.11 (2H, dd, J= 2.2, 5.7Hz) , 3.93- 3.75 (2H, m) , 3.59- 3.38 (2H, m) , 3.27 (3H, s) , 2.48 (3H, s) , 2.05- 1.79 (5H, m) 。

分析計算值 C₂₇H₂₆N₄O₄S : C, 64.52 ; H, 5.21 ; N, 11.15 。

實驗值 : C, 64.21 ; H, 5.25 ; N, 11.00 。

實施例 4 (d) : 5 - (2 - [(S) - 2 - (甲氧甲基) 吡咯烷 - 1 - 羰基] 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基) - 2 - 甲基吲哚 - 1 - 羧酸 (4 - 羥基丁 - 2 - 烯基) 醯胺



如下製備之 5 - (2 - [(S) - 2 - (甲氧甲基) 吡咯烷 - 1 - 羰基] 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基) - 2 - 甲基吲哚 - 1 - 羧酸 [4 - (第三丁基二甲基甲矽烷氧) 丁 - 2 - 烯基] 醯胺 (60 毫克, 0.1 毫莫耳) 係使用於 THF 中之 2 M nBu₄NF (0.2 毫升) 處理。反應混合物於環境溫度下攪拌 1 小時, 之後以水 (5 毫升) 稀釋, 使用

(130)

EtOAc (3x15 毫升) 萃取。結合之有機萃取液以 Na_2SO_4 乾燥，於真空中濃縮，產生琥珀色樹脂，其藉矽膠層析純化。以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$ (95:5) 溶離，蒸發適當之提份，產生 46 毫克 (94%) 琥珀色固體。

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 8.83 (1H, t, $J=5.7\text{Hz}$) , 8.54 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$) , 8.00 (1H, s) , 7.68 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) , 7.40 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) , 7.08 (1H, dd, $J=2.2, 8.8\text{Hz}$) , 6.64 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$) , 6.41 (1H, s) , 4.38- 4.24 (3H, m) , 4.14 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$) , 3.93- 3.76 (2H, m) , 3.58- 3.38 (2H, m) , 3.27 (3H, s) , 2.48 (3H, s) , 2.04- 1.82 (4H, m) 。

分析計算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} \cdot 0.5 \text{ toluene}$: C, 65.38 ; H, 5.57 ; N, 9.68 。

實驗值 : C, 65.39 ; H, 5.60 ; N, 9.44 。

起始物質係如下製備 :

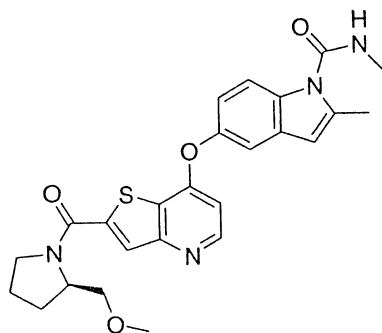
(i) 5 - (2 - [(S) - 2 - (甲氧甲基) 吡咯烷 - 1 - 羰基] 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基) - 2 - 甲基吡啶 - 1 - 羧酸 [4 - (第三丁基二甲基甲矽烷氧) 丁 - 2 - 炔基] 醯胺

標的化合物係依實施例 4 (a) 之方式製備，不同處係使用 4 - (第三丁基二甲基甲矽烷氧) 丁 - 2 - 炔基胺取代甲基胺，產生 65 毫克 (66%) 之黃色固體。

(131)

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 8.82 (1H, t, $J=5.7\text{Hz}$) , 8.54 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$) , 8.00 (1H, s) , 7.69 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) , 7.41 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) , 7.07 (1H, dd, $J=2.1, 8.8\text{Hz}$) , 6.66 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$) , 6.42 (1H, s) , 4.37- 4.25 (3H, m) , 4.16 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$) , 3.92- 3.76 (2H, m) , 3.56- 3.37 (2H, m) , 3.27 (3H, s) , 2.48 (3H, s) , 2.04- 1.83 (4H, m) , 0.85 (9H, s) , 0.09 (6H, s) 。

實施例 4 (e) : 5 - [2 - (2R - 甲氧甲基 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2 - 甲基吡啶 - 1 - 羧酸甲醯胺



依實施例 4 (a) 之方式製備實施例 4 (e) , 不同處係使用 2R - 甲氧甲基 - 吡咯烷取代步驟 (i) 中之 2S - 甲氧甲基 - 吡咯烷 。

^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.45 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$) , 7.87 (1H, s) , 7.70 (1H, d, $J=8.97\text{Hz}$) , 7.31 (1H, d, $J=2.38\text{Hz}$) , 7.02 (1H, dd, $J=8.79, 2.38\text{Hz}$) , 6.65 (1H, d, $J=5.67\text{Hz}$) , 6.36 (1H, s) ,

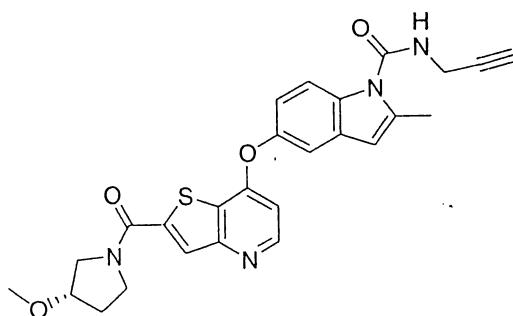
(132)

4.42 (1H, m), 3.88 (2H, m), 3.61 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.01 (3H, s), 2.54 (3H, bs), 1.90-2.15 (4H, m)。

MS (ESI+) [M+H]⁺ /z 計算值 479, 實驗值 479。

分析值 (C₂₅H₂₆N₄O₄S) C, H, N。

實施例 4 (f) : 5 - [2 - (3S - 甲氧 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2 - 甲基吡啶 - 1 - 羧酸丙 - 2 - 炔醯胺



依實施例 4 (c) 之方式製備實施例 4 (f), 不同處係使用 3S - 甲氧 - 吡咯烷取代實施例 4 (a) 之步驟 (i) 參考步驟中之 2S - 甲氧甲基 - 吡咯烷。

¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 8.46 (1H, d, J= 5.27Hz), 7.91 (1H, d, J= 5.84Hz), 7.76 (1H, d, J= 8.85Hz), 7.33 (1H, d, J= 2.07Hz), 7.04 (1H, dd, J= 8.85, 2.26Hz), 6.66 (1H, d, J= 5.65Hz), 6.36 (1H, s), 4.21 (2H, d, J= 2.4Hz), 4.12 (1H, m), 3.96 (2H, m), 3.75 (2H, m), 3.38 (s, 1.5H), 3.33 (s, 1.5H), 2.72 (1H, t, J= 2.45Hz), 2.55 (3H

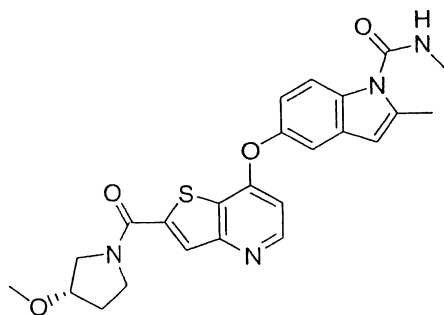
(133)

, s), 2.15 (2H, m)。

MS (ESI+) [M+H]⁺/z 計算值 489, 實驗值 489。

分析值 (C₂₆H₂₄N₄O₄S) C, H, N。

實施例 4 (g) : 5 - [2 - (3S - 甲氧 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2 - 甲基吡啶 - 1 - 羧酸甲醯胺



依實施例 4 (a) 之方式製備實施例 4 (g), 不同處係使用 3S - 甲氧 - 吡咯烷取代步驟 (i) 中之 2S - 甲氧甲基 - 吡咯烷。

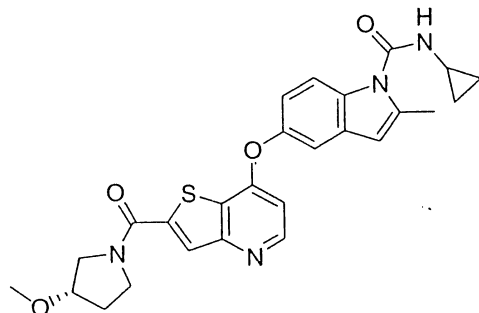
¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 8.46 (1H, d, J=5.46Hz), 7.89 (1H, d, J=5.65Hz), 7.69 (1H, d, J=8.85Hz), 7.30 (1H, d, J=2.07Hz), 7.02 (1H, dd, J=8.85, 2.07Hz), 6.65 (1H, d, J=5.46Hz), 6.37 (1H, s), 4.11 (1H, m), 3.96 (2H, m), 3.74 (2H, m), 3.38 (s, 1.5H), 3.33 (s, 1.5H), 3.01 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.16 (2H, m)。

MS (ESI+) [M+H]⁺/z 計算值 465, 實驗值 465。

分析值 (C₂₄H₂₄N₄O₄S) C, H, N。

(134)

實施例 4 (h) : 5 - [2 - (3 S - 甲氧 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2 - 甲基吡啶 - 1 - 羧酸環丙醯胺



依實施例 4 (g) 之方式製備實施例 4 (h) ，不同處係使用環丙胺取代實施例 4 (a) 參考步驟中之甲基胺。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz , CD_3OD) δ 8.47 (1H , d , $J= 4.90\text{Hz}$) , 7.91 (1H , d , $J= 6.03\text{Hz}$) , 7.66 (1H , d , $J= 8.85\text{Hz}$) , 7.32 (1H , d , $J= 2.07\text{Hz}$) , 7.03 (1H , dd , $J= 8.85$, 2.45Hz) , 6.66 (1H , d , $J= 5.27\text{Hz}$) , 6.37 (1H , s) , 4.12 (1H , m) , 3.95 (2H , m) , 3.70 (2H , m) , 3.38 (s , 1.5H) , 3.33 (s , 1.5H) , 2.89 (1H , m) , 2.52 (3H , s) , 2.15 (2H , m) , 0.87 (2H , m) , 0.72 (2H , m) 。

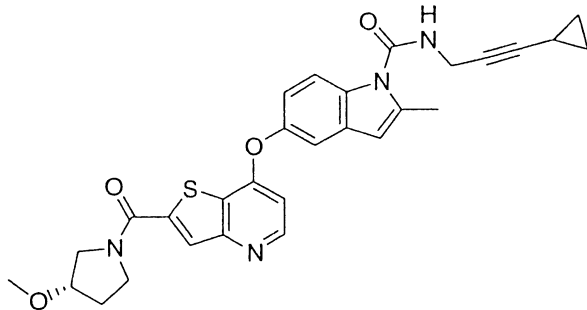
MS (ESI+) [$\text{M} + \text{H}$] / z 計算值 491 , 實驗值 491 。

分析值 ($\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$) C , H , N 。

實施例 4 (i) : 5 - [2 - (3 S - 甲氧 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2 - 甲基

(135)

吡啶 - 1 - 羧酸 (3 - 環丙基 - 丙 - 2 - 炔基) 醯胺



依實施例 4 (g) 之方式製備實施例 4 (i) ，不同處係使用 3 - 環丙基 - 丙 - 2 - 炔基胺取代實施例 4 (a) 參考步驟中之甲基胺。

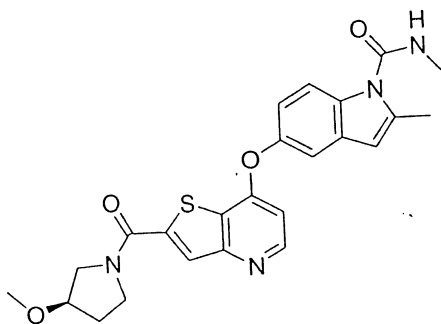
^1H NMR (300MHz , CD_3OD) δ 8.47 (1H , d , $J=4.71\text{Hz}$) , 7.91 (1H , d , $J=5.27\text{Hz}$) , 7.73 (1H , d , $J=8.85\text{Hz}$) , 7.31 (1H , d , $J=1.88\text{Hz}$) , 7.03 (1H , dd , $J=8.85, 2.26\text{Hz}$) , 6.66 (1H , d , $J=4.71\text{Hz}$) , 6.37 (1H , s) , 4.15 (2H , d , $J=1.70\text{Hz}$) , 4.10 (1H , m) , 3.95 (2H , m) , 3.70 (2H , m) , 3.38 (s , 1.5H) , 3.33 (s , 1.5H) , 2.54 (3H , s) , 2.15 (2H , m) , 1.28 (1H , m) , 0.76 (2H , m) , 0.64 (2H , m) 。

MS (ESI+) [$\text{M} + \text{H}$] / z 計算值 529 , 實驗值 529 。

分析值 ($\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.85\text{CH}_2\text{Cl}_2$) C , H , N 。

實施例 4 (j) : 5 - [2 - (3R - 甲氧 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2 - 甲基吡啶 - 1 - 羧酸甲醯胺

(136)



依實施例 4 (a) 之方式製備實施例 4 (j) ，不同處係使用 3R - 甲氧 - 吡咯烷取代步驟 (i) 中之 2S - 甲氧甲基 - 吡咯烷。

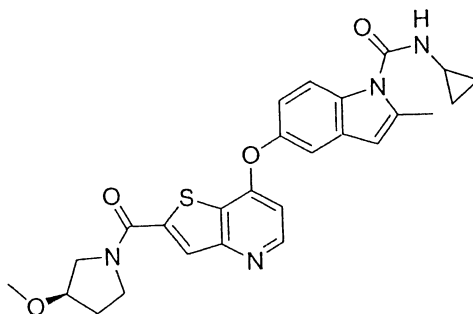
$^1\text{H NMR}$ (300MHz , CD_3OD) δ 8.51 (1H , d , $J=5.5\text{Hz}$) , 7.96 (2H , d , $J=5.06\text{Hz}$) , 7.77 (1H , d , $J=8.8\text{Hz}$) , 7.38 (1H , s) , 7.08 (1H , dd , $J=8.8, 2.4\text{Hz}$) , 6.72 (1H , d , $J=5.5\text{Hz}$) , 6.41 (1H , s) , 4.21-4.11 (1H , m) , 4.11- 3.95 (2H , m) , 3.88- 3.68 (2H , m) , 3.39 (3H , d , $J=14.5\text{Hz}$) , 3.07 (3H , s) , 2.59 (3H , s) , 2.38- 2.07 (2H , m) 。

MS (ESI+) [$\text{M} + \text{H}$] /z 計算值 465 , 實驗值 465 。

分析值 ($\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$) C , H , N 。

實施例 4 (k) : 5 - [2 - (3R - 甲氧 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 噁吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2 - 甲基吡啶 - 1 - 羧酸環丙醯胺

(137)



依實施例 4 (j) 之方式製備實施例 4 (k) ，不同處係使用環丙基胺取代實施例 4 (a) 參考步驟中之甲基胺。

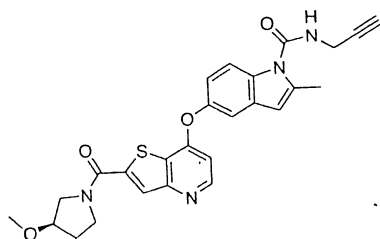
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.50 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$) , 7.92 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$) , 7.68 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) , 7.37 (1H, s) , 7.08 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$) , 6.68 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$) , 6.40 (1H, s) , 4.21-4.11 (1H, m) , 4.08-3.90 (2H, m) , 3.87-3.64 (2H, m) , 3.39 (3H, d, $J=14.5\text{Hz}$) , 2.97-2.86 (1H, m) , 2.49 (3H, s) , 2.38-2.07 (2H, m) , 0.97-0.87 (2H, m) , 0.78-0.69 (2H, m) 。

LCMS (ESI+) [M+H] $^+$ /z 計算值 491, 實驗值 491。

分析值 ($\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.6\text{EtOAc}$) C, H, N。

實施例 4 (1) : 5- [2- (3R- 甲氧 - 吡咯烷 - 1- 羰基) - 噻吩並 [3,2-b] 吡啶 - 7- 基氧基] - 2- 甲基吡啶 - 1- 羧酸丙 - 2- 炔基醯胺

(138)



依實施例 4 (j) 之方式製備實施例 4 (1) ，不同處係使用炔丙基胺取代實施例 4 (a) 參考步驟中之甲基胺。

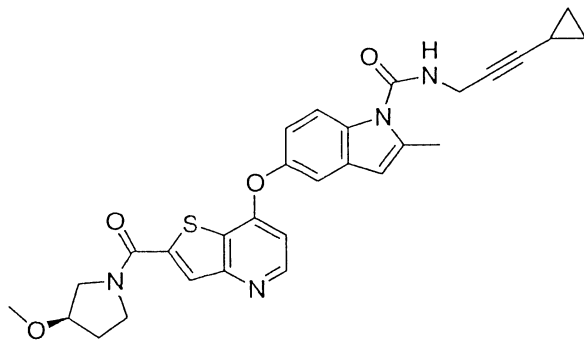
^1H NMR (300MHz , CD_3OD) δ 8.52 (1H , d , $J=5.5\text{Hz}$) , 7.97 (1H , d , $J=5.1\text{Hz}$) , 7.80 (1H , d , $J=8.5\text{Hz}$) , 7.38 (1H , s) , 7.08 (1H , dd , $J=8.8, 2.4\text{Hz}$) , 6.72 (1H , d , $J=5.5\text{Hz}$) , 6.43 (1H , s) , 4.28 (2H , d , $J=1.9\text{Hz}$) , 4.11- 3.91 (3H , m) , 3.88- 3.68 (2H , m) , 3.39 (3H , d , $J=14.5\text{Hz}$) , 2.78- 2.72 (1H , m) , 2.59 (3H , s) , 2.38- 2.08 (2H , m) 。

MS (ESI+) [$\text{M} + \text{H}$] /z 計算值 489 , 實驗值 489 。

分析值 ($\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.5\text{EtOAc}$) C , H , N 。

實施例 4 (m) : 5 - [2 - (3R - 甲氧 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2 - 甲基吡啶 - 1 - 羧酸 (3 - 環丙基 - 丙 - 2 - 炔基) 醯胺

(139)



依實施例 4 (j) 之方式製備實施例 4 (m) ，不同處係使用 3-環丙基-2-丙炔基胺取代實施例 4 (a) 參考步驟中之甲基胺。

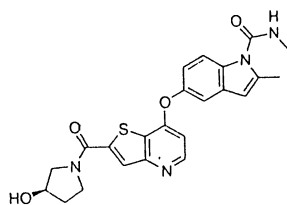
^1H NMR (300MHz , CD_3OD) δ 8.36 (1H , d , $J=5.5\text{Hz}$) , 7.81 (1H , d , $J=5.0\text{Hz}$) , 7.64 (1H , d , $J=8.8\text{Hz}$) , 7.24 (1H , s) , 6.95 (1H , dd , $J=8.8, 2.4\text{Hz}$) , 6.68 (1H , d , $J=5.5\text{Hz}$) , 6.29 (1H , s) , 4.05 (2H , d , $J=1.9\text{Hz}$) , 4.01- 3.81 (3H , m) , 3.73- 3.57 (2H , m) , 3.26 (3H , d , $J=14.5\text{Hz}$) , 2.45 (3H , s) , 2.19- 1.88 (2H , m) , 1.27- 1.10 (1H , m) , 0.71- 0.62 (2H , m) , 0.56- 0.51 (2H , m) 。

MS (ESI+) [$\text{M} + \text{H}$] /z 計算值 529 , 實驗值 529 。

分析值 ($\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$) C , H , N 。

實施例 4 (n) : 5- [2- (3R- 羥基 - 吡咯烷 - 1- 羰基) - 噻吩並 [3,2- b] 吡啶 - 7- 基氧基] - 2- 甲基吡啶 - 1- 羧酸甲基醯胺

(140)



實施例 4 (j) 所製備之 5- [2- (3R- 甲氧 - 吡咯烷 - 1- 羰基) 噻吩並 [3,2- b] 吡啶 - 7- 基氧基] - 2- 甲基吲哚 - 1- 羧酸甲醯胺 (50 毫克 , 0.087 毫莫耳) 於 CH_2Cl_2 (3 毫升) 中之溶液冷卻至 0°C , 添加 0.1 毫升 1.0 M 於 CH_2Cl_2 中之 BBr_3 。混合物於 0°C 下攪拌 15 分鐘 , 之後溫至室溫 。於室溫下攪拌 2 小時之後 , 添加甲醇 (0.5 毫升) , 混合物以濃 NH_4OH 調鹼至 $\text{pH} \sim 8$ 。形成之溶液於室溫下攪拌 1 小時 , 使用 CH_2Cl_2 萃取 。結合之有機層以 Na_2SO_4 乾燥 , 濃縮產生粗產物 。以 $\text{EtOAc}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (2:1:0.2) 經由快速管柱溶離 , 之後濃縮 , 產生產物之白色固體 (24 毫克 , 78%) 。

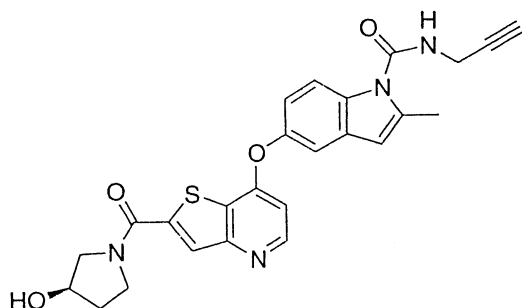
^1H NMR (300MHz , CD_3OD) δ 8.55 (1H , dd , $J= 8.8$, 5.5Hz) , 7.92 (1H , d , $J= 17.7\text{Hz}$) , 7.76 (1H , d , $J= 8.8\text{Hz}$) , 7.37 (1H , s) , 7.08 (1H , dd , $J= 8.8$, 2.4Hz) , 6.71 (1H , d , $J= 5.5\text{Hz}$) , 6.40 (1H , d , $J= 8.8\text{Hz}$) , 4.57 (1H , bs) , 4.15- 3.98 (2H , m) , 3.87- 3.78 (2H , m) , 3.77- 3.51 (1H , m) , 3.05 (3H , s) , 2.48 (3H , s) , 2.22- 2.00 (2H , m) 。

LCMS (ESI+) [$\text{M} + \text{H}$] /z 計算值 451 , 實驗值 451 。

(141)

分析值 ($C_{23}H_{22}N_4O_4S \cdot 0.7EtOAc \cdot 1.0H_2O$) C, H, N。

實施例 4 (o) : 5 - [2 - (3R - 羥基 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸丙 - 2 - 炔基醯胺



依實施例 4 (n) 之方式製備實施例 4 (o) ，不同處係起始物質係為實施例 4 (1) 。

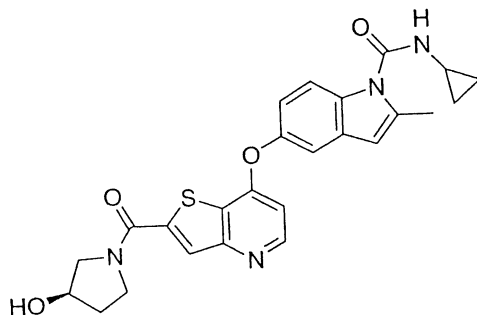
1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.52 (1H, d, $J=5.5Hz$) , 7.95 (1H, d, $J=17.7Hz$) , 7.80 (1H, d, $J=8.8Hz$) , 7.38 (1H, s) , 7.10 (1H, dd, $J=8.8, 2.4Hz$) , 6.72 (1H, d, $J=5.5Hz$) , 6.42 (1H, s) , 4.57 (1H, bs) , 4.27 (2H, d, $J=1.9Hz$) , 4.17- 4.02 (2H, m) , 3.87- 3.78 (2H, m) , 3.77- 3.51 (1H, m) , 2.78- 2.72 (1H, m) , 2.49 (3H, s) , 2.23- 2.01 (2H, m) 。

LCMS (ESI+) [$M+H$] /z 計算值 475, 實驗值 475。

分析值 ($C_{25}H_{22}N_4O_4S \cdot 0.4CH_2Cl_2$) C, H, N。

(142)

實施例 4 (p) : 5 - [2 - (3 R - 羥基 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸環丙基醯胺



依實施例 4 (n) 之方式製備實施例 4 (p) ，不同處係使用實施例 4 (k) 作為起始物質。

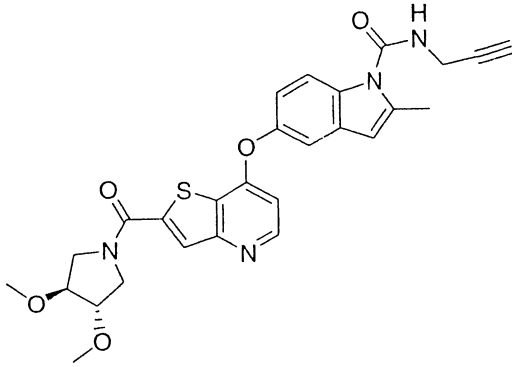
^1H NMR (300MHz , CD_3OD) δ 8.29 (1H , d , $J= 5.6\text{Hz}$) , 7.73 (1H , d , $J= 17.7\text{Hz}$) , 7.48 (1H , d , $J= 8.8\text{Hz}$) , 7.11 (1H , s) , 6.82 (1H , dd , $J= 8.7 , 2.1\text{Hz}$) , 6.46 (1H , d , $J= 5.5\text{Hz}$) , 6.19 (1H , s) , 4.29 (1H , bs) , 3.91- 3.74 (2H , m) , 3.61- 3.53 (2H , m) , 3.53- 3.48 (1H , m) , 2.71- 2.55 (1H , m) , 2.36 (3H , s) , 1.93- 1.73 (2H , m) , 0.68- 0.60 (2H , m) , 0.55- 0.50 (2H , m) 。

LCMS (ESI+) [$\text{M} + \text{H}$] / z 計算值 477 , 實驗值 477 。

分析值 ($\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 1.0\text{MeOH} \cdot 1.5\text{EtOAc}$) C , H , N 。

(143)

實施例 4 (q) : 5 - [2 - (3 S, 4 S - 二甲氧 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3, 2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸丙 - 2 - 炔基醯胺



依實施例 4 (1) 之方式製備實施例 4 (q) ，不同處係使用 3 S, 4 S - 二甲氧 - 吡咯烷取代實施例 4 (a) 步驟 (i) 中之 2 S - 甲氧甲基 - 吡咯烷。

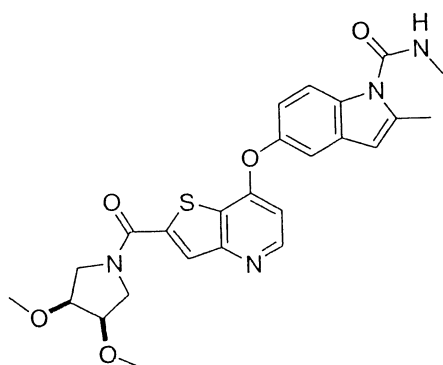
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz , CD_3OD) δ 8.37 (1H , d , $J= 5.46\text{Hz}$) , 7.81 (1H , s) , 7.66 (1H , d , $J= 8.85\text{Hz}$) , 7.23 (1H , s) , 6.95 (1H , d , $J= 8.85\text{Hz}$) , 6.56 (1H , d , $J= 5.47\text{Hz}$) , 6.29 (1H , s) , 4.11 (2H , s) , 3.81-3.96 (4H , m) , 3.66 (2H , m) , 3.34 (3H , s) , 3.29 (3H , s) , 2.63 (1H , m) , 2.46 (3H , m) 。

MS (ESI+) [$\text{M} + \text{H}$] / z 計算值 519 , 實驗值 519 。

分析值 ($\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$) C , H , N 。

實施例 4 (r) : 5 - [2 - (3, 4 - 順 - 二甲氧 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3, 2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸甲基醯胺

(144)



依實施例 4 (a) 之方式製備實施例 4 (r) ，不同處係使用以下製備之 3,4-順-二甲氧-吡咯烷取代 2S-甲氧甲基-吡咯烷。

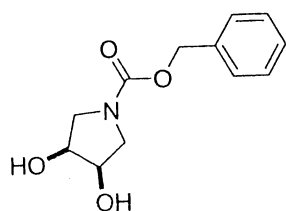
^1H NMR (300MHz , CDCl_3) δ 8.48 (d , 1H , $J=5.46\text{Hz}$) , 7.85 (s , 1H) , 7.72 (d , 1H , $J=8.85\text{Hz}$) , 7.28 (d , 1H , $J=2.26\text{Hz}$) , 7.03 (dd , 1H , $J=8.85, 2.26\text{Hz}$) , 6.58 (d , 1H , $J=5.27\text{Hz}$) , 6.30 (s , 1H) , 5.77 (d , 1H , $J=4.52\text{Hz}$) , 3.72- 4.10 (m , 6H) , 3.50 (s , 3H) , 3.47 (s , 3H) , 3.13 (s , 1.5H) , 3.12 (s , 1.5H) , 2.61 (s , 3H) 。

MS (ESI+) [$\text{M} + \text{H}$] / z 計算值 495 , 實驗值 495 。

分析值 ($\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} \cdot 0.15\text{Hexane}$) C , H , N 。

起始物質係如下製備：

(i) 3,4-順-二羥基-吡咯烷-1-羧酸苄酯



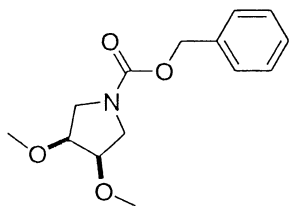
3-吡咯烷-1-羧酸苄酯 (15 克 , 90% , 66.4 毫莫耳

(145)

) 於 100 毫升 THF 及 25 毫升水中之溶液中添加四氧化鐵 (10 毫升, 於 2-甲基-2-丙氧基中之 2.5 重量%溶液, 0.8 毫莫耳) 及 4-甲基嗎福啉 N-氧化物 (8.56 克, 73 毫莫耳) 之固體。混合物於室溫下攪拌隔夜, 於真空中濃縮。殘留物再溶解於 300 毫升乙酸乙酯中, 以 Na_2SO_3 (1.5 克於 100 毫升水中) 水溶液及 NaHCO_3 溶液及鹽水洗滌。結合之水層以乙酸乙酯 (100 毫升) 萃取一次。結合之有機層以 Na_2SO_4 乾燥, 過濾且於真空中濃縮。粗產物再藉快速管柱層析純化, 以 4-5% 於 CH_2Cl_2 中之 MeOH 溶離, 產生 15.26 克產物之白色固體 (97% 產率)。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.34 (m, 5H), 5.11 (bs, 2H), 4.26 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 1.56 (bs, 2H)。

(ii) 3,4-順-二甲氧-吡咯烷-1-羧酸苄酯



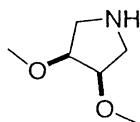
3,4-順-二羥基-吡咯烷-1-羧酸苄酯 (15.2 克, 64.3 毫莫耳) 於 130 毫升無水 THF 中之攪動溶液於 0°C 下添加碘基甲烷 (36 克, 257 毫莫耳), 之後於 0°C 下緩緩添加固狀之氫化鈉 (6.4 克, 於礦油中 60%, 160 毫莫耳)。混合物溫至室溫, 於室溫下攪拌 3 小時。添加 30 毫升 1N HCl 於該混合物中, 於真空中濃縮, 以移除 THF。

(146)

殘留物再溶解於 300 毫升乙酸乙酯中，以水及鹽水洗滌。有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾，於真空中濃縮。粗產物再藉快速管柱層析純化，以 5–25% 於 CH_2Cl_2 中之 EtOAc 溶離，產生 17 克黃色油狀產物（99%產率）。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.35 (m, 5H), 5.12 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.42 (bs, 6H), 1.58 (s, 2H)。

(iii) 3,4-順-二甲氧-吡咯烷

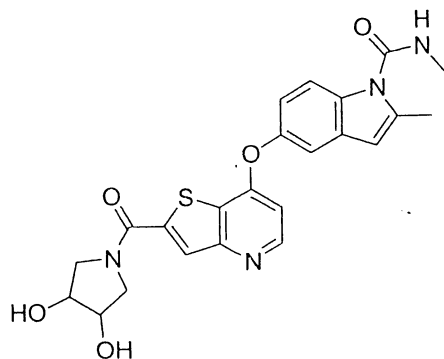


3,4-順-二甲氧-吡咯烷-1-羧酸苄酯（16.95 克，63.88 毫莫耳）於 150 毫升 MeOH 中之攪動溶液中添加 1.3 克碳上 Pd （10% w/w）。混合物於 H_2 氣球下於室溫下攪拌 3 小時，經鈣礦石過濾。濾液於真空中濃縮，再溶解於 CH_2Cl_2 中，以 Na_2SO_4 乾燥。溶液濃縮產生 8.3 克產物之黃色油（99%產率）。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 3.80 (m, 2H), 3.47 (bs, 2H), 3.41 (s, 6H), 3.01 (bs, 2H)。

實施例 4 (s) : 5- [2- (3,4-順-二羟基-吡咯烷-1-羧基) - 噻吩並 [3,2-b] 吡啶-7-基氧基] - 2-甲基-吡啶-1-羧酸甲基醯胺

(147)



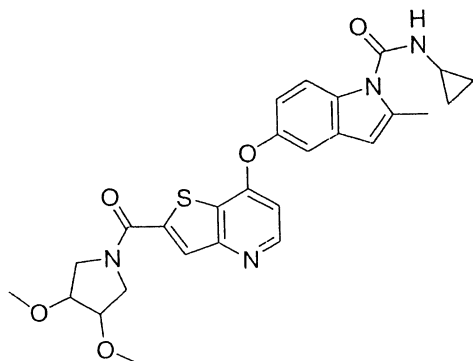
實施例 4 (s) 係依實施例 4 (n) 之方式製備，不同處係使用實施例 4 (r) 作為起始物質。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (d, 1H, J= 4.90Hz) , 7.96 (s, 1H) , 7.64 (d, 1H, J= 8.48Hz) , 7.38 (s, 1H) , 7.01 (d, 1H, J= 8.85Hz) , 6.59 (d, 1H, J= 5.27Hz) , 6.35 (s, 1H) , 3.95- 4.20 (m, 4H) , 3.58- 3.70 (m, 2H) , 2.87 (s, 3H) , 2.50 (s, 3H) 。

MS (ESI+) [M+ H] /z 計算值 467, 實驗值 467。

分析值 ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} \cdot 0.07\text{CH}_2\text{Cl}_2$) C, H, N。

實施例 4 (t) : 5 - [2 - (3,4 - 順 - 二甲氧 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸環丙基醯胺



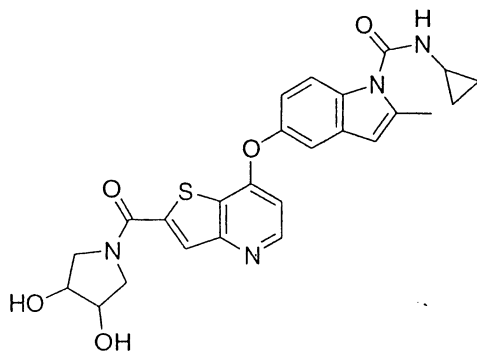
(148)

實施例 4 (t) 係依實施例 4 (r) 之方式製備，不同處係使用環丙基胺取代甲基胺。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.45 (d, 1H, $J=5.46\text{Hz}$), 7.82 (s, 1H), 7.62 (d, 1H, $J=8.85\text{Hz}$), 7.25 (bs, 1H), 6.98 (dd, 1H, $J=8.85, 2.26\text{Hz}$), 6.55 (d, 1H, $J=5.46\text{Hz}$), 6.29 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.65- 4.08 (m, 6H), 3.48 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 0.93 (m, 2H), 0.75 (m, 2H) 。

MS (ESI+) [$\text{M} + \text{H}$] /z 計算值 521, 實驗值 521。
分析值 ($\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} \cdot 0.2\text{Hexane}$) C, H, N。

實施例 4 (u) : 5 - [2 - (3,4 - 順 - 二羥基 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸環丙基醯胺



實施例 4 (u) 係依實施例 4 (n) 之方式製備，不同處係使用實施例 4 (t) 作為起始物質。

^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.54 (d, 1H, $J=5.46\text{Hz}$), 7.97 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, $J=8.85\text{Hz}$),

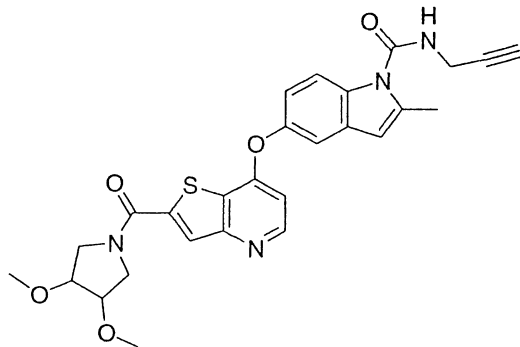
(149)

7.39 (d, 1H, J= 2.26Hz) , 7.06 (dd, 1H, J= 8.85 , 2.26Hz) , 6.64 (d, 1H, J= 5.27Hz) , 6.39 (s, 1H) , 3.95- 4.18 (m, 4H) , 3.65 (m, 2H) , 3.86 (m, 1H) , 2.47 (s, 3H) , 0.75 (m, 2H) , 0.66 (m, 2H) 。

MS (ESI+) [M+H]⁺ /z 計算值 493 , 實驗值 493 。

分析值 (C₂₅H₂₄N₄O₅S · 0.2H₂Cl₂) C, H, N 。

實施例 4 (v) : 5 - [2 - (3,4 - 順 - 二甲氧 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸丙 - 2 - 炔基醯胺



實施例 4 (v) 係依實施例 4 (r) 之方式製備 , 不同處係使用炔丙基胺取代甲基胺 。

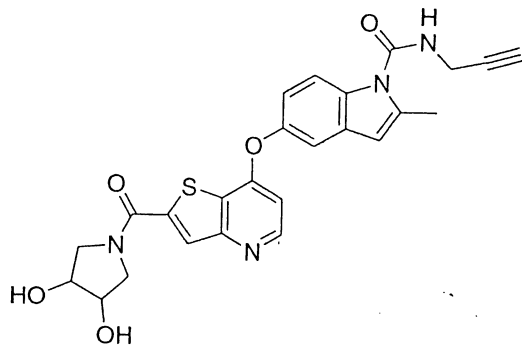
¹H NMR (300MHz , CDCl₃) δ 8.44 (d , 1H , J= 5.46Hz) , 7.82 (s , 1H) , 7.76 (d , 1H , J= 8.85Hz) , 7.26 (bs , 1H) , 7.01 (dd , 1H , J= 8.85 , 2.26Hz) , 6.55 (d , 1H , J= 5.46Hz) , 6.31 (s , 1H) , 6.21 (bs , 1H) , 4.30 (m , 2H) , 3.70- 4.10 (m , 6H) , 3.48 (s , 3H) , 3.45 (s , 3H) , 2.59 (s , 3H) , 2.35 (t , 1H , J= 2.45Hz) 。

(150)

MS (ESI+) [M+H]⁺ /z 計算值 519, 實驗值 519。

分析值 (C₂₇H₂₆N₄O₅S · 0.15Hexane) C, H, N。

實施例 4 (w) : 5 - [2 - (3,4 - 順 - 二羥基 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸丙 - 2 - 炔基醯胺



實施例 4 (w) 係依實施例 4 (n) 之方式製備, 不同處係使用實施例 4 (v) 作為起始物質。

¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.54 (d, 1H, J= 5.27Hz), 7.97 (s, 1H), 7.70 (d, 1H, J= 8.85Hz), 7.42 (d, 1H, J= 1.88Hz), 7.09 (dd, 1H, J= 8.67, 1.88Hz), 6.67 (d, 1H, J= 5.27Hz), 6.40 (s, 1H), 4.11 (m, 4H), 4.00 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 2.50 (bs, 4H)。

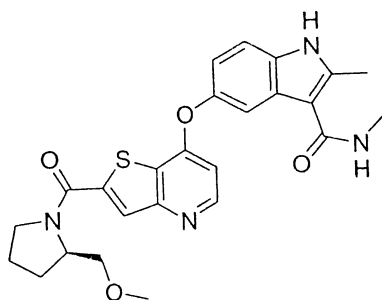
MS (ESI+) [M+H]⁺ /z 計算值 491, 實驗值 491。

分析值 (C₂₅H₂₂N₄O₅S · 0.7H₂O) C, H, N。

實施例 4 (x) : 5 - [2 - (2R - 甲氧甲基 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2

(151)

— 甲基 — 1H — 吡啶 — 3 — 羧酸 甲基 醯 胺



40 毫克實施例 4 (e) 之 5 - [2 - (2R - 甲氧甲基 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2 - 甲基吡啶 - 1 - 羧酸 甲醯 胺於 20 毫升含有 1% TFA 之 1:1 CH₃CN 及 H₂O 中的溶液保持於室溫隔夜。混合物於真空中濃縮，再溶解於 EtOAc 中，以 NaHCO₃ 水溶液及鹽水洗滌。有機層以 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。殘留物藉快速管柱層析純化，以 4 - 8% 於 CH₂Cl₂ 中之 MeOH 溶離，產生 25 毫克所需產物 (63% 產率) 。

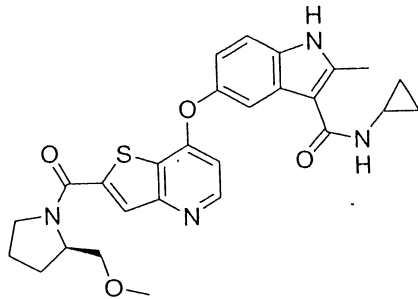
¹H NMR (300MHz , CD₃OD) δ 8.45 (d , 1H , J= 5.5Hz) , 7.87 (s , 1H) , 7.65 (d , 1H , J= 2.2Hz) , 7.51 (bs , 1H) , 7.43 (d , 1H , J= 8.8Hz) , 7.00 (d , 1H , J= 8.6 , 2.2Hz) , 6.67 (d , 1H , J= 5.5Hz) , 4.43 (m , 1H) , 3.89 (m , 2H) , 3.62 (m , 2H) , 3.37 (s , 3H) , 2.90 (s , 3H) , 2.65 (s , 3H) , 1.94- 2.18 (m , 4H) 。

MS (ESI+) [M+ H] /z 計算值 479 , 實驗值 479 。

實施例 4 (y) : 5 - [2 - (2R - 甲氧甲基 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2

(152)

— 甲基 — 1H — 吡啶 — 3 — 羧酸環丙基醯胺

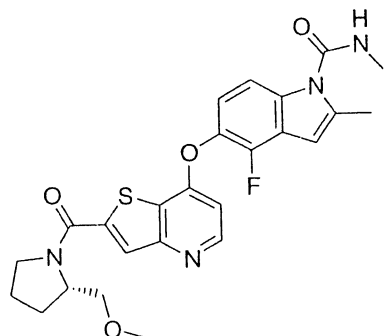


實施例 4 (y) 係依實施例 4 (x) 之方式製備，不同處係使用環丙基胺取代甲基胺。

^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.43 (d, 1H, $J=5.5\text{Hz}$), 7.85 (s, 1H), 7.78 (bs, 1H), 7.58 (d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 7.40 (d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 6.98 (dd, 1H, $J=8.6, 2.4\text{Hz}$), 6.65 (d, 1H, $J=5.5\text{Hz}$), 4.42 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.90-2.18 (m, 4H), 0.76 (m, 2H), 0.61 (m, 2H)。

MS (ESI+) [M+H] $^+$ /z 計算值 505, 實驗值 505。

實施例 5 (a) : 4-氟-5-[2-(2S-甲氧甲基)吡咯烷-1-羰基]-噻吩並[3,2-b]吡啶-7-基氧基]-2-甲基-吡啶-1-羧酸甲基醯胺



(153)

實施例 5 (a) 係依實施例 4 (a) 之方式製備，不同處係使用以下製備之 4- 氟 - 2- 甲基 - 5- (2- [(S) - 2- (甲氧甲基) 吡咯烷 - 1- 羰基] - 噻吩並 [3,2- b] 吡啶 - 7- 基氧基) - 1- (4- 硝基苯氧基) 吡啶取代 2- 甲基 - 5- (2- [(S) - 2- (甲氧甲基) 吡咯烷 - 1- 羰基] 噻吩並 [3,2- b] 吡啶 - 7- 基氧基) - 1- (4- 硝基苯氧基) 吡啶。

^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.40 (1H, d, $J=5.24\text{Hz}$), 7.81 (1H, s), 7.42 (1H, d, $J=8.85\text{Hz}$), 7.04 (1H, m), 6.56 (1H, d, $J=5.28\text{Hz}$), 6.38 (1H, s), 4.33 (1H, m), 3.80 (2H, m), 3.52 (2H, m), 3.27 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.45 (3H, s), 1.87- 2.09 (4H, m) 。

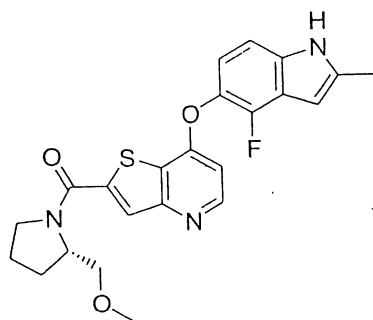
MS (ESI+) [$\text{M} + \text{H}$] / z 計算值 497, 實驗值 497。

分析值 ($\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 1.0\text{MeOH}$) C, H, N。

起始物質係如下製備：

(i) [7- (4- 氟 - 2- 甲基 - 1H- 吡啶 - 5- 基氧) 噻吩並 [3,2- b] 吡啶 - 2- 基] - (2S- 甲氧甲基 - 吡咯烷 - 1- 基) - 甲酮

(154)

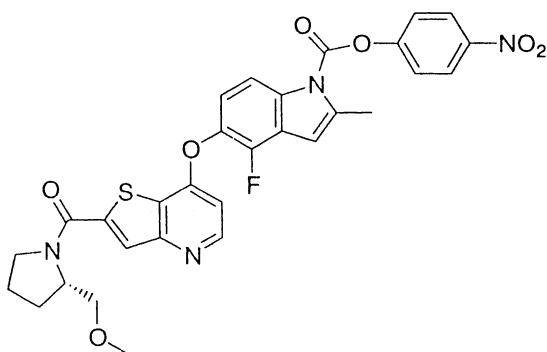


此標的化合物係依與實施例 4 (a) 步驟 (ii) 相同之方式製備，不同處係使用 4-氟-5-羥基-2-甲基吲哚取代 5-羥基-2-甲基吲哚。

^1H NMR (300MHz , CDCl_3) δ 8.47 (1H , d , $J=5.47\text{Hz}$) , 8.42 (1H , bs) , 7.84 (1H , bs) , 7.08 (1H , d , $J=8.67\text{Hz}$) , 6.92- 6.97 (1H , m) , 6.54 (1H , d , $J=5.46\text{Hz}$) , 6.34 (1H , bs) , 4.49- 4.52 (1H , m) , 3.81- 3.86 (2H , m) , 3.57- 3.65 (2H , m) , 3.37 (3H , s) , 2.46 (3H , s) , 1.89- 2.10 (4H , m) 。

MS (ESI+) [$\text{M} + \text{H}$] / z 計算值 440 , 實驗值 440 。

(ii) 4-氟-2-甲基-5-(2-[(S)-2-(甲氧甲基)吡咯烷-1-羰基]-噻吩並[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-1-(4-硝基苯氧基)吲哚



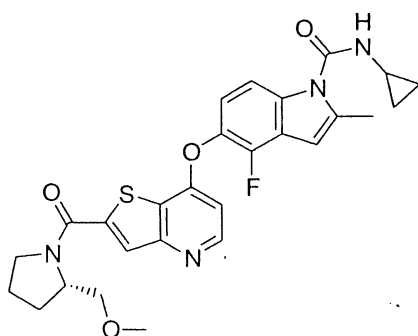
(155)

標的化合物係如實施例 4 (a) 步驟 (iii) 所述般地製備：

^1H NMR (300MHz, CHCl_3) δ 8.52 ((d, 1H, J= 5.47Hz) , 8.39 (d, 2H, J= 9.23Hz) , 7.85 (s, 1H) , 7.42 (d, 1H, J= 8.85Hz) , 7.52 (d, 2H, J= 9.23Hz) , 7.15- 7.21 (m, 1H) , 6.92 (d, 1H, J= 9.24Hz) , 6.61 (s, 1H) , 4.28- 4.51 (m, 1H) , 3.85 (m, 2H) , 3.64 (m, 2H) , 3.37 (s, 3H) , 2.72 (s, 3H) , 1.97- 2.08 (m, 2H) , 1.55- 1.64 (m, 2H) 。

$R_f = 0.65$ (10% CH_3OH in 1 : 1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$) 。

實施例 5 (b) : 4- 氟 - 5 - [2 - (2S - 羥基甲基 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸環丙基醯胺



實施例 5 (b) 係依與實施例 5 (a) 相同之方式製備，不同處係使用環丙基胺取代甲基胺。

^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.40 (1H, d, J= 5.47Hz) , 7.82 (1H, bs) , 7.37 (1H, d, J= 8.85Hz) , 7.01- 7.07 (1H, m) , 6.56 (1H, d, J= 5.46Hz) ,

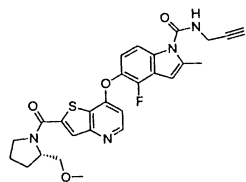
(156)

6.38 (1H, s), 4.34 (1H, bs), 3.80 (2H, m), 3.53 (2H, m), 3.33 (3H, m), 2.77- 2.84 (1H, m), 2.44 (3H, s), 1.78- 2.05 (4H, m), 0.75- 0.79 (2H, m), 0.60- 0.65 (2H, m)。

MS (ESI+) [M+H]⁺ /z 計算值 523, 實驗值 523。

分析值 (C₂₇H₂₇N₄O₄S · 0.25H₂O) C, H, N。

實施例 5 (c) : 4-氟-5-[2-(2S-甲氧甲基-吡咯烷-1-羰基)-噻吩並[3,2-b]吡啶-7-基氧基]-2-甲基-吡啶-1-羧酸丙-2-炔基醯胺



實施例 5 (c) 係依與實施例 5 (a) 相同之方式製備, 不同處係使用炔丙基胺取代甲基胺。

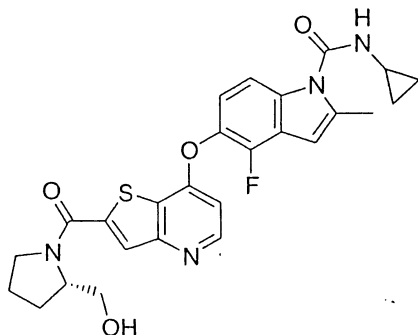
¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 8.53 (1H, d, J= 5.65Hz), 7.95 (1H, s), 7.60 (1H, d, J= 8.85Hz), 7.16- 7.22 (1H, m), 6.71 (1H, d, J= 5.46Hz), 6.53 (1H, s), 4.43 (1H, bs), 4.12 (2H, m), 3.80 (2H, m), 3.53 (2H, m), 3.33 (3H, s), 2.63- 2.65 (1H, m), 2.47 (3H, s), 1.85- 2.04 (4H, m)。

MS (ESI+) [M+H]⁺ /z 計算值 521, 實驗值 521。

分析值 (C₂₇H₂₅N₄O₄S · 0.8H₂O) C, H, N。

(157)

實施例 5 (d) : 4-氟-5-[2-(2S-羥基甲基-吡咯烷-1-羰基)-噻吩並[3,2-b]吡啶-7-基氧基]-2-甲基-吡啶-1-羧酸環丙基醯胺



實施例 5 (d) 係依與實施例 4 (n) 相同之方式製備，不同處係使用實施例 5 (b) 作為起始物質。

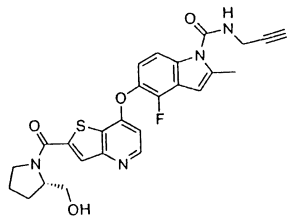
^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.40 (1H, d, $J=5.46\text{Hz}$), 7.83 (1H, s), 7.35 (1H, d, $J=8.86\text{Hz}$), 7.01- 7.07 (1H, m), 6.56 (1H, d, $J=5.46\text{Hz}$), 6.38 (1H, s), 4.25 (1H, bs), 3.66- 3.81 (2H, m), 3.19- 3.21 (2H, m), 2.76- 2.82 (1H, m), 2.43 (3H, s), 1.98- 2.02 (4H, m), 0.75- 0.79 (2H, m), 0.60- 0.65 (2H, m)。

MS (ESI+) [$\text{M}+\text{H}$]/z 計算值 509, 實驗值 509。

分析值 ($\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.75\text{CH}_2\text{Cl}_2$) C, H, N。

實施例 5 (e) : 4-氟-5-[2-(2S-羥基甲基-吡咯烷-1-羰基)-噻吩並[3,2-b]吡啶-7-基氧基]-2-甲基-吡啶-1-羧酸丙-2-炔基醯胺

(158)

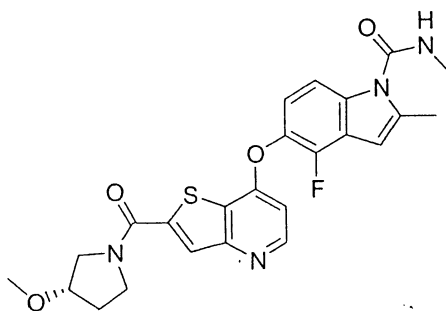


實施例 5 (e) 係依與實施例 4 (n) 相同之方式製備，不同處係使用實施例 5 (c) 作為起始物質。

^1H NMR (300MHz , CD_3OD) δ 8.41 (1H , d , $J=5.46\text{Hz}$) , 7.83 (1H , s) , 7.48 (1H , d , $J=8.85\text{Hz}$) , 7.04- 7.07 (1H , m) , 6.58 (1H , d , $J=5.46\text{Hz}$) , 6.40 (1H , s) , 4.26- 4.28 (1H , m) , 4.12- 4.13 (2H , m) , 3.66- 3.83 (2H , m) , 3.19- 3.22 (2H , m) , 2.63- 2.65 (1H , m) , 2.47 (3H , s) , 1.99- 2.02 (4H , m) 。

MS (ESI+) [$\text{M} + \text{H}$] / z 計算值 507 , 實驗值 507 。
分析值 ($\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.5\text{MeOH}$) C , H , N 。

實施例 5 (f) : 4- 氟 - 5- [2- (3S- 甲氧基 - 吡咯烷 - 1- 羰基) - 噻吩並 [3,2- b] 吡啶 - 7- 基氧基] - 2- 甲基 - 吡啶 - 1- 羧酸甲基醯胺



實施例 5 (f) 係依與實施例 5 (a) 相同之方式製備

(159)

，不同處係使用 3S-甲氧-吡咯烷取代實施例 4(a) 參考步驟 (i) 中之 2S-甲氧甲基-吡咯烷。

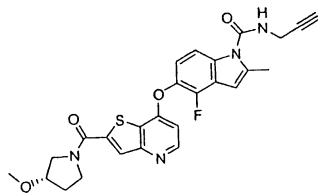
^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.41 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$) , 7.84 (1H, d, $J=6.2\text{Hz}$) , 7.43 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) , 7.05 (1H, dd, $J=8.8, 1.3\text{Hz}$) , 6.58 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$) , 6.39 (1H, s) , 4.07- 3.80 (3H, m) , 3.74- 3.58 (2H, m) , 3.27 (3H, d, $J=14.3\text{Hz}$) , 2.97 (3H, s) , 2.46 (3H, s) , 2.08- 1.94 (2H, m) 。

LCMS (ESI+) [M+H]⁺ /z 計算值 483, 實驗值 483

。

分析值 ($\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.5\text{EtOAc}$) C, H, N。

實施例 5(g) : 4-氟-5-[2-(3S-甲氧-吡咯烷-1-羰基)-噻吩並[3,2-b]吡啶-7-基氧基]-2-甲基-吡啶-1-羧酸丙-2-炔基醯胺



實施例 (g) 係依與實施例 5(f) 相同之方式製備，不同處係使用炔丙基胺取代甲基胺。

^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.40 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$) , 7.83 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$) , 7.47 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) , 7.06 (1H, dd, $J=8.7, 1.0\text{Hz}$) , 6.58 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$) , 6.40 (1H, s) , 4.12 (2H, d, $J=2.4\text{Hz}$)

(160)

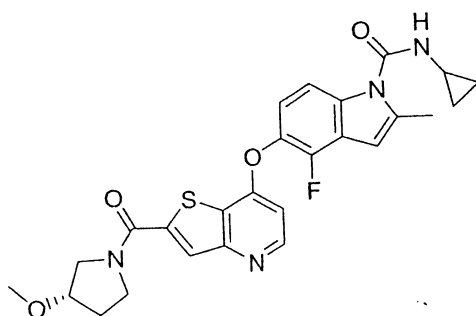
) , 4.08- 3.78 (3H , m) , 3.75- 3.55 (2H , m) , 3.42 (3H , d , J= 14.3Hz) , 2.66- 2.60 (1H , m) , 2.47 (3H , s) , 2.21- 1.94 (2H , m) 。

LCMS (ESI+) [M+ H] /z 計算值 507 , 實驗值 507

。

分析值 (C₂₆H₂₃N₄O₄SF) C , H , N 。

實施例 5 (h) : 4- 氟 - 5- [2- (3S- 甲氧 - 吡咯烷 - 1- 羰基) - 噻吩並 [3,2- b] 吡啶 - 7- 基氧基] - 2- 甲基 - 吡啶 - 1- 羧酸環丙基醯胺



實施例 5 (h) 係依與實施例 5 (f) 相同之方式製備 , 不同處係使用環丙胺取代甲基胺 。

¹H NMR (300MHz , CD₃OD) δ 8.52 (1H , d , J= 5.5Hz) , 7.94 (1H , d , J= 6.2Hz) , 7.48 (1H , d , J= 8.8Hz) , 7.15 (1H , dd , J= 8.7 , 0.8Hz) , 6.68 (1H , d , J= 5.3Hz) , 6.49 (1H , s) , 4.20- 4.89 (3H , m) , 3.85- 3.69 (2H , m) , 3.40 (3H , d , J= 14.3Hz) , 2.93- 2.84 (1H , m) , 2.56 (3H , s) , 2.33- 2.06 (2H , m) ,

(161)

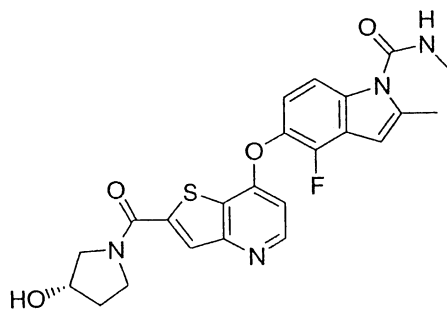
0.94- 0.84 (2H , m) , 0.78- 0.70 (2H , m) 。

LCMS (ESI+) [M+ H] /z 計算值 509 , 實驗值 509

。

分析值 (C₂₆H₂₅N₄O₄SF) C , H , N 。

實施例 5 (i) : 4- 氟 - 5- [2- (3S- 羥基 - 吡咯
烷 - 1- 羰基) - 噻吩並 [3,2- b] 吡啶 - 7- 基氧基] -
2- 甲基 - 吡啶 - 1- 羧酸甲基醯胺



實施例 5 (i) 係依與實施例 4 (n) 相同之方式製備
，不同處係使用實施例 5 (f) 作為起始物質 。

¹H NMR (300MHz , CD₃OD) δ 8.54 (1H , d , J= 5.5Hz) , 7.97 (1H , d , J= 17.5Hz) , 7.65 (1H , d , J= 8.8Hz) , 7.18 (1H , dd , J= 8.7 , 1.1Hz) , 6.70 (1H , d , J= 5.5Hz) , 6.52 (1H , s) , 4.53 (1H , bs) , 4.12- 4.01 (2H , m) , 3.87- 3.77 (2H , m) , 3.77- 3.70 (1H , m) , 3.04 (3H , s) , 2.59 (3H , s) , 2.24- 1.99 (2H , m) 。

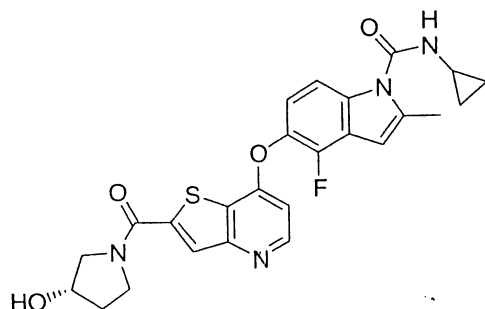
LCMS (ESI+) [M+ H] /z 計算值 469 , 實驗值 469

。

(162)

分析值 ($C_{23}H_{21}N_4O_4S \cdot 0.5CH_2Cl_2$) C, H, N。

實施例 5 (j) : 4-氟-5-[2-(3S-羥基-吡咯烷-1-羰基)-噻吩並[3,2-b]吡啶-7-基氧基]-2-甲基-吡咯-1-羧酸環丙基醯胺



實施例 5 (j) 係依與實施例 4 (n) 相同之方式製備，不同處係使用實施例 5 (h) 作為起始物質。

1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.40 (1H, bs) , 7.97 (1H, d, J= 17.5Hz) , 7.35 (1H, d, J= 8.8Hz) , 7.04 (1H, dd, J= 8.8, 1.3Hz) , 6.56 (1H, d, J= 5.5Hz) , 6.37 (1H, s) , 4.41 (1H, bs) , 4.00- 3.89 (2H, m) , 3.75- 3.64 (2H, m) , 3.62- 3.56 (1H, m) , 2.83- 2.76 (1H, m) , 2.43 (3H, s) , 2.05- 1.96 (2H, m) , 0.83- 0.74 (2H, m) , 0.65- 0.58 (2H, m) 。

LCMS (ESI+) [M+ H] /z 計算值 495, 實驗值 495

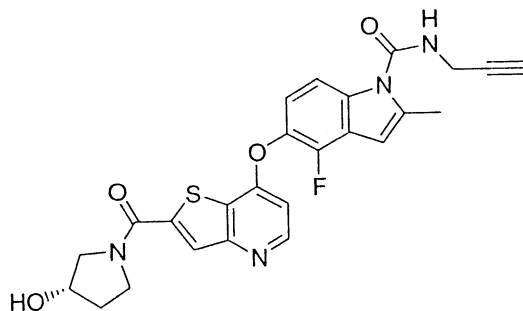
。

分析值 ($C_{25}H_{23}N_4O_4SF \cdot 0.6EtOAc$) C, H, N。

實施例 5 (k) : 4-氟-5-[2-(3R-羥基-吡咯

(163)

烷 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] -
2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸丙 - 2 - 炔基醯胺



實施例 5 (k) 係依與實施例 4 (n) 相同之方式製備，不同處係使用實施例 5 (g) 作為起始物質。

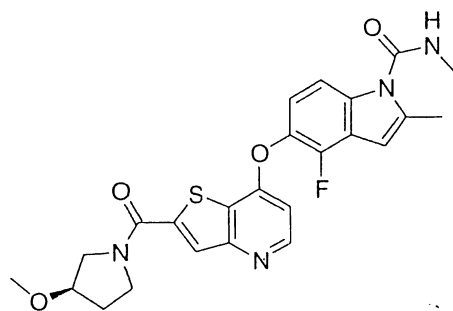
^1H NMR (300MHz , CD_3OD) δ 8.54 (d , 1H , $J=5.7\text{Hz}$) , 7.97 (d , 1H , $J=17.5\text{Hz}$) , 7.59 (d , 1H , $J=9.0\text{Hz}$) , 7.12 (dd , 1H , $J=8.7, 0.9\text{Hz}$) , 6.71 (d , 1H , $J=5.5\text{Hz}$) , 6.53 (s , 1H) , 4.55 (bs , 1H) , 4.26 (d , 2H , $J=2.6\text{Hz}$) , 4.16- 4.01 (m , 2H) , 3.88- 3.77 (m , 2H) , 3.77- 3.70 (m , 1H) , 2.78- 2.73 (m , 1H) , 2.60 (s , 3H) , 2.22- 2.12 (m , 2H) 。

LCMS (ESI+) [$\text{M} + \text{H}$] /z 計算值 493 , 實驗值 493 。

分析值 ($\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4\text{SF} \cdot \text{MeOH}$) C , H , N 。

實施例 5 (1) : 4 - 氟 - 5 - [2 - (3R - 甲氧 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸甲基醯胺

(164)



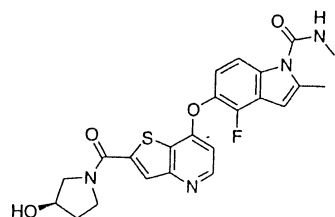
實施例 5 (1) 係依與實施例 5 (a) 相同之方式製備，不同處係使用 3R-甲氧吡咯烷取代實施例 4 (a) 參考步驟 (i) 所使用之 2S-甲氧甲基-吡咯烷。

^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.36 (d, 1H, $J=5.5\text{Hz}$), 7.81 (d, 1H, $J=5.3\text{Hz}$), 7.41 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.02 (dd, 1H, $J=8.7, 0.9\text{Hz}$), 6.55 (d, 1H, $J=8.3\text{Hz}$), 6.36 (s, 1H), 4.08-3.75 (m, 3H), 3.73-3.51 (m, 2H), 3.26 (d, 3H, $J=14.3\text{Hz}$), 2.91 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.21-1.93 (m, 2H)。

LCMS (ESI+) [$\text{M}+\text{H}$]/z 計算值 483, 實驗值 483

分析值 ($\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{SF}$) C, H, N。

實施例 5 (m) : 4-氟-5-[2-(3R-羥基-吡咯烷-1-羰基)-噻吩並[3,2-b]吡啶-7-基氧基]-2-甲基-咪唑-1-羧酸甲基醯胺



(165)

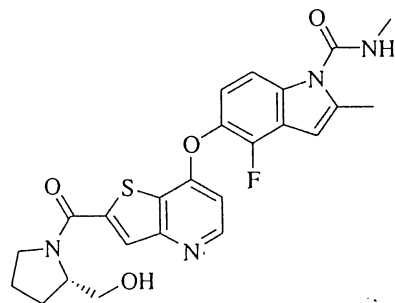
實施例 5 (m) 係依與實施例 4 (n) 相同之方式製備，不同處係使用實施例 5 (1) 作為起始物質。

^1H NMR (300MHz , CD_3OD) δ 8.39 (d , 1H , $J=5.5\text{Hz}$) , 7.82 (d , 1H , $J=17.3\text{Hz}$) , 7.41 (d , 1H , $J=8.9\text{Hz}$) , 7.03 (dd , 1H , $J=8.7, 0.7\text{Hz}$) , 6.56 (d , 1H , $J=5.5\text{Hz}$) , 6.37 (s , 1H) , 4.41 (bs , 1H) , 4.01-3.88 (m , 2H) , 3.75- 3.63 (m , 2H) , 3.63- 3.54 (m , 1H) , 2.91 (s , 3H) , 2.45 (s , 3H) , 2.21- 1.93 (m , 2H) 。

MS (ESI+) [M+ H] /z 計算值 469 , 實驗值 469 。

分析值 ($\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.4\text{CH}_2\text{Cl}_2$) C , H , N 。

實施例 5 (n) : 4- 氟 - 5 - [(2 - { [(3 S) - (羥基甲基) 吡咯烷 - 1 - 基] 羰基 } - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基) 氧基] - N,2 - 二甲基 - 1H - 吡啶 - 1 - 羧醯胺



實施例 5 (n) 係依與實施例 4 (n) 相同之方式製備，不同處係使用實施例 5 (a) 作為起始物質。

^1H NMR (300MHz , CD_3OD) δ 8.40 (1H , d , $J=$

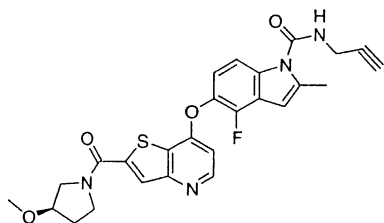
(166)

5.5 Hz) , 7.83 (1H , s) , 7.42 (1H , d , J= 8.9 Hz) ,
7.04 (1H , s) , 6.57 (1H , d , J= 5.5 Hz) , 6.39 (1H , s
) , 4.25 (1H , s) , 3.81- 3.60 (4H , m) , 2.91 (3H , s
) , 2.46 (3H , s) , 2.04- 1.98 (2H , m) , 0.81- 0.75 (2H , m) 。

HRMS 分析計算值 $C_{24}H_{23}FN_4O_4$ [MH^+] 483.1499 ;

實驗值 483.1502 。

實施例 5 (o) : 4- 氟 - 5 - [2 - ((R) - 3 - 甲氧
- 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧
基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸丙 - 2 - 炔基醯胺



實施例 5 (o) 係依與實施例 5 (1) 相同之方式製備
，不同處係使用炔丙胺取代甲基胺 。

1H NMR (300MHz , CD_3OD) δ 8.52 (1H , d , J= 5.7 Hz) , 7.94 (1H , d , J= 5.3 Hz) , 7.58 (1H , d , J= 8.9 Hz) , 7.17 (1H , dd , J= 1.1 , 8.9 Hz) , 6.69 (1H , d , J= 5.7 Hz) , 6.51 (1H , s) , 4.26 (2H , d , J= 2.5 Hz) , 4.17- 3.93 (3H , m) , 3.88- 3.70 (2H , m) , 3.40 (3H , d , J= 14.3 Hz) , 2.76 (1H , s) , 2.59 (3H , s) , 2.35- 2.08 (2H , m) 。

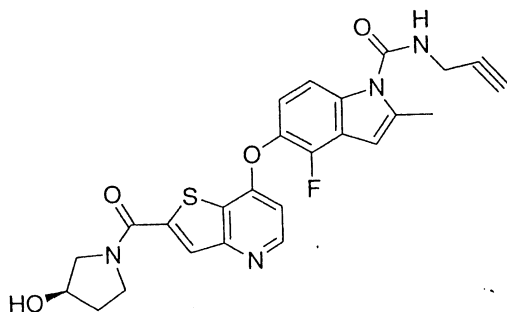
(167)

LCMS (ESI+) [M+H]⁺ /z 計算值 507, 實驗值 507

。

分析值 (C₂₆H₂₃N₄O₄SF · 0.4CH₂Cl₂) C, H, N。

實施例 5 (p) : 4-氟-5-[2-((R)-3-羥基-吡咯烷-1-羰基)-噻吩並[3,2-b]吡啶-7-基氧基]-2-甲基-吡啶-1-羧酸丙-2-炔基醯胺



實施例 5 (p) 係依與實施例 4 (n) 相同之方式製備，不同處係使用實施例 5 (o) 作為起始物質。

¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 8.41 (1H, d, J= 5.4Hz), 7.83 (1H, d, J= 17.3Hz), 7.46 (1H, d, J= 8.9Hz), 7.08 (1H, d, J= 7.5Hz), 6.58 (1H, d, J= 5.4Hz), 6.40 (1H, s), 4.51- 4.38 (br s, 1H), 4.12 (2H, d, J= 2.5Hz), 4.05- 3.88 (2H, m), 3.79- 3.57 (3H, m), 2.64 (1H, s), 2.47 (3H, s), 2.16- 1.98 (2H, m)。

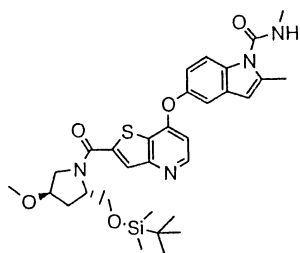
LCMS (ESI+) [M+H]⁺ /z 計算值 493, 實驗值 493

。

分析值 (C₂₅H₂₁N₄O₄S · 0.2CH₂Cl₂) C, H, N。

(168)

步驟 I：5 - { 2 - [2 - (第三丁基 - 二甲基 - 矽烷氧
 甲基) - 4 - 甲氧 - 吡咯烷 - 1 - 羰基] - 噻吩並 [3,2 - b
] 吡啶 - 7 - 基氧基 } - 2 - 甲基 - 吲哚 - 1 - 羧酸甲醯胺



於 2 毫升二氯甲烷中添加 [2 - (第三丁基 - 二甲基
 - 矽烷氧甲基) - 4 - 甲氧 - 吡咯烷 - 1 - 基] - [7 - (2
 - 甲基 - 1H - 吲哚 - 5 - 基氧) - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶
 - 2 - 基] 甲酮 (0.15 克 , 0.26 毫莫耳) 、 NaOH (0.032
 克 , 0.82 毫莫耳) 、 溴化四丁基銨 (0.01 克 , 0.028 毫莫
 耳) 及異氰酸甲酯 (0.062 克 , 1.08 毫莫耳) 。攪拌 3 小
 時之後 , 反應混合物分配於 EtOAc (50 毫升) 及飽和
 NaHCO₃ (2X50 毫升) 之間。有機層以 NaSO₄ 乾燥且濃縮
 。殘留物以 2 毫米 chroomatotron 轉子純化 , 以
 EtOAc/CH₂Cl₂ (1:1) 溶離 , 之後濃縮經純化之提份產生
 0.12 克 (74 %) 5 - { 2 - [2 - (第三丁基 - 二甲基 - 矽
 烷氧甲基) - 4 - 甲氧 - 吡咯烷 - 1 - 羰基] - 噻吩並 [
 3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基 } - 2 - 甲基 - 吲哚 - 1 - 羧酸甲
 醯胺之澄清油。HPLC : R_t 5.02 分鐘。 (98%面積) 。

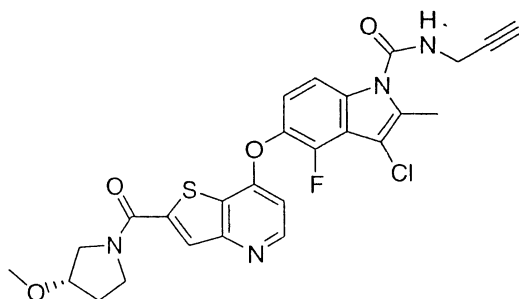
¹H NMR (CDCl₃ , 400MHz) δ : 8.48 (1H , d , J=
 5.5Hz) , 7.81 (1H , s) , 7.36 (1H , bd , J= 4.5) , 7.75
 (1H , s) , 7.30- 7.25 (2H , m) , 7.04 (1H , d , J=

(169)

7.4Hz) , 6.56 (1H , q , J= 5.5Hz) , 6.39 (1H , s) ,
 4.51 (1H , bs) , 4.17- 4.06 (3H , m) , 3.83- 3.77 (1H ,
 m) , 3.65 (1H , d , J= 10.1Hz) , 3.24 (3H , s) , 3.19 (3H , s) ,
 2.96 (3H , d , J= 4.4Hz) , 2.48 (3H , s) ,
 2.31- 2.24 (1H , m) , 2.15- 2.10 (1H , m) , 0.97 (9H , s) ,

ACPILCMS (M+ H⁺) m/z : 609.2 。

實施例 6 (a) : 3 - 氯 - 4 - 氟 - 5 - [2 - (3S - 甲
 氧 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基
 氧基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸丙 - 2 - 炔基醯胺



實施例 6 (a) 係依與實施例 4 (a) 相同之方式製備
 ，不同處係使用炔丙基胺取代甲基胺，使用如下製備之 3
 - 氯 - 4 - 氟 - 5 - [2 - (3 - 甲氧基 - 吡咯烷 - 1 - 羰基)
 - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2 - 甲基 - 吡啶
 - 1 - 羧酸 4 - 硝基苯酯取代 2 - 甲基 - 5 - (2 - [(S)
 - 2 - (甲氧基) 吡咯烷 - 1 - 羰基] 噻吩並 [3,2 - b]
 吡啶 - 7 - 基氧基) - 1 - (4 - 硝基苯氧基) 吡啶 。

(170)

^1H NMR (300MHz , CD_3OD) δ 8.52 (1H , d , $J=5.5\text{Hz}$) , 7.93 (1H , d , $J=5.1\text{Hz}$) , 7.61 (1H , d , $J=9.0\text{Hz}$) , 7.24 (1H , dd , $J=8.8, 1.3\text{Hz}$) , 6.71 (1H , d , $J=5.5\text{Hz}$) , 4.24 (2H , d , $J=2.4\text{Hz}$) , 4.20- 3.88 (3H , m) , 3.85- 3.66 (2H , m) , 3.49 (3H , d , $J=13.9\text{Hz}$) , 2.79- 2.74 (1H , m) , 2.54 (3H , s) , 2.38- 2.08 (2H , m) 。

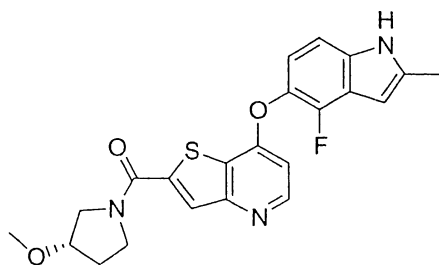
LCMS (ESI+) [$\text{M} + \text{H}$] /z 計算值 541 , 實驗值 541

。

分析值 ($\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{SFC1} \cdot 0.3\text{CH}_2\text{Cl}_2$) C , H , N 。

如下製備起始物質：

(i) [7 - (4 - 氟 - 2 - 甲基 - 1H - 吡啶 - 5 - 基氧) 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 2 - 基] - (3S - 甲氧 - 吡咯烷 - 1 - 基) - 甲酮



依實施例 5 (a) 之方式製備標的化合物，不同處係使用 3S - 甲氧 - 吡咯烷取代實施例 4 (a) 之參考步驟 (i) 中的 2S - 甲氧甲基 - 吡咯烷。

^1H NMR (300MHz , CD_3OD) δ 8.39 (d , 1H , $J=$

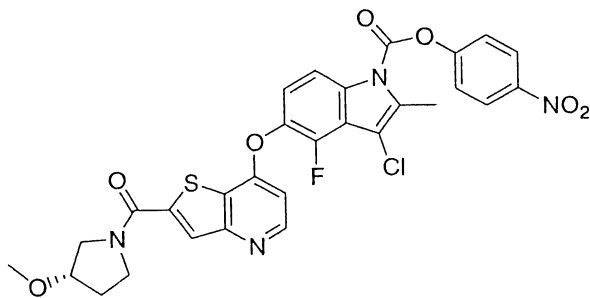
(171)

5.5 Hz) , 8.02 (d , 1H , J= 9.2 Hz) , 7.82 (d , 1H , J= 5.5 Hz) , 7.09 (d , 1H , J= 8.7 Hz) , 6.93 (dd , 1H , J= 8.7 , 1.5 Hz) , 6.77 (d , 1H , J= 9.2 Hz) , 6.46 (s , 1H) , 5.04- 3.78 (m , 2H) , 3.73- 3.55 (m , 2H) , 3.29 (d , 3H , J= 14.1 Hz) , 2.29 (s , 3H) , 2.20- 1.95 (m , 2H) 。

LCMS (ESI+) [M+ H] /z 計算值 426 , 實驗值 426

。

(ii) 3- 氯 - 4- 氟 - 5- [2- (3- 甲氧 - 吡咯烷 - 1- 羰基) - 噻吩並 [3,2- b] 吡啶 - 7- 基氧基] - 2- 甲基 - 吡啶 - 1- 羧酸 4- 硝基苯酯



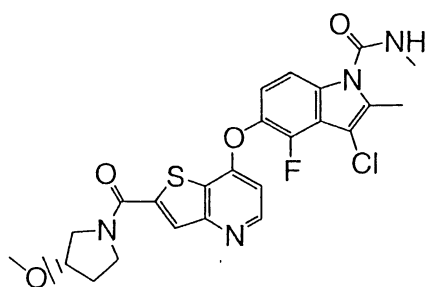
[7- (4- 氟 - 2- 甲基 - 1H- 吡啶 - 5- 基氧) 噻吩並 [3,2- b] 吡啶 - 2- 基] - (3S- 甲氧 - 吡咯烷 - 1- 基) - 甲酮 (399 毫克 , 0.94 毫莫耳) 於 CH_2Cl_2 (30 毫升) 及 DMSO (0.2 毫升) 中之攪動溶液中依序添加剛壓碎之 NaOH (700 毫克 , 17.50 毫莫耳) 、 Bu_4NBr (25 毫克 , 催化量) 及 氯甲酸 4- 硝基苯酯 (1.18 克 , 5.84 毫莫耳) 。 於環境溫度下攪拌隔夜之後 , 過濾反應混合物 ,

(172)

於真空中濃縮濾液，產生粗產物，其藉快速管柱層析進一步純化，以 EtOAc:CH₂Cl₂:MeOH (2:1:0.2) 溶離，產生 110 毫克 (19%) 黃色固體。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.55 (1H, d, J= 5.5Hz) , 8.40 (2H, d, J= 8.7Hz) , 8.04 (1H, d, J= 9.1Hz) , 7.85 (1H, d, J= 10.7Hz) , 7.53 (2H, d, J= 9.04Hz) , 7.26 (1H, dd, J= 9.2, 1.9Hz) , 6.62 (1H, d, J= 5.5Hz) , 4.02- 3.89 (3H, m) , 3.88- 3.71 (2H, m) , 3.37 (3H, d, J= 15.1Hz) , 2.73 (3H, s) , 2.29- 2.08 (2H, m) 。

實施例 6 (b) : 3-氯-4-氟-5-[2-(3S-甲氧基-吡咯烷-1-羰基)-噻吩並[3,2-b]吡啶-7-基氧基]-2-甲基-吡啶-1-羧酸甲基醯胺



實施例 6 (b) 係依實施例 6 (a) 方式製備，不同處係使用甲基胺取代炔丙基胺。

¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 8.56 (1H, d, J= 5.5Hz) , 7.98 (1H, d, J= 5.2Hz) , 7.53 (1H, d, J= 8.8Hz) , 7.13 (1H, dd, J= 8.3, 0.2Hz) , 6.61 (1H, d

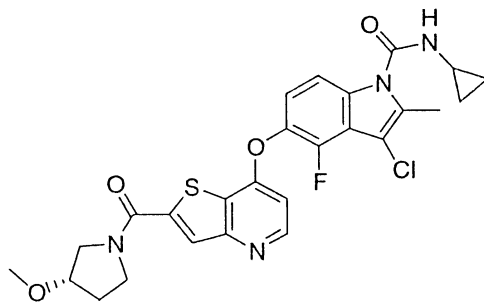
(173)

, J= 5.5 Hz) , 4.09- 3.82 (3H , m) , 3.76- 3.54 (2H , m) , 3.29 (3H , d , J= 14.3 Hz) , 2.92 (3H , s) , 2.44 (3H , s) , 2.30- 2.04 (2H , m) 。

LCMS (ESI+) [M+ H] /z 計算值 517 , 實驗值 517 。

分析值 (C₂₄H₂₂N₄O₄SFCl · 0.5CH₂Cl₂) C , H , N 。

實施例 6 (c) : 3 - 氯 - 4 - 氟 - 5 - [2 - (3S - 甲氧 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸環丙基醯胺



實施例 6 (c) 係依實施例 6 (a) 方式製備 , 不同處係使用環丙基胺取代炔丙基胺 。

¹H NMR (300MHz , CD₃OD) δ 8.56 (1H , d , J= 5.5 Hz) , 7.98 (1H , d , J= 6.2 Hz) , 7.53 (1H , d , J= 8.8 Hz) , 7.26 (1H , dd , J= 8.7 , 0.1 Hz) , 6.73 (1H , d , J= 6.0 Hz) , 4.19- 4.01 (3H , m) , 3.82- 3.68 (2H , m) , 3.40 (3H , d , J= 14.2 Hz) , 2.95- 2.86 (1H , m) ,

(174)

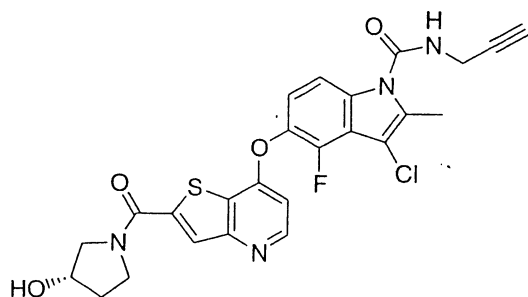
2.53 (3H, s), 2.30- 2.04 (2H, m), 0.93- 0.87 (2H, m), 0.79- 0.70 (2H, m)。

LCMS (ESI+) [M+H]⁺/z 計算值 543, 實驗值 543

。

分析值 (C₂₆H₂₄N₄O₄S · 0.3CH₂Cl₂) C, H, N。

實施例 6 (d) : 3-氯-4-氟-5-[2-(3S-羥基-吡咯烷-1-羰基)-噻吩並[3,2-b]吡啶-7-基氧基]-2-甲基-吡啶-1-羧酸丙-2-炔基醯胺



實施例 6 (d) 係依實施例 5 (n) 方式製備, 不同處係使用實施例 6 (a) 作為起始物質。

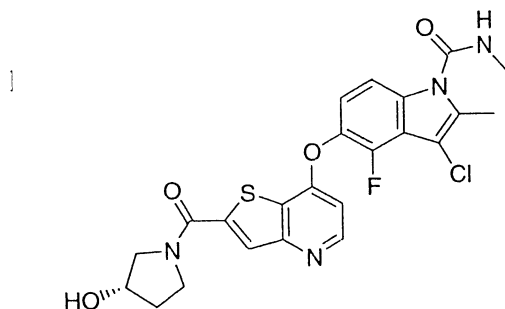
¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 8.56 (1H, d, J= 5.5Hz), 7.79 (1H, d, J= 5.1Hz), 7.63 (1H, d, J= 8.8Hz), 7.27 (1H, dd, J= 8.8, 1.3Hz), 6.74 (1H, d, J= 5.5Hz), 6.40 (1H, s), 4.25 (2H, d, J= 2.6Hz), 4.12- 3.76 (3H, m), 3.86- 3.74 (2H, m), 2.78- 2.74 (1H, m), 2.56 (3H, s), 2.23- 2.00 (2H, m)。

LCMS (ESI+) [M+H]⁺/z 計算值 527, 實驗值 527。

(175)

分析值 ($C_{25}H_{20}N_4O_4SFCl \cdot 1.0H_2O$) C, H, N。

實施例 6 (e) : 3 - 氯 - 4 - 氟 - 5 - [2 - (3 S - 羥基 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸甲基醯胺



實施例 6 (e) 係依實施例 4 (n) 方式製備，不同處係使用實施例 6 (b) 作為起始物質。

1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.41 (1H, d, $J=5.6$ Hz) , 7.84 (1H, d, $J=17.1$ Hz) , 7.47 (1H, d, $J=9.0$ Hz) , 7.13 (1H, dd, $J=8.7, 1.1$ Hz) , 6.60 (1H, d, $J=5.5$ Hz) , 4.41 (1H, bs) , 4.01- 3.90 (2H, m) , 3.73- 3.63 (2H, m) , 3.63- 3.55 (1H, m) , 2.91 (3H, s) , 2.42 (3H, s) , 2.09- 1.92 (2H, m) 。

LCMS (ESI+) [$M+H$] /z 計算值 503, 實驗值 503

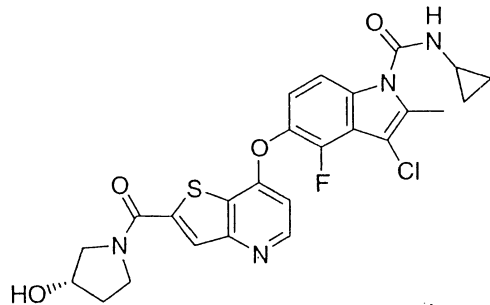
。

分析值 ($C_{23}H_{20}N_4O_4SFCl \cdot 0.2CH_2Cl_2$) C, H, N。

實施例 6 (f) : 3 - 氯 - 4 - 氟 - 5 - [2 - (3 S - 羥基 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基

(176)

氧基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸環丙基醯胺



實施例 6 (f) 係依實施例 4 (n) 方式製備，不同處係使用實施例 6 (c) 作為起始物質。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz , CD_3OD) δ 8.43 (1H , d , $J= 5.6\text{Hz}$) , 7.84 (1H , d , $J= 17.1\text{Hz}$) , 7.40 (1H , d , $J= 9.0\text{Hz}$) , 7.13 (1H , dd , $J= 8.7 , 1.1\text{Hz}$) , 6.60 (1H , d , $J= 5.5\text{Hz}$) , 4.42 (1H , bs) , 4.09- 3.89 (2H , m) , 3.74- 3.65 (2H , m) , 3.65- 3.58 (1H , m) , 2.83- 2.77 (1H , m) , 2.40 (3H , s) , 2.10- 1.89 (2H , m) , 0.81- 0.72 (2H , m) , 0.66- 0.61 (2H , m) 。

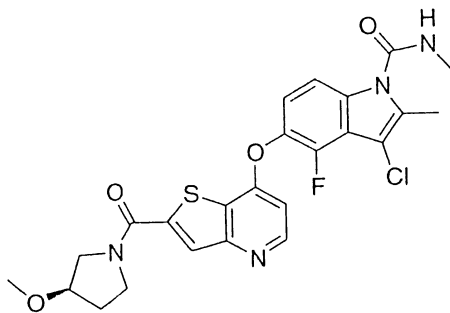
LCMS (ESI+) [$\text{M} + \text{H}$] / z 計算值 529 , 實驗值 529

。

分析值 ($\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{SFC1} \cdot 0.5\text{CH}_2\text{Cl}_2$) C , H , N 。

實施例 6 (g) : 3 - 氯 - 4 - 氟 - 5 - [2 - (3R - 甲氧 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸甲基醯胺

(177)



實施例 6 (g) 係依實施例 6 (b) 方式製備，不同處係使用 3R-甲氧-吡咯烷取代 3S-甲氧-吡咯烷。

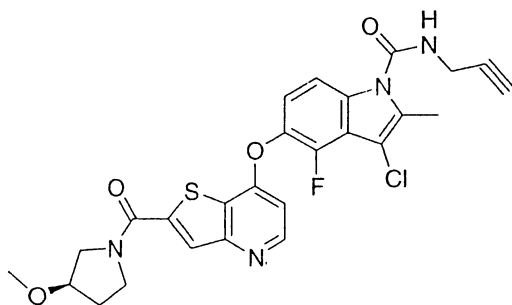
^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.41 (d, 1H, $J=5.5\text{Hz}$) , 7.83 (d, 1H, $J=5.5\text{Hz}$) , 7.45 (d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.02 (d, 1H, $J=8.7, 1.1\text{Hz}$) , 6.59 (d, 1H, $J=5.5\text{Hz}$) , 4.09- 3.78 (m, 3H) , 3.75- 3.54 (m, 2H) , 3.26 (d, 3H, $J=13.9\text{Hz}$) , 2.92 (s, 3H) , 2.42 (s, 3H) , 2.23- 1.93 (m, 2H) 。

LCMS (ESI+) [M+H] $^+$ /z 計算值 517, 實驗值 517

。

分析值 ($\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{SFCl} \cdot 0.4\text{MeOH}$) C, H, N。

實施例 6 (h) : 3-氯-4-氟-5-[2-((R) -3-甲氧-吡咯烷-1-羰基)-噻吩並[3,2-b]吡啶-7-基氧基]-2-甲基-吡啶-1-羧酸丙-2-炔基醯胺



(178)

實施例 6 (h) 係依實施例 6 (g) 方式製備，不同處係使用炔丙基胺取代甲基胺。

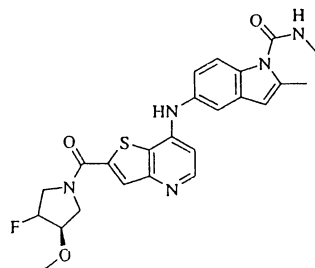
^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.65 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$) , 7.97 (1H, d, $J=5.7\text{Hz}$) , 7.63 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$) , 7.26 (1H, dd, $J=1.1, 8.9\text{Hz}$) , 6.74 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$) , 4.25 (2H, d, $J=2.5\text{Hz}$) , 4.17- 3.91 (3H, m) , 3.86- 3.70 (2H, m) , 3.40 (3H, d, $J=14.1\text{Hz}$) , 2.74 (1H, s) , 2.56 (3H, s) , 2.34- 2.06 (2H, m) 。

LCMS (ESI+) [M+H]⁺ /z 計算值 541，實驗值 541

。

分析值 ($\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{SFCl} \cdot 0.5\text{CH}_2\text{Cl}_2$) C, H, N。

實施例 7 (a) : 5 - [(2 - { [(4R) - 3 - 氟 - 4 - 甲氧吡咯烷 - 1 - 基] 羰基 } 噻吩並 [3,2b] 吡啶 - 7 - 基) 胺基] - N,2 - 二甲基 - 1H - 吡啶 - 1 - 羧醯胺



如同實施例 2 (a) 般地製備實施例 7 (a) ，不同處係使用如下製備之 7 - 氯 - 2 - { [(4R) - 3 - 氟 - 4 - 甲氧吡咯烷 - 1 - 基] 羰基 } 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶取代 7 - 氯 - 2 - (1 - 甲基 - 1H - 咪唑 - 2 - 基) 噻吩並 [3,2 - b

(179)

] 吡啶。

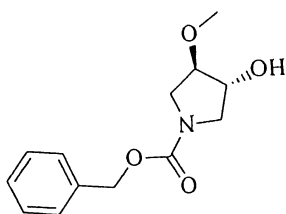
^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.13 (1H, d, J= 5.7Hz) , 7.69 (1H, d, J= 6.8Hz) , 7.57 (1H, d, J= 8.6Hz) , 7.30 (1H, d, J= 1.9Hz) , 7.04 (1H, dd, J= 19.6, 8.6Hz) , 6.66 (1H, d, J= 5.7Hz) , 6.52 (1H, s) , 5.24- 5.03 (1H, m) , 4.06- 3.95 (4H, m) , 3.77- 3.73 (1H, m) , 3.33 (3H, d, J= 15.3Hz) , 2.91 (3H, s) , 2.44 (3H, s) 。

分析計算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 0.45\text{CH}_3\text{OH}$: C, 59.21 ; H, 5.24 ; N, 14.12 ;

實驗值 : C, 59.76 ; H, 5.27 ; N, 13.76 。

ESIMS (MH^+) : 482.15 。

步驟 (i) (3R,4R) - 3 - 羥基 - 4 - 甲氧吡咯烷 - 1 - 羧酸苄酯



(3R,4R) - 3,4 - 二羥基吡咯烷 - 1 - 羧酸 (3.81 克 , 16.1 毫莫耳) 於 60 毫升 THF 中之溶液中添加 NaH (0.803 克 , 20.07 毫莫耳) 。反應混合物於室溫下攪拌 15 分鐘 , 添加 CH_3I (2.0 毫升 , 32.2 毫莫耳) , 於室溫下攪拌隔夜。反應混合物以 H_2O (80 毫升) 驟冷 , 以 EtOAc (2x100 毫升) 萃取。有機層經乾燥及濃縮。殘留物藉快

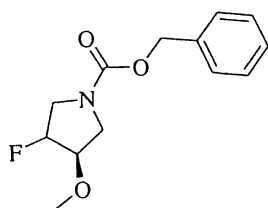
(180)

速管柱層析純化（1~2%於 CH_2Cl_2 中之 CH_3OH ）產生白色固體（1.12 克，28%）。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.36- 7.29 (5H, m), 5.12 (2H, s), 4.28- 4.27 (1H, m), 3.72- 3.37 (5H, m), 3.35 (3H, s), 1.95- 1.89 (1H, m)。

ESIMS (MH^+) : 252.05。

步驟 (ii) (4R) - 3 - 氟 - 4 - 甲氧吡咯烷 - 1 - 羧酸苄酯

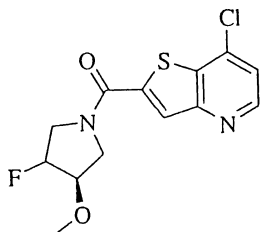


(3R,4R) - 3 - 羟基 - 4 - 甲氧吡咯烷 - 1 - 羧酸苄酯 (0.818 克, 3.26 毫莫耳) 於 20 毫升 CH_2Cl_2 中之溶液於 -20°C 下添加 DAST (0.946 毫升, 7.16 毫莫耳)。反應混合物於 -20°C 下攪拌, 之後於室溫下隔夜。反應混合物以 30 毫升半飽和 NaHCO_3 驟冷, 於室溫下攪拌 15 分鐘, 以 EtOAc (2x30 毫升) 萃取。將有機層乾燥且濃縮。殘留物藉快速管柱層析純化 (於己烷中之 25% EtOAc) 產生淡黃色固體 (0.551 克, 67%)。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.36- 7.29 (5H, m), 5.13 (2H, s), 5.09, 4.92 (1H, m), 3.95- 3.91 (1H, m), 3.74- 3.35 (4H, m), 3.37 (3H, s)。

(181)

步驟 (iii) 7-氯-2- { [(4R) - 3-氟-4-甲
氧吡咯烷-1-基] 羰基 } 噻吩並 [3,2-b] 吡啶

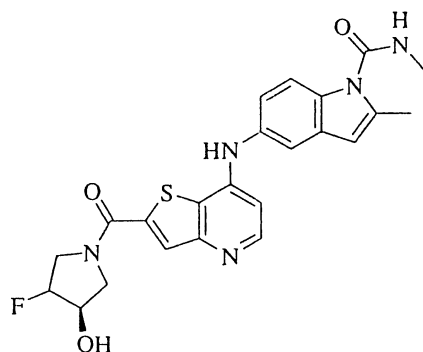


此物質係依實施例 1 (a) 步驟 (iv) 所述方式，藉由
7-氯噻吩並 [3,2-b] 吡啶-2-羧酸鋰與 (4R) - 3-
氟-4-甲氧吡咯烷偶聯而製備。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.57 (1H, d, $J=$
5.1Hz) , 7.94 (1H, d, $J=$ 7.2Hz) , 7.48 (1H, d, $J=$
5.1Hz) , 5.27- 5.05 (1H, m) , 4.18- 3.95 (4H, m) ,
3.78- 3.75 (1H, m) , 3.35 (3H, d, $J=$ 14.1Hz) 。

ESIMS (MH^+) : 315.05 。

實施例 7 (b) : 5- [(2- { [(4R) - 3-氟-4-
經基吡咯烷-1-基] 羰基 } 噻吩並 [3,2-b] 吡啶-7-
基) 胺基] - N,2-二甲基-1H-吡啶-1-羧醯胺



如同實施例 4 (n) 般地製備實施例 7 (b) ，不同處
係使用實施例 7 (a) 作為起始物質。

(182)

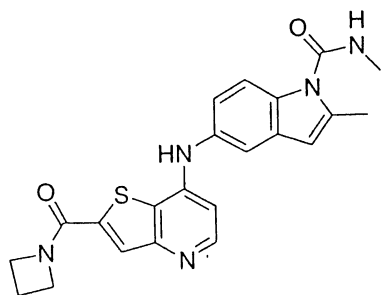
^1H NMR (300MHz , CD_3OD) δ 8.13 (1H , d , $J= 5.7\text{Hz}$) , 7.70 (1H , s) , 7.56 (1H , d , $J= 8.7\text{Hz}$) , 7.30 (1H , d , $J= 2.0\text{Hz}$) , 7.04 (1H , dd , $J= 2.0 , 8.7\text{Hz}$) , 6.66 (1H , d , $J= 5.7\text{Hz}$) , 6.25 (1H , s) , 5.06-4.81 (1H , m) , 4.37- 4.17 (1H , m) , 4.11- 3.63 (4H , m) , 3.24 (3H , s) , 2.91 (3H , s) , 2.44 (3H , s) .

分析計算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 0.4\text{CH}_3\text{OH} \cdot 0.25\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C , 56.63 ; H , 4.84 ; N , 13.96 ;

實驗值 : C , 56.98 ; H , 4.85 ; N , 13.70 .

ESIMS (MH^+) : 468.20 .

實施例 7 (c) : 5 - [2 - (吡丁啉 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基胺基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸甲醯胺



如同實施例 2 (a) 般地製備實施例 7 (c) , 不同處係使用如下製備之 7 - 氯 - 2 - ([吡丁啉 - 1 - 基] 羰基) 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶取代 7 - 氯 - 2 - (1 - 甲基 - 1H - 咪唑 - 2 - 基) 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 .

(183)

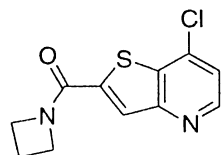
^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 8.87 (1H, s), 8.30 (1H, d, J= 5.4Hz), 8.22 (1H, d, J= 4.2Hz), 7.68 (1H, s), 7.62 (1H, d, J= 8.7Hz), 7.36 (1H, s), 7.09 (1H, d, J= 8.9Hz), 6.72 (1H, d, J= 5.4Hz), 6.36 (1H, s), 4.61- 4.56 (2H, m), 4.13- 4.05 (2H, m), 3.33 (3H, s), 2.87 (3H, s), 2.39- 2.29 (2H, m)。

LCMS (ESI+) [M+ H] /z 計算值 420, 實驗值 420

。

分析值 (C₂₂H₂₁N₅O₂S · 0.2CH₂Cl₂) C, H, N。

步驟 (i) 7-氯-2-([吡啶-1-基] 羰基) 噻吩並 [3,2-b] 吡啶



此物質係根據前文實施例 1 (a) 步驟 (iv) 所述之方式, 藉著 7-氯噻吩並 [3,2-b] 吡啶-2-羧酸鋰與吡啶偶聯而製備。

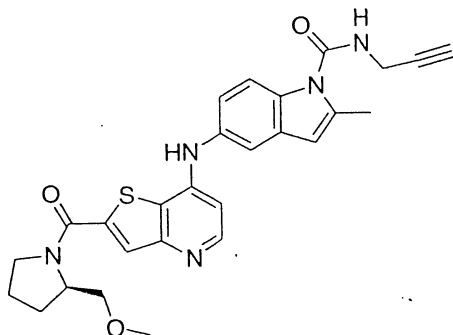
^1H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 8.63 (1H, d, J= 5.6Hz), 7.85 (1H, s), 7.54 (1H, d, J= 5.6Hz), 4.74- 4.62 (2H, m), 4.32- 4.23 (2H, m), 2.58- 2.49 (2H, m)。

LCMS (ESI+) [M+ H] /z 計算值 253, 實驗值 253

。

(184)

實施例 7 (d) : 5 - [2 - (2R - 甲氧甲基 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基胺基] - 2 - 甲氧基 - 吡啶 - 1 - 羧酸丙 - 2 - 炔基醯胺



如同實施例 1 (b) 般地製備實施例 7 (d) ，不同處係使用炔丙基胺取代甲基胺。

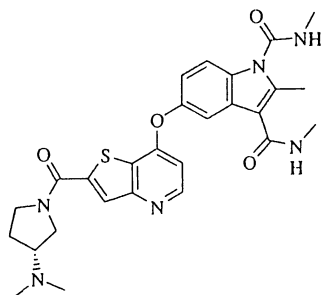
^1H NMR (300MHz , CD_3OD) δ 8.21 (1H , d , $J= 5.6\text{Hz}$) , 7.74 (1H , s) , 7.70 (1H , d , $J= 8.8\text{Hz}$) , 7.39 (1H , d , $J= 2.0\text{Hz}$) , 7.14 (1H , dd , $J= 2.0 , 8.8\text{Hz}$) , 6.76 (1H , d , $J= 5.6\text{Hz}$) , 6.35 (1H , s) , 4.41 (1H , m) , 4.21 (2H , d , $J= 2.5\text{Hz}$) , 3.86 (2H , m) , 3.60 (2H , m) , 3.36 (3H , s) , 2.72 (1H , t , $J= 2.5\text{Hz}$) , 2.54 (3H , s) , 2.15- 1.90 (4H , m) 。

LCMS (ESI+) [$\text{M} + \text{H}$] /z 計算值 502 , 實驗值 502

實施例 8 (a) : 5 - [(2 - { [(3R) - 3 - (二甲胺基) - 吡咯烷 - 1 - 基] 羰基 } 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基) 氧基] - N,N',2 - 三甲基 - 1H - 吡啶 - 1,3 - 二羧

(185)

醯胺



2,2,6,6-四甲基哌啶 (0.30 毫莫耳, 0.051 毫升) 於 THF 中冷卻至 0°C 之溶液中添加 n-BuLi 於己烷中之 1.6 M 溶液 (0.30 毫莫耳, 0.191 毫升)。混合物冷卻至 -78°C, 逐滴添加在 2 毫升 THF 中之 5-[(2-[(3R)-3-(二甲氨基)-吡咯烷-1-基]羰基]噻吩並[3,2-b]吡啶-7-基)氧基]-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二羧醯胺 (0.30 毫莫耳, 0.126 克)。反應混合物於 -78°C 下攪拌 5 分鐘, 添加異氰酸甲酯 (0.31 毫莫耳, 0.018 克)。反應於 -78°C 下攪拌 15 分鐘, 之後溫至室溫隔夜。濃縮反應混合物, 分配於 CH₂Cl₂ 與鹽水之間。有機層以 MgSO₄ 乾燥且濃縮。殘留物藉快速管柱層析純化 (3-5% 於 CH₂Cl₂ 中之 CH₃OH) 產生淡黃色固體 (0.064 克, 40%)。

¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 8.39 (1H, d, J= 5.4Hz), 7.82 (1H, d, J= 8.7Hz), 7.37 (1H, d, J= 8.9Hz), 7.28 (1H, d, J= 2.3Hz), 6.99 (1H, dd, J= 2.3, 8.9Hz), 6.59 (1H, d, J= 5.4Hz), 4.09- 3.96 (1H, m), 3.88- 3.33 (3H, m), 3.14 (3H, s), 2.89-

(186)

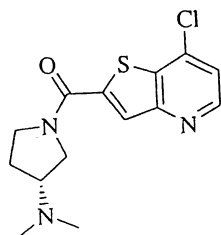
2.78 (1H, m), 2.70 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.21- 2.19 (1H, m), 1.94-1.73 (1H, m)。

分析計算值 $C_{27}H_{30}N_6O_4S \cdot 0.3CH_2Cl_2$: C, 58.54; H, 5.51; N, 15.00;

實驗值: C, 58.48; H, 5.59; N, 14.88。

ESIMS (MH⁺) : 535.25。

步驟 (i) : 7-氯-2-[3(R)-(二甲胺基)吡咯烷-1-羰基]噻吩並[3,2-b]吡啶



於 0°C 下將 HATU (4.99 克, 26.25 毫莫耳) 及 Et₃N (7.23 毫升, 52.50 毫莫耳) 添加於 (3R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 (1.0 克, 17.5 毫莫耳) 及 7-氯噻吩並[3,2-b]吡啶-2-羧酸鋰鹽 (3.85 克, 17.5 毫莫耳) 於 30 毫升 DMF 中之溶液中。反應混合物於 0°C 下攪拌 15 分鐘, 濃縮溶劑。殘留物分配於 H₂O 與 10% 於 EtOAc 中之 CH₃OH 之間。有機層以 MgSO₄ 乾燥且濃縮。殘留物藉快速管柱層析純化 (5-7% 於 CH₂Cl₂ 中之 CH₃OH) 產生白色固體 (1.74 克, 32%)。

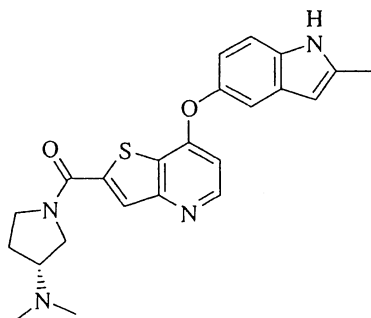
¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 8.57 (1H, d, J=

(187)

5.2 Hz) , 7.90 (1H , d , J= 7.9 Hz) , 7.48 (1H , d , J= 5.2 Hz) , 4.11- 3.97 (1H , m) , 3.90- 3.36 (3H , m) , 2.99- 2.90 (1H , m) , 2.30 (3H , s) , 2.26 (3H , s) , 1.97- 1.72 (2H , m) 。

ESIMS (MH⁺) : 310.10 。

步驟 (ii) : 5 - [(2 - [(3R) - (二甲胺基) - 吡咯烷 - 1 - 羰基] 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基) - 2 - 甲基 - 1H - 吡啶



標的化合物係依實施例 4 (a) 步驟 (ii) 之方式製備 , 不同處係使用 7 - 氯 - 2 - [3 (R) - (二甲胺基) 吡咯烷 - 1 - 基] 羰基) 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶取代 7 - 氯 - 2 - [(S) - 2 - (甲氧甲基) 吡咯烷 - 1 - 羰基] 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 。

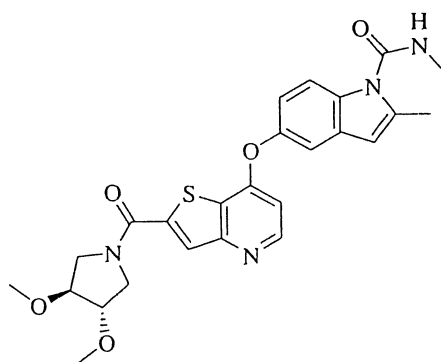
¹H NMR (300 MHz , CD₃OD) δ 8.34 (1H , d , J= 5.46 Hz) , 7.79 (1H , d , J= 7.5 Hz) , 7.24 (1H , d , J= 8.6 Hz) , 7.15 (1H , d , J= 2.2 Hz) , 6.76 (d 1H , d , J=

(188)

2.2, 8.66 Hz) , 6.55- 6.52 (1H , m) , 6.06 (1H , s) ,
 4.07- 3.94 (1H , m) , 3.87- 3.32 (3H , m) , 2.89- 2.79
 (1H , m) , 2.33 (3H , s) , 2.25 (3H , s) , 2.22 (3H
 , s) , 2.21- 2.12 (1H , m) , 1.93- 1.72 (1H , m) 。

ESIMS (MH⁺) : 421.20 。

實施例 8 (b) : 5 - [(2 - { [(3S,4S) - 3,4 - 二
 甲氧 - 吡咯烷 - 1 - 基] 羰基 } 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7
 - 基) 氧基] - 2 - 二甲基 - 1H - 吡啶 - 1 - 羧酸甲基醯
 胺



依實施例 4 (q) 方式製備實施例 8 (b) ，不同處係
 使用甲基胺取代炔丙基胺 。

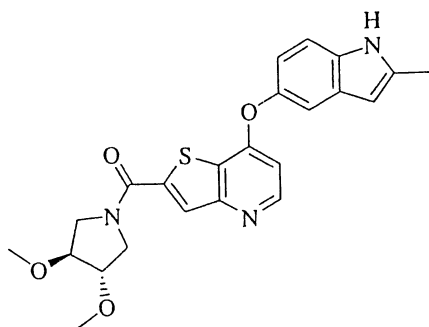
¹H NMR (300MHz , CD₃OD) δ 8.38 (1H , d , J=
 5.5Hz) , 7.82 (1H , s) , 7.63 (1H , d , J= 8.9Hz) ,
 7.23 (1H , d , J= 2.3Hz) , 6.94 (1H , dd , J= 2.3 , 8.9Hz
) , 6.57 (1H , d , J= 5.5Hz) , 6.28 (1H , s) , 3.96-
 3.81 (4H , m) , 3.66- 3.65 (2H , m) , 3.34 (3H , s) ,
 3.29 (3H , s) , 2.91 (3H , s) , 2.45 (3H , s) 。

(189)

分析計算值 $C_{25}H_{26}N_4O_5S \cdot 0.4CH_3OH$: C, 60.12; H, 5.48; N, 11.04;

實驗值 : C, 60.46; H, 5.77; N, 10.90。

步驟 (i) : 2 - { [(3S,4S) - 3,4 - 二甲氧 - 吡咯烷 - 1 - 基] 羰基 } - 7 - [(2 - 甲基 - 1H - 吡啶 - 5 - 基) 氧基] 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶



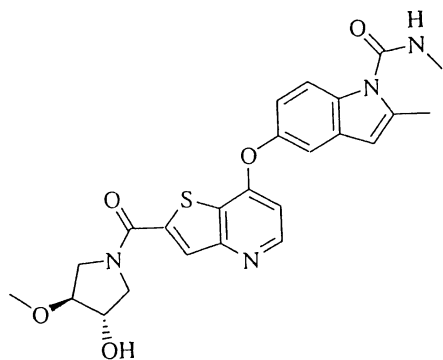
標的化合物係依實施例 4 (a) 步驟 (ii) 之方式製備，不同處係使用 7 - [- 2 - ([3 (S) , 4 (S) - 二甲氧吡咯烷 - 1 - 基] 羰基) 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶取代 7 - 氯 - 2 - [(S) - 2 - (甲氧甲基) 吡咯烷 - 1 - 羰基] 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶。

1H NMR (300MHz , CD_3OD) δ 8.35 (1H , d , $J=5.5Hz$) , 7.81 (1H , s) , 7.25 (1H , d , $J=8.5Hz$) , 7.16 (1H , d , $J=2.3Hz$) , 6.77 (1H , dd , $J=2.3, 8.5Hz$) , 6.54 (1H , d , $J=5.5Hz$) , 6.07 (1H , s) , 4.00-3.81 (4H , m) , 3.72-3.65 (2H , m) , 3.34 (3H , s) , 3.29 (3H , s) , 2.34 (3H , s) 。

ESIMS (MH^+) : 438.20 。

(190)

實施例 8 (c) : 5 - [(2 - { [(3S,4S) - 3 - 羥基 - 4 - 甲氧吡咯烷 - 1 - 基] 羰基 } 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基) 胺基] - N,2 - 二甲基 - 1H - 吡啶 - 1 - 羧醯胺



依實施例 8 (b) 方式製備實施例 8 (c) , 不同處係使用 3 (S) - 羥基 - 4 (S) - 甲氧吡咯烷取代 3 (S) , 4 (S) - 二甲氧吡咯烷。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz , CD_3OD) δ 8.38 (1H , br s) , 7.83 (1H , d , $J= 9.42\text{Hz}$) , 7.63 (1H , d , $J= 8.9\text{Hz}$) , 7.23 (1H , d , $J= 2.3\text{Hz}$) , 6.94 (1H , dd , $J= 2.3 , 8.9\text{Hz}$) , 6.58 (1H , d , $J= 5.5\text{Hz}$) , 6.28 (1H , s) , 4.29-4.22 (1H , m) , 4.06- 3.96 (1H , m) , 3.83- 3.54 (4H , m) , 3.30 (3H , d , $J= 14.0$) , 2.91 (3H , s) , 2.45 (3H , s) 。

HRMS 分析計算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$ [MH^+] : 481.1537

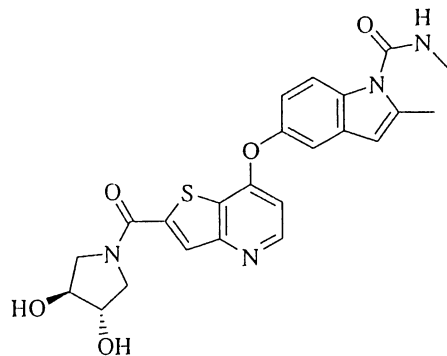
;

實驗值 481.1546 。

實施例 8 (d) : 5 - [(2 - { [(3S,4S) - 3,4 - 二羥基 - 吡咯烷 - 1 - 基] 羰基 } 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7

(191)

— 基) 胺基] — N,2-二甲基-1H-吡啶-1-羧醯胺



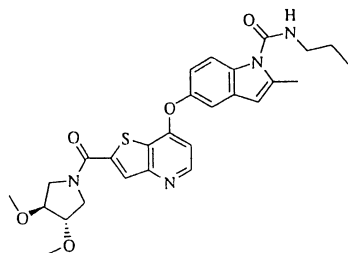
依實施例 4 (n) 方式製備實施例 8 (d) ，不同處係使用實施例 8 (b) 作為起始物質。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.54 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$) , 8.28 (1H, m) , 8.03 (1H, s) , 7.68 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$) , 7.41 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$) , 7.07 (1H, dd, $J=2.3, 8.9\text{Hz}$) , 6.65 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$) , 6.40 (1H, s) , 5.27 (2H, m) , 4.11- 3.99 (4H, m) , 3.71- 3.65 (2H, m) , 3.32 (3H, s) , 2.87 (3H, s) 。

HRMS 分析計算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ [MH^+] : 467.1390 ;

實驗值 : 567.1389 。

實施例 8 (e) : 5- [(2- { [(3S,4S) - 3,4-二甲氧吡咯烷-1-基] 羰基 } 噻吩並 [3,2-b] 吡啶-7-基) 氧基] - 2-甲基-N-丙基-1H-吡啶-1-羧醯胺



(192)

依實施例 8 (b) 方式製備實施例 8 (e) ，不同處係使用丙基胺取代甲基胺。

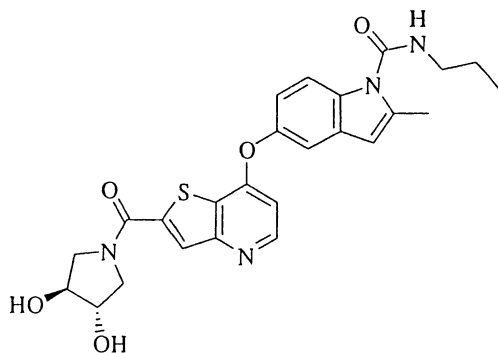
^1H NMR (300MHz , CD_3OD) δ 8.38 (1H , d , $J=5.5\text{Hz}$) , 7.82 (1H , s) , 7.61 (1H , d , $J=8.9\text{Hz}$) , 7.24 (1H , d , $J=2.3\text{Hz}$) , 6.95 (1H , dd , $J=2.3, 8.9\text{Hz}$) , 6.57 (1H , d , $J=5.5\text{Hz}$) , 6.29 (1H , s) , 4.00-3.81 (4H , m) , 3.73- 3.65 (2H , m) , 3.34 (3H , s) , 3.29 (3H , s) , 3.30- 3.24 (2H , m) , 2.45 (3H , s) , 1.69-1.57 (2H , m) , 0.95 (3H , t , $J=7.4\text{Hz}$) 。

分析計算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$: C , 61.21 ; H , 5.86 ; N , 10.58 ;

實驗值 : C , 60.85 ; H , 6.03 ; N , 10.90 。

ESIMS (MH^+) : 523.20 。

實施例 8 (f) : 5 - [(2 - { [(3S,4S) - 3,4 - 二羥基吡咯烷 - 1 - 基] 羰基 } 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基) 氧基] - 2 - 甲基 - N - 丙基 - 1H - 吡啶 - 1 - 羧醯胺



依實施例 8 (d) 方式製備實施例 8 (f) ，不同處係使用丙基胺取代甲基胺。

(193)

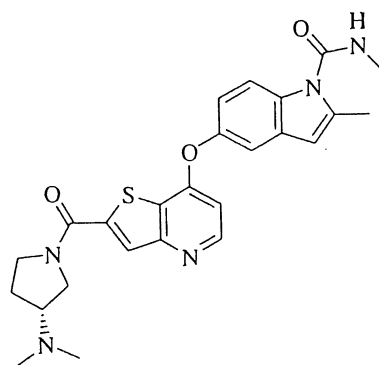
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.54 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$) ,
 8.44- 8.41 (1H, m) , 8.03 (1H, s) , 7.65 (1H, d, $J=$
 8.9Hz) , 7.41 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$) , 7.08 (1H, dd, $J=$
 $2.3, 8.9\text{Hz}$) , 6.65 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$) , 6.40 (1H, s)
 , 5.29- 5.25 (2H, m) , 4.11- 3.99 (4H, m) , 3.71- 3.65
 (2H, m) , 3.42- 3.24 (5H, m) , 1.69- 1.57 (2H, m)
 , 0.95 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$) 。

HRMS 分析計算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ [MH^+] : 495.1702

;

實驗值 : 495.1702 。

實施例 8 (g) : 5 - [(2 - { [(3R) - 3 - (二甲
 胺基) 吡咯烷 - 1 - 基] 羰基 } 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7
 - 基) 氧基] - N,2 - 二甲基 - 1H - 吡啶 - 1 - 羧醯胺



依實施例 8 (b) 方式製備實施例 8 (g) , 不同處係
 使用 3 (R) - (二甲胺基) 吡咯烷取代 3 (S) , 4 (S) -
 二甲氧吡咯烷 。

$^1\text{H NMR}$ (CD $_3$ OD) δ 8.38 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$) , 7.81

(194)

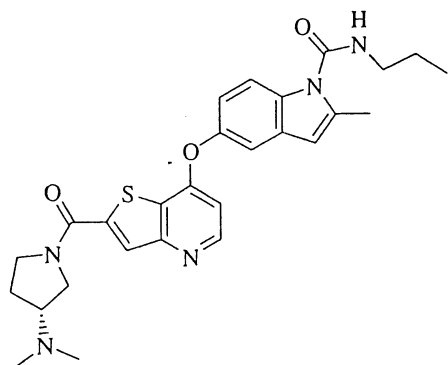
(1H , d , J= 7.5Hz) , 7.63 (1H , d , J= 8.9Hz) , 7.23
 (1H , d , J= 2.2Hz) , 6.94 (1H , dd , J= 2.2 , 8.9Hz)
 , 6.58 (1H , d , J= 5.5Hz) , 6.28 (1H , s) , 4.08- 3.74
 (3H , m) , 3.61- 3.35 (2H , m) , 2.91 (3H , s) , 2.45
 (3H , s) , 2.25 (3H , s) , 2.22 (3H , s) , 1.93- 1.74
 (2H , m) 。

HRMS 分析計算值 $C_{25}H_{27}N_5O_3S$ [MH^+] : 478.1934

;

實驗值 : 478.1913 。

實施例 8 (h) : 5 - [(2 - { [(3R) - 3 - (二甲
 胺基) 吡咯烷 - 1 - 基] 羰基 } 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7
 - 基) 氧基] - 2 - 甲基 - N - 丙基 - 1H - 吡啶 - 1 - 羧醯
 胺



依實施例 8 (d) 方式製備實施例 8 (h) , 不同處係
 使用丙基胺取代甲基胺 。

1H NMR (CD_3OD) δ 8.37 (1H , d , J= 5.5Hz) , 7.80
 (1H , d , J= 8.1Hz) , 7.60 (1H , d , J= 8.9Hz) , 7.23
 (1H , d , J= 2.3Hz) , 6.94 (1H , dd , J= 2.3 , 8.9Hz)

(195)

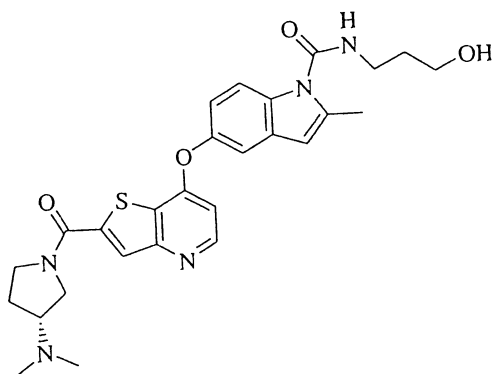
, 6.56 (1H, d, J= 5.5Hz) , 6.27 (1H, s) , 4.07- 3.95 (1H, m) , 3.86- 3.73 (1H, m) , 3.60- 3.49 (1H, m) , 3.39- 3.14 (m, 3H) , 2.87- 2.80 (1H, m) , 2.45 (3H, s) , 2.24 (3H, s) , 2.21 (3H, s) , 1.93- 1.75 (1H, m) , 1.62 (2H, q, J= 7.2Hz) , 1.34- 1.25 (1H, m) , 0.95 (3H, t, J= 7.2Hz) 。

HRMS 分析計算值 $C_{27}H_{31}N_5O_3S$ [MH^+] : 506.2216

;

實驗值 : 506.2226 。

實施例 8 (i) : 5 - [(2 - { [(3R) - 3 - (二甲胺基) 吡咯烷 - 1 - 基] 羰基 } 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基) 氧基] - N - (3 - 羥丙基) - 2 - 甲基 - 1H - 吡啶 - 1 - 羧醯胺



依實施例 8 (d) 方式製備實施例 8 (i) , 不同處係使用 3 - 胺基丙 - 1 - 醇取代甲基胺 。

1H NMR (CD_3OD) δ 8.37 (1H, d, J= 5.5Hz) , 7.81 (1H, d, J= 8.9Hz) , 7.64 (1H, d, J= 8.9Hz) , 7.24 (1H, d, J= 2.5Hz) , 6.94 (1H, dd, J= 2.5, 8.9Hz) ,

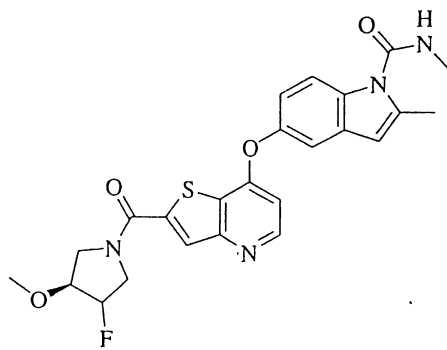
(196)

6.57 (1H, d, J= 5.5Hz) , 6.29 (1H, s) , 4.08- 3.95 (1H, m) , 3.87- 3.74 (2H, m) , 3.64- 3.51 (3H, m) , 3.47- 3.36 (3H, m) , 2.88- 2.81 (1H, m) , 2.46 (3H, s) , 2.25 (3H, s) , 2.22 (3H, s) , 1.90- 1.78 (3H, m) 。

分析計算值 $C_{27}H_{21}N_5O_4S \cdot 1.2H_2O$: C, 59.69 ; H, 6.20 ; N, 12.89 ;

實驗值 : C, 60.13 ; H, 6.17 ; N, 12.38 。

實施例 8 (j) : 5 - [(2 - { [(4S) - 3 - 氟 - 4 - 甲氧基吡咯烷 - 1 - 基] 羰基 } 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基) 氧基] - N,2 - 二甲基 - 1H - 吡啶 - 1 - 羧醯胺



依實施例 8 (b) 方式製備實施例 8 (j) , 不同處係使用 3 - 氟 - 4 (S) - 甲氧基吡咯烷取代 3 (S) , 4 (S) - 二甲氧吡咯烷 。

1H NMR (CD_3OD) δ 8.38 (1H , d , J= 5.5Hz) , 7.84 (1H , d , J= 6.8Hz) , 7.62 (1H , d , J= 8.9Hz) , 7.24 (1H , d , J= 2.3Hz) , 6.94 (1H , dd , J= 2.3 , 8.96Hz) , 6.58 (1H , d , J= 5.5Hz) , 6.28 (1H , s) , 5.26- 5.21 (m

(197)

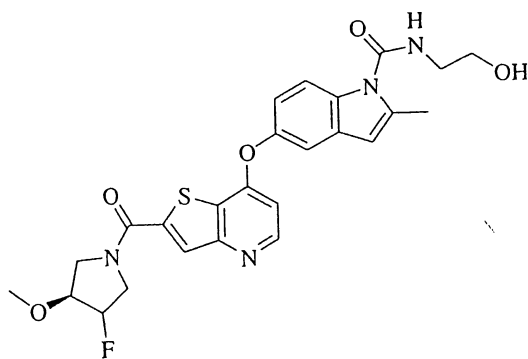
, 0.5H) , 5.09- 5.04 (m , 0.5H) , 4.15- 3.68 (5H , m) , 3.32 (3H , d , J= 14.5Hz) , 2.91 (3H , m) , 2.45 (3H , s) 。

分析計算值 $C_{24}H_{23}FN_4O_4S$: C , 59.74 ; H , 4.80 ; N , 11.61 ;

實驗值 : C , 59.89 ; H , 5.03 ; N , 11.34 。

ESIMS (MH^+) : 483.05 。

實施例 8 (k) : 5 - [(2 - { [(4S) - 3 - 氟 - 4 - 甲氧基吡咯烷 - 1 - 基] 羰基 } 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基) 氧基] - N - (2 - 羥乙基) - 2 - 甲基 - 1H - 吡啶 - 1 - 羧醯胺



依實施例 8 (j) 方式製備實施例 8 (k) , 不同處係使用乙醇胺取代甲基胺 。

1H NMR (CD_3OD) δ 8.38 (1H , d , J= 5.5Hz) , 7.68 (1H , d , J= 8.9Hz) , 7.62 (1H , d , J= 8.9Hz) , 7.24 (1H , d , J= 2.5Hz) , 6.96 (1H , dd , J= 2.5 , 8.9Hz) , 6.56 (1H , d , J= 5.5Hz) , 6.28 (1H , s) , 5.26- 5.21 (m , 0.5H) , 5.09- 5.04 (m , 0.5H) , 4.08- 3.23 (5H , m)

(198)

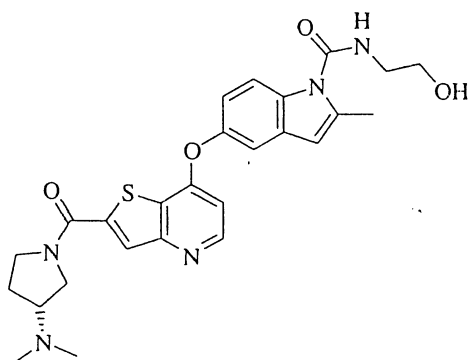
, 3.69- 3.66 (2H, m), 3.43- 3.35 (2H, m), 3.32 (3H, d, J= 14.7Hz), 2.45 (3H, s) 。

分析計算值 C₂₅H₂₅FN₄O₅S : C, 55.58 ; H, 4.92 ; N, 10.92 ;

實驗值 : C, 58.50 ; H, 5.05 ; N, 10.61 。

ESIMS (MH⁺) : 513.10 。

實施例 8 (1) : 5 - { (2 - { [(3R) - 3 - (二甲胺基) 吡咯烷 - 1 - 基] 羰基 } 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基) 氧基 } - N - (2 - 羥乙基) - 2 - 甲基 - 1H - 吡啶 - 1 - 羧醯胺



依實施例 8 (d) 方式製備實施例 8 (1) , 不同處係使用乙醇胺取代甲基胺 。

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.37 (1H, d, J= 5.4Hz) , 7.81 (1H, d, J= 7.9Hz) , 7.72 (1H, d, J= 8.9Hz) , 7.23 (1H, d, J= 2.3Hz) , 6.94 (1H, dd, J= 2.3, 8.9Hz) , 6.57 (1H, d, J= 5.4Hz) , 6.28 (1H, s) , 4.06- 3.96 (1H, m) , 3.87- 3.77 (2H, m) , 3.70 (2H, t, J= 5.7Hz) , 3.57- 3.37 (4H, m) , 2.91- 2.79 (1H, m) , 1.94-

(199)

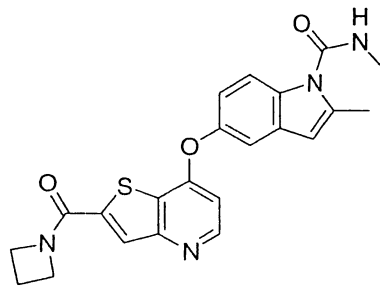
1.76 (1H, m) 。

HRMS 分析計算值 $C_{26}H_{29}N_5O_4S$ [MH^+] : 508.2026

;

實驗值 : 508.2019 。

實施例 8 (m) : 5 - [2 - (吡丁啉 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸甲醯胺



如同實施例 8 (b) 般地製備實施例 8 (m) ，不同處係使用吡丁啉取代 3 (S) , 4 (S) - 二甲氧吡咯烷 。

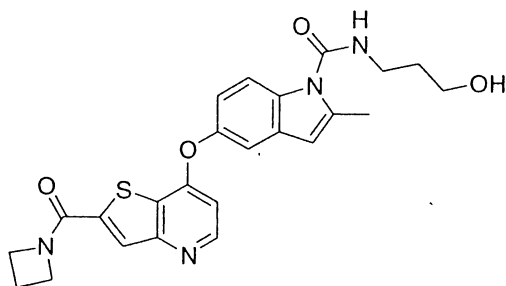
1H NMR (300MHz, DMSO) δ 8.56 (1H, d, J= 4.3Hz) , 8.30 (1H, d, J= 8.3Hz) , 7.90 (1H, s) , 7.70 (1H, d, J= 8.9Hz) , 7.43 (1H, s) , 7.09 (1H, d, J= 10.4Hz) , 6.66 (1H, d, J= 5.3Hz) , 6.42 (1H, s) , 4.68- 4.61 (2H, m) , 4.15- 4.10 (2H, m) , 3.35 (3H, s) , 2.90 (3H, s) , 2.42- 2.30 (2H, m) 。

LCMS (ESI+) [$M+H$] /z 計算值 421, 實驗值 421 。

(200)

分析值 ($C_{23}H_{20}N_4O_3S$) C, H, N。

實施例 8 (n) : 5 - [2 - (吡丁啉 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸 (3 - 羥基 - 丙基) - 醯胺



如同實施例 8 (m) 般地製備實施例 8 (n) , 不同處係使用 3 - 氨基丙醇取代甲基胺。

1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.49 (1H, d, J= 5.5Hz) , 7.81 (1H, s) , 7.76 (1H, d, J= 8.9Hz) , 7.35 (1H, s) , 7.06 (1H, d, J= 11.7Hz) , 6.70 (1H, d, J= 5.5Hz) , 6.40 (1H, s) , 4.73- 4.68 (2H, m) , 4.33- 4.22 (2H, m) , 3.79- 3.73 (2H, m) , 3.62- 3.55 (2H, m) , 2.58 (3H, s) , 2.55- 2.45 (2H, m) , 1.97- 1.90 (2H, m) 。

LCMS (ESI+) [M+ H] /z 計算值 465 , 實驗值 465

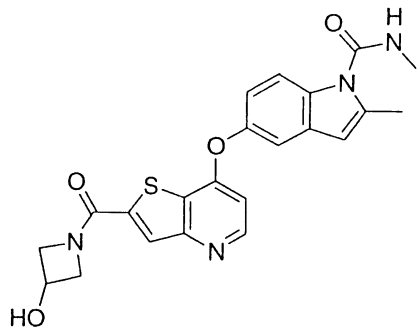
。

分析值 ($C_{24}H_{24}N_4O_4S \cdot 0.1CH_2Cl_2$) C, H, N。

實施例 8 (o) : 5 - [2 - (3 - 羥基 - 吡丁啉 - 1 -

(201)

羰基) - 噻吩並 [3,2-b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2 - 甲基
- 吡啶 - 1 - 羧酸甲醯胺



如同實施例 8 (b) 般地製備實施例 8 (o) ，不同處
係使用 3 - 羥基吡丁啶取代 3 (S) , 4 (S) - 二甲氧吡咯
烷。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz , DMSO) δ 8.86 (1H , s) , 8.27 (1H , d , J = 5.5Hz) , 7.69 (1H , d , J = 4.5Hz) , 7.60 (1H , d , J = 8.7Hz) , 7.35 (1H , s) , 7.08 (1H , d , J = 10.4Hz) , 6.70 (1H , d , J = 5.5Hz) , 6.36 (1H , s) , 5.84 (1H , d , J = 6.2Hz) , 4.79 - 4.73 (1H , m) , 4.61 - 4.52 (1H , m) , 4.33 - 4.28 (2H , m) , 3.83 - 3.79 (1H , m) , 2.87 (3H , d , J = 3.4Hz) 。

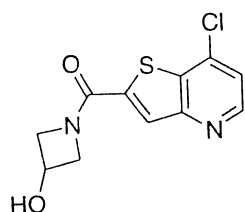
LCMS (ESI+) [M+ H] / z 計算值 436 , 實驗值 436

。

分析值 ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 0.8\text{CH}_2\text{Cl}_2$) C , H , N 。

步驟 (i) 7 - 氯 - 2 - [3 - 羥基吡丁啶 - 1 - 基] 羰基] 噻吩並 [3,2-b] 吡啶

(202)



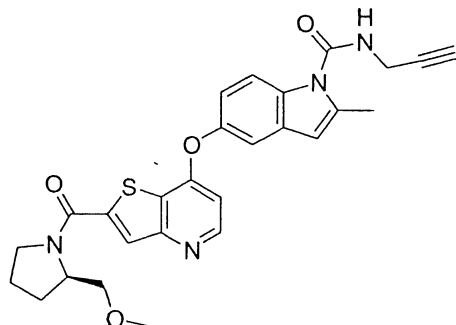
此物質係依前述實施例 1 (a) 步驟 (iv) 之方式，藉由 7-氯噻吩並 [3,2-b] 吡啶 - 2-羧酸鋰與 3-羥基吡啶進行偶聯而製備。

^1H NMR (300MHz , DMSO) δ 8.76 (1H , d , J= 5.1Hz) , 8.01 (1H , s) , 7.72 (1H , d , J= 5.1Hz) , 5.92 (1H , d , J= 6.4Hz) , 4.83- 4.76 (1H , m) , 4.64- 4.56 (1H , m) , 4.37- 4.29 (2H , m) , 3.86- 3.72 (1H , m) 。

LCMS (ESI+) [M+ H] /z 計算值 269 , 實驗值 269

。

實施例 8 (p) : 5 - [2 - (2R - 甲氧甲基 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2-b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸丙 - 2 - 炔基醯胺



依實施例 4 (e) 方式製備實施例 8 (p) ，不同處係使用炔丙胺取代甲基胺。

^1H NMR (300MHz , CDCl_3) δ 8.41 (1H , d , J=

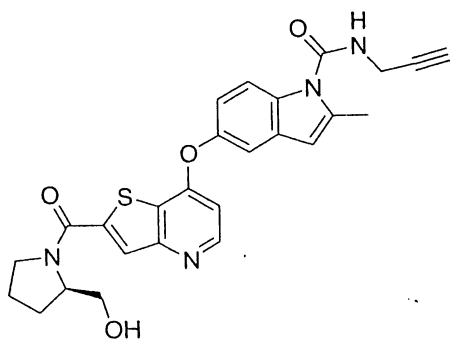
(203)

5.5 Hz) , 7.81 (1H , s) , 7.76 (1H , d , J= 8.9 Hz) ,
 7.24 (1H , d , J= 2.4 Hz) , 7.00 (1H , dd , J= 2.4 , 8.9 Hz
) , 6.53 (1H , d , J= 5.5 Hz) , 6.33 (1H , d , J= 5.5 Hz
) , 6.30 (1H , s) , 4.46 (1H , m) , 4.30 (2H , m) ,
 3.83 (2H , m) , 3.62 (2H , m) , 3.36 (3H , s) , 2.59
 (3H , s) , 2.35 (1H , m) , 2.20- 1.85 (4H , m) 。

LCMS (ESI+) [M+ H] / z 計算值 503 , 實驗值 503

。

實施例 8 (q) : 5 - [2 - (2R - 羥基甲基 - 吡咯烷
 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2
 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸丙 - 2 - 炔基醯胺



依實施例 4 (n) 方式製備實施例 8 (q) , 不同處係
 使用實施例 8 (p) 作為起始物質。

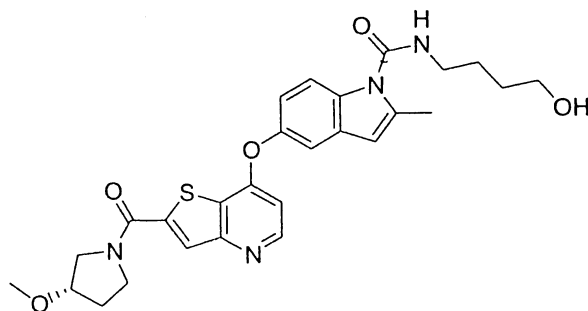
^1H NMR (300 MHz , CD_3OD) δ 8.47 (1H , d , J= 5.67 Hz) , 7.90 (1H , s) , 7.77 (1H , d , J= 8.8 Hz) ,
 7.33 (1H , d , J= 2.2 Hz) , 7.05 (1H , dd , J= 2.2 , 8.8 Hz
) , 6.67 (1H , d , J= 5.6 Hz) , 6.39 (1H , s) , 4.35 (1H , m) ,
 4.21 (2H , d , J= 2.5 Hz) , 3.95- 3.70 (4H , m

(204)

) , 2.72 (1H , t , J= 2.5Hz) , 2.56 (3H , s) , 2.20-1.90 (4H , m) 。

LCMS (ESI+) [M+ H] /z 計算值 489 , 實驗值 489

實施例 9 (a) : 5 - [2 - (3S - 甲氧 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸 (4 - 羥基 - 丁基) - 醯胺



依實施例 4 (g) 方式製備實施例 9 (a) , 不同處係使用 4 - 氨基丁 - 1 - 醇取代甲基胺 。

^1H NMR (300MHz , CD_3OD) δ 8.46 (1H , d , J= 5.4Hz) , 7.89 (1H , d , J= 5.6Hz) , 7.71 (1H , d , J= 8.8Hz) , 7.32 (1H , d , J= 2.1Hz) , 7.03 (1H , dd , J= 2.2 , 8.8Hz) , 6.65 (1H , d , J= 5.5Hz) , 6.37 (1H , s) , 4.13- 3.70 (5H , m) , 3.63 (2H , t , J= 6.2Hz) , 3.46 (2H , t , J= 6.8Hz) , 3.38 , 3.33 (3H , s) , 2.55 (

(205)

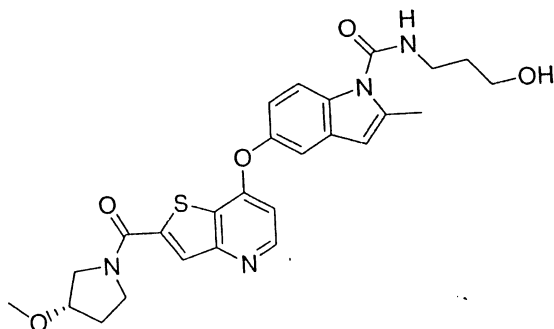
3H, s), 2.25- 2.05 (2H, m), 1.80- 1.63 (4H, m)。

LCMS (ESI+) [M+ H]⁺ /z 計算值 523, 實驗值 523

。

分析值 (C₂₇H₃₀N₄O₅S · 0.2H₂O · 0.2Hexanes) C, H, N。

實施例 9 (b) : 5- [2- (3S- 甲氧 - 吡咯烷 - 1- 羰基) - 噻吩並 [3,2- b] 吡啶 - 7- 基氧基] - 2- 甲基 - 吡啶 - 1- 羧酸 (3- 羥基 - 丙基) - 醯胺



依實施例 4 (g) 方式製備實施例 9 (b), 不同處係使用 3- 胺基丙 - 1- 醇取代甲基胺。

¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 8.48 (1H, d, J= 5.4Hz), 7.91 (1H, d, J= 6.4Hz), 7.74 (1H, d, J= 8.8Hz), 7.34 (1H, d, J= 2.3Hz), 7.05 (1H, dd, J= 2.4, 8.8Hz), 6.67 (1H, d, J= 5.4Hz), 6.39 (1H, s), 4.15- 3.70 (5H, m), 3.72 (2H, t, J= 6.2Hz), 3.54 (2H, t, J= 6.9Hz), 3.38, 3.34 (3H, s), 2.56 (

(206)

3H, s), 2.15 (2H, m), 1.92 (2H, m)。

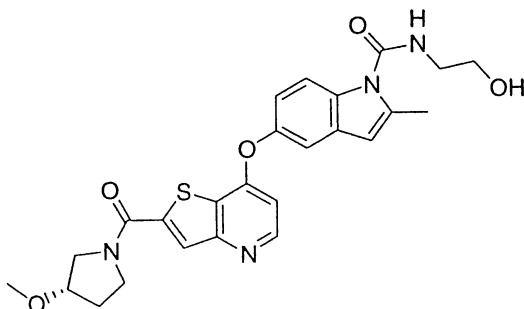
LCMS (ESI+) [M+H]⁺/z 計算值 509, 實驗值 509

。

分析值 (C₂₆H₂₈N₄O₅S · 0.5H₂ · 0.3Hexanes) C, H, N

。

實施例 9 (c) : 5- [2- (3S- 甲氧 - 吡咯烷 - 1- 羰基) - 噻吩並 [3,2-b] 吡啶 - 7- 基氧基] - 2- 甲基 - 吡啶 - 1- 羧酸 (2- 羥基 - 乙基) - 醯胺



依實施例 4 (g) 方式製備實施例 9 (c), 不同處係使用乙醇胺取代甲基胺。

¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 8.47 (1H, d, J= 5.4Hz), 7.91 (1H, d, J= 6.1Hz), 7.82 (1H, d, J= 8.9Hz), 7.32 (1H, d, J= 2.2Hz), 7.03 (1H, dd, J= 2.2, 8.9Hz), 6.66 (1H, d, J= 5.5Hz), 6.38 (1H, s), 4.16- 3.70 (5H, m), 3.79 (2H, t, J= 5.7Hz), 3.56 (2H, t, J= 5.7Hz), 3.38, 3.33 (3H, s), 2.56 (

(207)

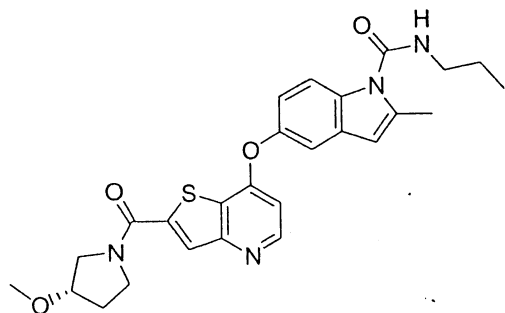
3H, s), 2.30- 2.02 (2H, m) 。

LCMS (ESI+) [M+ H] /z 計算值 495, 實驗值 495

。

分析值 (C₂₅H₂₆N₄O₅S · 0.25H₂O · 0.25Hexanes) C, H, N 。

實施例 9 (d) : 5 - [2 - (3S - 甲氧 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸丙醯胺



依實施例 4 (g) 方式製備實施例 9 (d) , 不同處係使用丙基胺取代甲基胺 。

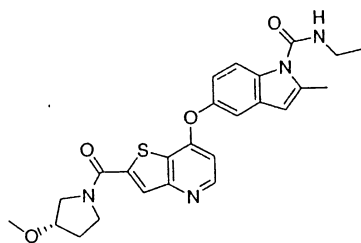
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.46 (1H, br s) , 7.84 (1H, d, J= 9.7Hz) , 7.70 (1H, d, J= 8.9Hz) , 7.27 (1H, d, J= 2.3Hz) , 7.00 (1H, dd, J= 2.3, 8.9Hz) , 6.57 (1H, d, J= 4.7Hz) , 6.30 (1H, s) , 5.82 (1H, br s) , 4.10- 3.70 (5H, m) , 3.48 (2H, q, J= 6.7Hz) , 3.37, 3.32 (3H, s) , 2.58 (3H, s) , 2.25-

(208)

1.90 (2H , m) , 1.75 (2H , m) , 1.05 (3H , t , J= 7.4Hz) 。

LCMS (ESI+) [M+ H] /z 計算值 493 , 實驗值 493 。

實施例 9 (e) : 5 - [2 - (3S - 甲氧 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸乙醯胺



依實施例 4 (g) 方式製備實施例 9 (e) , 不同處係使用乙基胺取代甲基胺 。

^1H NMR (300MHz , CDCl_3) δ 8.46 (1H , br s) , 7.82 (1H , d , J= 10.6Hz) , 7.69 (1H , d , J= 8.8Hz) , 7.26 (1H , d , J= 2.2Hz) , 6.99 (1H , dd , J= 2.2 , 8.8Hz) , 6.56 (1H , d , J= 4.2Hz) , 6.29 (1H , s) , 5.89 (1H , br s) , 4.15- 3.70 (5H , m) , 3.55 (2H , m) , 3.37 , 3.32 (3H , s) , 2.58 (3H , s) , 2.25- 1.90 (2H , m) , 1.34 (3H , t , J= 7.2Hz) 。

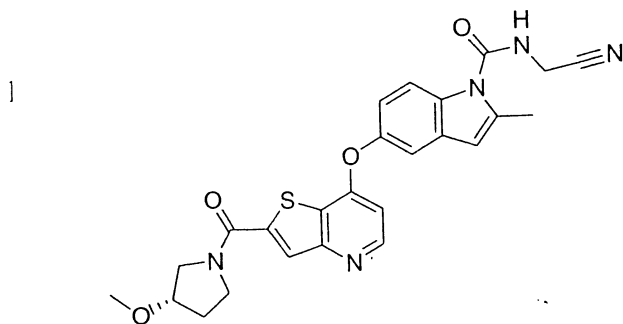
LCMS (ESI+) [M+ H] /z 計算值 479 , 實驗值 479

。

實施例 9 (f) : 5 - [2 - (3S - 甲氧 - 吡咯烷 - 1 -

(209)

羰基) - 噻吩並 [3,2-b] 吡啶 - 7-基氧基] - 2-甲基
- 吡啶 - 1-羧酸氰甲基 - 醯胺



依實施例 4 (g) 方式製備實施例 9 (f) ，不同處係
使用胺基乙腈取代甲基胺。

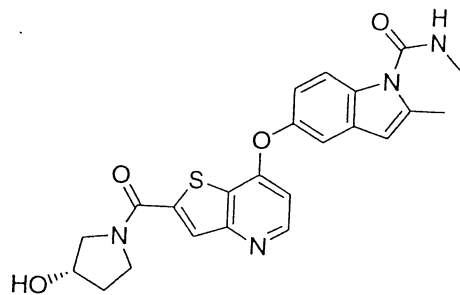
^1H NMR (300MHz , DMSO- d_6) δ 8.99 (1H , s) ,
8.55 (1H , d , J= 3.5Hz) , 8.04 (1H , s) , 7.72 (1H , d
 , J= 8.8Hz) , 7.44 (1H , s) , 7.14 (1H , d , J= 8.8Hz
) , 6.66 (1H , d , J= 4.2Hz) , 6.47 (1H , s) , 4.42 (s
 , 2H) , 4.10- 3.70 (5H , m) , 3.30 (3H , s) , 2.52 (3H , s) , 2.01 (2H , m) 。

LCMS (ESI+) [M+ H] /z 計算值 490 , 實驗值 490

。

實施例 9 (g) : 5 - [2 - (3S - 羥基 - 吡咯烷 - 1 -
羰基) - 噻吩並 [3,2-b] 吡啶 - 7-基氧基] - 2-甲基
- 吡啶 - 1-羧酸甲醯胺

(210)

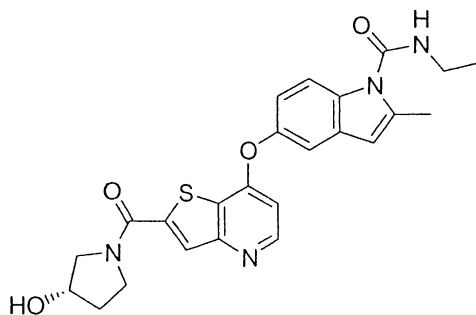


依實施例 4 (n) 方式製備實施例 9 (g) ，不同處係使用實施例 4 (g) 作為起始物質。

^1H NMR (300MHz , CD_3OD) δ 8.47 (1H , d , $J= 5.7\text{Hz}$) , 7.91 (1H , d , $J= 17.5\text{Hz}$) , 7.72 (1H , d , $J= 8.8\text{Hz}$) , 7.33 (1H , d , $J= 2.1\text{Hz}$) , 7.04 (1H , dd , $J= 2.1 , 8.8\text{Hz}$) , 6.66 (1H , d , $J= 5.5\text{Hz}$) , 6.38 (1H , s) , 4.53 (1H , m) , 4.10- 3.70 (4H , m) , 3.01 (3H , s) , 2.54 (3H , s) , 2.11 (2H , m) 。

LCMS (ESI+) [$\text{M} + \text{H}$] / z 計算值 451 , 實驗值 451

實施例 9 (h) : 5 - [2 - (3S - 羥基 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸乙醯胺



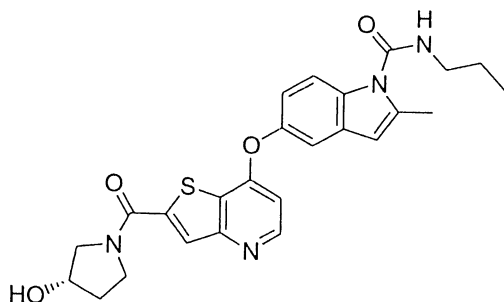
(211)

依實施例 4 (n) 方式製備實施例 9 (h) ，不同處係使用實施例 9 (e) 作為起始物質。

^1H NMR (300MHz , CD_3OD) δ 8.47 (1H , d , $J=5.5\text{Hz}$) , 7.91 (1H , d , $J=17.3\text{Hz}$) , 7.71 (1H , d , $J=8.8\text{Hz}$) , 7.33 (1H , d , $J=2.1\text{Hz}$) , 7.04 (1H , dd , $J=2.1, 8.8\text{Hz}$) , 6.66 (1H , d , $J=5.5\text{Hz}$) , 6.37 (1H , s) , 4.50 (1H , m) , 4.10- 3.68 (4H , m) , 3.47 (2H , q , $J=7.2\text{Hz}$) , 2.54 (3H , s) , 2.11 (2H , m) , 1.31 (3H , t , $J=7.2\text{Hz}$) 。

LCMS (ESI+) [$\text{M} + \text{H}$] / z 計算值 465 , 實驗值 465

實施例 9 (i) : 5 - [2 - (3S - 羥基 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸丙醯胺



依實施例 4 (n) 方式製備實施例 9 (i) ，不同處係使用實施例 9 (d) 作為起始物質。

^1H NMR (300MHz , CD_3OD) δ 8.48 (1H , d , $J=5.5\text{Hz}$) , 7.92 (1H , d , $J=17.5\text{Hz}$) , 7.71 (1H , d , $J=$

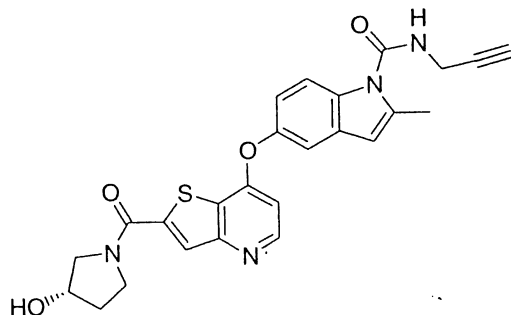
(212)

8.9 Hz) , 7.34 (1H , d , J= 2.3 Hz) , 7.05 (1H , dd , J= 2.3 , 8.9 Hz) , 6.68 (1H , d , J= 5.5 Hz) , 6.39 (1H , s) , 4.53 (1H , m) , 4.10- 3.70 (4H , m) , 3.40 (2H , t , J= 7.2 Hz) , 2.55 (3H , s) , 2.11 (2H , m) , 1.72 (2H , m) , 1.05 (3H , t , J= 7.4 Hz) 。

LCMS (ESI+) [M+ H] / z 計算值 479 , 實驗值 479

。

實施例 9 (j) : 5 - [2 - (3 S - 羥基 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸丙 - 2 - 炔基醯胺



依實施例 4 (n) 方式製備實施例 9 (j) , 不同處係使用實施例 4 (f) 作為起始物質。

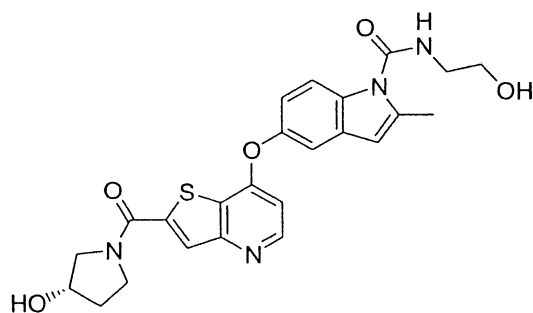
^1H NMR (300 MHz , CD_3OD) δ 8.48 (1H , d , J= 5.5 Hz) , 7.92 (1H , d , J= 17.5 Hz) , 7.77 (1H , d , J= 8.9 Hz) , 7.34 (1H , d , J= 2.3 Hz) , 7.06 (1H , dd , J=

(213)

2.3, 8.9 Hz), 6.68 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.40 (1H, s), 4.53 (1H, m), 4.22 (2H, d, J = 2.4 Hz), 4.10-3.60 (4H, m), 2.72 (1H, t, J = 2.4 Hz), 2.56 (3H, s), 2.11 (2H, m)。

LCMS (ESI+) [M+H]⁺/z 計算值 475, 實驗值 475。

實施例 9 (k) : 5- [2- (3S- 羥基 - 吡咯烷 - 1- 羰基) - 噻吩並 [3,2-b] 吡啶 - 7- 基氧基] - 2- 甲基 - 吡啶 - 1- 羧酸 (2- 羥基 - 乙基) 醯胺



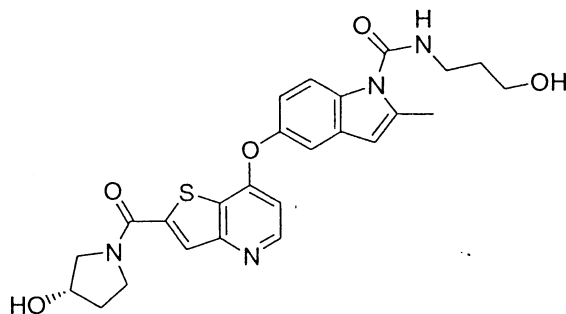
依實施例 4 (n) 方式製備實施例 9 (k), 不同處係使用實施例 9 (c) 作為起始物質。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.92 (1H, d, J = 17.5 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.33 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 21.8 Hz), 6.68 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.39 (1H, s), 4.52 (1H, m), 4.02 (2H, m), 3.85- 3.60 (4H, m), 3.56 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.57 (3H, s), 2.11 (2H, m)。

LCMS (ESI+) [M+H]⁺/z 計算值 481, 實驗值 481

(214)

實施例 9 (1) : 5 - [2 - (3S - 羥基 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 7 - 基氧基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸 (3 - 羥基 - 丙基) - 醯胺



依實施例 4 (n) 方式製備實施例 9 (1) ，不同處係使用實施例 9 (b) 作為起始物質。

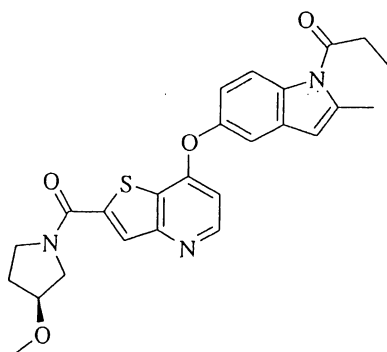
$^1\text{H NMR}$ (300MHz , CD_3OD) δ 8.46 (1H , d , $J= 5.5\text{Hz}$) , 7.91 (1H , d , $J= 17.3\text{Hz}$) , 7.73 (1H , d , $J= 8.8\text{Hz}$) , 7.32 (1H , d , $J= 2.0\text{Hz}$) , 7.04 (1H , dd , $J= 2.0 , 8.8\text{Hz}$) , 6.66 (1H , d , $J= 5.5\text{Hz}$) , 6.37 (1H , s) , 4.53 (1H , m) , 4.10- 4.00 (2H , m) , 3.90- 3.65 (4H , m) , 3.54 (2H , t , $J= 6.8\text{Hz}$) , 2.55 (3H , s) , 2.11 (2H , m) , 1.91 (2H , m) 。

LCMS (ESI+) [$\text{M} + \text{H}$] / z 計算值 495 , 實驗值 495

實施例 10 (a) : 2 - { [(3S) - 3 - 甲氧吡咯烷 - 1 - 基] 羰基 } - 7 - [(2 - 甲基 - 1 - 丙醯基 - 1H - 吡啶

(215)

- 5 - 基) 氧基] 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶



NaH (0.016 克 , 0.4 毫莫耳) 添加於 2 - { [(3S) - 3 - 甲氧吡咯烷 - 1 - 基] 羰基 } - 7 - [(2 - 甲基 - 1H - 吲哚 - 5 - 基) 氧基] 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 (0.108 克 , 0.26 毫莫耳) 於 2 毫升 THF 中之溶液中。反應混合物於室溫下攪拌 10 分鐘 , 添加丙酸酐 (0.052 毫升 , 0.4 毫莫耳) 。反應混合物於室溫下攪拌 2 小時 , 添加更多 NaH (0.016 克 , 0.4 毫莫耳) 及丙酸酐 (0.052 毫升 , 0.4 毫莫耳) 。 3 小時之後 , 反應以 H₂O (10 毫升) 驟冷 , 以 CH₂Cl₂ (2x10 毫升) 萃取。有機層經乾燥且濃縮。殘留物藉快速管柱層析純化 (0 ~ 2% 於 CH₂Cl₂ 中之 CH₃OH) 產生白色固體 (0.115 克 , 95%) 。

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.39 (1H , d , J = 5.5Hz) , 8.14 (1H , d , J = 9.0Hz) , 7.81 (1H , d , J = 5.4Hz) , 7.23 (1H , d , J = 2.3Hz) , 7.00 (1H , dd , J = 2.3 , 9.0Hz) , 6.59 (1H , d , J = 5.5Hz) , 6.37 (1H , s) , 4.04 - 4.00 (1H , m) , 3.95 - 3.80 (2H , m) , 3.73 - 3.57 (2H , m) , 3.27 (1H , d , J = 14.3Hz) , 3.00 (2H , q , J = 7.2Hz) , 2.58 (3H , s) , 2.20 - 1.92 (2H , m) , 1.21 (3H , t , J =

(216)

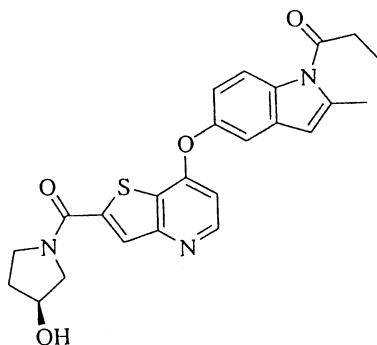
7.2Hz)。

分析計算值 $C_{24}H_{23}N_3O_4S$: C, 64.78 ; H, 5.44 ; N, 9.06 ; ,

實驗值 : C, 64.54 ; H, 5.67 ; N, 8.92。

EMIMS (MH^+) : 464.15。

實施例 10 (b) : (3S) - 1 - ({ 7 - [(2 - 甲基 - 1 - 丙醯基 - 1H - 吡啶 - 5 - 基) 氧基] 噻吩並 [3,2 - b] 吡啶 - 2 - 基 } 羰基) 吡咯烷 - 3 - 醇



依實施例 4 (n) 之方式製備實施例 10 (b) , 不同處係使用實施例 10 (a) 作為起始物質。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.55 (1H, d, J= 5.3Hz) , 8.24 (1H, d, J= 9.0Hz) , 8.01 (1H, d, J= 19.6Hz) , 7.43 (1H, d, J= 2.3Hz) , 7.15 (1H, dd, J= 2.3, 9.0Hz) , 6.70 (1H, d, J= 5.3Hz) , 6.53 (1H, s) , 4.36 (1H, d, J= 14.7Hz) , 4.01- 3.93 (1H, m) , 3.67- 3.56 (2H, m) , 3.35 (2H, m) , 3.10 (2H, q, J= 7.2Hz) , 2.65 (3H, s) , 2.04- 1.80 (2H, m) , 1.19 (3H, t, J= 7.2Hz) 。

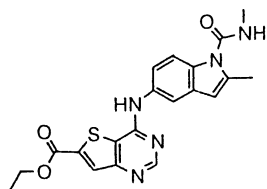
(217)

HRMS 分析計算值 $C_{24}H_{23}N_3O_4S$ $[MH^+]$: 450.1495

;

實驗值 : 450.1488。

實施例 11 (a) S : 4 - (2 - 甲基 - 1 - 甲基胺基甲醯基 - 1H - 吡啶 - 5 - 基胺基) - 噻吩並 [3,2 - b] 嘧啶 - 6 - 羧酸乙酯



4 - 氯 - 噻吩並 [3,2 - b] 嘧啶 - 6 - 羧酸乙酯 (0.15 克 , 0.62 毫莫耳) 及 5 - 胺基 - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸甲醯胺 (0.13 克 , 0.65 毫莫耳) 於乙腈 (3 毫升) 中之溶液 , 於 100°C 下於微波中加熱 1 小時。於室溫下冷卻之後 , 反應混合物倒入水 (5 毫升) 中。過濾收集形成之沉澱物 , 自 EtOAc (10 毫升) 及己烷 (5 毫升) 濕磨 , 產生 4 - (2 - 甲基 - 1 - 甲基胺基甲醯基 - 1H - 吡啶 - 5 - 基胺基) - 噻吩並 [3,2 - b] 嘧啶 - 6 - 羧酸乙酯 (0.17 克 , 71%) 之黃色固體。HPLC : R_t 3.59 分鐘。 (96% 面積)

1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10.33 (1H , s) , 8.72 (1H , s) , 8.27 (1H , q , $J= 3.5Hz$) , 8.67 (1H , q , $J= 8.6Hz$) , 7.42 (1H , d , $J= 8.0Hz$) , 6.46 (1H , s) , 4.42 (2H , q , $J= 8.0$) , 3.63 (3H , s) , 2.94 (

(218)

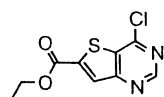
3H, d, J = 4.3 Hz), 1.38 (3H, t, J = 5.0 Hz)。

LCMS (ACPI) [M + H⁺] m/z: 410.0。

分析值 (C₂₀H₁₉N₅O₃Si · 0.35CH₂Cl₂) : 計算值 : C, 55.65; H, 4.52; N, 15.95。

實驗值 : C, 55.64; H, 4.59; N, 116.07。

步驟 (i) : 4-氯-噻吩並 [3,2-b] 嘓啶 - 6-羧酸乙酯



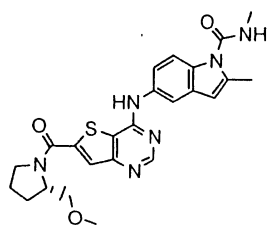
4-氯-噻吩並 [3,2-b] 嘓啶 (1.0 克, 5.86 毫莫耳) 於 THF (20 毫升) 中之溶液於 -78°C 下添加 LDA (6.74 毫升, 1.0 M)。攪拌 0.5 小時之後, 將氯甲酸乙酯 (1.7 毫升, 17.6 毫莫耳) 於 THF (10 毫升) 中之溶液添加於反應混合物中。再攪拌 0.5 小時之後, 反應以 1 毫升 CH₃COOH/MeOH (1:1) 驟冷, 以 EtOAc (50 毫升) 稀釋。有機層以 50/50 NaHCO₃ 洗滌, 以 NaHSO₃ 乾燥且濃縮。使用二氧化矽 (50 毫升) 純化, 以 Hex/EtOAc 溶離, 結合經純化之提份, 產生 4-氯-噻吩並 [3,2-b] 嘓啶 - 6-羧酸乙酯 (0.64 克, 45%) 之白色固體。HPLC: R_t 4.19 分鐘。(100%面積)。

¹H NMR (DMSO- d₆, 400MHz) δ : 9.06 (1H, s), 8.21 (1H, s), 4.49 (2H, q, J = 7.0 Hz), 1.46 (3H, t, J = 7.3 Hz)。

(219)

LCMS (ACPI) (M+H⁺) m/z : 243.0。

實施例 11 (b) : 5 - [6 - (2 - 甲氧甲基 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2 - b] 嘧啶 - 4 - 基胺基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸甲醯胺



4 - (2 - 甲基 - 1 - 甲基胺基甲醯基 - 1H - 吡啶 - 5 - 基胺基) - 噻吩並 [3,2 - b] 嘧啶 - 6 - 羧酸 (0.093 克 , 0.24 毫莫耳) 、 DIEA (0.10 毫升 , 0.57 毫莫耳) 及 HATU (0.12 克 , 0.31 毫莫耳) 於 DMF (2 毫升) 中之溶液攪拌 3 小時。反應混合物分配於飽和 NaHCO₃ (50 毫升) 與 EtOAc (50 毫升) 之間。分層 , 有機相以飽和 NaHCO₃ (50 毫升) 洗滌 , 以 NaSO₄ 乾燥 , 且於真空中濃縮。所得殘留物藉矽膠層析 (50 毫升) 純化 , 以 EtOAc/Hex (2:1) 溶離 , 結合所純化之提份 , 經濃縮 , 以 MTBE (2x2 毫升) 濕磨 , 產生 5 - [6 - (2 - 甲氧甲基 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [3,2 - b] 嘧啶 - 4 - 基胺基] - 2 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 羧酸甲醯胺 (0.074 克 , 63%) 。 HPLC : R_t 3.50 分鐘 , (100% 面積) 。

¹H NMR (DMSO- d₆ , 400MHz) δ : 9.77 (1H , s) , 8.55 (1H , s) , 8.20 (1H , d , J = 4.3Hz) , 7.80 (2H , s

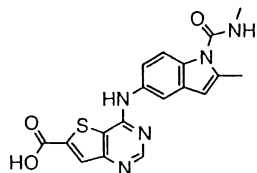
(220)

) , 7.59 (1H , d , 8.6Hz) , 7.34 (1H , 8.8Hz) , 6.38 (1H , s) , 4.28 (1H , bs) , 3.82- 3.75 (2H , m) , 3.70- 3.60 (2H , m) , 3.38 (1H , bs) , 3.27 (3H , s) , 2.87 (3H , d , J= 4.3Hz) , 2.48 (3H , s) , 2.01- 1.80 (4H , m) 。

HRMS (ESI) $C_{24}H_{27}N_6O_3S$ ($M+ H^+$) m/z : 計算值 479.1865 , 實驗值 : 479.1881 。分析值 ($C_{24}H_{26}N_6O_3 \cdot 0.4H_2$) : 計算值 : C , 59.34 ; H , 5.56 ; N , 17.30 。

實驗值 : C , 59.24 ; H , 5.46 ; N , 17.04 。

步驟 (i) : 4 - (2 - 甲基 - 1 - 甲基胺基甲醯基 - 1H - 吡啶 - 5 - 基胺基) - 噻吩並 [3,2 - b] 嘧啶 - 6 - 羧酸 :



4 - (2 - 甲基 - 1 - 甲基胺基甲醯基 - 1H - 吡啶 - 5 - 基胺基) - 噻吩並 [3,2 - b] 嘧啶 - 6 - 羧酸乙酯 (0.10 克 , 0.24 毫莫耳) 添加於 LiOH (0.011 克 , 0.28 毫莫耳) 於 7 毫升 THF/MeOH/H₂O (0.7:0.0.2:0.1) 中之溶液中 , 攪拌 2 小時 。混合物藉添加 1N HCl 而中和 。過濾收集所形成之沉澱物 , 以 H₂O (10 毫升) 及 Et₂O (10 毫升) 淋洗 , 於真空下乾燥 , 產生 4 - (2 - 甲基 - 1 - 甲基胺基甲醯基 - 1H - 吡啶 - 5 - 基胺基) - 噻吩並 [3,2 - b] 嘧啶 - 6 - 羧酸 (0.086 克 , 92%) 之黃色固體 。 HPLC

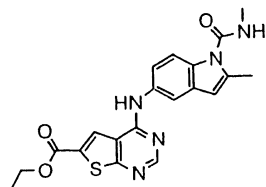
(221)

: R_t 3.02 分鐘，(100% 面積)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10.0 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.34 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 8.03 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.74 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.49 (1H, s), 6.53 (1H, s), 3.02 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 2.62 (3H, s)。

LCMS (ACPI) ($M+H^+$) m/z : 382.0。

實施例 12 (a) : 4-(2-甲基-1-甲基氨基甲酰基-1H-吡啶-5-基氨基)-噻吩並[2,3-b]嘧啶-6-羧酸乙酯



依實施例 11 (a) 之方式製備實施例 12 (a)，不同處係使用 4-氯-噻吩並[2,3-b]嘧啶-6-羧酸乙酯取代 4-氯-噻吩並[3,2-b]嘧啶-6-羧酸乙酯。HPLC: R_t 4.08 分鐘，(97% 面積)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10.11 (1H, s), 8.83 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.27 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 8.10 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.50 (1H, s), 4.49 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.41 (3H, s), 2.98 (3H, d, $J=4.3\text{Hz}$)

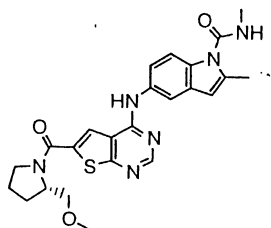
(222)

) , 1.46 (3H , t , J= 7.1Hz) 。

HRMS (ESI) $C_{20}H_{20}N_5O_4S$ ($M+H^+$) m/z : 計算值 410.1287 , 實驗值 410.1308 。

分析值 ($C_{20}H_{19}N_5O_4S \cdot 0.5H_2O$) : 計算值 : C , 57.60 ; H , 4.74 ; N , 16.50 。

實施例 12 (b) : 5 - [6 - (2 - 甲氧甲基 - 吡咯烷 - 1 - 羰基) - 噻吩並 [2,3 - b] 嘧啶 - 4 - 基胺基] - 2 - 甲氧基 - 吡啶 - 1 - 羧酸甲醯胺



依實施例 11 (b) 之方式製備實施例 12 (b) , 不同處係使用 4 - (2 - 甲氧基 - 1 - 甲氧基胺基甲醯基 - 1H - 吡啶 - 5 - 基胺基) - 噻吩並 [2,3 - b] 嘧啶 - 6 - 羧酸取代 4 - (2 - 甲氧基 - 1 - 甲氧基胺基甲醯基 - 1H - 吡啶 - 5 - 基胺基) - 噻吩並 [3,2 - b] 嘧啶 - 6 - 羧酸 。 HPLC : R_t 4.08 分鐘 , (97% 面積) 。

1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 8.71 (1H , s) , 8.34 (1H , d , J= 4.3Hz) , 8.07 (1H , s) , 7.71 (1H , d , J= 8.3Hz) , 7.47 (1H , s) , 7.15 (1H , dd , J= 9.1 , 2.5Hz) , 6.46 (1H , s) , 4.39 (1H , bs) , 3.98- 3.80 (1H , m) , 3.72- 3.59 (1H , s) , 3.45- 3.30 (2H , m) ,

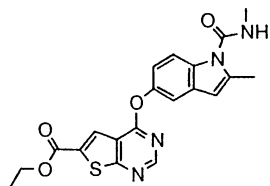
(223)

3.37 (3H, s), 2.96 (1H, d, J= 4.6Hz), 2.60 (3H, s), 2.05- 1.94 (4H, m)。

HRMS (ESI) $C_{24}H_{26}N_5O_4S$ ($M+H^+$) m/z: 計算值 480.1706, 實驗值 480.1696。

分析值 ($C_{24}H_{25}N_5O_4S \cdot 0.1EtOAc$): 計算值: C, 60.01; H, 5.33; N, 14.34。 實驗值: C, 60.15; H, 5.43; N, 14.06。

實施例 12 (c): 4-(2-甲基-1-甲基胺基甲醯基-1H-吡啶-5-基氧基)-噻吩並[2,3-b]嘓啶-6-羧酸乙酯



依實施例 12 (a) 之方式製備實施例 12 (c), 不同處係使用 5-羥基吡啶-1-羧酸甲基醯胺及 DBU (1 當量) 取代 5-胺基吡啶-1-羧酸甲醯胺。HPLC: R_t 4.59 分鐘, (100% 面積)。

1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 8.77 (1H, s), 8.34 (2H, s), 7.72 (1H, d, J= 8.8Hz), 7.48 (1H, d, J= 2.3Hz), 7.16 (1H, d, J= 6.6Hz), 6.47 (1H, s), 4.47 (2H, q, J= 7.1), 3.38 (3H, s), 2.96 (3H, d, J= 5.6Hz), 1.43 (3H, t, J= 7.1Hz)。

HRMS (ESI) $C_{20}H_{19}N_4O_4S$ ($M+H^+$) m/z: 計算值

(224)

411.1127，實驗值 411.1118。

分析值 ($C_{20}H_{18}N_4O_4S \cdot 0.6CH_2Cl_2$) : 計算值 : C , 53.62 ; H , 4.19 ; N , 12.14 。

實驗值 : C , 53.35 ; H , 4.04 ; N , 12.14 。

前述例示化合物可使用下述試驗測試其活性。

生物試驗 : 酶檢定

藉由生長因子諸如 VEGF、FGF 等刺激細胞增生之情況係與其個別受體酪胺酸激酶之自體磷酸化的誘發有關。因此，蛋白質激酶抑制劑阻斷因此等生長因子所誘發之細胞增生的能力直接與其阻斷受體自體磷酸化之能力有關。為測量該化合物之蛋白質激酶抑制活性，設計下列裝置。

用於檢定之 VEGF - R2 裝置 :

此裝置測定化合物抑制酪胺酸激酶活性之能力。缺乏激酶嵌入功能部位之 68 個殘基中之 50 個中心殘基的人類血管內皮生長因子受體 2 (VEGF - R2) 的細胞溶質功能部位之結構 (VEGF - R2 Δ 50) 係表現於桿狀病毒/昆蟲細胞系統中。在 VEGF - R2 之完全長度的 1356 殘基中，VEGF - R2 Δ 50 含有殘質 806 - 939 及 990 - 1171，及相對於野生型 VEGF - R2 位於激酶嵌入功能部位內之單點突變 (E990V)。經純化結構之自體磷酸化係藉著於 4°C 下於 4 μ M 濃度下，於 3 mM ATP 及 4 mM MgCl₂ 存在下在含

(225)

有 5% 甘油及 5 mM DTT 之 HEPES 中，培育該酶 2 小時而進行。在自體磷酸化之後，此結構顯示具有基本上等於野生型經自體磷酸化之激酶功能部位結構的催化活性。參照 Parast 等人，*Biochemistry*, 37, 16788 – 16801 (1998)。

供檢定用之 FGF-R1 結構：

人類 FGF-R1 之胞內激酶功能部位係使用始自內生甲硫胺酸殘基 456 至穀胺酸鹽 766 的桿狀病毒載體表現，其係根據 Mogammadi 等人，*Mol. Cell. Biol.*, 16, 977 – 989 (1996) 之殘基編碼系統。此外，該結構亦具有下列 3 個胺基酸取代：L457V、C488A 及 C584S。

VEGF-R2 檢定

偶聯光譜 (FLVK-P) 檢定

磷醯基轉移所伴生之自 ATP 產生 ADP 係與使用磷酸烯醇丙酮酸鹽 (PEP) 之 NADH 氧化及具有丙酮酸鹽激酶 (PK) 及乳酸脫氫酶 (LDH) 之系統有關。NADH 之氧化係藉依循在 340 奈米吸光度之降低 ($\epsilon_{340} = 6.22 \text{ cm}^{-1} \text{ mM}^{-1}$) 使用 Beckman DU 650 光譜儀偵測。經磷酸化之 VEGF-R2 Δ 50 (下表中以 FLVK-P 表示) 之檢定條件如下：1 mM PEP; 250 μ M NADH; 50 單元 LDH/mL; 20 單元 PK/mL; 5 mM DTT; 5.1 mM poly (E₄Y₁) ; 1 mM ATP; 及 25 mM

(226)

MgCl₂ 於 200 mM HEPES, pH 7.5 中。未磷酸化之 VEGF-R2△50 (下表中以 FLVK 表示) 之檢定條件如下: 1 mM PEP; 250 μM NADH; 50 單元 LDH/mL; 20 單元 PK/mL; 5 mM DTT; 20 mM poly (E₄Y₁); 3 mM ATP; 及 60 mM MgCl₂ 及 2 mM MnCl₂ 於 200 mM HEPES, pH 7.5 中。檢定係使用 5 至 40 nM 酶起始。K_i 值係於不同濃度試驗化合物存在下測量酶活性而測得。於 50 nm 下之抑制百分比 (%抑制 @50 nm) 係藉時間函數之吸光度的線性最小平方迴歸分析決定。鍵結抑制係適配於 Morrison 所描述之方程式。數據係使用酶動力及 Kaleidagraph 軟體分析。

FGF-R 檢定

光譜檢定係如前文所述針對 VEGF-R2 進行, 不同處係有以下濃度變化: FGF-R=50 nM, ATP=2 mM, 且 poly (E₄Y₁) =15 mM。

HUVEC + VEGF 增生檢定

此檢定決定試驗化合物抑制人類臍血管內皮細胞 (“HUVEC”) 之受生長因子刺激之增生的能力。HUVEC 細胞 (轉種 3-4 次, Clonetics, Corp.) 解凍至位於 T75 燒瓶中之 EGM2 培養基 (Clonetics, Corp.) 內。24 小時之後, 將新鮮 EGM 培養基係添加於燒瓶內。四或五日後, 使細胞曝露於另一培養基 (F12 培養基, 補充有 10% 牛胎兒血清 (FBS)、60 微克/毫升內皮細胞生長補充物 (

(227)

ECGS) 、及 0.1 毫克/毫升肝素) 。後續實驗使用指數生長期之 HUVEC 細胞。將一至兩萬個 HUVEC 細胞種植於 96 井洞培養皿中 100 微升豐富培養基 (前述者) 中。使細胞附著於此培養基中歷經 24 小時。之後抽吸移除培養基，於各井洞中添加 105 微升飢餓培養基 (F12K+1%FBS) 。24 小時之後，於各處理井洞中添加 15 微升溶解於 1% DMSO 飢餓培養基中之試驗藥劑或單獨添加此賦形劑；最終 DMSO 濃度係為 0.1 %。一小時之後，於所有井洞中添加 30 微升在飢餓培養基中之 VEGF (30 毫微克/毫升) ，含有未經處理之對照組除外；最終 VEGF 濃度係為 6 毫微克/毫升。細胞增生係於 72 小時之後藉 MTT 染料還原定量，此時細胞係於 MTT (Promega Corp.) 下曝露 4 小時。染料還原係藉著添加終止溶液 (Promega Corp.) 而終止，於 96 井洞光譜儀板讀取器上測定於 595 奈米之吸光度。

老鼠 PK 檢定

藥劑於老鼠體內之藥物動力學 (例如吸收及排除) 係使用以下實驗分析。試驗化合物係於 30:70 (PEG 400: 經酸化 H₂O) 賦形劑中之懸浮液。此溶液係於 50 毫克/公斤下經口 (p.o.) 及經腹膜內 (i.p.) 投藥於兩組 (n=4) B6 雌鼠。經由眶部放血而於下列時間點收集血液試樣：0 小時 (投藥前) ，投藥後 0.5 小時，1.0 小時，2.0 小時及 4.0 小時。藉於 2500 轉每分鐘下離心 5 分鐘，自各

(228)

試樣得到血漿。試驗化合物係藉有機蛋白質沉澱法自血漿萃取。每次定時放血時，50 微升血漿與 1.0 毫升乙腈結合，迴盪 2 分鐘，之後於 4000 轉每分鐘下旋轉 15 分鐘，以沉澱該蛋白質，且萃取出試驗化合物。其次，將乙腈上清液（含有試驗化合物之萃取液）倒入新試管中，於熱板上（25℃）於 N₂ 氣流下蒸發。在每個裝有乾燥試驗化合物萃取物之試管中，添加 125 微升移動相（60:40, 0.025 M NH₄H₂PO₄ + 2.5 mL/L TEA:乙腈）。試驗化合物再藉迴盪懸浮於移動相中，藉於 4000 轉每分鐘下離心 5 分鐘而取出更多蛋白質。每個試樣皆倒入 HPLC 管瓶中，以於具有 UV 偵測之 Hewlett Packard 1100 系列 HPLC 上進行試驗化合物分析。每個試樣皆將 95 微升注射於 Phenomenex - Prodigy 逆相 C-18, 150 x 3.2 毫米管柱上，以進行 10 分鐘之 45 - 50% 乙腈梯度溶離。試驗化合物血漿濃度（微克/毫升）係藉著與標準曲線（波峰面積對濃度微克/毫升）比較，使用已知依前述方式自血漿試樣萃取之試驗化合物的已知濃度決定。標準組及未知組皆進行三份（n=4）質量控制組（0.25 微克/毫升，1.5 微克/毫升及 7.5 微克/毫升），以確定分析之一致性。標準曲線之 R₂>0.99，且質量控制組皆介於預測值之 10% 內。定量試驗試樣係使用 Kalidagraph 軟體繪圖以供展示，其藥物動力參數係使用 WIN NONLIN 軟體決定。

人類肝臟微粒體（HLM）檢定

(229)

人類肝臟微粒體中之化合物代謝係藉下述 LC-MS 分析檢定方法測定。首先，將人類肝臟微粒體 (HLM) 解凍，使用冷 100 mM 磷酸鉀 (KPO_4) 緩衝劑稀釋至 5 毫克/毫升。適量之 KPO_4 緩衝劑、NADPH-再生溶液 (含有 B-NADP、葡萄糖-6-磷酸酯、葡萄糖-6-磷酸酯脫氫酶及 $MgCl_2$) 預先於 37°C 下於 13x100 毫米玻璃管中預先培育 10 分鐘 (每個試驗化合物 3 試管—三份)。試驗化合物 (最終 5 μM) 添加於各試管中以起始反應，且藉溫和迴盪混合，之後於 37°C 下培育。在 $t=0$ 及 2h 時，自各培育試管取出 250 微升試樣，以分離含有 1 毫升含有 0.05 μM 利血平之冰冷乙腈之 12x75 毫米玻璃試管。試樣於 4000 轉每分鐘下離心 20 分鐘，以沉澱蛋白質及鹽 (Beckman Allegra 6KR, S/N ALK98D06, #634)。上清液移至新的 12x75 毫米玻璃試管，藉 Speed-Vac 離心真空蒸發器蒸發。試樣再於 200 微升 0.1% 甲酸/乙腈 (90/10) 中再復原，劇烈迴盪以使之溶解。試樣移至個別聚丙烯微量離心管中，於 14000 x g 下離心 10 分鐘 (Fisher Micro 14, S/N M0017580)。在各時間點 (0 及 2 小時) 下，每次重複 (#1-3) 皆於單一 HPLC 管瓶嵌入物 (總共 6 試樣) 內結合一分量之各個試驗化合物，以進行 LC-MS 分析，如下文所述。

所結合之化合物試樣注射於 LC-MS 系統內，此系統包含 Hewlett-Packard HP1100 二極體陣列 HPLC 及在正電噴霧 SIR 模式下操作之 Micromass Quattro II 三重四重

(230)

質譜儀（經程序化以特別掃描各試驗化合物之分子離子）。每個試驗化合物波峰皆於各時間點積分。就各化合物而言，將各時間點之波峰面積（ $n=3$ ）平均，在 2h 之平均波峰面積除以在時間 0 小時之平均波峰面積，以得到在 2h 所保留之試驗化合物百分比。

在 PAE - KDR 細胞檢定中之 KDR (VEGFR2) 磷酸化

此檢定測定試驗化合物抑制 KDR 於豬主動脈內皮 (PAE) - KDR 細胞中之自體磷酸化。此檢定使用過度表現人類 KDR 之 PAR 細胞。該細胞係於補充有 10% 牛胎兒血清 (FBS) 及 400 微克/毫升 G418 之 Ham 氏 F12 培養基中培養。將三萬個細胞接種於 96 井洞板中各井洞內 75 微升生長基中，使之於 37°C 下附著 6 小時。隨後細胞曝露於飢餓培養基（補充有 0.1% FBS 之 Ham 氏培養基）下 16 小時。飢餓期結束之後，將 10 微升在 5% DMSO 飢餓培養基中之藥劑添加於試驗井洞中，將 10 微升賦形劑（在飢餓培養基中 5% DMSO）添加於對照井洞內。各井洞中之最終 DMSO 濃度係為 0.5%。板片於 37°C 下培育 1 小時，於 2 mN Na_3VO_4 存在下使用 500 毫微克/毫升 VEGF（購自 R&D System）刺激細胞 8 小時。該細胞以於 HBSS 中之 1 mM Na_3VO_4 洗滌一次，藉每個井洞添加 50 微升溶胞緩衝劑而溶解。於各井洞添加一百微升稀釋緩衝劑，經稀釋之溶胞產物移至 96 井洞羊 - 抗兔塗板（購自 Pierce），其係預先塗覆以兔抗人類抗 - flk - 1 C - 20 抗體（購

(231)

自 Santa Cruz)。該板於室溫下培育 2 小時，以於 PBS 中 1% Tween 20 洗滌七次。HPR - PY20 (購自 Santa Cruz) 經稀釋，添加於該板進行 30 分鐘培育。板片再次洗滌，添加 TMB 過氧化酶受質 (購自 Kirkegaard & Perry) 進行 10 分鐘培育。於 96 井洞板之各井洞添加一百微升之 0.09 N H₂SO₄ 以終止反應。藉於 450 奈米之光譜儀讀數評估磷酸化狀態。IC₅₀ 值係藉曲線適配使用四參數分析計算。

PAE - PDGFRB 細胞檢定中之 PAE - PDGFR β 磷酸化

此檢定決定試驗化合物於豬主動脈內皮 (PAE) - PDGFR β 細胞中抑制 PDGFR β 之自體磷酸化的能力。此檢定中使用過度表現人類 PDGFR β 之 PAE 細胞。該細胞係於補充有 10% 牛胎兒血清 (FBS) 及 400 微克/毫升 G418 之 Ham 氏 F12 培養基中培養。將兩萬個細胞接種於 96 井洞板之各井洞內的 50 微升生長培養基中，使之於 37 °C 下附著 6 小時。細胞隨之曝露於飢餓培養基 (補充有 0.1% FBS 之 Ham 氏 F12 培養基) 下 16 小時。飢餓周期結束之後，將 10 微升在 5% DMSO 飢餓培養基中之試劑添加於試驗井洞，於對照井洞中添加 10 微升賦形劑 (於飢餓培養基中 5% DMSO)。各井洞中最終 DMSO 濃度係為 0.5%。板片於 37 °C 下培育 1 小時，細胞於 2m M Na₃VO₄ 存在下，以 1 微克/毫升 PDGF - BB (R & D System) 刺激 8 分鐘。細胞以於 HBSS 中之 1 mm Na₃VO₄ 洗滌一次，藉每個井洞添加 50 微升溶胞緩衝劑而溶解。於各井洞添

(232)

加一百微升稀釋緩衝劑，經稀釋之溶胞產物移至 96 井洞羊 - 抗兔塗板 (Pierce)，其係預先塗覆以兔抗人類 PDGFR β 抗體 (Santa Cruz)。該板於室溫下培育 2 小時，以於 PBS 中 1% Tween 20 洗滌七次。HPR - PY20 (Santa Cruz) 經稀釋，添加於該板進行 30 分鐘培育。板片再次洗滌，添加 TMB 過氧化酶受質 (Kirkegaard & Perry) 進行 10 分鐘培育。於 96 井洞板之各井洞添加一百微升之 0.09 N H_2SO_4 以終止反應。藉於 450 奈米之光譜儀讀數評估磷酸化狀態。IC₅₀ 值係藉曲線適配使用四參數分析計算。

該化合物使用各種檢定之試驗結果係列於下表 1 及 2 中，其中 "%@" 符號係表示在特定濃度下之抑制百分比。

表 1

實施例 編號	FLVK (%@50nM)	FLVK Ki (nM)	HUVEC +VEGF IC ₅₀ (nM)	PAE KDR autophos IC ₅₀ (nM)	PAE PDGFR autophos IC ₅₀ (nM)GFR	bFGF HUVEC IC ₅₀ (nM)	老鼠 PK AUC,po ng-h/mL	老鼠 Cmax, po ng- h/mL
5m	98	0.586	NT	NT	NT	NT	NT	NT
4w	99	0.172	NT	NT	NT	NT	NT	NT
4v	99	0.416	NT	NT	NT	NT	NT	NT
4u	98	0.2	NT	NT	NT	NT	NT	NT
4t	98	0.594	NT	NT	NT	NT	NT	NT
4s	98	0.085	NT	NT	NT	NT	NT	NT
6g	97	1.23	NT	NT	NT	NT	NT	NT
5l	99	0.189	NT	NT	NT	NT	NT	NT
4r	96	0.701	NT	NT	NT	NT	NT	NT
5k	99	0.148	NT	NT	NT	NT	NT	NT
6f	98	0.154	NT	NT	NT	NT	NT	NT
6e	99	0.279	NT	NT	NT	NT	NT	NT
5j	100	0.388	NT	NT	NT	NT	NT	NT
5i	97	0.525	0.11	NT	NT	NT	NT	NT
3h	95	1.194	1.94	NT	NT	225	NT	NT
4q	98	0.475	0.27	0.26	NT	NT	NT	NT
5h	98	0.52	0.28	0.29	NT	NT	NT	NT
6c	97	0.688	0.99	1.27	NT	NT	NT	NT
3g	95	1.117	0.44	2.6	>1000	656	46	19
3f	57	10.52	3.99	1.85	>1000	2053	44	24
6b	99	0.647	1.46	0.952	21.2	NT	NT	NT
6d	99	0.32	0.068; 0.22	0.123, 0.31	29.1	NT	1628	302
5g	99	0.45	0.15; 0.12	NT	11.2	NT	1170	321
5f	100	0.095	0.116; 0.10	0.178	9.9	NT	NT	NT
5e	100	0.431	0.042; 0.56	0.256; 0.52; 0.237	14.1	NT	1961	1101

(234)

表 1(續)

實施例 編號	FLVK (%@50nM)	FLVK Ki (nM)	HUVEC +VEGF IC ₅₀ (nM)	PAE KDR autophos IC ₅₀ (nM)	PAE PDGFR autophos IC ₅₀ (nM)GFR	bFGF HUVEC IC ₅₀ (nM)	老鼠 PK AUC,po ng-h/mL	老鼠 Cmax, po ng- h/mL
5d	96	0.324	0.35	0.53; 0.44; 0.275	21.5	NT	NT	NT
6a	98	0.428	0.427	NT	28.6	NT	NT	NT
5c	99	0.605	0.115	NT	7.7	NT	36246	19734
5b	98	0.504	0.054; 0.42	0.5	13.1	13.6	NT	NT
3i	74	4.17	5.5	NT	NT	NT	NT	NT
5a	99	0.16	0.14	NT	3.8	NT	NT	NT
3e	87	2.1	4.9	NT	NT	NT	NT	NT
4p	98	0.25	0.128	0.22	4.0	NT	4628	2711
1k	97	0.63	0.24; 0.08	2.1;0.22 4.74	>1000	26.6	18	8
1j	96	0.72	0.149	NT	NT	NT	NT	NT
1i	93	0.69	1.03	NT	~1000	NT	NT	NT
4m	99	0.271	0.37	NT	3.8	NT	NT	NT
1e	97	0.51	0.18	0.73;0.41	11.3	NT	NT	NT
1h	94	1.23	0.114; 0.42	NT	57.7	NT	NT	NT
3d	60	1.11	61.6	2.7;6.9	>1000	NT	NT	NT
1q	99	0.17	0.481	NT	>1000	NT	6	5
4i	97	1.56	0.569	NT	5.5	NT	NT	NT
4h	91	1.6	0.65	0.116; 0.34;0.21	19	NT	2604	657
4g	97	0.23	0.139	0.58;0.98	10.5	NT	3625	2277
1s	98	1.1	0.308	0.42;0.7	165;98	NT	NT	NT
1r	93	0.64	0.301	NT	155;120	NT	NT	NT
4n	99	0.62	0.042	0.35; 0.16; 0.167	5.8	NT	1850	1107
4o	97	0.63	0.071; 0.09	0.012; 0.009	9	7.9	28509	5074
4f	95	0.85	0.057; 0.03	0.149	14;14	9.1;43	15629	8840
4l	96	0.19	0.176	0.09	15	NT	321227	11304
4k	96	0.1	NT	0.569	10	5,8	NT	NT

(235)

表 1(續)

實施例 編號	FLVK (%@50nM)	FLVK Ki (nM)	HUVEC +VEGF IC ₅₀ (nM)	PAE KDR autophos IC ₅₀ (nM)	PAE PDGFR autophos IC ₅₀ (nM)GFR	bFGF HUVEC IC ₅₀ (nM)	老鼠 PK AUC,po ng-h/mL	老鼠 Cmax, po ng- h/mL
4j	96	0.121	0.088	0.86; 0.35;0.34	10;13	2.5;4.7	5075	3434
3b	95	0.21	0.181; 0.04	0.32; 0.444	142;125	7;27.8	18776	11092
3c	81	0.79	2.33	0.1;0.041	631	184;262	0	0
3a	91	0/45	0.245; 0.41	0.72; 0.33;0.35	84;99	24.9;52	10268	3954
1p	93	0.2	0.303; 0.145	NT	56	119	2531	1228
1o	96	0.37	0.34	1.6	533	49.6;52	219	100
2e	95	0.16	0.5; 0.403	1.32;1.38	>1000	27.8; 31.6	43	28
1u	NT	NT	>10	NT	>100	4844	NT	NT
1g	NT	NT	1;0.56; 0.56	NT	95;152	58.9;21; 22	NT	NT
1v	10	NT	>10	NT	NT	>1000	1084	725
1n	94	NT	0.64; 0.46	4.01;2.77	>1000; 2596	30.2; 19.4	12	8
1m	98	NT	0.37	NT	57	5.4	1725	902
1l	94	NT	0.3	NT	49;45; 95	6.1;6.1	719	504
1f	97	0.21	0.68	NT	175	NT	1837	1205
4y	10	24	NT	NT	NT	NT	383	265
4x	1	100	NT	NT	NT	NT	NT	NT
4e	96	0.14	0.6	NT	16.7	14	5541	3786
4d	91	0.41	0.8;4.4; 4.3;2.86	0.55; 0.37;0.26	71;64; 76	246; 121;267	4064	1963
4c	96	0.1	0.6; 0.05; 0.34; 0.32	0.28; 0.24;0.36	16;18; 15	492; 211;269	8313	2763
4b	97	0.13	0.4;0.9; 1.0;0.48	0.21; 0.21;0.25	22;24; 23	11.7	3638	2112
2d	98	0.32	0.15	NT	11;25	34	457	411

(236)

表 1(續)

實施例 編號	FLVK (%@50nM)	FLVK Ki (nM)	HUVEC +VEGF IC ₅₀ (nM)	PAE KDR autophos IC ₅₀ (nM)	PAE PDGFR autophos IC ₅₀ (nM)GFR	bFGF HUVEC IC ₅₀ (nM)	老鼠 PK AUC,po ng-h/mL	老鼠 Cmax, po ng- h/mL
2c	97	0.56	0.44; 0.47	0.67; 0.42;0.42	84;105; 87	41;27; 33;24; 40	6703	3705
1d	97	1.1	0.2; 0.54; 0.56; 0.56; 0.63	0.45;0.51	42;45; 74	24;23.4	5072	2824
1c	98	0.67	0.7	NT	>100; 179	158	616	317
4a	96	1.1	0.2	NT	16.5	33;34	703	575
1b	88	0.96	0.69	0.28;0.25	23;86	80	78	24
1a	90	0.69	0.91	1.06	239	59	1016	526
1t	87	1.13	2.2; 0.12; 0.6; 0.88; 0.57	0.67; 0.35;0.41	116; >100;97	126; 123;51	5862	4652
2b	85	1.03	0.68; 0.46; 0.84; <1.4; 0.05; 0.77	142; 1.43;1.27	856; >100; 616; 556; 657;682	100;27; 65	2795	1895
2a	84	2.1	0.3;0.1; 0.1;0.2; 0.23; 0.29	0.36 0.28;0.32	57;96; 61;41	331;24; 368;26	1168	1011
2g	82	29.6	>33.3	NT	NT	NT	542	253
2f	2		>10; >100	NT	NT	NT	10600	7700

(237)

表 1(續)

實施例 編號	FLVK (%@50nM)	FLVK Ki (nM)	HUVEC +VEGF IC ₅₀ (nM)	PAE KDR autophos IC ₅₀ (nM)	PAE PDGFR autophos IC ₅₀ (nM)GFR	bFGF HUVEC IC ₅₀ (nM)	老鼠 PK AUC,po ng-h/mL	老鼠 Cmax, po ng- h/mL
3j	95	0.326	0.1	0.27	32	NT	NT	NT
3k	100	0.071	0.01; 0.194	0.3	18.4	NT	NT	NT
3l	97	0.462	0.16	NT	8.1; 6.3	101	NT	NT
3m	83	0.2	NT	NT	2.48	NT	NT	NT
3n	88	0.505	0.267	NT	76.3	87	NT	NT
3o	93	1.35	0.24; 0.48	0.43; 0.52	599	246; 126	2881	2821
3p	81	0.98	0.33	NT	212	227	NT	NT
3q	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
5n	100	0.12	0.076; 0.182	0.28; NT 0.5;0.53	18.2	93	2556	1824
5o	99	0.09	NT	NT	3.65	NT	NT	NT
5p	100	0.083	NT	0.35	4.6	NT	NT	NT
6h	98	0.142	NT	NT	NT	NT	NT	NT
7a	93	0.796	NT	NT	NT	NT	NT	NT
7b	95	0.406	NT	NT	>1000	NT	NT	NT
7c	97	1.911	NT	NT	NT	NT	NT	NT
7d	96	0.504	0.074; 0.28	0.26	62	NT	NT	NT
8a	68	4.55	NT	NT	>1000	NT	NT	NT
8b	97	0.202	NT	0.24	NT	NT	NT	NT
8c	98	0.123	NT	NT	NT	NT	NT	NT
8d	99	0.109	NT	NT	NT	NT	NT	NT
8e	98	0.115	NT	NT	NT	NT	NT	NT
8f	99	0.35	NT	NT	NT	NT	NT	NT
8g	99	0.643	0.15	NT	15.4	9	NT	NT
8h	99	0.301	0.16; 0.2	NT	19	15,33, 67	2393	920
8i	99	0.477	0.17; 0.25	NT	26, 34	73, >100, 166	NT	NT
8j	99	0.142	NT	NT	NT	NT	NT	NT
8k	95	0.868	0.32	NT	NT	18	NT	NT
8l	88	0.88	1.5	NT	18.8	63	NT	NT

表 1(續)

實施例 編號	FLVK (%@50nM)	FLVK Ki (nM)	HUVEC +VEGF IC ₅₀ (nM)	PAE KDR autophos IC ₅₀ (nM)	PAE PDGFR autophos IC ₅₀ (nM)GFR	bFGF HUVEC IC ₅₀ (nM)	老鼠 PK AUC,po ng-h/mL	老鼠 Cmax, po ng- h/mL
8m	99	0.004	0.084	NT	4.5	NT	NT	NT
8m	97	0.089	0.03; 0.12; 0.195	NT	10.2	58	NT	NT
8o	74	4.471	1.25	NT	NT	61	NT	NT
8p	98	0.143	0.137	NT	13	197	NT	NT
8q	97	0.286	0.19	0.45;0.19	29,13	95	31323	10374
9a	89	0.521	NT	NT	NT	NT	NT	NT
9b	97	0.488	0.33	0.67	60	NT	NT	NT
9c	81	3.24	NT	1.44;1.1	56	NT	NT	NT
9d	99	0.228	NT	1.47	25	143	NT	NT
9c	99	0.105	NT	0.24	26	NT	NT	NT
9f	84	0.667	0.68	NT	13	NT	NT	NT
9g	98	0.243	0.34; 0.48;0.8	0.29; 0.86;0.34	27; 33	45, 40	9529	4537
9h	99	0.258	0.9	NT	31	NT	NT	NT
9i	98	0.245	0.37	0.33	36	5	9477	2321
9j	97	0.162	0.29	NT	18,20	81	NT	NT
9k	90	0.932	0.49	1.0	274	NT	1104	371
9l	97	0.327	0.27	0.76;0.51	216	37.6	138	56
10a	64	4.696	0.79	1.2	NT	2.1	NT	NT
10b	90	2.723	NT	NT	NT	NT	NT	NT
11a	20	37.8	NT	NT	NT	NT	NT	NT
11b	18	28.8	NT	NT	NT	NT	NT	NT
12a	0	240	NT	NT	NT	NT	NT	NT
12b	5	141	NT	NT	>1000	NT	NT	NT
12c	14	34.3	NT	NT	NT	NT	NT	NT

(239)

表 2

實施例編號	老鼠 Cmin, po (ng/mL)	% 保留 (HLM-UDPG A, 0.5h)	% 保留 (HLM-NADP H, 0.5h)
5m	NT	NT	NT
4w	NT	NT	NT
4v	NT	NT	NT
4u	NT	NT	NT
4t	NT	NT	NT
4s	NT	NT	NT
6g	NT	NT	NT
5l	NT	NT	NT
4r	NT	NT	NT
5k	16470	5209	940
6f	NT	NT	NT
6e	NT	NT	NT
5j	NT	NT	NT
5i	NT	NT	NT
3h	NT	NT	NT
4q	NT	NT	NT
5h	NT	NT	NT
6c	NT	NT	NT
3g	2	NT	NT
3f	2	NT	NT
6b	NT	NT	NT
6d	125	NT	NT
5g	65	NT	NT
5f	NT	NT	NT
5e	19	NT	NT

(240)

表 2(續)

實施例編號	老鼠 Cmin, po (ng/mL)	% 保留 (HLM-UDPG A, 0.5h)	% 保留 (HLM-NADP H, 0.5h)
5d	NT	NT	NT
6a	NT	NT	NT
5c	474	NT	NT
5b	NT	NT	NT
3i	NT	NT	NT
5a	NT	NT	NT
3e	NT	NT	NT
4p	68	NT	NT
1k	0	NT	NT
1j	NT	NT	NT
1i	NT	NT	NT
4m	NT	NT	NT
1e	NT	NT	NT
1h	NT	NT	NT
3d	NT	NT	NT
1q	0	NT	NT
4i	NT	NT	NT
4h	161	NT	NT
4g	20	NT	NT
1s	NT	NT	NT
1r	NT	NT	NT
4m	45	NT	NT
4o	825	NT	NT
4f	112	NT	NT
4l	9020	NT	NT
4k	NT	NT	NT

(241)

表 2(續)

實施例編號	老鼠 Cmin, po (ng/mL)	% 保留 (HLM-UDPG A, 0.5h)	% 保留 (HLM-NADP H, 0.5h)
4j	32	NT	NT
3b	252	NT	NT
3c	0	NT	NT
3a	408	NT	NT
1p	34	NT	NT
1o	6	NT	NT
2e	0	NT	NT
1u	NT	NT	NT
1g	NT	NT	NT
1v	7	NT	NT
1n	0	NT	NT
1m	27	NT	NT
1l	5	NT	NT
1f	4	NT	NT
4y	11	NT	NT
4x	NT	NT	NT
4e	23	NT	NT
4d	54	NT	NT
4c	313	NT	76.1
4b	108	NT	70.9
2d	0	NT	NT
2c	35	NT	76.2
1d	32	NT	85
1c	7	NT	NT
4a	3	NT	NT
1b	5	NT	NT
1a	3	NT	NT
1t	4	NT	76.3
2b	10	104.8	92.1
2a	19	101.8	91.1
2g	6	113.4	106
2f	163	119.4	70.9

(242)

表 2(續)

實施例編號	老鼠 Cmin, po (ng/mL)	% 保留 (HLM-UDPG A, 0.5h)	% 保留 (HLM-NADP H, 0.5h)
3j	NT	NT	NT
3k	NT	NT	NT
3l	NT	NT	NT
3m	NT	NT	NT
3n	NT	NT	NT
3o	NT	NT	NT
3p	NT	NT	NT
5n	47	NT	NT
5o	0	NT	NT
5p	NT	NT	NT
6h	NT	NT	NT
7a	NT	NT	NT
7b	NT	NT	NT
7c	NT	NT	NT
7d	NT	NT	NT
8a	0	NT	NT
8b	NT	NT	NT
8c	161	NT	NT
8d	20	NT	NT
8e	NT	NT	NT
8f	NT	NT	NT
8g	NT	NT	NT
8h	204	NT	NT
8i	NT	NT	NT
8j	NT	NT	NT

(243)

表 2(續)

實施例編號	老鼠 Cmin, po (ng/mL)	% 保留 (HLM-UDPG A, 0.5h)	% 保留 (HLM-NADP H, 0.5h)
8k	NT	NT	NT
8l	NT	NT	NT
8m	474	NT	NT
8n	NT	NT	NT
8o	NT	NT	NT
8p	NT	NT	NT
8q	1297	NT	NT
9a	68	NT	NT
9b	0	NT	NT
9c	NT	NT	NT
9d	NT	NT	NT
9e	NT	NT	NT
9f	NT	NT	NT
9g	222	NT	NT
9h	NT	NT	NT
9i	461	NT	NT
9j	NT	NT	NT
9k	43	NT	NT
9l	4	NT	NT
10a	NT	NT	NT
10b	NT	NT	NT
11a	NT	NT	NT
11b	NT	NT	NT
12a	NT	NT	NT
12b	NT	NT	NT
12c	NT	NT	NT

(244)

前述例示化合物可調配成以下通例之醫藥組成物。

實施例 1：非經腸組成物

製備適於注射投藥之非經腸醫藥組成物時，100 毫克通式 I 化合物水溶性鹽溶解於 DMSO 中，與 10 毫升 0.9% 無菌鹽水混合。混合物摻入適於藉注射投藥之劑量單元內。

實施例 2：經口組成物

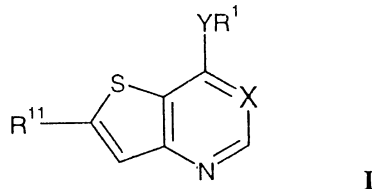
製備供經口輸送用之醫藥組成物時，100 毫克通式 I 化合物與 750 毫克乳糖混合。混合物摻入適於經口投藥之經口劑量單元諸如硬質明膠膠囊內。

已知前文描述係例示及說明性質，用以闡釋本發明及其較佳實施例。經由例行實驗，熟習此項技術者可在不偏離本發明精神之情況下進行顯而易知之修飾及改變。因此，本發明不受限於前文描述，而為以下申請專利範圍及其同等物。

肆、中文發明摘要

發明之名稱：可用作抗新生血管形成劑之噻吩並吡啶類
類的吲哚基脲衍生物及其使用方法

本發明係關於一種具有通式 I 之化合物



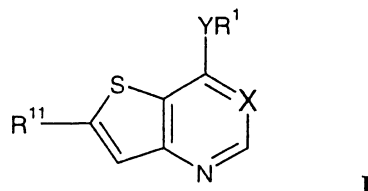
且係關於其前驅藥物、該化合物或該前驅藥物之醫藥上可接受之鹽或溶合物，其中 X、R¹ 及 R¹¹ 係如本發明所定義。本發明亦關於一種含有通式 I 化合物之醫藥組成物，且關於在哺乳類體內藉由投予通式 I 化合物而治療過度增生性疾病之方法。

伍、英文發明摘要

發明之名稱：

INDOLYL-UREA DERIVATIVES OF THIENOPYRIDINES
USEFUL AS ANTIANGIOGENIC AGENTS, AND METHODS FOR THEIR USE

The invention relates to compounds represented by the formula I

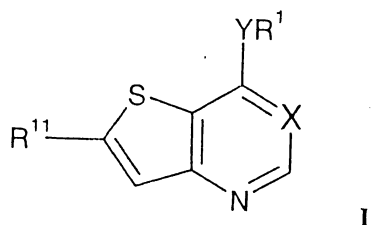


and to prodrugs thereof, pharmaceutically acceptable salts or solvates of said compounds or said prodrugs, wherein X, R¹ and R¹¹ are as defined herein. The invention also relates to pharmaceutical compositions containing the compounds of formula I and to methods of treating hyperproliferative disorders in a mammal by administering the compounds of formula I.

(1)

拾、申請專利範圍

1、一種具有通式 I 之化合物



其中

X 係為 $-\text{CH}-$ 或 $-\text{N}-$ ；Y 係為 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{CH}_2-$ ； R^1 係為 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 環烷基、

$-\text{C}(\text{O})$ (C_1-C_6 烷基)、 C_6-C_{10} 芳基或 5 至 13 員雜環，其中該 C_6-C_{10} 芳基及 5 至 13 員雜環基係未經取代或經 1 至 5 個 R^5 取代基所取代；

各 R^5 係個別選自鹵基、氰基、硝基、三氟甲氧基、三氟甲基、疊氮基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷胺基、 C_3-C_{10} 環烷基、 $-(\text{CH}_2)_j\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{OR}^9$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{OR}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_j(\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基)、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10}$ 芳基)、 $-(\text{CH}_2)_t(5$ 至 10 員雜環)、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10}$ 芳基)、 $-(\text{CH}_2)_t\text{O}(\text{CH}_2)_j(\text{C}_6-\text{C}_{10}$ 芳基)、 $-(\text{CH}_2)_t\text{O}(\text{CH}_2)_q(5$ 至 10 員雜環)、

(2)

$-C(O)(CH_2)_t$ (5 至 10 員雜環) 、
 $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qNR^6R^7$ 、
 $-(CH_2)_jNR^7CH_2C(O)NR^6R^7$ 、
 $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qNR^9C(O)R^8$ 、
 $(CH_2)_jNR^7(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$ 、
 $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qS(O)_j$ (C₁-C₆ 烷基) 、
 $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_tR^6$ 、 $-SO_2(CH_2)_t$ (C₆-C₁₀ 芳基) 及 $-SO_2(CH_2)_t$ (5 至 10 員雜環) ，其中 j 係為由 0 至 2 之整數，t 係為由 0 至 6 之整數，q 係為由 2 至 6 之整數，該 R⁵ 基團之 $-(CH_2)_q-$ 及 $-(CH_2)_t-$ 部分係視情況包括碳-碳雙鍵或參鍵，其中 t 係為介於 2 及 6 之間的整數，且該 R⁵ 基團之烷基、芳基及雜環部分係未經取代或經一或多個個別選自鹵基、氰基、硝基、三氟甲基、疊氮基、 $-OH$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-OC(O)OR^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_tNR^6R^7$ 、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀-環烷基、 $-(CH_2)_t$ (C₆-C₁₀ 芳基)、 $-(CH_2)_t$ (5 至 10 員雜環) 、 $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$ 及 $-(CH_2)_tOR^9$ 之取代基所取代，其中 t 係為由 0 至 6 之整數且 q 係為由 2 至 6 之整數；

R⁶ 及 R⁷ 個別選自 H、OH、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、 $-(CH_2)_t$ (C₆-C₁₀ 芳基)、 $-(CH_2)_t$ (5 至 10 員雜環) ， $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$ 、

(3)

$-(\text{CH}_2)_t\text{CN}(\text{CH}_2)_t\text{OR}^9$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{CN}(\text{CH}_2)_t\text{R}^9$ 及
 $-(\text{CH}_2)_t\text{OR}^9$ ，其中 t 係為由 0 至 6 之整數，且 q 係為
 由 2 至 6 之整數，且該 R^6 及 R^7 之烷基、芳基及雜環部分
 係未經取代或經一或多個個別選自羥基、鹵基、氰基、硝
 基、三氟甲基、疊氮基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、
 $-\text{CO}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 C_1-C_6 烷基、
 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10}$ 芳基)、 $-(\text{CH}_2)_t(5$ 至 10 員雜
 環)， $-(\text{CH}_2)_t\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{OR}^9$ 及 $-(\text{CH}_2)_t\text{OR}^9$ 之取
 代基所取代，其中 t 係為由 0 至 6 之整數且 q 係為由 2 至
 6 之整數，其中當 R^6 及 R^7 兩者皆連接於相同氮時， R^6 及
 R^7 無法同時直接經由氧鍵結於該氮；

各 R^8 個別選自 H 、 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_{10} 環烷基、
 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10}$ 芳基)、及 $-(\text{CH}_2)_t(5$ 至 10 員
 雜環)，其中 t 係為由 0 至 6 之整數；

各 R^9 及 R^{10} 個別選自 H 、 $-\text{OR}^6$ 、 C_1-C_6 烷基及 C_3
 $-\text{C}_{10}$ 環烷基；且

R^{11} 係為 H 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 環烷基、
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_6-\text{C}_{10}$ 芳基)、
 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10}$ 芳基)、 $-(\text{CH}_2)_t(5$ 至 10 員雜
 環)、 $-(\text{CH}_2)_t\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 及 $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$ ，
 其中 t 係由 0 至 6 之整數，其中該 R^{11} 基團之 C_1-C_6 烷基
 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_6-\text{C}_{10}$ 芳基)、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10}$ 芳
 基) 及 $-(\text{CH}_2)_t(5$ 至 10 員雜環) 部分係未經取代或

(4)

經一或多個 R^5 基團所取代；

各 R^{12} 及 R^{13} 個別選自 H、 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_3 - C_{10}$ 環烷基、 $-(CH_2)_t(C_3 - C_{10}$ 環烷基)、 $-(CH_2)_t(C_6 - C_{10}$ 芳基)、 $-(CH_2)_t(5$ 至 10 員雜環)、 $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$ 及 $-C(H_2)_tOR^9$ ，其中 q 係由 2 至 6 之整數，其中該 R^{12} 及 R^{13} 基團之烷基、芳基及雜環部分係未經取代或經一或多個個別選自 R^5 之基團所取代，或 R^{12} 及 R^{13} 係與其所連接之氮一起形成 $C_5 - C_9$ 氮雜二環、氮丙啶基、吡咯烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、異喹啉基、或二氫異喹啉基環，其中該 $C_5 - C_9$ 氮雜二環、氮丙啶基、吡咯烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、異喹啉基、或二氫異喹啉基環係未經取代或經一或多個 R^5 取代基所取代，其中 R^{12} 及 R^{13} 並非兩者皆直接經由氧鍵結該氮上；

或其前驅藥物、或該化合物及該前驅藥物之醫藥上可接受之鹽或溶合物。

2、如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^{11} 係為 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ，其中 R^{12} 及 R^{13} 係與其所連接之氮一起形成吡咯烷-1-基環，其中該吡咯烷-1-基環係未經取代或經 1 至 5 個 R^5 取代基所取代。

3、如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R^{11} 係為 $-(CH_2)_t(5$ 至 10 員雜環)基團，其中 t 係為由 0 至 6，該 $-(CH_2)_t(5$ 至 10 員雜環)基團係未經取代或經 1

(6)

及其醫藥上可接受之鹽，其中：

Z^1 係為鹵基、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CSNH_2$ 且 Z^2 係為 $-OR^1$ ；或

Z^1 係為 R^{11} 且 Z^2 係為鹵基；或

Z^1 及 Z^2 個別係為鹵基；X 係為 N 或 CH；

其中 R^1 係為 H、 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_3 - C_{10}$ 環烷基、 $-C(O)(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$ 、 $C_6 - C_{10}$ 芳基或 5 至 13 員雜環，其中該 $C_6 - C_{10}$ 芳基及 5 至 13 員雜環基係未經取代或經 1 至 5 個 R^5 取代基所取代；

各 R^5 係個別選自鹵基、氰基、硝基、三氟甲氧基、三氟甲基、疊氮基、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-OC(O)OR^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_3 - C_{10}$ 環烷基、 $-(CH_2)_jO(CH_2)_qNR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$ 、 $-(CH_2)_tOR^9$ 、 $-S(O)_j(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(CH_2)_t(C_6 - C_{10} \text{ 芳基})$ 、 $-(CH_2)_t(5 \text{ 至 } 10 \text{ 員雜環})$ 、 $-C(O)(CH_2)_t(C_6 - C_{10} \text{ 芳基})$ 、 $-(CH_2)_tO(CH_2)_j(C_6 - C_{10} \text{ 芳基})$ 、 $-(CH_2)_tO(CH_2)_q(5 \text{ 至 } 10 \text{ 員雜環})$ 、 $-C(O)(CH_2)_t(5 \text{ 至 } 10 \text{ 員雜環})$ 、 $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qNR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_jNR^7CH_2C(O)NR^6R^7$ 、

(7)

$-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^7(\text{CH}_2)_q\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、
 $(\text{CH}_2)_j\text{NR}^7(\text{CH}_2)_t\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{OR}^9$ 、
 $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^7(\text{CH}_2)_q\text{S}(\text{O})_j(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ 烷基})$ 、
 $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^7(\text{CH}_2)_t\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10}\text{ 芳基})$ 及 $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_t(5\text{ 至 }10\text{ 員雜環})$ ，其中 j 係為由 0 至 2 之整數， t 係為由 0 至 6 之整數， q 係為由 2 至 6 之整數，該 R^5 基團之 $-(\text{CH}_2)_q-$ 及 $-(\text{CH}_2)_t-$ 部分係視情況包括碳-碳雙鍵或參鍵，其中 t 係為介於 2 及 6 之間的整數，且該 R^5 基團之烷基、芳基及雜環部分係未經取代或經一或多個個別選自鹵基、氰基、硝基、三氟甲基、疊氮基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} -環烷基、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10}\text{ 芳基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_t(5\text{ 至 }10\text{ 員雜環})$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{OR}^9$ 及 $-(\text{CH}_2)_t\text{OR}^9$ 之取代基所取代，其中 t 係為由 0 至 6 之整數且 q 係為由 2 至 6 之整數；

R^6 及 R^7 個別選自 H 、 OH 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 環烷基、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10}\text{ 芳基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_t(5\text{ 至 }10\text{ 員雜環})$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{OR}^9$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{CN}(\text{CH}_2)_t\text{OR}^9$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{CN}(\text{CH}_2)_t\text{R}^9$ 及 $-(\text{CH}_2)_t\text{OR}^9$ ，其中 t 係為由 0 至 6 之整數，且 q 係為由 2 至 6 之整數，且該 R^6 及 R^7 之烷基、芳基及雜環部分

(8)

係未經取代或經一或多個個別選自羥基、鹵基、氰基、硝基、三氟甲基、疊氮基、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-CO(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 C_1-C_6 烷基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-(CH_2)_t(5$ 至 10 員雜環)、 $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$ 及 $-(CH_2)_tOR^9$ 之取代基所取代，其中 t 係為由 0 至 6 之整數且 q 係為由 2 至 6 之整數，其中當 R^6 及 R^7 兩者皆連接於相同氮時， R^6 及 R^7 無法同時直接經由氧鍵結於該氮；

各 R^8 個別選自 H 、 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_{10} 環烷基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、及 $-(CH_2)_t(5$ 至 10 員雜環)，其中 t 係為由 0 至 6 之整數；

各 R^9 及 R^{10} 個別選自 H 、 $-OR^6$ 、 C_1-C_6 烷基及 C_3-C_{10} 環烷基；且

R^{11} 係為 H 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 環烷基、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-(CH_2)_t(5$ 至 10 員雜環)、 $-(CH_2)_tNR^{12}R^{13}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{13}$ 及 $-CO_2R^{12}$ ，其中 t 係由 0 至 6 之整數，其中該 R^{11} 基團之 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基) 及 $-(CH_2)_t(5$ 至 10 員雜環) 部分係未經取代或經一或多個 R^5 基團所取代；

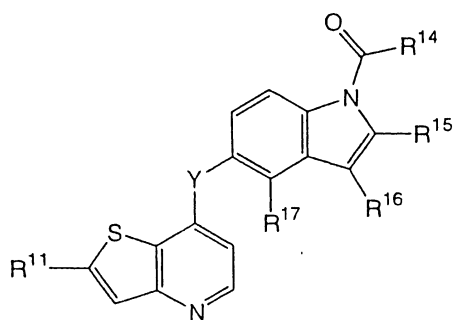
各 R^{12} 及 R^{13} 個別選自 H 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 環烷基、 $-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ 環烷基)、

(9)

— (CH₂)_t (C₆—C₁₀ 芳基) 、 — (CH₂)_t (5 至 10 員雜環) 、 — (CH₂)_tO (CH₂)_qOR⁹ 及 — C (H₂)_tOR⁹，其中 q 係由 2 至 6 之整數，其中該 R¹² 及 R¹³ 基團之烷基、芳基及雜環部分係未經取代或經一或多個個別選自 R⁵ 之基團所取代，或 R¹² 及 R¹³ 係與其所連接之氮一起形成 C₅—C₉ 氮雜二環、氮丙啶基、吡咯啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、異喹啉基、或二氫異喹啉基環，其中該 C₅—C₉ 氮雜二環、氮丙啶基、吡咯啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、異喹啉基、或二氫異喹啉基環係未經取代或經一或多個 R⁵ 取代基所取代，其中 R¹² 及 R¹³ 並非兩者皆直接經由氧鍵結該氮上；

或其前驅藥物、或該化合物及該前驅藥物之醫藥上可接受之鹽或溶合物。

8、一種具有通式 III 之化合物



III

其中：

Y 係為 —NH—、—O—、—S—、—CH₂—；

R¹⁴ 係為 C₁—C₆ 烷基、C₁—C₆ 烷基胺基、C₃—C₁₀ 環烷基胺基、或甲基脲基；

(10)

R^{15} 、 R^{16} 及 R^{17} 個別係為 H、鹵基或 $C_1 - C_6$ 烷基；

且

R^{11} 係為雜芳基，其未經取代或經一或多個鹵基、氰基、硝基、三氟甲氧基、三氟甲基、疊氮基、
 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、
 $-OC(O)OR^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、
 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_3 - C_{10}$ 環烷基、 $-(CH_2)_jO(CH_2)_qNR^6R^7$ 、
 $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$ 、 $-(CH_2)_tOR^9$ 、
 $-S(O)_j(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(CH_2)_t(C_6 - C_{10} \text{ 芳基})$ 、
 $-(CH_2)_t(5 \text{ 至 } 10 \text{ 員雜環})$ 、
 $-C(O)(CH_2)_t(C_6 - C_{10} \text{ 芳基})$ 、
 $-(CH_2)_tO(CH_2)_j(C_6 - C_{10} \text{ 芳基})$ 、
 $-(CH_2)_tO(CH_2)_q(5 \text{ 至 } 10 \text{ 員雜環})$ 、
 $-C(O)(CH_2)_t(5 \text{ 至 } 10 \text{ 員雜環})$ 、
 $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qNR^6R^7$ 、
 $-(CH_2)_jNR^7CH_2C(O)NR^6R^7$ 、
 $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qNR^9C(O)R^8$ 、
 $(CH_2)_jNR^7(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$ 、
 $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qS(O)_j(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$ 、
 $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_tR^6$ 、 $-SO_2(CH_2)_t(C_6 - C_{10} \text{ 芳基})$ 及 $-SO_2(CH_2)_t(5 \text{ 至 } 10 \text{ 員雜環})$ 取代，其中 j 係為由 0 至 2 之整數， t 係為由 0 至 6 之整數， q 係為由 2 至 6 之整數，該 R^5 基團之 $-(CH_2)_q-$ 及 $-(CH_2)_t-$

(11)

部分係視情況包括碳－碳雙鍵或參鍵，其中 t 係為介於 2 及 6 之間的整數，且該 R^5 基團之烷基、芳基及雜環部分係未經取代或經一或多個個別選自鹵基、氰基、硝基、三氟甲基、疊氮基、 $-OH$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-OC(O)OR^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_tNR^6R^7$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} -環烷基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-(CH_2)_t(5$ 至 10 員雜環)， $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$ 及 $-(CH_2)_tOR^9$ 之取代基所取代，其中 t 係為由 0 至 6 之整數且 q 係為由 2 至 6 之整數；

R^6 及 R^7 個別選自 H 、 OH 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 環烷基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-(CH_2)_t(5$ 至 10 員雜環)， $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$ 、 $-(CH_2)_tCN(CH_2)_tOR^9$ 、 $-(CH_2)_tCN(CH_2)_tR^9$ 、及 $-(CH_2)_tOR^9$ ，其中 t 係為由 0 至 6 之整數，且 q 係為由 2 至 6 之整數，且該 R^6 及 R^7 之烷基、芳基及雜環部分係未經取代或經一或多個個別選自羥基、鹵基、氰基、硝基、三氟甲基、疊氮基、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-CO(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 C_1-C_6 烷基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-(CH_2)_t(5$ 至 10 員雜環)， $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$ 及 $-(CH_2)_tOR^9$ 之取代基所取代，其中 t 係為由 0 至 6 之

(12)

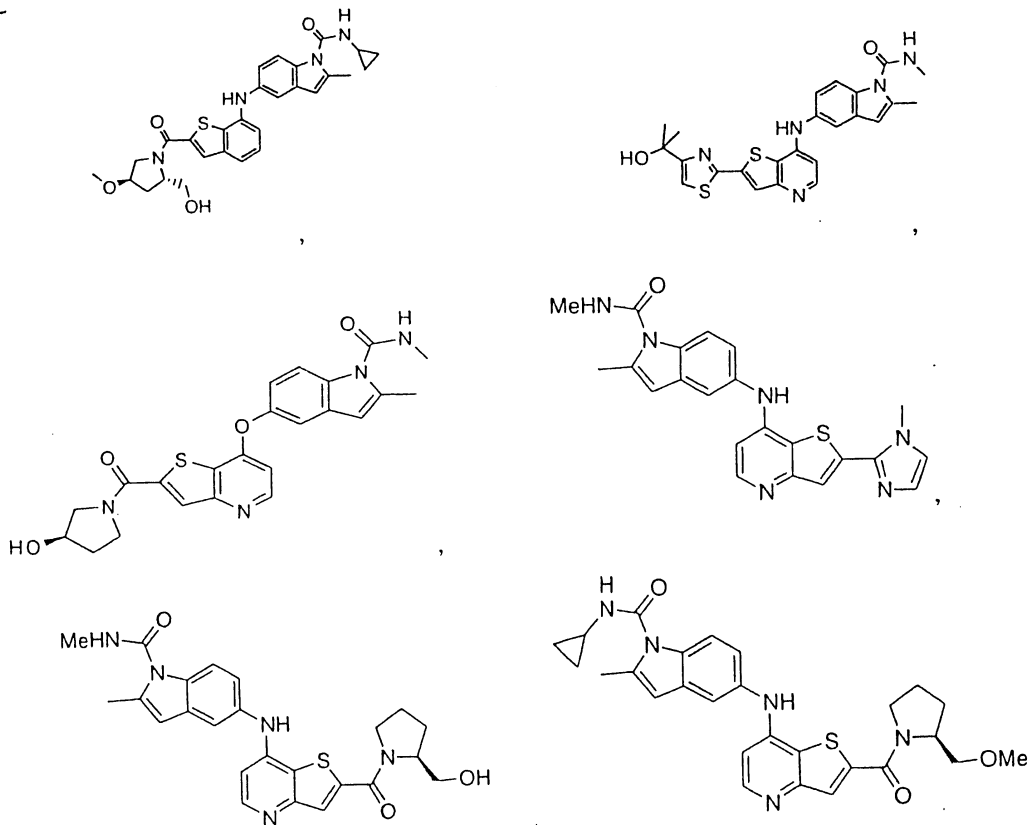
整數且 q 係為由 2 至 6 之整數，其中當 R^6 及 R^7 兩者皆連接於相同氮時， R^6 及 R^7 無法同時直接經由氧鍵結於該氮；

各 R^8 個別選自 H、 $C_1 - C_{10}$ 烷基、 $C_3 - C_{10}$ 環烷基、 $-(CH_2)_t(C_6 - C_{10}$ 芳基)、及 $-(CH_2)_t(5$ 至 10 員雜環)，其中 t 係為由 0 至 6 之整數；

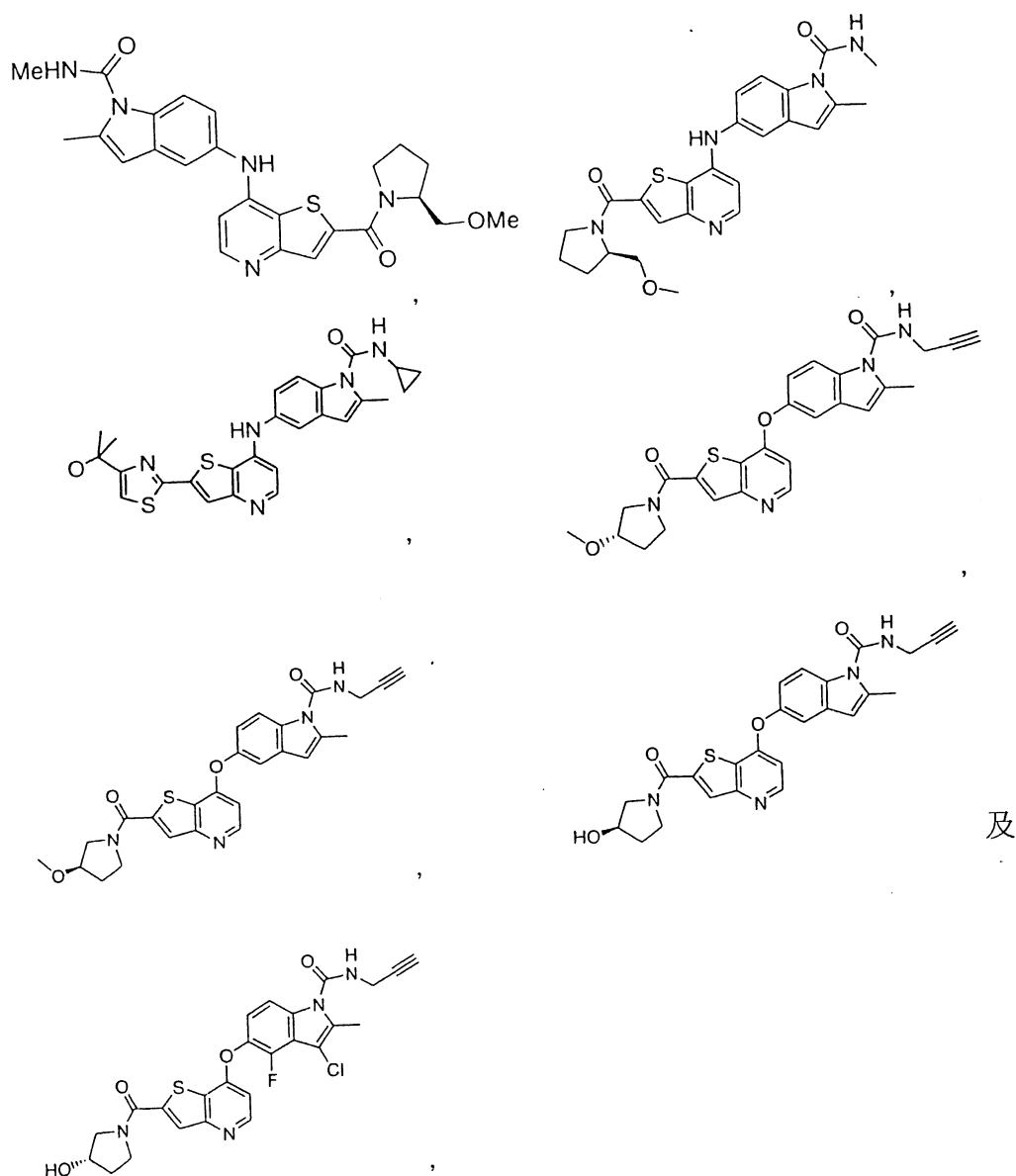
各 R^9 及 R^{10} 個別選自 H、 $C_1 - C_6$ 烷基及 $C_3 - C_{10}$ 環烷基；

或其前驅藥物、或該化合物及該前驅藥物之醫藥上可接受之鹽或溶合物。

9、如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物係選自：



(13)



及

或其前驅藥物、該化合物及該前驅藥物之醫藥上可接受的鹽類或溶合物。

10、一種用以於哺乳類體內治療過度增生性疾病之醫藥組成物，其包含治療有效量之如申請專利範圍第 1 項的化合物及醫藥上可接受之載體。

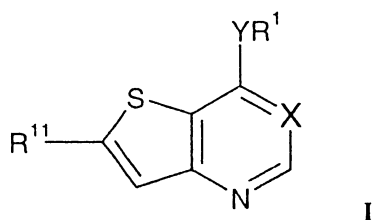
11、一種用以於哺乳類體內治療過度增生性疾病之醫藥組成物，其包含治療有效量之如申請專利範圍第 1 項的

(14)

化合物，且結合有抗腫瘤劑。

12、一種用以於哺乳類體內治療與血管系形成有關之疾病之醫藥組成物，其包含治療有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物及醫藥上可接受之載體。

13、一種具有通式 I 之化合物



其中

X 係為 $-\text{CH}-$ ；

Y 係為 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{O}-$ ；

R^1 係為 5 至 13 員雜環，經 1 至 5 個 R^5 取代基所取代；

各 R^5 係個別選自鹵基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 C_1-C_6 烷基、 $-(\text{CH}_2)_t\text{OR}^9$ ，該 R^5 摻雜劑之烷基部分係未經取代或經 $(\text{CH}_2)_t\text{OR}^9$ 所取代，其中 t 係為由 0 至 6 之整數；

R^6 及 R^7 個別選自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 環烷基、 $-(\text{CH}_2)_t\text{CN}(\text{CH}_2)_t\text{OR}^9$ 及 $-(\text{CH}_2)_t\text{CN}(\text{CH}_2)_t\text{R}^9$ ，且該 R^6 及 R^7 之烷基及雜環部分係未經取代或經氰基所取代；

各 R^8 係為 C_1-C_{10} 烷基；

各 R^9 及 R^{10} 個別選自 H、 $-\text{OR}^6$ 、 C_1-C_6 烷基；且

R^{11} 係為 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-(\text{CH}_2)_t$ (5 至 10 員

(15)

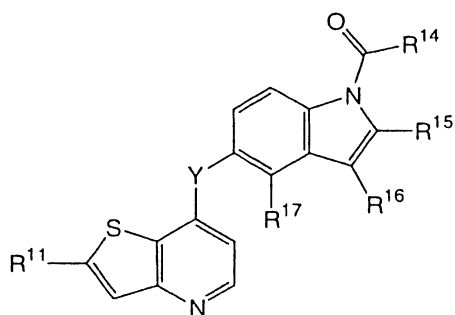
雜環)，其中該 R^{11} 基團之 $C_1 - C_6$ 烷基、
 $-C(O)(C_6 - C_{10} \text{ 芳基})$ 、 $-(CH_2)_t(C_6 - C_{10} \text{ 芳基})$
 及 $-(CH_2)_t(5 \text{ 至 } 10 \text{ 員雜環})$ 部分係未經取代或經
 一或多個 R^5 基團所取代；

各 R^{12} 及 R^{13} 個別選自 H 、 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_3 - C_{10}$ 環
 烷基、 $-(CH_2)_t(C_3 - C_{10} \text{ 環烷基})$ 、
 $-(CH_2)_t(C_6 - C_{10} \text{ 芳基})$ 、 $-(CH_2)_t(5 \text{ 至 } 10 \text{ 員雜}$
 環)、 $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$ 及 $-C(H)_tOR^9$ ，其中
 q 係由 2 至 6 之整數，其中該 R^{12} 及 R^{13} 基團之烷基、芳
 基及雜環部分係未經取代或經一或多個個別選自 R^5 之取
 代基所取代，

或 R^{12} 及 R^{13} 係與其所連接之氮一起形成 $C_5 - C_9$ 吡咯
 烷基環，其係經一或多個 R^5 取代基所取代，其中 R^{12} 及
 R^{13} 並非兩者皆直接經由氧鍵結該氮上；

或其前驅藥物、或該化合物及該前驅藥物之醫藥上可
 接受之鹽或溶合物。

14、一種具有通式 III 之化合物



III

其中：

Y 係為 $-NH-$ ， $-O-$ ；

(16)

R^{14} 係為 $C_1 - C_6$ 烷基胺基、 $C_3 - C_{10}$ 環烷基胺基、或甲基脲基；

R^{15} 、 R^{16} 及 R^{17} 個別係為 H 或 $C_1 - C_6$ 烷基；且

R^{11} 係為一雜環或雜芳基，其係未經取代或經一或多個選自 $-C(O)OR^8$ 、 $C_1 - C_6$ 烷基及 $-(CH_2)_tOR^9$ 之基團所取代；

各 R^8 個別選自 H、 $C_1 - C_{10}$ 烷基、 $C_3 - C_{10}$ 環烷基、 $-(CH_2)_t(C_6 - C_{10}$ 芳基)、及 $-(CH_2)_t(5$ 至 10 員雜環)，其中 t 係為由 0 至 6 之整數；

各 R^9 係個別選自 H、 $C_1 - C_6$ 烷基及 $C_3 - C_{10}$ 環烷基；

或其前驅藥物、該化合物及該前驅藥物之醫藥上可接受之鹽或溶合物。

陸、(一)、本案指定代表圖為：第____圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

式I

