

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96149024

※申請日期：96.12.22

※IPC 分類：~~C07D~~A61K

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎化合物

NOVEL COMPOUNDS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞典商阿斯特捷利康公司

ASTRAZENECA AB

代表人：(中文/英文)

凱文 比爾

BILL, KEVIN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典賽得特來 SE-15185

SE-151 85 SODERTALJE, SWEDEN

國籍：(中文/英文)

瑞典 SWEDEN

C07D 413/02 (2006.01),

C07D 413/14 (2006.01),

C07D 401/02 (2006.01),

C07D 401/14 (2006.01),

C07D 403/02 (2006.01),

C07D 409/14 (2006.01),

A61K 31/5377 (2006.01),

A61K 31/4427 (2006.01),

A61K 31/4523 (2006.01),

A61K 31/496 (2006.01),

A61K 31/551 (2006.01),

A61P 35/00 (2006.01),

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 大衛 巴塔

BUTTAR, DAVID

2. 凱文 麥可 福特

FOOTE, KEVIN MICHAEL

3. 安德魯 彼得 湯馬斯

THOMAS, ANDREW PETER

4. 馬利亞-艾林納 索克利托

THEOCLITOU, MARIA-ELENA

國 籍：(中文/英文)

1. 英國 U.K.

2. 英國 U.K.

3. 英國 U.K.

4. 希臘 GREECE

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年12月21日；60/871,190
2. 美國；2007年11月05日；60/985,542

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

- 1.
- 2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於吡唑衍生物，其製備方法，含有彼等之醫藥組合物，製備醫藥組合物之方法，及其在治療上之用途。

【先前技術】

蛋白質激酶為一種會調節多種細胞功能之蛋白質(酵素)。此係經由特定胺基酸於蛋白質受質上之磷醯化作用，造成受質蛋白質之構形改變而達成。構形改變會調制受質之活性或其與其他結合配對物交互作用之能力。蛋白質激酶之酵素活性，係指激酶使磷酸根基團添加至受質之速率。其可藉由例如測定被轉化成產物之受質之量作為時間之函數度量而得。受質之磷醯化作用係發生於蛋白質激酶之活性位置。

酪胺酸激酶為蛋白質激酶之子集，其會在蛋白質受質上催化腺苷三磷酸(ATP)之末端磷酸鹽之轉移成酪胺酸殘基。此等激酶在生長因子訊息轉導之傳播上扮演一項重要角色，其會導致細胞增生、分化及潛移。

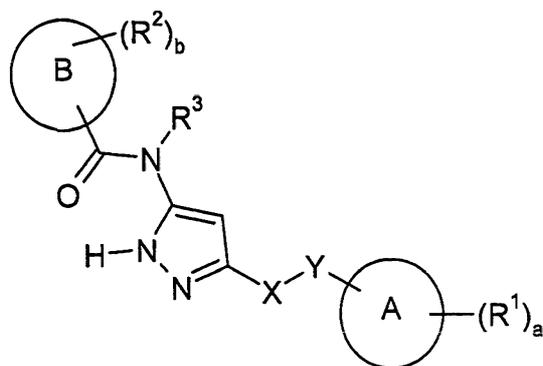
成纖維細胞生長因子(FGF)已被認為是許多生理過程之重要介體，譬如於發展期間之形態發生與血管生成。FGF族群目前有超過25個已知成員。成纖維細胞生長因子受體(FGFR)族群包含四個成員，其中每一個係由胞外配位體結合功能部位、單一跨膜功能部位及胞內細胞質蛋白質酪胺酸激酶功能部位所組成。在以FGF刺激時，FGFR係經歷二聚合作用與轉磷醯化作用，其會造成受體活化作用。受體

活化作用係足供專一下游發出訊息配對物之添補與活化，該配對物係參與調節各種不同過程，譬如細胞生長、細胞新陳代謝及細胞存活(回顧於Eswarakumar, V.P.等人，細胞活素與生長因子回顧, 2005, 16, 第139-149頁中)。因此，FGF與FGFR具有引發及/或促進腫瘤發生之潛力。

目前有大量証據顯示，FGF發出訊息係直接連結至人類癌症。各種FGF之經提高表現已被報告於多種範圍之腫瘤類型中，譬如膀胱、腎細胞及前列腺(其中特別是)。FGF亦已被描述為強力血管生成因子。FGFR在內皮細胞中之表現亦已被報告。各種FGFR之活化突變係與膀胱癌及多發性骨髓瘤(其中特別是)有關聯，然而受體表現亦已被記載於尤其是前列腺與膀胱癌中(回顧於Grose R.等人，細胞活素與生長因子回顧, 2005, 16, 第179-186頁，與Kwabi-Addo, B.等人，內分泌相關之癌症, 2004, 11, 第709-724頁中)。因此，FGF發出訊息系統係為吸引人之治療標的，特別是由於以FGFR及/或FGF發出訊息作為標的之療法可直接地影響腫瘤細胞與腫瘤血管生成兩者。

【發明內容】

根據本發明，係提供式(I)化合物：



或其藥學上可接受之鹽

其中

環 A 表示 5- 或 6-員芳族基團，視情況包含至少一個選自氮、氧及硫之環雜原子；

環 B 表示 5- 或 6-員芳族基團，視情況包含至少一個選自氮、氧及硫之環雜原子；

R^1 各獨立表示

鹵素，

羥基，

氰基，

C_1 - C_3 烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1 - C_3 烷硫基、 $-NR^4R^5$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

C_3 - C_5 環烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1 - C_3

烷硫基、 $-NR^6R^7$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二 C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

C_2-C_3 烯基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1-C_3 烷硫基、 $-NR^8R^9$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二 C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

苯基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1-C_3 烷硫基、 $-NR^{10}R^{11}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二 C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

4-至6-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1-C_3 烷硫基、 $-NR^{12}R^{13}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二 C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

C_1-C_3 烷氧基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 $-NR^{14}R^{15}$ (其每一個

可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

-NR¹⁶R¹⁷基團，

-OCOR¹⁸基團，

-CO₂R¹⁹基團，

-CONR²⁰R²¹基團，

-NR²²COR²³基團，

-NR²⁴CO₂R²⁵基團，

-OSO₂R²⁶基團，

或兩個相鄰R¹基團和彼等所連接之原子一起，形成4-至7-員碳環基或雜環基環，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1 - C_3 烷硫基、-NR²⁷R²⁸(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基；

R²各獨立表示

羥基，

鹵素，

氰基，

-CO₂R²⁹基團，

-CONR³⁰R³¹基團，

-NR³²COR³³基團，

-NR³⁴CO₂R³⁵基團，

-NR³⁶R³⁷基團，

-SO₂R³⁸基團，

-SO₂NR³⁹R⁴⁰基團，

-NR⁴¹SO₂R⁴²基團，

C₁-C₆烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆環烷基、C₁-C₆烷硫基、-NR⁴³R⁴⁴(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃烷硫基、C₃-C₆環烷基、胺基(-NH₂)、單-與二-C₁-C₃烷胺基、氰基、羥基、三氟甲基，及4-至7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃烷硫基、C₃-C₆環烷基、胺基(-NH₂)、單-與二-C₁-C₃烷胺基、氰基、羥基、三氟甲基)、鹵素、羥基，及4-至7-員雜環基，視情況經稠合至4-至7-員碳環基或雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆環烷基、C₁-C₆烷硫基、-NR⁴⁵R⁴⁶、-CO₂R⁴⁷(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二-C₁-C₃烷胺基、羥基及三氟甲基)、氰基、鹵素及羥基，

C₃-C₆環烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆環烷基、C₁-C₆

烷硫基、 $-NR^{48}R^{49}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基，及4-至7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{50}R^{51}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

C_2 - C_6 烯基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{52}R^{53}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基，及4-至7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{54}R^{55}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

4-至7-員雜環基，視情況經稠合至4-至7-員碳環基或雜環基，且視情況被一或多個取代基取代，取代基

選自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷羰基、 C_3-C_6 環烷基、 C_1-C_6 烷硫基、 $-NR^{56}R^{57}$ 、 SO_2R^{58} (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、氰基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、酮基、羥基，及 4-至 7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 環烷基、 C_1-C_6 烷硫基、 $-NR^{59}R^{60}$ 、 $-SO_2R^{61}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

C_1-C_6 烷氧基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 環烷基、 $-NR^{62}R^{63}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基，及 4-至 7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 環烷基、 C_1-C_6 烷硫基、 $-NR^{64}R^{65}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

或兩個相鄰 R^2 基團和彼等所連接之原子一起，形成

4-至7-員碳環基或雜環基環，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1 - C_3 烷硫基、 $-NR^{66}R^{67}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基；

R^3 表示氫，

C_1 - C_3 烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1 - C_3 烷硫基、 $-NR^{68}R^{69}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基；

a 為 0, 1, 2, 3 或 4；

b 為 0, 1, 2, 3 或 4；

R^4 與 R^5 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^4 與 R^5 和彼等所連接之氮原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環；

R^6 與 R^7 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^6 與 R^7 和彼等所連接之氮原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環；

R^8 與 R^9 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^8 與 R^9 和彼等所連接之氮原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環；

R^{10} 與 R^{11} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{10} 與 R^{11} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環；

R^{12} 與 R^{13} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{12} 與 R^{13} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環；

R^{14} 與 R^{15} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{14} 與 R^{15} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環；

R^{16} 與 R^{17} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{16} 與 R^{17} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基(- NH_2)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{18} 表示 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基(- NH_2)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{19} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基或 C_3 - C_6 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基(- NH_2)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{20} 與 R^{21} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{20} 與 R^{21} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基(- NH_2)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{22} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代, 取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基);

R^{23} 表示 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代, 取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基);

R^{24} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代, 取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基);

R^{25} 表示 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代, 取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基);

R^{26} 表示 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代, 取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基);

R^{27} 與 R^{28} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基, 或 R^{27} 與 R^{28} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6- 員飽和雜環;

R^{29} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基 C_2 - C_4 烯基或 C_3 - C_6 環烷基 (其每一個

可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{30} 與 R^{31} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{30} 與 R^{31} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{32} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基或 C_3 - C_6 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{33} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基，或5-或6-員芳族基團，視情況包含至少一個選自氮、氧及硫之環雜原子(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{34} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{35} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基或 C_3 - C_6 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-

與二 C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{36} 與 R^{37} 各獨立表示氫、 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_4 炔基、 C_3-C_6 環烷基，或 5- 或 6- 員芳族基團，視情況包含至少一個選自氮、氧及硫之環雜原子，或 R^{36} 與 R^{37} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6- 員飽和雜環(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基、三氟甲基，及 4- 至 7- 員碳環基或雜環基，其可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基、三氟甲基)；

R^{38} 表示 C_1-C_4 烷基或 C_3-C_6 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{39} 與 R^{40} 各獨立表示氫、 C_1-C_4 烷基或 C_3-C_6 環烷基，或 R^{39} 與 R^{40} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6- 員飽和雜環(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{41} 表示氫、 C_1-C_4 烷基或 C_3-C_6 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{42} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{43} 與 R^{44} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{43} 與 R^{44} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6-員飽和雜環；

R^{45} 與 R^{46} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{45} 與 R^{46} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6-員飽和雜環；

R^{47} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基；

R^{48} 與 R^{49} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{48} 與 R^{49} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6-員飽和雜環；

R^{50} 與 R^{51} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{50} 與 R^{51} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6-員飽和雜環；

R^{52} 與 R^{53} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{52} 與 R^{53} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6-員飽和雜環；

R^{54} 與 R^{55} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{54} 與 R^{55} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6-員飽和雜環；

R^{56} 與 R^{57} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{56}

與 R^{57} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6-員飽和雜環；

R^{58} 表示 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基；

R^{59} 與 R^{60} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{59} 與 R^{60} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6-員飽和雜環；

R^{61} 表示 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基；

R^{62} 與 R^{63} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{62} 與 R^{63} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6-員飽和雜環；

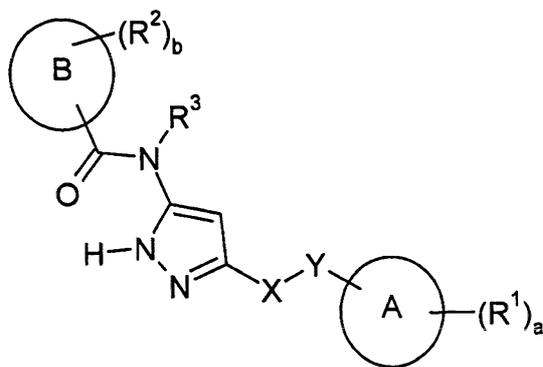
R^{64} 與 R^{65} 各獨立表示氫、 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{64} 與 R^{65} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6-員飽和雜環；

R^{66} 與 R^{67} 各獨立表示氫、 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{66} 與 R^{67} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6-員飽和雜環；

R^{68} 與 R^{69} 各獨立表示氫、 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{68} 與 R^{69} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6-員飽和雜環；且其中

當 Y 表示 CH_2 時，X 表示 CH_2 、O、 NR^{70} 或 $S(O)_x$ ，其中 R^{70} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，且 x 為 0、1 或 2；或當 X 表示 CH_2 時，Y 表示 CH_2 、O、 NR^{71} 或 $S(O)_y$ ，其中 R^{71} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，且 y 為 0、1 或 2。

根據本發明之進一步方面，係提供式 (I) 化合物：



或其藥學上可接受之鹽

其中

● 環 A 表示 5- 或 6-員芳族基團，視情況包含至少一個選自氮、氧及硫之環雜原子；

環 B 表示 5- 或 6-員芳族基團，視情況包含至少一個選自氮、氧及硫之環雜原子；

R^1 各獨立表示

鹵素，

羥基，

氰基，

● C_1 - C_3 烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1 - C_3 烷硫基、 $-NR^4R^5$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

C_3 - C_5 環烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1 - C_3 烷

硫基、 $-NR^6R^7$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二 C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

C_2-C_3 烯基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1-C_3 烷硫基、 $-NR^8R^9$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二 C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

苯基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1-C_3 烷硫基、 $-NR^{10}R^{11}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二 C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

4-至6-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1-C_3 烷硫基、 $-NR^{12}R^{13}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二 C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

C_1-C_3 烷氧基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 $-NR^{14}R^{15}$ (其每一個

可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

-NR¹⁶R¹⁷基團，

-OCOR¹⁸基團，

-CO₂R¹⁹基團，

-CONR²⁰R²¹基團，

-NR²²COR²³基團，

-NR²⁴CO₂R²⁵基團，

-OSO₂R²⁶基團，

或兩個相鄰R¹基團和彼等所連接之原子一起，形成4-至7-員碳環基或雜環基環，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1 - C_3 烷硫基、-NR²⁷R²⁸(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基；

R²各獨立表示

羥基，

鹵素，

氟基，

-CO₂R²⁹基團，

-CONR³⁰R³¹基團，

-NR³²COR³³基團，

-NR³⁴CO₂R³⁵基團，

-NR³⁶R³⁷基團，

-SO₂R³⁸基團，

-SO₂NR³⁹R⁴⁰基團，

-NR⁴¹SO₂R⁴²基團，

C₁-C₆烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆環烷基、C₁-C₆烷硫基、

-NR⁴³R⁴⁴(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃烷硫基、C₃-C₆環烷基、胺基(-NH₂)、單-與二-C₁-C₃烷胺基、氰基、羥基、三氟甲基，及4-至7-員雜環基，

視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃烷硫基、C₃-C₆環烷基、胺基(-NH₂)、單-與二-C₁-C₃烷胺基、氰基、羥基、三

氟甲基)、鹵素、羥基，及4-至7-員雜環基，視情況經稠合至4-至7-員碳環基或雜環基，視情況被一或多

個取代基取代，取代基選自 C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆環烷基、C₁-C₆烷硫基、-NR⁴⁵R⁴⁶、-CO₂R⁴⁷(其每

一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二-C₁-C₃烷胺基、羥基及三氟甲基)、氰基、鹵素及羥基，

C₃-C₆環烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆環烷基、C₁-C₆

烷硫基、 $-NR^{48}R^{49}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基，及4-至7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{50}R^{51}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

C_2 - C_6 烯基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{52}R^{53}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基，及4-至7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{54}R^{55}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

4-至7-員雜環基，視情況經稠合至4-至7-員碳環基或雜環基，且視情況被一或多個取代基取代，取代基

選自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷羰基、 C_3-C_6 環烷基、 C_1-C_6 烷硫基、 $-NR^{56}R^{57}$ 、 SO_2R^{58} (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基，及 4-至 7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 環烷基、 C_1-C_6 烷硫基、 $-NR^{59}R^{60}$ 、 $-SO_2R^{61}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基， C_1-C_6 烷氧基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 環烷基、 $-NR^{62}R^{63}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基，及 4-至 7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 環烷基、 C_1-C_6 烷硫基、 $-NR^{64}R^{65}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

或兩個相鄰 R^2 基團和彼等所連接之原子一起，形成 4-至 7-員碳環基或雜環基環，視情況被一或多個取代

基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1 - C_3 烷硫基、 $-NR^{66}R^{67}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基；

R^3 表示氫，

C_1 - C_3 烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1 - C_3 烷硫基、 $-NR^{68}R^{69}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基；

a 為 0, 1, 2, 3 或 4；

b 為 0, 1, 2, 3 或 4；

R^4 與 R^5 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^4 與 R^5 和彼等所連接之氮原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環；

R^6 與 R^7 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^6 與 R^7 和彼等所連接之氮原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環；

R^8 與 R^9 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^8 與 R^9 和彼等所連接之氮原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環；

R^{10} 與 R^{11} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{10} 與 R^{11} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環；

R^{12} 與 R^{13} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{12}

與 R^{13} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6-員飽和雜環；

R^{14} 與 R^{15} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{14} 與 R^{15} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6-員飽和雜環；

R^{16} 與 R^{17} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{16} 與 R^{17} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6-員飽和雜環 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{18} 表示 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{19} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基或 C_3 - C_6 環烷基 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{20} 與 R^{21} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{20} 與 R^{21} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6-員飽和雜環 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{22} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基 (其每一個可視情況

被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{23} 表示 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{24} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{25} 表示 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{26} 表示 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{27} 與 R^{28} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{27} 與 R^{28} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環；

R^{29} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基或 C_3 - C_6 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、

C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二 C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{30} 與 R^{31} 各獨立表示氫、 C_1-C_4 烷基或 C_3-C_6 環烷基，或 R^{30} 與 R^{31} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6-員飽和雜環 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{32} 表示氫、 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_4 烯基或 C_3-C_6 環烷基 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二 C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{33} 表示氫、 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 環烷基，或 5- 或 6-員芳族基團，視情況包含至少一個選自氮、氧及硫之環雜原子 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{34} 表示氫、 C_1-C_4 烷基或 C_3-C_6 環烷基 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{35} 表示氫、 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_4 烯基或 C_3-C_6 環烷基 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{36} 與 R^{37} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_6 環烷基，或 5- 或 6- 員芳族基團，視情況包含至少一個選自氮、氧及硫之環雜原子，或 R^{36} 與 R^{37} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6- 員飽和雜環（其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基、三氟甲基，及 4- 至 7- 員碳環基或雜環基，其可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基、三氟甲基)；

R^{38} 表示 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基（其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{39} 與 R^{40} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{39} 與 R^{40} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6- 員飽和雜環（其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{41} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基（其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{42} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基（其每一個可視情況

被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{43} 與 R^{44} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{43} 與 R^{44} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環；

R^{45} 與 R^{46} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{45} 與 R^{46} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環；

R^{47} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基；

R^{48} 與 R^{49} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{48} 與 R^{49} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環；

R^{50} 與 R^{51} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{50} 與 R^{51} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環；

R^{52} 與 R^{53} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{52} 與 R^{53} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環；

R^{54} 與 R^{55} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{54} 與 R^{55} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環；

R^{56} 與 R^{57} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{56} 與 R^{57} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環；

環；

R^{58} 表示 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基；

R^{59} 與 R^{60} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{59} 與 R^{60} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6- 員飽和雜環；

R^{61} 表示 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基；

R^{62} 與 R^{63} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{62} 與 R^{63} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6- 員飽和雜環；

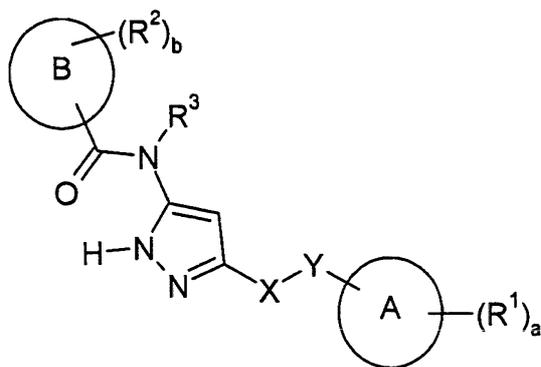
R^{64} 與 R^{65} 各獨立表示氫、 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{64} 與 R^{65} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6- 員飽和雜環；

R^{66} 與 R^{67} 各獨立表示氫、 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{66} 與 R^{67} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6- 員飽和雜環；

R^{68} 與 R^{69} 各獨立表示氫、 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{68} 與 R^{69} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6- 員飽和雜環；且其中

當 Y 表示 CH_2 時， X 表示 CH_2 、 O 、 NR^{70} 或 $S(O)_x$ ，其中 R^{70} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，且 x 為 0、1 或 2；或當 X 表示 CH_2 時， Y 表示 CH_2 、 O 、 NR^{71} 或 $S(O)_y$ ，其中 R^{71} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，且 y 為 0、1 或 2。

根據本發明之進一步方面，係提供式 (I) 化合物：



(I)

或其藥學上可接受之鹽

其中

● 環 A 表示 5- 或 6-員芳族基團，視情況包含至少一個選自氮、氧及硫之環雜原子；

環 B 表示 5- 或 6-員芳族基團，視情況包含至少一個選自氮、氧及硫之環雜原子；

R^1 各獨立表示

鹵素，

羥基，

氰基，

● C_1 - C_3 烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1 - C_3 烷硫基、 $-NR^4R^5$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

C_3 - $_5$ 環烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1 - C_3 烷

硫基、 $-NR^6R^7$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二 C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

C_2-C_3 烯基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1-C_3 烷硫基、 $-NR^8R^9$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二 C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

苯基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1-C_3 烷硫基、 $-NR^{10}R^{11}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二 C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

4-至6-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1-C_3 烷硫基、 $-NR^{12}R^{13}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二 C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

C_1-C_3 烷氧基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 $-NR^{14}R^{15}$ (其每一個

可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

$-NR^{16}R^{17}$ 基團，

$-OCOR^{18}$ 基團，

$-CO_2R^{19}$ 基團，

$-CONR^{20}R^{21}$ 基團，

$-NR^{22}COR^{23}$ 基團，

$-NR^{24}CO_2R^{25}$ 基團，

$-OSO_2R^{26}$ 基團，

或兩個相鄰 R^1 基團和彼等所連接之原子一起，形成4-至7-員碳環基或雜環基環，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1 - C_3 烷硫基、 $-NR^{27}R^{28}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基；

R^2 各獨立表示

羥基，

鹵素，

氰基，

$-CO_2R^{29}$ 基團，

$-CONR^{30}R^{31}$ 基團，

$-NR^{32}COR^{33}$ 基團，

-NR³⁴CO₂R³⁵ 基團，

-NR³⁶R³⁷ 基團，

-SO₂R³⁸ 基團，

-SO₂NR³⁹R⁴⁰ 基團，

-NR⁴¹SO₂R⁴² 基團，

C₁-C₆ 烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基

選自 C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₆ 環烷基、C₁-C₆ 烷硫基、

-NR⁴³R⁴⁴ (其每一個可視情況被一或多個取代基取

代，取代基選自鹵素、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃

烷硫基、C₃-C₆ 環烷基、胺基 (-NH₂)、單-與二-C₁-C₃

烷胺基、氰基、羥基、三氟甲基，及4-至7-員雜環基，

視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、

C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷硫基、C₃-C₆ 環烷基、

胺基 (-NH₂)、單-與二-C₁-C₃ 烷胺基、氰基、羥基、三

氟甲基)、鹵素、羥基，及4-至7-員雜環基，視情況

經稠合至4-至7-員碳環基或雜環基，視情況被一或多

個取代基取代，取代基選自 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、

C₃-C₆ 環烷基、C₁-C₆ 烷硫基、-NR⁴⁵R⁴⁶、-CO₂R⁴⁷ (其每

一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自

鹵素、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷硫基、胺基

(-NH₂)、單-與二-C₁-C₃ 烷胺基、羥基及三氟甲基)、

鹵素及羥基，

C₃-C₆ 環烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代

基選自 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₆ 環烷基、C₁-C₆

烷硫基、 $-NR^{48}R^{49}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基，及4-至7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{50}R^{51}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

C_2 - C_6 烯基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{52}R^{53}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基，及4-至7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{54}R^{55}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

4-至7-員雜環基，視情況經稠合至4-至7-員碳環基或雜環基，且視情況被一或多個取代基取代，取代基

選自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 環烷基、 C_1-C_6 烷硫基、 $-NR^{56}R^{57}$ 、 SO_2R^{58} (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基，及 4-至 7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 環烷基、 C_1-C_6 烷硫基、 $-NR^{59}R^{60}$ 、 SO_2R^{61} (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基， C_1-C_6 烷氧基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 環烷基、 $-NR^{62}R^{63}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基，及 4-至 7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 環烷基、 C_1-C_6 烷硫基、 $-NR^{64}R^{65}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

或兩個相鄰 R^2 基團和彼等所連接之原子一起，形成 4-至 7-員碳環基或雜環基環，視情況被一或多個取代

基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1 - C_3 烷硫基、 $-NR^{66}R^{67}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基；

R^3 表示氫，

C_1 - C_3 烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1 - C_3 烷硫基、 $-NR^{68}R^{69}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基；

a 為 0, 1, 2, 3 或 4；

b 為 0, 1, 2, 3 或 4；

R^4 與 R^5 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^4 與 R^5 和彼等所連接之氮原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環；

R^6 與 R^7 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^6 與 R^7 和彼等所連接之氮原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環；

R^8 與 R^9 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^8 與 R^9 和彼等所連接之氮原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環；

R^{10} 與 R^{11} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{10} 與 R^{11} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環；

R^{12} 與 R^{13} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{12}

與 R^{13} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6-員飽和雜環；

R^{14} 與 R^{15} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{14} 與 R^{15} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6-員飽和雜環；

R^{16} 與 R^{17} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{16} 與 R^{17} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6-員飽和雜環 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{18} 表示 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{19} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基或 C_3 - C_6 環烷基 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{20} 與 R^{21} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{20} 與 R^{21} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6-員飽和雜環 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{22} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基 (其每一個可視情況

被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{23} 表示 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{24} 表示 氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{25} 表示 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{26} 表示 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{27} 與 R^{28} 各獨立表示 氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{27} 與 R^{28} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環；

R^{29} 表示 氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基或 C_3 - C_6 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、

C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{30} 與 R^{31} 各獨立表示氫、 C_1-C_4 烷基或 C_3-C_6 環烷基，或 R^{30} 與 R^{31} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6-員飽和雜環 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{32} 表示氫、 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_4 烯基或 C_3-C_6 環烷基 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{33} 表示氫、 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 環烷基，或 5- 或 6-員芳族基團，視情況包含至少一個選自氮、氧及硫之環雜原子 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{34} 表示氫、 C_1-C_4 烷基或 C_3-C_6 環烷基 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{35} 表示氫、 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_4 烯基或 C_3-C_6 環烷基 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{36} 與 R^{37} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_6 環烷基，或5-或6-員芳族基團，視情況包含至少一個選自氮、氧及硫之環雜原子，或 R^{36} 與 R^{37} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基、三氟甲基，及5-或6-員芳基，視情況包含至少一個選自氮、氧及硫之環雜原子)；

● R^{38} 表示 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

● R^{39} 與 R^{40} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{39} 與 R^{40} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

● R^{41} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{42} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3

烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{43} 與 R^{44} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{43} 與 R^{44} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環；

R^{45} 與 R^{46} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{45} 與 R^{46} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環；

R^{47} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基；

R^{48} 與 R^{49} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{48} 與 R^{49} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環；

R^{50} 與 R^{51} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{50} 與 R^{51} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環；

R^{52} 與 R^{53} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{52} 與 R^{53} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環；

R^{54} 與 R^{55} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{54} 與 R^{55} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環；

R^{56} 與 R^{57} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{56} 與 R^{57} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環；

R^{58} 表示 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基；

R^{59} 與 R^{60} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{59} 與 R^{60} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環；

R^{61} 表示 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基；

R^{62} 與 R^{63} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{62} 與 R^{63} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環；

R^{64} 與 R^{65} 各獨立表示氫、 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{64} 與 R^{65} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環；

R^{66} 與 R^{67} 各獨立表示氫、 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{66} 與 R^{67} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環；

R^{68} 與 R^{69} 各獨立表示氫、 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{68} 與 R^{69} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環；且其中

當Y表示 CH_2 時，X表示 CH_2 、O、 NR^{70} 或 $S(O)_x$ ，其中 R^{70} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，且x為0、1或2；或當X表示 CH_2 時，Y表示 CH_2 、O、 NR^{71} 或 $S(O)_y$ ，其中 R^{71} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，且y為0、1或2。

就本專利說明書而論，除非另有指出，否則"烷基"一詞包括線性與分枝狀鏈烷基兩者，但對個別基團譬如"正-丙基"之指稱係僅專指線性變型，而對個別分枝鏈變型例如"異-丙基"之指稱係僅專指分枝狀變型。類似慣例係適用於

其他基團。

例如，"C₁-C₆烷基"與"C₁-C₄烷基"之實例包括甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基及第三-丁基。"C₁-C₆烷氧基"與"C₁-C₃烷氧基"之實例包括甲氧基、乙氧基、正-丙氧基及異-丙氧基。"C₂-C₆烯基"之實例包括乙烯基、烯丙基及1-丙烯基。"C₃-C₆環烷基"之實例包括環丙基、環戊基及環己基。"單-與二-C₁-C₆烷胺基"之實例包括甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基及乙基甲胺基。"C₁-C₆烷硫基"之實例包括甲硫基、乙硫基及丙硫基。

鹵素之實例包括氟、氯、溴及碘。

除非另有述及，否則"4-至7-員碳環基"包括飽和與完全或部份不飽和單環狀環，含有4, 5, 6或7個碳原子。"4-至7-員碳環基"包括譬如C₄-C₇環烷基、C₄-C₇環烯基及C₆芳基之基團。

"視情況包含至少一個選自氮、氧及硫之環雜原子之5-或6-員芳族基團"或"視情況包含至少一個選自氮、氧及硫之環雜原子之5-或6-員芳基"為完全不飽和芳族單環狀環，含有5或6個原子，其中至少一個為選自氮、氧及硫之雜原子，除非另有指明，否則其可經碳或氮連接。"視情況包含至少一個選自氮、氧及硫之環雜原子之5-或6-員芳族環"係適當地為呋喃基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、噁唑基、苯基、吡啶基、吡唑基、嗒吡基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三吡基及三唑基環。

除非另有述及，否則"4-至7-員雜環基"係包括飽和與完全或部份不飽和單環狀環，含有4, 5, 6或7個原子，其中至少一個為選自氮、氧及硫之雜原子，且除非另有指明，否則其可經碳或氮連接。適當"4-至7-員雜環基"，其可包含至少一個選自氮、氧及硫之環雜原子，係包括一氮四環、 γ -丁內酯、二氮七環烯、二氧伍環、二氧陸環、二氮嘮啉、二氮噻吩、二硫伍環、呋喃、六氮一氮七環烯、咪唑、二氮咪唑、四氮咪唑、異噻唑、異嘮唑、嗎福啉、嘮二唑、嘮啉、嘮唑、環氧丙烷、六氮吡啶、六氮吡啉、 α -哌喃、 γ -哌喃、吡啉、四氮吡啶、吡啶、二氮吡啶、嗒啉、吡啶、嘧啶、吡咯、四氮吡咯、二氮吡咯、四氮呋喃、四氮呋喃酮、四氮哌喃、四吡啉、四唑、噻二唑、噻唑、硫伍環、硫代嗎福啉、硫代嗎福啉S,S-二氧化物、噻吩及三吡啉。

當 R^4 與 R^5 ，或 R^6 與 R^7 ，或 R^8 與 R^9 ，或 R^{10} 與 R^{11} ，或 R^{12} 與 R^{13} ，或 R^{14} 與 R^{15} ，或 R^{27} 與 R^{28} ，或 R^{43} 與 R^{44} ，或 R^{45} 與 R^{46} ，或 R^{48} 與 R^{49} ，或 R^{50} 與 R^{51} ，或 R^{52} 與 R^{53} ，或 R^{54} 與 R^{55} ，或 R^{56} 與 R^{57} ，或 R^{59} 與 R^{60} ，或 R^{62} 與 R^{63} ，或 R^{64} 與 R^{65} ，或 R^{66} 與 R^{67} ，或 R^{68} 與 R^{69} 表示4-至6-員飽和雜環時，應明瞭的是，當只有一個雜原子存在時，其係為 R^4 與 R^5 ，或 R^6 與 R^7 ，或 R^8 與 R^9 ，或 R^{10} 與 R^{11} ，或 R^{12} 與 R^{13} ，或 R^{14} 與 R^{15} ，或 R^{27} 與 R^{28} ，或 R^{43} 與 R^{44} ，或 R^{45} 與 R^{46} ，或 R^{48} 與 R^{49} ，或 R^{50} 與 R^{51} ，或 R^{52} 與 R^{53} ，或 R^{54} 與 R^{55} ，或 R^{56} 與 R^{57} ，或 R^{59} 與 R^{60} ，或 R^{62} 與 R^{63} ，或 R^{64} 與 R^{65} ，或 R^{66} 與 R^{67} ，或 R^{68} 與 R^{69} 所連接之氮原子。除非另有述及，否則"4-至6-員飽和雜環"包括飽和單環狀環，含有

4, 5 或 6 個原子，其中至少一個原子為氮，而其餘原子係選自碳、氮、氧及硫。適當 "4- 至 6-員飽和雜環" 包括四氫吡咯、四氫吡啶、四氫咪啶、六氫吡啶、六氫吡嗪、嗎福啉、硫代嗎福啉及硫代嗎福啉 S,S-二氧化物。

除非另有述及，否則 "4-至 7-員雜環基，視情況經稠合至 4-至 7-員碳環基或雜環基" 包括飽和與完全或部份不飽和單環狀或雙環狀環，各環含有 4, 5, 6 或 7 個原子，且一個環之至少一個環原子為選自氮、氧及硫之雜原子，及除非另有指明，否則其可經碳或氮連接。適當 "4-至 7-員雜環基，視情況經稠合至 4-至 7-員碳環基或雜環基"，其可包含至少一個選自氮、氧及硫之環雜原子，係包括一氮四圓、苯并咪喃、苯并咪啶、苯并噻吩、 γ -丁內酯、二氮七圓烯、二氧伍圓、二氧陸圓、二氮-噁吡、二氮噻吩、二硫伍圓、咪喃、六氮一氮七圓烯、咪啶、二氮咪啶、四氮咪啶、吡啶、吡嗪、異噻啶、異噁啶、嗎福啉、噁二啶、噁吡、噁啶、環氧丙烷、六氮吡啶、六氮吡嗪、 α -哌喃、 γ -哌喃、吡嗪、四氮吡啶、吡啶、二氮吡啶、嗒吡、吡啶、噁啶、吡咯、四氮吡咯、二氮吡咯、喹啉、喹啉、四氮咪喃、四氮咪喃酮、四氮哌喃、四氮喹啉、四吡、四啶、噻二啶、噻啶、硫伍圓、硫代嗎福啉、硫代嗎福啉 S,S-二氧化物、噻吩及三吡。

本發明化合物之適當藥學上可接受之鹽，係為例如足夠鹼性之本發明化合物之酸加成鹽，例如與無機或有機酸之酸加成鹽，例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、三氟醋酸、

檸檬酸或順丁烯二酸。此外，足夠酸性之本發明化合物之適當藥學上可接受之鹽係為鹼金屬鹽，例如鈉或鉀鹽，鹼土金屬鹽，例如鈣或鎂鹽，銨鹽，或與能提供生理學上可接受之陽離子之有機鹼之鹽，例如與甲胺、二甲胺、三甲胺、六氫吡啶、嗎福啉或參-(2-羥乙基)胺之鹽。

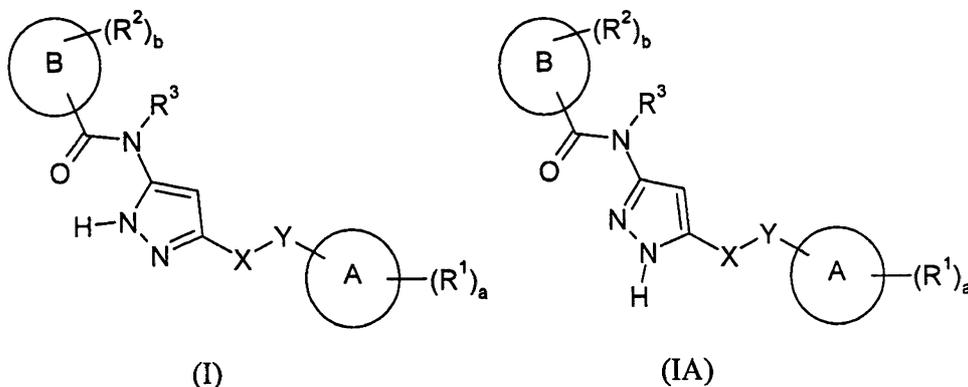
含有羧基或羥基之式(I)化合物之活體內可水解酯，係為例如藥學上可接受之酯，其係在人類或動物身體中水解，以產生母體酸或醇。關於羧基之適當藥學上可接受酯類，包括C₁₋₆烷氧基甲基酯類，例如甲氧基甲基，C₁₋₆烷醯氧基甲基酯類，例如三甲基乙醯基氧基甲基，酞基酯類，C₃₋₈環烷氧基羧基氧基C₁₋₆烷基酯類，例如1-環己羧基氧基乙基；1,3-二氧伍圓烯-2-酮基甲基酯類，例如5-甲基-1,3-二氧伍圓烯-2-酮基甲基；及C₁₋₆烷氧基羧基氧基乙基酯類，例如1-甲氧基羧基氧基乙基，且可在本發明化合物中之任何羧基上形成。

含有羥基之式(I)化合物之活體內可水解酯，包括無機酯類，譬如磷酸酯類與 α -醯氧基烷基醚類，及相關化合物，其係由於酯分解之活體內水解作用而得母體羥基。 α -醯氧基烷基醚類之實例包括乙醯氧基甲氧基與2,2-二甲基丙醯氧基-甲氧基。羥基之活體內可水解酯形成基團之選擇係包括烷醯基、苯甲醯基、苯乙醯基及經取代之苯甲醯基與苯乙醯基、烷氧羧基(而得烷基碳酸酯類)、二烷基胺甲醯基與N-(二烷基乙基)-N-烷基胺甲醯基(而得胺基甲酸酯類)、二烷基胺乙醯基及羧基乙醯基。於苯甲醯基上之取代基實

例包括嗎福啉基與六氫吡啶基，從環氮原子經由亞甲基連結至苯甲醯基環之3-或4-位置。

一些式(I)化合物可具有對掌中心及/或幾何異構中心(E-與Z-異構物)，且應明瞭的是，本發明係涵蓋所有此種具有FGFR抑制活性之光學非對映異構物與幾何異構物。

本發明係關於具有FGFR抑制活性之式(I)化合物之任何及所有互變異構形式。例如，式(IA)化合物為式(I)化合物之互變異構物。



亦應明瞭的是，某些式(I)化合物可以已溶劑化合以及未溶劑化合形式存在，例如水合形式。應明瞭的是，本發明係涵蓋所有此種具有FGFR抑制活性之溶劑化合形式。

可變基團之特定意義如下。此種意義可在適當情況下，伴隨著前文或後文界定之任何定義、請求項或具體實施例一起使用。

於本發明之進一步具體實施例中，A表示咪喃基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、噁唑基、苯基、吡啶基、吡唑基、嗒吡基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三吡基或三唑基環。

於本發明之進一步具體實施例中，A表示咪喃基、苯基、

吡咭基、嗒咭基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基或噻唑基環。

於本發明之進一步具體實施例中，A表示呋喃基、苯基、吡咭基、嗒咭基、吡啶基、嘧啶基或噻吩基環。

於本發明之進一步具體實施例中，A表示呋喃基、苯基、吡咭基、嗒咭基、吡啶基或嘧啶基環。

於本發明之進一步方面，A表示呋喃基、苯基、吡啶基或嘧啶基環。

於本發明之進一步方面，A表示呋喃基、苯基或吡啶基環。

於本發明之進一步方面，A表示呋喃基或苯環。

於本發明之進一步方面，A表示苯環。

於本發明之進一步具體實施例中，B表示呋喃基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、噁唑基、苯基、吡咭基、吡唑基、嗒咭基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三咭基或三唑基環。

於本發明之進一步具體實施例中，B表示呋喃基、異噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、苯基、吡咭基、吡唑基、嗒咭基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基或噻吩基環。

於本發明之進一步具體實施例中，B表示呋喃基、苯基、吡咭基、嗒咭基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基或噻唑基環。

於本發明之進一步具體實施例中，B表示呋喃基、苯基、吡咭基、嗒咭基、吡啶基、嘧啶基或噻吩基環。

於本發明之進一步具體實施例中，B表示苯基、吡咭基、吡唑基、嗒咭基、吡啶基或嘧啶基環。

於本發明之進一步具體實施例中，B表示苯基、吡啶基、吡啶基、噻吩基或嘧啶基環。

於本發明之進一步方面，B表示吡啶基、嘧啶基或苯環。

於本發明之進一步具體實施例中，B表示苯基、吡啶基、噻吩基或嘧啶基環。

於本發明之進一步方面，B表示苯環。

於本發明之一項具體實施例中，各 R^1 係獨立表示鹵素；羥基； C_1-C_3 烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1-C_3 烷硫基、 $-NR^4R^5$ （其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基 $(-NH_2)$ 、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基）、鹵素及羥基； C_1-C_3 烷氧基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 $-NR^{14}R^{15}$ （其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、胺基 $(-NH_2)$ 、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基）、鹵素及羥基；或 $-CONR^{20}R^{21}$ 基團。

於本發明之進一步具體實施例中，各 R^1 係獨立表示鹵素；羥基； C_1-C_3 烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1-C_3 烷硫基、 $-NR^4R^5$ （其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基 $(-NH_2)$ 、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基）、鹵素及羥基； C_1-C_3 烷氧基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_3

烷氧基、C₃-環烷基、-NR¹⁴R¹⁵(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、胺基(-NH₂)、單-與二-C₁-C₃烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基；-CONR²⁰R²¹基團；或兩個相鄰R¹基團和彼等所連接之原子一起，形成4-至7-員碳環基或雜環基環，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、C₃-環烷基、C₁-C₃烷硫基、-NR²⁷R²⁸(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二-C₁-C₃烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基。

於本發明之進一步具體實施例中，各R¹係獨立表示鹵素；羥基；C₁-C₃烷氧基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自C₁-C₃烷氧基、C₃-環烷基、-NR¹⁴R¹⁵(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、胺基(-NH₂)、單-與二-C₁-C₃烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基；或-CONR²⁰R²¹基團。

於本發明之進一步具體實施例中，各R¹係獨立表示C₁-C₃烷氧基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自C₁-C₃烷氧基、C₃-環烷基、-NR¹⁴R¹⁵(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、胺基(-NH₂)、單-與二-C₁-C₃烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基。

於本發明之進一步具體實施例中，各R¹係獨立表示C₁-C₃烷氧基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自甲氧

基、 $-\text{N}(\text{Me})_2$ 及羥基。

在本發明之進一步其他方面，各 R^1 係獨立表示 $-\text{CONR}^{20}\text{R}^{21}$ 基團。

在本發明之進一步其他方面，各 R^1 係獨立表示甲氧基； $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ ； $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ，或兩個相鄰 R^1 基團一起形成 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 橋基。

在本發明之進一步其他方面，各 R^1 係獨立表示羥基； $-\text{CONH}_2$ ； $-\text{CONHMe}$ ； $-\text{CONMe}_2$ 或甲氧基。

在本發明之進一步其他方面，各 R^1 係獨立表示 $-\text{CONHMe}$ 或甲氧基。

在本發明之進一步其他方面， R^1 表示 $-\text{CONHMe}$ 。

在本發明之進一步其他方面， R^1 表示甲氧基。

於本發明之另一項具體實施例中，各 R^2 係獨立表示 $-\text{NR}^{36}\text{R}^{37}$ 基團； C_1 - C_6 烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-\text{NR}^{43}\text{R}^{44}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、 C_3 - C_6 環烷基、胺基 ($-\text{NH}_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、氰基、羥基、三氟甲基及 4-至 7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、 C_3 - C_6 環烷基、胺基 ($-\text{NH}_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、氰基、羥基、三氟甲基)、鹵素、羥基，及 4-至 7-員雜環基，視情況經稠合至 4-至 7-員碳環基或雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6

環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{45}R^{46}$ 、 $-CO_2R^{47}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基；4-至7-員雜環基，視情況經稠合至4-至7-員碳環基或雜環基，且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷羰基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{56}R^{57}$ 、 SO_2R^{58} (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、氰基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、酮基、羥基，及4-至7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{59}R^{60}$ 、 $-SO_2R^{61}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基；或 C_1 - C_6 烷氧基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 $-NR^{62}R^{63}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基，及4-至7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{64}R^{65}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、

C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基。

於本發明之另一項具體實施例中，各 R² 係獨立表示 -NR³⁶R³⁷ 基團； C_1 - C_6 烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、-NR⁴³R⁴⁴ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、 C_3 - C_6 環烷基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、氰基、羥基、三氟甲基，及 4-至 7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、 C_3 - C_6 環烷基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、氰基、羥基、三氟甲基)、鹵素、羥基，及 4-至 7-員雜環基，視情況經稠合至 4-至 7-員碳環基或雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、-NR⁴⁵R⁴⁶、-CO₂R⁴⁷ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基；4-至 7-員雜環基，視情況經稠合至 4-至 7-員碳環基或雜環基，且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、-NR⁵⁶R⁵⁷、SO₂R⁵⁸ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基，及 4-至 7-員雜環基，

視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 環烷基、 C_1-C_6 烷硫基、 $-NR^{59}R^{60}$ 、 $-SO_2R^{61}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基；或 C_1-C_6 烷氧基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 環烷基、 $-NR^{62}R^{63}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基，及4-至7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 環烷基、 C_1-C_6 烷硫基、 $-NR^{64}R^{65}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基。

於本發明之進一步方面，各 R^2 係獨立表示羥基；鹵素；氰基； $-CO_2R^{29}$ 基團； $-CONR^{30}R^{31}$ 基團； $-NR^{32}COR^{33}$ 基團； $-NR^{34}CO_2R^{35}$ 基團； $-NR^{36}R^{37}$ 基團； $-SO_2R^{38}$ 基團； $-SO_2NR^{39}R^{40}$ 基團； $-NR^{41}SO_2R^{42}$ 基團； C_1-C_6 烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 環烷基、 C_1-C_6 烷硫基、 $-NR^{43}R^{44}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、 C_3-C_6 環烷基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、氰基、羥基、三氟甲基，及4-至7-員雜環基，視情況被一或多

個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、 C_3-C_6 環烷基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、氰基、羥基、三氟甲基)、鹵素、羥基，及4-至7-員雜環基，視情況經稠合至4-至7-員碳環基或雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 環烷基、 C_1-C_6 烷硫基、 $-NR^{45}R^{46}$ 、 $-CO_2R^{47}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、氰基、鹵素及羥基；4-至7-員雜環基，視情況經稠合至4-至7-員碳環基或雜環基，且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷羰基、 C_3-C_6 環烷基、 C_1-C_6 烷硫基、 $-NR^{56}R^{57}$ 、 SO_2R^{58} (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、氰基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、酮基、羥基，及4-至7員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 環烷基、 C_1-C_6 烷硫基、 $-NR^{59}R^{60}$ 、 $-SO_2R^{61}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基；或 C_1-C_6 烷氧基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 環烷基、 $-NR^{62}R^{63}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、

C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基，及 4-至 7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{64}R^{65}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基。

於本發明之進一步方面，各 R^2 係獨立表示羥基；鹵素；
 氰基； $-CO_2R^{29}$ 基團； $-CONR^{30}R^{31}$ 基團； $-NR^{32}COR^{33}$ 基團；
 $-NR^{34}CO_2R^{35}$ 基團； $-NR^{36}R^{37}$ 基團； $-SO_2R^{38}$ 基團； $-SO_2NR^{39}R^{40}$
 基團； $-NR^{41}SO_2R^{42}$ 基團； C_1 - C_6 烷基，視情況被一或多個取
 代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6
 烷硫基、 $-NR^{43}R^{44}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取
 代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫
 基、 C_3 - C_6 環烷基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、
 氰基、羥基、三氟甲基，及 4-至 7-員雜環基，視情況被一或多
 個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、
 C_1 - C_3 烷硫基、 C_3 - C_6 環烷基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷
 胺基、氰基、羥基、三氟甲基)、鹵素、羥基，及 4-至 7-員
 雜環基，視情況經稠合至 4-至 7-員碳環基或雜環基，視情況
 被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧
 基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{45}R^{46}$ 、 $-CO_2R^{47}$ (其每
 一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、
 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-

與二- C_1-C_3 烷基胺基、羥基及三氟甲基)、氰基、鹵素及羥基；4-至7-員雜環基，視情況經稠合至4-至7-員碳環基或雜環基，且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷羰基、 C_3-C_6 環烷基、 C_1-C_6 烷硫基、 $-NR^{56}R^{57}$ 、 SO_2R^{58} (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷基胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基，及4-至7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 環烷基、 C_1-C_6 烷硫基、 $-NR^{59}R^{60}$ 、 $-SO_2R^{61}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷基胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基；或 C_1-C_6 烷氧基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 環烷基、 $-NR^{62}R^{63}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷基胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基，及4-至7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 環烷基、 C_1-C_6 烷硫基、 $-NR^{64}R^{65}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷基胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基。

於本發明之進一步方面，各 R^2 係獨立表示 $-NR^{36}R^{37}$ 基團；

C_1-C_6 烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 $-NR^{43}R^{44}$ (其可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、 C_3-C_6 環烷基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、氰基、羥基、三氟甲基及嗎福啉、六氫吡啶或六氫吡啶，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、 C_3-C_6 環烷基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、氰基、羥基、三氟甲基)，及嗎福啉、六氫吡啶或六氫吡啶，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 環烷基、 C_1-C_6 烷硫基、 $-NR^{45}R^{46}$ 、 $-CO_2R^{47}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基；或嗎福啉、六氫吡啶或六氫吡啶，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 環烷基、 C_1-C_6 烷硫基、 $-NR^{56}R^{57}$ 、 SO_2R^{58} (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基，及4-至7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 環烷基、 C_1-C_6 烷硫基、 $-NR^{59}R^{60}$ 、 $-SO_2R^{61}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基。

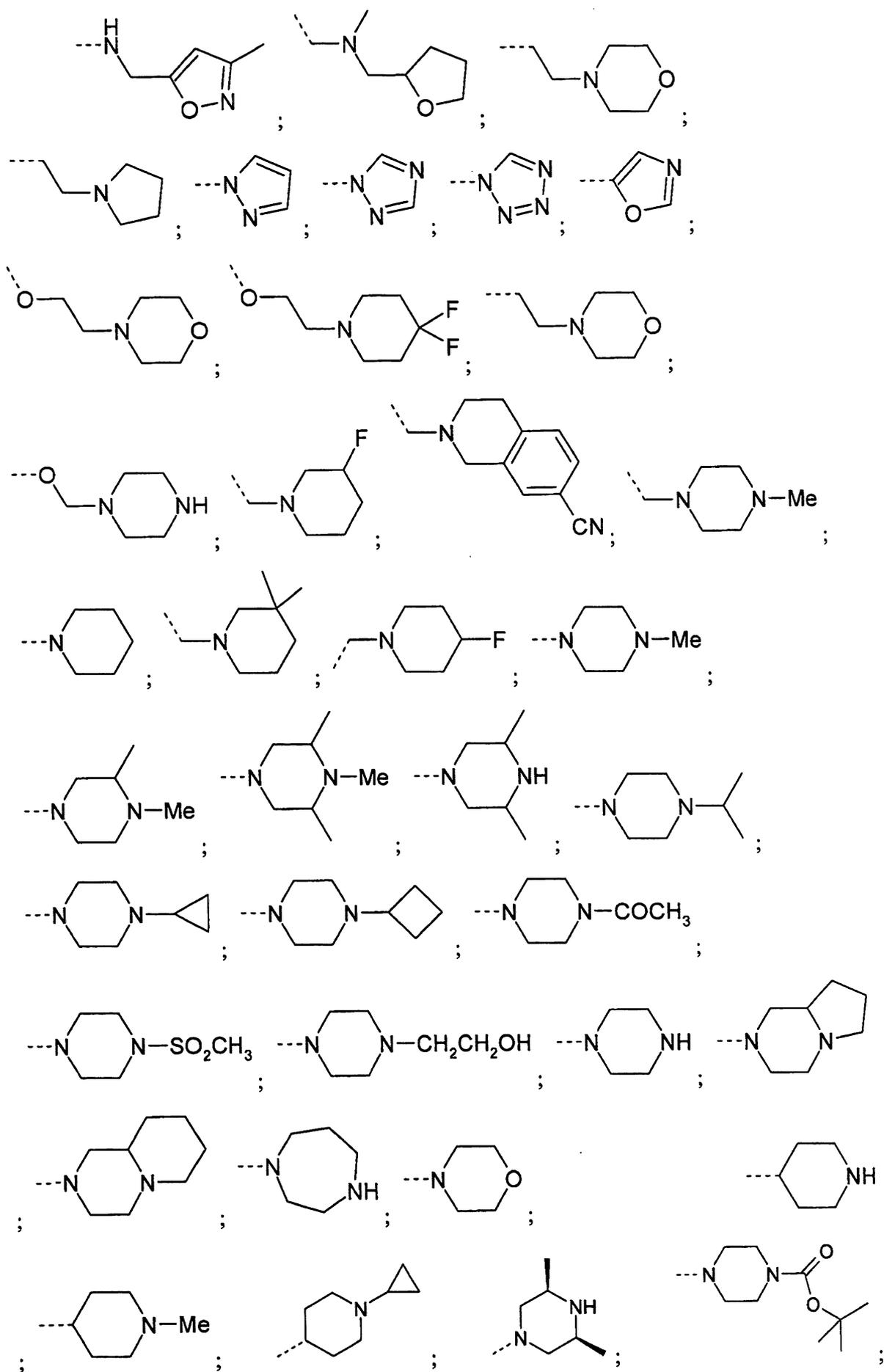
於本發明之進一步方面，各 R^2 係獨立表示甲基或甲氧基，視情況被嗎福啉、六氫吡啶或六氫吡啶基團取代，後者各視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{56}R^{57}$ 、 SO_2R^{58} (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基，及4-至7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{59}R^{60}$ 、 $-SO_2R^{61}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基。

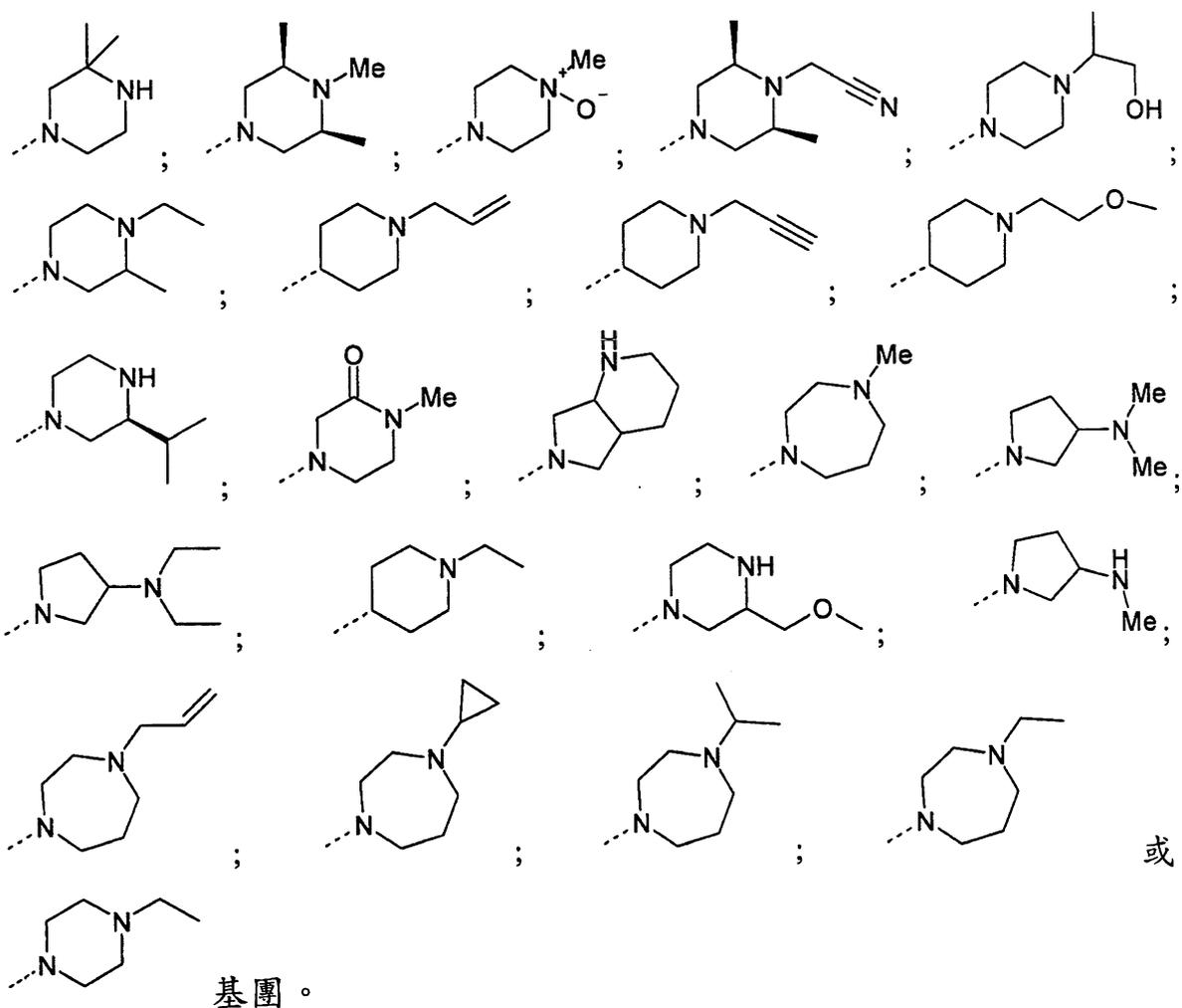
於本發明之進一步方面，各 R^2 係獨立表示嗎福啉、六氫吡啶或六氫吡啶，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷羰基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{56}R^{57}$ 、 SO_2R^{58} (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、氟基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、酮基、羥基，及4-至7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{59}R^{60}$ 、 $-SO_2R^{61}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3

烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二-C₁-C₃烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基。

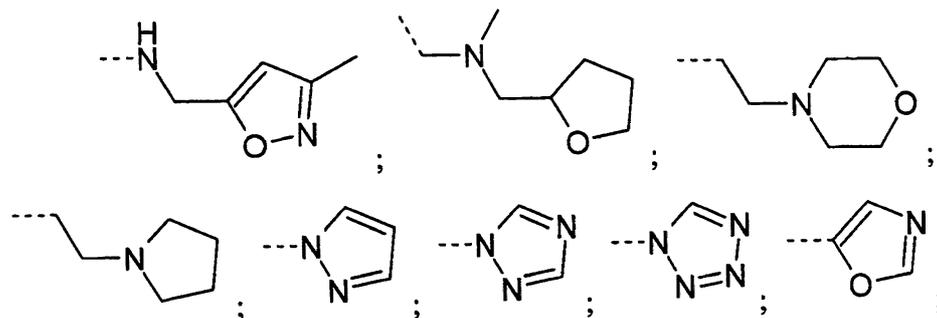
於本發明之進一步方面，各R²係獨立表示嗎福啉、六氫吡啶或六氫吡嘐，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆環烷基、C₁-C₆烷硫基、-NR⁵⁶R⁵⁷、SO₂R⁵⁸(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二-C₁-C₃烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基，及4-至7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆環烷基、C₁-C₆烷硫基、-NR⁵⁹R⁶⁰、-SO₂R⁶¹(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二-C₁-C₃烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基。

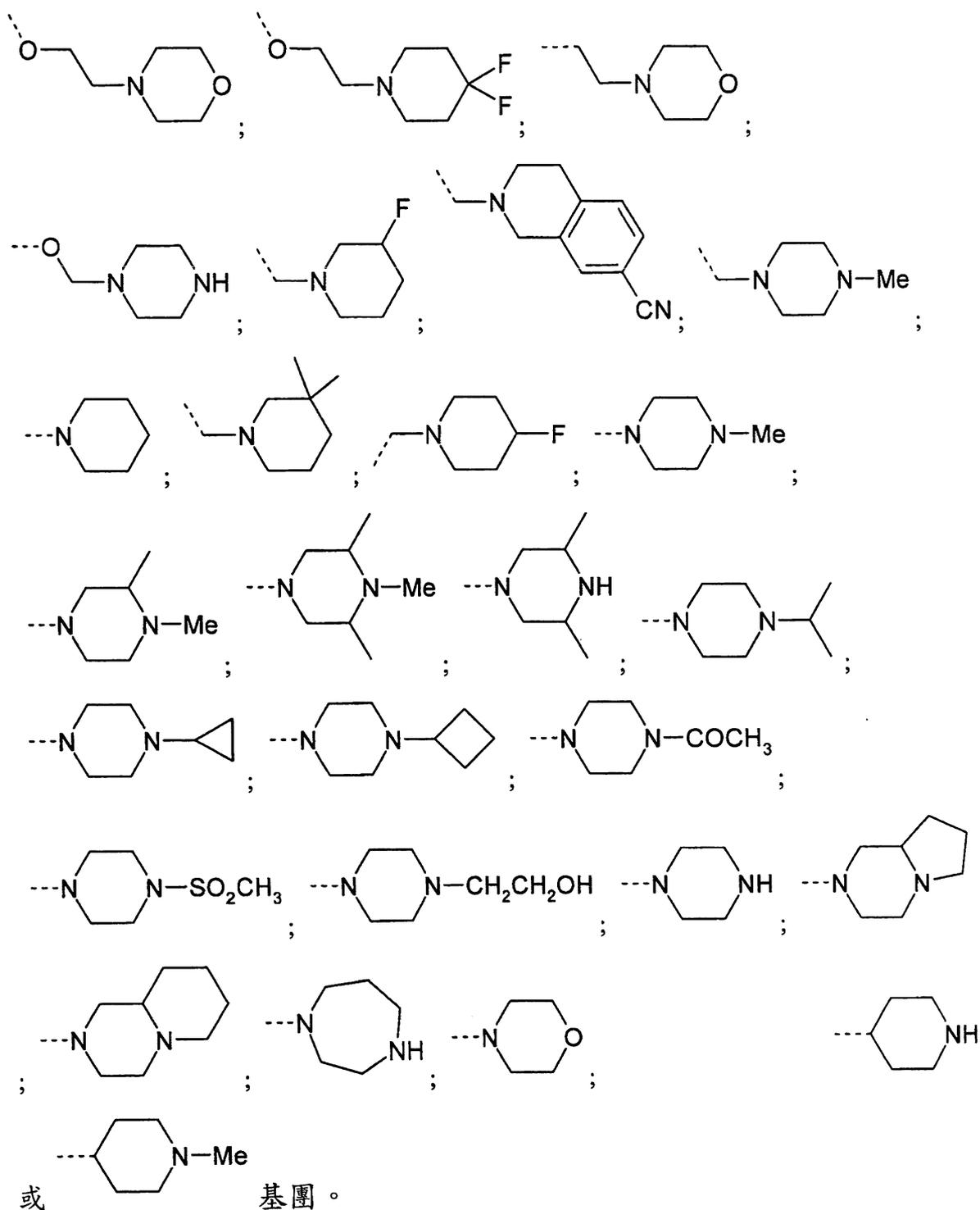
於本發明之進一步方面，各R²係獨立表示 -Cl; -F; -I; -OH; -CN; -CH₃; -CH₂OH; -CH₂N(CH₃)₂; -CH₂CH(CH₃)NH₂; -OCH₃; -OCH₂CH₂OH; -OCH₂CH₂OCH₂CH₃; -SO₂CH₃; -OCH₂CH₂OH; -N(CH₃)₂; -NHPh; -NHCH₂C≡CH; -NHCH₂CH₃; -NHCH₂CH₂-N(CH₃)₂; -NHCO₂CH₂CH=CH₂; -NHCOCH₃; -NHCOH; -NHCOPh; -CONH₂; -NHSO₂Me; -SO₂N(CH₃)₂; -CO₂H; -CO₂CH₃; -CO₂CH₂CH₃;





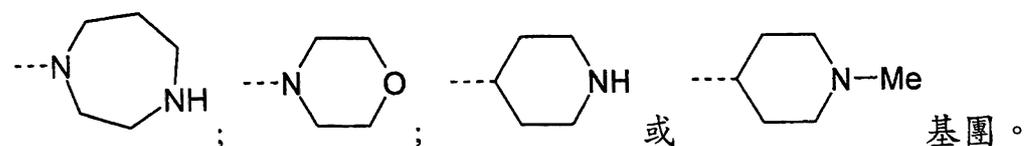
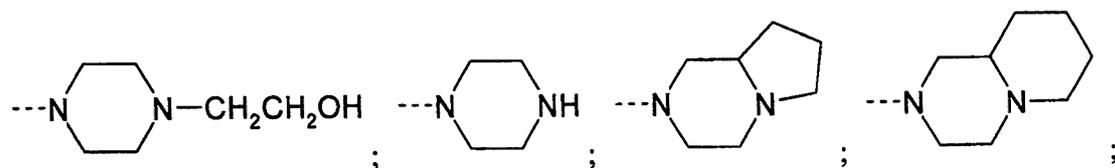
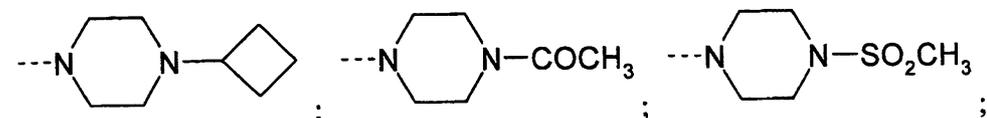
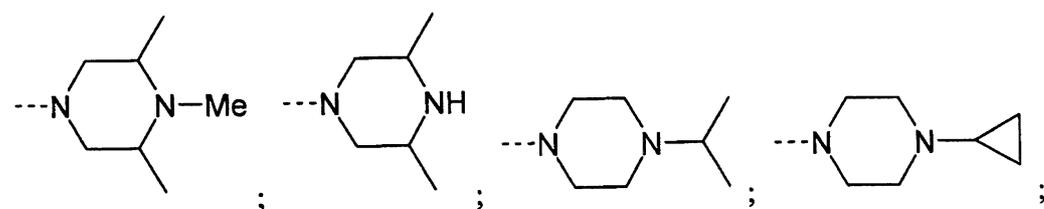
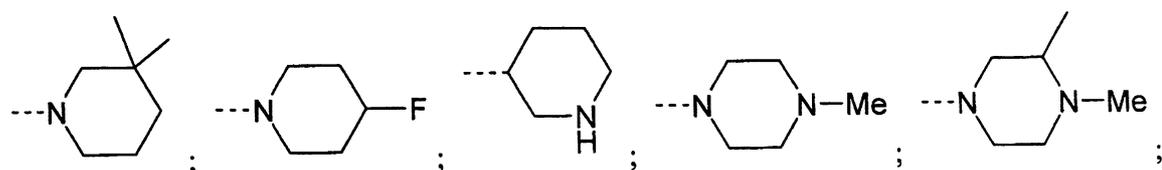
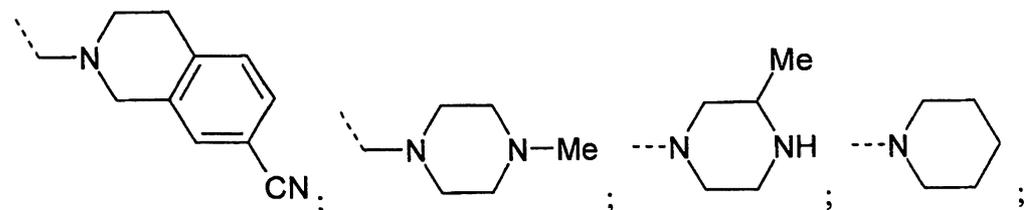
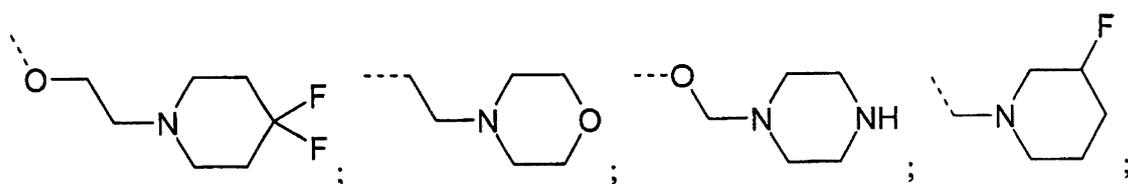
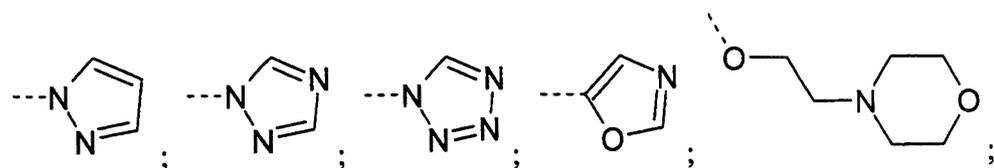
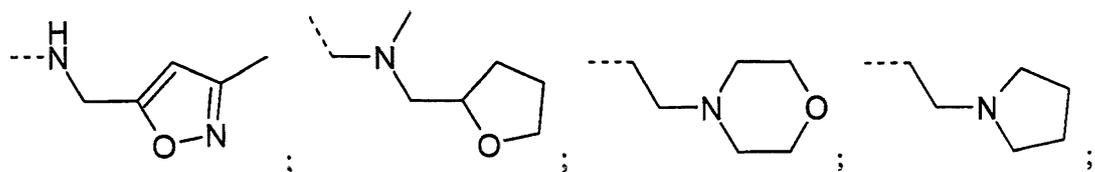
於本發明之進一步方面，各 R^2 係獨立表示 -Cl; -F; -I; -OH; -CN; -CH₃; -CH₂OH; -CH₂N(CH₃)₂; -CH₂CH(CH₃)NH₂; -OCH₃; -OCH₂CH₂OH; -OCH₂CH₂OCH₂CH₃; -SO₂CH₃; -OCH₂CH₂OH; -N(CH₃)₂; -NHPh; -NHCH₂C≡CH; -NHCH₂CH₃; -NHCH₂CH₂-N(CH₃)₂; -NHCO₂CH₂CH=CH₂; -NHCOCH₃; -NHCOH; -NHCOPh; -CONH₂; -NHSO₂Me; -SO₂N(CH₃)₂; -CO₂H; -CO₂CH₃; -CO₂CH₂CH₃;





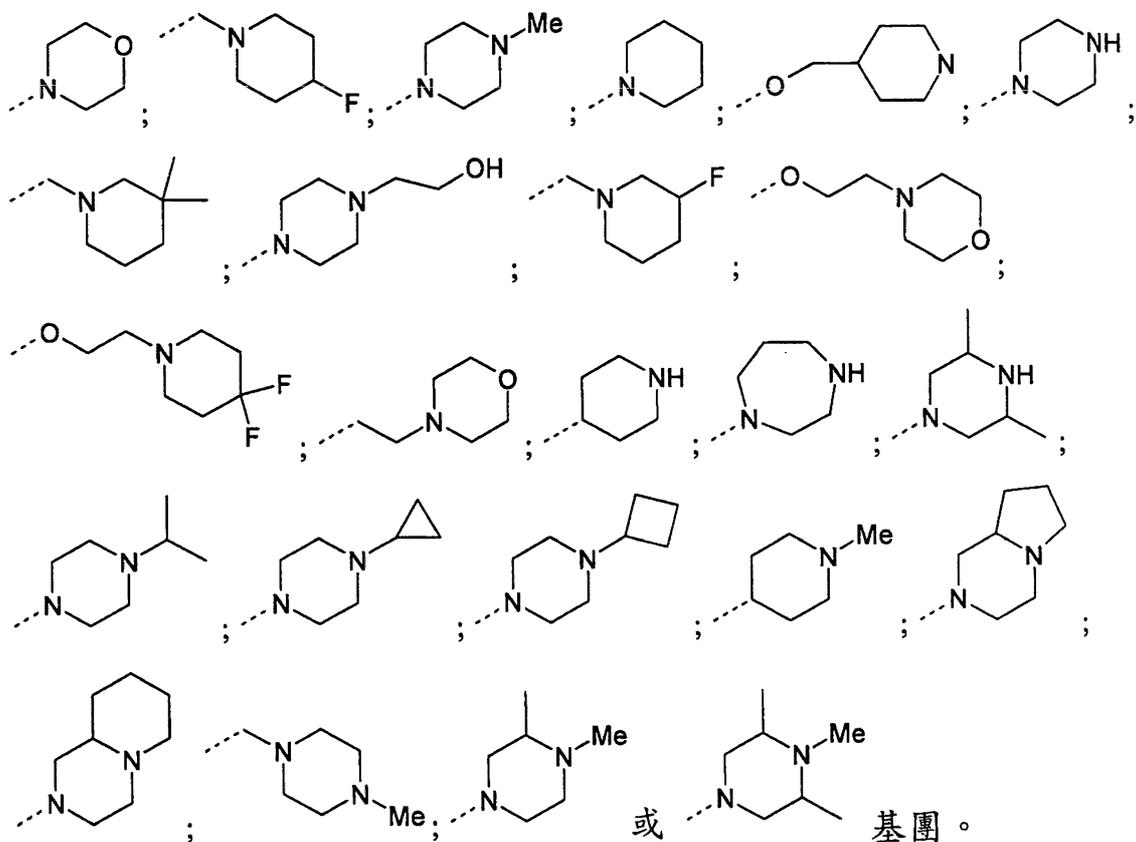
於本發明之進一步方面，各 R^2 係獨立表示 -Cl; -F; -I; -OH; -CN; -CH₃; -CH₂OH; -CH₂N(CH₃)₂; -CH₂CH(CH₃)NH₂; -OCH₃; -OCH₂CH₂OH; -OCH₂CH₂OCH₂CH₃; -SO₂CH₃; -OCH₂CH₂OH; -N(CH₃)₂; -NHPh; -NHCH₂C≡CH; -NHCH₂CH₃; -NHCH₂CH₂-N(CH₃)₂; -NHCO₂CH₂CH=CH₂; -NHCOCH₃; -NHCOH; -NHCOPh;

-CONH₂ ; -NHSO₂Me ; -SO₂N(CH₃)₂ ; -CO₂H ; -CO₂CH₃ ;
-CO₂CH₂CH₃ ;

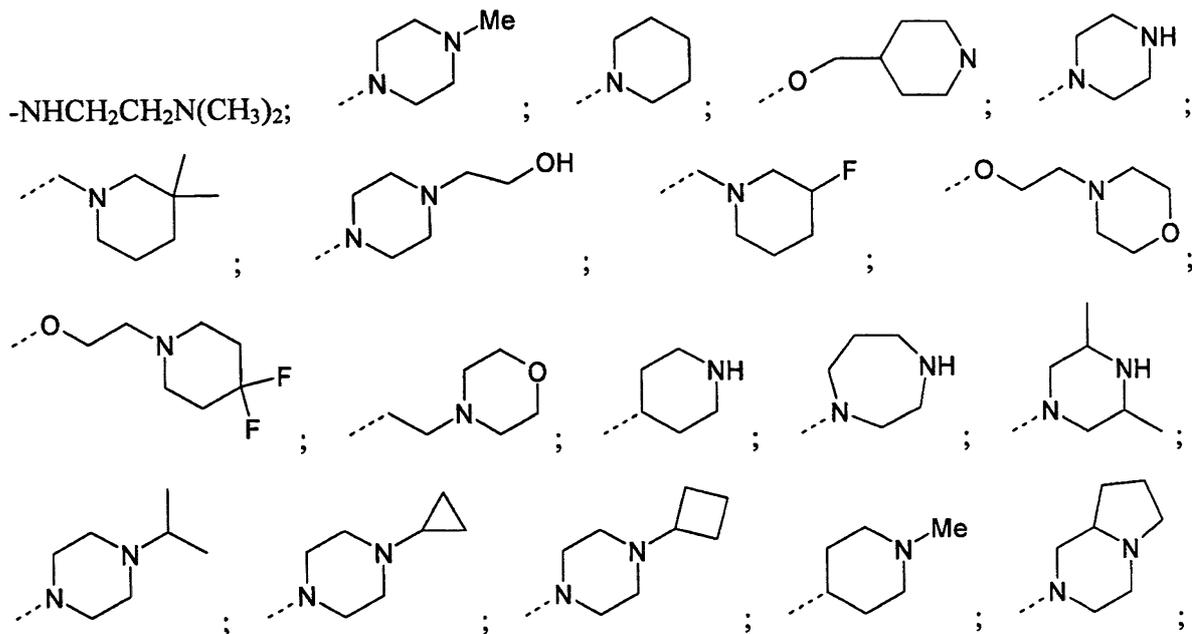


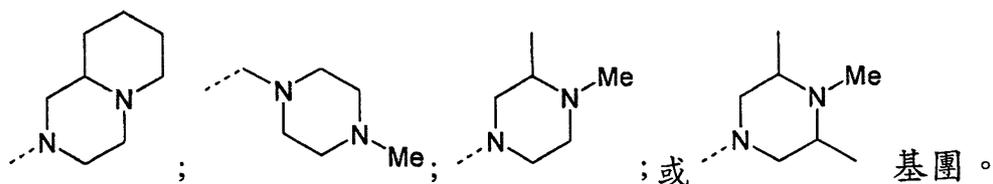
或 基團。

於本發明之進一步方面，各 R^2 係獨立表示 -OMe；
 -OCH₂CH₂OCH₂CH₃； -OCH₂CH₂OH； -CH₂N(CH₃)₂； -NHCH₂CH₂-
 N(CH₃)₂；

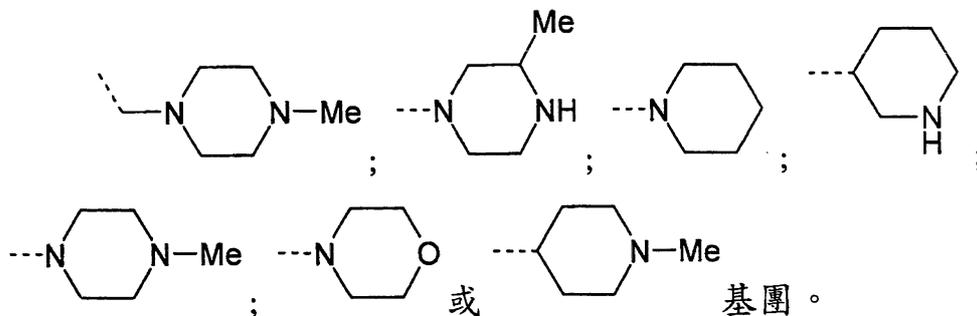


於本發明之進一步方面，各 R^2 係獨立表示

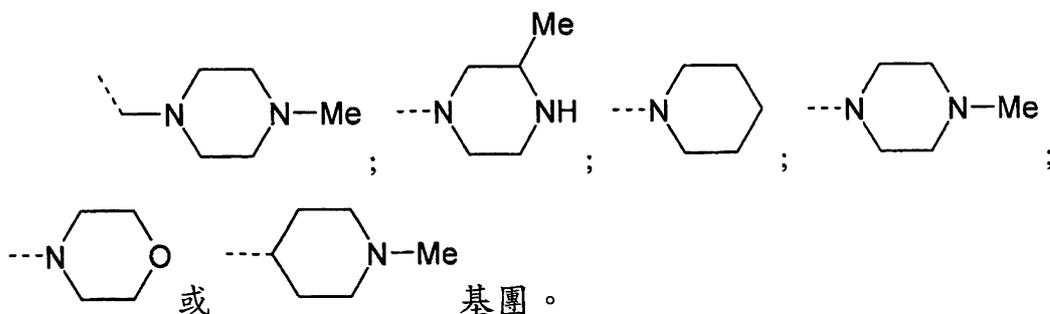




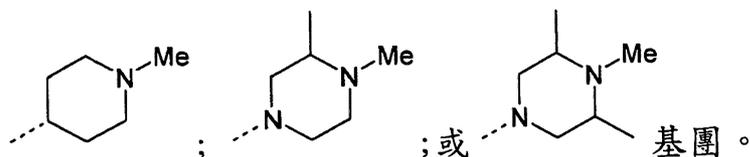
於本發明之進一步方面，各 R^2 係獨立表示



於本發明之進一步方面，各 R^2 係獨立表示



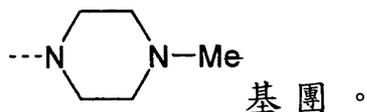
於本發明之進一步方面，各 R^2 係獨立表示



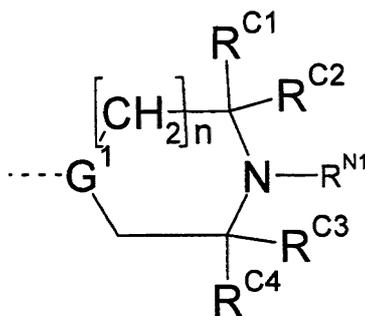
於本發明之進一步方面， R^2 表示



於本發明之進一步方面， R^2 表示



於本發明之進一步方面， R^2 表示



其中

G^1 為 C 或 N，

n 為 1 或 2，

R^{C1} 、 R^{C2} 、 R^{C3} 及 R^{C4} 各獨立選自 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_3 烯基、 C_2 - C_3 炔基、 C_3 - C_5 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基)、氫、鹵素及羥基，或

R^{C1} & R^{C2} 及 / 或 R^{C3} & R^{C4} 和彼等所連接之原子一起，形成 3-至 6-員碳環狀或雜環狀環，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基，或

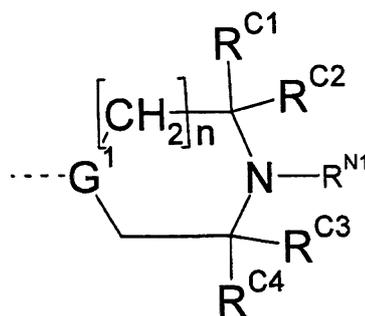
R^{C1} & R^{C3} 和彼等所連接之原子及 R^{N1} 基團所連接之氮原子一起，形成 5-至 7-員碳環狀或雜環狀環，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基，且

R^{N1} 係選自 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_6 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選

自氫基、鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基)、氫，及4-至7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 - C_5 環烷基、 C_1 - C_3 烷硫基、 $-NR^{59}R^{60}$ 、 $-SO_2R^{61}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，或

R^{N1} & R^{C4} 和彼等所連接之原子一起形成4-至7-員雜環基環，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_3 烯基、 C_2 - C_3 炔基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 - C_5 環烷基、 C_1 - C_3 烷硫基、 $-NR^{56}R^{57}$ 、 SO_2R^{58} (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基。

於本發明之進一步方面， R^2 係獨立表示



其中

G^1 為 C 或 N，

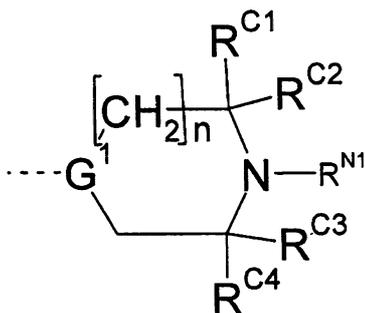
n 為 1 或 2，

R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} 及 R^{C4} 各獨立選自氫、甲基、乙基、羥甲基、

羥乙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、2,2,2-三氟乙基，或 R^{C3} & R^{C4} 和彼等所連接之原子一起形成3-至5-員碳環，且 R^{N1} 係選自 C_1 - C_2 烷基、 C_2 - C_3 烯基、 C_2 - C_3 炔基、 C_3 - C_5 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基(- NH_2)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基)及氫，或

R^{N1} & R^{C4} 和彼等所連接之原子一起形成4-至7-員雜環基環。

於本發明之進一步方面， R^2 係獨立表示



其中

G^1 為 C 或 N，

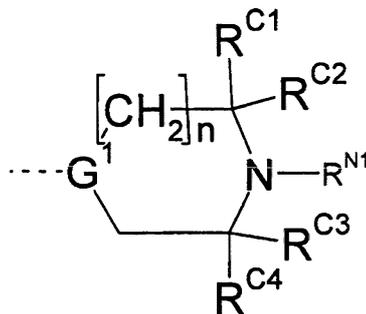
n 為 1 或 2，

R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} 及 R^{C4} 各獨立選自氫、甲基、乙基、羥甲基、羥乙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、2,2,2-三氟乙基，或 R^{C3} & R^{C4} 和彼等所連接之原子一起形成環丙基環，且 R^{N1} 係選自氫、甲基、乙基、甲氧基乙基、乙氧基乙基、羥乙基丙烯基、丙炔基、丙基、異-丙基、- $CH(CH_3)CH_2OH$ 、環丙基、環丁基、環戊基，或

R^{N1} & R^{C4} 和彼等所連接之原子一起形成5-或6-員雜環基

環。

於本發明之進一步方面， R^2 係獨立表示



其中

G^1 為 C 或 N，

n 為 1 或 2，

R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} 及 R^{C4} 各獨立選自氫、甲基、乙基、羥甲基、羥乙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、2,2,2-三氟乙基，或 R^{C3} & R^{C4} 和彼等所連接之原子一起形成環丙基環，且 R^{N1} 係選自氫、甲基、乙基、甲氧基乙基、乙氧基乙基、羥乙基丙烯基、丙炔基、異-丙基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、環丙基、環丁基、環戊基，或

R^{N1} & R^{C4} 和彼等所連接之原子一起形成 5- 或 6-員雜環基環。

於本發明之進一步方面， R^3 表示氫。

於本發明之進一步具體實施例中， X 表示 CH_2 或 O 。

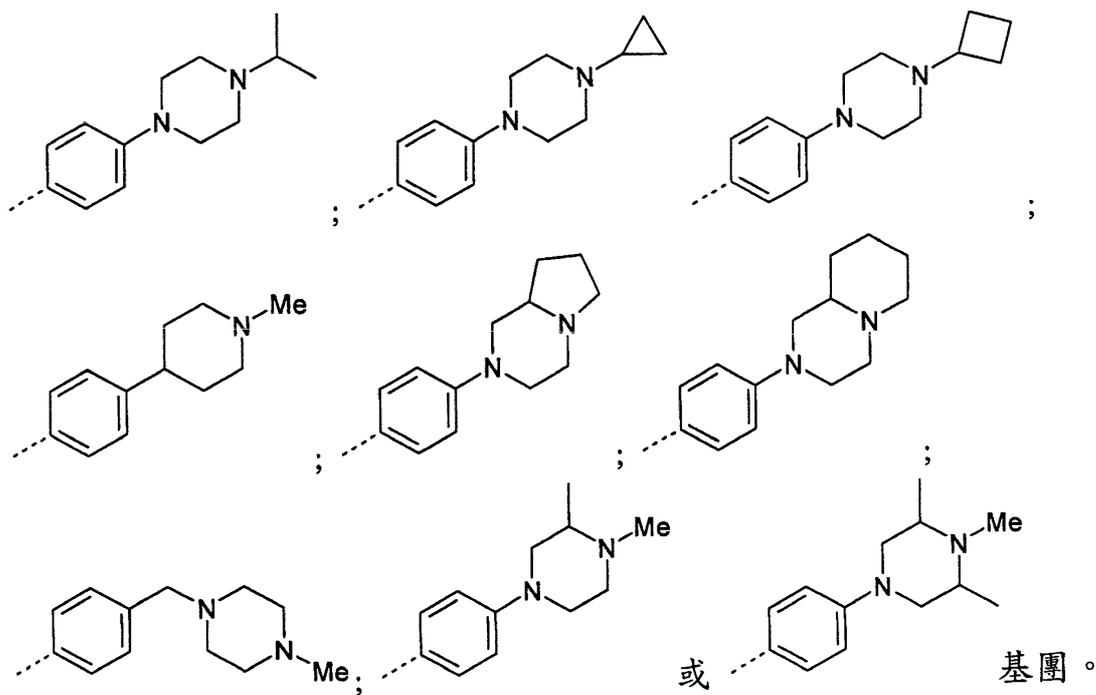
於本發明之進一步具體實施例中， Y 表示 CH_2 。

於本發明之進一步具體實施例中， a 為 0、1 或 2。

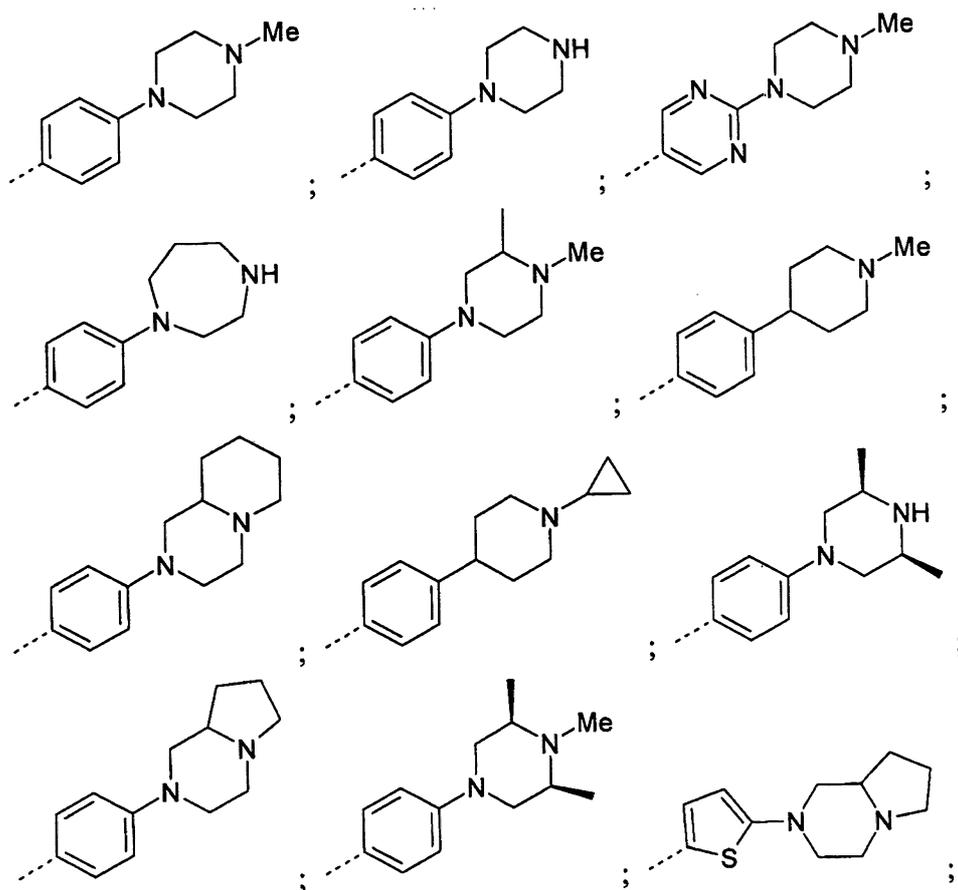
於本發明之進一步具體實施例中， b 為 0、1 或 2。

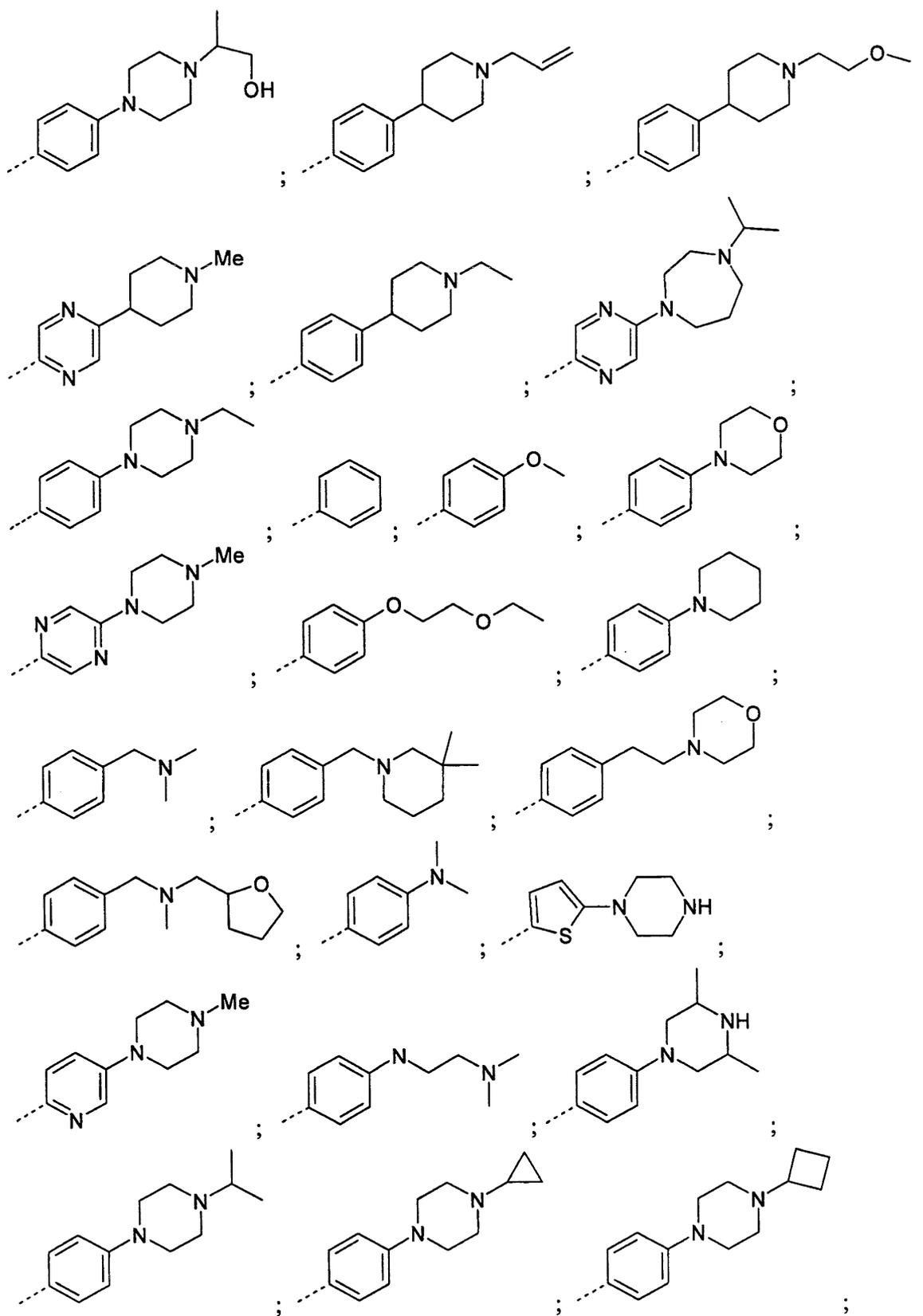
於本發明之進一步方面， b 為 1。

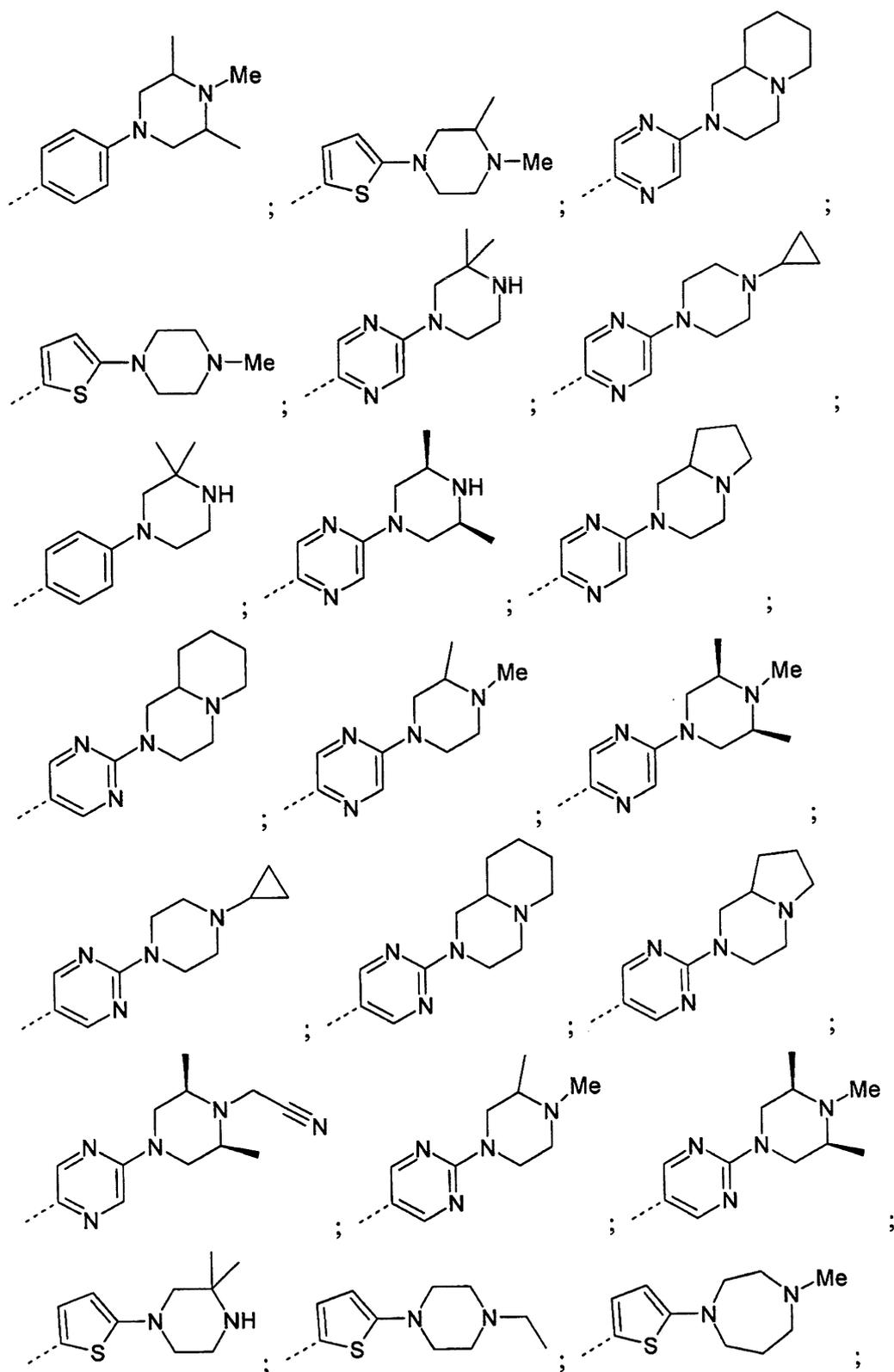
於本發明之進一步方面， $-\text{A}-(\text{R}^1)_a$ 表示

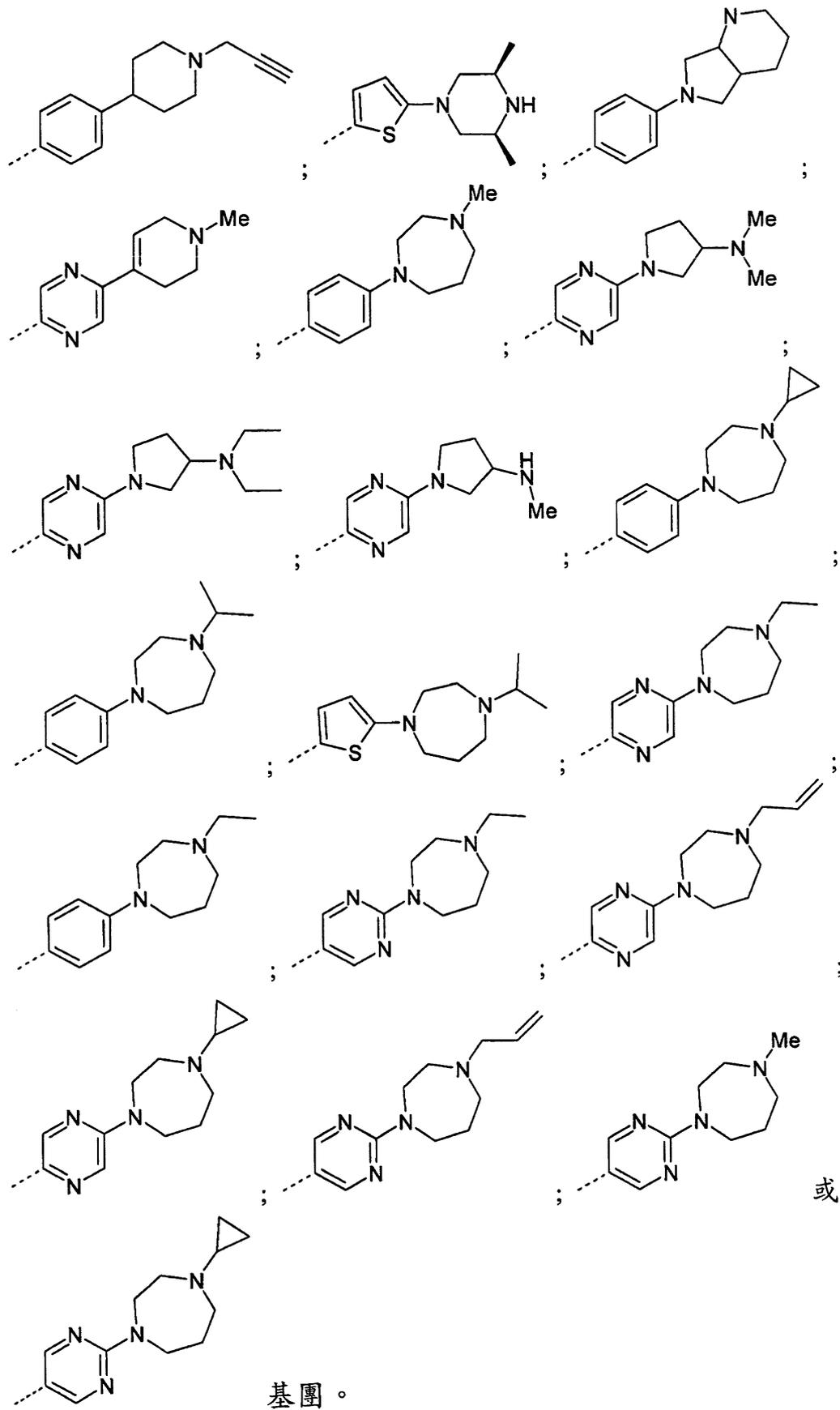


於本發明之進一步方面， $-B-(R^2)_b$ 表示

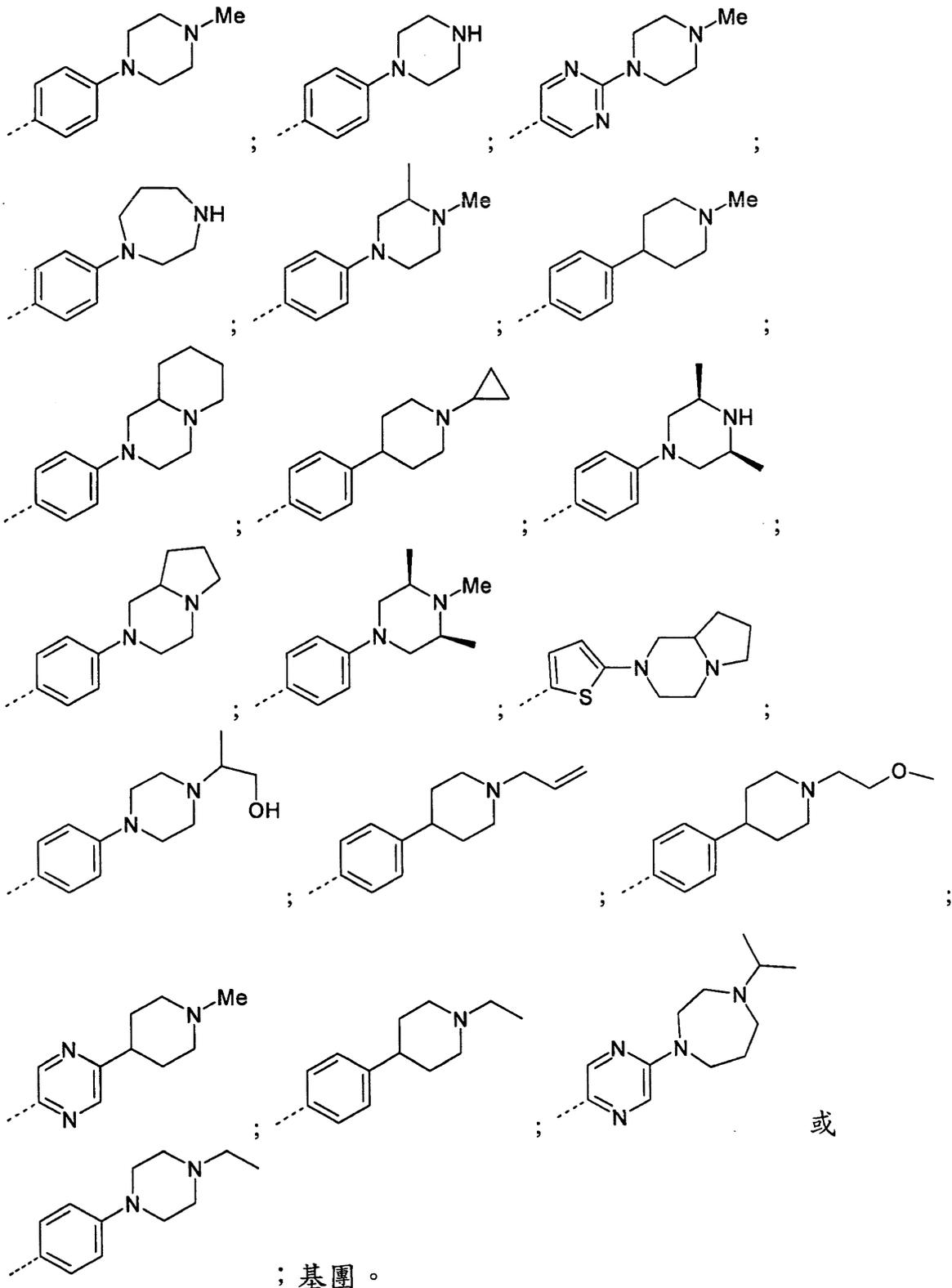








於本發明之進一步方面， $-B-(R^2)_b$ 表示



在本發明之一項具體實施例中，係提供式(I)化合物之子集，或其藥學上可接受之鹽，其中：

環A表示 呋喃基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、噁

二唑基、呋唑基、苯基、吡啶基、吡唑基、
 噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四唑基、
 噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三吡啶基或三唑
 基環；

環B表示 呋喃基、咪唑基、異噻唑基、異呋唑基、呋
 二唑基、呋唑基、苯基、吡啶基、吡唑基、
 噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四唑基、
 噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三吡啶基或三唑
 基環；

各R¹係獨立表示

C₁-C₃烷基，視情況被一或多個取代基取代，
 取代基選自C₁-C₃烷氧基、C₃-環烷基、C₁-C₃
 烷硫基、-NR⁴R⁵(其每一個可視情況被一或多
 個取代基取代，取代基選自鹵素、C₁-C₃烷基、
 C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃烷硫基、胺基(-NH₂)、單-
 與二-C₁-C₃烷胺基羥基及三氟甲基)、鹵素及
 羥基，

C₁-C₃烷氧基，視情況被一或多個取代基取代，
 取代基選自C₁-C₃烷氧基、C₃-環烷基、-NR¹⁴R¹⁵
 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，
 取代基選自鹵素、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、
 胺基(-NH₂)、單-與二-C₁-C₃烷胺基、羥基及三
 氟甲基)、鹵素及羥基，或

-CONR²⁰R²¹基團；

各 R^2 係獨立表示

$-NR^{36}R^{37}$ 基團，

C_1 - C_6 烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{43}R^{44}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、 C_3 - C_6 環烷基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、氰基、羥基、三氟甲基，及4-至7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、 C_3 - C_6 環烷基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、氰基、羥基、三氟甲基)、鹵素、羥基，及4-至7-員雜環基，視情況經稠合至4-至7-員碳環基或雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{45}R^{46}$ 、 $-CO_2R^{47}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基；

4-至7-員雜環基，視情況經稠合至4-至7-員碳環基或雜環基，且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6

炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷羰基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{56}R^{57}$ 、 SO_2R^{58} (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、氰基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、酮基、羥基，及4-至7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{59}R^{60}$ 、 $-SO_2R^{61}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，或 C_1 - C_6 烷氧基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 $-NR^{62}R^{63}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基，及4-至7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{64}R^{65}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、

胺基(-NH₂)、單-與二-C₁-C₃烷胺基、羥基及三
 氟甲基)、鹵素及羥基；

R³表示 氫；

X表示 CH₂或O；

Y表示 CH₂；

a為0、1或2；且

b為0、1或2。

在本發明之一項具體實施例中，係提供式(I)化合物之子
 集，或其藥學上可接受之鹽，其中：

環A表示 呋喃基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、噁
 二唑基、噁唑基、苯基、吡啶基、吡唑基、
 嗒吡基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四唑基、
 噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三吡基或三唑
 基環；

環B表示 呋喃基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、噁
 二唑基、噁唑基、苯基、吡啶基、吡唑基、
 嗒吡基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四唑基、
 噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三吡基或三唑
 基環；

各R¹係獨立表示

C₁-C₃烷基，視情況被一或多個取代基取代，
 取代基選自C₁-C₃烷氧基、C₃-環烷基、C₁-C₃
 烷硫基、-NR⁴R⁵(其每一個可視情況被一或多
 個取代基取代，取代基選自鹵素、C₁-C₃烷基、

C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

C_1 - C_3 烷氧基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 $-NR^{14}R^{15}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，或

$-CONR^{20}R^{21}$ 基團；

各 R^2 係獨立表示

$-NR^{36}R^{37}$ 基團，

C_1 - C_6 烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{43}R^{44}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、 C_3 - C_6 環烷基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、氰基、羥基、三氟甲基，及 4-至 7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、 C_3 - C_6 環烷基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、氰基、羥基、三氟甲基)、鹵素、羥基，及 4-至 7-員雜環基，視情況經稠合至 4-至 7-員碳環基或雜

環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{45}R^{46}$ 、 $-CO_2R^{47}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基；

4-至7-員雜環基，視情況經稠合至4-至7-員碳環基或雜環基，且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{56}R^{57}$ 、 SO_2R^{58} (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基，及4-至7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{59}R^{60}$ 、 $-SO_2R^{61}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，或

C_1 - C_6 烷氧基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、

$-\text{NR}^{62}\text{R}^{63}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、胺基($-\text{NH}_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基，及4-至7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-\text{NR}^{64}\text{R}^{65}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-\text{NH}_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基；

R^3 表示 氫；

X 表示 CH_2 或 O ；

Y 表示 CH_2 ；

a 為 0、1 或 2；且

b 為 0、1 或 2。

在本發明之一項具體實施例中，係提供式 **(I)** 化合物之子集，或其藥學上可接受之鹽，其中：

環 A 表示 咪喃基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、噁唑基、苯基、吡啶基、吡唑基、嗒吡基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三吡基或三唑基環；

環 B 表示 咪喃基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、噁

二唑基、呋唑基、苯基、吡啶基、吡唑基、
 噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四唑基、
 噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三吡啶基或三唑
 基環；

各 R^1 係獨立表示

鹵素，

羥基，

C_1 - C_3 烷基，視情況被一或多個取代基取代，
 取代基選自 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1 - C_3
 烷硫基、 $-NR^4R^5$ (其每一個可視情況被一或多
 個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、
 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-
 與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素
 及羥基，

C_1 - C_3 烷氧基，視情況被一或多個取代基取代，
 取代基選自 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 $-NR^{14}R^{15}$
 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，
 取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、
 胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三
 氟甲基)、鹵素及羥基，

$-CONR^{20}R^{21}$ 基團，或

兩個相鄰 R^1 基團和彼等所連接之原子一起，
 形成 4-至 7-員碳環基或雜環基環，視情況被一
 或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷基、

C_1-C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1-C_3 烷硫基、
 $-NR^{27}R^{28}$ (其每一個可視情況被一或多個取代
 基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3
 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二
 $-C_1-C_3$ 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥
 基；

各 R^2 係獨立表示

羥基，

鹵素，

氰基，

$-CO_2R^{29}$ 基團，

$-CONR^{30}R^{31}$ 基團，

$-NR^{32}COR^{33}$ 基團，

$-NR^{34}CO_2R^{35}$ 基團，

$-NR^{36}R^{37}$ 基團，

$-SO_2R^{38}$ 基團，

$-SO_2NR^{39}R^{40}$ 基團，

$-NR^{41}SO_2R^{42}$ 基團，

C_1-C_6 烷基，視情況被一或多個取代基取代，
 取代基選自 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 環烷基、 C_1-C_6
 烷硫基、 $-NR^{43}R^{44}$ (其每一個可視情況被一或
 多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷
 基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、 C_3-C_6 環烷基、
 胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、氰基、羥

基、三氟甲基，及4-至7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、 C_3 - C_6 環烷基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、氰基、羥基、三氟甲基)、鹵素、羥基，及4-至7-員雜環基，視情況經稠合至4-至7-員碳環基或雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{45}R^{46}$ 、 $-CO_2R^{47}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、氰基、鹵素及羥基，

4-至7-員雜環基，視情況經稠合至4-至7-員碳環基或雜環基，且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷羰基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{56}R^{57}$ 、 SO_2R^{58} (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基，及4-至7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、

$-\text{NR}^{59}\text{R}^{60}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{61}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-\text{NH}_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，或

C_1 - C_6 烷氧基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 $-\text{NR}^{62}\text{R}^{63}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、胺基($-\text{NH}_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基，及4-至7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-\text{NR}^{64}\text{R}^{65}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-\text{NH}_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基；

R^3 表示 氫；

X表示 CH_2 或O；

Y表示 CH_2 ；

a為0、1或2；且

b為0、1或2。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供式(I)化合物之

子集，或其藥學上可接受之鹽，其中：

環A表示 呋喃基、苯基、吡啶基、噻吩基、吡啶基、
嘧啶基或噁吩基環；

環B表示 呋喃基、苯基、吡啶基、噻吩基、吡啶基、
嘧啶基或噁吩基環；

各 R^1 係獨立表示

C_1 - C_3 烷氧基，視情況被一或多個取代基取代，
取代基選自 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 $-NR^{14}R^{15}$
(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，
取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、
胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三
氟甲基)、鹵素及羥基，或
 $-CONR^{20}R^{21}$ 基團；

各 R^2 係獨立表示

$-NR^{36}R^{37}$ 基團，
 C_1 - C_6 烷基，視情況被一或多個取代基取代，
取代基選自 $-NR^{43}R^{44}$ (其可視情況被一或多個
取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、
 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、 C_3 - C_6 環烷基、胺
基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、氰基、羥基、
三氟甲基，及嗎福啉、六氫吡啶或六氫吡啶，
視情況被一或多個取代基取代，取代基選自
鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、
 C_3 - C_6 環烷基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺

基、氰基、羥基、三氟甲基)，及嗎福啉、六氫吡啶或六氫吡嘐，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 環烷基、 C_1-C_6 烷硫基、 $-NR^{45}R^{46}$ 、 $-CO_2R^{47}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，或嗎福啉、六氫吡啶或六氫吡嘐，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷羰基、 C_3-C_6 環烷基、 C_1-C_6 烷硫基、 $-NR^{56}R^{57}$ 、 SO_2R^{58} (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、氰基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、酮基、羥基，及4-至7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 環烷基、 C_1-C_6 烷硫基、 $-NR^{59}R^{60}$ 、 $-SO_2R^{61}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基；

R^3 表示 氫；

X 表示 CH_2 或 O；

Y 表示 CH_2 ；

a 為 0、1 或 2；且

b 為 0、1 或 2。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供式 (I) 化合物之子集，或其藥學上可接受之鹽，其中：

環 A 表示 呋喃基、苯基、吡啶基、噁吩基、吡啶基、嘧啶基或噻吩基環；

環 B 表示 呋喃基、苯基、吡啶基、噁吩基、吡啶基、嘧啶基或噻吩基環；

各 R^1 係獨立表示

C_1 - C_3 烷氧基，視情況被一或多個取代基取代，
 取代基選自 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 $-NR^{14}R^{15}$
 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，
 取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、
 胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷基胺基、羥基及三
 氟甲基)、鹵素及羥基，或
 $-CONR^{20}R^{21}$ 基團；

各 R^2 係獨立表示

$-NR^{36}R^{37}$ 基團，

C_1 - C_6 烷基，視情況被一或多個取代基取代，
 取代基選自 $-NR^{43}R^{44}$ (其可視情況被一或多個
 取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、

C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、 C_3 - C_6 環烷基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、氰基、羥基、三氟甲基，及嗎福啉、六氫吡啶或六氫吡嘧，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、 C_3 - C_6 環烷基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、氰基、羥基、三氟甲基)，及嗎福啉、六氫吡啶或六氫吡嘧，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{45}R^{46}$ 、 $-CO_2R^{47}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，或嗎福啉、六氫吡啶或六氫吡嘧，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{56}R^{57}$ 、 SO_2R^{58} (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基，及 4-至 7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、

$-\text{NR}^{59}\text{R}^{60}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{61}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-\text{NH}_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基；

R^3 表示 氫；

X 表示 CH_2 或 O；

Y 表示 CH_2 ；

a 為 0、1 或 2；且

b 為 0、1 或 2。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供式 (I) 化合物之子集，或其藥學上可接受之鹽，其中：

環 A 表示 呋喃基、苯基或吡啶基環；

環 B 表示 苯基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基或噻吩基環；

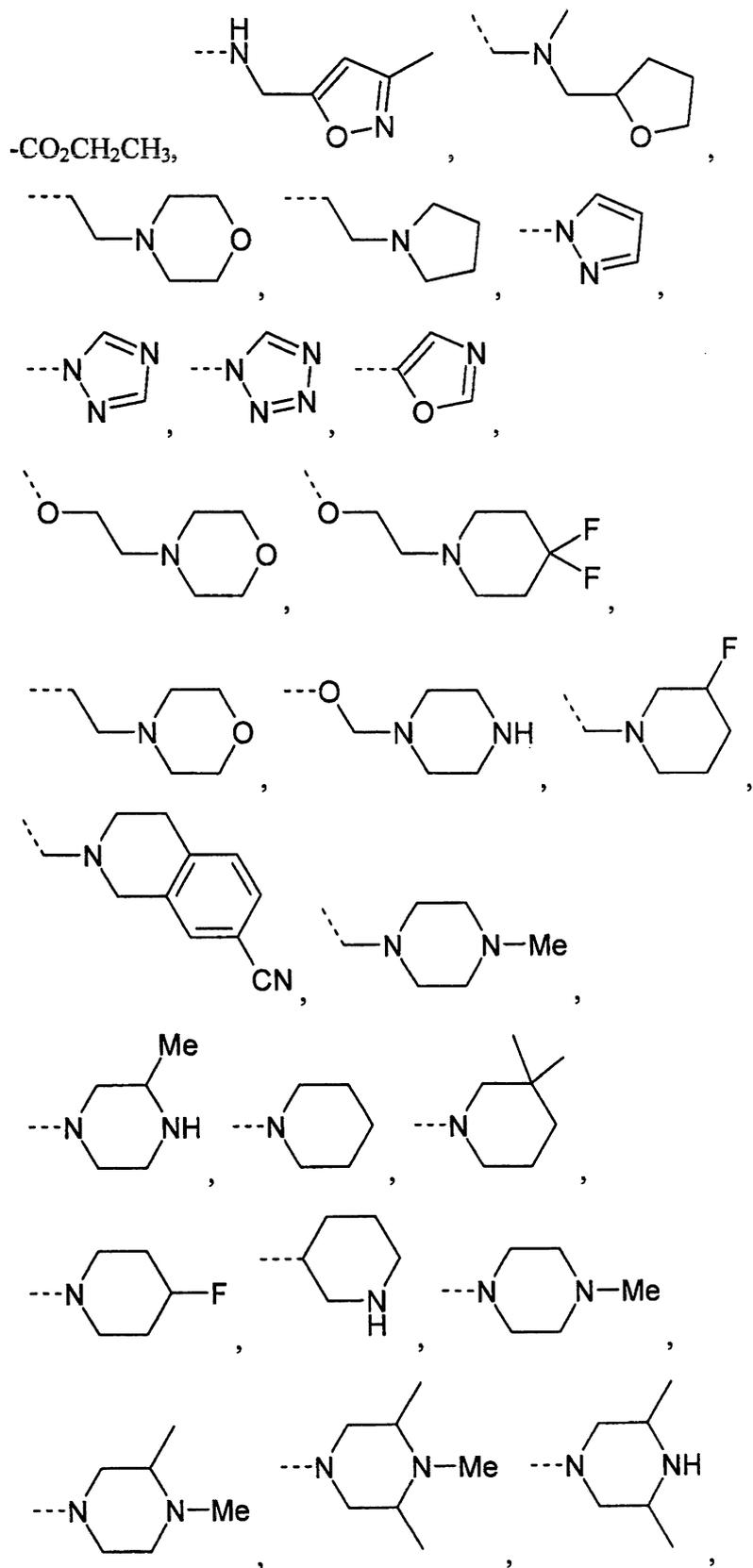
各 R^1 係獨立表示

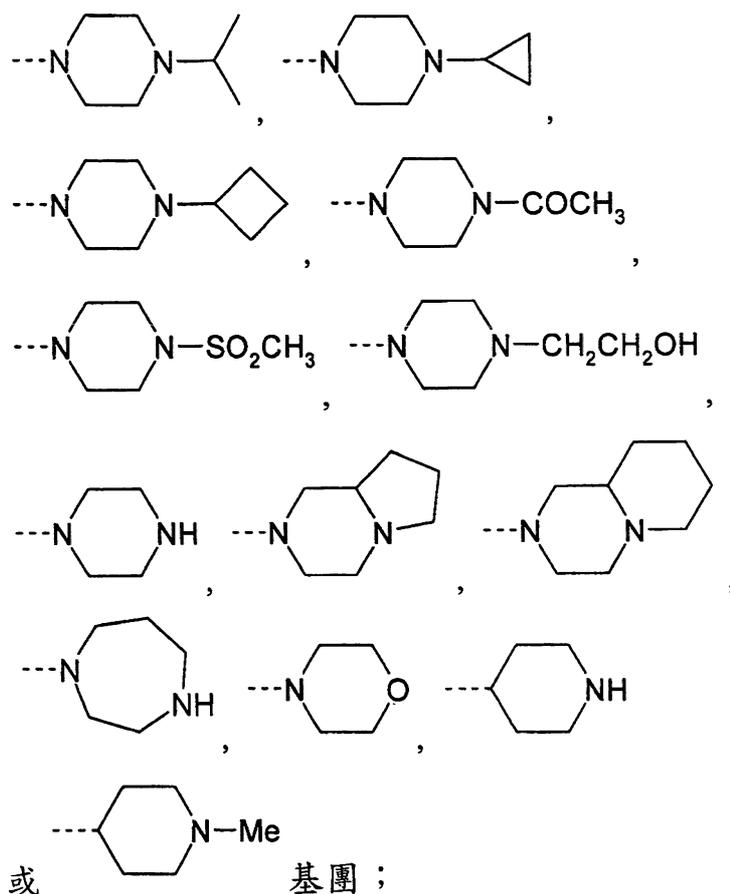
甲氧基、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ，或兩個相鄰 R^1 基團一起形成 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 橋基；

各 R^2 係獨立表示

$-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHPh}$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{NHCOC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{NHCOPh}$ 、

-CONH₂、-NHCO₂Me、-SO₂N(CH₃)₂、-CO₂H、
-CO₂CH₃、-CO₂CH₂CH₃、





R^3 表示 氫；

X 表示 CH_2 或 O；

Y 表示 CH_2 ；

a 為 0、1 或 2；且

b 為 0、1 或 2。

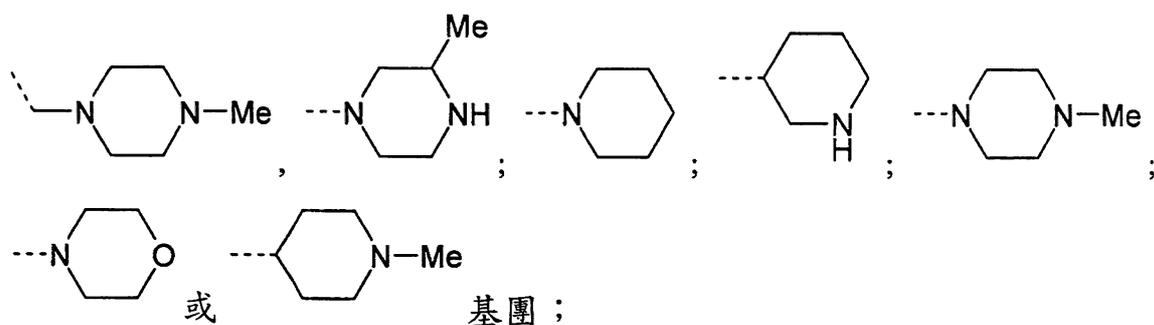
於本發明之進一步方面，係提供式 (I) 化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中：

環 A 表示 呋喃基、苯基、吡啶基或嘧啶基環；

環 B 表示 苯基、吡啶基、嘧啶基或噻吩基環；

各 R^1 係獨立表示 $-CONHMe$ 或 甲氧基；

R^2 表示



X 表示 CH_2 或 O；

Y 表示 CH_2 ；

a 為 0、1 或 2；且

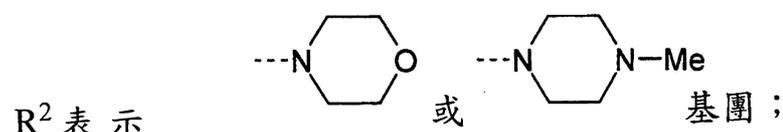
b 為 1。

於本發明之進一步方面，係提供式 (I) 化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中：

環 A 表示 呋喃基、苯基、吡啶基或嘧啶基環；

環 B 表示 苯基、吡啶基或嘧啶基環；

R^1 表示 甲氧基；



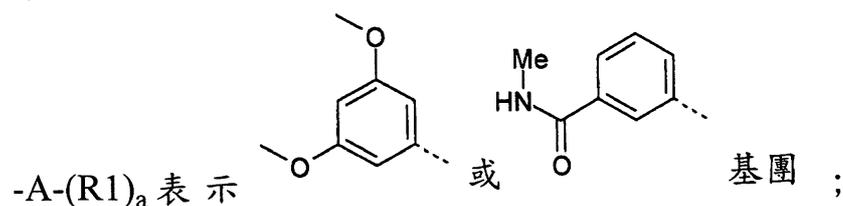
X 表示 CH_2 或 O；

a 為 0、1 或 2；且

b 為 1，

或其藥學上可接受之鹽。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供式 (I) 化合物之子集，或其藥學上可接受之鹽，其中：

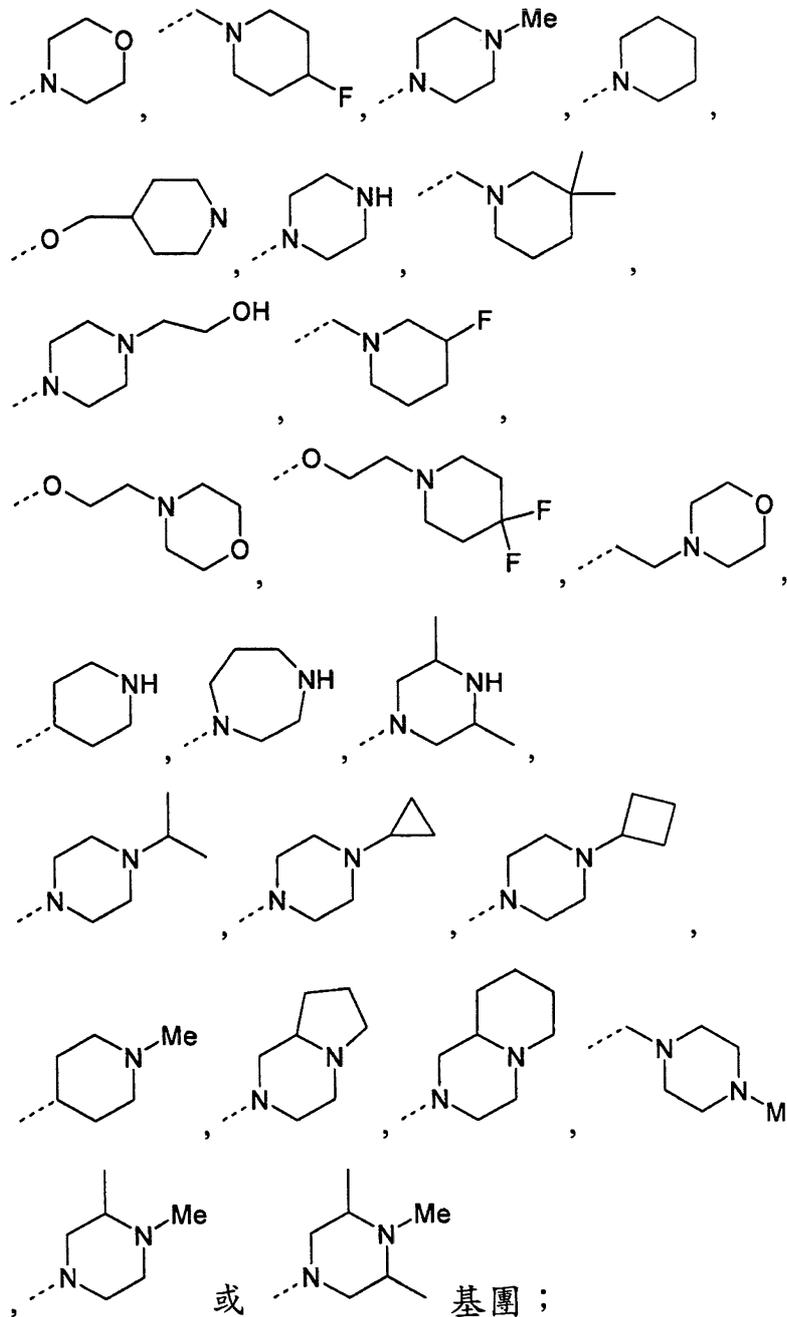


環B表示 苯基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基或噻吩基環；

各R²係獨立表示

-OMe、-OCH₂CH₂OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂OH、

-CH₂N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂N(CH₃)₂、



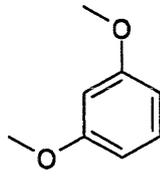
R³表示 氫；

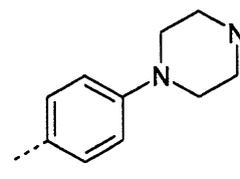
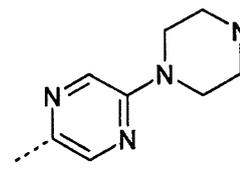
X表示 CH₂或O；

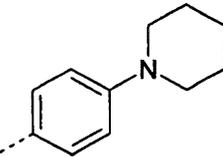
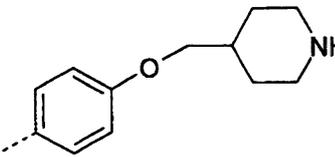
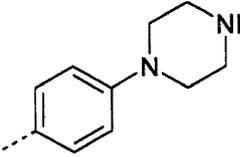
Y表示 CH₂；

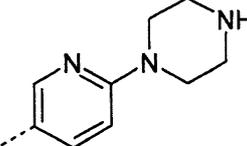
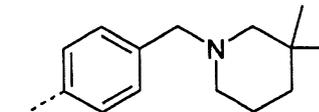
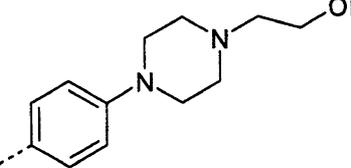
b 為 1。

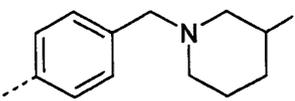
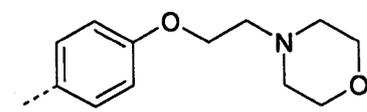
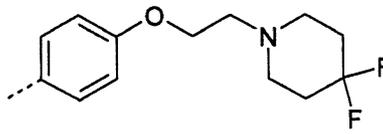
於本發明之進一步方面，係提供式 (I) 化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中：

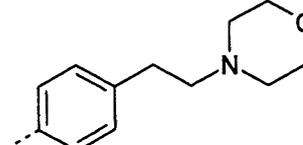
-A-(R¹)_a 表示  基團；

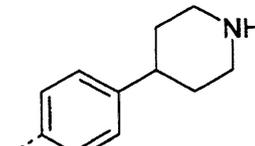
-B-(R²)_b 表示  ,  ,

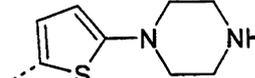
 ,  ,  ,

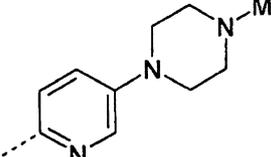
 ,  ,  ,

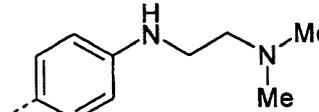
 ,  ,  ,

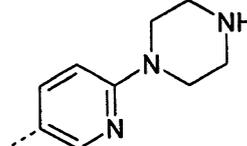
 ,

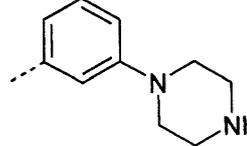
 ,

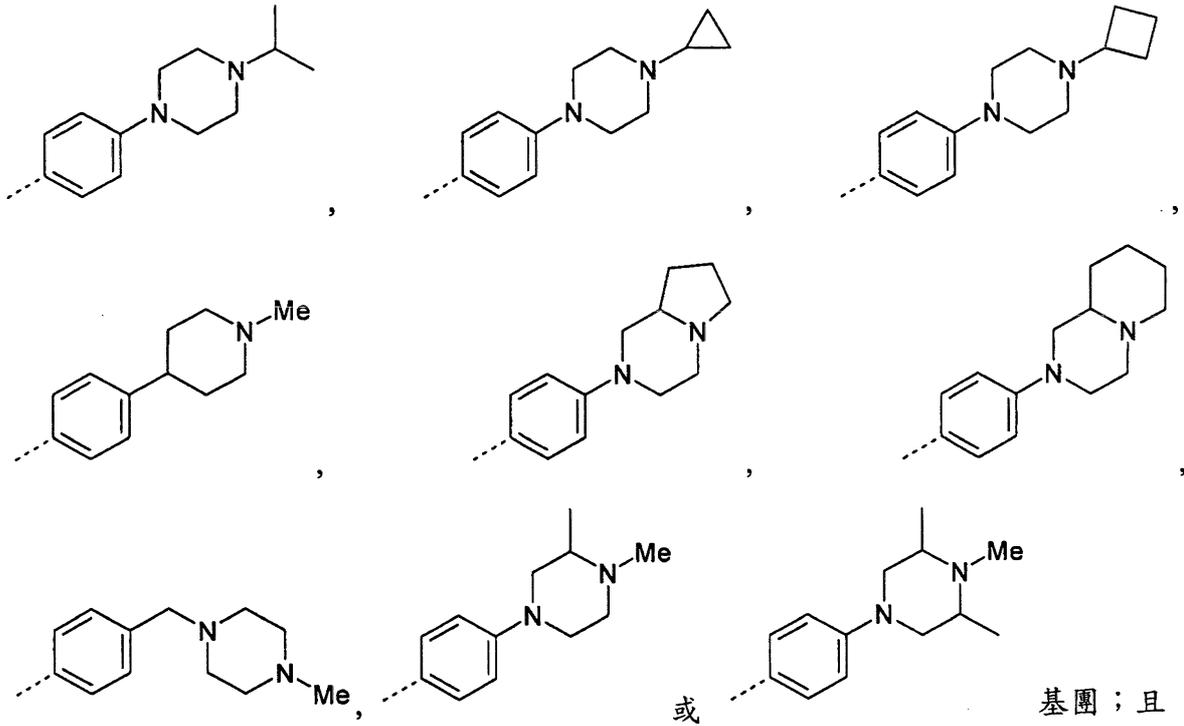
 ,

 ,

 ,

 ,

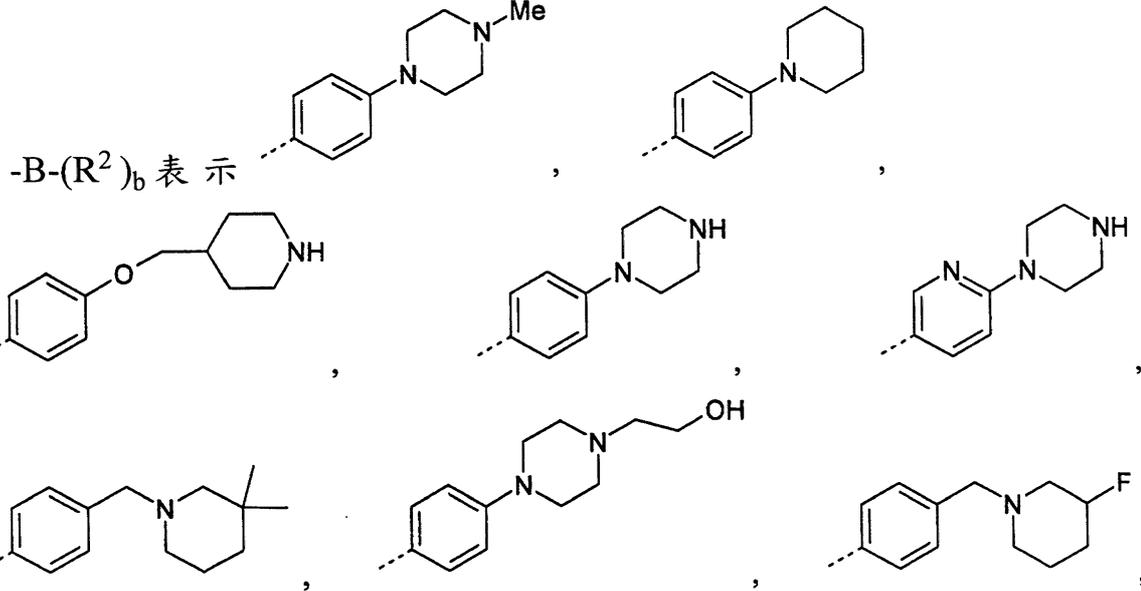
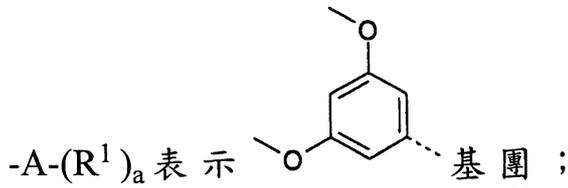
 ,

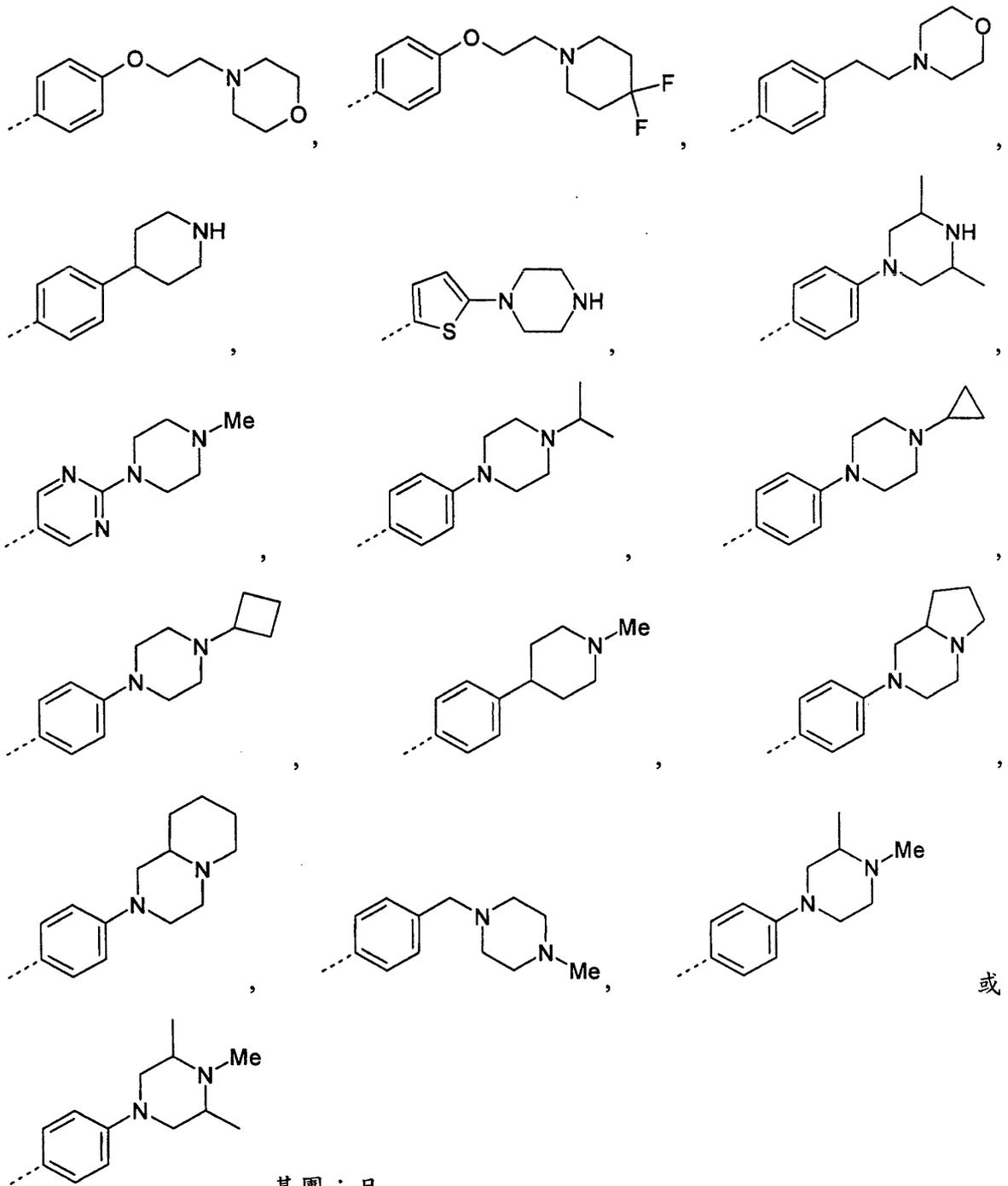


X 表示 CH₂ 或 O，

或其藥學上可接受之鹽。

於本發明之進一步方面，係提供式 (I) 化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中：

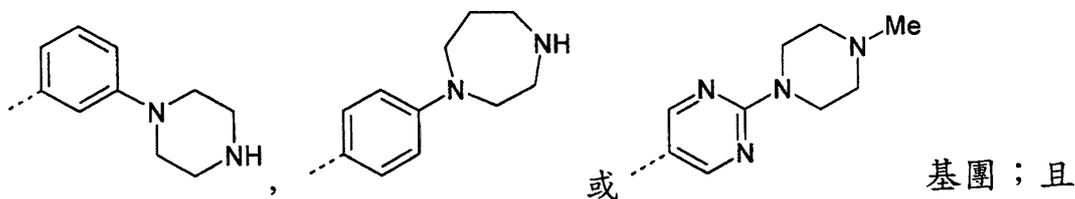
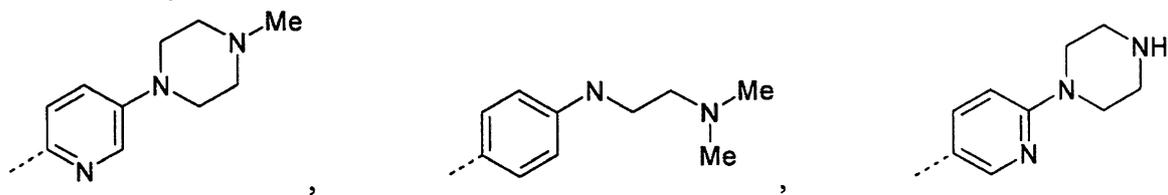
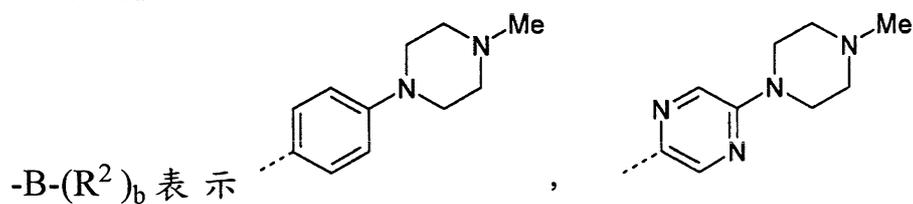
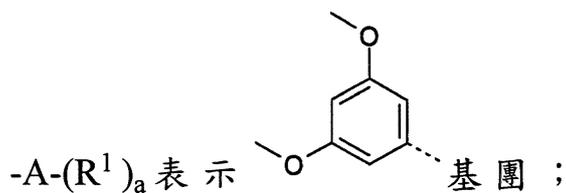




X 表示 CH_2 ，

或其藥學上可接受之鹽。

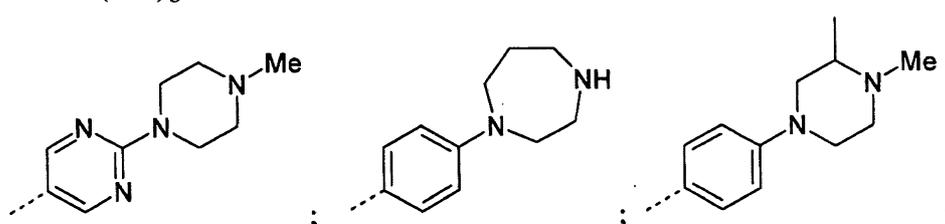
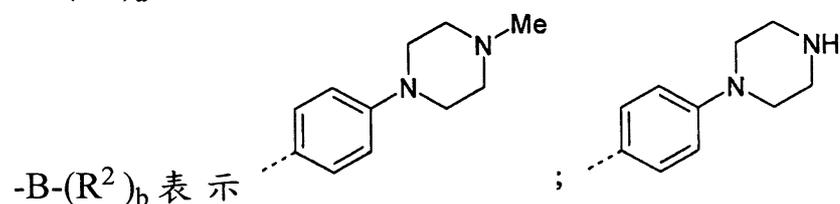
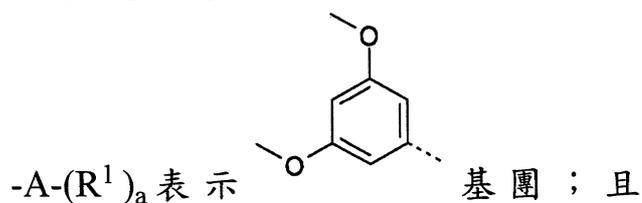
於本發明之進一步方面，係提供式 (I) 化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中：

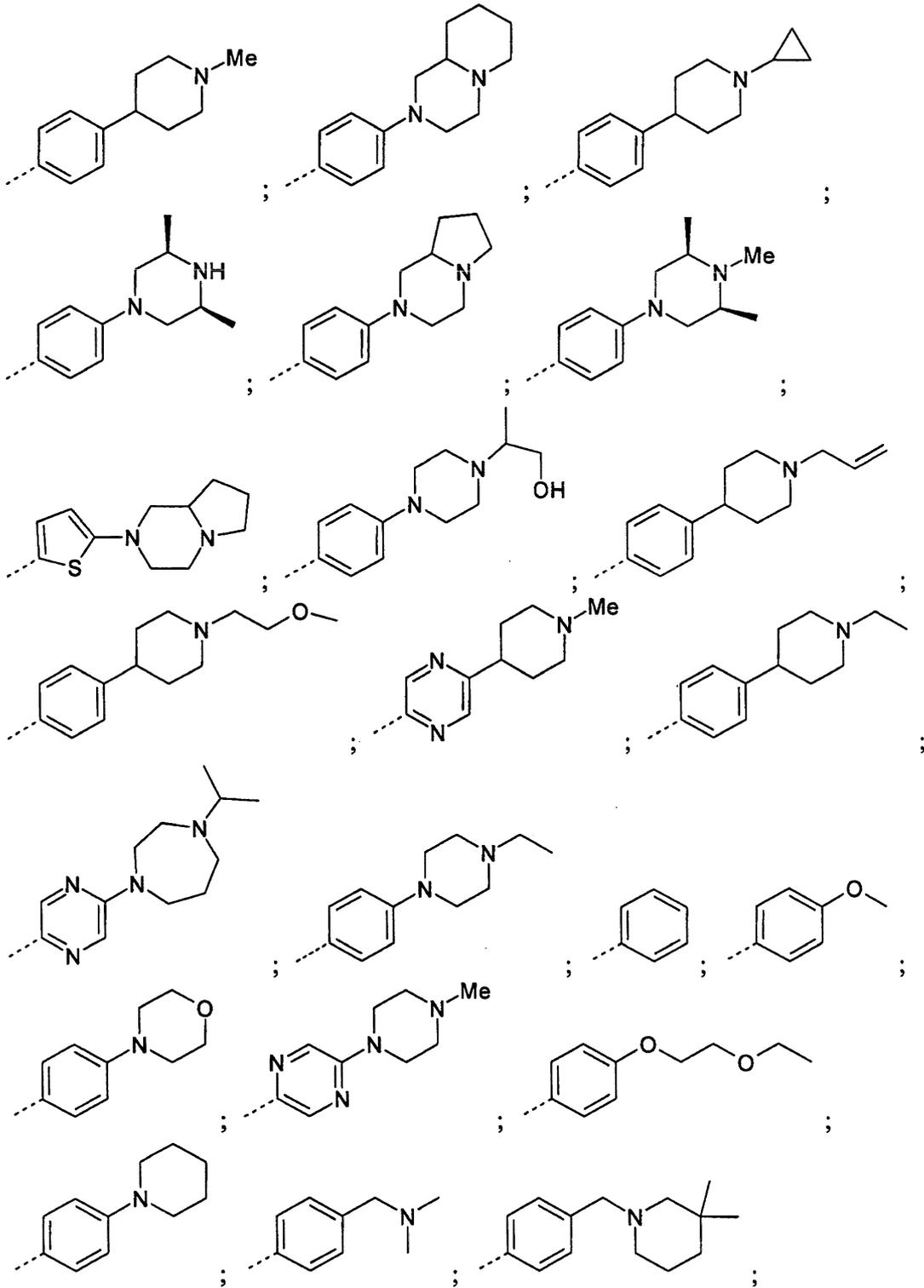


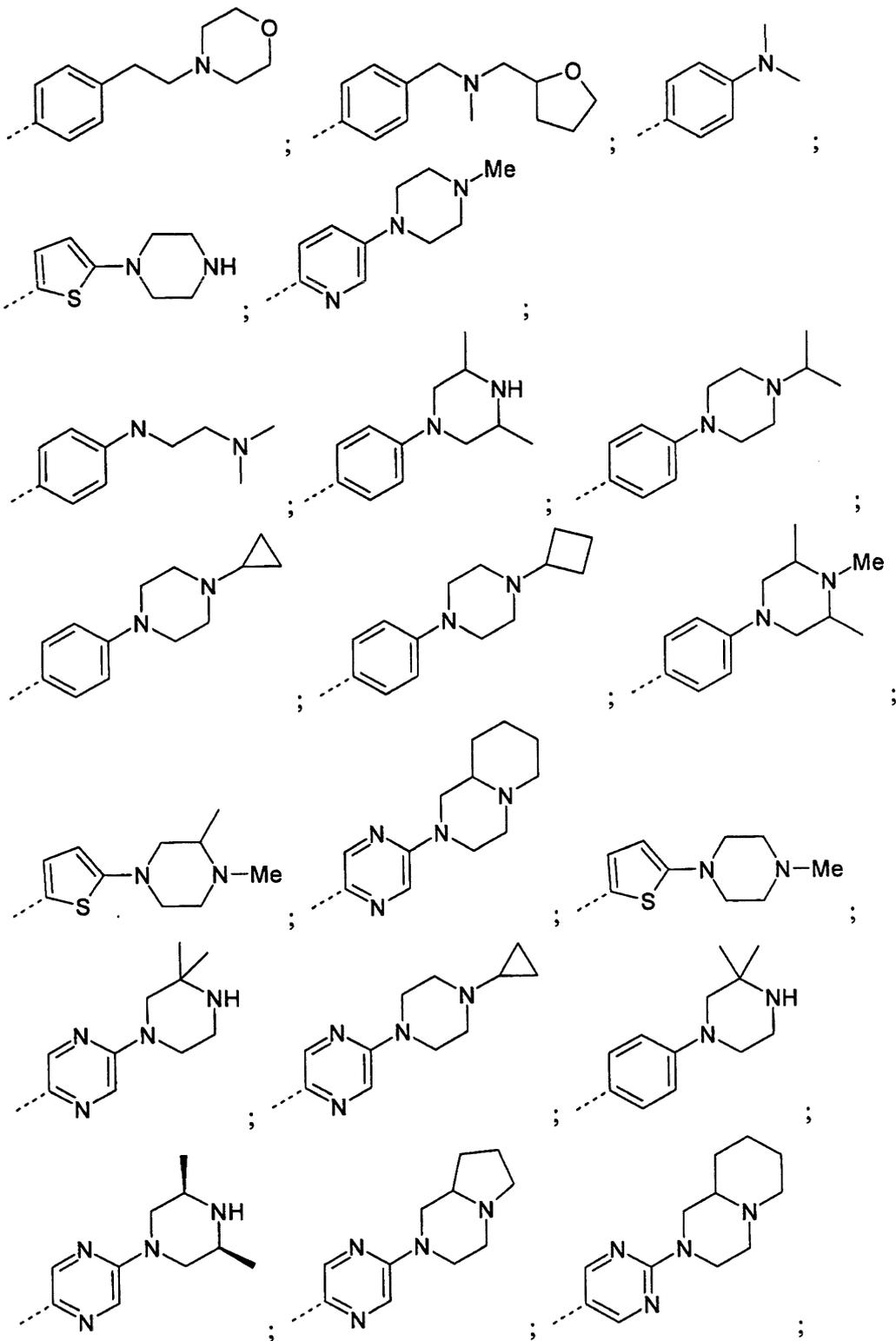
X 表示 O ,

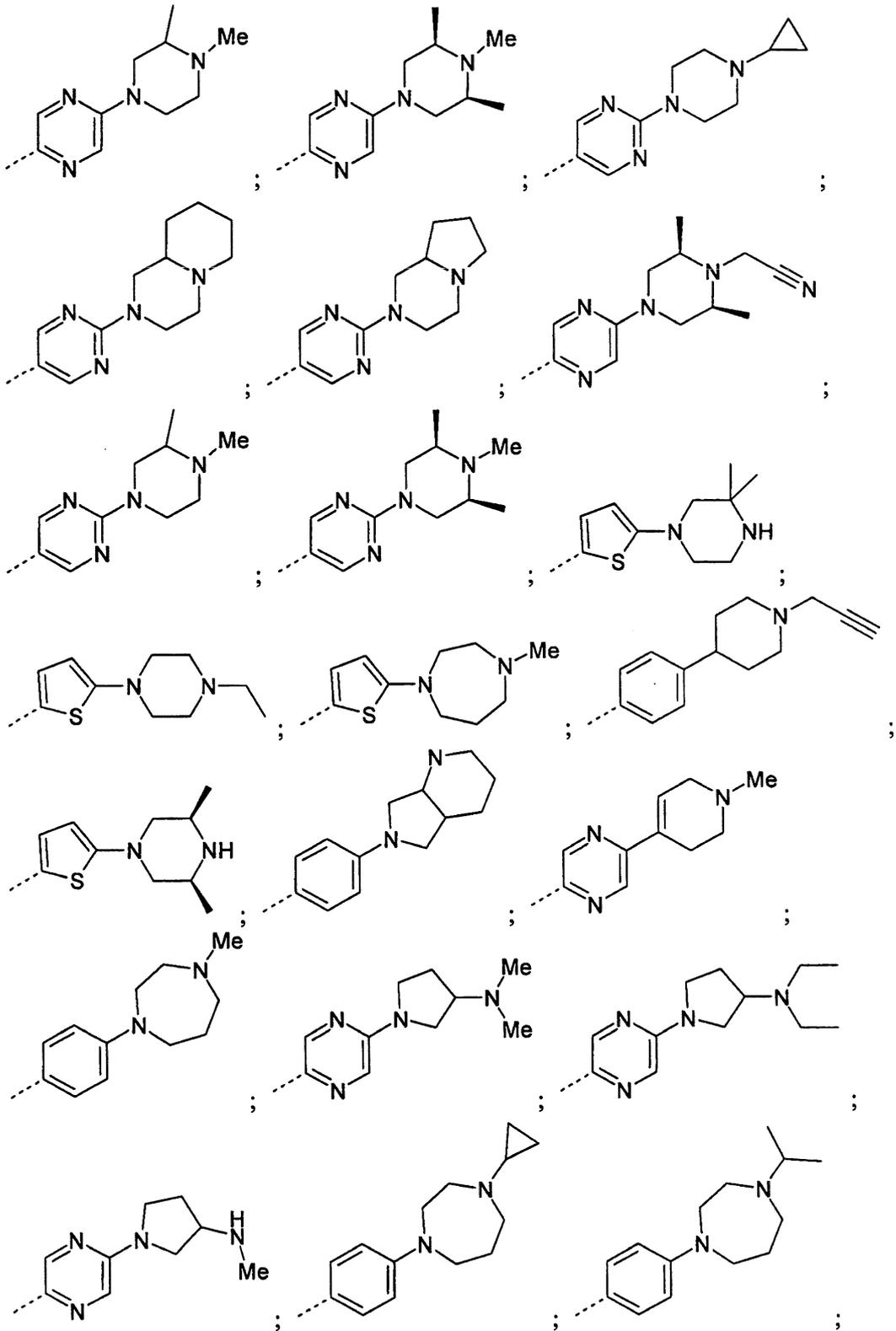
或其藥學上可接受之鹽。

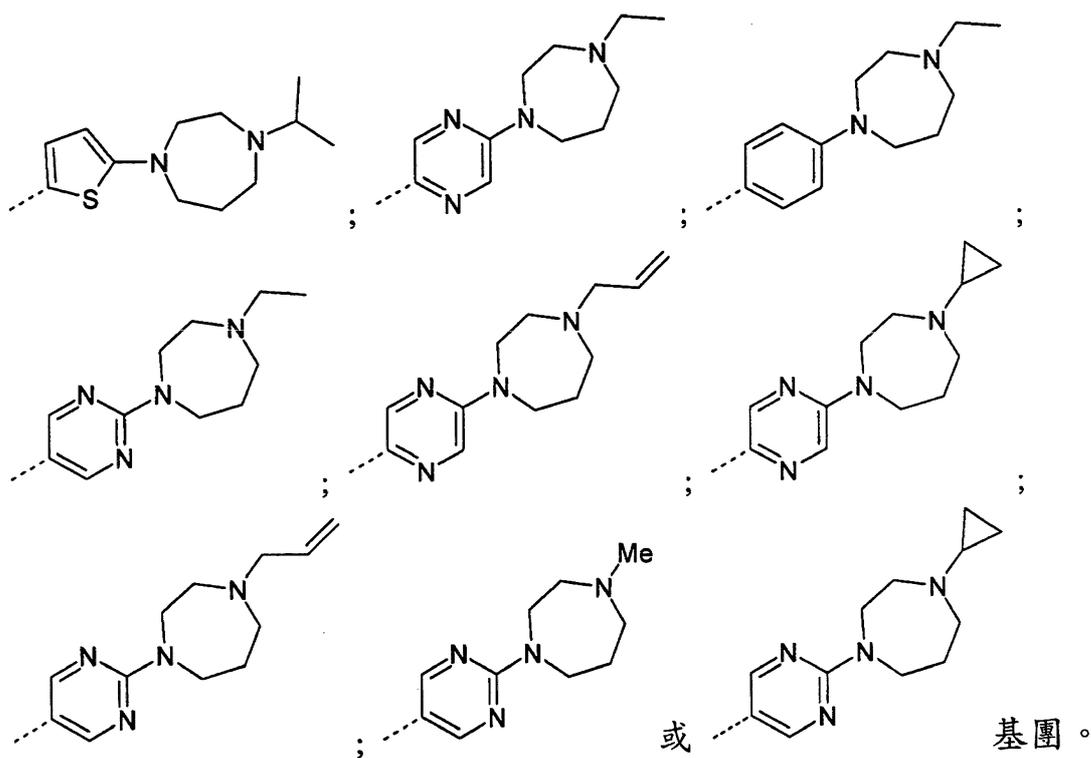
於本發明之進一步方面，係提供式 (I) 化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中：



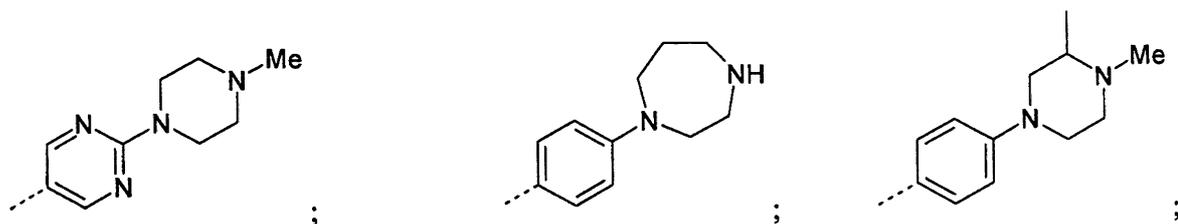
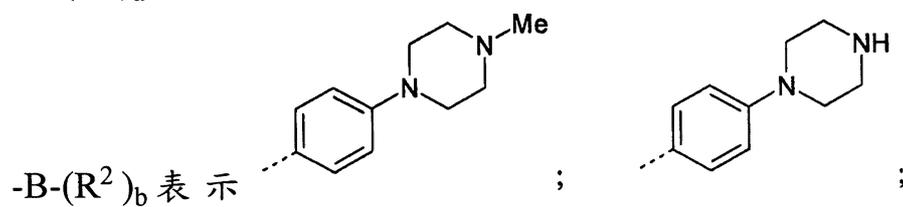
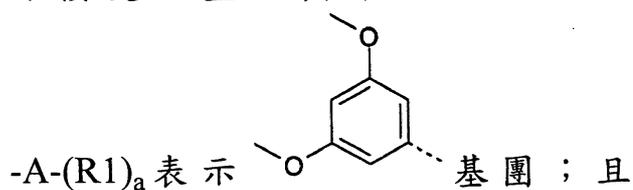


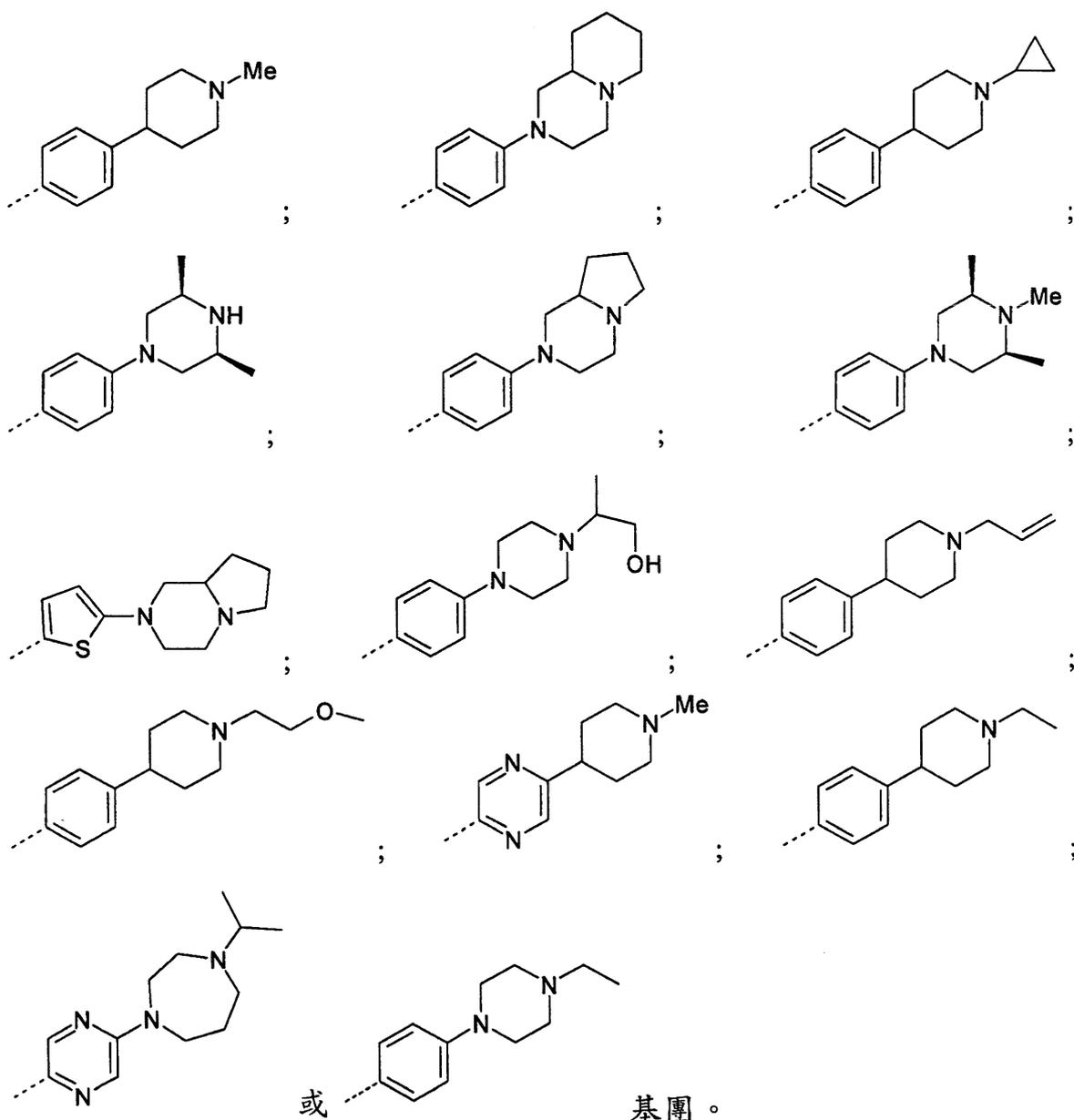






於本發明之進一步方面，係提供式 (I) 化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中：





於本發明之另一項具體實施例中，係提供式 (I) 化合物之子集，或其藥學上可接受之鹽，其中：

環 A 表示 呋喃基、苯基、吡啶基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、噁吩基或噁唑基環；

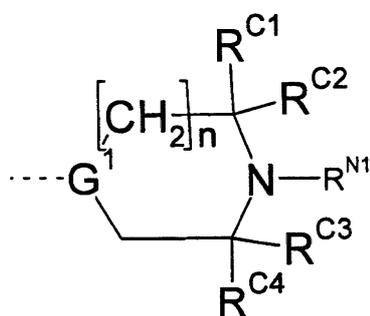
環 B 表示 呋喃基、苯基、吡啶基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、噁吩基或噁唑基環；

各 R^1 係獨立表示

C_1 - C_3 烷氧基，視情況被一或多個取代基取代，

取代基選自 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 $-NR^{14}R^{15}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，或 $-CONR^{20}R^{21}$ 基團；

R^2 表示



其中

G^1 為 C 或 N，

n 為 1 或 2，

R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} 及 R^{C4} 各獨立選自 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_3 烯基、 C_2 - C_3 炔基、 C_3 - C_5 環烷基 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基)、氫、鹵素及羥基，或 R^{C1} & R^{C2} 及 / 或 R^{C3} & R^{C4} 和彼等所連接之原子一起，形成 3-至 6-員碳環狀或雜環狀環，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基

(-NH₂)、單-與二-C₁-C₂烷胺基、羥基及三氟甲基，或

R^{C1} & R^{C3} 和彼等所連接之原子及 R^{N1} 基團所連接之氮原子一起，形成5-至7-員碳環狀或雜環狀環，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、C₁-C₂烷基、C₁-C₂烷氧基、C₁-C₂烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二-C₁-C₂烷胺基、羥基及三氟甲基，且

R^{N1} 係選自 C₁-C₄ 烷基、C₂-C₄ 烯基、C₂-C₄ 炔基、C₃-C₆ 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自氰基、鹵素、C₁-C₂ 烷基、C₁-C₂ 烷氧基、C₁-C₂ 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二-C₁-C₂ 烷胺基、羥基及三氟甲基)、氫，及4-至7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、C₃-C₅ 環烷基、C₁-C₃ 烷硫基、-NR⁵⁹R⁶⁰、-SO₂R⁶¹(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、C₁-C₂ 烷基、C₁-C₂ 烷氧基、C₁-C₂ 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二-C₁-C₂ 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，或

R^{N1} & R^{C4} 和彼等所連接之原子一起形成4-至7-員雜環基環，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C₁-C₃ 烷基、C₂-C₃ 烯基、C₂-C₃

炔基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 - C_5 環烷基、 C_1 - C_3 烷硫基、 $-NR^{56}R^{57}$ 、 SO_2R^{58} (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基；

R^3 表示 氫；

X 表示 CH_2 或 O ；

Y 表示 CH_2 ；

a 為 0 、 1 或 2 ；且

b 為 1 。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供式(I)化合物之子集，或其藥學上可接受之鹽，其中：

環A表示 呋喃基、苯基、吡啶基、噁吡啶基、吡啶基、嘧啶基或噻吩基環；

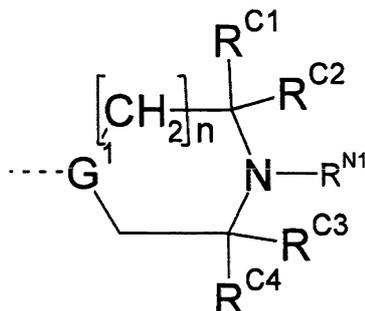
環B表示 呋喃基、苯基、吡啶基、噁吡啶基、吡啶基、嘧啶基或噻吩基環；

各 R^1 係獨立表示

C_1 - C_3 烷氧基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 $-NR^{14}R^{15}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，或

-CONR²⁰R²¹基團；

R²表示



其中

G¹為C或N，

n為1或2，

R^{C1}，R^{C2}，R^{C3}及R^{C4}各獨立選自C₁-C₃烷基、C₂-C₃烯基、C₂-C₃炔基、C₃-C₅環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、C₁-C₂烷基、C₁-C₂烷氧基、C₁-C₂烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二-C₁-C₂烷胺基、羥基及三氟甲基)、氫、鹵素及羥基，

R^{C1}& R^{C2}及/或R^{C3}& R^{C4}和彼等所連接之原子一起，形成3-至6-員碳環狀或雜環狀環，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、C₁-C₂烷基、C₁-C₂烷氧基、C₁-C₂烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二-C₁-C₂烷胺基、羥基及三氟甲基，或

R^{C1}& R^{C3}和彼等所連接之原子及R^{N1}基團所連接之氮原子一起，形成5-至7-員碳環狀或雜環狀環，視情況被一或多個取代基取代，取

代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基，且

R^{N1} 係選自 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_6 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基)、氫，及4-至7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 - C_5 環烷基、 C_1 - C_3 烷硫基、 $-NR^{59}R^{60}$ 、 $-SO_2R^{61}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，或
 R^{N1} & R^{C4} 和彼等所連接之原子一起形成4-至7-員雜環基環，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_3 烯基、 C_2 - C_3 炔基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 - C_5 環烷基、 C_1 - C_3 烷硫基、 $-NR^{56}R^{57}$ 、 SO_2R^{58} (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基；

R^3 表示 氫；

X 表示 CH_2 或 O；

Y 表示 CH_2 ；

a 為 0、1 或 2；且

b 為 1。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供式 (I) 化合物之子集，或其藥學上可接受之鹽，其中：

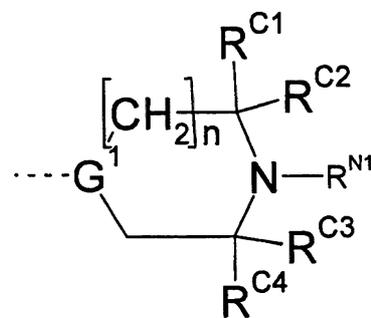
環 A 表示 呋喃基、苯基或吡啶基環；

環 B 表示 苯基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基或噻吩基環；

各 R^1 係獨立表示

C_1 - C_3 烷氧基，視情況被一或多個取代基取代，
 取代基選自 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 $-NR^{14}R^{15}$
 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，
 取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、
 胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷基胺基、羥基及三
 氟甲基)、鹵素及羥基，或
 $-CONR^{20}R^{21}$ 基團；

R^2 表示



其中

G^1 為 C 或 N，

n 為 1 或 2，

R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} 及 R^{C4} 各獨立選自 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_3 烯基、 C_2 - C_3 炔基、 C_3 - C_5 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基)、氫、鹵素及羥基，或 R^{C1} & R^{C2} 及 / 或 R^{C3} & R^{C4} 和彼等所連接之原子一起，形成 3- 至 6-員碳環狀或雜環狀環，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基，或

R^{C1} & R^{C3} 和彼等所連接之原子及 R^{N1} 基團所連接之氮原子一起，形成 5- 至 7-員碳環狀或雜環狀環，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基，且

R^{N1} 係選自 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_6 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基)、氫，

及4-至7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、C₃-C₅環烷基、C₁-C₃烷硫基、-NR⁵⁹R⁶⁰、-SO₂R⁶¹ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、C₁-C₂烷基、C₁-C₂烷氧基、C₁-C₂烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二-C₁-C₂烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，或R^{N1} & R^{C4}和彼等所連接之原子一起形成4-至7-員雜環基環，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自C₁-C₃烷基、C₂-C₃烯基、C₂-C₃炔基、C₁-C₃烷氧基、C₃-C₅環烷基、C₁-C₃烷硫基、-NR⁵⁶R⁵⁷、SO₂R⁵⁸(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、C₁-C₂烷基、C₁-C₂烷氧基、C₁-C₂烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二-C₁-C₂烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基；

R³表示 氫；

X表示 CH₂或O；

Y表示 CH₂；

a為0、1或2；且

b為1。

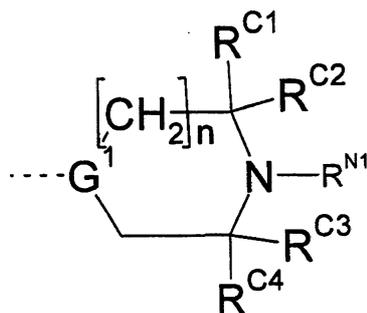
於本發明之另一項具體實施例中，係提供式(I)化合物之子集，或其藥學上可接受之鹽，其中：

環A表示 苯環；

環B表示 苯基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基或噻吩基環；
各R¹係獨立表示

C₁-C₃烷氧基，視情況被一或多個取代基取代，
取代基選自C₁-C₃烷氧基、C₃-環烷基、-NR¹⁴R¹⁵
(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，
取代基選自鹵素、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基胺
基(-NH₂)、單-與二-C₁-C₃烷胺基、羥基及三氟
甲基)、鹵素及羥基，或
-CONR²⁰R²¹基團；

R²表示



其中

G¹為C或N，

n為1或2，

R^{C1}，R^{C2}，R^{C3}及R^{C4}各獨立選自C₁-C₃烷基、
C₂-C₃烯基、C₂-C₃炔基、C₃-C₅環烷基(其每一
個可視情況被一或多個取代基取代，取代基
選自鹵素、C₁-C₂烷基、C₁-C₂烷氧基、C₁-C₂
烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二-C₁-C₂烷胺基、
羥基及三氟甲基)、氫、鹵素及羥基，或
R^{C1}& R^{C2}及/或R^{C3}& R^{C4}和彼等所連接之原子

一起，形成3-至6-員碳環狀或雜環狀環，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基(- NH_2)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基，或

R^{C1} & R^{C3} 和彼等所連接之原子及 R^{N1} 基團所連接之氮原子一起，形成5-至7-員碳環狀或雜環狀環，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基(- NH_2)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基，且

R^{N1} 係選自 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_6 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基(- NH_2)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基)、氫，及4-至7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 - C_5 環烷基、 C_1 - C_3 烷硫基、- $NR^{59}R^{60}$ 、- SO_2R^{61} (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基(- NH_2)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

或 R^{N1} & R^{C4} 和彼等所連接之原子一起形成4-

至 7-員雜環基環，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_3 烯基、 C_2 - C_3 炔基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 - C_5 環烷基、 C_1 - C_3 烷硫基、 $-NR^{56}R^{57}$ 、 SO_2R^{58} (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基；

● R^3 表示 氫；

X 表示 CH_2 或 O ；

Y 表示 CH_2 ；

a 為 0、1 或 2；且

b 為 1。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供式 (I) 化合物之子集，或其藥學上可接受之鹽，其中：

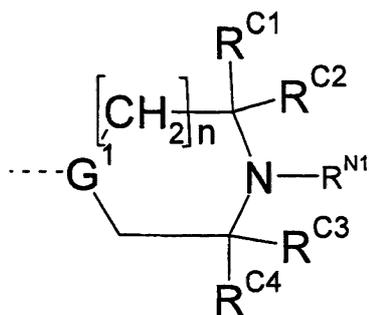
● 環 A 表示 苯環；

環 B 表示 呋喃基、苯基、吡啶基、噁吩基、吡啶基、嘧啶基或噻吩基環；

各 R^1 係獨立表示

C_1 - C_3 烷氧基；

R^2 表示



其中

G^1 為 C 或 N，

n 為 1 或 2，

R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} 及 R^{C4} 各獨立選自氫、甲基、乙基、羥甲基、羥乙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、2,2,2-三氟乙基，或

R^{C3} & R^{C4} 和彼等所連接之原子一起形成 3-至 5-員碳環，且

R^{N1} 係選自 C_1 - C_2 烷基、 C_2 - C_3 烯基、 C_2 - C_3 炔基、 C_3 - C_5 環烷基 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基) 及氫，或

R^{N1} & R^{C4} 和彼等所連接之原子一起形成 4-至 7-員雜環基環；

R^3 表示 氫；

X 表示 CH_2 或 O；

Y 表示 CH_2 ；

a 為 0、1 或 2；且

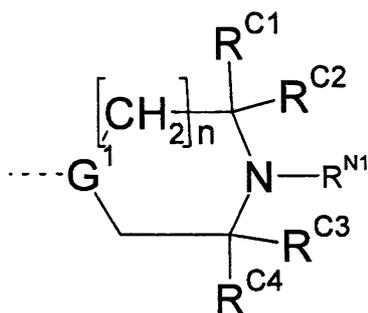
b 為 1。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供式 (I) 化合物之子集，或其藥學上可接受之鹽，其中：

$A(R^1)^a$ 表示 3,5-二甲氧基苯基；

環 B 表示 苯基、吡啶基、嘧啶基或噻吩基環；

R^2 表示



其中

G^1 為 C 或 N，

n 為 1 或 2，

R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} 及 R^{C4} 各獨立選自氫、甲基、乙基、羥甲基、羥乙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、2,2,2-三氟乙基，或

R^{C3} & R^{C4} 和彼等所連接之原子一起形成環丙基環，且

R^{N1} 係選自氫、甲基、乙基、甲氧基乙基、乙氧基乙基、羥乙基、丙烯基、丙炔基、丙基、異-丙基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、環丙基、環丁基、環戊基，或

R^{N1} & R^{C4} 和彼等所連接之原子一起形成 5- 或 6-員雜環基環；

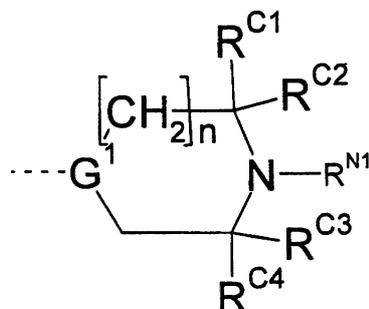
R^3 表示 氫；
 X 表示 CH_2 或 O ；
 Y 表示 CH_2 ；且
 b 為 1。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供式 (I) 化合物之子集，或其藥學上可接受之鹽，其中：

$A(R^1)_a$ 表示 3,5-二甲氧基苯基；

環 B 表示 苯基、吡啶基、嘧啶基或噻吩基環；

R^2 表示



其中

G^1 為 C 或 N，

n 為 1，

R^{C1} 、 R^{C2} 、 R^{C3} 及 R^{C4} 各獨立選自 氫、甲基、乙基、羥甲基、羥乙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、2,2,2-三氟乙基，或

R^{C3} & R^{C4} 和彼等所連接之原子一起形成環丙基環，且

R^{N1} 係選自 氫、甲基、乙基、甲氧基乙基、乙氧基乙基、羥乙基、丙烯基、丙炔基、異-丙基、 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、環丙基、環丁基、環戊

基，或

R^{N1} & R^{C4} 和彼等所連接之原子一起形成 5- 或 6-員雜環基環；

R^3 表示 氫；

X 表示 CH_2 或 O；

Y 表示 CH_2 ；且

b 為 1。

於本發明之進一步具體實施例中， R^{C1} & R^{C2} ，或 R^{C1} & R^{C3} ，或 R^{C3} & R^{C4} ，或 R^{N1} & R^{C4} 中只有一個和彼等所連接之原子一起形成環。

於本發明之進一步具體實施例中， R^{C1} & R^{C2} 和彼等所連接之原子一起形成環，且無論是 R^{C3} & R^{C4} ，或 R^{N1} & R^{C4} 中只有一個可和彼等所連接之原子一起形成環。

本發明化合物之實例包括：

4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-N-(5-苯乙基-2H-吡啶-3-基)苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-甲氧基-苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-嗎福啉-4-基-苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-[(3-氟基-1-六氫吡啶基)甲基]苯甲醯胺，

N-[5-[2-[3-(2-甲氧基乙氧基)苯基]乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-甲

基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺，

4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-N-[5-(2-吡啶-3-基乙基)-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺，

N-[5-[2-(2-呋喃基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3-呋喃基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺，

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-6-甲基-吡啶-3-羧醯胺，

6-甲氧基-N-[5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-3-羧醯胺，

N-[5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-甲磺醯基-苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-5-甲基-吡啶-2-羧醯胺，

N-[5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-5-(丙-2-炔基胺基)吡啶-2-羧醯胺，

6-乙胺基-N-[5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-3-羧

醯胺，

4-乙醯胺基-N-[5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺，

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-羧醯胺，

4-苯甲醯胺基-N-[5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺，

6-(2-甲氧基乙氧基)-N-[5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-3-羧醯胺，

4-氟基-N-[5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]苯-1,4-二羧醯胺，

N-[5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-吡啶-1-基-苯甲醯胺，

6-苯胺基-N-[5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-3-羧醯胺，

4-甲烷磺醯胺基-N-[5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺，

4-(羥甲基)-N-[5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺，

5-甲醯胺基-N-[5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺，

4-(二甲基胺磺醯基)-N-[5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺，

6-羥基-N-[5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-3-羧醯

胺，

N-[5-[2-(3-甲氧苯基)乙基]-2H-吡唑-3-基]-6-嗎福啉-4-基-吡啶-3-羧醯胺，

N-[5-[2-(3-甲氧苯基)乙基]-2H-吡唑-3-基]-4-(1,3-噁唑-5-基)苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3-甲氧苯基)乙基]-2H-吡唑-3-基]-4-(四唑-1-基)苯甲醯胺，

N-[5-[[5-[2-(3-甲氧苯基)乙基]-2H-吡唑-3-基]胺甲醯基]吡啶-2-基]胺基甲酸丙-2-烯酯，

N-[5-[2-(3-甲氧苯基)乙基]-2H-吡唑-3-基]-4-(1,2,4-三唑-1-基)苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3-甲氧苯基)乙基]-2H-吡唑-3-基]-6-吡唑-1-基-吡啶-3-羧醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡唑-3-基]-4-氟-苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡唑-3-基]-3-甲氧基-苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡唑-3-基]-3-嗎福啉-4-基-苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡唑-3-基]-2-甲氧基-苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡唑-3-基]-4-(2-乙氧基乙氧基)苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡唑-3-基]-4-(1-六氫吡

啉基)苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-4-(4-六氫吡啉基甲氧基)苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-4-六氫吡啶-1-基-苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-6-六氫吡啶-1-基-吡啶-3-羧醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-4-(二甲胺基甲基)苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-4-(2-羥乙氧基)苯甲醯胺，

4-(2-胺基丙基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-4-[(3,3-二甲基-1-六氫吡啶基)甲基]苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-4-[4-(2-羥乙基)六氫吡啶-1-基]苯甲醯胺，

4-[(7-氟基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)甲基]-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-4-[(3-氟基-1-六氫吡啶基)甲基]苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-4-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)苯甲醯胺，

4-[2-(4,4-二氟-1-六氫吡啶基)乙氧基]-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基

苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-4-(2-嗎福啉-4-基乙基)苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-4-[(甲基-(氧伍園-2-基甲基)胺基)甲基]苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-4-(4-六氫吡啶基)苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-4-二甲胺基-苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-5-六氫吡啶-1-基-噻吩-2-羧醯胺，

6-[[5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]胺甲醯基]吡啶-3-羧酸甲酯，

6-氯-N-[5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-3-羧醯胺，

6-氟基-N-[5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-3-羧醯胺，

4-羥基-N-[5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺，

N-[5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-6-(2-四氫吡咯-1-基乙基)吡啶-3-羧醯胺，

5-[[5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]胺甲醯基]吡啶-2-羧酸，

5-[[5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]胺甲醯基]吡啶-2-

羧酸甲酯，

5-[[5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]胺甲酰基]吡啶-2-

羧酸乙酯，

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-5-(4-甲基六
氢吡啶-1-基)吡啶-2-羧酰胺，

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-4-(2-二甲胺
基乙胺基)苯甲酰胺，

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-4-甲氧基-苯
甲酰胺，

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-6-六氢吡啶
-1-基-吡啶-3-羧酰胺，

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-1H-吡啶-3-基]-2-(4-甲基六
氢吡啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺，

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-1H-吡啶-3-基]-3-六氢吡啶
-1-基-苯甲酰胺，

4-(1,4-二氮七元烷-1-基)-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧
基]-1H-吡啶-3-基]苯甲酰胺，

N-[5-[2-[5-(二甲胺基甲基)-2-咪唑基]乙基]-1H-吡啶-3-
基]-4-(4-甲基六氢吡啶-1-基)苯甲酰胺，

N-[5-(2-苯并[1,3]二氧五元(烯)-5-基乙基)-2H-吡啶-3-基]-4-(4-
甲基六氢吡啶-1-基)苯甲酰胺，

N-[5-[2-(2,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基六
氢吡啶-1-基)苯甲酰胺，

N-[5-[2-(4-甲氧基-2-甲基-苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基

六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(3,5-二甲基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-碘-苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-2-[(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)甲胺基]苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-6-(4-甲基六氫吡啶-1-基)嗒吡啶-3-羧醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-4-(4-丙-2-基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺，

4-(4-環丙基六氫吡啶-1-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]苯甲醯胺，

4-(4-環丁基六氫吡啶-1-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]苯甲醯胺，

4-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲磺醯基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-4-(1-甲基-4-

六氫吡啶基)苯甲醯胺，

4-(3,4,6,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[2,1-c]吡啶-2-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺，

4-(1,3,4,6,7,8,9,9a-八氫吡啶[2,1-c]吡啶-2-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-4-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)甲基]苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-4-(3,4-二甲基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-4-(3,4,5-三甲基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺，

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-5-(3,4-二甲基六氫吡啶-1-基)噻吩-2-羧醯胺，

4-(1,3,4,6,7,8,9,9a-八氫吡啶[2,1-c]吡啶-2-基)-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺，

4-(1-環丙基六氫吡啶-4-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺，

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-4-[(3R,5S)-3,5-二甲基六氫吡啶-1-基]苯甲醯胺，

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-4-(3,4-二甲基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺，

4-[5-[[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]胺甲醯基]噻吩-2-基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-4-(1-甲基六

氮吡啶-4-基)苯甲醯胺，

4-(3,4,6,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[2,1-c]吡啶-2-基)-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺，

5-(1,3,4,6,7,8,9,9a-八氫吡啶[2,1-c]吡啶-2-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)噻吩-2-羧醯胺，

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)噻吩-2-羧醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-5-(3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-羧醯胺，

5-(4-環丙基六氫吡啶-1-基)-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺，

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基六氫吡啶-1-基]苯甲醯胺，

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-4-(3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-5-[(3R,5S)-3,5-二甲基六氫吡啶-1-基]吡啶-2-羧醯胺，

5-(4-環丙基六氫吡啶-1-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺，

5-(3,4,6,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[2,1-c]吡啶-2-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺，

5-(1,3,4,6,7,8,9,9a-八氫吡啶[2,1-c]吡啶-2-基)-N-[5-[(3,5-二甲氧

基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧酰胺，

4-(4-環丙基六氫吡啶-1-基)-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]苯甲酰胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-4-氧化六氫-4-吡啶-1-基)苯甲酰胺，

4-(4-環丁基六氫吡啶-1-基)-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]苯甲酰胺，

2-(1,3,4,6,7,8,9,9a-八氫吡啶[2,1-c]吡啶-2-基)-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]嘧啶-5-羧酰胺，

5-(3,4,6,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[2,1-c]吡啶-2-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]噻吩-2-羧酰胺，

5-(3,4,6,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[2,1-c]吡啶-2-基)-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]噻吩-2-羧酰胺，

5-(3,4,6,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[2,1-c]吡啶-2-基)-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧酰胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-5-(3,4-二甲基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-羧酰胺，

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-5-(3,4-二甲基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-羧酰胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-5-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基六氫吡啶-1-基]吡啶-2-羧酰胺，

2-(4-環丙基六氫吡啶-1-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]嘧啶-5-羧酰胺，

2-(1,3,4,6,7,8,9,9a-八氫吡啶[2,1-c]吡啶-2-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基

基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]嘧啶-5-羧醯胺，

2-(3,4,6,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[2,1-c]吡啶-2-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]嘧啶-5-羧醯胺，

5-[(3R,5S)-4-(氰基甲基)-3,5-二甲基六氫吡啶-1-基]-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺，

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-5-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基六氫吡啶-1-基]吡啶-2-羧醯胺，

5-[(3R,5S)-4-(氰基甲基)-3,5-二甲基六氫吡啶-1-基]-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺，

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-2-(3,4-二甲基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧醯胺，

2-(4-環丙基六氫吡啶-1-基)-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]嘧啶-5-羧醯胺，

2-(3,4,6,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[2,1-c]吡啶-2-基)-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]嘧啶-5-羧醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-2-(3,4-二甲基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基六氫吡啶-1-基]嘧啶-5-羧醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-[4-(1-羥丙-2-基)六氫吡啶-1-基]苯甲醯胺，

N-(3-(3,5-二甲氧基苄氧基)-1H-吡啶-5-基)-2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(3,3-二甲基

六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺，

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-5-(3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)噁吩-2-羧醯胺，

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-5-(4-乙基六氫吡啶-1-基)噁吩-2-羧醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-5-(4-甲基-1,4-二氮七環烷-1-基)噁吩-2-羧醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-2-(4-乙基-3-甲基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(1-丙-2-烯基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺，

4-(1,4-二氮七環烷-1-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(1-丙-2-炔基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺，

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-5-[(3S,5R)-3,5-二甲基六氫吡啶-1-基]噁吩-2-羧醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-[1-(2-甲氧基乙基)六氫吡啶-4-基]苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-2-[(3S)-3-丙-2-基六氫吡啶-1-基]嘧啶-5-羧醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-2-(4-甲基-3-酮基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧醯胺，

4-(1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氫吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[5-[(3,5-二甲

氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-5-(1-甲基六
氫吡啶-4-基)吡啶-2-羧醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-5-(1-甲基-3,6-
二氫-2H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-[(3R,5S)-3,5-
二甲基六氫吡啶-1-基]苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-[(3R,5S)-
3,4,5-三甲基六氫吡啶-1-基]苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-1,4-
二氫七元烷-1-基)苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-5-(3-二甲胺
基四氫吡咯-1-基)吡啶-2-羧醯胺，

5-(3-二乙胺基四氫吡咯-1-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙
基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(1-乙基六
氫吡啶-4-基)苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-2-[3-(甲氧基
甲基)六氫吡啶-1-基]嘧啶-5-羧醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-5-(3-甲胺基
四氫吡咯-1-基)吡啶-2-羧醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-2-(1-甲基六
氫吡啶-4-基)嘧啶-5-羧醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-5-(4-甲基-1,4-

二氮七園烷-1-基)吡咩-2-羧醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-丙-2-烯基-1,4-二氮七園烷-1-基)苯甲醯胺，

4-(4-環丙基-1,4-二氮七園烷-1-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-丙-2-基-1,4-二氮七園烷-1-基)苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-5-(4-丙-2-基-1,4-二氮七園烷-1-基)吡咩-2-羧醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-5-(4-丙-2-基-1,4-二氮七園烷-1-基)噻吩-2-羧醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-5-(4-乙基-1,4-二氮七園烷-1-基)吡咩-2-羧醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-乙基-1,4-二氮七園烷-1-基)苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-2-(4-乙基-1,4-二氮七園烷-1-基)嘧啶-5-羧醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-5-(4-丙-2-烯基-1,4-二氮七園烷-1-基)吡咩-2-羧醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-2-(4-丙-2-基-1,4-二氮七園烷-1-基)嘧啶-5-羧醯胺，

5-(4-環丙基-1,4-二氮七園烷-1-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡咩-2-羧醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-2-(4-丙-2-烯

基-1,4-二氮七園烷-1-基)嘧啶-5-羧醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-2-(4-甲基-1,4-二氮七園烷-1-基)嘧啶-5-羧醯胺，

2-(4-環丙基-1,4-二氮七園烷-1-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]嘧啶-5-羧醯胺，

N-[5-[2-[3-(甲基胺甲醯基)苯基]乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基六氮吡啶-1-基)苯甲醯胺，

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-乙基六氮吡啶-1-基)苯甲醯胺，

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-乙基六氮吡啶-1-基)苯甲醯胺，

及其任一項之藥學上可接受之鹽。

於本發明之另一方面，本發明之特定化合物為實例1至20之任一項，或其任一項之藥學上可接受鹽。

於本發明之另一方面，本發明之特定化合物為實例之任一項，或其任一項之藥學上可接受鹽。

於本發明之另一方面，本發明之特定化合物為實例1, 2, 3, 4, 5, 10, 11, 12, 20, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 50, 51, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 80, 81, 85, 87, 88, 89, 92, 93, 94, 95 或 96 之任一項，或其任一項之藥學上可接受鹽。

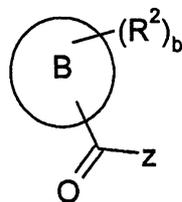
於本發明之另一方面，本發明之特定化合物為實例2, 3, 4, 5, 10, 11, 12, 20, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 50, 51, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 80, 81, 85, 87, 88, 89, 92, 93, 94, 95 或 96，之任一項，或其任一項之藥學上可接受鹽。

於本發明之另一方面，本發明之特定化合物為實例 10, 11, 12, 20, 43, 44, 45, 46, 50, 51, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 69, 70, 72, 73, 74, 75, 80, 81, 85, 87, 88, 89, 92, 93, 94, 95 或 96 之任一項，或其任一項之藥學上可接受鹽。

於本發明之另一方面，本發明之特定化合物為實例 2, 3, 4, 10, 11, 12, 20, 42, 43, 45, 47, 50, 56, 57, 59, 60, 69, 70, 71, 73, 75, 80, 81, 85, 87, 88, 89, 92, 93, 94, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 144, 145, 146, 147, 148, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 161, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 174, 175, 176, 177, 179 或 180 之任一項，或其任一項之藥學上可接受鹽。

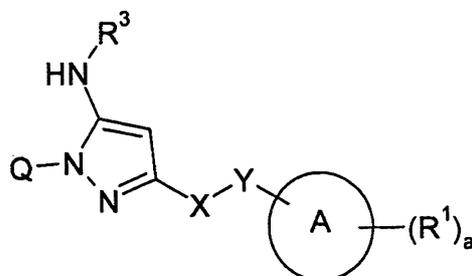
於本發明之另一方面，本發明之特定化合物為實例 12, 45, 73, 75, 81, 92, 98, 99, 100, 103, 104, 110, 121, 137, 144, 148, 152, 154, 155, 159, 167, 179 或 180 之任一項，或其任一項之藥學上可接受鹽。

本發明進一步提供一種製備如本文定義之式 (I) 化合物或其藥學上可接受鹽之方法，其包括使式 (II) 化合物



其中 Z 表示脫離基 (例如鹵素，例如氯，-CN、-N₃、-OH，或 -OR、-OC(O)R、-OCR(NR^aR^b)₂ 或 -OC(=NR)NR^aR^b 基團，其

中R為視情況經取代之烷基、芳基、雜芳基或烷芳基，且各R^a、R^b係獨立為氫或視情況經取代之烷基、芳基或烷芳基)，且B、R²及b均如前文關於式(I)化合物所定義，與式(III)化合物反應



(III)

其中Q為氫或保護基(例如 t-Bu 或 Boc 基團，或如在"有機合成上之保護基"，第2版，T.W. Greene 與 P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991) 中所述者)，且A, R¹, R³, X, Y 及 a 均如前文關於式(I)化合物所定義，

而得式(I)化合物，

及視情況進行下列之一或多個：

- 使所獲得之化合物轉化成本發明之另一種化合物
- 形成該化合物之藥學上可接受鹽。

適當式(II)化合物包括羧酸類或羧酸之反應性衍生物。羧酸類或羧酸之反應性衍生物包括醯基鹵化物，譬如藉由酸與無機酸鹵化物例如二氯化亞硫醯之反應所形成之氯化醯；混合酐，例如藉由酸與氯甲酸酯譬如氯甲酸異丁酯之反應所形成之酐；活性酯，例如藉由羧酸與酚譬如五氟基酚，與酯譬如三氟醋酸五氟苯酯，或與醇譬如甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇或N-羥基苯并三唑之反應所形成之酯；醯基

疊氮化物，例如藉由酸與疊氮化物譬如疊氮化二苯基磷醯之反應所形成之疊氮化物；醯基氰化物，例如藉由酸與氰化物譬如氰化二乙基磷醯之反應所形成之氰化物；或酸與碳化二亞胺譬如二環己基碳化二亞胺，或與銻化合物譬如六氟磷酸(V) 2-(7-氮苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基銻之反應產物。

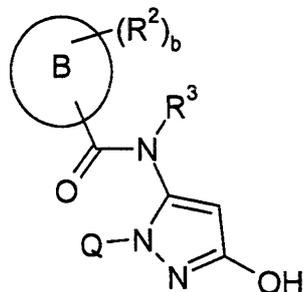
反應可合宜地於適當惰性溶劑或稀釋劑存在下進行，例如鹵化溶劑，譬如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳，醇或酯，譬如甲醇、乙醇、異丙醇或醋酸乙酯，醚，譬如四氫呋喃或1,4-二氧陸圓，芳族溶劑，譬如甲苯。反應亦可於偶極性非質子性溶劑存在下進行，譬如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基四氫吡咯-2-酮或二甲亞砷。反應可合宜地在例如-20°C至100°C範圍內之溫度下進行，較佳係在0°C至環境溫度之間，依被進行之反應與脫離基Z之性質而定。

反應典型上可於鹼存在下進行。適當鹼包括有機胺鹼，譬如吡啶、2,6-二甲基吡啶、N,N-二異丙基乙胺、三甲基吡啶、4-二甲胺基吡啶、三乙胺、嗎福啉、N-甲基嗎福啉或二氮雙環并[5.4.0]十一-7-烯，鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽或氫氧化物，譬如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈣、氫氧化鈉或氫氧化鉀，鹼金屬胺化物，譬如六甲基二矽氮化鈉(NaHMDS)，或鹼金屬氫化物，譬如氫化鈉，依被進行之反應與脫離基Z之性質而定。

反應亦可於路易斯酸例如三甲基鋁存在下進行，依被進

行之反應與脫離基Z之性質而定。

或者，本發明進一步提供一種製備如本文定義之式(I)化合物或其藥學上可接受鹽之方法，其包括使式(IV)化合物

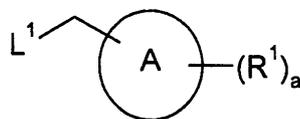


(IV)

其中 Q 為氫或保護基(例如 t-Bu 或 Boc 基團，或如 "有機合成上之保護基"，第 2 版，T.W. Greene 與 P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991) 中所述)；且

B, R², R³ 及 b 均如前文關於式(I)化合物所定義，

與式(V)化合物反應



(V)

其中 L¹ 表示 OH 或脫離基，譬如鹵素或 OTs；且 A、R¹ 及 a 均如前文關於式(I)化合物所定義

而得式(I)化合物

及視情況進行下列之一或多個：

- 使所獲得之化合物轉化成本發明之另一種化合物
- 形成該化合物之藥學上可接受鹽。

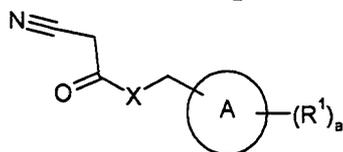
反應可合宜地在適當溶劑中，譬如二氯甲烷，於 0°C 至室溫範圍內之溫度下進行。當 L¹ 為 OH 時，反應典型上可於疊氮基羧酸二異丙酯與三苯膦存在下進行。當 L¹ 為鹵素或 OTs

時，反應可合宜地在適當溶劑中，譬如N,N-二甲基甲醯胺或乙腈，於室溫至100°C範圍內之溫度下進行。反應典型上可於無機鹼，譬如碳酸鉀或氫化鈉存在下進行。

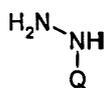
式(II)、(III)、(IV)或(V)化合物係為無論是市購可得，為文獻上已知，或可使用已知技術製成。

式(II)化合物，其中Z為鹵素或-OR，可藉文獻上已知之方法製自式(II)化合物，其中Z為-OH。例如，可採用關於自羧酸類製備氯化醯或酯類所已知之方法。

式(III)化合物，其中X表示CH₂，可經由使式(VI)化合物

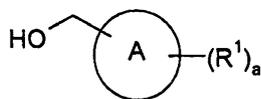


與式(VII)肼反應而製成

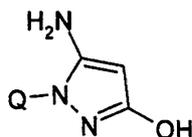


反應可合宜地在溶劑中，譬如乙醇，於60至80°C之溫度範圍下進行。

或者，式(III)化合物，其中X表示O，可經由使式(VIII)化合物

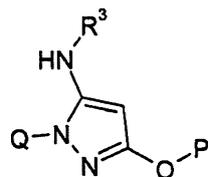


與式(IX)化合物反應而製成

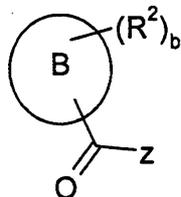


反應可合宜地在溶劑中，譬如二氯甲烷，於0°C至室溫之溫度範圍下進行。反應典型上可於疊氮基羧酸二異丙酯與三苯膦存在下進行。

式 (IV) 化合物可經由使式 (X) 化合物



與式 (II) 化合物反應而製成



其中 Z 表示脫離基 (例如鹵素, 例如氯, $-\text{CN}$ 、 N_3 、 $-\text{OH}$, 或 $-\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OCR}(\text{NR}^a\text{R}^b)_2$ 或 $-\text{OC}(=\text{NR})\text{NR}^a\text{R}^b$ 基團, 其中 R 為視情況經取代之烷基、芳基、雜芳基或烷芳基, 且各 R^a 、 R^b 係獨立為氫或視情況經取代之烷基、芳基或烷芳基);

P 表示 H 或保護基 (例如在 "有機合成上之保護基", 第 2 版, T.W. Greene 與 P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991) 中所述者);

Q 為氫或保護基 (例如 t-Bu 或 Boc 基團, 或如在 "有機合成上之保護基", 第 2 版, T.W. Greene 與 P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991) 中所述者); 且

B, R^2 , R^3 及 b 均如前文關於式 (I) 化合物所定義,

及當 P 為保護基時, 移除保護基 P。

式 (VI)、(VII)、(VIII) 及 (IX) 化合物係為市購可得之化合物, 或其係為文獻上已知, 或其係藉由此項技藝中已知之標準方法製備。

式 (I) 化合物可使用標準程序, 被轉化成其他式 (I) 化合

物。可使用之轉化反應類型之實例包括取代基利用芳香族取代反應之引進，取代基之還原作用，取代基之烷基化作用及取代基之氧化作用。關於此種程序之試劑與反應條件係為化學技藝上所習知。芳香族取代反應之實例，包括使用濃硝酸引進硝基；於Friedel Crafts條件下，使用例如鹵化醯與路易士酸(譬如三氯化鋁)引進醯基；於Suzuki條件下，例如使用芳基鹵化物引進芳基；於Buchwald條件下，使用例如芳基鹵化物與胺引進胺基；於Friedel Crafts條件下，使用烷基鹵化物與路易士酸(譬如三氯化鋁)引進烷基；及引進鹵素基團。還原反應之實例包括硝基之還原成胺基，藉由催化性氫化，使用鎳觸媒，或經由以鐵，於鹽酸存在下處理，伴隨著加熱；及氧化反應之特定實例包括烷硫基之氧化成烷基亞磺醯基或烷基磺醯基。上述之此等試劑與反應條件係為此項技藝中所習知。

熟諳此藝者應明瞭的是，於本發明之方法中，在起始試劑或中間化合物中之某些官能基，譬如羥基或胺基，可能必須藉由保護基保護。因此，式(I)化合物之製備，在不同階段下，可涉及一或多種保護基之添加與移除。

官能基之保護與去除保護係被描述於"有機化學上之保護基"，由J.W.F. McOmie編輯，Plenum出版社(1973)，與"有機合成上之保護基"，第2版，T.W. Greene與P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991)中。

上文式(I)化合物可被轉化成其藥學上可接受之鹽，例如酸加成鹽，譬如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、醋酸鹽、反

丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、草酸鹽、甲烷磺酸鹽或對-甲苯磺酸鹽，或鹼金屬鹽，譬如鈉或鉀鹽。

某些式 (I) 化合物能夠以立體異構形式存在。應明瞭的是，本發明係涵蓋利用式 (I) 化合物之所有幾何與光學異構物 (包括非向性異構物)，及其混合物，包括外消旋物。利用互變異構物及其混合物亦構成本發明之一方面。

式 (I) 化合物具有作為醫藥之活性，特別是作為 FGFR 活性之調劑或抑制劑，且可用於治療增生與過高增生疾病/症狀，其實例包括下列癌症：

- (1) 癌瘤，包括膀胱、腦部、乳房、結腸、腎臟、肝臟、肺臟、卵巢、胰臟、前列腺、胃、子宮頸、結腸、甲狀腺及皮膚；
- (2) 淋巴樣血統之造血腫瘤，包括急性淋巴球白血病、B 細胞淋巴瘤及 Burkett 氏淋巴瘤；
- (3) 髓樣血統之造血腫瘤，包括急性與慢性骨髓性白血病與前骨髓細胞白血病；
- (4) 間葉來源之腫瘤，包括纖維肉瘤與橫紋肌肉瘤；及
- (5) 其他腫瘤，包括黑色素瘤、精細胞瘤、四癌瘤、神經胚細胞瘤及神經膠質瘤。

於一項具體實施例中，本發明化合物可用於治療膀胱、乳房與前列腺之腫瘤，及多發性骨髓瘤。

因此，本發明係提供如前文定義之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽，供使用於治療上。

根據本發明之進一步方面，係提供如前文定義之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽，供使用於藉由療法以治療人類或動物身體之方法中。

於進一步方面，本發明係提供如前文定義之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療上。

就本專利說明書而論，"治療"一詞，亦包括"預防"，除非有相反之特定指示。"治療的"與"治療上"兩術語應據此解釋。

本發明亦提供一種治療癌症之方法，其包括對有需要之病患投予治療上有效量之如前文定義之式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽。

吾人已發現本發明中所定義之化合物或其藥學上可接受之鹽係為有效抗癌劑，咸認其性質係源自於調制或抑制FGFR活性。因此，預期本發明化合物可用於治療單獨或部份藉由FGFR所媒介之疾病或醫療症狀，意即，該化合物可在需要此種治療之溫血動物中，用以產生FGFR抑制作用。

因此，本發明化合物係提供一種治療癌症之方法，其特徵為FGFR之抑制，意即，該化合物可用以產生單獨或部份藉由抑制FGFR所媒介之抗癌作用。

預期本發明之此種化合物具有廣範圍之抗癌性質，因在FGFR中之活化突變型已被發現於許多人類癌症中，包括但不限於乳房、膀胱、前列腺及多發性骨髓瘤。因此，預期本發明之化合物將具有抵抗此等癌症之抗癌活性。另外預

期本發明化合物將具有活性，以在組織譬如肝臟、腎臟、膀胱、前列腺、乳房及胰臟中，抵抗一範圍之白血病、淋巴樣惡性病徵及固態腫瘤，譬如癌瘤與肉瘤。於一項具體實施例中，預期本發明化合物會有利地減緩例如皮膚、結腸、甲狀腺、肺臟及卵巢之初生與復發固態腫瘤之生長。更特定言之，預期本發明之此種化合物或其藥學上可接受之鹽會抑制與FGFR有關聯腫瘤之生長，尤其是顯著地依賴FGFR之腫瘤，關於其生長與擴展，包括例如膀胱、前列腺、乳房及多發性骨髓瘤之某些腫瘤。

因此，根據本發明之此方面，係提供如本文定義之式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽，作為藥劑使用。

根據本發明之進一步方面，係提供如本文定義之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係在溫血動物譬如人類中用於產生FGFR抑制作用。

根據本發明之此方面，係提供如本文定義之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係在溫血動物譬如人類中用於產生抗癌作用。

根據本發明之進一步特徵，係提供如前文定義之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療黑色素瘤、乳頭狀甲狀腺腫瘤、膽管癌、結腸癌、卵巢癌、肺癌，肝臟、腎臟、膀胱、前列腺、乳房及胰臟中之白血病、淋巴樣惡性病徵、多發性骨髓瘤、癌瘤及肉瘤，以及皮膚、結腸、甲狀腺、肺臟及卵巢之初生與復發固態腫瘤。

根據本發明之進一步方面，係提供如本文定義之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽，在溫血動物譬如人類中，於產生FGFR抑制作用上之用途。

根據本發明之此方面，係提供如本文定義之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽，在溫血動物譬如人類中，於產生抗癌作用上之用途。

根據本發明之進一步特徵，係提供如本文定義之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽，於治療黑色素瘤、乳頭狀甲狀腺腫瘤、膽管癌、結腸癌、卵巢癌、肺癌，肝臟、腎臟、膀胱、前列腺、乳房及胰臟中之白血病、淋巴樣惡性病、多發性骨髓瘤、癌瘤及肉瘤，以及皮膚、結腸、甲狀腺、肺臟及卵巢之初生與復發固態腫瘤上之用途。

根據本發明此方面之進一步特徵，係提供一種在需要治療之溫血動物譬如人類中產生FGFR抑制作用之方法，其包括對該動物投予有效量之如本文定義之式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽。

根據本發明此方面之進一步特徵，係提供一種在需要治療之溫血動物譬如人類中產生抗癌作用之方法，其包括對該動物投予有效量之如本文定義之式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽。

根據本發明此方面之另一特徵，係提供一種在需要治療之溫血動物譬如人類中，治療黑色素瘤、乳頭狀甲狀腺腫瘤、膽管癌、結腸癌、卵巢癌、肺癌，肝臟、腎臟、膀胱、前列腺、乳房及胰臟中之白血病、淋巴樣惡性病、多發

性骨髓瘤、癌瘤及肉瘤，及皮膚、結腸、甲狀腺、肺臟及卵巢之初生與復發固態腫瘤之方法，其包括對該動物投予有效量之如本文定義之式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽。

於本發明之進一步方面，係提供一種醫藥組合物，其包含如本文定義之式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽，伴隨著藥學上可接受之稀釋劑或載劑，在溫血動物譬如人類中，用於產生FGFR抑制作用。

於本發明之進一步方面，係提供一種醫藥組合物，其包含如本文定義之式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽，伴隨著藥學上可接受之稀釋劑或載劑，在溫血動物譬如人類中，用於產生抗癌作用。

於本發明之進一步方面，係提供一種醫藥組合物，其包含如本文定義之式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽，伴隨著藥學上可接受之稀釋劑或載劑，在溫血動物譬如人類中，用於治療黑色素瘤、乳頭狀甲狀腺腫瘤、膽管癌、結腸癌、卵巢癌、肺癌，肝臟、腎臟、膀胱、前列腺、乳房及胰臟中之白血病、淋巴樣惡性病、多發性骨髓瘤、癌瘤及肉瘤，以及皮膚、結腸、甲狀腺、肺臟及卵巢之初生與復發固態腫瘤。

式(I)化合物及其藥學上可接受之鹽可獨自使用，但通常係以醫藥組合物之形式投藥，其中式(I)化合物或鹽(活性成份)係伴隨著藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑。依投藥模式而定，此醫藥組合物可包含0.01至99%w(重量百分比)，

0.05 至 80%w，0.10 至 70%w，及 / 或甚至是 0.10 至 50%w 之活性成份，所有重量百分比均以全部組合物為基準。

本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含如本文定義之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽，伴隨著藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑。

本發明進一步提供一種製備本發明醫藥組合物之方法，其包括將如本文定義之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽，與藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑混合。

醫藥組合物可以局部方式(例如對皮膚或對肺臟及 / 或氣道)，以例如乳膏、溶液、懸浮液、七氟基烷氣溶膠及乾粉配方之形式投予；或以系統方式，例如以片劑、膠囊、糖漿、粉末或顆粒之形式，藉口服投藥；或以溶液或懸浮液之形式，藉非經腸投藥；或藉皮下投藥；或以栓劑之形式，藉直腸投藥；或以經皮方式。

本發明之組合物可藉由習用程序，使用此項技藝中所習知之習用醫藥賦形劑獲得。因此，欲供口服使用之組合物可含有例如一或多種著色、增甜、矯味及 / 或防腐劑。

對於片劑配方之適當藥學上可接受之賦形劑，包括例如惰性稀釋劑，譬如乳糖、碳酸鈉、磷酸鈣或碳酸鈣，粒化與崩解劑，譬如玉米澱粉或海藻酸；黏合劑，譬如澱粉；潤滑劑，譬如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石；防腐劑，譬如對-羥基苯甲酸乙酯或丙酯，及抗氧化劑，譬如抗壞血酸。片劑配方可無論是未經塗覆或經塗覆，以修改其崩解作用，及隨後活性成份在胃腸道內之吸收作用，或改良其安定性

及/或外觀，於任一情況中，係使用此項技藝中所習知之習用塗覆劑與程序。

供口服利用之組合物可呈硬明膠膠囊形式，其中活性成份係與惰性固體稀釋劑混合，例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土，或作成軟明膠膠囊，其中活性成份係與水或油混合，譬如花生油、液態石蠟或橄欖油。

含水懸浮液一般含有呈微細粉末形式之活性成份，伴隨著一或多種懸浮劑，譬如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙甲基纖維素、海藻酸鈉、聚乙烯基-四氫吡咯酮、西黃蓍樹膠及阿拉伯膠；分散或潤濕劑，譬如卵磷脂，或氧化烯與脂肪酸類之縮合產物(例如聚氧化乙烯硬脂酸酯)，或環氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物，例如十七氧化乙烯鯨蠟醇，或環氧乙烷與衍生自脂肪酸類與己糖醇之部份酯類之縮合產物，譬如聚氧化乙烯單油酸花楸醇酯，或環氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物，例如十七氧化乙烯鯨蠟醇，或環氧乙烷與衍生自脂肪酸類與己糖醇之部份酯類之縮合產物，譬如聚氧化乙烯單油酸花楸醇酯，或環氧乙烷與衍生自脂肪酸類與己糖醇酯類之部份酯類之縮合產物，例如聚氧化乙烯單油酸花楸聚糖酯。含水懸浮液亦可含有一或多種防腐劑(譬如對-羥基苯甲酸乙酯或丙酯)、抗氧化劑(譬如抗壞血酸)、著色劑、矯味劑及/或增甜劑(譬如蔗糖、糖精或天冬醯苯丙胺酸甲酯)。

油性懸浮液可經由使活性成份懸浮於植物油(譬如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)或礦油(譬如液態石蠟)中加

以調配。油性懸浮液亦可含有增稠劑，譬如蜂蠟、硬石蠟或鯨蠟醇。可添加譬如上文所陳述之增甜劑與矯味劑，以提供美味口服製劑。此等組合物可藉由添加抗氧化劑保存，譬如抗壞血酸。

適用於藉由添加水而製備含水懸浮液之可分散粉末與顆粒，一般含有活性成份，伴隨著分散或潤濕劑、懸浮劑及一或多種防腐劑。適當分散或潤濕劑及懸浮劑之實例為已於上文提及者。其他賦形劑，譬如增甜、矯味及著色劑，亦可存在。

本發明之醫藥組合物亦可呈油在水中型乳化液形式。油相可為植物油，譬如橄欖油或花生油，或礦油，例如液態石蠟或任何此等之混合物。適當乳化劑可為例如天然生成之膠質，譬如阿拉伯膠或西黃蓍樹膠，天然生成之磷脂，譬如大豆、卵磷脂、衍生自脂肪酸類與己糖醇酐類之酯類或部份酯類(例如單油酸花楸聚糖酯)，及該部份酯類與環氧乙烷之縮合產物，譬如聚氧化乙烯單油酸花楸聚糖酯。乳化液亦可含有增甜、矯味及防腐劑。

糖漿與酞劑可以增甜劑調配，譬如甘油、丙二醇、花楸醇、天冬醯苯丙胺酸甲酯或蔗糖，且亦可含有和潤劑、防腐劑、矯味及/或著色劑。

醫藥組合物亦可呈無菌可注射水性或油性懸浮液形式，其可根據已知程序，使用已於上文提及之一或多種適當分散或潤濕劑及懸浮劑調配。無菌可注射製劑亦可為無毒性非經腸上可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸

浮液，例如 1,3-丁二醇中之溶液。

栓劑配方可經由將活性成份與適當無刺激性賦形劑混合而製成，其在一般溫度下為固體，但在直腸溫度下為液體，因此將在直腸中熔解，以釋出藥物。適當賦形劑，包括例如可可豆脂與聚乙二醇。

局部配方，譬如乳膏、軟膏、凝膠及水性或油性溶液或懸浮液，一般可使用此項技藝中所習知之習用程序，經由將活性成份與習用局部上可接受之媒劑或稀釋劑一起調配而獲得。

藉吹入法投藥用之組合物可呈細分粉末形式，含有平均直徑例如 30 微米或遠較小之粒子，粉末本身包含無論是單獨或以一或多種生理學上可接受之載劑譬如乳糖稀釋之活性成份。然後，供吹入法用之粉末可合宜地被保持在含有例如 1 至 50 毫克活性成份之膠囊中，以與渦輪式吸入器裝置一起使用，譬如用於已知藥劑可洛莫葛來酸鈉之吹入法者。

藉吸入投藥用之組合物可呈習用加壓氣溶膠形式，經安排以將活性成份無論是分配成含有細分固體或液滴之氣溶膠。可使用習用氣溶膠推進劑，譬如揮發性氟化烴類或烴類，且氣溶膠裝置係經合宜地安排，以分配經計量之活性成份量。

關於配方之進一步資訊，讀者可參閱綜合醫藥化學第 5 卷中之第 25.2 章 (Corwin Hansch；編委會主席)，Pergamon 出版社 1990。

對本發明化合物之治療目的而言，劑量之大小當然將根

據症狀之性質與嚴重性、動物或病患之年齡與性別及投藥途徑，根據習知醫藥原理而改變。

一般而言，本發明化合物係被投予，以致係接受例如每公斤體重0.1毫克至1000毫克範圍內活性成份之日服劑量，若需要，則以分離劑量給予。但是，日服劑量必須依待治療之宿主、特定投藥途徑及被治療疾病之嚴重性而改變。因此，最適宜劑量可由正在治療任何特定病患之執業醫師決定。一般而言，當採用非經腸途徑時，係投予較低劑量。因此，例如對於靜脈內投藥，通常係使用例如每公斤體重0.1毫克至30毫克範圍內活性成份之劑量。同樣地，對於藉吸入投藥，通常係使用例如每公斤體重0.1毫克至25毫克範圍內活性成份之劑量。但是，口服投藥係為較佳。例如，欲供口服投予人類之配方，通常係含有例如0.1毫克至2克之活性成份。

關於投藥途徑與劑量服用法之進一步資訊，讀者可參閱綜合醫藥化學第5卷第25.3章(Corwin Hansch；編委會主席)，Pergamon出版社1990。

前文定義之抗癌治療可以單獨療法應用，或除了本發明化合物以外，可涉及習用手術或放射療法或化學療法。此種化學療法可包含一或多種下列種類之抗腫瘤劑：

(i) 其他抗增生/抗贅瘤藥物及其組合，如在醫療腫瘤學中所使用者，譬如烷基化劑(例如順氯胺鉑、草酸鉑、碳氯胺鉑、環磷醯胺、氮芥、苯丙胺酸氮芥、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、白血福恩(busulphan)、提莫坐醯胺(temozolamide)

及亞硝基脲類); 抗代謝物(例如真西塔賓(gemcitabine), 與抗葉酸鹽, 譬如氟基嘧啶類, 例如5-氟尿嘧啶與提佳弗(tegafur)、瑞提崔斯得(raltitrexed)、胺甲喋呤、阿拉伯糖胞苷及羥基脲); 抗腫瘤抗生素(例如蔥環素, 例如亞德里亞霉素、博來霉素、多克索紅菌素、道諾霉素、表紅菌素、依達紅菌素、絲裂霉素-C、達克汀霉素及光神霉素); 抗有絲分裂劑(例如長春花植物鹼, 例如長春新鹼、長春花鹼、長春花素及威諾賓(vinorelbine), 與類紅豆杉, 例如紅豆杉醇與紅豆杉帖里(taxotere), 及極狀激酶抑制劑); 及拓撲異構酶抑制劑(例如表鬼白脂素, 例如衣托糖苷(etoposide)與天尼苷(teniposide)、阿姆薩素(amsacrine)、拓波提肯(topotecan)及喜樹鹼);

(ii) 細胞抑制劑, 譬如抗雌激素劑(例如他摩西吩(tamoxifen)、弗爾威斯傳(fulvestrant)、托里米吩(toremifene)、瑞洛西吩(raloxifene)、卓洛西吩(droloxifene)及碘氧吩(iodoxyfene))、抗雄激素劑(例如二卡如醯胺(bicalutamide)、弗如醯胺(flutamide)、尼如醯胺(nilutamide)及環丙氫地孕酮醋酸鹽)、LHRH拮抗劑或LHRH催動劑(例如郭捨瑞林(goserelin)、留普瑞林(leuprorelin)及布捨瑞林(buserelin))、孕激素類(例如甲地孕酮醋酸鹽)、芳香酶抑制劑(例如安那史唑(anastrozole)、列特羅唑(letrozole)、玻拉唑(vorazole)及約克美斯烷(exemestane)), 及5 α -還原酶之抑制劑, 譬如菲那史替來(finasteride);

(iii) 抗侵入劑(例如c-Src激酶族群抑制劑, 例如4-(6-氯基-2,3-亞甲二氧基苯胺基)-7-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙氧基]-5-

四氫吡喃-4-基氧基喹啉 (AZD0530；國際專利申請案 WO 01/94341) 與 N-(2-氯基-6-甲基苯基)-2-{6-[4-(2-羥乙基)六氫吡啶-1-基]-2-甲基嘧啶-4-基胺基}噻唑-5-羧醯胺 (達沙汀尼伯 (dasatinib)，BMS-354825；J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661)，以及金屬蛋白酶抑制劑，例如馬利制菌素 (marimastat)，尿激酶血纖維蛋白溶酶原活化劑受體功能之抑制劑，或對乙醯肝素酶之抗體)；

(iv) 生長因子功能之抑制劑：例如，此種抑制劑包括生長因子抗體與生長因子受體抗體 (例如抗 erbB2 抗體 搓史圖 諾馬伯 (trastuzumab) [HerceptinTM]、抗-EGFR 抗體 片尼圖努馬伯 (panitumumab)、抗 erbB1 抗體 些圖西馬伯 (cetuximab) [鄂比圖斯 (Erbitus), C225] 及由 Stern 等人，腫瘤學/血液學之重要回顧，2005，第 54 卷，第 11-29 頁所揭示之任何生長因子或生長因子受體抗體)；此種抑制劑亦包括酪胺酸激酶抑制劑，例如表皮生長因子族群之抑制劑 (例如 EGFR 族群酪胺酸激酶抑制劑，譬如 N-(3-氯基-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-嗎福啉基丙氧基)噻唑啉-4-胺 (吉非汀尼伯 (Gefitinib)，ZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)噻唑啉-4-胺 (炯羅提尼伯 (erlotinib)，OSI 774) 及 6-丙烯醯胺基-N-(3-氯基-4-氟苯基)-7-(3-嗎福啉基丙氧基)-噻唑啉-4-胺 (CI 1033)，erbB2 酪胺酸激酶抑制劑，譬如拉巴提尼伯 (lapatinib)，肝細胞生長因子族群之抑制劑，血小板所衍生之生長因子族群之抑制劑，譬如愛馬汀尼伯 (imatinib)，絲胺酸/蘇胺酸激酶之抑制劑 (例如 Ras/Raf 發出訊息抑制劑，譬如法呢基轉移酶抑制劑，例如索拉非

尼伯 (sorafenib) (BAY 43-9006))，經過 MEK 及 / 或 AKT 激酶之細胞發出訊息之抑制劑，肝細胞生長因子族群之抑制劑，c-kit 抑制劑，abl 激酶抑制劑，IGF 受體 (似胰島素生長因子) 激酶抑制劑；極光體激酶抑制劑 (例如 AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528 及 AX39459)，及環素依賴性激酶抑制劑，譬如 CDK2 及 / 或 CDK4 抑制劑；

(v) 抗血管生成劑，譬如會抑制血管內皮生長因子之作用者 [例如，抗血管內皮細胞生長因子抗體貝發西馬伯 (bevacizumab) (AvastinTM)，與 VEGF 受體酪胺酸激酶抑制劑，譬如 4-(4-溴基-2-氟基苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-甲基六氫吡啶-4-基甲氧基)喹啉 (ZD6474；在 WO 01/32651 內之實例 2)、4-(4-氟基-2-甲基吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-四氫吡咯-1-基丙氧基)喹啉 (AZD2171；在 WO 00/47212 內之實例 240)、維塔拉尼伯 (vatalanib) (PTK787；WO 98/35985) 及 SU11248 (山尼汀尼伯 (sunitinib)；WO 01/60814)，譬如在國際專利申請案 WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 及 WO 98/13354 中所揭示之化合物，及藉由其他機制發生作用之化合物 (例如里諾醯胺 (linomide)、整合素 avb3 功能之抑制劑及制血管生成素)]；

(vi) 血管傷害劑，譬如風車子制菌素 A4，及在國際專利申請案 WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 及 WO 02/08213 中所揭示之化合物；

(vii) 反有意義療法，例如針對上文所列示之標的者，譬如 ISIS 2503，抗-ras 反有意義劑；

(viii) 基因療法途徑，包括例如置換迷行基因譬如迷行

p53 或迷行 BRCA1 或 BRCA2 之途徑，GDEPT (基因導引之酵素前體藥物療法) 途徑，譬如使用胞嘧啶脫胺基酶、胸腺核苷激酶或細菌硝基還原酶者，及增加病患對化學療法或放射療法耐藥性之途徑，譬如多抗藥性基因療法；及

(ix) 免疫療法途徑，包括例如增加病患腫瘤細胞之致免疫性之活體外與活體內途徑，譬如以細胞活素譬如間白血球活素 2、間白血球活素 4 或粒性細胞巨噬細胞菌落刺激因子之轉移感染，降低 T-細胞能量之途徑，使用經轉染免疫細胞譬如細胞活素轉染之樹突細胞之途徑，使用細胞活素轉染之腫瘤細胞系之途徑，及使用抗遺傳性型抗體之途徑。

【實施方式】

實例

現在將進一步參照下述說明實例描述本發明，其中除非另有述及，否則：

- (i) 溫度係以攝氏度數 (°C) 表示；操作係於室溫或環境溫度下進行，意即，在 18-25°C 範圍內之溫度下；
- (ii) 有機溶液係以無水硫酸鎂脫水乾燥；溶劑蒸發係使用迴轉式蒸發器，在減壓 (600-4000 巴斯卡；4.5-30 毫米 Hg) 下，使用至高 60°C 之浴溫進行；
- (iii) 層析係意謂於矽膠上之急驟式層析；薄層層析法 (TLC) 係於矽膠板上進行；
- (iv) 一般而言，反應過程係藉 TLC 追蹤，且給予反應時間僅為說明；
- (v) 最後產物具有令人滿意之質子核磁共振 (NMR) 光譜及 /

或質譜數據；

(vi) 所予之產率僅為說明，而未必是可藉由費心製程發展所獲得者；若需要較多物質，則重複製備；

(vii) 當給予 NMR 數據時，其係呈關於主要診斷質子之 δ 值形式，以相對於作為內標準之四甲基矽烷 (TMS) 之每百萬份之份數 (ppm) 表示，在 300 MHz 下，於 DMSO- d_6 中測定，除非另有指出；

(viii) 化學符號具有其常用意義；使用 SI 單位與符號；

(ix) 溶劑比例係以體積：體積 (v/v) 為觀點表示；及

(x) 質譜 (MS) 數據係於 LC/MS 系統上產生，其中 HPLC 組件係一般性地包括無論是 Agilent 1100 或 Waters Alliance HT (2790 & 2795) 設備，並在 Phenomenex Gemini C18 5 微米，50 x 2 毫米管柱 (或類似物) 上進行，以無論是酸性溶離劑 (例如使用 0-95% 間之水 / 乙腈，具有 5% 之 1% 甲酸在 50:50 水:乙腈 (v/v) 混合物中之梯度液；或使用相當溶劑系統，使用甲醇代替乙腈)，或鹼性溶離劑 (例如使用 0-95% 間之水 / 乙腈，具有 5% 之 0.1% 880 氦在乙腈混合物中之梯度液) 溶離；且 MS 組件係一般性地包括 Waters ZQ 光譜儀。產生關於電噴霧 (ESI) 正與負基峰強度之層析圖，及從 220 至 300 毫微米之 UV 總吸收層析圖，並給予關於 m/z 之數值；通常僅報告顯示母體質量之離子，且除非另有述及，否則所引用之數值為對正離子模式之 $(M+H)^+$ 及對負離子模式之 $(M-H)^-$ ；

(xi) 預備之 HPLC 係於 C18 逆相矽膠上進行，例如在 Waters Xterra 之預備逆相管柱 (5 微米矽膠，19 毫米直徑，100 毫米長度)

上，使用漸降極性之混合物作為溶離劑，例如水(含有1%醋酸或1%氫氧化銨水溶液(d=0.88))與乙腈之漸降極性混合物；

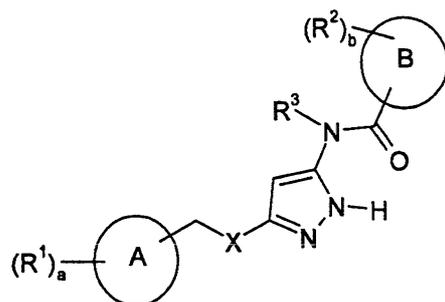
(xii) 已使用下列縮寫：

THF	四氫呋喃；
DMF	N,N-二甲基甲醯胺；
EtOAc	醋酸乙酯；
DCM	二氯甲烷；及
DMSO	二甲亞砜
DIPEA	N,N-二異丙基乙胺 (亦稱為N-乙基-N-丙-2-基-丙-2-胺)
PBS	磷酸鹽緩衝之鹽水
HEPES	N-[2-羥乙基]六氫吡啶-N'-[2-乙烷磺酸]
DTT	二硫基蘇糖醇
ATP	腺苷三磷酸
BSA	牛血清白蛋白
DMEM	Dulbecco 變性 Eagle 培養基

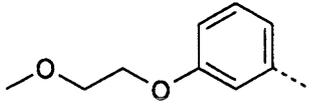
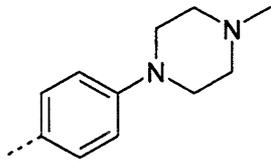
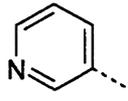
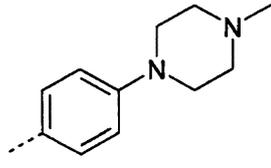
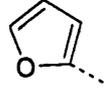
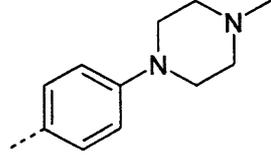
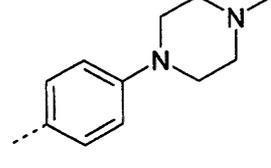
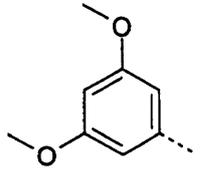
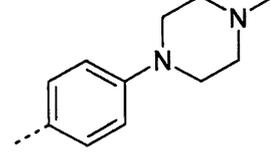
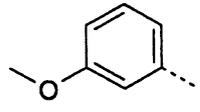
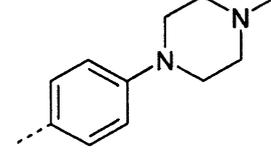
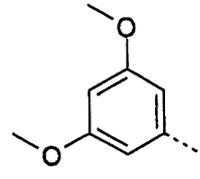
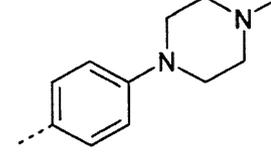
(xiii) 化合物係使用專利命名軟體命名：Openeye Lexichem 1.4版，使用IUPAC命名慣用法；

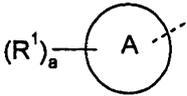
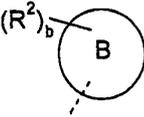
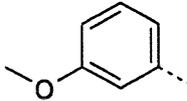
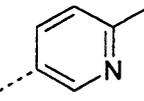
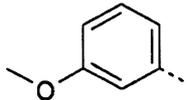
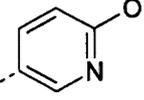
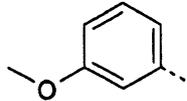
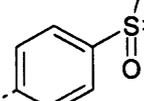
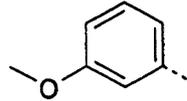
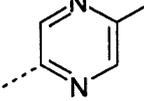
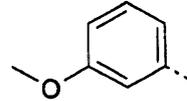
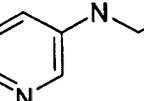
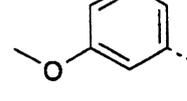
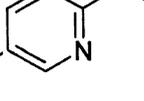
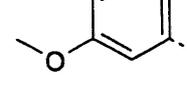
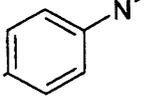
(xiv) 除非另有指明，否則起始物質係為市購可得。

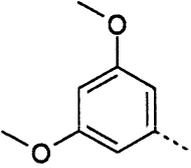
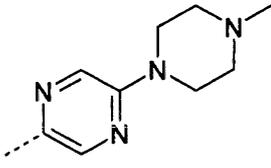
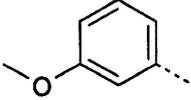
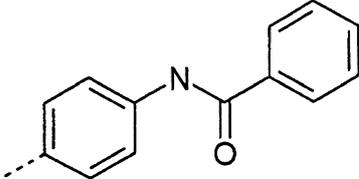
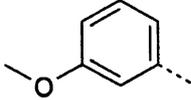
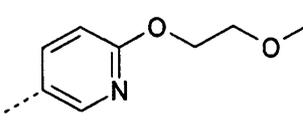
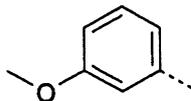
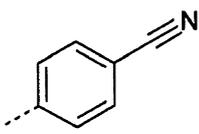
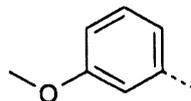
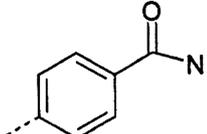
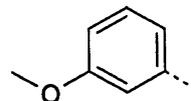
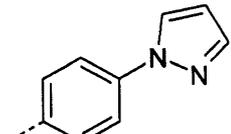
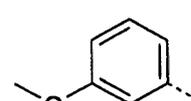
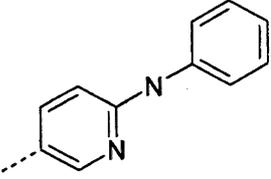
表 1

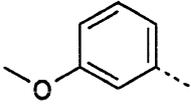
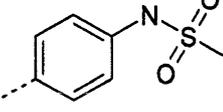
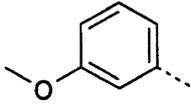
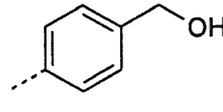
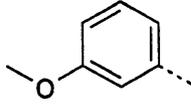
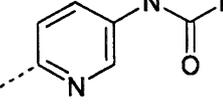
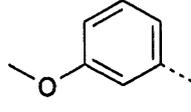
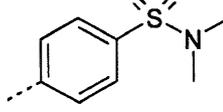
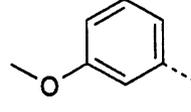
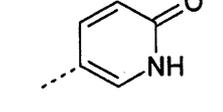
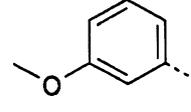
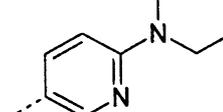
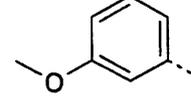
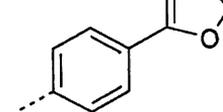


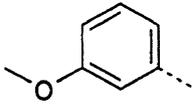
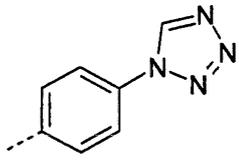
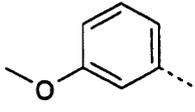
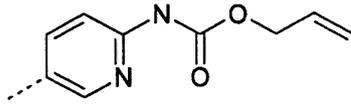
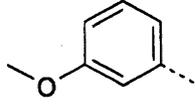
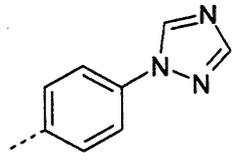
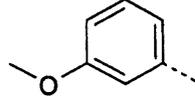
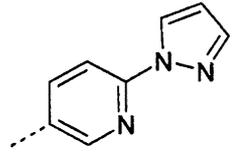
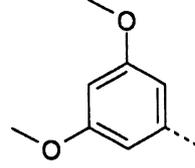
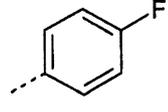
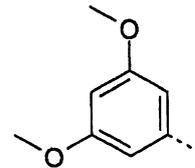
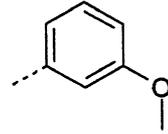
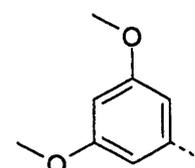
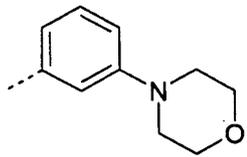
實例	$(R^1)_a$ A	X	$(R^2)_b$ B	R^3
1		C		H
2		C		H
3		C		H
4		C		H
5		C		H

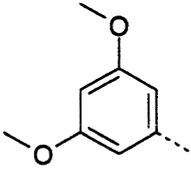
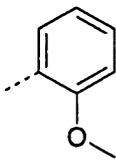
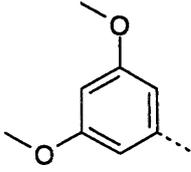
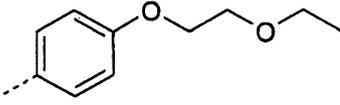
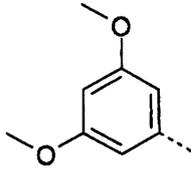
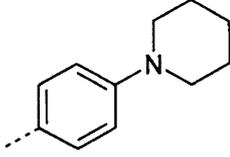
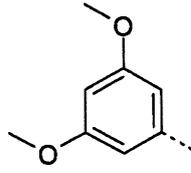
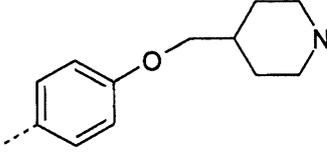
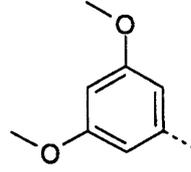
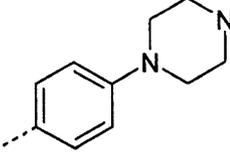
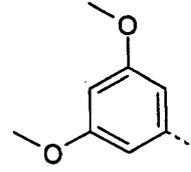
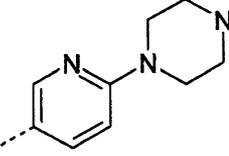
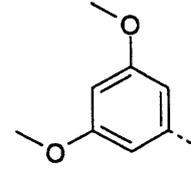
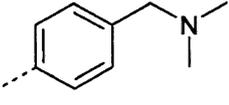
實例	$(R^1)_a$ — A	X	$(R^2)_b$ — B	R^3
6		C		H
7		C		H
8		C		H
9		C		H
10		C		H
11		C		H
12		O		H

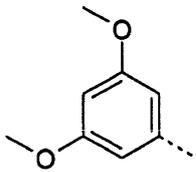
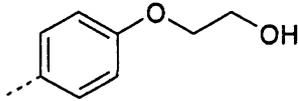
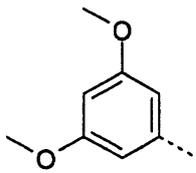
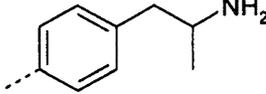
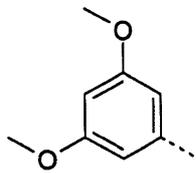
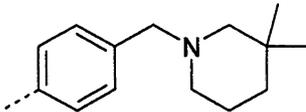
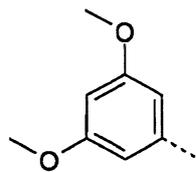
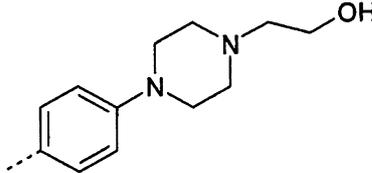
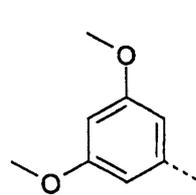
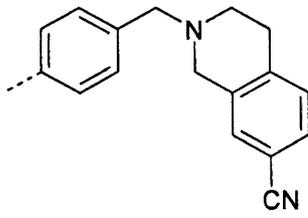
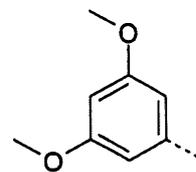
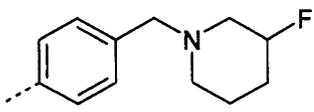
實例		X		R ³
13		C		H
14		C		H
15		C		H
16		C		H
17		C		H
18		C		H
19		C		H

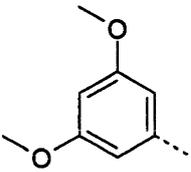
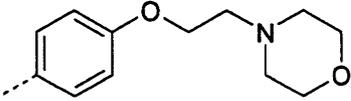
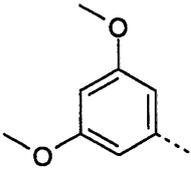
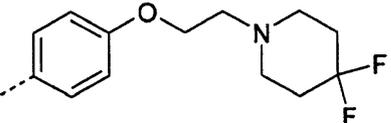
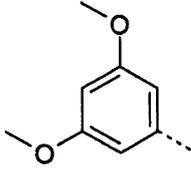
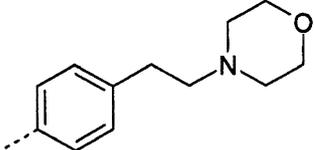
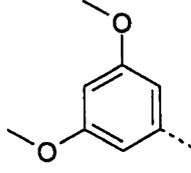
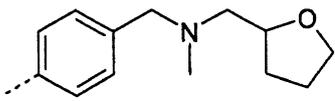
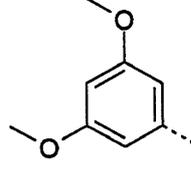
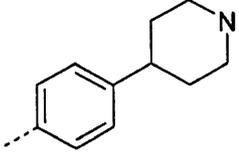
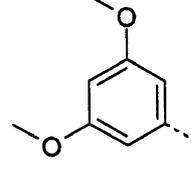
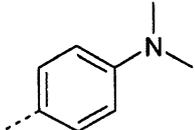
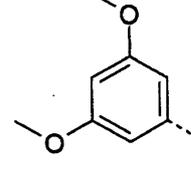
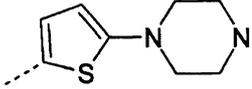
實例	$(R^1)_a$ — A	X	$(R^2)_b$ — B	R^3
20		O		H
21		C		H
22		C		H
23		C		H
24		C		H
25		C		H
26		C		H

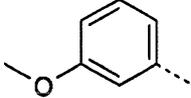
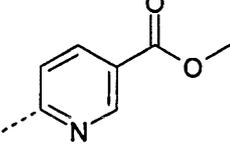
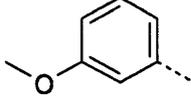
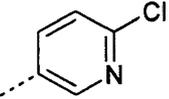
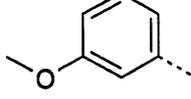
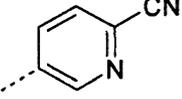
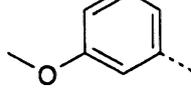
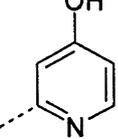
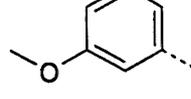
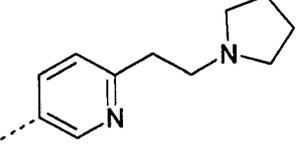
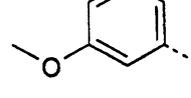
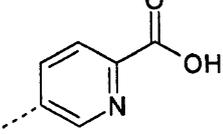
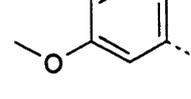
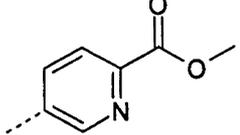
實例	$(R^1)_a$ — A	X	$(R^2)_b$ — B	R^3
27		C		H
28		C		H
29		C		H
30		C		H
31		C		H
32		C		H
33		C		H

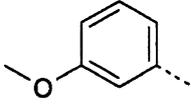
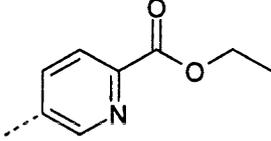
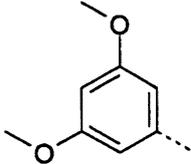
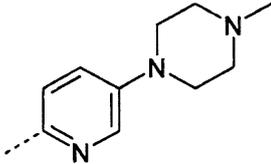
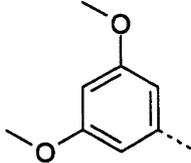
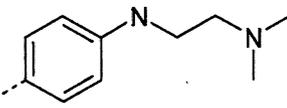
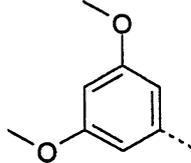
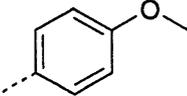
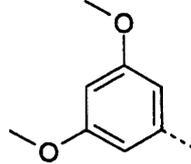
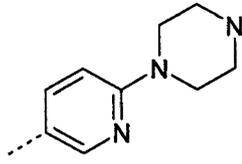
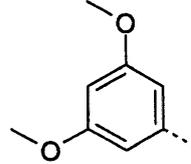
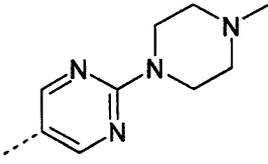
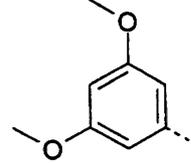
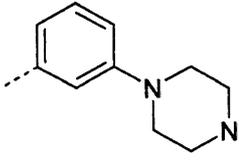
實例	$(R^1)_a$ — A	X	$(R^2)_b$ — B	R^3
34		C		H
35		C		H
36		C		H
37		C		H
38		C		H
39		C		H
40		C		H

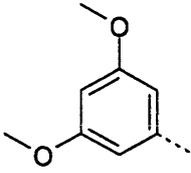
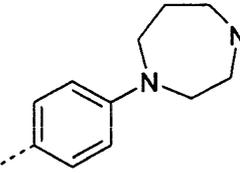
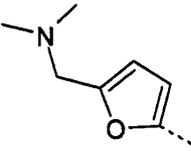
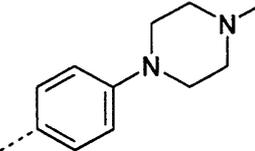
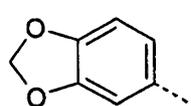
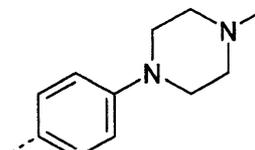
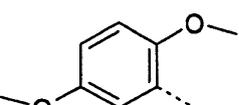
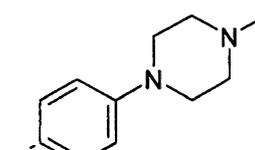
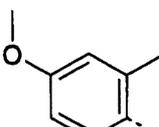
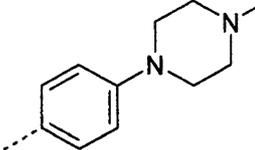
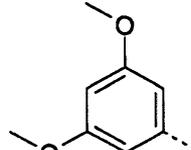
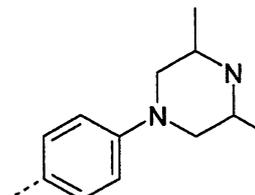
實例	$(R^1)_a$ — A	X	$(R^2)_b$ — B	R^3
41		C		H
42		C		H
43		C		H
44		C		H
45		C		H
46		C		H
47		C		H

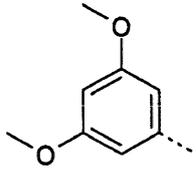
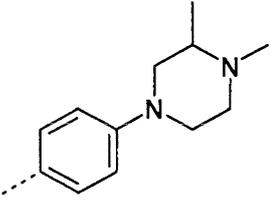
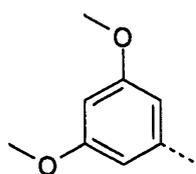
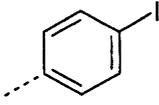
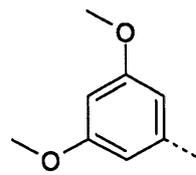
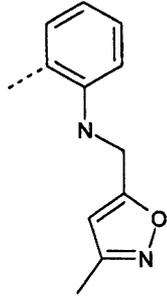
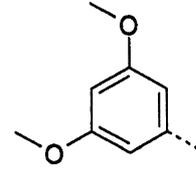
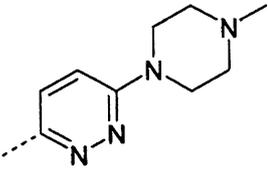
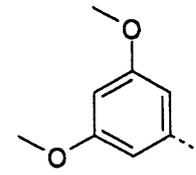
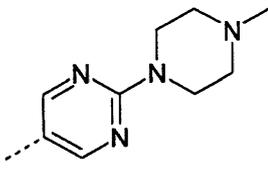
實例	$(R^1)_a$ — A	X	$(R^2)_b$ — B	R^3
48		C		H
49		C		H
50		C		H
51		C		H
52		C		H
53		C		H

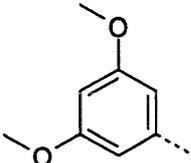
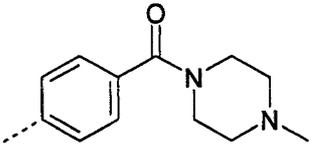
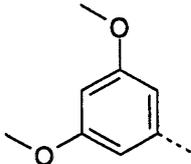
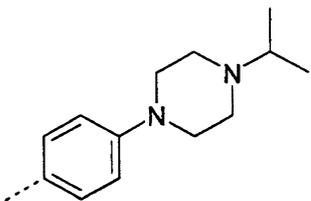
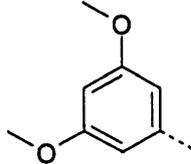
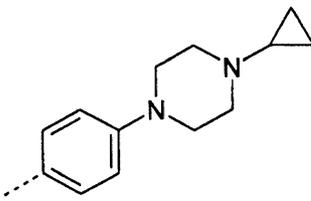
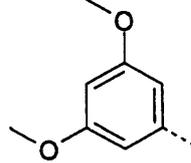
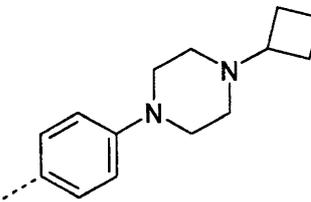
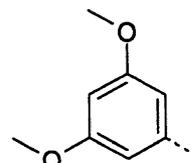
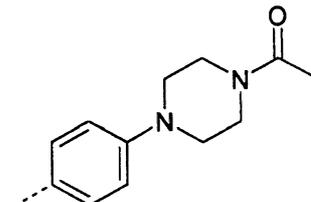
實例	$(R^1)_a$ — A	X	$(R^2)_b$ — B	R^3
54		C		H
55		C		H
56		C		H
57		C		H
58		C		H
59		C		H
60		C		H

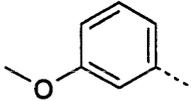
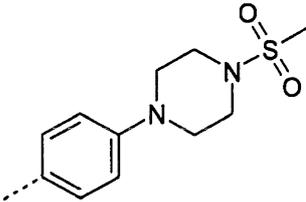
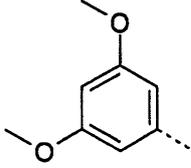
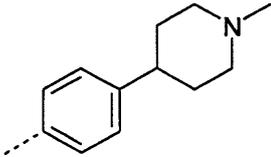
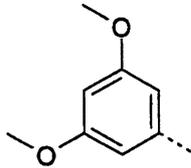
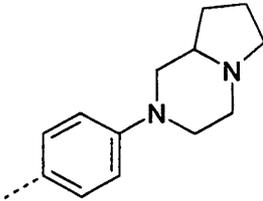
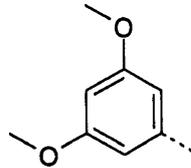
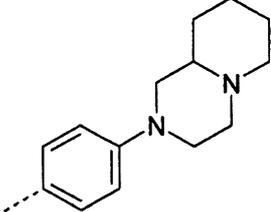
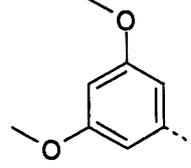
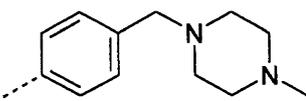
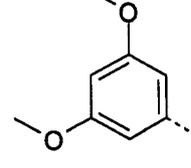
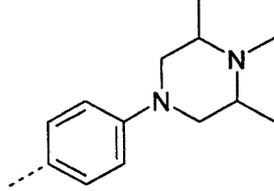
實例	$(R^1)_a$ — A	X	$(R^2)_b$ — B	R^3
61		C		H
62		C		H
63		C		H
64		C		H
65		C		H
66		C		H
67		C		H

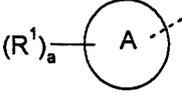
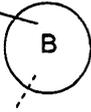
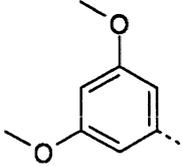
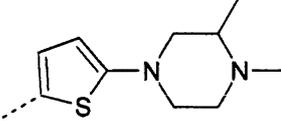
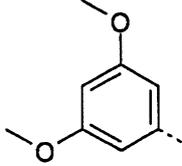
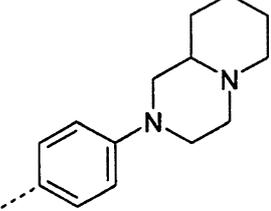
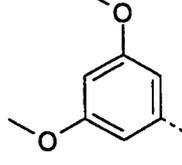
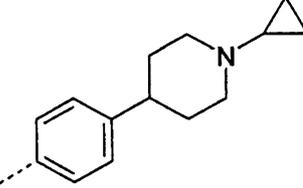
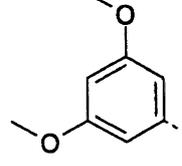
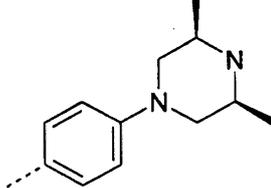
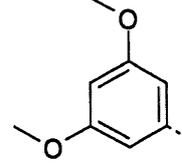
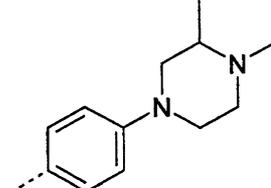
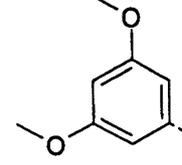
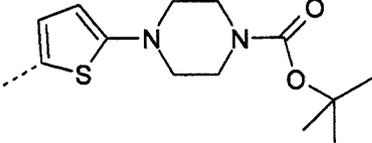
實例	$(R^1)_a$ — A	X	$(R^2)_b$ — B	R^3
68		C		H
69		O		H
70		O		H
71		O		H
72		O		H
73		O		H
74		O		H

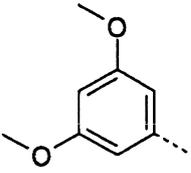
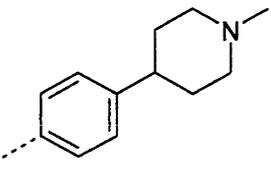
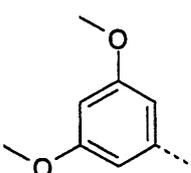
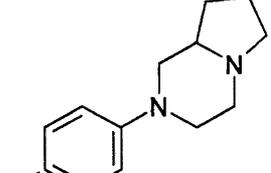
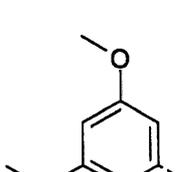
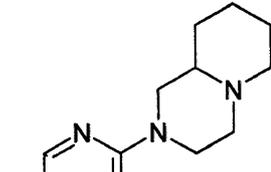
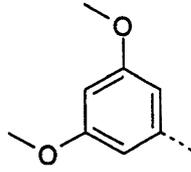
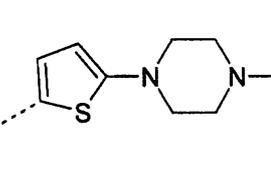
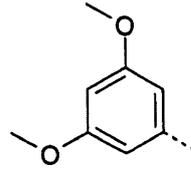
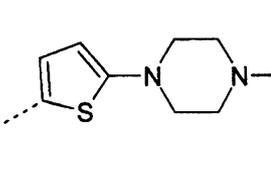
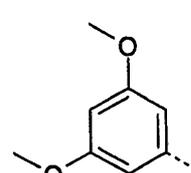
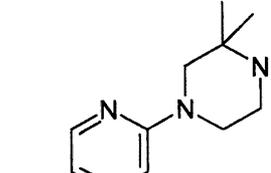
實例	$(R^1)_a$ — A	X	$(R^2)_b$ — B	R^3
75		O		H
76		C		H
77		C		H
78		C		H
79		C		H
80		C		H

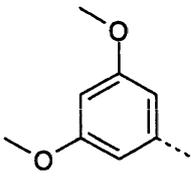
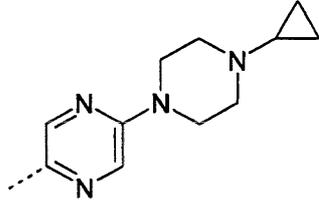
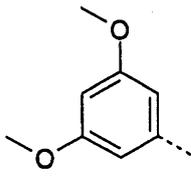
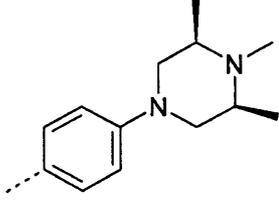
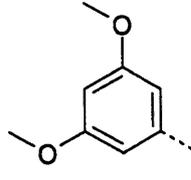
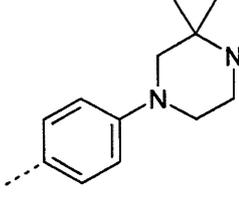
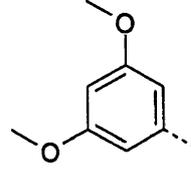
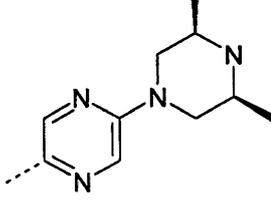
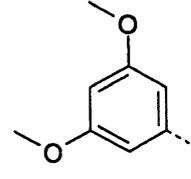
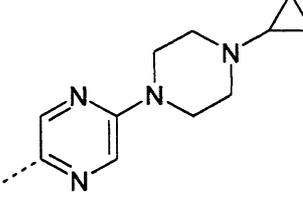
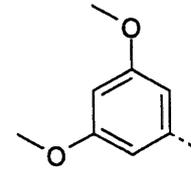
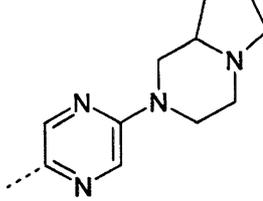
實例	$(R^1)_a$ — A	X	$(R^2)_b$ — B	R ³
81		C		H
82		C		H
83		C		H
84		C		H
85		C		H

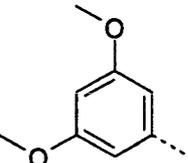
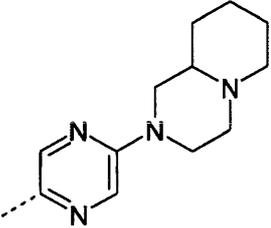
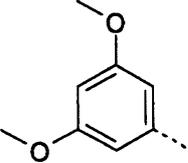
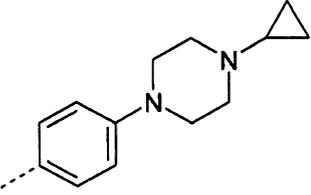
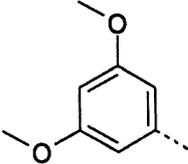
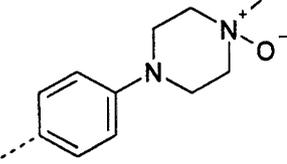
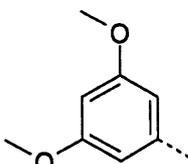
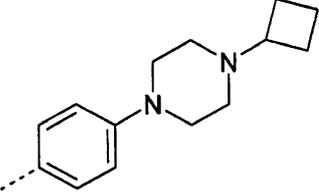
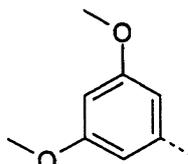
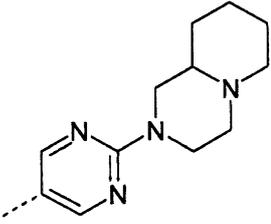
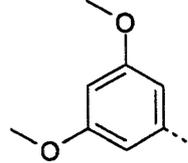
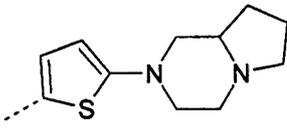
實例	$(R^1)_a$ A	X	$(R^2)_b$ B	R^3
86		C		H
87		C		H
88		C		H
89		C		H
90		C		H

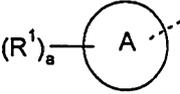
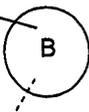
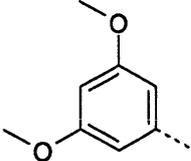
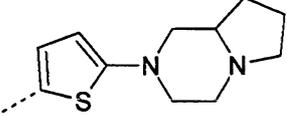
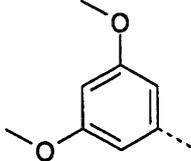
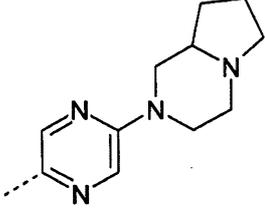
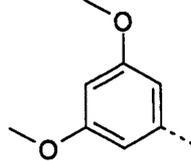
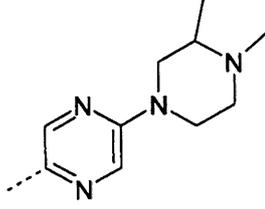
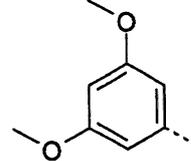
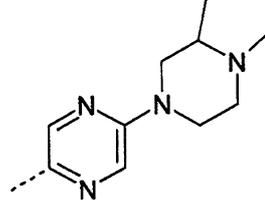
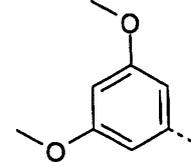
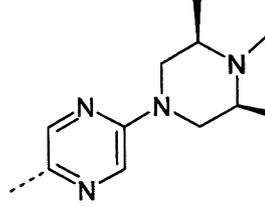
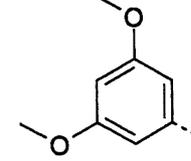
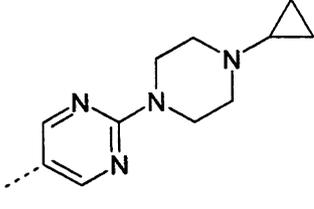
實例	$(R^1)_a$ — A	X	$(R^2)_b$ — B	R^3
91		C		H
92		C		H
93		C		H
94		C		H
95		C		H
96		C		H

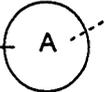
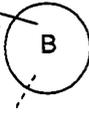
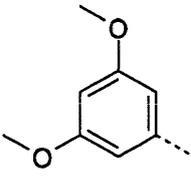
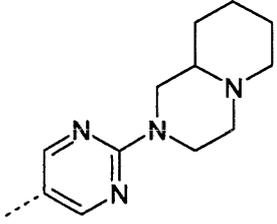
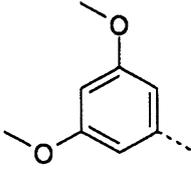
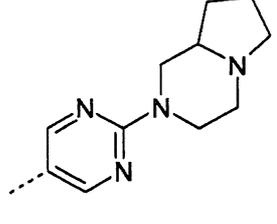
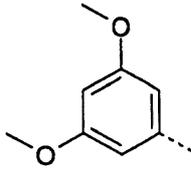
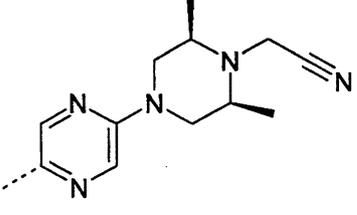
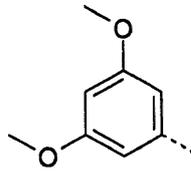
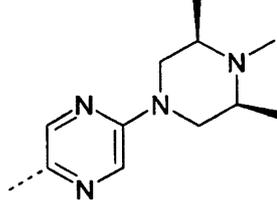
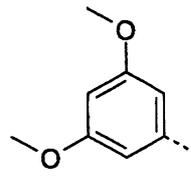
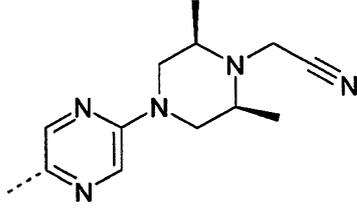
實例	$(R^1)_a$ 	X	$(R^2)_b$ 	R^3
97		O		H
98		O		H
99		C		H
100		O		H
101		O		H
102		C		H

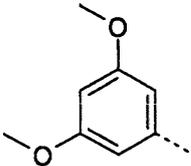
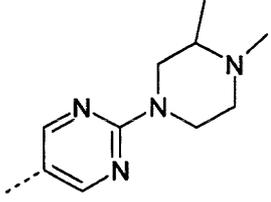
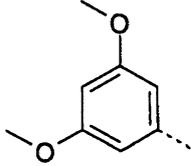
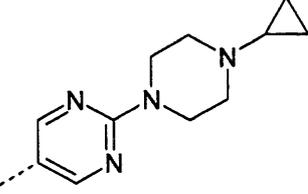
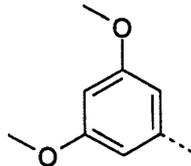
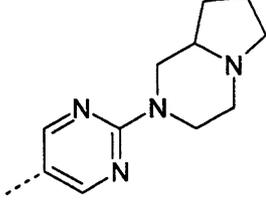
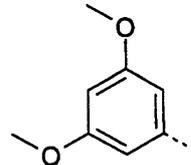
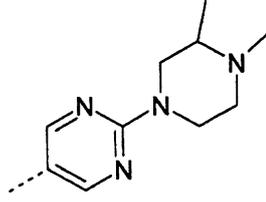
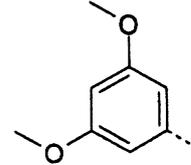
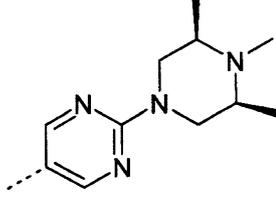
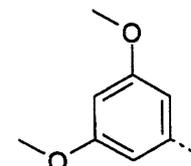
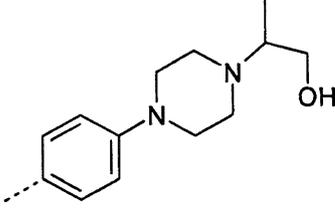
實例	$(R^1)_a$ —A	X	$(R^2)_b$ —B	R^3
103		O		H
104		O		H
105		C		H
106		C		H
107		O		H
108		C		H

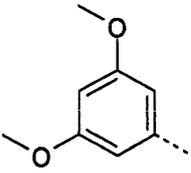
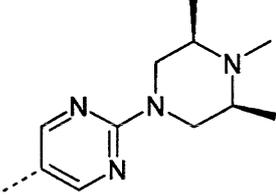
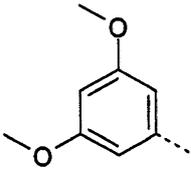
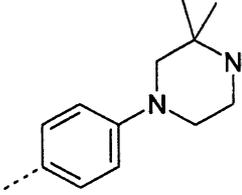
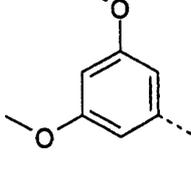
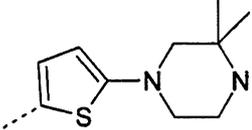
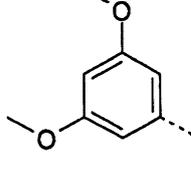
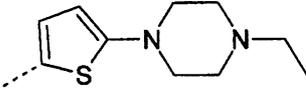
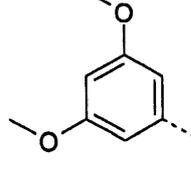
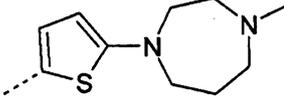
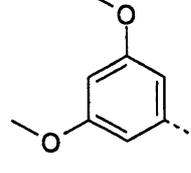
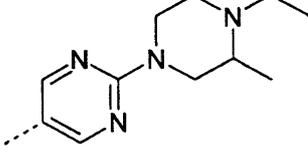
實例	$(R^1)_a$ —A	X	$(R^2)_b$ —B	R^3
109		O		H
110		O		H
111		O		H
112		C		H
113		C		H
114		C		H

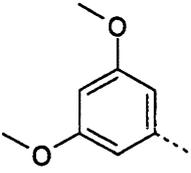
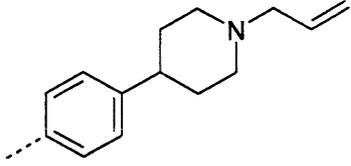
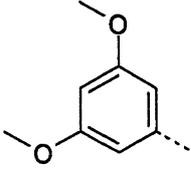
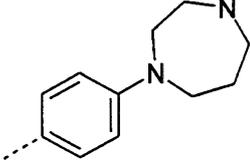
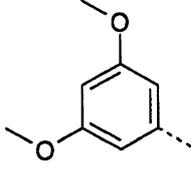
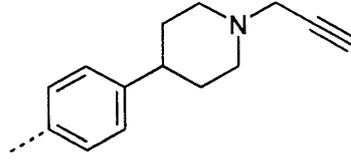
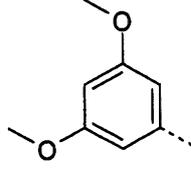
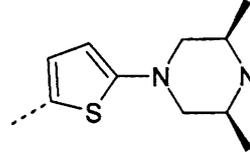
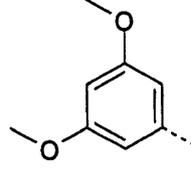
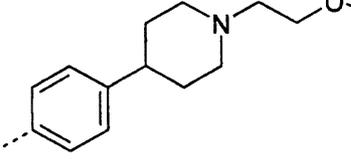
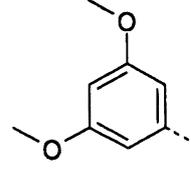
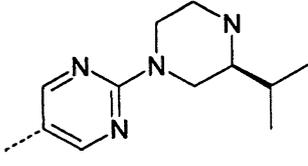
實例	$(R^1)_a$ — A	X	$(R^2)_b$ — B	R^3
115		O		H
116		O		H
117		C		H
118		O		H
119		O		H
120		C		H

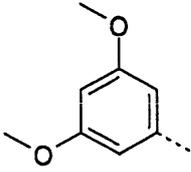
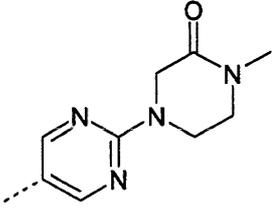
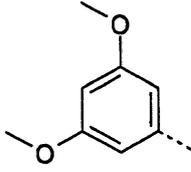
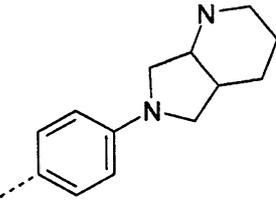
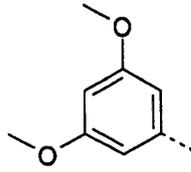
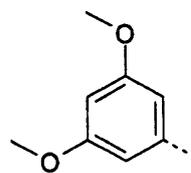
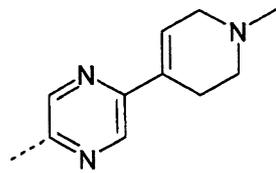
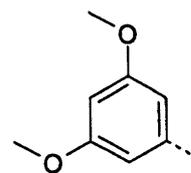
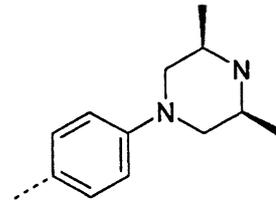
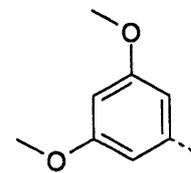
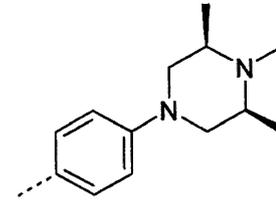
實例	$(R^1)_a$ 	X	$(R^2)_b$ 	R^3
121		O		H
122		O		H
123		C		H
124		O		H
125		C		H
126		C		H

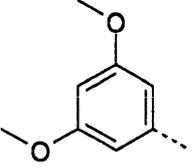
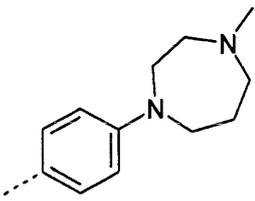
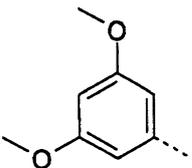
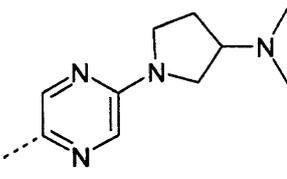
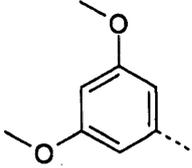
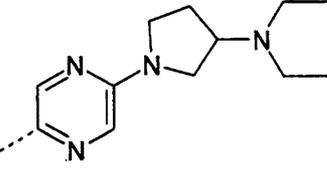
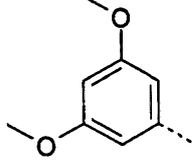
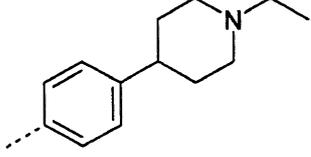
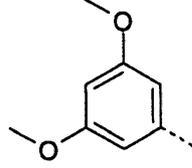
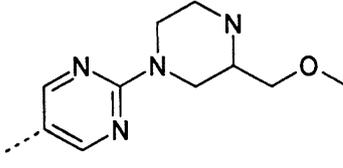
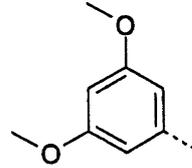
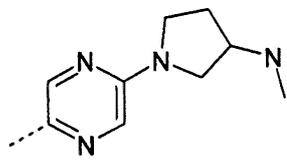
實例	$(R^1)_a$ 	X	$(R^2)_b$ 	R^3
127		C		H
128		C		H
129 AZ12865767		C		H
130		O		H
131		O		H

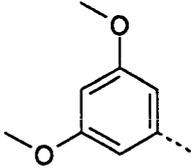
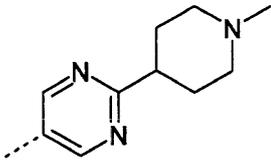
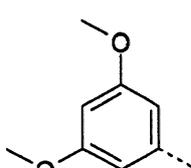
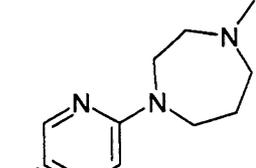
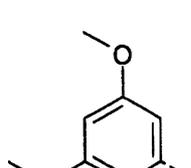
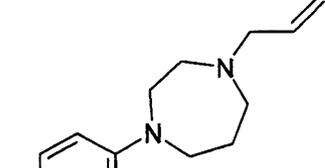
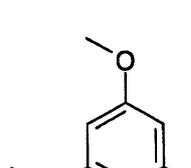
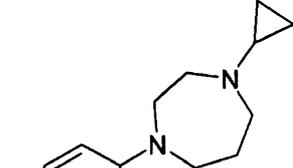
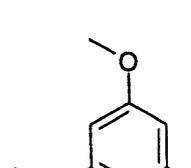
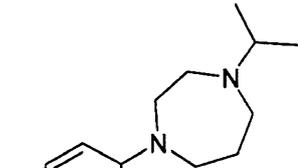
實例	$(R^1)_a$ —A	X	$(R^2)_b$ —B	R^3
132		O		H
133		O		H
134		O		H
135		C		H
136		C		H
137		C		H

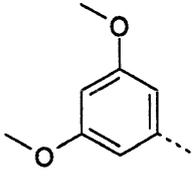
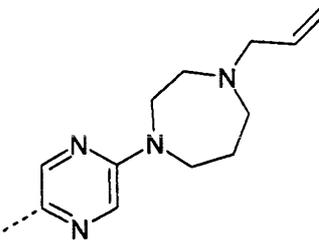
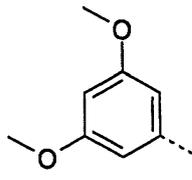
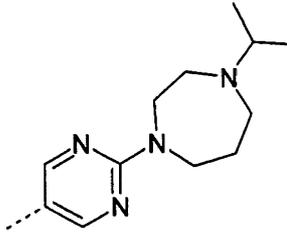
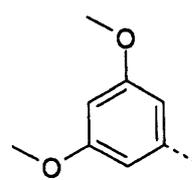
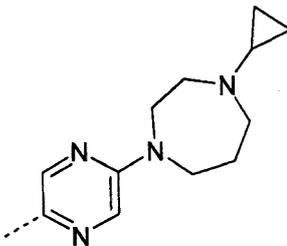
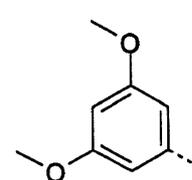
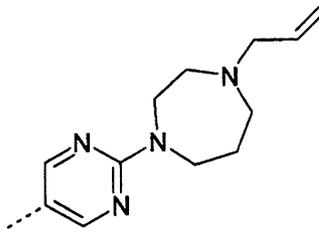
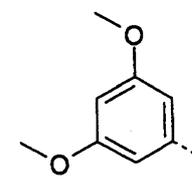
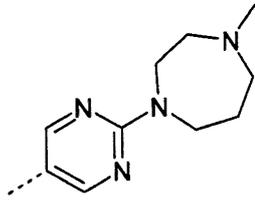
實例	$(R^1)_a$ — A	X	$(R^2)_b$ — B	R^3
138		O		H
139		C		H
140		O		H
141		O		H
142		C		H
143		C		H

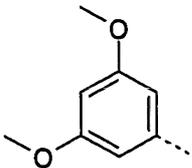
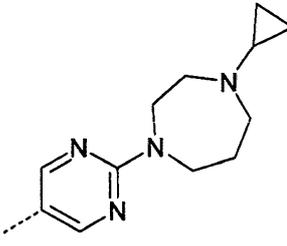
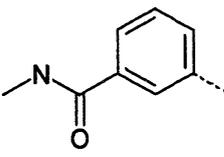
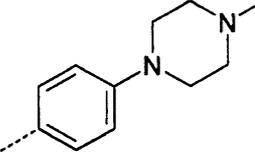
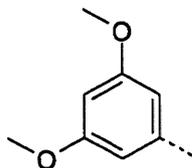
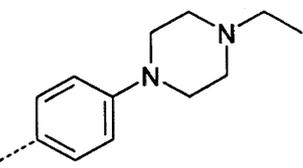
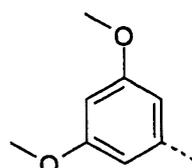
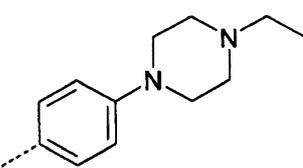
實例	$(R^1)_a$ — A	X	$(R^2)_b$ — B	R^3
144		C		H
145		C		H
146		C		H
147		O		H
148		C		H
149		C		H

實例	$(R^1)_a$ —A	X	$(R^2)_b$ —B	R^3
150		C		H
151		O		H
152		C		H
153		C		H
154		C		H
155		C		H

實例	$(R^1)_a$ — A	X	$(R^2)_b$ — B	R^3
156		C		H
157		C		H
158		C		H
159		C		H
160		C		H
161		C		H

實例	$(R^1)_a$ — A	X	$(R^2)_b$ — B	R^3
162		C		H
163		C		H
164		C		H
165		C		H
166		C		H

實例	$(R^1)_a$ — A	X	$(R^2)_b$ — B	R^3
172		C		H
173		C		H
174		C		H
175		C		H
176		C		H

實例	$(R^1)_a$ A	X	$(R^2)_b$ B	R ³
177		C		H
178		C		H
179		O		H
180		C		H

實例 1

4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-N-(5-苯乙基-2H-吡唑-3-基)苯甲醯胺

於 0°C 下，將氯化草醯 (2M，在 DCM 中，250 微升，0.50 毫莫耳，1.1 當量) 逐滴添加至 4-(4-甲基六氫吡啶-1-基) 苯甲酸 (100 毫克，0.45 毫莫耳，1 當量) 在 DCM (5 毫升，含有數滴 DMF) 與 DIPEA (171 微升，0.95 毫莫耳，2.1 當量) 中之混合物內。在 0°C 下攪拌 1 小時後，逐滴添加 5-苯乙基-2H-吡唑-3-胺 (128 毫克，0.68 毫莫耳，1.5 當量) 在 DCM (2 毫升) 中之溶液。使混合物在 0°C 下保持 2 小時，然後，使其慢慢溫熱至室溫過夜。以 DCM (50 毫升) 稀釋混合物，以 NaHCO₃ 水溶液 (50 毫升) 洗

滌，並以 DCM (50 毫升) 萃取水層。濃縮合併之有機層。將粗產物藉逆相預備 HPLC (鹼性) 純化，使用乙腈在水 (含有 1% 氫氧化銨) 中之 30-50% 梯度液，產生標題化合物 (8 毫克，3% 產率)。

$^1\text{H NMR}$ (300.132 MHz, DMSO) δ 2.23 (3H, s), 2.44 (4H, t), 2.84-2.95 (4H, m), 3.26-3.30 (4H, m), 6.41 (1H, s), 6.96 (2H, d), 7.15-7.33 (5H, m), 7.89 (2H, d), 10.30 (1H, s), 12.08 (1H, s). MS m/z 390 (MH⁺)

FGFR 激酶檢測 - Elisa, IC₅₀ 0.22 μM .

實例 2

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡唑-3-基]苯甲醯胺

於環境溫度下，將氯化苯甲醯 (56 微升，0.47 毫莫耳，1.1 當量) 逐滴添加至 5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]吡唑-1-羧酸第三-丁酯 (150 毫克，0.43 毫莫耳，1 當量) 與吡啶 (104 微升，1.29 毫莫耳，3 當量) 在 DCM (1.5 毫升) 中之混合物內。於環境溫度下攪拌 2 小時後，逐滴添加 TFA (321 微升，4.32 毫莫耳，10 當量) 在 DCM (2.7 毫升) 中之溶液，並再持續攪拌 1 小時。使反應混合物濃縮，且將粗產物藉逆相預備 HPLC (鹼性) 純化，使用乙腈在含有 1% 氫氧化銨溶液之水中之 33-53% 梯度液。採取純淨溶離份，並蒸發，而得標題化合物，為無色泡沫狀固體 (100 毫克，66% 產率)。

$^1\text{H NMR}$ (399.902 MHz, DMSO) δ 2.81 (4H, s), 3.65 (6H, s), 6.26-6.25 (1H, m), 6.35 (2H, d), 6.41 (1H, s), 7.50-7.39 (3H, m), 7.91 (2H, d), 10.56 (1H, s), 12.07 (1H, s). MS : m/z 352 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 98%

作為起始物質使用之 5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按下述製成：

將二碳酸二-第三-丁酯(464 毫克，2.12 毫莫耳，1.05 當量)在 DCM (2 毫升)中之溶液逐滴添加至 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺(500 毫克，2.02 毫莫耳，1 當量)在含有 KOH 水溶液(4.5N，3.6 毫升，約 16 毫莫耳，8 當量)之 DCM (18 毫升)中之混合物內。將反應混合物轉移至分液漏斗，並分離液層。將有機層以水(10 毫升)、鹽水(10 毫升)洗滌，並以硫酸鈉脫水乾燥。於過濾後，在減壓下蒸發溶劑，而產生淡黃色油，其係在靜置時固化過夜，而得乳黃色固體(704 毫克，100% 產率)。

$^1\text{H NMR}$ (399.902 MHz, DMSO) δ 1.56 (9H, s), 2.68-2.63 (2H, m), 2.80-2.75 (2H, m), 3.73 (6H, s), 5.22 (1H, s), 6.23 (2H, 寬廣 s), 6.32-6.31 (1H, m), 6.44 (2H, d). MS: m/z 370 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

作為起始物質使用之 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺係按下述製成：

將乙腈(2.29 毫升，43.61 毫莫耳，1.2 當量)添加至氫化鈉(1.75 克，在礦油中之分散液，43.61 毫莫耳，1.2 當量)在無水甲苯(70 毫升)中之漿液內，並將混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。添加甲苯(60 毫升)中之 3-(3,5-二甲氧基苯基)丙酸乙酯(8.66 克，36.34 毫莫耳，1 當量)，並使反應物回流 18 小時。於冷卻後，以水使反應混合物淬滅，及在減壓下蒸發溶劑。使殘留物溶於 2M HCl (50 毫升)中。以醋酸乙酯萃取酸性溶液。合併有機萃液，且以水、鹽水洗滌，及以硫酸鎂脫水

乾燥。於過濾後，在減壓下蒸發溶劑，而產生粗產物，為黃色油。使此油藉矽膠管柱層析純化(以DCM溶離)，並合併所要之溶離份且蒸發，而產生乳黃色固體(3.76克，44%產率)。

於乙醇(55毫升)中之乳黃色固體(3.72克，15.96毫莫耳，1當量)內，添加胼水合物(852微升，17.56毫莫耳，1.1當量)。使反應物回流24小時，然後使其冷卻。在減壓下蒸發後，於DCM中萃取殘留物。將有機層以水、鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在減壓下蒸發，而得5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺，為淡黃色固體(3.76克，42%，歷經2個步驟)。

^1H NMR (300.132 MHz, DMSO) δ 2.64-2.82 (4H, m), 3.71 (6H, s), 4.07-4.72 (2H, m), 5.20 (1H, s), 6.31 (1H, t), 6.38 (2H, d). MS: m/z 248 (MH⁺)

實例 3

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-甲氧基-苯甲醯胺

於環境溫度下，將1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(89微升，0.63毫莫耳，1.05當量)逐滴添加至DCM(1.5毫升)中之4-甲氧基苯甲酸(97毫克，0.63毫莫耳，1當量)內。於環境溫度下攪拌1.5小時後，將5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯(199毫克，0.57毫莫耳，0.9當量)與吡啶(142微升，1.74毫莫耳，2.75當量)在DCM(2毫升)中之溶液添加至反應混合物中，並於環境溫度下再持續攪拌3小時。然後

添加 TFA (386 微升, 5.2 毫莫耳, 8.25 當量) 在 DCM (3.5 毫升) 中之溶液, 並於環境溫度下持續攪拌 18 小時。濃縮反應混合物, 並將粗產物藉逆相預備 HPLC (鹼性) 純化, 使用乙腈在含有 1% 氫氧化銨溶液之水中之 33-53% 梯度液, 採取純淨溶離份, 並蒸發, 而得標題化合物, 為無色泡沫狀固體 (113 毫克, 52% 產率)。

^1H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 2.88 (4H, s), 3.73 (6H, s), 3.84 (3H, s), 6.34-6.32 (1H, m), 6.42 (2H, d), 6.47 (1H, s), 7.01 (2H, d), 7.99 (2H, d), 10.48 (1H, 寬廣 s), 12.12 (1H, 寬廣 s). MS: m/z 382 (MH+).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]吡唑-1-羧酸第三-丁酯係按實例 2 製成。

實例 4

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡唑-3-基]-4-嗎福啉-4-基-苯甲醯胺

以類似實例 3 之方法製成, 獲得標題化合物, 為固體 (125 毫克, 50% 產率)。

^1H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 2.88 (4H, s), 3.26-3.24 (4H, m), 3.76-3.72 (10H, m), 6.34-6.32 (1H, m), 6.46-6.42 (3H, m), 6.98 (2H, d), 7.92 (2H, d), 10.35 (1H, 寬廣 s), 12.10 (1H, 寬廣 s). MS: m/z 437 (MH+).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

實例 5

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡唑-3-基]-4-[(4-氟基六氫

吡啶-1-基)甲基]苯甲醯胺

將 NaHMDS 在 THF 中之溶液 (1M, 0.65 毫升, 0.65 毫莫耳, 1.5 當量) 於環境溫度下, 逐滴添加至 5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (150 毫克, 0.43 毫莫耳, 1 當量) 與 4-[(4-氟基六氫吡啶-1-基)甲基]苯甲酸甲酯 (131 毫克, 0.52 毫莫耳, 1.2 當量) 在 THF (0.5 毫升) 中之混合物內。將反應混合物在環境溫度下攪拌 1 小時。然後, 使其濃縮, 並將粗產物藉逆相預備 HPLC (鹼性) 純化, 使用乙腈在含有 1% 氫氧化銨溶液之水中之 39-49% 梯度液。採取純淨溶離份, 並蒸發, 而得標題化合物, 為無色固體 (33 毫克, 16% 產率)。
 $^1\text{H NMR}$ (399.902 MHz, DMSO) δ 1.78-1.67 (2H, m), 1.94-1.80 (2H, m), 2.35-2.29 (2H, m), 2.57-2.55 (2H, m), 2.89 (4H, s), 3.55 (2H, s), 3.73 (6H, s), 4.79-4.61 (1H, m), 6.34-6.33 (1H, m), 6.43 (2H, d), 6.48 (1H, s), 7.40 (2H, d), 7.95 (2H, d), 10.59 (1H, 寬廣 s), 12.15 (1H, 寬廣 s). MS: m/z 467 (MH+).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按實例 2 製成。

作為起始物質使用之 4-[(4-氟基六氫吡啶-1-基)甲基]苯甲酸甲酯係按下述製成：

將 4-氟基六氫吡啶鹽酸鹽 (366 毫克, 2.62 毫莫耳, 1.2 當量) 以一份添加至 4-(溴基甲基)苯甲酸甲酯 (500 毫克, 2.18 毫莫耳, 1 當量) 與 MP-碳酸酯 (2.74 毫莫耳/克, 1.912 克, 5.24 毫莫耳, 2.4 當量) 在 MeCN (10 毫升) 中之混合物內。將反應混合

物在環境溫度下攪拌18小時。以一份添加聚合體所承載之異氰酸酯(1毫莫耳/克, 500毫克, 0.5毫莫耳, 0.5當量), 並持續攪拌4小時。過濾反應混合物, 以MeCN洗滌樹脂, 及使合併之濾液濃縮, 而得透明油, 478毫克, 87%產率, 在80%純度下。

$^1\text{H NMR}$ (399.902 MHz, CDCl_3) δ 1.98-1.83 (4H, m), 2.40-2.34 (2H, m), 2.61-2.54 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.91 (3H, s), 4.77-4.60 (1H, m), 7.40 (2H, d), 8.00-7.98 (2H, m). MS: m/z 252 (MH+).

實例 6

N-[5-[2-[3-(2-甲氧基乙氧基)苯基]乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺

於二氯甲烷(10毫升)中之4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯甲酸(440毫克, 2毫莫耳, 1當量)內, 在 0°C 下, 添加數滴N,N-二甲基甲醯胺, 接著逐滴添加氯化草醯在二氯甲烷中之2M溶液(1.1毫升, 2.2毫莫耳, 1.1當量)。使反應物在 0°C 下保持1小時。然後, 逐滴添加二氯甲烷(10毫升)中之5-[2-[3-(2-甲氧基乙氧基)苯基]乙基]-2H-吡啶-3-胺(628毫克, 2.4毫莫耳, 1.2當量), 接著為DIPEA(750微升, 4.20毫莫耳, 2.1當量)。使反應物在 0°C 下再保持一小時, 然後, 使其溫熱至室溫過夜。以DCM(50毫升)稀釋混合物, 並以 NaHCO_3 水溶液(50毫升)洗滌。以DCM(50毫升)萃取水層。合併有機萃液, 以鹽水洗滌, 以硫酸鎂脫水乾燥, 及在減壓下蒸發。使粗產物藉酸性逆相預備HPLC純化。將含有產物之溶離份捕獲至SCX-2管柱上。以甲醇洗滌後, 以甲醇中之10%氨使粗產

物釋出。在減壓下蒸發後，使粗產物在鹼性逆相預備HPLC上再純化。使用乙腈在含有1%氫氧化銨之水中之20-45%梯度液，於蒸發後，產生白色固體(22.9毫克，2.5%)。

$^1\text{H NMR}$ (300.132 MHz, DMSO) δ 2.22 (3H, s), 2.44 (4H, t), 2.88 (4H, s), 3.27 (4H, t), 3.30 (3H, s), 3.64 (2H, dd), 4.06 (2H, dd), 6.41 (1H, s), 6.72-6.84 (3H, m), 6.95 (2H, d), 7.18 (1H, t), 7.88 (2H, d), 10.30 (1H, s), 12.06 (1H, s) MS: m/z 464 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

● 作為起始物質使用之5-[2-[3-(2-甲氧基乙氧基)苯基]乙基]-2H-吡啶-3-胺係按下述製成：

於氫化鈉(1.065克，26.57毫莫耳，1.1當量)中，添加無水1,4-二氧陸園(40毫升)，接著為無水乙腈(1.52毫升，29毫莫耳，1.2當量)。然後添加無水1,4-二氧陸園(35毫升)中之3-[3-(2-甲氧基乙氧基)苯基]丙酸2-甲氧基乙酯(6.82克，24.16毫莫耳，1當量)。使反應物回流18小時。於冷卻後，以水使褐色溶液淬滅。在減壓下蒸發溶劑，並使含水殘留物以2M HCl酸化，且以醋酸乙酯萃取。合併有機層，以2M HCl、水及鹽水洗滌。於脫水乾燥(硫酸鎂)後，過濾溶液，及在減壓下蒸發。使粗產物藉管柱層析純化，以己烷中之0-50%醋酸乙酯溶離。於蒸發後，獲得所要之中間物，為黃色油(3.24克，54%)。於此乙醇(65毫升)中之中間物(3.24克，13.10毫莫耳，1當量)內，添加胼單水合物(700微升，14.41毫莫耳，1.1當量)。使反應物在85°C下回流18小時。在減壓下蒸發溶劑。將殘留物以醋酸乙酯萃取，以水與鹽水洗滌，脫

水乾燥(硫酸鎂)，過濾，及在減壓下蒸發，而產生黃色油(2.78克，81%)。

$^1\text{H NMR}$ (300.132 MHz, DMSO) δ 2.68-2.84 (4H, m), 3.31 (3H, s), 3.65 (2H, dd), 4.06 (2H, dd), 4.40 (2H, s), 5.19 (1H, s), 6.71-6.81 (3H, m), 7.17 (1H, t), 11.08 (1H, s); MS: m/z 262 (MH⁺).

作為起始物質使用之3-[3-(2-甲氧基乙氧基)苯基]丙酸2-甲氧基乙酯係按下述製成：

於N,N-二甲基甲醯胺(150毫升)中之3-(3-羥苯基)丙酸(8.31克，50毫莫耳，1當量)內，添加碳酸鉀(17.28克，125毫莫耳，3當量)，接著為2-溴乙基甲基醚(10.34毫升，110毫莫耳，2.20當量)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。使反應混合物蒸發至乾涸。於醋酸乙酯中萃取殘留物，以水與鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及蒸發，而產生黃色油~11.38克。將反應混合物藉管柱層析純化，使用0-30%醋酸乙酯在己烷中之梯度液。於此中間物(9.82克，43.76毫莫耳，1當量)中，添加N,N-二甲基甲醯胺(50毫升)，接著為碳酸鉀(9.1克，65.64毫莫耳，2.5當量)與2-溴乙基甲基醚(4.94毫升，52.5毫莫耳，1.2當量)。將反應混合物在60°C下加熱18小時。以N,N-二甲基甲醯胺(50毫升)稀釋反應混合物，並添加另外4.55克之碳酸鉀，接著為2-溴乙基甲基醚(2.45毫升)。將反應混合物在60°C下加熱過夜，歷經另外20小時。於冷卻至室溫後，過濾無機物質，及在減壓下蒸發溶劑。於醋酸乙酯中萃取殘留物，並將有機層以水、飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌。於脫水乾燥(硫酸鎂)後，且過濾，使有機層在減壓下蒸發，

而產生黃色油。使粗產物藉管柱層析純化，以 0-50% 醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離。獲得所要之產物，為透明黃色油 (8.755 克，71%)。

$^1\text{H NMR}$ (300.132 MHz, DMSO) δ 2.63 (2H, t), 2.82 (2H, t), 3.25 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.50 (2H, m), 3.65 (2H, m), 4.06 (2H, m), 4.13 (2H, dd), 6.73-6.82 (3H, m), 7.18 (1H, t); MS: m/z 283 (MH+).

實例 7

4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-N-[5-(2-吡啶-3-基乙基)-2H-吡啶-3-基] 苯甲醯胺

以類似實例 1 之方法，但以 5-(2-吡啶-3-基乙基)-2H-吡啶-3-胺 (189 毫克，1 毫莫耳，1.5 當量) 開始而製成，獲得上述標題化合物，為白色固體 (15 毫克，6% 產率)。

$^1\text{H NMR}$ (300.132 MHz, DMSO) δ 2.23 (3H, s), 2.44 (4H, t), 2.89-2.98 (4H, m), 3.28 (4H, t), 6.40 (1H, s), 6.96 (2H, d), 7.28-7.33 (1H, m), 7.65 (1H, dt), 7.89 (2H, d), 8.40 (1H, dd), 8.45 (1H, d), 10.31 (1H, s), 12.09 (1H, s). MS m/z 391 (MH+).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 89%

作為起始物質使用之 5-(2-吡啶-3-基乙基)-2H-吡啶-3-胺係按下述製成：

將乙腈 (2.9 毫升，54.8 毫莫耳，1.3 當量) 添加至氫化鈉 (2.2 克，54.8 毫莫耳，1.3 當量) 在無水 1,4-二氧陸園 (50 毫升) 中之漿液內。然後，於其中添加 3-吡啶-3-基丙酸甲酯 (6.96 克，42 毫莫耳，1 當量) 在無水 1,4-二氧陸園 (50 毫升) 中之溶液。將反應物於回流下加熱 18 小時。於冷卻後，添加乙醇 (5 毫升)，

接著為胼HCl (3181 毫克，46.43 毫莫耳，1.1 當量)。將反應混合物在 100°C 下加熱 20 小時，使其冷卻至室溫，然後在減壓下蒸發。使橘色殘留物溶於水 (50 毫升) 中，並以醋酸乙酯 (2 x 75 毫升) 作分液處理。合併有機層，且以 2M HCl 洗滌。合併含水酸性層，並以醋酸乙酯洗滌。分離水層，藉由添加 8N 氨使溶液鹼化，並以醋酸乙酯萃取。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在減壓下蒸發，產生標題化合物，為橘色油。使此油溶於乙腈 (10 毫升) 中，並於鹼性逆相 HPLC 上純化，使用乙腈在水 (含有 1% 氫氧化銨) 中之 2-20% 梯度液。合併所要之溶離份，及蒸發，而產生標題化合物 (348 毫克，5% 產率)。

$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, DMSO) δ 2.74 (2H, t), 2.87 (2H, t), 4.43 (2H, s), 5.17 (1H, s), 7.29 (1H, ddd), 7.61 (1H, dddd), 8.39 (1H, dd), 8.42 (1H, d), 11.08 (1H, s). MS; m/z 189 (MH⁺).

另外之產物係使用鹼性逆相預備 HPLC，藉由純化，得自經鹼化之水層。於所要之溶離份在減壓下蒸發至低體積後，將溶液使用 2M HCl 酸化。將產物捕獲於 SCX-2 管柱上。使產物經由管柱，使用甲醇中之 10% 氨溶液溶離。在減壓下蒸發後，獲得黃色油 (657 毫克，9% 產率)。

實例 8

N-[5-[2-(2-呋喃基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基六氫吡啶-1-基) 苯甲醯胺

以類似實例 1 之方法，但以 5-[2-(2-呋喃基)乙基]-2H-吡啶-3-胺 (178 毫克，1 毫莫耳，1.5 當量) 開始而製成，獲得上述標

題化合物，為黃褐色固體(24.8毫克，10%產率)。

^1H NMR (300.132 MHz, DMSO) δ 2.23 (3H, s), 2.44 (4H, t), 2.89-2.98 (4H, m), 3.28 (4H, t), 6.40 (1H, s), 6.96 (2H, d), 7.28-7.33 (1H, m), 7.65 (1H, dt), 7.89 (2H, d), 8.40 (1H, dd), 8.45 (1H, d), 10.31 (1H, s), 12.09 (1H, s). MS; m/z 380 (MH+).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 98%

作為起始物質使用之 5-[2-(2-呋喃基)乙基]-2H-吡啶-3-胺係按下述製成：

a) 將 2-三苯基亞正磷基醋酸乙酯 (34.84 克，100 毫莫耳，1 當量) 與 呋喃-2-羧甲醛 (9609 毫克，100 毫莫耳，1 當量) 在無水 THF (200 毫升) 中之混合物於室溫下攪拌 24 小時。在減壓下蒸發溶劑，並以醚研製殘留物，以產生褐色溶液與沉澱物。將固體過濾，洗滌，及移除。然後蒸發濾液。使產物於矽膠上藉管柱層析純化，以己烷中之 0-20% 醋酸乙酯溶離。蒸發所要之溶離份，而產生 (E)-3-(2-呋喃基)丙-2-烯酸乙酯之順/反混合物，為淡黃色油 (NMR 指出主要為反式產物) (15.5 克，93%)。

b) 將 (E)-3-(2-呋喃基)丙-2-烯酸乙酯之順/反混合物 (15.5 克，93.27 毫莫耳，1 當量) 在含有 10% 鈀/炭 (775 毫克，5 重量%) 之乙醇 (120 毫升) 中攪拌。將反應混合物於氫下攪拌 4 小時。添加另外量之 10% Pd/C (775 毫克，5 重量%)。將反應物於氫下再攪拌 95 分鐘。過濾反應物，及在減壓下蒸發。使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以己烷中之 20% 醋酸乙酯溶離。在減壓下蒸發所要之溶離份，獲得 3-(2-呋喃基)丙酸乙

酯，為透明油(3.69克，24%產率)。

$^1\text{H NMR}$ (300.132 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (3H, t), 2.64 (2H, t), 2.97 (2H, t), 4.15 (2H, q), 6.02 (1H, td), 6.27 (1H, dd), 7.30 (1H, dd)

接著，5-[2-(2-呋喃基)乙基]-2H-吡啶-3-胺(2.09克，54%，歷經2個步驟)係以類似關於實例2之起始物質(5-[2-(3-甲氧基)乙基]-2H-吡啶-3-胺)所述之方法，使用3-(2-呋喃基)丙酸乙酯(6.33克，37.64毫莫耳，1當量)作為起始物質而製成。

$^1\text{H NMR}$ (300.132 MHz, CDCl_3) δ 2.98 (4H, t), 3.45 (2H, s), 6.04 (1H, d), 6.28 (1H, dd), 7.30 (1H, dd). MS m/z 178 (MH+).

實例 9

N-[5-[2-(3-呋喃基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺

以類似實例1之方法，但以5-[2-(3-呋喃基)乙基]-2H-吡啶-3-胺(178毫克，1毫莫耳，1.5當量)開始而製成，獲得標題化合物，為黃褐色固體(17.3毫克，7%產率)。

$^1\text{H NMR}$ (300.132 MHz, DMSO) δ 2.23 (3H, s), 2.45 (4H, t), 2.67-2.89 (4H, m), 3.28 (4H, t), 6.39 (1H, d), 6.43 (1H, s), 6.96 (2H, d), 7.45 (1H, s), 7.56 (1H, t), 7.89 (2H, d), 10.29 (1H, s), 12.07 (1H, s). MS m/z 380 (MH+).
抑制百分比(FGFR激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 93%

作為起始物質使用之5-[2-(3-呋喃基)乙基]-2H-吡啶-3-胺(3.94克，59%，歷經最後2個步驟)係以類似合成實例8中所示之5-[2-(2-呋喃基)乙基]-2H-吡啶-3-胺之方法製成。

實例 10

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基六氫

吡啶-1-基)苯甲醯胺

以類似實例1之方法，但以5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺(566毫克，2.30毫莫耳，1.5當量)開始而製成，獲得標題化合物，為米黃色固體(183.5毫克，27%產率)。

$^1\text{H NMR}$ (300.132 MHz, DMSO) δ 2.23 (3H, s), 2.44 (4H, t), 2.86 (4H, s), 3.27 (4H, t), 3.72 (6H, s), 6.32 (2H, t), 6.35-6.42 (3H, m), 6.96 (2H, d), 7.89 (2H, d), 10.31 (1H, s), 12.08 (1H, s). MS: m/z 450 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

● 作為起始物質使用之5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺係按實例2中所指示製成。

實例 11

N-[5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺

以類似實例1之方法，但以5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺(148毫克，0.68毫莫耳，1.5當量)開始而製成，獲得標題化合物，為固體(8.2毫克，4%產率)。

● $^1\text{H NMR}$ (300.132 MHz, DMSO) δ 2.23 (3H, s), 2.44 (4H, t), 2.89 (4H, s), 3.26-3.31 (4H, m), 3.73 (3H, s), 6.16 (1H, s), 6.69-6.86 (3H, m), 6.96 (2H, d), 7.20 (1H, t), 7.89 (2H, d), 10.31 (1H, s), 12.08 (1H, s). MS m/z 420 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺係按下述製成：-

將乙腈(3.36毫升，64.25毫莫耳，1當量)添加至氫化鈉(2.57

克，在礦油中之分散液，64.25 毫莫耳，1 當量) 在無水 1,4-二氧陸園 (50 毫升) 中之漿液內，並將混合物於室溫下攪拌 20 分鐘。添加 1,4-二氧陸園 (25 毫升) 中之 3-(3-甲氧苯基) 丙酸甲酯 (10.4 克，53.54 毫莫耳，1 當量)，並使反應物回流 2 小時。使反應混合物冷卻，且以水使反應淬滅。使殘留物溶於 2M HCl 中，並於醋酸乙酯中萃取。分離有機層，以 2M HCl、水及鹽水洗滌，並以硫酸鎂脫水乾燥。在減壓下蒸發，獲得黃色油，使其藉矽膠管柱層析純化，以 0-50% 醋酸乙酯在己烷中之混合物溶離。將含有產物之溶離份合併，且蒸發，留下 5-(3-甲氧苯基)-3-酮基-戊腈 (5.37 克，49% 產率)。

$^1\text{H NMR}$ (300.132 MHz, CDCl_3) δ 2.86 (4H, s), 3.32 (2H, s), 3.73 (3H, s), 6.64-6.72 (3H, m), 7.14 (1H, t)

於乙醇 (80 毫升) 中之 5-(3-甲氧苯基)-3-酮基-戊腈 (5.37 克，26.42 毫莫耳，1 當量) 內，添加胼水合物 (1.41 毫升，29.06 毫莫耳，1.1 當量)。使反應物回流 3.5 小時，然後使其冷卻。在減壓下蒸發混合物。使殘留物溶於醋酸乙酯中，並將有機層以水、鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及蒸發，而產生黃色油 (其係在靜置時固化)。使其酸化，並藉 SCX-3 管柱層析純化。使化合物以甲醇中之 10% 氨溶離。於蒸發後，獲得 5-[2-(3-甲氧苯基) 乙基]-2H-吡啶-3-胺 (5.48 克，96% 產率)。

$^1\text{H NMR}$ (300.132 MHz, DMSO): δ 2.64-2.87 (4H, m), 3.73 (3H, s), 4.40 (1H, s), 5.19 (1H, s), 6.71-6.82 (3H, m), 7.18 (1H, t), 11.07 (1H, s). MS ; m/z 218 (MH⁺)

實例 12

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺

以類似實例 1 之方法，但以 5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺鹽酸鹽開始而製成，獲得標題化合物，為米黃色固體 (34 毫克，13% 產率)。

$^1\text{H NMR}$ (300.132 MHz, DMSO) δ 2.23 (3H, s), 2.44 (4H, t), 3.27-3.32 (4H, m), 3.75 (6H, s), 5.07 (2H, s), 5.57 (1H, s), 6.44-6.45 (1H, m), 6.59 (2H, d), 7.01 (2H, d), 7.85 (2H, d), 10.64 (1H, s), 11.54 (1H, s). MS m/z 452 (MH⁺)

FGFR 激酶檢測 - Elisa, IC₅₀ 0.06 μM .

作為起始物質使用之 5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺鹽酸鹽係按下述製成：

於氮氣下，將 3-胺基-5-羥基吡啶 (8 克，80.74 毫莫耳) 與三苯膦 (25.45 克，96.88 毫莫耳) 在 DCM (110 毫升) 中攪拌，並使混合物在冰浴中冷卻。逐滴添加偶氮二羧酸二異丙酯 (19.08 毫升，96.88 毫莫耳) (溫度 <10°C)，並將反應混合物在冰浴中攪拌 1 小時。逐滴添加 DCM (35 毫升) 中之 3,5-二甲氧基苄醇 (16.30 克，96.88 毫莫耳)，使反應混合物溫熱至室溫，並於氮氣下攪拌 4 天。過濾混合物，以 DCM 洗滌，且以 1M HCl (水溶液) (3 x 50 毫升) 萃取濾液。將合併之含水萃液以 DCM (50 毫升) 洗滌，造成產物沉澱。藉過濾收集產物，以水、DCM 洗滌，及在真空下乾燥，獲得標題化合物，為白色固體 (358 毫克，1.8% 產率)。在自最初 DCM 層沉澱後，於使其在室溫

下靜置時，獲得另一份收取之產物。藉過濾收集固體產物，以DCM洗滌，及在真空下乾燥，獲得灰白色固體(1.127克，5.6%產率)。

$^1\text{H NMR}$ (300.132 MHz, DMSO) δ 3.75 (s, 6H), 5.18 (s, 2H), 5.26 (s, 1H), 6.50 (t, 1H), 6.60 (d, 2H). MS: m/z 250 (MH⁺)

實例 13

N-[5-[2-(3-甲氧苄基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-6-甲基-吡啶-3-羧醯胺

使5-[2-(3-甲氧苄基)乙基]-2-第三-丁基-吡啶-3-胺(0.2克，0.73毫莫耳)溶於甲苯(10毫升)中，並於其中添加6-甲基吡啶-3-羧酸甲酯(122毫克，0.73毫莫耳)與AlMe₃(0.93毫升，1.8毫莫耳)。將反應混合物攪拌過夜。以DCM(15毫升)稀釋反應混合物，並以潮濕亞硫酸鈉使反應淬滅(小心)；將反應物攪拌20分鐘，然後過濾，及在真空中移除溶劑，而產生黃色膠質。使其溶於甲酸(12毫升)中，並在82°C下加熱過夜。使反應混合物蒸發至乾涸，且使所形成之產物通過SCX管柱，首先以甲醇，接著以2N氨/甲醇溶離。在移除溶劑後，獲得黃色固體，將其以熱乙腈研製，而得白色固體。過濾固體，並乾燥(117毫克，48%)。

$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, DMSO) δ 2.54 (s, 3H), 2.91 (s, 4H), 3.74 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.83-6.82 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H), 9.01 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 12.21 (s, 1H); MS: m/z 409 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 56%

作為起始物質使用之5-[2-(3-甲氧苄基)乙基]-2-第三-丁基-

吡啶-3-胺係按下述製成：

使粗製 5-(3-甲氧基-苯基)-3-酮基-戊腈(10 克，0.049 莫耳)、第三-丁基胍 HCl (7.29 克，0.059 莫耳) 及 TEA (8.20 毫升，0.059 莫耳) 溶於乙醇(300 毫升) 中，並於回流下加熱 3 小時。使反應混合物冷卻，及在真空中移除溶劑，而產生黏稠褐色油；以水(100 毫升) 使其淬滅，以乙醚(3 x 200 毫升) 萃取，脫水乾燥(MgSO₄)，及在真空中移除溶劑，而產生暗橘色油。使其經由蒸餾，在 165°C @0.40 毫巴下純化，獲得透明黏稠油，其係在靜置時固化。

¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 1.55 (s, 9H), 2.76-2.71 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H), 3.40 (brs, 2H), 3.72 (s, 3H), 5.31 (s, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.11 (t, 1H); MS: m/z 274 (MH⁺).

作為起始物質使用之 5-(3-甲氧基-苯基)-3-酮基-戊腈係按下述製成：

將 LDA (34 毫升，0.068 莫耳) 添加至 THF (300 毫升) 中，並在氮大氣下冷卻至 -78°C，於其中慢慢添加 THF (20 毫升) 中之乙腈(2.8 克，0.068 莫耳)。將反應物在 -78°C 下攪拌 10 分鐘，然後迅速添加 3-(3-甲氧基-苯基)丙酸甲酯(10 克，0.052 莫耳)。將反應物攪拌 30 分鐘，接著，使其溫熱至室溫。以 1.0N HCl (100 毫升) 使反應淬滅，以乙醚(2 x 200 毫升) 萃取，脫水乾燥(MgSO₄)，及在真空中移除溶劑，而產生黃色膠質。其係呈現慢慢分解，並直接使用在下一步驟中。

實例 14

6-甲氧基-N-[5-[2-(3-甲氧基-苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-3-羧醯胺

以類似實例 13 之方式，惟使用 6-甲氧基吡啶-3-羧酸甲酯作為起始物質 (168 毫克，65%) 而製成。

$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, DMSO) δ 2.90 (s, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 6.77-6.75 (m, 1H), 6.83-6.81 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.81 (d, 1H), 10.70 (s, 1H), 12.17 (s, 1H); MS: m/z 353 (MH+).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 59%

實例 15

● N-[5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-甲磺醯基-苯甲醯胺

以類似實例 13 之方式，惟使用 4-甲磺醯基苯甲酸乙酯作為起始物質 (82 毫克，28%) 而製成。

$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, DMSO) δ 2.91 (s, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 6.49 (s, 1H), 6.78-6.75 (m, 1H), 6.84-6.81 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.20 (d, 2H), 10.96 (s, 1H), 12.23 (s, 1H); MS: m/z 400 (MH+).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 86%

實例 16

● N-[5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-5-甲基-吡啶-2-羧醯胺

以類似實例 13 之方式，惟使用 5-甲基吡啶-2-羧酸甲酯作為起始物質 (63 毫克，26%) 而製成。

$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, DMSO) δ 2.62 (s, 3H), 2.91 (s, 4H), 3.73 (s, 3H), 6.48 (s, 1H), 6.77-6.75 (m, 1H), 6.85-6.80 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 12.28 (s, 1H); MS: m/z 338 (MH+).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 63%

實例 17

N-[5-[2-(3-甲氧基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-5-(丙-2-炔基胺基)吡啶-2-羧醯胺

以類似實例 13 之方式，惟使用 5-(丙-2-炔基胺基)吡啶-2-羧酸甲酯作為起始物質 (39 毫克，14%) 而製成。

$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 2.28 (t, 1H), 2.96 (s, 4H), 3.77 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.56 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.76-6.73 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 10.14 (s, 1H), NH 消失；MS：m/z 376 (MH+).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 67%

實例 18

6-乙胺基-N-[5-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-2H-吡啶-3-基]-菸鹼醯胺

以類似實例 13 之方式製成，惟使用 6-乙胺基-菸鹼酸甲酯作為起始物質 (44 毫克，16%) 而製成。

$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, DMSO) δ 1.15 (t, 3H), 2.89 (s, 4H), 3.35-3.30 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 6.46-6.42 (m, 2H), 6.77-6.75 (m, 1H), 6.82-6.81 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 12.06 (s, 1H)；MS：m/z 366 (MH+).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 68%

實例 19

4-乙醯胺基-N-[5-[2-(3-甲氧基)乙基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺

使 5-[2-(3-甲氧基)乙基]-2-第三-丁基-吡啶-3-胺 (0.2 克，0.73 毫莫耳) 溶於 THF/吡啶 (5 毫升/1 毫升) 中，於其中添加氯化 4-乙醯胺基苯甲醯 (190 毫克，0.95 毫莫耳)，並將反應混合物攪拌過夜。使反應混合物蒸發至乾涸，藉管柱層析純化，

以 DCM 中之 0-5% MeOH 溶離，及蒸發，而得白色泡沫物。使殘留物溶於甲酸(12 毫升)中，並在 82°C 下加熱過夜。使反應混合物蒸發至乾涸，且使產物藉 SCX 管柱純化。移除溶劑，獲得黃色固體，將其以熱乙腈研製，而得白色固體。過濾固體，及在真空中乾燥(16 毫克，6%)；MS：m/z 378 (MH⁺)。抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 78%

作為起始物質使用之 5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-2-第三-丁基-吡啶-3-胺係按實例 13 中所指示製成。

實例 20

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-羧醯胺

於氮氣下，將 NaHMDS (在 THF 中之 1M 溶液，0.645 毫升，0.644 毫莫耳，1.5 當量) 逐滴添加至 5-胺基-3-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯(150 毫克，0.429 毫莫耳，1 當量) 與 5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-羧酸甲酯(122 毫克，0.515 毫莫耳，1.2 當量) 在無水 THF (2.5 毫升) 中之經攪拌懸浮液內。將反應混合物在室溫下攪拌 50 分鐘，然後以飽和 NH₄Cl 水溶液中和，並以水(5 毫升)稀釋。將水相以醋酸乙酯(3 x 8 毫升)萃取，且使合併之有機萃液以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發。將殘留固體藉逆相預備 HPLC 純化，使用 31-51% 乙腈在含有 1% 氫氧化銨之水中之梯度液，而得產物，為白色固體(88 毫克，45%)。

¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 2.24 (s, 3H), 2.41-2.46 (m, 4H), 3.72-3.78 (m, 4H), 3.75 (s, 6H), 5.08 (s, 2H), 5.84 (s, 1H), 6.44 (t, 1H),

6.59 (d, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 11.35 (s, 1H). MS : m/z 454 (MH+).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 99%

作為起始物質使用之 5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-羧酸甲酯係按下述製成：

將 5-氯基吡啶-2-羧酸甲酯 (100 毫克, 0.579 毫莫耳, 1 當量)、1-甲基六氫吡啶 (65 微升, 0.579 毫莫耳, 1 當量) 及碳酸鉀 (161 毫克, 1.159 毫莫耳, 2 當量) 在 DMSO 中, 於微波反應器中, 在 120°C 下加熱 5 分鐘。將反應混合物傾倒在 SCX 管柱 (10 克) 上, 以甲醇洗滌, 然後以甲醇中之 2M 氫溶離。按上述以 DMSO (3 毫升) 中之 5-氯基吡啶-2-羧酸甲酯 (150 毫克)、1-甲基六氫吡啶 (98 微升) 及碳酸鉀 (241 毫克) 重複反應。合併得自兩種反應之產物離份, 並在真空下蒸發, 而得產物, 為黃色固體 (283 毫克, 83%)。

^1H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 2.23 (s, 3H), 2.42 (t, 4H), 3.73 (t, 4H), 3.82 (s, 3H), 8.38 (d, 1H), 8.66 (d, 1H). MS : m/z 237 (MH+).

實例 21

4-苯甲醯胺基-N-[5-[2-(3-甲氧苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺

使 5-[2-(3-甲氧苯基)乙基]-2-第三-丁基-吡啶-3-胺 (0.2 克, 0.73 毫莫耳) 溶於甲苯 (10 毫升) 中, 並於其中添加 4-苯甲醯胺基苯甲酸甲酯 (200 毫克, 0.80 毫莫耳) 與 AlMe_3 (0.93 毫升, 1.8 毫莫耳)。將反應物攪拌過夜。以 DCM (15 毫升) 稀釋反應物, 並以潮濕亞硫酸鈉使反應淬滅。將反應混合物攪拌 20 分鐘, 然後過濾, 及在真空中移除溶劑, 而產生黃色膠質。

使此膠質溶於甲酸(12毫升)中，並在82°C下加熱過夜。使反應物蒸發至乾涸，且使所形成之產物通過SCX管柱，首先以甲醇，接著以2N氫/甲醇溶離。在移除溶劑後，獲得黃色固體，將其以熱乙腈研製，而得白色固體。過濾固體，並乾燥(66毫克，21%)；¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 2.91 (s, 4H), 3.74 (s, 3H), 6.46 (brs, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.83 (s, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.64-7.54 (m, 3H), 7.90 (d, 2H), 8.02-7.97 (m, 4H), 10.46 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 12.15 (s, 1H)；MS：m/z 441 (MH⁺)。

● 抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 72%

實例 22

6-(2-甲氧基乙氧基)-N-[5-[2-(3-甲氧基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-3-羧醯胺

● 將 6-氯-N-[5-[2-(3-甲氧基)乙基]-2-第三-丁基-吡啶-3-基]吡啶-3-羧醯胺(0.15克，0.36毫莫耳)添加至管件中，並溶於2-甲氧基乙醇(15毫升)中。添加NaH(51毫克，1.0毫莫耳)，並將反應物在80°C下加熱過夜。使反應混合物蒸發至乾涸，且通過SCX管柱，首先以甲醇，接著以2N氫/甲醇溶離。使溶離劑蒸發至乾涸。然後，使所獲得之膠質溶於甲酸中，並在80°C下加熱過夜。使反應物蒸發至乾涸，並通過SCX管柱，首先以甲醇，接著以2N氫/甲醇溶離。使溶離劑蒸發至乾涸，且將所形成之膠質藉逆相預備HPLC(鹼性)純化，使用乙腈在含有1%氫氧化銨溶液之水中之30-50%梯度液。獲得產物，為固體(19毫克，13%)；¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 2.90 (s, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.69-3.67 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.47-4.44 (m,

2H), 6.45 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 12.17 (s, 1H); MH+397.

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 88%

作為起始物質使用之 6-氯-N-[5-[2-(3-甲氧苯基)乙基]-2-第三-丁基-吡啶-3-基]吡啶-3-羧醯胺係依照實例 21，使用 6-氯吡啶-3-羧酸甲酯 (1.02 克，33%) 製成；¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 1.65 (s, 9H), 2.98-2.88 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 6.20 (brs, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 8.12 (brs, 1H), 8.83 (brs, 1H); MS: m/z 413 (MH+).

實例 23

4-氯基-N-[5-[2-(3-甲氧苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺

將 5-[(4-氯基苯甲醯基)胺基]-3-[2-(3-甲氧苯基)乙基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯添加至乙腈 (5 毫升) 與丙-2-醇中之 6.0N HCl (10 毫升) 內。將反應混合物攪拌過夜，獲得白色固體，將其過濾，並溶於甲醇/水中。然後，使溶液通過 SCX 管柱。在真空中移除溶劑時，獲得白色固體 (0.29 克，67%); ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 2.91 (s, 4H), 3.74 (s, 3H), 6.48 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.83 (s, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.97 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 10.95 (s, 1H), 12.24 (s, 1H); MH+347.

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 77%

作為起始物質使用之 5-[(4-氯基苯甲醯基)胺基]-3-[2-(3-甲氧苯基)乙基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按下述製成：

使 5-胺基-3-[2-(3-甲氧苯基)乙基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (0.4 克，1.26 毫莫耳) 溶於 DCM/吡啶 (6 毫升，5:1) 中，並於其中

添加氯化4-氰基苯甲醯(0.27克, 0.95毫莫耳)。將反應混合物攪拌過夜。使反應混合物蒸發至乾涸, 而得黑色膠質, 將其使用於下一步驟, 未進行任何進一步純化。

作為起始物質使用之5-胺基-3-[2-(3-甲氧基)乙基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按下述製成:

使5-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-2H-吡啶-3-基胺(5克, 23毫莫耳)與Boc酐(6.5克, 30毫莫耳)溶於DCM(200毫升)中, 並於室溫下攪拌過夜。使反應混合物蒸發至乾涸, 且溶於乙醚中。於其中添加異己烷, 及於真空中慢慢移除溶劑, 直到固體可見為止。將溶液刮搔, 並音振, 獲得5-胺基-3-[2-(3-甲氧基)乙基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯(6.3克, 86%), 為白色固體; $^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.86-2.81 (m, 2H), 1.65 (s, 9H); MH+318.

實例 24

N-[5-[2-(3-甲氧基)乙基]-2H-吡啶-3-基]苯-1,4-二羧醯胺

將4-氰基-N-[5-[2-(3-甲氧基)乙基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺(實例 23)(0.2克, 0.58毫莫耳)與NaOH(69毫克, 1.73毫莫耳)添加至乙醇/水(20毫升, 3:1)之溶液中, 並在80°C下加熱, 直到發現起始物質完全消耗為止。需要小心, 因醯胺會進一步水解成羧酸。將反應物以DCM(3 x 50毫升)萃取, 乾燥, 並於真空中移除溶劑, 而產生白色固體。將其以DCM研製, 而得白色固體(20毫克, 10%); $^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, DMSO) δ 2.90 (s, 4H), 3.75 (s, 3H), 6.42 (s, 1H), 6.82-6.75 (m, 3H), 7.20 (t, 1H),

7.46 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.16-8.03 (m, 3H), 10.82 (s, 1H), 12.18 (s, 1H); MH+366.

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 92%

實例 25

N-[5-[2-(3-甲氧苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-吡啶-1-基-苯甲醯胺

使 5-[2-(3-甲氧苯基)乙基]-2-第三-丁基-吡啶-3-胺 (0.2 克, 0.73 毫莫耳) 溶於甲苯 (10 毫升) 中, 並於其中添加 4-吡啶-1-基苯甲酸甲酯 (177 毫克, 0.88 毫莫耳) 與 AlMe_3 (0.93 毫升, 1.8 毫莫耳)。將反應混合物攪拌過夜。以 DCM (15 毫升) 稀釋反應混合物, 以潮濕亞硫酸鈉使反應淬滅, 並再攪拌 20 分鐘, 然後過濾。於真空中移除溶劑, 而產生黃色膠質。使此膠質溶於甲酸 (12 毫升) 中, 並在 82°C 下加熱過夜。使反應混合物蒸發至乾涸, 且使所形成之產物通過 SCX 管柱, 首先以甲醇, 接著以 2N 氨 / 甲醇溶離。在移除溶劑後, 獲得黃色固體, 將其以熱乙腈研製, 而得白色固體。過濾固體, 及乾燥 (155 毫克, 55%); $^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, DMSO) δ 2.92 (s, 4H), 3.74 (s, 3H), 6.48 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.84-6.82 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.96 (d, 2H), 8.14 (d, 2H), 8.63 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 12.18 (s, 1H); MS: m/z 388 (MH+).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 86%

實例 26

6-苯胺基-N-[5-[2-(3-甲氧苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-3-羧醯胺

使用類似實例 25 之方法, 但以 6-苯胺基吡啶-3-羧酸甲酯 (200 毫克, 0.88 毫莫耳) 開始而製成, 獲得標題化合物 (106 毫

克，35%); $^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, DMSO) δ 2.90 (s, 4H), 3.74 (s, 3H), 6.44 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.87-6.82 (m, 3H), 6.97 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.31 (t, 2H), 7.70 (d, 2H), 8.11 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 12.13 (s, 1H); MH+414

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 73%

實例 27

4-甲烷磺醯胺基-N-[5-[2-(3-甲氧苄基)乙基]-2H-吡唑-3-基]苯甲醯胺

使用類似實例 25 之方法，但以 4-甲烷磺醯胺基苯甲酸甲酯 (200 毫克，0.88 毫莫耳) 開始而製成，獲得標題化合物 (125 毫克，41%); $^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, DMSO) δ 2.90 (s, 4H), 3.06 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 6.42 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.83-6.82 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 10.54 (s, 1H), 12.09 (vbrs, 1H); MH+416
抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 89%

實例 28

4-(羥甲基)-N-[5-[2-(3-甲氧苄基)乙基]-2H-吡唑-3-基]苯甲醯胺

使用類似實例 25 之方法，但以 4-(羥甲基)苯甲酸甲酯 (146 毫克，0.88 毫莫耳) 開始而製成，獲得標題化合物 (136 毫克，53%); $^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, DMSO) δ 2.90 (s, 4H), 3.74 (s, 3H), 4.57 (d, 2H), 5.28 (t, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.83-6.82 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 10.58 (s, 1H), 12.14 (s, 1H); MH+352.
抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 95%

實例 29

5-甲醯胺基-N-[5-[2-(3-甲氧苄基)乙基]-2H-吡唑-3-基]吡啶-2-羧

醯胺

使用類似實例 25 之方法，但以 5-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基胺基]吡啶-2-羧酸甲酯 (222 毫克，0.88 毫莫耳) 開始而製成，獲得標題化合物 (72 毫克，27%)；¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 2.91 (s, 4H), 3.73 (s, 3H), 6.47 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.83-6.82 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 10.13 (vbrs, 1H), 10.74 (s, 1H), 12.23 (s, 1H)；MH+366

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 87%

實例 30

4-(二甲基胺磺醯基)-N-[5-[2-(3-甲氧苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺

使用類似實例 25 之方法，但以 4-(二甲基胺磺醯基)苯甲酸甲酯 (214 毫克，0.88 毫莫耳) 開始而製成，獲得標題化合物 (126 毫克，40%)；¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 2.66 (s, 6H), 2.91 (s, 4H), 3.74 (s, 3H), 6.49 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.83-6.82 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.20 (d, 2H), 10.93 (s, 1H), 12.23 (s, 1H)；MH+429.

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 87%

實例 31

6-羥基-N-[5-[2-(3-甲氧苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-3-羧醯胺

使用類似實例 25 之方法，但以 6-羥基吡啶-3-羧酸甲酯 (147 毫克，0.88 毫莫耳) 開始而製成，獲得標題化合物 (28 毫克，11%)；¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 2.89 (s, 4H), 3.73 (s, 3H), 6.37-6.34 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.82-6.80 (m, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 10.44 (s, 1H), 12.03 (vbrs, 1H)；MH+339

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 85%

實例 32

N-[5-[2-(3-甲氧基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-6-嗎福啉-4-基-吡啶-3-羧酸甲酯

使用類似實例 25 之方法，但以 6-嗎福啉-4-基吡啶-3-羧酸甲酯 (195 毫克，0.88 毫莫耳) 開始而製成，獲得標題化合物 (140 毫克，47%)；¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 2.90 (s, 4H), 3.59-3.57 (m, 4H), 3.71-3.69 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 6.44 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.82-6.81 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 12.11 (s, 1H)；MH+408

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 99%

作為起始物質使用之 6-嗎福啉-4-基吡啶-3-羧酸甲酯係按下述製成：

將 6-嗎福啉-4-基吡啶-3-羧酸 (2.56 克，13.6 毫莫耳) 與碳酸鉀 (2.8 克，20.4 毫莫耳) 添加至 DMF (40 毫升) 中，並於其中添加 MeI (0.97 毫升，15 毫莫耳)。將反應混合物在 50°C 下加熱 3 小時。於真空中移除溶劑，而產生暗色固體，以 2.0N NaOH (100 毫升) 使其淬滅，以 DCM (3 x 100 毫升) 萃取，脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中移除溶劑，而產生褐色固體。使此固體溶於熱乙腈中，並使其冷卻，獲得白色固體，將其過濾，並於母液上重複此方法，獲得標題化合物 (1.8 克，60%)；¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 3.65 (t, 4H), 3.81 (t, 4H), 3.87 (s, 3H), 6.53 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 8.80 (d, 1H)；MH+223.

實例 33

N-[5-[2-(3-甲氧苯基)乙基]-2H-吡唑-3-基]-4-(1,3-噁唑-5-基)苯甲醯胺

使用類似實例 25 之方法，但以 4-(1,3-噁唑-5-基)苯甲酸甲酯 (177 毫克，0.88 毫莫耳) 開始而製成，獲得標題化合物 (28 毫克，10%)；¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 2.91 (s, 4H), 3.74 (s, 3H), 6.48 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.82 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.87-7.83 (m, 3H), 8.10 (d, 2H), 8.51 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 12.18 (s, 1H)；MH+389.

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 83%

實例 34

N-[5-[2-(3-甲氧苯基)乙基]-2H-吡唑-3-基]-4-(四唑-1-基)苯甲醯胺

使用類似實例 25 之方法，但以 4-(四唑-1-基)苯甲酸甲酯 (179 毫克，0.88 毫莫耳) 開始而製成，獲得標題化合物 (16 毫克，6%)；¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 2.92 (s, 4H), 3.74 (s, 3H), 6.50 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.84-6.82 (m, 2H), 7.21 (t, 1H), 8.06 (d, 2H), 8.25 (d, 2H), 10.19 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 12.22 (s, 1H)；MH+390.

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 86%

實例 35

N-[5-[[5-[2-(3-甲氧苯基)乙基]-2H-吡唑-3-基]胺甲醯基]吡啶-2-基]胺基甲酸丙-2-烯酯

使用類似實例 25 之方法，但以 6-(丙-2-烯氧羰基胺基)吡啶-3-羧酸甲酯 (208 毫克，0.88 毫莫耳) 開始而製成，獲得標題化合物 (38 毫克，12%)；¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 2.90 (s, 4H), 3.74 (s, 3H), 4.66 (d, 2H), 5.25 (d, 1H), 5.40 (d, 1H), 6.02-5.95 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.84-6.80 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.91 (d,

1H), 8.32 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 12.17 (s, 1H); MH+422.

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 70%

作為起始物質使用之 6-(丙-2-烯氧羰基氨基)吡啶-3-羧酸甲酯係以類似合成實例 32 中之 6-嗎福啉-4-基吡啶-3-羧酸甲酯之方法，但以 6-(丙-2-烯氧羰基氨基)吡啶-3-羧酸 (880 毫克，3.96 毫莫耳) 開始而製成，獲得標題化合物 (0.35 克，37%); ^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) 3.93 (s, 3H), 4.75 (dt, 2H), 5.32 (dq, 1H), 5.41 (dq, 1H), 6.09-5.99 (m, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.30 (dd, 1H), 8.97 (d, 1H), 9.45 (brs, 1H); MH+237.

實例 36

N-[5-[2-(3-甲氧苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(1,2,4-三唑-1-基)苯甲醯胺

使用類似實例 25 之方法，但以 4-(1,2,4-三唑-1-基)苯甲酸甲酯 (177 毫克，0.88 毫莫耳) 開始而製成，獲得標題化合物 (83 毫克，29%); ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 2.92 (s, 4H), 3.74 (s, 3H), 6.48 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.83-6.82 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 8.00 (d, 2H), 8.19 (d, 2H), 8.29 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 12.20 (s, 1H); MH+389.

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 90%

實例 37

N-[5-[2-(3-甲氧苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-6-吡啶-1-基-吡啶-3-羧酸甲酯

使用類似實例 25 之方法，但以 6-吡啶-1-基吡啶-3-羧酸甲酯

(177 毫克，0.88 毫莫耳) 開始而製成，獲得標題化合物(151 毫克，54%)；¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 2.92 (s, 4H), 3.74 (s, 3H), 6.49 (s, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.83-6.82 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 12.23 (s, 1H)；MH+389.

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 74%

作為起始物質使用之 6-吡啶-1-基吡啶-3-羧酸甲酯係按下述製成：

將吡啶(2.4 克，35.4 毫莫耳) 添加至 DMA (100 毫升) 中，並於其中慢慢添加 NaH (1.85 克，38.6 毫莫耳)。將反應混合物在氮大氣下攪拌 10 分鐘。於所形成之陰離子中，添加 6-氯吡啶-3-羧酸甲酯(5.5 克，32.2 毫莫耳)，並將反應物在 95°C 下加熱過夜。使反應混合物蒸發至乾涸，以 2.0N NaOH (100 毫升) 使反應淬滅，以 DCM (3 x 100 毫升) 萃取，脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中移除溶劑，而產生褐色固體。使此固體經由矽膠管柱層析純化，以異己烷中之 0-40% 乙醚溶離。獲得白色固體，使其溶於熱異己烷中。在冷卻時，獲得白色固體，將其過濾，並乾燥(2.6 克，40%)；¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 3.96 (s, 3H), 6.50 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.40 (dd, 1H), 8.62 (d, 1H), 9.02 (d, 1H)；MH+203

實例 38

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-氟-苯甲醯胺

將氯化草醯(2M，在 DCM 中，1.40 毫升，2.75 毫莫耳，1.1 當量)，在 0°C 下，逐滴添加至 4-氟苯甲酸(350 毫克，2.50 毫

莫耳，1當量)在含有數滴DMF (10微升，0.12毫莫耳，0.05當量)與DIPEA (937微升，5.25毫莫耳，2.1當量)之二氯甲烷(15毫升)中之混合物內。在0°C下攪拌60分鐘後，逐滴添加5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺(742毫克，3毫莫耳，1.2當量)在DCM(10毫升)中之溶液，歷經15分鐘。使混合物在0°C下再保持2小時，然後，使其慢慢溫熱至室溫過夜。以DCM(50毫升)稀釋混合物，並以NaHCO₃水溶液(50毫升)洗滌。以DCM(50毫升)萃取水層。收集合併之有機層，及濃縮。將粗產物藉逆相預備HPLC純化，使用乙腈在含有1%氫氧化銨溶液之水中之30-50%梯度液。蒸發所要之溶離份，獲得標題化合物，為米黃色固體(31.5毫克，3%產率)。¹H NMR (300.132 MHz, DMSO) δ 2.87 (4H, s), 3.72 (6H, s), 6.32 (1H, t), 6.42 (2H, d), 6.46 (1H, s), 7.31 (2H, t), 8.06 (2H, m), 10.69 (1H, s), 12.16 (1H, s). MS: m/z 370 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 96%

作為起始物質使用之5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺係按實例2中之起始物質製備中所示製成。

實例 39

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-3-甲氧基-苯甲醯胺

於環境溫度下，將1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(89微升，0.67毫莫耳，1.05當量)逐滴添加至DCM(1.5毫升)中之3-甲氧基苯甲酸(97毫克，0.63毫莫耳，1當量)內。於環境溫度下攪拌1.5小時後，將5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-

吡啶-1-羧酸第三-丁酯(199毫克, 0.57毫莫耳, 0.9當量)與吡啶(142微升, 1.74毫莫耳, 2.75當量)在DCM(2毫升)中之溶液添加至反應混合物中, 並於環境溫度下再持續攪拌3小時。然後添加TFA(386微升, 5.2毫莫耳, 8.25當量)在DCM(3.5毫升)中之溶液, 並於環境溫度下持續攪拌18小時。濃縮反應混合物, 且將粗產物藉逆相預備HPLC(鹼性)純化, 使用乙腈在含有1%氫氧化銨溶液之水中之梯度液。採取純淨溶離份, 並蒸發, 獲得標題化合物, 為無色固體(129毫克, 59%產率)。¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 2.89 (4H, s), 3.73 (6H, s), 3.84 (3H, s), 6.34-6.33 (1H, m), 6.43 (2H, d), 6.48 (1H, s), 7.12-7.10 (1H, m), 7.42-7.37 (1H, m), 7.59-7.56 (2H, m), 10.65 (1H, 寬廣 s), 12.16 (1H, 寬廣 s). MS: m/z 382 (MH+).

抑制百分比(FGFR激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 96%

作為起始物質使用之5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按實例2製成。

實例 40

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-3-嗎福啉-4-基-苯甲醯胺

以類似實例39之方法, 以3-嗎福啉-4-基苯甲酸(130毫克, 0.63毫莫耳)開始而製成, 獲得標題化合物, 為固體(105毫克, 42%產率); ¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 2.89 (4H, s), 3.21-3.19 (4H, m), 3.73 (6H, s), 3.79-3.76 (4H, m), 6.34-6.33 (1H, m), 6.43 (2H, d), 6.48 (1H, s), 7.12 (1H, d), 7.35-7.31 (1H, m), 7.43 (1H, d), 7.57 (1H, s), 10.62 (1H, 寬廣 s), 12.15 (1H, 寬廣 s). MS: m/z 437 (MH+)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 90%

實例 41

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡唑-3-基]-2-甲氧基-苯甲醯胺

以類似實例 39 之方法，以 2-甲氧基苯甲酸 (95.8 毫克，0.63 毫莫耳) 開始而製成，獲得標題化合物，為固體 (100 毫克，46% 產率)；¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 2.89 (4H, s), 3.73 (6H, s), 3.97 (3H, s), 6.34-6.33 (1H, m), 6.43 (2H, d), 6.49 (1H, s), 7.12-7.07 (1H, m), 7.21 (1H, d), 7.56-7.51 (1H, m), 7.85-7.82 (1H, m), 10.16 (1H, 寬廣 s), 12.14 (1H, 寬廣 s). MS: m/z 382 (MH+).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 76%

實例 42

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡唑-3-基]-4-(2-乙氧基乙氧基)苯甲醯胺

以類似實例 39 之方法，以 4-(2-乙氧基乙氧基)苯甲酸 (132 毫克，0.63 毫莫耳) 開始而製成，獲得標題化合物，為固體 (126 毫克，50% 產率)；¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.15 (3H, t), 2.88 (4H, s), 3.52 (2H, q), 3.73 (8H, s), 4.19-4.16 (1H, m), 6.34-6.32 (1H, m), 6.43 (2H, d), 6.46 (1H, s), 7.02 (2H, d), 7.98 (2H, d), 10.47 (1H, 寬廣 s), 12.11 (1H, 寬廣 s). MS: m/z 440 (MH+)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 99%

實例 43

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡唑-3-基]-4-(1-六氫吡啶基)苯甲醯胺

以類似實例 39 之方法，以 4-(1-六氫吡啶基)苯甲酸(129 毫克，0.63 毫莫耳)開始而製成，獲得標題化合物，為固體(97.5 毫克，39% 產率)；¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.60 (6H, s), 2.88 (4H, s), 3.33-3.31 (6H,m), 3.73 (1H, s), 6.33-6.32 (2H, m), 6.42 (1H, d), 6.45 (2H, s), 6.94 (2H, d), 10.26 (1H, 寬廣 s), 12.07 (1H, 寬廣 s). MS : m/z 435 (MH+)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 98%

實例 44

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-4-(4-六氫吡啶基甲氧基)苯甲醯胺

以類似實例 39 之方法，以 4-[[1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]-4-六氫吡啶基]甲氧基]苯甲酸(211 毫克，0.63 毫莫耳)開始而製成，獲得標題化合物，為固體(40 毫克，15% 產率)；¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.72-1.67 (2H, m), 1.87-1.79 (2H, m), 2.48-2.45 (1H, m), 2.88 (4H, s), 2.98-2.94 (2H, m), 3.73 (6H, s), 3.88 (2H, d), 6.34 (1H, s), 6.46-6.42 (3H, m), 7.00 (2H, d), 7.97 (2H, d), 10.48 (1H, 寬廣 s), 12.14 (1H, 寬廣 s). MS : m/z 465 (MH+)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 100%

實例 45

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-4-六氫吡啶-1-基-苯甲醯胺

以類似實例 39 之方法，以 4-[4-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]-六氫吡啶-1-基]苯甲酸(193 毫克，0.63 毫莫耳)開始而製成，獲得標題化合物，為固體(100 毫克，40% 產率)；¹H NMR

(399.902 MHz, DMSO) δ 2.84-2.82 (4H, m), 2.88 (4H, s), 3.21-3.15 (4H, m), 3.73 (6H, s), 6.33 (1H, s), 6.46-6.42 (3H, m), 6.94 (2H, d), 7.89 (2H, d), 10.30 (1H, 寬廣 s), 12.09 (1H, 寬廣 s). MS : m/z 436 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 100%

實例 46

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡唑-3-基]-6-六氫吡啶-1-基-吡啶-3-羧醯胺

以類似實例 39 之方法，以 6-[4-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]六氫吡啶-1-基]吡啶-3-羧酸 (193 毫克，0.63 毫莫耳) 開始而製成，獲得標題化合物，為固體 (96 毫克，39% 產率)；¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 2.79-2.76 (4H, m), 2.88 (4H, s), 3.56-3.53 (4H, m), 3.73 (6H, s), 6.34-6.32 (1H, m), 6.45-6.42 (3H, m), 6.82 (1H, d), 8.10-8.07 (1H, m), 8.73 (1H, d), 10.43 (1H, 寬廣 s), 12.12 (1H, 寬廣 s). MS : m/z 437 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 100%

實例 47

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡唑-3-基]-4-(二甲胺基甲基)苯甲醯胺

將氯化草醯 (61 微升，0.69 毫莫耳，1.1 當量) 逐滴添加至含有 1 滴 DMF 之 DCM (2.5 毫升) 中之 4-(二甲胺基甲基)苯甲酸 (113 毫克，0.63 毫莫耳，1 當量) 內。於環境溫度下攪拌 1.5 小時後，將 5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]吡唑-1-羧酸第三-丁酯 (196 毫克，0.56 毫莫耳，0.9 當量) 與吡啶 (137 微升，1.69 毫莫耳，2.70 當量) 在 DCM (2 毫升) 中之溶液添加至反應

混合物中，並於環境溫度下再持續攪拌2小時。然後添加TFA (384微升，5.16毫莫耳，8.25當量)在DCM (3.5毫升)中之溶液，並於環境溫度下持續攪拌18小時。濃縮反應混合物，並將粗產物藉逆相預備HPLC (鹼性)純化，使用乙腈在含有1%氫氧化銨溶液之水中之梯度液。採取純淨溶離份，並蒸發，獲得標題化合物，為無色固體(65毫克，25%產率)；¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 2.09 (6H, s), 2.81 (4H, s), 3.38 (2H, s), 3.65 (6H, s), 6.26-6.25 (1H, m), 6.35 (2H, d), 6.40 (1H, s), 7.31 (2H, d), 7.87 (2H, d), 10.51 (1H, 寬廣 s), 12.07 (1H, 寬廣 s). MS : m/z 409 (MH+) 抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 100%

作為起始物質使用之5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按實例2製成。

¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.56 (9H, s), 2.68-2.63 (2H, m), 2.80-2.75 (2H, m), 3.73 (6H, s), 5.22 (1H, s), 6.23 (2H, 寬廣 s), 6.32-6.31 (1H, m), 6.44 (2H, d). MS : m/z 370 ([M+Na]⁺).

實例 48

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-4-(2-羥乙氧基)苯甲醯胺

將NaHMDS在THF中之溶液(1M，1.15毫升，1.15毫莫耳，2當量)，於環境溫度下，逐滴添加至5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯(200毫克，0.58毫莫耳，1當量)與4-(2-氫氧基乙氧基)苯甲酸甲酯(136毫克，0.69毫莫耳，1.2當量)在THF (1毫升)中之混合物內。將反應混合物在環境溫度下攪拌1小時。然後，使其濃縮，並將粗產物藉

逆相預備 HPLC (鹼性) 純化，使用乙腈在含有 1% 氫氧化銨溶液之水中之梯度液。採取純淨溶離份，並蒸發，獲得標題化合物，為無色固體 (29 毫克，12% 產率); $^1\text{H NMR}$ (399.902 MHz, DMSO) δ 2.89 (4H, s), 3.77-3.72 (8H, m), 4.07 (2H, t), 4.88 (1H, t), 6.34-6.33 (1H, m), 6.43 (2H, d), 6.46 (1H, s), 7.01 (2H, d), 7.98 (2H, d), 10.46 (1H, 寬廣 s), 12.12 (1H, 寬廣 s). MS: m/z 412 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 99%

作為起始物質使用之 5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]吡唑-1-羧酸第三-丁酯係按實例 2 製成。

實例 49

4-(2-胺基丙基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡唑-3-基]苯甲醯胺

將 NaHMDS 在 THF 中之溶液 (1M, 0.86 毫升, 0.86 毫莫耳, 1.5 當量), 於環境溫度下, 逐滴添加至 5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]吡唑-1-羧酸第三-丁酯 (200 毫克, 0.58 毫莫耳, 1 當量) 與 4-(2-胺基丙基)苯甲酸甲酯 (133 毫克, 0.69 毫莫耳, 1.2 當量) 在 THF (1 毫升) 中之混合物內。將反應混合物在環境溫度下攪拌 2 小時。然後, 使其濃縮, 並將粗產物藉逆相預備 HPLC (鹼性) 純化, 使用乙腈在含有 1% 氫氧化銨溶液之水中之梯度液。採取純淨溶離份, 並蒸發, 獲得標題化合物, 為淡黃色膠 (10 毫克, 4% 產率); $^1\text{H NMR}$ (399.902 MHz, DMSO) δ 0.89 (3H, d), 2.53-2.47 (2H, m), 2.80 (4H, s), 3.01-2.93 (1H, m), 3.65 (6H, s), 6.25-6.24 (1H, m), 6.34 (2H, d), 6.40 (1H, s), 7.21 (2H, d), 7.84 (2H, d), 10.47 (1H, 寬廣 s), 12.06 (1H, 寬廣 s). MS: m/z 409

(MH+)

細胞 FGFR1, IC₅₀ 1.47 μM.

作為起始物質使用之 5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按實例 2 製成。

實例 50

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-4-[(3,3-二甲基-1-六氫吡啶基)甲基]苯甲醯胺

以類似實例 49 之方法，以 4-[(3,3-二甲基-1-六氫吡啶基)甲基]苯甲酸甲酯 (180 毫克，0.69 毫莫耳) 開始而製成，獲得標題化合物，為無色固體 (44 毫克，16% 產率)；¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 0.92 (3H, s), 1.23-1.20 (2H, m), 1.59-1.52 (2H, m), 2.01-1.99 (2H, m), 2.35-2.29 (2H, m), 2.89 (4H, s), 3.48 (2H, s), 3.73 (6H, s), 6.34-6.32 (1H, m), 6.43 (2H, d), 6.48 (1H, s), 7.40 (2H, d), 7.94 (2H, d), 10.57 (1H, 寬廣 s), 12.14 (1H, 寬廣 s). MS: m/z 477 (MH+)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 4-[(3,3-二甲基-1-六氫吡啶基)甲基]苯甲酸甲酯係按下述製成：

將 3,3-二甲基六氫吡啶 (170 毫克，1.5 毫莫耳，1.5 當量) 以一份添加至 4-(溴基甲基)苯甲酸甲酯 (230 毫克，1 毫莫耳，1 當量) 與 MP-碳酸酯 (2.74 毫莫耳/克，1.46 克，4 毫莫耳，4 當量) 在 MeCN (5 毫升) 中之混合物內。將反應混合物在環境溫度下攪拌 18 小時。以一份添加聚合體所承載之異氰酸酯 (1 毫莫耳/克，1 克，1 毫莫耳，1 當量)，並持續攪拌 4 小時。過濾反應混合物，以 MeCN 洗滌樹脂，及使合併之濾液濃

縮，而得透明液體(216毫克，83%產率)；¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 0.91 (6H, s), 1.22-1.19 (2H, m), 1.58-1.52 (2H, m), 1.99 (2H, s), 2.33-2.28 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.85 (3H, s), 7.46 (2H, d), 7.92 (2H, d). MS: m/z 262 (MH⁺)

實例 51

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡唑-3-基]-4-[4-(2-羥乙基)六氫吡啶-1-基]苯甲醯胺

以類似實例 49 之方法，以 4-[4-(2-羥乙基)六氫吡啶-1-基]苯甲酸甲酯(182毫克，0.69毫莫耳)開始而製成，獲得標題化合物，為無色固體(11毫克，4%產率)；¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 2.45 (2H, t), 2.58-2.55 (4H, m), 2.88 (4H, s), 3.29-3.26 (4H, m), 3.58-3.53 (2H, m), 3.73 (6H, s), 4.42 (1H, t), 6.34-6.32 (1H, m), 6.42 (2H, d), 6.45 (1H, s), 6.96 (2H, d), 7.90 (2H, d), 10.30 (1H, 寬廣 s), 12.08 (1H, 寬廣 s). MS: m/z 480 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 100%

作為起始物質使用之 4-[4-(2-羥乙基)六氫吡啶-1-基]苯甲酸甲酯係按下述製成：

將三甲基矽烷基重氮甲烷溶液(2M，在己烷中，1.2毫升，2.4毫莫耳，1.2當量)，於環境溫度下，逐滴添加至甲苯(14毫升)與甲醇(4毫升)中之 4-[4-[2-羥乙基]六氫吡啶-1-基]苯甲酸(501毫克，2毫莫耳，1當量)內。將反應混合物攪拌5小時，在減壓下移除溶劑，及使殘留物在高真空下乾燥，而得 4-(2-溴基乙氧基)苯甲酸甲酯，為乳黃色固體(342毫克，65%產率)。

MS : m/z 265 (MH⁺)

實例 52

4-[(7-氟基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)甲基]-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]苯甲醯胺

以類似實例 53 之方法，以 4-[(7-氟基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)甲基]苯甲酸甲酯 (211 毫克，0.69 毫莫耳) 開始而製成，獲得標題化合物，為淡黃色膠 (45 毫克，15% 產率)；¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 2.67-2.64 (2H, m), 2.81 (4H, s), 2.86-2.83 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.67-3.64 (8H, m), 6.26-6.24 (1H, m), 6.35 (2H, d), 6.41 (1H, s), 7.26 (1H, d), 7.39 (2H, d), 7.51-7.47 (2H, m), 7.91 (2H, d), 10.53 (1H, 寬廣 s), 12.07 (1H, 寬廣 s). MS : m/z 522 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 97%

作為起始物質使用之 4-[(7-氟基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)甲基]苯甲酸甲酯係按下述製成：

將 1,2,3,4-四氫異喹啉-7-甲脞鹽酸鹽 (292 毫克，1.5 毫莫耳，1.5 當量) 以一份添加至 4-(溴基甲基)苯甲酸甲酯 (230 毫克，1 毫莫耳，1 當量) 與 MP-碳酸酯 (2.74 毫莫耳/克，1.46 克，4 毫莫耳，4 當量) 在 MeCN (5 毫升) 中之混合物內。將反應混合物在環境溫度下攪拌 18 小時。以一份添加聚合體所承載之異氰酸酯 (1 毫莫耳/克，1 克，1 毫莫耳，1 當量)，並持續攪拌 4 小時。過濾反應混合物，以 MeCN 洗滌樹脂，及使合併之濾液濃縮，而得淡黃色油，其係在靜置時固化過夜 (292 毫克，95% 產率)；¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 2.70-2.63 (2H, m), 2.89-2.82 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.68 (2H, s), 3.78 (3H, s), 7.25 (1H, d),

7.51-7.38 (4H, m), 7.89-7.86 (2H, m). MS : m/z 307 (MH⁺)

實例 53

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-4-[(3-氟基-1-六氫吡啶基)甲基]苯甲醯胺

將 NaHMDS 在 THF 中之溶液 (1M, 0.86 毫升, 0.86 毫莫耳, 1.5 當量), 於環境溫度下, 逐滴添加至 5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (200 毫克, 0.58 毫莫耳, 1 當量) 與 4-[(3-氟基-1-六氫吡啶基)甲基]苯甲酸甲酯 (174 毫克, 0.69 毫莫耳, 1.2 當量) 在 THF (1 毫升) 中之混合物內。將反應混合物在環境溫度下攪拌 2 小時。然後濃縮反應混合物, 並將粗產物藉逆相預備 HPLC (酸性) 純化, 使用乙腈在含有 0.1% TFA 之水中之梯度液。採取純淨溶離份, 並蒸發。使殘留物溶於 3:1 DCM: MeCN 混合物 (4 毫升) 中, 並添加 MP-碳酸酯 (2.74 毫莫耳/克, 1 克, 2.74 毫莫耳)。將混合物攪拌 4 小時, 過濾, 及蒸發濾液, 獲得標題化合物, 為淡黃色膠 (43 毫克, 16% 產率); ¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.46-1.34 (2H, m), 1.82-1.61 (2H, m), 2.36-2.28 (2H, m), 2.66-2.56 (2H, m), 2.81 (4H, s), 3.50 (2H, s), 3.65 (6H, s), 4.66-4.47 (1H, m), 6.26-6.24 (1H, m), 6.35 (2H, d), 6.40 (1H, s), 7.32 (2H, d), 7.88 (2H, d), 10.51 (1H, 寬廣 s), 12.07 (1H, 寬廣 s). MS : m/z 467 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 4-[(3-氟基-1-六氫吡啶基)甲基]苯甲酸甲酯係按下述製成:

將 3-氟基六氫吡啶鹽酸鹽 (210 毫克, 1.5 毫莫耳, 1.5 當量)

以一份添加至4-(溴基甲基)苯甲酸甲酯(230毫克, 1毫莫耳, 1當量)與MP-碳酸酯(2.74毫莫耳/克, 1.46克, 4毫莫耳, 4當量)在MeCN(5毫升)中之混合物內。將反應混合物在環境溫度下攪拌18小時。以一份添加聚合體所承載之異氰酸酯(1毫莫耳/克, 1克, 1毫莫耳, 1當量), 並持續攪拌4小時。過濾反應混合物, 以MeCN洗滌樹脂, 及使合併之濾液濃縮, 而得透明油, 217毫克, 86%產率。

$^1\text{H NMR}$ (399.902 MHz, DMSO) δ 1.59-1.42 (2H, m), 1.90-1.67 (2H, m), 2.42-2.36 (2H, m), 2.73-2.63 (2H, m), 3.59 (2H, s), 3.86 (3H, s), 4.73-4.56 (1H, m), 7.46 (2H, d), 7.93 (2H, d). MS: m/z 252 (MH⁺)

作為起始物質使用之5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按實例2製成。

實例 54

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-4-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)苯甲醯胺

以類似實例53之方法, 以4-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)苯甲酸甲酯(183毫克, 0.69毫莫耳)開始而製成, 獲得標題化合物, 為淡黃色膠(21毫克, 7.5%產率); $^1\text{H NMR}$ (399.902 MHz, CDCl₃) δ 2.59-2.57 (4H, m), 2.81 (2H, t), 2.99-2.90 (4H, m), 3.75-3.72 (4H, m), 3.77 (6H, s), 4.14 (2H, t), 6.36-6.32 (4H, m), 6.67 (1H, 寬廣 s), 6.96 (2H, d), 7.83 (2H, d), 8.53 (1H, 寬廣 s). MS: m/z 481 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之4-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)苯甲酸甲酯係按下述製成:

將MP-碳酸酯(2.74毫莫耳, 529毫克, 1.45毫莫耳, 1.5當量)添加至4-(2-溴基乙氧基)苯甲酸甲酯(250毫克, 0.96毫莫耳, 1當量)、嗎福啉(93微升, 1.06毫莫耳, 1.1當量)、碘化鈉(150毫克, 1毫莫耳, 1.05當量)及MeCN(5毫升)中, 並將其添加至微波反應容器中, 且將反應混合物在微波反應器中, 加熱至120°C, 歷經10分鐘。將反應混合物轉移至SCX-2藥筒, 以MeOH, 接著以MeOH溶液中之3.5N氨溶離。合併後述溶離份, 及蒸發, 而得透明油, 其係在靜置時固化成乳黃色固體(146毫克, 57%產率)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 2.59-2.57 (4H, m), 2.82 (2H, t), 3.74-3.72 (4H, m), 3.88 (3H, s), 4.16 (2H, t), 6.93-6.91 (2H, m), 7.99-7.97 (2H, m). MS: m/z 266 (MH⁺)

實例 55

4-[2-(4,4-二氟-1-六氫吡啶基)乙氧基]-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]苯甲醯胺

以類似實例 53 之方法, 以4-[2-(4,4-二氟-1-六氫吡啶基)乙氧基]苯甲酸甲酯(104毫克, 0.35毫莫耳)開始而製成, 獲得標題化合物, 為透明膠質(5毫克, 1.7%產率); ¹H NMR (399.902 MHz, CDCl₃) δ 2.06-1.96 (4H, m), 2.70-2.67 (4H, m), 2.88-2.85 (2H, m), 2.97-2.92 (4H, m), 3.77-3.76 (8H, m), 4.12 (2H, t), 6.33-6.32 (2H, m), 6.35-6.35 (2H, m), 6.65 (1H, 寬廣 s), 6.95 (2H, d), 7.83 (2H, d), 8.59 (1H, s). MS: m/z 515 (MH⁺)

細胞 FGFR1, IC₅₀ 0.46 μM.

作為起始物質使用之4-[2-(4,4-二氟-1-六氫吡啶基)乙氧基]苯甲酸甲酯係按下述製成:

將MP-碳酸酯(2.74毫莫耳/克, 1.234克, 3.38毫莫耳, 2.5當量)添加至4-(2-溴基乙氧基)苯甲酸甲酯(350毫克, 1.35毫莫耳, 1當量)、4,4-二氟六氫吡啶鹽酸鹽(235毫克, 1.49毫莫耳, 1.1當量)、碘化鈉(212毫克, 1.42毫莫耳, 1.05當量)及MeCN(6毫升)中, 並將其添加至微波反應容器中, 且將反應混合物在微波反應器中加熱至120°C, 歷經10分鐘。將反應混合物轉移至SCX-2藥筒, 以MeOH, 接著以MeOH溶液中之3.5N氫溶離。合併後述溶離份, 及蒸發, 而得無色固體(104毫克, 35%產率)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 2.08-1.98 (4H, m), 2.74-2.71 (4H, m), 2.90 (2H, t), 3.89 (3H, s), 4.16 (2H, t), 6.93-6.91 (2H, m), 8.00-7.98 (2H, m). MS: m/z 300 (MH⁺)

實例 56

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-4-(2-嗎福啉-4-基乙基)苯甲醯胺

以類似實例 53 之方法, 以4-(2-嗎福啉-4-基乙基)苯甲酸甲酯(172毫克, 0.69毫莫耳)開始而製成, 獲得標題化合物, 為透明膠質(42毫克, 15.6%產率); ¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 2.37-2.35 (4H, m), 2.49-2.45 (2H, m), 2.73 (2H, t), 2.80 (4H, s), 3.50 (4H, t), 3.65 (6H, s), 6.26-6.24 (1H, m), 6.34 (2H, d), 6.40 (1H, s), 7.26 (2H, d), 7.83 (2H, d), 10.47 (1H, 寬廣 s), 12.06 (1H, 寬廣 s). MS: m/z 465 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之4-(2-嗎福啉-4-基乙基)苯甲酸係按下述製成:

於環境溫度下，將三甲基矽烷基重氮甲烷溶液(2M，在己烷中，1.2毫升，2.4毫莫耳，1.2當量)逐滴添加至甲苯(14毫升)與甲醇(4毫升)中之4-(2-溴基乙基)苯甲酸(459毫克，2毫莫耳，1當量)內。將反應混合物攪拌5小時，在減壓下移除溶劑，及使殘留物在高真空下乾燥，而得4-(2-溴基乙氧基)苯甲酸甲酯，為淡黃色液體(487毫克，100%產率)。

$^1\text{H NMR}$ (399.902 MHz, DMSO) δ 3.20 (2H, t), 3.76 (2H, t), 3.83 (3H, s), 7.42 (2H, d), 7.89 (2H, d).

將MP-碳酸酯(2.74毫莫耳/克，270毫克，0.74毫莫耳，0.6當量)添加至4-(2-溴基乙氧基)苯甲酸甲酯(300毫克，1.23毫莫耳，1當量)、嗎福啉(0.12毫升，1.36毫莫耳，1.1當量)、碘化鈉(193毫克，1.29毫莫耳，1.05當量)及MeCN(6毫升)中，並將其添加至微波反應容器中，且將反應混合物在微波反應器中加熱至120°C，歷經10分鐘。將反應混合物轉移至SCX-2藥筒，以MeOH，接著以MeOH溶液中之3.5N氨溶離。合併後述溶離份，及蒸發，而得淡黃色固體(130毫克，52%產率)。

$^1\text{H NMR}$ (399.902 MHz, CDCl_3) δ 2.53-2.51 (4H, m), 2.64-2.60 (2H, m), 2.88-2.84 (2H, m), 3.75-3.72 (4H, m), 3.90 (3H, s), 7.28-7.26 (2H, m), 7.97-7.94 (2H, m). MS: m/z 250 (MH⁺)

實例 57

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡唑-3-基]-4-[(甲基-(氧伍園-2-基甲基)胺基)甲基]苯甲醯胺

以類似實例 53 之方法，以 4-[(甲基-(氧伍園-2-基甲基)胺基)

甲基]苯甲酸甲酯(181毫克, 0.69毫莫耳)開始而製成, 獲得標題化合物, 為透明膠質(56毫克, 20%產率); $^1\text{H NMR}$ (399.902 MHz, DMSO) δ 1.56-1.42 (1H, m), 1.81-1.74 (2H, m), 1.98-1.90 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.44 (2H, d), 3.31 (4H, s), 3.66-3.59 (3H, m), 3.73 (6H, s), 4.01-3.94 (2H, m), 6.34-6.33 (1H, m), 6.43 (2H, d), 6.48 (1H, s), 7.40 (2H, d), 7.95 (2H, d), 10.58 (1H, 寬廣 s), 12.15 (1H, 寬廣 s). MS: m/z 479 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 4-[(甲基-(氧伍園-2-基甲基)胺基)甲基]苯甲酸甲酯係按下述製成:

將 MP-碳酸酯 (2.74 毫莫耳/克, 1.44 克, 4 毫莫耳, 2 當量) 添加至 4-(溴基甲基)苯甲酸甲酯 (500 毫克, 2 毫莫耳, 1 當量)、N-甲基-1-(氧伍園-2-基)甲胺 (231 毫克, 2 毫莫耳, 1 當量) 及 MeCN (10 毫升) 中。將反應混合物於環境溫度下攪拌 18 小時, 然後轉移至 SCX-2 藥筒, 以 MeOH, 接著以 MeOH 溶液中之 3.5N 氨溶離。合併後述溶離份, 及蒸發, 而得淡黃色固體 (355 毫克, 64% 產率)。

$^1\text{H NMR}$ (399.902 MHz, CDCl_3) δ 1.54-1.47 (1H, m), 1.87-1.80 (2H, m), 2.01-1.93 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.46-2.42 (1H, m), 2.55-2.50 (1H, m), 3.68-3.57 (2H, m), 3.76-3.71 (1H, m), 3.87-3.81 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.08-4.01 (1H, m), 7.41 (2H, d), 7.98 (2H, d). MS: m/z 264 (MH⁺)

實例 58

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡唑-3-基]-4-(4-六氫吡啶基)苯甲醯胺

以類似實例 53 之方法，以 4-(4-六氫吡啶基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽 (176 毫克，0.69 毫莫耳) 開始而製成，獲得標題化合物，為淡黃色膠 (20 毫克，8% 產率)；¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.69-1.57 (2H, m), 1.84-1.76 (2H, m), 2.76-2.68 (2H, m), 2.93 (4H, s), 3.17-3.12 (2H, m), 3.77-3.76 (7H, m), 6.38-6.37 (1H, m), 6.47 (2H, d), 6.53 (1H, s), 7.38 (2H, d), 7.98 (2H, d), 10.61 (1H, s), 12.20 (1H, s). MS: m/z 435 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 100%

實例 59

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-4-二甲胺基-苯甲醯胺

以類似實例 39 之方法，以 4-二甲胺基苯甲酸 (102 毫克，0.63 毫莫耳) 開始而製成，獲得標題化合物，為固體 (139 毫克，63% 產率)；¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 2.87 (4H, s), 3.00 (6H, s), 3.73 (6H, s), 6.33-6.32 (1H, m), 6.42 (2H, d), 6.45 (1H, s), 6.72 (2H, d), 7.89 (2H, d), 10.21 (1H, brs), 12.06 (1H, 寬廣 s). MS: m/z 395 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 99%

實例 60

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-5-六氫吡啶-1-基-噁吩-2-羧醯胺 (2,2,2-三氟醋酸鹽)

於氮氣下，使 5-[4-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]六氫吡啶-1-基]噁吩-2-羧酸 (150 毫克，5 毫莫耳) 溶於無水 THF (10 毫升) 中，添加 1-氯-N,N,2-三甲基-丙-1-烯-1-胺 (177 微升，毫莫耳)，並將混合物於室溫下攪拌 3.5 小時。添加 5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基

苯基)乙基]吡唑-1-羧酸第三-丁酯(167毫克,毫莫耳)與吡啶(47微升,毫莫耳),並將反應物加熱至65°C,歷經18小時。然後,使反應混合物冷卻至室溫,且添加二氧陸園中之4M HCl(2.0毫升,2.0毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌過夜,蒸發,及使殘留物藉酸性預備HPLC純化,以0.1% TFA在水中之24-32% MeCN之梯度液溶離,採取純淨溶離份,並蒸發,獲得標題化合物,為淡綠色固體(28.7毫克,11%);¹H NMR(399.902 MHz, DMSO) δ 2.79 (s, 4H), 3.21 (s, 4H), 3.34 (s, 4H), 3.64 (s, 6H), 6.29 (m, 5H), 7.77 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.37 (s, 1H) MS: m/z = 442 (MH⁺)

抑制百分比(FGFR激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 100%

作為起始物質使用之5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]吡唑-1-羧酸第三-丁酯係按實例2製成。

作為起始物質使用之5-[4-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]六氫吡啶-1-基]噻吩-2-羧酸係按下述製成:-

將4-(5-甲醯基噻吩-2-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(2.51克,8.50毫莫耳)在乙醇(85毫升)中之溶液以一份添加至硝酸銀(I)(10.0克,58.8毫莫耳)與氫氧化鈉(4.83克,120.6毫莫耳)在水(85毫升)中之溶液內。將此混合物攪拌,並在65°C下加熱22小時。藉由添加冰使混合物冷卻,然後過濾以移除銀鹽。使濾液小心地蒸發,以移除乙醇,及使所形成之水溶液經過玻璃纖維墊再一次過濾,以移除焦油狀物質。接著,將濾液以水稀釋至400毫升之總體積,然後以醋酸酸化至pH 5。濾出沉澱物,以水洗滌,接著在真空烘箱中,於45°C下

乾燥過夜，獲得5-[4-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]六氫吡啶-1-基]噻吩-2-羧酸(1.88克，71%)。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41 (9H, s), 3.18 (4H, m), 3.45 (4H, m), 6.20 (1H, d), 7.43 (1H, d) MS: m/z 313 (MH $^+$)

作為起始物質使用之4-(5-甲醯基噻吩-2-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按下述製成：-

將5-溴基噻吩-2-羧醛(3.82克，20.0毫莫耳)、六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(4.1克，22.0毫莫耳)、N-乙基-N,N-二異丙基胺(7.0毫升，40.0毫莫耳)及二甲亞砷(5.0毫升)之混合物在氮大氣及130°C下攪拌18小時。使已冷卻之混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。將有機物質以水、鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及蒸發。使所形成之深紅色固體藉矽膠管柱層析純化，以二氯甲烷，接著以醋酸乙酯/二氯甲烷(15%)溶離，獲得4-(5-甲醯基噻吩-2-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(4.3克，73%)。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41 (9H, s), 3.34 (4H, m), 3.47 (4H, m), 6.36 (1H, d), 7.70 (1H, d), 9.49 (1H, s) MS: m/z 297 (MH $^+$)

實例 61

6-[[5-[2-(3-甲氧苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]胺甲醯基]吡啶-3-羧酸甲酯

將5-甲氧羰基吡啶-2-羧酸(0.285克，1.58毫莫耳)添加至DCM(40毫升)中，於其中添加氯化草醯(0.165毫升，1.90毫莫耳)與數滴無水DMF。將反應混合物攪拌30分鐘，然後添加5-胺基-3-[2-(3-甲氧苯基)乙基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯(0.50

克，1.58毫莫耳)與吡啶(2.0毫升)。將反應物攪拌過夜。使反應物蒸發至乾涸，獲得膠質。於此膠質中添加甲酸。將反應混合物攪拌1小時，接著蒸發至乾涸。以飽和碳酸鉀(30毫升)使所形成之膠質淬滅，以DCM(3 x 50毫升)萃取，脫水乾燥(MgSO₄)，及在真空中移除溶劑，而產生黏稠膠質。以乙腈研製，獲得所要之產物，為微黃色固體(24毫克，4%)；¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 2.92 (s, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.50 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.83-6.82 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 9.17 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 12.31 (s, 1H)；MH+381.

抑制百分比(FGFR激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 76%

作為起始物質使用之5-胺基-3-[2-(3-甲氧苯基)乙基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按實例23製成。

作為起始物質使用之氯化4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯甲醯係按下述製成：

於4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯甲酸(500毫克，2.27毫莫耳，1當量)在DCM(20毫升)中之懸浮液內，添加DMF(1滴)，接著逐滴添加氯化草醯(219微升，2.50毫莫耳，1.1當量)。將混合物攪拌18小時，於此段時間後，將混合物濃縮至乾涸，並帶至下一階段，未進一步純化或特徵鑒定。

實例 62

6-氯-N-[5-[2-(3-甲氧苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-3-羧醯胺

使6-溴基吡啶-3-羧酸(122毫克，0.82毫莫耳，1.3當量)溶於DCM(5毫升)中，並逐滴添加氯化草醯(72微升，0.82毫莫耳，1.3當量)，接著為一滴DMF。將反應物於環境溫度下攪

拌1小時，然後添加N,N-二乙基乙胺(1毫升，1.89毫莫耳，3當量)，接著為5-胺基-3-[2-(3-甲氧苯基)乙基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯(200毫克，0.63毫莫耳，1當量)。將反應物攪拌2小時，然後以DCM稀釋，並以水、鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及蒸發，而得粗製Boc-保護之化合物，為黃色膠質。使此膠質溶於2-丙醇(5毫升)中，並添加6M HCl在2-丙醇中之溶液(4毫升)。將溶液於環境溫度下攪拌過夜，接著蒸發至乾涸，且裝填至SCX-2管柱上。以甲醇洗滌管柱，及使產物以甲醇中之2N氫溶離，獲得橘色固體。以小體積甲醇研製，獲得6-氯-N-[5-[2-(3-甲氧苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-3-羧醯胺(39毫克，17%)，為白色固體；¹H NMR (400.13 MHz, DMSO) δ 2.89 (4H, s), 3.74 (3H, s), 6.46 (1H, s), 6.75 (1H, m), 6.81 (2H, m), 7.20 (1H, t), 7.65 (1H, d), 8.35 (1H, m), 8.95 (1H, d), 10.99 (1H, s), 12.23 (1H, s) MS m/z 357 (MH⁺)

抑制百分比(FGFR激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 77%

作為起始物質使用之5-胺基-3-[2-(3-甲氧苯基)乙基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按實例23中所概述製成。

實例 63

6-氯基-N-[5-[2-(3-甲氧苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-3-羧醯胺

類似關於實例62所述，惟使用6-氯基吡啶-3-羧酸(122毫克，0.82毫莫耳，1.3當量)作為起始物質而製成。在藉由SCX管柱純化後，將物質藉逆相預備HPLC(鹼性)進一步純化，使用乙腈在含有1%氫氧化銨溶液之水中之30-50%梯度液。採取純淨溶離份，並蒸發，獲得標題化合物，為乳黃色固

體。(58 毫克，27% 產率); $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO) δ 2.9 (4H, s), 3.74 (3H, s), 6.48 (1H, s), 6.75 (1H, m), 6.8 (2H, m), 7.2 (1H, t), 8.15 (1H, d), 8.52 (1H, m), 9.22 (1H, d), 11.19 (1H, s), 12.26 (1H, s) MS m/z 348 (MH+)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 74%

實例 64

4-羥基-N-[5-[2-(3-甲氧苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺

類似關於實例 62 所述，惟使用 4-羥基吡啶-2-羧酸 (114 毫克，0.82 毫莫耳，1.3 當量) 作為起始物質而製成。在藉由 SCX 管柱純化後，將物質藉逆相預備 HPLC (鹼性) 進一步純化，使用乙腈在含有 1% 氫氧化銨溶液之水中之 30-50% 梯度液。採取純淨溶離份，並蒸發，獲得標題化合物，為白色固體 (10 毫克，5% 產率); $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO) δ 2.9 (4H, s), 3.73 (3H, s), 6.47 (1H, s), 6.75 (1H, m), 6.8 (2H, m), 6.92 (1H, s), 7.19 (1H, t), 7.47 (1H, s), 8.32 (1H, s), 10.2 (1H, s), 12.21 (1H, s) MS m/z 339 (MH+)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 73%

實例 65

N-[5-[2-(3-甲氧苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-6-(2-四氫吡咯-1-基乙基)吡啶-3-羧醯胺

類似關於實例 62 所述，惟使用 6-(2-四氫吡咯-1-基乙基)吡啶-3-羧酸 (180 毫克，0.82 毫莫耳，1.3 當量) 作為起始物質而製成。在藉由 SCX 管柱純化後，將物質藉逆相預備 HPLC (鹼性) 進一步純化，使用乙腈在含有 1% 氫氧化銨溶液之水中之 30-50% 梯度液。採取純淨溶離份，並蒸發，獲得標題化

合物，為白色固體(5毫克，2%產率)； ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO) δ 1.66 (4H, m), 2.77 (2H, t), 2.89 (4H, s), 2.94 (2H, t), 3.27 (4H, m), 3.73 (3H, s), 6.46 (1H, s), 6.75 (1H, m), 6.82 (1H, m), 7.19 (1H, t), 7.40 (1H, d), 8.21 (1H, m), 9.01 (1H, d), 10.79 (1H, s), 12.17 (1H, s) MS m/z 420 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 90%

實例 66

5-[[5-[2-(3-甲氧苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]胺甲醯基]吡啶-2-羧酸

類似關於實例 62 所述，惟使用 6-甲氧羰基吡啶-3-羧酸(149 毫克，0.82 毫莫耳，1.3 當量)作為起始物質而製成。在藉由 SCX 管柱純化後，將物質藉逆相預備 HPLC (鹼性)進一步純化，使用乙腈在含有 1% 氫氧化銨溶液之水中之 30-50% 梯度液。在此純化期間，酯水解成酸產物。採取純淨溶離份，並蒸發，獲得標題化合物，為白色固體(66 毫克，40% 產率)； ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO) δ 2.90 (4H, s), 3.74 (3H, s), 6.46 (1H, s), 6.75 (1H, m), 6.83 (2H, m), 7.19 (1H, t), 8.01 (1H, d), 9.12 (1H, d), 11.01 (1H, s), 12.2 (1H, s) MS m/z 367 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 85%

實例 67

5-[[5-[2-(3-甲氧苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]胺甲醯基]吡啶-2-羧酸甲酯

於 5-[[5-[2-(3-甲氧苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]胺甲醯基]吡啶-2-羧酸(55 毫克，0.15 毫莫耳，1 當量)在甲醇(0.5 毫升)中之經攪拌懸浮液內，逐滴添加二氯化亞硫醯(23 微升，0.32 毫

莫耳，2.1 當量)。將所形成之溶液在 50°C 下加熱 3 小時。在真空中濃縮混合物，而產生橘色固體。使其溶於 DCM 中，並以飽和碳酸氫鈉水溶液與鹽水洗滌。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得粗產物，為黃色固體。以乙醚研製，獲得標題化合物，為白色固體 27 毫克 (47%)；¹H NMR (400.13 MHz, DMSO) δ 2.92 (4H, s), 3.74 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.49 (1H, s), 6.25 (1H, m), 6.82 (2H, m), 7.19 (1H, t), 8.14 (1H, d), 8.46 (1H, m), 9.20 (1H, d), 11.11 (1H, s), 12.25 (1H, s) MS m/z 381 (MH⁺)
抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 79%

作為起始物質使用之 5-[[5-[2-(3-甲氧苄基)乙基]-2H-吡啶-3-基]胺甲醯基]吡啶-2-羧酸係按實例 66 中所概述製成。

實例 68

5-[[5-[2-(3-甲氧苄基)乙基]-2H-吡啶-3-基]胺甲醯基]吡啶-2-羧酸乙酯

類似關於實例 67 所述，惟使用乙醇 (0.5 毫升) 中之 5-[[5-[2-(3-甲氧苄基)乙基]-2H-吡啶-3-基]胺甲醯基]吡啶-2-羧酸 (55 毫克，0.15 毫莫耳，1 當量) 製成，獲得標題化合物，為白色固體 (9 毫克，15% 產率)；¹H NMR (400.13 MHz, DMSO) δ 1.40 (3H, t), 2.97 (4H, s), 3.79 (3H, s), 4.44 (2H, q), 6.54 (1H, s), 6.8 (1H, m), 6.87 (2H, m), 7.25 (1H, t), 8.19 (1H, d), 8.52 (1H, m), 9.25 (1H, s), 11.17 (1H, s), 12.3 (1H, s) MS m/z 395 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 89%

作為起始物質使用之 5-[[5-[2-(3-甲氧苄基)乙基]-2H-吡啶-3-基]胺甲醯基]吡啶-2-羧酸係按實例 66 中所概述製成。

實例 69

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-羧醯胺

於氮氣下，將 NaHMDS (在 THF 中之 1M 溶液，0.45 毫升，0.451 毫莫耳，1.5 當量) 逐滴添加至 5-胺基-3-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (105 毫克，0.301 毫莫耳，1 當量) 與 5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-羧酸甲酯 (85 毫克，0.361 毫莫耳，1.2 當量) 在無水 THF (2.5 毫升) 中之經攪拌懸浮液內。將溶液於室溫下攪拌 1 小時。使溶液以飽和水溶液 NH₄Cl 中和，並以水 (5 毫升) 稀釋。將水相以醋酸乙酯 (3 x 8 毫升) 萃取，且使合併之有機萃液以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發。按上述以 0.338 毫莫耳規模重複反應。將粗製萃液與上述合併，及藉矽膠管柱層析純化，以 DCM 中之 0-6% MeOH 溶離，獲得標題化合物，為淡褐色固體 (92 毫克，35% 產率)；¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 2.25 (s, 3H), 2.45-2.50 (m, 4H), 3.37-3.43 (m, 4H), 3.75 (s, 6H), 5.08 (s, 2H), 5.88 (bs, 1H), 6.45 (t, 1H), 6.60 (d, 2H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.89 (bs, 1H), 11.36 (bs, 1H) MS: m/z 453 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-羧酸酯係按下述製成：-

於氮氣下，將 5-溴基-2-羧酸甲酯 (250 毫克，1.16 毫莫耳，1 當量)、磷酸鉀 (334 毫克，1.62 毫莫耳，1.4 當量)、S-Phos (96 毫克，0.231 毫莫耳，0.2 當量) 及 Pd₂dba₃ (13 毫克，0.058 毫莫

耳，0.05 當量) 在甲苯 (5 毫升) 中攪拌。添加 N-甲基六氫吡啶 (155 微升，1.39 毫莫耳，1.2 當量)，並將混合物在 100°C 下攪拌 48 小時，然後使其冷卻至室溫，且再攪拌 48 小時。將反應混合物傾倒在 SCX 管柱上，並以 MeOH，接著以 MeOH 中之 2M NH₃ 洗滌通過，以溶離產物。蒸發產物溶離份，而得 5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-羧酸酯，為橘色油，其係在靜置時結晶 (194 毫克，72% 產率)。

¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 2.24 (s, 3H), 2.43-2.48 (m, 4H), 3.35-3.40 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.38 (d, 1H). MS: m/z 236 (MH⁺)

作為起始物質使用之 5-胺基-3-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按實例 70 中所概述製成。

實例 70

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-4-(2-二甲胺基乙胺基)苯甲醯胺鹽酸鹽

使 5-胺基-3-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (150 毫克，0.429 毫莫耳) 與 4-[2-二甲胺基乙基-[第三-丁氧羰基]胺基]苯甲酸甲酯 (166 毫克，0.515 毫莫耳) 溶於無水 THF (2.5 毫升) 中。於氮氣下逐滴添加 NaHMDS (1M，在 THF 中，0.645 毫升)，並將混合物在室溫下攪拌 1 小時。使混合物以 NH₄Cl (水溶液) 中和，以水稀釋，且以醋酸乙酯萃取。合併萃液，脫水乾燥，及蒸發。使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以 0-8% MeOH 在 DCM 中之梯度液溶離。合併純溶離份，及蒸發，獲得褐色油 (74 毫克)。使此油溶於 THF (10 毫升) 中，並

添加二氧陸園中之4M HCl (2毫升)。將反應混合物在室溫下攪拌18小時。藉過濾收集固體，洗滌(己烷)，及乾燥，獲得N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-4-(2-二甲胺基乙胺基)苯甲醯胺鹽酸鹽(38.6毫克，20%總產率)，為白色固體；¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 2.84 (d, J= 4.0 Hz, 6H), 3.25 (m, 2H), 3.75 (s, 6H), 5.08 (s, 2H), 5.67 (s, 1H), 6.45 (t, J= 2.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J= 2.2 Hz, 2H), 6.72 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 7.83 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 9.85 (s, 1H), 10.53 (s, 1H). MS: m/z = 440 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 100%

作為起始物質使用之5-胺基-3-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按下述製成：-

將已溶於水(44.8毫升)中之氫氧化鉀(11.19克，199.4毫莫耳)添加至已溶於二氯甲烷(40毫升)中之5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺(7.121克)之溶液內。添加已溶於DCM(35毫升)中之碳酸(2-甲基丙-2-基)氧基羰基第三-丁酯(6.8克，31.2毫莫耳)，並將反應混合物在室溫下激烈攪拌4小時。分離反應混合物，以水(2 x 15毫升)、鹽水(2 x 15毫升)洗滌有機層，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，蒸發，及在真空中乾燥，獲得5-胺基-3-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯(8.70克，99%)，為乳黃色固體。

¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.55 (s, 9H), 3.75 (s, 6H), 4.93 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 6.38 (s, 2H), 6.45 (t, J= 2.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J= 2.3 Hz, 2H). MS: m/z = 350 (MH⁺)

作為起始物質使用之4-[2-二甲胺基乙基-[第三-丁氧羰基]]

胺基]苯甲酸甲酯係按下述製成：-

使4-(2-[二甲胺基]乙胺基)苯甲酸甲酯(1.00克，4.50毫莫耳)溶於THF (30毫升)中。添加碳酸(2-甲基丙-2-基)氧基羰基第三-丁酯(1.035克，4.72毫莫耳)，並使溶液回流3小時。然後蒸發溶劑，使殘留物溶於DCM中，以飽和氯化銨水溶液洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得4-[2-二甲胺基乙基-[第三-丁氧羰基]胺基]苯甲酸甲酯(1.07克，74%)，為褐色油。

$^1\text{H NMR}$ (399.902 MHz, DMSO) δ 1.41 (s, 9H), 2.13 (s, 6H), 2.34 (t, J= 6.9 Hz, 2H), 3.73 (t, J= 6.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 7.43 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.94 (d, J= 8.5 Hz, 2H). MS: m/z = 323 (MH⁺)

作為起始物質使用之4-(2-[二甲胺基]乙胺基)苯甲酸甲酯係按下述製成：-

使4-碘基苯甲酸甲酯(1.19克，4.54毫莫耳，1.0當量)溶於無水二甲基甲醯胺(10毫升)中。添加N,N-二甲基乙烷-1,2-二胺(400毫克，4.54毫莫耳，1.0當量)、碳酸銫(2.69克，9.08毫莫耳，2.0當量)、2-乙醯基環己酮(120微升，0.908毫莫耳，0.20當量[20莫耳%])及碘化銅(I)(44毫克，0.227毫莫耳，0.05當量[5莫耳%])，並將混合物在氮氣及90°C下攪拌18小時。使反應混合物濃縮，溶於甲醇中，且吸附至SCX-2陽離子交換樹脂管柱上。以甲醇洗滌管柱，並使產物以甲醇中之2M氬溶離。蒸發溶離份，獲得4-(2-[二甲胺基]乙胺基)苯甲酸甲酯(1.00克，99%)，為褐色膠質。

$^1\text{H NMR}$ (399.902 MHz, DMSO) δ 2.19 (s, 6H), 2.44 (t, J= 6.3 Hz, 5H),

3.17 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 6.33 (t, J= 5.3 Hz, 1H), 6.62 (d, J= 8.9 Hz, 2H), 7.69 (d, J= 8.7 Hz, 2H). MS : m/z = 223 (MH⁺)

實例 71

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡唑-3-基]-4-甲氧基-苯甲醯胺

於氮氣下，將 THF (2 毫升) 中之氯化 4-甲氧基苯甲醯 (54 毫克，0.315 毫莫耳，1.1 當量) 逐滴添加至 5-胺基-3-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]吡唑-1-羧酸第三-丁酯 (100 毫克，0.286 毫莫耳，1 當量) 在 THF (3 毫升) 中之溶液內，並將溶液於回流下加熱總計 14 小時，然後於室溫下攪拌 16 小時。蒸發溶劑，並將殘留物藉預備 HPLC 純化，使用 55-75% MeCN 在 H₂O (含有 1% 氫氧化銨) 中之梯度液。使產物溶離份蒸發至乾涸，並溶於 DCM (4 毫升) 中。添加二氧陸園中之 4M HCl (1 毫升)，並將混合物於室溫下攪拌 1 小時，然後蒸發至乾涸。使殘留物於醋酸乙酯 (6 毫升) 與 NaHCO₃ 水溶液 (6 毫升) 之間作分液處理，分離液層，且將水層以醋酸乙酯 (3 x 6 毫升) 再萃取。使合併之有機萃液以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，獲得標題化合物，為灰白色固體 (22 毫克，20% 產率)；¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 3.74 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 5.06 (s, 2H), 5.59 (s, 1H), 6.43 (t, 1H), 6.59 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 7.96 (d, 2H) MS : m/z 384 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 98%

作為起始物質使用之 5-胺基-3-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]吡唑-1-羧酸第三-丁酯係按實例 70 中所概述製成。

實例 72

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-6-六氫吡啶-1-基-吡啶-3-羧醯胺

使 6-[4-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]六氫吡啶-1-基]吡啶-3-羧酸 (150 毫克, 0.412 毫莫耳) 溶於無水 THF (10 毫升) 中, 添加 1-氯-N,N,2-三甲基-丙-1-烯-1-胺 (65 微升, 0.412 毫莫耳), 並將混合物於室溫及氮氣下攪拌過夜。添加吡啶 (40 微升, 0.412 毫莫耳) 與 5-胺基-3-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (142 毫克, 0.343 毫莫耳), 且將混合物在 65°C 下攪拌 18 小時。然後, 使混合物冷卻至室溫, 並與二氧陸園中之 4M HCl (1.8 毫升, 7.20 毫莫耳) 一起攪拌過夜。接著過濾混合物, 且以己烷洗滌固體。使產物於酸性預備 HPLC 上純化, 以 16-26% MeCN 在水 (含有 0.1% TFA) 中之梯度液溶離。使含有產物之溶離份以 NaHCO₃ 水溶液中中和, 及在真空下移除乙腈。產物係沉澱析出, 並藉過濾收集。使其以水進一步洗滌, 及在真空中乾燥, 獲得標題化合物 (39 毫克, 26%), 為白色固體; ¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 2.82 (t, J= 5.1 Hz, 4H), 3.61 (t, J= 4.8 Hz, 4H), 3.80 (s, 6H), 5.13 (s, 2H), 5.62 (bs, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.65 (d, J= 2.2 Hz, 2H), 6.92 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 8.09 (d, J= 9.3 Hz, 1H), 8.76 (d, J= 2.3 Hz, 1H), 10.74 (bs, 1H), 11.64 (bs, 1H). MS: m/z = 439 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 5-胺基-3-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按下述製成:

將已溶於水(44.8毫升)中之氫氧化鉀(11.19克, 199.4毫莫耳)添加至已溶於二氯甲烷(40毫升)中之5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺(7.121克)之溶液內。添加碳酸(2-甲基丙-2-基)氧基羰基第三-丁酯(6.8克, 31.2毫莫耳)在DCM(35毫升)中之溶液, 並將反應混合物在室溫下激烈攪拌4小時。分離反應混合物, 且將有機層以水(2 x 15毫升)與鹽水(2 x 15毫升)洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 蒸發, 及在真空中乾燥, 獲得5-胺基-3-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯(8.70克, 99%), 為乳黃色固體。

$^1\text{H NMR}$ (399.902 MHz, DMSO) δ 1.55 (s, 9H), 3.75 (s, 6H), 4.93 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 6.38 (s, 2H), 6.45 (t, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J=2.3$ Hz, 2H). MS: $m/z = 350$ (MH⁺)

實例 73

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-1H-吡啶-3-基]-2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧醯胺

於氮氣下, 將NaHMDS (在THF中之1M溶液, 0.39毫升, 0.386毫莫耳, 1.5當量)逐滴添加至5-胺基-3-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯(90毫克, 0.258毫莫耳, 1當量)與2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯(74毫克, 0.309毫莫耳, 1.2當量)在無水THF(5毫升)中之經攪拌溶液內。將溶液於室溫下攪拌1小時, 然後以飽和NH₄Cl水溶液中和, 以水(15毫升)稀釋, 並以醋酸乙酯(3 x 15毫升)萃取。使合併之有機萃液以MgSO₄脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得橘色膠質。使此膠質藉矽膠管柱層析純化, 以0-2.5% MeOH

在 DCM 中之梯度液溶離。於氮氣下，使含有起始 2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯之粗製物質再溶於 THF (5 毫升) 中。添加 5-胺基-3-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (50 毫克, 0.143 毫莫耳), 接著逐滴添加 NaHMDS (在 THF 中之 1M 溶液, 0.32 毫升, 0.32 毫莫耳)。將溶液於室溫下攪拌 45 分鐘, 以飽和 NH_4Cl 水溶液中中和, 以水 (10 毫升) 稀釋, 並以醋酸乙酯 (3 x 10 毫升) 萃取。使合併之有機萃液以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發。使膠黏殘留物藉矽膠管柱層析純化, 以 0-8% MeOH 在 DCM 中之梯度液溶離, 獲得標題化合物, 為淡褐色固體 (16 毫克, 14% 產率); ^1H NMR (399.9 MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{d}_4\text{-AcOD}$) δ 2.42 (3H, s), 2.67-2.70 (4H, m), 3.75 (6H, s), 3.91-3.94 (4H, m), 5.08 (2H, s), 5.75 (1H, s), 6.45 (1H, t), 6.59 (2H, d), 8.90 (2H, s). MS: m/z 454 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 5-胺基-3-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按實例 70 中所概述製成。

作為起始物質使用之 2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯係按下述製成:

於氮氣下, 使 2-氯基嘧啶-5-羧酸 (100 毫克, 0.631 毫莫耳, 1 當量) 懸浮於甲苯 (3 毫升) 與甲醇 (0.8 毫升) 之混合物中, 並在冰浴中冷卻。逐滴添加三甲基矽烷基重氮甲烷 (在己烷中之 2M 溶液, 0.347 毫升, 0.694 毫莫耳, 1.1 當量)。將溶液在 0 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 10 分鐘, 然後, 使其溫熱至室溫, 並再攪拌 1 小時。逐滴添加 1-甲基六氫吡啶 (70 微升, 0.631 毫莫耳, 1 當量) 與

三乙胺(88 微升, 0.631 毫莫耳, 1 當量), 並在室溫下持續攪拌 2 小時。蒸發溶劑, 且使殘留物溶於醋酸乙酯(20 毫升)與水(15 毫升)中。分離液層, 並將水溶液以醋酸乙酯(2 x 10 毫升)進一步萃取。使合併之萃液以 $MgSO_4$ 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發。按上述重複反應, 且將萃液與上述合併, 而得 2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯, 為膠黏黃色固體(76 毫克, 25% 產率)。

1H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 2.12 (s, 3H), 2.27 (t, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.75 (t, 4H), 8.68 (s, 2H). MS: m/z 237 (MH⁺)

實例 74

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-1H-吡啶-3-基]-3-六氫吡啶-1-基-苯甲醯胺

於氮氣下, 將 1-氯-N,N-2-三甲基-1-丙烯基胺(78 微升, 0.588 毫莫耳, 1.2 當量)逐滴添加至 3-[4-(第三-丁氧羰基)六氫吡啶-1-基]苯甲酸(150 毫克, 0.588 毫莫耳, 1.2 當量)在 THF (10 毫升)中之經攪拌溶液內。將混合物於室溫下攪拌過夜。添加 5-胺基-3-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯(172 毫克, 0.490 毫莫耳, 1 當量)與吡啶(48 微升, 0.588 毫莫耳, 1.2 當量), 並將混合物在 65°C 下加熱過夜。使混合物冷卻至室溫, 且添加二氧陸圓中之 4M HCl (2 毫升)。在室溫下持續攪拌過夜。藉過濾收集已沉澱之黃色固體, 並以 THF 洗滌。將固體以 $NaHCO_3$ 水溶液(4 毫升)與 DCM (2 毫升)研製。自溶液留下少量褐色膠質。藉過濾收集膠質, 並以水與醚洗滌。將含水濾液以醋酸乙酯(3 x 10 毫升)萃取, 且使

合併之萃液以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發。將萃取產物與得自過濾之膠質合併，且藉矽膠管柱層析純化，以 10-12% MeOH 在 DCM 中之梯度液溶離。蒸發產物溶離份，獲得標題化合物，為白色固體 (27 毫克，10% 產率)； $^1\text{H NMR}$ (399.902 MHz, DMSO + d_4 -AcOD) δ 3.13-3.21 (m, 4H), 3.33-3.40 (m, 4H), 3.68 (s, 6H), 5.02 (s, 2H), 5.71 (s, 1H), 6.38 (t, 1H), 6.52 (d, 2H), 7.12-7.17 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H). MS : m/z 438 (MH⁺) 抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 97%

實例 75

4-(1,4-二氮七園烷-1-基)-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-1H-吡唑-3-基]苯甲醯胺鹽酸鹽

使 5-胺基-3-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]吡唑-1-羧酸第三-丁酯 (176 毫克，0.50 毫莫耳) 與 4-(4-甲氧羰基苯基)-1,4-二氮七園烷-1-羧酸第三-丁酯 (168 毫克，0.60 毫莫耳) 溶於無水 THF (5 毫升) 中。於氮氣下逐滴添加 NaHMDS (1M，在 THF 中，0.754 毫升)，並將混合物在室溫下攪拌 1 小時。添加另外量之 NaHMDS (1M，在 THF 中，0.754 毫升)，並將反應混合物於氮氣下攪拌 30 分鐘。使反應混合物以飽和 NH_4Cl (水溶液) 中和，以水 (20 毫升) 稀釋，並以醋酸乙酯 (3 x 30 毫升) 萃取。合併萃液，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物藉矽膠管柱層析純化，以 DCM 中之 0-3% MeOH 溶離。蒸發溶離份，獲得褐色油 (51 毫克)，使其再藉矽膠管柱層析純化，以 DCM 中之 0-1% MeOH 溶離。合併純溶離份，蒸發，並使殘留物溶於 THF (10 毫升) 中。添加二氧陸園中之 4M HCl (1.5 毫

升，1.5 毫莫耳)，並將溶液於室溫下攪拌過夜。藉過濾收集沉澱物，以己烷洗滌，及在真空中乾燥，獲得標題化合物(18.7 毫克，6.5%)，為白色固體；¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 2.01 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.72 (t, J= 5.2 Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.60 (s, 1H), 6.38 (t, J= 2.4 Hz, 1H), 6.52 (d, J= 2.3 Hz, 2H), 6.81 (d, J= 9.2 Hz, 2H), 7.82 (d, J= 8.9 Hz, 2H), 8.69 (s, 1H), 10.49 (s, 1H). MS : m/z = 452 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 100%

● 作為起始物質使用之 4-(4-甲氧羰基苯基)-1,4-二氮七園烷-1-羧酸第三-丁酯係按下述製成：-

● 使 4-碘基苯甲酸甲酯(1.00 克，3.82 毫莫耳，1.0 當量)溶於 DMF 中，並添加 1,4-二氮七園烷-1-羧酸第三-丁酯(765 毫克，3.82 毫莫耳，1.0 當量)、碳酸鈉(2.49 克，7.63 毫莫耳，2.0 當量)、2-乙醯基環己酮(101 微升，0.76 毫莫耳，0.20 當量[20 莫耳%])及碘化銅(37 毫克，0.19 毫莫耳，0.05 當量[5 莫耳%])。將反應混合物在氮氣及 90°C 下攪拌 7 小時。使反應混合物蒸發，溶於 DCM (50 毫升)中，以水(20 毫升)、飽和氯化銨溶液(20 毫升)洗滌，以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發。使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以 DCM 中之 0-1% MeOH 溶離。合併含有產物之溶離份，蒸發，及在真空中乾燥，獲得 4-(4-甲氧羰基苯基)-1,4-二氮七園烷-1-羧酸第三-丁酯(168 毫克，13%)，為黃色油。

¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.12 (s, 5H), 1.24 (s, 4H), 1.72 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.49 (m, 3H), 3.59 (m, 2H), 3.69 (s, 3H),

6.72 (d, J= 9.1 Hz, 2H), 7.67 (d, J= 9.0 Hz, 2H) MS : m/z = 335 (MH+)

5-胺基-3-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按下述製成：

將已溶於水(44.8毫升)中之氫氧化鉀(11.19克，199.4毫莫耳)添加至已溶於二氯甲烷(40毫升)中之5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺(7.121克)之溶液內。添加已溶於DCM(35毫升)中之碳酸(2-甲基丙-2-基)氧基羰基第三-丁酯(6.8克，31.2毫莫耳)，並將反應混合物在室溫下激烈攪拌4小時。

分離反應混合物，且將有機層以水(2 x 15毫升)與鹽水(2 x 15毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，蒸發，及在真空中乾燥，獲得5-胺基-3-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯(8.70克，99%)，為乳黃色固體。

^1H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.55 (s, 9H), 3.75 (s, 6H), 4.93 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 6.38 (s, 2H), 6.45 (t, J= 2.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J= 2.3 Hz, 2H). MS : m/z = 350 (MH+)

實例 76

N-[5-[2-[5-(二甲胺基甲基)-2-咪喃基]乙基]-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺

於室溫下，將氫氧化鉀之溶液(4.5M，在水中，1.8毫升，8.10毫莫耳，8.10當量)添加至5-(2-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-咪喃基}乙基)-1H-吡啶-3-胺(235毫克，1.0毫莫耳，1.0當量)在二氯甲烷中之經攪拌溶液內。然後添加二碳酸二-第三-丁酯(230毫克，1.05毫莫耳，1.05當量)在二氯甲烷(2.0毫升)中之溶液，並將反應混合物激烈攪拌18小時。將反應混合物倒

入分液漏斗中，且分離液層。將二氯甲烷層以水(10毫升)與飽和鹽水(10毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑，而得5-胺基-3-(2-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-咪喃基}乙基)-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯，為金色油(320毫克)。

使用一部份此物質，而無需進一步純化，如下述：-

於氮氣下，將鈉雙(三甲基矽烷基)胺之溶液(1.0M，在四氫咪喃中，0.7毫升，0.69毫莫耳，1.50當量)，在室溫下，逐滴添加至5-胺基-3-(2-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-咪喃基}乙基)-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯(粗製154毫克，0.46毫莫耳，1.0當量)與4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯甲酸甲酯(130毫克，0.55毫莫耳，1.20當量)在無水四氫咪喃(1.0毫升)中之經攪拌溶液內。使混合物在室溫下靜置過夜，然後在減壓下蒸發溶劑，而得粗產物，為褐色膠質。使此膠質溶於甲醇(5毫升)中，並將溶液施加至SCX-2管柱。將管柱以含有10%水之甲醇洗滌通過。接著，使管柱以甲醇中之2.0M無水氨溶離。將含有產物之溶離份合併，且蒸發，而得褐色膠235毫克。使此物質藉矽膠管柱層析進一步純化，以甲醇(含有在2M下之氨)在二氯甲烷中之3-10%梯度液溶離。合併純產物溶離份，且蒸發，而得淡褐色膠32.9毫克。將此物質藉逆相預備HPLC(鹼性)進一步純化，使用乙腈在含有1%氫氧化銨溶液之水中之30-50%梯度液。採取純淨溶離份，並蒸發，獲得標題化合物，為固體(8毫克，4%產率)； $^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, DMSO- d_6) δ 2.17 (6H, d), 2.26 (3H, s), 2.48 (4H, t), 2.88-2.96 (4H, m),

3.30 (4H, t), 3.39 (2H, s), 6.03 (1H, d), 6.12 (1H, d), 6.95 (2H, d), 7.88 (2H, d), 9.95 (1H, 寬廣 s), 11.80 (1H, 寬廣 s). MS: m/z 437 (MH⁺)
抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 93%

作為起始物質使用之 5-(2-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-咪喃基}乙基)-1H-吡啶-3-胺係按下述製成：

將乙腈 (0.258 毫升, 4.88 毫莫耳) 添加至氫化鈉 (196 毫克, 在礦油中之分散液, 4.88 毫莫耳) 在無水二氧陸園 (15 毫升) 中之漿液內, 並將混合物於室溫及氮大氣下攪拌 5 分鐘。然後, 添加 3-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-咪喃基}丙酸乙酯 (917 毫克, 4.07 毫莫耳), 並使反應物回流 18 小時。使混合物冷卻至室溫, 且添加乙醇 (1.9 毫升), 接著為胍鹽酸鹽 (558 毫克, 8.14 毫莫耳)。使混合物回流 1 小時。於冷卻後, 在減壓下蒸發溶劑。使殘留物溶於含有 10% 甲醇之二氯甲烷 (50 毫升) 中, 並濾出不溶性雜質。蒸發濾液, 獲得粗產物, 為金色油, 1.07 克。使此物質藉矽膠管柱層析純化, 以甲醇 (含有在 2M 下之氮) 在二氯甲烷中之 0-10% 梯度液溶離。合併純產物溶離份, 且蒸發, 而得透明油 (520 毫克, 55% 產率); ¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 2.16 (6H, s), 2.70-2.74 (2H, m), 2.81-2.85 (2H, m), 3.40 (2H, s), 5.20 (1H, s), 6.03 (1H, d), 6.15 (1H, d). MS: m/z 235 (MH⁺)

作為起始物質使用之 3-{5-[(二甲胺基)甲基]-2-咪喃基}丙酸乙酯係按下述製成：

將 3-(2-咪喃基)丙酸乙酯 (12.11 克, 72.0 毫莫耳)、二甲基氯化銨 (6.76 克, 82.8 毫莫耳)、37% 甲醛水溶液 (6.43 克, 79.2 毫莫耳) 在醋酸 (75 毫升) 中之混合物於室溫下攪拌, 直到溶液

形成為止。使溶液靜置44小時。使混合物蒸發成油狀物。使其懸浮於水中，並以醋酸乙酯(2 x 250 毫升)萃取。使水層(含有產物)以4M氫氧化鈉溶液鹼化至pH 11，然後於醋酸乙酯(2 x 250 毫升)中萃取。將此等合併之萃液以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及蒸發，而得粗產物，為深褐色油6.5克。使此物質藉矽膠管柱層析純化，以甲醇(含有在2M下之氫)在二氯甲烷中之0-10%梯度液溶離。將含有產物之溶離份合併，且蒸發，而得淡褐色油(3.44克)。使此物質藉矽膠管柱層析純化，以甲醇(含有在2M下之氫)在二氯甲烷中之0-5%梯度液溶離。將含有產物之溶離份合併，且蒸發，而得淡褐色油(1.36克，8%產率)。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (3H, t), 2.29 (6H, s), 2.62-2.65 (2H, m), 2.95 (2H, t), 3.47 (2H, s), 4.11-4.15 (2H, m), 5.95 (1H, d), 6.11 (1H, d).

MS: m/z 226 (MH⁺)

實例 77

N-[5-(2-苯并[1,3]二氧伍園烯-5-基乙基)-2H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺

於5-胺基-3-(2-苯并[1,3]二氧伍園烯-5-基乙基)吡啶-1-羧酸第三-丁酯(229毫克，0.69毫莫耳，1.0當量)在吡啶(5毫升)中之經攪拌溶液內，於5°C下，添加氯化4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯甲醯(181毫克，0.76毫莫耳，1.1當量)。將反應混合物在60°C下攪拌24小時。在此段時間後，濃縮混合物，並再溶於DCM(10毫升)中。添加三氟醋酸(464微升，6.25毫莫耳，8.25當量)，並將反應混合物在25°C下攪拌2小時。然後

濃縮反應混合物。將粗產物藉逆相預備 HPLC (鹼性) 純化，使用乙腈在含有 1% 氫氧化銨溶液之水中之 30-50% 梯度液。合併純淨溶離份，且蒸發，獲得標題化合物，為白色固體 (12 毫克，4%)；¹H NMR (300.132 MHz, DMSO) δ 2.28 (s, 3H), 2.49 (t, 2H), 2.89 (s, 2H), 3.31-3.37 (m, 8H), 6.01 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.86 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 10.36 (s, 1H), 12.11 (s, 1H)
MS: m/z 434 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 99%

● 作為起始物質使用之 5-胺基-3-(2-苯并 [1,3] 二氧伍園烯-5-基乙基) 吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按下述製成：

於 5-(2-苯并 [1,3] 二氧伍園烯-5-基乙基)-2H-吡啶-3-胺在 DCM (10 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加 4.5M KOH 水溶液 (1.9 毫升，8.66 毫莫耳，8 當量)。然後添加 BOC₂O (464 毫克，2.12 毫莫耳，1.05 當量) 在 DCM (2 毫升) 中之溶液，並將反應混合物激烈攪拌 3 小時。將反應混合物倒入分液漏斗中，且分離液層。以水 (10 毫升)、鹽水 (10 毫升) 洗滌有機層，脫水乾燥 (Na₂SO₄)，過濾，及蒸發溶劑，獲得標題化合物，為白色固體 (325 毫克，91%)；¹H NMR (300.132 MHz, DMSO) δ 1.55 (s, 9H), 2.58-2.64 (m, 2H), 2.73-2.78 (m, 2H), 5.19 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 6.21 (s, 2H), 6.68-6.71 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.85 (d, 1H)

● 作為起始物質使用之 5-(2-苯并 [1,3] 二氧伍園烯-5-基乙基)-2H-吡啶-3-胺係按下述製成：

作為起始物質使用之 5-(2-苯并 [1,3] 二氧伍園烯-5-基乙基)-2H-吡啶-3-胺係以類似實例 11 中之 5-[2-(3-甲氧苯基)乙

基]-2H-吡啶-3-胺之方法製成。獲得產物，為黃色油(3.04克，44%產率)。

$^1\text{H NMR}$ (300.132 MHz, DMSO): δ 2.63-2.79 (m, 4H), 4.40 (s, 2H), 5.18 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.77-6.81 (m, 2H). MS: m/z 232 (MH⁺).

實例 78

N-[5-[2-(2,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺

以類似實例 77 中之化合物之方法，使用 5-胺基-3-[2-(2,5-二甲氧基苯基)乙基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯(240 毫克，0.69 毫莫耳，1 當量)作為起始物質而製成，獲得標題化合物，為白色固體(27 毫克，9%)；

$^1\text{H NMR}$ (300.132 MHz, DMSO) δ 2.23 (s, 3H), 2.43-2.46 (m, 4H), 2.80-2.88 (m, 4H), 3.26-3.29 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 6.43 (s, 1H), 6.72-6.77 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 10.29 (s, 1H), 12.06 (s, 1H) MS: m/z 450 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 91%

作為起始物質使用之 5-胺基-3-[2-(2,5-二甲氧基苯基)乙基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯係以類似實例 77 中之 5-胺基-3-(2-苯并[1,3]二氧五環烯-5-基乙基)吡啶-1-羧酸第三-丁酯之方法，使用 5-[2-(2,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺(200 毫克，0.87 毫莫耳，1 當量)作為起始物質而製成，獲得標題化合物，為白色固體(283 毫克，94%)。

$^1\text{H NMR}$ (300.132 MHz, DMSO) δ 1.60 (s, 9H), 2.61-2.67 (m, 2H), 2.79-

2.84 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.25 (s, 1H), 6.26 (s, 2H), 6.75-6.79 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.92 (d, 1H)

作為起始物質使用之5-[2-(2,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺係按下述製成：-

於氮氣下，將氫化鈉(60%，0.240克，6毫莫耳)添加至3-(2,5-二甲氧基苯基)丙酸甲酯(1.125克，5毫莫耳)在無水乙腈(0.314毫升，6毫莫耳)中之1,4-二氧陸園(25毫升)內之經攪拌溶液中。將混合物在室溫下攪拌10分鐘，然後於回流及氮氣下加熱18小時。在此段時間後，使混合物冷卻至室溫，此時沉澱物形成。添加乙醇(2毫升)，接著為胍單鹽酸鹽(0.686克，10毫莫耳)。將混合物加熱至回流，歷經4小時。在此段時間，沉澱物溶解，且出現固體。在過濾後，使反應混合物在真空中濃縮，並於2N HCl與醋酸乙酯(各25毫升)之間作分液處理。使水層以氫氧化銨溶液鹼化至pH 8，以醋酸乙酯萃取，並以MgSO₄脫水乾燥。將其過濾，及在真空中蒸發溶劑，獲得橘色油(0.690克，56%)。

作為起始物質使用之氯化4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯甲醯係依照實例61製成。

實例 79

N-[5-[2-(4-甲氧基-2-甲基-苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺

以類似實例77中化合物之方法，使用5-胺基-3-[2-(4-甲氧基-2-甲基-苯基)乙基]吡啶-1-羧酸第三-丁酯(229毫克，0.69毫莫耳，1當量)作為起始物質而製成，獲得標題化合物，為白

色固體 (15 毫克, 5%); $^1\text{H NMR}$ (300.132 MHz, DMSO) δ 2.26 (s, 3H), 2.72-2.83 (m, 5H), 2.88 (t, 4H), 3.41 (t, 4H), 3.69 (s, 3H), 5.70 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.65-6.73 (m, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.91 (d, 2H) [NB : 以 D4-醋酸添加]

MS : m/z 434 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 99%

作為起始物質使用之 5-胺基-3-[2-(4-甲氧基-2-甲基-苯基)乙基]吡唑-1-羧酸第三-丁酯係以類似實例 77 中之 5-胺基-3-(2-苯并[1,3]二氧伍園烯-5-基乙基)吡唑-1-羧酸第三-丁酯之方法，使用 5-[2-(4-甲氧基-2-甲基-苯基)乙基]-2H-吡唑-3-胺 (214 毫克, 0.87 毫莫耳, 1 當量) 作為起始物質而製成，獲得標題化合物，為白色固體 (256 毫克, 89%)。

$^1\text{H NMR}$ (300.132 MHz, DMSO) δ 1.60 (s, 9H), 2.30 (s, 3H), 2.58-2.64 (m, 2H), 2.76-2.81 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 5.26 (s, 1H), 6.26 (s, 2H), 6.70-6.74 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.13 (d, 1H)

作為起始物質使用之 5-[2-(4-甲氧基-2-甲基-苯基)乙基]-2H-吡唑-3-胺係按下述製成：-

作為起始物質使用之 5-[2-(4-甲氧基-2-甲基-苯基)乙基]-2H-吡唑-3-胺係以類似用以合成實例 11 中之 5-[2-(3-甲氧基)乙基]-2H-吡唑-3-胺之方法，使用 3-(4-甲氧基-2-甲基-苯基)丙酸甲酯作為起始物質而製成，獲得 5-[2-(4-甲氧基-2-甲基-苯基)乙基]-2H-吡唑-3-胺，為紅色固體。MS : m/z 232 (MH⁺)。

作為起始物質使用之氯化 4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯甲醯係依照實例 61 製成。

實例 80

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡唑-3-基]-4-(3,5-二甲基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡唑-3-基]-4-(3,5-二甲基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺係按關於實例 94，但自 THF (5 毫升) 中之 4-(3,5-二甲基六氫吡啶-1-基)苯甲酸甲酯 (221 毫克，0.84 毫莫耳)、5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡唑-1-羧酸第三-丁酯 (244 毫克，0.7 毫莫耳) 及 1M NaHMDS (1.13 毫升，1.13 毫莫耳) 開始而製成。將粗產物藉逆相預備 HPLC (鹼性) 純化，使用乙腈在含有 1% 0.880 氫之水中之 34-54% 梯度液。採取純淨溶離份，並蒸發，獲得標題化合物，為白色固體 (34 毫克，10%)；¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.04 (6H, d), 2.22 (2H, t), 2.53 (2H, d), 2.82 (2H, t), 2.87 (4H, s), 3.71 (1H, s), 3.73 (7H, s), 6.33 (1H, t), 6.42 (2H, d), 6.44 (1H, s), 6.94 (2H, d), 7.89 (2H, d), 10.27 (1H, s), 12.07 (1H, s). MS: m/z 464 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

將 2,6-二甲基六氫吡啶 (3.43 克，30.00 毫莫耳) 添加至 DMSO (10 毫升) 中之 4-氟基苯甲酸乙酯 (1.101 毫升，7.5 毫莫耳) 內，於氮氣下溫熱至 120°C。將所形成之溶液在 120°C 下攪拌 20 小時。使反應混合物冷卻，並蒸發溶劑。使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以含有 1% 0.880 氫之二氯甲烷中之 10% 甲醇溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得 4-(3,5-二甲基六氫吡啶-1-基)苯甲酸乙酯 (1.490 克，76%)，為無色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) δ 1.15 (6H, d), 1.37 (3H, t), 2.39 (1H, d),

2.42 (1H, d), 2.97-3.05 (2H, m), 3.65-3.69 (2H, m), 4.33 (2H, q), 6.84-6.87 (2H, m), 7.90-7.93 (2H, m)-NH 未見及 . MS : m/z = 264 (MH+).

作為起始物質使用之 5-胺基 -3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶 -1-羧酸第三 -丁酯係按實例 2 製成。

實例 81

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶 -3-基]-4-(3,4-二甲基六氫吡啶 -1-基)苯甲醯胺

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶 -3-基]-4-(3,4-二甲基六氫吡啶 -1-基)苯甲醯胺係按關於實例 94，但自 THF (5 毫升) 中之 4-(3,4-二甲基六氫吡啶 -1-基)苯甲酸甲酯 (221 毫克，0.84 毫莫耳)、5-胺基 -3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶 -1-羧酸第三 -丁酯 (244 毫克，0.7 毫莫耳) 及 1M NaHMDS (1.13 毫升，1.13 毫莫耳) 開始而製成。將粗產物藉逆相預備 HPLC (鹼性) 純化，使用乙腈在含有 1% 0.880 氫氧化銨之水中之 38-58% 梯度液。採取純淨溶離份，並蒸發，獲得標題化合物，為白色固體 (63 毫克，19%)；¹H NMR (500.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.12 (3H, d), 1.89-1.90 (3H, m), 2.32 (3H, s), 2.35-2.40 (1H, m), 2.64-2.68 (1H, m), 2.86-2.91 (1H, m), 2.89 (4H, t), 3.00 (1H, s), 3.64-3.68 (2H, m), 3.74 (6H, s), 6.32 (1H, s), 6.33 (1H, t), 6.42 (2H, d), 6.94-6.96 (2H, m), 7.86-7.88 (2H, m). MS : m/z 464 (MH+).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

使 1,2-二甲基 -六氫吡啶 (0.914 克，8.00 毫莫耳) 與 4-氟基苯甲酸乙酯 (0.587 毫升，4 毫莫耳) 溶於 DMA (6 毫升) 中。並密封至微波管件中。將反應物於微波反應器中，加熱至 150°C，

歷經 90 分鐘，並冷卻至室溫。蒸發反應混合物，且使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以 DCM (含有 0.1% 0.880 氫) 中之 5% MeOH 溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得 4-(3,4-二甲基六氫吡啶-1-基)苯甲酸乙酯 (0.380 克，36.2%)，為無色蠟狀固體。¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) δ 1.15 (3H, d), 1.37 (3H, t), 2.20-2.25 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.52-2.41 (1H, m), 2.61-2.67 (1H, m), 2.87-2.92 (1H, m), 2.99-3.06 (1H, m), 3.58-3.62 (1H, m), 3.65-3.70 (1H, m), 4.33 (2H, q), 6.83-6.87 (2H, m), 7.90-7.94 (2H, m). MS: m/z = 263 (MH⁺).

作為起始物質使用之 5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按實例 2 製成。

實例 82

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-碘-苯甲醯胺

於室溫下，將三氟醋酸 (3.85 毫升，50.02 毫莫耳) 以一份添加至 DCM (10 毫升) 中之 3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-5-(4-碘基苯甲醯胺基)-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (288 毫克，0.5 毫莫耳) 內。將所形成之溶液攪拌 24 小時。使反應混合物蒸發至乾涸，並再溶於 MeOH (5 毫升) 中。將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 3.5M NH₃/ 甲醇自管柱溶離，且使純溶離份蒸發至乾涸，而得黃褐色固體。以 DCM 研製固體，獲得標題化合物 (58.0 毫克，24.3%)，為白色固體；¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 2.88 (4H, s), 3.73 (6H, s), 6.33 (1H, t), 6.42 (2H, d), 6.47 (1H, s), 7.77 (2H, d), 7.87 (2H, d), 10.73 (1H, s), 12.17 (1H, s). MS m/z: 478 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之3-(3,5-二甲氧基苄基)-5-(4-碘基苯甲醯胺基)-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按下述製成：

將氯化4-碘基苯甲醯(1.332克，5.00毫莫耳)添加至DCM(15毫升)中之5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苄基)乙基]-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1.737克，5毫莫耳)與吡啶(0.445毫升，5.50毫莫耳)內。將所形成之懸浮液在25°C下攪拌24小時。使反應混合物蒸發至乾涸，並再溶於EtOAc(25毫升)中，且相繼以水(10毫升)與飽和鹽水(10毫升)洗滌。使有機層以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。

使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以5-20% EtOAc在異己烷中之梯度液溶離，使純溶離份蒸發至乾涸，而得3-(3,5-二甲氧基苄基)-5-(4-碘基苯甲醯胺基)-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1.187克，41.1%)，為白色固體。¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) δ 1.70 (9H, s), 2.95 (4H, s), 3.78 (6H, s), 6.32 (1H, t), 6.42 (2H, d), 6.91 (1H, s), 7.64-7.67 (2H, m), 7.88-7.90 (2H, m), 11.13 (1H, s). MS m/z : 478 (MH⁺).

作為起始物質使用之5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苄基)乙基]-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按實例2製成。

實例 83

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苄基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-2-[(3-甲基-1,2-呋啶-5-基)甲胺基]苯甲醯胺

於氮氣下，將NaHMDS(在THF中之1M溶液，0.83毫升，0.828毫莫耳，2.5當量)逐滴添加至5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苄基)乙基]-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯(90毫克，0.364毫莫耳，

1.1 當量) 與 2-[[(3-甲基異噁唑-5-基) 甲基] 胺基]-苯甲酸甲酯 (115 毫克, 0.331 毫莫耳, 1 當量) 在 THF (4 毫升) 中攪拌之溶液內。將溶液於室溫下攪拌 50 分鐘。以飽和 NH_4Cl 水溶液使溶液淬滅, 以水 (5 毫升) 稀釋, 並以醋酸乙酯 (3 x 8 毫升) 萃取。使粗產物藉矽膠管柱層析純化, 以 0-1.5% MeOH 在 DCM 中之梯度液溶離。蒸發含有產物之溶離份, 及藉逆相預備 HPLC 純化法進一步純化, 以 MeCN/ H_2O + 0.1% TFA 之梯度液溶離, 獲得標題化合物, 為灰白色固體 (16 毫克, 10% 產率); ^1H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 2.20 (s, 3H), 2.88 (s, 4H), 3.73 (s, 6H), 4.57 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 6.33 (t, 1H), 6.41 (bs, 1H), 6.43 (d, 3H), 6.65 (t, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H), 8.10 (bs, 1H), 10.50 (s, 1H). MS: m/z 462 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 75%

作為起始物質使用之 2-[[(3-甲基異噁唑-5-基) 甲基] 胺基]-苯甲酸甲酯係按下述製成:

於氮氣下, 將 1-(3-甲基異噁唑-5-基) 甲胺 (155 毫克, 1.37 毫莫耳, 1.2 當量)、磷酸鉀 (341 毫克, 1.60 毫莫耳, 1.4 當量)、S-Phos (95 毫克, 0.230 毫莫耳, 0.2 當量) 及 Pd_2dba_3 (13 毫克, 0.06 毫莫耳, 0.05 當量) 在甲苯 (5 毫升) 中攪拌。添加 2-碘基苯甲酸甲酯 (300 毫克, 1.14 毫莫耳, 1 當量), 並將混合物於室溫下攪拌 3 天, 然後在 90°C 下 6 小時。使反應混合物冷卻, 倒入水 (100 毫升) 中, 並以醋酸乙酯 (3 x 60 毫升) 萃取。將合併之萃液以鹽水洗滌, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發。以醚研製殘留膠黏油, 而造成少量黃色固體之沉澱, 將其濾

出。蒸發濾液，且以甲醇再一次研製，並藉過濾移除第二份沉澱物。蒸發濾液，接著藉矽膠管柱層析純化，以DCM溶離。蒸發產物溶離份，而得2-[[3-甲基異呔啶-5-基]甲基]胺基}-苯甲酸甲酯，為黃色油狀膠質(128毫克，45%產率)；¹H NMR (399.902 MHz, CDCl₃) δ 2.25 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.53 (d, 2H), 5.99 (s, 1H), 6.62-6.70 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.92-7.96 (m, 1H), 8.19 (t, 1H). MS : m/z 247 (MH⁺)

作為起始物質使用之5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按實例2製成。

實例 84

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-6-(4-甲基六氫吡啶-1-基)嗒吡啶-3-羧醯胺

於氮氣下，將NaHMDS (1.500毫升，1.50毫莫耳)在THF (1.0M)中之溶液添加至5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯(0.347克，1.0毫莫耳)與6-(4-甲基六氫吡啶-1-基)嗒吡啶-3-羧酸甲酯(0.284克，1.20毫莫耳)在THF (5.00毫升)中已冷卻至0°C之經攪拌溶液內。

將所形成之溶液於環境溫度下攪拌70分鐘。然後，使混合物於醋酸乙酯與飽和氯化銨水溶液之間作分液處理，以水(1:2)稀釋。濾出固體，獲得粗產物，為白色固體。將其藉預備LCMS純化，使用水(含有0.1% TFA)與MeCN之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，獲得標題化合物(0.127克，28.1%)，為白色固體；¹H NMR (500.13 MHz, DMSO-d₆, CD₃CO₂D) δ 2.69 (3H, s), 2.89-2.95 (4H, m),

3.07-3.08 (4H, m), 3.75 (6H, s), 3.92-3.97 (4H, m), 6.34 (1H, s), 6.42 (3H, s), 7.41 (1H, d), 8.00 (1H, d) MS : m/z 452 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 97%

作為起始物質使用之 6-(4-甲基六氫吡啶-1-基)嗒吡-3-羧酸甲酯係按下述製成：-

將 6-(4-甲基六氫吡啶-1-基)嗒吡-3-羧醯胺 (221 毫克, 1.00 毫莫耳) 在氫氧化鈉 (2.0M 水溶液) (10.000 毫升, 20.00 毫莫耳) 中之懸浮液於回流下攪拌 3 小時, 然後, 使其冷卻至室溫。藉由添加 2M HCl (10 毫升) 與飽和 NaHCO₃, 將反應混合物調整至 pH 7。將粗產物藉離子交換層析法, 使用 SCX2 管柱純化。將所要之產物使用甲醇自管柱溶離, 並使溶離份蒸發至乾涸, 而得 6-(4-甲基六氫吡啶-1-基)嗒吡-3-羧酸, 為白色固體。使此物質在 0°C 下懸浮於甲醇 (10.00 毫升) 中, 並以二氯化亞硫醯 (0.729 毫升, 10.00 毫莫耳) 處理, 歷經 5 分鐘期間。將所形成之懸浮液於環境溫度下攪拌 18 小時。添加碳酸氫鈉溶液, 直到鹼性為止, 接著, 以醋酸乙酯 (2 x 75 毫升) 萃取混合物。將溶液以 1-丁醇 (100 毫升) 進一步萃取。合併有機萃液, 並蒸發至乾涸, 獲得 6-(4-甲基六氫吡啶-1-基)嗒吡-3-羧酸甲酯, 白色固體, 212 毫克。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 2.24 (3H, s), 2.43 (4H, t), 3.74 (4H, t), 3.88 (3H, s), 7.30 (1H, d), 7.84 (1H, d) MS : m/z 237 (MH⁺)

作為起始物質使用之 6-(4-甲基六氫吡啶-1-基)嗒吡-3-羧醯胺係按下述製成：

使 6-氯基嗒吡-3-羧醯胺 (0.315 克, 2 毫莫耳) 與 1-甲基六氫

吡啶 (0.555 毫升, 5.00 毫莫耳) 懸浮於 2-丙醇 (2.000 毫升) 中, 並密封至微波管件中。將反應物在微波反應器中, 加熱至 130°C, 歷經 30 分鐘, 並冷卻至環境溫度。藉過濾收集所形成之沉澱物, 以 2-丙醇 (10 毫升) 洗滌, 及在真空下乾燥, 而得 6-(4-甲基六氫吡啶-1-基) 嗒啉-3-羧醯胺 (0.333 克, 75%), 為白色固體, 使用之而無需進一步純化。將粗產物之試樣 (100 毫克) 藉預備 LCMS 純化, 使用水 (含有 1% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸, 而得 6-(4-甲基六氫吡啶-1-基) 嗒啉-3-羧醯胺 (54 毫克), 為白色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 2.24 (3H, s), 2.44 (4H, t), 3.71 (4H, t), 7.34 (1H, d), 7.50 (1H, s), 7.84 (1H, d), 8.11 (1H, s) MS: m/z 222 (MH⁺)

作為起始物質使用之 5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按實例 2 製成。

實例 85

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧醯胺

於氮氣下, 將 NaHMDS (2.100 毫升, 2.10 毫莫耳) 在 THF (1.0M) 中之溶液添加至 5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (0.486 克, 1.4 毫莫耳) 與 2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯 (0.397 克, 1.6810 毫莫耳) 在 THF (7.00 毫升, 冷卻至 -20°C) 中之經攪拌溶液內, 歷經 5 分鐘期間。將所形成之溶液於室溫下攪拌 18 小時。將混合物加熱至回

流，歷經 90 分鐘，然後冷卻至室溫。添加更多 NaHMDS (2.100 毫升，2.10 毫莫耳)，並將混合物攪拌 70 分鐘。使混合物靜置 96 小時，接著於醋酸乙酯與 2.0M 鹽酸水溶液之間作分液處理。分離水層，且以 50% 氫氧化鈉水溶液鹼化，接著以醋酸乙酯 (75 毫升) 萃取。將有機層以飽和鹽水 (50 毫升) 洗滌，然後以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。將粗產物藉預備 LCMS 純化，使用水 (含有 1% 氨) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，獲得標題化合物 (4.00 毫克，0.633%)，為白色固體； 1H NMR (500.13 MHz, DMSO- d_6 , CD_3CO_2D) δ 2.34 (3H, s), 2.53 (4H, t), 2.90 (4H, t), 3.74 (6H, s), 3.89 (4H, t), 6.33 (1H, t), 6.35 (1H, s), 6.42 (2H, d), 8.89 (2H, s) MS: m/z 452 (MH+)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 100%

作為起始物質使用之 2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯係按下述製成：

使 2-氯基嘧啶-5-羧酸甲酯 (0.863 克，5.0 毫莫耳)、N,N-二乙基乙胺 (0.697 毫升，5.00 毫莫耳) 及 1-甲基六氫吡啶 (0.565 毫升，5.09 毫莫耳) 懸浮於 2-丙醇 (10.00 毫升) 中，並密封至微波管中。將反應物在微波反應器中加熱至 100°C，歷經 10 分鐘，並冷卻至室溫。藉過濾收集沉澱物，以 EtOH (5 毫升) 洗滌，及在真空下乾燥，而得 2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯 (0.405 克，34.3%)，為白色固體，使用之而無需進一步純化。

MS: m/z 237 (MH+)

作為起始物質使用之5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按實例2製成。

實例 86

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)苯甲醯胺

於氮氣下，將 NaHMDS 之溶液 (1M，在 THF 中) (2.86 毫升，2.86 毫莫耳) 逐滴添加至 4-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基) 苯甲酸甲酯 (0.250 克，0.95 毫莫耳) 與 5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (0.397 克，1.14 毫莫耳) 在 THF (2 毫升) 中之經攪拌溶液內，歷經 10 分鐘期間。將所形成之溶液於室溫下攪拌 18 小時。將反應混合物倒入飽和 NH₄Cl (25 毫升) 中，以 EtOAc (2 x 25 毫升) 萃取，以飽和鹽水洗滌，並以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物 (0.501 克)，為黃色膠質。將粗產物藉預備 HPLC 純化，使用水 (含有 1% 氫氧化銨) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，獲得標題化合物 (0.257 克，56.5%)，為黃色固體；¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 2.21 (3H, s), 2.25-2.40 (4H, m), 2.89 (4H, s), 3.16-3.20 (1H, d), 3.32 (4H, s), 3.72 (6H, d), 6.33 (1H, m), 6.42-6.44 (2H, d), 7.46-7.50 (2H, d), 8.02-8.06 (2H, d) MS: m/z 478 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 99%

作為起始物質使用之 4-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基) 苯甲酸甲酯係按下述製成：

於氮氣下，將氯化草醯 (0.533 毫升，6.11 毫莫耳) 逐滴添加

至4-(甲氧羰基)苯甲酸(1克, 5.55毫莫耳)在DCM(20毫升)中之經攪拌懸浮液內。將所形成之懸浮液於室溫下攪拌30分鐘。於氮氣下逐滴添加DMF(0.05毫升)。將所形成之懸浮液攪拌90分鐘。於氮氣及0°C下, 逐滴添加1-甲基六氫吡啶(0.554毫升, 5.00毫莫耳)與吡啶(1.211毫升, 14.99毫莫耳)在DCM(15毫升)中之溶液, 歷經60分鐘期間。將所形成之溶液於室溫下攪拌3小時。使反應混合物蒸發至乾涸, 而得粗產物(1.791克), 為暗橘色固體。使固體再溶於DCM中, 並以NaHCO₃洗滌。使有機層蒸發至乾涸, 而得4-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)苯甲酸甲酯(0.890克, 61.1%), 為橘色膠, 其係在靜置時固化。使用之而無需進一步純化。

¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) δ 2.78 (4H, s), 3.43 (4H, s), 7.42-7.45 (2H, m), 8.04-8.06 (2H, m) MS: m/z 263 (MH⁺)

作為起始物質使用之5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按實例2製成。

實例 87

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-4-(4-丙-2-基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-丙-2-基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺係按關於實例94, 但自THF(5毫升)中之4-(4-丙-2-基-六氫吡啶-1-基)苯甲酸甲酯(263毫克, 0.84毫莫耳)、5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯(244毫克, 0.7毫莫耳)及1M NaHMDS(1.13毫升, 1.13毫莫耳)開始而製成。將粗產物藉逆相預備HPLC(鹼性)純

化，使用乙腈在含有1% 0.880 氫之水中之38-58%梯度液。採取純淨溶離份，並蒸發，獲得標題化合物，為白色固體(18毫克，5%)；¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.02 (6H, d), 2.55-2.61 (4H, m), 2.65-2.76 (1H, m), 2.89 (2H, s), 3.21-3.28 (4H, s), 3.31 (2H, s), 3.72 (6H, s), 6.33 (1H, t), 6.42 (2H, d), 6.45 (1H, s), 6.95 (2H, d), 7.90 (2H, d), 10.29 (1H, s), 12.07 (1H, s) MS : m/z 478 (MH+).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之4-(4-丙-2-基-六氫吡啶-1-基)苯甲酸甲酯係按下述製成：-

將參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0) (0.014克，0.02毫莫耳)添加至1-異丙基六氫吡啶(0.151克，1.18毫莫耳)、4-溴基苯甲酸甲酯(0.215克，1毫莫耳)、碳酸鉀(0.193克，1.4毫莫耳)及2-二環己基膦基-2'-(N,N,-二甲胺基)聯苯(0.012克，0.03毫莫耳)在DME (4毫升)中之經脫氧懸浮液內，並密封至微波管片中。將反應物在微波反應器中，加熱至130°C，歷經10分鐘，並冷卻至室溫。使反應混合物蒸發至乾涸，再溶於EtOAc (25毫升)中，並相繼以水(15毫升)與飽和鹽水(15毫升)洗滌。使有機層以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物。使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以DCM中之5% MeOH溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得4-(4-丙-2-基-六氫吡啶-1-基)苯甲酸甲酯(0.170克，64.8%)，為黃褐色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) δ 1.09 (6H, d), 2.66 (4H, t), 2.73 (1H, q), 3.34 (4H, t), 3.86 (3H, s), 6.84-6.88 (2H, m), 7.89-7.93 (2H, m). MS : m/z 264 (MH+).

作為起始物質使用之5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按實例2製成。

實例 88

4-(4-環丙基六氫吡啶-1-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]苯甲醯胺

4-(4-環丙基六氫吡啶-1-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺係按關於實例94，但自THF(5毫升)中之4-(4-環丙基六氫吡啶-1-基)苯甲酸乙酯(193毫克，0.7毫莫耳)、5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯(292毫克，0.84毫莫耳)及1M NaHMDS(1.23毫升，1.23毫莫耳)開始而製成。將粗產物藉逆相預備HPLC(酸性)純化，使用乙腈在含有0.1% TFA之水中之16-36%梯度液。使純淨溶離份中和，並蒸發，獲得標題化合物，為白色固體(40毫克，12%)；¹H NMR(500.13 MHz, DMSO-d₆ + d₄ 醋酸) δ 0.46(2H, d), 0.50(2H, d), 1.79-1.84(1H, m), 2.78(4H, t), 2.90(4H, s), 3.24-3.31(4H, m), 3.75(6H, s), 6.32(1H, s), 6.33(1H, t), 6.42(2H, d), 6.94-6.96(2H, m), 7.86-7.88(2H, m).

抑制百分比(FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按實例2製成。

作為起始物質使用之4-(4-環丙基六氫吡啶-1-基)苯甲酸乙酯係按下述製成：-

使4-氟基苯甲酸乙酯(0.153毫升，1.04毫莫耳)與1-環丙基六氫吡啶(0.2637克，2.09毫莫耳)溶於DMA(2毫升)中，並密

封至微波管件中。將反應物在微波反應器中加熱至150°C，歷經90分鐘，並冷卻至室溫。使反應混合物蒸發，而得褐色膠，其係在靜置時固化。使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以DCM中之10% MeOH (含有0.1% 氨水) 溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得不純產物，為黃色固體。將不純產物藉矽膠管柱層析再一次純化，以0-2.5% MeOH在DCM中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得4-(4-環丙基六氫吡啶-1-基) 苯甲酸乙酯(0.096克，33.6%)，為米黃色固體。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, CDCl_3) δ 0.45-0.52 (5H, m), 1.36 (3H, t), 2.75 (4H, t), 3.29 (4H, t), 4.32 (2H, q), 6.84-6.88 (2H, m), 7.90-7.93 (2H, m) m/z (ES+) (M+H)⁺ = 275

作為起始物質使用之1-環丙基六氫吡啶係按下述製成：-
於氮氣下，將4-環丙基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(0.792克，3.50毫莫耳)在1,4-二氧陸園中之4M HCl(4.37毫升，17.50毫莫耳)內之溶液於室溫下攪拌3小時。過濾反應混合物，並以醚洗滌，而得粗製1-環丙基六氫吡啶(0.659克)，為白色固體。將粗產物藉離子交換層析法，使用SCX管柱純化。將所要之產物使用3.5M NH_3/MeOH 自管柱溶離，及使純溶離份蒸發至乾涸，而得1-環丙基六氫吡啶(0.264克，59.7%)，為黃色油。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO-d_6) δ 0.25-0.30 (2H, m), 0.35-0.40 (2H, m), 1.54-1.60 (1H, m), 2.43 (4H, t), 2.60-2.65 (4H, t), 3.30 (1H, s)

作為起始物質使用之4-環丙基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按下述製成：-

於氮氣下，將 MeOH (0.3 毫升)、((1-乙氧基環丙基)氧基)三甲基矽烷 (2 克, 11.47 毫莫耳) 及醋酸 (1.051 毫升, 18.35 毫莫耳) 添加至六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (1.068 克, 5.735 毫莫耳) 在 THF (40 毫升) 中之經攪拌溶液內。分次添加氰基硼氫化鈉 (0.541 克, 8.60 毫莫耳)，歷經 10 分鐘期間。將所形成之混合物在 60°C 下攪拌 24 小時。使反應混合物蒸發至乾涸，並與水 (80 毫升) 及 1M HCl (25 毫升) 混合。將此溶液以 EtOAc (2 x 50 毫升) 洗滌，使水層以 K₂CO₃ 鹼化，並以 EtOAc (2 x 30 毫升) 萃取。合併有機層，以飽和鹽水 (30 毫升) 洗滌，以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得 4-環丙基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (0.792 克, 61.1%)，為無色油，其係在靜置時結晶。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 0.30-0.34 (2H, m), 0.40-0.44 (2H, m), 1.41 (9H, s), 1.60-1.65 (1H, m), 2.47 (4H, t), 3.26 (4H, t)

實例 89

4-(4-環丁基六氫吡啶-1-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]苯甲醯胺

4-(4-環丁基六氫吡啶-1-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺係按關於實例 94，但自 THF (5 毫升) 中之 4-(4-環丁基六氫吡啶-1-基)苯甲酸乙酯 (202 毫克, 0.7 毫莫耳)、5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (292 毫克, 0.84 毫莫耳) 及 1M NaHMDS (1.23 毫升, 1.23 毫莫耳) 開始而製成。將粗產物藉逆相預備 HPLC (鹼性) 純化，使用乙腈在含有 1% 0.880 氨之水中之 39-59% 梯度液。合併純淨溶離份，且蒸發，獲得標題化合物 (21 毫克, 6%)；

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO- d_6) δ 1.61-1.71 (2H, m), 1.81-1.86 (2H, m), 1.99-2.02 (2H, m), 2.38 (4H, t), 2.75 (1H, s), 2.85-2.87 (4H, m), 3.26-3.27 (4H, m), 3.72 (6H, d), 6.33 (1H, t), 6.42-6.43 (2H, m), 6.45 (1H, s), 6.95 (2H, d), 7.90 (2H, d), 10.29 (1H, s), 12.07 (1H, s). MS = m/z 490 (MH⁺).
抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡唑-1-羧酸第三-丁酯係按實例 2 製成。

作為起始物質使用之 4-(4-環丁基六氫吡啶-1-基)苯甲酸乙酯係按下述製成：

使 4-氟基苯甲酸乙酯 (0.225 毫升，1.53 毫莫耳) 與 1-環丁基六氫吡啶 (0.430 克，3.07 毫莫耳) 溶於 DMA (3 毫升) 中，並密封至微波管件中。將反應物在微波反應器中加熱至 150°C，歷經 90 分鐘，並冷卻至室溫。反應係未完成，故將其於 150°C 下再加熱另外 1 小時。使反應混合物蒸發至乾涸，並使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以 0-2.5% MeOH 在 DCM 中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得 4-(4-環丁基六氫吡啶-1-基)苯甲酸乙酯 (0.050 克，11.31%)，為黃色固體。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, CDCl_3) δ 1.29 (3H, t), 1.65-1.70 (2H, m), 1.86 (2H, t), 2.00 (2H, q), 2.41 (4H, d), 2.68-2.75 (1H, m), 3.27 (4H, t), 4.25 (2H, q), 6.79 (2H, d), 7.85 (2H, d). MS = m/z = 289 (MH⁺).

作為起始物質使用之 1-環丁基六氫吡啶係按下述製成：

將三氟醋酸 (7.84 毫升，101.73 毫莫耳) 添加至 4-環丁基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (2.445 克，10.17 毫莫耳) 在 DCM (25 毫升) 中之經攪拌溶液內，於氮氣下冷卻至 0°C，並在 20°C 下

攪拌 24 小時。使反應混合物蒸發至乾涸，且以 DCM (30 毫升) 稀釋。然後，將其以飽和 NaHCO_3 (2 x 10 毫升) 洗滌，及使有機層蒸發至乾涸。產物仍然存在於水層中，故使其以 2M NaOH 鹼化，並以 DCM (3 x 10 毫升) 與 EtOAc (1 x 10 毫升) 萃取。合併有機溶離份，且蒸發至乾涸，而得 1-環丁基六氫吡啶 (0.430 克，30.1%)。 $^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO-d_6) δ 1.60-1.67 (2H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 1.93-1.97 (2H, m), 2.25 (4H, s), 2.57-2.60 (1H, d), 2.82 (4H, t)

● 作為起始物質使用之 4-環丁基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按下述製成：-

於氮氣下，將水 (0.3 毫升)、環丁酮 (2.000 克，28.53 毫莫耳) 及醋酸 (3.48 毫升，60.86 毫莫耳) 添加至六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (3.54 克，19.02 毫莫耳) 在 THF (40 毫升) 中之經攪拌溶液內。分次添加氰基硼氫化鈉 (1.793 克，28.53 毫莫耳)，歷經 10 分鐘期間。將所形成之混合物在 60°C 下攪拌 19 小時。使反應混合物蒸發至乾涸，並與水 (80 毫升) 及 1M HCl (25 毫升) 混合。將溶液以 EtOAc (2 x 50 毫升) 洗滌，以 K_2CO_3 鹼化，並以 EtOAc (2 x 30 毫升) 萃取。將有機層以飽和鹽水洗滌，且以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得純 4-環丁基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (2.445 克，53.5%)，為無色油。

● $^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO-d_6) δ 1.40 (9H, s), 1.60-1.65 (2H, m), 1.75-1.80 (1H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.17 (1H, t), 2.65-2.75 (1H, m), 3.30 (4H, d). MS = m/z 241 (MH^+).

實例 90

4-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]苯甲醯胺

4-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺係按關於實例 94，但自 THF (5 毫升) 中之 4-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基) 苯甲酸甲酯 (221 毫克, 0.84 毫莫耳)、5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (244 毫克, 0.7 毫莫耳) 及 1M NaHMDS (1.13 毫升, 1.13 毫莫耳) 開始而製成。將粗產物藉逆相預備 HPLC (鹼性) 純化，使用乙腈在含有 1% 0.880 氫之水中之 31-51% 梯度液。採取純淨溶離份，並蒸發，獲得標題化合物，為白色固體 (3 毫克, 1.0%); $^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO- d_6) δ 2.06 (3H, s), 2.78 (4H, s), 3.28 (2H, s) 3.25 (2H, t), 3.49-3.56 (4H, m), 3.73 (6H, s), 6.33 (1H, t), 6.42 (2H, d), 6.45 (1H, s), 6.99 (2H, d), 7.92 (2H, d), 10.32 (1H, s), 12.08 (1H, s).

MS : m/z 478 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

於氮氣下，將 1-乙醯基六氫吡啶 (0.308 克, 2.40 毫莫耳)、4-溴基苯甲酸甲酯 (0.430 克, 2 毫莫耳)、三-正磷酸鉀 (0.594 克, 2.80 毫莫耳)、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯 (0.164 克, 0.40 毫莫耳) 及參(二苯亞甲基丙酮)二鈹 (0) (0.092 克, 0.10 毫莫耳) 在甲苯 (10 毫升) 中之經脫氧懸浮液在 100°C 下攪拌，歷經 24 小時期間。過濾已冷卻之反應混合物，並蒸發，而得粗產物。使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以 0-5% MeOH 在 DCM 中之梯度液溶離，使純溶離份蒸發至乾涸，而

得 4-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)苯甲酸甲酯 (0.295 克, 56.2%), 為黃色固體。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, CDCl_3) δ 2.07 (3H, s), 3.24-3.30 (4H, m), 3.56 (2H, t), 3.70-3.72 (2H, m), 3.80 (3H, s), 6.78-6.81 (2H, m), 7.85-7.89 (2H, m). MS: m/z 263 (MH+).

作為起始物質使用之 5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按實例 2 製成。

實例 91

N-[5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲磺醯基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺

將甲酸 (5 毫升, 130.36 毫莫耳) 與 N-(1-第三-丁基-3-(3-甲氧基苯乙基)-1H-吡啶-5-基)-4-(4-(甲磺醯基)六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺 (255 毫克, 0.47 毫莫耳) 之溶液在 85°C 下攪拌 2 小時。使反應混合物冷卻, 並蒸發至乾涸。將粗產物藉逆相預備 HPLC (鹼性) 純化, 使用乙腈在含有 1% 0.880 氨之水中之 36-46% 梯度液。合併純淨溶離份, 且蒸發, 獲得標題化合物 (43.0 毫克, 18.82%), 為白色固體; $^1\text{H NMR}$ (499.9 MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 2.87 (3H, s), 2.88-2.92 (4H, m), 3.28-3.32 (4H, m), 3.39-3.42 (4H, m), 3.73 (3H, s), 6.30 (1H, s), 6.71-6.74 (1H, m), 6.77 (1H, s), 6.80 (2H, d), 6.94-6.98 (2H, m), 7.16 (1H, t), 7.85-7.89 (2H, m). MS: m/z = 484 (MH+).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 97%

作為起始物質使用之 N-(1-第三-丁基-3-(3-甲氧基苯乙基)-1H-吡啶-5-基)-4-(4-(甲磺醯基)六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺係

按下述製成： -

將氯化甲烷磺醯(0.042毫升，0.55毫莫耳)，在0°C下，添加至N-(1-第三-丁基-3-(3-甲氧基苯乙基)-1H-吡啶-5-基)-4-(六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺(0.231克，0.5毫莫耳)與N,N-二乙基乙胺(0.077毫升，0.55毫莫耳)在DCM(4毫升)中之溶液內。將所形成之溶液在20°C下攪拌1小時。以飽和碳酸氫鈉(10毫升)稀釋反應混合物，過濾，及將固體以DCM(2 x 10毫升)洗滌。合併有機層，並以水(20毫升)與飽和鹽水(20毫升)洗滌。使有機物質脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及蒸發，而得粗產物。使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以0-5% MeOH在DCM中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得N-(1-第三-丁基-3-(3-甲氧基苯乙基)-1H-吡啶-5-基)-4-(4-(甲磺醯基)六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺(0.255克，94%)，為白色固體。MS: m/z = 540 (MH⁺).

N-(1-第三-丁基-3-(3-甲氧基苯乙基)-1H-吡啶-5-基)-4-(六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺係按下述製成： -

於氮氣下，將三甲基鋁在甲苯中之2M溶液(6.25毫升，12.50毫莫耳)，在4°C下，逐滴添加至1-第三-丁基-3-(3-甲氧基苯乙基)-1H-吡啶-5-胺(1.367克，5.00毫莫耳)與4-(六氫吡啶-1-基)苯甲酸乙酯(1.171克，5毫莫耳)在甲苯(20毫升)中之經攪拌溶液內，歷經5分鐘期間。將所形成之溶液在20°C下攪拌18小時。以甲醇(20毫升)使反應混合物淬滅，過濾，及蒸發，而得黃褐色固體。使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以0至10% MeOH在DCM與0.1%氨中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得N-(1-第三-丁基-3-(3-甲氧基苯乙基)-

1H-吡啶-5-基)-4-(六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺(0.520克, 22.53%), 為白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, CDCl_3) δ 1.59 (9H, s), 2.81-2.91 (4H, m), 2.96-2.99 (4H, m), 3.23 (3H, t), 3.25-3.42 (1H, m), 3.72 (3H, s), 6.17 (1H, s), 6.64-6.68 (1H, m), 6.73 (1H, t), 6.78 (1H, d), 6.84-6.88 (2H, m), 7.12 (1H, t), 7.38 (1H, s), 7.67-7.71 (2H, m).

將六氫吡啶(17.23克, 200.00毫莫耳)添加至DMSO(50毫升)中之4-氟基苯甲酸乙酯(7.34毫升, 50毫莫耳)內, 於氮氣下溫熱至 120°C 。將所形成之溶液在 120°C 下攪拌20小時。使反應混合物冷卻, 並蒸發溶劑。使產物於飽和碳酸氫鈉水溶液(100毫升)與醋酸乙酯(100毫升)之間作分液處理。將其以醋酸乙酯(2 x 75毫升)萃取, 以鹽水溶液洗滌, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發。使粗產物藉矽膠管柱層析純化, 以含有0.1% 0.880氫之二氯甲烷中之10%甲醇溶離。使純溶離份蒸發至乾涸, 而得產物, 為固體。將不溶性固體在DCM(500毫升)中配成漿液, 並攪拌1小時。將此溶液過濾, 且使有機溶液以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得大部份產物, 為固體。合併固體, 獲得4-(六氫吡啶-1-基)苯甲酸乙酯(9.53克, 81%)。 $^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, CDCl_3) δ 1.28-1.32 (3H, m), 2.94-2.96 (4H, m), 3.20-3.22 (4H, m), 4.26 (2H, q), 6.77-6.81 (2H, m), 7.84-7.87 (2H, m). MS: $m/z = 236$ (MH+)

5-[2-(3-甲氧基)乙基]-2-第三-丁基-吡啶-3-胺係按實例13中所概述製成。

實例 92

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-4-(1-甲基-4-六
 氫吡啶基)苯甲醯胺

於氮氣下，將 NaHMDS 之溶液 (1M，在 THF 中) (5.91 毫升，
 5.91 毫莫耳) 逐滴添加至 4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲酸甲酯
 (0.4594 克，1.97 毫莫耳) 與 5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙
 基]-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (0.821 克，2.36 毫莫耳) 在 THF (4
 毫升) 中之經攪拌溶液內，歷經 10 分鐘期間。將所形成之溶
 液於室溫下攪拌 18 小時。將反應混合物倒入飽和 NH_4Cl (25
 毫升) 中，以 EtOAc (2 x 25 毫升) 萃取，以飽和鹽水洗滌，並
 以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物 (1.0719 克)，
 為橘色膠質。將粗產物藉預備 HPLC 純化，使用水 (含有 1%
 NH_3) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化
 合物之溶離份蒸發至乾涸，獲得標題化合物 (0.142 克，
 16.08%)，為白色固體；

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO-d_6) δ 1.64-1.78 (4H, m), 1.97-2.01 (2H, m),
 2.22 (3H, s), 2.53-2.58 (1H, m), 2.88-2.91 (6H, m), 3.73 (6H, s), 6.33 (1H,
 t), 6.42-6.44 (3H, m), 7.35 (2H, d), 7.93 (2H, d), 10.57 (1H, s), 12.08 (1H,
 s) MS: m/z 449 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲酸甲酯
 係按下述製成：-

於氮氣下，將水 (0.2 毫升)、聚甲醛 (0.470 克，15.64 毫莫耳)
 及醋酸 (0.895 毫升，15.64 毫莫耳) 添加至氯化 4-(4-(甲氧羰基)
 苯基)六氫吡啶 (1 克，3.91 毫莫耳) 在 THF (20 毫升) 中之經攪

拌懸浮液內。分次添加氰基硼氫化鈉(0.369克，5.87毫莫耳)，歷經10分鐘期間。將所形成之混合物在60°C下攪拌19小時。使反應混合物蒸發至乾涸，並與水(20毫升)及1M HCl(5毫升)混合。將溶液以EtOAc(2 x 15毫升)洗滌，以K₂CO₃鹼化，並以EtOAc(2 x 15毫升)萃取。將有機層以飽和鹽水洗滌，並以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得純4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲酸甲酯(0.459克，50.4%)，為無色油，其係在靜置時結晶。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.63-1.72 (2H, m), 1.73-1.77 (2H, m), 1.96-2.03 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.87-2.90 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.30-4.31 (1H, m), 7.40 (2H, d), 7.88-7.91 (2H, m)

作為起始物質使用之5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按實例2製成。

實例 93

4-(3,4,6,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[2,1-c]吡啶-2-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺

4-(3,4,6,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[2,1-c]吡啶-2-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺係按關於實例94，但自THF(5毫升)中之4-(3,4,6,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[2,1-c]吡啶-2-基)苯甲酸甲酯(193毫克，0.7毫莫耳)、5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯(292毫克，0.84毫莫耳)及1M NaHMDS(1.23毫升，1.23毫莫耳)開始而製成。將粗產物藉逆相預備HPLC(鹼性)純化，使用乙腈在含有1% 0.880 氫之水中之33-53%梯度液。合併純淨溶離份，且蒸發，獲

得標題化合物(34毫克, 10%); $^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO- d_6) δ 1.37-1.41 (1H, m), 1.67-1.77 (2H, m), 1.84-1.88 (1H, m), 1.99-2.06 (1H, m), 2.09 (1H, t), 2.18-2.25 (1H, m), 2.80-2.84 (1H, m), 2.87 (4H, s), 3.01-3.06 (2H, m), 3.73 (6H, s), 3.80-3.83 (1H, m), 3.96-3.98 (1H, m), 6.33 (1H, t), 6.42-6.45 (3H, m), 6.97 (2H, d), 7.90 (2H, d), 10.28 (1H, s), 12.07 (1H, s)

MS = m/z 476 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

● 作為起始物質使用之 5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按實例 2 製成。

作為起始物質使用之 4-(3,4,6,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并 [2,1-c] 吡啶-2-基) 苯甲酸甲酯係按下述製成：-

● 於氮氣下，將 4-碘基苯甲酸甲酯 (2.076 克，7.92 毫莫耳)、碳酸鈉 (5.16 克，15.85 毫莫耳)、2-乙醯基環己酮 (0.209 毫升，1.58 毫莫耳) 及碘化銅 (I) (0.075 克，0.40 毫莫耳) 添加至 1,2,3,4,6,7,8,8a-八氫吡咯并 [1,2-a] 吡啶 (1 克，7.92 毫莫耳) 在 DMF (20 毫升) 中之經攪拌溶液內。將所形成之懸浮液在 90°C 下攪拌 20 小時。使反應混合物蒸發至乾涸，且再溶於甲醇與水之混合物中。將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 3.5M NH₃/MeOH 自管柱溶離，及使純溶離份蒸發至乾涸，而得所要之化合物 (1.243 克，60.2%)，為褐色膠質。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO- d_6) δ 1.33-1.43 (1H, m), 1.57-1.79 (3H, m), 1.81-1.89 (1H, m), 1.99-2.03 (1H, m), 2.07 (1H, q), 2.16-2.23 (1H, m), 2.56

(1H, t), 2.83-2.95 (2H, m), 3.00-3.05 (2H, m), 3.06-3.09 (1H, m), 3.75-3.78 (3H, m), 3.86 (1H, t), 3.98-4.01 (1H, m), 6.98-7.02 (2H, m), 7.77-7.80 (2H, m). MS = m/z 261 (MH+).

實例 94

4-(1,3,4,6,7,8,9,9a-八氫吡啶 [2,1-c]吡啶 -2-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶 -3-基]苯甲醯胺

於 0°C 及氮氣下，將 NaHMDS 在 THF 中之 1M 溶液 (1.13 毫升，1.05 毫莫耳) 添加至 5-胺基 -3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶 -1-羧酸第三 -丁酯 (244 毫克，0.7 毫莫耳) 與 4-(1,3,4,6,7,8,9,9a-八氫吡啶 [2,1-c]吡啶 -2-基) 苯甲酸甲酯 (231 毫克，0.84 毫莫耳) 在 THF (5 毫升) 中之經攪拌溶液內，歷經 5 分鐘。將反應混合物於 0°C 下再攪拌 5 分鐘，然後在 20°C 下攪拌 18 小時。添加另外量之 5-胺基 -3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶 -1-羧酸第三 -丁酯 (80 毫克，0.23 毫莫耳) 與 THF 中之 1M NaHMDS (1.13 毫升，1.13 毫莫耳)。將反應混合物再攪拌 3 小時。以飽和氯化銨 (20 毫升) 使反應混合物淬滅，並以醋酸乙酯 (3 x 20 毫升) 萃取。將萃液以飽和鹽水溶液 (15 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，及蒸發，而得粗產物。將粗產物藉逆相預備 HPLC (鹼性) 純化，使用乙腈在含有 1% 0.880 氫氧化銨之水中之 38-58% 梯度液。採取純淨溶離份，並蒸發，獲得標題化合物，為白色固體 (32 毫克，9%)；¹H NMR (500.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.25 (1H, s), 1.62 (2H, t), 1.72 (1H, d), 1.93-1.95 (2H, m), 2.19-2.20 (1H, m), 2.44 (1H, s), 2.81 (3H, q), 2.87 (4H, s), 3.28 (1H, s), 3.69 (1H, s), 3.72 (6H, s), 3.77 (1H, d), 6.33 (1H, t), 6.42

(2H, d), 6.44 (1H, s), 6.96 (2H, d), 7.89 (2H, d), 10.29 (1H, s), 12.07 (1H, s). MS : m/z 490 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 100%

作為起始物質使用之 5-胺基 -3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按實例 2 製成。

作為起始物質使用之 4-(1,3,4,6,7,8,9,9a-八氫吡啶 [2,1-c]吡啶-2-基)苯甲酸甲酯係按下述製成：-

使 2,3,4,6,7,8,9,9a-八氫-1H-吡啶并 [1,2-a]吡啶 (5 克) 在甲醇與水之混合物 (1 : 1) 中之溶液藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱轉化成自由態鹼。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，並使純溶離份蒸發至乾涸，而得所要之化合物 (1.5224 克，10.86 毫莫耳)，為黃色固體。

於氮氣下，將 4-碘基苯甲酸甲酯 (2.84 克，10.86 毫莫耳)、碳酸鈉 (7.07 克，21.71 毫莫耳)、2-乙醯基環己酮 (0.286 毫升，2.17 毫莫耳) 及碘化銅 (I) (0.103 克，0.54 毫莫耳) 添加至 2,3,4,6,7,8,9,9a-八氫-1H-吡啶并 [1,2-a]吡啶 (1.5224 克，10.86 毫莫耳) 在 DMF (30 毫升) 中之經攪拌溶液內。將所形成之懸浮液在 90°C 下攪拌 20 小時。使反應混合物蒸發至乾涸，並溶於甲醇中。將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 3.5M NH₃/MeOH 自管柱溶離，及使純溶離份蒸發至乾涸，而得褐色膠質。使其藉矽膠管柱層析再一次純化，以 DCM 中之 5% MeOH (含有 0.1% 氫氧化銨) 溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得所要之化合物 (0.503 克，16.8%)，為橘色固體。¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) δ 1.29-1.33 (1H,

m), 1.26-1.40 (1H, m), 1.62 (1H, d), 1.64 (1H, d), 1.65-1.68 (1H, m), 1.69 (1H, s), 1.80-1.82 (1H, m), 2.04-2.10 (2H, m), 2.32-2.39 (1H, m), 2.61 (1H, d), 2.89 (2H, d), 3.01-3.08 (1H, m), 3.58-3.63 (1H, m), 3.70-3.75 (1H, m), 3.86 (3H, s), 6.83-6.87 (2H, m), 7.89-7.93 (2H, m). MS $m/z = 275$ (MH+).

實例 95

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-4-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)甲基]苯甲醯胺

於氮氣下，將 NaHMDS 之溶液 (1M，在 THF 中) (2.83 毫升，2.83 毫莫耳) 逐滴添加至 4-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)甲基]苯甲酸甲酯 (0.351 克，1.41 毫莫耳) 與 5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (0.589 克，1.70 毫莫耳) 在 THF (3 毫升) 中之經攪拌溶液內，歷經 10 分鐘期間。添加 DMA (3 毫升)。將所形成之溶液於室溫下攪拌 60 小時。逐滴添加另一液份之 NaHMDS (1.415 毫升，1.415 毫莫耳)，並將溶液於室溫下再攪拌 90 分鐘。將反應混合物倒入飽和 NH_4Cl (25 毫升) 中，以 EtOAc (2 x 25 毫升) 萃取，以飽和鹽水洗滌，並以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物 (0.8776 克)，為橘色膠質。將粗產物藉預備 HPLC 純化，使用水 (含有 1% NH_3) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，獲得標題化合物 (0.034 克，5.19%)，為白色固體； ^1H NMR (500.0 MHz, DMSO-d_6) δ 2.18 (3H, s), 2.34-2.37 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.73 (3H, s), 6.32-6.33 (1H, t), 6.41-6.42 (2H, d), 7.38-7.39 (1H, d), 7.90-7.92 (1H, d), 10.02 (1H, s), 11.79 (1H, s) MS: m/z 464 (MH+)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 100%

作為起始物質使用之 4-((4-甲基六氫吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯係按下述製成：

於氮氣下，將(三甲基矽烷基)重氮甲烷之溶液((0.611 毫升，3.84 毫莫耳) 2.0M，在乙醚中)逐滴添加至 4-((4-甲基六氫吡啶-1-基)甲基)苯甲酸(0.75 克，3.20 毫莫耳)在甲苯(21 毫升)與甲醇(7 毫升)中之經攪拌懸浮液內，歷經 10 分鐘期間。將所形成之懸浮液於室溫下攪拌 3 小時。逐滴添加另一液份之(三甲基矽烷基)重氮甲烷(1.222 毫升，7.68 毫莫耳)，並將溶液於室溫下再攪拌 18 小時。使反應混合物蒸發至乾涸，而得粗產物(0.723 克)，為白色固體。使其溶於 DCM 中，並濾出不溶物。使濾液蒸發至乾涸，而得粗產物。使其再一次溶於 DCM 中，並濾出更多不溶物，而得 4-((4-甲基六氫吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(0.351 克，44.2%)，使用之而無需純化。

^1H NMR (399.9 MHz, CDCl_3) δ 2.60-2.61 (3H, m), 2.77 (4H, t), 2.99 (4H, s), 3.58 (1H, s), 3.62 (1H, s), 3.85 (2H, d), 7.29-7.38 (2H, m), 7.92-7.80 (2H, m) MS : m/z 249 (MH⁺)

作為起始物質使用之 5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按實例 2 製成。

實例 96

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-4-(3,4,5-三甲基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-4-(3,4,5-三甲基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺係按照如關於實例 94 之程序，但

自 THF (5 毫升) 中之 4-(3,4,5-三甲基六氫吡啶-1-基) 苯甲酸乙酯 (310 毫克, 0.86 毫莫耳)、5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基) 乙基]-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (225 毫克, 0.65 毫莫耳) 及 1M NaHMDS (2.59 毫升, 2.59 毫莫耳) 開始而製成。將粗產物藉逆相預備 HPLC (鹼性) 純化, 使用乙腈在含有 1% 0.880 氫之水中之 38-58% 梯度液。採取純淨溶離份, 並蒸發, 獲得標題化合物, 為白色固體 (23 毫克, 5.6%); $^1\text{H NMR}$ (399.99 MHz, CDCl_3) δ 1.09 (6H, d), 2.17-2.28 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.56 (2H, t), 2.81-2.90 (4H, m), 3.48 (2H, d), 3.68 (6H, s), 6.22 (1H, t), 6.28 (2H, s), 6.56 (1H, s), 6.78 (2H, d), 7.68 (2H, d), 8.86 (1H, s), 9.65 (1H, s). MS: m/z 464 (MH+).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 4-(3,4,5-三甲基六氫吡啶-1-基) 苯甲酸乙酯係按下述製成: -

將異丙醇鈦 (IV) (0.598 毫升, 2.00 毫莫耳) 添加至乙醇 (5 毫升) 中之 4-(3,5-二甲基六氫吡啶-1-基) 苯甲酸乙酯 (0.262 克, 1 毫莫耳) 與聚甲醛 (0.120 克, 4.00 毫莫耳) 內。將所形成之溶液在氮氣及 60°C 下攪拌 30 分鐘。使其冷卻至 20°C , 並以一份添加硼氫化鈉 (0.095 克, 2.5 毫莫耳)。將溶液在 60°C 下加熱 24 小時。以 0.880 氫 (0.5 毫升) 使反應混合物淬滅, 過濾, 以乙醚 (2 x 5 毫升) 洗滌, 及蒸發有機萃液。使粗產物藉矽膠管柱層析純化, 以 0-5% MeOH 在含有 0.1% 氫之 DCM 中之梯度液溶離。使溶離份蒸發至乾涸, 而得油狀物。使其溶於乙腈 (20 毫升) 中, 添加聚合體所承載之異氰酸酯樹脂 (1 毫莫耳

1克，2克)，並將此懸浮液攪拌過夜。濾出樹脂，及使溶液蒸發至乾涸，獲得4-(3,4,5-三甲基六氫吡啶-1-基)苯甲酸乙酯(0.310克，112%)，為白色固體。MS：m/z 278 (MH⁺)。

作為起始物質使用之5-胺基-3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按實例2製成。

實例 97

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-5-(3,4-二甲基六氫吡啶-1-基)噻吩-2-羧醯胺

將甲苯中之2M三甲基鋁(1.250毫升，2.50毫莫耳)，在80°C及氮氣下，逐滴添加至5-(3,4-二甲基六氫吡啶-1-基)噻吩-2-羧酸乙酯(0.268克，1毫莫耳)與5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺鹽酸鹽(0.286克，1.00毫莫耳)在甲苯(7.14毫升)中之經攪拌溶液內，歷經4小時，然後在70°C下，歷經18小時。將醋酸乙酯(5毫升)添加至反應混合物中，接著為酒石酸鉀鈉之溶液(5毫升，20%水溶液)。添加更多醋酸乙酯(50毫升)與水(25毫升)，並經過矽藻土過濾混合物。將濾液轉移至分液漏斗，且移除水層。以飽和鹽水洗滌醋酸乙酯層，然後以硫酸鎂脫水乾燥。在過濾後，蒸發溶劑，獲得粗產物，為黃色膠質。將粗產物藉預備LCMS純化，使用水(含有1% NH₃)與MeCN之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，獲得標題化合物(0.036克，7.63%)，為白色固體。

¹H NMR (500.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.07 (3H, d), 2.26-3.12 (4H, m), 3.38-3.47 (3H, m), 3.78 (6H, s), 5.09 (2H, s), 5.55 (1H, s), 6.17 (1H, d),

6.45 (1H, s), 6.61 (2H, d), 7.64 (1H, s). MS : m/z 472 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺鹽酸鹽係按實例 12 製成。

作為起始物質使用之 5-(3,4-二甲基六氫吡啶-1-基)噻吩-2-羧酸乙酯係按下述製成：

於 20°C 及氮氣下，將醋酸鈮(II) (0.112 克，0.50 毫莫耳) 添加至 5-溴基噻吩-2-羧酸乙酯 (0.571 克，5 毫莫耳)、1,2-二甲基-六氫吡啶 (1.175 克，5 毫莫耳)、外消旋-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘 (0.311 克，0.50 毫莫耳) 及碳酸鈉 (2.281 克，7.00 毫莫耳) 在甲苯 (50.0 毫升) 中之混合物內。將所形成之懸浮液在 110°C 下攪拌 23 小時。將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX2 管柱純化。使粗製物質溶於甲醇中。然後施加至管柱。將所要之產物使用甲醇中之 2M NH₃ 自管柱溶離，及使純溶離份蒸發至乾涸，而得粗產物，為褐色油。使此物質藉矽膠管柱層析進一步純化，以 1 至 5% MeOH 在 DCM 中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得 5-(3,4-二甲基六氫吡啶-1-基)噻吩-2-羧酸乙酯 (0.640 克，47.7%)，為淡褐色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) δ 1.11-1.13 (3H, m), 1.33 (3H, t), 2.24-2.29 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.37-2.44 (1H, m), 2.73 (1H, d), 2.82-2.87 (1H, m), 3.08-3.14 (1H, m), 3.36-3.40 (1H, m), 3.43-3.48 (1H, m), 4.28 (2H, q), 6.01 (1H, d), 7.54 (1H, d) MS : m/z 269 (MH⁺)

實例 98

4-(1,3,4,6,7,8,9,9a-八氫吡啶 [2,1-c] 吡啶-2-基)-N-[5-[(3,5-二甲氧基

苯基)甲氧基]-2H-吡唑-3-基]苯甲醯胺

於氮氣下，將三甲基鋁在甲苯中之2M溶液(0.853毫升，1.71毫莫耳)逐滴添加至5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡唑-3-胺(0.170克，0.68毫莫耳)與4-(1,3,4,6,7,8,9,9a-八氫吡啶[2,1-c]吡啶-2-基)苯甲酸甲酯(0.187克，0.68毫莫耳)在甲苯(10毫升)中之經攪拌溶液內，歷經5分鐘期間。將所形成之溶液於室溫下攪拌18小時。反應係不完全，故逐滴添加另外之三甲基鋁(0.853毫升，1.71毫莫耳)，歷經5分鐘期間，並將溶液在60°C下攪拌4小時。使反應混合物冷卻，且倒入丙酮(50毫升)中，以潮濕亞硫酸鈉使反應淬滅，過濾，及蒸發至乾涸。將粗產物藉預備HPLC純化，使用水(含有1% NH₃)與MeCN之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，獲得標題化合物(0.105克，31.3%)，為白色固體。

¹H NMR (500.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.21-1.26 (1H, m), 1.30-1.33 (1H, m), 1.53-1.57 (1H, m), 1.63 (1H, d), 1.65 (1H, d), 1.76 (1H, d), 1.98 (1H, d), 1.98-2.03 (1H, m), 2.22-2.27 (1H, m), 2.55 (1H, d), 2.79 (1H, t), 2.83 (2H, d), 3.68-3.70 (1H, m), 3.78 (7H, s), 5.10 (2H, s), 5.67 (1H, s), 6.46 (1H, t), 6.61-6.62 (2H, m), 6.97 (2H, d), 7.84 (2H, d), 10.20 (1H, s), 11.15 (1H, s). MS: m/z 492 (MH⁺).

抑制百分比(FGFR激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之4-(1,3,4,6,7,8,9,9a-八氫吡啶[2,1-c]吡啶-2-基)苯甲酸甲酯係按下述製成：

將2,3,4,6,7,8,9,9a-八氫-1H-吡啶并[1,2-a]吡啶二鹽酸鹽(5克)

在甲醇(20毫升)與水(10毫升)中之溶液藉離子交換層析法，使用SCX管柱純化。將所要之產物使用7M NH₃/MeOH自管柱溶離，及使純溶離份蒸發至乾涸，而得2,3,4,6,7,8,9,9a-八氫-1H-吡啶并[1,2-a]吡啶(1.5224克，10.86毫莫耳)，為黃色固體。

於氮氣下，將4-碘基苯甲酸甲酯(2.84克，10.86毫莫耳)，碳酸鈉(7.07克，21.71毫莫耳)、2-乙醯基環己酮(0.286毫升，2.17毫莫耳)及碘化銅(I)(0.103克，0.54毫莫耳)添加至2,3,4,6,7,8,9,9a-八氫-1H-吡啶并[1,2-a]吡啶(1.5224克，10.86毫莫耳)在DMF(30毫升)中之經攪拌溶液內。將所形成之懸浮液在90°C下攪拌20小時。使反應混合物蒸發至乾涸。將粗產物藉離子交換層析法，使用SCX管柱純化。將所要之產物使用3.5M NH₃/MeOH自管柱溶離，及使溶離份蒸發至乾涸，而得粗產物，為不純褐色膠質。使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以DCM中之5% MeOH、0.1%氨水溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得所要之化合物(0.681克，22.87%)，為橘色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) δ 1.29-1.33 (1H, m), 1.26-1.40 (1H, m), 1.62 (1H, d), 1.64 (1H, d), 1.65-1.68 (1H, m), 1.69 (1H, s), 1.80-1.82 (1H, m), 2.04-2.10 (2H, m), 2.32-2.39 (1H, m), 2.61 (1H, d), 2.89 (2H, d), 3.01-3.08 (1H, m), 3.58-3.63 (1H, m), 3.70-3.75 (1H, m), 3.86 (3H, s), 6.83-6.87 (2H, m), 7.89-7.93 (2H, m). MS: m/z 275 (MH⁺).

實例 99

4-(1-環丙基六氫吡啶-4-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺

於氮氣下，將甲苯(10毫升)中之4-(1-環丙基六氫吡啶-4-基)苯甲酸甲酯(0.259克，1毫莫耳)、5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺(0.247克，1.00毫莫耳)以三甲基鋁(1.250毫升，2.50毫莫耳)在甲苯中之2M溶液處理。將反應混合物在60°C下加熱18小時。使反應混合物冷卻，並以甲醇(40毫升)使反應淬滅，且以2N HCl(1毫升)酸化。將粗製反應混合物藉離子交換層析法，使用SCX管柱純化。將粗產物使用7M NH₃/MeOH自管柱溶離，及使溶離份蒸發至乾涸。將粗產物藉矽膠管柱層析純化，以0至5% 2.5M 氨/甲醇在DCM中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，且產物係自DCM/乙醚結晶，獲得標題化合物(0.170克，35.8%)，為白色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 0.31-0.33 (2H, m), 0.43-0.45 (2H, m), 1.58-1.66 (3H, m), 1.74 (1H, d), 1.77 (1H, s), 2.25-2.30 (2H, m), 2.55 (1H, d), 2.88 (4H, s), 3.05 (2H, d), 3.73 (6H, s), 6.33 (1H, t), 6.42 (2H, d), 6.47 (1H, s), 7.34 (2H, d), 7.92 (2H, d), 10.54 (1H, s), 12.13 (1H, s). MS : m/z 475 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之4-(1-環丙基六氫吡啶-4-基)苯甲酸甲酯係按下述製成：

使4-六氫吡啶-4-基苯甲酸甲酯(1.279克，5毫莫耳)溶於THF(15毫升)與甲醇(1毫升)之混合物中。添加[(1-乙氧基環丙基)氧基]三甲基矽烷(2.001毫升，10.00毫莫耳)，接著為醋酸(0.916毫升，16.00毫莫耳)。添加DCM(15.00毫升)，以幫助溶解。分次添加固體氰基硼氫化鈉(0.471克，7.50毫莫耳)，歷

經5分鐘。將反應物在60°C下攪拌18小時。使其冷卻，以飽和氯化銨溶液(5毫升)使反應淬滅，以甲醇(20毫升)稀釋，並藉離子交換層析法，使用SCX管柱部份純化。將所要之產物使用7M NH₃/MeOH自管柱溶離，及使純溶離份蒸發至乾涸，而得油狀物。將粗產物藉矽膠管柱層析純化，以DCM中之5% MeOH溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得所要之化合物(0.548克，42.3%)，為白色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) δ 0.42-0.50 (4H, m), 1.60-1.65 (2H, m), 1.70-1.75 (1H, m), 1.80-1.85 (2H, m), 2.25-2.32 (2H, m), 2.55-2.61 (1H, m), 3.15-3.18 (2H, m), 3.89 (3H, s), 7.27-7.30 (2H, m), 7.94-7.97 (2H, m).
MS: m/z 260 (MH⁺).

4-六氫吡啶-4-基苯甲酸甲酯係按下述製成：-

使4-(六氫吡啶-4-基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽(5.0克，17毫莫耳)藉離子交換層析法，使用SCX管柱轉化成自由態鹼。將所要之產物使用7M NH₃/MeOH自管柱溶離，並使純溶離份蒸發至乾涸，而得4-(六氫吡啶-4-基)苯甲酸甲酯(4.20克，95%)，為白色固體。MS: m/z 260 (MH⁺).

作為起始物質使用之5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺係按實例2中所指示製成。

實例 100

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-4-[(3R,5S)-3,5-二甲基六氫吡啶-1-基]苯甲醯胺

於氮氣下，將三甲基鋁在甲苯中之2M溶液(1.875毫升，3.75毫莫耳)，在20°C下，逐滴添加至4-((3R,5S)-3,5-二甲基六

氫吡啶-1-基)苯甲酸乙酯(0.394克, 1.50毫莫耳)與5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺(0.374克, 1.5毫莫耳)在甲苯(10毫升)中之經攪拌懸浮液內, 歷經5分鐘期間。將所形成之溶液在60°C下攪拌5小時。使反應混合物冷卻, 並經由以丙酮(100毫升)稀釋使反應淬滅, 且分次添加過量潮濕亞硫酸鈉。將其攪拌60分鐘。濾出所形成之固體, 以DCM中之10%甲醇洗滌。蒸發濾液, 獲得粗產物。將粗產物藉矽膠管柱層析純化, 以0至5% 2M 氫/MeOH在DCM中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸, 獲得標題化合物(0.287克, 41.1%), 為白色固體。¹H NMR (500.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.08 (6H, d), 2.31 (2H, t), 3.70-3.73 (2H, m), 3.78 (6H, s), 5.10 (2H, s), 5.64 (1H, s), 6.46 (1H, t), 6.62 (2H, d), 6.95-6.97 (2H, m), 7.83-7.85 (2H, m), 10.21 (1H, s), 11.09 (1H, s). MS: m/z 466 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之4-((3R,5S)-3,5-二甲基六氫吡啶-1-基)苯甲酸乙酯係按下述製成。

將(2S,6R)-2,6-二甲基六氫吡啶(6.85克, 60.00毫莫耳)添加至DMSO (40毫升)中之4-氟基苯甲酸乙酯(2.201毫升, 15毫莫耳)內, 於氮氣下溫熱至120°C。將所形成之溶液在120°C下攪拌20小時。使反應混合物冷卻, 並蒸發溶劑。將粗產物藉矽膠管柱層析純化, 以0至10% 甲醇在含有1% 880 氫之二氯甲烷中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸, 而得所要之化合物(2.83克, 71.9%), 為褐色油。¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) δ 1.15 (6H, d), 1.37 (3H, t), 2.38 (1H, d), 2.41 (1H, d), 2.96-3.04

(2H, m), 3.65-3.69 (2H, m), 4.33 (2H, q), 6.84-6.87 (2H, m), 7.89-7.93 (2H, m). MS: m/z 263 (MH⁺).

5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺係按下述製成:

將MP-碳酸酯(2.74毫莫耳/克)(12.00克, 32.88毫莫耳)添加至甲醇(200毫升)與水(20毫升)中之5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺鹽酸鹽(5克, 17.50毫莫耳)內。將所形成之懸浮液於室溫下攪拌18小時。過濾反應混合物, 並將MP-碳酸酯以DCM中之10% MeOH洗滌, 使其蒸發至乾涸, 而得5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺(2.94克, 67.5%), 為橘色蠟狀固體。¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 3.74 (6H, s), 4.76 (1H, s), 4.97 (2H, s), 6.42 (1H, t), 6.55 (2H, d).

作為起始物質使用之5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺鹽酸鹽係按實例12製成。

實例 101

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-4-(3,4-二甲基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-4-(3,4-二甲基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺係按照關於實例100之程序, 但自4-(3,4-二甲基六氫吡啶-1-基)苯甲酸乙酯(0.394克, 1.50毫莫耳)、5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺(0.374克, 1.5毫莫耳)及甲苯中之2M三甲基鋁(1.875毫升, 3.75毫莫耳)開始而製成。將粗產物藉矽膠管柱層析純化, 以0至5% 2M 氨/MeOH在DCM中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸, 獲得標題化合物(0.301克, 43.1%), 為白色固體。

^1H NMR (500.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.06-1.10 (3H, m), 2.22-2.30 (1H, m), 2.20-2.63 (4H, m), 2.61-2.65 (1H, m), 2.83-2.86 (1H, m), 2.96-3.02 (1H, m), 3.63-3.70 (2H, m), 3.78 (6H, s), 5.11 (2H, s), 5.66 (1H, s), 6.46 (1H, t), 6.62 (2H, d), 6.96-6.98 (2H, m), 7.83-7.86 (2H, m), 10.15 (1H, s), 11.07 (1H, s). MS: m/z 466 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 98%

作為起始物質使用之 4-(3,4-二甲基六氫吡啶-1-基)苯甲酸乙酯係按下述製成：-

● 使 1,2-二甲基六氫吡啶 (2.284 克, 20.00 毫莫耳) 與 4-氟基苯甲酸乙酯 (1.467 毫升, 10 毫莫耳) 溶於 DMA (12 毫升) 中, 並密封於微波管件中。將反應物在微波反應器中加熱至 150°C, 歷經 90 分鐘, 並冷卻至室溫。將反應混合物在 150°C 下再加熱 30 分鐘, 並冷卻至室溫。蒸發反應混合物, 且將粗產物藉矽膠管柱層析純化, 以具有 0.1% 0.880 氬之 DCM 中之 5% MeOH 溶離。使純溶離份蒸發至乾涸, 而得 4-(3,4-二甲基六氫吡啶-1-基)苯甲酸乙酯 (0.853 克, 32.5%), 為無色蠟狀固體。

● ^1H NMR (399.9 MHz, CDCl_3) δ 1.14 (3H, d), 1.37 (3H, t), 2.20-2.25 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.34-2.41 (1H, m), 2.62 (1H, t), 2.87-2.91 (1H, m), 2.99-3.05 (1H, m), 3.57-3.62 (1H, m), 3.65-3.70 (1H, m), 4.33 (2H, q), 6.83-6.87 (2H, m), 7.90-7.94 (2H, m). MS: m/z 263.

作為起始物質使用之 5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺係按實例 100 製成。

實例 102

4-[5-[[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]胺甲鹽基]噻

吩基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

於 20°C 及氮氣下，將甲苯中之 2M 三甲基鋁 (1.250 毫升，2.50 毫莫耳) 逐滴添加至 4-(5-(甲氧羰基)噻吩-2-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (0.326 克，1 毫莫耳) 與 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺 (0.247 克，1.00 毫莫耳) 在甲苯 (7.14 毫升) 中之經攪拌溶液內。將反應混合物在 20°C 下攪拌 20 小時。使溫度增加至 60°C，並將反應混合物攪拌 20 小時，然後使其冷卻。以丙酮 (10 毫升) 稀釋反應混合物，並以潮濕固體亞硫酸鈉使反應淬滅。將混合物攪拌 30 分鐘，接著添加 10% 甲醇在 DCM 中之溶液 (10 毫升)，並將混合物再攪拌 30 分鐘。過濾此懸浮液，且以 DCM 之 10% 甲醇 (20 毫升) 洗滌固體；蒸發合併之濾液，獲得黃色泡沫物。將粗產物藉矽膠管柱層析純化，以 1 至 10% 2M 氨 / 甲醇在 DCM 中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得粗產物。將其藉預備 HPLC 進一步純化，使用水 (含有 1% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，而得 4-[5-[[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]胺甲醯基]噻吩-2-基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (0.272 克，50.2%)，為白色乾膜。

¹H NMR (500.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.46 (9H, s), 2.89-2.90 (6H, m), 3.22 (4H, t), 3.52 (4H, t), 3.75 (6H, s), 6.18 (1H, d), 6.27 (1H, s), 6.34 (1H, t), 6.42-6.42 (2H, m), 7.72 (1H, d), 9.81 (1H, s), 11.71 (1H, s); MS: m/z 542 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 98%

作為起始物質使用之4-(5-(甲氧羰基)噻吩-2-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按下述製成：-

將醚中之2.0M (三甲基矽烷基)重氮甲烷溶液(0.525毫升，1.05毫莫耳)逐滴添加至5-[4-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]六氫吡啶-1-基]噻吩-2-羧酸(0.312克，1毫莫耳)在甲醇(2.000毫升)中之經攪拌溶液內，並將混合物於環境溫度下攪拌20小時。添加更多醚中之2.0M (三甲基矽烷基)重氮甲烷溶液(0.500毫升，1.00毫莫耳)，並將混合物攪拌2小時。蒸發混合物，且將粗產物藉矽膠管柱層析純化，以1至3% EtOAc在DCM中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得所要之化合物(0.141克，43.2%)，為乳黃色固體。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 3.22 (4H, t), 3.58 (4H, t), 3.82 (3H, s), 6.06 (1H, d), 7.55 (1H, d). MS: m/z 327 (MH⁺)

作為起始物質使用之5-[4-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]六氫吡啶-1-基]噻吩-2-羧酸可藉由文獻(Stokes, Elaine Sophie Elizabeth; Waring, Michael James; Gibson, Keith Hopkinson. 作為組織蛋白脫乙酰酶抑制劑之醯胺類之製備. WO2003/092686)中所述之方法製成。

作為起始物質使用之5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺係按實例2中所指示製成。

實例 103

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-4-(1-甲基六

氮吡啶-4-基)苯甲醯胺係按照如關於實例 159 之程序，但自 4-(1-甲基六氮吡啶-4-基)苯甲酸甲酯(0.25 克，1.07 毫莫耳)、5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺(0.267 克，1.07 毫莫耳)及甲苯中之 2M 三甲基鋁(2.14 毫升，4.29 毫莫耳)開始而製成。將粗產物藉矽膠管柱層析純化，以 0 至 8 %2.5M NH₃/MeOH 在 DCM 中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，再溶於 DCM 中，以醚研製，並蒸發至乾涸，獲得標題化合物(0.225 克，46.5%)，為白色固體。¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.69 (1H, d), 1.73 (2H, d), 1.77 (1H, s), 1.95-2.02 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.88 (2H, d), 3.76 (6H, s), 5.09 (2H, s), 5.62 (1H, s), 6.45 (1H, s), 6.60 (2H, s), 7.41-7.42 (2H, m), 7.89-7.91 (2H, m), 10.85 (1H, s), 11.58 (1H, s). MS: m/z 451 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 4-(1-甲基六氮吡啶-4-基)苯甲酸甲酯係按下述製成：

於氮氣下，將水(0.4 毫升)、聚甲醛(0.742 克，24.71 毫莫耳)及醋酸(1.415 毫升，24.71 毫莫耳)添加至氯化 4-六氮吡啶-1-吡啶-4-基苯甲酸甲酯(1.58 克，6.18 毫莫耳)在 THF (40 毫升)中之經攪拌懸浮液內。分次添加氰基硼氫化鈉(0.582 克，9.27 毫莫耳)，歷經 10 分鐘期間。將所形成之混合物在 60°C 下攪拌 18 小時。使反應混合物蒸發至乾涸，並與水(30 毫升)及 1M HCl (10 毫升)混合。以醋酸乙酯(2 x 25 毫升)洗滌溶液，以固體碳酸鉀鹼化，及醋酸乙酯(2 x 25 毫升)萃取。將有機層以飽和鹽水洗滌，並以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，

而得純4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)苯甲酸甲酯(0.784克, 54.4%), 為無色油, 其係在靜置時固化。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO- d_6) δ 1.62-1.71 (2H, m), 1.72-1.74 (2H, m), 1.95-2.02 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.54-2.59 (1H, m), 2.88 (2H, d), 3.85 (3H, s), 7.39-7.42 (2H, m), 7.88-7.91 (2H, m). MS: m/z 234 (MH+).

實例 104

4-(3,4,6,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[2,1-c]吡啶-2-基)-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺

4-(3,4,6,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[2,1-c]吡啶-2-基)-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺係按照如關於實例 159 之程序, 但自 4-(3,4,6,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[2,1-c]吡啶-2-基)苯甲酸甲酯(0.25克, 0.96毫莫耳)、5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺(0.239克, 0.96毫莫耳)及甲苯中之 2M 三甲基鋁(1.2毫升, 2.4毫莫耳)開始而製成。將粗產物藉預備 HPLC 純化, 使用水(含有 1% NH_3)與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸, 獲得標題化合物(0.124克, 27%), 為白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO- d_6) δ 1.37-1.44 (1H, m), 1.67-1.74 (2H, m), 1.83-1.89 (1H, m), 1.99-2.04 (1H, m), 2.08 (1H, q), 2.18-2.25 (1H, m), 2.82-2.89 (1H, m), 3.01-3.06 (2H, m), 3.75 (6H, s), 3.85 (1H, d), 3.99-4.02 (1H, m), 5.08 (2H, s), 5.57 (1H, s), 6.44 (1H, s), 6.59-6.60 (2H, m), 7.04 (2H, d), 7.85 (2H, d), 10.61 (1H, s), 11.49 (1H, s). MS: m/z 478 (MH+).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 4-(3,4,6,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[2,1-c]吡

吡啶-2-基)苯甲酸甲酯係按下述製成：

於氮氣下，將4-碘基苯甲酸甲酯(2.076克，7.92毫莫耳)、碳酸鈉(5.16克，15.85毫莫耳)、2-乙酰基環己酮(0.209毫升，1.58毫莫耳)及碘化銅(I)(0.075克，0.40毫莫耳)添加至1,2,3,4,6,7,8,8a-八氫吡咯并[1,2-a]吡啶(1克，7.92毫莫耳)在DMF(20毫升)中之經攪拌溶液內。將所形成之懸浮液在90°C下攪拌20小時。使反應混合物蒸發至乾涸，並再溶於甲醇與水之混合物中。將粗產物藉離子交換層析法，使用SCX管柱純化。將所要之產物使用3.5M NH₃/MeOH自管柱溶離，及使純溶離份蒸發至乾涸，而得4-(3,4,6,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[2,1-c]吡啶-2-基)苯甲酸甲酯(1.243克，60.2%)，為褐色膠質。¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.33-1.43 (1H, m), 1.57-1.79 (3H, m), 1.81-1.89 (1H, m), 1.99-2.03 (1H, m), 2.07 (1H, q), 2.16-2.23 (1H, m), 2.56 (1H, t), 2.83-2.95 (2H, m), 3.00-3.05 (2H, m), 3.06-3.09 (1H, m), 3.75-3.78 (3H, m), 3.86 (1H, t), 3.98-4.01 (1H, m), 6.98-7.02 (2H, m), 7.77-7.80 (2H, m). MS: m/z 261 (MH⁺).

實例 105

5-(1,3,4,6,7,8,9,9a-八氫吡啶[2,1-c]吡啶-2-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺

於25°C下，將2,3,4,6,7,8,9,9a-八氫-1H-吡啶并[1,2-a]吡啶(477毫克，3.40毫莫耳)以一份添加至無水二甲亞砷(1.70毫升)中之5-氯-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺(659毫克，1.70毫莫耳)內。將所形成之溶液在100°C下攪拌18小時。將粗產物藉離子交換層析法，使用SCX管柱

純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，而得不純物質。將經濃縮之溶離劑藉預備 HPLC 純化，使用水(含有 1% 甲酸)與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。然後，將試樣放置經過鹼性 HPLC 系統，獲得自由態鹼。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，獲得標題化合物(395 毫克，47%)，為乳黃色固體。

¹H NMR (500.133 MHz, DMSO) δ 1.19-1.35 (3H, m), 1.51-1.60 (1H, m), 1.64 (1H, t), 1.73-1.79 (1H, m), 1.93-2.08 (2H, m), 2.17-2.25 (1H, m), 2.73 (1H, dd), 2.81-2.93 (6H, m), 3.13 (1H, td), 3.73 (6H, s), 4.28-4.33 (1H, m), 4.37-4.42 (1H, m), 6.32 (1H, t), 6.38-6.41 (3H, m), 8.26 (1H, d), 8.70 (1H, d), 9.59 (1H, br s), 11.82 (1H, br s). MS: m/z 492 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 94%

作為起始物質使用之 5-氯-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺係按下述製成：-

於環境溫度下，將三甲基鋁(2M，在甲苯中，9.64 毫升，19.28 毫莫耳)逐滴添加至 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺(1.91 克，7.71 毫莫耳)與 5-氯基吡啶-2-羧酸甲酯(1.33 克，7.71 毫莫耳)在無水甲苯(38.6 毫升)中之經攪拌懸浮液內。然後，將所形成之溶液於氮氣及環境溫度下攪拌 18 小時。反應係不完全，故使溫度增加至 60°C，並將反應混合物再攪拌 3 小時。以甲醇(10 毫升)與 HCl (2M 水溶液)使反應混合物淬滅。將混合物以 EtOAc (100 毫升)與水(250 毫升)稀釋，接著以 HCl (2N 水溶液)酸化。移除有機層，並將水溶液以 EtOAc (2 x 100 毫升)進一步萃取。以水(200 毫升)、鹽水(200

毫升)洗滌合併之有機物質，以 MgSO_4 脫水乾燥，及在減壓下濃縮。在濃縮時，沉澱物形成。藉過濾收集沉澱物，以 MeOH (10 毫升)洗滌，並風乾，獲得所要之化合物(1.88 克，63%)，為黃色固體，使用之而無需進一步純化。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO-d_6) δ 2.88-2.89 (4H, m), 3.73 (6H, s), 6.33 (1H, t), 6.43 (2H, d), 6.49 (1H, s), 8.93 (1H, s), 9.09 (1H, s), 10.44 (1H, s), 12.31 (1H, s). MS: m/z 388 (MH⁺).

實例 106

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡唑-3-基]-5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)噻吩-2-羧醯胺

將甲苯中之 2M 三甲基鋁(1.250 毫升，2.50 毫莫耳)於 20°C 及氮氣下，逐滴添加至 5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)噻吩-2-羧酸乙酯(0.254 克，1 毫莫耳)與 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡唑-3-胺(0.247 克，1.00 毫莫耳)在甲苯(7.14 毫升)中之經攪拌溶液內。將反應混合物在環境溫度下攪拌 16 小時，然後在 65°C 下加熱 24 小時。將醋酸乙酯(5 毫升)添加至反應混合物中，接著為酒石酸鉀鈉之溶液(5 毫升，20% 水溶液)。添加更多醋酸乙酯(50 毫升)與水(25 毫升)，並經過矽藻土過濾混合物。將濾液轉移至分液漏斗，並移除水層。將醋酸乙酯層以飽和鹽水洗滌，接著以硫酸鎂脫水乾燥。在過濾後，蒸發溶劑，獲得粗產物，為黃色固體。將粗產物藉預備之 HPLC 純化，使用水(含有 1% NH_3)與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，獲得標題化合物(0.154 克，33.8%)，為白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, DMSO- d_6 , $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 2.32 (3H, d), 2.58 (4H, t), 2.88 (4H, s), 3.26 (4H, t), 3.73 (3H, s), 3.74 (3H, s), 6.13 (1H, d), 6.25 (1H, s), 6.32 (1H, d), 6.40 (2H, d), 7.68-7.69 (1H, m); MS: m/z 456 (MH+)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)噻吩-2-羧酸乙酯係按下述製成：

將醋酸鈣(II) (0.225 克，1.00 毫莫耳) 於 20°C 及氮氣下，添加至甲苯 (100 毫升) 中之 5-溴基噻吩-2-羧酸乙酯 (2.351 克，10 毫莫耳)、1-甲基六氫吡啶 (1.331 毫升，12.00 毫莫耳)、外消旋-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘 (0.623 克，1.00 毫莫耳) 及碳酸鈉 (4.56 克，14.00 毫莫耳) 內。將所形成之懸浮液在 110°C 下攪拌 23 小時。經過矽藻土過濾混合物，並使濾液蒸發至乾涸，獲得褐色油。將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH_3/MeOH 自管柱溶離，並使純溶離份蒸發至乾涸，而得粗產物，為褐色膠質。將此物質藉矽膠管柱層析進一步純化，以 0 至 3% 甲醇在 DCM 中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得所要之化合物 (1.380 克，54.3%)，為橘色油。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (3H, t), 2.34 (3H, s), 2.54 (4H, t), 3.28 (4H, t), 4.28 (2H, q), 6.02 (1H, d), 7.55 (1H, d); MS: m/z 255 (MH+)

作為起始物質使用之 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺係按實例 2 中所指示製成。

實例 107

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-5-(4-甲基六氫

吡啶-1-基)噻吩-2-羧醯胺

將甲苯中之2M三甲基鋁(1.250毫升，2.50毫莫耳)，於20°C及氮氣下，逐滴添加至5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)噻吩-2-羧酸乙酯(0.254克，1毫莫耳)與5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺鹽酸鹽(0.286克，1.00毫莫耳)在甲苯(7.14毫升)中之經攪拌溶液內。將反應混合物在室溫下攪拌18小時，然後在65°C下加熱6小時。將醋酸乙酯(5毫升)添加至反應混合物中，接著為酒石酸鉀鈉之溶液(5毫升，20%水溶液)。添加更多醋酸乙酯(50毫升)與水(25毫升)，並經過矽藻土過濾混合物。將濾液轉移至分液漏斗，並移除水層。將醋酸乙酯層以飽和鹽水洗滌，接著以硫酸鎂脫水乾燥。在過濾後，蒸發溶劑，獲得粗產物，為黃色固體。將粗產物藉預備之HPLC純化，使用水(含有1% NH₃)與MeCN之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，獲得標題化合物(0.147克，32.1%)，為白色固體。¹H NMR (500.13 MHz, DMSO-d₆, CD₃CO₂D) δ 2.29 (3H, s), 2.53-2.55 (4H, m), 3.25-3.28 (4H, m), 3.77 (6H, s), 5.09 (2H, s), 5.63 (1H, s), 6.16 (1H, d), 6.45 (1H, t), 6.60 (2H, d), 7.64 (1H, d); MS: m/z 458 (MH⁺)
抑制百分比(FGFR激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)噻吩-2-羧酸乙酯係按實例106中所概述製成。

作為起始物質使用之5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺鹽酸鹽係按實例12製成。

實例 108

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-5-(3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-羧醯胺

將 2,2-二甲基六氫吡啶 (343 毫克, 3.00 毫莫耳), 於 25°C 下, 以一份添加至無水二甲亞砷 (1.00 毫升) 中之 5-氯-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺 (388 毫克, 1 毫莫耳) 內。將所形成之溶液在 100°C 下攪拌 18 小時。將粗產物藉離子交換層析法, 使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離, 而得不純物質。使經濃縮之溶離劑藉預備之 HPLC 純化, 使用水 (含有 1% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸, 獲得標題化合物 (217 毫克, 47%), 為黃色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.06 (6H, s), 2.04 (1H, s), 2.82-2.88 (6H, m), 3.51 (2H, s), 3.65 (2H, t), 3.72 (6H, s), 6.33 (1H, t), 6.42 (2H, d), 6.46 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.66 (1H, s), 9.71 (1H, s), 12.17 (1H, s). MS : m/z 466 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

5-氯-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺係按實例 105 中所示製成。

實例 109

5-(4-環丙基六氫吡啶-1-基)-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺

將 5-氯-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺 (390 毫克, 1.00 毫莫耳), 於 25°C 下, 以一份添加至

無水二甲亞砷(1.00 毫升)中之1-環丙基六氫吡啶, 2HCl (398 毫克, 2.00 毫莫耳)與N-乙基-N-丙-2-基丙-2-胺(0.52 毫升, 3.00 毫莫耳)內。將所形成之溶液在100°C下攪拌18小時。將粗產物藉離子交換層析法, 使用SCX管柱純化。將所要之產物使用7M NH₃/MeOH自管柱溶離, 而得不純物質。使經濃縮之溶離劑藉矽膠管柱層析純化, 以0至10% 7M NH₃/MeOH在DCM中之梯度液溶離。使含有所要產物之溶離份蒸發至乾涸, 獲得黃色固體。使固體溶於DCM中, 並以Et₂O研製, 獲得固體, 將其藉過濾收集, 及在真空下乾燥, 獲得標題化合物(130 毫克, 27%), 為黃色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 0.38-0.40 (2H, m), 0.45-0.49 (2H, m), 1.66-1.70 (1H, m), 2.66 (4H, t), 3.71 (4H, t), 3.75 (6H, s), 5.08 (2H, s), 5.84 (1H, s), 6.45 (1H, s), 6.59 (2H, s), 8.33 (1H, s), 8.72 (1H, s), 10.80 (1H, s), 11.35 (1H, s). MS: m/z 480 (MH⁺).

抑制百分比(FGFR激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之5-氯-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺係按下述製成:-

將三甲基鋁(2M在甲苯中, 7.44 毫升, 14.88 毫莫耳), 於環境溫度下, 逐滴添加至5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺HCl (1.70 克, 5.95 毫莫耳)與5-氯基吡啶-2-羧酸甲酯(1.03 克, 5.95 毫莫耳)在無水甲苯(29.8 毫升)中之經攪拌懸浮液內。然後, 將所形成之溶液於氮氣及環境溫度下攪拌18小時。使反應混合物以甲醇(5 毫升)與HCl (2M水溶液)淬滅, 以水(200 毫升)稀釋, 並以EtOAc (3 x 150 毫升)萃取。將有機

物質以水(200毫升)、鹽水(200毫升)洗滌，以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮。於蒸發時沉澱物係形成，將其藉過濾收集，以MeOH(20毫升)洗滌，並風乾，而得所要之化合物(1.65克，71%)，為橘色固體，使用之而無需進一步純化。

¹H NMR (500.13 MHz, DMSO-d₆, 373K) δ 3.78 (6H, s), 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, s), 6.46 (1H, s), 6.62 (2H, s), 8.87 (1H, s), 9.09 (1H, s), 10.99 (1H, s), 11.24 (1H, s). MS: m/z 390 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 98%

實例 110

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基六氫吡啶-1-基]苯甲醯胺

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基六氫吡啶-1-基]苯甲醯胺係按照關於實例 100 之程序，但自 4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基六氫吡啶-1-基]苯甲酸乙酯(0.276 克，1.00 毫莫耳)與 5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺(0.249 克，1 毫莫耳)及三甲基鋁在甲苯中之 2M 溶液(1.25 毫升，2.5 毫莫耳)開始而製成。將粗產物藉預備之 HPLC 純化，使用水(含有 1% NH₃)與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，獲得標題化合物(0.027 克，5.63%)，為白色固體。

¹H NMR (500.133 MHz, DMSO-d₆ + CD₃COOD) δ : 1.13 (6H, d), 2.31 (3H, s), 2.60-2.68 (2H, m), 3.19 (2H, s), 3.70 (1H, s), 3.65 (6H, s), 5.08 (2H, s), 5.68 (1H, s), 6.40-6.44 (1H, m), 6.58 (2H, s), 6.97 (2H, d), 7.82 (2H, d). MS: m/z 480 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 100%

作為起始物質使用之 4-((3R,5S)-3,4,5-三甲基六氫吡啶-1-基) 苯甲酸乙酯係按下述製成：-

將異丙醇鈦 (IV) (2.99 毫升，10.00 毫莫耳) 添加至乙醇 (25 毫升) 中之 4-((3R,5S)-3,5-二甲基六氫吡啶-1-基) 苯甲酸乙酯 (1.312 克，5.00 毫莫耳) 與甲醛 (0.601 克，20.00 毫莫耳) 內，並使其在氮氣下溫熱至 60°C，歷經 45 分鐘期間。使所形成之溶液冷卻至 20°C，並以一份添加硼氫化鈉 (0.473 克，12.50 毫莫耳)，及將此懸浮液在 60°C 下攪拌 18 小時。以氮 (2 毫升) 使反應淬滅。濾出固體，並以 DCM 中之 10% MeOH (2 x 50 毫升) 洗滌。使有機層蒸發至乾涸，並將粗產物藉矽膠管柱層析純化，以 0 至 5% MeOH 在含有 0.1% 氮之 DCM 中之梯度液溶離。使溶離份蒸發至乾涸，而得油狀物。將其藉預備之 HPLC 純化，使用水 (含有 1% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，而得所要之化合物 (0.320 克，23.16%)，為白色結晶性固體。

¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) δ 1.11 (6H, d), 1.29 (3H, t), 2.24 (3H, s), 2.25-2.30 (2H, m), 2.59 (1H, d), 2.62 (1H, d), 3.53-3.57 (2H, m), 4.26 (2H, q), 6.75-6.79 (2H, m), 7.82-7.86 (2H, m). MS : m/z 277 (MH⁺).

作為起始物質使用之 5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺係按實例 100 製備。

實例 111

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-4-(3,3-二甲基六氫吡啶-1-基) 苯甲醯胺

於氮氣下，將三甲基鋁在甲苯中之2M溶液(0.691毫升，1.38毫莫耳)，於20°C下，逐滴添加至4-(3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)苯甲酸乙酯(145毫克，0.55毫莫耳)與5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺(138毫克，0.55毫莫耳)在甲苯(5毫升)中經攪拌溶液內，歷經5分鐘期間。將所形成之溶液在20°C下攪拌24小時。將其以丙酮(25毫升)稀釋，並添加過量潮濕固體亞硫酸鈉。將混合物攪拌1小時，並濾出固體。以10% MeOH/DCM洗滌固體，並使合併之有機物質蒸發至乾涸。將粗產物藉預備之HPLC純化，使用水(含有1% NH₃)與MeCN之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，獲得標題化合物(27.0毫克，10.49%)，為無色膠質。

¹H NMR (500.13 MHz, DMSO-d₆ @ 373K) δ : 1.11 (6H, s), 2.85-2.91 (2H, m), 3.03 (2H, s), 3.18-3.22 (2H, m), 3.78 (6H, s), 5.09 (2H, s), 5.62 (1H, s), 6.44 (1H, t), 6.60 (2H, s), 6.92 (2H, d), 7.82 (2H, d), 10.19 (1H, s), 11.12 (1H, s). MS : m/z 466 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之4-(3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)苯甲酸乙酯係按下述製成：-

使4-氟基苯甲酸乙酯(0.151毫升，1毫莫耳)、2,2-二甲基六氫吡啶(0.137克，1.20毫莫耳)及N-乙基-N-丙-2-基丙-2-胺(0.349毫升，2.00毫莫耳)溶於DMA(2毫升)中，並密封至微波管中。將反應物在微波反應器中加熱至200°C，歷經4小時，並冷卻至室溫。將粗製混合物藉離子交換層析法，使用SCX

管柱純化。將所要之產物使用甲醇中之3.5M氨自管柱溶離，使溶離份蒸發至乾涸，而得油狀物。將粗產物藉矽膠管柱層析純化，以0至10% 2M氨/MeOH在DCM中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得4-(3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)苯甲酸乙酯(0.145克，55.3%)，為白色固體。¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) δ 1.15 (6H, d), 1.37 (3H, t), 2.38 (1H, d), 2.41 (1H, d), 2.96-3.04 (2H, m), 3.65-3.69 (2H, m), 4.33 (2H, q), 6.84-6.87 (2H, m), 7.89-7.93 (2H, m). MS: m/z 266 (MH⁺).

● 作為起始物質使用之5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺係按實例100製備。

實例 112

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-5-[(3R,5S)-3,5-二甲基六氫吡啶基]吡啶-2-羧醯胺

● 將(2S,6R)-2,6-二甲基六氫吡啶(228毫克，2.00毫莫耳)，於25°C下，以一份添加至無水二甲亞砷(1.00毫升)中之5-氯-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺(388毫克，1.00毫莫耳)內。將所形成之溶液在100°C下攪拌18小時。將粗產物藉離子交換層析法，使用SCX管柱純化。將所要之產物使用7M NH₃/MeOH自管柱溶離，而得不純物質。使經濃縮之溶離劑藉預備之HPLC純化，使用水(含有1% NH₃)與MeCN之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，獲得標題化合物(164毫克，35%)，為乳黃色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.05-1.06 (6H, d), 2.43-2.50 (2H, m),

2.72-2.78 (2H, m), 2.88 (4H, s), 3.72 (6H, s), 4.39 (2H, d), 6.33 (1H, t), 6.42 (2H, d), 6.46 (1H, s), 8.34 (1H, d), 8.69 (1H, d), 9.73 (1H, s), 12.18 (1H, s), 未發現 NH. MS : m/z 466 (MH+).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 100%

5-氯-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺係按實例 105 中所示製成。

實例 113

5-(4-環丙基六氫吡啶-1-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺

將 5-氯-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺 (388 毫克, 1.00 毫莫耳), 於 25°C 下, 以一份添加至無水二甲亞砷 (1.00 毫升) 中之 1-環丙基六氫吡啶, 2HCl (398 毫克, 2.00 毫莫耳) 與 N-乙基-N-丙-2-基丙-2-胺 (0.52 毫升, 3.00 毫莫耳) 內。將所形成之溶液在 100°C 下攪拌 18 小時。將粗產物藉離子交換層析法, 使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離, 而得不純物質。使經濃縮之溶離劑藉預備之 HPLC 純化, 使用水 (含有 1% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸, 獲得標題化合物 (45 毫克, 9%), 為乳黃色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 0.39 (2H, t), 0.46-0.48 (2H, m), 1.67-1.70 (1H, m), 2.66 (4H, q), 2.88 (4H, s), 3.69-3.72 (4H, m), 3.72 (6H, s), 6.33 (1H, t), 6.42 (2H, d), 6.46 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.71 (1H, d), 9.76 (1H, s), 12.18 (1H, s). MS : m/z 478 (MH+).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 100%

5-氯-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺係按實例 105 所示製成。

實例 114

5-(3,4,6,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[2,1-c]吡啶-2-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺

將 1,2,3,4,6,7,8,8a-八氫吡咯并[1,2-a]吡啶 (429 毫克, 3.40 毫莫耳), 於 25°C 下, 以一份添加至無水二甲亞砷 (1.70 毫升) 中之 5-氯-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺 (659 毫克, 1.70 毫莫耳) 內。將所形成之溶液在 100°C 下攪拌 18 小時。將粗產物藉離子交換層析法, 使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離, 而得不純物質。使經濃縮之溶離劑藉預備之 HPLC 純化, 使用水 (含有 1% TFA) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。然後, 將此物質放置經過鹼性 HPLC, 以獲得自由態鹼。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸, 獲得標題化合物 (438 毫克, 54%), 為乳黃色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.35-1.45 (1H, m), 1.63-1.80 (2H, m), 1.82-1.91 (1H, m), 1.93-2.01 (1H, m), 2.09 (1H, q), 2.16-2.20 (1H, m), 2.70-2.76 (1H, m), 2.88 (4H, s), 3.04-3.11 (3H, m), 3.72 (6H, s), 4.47 (1H, d), 4.63 (1H, d), 6.33 (1H, t), 6.42 (2H, d), 6.47 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.71 (1H, d), 9.76 (1H, s), 12.18 (1H, s). MS: m/z 478 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 100%

5-氯-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-

羧醯胺係按實例 105 中所示製成。

實例 115

5-(1,3,4,6,7,8,9,9a-八氫吡啶 [2,1-c]吡啶 -2-基)-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶 -3-基]吡啶 -2-羧醯胺

將 5-氯 -N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶 -3-基]吡啶 -2-羧醯胺 (585 毫克, 1.50 毫莫耳), 於 25°C 下, 以一份添加至無水二甲亞碸 (1.50 毫升) 中之 2,3,4,6,7,8,9,9a-八氫 -1H-吡啶并 [1,2-a]吡啶 HCl (530 毫克, 3.00 毫莫耳) 與 N-乙基 -N-丙 -2-基丙 -2-胺 (1.04 毫升, 6.00 毫莫耳) 內。將所形成之溶液在 100°C 下攪拌 18 小時。將粗產物藉離子交換層析法, 使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離, 而得不純物質。使經濃縮之溶離劑藉預備之 HPLC 純化, 使用水 (含有 1% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸, 獲得標題化合物 (302 毫克, 41%), 為乳黃色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.21-1.29 (2H, m), 1.49-1.67 (1H, m), 1.60-1.64 (2H, m), 1.74 (1H, d), 1.90 (1H, t), 1.93-2.00 (1H, m), 2.10-2.17 (1H, m), 2.67-2.73 (1H, m), 2.82 (2H, d), 3.06-3.13 (1H, m), 3.75 (6H, s), 4.38 (1H, d), 4.46 (1H, d), 5.08 (2H, s), 5.84 (1H, s), 6.44 (1H, s), 6.59 (2H, d), 8.34 (1H, s), 8.71 (1H, s), 10.79 (1H, s), 11.35 (1H, s). MS: m/z 494 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

5-氯 -N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶 -3-基]吡啶 -2-羧醯胺係按實例 109 中所概述製成。

實例 116

4-(4-環丙基六氫吡啶-1-基)-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺

4-(4-環丙基六氫吡啶-1-基)-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺係按照如關於實例 100 所概述之程序，自 4-(4-環丙基六氫吡啶-1-基)苯甲酸乙酯 (0.329 克，1.2 毫莫耳)、5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺鹽酸鹽 (0.343 克，1.20 毫莫耳) 及甲苯中之 2M 三甲基鋁 (1.500 毫升，3.00 毫莫耳) 開始而製成。將粗產物藉預備之 HPLC 純化，使用水 (含有 1% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，獲得標題化合物 (0.022 克，3.84%)，為白色固體。¹H NMR (500.13 MHz, DMSO-d₆) δ 0.34-0.40 (2H, m), 0.45-0.50 (2H, m), 1.67-1.75 (1H, m), 2.67-2.73 (4H, m), 3.24-3.32 (4H, m), 3.78 (6H, s), 5.08 (2H, s), 5.68 (1H, s), 6.42-6.46 (1H, m), 6.58-6.61 (2H, m), 6.95 (2H, d), 7.83 (2H, d), 10.30 (1H, s), 11.01 (1H, s). MS: m/z 478 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 4-(4-環丙基六氫吡啶-1-基)苯甲酸乙酯係按照如關於 4-((3R,5S)-3,5-二甲基六氫吡啶-1-基)苯甲酸乙酯 (實例 100) 所概述之程序，自 DMSO (15 毫升) 中之 4-氟基苯甲酸乙酯 (0.880 毫升，6 毫莫耳) 與 1-環丙基六氫吡啶 (1.666 克，13.20 毫莫耳) 開始而製成。使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以 0 至 8% 2.5M 氨 / MeOH 在 DCM 中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得所要之化合物 (1.405 克，85%)，為米

黃色固體。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, CDCl_3) δ 0.43-0.52 (4H, m), 1.34-1.39 (3H, m), 1.63-1.68 (1H, m), 2.75 (4H, t), 3.29 (4H, t), 4.32 (2H, q), 6.84-6.88 (2H, m), 7.90-7.97 (2H, m). MS : m/z 275 (MH⁺).

作為起始物質使用之1-環丙基六氫吡啶係按下述製成：

使1-環丙基六氫吡啶二鹽酸鹽(1.493克，7.5毫莫耳)溶於水(5.00毫升)與甲醇(5.00毫升)中，並藉離子交換層析法，使用SCX管柱，轉化成其自由態鹼。將所要之產物使用甲醇中之3.5M氨自管柱溶離，並使純溶離份蒸發至乾涸，而得1-環丙基六氫吡啶(0.796克，84%)，為油狀物。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, CDCl_3) δ 0.31-0.39 (4H, m), 1.51-1.56 (1H, m), 1.63-1.67 (1H, m), 2.51 (4H, s), 2.77 (4H, t).

1-環丙基六氫吡啶二鹽酸鹽係按下述製成：-

將二氧陸園中之4.0M HCl(42.7毫升，170.78毫莫耳)添加至4-環丙基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(7.73克，34.16毫莫耳)在甲醇(50.05毫升)與醋酸乙酯(200毫升)混合物中之經攪拌溶液內。將所形成之懸浮液於室溫及氮氣下攪拌24小時。濾出白色固體，獲得1-環丙基六氫吡啶二鹽酸鹽(6.30克，93%)。
 $^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO-d_6) δ 0.73-0.86 (2H, m), 1.07-1.18 (2H, m), 2.85-2.99 (1H, m), 3.30-3.40 (4H, m), 3.52-3.65 (4H, m), 9.89 (2H, s), 11.99 (1H, s).

4-環丙基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯係按下述製成：-

將六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(9.31克，50毫莫耳)、[(1-乙氧基環丙基)氧基]三甲基矽烷(20.11毫升，100.00毫莫耳)及

醋酸(14.31 毫升，250.00 毫莫耳)在四氫呋喃(100 毫升)、甲醇(10 毫升)中之溶液，於 20°C 下，以氰基硼氫化鈉(4.71 克，75.00 毫莫耳)處理。將所形成之溶液在 60°C 下攪拌 18 小時。使反應混合物冷卻，過濾，及蒸發至乾涸。添加 1N HCl (40 毫升)與水(60 毫升)，並將溶液以醋酸乙酯(3 x 50 毫升)萃取。以固體碳酸鉀使水層鹼化至 pH 10，並以醋酸乙酯(4 x 50 毫升)萃取。將有機萃液以飽和氯化鈉溶液(50 毫升)洗滌，並以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發至乾涸，獲得 4-環丙基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(7.73 克，68.3%)，為白色蠟狀固體。¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) δ 0.33-0.40 (4H, m), 1.39 (9H, s), 1.52-1.55 (1H, m), 2.48 (4H, t), 3.31 (4H, t).

作為起始物質使用之 5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺鹽酸鹽係按實例 12 製備。

實例 117

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-4-氧化六氫-4-吡啶-1-基)苯甲醯胺

將 3-氯基過氧苯甲酸(129 毫克，0.53 毫莫耳)，於環境溫度下，以一份添加至丙酮(15 毫升)中之 N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺(225 毫克，0.50 毫莫耳)內。將所形成之溶液於環境溫度下攪拌 2 小時。使反應混合物於矽膠上濃縮，並將粗產物藉矽膠管柱層析純化，以 DCM 中之 0 至 10% 7M NH₃/MeOH 至 100% 甲醇之梯度液溶離。使殘留物進一步藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶

離，並蒸發至乾涸，獲得標題化合物(183毫克，79%)，為乳黃色固體。

$^1\text{H NMR}$ (700.034 MHz, DMSO) δ 2.85 (4H, s), 2.94 (2H, d), 3.09 (3H, s), 3.44 (2H, td), 3.53 (2H, td), 3.65 (2H, d), 3.70 (6H, s), 6.31 (1H, t), 6.37 (1H, s), 6.40 (2H, d), 7.00 (2H, d), 7.90 (2H, d), 10.37 (1H, s), 12.00 (1H, s). MS: m/z 466 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺係按實例 10 中所概述製成。

實例 118

4-(4-環丁基六氫吡啶-1-基)-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺

4-(4-環丁基六氫吡啶-1-基)-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺係按照如關於實例 100 所概述之程序，於室溫下，自甲苯(10 毫升)中之 5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺(0.173 克，0.69 毫莫耳)、4-(4-環丁基六氫吡啶-1-基)苯甲酸乙酯(0.2 克，0.69 毫莫耳)及三甲基鋁在甲苯中之 2M 溶液(1.387 毫升，2.77 毫莫耳)開始而製成，歷經 20 小時。將反應混合物倒入丙酮(20 毫升)中，以過量潮濕亞硫酸鈉使反應淬滅，過濾，及蒸發，而得黃色固體。添加乙腈(10 毫升)，並將其過濾，獲得標題化合物(0.079 克，23.17%)，為白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.63-1.66 (1H, m), 1.67-1.70 (1H, m), 1.78-1.89 (2H, m), 1.97-2.03 (2H, m), 2.38 (4H, t), 2.75 (1H, t), 3.75 (6H,

s), 5.08 (2H, s), 5.58 (1H, s), 6.45 (1H, s), 6.60-6.60 (2H, m), 7.01 (2H, d), 7.86 (2H, d), 10.61 (1H, s), 11.49 (1H, s). MS : m/z 492 (MH+).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 100%

作為起始物質使用之4-(4-環丁基六氫吡啶-1-基)苯甲酸乙酯係按下述製成：

將4-氟基苯甲酸乙酯(0.753克，4.48毫莫耳)，於氮氣下，添加至1-環丁基六氫吡啶(0.571克，4.07毫莫耳)與碳酸鉀(0.563克，4.07毫莫耳)在DMSO(8毫升)中之溶液內。將所形成之溶液在100°C下攪拌18小時，並蒸發至乾涸。將殘留物以乙醚研製，過濾，並蒸發，及使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以0至2.5% 2.5N MeOH在DCM中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得4-(4-環丁基六氫吡啶-1-基)苯甲酸乙酯(0.387克，32.9%)，為白色固體。

^1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) δ 1.28-1.32 (3H, t), 1.62-1.70 (2H, m), 1.77-1.88 (2H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 2.35-2.39 (4H, t), 2.70-2.78 (1H, m), 3.28-3.32 (4H, t), 4.22-4.27 (2H, m), 6.96-6.98 (2H, d), 7.66-7.80 (2H, d). MS : m/z 289 (MH+).

作為起始物質使用之1-環丁基六氫吡啶係按下述製成：

將水(0.15毫升)、環丁酮(1克，14.27毫莫耳)及醋酸(1.742毫升，30.44毫莫耳)，於氮氣下，添加至六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1.772克，9.51毫莫耳)在THF(20毫升)中之經攪拌溶液內。分次添加氰基硼氫化鈉(0.897克，14.27毫莫耳)，歷經10分鐘期間。將所形成之混合物在60°C下攪拌20小時。使反應混合物蒸發至乾涸，並與水(40毫升)及1M HCl(15毫

升)混合。將溶液以 EtOAc (2 x 25 毫升)洗滌，以固體 K_2CO_3 鹼化，並以 EtOAc (2 x 15 毫升)萃取。將有機層以飽和鹽水洗滌，並以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得純 4-環丁基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (1.155 克，50.5%)，為無色油。
 1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40 (9H, s), 1.62-1.65 (2H, m), 1.75-1.80 (2H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.17 (4H, t), 2.68 (1H, t), 3.28-3.30 (4H, s).

將 4-環丁基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (1.1553 克，4.81 毫莫耳) 在醋酸乙酯 (10 毫升) 與甲醇 (10.00 毫升) 中之溶液以氯化氫在二氧陸圓中之 4M-溶液 (1.669 毫升，48.07 毫莫耳) 處理，於室溫及氮氣下攪拌 40 小時。反應不完全，因此添加氯化氫在二氧陸圓中之 4M-溶液 (10 毫升)，並將溶液於室溫下再攪拌 2 小時。使反應混合物蒸發至乾涸，而得固體。將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 3.5M $NH_3/MeOH$ 自管柱溶離，並使純溶離份蒸發至乾涸，而得 1-環丁基六氫吡啶 (0.571 克，85%)，為黃色油。

1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) δ 1.64 (2H, s), 1.74-1.75 (2H, m), 1.92 (2H, s), 2.14 (4H, s), 2.63-2.66 (4H, m), 3.18 (1H, s).

實例 119

2-(1,3,4,6,7,8,9,9a-八氫吡啶 [2,1-c] 吡啶-2-基)-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]嘓啶-5-羧醯胺

將三甲基鋁 (2M 在甲苯中，2.15 毫升，4.30 毫莫耳)，於 25 $^{\circ}C$ 下，逐滴添加至 5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺、HCl (491 毫克，1.72 毫莫耳) 與 2-(1,3,4,6,7,8,9,9a-八氫吡啶

[2,1-c]吡啶-2-基)嘧啶-5-羧酸甲酯(475毫克, 1.72毫莫耳)在甲苯(8.6毫升)中之經攪拌懸浮液內。將所形成之溶液於環境溫度下攪拌18小時, 然後在60°C下2小時。使反應混合物小心地以甲醇(20毫升)淬滅, 並以HCl處理(2N水溶液, 直到獲得自由攪拌溶液為止)。將粗產物藉離子交換層析法, 使用SCX管柱純化。將所要之產物使用7M NH₃/MeOH自管柱分離, 並蒸發至乾涸, 而得粗產物。使不純物質藉預備之HPLC純化, 使用水(含有0.1% NH₃)與MeCN之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸, 獲得標題化合物(361毫克, 43%), 為固體。

¹H NMR (500.13 MHz, DMSO-d₆, 373K) δ 1.21-1.27 (1H, m), 1.28-1.35 (1H, m), 1.52-1.59 (1H, m), 1.59-1.64 (2H, m), 1.76 (1H, d), 1.85-1.91 (1H, m), 1.98-2.03 (1H, m), 2.10-2.15 (1H, m), 2.68-2.73 (1H, m), 2.80-2.84 (2H, m), 3.08-3.13 (1H, m), 3.78 (6H, s), 4.57-4.61 (1H, m), 4.67-4.71 (1H, m), 5.11 (2H, s), 5.70 (1H, s), 6.46 (1H, t), 6.62 (2H, d), 8.86 (2H, s), 10.30 (1H, s), 11.30 (1H, s). MS: m/z 494 (MH⁺).

抑制百分比(FGFR激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 100%

2-(1,3,4,6,7,8,9,9a-八氫吡啶[2,1-c]吡啶-2-基)嘧啶-5-羧酸甲酯係按實例127中所概述製成。

5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺, HCl係按實例12中所概述製成。

實例 120

5-(3,4,6,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[2,1-c]吡啶-2-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]噻吩-2-羧醯胺

將甲苯中之2M三甲基鋁(1.525毫升，3.05毫莫耳)，於20°C及氮氣下，逐滴添加至5-(3,4,6,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[2,1-c]吡啶-2-基)噻吩-2-羧酸乙酯(0.342克，1.22毫莫耳)與5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺(0.302克，1.22毫莫耳)在甲苯(8.71毫升)中之經攪拌溶液內。將反應混合物在環境溫度下攪拌18小時，然後攪拌並在65°C下加熱20小時。將醋酸乙酯(5毫升)小心地添加至反應混合物中，接著為酒石酸鉀鈉之溶液(5毫升，20%水溶液)。添加更多醋酸乙酯(50毫升)與水(25毫升)，並經過矽藻土過濾混合物。將濾液轉移至分液漏斗，並移除水層。將醋酸乙酯層以飽和鹽水洗滌，接著以硫酸鎂脫水乾燥。在過濾後，蒸發溶劑，獲得粗產物，為黃色膠質，640毫克。將粗產物藉預備之HPLC純化，使用水(含有1% TFA)與MeCN之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，而得產物之TFA鹽。使其溶於甲醇中，並藉離子交換層析法，使用SCX2管柱純化。將所要之產物使用甲醇中之2M NH₃自管柱溶離，並使純溶離份蒸發至乾涸，然後以乙腈研製，獲得標題化合物(0.174克，29.6%)，為固體。

¹H NMR (500.13 MHz, DMSO-d₆, CD₃CO₂D) δ 1.41-1.43 (1H, m), 1.73-1.78 (2H, m), 1.87-1.91 (2H, m), 2.16-2.23 (2H, m), 2.34-2.38 (1H, m), 2.68-2.72 (1H, m), 2.89 (4H, s), 3.00-3.08 (3H, m), 3.50-3.53 (1H, m), 3.66-3.69 (1H, m), 3.74 (6H, d), 6.12 (1H, d), 6.25 (1H, s), 6.33 (1H, t), 6.41 (2H, d), 7.70 (1H, t); MS: m/z 482 (MH⁺)

抑制百分比(FGFR激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之5-(3,4,6,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[2,1-c]吡啉-2基)噻吩-2-羧酸乙酯係按下述製成：

將醋酸鈣(II) (0.112克，0.50毫莫耳)於20°C及氮氣下，添加至甲苯(50.0毫升)中之5-溴基噻吩-2-羧酸乙酯(1.175克，5毫莫耳)、1,2,3,4,6,7,8,8a-八氫吡咯并[1,2-a]吡啉(0.631克，5.00毫莫耳)、外消旋-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(0.311克，0.50毫莫耳)及碳酸鈉(2.281克，7.00毫莫耳)內。將所形成之懸浮液在110°C下攪拌23小時。經過矽藻土過濾混合物，以醋酸乙酯洗滌通過，並使濾液蒸發至乾涸，而得褐色油。將粗產物藉離子交換層析法，使用SCX2管柱純化。使粗製物質溶於甲醇中，然後施加至管柱。將所要之產物使用甲醇中之2M NH₃自管柱溶離，並使純溶離份蒸發至乾涸，而得粗產物，為褐色固體。將此物質進一步藉由矽膠管柱層析純化，以0至4% MeOH在DCM中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得所要之化合物(0.727克，51.9%)，為白色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) δ 1.33 (3H, t), 1.43-1.53 (1H, m), 1.63 (1H, s), 1.73-1.93 (3H, m), 2.10-2.22 (2H, m), 2.33-2.40 (1H, m), 2.74 (1H, t), 3.07-3.16 (3H, m), 3.51-3.55 (1H, m), 3.67-3.71 (1H, m), 4.28 (2H, q), 6.01 (1H, d), 7.55 (1H, d)

MS: m/z 281 (MH⁺)

作為起始物質使用之5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺係按實例2中所指示製成。

實例 121

5-(3,4,6,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[2,1-c]吡啉-2基)-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡唑-3基]噻吩-2-羧醯胺

將甲苯中之2M三甲基鋁(1.525毫升, 3.05毫莫耳), 於20°C及氮氣下, 逐滴添加至5-(3,4,6,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[2,1-c]吡啉-2基)噻吩-2-羧酸乙酯(0.342克, 1.22毫莫耳)與5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡唑-3-胺(0.304克, 1.22毫莫耳)在甲苯(8.71毫升)中之經攪拌溶液內。將反應混合物在室溫下攪拌18小時, 然後在65°C下加熱6小時。將醋酸乙酯(5毫升)添加至反應混合物中, 接著為酒石酸鉀鈉之溶液(5毫升, 20%水溶液)。添加更多醋酸乙酯(50毫升)與水(25毫升), 並經過矽藻土過濾混合物。將濾液轉移至分液漏斗, 並移除水層。將醋酸乙酯層以飽和鹽水洗滌, 然後以硫酸鎂脫水乾燥。在過濾後, 蒸發溶劑, 獲得粗產物, 為黃色膠質。使粗產物藉由預備之LCMS純化, 使用水(含有1% TFA)與MeCN之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸, 而得產物之TFA鹽。使其溶於甲醇中, 並藉離子交換層析法, 使用SCX2管柱純化。將所要之產物使用甲醇中之2M NH₃自管柱溶離, 並使純溶離份蒸發至乾涸, 接著以乙醇研製, 而得標題化合物(0.266克, 45.1%), 為白色固體。

¹H NMR (500.13 MHz, DMSO-d₆, CD₃CO₂D) δ 1.40-1.44 (1H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 1.85-1.90 (2H, m), 2.17-2.22 (2H, m), 2.34-2.39 (1H, m), 2.73 (1H, t), 3.03-3.09 (3H, m), 3.52-3.54 (1H, m), 3.67-3.70 (1H, m), 3.77 (6H, s), 5.09 (2H, s), 5.62 (1H, s), 6.16 (1H, d), 6.45 (1H, t), 6.60 (2H,

d), 7.64 (1H, d); MS: m/z 484 (MH⁺)

百分比抑制 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 100%

5-(3,4,6,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[2,1-c]吡啶-2-基)噻吩-2-羧酸乙酯係按實例 120 中所概述製成。

作為起始物質使用之 5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺係按實例 100 製備。

實例 122

5-(3,4,6,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[2,1-c]吡啶-2-基)-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺

將 5-氯-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺 (585 毫克, 1.50 毫莫耳), 於 25°C 下, 以一份添加至無水二甲亞砷 (1.50 毫升) 中之 1,2,3,4,6,7,8,8a-八氫吡咯并[1,2-a]吡啶 (379 毫克, 3.00 毫莫耳) 內。將所形成之溶液在 100°C 下攪拌 18 小時。將殘留物藉離子交換層析法, 使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離, 而得不純物質。使經濃縮之溶離劑藉預備之 HPLC 純化, 使用水 (含有 1% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸, 而得不純產物, 為黃色固體。然後, 將不純物質藉由矽膠管柱層析再純化, 以 0 至 5% 7M NH₃/MeOH 在 DCM 中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸, 而得標題化合物 (269 毫克, 37%), 為黃色固體。
¹H NMR (500.133 MHz, DMSO, 373K) δ 1.38-1.46 (1H, m), 1.67-1.82 (2H, m), 1.85-1.91 (1H, m), 2.04-2.10 (1H, m), 2.17 (1H, q), 2.22-2.29 (1H, m), 2.78 (1H, dd), 3.02-3.16 (3H, m), 3.76 (6H, s), 4.41 (1H, d), 4.57 (1H,

d), 5.09 (2H, s), 5.85 (1H, s), 6.44 (1H, s), 6.59 (2H, d), 8.26 (1H, d), 8.71 (1H, s), 10.42 (1H, s), 11.13 (1H, s). MS : m/z 480 (MH⁺).

百分比抑制 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 100%

5-氯-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺係按實例 109 所示製成。

實例 123

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-5-(3,4-二甲基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-羧醯胺

將 5-氯-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺 (388 毫克, 1.00 毫莫耳), 於 25°C 下, 以一份添加至無水二甲亞砜 (2.00 毫升) 中之 1,2-二甲基-六氫吡啶 (228 毫克, 2.00 毫莫耳) 內。將所形成之溶液於環境溫度下攪拌 2 小時。將殘留物藉離子交換層析法, 使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離, 而得不純物質。使經濃縮之溶離劑藉由矽膠管柱層析純化, 以 0 至 10% 7M NH₃/MeOH 在 DCM 中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸, 而得標題化合物 (375 毫克, 81%), 為黃色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.07-1.09 (3H, d), 2.06-2.20 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.76-2.86 (2H, m), 2.87 (4H, s), 3.13-3.19 (1H, m), 3.72 (6H, s), 4.27-4.30 (2H, m), 6.33 (1H, t), 6.42 (2H, d), 6.46 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.70 (1H, d), 9.75 (1H, s), 12.18 (1H, s). MS : m/z 466 (MH⁺).

百分比抑制 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 100%

5-氯-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺係按實例 105 所示製成。

實例 124

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-5-(3,4-二甲基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-羧醯胺

於 25°C 下，將 5-氯-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺 (390 毫克，1.00 毫莫耳) 以一份添加至無水二甲亞碲 (2.00 毫升) 中之 1,2-二甲基-六氫吡啶 (228 毫克，2.00 毫莫耳) 內。將所形成之溶液於環境溫度下攪拌 2 小時。將殘留物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，而得不純物質。使經濃縮之溶離物藉矽膠管柱層析純化，以 0 至 10% 7M NH₃/MeOH 在 DCM 中之梯度液溶離，使純溶離份蒸發至乾涸，獲得標題化合物 (392 毫克，84%)，為黃色固體。

¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.08 (3H, d), 2.06-2.12 (1H, m), 2.18 (1H, td), 2.23 (3H, s), 2.77-2.88 (2H, m), 3.14-3.21 (1H, m), 3.75 (6H, s), 4.32 (2H, t), 5.08 (2H, s), 5.84 (1H, s), 6.44 (1H, t), 6.59 (2H, d), 8.34 (1H, s), 8.71 (1H, s), 10.79 (1H, s), 11.35 (1H, s). MS: m/z 468 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

5-氯-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺係按實例 109 中所概述製成。

實例 125

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-5-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基六氫吡啶-1-基]吡啶-2-羧醯胺

於 25°C 下，將 5-氯-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺 (271 毫克，0.70 毫莫耳) 以一份添加至無

水二甲亞砷(1.40 毫升)中之(2R,6S)-1,2,6-三甲基六氫吡啶與 2-[(2S,6R)-2,6-二甲基六氫吡啶-1-基]乙腈之 3:1 混合物(180 毫克, 1.40 毫莫耳)內。將所形成之溶液於環境溫度下攪拌 2 小時。反應不完全,故添加 N-乙基-N-丙-2-基丙-2-胺(0.24 毫升, 1.40 毫莫耳),且將溶液在 60°C 下再攪拌 2 小時。以甲醇(20 毫升)稀釋反應混合物,並藉離子交換層析法,使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離,而得不純物質。使經濃縮之溶離物藉矽膠管柱層析純化,以 0 至 5% 7M NH₃/MeOH 在 DCM 中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸,獲得標題化合物(246 毫克, 73%),為黃色固體。¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.10-1.12 (6H, d), 2.15-2.21 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.75 (2H, t), 2.88 (4H, s), 3.72 (6H, s), 4.37 (2H, d), 6.33 (1H, s), 6.42-6.43 (2H, m), 6.46 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.70 (1H, s), 9.75 (1H, s), 12.18 (1H, s). MS: m/z 480 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

5-氯-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺係按實例 105 中所示製成。

作為起始物質使用之(2R,6S)-1,2,6-三甲基六氫吡啶與 2-[(2S,6R)-2,6-二甲基六氫吡啶-1-基]乙腈之 3:1 混合物係按下述製成:-

於 25°C 下,將巨孔性三乙基銨甲基聚苯乙烯氰基硼氫化物(2.31 毫莫耳/克, 5.05 克, 11.67 毫莫耳)添加至甲醇(9.33 毫升)中之順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1.00 克, 4.67 毫莫耳)、37% 甲醛水溶液(6.99 毫升, 93.33 毫莫耳)及醋

酸(0.53 毫升，9.33 毫莫耳)內。將所形成之懸浮液在氮氣及環境溫度下攪拌24小時。藉過濾移除巨孔性三乙基銨甲基聚苯乙烯氰基硼氫化物，以甲醇(50 毫升)洗滌。將濾液藉離子交換層析法，使用SCX管柱純化。將所要之產物使用7M NH₃/MeOH自管柱溶離，並蒸發至乾涸。使殘留物溶於醋酸乙酯(21.00 毫升)與甲醇(10.00 毫升)中，且在25°C及氮氣下，以氯化氫(4M，在1,4-二氧陸園中，4.21 毫升，16.84 毫莫耳)處理。將所形成之溶液於環境溫度下攪拌3天。將粗產物藉離子交換層析法，使用SCX管柱純化。將所要之產物使用7M NH₃/MeOH自管柱溶離，並蒸發至乾涸，而得(2R,6S)-1,2,6-三甲基六氫吡啶與2-[(2S,6R)-2,6-二甲基六氫吡啶-1-基]乙腈之3:1混合物(645 毫克，定量)，為無色油。將其直接使用，無需進一步純化。

實例 126

2-(4-環丙基六氫吡啶-1-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]嘧啶-5-羧醯胺

於25°C下，將三甲基鋁(2M，在甲苯中，1.92 毫升，3.85 毫莫耳)逐滴添加至5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺(381 毫克，1.54 毫莫耳)與2-(4-環丙基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯(404 毫克，1.54 毫莫耳)在甲苯(7.7 毫升)中之經攪拌懸浮液內。將所形成之溶液於環境溫度下攪拌18小時，然後在60°C下加熱2小時。以甲醇(20 毫升)使反應混合物淬滅，並以HCl(2N水溶液)處理。將粗產物藉離子交換層析法，使用SCX管柱純化。將所要之產物使用7M NH₃/MeOH自管柱

溶離，及蒸發至乾涸，而得不純產物。使不純物質藉預備之 HPLC 純化，使用水 (含有 0.1% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，獲得標題化合物 (100 毫克，14%)，為固體。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 0.36-0.41 (2H, m), 0.45-0.47 (2H, m), 1.65-1.68 (1H, m), 2.61 (4H, t), 2.88 (4H, s), 3.72 (6H, s), 3.80 (4H, t), 6.33 (1H, t), 6.42 (2H, d), 6.44 (1H, s), 8.90 (2H, s), 10.60 (1H, s), 12.14 (1H, s). MS: m/z 478 (MH⁺).

● 抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 2-(4-環丙基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯係按下述製成；-

● 於室溫及氮氣下，將 2-氯基嘧啶-5-羧酸甲酯 (900 毫克，5.22 毫莫耳) 在二氯甲烷 (7.50 毫升) 中之溶液添加至 1-環丙基六氫吡啶，2HCl (1038 毫克，5.22 毫莫耳) 與 N-乙基-N-丙-2-基丙-2-胺 (4.10 毫升，23.47 毫莫耳) 在二氯甲烷 (13 毫升) 中之經攪拌懸浮液內。將所形成之溶液於環境溫度下攪拌 18 小時。將反應混合物傾倒在冰 (100 毫升) 上，以二氯甲烷 (3 x 75 毫升) 萃取，使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，獲得白色固體。將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，並使純溶離份蒸發至乾涸，而得所要之化合物 (880 毫克，64%)，為白色固體。將其直接使用，無需進一步純化。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 0.36-0.39 (2H, m), 0.45-0.47 (2H, m), 1.65-1.68 (1H, m), 2.61 (4H, t), 3.81 (3H, s), 3.81-3.84 (4H, t), 8.79 (2H, s).

MS : m/z 263 (MH⁺).

作為起始物質使用之 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺係按實例 2 中所指示製成。

實例 127

2-(1,3,4,6,7,8,9,9a-八氫吡啶 [2,1-c] 吡啶-2-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]嘧啶-5-羧醯胺

於 25°C 下，將三甲基鋁 (2M，在甲苯中，1.45 毫升，2.90 毫莫耳) 逐滴添加至 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺 (286 毫克，1.16 毫莫耳) 與 2-(1,3,4,6,7,8,9,9a-八氫吡啶 [2,1-c] 吡啶-2-基)嘧啶-5-羧酸甲酯 (320 毫克，1.16 毫莫耳) 在甲苯 (5.8 毫升) 中之經攪拌懸浮液內。將所形成之溶液於環境溫度下攪拌 18 小時，然後在 60°C 下 2 小時。以甲醇 (20 毫升) 使反應混合物淬滅，並以 HCl 處理 (2N 水溶液，直到獲得自由攪拌溶液為止)。將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，並蒸發至乾涸，而得不純產物。使不純物質藉預備之 HPLC 純化，使用水 (含有 0.1% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，獲得標題化合物 (238 毫克，42%)，為固體。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.14-1.32 (2H, m), 1.46-1.55 (1H, m), 1.61 (2H, d), 1.73 (1H, d), 1.80-1.83 (1H, m), 1.92-1.99 (1H, m), 2.03-2.10 (1H, m), 2.64-2.70 (1H, m), 2.79 (2H, d), 2.88 (4H, s), 3.02-3.09 (1H, m), 3.72 (6H, s), 4.55-4.59 (1H, m), 4.65-4.68 (1H, m), 6.33 (1H, t), 6.42 (2H, d), 6.44 (1H, s), 8.89 (2H, s), 10.59 (1H, s), 12.15 (1H, s). MS : m/z 492

(MH+).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 100%

作為起始物質使用之 2-(1,3,4,6,7,8,9,9a-八氫吡啶 [2,1-c]吡啶-2-基)嘧啶-5-羧酸甲酯係按下述製成；-

將 2-氯基嘧啶-5-羧酸甲酯 (900 毫克，5.22 毫莫耳) 在二氯甲烷 (7.50 毫升) 中之溶液，於室溫及氮氣下，添加至 2,3,4,6,7,8,9,9a-八氫-1H-吡啶并 [1,2-a]吡啶 HCl (1106 毫克，6.26 毫莫耳) 與 N-乙基-N-丙-2-基丙-2-胺 (3.19 毫升，18.25 毫莫耳) 在二氯甲烷 (13.00 毫升) 中之經攪拌懸浮液內。將所形成之溶液於環境溫度下攪拌 18 小時。將反應混合物傾倒在冰 (50 毫升) 上，以 DCM (3 x 50 毫升) 萃取，使有機層以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得黃色固體。使粗產物自 IPA 藉結晶純化，獲得標題化合物 (591 毫克，41%)，為白色固體。濾液仍然含有一些產物，故藉矽膠管柱層析純化，以 0 至 10% 7M $NH_3/MeOH$ 在二氯甲烷中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得標題化合物之其他試樣 (402 毫克，28%)，為白色固體。

1H NMR (399.9 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1.14-1.30 (2H, m), 1.46-1.55 (1H, m), 1.61 (2H, d), 1.72 (1H, d), 1.81 (1H, t), 1.95 (1H, m), 2.06 (1H, m), 2.67-2.70 (1H, m), 2.80 (2H, d), 3.05-3.12 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.59 (1H, m), 4.68 (1H, d), 8.79 (2H, s). MS : m/z 277 (MH+).

作為起始物質使用之 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺係按實例 2 中所指示製成。

實例 128

2-(3,4,6,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[2,1-c]吡啉-2-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]嘧啶-5-羧醯胺

於 25°C 下，將三甲基鋁 (2M，在甲苯中，2.55 毫升，5.10 毫莫耳) 逐滴添加至 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺 (504 毫克，2.04 毫莫耳) 與 2-(3,4,6,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[2,1-c]吡啉-2-基)嘧啶-5-羧酸甲酯 (535 毫克，2.04 毫莫耳) 在甲苯 (10.20 毫升) 中之經攪拌懸浮液內。將所形成之溶液於環境溫度下攪拌 18 小時，然後在 60°C 下 2 小時。以甲醇 (20 毫升) 使反應混合物淬滅，並以 HCl 處理 (2N 水溶液，直到獲得自由攪拌溶液為止)。將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，及蒸發至乾涸，而得不純產物。使不純物質藉預備之 HPLC 純化，使用水 (含有 0.1% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，而得標題化合物 (288 毫克，30%)，為固體。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.36-1.40 (1H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 1.83-1.90 (2H, m), 2.07 (2H, q), 2.67-2.72 (1H, m), 2.88 (4H, s), 3.01-3.08 (3H, m), 3.72 (6H, s), 4.71-4.75 (1H, m), 4.87 (1H, d), 6.33 (1H, t), 6.42 (2H, d), 6.44 (1H, s), 8.90 (2H, s), 10.59 (1H, s), 12.15 (1H, s). MS: m/z 478 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺係按實例 2 中所指示製成。

作為起始物質使用之 2-(3,4,6,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[2,1-c]吡

吡啶-2-基)嘧啶-5-羧酸甲酯係按下述製成；-

將2-氯基嘧啶-5-羧酸甲酯(1.56克，9.04毫莫耳)在二氯甲烷(7.50毫升)中之溶液，於室溫及氮氣下，添加至1,2,3,4,6,7,8,8a-八氫吡咯并[1,2-a]吡啶(1.37克，10.85毫莫耳)與N-乙基-N-丙-2-基丙-2-胺(3.95毫升，22.60毫莫耳)在二氯甲烷(22.60毫升)中之經攪拌懸浮液內。將所形成之溶液於環境溫度下攪拌18小時。將反應混合物傾倒在冰(100毫升)上，以二氯甲烷(3 x 100毫升)萃取，使有機層以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得黃色固體。將水層藉離子交換層析法，使用SCX管柱純化。將所要之產物使用7M NH₃/MeOH自管柱溶離，並蒸發至乾涸，而得粗產物。使合併之粗產物藉矽膠管柱層析純化，以0至10% 7M NH₃/MeOH在二氯甲烷中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得所要之化合物(1.36克，57%)，為黃色固體。

¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.33-1.44 (1H, m), 1.63-1.78 (2H, m), 1.80-1.93 (2H, m), 2.04-2.11 (2H, m), 2.72 (1H, dd), 3.00-3.09 (3H, m), 3.81 (3H, s), 4.74 (1H, d), 4.88 (1H, d), 8.79 (2H, s). MS: m/z 263 (MH⁺).

實例 129

5-[(3R,5S)-4-(氯基甲基)-3,5-二甲基六氫吡啶-1-基]-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺

於25°C下，將5-氯-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺(271毫克，0.70毫莫耳)以一份添加至無水二甲亞砜(1.40毫升)中之(2R,6S)-1,2,6-三甲基六氫吡啶與2-[(2S,6R)-2,6-二甲基六氫吡啶-1-基]乙腈之3:1混合物(180毫

克，1.40 毫莫耳)內。將所形成之溶液於環境溫度下攪拌 2 小時。反應不完全，故添加 N-乙基-N-丙-2-基丙-2-胺(0.24 毫升，1.40 毫莫耳)，且將溶液於 60°C 下再攪拌 2 小時。以甲醇(20 毫升)稀釋反應混合物，並藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，而得不純物質。使經濃縮之溶離物藉矽膠管柱層析純化，以 0 至 5% 7M NH₃/MeOH 在 DCM 中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得標題化合物(77 毫克，22%)，為黃色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) δ 1.22 (6H, d), 2.71-2.79 (2H, m), 2.84 (1H, d), 2.87 (1H, d), 2.90-3.00 (4H, m), 3.77 (6H, s), 3.83 (2H, s), 4.32-4.35 (2H, m), 6.33 (1H, t), 6.36 (2H, d), 6.55 (1H, s), 8.01 (1H, d), 8.92 (1H, d), 9.73 (1H, s), 一個 NH 未發現。MS: m/z 505 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

5-氯-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺係按實例 105 中所示製成。

實例 130

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-5-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基六氫吡啶-1-基]吡啶-2-羧醯胺

於 25°C 下，將 5-氯-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺(273 毫克，0.70 毫莫耳)以一份添加至無水二甲亞砷(1.40 毫升)中之(2R,6S)-1,2,6-三甲基六氫吡啶與 2-[(2S,6R)-2,6-二甲基六氫吡啶-1-基]乙腈之 3:1 混合物(180 毫克，1.40 毫莫耳)內。將所形成之溶液在環境溫度下攪拌 2 小時。反應不完全，故添加 N-乙基-N-丙-2-基丙-2-胺(0.24 毫

升，1.40 毫莫耳)，且將溶液於 60°C 下再攪拌 2 小時。以甲醇 (20 毫升) 稀釋反應混合物，並藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，而得不純物質。使經濃縮之溶離物藉矽膠管柱層析純化，以 0 至 5% 7M NH₃/MeOH 在 DCM 中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得標題化合物 (248 毫克，74%)，為黃色固體。¹H NMR (500.13 MHz, DMSO-d₆, 373K) δ 1.13-1.14 (6H, m), 2.24 (3H, s), 2.25-2.31 (2H, m), 2.81 (1H, d), 2.83 (1H, d), 3.78 (6H, s), 4.30-4.33 (2H, m), 5.11 (2H, s), 5.90 (1H, s), 6.46 (1H, t), 6.62 (2H, d), 8.27 (1H, d), 8.72 (1H, d), 10.3 (1H, s), 11.1 (1H, s). MS: m/z 482 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 99%

5-氯-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡唑-3-基]吡啶-2-羧醯胺係按實例 109 中所概述製成。

實例 131

5-[(3R,5S)-4-(氟基甲基)-3,5-二甲基六氫吡啶-1-基]-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡唑-3-基]吡啶-2-羧醯胺

於 25°C 下，將 5-氯-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡唑-3-基]吡啶-2-羧醯胺 (273 毫克，0.70 毫莫耳) 以一份添加至無水二甲亞碸 (1.40 毫升) 中之 (2R,6S)-1,2,6-三甲基六氫吡啶與 2-[(2S,6R)-2,6-二甲基六氫吡啶-1-基]乙腈之 3:1 混合物 (180 毫克，1.40 毫莫耳) 內。將所形成之溶液於環境溫度下攪拌 2 小時。反應不完全，故添加 N-乙基二異丙基胺 (0.24 毫升，1.40 毫莫耳)，且將溶液於 60°C 下再攪拌 2 小時。以甲醇 (20 毫升) 稀釋反應混合物，並藉離子交換層析法，使用 SCX 管

柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，而得不純物質。使經濃縮之溶離物藉矽膠管柱層析純化，以 0 至 5% 7M NH₃/MeOH 在 DCM 中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得標題化合物 (65 毫克，18%)，為黃色固體。
¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) δ 1.22 (6H, t), 2.72-2.77 (2H, m), 2.86 (1H, d), 2.89 (1H, d), 3.80 (6H, s), 3.83 (2H, s), 4.33-4.37 (2H, m), 5.18 (2H, s), 5.50 (1H, s), 6.41 (1H, t), 6.61 (2H, d), 7.99 (1H, d), 8.88 (1H, d), 9.62 (1H, s), 10.7 (1H, s). MS: m/z 507 (MH⁺).

● 抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

5-氯-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺係按實例 109 中所概述製成。

實例 132

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-2-(3,4-二甲基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧醯胺

● 於 25°C 下，將三甲基鋁 (2M，在甲苯中，1.29 毫升，2.58 毫莫耳) 逐滴添加至 5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺 HCl (295 毫克，1.03 毫莫耳) 與 2-(3,4-二甲基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯 (258 毫克，1.03 毫莫耳) 在甲苯 (5.16 毫升) 中之懸浮液內。將所形成之溶液於 60°C 下攪拌 5 小時。將反應混合物倒入甲醇 (50 毫升) 中，並以 HCl (2M 水溶液) 酸化。將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，並蒸發至乾涸，而得不純產物。使不純物質藉矽膠管柱層析純化，以 0 至 5% 7M NH₃/MeOH 在二氯甲烷中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至

乾涸，而得標題化合物(298毫克，62%)，為白色結晶性固體。

$^1\text{H NMR}$ (500.133 MHz, DMSO, 373K) δ 1.05 (3H, d), 2.10-2.20 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.81 (1H, dt), 2.91 (1H, dd), 3.24-3.29 (1H, m), 3.76 (6H, s), 4.39-4.47 (2H, m), 5.09 (2H, s), 5.71 (1H, s), 6.44 (1H, t), 6.60 (2H, d), 8.84 (2H, s), 10.30 (1H, s), 11.28 (1H, s). MS : m/z 468 (MH+).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺 HCl 係按實例 12 中所概述製成。

● 作為起始物質使用之 2-(3,4-二甲基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯係按下述製成：-

● 將 2-氯基嘧啶-5-羧酸甲酯 (500 毫克，2.90 毫莫耳) 在二氯甲烷 (7.50 毫升) 中之溶液，於室溫及氮氣下，添加至 1,2-二甲基六氫吡啶 (331 毫克，2.90 毫莫耳) 與 N-乙基-N-丙-2-基丙-2-胺 (1.26 毫升，7.24 毫莫耳) 在二氯甲烷 (7.25 毫升) 中之經攪拌溶液內。將所形成之溶液於環境溫度下攪拌 5 小時。在減壓下濃縮反應混合物，並將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH_3/MeOH 自管柱溶離，並蒸發至乾涸，而得不純產物。使不純物質藉矽膠管柱層析純化，以 0 至 5% 7M NH_3/MeOH 在二氯甲烷中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得所要之化合物 (713 毫克，98%)，為黃色固體。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO- d_6) δ 1.04-1.06 (3H, m), 1.98-2.05 (1H, m), 2.06-2.13 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.78-2.84 (2H, m), 3.14-3.21 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.46-4.55 (2H, m), 8.78 (2H, s). MS : m/z 251 (MH+).

實例 133

2-(4-環丙基六氫吡啶-1-基)-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]嘧啶-5-羧酸甲酯

於 25°C 下，將三甲基鋁 (2M，在甲苯中，2.00 毫升，4.00 毫莫耳) 逐滴添加至 5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺 HCl (459 毫克，1.60 毫莫耳) 與 2-(4-環丙基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯 (421 毫克，1.60 毫莫耳) 在甲苯 (8.0 毫升) 中之經攪拌懸浮液內。將所形成之溶液於環境溫度下攪拌 18 小時，然後在 60°C 下 2 小時。以甲醇 (20 毫升) 使反應混合物淬滅，並以 HCl 處理 (2N 水溶液，直到獲得自由攪拌溶液為止)。將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，及蒸發至乾涸，而得不純產物。使不純物質藉預備之 HPLC 純化，使用水 (含有 0.1% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，而得標題化合物 (94 毫克，12%)，為固體。

¹H NMR (500.13 MHz, DMSO-d₆, 373K) δ 0.40-0.43 (2H, m), 0.44-0.49 (2H, m), 1.71-1.75 (1H, m), 2.65 (4H, t), 3.78 (6H, s), 3.84 (4H, t), 5.11 (2H, s), 5.71 (1H, s), 6.46 (1H, t), 6.62 (2H, d), 8.86 (2H, s), 10.3 (1H, s), 11.3 (1H, s). MS: m/z 480 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

2-(4-環丙基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯係按實例 126 中所概述製成。

5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺 HCl 係按實例 12

中所概述製成。

實例 134

2-(3,4,6,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[2,1-c]吡啶-2-基)-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]嘧啶-5-羧醯胺

於 25°C 下，將三甲基鋁 (2M，在甲苯中，2.50 毫升，5.00 毫莫耳) 逐滴添加至 5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺 HCl (572 毫克，2.00 毫莫耳) 與 2-(3,4,6,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[2,1-c]吡啶-2-基)嘧啶-5-羧酸甲酯 (525 毫克，2.00 毫莫耳) 在甲苯 (10.00 毫升) 中之經攪拌懸浮液內。將所形成之溶液於環境溫度下攪拌 18 小時，然後在 60°C 下 2 小時。以甲醇 (20 毫升) 小心地使反應混合物淬滅，並以 HCl 處理 (2N 水溶液，直到獲得自由攪拌溶液為止)。將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，並蒸發至乾涸，而得不純產物。使不純物質藉預備之 HPLC 純化，使用水 (含有 0.1% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，而得標題化合物 (269 毫克，28%)，為固體。

¹H NMR (500.13 MHz, DMSO-d₆, 373K) δ 1.39-1.47 (1H, m), 1.69-1.75 (1H, m), 1.76-1.82 (1H, m), 1.84-1.90 (1H, m), 1.99-2.03 (1H, m), 2.13-2.21 (2H, m), 2.72-2.78 (1H, m), 3.04-3.13 (3H, m), 3.78 (6H, s), 4.70-4.75 (1H, m), 4.85-4.88 (1H, m), 5.11 (2H, s), 5.72 (1H, s), 6.46 (1H, t), 6.62 (2H, d), 8.87 (2H, s), 10.30 (1H, s), 11.30 (1H, s). MS: m/z 480 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺 HCl 係按實例 12 中所概述製成。

作為起始物質使用之 2-(3,4,6,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[2,1-c]吡啶-2-基)嘧啶-5-羧酸甲酯係按實例 128 中所概述製成。

實例 135

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-2-(3,4-二甲基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧醯胺

於 25°C 下，將三甲基鋁 (2M，在甲苯中，1.31 毫升，2.62 毫莫耳) 逐滴添加至 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺 (260 毫克，1.05 毫莫耳) 與 2-(3,4-二甲基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯 (263 毫克，1.05 毫莫耳) 在甲苯 (5.26 毫升) 中之懸浮液內。將所形成之溶液於 60°C 下攪拌 18 小時。將反應混合物倒入甲醇 (50 毫升) 中，並以 HCl 酸化 (2M 水溶液，以獲得透明自由攪拌溶液)。將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，並蒸發至乾涸，而得不純產物。使不純物質藉矽膠管柱層析純化，以 0 至 5% 7M NH₃/MeOH 在二氯甲烷中之梯度液溶離。使含有產物之溶離份蒸發至乾涸，獲得仍然不純之物質。將殘留物藉預備之 HPLC 再純化，使用水 (含有 1% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，而得標題化合物 (175 毫克，36%)，為白色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.05-1.07 (3H, m), 1.99-2.05 (1H, m), 2.07-2.13 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.76-2.84 (2H, m), 2.88 (4H, s), 3.12-3.19

(1H, m), 3.72 (6H, s), 4.46-4.55 (2H, m), 6.33 (1H, t), 6.42 (3H, m), 8.89 (2H, s), 10.60 (1H, s), 12.12 (1H, s). MS : m/z 466 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 99%

作為起始物質使用之 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺係按實例 2 中所指示製成。

作為起始物質使用之 2-(3,4-二甲基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯係按實例 132 中所概述製成。

實例 136

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基六氫吡啶-1-基]嘧啶-5-羧醯胺

於 25°C 下，將三甲基鋁 (2M，在甲苯中，1.04 毫升，2.08 毫莫耳) 逐滴添加至 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺 (205 毫克，0.83 毫莫耳) 與 2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯 (220 毫克，0.83 毫莫耳) 在甲苯 (5.257 毫升) 中之懸浮液內。將所形成之溶液於 60°C 下攪拌 18 小時。將反應混合物倒入甲醇 (50 毫升) 中，並以 HCl 酸化 (2M 水溶液，以獲得透明自由攪拌溶液)。將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，並蒸發至乾涸，而得不純產物。使不純物質藉預備之 HPLC 純化，使用水 (含有 1% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，而得標題化合物 (157 毫克，39%)，為白色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.09-1.10 (6H, m), 2.08-2.14 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.71 (1H, d), 2.74 (1H, d), 2.87 (4H, s), 3.72 (6H, s),

4.55-4.59 (2H, m), 6.33 (1H, t), 6.42 (3H, m), 8.89 (2H, s), 10.61 (1H, s), 12.15 (1H, s). MS : m/z 480 (MH+).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 100%

作為起始物質使用之 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺係按實例 2 中所指示製成。

作為起始物質使用之 2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯係按下述製成：-

於 25°C 下，將巨孔性三乙基銨甲基聚苯乙烯氰基硼氫化物 (2.31 毫莫耳/克，3.15 克，7.29 毫莫耳) 添加至甲醇 (5.83 毫升) 中之 2-((3R,5S)-3,5-二甲基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯 (730 毫克，2.92 毫莫耳)、甲醛 (37% 水溶液，4.43 毫升，59.13 毫莫耳) 及醋酸 (0.334 毫升，5.83 毫莫耳) 內。將所形成之懸浮液於環境溫度下攪拌 5 小時。藉過濾移除巨孔性三乙基銨甲基聚苯乙烯氰基硼氫化物，以甲醇 (50 毫升) 洗滌。將濾液藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，並蒸發至乾涸，而得不純產物。使不純物質藉矽膠管柱層析純化，以 0 至 6% 7M NH₃/MeOH 在二氯甲烷中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得所要之化合物 (474 毫克，62%)，為白色油，其係在靜置時固化。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.09 (6H, d), 2.07-2.15 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.73-2.76 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.56-4.60 (2H, m), 8.79 (2H, s). MS : m/z 265 (MH+).

作為起始物質使用之 2-((3R,5S)-3,5-二甲基六氫吡啶-1-基)

嘧啶-5-羧酸甲酯係按下述製成：-

將2-氯基嘧啶-5-羧酸甲酯(535毫克，3.10毫莫耳)在二氯甲烷(7.50毫升)中之溶液，於室溫及氮氣下，添加至(2S,6R)-2,6-二甲基六氫吡啶(354毫克，3.10毫莫耳)與N-乙基-N-丙-2-基丙-2-胺(1.35毫升，7.75毫莫耳)在二氯甲烷(7.24毫升)中之經攪拌溶液內。將所形成之溶液於環境溫度下攪拌3小時。在減壓下濃縮反應混合物，並將粗產物藉離子交換層析法，使用SCX管柱純化。將所要之產物使用7M NH₃/MeOH自管柱溶離，並蒸發至乾涸，而得不純產物。使不純物質藉矽膠管柱層析純化，以0至5% 7M NH₃/MeOH在二氯甲烷中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得所要之化合物(740毫克，95%)，為白色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.02-1.04 (6H, m), 2.33 (1H, s), 2.43-2.46 (2H, m), 2.64-2.69 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.62-4.66 (2H, m), 8.77 (2H, s). MS: m/z 251 (MH⁺).

實例 137

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-[4-(1-羥丙-2-基)六氫吡啶-1-基]苯甲醯胺

將2-(六氫吡啶-1-基)丙-1-醇 2HCl (0.274克，1.26毫莫耳)添加至DMSO (5毫升)中之N-乙基-N-丙-2-基丙-2-胺(0.330毫升，1.89毫莫耳)內。將反應混合物在室溫下攪拌10分鐘。添加N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-氯基苯甲醯胺(0.233克，0.63毫莫耳)，並將混合物於氮氣及110°C下加熱18小時。再持續加熱12天。使反應物冷卻，且將粗製混合

物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，及使純溶離份蒸發至乾涸，而得粗產物。使粗產物藉預備之 HPLC 純化，使用水 (含有 1% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，獲得標題化合物 (0.048 克，15.44%)，為乳黃色固體。

¹H NMR (500.13 MHz-DMSO-d₆+ CD₃COOD @ 373K): 1.02 (3H, d), 2.70-2.81 (5H, m), 2.89 (4H, s), 3.28-3.34 (4H, m), 3.37-3.44 (1H, m), 3.50-3.55 (1H, m), 3.73 (6H, s), 6.27-6.32 (2H, m), 6.40 (2H, s), 6.92 (2H, d), 7.82-7.88 (2H, m). MS: m/z (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 2-(六氫吡啶-1-基)丙-1-醇 2HCl 係按下述製成：

將硼烷四氫呋喃複合物 (12.00 毫升，12.00 毫莫耳) 在 THF 中之 1M 溶液，於氮氣及 0°C 下，逐滴添加至 2-(1-第三-丁氧羰基六氫吡啶-4-基)丙酸 (2.58 克，10 毫莫耳) 在四氫呋喃 (50 毫升) 中之經攪拌懸浮液內，歷經 10 分鐘期間。將所形成之溶液於 60°C 下攪拌 8 小時。以醋酸/水 (10 毫升，1:2 混合物) 使其淬滅，並蒸發至乾涸。使殘留物溶於醋酸乙酯 (50 毫升) 中，以飽和碳酸氫鈉 (25 毫升) 與水洗滌，以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發至乾涸，獲得 4-(1-羥丙-2-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (0.810 克，33.2%)。

¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) δ 0.83 (3H, d), 1.39 (9H, s), 2.30 (2H, t), 2.51-2.57 (3H, m), 2.71-2.82 (1H, m), 3.34-3.40 (2H, m), 3.35-3.39 (4H,

m).

將 4-(1-羥丙-2-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (0.782 克, 3.2 毫莫耳) 在醋酸乙酯 (10 毫升) 與甲醇 (10.00 毫升) 混合物中之懸浮液, 在室溫下, 以二氧陸園中之 4.0M HCl (12.00 毫升, 48.00 毫莫耳) 逐滴處理。將反應混合物攪拌 18 小時。以醚稀釋反應混合物, 並濾出白色固體, 以醚洗滌, 及風乾, 獲得 2-(六氫吡啶-1-基)丙-1-醇 (0.525 克, 76%), 為其二鹽酸鹽。

作為起始物質使用之 N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-氟基苯甲醯胺係按下述製成:

於室溫下, 將三甲基鋁在甲苯中之 2M 溶液 (3.00 毫升, 3.00 毫莫耳) 逐滴添加至 4-氟基苯甲酸乙酯 (0.440 毫升, 3.00 毫莫耳) 與 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺 (0.742 克, 3 毫莫耳) 在甲苯 (10 毫升) 中之經攪拌溶液內。將反應物在室溫下攪拌 18 小時。將反應混合物倒入丙酮 (50 毫升) 中, 並以過量潮濕亞硫酸鈉處理。將反應混合物藉離子交換層析法, 使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離, 且使溶離份蒸發至乾涸, 而得黃色膠質。使粗產物藉矽膠管柱層析純化, 以 0 至 5% 2.5M 氨/MeOH 在 DCM 中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸, 而得所要之化合物 (0.245 克, 22.11%), 為白色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 2.88 (4H, s), 3.73 (6H, s), 6.33 (1H, t), 6.42 (2H, d), 6.47 (1H, s), 7.32 (2H, t), 8.05-8.09 (2H, m), 10.69 (1H, s), 12.16 (1H, s). MS: m/z 370 (MH⁺).

實例 138

N-(3-(3,5-二甲氧基苄氧基)-1H-吡啶-5-基)-2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧醯胺

於 25°C 下，將三甲基鋁 (2M，在甲苯中，1.04 毫升，2.07 毫莫耳) 逐滴添加至 5-[(3,5-二甲氧基苄基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺 HCl (237 毫克，0.83 毫莫耳) 與 2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯 (219 毫克，0.83 毫莫耳) 在甲苯 (4.2 毫升) 中之懸浮液內。將所形成之溶液於 60°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物倒入甲醇 (50 毫升) 中，並以 HCl (2M 水溶液) 酸化。將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，並蒸發至乾涸，而得不純產物。使不純物質藉預備之 HPLC 純化，使用水 (含有 1% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，而得標題化合物 (158 毫克，40%)，為白色固體。

¹H NMR (500.133 MHz, DMSO, 373K) δ 1.10 (6H, d), 2.14-2.20 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.74-2.79 (2H, m), 3.76 (6H, s), 4.53-4.57 (2H, m), 5.08 (2H, s), 5.71 (1H, s), 6.44 (1H, t), 6.59 (2H, d), 8.84 (2H, s), 10.32 (1H, s), 11.31 (1H, s). MS: m/z 482 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

5-[(3,5-二甲氧基苄基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺 HCl 係按實例 12 中所概述製成。

2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯係按實例 136 中所概述製成。

實例 139

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺

將 N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-氟基苯甲醯胺 (0.1 克, 0.27 毫莫耳) 與 2,2-二甲基六氫吡啶 (0.124 克, 1.04 毫莫耳) 於 60°C 下攪拌 20 分鐘。添加碳酸鉀 (0.033 毫升, 0.54 毫莫耳) 與 DMSO (1 毫升), 並將反應物於 120°C 下, 在密封管中攪拌 16 天。使反應混合物冷卻, 及蒸發。使粗產物藉預備之 HPLC 純化, 使用水 (含有 1% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸, 而得標題化合物 (6.00 毫克, 2.000%), 為無色膠質。

¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) δ 1.19 (6H, s), 2.92-2.95 (4H, m), 3.02 (4H, d), 3.04 (1H, s), 3.17 (2H, t), 3.75 (6H, s), 6.32-6.35 (3H, m), 6.84 (2H, d), 7.77 (2H, d), 8.73 (1H, s). MS: m/z 465 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-氟基苯甲醯胺係按下述製成: -

將三甲基鋁 (3.54 毫升, 7.08 毫莫耳) 在甲苯中之 2M 溶液逐滴添加至甲苯 (35 毫升) 中之 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺 (0.7 克, 2.83 毫莫耳) 內。然後, 添加 4-氟基苯甲酸甲酯 (0.366 毫升, 2.83 毫莫耳), 並將所形成之溶液於室溫下攪拌 18 小時。添加另一數量之 4-氟基苯甲酸甲酯 (0.183 毫升, 1.42 毫莫耳), 並將溶液在室溫下再攪拌 20 小時。將反應混合物倒入丙酮 (40 毫升) 中, 以過量潮濕亞硫酸鈉溶液處理。將此懸浮液攪拌 2 小時, 過濾, 且使濾液藉矽膠管柱層析純

化，以 2.5 至 5% 2.5N NH₃/MeOH 在 DCM 中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得所要之化合物，為米黃色油，其係在靜置時固化成白色固體(0.147 克，14.06%)。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 2.88 (4H, s), 3.73 (6H, s), 6.33 (1H, t), 6.43 (2H, d), 6.47 (1H, s), 7.31 (2H, t), 8.05-8.09 (2H, m), 10.69 (1H, s), 12.16 (1H, s). MS: m/z 370 (MH⁺).

實例 140

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-5-(3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)噻吩-2-羧醯胺

於 65°C 及氮氣下，將甲苯中之 2M 三甲基鋁(1.250 毫升，2.50 毫莫耳)逐滴添加至 5-(3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)噻吩-2-羧酸乙酯(0.268 克，1 毫莫耳)與 5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺鹽酸鹽(0.286 克，1.00 毫莫耳)在甲苯(7.14 毫升)中之經攪拌溶液內。將反應混合物於 65°C 下攪拌並加熱 4 小時，接著在 50°C 下 18 小時，然後於 80°C 下 5 小時。將醋酸乙酯(5 毫升)，接著為酒石酸鉀鈉溶液(5 毫升，20% 水溶液)添加至反應混合物中。添加更多醋酸乙酯(50 毫升)與水(25 毫升)，並經過矽藻土過濾混合物。將濾液轉移至分液漏斗，且移除水層。以飽和鹽水洗滌醋酸乙酯層，然後以硫酸鎂脫水乾燥。在過濾後，蒸發溶劑，獲得粗產物，為黃色膠質。使粗產物藉預備之 LCMS 純化，使用水(含有 1% NH₃)與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，而得標題化合物(0.073 克，15.48%)，為白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, DMSO- d_6 , $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 1.36 (6H, s), 3.24 (4H, s), 3.40 (2H, t), 3.74 (6H, s), 5.06 (2H, s), 5.64 (1H, s), 6.24 (1H, d), 6.41 (1H, s), 6.57 (2H, s), 7.62-7.63 (1H, m); MS: m/z 472 (MH $^+$)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 5-(3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)噻吩-2-羧酸乙酯係按下述製成：-

於 20°C 及氮氣下，將醋酸鈹 (II) (0.112 克，0.50 毫莫耳) 添加至甲苯 (50.0 毫升) 中之 5-溴基噻吩-2-羧酸乙酯 (1.175 克，5 毫莫耳)、2,2-二甲基-六氫吡啶 (0.571 克，5.00 毫莫耳)、外消旋-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘 (0.311 克，0.50 毫莫耳) 及碳酸鈹 (2.281 克，7.00 毫莫耳) 內。將所形成之懸浮液在 110°C 下攪拌 23 小時。將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX2 管柱純化。使粗製物質溶於甲醇中，然後施加至管柱上。將所要之產物使用甲醇中之 2M NH_3 自管柱溶離，並使純溶離份蒸發至乾涸，而得粗產物，為褐色固體。使此物質藉矽膠管柱層析進一步純化，以 0 至 4% MeOH 在 DCM 中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得 5-(3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)噻吩-2-羧酸乙酯 (0.484 克，36.1%)，為褐色膠質。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, CDCl_3) δ 1.20 (6H, s), 1.33 (3H, t), 2.98 (2H, s), 3.05 (2H, d), 3.16-3.19 (2H, m), 4.28 (2H, q), 6.00 (1H, d), 7.54 (1H, d). MS: m/z 269 (MH $^+$)

作為起始物質使用之 5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺鹽酸鹽係按實例 12 製成。

實例 141

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡唑-3-基]-5-(4-乙基六氫吡啶-1-基)噻吩-2-羧醯胺

於 25°C 下，將三甲基鋁(在甲苯中之 2M 溶液，1.40 毫升，2.79 毫莫耳)逐滴添加至 5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡唑-3-胺 HCl (319 毫克，1.12 毫莫耳)與 5-(4-乙基六氫吡啶-1-基)噻吩-2-羧酸乙酯(300 毫克，1.12 毫莫耳)在甲苯(5.60 毫升)中之經攪拌懸浮液內。然後，將所形成之溶液在 60°C 及氮氣下攪拌 5 小時。小心地使反應混合物於甲醇(100 毫升)中淬滅，以 HCl (2M 水溶液)酸化，並將混合物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，及蒸發至乾涸，而得不純物質。使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以 0 至 5% 7M NH₃/MeOH 在 DCM 中之梯度液溶離。使溶離份蒸發至乾涸，而得不純 N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡唑-3-基]-5-(4-乙基六氫吡啶-1-基)噻吩-2-羧醯胺，為乳黃色固體。使殘留物藉預備之 HPLC 再純化，使用水(含有 1% NH₃)與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，而得標題化合物(72 毫克，14%)，為白色固體。

¹H NMR (500.133 MHz, DMSO, 373K) δ 1.04 (3H, t), 2.43 (2H, q), 2.53-2.54 (4H, m), 3.23-3.25 (4H, m), 3.76 (6H, s), 5.07 (2H, s), 5.60 (1H, s), 6.14 (1H, d), 6.44 (1H, t), 6.59 (2H, d), 7.63 (1H, d), 10.05 (1H, s), 11.09 (1H, s). MS: m/z 472 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 100%

作為起始物質使用之 5-(4-乙基六氫吡啶-1-基)噻吩-2-羧酸

乙酯係按下述製成：-

於 25°C 及氮氣下，將參(二苯亞甲基丙酮)二鈦(0) (183 毫克，0.20 毫莫耳)，接著為第三-丁醇鈉(538 毫克，5.60 毫莫耳)添加至甲苯(20.00 毫升)中之 5-溴基噻吩-2-羧酸乙酯(1.034 克，4.40 毫莫耳)、1-乙基六氫吡啶(0.51 毫升，4.00 毫莫耳)及(外消旋)-(-)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(249 毫克，0.40 毫莫耳)內。將所形成之懸浮液在 110°C 下攪拌 18 小時。以甲醇稀釋已冷卻之反應混合物，並藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，並蒸發至乾涸，而得粗產物。使殘留物藉矽膠管柱層析純化，以 0 至 3% 7M NH₃/MeOH 在 DCM 中之梯度液溶離。使含有所要產物之溶離份蒸發至乾涸，而得不純橘色油。將不純物質藉預備之 HPLC 進一步純化，使用水(含有 1% NH₃)與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，而得 5-(4-乙基六氫吡啶-1-基)噻吩-2-羧酸乙酯(339 毫克，32%)，為黃色油。

¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.03 (3H, t), 1.25 (3H, t), 2.38 (2H, q), 2.49 (4H, m), 3.24 (4H, m), 4.19 (2H, q), 6.21 (1H, d), 7.51 (1H, d). MS : m/z 269 (MH⁺)

5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺 HCl 係按實例 12 中所概述製成。

實例 142

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-5-(4-甲基-1,4-二氫七元烷-1-基)噻吩-2-羧醯胺

將甲苯(10毫升)中之5-(4-甲基-1,4-二氮七園烷-1-基)噻吩-2-羧酸乙酯(0.201克, 0.75毫莫耳)與5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺(0.185克, 0.75毫莫耳)於20°C下攪拌, 並逐滴添加三甲基鋁在甲苯中之2M溶液(0.938毫升, 1.88毫莫耳)。將反應物在氮氣及60°C下攪拌18小時。使反應混合物冷卻, 並藉由倒入甲醇(50毫升)中使反應淬滅, 以數滴2N鹽酸酸化。將粗產物藉離子交換層析法, 使用SCX管柱純化。將所要之產物使用7M NH₃/MeOH自管柱溶離, 且使溶離份蒸發至乾涸, 而得粗產物。使粗產物藉預備之HPLC純化, 使用水(含有1% NH₃)與MeCN之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸, 而得標題化合物(0.162克, 46.0%), 為黃褐色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.89-1.93 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.50-2.54 (2H, m), 2.63 (1H, d), 2.64-2.65 (1H, m), 2.85 (4H, s), 3.43 (2H, t), 3.50 (2H, t), 3.72 (6H, s), 5.86 (1H, d), 6.32-6.34 (2H, m), 6.41 (2H, d), 7.79 (1H, d), 10.15 (1H, s), 12.00 (1H, s). MS: m/z 470 (MH⁺).

抑制百分比(FGFR激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

5-(4-甲基-1,4-二氮七園烷-1-基)噻吩-2-羧酸乙酯係按下述製成:

將醋酸鈹(II) (0.135克, 0.60毫莫耳)添加至已於氮氣下溫熱至80°C, 歷經18小時之二氧陸園(40毫升)中之5-溴基噻吩-2-羧酸乙酯(1.411克, 6毫莫耳)、1-甲基-1,4-二氮七園烷(0.822克, 7.20毫莫耳)、BINAP(0.374克, 0.60毫莫耳)及碳酸鈹(2.74克, 8.40毫莫耳)內。將粗製反應混合物藉離子交換層析法,

使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離。使溶離份蒸發至乾涸，而得粗產物。使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以 0 至 5% 3M 氨 /MeOH 在 DCM 中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得 5-(4-甲基-1,4-二氮七園烷-1-基)噻吩-2-羧酸乙酯 (0.204 克，12.67%)，為黃色膠質。

¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) δ : 1.34 (3H, t), 1.97-2.04 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.55-2.61 (2H, m), 2.67 (2H, m), 3.48 (2H, t), 3.54-3.57 (2H, m), 4.28 (4H, q), 5.79 (1H, d), 7.55 (1H, d). MS : m/z 269 (MH⁺).

實例 143

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-2-(4-乙基-3-甲基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧醯胺

於室溫下，將三甲基鋁 (2M，在甲苯中，1.65 毫升，3.31 毫莫耳) 逐滴添加至 2-(4-乙基-3-甲基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯 (303 毫克，1.15 毫莫耳) 與 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺 (283 毫克，1.15 毫莫耳) 在甲苯 (5.73 毫升) 中之經攪拌懸浮液內。將所形成之溶液在 60°C 下攪拌過夜。使反應混合物於甲醇 (100 毫升) 中淬滅，並以 HCl 處理 (2N 水溶液，直到 pH 值為 7 或較低為止)。將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，且使溶離份蒸發至乾涸，而得不純產物，為黃色乾膜。使粗產物藉預備之 HPLC 純化，使用水 (含有 1% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，而得標題化合物 (269 毫克，49%)，為乳黃色固體。

^1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) δ 0.99 (3H, d), 1.03 (3H, d), 2.20-2.26 (1H, m), 2.35-2.43 (2H, m), 2.74-2.79 (1H, m), 2.83 (1H, m), 2.88 (4H, s), 3.02-3.07 (1H, m), 3.30-3.38 (1H, m), 3.72 (6H, s), 4.27-4.31 (2H, m), 6.33 (1H, t), 6.42 (2H, d), 6.44 (1H, s), 8.89 (2H, s), 10.58 (1H, s), 12.15 (1H, s). MS: m/z 480 (MH $^+$)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 99%

作為起始物質使用之 2-(4-乙基-3-甲基六氫吡啶-1-基)嘓啶-5-羧酸甲酯係按下述製成：

將 2-氯基嘓啶-5-羧酸甲酯 (300 毫克, 1.74 毫莫耳) 在二氯甲烷 (4.30 毫升) 中之溶液, 於 25°C 及氮氣下, 添加至 1-乙基-2-甲基六氫吡啶 (223 毫克, 1.74 毫莫耳) 與 N-乙基-N-丙-2-基丙-2-胺 (0.75 毫升, 4.35 毫莫耳) 在二氯甲烷 (4.40 毫升) 中之經攪拌溶液內。將所形成之溶液於室溫下攪拌 4 小時。在減壓下濃縮反應混合物, 並以 MeOH (10 毫升) 稀釋。將粗產物藉離子交換層析法, 使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH $_3$ /MeOH 自管柱溶離, 及蒸發至乾涸, 而得不純產物。使粗產物藉矽膠管柱層析純化, 以 0 至 3% 7M NH $_3$ /MeOH 在二氯甲烷中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸, 而得所要之化合物 (382 毫克, 83%), 為無色油。

^1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) δ 0.98 (3H, t), 1.02 (3H, d), 2.20-2.27 (1H, m), 2.33-2.38 (1H, m), 2.40-2.45 (1H, m), 2.71-2.79 (1H, m), 2.81-2.85 (1H, m), 3.06-3.11 (1H, m), 3.35-3.42 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.28-4.35 (2H, m), 8.78 (2H, s). MS: m/z 265 (MH $^+$)

實例 144

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(1-丙-2-烯基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(1-丙-2-烯基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺係按照如關於實例 99 所概述之程序，自 4-(1-丙-2-烯基六氫吡啶-4-基)苯甲酸甲酯 (0.259 克，1.00 毫莫耳) 與 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺 (0.247 克，1 毫莫耳) 及 甲苯 (10 毫升) 中之 2M 三甲基鋁 (1.250 毫升，2.50 毫莫耳) 開始而製成。使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以 0 至 5% 2.5M 氫 / 甲醇在 DCM 中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，並使產物自 DCM / 乙醚結晶，於過濾時，獲得標題化合物 (0.182 克，38.3%)，為白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO- d_6) δ 1.66-1.70 (2H, m), 1.73-1.79 (2H, m), 1.99-2.05 (2H, m), 2.55 (1H, d), 2.88 (4H, s), 2.95 (1H, s), 2.99 (3H, d), 3.73 (6H, s), 5.12-5.18 (1H, m), 5.22 (1H, t), 5.83-5.89 (1H, m), 6.33 (1H, t), 6.43 (2H, d), 6.47 (1H, s), 7.35 (2H, d), 7.93 (2H, d), 10.55 (1H, s), 12.13 (1H, s). MS: m/z 475 (MH $^+$).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 4-(1-丙-2-烯基六氫吡啶-4-基)苯甲酸甲酯係按下述製成：

於氮氣下，在 5 分鐘內，將 3-溴基丙-1-烯 (0.433 毫升，5.00 毫莫耳) 於室溫下逐滴添加至 4-六氫吡啶-4-基苯甲酸甲酯 (1.096 克，5 毫莫耳) 與 N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (2.066 毫升，12.50 毫莫耳) 在 DCM (10 毫升) 中之經攪拌溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌 1 小時。使其蒸發至乾涸，並在 SCX 管柱

上部份純化，以甲醇中之3.5N氨溶離。合併含有產物之溶離份，及蒸發至乾涸。使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以DCM中之5% MeOH溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得所要之化合物(1.004克，77%)，為白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, CDCl_3) δ 1.78-1.86 (4H, m), 2.02-2.08 (2H, m), 2.53-2.57 (1H, m), 3.03-3.05 (3H, m), 3.07 (1H, t), 3.90 (3H, s), 5.14-5.23 (2H, m), 5.85-5.97 (1H, m), 7.28-7.31 (2H, m), 7.95-7.98 (2H, m). MS : m/z 260 (MH+).

4-六氫吡啶-4-基苯甲酸甲酯係按實例99中所概述製成。

作為起始物質使用之5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺係按實例2中所指示製成。

實例 145

4-(1,4-二氮七園烷-1-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺

4-(1,4-二氮七園烷-1-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺係按照如關於實例99所概述之程序，自4-(1,4-二氮七園烷-1-基)苯甲酸乙酯(0.497克，2毫莫耳)與5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺(0.495克，2.00毫莫耳)及甲苯(10毫升)中之2M三甲基鋁(2.50毫升，5.0毫莫耳)開始而製成。將粗產物藉矽膠管柱層析純化，以0至10% 2.5M氨/MeOH在DCM中之梯度液溶離。使含有產物之溶離份蒸發至乾涸，並藉預備之HPLC進一步純化，使用水(含有1% NH_3)與MeCN之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，而得標題化合物(0.024克，

2.67%)，為白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, DMSO- d_6 + $d_4\text{HOAc}$) δ 2.07 (2H, t), 2.90 (4H, s), 3.10 (2H, t), 3.24 (2H, t), 3.62 (2H, t), 3.74-3.76 (8H, m), 6.33 (2H, t), 6.42 (2H, d), 6.81-6.83 (2H, m), 7.88-7.89 (2H, m). MS: m/z 450 (MH $^+$).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 4-(1,4-二氮七園烷-1-基)苯甲酸乙酯係按下述製成：

使 DMSO (150 毫升) 中之 4-氟基苯甲酸乙酯 (11.01 毫升，75 毫莫耳) 與 1,4-二氮七園烷 (30.0 克，300.00 毫莫耳) 於氮氣下溫熱至 100°C。將所形成之溶液在 100°C 下攪拌 24 小時。使反應混合物冷卻，並蒸發至乾涸。以 2M NaOH (150 毫升) 使反應混合物淬滅，以 EtOAc (3 x 75 毫升) 萃取，將有機層以飽和鹽水 (100 毫升) 洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得 4-(1,4-二氮七園烷-1-基)苯甲酸乙酯 (17.43 克，94%)，為無色油。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, CDCl_3) δ 1.27-1.31 (3H, m), 1.71 (1H, s), 1.79-1.85 (2H, m), 2.74 (1H, d), 2.74 (1H, d), 2.95 (1H, d), 2.96 (1H, d), 3.51 (2H, t), 3.56 (2H, t), 4.21-4.27 (2H, m), 6.56-6.60 (2H, m), 7.80-7.83 (2H, m). MS: m/z 249 (MH $^+$).

作為起始物質使用之 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺係按實例 2 中所指示製成。

實例 146

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(1-丙-2-炔基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(1-丙-2-炔基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺係按照如關於實例 99 所概述之程序，自具有 2M 三甲基鋁 (1.250 毫升，2.50 毫莫耳) 之無水甲苯 (10 毫升) 中之 4-(1-丙-2-炔基六氫吡啶-4-基) 苯甲酸甲酯 (0.257 克，1.00 毫莫耳) 與 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺 (0.247 克，1 毫莫耳) 開始而製成。使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以 0 至 5% 2.5M 氫 / 甲醇在 DCM 中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，並使產物自 DCM/ 乙醚結晶，而得標題化合物 (0.245 克，51.8%)，為白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO- d_6 + $d_4\text{HOAc}$) δ 1.64-1.73 (2H, m), 1.79 (2H, d), 2.24-2.29 (2H, m), 2.49-2.54 (1H, m), 2.88 (4H, s), 2.90 (1H, s), 2.93 (1H, s), 3.15 (1H, t), 3.73 (6H, s), 6.33 (1H, t), 6.42 (2H, d), 6.44 (1H, s), 7.36 (2H, d), 7.93 (2H, d), 10.57 (1H, s), 11.95 (4H, s). MS: m/z 473 (MH $^+$).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 4-(1-丙-2-炔基六氫吡啶-4-基) 苯甲酸甲酯係按照如關於 4-(1-丙-2-烯基六氫吡啶-4-基) 苯甲酸甲酯 (實例 144) 之程序，但自 DCM (5 毫升) 中之 3-溴基丙-1-炔 (0.356 毫升，4.00 毫莫耳) (在甲苯中之 80% 溶液)、4-六氫吡啶-4-基苯甲酸甲酯 (0.877 克，4 毫莫耳) 及 N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (1.653 毫升，10.00 毫莫耳) 開始而製成。使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以 DCM 中之 5% MeOH 溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得所要之化合物 (0.748 克，72.7%)，為白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, CDCl_3) δ 1.81-1.90 (4H, m), 2.27 (1H, t),

2.32-2.38 (2H, m), 2.54-2.59 (1H, m), 3.00-3.04 (2H, m), 3.36 (2H, d), 3.90 (3H, s), 7.27-7.30 (2H, m), 7.95-7.98 (2H, m). MS: m/z 258 (MH⁺).

4-六氫吡啶-4-基苯甲酸甲酯係按實例144中所概述製成。

作為起始物質使用之5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺係按實例2中所指示製成。

實例147

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-基]-5-[(3S,5R)-3,5-二甲基六氫吡啶-1-基]噻吩-2-羧醯胺

於室溫下，將甲苯中之2M三甲基鋁(1.250毫升，2.50毫莫耳)逐滴添加至5-((3R,5S)-3,5-二甲基六氫吡啶-1-基)噻吩-2-羧酸乙酯(0.268克，1毫莫耳)與5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺鹽酸鹽(0.286克，1.00毫莫耳)在甲苯(7.14毫升)中之經攪拌溶液內，接著，將混合物在氮氣及80°C下加熱4小時，然後於70°C下18小時。將醋酸乙酯(5毫升)，接著為酒石酸鉀鈉溶液(5毫升，20%水溶液)添加至反應混合物中。添加更多醋酸乙酯(50毫升)與水(25毫升)，並使混合物經過矽藻土過濾。將濾液轉移至分液漏斗，且移除水層。以飽和鹽水洗滌醋酸乙酯層，然後以硫酸鎂脫水乾燥。在過濾後，蒸發溶劑，獲得粗產物，為黃色膠質。使粗產物藉預備之HPLC純化，使用水(含有1% NH₃)與MeCN之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，而得標題化合物(0.154克，32.7%)，為白色固體。

¹H NMR (500.13 MHz, DMSO-d₆, CD₃CO₂D) δ 1.23 (6H, d), 2.79 (2H, t), 3.26-3.34 (2H, m), 3.63-3.66 (2H, m), 3.76 (6H, s), 5.08 (2H, s), 5.63

(1H, s), 6.25 (1H, d), 6.43 (1H, t), 6.59 (2H, d), 7.66 (1H, d), 11.08 (1H, s).

MS: m/z 472 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡嗪-3-胺鹽酸鹽係按實例 12 製成。

作為起始物質使用之 5-((3R,5S)-3,5-二甲基六氫吡啶-1-基)噻吩-2-羧酸乙酯係按下述製成：-

於 20°C 及氮氣下，將醋酸鈣 (II) (0.225 克，1.00 毫莫耳) 添加至二氧陸園 (100 毫升) 中之 5-溴基噻吩-2-羧酸乙酯 (2.351 克，10 毫莫耳)、(2S,6R)-2,6-二甲基六氫吡啶 (1.142 克，10.00 毫莫耳)、外消旋-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘 (0.623 克，1.00 毫莫耳) 及碳酸鈉 (4.56 克，14.00 毫莫耳) 內。將所形成之懸浮液在 105°C 下攪拌 23 小時。使混合物蒸發至乾涸，獲得褐色油。將此粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX2 管柱純化。使粗製物質溶於甲醇中，然後施加至管柱上。將所要之產物使用甲醇中之 2M NH₃ 自管柱溶離，且使純溶離份蒸發至乾涸，而得粗產物，為褐色固體。使此物質藉矽膠管柱層析進一步純化，以 0 至 5% MeOH 在 DCM 中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得 5-((3S,5R)-3,5-二甲基六氫吡啶-1-基)噻吩-2-羧酸乙酯 (1.600 克，59.6%)，為白色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) δ 1.12-1.14 (6H, m), 1.33 (3H, t), 2.46-2.56 (2H, m), 2.98-3.07 (2H, m), 3.42-3.46 (2H, m), 4.28 (2H, q), 6.00 (1H, d), 7.55 (1H, d). MS: m/z 269 (MH⁺)

實例 148

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-[1-(2-甲氧基乙基)六氫吡啶-4-基]苯甲醯胺

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-[1-(2-甲氧基乙基)六氫吡啶-4-基]苯甲醯胺係按照如關於實例 99 所概述之程序，自 4-(1-(2-甲氧基乙基)六氫吡啶-4-基)苯甲酸甲酯 (0.428 克，1.25 毫莫耳) 與 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺 (0.309 克，1.25 毫莫耳) 及 甲苯 (10 毫升) 中之 2M 三甲基鋁 (1.56 毫升，3.13 毫莫耳) 開始而製成。使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以 0 至 5% 2.5M 氨 / 甲醇在 DCM 中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，並使產物自 DCM / 乙醚結晶，獲得標題化合物 (0.215 克，34.9%)，為灰白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, CDCl_3) δ 1.76-1.91 (4H, m), 2.10-2.17 (2H, m), 2.54-2.58 (1H, m), 2.63 (2H, t), 2.92-2.96 (4H, m), 3.10 (2H, d), 3.37 (3H, s), 3.56 (2H, t), 3.76 (6H, s), 6.33-6.35 (3H, m), 6.68 (1H, s), 7.32 (2H, d), 7.80 (2H, d), 8.65 (1H, s), 9.28 (1H, s). MS : m/z 493 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 4-(1-(2-甲氧基乙基)六氫吡啶-4-基)苯甲酸甲酯係按下述製成：

將 4-(六氫吡啶-4-基)苯甲酸甲酯 HCl (1.279 克，5 毫莫耳)、N-乙基-N-丙-2-基丙-2-胺 (3.49 毫升，20.00 毫莫耳) 及 1-溴基-2-甲氧基乙烷 (0.470 毫升，5.00 毫莫耳) 在二氯甲烷 (10 毫升) 中之溶液於 40°C 下加熱 18 小時。添加數滴 DMF，以幫助溶解。使反應混合物冷卻，以 DCM (30 毫升) 稀釋，及以水 (2 x 30 毫升) 與飽和氯化鈉溶液 (30 毫升) 洗滌。使其以 MgSO_4 脫水

乾燥，過濾，並蒸發至乾涸。使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以0至5% MeOH在DCM中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得4-(1-(2-甲氧基乙基)六氫吡啶-4-基)苯甲酸甲酯(0.723克，52.1%)，為無色油。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, CDCl_3) δ 1.75 (1H, t), 1.81-1.90 (3H, m), 2.09-2.15 (2H, m), 2.55 (1H, q), 2.60-2.63 (2H, m), 3.08-3.11 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.53-3.56 (2H, m), 3.89-3.90 (3H, m), 7.27-7.31 (2H, m), 7.95-7.98 (2H, m). MS: m/z 278 (MH+).

作為起始物質使用之5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺係按實例2中所指示製成。

實例 149

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-2-[(3S)-3-丙-2-基六氫吡啶-1-基]嘧啶-5-羧醯胺

於室溫下，將三甲基鋁(2M，在甲苯中，1.23毫升，2.46毫莫耳)逐滴添加至(S)-2-(3-丙-2-基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯(260毫克，0.98毫莫耳)與5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺(243毫克，0.98毫莫耳)在甲苯(8.38毫升)中之經攪拌懸浮液內。然後，將反應物在60°C及氮大氣下攪拌18小時。使反應混合物於甲醇(100毫升)中淬滅，並以HCl處理(2N水溶液，直到pH值為7或較低為止)。將粗產物藉離子交換層析法，使用SCX管柱純化。將所要之產物使用7M NH_3/MeOH 自管柱溶離，且使溶離份蒸發至乾涸，而得不純產物。使粗產物藉預備之HPLC純化，使用水(含有1% NH_3)與MeCN之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化

合物之溶離份蒸發至乾涸，而得標題化合物(292毫克，62%)，為白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO- d_6) δ 0.95-0.97 (6H, d), 1.63 (1H, m), 2.26-2.31 (1H, m), 2.57-2.64 (1H, m), 2.68 (1H, d), 2.88 (4H, s), 2.89-2.97 (1H, m), 2.98-3.02 (1H, m), 3.72 (6H, s), 4.57 (1H, d), 4.66 (1H, d), 6.33 (1H, t), 6.41-6.44 (3H, m), 8.88 (2H, s), 10.56 (1H, s), 12.14 (1H, s). MS : m/z 480 (MH $^+$)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺係按實例 2 中所指示製成。

作為起始物質使用之 (S)-2-(3-丙-2-基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯係按下述製成：

將 (2S)-2-丙-2-基六氫吡啶 (223 毫克，1.74 毫莫耳) 在二氯甲烷 (4.40 毫升) 中之溶液，於 25°C 下，添加至 2-氯基嘧啶-5-羧酸甲酯 (300 毫克，1.74 毫莫耳) 在二氯甲烷 (4.30 毫升) 中之經攪拌溶液內。添加 N-乙基-N-丙-2-基丙-2-胺 (0.752 毫升，4.35 毫莫耳)。將所形成之溶液於室溫及氮大氣下攪拌 18 小時。濃縮反應混合物，並以甲醇稀釋。將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH_3/MeOH 自管柱溶離，且使溶離份蒸發至乾涸，而得所要之化合物 (456.1 毫克，99%)，為黃色油。將其直接使用，無需進一步純化。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO- d_6) δ 0.94-0.96 (6H, m), 1.58-1.66 (1H, m), 2.25-2.30 (1H, m), 2.56-2.63 (1H, m), 2.68-2.74 (1H, m), 2.95-3.02 (2H,

m), 3.81 (3H, s), 4.56-4.60 (1H, m), 4.64-4.68 (1H, m), 8.78 (2H, s). MS : m/z 265 (MH⁺)

作為起始物質使用之(2S)-2-丙-2-基六氫吡啶係按下述製成：

於氮氣下，將(2S)-2-丙-2-基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(2克，8.76毫莫耳)在醋酸乙酯(20毫升)與甲醇(20.00毫升)之混合物中之溶液，於室溫下與二氧陸園中之4M HCl(30毫升)一起攪拌40小時。使反應混合物蒸發至乾涸。將粗產物藉離子交換層析法，使用SCX管柱純化。將所要之產物使用3.5M NH₃/MeOH自管柱溶離，並使純溶離份蒸發至乾涸，而得(2S)-2-丙-2-基六氫吡啶(1.052克，94%)，為白色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 0.83-0.87 (6H, m), 1.39-1.47 (1H, m), 2.15-2.22 (2H, m), 2.41-2.47 (1H, m), 2.53-2.59 (1H, m), 2.67 (1H, d), 2.75-2.80 (2H, m)- 2個質子未見及。

實例 150

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-2-(4-甲基-3-酮基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧醯胺

於25°C下，將三甲基鋁(2M，在甲苯中，1.23毫升，2.46毫莫耳)逐滴添加至5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺(243毫克，0.98毫莫耳)與2-(4-甲基-3-酮基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯(246毫克，0.98毫莫耳)在甲苯(5.00毫升)中之經攪拌懸浮液內。將所形成之溶液於60°C下攪拌24小時。將反應混合物添加至甲醇(100毫升)中，然後以HCl處理(2N水溶液，直到pH為7或較低為止)。將粗產物藉離子交換層

析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，且使溶離份蒸發至乾涸，而得不純產物。使粗產物藉預備之 HPLC 純化，使用水 (含有 0.1% TFA) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，而得標題化合物 (204 毫克，45%)，為白色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 2.88-2.91 (7H, m), 3.44 (2H, t), 3.72 (6H, s), 4.08 (2H, t), 4.33 (2H, s), 6.33 (1H, t), 6.40-6.47 (3H, m), 8.95 (2H, s), 10.66 (1H, s), 12.16 (1H, s). MS: m/z 466 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺係按實例 2 中所指示製成。

作為起始物質使用之 2-(4-甲基-3-酮基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯係按下述製成：

將 1-甲基六氫吡啶-2-酮 (198 毫克，1.74 毫莫耳) 在二氯甲烷 (4.00 毫升) 中之溶液，於 25°C 下，添加至 2-氯基嘧啶-5-羧酸甲酯 (300 毫克，1.74 毫莫耳) 在二氯甲烷 (4.70 毫升) 中之經攪拌溶液內。將所形成之溶液在室溫及氮氣下攪拌 4 小時。使反應混合物濃縮，並溶於醋酸乙酯 (25 毫升) 與 NaOH (50 毫升，1M 水溶液) 中。以醋酸乙酯 (25 毫升) 洗滌有機層。合併有機層，並以鹽水 (50 毫升) 洗滌，使用 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發至乾涸，而得 2-(4-甲基-3-酮基六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯 (246 毫克，57%)，為乳黃色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 2.91 (3H, s), 3.44 (2H, t), 3.83 (3H,

s), 4.09 (2H, t), 4.35 (2H, s), 8.86 (2H, s). MS : m/z 501 (2MH+)

實例 151

4-(1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氫吡咯并 [3,4-b]吡啶 -6-基)-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶 -3-基]苯甲醯胺

4-(1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氫吡咯并 [3,4-b]吡啶 -6-基)-N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶 -3-基]苯甲醯胺係按照如關於實例 115 之程序，但自 4-(1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氫吡咯并 [3,4-b]吡啶 -6-基)苯甲酸甲酯 (0.221 克，0.85 毫莫耳) 與 5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶 -3-胺 HCl (0.243 克，0.85 毫莫耳) 及甲苯中之 2M 三甲基鋁 (1.06 毫升，2.13 毫莫耳) 開始而製成。使粗產物藉預備之 HPLC 純化，使用水 (含有 1% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，而得標題化合物 (0.124 克，30.5%)，為白色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.36-1.45 (1H, m), 1.50-1.60 (1H, m), 1.63-1.75 (2H, m), 2.12 (1H, s), 2.27-2.38 (1H, m), 2.83 (1H, d), 3.16 (1H, d), 3.26-3.36 (2H, m), 3.37-3.45 (2H, m), 3.85 (6H, s), 5.08 (2H, s), 5.54 (1H, s), 6.44 (1H, s), 6.52 (2H, d), 6.57 (2H, s), 7.82 (2H, d), 10.46 (1H, s), 11.45 (1H, s). 1 個質子未見及。MS : m/z 478 (MH+).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 4-(1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氫吡咯并 [3,4-b]吡啶 -6-基)苯甲酸甲酯係按下述製成：

使 2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氫 -1H-吡咯并 [3,4-b]吡啶 2HCl (0.813 克，5 毫莫耳) 溶於水 (10 毫升) 中，並放置在 SCX2 管柱 (50 克) 上。將其以甲醇通過洗滌，且以甲醇中之 7N 氨自管柱釋出自由

態鹼。使自由態鹼與4-氟基苯甲酸甲酯(0.291毫升，2.25毫莫耳)溶於DMSO(10毫升)中，並在120°C下加熱12小時。將粗製反應混合物藉離子交換層析法，使用SCX管柱部份純化。將所要之產物使用7M NH₃/MeOH自管柱溶離，且使溶離份蒸發至乾涸。使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以0至10% 3M 氨/MeOH在DCM中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得所要之化合物(0.230克，17.67%)，為白色固體。

¹H NMR (700.03 MHz, CDCl₃) δ : 1.48-1.53 (1H, m), 1.57-1.68 (2H, m), 1.74-1.83 (1H, m), 2.34-2.40 (1H, m), 2.66-2.70 (1H, m), 2.97-3.02 (1H, m), 3.23-3.27 (1H, m), 3.83-3.87 (1H, m), 3.46-3.50 (3H, m), 3.85 (3H, s), 6.49 (2H, d), 7.89 (2H, d). MS : m/z 261 (MH⁺).

實例 152

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-5-(1-甲基六氫吡啶-4-基)吡啶-2-羧醯胺

於室溫下，將三甲基鋁(2M，在甲苯中，1.73毫升，3.46毫莫耳)逐滴添加至5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺(247毫克，1.00毫莫耳)與5-(1-甲基六氫吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸甲酯(235毫克，1.00毫莫耳)在無水甲苯(5.00毫升)中之經攪拌懸浮液內。將所形成之溶液在60°C下攪拌18小時。使反應混合物於甲醇(100毫升)中淬滅，並以HCl處理(2M水溶液，至pH 7或較低)，且將粗產物藉離子交換層析法，使用SCX管柱純化。將所要之產物使用7M NH₃/MeOH自管柱溶離。此時，白色固體係自溶離劑沉澱。藉抽氣過濾收集沉澱物，及在真空下乾燥，而得產物(90毫克，20%)，為乳黃

色固體。濃縮濾液，且自甲醇藉結晶獲得產物之第二份試樣，而得標題化合物(93毫克，21%)，為乳黃色固體。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO- d_6) δ 1.80-1.89 (4H, m), 1.98-2.04 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.83-2.90 (7H, m), 3.73 (6H, s), 6.33 (1H, t), 6.43 (2H, d), 6.50 (1H, d), 8.73 (1H, d), 9.18 (1H, d), 10.27 (1H, s), 12.27 (1H, s). MS : m/z 451 (MH+).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之5-(1-甲基六氫吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸甲酯係按下述製成：

於25°C下，將三乙醯氧基硼氫化鈉(530毫克，2.50毫莫耳)添加至甲醇(5.00毫升)中之5-(六氫吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸甲酯(221毫克，1.00毫莫耳)、甲醛(37%水溶液，1.50毫升，20.00毫莫耳)及醋酸(0.11毫升，2.00毫莫耳)內。將所形成之溶液在環境溫度下攪拌18小時。以水(5毫升)使反應混合物淬滅，並將粗產物藉離子交換層析法，使用SCX管柱純化。將所要之產物使用7M NH_3/MeOH 自管柱溶離，並蒸發至乾涸，而得5-(1-甲基六氫吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸甲酯(239毫克，100%)，為黃色蠟狀固體。將其直接使用，無需進一步純化。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, CDCl_3) δ 1.92-1.99 (4H, m), 2.07-2.13 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.79-2.87 (1H, m), 2.99-3.03 (2H, m), 4.03 (3H, s), 8.61 (1H, d), 9.21 (1H, d). MS : m/z 236 (MH+).

作為起始物質使用之5-(六氫吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸甲酯係按下述製成：

將氯化氫(4M，在1,4-二氧陸園中，0.37毫升，1.48毫莫耳)

添加至 MeOH (3.70 毫升) 中之 5-[1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]六氫吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸甲酯 (120 毫克, 0.37 毫莫耳) 內。將所形成之溶液於環境溫度下攪拌 24 小時。將粗產物藉離子交換層析法, 使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離, 並蒸發至乾涸, 而得 5-(六氫吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸甲酯 (83 毫克, 100%), 為淡黃色固體。將其直接使用, 無需進一步純化。

¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) δ 1.76-1.86 (2H, m), 1.92-1.97 (2H, m), 2.80 (2H, d), 2.97-3.05 (1H, m), 3.23-3.27 (2H, m), 4.04 (3H, s), 8.61 (1H, d), 9.22 (1H, d), NH 未發現。MS: m/z 222 (MH⁺).

作為起始物質使用之 5-[1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]六氫吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸甲酯係按下述製成:

將乙醇 (5.73 毫升) 中之 10% 鈹/碳 (21 毫克, 0.20 毫莫耳) 與 5-[1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸甲酯 (183 毫克, 0.57 毫莫耳), 於氫大氣下, 在環境溫度及大氣壓力下攪拌 6 小時。經過矽藻土過濾反應混合物, 及在減壓下濃縮, 而得黃色油。使粗產物藉矽膠管柱層析純化, 以異己烷中之 0 至 50% EtOAc 梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸, 而得 5-[1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]六氫吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸甲酯 (126 毫克, 68%), 為黃色油。

¹H NMR (DMSO, 399.99 MHz) δ 1.43 (9H, s), 1.58-1.68 (2H, m), 1.89 (2H, d), 2.88 (2H, s), 3.07-3.14 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.07-4.11 (2H, m), 8.78 (1H, d), 9.13 (1H, d). MS: m/z 322 (MH⁺).

作為起始物質使用之 5-[1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]-3,6-二

氮-2H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸甲酯係按下述製成：

於 25°C 及氮氣下，將飽和碳酸氫鈉水溶液 (5.00 毫升) 添加至 1,2-二甲氧基乙烷 (5.00 毫升) 中之 5-氯基吡啶-2-羧酸甲酯 (173 毫克，1.00 毫莫耳)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-3,6-二氮-2H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (371 毫克，1.20 毫莫耳)、醋酸鈣 (II) (11 毫克，0.05 毫莫耳) 及三苯膦 (52 毫克，0.20 毫莫耳) 內。將所形成之混合物在 80°C 下攪拌 4 小時。以水 (50 毫升) 稀釋反應混合物，並以 EtOAc (50 毫升) 洗滌。使用 HCl (2M 水溶液) 將水層調整至 pH 1，並以 EtOAc (2 x 50 毫升) 萃取。使合併之有機物質以 MgSO₄ 脫水乾燥，及在減壓下濃縮，而得 5-[1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]-3,6-二氮-2H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸 (305 毫克，100%)，為黃色固體。將其直接用於下一反應，無需進一步純化。

¹H NMR (DMSO, 399.9 MHz) δ 1.45 (9H, s), 2.64 (2H, d), 3.58 (2H, t), 4.13 (2H, d), 7.02 (1H, s), 9.01 (1H, d), 9.12 (1H, d), 13.40 (1H, br s).
MS: m/z 306 (MH⁺).

實例 153

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-5-(1-甲基-3,6-二氮-2H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧醯胺

於環境溫度下，將三甲基鋁 (2M，在甲苯中，1.74 毫升，3.48 毫莫耳) 逐滴添加至 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺 (343 毫克，1.39 毫莫耳) 與 5-(1-甲基-3,6-二氮-2H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸甲酯 (324 毫克，1.39 毫莫耳) 在無水甲苯 (6.94 毫升) 中之經攪拌懸浮液內。然後，將所形成之溶液在 60°C

下攪拌 18 小時。使反應混合物於甲醇(100 毫升)中淬滅，並以 HCl 處理(2M 水溶液，至 pH 7 或較低)，且藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，並蒸發至乾涸，而得不純產物。使粗產物藉預備之 HPLC 純化，使用水(含有 1% NH₃)與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，而得標題化合物(152 毫克，24%)，為白色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 2.33 (3H, s), 2.63-2.64 (4H, m), 2.86-2.89 (4H, m), 3.16 (2H, s), 3.73 (6H, s), 6.33 (1H, s), 6.43-6.43 (2H, m), 6.50 (1H, s), 7.04 (1H, s), 8.96 (1H, s), 9.17 (1H, s), 10.26 (1H, s), 12.28 (1H, s). MS: m/z 449 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 95%

作為起始物質使用之 5-(1-甲基-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸甲酯係按下述製成：

於 25°C 下，將三乙醯氧基硼氫化鈉(749 毫克，3.53 毫莫耳)添加至甲醇(7.00 毫升)中之 5-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸甲酯(310 毫克，1.41 毫莫耳)、甲醛(37% 水溶液，2.10 毫升，28.30 毫莫耳)及醋酸(0.16 毫升，2.83 毫莫耳)內。將所形成之溶液在環境溫度下攪拌 18 小時。以飽和 NaHCO₃ 水溶液(5 毫升)使反應混合物淬滅，以甲醇(10 毫升)稀釋，且將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，並蒸發至乾涸，而得所要之化合物(324 毫克，98%)，為黃褐色蠟狀固體。將其直接使用，無需進一步純化。

^1H NMR (399.9 MHz, CDCl_3) δ 2.44 (3H, s), 2.69-2.75 (4H, m), 3.23-3.25 (2H, m), 4.03 (3H, s), 6.89-6.91 (1H, m), 8.79 (1H, d), 9.20 (1H, d). MS: m/z 234 (MH⁺).

作為起始物質使用之5-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶-2-羧酸甲酯係按下述製成：

於室溫下，將氯化氫(4M，在1,4-二氧陸園中，1.57毫升，6.29毫莫耳)添加至甲醇(15.70毫升)中之5-[1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸甲酯(502毫克，1.57毫莫耳)內。將所形成之溶液於環境溫度下攪拌18小時。以水(20毫升)稀釋反應混合物，並將粗產物藉離子交換層析法，使用SCX管柱純化。將所要之產物使用7M NH_3/MeOH 自管柱溶離，及蒸發至乾涸，而得所要之化合物(316毫克，92%)，為黃色固體。將其直接使用，無需進一步純化。

^1H NMR (399.9 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.47-2.54 (2H, m, 被溶劑吸收峰部份遮蔽), 2.94 (2H, t), 3.49 (2H, q), 3.92 (3H, s), 7.09-7.11 (1H, m), 9.00 (1H, d), 9.12 (1H, d), NH未發現。MS: m/z 261 (M+MeCN+H⁺).

作為起始物質使用之5-[1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基]吡啶-2-羧酸甲酯係按實例152中所概述製成。

實例 154

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-[(3R,5S)-3,5-二甲基六氫吡啶-1-基]苯甲醯胺

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-[(3R,5S)-3,5-二甲基六氫吡啶-1-基]苯甲醯胺係按照如關於實例155之程

序，但以4-((3R,5S)-3,5-二甲基六氫吡啶-1-基)苯甲酸乙酯(0.525克，2毫莫耳)、5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺(0.495克，2.00毫莫耳)及2M三甲基鋁(2.5毫升，5.0毫莫耳，在甲苯中)開始而製成。使粗製混合物於SCX管柱上層析，以甲醇中之7N氫溶離。合併含有產物之溶離份，並蒸發，而得油狀物。使此油懸浮於二氯甲烷(20毫升)中，且產物係慢慢結晶析出。將其過濾，而得標題化合物(0.465克，50.2%)。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO- d_6) δ 1.04-1.05 (6H, m), 1.92 (2H, s), 2.20-2.25 (2H, m), 2.80-2.82 (1H, m), 2.81-2.84 (1H, m), 2.87 (4H, s), 3.71-3.74 (2H, m), 3.73 (6H, s), 6.33 (1H, t), 6.40 (1H, s), 6.42 (2H, d), 6.95 (2H, d), 7.89 (2H, d), 10.30 (1H, s). MS: m/z 464 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺係按實例2中所指示製成。

實例 155

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基六氫吡啶-1-基]苯甲醯胺

將三甲基鋁(2.500毫升，5.00毫莫耳)在甲苯中之2M溶液，於室溫下，逐滴添加至4-((3R,5S)-3,4,5-三甲基六氫吡啶-1-基)苯甲酸乙酯(0.643克，2毫莫耳)與5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺(0.495克，2.00毫莫耳)在甲苯(10毫升)中之經攪拌懸浮液內。然後，將溶液於60°C下加熱18小時。使反應混合物冷卻，並以甲醇(15毫升)與2N鹽酸(5毫升)使

反應淬滅。使粗製反應混合物於 SCX 管柱上藉離子交換層析法純化，以甲醇中之 7N 氨溶離。蒸發適當溶離份，而得油狀物。使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以 0 至 10% 2.5N 氨/MeOH 在 DCM 中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，在自 DCM/ 乙醚結晶時，獲得標題化合物 (0.322 克，33.7%)，為乳黃色固體。

$^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, DMSO-d₆ + CD₃COOD @ 373K) δ : 1.16 (6H, d), 2.34 (3H, s), 2.48-2.55 (2H, m), 2.66 (2H, t), 2.88 (4H, s), 3.69-3.75 (2H, m), 3.73 (3H, s), 6.28-6.92 (2H, m), 6.47-6.49 (2H, m), 6.92 (2H, d), 7.85 (2H, d). MS : m/z 478 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 4-((3R,5S)-3,4,5-三甲基六氫吡啶-1-基) 苯甲酸乙酯係按下述製成：

於 25°C 下，將三乙醯氧基硼氫化鈉 (5.30 克，25.00 毫莫耳) 添加至甲醇 (15 毫升) 中之 4-((3R,5S)-3,5-二甲基六氫吡啶-1-基) 苯甲酸乙酯 (2.62 克，10 毫莫耳) 與醋酸 (1.145 毫升，20.00 毫莫耳) 內。將所形成之溶液於環境溫度下攪拌 18 小時。以飽和 NaHCO₃ (15 毫升) 使反應混合物淬滅至 pH 7，並將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，並蒸發至乾涸，而得油狀物。使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以 0 至 5% MeOH 在 DCM 中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得 4-((3R,5S)-3,4,5-三甲基六氫吡啶-1-基) 苯甲酸乙酯 (1.960 克，70.9%)，為黃色油。MS : m/z 277 (MH⁺).

作為起始物質使用之4-((3R,5S)-3,5-二甲基六氫吡啶-1-基)苯甲酸乙酯係按下述製成：

將(2S,6R)-2,6-二甲基六氫吡啶(6.85克，60.00毫莫耳)添加至DMSO(40毫升)中之4-氟基苯甲酸乙酯(2.20毫升，15毫莫耳)內，並於氮氣下溫熱至120°C。將所形成之溶液在120°C下攪拌20小時。使反應混合物冷卻，及蒸發溶劑。使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以0至10%甲醇在含有1% 0.880氫之二氯甲烷中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得4-((3R,5S)-3,5-二甲基六氫吡啶-1-基)苯甲酸乙酯(2.83克，71.9%)，為褐色油，其係於靜置時固化。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, CDCl_3) δ 1.15 (6H, d), 1.37 (3H, t), 2.38 (1H, d), 2.41 (1H, d), 2.96-3.04 (2H, m), 3.65-3.69 (2H, m), 4.33 (2H, q), 6.84-6.87 (2H, m), 7.89-7.93 (2H, m). MS: m/z 263 (MH+).

作為起始物質使用之5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺係按實例2中所指示製成。

實例 156

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-1,4-二氮七園烷-1-基)苯甲醯胺

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-1,4-二氮七園烷-1-基)苯甲醯胺係按照如關於實例115之程序，但自4-(4-甲基-1,4-二氮七園烷-1-基)苯甲酸甲酯(0.372克，1.5毫莫耳)與5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺(0.371克，1.5毫莫耳)及甲苯中之2M三甲基鋁(1.875毫升，3.75毫莫耳)開始而製成。使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以0至10%

2.5M 氨 MeOH 在 DCM 中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，並使殘留油自 DCM/ 乙醚結晶，而得標題化合物 (0.142 克，20.42%)，為白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, DMSO d_6 + CD $_3$ COOD @ 373K) δ : 2.08-2.15 (2H, m), 2.69 (3H, s), 2.88 (4H, s), 3.11 (2H, t), 3.19-3.24 (2H, m), 3.56 (2H, t), 3.72 (3H, s), 3.74 (2H, t), 6.30 (1H, d), 3.32 (1H, s), 6.49 (2H, s), 6.79 (2H, d), 7.86 (2H, d). MS : m/z 464 (MH $^+$).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 4-(4-甲基-1,4-二氮七園烷-1-基)苯甲酸甲酯係按下述製成：

將 1-甲基-1,4-二氮七園烷 (15.07 克，132.00 毫莫耳) 添加至 DMA (150 毫升) 中之 4-氟基苯甲酸甲酯 (7.76 毫升，60 毫莫耳) 內。將所形成之溶液於 100°C 下攪拌 40 小時。蒸發反應混合物，並以 2M 氫氧化鈉 (50 毫升) 使反應淬滅。將其以 DCM (3 x 50 毫升) 萃取。將合併之有機萃液以飽和鹽水 (50 毫升) 洗滌，以 MgSO $_4$ 脫水乾燥，過濾，並蒸發至乾涸。使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以 0 至 10% MeOH 在 DCM 中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得 4-(4-甲基-1,4-二氮七園烷-1-基)苯甲酸甲酯 (3.59 克，24.10%)，為黃褐色蠟狀固體。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, CDCl $_3$) δ 1.95 (2H, q), 2.31 (3H, s), 2.48 (2H, d), 2.63-2.65 (2H, m), 3.47 (2H, t), 3.54-3.56 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.56-6.59 (2H, m), 7.79-7.83 (2H, m).

實例 157

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-5-(3-二甲胺基

四氫吡咯-1-基)吡啶-2-羧醯胺

於 25°C 下，將 N,N-二甲基四氫吡咯-3-胺 (114 毫克，1.00 毫莫耳) 添加至無水二甲亞砒 (1.75 毫升) 中之 5-氯-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺 (136 毫克，0.35 毫莫耳) 內。將所形成之溶液於室溫下攪拌 20 分鐘。以甲醇 (5.00 毫升) 稀釋反應混合物，並將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，且使溶離份蒸發至乾涸，而得不純產物，為褐色油。使粗產物藉預備之 HPLC 純化，使用水 (含有 1% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，而得標題化合物 (130 毫克，80%)，為白色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.86 (1H, t), 2.16-2.21 (1H, m), 2.23 (6H, s), 2.83-2.85 (1H, m), 2.88 (4H, s), 3.25-3.29 (1H, m), 3.45-3.54 (1H, m), 3.72 (6H, s), 3.73-3.79 (1H, m), 3.81-3.86 (1H, m), 6.33 (1H, t), 6.42 (2H, d), 6.46 (1H, s), 8.01 (1H, d), 8.71 (1H, d), 9.73 (1H, s), 12.17 (1H, s).

MS : m/z 466 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

5-氯-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺係按實例 105 中所示製成。

實例 158

5-(3-二乙胺基四氫吡咯-1-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺

於 25°C 下，將 N,N-二乙基四氫吡咯-3-胺 (142 毫克，1.00 毫

莫耳)添加至無水二甲亞砒(1.75 毫升)中之5-氯-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺(136 毫克, 0.35 毫莫耳)內。將所形成之溶液於室溫下攪拌 50 分鐘。以甲醇(5.00 毫升)稀釋反應混合物, 並將粗產物藉離子交換層析法, 使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離, 且使溶離份蒸發至乾涸, 而得不純產物, 為褐色乾膜。使粗產物藉預備之 HPLC 純化, 使用水(含有 1% NH₃)與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸, 而得標題化合物(141 毫克, 82%), 為白色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 0.99 (6H, t), 1.80-1.90 (1H, m), 2.17-2.23 (1H, m), 2.56-2.68 (4H, m), 2.88 (4H, s), 3.20-3.26 (1H, m), 3.34-3.41 (1H, m), 3.43-3.50 (1H, m), 3.72 (6H, s), 3.73-3.78 (1H, m), 3.82-3.87 (1H, m), 6.33 (1H, t), 6.42 (2H, d), 6.46 (1H, s), 8.01 (1H, d), 8.71 (1H, d), 9.73 (1H, s), 12.17 (1H, s). MS : m/z 494 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

5-氯-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺係按實例 105 中所示製成。

實例 159

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(1-乙基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺

於室溫下, 將三甲基鋁在甲苯中之 2M 溶液(0.413 毫升, 0.83 毫莫耳)逐滴添加至 4-(1-乙基六氫吡啶-4-基)苯甲酸甲酯(0.082 克, 0.33 毫莫耳)與 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶

-3-胺(0.082克, 0.33毫莫耳)在甲苯(2毫升)中之懸浮液內。然後, 將溶液於60°C下加熱18小時。使反應混合物冷卻, 以甲醇(2毫升)與2N鹽酸(1毫升)使反應淬滅。將反應混合物藉離子交換層析法, 使用SCX管柱純化。將所要之產物使用7M NH₃/MeOH自管柱溶離, 並使溶離份蒸發至乾涸。使粗產物藉預備之HPLC純化, 使用水(含有1% NH₃)與MeCN之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸, 而得標題化合物(0.058克, 38.0%), 為白色固體。

¹H NMR (500.13 MHz, D₂O) δ 1.21 (3H, t), 1.26 (2H, s), 1.84-1.93 (1H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 2.77 (2H, t), 2.89 (4H, s), 2.94 (2H, q), 3.34-3.40 (2H, m), 3.72 (6H, s), 6.30 (1H, d), 6.35 (1H, d), 6.41 (2H, d), 7.34 (2H, d), 7.89 (2H, d). MS: m/z 463 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺係按實例2中所指示製成。

作為起始物質使用之4-(1-乙基六氫吡啶-4-基)苯甲酸甲酯係按下述製成:

於室溫下, 將三乙醯氧基硼氫化鈉(0.397克, 1.88毫莫耳)分次添加至甲醇(5毫升)中之乙醛(0.168毫升, 3.00毫莫耳)、4-(六氫吡啶-4-基)苯甲酸甲酯HCl(0.192克, 0.75毫莫耳)及醋酸鈉(0.062克, 0.75毫莫耳)內。將所形成之溶液於室溫下攪拌18小時。以飽和NaHCO₃(3毫升)使反應混合物淬滅至pH 7, 並將粗產物藉離子交換層析法, 使用SCX管柱純化。將

所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，並蒸發至乾涸，而得油狀物。使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以 0 至 5% MeOH 在 DCM 中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得 4-(1-乙基六氫吡啶-4-基)苯甲酸甲酯 (0.082 克，44.2%)，為無色油。MS: m/z 248 (MH⁺)。

實例 160

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-2-[3-(甲氧基甲基)六氫吡啶-1-基]嘧啶-5-羧醯胺

於 25°C 下，將三甲基鋁 (2M，在甲苯中，1.596 毫升，3.19 毫莫耳) 逐滴添加至 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺 (314 毫克，1.27 毫莫耳) 與 2-(3-(甲氧基甲基)六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯 (338 毫克，1.27 毫莫耳) 在甲苯 (6.35 毫升) 中之溶液內。將所形成之混合物於 60°C 及氮氣下攪拌 18 小時。將反應混合物添加至甲醇 (100 毫升) 中，並以 HCl 處理 (2N 水溶液，直到 pH 為 7 或較低為止)。將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，且使溶離份蒸發至乾涸，而得粗產物，為黃色乾膜。使粗產物藉預備之 HPLC 純化，使用水 (含有 1% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，而得標題化合物 (348 毫克，57%)，為白色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) δ 2.72-2.77 (2H, m), 2.82-2.92 (5H, m), 2.97-3.04 (2H, m), 3.24-3.28 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.35-3.38 (1H, m), 3.69 (6H, s), 4.61 (2H, d), 6.25-6.28 (3H, m), 6.61 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.76

(2H, s), 9.6 (1H, s). MS : m/z 482 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 100%

作為起始物質使用之 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺係按實例 2 中所指示製成。

作為起始物質使用之 2-(3-(甲氧基甲基)六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯係按下述製成：

將 2-氯基嘧啶-5-羧酸甲酯 (300 毫克, 1.74 毫莫耳) 在 DCM (4.70 毫升) 中之溶液, 於 25°C 及氮氣下, 添加至 2-(甲氧基甲基)六氫吡啶 (226 毫克, 1.74 毫莫耳) 與 N-乙基-N-丙-2-基丙-2-胺 (0.752 毫升, 4.35 毫莫耳) 在 DCM (4.00 毫升) 中之經攪拌溶液內。將所形成之溶液於室溫下攪拌 6 小時。使反應混合物濃縮, 並以 MeOH 稀釋。過濾所形成之混合物。將濾液藉離子交換層析法, 使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離, 且使溶離份蒸發至乾涸, 而得 2-(3-(甲氧基甲基)六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯 (346 毫克, 75%), 為黃色固體。將其直接使用, 無需進一步純化。

¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) δ 2.72-2.79 (2H, m), 2.84-2.90 (1H, m), 2.99-3.07 (2H, m), 3.25-3.30 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.38-3.42 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.61-4.68 (2H, m), 8.76 (2H, s). MS : m/z 267 (MH⁺)

作為起始物質使用之 2-(甲氧基甲基)六氫吡啶係按下述製成：

將乙醇 (50.8 毫升) 中之 1,4-二苄基-2-(甲氧基甲基)六氫吡啶 (1.578 克, 5.08 毫莫耳) 與鈹 (10%, 於碳上, 0.163 克, 1.53 毫莫耳) 於氮大氣及室溫下攪拌 3 天。經過矽藻土過濾反應混

合物，以乙醇洗滌。使所形成之混合物蒸發至乾涸，而得粗產物。將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，且使溶離份蒸發至乾涸，而得 2-(甲氧基甲基)六氫吡啶 (0.559 克，84%)，為黃色油。將其直接使用，無需進一步純化。

¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) δ 2.37-2.43 (1H, m), 2.65-2.76 (2H, m), 2.78-2.86 (3H, m), 2.89-2.92 (1H, m), 3.14-3.18 (1H, m), 3.24-3.27 (1H, m), 3.27 (3H, s).

● 作為起始物質使用之 1,4-二苄基-2-(甲氧基甲基)六氫吡啶係按下述製成：

於 25°C 及氮氣下，將氫化鈉 (0.857 克，21.42 毫莫耳) 分次添加至經攪拌之 Et₂O (23.0 毫升) 中。於氮氣下分次添加 (1,4-二苄基六氫吡啶-2-基) 甲醇 (1.411 克，4.76 毫莫耳) 在 DMF (8.0 毫升) 中之溶液。將所形成之懸浮液在室溫下攪拌 1 小時。將碘化甲烷 (0.454 毫升，7.28 毫莫耳) 在 Et₂O (7.0 毫升) 中之溶液於 10°C 及氮氣下逐滴添加至反應混合物中。將所形成之混合物在室溫下攪拌 21 小時。以水 (35 毫升) 使反應混合物淬滅，並以 Et₂O (3 x 50 毫升) 萃取。合併有機層，且以水 (50 毫升) 洗滌，以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得 1,4-二苄基-2-(甲氧基甲基)六氫吡啶 (1.580 克，107%)，為黃色油。將其直接使用，無需進一步純化。

● ¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 2.10-2.23 (3H, m), 2.44-2.48 (1H, m), 2.57-2.63 (3H, m), 3.21 (3H, s), 3.35-3.39 (1H, m), 3.44 (2H, d), 3.60-3.63 (1H, m), 3.95-3.99 (1H, m), 7.20-7.34 (10H, m). 1H 被水吸收峰遮蔽。

MS : m/z 311 (MH⁺)

實例 161

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-5-(3-甲胺基四氫吡咯-1-基)吡啶-2-羧醯胺

於 25°C 下，將氯化氫 (4M，在二氧陸園中，0.57 毫升，2.26 毫莫耳) 添加至甲醇 (2.80 毫升) 中之 N-[1-[5-[[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]胺甲醯基]吡啶-2-基]四氫吡咯-3-基]-N-甲基胺基甲酸第三-丁酯 (312 毫克，0.57 毫莫耳) 內。將所形成之溶液於室溫下攪拌 48 小時。反應不完全，故添加另外之氯化氫 (4M，在二氧陸園中，0.28 毫升，1.12 毫莫耳)，且將溶液於室溫下再攪拌 16 小時。以 MeOH (5 毫升) 稀釋反應混合物，並將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，且使溶離份蒸發至乾涸，而得不純產物。使粗產物藉預備之 HPLC 純化，使用水 (含有 1% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，而得標題化合物 (101 毫克，39%)，為白色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) δ 1.85-1.93 (1H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.84-2.92 (4H, m), 3.39-3.42 (2H, m), 3.51-3.57 (1H, m), 3.63-3.68 (2H, m), 3.70 (6H, s), 6.25-6.26 (1H, m), 6.30 (2H, d), 6.43 (1H, s), 7.69 (1H, d), 8.85 (1H, d), 9.65 (1H, s). MS : m/z 452 (MH⁺)

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 N-[1-[5-[[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]胺甲醯基]吡啶-2-基]四氫吡咯-3-基]-N-甲基

胺基甲酸第三-丁酯係按下述製成：

將N-甲基-N-四氫吡咯-3-基胺基甲酸第三-丁酯(200毫克，1.00毫莫耳)在二氧陸園(0.75毫升)中之溶液，於25°C下，添加至5-氯-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺(136毫克，0.35毫莫耳)在二氧陸園(0.75毫升)與NMP(0.25毫升)中之經攪拌溶液內。將所形成之溶液於室溫下攪拌24小時。反應不完全，故添加N-乙基-N-丙-2-基丙-2-胺(0.06毫升，0.35毫莫耳)，並將溶液在室溫下再攪拌17小時。以MeOH(5毫升)稀釋反應混合物，且將粗產物藉離子交換層析法，使用SCX管柱純化。將所要之產物使用7M NH₃/MeOH自管柱溶離，並使溶離份蒸發至乾涸，而得不純產物(312毫克，162%)，為黃色油。將其直接使用，無需進一步純化。MS：m/z 552 (MH⁺)

5-氯-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺係按實例105中所示製成。

實例162

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-2-(1-甲基六氫吡啶-4-基)嘧啶-5-羧醯胺

於25°C下，將三甲基鋁(2M，在甲苯中，1.168毫升，2.34毫莫耳)逐滴添加至5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺(231毫克，0.93毫莫耳)與2-(1-甲基六氫吡啶-4-基)嘧啶-5-羧酸甲酯(220毫克，0.93毫莫耳)在無水甲苯(4.671毫升)中之懸浮液內。將所形成之溶液於60°C下攪拌2小時。將反應混合物倒入甲醇(100毫升)中，以2M HCl酸化，並將粗產物藉

離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離。使粗產物藉預備之 HPLC 純化，使用水 (含有 1% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，而得標題化合物 (166 毫克，39%)，為白色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.80-1.88 (2H, m), 1.94 (2H, d), 1.98-2.03 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.80-2.85 (3H, m), 2.89 (4H, s), 3.73 (6H, s), 6.33 (1H, t), 6.42 (2H, d), 6.49 (1H, s), 9.20 (2H, s), 11.04 (1H, s), 12.24 (1H, s). MS: m/z 451 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 97%

作為起始物質使用之 2-(1-甲基六氫吡啶-4-基)嘧啶-5-羧酸甲酯係按下述製成：

於 25°C 下，將三乙醯氧基硼氫化鈉 (532 毫克，2.51 毫莫耳) 添加至甲醇 (4.994 毫升) 中之 2-(六氫吡啶-4-基)嘧啶-5-羧酸甲酯 (222 毫克，1.00 毫莫耳)、甲醛 (37% 水溶液，1.50 毫升，20.07 毫莫耳) 及醋酸 (0.115 毫升，2.01 毫莫耳) 內。將所形成之溶液在環境溫度下攪拌 3 天。以甲醇 (20 毫升) 稀釋反應混合物，並將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，及蒸發至乾涸，而得 2-(1-甲基六氫吡啶-4-基)嘧啶-5-羧酸甲酯 (223 毫克，94%)，為乳黃色蠟狀固體。將其直接使用，無需進一步純化。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.77-1.88 (2H, m), 1.95 (2H, d), 2.00-2.07 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.83-2.90 (3H, m), 3.91 (3H, s), 9.19 (2H,

s). MS : m/z 236 (MH+).

作為起始物質使用之2-六氫吡啶-4-基嘧啶-5-羧酸甲酯係按下述製成：

於25°C下，將氯化氫(4M，在1,4-二氧陸園中，3.04毫升，12.15毫莫耳)添加至2-(1-(第三-丁氧羰基)六氫吡啶-4-基)嘧啶-5-羧酸甲酯(976毫克，3.04毫莫耳)在甲醇(15.20毫升)中之經攪拌懸浮液內。將所形成之溶液於環境溫度下攪拌18小時。將反應混合物藉離子交換層析法，使用SCX管柱純化。將所要之產物使用7M NH₃/MeOH自管柱溶離，並蒸發至乾涸，而得2-(六氫吡啶-4-基)嘧啶-5-羧酸甲酯(600毫克，89%)，為黃色固體。將其直接使用，無需進一步純化。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.63-1.73 (2H, m), 1.86-1.89 (2H, m), 2.58-2.65 (2H, m), 2.96-3.07 (3H, m), 3.91 (3H, s), 9.19 (2H, s), NH 未發現。MS : m/z 222 (MH+).

作為起始物質使用之2-[1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]六氫吡啶-4-基]嘧啶-5-羧酸甲酯係按下述製成：

將乙醇(10毫升)與醋酸乙酯(40.0毫升)中之2-(1-(第三-丁氧羰基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)嘧啶-5-羧酸甲酯(960毫克，3.01毫莫耳)與於碳上之10%鈦(96毫克，0.09毫莫耳)，於氫大氣下，在大氣壓力及環境溫度下攪拌18小時。使反應混合物經過矽藻土過濾，以甲醇、醋酸乙酯及二氯甲烷洗滌，及在減壓下濃縮，而得2-(1-(第三-丁氧羰基)六氫吡啶-4-基)嘧啶-5-羧酸甲酯(966毫克，100%)，為黃色油，其係於靜置時結晶。將其直接使用，無需進一步純化。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42 (9H, s), 1.61-1.70 (2H, m), 1.97 (2H, d), 2.91 (2H, s), 3.10-3.16 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.03 (2H, d), 9.20 (2H, s). MS : 322 m/z (MH $^+$).

作為起始物質使用之2-[1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基]嘧啶-5-羧酸甲酯係按下述製成：

於氮氣下，將己烷中之2M (三甲基矽烷基)重氮甲烷(4.19 毫升，8.38 毫莫耳)，在25°C下，逐滴添加至甲苯(12 毫升)與甲醇(3.00 毫升)中之2-(1-(第三-丁氧羰基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)嘧啶-5-羧酸(1.28 克，4.19 毫莫耳)內，歷經2分鐘期間。將所形成之溶液於環境溫度下攪拌2小時。以逐滴添加之醋酸使反應混合物淬滅，直到起泡停止，然後，以EtOAc (100 毫升)與水(100 毫升)稀釋反應混合物。移除有機層，並以EtOAc (2 x 50 毫升)進一步萃取水溶液。將合併之有機物質以碳酸氫鈉溶液(100 毫升)、水(100 毫升)、鹽水(100 毫升)洗滌，並以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得2-(1-(第三-丁氧羰基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)嘧啶-5-羧酸甲酯(1.182 克，88%)，為黃色固體。將其直接使用，無需進一步純化。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO- d_6) δ 1.44 (9H, s), 2.63-2.66 (2H, m), 3.56 (2H, t), 3.92 (3H, s), 4.16 (2H, d), 7.38 (1H, s), 9.21 (2H, s). MS : m/z 320 (MH $^+$).

作為起始物質使用之2-[1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基]嘧啶-5-羧酸係按下述製成：

於25°C及氮氣下，將飽和碳酸氫鈉水溶液(25.00 毫升)添加至1,2-二甲氧基乙烷(25.00 毫升)中之2-氯基嘧啶-5-羧酸甲酯

(0.863 克，5 毫莫耳)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三-丁酯(1.855 克，6.00 毫莫耳)、醋酸鈣(II)(0.056 克，0.25 毫莫耳)及三苯膦(0.262 克，1.00 毫莫耳)內。將所形成之混合物在 80°C 下攪拌 4 小時。使已冷卻之反應混合物溶於水(50 毫升)中，以 EtOAc (50 毫升)洗滌，然後，以 2N HCl 使水層酸化至 pH 1。以 EtOAc (3 x 25 毫升)萃取水層，並將合併之有機物質以鹽水洗滌，以 MgSO₄ 脫水乾燥，及在減壓下濃縮，而得 2-(1-(第三-丁氧羰基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)嘓啶-5-羧酸(1.280 克，84%)，為黃色固體。將其直接使用，無需進一步純化。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.44 (9H, s), 2.65 (2H, q), 3.56 (2H, t), 4.15 (2H, m), 7.36 (1H, s), 9.18 (2H, s), 13.6 (1H, s). MS: m/z 304 (M-H).

作為起始物質使用之 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺係按實例 2 中所指示製成。

實例 163

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-5-(4-甲基-1,4-二氮七園烷-1-基)吡啶-2-羧醯胺

於 25°C 下，將 1-甲基-1,4-二氮七園烷(0.20 毫升，1.60 毫莫耳)添加至 DMSO (4.00 毫升)中之 5-氯-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺(310 毫克，0.80 毫莫耳)內。將所形成之溶液在室溫下攪拌 1 小時。以 MeOH (5 毫升)稀釋反應混合物，並將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，且

使溶離份蒸發至乾涸，而得粗產物，為橘色乾膜。使粗產物藉預備之HPLC純化，使用水(含有1% NH₃)與MeCN之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，而得標題化合物(296毫克，79%)，為白色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) δ 1.95-2.01 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.53 (2H, t), 2.66 (2H, t), 2.84-2.92 (4H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.70 (6H, s), 3.81-3.86 (2H, m), 6.26 (1H, t), 6.29 (2H, d), 6.45 (1H, s), 7.82 (1H, d), 8.83 (1H, d), 9.65 (1H, s). 一個NH吸收峰未發現. MS: m/z 466 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

5-氯-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺係按實例105中所示製成。

實例 164

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-丙-2-烯基-1,4-二氮七環烷-1-基)苯甲醯胺

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-丙-2-烯基-1,4-二氮七環烷-1-基)苯甲醯胺係使用如關於實例159之相同程序，但自4-(4-烯丙基-1,4-二氮七環烷-1-基)苯甲酸乙酯(0.288克，1毫莫耳)、5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺(0.247克，1毫莫耳)及三甲基鋁(1.250毫升，2.50毫莫耳)在甲苯中之2M溶液開始而製成。使粗產物藉預備之HPLC純化，使用水(含有1% NH₃)與MeCN之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，而得膠質，在以DCM/醚研製時，其係固化，獲得標題化合物(0.071

克，14.50%)。

^1H NMR (399.9 MHz, CDCl_3) δ 1.87-1.93 (2H, m), 2.53 (2H, t), 2.68 (2H, t), 2.86-2.91 (4H, m), 3.07 (2H, d), 3.43 (2H, t), 3.48 (1H, t), 3.50 (1H, d), 3.71 (6H, s), 5.11-5.13 (1H, m), 5.12-5.17 (1H, m), 5.79-5.86 (1H, m), 6.28 (1H, t), 6.33 (2H, d), 6.59 (2H, d), 7.75 (2H, d), 9.26 (1H, s). MS : m/z 490 (MH+).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡唑-3-胺係按實例 2 中所指示製成。

作為起始物質使用之 4-(4-烯丙基-1,4-二氮七園烷-1-基)苯甲酸乙酯係按下述製成：

將 3-溴基丙-1-烯 (0.433 毫升，5.00 毫莫耳) 添加至 4-(1,4-二氮七園烷-1-基)苯甲酸乙酯 (1.242 克，5 毫莫耳) 與 DIPEA (2.183 毫升，12.50 毫莫耳) 在二氯甲烷 (20 毫升) 中之經攪拌溶液內。將反應混合物於氮氣及室溫下攪拌 24 小時。將其以二氯甲烷 (20 毫升) 稀釋，以水 (2 x 25 毫升)，與飽和氯化鈉溶液 (20 毫升) 洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，並蒸發至乾涸。使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以 0 至 5% 2.5M 氨 / MeOH 在 DCM 中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得 4-(4-烯丙基-1,4-二氮七園烷-1-基)苯甲酸乙酯 (0.700 克，48.5%)，為黃色油。

^1H NMR (399.9 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (3H, t), 1.94-2.00 (2H, m), 2.57-2.60 (2H, m), 2.75 (1H, d), 2.77-2.77 (1H, m), 3.10-3.12 (2H, m), 3.54-3.64 (4H, m), 4.31 (2H, q), 5.11-5.15 (1H, m), 5.11-5.19 (1H, m),

5.78-5.91 (1H, m), 6.62-6.66 (2H, m), 7.87-7.90 (2H, m). MS : m/z 289 (MH+).

作為起始物質使用之4-(1,4-二氮七園烷-1-基)苯甲酸乙酯係按下述製成：

使DMSO (150毫升)中之4-氟基苯甲酸乙酯(11.01毫升，75毫莫耳)與1,4-二氮七園烷(30.0克，300.00毫莫耳)於氮氣下溫熱至100°C。將所形成之溶液在100°C下攪拌24小時。使反應混合物冷卻，並蒸發至乾涸。以2M NaOH (150毫升)使反應混合物淬滅，以EtOAc (3 x 75毫升)萃取，將有機層以飽和鹽水(100毫升)洗滌，以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得4-(1,4-二氮七園烷-1-基)苯甲酸乙酯(17.43克，94%)，為無色油。

¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) δ 1.27-1.31 (3H, m), 1.71 (1H, s), 1.79-1.85 (2H, m), 2.74 (1H, d), 2.74 (1H, d), 2.95 (1H, d), 2.96 (1H, d), 3.51 (2H, t), 3.56 (2H, t), 4.21-4.27 (2H, m), 6.56-6.60 (2H, m), 7.80-7.83 (2H, m). MS : m/z 249 (MH+).

實例 165

4-(4-環丙基-1,4-二氮七園烷-1-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺

4-(4-環丙基-1,4-二氮七園烷-1-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]苯甲醯胺係使用如關於實例159之相同程序，但自4-(4-環丙基-1,4-二氮七園烷-1-基)苯甲酸乙酯(0.288克，1毫莫耳)、5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺(0.247克，1毫莫耳)及三甲基鋁(1.250毫升，2.50毫莫耳)

在甲苯中之2M溶液開始而製成。使粗產物藉預備之HPLC純化，使用水(含有1% NH₃)與MeCN之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，而得膠質，在以DCM/醚研製時，其係固化，而得標題化合物(0.165克，33.7%)。

¹H NMR (500.13 MHz, DMSO-d₆ + CD₃COOD @ 373K) δ 0.32-0.36 (2H, m), 0.41-0.47 (2H, m), 1.84-1.90 (2H, m), 2.93-2.98 (1H, m), 2.76 (2H, t), 2.87 (4H, s), 2.93 (2H, t), 3.50-3.58 (4H, m), 3.72 (6H, s), 6.29 (1H, s), 6.30-6.32 (1H, m), 6.39 (2H, d), 6.72 (2H, d), 7.81 (2H, d). MS: m/z 490 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺係按實例2中所指示製成。

作為起始物質使用之4-(4-環丙基-1,4-二氮七園烷-1-基)苯甲酸乙酯係按下述製成：

於20°C下，將4-(1,4-二氮七園烷-1-基)苯甲酸乙酯(0.621克，2.5毫莫耳)、(1-乙氧基環丙氧基)三甲基矽烷(2.51毫升，12.50毫莫耳)及醋酸(0.286毫升，5.00毫莫耳)在四氫呋喃(50毫升)、甲醇(5毫升)中之溶液，以氰基硼氫化鈉(0.393克，6.25毫莫耳)處理。將所形成之溶液於60°C下攪拌18小時。使反應混合物冷卻過濾，並蒸發至乾涸。添加1N HCl (40毫升)與水(60毫升)，並以醋酸乙酯(3 x 50毫升)萃取溶液。以固體碳酸鉀使水層鹼化至pH 10，且以醋酸乙酯(4 x 50毫升)萃取。將有機萃液以飽和NaCl(50毫升)洗滌，並以MgSO₄脫

水乾燥，過濾，及蒸發至乾涸。使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以0至5% MeOH在DCM中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得4-(4-環丙基-1,4-二氮七園烷-1-基)苯甲酸乙酯(0.849克，118%)，為無色油。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, CDCl_3) δ 0.33 (1H, t), 0.34-0.35 (1H, m), 0.36-0.41 (1H, m), 0.37-0.40 (1H, m), 1.29 (3H, t), 1.74-1.79 (1H, m), 1.84-1.90 (2H, m), 2.69 (2H, t), 2.86 (2H, t), 3.47 (2H, t), 3.49 (2H, t), 4.24 (2H, q), 6.58 (1H, d), 6.60 (1H, s), 7.81-7.84 (2H, m). MS: m/z 289 (MH+) (ESI+).

實例 166

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-丙-2-基-1,4-二氮七園烷-1-基)苯甲醯胺

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-丙-2-基-1,4-二氮七園烷-1-基)苯甲醯胺係使用如關於實例 159 之相同程序，但自4-(4-異丙基-1,4-二氮七園烷-1-基)苯甲酸乙酯(0.212克，0.73毫莫耳)、5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺(0.181克，0.73毫莫耳)及三甲基鋁(0.913毫升，1.83毫莫耳)在甲苯中之2M溶液開始而製成。使粗產物藉預備之HPLC純化，使用水(含有1% NH_3)與MeCN之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，而得膠質，在以DCM/醚研製時，其係固化，而得標題化合物(0.154克，42.9%)，為乳黃色固體。

$^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{CD}_3\text{COOD}$ @ 373K) δ 1.00 (6H, s), 1.85-1.90 (2H, m), 2.64 (2H, t), 2.80-2.85 (2H, m), 2.88 (4H, s), 2.94-3.01

(1H, m), 3.53-3.59 (4H, m), 3.72 (6H, s), 6.29 (1H, s), 6.30-6.32 (1H, m), 6.40 (2H, d), 6.73 (2H, d), 7.81 (2H, d). MS: m/z 492 (MH+).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 100%

作為起始物質使用之 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺係按實例 2 中所指示製成。

作為起始物質使用之 4-(4-異丙基-1,4-二氮七園烷-1-基)苯甲酸乙酯係按下述製成：

將 4-氟基苯甲酸乙酯 (0.293 毫升, 2 毫莫耳) 與 1-異丙基-1,4-二氮七園烷 (0.539 毫升, 4.00 毫莫耳) 在二甲亞砜 (10 毫升) 中之溶液在 120°C 下加熱 18 小時。以水 (75 毫升) 稀釋反應混合物, 並以醋酸乙酯 (3 x 25 毫升) 萃取。將萃液以飽和氯化鈉溶液 (50 毫升) 洗滌, 以 MgSO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發至乾涸。使粗產物藉矽膠管柱層析純化, 以 0 至 5% MeOH 在 DCM 中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸, 而得 4-(4-異丙基-1,4-二氮七園烷-1-基)苯甲酸乙酯 (0.212 克, 36.5%), 為黃色油。
¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) δ 0.92 (6H, d), 1.28 (3H, t), 1.80-1.86 (2H, m), 2.46 (2H, t), 2.69 (2H, t), 2.81-2.89 (1H, m), 3.51 (4H, t), 4.24 (2H, q), 6.58 (2H, d), 7.81 (2H, d). MS: m/z 291 (MH+) (ESI+).

實例 167

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-5-(4-丙-2-基-1,4-二氮七園烷-1-基)吡啶-2-羧醯胺

於 25°C 下, 將 1-異丙基-1,4-二氮七園烷 (228 毫克, 1.60 毫莫耳) 添加至 DMSO (4.00 毫升) 中之 5-氯-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺 (310 毫克, 0.80 毫莫耳)

內。將所形成之溶液在室溫下攪拌2小時。反應不完全，故使溫度增加至60°C，並將反應混合物再攪拌2小時。反應仍不完全，故將反應混合物於室溫下再攪拌18小時。以MeOH (5毫升)稀釋反應混合物，並將粗產物藉離子交換層析法，使用SCX管柱純化。將所要之產物使用7M NH₃/MeOH自管柱溶離，且使溶離份蒸發至乾涸，而得粗產物，為橘色乾膜。使粗產物藉預備之HPLC純化，使用水(含有1% NH₃)與MeCN之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，而得標題化合物(167毫克，42%)，為淡黃色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) δ 0.93 (6H, d), 1.83-1.89 (2H, m), 2.54 (2H, t), 2.72 (2H, t), 2.82-2.92 (5H, m), 3.70 (6H, s), 3.73-3.76 (4H, m), 6.26 (1H, d), 6.29 (2H, d), 6.43 (1H, s), 7.81 (1H, d), 8.82 (1H, d), 9.64 (1H, s). 一個NH信號未發現。MS: m/z 494 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

5-氯-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡唑-3-基]吡啶-2-羧醯胺係按實例105中所示製成。

實例 168

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡唑-3-基]-5-(4-丙-2-基-1,4-二氮七園烷-1-基)噻吩-2-羧醯胺

於25°C下，將三甲基鋁(0.751毫升，1.50毫莫耳)逐滴添加至5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡唑-3-胺(148毫克，0.60毫莫耳)與5-(4-丙-2-基-1,4-二氮七園烷-1-基)噻吩-2-羧酸乙酯(178毫克，0.60毫莫耳)在甲苯(3.002毫升)中之經攪拌懸浮液

內。將所形成之溶液於60°C下攪拌18小時。將已冷卻之反應混合物添加至甲醇(50毫升)中，並以HCl處理(2M水溶液，至pH 7或低於)，且藉離子交換層析法，使用SCX管柱純化。將所要之產物使用7M NH₃/MeOH自管柱溶離，並蒸發至乾涸，而得不純物質。使粗產物藉預備之HPLC純化，使用水(含有1% NH₃)與MeCN之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，而得標題化合物(123毫克，41%)，為黃色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 0.95-0.96 (6H, m), 1.79-1.85 (2H, m), 2.54-2.56 (2H, m), 2.72 (2H, m), 2.85 (4H, s), 2.88 (1H, m), 3.42-3.48 (4H, m), 3.72 (6H, s), 5.86 (1H, d), 6.33 (1H, s), 6.34 (1H, s), 6.41 (2H, d), 7.78 (1H, d), 10.14 (1H, s), 12.00 (1H, s). MS: m/z 498 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之5-(4-丙-2-基-1,4-二氮七環烷-1-基)噻吩-2-羧酸乙酯係按下述製成：

於室溫下，將三乙醯氧基硼氫化鈉(396毫克，1.87毫莫耳)分次添加至丙酮(1.917毫升)中之5-(1,4-二氮七環烷-1-基)噻吩-2-羧酸乙酯(190毫克，0.75毫莫耳)與醋酸(0.086毫升，1.49毫莫耳)內。將所形成之溶液在環境溫度及氮氣下攪拌18小時。濃縮反應混合物，並以水(200毫升)稀釋，且以2M NaOH鹼化。以乙醚(3 x 100毫升)萃取水溶液，並相繼以水(200毫升)與飽和鹽水(200毫升)洗滌。將有機層以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得所要之產物5-(4-異丙基-1,4-二氮七環烷-1-基)噻吩-2-羧酸乙酯(181毫克，82%)。將其直接

使用，無需進一步純化。

^1H NMR (399.9 MHz, CDCl_3) δ 0.99-1.01 (6H, m), 1.33 (3H, t), 1.89-1.95 (2H, m), 2.59-2.62 (2H, m), 2.75-2.77 (2H, m), 2.88-2.95 (1H, m), 3.48-3.52 (4H, m), 4.27 (2H, q), 5.77-5.78 (1H, d), 7.54 (1H, d). MS: m/z 297 (MH+).

作為起始物質使用之5-(1,4-二氮七環烷-1-基)噻吩-2-羧酸乙酯係按下述製成：

於25°C及氮氣下，將醋酸鈹(II) (52.1毫克，0.23毫莫耳)，接著為第三-丁醇鈉(624毫克，6.49毫莫耳)添加至5-溴基噻吩-2-羧酸乙酯(1090毫克，4.64毫莫耳)、高六氫吡啶(511毫克，5.10毫莫耳)及(外消旋)-(-)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(289毫克，0.46毫莫耳)在甲苯(20毫升)中之經攪拌溶液內。將所形成之懸浮液在110°C下攪拌3小時。將已冷卻之反應混合物以MeOH稀釋，並將粗產物藉離子交換層析法，使用SCX管柱純化。將所要之產物使用7M NH_3/MeOH 自管柱溶離，且將含有所要產物之溶離份蒸發至乾涸，而得不純產物，為褐色油。使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以0至5% 7N NH_3/MeOH 在DCM中，接著為0至3% NH_3/MeOH 在DCM中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得5-(4-乙基六氫吡啶-1-基)噻吩-2-羧酸乙酯(195毫克，17%)，為黃色油。

^1H NMR (399.9 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (3H, t), 1.89-1.95 (2H, m), 2.88 (2H, t), 3.03-3.06 (2H, m), 3.49-3.54 (2H, m), 3.57 (2H, t), 4.27 (2H, q), 5.80 (1H, d), 7.54 (1H, d). NH未發現. MS: m/z 255 (MH+).

作為起始物質使用之5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡

唑-3-胺係按實例2中所指示製成。

實例 169

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡唑-3-基]-5-(4-乙基-1,4-二氮七園烷-1-基)吡啶-2-羧醯胺

於 25°C 下，將 1-乙基-1,4-二氮七園烷 (205 毫克，1.60 毫莫耳) 添加至 DMSO (4.00 毫升) 中之 5-氯-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡唑-3-基]吡啶-2-羧醯胺 (310 毫克，0.80 毫莫耳) 內。將所形成之溶液在室溫下攪拌 2 小時。反應不完全，故使溫度增加至 60°C，並將反應混合物再攪拌 15 分鐘。以 MeOH (5 毫升) 稀釋反應混合物，並將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，且使溶離份蒸發至乾涸，而得粗產物，為橘色乾膜。使粗產物藉預備之 HPLC 純化，使用水 (含有 1% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，而得標題化合物 (228 毫克，59%)，為白色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) δ 1.00 (3H, t), 1.91-1.97 (2H, m), 2.50 (2H, q), 2.56 (2H, t), 2.72 (2H, t), 2.84-2.91 (4H, m), 3.69 (6H, s), 3.67-3.71 (2H, m), 3.79-3.82 (2H, m), 6.25 (1H, t), 6.29 (2H, d), 6.45 (1H, s), 7.81 (1H, d), 8.83 (1H, d), 9.68 (1H, s). MS: m/z 480 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

5-氯-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡唑-3-基]吡啶-2-羧醯胺係按實例 105 中所示製成。

實例 170

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡唑-3-基]-4-(4-乙基-1,4-二氮七園烷-1-基)苯甲醯胺

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡唑-3-基]-4-(4-乙基-1,4-二氮七園烷-1-基)苯甲醯胺係使用如關於實例 159 之相同程序，但自 4-(4-乙基-1,4-二氮七園烷-1-基)苯甲酸乙酯 (0.502 克，1.4 毫莫耳)、5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡唑-3-胺 (0.346 克，1.40 毫莫耳) 及三甲基鋁 (1.750 毫升，3.50 毫莫耳) 在甲苯中之 2M 溶液開始而製成。使粗產物藉預備之 HPLC 純化，使用水 (含有 1% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，而得膠質，在以 DCM/ 醚研製時，其係固化，而得標題化合物 (0.171 克，25.6%)，為白色固體。¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.00 (3H, t), 1.89 (2H, d), 2.53 (2H, d), 2.73 (4H, s), 2.87 (4H, s), 3.49-3.54 (2H, m), 3.54-3.58 (2H, m), 3.73 (6H, s), 6.33 (1H, t), 6.42 (3H, d), 6.73 (2H, d), 7.87 (2H, d), 10.17 (1H, s), 12.04 (1H, s). MS: m/z 478 (MH⁺) (ESI⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 4-(4-乙基-1,4-二氮七園烷-1-基)苯甲酸乙酯係按下述製成：

將 4-(1,4-二氮七園烷-1-基)苯甲酸乙酯 (0.621 克，2.5 毫莫耳)、乙醛 (0.701 毫升，12.50 毫莫耳) 及醋酸 (0.286 毫升，5.00 毫莫耳) 在四氫呋喃 (30 毫升)、甲醇 (3 毫升) 中之溶液，於 20°C 下以氰基硼氫化鈉 (0.393 克，6.25 毫莫耳) 處理。將所形成之溶液在 60°C 下攪拌 18 小時。使反應混合物冷卻，並添加額外量之乙醛 (2.146 毫升，38 毫莫耳) 與三乙醯氧基硼氫化鈉 (1.060

克，5.00毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌18小時。過濾反應混合物，並蒸發至乾涸。使殘留物溶於2N HCl(5毫升)與甲醇(20毫升)中。將粗產物之溶液藉離子交換層析法，使用SCX管柱純化。將所要之產物使用7M NH₃/MeOH自管柱溶離，及使純溶離份蒸發至乾涸，而得4-(4-乙基-1,4-二氮七園烷-1-基)苯甲酸乙酯(0.526克，76%)。¹H NMR(399.9 MHz, CDCl₃) δ 1.07(3H, t), 1.36(3H, t), 1.90-2.05(2H, m), 2.52-2.61(2H, m), 2.70-2.77(2H, m), 3.54(2H, t), 3.57(2H, t), 4.29-4.34(2H, m), 6.63-6.67(2H, m), 7.86-7.90(2H, m). MS: m/z 277(MH⁺).

作為起始物質使用之5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺係按實例2中所指示製成。

實例171

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-2-(4-乙基-1,4-二氮七園烷-1-基)嘧啶-5-羧醯胺

於25°C下，將三甲基鋁(1.25毫升，2.50毫莫耳)逐滴添加至2-(4-乙基-1,4-二氮七園烷-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯(265毫克，1.00毫莫耳)與5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺(248毫克，1.00毫莫耳)在甲苯(5.01毫升)中之經攪拌懸浮液內。將所形成之溶液在60°C下攪拌18小時。使已冷卻之反應混合物於甲醇(50毫升)中淬滅，並以HCl處理(2M水溶液，至pH 7或較低)，且藉離子交換層析法，使用SCX管柱純化。將所要之產物使用7M NH₃/MeOH自管柱溶離，並蒸發至乾涸，而得不純產物。使粗產物藉預備之HPLC純化，使用水(含有1% NH₃)與MeCN之漸降極性混合物作為溶離劑。含有

所要產物之溶離份仍然含有不純物，故使其濃縮至乾涸，及自 MeCN 藉結晶純化，而得標題化合物 (104 毫克，22%)，為乳黃色固體。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO- d_6) δ 0.99 (3H, t), 1.82-1.87 (2H, m), 2.48 (2H, q, 部份被 DMSO 吸收峰遮蔽), 2.52-2.57 (2H, m, 部份被 DMSO 吸收峰遮蔽), 2.71 (2H, m), 2.87 (4H, s), 3.72 (6H, s), 3.82 (2H, t), 3.87 (2H, t), 6.33 (1H, t), 6.42 (2H, d), 6.44 (1H, s), 8.88 (2H, s), 10.56 (1H, s), 12.13 (1H, s). MS: m/z 480 (MH+).

● 抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 99%

作為起始物質使用之 2-(4-乙基-1,4-二氮七園烷-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯係按下述製成：

● 將 2-氯基嘧啶-5-羧酸甲酯 (200 毫克，1.16 毫莫耳) 在二氯甲烷 (4.00 毫升) 中之溶液，於 25°C 下，添加至 1-乙基-1,4-二氮七園烷 (149 毫克，1.16 毫莫耳) 與 N-乙基-N-丙-2-基丙-2-胺 (0.902 毫升，5.22 毫莫耳) 在二氯甲烷 (4.00 毫升) 中之經攪拌溶液內。將所形成之溶液於環境溫度下攪拌 18 小時。使反應混合物蒸發至乾涸，並再溶解於 MeOH (20 毫升) 中，且將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，並蒸發至乾涸，而得 2-(4-乙基-1,4-二氮七園烷-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯 (268 毫克，87%)，為乳黃色油，其係在靜置時結晶。將其直接使用，無需進一步純化。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO- d_6) δ 0.98 (3H, t), 1.81-1.87 (2H, m), 2.45-2.50 (2H, m), 2.55 (2H, m), 2.70-2.72 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.82 (2H,

q), 3.86-3.89 (2H, m), 8.79 (2H, s). MS : m/z 265 (MH+).

作為起始物質使用之1-乙基-1,4-二氮七園烷係按下述製成：

於0°C及氮氣下，將氫化鋰鋁(38.2毫升，38.19毫莫耳)添加至THF(59.7毫升)中之1-(1,4-二氮七園烷-1-基)乙酮(1.697克，11.93毫莫耳)內。將所形成之溶液在環境溫度下攪拌1小時，然後於60°C下1小時。將已冷卻之反應混合物傾倒在冰(500毫升)上，以HCl(2M水溶液)酸化，並藉離子交換層析法，使用SCX管柱純化。將所要之產物使用7M NH₃/MeOH自管柱溶離，及蒸發至乾涸，而得1-乙基-1,4-二氮七園烷(0.610克，40%)，為黃色液體。將其直接使用，無需進一步純化。

¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) δ 1.07 (3H, t), 1.74-1.80 (2H, m), 2.58 (2H, q), 2.64-2.70 (4H, m), 2.89-2.95 (4H, m).

實例 172

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-5-(4-丙-2-烯基-1,4-二氮七園烷-1-基)吡啶-2-羧醯胺

於25°C下，將1-丙-2-烯基-1,4-二氮七園烷(224毫克，1.60毫莫耳)添加至DMSO(4.00毫升)中之5-氯-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺(310毫克，0.80毫莫耳)內。將所形成之溶液在室溫下攪拌3小時。以MeOH(5毫升)稀釋反應混合物，並將粗產物藉離子交換層析法，使用SCX管柱純化。將所要之產物使用7M NH₃/MeOH自管柱溶離，且使溶離份蒸發至乾涸，而得粗產物，為橘色油。使

粗產物藉預備之HPLC純化，使用水(含有1% NH₃)與MeCN之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，而得標題化合物(271毫克，69%)，為黃色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) δ 1.91-1.97 (2H, m), 2.57 (2H, t), 2.72 (2H, t), 2.84-2.91 (4H, m), 3.06 (2H, d), 3.70 (6H, s), 3.74-3.83 (4H, m), 5.07-5.13 (2H, m), 5.73-5.83 (1H, m), 6.25 (1H, t), 6.29 (2H, d), 6.43 (1H, s), 7.82 (1H, d), 8.83 (1H, d), 9.64 (1H, s). MS : m/z 492 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 99%

5-氯-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡唑-3-基]吡啶-2-羧醯胺係按實例105中所示製成。

實例 173

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡唑-3-基]-2-(4-丙-2-基-1,4-二氮七圓烷-1-基)嘧啶-5-羧醯胺

於25°C下，將三甲基鋁(1.19毫升，2.38毫莫耳)逐滴添加至2-(4-丙-2-基-1,4-二氮七圓烷-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯(265毫克，0.95毫莫耳)與5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡唑-3-胺(235毫克，0.95毫莫耳)在甲苯(4.76毫升)中之經攪拌懸浮液內。將所形成之溶液在60°C下攪拌18小時。使已冷卻之反應混合物於甲醇(50毫升)中淬滅，並以HCl處理(2M水溶液，至pH 7或較低)，且藉離子交換層析法，使用SCX管柱純化。將所要之產物使用7M NH₃/MeOH自管柱溶離，並蒸發至乾涸，而得不純產物。使粗產物藉預備之HPLC純化，使用水(含有1% NH₃)與MeCN之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，而得標題化合物(81毫

克，17%)，為乳黃色固體。

^1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) δ 0.94-0.95 (6H, m), 1.78 (2H, m), 2.51-2.54 (2H, m, 部份被 DMSO 吸收峰遮蔽), 2.67-2.74 (3H, m), 2.87 (4H, s), 3.73 (6H, s), 3.82 (4H, t), 6.33 (1H, t), 6.42 (2H, d), 6.44 (1H, s), 8.88 (2H, s), 10.55 (1H, s), 12.13 (1H, s). MS : m/z 494 (MH+).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 89%

作為起始物質使用之 2-(4-丙-2-基-1,4-二氮七園烷-1-基)嘓啶-5-羧酸甲酯係按下述製成：

於 25°C 下，將 2-氯基嘓啶-5-羧酸甲酯 (209 毫克，1.21 毫莫耳) 在二氯甲烷 (4.00 毫升) 中之溶液添加至 1-丙-2-基-1,4-二氮七園烷 (172 毫克，1.21 毫莫耳) 與 N-乙基-N-丙-2-基丙-2-胺 (0.523 毫升，3.02 毫莫耳) 在二氯甲烷 (4.00 毫升) 中之經攪拌溶液內。將所形成之溶液在環境溫度下攪拌 18 小時。使反應混合物蒸發至乾涸，並再溶解於 MeOH (20 毫升) 中，並將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH_3/MeOH 自管柱溶離，並蒸發至乾涸，而得 2-(4-丙-2-基-1,4-二氮七園烷-1-基)嘓啶-5-羧酸甲酯 (267 毫克，79%)，為乳黃色油，其係於靜置時結晶。將其直接使用，無需進一步純化。

^1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) δ 0.92-0.94 (6H, m), 1.74-1.80 (2H, m), 2.71 (2H, t), 2.82-2.89 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.80-3.85 (4H, m), 8.78-8.78 (2H, m), 1 x (2H, m) 被 DMSO 吸收峰遮蔽. MS : m/z 279 (MH+).

作為起始物質使用之 1-丙-2-基-1,4-二氮七園烷係按下述製成：

將乙醇(54.3 毫升)中之4-丙-2-基-1,4-二氮七園烷-1-羧酸苄酯(3.00 克, 10.85 毫莫耳)與於碳上之10%鈦(0.289 克, 2.71 毫莫耳),於氫大氣下,在大氣壓力及環境溫度下攪拌18小時。使反應混合物經過矽藻土過濾,以乙醇、甲醇及二氯甲烷洗滌,並在減壓下濃縮濾液,而得1-丙-2-基-1,4-二氮七園烷(1.54 克, 100%),為黃色液體。將其直接使用,無需進一步純化。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, CDCl_3) δ 1.00-1.02 (6H, m), 1.69-1.74 (2H, m), 1.94 (1H, br s), 2.63-2.68 (4H, m), 2.87-2.94 (5H, m).

作為起始物質使用之4-丙-2-基-1,4-二氮七園烷-1-羧酸苄酯係按下述製成:

於室溫下,將三乙醯氧基硼氫化鈉(5.79 克, 27.32 毫莫耳)分次添加至丙酮(5.00 毫升)中之1,4-二氮七園烷-1-羧酸苄酯(2.56 克, 10.93 毫莫耳)與醋酸(1.251 毫升, 21.85 毫莫耳)內。將所形成之溶液在環境溫度及氮氣下攪拌18小時。使反應混合物濃縮,並以水(200 毫升)稀釋,且以2M NaOH鹼化。以乙醚(3 x 100 毫升)萃取水溶液,及相繼以水(200 毫升)與飽和鹽水(200 毫升)洗滌。將有機層以 MgSO_4 脫水乾燥,過濾,及蒸發,而得所要之產物(3.00 克, 99%)。將其直接使用,無需進一步純化。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO-d_6) δ 0.92-0.95 (6H, m), 1.63-1.69 (2H, m), 2.60 (2H, t), 2.80-2.88 (1H, m), 3.38-3.45 (4H, m), 5.09 (2H, s), 7.29-7.40 (5H, m), 一個(2H, m)被溶劑吸收峰遮蔽。MS: m/z 277 (MH⁺).

實例 174

5-(4-環丙基-1,4-二氮七園烷-1-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺

於 25°C 下，將 1-環丙基-1,4-二氮七園烷 2HCl (205 毫克，0.96 毫莫耳) 添加至 DMSO (4.00 毫升) 中之 5-氯-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺 (310 毫克，0.80 毫莫耳) 與 N-乙基-N-丙-2-基丙-2-胺 (0.48 毫升，2.80 毫莫耳) 內。將所形成之溶液在室溫下攪拌 24 小時。反應不完全，故使溫度增加至 80°C，且將反應混合物再攪拌 3 小時。以 MeOH (5 毫升) 稀釋反應混合物。將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，且使溶離份蒸發至乾涸，而得粗產物，為褐色油。使粗產物藉預備之 HPLC 純化，使用水 (含有 1% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，而得標題化合物 (277 毫克，70%)，為黃色固體。
¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) δ 0.32-0.37 (2H, m), 0.38-0.43 (2H, m), 1.75-1.80 (1H, m), 1.86-1.92 (2H, m), 2.74 (2H, t), 2.83-2.92 (6H, m), 3.70 (6H, s), 3.70-3.77 (4H, m), 6.26 (1H, t), 6.29 (2H, d), 6.42 (1H, s), 7.82 (1H, d), 8.83 (1H, d), 9.64 (1H, s). MS: m/z 492 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

5-氯-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]吡啶-2-羧醯胺係按實例 105 中所示製成。

實例 175

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-2-(4-丙-2-烯基-1,4-二氮七園烷-1-基)嘧啶-5-羧醯胺

於 25°C 下，將三甲基鋁(1.35 毫升，2.70 毫莫耳)逐滴添加至 2-(4-丙-2-烯基-1,4-二氮七環烷-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯(300 毫克，1.09 毫莫耳)與 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺(268 毫克，1.09 毫莫耳)在甲苯(5.43 毫升)中之經攪拌懸浮液內。將所形成之溶液在 60°C 下攪拌 18 小時。使已冷卻之反應混合物於甲醇(50 毫升)中淬滅，並以 HCl 處理(2M 水溶液，至 pH 7 或較低)，且藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，並蒸發至乾涸，而得不純產物。使粗產物藉預備之 HPLC 純化，使用水(含有 1% NH₃)與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，而得標題化合物(220 毫克，41%)，為乳黃色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.82-1.88 (2H, m), 2.53-2.57 (2H, m, 部份被 DMSO 吸收峰遮蔽), 2.71 (2H, t), 2.88 (4H, s), 3.08 (2H, d), 3.73 (6H, s), 3.83 (2H, t), 3.86-3.88 (2H, m), 5.10-5.13 (1H, m), 5.17 (1H, d), 5.77-5.87 (1H, m), 6.33 (1H, t), 6.42 (2H, d), 6.44 (1H, s), 8.89 (2H, s), 10.56 (1H, s), 12.13 (1H, s). MS: m/z 492 (MH⁺).

抑制百分比(FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 98%

作為起始物質使用之 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺係按實例 2 中所指示製成。

作為起始物質使用之 2-(4-丙-2-烯基-1,4-二氮七環烷-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯係按下述製成：

將 2-氯基嘧啶-5-羧酸甲酯(200 毫克，1.16 毫莫耳)在二氯甲烷(4.00 毫升)中之溶液，於 25°C 下，添加至 1-丙-2-烯基-1,4-

二氮七園烷(163毫克, 1.16毫莫耳)與N-乙基-N-丙-2-基丙-2-胺(0.501毫升, 2.90毫莫耳)在二氯甲烷(4.00毫升)中之經攪拌溶液內。將所形成之溶液在環境溫度下攪拌18小時。使反應混合物蒸發至乾涸, 並再溶解於MeCN(20毫升)中, 且將粗產物藉離子交換層析法, 使用SCX管柱純化。將所要之產物使用7M NH₃/MeOH自管柱溶離, 及蒸發至乾涸, 而得所要之化合物(304毫克, 95%), 為乳黃色油, 其係在靜置時結晶。將其直接使用, 無需進一步純化。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.81-1.87 (2H, m), 2.55 (2H, m), 2.70-2.72 (2H, m), 3.06-3.09 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.80-3.89 (4H, m), 5.09-5.13 (1H, m), 5.13-5.19 (1H, m), 5.76-5.86 (1H, m), 8.79 (2H, d).
MS: m/z 277 (MH⁺).

作為起始物質使用之1-丙-2-烯基-1,4-二氮七園烷係按下述製成:

於1-高六氮吡啶羧酸第三-丁酯(9.73毫升, 50毫莫耳)在二氯甲烷(250毫升)中之溶液內, 在25°C下, 逐滴添加PS-TBD樹脂(40克, 100毫莫耳)與3-溴基丙-1-烯(4.33毫升, 50毫莫耳)。將混合物攪拌2小時。濾出PS-TBD, 並使濾液蒸發至乾涸, 再溶解於MeOH/EtOAc(1:9)中, 然後經過短矽膠管柱過濾。使所獲得之濾液蒸發至乾涸, 以TFA(20毫升)處理, 接著在室溫下攪拌1小時。使反應混合物蒸發至乾涸, 並再溶解於MeOH(50毫升)中, 且將粗產物藉離子交換層析法, 使用SCX管柱純化。將所要之產物使用7M NH₃/MeOH自管柱溶離, 並蒸發至乾涸, 而得1-丙-2-烯基-1,4-二氮七園烷(4.07

克，58.0%)，為淡黃色油。

$^1\text{H NMR}$ (399.902 MHz, CDCl_3) δ 1.70 (m, 2H), 1.98 (s, 1H), 2.59 (m, 4H), 2.85 (m, 4H), 3.06 (m, 2H), 5.07 (m, 2H), 5.81 (m, 1H)

實例 176

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡唑-3-基]-2-(4-甲基-1,4-二氮七圍烷-1-基)嘧啶-5-羧醯胺

於 25°C 下，將三甲基鋁(1.35 毫升，2.70 毫莫耳)逐滴添加至 2-(4-甲基-1,4-二氮七圍烷-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯(270 毫克，1.08 毫莫耳)與 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡唑-3-胺(267 毫克，1.08 毫莫耳)在甲苯(5.39 毫升)中之經攪拌懸浮液內。將所形成之溶液在 60°C 下攪拌 18 小時。使已冷卻之反應混合物於甲醇(50 毫升)中淬滅，並以 HCl 處理(2M 水溶液，至 pH 7 或較低)，及藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH_3/MeOH 自管柱溶離，並蒸發至乾涸，而得不純產物。使粗產物藉預備之 HPLC 純化，使用水(含有 1% NH_3)與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有純所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，獲得標題化合物(136 毫克，27%)，為乳黃色固體。使含有不純產物之溶離份濃縮，並自 MeCN 藉結晶純化，而得標題化合物(56.0 毫克，11%)，為米黃色固體。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO-d_6) δ 1.86-1.92 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.64 (2H, t), 2.88 (4H, s), 3.73 (6H, s), 3.81 (2H, t), 3.89 (2H, t), 6.33 (1H, t), 6.41-6.45 (3H, m), 8.89 (2H, s), 10.57 (1H, s), 12.13 (1H, s). 2H 被 DMSO 吸收峰遮蔽。MS: m/z 466 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 99%

作為起始物質使用之 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺係按實例 2 中所指示製成。

作為起始物質使用之 2-(4-甲基-1,4-二氮七環烷-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯係按下述製成：

將 2-氯基嘧啶-5-羧酸甲酯 (200 毫克，1.16 毫莫耳) 在二氯甲烷 (4.00 毫升) 中之溶液，於 25°C 下，添加至 1-甲基-1,4-二氮七環烷 (0.144 毫升，1.16 毫莫耳) 與 N-乙基-N-丙-2-基丙-2-胺 (0.902 毫升，5.22 毫莫耳) 在二氯甲烷 (4.00 毫升) 中之經攪拌溶液內。將所形成之溶液在環境溫度下攪拌 18 小時。使反應混合物蒸發至乾涸，並再溶解於 MeOH (20 毫升) 中，且將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，並蒸發至乾涸，而得 2-(4-甲基-1,4-二氮七環烷-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯 (274 毫克，94%)，為白色固體。將其直接使用，無需進一步純化。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.86-1.89 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.49-2.54 (2H, m, 部份被 DMSO 吸收峰遮蔽), 2.62-2.64 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.80-3.84 (2H, m), 3.89-3.91 (2H, m), 8.79 (2H, d). MS: m/z 251 (MH⁺)

實例 177

2-(4-環丙基-1,4-二氮七環烷-1-基)-N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]嘧啶-5-羧酸甲酯

於 25°C 下，將三甲基鋁 (1.402 毫升，2.80 毫莫耳) 逐滴添加至 2-(4-環丙基-1,4-二氮七環烷-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯 (310 毫

克，1.12毫莫耳)與5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺(277毫克，1.12毫莫耳)在甲苯(5.61毫升)中之經攪拌懸浮液內。將所形成之溶液在60°C下攪拌18小時。使已冷卻之反應混合物於甲醇(50毫升)中淬滅，並以HCl處理(2M水溶液，至pH 7或較低)，且藉離子交換層析法，使用SCX管柱純化。將所要之產物使用7M NH₃/MeOH自管柱溶離，並蒸發至乾涸，而得不純產物。使粗產物藉預備之HPLC純化，使用水(含有1% NH₃)與MeCN之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，獲得標題化合物(8.00毫克，1%)，為乳黃色固體。合併一部份不純溶離份，並濃縮至乾涸，及自MeCN藉結晶純化，而得標題化合物(51毫克，9%)，為乳黃色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 0.31 (2H, m), 0.41-0.44 (2H, m), 1.84-1.89 (3H, m), 2.71 (2H, t), 2.88 (4H, s), 3.73 (6H, s), 3.81-3.87 (4H, m), 6.33 (1H, t), 6.42 (2H, d), 6.44 (1H, s), 8.89 (2H, s), 10.55 (1H, s), 12.14 (1H, s), 2H被DMSO吸收峰遮蔽。MS: m/z 492 (MH⁺)

抑制百分比(FGFR激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺係按實例2中所指示製成。

作為起始物質使用之2-(4-環丙基-1,4-二氮七園烷-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯係按下述製成：

將2-氯基嘧啶-5-羧酸甲酯(200毫克，1.16毫莫耳)在二氯甲烷(4.00毫升)中之溶液，於25°C下，添加至1-環丙基-1,4-二氮七園烷(247毫克，1.16毫莫耳)與N-乙基-N-丙-2-基丙-2-胺

(0.902 毫升，5.22 毫莫耳) 在二氯甲烷 (4.00 毫升) 中之經攪拌溶液內。將所形成之溶液在環境溫度下攪拌 18 小時。使反應混合物蒸發至乾涸，並再溶解於 MeOH (20 毫升) 中，且將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，及蒸發至乾涸，而得 2-(4-環丙基-1,4-二氮七圓烷-1-基)嘧啶-5-羧酸甲酯 (312 毫克，97%)，為乳黃色固體。將其直接使用，無需進一步純化。
¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 0.28-0.31 (2H, m), 0.40-0.45 (2H, m), 1.80-1.84 (2H, m), 1.85-1.89 (1H, m), 2.71 (2H, m), 2.85-2.88 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.82-3.88 (4H, m), 8.79 (2H, s). MS: m/z 277 (MH⁺)

實例 178

N-[5-[2-[3-(甲基胺甲醯基)苯基]乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺

將三甲基鋁 (0.936 毫升，1.87 毫莫耳) 在甲苯中之 2M 溶液，於室溫下，逐滴添加至 3-(2-(5-胺基-1H-吡啶-3-基)乙基)-N-甲基苯甲醯胺 (0.183 克，0.75 毫莫耳) 與 4-(4-甲基六氫吡啶-1-基) 苯甲酸甲酯 (0.176 克，0.75 毫莫耳) 在甲苯 (5 毫升) 中之經攪拌懸浮液內。然後，將溶液於 60°C 下攪拌 18 小時。使反應混合物冷卻，倒入甲醇 (5 毫升) 中，及以 2N HCl (15 毫升) 酸化。將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH₃/MeOH 自管柱溶離，並使純溶離份蒸發至乾涸，而得油狀物。使粗產物藉預備之 HPLC 純化，使用水 (含有 1% NH₃) 與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑。使含有所要化合物之溶離份蒸發至乾涸，而得標題化

合物(0.109 克，32.6%)，為白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO- d_6) δ 1.88 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.45 (4H, t), 2.87-3.02 (4H, m), 3.40 (4H, t), 6.39 (1H, s), 6.97 (2H, d), 7.37 (1H, s), 7.38 (2H, t), 7.65-7.67 (1H, m), 7.75 (1H, s), 7.90 (2H, d), 8.36 (1H, d), 10.36 (1H, s). MS: m/z 447 (MH⁺).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 3-(2-(5-胺基-1H-吡唑-3-基)乙基)-N-甲基苯甲醯胺係按下述製成：

將 THF 中之 1.8M LDA (30.0 毫升，54.00 毫莫耳) 添加至四氫呋喃 (60 毫升) 中，並冷卻至 -78°C 。逐滴添加乙腈 (2.82 毫升，54.00 毫莫耳)，歷經 15 分鐘。添加 3-(3-(甲基胺甲醯基)苯基)丙酸甲酯 (2.99 克，13.5 毫莫耳) 在四氫呋喃 (10 毫升) 中之溶液。將所形成之混合物於 -78°C 下攪拌 10 分鐘。使反應混合物溫熱至 5°C ，並攪拌 30 分鐘，添加胍鹽酸鹽 (3.70 克，54.00 毫莫耳) 與乙醇 (60.0 毫升)，並將反應混合物在 80°C 下加熱 18 小時。使反應混合物冷卻，及蒸發至乾涸。使殘留物溶於甲醇 (50 毫升) 中，並將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH_3/MeOH 自管柱溶離，使溶離份蒸發至乾涸，而得油狀物。使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以 0 至 10% MeOH 在 DCM 中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得 3-(2-(5-胺基-1H-吡唑-3-基)乙基)-N-甲基苯甲醯胺 (0.450 克，13.64%)，為黃色油。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO- d_6) δ 2.73-2.79 (4H, m), 2.89 (1H, d), 3.18 (3H, d), 4.09 (1H, d), 5.19 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.35-7.37 (1H, m),

7.63-7.66 (1H, m), 7.72 (1H, s), 8.38 (1H, d)- 1 個質子未見及。MS：
m/z 245 (MH⁺).

作為起始物質使用之 3-(3-(甲基胺甲醯基)苯基)丙酸甲酯
係按下述製成：

將 (E)-3-[3-(甲基胺甲醯基)苯基]丙-2-烯酸甲酯 (3.77 克，17.20
毫莫耳) 與 10% 鈦/碳 (0.458 克，0.43 毫莫耳) 在乙醇 (100 毫升)
與 DMF (10.00 毫升) 之混合物中之溶液，於室溫下，在氫氣
瓶下攪拌 18 小時。經過矽藻土過濾反應混合物，並蒸發至
乾涸，而得 3-(3-(甲基胺甲醯基)苯基)丙酸甲酯 (3.05 克，
80%)，為白色固體。MS：m/z 222 (MH⁺).

作為起始物質使用之 (E)-3-[3-(甲基胺甲醯基)苯基]丙-2-烯
酸甲酯係按下述製成：

將 3-甲醯基-N-甲基苯甲醯胺 (2.9 克，17.77 毫莫耳) 與 2-三苯
基亞正膦基醋酸甲酯 (8.91 克，26.66 毫莫耳) 在二氯甲烷 (85
毫升) 中之溶液於室溫下攪拌 18 小時。使反應混合物蒸發至
乾涸。使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以 0 至 10% MeOH 在
DCM 中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得不純
產物。藉矽膠管柱層析再純化，以己烷中之 50 至 100% EtOAc
之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，獲得 (E)-3-[3-(甲基
胺甲醯基)苯基]丙-2-烯酸甲酯 (3.77 克，97%)。

¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) δ 3.02-3.03 (3H, m), 3.81 (3H, s), 6.34
(1H, s), 6.51 (1H, s), 7.42-7.48 (2H, m), 7.61-7.66 (1H, m), 7.67 (1H, d),
7.74-7.76 (1H, m), 7.93 (1H, t).

作為起始物質使用之 3-甲醯基-N-甲基苯甲醯胺係按下述

製成：

將甲胺在 THF 中之 2M 溶液 (44 毫升，5 當量，87.5 毫莫耳) 添加至無水 THF (65 毫升) 中之 3-甲醯基苯甲酸甲酯 (2.875 克，1 當量，17.5 毫莫耳) 內。使反應混合物於氮氣下冷卻至 -50 °C，並慢慢添加三甲基鋁在甲苯中之 2M 溶液 (22 毫升，2.5 當量，43.75 毫莫耳)，歷經 15 分鐘。使反應混合物慢慢溫熱至室溫，並攪拌 18 小時。以酒石酸鉀鈉在水中之 20% w/v 溶液 (50 毫升) 使反應混合物淬滅。將其以醋酸乙酯 (2 x 100 毫升) 萃取，且以水 (50 毫升)、飽和氯化鈉溶液 (50 毫升) 洗滌，以 MgSO₄ 脫水乾燥，及在減壓下蒸發，獲得膠質。使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以 0 至 2.5% 甲醇在 DCM 中之梯度液溶離。合併純溶離份，並蒸發，而得 3-甲醯基 N 甲基苯甲醯胺 (1.6502 克，58%)，為灰白色固體。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 2.78-2.85 (3H, m), 7.70-7.75 (1H, t), 8.05-8.08 (1H, m), 8.04-8.09 (1H, m), 8.37-8.39 (1H, d), 8.63-8.70 (1H, s), 10.08 (1H, s). MS: m/z 164 (MH⁺).

實例 179

N-[5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡唑-3-基]-4-(4-乙基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺

於 25°C 下，將三甲基鋁 (2M，在甲苯中，1.51 毫升，3.02 毫莫耳) 逐滴添加至甲苯 (6.0 毫升) 中之 5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡唑-3-胺 HCl (345 毫克，1.21 毫莫耳) 與 4-(4-乙基六氫吡啶-1-基)苯甲酸甲酯 (300 毫克，1.21 毫莫耳) 內。將所形成之溶液在 60°C 及氮氣下攪拌 19 小時。反應不完全，

故添加另外之三甲基鋁(0.50 毫升, 3.02 毫莫耳), 且將溶液於 60°C 下再攪拌 4 小時。將反應混合物添加至甲醇(100 毫升)中, 並以 HCl 處理(2N 水溶液, 直到 pH 為 7 或較低為止)。將粗產物藉離子交換層析法, 使用 SCX 管柱純化。一部份產物係自純溶離份結晶析出, 並藉真空過濾收集, 而得標題化合物(95 毫克, 17%), 為白色固體。使濾液蒸發至乾涸, 獲得標題化合物之其他試樣(115 毫克, 20%), 為白色固體。使含有所要產物之不純溶離份藉預備之 HPLC 再純化, 使用水(含有 1% NH₃)與 MeCN 之漸降極性混合物作為溶離劑, 而得標題化合物之第三份試樣(27 毫克, 5%), 為白色固體。¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.05 (3H, t), 2.38 (2H, q), 3.75 (6H, s), 5.08 (2H, s), 5.67 (1H, s), 6.45 (1H, t), 6.60 (2H, d), 7.01 (2H, d), 7.86 (2H, d). 在大約 δ 2.5 下, 4H 吸收峰被 DMSO 遮蔽。在大約 δ 3.3 下, 4H 吸收峰被 H₂O 遮蔽。MS: m/z 466 (MH⁺)

抑制百分比(FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μM)) 100%

作為起始物質使用之 5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]-2H-吡啶-3-胺鹽酸鹽係按實例 12 製成。

作為起始物質使用之 4-(4-乙基六氫吡啶-1-基)苯甲酸甲酯係按下述製成:

於 25°C 下, 將 1-乙基六氫吡啶(3.68 毫升, 29.0 毫莫耳)添加至二甲亞砷(29.0 毫升)中之 4-氟基苯甲酸甲酯(1.50 毫升, 11.6 毫莫耳)內。將所形成之溶液在 120°C 下攪拌 18 小時。濃縮反應混合物, 並以 EtOAc (50 毫升)與水(20 毫升)稀釋。添加 NaOH (2N 水溶液, 20 毫升), 並分離液層, 及以 EtOAc (40 毫

升)洗滌。合併有機層，並以水(40毫升)與飽和鹽水(40毫升)洗滌。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得所要之產物(1.960克，68%)。將其使用無需進一步純化。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, CDCl_3) δ 1.06 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.52 (4H, t), 3.29 (4H, t), 3.79 (3H, s), 6.78-6.81 (2H, m), 7.83-7.86 (2H, m). MS: m/z 249 (MH⁺)

實例 180

N-[5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-基]-4-(4-乙基六氫吡啶-1-基)苯甲醯胺

於 25°C 下，將三甲基鋁(2M，在甲苯中，1.51 毫升，3.02 毫莫耳)逐滴添加至甲苯(6.0 毫升)中之 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺(299 毫克，1.21 毫莫耳)與 4-(4-乙基六氫吡啶-1-基)苯甲酸甲酯(300 毫克，1.21 毫莫耳)內。將所形成之懸浮液在 60°C 及氮氣下攪拌 24 小時。將反應混合物添加至甲醇(100 毫升)中，並以 HCl 處理(2N 水溶液，直到 pH 值為 7 或較低為止)。將粗產物藉離子交換層析法，使用 SCX 管柱純化。將所要之產物使用 7M NH_3/MeOH 自管柱溶離，且使溶離份蒸發至乾涸，而得不純產物。使粗產物藉矽膠管柱層析純化，以 0 至 5% 7M NH_3/MeOH 在 DCM 中之梯度液溶離。使純溶離份蒸發至乾涸，而得標題化合物(288 毫克，51%)，為乳黃色固體。

$^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO-d_6) δ 1.05 (3H, t), 2.38 (2H, q), 2.50 (4H, 吸收峰被 DMSO 遮蔽), 2.87 (4H, s), 3.26-3.29 (4H, m), 3.73 (6H, s), 6.33 (1H, t), 6.42 (2H, d), 6.45 (1H, s), 6.96 (2H, d), 7.90 (2H, d), 10.29

(1H, s), 12.07 (1H, s). MS : m/z 464 (MH+).

抑制百分比 (FGFR 激酶檢測 - Caliper (1 μ M)) 100%

作為起始物質使用之 5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2H-吡啶-3-胺係按實例 2 中所指示製成。

作為起始物質使用之 4-(4-乙基六氫吡啶-1-基)苯甲酸甲酯係按實例 179 中所概述製成。

酵素檢測

FGFR 激酶檢測 - Caliper

為測定 FGFR 活性之抑制，激酶檢測係使用 Caliper 技術進行。

激酶活性檢測係在 Greiner 384-井低體積板中進行，其中每井之總反應體積為 12 微升。FGFR1 活性激酶於各反應井中之最後濃度為 7.2nM。各檢測之受質為具有螢光標記之定製肽 (13 個胺基酸長度)，其順序係對 FGFR1 激酶專一。

在添加至檢測板之前，將化合物連續性地稀釋於 5% (v/v) DMSO 中。將酵素 (在 7.2nM [最後] 下) 與受質 (在 3.6 μ M [最後] 下) 個別地添加至化合物板中，在反應緩衝劑 [包含：50mM MOPS-pH 6.5, 0.004% Triton, 2.4mM DTT 12mM MgCl₂, 408 μ M ATP] 中，造成在反應混合物中之最後 DMSO 濃度為 0.8%。

將檢測板在室溫下培養 1.5 小時，然後藉由添加緩衝劑 [包含：100mM HEPES - pH7.5, 0.033% Brij-35, 0.22% Caliper 塗覆試劑 #3, 88mM EDTA, 5% DMSO]，使反應停止。然後，將已停止之檢測板使用 Caliper LabChip[®] LC3000 (其係使用微流體學以度量在螢光標識肽與 FGFR1 激酶 - 此肽之磷醯基化形式之

間，於移動性上之轉變)讀取。

在此項檢測中，化合物係在一範圍之濃度下測試。關於各濃度之平均數據值，伴隨著未經處理之對照井與100%抑制對照井，係用以衍生抑制對濃度之圖形。自此數據，可測得在固定濃度下之IC50值或百分比抑制值。

在1 μM 下之抑制百分比，如此處所表示，係為以實驗上所產生之曲線吻合為基準之經計算值。從已吻合之曲線圖，化合物在1 μM 濃度下之作用係以抑制百分比計算。就此項檢測而論，IC₅₀係為會抑制FGFR1激酶活性達50%之化合物濃度。

關於實例之FGFR抑制試驗之結果

實例	活性種類
3	A
4	A
5	A
6	A
7	A
8	A
9	A
13	B
14	B
15	A
16	B
17	B
18	B
19	B
20	A

- 活性：
- A 低於 $0.3 \mu\text{M}$
 - B 大於 $0.3 \mu\text{M}$ ，且低於 $1 \mu\text{M}$
 - C 大於 $1 \mu\text{M}$ ，且低於 $30 \mu\text{M}$

例如，實例 14 為 612 nM 。

FGFR 激酶檢測 - Elisa

為測定 FGFR 活性之抑制，激酶檢測係使用 ELISA (酵素連結之免疫吸著檢測) 技術進行。

激酶活性檢測係在具有總體積為 40 微升之 384-井聚丙烯板 (Matrix, 4311) 中，於各井中進行。將各井以 2 微克 polyEAY 受質 (Sigma, P3899) 塗覆，於 4°C 下過夜。然後，在添加激酶檢測試劑之前，將板以 100 微升 PBS 洗滌一次，並以 100 微升 50mM HEPES (pH 7.4) 一次。各激酶反應物含有 0.1 毫微克 His₆-標記之 FGFR 激酶功能部位 (FGFR 激酶功能部位 (胺基酸 458-765, C488A, C584S)，N-末端經稠合至 His₆-標記，及被下列順序編碼之 TEV 分裂位置；

[MHHHHHHEFKGSTSLYKKAGSSENLYFQGA]。最後丙胺酸表示 FGFR 蛋白質順序之開始。所形成之蛋白質係經表現與純化，以 Mohammadi 等人，Cell, 第 86 卷，577-587 (1996) 為基礎)，50mM HEPES (pH 7.4), 0.1mM Na₃ VO₄, 0.1mM DTT, 0.05% (v/v) Triton X100, 20mM MgCl₂, 160 μM ATP。不同濃度之待測化合物係各在 5% (v/v) DMSO 中添加，而產生最後檢測 DMSO 濃度為 1.25% (v/v)。將激酶反應物在室溫下培養 45 分鐘，並經由以 100 微升 PBS 加上 0.05% Tween 將板洗滌三次而被停止。在 0.5% (w/v) BSA/PBS 中構成之 40 微升一比 10000 稀釋之 4G10-HRP 抗體

(Upstate 生物技術, UBI 16-105), 係接著被添加至各井中, 並將板在室溫下培養一小時。於此之後, 將板接著重複以 100 微升 PBS 加上 0.05% Tween 洗滌, 以移除所有微量抗體溶液。將 40 微升之 50 微克 / 毫升 3,3',5,5'-四甲基聯苯胺 (Sigma, T2885), 0.05M 磷酸鹽-檸檬酸鹽緩衝劑, 含有 0.03% 過硼酸鈉, 添加至各井中, 並將板在室溫下培養十二分鐘。顏色反應係藉由添加 20 微升 2M H₂SO₄ 而被停止, 並將板於 Spectrafluor Plus (Tecan) 上, 在 450 毫微米下讀取。在此檢測中, 化合物係在一範圍之濃度下測試。關於各濃度之平均數據值, 伴隨著未經處理之對照井與 100% 抑制對照井, 係用以衍生抑制對濃度之圖形。自此數據, 可測得在固定濃度下之 IC₅₀ 值或百分比抑制值。

在 1 μ M 下之抑制百分比, 如此處所表示, 係為以實驗上所產生之曲線吻合為基準之經計算值。從已吻合之曲線圖, 化合物在 1 μ M 濃度下之作用係以抑制百分比計算。IC₅₀ 值為會抑制 50% FGFR 激酶活性之待測化合物濃度。

關於實例之 FGFR 抑制試驗之結果

實例	活性種類
1	A
3	A
4	A
5	A
6	A
7	A
8	A
9	A

10	A
11	A
12	A
13	B
14	B
15	A
16	B
17	B
18	B
19	A
20	A

- 活性：
- A 低於 0.3 μM
 - B 大於 0.3 μM ，且低於 1 μM
 - C 大於 1 μM ，且低於 30 μM

例如，實例 14 為 732nM

細胞檢測

細胞 pErk - 生長因子刺激之 Erk 磷醯化作用

此等及其他檢測係用以評估待測化合物在哺乳動物細胞系中抑制生長因子刺激之細胞發出訊息之能力。此係在化合物處理之後，藉由度量細胞內之受體酪胺酸激酶調整之 Erk 磷醯化作用之量而達成。

NIH 3T3 (ECACC, 93061524) 細胞係以例行方式在 DMEM (Gibco BRL, 41966) 加上 10% 牛胎兒血清 (FCS), 1% L-麩醯胺 (Gibco BRL, 25030) 中產生繼代，至不大於 80% 之細胞匯合。為進行此檢測，故將 NIH 3T3 在 1×10^4 個細胞 / 井下，於 DMEM 加上 10% 牛胎兒血清，1% L-麩醯胺中，接種在 96 井板 (Costar,

3904) 中，並在 37°C (+5% CO₂) 下，於潮濕培養器中培養。一旦細胞已完全黏連(典型上，在 4-5 小時培養之後)，即自各井移除培養基，並將細胞溫和地以 100 微升溫熱不含血清培養基洗滌。接著，將 90 微升不含血清 DMEM 加上 1% L-麩醯胺添加至各井中，並使板返回潮濕 37°C (+5% CO₂) 培養器。隔天，將板投予 10 微升化合物(自 DMSO 中之 10 mM 儲備液，使用不含血清之 DMEM 稀釋)，並使板返回潮濕 37°C (+5% CO₂) 培養器，歷經一小時。然後，在 37°C 下，將 NIH 3T3 細胞以最後濃度為 3 毫微克/毫升之 bFGF (Sigma, F0291) 刺激 20 分鐘。在刺激之後，藉由添加甲醛(4% v/v 最後濃度)使細胞固定，並在室溫下培養 20 分鐘。接著，移除固定溶液，並將井以 100 微升磷酸鹽緩衝之鹽水(PBS/A)洗滌兩次，然後在室溫下，藉由添加 50 微升/井之 0.1% triton/PBS/A，使細胞滲透 10 分鐘。接著，移除滲透作用溶液，並將細胞以 100 微升/井 PBS/A 再洗滌兩次，然後添加 50 微升/井抗-磷醯基 p44/42 (細胞發出訊息技術, 9106)，以 PBS/A 加上 10% FCS 經 1/500 稀釋。抗-磷醯基 p44/42 抗體係辨識在蘇胺酸 202 與酪胺酸 204 下經磷醯基化之 Erk。在室溫下培養 2 小時之後，移除抗體溶液，並將井以 100 微升/井 PBS/A 洗滌兩次。添加以 PBS/A 加上 10% FCS 稀釋之 50 微升/井 1/250 山羊抗-老鼠 alexa fluor 488 次生抗體 (Molecular Probes, A11001) 與 1/10000 Hoescht (Molecular Probes, H-3570)，並將板在黑暗中，於室溫下培養一小時。最後，將板以 100 微升/井 PBS/A 洗滌三次，留下最後洗液在井中，然後將板密封。將板在 350 毫微米與 488 毫微

米下，使用陣列掃描(Cellomics)讀取。各待測化合物濃度、未經處理之對照井及100%抑制對照井之平均一般強度螢光值係用以測定待測化合物IC₅₀值。IC₅₀值為會抑制50% Erk 磷醯化作用之待測化合物濃度。

關於實例之FGFR抑制試驗之結果

實例	活性種類
1	B
2	A
7	C
8	A
9	B
10	A
11	A
18	B

活性：

- A 低於 0.3 μM
- B 大於 0.3 μM ，且低於 1 μM
- C 大於 1 μM ，且低於 30 μM

例如，實例 18 為 877 nM。

細胞 FGFR1 - 短暫地表現 FGFR1 IIIc 磷醯化作用之細胞為基礎之抑制(使用磷醯基專一初生與螢光次生抗體度量)

此項檢測係經設計以偵測短暫地表現 FGFR1 磷醯化作用之抑制劑，藉由被偵測固定細胞之抗體染色，使用陣列掃描技術。

COS-1 細胞係以例行方式在 DMEM (Gibco BRL, 41966) 加上 3% 牛胎兒血清 (FCS), 1% L-麩醯胺 (Gibco BRL, 25030) 中產生繼代，至 80% 之細胞匯合。為進行此項檢測，故將 COS-1 細胞

在 90-95% 匯合下採集，以供細胞轉移感染。對於各 96-井板，係將 24 微升帶脂胺 (Lipofectamine) 2000 添加至 809 微升 OptiMEM 中，並在室溫下培養 5 分鐘。對於各 96 井板，將 20 微克 3'FLAG 標記之 FGFR1/pcDNA3.1 (In-house clone15, MSD 4793) 以 OptiMEM 稀釋至總體積為 833 微升。將等體積之 DNA 與帶脂胺 (Lipofectamine) 2000 合併 (DNA：脂質 = 1：1.2 比例)，並在室溫下培養 20 分鐘。

經採集之 COS-1 細胞係使用 Coulter 計數器計數，並進一步以 1% FCS/DMEM 稀釋至 2.5×10^5 個細胞/毫升。對於各 96-井，係需要 8.33 毫升細胞。將複合轉移感染溶液添加至細胞溶液中，並將此等細胞在 2.5×10^5 個細胞/井下，於 DMEM 加上 1% 牛胎兒血清，1% L-麩醯胺中，接種於 96 井板 (Costar, 3904) 中，並在 37°C 下 (+5% CO_2)，於潮濕培養器中培養過夜 (24 小時)。隔天，將板投予 25 微升化合物 (自 DMSO 中之 10 mM 儲備液，使用不含血清之 DMEM 稀釋)，並使板返回潮濕之 37°C (+5% CO_2) 培養器，歷經一小時。使用真空吸氣，將培養基自井移除；藉由添加 50 微升 100% 甲醇至各井，使細胞固定，並在室溫下培養 20 分鐘。接著，移除固定溶液，並將井以 200 微升磷酸鹽緩衝之鹽水 (PBS/A) 洗滌一次，然後，在室溫下藉由添加 50 微升/井 0.1% triton/PBS/A，使細胞滲透 20 分鐘。接著，移除滲透作用溶液，並將細胞以 200 微升/井 PBS/A 再洗滌一次，然後將 40 微升 1/1000 原始抗體溶液 (細胞發出訊息技術 #CS3476; 老鼠抗-磷醯基 FGFR1，經稀釋於具有 10% FCS + 0.1% Tween20 之 PBS/A 中) 添加至各井中。

在室溫下培養1小時之後，移除抗體溶液，並將井以200微升/井PBS/A洗滌一次。然後，添加40微升1/500次生抗體(A11005；山羊抗-老鼠594)溶液與1/10000 Hoechst (一起稀釋在具有10% FCS + 0.1% Tween 20之PBS/A中)，並將板在黑暗中，於室溫下培養一小時。最後，將板以200微升/井PBS/A洗滌一次，留下最後洗液在井中，然後將板密封。將板於陣列掃描(Cellomics)上讀取。得自板內未用藥(極大值)與參考化合物(極小值)井之通道2 (594毫微米)值，係用以設定關於0%與100%化合物抑制之邊界。將化合物數據針對此等數值正規化，以測定會獲得經磷醯基化FGFR1之50%抑制作用之待測化合物稀釋範圍。

細胞FGFR1 (ECHO) - 經由利用ECHO技術之短暫地表現FGFR1 IIIc磷醯化作用之細胞為基礎之抑制(使用磷醯基專一初生與螢光次生抗體度量)

此項檢測係經設計以偵測短暫地表現FGFR1磷醯化作用之抑制劑，藉由被偵測固定細胞之抗體染色，使用陣列掃描技術。

COS-1細胞係以例行方式在DMEM (Gibco BRL, 41966)加上3%牛胎兒血清(FCS), 1% L-麩醯胺(Gibco BRL, 25030)中產生繼代，至80%之細胞匯合。為進行此項檢測，故將COS-1細胞在90-95%匯合下採集，以供細胞轉移感染。對於各96-井板，係將24微升帶脂胺(Lipofectamine) 2000添加至809微升OptiMEM中，並在室溫下培養5分鐘。對於各96井板，將20微克3'FLAG標記之FGFR1/pcDNA3.1 (In-house clone15, MSD 4793)

以 OptiMEM 稀釋至總體積為 833 微升。將等體積之 DNA 與帶脂胺 (Lipofectamine) 2000 合併 (DNA : 脂質 = 1 : 1.2 比例)，並在室溫下培養 20 分鐘。

經採集之 COS-1 細胞係使用 Coulter 計數器計數，並進一步以 1% FCS/DMEM 稀釋至 2.5×10^5 個細胞 / 毫升。對於各 96-井，係需要 8.33 毫升細胞。將複合轉移感染溶液添加至細胞溶液中，並將此等細胞在 2.5×10^5 個細胞 / 井下，於 DMEM 加上 1% 牛胎兒血清，1% L-麩醯胺中，接種於 96 井板 (Costar, 3904) 中，並在 37°C 下 (+5% CO_2)，於潮濕培養器中培養過夜 (24 小時)。

隔天，使得自乾重試樣之化合物溶於 100% DMSO 中，獲得 10mM 濃度。將 40 微升化合物分配至橫越 384 Labcyte 板之各象限之井 (包含正對照組 (100% DMSO)、負對照組 (10 μM) 及參考化合物 (250 nM)) 中。然後，將 384 Labcyte 板轉移至 Hydra，以將化合物以 1 : 100 稀釋至象限之其餘井中。在將板轉移至 ECHO 550 上之前，將 70 微升培養基使用 Quadra 自檢測板吸出。亦將 384 Labcyte 化合物板轉移至 ECHO 550 上。轉移至 ECHO 550 上之檢測板之化合物係在範圍 1) 10 μM ，2) 3 μM ，3) 1 μM ，4) 0.3 μM ，5) 0.1 μM ，6) 0.01 之濃度下。

溫和地輕拍此等板，以使化合物混合在細胞培養基中，且留置，以在 37°C 與 5% CO_2 下培養 1 小時。

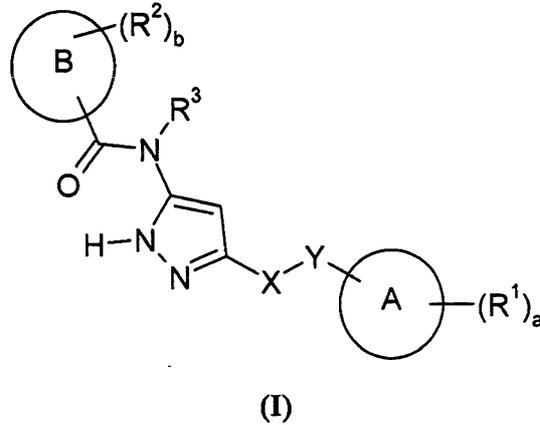
使用真空吸氣，將培養基自井移除；藉由添加 50 微升 100% 甲醇至各井，使細胞固定，並在室溫下培養 20 分鐘。接著，移除固定溶液，並將井以 200 微升磷酸鹽緩衝之鹽水 (PBS/A) 洗滌一次，然後，在室溫下藉由添加 50 微升 / 井 0.1%，

triton/PBS/A，使細胞滲透20分鐘。接著，移除滲透作用溶液，並將細胞以200微升/井PBS/A再洗滌一次，然後將40微升1/1000原始抗體溶液(細胞發出訊息技術#CS3476；老鼠抗-磷醯基FGFR1，經稀釋於具有10% FCS + 0.1% Tween20之PBS/A中)添加至各井中。

在室溫下培養1小時之後，移除抗體溶液，並將井以200微升/井PBS/A洗滌一次。然後，添加40微升1/500次生抗體(A11005；山羊抗-老鼠594)溶液與1/10000 Hoechst (一起稀釋在具有10% FCS + 0.1% Tween 20之PBS/A中)，並將板在黑暗中，於室溫下培養一小時。最後，將板以200微升/井PBS/A洗滌一次，留下最後洗液在井中，然後將板密封。將板於陣列掃描(Cellomics)上讀取。得自板內未用藥(極大值)與參考化合物(極小值)井之通道2 (594毫微米)值，係用以設定關於0%與100%化合物抑制之邊界。將化合物數據針對此等數值正規化，以測定會獲得經磷醯基化FGFR1之50%抑制作用之待測化合物稀釋範圍。

五、中文發明摘要：

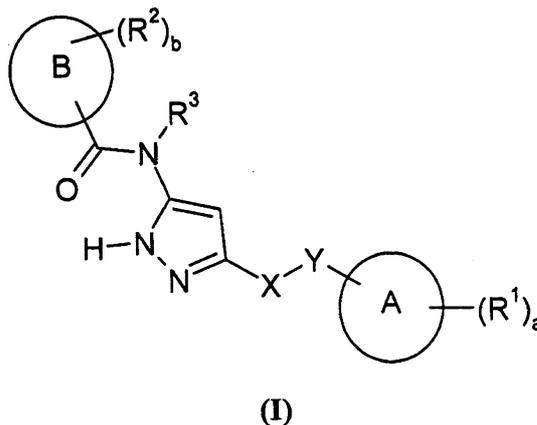
本發明係提供式 (I) 化合物：



或其藥學上可接受之鹽。亦提供製造式 1 化合物之方法，及式 1 化合物作為藥劑與在癌症治療上之用途。

六、英文發明摘要：

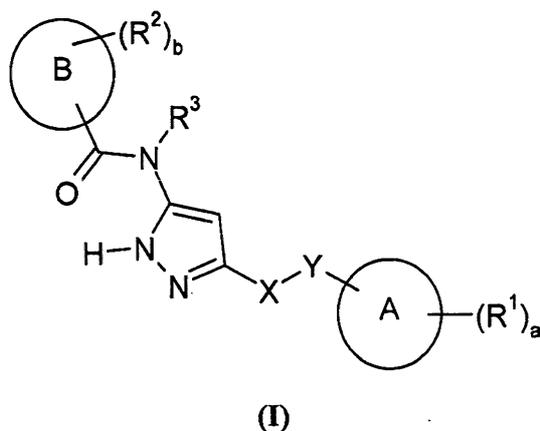
There is provided a compound of formula (I):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof. There are also provided processes for the manufacture of a compound of Formula 1, and the use of a compound of Formula 1 as a medicament and in the treatment of cancer.

十、申請專利範圍：

1. 一種式 (I) 化合物：



或其藥學上可接受之鹽

其中

環 A 表示 5- 或 6-員芳族基團，視情況包含至少一個選自氮、氧及硫之環雜原子；

環 B 表示 5- 或 6-員芳族基團，視情況包含至少一個選自氮、氧及硫之環雜原子；

R^1 各獨立表示

鹵素，

羥基，

氰基，

C_1 - C_3 烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1 - C_3 烷硫基、 $-NR^4R^5$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

C_{3-5} 環烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1-C_3 烷硫基、 $-NR^6R^7$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二 C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

C_2-C_3 烯基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1-C_3 烷硫基、 $-NR^8R^9$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二 C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

苯基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1-C_3 烷硫基、 $-NR^{10}R^{11}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二 C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

4-至6-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1-C_3 烷硫基、 $-NR^{12}R^{13}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二 C_1-C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

C_1 - C_3 烷氧基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 $-NR^{14}R^{15}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

$-NR^{16}R^{17}$ 基團，

$-OCOR^{18}$ 基團，

$-CO_2R^{19}$ 基團，

$-CONR^{20}R^{21}$ 基團，

$-NR^{22}COR^{23}$ 基團，

$-NR^{24}CO_2R^{25}$ 基團，

$-OSO_2R^{26}$ 基團，

或兩個相鄰 R^1 基團和彼等所連接之原子一起，形成 4-至 7-員碳環基或雜環基環，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1 - C_3 烷硫基、 $-NR^{27}R^{28}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基；

R^2 各獨立表示

羥基，

鹵素，

氰基，

$-\text{CO}_2\text{R}^{29}$ 基團，

$-\text{CONR}^{30}\text{R}^{31}$ 基團，

$-\text{NR}^{32}\text{COR}^{33}$ 基團，

$-\text{NR}^{34}\text{CO}_2\text{R}^{35}$ 基團，

$-\text{NR}^{36}\text{R}^{37}$ 基團，

$-\text{SO}_2\text{R}^{38}$ 基團，

$-\text{SO}_2\text{NR}^{39}\text{R}^{40}$ 基團，

$-\text{NR}^{41}\text{SO}_2\text{R}^{42}$ 基團，

C_1 - C_6 烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代

基選自 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、

$-\text{NR}^{43}\text{R}^{44}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基

取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、

C_1 - C_3 烷硫基、 C_3 - C_6 環烷基、胺基 ($-\text{NH}_2$)、單-與二

$-\text{C}_1$ - C_3 烷胺基、氰基、羥基、三氟甲基，及 4-至 7-

員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代

基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷

硫基、 C_3 - C_6 環烷基、胺基 ($-\text{NH}_2$)、單-與二- C_1 - C_3

烷胺基、氰基、羥基三氟甲基)、鹵素、羥基，及

4-至 7-員雜環基，視情況經稠合至 4-至 7-員碳環基

或雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代

基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、

C_1 - C_6 烷硫基、 $-\text{NR}^{45}\text{R}^{46}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{47}$ (其每一個可視情

況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、

C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、
 氰基、鹵素及羥基，

C_3 - C_6 環烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{48}R^{49}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基，
 及 4- 至 7- 員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{50}R^{51}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

C_2 - C_6 烯基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{52}R^{53}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基，及 4- 至 7- 員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷

硫基、 $-NR^{54}R^{55}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

4-至7-員雜環基，視情況經稠合至4-至7-員碳環基或雜環基，且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷羰基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{56}R^{57}$ 、 SO_2R^{58} (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、氰基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、酮基、羥基，及4-至7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{59}R^{60}$ 、 $-SO_2R^{61}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

C_1 - C_6 烷氧基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 $-NR^{62}R^{63}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、

羥基，及4-至7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-NR^{64}R^{65}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

或兩個相鄰 R^2 基團和彼等所連接之原子一起，形成4-至7-員碳環基或雜環基環，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1 - C_3 烷硫基、 $-NR^{66}R^{67}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基；

R^3 表示氫，

C_1 - C_3 烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 C_1 - C_3 烷硫基、 $-NR^{68}R^{69}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基；

a 為 0, 1, 2, 3 或 4；

b 為 0, 1, 2, 3 或 4；

R^4 與 R^5 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^4 與 R^5 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環；

R^6 與 R^7 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^6 與 R^7 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環；

R^8 與 R^9 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^8 與 R^9 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環；

R^{10} 與 R^{11} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{10} 與 R^{11} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環；

R^{12} 與 R^{13} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{12} 與 R^{13} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環；

R^{14} 與 R^{15} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{14} 與 R^{15} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環；

R^{16} 與 R^{17} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{16} 與 R^{17} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)； R^{18} 表示 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基(其每一個可視情況被

一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{19} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基或 C_3 - C_6 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{20} 與 R^{21} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{20} 與 R^{21} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{22} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{23} 表示 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{24} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{25} 表示 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代, 取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基);

R^{26} 表示 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代, 取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基);

R^{27} 與 R^{28} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基, 或 R^{27} 與 R^{28} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6-員飽和雜環;

R^{29} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基或 C_3 - C_6 環烷基 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代, 取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基);

R^{30} 與 R^{31} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基, 或 R^{30} 與 R^{31} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6-員飽和雜環 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代, 取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基);

R^{32} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基或 C_3 - C_6 環烷基 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代, 取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基);

R^{33} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基，或 5- 或 6- 員芳族基團，視情況包含至少一個選自氮、氧及硫之環雜原子(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基(- NH_2)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{34} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基(- NH_2)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{35} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基或 C_3 - C_6 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基(- NH_2)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{36} 與 R^{37} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_6 環烷基，或 5- 或 6- 員芳族基團，視情況包含至少一個選自氮、氧及硫之環雜原子，或 R^{36} 與 R^{37} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6- 員飽和雜環(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基(- NH_2)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基、三氟甲基，及 4- 至 7- 員碳環基或雜環基，其可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基(- NH_2)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基、三氟甲基)；

R^{38} 表示 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基(其每一個可視情況被

一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{39} 與 R^{40} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{39} 與 R^{40} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{41} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{42} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)；

R^{43} 與 R^{44} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{43} 與 R^{44} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環；

R^{45} 與 R^{46} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{45} 與 R^{46} 和彼等所連接之氮原子一起形成4-至6-員飽和雜環；

R^{47} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基；

R^{48} 與 R^{49} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或

R^{48} 與 R^{49} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環；

R^{50} 與 R^{51} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{50} 與 R^{51} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環；

R^{52} 與 R^{53} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{52} 與 R^{53} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環；

R^{54} 與 R^{55} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{54} 與 R^{55} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環；

R^{56} 與 R^{57} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{56} 與 R^{57} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環；

R^{58} 表示 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基；

R^{59} 與 R^{60} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{59} 與 R^{60} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環；

R^{61} 表示 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基；

R^{62} 與 R^{63} 各獨立表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{62} 與 R^{63} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環；

R^{64} 與 R^{65} 各獨立表示氫、 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{64} 與 R^{65} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4-至 6-員飽和

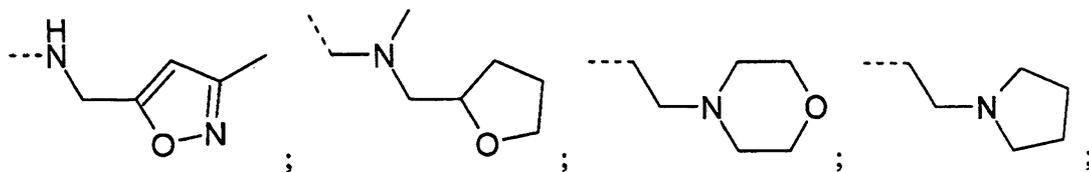
雜環；

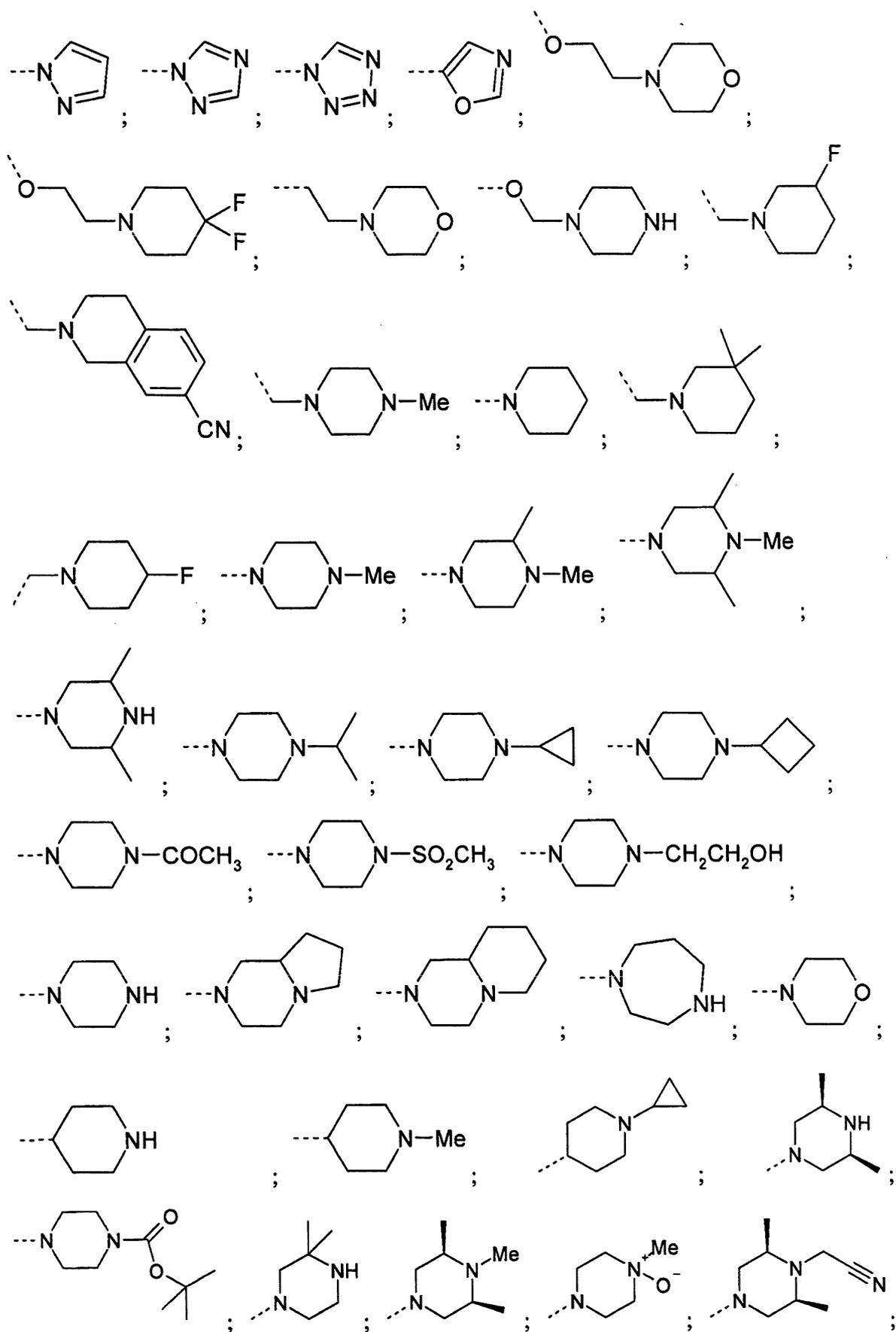
R^{66} 與 R^{67} 各獨立表示氫、 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{66} 與 R^{67} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6- 員飽和雜環；

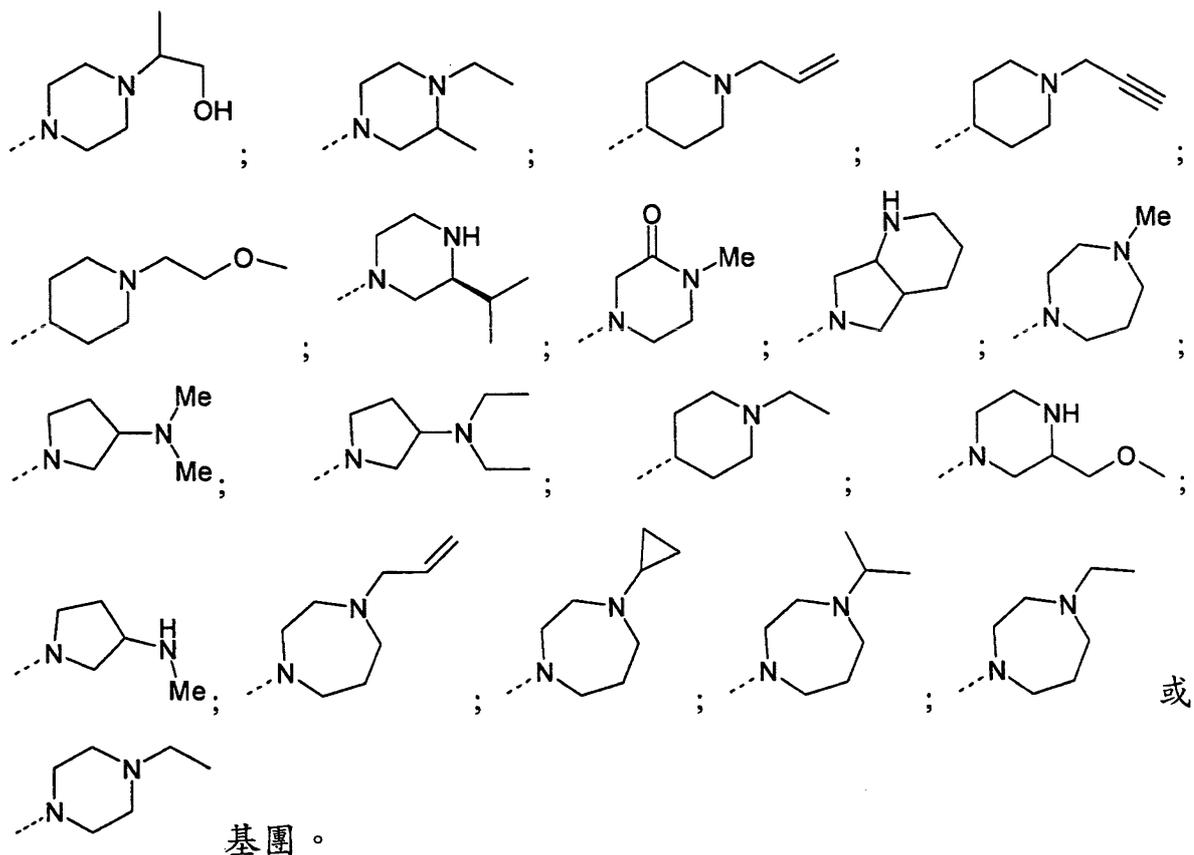
R^{68} 與 R^{69} 各獨立表示氫、 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，或 R^{68} 與 R^{69} 和彼等所連接之氮原子一起形成 4- 至 6- 員飽和雜環；且其中

當 Y 表示 CH_2 時，X 表示 CH_2 、O、 NR^{70} 或 $S(O)_x$ ，其中 R^{70} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，且 x 為 0、1 或 2；或當 X 表示 CH_2 時，Y 表示 CH_2 、O、 NR^{71} 或 $S(O)_y$ ，其中 R^{71} 表示氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，且 y 為 0、1 或 2。

2. 如請求項 1 之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為氫。
3. 如請求項 1 或 2 之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 R^2 係獨立表示 -Cl；-F；-I；-OH；-CN；- CH_3 ；- CH_2OH ；- $CH_2N(CH_3)_2$ ；- $CH_2CH(CH_3)NH_2$ ；- OCH_3 ；- OCH_2CH_2OH ；- $OCH_2CH_2OCH_2CH_3$ ；- SO_2CH_3 ；- OCH_2CH_2OH ；- $N(CH_3)_2$ ；-NHPh；- $NHCH_2C\equiv CH$ ；- $NHCH_2CH_3$ ；- $NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ ；- $NHCO_2CH_2CH=CH_2$ ；- $NHCOCH_3$ ；- $NHCOH$ ；- $NHCOPh$ ；- $CONH_2$ ；- $NHSO_2Me$ ；- $SO_2N(CH_3)_2$ ；- CO_2H ；- CO_2CH_3 ；- $CO_2CH_2CH_3$ ；







4. 如請求項 1 至 3 中任一項之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 R^1 係獨立表示 C_1 - C_3 烷氧基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 $-NR^{14}R^{15}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，或 $-CONR^{20}R^{21}$ 基團。
5. 如請求項 1 至 4 中任一項之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中環 A 表示呋喃基、苯基、吡啶基、嘧啶基、吡啶基、嘧啶基、噁吩基或噁唑基環。
6. 如請求項 1 至 5 中任一項之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中環 B 表示呋喃基、苯基、吡啶基、嘧啶基、吡啶基、嘧啶基、噁吩基或噁唑基環。

7. 如請求項 1 之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中：

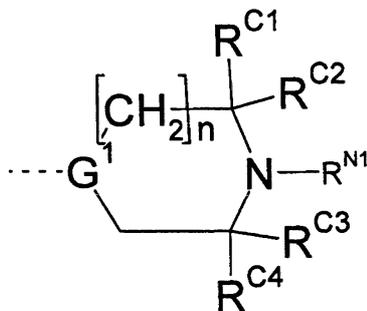
環 A 表示 呋喃基、苯基、吡啶基、噻吩基、吡啶基、
嘧啶基、噁吩基或噁唑基環；

環 B 表示 呋喃基、苯基、吡啶基、噻吩基、吡啶基、
嘧啶基、噁吩基或噁唑基環；

各 R^1 係獨立表示

C_1 - C_3 烷氧基，視情況被一或多個取代基取代，
取代基選自 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、
 $-NR^{14}R^{15}$ (其每一個可視情況被一或多個取代
基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3
烷氧基胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥
基及三氟甲基)、鹵素及羥基，或
 $-CONR^{20}R^{21}$ 基團；

R^2 表示



其中

G^1 為 C 或 N，

n 為 1 或 2，

R^{C1} ， R^{C2} ， R^{C3} 及 R^{C4} 各獨立選自 C_1 - C_3 烷基、
 C_2 - C_3 烯基、 C_2 - C_3 炔基、 C_3 - C_5 環烷基 (其每一
個可視情況被一或多個取代基取代，取代基

選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基)、氮、鹵素及羥基，或

R^{C1} & R^{C2} 及 / 或 R^{C3} & R^{C4} 和彼等所連接之原子一起，形成3-至6-員碳環狀或雜環狀環，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基，或

R^{C1} & R^{C3} 和彼等所連接之原子及 R^{N1} 基團所連接之氮原子一起，形成5-至7-員碳環狀或雜環狀環，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基，且

R^{N1} 係選自 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_6 環烷基 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自氟基、鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基)、氮，及4-至7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 - C_5 環烷基、 C_1 - C_3 烷硫基、 $-NR^{59}R^{60}$ 、 $-SO_2R^{61}$ (其每一個可視情況被一或

多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，或

R^{N1} & R^{C4} 和彼等所連接之原子一起形成4-至7-員雜環基環，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_3 烯基、 C_2 - C_3 炔基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 - C_5 環烷基、 C_1 - C_3 烷硫基、-NR⁵⁶R⁵⁷、SO₂R⁵⁸(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基；

R^3 表示 氫；

X表示 CH₂或O；

Y表示 CH₂；

a為0、1或2；且

b為1。

8. 如請求項1之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽，其中：

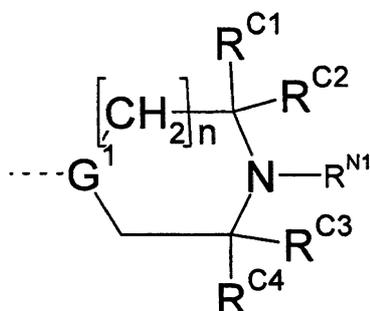
環A表示 呋喃基、苯基、吡啶基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基或噻吩基環；

環B表示 呋喃基、苯基、吡啶基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基或噻吩基環；

各R¹係獨立表示

C_1 - C_3 烷氧基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 $-NR^{14}R^{15}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，或 $-CONR^{20}R^{21}$ 基團；

R^2 表示



其中

G^1 為 C 或 N，

n 為 1 或 2，

R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} 及 R^{C4} 各獨立選自 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_3 烯基、 C_2 - C_3 炔基、 C_3 - C_5 環烷基 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基)、氫、鹵素及羥基，或

R^{C1} & R^{C2} 及 / 或 R^{C3} & R^{C4} 和彼等所連接之原子一起，形成 3- 至 6- 員碳環狀或雜環狀環，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵

素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基，或

R^{C1} & R^{C3} 和彼等所連接之原子及 R^{N1} 基團所連接之氮原子一起，形成5-至7-員碳環狀或雜環狀環，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基，且

R^{N1} 係選自 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_6 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基)、氫，及4-至7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 - C_5 環烷基、 C_1 - C_3 烷硫基、-NR⁵⁹R⁶⁰、-SO₂R⁶¹(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，或

R^{N1} & R^{C4} 和彼等所連接之原子一起形成4-至7-員雜環基環，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_3 烯基、 C_2 - C_3

炔基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 - C_5 環烷基、 C_1 - C_3 烷硫基、 $-NR^{56}R^{57}$ 、 SO_2R^{58} (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基；

R^3 表示 氫；

X 表示 CH_2 或 O；

Y 表示 CH_2 ；

a 為 0、1 或 2；且

b 為 1。

9. 如請求項 1 之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中：

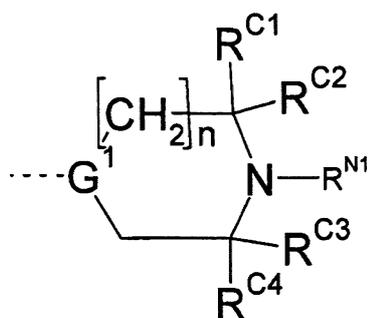
環 A 表示 呋喃基、苯基或吡啶基環；

環 B 表示 苯基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基或噻吩基環；

各 R^1 係獨立表示

C_1 - C_3 烷氧基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 $-NR^{14}R^{15}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，或
 $-CONR^{20}R^{21}$ 基團；

R^2 表示



其中

G^1 為 C 或 N，

n 為 1 或 2，

R^{C1} ， R^{C2} ， R^{C3} 及 R^{C4} 各獨立選自 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_3 烯基、 C_2 - C_3 炔基、 C_3 - C_5 環烷基 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基)、氫、鹵素及羥基，或

R^{C1} & R^{C2} 及 / 或 R^{C3} & R^{C4} 和彼等所連接之原子一起，形成 3-至 6-員碳環狀或雜環狀環，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基，或

R^{C1} & R^{C3} 和彼等所連接之原子及 R^{N1} 基團所連接之氮原子一起，形成 5-至 7-員碳環狀或雜環狀環視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基 ($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥

基及三氟甲基，且

R^{N1} 係選自 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_6 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基)、氫，及 4-至 7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 - C_5 環烷基、 C_1 - C_3 烷硫基、 $-NR^{59}R^{60}$ 、 $-SO_2R^{61}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，或

R^{N1} & R^{C4} 和彼等所連接之原子一起形成 4-至 7-員雜環基環，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_3 烯基、 C_2 - C_3 炔基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 - C_5 環烷基、 C_1 - C_3 烷硫基、 $-NR^{56}R^{57}$ 、 SO_2R^{58} (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基；

R^3 表示 氫；

X 表示 CH_2 或 O；

Y 表示 CH_2 ；

a 為 0、1 或 2；且

b 為 1。

10. 如請求項 1 之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中：

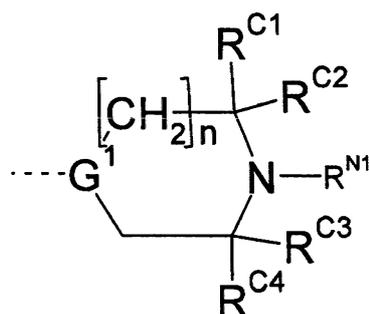
環 A 表示 苯環；

環 B 表示 苯基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基或噻吩基環；

各 R^1 係獨立表示

C_1 - C_3 烷氧基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 -環烷基、 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、胺基 ($-\text{NH}_2$)、單-與二- C_1 - C_3 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，或 $-\text{CONR}^{20}\text{R}^{21}$ 基團；

R^2 表示



其中

G^1 為 C 或 N，

n 為 1 或 2，

R^{C1} 、 R^{C2} 、 R^{C3} 及 R^{C4} 各獨立選自 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_3 烯基、 C_2 - C_3 炔基、 C_3 - C_5 環烷基 (其每一

個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基)、氫、鹵素及羥基，或

R^{C1} & R^{C2} 及 / 或 R^{C3} & R^{C4} 和彼等所連接之原子一起，形成3-至6-員碳環狀或雜環狀環，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基，或

R^{C1} & R^{C3} 和彼等所連接之原子及 R^{N1} 基團所連接之氮原子一起，形成5-至7-員碳環狀或雜環狀環，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基，且

R^{N1} 係選自 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_6 環烷基(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基($-NH_2$)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基)、氫，及4-至7-員雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 - C_5 環烷基、 C_1 - C_3 烷硫基、 $-NR^{59}R^{60}$ 、 $-SO_2R^{61}$ (其

每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素及羥基，

或 R^{N1} & R^{C4} 和彼等所連接之原子一起形成4-至7-員雜環基環，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_3 烯基、 C_2 - C_3 炔基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 - C_5 環烷基、 C_1 - C_3 烷硫基、-NR⁵⁶R⁵⁷、SO₂R⁵⁸(其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、胺基(-NH₂)、單-與二- C_1 - C_2 烷胺基、羥基及三氟甲基)、鹵素、羥基；

R^3 表示 氫；

X 表示 CH₂ 或 O；

Y 表示 CH₂；

a 為 0、1 或 2；且

b 為 1。

11. 如請求項 1 之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中：

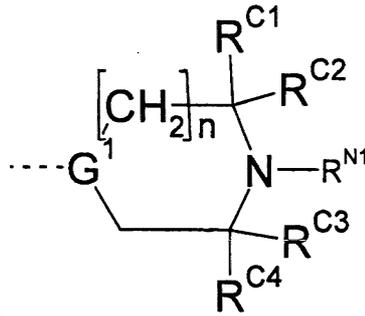
環 A 表示 苯環；

環 B 表示 咪喃基、苯基、吡咩基、嗒咩基、吡啶基、嘧啶基或噻吩基環；

各 R^1 係獨立表示

C_1 - C_3 烷氧基；

R² 表示



其中

G¹ 為 C 或 N，

n 為 1 或 2，

R^{C1}, R^{C2}, R^{C3} 各 R^{C4} 各獨立選自氫、甲基、乙基、羥甲基、羥乙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、2,2,2-三氟乙基，或

R^{C3} & R^{C4} 和彼等所連接之原子一起形成 3-至 5-員碳環，且

R^{N1} 係選自 C₁-C₂ 烷基、C₂-C₃ 烯基、C₂-C₃ 炔基、C₃-C₅ 環烷基 (其每一個可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、C₁-C₂ 烷基、C₁-C₂ 烷氧基、C₁-C₂ 烷硫基、胺基 (-NH₂)、單-與二-C₁-C₂ 烷胺基、羥基及三氟甲基) 及氫，或 R^{N1} & R^{C4} 和彼等所連接之原子一起形成 4-至 7-員雜環基環；

R³ 表示 氫；

X 表示 CH₂ 或 O；

Y 表示 CH₂；

a 為 0、1 或 2；且

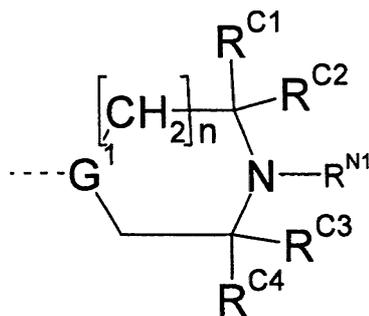
b 為 1。

12. 如請求項 1 之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中：

$A(R^1)_a$ 表示 3,5-二甲氧基苯基；

環 B 表示 苯基、吡啶基、嘓啉基或噻吩基環；

R^2 表示



其中

G^1 為 C 或 N，

n 為 1 或 2，

R^{C1} 、 R^{C2} 、 R^{C3} 及 R^{C4} 各獨立選自氫、甲基、乙基、羥甲基、羥乙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、2,2,2-三氟乙基，或

R^{C3} & R^{C4} 和彼等所連接之原子一起形成環丙基環，且

R^{N1} 係選自氫、甲基、乙基、甲氧基乙基、乙氧基乙基、羥乙基、丙烯基、丙炔基、丙基、異-丙基、 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、環丙基、環丁基、環戊基，或

R^{N1} & R^{C4} 和彼等所連接之原子一起形成 5-或 6-員雜環基環；

R^3 表示 氫；

X 表示 CH_2 或 O；

Y 表示 CH_2 ；且

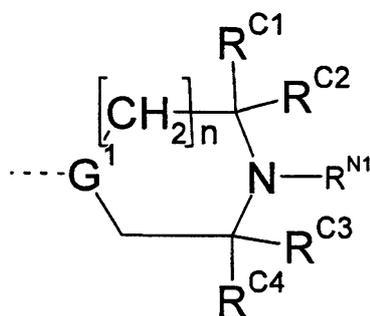
b 為 1。

13. 如請求項 1 之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中：

$A(R^1)_a$ 表示 3,5-二甲氧基苯基；

環 B 表示 苯基、吡啶基、嘓啶基或噻吩基環；

R^2 表示



其中

G^1 為 C 或 N，

n 為 1，

R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} 及 R^{C4} 各獨立選自氫、甲基、乙基、羥甲基、羥乙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、2,2,2-三氟乙基，或

R^{C3} & R^{C4} 和彼等所連接之原子一起形成環丙基環，且

R^{N1} 係選自氫、甲基、乙基、甲氧基乙基、乙氧基乙基、羥乙基、丙烯基、丙炔基、異-丙基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、環丙基、環丁基、環戊基，或

R^{N1} & R^{C4} 和彼等所連接之原子一起形成 5- 或 6-

員雜環基環；

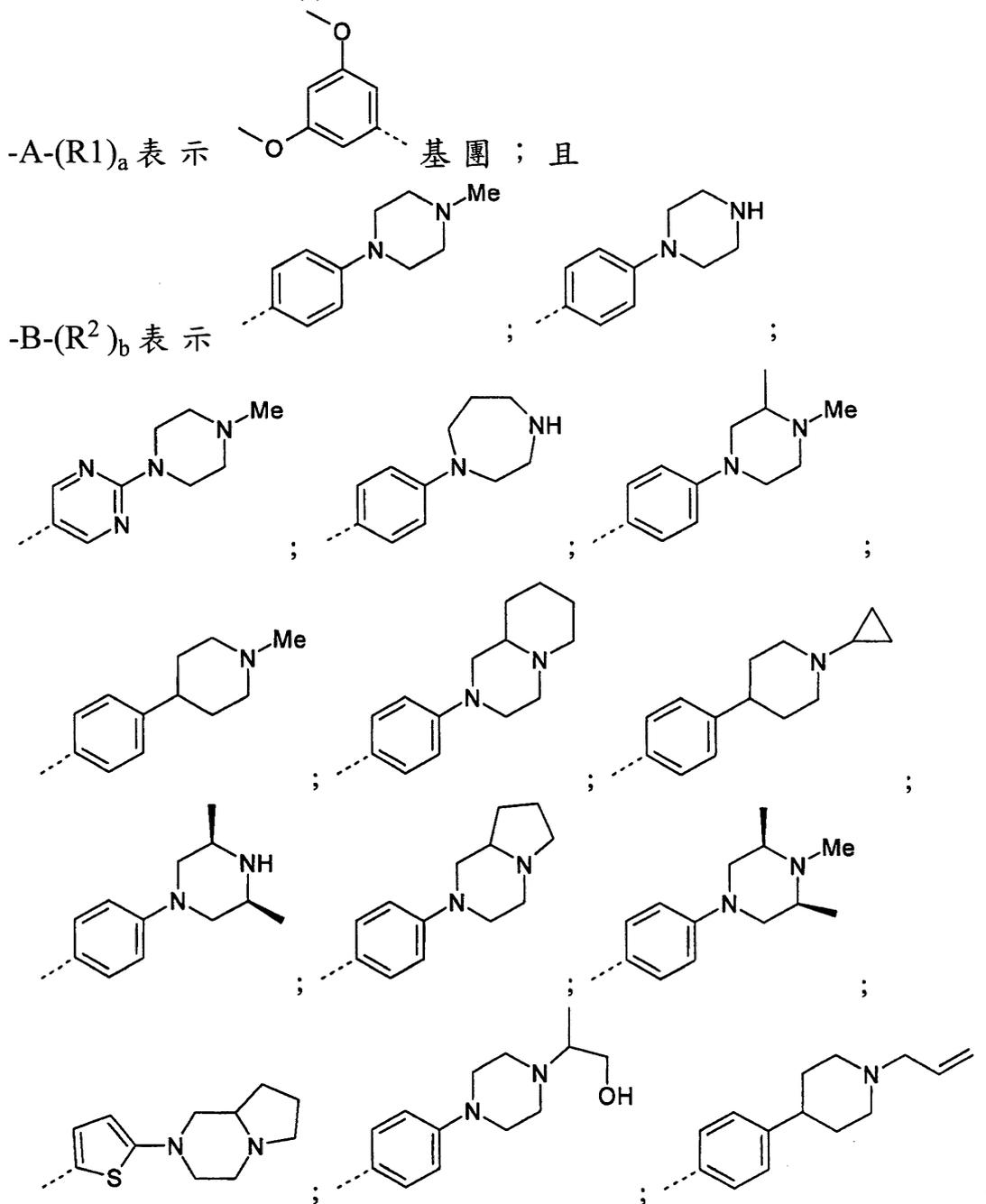
R^3 表示 氫；

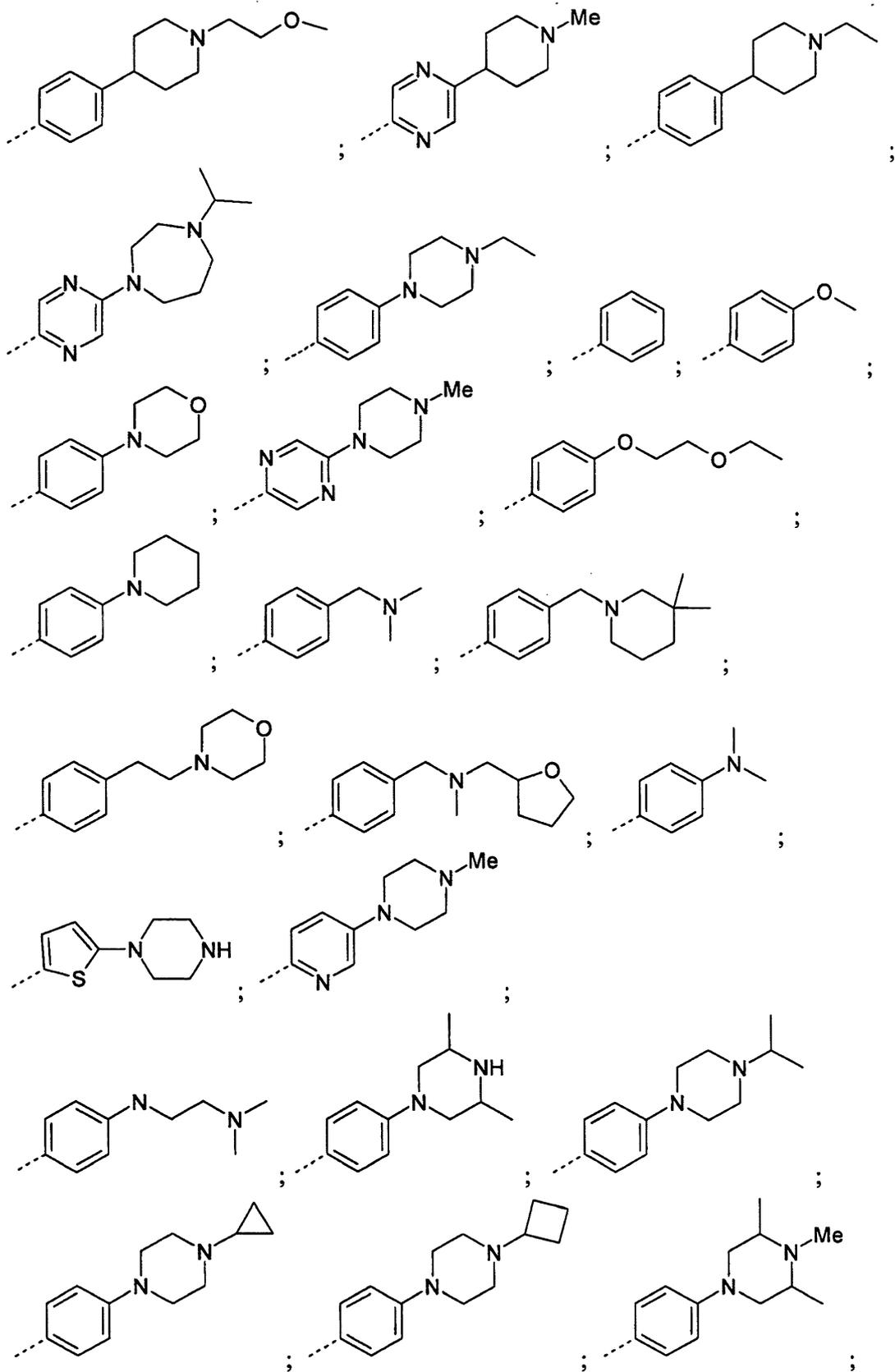
X 表示 CH_2 或 O；

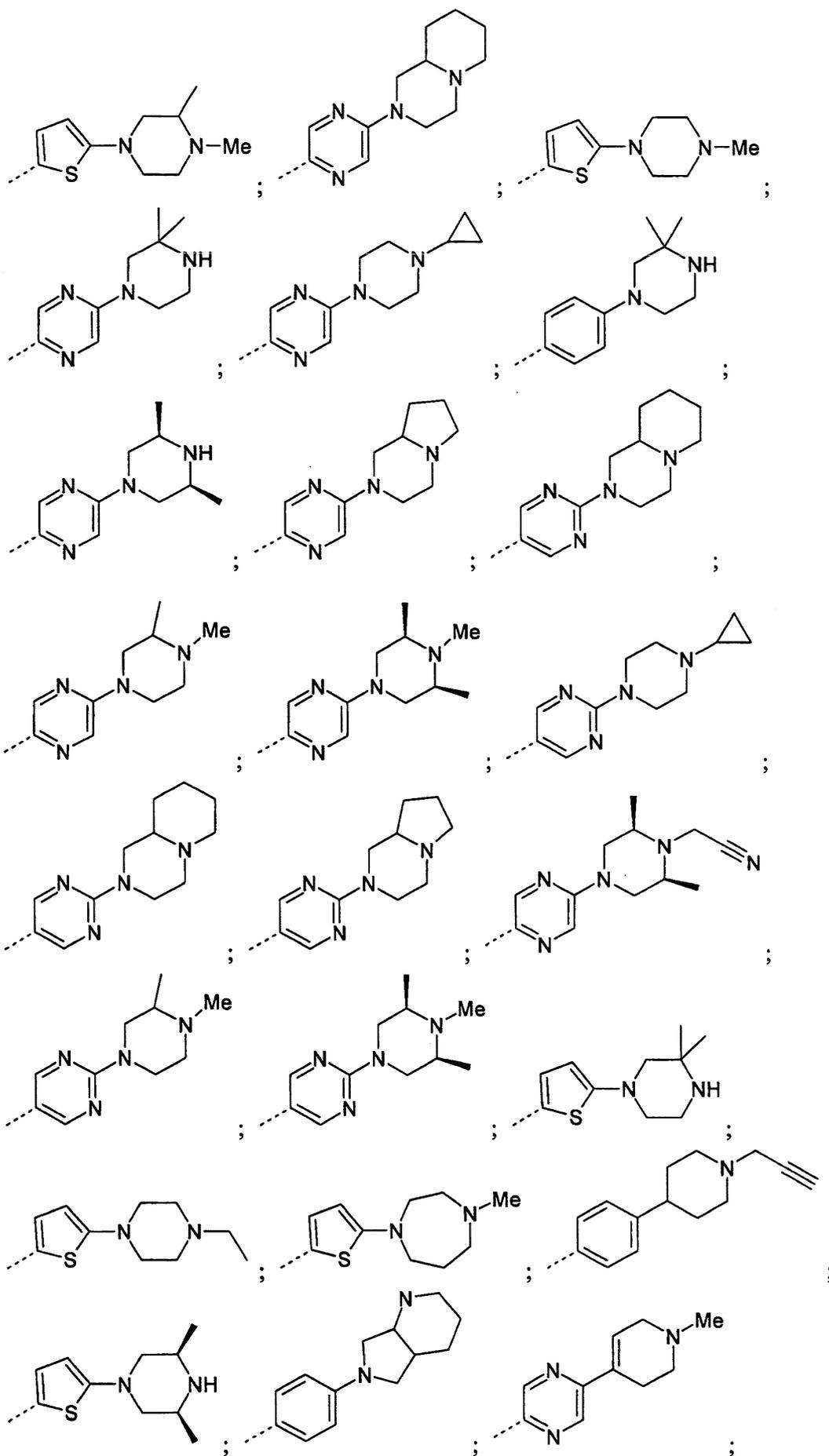
Y 表示 CH_2 ；且

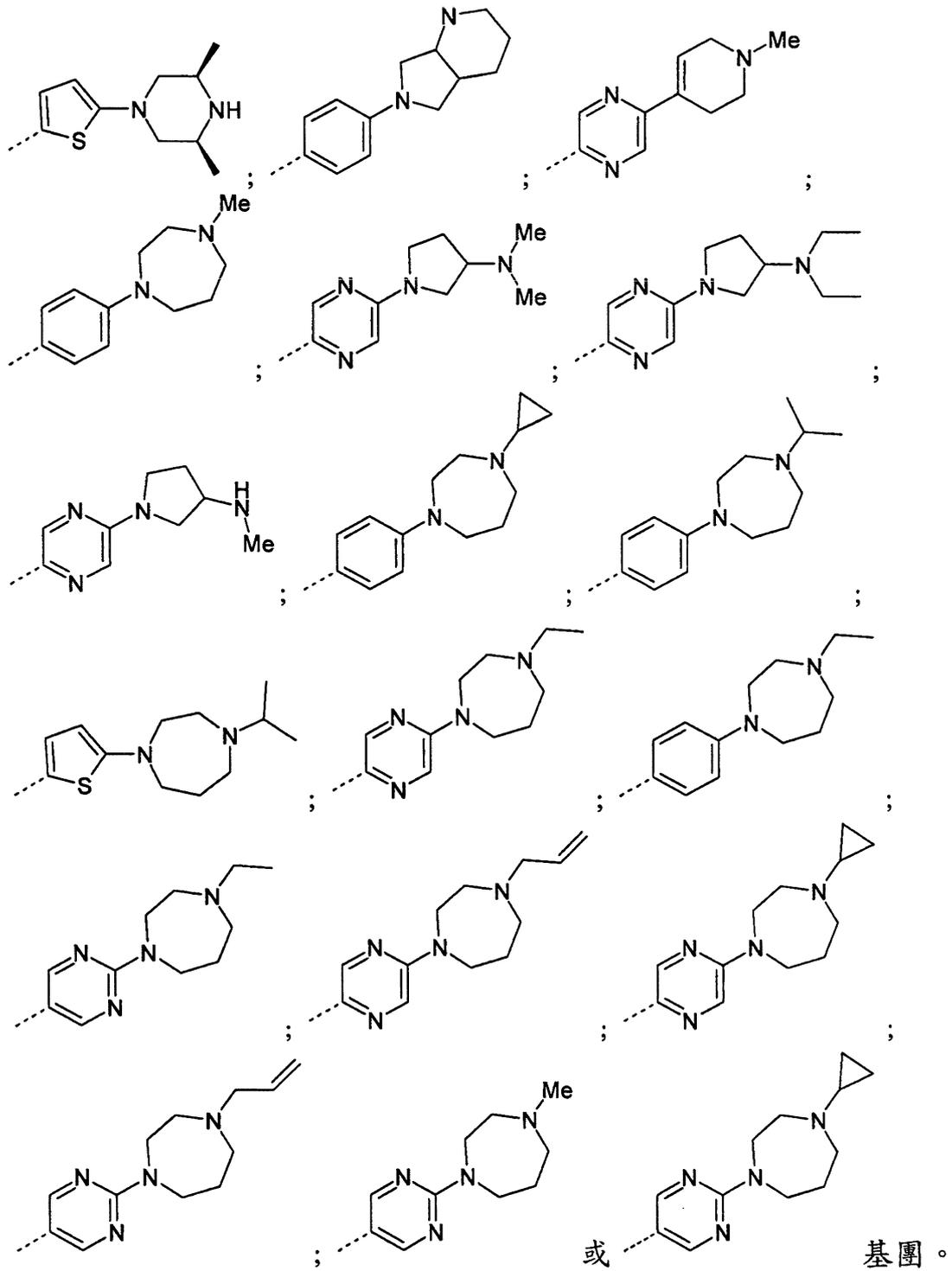
b 為 1。

14. 如請求項 1 之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中：

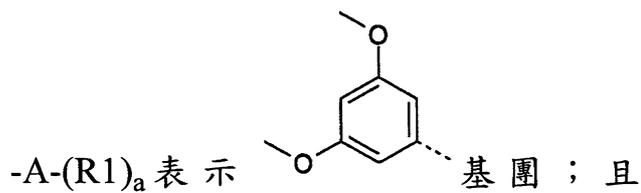


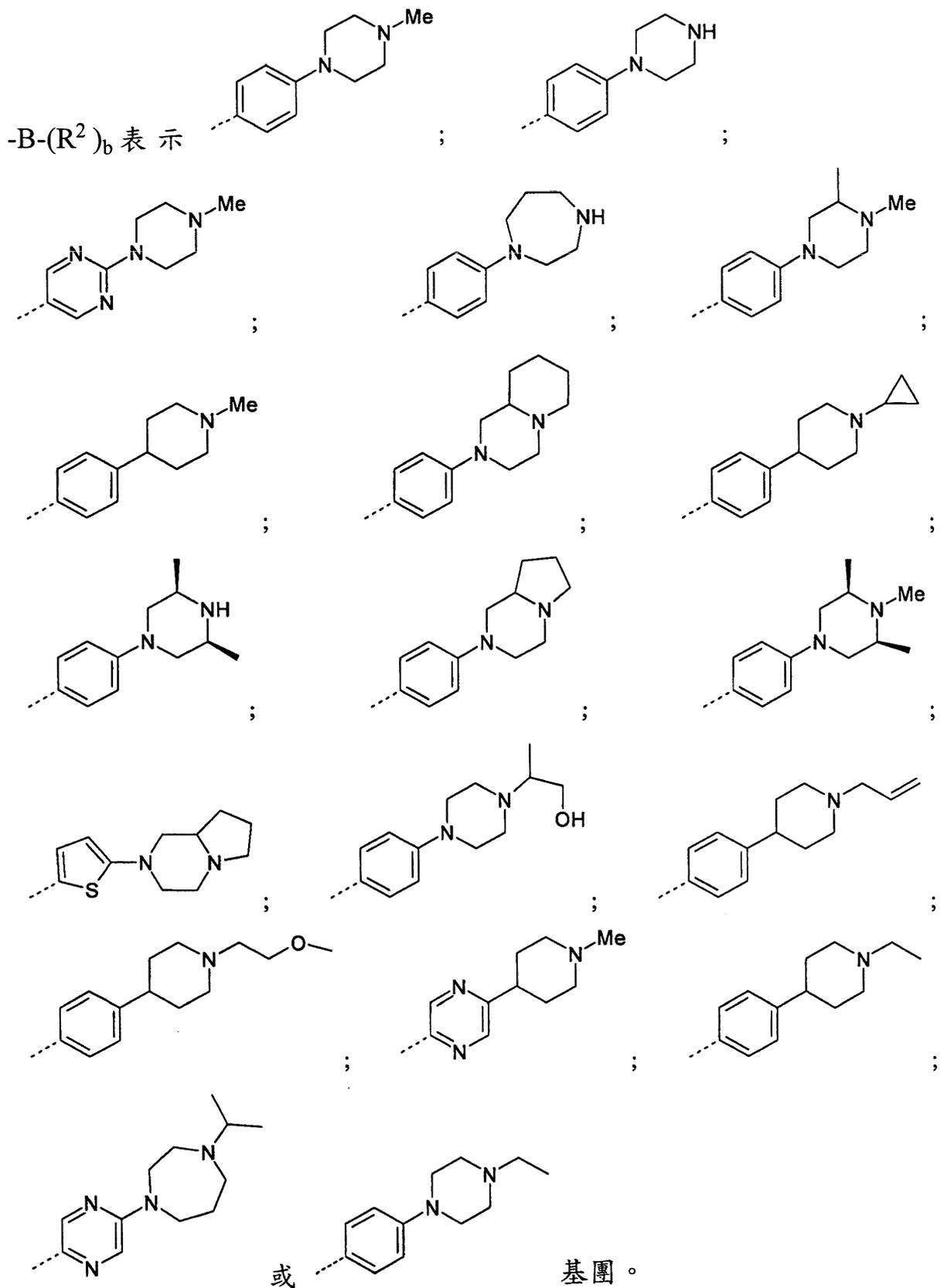






15. 如請求項1之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中：



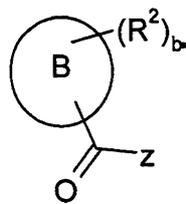


16. 如請求項 1 至 15 中任一項之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽，其係用於治療上。

17. 如請求項 1 至 15 中任一項之式 (I) 化合物或其藥學上可接受

之鹽，其係用於藉由療法以治療人類或動物身體之方法中。

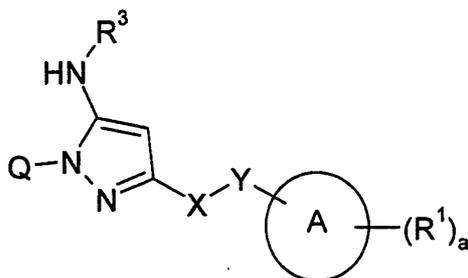
18. 一種如請求項 1 至 15 中任一項之式 (I) 化合物或藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療。
19. 一種治療癌症之方法，其包括對有需要之病患投予治療上有效量之如請求項 1 至 15 中任一項之式 (I) 化合物，或其藥學上可接受之鹽。
20. 如請求項 1 至 15 中任一項之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽，其係作為藥劑使用。
21. 一種如請求項 1 至 15 中任一項之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係在溫血動物譬如人類中用於產生 FGFR 抑制作用。
22. 一種如請求項 1 至 15 中任一項之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係在溫血動物譬如人類中用於產生抗癌作用。
23. 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 15 中任一項之式 (I) 化合物，或其藥學上可接受之鹽，伴隨著藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑。
24. 一種製備本發明醫藥組合物之方法，其包括將如請求項 1 至 14 中任一項之式 (I) 化合物，或其藥學上可接受之鹽，與藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑混合。
25. 一種製備如請求項 1 之式 (I) 化合物或其藥學上可接受鹽之方法，其包括使式 (II) 化合物



(II)

其中 Z 表示脫離基，且 B, R² 及 b 均如請求項 1 中關於式 (I) 化合物所定義，

與式 (III) 化合物反應



(III)

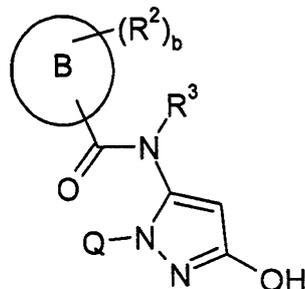
其中 Q 為氫或保護基，且 A, R¹, R³, X, Y 及 a 均如請求項 1 中關於式 (I) 化合物所定義，

而得式 (I) 化合物，

及視情況進行下列之一或多個：

- 使所獲得之化合物轉化成本發明之另一種化合物
- 形成該化合物之藥學上可接受鹽。

26. 一種製備如請求項 1 之式 (I) 化合物或其藥學上可接受鹽之方法，其包括使式 (IV) 化合物

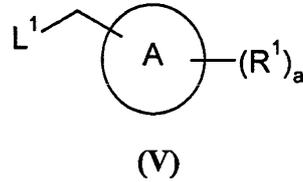


(IV)

其中 Q 為氫或保護基；且

B, R², R³ 及 b 均如請求項 1 中關於式 (I) 化合物所定義，

與式 (V) 化合物反應



其中 L¹ 表示 OH 或脫離基；且 A, R¹ 及 a 均如請求項 1 中關於式 (I) 化合物所定義，

而得式 (I) 化合物，

及視情況進行下列之一或多個：

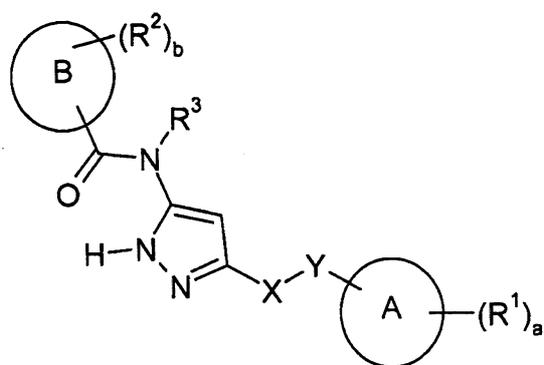
- 使所獲得之化合物轉化成本發明之另一種化合物
- 形成該化合物之藥學上可接受鹽。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)