發明專利說明書

200536851

（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：94102028

※ 申請日期：94.1.24　　※IPC 分類：C07D 417/00

一、發明名稱：（中文/英文）

化合物及其使用方法

COMPOUNDS AND METHODS OF USE

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

美商安美基公司

AMGEN INC.

代表人：（中文/英文）

史都華 L 瓦特

WATT, STUART L.

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國加州千橡市安美基中心大道 1 號

ONE AMGEN CENTER DRIVE, THOUSAND OAKS, CA 91320-1799

U.S.A.

國　籍：（中文/英文）

美國　U.S.A.

三、發明人：（共 26 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 麥克　邦泰曼
POTASHMAN, MICHELE

2. 金台成
KIM, TAE-SEONG

3. 史帝芬　畢朗
BELLON, STEVEN

4. 布克　桑
BOOKER, SHON

5. 元　陳
CHENG, YUAN

6. 喬瑟夫　L　金
KIM, JOSEPH L.

7. 安德魯　泰斯克
TASKER, ANDREW

8. 習寧
XI, NING

9. 許世民
XU, SHIMIN

10. 珍-克里斯多夫　鶴曼齊
HARMANGE, JEAN-CHRISTOPHE

11. 喬治　包革
BORG, GEORGE

12. 馬休　威斯
WEISS, MATTHEW

13. 布萊恩　L　哈德斯
HODOUS, BRIAN L.

14. 羅素　葛雷克法
GRACEFFA, RUSSELL

15. 威廉　H　巴克納
BUCKNER, WILLIAM H.

16. 桂格　E　瑪賽
MASSE, CRAIG E.

17. 迪邦　恰克泰
CHOQUETTE, DEBORAH

18. 馬休　W　馬丁
MARTIN, MATTHEW W.

19. 茱利　葛曼
GERMAIN, JULIE

20. 魯西恩　V　迪派特
DIPIETRO, LUCIAN V.

21. 史都華　C　恰菲
CHAFFEE, STUART C.

22. 喬瑟夫　J　納尼
NUNES, JOSEPH J.

23. 約翰　L　巴嘉納
BUCHANAN, JOHN L.

24. 哈伯格　哥羅瑞　J
HABGOOD, GREGORY J.

25. 大衛　C　麥克哥恩
MCGOWAN, DAVID C.

26. 道格拉斯　A　懷丁頓
WHITTINGTON, DOUGLAS A.

國　籍：（中文/英文）

1. 美國　U.S.A.
2. 韓國　KOREA, REPUBLIC OF KOREA

3-6.均　美國　U.S.A.

7. 英國　U.K.

8-9.均　中國大陸　P.R.C.

10. 法國　FRANCE

11-26.均　美國　U.S.A.

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；2004 年 01 月 23 日；60/538,691

2.

☐ 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】

本發明係在藥劑領域內，且明確地關於治療血管生成與癌症之化合物、組合物、用途及方法。

【先前技術】

蛋白質激酶代表一種大族群之蛋白質，其係在極多種細胞過程之調節上扮演一項中樞角色，保持對於細胞功能之控制。此種激酶之部份清單包括abl, Akt, bcr-abl, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-Met, c-src, c-fms, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Erk, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, flt-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, tie, tie2, TRK, Yes及Zap70。此種激酶之抑制已變成重要治療標的。

已知某些疾病係與不規則血管生成有關聯，例如眼睛新血管生成作用，譬如視網膜病(包括糖尿病患者之視網膜病)，與老化有關聯之斑點變性、牛皮癬、血管母細胞瘤、血管瘤、動脈硬化，炎性疾病，譬如風濕性或風濕炎性疾病，尤其是關節炎(包括風濕性關節炎)，或其他慢性炎性病症，譬如慢性氣喘，動脈或移植後動脈粥瘤硬化，子宮內膜組織異位形成，及贅瘤疾病，例如所謂固態腫瘤與液態腫瘤(譬如白血病)。

在調節血管系統及其成份之生長與分化之網絡中心處，於胚胎發育與正常生長兩者之期間，及在極多種病理學異

常與疾病中，存在被稱為"血管內皮生長因子"之血管原因子(VEGF；原先命名為"血管通透因子"，VPF)，伴隨著其細胞受體(參閱G. Breier等人，細胞生物學趨勢期刊，6：454-456(1996))。

VEGF為二聚體二硫化物連結之46-kDa糖蛋白，與"血小板衍生之生長因子"(PDGF)有關聯；其係由正常細胞系與腫瘤細胞系產生；係為內皮細胞專一有絲分裂原；在活體內試驗系統(例如兔子角膜)中顯示血管生成活性；對內皮細胞與單細胞具趨化性；且引致內皮細胞中之血纖維蛋白溶酶原活化劑，其係涉及微血管形成期間胞外間質之蛋白分解性降解。VEGF之許多異構重組物係為已知，其顯示可比擬之生物學活性，但差異在於分泌彼等之細胞類型，及其肝素結合能力。此外，VEGF族群有其他成員，譬如"胎盤生長因子"(PlGF)與VEGF-C。

VEGF受體(VEGFR)為跨膜受體酪胺酸激酶。其特徵為一個具有七種免疫球蛋白狀功能部位之胞外功能部位，與一個胞內酪胺酸激酶功能部位。各種類型之VEGF受體係為已知，例如VEGFR-1(亦稱為flt-1)、VEGFR-2(亦稱為KDR)及VEGFR-3。

大數目之人類腫瘤，尤其是神經膠質瘤與癌瘤，係表現高含量之VEGF及其受體。這已導致一種假說，由腫瘤細胞釋出之VEGF會以副分泌方式刺激血液微血管之生長與腫瘤內皮之增生，並經過經改良之血液供應，加速腫瘤生長。經增加之VEGF表現，可解釋患有神經膠質瘤之病患中大腦

水腫之發生。VEGF作為活體內腫瘤血管生成因子之角色之直接証據，係在其中VEGF表現或VEGF活性被抑制之研究中顯示。這是以抗VEGF抗體，以抑制訊息轉導之顯性負VEGFR-2突變種，及以反有意義VEGF RNA技術達成。所有途徑均會在活體內導致神經膠質瘤細胞系或其他腫瘤細胞系生長之降低，此係由於經抑制之腫瘤血管生成之結果。

血管生成被認為是腫瘤生長超過直徑約1-2毫米之絕對先決條件；達到此範圍，氧與營養物可藉由擴散供應至腫瘤細胞。因此，每種腫瘤，無關其來源及其原因，在其已抵達某種大小之後，係依賴血管生成供其生長。

三種主要機制在抵抗腫瘤之血管生成抑制劑活性上扮演一項重要角色：1)抑制血管，尤其是微血管，生長成為無血管靜息腫瘤，其結果是沒有淨腫瘤生長，原因在於細胞死亡與增生之間達成平衡；2)預防腫瘤細胞之潛移，原因在於不存在血流往返腫瘤；及3)抑制內皮細胞增生，因此避免藉由正常情況下作為血管內襯之內皮細胞施加在周圍組織上之副分泌生長刺激作用。參閱R. Connell與J. Beebe, Exp. Opin. Ther. Patents, 11： 77-114 (2001)。

VEGF獨特之處在於其係為已知助長血管滲透性過大與水腫形成之唯一血管生成生長因子。事實上，與許多其他生長因子表現或投藥有關聯之血管滲透性過大與水腫，顯示係經由VEGF生產所媒介。

炎性細胞活素會刺激VEGF生產。缺氧會在許多組織中造成VEGF之顯著向上調節，因此，涉及梗塞、閉塞、絕血、

貧血或循環損害之狀況，典型上係訴諸於VEGF/VPF所媒介之回應。血管滲透性過大、相關水腫、改變之經內皮交換及巨分子外滲，其經常伴隨著血球遊出，可能會造成過量間質沉積、迷行基質增生、纖維變性等。因此，VEGF所媒介之滲透性過大可顯著地助長具有此等病原學特徵之病症。因此，血管生成之調節劑已變成重要治療標的。

肝細胞生長因子受體("c-Met")為獨特受體酪胺酸激酶，顯示係被過度表現在多種惡性病症中。c-Met在其自然形式中，典型上係包含190-kDa異種二聚體(二硫化物連結之50-kDa α-鏈與145-kDa β-鏈)跨膜酪胺酸激酶蛋白質(Proc. Natl. Acad. Sci. USA84：6379-6383 (1987))。c-Met主要係被表現在上皮細胞中，且c-Met之刺激會導致散射、血管生成、增生及轉移(參閱細胞活素與生長因子回顧,13：41-59 (2002))。

c-Met之配位體為肝細胞生長因子(亦稱為散射因子HGF與SF)。HGF為異種二聚體蛋白質，由中胚層來源之細胞所分泌(Nature, 327：239-242 (1987)；J. Cell Biol., 111：2097-2108 (1990))。

關於HGF經過與c-met之交互作用之各種生物學活性已被描述(肝細胞生長因子-散射因子(HGF-SF)與c-Met受體，Goldberg與Rosen編著，Birkhauser Verlag-Basel, 67-79 (1993))。HGF/SF之生物學作用可部份依標的細胞而定。HGF會引致上皮細胞中某一範圍生物學活性，包括有絲分裂發生，細胞能動性之刺激，及基質侵入之促進作用(Biochem. Biophys. Res. Comm., 122：1450-1459 (1984)；Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 88：415-419 (1991))。其會刺激癌細胞之能動性與侵入性，前者已

經牽連轉移所需要之細胞潛移。HGF亦可充作"散射因子"，一種會促進上皮與血管內皮細胞解離之活性(Nature, 327：239-242 (1987)； J. Cell Biol., 111： 2097-2108 (1990)； EMBO J., 10：2867-2878 (1991)； Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90： 649-653 (1993))。因此，HGF在腫瘤侵入上被認為是重要的(肝細胞生長因子-散射因子(HGF-SF)與C-Met受體，Goldberg與Rosen編著，Birkhauser Verlag-Basel, 131-165 (1993))。

HGF與c-Met係以異常高含量表現在極多種固態腫瘤中。HGF及/或c-Met之高含量已被發現於肝臟、乳房、胰臟、肺臟、腎臟、膀胱、卵巢、腦部、前列腺、膽囊及骨髓細胞瘤腫瘤，另外還有許多其他。HGF/c-Met於轉移上之角色，已經在老鼠中，使用以HGF/c-Met轉變之細胞系進行研究(J. Mol. Med., 74： 505-513 (1996))。c-Met致癌基因之過度表現亦已被指出係在衍生自濾胞上皮之甲狀腺腫瘤之發病原理與進展上，扮演一項角色(Oncogene, 7： 2549-2553 (1992))。HGF為形態發生原(Development, 110： 1271-1284 (1990)； Cell, 66： 697-711 (1991))與有效血管原因子(J. Cell Biol., 119： 629-641 (1992))。

對於抑制血管生成與壓抑或逆轉腫瘤進展間之關係之近來研究工作，顯示癌症治療上之大希望(Nature, 390： 404-407 (1997))，尤其是多重血管生成抑制劑之利用，相較於單一抑制劑之作用。血管生成可被HGF，以及血管內皮生長因子(VEGF)與基本成纖維細胞生長因子(bFGF)刺激。

血管生成為新血管自現有血管分佈萌發與動脈生成之過程，小血管之改造成較大導管血管，均為成年組織中血管

生長之生理學上重要方面。此等血管生長之過程係為有益過程所需要，譬如組織修復、傷口癒合、自組織絕血恢復及月經循環。其亦為病理學症狀之發展所需要，譬如腫瘤形成之生長、糖尿病患者之視網膜病、風濕性關節炎、牛皮癬、某些斑點變性形式及某些炎性病理學疾病。關於此等論點之血管生長抑制，亦已在臨証前動物模式中顯示有利作用。例如，血管生成經由阻斷血管內皮生長因子或其受體之抑制，已造成腫瘤生長與視網膜病之抑制。而且，風濕性關節炎中病理學血管翳組織之發展係涉及血管生成，且可能被血管生成之抑制劑阻斷。

刺激血管生長之能力具有治療絕血所引致之病理學疾病之潛在利用性，該疾病譬如心肌梗塞、冠狀動脈疾病、末梢血管疾病及中風。在絕血性組織中，新血管之萌發及/或小血管之擴張，會預防絕血性組織死亡，並誘發組織修復。已知某些疾病係與不規則血管生成有關聯，例如眼睛新血管生成，譬如視網膜病(包括糖尿病患者之視網膜病)，與老化有關聯之斑點變性、牛皮癬、血管母細胞瘤、血管瘤、動脈硬化，炎性疾病，譬如風濕性或風濕炎性疾病，尤其是關節炎(包括風濕性關節炎)，或其他慢性炎性病症，譬如慢性氣喘，動脈或移植後動脈粥瘤硬化，子宮內膜組織異位形成，及贅瘤疾病，例如所謂固態腫瘤與液態腫瘤(譬如白血病)。瘧疾及相關病毒疾病之治療亦可藉由HGF與cMet所媒介。

提高含量之HGF與c-Met亦已在非腫瘤學環境中發現，譬

如高血壓、心肌梗塞及風濕性關節炎。已經發現HGF之含量會在患有肝衰竭之病患之血漿中(Gohda等人,同前文出處)中，及在具有實驗上引致之肝臟傷害之動物血漿(Hepatol., 13： 734-750 (1991))或血清(J. Biochem., 109： 8-13 (1991))中增加。HGF亦已被証實係為某些細胞類型之有絲分裂原，包括黑細胞、腎管狀細胞、角質細胞、某些內皮細胞及上皮來源之細胞(Biochem. Biophys. Res. Commun., 176： 45-51 (1991)；Biochem. Biophys. Res. Commun., 174：831-838 (1991)；Biochem., 30：9768-9780 (1991)；Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88：415-419 (1991))。HGF與c-Met原致癌基因兩者，已被假設係在對CNS傷害之小神經膠質反應中扮演一項角色(Oncogene, 8：219-222 (1993))。

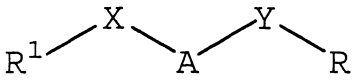
鑒於HGF及/或c-Met在強化或促進此種疾病或病理學症狀上之角色，故具有實質上降低或抑制HGF及其受體之一或多種生物學作用之方式是有用的。因此，一種降低HGF作用之化合物係為可使用之化合物。本發明之化合物先前尚未被描述作為血管生成之抑制劑，譬如用於癌症之治療。

Kirin公報WO 03/000660係描述經取代之苯基化合物。經取代之喹啉類係被描述於美國專利6,143,764中。WO 02/32872係描述經取代之喹啉類。WO 00/47212係描述經取代之喹唑啉衍生物。

本發明之化合物尚未被描述用於癌症與發炎之治療。

【發明內容】

一種可用於治療癌症與血管生成之化合物種類係藉由式I界定



I

其中R係選自經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烯基、H、經取代或未經取代之烷基與經取代或未經取代之烯基及經取代或未經取代之炔基；

其中R^1係選自經取代或未經取代之5-14-員含氮雜環基；

其中A為視情況經取代之十員雙環狀環，包含至少一個芳族環；

其中X係選自O、S、NR^2及CR^3R^4；

其中Y係選自$-NR^b(CR^3R^4)_p-$、$-NR^bC(=O)(CR^3R^4)_p-$、$-NR^bC(=O)NR^b(CR^3R^4)_p-$、$-NR^bC(=O)(CR^3R^4)_pO-$、$-NR^bC(=O)O(CR^3R^4)_p-$、$-NR^bC(=S)(CR^3R^4)_p-$、$-NR^bC(=NR^a)(CR^3R^4)_p-$、$-NR^bSO_2-(CR^3R^4)_p-$、$-OC(=O)(CR^3R^4)_p-$、$-O(CR^3R^4)_p-$、$-(CR^3R^4)_p-S(=O)_t-$、$-(CR^3R^4)_p-$、$-S(=O)_2NR^b(CR^3R^4)_p-$、$-S(=O)_t(CR^3R^4)_p-$、$-C(=O)(CR^3R^4)_p-$、$-C(=NR^a)NH(CR^3R^4)_p-$、$-C(=S)NH(CR^3R^4)_p-$及$-C(=O)NH(CR^3R^4)_p-$；其中Y係呈任一種方向；

其中R^a與R^b係各獨立選自H、烷基、雜環基、芳基、芳烷基、雜環基烷基、環烷基、環烷基烷基、烯基、炔基、$R^5R^5N-(C=O)-$及$R^5-(=O)-$；其中各R^a與R^b係視情況經取代；

其中R^2係選自H、烷基、鹵烷基、芳基、雜環基、芳烷基、雜環基烷基、環烷基、環烷基烷基、烯基、炔基及R^5-羰基；

其中R^3與R^4各獨立選自H、烷基、芳基、雜環基、芳烷基、

雜環基烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、R^6及被R^6取代之烷基；

其中R^5係選自H、烷基、鹵烷基、芳烷基、雜環基烷基、環烷基烷基、芳基、雜環基、烯基、炔基及環烷基；

其中R^6係選自氰基、$-OR^2$、$-SR^2$、鹵基、$-SO_2R^2$、$-C(=O)R^2$、$-SO_2NR^2R^5$、$-NR^5C(=O)OR^2$、$-NR^5C(=O)NR^5R^2$、$-NR^5C(=O)R^2$、$-CO_2R^2$、$-C(=O)NR^2R^5$及$-NR^2R^5$；

其中p為0, 1, 2或3；且

其中t為0, 1或2；

及其藥學上可接受之衍生物；

其條件是，當Y為$-CO_2-$時，R不為甲基。

本發明亦關於式I化合物，其中R係選自H、6-10員芳基、4-10員雜環基、4-6員環烷基、C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基及C_{2-6}-炔基；其中R為經取代或未經取代；搭配任何上文或下文具體實施例。

本發明亦關於式I化合物，其中R為苯基或萘基；搭配任何上文或下文具體實施例。

本發明亦關於式I化合物，其中R為經取代或未經取代之雜環基環，選自四氫吡咯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡咔基、嘧啶基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯基、1,3-苯并二氧伍圜烯基、異噁唑基、異噻唑基、噁唑基、噻唑基、呋喃基及噻吩基；搭配任何上文或下文具體實施例。

本發明亦關於式I化合物，其中R為4-6員環烷基，選自環

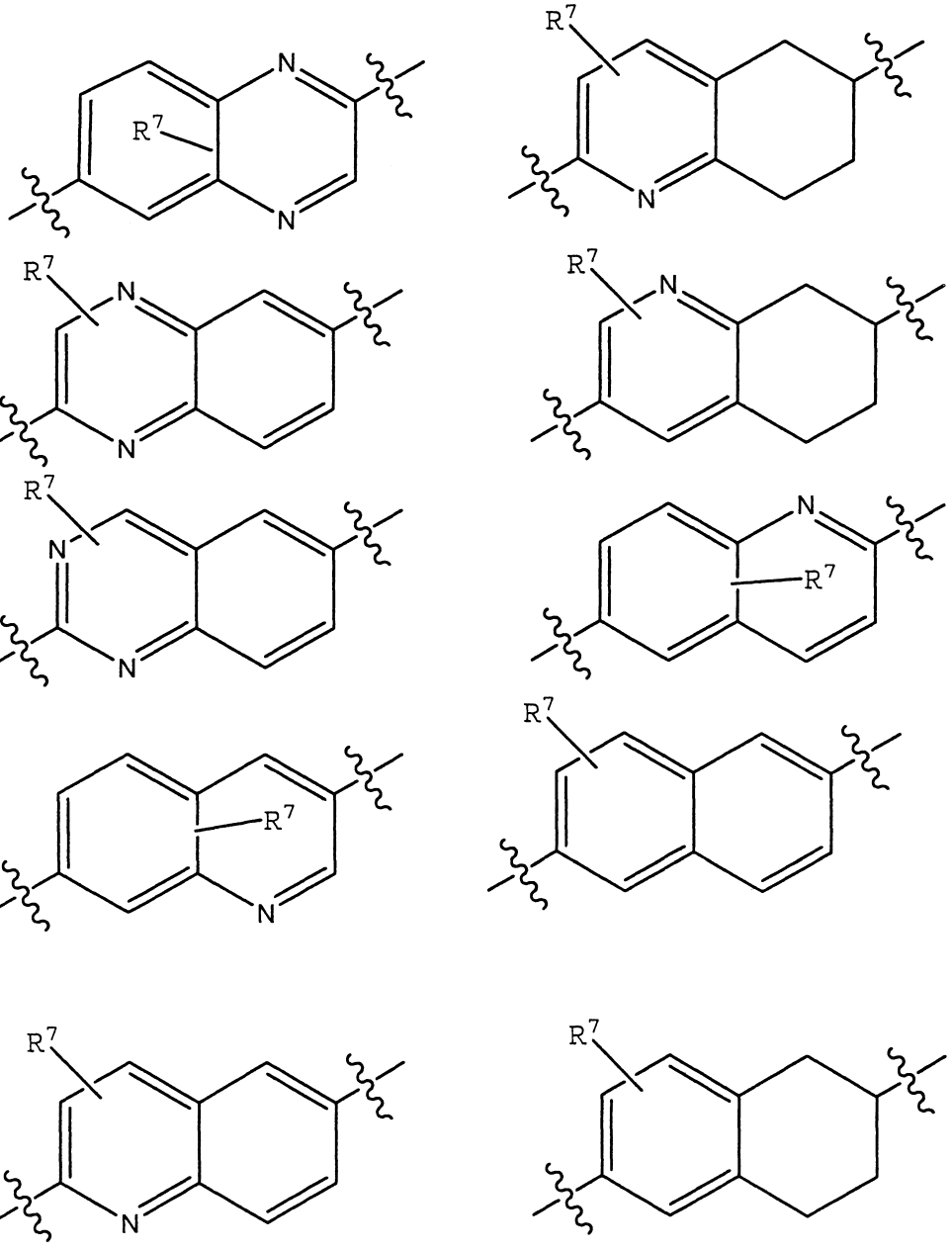
丁基、環戊基及環己基；搭配任何上文或下文具體實施例。

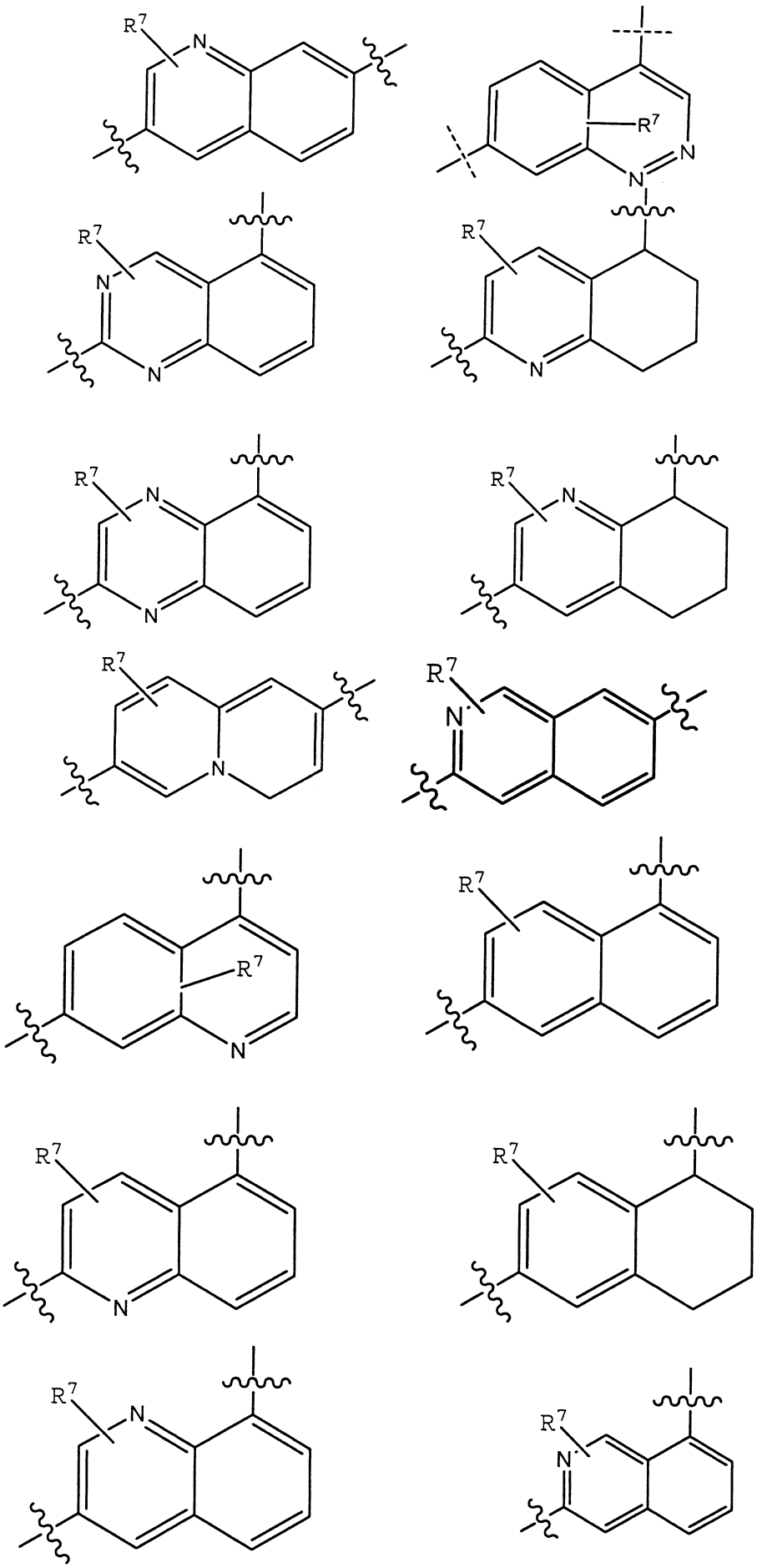
本發明亦關於式I化合物，其中R係選自甲基、乙基、丙基、丁基及戊基；搭配任何上文或下文具體實施例。

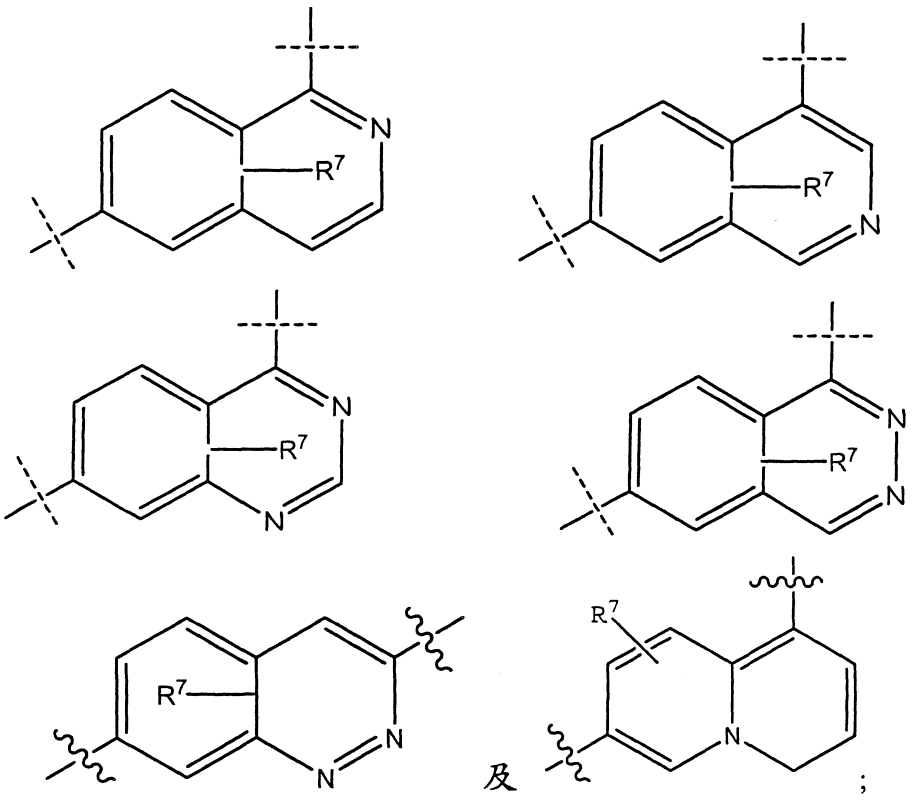
本發明亦關於式I化合物，其中R係選自乙烯基與丙烯基；搭配任何上文或下文具體實施例。

本發明亦關於式I化合物，其中R為H；搭配任何上文或下文具體實施例。

本發明亦關於式I化合物，其中A係選自







及 ；

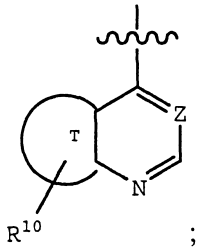
其中R^7係選自H、鹵基及C_{1-3}-烷基；

及其藥學上可接受之衍生物；搭配任何上文或下文具體實施例。

本發明亦關於式I化合物，其中R^1係選自6-員雜環基與9-10-員雙環狀雜環基；搭配任何上文或下文具體實施例。

本發明亦關於式I化合物，其中R^1係選自9-10-員雙環狀雜芳基；搭配任何上文或下文具體實施例。

本發明亦關於式I化合物，其中R^1為

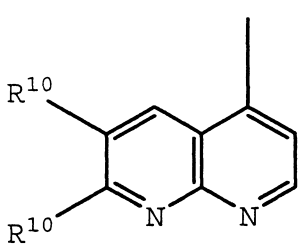
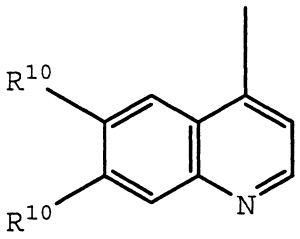
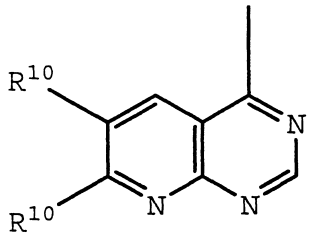
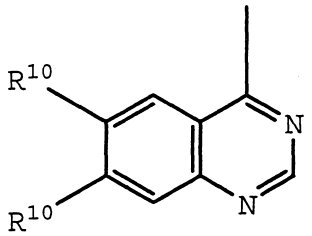


；

其中環T係選自苯基與5-6-員雜芳基；其中Z係選自N或CH；其中R^{10}為一或多個選自R^5O-之取代基；且其中R^5係選

自 C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-鹵烷基、C_{1-6}-烷胺基-C_{1-6}-烷基、芳基-C_{1-6}-烷基、雜環基-C_{1-6}-烷基、環烷基-C_{1-6}-烷基、芳基、雜環基及環烷基；搭配任何上文或下文具體實施例。

本發明亦關於式I化合物，其中R^1係選自




及

；

且其中R^{10}係選自C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-烷胺基-C_{1-3}-烷氧基、苯基-C_{1-3}-烷氧基、5-6員雜環基-C_{1-3}-烷氧基及C_{4-6}-環烷基-C_{1-3}-烷氧基；搭配任何上文或下文具體實施例。

本發明亦關於式I化合物，其中R^1係選自6,7-二甲氧基-4-喹啉基、6-甲氧基-7-(二甲胺基丙氧基)-4-喹啉基、6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基及6-甲氧基-7-(二甲胺基丙氧基)-4-喹唑啉基；搭配任何上文或下文具體實施例。

本發明亦關於式I化合物，其中Y係選自$-NH(CH_2)_p-$、$-NHC(=O)(CH_2)_p-$、$-NHC(=O)(CH_2)_pO-$、$-NHC(=O)O(CH_2)_p-$、$-(CH_2)_p-NHC(=O)-$、-NHC(=O)NH-、-C(=O)O-、$-NHSO_2-$及$-C(=O)NH(CH_2)_p-$；且其中p為0、1或2；搭配任何上文或下文具體實施例。

本發明亦關於式I化合物，其中Y係選自-NH-、$-NHCH_2-$、

-$NH(CH_2)_2$-、-$NH(CH_2)_3$-、-NHC(=O)CH_2-、-NHC(=O)$(CH_2)_2$-、-NHC(=O)-、-NHC(=O)CH_2O-、-NHC(=O)OCH_2-、-NHC(=O)NH-、-(CH_2)NHC(=O)-、-C(=O)O-、-$NHSO_2$-及-C(=O)$NHCH_2$-；搭配任何上文或下文具體實施例。

本發明亦關於式I化合物，其中R係選自乙基、異丙基、$(CH_3)_3CCH_2$-、乙烯基及未經取代或經取代之環，選自苯基、環丁基、環戊基、環己基、2-四氫吡咯基、2-吡咯基、5-咪唑基、5-吡唑基、2-吡咁基、4-嘧啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、8-喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-5-基、1,3-苯并二氧伍圜烯-4-基、4-異噁唑基、3-異噻唑基、5-噁唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、3-噻吩基及2-噻吩基；其中A為萘基；其中X為-O-或-CH_2-；其中Y係選自-NHC(=O)-、-NHC(=O)(CH_2)-、-NHC(=O)$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_p$-NHC(=O)-、-NHC(=O)NH-及-$NHSO_2$-；且其中R^1係選自6,7-二甲氧基-4-喹啉基、6-甲氧基-7-(二甲胺基丙氧基)-4-喹啉基、6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基及6-甲氧基-7-(二甲胺基丙氧基)-4-喹唑啉基；及其藥學上可接受之衍生物；搭配任何上文或下文具體實施例。

本發明亦關於式I化合物及其藥學上可接受之鹽，選自

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-(甲氧基)苯甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)-2-噻吩甲醯胺；

N-{5-氟基-6-[6-甲氧基-7-(3-嗎福啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基

氧基]-萘-2-基}-2-甲氧基-苯甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-7-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-5-羧醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-5-氟基-2-(甲氧基)苯甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-氰基苯甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)環丁烷羧醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-(2-噻吩基)乙醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-(乙氧基)苯甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-4-(甲氧基)-3-噻吩甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-甲基-2-噻吩甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-5-氯基-2-(甲氧基)苯甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-(甲氧基)-3-吡啶羧醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-噻吩甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-溴基苯甲醯

胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-4-(甲氧基)苯甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)-3-噻吩甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)-4-(甲氧基)-3-噻吩甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)-5-氟基-2-(甲氧基)苯甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)-2-(甲氧基)苯甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)苯甲醯胺；

N-(5-氟基-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-噻吩甲醯胺；

N-(5-氟基-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-噻吩甲醯胺；

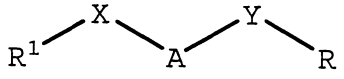
3-(乙醯胺基)-N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)苯甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)-2-(甲氧基)-3-吡啶羧醯胺；及

N-(6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧

基)-2-萘基)-2-噻吩甲醯胺。

本發明亦關於式I'化合物



I'

其中R係選自

a)經取代或未經取代之芳基，

b)經取代或未經取代之雜環基，

c)經取代或未經取代之環烷基，

d)經取代或未經取代之環烯基，

e)H，

f)經取代或未經取代之烷基，

g)經取代或未經取代之烯基，

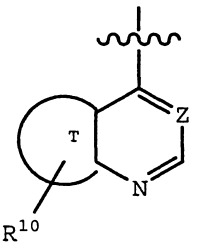
h)經取代或未經取代之炔基，

i)烷胺基羰基，

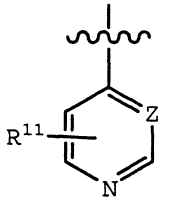
j)胺基羰基，及

k)氰基；

其中R^1為



a) ，或



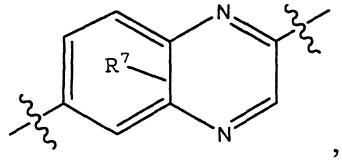
b) ，

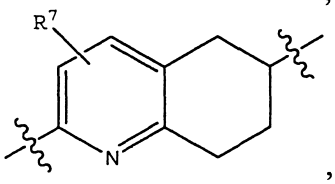
其中環T係選自苯基與5-6-員雜芳基；其中Z係選自

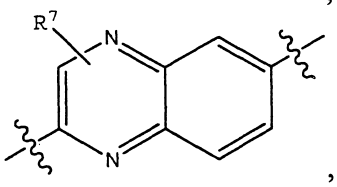
N或CH；其中R^{10}為一或多個取代基，選自H、C_{1-6}-烷氧基、C_{1-6}-鹵烷氧基、C_{1-6}-烷胺基-C_{1-6}-烷氧基、芳基-C_{1-6}-烷氧基、雜環基-C_{1-6}-烷氧基、環烷基-C_{1-6}-烷氧基、雜環基-C_{1-6}-(羥烷氧基)、環烷基-C_{1-6}-(羥烷氧基)、芳基-C_{1-6}-(羥烷氧基)、C_{1-6}-烷氧基烷氧基、芳氧基-C_{1-6}-烷氧基、雜環基氧基-C_{1-6}-烷氧基、環烷基氧基-C_{1-6}-烷氧基、芳氧基、雜環基氧基及環烷基氧基；

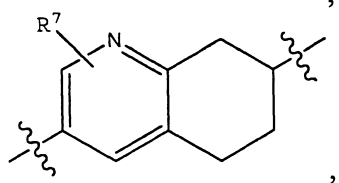
其中R^{11}係選自胺基、烷胺基、(甲基、異丙基)、烷氧基、胺基羰基、烷胺基羰基(甲胺基羰基)及H，其條件是，當Z為CH時，R^{11}不為H；

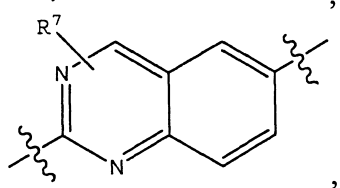
其中A係選自下列：

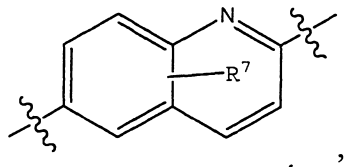
a-  ,

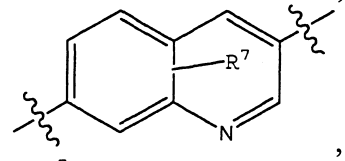
b-  ,

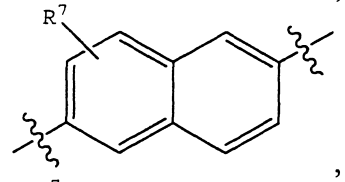
c-  ,

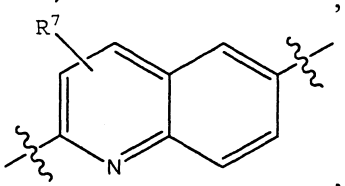
d-  ,

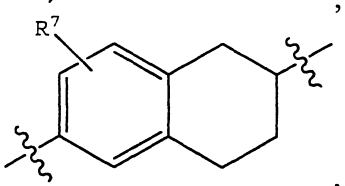
e-  ,

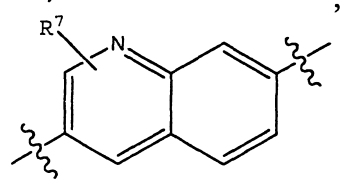
f -  ,

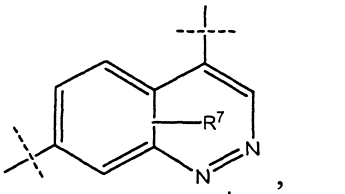
g -  ,

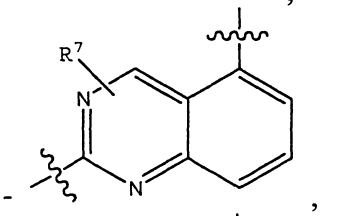
h -  ,

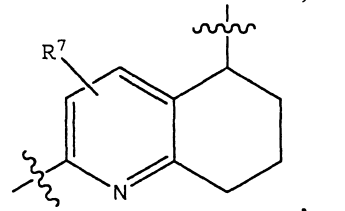
i -  ,

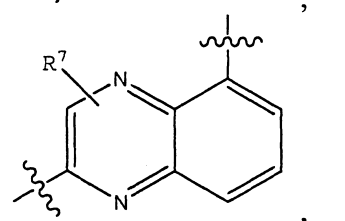
j -  ,

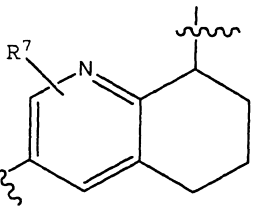
k -  ,

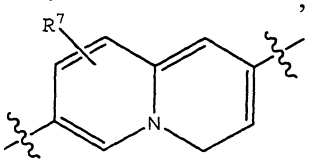
l -  ,

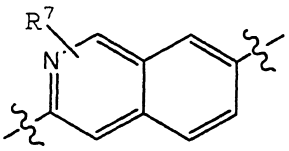
m -  ,

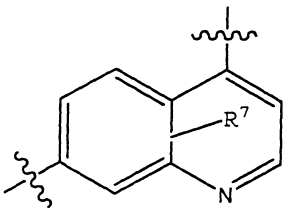
n -  ,

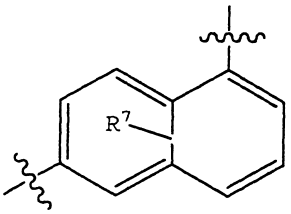
o -  ,

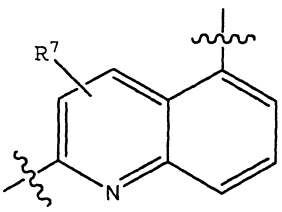
p -  ,

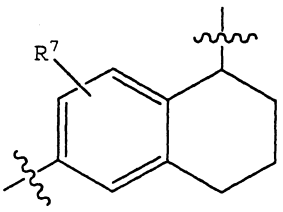
q -  ,

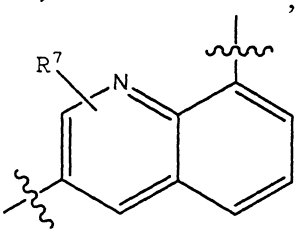
r -  ,

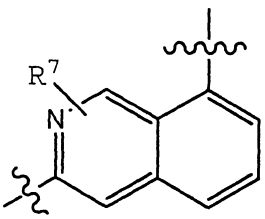
s -  ,

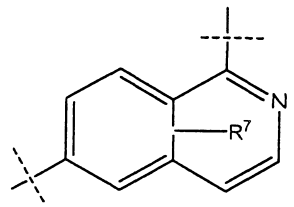
t -  ,

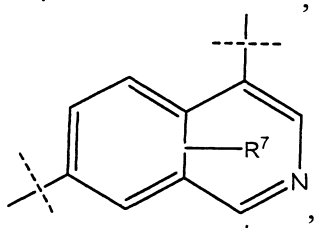
u -  ,

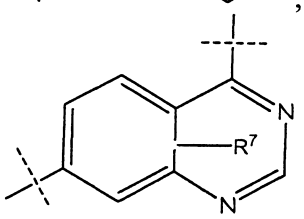
v -  ,

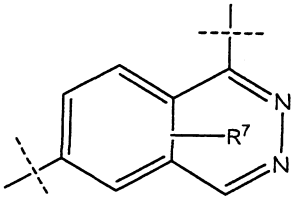
w -  ,

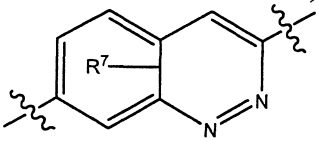
x -  ,

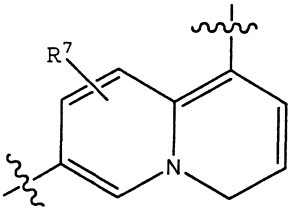
y -  ,

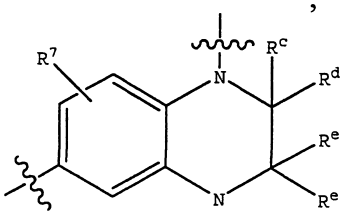
z -  ,

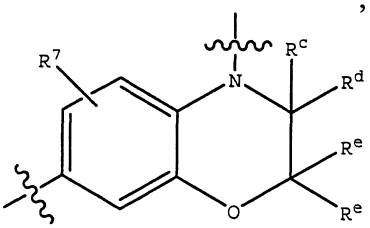
aa -  ,

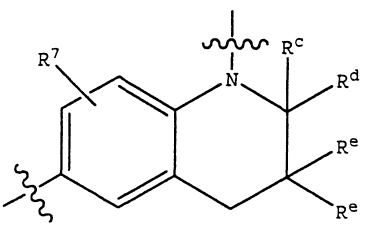
ab -  ,

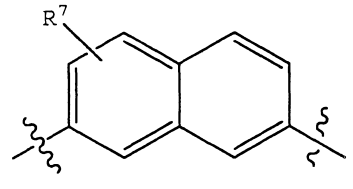
ac -  ,

ad -  ,

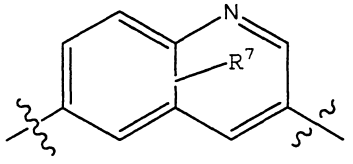
ae -  ,

af -  ,

ag -  ,

ah - 

，及

ai - 

；

其中X係選自O、S、NR^2及CR^3R^4；

其中Y係選自$-NR^b(CR^3R^4)_p-$、$-NR^bC(=O)(CR^3R^4)_p-$、$-NR^bC(=O)NR^b(CR^3R^4)_p-$、$-NR^bC(=O)(CR^3R^4)_pO-$、$-NR^bC(=O)O(CR^3R^4)_p-$、$-NR^bC(=S)(CR^3R^4)_p-$、$-NR^bC(=NR^a)(CR^3R^4)_p-$、$-NR^bSO_2-(CR^3R^4)_p-$、$-OC(=O)(CR^3R^4)_p-$、$-O(CR^3R^4)_p-$、$-(CR^3R^4)_p-S(=O)_t-$、$-(CR^3R^4)_p-$、$-S(=O)_2NR^b(CR^3R^4)_p-$、$-S(=O)_t(CR^3R^4)_p-$、$-C(=O)(CR^3R^4)_p-$、$-C(=O)S(CR^3R^4)_p-$、$-C(=NR^a)NR^b(CR^3R^4)_p-$、$-C(=S)NH(CR^3R^4)_p-$及$-C(=O)NR^b(CR^3R^4)_p-$；其中Y係呈任一種方向；

其中R^a與R^b各獨立選自H、烷基、雜環基、芳基、芳烷基、雜環基烷基、環烷基、環烷基烷基、烯基、炔基、$R^5R^5N-(C=O)-$及$R^5-(=O)-$；其中各R^a與R^b係視情況經取代；

其中R^c, R^d, R^e及R^f各獨立選自H與C_{1-3}-烷基；其中各R^c, R^d, R^e及R^f係視情況經取代；

其中R^2係選自H、烷基、鹵烷基、芳基、雜環基、芳烷基、雜環基烷基、環烷基、環烷基烷基、烯基、炔基及R^5-羰基；

其中R^3與R^4各獨立選自H、烷基、芳基、雜環基、芳烷基、

雜環基烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、R^6及被R^6取代之烷基；

其中R^5係選自H、烷基、鹵烷基、芳烷基、雜環基烷基、環烷基烷基、芳基、雜環基、烯基、炔基及環烷基；

其中R^6係選自氰基、$-OR^2$、$-SR^2$、鹵基、$-SO_2R^2$、$-C(=O)R^2$、$-SO_2NR^2R^5$、$-NR^5C(=O)OR^2$、$-NR^5C(=O)NR^5R^2$、$-NR^5C(=O)R^2$、$-CO_2R^2$、$-C(=O)NR^2R^5$及$-NR^2R^5$；

其中R^7係選自H、鹵基及C_{1-3}-烷基；

其中R^{10}為一或多個取代基，選自C_{1-6}-烷氧基、C_{1-6}-鹵烷氧基、C_{1-6}-烷胺基-C_{1-6}-烷氧基、芳基-C_{1-6}-烷氧基、雜環基-C_{1-6}-烷氧基、環烷基-C_{1-6}-烷氧基、雜環基-C_{1-6}-(羥烷氧基)、環烷基-C_{1-6}-(羥烷氧基)、芳基-C_{1-6}-(羥烷氧基)、C_{1-6}-烷氧基烷氧基、芳氧基-C_{1-6}-烷氧基、雜環基氧基-C_{1-6}-烷氧基、環烷基氧基-C_{1-6}-烷氧基、芳氧基、雜環基氧基及環烷基氧基；

其中p為0, 1, 2或3；且

其中t為0, 1或2；

其中任何R, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^a與R^b之各烷基、芳基、雜芳基、環烷基、烯基、炔基、雜環基及烷氧基部份基團，係視情況被一或多個基團取代，取代基選自鹵基、$-NH_2$、-OH、$-CO_2H$、(C_1-C_6)烷胺基、(C_1-C_6)烷基、C_1-C_6)烷氧基、C_1-C_6)鹵烷基、二(C_1-C_6)烷胺基、(C_1-C_6)烷胺基-(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)羥烷基胺基、(C_1-C_6)烷胺基-(C_1-C_6)烷胺基、苯基及雜環基；

及其藥學上可接受之衍生物；

其條件是，當Y為-CO_2-或-O-時，R不為甲基。

本發明亦關於以下化合物，其中R係選自H、6-10員芳基、4-10員雜環基、4-6員環烷基、C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基及C_{2-6}-炔基；其中R為經取代或未經取代。

本發明亦關於以下化合物，其中R為視情況經取代之苯基或萘基。

本發明亦關於以下化合物，其中R為經取代或未經取代之雜環基環，選自四氫吡咯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡咔基、嘧啶基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、四氫呋喃基、2,3-二氫噻唑基、2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯基、1,3-苯并二氧伍圜烯基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并噻二唑基、二氫吲哚基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、異噁唑基、異噻唑基、噁唑基、噻唑基、噻二唑基、呋喃基及噻吩基。

本發明亦關於以下化合物，其中R為4-6員環烷基，選自1-甲基-環丙基、環丙基、2-氟基環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

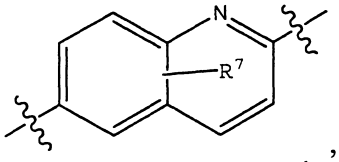
本發明亦關於以下化合物，其中R係選自甲基、三氟甲基、乙基、丙基、丁基及戊基。

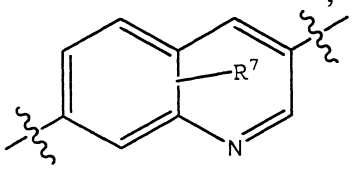
本發明亦關於以下化合物，其中R係選自環己烯基、乙烯基及丙烯基。

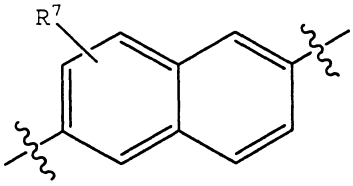
本發明亦關於以下化合物，其中R為H。

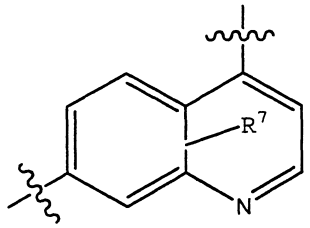
本發明亦關於以下化合物，其中R為二甲胺基。

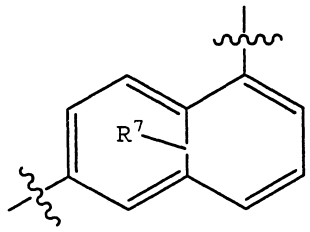
本發明亦關於以下化合物，其中A係選自

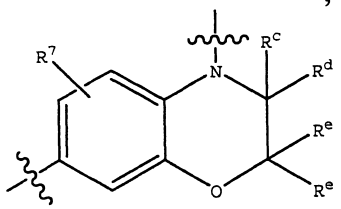
a-  ,

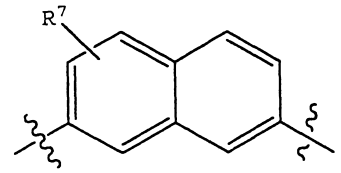
b-  ,

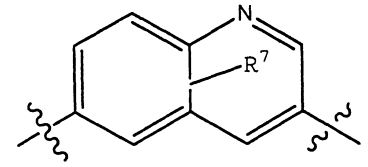
c-  ,

d-  ,

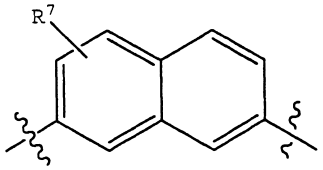
e-  ,

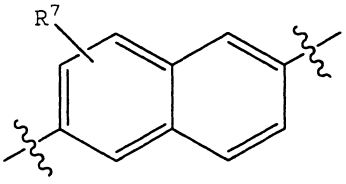
f-  ,

g-  ，及

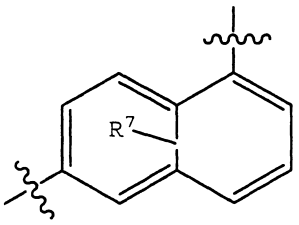
h-  .

本發明亦關於以下化合物，其中A為

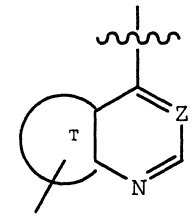




或

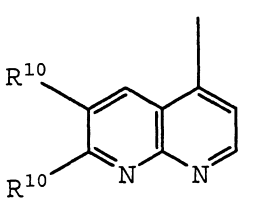


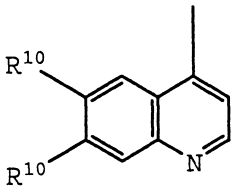
本發明亦關於以下化合物，其中R^1係選自



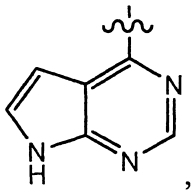
；其中環T係選自苯基與5-6-員雜芳基；其中Z係選自N或CH；其中R^{10}為一或多個選自R^8O-之取代基；且其中R^8係選自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-鹵烷基、C_{1-6}-烷胺基-C_{1-6}-烷基、芳基-C_{1-6}-烷基、雜環基-C_{1-6}-烷基、環烷基-C_{1-6}-烷基、雜環基-C_{1-6}-(羥烷基)、環烷基-C_{1-6}-(羥烷基)、芳基-C_{1-6}-(羥烷基)、C_{1-6}-烷氧烷基、芳氧基-C_{1-6}-烷基、雜環基氧基-C_{1-6}-烷基、環烷基氧基-C_{1-6}-烷基、芳基、雜環基及環烷基。

本發明亦關於以下化合物，其中R^1係選自

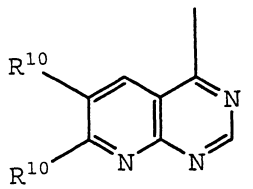




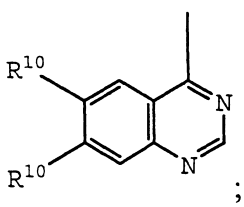
,



,



及



;

且其中R^{10}係選自C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-烷胺基-C_{1-3}-烷氧基、5-6員雜環基-C_{1-3}-烷氧基、C_{4-6}-環烷基-C_{1-3}-烷氧基、5-6員雜

環基-C_{1-3}-(羥烷氧基)、C_{3-6}-環烷基-C_{1-3}-(羥烷氧基)、苯基-C_{1-3}-(羥烷氧基)、C_{1-2}-烷氧基-C_{1-3}-烷氧基、苯基氧基-C_{1-3}-烷氧基、5-6員雜環基氧基-C_{1-4}-烷氧基、環烷基氧基-C_{1-3}-烷氧基、5-6員雜環基氧基及C_{3-6}-環烷基氧基。

本發明亦關於以下化合物，其中R^1係選自吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基、吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基、2-胺羰基-4-吡啶基、2-甲基胺羰基-4-吡啶基、2-甲胺基嘧啶-4-基、2-胺基嘧啶-4-基、6,7-二甲氧基-4-喹啉基、6-甲氧基-7-(二甲胺基丙氧基)-4-喹啉基、6-甲氧基-7-(4-嗎福啉基丙氧基)-4-喹啉基、6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基及6-甲氧基-7-(二甲胺基丙氧基)-4-喹唑啉基。

本發明亦關於以下化合物，其中Y係選自-$NH(CH_2)_p$-、-$NHC(=O)(CH_2)_p$-、-$NHC(=O)(CH_2)_pO$-、-$NHC(=O)O(CH_2)_p$-、-$(CH_2)_p$-NHC(=O)-、-NHC(=O)NH-、-C(=O)O-、-$NHSO_2$-及-$C(=O)NH(CH_2)_p$-；且其中p為0, 1或2。

本發明亦關於以下化合物，其中Y係選自-NH-、-$NHCH_2$-、-$NH(CH_2)_2$-、-$NH(CH_2)_3$-、-$NHC(=O)CH_2$-、-$NHC(=O)(CH_2)_2$-、-NHC(=O)-、-$NHC(=O)CH_2O$-、-$NHC(=O)OCH_2$-、-NHC(=O)NH-、-$(CH_2)NHC(=O)$-、-C(=O)O-、-$NHSO_2$-及-$C(=O)NHCH_2$-。

本發明亦關於以下化合物，其中R係選自乙基、異丙基、$(CH_3)_3CCH_2$-、乙烯基及未經取代或經取代之環，選自苯基、環丁基、環戊基、環己基、2-四氫吡咯基、2-吡咯基、5-咪唑基、5-吡唑基、2-吡咔基、4-嘧啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、8-喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、2,3-二氫-1,4-

苯并二氧陸圜烯-5-基、1,3-苯并二氧伍圜烯-4-基、4-異噁唑基、3-異噻唑基、5-噁唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、3-噻吩基及2-噻吩基；其中A為萘基；其中X為-O-或-CH_2-；其中Y係選自-NHC(=O)-、-NHC(=O)(CH_2)-、-NHC(=O)(CH_2)$_2$-、-(CH_2)$_p$-NHC(=O)-、-NHC(=O)NH-及-$NHSO_2$-；且其中R^1係選自6,7-二甲氧基-4-喹啉基、6-甲氧基-7-(二甲胺基丙氧基)-4-喹啉基、6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基及6-甲氧基-7-(二甲胺基丙氧基)-4-喹唑啉基。

本發明亦關於選自以下之化合物

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-(甲氧基)苯甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)-2-噻吩甲醯胺；

N-{5-氟基-6-[6-甲氧基-7-(3-嗎福啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-萘-2-基}-2-甲氧基-苯甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-7-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-5-羧醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-5-氟基-2-(甲氧基)苯甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-氰基苯甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)環丁烷羧醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-(2-噻吩基)乙醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-(乙氧基)苯甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-4-(甲氧基)-3-噻吩甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-甲基-2-噻吩甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-5-氯基-2-(甲氧基)苯甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-(甲氧基)-3-吡啶羧醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-噻吩甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-溴基苯甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-4-(甲氧基)苯甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)-3-噻吩甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)-4-(甲氧基)-3-噻吩甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)-5-氟基-2-(甲氧基)苯甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)-2-(甲氧

基)苯甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)苯甲醯胺；

N-(5-氟基-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-噻吩甲醯胺；

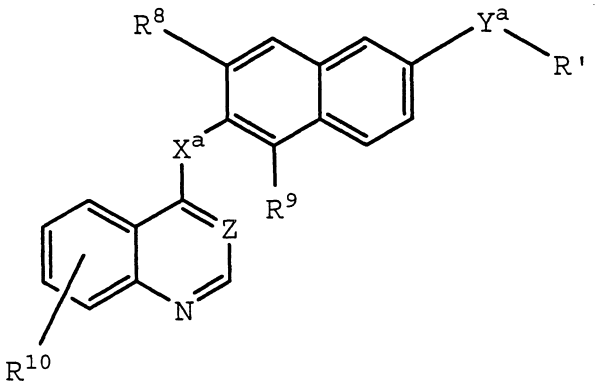
N-(5-氟基-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-噻吩甲醯胺；

3-(乙醯胺基)-N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)苯甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)-2-(甲氧基)-3-吡啶羧醯胺；及

N-(6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-噻吩甲醯胺。

本發明亦關於式II化合物



II

其中X^a為O或CH_2；

其中Y^a係選自$-NH(CH_2)_p-$、$-NHC(=O)(CH_2)_p-$、$-NHC(=O)(CH_2)_pO-$、$-(CH_2)_p-NHC(=O)-$、$-NHC(=O)NH-$、$-NHC(=O)O(CH_2)_p-$、$-C(=O)O-$、$-NHSO_2-$及$-C(=O)NH(CH_2)_p-$；其中p為0, 1, 2或3；或若R為噻吩基，則Y為一個鍵結；其中Z為CH或N；

其中R'係選自H、C_{1-5}-烷基、C_{2-4}-烯基及未經取代或經取代之環，選自苯基、C_{3-6}-環烷基、四氫吡咯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡咔基、嘧啶基、吡啶基、喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯基、1,3-苯并二氧伍圜烯基、異噁唑基、異噻唑基、噁唑基、噻唑基、呋喃基及噻吩基；

其中R^8係選自H、氟基、氯基及甲基；

其中R^9係選自H、甲基及氟基；且

其中R^{10}為一或多個取代基，選自5或6-員雜環基-C_{1-3}-烷氧基、C_{1-2}-烷胺基-C_{1-4}-烷氧基及C_{1-4}-烷氧基；

及其藥學上可接受之衍生物；

其條件是，當Y為-CO_2-時，R不為甲基。

本發明亦關於式II化合物，其中X^a為O；其中Y^a係選自-NHC(=O)$(CH_2)_p$-、-NHC(=O)$(CH_2)_p$O-、-$(CH_2)_p$-NHC(=O)-、-NHC(=O)NH-、-NHC(=O)O$(CH_2)_p$-、-$NHSO_2$-及-C(=O)NH$(CH_2)_p$-；其中p為0, 1, 2或3；其中R'係選自乙基、異丙基、$(CH_3)_3CCH_2$-、乙烯基及未經取代或經取代之環，選自苯基、環丁基、環戊基、環己基、2-四氫吡咯基、2-吡咯基、5-咪唑基、5-吡唑基、2-吡咔基、4-嘧啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、8-喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-5-基、1,3-苯并二氧伍圜烯-4-基、4-異噁唑基、3-異噻唑基、5-噁唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、3-噻吩基及2-噻吩基；其中R^{10}為一或多個取代基，選自4-嗎福啉基丙氧基、1-四氫吡咯基乙氧基、二甲胺基乙

氧基、二甲胺基丙氧基及甲氧基；其中R^8為H；且其中R^9為H、甲基或氟基；及其藥學上可接受之衍生物；搭配任何上文或下文具體實施例。

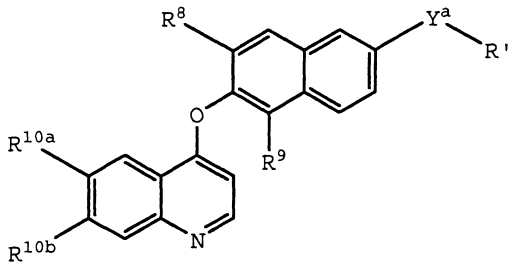
本發明亦關於式II化合物，其中Y^a係選自-NHC(=O)-、-NHC(=O)(CH_2)-、-NHC(=O)(CH_2)$_2$-、-(CH_2)$_p$-NHC(=O)-、-NHC(=O)NH-及-$NHSO_2$-；及其藥學上可接受之衍生物；搭配任何上文或下文具體實施例。

本發明亦關於式II化合物，其中Y^a為-NHC(=O)-；及其藥學上可接受之衍生物；搭配任何上文或下文具體實施例。

本發明亦關於式II化合物，其中R'為未經取代或經取代之環，選自苯基、環丁基、環戊基、環己基、2-四氫吡咯基、2-吡咯基、5-咪唑基、5-吡唑基、2-吡咔基、4-嘧啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、8-喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-5-基、1,3-苯并二氧伍圜烯-4-基、4-異噁唑基、3-異噻唑基、5-噁唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、3-噻吩基及2-噻吩基；及其藥學上可接受之衍生物；搭配任何上文或下文具體實施例。

本發明亦關於式II化合物，其中R^8為H；且其中R^9為H或氟基；及其藥學上可接受之衍生物；搭配任何上文或下文具體實施例。

本發明亦關於以下化合物



II'

其中 Y^a 係選自 $-NH(CH_2)_p-$、$-NHC(=O)(CH_2)_p-$、$-NHC(=O)(CH_2)_pO-$、$-(CH_2)_p-NHC(=O)-$、$-NHC(=O)NH-$、$-NHC(=O)O(CH_2)_p-$、$-C(=O)O-$、$-NHSO_2-$ 及 $-C(=O)NH(CH_2)_p-$；其中 p 為 0, 1, 2 或 3；或若 R 為噻吩基，則 Y 為一個鍵結；

其中 R' 係選自 H、C_{1-5}-烷基、C_{1-3}-鹵烷基、C_{1-3}-烷氧基-C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧羰基-C_{1-3}-烷基、C_{1-5}-氰基烷基、胺基羰基-C_{1-5}-烷基、C_{1-5}-烷基-胺基羰基-C_{1-5}-烷基、胺基-C_{1-5}-烷基、C_{1-5}-烷基-胺基-C_{1-5}-烷基、C_{1-5}-烷基磺醯基-C_{1-5}-烷基、苯基-C_{1-3}-烷基、C_{3-6}-環烷基-C_{1-3}-烷基、5-6-員雜環基-C_{1-3}-烷基及未經取代或經取代之環，選自

苯基、萘基、1,3-苯并二氧伍圜烯基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯基、C_{3-6}-環烷基、C_{5-6}-環烯基、四氫吡咯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡咔基、嘧啶基、吡啶基、喹啉基、二氫噻唑基、2,3-二氫苯并呋喃基、六氫吡啶基、1-甲基-酮基吡啶基、四氫哌喃-4-基、二氫吲哚基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、苯并呋喃基、苯并[1,2,5]噻二唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并㗁唑基、苯并異㗁唑基、異㗁唑基、異噻唑基、㗁唑基、噻唑基、噻二唑基、呋喃基及噻吩基；

其中R^8係選自H、氟基、氯基及甲基；

其中R^9係選自H、甲基及氟基；且

其中R^{10a}為H或甲氧基；且

其中R^{10b}係選自4-嗎福啉基丙氧基、2-羥基-3-嗎福啉-4-基-丙氧基、四氫吡咯-1-基丙氧基、1-四氫吡咯基乙氧基、4-六氫吡啶基氧基丙氧基、(4-甲基六氫吡咔-1-基)丙氧基、3-(4-甲基六氫吡咔-1-基)丙氧基、3-(1,2,4-三唑-1-基)丙氧基、三咔基丙氧基、3-(六氫吡啶-4-基)丙氧基、二甲胺基乙氧基、二甲胺基丙氧基及甲氧基；

及其藥學上可接受之衍生物；

其條件是，當Y為$-CO_2-$時，R不為甲基。

本發明亦關於以下化合物，其中Y^a係選自-NHC(=O)-、$-NHC(=O)(CH_2)-$、$-NHC(=O)(CH_2)_2-$、$-CH_2-NHC(=O)-$、-NHC(=O)NH-及$-NHSO_2-$。

本發明亦關於以下化合物，其中Y^a為-NHC(=O)-或-NHC(=O)NH-。

本發明亦關於以下化合物，其中R^{10a}為甲氧基；且其中R^{10b}係選自4-嗎福啉基丙氧基、2-羥基-3-嗎福啉-4-基-丙氧基、四氫吡咯-1-基丙氧基、1-四氫吡咯基乙氧基、4-六氫吡啶基氧基丙氧基、(4-甲基六氫吡咔-1-基)丙氧基、3-(4-甲基六氫吡咔-1-基)丙氧基、3-(1,2,4-三唑-1-基)丙氧基、三咔基丙氧基、3-(六氫吡啶-4-基)丙氧基、二甲胺基乙氧基、二甲胺基丙氧基及甲氧基。

本發明亦關於以下化合物，其中R^8為H；且其中R^9為H、

甲基或氟基；及其藥學上可接受之衍生物。

本發明亦關於以下化合物，其中R'係選自H、甲基、乙基、正-丁基、異丁基、第三-丁基、異丙基、丙基、氰基甲基、胺基羰基甲基、二甲胺基羰基甲基、二甲胺基乙基、2-甲氧基-1-甲基乙基、甲氧羰基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、甲磺醯基乙基、二甲胺基乙基、甲氧羰基甲基、乙烯基、噻唑-2-基-$CH(CH_3)$-、苯基-$CH(CH_3)$-、5-甲基異噁唑-3-基甲基、四氫吡咯-1-基乙基、四氫呋喃-2-基甲基4-甲基-2-酮基-四氫噁唑-5-基、吡啶-4-基甲基、吡啶-2-基甲基、2-三氟甲基吡啶-5-基甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、$(CH_3)_3CCH_2$-、五氟乙基、$CF_3CH_2CH_2$-、環丙基甲基、苄基、4-甲苄基、4-氯苄基、(2-甲氧苯基)乙基、1-苯基乙基、苯基乙基、環丙基、1-甲基環丙基、2-氟基環丙基、2-苯基環丙基、環丁基、環戊基、環己基、5,5-二甲基-3-酮基環己烯基、苯基、4-甲基苯基、3-甲基苯基、2-甲基苯基、3,4-二甲基苯基、3,5-二甲基苯基、4-乙基苯基、3-乙基苯基、2-乙基苯基、4-異丙基苯基、4-異丙基-3-甲基苯基、3-異丙基苯基、4-第三-丁基苯基、2,3-二甲基苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2,3-二氟苯基、2,6-二氟苯基、2,5-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,4,6-三氟苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、4-氯苯基、3-氯苯基、2-氯苯基、4-甲氧苯基、3-甲氧苯基、2-甲氧苯基、3,4-二甲氧基苯基、2,6-二氯苯基、3-氟基-5-甲氧苯基、3-氯基-5-甲氧苯基、4-氯基-2-甲氧苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,6-二甲氧基苯基、3,5-二

甲氧基苯基、2-乙氧苯基、4-羥苯基、2-羥苯基、2,5-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,3-二氯苯基、3,5-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3,4-二氟苯基、3-三氟甲氧苯基、4-三氟甲氧苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、3,5-二(三氟甲基)-苯基、3,5-二(三氟甲基)-2-甲基苯基、4-二甲胺基苯基、3-二甲胺基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基、3-氰基苯基、4-甲基硫苯基、3-甲磺醯基苯基、2-甲磺醯基苯基、3-氯基-4-甲基苯基、3-氯基-4-氟苯基、4-[1-異丙基六氫吡咔-4-基]苯基、2-[(1-甲基四氫吡咯-3-基)-N(CH_3)]-5-三氟甲基苯基、5-[1-甲基六氫吡咔-4-基甲基]-3-三氟甲基苯基、5-[2-酮基四氫吡咯-1-基]-3-三氟甲基苯基、2-氯基-4-三氟甲基苯基、4-氯基-3-三氟甲基苯基、4-溴基-2-氟苯基、2-三氟甲氧苯基、2-三氟甲基苯基、4-五氟乙基苯基、-氟基-3-三氟甲基苯基、2-氟基-5-三氟甲基苯基、2-甲基-3-三氟甲基苯基、2-甲基-5-三氟甲基苯基、3-氟基-5-三氟甲基苯基、2-[甲基羰基胺基]-5-三氟甲基苯基、3-[1-甲基六氫吡啶-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-[1,1-二酮基-硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-[1-酮基-硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-[硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-六氫吡啶-1-基-5-三氟甲基-苯基、2-[(3-二甲胺基丙基)甲胺基]-5-三氟甲基苯基、2-(3-二甲胺基-四氫吡咯-1-基)-5-三氟甲基苯基、3-(甲基羰基胺基)苯基、3-(4-甲基六氫吡咔-1-基甲基)苯基、2-(4-甲基六氫吡咔-1-基甲基)苯基、2-六氫吡啶-1-基-5-三氟甲基-苯基、2-[1-甲基六氫吡啶-4-基氧基]-5-三氟甲基苯基、2-甲氧基-5-三氟甲基苯基、2-甲氧基-5-苯基苯基、2-[3,3-

二甲基-2-酮基-一氮四圜-1-基]-5-三氟甲基苯基、2-[嗎福啉-4-基乙氧基]-5-第三-丁基苯基、2-甲氧基-5-氟苯基、2-甲氧基-5-第三-丁基苯基、3-[二甲胺基甲基羰基胺基]-4-第三-丁基苯基2-甲氧基-5-[2-吡啶基胺基羰基]苯基、2-甲氧基-5-苯基胺基羰基苯基2-[甲基-(1-甲基四氫吡咯-3-基)胺基]-5-三氟甲基苯基、2,2-二氟苯并二氧伍圜烯-4-基、聯苯基、2-萘基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基、7-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基、1,3-苯并二氧伍圜烯-4-基、1-異丙基六氫吡啶-4-基、2-四氫吡咯基、1-甲基-2-四氫吡咯基、4-六氫吡咔基、1-甲基六氫吡啶-4-基、3-甲基-異噻唑-5-基、3-異噻唑基、4,5-二氯-3-異噻唑基、異噁唑-3-基、5-異噁唑基、4-異噁唑基、5-甲基-異噁唑-3-基、3,5-二甲基-異噁唑-4-基、4,5-二甲基-異噁唑-3-基、3-甲基-異噁唑-5-基、5-第三-丁基-異噁唑-3-基、4-溴基-5-甲基-異噁唑-3-基、5-噁唑基、1-甲基咪唑-5-基、5-咪唑基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-甲基羰基-噻吩-3-基、2-甲基羰基-5-第三-丁基-噻吩-3-基、2-胺基羰基-5-第三-丁基-噻吩-3-基、4-甲氧基-5-氯基-3-噻吩基、3-甲基-2-噻吩基、5-甲基-2-噻吩基、5-甲硫基-2-噻吩基、5-甲磺醯基-2-噻吩基、3-乙氧基-2-噻吩基、3-氯基-2-噻吩基、5-氯基-2-噻吩基、3-溴基-2-噻吩基、5-溴基-2-噻吩基、4-甲氧基-5-溴基-3-噻吩基、4-甲氧基-3-噻吩基、2-呋喃基、2-氰基-5-苯基呋喃-3-基、4,5-二甲基-2-呋喃基、5-甲基-2-三氟甲基-3-呋喃基、3-呋喃基、1-甲基吡咯-2-基、2-吡咯基、2-吡咔基、5-甲基-2-吡咔基、4-嘧啶基、2,6-二甲氧基-4-嘧啶基、4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基、4-

氯基-2-甲基硫基嘧啶-6-基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、4-三氟甲基吡啶-2-基、2-三氟甲基吡啶-5-基、2-二甲胺基吡啶-5-基、5-氯基-2-吡啶基、2-氟基-3-吡啶基、2-氯基-3-吡啶基、2-甲氧基-3-吡啶基、2-乙氧基-3-吡啶基、2-氯基-4-吡啶基、2,5-二氯-3-吡啶基、2-(二甲胺基乙氧基)-3-吡啶基、2-甲氧基-5-吡啶基、2-甲基-5-吡啶基、4-氯基-2-吡啶基、4-甲氧基-5-吡啶基、3-苄氧基吡啶-2-基、4-甲基吡啶-2-基、4-乙基吡啶-2-基、2-氯基吡啶-4-基、3-氯基吡啶-5-基、3-氯基吡啶-6-基、2-氯基吡啶-5-基、4-氯基吡啶-2-基、1-甲基-2-酮基吡啶-5-基、四氫哌喃-4-基、4,5-二氫噻唑-2-基、噻唑-2-基、5-甲基-噻唑-2-基、4,5-二甲基-噻唑-2-基、4-第三-丁基-噻唑-2-基、5-第三-丁基-噻唑-2-基、5-硝基噻唑-2-基、5-溴基噻唑-2-基、5-[4-氯苯基]-噻唑-2-基、4-[4-氯苯基]-噻唑-2-基、4-[4-硝基苯基]-噻唑-2-基、4-噻唑基、2-甲基-4-噻唑基、2,5-二甲基-4-噻唑基、2,4-二甲基-5-噻唑基、5-第三-丁基-1,3,4-噻二唑-2-基、5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基、5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基、吡唑-5-基、3-吡唑基、1,3-二苯基-吡唑-3-基、1,3-二甲基-吡唑-3-基、5-氰基-4-第三-丁基-吡唑-3-基、5-胺基-3-甲基-吡唑-1-基、3-甲基-1-第三-丁基-吡唑-3-基、5-胺基-3-第三-丁基-吡唑-1-基、1-乙基吡唑-5-基、3-第三-丁基-吡唑-5-基、1-甲基-3-第三-丁基-吡唑-5-基、4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、7-喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、3,3-二甲基-1-甲基羰基二氫吲哚-6-基、3,3-二甲基-2,3-二氫-吲哚-6-基、4-第三-丁基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、3-喹啉基、2-苯并呋喃基、苯并[1,2,5]噻二唑-4-基、7-

甲基-苯并噻唑-2-基、6-乙氧基苯并噻唑-2-基、6-氟-苯并噻唑-2-基、5,6-二甲基-苯并噻唑-2-基、苯并咪唑-2-基、1-甲基-苯并咪唑-2-基、苯并噁唑-2-基、苯并異噁唑-3-基、4-甲氧基苯并異噁唑-3-基及2-甲基苯并噻唑-5-基。

本發明亦關於以下化合物，其中R'為未經取代或經取代之環，選自苯基、環丁基、環戊基、環己基、2-四氫吡咯基、2-吡咯基、5-咪唑基、5-吡唑基、2-吡咁基、4-嘧啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、8-喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-5-基、1,3-苯并二氧伍圜烯-4-基、4-異噁唑基、3-異噻唑基、5-噁唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、3-噻吩基及2-噻吩基。

本發明亦關於以下化合物，其中R^8為H；且其中R^9為H或氟基；及其藥學上可接受之衍生物。

本發明亦關於選自以下之化合物

N-(5-氟基-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-噻吩甲醯胺；

5-氟-N-(5-氟基-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-(甲氧基)苯甲醯胺；

N-(6-((7-((3-(二甲胺基)丙基)氧基)-6-(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-噻吩甲醯胺；

N-(6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-噻吩甲醯胺；

N-乙基-N'-(5-氟基-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)脲；

N-(6-((7-((3-(二甲胺基)丙基)氧基)-6-(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟-2-萘基)-3-噻吩甲醯胺；

N-乙基-N'-(6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)脲；

N-(6-((7-((2-(二甲胺基)乙基)氧基)-6-(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)苯甲醯胺；

N-(6-((7-((3-(二甲胺基)丙基)氧基)-6-(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟-2-萘基)-2-噻吩甲醯胺；

N-(6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-噻吩甲醯胺；

N-(5-氟基-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-噻吩甲醯胺；

N-(5-氟基-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-(甲氧基)苯甲醯胺；

N-(5-氟基-6-((7-(((2S)-2-羥基-3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-6-(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-噻吩甲醯胺；

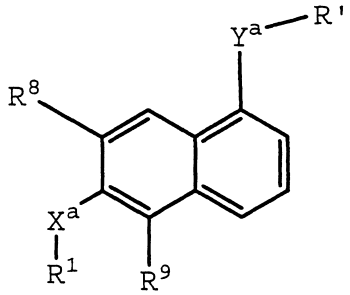
N-(6-((7-(((2R)-2-羥基-3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-6-(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-噻吩甲醯胺；

N-(6-((7-((3-(二甲胺基)丙基)氧基)-6-(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟-2-萘基)-N'-(2,2,2-三氟乙基)脲；

N-(6-((7-(((2S)-2-羥基-3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-6-(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-噻吩甲醯胺；及

N-(5-氟基-6-((7-(((2R)-2-羥基-3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-6-(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-噻吩甲醯胺。

本發明亦關於式III化合物



III

其中X^a為O、NR^2或CH_2；其中R^2為C_{1-3}-烷基或H；

其中Y^a係選自$-NH(CH_2)_p-$、$-NHC(=O)(CH_2)_p-$、$-NHC(=O)(CH_2)_pO-$、$-(CH_2)_p-NHC(=O)-$、$-NHC(=O)NH-$、$-NHC(=O)O(CH_2)_p-$、$-C(=O)O-$、$-NHSO_2-$及$-C(=O)NH(CH_2)_p-$；其中Y係呈任一種方向；其中p為0, 1, 2或3；

其中R'為低碳烷基或未經取代或經取代之環，選自苯基、C_{3-6}-環烷基、四氫吡咯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡咔基、嘧啶基、吡啶基、喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯基、1,3-苯并二氧伍圜烯基、異噁唑基、異噻唑基、噁唑基、噻唑基、呋喃基及噻吩基；

其中R^1係選自

4-喹啉基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-烷胺基-C_{1-3}-烷氧基、苯基-C_{1-3}-烷氧基、5-6員雜環基-C_{1-3}-烷氧基及C_{4-6}-環烷基-C_{1-3}-烷氧基，

4-喹唑啉基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-烷胺基-C_{1-3}-烷氧基、苯基-C_{1-3}-烷氧基、5-6員雜環基-C_{1-3}-烷氧基及C_{4-6}-環烷基-C_{1-3}-烷氧基，

4-吡咯并[2,3-b]吡啶基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-烷胺基-C_{1-3}-烷氧基、苯基-C_{1-3}-烷氧基、5-6員雜環基-C_{1-3}-烷氧基及C_{4-6}-環烷基-C_{1-3}-烷氧基，

4-吡唑并[3,4-b]吡啶基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-烷胺基-C_{1-3}-烷氧基、苯基-C_{1-3}-烷氧基、5-6員雜環基-C_{1-3}-烷氧基及C_{4-6}-環烷基-C_{1-3}-烷氧基，

4-嘧啶基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自胺基、甲基醯胺及甲胺基，且

4-吡啶基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自甲基醯胺與甲胺基；且

其中R^8與R^9係獨立選自H、甲基、三氟甲基、氯基及氟基；及其藥學上可接受之衍生物。

本發明亦關於式III化合物，其中Y^a係選自-NHC(=O)-、-NHC(=O)(CH_2)-、-NHC(=O)(CH_2)$_2$-、-(CH_2)$_p$-NHC(=O)-、-NHC(=O)NH-及-$NHSO_2$-；其中Y係呈任一種方向；及其藥學上可接受之衍生物；搭配任何上文或下文具體實施例。

本發明亦關於式III化合物，其中Y^a為-NHC(=O)-或-C(=O)NH-；及其藥學上可接受之衍生物；搭配任何上文或下文具體實施例。

本發明亦關於式III化合物，其中R'為未經取代或經取代

之環，選自苯基、環丁基、環戊基、環己基、正-丁基、異丁基、第三-丁基、異丙基、2-四氫吡咯基、2-吡咯基、5-咪唑基、5-吡唑基、2-吡咔基、4-嘧啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、8-喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-5-基、1,3-苯并二氧伍圜烯-4-基、4-異噁唑基、3-異噻唑基、5-噁唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、3-噻吩基及2-噻吩基；及其藥學上可接受之衍生物；搭配任何上文或下文具體實施例。

本發明亦關於式III化合物，其中Y^a為-NHC(=O)-或-C(=O)NH-；且R'係選自正-丁基、異丁基、第三-丁基、異丙基、苯基、4-甲基苯基、4-氟苯基、4-溴苯基、4-氯苯基、4-三氟甲氧苯基、4-三氟甲基苯基、4-氯基-3-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、2-六氫吡啶-1-基-5-三氟甲基-苯基、2-[(3-二甲胺基丙基)甲胺基]-5-三氟甲基苯基、2-(3-二甲胺基-四氫吡咯-1-基)-5-三氟甲基苯基、2-[甲基-(1-甲基四氫吡咯-3-基)胺基]-5-三氟甲基苯基、5-第三-丁基-異噁唑-3-基、5-第三-丁基-吡唑-3-基及2-甲基苯并噻唑-5-基；及其藥學上可接受之衍生物；搭配任何上文或下文具體實施例。

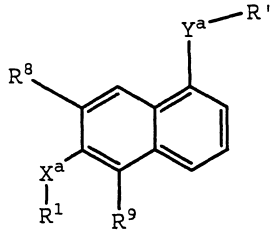
本發明亦關於式III化合物，其中R^8為H；且其中R^9為H或氟基；及其藥學上可接受之衍生物；搭配任何上文或下文具體實施例。

本發明亦關於式III化合物，其中R^1係選自2-胺基嘧啶-4-基、2-甲胺基-嘧啶-4-基、2-甲胺基羰基-吡啶-4-基、4-吡唑并[3,4-b]吡啶基、4-吡咯并[2,3-b]吡啶基、6,7-二甲氧基-4-喹啉

基、6-甲氧基-7-(二甲胺基丙氧基)-4-喹啉基、6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基及6-甲氧基-7-(二甲胺基丙氧基)-4-喹唑啉基；及其藥學上可接受之衍生物；搭配任何上文或下文具體實施例。

本發明亦關於式III化合物，其中X^a為O；其中R^1係選自6,7-二甲氧基-喹啉-4-基、2-胺基嘧啶-4-基、2-甲胺基-嘧啶-4-基、2-甲胺基羰基-吡啶-4-基、4-吡唑并[3,4-b]吡啶基及4-吡咯并[2,3-b]吡啶基；其中R^8為H；且其中R^9為H；及其藥學上可接受之衍生物；搭配任何上文或下文具體實施例。

本發明亦關於以下化合物



III'

其中X^a為O、NR^2或CH_2；其中R^2為C_{1-3}-烷基或H；

其中Y^a係選自$-NH(CH_2)_p-$、$-NHC(=O)(CH_2)_p-$、$-NHC(=O)(CH_2)_pO-$、$-(CH_2)_p-NHC(=O)-$、$-NHC(=O)NH-$、$-NHC(=O)O(CH_2)_p-$、$-C(=O)O-$、$-NHSO_2-$及$-C(=O)NH(CH_2)_p-$；其中Y係呈任一種方向；其中p為0, 1, 2或3；

其中R'係選自H、C_{1-5}-烷基、C_{1-3}-鹵烷基、C_{1-3}-烷氧基-C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧羰基-C_{1-3}-烷基、C_{1-5}-氰基烷基、胺基羰基-C_{1-5}-烷基、C_{1-5}-烷基-胺基羰基-C_{1-5}-烷基、胺基-C_{1-5}-烷基、C_{1-5}-烷基-胺基-C_{1-5}-烷基、C_{1-5}-烷基磺醯基-C_{1-5}-烷基、苯基-C_{1-3}-烷基、C_{3-6}-環烷基-C_{1-3}-烷基、5-6-員雜環基-C_{1-3}-烷基及未經取代或經取代之環，選自

苯基、萘基、1,3-苯并二氧伍圜烯基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯基、C_{3-6}-環烷基、C_{5-6}-環烯基、四氫吡咯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡咁基、嘧啶基、吡啶基、喹啉基、二氫噻唑基、2,3-二氫苯并呋喃基、六氫吡啶基、1-甲基-酮基吡啶基、四氫哌喃-4-基、二氫吲哚基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、苯并呋喃基、苯并[1,2,5]噻二唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、異噁唑基、噁唑基、噻唑基、噻二唑基、呋喃基及噻吩基；

其中R^1係選自

4-喹啉基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-烷胺基-C_{1-3}-烷氧基、胺基羰基、烷胺基羰基、苯基-C_{1-3}-烷氧基、5-6員雜環基-C_{1-3}-烷氧基及C_{4-6}-環烷基-C_{1-3}-烷氧基，

4-喹唑啉基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-烷胺基-C_{1-3}-烷氧基、胺基羰基、烷胺基羰基、苯基-C_{1-3}-烷氧基、5-6員雜環基-C_{1-3}-烷氧基及C_{4-6}-環烷基-C_{1-3}-烷氧基，

4-吡咯并[2,3-b]吡啶基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-烷胺基-C_{1-3}-烷氧基、苯基-C_{1-3}-烷氧基、5-6員雜環基-C_{1-3}-烷氧基及C_{4-6}-環烷基-C_{1-3}-烷氧基，

4-吡唑并[3,4-b]吡啶基，視情況被一或多個取代基取

代，取代基選自C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-烷胺基-C_{1-3}-烷氧基、苯基-C_{1-3}-烷氧基、5-6員雜環基-C_{1-3}-烷氧基及C_{4-6}-環烷基-C_{1-3}-烷氧基，

4-嘧啶基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自胺基、甲基醯胺及甲胺基，且

4-吡啶基視，情況被一或多個取代基取代，取代基選自甲基醯胺與甲胺基；

其中R^8係選自H、氟基、氯基及甲基；且

其中R^9係選自H、甲基及氟基；

及其藥學上可接受之衍生物。

本發明亦關於以下化合物，其中R'係選自H、甲基、乙基、正-丁基、異丁基、第三-丁基、異丙基、丙基、氰基甲基、胺基羰基甲基、二甲胺基羰基甲基、二甲胺基乙基、2-甲氧基-1-甲基乙基、甲氧羰基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、甲磺醯基乙基、二甲胺基乙基、甲氧羰基甲基、乙烯基、噻唑-2-基-$CH(CH_3)$-、苯基-$CH(CH_3)$-、5-甲基異噁唑-3-基甲基、四氫吡咯-1-基乙基、四氫呋喃-2-基甲基、4-甲基-2-酮基-四氫噁唑-5-基、吡啶-4-基甲基、吡啶-2-基甲基、2-三氟甲基吡啶-5-基甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、$(CH_3)_3CCH_2$-、五氟乙基、$CF_3CH_2CH_2$-、環丙基甲基、苄基、4-甲苄基、4-氯苄基、(2-甲氧苯基)乙基、1-苯基乙基、苯基乙基、環丙基、1-甲基環丙基、2-氟基環丙基、2-苯基環丙基、環丁基、環戊基、環己基、5,5-二甲基-3-酮基環己烯基、苯基、4-甲基苯基、3-甲基苯基、2-甲基苯基、

3,4-二甲基苯基、3,5-二甲基苯基、4-乙基苯基、3-乙基苯基、2-乙基苯基、4-異丙基苯基、4-異丙基-3-甲基苯基、3-異丙基苯基、4-第三-丁基苯基、2,3-二甲基苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2,3-二氟苯基、2,6-二氟苯基、2,5-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,4,6-三氟苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、4-氯苯基、3-氯苯基、2-氯苯基、4-甲氧苯基、3-甲氧苯基、2-甲氧苯基、3,4-二甲氧基苯基、2,6-二氯苯基、3-氟基-5-甲氧苯基、3-氯基-5-甲氧苯基、4-氯基-2-甲氧苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,6-二甲氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基、2-乙氧苯基、4-羥苯基、2-羥苯基、2,5-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,3-二氯苯基、3,5-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3,4-二氟苯基、3-三氟甲氧苯基、4-三氟甲氧苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、3,5-二(三氟甲基)-苯基、3,5-二(三氟甲基)-2-甲基苯基、4-二甲胺基苯基、3-二甲胺基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基、3-氰基苯基、4-甲基硫苯基、3-甲磺醯基苯基、2-甲磺醯基苯基、3-氯基-4-甲基苯基、3-氯基-4-氟苯基、4-[1-異丙基六氫吡啶-4-基]苯基、2-[(1-甲基四氫吡咯-3-基)-N(CH_3)]-5-三氟甲基苯基、5-[1-甲基六氫吡啶-4-基甲基]-3-三氟甲基苯基、5-[2-酮基四氫吡咯-1-基]-3-三氟甲基苯基、2-氯基-4-三氟甲基苯基、4-氯基-3-三氟甲基苯基、4-溴基-2-氟苯基、2-三氟甲氧苯基、2-三氟甲基苯基、4-五氟乙基苯基、-氟基-3-三氟甲基苯基、2-氟基-5-三氟甲基苯基、2-甲基-3-三氟甲基苯基、2-甲基-5-三氟甲基苯基、3-氟基-5-三氟甲基苯基、2-[甲基羰基胺基]-5-三氟甲基苯基、

3-[1-甲基六氫吡啶-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-[1,1-二酮基-硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-[1-酮基-硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-[硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基2-六氫吡啶-1-基-5-三氟甲基-苯基2-[(3-二甲胺基丙基)甲胺基]-5-三氟甲基苯基、2-(3-二甲胺基-四氫吡咯-1-基)-5-三氟甲基苯基、3-(甲基羰基胺基)苯基、3-(4-甲基六氫吡咔-1-基甲基)苯基、2-(4-甲基六氫吡咔-1-基甲基)苯基、2-六氫吡啶-1-基-5-三氟甲基-苯基、2-[1-甲基六氫吡啶-4-基氧基]-5-三氟甲基苯基、2-甲氧基-5-三氟甲基苯基2-甲氧基-5-苯基苯基、2-[3,3-二甲基-2-酮基-一氮四圜-1-基]-5-三氟甲基苯基、2-[嗎福啉-4-基乙氧基]-5-第三-丁基苯基、2-甲氧基-5-氟苯基、2-甲氧基-5-第三-丁基苯基、3-[二甲胺基甲基羰基胺基]-4-第三-丁基苯基、2-甲氧基-5-[2-吡啶基胺基羰基]苯基、2-甲氧基-5-苯基胺基羰基苯基、2-[甲基-(1-甲基四氫吡咯-3-基)胺基]-5-三氟甲基苯基、2,2-二氟苯并二氧伍圜烯-4-基、聯苯基、2-萘基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基、7-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基、1,3-苯并二氧伍圜烯-4-基、1-異丙基六氫吡啶-4-基、2-四氫吡咯基、1-甲基-2-四氫吡咯基、4-六氫吡咔基、1-甲基六氫吡啶-4-基3-甲基-異噻唑-5-基、3-異噻唑基、4,5-二氯-3-異噻唑基、異噁唑-3-基、5-異噁唑基、4-異噁唑基、5-甲基-異噁唑-3-基、3,5-二甲基-異噁唑-4-基、4,5-二甲基-異噁唑-3-基、3-甲基-異噁唑-5-基、5-第三-丁基-異噁唑-3-基、4-溴基-5-甲基-異噁唑-3-基、5-噁唑基、1-甲基咪唑-5-基、5-咪唑基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-甲基羰基-噻吩-3-基、2-甲

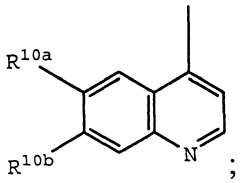
基羰基-5-第三-丁基-噻吩-3-基、2-胺基羰基-5-第三-丁基-噻吩-3-基、4-甲氧基-5-氯基-3-噻吩基、3-甲基-2-噻吩基、5-甲基-2-噻吩基、5-甲硫基-2-噻吩基、5-甲磺醯基-2-噻吩基、3-乙氧基-2-噻吩基、3-氯基-2-噻吩基、5-氯基-2-噻吩基、3-溴基-2-噻吩基、5-溴基-2-噻吩基、4-甲氧基-5-溴基-3-噻吩基、4-甲氧基-3-噻吩基、2-呋喃基、2-氰基-5-苯基呋喃-3-基、4,5-二甲基-2-呋喃基、5-甲基-2-三氟甲基-3-呋喃基、3-呋喃基、1-甲基吡咯-2-基、2-吡咯基、2-吡咔基、5-甲基-2-吡咔基、4-嘧啶基、2,6-二甲氧基-4-嘧啶基、4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基、4-氯基-2-甲基硫基嘧啶-6-基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、4-三氟甲基吡啶-2-基、2-三氟甲基吡啶-5-基、2-二甲胺基吡啶-5-基、5-氯基-2-吡啶基、2-氟基-3-吡啶基、2-氯基-3-吡啶基、2-甲氧基-3-吡啶基、2-乙氧基-3-吡啶基、2-氯基-4-吡啶基、2,5-二氯-3-吡啶基、2-(二甲胺基乙氧基)-3-吡啶基、2-甲氧基-5-吡啶基、2-甲基-5-吡啶基、4-氯基-2-吡啶基、4-甲氧基-5-吡啶基、3-苄氧基吡啶-2-基、4-甲基吡啶-2-基、4-乙基吡啶-2-基、2-氯基吡啶-4-基、3-氯基吡啶-5-基、3-氯基吡啶-6-基、2-氯基吡啶-5-基、4-氯基吡啶-2-基、1-甲基-2-酮基吡啶-5-基四氫哌喃-4-基、4,5-二氫噻唑-2-基、噻唑-2-基、5-甲基-噻唑-2-基、4,5-二甲基-噻唑-2-基、4-第三-丁基-噻唑-2-基、5-第三-丁基-噻唑-2-基、5-硝基噻唑-2-基、5-溴基噻唑-2-基、5-[4-氯苯基]-噻唑-2-基、4-[4-氯苯基]-噻唑-2-基、4-[4-硝基苯基]-噻唑-2-基、4-噻唑基、2-甲基-4-噻唑基、2,5-二甲基-4-噻唑基、2,4-二甲基-5-噻唑基、5-第三-丁基-1,3,4-噻二唑-2-基、5-三氟

甲基-1,3,4-噻二唑-2-基、5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基、吡唑-5-基、3-吡唑基、1,3-二苯基-吡唑-3-基、1,3-二甲基-吡唑-3-基、5-氰基-4-第三-丁基-吡唑-3-基、5-胺基-3-甲基-吡唑-1-基、3-甲基-1-第三-丁基-吡唑-3-基、5-胺基-3-第三-丁基-吡唑-1-基、1-乙基吡唑-5-基、3-第三-丁基-吡唑-5-基、1-甲基-3-第三-丁基-吡唑-5-基、4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、7-喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、3,3-二甲基-1-甲基羰基二氫吲哚-6-基、3,3-二甲基-2,3-二氫-吲哚-6-基、4-第三-丁基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、3-喹啉基、2-苯并呋喃基、苯并[1,2,5]噻二唑-4-基、7-甲基-苯并噻唑-2-基、6-乙氧基苯并噻唑-2-基、6-氟-苯并噻唑-2-基、5,6-二甲基-苯并噻唑-2-基、苯并咪唑-2-基、1-甲基-苯并咪唑-2-基、苯并噁唑-2-基、苯并異噁唑-3-基、4-甲氧基苯并異噁唑-3-基及2-甲基苯并噻唑-5-基。

本發明亦關於以下化合物，其中X^a為O；

本發明亦關於以下化合物，其中R^1係選自2-胺基嘧啶-4-基、2-甲胺基-嘧啶-4-基、2-甲胺基羰基-吡啶-4-基、4-吡唑并[3,4-b]吡啶基及4-吡咯并[2,3-b]吡啶基。

本發明亦關於以下化合物，其中R^1為



;

其中R^{10a}係選自H、甲氧基、胺基羰基、甲胺基羰基；且其中R^{10b}係選自4-嗎福啉基丙氧基、2-羥基-3-嗎福啉-4-基-丙氧基、四氫吡咯-1-基丙氧基、1-四氫吡咯基乙氧基、4-六氫吡啶基氧基丙氧基、(4-甲基六氫吡呯-1-基)丙氧基、3-(4-

甲基六氫吡咯-1-基)丙氧基、3-(1,2,4-三唑-1-基)丙氧基、三咯基丙氧基、3-(六氫吡啶-4-基)丙氧基、二甲胺基乙氧基、二甲胺基丙氧基及甲氧基。

本發明亦關於選自以下之化合物

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)苯甲醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-氯苯基)-1-萘羧醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-乙基-1-萘羧醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟-N-甲基-1-萘羧醯胺；

4-(5-胺甲醯基-1-氟-萘-2-基氧基)-7-甲氧基-喹啉-6-羧酸醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-異噁唑基)-1-萘羧醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-甲基-1-萘羧醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-1-萘羧醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-苯基-1-萘羧醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-(甲氧基)乙基)-1-萘羧醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟-N-(2-(甲氧基)乙基)-1-萘羧醯胺；

4-(5-環丙基胺甲醯基-1-氟-萘-2-基氧基)-7-甲氧基-喹啉-6-羧酸醯胺；

7-(甲氧基)-4-((5-(((2-(甲氧基)乙基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-6-喹啉羧醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-環丙基-1-萘羧醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟-N-(3-異噁唑基)-1-萘羧醯胺；

4-((5-((環丙胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-7-(甲氧基)-6-喹啉羧醯胺；

4-((5-((環丙胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-7-(甲氧基)-6-喹啉羧醯胺；

4-(5-胺甲醯基-萘-2-基氧基)-7-甲氧基-喹啉-6-羧酸醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-環丙基-1-萘羧醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟-N-(1,3-噻唑-2-基)-1-萘羧醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺；

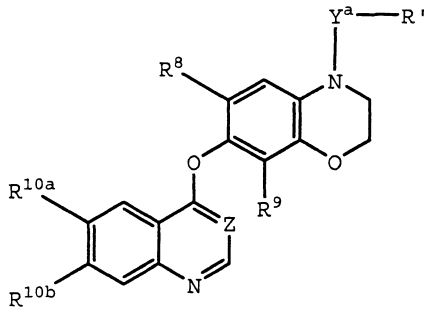
6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-環丙基-5-氟基-1-萘羧醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(6-(二甲胺基)-3-吡啶基)-1-萘羧醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺；及

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-(1,1-二甲基乙基)苯基)-1-萘羧醯胺。

本發明亦關於以下化合物



IV

其中 Y^a 係選自 $-(CH_2)_p-NH-$、$-(CH_2)_p-C(=O)NH-$、$-(CH_2)_p-OC(=O)NH-$、$-C(=O)O-$ 及 $-C(=O)NH(CH_2)_p-$；其中 p 為 0, 1, 2 或 3；

其中 Z 為 CR^x 或 N；

其中 R' 係選自 H、C_{1-5}-烷基、C_{1-3}-鹵烷基、C_{1-3}-烷氧基-C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧羰基-C_{1-3}-烷基、C_{1-5}-氰基烷基、胺基羰基-C_{1-5}-烷基、C_{1-5}-烷基-胺基羰基-C_{1-5}-烷基、胺基-C_{1-5}-烷基、C_{1-5}-烷基-胺基-C_{1-5}-烷基、C_{1-5}-烷基磺醯基-C_{1-5}-烷基、苯基-C_{1-3}-烷基、C_{3-6}-環烷基-C_{1-3}-烷基、5-6-員雜環基-C_{1-3}-烷基及未經取代或經取代之環，選自

苯基、萘基、1,3-苯并二氧伍圜烯基、C_{3-6}-環烷基、C_{5-6}-環烯基、四氫吡咯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡咔基、嘧啶基、吡啶基、喹啉基、二氫噻唑基、2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯基、六氫吡啶基、1-甲基-酮基吡啶基、四氫哌喃-4-基、二氫吲哚基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、喹啉基、苯并呋喃基、苯并[1,2,5]噻二唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并唑基、苯并異唑基、異唑基、異噻唑基、唑基、噻唑基、噻二唑基、呋喃基及

噻吩基；

其中R^8係選自H、氟基、氯基及甲基；

其中R^9係選自H、甲基及氟基；且

其中R^x係選自H、CN、NH_2、F、烷羰基胺基及烷胺基羰基；

其中R^{10a}為H或甲氧基；且

其中R^{10b}係選自4-嗎福啉基丙氧基、2-羥基-3-嗎福啉-4-基-丙氧基、四氫吡咯-1-基丙氧基、1-四氫吡咯基乙氧基、4-六氫吡啶基氧基丙氧基、(4-甲基六氫吡哄-1-基)丙氧基、3-(4-甲基六氫吡哄-1-基)丙氧基、3-(1,2,4-三唑-1-基)丙氧基、三哄基丙氧基、3-(六氫吡啶-4-基)丙氧基、二甲胺基乙氧基、二甲胺基丙氧基及甲氧基；

及其藥學上可接受之衍生物。

本發明亦關於以下化合物，其中Z為CH；其中R^{10a}為甲氧基；且其中R^{10b}係選自4-嗎福啉基丙氧基、2-羥基-3-嗎福啉-4-基-丙氧基、四氫吡咯-1-基丙氧基、1-四氫吡咯基乙氧基、4-六氫吡啶基氧基丙氧基、(4-甲基六氫吡哄-1-基)丙氧基、3-(4-甲基六氫吡哄-1-基)丙氧基、3-(1,2,4-三唑-1-基)丙氧基、三哄基丙氧基、3-(六氫吡啶-4-基)丙氧基、二甲胺基乙氧基、二甲胺基丙氧基及甲氧基。

本發明亦關於以下化合物，其中R'係選自H、甲基、乙基、正-丁基、異丁基、第三-丁基、異丙基、丙基、氰基甲基、胺基羰基甲基、二甲胺基羰基甲基、二甲胺基乙基、2-甲氧基-1-甲基乙基、甲氧羰基甲基、甲氧基乙基、甲氧基

丙基、甲磺醯基乙基、二甲胺基乙基、甲氧羰基甲基、乙烯基、噻唑-2-基-$CH(CH_3)$-、苯基-$CH(CH_3)$-、5-甲基異噁唑-3-基甲基、四氫吡咯-1-基乙基、四氫呋喃-2-基甲基、4-甲基-2-酮基-四氫噁唑-5-基、吡啶-4-基甲基、吡啶-2-基甲基、2-三氟甲基吡啶-5-基甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、$(CH_3)_3CCH_2$-、五氟乙基、$CF_3CH_2CH_2$-、環丙基甲基、苄基、4-甲苄基、4-氯苄基、(2-甲氧苯基)乙基、1-苯基乙基、苯基乙基、環丙基、1-甲基環丙基、2-氟基環丙基、2-苯基環丙基、環丁基、環戊基、環己基、5,5-二甲基-3-酮基環己烯基、苯基、4-甲基苯基、3-甲基苯基、2-甲基苯基、3,4-二甲基苯基、3,5-二甲基苯基、4-乙基苯基、3-乙基苯基、2-乙基苯基、4-異丙基苯基、4-異丙基-3-甲基苯基、3-異丙基苯基、4-第三-丁基苯基、2,3-二甲基苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2,3-二氟苯基、2,6-二氟苯基、2,5-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,4,6-三氟苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、4-氯苯基、3-氯苯基、2-氯苯基、4-甲氧苯基、3-甲氧苯基、2-甲氧苯基、3,4-二甲氧基苯基、2,6-二氯苯基、3-氟基-5-甲氧苯基、3-氯基-5-甲氧苯基、4-氯基-2-甲氧苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,6-二甲氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基、2-乙氧苯基、4-羥苯基、2-羥苯基、2,5-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,3-二氯苯基、3,5-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3,4-二氟苯基、3-三氟甲氧苯基、4-三氟甲氧苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、3,5-二(三氟甲基)-苯基、3,5-二(三氟甲基)-2-甲基苯基、4-二甲胺基苯基、3-二甲胺基

苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基、3-氰基苯基、4-甲基硫苯基、3-甲磺醯基苯基、2-甲磺醯基苯基、3-氯基-4-甲基苯基、3-氯基-4-氟苯基、4-[1-異丙基六氫吡咔-4-基]苯基、2-[(1-甲基四氫吡咯-3-基)-N(CH_3)]-5-三氟甲基苯基、5-[1-甲基六氫吡咔-4-基甲基]-3-三氟甲基苯基、5-[2-酮基四氫吡咯-1-基]-3-三氟甲基苯基、2-氯基-4-三氟甲基苯基、4-氯基-3-三氟甲基苯基、4-溴基-2-氟苯基、2-三氟甲氧苯基、2-三氟甲基苯基、4-五氟乙基苯基、-氟基-3-三氟甲基苯基、2-氟基-5-三氟甲基苯基、2-甲基-3-三氟甲基苯基、2-甲基-5-三氟甲基苯基、3-氟基-5-三氟甲基苯基、2-[甲基羰基胺基]-5-三氟甲基苯基、3-[1-甲基六氫吡啶-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-[1,1-二酮基-硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-[1-酮基-硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-[硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-六氫吡啶-1-基-5-三氟甲基-苯基、2-[(3-二甲胺基丙基)甲胺基]-5-三氟甲基苯基、2-(3-二甲胺基-四氫吡咯-1-基)-5-三氟甲基苯基、3-(甲基羰基胺基)苯基、3-(4-甲基六氫吡咔-1-基甲基)苯基、2-(4-甲基六氫吡咔-1-基甲基)苯基、2-六氫吡啶-1-基-5-三氟甲基-苯基、2-[1-甲基六氫吡啶-4-基氧基]-5-三氟甲基苯基、2-甲氧基-5-三氟甲基苯基、2-甲氧基-5-苯基苯基、2-[3,3-二甲基-2-酮基-一氮四圜-1-基]-5-三氟甲基苯基、2-[嗎福啉-4-基乙氧基]-5-第三-丁基苯基、2-甲氧基-5-氟苯基、2-甲氧基-5-第三-丁基苯基、3-[二甲胺基甲基羰基胺基]-4-第三-丁基苯基、2-甲氧基-5-[2-吡啶基胺基羰基]苯基、2-甲氧基-5-苯基胺基羰基苯基、2-[甲基-(1-甲基四氫吡咯-3-基)胺基]-5-三氟甲基

苯基、2,2-二氟苯并二氧伍圜烯-4-基、聯苯基、2-萘基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基、7-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基、1,3-苯并二氧伍圜烯-4-基、1-異丙基六氫吡啶-4-基、2-四氫吡咯基、1-甲基-2-四氫吡咯基、4-六氫吡咁基、1-甲基六氫吡啶-4-基、3-甲基-異噻唑-5-基、3-異噻唑基、4,5-二氯-3-異噻唑基、異噁唑-3-基、5-異噁唑基、4-異噁唑基、5-甲基-異噁唑-3-基、3,5-二甲基-異噁唑-4-基、4,5-二甲基-異噁唑-3-基、3-甲基-異噁唑-5-基、5-第三-丁基-異噁唑-3-基、4-溴基-5-甲基-異噁唑-3-基、5-噁唑基、1-甲基咪唑-5-基、5-咪唑基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-甲基羰基-噻吩-3-基、2-甲基羰基-5-第三-丁基-噻吩-3-基、2-胺基羰基-5-第三-丁基-噻吩-3-基、4-甲氧基-5-氯基-3-噻吩基、3-甲基-2-噻吩基、5-甲基-2-噻吩基、5-甲硫基-2-噻吩基、5-甲磺醯基-2-噻吩基、3-乙氧基-2-噻吩基、3-氯基-2-噻吩基、5-氯基-2-噻吩基、3-溴基-2-噻吩基、5-溴基-2-噻吩基、4-甲氧基-5-溴基-3-噻吩基、4-甲氧基-3-噻吩基、2-呋喃基、2-氰基-5-苯基呋喃-3-基、4,5-二甲基-2-呋喃基、5-甲基-2-三氟甲基-3-呋喃基、3-呋喃基、1-甲基吡咯-2-基、2-吡咯基、2-吡咁基、5-甲基-2-吡咁基、4-嘧啶基、2,6-二甲氧基-4-嘧啶基、4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基、4-氯基-2-甲基硫基嘧啶-6-基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、4-三氟甲基吡啶-2-基、2-三氟甲基吡啶-5-基、2-二甲胺基吡啶-5-基、5-氯基-2-吡啶基、2-氟基-3-吡啶基、2-氯基-3-吡啶基、2-甲氧基-3-吡啶基、2-乙氧基-3-吡啶基、2-氯基-4-吡啶基、2,5-二氯-3-吡啶基、2-(二甲胺基乙氧基)-3-吡啶基、2-甲

氧基-5-吡啶基、2-甲基-5-吡啶基、4-氯基-2-吡啶基、4-甲氧基-5-吡啶基、3-苄氧基吡啶-2-基、4-甲基吡啶-2-基、4-乙基吡啶-2-基、2-氯基吡啶-4-基、3-氯基吡啶-5-基、3-氯基吡啶-6-基、2-氯基吡啶-5-基、4-氯基吡啶-2-基、1-甲基-2-酮基吡啶-5-基、四氫哌喃-4-基、4,5-二氫噻唑-2-基、噻唑-2-基、5-甲基-噻唑-2-基、4,5-二甲基-噻唑-2-基、4-第三-丁基-噻唑-2-基、5-第三-丁基-噻唑-2-基、5-硝基噻唑-2-基、5-溴基噻唑-2-基、5-[4-氯苯基]-噻唑-2-基、4-[4-氯苯基]-噻唑-2-基、4-[4-硝基苯基]-噻唑-2-基、4-噻唑基、2-甲基-4-噻唑基、2,5-二甲基-4-噻唑基、2,4-二甲基-5-噻唑基、5-第三-丁基-1,3,4-噻二唑-2-基、5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基、5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基、吡唑-5-基、3-吡唑基、1,3-二苯基-吡唑-3-基、1,3-二甲基-吡唑-3-基、5-氰基-4-第三-丁基-吡唑-3-基、5-胺基-3-甲基-吡唑-1-基、3-甲基-1-第三-丁基-吡唑-3-基、5-胺基-3-第三-丁基-吡唑-1-基、1-乙基吡唑-5-基、3-第三-丁基-吡唑-5-基、1-甲基-3-第三-丁基-吡唑-5-基、4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、7-喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、3,3-二甲基-1-甲基羰基二氫吲哚-6-基、3,3-二甲基-2,3-二氫-吲哚-6-基、4-第三-丁基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、3-喹啉基、2-苯并呋喃基、苯并[1,2,5]噻二唑-4-基、7-甲基-苯并噻唑-2-基、6-乙氧基苯并噻唑-2-基、6-氟-苯并噻唑-2-基、5,6-二甲基-苯并噻唑-2-基、苯并咪唑-2-基、1-甲基-苯并咪唑-2-基、苯并噁唑-2-基、苯并異噁唑-3-基、4-甲氧基苯并異噁唑-3-基及2-甲基苯并噻唑-5-基。

本發明亦關於以下化合物，其中R'係選自H、異丙基、

$(CH_3)_3CCH_2$-、苄基、4-甲基苯基甲基、2-噻唑基-$CH(CH_3)$-、苯基-$CH(CH_3)$-、苯基、4-甲基苯基、3-甲基苯基、2-甲基苯基、4-第三-丁基-苯基、4-氯苯基、3-氯苯基、2-氯苯基、4-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、-氯基-3-三氟甲基苯基、4-二甲胺基苯基、聯苯基、3-異噻唑基及2-噻唑基。

本發明亦關於以下化合物，其中Y^a為-C(=O)NH-。

本發明亦關於以下化合物，其中R^8與R^9均為H。

本發明亦關於選自以下之化合物

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-苯基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁吡-4-羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-甲基苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁吡-4-羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-(二甲胺基)苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁吡-4-羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁吡-4-羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-((1S)-1-苯基乙基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁吡-4-羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-氯苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁吡-4-羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁吡-4-羧醯胺；

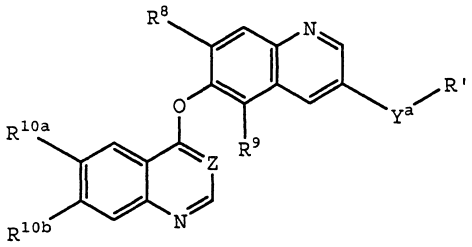
7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-(1,1-二甲基乙基)苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁吡-4-羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-異噁唑基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁吩-4-羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-甲基苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁吩-4-羧醯胺；及

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-氯苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁吩-4-羧醯胺。

本發明亦關於以下化合物



V

其中 Y^a 係選自 $-NH(CH_2)_p-$、$-NHC(=O)(CH_2)_p-$、$-NHC(=O)(CH_2)_pO-$、$-(CH_2)_p-NHC(=O)-$、$-NHC(=O)NH-$、$-NHC(=O)O(CH_2)_p-$、$-C(=O)O-$、$-NHSO_2-$ 及 $-C(=O)NH(CH_2)_p-$；其中 p 為 0, 1, 2 或 3；

其中 Z 為 CR^x 或 N；

其中 R' 係選自 H、C_{1-5}-烷基、C_{1-3}-鹵烷基、C_{1-3}-烷氧基-C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧羰基-C_{1-3}-烷基、C_{1-5}-氰基烷基、胺基羰基-C_{1-5}-烷基、C_{1-5}-烷基-胺基羰基-C_{1-5}-烷基、胺基-C_{1-5}-烷基、C_{1-5}-烷基-胺基-C_{1-5}-烷基、C_{1-5}-烷基磺醯基-C_{1-5}-烷基、苯基-C_{1-3}-烷基、C_{3-6}-環烷基-C_{1-3}-烷基、5-6-員雜環基-C_{1-3}-烷基及未經取代或經取代之環，選自

苯基、萘基、1,3-苯并二氧伍圓烯基、C_{3-6}-環烷基、C_{5-6}-環烯基、四氫吡咯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啉基、嘧啶基、吡啶基、喹啉基、二氫噻唑

基、2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯基、六氫吡啶基、1-甲基-酮基吡啶基、四氫哌喃-4-基、二氫吲哚基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、喹啉基、苯并呋喃基、苯并[1,2,5]噻二唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁唑基、噻唑基、噻二唑基、呋喃基及噻吩基；

其中R^8係選自H、氟基、氯基及甲基；

其中R^9係選自H、甲基及氟基；且

其中R^x係選自H、CN、NH_2、F、烷羰基胺基及烷胺基羰基；

其中R^{10a}為H或甲氧基；且

其中R^{10b}係選自4-嗎福啉基丙氧基、2-羥基-3-嗎福啉-4-基-丙氧基、四氫吡咯-1-基丙氧基、1-四氫吡咯基乙氧基、4-六氫吡啶基氧基丙氧基、(4-甲基六氫吡呾-1-基)丙氧基、3-(4-甲基六氫吡呾-1-基)丙氧基、3-(1,2,4-三唑-1-基)丙氧基、三呾基丙氧基、3-(六氫吡啶-4-基)丙氧基、二甲胺基乙氧基、二甲胺基丙氧基及甲氧基；

及其藥學上可接受之衍生物。

本發明亦關於以下化合物，其中Z為CH；其中R^{10a}為甲氧基；且其中R^{10b}係選自4-嗎福啉基丙氧基、2-羥基-3-嗎福啉-4-基-丙氧基、四氫吡咯-1-基丙氧基、1-四氫吡咯基乙氧基、4-六氫吡啶基氧基丙氧基、(4-甲基六氫吡呾-1-基)丙氧基、3-(4-甲基六氫吡呾-1-基)丙氧基、3-(1,2,4-三唑-1-基)丙氧

基、三咔基丙氧基、3-(六氫吡啶-4-基)丙氧基、二甲胺基乙氧基、二甲胺基丙氧基及甲氧基。

本發明亦關於以下化合物，其中R'係選自H、甲基、乙基、正-丁基、異丁基、第三-丁基、異丙基、丙基、氰基甲基、胺基羰基甲基、二甲胺基羰基甲基、二甲胺基乙基、2-甲氧基-1-甲基乙基、甲氧羰基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、甲磺醯基乙基、二甲胺基乙基、甲氧羰基甲基、乙烯基、噻唑-2-基-$CH(CH_3)$-、苯基-$CH(CH_3)$-、5-甲基異噁唑-3-基甲基、四氫吡咯-1-基乙基、四氫呋喃-2-基甲基、4-甲基-2-酮基-四氫噁唑-5-基、吡啶-4-基甲基、吡啶-2-基甲基、2-三氟甲基吡啶-5-基甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、$(CH_3)_3CCH_2$-、五氟乙基、$CF_3CH_2CH_2$-、環丙基甲基、苄基、4-甲苄基、4-氯苄基、(2-甲氧苯基)乙基、1-苯基乙基、苯基乙基、環丙基、1-甲基環丙基、2-氰基環丙基、2-苯基環丙基、環丁基、環戊基、環己基、5,5-二甲基-3-酮基環己烯基、苯基、4-甲基苯基、3-甲基苯基、2-甲基苯基、3,4-二甲基苯基、3,5-二甲基苯基、4-乙基苯基、3-乙基苯基、2-乙基苯基、4-異丙基苯基、4-異丙基-3-甲基苯基、3-異丙基苯基、4-第三-丁基苯基、2,3-二甲基苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2,3-二氟苯基、2,6-二氟苯基、2,5-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,4,6-三氟苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、4-氯苯基、3-氯苯基、2-氯苯基、4-甲氧苯基、3-甲氧苯基、2-甲氧苯基、3,4-二甲氧基苯基、2,6-二氯苯基、3-氰基-5-甲氧苯基、3-氯基-5-甲氧苯基、4-氯基

-2-甲氧苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,6-二甲氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基、2-乙氧苯基、4-羥苯基、2-羥苯基、2,5-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,3-二氯苯基、3,5-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3,4-二氟苯基、3-三氟甲氧苯基、4-三氟甲氧苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、3,5-二(三氟甲基)-苯基、3,5-二(三氟甲基)-2-甲基苯基、4-二甲胺基苯基、3-二甲胺基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基、3-氰基苯基、4-甲基硫苯基、3-甲磺醯基苯基、2-甲磺醯基苯基、3-氯基-4-甲基苯基、3-氯基-4-氟苯基、4-[1-異丙基六氫吡咔-4-基]苯基、2-[(1-甲基四氫吡咯-3-基)-N(CH_3)]-5-三氟甲基苯基、5-[1-甲基六氫吡咔-4-基甲基]-3-三氟甲基苯基、5-[2-酮基四氫吡咯-1-基]-3-三氟甲基苯基、2-氯基-4-三氟甲基苯基、4-氯基-3-三氟甲基苯基、4-溴基-2-氟苯基、2-三氟甲氧苯基、2-三氟甲基苯基、4-五氟乙基苯基、-氟基-3-三氟甲基苯基、2-氟基-5-三氟甲基苯基、2-甲基-3-三氟甲基苯基、2-甲基-5-三氟甲基苯基、3-氟基-5-三氟甲基苯基、2-[甲基羰基胺基]-5-三氟甲基苯基、3-[1-甲基六氫吡啶-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-[1,1-二酮基-硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-[1-酮基-硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-[硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-六氫吡啶-1-基-5-三氟甲基-苯基、2-[(3-二甲胺基丙基)甲胺基]-5-三氟甲基苯基、2-(3-二甲胺基-四氫吡咯-1-基)-5-三氟甲基苯基、3-(甲基羰基胺基)苯基、3-(4-甲基六氫吡咔-1-基甲基)苯基、2-(4-甲基六氫吡咔-1-基甲基)苯基、2-六氫吡啶-1-基-5-三氟甲基-苯基、2-[1-甲基六氫吡啶-4-基氧基]-5-三氟甲基苯

基、2-甲氧基-5-三氟甲基苯基、2-甲氧基-5-苯基苯基、2-[3,3-二甲基-2-酮基-一氮四圜-1-基]-5-三氟甲基苯基、2-[嗎福啉-4-基乙氧基]-5-第三-丁基苯基、2-甲氧基-5-氟苯基、2-甲氧基-5-第三-丁基苯基、3-[二甲胺基甲基羰基胺基]-4-第三-丁基苯基、2-甲氧基-5-[2-吡啶基胺基羰基]苯基、2-甲氧基-5-苯基胺基羰基苯基、2-[甲基-(1-甲基四氫吡咯-3-基)胺基]-5-三氟甲基苯基、2,2-二氟苯并二氧伍圜烯-4-基、聯苯基、2-萘基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基、7-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基、1,3-苯并二氧伍圜烯-4-基、1-異丙基六氫吡啶-4-基、2-四氫吡咯基、1-甲基-2-四氫吡咯基、4-六氫吡咔基、1-甲基六氫吡啶-4-基、3-甲基-異噻唑-5-基、3-異噻唑基、4,5-二氯-3-異噻唑基、異噁唑-3-基、5-異噁唑基、4-異噁唑基、5-甲基-異噁唑-3-基、3,5-二甲基-異噁唑-4-基、4,5-二甲基-異噁唑-3-基、3-甲基-異噁唑-5-基、5-第三-丁基-異噁唑-3-基、4-溴基-5-甲基-異噁唑-3-基、5-噁唑基、1-甲基咪唑-5-基、5-咪唑基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-甲基羰基-噻吩-3-基、2-甲基羰基-5-第三-丁基-噻吩-3-基、2-胺基羰基-5-第三-丁基-噻吩-3-基、4-甲氧基-5-氯基-3-噻吩基、3-甲基-2-噻吩基、5-甲基-2-噻吩基、5-甲硫基-2-噻吩基、5-甲磺醯基-2-噻吩基、3-乙氧基-2-噻吩基、3-氯基-2-噻吩基、5-氯基-2-噻吩基、3-溴基-2-噻吩基、5-溴基-2-噻吩基、4-甲氧基-5-溴基-3-噻吩基、4-甲氧基-3-噻吩基、2-呋喃基、2-氰基-5-苯基呋喃-3-基、4,5-二甲基-2-呋喃基、5-甲基-2-三氟甲基-3-呋喃基、3-呋喃基、1-甲基吡咯-2-基、2-吡咯基、2-吡咔基、5-甲基-2-吡咔基、4-嘧啶

基、2,6-二甲氧基-4-嘧啶基、4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基、4-氯基-2-甲基硫基嘧啶-6-基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、4-三氟甲基吡啶-2-基、2-三氟甲基吡啶-5-基、2-二甲胺基吡啶-5-基、5-氯基-2-吡啶基、2-氟基-3-吡啶基、2-氯基-3-吡啶基、2-甲氧基-3-吡啶基、2-乙氧基-3-吡啶基、2-氯基-4-吡啶基、2,5-二氯-3-吡啶基、2-(二甲胺基乙氧基)-3-吡啶基、2-甲氧基-5-吡啶基、2-甲基-5-吡啶基、4-氯基-2-吡啶基、4-甲氧基-5-吡啶基、3-苄氧基吡啶-2-基、4-甲基吡啶-2-基、4-乙基吡啶-2-基、2-氯基吡啶-4-基、3-氯基吡啶-5-基、3-氯基吡啶-6-基、2-氯基吡啶-5-基、4-氯基吡啶-2-基、1-甲基-2-酮基吡啶-5-基、四氫哌喃-4-基、4,5-二氫噻唑-2-基、噻唑-2-基、5-甲基-噻唑-2-基、4,5-二甲基-噻唑-2-基、4-第三-丁基-噻唑-2-基、5-第三-丁基-噻唑-2-基、5-硝基噻唑-2-基、5-溴基噻唑-2-基、5-[4-氯苯基]-噻唑-2-基、4-[4-氯苯基]-噻唑-2-基、4-[4-硝基苯基]-噻唑-2-基、4-噻唑基、2-甲基-4-噻唑基、2,5-二甲基-4-噻唑基、2,4-二甲基-5-噻唑基、5-第三-丁基-1,3,4-噻二唑-2-基、5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基、5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基、吡唑-5-基、3-吡唑基、1,3-二苯基-吡唑-3-基、1,3-二甲基-吡唑-3-基、5-氰基-4-第三-丁基-吡唑-3-基、5-胺基-3-甲基-吡唑-1-基、3-甲基-1-第三-丁基-吡唑-3-基、5-胺基-3-第三-丁基-吡唑-1-基、1-乙基吡唑-5-基、3-第三-丁基-吡唑-5-基、1-甲基-3-第三-丁基-吡唑-5-基、4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、7-喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、3,3-二甲基-1-甲基羰基二氫吲哚-6-基、3,3-二甲基-2,3-二氫-吲哚-6-基、4-第三-丁基-咪唑并[1,2-a]吡啶

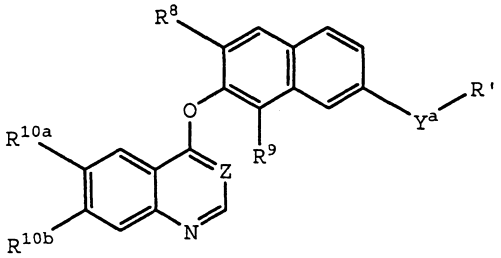
-6-基、3-喹啉基、2-苯并呋喃基、苯并[1,2,5]噻二唑-4-基、7-甲基-苯并噻唑-2-基、6-乙氧基苯并噻唑-2-基、6-氟-苯并噻唑-2-基、5,6-二甲基-苯并噻唑-2-基、苯并咪唑-2-基、1-甲基-苯并咪唑-2-基、苯并噁唑-2-基、苯并異噁唑-3-基、4-甲氧基苯并異噁唑-3-基及2-甲基苯并噻唑-5-基。

本發明亦關於以下化合物，其中R'係選自3-異丙基苯基、3-氟苯基、3,4-二氟苯基、4-氯苯基、3-氯苯基、3,4-二氯苯基、3-甲氧苯基、3-三氟甲氧苯基及3,5-二(三氟甲基)苯基。

本發明亦關於以下化合物，其中Y^a為-C(=O)NH-。

本發明亦關於以下化合物，其中R^8與R^9為H。

本發明亦關於以下化合物



VI

其中Y^a係選自$-NH(CH_2)_p-$、$-NHC(=O)(CH_2)_p-$、$-NHC(=O)(CH_2)_pO-$、$-(CH_2)_p-NHC(=O)-$、$-NHC(=O)NH-$、$-NHC(=O)O(CH_2)_p-$、$-C(=O)O-$、$-NHSO_2-$及$-C(=O)NH(CH_2)_p-$；其中p為0, 1, 2或3；

其中Z為CR^x或N；

其中R'係選自H、C_{1-5}-烷基、C_{1-3}-鹵烷基、C_{1-3}-烷氧基-C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧羰基-C_{1-3}-烷基、C_{1-5}-氰基烷基、胺基羰基-C_{1-5}-烷基、C_{1-5}-烷基-胺基羰基-C_{1-5}-烷基、胺基-C_{1-5}-烷基、C_{1-5}-烷基-胺基-C_{1-5}-烷基、C_{1-5}-烷基磺醯基-C_{1-5}-烷基、苯基-C_{1-3}-烷基、C_{3-6}-環烷基-C_{1-3}-烷基、5-6-員雜

環基-C_{1-3}-烷基及未經取代或經取代之環，選自

苯基、萘基、1,3-苯并二氧伍圜烯基、C_{3-6}-環烷基、C_{5-6}-環烯基、四氫吡咯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡咔基、嘧啶基、吡啶基、喹啉基、二氫噻唑基、2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯基、六氫吡啶基、1-甲基-酮基吡啶基、四氫哌喃-4-基、二氫吲哚基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、喹啉基、苯并呋喃基、苯并[1,2,5]噻二唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、異噁唑基、噁唑基、噻唑基、噻二唑基、呋喃基及噻吩基；

其中R^8係選自H、氟基、氯基及甲基；

其中R^9係選自H、甲基及氟基；且

其中R^x係選自H、CN、NH_2、F、烷羰基胺基及烷胺基羰基；

其中R^{10a}為H或甲氧基；且

其中R^{10b}係選自4-嗎福啉基丙氧基、2-羥基-3-嗎福啉-4-基-丙氧基、四氫吡咯-1-基丙氧基、1-四氫吡咯基乙氧基、4-六氫吡啶基氧基丙氧基、(4-甲基六氫吡咔-1-基)丙氧基、3-(4-甲基六氫吡咔-1-基)丙氧基、3-(1,2,4-三唑-1-基)丙氧基、三咔基丙氧基、3-(六氫吡啶-4-基)丙氧基、二甲胺基乙氧基、二甲胺基丙氧基及甲氧基；

及其藥學上可接受之衍生物。

本發明亦關於以下化合物，其中Z為CH；其中R^{10a}為甲

氧基；且其中R^{10b}係選自4-嗎福啉基丙氧基、2-羥基-3-嗎福啉-4-基-丙氧基、四氫吡咯-1-基丙氧基、1-四氫吡咯基乙氧基、4-六氫吡啶基氧基丙氧基、(4-甲基六氫吡咔-1-基)丙氧基、3-(4-甲基六氫吡咔-1-基)丙氧基、3-(1,2,4-三唑-1-基)丙氧基、三咔基丙氧基、3-(六氫吡啶-4-基)丙氧基、二甲胺基乙氧基、二甲胺基丙氧基及甲氧基。

本發明亦關於以下化合物，其中R'係選自H、甲基、乙基、正-丁基、異丁基、第三-丁基、異丙基、丙基、氰基甲基、胺基羰基甲基、二甲胺基羰基甲基、二甲胺基乙基、2-甲氧基-1-甲基乙基、甲氧羰基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、甲磺醯基乙基、二甲胺基乙基、甲氧羰基甲基、乙烯基、噻唑-2-基-$CH(CH_3)$-、苯基-$CH(CH_3)$-、5-甲基異噁唑-3-基甲基、四氫吡咯-1-基乙基、四氫呋喃-2-基甲基、4-甲基-2-酮基-四氫噁唑-5-基、吡啶-4-基甲基、吡啶-2-基甲基、2-三氟甲基吡啶-5-基甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、$(CH_3)_3CCH_2$-、五氟乙基、$CF_3CH_2CH_2$-、環丙基甲基、苄基、4-甲苄基、4-氯苄基、(2-甲氧苯基)乙基、1-苯基乙基、苯基乙基、環丙基、1-甲基環丙基、2-氟基環丙基、2-苯基環丙基、環丁基、環戊基、環己基、5,5-二甲基-3-酮基環己烯基、苯基、4-甲基苯基、3-甲基苯基、2-甲基苯基、3,4-二甲基苯基、3,5-二甲基苯基、4-乙基苯基、3-乙基苯基、2-乙基苯基、4-異丙基苯基、4-異丙基-3-甲基苯基、3-異丙基苯基、4-第三-丁基苯基、2,3-二甲基苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2,3-二氟苯基、

2,6-二氟苯基、2,5-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,4,6-三氟苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、4-氯苯基、3-氯苯基、2-氯苯基、4-甲氧苯基、3-甲氧苯基、2-甲氧苯基、3,4-二甲氧基苯基、2,6-二氯苯基、3-氟基-5-甲氧苯基、3-氯基-5-甲氧苯基、4-氯基-2-甲氧苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,6-二甲氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基、2-乙氧苯基、4-羥苯基、2-羥苯基、2,5-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,3-二氯苯基、3,5-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3,4-二氟苯基、3-三氟甲氧苯基、4-三氟甲氧苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、3,5-二(三氟甲基)-苯基、3,5-二(三氟甲基)-2-甲基苯基、4-二甲胺基苯基、3-二甲胺基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基、3-氰基苯基、4-甲基硫苯基、3-甲磺醯基苯基、2-甲磺醯基苯基、3-氯基-4-甲基苯基、3-氯基-4-氟苯基、4-[1-異丙基六氫吡呯-4-基]苯基、2-[(1-甲基四氫吡咯-3-基)-N(CH_3)]-5-三氟甲基苯基、5-[1-甲基六氫吡呯-4-基甲基]-3-三氟甲基苯基、5-[2-酮基四氫吡咯-1-基]-3-三氟甲基苯基、2-氯基-4-三氟甲基苯基、4-氯基-3-三氟甲基苯基、4-溴基-2-氟苯基、2-三氟甲氧苯基、2-三氟甲基苯基、4-五氟乙基苯基、-氟基-3-三氟甲基苯基、2-氟基-5-三氟甲基苯基、2-甲基-3-三氟甲基苯基、2-甲基-5-三氟甲基苯基、3-氟基-5-三氟甲基苯基、2-[甲基羰基胺基]-5-三氟甲基苯基、3-[1-甲基六氫吡啶-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-[1,1-二酮基-硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-[1-酮基-硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-[硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-六氫吡啶-1-基-5-三氟甲基-苯基2-[(3-二甲胺基丙基)甲胺基]-5-

三氟甲基苯基、2-(3-二甲胺基-四氫吡咯-1-基)-5-三氟甲基苯基、3-(甲基羰基胺基)苯基、3-(4-甲基六氫吡啩-1-基甲基)苯基、2-(4-甲基六氫吡啩-1-基甲基)苯基、2-六氫吡啶-1-基-5-三氟甲基-苯基、2-[1-甲基六氫吡啶-4-基氧基]-5-三氟甲基苯基、2-甲氧基-5-三氟甲基苯基、2-甲氧基-5-苯基苯基、2-[3,3-二甲基-2-酮基-一氮四圜-1-基]-5-三氟甲基苯基、2-[嗎福啉-4-基乙氧基]-5-第三-丁基苯基、2-甲氧基-5-氟苯基、2-甲氧基-5-第三-丁基苯基、3-[二甲胺基甲基羰基胺基]-4-第三-丁基苯基、2-甲氧基-5-[2-吡啶基胺基羰基]苯基、2-甲氧基-5-苯基胺基羰基苯基、2-[甲基-(1-甲基四氫吡咯-3-基)胺基]-5-三氟甲基苯基、2,2-二氟苯并二氧伍圜烯-4-基、聯苯基、2-萘基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基、7-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基、1,3-苯并二氧伍圜烯-4-基、1-異丙基六氫吡啶-4-基、2-四氫吡咯基、1-甲基-2-四氫吡咯基、4-六氫吡啩基、1-甲基六氫吡啶-4-基、3-甲基-異噻唑-5-基、3-異噻唑基、4,5-二氯-3-異噻唑基、異噁唑-3-基、5-異噁唑基、4-異噁唑基、5-甲基-異噁唑-3-基、3,5-二甲基-異噁唑-4-基、4,5-二甲基-異噁唑-3-基、3-甲基-異噁唑-5-基、5-第三-丁基-異噁唑-3-基、4-溴基-5-甲基-異噁唑-3-基、5-噁唑基、1-甲基咪唑-5-基、5-咪唑基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-甲基羰基-噻吩-3-基、2-甲基羰基-5-第三-丁基-噻吩-3-基、2-胺基羰基-5-第三-丁基-噻吩-3-基、4-甲氧基-5-氯基-3-噻吩基、3-甲基-2-噻吩基、5-甲基-2-噻吩基、5-甲硫基-2-噻吩基、5-甲磺醯基-2-噻吩基、3-乙氧基-2-噻吩基、3-氯基-2-噻吩基、5-氯基-2-噻吩基、3-溴基-2-

噻吩基、5-溴基-2-噻吩基、4-甲氧基-5-溴基-3-噻吩基、4-甲氧基-3-噻吩基、2-呋喃基、2-氯基-5-苯基呋喃-3-基、4,5-二甲基-2-呋喃基、5-甲基-2-三氟甲基-3-呋喃基、3-呋喃基、1-甲基吡咯-2-基、2-吡咯基、2-吡咔基、5-甲基-2-吡咔基、4-嘧啶基、2,6-二甲氧基-4-嘧啶基、4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基、4-氯基-2-甲基硫基嘧啶-6-基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、4-三氟甲基吡啶-2-基、2-三氟甲基吡啶-5-基、2-二甲胺基吡啶-5-基、5-氯基-2-吡啶基、2-氟基-3-吡啶基、2-氯基-3-吡啶基、2-甲氧基-3-吡啶基、2-乙氧基-3-吡啶基、2-氯基-4-吡啶基、2,5-二氯-3-吡啶基、2-(二甲胺基乙氧基)-3-吡啶基、2-甲氧基-5-吡啶基、2-甲基-5-吡啶基、4-氯基-2-吡啶基、4-甲氧基-5-吡啶基、3-苄氧基吡啶-2-基、4-甲基吡啶-2-基、4-乙基吡啶-2-基、2-氯基吡啶-4-基、3-氯基吡啶-5-基、3-氯基吡啶-6-基、2-氯基吡啶-5-基、4-氯基吡啶-2-基、1-甲基-2-酮基吡啶-5-基、四氫哌喃-4-基、4,5-二氫噻唑-2-基、噻唑-2-基、5-甲基-噻唑-2-基、4,5-二甲基-噻唑-2-基、4-第三-丁基-噻唑-2-基、5-第三-丁基-噻唑-2-基、5-硝基噻唑-2-基、5-溴基噻唑-2-基、5-[4-氯苯基]-噻唑-2-基、4-[4-氯苯基]-噻唑-2-基、4-[4-硝基苯基]-噻唑-2-基、4-噻唑基、2-甲基-4-噻唑基、2,5-二甲基-4-噻唑基、2,4-二甲基-5-噻唑基、5-第三-丁基-1,3,4-噻二唑-2-基、5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基、5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基、吡唑-5-基、3-吡唑基、1,3-二苯基-吡唑-3-基、1,3-二甲基-吡唑-3-基、5-氰基-4-第三-丁基-吡唑-3-基、5-胺基-3-甲基-吡唑-1-基、3-甲基-1-第三-丁基-吡唑-3-基、5-胺基-3-第三-丁基-吡唑-1-基、1-

乙基吡唑-5-基、3-第三-丁基-吡唑-5-基、1-甲基-3-第三-丁基-吡唑-5-基、4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、7-喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、3,3-二甲基-1-甲基羰基二氫吲哚-6-基、3,3-二甲基-2,3-二氫-吲哚-6-基、4-第三-丁基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、3-喹啉基、2-苯并呋喃基、苯并[1,2,5]噻二唑-4-基、7-甲基-苯并噻唑-2-基、6-乙氧基苯并噻唑-2-基、6-氟-苯并噻唑-2-基、5,6-二甲基-苯并噻唑-2-基、苯并咪唑-2-基、1-甲基-苯并咪唑-2-基、苯并噁唑-2-基、苯并異噁唑-3-基、4-甲氧基苯并異噁唑-3-基及2-甲基苯并噻唑-5-基。

本發明亦關於以下化合物，其中R'係選自甲氧基乙基、環丙基、3-異丙基苯基、4-第三-丁基-苯基、4-異丙基-3-甲基苯基、3-氯基-4-甲基苯基、3-氟苯基、3,4-二氟苯基、4-氯苯基、3-氯苯基、3,4-二氯苯基、3-甲氧苯基、4-三氟甲氧苯基、3-三氟甲氧苯基、3-三氟甲基苯基、3-吡啶基、4-三氟甲基-2-吡啶基、3-異噻唑基及2-噻唑基。

本發明亦關於以下化合物，其中Y^a為-C(=O)NH-。

本發明亦關於以下化合物，其中R^8與R^9為H。

本發明亦關於選自以下之化合物

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-氟苯基)-2-萘羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-環丙基-2-萘羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-(甲氧基)苯基)-2-萘羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-異噁唑基)-2-萘羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-氯苯基)-2-萘羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-(1,1-二甲基乙基)苯基)-2-萘羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(5-(1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基)-2-萘羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(1,3-噻唑-2-基)-2-萘羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-氯基-4-甲基苯基)-2-萘羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-(三氟甲基)-2-吡啶基)-2-萘羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-((三氟甲基)氧基)苯基)-2-萘羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3,4-二氟苯基)-2-萘羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-甲基-4-(1-甲基乙基)苯基)-2-萘羧醯胺；

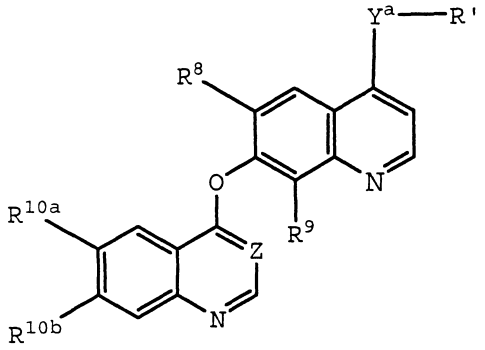
7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3,4-二氯苯基)-2-萘羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-((三氟甲基)氧基)苯基)-2-萘羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)-2-萘羧醯胺；及

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-吡啶基)-2-萘羧醯胺。

本發明亦關於以下化合物



VII

其中 Y^a 係選自 $-NH(CH_2)_p-$、$-NHC(=O)(CH_2)_p-$、$-NHC(=O)(CH_2)_pO-$、$-(CH_2)_p-NHC(=O)-$、$-NHC(=O)NH-$、$-NHC(=O)O(CH_2)_p-$、$-C(=O)O-$、$-NHSO_2-$ 及 $-C(=O)NH(CH_2)_p-$；

其中 p 為 0, 1, 2 或 3；

其中 Z 為 CR^x 或 N；

其中 R' 係選自 H、C_{1-5}-烷基、C_{1-3}-鹵烷基、C_{1-3}-烷氧基-C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧羰基-C_{1-3}-烷基、C_{1-5}-氰基烷基、胺基羰基-C_{1-5}-烷基、C_{1-5}-烷基-胺基羰基-C_{1-5}-烷基、胺基-C_{1-5}-烷基、C_{1-5}-烷基-胺基-C_{1-5}-烷基、C_{1-5}-烷基磺醯基-C_{1-5}-烷基、苯基-C_{1-3}-烷基、C_{3-6}-環烷基-C_{1-3}-烷基、5-6-員雜環基-C_{1-3}-烷基及未經取代或經取代之環，選自

苯基、萘基、1,3-苯并二氧伍圜烯基、C_{3-6}-環烷基、C_{5-6}-環烯基、四氫吡咯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡咔基、嘧啶基、吡啶基、喹啉基、二氫噻唑基、2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯基、六氫吡啶基、1-甲基-酮基吡啶基、四氫哌喃-4-基、二氫吲哚基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、喹啉基、苯并呋喃基、苯并[1,2,5]噻二唑基、苯并噻唑基、苯

并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁唑基、噻唑基、噻二唑基、呋喃基及噻吩基；

其中R^8係選自H、氟基、氯基及甲基；

其中R^9係選自H、甲基及氟基；且

其中R^x係選自H、CN、NH_2、F、烷羰基胺基及烷胺基羰基；

其中R^{10a}為H或甲氧基；且

其中R^{10b}係選自4-嗎福啉基丙氧基、2-羥基-3-嗎福啉-4-基-丙氧基、四氫吡咯-1-基丙氧基、1-四氫吡咯基乙氧基、4-六氫吡啶基氧基丙氧基、(4-甲基六氫吡哄-1-基)丙氧基、3-(4-甲基六氫吡哄-1-基)丙氧基、3-(1,2,4-三唑-1-基)丙氧基、三哄基丙氧基、3-(六氫吡啶-4-基)丙氧基、二甲胺基乙氧基、二甲胺基丙氧基及甲氧基；

及其藥學上可接受之衍生物。

本發明亦關於以下化合物，其中Z為CH；其中R^{10a}為甲氧基；且其中R^{10b}係選自4-嗎福啉基丙氧基、2-羥基-3-嗎福啉-4-基-丙氧基、四氫吡咯-1-基丙氧基、1-四氫吡咯基乙氧基、4-六氫吡啶基氧基丙氧基、(4-甲基六氫吡哄-1-基)丙氧基、3-(4-甲基六氫吡哄-1-基)丙氧基、3-(1,2,4-三唑-1-基)丙氧基、三哄基丙氧基、3-(六氫吡啶-4-基)丙氧基、二甲胺基乙氧基、二甲胺基丙氧基及甲氧基。

本發明亦關於以下化合物，其中R'係選自H、甲基、乙基、正-丁基、異丁基、第三-丁基、異丙基、丙基、氰基甲

基、胺基羰基甲基、二甲胺基羰基甲基、二甲胺基乙基、2-甲氧基-1-甲基乙基、甲氧羰基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、甲磺醯基乙基、二甲胺基乙基、甲氧羰基甲基、乙烯基、噻唑-2-基-$CH(CH_3)$-、苯基-$CH(CH_3)$-、5-甲基異噁唑-3-基甲基、四氫吡咯-1-基乙基、四氫呋喃-2-基甲基、4-甲基-2-酮基-四氫噁唑-5-基、吡啶-4-基甲基、吡啶-2-基甲基、2-三氟甲基吡啶-5-基甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、$(CH_3)_3CCH_2$-、五氟乙基、$CF_3CH_2CH_2$-、環丙基甲基、苄基、4-甲苄基、4-氯苄基、(2-甲氧苯基)乙基、1-苯基乙基、苯基乙基、環丙基、1-甲基環丙基、2-氟基環丙基、2-苯基環丙基、環丁基、環戊基、環己基、5,5-二甲基-3-酮基環己烯基、苯基、4-甲基苯基、3-甲基苯基、2-甲基苯基、3,4-二甲基苯基、3,5-二甲基苯基、4-乙基苯基、3-乙基苯基、2-乙基苯基、4-異丙基苯基、4-異丙基-3-甲基苯基、3-異丙基苯基、4-第三-丁基苯基、2,3-二甲基苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2,3-二氟苯基、2,6-二氟苯基、2,5-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,4,6-三氟苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、4-氯苯基、3-氯苯基、2-氯苯基、4-甲氧苯基、3-甲氧苯基、2-甲氧苯基、3,4-二甲氧基苯基、2,6-二氯苯基、3-氟基-5-甲氧苯基、3-氯基-5-甲氧苯基、4-氯基-2-甲氧苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,6-二甲氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基、2-乙氧苯基、4-羥苯基、2-羥苯基、2,5-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,3-二氯苯基、3,5-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3,4-二氟苯基、3-三氟甲氧苯基、4-三氟甲氧苯基、3-

三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、3,5-二(三氟甲基)-苯基、3,5-二(三氟甲基)-2-甲基苯基、4-二甲胺基苯基、3-二甲胺基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基、3-氰基苯基、4-甲基硫苯基、3-甲磺醯基苯基、2-甲磺醯基苯基、3-氯基-4-甲基苯基、3-氯基-4-氟苯基、4-[1-異丙基六氫吡咔-4-基]苯基、2-[(1-甲基四氫吡咯-3-基)-N(CH_3)]-5-三氟甲基苯基、5-[1-甲基六氫吡咔-4-基甲基]-3-三氟甲基苯基、5-[2-酮基四氫吡咯-1-基]-3-三氟甲基苯基、2-氯基-4-三氟甲基苯基、4-氯基-3-三氟甲基苯基、4-溴基-2-氟苯基、2-三氟甲氧苯基、2-三氟甲基苯基、4-五氟乙基苯基、-氟基-3-三氟甲基苯基、2-氟基-5-三氟甲基苯基、2-甲基-3-三氟甲基苯基、2-甲基-5-三氟甲基苯基、3-氟基-5-三氟甲基苯基、2-[甲基羰基胺基]-5-三氟甲基苯基、3-[1-甲基六氫吡啶-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-[1,1-二酮基-硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-[1-酮基-硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-[硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-六氫吡啶-1-基-5-三氟甲基-苯基、2-[(3-二甲胺基丙基)甲胺基]-5-三氟甲基苯基、2-(3-二甲胺基-四氫吡咯-1-基)-5-三氟甲基苯基、3-(甲基羰基胺基)苯基、3-(4-甲基六氫吡咔-1-基甲基)苯基、2-(4-甲基六氫吡咔-1-基甲基)苯基、2-六氫吡啶-1-基-5-三氟甲基-苯基、2-[1-甲基六氫吡啶-4-基氧基]-5-三氟甲基苯基、2-甲氧基-5-三氟甲基苯基、2-甲氧基-5-苯基苯基、2-[3,3-二甲基-2-酮基-一氮四圜-1-基]-5-三氟甲基苯基、2-[嗎福啉-4-基乙氧基]-5-第三-丁基苯基、2-甲氧基-5-氟苯基、2-甲氧基-5-第三-丁基苯基、3-[二甲胺基甲基羰基胺基]-4-第三-丁基苯

基、2-甲氧基-5-[2-吡啶基胺基羰基]苯基、2-甲氧基-5-苯基胺基羰基苯基、2-[甲基-(1-甲基四氫吡咯-3-基)胺基]-5-三氟甲基苯基、2,2-二氟苯并二氧伍圜烯-4-基、聯苯基、2-萘基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基、7-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基、1,3-苯并二氧伍圜烯-4-基、1-異丙基六氫吡啶-4-基、2-四氫吡咯基、1-甲基-2-四氫吡咯基、4-六氫吡咁基、1-甲基六氫吡啶-4-基、3-甲基-異噻唑-5-基、3-異噻唑基、4,5-二氯-3-異噻唑基、異噁唑-3-基、5-異噁唑基、4-異噁唑基、5-甲基-異噁唑-3-基、3,5-二甲基-異噁唑-4-基、4,5-二甲基-異噁唑-3-基、3-甲基-異噁唑-5-基、5-第三-丁基-異噁唑-3-基、4-溴基-5-甲基-異噁唑-3-基、5-噁唑基、1-甲基咪唑-5-基、5-咪唑基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-甲基羰基-噻吩-3-基、2-甲基羰基-5-第三-丁基-噻吩-3-基、2-胺基羰基-5-第三-丁基-噻吩-3-基、4-甲氧基-5-氯基-3-噻吩基、3-甲基-2-噻吩基、5-甲基-2-噻吩基、5-甲硫基-2-噻吩基、5-甲磺醯基-2-噻吩基、3-乙氧基-2-噻吩基、3-氯基-2-噻吩基、5-氯基-2-噻吩基、3-溴基-2-噻吩基、5-溴基-2-噻吩基、4-甲氧基-5-溴基-3-噻吩基、4-甲氧基-3-噻吩基、2-呋喃基、2-氰基-5-苯基呋喃-3-基、4,5-二甲基-2-呋喃基、5-甲基-2-三氟甲基-3-呋喃基、3-呋喃基、1-甲基吡咯-2-基、2-吡咯基、2-吡咁基、5-甲基-2-吡咁基、4-嘧啶基、2,6-二甲氧基-4-嘧啶基、4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基、4-氯基-2-甲基硫基嘧啶-6-基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、4-三氟甲基吡啶-2-基、2-三氟甲基吡啶-5-基、2-二甲胺基吡啶-5-基、5-氯基-2-吡啶基、2-氟基-3-吡啶基、2-氯基-3-吡啶

基、2-甲氧基-3-吡啶基、2-乙氧基-3-吡啶基、2-氯基-4-吡啶基、2,5-二氯-3-吡啶基、2-(二甲胺基乙氧基)-3-吡啶基、2-甲氧基-5-吡啶基、2-甲基-5-吡啶基、4-氯基-2-吡啶基、4-甲氧基-5-吡啶基、3-苄氧基吡啶-2-基、4-甲基吡啶-2-基、4-乙基吡啶-2-基、2-氯基吡啶-4-基、3-氯基吡啶-5-基、3-氯基吡啶-6-基、2-氯基吡啶-5-基、4-氯基吡啶-2-基、1-甲基-2-酮基吡啶-5-基、四氫哌喃-4-基、4,5-二氫噻唑-2-基、噻唑-2-基、5-甲基-噻唑-2-基、4,5-二甲基-噻唑-2-基、4-第三-丁基-噻唑-2-基、5-第三-丁基-噻唑-2-基、5-硝基噻唑-2-基、5-溴基噻唑-2-基、5-[4-氯苯基]-噻唑-2-基、4-[4-氯苯基]-噻唑-2-基、4-[4-硝基苯基]-噻唑-2-基、4-噻唑基、2-甲基-4-噻唑基、2,5-二甲基-4-噻唑基、2,4-二甲基-5-噻唑基、5-第三-丁基-1,3,4-噻二唑-2-基、5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基、5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基、吡唑-5-基、3-吡唑基、1,3-二苯基-吡唑-3-基、1,3-二甲基-吡唑-3-基、5-氰基-4-第三-丁基-吡唑-3-基、5-胺基-3-甲基-吡唑-1-基、3-甲基-1-第三-丁基-吡唑-3-基、5-胺基-3-第三-丁基-吡唑-1-基、1-乙基吡唑-5-基、3-第三-丁基-吡唑-5-基、1-甲基-3-第三-丁基-吡唑-5-基、4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、7-喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、3,3-二甲基-1-甲基羰基二氫吲哚-6-基、3,3-二甲基-2,3-二氫-吲哚-6-基、4-第三-丁基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、3-喹啉基、2-苯并呋喃基、苯并[1,2,5]噻二唑-4-基、7-甲基-苯并噻唑-2-基、6-乙氧基苯并噻唑-2-基、6-氟-苯并噻唑-2-基、5,6-二甲基-苯并噻唑-2-基、苯并咪唑-2-基、1-甲基-苯并咪唑-2-基、苯并噁唑-2-基、苯并異噁唑-3-基、4-甲氧基

苯并異噁唑-3-基及2-甲基苯并噻唑-5-基。

本發明亦關於以下化合物，其中R'係選自甲氧基乙基、環丙基及4-氯苯基。

本發明亦關於以下化合物，其中Y^a為-C(=O)NH-。

本發明亦關於以下化合物，其中R^8與R^9為H。

本發明亦關於選自以下之化合物

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-氯苯基)-4-喹啉羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-環丙基-4-喹啉羧醯胺；及

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-(甲氧基)乙基)-4-喹啉羧醯胺。

適應徵

本發明之化合物可用於但不限於預防或治療血管生成相關之疾病。本發明化合物具有激酶抑制活性，譬如VEGFR/KDR及/或c-Met抑制活性。本發明化合物可作為抗腫瘤形成劑使用於治療，或使VEGF及/或HGF之有害作用降至最低。

本發明化合物可用於治療腫瘤形成，包括癌症與轉移，包括但不限於：癌瘤，譬如膀胱、乳房、結腸、腎臟、肝臟、肺臟(包括小細胞肺癌)、食道、膽囊、卵巢、胰臟、胃、子宮頸、甲狀腺、前列腺及皮膚(包括鱗狀細胞癌)之癌症；淋巴樣血統之造血腫瘤(包括白血病、急性淋巴球白血病、急性淋巴胚細胞白血病、B-細胞淋巴瘤、T-細胞淋巴瘤、霍奇金(Hodgkin)氏淋巴瘤、非霍奇金(Hodgkin)氏淋巴瘤、

有毛細胞淋巴瘤及Burkett氏淋巴瘤)；髓樣血統之造血腫瘤(包括急性與慢性骨髓性白血病、脊髓發育不良徵候簇及前骨髓細胞白血病)；間葉來源之腫瘤(包括纖維肉瘤與橫紋肌肉瘤及其他肉瘤，例如柔軟組織與骨頭)；中樞與末梢神經系統之腫瘤(包括星細胞瘤、神經胚細胞瘤、神經膠質瘤及神經鞘瘤)；及其他腫瘤(包括黑色素瘤、精細胞瘤、畸胎癌、骨肉瘤、異皮著色、角質棘皮瘤、甲狀腺濾胞癌及卡波西氏肉瘤)。

此等化合物較佳可用於治療腫瘤形成，選自肺癌、結腸癌及乳癌。

此等化合物亦可用於治療眼科學症狀，譬如角膜移植排斥、眼睛新血管生成、視網膜新血管生成作用，包括在傷害或感染後之新血管生成，糖尿病患者之視網膜病、後晶狀體纖維組織形成及新血管青光眼；視網膜絕血；玻璃狀體出血；潰瘍疾病，譬如胃潰瘍；病理學但非惡性症狀，譬如血管瘤，包括幼兒血管瘤、鼻咽之血管纖維瘤及骨頭之無血管壞死；及女性生殖系統病症，譬如子宮內膜組織異位形成。此等化合物亦可用於治療水腫與血管滲透性過大之症狀。

本發明化合物可使用於增生疾病之療法。此等化合物可使用於治療炎性風濕性或風濕疾病，尤其是在運動神經裝置處之表象，譬如各種炎性風濕性疾病，尤其是慢性多關節炎，包括風濕性關節炎、幼年關節炎或牛皮癬關節病；副贅瘤徵候簇或腫瘤所引致之炎性疾病、混濁滲出液、成

膠質病，譬如系統紅斑狼瘡、多肌炎皮膚肌炎、系統硬皮病或混合成膠質病；感染後關節炎(其中無有生命之致病生物體可被發現於受感染之身體部位處或其中)，血清陰性椎關節炎，譬如脊椎炎關節黏連；脈管炎、肉狀瘤病或關節病；或其進一步任何組合。發炎相關病症之實例為(a)滑膜發炎，例如滑膜炎，包括任何特定形式之滑膜炎，特別是黏液囊滑膜炎與膿性滑膜炎，就其並非晶體引致而言。此種滑膜發炎可為例如因疾病而發生或與其有關聯，例如關節炎，例如骨關節炎、風濕性關節炎或變形性關節炎。本發明可進一步應用於發炎之系統治療，例如在腱止端與腱外鞘區域中之關節或運動裝置之炎性疾病或症狀。此種發炎可為例如因疾病而發生或與其有關聯，或進一步(在本發明之較寬廣意義中)與手術介入有關聯，包括特別是一些症狀，譬如止端內因病、肌筋膜徵候簇及腱孔縮小症狀。本發明進一步尤其可應用於發炎之治療，例如結締組織之炎性疾病或症狀，包括皮肌炎與肌炎。

此等化合物可作為活性劑，用於抵抗疾病狀態，譬如關節炎、動脈粥瘤硬化、牛皮癬、血管瘤、心肌血管生成、冠狀與大腦側枝、絕血性肢體血管生成、傷口癒合、消化性潰瘍螺旋桿菌相關之疾病、骨折、貓抓熱、發紅、新血管青光眼及視網膜病，譬如與糖尿病患者之視網膜病或斑點變性有關聯者。此外，一些此等化合物可作為活性劑，用於抵抗固態腫瘤、惡性水腹、造血癌症及過高增生性病症，譬如甲狀腺增生(尤其是格雷武司氏疾病)，以及囊腫

(譬如卵巢基質之血管過多狀態，多囊卵巢徵候簇(Stein-Leventhal徵候簇)之特徵)，因為此種疾病需要血管細胞之增生，以供生長及/或轉移。

再者，一些此等化合物可作為活性劑，用於抵抗灼傷、慢性肺病、中風、息肉、過敏性反應、慢性與過敏性發炎、卵巢高刺激徵候簇、腦部腫瘤有關聯之大腦水腫、高空病、創傷或缺氧所引致之大腦或肺水腫、眼部與斑點水腫、水腹，及其中血管滲透性過大、滲液、滲出物、蛋白質外滲或水腫為疾病表象之其他疾病。此等化合物亦可用於治療其中蛋白質外滲會導致纖維蛋白與胞外間質之沉積而促進基質增生之病症(例如纖維變性、肝硬化及腕通道徵候簇)。

本發明化合物亦可用於治療潰瘍，包括細菌、真菌、Mooren潰瘍及潰瘍性結腸炎。

本發明化合物亦可用於治療其中不想要之血管生成、水腫或基質沉積發生在病毒感染中之症狀，譬如單純疱疹、帶狀疱疹、AIDS、卡波西氏肉瘤、原生動物感染及毒漿體病，在創傷、放射、中風、子宮內膜組織異位形成、卵巢高刺激徵候簇、系統性狼瘡、肉狀瘤病、滑膜炎、克隆氏病、鐮狀細胞貧血病、Lyme疾病、類天疱瘡、柏哲德氏病、黏性過大徵候簇、Osler-Weber-Rendu疾病、慢性發炎、慢性堵塞肺病、氣喘及炎性風濕性或風濕疾病後。此等化合物亦可用於減少皮下脂肪，並治療肥胖。

本發明化合物亦可用於治療眼睛症狀，譬如眼部與斑點水腫、眼睛新血管疾病、葡膜炎、放射狀角膜切開術、葡

葡膜炎、玻璃體炎、近視、眼凹陷、慢性視網膜脫落、雷射後併發症、青光眼、結合膜炎、Stargardt氏疾病及Eales疾病，另有視網膜病與斑點變性。

本發明化合物亦可用於治療心血管症狀，譬如動脈粥瘤硬化、再狹窄、動脈硬化、血管堵塞及頸動脈阻塞疾病。

本發明化合物亦可用於治療癌症相關適應徵，譬如固態腫瘤、肉瘤(尤其是Ewing氏肉瘤與骨肉瘤)、視網膜胚細胞瘤、橫紋肌肉瘤、神經胚細胞瘤，造血惡性病症，包括白血病與淋巴瘤，腫瘤所引致之胸膜或心包滲液及惡性水腹。

本發明化合物亦可用於治療糖尿病症狀，譬如糖尿病患者之視網膜病與微血管病。

本發明化合物亦可充作其他蛋白質激酶之抑制劑，該激酶例如tie-2、lck、src、fgf、c-Met、ron、ckit及ret，且因此有效治療與其他蛋白質激酶有關聯之疾病。

除了可用於人類治療之外，此等化合物亦可用於伴侶動物、外來動物及農場動物之獸醫治療，包括哺乳動物、齧齒動物等。更佳動物包括馬、狗及貓。

於本文中使用之本發明化合物，包括其藥學上可接受之衍生物。

在對於化合物、鹽等使用複數形式之情況下，此亦意謂單一化合物、鹽等。

定義

"血管生成"係被定義為有益於組織灌注之現存血管床之任何改變或新血管分佈之形成。這包括藉由以下之新血管

形成，其方式是內皮細胞自現存血管萌發，或現存血管之改造，以改變大小、成熟期、方向或流動性質，以改善組織之血液灌注。

於本文中使用之"HGF"，係指肝細胞生長因子/散射因子。這包括經純化之肝細胞生長因子/散射因子、肝細胞生長因子/散射因子之片段、肝細胞生長因子/散射因子之以化學方式合成之片段、肝細胞生長因子/散射因子之衍生物或突變型，及包含肝細胞生長因子/散射因子與另一種蛋白質之融合蛋白質。於本文中使用之"HGF"，亦包括自人類以外之物種單離之肝細胞生長因子/散射因子。

於本文中使用之"c-Met"係指HGF之受體。這包括經純化之受體、受體片段、受體之以化學方式合成之片段、受體之衍生物或突變型，及包含受體與另一種蛋白質之融合蛋白質。於本文中使用之"c-Met"，亦包括自人類以外之物種單離之HGF受體。

於本文中使用之術語"肝細胞生長因子"與"HGF"，係指典型上具有一種具有六種功能部位(指部、Kringle 1、Kringle 2、Kringle 3、Kringle 4及絲胺酸蛋白酶功能部位)之結構之生長因子。HGF之片段係構成具有較少功能部位之HGF，而HGF之變種可具有一些重複之HGF功能部位；若此兩者仍然保有其個別結合HGF受體之能力，則彼等係被包含在內。術語"肝細胞生長因子"與"HGF"，包括得自人類("huHGF")與任何非人類哺乳動物物種之肝細胞生長因子，且特別是大白鼠HGF。於本文中使用之術語，包括自天然來源純化，以

化學方式合成或以重組方式產生之成熟、預、預-前及前形式。人類HGF係藉由Miyazawa等人(1989), 同前文出處或Nakamura等人(1989), 同前文出處所發表之cDNA順序編碼。由Miyazawa等人與Nakamura等人所報告之順序，其差異在於14個胺基酸。此種差異之原因並未完全明瞭；在可能性之中，特別是多晶型現象或無性繁殖人為產物。兩種順序係明確地被前文術語所涵蓋。應明瞭的是，有天然對偶質變型存在，且可在個人中出現，如由各個人胺基酸順序中之一或多個胺基酸差異所証實。術語"肝細胞生長因子"與"HGF"係明確地包括如由Seki等人, 同前文出處所揭示之δ5 huHGF。

術語"HGF受體"與"c-Met"，當於本文中使用時，係指HGF之細胞受體，其典型上包含胞外功能部位、跨膜功能部位及胞內功能部位，以及其保有結合HGF能力之變種與片段。術語"HGF受體"與"c-Met"包括多肽分子，其包含被不同地稱為p190.sup.MET之基因所編碼之全長天然胺基酸順序。本發明定義係明確地涵蓋HGF受體之可溶性形式，及得自天然來源，於活體外以合成方式產生，或藉由基因操控包括重組DNA技術之方法所獲得之HGF受體。HGF受體變種或片段較佳係與在Rodrigues等人, Mol. Cell. Biol., 11： 2962-2970 (1991)； Park等人, Proc. Natl. Acad. Sci., 84： 6379-6383 (1987)； 或Ponzetto等人, Oncogene, 6： 553-559 (1991)中發表之人類c-Met胺基酸順序之任何功能部位，共有至少約65%順序類同性，且更佳為至少約75%順序類同性。

術語"催動劑"與"催動性"，當於本文中使用時，係指稱

或描述能夠直接或間接實質上引致、促進或增強HGF生物學活性或HGF受體活化之分子。

術語"癌症"與"癌"，當於本文中使用時，係指稱或描述哺乳動物中之生理學症狀，典型上其特徵為未經調節之細胞生長。癌症之實例，包括但不限於癌瘤、淋巴瘤、肉瘤、胚細胞瘤及白血病。此種癌症之更特定實例，包括鱗狀細胞癌、肺癌、胰癌、子宮頸癌、膀胱癌、肝細胞瘤、乳癌、結腸癌瘤及頭部與頸部癌。雖然於本文中使用之"癌症"一詞並不限於任一種特定疾病形式，但咸認本發明之方法將在哺乳動物中對於已發現伴隨著增加含量之HGF或c-Met表現之癌症特別有效。

於本文中使用之術語"治療"、"治療處理"及"療法"，係指治癒療法、預防療法及阻止療法。

於本文中使用之"哺乳動物"一詞，係指被分類為哺乳動物之任何哺乳動物，包括人類、乳牛、馬、狗及貓。於本發明之一項較佳具體實施例中，哺乳動物為人類。

於提高含量之c-Met與HGF係在高血壓、動脈硬化、心肌梗塞及風濕性關節炎中發現下，核酸配位體將充作此等疾病之有用治療劑。

"治療處理"一詞，包括治療性治療以及預防性治療(無論是在個人中預防病症整體之展開，或延遲病症之臨床前顯著階段之展開)。

"藥學上可接受之衍生物"係表示本發明化合物之任何鹽、酯，或在對病患投藥後能夠提供(直接或間接)本發明

化合物之任何其他化合物，或其新陳代謝產物或殘留物，其特徵為抑制血管生成之能力。

措辭"治療上有效"，係意欲限定各藥劑之量，其將達成改善病症嚴重性與發生頻率之目標，勝過各藥劑單獨之治療，同時避免典型上伴隨著替代療法之不利副作用。例如，有效贅瘤治療劑係延長病患之生存能力，抑制與贅瘤有關聯之迅速增生細胞生長，或影響贅瘤之退化。

"H"一詞表示單一氫原子。此基團可例如連接至氧原子，以形成羥基。

在使用"烷基"一詞，無論是單獨或在其他術語中，譬如"鹵烷基"與"烷胺基"之情況下，其包含具有一至約十二個碳原子之線性或分枝狀基團。更佳烷基為具有一至約六個碳原子之"低碳烷基"。此種基團之實例包括甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基、戊基、異戊基、己基等。又更佳者為具有一或兩個碳原子之低碳烷基。"次烷基"一詞包含橋接之二價烷基，譬如亞甲基與次乙基。"被R^2取代之低碳烷基"一詞不包括縮醛部份基團。

"烯基"一詞包括具有至少一個碳-碳雙鍵之二至約十二個碳原子之線性或分枝狀基團。更佳烯基為具有二至約六個碳原子之"低碳烯基"。最佳低碳烯基為具有二至約四個碳原子之基團。烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、烯丙基、丙烯基、丁烯基及4-甲基丁烯基。術語"烯基"與"低碳烯基"，包括具有"順式"與"反式"取向或者"E"與"Z"取向之基團。

"炔基"一詞，表示具有至少一個碳-碳參鍵並具有二至約十二個碳原子之線性或分枝狀基團。更佳炔基為具有二至約六個碳原子之"低碳炔基"。最佳者為具有二至約四個碳原子之低碳炔基。此種基團之實例包括炔丙基、丁炔基等。

"鹵基"一詞，係意謂鹵素，譬如氟、氯、溴或碘原子。

"鹵烷基"一詞，包括其中任一個或多個烷基碳原子係被如上文定義之鹵基取代之基團。明確言之，所包含者為單鹵烷基、二鹵烷基及多鹵烷基，包括全鹵烷基。例如，單鹵烷基可具有無論是碘基、溴基、氯基或氟基原子在基團中。二鹵基與多鹵烷基可具有兩個或多個相同鹵基原子或不同鹵基之組合。"低碳鹵烷基"包括具有1-6個碳原子之基團。又更佳者為具有一至三個碳原子之低碳鹵烷基。鹵烷基之實例，包括氟基甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯基甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯基甲基、二氯氟基甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基及二氯丙基。"全氟烷基"，係意謂具有所有氫原子均被氟基原子置換之烷基。實例包括三氟甲基與五氟乙基。

"羥烷基"一詞係包括線性或分枝狀烷基，其具有一至約十個碳原子，其中任一個可被一或多個羥基取代。更佳羥烷基為具有一至六個碳原子與一或多個羥基之"低碳羥烷基"。此種基團之實例，包括羥甲基、羥乙基、羥丙基、羥丁基及羥己基。又更佳者為具有一至三個碳原子之低碳羥烷基。

"烷氧基"一詞係包括線性或分枝狀含氧基團，各具有一

至約十個碳原子之烷基部份。更佳烷氧基為具有一至六個碳原子之"低碳烷氧基"。此種基團之實例，包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基及第三-丁氧基。又更佳者為具有一至三個碳原子之低碳烷氧基。烷氧基可進一步被一或多個鹵基原子取代，譬如氟基、氯基或溴基，以提供"鹵烷氧基"。又更佳者為具有一至三個碳原子之低碳鹵烷氧基。此種基團之實例，包括氟基甲氧基、氯基甲氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、氟基乙氧基及氟基丙氧基。

"芳基"一詞，單獨或併用，係意謂含有一或兩個環之碳環狀芳族系統，其中此種環可以稠合方式連接在一起。"芳基"一詞係包括芳族基團，譬如苯基、萘基、茚基、四氫萘基及氫茚基。更佳芳基為苯基。該"芳基"可具有1至3個取代基，譬如低碳烷基、羥基、鹵基、鹵烷基、硝基、氰基、烷氧基及低碳烷胺基。被-O-CH_2-O-取代之苯基係形成芳基苯并二氧伍圜烯基取代基。

"雜環基"一詞，包括飽和、部份飽和及不飽和含雜原子之環基團，其中雜原子可選自氮、硫及氧。其不包括含有-O-O-、-O-S-或-S-S-部份之環。該"雜環基"可具有1至3個取代基，譬如羥基、Boc、鹵基、鹵烷基、氰基、低碳烷基、低碳芳烷基、酮基、低碳烷氧基、胺基及低碳烷胺基。

飽和雜環族基團之實例，包括飽和3至6-員雜單環狀基團，含有1至4個氮原子[例如四氫吡咯基、四氫咪唑基、六氫吡啶基、二氫吡咯基、六氫吡哄基]；飽和3至6-員雜單環狀基團，含有1至2個氧原子與1至3個氮原子[例如嗎

福啉基]；飽和3至6-員雜單環狀基團，含有1至2個硫原子與1至3個氮原子[例如噻唑啶基]。部份飽和雜環基之實例，包括二氫噻吩基、二氫哌喃基、二氫呋喃基及二氫噻唑基。

不飽和雜環族基團，亦稱為"雜芳基"，其實例包括含有1至4個氮原子之不飽和5至6員雜單環基，例如吡咯基、咪唑基、吡唑基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、嘧啶基、吡哄基、嗒哄基、三唑基[例如4H-1,2,4-三唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基]；含氧原子之不飽和5-至6-員雜單環狀基團，例如哌喃基、2-呋喃基、3-呋喃基等；含有硫原子之不飽和5至6-員雜單環狀基團，例如2-噻吩基、3-噻吩基等；含有1至2個氧原子與1至3個氮原子之不飽和5-至6-員雜單環狀基團，例如哼唑基、異哼唑基、哼二唑基[例如1,2,4-哼二唑基、1,3,4-哼二唑基、1,2,5-哼二唑基]；含有1至2個硫原子與1至3個氮原子之不飽和5至6-員雜單環狀基團，例如噻唑基、噻二唑基[例如1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基]。

雜環基一詞亦包括其中雜環族基團係與芳基稠合/縮合之基團：含有1至5個氮原子之不飽和縮合雜環族基團，例如吲哚基、異吲哚基、吲哄基、苯并咪唑基、喹啉基、異喹啉基、吲唑基、苯并三唑基、四唑并嗒哄基[例如四唑并[1,5-b]嗒哄基]；含有1至2個氧原子與1至3個氮原子之不飽和縮合雜環族基團[例如苯并哼唑基、苯并哼二唑]；含有1至2個硫原子與1至3個氮原子之不飽和縮合雜環族基團

[例如苯并噻唑基、苯并噻二唑基]；及含有1至2個氧或硫原子之飽和、部份不飽和及不飽和縮合雜環族基團[例如苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3-二氫-苯并[1,4]二氧陸圜烯基及二氫苯并呋喃基]。較佳雜環族基團包括五至十員稠合或未稠合基團。雜芳基之更佳實例，包括喹啉基、異喹啉基、咪唑基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、呋喃基及吡咔基。其他較佳雜芳基為5-或6-員雜芳基，含有一或兩個選自硫、氮及氧之雜原子，其係選自噻吩基、呋喃基、吡咯基、吲唑基、吡唑基、噁唑基、三唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、六氫吡啶基及吡咔基。

含有非氮之雜芳基之特定實例，包括哌喃基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基等。

部份飽和與飽和雜環基之特定實例，包括四氫吡咯基、四氫咪唑基、六氫吡啶基、二氫吡咯基、四氫吡唑基、六氫吡咔基、嗎福啉基、四氫哌喃基、噻唑啶基、二氫噻吩基、2,3-二氫-苯并[1,4]二氧陸圜基、二氫吲哚基、異吲哚啉基、二氫苯并噻吩基、二氫苯并呋喃基、異吃基、吃基、1,2-二氫喹啉基、1,2,3,4-四氫-異喹啉基、1,2,3,4-四氫-喹啉基、2,3,4,4a,9,9a-六氫-1H-3-氮-芴基、5,6,7-三氫-1,2,4-三唑并[3,4-a]異喹啉基、3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁咔基、苯并[1,4]二氧陸圜基、2,3-二氫-1H-1λ'-苯并[d]異噻唑-6-基、二氫哌喃基、二氫呋喃基及二氫噻唑基等。

"磺醯基"一詞，無論是單獨使用或經連結至其他術語，

譬如烷基磺醯基，係個別表示二價基團 $-SO_2-$。

術語"胺磺醯基"、"胺基磺醯基"及"磺醯胺基"，表示被胺基團取代之磺醯基，形成磺醯胺($-SO_2NH_2$)。

"烷胺基磺醯基"一詞，包括"N-烷胺基磺醯基"，其中胺磺醯基係獨立被一或兩個烷基取代。更佳烷胺基磺醯基為具有一至六個碳原子之"低碳烷胺基磺醯基"。又更佳者為具有一至三個碳原子之低碳烷胺基磺醯基。此種低碳烷胺基磺醯基之實例，包括N-甲胺基磺醯基與N-乙胺基磺醯基。

術語"羧"或"羧基"，無論是單獨或與其他術語一起使用，譬如"羧烷基"，係表示 $-CO_2H$。

"羰基"一詞，無論是單獨或與其他術語一起使用，譬如"胺基羰基"，係表示 $-(C=O)-$。

"胺基羰基"一詞表示式 $-C(=O)NH_2$ 之醯胺基。

術語"N-烷胺基羰基"與"N,N-二烷胺基羰基"，表示個別獨立地被一或兩個烷基取代之胺基羰基。更佳者為具有如上述之低碳烷基連接至胺基羰基之"低碳烷胺基羰基"。

術語"N-芳胺基羰基"與"N-烷基-N-芳胺基羰基"，表示個別被一個芳基或一個烷基與一個芳基取代之胺基羰基。

術語"雜環基次烷基"與"雜環基烷基"，包括雜環族取代之烷基。更佳雜環基烷基為"5-或6-員雜芳烷基"，其具有一至六個碳原子之烷基部份，與5-或6-員雜芳基。又更佳者為具有一至三個碳原子之烷基部份之低碳雜芳基次烷基。實例包括譬如吡啶基甲基與噻吩基甲基之基團。

"芳烷基"一詞包括芳基取代之烷基。較佳芳烷基為"低碳

芳烷基"，其具有芳基連接至具有一至六個碳原子之烷基。又更佳者為連接至具有一至三個碳原子之烷基部份之"苯基次烷基"。此種基團之實例，包括苄基、二苯甲基及苯基乙基。在該芳烷基中之芳基可另外被鹵基、烷基、烷氧基、鹵烷基及鹵烷氧基取代。

"烷硫基"一詞，包括含有一至十個碳原子之線性或分枝狀烷基連接至二價硫原子之基團。又更佳者為具有一至三個碳原子之低碳烷硫基。"烷硫基"之實例為甲硫基(CH_3S-)。

"鹵烷硫基"一詞包括含有一至十個碳原子之鹵烷基連接至二價硫原子之基團。又更佳者為具有一至三個碳原子之低碳鹵烷硫基。"鹵烷硫基"之實例為三氟甲基硫基。

"烷胺基"一詞包括"N-烷胺基"與"N,N-二烷胺基"，其中胺基係個別獨立被一個烷基與被兩個烷基取代。更佳烷胺基為"低碳烷胺基"，其具有一至六個碳原子之一或兩個烷基連接至氮原子。又更佳者為具有一至三個碳原子之低碳烷胺基。適當烷胺基可為單或二烷胺基，譬如N-甲胺基、N-乙胺基、N,N-二甲胺基、N,N-二乙胺基等。

"芳胺基"一詞，表示已被一或兩個芳基取代之胺基，譬如N-苯基胺基。芳胺基可進一步於基團之芳基環部份上經取代。

"雜芳基胺基"一詞，表示已被一或兩個雜芳基取代之胺基，譬如N-噻吩基胺基。"雜芳基胺基"可進一步於基團之雜芳基環部份上經取代。

"芳烷胺基"一詞，表示已被一或兩個芳烷基取代之胺

基。更佳者為苯基-C_1-C_3-烷胺基，譬如N-苄胺基。芳烷胺基可進一步於芳基環部份上經取代。

術語"N-烷基-N-芳胺基"與"N-芳烷基-N-烷胺基"，表示已個別獨立被一個芳烷基與一個烷基或一個芳基與一個烷基取代至胺基之胺基。

"胺基烷基"一詞包括線性或分枝狀烷基，其具有一至約十個碳原子，其中任一個可被一或多個胺基取代。更佳胺基烷基為"低碳胺基烷基"，其具有一至六個碳原子與一或多個胺基。此種基團之實例，包括胺基甲基、胺基乙基、胺基丙基、胺基丁基及胺基己基。又更佳者為具有一至三個碳原子之低碳胺基烷基。

"烷胺基烷基"一詞，包括被烷胺基取代之烷基。更佳烷胺基烷基為"低碳烷胺基烷基"，其具有一至六個碳原子之烷基。又更佳者為具有一至三個碳原子烷基之低碳烷胺基烷基。適當烷胺基烷基可經單或二烷基取代，譬如N-甲胺基甲基、N,N-二甲基-胺基乙基、N,N-二乙胺基甲基等。

"烷胺基烷氧基"一詞，包括被烷胺基取代之烷氧基。更佳烷胺基烷氧基為"低碳烷胺基烷氧基"，其具有一至六個碳原子之烷氧基。又更佳者為具有一至三個碳原子之烷基之低碳烷胺基烷氧基。適當烷胺基烷氧基可經單或二烷基取代，譬如N-甲胺基乙氧基、N,N-二甲胺基乙氧基、N,N-二乙胺基乙氧基等。

"烷胺基烷氧基烷氧基"一詞，包括被烷胺基烷氧基取代之烷氧基。更佳烷胺基烷氧基烷氧基為"低碳烷胺基烷氧基

烷氧基"，其具有一至六個碳原子之烷氧基。又更佳者為具有一至三個碳原子之烷基之低碳烷胺基烷氧基烷氧基。適當烷胺基烷氧基烷氧基可經單或二烷基取代，譬如N-甲胺基甲氧基乙氧基、N-甲胺基乙氧基乙氧基、N,N-二甲胺基乙氧基乙氧基、N,N-二乙胺基甲氧基甲氧基等。

"羧基烷基"一詞包括線性或分枝狀烷基，其具有一至約十個碳原子，其中任一個可被一或多個羧基取代。更佳羧基烷基為"低碳羧基烷基"，其具有一至六個碳原子與一個羧基。此種基團之實例包括羧甲基、羧基丙基等。又更佳者為具有一至三個CH_2基團之低碳羧基烷基。

"鹵磺醯基"一詞，包括被鹵素基團取代之磺醯基。此種鹵磺醯基之實例，包括氯基磺醯基與氟基磺醯基。

"芳基硫基"一詞，包括連接至二價硫原子之六至十個碳原子之芳基。"芳基硫基"之實例為苯硫基。

"芳烷硫基"一詞，包括如上述之芳烷基連接至二價硫原子。更佳者為苯基-C_1-C_3-烷硫基。"芳烷硫基"之實例為苄硫基。

"芳氧基"一詞，包括如上文定義之視情況經取代之芳基連接至氧原子。此種基團之實例包括苯氧基。

"芳烷氧基"一詞，包括經過氧原子連接至其他基團之含氧芳烷基。更佳芳烷氧基為"低碳芳烷氧基"，其具有視情況經取代之苯基連接至如上述之低碳烷氧基。

"雜芳基氧基"一詞，包括如上文定義之視情況經取代之雜芳基連接至氧原子。

"雜芳基烷氧基"一詞，包括經過氧原子連接至其他基團之含氧雜芳烷基。更佳雜芳基烷氧基為"低碳雜芳基烷氧基"，其具有視情況經取代之雜芳基連接至如上述低碳烷氧基。

"環烷基"一詞包括飽和碳環族基團。較佳環烷基包括C_3-C_6環。更佳化合物包括環戊基、環丙基及環己基。

"環烷基烷基"一詞包括環烷基取代之烷基。較佳環烷基烷基為"低碳環烷基烷基"，其具有環烷基連接至具有一至六個碳原子之烷基。又更佳者為"5-6-員環烷基烷基"，連接至具有一至三個碳原子之烷基部份。此種基團之實例包括環己基甲基。該基團中之環烷基可另外被鹵基、烷基、烷氧基及羥基取代。

"環烯基"一詞，包括具有一或多個碳-碳雙鍵之碳環族基團，包括"環烷二烯基"化合物。較佳環烯基包括C_3-C_6環。更佳化合物包括例如環戊烯基、環戊二烯基、環己烯基及環庚二烯基。

"包含"一詞係意謂開放端，包括所指示之成份，但並未排除其他元素。

"式I-III"一詞包括任何亞式。

本發明化合物係被賦與激酶抑制活性，譬如KDR及/或c-Met抑制活性。

本發明亦包括本發明化合物或其藥學上可接受之鹽在藥劑製造上之用途，該藥劑係無論是以急性方式或慢性方式治療血管生成所媒介之疾病狀態，包括前文所述者。本發明化合物可使用於製造抗癌藥劑。本發明化合物亦可使用

於製造藥劑，經過KDR及/或c-Met之抑制而減弱或預防病症。

本發明包括一種醫藥組合物，其包含治療上有效量之式I-III化合物，伴隨著至少一種藥學上可接受之載劑、佐劑或稀釋劑。

本發明亦包括一種在患有或容易感染血管生成相關病症之病患中治療此種病症之方法，此方法包括以治療上有效量之式I-III化合物治療病患。

組合

雖然本發明化合物可以單獨活性藥劑投藥，但其亦可與一或多種本發明化合物或其他藥劑合併使用。當以組合投藥時，可將治療劑調配成在相同時間下或相繼在不同時間下投藥之個別組合物，或治療劑可以單一組合物給予。

"共同療法"(或"組合療法")之措辭，在定義本發明化合物與另一種藥劑之用途時，係意欲包含各藥劑以相繼方式在服用法中之投藥，其將提供藥物組合之有利作用，且亦意欲包含此等藥劑以實質上同時方式之共同投藥，譬如在具有固定比例此等活性劑之單一膠囊中，或在對各藥劑之多重個別膠囊中。

明確言之，本發明化合物之投藥可搭配熟諳此藝者所已知預防或治療腫瘤形成之其他療法，譬如伴隨著放射療法，或伴隨著細胞抑制或細胞毒劑。

若被調配成固定劑量，則此種組合產物係在所接受之劑量範圍內，採用本發明之化合物。當組合配方為不適當時，

式I化合物亦可相繼地與已知抗癌或細胞毒劑一起投藥。本發明並不限於投藥之順序；本發明化合物可無論是在投予已知抗癌或細胞毒劑之前、同時或之後投藥。

目前，原發性腫瘤之標準治療包括手術切除，接著無論是放射或IV投予之化學療法。典型化學治療服用法包括無論是DNA烷基化劑、DNA插入劑、CDK抑制劑或微管毒劑。所使用之化學治療劑量，係正好低於最大容許劑量，因此劑量限制毒性典型上包括惡心、嘔吐、腹瀉、毛髮掉落、嗜中性白血球減少症等。

有大數目之抗贅瘤劑可在商業用途上、在臨床評估上及在臨証前發展上取用，其係經選擇，藉由組合藥物化學療法，供細胞增生之治療。此種抗贅瘤劑係落入數種主要種類中，意即抗生素型藥劑、烷基化劑、抗代謝劑、激素劑、免疫劑、干擾素型藥劑及雜項藥劑種類。

第一種可與本發明化合物合併使用之抗贅瘤劑族群，包括抗代謝物型/胸苷化物合成酶抑制劑抗贅瘤劑。適當抗代謝物抗贅瘤劑可選自但不限於包括5-FU-血纖維蛋白原、棘葉酸、胺基噻二唑、布瑞奎那(brequinar)鈉、卡莫呋(carmofur)、Ciba-Geigy CGP-30694、環戊基胞嘧啶、阿糖胞苷磷酸鹽硬脂酸鹽、阿糖胞苷共軛物、Lilly DATHF、Merrel Dow DDFC、迪札鳥嘌呤(dezaguanine)、二脫氧胞嘧啶核苷、二脫氧鳥嘌呤核糖苷、迪多克斯(didox)、Yoshitomi DMDC、多西弗利叮(doxifluridine)、Wellcome EHNA、Merck公司EX-015、發雜拉賓(fazarabine)、5-氟脫氧尿苷、弗達拉賓(fludarabine)磷酸鹽、5-

氟尿嘧啶、N-(2'-呋尼基)-5-氟尿嘧啶、Daiichi Seiyaku FO-152、異丙基吡咯利啉、Lilly LY-188011、Lilly LY-264618、甲苯雜普靈(methobenzaprim)、胺甲喋呤、Wellcome MZPES、正亞精胺、NCI NSC-127716、NCI NSC-264880、NCI NSC-39661、NCI NSC-612567、Warner-Lambert PALA、戊托制菌素(pentostatin)、皮利催新(piritrexim)、普利卡霉素、Asahi化學PL-AC、Takeda TAC-788、硫基鳥嘌呤、提偶氮呋林(tiazofurin)、Erbamont TIF、胺三甲喋呤(trimetrexate)、酪胺酸激酶抑制劑、Taiho UFT及由利西叮(uricytin)。

第二種可與本發明化合物合併使用之抗贅瘤劑族群，包括烷基化型抗贅瘤劑。適當烷基化型抗贅瘤劑可選自但不限於包括Shionogi 254-S、醛-磷醯胺類似物、阿催塔胺(altretamine)、安克西隆(anaxirone)、Boehringer Mannheim BBR-2207、貝斯他布西(bestrabucil)、布多提坦(budotitane)、Wakunaga CA-102、碳氯胺鉑、亞硝基脲氮芥、Chinoin-139、Chinoin-153、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、順氯胺鉑、環磷醯胺、美國氰胺CL-286558、Sanofi CY-233、西伯列特(cyplatate)、Degussa D-19-384、Sumimoto DACHP(Myr)2、二苯基螺氮芥、二鉑細胞抑制劑、Erba偏端霉素衍生物、Chugai DWA-2114R、ITI E09、衣兒氮芥(elmustine)、Erbamont FCE-24517、雌氮芥(estramustine)磷酸鈉、弗提氮芥(fotemustine)、Unimed G-6-M、Chinoin GYKI-17230、庚蘇汎(hepsul-fam)、依發斯醯胺(ifosfamide)、衣普氯胺鉑(iproplatin)、環己亞硝脲、馬弗斯醯胺(mafosfamide)、絲裂乳酸萘酚(mitolactol)、Nippon Kayaku NK-121、NCI NSC-264395、

NCI NSC-342215、草酸鉑、Upjohn PCNU、潑尼氮芥(prednimustine)、Proter PTT-119、蘭尼氮芥(ranimustine)、賽氮芥(semustine)、SmithKline SK&F-101772、Yakult Honsha SN-22、螺氮-芥(spiromus-tine)、Tanabe Seiyaku TA-077、道羅氮芥(tauromustine)、天莫洛醯胺(temozolomide)、提洛西隆(teroxirone)、四氯胺鉑(tetraplatin)及三美蘭莫(trimelamol)。

第三種可與本發明化合物合併使用之抗贅瘤劑族群，包括抗生素型抗贅瘤劑。適當抗生素型抗贅瘤劑可選自但不限於包括Taiho 4181-A、阿可拉紅菌素(aclarubicin)、放線菌素D、放線伯蘭酮(actinoplanone)、Erbamont ADR-456、氣多鹼(aeroplysinin)衍生物、Ajinomoto AN-201-II、Ajinomoto AN-3、Nippon Soda茴香霉素、蔥環素、次偶氮基-霉素-A、二蘇卡伯林(bisucaberin)、Bristol-Myers BL-6859、Bristol-Myers BMY-25067、Bristol-Myers BMY-25551、Bristol-Myers BMY-26605、Bristol-Myers BMY-27557、Bristol-Myers BMY-28438、博來霉素硫酸鹽、布里歐制菌素-1、Taiho C-1027、鈣血霉素(calichemycin)、色氧霉素(chromoximycin)、達克汀霉素、道諾紅菌素、Kyowa Hakko DC-102、Kyowa Hakko DC-79、Kyowa Hakko DC-88A、Kyowa Hakko DC89-A1、Kyowa Hakko DC92-B、二參紅菌素(ditrisarubicin)B、Shionogi DOB-41、多克索紅菌素、多克索紅菌素-血纖維蛋白原、愛沙霉素(elsamicin)-A、表紅菌素、歐伯制菌素(erbstatin)、約索紅菌素(esorubicin)、伊斯伯拉霉素(esperamicin)-A1、伊斯伯拉霉素(esperamicin)-A1b、Erbamont FCE-21954、Fujisawa FK-973、弗三約辛(fostriecin)、Fujisawa FR-900482、葛來多菌素

(glidobactin)、葛瑞加素(gregatin)-A、葛林卡霉素(grincamycin)、赫比霉素(herbimycin)、依達紅菌素、伊魯丁(illudins)、卡主沙霉素(kazusamycin)、凱薩利定(kesarirhodins)、Kyowa Hakko KM-5539、Kirin Brewery KRN-8602、Kyowa Hakko KT-5432、Kyowa Hakko KT-5594、Kyowa Hakko KT-6149、美國氰胺LL-D49194、Meiji Seika ME 2303、門諾加利(menogaril)、絲裂霉素、絲裂黃酮(mitoxantrone)、SmithKline M-TAG、新安放射素(neoenactin)、Nippon Kayaku NK-313、Nippon Kayaku NKT-01、SRI國際NSC-357704、氧雜離胺酸(oxalysine)、氧幽諾霉素(oxaunomycin)、佩普羅霉素(peplomycin)、皮拉汀(pilatin)、皮拉紅菌素(pirarubicin)、波洛斯霉素(porothramycin)、吡啉單尼素(pyrindanycin)、Tobishi RA-I、雷帕霉素、利坐素(rhizoxin)、洛多紅菌素(rodorubicin)、喜巴諾霉素(sibanomicin)、喜溫霉素(siwenmycin)、Sumitomo SM-5887、Snow Brand SN-706、Snow Brand SN-07、索蘭吉素(sorangicin)-A、稀疏霉素、SS醫藥SS-21020、SS醫藥SS-7313B、SS醫藥SS-9816B、史提菲霉素(steffimycin) B、Taiho 4181-2、塔利索霉素(talisomycin)、Takeda Tan-868A、特片提素(terpentecin)、斯拉呻(thrazine)、三洛雜林(tricrozarin)、Upjohn U-73975、Kyowa Hakko UCN-10028A、Fujisawa WF-3405、Yoshitomi Y-25024及唑紅菌素(zorubicin)。

第四種可與本發明化合物合併使用之抗贅瘤劑族群，包括雜項族群抗贅瘤劑，包括微管蛋白交互作用劑、拓樸異構酶II抑制劑、拓樸異構酶I抑制劑及激素劑，選自但不限於包括α-胡蘿蔔素、α-二氟甲基-精胺酸、亞西催汀(acitretin)

、Biotec AD-5、Kyorin AHC-52、雞骨常山鹼、阿蒙那懷(amonafide)、安非新尼(amphethinile)、阿姆薩素(amsacrine)、制血管素、安起諾霉素(ankinomycin)、抗新伯拉斯東(anti-neoplaston) A10、抗新伯拉斯東(antineoplaston) A2、抗新伯拉斯東(antineoplaston) A3、抗新伯拉斯東(antineoplaston) A5、抗新伯拉斯東(antineoplaston) AS2-1、Henkel APD、阿菲地可林(aphidicolin)甘胺酸酯、天冬醯胺酶、亞伐羅(Avarol)、巴卡林(baccharin)、巴拉西林(batracylin)、苯弗隆(benfluron)、苯并三普特(benzotript)、Ipsen-Beaufour BIM-23015、雙安催(bisantrene)、Bristol-Myers BMY-40481、Vestar 硼-10、溴基弗斯發醯胺(bromofosfamide)、Wellcome BW-502、Wellcome BW-773、卡拉謝醯胺(caracemide)、卡美西唑(carmethizole)鹽酸鹽、Ajinomoto CDAF、氯硫喹喔酮(chlorsulfaquinoxalone)、Chemex CHX-2053、Chemex CHX-100、Warner-Lambert CI-921、Warner-Lambert CI-937、Warner-Lambert CI-941、Warner-Lambert CI-958、可蘭菲奴(clanfenur)、可拉維叮酮(claviridenone)、ICN化合物1259、ICN化合物4711、刊拉肯(Contracan)、Yakult Honsha CPT-11、克利斯那托(crisnatol)、苦拉達蘭(curaderm)、細胞鬆弛素B、阿糖胞苷、細胞西汀(cytocytin)、Merz D-609、DABIS順丁烯二酸鹽、氮烯咪胺、達貼利汀(datelliptinium)、迪蘭寧(didemnin)-B、二血吡咯紫質醚、二氫蘭普酮(dihydrolenperone)、迪那林(dinaline)、偏端霉素、Toyo Pharmar DM-341、Toyo Pharmar DM-75、Daiichi Seiyaku DN-9693、多謝他索耶律拉賓(docetaxel elliprabin)、耶律普寧(elliptinium)醋酸鹽、Tsumura EPMTC、艾波希酮

(Epothilone)、麥角胺、衣托糖苷(etoposide)、也催亭那特(etretinate)、吩瑞亭奈德(fenretinide)、Fujisawa FR-57704、硝酸鎵、真瓦達弗寧(genkwadaphnin)、Chugai GLA-43、Glaxo GR-63178、葛利弗蘭(grifolan) NMF-5N、十六基磷醯膽鹼、Green Cross HO-221、高三尖杉酯鹼、羥基脲、BTG ICRF-187、依莫弗素(ilmofosine)、異殼麩胺醯胺、異崔替諾因(isotretinoin)、Otsuka JI-36、Ramot K-477、Otsuak K-76COONa、Kureha 化學 K-AM、MECT 公司 KI-8110、美國氰胺 L-623、白邊條曲霉素、洛尼達胺(lonidamine)、Lundbeck LU-23-112、Lilly LY-186641、NCI (US) MAP、瑪利素(marycin)、Merrel Dow MDL-27048、Medco MEDR-340、莫巴酮(merbarone)、美洛西恩素(merocyanlne)衍生物、甲基苯胺基吖啶、分子遺傳學 MGI-136、明那提溫(minactivin)、絲裂那伐(mitonafide)、絲裂喹酮莫皮達莫(mitoquidone mopidamol)、莫崔替奈(Motretinide)、Zenyaku Kogyo MST-16、N-(視黃醯基)胺基酸、Nisshin Flour Milling N-021、N-醯基化-脫氫丙胺酸、那發雜從(nafazatrom)、Taisho NCU-190、諾可達唑(nocodazole)衍生物、諾莫山(Normosang)、NCI NSC-145813、NCI NSC-361456、NCI NSC-604782、NCI NSC-95580、歐列太得(ocreotide)、Ono ONO-112、歐喹諾辛(oquizanocine)、Akzo Org-10172、培克里他索(paclitaxel)、汎拉提制菌素(pancratistatin)、帕拮利普汀(pazelliptine)、Warner-Lambert PD-111707、Warner-Lambert PD-115934、Warner-Lambert PD-131141、Pierre Fabre PE-1001、ICRT 肽 D、皮若山酮(piroxantrone)、多血吡咯紫質、多普列克酸(polypreic acid)、Efamol 卟啉、普洛賓

曼(probimane)、甲基苄肼、前穀醯胺、Invitron蛋白酶臭克辛(nexin) I、Tobishi RA-700、丙亞胺、Sapporo Breweries RBS、限制素-P、瑞提利汀(retelliptine)、視黃酸、Rhone-Poulenc RP-49532、Rhone-Poulenc RP-56976、SmithKline SK&F-104864、Sumitomo SM-108、Kuraray SMANCS、SeaPharm SP-10094、史巴妥(spatol)、螺環丙烷衍生物、螺鍺、Unimed、SS醫藥SS-554、史利波定酮(strypoldinone)、史替波二酮(Stypoldione)、Suntory SUN 0237、Suntory SUN 2071、超氧化歧化酶、Toyama T-506、Toyama T-680、紅豆杉醇、Teijin TEI-0303、天尼苷(teniposide)、唐松草胞生素、Eastman Kodak TJB-29、母育三烯酚、拓波提肯(topotecan)、Topostin、Teijin TT-82、Kyowa Hakko UCN-01、Kyowa Hakko UCN-1028、由克拉因(ukrain)、Eastman Kodak USB-006、長春花鹼硫酸鹽、長春新鹼、長春花素、長春醯胺、威諾賓(vinorelbine)、長春三普托(vintriptol)、長春唑利啶(vinzolidine)、威山諾得(withanolides)及Yamanouchi YM-534。

或者，本發明化合物亦可使用在與其他抗贅瘤劑之共同療法中，該抗贅瘤劑譬如阿西曼南(acemannan)、阿可拉紅菌素(aclarubicin)、阿迪斯白血球素(aldesleukin)、阿連圖馬伯(alemtuzumab)、阿利崔替諾因(alitretinoin)、阿催塔胺(altretamine)、亞米弗斯亭(amifostine)、胺基乙醯丙酸、阿姆紅菌素(amrubicin)、阿姆薩素(amsacrine)、安那瑞利得(anagrelide)、安那史唑(anastrozole)、ANCER、安些斯亭(ancestim)、ARGLABIN、三氧化二砷、BAM 002 (Novelos)、貝克沙羅汀(bexarotene)、二卡如醯胺(bicalutamide)、溴苷、卡配西塔賓

(capecitabine)、謝莫白血球素(celmoleukin)、西左釋放素(cetrorelix)、克拉利賓(cladribine)、克羅三馬唑(clotrimazole)、阿糖胞苷歐可弗斯特(ocfosfate)、DA 3030 (Dong-A)、達可利諸伯(daclizumab)、丹尼白血球素待弗提托斯(denileukin diftitox)、迪斯若瑞林(deslorelin)、得拉唑山(dexrazoxane)、克冠二氮草(dilazep)、多謝他索(docetaxel)、廿二烷醇、多捨鈣非羅(doxercalciferol)、多西弗利叮(doxifluridine)、多克索紅菌素、溴麥角環肽、亞硝基脲氮芥、阿糖胞苷、氟尿嘧啶、HIT二可吩拿克(diclofenac)、干擾素α、道諾紅菌素、多克索紅菌素、崔替諾因(tretinoin)、艾迪弗辛(edelfosine)、艾卓可羅伯(edrecolomab)、艾弗洛尼辛(eflornithine)、艾米提弗(emitefur)、表紅菌素、艾波亭(epoetin)β、衣托糖苷(etoposide)磷酸鹽、約克美斯烷(exemestane)、艾克西蘇林(exisulind)、發德羅唑(fadrozole)、非葛拉亭(filgrastim)、菲那史替來(finasteride)、弗達拉賓(fludarabine)磷酸鹽、弗美斯烷(formestane)、弗提氮芥(fotemustine)、硝酸鎵、真西塔賓(gemcitabine)、堅圖住馬伯(gemtuzumab)坐加霉素(zogamicin)、吉美拉西(gimeracil)/歐提拉西(oteracil)/提佳弗(tegafur)組合、甘胺平(glycopine)、郭捨瑞林(goserelin)、庚鉑胺(heptaplatin)、人類絨毛膜促性腺激素、人類胎兒α胎蛋白、愛邦宗(ibandronic)酸、依達紅菌素、依米奎莫得(imiquimod)、干擾素α、天然干擾素α、干擾素α-2、干擾素α-2a、干擾素α-2b、干擾素α-N1、干擾素α-n3、干擾素alfacon-1、干擾素α、天然、干擾素β、干擾素β-1a、干擾素β-1b、干擾素γ、天然干擾素γ-1a、干擾素γ-1b、間白

血球活素-1β、愛歐苯胍(iobenguane)、伊利諾提肯(irinotecan)、俄索葛拉定(irsogladine)、蘭瑞歐太得(lanreotide)、LC 9018 (Yakult)、列弗諾醯胺(leflunomide)、列諾拉斯亭(lenograstim)、香菇糖硫酸鹽、列特羅唑(letrozole)、白血球α-干擾素、留普瑞林(leuprorelin)、左旋四咪唑+氟尿嘧啶、利洛唑(liarozole)、羅巴鉑胺(lobaplatin)、洛尼達胺(lonidamine)、洛伐制菌素(lovastatin)、馬索普洛可(masoprocol)、美拉索普(melarsoprol)、胃復安(metoclopramide)、米非普利史東(mifepristone)、米提弗辛(miltefosine)、米利莫斯亭(mirimostim)、不匹配雙股RNA、絲裂胍腙(mitoguazone)、絲裂乳酸萘酚(mitolactol)、絲裂黃酮(mitoxantrone)、莫葛拉莫亭(molgramostim)、那發瑞林(nafarelin)、那諾松(naloxone)+戊唑星(pentazocine)、那托拉斯亭(nartograstim)、臬達鉑胺(nedaplatin)、尼如醯胺(nilutamide)、諾斯卡品(noscapine)、新穎紅血球生成刺激蛋白質、NSC 631570八瑞歐肽(octreotide)、歐普瑞維金(oprelvekin)、歐沙特酮(osaterone)、草酸鉑、培克里他索(paclitaxel)、帕米宗(pamidronic)酸、佩加斯巴酶(pegaspargase)、PEG干擾素蘆葦草-2b、五醣多硫酸鹽鈉、戊托制菌素(pentostatin)、皮西班尼(picibanil)、皮拉紅菌素(pirarubicin)、兔子抗胸腺細胞多株抗體、聚乙二醇干擾素α-2a、波非莫(porfimer)鈉、瑞洛西吩(raloxifene)、瑞提崔斯得(raltitrexed)、來斯布利酶(rasburicase)、銖Re 186乙底宗酸鹽(etidronate)、RII瑞亭醯胺(retinamide)、利圖西馬伯(rituximab)、羅莫太得(romurtide)、釤(153 Sm)列西坐南(lexidronam)、沙葛拉莫斯亭(sargramostim)、西坐非蘭(sizofiran)、

索布唑山(sobuzoxane)、索能明(sonermin)、鍶-89氯化物、蘇拉明、塔索能明(tasonermin)、塔雜若汀(tazarotene)、提佳弗(tegafur)、提莫波吩(temoporfin)、天莫洛醯胺(temozolomide)、天尼苷(teniposide)、四氯癸氧化物、酞胺哌啶酮、席嗎發辛(thymalfasin)、促甲狀腺激素α、拓波提肯(topotecan)、托里米吩(toremifene)、托西圖莫伯(tositumomab)-碘131、搓史圖諸馬伯(trastuzumab)、瑞歐蘇凡(treosulfan)、崔替諾因(tretinoin)、三洛斯坦(trilostane)、胺三甲喋呤(trimetrexate)、三普托瑞林(triptorelin)、天然腫瘤壞死因子α、由芊尼梅斯(ubenimex)、膀胱癌疫苗、Maruyama疫苗、黑色素瘤溶胞產物菌苗、瓦爾紅菌素、維替波吩(verteporfin)、威諾賓(vinorelbine)、VIRULIZIN、吉諾制菌素史替馬拉莫(stimalamer)或卓列宗(zoledronic)酸；阿巴瑞利斯(abarelix)；AE 941 (Aeterna)、恩巴氮芥(ambamustine)、反有意義寡核苷酸、bcl-2 (Genta)、APC 8015 (Dendreon)、些圖西馬伯(Cetuximab)、得西塔賓(Decitabine)、脫胺基導眠能(dexaminoglutethimide)、迪阿濟醌(diaziquone)、EL 532 (Elan)、EM 800 (Endorecherche)、恩尼魯拉西(eniluracil)、安他尼達唑(etanidazole)、吩瑞亭奈德(fenretinide)、非葛拉亭(filgrastim) SD01 (Amgen)、弗爾威斯傳(fulvestrant)、加洛西塔賓(galocitabine)、胃泌素17免疫原、HLA-B7基因療法(Vical)、粒性細胞巨噬細胞菌落刺激因子、組織胺二鹽酸鹽、衣利圖莫伯(ibritumomab)提克西坦(tiuxetan)、衣洛馬制菌素(ilomastat)、IM 862 (Cytran)、間白血球活素-2、衣普西吩(iproxifene)、LDI 200 (Milkhaus)、列利迪斯亭(leridistim)、林圖主馬伯

(lintuzumab)、CA 125 MAb (Biomira)、癌症 MAb(日本醫藥發展)、HER-2 與 Fc MAb (Medarex)、遺傳型 105AD7 MAb (CRC 技術)、遺傳型 CEA MAb (Trilex)、LYM-1-碘 131 MAb (Techniclone)、多晶型上皮黏液素-鈀 90 MAb (Antisoma)、馬利制菌素 (marimastat)、門諾加利 (menogaril)、米圖莫馬伯 (mitumomab)、莫提沙吩 (motexafin) 釓、MX 6 (Galderma)、臭拉瑞賓 (nelarabine)、諾拉催西得 (nolatrexed)、P 30 蛋白質、佩威索曼特 (pegvisomant)、佩美催西得 (pemetrexed)、甲基絲裂霉素、普利諾制菌素 (Prinomastat)、RL 0903 (Shire)、魯比提肯 (rubitecan)、沙催鉑胺 (satraplatin)、苯基醋酸鈉、史巴發席克酸 (sparfosicacid)、SRL 172 (SR Pharma)、SU 5416 (SUGEN)、TA 077 (Tanabe)、四硫基鉬酸鹽、唐松草胞生素、血栓造血素、錫乙基本羥基茜草素、提拉巴胺 (tirapazamine)、癌症疫苗 (Biomira)、黑色素瘤疫苗(紐約大學)、黑色素瘤疫苗 (Sloan Kettering 學會)、黑色素瘤腫瘤溶胞產物疫苗(紐約醫學院)、病毒黑色素瘤細胞溶胞產物疫苗 (Royal Newcastle 醫院) 或伐史波達 (valspodar)。

或者，本發明化合物亦可使用在與其他抗贅瘤劑之共同療法中，該抗贅瘤劑譬如其他激酶抑制劑，包括 p38 抑制劑與 CDK 抑制劑，TNF 抑制劑、金屬間質蛋白酶抑制劑 (MMP)，COX-2 抑制劑，包括塞拉庫西比 (celecoxib)、羅費庫西比 (rofecoxib)、培瑞庫西比 (parecoxib)、維德庫西比 (valdecoxib) 及依托庫西比 (etoricoxib)，NSAID、SOD 擬似物或 $\alpha_v\beta_3$ 抑制劑。

本發明包括製備式 I-III 化合物之方法。

亦被包含在式I-III化合物族群中者，為其藥學上可接受之鹽。"藥學上可接受之鹽"一詞，包括常用以形成自由態酸或自由態鹼之鹼金屬鹽及形成加成鹽之鹽類。鹽之性質並不重要，其條件是其係為藥學上可接受。式I-III化合物之適當藥學上可接受之酸加成鹽，可製自無機酸或有機酸。此種無機酸之實例為鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、碳酸、硫酸及磷酸。適當有機酸類可選自脂族、環脂族、芳族、芳基脂族、雜環族、羧酸及磺酸種類之有機酸，其實例為甲酸、醋酸、己二酸、丁酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、醛糖酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、丙酮酸、天門冬胺酸、麩胺酸、苯甲酸、鄰胺基苯甲酸、甲磺酸、4-羥基苯甲酸、苯基醋酸、苯乙醇酸、雙羥萘酸(二羥萘酸)、甲烷磺酸、乙烷磺酸、乙烷二磺酸、苯磺酸、泛酸、2-羥基乙烷磺酸、甲苯磺酸、磺胺酸、環己胺基磺酸、樟腦酸、樟腦磺酸、二葡萄糖酸、環戊烷丙酸、十二基磺酸、葡庚酸、甘油基膦酸、庚酸、己酸、2-羥基-乙烷磺酸、菸鹼酸、2-萘磺酸、草酸、棕櫚酸、果膠酯酸、過硫酸、2-苯基丙酸、苦味酸、三甲基醋酸丙酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、甲磺酸、十一酸、硬脂酸、海藻酸、β-羥丁酸、柳酸、半乳糖二酸及半乳糖醛酸。式I-III化合物之適當藥學上可接受之鹼加成鹽，包括金屬鹽，譬如製自鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉及鋅之鹽，或製自有機鹼包括一級、二級及三級胺類，經取代之胺類包括環狀胺類，譬如咖啡鹼、精胺酸、二乙胺、N-

乙基六氫吡啶、組胺酸、葡萄糖胺、異丙胺、離胺酸、嗎福啉、N-乙基嗎福啉、六氫吡咯、六氫吡啶、三乙胺、三甲胺之鹽。所有此等鹽可藉由習用方式製自其相應之本發明化合物，其方式是使例如適當酸或鹼與式I-III化合物反應。當鹼性基團與酸基存在於相同分子中時，式I-III化合物亦可形成內鹽。

一般合成程序

本發明化合物可根據下述圖式1-11程序合成，其中取代基均如關於上文式I-III之定義，惟進一步指出之情況除外。

下列縮寫係使用於整個本專利說明書：

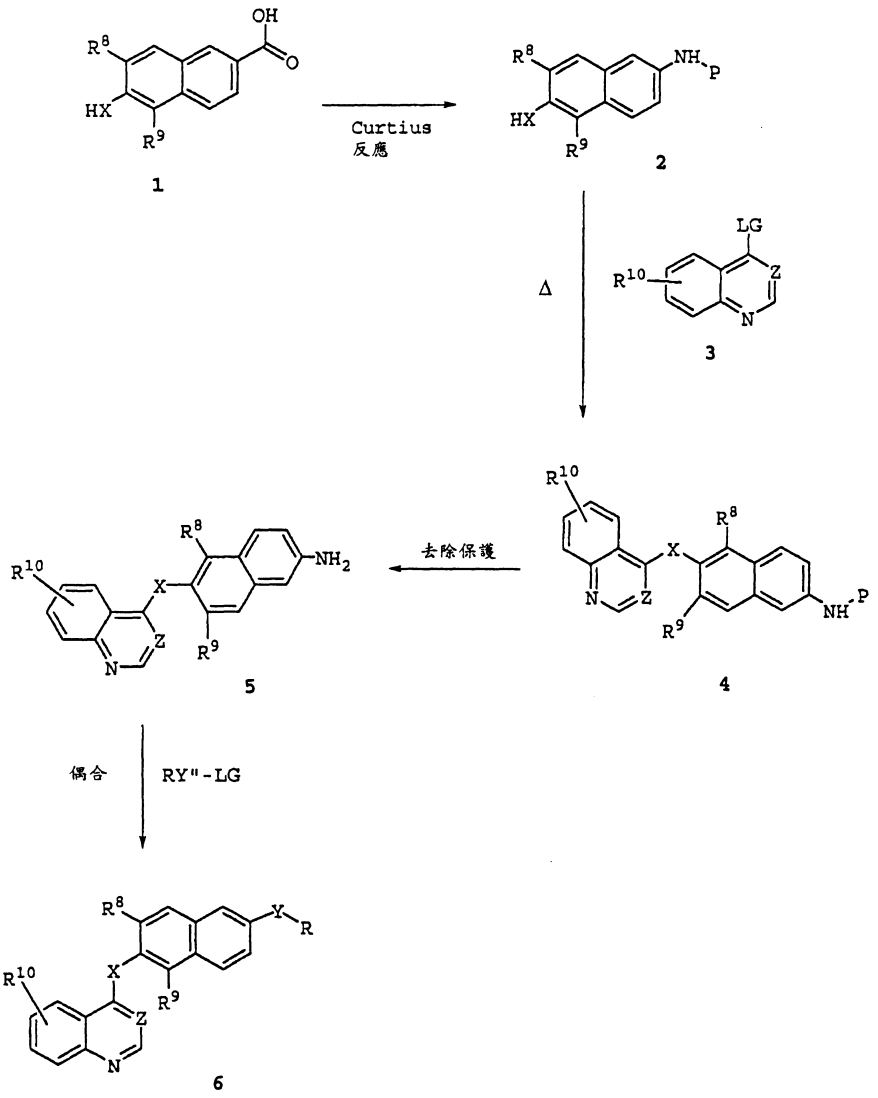
AcOH	-	醋酸
BINAP	-	2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘
BBr_3	-	三溴化硼
BH_3-THF	-	硼烷-四氫呋喃錯合物
BOC	-	第三-丁氧羰基
BSA	-	牛血清白蛋白
n-BuLi	-	正-丁基鋰
CO	-	一氧化碳
$C_2O_2Cl_2$ 或 $(COCl)_2$	-	氯化草醯
Cs_2CO_3	-	碳酸銫
$CHCl_3$	-	氯仿
Et_2O	-	乙醚
DCM, CH_2Cl_2	-	二氯甲烷
DIBAL	-	氫化二異丁基鋁

DIEA, DIPEA, Hunig 氏鹼	-	二異丙基乙胺
DMF	-	二甲基甲醯胺
dppa	-	疊氮化二苯基磷醯
DPPP	-	1,3-二苯基膦基丙烷
DMAP	-	4-二甲胺基吡啶
EtOAc, EA	-	醋酸乙酯
EtOH	-	乙醇
Et_2O	-	乙醚
EDC, EDCI	-	1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽
$EtNH_2$	-	乙胺
FBS	-	牛胎兒血清
g	-	克
h	-	小時
HCl	-	鹽酸
HOAt	-	1-羥基-7-氮苯并三唑
HOBt	-	1-羥基苯并三唑水合物
H_2	-	氫
H_2O	-	水
H_2O_2	-	過氧化氫
HATU	-	六氟磷酸O-(7-氮苯并三唑-1-基-)N,N,N',N'-四甲基鎓
KOH	-	氫氧化鉀
K_2CO_3	-	碳酸鉀

K_3PO_4	-	磷酸鉀
$KMnO_4$	-	過錳酸鉀
LAH	-	氫化鋰鋁
LiHMDS	-	鋰雙(三甲基矽烷基)-胺
LiOH	-	氫氧化鋰
$MgSO_4$	-	硫酸鎂
MCPBA	-	間-氯過苯甲酸
MeOH, CH_3OH	-	甲醇
$MeNH_2$	-	甲胺
NH_4Cl	-	氯化銨
NH_4OH	-	氫氧化銨
NMP	-	N-甲基四氫吡咯酮
$NaHCO_3$	-	碳酸氫鈉
NaN_3	-	疊氮化鈉
Na_2SO_4	-	硫酸鈉
NaOH	-	氫氧化鈉
NaH	-	氫化鈉
Na_2SO_4	-	硫酸鈉
NaOt-Bu	-	第三-丁醇鈉
$NaHB(OAc)_3$	-	三乙醯氧基硼氫化鈉
N_2	-	氮
O/N	-	過夜
$POCl_3$	-	氯化磷醯
Pd/C	-	鈀/碳

$Pd_2(dba)_3$	-	雙(二苯亞甲基丙酮)鈀
$Pd(OAC)_2$	-	醋酸鈀(II)
$P(t\text{-}bu)_3$	-	三(第三-丁基)膦
PBS	-	磷酸緩衝鹽水
PyBop	-	六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基-參四氫吡咯基-鏻
RT	-	室溫
$SOCl_2$	-	二氯化亞硫醯
TBTU	-	四氟硼酸O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基鎓
TBAI	-	碘化四丁基銨
TFA	-	三氟醋酸
THF	-	四氫呋喃
TEA, Et_3N	-	三乙胺

圖式1

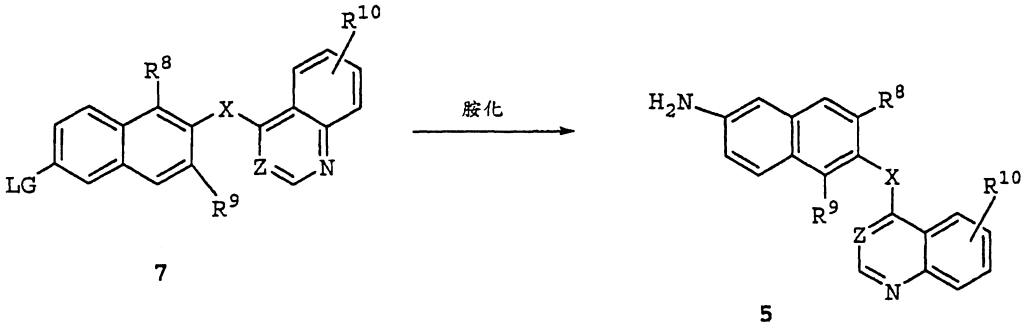


經取代之雙環化合物**6**[其中Y為經取代之胺類或醯胺類]可藉由圖式1中所概述之方法製成。使二取代之萘基化合物**1**，例如6-羥基-2-萘甲酸，於dppa與鹼譬如Et_3N存在下，在高於室溫之溫度下，較佳係於約回流之溫度下，以譬如苄醇保護，提供胺基甲酸酯類**2**。使經保護之胺**2**[其中X為O]與喹啉衍生物**3**[其中LG為鹵基及其類似物]，譬如於DMAP存在下，在溶劑中，譬如甲苯，在高於室溫之溫度下，較佳係高於約100℃，更佳係在約180℃之溫度下偶合，以形成經保護之連結化合物**4**。此種熱較佳係藉由微波加熱。在

去除保護後，例如於觸媒存在下，譬如Pd/C，以H_2進行，係形成胺**5**。或者，去除保護可經由以K_2CO_3與銅，在高於室溫之溫度下，較佳係高於約100℃，更佳係在約120℃下處理而達成。可使胺**5**與具有活性醯基部份基團之化合物偶合，譬如氯化醯與羧酸類，以形成本發明之萘基醯胺類**6**。

或者，可使經保護之胺**2**去除保護，並偶合至含氮雜環族化合物，譬如喹啉類，而喹唑啉**3**可經由以K_2CO_3與銅，在高於室溫之溫度下，較佳係高於約100℃，更佳係在約120℃下處理而達成。

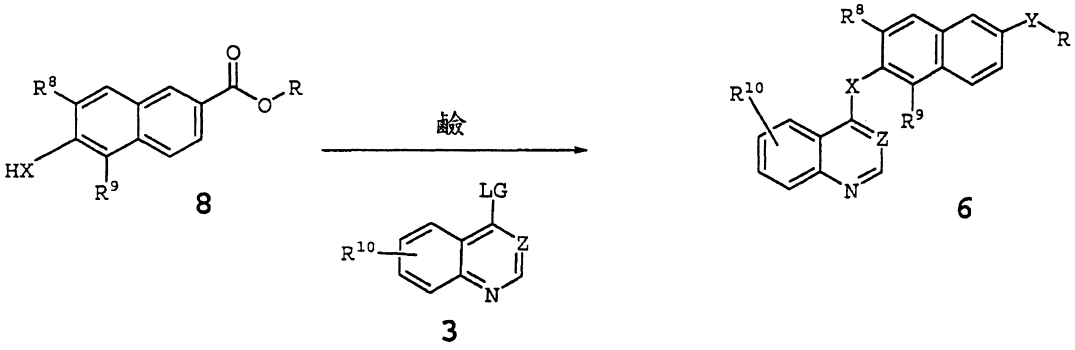
圖式2



7 **5**

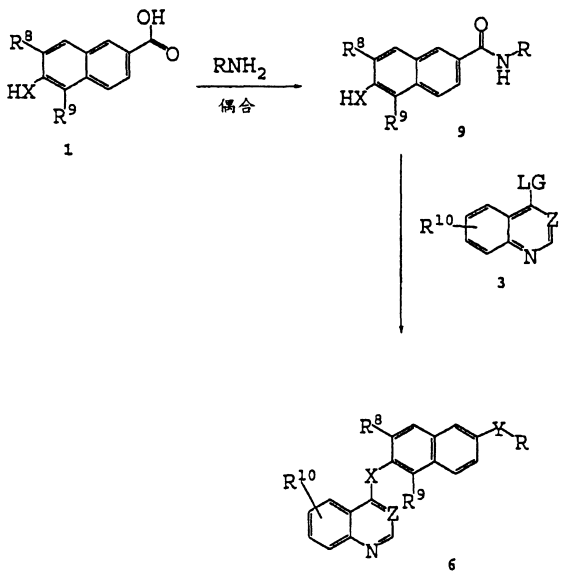
或者，萘基胺類**5**可經由溴衍生物**7**，例如鹵基衍生物，更佳為溴衍生物，於譬如Pd與強鹼例如LiHMDS存在下之胺化作用製成。較佳係使用$P(t\text{-}Bu)_3$存在下之$Pd_2(dba)_3$。反應較佳係保持在約室溫下。

圖式3



或者，其中Y為-CO_2-之化合物**6**可按圖式3中所述製成。將經取代之萘-2-羧酸酯**8**以強鹼，譬如NaH，較佳係在溶劑譬如DMF中處理，以形成陰離子。反應溫度較佳係在約室溫下。使經取代之含氮雜芳基化合物**3**，譬如經取代之喹唑啉或喹啉類，偶合至陰離子，以形成本發明化合物**6**。反應溫度係高於室溫，較佳係高於約50℃，更佳係在約60℃下。

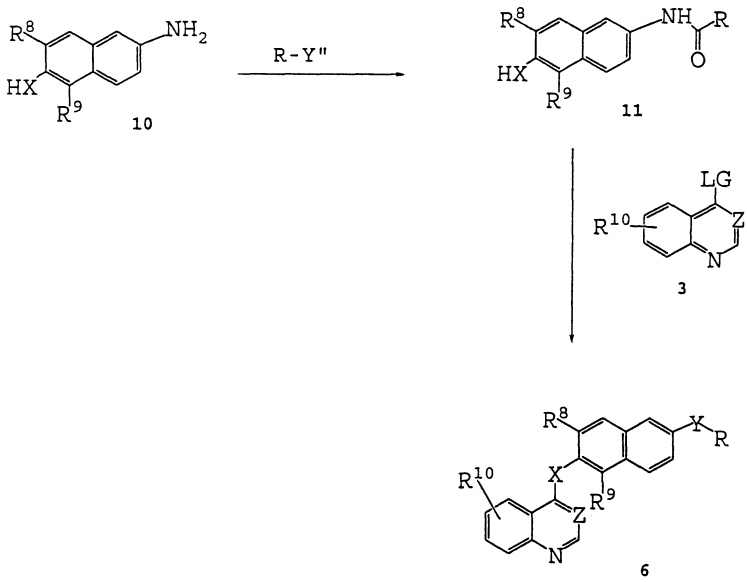
圖式4



或者，其中Y為-C(=O)NH-之化合物**6**可按圖式4中所述製成。可使經取代之萘-2-羧酸**1**與胺，於標準偶合化學下偶合，譬如與EDC，於溶劑例如DMF存在下偶合，以形成醯胺類**9**。反應溫度較佳係保持在約室溫下。藉由上文圖式1

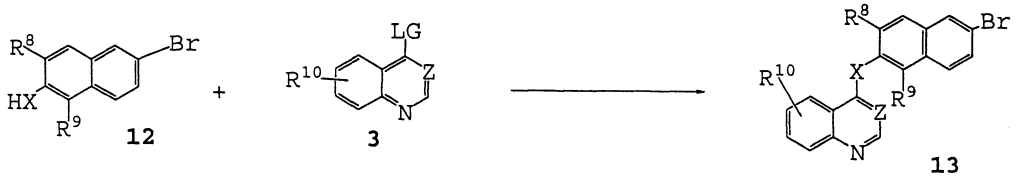
中所述之方法，醯胺類**9**與含氮雜環族化合物譬如喹啉類與喹唑啉**3**之偶合，係提供本發明之化合物**6**[其中Y為-C(=O)NH-]。

圖式5



或者，其中Y為-C(=O)NH-之化合物**6**可按圖式5中所述製成。可使經取代之萘胺**10**按圖式1中所述，與活性羰基化合物(Y"-R)偶合，以形成醯胺類**11**。藉由圖式4中所述之方法，醯胺類**11**與含氮雜環族化合物譬如喹啉類與喹唑啉**3**之偶合，係提供本發明之化合物**6**[其中Y為-NHC(=O)-]。

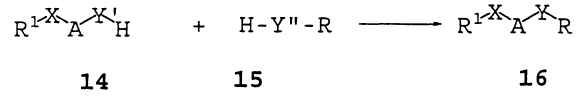
圖式6



溴基萘基中間物**13**可藉由圖式6中所述之方法提供。經取代之喹啉**3**[其中LG為氯基]、6-溴-萘基化合物**12**及DMAP之混合物，在溶劑中，譬如甲苯，在高於室溫之溫度下，較佳係高於約100℃，更佳係在約180℃之溫度下，以形成中

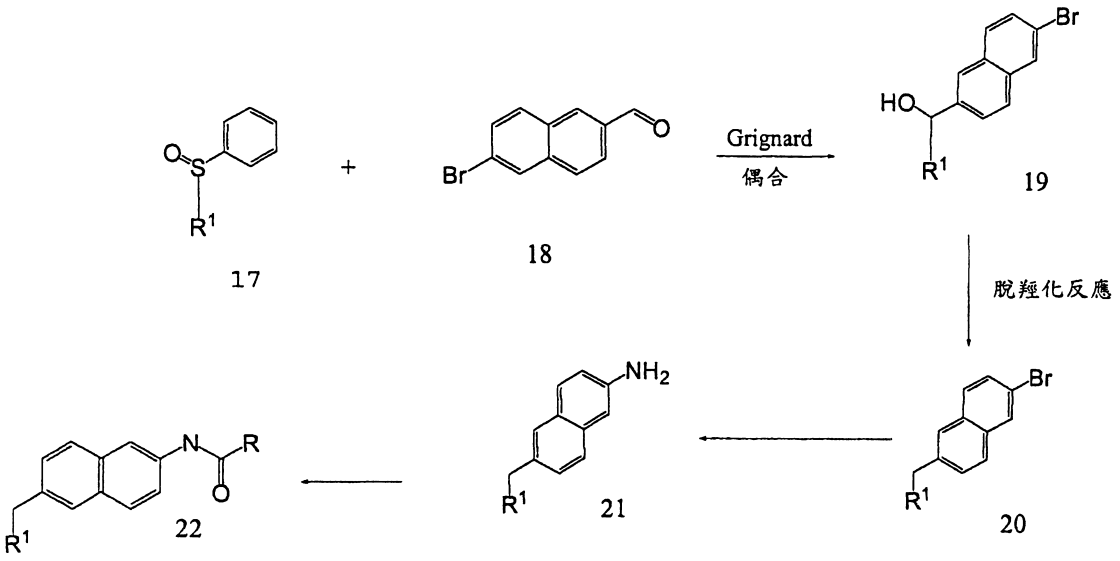
間物 **13**。

圖式 7



經取代之雙環化合物可藉由圖式 1 中所概述之方法製成。雙環化合物(其中 R 不為 H) **15** 與中間物 **14**(其中 Y' 為 Y 之一部份，譬如 NH、C(=O) 等)之偶合，係產生化合物 **16**。

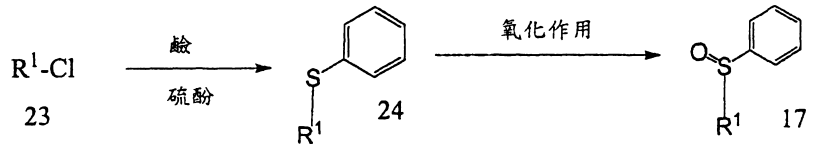
圖式 8



經取代之雙環化合物 **22**[其中 Y 為醯胺]可藉由圖式 8 中所概述之方法製成。6-溴基-2-羥甲基萘 **19** 係譬如經由使 6-溴基萘基-2-羧甲醛 **18**，與活化之含 R^1 化合物 **17** 譬如苯亞磺醯基取代之化合物偶合而製成。偶合較佳係發生於 Grignard 試劑存在下，譬如苯基溴化鎂，在適當質子性溶劑中，譬如 THF。溫度較佳係保持在約室溫下。較佳係在添加羧甲醛 **18** 之前，首先將 Grignard 添加至含 R^1 化合物 **17** 中。使所形成之羥甲基化合物 **19** 譬如於 Zn 與甲酸存在下脫羥基化。脫

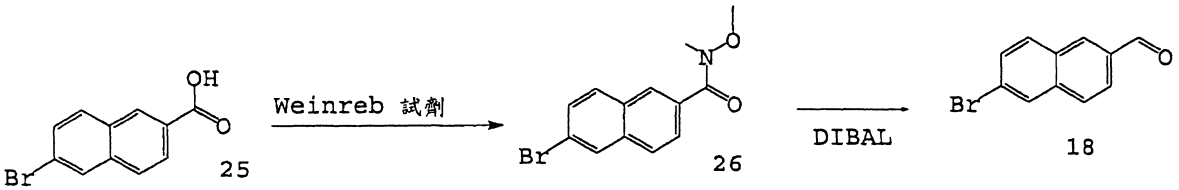
羥化反應較佳係發生在高於室溫之溫度下，更佳係高於約50℃，而最佳係在約回流溫度下。使所形成之6-溴基萘基化合物**20**類似圖式2中所述者胺化，以形成萘胺**21**，並因此類似圖式1中所述，形成醯胺類**22**。

圖式9



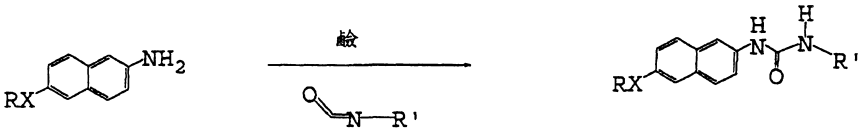
活化之含R^1化合物**17**可譬如藉由圖式9中所確認之方法製成。使經鹵基取代之化合物**23**脫鹵素，譬如以含水鹼，例如KOH進行，然後以硫醇化合物，譬如硫酚，在高於室溫之溫度下，較佳係高於75℃，更佳係在約100℃下處理。使硫基化合物**24**，譬如以mCPBA，在低於室溫之溫度下，較佳係低於-23℃，更佳係在約-78℃下氧化，以形成亞磺醯基化合物**17**。

圖式10



6-溴基萘基-2-羧甲醛**18**係經由醯胺中間物**26**之還原作用，製自羧酸**25**。醯胺**26**係藉由經取代羥胺之肽類型偶合，譬如於EDC、HOBt及鹼存在下，在較佳係於約室溫之溫度下形成。醯胺**26**之還原作用，譬如以DIBAL，在溶劑譬如THF中，在-78℃與室溫間之溫度下，較佳係於約室溫下，係提供所要之6-溴萘-2-羧甲醛**18**。

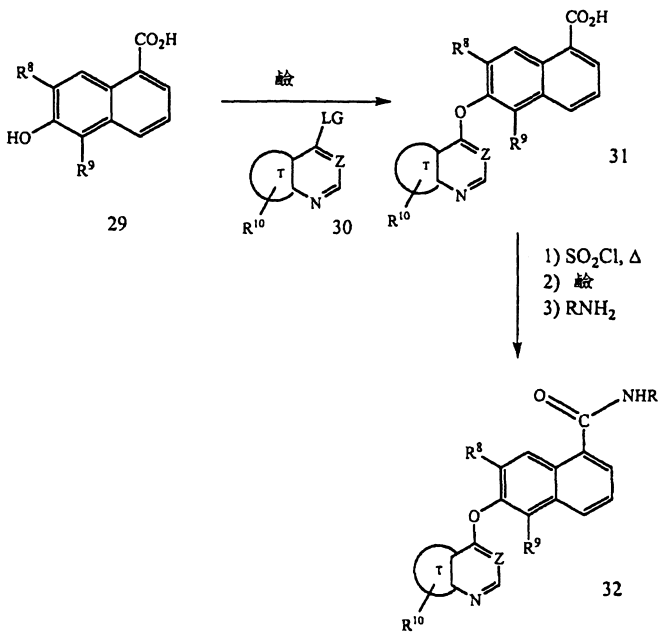
圖式11



27 28

本發明之脲類**28**係藉由圖式11中所概述之方法製成。將萘基胺類**27**以異氰酸酯，較佳為過量異氰酸酯，於鹼存在下，較佳為過量鹼，在溶劑譬如DMF中處理，以形成脲類**28**。反應溫度較佳係保持在約室溫下。

圖式12



本發明之萘基醯胺類**32**係藉由圖式12中所概述之方法製成。將6-萘酚甲酸**29**以鹼譬如t-BuOK，在適當溶劑譬如DMSO中處理。添加環**30**(其中LG為脫離基，譬如氯基)，並將所形成之混合物加熱至高於室溫之溫度下，較佳係高於約50℃，更佳係在約90℃之溫度下，以形成醚**31**。使醚胺化，譬如經由以$SOCl_2$與DMF，在適當溶劑中，譬如甲苯，在高於室溫之溫度下，較佳係高於約50℃，更佳係在約100℃之

溫度下處理。將混合物以鹼與適當胺處理，以形成所要之醯胺類32。

圖式1-11中所界定之起始化合物亦可呈現具有呈經保護形式之官能基(若必要)及/或呈鹽形式，其條件是，有可形成鹽之基團存在，且呈鹽形式之反應可行。若有需要，則可使一種式I化合物轉化成另一種式I化合物或其N-氧化物；可使式I化合物轉化成鹽；可使式I化合物之鹽轉化成自由態化合物或另一種鹽；及/或可將式I異構化合物之混合物分離成個別異構物。

N-氧化物可以已知事項獲得，其方式是使式I化合物與過氧化氫、生氧劑或過酸，例如mCPBA，在惰性溶劑中，例如CH_2Cl_2，或水與醇譬如MeOH或EtOH之混合物，於約-10-35℃間之溫度下，譬如約0℃-室溫下反應。

若一或多種其他官能基，例如羧基、羥基、胺基或巰基，由於其不得參與反應，故在式I化合物中或在式I化合物之製備中已經被或需要被保護，則彼等係為譬如通常使用於合成肽化合物，以及頭孢菌素與青霉素以及核酸衍生物與糖類之基團。

保護基可已經以先質存在，且應保護官能基關於抵抗不期望之二級反應，譬如醯化作用、醚化作用、酯化作用、氧化作用、溶劑分解及類似反應。保護基之特徵是其容易地有助於移除，意即無不期望之副反應，該移除典型上係藉由溶劑分解、還原作用、光解作用，或亦藉由酵素活性，例如在類似生理學條件之條件下，且其不存在於最終產物

中。專家明白或可容易地確立何種保護基適合上文與後文所提及之反應。

此種官能基藉此種保護基之保護、保護基本身及其移除反應，係描述於例如標準參考著作中，譬如J. F. W. McOmie "有機化學上之保護基", Plenum出版社, London與New York (1973), 在T.W. Greene, "有機合成上之保護基", Wiley, New York (1981), 在 "Peptides", 第3卷, E. Gross與J. Meienhofer編輯者, 大學出版社, London與New York (1981), 在 "Methoden der Organischen Chemie" (有機化學方法), Houben Weyl, 第4版, 第15/1卷, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974), 在H.-D. Jakubke與H. Jescheit, "Aminosauren, Peptide, Proteine" (胺基酸、肽、蛋白質), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach及Basel (1982)及在Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate： Monosaccharide und Derivate" (碳水化合物之化學：單醣與衍生物), Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974)中。

在其他處理步驟中，按需要進行，不得參與反應之起始化合物之官能基可以未經保護形式存在，或可例如被上文"保護基"中所提及之一或多個保護基保護。然後，保護基係根據所述方法之一全部或部份被移除。式I化合物與可形成鹽基團之鹽，可以本質上已知之方式製成。因此，式I化合物之酸加成鹽可以酸或以適當陰離子交換試劑處理而獲得。具有兩個酸分子之鹽(例如式I化合物之二鹵化物)亦可被轉化成每化合物具有一個酸分子之鹽(例如單鹵化物)；這可經由加熱至熔融體，或例如經由以固體在高真空及高

溫下，例如130至170℃下加熱而達成，每分子式I化合物中之一個酸分子係被逐出。

鹽通常可被轉化成自由態化合物，例如經由以適當鹼性劑處理，例如以鹼金屬碳酸鹽、鹼金屬氫碳酸鹽或鹼金屬氫氧化物，典型上為碳酸鉀或氫氧化鈉。

此處所述之所有處理步驟均可於已知反應條件下進行，較佳係在明確提及之條件下，於溶劑或稀釋劑不存在或通常存在下，較佳為譬如對所使用之試劑呈惰性，且能夠使其溶解，於觸媒、縮合劑或中和劑之不存在或存在下，例如離子交換劑，典型上為陽離子交換劑，例如呈H^+形式，依反應及/或反應物類型而定，在低、正常或高溫下，例如於約-100℃至約190℃之範圍內，較佳為約-80℃至約150℃，例如在約-80至約60℃下，於室溫下，在約-20至約40℃下，或於所使用之溶劑沸點下，在大氣壓下，或在密閉容器中，於適當情況下係在壓力下，及/或在惰性大氣中，例如於氬氣或氮下。

鹽可存在於所有起始化合物與短暫物質中，若其含有可形成鹽之基團時。鹽亦可於此種化合物之反應期間存在，其條件是反應不會因而被擾亂。

在某些情況中，典型上係在氫化方法中，可以達成立體選擇性反應，允許例如個別異構物之較易於回收。

可自其選擇而適用於討論中之反應之溶劑，係包括例如水，酯類，典型上為低碳烷基-低碳烷酸酯類，例如EtOAc，醚類，典型上為脂族醚類，例如Et_2O，或環狀醚類，例如

THF，液體芳族烴類，典型上為苯或甲苯，醇類，典型上為MeOH、EtOH或1-丙醇，IPOH，腈類，典型上為CH_3CN，鹵化烴類，典型上為CH_2Cl_2，酸醯胺類，典型上為DMF，鹼，典型上為雜環族氮鹼，例如吡啶羧酸，典型上為低碳烷羧酸類，例如AcOH，羧酸酐類，典型上為低碳烷酸酐類，例如醋酸酐，環狀、線性或分枝狀烴類，典型上為環己烷、己烷或異戊烷，或此等溶劑之混合物，例如水溶液，除非在方法之描述中另有述及。此種溶劑混合物亦可使用於處理，例如用於層析。

本發明亦關於此方法之一些形式，其中吾人係從一種可在任何階段下獲得之化合物開始作為短暫物質，且進行所遺漏之步驟，或於任何階段下停止此方法，或在反應條件下形成起始物質，或使用該起始物質，呈反應性衍生物或鹽形式，或產生一種可利用根據本發明方法獲得之化合物，及當場處理該化合物。於較佳具體實施例中，吾人係從會導致上文被描述為較佳之化合物之起始物質開始。

式I化合物，包括其鹽，亦可以水合物形式獲得，或其結晶可包含例如用於結晶化作用之溶劑(以溶劑合物存在)。

新穎起始物質及/或中間物以及其製備方法，係同樣地為本發明之主題。於較佳具體實施例中，係使用此種起始物質，且反應條件係關於能夠獲得較佳化合物而經選擇。

本發明之起始物質係為已知，市購可得，或可類似或根據此項技藝中已知之方法合成。

於起始物質之製備中，若必要，不參與反應之現存官能

基應被保護。較佳保護基，其引進及其移除，係描述於上文或實例中。

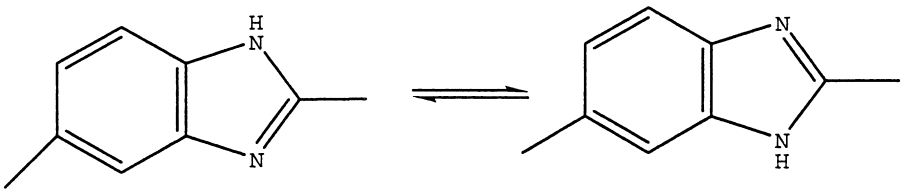
所有其餘起始物質均為已知，能夠根據已知方法製備，或市購可得；特別是，其可使用如實例中所述之方法製成。

本發明之化合物一般可具有一或多個不對稱碳原子，且因此能夠以光學異構物形式，以及以其外消旋或非外消旋混合物形式存在。光學異構物可根據習用方法，藉由外消旋混合物之解析而獲得，例如藉由非對映異構物鹽之形成，經由以光學活性酸或鹼處理。適當酸之實例為酒石酸、二乙醯基酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二甲苯甲醯基酒石酸及樟腦磺酸，然後藉由結晶化作用，分離非對映異構物之混合物，接著自此等鹽釋出光學活性鹼。用於光學異構物分離之不同方法，係涉及對掌性層析管柱之利用，其係經最適宜地選擇，以使對掌異構物之分離達到最大程度。又另一種可採用之方法，係涉及合成共價非對映異構物分子，其方式是使本發明化合物與呈活化形式之光學上純酸或光學上純異氰酸酯反應。經合成之非對映異構物可藉習用方式分離，譬如層析、蒸餾、結晶化作用或昇華作用，然後水解，以傳輸對掌異構上純化合物。本發明之光學活性化合物可同樣地利用光學活性起始物質獲得。此等異構物可呈自由態酸、自由態鹼、酯或鹽形式。

本發明化合物可含有一或多個不對稱中心，且因此以外消旋物與外消旋混合物、呈比例混合物、單一對掌異構物、個別非對映異構物及非對映異構混合物存在。此等化合物

之所有此種異構形式，均明確地包含在本發明中。

本發明化合物亦可以多重互變異構形式表示，例如，如下文所示者：



本發明係明確地包含本文中所述化合物之所有互變異構形式。

此等化合物亦可以順式-或反式-或E-或Z-雙鍵異構形式存在。此種化合物之所有此種異構形式係明確地包含在本發明中。本文中所述化合物之所有結晶形式均明確地包含在本發明中。

於環部份基團(例如苯基、噻吩基等)上之取代基可連接至特定原子，其中其係意欲被固定至該原子，或其可被畫出未連接至特定原子，其中其係意欲在並未被H(氫)以外之原子取代之任何可採用原子處連接。

本發明化合物可含有連接至另一個環系統之雜環系統。此種雜環系統可經過此環系統中之碳原子或雜原子連接。

或者，本文所述之任何化學式之化合物可根據本文所述之任何方法合成。在本文所述之方法中，諸步驟可以替代順序進行，且可在按需要之額外保護/去除保護步驟之前或之後。此等方法可進一步包括適當反應條件之利用，包括惰性溶劑，其他試劑，譬如上述鹼(例如LDA、DIEA、吡啶、K_2CO_3等)、觸媒及鹽形式。中間物可當場單離或繼續，使

用或未使用純化。純化方法為此項技藝中已知，且包括例如結晶化作用、層析(液相與氣相等)、萃取、蒸餾、研製、逆相HPLC等。反應條件，譬如溫度、延續時間、壓力及大氣(惰性氣體環境)，係為此項技藝中已知，且可按對於反應適當之方式調整。

正如熟練技師可明瞭者，上文合成圖式並非意欲包含本申請案中所述與請求之化合物可藉以合成之所有方式之概括性清單。一般熟諳此項技藝將顯見其他方法。此外，上述各種合成步驟可以替代次序或順序進行，以獲得所要之化合物。可使用於合成本文中所述抑制劑化合物之合成化學轉變與保護基方法(保護與去除保護)為此項技藝中已知，並包括例如譬如在R. Larock,"綜合有機轉變", VCH出版社(1989)；T.W. Greene與P.G.M. Wuts,"有機合成上之保護基", 第3版, John Wiley & Sons (1999)； L. Fieser與M. Fieser,"有機合成之Fieser與Fieser試劑", John Wiley & Sons (1994)； A. Katritzky與A. Pozharski,"雜環化學手冊", 第2版 (2001)； M. Bodanszky, A. Bodanszky,"肽合成之實務", Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (1984)；J. Seyden-Penne,"有機合成中藉由鋁與硼氫化物之還原作用", 第2版, Wiley-VCH (1997)；及L. Paquette編輯,"有機合成之試劑百科全書", John Wiley & Sons (1995)中所述者。

本發明化合物可藉由添附適當官能基進行改質，以加強選擇性生物學性質。此種改質為此項技藝中已知，且包括增加生物學穿透進入特定生物學隔室(例如血液、淋巴系統、中樞神經系統)中，增加口服可利用性，增加溶解度以

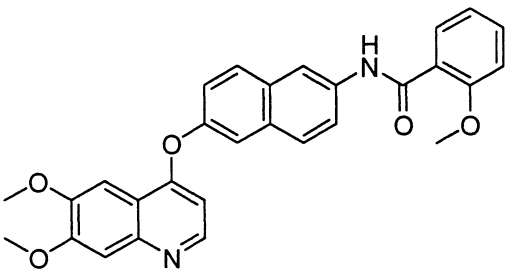
允許藉由注射投藥，改變新陳代謝作用及改變排泄速率者。

【實施方式】

此等詳細說明係落在其範圍內，並用以舉例說明構成本發明一部份之上述一般合成程序。提出此等詳細說明係僅供說明目的用，並不意欲作為本發明範圍之限制。

除非另有指明，否則所有物質均得自市售供應商，並使用之而無需進一步純化。無水溶劑，譬如DMF、THF、CH_2Cl_2及甲苯係得自Aldrich化學公司。

實例1



N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-(甲氧基)苯甲醯胺

步驟(a) N-(6-羥基-(2-萘基))(苄氧基)羧醯胺之製備

將6-羥基-2-萘甲酸(30克，160毫莫耳，Aldrich)、dppa(48.4克，176毫莫耳，Aldrich)、苄醇(51.8克，480毫莫耳，Aldrich)及Et_3N(32.3克，320毫莫耳，Aldrich)，於回流下，與甲苯(500毫升，Aldrich)一起加熱16小時。於冷卻至室溫後，在真空中移除揮發性部份。使所形成之褐色殘留物藉矽膠管柱層析純化(40% EtOAc/己烷)，獲得粗製化合物，使其自50% EtOAc/己烷，進一步藉結晶純化，而得標題化合物，為灰白色固體。MS(ESI, 正離子) m/z：294.2 (M+1). 對$C_{18}H_{15}NO_3$之質量計算值：293.11.

步驟(b) N-[6-(6,7-二甲氧基(4-喹啉基氧基))(2-萘基)](苯基甲氧基)羧醯胺之製備

使4-氯基-6,7-二甲氧基喹啉(藉WO 03/33472中所述之方法製成)(223毫克，1.0毫莫耳)、N-(6-羥基-(2-萘基))(苄氧基)羧醯胺(步驟a，293毫克，1.0毫莫耳)及DMAP(122毫克，1.0毫莫耳，Aldrich)，在甲苯(5毫升，Aldrich)中，於180℃下微波(Personal化學, Emrys Optimizer)2小時。於冷卻至室溫後，收集白色沉澱物，並藉矽膠管柱層析純化(80% EtOAc/己烷)，而得標題化合物，為白色固體。MS(ESI, 正離子)m/z：481.3(M+1). 對$C_{29}H_{24}N_2O_5$之質量計算值：480.17.

步驟(c) 6-(6,7-二甲氧基-4-喹啉基氧基)-2-萘胺之製備

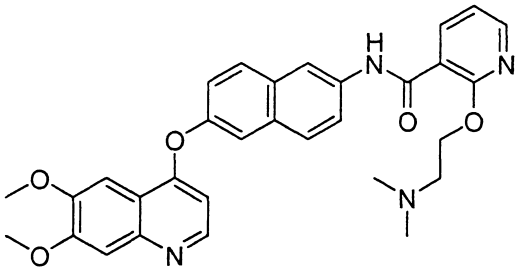
將N-[6-(6,7-二甲氧基(4-喹啉基氧基))(2-萘基)](苯基甲氧基)羧醯胺(步驟b，170毫克，0.35毫莫耳)與Pd/C(17毫克，10%，Aldrich)在60毫升EtOAc中之混合物，於室溫及H_2氣瓶下，攪拌16小時。經過Celite®墊片過濾混合物。於真空中濃縮濾液，而得標題化合物，為灰白色固體。MS(ESI, 正離子)m/z：347.0(M+1). 對$C_{21}H_{18}N_2O_3$之質量計算值：346.13.

步驟(d) N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-(甲氧基)苯甲醯胺之製備

於6-(6,7-二甲氧基-4-喹啉基氧基)-2-萘胺(步驟c，34.6毫克，0.1毫莫耳)與K_2CO_3在無水CH_2Cl_2(10毫升，Aldrich)中之混合物內，添加氯化2-甲氧苯甲醯(25.5毫克，0.15毫莫耳，Aldrich)。將反應物於室溫下攪拌3小時。在真空中移除揮發性部份。於殘留物中，添加15毫升MeOH，並將混合物在室溫下攪拌30分鐘。於真空中移除MeOH。將所形成之殘留物在EtOAc(50毫升)中稀釋，並以水及鹽水洗滌。使有機相以

$MgSO_4$脫水乾燥，並濃縮。使所形成之褐色殘留物藉矽膠管柱層析純化(EtOAc)，而得標題化合物，為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z：481.4 (M+1). 對$C_{29}H_{24}N_2O_5$之質量計算值：480.17.

實例 2



N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-((2-(二甲胺基)乙基)氧基)-3-吡啶羧醯胺

步驟 (a) N-[6-((6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基)(2-萘基)](2-氟基-3-吡啶基)羧醯胺之製備

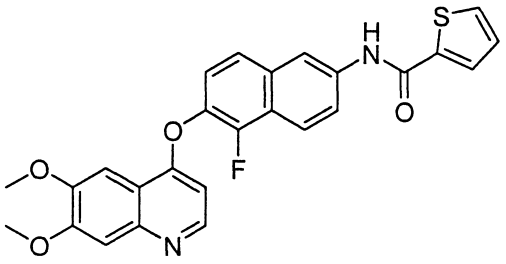
將6-(6,7-二甲氧基-4-喹啉基氧基)-2-萘胺(69.2毫克，0.2毫莫耳，實例1c)、2-氟基吡啶-3-羧酸(33.8毫克，0.24毫莫耳，Maybridge)、DIEA (31毫克，0.24毫莫耳，Aldrich)及TBTU (91.2毫克，0.24毫莫耳，Advanced ChemTech)，在6毫升無水DMF中，於室溫下攪拌24小時。將溶液以50毫升EtOAc稀釋，並以飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌。使有機層以$MgSO_4$脫水乾燥，並濃縮。使殘留物藉矽膠管柱層析純化(EtOAc)，而得標題化合物，為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z：470.0 (M+1). 對$C_{27}H_{20}FN_3O_4$之質量計算值：469.14.

步驟 (b) N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-((2-(二甲胺基)乙基)氧基)-3-吡啶羧醯胺之製備

於N-[6-(6,7-二甲氧基-(4-喹啉基氧基))(2-萘基)](2-氟-(3-吡啶基))羧醯胺(步驟a，62毫克，0.13毫莫耳)與K_2CO_3(166毫克，1.3毫莫耳)在無水NMP (5毫升，Aldrich)中之混合物內，於室溫下，添加N,N-二甲基乙醇胺(35毫克，0.36毫莫耳，Aldrich)。

將反應物於110℃下攪拌16小時。使混合物冷卻，並以60毫升EtOAc稀釋，然後以水及鹽水洗滌。使有機相以$MgSO_4$脫水乾燥，並濃縮。使殘留物藉預備之HPLC純化，而得標題化合物，為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z： 539 (M+1). 對$C_{31}H_{30}N_4O_5$之質量計算值：538.22.

實例3



N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)-2-噻吩甲醯胺

步驟(a) 6-溴基-1-氟-萘-2-醇之製備

於6-溴-萘-2-醇(5克，22.4毫莫耳，Aldrich)在無水DMF (50毫升Aldrich)中之溶液內，添加N-氟基苯磺醯亞胺(21.9克，67.2毫莫耳，Aldrich)。將反應物於室溫下攪拌48小時。於真空中移除揮發性部份，並使殘留物藉矽膠層析純化($CHCl_3$)，而得標題化合物，為黃色固體。MS (ESI, neg.離子) m/z： 240.0 (M-1). 對$C_{10}H_6BrFO$之質量計算值：239.96.

步驟(b) 2-(6,7-二甲氧基-4-喹啉基氧基)-6-溴基-1-氟萘之製備

將4-氯基-6,7-二甲氧基-喹啉(按實例1步驟b製備)(371毫克，1.66毫莫耳)、6-溴基-1-氟-萘-2-醇(步驟a，400毫克，1.66毫莫耳)及DMAP (203毫克，1.66毫莫耳，Aldrich)在甲苯中之混合物(在微波管件中)，於180℃下，在微波爐(Personal化學，Emrys Optimizer)中加熱2小時。使混合物冷卻至室溫，並以30毫升EtOAc稀釋。將溶液以10毫升鹽水洗滌兩次，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物以矽膠管柱層析進

一步純化(在己烷中之40-100% EtOAc)，而得標題化合物，為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z： 428.0 (M+1). 對 $C_{21}H_{15}BrFNO_3$ 之質量計算值：427.02.

步驟 (c) 6-(6,7-二甲氧基-4-喹啉基氧基)-5-氟基-2-萘胺之製備

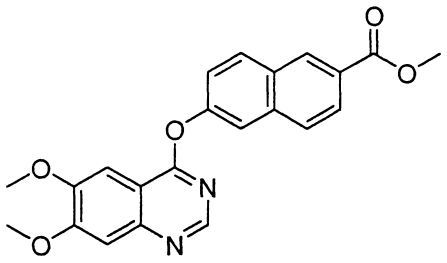
在雙頸圓底燒瓶中，使2-(6,7-二甲氧基-4-喹啉基氧基)-6-溴基-1-氟萘(步驟b，1.7克，4.0毫莫耳)、$Pd_2(dba)_3$ (183毫克，0.2毫莫耳，Aldrich)及$P(t\text{-}Bu)_3$ (40毫克，0.2毫莫耳，Aldrich)之混合物，於真空下脫氣，並以N_2再充填。於N_2下，經由注射器，將無水甲苯與LiHMDS (5毫升，1M，在THF中，5.0毫莫耳，Aldrich)添加至混合物中。將反應物於室溫及N_2下攪拌16小時。於反應物中，添加1N HCl水溶液(10毫升)，並藉過濾收集黃色沉澱物。將固體以10毫升水洗滌，並於50℃下，在真空中乾燥24小時，而得標題化合物，為HCl鹽，呈黃色固體形式。MS (ESI, 正離子) m/z: 365 (M+1). 對 $C_{21}H_{17}FN_2O_3$ 之質量計算值：364.12.

步驟 (d) N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)-2-噻吩甲醯胺之製備

於6-(6,7-二甲氧基-4-喹啉基氧基)-5-氟基-2-萘胺2 HCl(步驟c，200毫克，0.46毫莫耳)、噻吩-2-羧酸(120毫克，0.91毫莫耳，Aldrich)及DIEA (353毫克，2.74毫莫耳，Aldrich)在無水DMF中之溶液內，在室溫下，添加PyBOP (476毫克，0.91毫莫耳，Fluka)。將反應物攪拌16小時。將其以40毫升EtOAc稀釋，並以飽和$NaHCO_3$水溶液，接著以鹽水洗滌。使有機相以Na_2SO_4脫水乾燥，並於真空中濃縮。使殘留物藉矽膠管柱

層析純化(EtOAc)，而得標題化合物，為黃色固體。MS(ESI, 正離子)m/z：475.0(M+1). 對$C_{26}H_{19}FN_2O_4S$之質量計算值：474.10.

實例4



6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹唑啉基)氧基)-2-萘羧酸甲酯

步驟(a) 6-羥基-萘-2-羧酸甲酯之製備

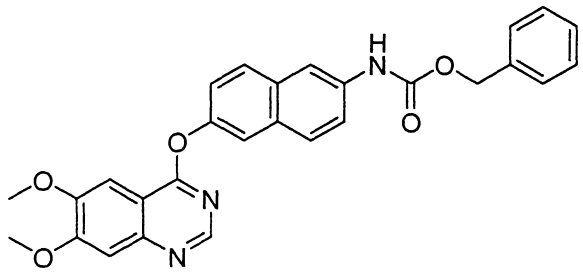
使HCl氣體，起泡經過6-萘酚-2-羧酸(4.87克，26毫莫耳，Aldrich)在MeOH(100毫升，Aldrich)中之溶液，歷經1小時。將所形成之混合物於室溫下攪拌10小時。於真空中濃縮溶液，而得標題化合物，為粉紅色粉末。MS(ESI, 正離子)m/z：203(M+1). 對$C_{12}H_{10}O_3$之質量計算值：202.06.

步驟(b) 6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹唑啉基)氧基)-2-萘羧酸甲酯之製備

於NaH(200毫克，礦油中之60%，5.0毫莫耳，Aldrich)在10毫升DMF中之經攪拌混合物內，於室溫下，添加6-羥基-萘-2-羧酸甲酯(步驟a，675毫克，3.34毫莫耳)。20分鐘後，添加4-氯基-6,7-二甲氧基-喹唑啉(750毫克，3.34毫莫耳，Oakwood)，並將反應物加熱至60℃，歷經20分鐘。使反應物冷卻至室溫，以飽和NH_4Cl溶液(30毫升)使反應淬滅，並以$CHCl_3$(30毫升)萃取。將有機溶液以鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層析純化(30% EtOAc/己烷)，而得標題化合物，為白色固體。MS(ESI, 正離

子) m/z： 390.9 (M+1). 對 $C_{22}H_{18}N_2O_5$ 之質量計算值： 390.12.

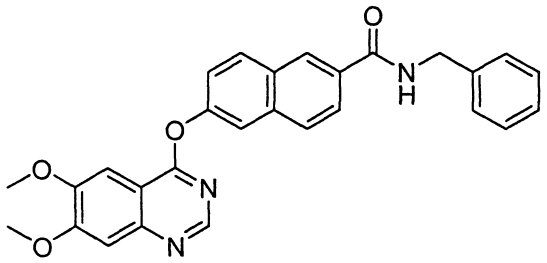
實例 5



6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹唑啉基)氧基)-2-萘基胺基甲酸苯基甲酯

使 N-(6-羥基-2-萘基)(苯基甲氧基)羧醯胺 (180 毫克，0.61 毫莫耳，實例 1a)，與 4-氯基-6,7-二甲氧基-喹唑啉 (140 毫克，0.61 毫莫耳，Oakwood)，於實例 4b 條件下反應，而得標題化合物，為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z： 482.5 (M+1). 對 $C_{28}H_{23}N_3O_5$ 之質量計算值： 481.16.

實例 6



6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹唑啉基)氧基)-N-(苯基甲基)-2-萘羧醯胺

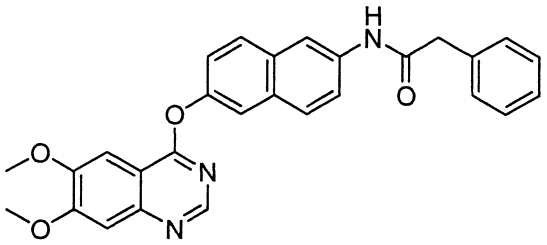
步驟 (a) (6-羥基 (2-萘基))-N-苄基羧醯胺之製備

於 6-羥基-萘-2-羧酸 (2.0 克，10.6 毫莫耳，Aldrich) 與苄胺 (1.7 克，15.9 毫莫耳，Aldrich) 在 DMF (40 毫升，Aldrich) 中之溶液內，在 0℃ 下，添加 EDC (3.05 克，15.9 毫莫耳，Aldrich)。使反應物溫熱至室溫，並攪拌 16 小時。於真空中移除揮發性部份。將殘留物以 100 毫升 EtOAc 稀釋，並以飽和 $NaHCO_3$ 水溶液及鹽水洗滌。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，並於真空中濃縮。使殘留物溶於 EtOAc 中，並通過短矽膠管柱，及在真空中濃縮濾液。以 50% EtOAc/己烷之再結晶作用，提供標題化合物，為白色固體。

步驟 (b) 6-((6,7-雙 (甲氧基)-4-喹唑啉基)氧基)-N-(苯基甲基)-2-萘羧醯胺之製備

使 6-羥基 (2-萘基))-N-苄基羧醯胺 (步驟 a，500 毫克，1.8 毫莫耳) 與 4-氯基 -6,7-二甲氧基 -喹唑啉 (400 毫克，1.8 毫莫耳，Oakwood)，於實例 4b 條件下反應，而得標題化合物，為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z：466.2 (M+1). 對 $C_{28}H_{23}N_3O_4$ 之質量計算值：465.17.

實例 7



N-(6-((6,7-雙 (甲氧基)-4-喹唑啉基)氧基)-2-萘基)-2-苯基乙醯胺

步驟 (a) 6-胺基萘 -2-醇之製備

使 N-(6-羥基 -2-萘基)(苯基甲氧基)羧醯胺 (600 毫克，2.0 毫莫耳) 於實例 1c 條件下反應，而得標題化合物，為淡黃色固體。MS (ESI, 正離子) m/z：160.3 (M+1). 對 $C_{10}H_9NO$ 之質量計算值：159.07.

步驟 (b) N-(6-羥基 -2-萘基)-2-苯基乙醯胺之製備

使得自上文步驟 (a) 之 6-胺基萘 -2-醇 (320 毫克，2.0 毫莫耳) 與氯化苯乙醯 (683 毫克，4.4 毫莫耳，Aldrich)，於實例 1d 條件下反應，而得標題化合物，為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z：278.3 (M+1). 對 $C_{18}H_{15}NO_2$ 之質量計算值：277.11.

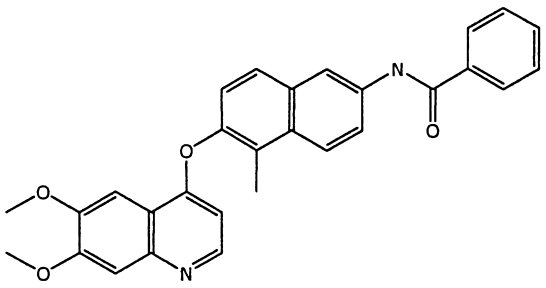
步驟 (c) N-(6-((6,7-雙 (甲氧基)-4-喹唑啉基)氧基)-2-萘基)-2-苯基乙醯胺之製備

使得自上文步驟 (b) 之 N-(6-羥基 -2-萘基)-2-苯基乙醯胺 (260

毫克，0.9毫莫耳)與4-氯基-6,7-二甲氧基-喹唑啉(210毫克，0.9毫莫耳，Oakwood)，於實例4b條件下反應，而得標題化合物，為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z： 466.2 (M+1).

對$C_{28}H_{23}N_3O_4$之質量計算值：465.17.

實例8



N-[6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-5-甲基-萘-2-基]-苯甲醯胺

步驟(a) (6-羥基-5-甲基-萘-2-基)-胺甲基酸苄酯之製備

於含有6-羥基-5-甲基-萘-2-羧酸(3.42克，12.7毫莫耳)之混合物中，添加50毫升甲苯中之dppa (3毫升，14.0毫莫耳)與Et_3N (3.5毫升，25.4毫莫耳)。於攪拌10分鐘後，將苄醇(3.9毫升，38.1毫莫耳)添加至混合物中，並在回流下加熱4小時。使粗製物在EtOAc/己烷中藉矽膠管柱層析純化，獲得標題化合物，為褐色固體。MS (ESI, 負離子) m/z： 306 (M-H).

對$C_{19}H_{17}NO_3$之質量計算值：307.12.

步驟(b) 6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-5-甲基-萘-2-基胺之製備

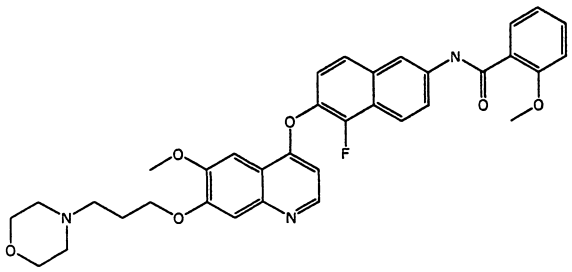
將(6-羥基-5-甲基-萘-2-基)-胺甲基酸苄酯(步驟a，0.300克，0.9毫莫耳)、4-氯基-6,7-二甲氧基-喹啉(0.218克，0.9毫莫耳)、K_2CO_3 (0.124克，0.9毫莫耳)及銅(4%重量)添加至小玻瓶中，然後，於120℃下，以150瓦特電源(Powermax, CEM)微波30分鐘。將混合物以CH_2Cl_2及40毫升1N NaOH稀釋，接著以CH_2Cl_2將有機物質萃取3次。將有機物質合併，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗製物自CH_2Cl_2/己

烷結晶，而得淡褐色固體，其為標題化合物。MS (ESI, 正離子) m/z： 361 (M+1). 對 $C_{22}H_{20}N_2O_3$ 之質量計算值： 360.15.

步驟 (c) N-[6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-5-甲基-萘-2-基]-苯甲醯胺之製備

將 6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-5-甲基-萘-2-基胺 (步驟 b，0.100 克，0.2 毫莫耳)、氯化苯甲醯 (0.04 毫升，0.3 毫莫耳) 及 K_2CO_3 (0.116 克，0.6 毫莫耳)，於惰性大氣下，在 CH_2Cl_2 中攪拌過夜。以水使反應淬滅，並以 CH_2Cl_2 稀釋。將水層以 CH_2Cl_2 萃取 3 次。收集有機物質，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗製物在 EtOAc/ 己烷中藉矽膠管柱層析純化，而得標題化合物，為帶銹色薄膜。MS (ESI, 正離子) m/z： 465 (M+1). 對 $C_{29}H_{24}N_2O_4$ 之質量計算值： 464.17.

實例 9



N-{5-氟基-6-[6-甲氧基-7-(3-嗎福啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-萘-2-基}-2-甲氧基-苯甲醯胺

步驟 (a) 4-(6-溴基-1-氟-萘-2-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-嗎福啉-4-基-丙氧基)-喹啉之製備

將 4-氯基-6-甲氧基-7-(3-嗎福啉-4-基-丙氧基)-喹啉 (按 WO 03/33472 中所述製成)(0.465 毫克，1.93 毫莫耳)、6-溴基-1-氟-萘-2-醇 (實例 3a)(0.65 毫克，1.93 毫莫耳) 及 DMAP (0.235 毫克，1.93 毫莫耳，Aldrich) 在甲苯 (在微波管件中) 中之混合物，於 180℃ 下，在微波爐 (Personal 化學, Emrys Optimizer) 中加熱 2 小時。使混合物冷卻至室溫，並以 30 毫升 EtOAc 稀釋。將溶

液以鹽水(2x10毫升)洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物以矽膠管柱層析進一步純化(在己烷中之40%至100% EtOAc)，而得標題化合物，為橘色泡沫物。MS (ESI, 正離子) m/z: 541.1 (M+1). 對$C_{27}H_{26}BrFN_2O_4$之質量計算值：540.11.

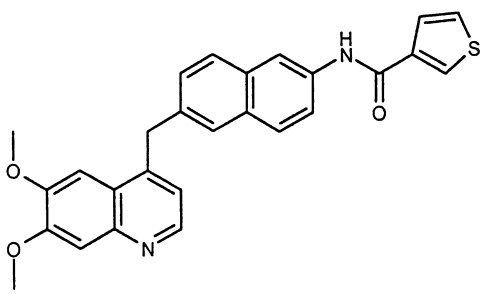
步驟(b) 5-氟基-6-[6-甲氧基-7-(3-嗎福啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-萘-2-基胺HCl之製備

使4-(6-溴基-1-氟-萘-2-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-嗎福啉-4-基-丙氧基)-喹啉(步驟a，0.64克，1.17毫莫耳)於實例3c條件下反應，而得紅色固體。MS (ESI, 正離子) m/z：478.2 (M+1). 對$C_{27}H_{28}FN_3O_4$之質量計算值：477.21.

步驟(c) N-{5-氟基-6-[6-甲氧基-7-(3-嗎福啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-萘-2-基}-2-甲氧基-苯甲醯胺之製備

使5-氟基-6-[6-甲氧基-7-(3-嗎福啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-萘-2-基胺(步驟b，0.2克，0.34毫莫耳)於實例3d條件下反應，而得黃色固體。MS (ESI, 正離子) m/z：611.7 (M+1). 對$C_{35}H_{34}FN_3O_6$之質量計算值：611.24.

實例10



N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)甲基)-2-萘基)-3-噻吩甲醯胺

步驟(a) 6,7-二甲氧基-4-苯基硫基-喹啉之製備

於4-氯基-6,7-二甲氧基-喹啉(214毫克，0.96毫莫耳)在EtOH (10毫升)與H_2O (10毫升)中之溶液內，添加KOH (107毫克，

1.44 毫莫耳)。將溶液在100℃浴中攪拌。然後添加硫酚(148微升，1.44毫莫耳)。將反應物於100℃下攪拌1小時。藉迴轉式蒸發移除溶劑。將所形成之殘留物以水處理，並以EtOAc萃取3x。將合併之有機層以水及鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗製物質藉矽膠預備-TLC，以100% EtOAc純化，獲得標題化合物。MS (ESI, 正離子) m/z： 298.1 (M+1).

步驟(b) 4-苯亞磺醯基-6,7-二甲氧基-喹啉之製備

於6,7-二甲氧基-4-苯基硫基-喹啉(步驟a，1.0克，3.4毫莫耳)在CH_2Cl_2(30毫升)中之溶液內，在-78℃下，慢慢逐滴添加CH_2Cl_2中之3-氯基過氧苯甲酸(0.64克，3.7毫莫耳)。將反應物於-78℃下攪拌2小時。將溶液倒入飽和$NaHCO_3$中，並以CH_2Cl_2萃取3x。將合併之有機層以飽和$NaHCO_3$、水及鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗製物質藉矽膠管柱層析，以70-100% EtOAc/己烷純化，而得標題化合物，為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 314.4 (M+1).

步驟(c) 6-溴-萘-2-羧酸甲氧基-甲基-醯胺之製備

於6-溴-萘-2-羧酸(0.6克，2.4毫莫耳)與O,N-二甲基-羥胺(0.28克，2.87毫莫耳)在CH_2Cl_2(20毫升)中之懸浮液內，添加EDC (0.55克，2.87毫莫耳)、HOBt (0.39克，2.87毫莫耳)及TEA (0.66毫升，4.8毫莫耳)。將反應物於室溫下攪拌過夜。於真空中移除溶劑，並使粗製物質藉矽膠管柱層析，以20-40% EtOAc/己烷純化，獲得標題化合物，為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z： 294.0 (M+1).

步驟 (d) 6-溴 -萘 -2-羧甲醛之製備

於 6-溴 -萘 -2-羧酸甲氧基 -甲基 -醯胺 (步驟 c，6.3 克，21.4 毫莫耳) 在 THF (200 毫升) 中之溶液內，在 -78℃ 下，添加 DIBAL (1M，在 THF 中，25.7 毫升，25.7 毫莫耳)。將混合物於 -78℃ 下攪拌 10 分鐘，溫熱至室溫，並攪拌 2 小時。將反應物倒入 1N HCl 中，並以 EtOAc 萃取 3x。將合併之有機層以水及鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗製物藉矽膠管柱層析，以 5-20% EtOAc/ 己烷純化，而得標題化合物，為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z： 236.0 (M+1).

步驟 (e) (6-溴 -萘 -2-基)-(6,7-二甲氧基 -喹啉 -4-基)-甲醇之製備

於 4-苯亞磺醯基 -6,7-二甲氧基 -喹啉 (步驟 b，1 克，3.2 毫莫耳) 在 THF (15 毫升) 中之溶液內，在 -10℃ 下，添加苯基溴化鎂 (1M，在 THF 中，3.5 毫升，3.5 毫莫耳)。使反應物溫熱至室溫，並攪拌 20 分鐘。添加 THF 中之 6-溴 -萘 -2-羧甲醛 (步驟 d，0.75 克，3.2 毫莫耳)。將所形成之混合物於室溫下攪拌 2 小時，然後倒入飽和 NH_4Cl 溶液中，並以醋酸乙酯萃取 3X。將合併之有機層以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗製物藉矽膠管柱層析純化 (15-35% 丙酮 /CH_2Cl_2)，獲得標題化合物。MS (ESI, 正離子) m/z: 424.1 (M+1).

步驟 (f) 4-(6-溴 -萘 -2-基甲基)-6,7-二甲氧基 -喹啉之製備

於 (6-溴 -萘 -2-基)-(6,7-二甲氧基 -喹啉 -4-基)-甲醇 (步驟 e，0.55 克，1.3 毫莫耳) 在甲酸 (10 毫升) 中之溶液內，添加 Zn 粉末 (500 毫克，7.6 毫莫耳)。將此懸浮液於回流下加熱 6 小時，並在真空中移除溶劑。將所形成之殘留物以 1N NaOH 處理，

並以CH_2Cl_2萃取3x。將合併之有機層以水及鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗製物以矽膠管柱層析純化(40-65% EtOAc/己烷)，而得標題化合物。MS (ESI, 正離子) m/z： 408.1 (M+1).

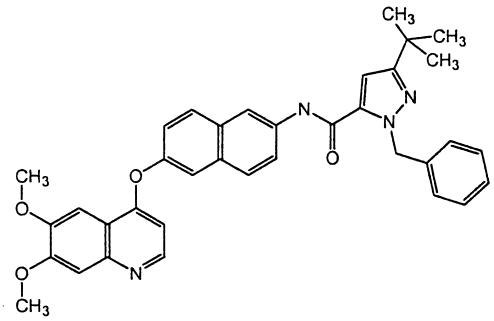
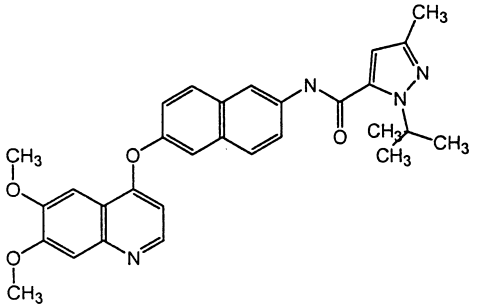
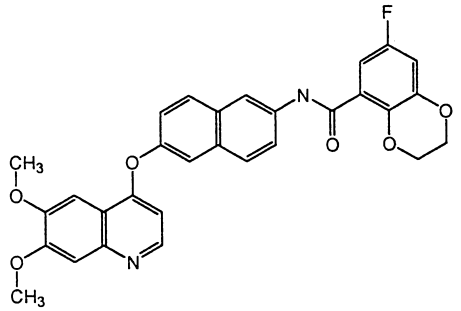
步驟(g) 6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基甲基)-萘-2-基胺之製備

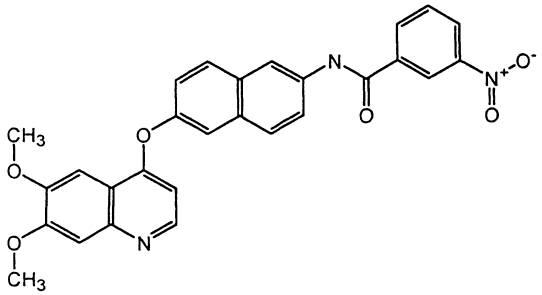
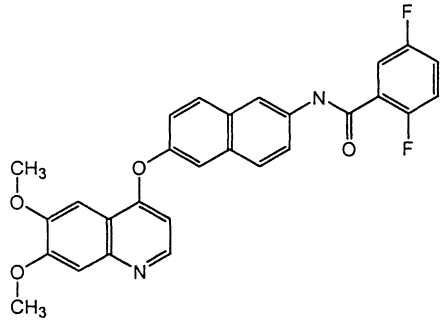
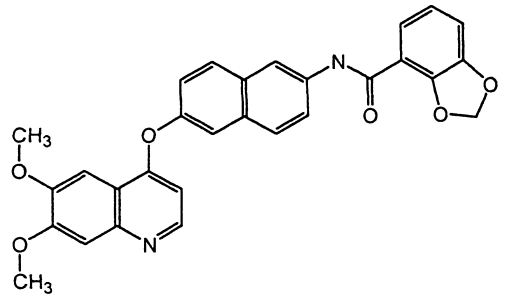
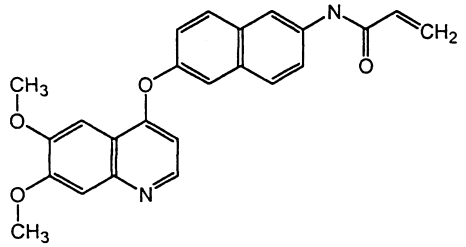
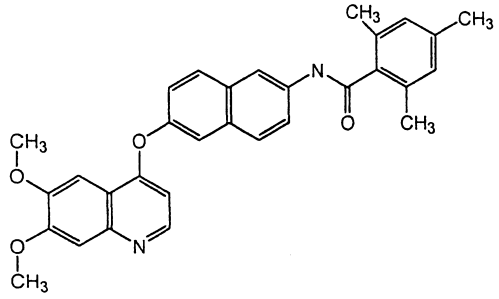
於氮氣下，在密封管中，將4-(6-溴-萘-2-基甲基)-6,7-二甲氧基-喹啉(步驟f，100毫克，0.11毫莫耳)、$Pd_2(dba)_3$(5毫克，0.0055毫莫耳)、$P(t\text{-}Bu)_3$(1.1毫克，0.0055毫莫耳)、甲苯(1毫升)合併，接著添加LiHMDS (1M，在THF中，0.137毫升，0,137毫莫耳)。將反應物於室溫下攪拌過夜。將此懸浮液以Et_2O稀釋，並添加HCl (1M，1毫升)。將粗製物質倒入1N NaOH中，並以Et_2O萃取3x。將合併之有機層以水及鹽水洗滌，於Na_2SO_4上脫水乾燥，過濾，濃縮，及藉預備-TLC，以100% EtOAc純化，而得所要之化合物。MS (ESI, 正離子) m/z： 345.1 (M+1).

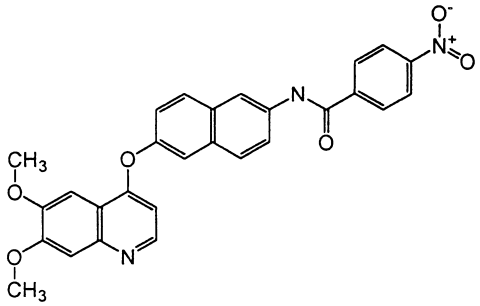
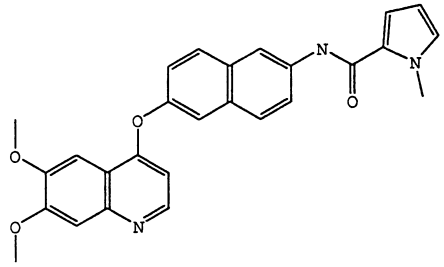
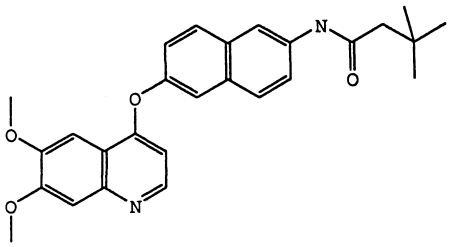
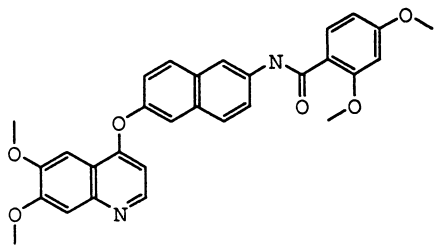
步驟(h) N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)甲基)-2-萘基)-3-噻吩甲醯胺之製備

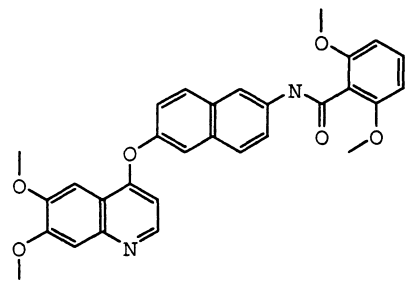
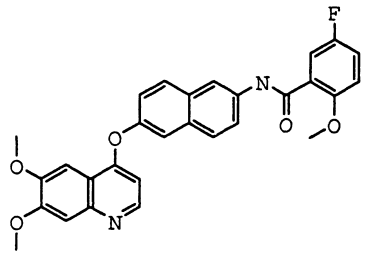
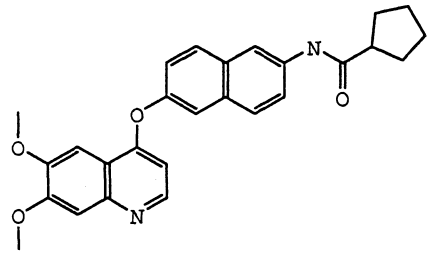
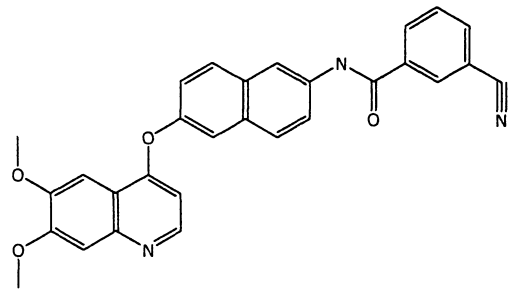
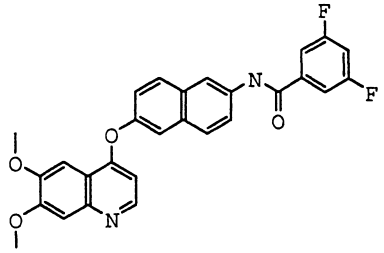
於6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基甲基)-萘-2-基胺(步驟g，36毫克，0.10毫莫耳)與3-噻吩甲酸(15毫克，0.115毫莫耳)在CH_2Cl_2(1毫升)中之溶液內，添加PyBOP (163毫克，0.314毫莫耳)與Et_3N(44微升，0.314毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌過夜。蒸發溶劑，並使粗製物質藉預備-TLC，以EtOAc/CH_2Cl_2 (3: 2)純化，而得所要之產物。MS (ESI, 正離子) m/z: 455.1 (M+1). 對$C_{27}H_{22}N_2O_3S$之計算值：454.14.

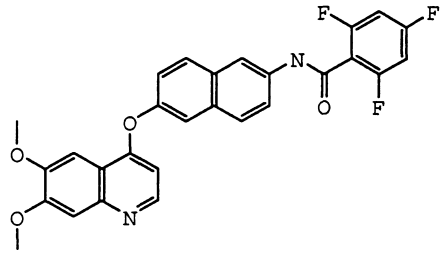
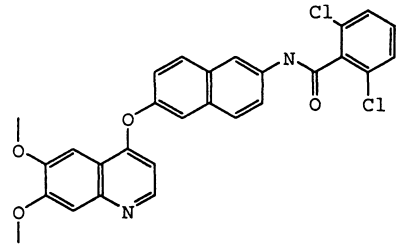
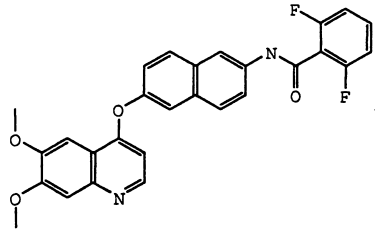
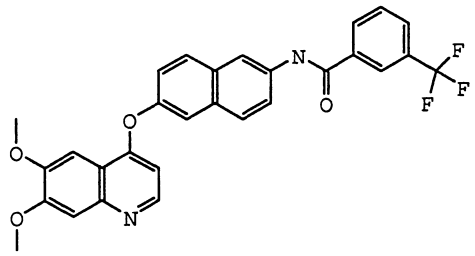
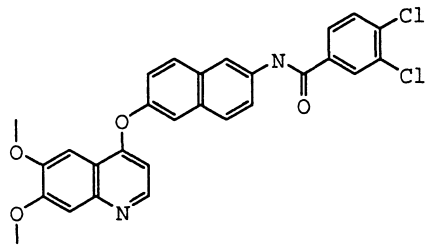
下述實例係類似實例1或實例2任一項中所述之程序製成。

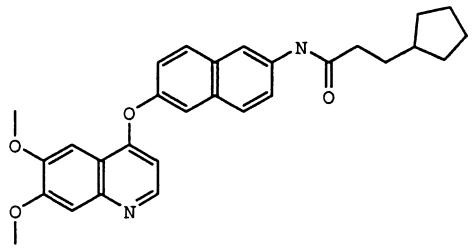
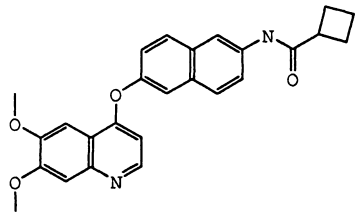
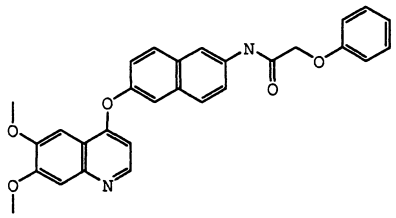
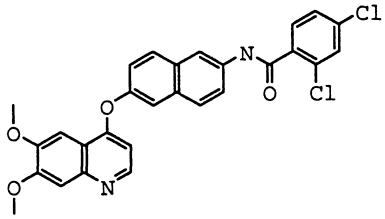
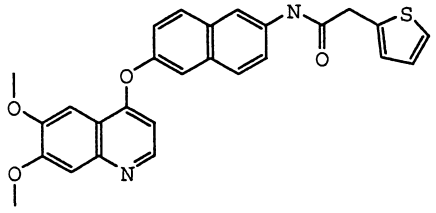
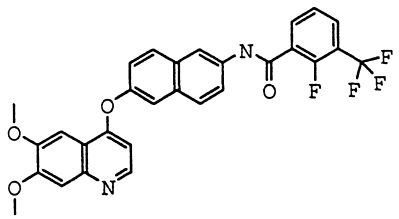
實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H	方法#
11	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-(1,1-二甲基乙基)-1-(苯基甲基)-1H-吡唑-5-羧醯胺	$C_{36}H_{34}N_4O_4$	586.26	587.8	1
12	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-1-(1,1-二甲基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺	$C_{30}H_{30}N_4O_4$	510.23	511.6	1
13	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-7-氟-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-5-羧醯胺	$C_{30}H_{23}FN_2O_6$	526.15	527.3	1

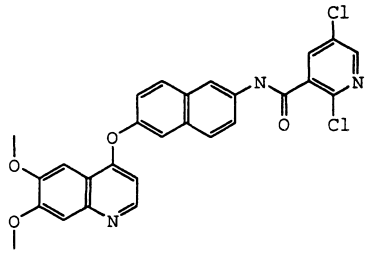
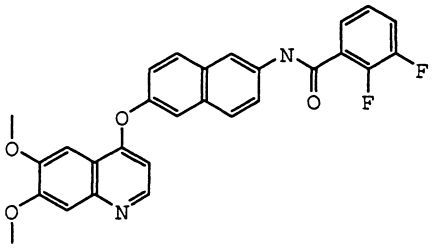
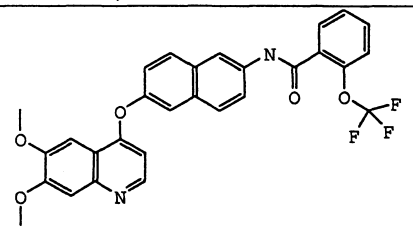
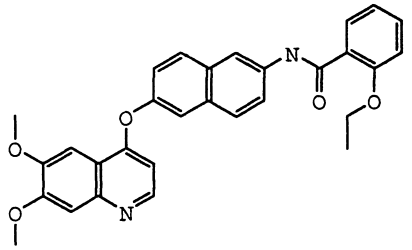
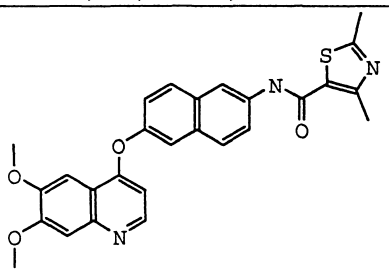
14	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-硝基苯甲醯胺	$C_{28}H_{21}N_3O_6$	495.14	496.6	1
15	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2,5-二氟苯甲醯胺	$C_{28}H_{20}F_2N_2O_4$	486.14	487.6	1
16	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-1,3-苯并二氧伍圜烯-4-羧醯胺	$C_{29}H_{22}N_2O_6$	494.15	495.3	1
17	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-丙烯醯胺	$C_{24}H_{20}N_2O_4$	400.14	401.2	1
18	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2,4,6-三甲基苯甲醯胺	$C_{31}H_{28}N_2O_4$	492.20	493.6	1

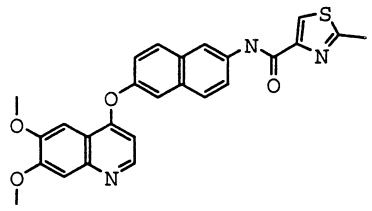
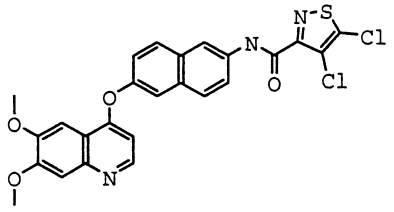
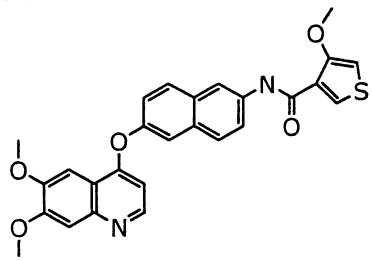
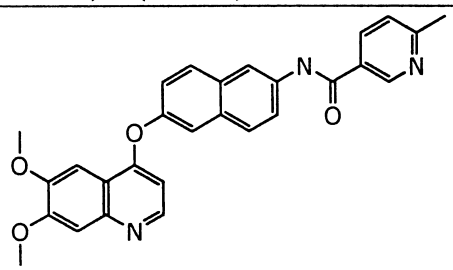
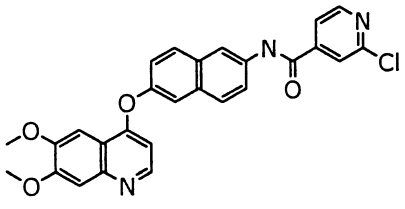
19	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-4-硝基苯甲醯胺	$C_{28}H_{21}N_3O_6$	495.14	496.6	1
20	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-1-甲基-1H-吡咯-2-羧醯胺	$C_{27}H_{23}N_3O_4$	453.17	454.6	1
21	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3,3-二甲基丁醯胺	$C_{27}H_{28}N_2O_4$	444.20	445.4 (M+1)	1
22	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2,4-雙(甲氧基)苯甲醯胺	$C_{30}H_{26}N_2O_6$	510.18	511	1

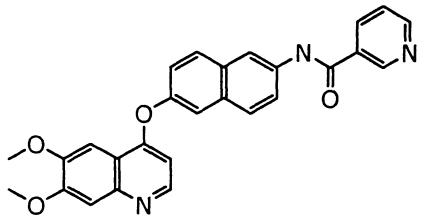
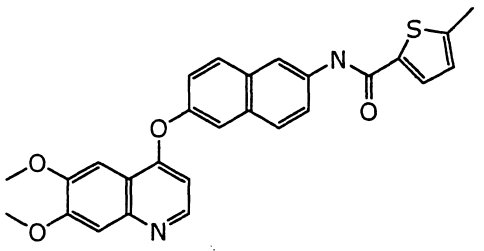
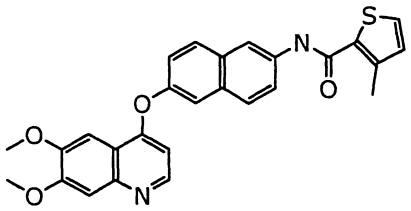
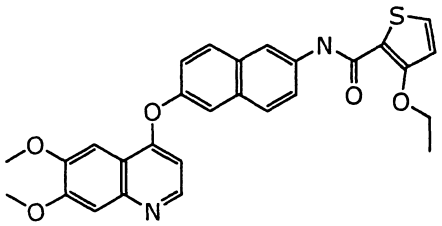
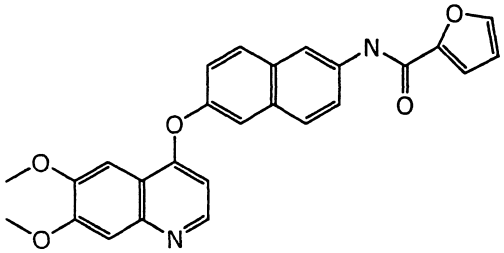
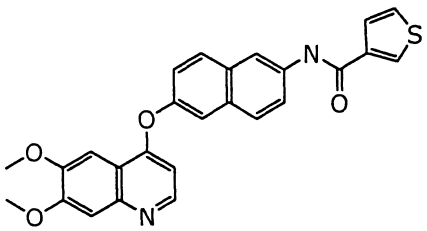
23	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2,6-雙(甲氧基)苯甲醯胺	$C_{30}H_{26}N_2O_6$	510.18	511	1
24	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-5-氟-2-(甲氧基)苯甲醯胺	$C_{29}H_{23}F_2N_2O_5$	498.16	499	1
25	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)環戊烷羧醯胺	$C_{27}H_{26}N_2O_4$	442.19	443.5 (M+1)	1
26	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-氰基苯甲醯胺	$C_{29}H_{21}N_3O_4$	475.15	476.5 (M+1)	1
27	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3,5-二氟苯甲醯胺	$C_{28}H_{20}F_2N_2O_4$	486.14	487.2 (M+1)	1

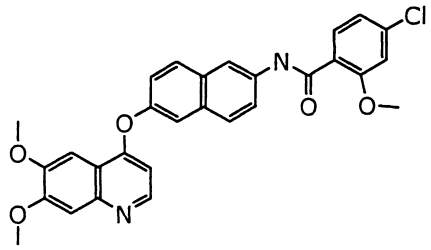
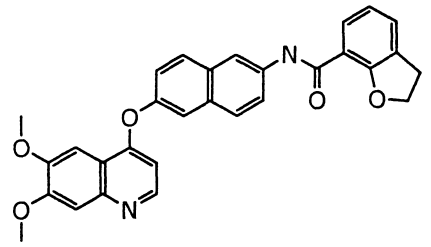
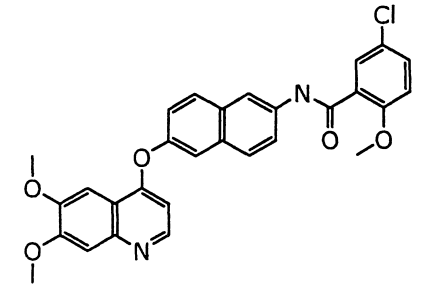
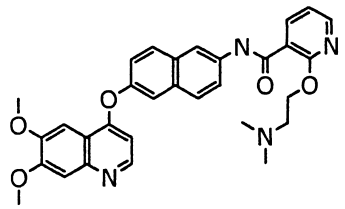
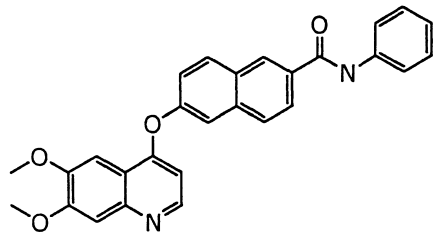
28	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2,4,6-三氟苯甲醯胺	$C_{28}H_{19}F_3N_2O_4$	504.13	505.7 (M+1)	1
29	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2,6-二氯苯甲醯胺	$C_{28}H_{20}C_{12}N_2O_4$	518.08	520.1 (M+2)	1
30	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2,6-二氟苯甲醯胺	$C_{28}H_{20}F_2N_2O_4$	486.14	487.5 (M+1)	1
31	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺	$C_{29}H_{21}F_3N_2O_4$	518.15	519.4 (M+1)	1
32	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3,4-二氯苯甲醯胺	$C_{28}H_{20}C_{12}N_2O_4$	518.08	520.5	1

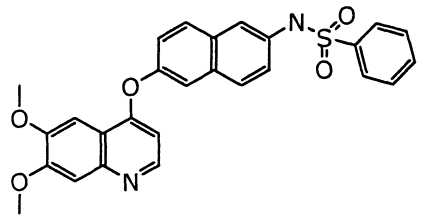
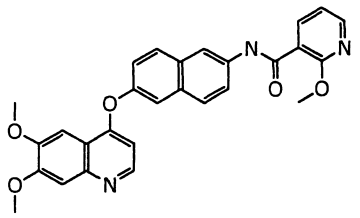
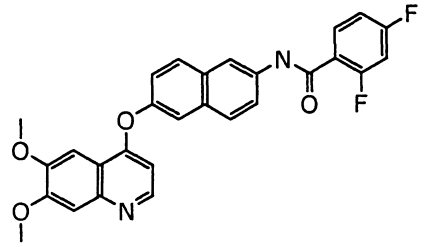
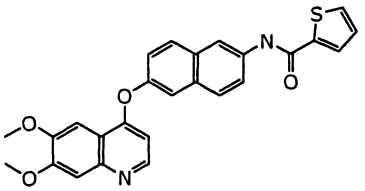
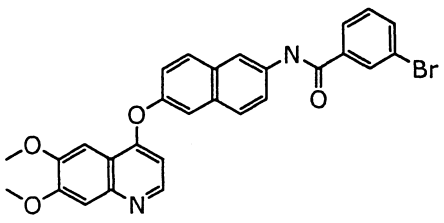
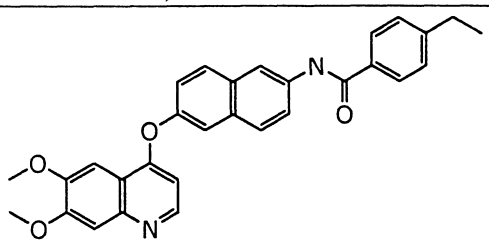
33	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-環戊基丙醯胺	$C_{29}H_{30}N_2O_4$	470.22	471.6 (M+1)	1
34	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)環丁烷羧醯胺	$C_{26}H_{24}N_2O_4$	428.17	429.5 (M+1)	1
35	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-(苯基氧基)乙醯胺	$C_{29}H_{24}N_2O_5$	480.17	481.5 (M+1)	1
36	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2,4-二氯苯甲醯胺	$C_{28}H_{20}C_{12}N_2O_4$	518.08	520.3 (M+2)	1
37	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-(2-噻吩基)乙醯胺	$C_{27}H_{22}N_2O_4S$	470.13	471.6 (M+1)	1
38	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-氟基-3-(三氟甲基)苯甲醯胺	$C_{29}H_{20}F_4N_2O_4$	536.14	537.5 (M+1)1	1

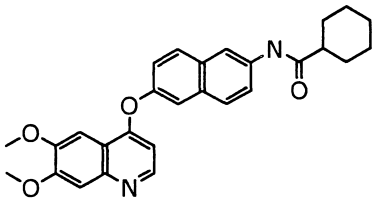
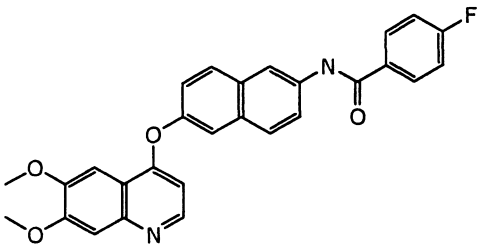
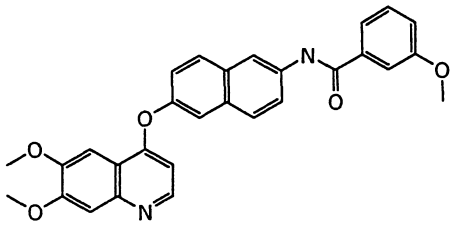
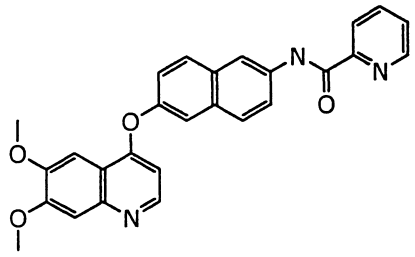
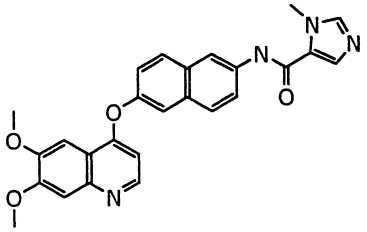
39	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2,5-二氯-3-吡啶羧醯胺	$C_{27}H_{19}C_{12}N_3O_4$	519.08	521.4 (M+2)	1
40	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2,3-二氟苯甲醯胺	$C_{28}H_{20}F_2N_2O_4$	486.14	487.5 (M+1)	1
41	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-((三氟甲基)氧基)苯甲醯胺	$C_{29}H_{21}F_3N_2O_5$	534.14	535.5 (M+1)	1
42	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-(乙氧基)苯甲醯胺	$C_{30}H_{26}N_2O_5$	494.18	495.6 (M+1)	1
43	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-羧醯胺	$C_{27}H_{23}N_3O_4S$	485.14	486	1

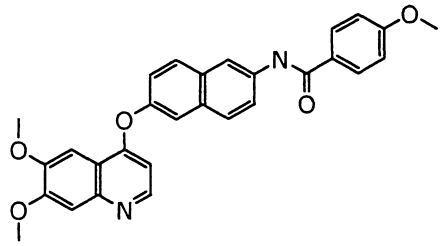
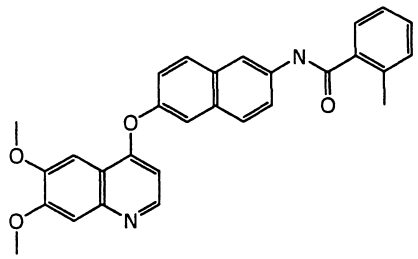
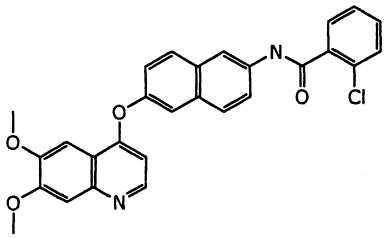
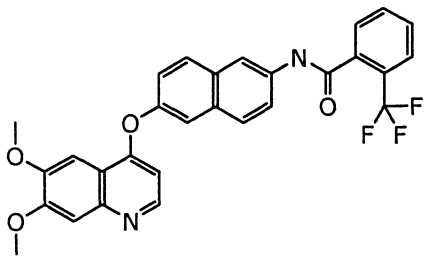
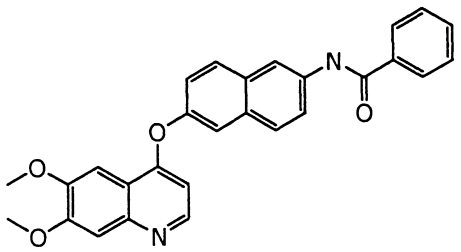
44	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-甲基-1,3-噻唑-4-羧醯胺	$C_{26}H_{21}N_3O_4S$	471.13	472	1
45	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-4,5-二氯-3-異噻唑羧醯胺	$C_{25}H_{17}C_{12}N_3O_4S$	525.03	527	1
46	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-4-(甲氧基)-3-噻吩甲醯胺	$C_{27}H_{22}N_2O_5S$	486.12	487	1
47	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-6-甲基-3-吡啶羧醯胺	$C_{28}H_{23}N_3O_4$	465.17	466	1
48	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-氯基-4-吡啶羧醯胺	$C_{27}H_{20}C_1N_3O_4$	485.11	487 (M+1)	1

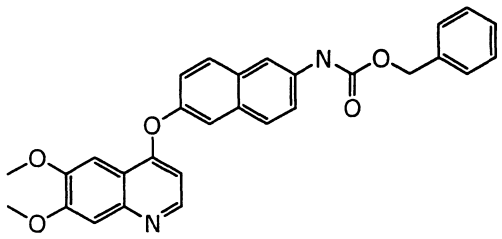
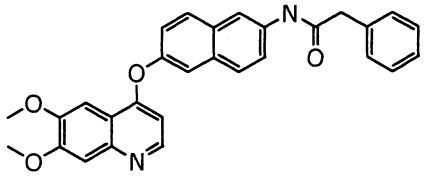
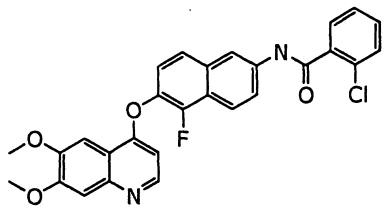
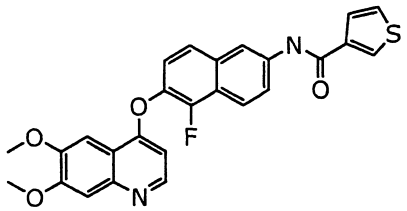
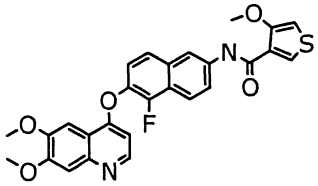
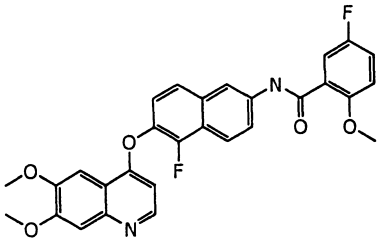
49	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-吡啶羧醯胺	$C_{27}H_{21}N_3O_4$	451.15	452	1
50	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-5-甲基-2-噻吩甲醯胺	$C_{27}H_{22}N_2O_4S$	470.13	471	1
51	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-甲基-2-噻吩甲醯胺	$C_{27}H_{22}N_2O_4S$	470.13	471.4	1
52	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-(乙氧基)-2-噻吩甲醯胺	$C_{28}H_{24}N_2O_5S$	500.14	501	1
53	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-呋喃羧醯胺	$C_{26}H_{20}N_2O_5$	440.14	441	1
54	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-噻吩甲醯胺	$C_{26}H_{20}N_2O_4S$	456.11	457	1

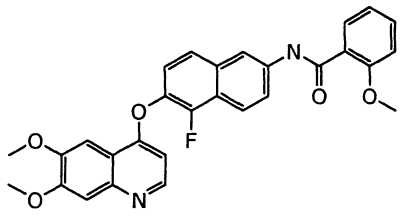
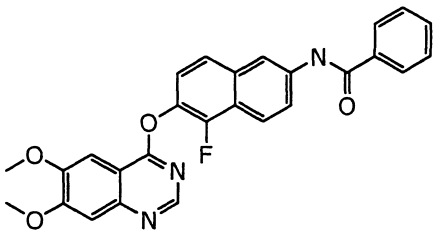
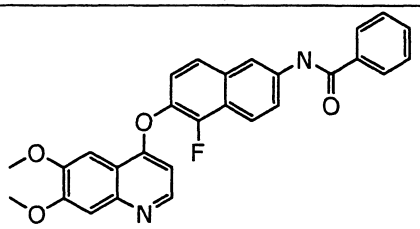
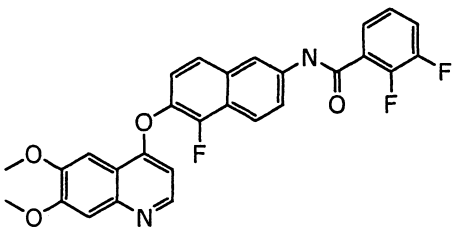
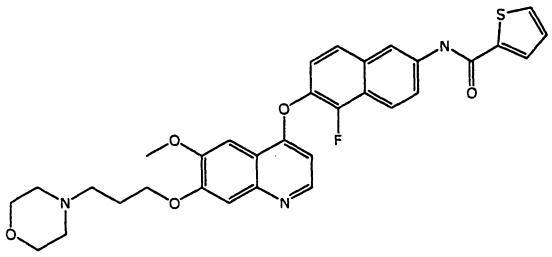
55	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-4-氯基-2-(甲氧基)苯甲醯胺	$C_{29}H_{23}C_1N_2O_5$	514.13	515.2	1
56	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-4-氯基-2-(甲氧基)苯甲醯胺	$C_{30}H_{24}N_2O_5$	492.17	493.2	1
57	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-5-氯基-2-(甲氧基)苯甲醯胺	$C_{29}H_{23}C_1N_2O_5$	514.13	515.1	1
58	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-((2-(二甲胺基)乙基)氧基)-3-吡啶羧醯胺	$C_{31}H_{30}N_4O_5$	538.22	539.4	2
59	 6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-苯基-2-萘羧醯胺	$C_{28}H_{22}N_2O_4$	450.16	451	1

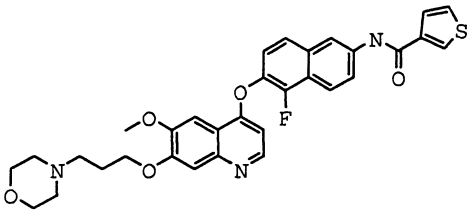
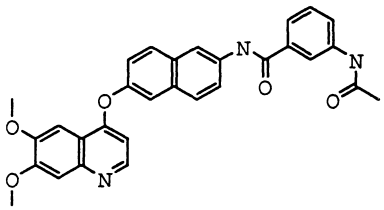
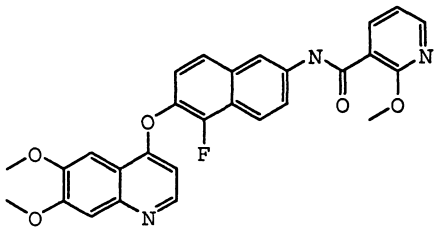
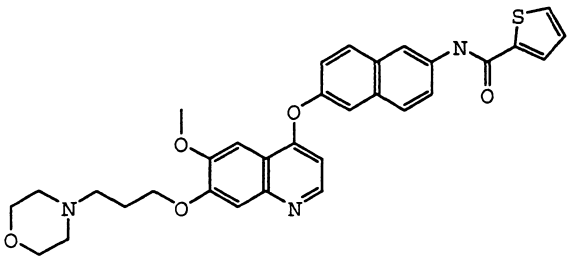
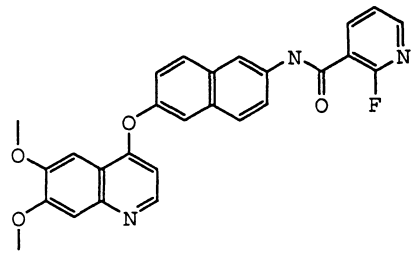
60	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)苯磺醯胺	$C_{27}H_{22}N_2O_5S$	486.12	487.3	1
61	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-(甲氧基)-3-吡啶羧醯胺	$C_{28}H_{23}N_3O_5$	481.16	482.1	1
62	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2,4-二氟苯甲醯胺	$C_{28}H_{20}F_2N_2O_4$	486.14	487.3 (M+1)	1
63	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-噻吩甲醯胺	$C_{26}H_{20}N_2O_4S$	456.11	457.1	1
64	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-溴基苯甲醯胺	$C_{28}H_{21}BrN_2O_4$	528.07	531.2 (M+3)	1
65	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-4-乙基苯甲醯胺	$C_{30}H_{26}N_2O_4$	478.19	479.2	1

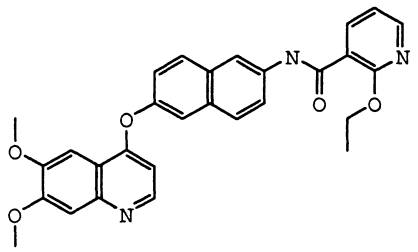
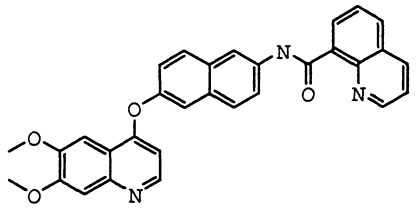
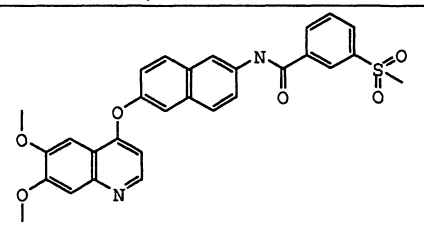
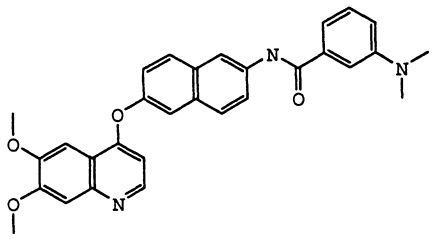
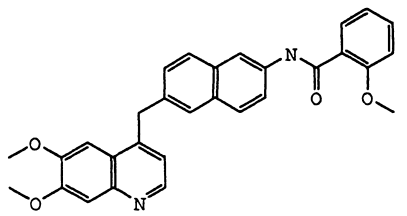
66	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)環己烷羧醯胺	$C_{28}H_{28}N_2O_4$	456.20	457.4	1
67	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-4-氟基苯甲醯胺	$C_{28}H_{21}FN_2O_4$	468.15	469.2	1
68	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-(甲氧基)苯甲醯胺	$C_{29}H_{24}N_2O_5$	480.17	481.6 (M+1)	1
69	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-吡啶羧醯胺	$C_{27}H_{21}N_3O_4$	451.15	454.2	1
70	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧醯胺	$C_{26}H_{22}N_4O_4$	454.16	455.2	1

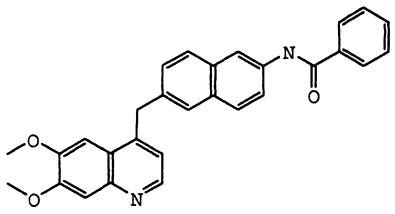
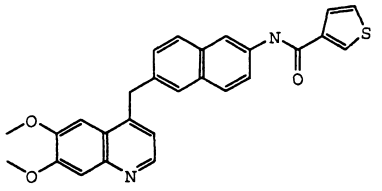
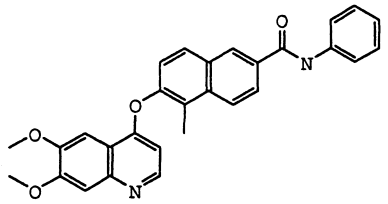
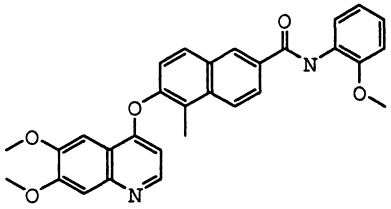
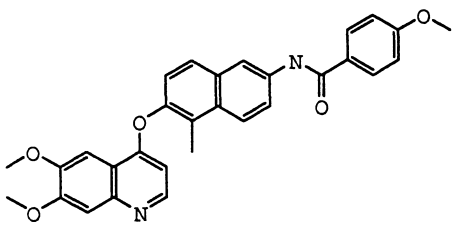
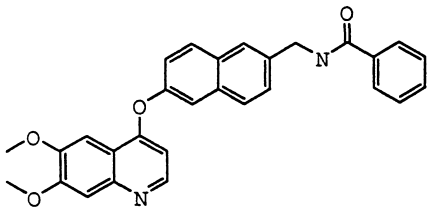
71	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-4-(甲氧基)苯甲醯胺	$C_{29}H_{24}N_2O_5$	480.17	481.2	1
72	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-甲基苯甲醯胺	$C_{29}H_{24}N_2O_4$	464.17	465.7 (M+1)	1
73	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-氯苯甲醯胺	$C_{28}H_{21}C_1N_2O_4$	484.12	485.3	1
74	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-(三氟甲基)苯甲醯胺	$C_{29}H_{21}F_3N_2O_4$	518.15	519.4 (M+1)	1
75	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)苯甲醯胺	$C_{28}H_{22}N_2O_4$	450.16	451	1

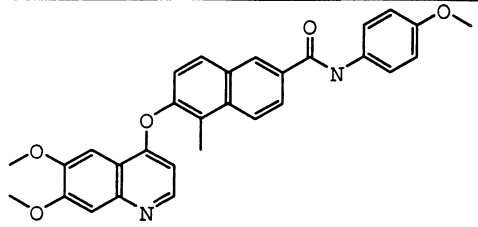
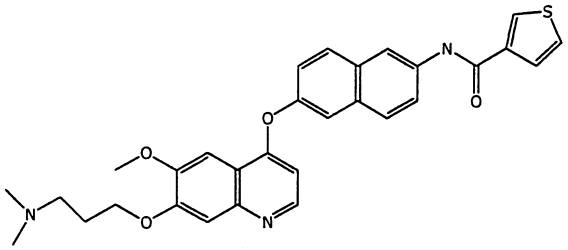
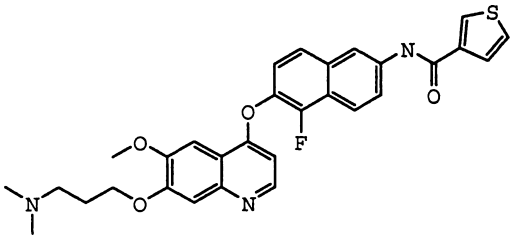
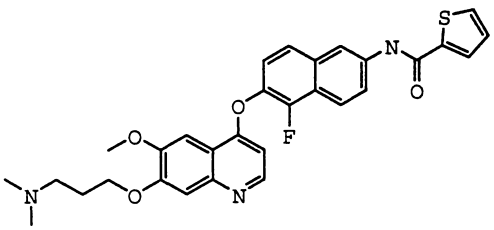
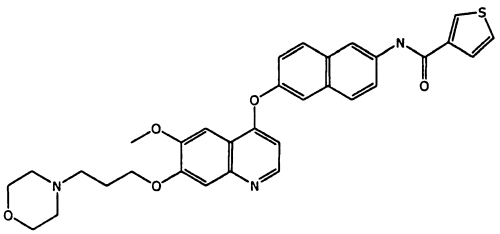
76	 苯基甲基6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基胺基甲酸酯	$C_{29}H_{24}N_2O_5$	480.17	481	1
77	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-苯基乙醯胺	$C_{29}H_{24}N_2O_4$	464.17	465	1
78	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)-2-氯苯甲醯胺	$C_{28}H_{20}C_1FN_2O_4$	502.11	503	3
79	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)-3-噻吩甲醯胺	$C_{26}H_{19}FN_2O_4S$	474.10	475	3
80	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)-4-(甲氧基)-3-噻吩甲醯胺	$C_{27}H_{21}FN_2O_5S$	504.12	505	3
81	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)-5-氟基-2-(甲氧基)苯甲醯胺	$C_{29}H_{22}F_2N_2O_5$	516.15	517	3

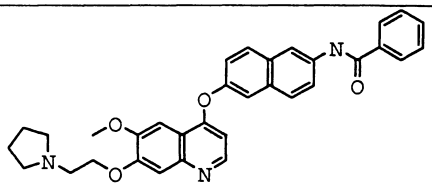
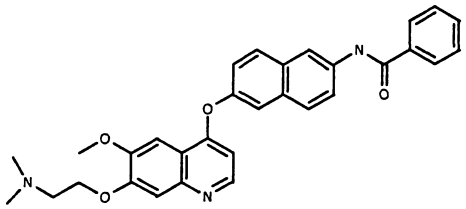
82	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)-2-(甲氧基)苯甲醯胺	$C_{29}H_{23}FN_2O_5$	498.16	499	3
83	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹唑啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)苯甲醯胺	$C_{27}H_{20}FN_3O_4$	469.14	470	3
84	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)苯甲醯胺	$C_{28}H_{21}FN_2O_4$	468.15	469	3
85	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)-2,3-二氟苯甲醯胺	$C_{28}H_{19}F_3N_2O_4$	504.13	505	3
86	 N-(5-氟基-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-噻吩甲醯胺	$C_{32}H_{30}FN_3O_5S$	587.19	588.2	9

87	 N-(5-氟基-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-噻吩甲醯胺	$C_{32}H_{30}FN_3O_5S$	587.19		
88	 3-(乙醯胺基)-N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)苯甲醯胺	$C_{30}H_{25}N_3O_5$	507.18		
89	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)-2-(甲氧基)-3-吡啶羧醯胺	$C_{28}H_{22}FN_3O_5$	499.15		
90	 N-(6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-噻吩甲醯胺	$C_{32}H_{31}N_3O_5S$	569.20		
91	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-氟基-3-吡啶羧醯胺	$C_{27}H_{20}FN_3O_4$	469.14		

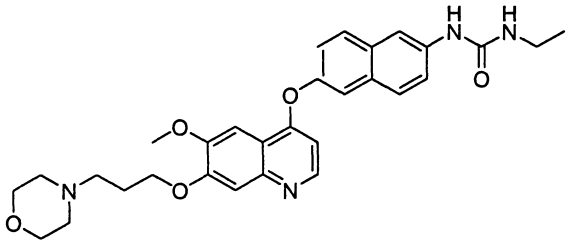
92	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-(乙氧基)-3-吡啶羧醯胺	$C_{29}H_{25}N_3O_5$	495.18		
93	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-8-喹啉羧醯胺	$C_{31}H_{23}N_3O_4$	501.17		
94	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-(甲磺醯基)苯甲醯胺	$C_{29}H_{24}N_2O_6S$	528.14		
95	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-(二甲胺基)苯甲醯胺	$C_{30}H_{27}N_3O_4$	493.20		
96	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)甲基)-2-萘基)-2-(甲氧基)苯甲醯胺	$C_{30}H_{26}N_2O_4$	478.19		

97	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)甲基)-2-萘基)苯甲醯胺	$C_{29}H_{24}N_2O_3$	448.18		
98	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)甲基)-2-萘基)-3-噻吩甲醯胺	$C_{27}H_{22}N_2O_3S$	454.14		
99	 6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-甲基-N-苯基-2-萘羧醯胺	$C_{29}H_{24}N_2O_4$	464.17		
100	 6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-甲基-N-(2-(甲氧基)苯基)-2-萘羧醯胺	$C_{30}H_{26}N_2O_5$	494.18		
101	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-甲基-2-萘基)-4-(甲氧基)苯甲醯胺	$C_{30}H_{26}N_2O_5$	494.18		
102	 N-((6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)甲基)苯甲醯胺	$C_{29}H_{24}N_2O_4$	464.17		

103	 6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-甲基-N-(4-(甲氧基)苯基)-2-萘羧醯胺	$C_{30}H_{26}N_2O_5$	494.18		
104	 N-(6-((7-((3-(二甲胺基)丙基)氧基)-6-(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-噻吩甲醯胺	$C_{30}H_{29}N_3O_4S$	527.19		
105	 N-(6-((7-((3-(二甲胺基)丙基)氧基)-6-(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)-3-噻吩甲醯胺	$C_{30}H_{28}FN_3O_4S$	545.18		
106	 N-(6-((7-((3-(二甲胺基)丙基)氧基)-6-(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)-2-噻吩甲醯胺	$C_{30}H_{28}FN_3O_4S$	545.18		
107	 N-(6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-噻吩甲醯胺	$C_{32}H_{31}N_3O_5S$	569.67		

108	 N-(6-((6-(甲氧基)-7-((2-(1-四氫吡咯基)乙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)苯甲醯胺	$C_{33}H_{31}N_3O_4$	533.23		
109	 N-(6-((7-((2-(二甲胺基)乙基)氧基)-6-(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)苯甲醯胺	$C_{31}H_{29}N_3O_4$	507.22		

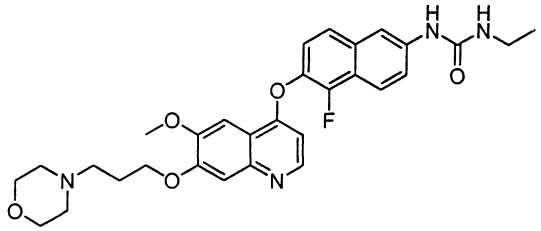
實例 110



(乙胺基)-N-{6-[6-甲氧基-7-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)(4-喹啉基氧基)](2-萘基)}羧醯胺

於 6-[6-甲氧基-7-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)-4-喹啉基氧基]-2-萘胺(類似實例 1 步驟 c 中所述製成)(46.0 毫克，0.1 毫莫耳)在無水 DMF (5 毫升，Aldrich) 中之溶液內，在室溫下，添加 Et_3N (50.5 毫克，0.5 毫莫耳，Aldrich) 與異氰酸乙酯 (35.5 毫克，0.5 毫莫耳，Aldrich)。將反應物於室溫下攪拌 16 小時，然後，以飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (20 毫升) 使反應淬滅，並以 EtOAc (2 x 30 毫升) 萃取。使合併之有機萃液以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層析純化 (FPNH-25S, Biotage, EtOAc)，而得標題化合物，為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 531.3 (M+1)； 529.3 (M-1). 對 $C_{30}H_{33}N_4O_5$ 之計算值 - 530.25.

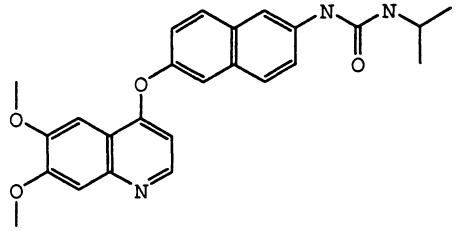
實例 111



(乙胺基)-N-{5-氟基-6-[6-甲氧基-7-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)(4-喹啉基氧基)](2-萘基)}羧醯胺

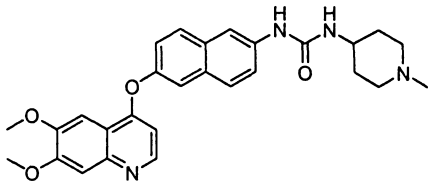
使5-氟基-6-[6-甲氧基-7-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)(4-喹啉基氧基)]-2-萘胺(實例9步驟b，47.7毫克，0.1毫莫耳)與Et_3N(55毫克，0.5毫莫耳，Aldrich)及異氰酸乙酯(35.5毫克，0.5毫莫耳，Aldrich)，於實例110條件下反應，而得標題化合物，為白色固體。熔點193.5-196.4℃。MS (ESI, 正離子) m/z: 549.6 (M+1), 547.4 (M-1). 對$C_{30}H_{33}FN_4O_5$之計算值 - 548.24.

實例112係類似實例110中所述之程序製成。



實例112 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-N'-(1-甲基乙基)脲；對$C_{25}H_{25}N_3O_4$之質量計算值 - 431.18.

實例 113

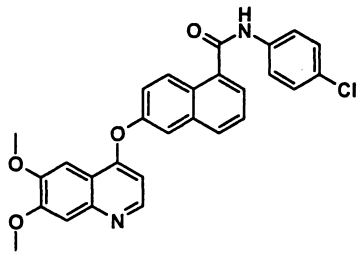


N-[6-(6,7-二甲氧基(4-喹啉基氧基))(2-萘基)][(1-甲基(4-六氫吡啶基))胺基]羧醯胺

於6-(6,7-二甲氧基-4-喹啉基氧基)-2-萘胺(實例1步驟c，52毫克，0.15毫莫耳)在無水DMF (5毫升，Aldrich)中之溶液內，在室溫下，添加Et_3N(30.3毫克，0.3毫莫耳，Aldrich)與N,N'-碳酸二琥珀醯亞胺醯酯(46毫克，0.18毫莫耳，Aldrich)。將反應物於室溫下攪拌16小時後，將其以1-甲基-4-六氫吡啶基

胺(20.5 毫克，0.18 毫莫耳，Aldrich)處理，並於室溫下攪拌 16 小時。以飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(20 毫升)使反應淬滅，並以 EtOAc (2 x 30 毫升)萃取。使合併之有機萃液以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層析純化(矽膠，EtOAc)，而得標題化合物，為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z：487.5 (M+1)；485.5 (M-1). 對 $C_{28}H_{30}N_4O_4$ 之計算值 - 486.23.

實例 114



6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-萘-1-羧酸(4-氯苯基)-醯胺

步驟 (a) 6-羥基-萘-1-羧酸(4-氯苯基)-醯胺之製備

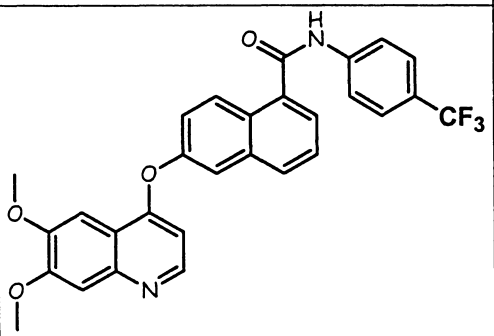
將 6-羥基-萘-1-羧酸(0.2 克，1.06 毫莫耳)在 10.6 毫升 $SOCl_2$ 與 1 滴 DMF 中之漿液，加熱至 40℃。4 小時後，使溶液濃縮至乾涸，並於高真空下放置過夜。使粗製殘留物溶於 3.5 毫升 CH_2Cl_2 中。於所形成之溶液中，添加 DIEA (0.554 毫升，3.18 毫莫耳)、4-氯苯基胺(0.162 克，1.27 毫莫耳)及催化量之 DMAP。將反應物於氬大氣下攪拌 2 天。將反應物以 CH_2Cl_2 稀釋，以飽和液 NH_4Cl 水溶、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液及鹽水洗滌。使有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及濃縮。使殘留物通過中壓矽膠管柱(溶劑梯度液：94：6 CH_2Cl_2：MeOH；95：5 CH_2Cl_2：MeOH；90：10 CH_2Cl_2：MeOH)，而得所要之粗製化合物。使溶離份濃縮至乾涸，獲得固體殘留物。以 $CHCl_3$ 研製殘留物，而得所要之化合物，為淡黃色固體。

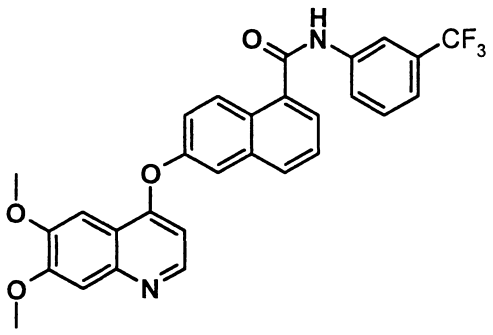
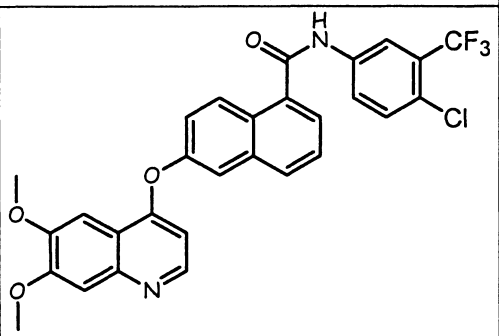
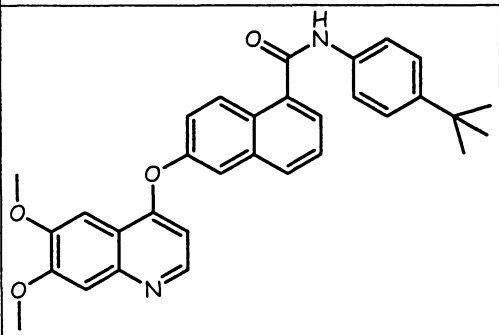
步驟 (b) 6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-萘-1-羧酸(4-氯苯基)-

醯胺

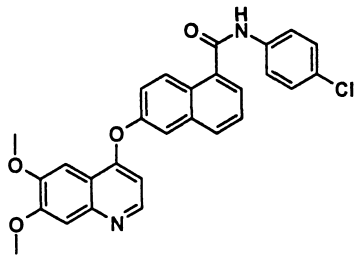
於N_2下，將6-羥基-萘-1-羧酸(4-氯苯基)-醯胺(步驟a，0.076克，0.254毫莫耳)、Cs_2CO_3(0.248克，0.762毫莫耳)、4-氯基-6,7-二甲氧基-喹啉(0.114克，0.508毫莫耳)及DMF(0.250毫升)，在螺帽試管中合併。將管件密封，並加熱至100℃。於100℃下60小時後，使反應物冷卻至室溫。在真空中移除溶劑，溶於EtOAc中，並以飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌。使有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及濃縮。使濃縮後留下之殘留物溶於MeOH中，並藉逆相HPLC純化(pH 10緩衝溶劑系統)。將含有所要產物之溶離份合併，濃縮，溶於EtOAc中，及以鹽水洗滌。使有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及濃縮，而得標題化合物，為黃褐色固體。M+H - 485.1. 對$C_{28}H_{31}N_2O_4$之計算值 - 484.12.

下述實例係類似實例117中所述之程序製成。

實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
115	 6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-萘-1-羧酸(4-三氟甲基-苯基)-醯胺	$C_{29}H_{21}F_3N_2O_4$	518.15	517.0 (M-H)

116	 6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-萘-1-羧酸(3-三氟甲基-苯基)-醯胺	$C_{29}H_{21}F_3N_2O_4$	518.15	519.0
117	 6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-萘-1-羧酸(4-氯基-3-三氟甲基-苯基)-醯胺	$C_{29}H_{20}ClF_3N_2O_4$	552.11	553.0
118	 6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-萘-1-羧酸(4-第三-丁基-苯基)-醯胺	$C_{32}H_{30}N_2O_4$	506.22	507.1

實例 119



6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-萘-1-羧酸(4-氯苯基)-醯胺

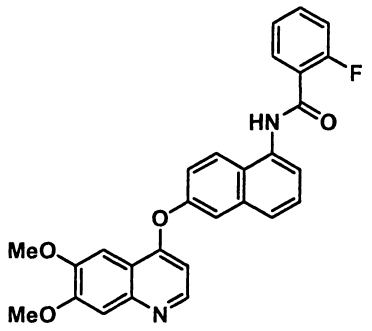
步驟 (a) 6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-萘-1-羧酸鹽酸鹽之製備

將6-羥基-萘-1-羧酸(0.100克，0.531毫莫耳)、4-氯基-6,7-二甲氧基-喹啉(0.143克，0.638毫莫耳)及Cs_2CO_3(0.519克，1.59毫莫耳)在2.66毫升DMSO中之漿液，於氬氣及室溫下攪拌15分鐘。將混合物在微波中加熱至140℃。於1小時後，以約2.7毫升水稀釋反應物。逐滴添加6N HCl直到溶液在pH 3-4下。過濾所形成之沉澱物，並以丙酮洗滌，而得標題化合物，為黃褐色固體。

步驟(b) 6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-萘-1-羧酸(4-氯苯基)-醯胺

將6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-萘-1-羧酸鹽酸鹽(0.200克，0.532毫莫耳，步驟a)、HATU(0.264克，0.692毫莫耳)及Et_3N(0.296毫升，2.12毫莫耳)在1.33毫升DMF中之漿液，於氬氣及室溫下攪拌。1小時後，添加4-羥基苯胺(0.116克，1.064毫莫耳)。將此溶液於室溫下攪拌0.5小時，然後在50℃下。2小時後，將反應物以EtOAc稀釋，並以飽和$NaHCO_3$水溶液、水及鹽水洗滌。使有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及濃縮。使濃縮後留下之殘留物溶於丙酮中，並藉逆相HPLC純化(pH 1 CH_3CN/水溶劑系統)。使含有所要產物之溶離份濃縮，溶於CH_2Cl_2中，並以飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌。使有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及濃縮，獲得標題化合物，為淡黃色固體。M+H - 467.1. 對$C_{28}H_{22}N_2O_5$之計算值 - 466.49.

實例 120



N-[6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-萘-1-基]-2-氟-苯甲醯胺

步驟 (a) 6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-萘-1-基胺之製備

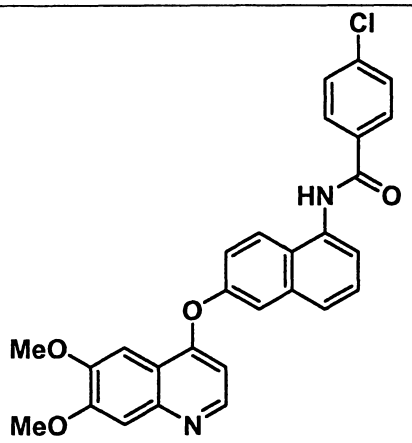
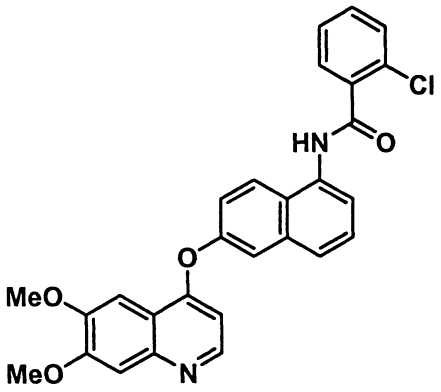
於 5-胺基-2-萘酚 (711 毫克，4.47 毫莫耳) 在 NMP (3 毫升) 中之溶液內，添加 Cs_2CO_3 (4.37 克，13.41 毫莫耳)，並將反應物在室溫下攪拌 15 分鐘。於混合物中，添加 4-氯基-6,7-二甲氧基-喹啉 (500 毫克，2.23 毫莫耳) 並密封/夾住封鎖容器。將反應物放置在微波中，並於 160℃ 下加熱 15 分鐘，然後再 10 分鐘，並預攪拌 60 秒。使混合物溶於水與 CH_2Cl_2 中，並經過矽藻土過濾。以 CH_2Cl_2 萃取水層。將合併之有機層以水、1N NaOH 及鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使 6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-萘-1-基胺藉管柱層析，使用 CH_2Cl_2 中之 0-10% MeOH 純化。

步驟 (b) N-[6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-萘-1-基]-2-氟-苯甲醯胺之製備

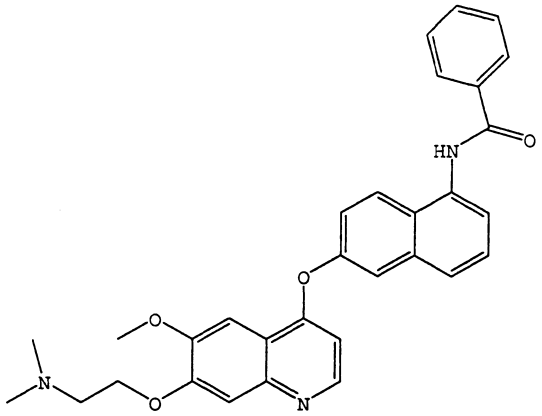
於 6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-萘-1-基胺 (步驟 a，50 毫克，0.14 毫莫耳) 與 $NaHCO_3$ (38 毫克，.45 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (1 毫升) 中之溶液內，添加氯化 2-氟苯甲醯 (18 毫升，0.15 毫莫耳)。將反應物於室溫下攪拌 20 小時。使混合物溶於 $CHCl_3$ 與水中，以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使標題化合物藉管柱層析純化，使用 0-100% 90：

10：1 (CH_2Cl_2：MeOH：NH_4OH) 溶液作為溶離劑。M+H 469.1，對 $C_{28}H_{21}FN_2O_4$ 之計算值 - 468.49.

下列化合物係類似上文所概述之程序製成：

實例 #	結構&名稱	分子式	質量	M+H
121	 N-[6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-萘-1-基]-4-氯-苯甲醯胺	$C_{28}H_{21}ClN_2O_4$	484.94	485.1
122	 N-[6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-萘-1-基]-2-氟-苯甲醯胺	$C_{28}H_{21}ClN_2O_4$	484.12	485.1

實例 123



N-{6-[7-(2-二甲胺基-乙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-萘-1-基}-苯甲醯胺

步驟 (a) N-(6-羥基-萘-1-基)-苯甲醯胺

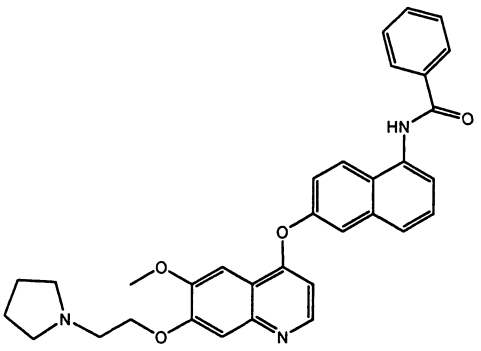
於含有 1.00 克 (6.3 毫莫耳) 5-胺基-萘-2-醇在 10 毫升 CH_2Cl_2 中之圓底燒瓶內，添加 2.61 克 (0.0189 毫莫耳) K_2CO_3，接著是 1.46 毫升 (0.0126 毫莫耳) 氯化苯甲醯。將溶液混合物於惰性大氣下攪拌直到完成為止。於攪拌 18 小時後，將水添加至混合物中，並以 CH_2Cl_2 稀釋。藉分液漏斗分離有機物質，同時以 CH_2Cl_2 將有機物質萃取 3X。將有機層合併，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗製物在 CH_2Cl_2/己烷中藉結晶化作用純化。收集帶灰色粉末，其為標題為化合物。MS (ESI, 正離子) m/z： 264 (M+H)

步驟 (b) N-{6-[7-(2-二甲胺基-乙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-萘-1-基}-苯甲醯胺

於含有 0.300 克 (1.1 毫莫耳) N-(6-羥基-萘-1-基)-苯甲醯胺在 1.5 毫升 DMF 與 1.5 毫升吡啶中之可微波小玻瓶內，添加 0.771 克 (2.8 毫莫耳) [2-(4-氯基-6-甲氧基-喹啉-7-基氧基)-乙基]-二甲基-胺。然後，將 (5 毫莫耳%) 研磨銅添加至混合物中，伴隨著 0.158 克 (2.5 毫莫耳) KOH 顆粒。將小玻瓶於 120℃ 下，在微波中加熱 18 分鐘 (60 瓦特固定電源，CEM powermax)。將混合

物以CH_2Cl_2與水稀釋，接著轉移至分液漏斗。以CH_2Cl_2將有機物質萃取3X。將有機層合併，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗製物藉逆相HPLC純化。收集黃褐色油，其為標題為產物。MS (ESI, 正離子) m/z： 508 (M+H). 對$C_{31}H_{29}N_3O_4$之計算值 - 507.22.

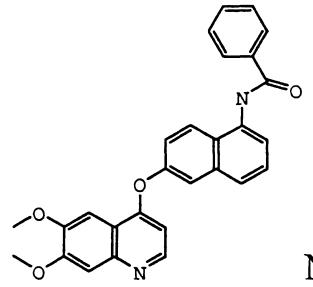
實例 124



N-{6-[6-甲氧基-7-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-喹啉-4-基氧基]-萘-1-基}-苯甲醯胺

於含有0.300克 (0.0011毫莫耳) N-(6-羥基-萘-1-基)-苯甲醯胺在1.5毫升DMF與1.5毫升吡啶中之可微波小玻瓶內，添加0.858克 (0.0028毫莫耳) 4-氯基-6-甲氧基-7-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-喹啉。將研磨銅 (5毫莫耳%) 添加至混合物中，伴隨著0.158克 (0.0025毫莫耳) KOH顆粒。將小玻瓶於120℃下，在微波中加熱18分鐘 (60瓦特固定電源，powermax CEM)。將混合物以CH_2Cl_2與水稀釋，然後轉移至分液漏斗。以CH_2Cl_2將有機物質萃取3X。接著，合併全部有機物質，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗製物藉逆相HPLC純化。收集黃褐色油，其為標題為產物。MS (ESI, 正離子) m/z： 534 (M+H). 對$C_{33}H_{31}N_3O_4$之計算值 - 533.23.

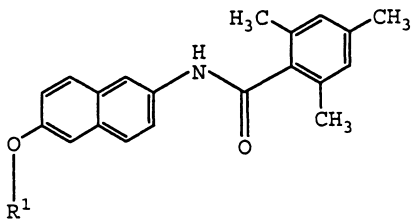
下述實例係類似實例123或124任一項中所述之程序製成。



125) N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)苯甲醯胺對$C_{28}H_{22}N_2O_4$之質量計算值-450.16.

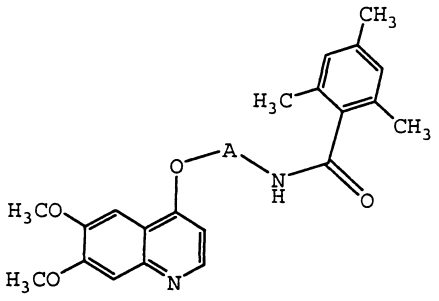
其他被包含在本發明中之化合物係列示於下表1-2中。

表1



#	R^1
126.	吡啶-4-基
127.	4-嘧啶基
128.	喹唑啉-4-基
129.	6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基

表 2



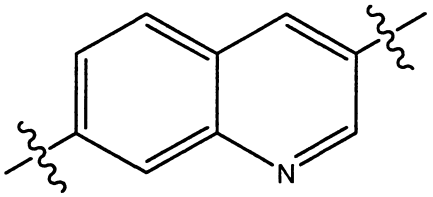
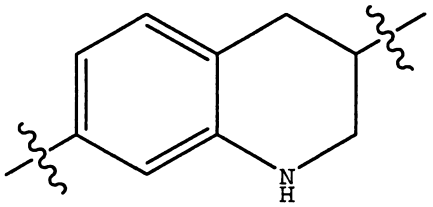
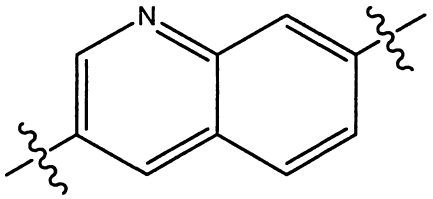
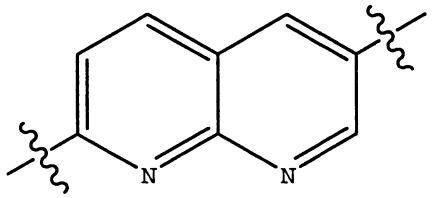
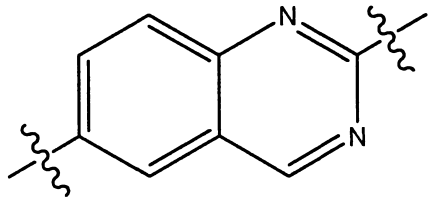
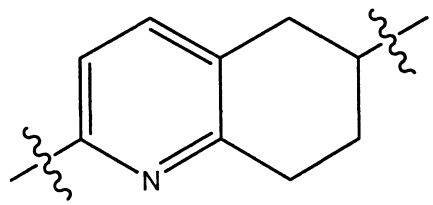
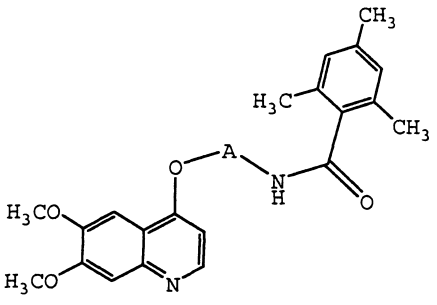
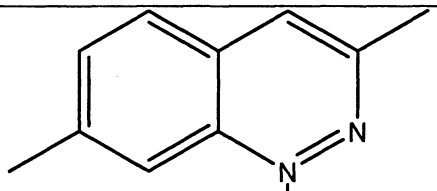
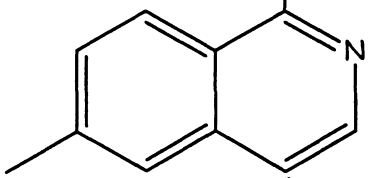
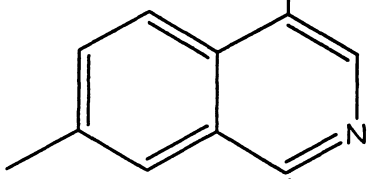
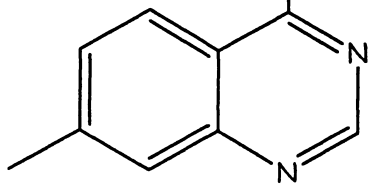
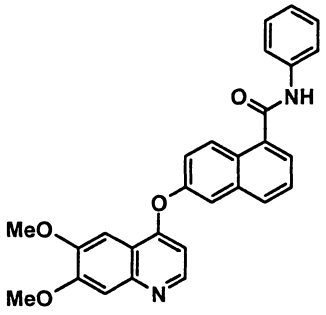
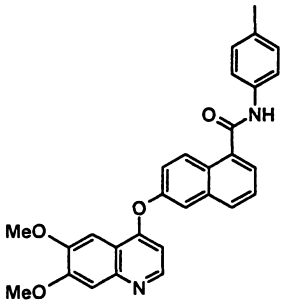
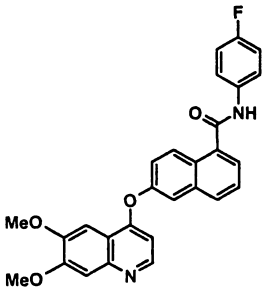
#	A
130.	
131.	
132.	
133.	
134.	
135.	

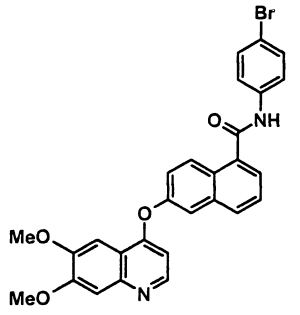
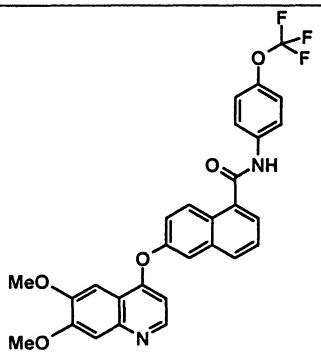
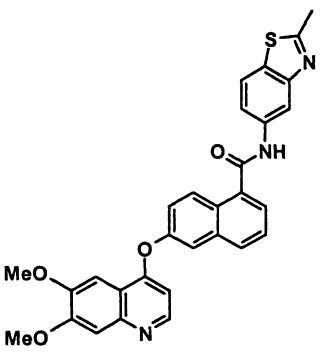
表 2 續

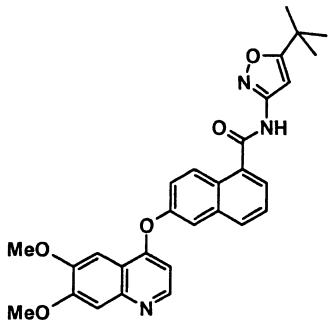
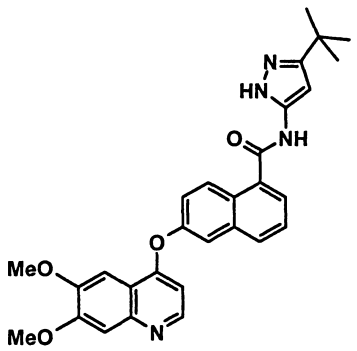
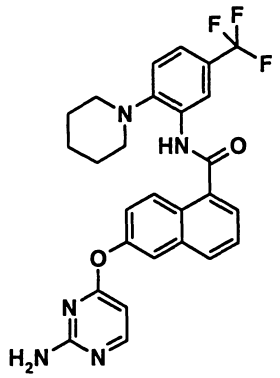


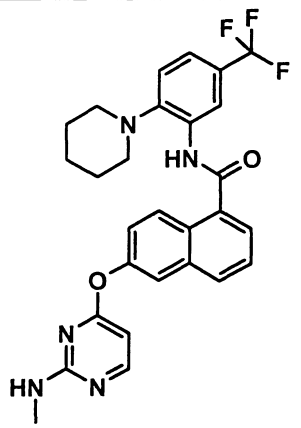
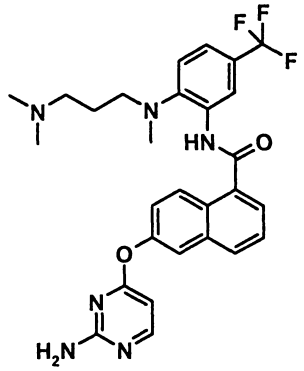
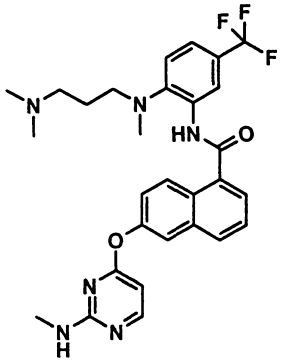
#	A
136.	
137.	
138.	
139.	

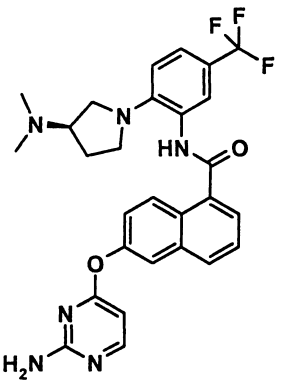
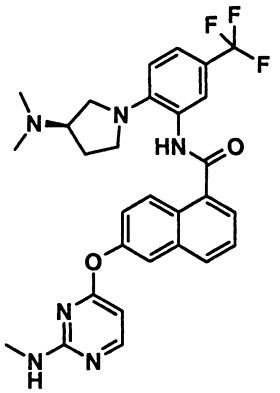
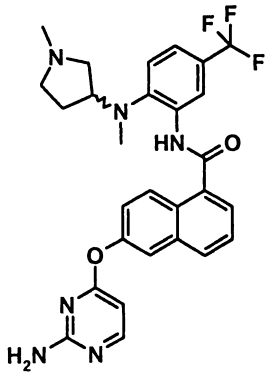
下列實例係類似實例114或實例123任一項中所述之程序製成。

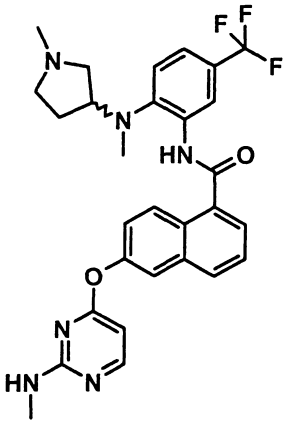
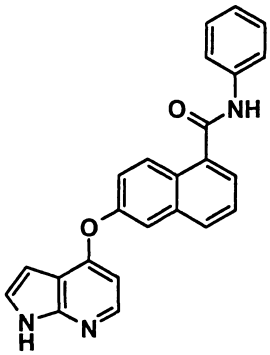
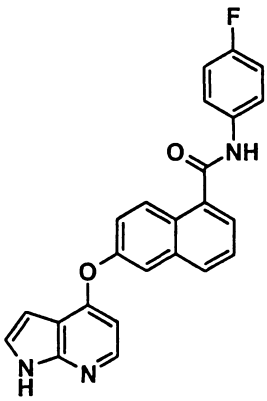
實例	化合物	化學式	分子量
140	 6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-萘-1-羧酸苯基醯胺	$C_{28}H_{22}N_2O_4$	450.50
141	 6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-萘-1-羧酸對-甲苯基醯胺	$C_{29}H_{24}N_2O_4$	464.53
142	 6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-萘-1-羧酸(4-氟苯基)-醯胺	$C_{28}H_{21}FN_2O_4$	468.49

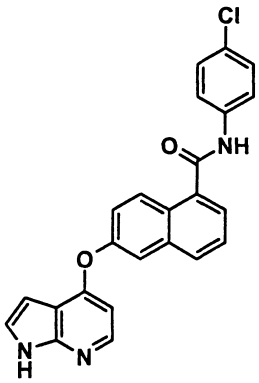
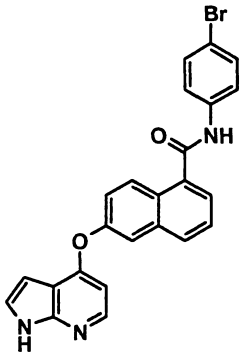
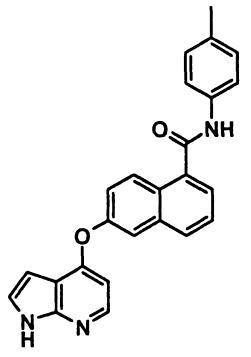
143	 6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-萘-1-羧酸(4-溴苯基)-醯胺	$C_{28}H_{21}BrN_2O_4$	529.39
144	 6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-萘-1-羧酸(4-三氟甲氧苯基)-醯胺	$C_{29}H_{21}F_3N_2O_5$	534.50
145	 6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-萘-1-羧酸(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-醯胺	$C_{30}H_{23}N_3O_4S$	521.60

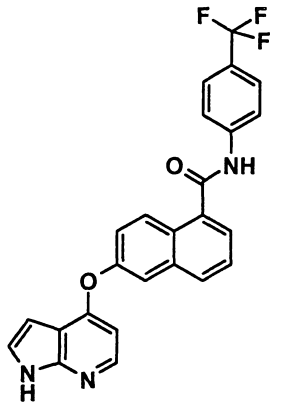
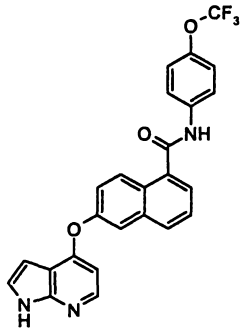
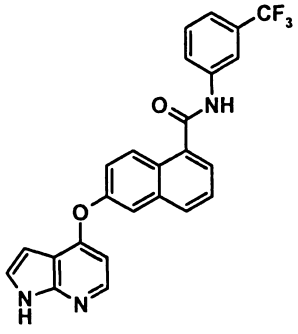
146	 6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-萘-1-羧酸(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-醯胺	$C_{29}H_{27}N_3O_5$	497.56
147	 6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-萘-1-羧酸(5-第三-丁基-2H-吡唑-3-基)-醯胺	$C_{29}H_{28}N_4O_4$	496.57
148	 6-(2-胺基-嘧啶-4-基氧基)-萘-1-羧酸(2-六氫吡啶-1-基-5-三氟甲基-苯基)-醯胺	$C_{27}H_{24}F_3N_5O_2$	507.52

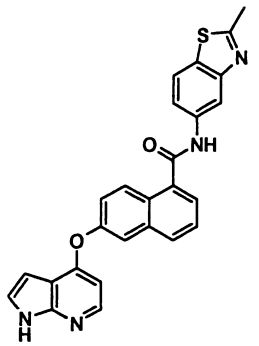
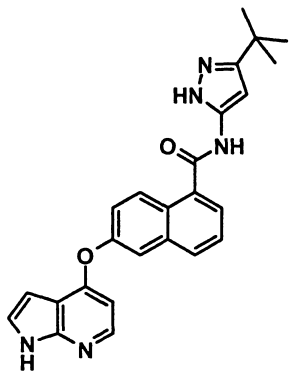
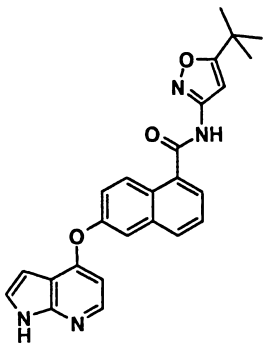
149	 6-(2-甲胺基-嘧啶-4-基氧基)-萘-1-羧酸(2-六氫吡啶-1-基-5-三氟甲基-苯基)-醯胺	$C_{28}H_{26}F_3N_5O_2$	521.55
150	 6-(2-胺基-嘧啶-4-基氧基)-萘-1-羧酸{2-[(3-二甲胺基-丙基)-甲基-胺基]-5-三氟甲基-苯基}-醯胺	$C_{28}H_{29}F_3N_6O_2$	538.58
151	 6-(2-甲胺基-嘧啶-4-基氧基)-萘-1-羧酸{2-[(3-二甲胺基-丙基)-甲基-胺基]-5-三氟甲基-苯基}-醯胺	$C_{29}H_{31}F_3N_6O_2$	552.60

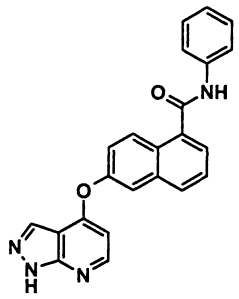
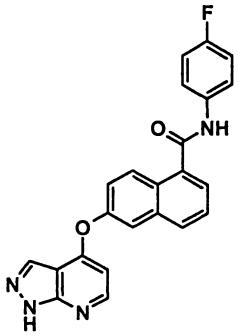
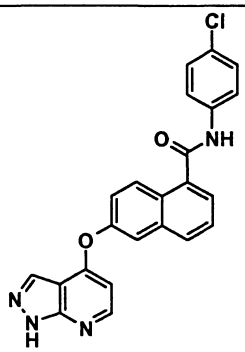
152	 6-(2-胺基-嘧啶-4-基氧基)-萘-1-羧酸[2-(3-二甲胺基-四氫吡咯-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-醯胺	$C_{28}H_{27}F_3N_6O_2$	536.56
153	 6-(2-甲胺基-嘧啶-4-基氧基)-萘-1-羧酸[2-(3-二甲胺基-四氫吡咯-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-醯胺	$C_{29}H_{29}F_3N_6O_2$	550.59
154	 6-(2-胺基-嘧啶-4-基氧基)-萘-1-羧酸{2-[甲基-(1-甲基-四氫吡咯-3-基)-胺基]-5-三氟甲基-苯基}-醯胺	$C_{28}H_{27}F_3N_6O_2$	536.56

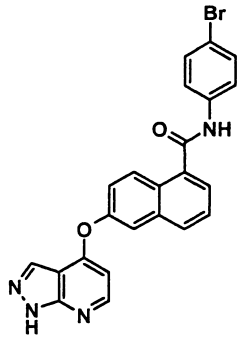
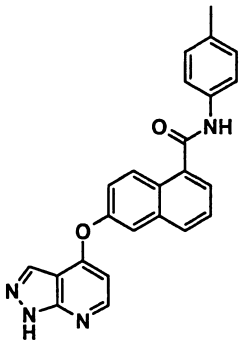
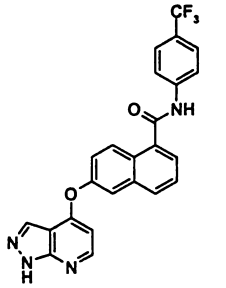
155	 6-(2-甲胺基-嘧啶-4-基氧基)-萘-1-羧酸{2-[甲基-(1-甲基-四氫吡咯-3-基)-胺基]-5-三氟甲基-苯基}-醯胺	$C_{29}H_{29}F_3N_6O_2$	550.59
156	 6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)-萘-1-羧酸苯基醯胺	$C_{24}H_{17}N_3O_2$	379.42
157	 6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)-萘-1-羧酸(4-氟苯基)-醯胺	$C_{24}H_{16}FN_3O_2$	397.41

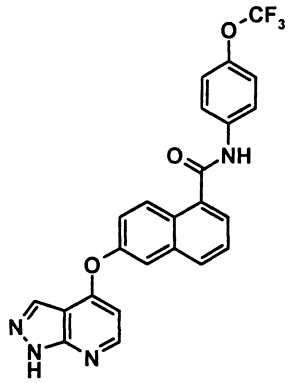
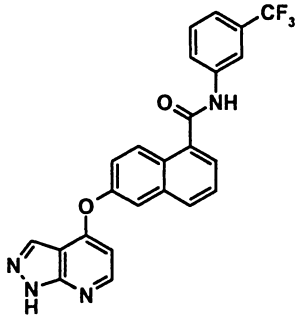
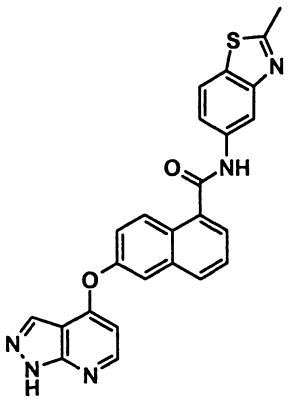
158	 6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)-萘-1-羧酸(4-氯苯基)-醯胺	$C_{24}H_{16}ClN_3O_2$	413.87
159	 6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)-萘-1-羧酸(4-溴苯基)-醯胺	$C_{24}H_{16}BrN_3O_2$	458.32
160	 6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)-萘-1-羧酸對-甲苯基醯胺	$C_{25}H_{19}N_3O_2$	393.45

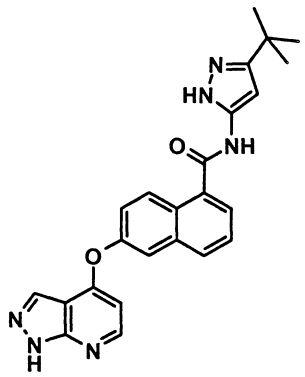
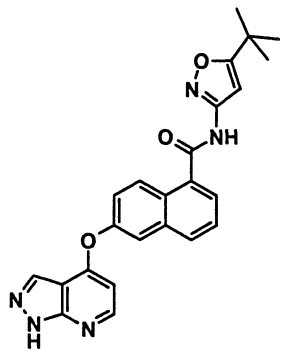
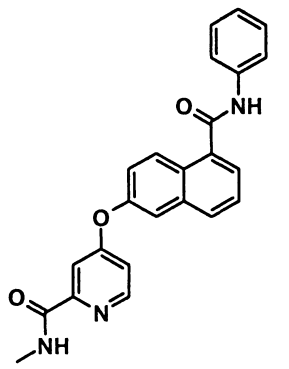
161	 6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)-萘-1-羧酸(4-三氟甲基-苯基)-醯胺	$C_{25}H_{16}F_3N_3O_2$	447.42
162	 6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)-萘-1-羧酸(4-三氟甲氧基-苯基)-醯胺	$C_{25}H_{16}F_3N_3O_3$	463.42
163	 6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)-萘-1-羧酸(3-三氟甲基-苯基)-醯胺	$C_{25}H_{16}F_3N_3O_2$	447.42

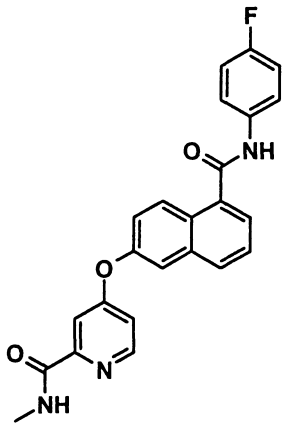
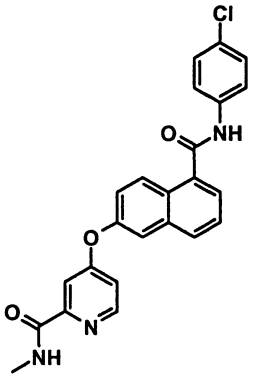
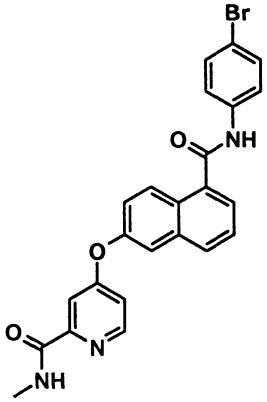
164	 6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)-萘-1-羧酸(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-醯胺	$C_{26}H_{18}N_4O_2S$	450.52
165	 6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)-萘-1-羧酸(5-第三-丁基-2H-吡唑-3-基)-醯胺	$C_{25}H_{23}N_5O_2$	425.49
166	 6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)-萘-1-羧酸(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-醯胺	$C_{25}H_{22}N_4O_3$	426.48

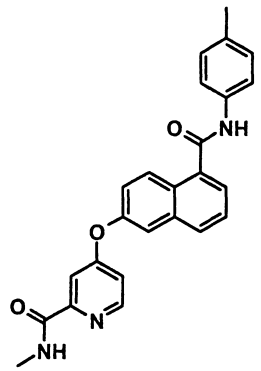
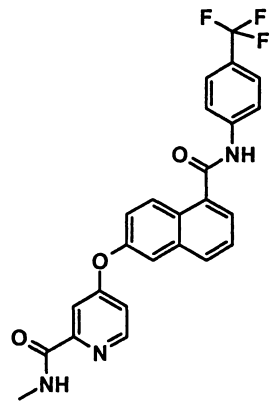
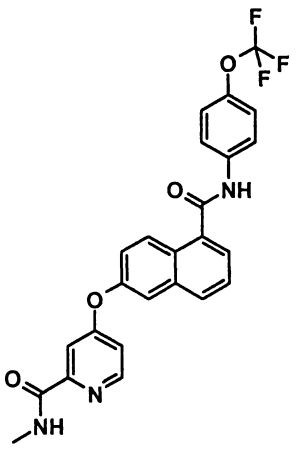
167	 6-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基氧基)-萘-1-羧酸苯基醯胺	$C_{23}H_{16}N_4O_2$	380.41
168	 6-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基氧基)-萘-1-羧酸(4-氟苯基)-醯胺	$C_{23}H_{15}FN_4O_2$	398.40
169	 6-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基氧基)-萘-1-羧酸(4-氯苯基)-醯胺	$C_{23}H_{15}ClN_4O_2$	414.85

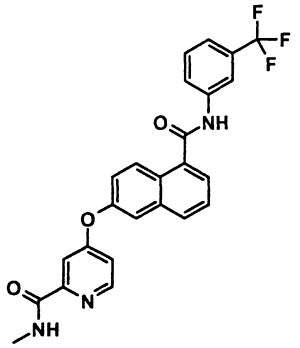
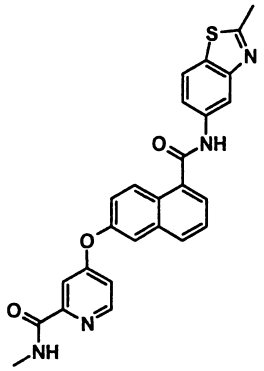
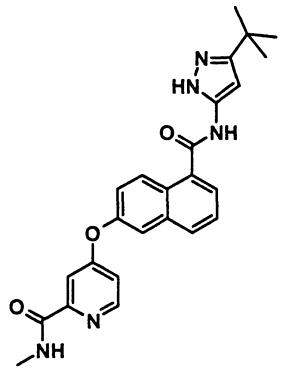
170	 6-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基氧基)-萘-1-羧酸(4-溴苯基)-醯胺	$C_{23}H_{15}BrN_4O_2$	459.31
171	 6-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基氧基)-萘-1-羧酸對-甲苯基醯胺	$C_{24}H_{18}N_4O_2$	394.44
172	 6-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基氧基)-萘-1-羧酸(4-三氟甲基-苯基)-醯胺	$C_{24}H_{15}F_3N_4O_2$	448.41

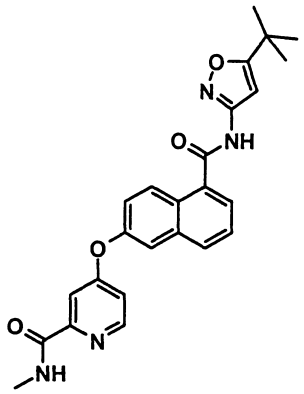
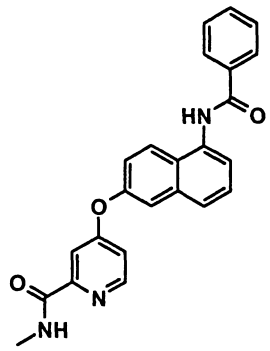
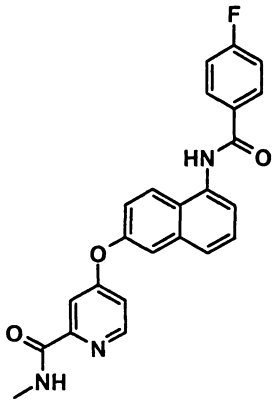
173	 6-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基氧基)-萘-1-羧酸(4-三氟甲氧基-苯基)-醯胺	$C_{24}H_{15}F_3N_4O_3$	464.41
174	 6-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基氧基)-萘-1-羧酸(3-三氟甲基-苯基)-醯胺	$C_{24}H_{15}F_3N_4O_2$	448.41
175	 6-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基氧基)-萘-1-羧酸(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-醯胺	$C_{25}H_{17}N_5O_2S$	451.51

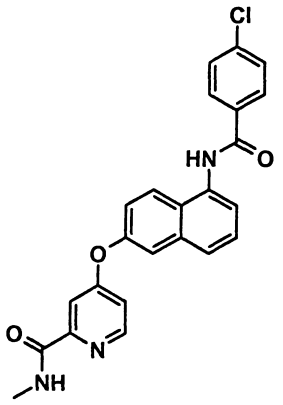
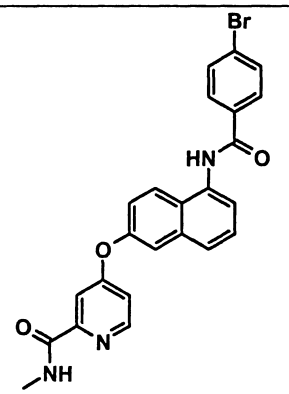
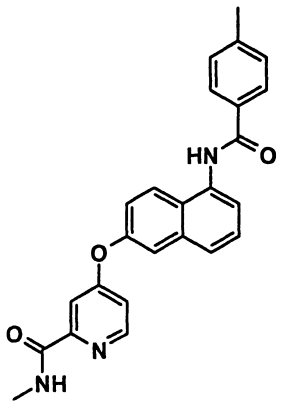
176	 6-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基氧基)-萘-1-羧酸(5-第三-丁基-2H-吡唑-3-基)-醯胺	$C_{24}H_{22}N_6O_2$	426.48
177	 6-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基氧基)-萘-1-羧酸(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-醯胺	$C_{24}H_{21}N_5O_3$	427.47
178	 4-[5-(4-氟苯基胺甲醯基)-萘-2-基氧基]-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	$C_{24}H_{19}N_3O_3$	397.44

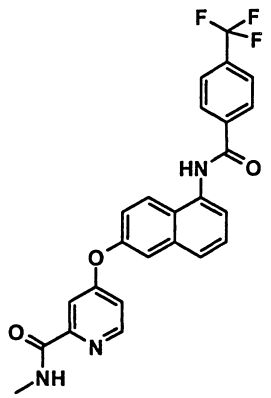
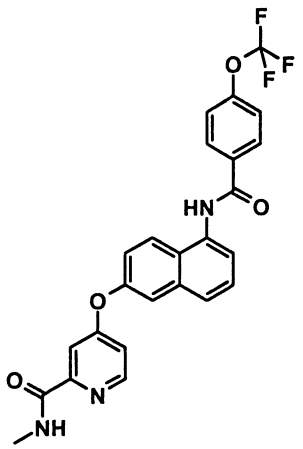
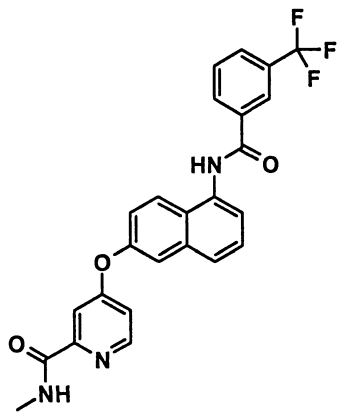
179	 4-[5-(4-氟苯基胺甲醯基)-萘-2-基氧基]-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	$C_{24}H_{18}FN_3O_3$	415.43
180	 4-[5-(4-氯苯基胺甲醯基)-萘-2-基氧基]-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	$C_{24}H_{18}ClN_3O_3$	431.88
181	 4-[5-(4-溴苯基胺甲醯基)-萘-2-基氧基]-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	$C_{24}H_{18}BrN_3O_3$	476.33

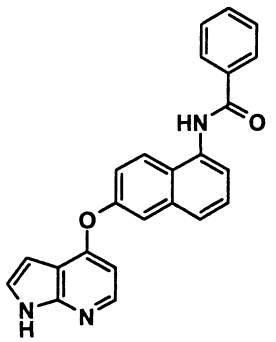
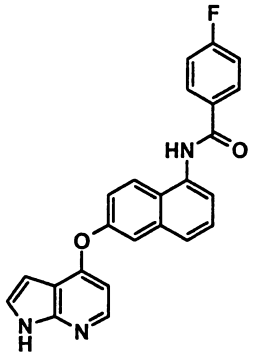
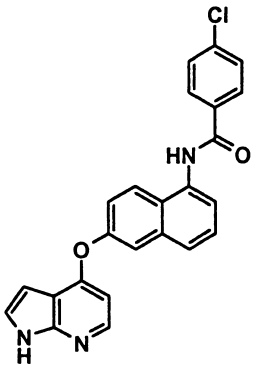
182	 4-(5-對-甲苯基胺甲醯基-萘-2-基氧基)-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	$C_{25}H_{21}N_3O_3$	411.46
183	 4-[5-(4-三氟甲基-苯胺甲醯基)-萘-2-基氧基]-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	$C_{25}H_{18}F_3N_3O_3$	465.44
184	 4-[5-(4-三氟甲氧基-苯胺甲醯基)-萘-2-基氧基]-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	$C_{25}H_{18}F_3N_3O_4$	481.44

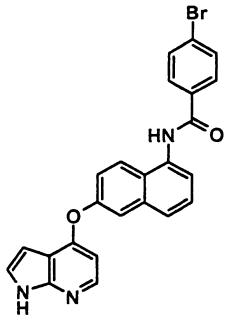
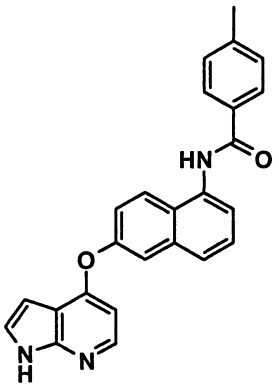
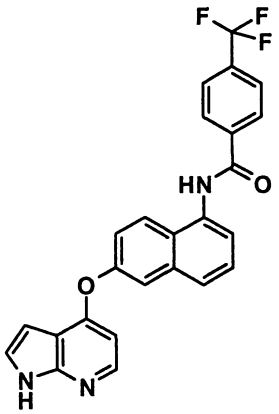
185	 4-[5-(3-三氟甲基-苯胺甲醯基)-萘-2-基氧基]-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	$C_{25}H_{18}F_3N_3O_3$	465.44
186	 4-[5-(2-甲基-苯并噻唑-5-基胺甲醯基)-萘-2-基氧基]-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	$C_{26}H_{20}N_4O_3S$	468.54
187	 4-[5-(5-第三-丁基-2H-吡唑-3-基胺甲醯基)-萘-2-基氧基]-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	$C_{25}H_{25}N_5O_3$	443.51

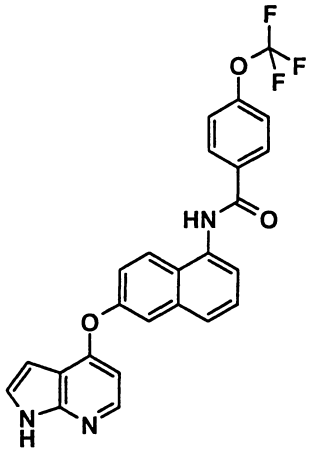
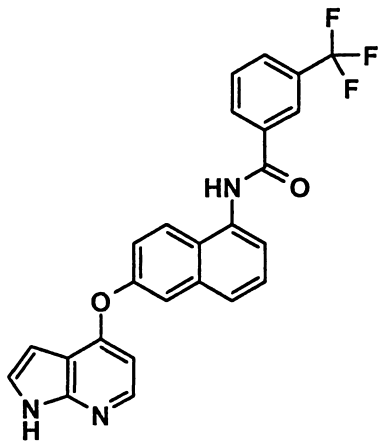
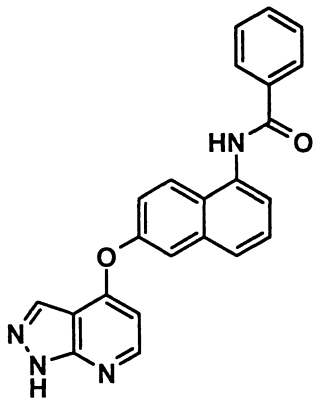
188	 4-[5-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基胺甲醯基)-萘-2-基氧基]-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	$C_{25}H_{24}N_4O_4$	444.49
189	 4-(5-苯甲醯胺基-萘-2-基氧基)-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	$C_{24}H_{19}N_3O_3$	397.44
190	 4-[5-(4-氟-苯甲醯胺基)-萘-2-基氧基]-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	$C_{24}H_{18}FN_3O_3$	415.43

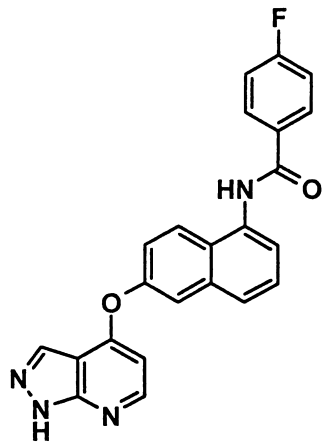
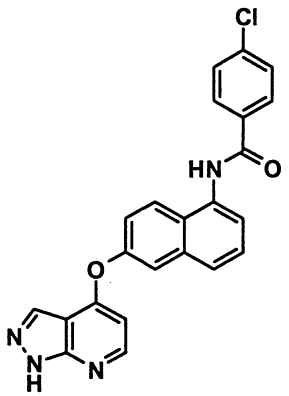
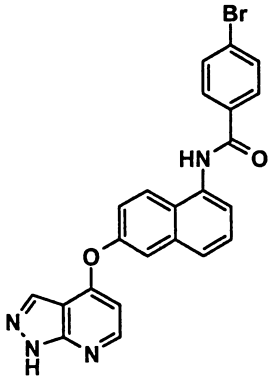
191	 4-[5-(4-氯-苯甲醯胺基)-萘-2-基氧基]-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	$C_{24}H_{18}ClN_3O_3$	431.88
192	 4-[5-(4-溴-苯甲醯胺基)-萘-2-基氧基]-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	$C_{24}H_{18}BrN_3O_3$	476.33
193	 4-[5-(4-甲基-苯甲醯胺基)-萘-2-基氧基]-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	$C_{25}H_{21}N_3O_3$	411.46

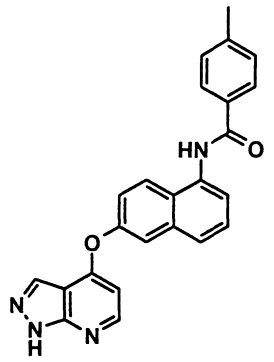
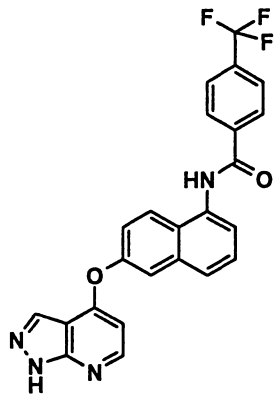
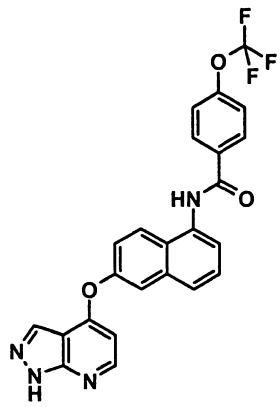
194	 4-[5-(4-三氟甲基-苯甲醯胺基)-萘-2-基氧基]-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	$C_{25}H_{18}F_3N_3O_3$	465.44
195	 4-[5-(4-三氟甲氧基-苯甲醯胺基)-萘-2-基氧基]-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	$C_{25}H_{18}F_3N_3O_4$	481.44
196	 4-[5-(3-三氟甲基-苯甲醯胺基)-萘-2-基氧基]-吡啶-2-羧酸甲基醯胺	$C_{25}H_{18}F_3N_3O_3$	465.44

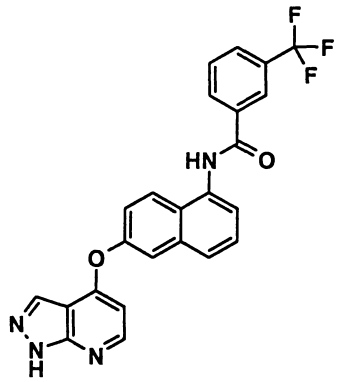
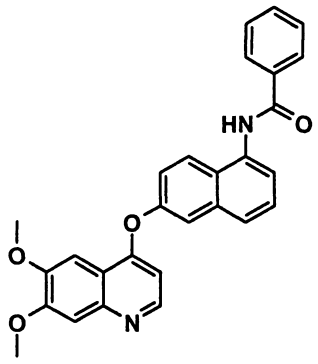
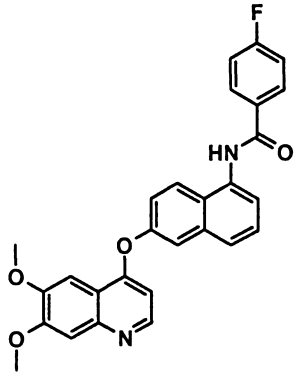
197	 N-[6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)-萘-1-基]-苯甲醯胺	$C_{24}H_{17}N_3O_2$	379.42
198	 4-氟-N-[6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)-萘-1-基]-苯甲醯胺	$C_{24}H_{16}FN_3O_2$	397.41
199	 4-氯-N-[6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)-萘-1-基]-苯甲醯胺	$C_{24}H_{16}ClN_3O_2$	413.87

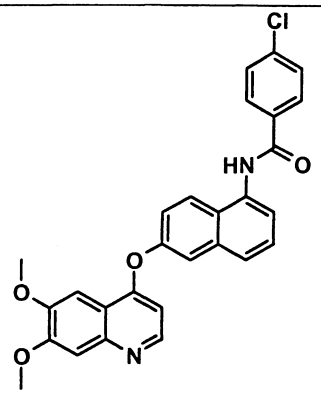
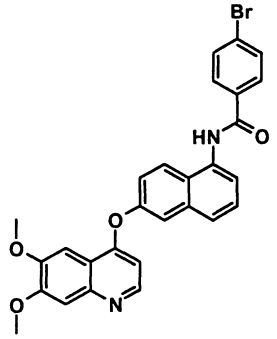
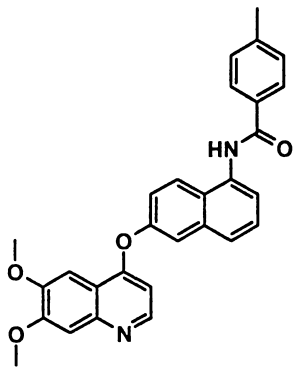
200	 4-溴 -N-[6-(1H-吡 咯 并 [2,3-b] 吡 啶 -4-基 氧 基)-萘 -1-基]- 苯 甲 醯 胺	$C_{24}H_{16}BrN_3O_2$	458.32
201	 4-甲 基 -N-[6-(1H-吡 咯 并 [2,3-b] 吡 啶 -4-基 氧 基)-萘 -1-基]- 苯 甲 醯 胺	$C_{25}H_{19}N_3O_2$	393.45
202	 4-三 氟 甲 基 -N-[6-(1H-吡 咯 并 [2,3-b]吡 啶 -4-基 氧 基)-萘 -1-基]- 苯 甲 醯 胺	$C_{25}H_{16}F_3N_3O_2$	447.42

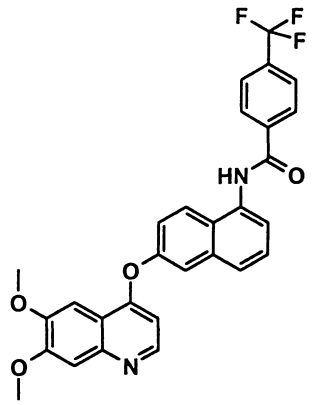
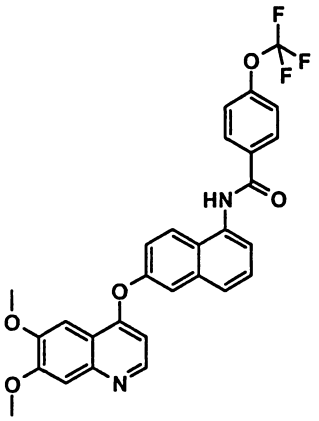
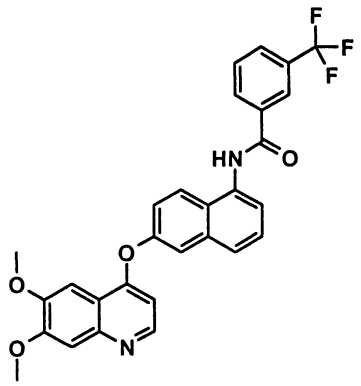
203	 4-三氟甲氧基-N-[6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)-萘-1-基]-苯甲醯胺	$C_{25}H_{16}F_3N_3O_3$	463.42
204	 3-三氟甲基-N-[6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧基)-萘-1-基]-苯甲醯胺	$C_{25}H_{16}F_3N_3O_2$	447.42
205	 N-[6-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基氧基)-萘-1-基]-苯甲醯胺	$C_{23}H_{16}N_4O_2$	380.41

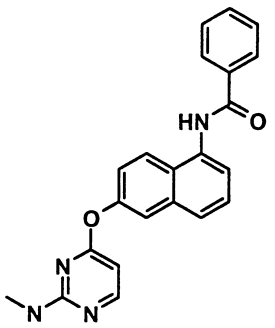
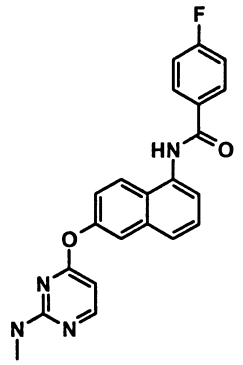
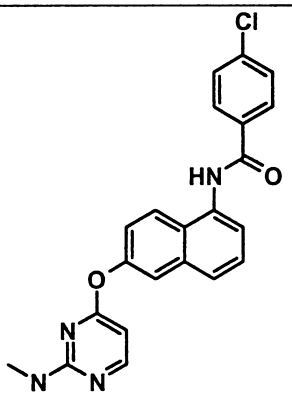
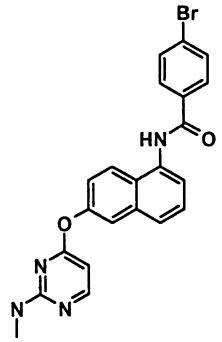
206	 4-氟 -N-[6-(1H-吡 唑 并 [3,4-b] 吡 啶 -4-基 氧 基)-萘 -1-基]-苯 甲 醯 胺	$C_{23}H_{15}FN_4O_2$	398.40
207	 4-氯 -N-[6-(1H-吡 唑 并 [3,4-b] 吡 啶 -4-基 氧 基)-萘 -1-基]-苯 甲 醯 胺	$C_{23}H_{15}ClN_4O_2$	414.85
208	 4-溴 -N-[6-(1H-吡 唑 并 [3,4-b] 吡 啶 -4-基 氧 基)-萘 -1-基]-苯 甲 醯 胺	$C_{23}H_{15}BrN_4O_2$	459.31

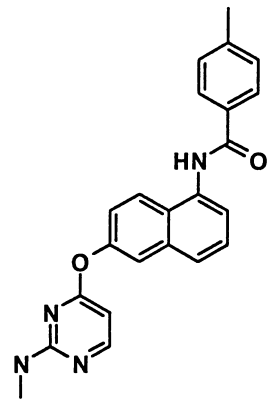
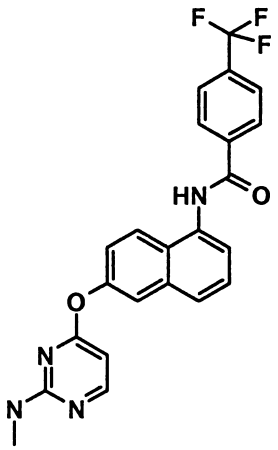
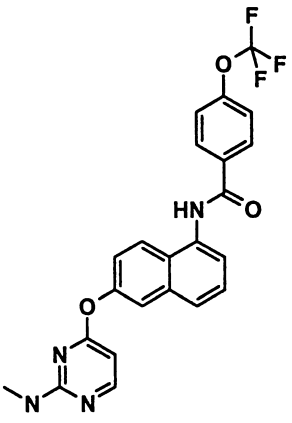
209	 4-甲基-N-[6-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基氧基)-萘-1-基]-苯甲醯胺	$C_{24}H_{18}N_4O_2$	394.44
210	 4-三氟甲基-N-[6-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基氧基)-萘-1-基]-苯甲醯胺	$C_{24}H_{15}F_3N_4O_2$	448.41
211	 4-三氟甲氧基-N-[6-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基氧基)-萘-1-基]-苯甲醯胺	$C_{24}H_{15}F_3N_4O_3$	464.41

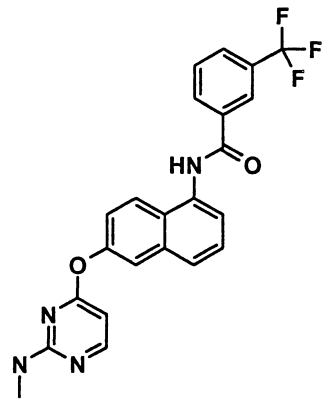
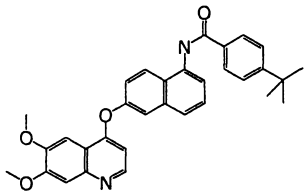
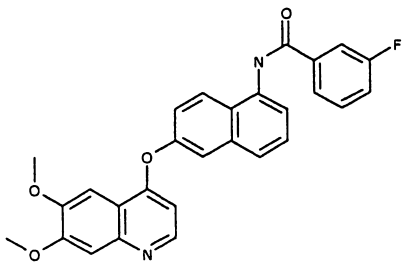
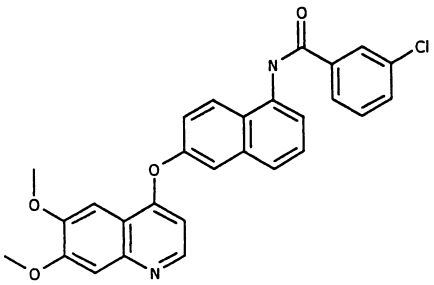
212	 3-三氟甲基-N-[6-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基氧基)-萘-1-基]-苯甲醯胺	$C_{24}H_{15}F_3N_4O_2$	448.41
213	 N-[6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-萘-1-基]-苯甲醯胺	$C_{28}H_{22}N_2O_4$	450.50
214	 N-[6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-萘-1-基]-4-氟-苯甲醯胺	$C_{28}H_{21}FN_2O_4$	468.49

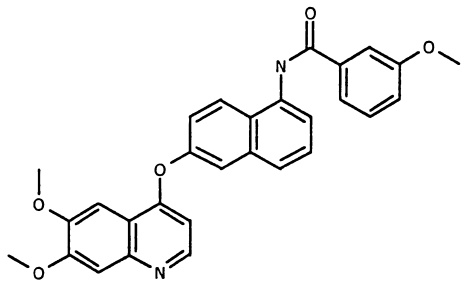
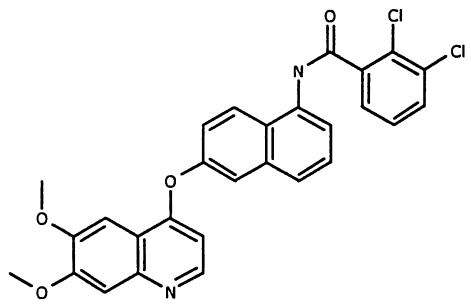
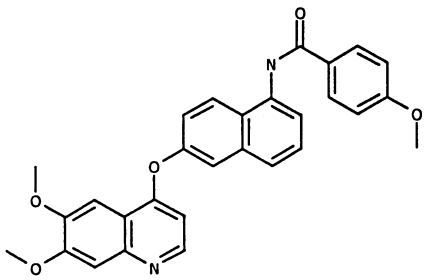
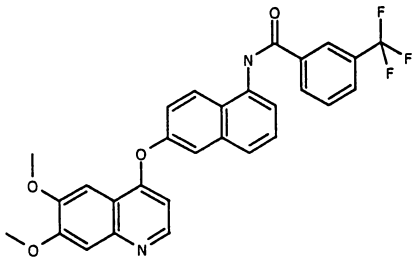
215	 N-[6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-萘-1-基]-4-氯-苯甲醯胺	$C_{28}H_{21}ClN_2O_4$	484.94
216	 N-[6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-萘-1-基]-4-溴-苯甲醯胺	$C_{28}H_{21}BrN_2O_4$	529.39
217	 N-[6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-萘-1-基]-4-甲基-苯甲醯胺	$C_{29}H_{24}N_2O_4$	464.53

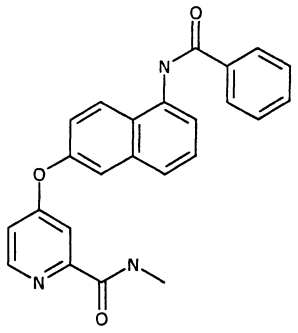
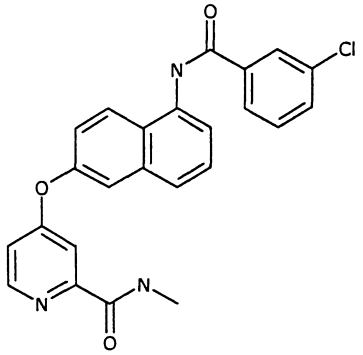
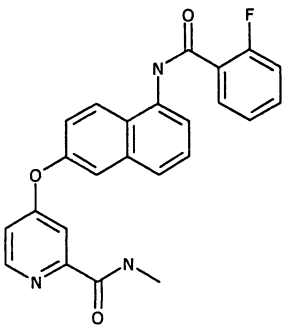
218	 N-[6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-萘-1-基]-4-三氟甲基-苯甲醯胺	$C_{29}H_{21}F_3N_2O_4$	518.50
219	 N-[6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-萘-1-基]-4-三氟甲氧基-苯甲醯胺	$C_{29}H_{21}F_3N_2O_5$	534.50
220	 N-[6-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-萘-1-基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺	$C_{29}H_{21}F_3N_2O_4$	518.50

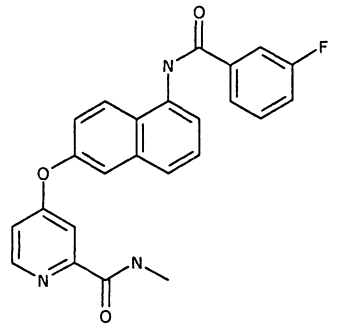
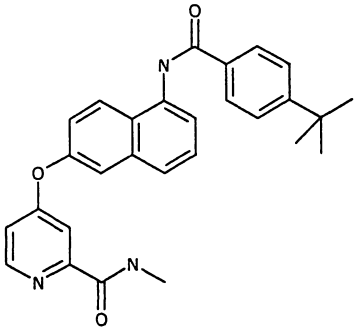
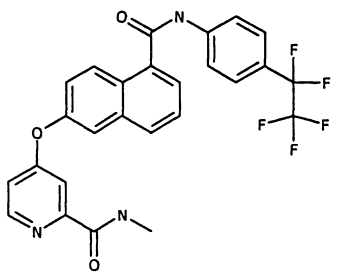
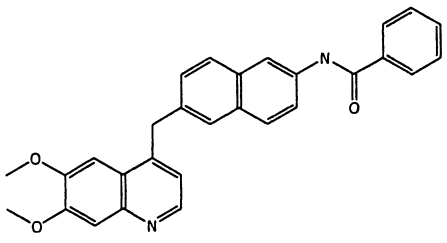
221	 N-[6-(2-甲胺基-嘧啶-4-基氧基)-萘-1-基]-苯甲醯胺	$C_{22}H_{18}N_4O_2$	370.41
222	 4-氟-N-[6-(2-甲胺基-嘧啶-4-基氧基)-萘-1-基]-苯甲醯胺	$C_{22}H_{17}FN_4O_2$	388.40
223	 4-氯-N-[6-(2-甲胺基-嘧啶-4-基氧基)-萘-1-基]-苯甲醯胺	$C_{22}H_{17}ClN_4O_2$	404.86
224	 4-溴-N-[6-(2-甲胺基-嘧啶-4-基氧基)-萘-1-基]-苯甲醯胺	$C_{22}H_{17}BrN_4O_2$	449.31

225	 4-甲基-N-[6-(2-甲胺基-嘧啶-4-基氧基)-萘-1-基]-苯甲醯胺	$C_{23}H_{20}N_4O_2$	384.44
226	 4-三氟甲基-N-[6-(2-甲胺基-嘧啶-4-基氧基)-萘-1-基]-苯甲醯胺	$C_{23}H_{17}F_3N_4O_2$	438.41
227	 4-三氟甲氧基-N-[6-(2-甲胺基-嘧啶-4-基氧基)-萘-1-基]-苯甲醯胺	$C_{23}H_{17}F_3N_4O_3$	454.41

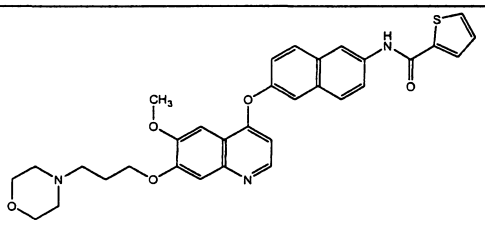
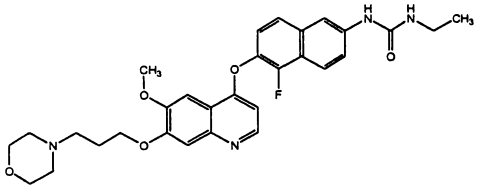
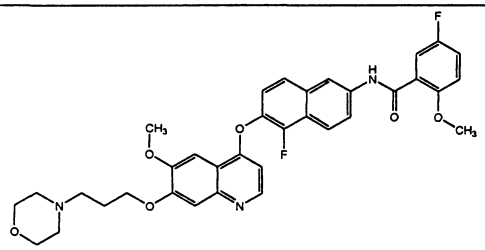
228	 3-三氟甲基-N-[6-(2-甲胺基-嘧啶-4-基氧基)-萘-1-基]-苯甲醯胺	$C_{23}H_{17}F_3N_4O_2$	438.41
229	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-4-(1,1-二甲基乙基)苯甲醯胺	$C_{32}H_{30}N_2O_4$	506.22
230	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-3-氟基苯甲醯胺	$C_{28}H_{21}FN_2O_4$	468.15
231	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-3-氯苯甲醯胺	$C_{28}H_{21}ClN_2O_4$	484.12

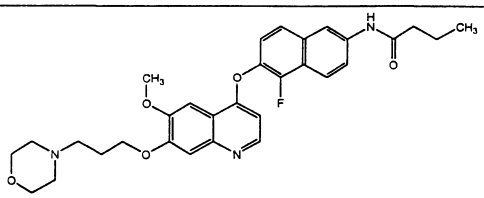
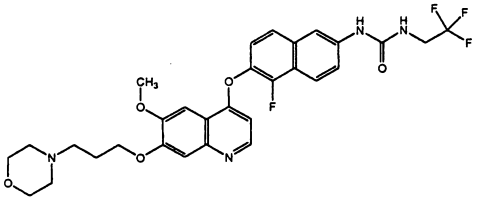
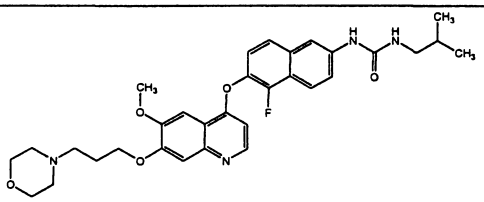
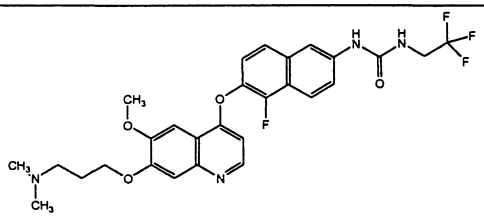
232	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-3-(甲氧基)苯甲醯胺	$C_{29}H_{24}N_2O_5$	480.17
233	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-2,3-二氯苯甲醯胺	$C_{28}H_{20}Cl_2N_2O_4$	518.08
234	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-4-(甲氧基)苯甲醯胺	$C_{29}H_{24}N_2O_5$	480.17
235	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺	$C_{29}H_{21}F_3N_2O_4$	518.15

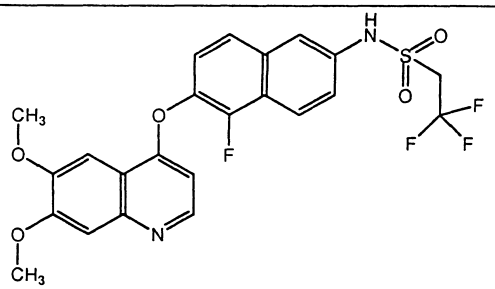
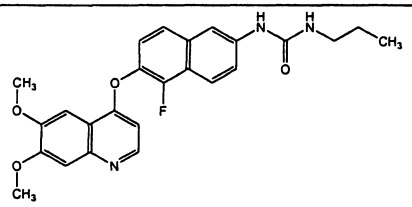
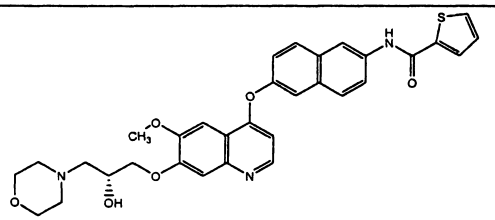
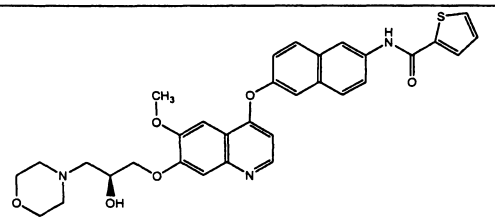
236	 N-甲基-4-((5-((苯基羰基)胺基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺	$C_{24}H_{19}N_3O_3$	397.14
237	 4-((5-(((3-氯苯基)羰基)胺基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺	$C_{24}H_{18}ClN_3O_3$	431.10
238	 4-((5-(((2-氟苯基)羰基)胺基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺	$C_{24}H_{18}FN_3O_3$	415.13

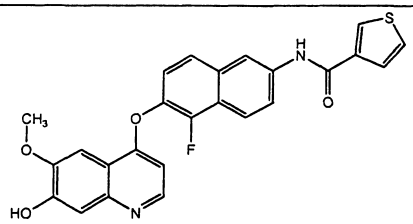
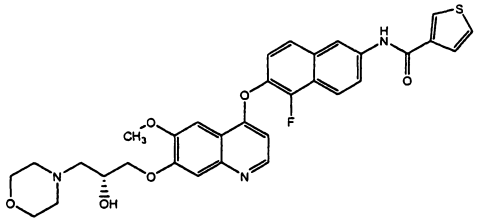
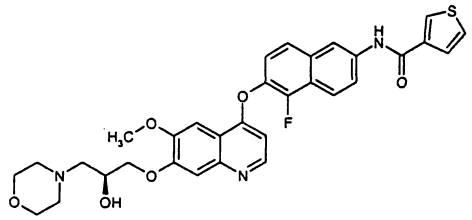
239	 4-((5-(((3-氟苯基)羰基)胺基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺	$C_{24}H_{18}FN_3O_3$	415.13
240	 4-((5-(((4-(1,1-二甲基乙基)苯基)羰基)胺基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺	$C_{28}H_{27}N_3O_3$	453.21
241	 4-((5-(((4-(五氟-乙基)苯基)羰基)胺基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺	$C_{26}H_{18}F_5N_3O_3$	515.44
242	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)甲基)-2-萘基)苯甲醯胺	$C_{29}H_{24}N_2O_3$	448.52

下列實例係類似上述製成。

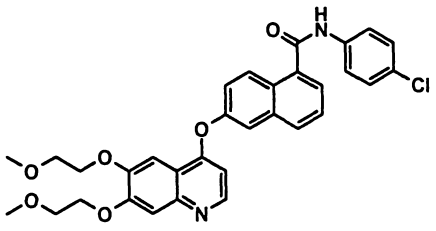
實例編號	結構&名稱	分子式	質量	質量發現值(M+1)
243	 N-(6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-噻吩甲醯胺	$C_{32}H_{31}N_3O_5S$	569	570
244	 N-乙基-N'-(5-氟基-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)脲	$C_{30}H_{33}FN_4O_5$	548	549
245	 5-氟-N-(5-氟基-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-(甲氧基)苯甲醯胺	$C_{35}H_{33}F_2N_3O_6$	629	630

246	 N-(5-氟基-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)丁醯胺	$C_{31}H_{34}FN_3O_5$	547	548
247	 N-(5-氟基-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-N'-(2,2,2-三氟乙基)脲	$C_{30}H_{30}F_4N_4O_5$	602	603
248	 N-(5-氟基-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-N'-(2-甲基丙基)脲	$C_{32}H_{37}FN_4O_5$	576	577
249	 N-(6-((7-((3-(二甲胺基)丙基)氧基)-6-(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)-N'-(2,2,2-三氟乙基)脲	$C_{28}H_{28}F_4N_4O_4$	560	561

250	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)-2,2,2-三氟乙烷磺醯胺	$C_{23}H_{18}F_4N_2O_5S$	510	511
251	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)-N'-丙基脲	$C_{25}H_{24}FN_3O_4$	449	450
252	 N-(6-((7-(((2R)-2-羥基-3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-6-(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-噻吩甲醯胺	$C_{32}H_{31}N_3O_6S$	585	586
253	 N-(6-((7-(((2S)-2-羥基-3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-6-(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-噻吩甲醯胺	$C_{32}H_{31}N_3O_6S$	585	586

254	 N-(5-氟基-6-((7-羥基-6-(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-噻吩甲醯胺	$C_{25}H_{17}FN_2O_4S$	460	461
255	 N-(5-氟基-6-((7-(((2R)-2-羥基-3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-6-(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-噻吩甲醯胺	$C_{32}H_{30}FN_3O_6S$	603	604
256	 N-(5-氟基-6-((7-(((2S)-2-羥基-3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-6-(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-噻吩甲醯胺	$C_{32}H_{30}FN_3O_6S$	603	604

實例 257



6-((6,7-雙((2-(甲氧基)乙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-氯苯基)-1-萘羧醯胺

步驟 (a) 4-氯基-6,7-二羥基喹啉之製備

於具有攪拌棒塊之管件中，引進4-氯基-6,7-二甲氧基喹啉(1.5克，6.71毫莫耳)與15克吡錠鹽酸鹽。密封管件，並將混

合物於200℃下攪拌1小時。使反應物冷卻至室溫，並添加飽和$NaHCO_3$溶液，接著是EtOAc。將EtOAc層以飽和$NaHCO_3$溶液洗滌，並以EtOAc逆萃取水溶液。將合併之有機層以鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空下濃縮。將粗製混合物使用於下一步驟中。

步驟(b) 4-氯基-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹啉之製備

使前一步驟中所獲得之粗製物之一部份溶於丙酮(9.1毫升)中。將Cs_2CO_3(2.08克，6.37毫莫耳)、2-甲氧基溴乙烷(0.43毫升，4.55毫莫耳)及TBAI(0.067克，0.182毫莫耳)添加至反應物中。將所形成之漿液加熱至回流，歷經24小時。於真空下移除溶劑，並使所形成之混合物在飽和$NaHCO_3$溶液與EtOAc之間作分液處理。將EtOAc層以飽和$NaHCO_3$溶液及鹽水洗滌。使粗製物藉層析使用100% EtOAc純化。

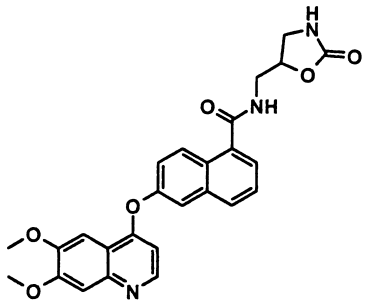
步驟(c) 6-(6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酸之製備

6-(6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酸係使用實例801步驟d中所述之條件，自4-氯基-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹啉(步驟b)開始而得。

步驟(d) 6-((6,7-雙((2-(甲氧基)乙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-氯苯基)-1-萘羧醯胺之製備

標題化合物係使用實例560中所述之條件，自6-(6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酸(步驟c)開始而得。M+H 573.1，對$C_{32}H_{29}ClN_2O_6$之計算值-573.04.

實例 258



6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(((5R,S)-2-酮基-1,3-四氫噁唑-5-基)甲基)-1-萘羧醯胺

步驟(a) (R,S)-5-(疊氮基甲基)四氫噁唑-2-酮之製備

使5-(氯基甲基)四氫噁唑-2-酮(1.36克，10毫莫耳)溶於DMSO(20毫升)中。添加NaN_3(6.5克，100毫莫耳)與TBAI(0.37克，1.0毫莫耳)，並將所形成之混合物於70℃下攪拌過夜。使混合物冷卻至室溫，並以DCM與水稀釋所形成之固體。在分液漏斗中分離液層，將水層以DCM萃取數次，並以水及鹽水洗滌合併之有機層。於蒸發後，使粗製物溶於EtOAc中，並以1N HCl洗滌此溶液。以6N NaOH使水層中和，並以EtOAc萃取數次，而得所要之化合物。

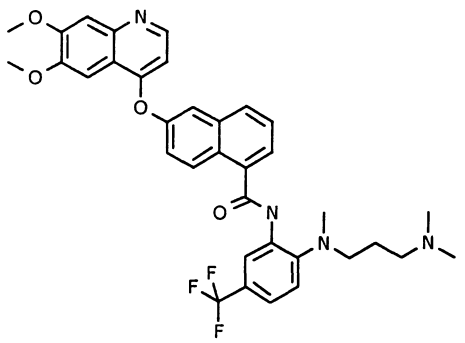
步驟(b) (R,S)-5-(胺基甲基)四氫噁唑-2-酮之製備

使粗製5-(疊氮基甲基)四氫噁唑-2-酮(0.28克)溶於EtOH(8毫升)中，並在氬氣下添加Pd/C 10%(0.05克)。以H_2置換氬大氣，並將混合物於H_2大氣下攪拌三天。藉過濾移除觸媒，並於真空下移除溶劑，獲得粗製物質。

步驟(c) 6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(((5R,S)-2-酮基-1,3-四氫噁唑-5-基)甲基)-1-萘羧醯胺

標題化合物係使用實例560中所述之條件，自氯化6-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘醯與粗製(R,S)-5-(胺基甲基)四氫噁唑-2-酮(步驟b)開始而得。M+H 474.0, 對$C_{26}H_{23}N_3O_6$之計算值-473.48.

實例 259



6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-((3-(二甲胺基)丙基)(甲基)胺基)-5-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺

步驟 (a) N-(3-(二甲胺基)丙基)-N-甲基-2-硝基-4-(三氟甲基)苯胺之製備

於 THF (25 毫升) 中之三氟化 4-氟基-3-硝基苯 (1.00 克，4.78 毫莫耳) 內，添加 N^1,N^1,N^3-三甲基丙烷-1,3-二胺 (0.84 毫升，5.7 毫莫耳) 與 $NaHCO_3$ (1.1 克，13 毫莫耳)。將所形成之混合物於室溫下攪拌 1 小時，以 CH_2Cl_2 稀釋，並以 H_2O 洗滌。使有機層脫水乾燥 ($MgSO_4$)，過濾，及濃縮，而得標題化合物。

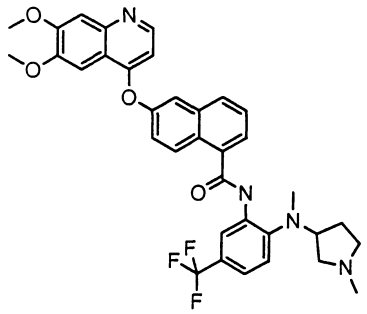
步驟 (b) N1-(3-(二甲胺基)丙基)-N1-甲基-4-(三氟甲基)苯-1,2-二胺之製備

於 MeOH (47 毫升) 中之 N-(3-(二甲胺基)丙基)-N-甲基-2-硝基-4-(三氟甲基)苯胺 (步驟 a，1.42 克，4.65 毫莫耳) 內，添加 Pd/C (10%，493 毫克，0.465 毫莫耳)。將混合物於 H_2 大氣下攪拌過夜。使混合物經過矽藻土墊過濾，並濃縮，而得標題化合物，為褐色油。M+H - 276, 對 $C_{13}H_{20}F_3N_3$ 之計算值 - 275.32.

步驟 (c) 6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-((3-(二甲胺基)丙基)(甲基)胺基)-5-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺之製備

根據實例 119 步驟 (b) 製成。M+H - 633, 對 $C_{35}H_{35}F_3N_4O_4$ 之計算值 - 632.68.

實例 260



6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-(甲基((R,S)-1-甲基-3-四氫吡咯基)胺基)-5-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺

步驟 (a) (R,S) N,1-二甲基-N-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)四氫吡咯-3-胺之製備

於 THF (145 毫升) 中之三氟化 4-氟基-3-硝基苯 (5.00 克，24.0 毫莫耳) 內，添加 (R,S) N,1-二甲基四氫吡咯-3-胺 (3.72 毫升，29.0 毫莫耳) 與 $NaHCO_3$ (5.52 克，84.0 毫莫耳)。將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜，以 CH_2Cl_2 稀釋，並以 H_2O 洗滌。使有機層脫水乾燥 ($MgSO_4$)，過濾，及濃縮，獲得標題化合物。

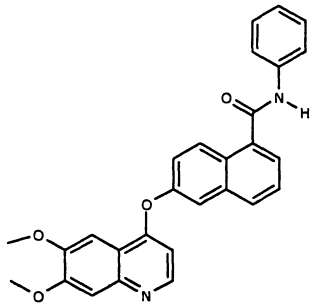
步驟 (b) (R,S) N1-甲基-N1-(1-甲基四氫吡咯-3-基)-4-(三氟甲基)苯-1,2-二胺之製備

於 MeOH (240 毫升) 中之 (R,S) N,1-二甲基-N-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)四氫吡咯-3-胺 (7.25 克，24.0 毫莫耳) 內，添加 Pd/C (10%，1.3 克，1.2 毫莫耳)。將混合物於 H_2 大氣下攪拌過夜，使混合物經過矽藻土墊過濾，並濃縮，而得標題化合物，為褐色油。M+H - 274, 對 $C_{13}H_{18}F_3N_3$ 之計算值 - 273.30.

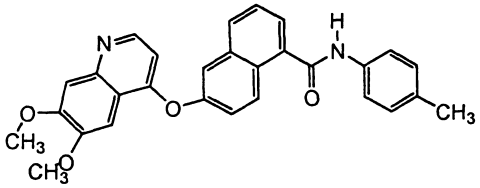
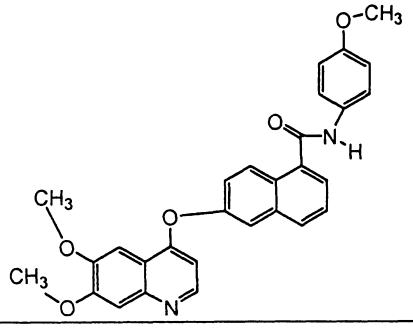
步驟 (c) 6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-(甲基((R,S)-1-甲基-3-四氫吡咯基)胺基)-5-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺之製備

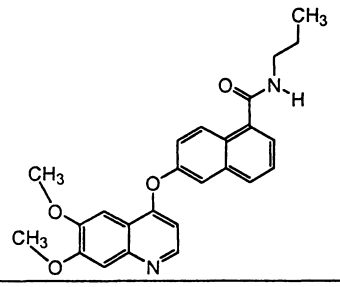
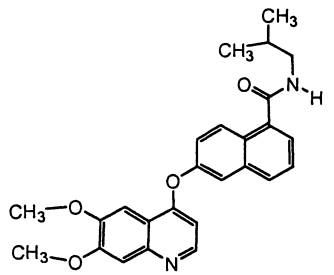
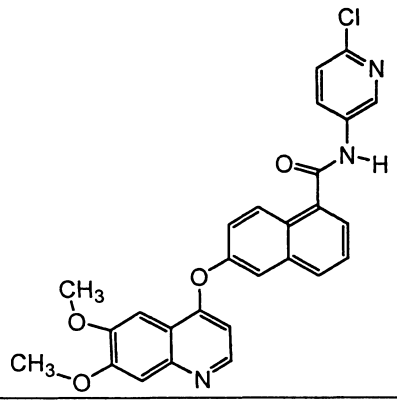
標題化合物係根據實例 119 步驟 (b) 製成。M+H - 631, 對 $C_{35}H_{33}F_3N_4O_4$ 之計算值 - 630.66.

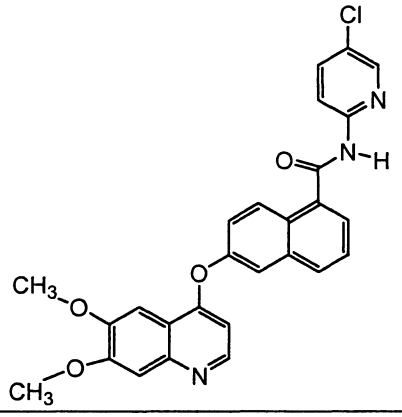
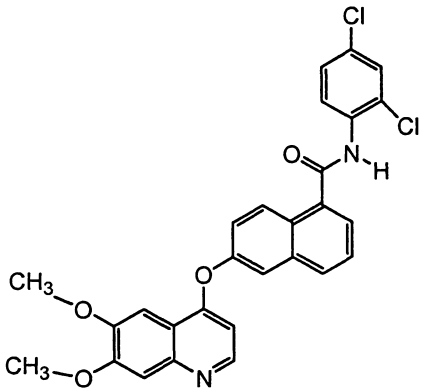
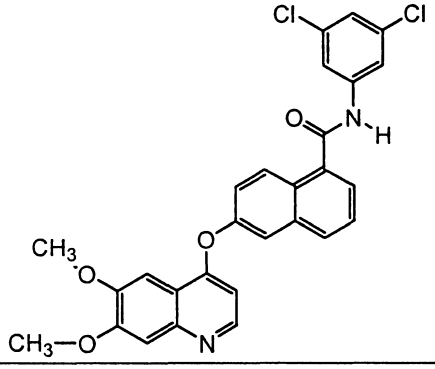
下列實例係類似實例 114 中所述之程序製成。

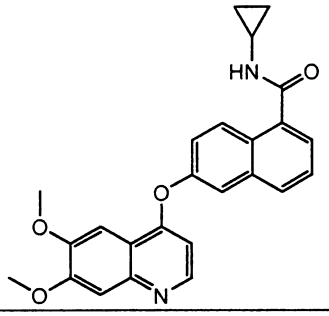
實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
261	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-苯基-1-萘羧醯胺 	$C_{28}H_{22}N_2O_4$	450.49	451.1

下列實例係類似實例119中所述之程序製成，使用無論是TEA或DIEA作為鹼。

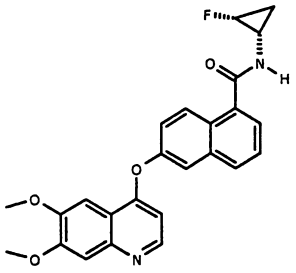
實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
262	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-甲基苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{29}H_{24}N_2O_4$	464.52	465.1
263	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-(甲氧基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{29}H_{24}N_2O_5$	480.52	481.1

264	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-丙基-1-萘羧醯胺 	$C_{25}H_{24}N_2O_4$	416.48	417.2
265	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-甲基丙基)-1-萘羧醯胺 	$C_{26}H_{26}N_2O_4$	430.5	431.2
266	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(6-氯基-3-吡啶基)-1-萘羧醯胺 	$C_{27}H_{20}ClN_3O_4$	485.93	486.1

267	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(5-氯基-2-吡啶基)-1-萘羧醯胺 	$C_{27}H_{20}ClN_3O_4$	485.93	486.1
268	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2,4-二氯苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{28}H_{20}Cl_2N_2O_4$	519.38	519
269	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3,5-二氯苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{28}H_{20}Cl_2N_2O_4$	519.38	519

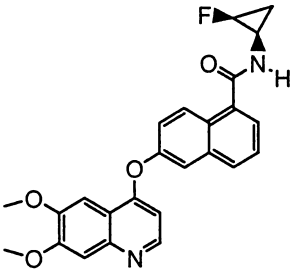
270	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-環丙基-1-萘羧醯胺 	$C_{25}H_{22}N_2O_4$	414.45	415.2

實例 271



6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-((1S,2R)-2-氟基環丙基)-1-萘羧醯胺

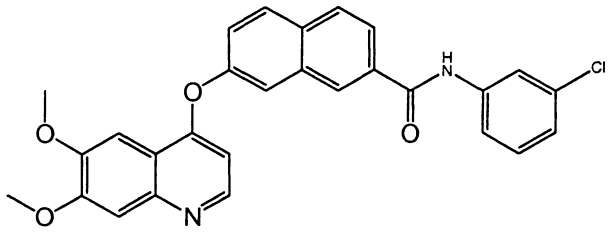
實例 272



6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-((1R,2S)-2-氟基環丙基)-1-萘羧醯胺

使氯化6-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘醯(200毫克，0.50毫莫耳)懸浮於CH_2Cl_2中，並添加TEA(210微升，1.5毫莫耳)。以氮被覆混合物，添加順式-2-氟基環丙基胺(131毫克，0.54毫莫耳)，並將反應物於室溫下攪拌1小時。將混合物以水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層析純化，而得標題化合物。MS(ESI正離子)m/z：433.2 (M+H). 對$C_{25}H_{21}FN_2O_4$之計算值-432.46.

實例 273



7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-氯苯基)-2-萘羧醯胺

步驟 (a) 7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)萘-2-醇之製備

於萘-2,7-二醇 (8.95 克，55.88 毫莫耳) 在 NMP (50 毫升) 中之溶液內，在密封管中，添加 4-氯基-6,7-二甲氧基喹啉 (5.0 克，22.35 毫莫耳)。添加 KOH (1.40 克，24.58 毫莫耳)，接著是銅粉 (0.71 克，11.18 毫莫耳)。將管件密封，並攪拌溶液，及加熱至 150℃，歷經 24 小時。使反應物冷卻至室溫，以水稀釋，並以 EtOAc 萃取 3x。將合併之有機層以鹽水洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗製物質藉矽膠層析，以己烷中之 50% 至 100% (95：5：0.5 EtOAc/MeOH/NH_4OH) 純化，獲得標題化合物。MS (ESI, 正離子) m/z：348.2 (M+1).

步驟 (b) 三氟甲烷磺酸 7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)萘-2-基酯之製備

於 7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)萘-2-醇 (步驟 a，1.0 克，2.88 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (40 毫升) 中之溶液內，在 0℃ 下，添加 Et_3N (0.40 毫升，2.88 毫莫耳)。將反應物於 0℃ 下攪拌 5 分鐘，並添加 N-苯基三氟甲烷磺醯亞胺 (1.23 克，3.45 毫莫耳)。於 0℃ 下攪拌反應物，並逐漸溫熱至室溫，歷經 16 小時。使溶液於真空中濃縮。使粗製物質藉矽膠管柱層析，以 75% EtOAc/己烷純化，而得標題化合物，為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z：480.1 (M+1).

步驟 (c) 7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-萘甲酸甲酯之製備

於三氟甲烷磺酸7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)萘-2-基酯(步驟b，1.0克，2.08毫莫耳)在DMF(10毫升)中之溶液內，在密封管中，添加$Pd(OAc)_2$(0.094克，0.416毫莫耳)，接著是DPPP(0.257克，0.624毫莫耳)。使CO(氣體)起泡經過混合物，歷經5分鐘，並添加MeOH(2毫升)與Et_3N(0.58毫升，4.16毫莫耳)。密封管件，並將混合物於70℃下攪拌2小時。將反應物以水稀釋，並以EtOAc萃取3x。將合併之有機層以水及鹽水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。直接採用粗製物質，無需純化。MS(ESI, 正離子) m/z: 390.2 (M+1).

步驟(d) 7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-萘甲酸之製備

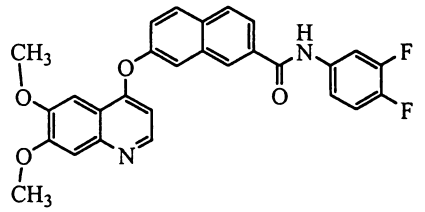
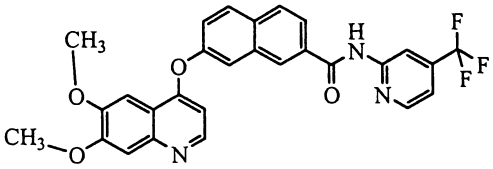
於7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-萘甲酸甲酯(步驟c，0.809克，2.08毫莫耳)在EtOH(10毫升)中之溶液內，添加1N NaOH(3毫升)。將溶液於70℃下攪拌2小時。使反應物冷卻至室溫，並於真空中濃縮。使粗製物質溶於水(50毫升)中，並以1N HCl酸化至pH=3。過濾固體，並於真空中乾燥。MS(ESI, 正離子) m/z: 376.1 (M+1).

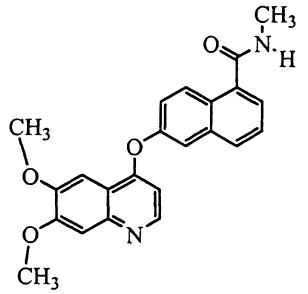
步驟(e) 7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-氯苯基)-2-萘羧醯胺之製備

將7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-萘甲酸(0.54克，1.44毫莫耳)在10毫升$C_2O_2Cl_2$與2滴DMF中之漿液，於室溫下攪拌。2小時後，使溶液濃縮至乾涸，並於高真空下放置過夜。使一部份粗製殘留物(0.075克，0.191毫莫耳)溶於1毫升CH_2Cl_2中。於所形成之溶液中，添加DIPEA(0.133毫升，0.764毫莫耳)、3-氯苯胺(0.024毫升，0.229毫莫耳)及催化量之

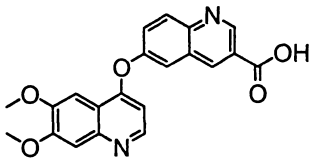
DMAP。將反應物於N_2大氣下攪拌16小時。將反應物以EtOAc稀釋，並以飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。使有機層脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及濃縮。使殘留物通過中壓矽膠管柱(溶劑梯度液：95：5 CH_2Cl_2：MeOH；90：10 CH_2Cl_2：MeOH)，而得所要之粗製化合物。使溶離份濃縮至乾涸，獲得固體殘留物。將殘留物以Et_2O/己烷研製，而得所要之化合物，為淡黃色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 485.0 (M+1). 對$C_{28}H_{21}ClN_2O_4$之質量計算值：484.937.

下列實例係類似實例273中所述之程序製成：

實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
274	 7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3,4-二氟苯基)-2-萘羧醯胺	$C_{28}H_{20}F_2N_2O_4$	486.47	487.3
275	 7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-(三氟甲基)-2-吡啶基)-2-萘羧醯胺	$C_{28}H_{20}F_3N_3O_4$	519.48	520.2

276	 6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-甲基-1-萘羧醯胺	$C_{23}H_{20}N_2O_4$	388.42	389.2

實例 277



6-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)喹啉-3-羧酸

步驟 (a) 2-((4-甲氧苯基胺基)亞甲基)丙二酸二乙酯之製備

於保持在低壓下之燒瓶中，將對-甲氧基苯胺 (35.1 克，280 毫莫耳) 與 2-(甲氧基亞甲基)丙二酸二乙酯 (73.97 克，340 毫莫耳) 在 100℃ 下攪拌兩小時。使用粗製混合物，無需進一步純化。

步驟 (b) 4-氯基-6-甲氧基喹啉-3-羧酸乙酯之製備

使上文所獲得之粗製反應混合物 (74 克) 溶於甲苯 (300 毫升) 中。添加 $POCl_3$ (46.6 毫升，500 毫莫耳)，接著是 PCl_5 (26 克，125 毫莫耳)。將混合物於回流下加熱 6 小時。於真空下移除甲苯與過量 $POCl_3$。將殘留物傾倒在 NaOH 1N 與冰混合物上。濾出所形成之褐色沉澱物，並以水，然後以甲醇洗滌，獲得灰白色固體。

步驟 (c) 6-甲氧基喹啉-3-羧酸乙酯之製備

於 4-氯基-6-甲氧基喹啉-3-羧酸乙酯 (步驟 b，18 克，68 毫莫耳) 在 EtOH (200 毫升) 中於 N_2 下攪拌之溶液內，引進 Pd/C

10%(2克)。以H_2置換N_2大氣，並將混合物於室溫及H_2大氣(氣瓶)下激烈攪拌過夜。將混合物以DCM稀釋，並過濾。以DCM將觸媒洗滌數次。於真空下移除溶劑。使固體殘留物懸浮於EtOH中，並過濾，而得6-甲氧基喹啉-3-羧酸乙酯。

步驟(d) 6-羥基喹啉-3-羧酸鹽酸鹽之製備

將6-甲氧基喹啉-3-羧酸乙酯(步驟e，2.1克，9.1毫莫耳)與HBr 48%(在水中)之混合物於回流下加熱72小時。使所形成之溶液於0℃下冷卻。濾出結晶性固體，以冰冷水洗滌，並以丙酮沖洗，獲得綠黃色固體。

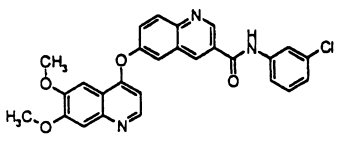
步驟(e) 6-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)喹啉-3-羧酸之製備

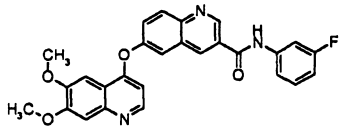
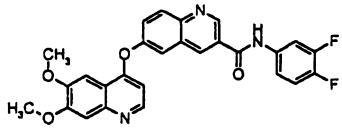
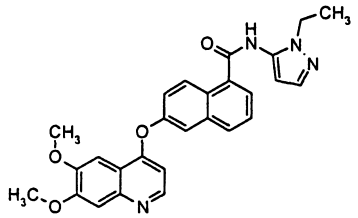
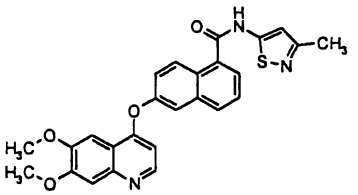
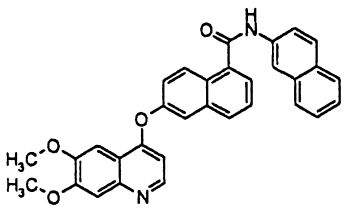
標題化合物係使用類似實例801步驟d中所述之程序製成。

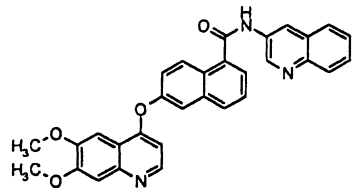
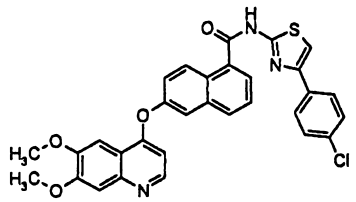
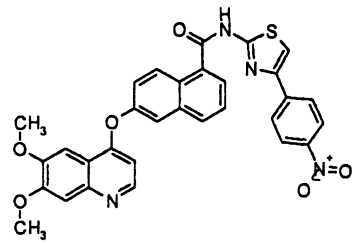
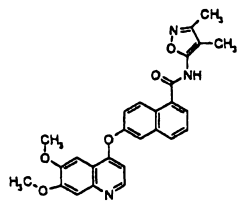
步驟(f) 6-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)喹啉-3-羧酸之製備

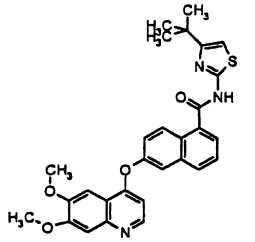
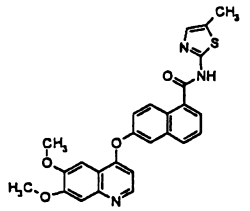
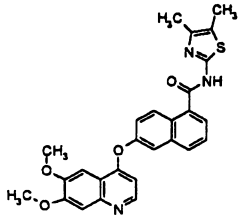
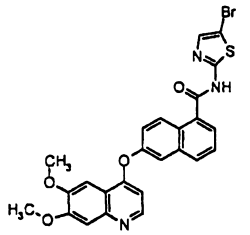
標題化合物係使用類似實例801步驟d中所述之程序製成。

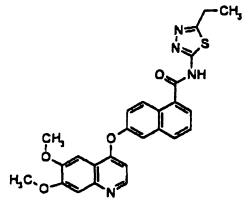
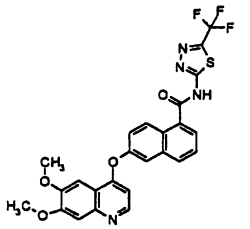
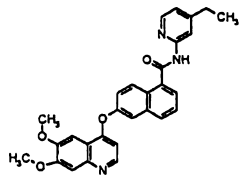
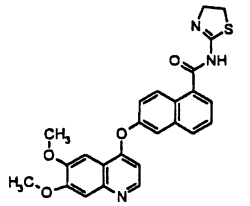
下列實例係類似實例273步驟e中所述之程序製成：

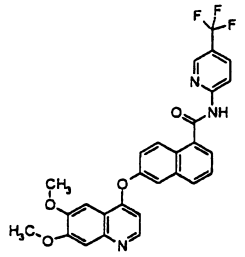
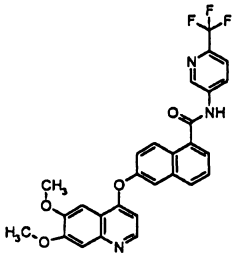
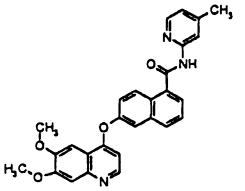
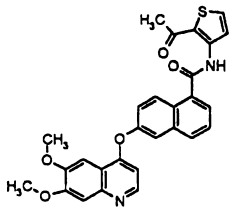
實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
278	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-氯苯基)-3-喹啉羧醯胺 	$C_{27}H_{20}ClN_3O_4$	485.93	486.2

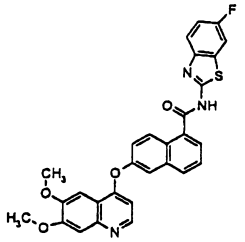
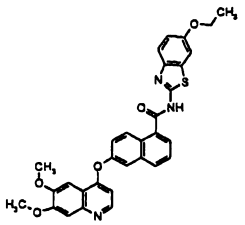
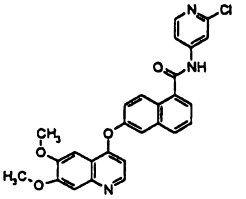
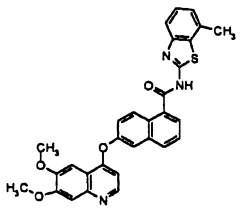
279	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-氟苯基)-3-喹啉羧醯胺 	$C_{27}H_{20}FN_3O_4$	469.47	470.2
280	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3,4-二氟苯基)-3-喹啉羧醯胺 	$C_{27}H_{19}F_2N_3O_4$	487.46	488.2
281	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-1-萘羧醯胺 	$C_{27}H_{24}N_4O_4$	468.51	469.3
282	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-甲基-5-異噻唑基)-1-萘羧醯胺 	$C_{26}H_{21}N_3O_4S$	471.54	472
283	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-萘基)-1-萘羧醯胺 	$C_{32}H_{24}N_2O_4$	500.55	501.1

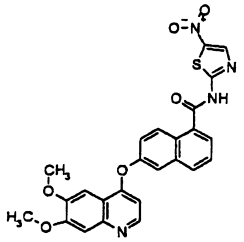
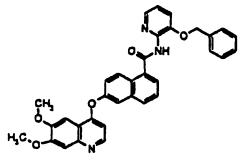
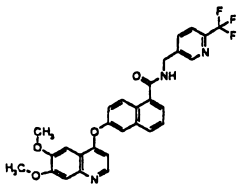
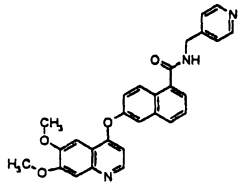
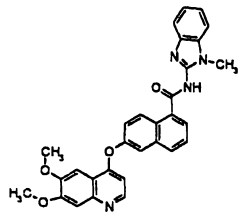
284	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-喹啉基)-1-萘羧醯胺 	$C_{31}H_{23}N_3O_4$	501.54	502.2
285	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-(4-氯苯基)-1,3-噻唑-2-基)-1-萘羧醯胺 	$C_{31}H_{22}ClN_3O_4S$	568.05	568
286	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-(4-硝基苯基)-1,3-噻唑-2-基)-1-萘羧醯胺 	$C_{31}H_{22}N_4O_6S$	578.6	579.2
287	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3,4-二甲基-5-異噁唑基)-1-萘羧醯胺 	$C_{27}H_{23}N_3O_5$	469.5	470.1

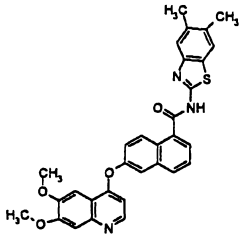
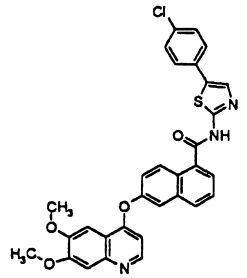
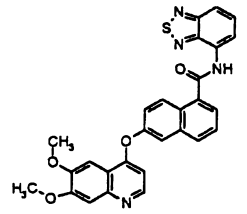
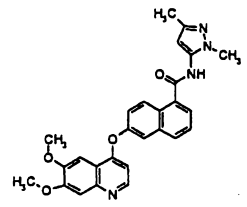
288	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-(1,1-二甲基乙基)-1,3-噻唑-2-基)-1-萘羧醯胺 	$C_{29}H_{27}N_3O_4S$	513.62	514.1
289	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1-萘羧醯胺 	$C_{26}H_{21}N_3O_4S$	471.54	472
290	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4,5-二甲基-1,3-噻唑-2-基)-1-萘羧醯胺 	$C_{27}H_{23}N_3O_4S$	485.56	486
291	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(5-溴基-1,3-噻唑-2-基)-1-萘羧醯胺 	$C_{25}H_{18}BrN_3O_4S$	536.4	535.9

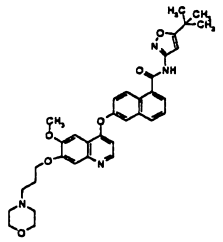
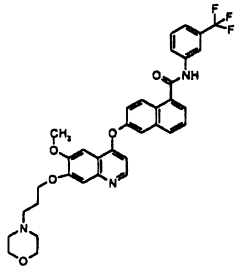
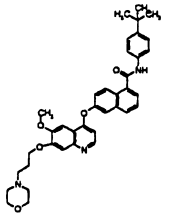
292	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-萘羧醯胺 	$C_{26}H_{22}N_4O_4S$	486.55	487
293	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-萘羧醯胺 	$C_{25}H_{17}F_3N_4O_4S$	526.49	527
294	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-乙基-2-吡啶基)-1-萘羧醯胺 	$C_{29}H_{25}N_3O_4$	479.53	480.1
295	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4,5-二氫-1,3-噻唑-2-基)-1-萘羧醯胺 	$C_{25}H_{21}N_3O_4S$	459.52	460

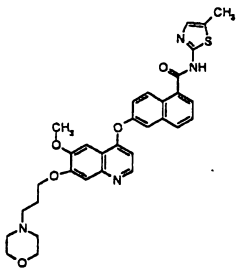
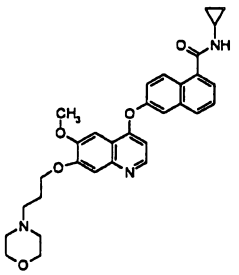
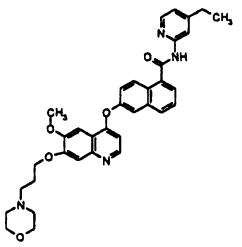
296	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-1-萘羧醯胺 	$C_{28}H_{20}F_3N_3O_4$	519.48	520
297	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(6-(三氟甲基)-3-吡啶基)-1-萘羧醯胺 	$C_{28}H_{20}F_3N_3O_4$	519.48	520
298	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-甲基-2-吡啶基)-1-萘羧醯胺 	$C_{28}H_{23}N_3O_4$	465.51	466
299	N-(2-乙醯基-3-噻吩基)-6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{28}H_{22}N_2O_5S$	498.56	499.2

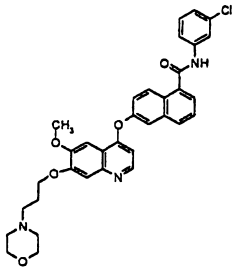
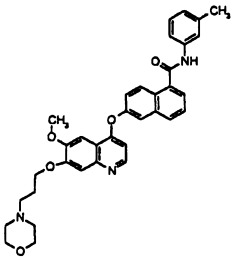
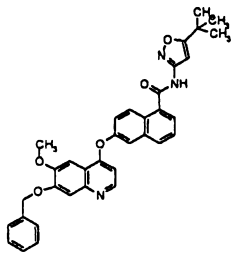
300	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(6-氟基-1,3-苯并噻唑-2-基)-1-萘羧醯胺 	$C_{29}H_{20}FN_3O_4S$	525.56	526.1
301	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(6-(乙氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基)-1-萘羧醯胺 	$C_{31}H_{25}N_3O_5S$	551.62	552.1
302	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-氯基-4-吡啶基)-1-萘羧醯胺 	$C_{27}H_{20}ClN_3O_4$	485.93	486.1
303	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(7-甲基-1,3-苯并噻唑-2-基)-1-萘羧醯胺 	$C_{30}H_{23}N_3O_4S$	521.6	522.1

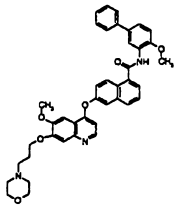
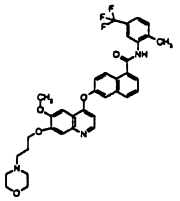
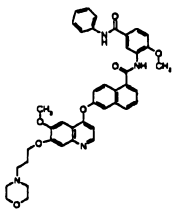
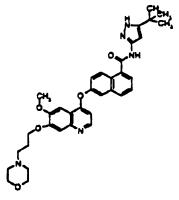
304	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(5-硝基-1,3-噻唑-2-基)-1-萘羧醯胺 	$C_{25}H_{18}N_4O_6S$	502.51	503.1
305	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-((苯基甲基)氧基)-2-吡啶基)-1-萘羧醯胺 	$C_{34}H_{27}N_3O_5$	557.6	558.2
306	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-((6-(三氟甲基)-3-吡啶基)甲基)-1-萘羧醯胺 	$C_{29}H_{22}F_3N_3O_4$	533.5	534.2
307	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-吡啶基甲基)-1-萘羧醯胺 	$C_{28}H_{23}N_3O_4$	465.51	466.2
308	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-萘羧醯胺 	$C_{30}H_{24}N_4O_4$	504.54	505.1

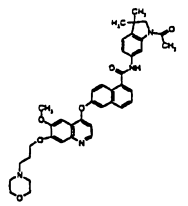
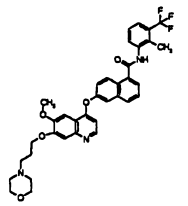
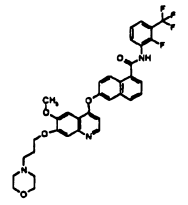
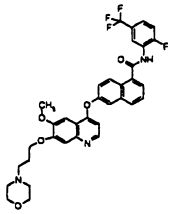
309	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(5,6-二甲基-1,3-苯并噻唑-2-基)-1-萘羧醯胺 	$C_{31}H_{25}N_3O_4S$	535.62	536.2
310	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(5-(4-氯苯基)-1,3-噻唑-2-基)-1-萘羧醯胺 	$C_{31}H_{22}ClN_3O_4S$	568.05	568.1
311	N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{28}H_{20}N_4O_4S$	508.56	509.2
312	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1-萘羧醯胺 	$C_{27}H_{24}N_4O_4$	468.51	469.2

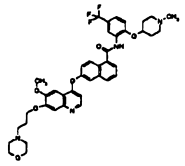
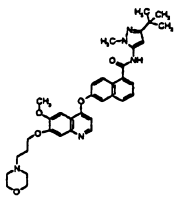
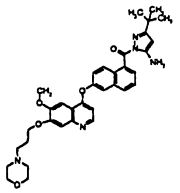
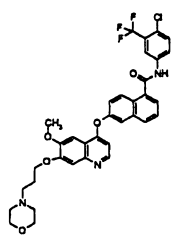
313	N-(5-(1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基)-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{35}H_{38}N_4O_6$	610.71	611.3
314	6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{35}H_{32}F_3N_3O_5$	631.65	632.2
315	N-(4-(1,1-二甲基乙基)苯基)-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{38}H_{41}N_3O_5$	619.76	620.3

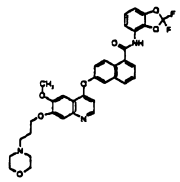
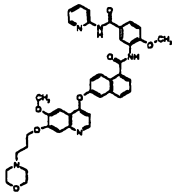
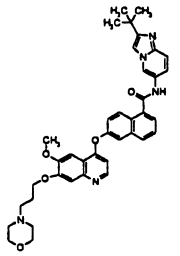
316	6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1-萘羧醯胺 	$C_{32}H_{32}N_4O_5S$	584.69	585.2
317	N-環丙基-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{31}H_{33}N_3O_5$	527.62	528.2
318	N-(4-乙基-2-吡啶基)-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{35}H_{36}N_4O_5$	592.69	593.3

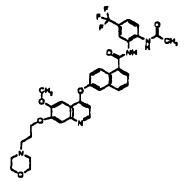
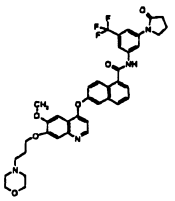
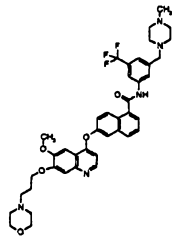
319	N-(3-氯苯基)-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{34}H_{32}ClN_3O_5$	598.1	598.2
320	6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-甲基苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{35}H_{35}N_3O_5$	577.68	578.3
321	N-(5-(1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基)-6-((6-(甲氧基)-7-((苯基甲基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{35}H_{31}N_3O_5$	573.65	574.2

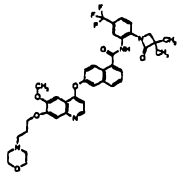
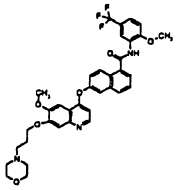
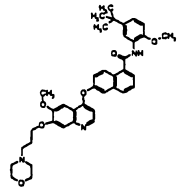
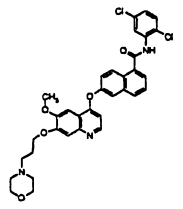
322	N-(4-(甲氧基)-1,1'-聯苯-3-基)-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{41}H_{39}N_3O_6$	669.77	670.3
323	6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-甲基-5-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{36}H_{34}F_3N_3O_5$	645.67	646.6
324	6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-(甲氧基)-5-((苯基胺基)羰基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{42}H_{40}N_4O_7$	712.8	713.3
325	N-(5-(1,1-二甲基乙基)-1H-吡唑-3-基)-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{35}H_{39}N_5O_5$	609.72	610.2

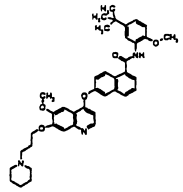
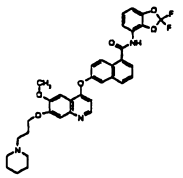
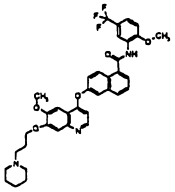
326	N-(1-乙醯基-3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基)-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{40}H_{42}N_4O_6$	674.79	675.3
327	6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{36}H_{34}F_3N_3O_5$	645.67	646.2
328	N-(2-氟基-3-(三氟甲基)苯基)-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{35}H_{31}F_4N_3O_5$	649.64	650.2
329	N-(2-氟基-5-(三氟甲基)苯基)-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{35}H_{31}F_4N_3O_5$	649.64	650.2

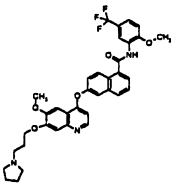
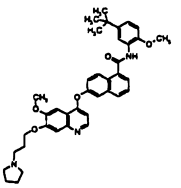
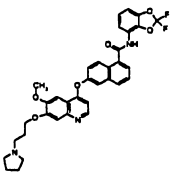
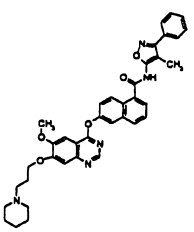
330	6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-((1-甲基-4-六氫吡啶基)氧基)-5-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{41}H_{43}F_3N_4O_6$	744.81	745.3
331	N-(3-(1,1-二甲基乙基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{36}H_{41}N_5O_5$	623.75	624.3
332	3-(1,1-二甲基乙基)-1-((6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)羰基)-1H-吡唑-5-胺 	$C_{35}H_{39}N_5O_5$	609.72	610.2
333	N-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{35}H_{31}ClF_3N_3O_5$	666.09	666.5

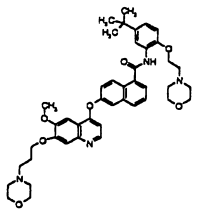
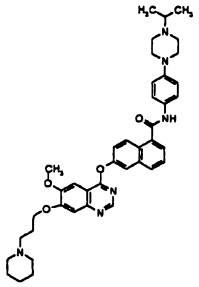
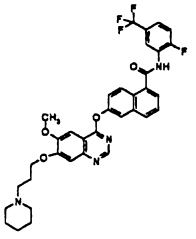
334	N-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧伍圓烯-4-基)-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{35}H_{31}F_2N_3O_7$	643.64	644.5
335	6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-(甲氧基)-5-((2-吡啶基胺基)羰基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{41}H_{39}N_5O_7$	713.79	714.6
336	N-(2-(1,1-二甲基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{39}H_{41}N_5O_5$	659.78	660.6

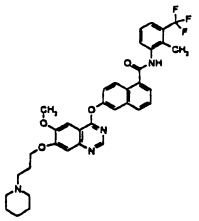
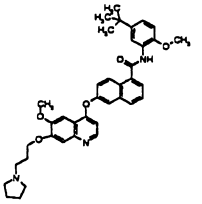
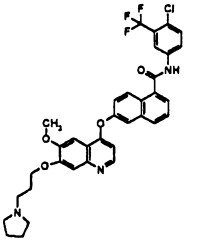
337	N-(2-(乙醯胺基)-5-(三氟甲基)苯基)-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{37}H_{35}F_3N_4O_6$	688.7	689.5
338	6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-(2-酮基-1-四氫吡咯基)-5-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{39}H_{37}F_3N_4O_6$	714.74	715.5
339	6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-((4-甲基-1-六氫吡哄基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{41}H_{44}F_3N_5O_5$	743.82	744.6

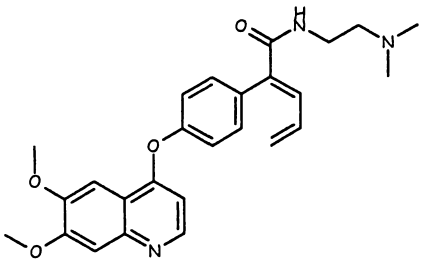
340	N-(2-(3,3-二甲基-2-酮基-1-一氮四圜基)-5-(三氟甲基)苯基)-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{40}H_{39}F_3N_4O_6$	728.76	729.6
341	6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-(甲氧基)-5-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{36}H_{34}F_3N_3O_6$	661.67	662.5
342	N-(5-(1,1-二甲基乙基)-2-(甲氧基)苯基)-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{39}H_{43}N_3O_6$	649.78	650.5
343	N-(2,5-二氯苯基)-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{34}H_{31}Cl_2N_3O_5$	632.54	632.4

344	N-(5-(1,1-二甲基乙基)-2-(甲氧基)苯基)-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(1-六氫吡啶基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{40}H_{45}N_3O_5$	647.81	648.6
345	N-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧伍圜烯-4-基)-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(1-六氫吡啶基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{36}H_{33}F_2N_3O_6$	641.67	642.5
346	6-((6-(甲氧基)-7-((3-(1-六氫吡啶基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-(甲氧基)-5-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{37}H_{36}F_3N_3O_5$	659.7	660.6

347	6-((6-(甲氧基)-7-((3-(1-四氫吡咯基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-(甲氧基)-5-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{36}H_{34}F_3N_3O_5$	645.67	646.5
348	N-(5-(1,1-二甲基乙基)-2-(甲氧基)苯基)-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(1-四氫吡咯基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{39}H_{43}N_3O_5$	633.78	634.6
349	N-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧伍圜烯-4-基)-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(1-四氫吡咯基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{35}H_{31}F_2N_3O_6$	627.64	628.5
350	6-((6-(甲氧基)-7-((3-(1-六氫吡啶基)丙基)氧基)-4-喹唑啉基)氧基)-N-(4-甲基-3-苯基-5-異噁唑基)-1-萘羧醯胺 	$C_{38}H_{37}N_5O_5$	643.74	644.3

351	N-(5-(1,1-二甲基乙基)-2-((2-(4-嗎福啉基)乙基)氧基)苯基)-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{44}H_{52}N_4O_7$	748.92	749.4
352	N-(4-(4-(1-甲基乙基)-1-六氫吡哄基)苯基)-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(1-六氫吡啶基)丙基)氧基)-4-喹唑啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{41}H_{48}N_6O_4$	688.87	689.3
353	N-(2-氟基-5-(三氟甲基)苯基)-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(1-六氫吡啶基)丙基)氧基)-4-喹唑啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{35}H_{32}F_4N_4O_4$	648.65	649.5

354	6-((6-(甲氧基)-7-((3-(1-六氫吡啶基)丙基)氧基)-4-喹唑啉基)氧基)-N-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{36}H_{35}F_3N_4O_4$	644.69	645.7
355	N-(5-(1,1-二甲基乙基)-2-(甲氧基)苯基)-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(1-四氫吡咯基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{39}H_{43}N_3O_5$	633.78	634.6
356	N-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(1-四氫吡咯基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{35}H_{31}ClF_3N_3O_4$	650.09	650.5

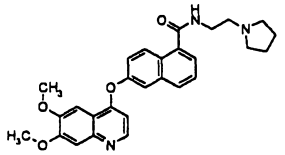
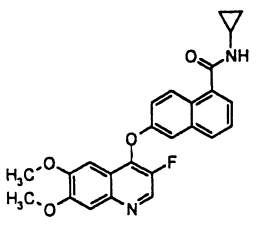
實例 357 

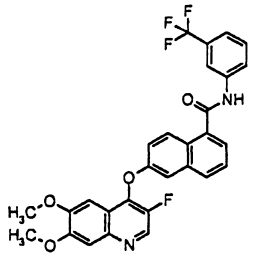
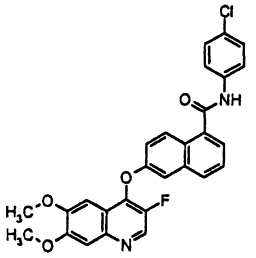
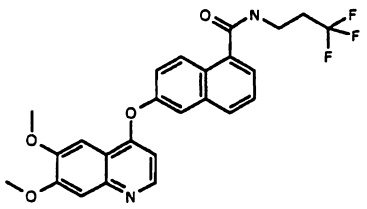
6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-(二甲胺基)乙基)-1-萘羧醯胺

將 6-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酸(80 毫克，0.213 毫莫耳)、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(61

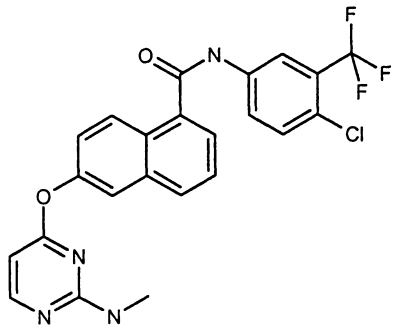
毫克，0.32毫莫耳)及HOAT(29毫克，0.213毫莫耳)添加至反應管件中，然後溶於DMF(0.6毫升)中。將N,N-二甲基乙二胺(23毫克，0.256毫莫耳)在DMF(0.6毫升)中之溶液，添加至反應物中，接著是Hunig氏鹼(75毫克，0.581毫莫耳)。混合物於15分鐘內變成黃色且透明，並在室溫下攪拌16小時。使混合物於真空下濃縮。使殘留黃色油藉矽膠層析純化(在CH_2Cl_2中MeOH中之2%至3% 7N NH_3)，而得6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-(二甲胺基)乙基)-1-萘羧醯胺，為白色固體。MS(ESI, 正離子) m/z： 446.1 (M+1). 對$C_{226}H_{27}N_3O_4$之計算值-445.52.

下列實例係類似實例357中所述之程序製成。

實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
358	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-(1-四氫吡咯基)乙基)-1-萘羧醯胺 	$C_{28}H_{29}N_3O_4$	471.55	472.1
359	N-環丙基-6-((3-氟基-6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{25}H_{21}FN_2O_4$	432.45	433

360	6-((3-氟基-6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{29}H_{20}F_4N_2O_4$	536.48	537
361	N-(4-氯苯基)-6-((3-氟基-6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{28}H_{20}ClFN_2O_4$	502.93	503
362	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3,3,3-三氟丙基)-1-萘羧醯胺 	$C_{25}H_{21}F_3N_2O_4$	470.44	471.1

實例 363



6-(2-甲胺基-嘧啶-4-基氧基)-萘-1-羧酸(4-氯基-3-三氟甲基-苯基)-醯胺

步驟 (a) 6-(2-氟基嘧啶-4-基氧基)-1-萘甲酸之製備

於 6-羥基-1-萘甲酸 (3.23 克，17.2 毫莫耳) 在 DMSO (8 毫升)

中之溶液內，添加Cs_2CO_3(16.8克，57.6毫莫耳)，並於室溫下攪拌10分鐘。添加2,4-二氟嘧啶(2克，17.2毫莫耳)，並將反應物於室溫下攪拌12小時。將混合物以水稀釋，並使用1N HCl使其成為pH 7，此時其係為泡沫狀乳化液。將混合物靜置2天，無需攪拌，並過濾所形成之固體，及以水與Et_2O沖洗，產生標題化合物，為粉紅色固體。

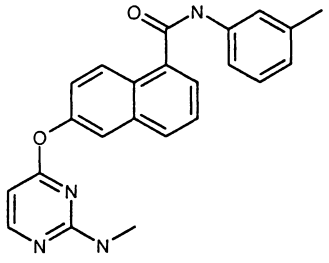
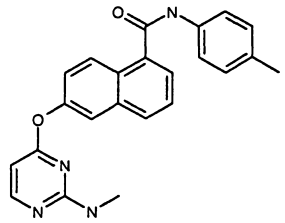
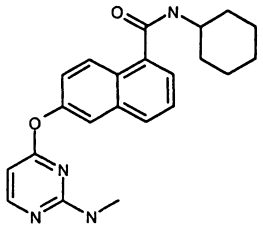
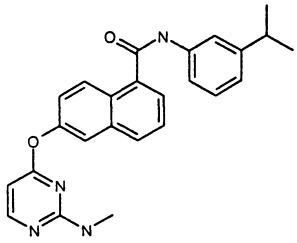
步驟(b) 6-(2-(甲胺基)嘧啶-4-基氧基)-1-萘甲酸之製備

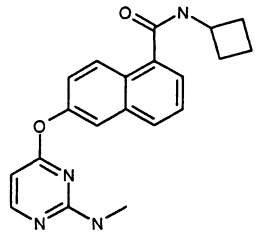
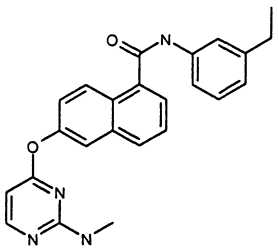
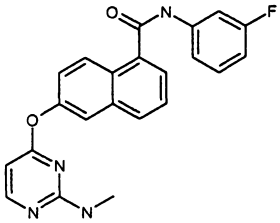
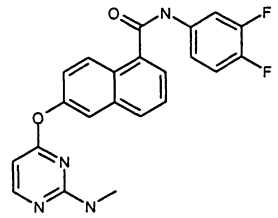
使6-(2-氟基嘧啶-4-基氧基)-1-萘甲酸(步驟a，1克，3.53毫莫耳)懸浮於THF(10毫升)中，並溫熱至部份溶解。使混合物冷卻至室溫，並添加N-甲胺(2M，在THF中，8.9毫升，17.7毫莫耳)。2小時後，於真空中濃縮溶劑。將殘留物以H_2O稀釋，並使用1N HCl使其成為pH 7。過濾固體，並以水與Et_2O沖洗，產生標題化合物，為粉紅色固體。

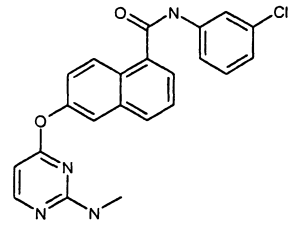
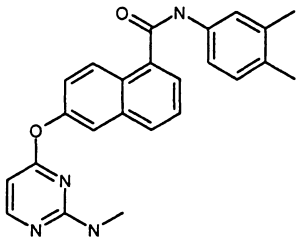
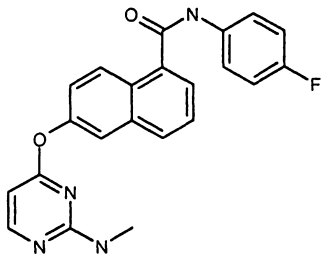
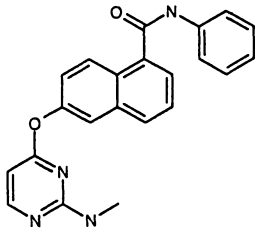
步驟(c) N-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺之製備

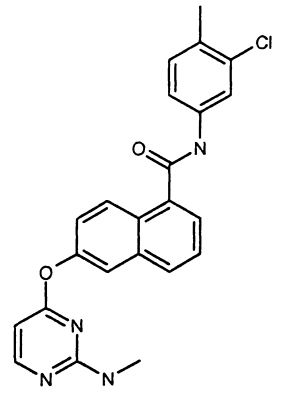
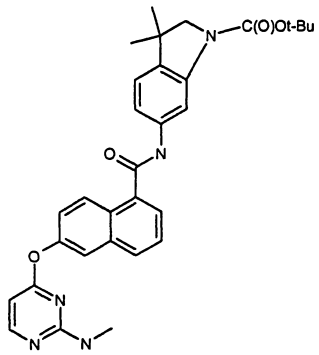
此化合物係類似實例357中所述之程序製成。MS(ESI, 正離子) m/z：473.0 (M+H). 對$C_{23}H_{16}ClF_3N_4O_2$之計算值-472.85.

下列實例係類似實例357中所述之程序，並藉管柱層析純化及/或結晶化作用製成。

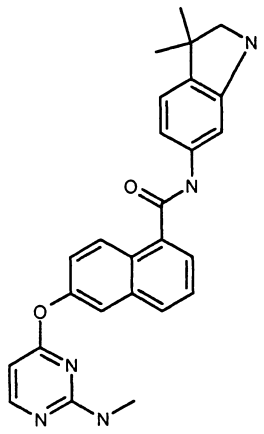
實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
364	 6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-N-(3-甲基苯基)-1-萘羧醯胺	$C_{23}H_{20}N_4O_2$	384.43	385.1
365	 6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-N-(4-甲基苯基)-1-萘羧醯胺	$C_{23}H_{20}N_4O_2$	384.43	385.1
366	 N-環己基-6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{22}H_{24}N_4O_2$	376.45	377.2
367	 6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-N-(3-(1-甲基乙基)苯基)-1-萘羧醯胺	$C_{25}H_{24}N_4O_2$	412.49	413.1

368	 N-環丁基-6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{20}H_{20}N_4O_2$	348.40	349.1
369	 N-(3-乙基苯基)-6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{24}H_{22}N_4O_2$	398.46	399.1
370	 N-(3-氟苯基)-6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{22}H_{17}FN_4O_2$	388.39	389.1
371	 N-(3,4-二氟苯基)-6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{22}H_{16}F_2N_4O_2$	406.38	407.1

372	 N-(3-氯苯基)-6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{22}H_{17}ClN_4O_2$	404.85	405.1
373	 N-(3,4-二甲基苯基)-6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{24}H_{22}N_4O_2$	398.46	399.1
374	 N-(4-氟苯基)-6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{22}H_{17}FN_4O_2$	388.39	389.1
375	 6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-N-苯基-1-萘羧醯胺	$C_{22}H_{18}N_4O_2$	370.41	371.1

376	 N-(3-氯基-4-甲基苯基)-6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{23}H_{19}ClN_4O_2$	418.88	419.1
377	 3,3-二甲基-6-(2-(2-(甲胺基)嘧啶-4-基氧基)-1-萘甲醯胺基)二氫吲哚-1-羧酸第三-丁酯	$C_{27}H_{27}N_5O_2$	453.55	--

實例 378

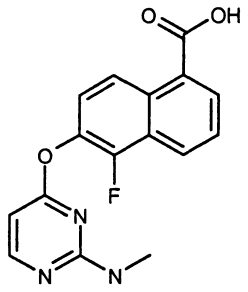


N-(3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基)-6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺

於 3,3-二甲基-6-(2-(2-(甲胺基)嘧啶-4-基氧基)-1-萘甲醯胺基)二氫吲哚-1-羧酸第三-丁酯 (.76 毫克，0.17 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (1.5 毫升) 中之經冷卻 (冰浴) 溶液內，添加 TFA (200 微升)，

攪拌反應物，並溫熱至室溫過夜。在真空中濃縮混合物，並使殘留物溶於CH_2Cl_2中，以1N NaOH，然後以鹽水洗滌，及以Na_2SO_4脫水乾燥。過濾混合物，並蒸發。將殘留物以己烷研製，並過濾固體，而得標題化合物，為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z： 440.2 (M+H). 對$C_{26}H_{25}N_5O_2$之計算值 - 439.51.

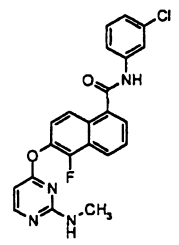
實例 379

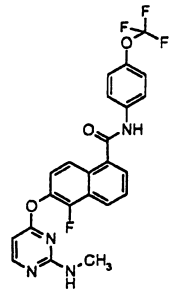
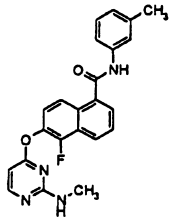
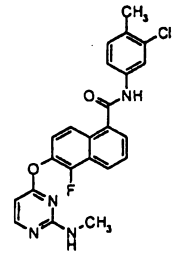
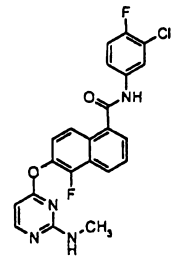


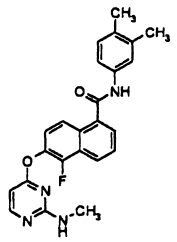
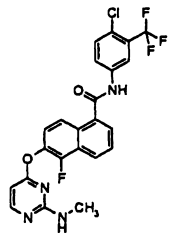
5-氟基-6-(2-(甲胺基)嘧啶-4-基氧基)-1-萘甲酸

標題化合物係類似實例363步驟a與b製成。

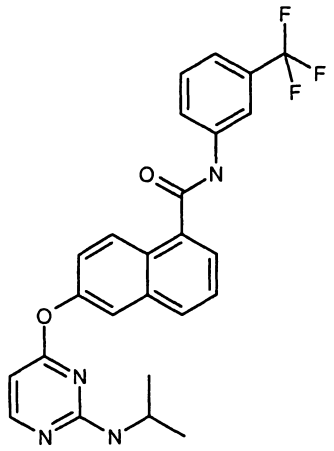
下列實例係類似實例357中所述之程序，並藉管柱層析純化及/或結晶化作用製成。

實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
380	5-氟基-6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-N-(3-氯苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{22}H_{16}ClFN_4O_2$	422.85	423.1

381	5-氟基-6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-N-(4-((三氟甲基)氧基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{23}H_{16}F_4N_4O_3$	472.4	473.1
382	5-氟基-6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-N-(3-甲基苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{23}H_{19}FN_4O_2$	402.43	403.1
383	N-(3-氯基-4-甲基苯基)-5-氟基-6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{23}H_{18}ClFN_4O_2$	436.87	437.1
384	N-(3-氯基-4-氟苯基)-5-氟基-6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{22}H_{15}ClF_2N_4O_2$	440.84	441

385	N-(3,4-二甲基苯基)-5-氟基-6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{24}H_{21}FN_4O_2$	416.45	417.2
386	N-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-5-氟基-6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{23}H_{15}ClF_4N_4O_2$	490.84	491.1

實例 387



N-(3-(三氟甲基)苯基)-6-((2-((1-甲基乙基)胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺

步驟 (a) 6-(2-(異丙基胺基)嘧啶-4-基氧基)-1-萘甲酸之製備

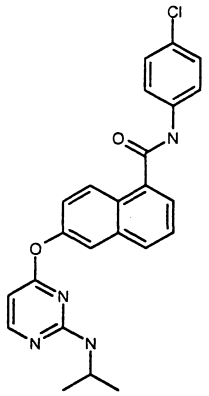
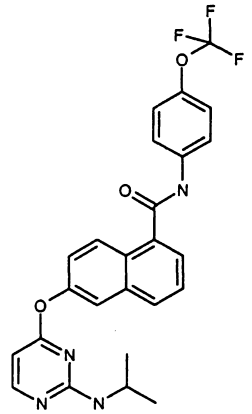
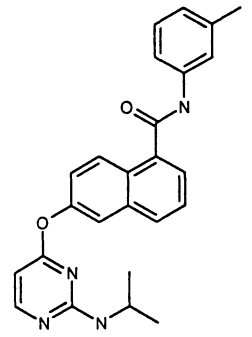
標題化合物係類似實例 363 (b) 中所述之程序製成。

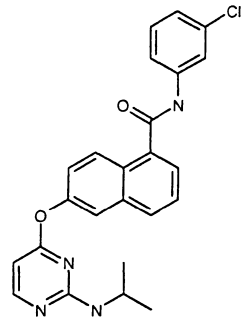
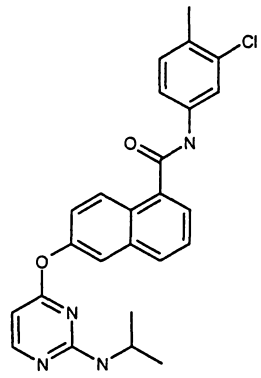
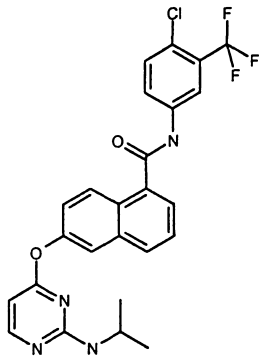
步驟 (b) N-(3-(三氟甲基)苯基)-6-((2-((1-甲基乙基)胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺之製備

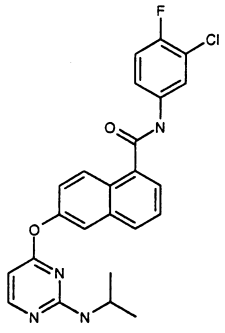
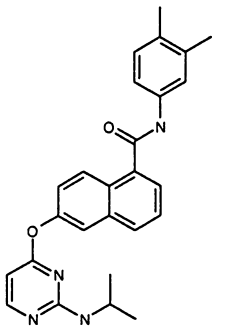
此化合物係類似實例 357 中所述之程序製成。MS (ESI 正離子) m/z： 467.1 (M+H). 對 $C_{25}H_{21}F_3N_4O_2$ 之計算值 - 466.46.

下列實例係類似實例 387 中所述之程序，並藉管柱層析純

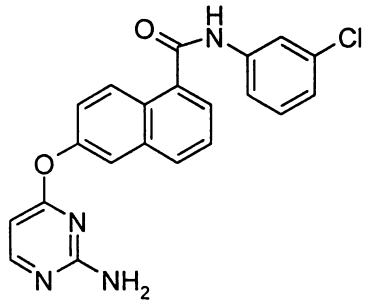
化及/或結晶化作用製成。

實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
388	 N-(4-氯苯基)-6-((2-((1-甲基乙基)胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{24}H_{21}ClN_4O_2$	432.90	433.0
389	 6-((2-((1-甲基乙基)胺基)-4-嘧啶基)氧基)-N-(4-((三氟甲基)氧基)苯基)-1-萘羧醯胺	$C_{25}H_{21}F_3N_4O_3$	482.45	483.1
390	 6-((2-((1-甲基乙基)胺基)-4-嘧啶基)氧基)-N-(3-甲基苯基)-1-萘羧醯胺	$C_{25}H_{24}N_4O_2$	412.49	413.2

391	 N-(3-氯苯基)-6-((2-((1-甲基乙基)胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{24}H_{21}ClN_4O_2$	432.90	433.0
392	 N-(3-氯基-4-甲基苯基)-6-((2-((1-甲基乙基)胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{25}H_{23}ClN_4O_2$	446.93	447.1
393	 N-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-6-((2-((1-甲基乙基)胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{25}H_{20}ClF_3N_4O_2$	500.90	501.1

394	 N-(3-氯基-4-氟苯基)-6-((2-((1-甲基乙基)胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{24}H_{20}ClFN_4O_2$	450.89	451.0
395	 N-(3,4-二甲基苯基)-6-((2-((1-甲基乙基)胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{26}H_{26}N_4O_2$	426.51	427.2

實例 396



6-((2-胺基-4-嘧啶基)氧基)-N-(3-氯苯基)-1-萘羧醯胺

步驟 (a) 6-(2-胺基嘧啶-4-基氧基)-1-萘甲酸之製備

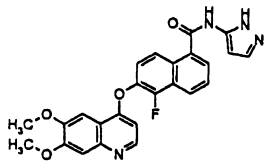
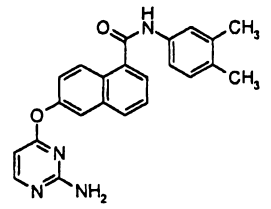
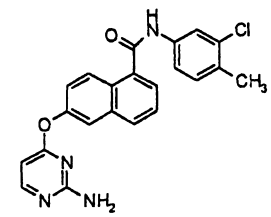
使 6-(2-氟基嘧啶-4-基氧基)-1-萘甲酸 (1.2 克，4.2 毫莫耳) 溶於 NH_4OH (37% 水，20 毫升) 中，並在室溫下攪拌 3 小時。蒸發溶劑。將少量 MeOH 添加至漿液中，接著是醚，直到化合物猛然破裂。過濾固體。

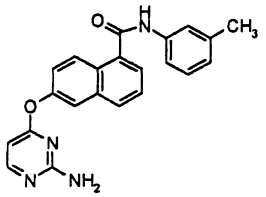
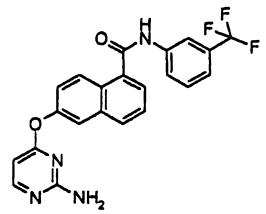
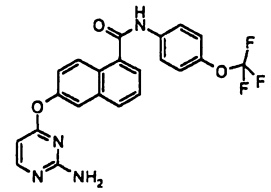
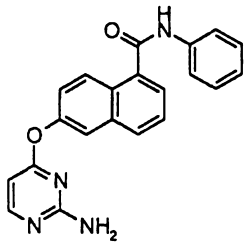
步驟 (b) 6-(2-胺基嘧啶-4-基氧基)-N-4-氯基-1-萘甲醯胺之製備

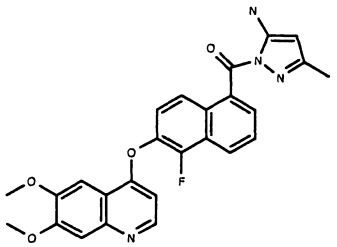
將 6-(2-胺基嘧啶-4-基氧基)-1-萘甲酸 (步驟 a，82 毫克，0.29

毫莫耳)、3-氯苯胺(0.046毫升，0.43毫莫耳)、HATU(166毫克，0.43毫莫耳)及DIPEA(0.07毫升，0.43毫莫耳)，於室溫下，在$CHCl_3$(3毫升)中攪拌過夜。過濾混合物，並將固體以$CHCl_3$、醚及MeOH沖洗。獲得標題化合物，為灰白色固體。MS(ESI正離子)m/z：391 (M+H). 對$C_{21}H_{15}ClN_4O_4$之計算值-390.82.

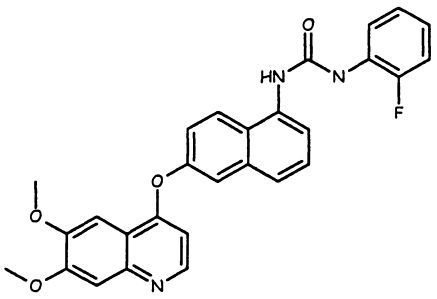
下列化合物係類似實例396步驟b中所述之程序製成。

實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
397	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟-N-(1H-吡唑-5-基)-1-萘羧醯胺 	$C_{25}H_{19}FN_4O_4$	458.45	459.1
398	6-((2-胺基-4-嘧啶基)氧基)-N-(3,4-二甲基苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{23}H_{20}N_4O_2$	384.44	385.1
399	6-((2-胺基-4-嘧啶基)氧基)-N-(3-氯基-4-甲基苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{22}H_{17}ClN_4O_2$	404.86	405

400	6-((2-胺基-4-嘧啶基)氧基)-N-(3-(甲基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{22}H_{18}N_4O_2$	370.41	371.1
401	6-((2-胺基-4-嘧啶基)氧基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{22}H_{15}F_3N_4O_2$	424.38	425
402	6-((2-胺基-4-嘧啶基)氧基)-N-(4-((三氟甲基)氧基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{22}H_{15}F_3N_4O_3$	440.38	441.1
403	6-((2-胺基-4-嘧啶基)氧基)-N-苯基-1-萘羧醯胺 	$C_{21}H_{16}N_4O_2$	356.38	357.1

404	1-((6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-1-萘基)羰基)-3-甲基-1H-吡唑-5-胺 	$C_{26}H_{21}FN_4O_4$	472.47	473

實例 405

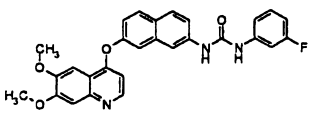


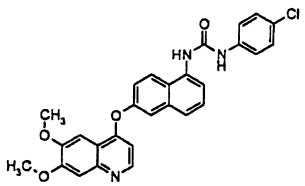
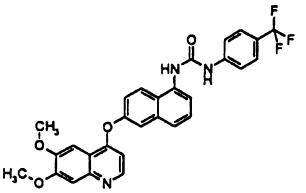
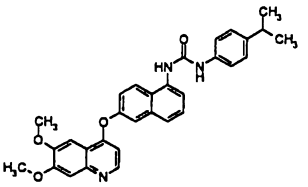
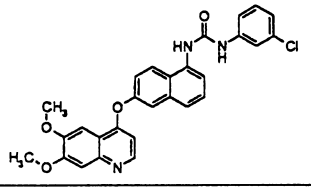
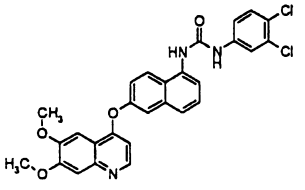
N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-N'-(2-氟苯基)脲

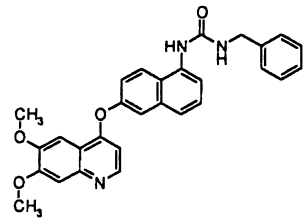
使 6-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)萘-1-胺 (50 毫克，0.144 毫莫耳) 與異氰酸 2-氟苯酯 (20 毫克，0.144 毫莫耳) 溶於 THF (1 毫升) 中，然後在室溫下攪拌 16 小時。在混合物中有沉澱物形成，並收集於玻料上，以最少 THF，接著以 CH_2Cl_2 洗滌，獲得 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-N'-(2-氟苯基)脲，為灰白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z： 484.2 (M+1).

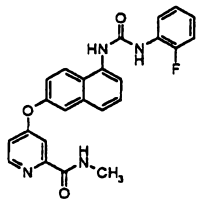
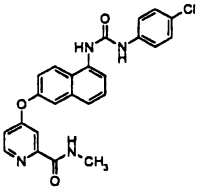
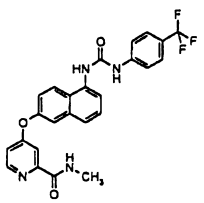
對 $C_{28}H_{22}FN_3O_4$ 之質量計算值：483.50

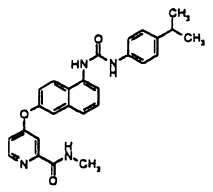
下列實例係類似實例 405 中所述之程序製成。

實例 #	結構&名稱	分子式	質量	M+H
406	N-(7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-N'-(3-氟苯基)脲 	$C_{28}H_{22}FN_3O_4$	483.5	484.1

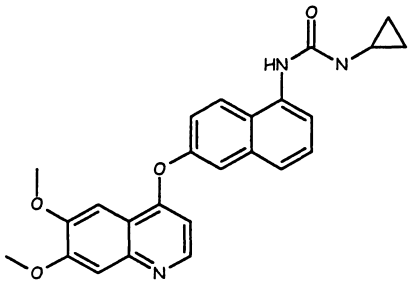
407	N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-N'-(4-氯苯基)脲 	$C_{28}H_{22}ClN_3O_4$	499.95	500.1
408	N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-N'-(4-(三氟甲基)苯基)脲 	$C_{29}H_{22}F_3N_3O_4$	533.5	534.2
409	N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-N'-(4-(1-甲基乙基)苯基)脲 	$C_{31}H_{29}N_3O_4$	507.59	508.2
410	N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-N'-(3-氯苯基)脲 	$C_{28}H_{22}ClN_3O_4$	499.95	500.1
411	N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-N'-(3,4-二氯苯基)脲 	$C_{28}H_{21}Cl_2N_3O_4$	534.4	534.1

412	N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-N'-(苯基甲基)脲 	$C_{29}H_{25}N_3O_4$	479.53	480.1

實例#	名稱&結構	分子式	計算值MW	[M+H]+	[M-H]-
413	4-((5-((((2-氟苯基)胺基)羰基)胺基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺 	$C_{24}H_{19}FN_4O_3$	430.437		429.2
414	4-((5-((((4-氯苯基)胺基)羰基)胺基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺 	$C_{24}H_{19}ClN_4O_3$	446.892		445.1
415	N-甲基-4-((5-((((4-(三氟甲基)苯基)胺基)羰基)胺基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺 	$C_{25}H_{19}F_3N_4O_3$	480.444		479.1

416	N-甲基-4-((5-((((4-(1-甲基乙基)苯基)胺基)羰基)胺基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺 	$C_{27}H_{26}N_4O_3$	454.527		453.2

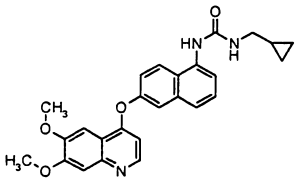
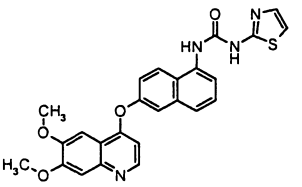
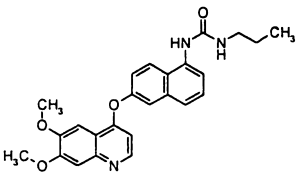
實例 417



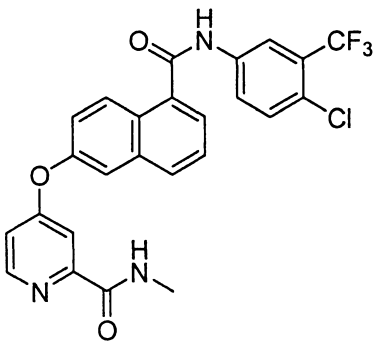
N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-N'-環丙基脲

使 6-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)萘-1-胺(80 毫克，0.231 毫莫耳)懸浮於 THF(1 毫升)中，然後添加 Hunig 氏鹼(33 毫克，0.254 毫莫耳)，與氯甲酸苯酯(36 毫克，0.231 毫莫耳)在 THF(0.5 毫升)中之溶液。將反應物於室溫下攪拌 16 小時。將環丙基胺(26 毫克，0.462 毫莫耳)在 THF(0.6 毫升)中之溶液添加至混合物內，並將反應物於 50℃下加熱 4 小時。沉澱物形成，並收集在玻料上，以 THF，接著以 CH_2Cl_2 洗滌。使黃褐色固體藉預備薄層層析純化(在 CH_2Cl_2 中之 8% MeOH)，而得 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-N'-環丙基脲，為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z：430.2 (M+1). 對 $C_{25}H_{23}N_3O_4$ 之質量計算值：429.47

下列實例係類似實例 417 中所述之程序製成。

實例 #	結構&名稱	分子式	質量	M+H
418	N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-N'-(環丙基甲基)脲 	$C_{26}H_{25}N_3O_4$	443.5	444.1
419	N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-N'-(1,3-噻唑-2-基)脲 	$C_{25}H_{20}N_4O_4S$	472.52	473.1
420	N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-N'-丙基脲 	$C_{25}H_{25}N_3O_4$	431.49	432.1

實例 421



4-((5-(((4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺

步驟 (a) 6-(2-(甲基胺甲醯基)吡啶-4-基氧基)-1-萘甲酸之製備

將 Cs_2CO_3 (52.0 克，160 毫莫耳) 添加至 6-羥基-1-萘甲酸 (10 克，53.0 毫莫耳) 在 DMSO (140 毫升) 中之溶液內。於攪拌激烈 15 分鐘後，引進 N-甲基-4-氯基甲基吡啶醯胺 (10.8 克，61.0 毫莫耳)，並將混合物於 100℃ 下加熱 10 小時。於冷卻至室溫後，經過矽膠充填柱 (10：1：0.5；CH_2Cl_2, CH_3OH, AcOH) 過濾混合物。濃縮濾液，並以 EtOAc 研製，提供標題化合物，為稍微粉紅色固體。MS (ESI, 正離子) m/z：323.3 (M+1). 對 $C_{18}H_{12}N_2O_4$ 之質量計算值：322.31.

步驟 (b) 6-(2-(甲基胺甲醯基)吡啶-4-基氧基)-1-萘并氯化物之製備

於 6-(2-甲基胺甲醯基)吡啶-4-基氧基)-1-萘甲酸 (步驟 a，6.00 克，18.6 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (100 毫升) 中之懸浮液內，添加氯化草醯 (5.2 毫升，60.5 毫莫耳) 與 DMF (143 微升，1.86 毫莫耳)。持續攪拌 2 小時，此時，使所形成之漿液濃縮，並與苯 (3 x 25 毫升) 一起共沸，提供標題化合物，為黃色粉末。MS (甲酯)(ESI, 正離子) m/z：337.3 (M+1). 對 $C_{19}H_{16}N_2O_4$ 之質量計算值：336.34.

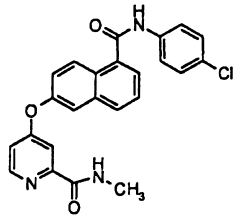
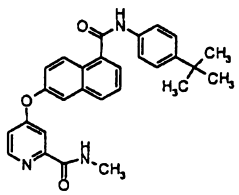
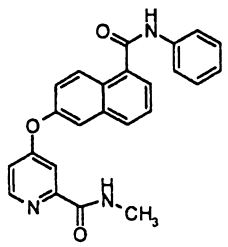
步驟 (c) 4-((5-(((4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺之製備

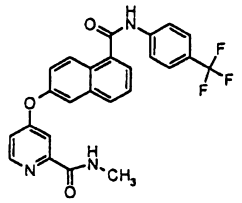
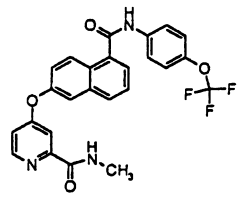
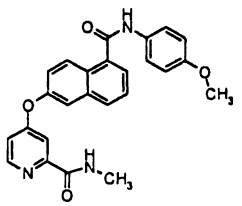
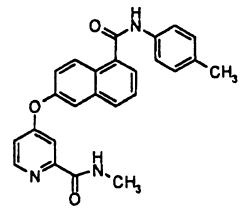
於氯化 6-(2-甲基胺甲醯基)吡啶-4-基氧基)-1-萘 (步驟 b，50 毫克，0.13 毫莫耳) 與 5-胺基-2-氯基三氟化苯 (26 毫克，0.13 毫莫耳) 在 2 毫升 CH_2Cl_2 中之溶液內，添加 TEA (93 微升，0.66 毫莫耳)。將反應物於室溫下保持 1 小時，然後濃縮，並藉矽膠管柱層析純化 (在己烷中之 50% 丙酮)，而得標題化合

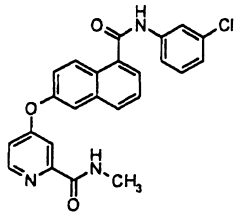
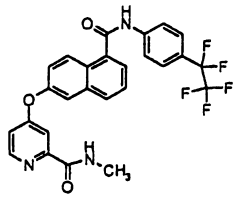
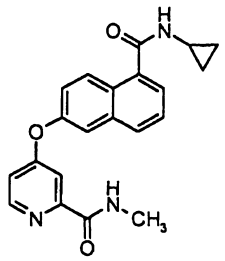
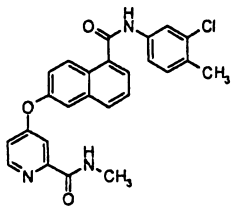
物，為黃色固體。MS (ESI, 正離子) m/z： 500.4 (M+1).

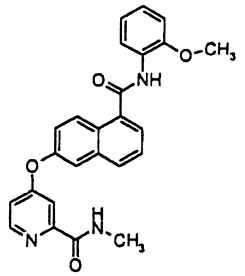
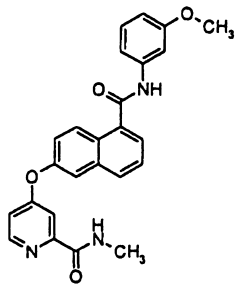
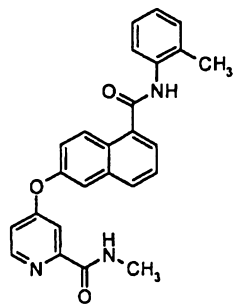
對 $C_{25}H_{17}ClF_3N_3O_3$ 之質量計算值：499.87.

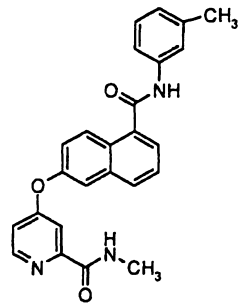
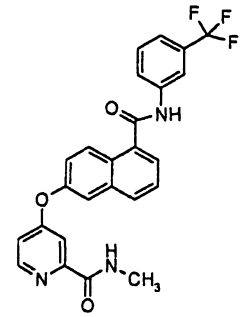
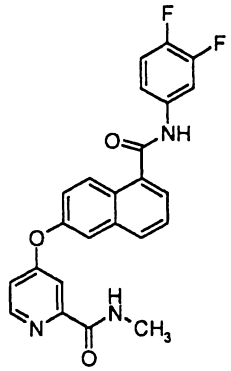
下列實例係類似實例421中所述之程序製成。

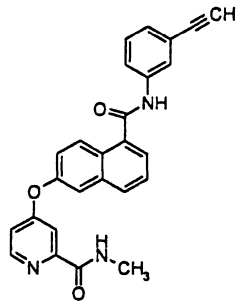
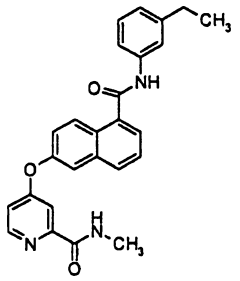
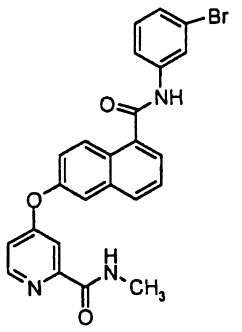
實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
422	4-((5-(((4-氯苯基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺 	$C_{24}H_{18}ClN_3O_3$	431.87	432.4
423	4-((5-(((4-(1,1-二甲基乙基)苯基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺 	$C_{28}H_{27}N_3O_3$	453.54	454.5
424	N-甲基-4-((5-((苯基胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺 	$C_{24}H_{19}N_3O_3$	397.43	398.3

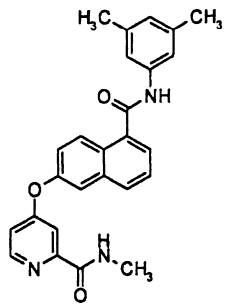
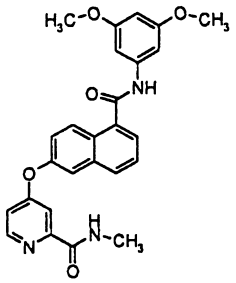
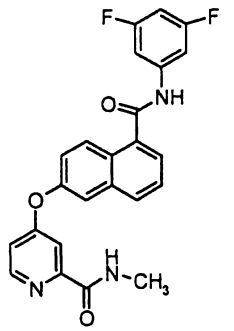
425	N-甲基-4-((5-(((4-(三氟甲基)苯基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺 	$C_{25}H_{18}F_3N_3O_3$	465.42	466.4
426	N-甲基-4-((5-(((4-((三氟甲基)氧基)苯基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺 	$C_{25}H_{18}F_3N_3O_4$	481.43	482.4
427	N-甲基-4-((5-(((4-(甲氧基)苯基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺 	$C_{25}H_{21}N_3O_4$	427.45	428.1
428	N-甲基-4-((5-(((4-甲基苯基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺 	$C_{25}H_{21}N_3O_3$	411.46	412.1

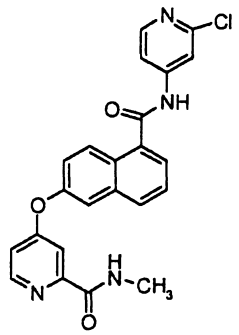
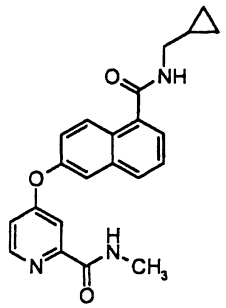
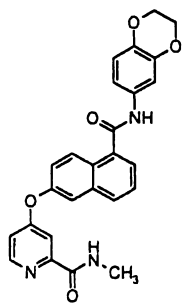
429	4-((5-(((3-氯苯基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺 	$C_{24}H_{18}ClN_3O_3$	431.88	432.4
430	N-甲基-4-((5-(((4-(五氟乙基)苯基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺 	$C_{26}H_{18}F_5N_3O_3$	515.43	516.1
431	4-((5-((環丙胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺 	$C_{21}H_{19}N_3O_3$	361.4	362.3
432	4-((5-(((3-氯基-4-甲基苯基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺 	$C_{25}H_{20}ClN_3O_3$	445.9	446.4

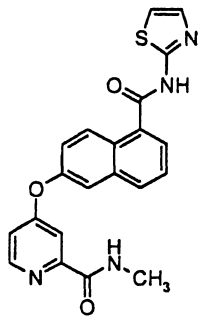
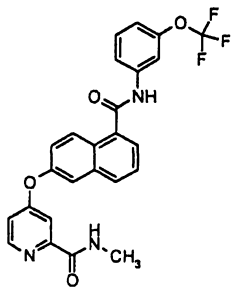
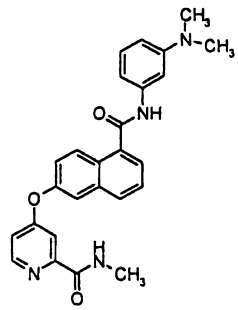
433	N-甲基-4-((5-(((2-(甲氧基)苯基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺 	$C_{25}H_{21}N_3O_4$	427.46	428.4
434	N-甲基-4-((5-(((3-(甲氧基)苯基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺 	$C_{25}H_{21}N_3O_4$	427.46	428.4
435	N-甲基-4-((5-(((2-甲基苯基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺 	$C_{25}H_{21}N_3O_3$	411.46	412.4

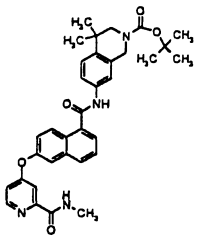
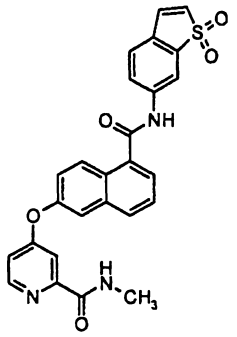
436	N-甲基-4-((5-(((3-甲基苯基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺 	$C_{25}H_{21}N_3O_3$	411.46	412.4
437	N-甲基-4-((5-(((3-(三氟甲基)苯基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺 	$C_{25}H_{18}F_3N_3O_3$	465.43	466.4
438	4-((5-(((3,4-二氟苯基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺 	$C_{24}H_{17}F_2N_3O_3$	433.41	434.2

439	4-((5-(((3-乙炔基苯基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺 	$C_{26}H_{19}N_3O_3$	421.45	422.2
440	4-((5-(((3-乙基苯基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺 	$C_{26}H_{23}N_3O_3$	425.49	426.2
441	4-((5-(((3-溴苯基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺 	$C_{24}H_{18}BrN_3O_3$	476.33	477.1

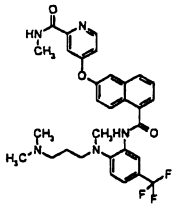
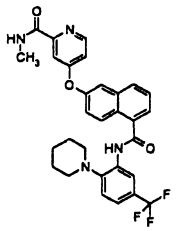
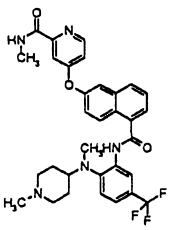
442	4-((5-(((3,5-二甲基苯基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺 	$C_{26}H_{23}N_3O_3$	425.49	426.2
443	4-((5-(((3,5-雙(甲氧基)苯基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺 	$C_{26}H_{23}N_3O_5$	457.48	458.2
444	4-((5-(((3,5-二氟苯基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺 	$C_{24}H_{17}F_2N_3O_3$	433.41	434.2

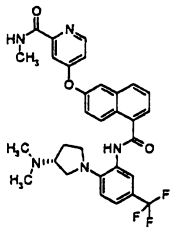
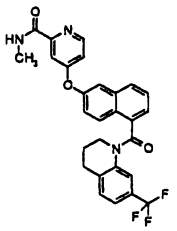
445	4-((5-(((2-氯基-4-吡啶基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺 	$C_{23}H_{17}ClN_4O_3$	432.87	433.1
446	4-((5-(((環丙基甲基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺 	$C_{22}H_{21}N_3O_3$	375.43	376.1
447	4-((5-((2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺 	$C_{26}H_{21}N_3O_5$	455.47	456.1

448	N-甲基-4-((5-((1,3-噻唑-2-基胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺 	$C_{21}H_{16}N_4O_3S$	404.45	405.1
449	N-甲基-4-((5-(((3-((三氟甲基)氧基)苯基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺 	$C_{25}H_{18}F_3N_3O_4$	481.43	482.1
450	4-((5-(((3-(二甲胺基)苯基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺 	$C_{26}H_{24}N_4O_3$	440.5	441.1

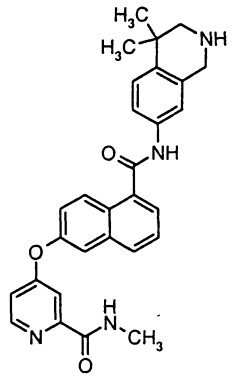
451	4,4-二甲基-7-(((6-((2-((甲胺基)羰基)-4-吡啶基)氧基)-1-萘基)羰基)胺基)-3,4-二氫-2(1H)-異喹啉羧酸1,1-二甲基乙酯 	$C_{34}H_{36}N_4O_5$	580.68	581.1
452	4-((5-(((1,1-二氧化-1-苯并噻吩-6-基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺 	$C_{26}H_{19}N_3O_5S$	485.52	485.9

下列實例係類似實例421步驟c中所述之程序製成，省略鹼，並使用THF作為溶劑。

實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
453	4-((5-(((2-((3-(二甲胺基)丙基)(甲基)胺基)-5-(三氟甲基)苯基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺 	$C_{31}H_{32}F_3N_5O_3$	579.62	580.2
454	N-甲基-4-((5-(((2-(1-六氫吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺 	$C_{30}H_{27}F_3N_4O_3$	548.56	549.2
455	N-甲基-4-((5-(((2-(甲基(1-甲基-4-六氫吡啶基)胺基)-5-(三氟甲基)苯基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺 	$C_{32}H_{32}F_3N_5O_3$	591.63	592.2

456	4-((5-(((2-((3R)-3-(二甲胺基)-1-四氫吡咯基)-5-(三氟甲基)苯基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺 	$C_{31}H_{30}F_3N_5O_3$	577.6	578.2
457	N-甲基-4-((5-((7-(三氟甲基)-3,4-二氫-1(2H)-喹啉基)羰基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺 	$C_{28}H_{22}F_3N_3O_3$	505.49	506.1

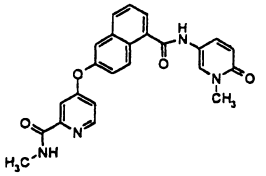
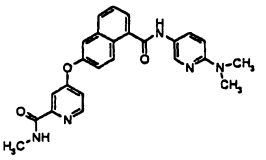
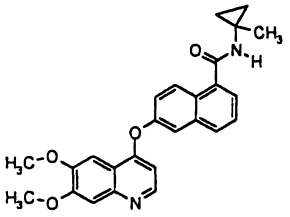
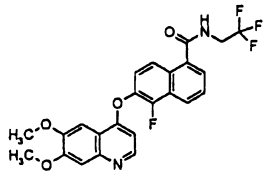
實例 458

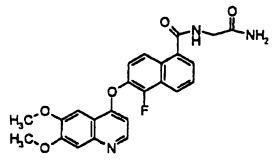
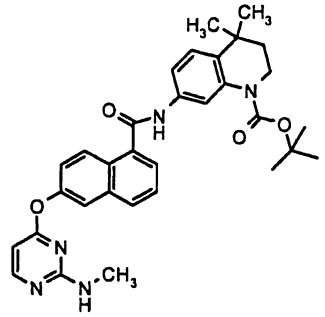
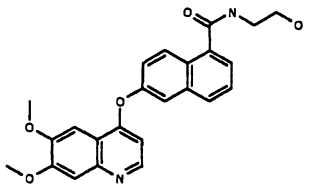
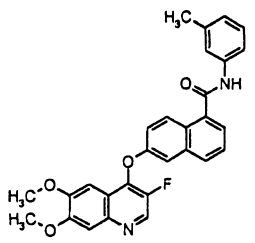


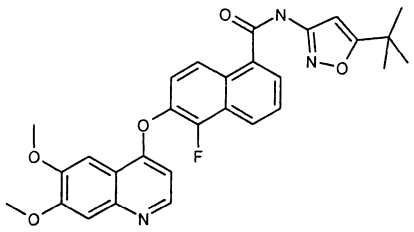
4-((5-(((4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫-7-異喹啉基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺

標題化合物係類似實例378中所述之程序，製自4,4-二甲基-7-(((6-((2-((甲胺基)羰基)-4-吡啶基)氧基)-1-萘基)羰基)胺基)-3,4-二氫-2(1H)-異喹啉羧酸1,1-二甲基乙酯。MS(ESI正離子) m/z：481.1 (M+H). 對$C_{29}H_{28}N_4O_3$之計算值-480.57.

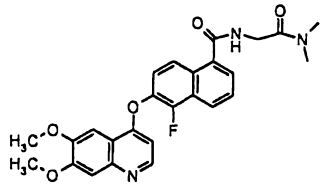
下列實例係類似實例421步驟c中所述之程序製成，使用無論是TEA或DIEA作為鹼。

實例 #	結構&名稱	分子式	質量	M+H
459	N-甲基-4-((5-(((1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺 	$C_{24}H_{20}N_4O_4$	428.45	429.0
460	4-((5-(((6-(二甲胺基)-3-吡啶基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺 	$C_{25}H_{23}N_5O_3$	441.49	442.0
461	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(1-甲基環丙基)-1-萘羧醯胺 	$C_{26}H_{24}N_2O_4$	428.49	429.2
462	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟-N-(2,2,2-三氟乙基)-1-萘羧醯胺 	$C_{24}H_{18}F_4N_2O_4$	474.41	475

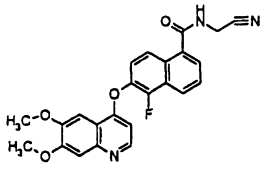
463	N-(2-胺基-2-酮基乙基)-6-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-5-氟-1-萘甲醯胺*化學製圖名稱* 	$C_{24}H_{20}FN_3O_5$	449.44	450.1
464	4,4-二甲基-7-(2-(2-(甲胺基)嘧啶-4-基氧基)-1-萘甲醯胺基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-羧酸第三-丁酯 	$C_{27}H_{27}N_5O_2$	553.67	NA
465	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-羥乙基)-1-萘羧醯胺 	$C_{24}H_{22}N_2O_5$	418.447	419.2
466	6-((3-氟基-6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-甲基苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{29}H_{23}FN_2O_4$	482.51	483

467	 6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(5-(1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基)-5-氟基-1-萘羧醯胺	$C_{29}H_{26}FN_3O_5$	515.53	516.2

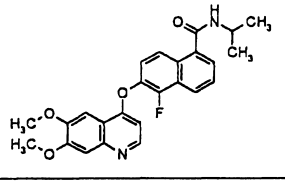
下述實例係根據實例421步驟c製成，但使用氯仿作為溶劑。

468	6-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-(2-(二甲胺基)-2-酮基乙基)-5-氟基-1-萘甲醯胺 	$C_{26}H_{24}N_3O_5$	477.49	478.1

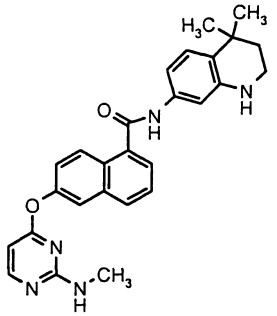
下述實例係根據實例421步驟c製成，但使用氯仿作為溶劑，省略鹼。

實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
469	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(氰基甲基)-5-氟-1-萘羧醯胺 	$C_{24}H_{18}FN_3O_4$	431.42	432.1

下列實例係類似實例421步驟c，省略鹼而製成。

實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
470	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟-N-(1-甲基乙基)-1-萘羧醯胺 	$C_{25}H_{23}FN_2O_4$	434.46	435.1

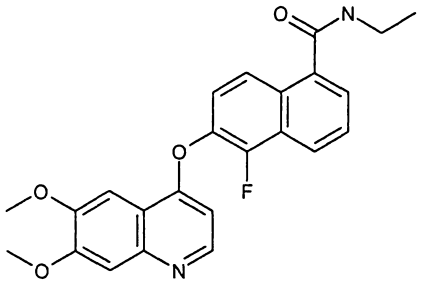
實例 471



N-(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫-7-喹啉基)-6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺

標題化合物係類似實例 378 製成，使用 4,4-二甲基-7-(2-(2-(甲胺基)嘧啶-4-基氧基)-1-萘甲醯胺基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-羧酸第三-丁酯作為起始物質。MS (ESI 正離子) m/z：454.1 (M+H). 對 $C_{27}H_{27}N_5O_2$ 之計算值 - 453.54.

實例 472

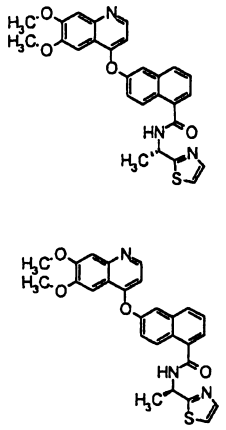
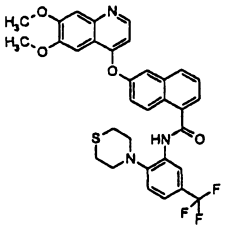
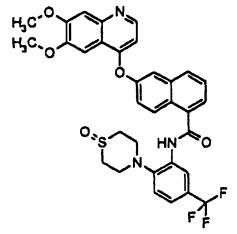


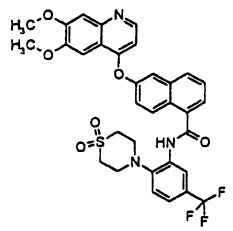
6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-乙基-5-氟基-1-萘羧醯胺

將氯化 6-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-5-氟基-1-萘醯 (70 毫克) 在 THF 中之 2M $EtNH_2$ 溶液 (3 毫升) 內，於室溫下攪拌 4 天。蒸發溶劑，並使殘留物藉預備板純化，使用 CH_2Cl_2 中之 5% MeOH 作為溶離劑。將所獲得之固體以醚沖洗，並乾燥，而得標題化合物。MS (ESI 正離子) m/z：421.1 (M+H). 對

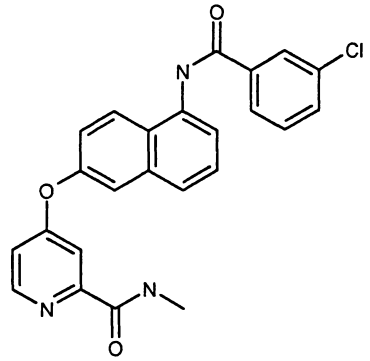
$C_{24}H_{21}FN_2O_4$之計算值 - 420.43.

下列實例係類似實例421步驟c中所述之程序製成，省略鹼，並使用THF作為溶劑。

實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
473	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-((1S)-1-(1,3-噻唑-2-基)乙基)-1-萘羧醯胺 	$C_{27}H_{23}N_3O_4S$	485.56	486.1
474	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-(4-硫代嗎福啉基)-5-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{33}H_{28}F_3N_3O_4S$	619.66	620
475	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-(1-氧化-4-硫代嗎福啉基)-5-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{33}H_{28}F_3N_3O_5S$	635.66	636

476	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-(1,1-二氧化-4-硫代嗎福啉基)-5-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{33}H_{28}F_3N_3O_6S$	651.66	652.1

實例 477



N-甲基-4-((5-(((3-氯苯基)羰基)胺基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺

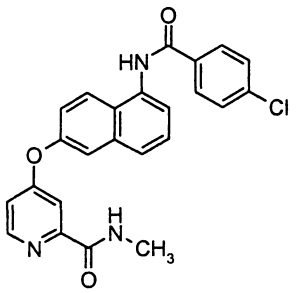
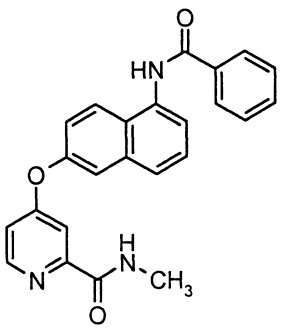
步驟 (a) 4-(5-胺基萘-2-基氧基)-N-甲基甲基吡啶醯胺之製備

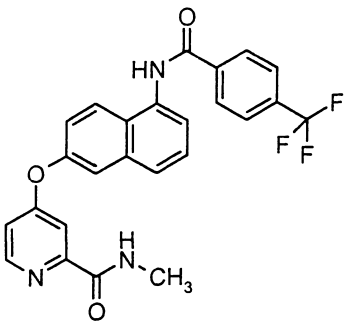
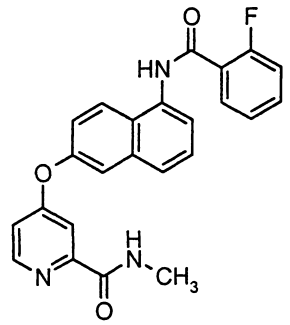
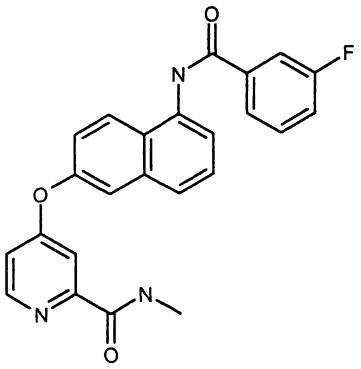
於 5-胺基-2-萘酚類 (2.8 克，17.6 毫莫耳) 在 DMF (20 毫升) 中之溶液內，添加 NaH (60%，於油中，843 毫克，21.1 毫莫耳)，並攪拌直到起泡停止。於混合物中，添加 4-氯-N-甲基甲基吡啶醯胺 (Org. Proc. Res. & Dev., 2002, 6, 777-781)(1 克，5.86 毫莫耳)，並將反應物加熱至 90℃，歷經 22 小時。使混合物冷卻至室溫，並以 $CHCl_3$ 稀釋，及以水洗滌。經過矽藻土墊過濾乳化液，並分離液層。以 $CHCl_3$ 洗滌水，並將有機部份合併，且以 1N NaOH 及鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物藉管柱層析純化，使用己烷與 EtOAc 作為溶離劑，而得標題化合物，為帶薔薇色固體。

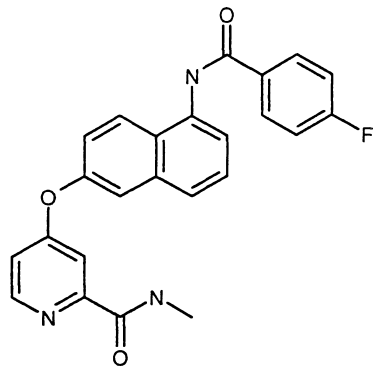
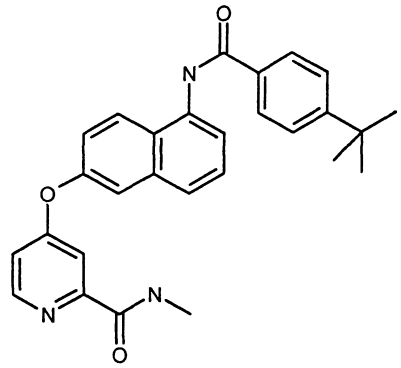
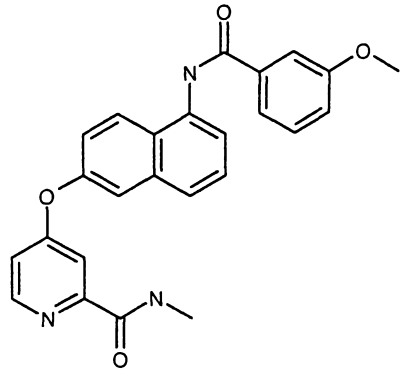
步驟 (b) N-甲基-4-((5-(((3-氯苯基)羰基)胺基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺之製備

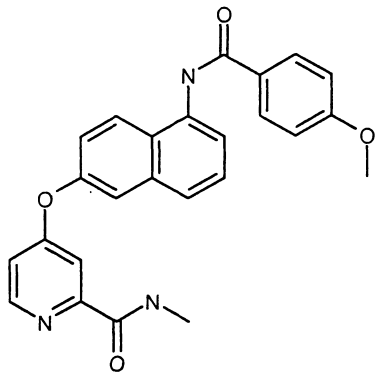
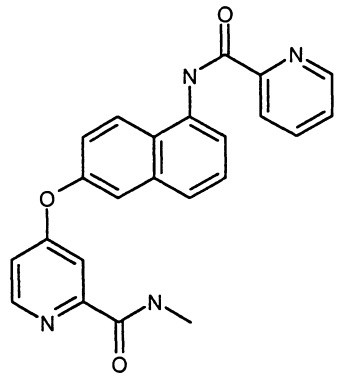
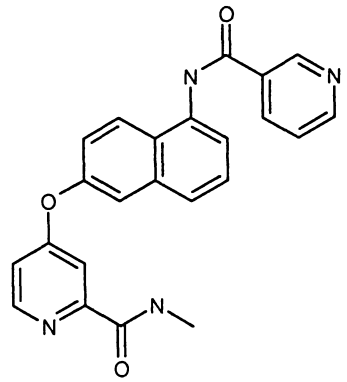
於4-(5-胺基萘-2-基氧基)-N-甲基甲基吡啶醯胺(40毫克，0.14毫莫耳)與$NaHCO_3$(33毫克，0.44毫莫耳)在CH_2Cl_2中之懸浮液內，添加氯化3-氯基苯甲醯(17微升，0.14毫莫耳)。將反應物於室溫下攪拌12小時，然後溶於$CHCl_3$中，並以水及鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，及過濾。藉管柱層析純化後，單離標題化合物。MS(ESI正離子)m/z：432.4(M+H). 對$C_{24}H_{18}ClN_3O_3$之計算值-431.87.

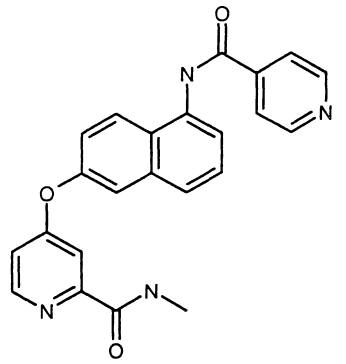
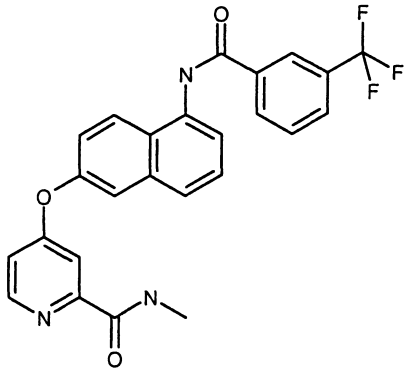
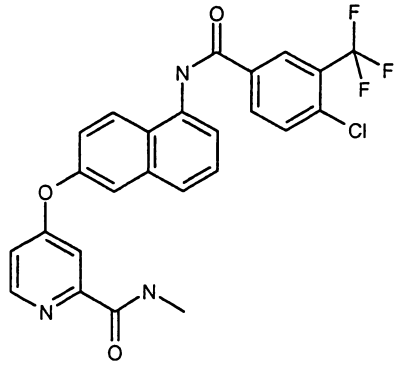
下列實例係類似實例477中所述之程序，並藉管柱層析純化及/或結晶化作用製成。

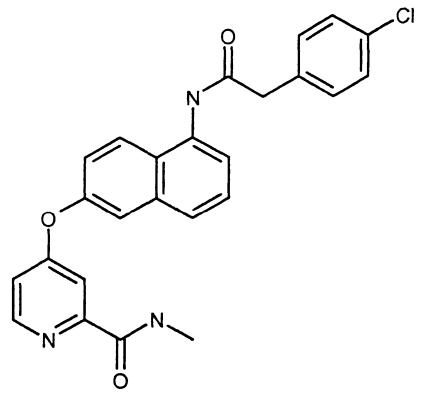
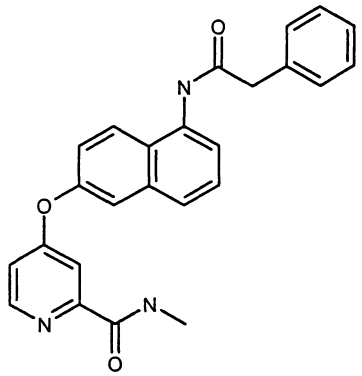
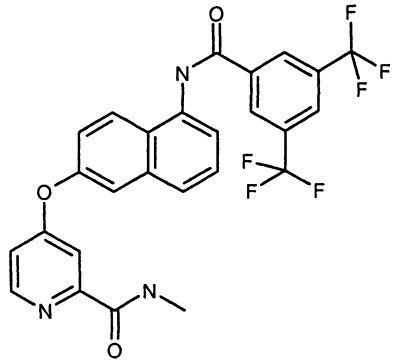
實例#	結構&名稱	化學式	MW 計算值	M+H
478	 4-((5-(((4-氯苯基)羰基)胺基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺	$C_{24}H_{18}ClN_3O_3$	431.88	432.4
479	 N-甲基-4-((5-((苯基羰基)胺基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺	$C_{24}H_{19}N_3O_3$	397.43	398.4

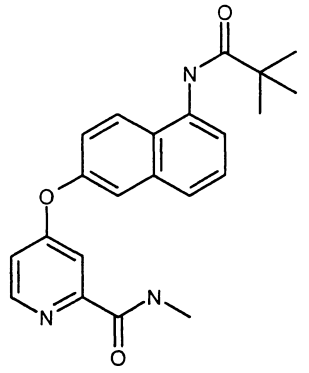
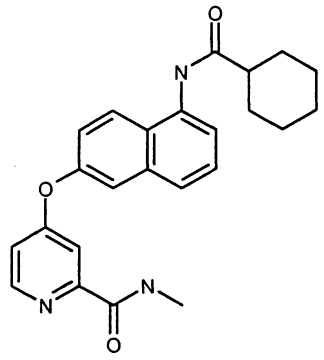
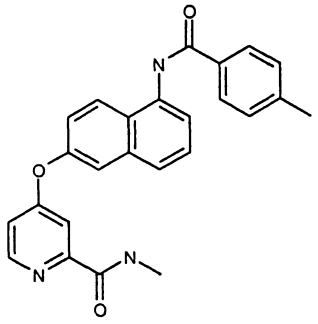
480	 N-甲基-4-((5-(((4-(三氟甲基)苯基)羰基)胺基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺	$C_{25}H_{18}F_3N_3O_3$	465.43	466.4
481	 4-((5-(((2-氟苯基)羰基)胺基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺	$C_{24}H_{18}FN_3O_3$	415.42	416.4
482	 4-((5-(((3-氟苯基)羰基)胺基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺	$C_{24}H_{18}FN_3O_3$	415.42	416.4

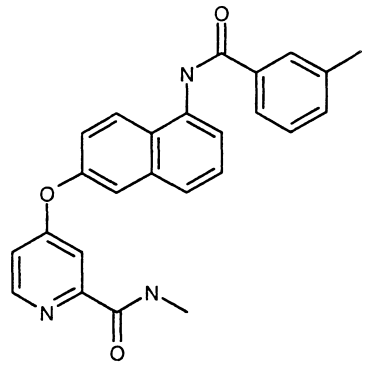
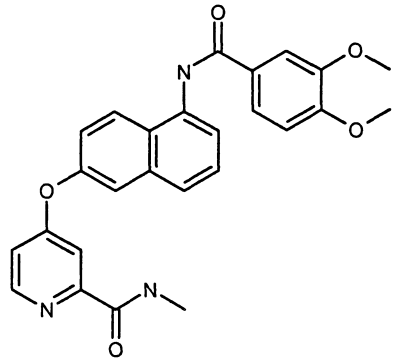
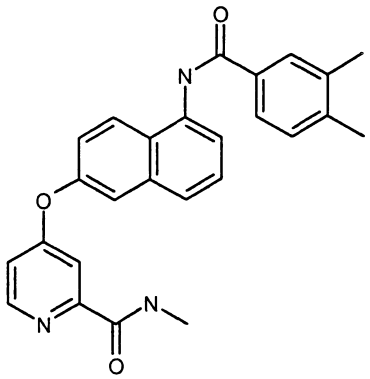
483	 4-((5-(((4-氟苯基)羰基)胺基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺	$C_{24}H_{18}FN_3O_3$	415.42	416.4
484	 4-((5-(((4-(1,1-二甲基乙基)苯基)羰基)胺基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺	$C_{28}H_{27}N_3O_3$	453.54	454.5
485	 N-甲基-4-((5-(((3-(甲氧基)苯基)羰基)胺基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺	$C_{25}H_{21}N_3O_4$	427.46	428.1

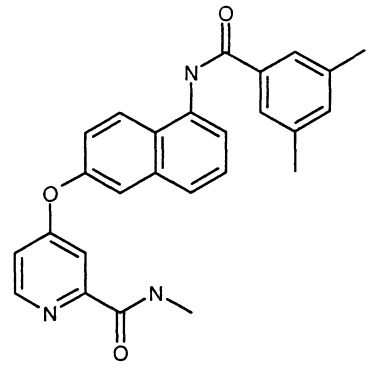
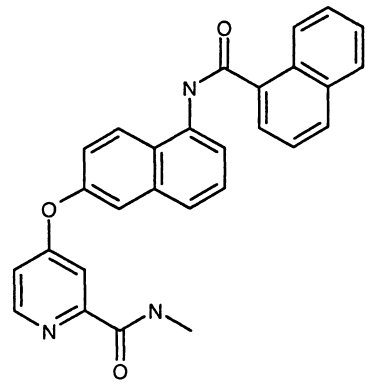
486	 N-甲基-4-((5-(((4-(甲氧基)苯基)羰基)胺基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺	$C_{25}H_{21}N_3O_4$	427.46	428.1
487	 N-甲基-4-((5-((2-吡啶基羰基)胺基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺	$C_{23}H_{18}N_4O_3$	398.42	399.1
488	 N-甲基-4-((5-((3-吡啶基羰基)胺基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺	$C_{23}H_{18}N_4O_3$	398.42	399.1

489	 N-甲基-4-((5-((4-吡啶基羰基)胺基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺	$C_{23}H_{18}N_4O_3$	398.42	399.1
490	 N-甲基-4-((5-(((3-(三氟甲基)苯基)羰基)胺基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺	$C_{25}H_{18}F_3N_3O_3$	465.43	466.1
491	 4-((5-(((4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)羰基)胺基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺	$C_{25}H_{17}ClF_3N_3O_3$	499.87	500

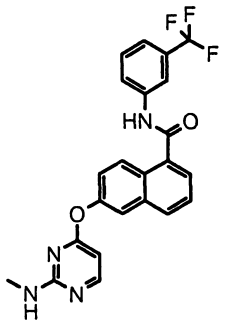
492	 4-((5-(((4-氯苯基)乙醯基)胺基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺	$C_{25}H_{20}ClN_3O_3$	445.9	446.1
493	 N-甲基-4-((5-((苯乙醯基)胺基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺	$C_{25}H_{21}N_3O_3$	411.46	412.1
494	 4-((5-(((3,5-雙(三氟甲基)苯基)羰基)胺基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺	$C_{26}H_{17}F_6N_3O_3$	533.43	534.1

495	 4-((5-((2,2-二甲基丙醯基)胺基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺	$C_{22}H_{23}N_3O_3$	377.44	378.2
496	 4-((5-((環己羰基)胺基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺	$C_{24}H_{25}N_3O_3$	403.48	404.2
497	 N-甲基-4-((5-(((4-甲基苯基)羰基)胺基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺	$C_{25}H_{21}N_3O_3$	411.46	412.1

498	 N-甲基-4-((5-(((3-甲基苯基)羰基)胺基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺	$C_{25}H_{21}N_3O_3$	411.46	412.1
499	 4-((5-(((3,4-雙(甲氧基)苯基)羰基)胺基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺	$C_{26}H_{23}N_3O_5$	457.48	458.1
500	 4-((5-(((3,4-二甲基苯基)羰基)胺基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺	$C_{26}H_{23}N_3O_3$	425.49	426.1

501	 4-((5-(((3,5-二甲基苯基)羰基)胺基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺	$C_{26}H_{23}N_3O_3$	425.49	426.1
502	 N-甲基-4-((5-((1-萘基羰基)胺基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺	$C_{28}H_{21}N_3O_3$	447.49	448.1

實例 503



6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺

步驟 (a) 6-(2-氯基嘧啶-4-基氧基)-1-萘甲酸之製備

於 6-羥基-1-萘甲酸 (10.0 克，53.1 毫莫耳) 在 DMSO (60 毫升) 中之溶液內，添加 Cs_2CO_3 (51.9 克，159.4 毫莫耳)。明顯看見起泡。將混合物於室溫下攪拌 5 分鐘，此時，添加 2,4-二氯嘧啶 (15.8 克，16.3 毫莫耳)。將反應物於室溫下攪拌，並藉

LCMS監測起始物質之消失。添加EtOAc(1.0升)，並過濾反應物，以移除固體Cs_2CO_3。以2N NaOH水溶液萃取混合物。將水層以EtOAc洗滌，然後以6N HCl水溶液酸化，提供白色懸浮液。過濾，產生白色固體。

步驟(b)氯化6-(2-氯基嘧啶-4-基氧基)-1-萘醯之製備

於6-(2-氯基嘧啶-4-基氧基)-1-萘甲酸(步驟a，2.30克，7.65毫莫耳)在CH_2Cl_2(50毫升)中之懸浮液內，逐滴添加DMF(5滴)，接著是氯化草醯(0.734毫升，8.41毫莫耳)。使混合物起泡，並於室溫下攪拌過夜。使反應物經過玻料過濾，以移除任何殘留之固體，及濃縮，而得所要之淡黃褐色固體，為其鹽酸鹽。

步驟(c)6-(2-氯基嘧啶-4-基氧基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)-1-萘甲醯胺之製備

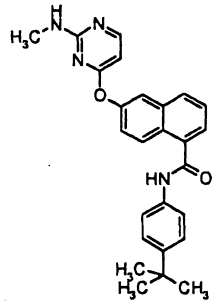
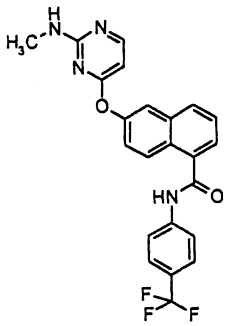
於氯化6-(2-氯基嘧啶-4-基氧基)-1-萘醯(步驟b，0.122克，0.34毫莫耳)鹽酸鹽在THF(3毫升)中之懸浮液內，添加3-(三氟甲基)苯胺(0.047毫升，0.38毫莫耳)。將反應物於室溫下攪拌過夜。使混合物濃縮，並於EtOAc與2N NaOH水溶液之間作分液處理。以數份EtOAc萃取，接著將有機層以鹽水洗滌，並以$MgSO_4$脫水乾燥。過濾溶液，並濃縮，而得所要之化合物。

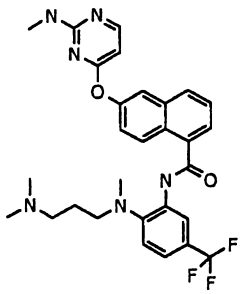
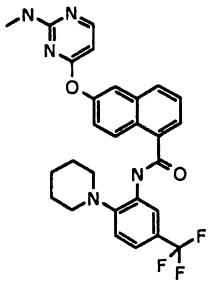
步驟(d)6-(2-氯基嘧啶-4-基氧基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)-1-萘甲醯胺之製備

於室溫下，在具有2.0M甲胺(3.0毫升)在THF中之密封管內，將6-(2-氯基嘧啶-4-基氧基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)-1-萘甲醯

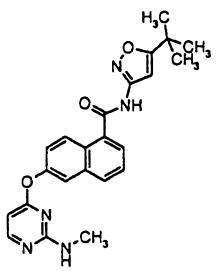
胺(0.075克，0.17毫莫耳)攪拌過夜。使反應物濃縮，溶於EtOAc中，並以2N NaOH水溶液洗滌。將混合物以鹽水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，及過濾。使已濃縮之混合物於矽膠上藉層析純化，而得所要之產物。MS (ESI, 正離子) m/z: 439.0 (M+1). 對$C_{23}H_{17}F_3N_4O_2$之質量計算值：438.07.

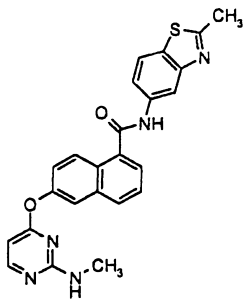
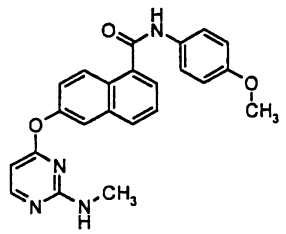
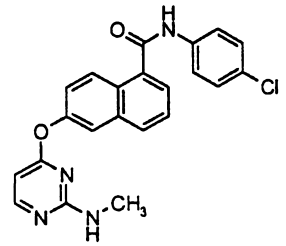
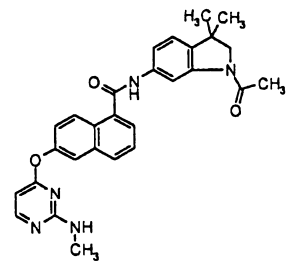
下列實例係類似實例503中所述之程序製成。

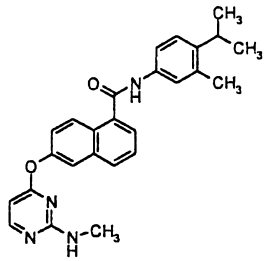
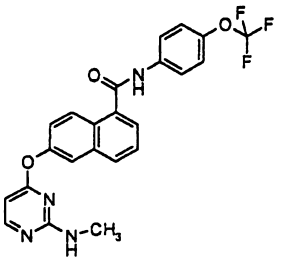
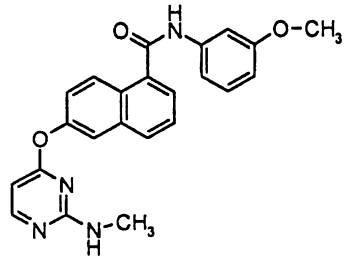
實例#	結構&實例	分子式	質量	M+H
504	N-(4-(1,1-二甲基乙基)苯基)-6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{26}H_{26}N_4O_2$	426.52	427.2
505	6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{23}H_{17}F_3N_4O_2$	438.41	439.0

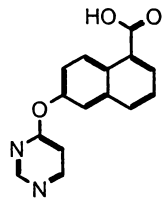
506	N-(2-((3-(二甲胺基)丙基)甲基)胺基)-5-(三氟甲基)苯基)-6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{29}H_{31}F_3N_6O_2$	552.598	553.6
507	6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-N-(2-(1-六氫吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{28}H_{26}F_3N_5O_2$	521.54	522

下列實例係類似實例503中所述之程序，並於步驟d中加熱至60℃而製成。

實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
508	N-(5-(1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基)-6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{23}H_{23}N_5O_3$	417.47	418.1

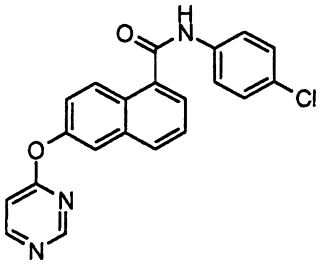
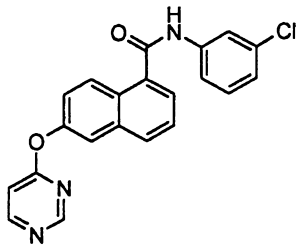
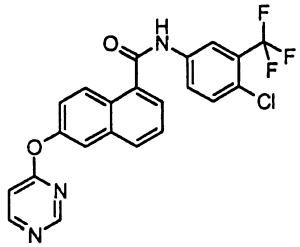
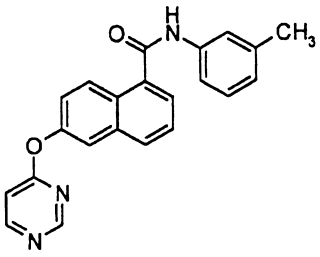
509	6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-N-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基)-1-萘羧醯胺 	$C_{24}H_{19}N_5O_2S$	441.51	442.1
510	6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-N-(4-(甲氧基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{23}H_{20}N_4O_3$	400.44	401.1
511	N-(4-氯苯基)-6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{22}H_{17}ClN_4O_2$	404.86	405.1
512	N-(1-乙醯基-3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基)-6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{28}H_{27}N_5O_3$	481.55	482.1

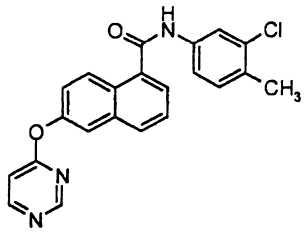
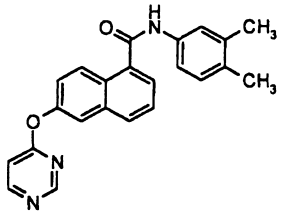
513	6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-N-(3-甲基-4-(1-甲基乙基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{26}H_{26}N_4O_2$	426.52	427.2
514	6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-N-(4-((三氟甲基)氧基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{23}H_{17}F_3N_4O_3$	454.41	455.1
515	6-((2-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-N-(3-(甲氧基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{23}H_{20}N_4O_3$	400.44	401.17

實例 516  **6-(嘧啶-4-基氧基)-1-萘甲酸**

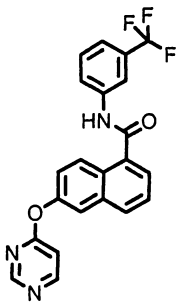
於 6-(2-氯基嘧啶-4-基氧基)-1-萘甲酸(1.3 克，4.3 毫莫耳)在 CH_2Cl_2/EtOAc/MeOH 混合物中之溶液內，添加甲酸銨(2.74 克，43 毫莫耳)與濕 Pd/C。將混合物於室溫下攪拌過夜，經過矽藻土墊過濾，並蒸發，而得標題化合物，為褐色固體。

下列實例係類似實例357中所述之程序，並藉管柱層析純化及/或結晶化作用製成。

實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
517	N-(4-氯苯基)-6-(4-嘧啶基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{21}H_{14}ClN_3O_2$	375.81	376.1
518	N-(3-氯苯基)-6-(4-嘧啶基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{21}H_{14}ClN_3O_2$	375.81	376.1
519	N-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-6-(4-嘧啶基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{22}H_{13}ClF_3N_3O_2$	443.81	444.1
520	N-(3-甲基苯基)-6-(4-嘧啶基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{22}H_{17}N_3O_2$	355.39	356.2

521	N-(3-氯基-4-甲基苯基)-6-(4-嘧啶基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{22}H_{16}ClN_3O_2$	389.84	390.1
522	N-(3,4-二甲基苯基)-6-(4-嘧啶基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{23}H_{19}N_3O_2$	369.42	370.1

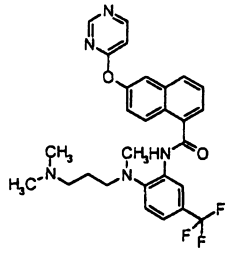
實例 523



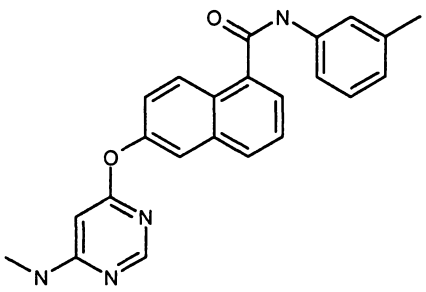
6-(嘧啶-4-基氧基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)-1-萘甲醯胺

於 6-(2-氯基嘧啶-4-基氧基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)-1-萘甲醯胺 (0.075 克，0.17 毫莫耳) 在 EtOAc (3 毫升) 與甲醇 (0.5 毫升) 中之溶液內，添加 10% Pd/C (20 毫克)。將燒瓶以隔片加蓋，並經過氣瓶/針頭引進 H_2 氣體。在將反應物於室溫下激烈攪拌過夜時，係持續正 H_2 壓力。經過矽藻土過濾反應物，濃縮，並於矽膠上藉層析純化，而得所要之產物，為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z： 410.1 (M+1). 對 $C_{22}H_{14}F_3N_3O_2$ 之質量計算值： 409.36.

下列實例係類似步驟 a 中所述之程序製成：

實例 #	結構&名稱	分子式	質量	M+H
524	N-(2-((3-(二甲胺基)丙基)(甲基)胺基)-5-(三氟甲基)苯基)-6-(4-嘧啶基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{28}H_{28}F_3N_5O_2$	523.56	524.3

實例 525



6-((6-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-N-(3-甲基苯基)-1-萘羧醯胺

步驟 (a) 6-氯-N-甲基嘧啶-4-胺之製備

於4,6-二氯嘧啶(3克，20毫莫耳)在THF(5毫升)中之經冰浴冷卻溶液內，添加NEt_3(5.6毫升，40毫莫耳)，接著緩慢添加N-甲胺(2M，在THF中，10毫升，20毫莫耳)。使混合物溫熱至室溫，並攪拌過夜。在真空中濃縮混合物，使殘留物懸浮於Et_2O中，並收集固體，而得標題化合物，為白色固體。

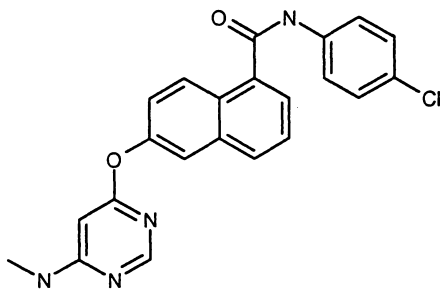
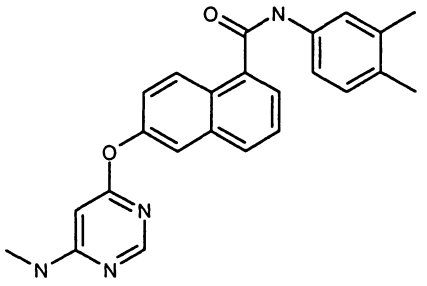
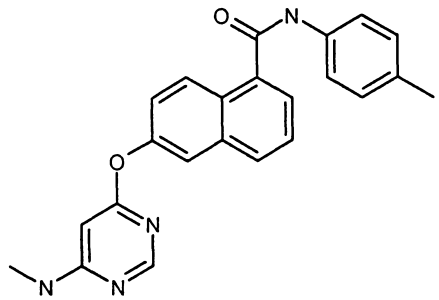
步驟 (b) 6-(6-(甲胺基)嘧啶-4-基氧基)-1-萘甲酸之製備

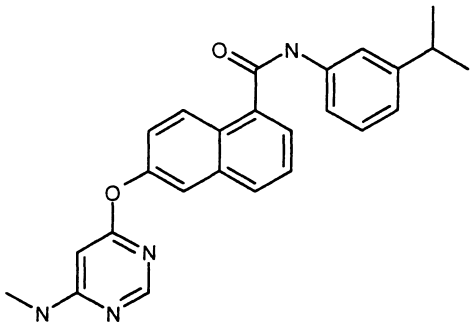
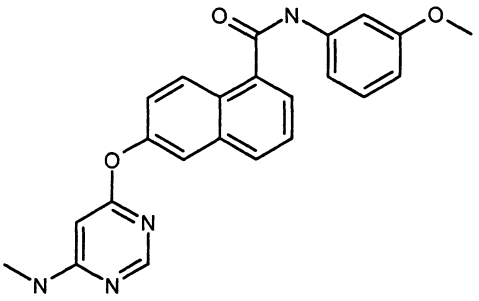
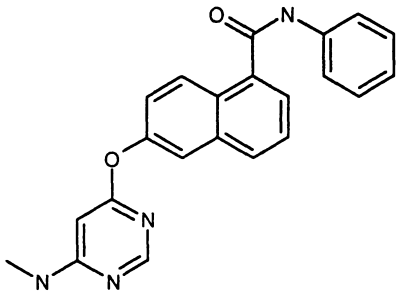
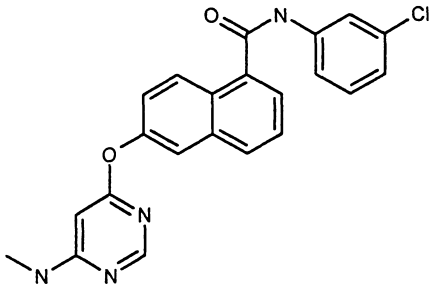
標題化合物係類似實例783步驟(a)中所述之程序，以溫度70-100℃(直到起始物質消耗為止)製成。

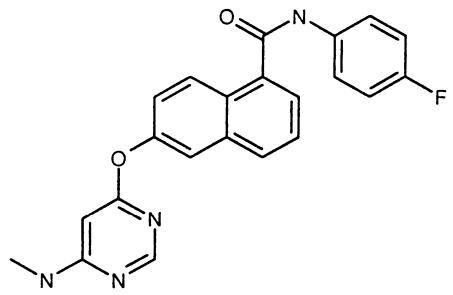
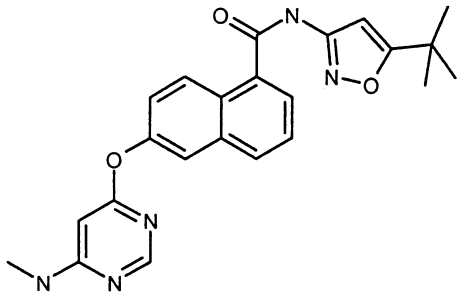
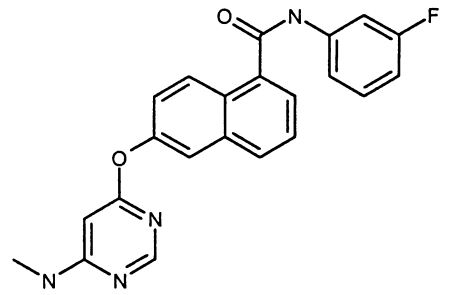
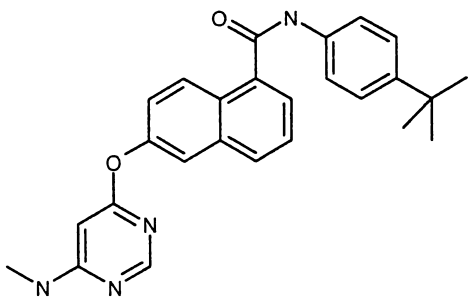
步驟 (c) 6-((6-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-N-(3-甲基苯基)-1-萘羧醯胺之製備

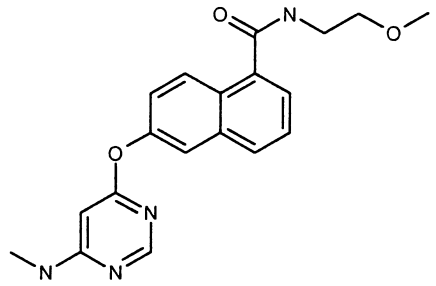
標題化合物係類似實例357中所述之程序製成。MS (ESI正離子) m/z：385.2 (M+H). 對 $C_{23}H_{20}N_4O_2$ 之計算值 - 384.43.

下列實例係類似實例525中所述之程序，並藉管柱層析純化及/或結晶化作用製成。

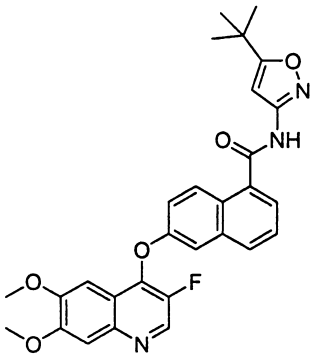
實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
526	 N-(4-氯苯基)-6-((6-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{22}H_{17}ClN_4O_2$	404.85	405.1
527	 N-(3,4-二甲基苯基)-6-((6-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{24}H_{22}N_4O_2$	398.46	399.2
528	 6-((6-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-N-(4-甲基苯基)-1-萘羧醯胺	$C_{23}H_{20}N_4O_2$	384.43	385.2

529	 6-((6-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-N-(3-(1-甲基乙基)苯基)-1-萘羧醯胺	$C_{25}H_{24}N_4O_2$	412.49	413.2
530	 6-((6-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-N-(3-(甲氧基)苯基)-1-萘羧醯胺	$C_{23}H_{20}N_4O_3$	400.43	401.2
531	 6-((6-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-N-苯基-1-萘羧醯胺	$C_{22}H_{18}N_4O_2$	370.41	371.2
532	 N-(3-氯苯基)-6-((6-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{22}H_{17}ClN_4O_2$	404.85	405.1

533	 N-(4-氟苯基)-6-((6-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{22}H_{17}FN_4O_2$	388.39	389.1
534	 N-(5-(1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基)-6-((6-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{23}H_{23}N_5O_3$	417.46	418.2
535	 N-(3-氟苯基)-6-((6-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{22}H_{17}FN_4O_2$	388.39	389.1
536	 N-(4-(1,1-二甲基乙基)苯基)-6-((6-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{26}H_{26}N_4O_2$	426.51	427.2

537	 6-((6-(甲胺基)-4-嘧啶基)氧基)-N-(2-(甲氧基)乙基)-1-萘羧醯胺	$C_{19}H_{20}N_4O_3$	352.39	353.2

實例 538



N-(5-(1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基)-6-((3-氟基-6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺

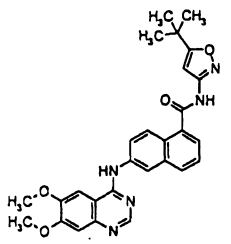
步驟 (a) 6-(3-氟基-6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酸之製備

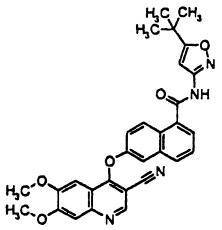
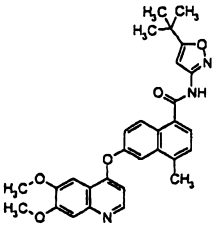
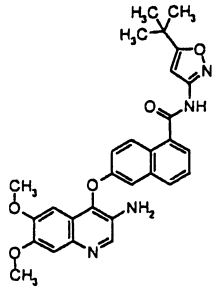
於可再密封管件中，添加4-氯基-3-氟基-6,7-二甲氧基喹啉(藉WO 98/13350中所述之方法製成)(0.610克，2.52毫莫耳)、6-羥基-1-萘甲酸(0.474克，2.52毫莫耳)、醋酸鈀(0.023克，0.101毫莫耳)、2-二-第三-丁基膦基-2',4',6'-三-異-丙基-1,1'-聯苯基(0.086克，0.202毫莫耳)、磷酸鉀(2.14克，10.08毫莫耳)及DMF(12.6毫升，Aldrich)。以氬沖洗系統，並將管件密封。將混合物於100℃下攪拌19小時，然後冷卻至室溫。添加水(13毫升)，並以6N HCl溶液調整pH值至6-7。過濾所形成之沉澱物，以水洗滌，並於矽膠上藉管柱層析純化(以0-100%(50：50：2 EtOAc：己烷：AcOH)溶離)，而得6-(3-氟基-6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酸，為灰白色固體。MS(ESI, 正離子)m/z：394.0 (M+H). 對$C_{22}H_{16}FNO_5$之質量計算值：393.1

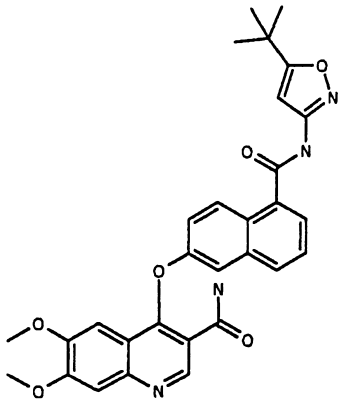
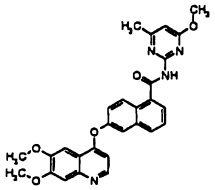
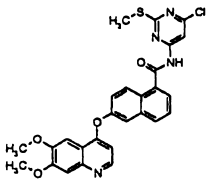
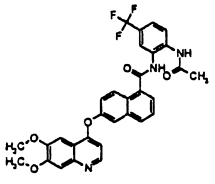
步驟(b) N-(5-(1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基)-6-((3-氟基-6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺之製備

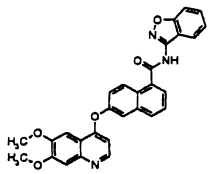
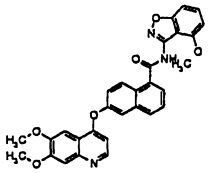
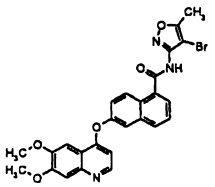
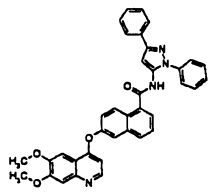
將吡啶(1.0毫升)添加至氯化6-(3-氟基-6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘醯(藉由實例273中所述之程序，製自6-(3-氟基-6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酸與氯化草醯)(0.044克，0.107毫莫耳)與3-胺基-5-第三-丁基異噁唑(0.075克，0.535毫莫耳)之混合物中。將混合物於80℃下攪拌10小時，然後冷卻至室溫。濃縮混合物，並使殘留物於矽膠板上藉預備薄層層析純化(以5% MeOH-CH_2Cl_2溶離)。於矽膠板上經由預備薄層層析進一步純化(以90：10：1 CH_2Cl_2：MeOH：NH_4OH溶離)，提供N-(5-(1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基)-6-((3-氟基-6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺，為灰白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z： 516.0 (M+H). 對$C_{29}H_{26}FN_3O_5$之質量計算值：515.5

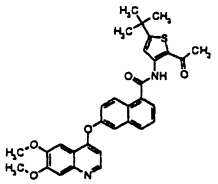
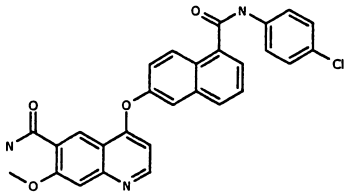
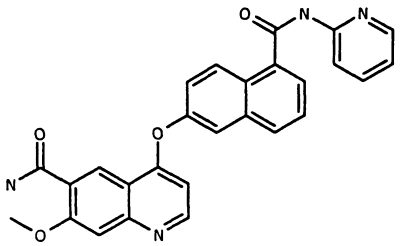
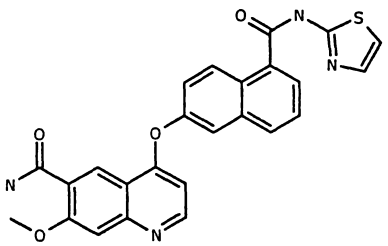
下列實例係類似實例538步驟b中所述之程序製成。

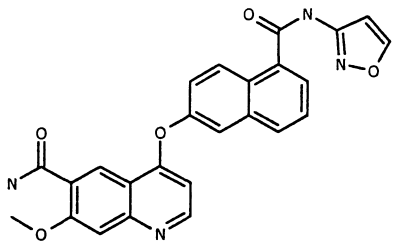
實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
539	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹唑啉基)胺基)-N-(5-(1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基)-1-萘羧醯胺 	$C_{28}H_{27}N_5O_4$	497.55	498

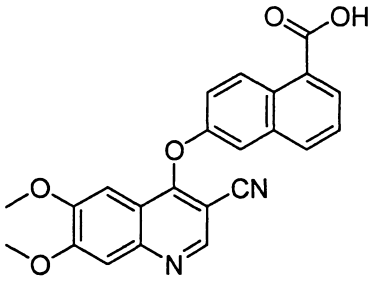
540	6-((3-氰基-6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(5-(1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基)-1-萘羧醯胺 	$C_{30}H_{26}N_4O_5$	522.56	523
541	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(5-(1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基)-4-甲基-1-萘羧醯胺 	$C_{30}H_{29}N_3O_5$	511.57	512.3
542	6-((3-胺基-6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(5-(1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基)-1-萘羧醯胺 	$C_{29}H_{28}N_4O_5$	512.56	513.1

543	4-((5-(((5-(1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-6,7-雙(甲氧基)-3-喹啉羧醯胺 	$C_{30}HN_4O_6$	540.573	541
544	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-甲基-6-(甲氧基)-2-嘧啶基)-1-萘羧醯胺 	$C_{28}H_{24}N_4O_5$	496.52	497.1
545	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(6-氯基-2-(甲硫基)-4-嘧啶基)-1-萘羧醯胺 	$C_{27}H_{21}ClN_4O_4S$	533.01	533
546	N-(2-(乙醯胺基)-5-(三氟甲基)苯基)-6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{31}H_{24}F_3N_3O_5$	575.54	576.5

547	N-(1,2-苯并異噁唑-3-基)-6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{29}H_{21}N_3O_5$	491.5	492.1
548	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-(甲氧基)-1,2-苯并異噁唑-3-基)-1-萘羧醯胺 	$C_{30}H_{23}N_3O_6$	521.53	522.4
549	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-溴基-5-甲基-3-異噁唑基)-1-萘羧醯胺 	$C_{26}H_{20}BrN_3O_5$	534.36	534.3
550	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(1,3-二苯基-1H-吡唑-5-基)-1-萘羧醯胺 	$C_{37}H_{28}N_4O_4$	592.65	593.5

551	N-(2-乙醯基-5-(1,1-二甲基乙基)-3-噻吩基)-6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{32}H_{30}N_2O_5S$	554.66	555.5
552	4-((5-(((4-氯苯基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-7-(甲氧基)-6-喹啉羧醯胺 	$C_{28}H_{20}ClN_3O_4$	497.93	498.4
553	7-(甲氧基)-4-((5-((2-吡啶基胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-6-喹啉羧醯胺 	$C_{27}H_{20}N_4O_4$	464.47	465.4
554	7-(甲氧基)-4-((5-((1,3-噻唑-2-基胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-6-喹啉羧醯胺 	$C_{25}H_{18}N_4O_4S$	470.50	471.3

555	4-((5-((3-異噁唑基胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-7-(甲氧基)-6-喹啉羧醯胺 	$C_{25}H_{18}N_4O_5$	454.44	455.4

實例 556  **6-(3-氰基-6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酸**

步驟 (a) 4-氯基-3-氰基-6,7-二甲氧基喹啉之製備

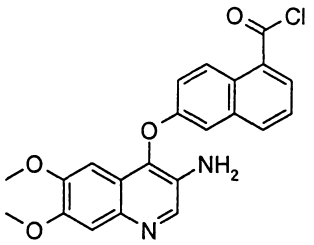
將氰化銅(I)(0.301 克，3.36 毫莫耳)添加至 4-氯基-3-重氮-6,7-二甲氧基喹啉四氟硼酸鹽(藉 WO 98/13350 中所述之方法製成)(1.03 克，3.05 毫莫耳)在乙腈(30 毫升)中之溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌 2.5 小時，然後過濾。使濾液濃縮，而得 4-氯基-3-氰基-6,7-二甲氧基喹啉，為褐色固體。MS (ESI, 正離子) m/z： 249.0 (M+H). 對 $C_{12}H_9ClN_2O_2$ 之質量計算值：248.

步驟 (b) 6-(3-氰基-6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酸之製備

於可再密封管件中，添加 6-羥基-1-萘甲酸(0.596 克，3.17 毫莫耳)、碳酸銫(3.10 克，9.51 毫莫耳)及 N,N-二甲基甲醯胺(15 毫升，Aldrich)。以氬沖洗系統，密封管件，並將混合物於室溫下攪拌 15 分鐘。添加 4-氯基-3-氰基-6,7-二甲氧基喹啉(0.788 克，3.17 毫莫耳)在 N,N-二甲基甲醯胺(10 毫升)中之溶液(伴隨著 5 毫升 DMF 沖洗液)，並將系統以氬再一次沖洗。

密封管件，並將混合物於60℃下攪拌2小時。將混合物以水(30毫升)稀釋，並逐滴添加6N HCl(水溶液)，且攪拌直到溶液之pH值6-7為止。過濾所形成之沉澱物，並以水洗滌。使濾餅於真空下乾燥，而得6-(3-氰基-6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酸，為淡褐色固體。MS (ESI, 正離子) m/z：401.0 (M+H). 對$C_{23}H_{16}N_2O_5$之質量計算值：400.

實例557



氯化6-(3-胺基-6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘醯

步驟(a) 6-(6,7-二甲氧基-3-硝基喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酸之製備

於可再密封管件中，添加6-羥基-1-萘甲酸(0.070克，0.37毫莫耳)、碳酸銫(0.364克，1.12毫莫耳)及DMF(2毫升，Aldrich)。以氬沖洗系統，密封管件，並將混合物於室溫下攪拌15分鐘。添加4-氯基-6,7-二甲氧基-3-硝基喹啉(藉WO 98/13350中所述之方法製成)(0.100克，0.373毫莫耳)，並將系統以氬再一次沖洗。密封管件，並將混合物於室溫下攪拌4.5小時。將混合物以水(2毫升)稀釋，並逐滴添加6N HCl(水溶液)，且攪拌直到溶液之pH值5-6為止。將所形成之沉澱物過濾，並以水洗滌。使濾餅於真空下乾燥，而得6-(6,7-二甲氧基-3-硝基喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酸，為黃色固體。MS (ESI, 正離子) m/z：421.1 (M+H). 對$C_{22}H_{16}N_2O_7$之質量計算值：420.

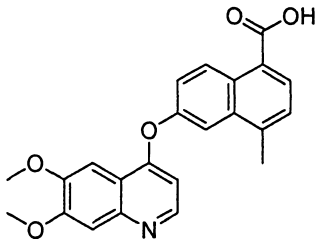
步驟(b) 6-(3-胺基-6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酸之製備

將Pd/碳(5重量%，0.015克)添加至6-(6,7-二甲氧基-3-硝基喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酸(0.149克，0.354毫莫耳)在MeOH(30毫升)中之溶液內。將系統以H_2(氣體)滌氣，並於H_2大氣及室溫下攪拌21小時，而得濃稠懸浮液。以2N NaOH(水溶液)將反應物pH值調整至6-7，並將Pd/碳(5重量%，0.025克)添加至所形成之溶液中。將混合物以H_2滌氣，然後於H_2大氣及室溫下攪拌3天(於第一與第二天後，添加另外之Pd/碳(5重量%，0.025克))。經過矽藻土墊過濾混合物，並濃縮濾液，而得6-(3-胺基-6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酸，為褐色固體。MS (ESI, 正離子) m/z：391.1 (M+H). 對$C_{22}H_{18}N_2O_5$之質量計算值：390.

步驟(c) 氯化6-(3-胺基-6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘醯之製備

標題化合物係類似實例801步驟e中所述之程序製成。

實例558



6-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-4-甲基-1-萘甲酸

步驟(a) 6-(苄氧基)-4-(二苄基胺基)-1-萘甲酸之製備

將亞氯酸鈉(16.8克，186毫莫耳)在磷酸二氫鈉20%水溶液(155毫升)中之剛製成溶液，添加至6-(苄氧基)-4-(二苄基胺基)-1-萘甲醛(藉WO 03/014064中所述之方法製成)(8.50克，18.6毫莫耳)與2-甲基-2-丁烯(27.2克，41毫升，387毫莫耳)在第三-丁醇(186毫升)中之溶液內。將混合物於室溫下激烈攪拌1小時。將反應混合物以飽和亞硫酸鈉水溶液(150毫升)稀

釋，並攪拌15分鐘。然後，使已濃縮之混合物於CH_2Cl_2與水之間作分液處理。分離水相，並以CH_2Cl_2萃取。將合併之有機相以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得黃褐色固體。使此物質於矽膠上經由管柱層析純化(以0-50% EtOAc-己烷溶離)，獲得6-(苄氧基)-4-(二苄基胺基)-1-萘甲酸，為橘色褐色固體。MS (ESI, 正離子) m/z：474.1 (M+H). 對$C_{32}H_{27}NO_3$之質量計算值：473.

步驟(b) 6-(苄氧基)-4-(二苄基胺基)-1-萘甲酸甲酯之製備

將氯化草醯(2.60克，1.79毫升，20.5毫莫耳)逐滴添加至6-(苄氧基)-4-(二苄基胺基)-1-萘甲酸(3.236克，6.834毫莫耳)在二氯甲烷(70毫升)與DMF(1滴)中之溶液內。將混合物於室溫下攪拌1小時，並濃縮，而得黃色固體。添加CH_2Cl_2(60毫升)，接著逐滴添加MeOH(10毫升)，並將混合物於室溫下攪拌45分鐘。濃縮混合物，提供6-(苄氧基)-4-(二苄基胺基)-1-萘甲酸甲酯，為淡褐色固體。MS (ESI, 正離子) m/z：488.2 (M+H). 對$C_{33}H_{29}NO_3$之質量計算值：487.

步驟(c) 4-胺基-6-羥基-1-萘甲酸甲酯之製備

將Pd/碳(5重量%，0.350克)添加至6-(苄氧基)-4-(二苄基胺基)-1-萘甲酸甲酯(3.409克，6.834毫莫耳)在MeOH(70毫升)中之溶液內。將系統抽氣，並以氫滌氣，然後於H_2(氣體)大氣下20小時。經過矽藻土墊過濾混合物，並濃縮，而得4-胺基-6-羥基-1-萘甲酸甲酯，為淡褐色固體。MS (ESI, 正離子) m/z：218.1 (M+H). 對$C_{12}H_{11}NO_3$之質量計算值：217.

步驟(d) 6-羥基-4-碘基-1-萘甲酸甲酯之製備

使4-胺基-6-羥基-1-萘甲酸甲酯(0.500克，2.30毫莫耳)在THF(2.5毫升)中之溶液冷卻至0℃，並添加3 N HCl(5.0毫升)。添加亞硝酸鈉(0.175克，2.53毫莫耳)在水(1.2毫升)中之溶液，並將混合物於0℃下攪拌15分鐘。添加碘化鉀(0.764克，4.60毫莫耳)在水(1.2毫升)中之溶液，並將混合物於0℃下攪拌1小時。添加EtOAc，並將溶液倒入水中。分離水相，並以EtOAc萃取。將合併之有機相以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得紅褐色油。使此物質於矽膠上經由管柱層析純化(以0-50% EtOAc-己烷溶離)，獲得6-羥基-4-碘基-1-萘甲酸甲酯，為黃褐色固體。MS (ESI, 正離子) m/z：328.8 (M+H). 對$C_{12}H_9IO_3$之質量計算值：328.

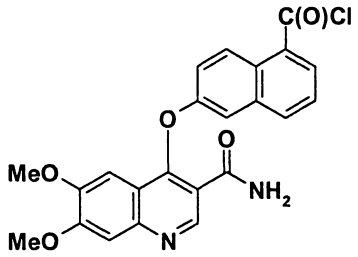
步驟(e) 6-羥基-4-甲基-1-萘甲酸甲酯之製備

於可再密封管件中，添加6-羥基-4-碘基-1-萘甲酸甲酯(0.302克，0.920毫莫耳)、甲苯(5.0毫升)、四甲基錫(0.40克，0.30毫升，2.2毫莫耳)及肆(三苯膦)鈀(0)(0.042克，0.036毫莫耳)。以氬滌氣系統，並將管件密封。將混合物於90℃下攪拌24小時，並冷卻至室溫。使混合物於EtOAc與水之間作分液處理。分離水相，並以EtOAc萃取。將合併之有機相以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得橘色固體。使此物質於矽膠上經由管柱層析純化(以0-50%醋酸乙酯-己烷溶離)，獲得6-羥基-4-甲基-1-萘甲酸甲酯，為橘色褐色固體。MS (ESI, 正離子) m/z：217.1 (M+H). 對$C_{13}H_{12}O_3$之質量計算值：216.

步驟(e) 6-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-4-甲基-1-萘甲酸之製備

於可再密封管件中，添加6-羥基-4-甲基-1-萘甲酸甲酯(0.087克，0.402毫莫耳)、碳酸銫(0.393克，1.21毫莫耳)及DMF(2毫升)。以氬沖洗系統，密封管件，並將混合物於室溫下攪拌15分鐘。添加4-氯基-6,7-二甲氧基喹啉(0.090克，0.40毫莫耳)，並以氬再一次沖洗系統。將管件密封，並將混合物於100℃下攪拌18小時。添加另外之碳酸銫(0.393克，1.21毫莫耳)，並以氬再一次沖洗系統。密封管件，並將混合物於100℃下攪拌16小時。使混合物於CH_2Cl_2與水之間作分液處理。分離水相，並以CH_2Cl_2萃取。以6N HCl(水溶液)使水相酸化至pH 5-6。過濾所形成之沉澱物，並以水洗滌。使濾餅於真空下乾燥，而得6-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-4-甲基-1-萘甲酸，為淡褐色固體。MS(ESI, 正離子) m/z： 390.1 (M+H). 對$C_{23}H_{19}NO_5$之質量計算值：389.

實例559



氯化6-(3-胺甲醯基-6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘醯

步驟(a) 3-碘基-6,7-二甲氧基喹啉-4(1H)-酮之製備

將碘(14.84克，58.48毫莫耳)在KI(20%水溶液，100毫升)中之溶液添加至6,7-二甲氧基喹啉-4(1H)-酮(10.00克，48.73毫莫耳)在2N NaOH(水溶液，100毫升)中之溶液內，並將溶液於室溫下攪拌17小時。以AcOH使混合物酸化，並過濾所形成之深紫色混合物，及以水洗滌。使深紫色濾餅自水再結晶，而得灰白色懸浮液。過濾此物質，並乾燥，獲得3-碘

基-6,7-二甲氧基喹啉-4(1H)-酮，為灰白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z：332.1 (M+H). 對 $C_{11}H_{10}INO_3$ 之質量計算值：331.

步驟 (b) 4-氯基-3-碘基-6,7-二甲氧基喹啉之製備

將氯化磷醯 (6.743 克，4.100 毫升，43.98 毫莫耳) 添加至 3-碘基-6,7-二甲氧基喹啉-4(1H)-酮 (13.237 克，39.98 毫莫耳) 在 DMF (100 毫升) 中之溶液內。將混合物於 100℃ 下攪拌 2 小時，然後冷卻至室溫。將混合物倒入冰水中，並過濾所形成之沉澱物，及乾燥，而得 4-氯基-3-碘基-6,7-二甲氧基喹啉，為淡褐色固體。MS (ESI, 正離子) m/z：349.9 (M+H). 對 $C_{11}H_9ClINO_2$ 之質量計算值：349.

步驟 (c) 4-氯基-6,7-二甲氧基喹啉-3-羧醯胺之製備

於不銹鋼量筒中，添加 4-氯基-3-碘基-6,7-二甲氧基喹啉 (0.200 克，0.572 毫莫耳)、醋酸鈀 (II)(0.013 克，0.057 毫莫耳)、1,3-雙 (二苯基膦基) 丙烷 (0.047 克，0.11 毫莫耳)、DMF (2 毫升) 及 1,1,1,3,3,3-六甲基二矽氮烷 S (0.37 克，0.48 毫升，2.3 毫莫耳)。密封量筒，並於 30 psi 下以 CO 氣體加壓。將系統於 100℃ 下加熱 1.5 小時，然後冷卻至室溫。濃縮混合物，提供橘色固體。將此物質以二氯甲烷研製，並過濾所形成之沉澱物，及乾燥，而得 4-氯基-6,7-二甲氧基喹啉-3-羧醯胺，為灰白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z：267.0 (M+H). 對 $C_{12}H_{11}ClN_2O_3$ 之質量計算值：266.

步驟 (d) 6-(3-胺甲醯基-6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酸之製備

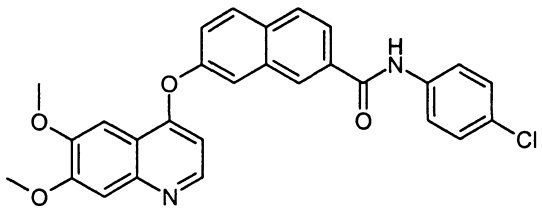
於可再密封管件中，添加 6-羥基-1-萘甲酸 (0.035 克，0.187

毫莫耳)、碳酸銫(0.183克，0.561毫莫耳)及DMF(1.0毫升)。以氬沖洗系統，密封管件，並將混合物於室溫下攪拌15分鐘。添加4-氯基-6,7-二甲氧基喹啉-3-羧醯胺(0.050克，0.187毫莫耳)(伴隨著1毫升DMF沖洗液)，並以氬再一次沖洗系統。密封管件，並將混合物於60℃下攪拌26小時。將反應混合物以水(2.5毫升)稀釋，並逐滴添加6N HCl(水溶液)，及攪拌直到溶液pH值5-6為止。過濾所形成之沉澱物，並以水洗滌。使濾餅於真空下乾燥，而得6-(3-胺甲醯基-6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酸，為黃褐色固體。MS(ESI,正離子)m/z：419.0(M+H). 對$C_{23}H_{18}N_2O_6$之質量計算值：418.

步驟(e)氯化6-(3-胺甲醯基-6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘醯之製備

標題化合物係類似實例682步驟b中所述之程序製成。

實例560

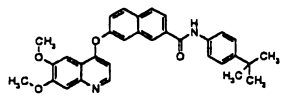
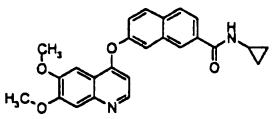
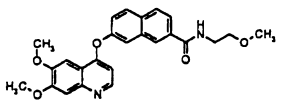


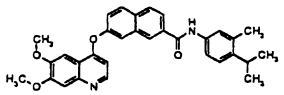
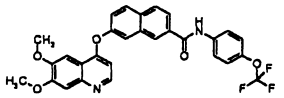
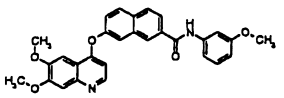
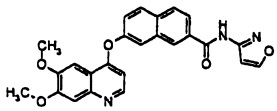
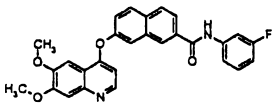
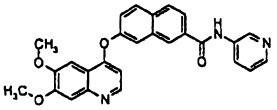
7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-氯苯基)-2-萘羧醯胺

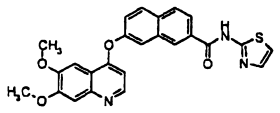
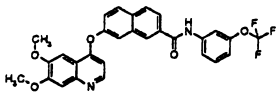
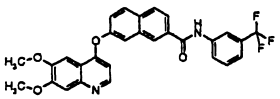
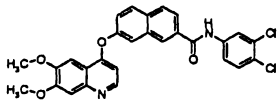
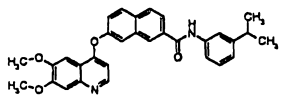
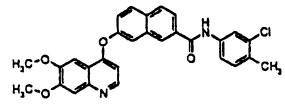
將7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-萘甲酸(0.54克，1.44毫莫耳)在10毫升$C_2O_2Cl_2$與2滴DMF中之漿液於室溫下攪拌。2小時後，使溶液濃縮至乾涸，並於高真空下放置過夜。使一部份粗製殘留物(0.075克，0.191毫莫耳)溶於1毫升CH_2Cl_2中。於所形成之溶液中，添加Et_3N(0.106毫升，0.76毫莫耳)、4-氯苯胺(0.036克，0.286毫莫耳)及催化量之DMAP。將反應物於氮大氣下攪拌16小時。將反應物以CH_2Cl_2稀

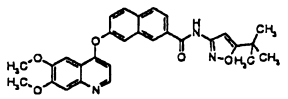
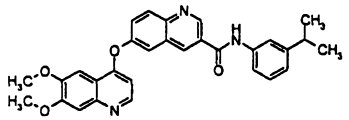
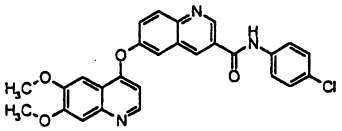
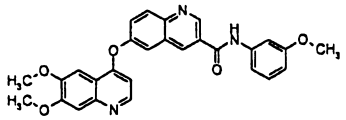
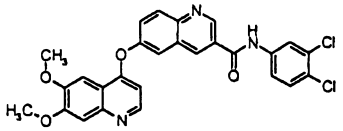
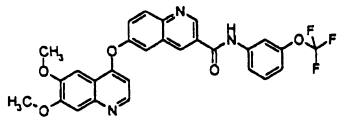
釋，以飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌。使有機層脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及濃縮。使殘留物通過中壓矽膠管柱(溶劑梯度液：95：5 CH_2Cl_2：MeOH；90：10 CH_2Cl_2：MeOH)，而得所要之粗製化合物。使溶離份濃縮至乾涸，獲得固體殘留物。將殘留物以Et_2O/己烷研製，而得所要之化合物，為淡黃色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 485.0 (M+1). 對$C_{28}H_{21}ClN_2O_4$之質量計算值：484.937.

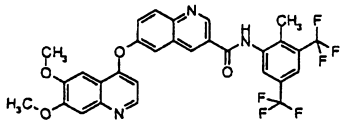
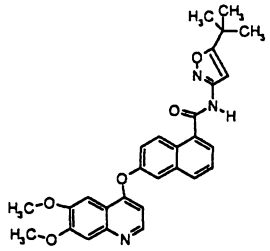
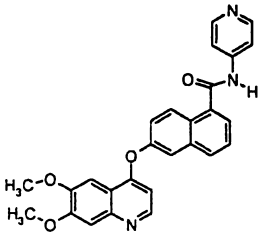
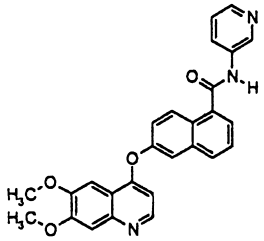
下述實例係使用關於實例560所述製成。

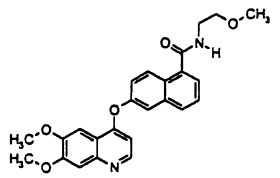
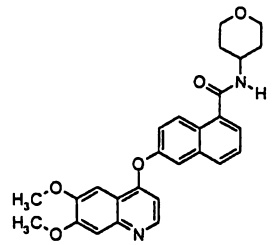
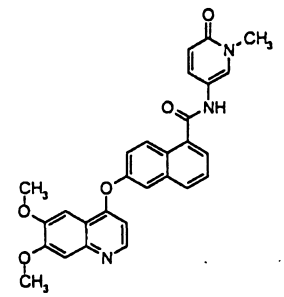
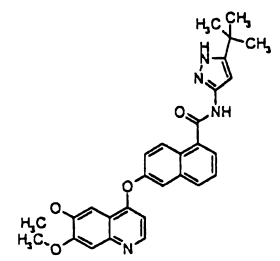
實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
561	7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-(1,1-二甲基乙基)苯基)-2-萘羧醯胺 	$C_{32}H_{30}N_2O_4$	506.60	507.1
562	7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-環丙基-2-萘羧醯胺 	$C_{25}H_{22}N_2O_4$	414.46	415.1
563	7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-(甲氧基)乙基)-2-萘羧醯胺 	$C_{25}H_{24}N_2O_5$	432.47	433.1

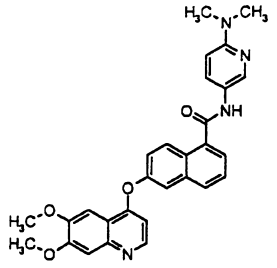
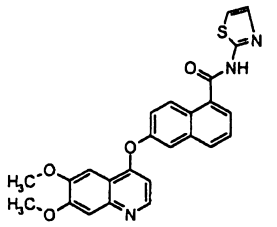
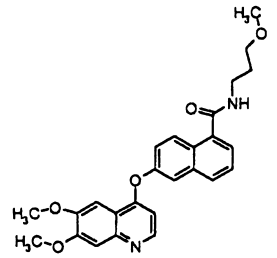
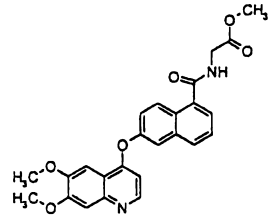
564	7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-甲基-4-(1-甲基乙基)苯基)-2-萘羧醯胺 	$C_{32}H_{30}N_2O_4$	506.6	507.1
565	7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-((三氟甲基)氧基)苯基)-2-萘羧醯胺 	$C_{29}H_{21}F_3N_2O_5$	534.49	535.0
566	7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-(甲氧基)苯基)-2-萘羧醯胺 	$C_{29}H_{24}N_2O_5$	480.52	481.1
567	7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-異噁唑基)-2-萘羧醯胺 	$C_{25}H_{19}N_3O_5$	441.44	442.0
568	7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-氟苯基)-2-萘羧醯胺 	$C_{28}H_{21}FN_2O_4$	468.48	469.1
569	7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-吡啶基)-2-萘羧醯胺 	$C_{27}H_{21}N_3O_4$	451.48	452.1

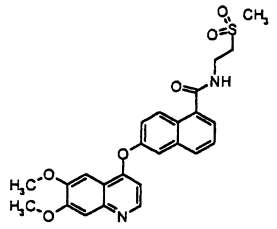
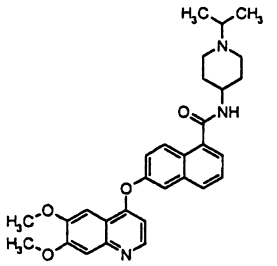
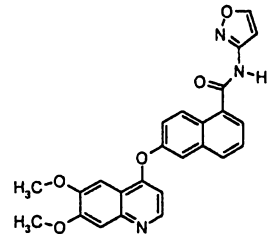
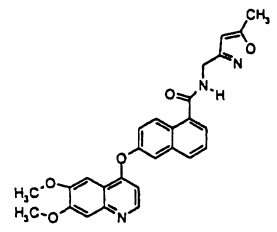
570	7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(1,3-噻唑-2-基)-2-萘羧醯胺 	$C_{25}H_{19}N_3O_4S$	457.51	458.0
571	7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-((三氟甲基)氧基)苯基)-2-萘羧醯胺 	$C_{29}H_{21}F_3N_2O_5$	534.49	535.0
572	7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)-2-萘羧醯胺 	$C_{29}H_{21}F_3N_2O_4$	518.49	519.0
573	7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3,4-二氯苯基)-2-萘羧醯胺 	$C_{28}H_{20}Cl_2N_2O_4$	519.38	520.9
574	7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-(1-甲基乙基)苯基)-2-萘羧醯胺 	$C_{31}H_{28}N_2O_4$	492.57	493.1
575	7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-氯基-4-甲基苯基)-2-萘羧醯胺 	$C_{29}H_{23}ClN_2O_4$	498.96	499.0

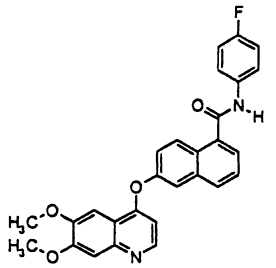
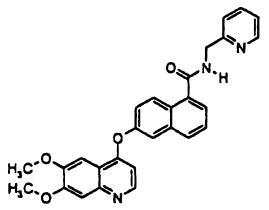
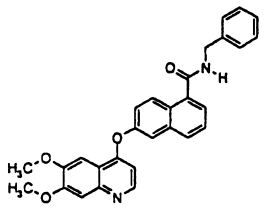
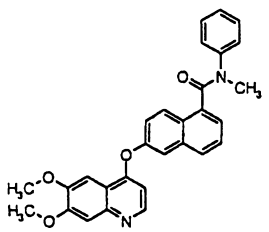
576	7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(5-(1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基)-2-萘羧醯胺 	$C_{29}H_{27}N_{23}O_5$	497.55	498.1
577	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-(1-甲基乙基)苯基)-3-喹啉羧醯胺 	$C_{30}H_{27}N_3O_4$	493.56	494.2
578	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-氯苯基)-3-喹啉羧醯胺 	$C_{27}H_{20}ClN_3O_4$	485.93	486.1
579	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-(甲氧基)苯基)-3-喹啉羧醯胺 	$C_{28}H_{23}N_3O_5$	481.51	482.2
580	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3,4-二氯苯基)-3-喹啉羧醯胺 	$C_{27}H_{19}Cl_2N_3O_4$	520.37	521.2
581	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-((三氟甲基)氧基)苯基)-3-喹啉羧醯胺 	$C_{28}H_{20}F_3N_3O_5$	535.48	536.2

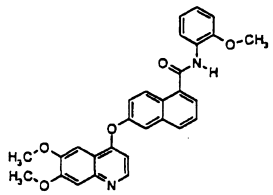
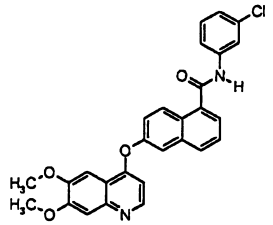
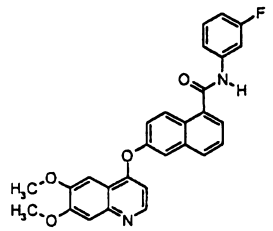
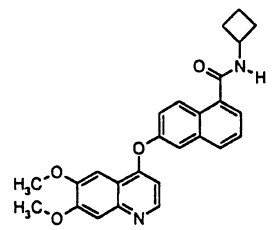
582	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-甲基-3,5-雙(三氟甲基)苯基)-3-喹啉羧醯胺 	$C_{30}H_{21}F_6N_3O_4$	601.50	602.1
583	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(5-(1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基)-1-萘羧醯胺 	$C_{29}H_{27}N_3O_5$	497.55	498.2
584	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-吡啶基)-1-萘羧醯胺 	$C_{27}H_{21}N_3O_4$	451.48	452.1
585	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-吡啶基)-1-萘羧醯胺 	$C_{27}H_{21}N_3O_4$	451.48	452.1

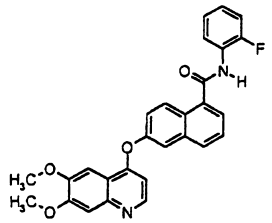
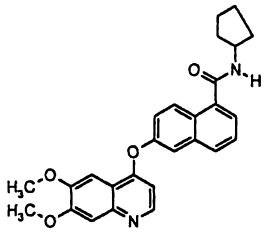
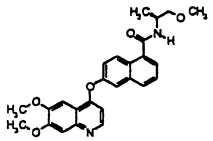
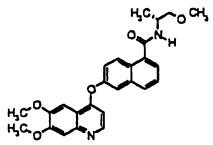
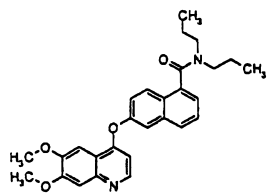
586	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-(甲氧基)乙基)-1-萘羧醯胺 	$C_{25}H_{24}N_2O_5$	432.47	433.1
587	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-四氫-2H-哌喃-4-基-1-萘羧醯胺 	$C_{27}H_{26}N_2O_5$	458.51	459.1
588	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶基)-1-萘羧醯胺 	$C_{28}H_{23}N_3O_5$	481.51	482.1
589	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(5-(1,1-二甲基乙基)-1H-吡唑-3-基)-1-萘羧醯胺 	$C_{29}H_{28}N_4O_4$	496.56	497.2

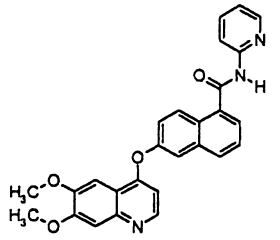
590	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(6-(二甲胺基)-3-吡啶基)-1-萘羧醯胺 	$C_{29}H_{26}N_4O_4$	494.55	495.1
591	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(1,3-噻唑-2-基)-1-萘羧醯胺 	$C_{25}H_{19}N_3O_4S$	457.51	458
592	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-(甲氧基)丙基)-1-萘羧醯胺 	$C_{26}H_{26}N_2O_5$	446.5	477.1
593	N-((6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)羰基)甘胺酸甲酯 	$C_{25}H_{22}N_2O_6$	446.46	447.1

594	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-(甲磺醯基)乙基)-1-萘羧醯胺 	$C_{25}H_{24}N_2O_6S$	480.54	481.1
595	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(1-(1-甲基乙基)-4-六氫吡啶基)-1-萘羧醯胺 	$C_{30}H_{33}N_3O_4$	499.61	500.2
596	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-異噁唑基)-1-萘羧醯胺 	$C_{25}H_{19}N_3O_5$	441.44	442.1
597	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-((5-甲基-3-異噁唑基)甲基)-1-萘羧醯胺 	$C_{27}H_{23}N_3O_5$	469.5	470.1

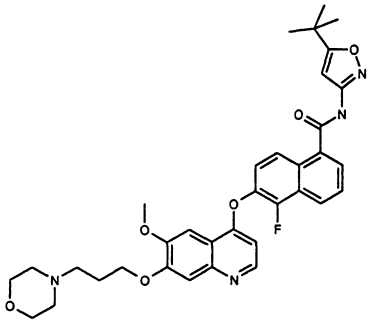
598	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-氟苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{28}H_{21}FN_2O_4$	468.48	469.1
599	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-吡啶基甲基)-1-萘羧醯胺 	$C_{28}H_{23}N_3O_4$	465.51	466.2
600	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(苯基甲基)-1-萘羧醯胺 	$C_{29}H_{24}N_2O_4$	464.52	465.2
601	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-甲基-N-苯基-1-萘羧醯胺 	$C_{29}H_{24}N_2O_4$	464.52	465.2

602	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-(甲氧基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{29}H_{24}N_2O_5$	480.52	481.1
603	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-氯苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{28}H_{21}ClN_2O_4$	484.94	485.1
604	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-氟苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{28}H_{21}FN_2O_4$	468.48	469.1
605	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-環丁基-1-萘羧醯胺 	$C_{26}H_{24}N_2O_4$	428.49	429.1

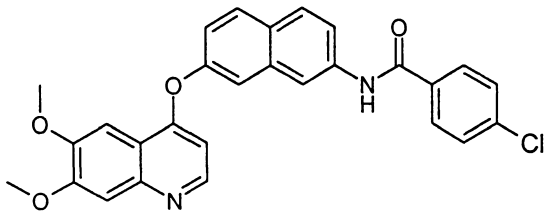
606	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-氟苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{28}H_{21}FN_2O_4$	468.48	469
607	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-環戊基-1-萘羧醯胺 	$C_{27}H_{26}N_2O_4$	442.51	443.1
608	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-((R,S)-1-甲基-2-(甲氧基)乙基)-1-萘羧醯胺  	$C_{26}H_{26}N_2O_5$	446.5	447.1
609	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N,N-二丙基-1-萘羧醯胺 	$C_{28}H_{30}N_2O_4$	458.56	459.2

610	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-吡啶基)-1-萘羧醯胺 	$C_{27}H_{21}N_3O_4$	451.48	452.1

下列實例係類似實例560步驟(b)中所述之程序，並藉管柱層析純化及/或結晶化作用製成。

實例#	結構&名稱	化學式	MW計算值	M+H
611	 N-(5-(1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基)-5-氟基-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{35}H_{37}FN_4O_6$	628.69	629.2

實例612



N-(7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-4-氯苯甲醯胺

步驟(a) 7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)萘-2-胺之製備

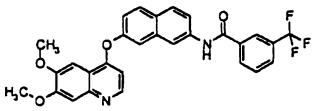
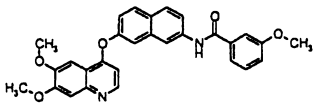
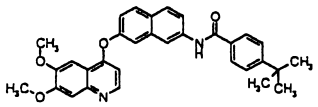
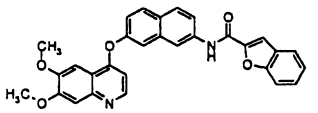
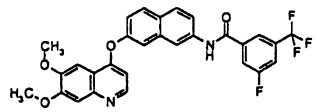
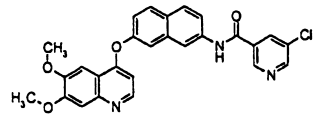
於7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)萘-2-基三氟甲烷磺酸鹽(0.825克，1.72毫莫耳)在THF(30毫升)中之溶液內，添加$Pd(OAc)_2$(0.039，0.17毫莫耳)，接著是BINAP(0.1187克，0.19毫

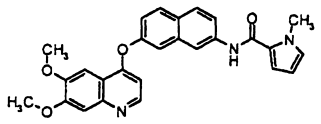
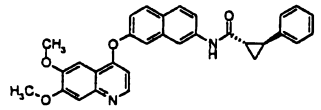
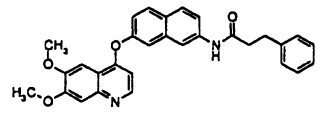
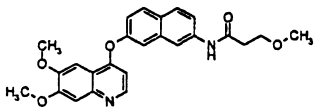
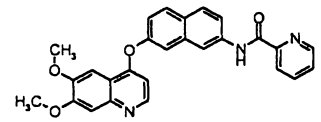
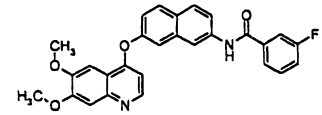
莫耳)與Cs_2CO_3(0.784克，2.41毫莫耳)。添加二苯基甲亞胺，並將混合物於65℃下攪拌16小時。使反應物冷卻至室溫，以1N HCl(12毫升)處理，並攪拌4小時。將混合物以水稀釋，並以EtOAc萃取3x。以NH_4OH處理含水萃液直到pH=12為止。將其以EtOAc萃取3x。將合併之有機層以水及鹽水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。直接採用粗製物質，無需純化。MS(ESI,正離子)m/z：347.4(M+1).

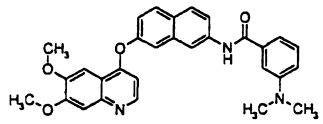
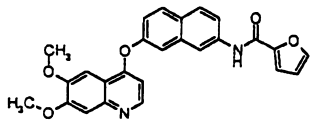
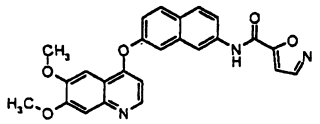
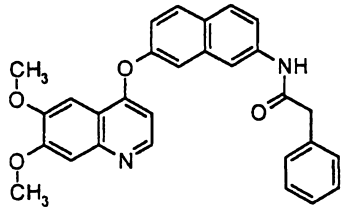
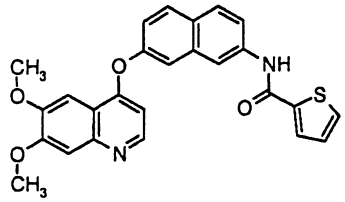
步驟(b) N-(7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-4-氯苯甲醯胺之製備

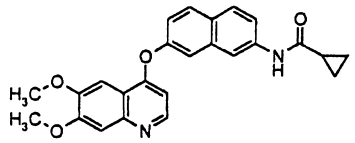
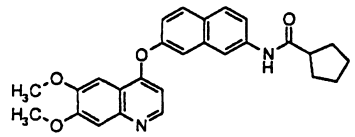
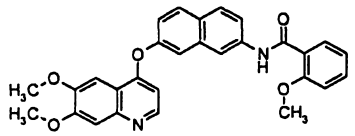
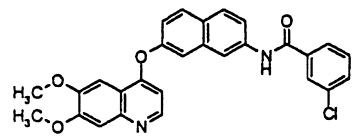
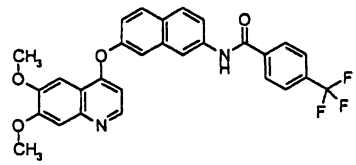
於7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)萘-2-胺(0.110克，0.31毫莫耳)在10毫升CH_2Cl_2中之溶液內，添加K_2CO_3(0.086克，0.62毫莫耳)。使混合物冷卻至0℃，並添加氯化4-氯基苯甲醯(44毫升，0.34毫莫耳)。將溶液攪拌16小時，並使其逐漸溫熱至室溫。將反應物以水稀釋，並以EtOAc萃取3x。使有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及濃縮。使殘留物使用Gilson預備之HPLC系統純化。收集溶離份，合併，並以EtOAc萃取3x。使有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及濃縮，而得所要之化合物。MS(ESI,正離子)m/z：485.0(M+1).對$C_{28}H_{21}ClN_2O_4$之質量計算值：484.937.

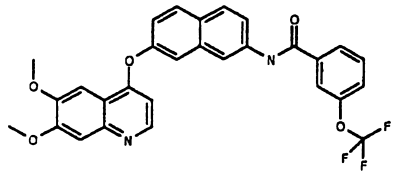
下列實例係類似實例612中所述之程序製成。

實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
613	N-(7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺 	$C_{29}H_{21}F_3N_2O_4$	518.49	519.1
614	N-(7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-(甲氧基)苯甲醯胺 	$C_{29}H_{24}N_2O_5$	480.52	481.1
615	N-(7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-4-(1,1-二甲基乙基)苯甲醯胺 	$C_{32}H_{30}N_2O_4$	506.6	507.2
616	N-(7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-1-苯并呋喃-2-羧醯胺 	$C_{30}H_{22}N_2O_5$	490.51	491.1
617	N-(7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-氟基-5-(三氟甲基)苯甲醯胺 	$C_{29}H_{20}F_4N_2O_4$	536.48	537.1
618	N-(7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-5-氯基-3-吡啶羧醯胺 	$C_{27}H_{20}ClN_3O_4$	485.93	486.1

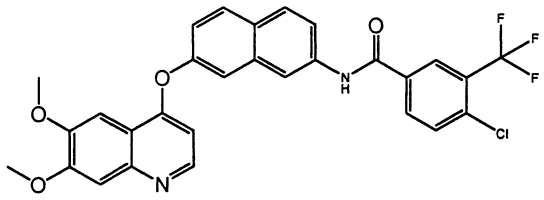
619	N-(7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-1-甲基-1H-吡咯-2-羧醯胺 	$C_{27}H_{23}N_3O_4$	453.5	454.1
620	(1S,2S)-N-(7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-苯基環丙烷羧醯胺 	$C_{31}H_{26}N_2O_4$	490.56	491.2
621	N-(7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-苯基丙醯胺 	$C_{30}H_{26}N_2O_4$	478.55	479.1
622	N-(7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-(甲氧基)丙醯胺 	$C_{25}H_{24}N_2O_5$	432.47	433.1
623	N-(7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-吡啶羧醯胺 	$C_{27}H_{21}N_3O_4$	451.48	452.1
624	N-(7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-氟基苯甲醯胺 	$C_{28}H_{21}FN_2O_4$	468.48	469.1

625	N-(7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-(二甲胺基)苯甲醯胺 	$C_{30}H_{27}N_3O_4$	493.56	494.2
626	N-(7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-呋喃羧醯胺 	$C_{26}H_{20}N_2O_5$	440.45	441.1
627	N-(7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-5-異噁唑羧醯胺 	$C_{25}H_{19}N_3O_5$	441.44	442.1
628	N-(7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-苯基乙醯胺 	$C_{29}H_{24}N_2O_4$	464.52	465.3
629	N-(7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-噻吩甲醯胺 	$C_{26}H_{20}N_2O_4S$	456.52	457.4

630	N-(7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)環丙烷羧醯胺 	$C_{25}H_{22}N_2O_4$	414.46	415.0
631	N-(7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)環戊烷羧醯胺 	$C_{27}H_{26}N_2O_4$	442.51	443.2
632	N-(7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-(甲氧基)苯甲醯胺 	$C_{29}H_{24}N_2O_5$	480.52	481.0
633	N-(7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-氯苯甲醯胺 	$C_{28}H_{21}ClN_2O_4$	484.94	486.0
634	N-(7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺 	$C_{29}H_{21}F_3N_2O_4$	518.49	520.0

635	N-(7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-(三氟甲基氧基)苯甲醯胺 	$C_{29}H_{21}F_3N_2O_5$	534.48	535.4

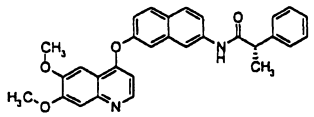
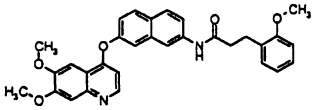
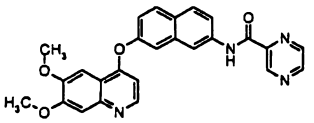
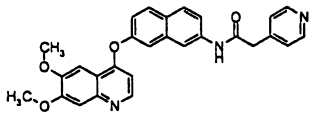
實例 636

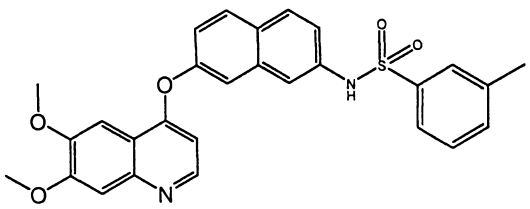


N-(7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-4-氯基-3-(三氟甲基)苯甲醯胺

於 7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)萘-2-胺 (0.137 克，0.40 毫莫耳) 在 10 毫升 DMF 中之溶液內，添加 EDCI (0.077 克，0.40 毫莫耳)、HOBt (0.054 克，0.40 毫莫耳) 及 4-氯基-3-(三氟甲基)苯甲酸 (0.099 克，0.44 毫莫耳)。添加 DIPEA (0.140 毫升，0.80 毫莫耳)，並將溶液於室溫及氮大氣下攪拌 16 小時。將反應物以水稀釋，並以 EtOAc 萃取 3x。將有機層以鹽水洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及濃縮。使殘留物使用 Gilson 預備之 HPLC 系統純化。收集溶離份，合併，以 $NaHCO_3$ (水溶液) 處理，及以 EtOAc 萃取 3x。使有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及濃縮，而得所要之化合物。MS (ESI, 正離子) m/z：553.0 (M+1). 對 $C_{29}H_{20}ClF_3N_2O_4$ 之質量計算值：552.934.

下列實例係類似實例 636 中所述之程序製成。

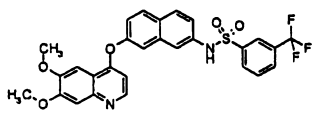
實例 #	結構&名稱	分子式	質量	M+H
637	(2S)-N-(7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-苯基丙醯胺 	$C_{30}H_{26}N_2O_4$	478.55	479.2
638	N-(7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-(2-(甲氧基)苯基)丙醯胺 	$C_{31}H_{28}N_2O_5$	508.57	509.2
639	N-(7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-吡哄羧醯胺 	$C_{26}H_{20}N_4O_4$	452.47	453.1
640	N-(7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-(4-吡啶基)乙醯胺 	$C_{28}H_{23}N_3O_4$	465.51	466.1

實例 641  **N-(7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-甲苯磺醯胺**

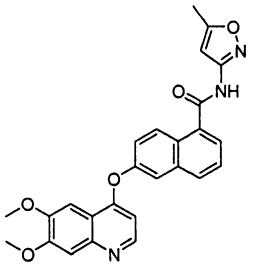
於 7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)萘-2-胺(0.168 克，0.48 毫莫耳)在 20 毫升 CH_2Cl_2 中之溶液內，添加 K_2CO_3(0.134 克，0.96 毫莫耳)與吡啶(1 毫升)。使混合物冷卻至 0℃，並添加氯化

間-甲苯磺醯(0.110克，0.58毫莫耳)，且將溶液於室溫及氮大氣下攪拌16小時。將反應物以水稀釋，並以CH_2Cl_2萃取3x。將有機層以鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及濃縮。使殘留物使用Gilson預備之HPLC系統純化。收集溶離份，合併，以$NaHCO_3$(水溶液)處理，並以EtOAc萃取3x。使有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及濃縮，而得所要之化合物。MS (ESI, 正離子) m/z： 501.0 (M+1). 對$C_{28}H_{24}N_2O_5S$之質量計算值：500.573.

下列實例係類似實例641中所述之程序製成。

實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
642	N-(7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-(三氟甲基)苯磺醯胺 	$C_{28}H_{21}F_3N_2O_5S$	554.54	555.1

實例643

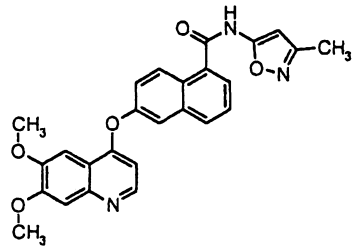
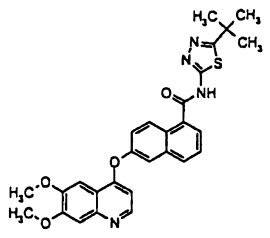


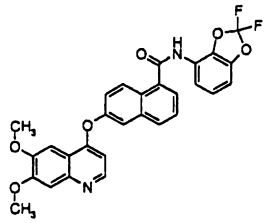
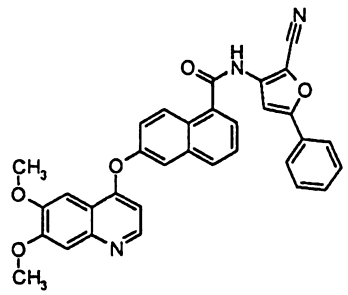
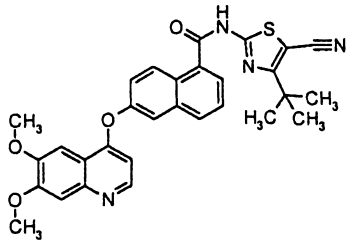
6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(5-甲基-3-異噁唑基)-1-萘羧醯胺

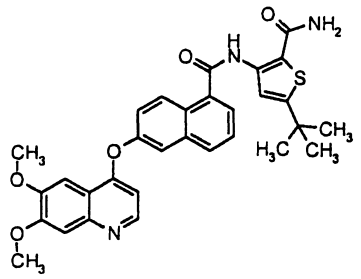
於具有攪拌棒之16x100毫米可再密封小玻瓶中，添加1,2-二氯乙烷(3.0毫升)、6-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘醯氯(0.15克，0.38毫莫耳)及5-胺基-3-甲基異噁唑(0.045克，0.46毫莫耳)。於此懸浮液中，添加三乙胺(0.13毫升，0.95毫莫耳)與N,N-二甲胺基吡啶(0.005克，0.04毫莫耳)。將混合物於80

℃下攪拌15小時，然後冷卻至室溫。濃縮反應混合物，並使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化(以二氯甲烷中之2%甲醇溶離)，而得6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(5-甲基-3-異噁唑基)-1-萘羧醯胺，為灰白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 456.1 (M+H). 對$C_{29}H_{26}FN_3O_5$之質量計算值：455.468

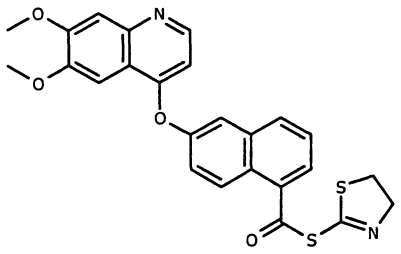
下列實例係類似實例643中所述之程序製成。

實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
644	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-甲基-5-異噁唑基)-1-萘羧醯胺 	$C_{26}H_{21}N_3O_5$	455.47	456.1
645	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(5-(1,1-二甲基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-萘羧醯胺 	$C_{28}H_{26}N_4O_4S$	514.6	515.1

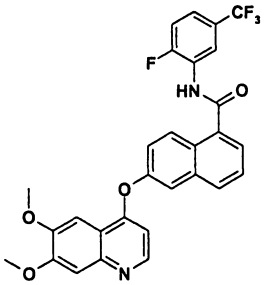
646	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧伍圜烯-4-基)-1-萘羧醯胺 	$C_{29}H_{20}F_2N_2O_6$	530.48	531.2
647	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-氰基-5-苯基-3-呋喃基)-1-萘羧醯胺 	$C_{33}H_{23}N_3O_5$	541.56	542.1
648	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(5-氰基-4-(1,1-二甲基乙基)-1,3-噻唑-2-基)-1-萘羧醯胺 	$C_{30}H_{26}N_4O_4S$	538.62	539.1

649	3-(((6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)羰基)胺基)-5-(1,1-二甲基乙基)-2-噻吩甲醯胺 	$C_{31}H_{29}N_3O_5S$	555.65	556.2

下列實例係類似實例643中所述之程序，使用2-巰基噻唑啉替代胺製成。

實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
650	S-(4,5-二氫-1,3-噻唑-2-基)6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘碳硫代酸酯 	$C_{25}H_{20}N_2O_4S_2$	476.57	477

實例651

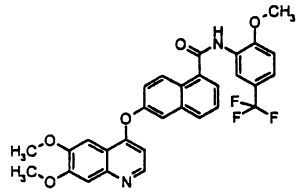
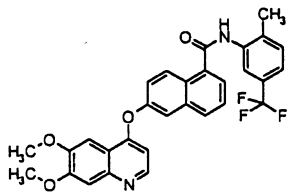
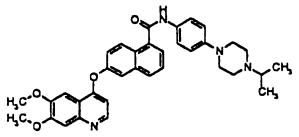


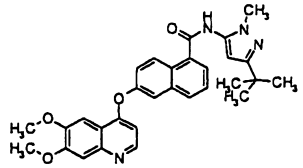
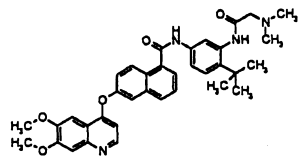
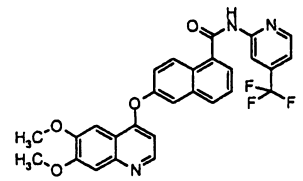
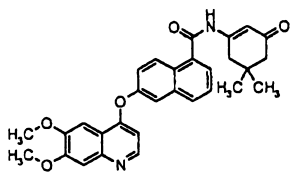
6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-氟基-5-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺

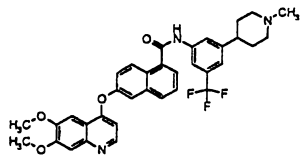
於16 x 100毫米小玻瓶中，添加3-胺基-4-氟基三氟化苯(100毫克，0.563毫莫耳)與二氯甲烷(1毫升)。於其中添加1.5毫升儲備溶液，其係為0.25 M氯化6-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧

基)-1-萘醯與二氯甲烷中之0.5 M DMAP兩者。將反應物於室溫下攪拌24小時。將混合物直接裝填至矽膠管柱上。使用己烷中之0至100% EtOAc純化。匯集最良好溶離份，於減壓下濃縮，而得標題化合物，為黃色油。MS (ESI, 正離子) m/z：537 (M+1). 對$C_{29}H_{20}F_4N_2O_4$之質量計算值：536.47.

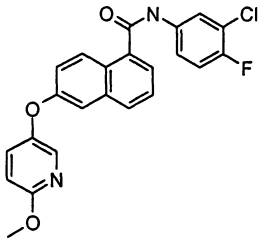
下列實例係類似實例651中所述製成。

實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H	[M-H]-
652	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-(甲氧基)-5-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{30}H_{23}F_3N_2O_5$	548.51	549	N/A
653	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-甲基-5-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{30}H_{23}F_3N_2O_4$	532.52	533	N/A
654	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-(4-(1-甲基乙基)-1-六氫吡啡基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{35}H_{36}N_4O_4$	576.69	M/2 = 289	575

655	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-(1,1-二甲基乙基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-萘羧醯胺 	$C_{30}H_{30}N_4O_4$	510.59	M/2 = 256	509
656	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-(1,1-二甲基乙基)-3-((N,N-二甲基甘胺醯基)胺基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{36}H_{38}N_4O_5$	606.72	M/2 = 304	605
657	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-(三氟甲基)-2-吡啶基)-1-萘羧醯胺 	$C_{28}H_{20}F_3N_3O_4$	519.48	520	N/A
658	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(5,5-二甲基-3-酮基-1-環己烯-1-基)-1-萘羧醯胺 	$C_{30}H_{28}N_2O_5$	496.56	497	N/A

659	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-5-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{35}H_{32}F_3N_3O_4$	615.65	M/2 = 308	614

實例 660



N-(3-氯基-4-氟苯基)-6-((6-(甲氧基)-3-吡啶基)氧基)-1-萘羧醯胺

步驟 (a) 6-甲氧基吡啶-3-基二羥基硼烷之製備

於 THF (110 毫升) 中之 5-溴基-2-甲氧基吡啶 (8.25 克，43.9 毫莫耳) 與硼酸三異丙酯 (10.3 克，55.0 毫莫耳) 內，在 -80℃ 下，逐滴添加 n-BuLi (1.6M，在己烷中，30.1 毫升，48.2 毫莫耳)。使反應混合物逐漸溫熱至室溫，歷經 1 小時，然後於室溫下攪拌 16 小時。藉由添加 1N HCl 水溶液使反應混合物淬滅，並攪拌 1 小時。以 6N NaOH 水溶液使水層鹼化至 pH=9，以 EtOAc 與 Et_2O 混合物萃取。使水層酸化至 pH=7，並以 EtOAc 萃取。使合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使此物質使用於下一步驟，無需進一步純化。

步驟 (b) 6-(6-甲氧基吡啶-3-基氧基)-1-萘甲酸甲酯之製備

將 6-羥基-1-萘甲酸甲酯 (2.49 克，12.3 毫莫耳)、6-甲氧基吡啶-3-基二羥基硼烷 (2.26 克，14.8 毫莫耳)、醋酸銅 (2.46 克，13.6 毫莫耳)、三乙胺 (6.24 克，61.7 毫莫耳) 及 4Å 分子篩 (2.00 克) 在乙腈 (120 毫升) 中之溶液/懸浮液，於室溫下攪拌 16 小

時。濾出固體。使濾液於真空中濃縮。添加水，並以EtOAc萃取。將有機層以1M NaOH水溶液、水、鹽水洗滌，並以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。藉矽膠層析純化，提供標題化合物。

步驟(c) 6-(6-甲氧基吡啶-3-基氧基)-1-萘甲酸之製備

於6-(6-甲氧基吡啶-3-基氧基)-1-萘甲酸酯(480毫克，1.55毫莫耳)在THF(155毫升)中之溶液內，在室溫下，添加1M LiOH水溶液(31毫升)。攪拌反應物直到反應完成為止。於真空中移除THF。使用6M HCl水溶液使水層酸化至pH=6-7，並以EtOAc萃取。使水層進一步酸化至pH=5，並以EtOAc萃取。使合併之有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，獲得標題化合物，使用之而無需進一步純化。

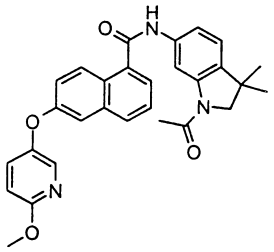
步驟(d) 氯化6-(6-甲氧基吡啶-3-基氧基)-1-萘醯鹽酸鹽之製備

標題化合物係根據實例273步驟a製成，使用6-(6-甲氧基吡啶-3-基氧基)-1-萘甲酸作為起始物質。

步驟(e) N-(3-氯基-4-氟苯基)-6-((6-(甲氧基)-3-吡啶基)氧基)-1-萘羧醯胺之製備

於氯化6-(6-甲氧基吡啶-3-基氧基)-1-萘醯鹽酸鹽(225毫克，0.64毫莫耳)與DIPEA(0.22毫升，1.285毫莫耳)在DCM(5毫升)中之經攪拌溶液內，在室溫下，添加3-氯基-4-氟苯胺(93.5毫克，0.64毫莫耳)。攪拌16小時後，使反應混合物直接藉矽膠層析純化(以己烷/EtOAc：85/15至35/65溶離)，而得標題化合物，為黃褐色固體。MS(ESI, 正離子) m/z：423.1 (M+1). 對$C_{23}H_{16}ClFN_2O_3$之質量計算值：422.84.

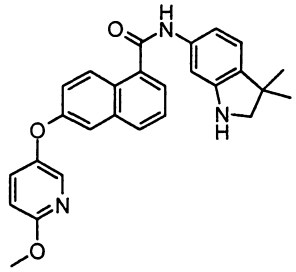
實例 661



N-(1-乙醯基-3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基)-6-((6-(甲氧基)-3-吡啶基)氧基)-1-萘羧醯胺

標題化合物係根據實例660中所述之實驗程序製成。MS (ESI, 正離子) m/z： 482.2 (M+1). 對 $C_{29}H_{27}N_3O_4$ 之質量計算值： 481.55.

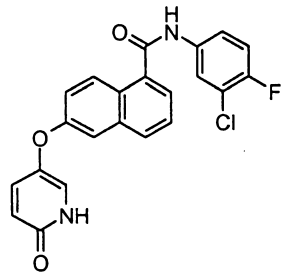
實例 662



N-(3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基)-6-((6-(甲氧基)-3-吡啶基)氧基)-1-萘羧醯胺

於 N-(1-乙醯基-3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基)-6-((6-(甲氧基)-3-吡啶基)氧基)-1-萘羧醯胺 (482 毫克，0.48 毫莫耳) 在 EtOH (5.5 毫升) 中之溶液內，添加濃 HCl 水溶液 (3.3 毫升)。將反應混合物於 55-65℃ 下加熱 4 小時，冷卻至室溫。於真空中移除 EtOH。藉由添加 6M NaOH 水溶液使水層鹼化至 pH=7-8。藉過濾分離標題化合物，並於高真空下乾燥。MS (ESI, 正離子) m/z： 440.1 (M+1). 對 $C_{27}H_{25}N_3O_3$ 之質量計算值： 439.51.

實例 663

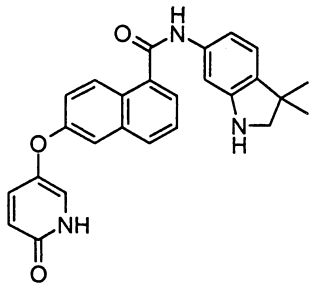


N-(3-氯基-4-氟苯基)-6-((6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶基)氧基)-1-萘羧醯胺

於 N-(3-氯基-4-氟苯基)-6-((6-(甲氧基)-3-吡啶基)氧基)-1-萘羧醯胺 (167 毫克，0.39 毫莫耳) 在氯仿 (4.7 毫升) 中之經攪拌溶

液/懸浮液內，添加碘化三甲基矽烷(Aldrich，221毫克，1.10毫莫耳)。將反應混合物於70℃(油浴)下加熱2.5小時，冷卻至室溫，並添加MeOH(1毫升)。攪拌15分鐘後，使暗黃色溶液於真空中濃縮，並以濃NH_4OH水溶液(3毫升)處理。藉過濾分離標題化合物，並於高真空下乾燥。MS(ESI,正離子)m/z：409.1 (M+1). 對$C_{22}H_{14}ClFN_2O_3$之質量計算值：408.81.

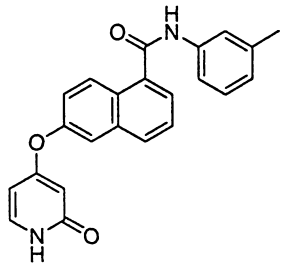
實例664



N-(3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基)-6-((6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶基)氧基)-1-萘羧醯胺

化合物係類似上文所概述之程序製成，利用N-(3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基)-6-((6-(甲氧基)-3-吡啶基)氧基)-1-萘羧醯胺作為起始物質：MS(ESI,正離子)m/z：426.2 (M+1).
對$C_{26}H_{23}N_3O_3$之質量計算值：425.49.

實例665



N-(3-甲基苯基)-6-((2-酮基-1,2-二氫-4-吡啶基)氧基)-1-萘羧醯胺

步驟(a) 6-(2-氯基吡啶-4-基氧基)-1-萘甲酸之製備

使6-羥基-1-萘甲酸(3.2克，17毫莫耳)與2,4-二氯吡啶(2.5克，17毫莫耳)及Cs_2CO_3(16.6克，51毫莫耳)，於實例421步驟a條件下反應，獲得標題化合物，為褐色固體。MS(ESI,正離子)m/z: 300.4 (M+1). 對$C_{16}H_{10}ClNO_3$之質量計算值：299.708.

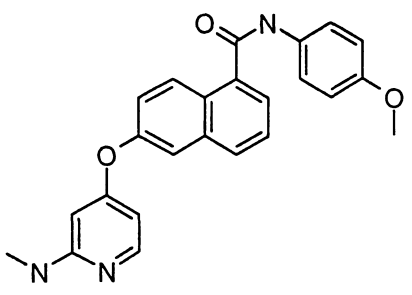
步驟 (b) 6-(2-酮基-1,2-二氫吡啶-4-基氧基)-1-萘甲酸之製備

將 6-(2-氯基吡啶-4-基氧基)-1-萘甲酸 (100 毫克，0.33 毫莫耳) 與對-甲苯磺酸 (12 毫克，0.06 毫莫耳) 在 AcOH (4 毫升) 中之混合物，於 130℃ 下，在密封管中加熱 72 小時。過濾所形成之懸浮液，以提供標題化合物，為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z： 282.1 (M+1). 對 $C_{16}H_{11}NO_4$ 之質量計算值：281.263.

步驟 (c) N-(3-甲基苯基)-6-((2-酮基-1,2-二氫-4-吡啶基)氧基)-1-萘羧醯胺之製備

於 6-(2-酮基-1,2-二氫吡啶-4-基氧基)-1-萘甲酸 (步驟 b，125 毫克，0.44 毫莫耳)、間-甲苯胺 (53 毫升，0.48 毫莫耳) 及 TBTU (143 毫克，0.44 毫莫耳) 在 DMF (4.5 毫升) 中之溶液內，於 0℃ 下，添加 DIPEA (195 微升，1.1 毫莫耳)。將混合物於 0℃ 下保持 15 分鐘，然後使其溫熱至環境溫度，使其在該溫度下保持 10 小時。將反應物以 EtOAc (50 毫升) 稀釋，並倒入飽和 $NaHCO_3$ (50 毫升) 中。分離液層，並以 EtOAc (3 x 50 毫升) 萃取水相。將合併之有機層以 H_2O (3 x 100 毫升)、飽和 $NaHCO_3$ (3 x 100 毫升) 及鹽水洗滌。於減壓下濃縮，並藉矽膠層析純化 (在 CH_2Cl_2 中之 2-8% MeOH)，提供標題化合物，為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z： 371.1 (M+1). 對 $C_{23}H_{18}N_2O_3$ 之質量計算值：370.401.

實例 666



6-((2-(甲胺基)-4-吡啶基)氧基)-N-(4-(甲氧基)苯基)-1-萘羧醯胺

步驟 (a) 6-(2-氯基吡啶-4-基氧基)-1-萘甲酸之製備

將 6-萘酚甲酸 (10.0 克，53.1 毫莫耳)、2,4-二氯吡啶 (9.44 克，63.8 毫莫耳) 及碳酸銫 (51.9 克，159 毫莫耳) 合併在 DMSO (266 毫升) 中，並將反應混合物於 90℃ 下加熱 16 小時。於冷卻至室溫後，添加水，並使水層酸化至 pH=4-5。藉過濾分離標題化合物，並於真空下乾燥。

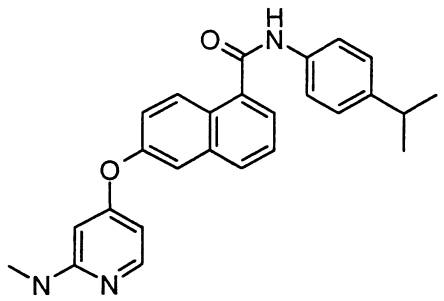
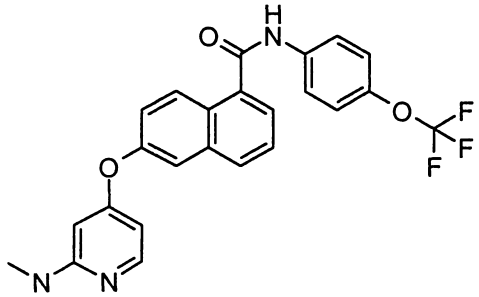
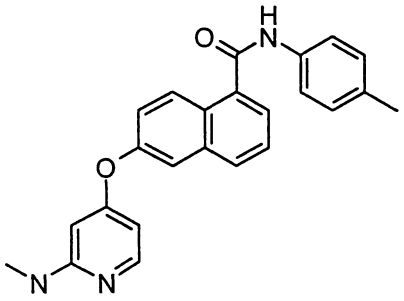
步驟 (b) 6-(2-甲胺基吡啶-4-基氧基)-1-萘甲酸之製備

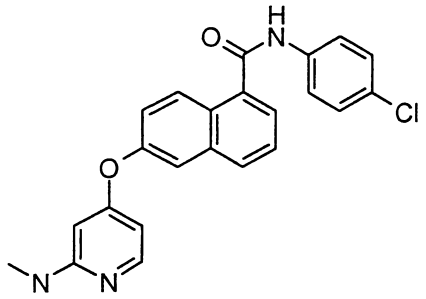
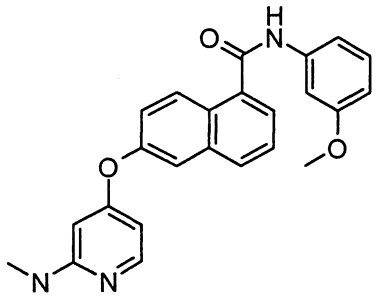
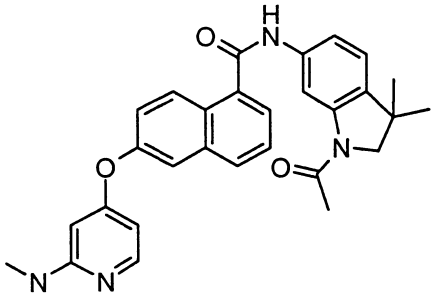
於 235℃ (油浴) 下之已熔解甲胺鹽酸鹽 (Aldrich，73.7 克，1090 毫莫耳) 內，添加 6-(2-氯基吡啶-4-基氧基)-1-萘甲酸 (6.54 克，21.8 毫莫耳)。將反應混合物攪拌 3 分鐘，並冷卻至室溫。將褐色固體以 EtOAc 及水處理，並攪拌直到所有殘留物無論是溶解或懸浮為止。濾出沉澱物，以 EtOAc 洗滌，並藉矽膠層析純化，使用 0-100% DCM：MeOH：AcOH 之 85：15：0.5 混合物。將所得之產物以水洗滌，過濾，及在真空下乾燥，而得標題化合物。

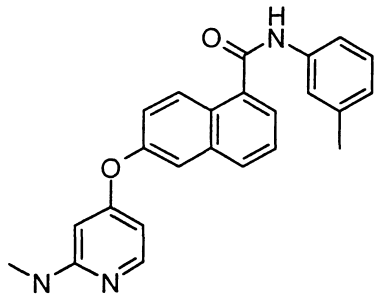
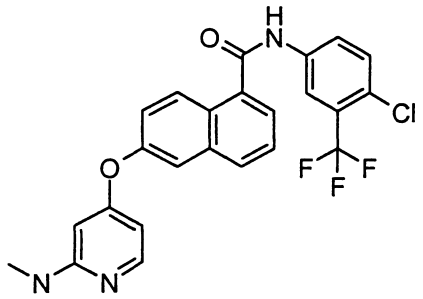
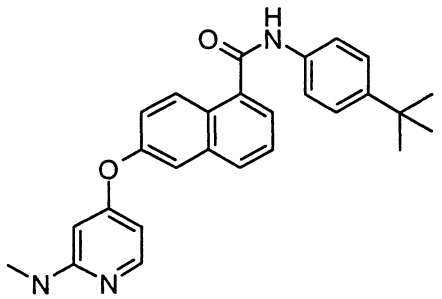
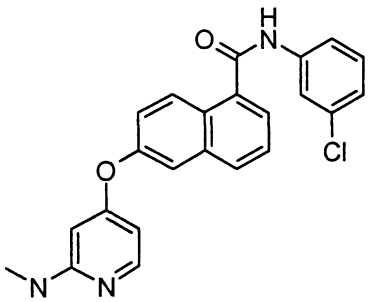
步驟 (c) 6-((2-(甲胺基)-4-吡啶基)氧基)-N-(4-(甲氧基)苯基)-1-萘羧醯胺之製備

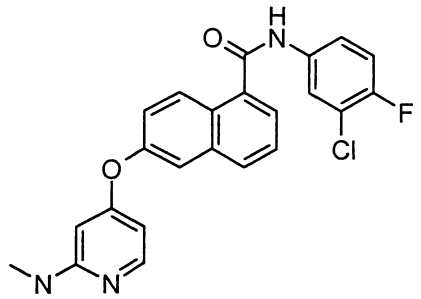
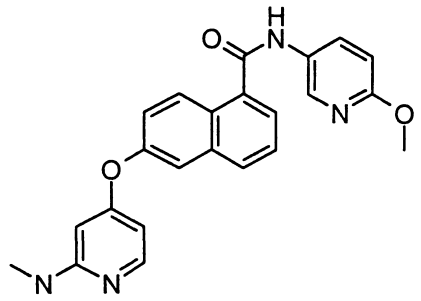
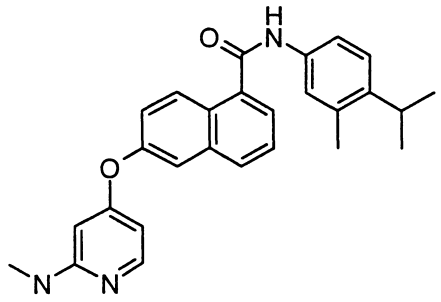
將 6-(2-甲胺基吡啶-4-基氧基)-1-萘甲酸 (170 毫克，0.58 毫莫耳)、對-甲氧基苯胺 (107 毫克，0.87 毫莫耳)、DIPEA (149 毫克，1.16 毫莫耳) 及 TBTU (223 毫克，0.69 毫莫耳) 合併在 DMF (3.0 毫升) 中，並將反應混合物於室溫下攪拌 16 小時，藉由添加 6M NaOH 水溶液使反應淬滅。濾出沉澱物，以 DCM 處理，音振。藉過濾分離標題化合物。MS (ESI, 正離子) m/z：400.1 (M+1). 對 $C_{24}H_{21}N_3O_3$ 之質量計算值：399.45.

下列化合物係類似實例665，在藉矽膠層析純化及/或結晶化作用後單離而製成：

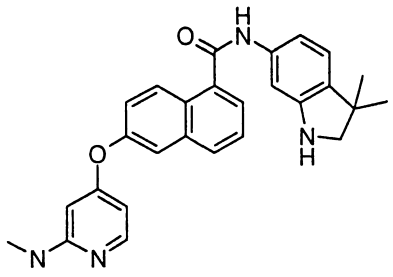
實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
667	 6-((2-(甲胺基)-4-吡啶基)氧基)-N-(4-(1-甲基乙基)苯基)-1-萘羧醯胺	$C_{26}H_{25}N_3O_2$	411.50	412.1
668	 6-((2-(甲胺基)-4-吡啶基)氧基)-N-(4-((三氟甲基)氧基)苯基)-1-萘羧醯胺	$C_{24}H_{18}F_3N_3O_3$	453.42	454.4
669	 6-((2-(甲胺基)-4-吡啶基)氧基)-N-(4-甲基苯基)-1-萘羧醯胺	$C_{24}H_{21}N_3O_2$	383.45	384.4

670	 N-(4-氯苯基)-6-((2-(甲胺基)-4-吡啶基)氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{23}H_{18}ClN_3O_2$	403.87	404.4
671	 6-((2-(甲胺基)-4-吡啶基)氧基)-N-(3-(甲氧基)苯基)-1-萘羧醯胺	$C_{24}H_{21}N_3O_3$	399.45	400.2
672	 N-(1-乙醯基-3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基)-6-((2-(甲胺基)-4-吡啶基)氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{29}H_{28}N_4O_3$	480.56	481.5

673	 6-((2-(甲胺基)-4-吡啶基)氧基)-N-(3-甲基苯基)-1-萘羧醯胺	$C_{24}H_{21}N_3O_2$	383.45	384.2
674	 N-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-6-((2-(甲胺基)-4-吡啶基)氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{24}H_{17}ClF_3N_3O_2$	471.86	472.1
675	 N-(4-(1,1-二甲基乙基)苯基)-6-((2-(甲胺基)-4-吡啶基)氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{27}H_{27}N_3O_2$	425.53	426.5
676	 N-(3-氯苯基)-6-((2-(甲胺基)-4-吡啶基)氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{23}H_{18}ClN_3O_2$	403.87	404.1

677	 N-(3-氯基-4-氟苯基)-6-((2-(甲胺基)-4-吡啶基)氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{23}H_{17}ClFN_3O_2$	421.86	422.2
678	 6-((2-(甲胺基)-4-吡啶基)氧基)-N-(6-(甲氧基)-3-吡啶基)-1-萘羧醯胺	$C_{23}H_{20}N_4O_3$	400.44	401.2
679	 6-((2-(甲胺基)-4-吡啶基)氧基)-N-(3-甲基-4-(1-甲基乙基)苯基)-1-萘羧醯胺	$C_{27}H_{27}N_3O_2$	425.53	426.0

實例 680

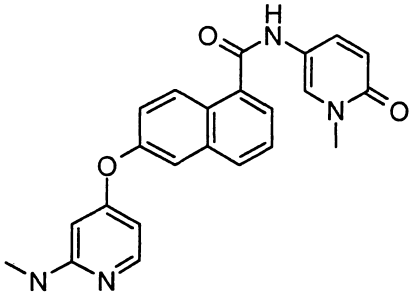


N-(3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基)-6-((2-(甲胺基)-4-吡啶基)氧基)-1-萘羧醯胺

標題化合物係使用實例662中所概述之實驗程序，製自N-(1-乙醯基-3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基)-6-((2-(甲胺

基)-4-吡啶基)氧基)-1-萘羧醯胺。MS(ESI, 正離子)m/z：439.2 (M+1). 對$C_{27}H_{26}N_4O_2$之質量計算值：438.53.

實例 681



6-((2-(甲胺基)-4-吡啶基)氧基)-N-(1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶基)-1-萘羧醯胺

步驟(a) 6-甲氧基吡啶-3-基胺基甲酸第三-丁酯之製備

於5-胺基-2-甲氧基吡啶(8.00克，64.4毫莫耳)與三乙胺(11.7毫升，83.8毫莫耳)在二氧陸圜(32毫升)之正在攪拌溶液中，在0℃下，添加碳酸二-第三-丁酯在二氧陸圜中之溶液(20毫升)。使反應混合物溫熱至室溫，攪拌16小時。於真空中濃縮後，使殘留物溶於65毫升EtOAc與32毫升飽和$NaHCO_3$水溶液中，並在室溫下攪拌2小時。分離液層。將有機層以水洗滌，並以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，提供標題化合物。

步驟(b) 1-甲基-6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基胺基甲酸第三-丁酯之製備

於6-甲氧基吡啶-3-基胺基甲酸第三-丁酯(14.4克，64.2毫莫耳)在MeOH(95毫升)中之經攪拌溶液內，添加碘化甲烷(14.6克，103毫莫耳)。將反應混合物於回流下加熱16小時，冷卻至室溫，及濃縮減量。使殘留物藉矽膠層析純化，而得標題化合物。

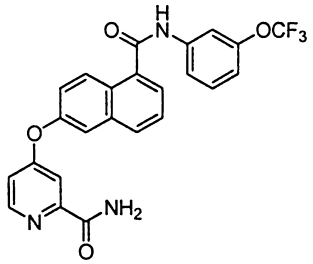
步驟(c) 5-胺基-1-甲基吡啶-2(1H)-酮鹽酸鹽之製備

於1-甲基-6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基胺基甲酸第三-丁酯(1.20克，5.35毫莫耳)在二氧陸圜(15毫升)中之經攪拌溶液內，在室溫下，添加HCl(4M，在二氧陸圜中，5.35毫升，21.4毫莫耳)。將反應混合物於70℃下加熱9小時，冷卻至室溫，並過濾，而得標題化合物。

步驟(d) 6-((2-(甲胺基)-4-吡啶基)氧基)-N-(1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶基)-1-萘羧醯胺之製備

標題化合物係根據實例666中所概述之程序製成。MS(ESI,正離子)m/z：401.0(M+1). 對$C_{23}H_{20}N_4O_3$之質量計算值：400.44.

實例682



4-((5-(((3-(三氟甲氧基)-苯基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺

步驟(a) 6-(2-胺甲醯基吡啶-4-基氧基)-1-萘甲酸之製備

使6-羥基-1-萘甲酸(2.5克，13毫莫耳)與4-氯基甲基吡啶醯胺(WO 2002085857)(2.6克，15毫莫耳)，於實例421步驟a條件下反應，獲得標題化合物，為褐色固體。MS(ESI,正離子)m/z：309.2(M+1). 對$C_{17}H_{12}N_2O_4$之質量計算值：308.29.

步驟(b) 6-(2-胺甲醯基吡啶-4-基氧基)-1-萘并氯化物之製備

將6-(2-胺甲醯基吡啶-4-基氧基)-1-萘甲酸(步驟a，1.0克，3.2毫莫耳)與$SOCl_2$(600微升，8.1毫莫耳)在甲苯(25毫升，Aldrich)中之混合物，於110℃下加熱7小時。使所形成之溶

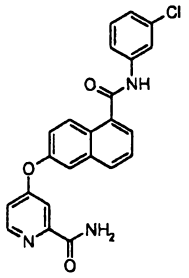
液於減壓下濃縮，並自甲苯(3 x 10 毫升)共沸，提供標題化合物，為黃色固體。MS (ESI, 正離子) m/z： 327.5 (M+1).

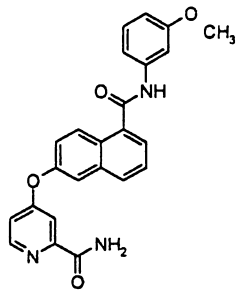
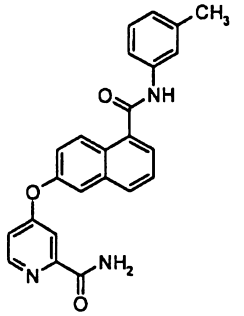
對 $C_{17}H_{11}ClN_2O_3$ 之質量計算值：326.73.

步驟 (c) 4-((5-(((3-((三氟甲基)氧基)苯基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺之製備

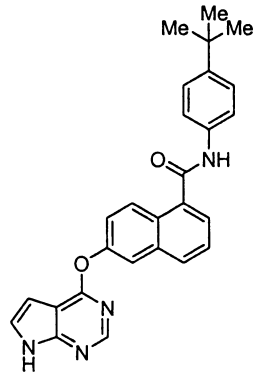
使氯化 6-(2-胺甲醯基吡啶-4-基氧基)-1-萘(步驟 b，150 毫克克，0.41 毫莫耳)與 3-三氟甲氧基苯胺(56 微升，0.41 毫莫耳，Aldrich)，於實例 421 步驟 c 條件下反應，獲得標題化合物，為黃色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 468.1 (M+1). 對 $C_{24}H_{16}F_3N_3O_4$ 之質量計算值：467.40.

下列化合物係類似實例 421 步驟 c 中所概述之程序製成，使用無論是 TEA 或 DIEA 作為鹼。

實例 #	結構 & 名稱	分子式	質量	M+H
683	4-((5-(((3-氯苯基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺 	$C_{23}H_{16}ClN_3O_3$	417.85	418.1

684	4-((5-(((3-(甲氧基)苯基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺 	$C_{24}H_{19}N_3O_4$	413.43	414.1
685	4-((5-(((3-甲基苯基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺 	$C_{24}H_{19}N_3O_3$	397.43	398.1

實例 686



N-(4-(1,1-二甲基乙基)苯基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺

步驟 (a) 6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘甲酸之製備

於室溫下，將 Cs_2CO_3 (23.4 克，71.9 毫莫耳) 以一份添加至 6-羥基-1-萘甲酸 (5.41 克，28.7 毫莫耳) 與 6-氯基-7-脫氮嘌呤 (3.68 克，24.0 毫莫耳) 在 DMSO (47.9 毫升) 中之溶液內。將所形成之混合物加熱至 100℃，並攪拌 14 小時。使混合物冷卻至室溫，並以 6N HCl 中和至 pH 值 7。將固體物質進行處理，

以猛然自溶液析出。使整體混合物離心，並將液體傾析。於固體中，添加飽和$NaHCO_3$水溶液，並將所形成之混合物於旋轉板上攪拌過夜。使混合物再一次離心，並傾析至1升燒瓶中。使溶液酸化至中性pH值，再一次離心，及傾析。將EtOAc添加至固體物質中，使混合物離心，並將液體傾析，以顯示所要之化合物。MS (ESI, 正離子) m/z：306.1 (M+1). 對$C_{18}H_{15}NO_3$之質量計算值：305.08.

步驟 (b) 氯化 6-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶 -4-基氧基)-1-萘醯之製備

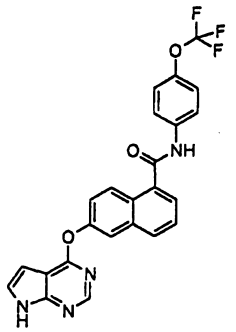
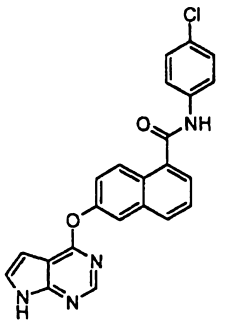
於 6-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶 -4-基氧基)-1-萘甲酸 (357 毫克，1.17 毫莫耳) 在 DCM (11.7 毫升) 中之溶液內，在N_2大氣下，逐滴添加 DMF (2 滴)，接著是$(COCl)_2$ (143 微升，1.64 毫莫耳)。於室溫下攪拌 4 小時後，反應混合物變成黃色漿液。移除液份，並放置在含有 500 微升 1M $MeNH_2$之小玻瓶中。5 分鐘後，藉由 LCMS 分析所形成之溶液，以顯示完全轉化成甲胺，且沒有任何酸存在於反應混合物中。使漿液濃縮成黃色安定固體，直接將其採用至下一反應順序步驟。

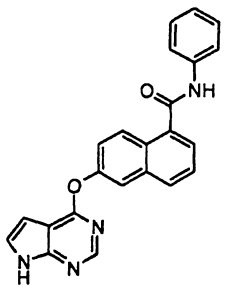
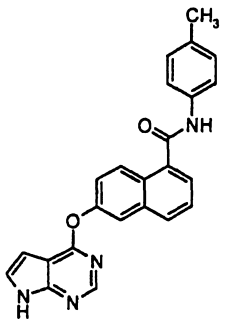
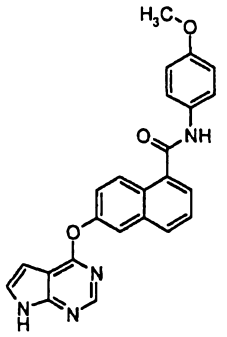
步驟 (c) N-(4-(1,1-二甲基乙基)苯基)-6-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶 -4-基氧基)-1-萘羧醯胺之製備

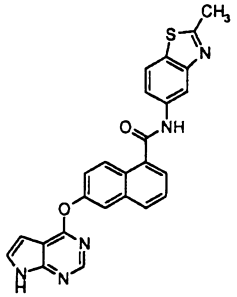
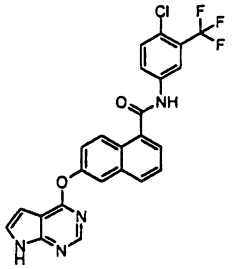
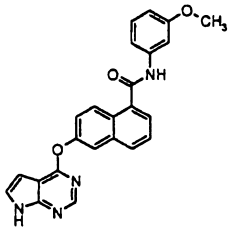
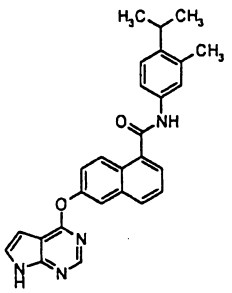
在 10 毫升圓底燒瓶中，將 THF (1.3 毫升) 添加至氯化 6-(7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶 -4-基氧基)-1-萘醯 (84.0 毫克，0.259 毫莫耳) 中，接著是 4-第三 -丁基苯胺 (62.4 微升，0.389 毫莫耳) 與 Hunig 氏鹼 (45.1 微升，0.259 毫莫耳)。將所形成之溶液攪拌 14 小時，然後轉移至 50 毫升燒瓶。於此溶液中添加 ~5 克矽膠。藉由減壓使所形成之漿液濃縮。將已浸漬之矽膠裝載至乾

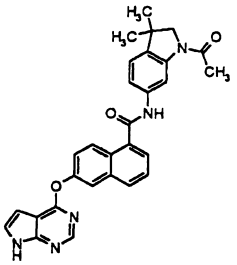
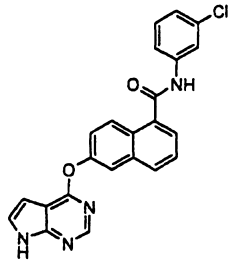
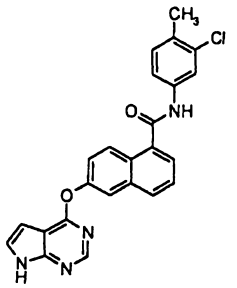
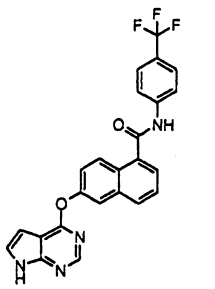
燥填充管柱藥筒中，並經過Biotage層析(己烷：EtOAc)純化粗製混合物。使所收集之產物經過以DCM研製再純化。MS (ESI, 正離子) m/z： 437.1 (M+1). 對 $C_{18}H_{15}NO_3$ 之質量計算值：436.51.

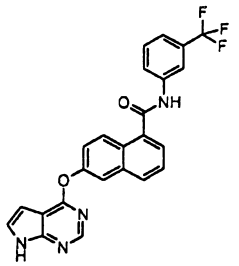
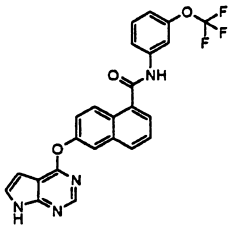
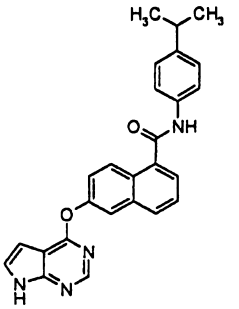
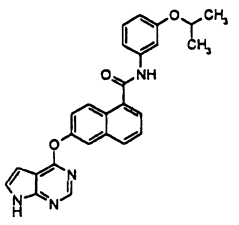
下列化合物係類似實例686中所概述之程序製成。

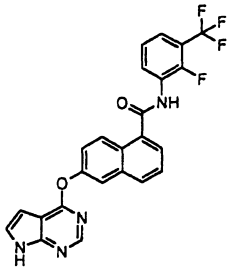
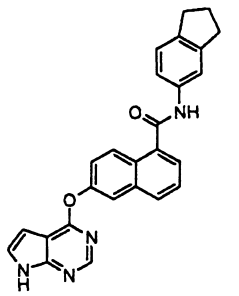
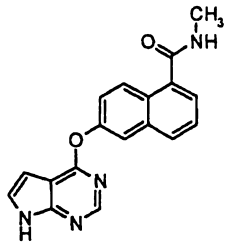
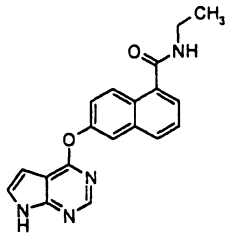
實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
687	6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-N-(4-((三氟甲基)氧基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{24}H_{15}F_3N_4O_3$	464.4	465.1
688	N-(4-氯苯基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{23}H_{15}ClN_4O_2$	414.85	415.0

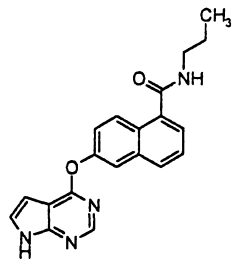
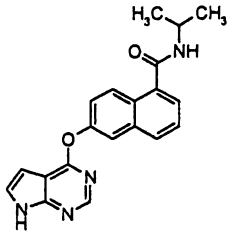
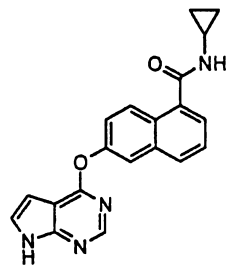
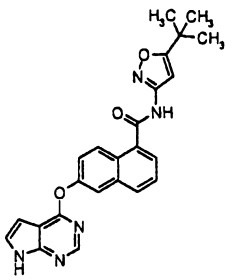
689	N-苯基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{23}H_{16}N_4O_2$	380.4	381.1
690	N-(4-甲基苯基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{24}H_{18}N_4O_2$	394.43	395.1
691	N-(4-(甲氧基)苯基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{24}H_{18}N_4O_3$	410.43	411.1

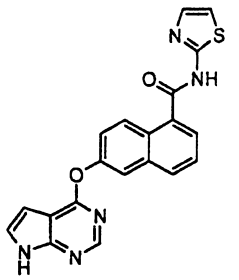
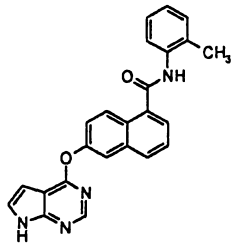
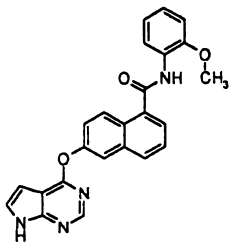
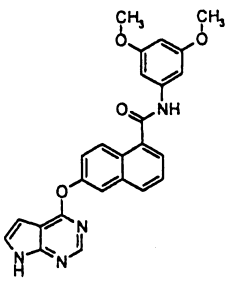
692	N-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{25}H_{17}N_5O_2S$	451.51	452.1
693	N-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{24}H_{14}ClF_3N_4O_2$	482.85	483.0
694	N-(3-(甲氧基)苯基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{24}H_{18}N_4O_3$	410.43	411.1
695	N-(3-甲基-4-(1-甲基乙基)苯基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{27}H_{24}N_4O_2$	436.51	437.1

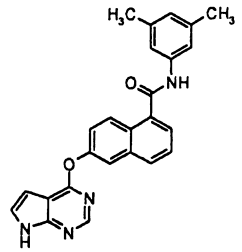
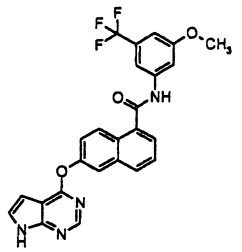
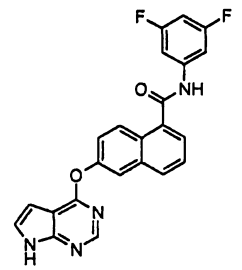
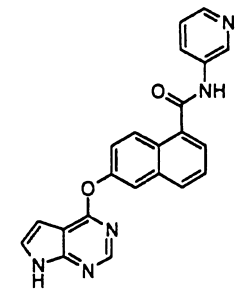
696	N-(1-乙醯基-3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{29}H_{25}N_5O_3$	491.55	492.2
697	N-(3-氯苯基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{23}H_{15}ClN_4O_2$	414.85	415.0
698	N-(3-氯基-4-甲基苯基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{24}H_{17}ClN_4O_2$	428.88	429.1
699	6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{24}H_{15}F_3N_4O_2$	448.4	449.1

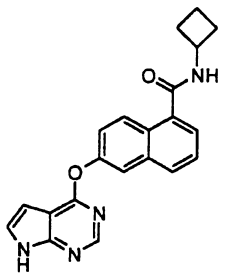
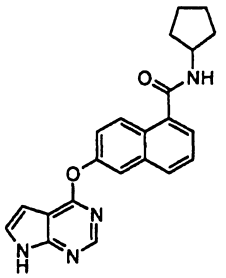
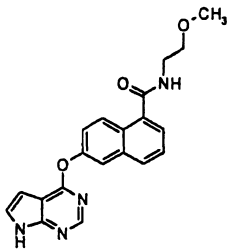
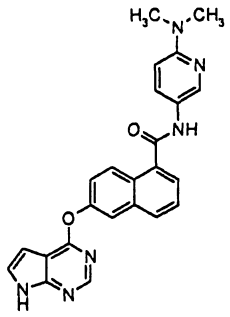
700	6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{24}H_{15}F_3N_4O_2$	448.4	449.0
701	6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-N-(3-((三氟甲基)氧基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{24}H_{15}F_3N_4O_3$	464.4	465.1
702	N-(4-(1-甲基乙基)苯基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{26}H_{22}N_4O_2$	422.49	423.1
703	N-(3-((1-甲基乙基)氧基)苯基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{26}H_{22}N_4O_3$	438.49	439.1

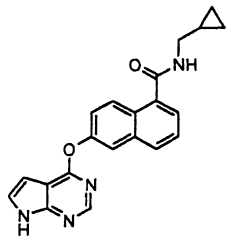
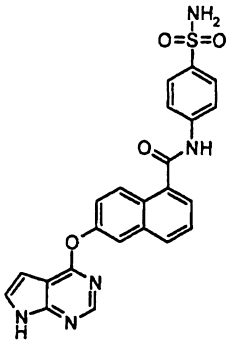
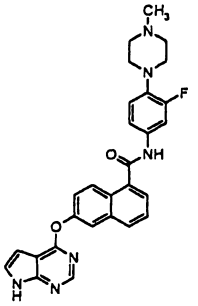
704	N-(2-氟基-3-(三氟甲基)苯基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{24}H_{14}F_4N_4O_2$	466.39	467.1
705	N-(2,3-二氫-1H-茚-5-基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{26}H_{20}N_4O_2$	420.47	421.1
706	N-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{18}H_{14}N_4O_2$	318.33	319.1
707	N-乙基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{19}H_{16}N_4O_2$	332.36	333.1

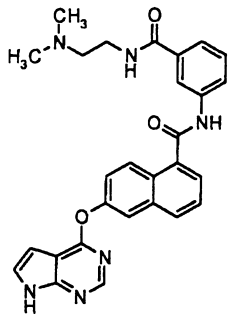
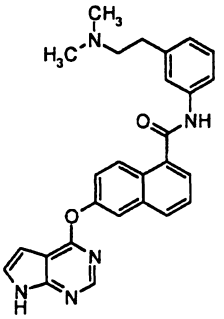
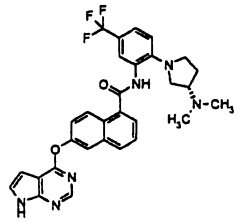
708	N-丙基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{20}H_{18}N_4O_2$	346.39	347.1
709	N-(1-甲基乙基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{20}H_{18}N_4O_2$	346.39	347.1
710	N-環丙基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{20}H_{16}N_4O_2$	344.37	345.1
711	N-(5-(1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{24}H_{21}N_5O_3$	427.46	428.1

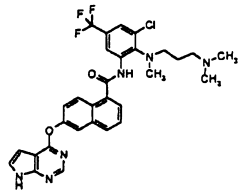
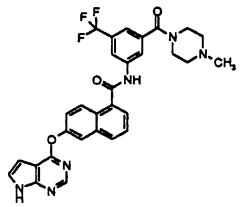
712	6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-N-(1,3-噻唑-2-基)-1-萘羧醯胺 	$C_{20}H_{13}N_5O_2S$	387.42	388.0
713	N-(2-甲基苯基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{24}H_{18}N_4O_2$	394.43	395.1
714	N-(2-(甲氧基)苯基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{24}H_{18}N_4O_3$	410.43	411.1
715	N-(3,5-雙(甲氧基)苯基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{25}H_{20}N_4O_4$	440.46	441.1

716	N-(3,5-二甲基苯基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{25}H_{20}N_4O_2$	408.46	409.1
717	N-(3-(甲氧基)-5-(三氟甲基)苯基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{25}H_{17}F_3N_4O_3$	478.43	479.1
718	N-(3,5-二氟苯基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{23}H_{14}F_2N_4O_2$	416.39	417.0
719	N-(3-吡啶基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{22}H_{15}N_5O_2$	381.39	382.0

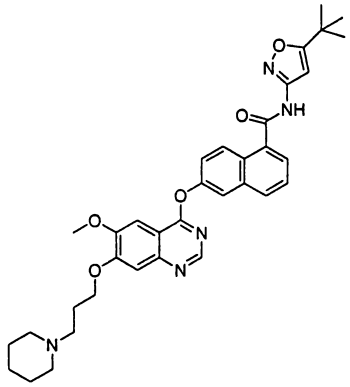
720	N-環丁基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{21}H_{18}N_4O_2$	358.4	359.0
721	N-環戊基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{22}H_{20}N_4O_2$	372.43	373.1
722	N-(2-(甲氧基)乙基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{20}H_{18}N_4O_3$	362.39	363.0
723	N-(6-(二甲胺基)-3-吡啶基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{24}H_{20}N_6O_2$	424.46	425.1

724	N-(環丙基甲基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{21}H_{18}N_4O_2$	358.4	359.0
725	N-(4-(胺基磺醯基)苯基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{23}H_{17}N_5O_4S$	459.48	460.0
726	N-(3-氟基-4-(4-甲基-1-六氫吡咔基)苯基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{28}H_{25}FN_6O_2$	496.54	497.1

727	N-(3-(((2-(二甲胺基)乙基)胺基)羰基)苯基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{28}H_{26}N_6O_3$	494.55	495.1
728	N-(3-(2-(二甲胺基)乙基)苯基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{27}H_{25}N_5O_2$	451.53	452.1
729	N-(2-((3S)-3-(二甲胺基)-1-四氫吡咯基)-5-(三氟甲基)苯基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{30}H_{27}F_3N_6O_2$	560.58	561.2

730	N-(3-氯基-2-((3-(二甲胺基)丙基)(甲基)胺基)-5-(三氟甲基)苯基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{30}H_{28}ClF_3N_6O_2$	597.04	597.2
731	N-(3-((4-甲基-1-六氫吡啡基)羰基)-5-(三氟甲基)苯基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{30}H_{25}F_3N_6O_3$	574.56	575.1

實例 732



N-(5-(1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基)-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(1-六氫吡啶基)丙基)氧基)-4-喹唑啉基)氧基)-1-萘羧醯胺

步驟 (a) 三甲基醋酸 (6-甲氧基-4-酮基-7-(3-六氫吡啶-1-基)丙氧基)喹唑啉-3(4H)-基)甲酯之製備

於三甲基醋酸 (7-羥基-6-甲氧基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)甲酯 (2.0 克，6.52 毫莫耳，參閱 *J. Med Chem.* **2004**, *47*, 871) 與 1-(2-氯基丙基)六氫吡啶鹽酸鹽 (1.4 克，8.85 毫莫耳) 在 DMF (13 毫升) 中之溶液內，添加碳酸鉀 (2.7 克，19.59 毫莫耳)。將混合物加熱至 90℃，歷經 20 小時。於冷卻至室溫後，以 H_2O (50 毫

升)稀釋混合物。以EtOAc(3 x 25毫升)萃取混合物，並將有機萃液以H_2O及鹽水洗滌。使有機相以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得標題化合物，為淡黃色固體。MS(ESI, 正離子)m/z： 432(M+1). 對$C_{23}H_{33}CN_3O_5$之質量計算值：431.2.

步驟(b) 6-甲氧基-7-(3-六氫吡啶-1-基)丙氧基)喹唑啉-4(3H)-酮之製備

使三甲基醋酸(6-甲氧基-4-酮基-7-(3-六氫吡啶-1-基)丙氧基)喹唑啉-3(4H)-基)甲酯(1.9克，4.5毫莫耳)溶於氨在MeOH中之溶液(2M，45毫升)內。將溶液於環境溫度下攪拌24小時，然後以CH_2Cl_2(20毫升)稀釋。過濾混合物，並使濾液於真空中濃縮。以Et_2O/CH_2Cl_2(95：5)研製粗製混合物，並過濾沉澱物，及在真空下乾燥，而得標題化合物，為白色固體。MS(ESI, 正離子)m/z： 318(M+1). 對$C_{17}H_{23}N_3O_3$之質量計算值：317.1.

步驟(c) 4-氯基-6-甲氧基-7-(3-六氫吡啶-1-基)丙氧基)喹唑啉之製備

於6-甲氧基-7-(3-六氫吡啶-1-基)丙氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.53克，4.82毫莫耳)在二氯化亞硫醯(11.3毫升)中之溶液內，添加DMF(0.10毫升)。將混合物加熱至80℃，歷經1.5小時。於冷卻至室溫後，使混合物於真空中濃縮，然後以CH_2Cl_2稀釋。使溶液在冰浴中冷卻至0℃，接著添加H_2O與飽和$NaHCO_3$水溶液，以將混合物之pH值調整至8。以CH_2Cl_2(3 x 25毫升)萃取混合物，並將有機萃液以H_2O及鹽水洗

滌。使有機相以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之殘留物藉矽膠管柱層析純化(92：8 CH_2Cl_2/MeOH)，產生標題化合物，為淡黃色固體。MS(ESI,正離子)m/z：336(M+1).對$C_{17}H_{22}ClN_3O_2$之質量計算值：335.1.

步驟(d) 6-(6-甲氧基-7-(3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基)喹唑啉-4-基氧基)-1-萘甲酸之製備

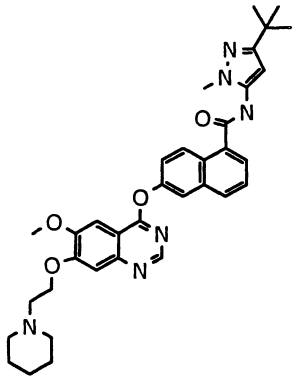
於6-羥基-1-萘甲酸(0.26克，1.36毫莫耳，1.05當量)在DMSO(2毫升)中之溶液內，添加第三-丁醇鉀(0.44克，3.90毫莫耳，3.0當量)。將溶液於環境溫度下攪拌15分鐘期間。於此溶液中，添加DMSO(1毫升)中之4-氯基-6-甲氧基-7-(3-六氫吡啶-1-基)丙氧基)喹唑啉(0.44克，1.30毫莫耳)。將反應混合物加熱至90℃，歷經15小時。於冷卻至室溫後，將混合物以H_2O(10毫升)稀釋，並以3 N HCl酸化至pH值5。藉過濾分離沉澱物，並真空乾燥，而得標題化合物，為淡褐色固體。MS(ESI,正離子)m/z：488(M+1).對$C_{28}H_{29}N_3O_5$之質量計算值：487.2.

步驟(e) N-(5-(1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基)-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(1-六氫吡啶基)丙基)氧基)-4-喹唑啉基)氧基)-1-萘羧醯胺之製備

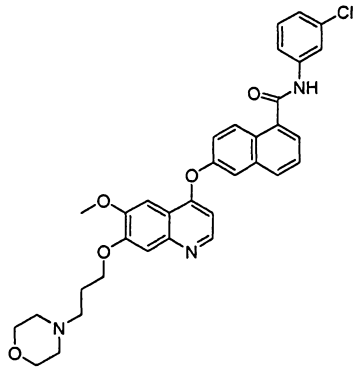
化合物係根據實例273步驟e製成，而得標題化合物，為淡黃色固體。MS(ESI,正離子)m/z：610.3(M+1).對$C_{35}H_{39}N_5O_5$之質量計算值：609.3.

下列實例係類似實例732中所述之程序製成。

實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H

733	 N-(3-(1,1-二甲基乙基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-((6-(甲氧基)-7-((2-(1-六氫吡啶基)乙基)氧基)-4-喹唑啉基)氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{35}H_{40}N_6O_4$	608.73	609.3

實例 734



N-(3-氯苯基)-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺

步驟 (a) 6-(6-甲氧基-7-(3-嗎福啉基丙氧基)喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酸之製備

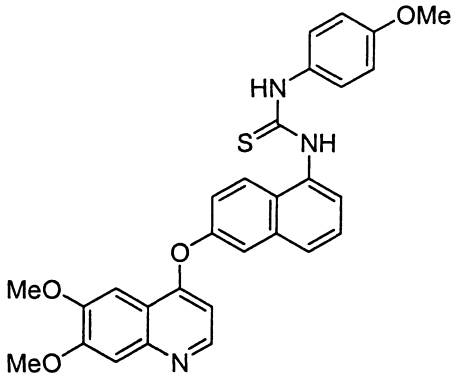
化合物係根據實例 732 步驟 d 製成，使用 4-氯基-6-甲氧基-7-(3-嗎福啉基丙氧基)喹啉，而得標題化合物，為淡褐色固體。MS (ESI, 正離子) m/z： 489 (M+1). 對 $C_{28}H_{28}N_2O_6$ 之質量計算值：488.2.

步驟 (b) N-(3-氯苯基)-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺之製備

化合物係根據實例 273 步驟 e 製成，而得標題化合物，為淡黃色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 598.2 (M+1). 對 $C_{34}H_{32}ClN_3O_5$

之質量計算值：597.2.

實例 735



N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-N'-(4-(甲氧基)苯基)硫脲

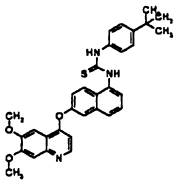
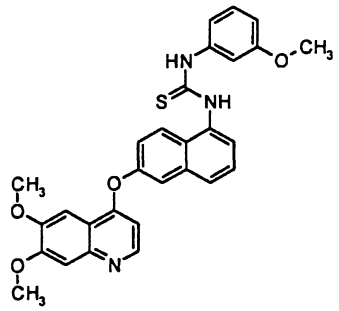
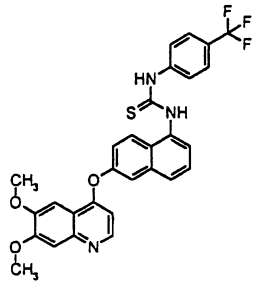
步驟 (a) 4-(5-異硫氰基萘-2-基氧基)-6,7-二甲氧基喹啉之製備

於室溫下，將硫代羰基二咪唑(108 毫克，0.606 毫莫耳)以一份添加至 6-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)萘-1-胺(210，0.606 毫莫耳)與 NEt_3(84.5 微升，0.606)在 DCM(1.52 毫升)中之溶液內。攪拌 15 分鐘後，LCMS 與 TLC 顯示反應已完成。使粗製混合物藉矽膠層析純化(己烷：EtOAc)。MS (ESI, 正離子) m/z：389.0 (M+1). 對 $C_{18}H_{15}NO_3$ 之質量計算值：388.45.

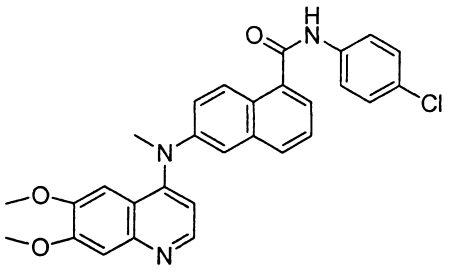
步驟 (b) N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-N'-(4-(甲氧基)苯基)硫脲之製備

於 4-(5-異硫氰基萘-2-基氧基)-6,7-二甲氧基喹啉(27 毫克，0.070 毫莫耳)在 DCM(348 微升)中之溶液內，在室溫下，以一份添加 4-甲氧基苯胺(17.2 毫克，0.140 毫莫耳)。攪拌 14 小時後，使粗製混合物於減壓下濃縮，並藉矽膠層析純化。MS (ESI, 正離子) m/z： 512.1. (M+1). 對 $C_{18}H_{15}NO_3$ 之質量計算值：511.60.

下列實例係類似實例 735 中所述之程序製成。

實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
736	N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-N'-(4-(1,1-二甲基乙基)苯基)硫脲 	$C_{32}H_{31}N_3O_3S$	537.68	538.2
737	N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-N'-(3-(甲氧基)苯基)硫脲 	$C_{29}H_{25}N_3O_4S$	511.6	512.2
738	N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-N'-(4-(三氟甲基)苯基)硫脲 	$C_{29}H_{22}F_3N_3O_3S$	549.57	550.1

實例 739



6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)(甲基)胺基)-N-(4-氯苯基)-1-萘羧醯胺

步驟(a) 6-(三氟甲基磺醯氧基)-1-萘甲酸甲酯之製備

於6-羥基-1-萘甲酸甲酯(1.5克，7.4毫莫耳)在無水CH_2Cl_2(100毫升)中之混合物內，在-78℃下，添加二異丙基乙胺(3.8毫升，21毫莫耳，Aldrich)與三氟甲烷磺酸酐(1.4毫升，8.1毫莫耳)。使反應物在此溫度下保持1小時，此時，藉由添加飽和$NaHCO_3$(50毫升)使反應淬滅。使混合物溫熱至環境溫度，並以CH_2Cl_2(3 x 50毫升)萃取水層。將合併之有機層以鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中濃縮。使所形成之褐色殘留物藉矽膠管柱層析純化(在己烷中之10-30%丙酮)，而得標題化合物，為黃色固體。MS(ESI, 正離子) m/z： 335.3 (M+1). 對$C_{13}H_9F_3O_5S$之質量計算值：334.27.

步驟(b) 6-胺基-1-萘甲酸甲酯之製備

於6-(三氟甲基磺醯氧基-1-萘甲酸甲酯(2.0克，6.0毫莫耳)在二甲氧基乙烷(10毫升)中之溶液內，添加$Pd_2(dba)_3$(55毫克，0.06毫莫耳)、2-(二環己基膦基)聯苯(84毫克，0.23毫莫耳)、K_3PO_4(1.9克，8.9毫莫耳)及二苯甲酮亞胺(1.25毫升，7.5毫莫耳)。將混合物於90℃下加熱10小時。於冷卻至環境溫度後，添加2N HCl(4毫升)，將混合物激烈攪拌1小時。將EtOAc(5毫升)添加至反應物中，並以6N NaOH使混合物鹼

化至pH 14。以EtOAc (3 x 30毫升)萃取水層。將合併之有機層以鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中濃縮。使所形成之褐色殘留物藉矽膠管柱層析純化(在己烷中之0-25% EtOAc)，而得標題化合物，為橘色油。MS (ESI, 正離子) m/z：202.1 (M+1). 對$C_{12}H_{11}NO_2$之質量計算值：201.22.

步驟(c) 6-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基胺基)-1-萘甲酸甲酯之製備

於6-胺基-1-萘甲酸甲酯(300毫克，1.5毫莫耳)與4-氯基-6,7-二甲氧基喹啉(416毫克，1.8毫莫耳)在20毫升密封管中之混合物內，添加異丙醇(6毫升)與三氟醋酸(287微升，3.7毫莫耳)。將反應容器密封，並於90℃下加熱1小時，然後使其冷卻至環境溫度。於所形成之濃稠黃色漿液中，添加異丙醇(6毫升)。將反應容器密封，並於90℃下加熱10小時。然後，使混合物冷卻至0℃，並過濾。將所形成之固體以冷CH_3OH充分洗滌，並於真空中乾燥，提供標題化合物，為黃色固體。MS (ESI, 正離子) m/z：389.3 (M+1). 對$C_{23}H_{20}N_2O_4$之質量計算值：388.42.

步驟(d) 6-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)(甲基)胺基)-1-萘甲酸甲酯之製備

於6-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基胺基)-1-萘甲酸甲酯(125毫克，0.32毫莫耳)在DMF (3毫升)中之懸浮液內，在0℃下，添加NaH (40毫克，0.96毫莫耳，Aldrich)。使所形成之漿液溫熱至環境溫度，並攪拌0.5小時，然後冷卻至0℃，及曝露至碘甲烷(60微升，0.96毫莫耳)。使混合物溫熱至環境溫度，並再攪拌1小時，接著以飽和NH_4Cl (10毫升)使反應淬滅，及以

CH_2Cl_2 (5 x 50 毫升) 萃取。將有機層以 H_2O (3 x 50 毫升)，然後以鹽水洗滌，並以 Na_2SO_4 脫水乾燥。濃縮，並藉矽膠層析純化 (在 CH_2Cl_2 中之 0-10% CH_3OH)，提供標題化合物，為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z：403.3 (M+1). 對 $C_{24}H_{22}N_2O_4$ 之質量計算值：402.44.

步驟 (e) 6-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)(甲基)胺基)-1-萘甲酸之製備

於 CH_3OH (5 毫升) 中之 6-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)(甲基)胺基)-1-萘甲酸甲酯 (275 毫克，0.68 毫莫耳) 內，添加 6N NaOH (5 毫升)。將所形成之混合物於室溫下保持 10 小時，此時，在真空中移除有機物質，並將所形成之混合物以 H_2O (5 毫升) 稀釋，及以 2N HCl 酸化至 pH 3。藉過濾收集所形成之沉澱物，並以 Et_2O (2 x 10 毫升) 洗滌，提供標題化合物，為黃色固體。MS (ESI, 正離子) m/z：389.4 (M+1). 對 $C_{23}H_{20}N_2O_4$ 之質量計算值：388.42.

步驟 (f) 氯化 6-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)(甲基)胺基)-1-萘之製備

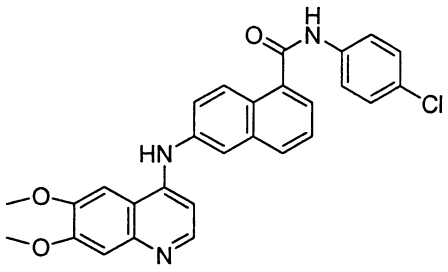
使 6-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)(甲基)胺基)-1-萘甲酸 (60 毫克，0.15 毫莫耳) 與氯化草醯 (55 微升，0.60 毫莫耳)，於實例 421 步驟 b 條件下反應，而得標題化合物，為黃色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 388.4 (M+MeOH). 對 $C_{24}H_{21}F_3NO_4$ 之質量計算值：387.43.

步驟 (g) 6-((6,7-雙 (甲氧基)-4-喹啉基)(甲基)胺基)-N-(4-氯苯基)-1-萘羧醯胺之製備

使氯化 6-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)(甲基)胺基)-1-萘 (步驟 f，63 毫克，0.15 毫莫耳) 與 4-氯苯胺 (30 微升，0.23 毫莫耳) 及

TEA (85 微升，0.61 毫莫耳)，於實例 421 步驟 c 條件下反應，而得標題化合物，為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z：497.8 (M+H). 對 $C_{30}H_{23}ClN_2O_3$ 之質量計算值：496.98.

實例 740



6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)胺基)-N-(4-氯苯基)-1-萘羧醯胺

步驟 (a) 6-(6,7-二甲氧基萘-1-基胺基)1-萘甲酸之製備

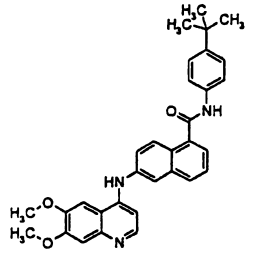
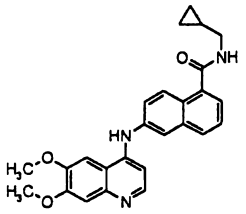
使 6-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)(甲基)胺基)-1-萘甲酸甲酯 (275 毫克，0.68 毫莫耳) 在 CH_3OH (5 毫升) 中，與 6N NaOH (5 毫升) 於實例 739 步驟 e 條件下反應，而得標題化合物，為淡綠色粉末。MS (ESI, 正離子) m/z：374.3 (M+1). 對 $C_{23}H_{19}NO_4$ 之質量計算值：373.40.

步驟 (b) 6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)胺基)-N-(4-氯苯基)-1-萘羧醯胺之製備

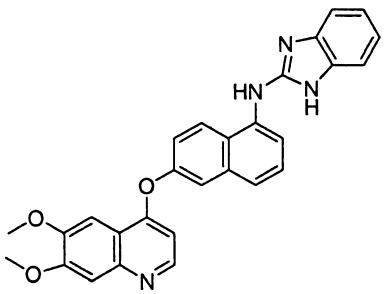
於 6-(6,7-二甲氧基萘-1-基胺基)-1-萘甲酸 (步驟 a，150 毫克，0.38 毫莫耳)、EDC (295 毫克，1.5 毫莫耳)、HOBt (208 毫克，1.5 毫莫耳) 及 4-氯苯胺 (295 毫克，2.3 毫莫耳) 在 DMF (8 毫升，Aldrich) 中之溶液內，添加 TEA (650 微升，4.6 毫莫耳)。將反應物於室溫下保持 10 小時，然後倒入 H_2O (20 毫升) 中。以 EtOAc (3 x 50 毫升) 萃取水層。將合併之有機層以 H_2O (3 x 100 毫升) 洗滌，接著於減壓下濃縮。將所形成之固體以

CH_2Cl_2研製，而得標題化合物，為灰白色粉末。MS (ESI, 正離子) m/z：484.4 (M+1). 對$C_{28}H_{22}ClN_3O_3$之質量計算值：483.95.

下列實例係類似實例740中所述之程序製成。

實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
741	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)胺基)-N-(4-(1,1-二甲基乙基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{32}H_{31}N_3O_3$	505.62	506.2
742	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)胺基)-N-(環丙基甲基)-1-萘羧醯胺 	$C_{26}H_{25}N_3O_3$	427.5	428.1

實例743

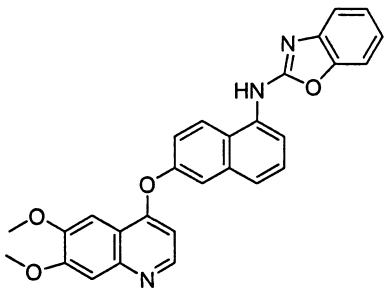


N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-1H-苯并咪唑-2-胺

將硫代羰基二咪唑(113毫克，0.65毫莫耳)添加至6-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)萘-1-胺(150毫克，0.43毫莫耳)在CH_2Cl_2(5毫升)中之溶液內。攪拌3小時後，使混合物濃縮，並使衍生之殘留物溶於MeCN(3毫升)中。添加1,2-二苯胺(50毫

克，0.46 毫莫耳）在 MeCN（1 毫升，Aldrich）中之溶液，並將混合物攪拌 10 分鐘，然後添加 EDC（75 毫克，0.39 毫莫耳）。將反應物於 80℃ 下加熱 0.5 小時，接著冷卻至環境溫度，在減壓下濃縮，及藉矽膠層析純化（在 CH_2Cl_2 中之 0-10% MeOH），提供標題化合物，為黃褐色固體。MS（ESI, 正離子） m/z：463.2 (M+1). 對 $C_{28}H_{22}N_4O_3$ 之質量計算值：462.50.

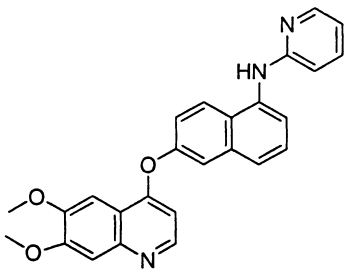
實例 744



N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-1,3-苯并噁唑-2-胺

於環境溫度下，將硫代羰基二咪唑（113 毫克，0.65 毫莫耳）添加至 6-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)萘-1-胺（150 毫克，0.43 毫莫耳）在 CH_2Cl_2（5 毫升）中之混合物內。攪拌 3 小時後，使混合物濃縮，並使衍生之異硫氰酸酯溶於 MeCN（2 毫升）中。添加 2-胺基酚（50 毫克，0.45 毫莫耳）在 MeCN（2 毫升）中之溶液，並將混合物攪拌 48 小時，此時引進 EDC（125 毫克，0.65 毫莫耳）。將反應物於 80℃ 下加熱 2 小時。於冷卻至環境溫度後，過濾此懸浮液，並將所形成之固體以 MeOH 充分洗滌，獲得標題物，為黃褐色固體。MS（ESI, 正離子）m/z：464.1 (M+1). 對 $C_{28}H_{21}N_3O_4$ 之質量計算值：463.48.

實例 745

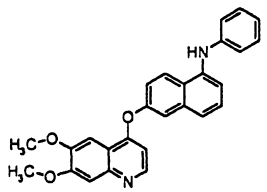


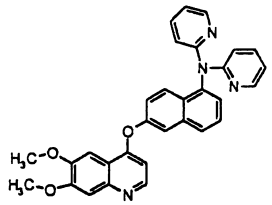
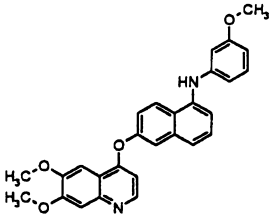
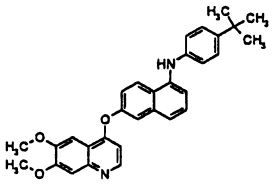
N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-2-吡啶胺

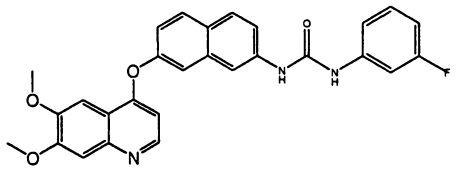
於 6-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)萘-1-胺 (150 毫克，0.43 毫莫耳)、2-氯吡啶 (45 微升，0.47 毫莫耳) 及 NaOtBu (52.0 克，160 毫莫耳) 在二氧陸圜 (4 毫升) 中之溶液內，添加 $Pd_2(dba)_3$ (12 毫克，0.01 毫莫耳) 與 2-(二環己基膦基)-2'-4'-6'-三-異-丙基-1,1'-聯苯基 (25 毫克，0.05 毫莫耳)。將所形成之混合物於 100℃ 下加熱 3 小時。於冷卻至環境溫度後，將混合物以 EtOAc (25 毫升) 稀釋，並倒入飽和 $NaHCO_3$ (50 毫升) 中。分離液相，並以 EtOAc (2 x 25 毫升) 萃取水相。將有機層合併，以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮。使衍生之殘留物藉矽膠層析純化 (在 CH_2Cl_2 中之 0-10% CH_3OH)，提供標題化合物，為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z： 424.1 (M+1).

對 $C_{26}H_{21}N_3O_3$ 之質量計算值：423.46.

下列實例係類似實例 745 中所述之程序製成。

實例 #	結構 & 名稱	分子式	質量	M+H
746	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-苯基-1-萘胺 	$C_{27}H_{22}N_2O_3$	422.48	423.2

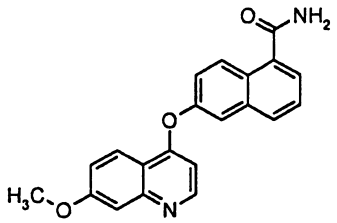
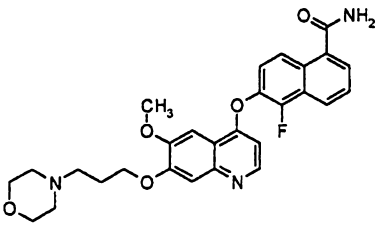
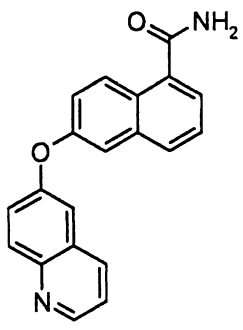
747	N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-N-(2-吡啶基)-2-吡啶胺 	$C_{31}H_{24}N_4O_3$	500.56	501.2
748	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-(甲氧基)苯基)-1-萘胺 	$C_{28}H_{24}N_2O_4$	452.51	453.2
749	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-(1,1-二甲基乙基)苯基)-1-萘胺 	$C_{31}H_{30}N_2O_3$	478.59	479.2

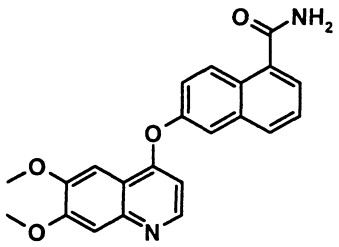
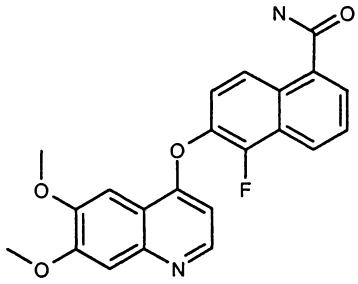
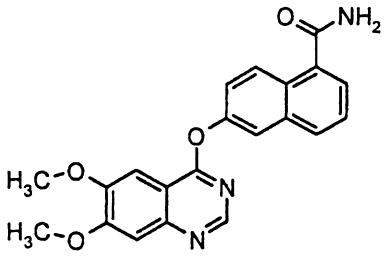
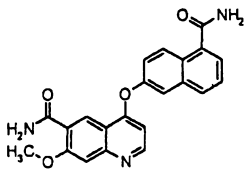
實例 750  **N-(7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-N'-(3-氟苯基)脲**

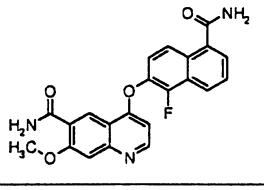
於 7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)萘-2-胺 (0.158 克，0.45 毫莫耳) 在 20 毫升 THF 中之溶液內，添加異氰酸 3-氟苯酯 (0.057 毫升，0.50 毫莫耳)。將溶液於室溫及氮大氣下攪拌 16 小時。使反應物濃縮，並以 CH_2Cl_2 處理粗製固體。藉真空過濾收集所形成之固體，並在真空中乾燥，而得所要之化合物。MS (ESI, 正離子) m/z： 484.0 (M+1). 對 $C_{28}H_{22}FN_3O_4$ 之質量計算

值：483.497.

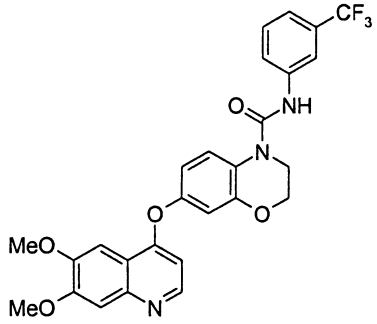
下列化合物係以類似實例421步驟c之方式，省略鹼，並使用過量氨(以無論是二氧陸圜中之0.5 M溶液或在CH_2Cl_2中之飽和溶液)製成。

實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
751	6-((7-(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{21}H_{16}N_2O_3$	344.37	345.1
752	5-氟基-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{28}H_{28}FN_3O_5$	505.54	506.2
753	6-(6-喹啉基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{20}H_{14}N_2O_2$	314.34	315.1

754	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{22}H_{18}N_2O_6$	374.39	375.1
755	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-1-萘羧醯胺 	$C_{22}H_{17}FN_2O_4$	392.38	393.1
756	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹唑啉基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{21}H_{17}N_3O_4$	375.38	376.1
757	4-((5-(胺基羰基)-2-萘基)氧基)-7-(甲氧基)-6-喹啉羧醯胺 	$C_{22}H_{17}N_3O_4$	387.39	388.3

758	4-((5-(胺基羰基)-1-氟基-2-萘基)氧基)-7-(甲氧基)-6-喹啉羧醯胺 	$C_{22}H_{16}FN_3O_4$	405.38	406.3

實例 759



7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]噁吡-4-羧醯胺

步驟 (a) 2-氯-N-(2,4-二羥苯基)乙醯胺之製備

於4-胺基間苯二酚鹽酸鹽(30克，0.1857莫耳)在CH_2Cl_2(460毫升)中之溶液內，在0℃下，添加TEA(77.6毫升，0.557莫耳)。於所形成之混合物中，逐滴添加氯化氯乙醯(14.78毫升，0.1857莫耳)，並將溶液在室溫下攪拌60小時。經過矽膠充填柱，以CH_2Cl_2洗滌粗產物，並經過管柱層析純化，使用100% CH_2Cl_2→ 25%→ 50%→ 75% 90：10：1 CH_2Cl_2：MeOH：NH_4OH。於真空中濃縮溶液，而得標題化合物。MS(ESI,正離子) m/z：202 (M+1). 對$C_8H_8ClNO_3$之質量計算值：201.02.

步驟 (b) 7-羥基-2H-苯并[b][1,4]噁吡-3(4H)-酮之製備

於2-氯-N-(2,4-二羥苯基)乙醯胺(20克，0.0995莫耳)在CH_2Cl_2(250毫升)中之溶液內，在室溫下，慢慢添加氫化鈉(7.164克，0.2985莫耳)。在慢慢添加水(10毫升)之前，將所形成之混合物攪拌6小時。使溶液於真空中濃縮，並以管柱層析純化，使用100% CH_2Cl_2→ 25%→ 40% 90：10：1 CH_2Cl_2：MeOH：

NH_4OH，產生標題化合物。MS (ESI, 正離子) m/z：166 (M+1). 對 $C_8H_7NO_3$ 之質量計算值：165.04.

步驟 (c) 3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁呯-7-醇之製備

於 7-羥基-2H-苯并[b][1,4]噁呯-3(4H)-酮 (6 克，36.36 毫莫耳) 在 THF (50 毫升) 中之溶液內，在室溫下，慢慢添加 BH_3-THF (150 毫升，254.54 毫莫耳)。添加水 (5 毫升) 之前，將所形成之反應物於 60℃ 下攪拌 4 小時。使溶液於真空中濃縮，並以管柱層析純化，使用 100% CH_2Cl_2 → 25% → 50% 90：10：1 CH_2Cl_2：MeOH：NH_4OH，產生標題化合物。MS (ESI 正離子) m/z：152 (M+1). 對 $C_8H_9NO_2$ 之質量計算值：151.06.

步驟 (d) 7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁呯之製備

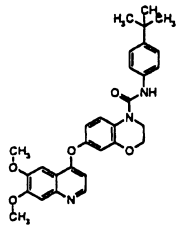
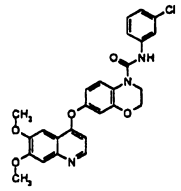
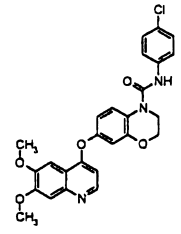
將 3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁呯-7-醇 (2.5 克，16.54 毫莫耳)、碳酸銫 (16.167，49.62 毫莫耳) 及 4-氯基-6,7-二甲氧基喹啉 (5.534 克，24.81 毫莫耳) 在 DMF (30 毫升) 中之溶液，於 80℃ 下攪拌 15 小時。使溶液於真空中濃縮，並以管柱層析純化，使用 100% CH_2Cl_2 → 10% 90：10：1CH_2Cl_2：MeOH：NH_4OH，產生標題化合物。MS (ESI, 正離子) m/z：339 (M+1). 對 $C_{19}H_{18}N_2O_4$ 之質量計算值：338.13.

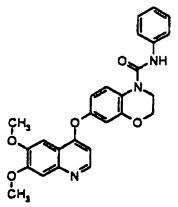
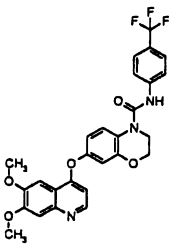
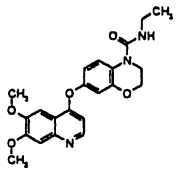
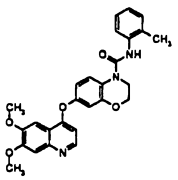
步驟 (e) 7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]噁呯-4-羧醯胺之製備

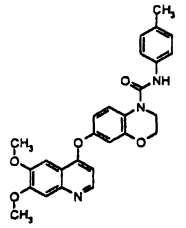
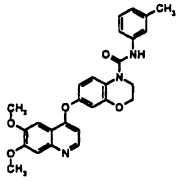
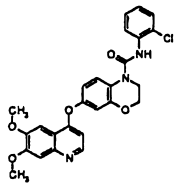
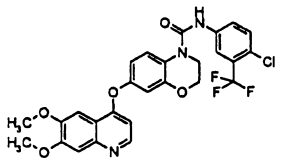
於 7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁呯 (50 毫克，0.1478 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (1 毫升) 中之溶液內，添加 1-異氰酸基-3-(三氟甲基)苯 (31 微升，0.2217 毫莫耳)。將所

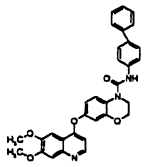
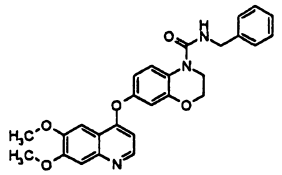
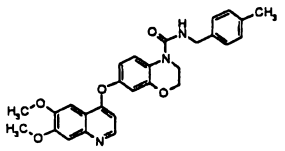
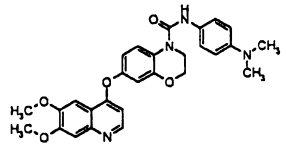
形成之混合物於室溫下攪拌1小時。使溶液在真空中濃縮，並以管柱層析純化，使用100% CH_2Cl_2 → 15% 90：10：1 CH_2Cl_2：MeOH：NH_4OH，產生標題化合物。MS (ESI, 正離子) m/z：526 (M+1). 對 $C_{27}H_{22}F_3N_3O_5$ 之質量計算值：525.15.

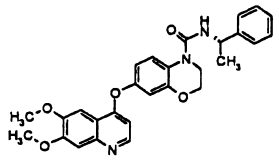
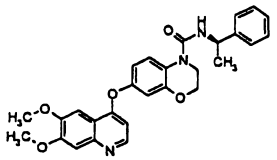
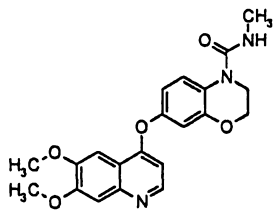
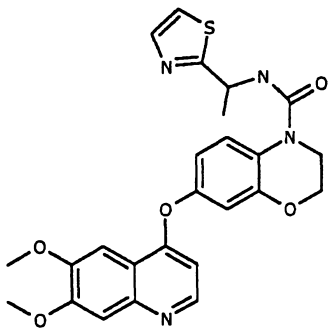
下列實例係類似實例759中所述之程序製成。

實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
760	7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-(1,1-二甲基乙基)苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁呯-4-羧醯胺 	$C_{30}H_{31}N_3O_5$	513.59	514.1
761	7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-氯苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁呯-4-羧醯胺 	$C_{26}H_{22}ClN_3O_5$	491.93	492.1
762	7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-氯苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁呯-4-羧醯胺 	$C_{26}H_{22}ClN_3O_5$	491.93	492.1

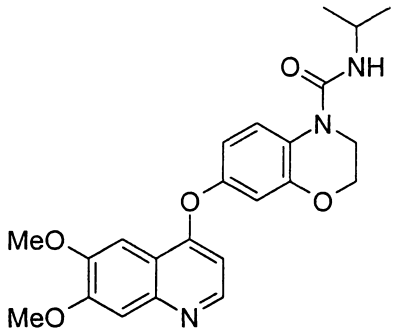
763	7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-苯基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁嗪-4-羧醯胺 	$C_{26}H_{23}N_3O_5$	457.48	458.1
764	7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁嗪-4-羧醯胺 	$C_{27}H_{22}F_3N_3O_5$	525.48	526.1
765	7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-乙基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁嗪-4-羧醯胺 	$C_{22}H_{23}N_3O_5$	409.44	410.1
766	7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-甲基苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁嗪-4-羧醯胺 	$C_{27}H_{25}N_3O_5$	471.51	472.1

767	7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-甲基苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁嗪-4-羧醯胺 	$C_{27}H_{25}N_3O_5$	471.51	472.2
768	7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-甲基苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁嗪-4-羧醯胺 	$C_{27}H_{25}N_3O_5$	471.51	472.1
769	7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-氯苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁嗪-4-羧醯胺 	$C_{26}H_{22}ClN_3O_5$	491.93	492.1
770	7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁嗪-4-羧醯胺 	$C_{27}H_{21}ClF_3N_3O_5$	559.93	560.1

771	N-(1,1'-聯苯-4-基)-7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁嗪-4-羧醯胺 	$C_{32}H_{27}N_3O_5$	533.58	534.1
772	7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(苯基甲基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁嗪-4-羧醯胺 	$C_{27}H_{25}N_3O_5$	471.51	472.1
773	7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-((4-甲基苯基)甲基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁嗪-4-羧醯胺 	$C_{28}H_{27}N_3O_5$	485.54	486.2
774	7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-(二甲胺基)苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁嗪-4-羧醯胺 	$C_{28}H_{28}N_4O_5$	500.55	501.1

775	7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-((1S)-1-苯基乙基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁呯-4-羧醯胺 	$C_{28}H_{27}N_3O_5$	485.54	486.1
776	7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-((1R)-1-苯基乙基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁呯-4-羧醯胺 	$C_{28}H_{27}N_3O_5$	485.54	486.1
777	7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-甲基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁呯-4-羧醯胺 	$C_{21}H_{21}N_3O_5$	395.41	396.1
778	7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(1-(1,3-噻唑-2-基)乙基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁呯-4-羧醯胺 	$C_{25}H_{24}N_4O_5S$	492.55	493.1

實例 779



7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-異丙基-2,3-二氫苯并[b][1,4]噁吩-4-羧醯胺

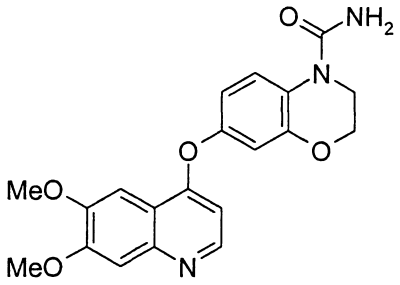
步驟 (a) 7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]噁吩-4-羧酸 4-硝基苯酯之製備

於 7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吩 (400 毫克，1.182 毫莫耳) 與氯甲酸對-硝基苯酯 (262 毫克，1.300 毫莫耳) 在 THF (6 毫升) 中之溶液內，在室溫下，逐滴添加 DIPEA (245 微升，1.419 毫莫耳)。在使所形成之混合物於真空中濃縮之前，將溶液在室溫下攪拌 1 小時，並將標題化合物使用於下述反應中，無需純化。MS (ESI, 正離子) m/z：504 (M+1). 對 $C_{26}H_{21}N_3O_8$ 之質量計算值：503.13.

步驟 (b) 7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-異丙基-2,3-二氫苯并[b][1,4]噁吩-4-羧醯胺之製備

於 7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]噁吩-4-羧酸 4-硝基苯酯 (190 毫克，0.3777 毫莫耳) 在 THF (4 毫升) 中之溶液內，在室溫下，添加異丙胺 (321 微升，3.777 毫莫耳)。將反應物於室溫下攪拌 1 小時，然後，使所形成之混合物在真空中濃縮，並藉管柱層析純化，使用 100% CH_2Cl_2 → 10% → 20% 90：10：1 CH_2Cl_2：MeOH：NH_4OH，產生標題化合物。MS (ESI, 正離子) m/z：424 (M+1). 對 $C_{23}H_{25}N_3O_5$ 之質量計算值：423.18

實例 780

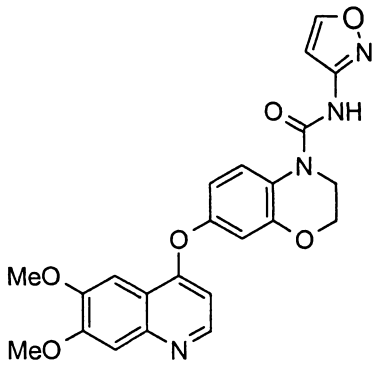


7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]噁呯-4-羧醯胺

7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]噁呯-4-羧醯胺之製備

於7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁呯(100毫克，0.2955毫莫耳)在甲苯(2毫升)中之溶液內，在室溫下，添加異氰酸三氯基乙醯酯(39微升，0.325毫莫耳)。將所形成之反應混合物於60℃下攪拌2小時。使溶液冷卻至室溫，並添加10% HCl/H_2O (5毫升)。使溶液於真空中濃縮，並以管柱層析純化，使用100% CH_2Cl_2 → 10% → 20% → 30% 90：10：1 CH_2Cl_2：MeOH：NH_4OH，產生標題化合物。MS (ESI, 正離子) m/z：382 (M+1). 對 $C_{20}H_{19}N_3O_5$ 之質量計算值：381.13.

實例 781



7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-(異噁唑-3-基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]噁呯-4-羧醯胺

步驟(a)異噁唑-3-基胺基甲酸4-硝基苯酯之製備

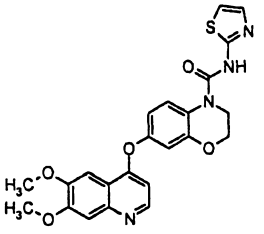
將3-胺基異噁唑(220微升，2.973毫莫耳)與氯甲酸對-硝基苯酯(659毫克，3.271毫莫耳)在THF (8毫升)中之溶液，於室溫下攪拌15分鐘，然後使溶液在真空中濃縮。將標題化合物立即使用於下述反應中，無需進一步純化。MS (ESI, 正離

子) m/z： 250 (M+1). 對 $C_{10}H_7N_3O_5$ 之質量計算值：249.18.

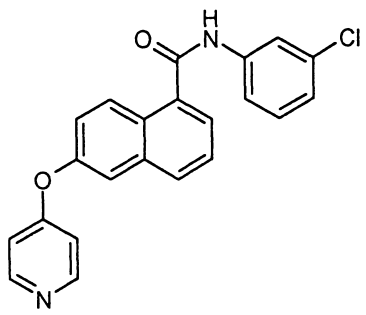
步驟 (b) 7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-(異噁唑-3-基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]噁呯-4-羧醯胺之製備

於 7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁呯 (100 毫克，0.2955 毫莫耳) 與異噁唑-3-基胺基甲酸 4-硝基苯酯 (294 毫克，1.182 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (3 毫升) 中之溶液內，在室溫下，添加 DIPEA (269 微升，2.069 毫莫耳)。將反應混合物於 35℃ 下攪拌 15 小時，然後使溶液在真空中濃縮，並以管柱層析純化，使用 100% EtOAc→ 10%→ 30%→ 50% 19：1 EtOAc：MeOH，產生標題化合物。MS (ESI, 正離子) m/z：449 (M+1). 對 $C_{23}H_{20}N_4O_6$ 之質量計算值：448.44.

下列化合物係類似實例 781 中所述之程序製成。

實例 #	名稱&結構	分子式	質量	M+H
782	7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(1,3-噻唑-2-基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁呯-4-羧醯胺 	$C_{23}H_{20}N_4O_5S$	464.5	465

實例 783



N-(3-氯苯基)-6-(4-吡啶基氧基)-1-萘羧醯胺

步驟 (a) 6-(吡啶-4-基氧基)-1-萘甲酸之製備

於6-羥基-1-萘甲酸(2克，10.6毫莫耳)在DMSO(5毫升)中之溶液內，添加Cs_2CO_3(14克，42.4毫莫耳)，並於室溫下攪拌10分鐘。以一份添加4-氯吡啶鹽酸鹽(1.9克，12.7毫莫耳)，並將反應混合物加熱至140℃，歷經12小時。使反應混合物冷卻至室溫，以水稀釋，並使用6N HCl使其成為pH 5，此時褐色沉澱物猛然破裂。將固體過濾，並以水與己烷沖洗，產生標題化合物。

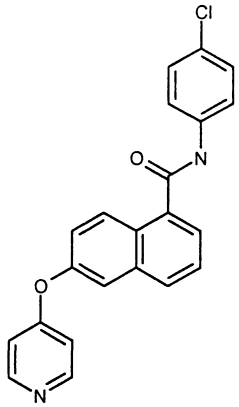
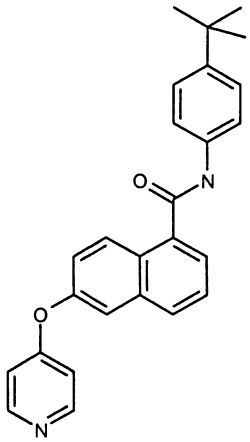
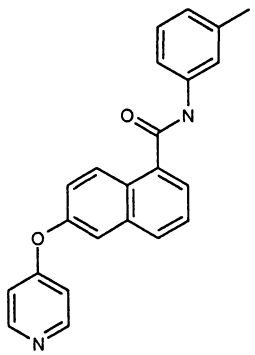
步驟 (b) 氯化6-(吡啶-4-基氧基)-1-萘醯之製備

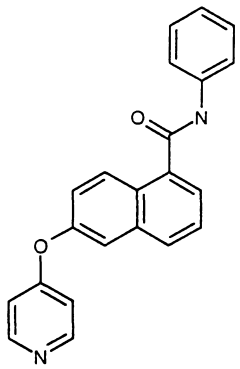
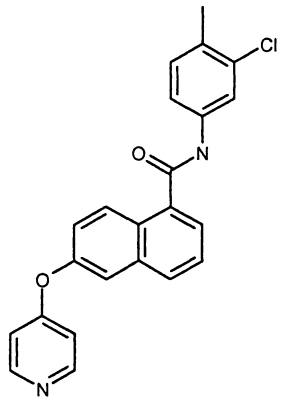
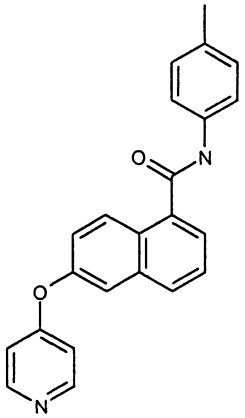
此化合物係類似實例273步驟(a)中所述之程序製成。

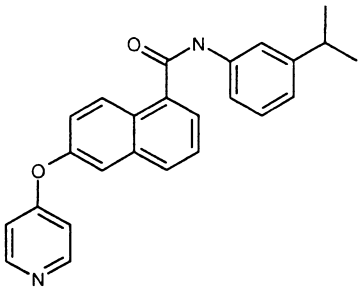
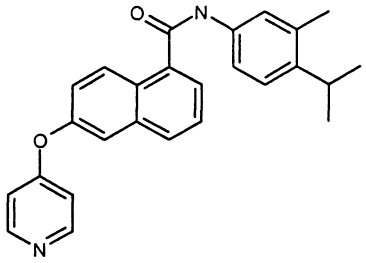
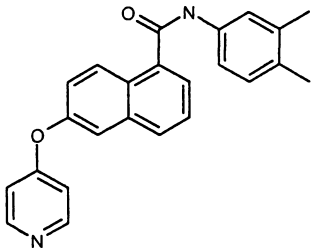
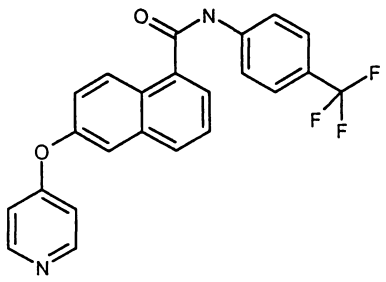
步驟 (c) N-(3-氯苯基)-6-(4-吡啶基氧基)-1-萘羧醯胺之製備

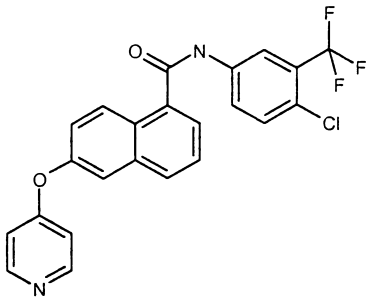
使氯化6-(吡啶-4-基氧基)-1-萘醯(50毫克，0.18毫莫耳)懸浮於CH_2Cl_2中，並添加固體$NaHCO_3$(過量)。以氮被覆混合物，並添加3-氯苯胺(18.6微升，0.18毫莫耳)，且將反應混合物於室溫下攪拌1小時。將反應混合物以$CHCl_3$及水稀釋(使用熱以溶解固體)，並將有機層進一步以鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物自CH_2Cl_2/己烷結晶，而得標題化合物，為褐色固體。MS (ESI正離子) m/z：375.1 (M+H). 對$C_{22}H_{15}ClN_2O_2$之計算值 - 374.82.

下列化合物係類似實例783中所述之程序，並藉管柱層析純化及/或結晶化作用製成。

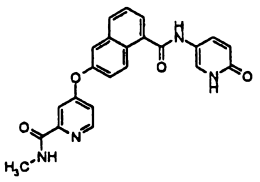
實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
784	 N-(4-氯苯基)-6-(4-吡啶基氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{22}H_{15}ClN_2O_2$	374.82	375.1
785	 N-(4-(1,1-二甲基乙基)苯基)-6-(4-吡啶基氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{26}H_{24}N_2O_2$	396.48	397.2
786	 N-(3-甲基苯基)-6-(4-吡啶基氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{23}H_{18}N_2O_2$	354.40	355.1

787	 N-苯基-6-(4-吡啶基氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{22}H_{16}N_2O_2$	340.38	341.1
788	 N-(3-氯基-4-甲基苯基)-6-(4-吡啶基氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{23}H_{17}ClN_2O_2$	388.85	389.1
789	 N-(4-甲基苯基)-6-(4-吡啶基氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{23}H_{18}N_2O_2$	354.40	355.1

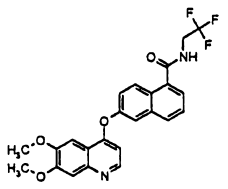
790	 N-(3-(1-甲基乙基)苯基)-6-(4-吡啶基氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{25}H_{22}N_2O_2$	382.46	383.1
791	 N-(3-甲基-4-(1-甲基乙基)苯基)-6-(4-吡啶基氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{26}H_{24}N_2O_2$	396.48	397.1
792	 N-(3,4-二甲基苯基)-6-(4-吡啶基氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{24}H_{20}N_2O_2$	368.43	369.1
793	 6-(4-吡啶基氧基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺	$C_{23}H_{15}F_3N_2O_2$	408.37	409.1

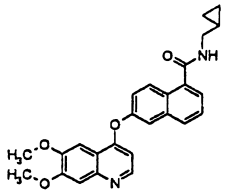
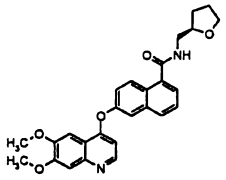
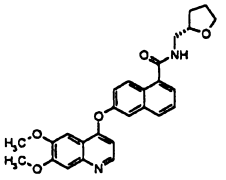
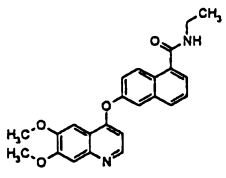
794	 N-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-6-(4-吡啶基氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{23}H_{14}ClF_3N_2O_2$	442.82	443.1

下列實例係類似實例783步驟c中所述之程序製成。

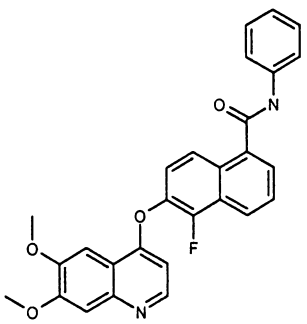
實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
795	N-甲基-4-((5-(((6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺 	$C_{23}H_{18}N_4O_4$	414.42	415.1

下列實例係類似實例783步驟c中所述之程序，使用1.5-1.8當量胺製成。

實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
796	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1-萘羧醯胺 	$C_{24}H_{19}F_3N_2O_4$	456.42	457

797	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(環丙基甲基)-1-萘羧醯胺 	$C_{26}H_{24}N_2O_4$	428.49	429.1
798	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-((2R)-四氫-2-呋喃基甲基)-1-萘羧醯胺 	$C_{27}H_{26}N_2O_5$	458.51	459.1
799	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-((2S)-四氫-2-呋喃基甲基)-1-萘羧醯胺 	$C_{27}H_{26}N_2O_5$	458.51	459.1
800	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-乙基-1-萘羧醯胺 	$C_{24}H_{22}N_2O_4$	402.45	403.2

實例 801



6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟-N-苯基-1-萘羧醯胺

步驟(a) 6-羥基-1-萘甲酸甲酯之製備

於6-羥基-1-萘甲酸(TCI America)(50克，0.27毫莫耳)在甲醇(500毫升)中之經冷卻溶液內，慢慢添加二氯化亞硫醯(29毫升，0.40毫莫耳)。使溫度保持在15至30℃下。使反應混合物溫熱至室溫，並攪拌過夜。於真空中濃縮溶劑，並使殘留物與苯一起共沸。獲得標題化合物，為粉紅色固體。

步驟(b) 5-氟基-6-羥基-1-萘甲酸甲酯之製備

於6-羥基-1-萘甲酸甲酯(25克，123.8毫莫耳)在無水乙腈(130毫升)中之經攪拌溶液內，添加SelectFluor(45克，127.5毫莫耳)，並使反應容器密封(密封管)。將反應混合物加熱至85℃，歷經3天。使反應混合物冷卻至室溫，以醋酸乙酯稀釋，並以水，然後以鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及蒸發。使混合物藉管柱層析純化，使用二氯甲烷作為溶離劑。獲得標題化合物，為黃褐色固體。

步驟(c) 5-氟基-6-羥基-1-萘甲酸之製備

使氫氧化鈉(116克，2.9莫耳)溶於100毫升水中，並添加至5-氟基-6-羥基-1-萘甲酸甲酯(8.56克，38.9毫莫耳)在甲醇(200毫升)中之溶液內。使混合物於80℃下回流2小時。使混合物冷卻至室溫，然後倒入冰中之6N HCl內。將pH值調整至3，獲得微細紫色/粉紅色固體。使標題化合物藉離心機單離(具有一些鹽)。

步驟(d) 6-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-5-氟基-1-萘甲酸之製備

於5-氟基-6-羥基-1-萘甲酸(1克，4.87毫莫耳)在DMSO(5毫升)中之溶液內，以一份添加Cs_2CO_3(4.75克，14.61毫莫耳)。

將混合物於室溫下攪拌10分鐘。於此懸浮液中，添加4-氯基-6,7-二甲氧基喹啉(1.09克，4.87毫莫耳)，並將混合物加熱至140℃過夜。使混合物冷卻至室溫，將pH值調整至7，並過濾所形成之固體，及以水沖洗。獲得標題化合物，為黃褐色固體。

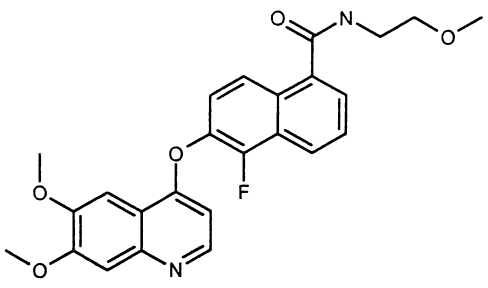
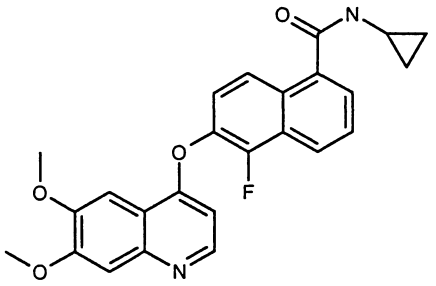
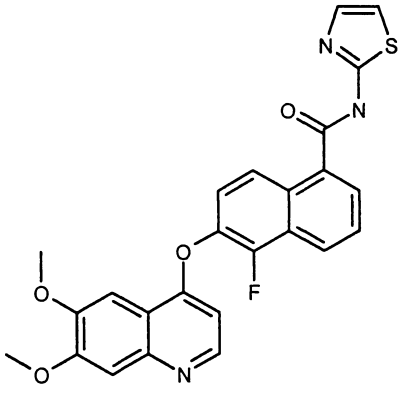
步驟(e)氯化6-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-5-氟基-1-萘醯之製備

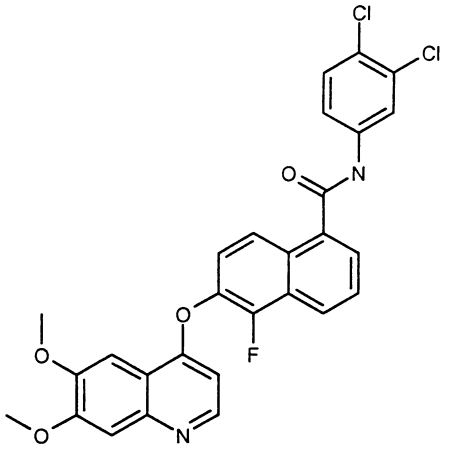
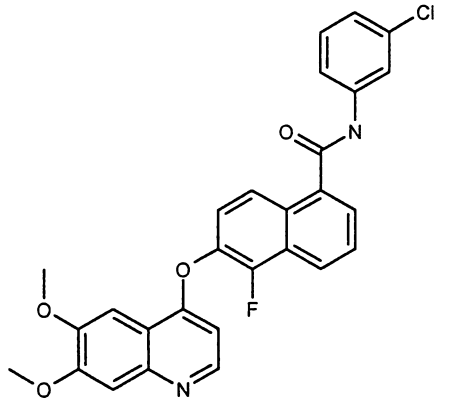
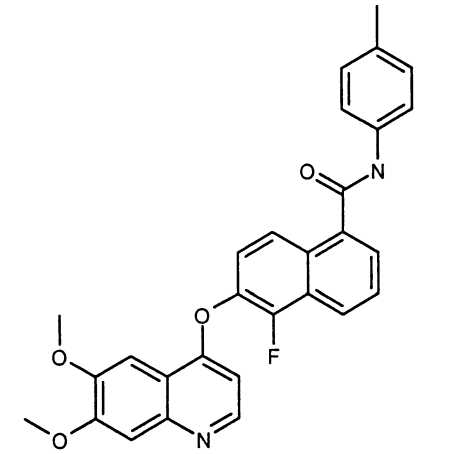
使6-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-5-氟基-1-萘甲酸(1.23克，3.12毫莫耳)在二氯化亞硫醯(3毫升，過量)中之懸浮液回流1.5小時。使反應混合物於真空中濃縮，並與甲苯一起共沸(x2)，而得標題化合物，為褐色固體。

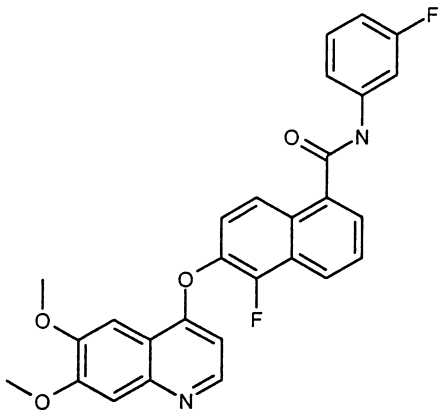
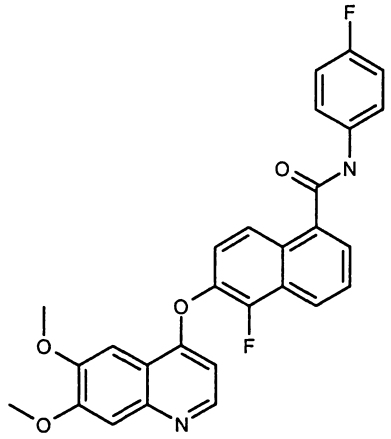
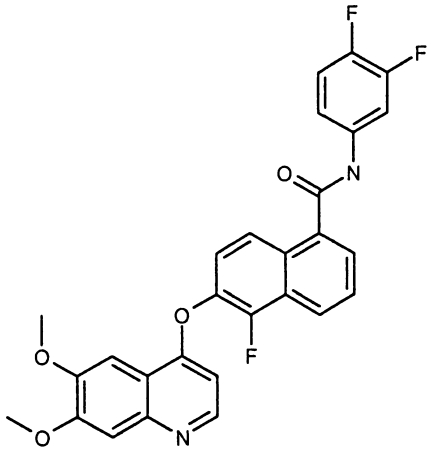
步驟(f)6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟-N-苯基-1-萘羧醯胺之製備

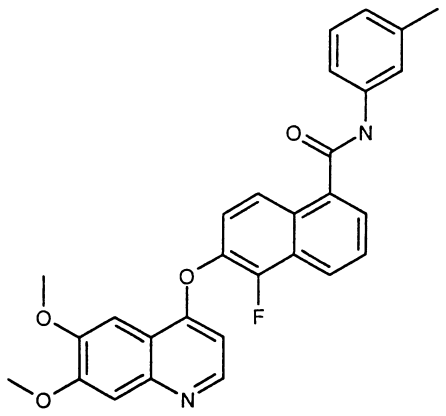
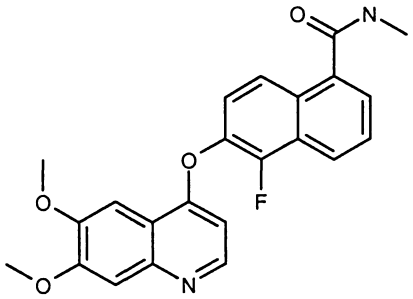
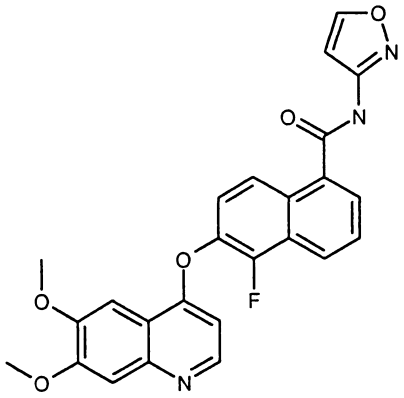
標題化合物係類似實例MHP-1(c)中所述之程序製成。產物係藉管柱層析純化。MS(ESI正離子)m/z：469.0(M+H). 對$C_{28}H_{21}FN_2O_4$之計算值-468.48.

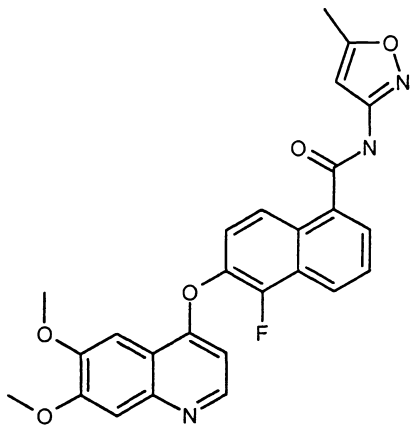
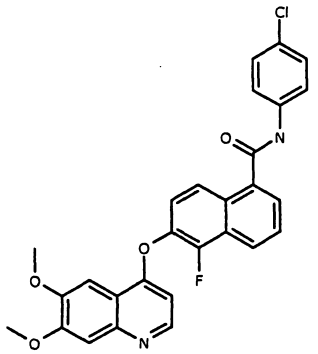
下列實例係類似實例801中所述之程序，並藉管柱層析純化及/或結晶化作用製成。

實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
802	 6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟-N-(2-(甲氧基)乙基)-1-萘羧醯胺	$C_{25}H_{23}FN_2O_5$	450.46	451.0
803	 6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-環丙基-5-氟-1-萘羧醯胺	$C_{25}H_{21}FN_2O_4$	432.44	433.0
804	 6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟-N-(1,3-噻唑-2-基)-1-萘羧醯胺	$C_{25}H_{18}FN_3O_4S$	475.49	476.0

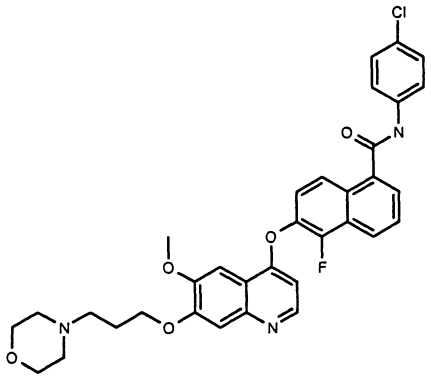
805	 6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3,4-二氯苯基)-5-氟基-1-萘羧醯胺	$C_{28}H_{19}Cl_2FN_2O_4$	537.37	537.0
806	 6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-氯苯基)-5-氟基-1-萘羧醯胺	$C_{28}H_{20}ClFN_2O_4$	502.92	503.1
807	 6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟-N-(4-甲基苯基)-1-萘羧醯胺	$C_{29}H_{23}FN_2O_4$	482.50	483.2

808	 6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟-N-(3-氟苯基)-1-萘羧醯胺	$C_{28}H_{20}F_2N_2O_4$	486.47	487.1
809	 6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟-N-(4-氟苯基)-1-萘羧醯胺	$C_{28}H_{20}F_2N_2O_4$	486.47	487.1
810	 6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3,4-二氟苯基)-5-氟基-1-萘羧醯胺	$C_{28}H_{19}F_3N_2O_4$	504.46	505.1

811	 6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟-N-(3-甲基苯基)-1-萘羧醯胺	$C_{29}H_{23}FN_2O_4$	482.50	483.2
812	 6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟-N-甲基-1-萘羧醯胺	$C_{23}H_{19}FN_2O_4$	406.41	407.1
813	 6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟-N-(3-異噁唑基)-1-萘羧醯胺	$C_{25}H_{18}FN_3O_5$	459.43	460.1

814	 6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟-N-(5-甲基-3-異噁唑基)-1-萘羧醯胺	$C_{26}H_{20}FN_3O_5$	473.45	474.2
815	 6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-氯苯基)-5-氟基-1-萘羧醯胺	$C_{28}H_{20}ClFN_2O_4$	502.92	503

實例 816



N-(4-氯苯基)-5-氟基-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺

步驟 (a) 5-氟基-6-(6-甲氧基-7-(3-嗎福啉基丙氧基)喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酸之製備

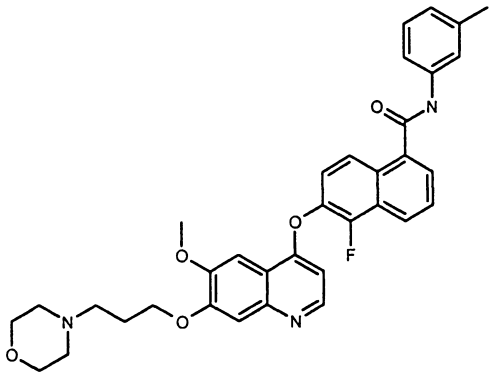
在微波管件中，將 DMSO (1.5 毫升) 中之 5-氟基-6-羥基-1-萘甲酸 (300 毫克，1.48 毫莫耳) 與 Cs_2CO_3 (1.45 克，4.44 毫莫耳)

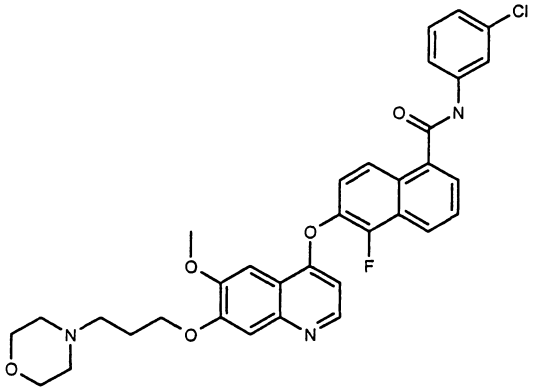
於室溫下攪拌3分鐘。添加4-氯基-6-甲氧基-7-(3-嗎福啉基丙氧基)喹啉(500毫克，1.48毫莫耳)，並密封容器。使混合物於160℃下接受微波(Personal化學)15分鐘，然後30分鐘。打開容器，並以刮刀攪拌混合物，再密封，及再加熱5分鐘。以1N HCl使反應混合物成為pH7，並蒸發。使殘留固體溶於MeOH中，並過濾，及蒸發。然後，使固體溶於CH_2Cl_2/MeOH混合物中，並過濾。使濾液蒸發至乾涸，並以醋酸乙酯/己烷研製，且收集標題化合物，為黃色固體。

步驟(b) N-(4-氯苯基)-5-氟基-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺之製備

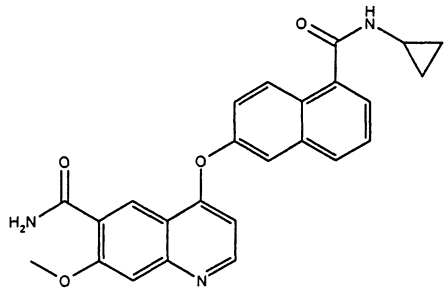
標題化合物係類似實例421步驟b與c製成。MS(ESI正離子)m/z：616.1 (M+H). 對$C_{34}H_{31}ClFN_3O_5$之計算值-616.08.

下列實例係類似實例816中所述之程序製成。

實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
817	 5-氟基-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-甲基苯基)-1-萘羧醯胺	$C_{35}H_{34}FN_3O_5$	595.66	596.2

818	 N-(3-氯苯基)-5-氟基-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{34}H_{31}ClFN_3O_5$	616.08	616.1

實例 819



4-((5-((環丙胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-7-(甲氧基)-6-喹啉羧醯胺

步驟 (a) 4-氯基-7-甲氧基喹啉-6-羧醯胺之製備

此化合物之合成係按照下列專利中所述之程序(專利編號 WO 2000050405, 申請案編號 WO 2000-GB579)。

步驟 (b) 6-(6-胺甲醯基-7-甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酸之製備

標題化合物係以類似實例 801 步驟 d 中所述之方式合成。

步驟 (c) 氯化 6-(6-胺甲醯基-7-甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘醯之製備

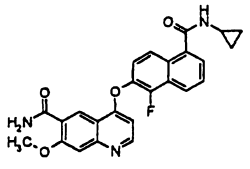
標題化合物係以類似實例 801 步驟 e 中所述之方式合成。

步驟 (d) 4-((5-((環丙胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-7-(甲氧基)-6-喹啉羧醯胺之製備

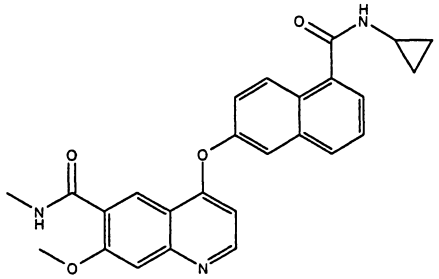
標題化合物係以類似實例 273 步驟 e 中所述之方式合成。MS (ESI 正離子) m/z： 469.0 (M+H). 對 $C_{28}H_{21}FN_2O_4$ 之計算值-

468.48.

下列實例係類似實例819步驟d中所述之程序製成。

實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
820	4-((5-((環丙胺基)羰基)-1-氟基-2-萘基)氧基)-7-(甲氧基)-6-喹啉羧醯胺 	$C_{25}H_{20}FN_3O_4$	445.45	446.4

實例821



4-((5-((環丙胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-7-(甲氧基)-6-喹啉羧醯胺

步驟(a) 4-氯基-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-羧醯胺之製備

此化合物之合成係按照下列專利中所述之程序(專利編號WO 00/050405, 申請案編號WO 2000-GB579)。

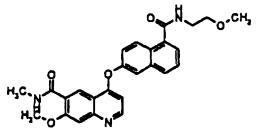
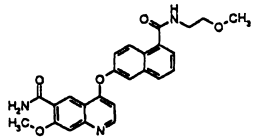
步驟(b) 6-(7-甲氧基-6-(甲基胺甲醯基)喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酸

標題化合物係以類似實例801步驟d中所述之方式合成。

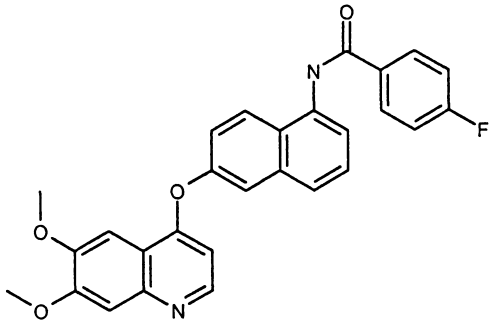
步驟(c) 4-((5-((環丙胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-7-(甲氧基)-6-喹啉羧醯胺之製備

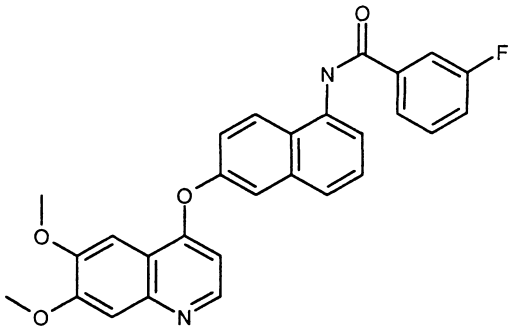
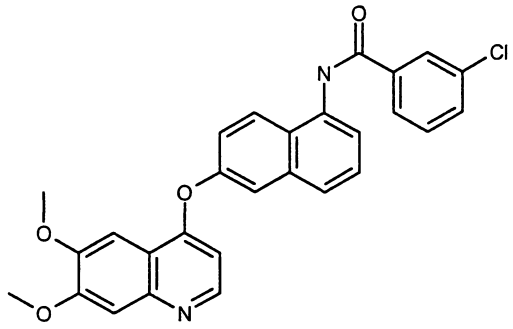
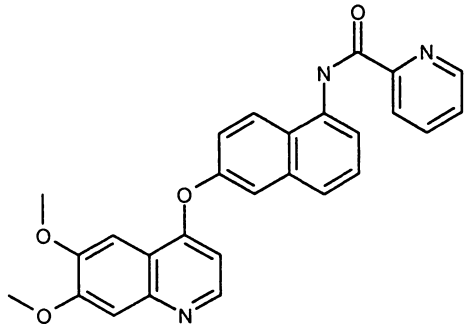
標題化合物係以類似實例273步驟e中所述之方式合成。

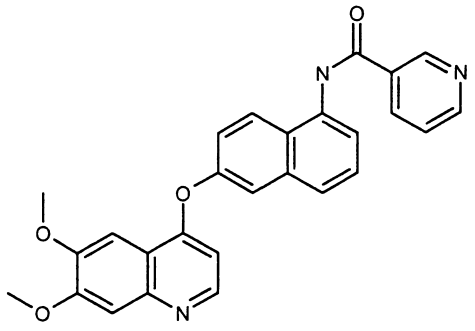
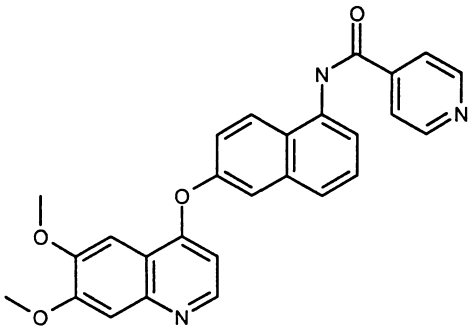
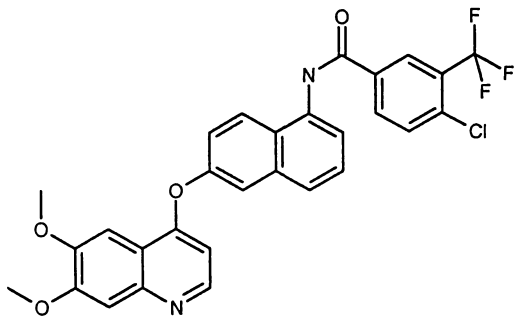
下列實例係類似實例821中所述之程序製成。

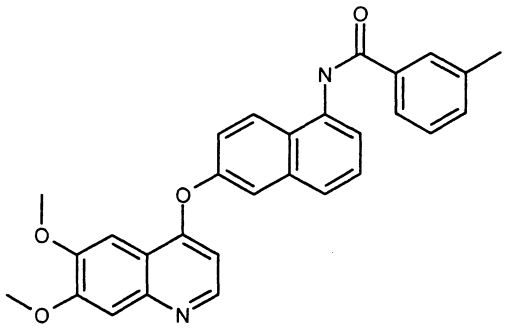
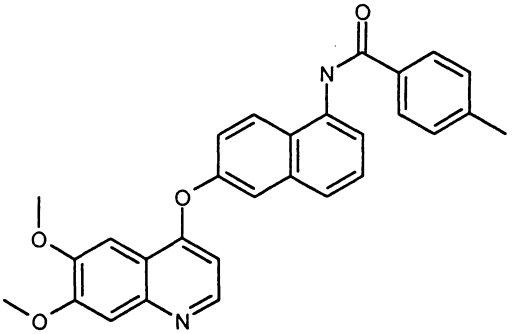
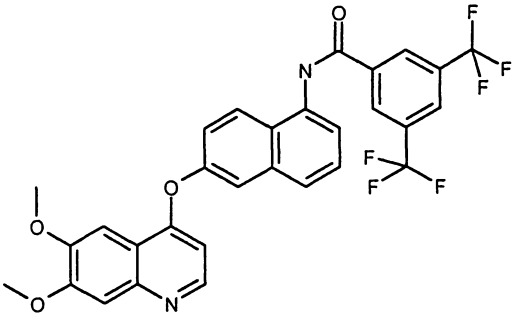
實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
822	N-甲基-7-(甲氧基)-4-((5-(((2-(甲氧基)乙基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-6-喹啉羧醯胺 	$C_{26}H_{25}N_3O_5$	459.5	460.2
823	7-(甲氧基)-4-((5-(((2-(甲氧基)乙基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-6-喹啉羧醯胺 	$C_{25}H_{23}N_3O_5$	445.47	446.1

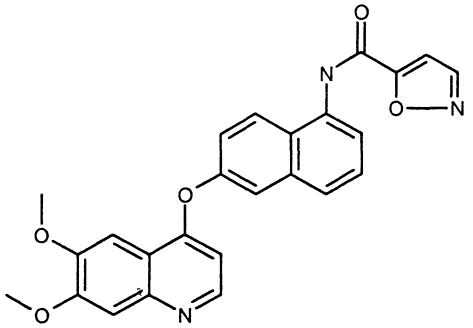
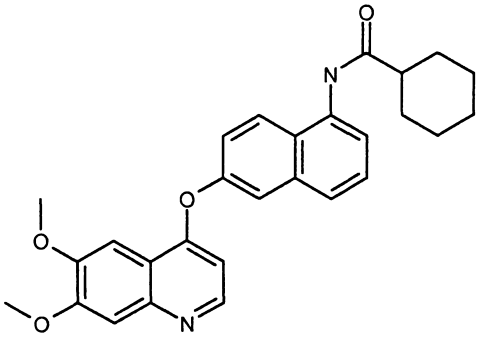
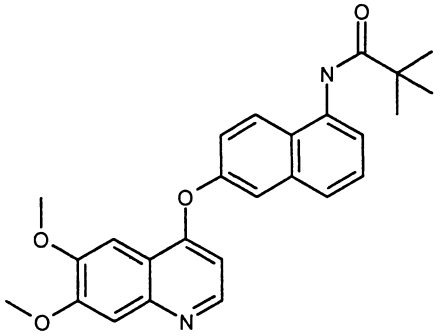
下列實例係類似實例120中所述之程序，並藉管柱層析純化及/或結晶化作用製成。

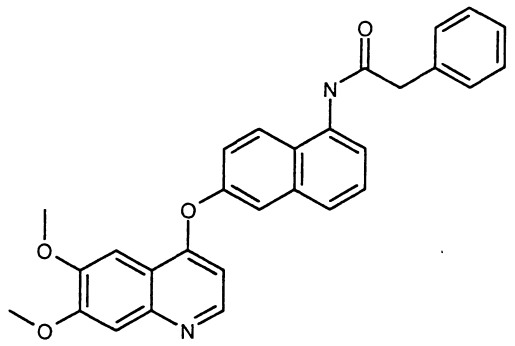
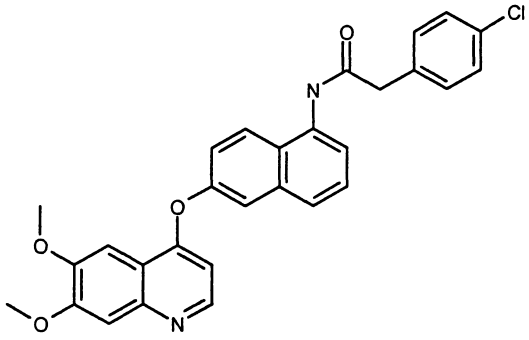
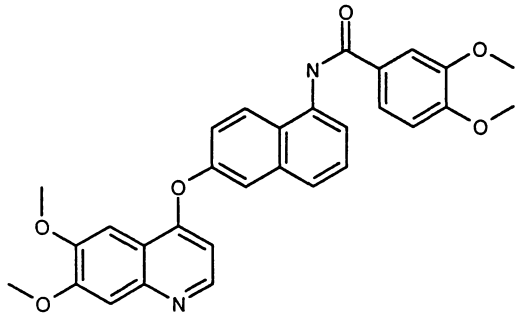
實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
824	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-4-氟基苯甲醯胺	$C_{28}H_{21}FN_2O_4$	468.48	469.2

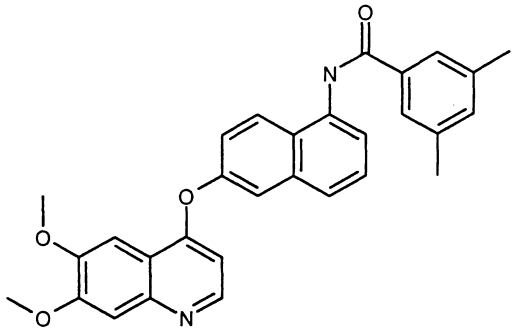
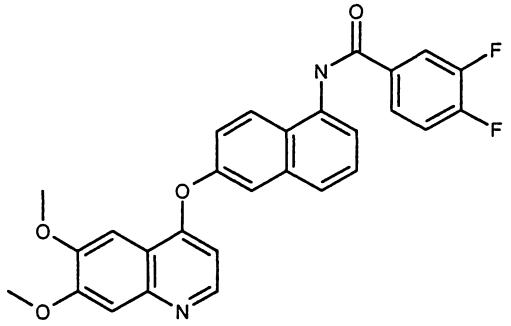
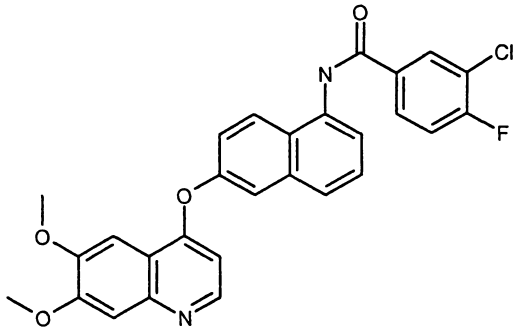
825	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-3-氟基苯甲醯胺	$C_{28}H_{21}FN_2O_4$	468.48	469.2
826	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-3-氯苯甲醯胺	$C_{28}H_{21}ClN_2O_4$	484.93	485.0
827	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-2-吡啶羧醯胺	$C_{27}H_{21}N_3O_4$	451.48	452.0

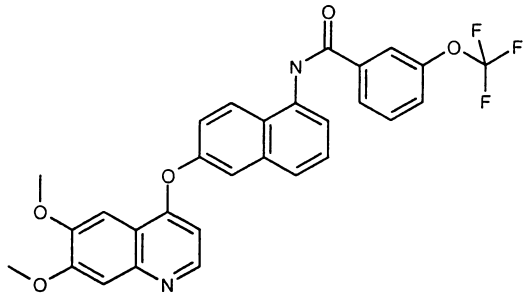
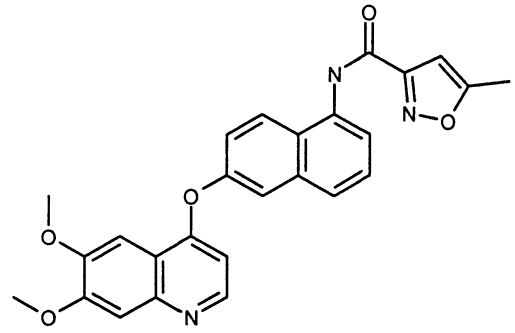
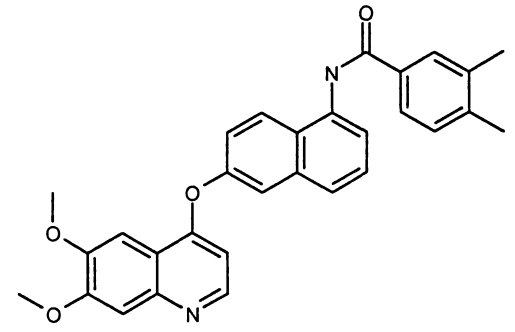
828	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-3-吡啶羧醯胺	$C_{27}H_{21}N_3O_4$	451.48	452.0
829	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-4-吡啶羧醯胺	$C_{27}H_{21}N_3O_4$	451.48	452.0
830	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-4-氯基-3-(三氟甲基)苯甲醯胺	$C_{29}H_{20}ClF_3N_2O_4$	552.93	553.1

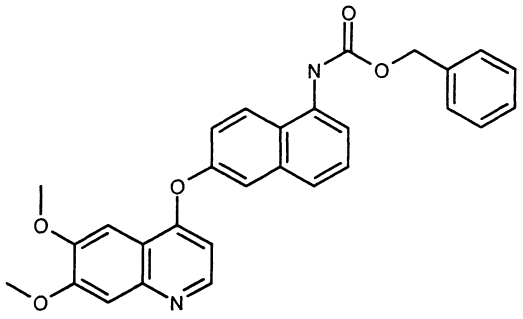
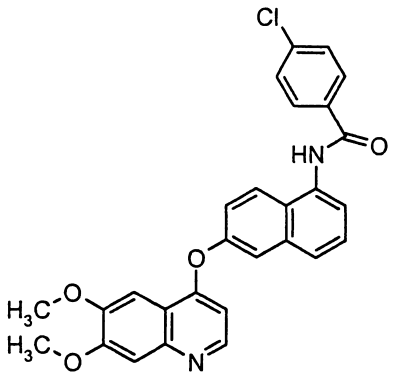
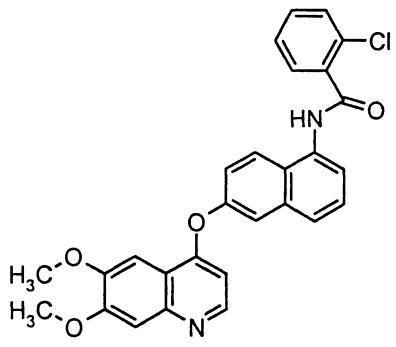
831	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-3-甲基苯甲醯胺	$C_{29}H_{24}N_2O_4$	464.51	465.1
832	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-4-甲基苯甲醯胺	$C_{29}H_{24}N_2O_4$	464.51	465.1
833	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-3,5-雙(三氟甲基)苯甲醯胺	$C_{30}H_{20}F_6N_2O_4$	586.48	587.1

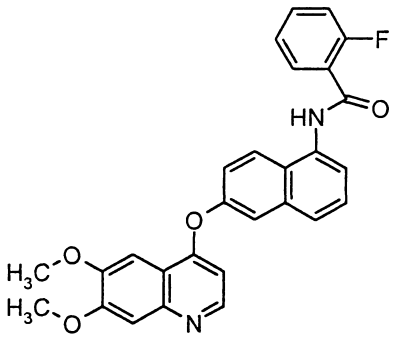
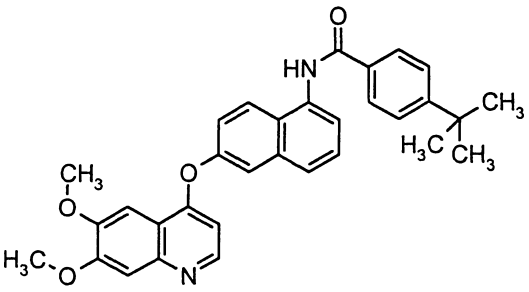
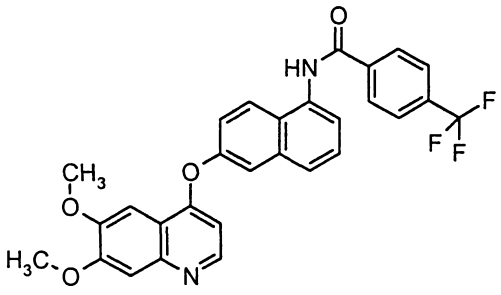
834	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-5-異噁唑羧醯胺	$C_{25}H_{19}N_3O_5$	441.44	442.1
835	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)環己烷羧醯胺	$C_{28}H_{28}N_2O_4$	456.53	457.2
836	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-2,2-二甲基丙醯胺	$C_{26}H_{26}N_2O_4$	430.50	431.2

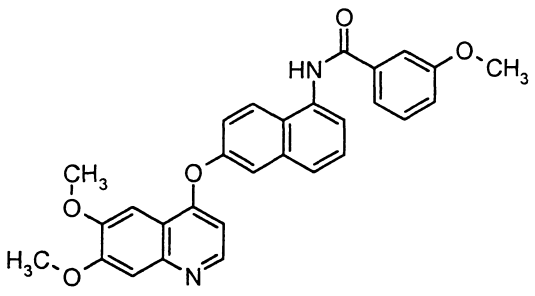
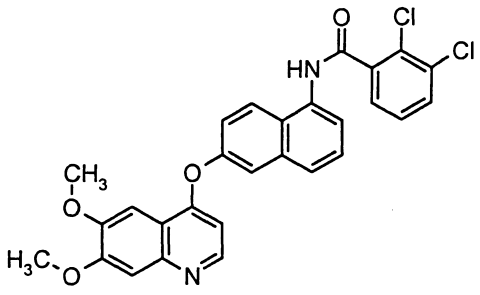
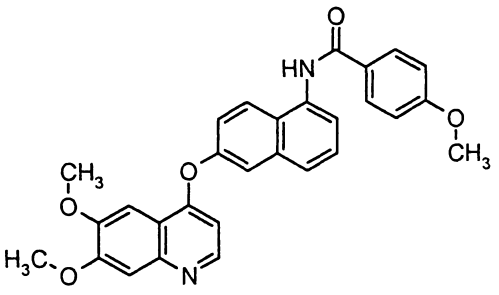
837	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-2-苯基乙醯胺	$C_{29}H_{24}N_2O_4$	464.51	465.1
838	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-2-(4-氯苯基)乙醯胺	$C_{29}H_{23}ClN_2O_4$	498.96	499.1
839	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-3,4-雙(甲氧基)苯甲醯胺	$C_{30}H_{26}N_2O_6$	510.54	511.1

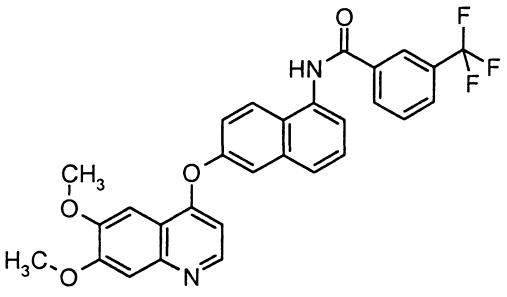
840	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-3,5-二甲基苯甲醯胺	$C_{30}H_{26}N_2O_4$	478.54	479.2
841	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-3,4-二氟苯甲醯胺	$C_{28}H_{20}F_2N_2O_4$	486.47	487.1
842	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-3-氯基-4-氟基苯甲醯胺	$C_{28}H_{20}ClFN_2O_4$	502.92	503.1

843	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-3-((三氟甲基)氧基)苯甲醯胺	$C_{29}H_{21}F_3N_2O_5$	534.48	535.1
844	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-5-甲基-3-異噁唑羧醯胺	$C_{26}H_{21}N_3O_5$	455.46	456.1
845	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-3,4-二甲基苯甲醯胺	$C_{30}H_{26}N_2O_4$	478.54	479.2

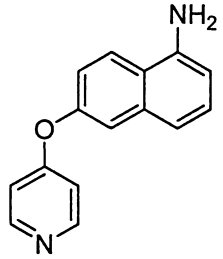
846	 苯基甲基6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基胺基甲酸酯	$C_{29}H_{24}N_2O_5$	480.51	481.1
847	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-4-氯苯甲醯胺	$C_{28}H_{21}ClN_2O_4$	484.94	485.1
848	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-2-氯苯甲醯胺	$C_{28}H_{21}ClN_2O_4$	484.94	485.1

849	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-2-氟基苯甲醯胺	$C_{28}H_{21}FN_2O_4$	468.48	469.1
850	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-4-(1,1-二甲基乙基)苯甲醯胺	$C_{32}H_{30}N_2O_4$	506.6	507.4
851	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺	$C_{29}H_{21}F_3N_2O_4$	518.49	519.3

852	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-3-(甲氧基)苯甲醯胺	$C_{29}H_{24}N_2O_5$	480.52	481.3
853	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-2,3-二氯苯甲醯胺	$C_{28}H_{20}Cl_2N_2O_4$	519.38	521.4
854	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-4-(甲氧基)苯甲醯胺	$C_{29}H_{24}N_2O_5$	480.52	481.1

855	 N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺	$C_{29}H_{21}F_3N_2O_4$	518.49	519.3

實例 856

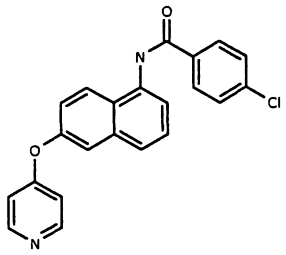


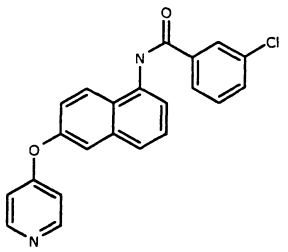
6-(吡啶-4-基氧基)萘-1-胺

6-(吡啶-4-基氧基)萘-1-胺之製備

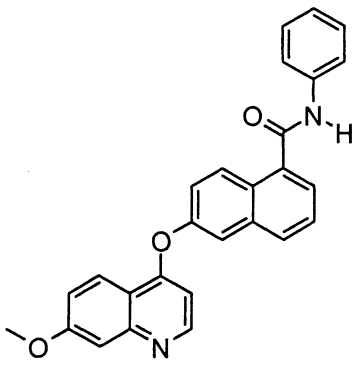
標題化合物係以類似實例120步驟a中所述之方式製成。

下列化合物係以類似實例120步驟b中所述之方式製成。

實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
857	4-氯-N-(6-(4-吡啶基氧基)-1-萘基)苯甲醯胺 	$C_{22}H_{15}ClN_2O_2$	374.82	375.1

858	3-氯-N-(6-(4-吡啶基氧基)-1-萘基)苯甲醯胺 	$C_{22}H_{15}ClN_2O2$	374.82	375.0

實例 859



6-((7-(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-苯基-1-萘羧醯胺

步驟 (a) 7-甲氧基喹啉-4-醇之製備

於 1-(2-胺基-4-甲氧苯基)乙酮 [*J Med Chem,* **1989**, *32*, 4, 807-826] (7.32 克，44.3 毫莫耳) 在二氧陸圜 (150 毫升) 中之溶液內，添加 NaOtBu (9.8 克，102 毫莫耳)，並於室溫下攪拌 30 分鐘。顏色從石灰綠改變成深綠色。添加甲酸乙酯 (23.64 毫升，292 毫莫耳)，伴隨著另外 20 毫升二氧陸圜。將反應混合物於室溫下攪拌 18 小時，然後，將混合物倒入水 (20 毫升) 中，並以 2N HCl 將 pH 值調整至 7。蒸發一點溶液。過濾紅色固體，並以水沖洗。將固體以 1：1 EtOAc：己烷研製，接著過濾，而得標題化合物，為褐色固體。

步驟 (b) 4-氯基-7-甲氧基喹啉之製備

於 $POCl_3$ 溶液 (11 毫升，過量) 中，添加 7-甲氧基喹啉-4-醇 (1.87 克，10.67 毫莫耳)，並自室溫加熱至 90℃。使混合物冷卻至室溫，於真空中濃縮，並在藉由交替以冰與 1N NaOH 緩

慢調整至pH 7期間，在冰浴中冷卻。將固體過濾，並以水沖洗。單離標題化合物，為黃褐色固體。

步驟(c) 6-(7-甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酸之製備

標題化合物係類似實例760步驟(d)中所述之程序製成。處理：使反應混合物經過矽藻土墊過濾，使用95：5：0.5 (CH_2Cl_2：MeOH：醋酸)作為溶離劑，並於真空中濃縮，然後進行pH值調整。

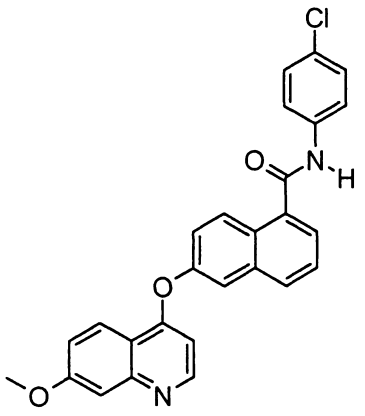
步驟(d) 氯化6-(7-甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘醯之製備

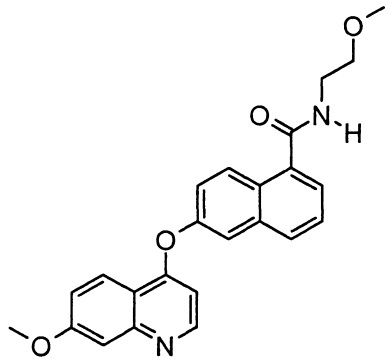
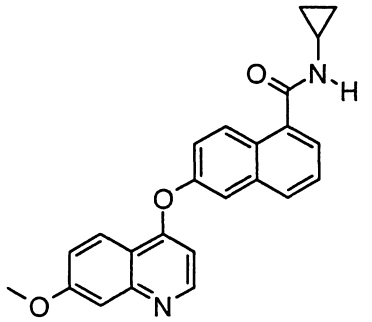
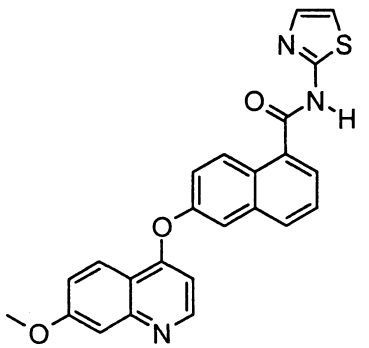
標題化合物係類似實例273中所述之程序製成。

步驟(e) 6-((7-(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-苯基-1-萘羧醯胺之製備

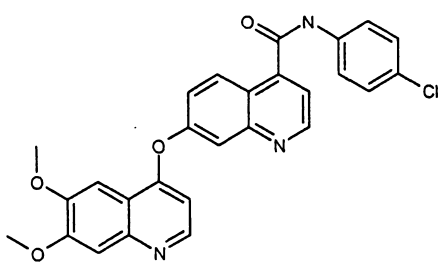
標題化合物係類似實例783步驟(c)中所述之程序製成。MS (ESI正離子) m/z：421.0 (M+H). 對$C_{27}H_{20}N_2O_3$之計算值-420.46.

下列實例係類似實例859中所述之程序，並藉管柱層析純化及/或結晶化作用製成。

實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
860	 N-(4-氯苯基)-6-((7-(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{27}H_{19}ClN_2O_3$	454.91	455.0

861	 N-(2-(甲氧基)乙基)-6-((7-(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{24}H_{22}N_2O_4$	402.44	403.0
862	 N-環丙基-6-((7-(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{24}H_{20}N_2O_3$	384.43	385.1
863	 6-((7-(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(1,3-噻唑-2-基)-1-萘羧醯胺	$C_{24}H_{17}N_3O_3S$	427.48	428.0

實例 864



7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-氯苯基)-4-喹啉羧醯胺

步驟 (a) 7-甲氧基喹啉-4-羧酸甲酯之製備

將下列試劑放置在帕爾彈形容器之玻璃夾套內部：4-氯基-7-甲氧基喹啉(2克，10.33毫莫耳)、$Pd(OAC)_2$(225毫克，1.0毫莫耳)、1,3-二苯基膦基丙烷[DPPE](618毫克，1.55毫莫耳)、DMF(15毫升)、MeOH(3毫升)及TEA(2.87毫升，20.66毫莫耳)，並密封容器。使容器加壓至50 psi CO，並於70℃(內部溫度)下攪拌19小時。使容器冷卻至室溫，小心打開，並將內含物轉移至圓底燒瓶中，及在真空中濃縮。將2：1 EtOAc：己烷溶液添加至殘留固體中，並過濾固體(且拋棄)。蒸發濾液，並使殘留物藉管柱層析純化，使用EtOAc/己烷混合物作為溶離劑。獲得標題化合物，為黃色固體。

步驟(b) 7-羥基喹啉-4-羧酸之製備

於7-甲氧基喹啉-4-羧酸甲酯(378毫克，1.74毫莫耳)在CH_2Cl_2中之經冷卻(0℃)溶液內，添加BBr_3(9毫升，過量)，並攪拌反應混合物，且溫熱至室溫。4天後，將混合物倒入冰中，並收集黃色固體，為標題化合物。

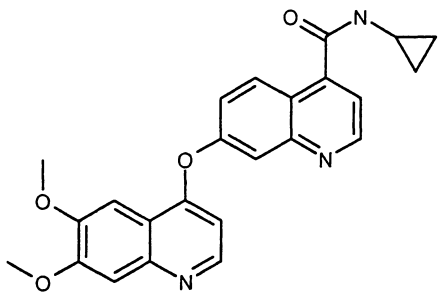
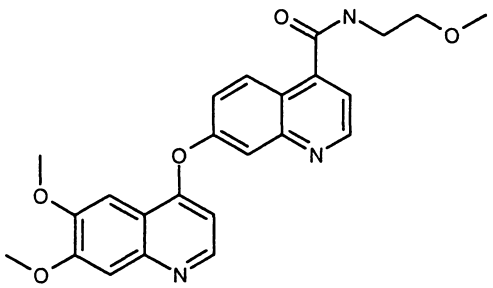
步驟(c) 7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)喹啉-4-羧酸之製備

標題化合物係類似實例783步驟(a)中所述之程序製成，使用7-羥基喹啉-4-羧酸作為試劑。

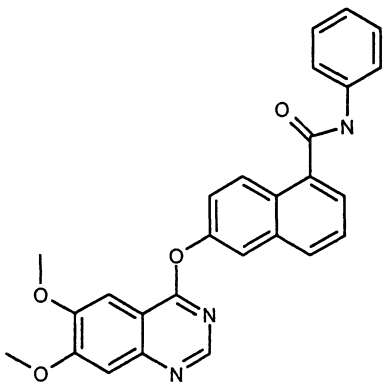
步驟(d) 7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-氯苯基)-4-喹啉羧醯胺之製備

標題化合物係類似實例357中所述之程序製成。MS(ESI正離子)m/z：486.1 (M+H). 對$C_{27}H_{20}ClN_3O_4$之計算值-485.92.

下列實例係類似實例864中所述之程序，並藉管柱層析純化及/或結晶化作用製成。

實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
865	 7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-環丙基-4-喹啉羧醯胺	$C_{24}H_{21}N_3O_4$	415.44	416.2
866	 7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-(甲氧基)乙基)-4-喹啉羧醯胺	$C_{24}H_{23}N_3O_5$	433.46	434.2

實例867



6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹唑啉基)氧基)-N-苯基-1-萘羧醯胺

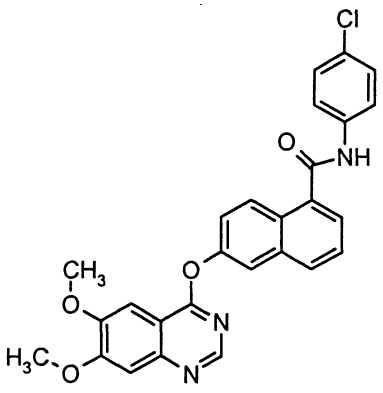
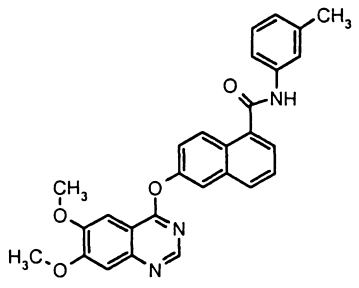
步驟(a) 6-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)-1-萘甲酸之製備

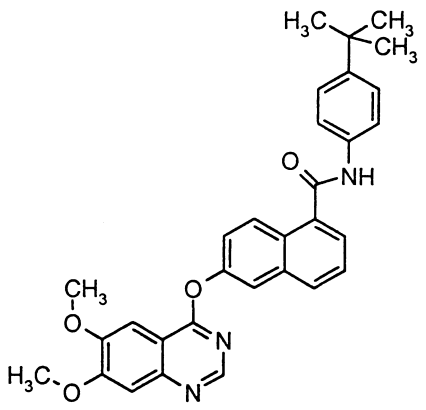
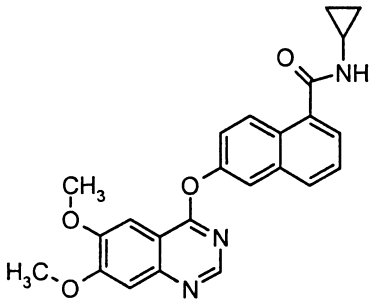
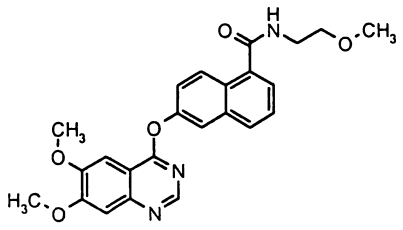
標題化合物係類似實例477步驟(a)中所述之程序製成，使用4-氯基-6,7-二甲氧基喹唑啉作為試劑，及K_2CO_3作為鹼。

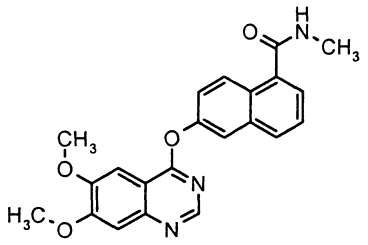
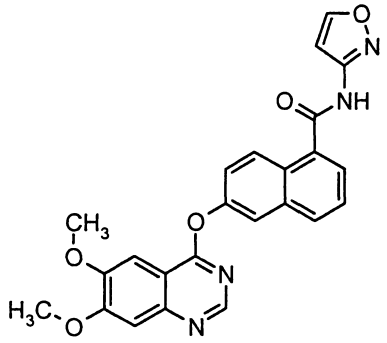
步驟(b) 6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹唑啉基)氧基)-N-苯基-1-萘羧醯胺之製備

標題化合物係類似實例357中所述之程序製成。MS (ESI正離子) m/z： 452.1 (M+H). 對 $C_{27}H_{21}N_3O_4$ 之計算值 - 451.48.

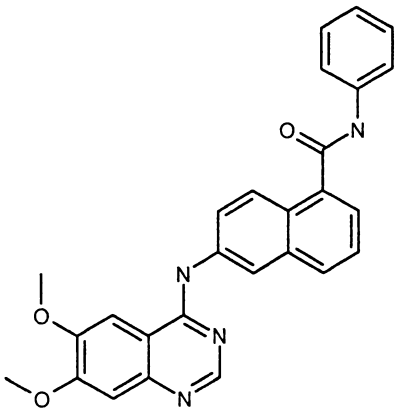
下列實例係類似867中所述之程序，並藉管柱層析純化及/或結晶化作用製成。

實例#	化合物	化學式	質量	M+H
868	 6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹唑啉基)氧基)-N-(4-氯苯基)-1-萘羧醯胺	$C_{27}H_{20}ClN_3O_4$	485.92	486.1
869	 6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹唑啉基)氧基)-N-(3-甲基苯基)-1-萘羧醯胺	$C_{28}H_{23}N_3O_4$	465.50	466.2

870	 6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹唑啉基)氧基)-N-(4-(1,1-二甲基乙基)苯基)-1-萘羧醯胺	$C_{31}H_{29}N_3O_4$	507.58	508.2
871	 6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹唑啉基)氧基)-N-環丙基-1-萘羧醯胺	$C_{24}H_{21}N_3O_4$	415.44	416.2
872	 6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹唑啉基)氧基)-N-(2-(甲氧基)乙基)-1-萘羧醯胺	$C_{24}H_{23}N_3O_5$	433.46	434.1

873	 6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹唑啉基)氧基)-N-甲基-1-萘羧醯胺	$C_{22}H_{19}N_3O_4$	389.40	390.1
874	 6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹唑啉基)氧基)-N-(3-異噁唑基)-1-萘羧醯胺	$C_{24}H_{18}N_4O_5$	442.42	443.1

實例 875



6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹唑啉基)胺基)-N-苯基-1-萘羧醯胺

步驟 (a) 6-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基胺基)-1-萘甲酸甲酯之製備

將下列試劑在燒瓶中合併，並放置在室溫油浴中，然後將其加熱至90℃：4-氯基-6,7-二甲氧基喹唑啉(954毫克，4.24毫莫耳)、6-胺基-1-萘甲酸甲酯(857毫克，4.24毫莫耳)、TFA

(098毫升，12.7毫莫耳)及異丙醇(12毫升)。在浴液所要之溫度前，反應已完成。將混合物以水稀釋，並以6N NaOH成為pH鹼性。固體過濾，並以水與Et_2O沖洗。獲得標題化合物，為粉紅色固體。

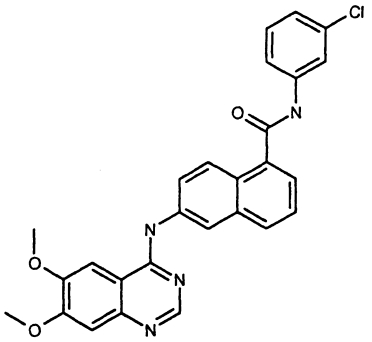
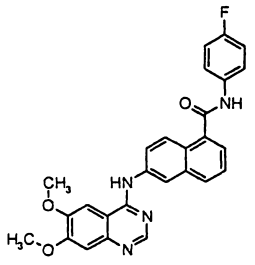
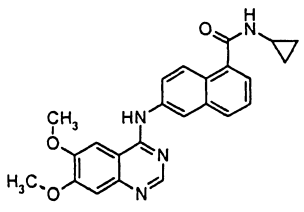
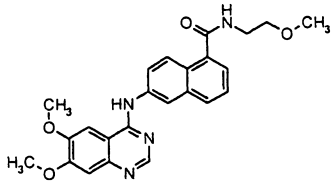
步驟(b) 6-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基胺基)-1-萘甲酸之製備

將6-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基胺基)-1-萘甲酸甲酯(500毫克，1.28毫莫耳)與6N NaOH(10毫升)及MeOH(10毫升)，於70℃下一起攪拌3小時。將混合物倒入6N HCl/冰中，並將pH值調整至7。收集固體，並以水沖洗，與MeOH(5毫升)一起攪拌，及再一次過濾。獲得標題化合物(粗製物)，為黃色固體。

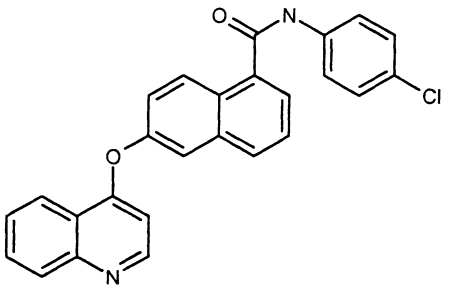
步驟(c) 6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹唑啉基)胺基)-N-苯基-1-萘羧醯胺之製備

標題化合物係類似實例357中所述之程序製成。MS(ESI正離子)m/z：451.1 (M+H). 對$C_{27}H_{22}N_4O_3$之計算值-450.49.

下列實例係類似實例875中所述之程序，並藉管柱層析純化及/或結晶化作用製成。

實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
876	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹唑啉基)胺基)-N-(3-氯苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{27}H_{21}ClN_4O_3$	484.94	485.1
877	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹唑啉基)胺基)-N-(4-氟苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{27}H_{21}FN_4O_3$	468.49	469.1
878	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹唑啉基)胺基)-N-環丙基-1-萘羧醯胺 	$C_{24}H_{22}N_4O_3$	414.46	415.2
879	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹唑啉基)胺基)-N-(2-(甲氧基)乙基)-1-萘羧醯胺 	$C_{24}H_{24}N_4O_4$	432.48	433.1

實例 880



N-(4-氯苯基)-6-(4-喹啉基氧基)-1-萘羧醯胺

步驟 (a) 6-(喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酸之製備

標題化合物係類似實例 801 步驟 (d) 中所述之程序製成。

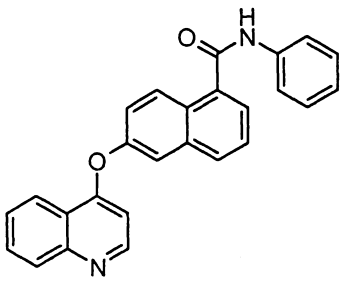
步驟 (b) 氯化 6-(喹啉-4-基氧基)-1-萘醯之製備

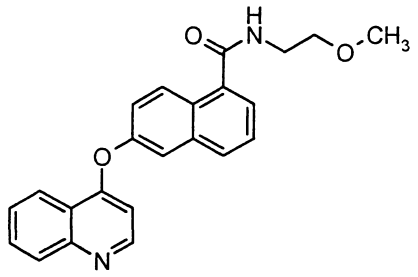
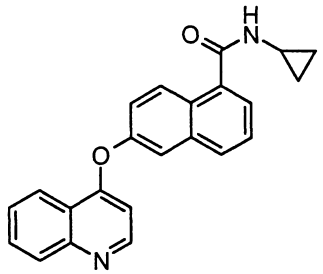
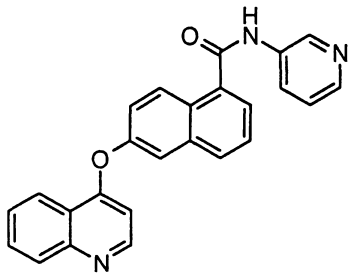
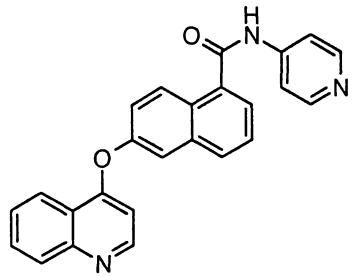
標題化合物係類似實例 273 步驟 (a) 中所述之程序製成。

步驟 (c) N-(4-氯苯基)-6-(4-喹啉基氧基)-1-萘羧醯胺之製備

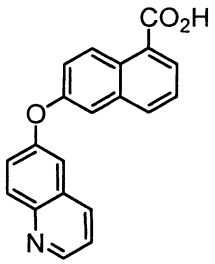
標題化合物係類似實例 783 步驟 (c) 中所述之程序製成。MS (ESI 正離子) m/z： 425.1 (M+H). 對 $C_{26}H_{17}ClN_2O_2$ 之計算值 - 424.88.

下列實例係類似實例 880 中所述之程序，並藉管柱層析純化及/或結晶化作用製成。

實例 #	結構 & 名稱	化學式	計算值 MW	M+H
881	N-苯基-6-(4-喹啉基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{26}H_{18}N_2O_2$	390.44	391.1

882	 N-(2-(甲氧基)乙基)-6-(4-喹啉基氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{23}H_{20}N_2O_3$	372.42	373.2
883	 N-環丙基-6-(4-喹啉基氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{23}H_{18}N_2O_2$	354.41	355.2
884	 N-(3-吡啶基)-6-(4-喹啉基氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{25}H_{17}N_3O_2$	391.43	392.1
885	 N-(4-吡啶基)-6-(4-喹啉基氧基)-1-萘羧醯胺	$C_{25}H_{17}N_3O_2$	391.43	392.1

實例 886



6-(喹啉-6-基氧基)-1-萘甲酸

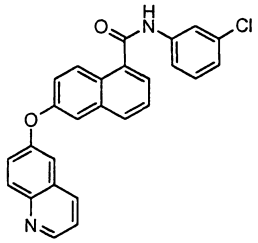
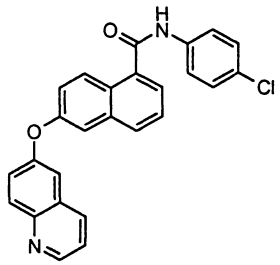
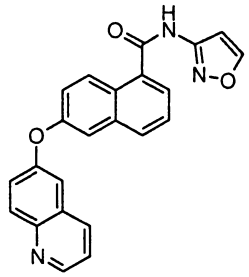
步驟 (a) 6-(喹啉-6-基氧基)-1-萘甲酸甲酯之製備

將下列試劑合併在可密封管件中，並以氮被覆：6-羥基-1-萘甲酸甲酯(1克，5.0毫莫耳)、6-氯喹啉(770毫克，5.0毫莫耳)、$Pd(OAc)_2$(50毫克，0.25毫莫耳)、2-(二-第三丁基)膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯(100毫克，0.25毫莫耳)、K_3PO_4(1.6克，7.5毫莫耳)及甲苯(10毫升)。密封容器，並將反應混合物加熱至100℃，歷經17小時。使混合物冷卻至室溫，以水稀釋，過濾，並分離液層。將有機層以EtOAc稀釋，以1N NaOH (x2)，然後以鹽水洗滌，並以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及蒸發。使混合物藉管柱層析純化，使用EtOAc/己烷作為溶離劑。獲得標題化合物，為黃褐色油。

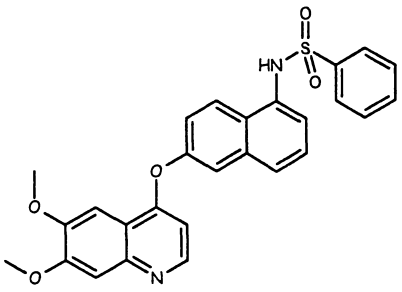
步驟 (b) 6-(喹啉-6-基氧基)-1-萘甲酸之製備

於6-(喹啉-6-基氧基)-1-萘甲酸甲酯(得自步驟a)在MeOH(12毫升)中之溶液內，添加NaOH(6克，0.15莫耳)在水(6毫升)中之溶液。將混合物於室溫下攪拌20分鐘，然後加熱至100℃。使混合物冷卻至室溫，並以冰與6N HCl使反應淬滅，且將pH值調整至5。攪拌混合物，並過濾固體，及以水沖洗，而得標題化合物。

下列化合物係類似實例357中所述之程序，並藉管柱層析純化及/或結晶化作用製成。

實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
887	N-(3-氯苯基)-6-(6-喹啉基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{26}H_{17}ClN_2O_2$	424.88	425
888	N-(4-氯苯基)-6-(6-喹啉基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{26}H_{17}ClN_2O_2$	424.88	425
889	N-(3-異噁唑基)-6-(6-喹啉基氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{23}H_{15}N_3O_3$	381.39	382.1

實例 890

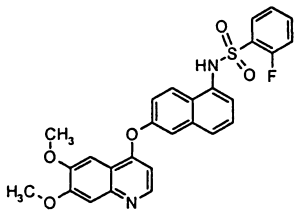
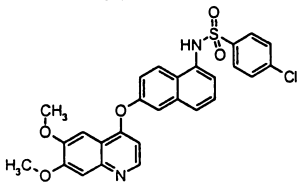
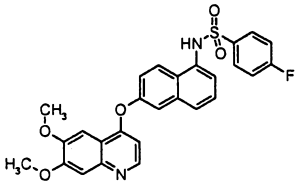


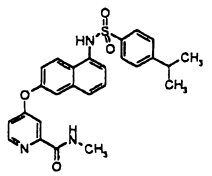
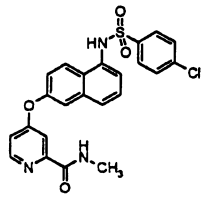
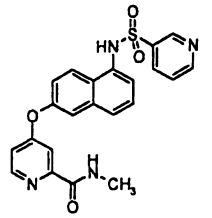
N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)苯磺醯胺

使 6-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)萘-1-胺(50 毫克，0.144 毫

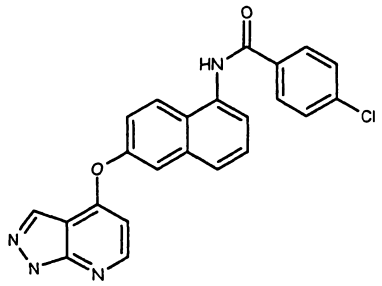
莫耳)與氯化苯磺醯(25毫克，0.144毫莫耳)溶於吡啶(0.6毫升)中，然後在室溫下攪拌3天。於真空下濃縮反應混合物。使粗製物質藉矽膠層析純化(在DCM中之2%至4% MeOH)，獲得N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)苯磺醯胺，為黃褐色固體。MS (ESI正離子) m/z： 487.1 (M+H).

對$C_{27}H_{22}N_2O_5S$之計算值 - 486.55. 下列實例係類似實例890中所述之程序製成。

實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
891	N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-2-氟基苯磺醯胺 	$C_{27}H_{21}FN_2O_5S$	504.54	505.1
892	N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-4-氯苯磺醯胺 	$C_{27}H_{21}ClN_2O_5S$	520.99	521.4
893	N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)-4-氟基苯磺醯胺 	$C_{27}H_{21}FN_2O_5S$	504.54	505.2

894	N-甲基-4-((5-(((4-(1-甲基乙基)苯基)磺醯基)胺基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺 	$C_{26}H_{25}N_3O_4S$	475.566	476.2
895	4-((5-(((4-氯苯基)磺醯基)胺基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-2-吡啶羧醯胺 	$C_{23}H_{18}ClN_3O_4S$	467.931	468.1
896	N-甲基-4-((5-((3-吡啶基磺醯基)胺基)-2-萘基)氧基)-2-吡啶羧醯胺 	$C_{22}H_{18}N_4O_4S$	434.474	435.2

實例 897



4-氯-N-(6-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基氧基)-1-萘基)苯甲醯胺

步驟 (a) 4-碘基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶之製備

將肼在四氫呋喃中之1M溶液(150毫升)慢慢添加至2-氟基-4-碘基吡啶-3-羧醛(10克，39.84毫莫耳)中，獲得透明溶液。將反應混合物於室溫下攪拌16小時。使混合物於真空中濃縮，並以DCM研製殘留固體，而得標題化合物，為淡黃色固體(8克)。亦將DCM濾液以飽和碳酸氫鈉及鹽水洗

滌。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，並於真空下濃縮。使粗製物質經由以DCM研製而純化，獲得另外之4-碘基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶，為黃色固體。MS (ESI, 正離子) m/z： 245.9 (M+1).

步驟 (b) 6-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基氧基)萘-1-胺之製備

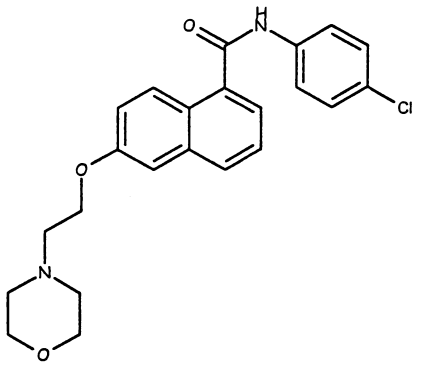
使5-胺基萘-2-醇 (356毫克，2.24毫莫耳) 溶於DMF (2.5毫升) 中，然後冷卻至0℃。慢慢添加氫化鈉 (94毫克)，並於0℃下持續攪拌15分鐘。然後，慢慢添加4-碘基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶 (274毫克，1.12毫莫耳)，並將反應物於100℃下加熱16小時，接著在120℃下4.5小時。使混合物於水與EtOAc之間作分液處理，然後以水、1N NaOH水溶液及鹽水洗滌。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，並於真空中濃縮，而得6-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基氧基)萘-1-胺，為褐色固體。MS (ESI, 正離子) m/z： 277.1 (M+1).

步驟 (c) 4-氯-N-(6-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基氧基)-1-萘基)苯甲醯胺之製備

使6-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基氧基)萘-1-胺 (25毫克，0.09毫莫耳)、4-氯苯甲酸 (16毫克，0.10毫莫耳) 及TBTU (35毫克，0.108毫莫耳) 溶於DMF (0.75毫升) 中。然後添加Hunig氏鹼 (18毫克，0.14毫莫耳)，並將反應混合物於室溫下攪拌16小時。將另外之4-氯苯甲酸 (6毫克，0.036毫莫耳) 與TBTU (12毫克，0.036毫莫耳) 添加至反應物中，並持續攪拌3天。使反應混合物於真空中濃縮。使殘留深褐色殘留物藉矽膠層析純化 (在DCM中之0%至2% MeOH)，而產生4-氯-N-(6-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基氧基)-1-萘基)苯甲醯胺，為灰白色固體。

MS (ESI, 正離子) m/z： 415.0 (M+1). MS (ESI 正離子) m/z： 415.0 (M+H). 對 $C_{23}H_{15}ClN_4O_2$ 之計算值 - 414.85.

實例 898



N-(4-氯苯基)-6-((2-(4-嗎福啉基)乙基)氧基)-1-萘羧醯胺

步驟 (a) 6-(2-嗎福啉基乙氧基)-1-萘甲酸甲酯之製備

使 6-羥基-1-萘甲酸甲酯 (503 毫克，2.49 毫莫耳) 溶於乙腈 (8 毫升) 中，然後添加 4-(2-氯乙基)嗎福啉鹽酸鹽 (486 毫克，2.61 毫莫耳) 與碳酸鉀 (859 毫克，6.22 毫莫耳)。將反應混合物於 80℃ 下加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，接著以水稀釋。將此混合物以 EtOAc 萃取，並以硫酸鈉脫水乾燥，而得 6-(2-嗎福啉基乙氧基)-1-萘甲酸酯，為橘色油。MS (ESI, 正離子) m/z： 316.2 (M+1).

步驟 (b) 6-(2-嗎福啉基乙氧基)-1-萘甲酸之製備

使 6-(2-嗎福啉基乙氧基)-1-萘甲酸酯 (800 毫克，2.54 毫莫耳) 溶於二氧陸圜 (10 毫升) 與水 (3 毫升) 中，然後慢慢添加 2N 氫氧化鈉水溶液 (3.17 毫升，6.35 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 16 小時。在真空下移除二氧陸圜，並使殘留物溶於水中。添加 1N 鹽酸水溶液，以調整 pH 至 7.0。將水溶液以 10% MeOH/DCM 萃取數次。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，並於真空下濃縮，獲得 6-(2-嗎福啉基乙氧基)-1-萘甲酸，為橘色油 / 泡沫物。MS (ESI, 正離子) m/z： 302.0 (M+1).

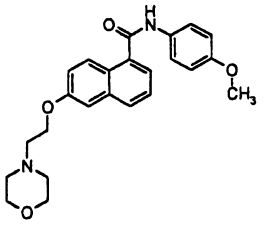
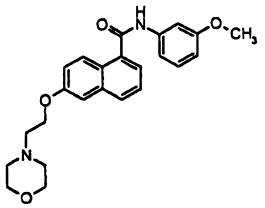
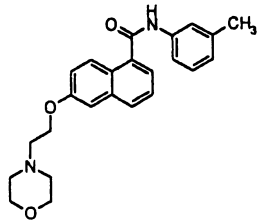
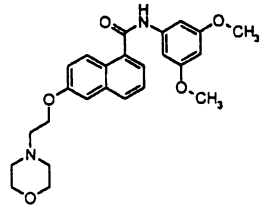
步驟(c)氯化6-(2-嗎福啉基乙氧基)-1-萘醯鹽酸鹽之製備

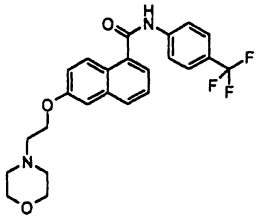
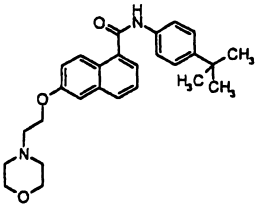
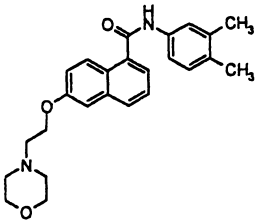
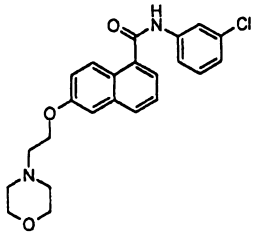
使6-(2-嗎福啉基乙氧基)-1-萘甲酸(701毫克，2.33毫莫耳)溶於DCM(7毫升)中，然後添加催化用DMF(大約3滴)。經由注射器，慢慢添加氯化草醯(591毫克，4.66毫莫耳)。立即形成沉澱物，並將此懸浮液於室溫下攪拌3.5小時。將1,2-二氯乙烷(6毫升)添加至反應混合物中，並於50℃下持續攪拌12小時。使反應混合物於真空下濃縮，而得氯化6-(2-嗎福啉基乙氧基)-1-萘醯鹽酸鹽，為金色褐色固體。

步驟(d)N-(4-氯苯基)-6-((2-(4-嗎福啉基)乙基)氧基)-1-萘羧醯胺之製備

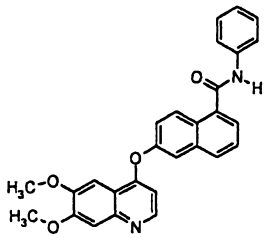
使氯化6-(2-嗎福啉基乙氧基)-1-萘醯鹽酸鹽(75毫克，0.211毫莫耳)與Hunig氏鹼(64毫克，0.633毫莫耳)溶於DCM(1.0毫升)中，然後冷卻至0℃。將4-氯苯胺(23毫克，0.183毫莫耳)添加至反應混合物中，並於室溫下持續攪拌16小時。將反應混合物直接施加至矽膠，以進行純化(在DCM中之0%至2% MeOH)，並獲得N-(4-氯苯基)-6-((2-(4-嗎福啉基)乙基)氧基)-1-萘羧醯胺，為淡黃色固體。MS(ESI,正離子)m/z：411.0(M+1). MS(ESI正離子)m/z：411.0(M+H). 對$C_{23}H_{23}ClN_2O_3$之計算值-410.9.

下列實例係類似實例898中所述之程序，並藉管柱層析純化及/或結晶化作用製成。

實例#	結構&名稱	分子式	質量	M+H
899	N-(4-(甲氧基)苯基)-6-((2-(4-嗎福啉基)乙基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{24}H_{26}N_2O_4$	406.48	407.0
900	N-(3-(甲氧基)苯基)-6-((2-(4-嗎福啉基)乙基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{24}H_{26}N_2O_4$	406.48	407.0
901	N-(3-甲基苯基)-6-((2-(4-嗎福啉基)乙基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{24}H_{26}N_2O_3$	390.48	391.0
902	N-(3,5-雙(甲氧基)苯基)-6-((2-(4-嗎福啉基)乙基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{25}H_{28}N_2O_5$	436.51	437.1

903	6-((2-(4-嗎福啉基)乙基)氧基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺 	$C_{24}H_{23}F_3N_2O_3$	444.45	445.0
904	N-(4-(1,1-二甲基乙基)苯基)-6-((2-(4-嗎福啉基)乙基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{27}H_{32}N_2O_3$	432.56	433.1
905	N-(3,4-二甲基苯基)-6-((2-(4-嗎福啉基)乙基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{25}H_{28}N_2O_3$	404.51	405.0
906	N-(3-氯苯基)-6-((2-(4-嗎福啉基)乙基)氧基)-1-萘羧醯胺 	$C_{23}H_{23}ClN_2O_3$	410.9	411.1

下列實例係類似實例114中所述之程序製成。

實例 #	結構&名稱	分子式	質量	M+H
907	6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-苯基-1-萘羧醯胺 	$C_{28}H_{22}N_2O_4$	450.49	451.1

6-氯-N^1-(3-(二甲胺基)丙基)-N^1-甲基-4-(三氟甲基)苯-1,2-二胺之製備

將1-氯基-2-氟基-3-硝基-5-(三氟甲基)苯(1.25毫升，8.2毫莫耳)、K_2CO_3(3.44克，24.6毫莫耳)、N^1,N^1,N^3-三甲基丙烷-1,3-二胺(1.26毫升，8.61毫莫耳)及THF之不均勻混合物於室溫下攪拌45分鐘。於減壓下移除THF，並在EtOAc(50毫升)中重建。將有機層以水(20毫升)、鹽水(20毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮成油。使濃縮油溶於EtOH(20毫升)中，於其中添加阮尼鎳(2.5克，濕潤，已洗滌)。監測還原作用，並於再1小時後，添加另一部份之阮尼鎳(3.8克，濕潤，已洗滌)。將反應物再攪拌30分鐘，並經過矽藻土過濾，以EtOH(10毫升)洗滌，及濃縮。使粗製殘留物經由急驟式層析純化(矽膠，梯度溶離為CH_2Cl_2中之0至25% MeOH)，而得6-氯-N^1-(3-(二甲胺基)丙基)-N^1-甲基-4-(三氟甲基)苯-1,2-二胺，為黃色油。MS m/z = 310.1 $[M+H]^+$.

對$C_{13}H_{19}ClF_3N_3$之計算值：309.8.

1-(6-胺基-3,3-二甲基二氫吲哚-1-基)乙酮之製備

標題化合物係根據美國專利公報案號2003/0203922中所述之程序製成。

4-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)硫代嗎福啉之製備

於1-氟基-2-硝基-4-(三氟甲基)苯(7.00克，33.48毫莫耳)在THF(250毫升)中之溶液內，在室溫下，添加硫代嗎福啉(3.45克，33.48毫莫耳)與碳酸氫鈉(3.66克，43.52毫莫耳)。將容器以氮滌氣，並於室溫下攪拌48小時。在減壓下移除溶劑後，使混合物溶於EtOAc中，並過濾。將有機物質以水，然後以鹽水洗滌，並以硫酸鎂脫水乾燥。過濾，並濃縮，提供標題化合物，為鮮明橘色固體。MS m/z：293.1 ($M+H^+$)；計算值MW＝292.28.

4-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)硫代嗎福啉之亞碸之製備

於4-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)硫代嗎福啉(2.0克，6.84毫莫耳)在MeOH(60毫升)與水(15毫升)中之溶液內，添加$NaIO_4$(1.61克，7.53毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌12小時，此時，將其過濾，以移除白色固體沉澱物。濃縮，獲得標題化合物，為橘色固體。MS m/z：309 ($M+H^+$)；計算值MW＝308.28.

4-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)硫代嗎福啉之碸之製備

於4-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)硫代嗎福啉之亞碸(170毫克，0.55毫莫耳)在MeOH(50毫升)中之溶液內，添加$KMnO_4$(96毫克，0.61毫莫耳)。將反應物於室溫下攪拌15分鐘，然後，藉由添加飽和酸性硫酸鈉水溶液(20毫升)使反應淬滅。將反應物過濾，並濃縮，提供碸產物。MS m/z：325 ($M+H^+$)；計算值MW＝324.28.

實例625-627之硝基係藉習用方法，譬如於鈀觸媒存在下，進行氫化作用，還原成其相應之胺。已發現實例625之還原產物具有MS (m/z) = 263.1 ($M+H^+$)；計算值MW = 262.30，且已發現實例627之還原產物具有MS (m/z) = 295.1 ($M+H^+$)；計算值MW = 294.30。

(4-甲基六氫吡呯-1-基)(3-硝基-5-三氟甲基)苯基)-甲酮之製備

將二氯化亞硫醯(30毫升)與3-硝基-5-(三氟甲基)苯甲酸(10克)之溶液加熱至回流，歷經2小時。使反應混合物於減壓下濃縮，並以甲苯(10毫升)處理，然後使其在減壓下移除，而得氯化3-硝基-5-(三氟甲基)苯甲醯。

於氯化3-硝基-5-(三氟甲基)苯甲醯(2.35克，9.3毫莫耳)在CH_2Cl_2(40毫升)中之溶液內，在室溫下，添加N-甲基六氫吡呯(1.26毫升，9.3毫莫耳)，並將混合物攪拌30分鐘。使反應物在減壓下濃縮，溶於1M HCl (50毫升)中，並以Et_2O (2 x 20毫升)洗滌水層。以6N NaOH使水層鹼化至pH值約9，並以Et_2O (3 x 50毫升)萃取水層。將有機萃液合併，並以水(1 x 20毫升)，接著以鹽水(1 x 20毫升)洗滌，並以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮，獲得(4-甲基六氫吡呯-1-基)(3-硝基-5-三氟甲基)苯基)-甲酮，為黃褐色油，使用之而無需進一步純化。

(3-胺基-5-(三氟甲基)苯基)(4-甲基六氫吡呯-1-基)甲酮之製備

於(4-甲基六氫吡呯-1-基(3-硝基-5-三氟甲基)苯基)-甲酮(1.03克，3.25毫莫耳)之經氬滌氣溶液中，添加Pd/C (344毫克，0.32毫莫耳，10%)。將混合物於H_2大氣下放置5小時。

將反應物以氫滌氣，並經過矽藻土過濾。於減壓下濃縮濾液，而得(3-胺基-5-(三氟甲基)苯基)(4-甲基六氫吡咔-1-基)甲酮，為灰白色固體。MS m/z = 288.1 $[M+H]^+$. 對 $C_{13}H_{16}F_3N_3O$ 之計算值：287.3.

7-胺基-4,4-二甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三-丁酯之製備

標題化合物係根據WO 2004085425中之程序製成。

3,3-二甲基-6-硝基吲哚啉-1-羧酸第三-丁酯之製備

於3,3-二甲基-6-硝基吲哚啉(美國專利公報案號2003/0203922)(846毫克，4.4毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (6毫升)中之經冷卻(冰浴)溶液內，添加三乙胺(2.45毫升，17.6毫莫耳)與BOC酐(1.01毫升，4.4毫莫耳)。攪拌反應混合物，並使其溫熱至室溫，歷經18小時。將混合物以水及鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發。使混合物藉管柱層析純化(使用EtOAc：己烷作為溶離劑)，並單離標題化合物，為褐色固體。

6-胺基-3,3-二甲基二氫吲哚-1-羧酸第三-丁酯之製備

於6-胺基-3,3-二甲基二氫吲哚-1-羧酸第三-丁酯(500毫克，1.9毫莫耳)在MeOH(25毫升)中之混合物內，在氮氣下，添加Pd/C(濕潤，w/MeOH)，且將大氣更換成氫。將反應混合物於室溫下攪拌3小時。經過矽藻土墊過濾反應混合物，並蒸發，而得標題化合物，為濃稠液體。

1-異丙基-4-(4-硝基苯基)六氫吡咔之製備

於小玻瓶中，添加4-氟硝基苯(1.41克，1.06毫升，0.01莫耳)、DIEA(1.92毫升，0.011毫莫耳)、異丙基六氫吡咔(1.41克，0.011毫莫耳)及DMF(10毫升)。將混合物於100℃下，在

密封管中加熱48小時。使反應混合物冷卻至室溫，並濃縮。使殘留物經由矽膠管柱層析純化(以DCM中之0至10% MeOH梯度溶離)，而得1-異丙基-4-(4-硝基苯基)六氫吡咔。

4-(4-異丙基六氫吡咔-1-基)苯胺之製備

於H_2(氣體)大氣(經由氣瓶)下，將10%鈀/碳(0.05克)添加至硝基苯胺(0.001莫耳)在EtOH(50毫升)中之溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌過夜，然後經過矽藻土過濾。濃縮濾液，獲得暗黃色油，於矽膠管柱上純化層析，使用恒定組成 100% (90/10/1)(CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH)。 MS m/z = 220 M+H. 對$C_{13}H_{21}N_3$之計算值：219.3.

2-第三-丁基-5-硝基苯胺之製備

在裝有機械攪拌器與溫度探針之2升3-頸圓底燒瓶中，以乾冰-異丙醇浴使濃硫酸(1升)冷卻至-10℃。添加2-第三-丁基苯胺(109克，730毫莫耳)，獲得塊狀固體。一旦混合物之溫度被安定在-10℃下，即以固體分次添加硝酸鉀(101克，1001毫莫耳)，歷經4小時期間，保持溫度在-20與-5℃之間。一旦添加全部硝酸鉀，即將反應物留置攪拌過夜，並逐漸溫熱至室溫。經由以水稀釋，然後以EtOAc萃取三次，而使反應淬滅。將EtOAc萃液以飽和$NaHCO_3$洗滌多次，直到停止氣體釋出為止，接著，以鹽水洗滌。然後，將EtOAc萃液合併，以無水Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮，獲得黑色油。使油經過矽膠管柱，以EtOAc：己烷梯度液5-50%溶離。蒸發溶劑，獲得2-第三-丁基-5-硝基苯胺，為紅色固體。

2-溴-N-(2-第三-丁基-5-硝基苯基)乙醯胺之製備

於N_2下，使2-第三-丁基-5-硝基苯胺(70克，359毫莫耳)與催化量之DMAP溶於THF(1.5升)中。添加三乙胺(109克，1077毫莫耳)，並使溶液冷卻至0℃。然後添加溴化溴乙醯(207克，1023毫莫耳)，並將反應物於室溫下攪拌16小時。接著，使反應物於減壓下部份濃縮，以水處理，並以EtOAc萃取三次。將EtOAc萃液以鹽水洗滌，合併，以Na_2SO_4脫水乾燥，及濃縮成黑色油。將此油使用矽膠層析95：5：0.5 CH_2Cl_2：MeOH：NH_4OH純化，獲得2-溴-N-(2-第三-丁基-5-硝基苯基)乙醯胺，為褐色固體。

N-(2-第三-丁基-5-硝基苯基)-2-(二甲胺基)乙醯胺之製備

將2-溴-N-(2-第三-丁基-5-硝基苯基)乙醯胺(80克，253,毫莫耳)與碳酸鉀(70克，506毫莫耳)合併在THF(1.75升)中，並使混合物冷卻至0℃。然後，經過添液漏斗，將N,N-二甲胺(40毫升，在THF中之2M溶液，800毫莫耳)添加至該混合物內，歷經30分鐘期間。接著，將混合物於室溫下攪拌16小時。然後過濾混合物，並使濾液濃縮。使粗製物質藉矽膠層析純化，使用50% EtOAc：己烷作為溶離劑，而得N-(2-第三-丁基-5-硝基苯基)-2-(二甲胺基)乙醯胺，為褐色固體。

N-(5-胺基-2-第三-丁基苯基)-2-二甲胺基)乙醯胺之製備

於N-(2-第三-丁基-5-硝基苯基)-2-(二甲胺基)乙醯胺(25,8克，02毫莫耳)在1,4-二氧陸圜(200毫升)中之溶液內，以最少量EtOH中之漿液添加10% Pd/C(2.5克)。將混合物抽氣，並以H_2滌氣，然後於室溫下攪拌16小時。接著，將反應物以

N_2滌氣，並經過矽藻土過濾。使濾液濃縮，並使用矽膠層析純化，97.5：2.5：0.25至95：5：0.5 CH_2Cl_2：MeOH：NH_4OH，而得N-(5-胺基-2-第三-丁基苯基)-2-二甲胺基)乙醯胺，為褐色固體。MS (m/z) = 250.2 ($M+H^+$)；對$C_{14}H_{23}N_3O$之計算值：249.4.

1-(2-氟基-4-硝基苯基)-4-甲基六氫吡咔之製備

使N-甲基六氫吡咔(30毫升，27.1克，0.268莫耳)在冰/水中冷卻，同時添加3,4-二氟硝基苯(2.0克，0.0126莫耳)，並攪拌。然後，將混合物於100℃下加熱過夜，蒸發以移除所有過量N-甲基六氫吡咔，並使殘留物溶於1M鹽酸(30毫升)中。在以20毫升液份之DCM洗滌兩次後，以5M氫氧化鈉(10毫升)使溶液鹼化。將產物萃取於DCM(兩次，以20毫升)中，以硫酸鈉脫水乾燥，並蒸發，獲得1.50克黃色油，其係於靜置時固化。

1-(2-氟基-4-胺基苯基)-4-甲基六氫吡咔之製備

標題化合物係於10% Pd/C上，藉由EtOH中1-(2-氟基-4-硝基苯基)-4-甲基六氫吡咔之氫化作用獲得。

1-甲基-4-[(4-硝基苯基)乙醯基]六氫吡咔之製備

使4-硝基苯醋酸(2.00克，0.011莫耳)溶於無水THF(20毫升)中，並在室溫下，逐漸添加二氯化亞硫醯(1.03毫升，0.0143莫耳)與催化量之DMF(2滴)，且攪拌24小時。於完成後，在室溫下，將N-甲基六氫吡咔(3.85克，0.038莫耳)逐滴添加至DCM溶液(20毫升)中，當場使反應淬滅，並攪拌過夜，而得米黃色懸浮液。於真空中移除溶劑，並使殘留物在DCM(30毫升)與氫氧化鈉(1N，30毫升)之間作分液處理。將有

機層洗滌兩次，以硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。於真空中移除溶劑，產生標題化合物，為琥珀色油1.50克(於靜置時固化)。

4-(4-甲基六氫吡呯-1-基)羰基甲基苯胺之製備

使1-甲基-4-[(4-硝基苯基)乙醯基]六氫吡呯(1.5克，5.70毫莫耳)在EtOH(30毫升)中之溶液，於鈀/炭(10重量%，50%濕潤，150毫克)上，在大氣壓及室溫下，以氫還原18小時。經過矽藻土藉過濾分離觸媒，並使溶劑蒸發成標題化合物，為褐色油1.12克。

4-[2-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)乙基]苯胺之製備

將4-(4-甲基六氫吡呯-1-基)羰基甲基苯胺(596毫克，2.55毫莫耳)在無水THF(20毫升)中，於氮氣下，以氫化鋰鋁(291毫克，2.67毫莫耳)處理過夜。以水(3 x 0.29毫升)，15%氫氧化鈉(3 x 0.29毫升)，及再一次以水(3 x 0.29毫升)使反應淬滅。藉過濾移除所形成之沉澱物。蒸發濾液，提供標題化合物，為橘色油，380毫克。

3-(2-(二甲胺基)乙基)苯胺之製備

標題化合物係使用類似實例444中所述之程序製成。

N-(2-二甲胺基乙基)-3-硝基苯甲醯胺之製備

將氯化3-硝基苯甲醯(2克，10.77毫莫耳)裝填至圓底燒瓶中，放置在N_2大氣下，並溶於無水DCM(10毫升)中。使混合物冷卻至0℃，並將N,N-二甲基乙二胺(0.98毫升，8.98毫莫耳)添加至反應物中。使反應物溫熱至室溫，並留置攪拌18小時。於18小時後，反應已獲得沉澱物，將其藉過濾分離，

並以DCM洗滌，獲得2.28克白色固體，使其在DCM與飽和$NaHCO_3$水溶液之間作分液處理。於減壓下移除有機層，然後以DCM再萃取水層。將有機層合併，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在減壓下移除溶劑，而得標題化合物，為黃色固體。

3-(N-(2-二甲胺基乙基胺甲醯基))苯胺之製備

將鈀/碳(200毫克，10% w/w)裝填至三頸燒瓶中，並添加EtOH(1毫升)。然後，將其加裝具有氣瓶之三向接口。接著，將燒瓶放置在真空下，然後以氮滌氣，將其再重複兩次。使醯胺(2.0克，8.4毫莫耳)溶於EtOH(20毫升)中，接著，將其添加至反應物中。然後，將反應物放置在真空下，並以氮再滌氣三次。接著，將其再一次放置在真空下，然後以氫滌氣，將其再重複一次，保留充填氫之氣瓶。將反應物於室溫及氫大氣下留置過夜。接著，經過矽藻土填充柱，以EtOH洗滌過濾反應溶液，將濾液合併，並移除溶劑，獲得標題化合物，為透明無色油。

4-(3-胺基-5-(三氟甲基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三-丁酯之製備

於50毫升圓底燒瓶中，放置3-溴基-5-(三氟甲基)苯胺(1克，4.16毫莫耳)與DMF(10毫升)。於其中，添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三-丁酯(1.67克，5.4毫莫耳)、鈀二氯聯苯膦基二環戊二烯鐵(183毫克，0.24毫莫耳)、碳酸鉀(2.29克，16.6毫莫耳)。將其在80℃下加熱，並攪拌20小時。處理：使反應物冷卻至室溫，於減壓下移除溶劑。經由矽膠管柱純化，使用DCM中之0

至8% MeOH梯度液。匯集最良好溶離份，於減壓下移除溶劑。提供透明油。LC-MS (+) 顯示質量343 (M+H)，正如對$C_{17}H_{21}F_3N_2O_2$所預期，mw 342.36.

3-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯胺之製備

於100毫升圓底燒瓶中，放置LAH (1.518克，40毫莫耳)，並懸浮於THF (30毫升)中。將燒瓶置入冰浴。將4-(3-胺基-5-(三氟甲基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三-丁酯 (1.368克，4毫莫耳)添加至THF (10毫升)中，接著於℃下，將此溶液逐滴添加至LAH懸浮液中。於添加完成後15分鐘，將燒瓶加裝回流冷凝器，並使其回流15小時，及攪拌。處理：逐滴添加水 (1.5克)，然後15% NaOH (水溶液)(w/w)(1.5克)，接著是水(3克)。20小時攪拌後，白色沉澱物形成，過濾固體，於減壓下移除溶劑。未進行任何進一步純化。LC-MS (+) 顯示質量257 (M+H), 正如對$C_{13}H_{15}F_3N_2$所預期，mw 256.27.

3-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯胺之製備

於100毫升圓底燒瓶中，放置3-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯胺 (2.05克，8毫莫耳)與EtOH (40毫升)。以氬噴射燒瓶，然後添加10%鈀/碳 (100毫克)。移除氫，並經由氣瓶以氫置換，於室溫下攪拌過夜。處理：於惰性大氣下經過矽藻土過濾反應混合物。於減壓下移除溶劑。經由矽膠管柱純化，使用DCM中之0至100% 90/10/1 (DCM/MeOH/NH_4OH) 梯度液，提供淡黃色油。LC-MS (+) 顯示質量259 (M+H), 正如對$C_{13}H_{17}F_3N_2$所預期，mw 258.28.

N^2,N^2-二甲基吡啶-2,5-二胺之製備

將2-氯基-5-硝基吡啶(3.57克，22.5毫莫耳)、二甲胺鹽酸鹽(5.50克，67.5毫莫耳)及二異丙基乙胺(13.7毫升，78.7毫莫耳)合併在DMSO(15毫升)中，並將反應混合物於80℃下加熱4小時。於冷卻至室溫後，添加水，並藉過濾分離所要之N,N-二甲基-5-硝基吡啶-2-胺，且使用於下一步驟無需進一步純化。

將鈀/碳(200毫克)添加至N,N-二甲基-5-硝基吡啶-2-胺(1.29克，7.75毫莫耳)在EtOH(40毫升)與EtOAc(40毫升)中之溶液內。將所形成之混合物於H_2大氣下攪拌16小時，過濾，及在真空中濃縮，而得標題化合物。

N,1-二甲基-N-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)六氫吡啶-4-胺之製備

於1-氟基-2-硝基-4-(三氟甲基)苯(7.5克，36毫莫耳)在THF(180毫升)中之溶液內，添加N,1-二甲基六氫吡啶-4-胺(5.5克，43毫莫耳)與$NaHCO_3$(6.0克，71毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌，並藉由LCMS監測起始物質之消失。將反應物過濾，濃縮，並於H_2O與CH_2Cl_2之間作分液處理。以CH_2Cl_2將水層萃取數次，並合併有機物質。將有機物質以鹽水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得所要之產物。

N,1-甲基-N1-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯-1,2-二胺之製備

於N,1-二甲基-N-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)六氫吡啶-4-胺(11.3克，35.6毫莫耳)在MeOH(260毫升)中之溶液內，在室溫下，添加10% Pd/C(1.89克)。使H_2氣體起泡經過此溶液5分鐘，並將反應物於H_2氣體大氣下攪拌。藉由LCM監測反應，

並週期性地添加H_2氣體直到起始物質消耗為止。經過矽藻土，以MeOH過濾混合物，並濃縮，而得所要之產物。

1-甲基環丙基胺鹽酸鹽之製備

標題化合物係根據專利WO 2002010116 A2中所述之方法製成。

4-甲氧基-3-氯化硝基苯甲醯之製備

使4-甲氧基-3-硝基苯甲酸(10.0克，0.051莫耳)與二氯化亞硫醯(25克，0.212莫耳)一起回流24小時。使反應混合物冷卻至室溫，並濃縮至乾涸。將灰白色固體進行至下一步驟。

4-甲氧基-3-硝基-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺之製備

將4-甲氧基-3-氯化硝基苯甲醯(1.08克，0.005莫耳)、2-胺基吡啶(0.94克，0.01莫耳)及DIPEA(1.8毫升，0.01莫耳)，在DCM(10毫升)中攪拌48小時，以形成4-甲氧基-3-硝基-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺。使中間物經由矽膠管柱層析，使用己烷中之0至100% EtOAc純化。

3-胺基-4-甲氧基-N-(吡啶-3-基)苯甲醯胺之製備

於100毫升圓底燒瓶中，在惰性大氣下，放置4-甲氧基-3-硝基-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺(0.735克，2.69毫莫耳)、10%鈀/碳(250毫克)、EtOH(50毫升)及醋酸(10毫升)。然後，以氫(經由氣瓶)交換大氣，並將其在室溫下攪拌24小時。經過矽藻土過濾反應混合物，於減壓下濃縮，接著經由矽膠管柱層析，使用己烷中之0至100% EtOAc純化。MS m/z = 244 $[M+H]^+$. 對$C_{13}H_{13}N_3O_2$之計算值：243.3.

1-甲基-4-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯氧基)六氫吡啶之製備

將1-甲基六氫吡啶-4-醇(2.99毫莫耳，344.4毫克)添加至第三-丁醇鉀在THF中之懸浮液(5毫升)內，並於室溫下攪拌30分鐘。然後添加2-氟基-5-三氟甲基硝基苯(2.39毫莫耳，500毫克)，並將反應混合物於室溫下再攪拌5小時。此時LC-MS顯示完全轉化成所要之產物。濃縮反應混合物，並使深褐色殘留物溶於二氯甲烷(25毫升)中。將其以水(3 x 20毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得粗產物，為黃色油。將粗製物質(>90%純度)採用至下一步驟，無需進一步純化，LC-MS：305.1 (M+H)

2-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)-5-(三氟甲基)苯胺之製備

將10%鈀/碳(100毫克)放入100毫升圓底燒瓶中，並以氮徹底地沖洗。將EtOAc(30毫升)慢慢添加至燒瓶中，接著以MeOH中之溶液(3毫升)添加1-甲基-4-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯氧基)六氫吡啶(800毫克，粗製物)。將燒瓶抽氣，並以氫氣數次滌氣，然後將其在室溫及氫下攪拌18小時。接著將燒瓶抽氣，並以氮滌氣數次。使反應混合物經過矽藻土過濾，並濃縮，而得2-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)-5-(三氟甲基)苯胺，為黃色固體。(>90%純度)使用之無需進一步純化(617.4毫克，94%，歷經2個步驟)。LC-MS：275.1 (M+H)

3-((4-甲基六氫吡咁-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)-苯胺之合成

於THF(50毫升)中之LAH(1.84克，48.5毫莫耳)內，在室溫下，添加THF(10毫升)中之(4-甲基六氫吡咁-1-基)(3-硝基-5-三氟甲基)苯基)-甲酮(1.54克，4.85毫莫耳)。使所形成之混合物回流5小時。使反應混合物冷卻至0℃，此時連續添加

水(1.84毫升)、15% NaOH水溶液(1.84毫升)及水(3.68毫升)。將所形成之混合物於室溫下攪拌1小時。經過矽藻土過濾混合物，於減壓下濃縮，及經由急驟式層析純化(矽膠，在CH_2Cl_2中之0至25% MeOH梯度溶離)，而得3-((4-甲基六氫吡咔-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯胺，為無色油。MS m/z = 274 $[M+H]^+$. 對$C_{13}H_{18}F_3N_3$之計算值：273.3.

1-(3-胺基-5-(三氟甲基)苯基)四氫吡咯-2-酮之製備

在以氬噴射過之16 x 100毫米小玻瓶中，添加3-胺基-5-溴基三氟化苯(1克，4.16毫莫耳)、2-四氫吡咯酮(425毫克，5毫莫耳)、N,N'-二甲基乙二胺(37毫克，0.416毫莫耳)、碳酸鉀(1.15克，8.33毫莫耳)、碘化銅(I)(80毫克，0.416毫莫耳)及甲苯(1毫升)。將小玻瓶加蓋，加熱，並於85℃下攪拌24小時。使反應物於減壓下冷卻至室溫，移除溶劑，在DCM中重配，並經過矽膠過濾。獲得灰色固體。MS m/z = 245 $[M+H]^+$. 對$C_{11}H_{11}F_3N_2O$之計算值：244.2

3-氯基-2,2-二甲基-N-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)丙醯胺之製備

於2-硝基-4-(三氟甲基)苯胺(3.00克，14.9毫莫耳，1.0當量)在CH_2Cl_2(90毫升)中之溶液內，在25℃下，添加3-氯基-2,2-二甲基丙醯基氯化物(3.9毫升，29.8毫莫耳，2.0當量)，接著是三乙胺(4.2毫升，29.8毫莫耳，2.0當量)。將溶液加熱至40℃。48小時後，以水(50毫升)及鹽水(50毫升)洗滌溶液。於真空中濃縮後，使殘留物藉矽膠層析純化(1：10己烷：EtOAc至1：5己烷：EtOAc)，而得3-氯基-2,2-二甲基-N-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)丙醯胺。MS- 未發現(MH^+).

3,3-二甲基-1-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)一氮四圜-2-酮之製備

於3-氯基-2,2-二甲基-N-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)丙醯胺(3.24克，10.0毫莫耳，1.0當量)在丙酮(100毫升)中之混合物內，添加K_2CO_3(3.5克，25.0毫莫耳，2.5當量)。將混合物加熱至50℃，歷經48小時。於過濾後，在真空中移除溶劑，並使所形成之殘留物藉矽膠層析純化(1：10己烷：EtOAc至1：5己烷：EtOAc)，而得內醯胺**3**。MS (MH^+) 289.1；

對$C_{12}H_{12}F_3N_2O_3$之計算值289.1.

1-(2-胺基-4-(三氟甲基)苯基-3,3-二甲基一氮四圜-2-酮之製備

使3,3-二甲基-1-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)一氮四圜-2-酮(1.67克，5.8毫莫耳，1.0當量)與10% Pd/C (300毫克)在MeOH (30毫升)中之混合物，曝露至H_2大氣。於起始物質消耗後，將混合物過濾，並濃縮，而得1-(2-胺基-4-(三氟甲基)苯基-3,3-二甲基一氮四圜-2-酮，使其前進無需進一步純化。MS (MH^+) 259.1；對$C_{12}H_{14}F_3N_2O$之計算值259.1.

(R)-1-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)-N,N-二甲基四氫吡咯-3-胺之製備

於1-氯基-2-硝基-4-(三氟甲基)苯(0.67毫升，4.78毫莫耳)在THF (25毫升)中之溶液內，添加(R)-N,N-二甲基四氫吡咯-3-胺(0.66克，5.74毫莫耳)與$NaHCO_3$(1.1克，13.15毫莫耳)。於室溫下攪拌反應物，並藉由LCMS監測起始物質之消失與產物之形成。使混合物濃縮，以CH_2Cl_2稀釋，以H_2O，然後以鹽水洗滌。以$MgSO_4$脫水乾燥，接著過濾，並濃縮，而得產物，為橘色油。

R)-1-(2-胺基-4-(三氟甲基)苯基)-N,N-二甲基四氫吡咯-3-胺之製備

於(R)-N,N-二甲基-1-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)四氫吡咯-3-胺(1.75克，5.77毫莫耳)在MeOH(60毫升)中之溶液內，添加10% Pd/C(0.30克，0.29毫莫耳)。使H_2氣體起泡經過此溶液5分鐘，並將反應物於室溫及H_2氣體大氣下攪拌。藉由LCMS監測反應物關於起始物質之消失與產物之形成。使混合物經過矽藻土，以MeOH過濾，並濃縮，而得產物，為橘色/紅色油。

1-(噻唑-2-基)乙胺之製備

於1-(噻唑-2-基)乙酮(5克，0.039莫耳)在MeOH(100毫升)中之溶液內，在室溫下，添加醋酸銨(37.88克，0.492莫耳)，並攪拌20分鐘。於所形成之混合物中，添加氰基硼氫化鈉(1.73克，0.028莫耳)，並將溶液在室溫下攪拌1週。以6M HCl(30毫升)使反應淬滅後，將粗產物以CH_2Cl_2萃取，並經過管柱層析純化，使用100% CH_2Cl_2→ 20% 90：10：1 CH_2Cl_2：MeOH：NH_4OH。使溶液於真空中濃縮，而得標題化合物。MS(ESI, 正離子)m/z： 129 (M+1). 對$C_5N_2S_1H_8$之質量計算值：128.2.

雖然式I-III化合物之藥理學性質會隨著結構變化而改變，但一般而言，式I-III化合物所具有之活性可在活體內証實。本發明化合物之藥理學性質可藉由多種藥理學活體外檢測確認。隨後舉例之藥理學檢測已經以根據本發明之化合物及其鹽進行。本發明化合物在低於20 μM之劑量下顯示c-Met激酶之抑制。本發明之化合物亦在低於50 μM之劑量

下顯示VEGFR激酶之抑制。

生物學測試

本發明化合物作為VEGF及/或HGF相關活性抑制劑之功效，係按下述証實。

c-Met受體檢測

c-Met激酶功能部位之無性繁殖、表現及純化

涵蓋c-Met之殘基1058-1365 (c-Met激酶功能部位)之PCR產物，係使用正向引物5'-ATTGACGGATCCATGCTAAATCCAGAGC TGGTCCAGGCA-3'(順序識別碼1)，與逆向引物 5'-ACAACAGAATTCAATACGGAGCGACACATTTTACGTT-3'(順序識別碼2)，自人類肝臟QuickClone™ cDNA (Invitrogen)產生。使用標準分子生物學技術，使此PCR產物無性繁殖至經修改之pFastBac1表現載體(潛伏*S. japonicum*谷胱甘肽S-轉移酶之基因就在多重無性繁殖位置之上游)。使用BacToBac™系統(Invitrogen)，使GST-c-Met激酶功能部位融合(GST-Met)基因調換至全長桿狀病毒DNA中。使High5細胞被重組桿狀病毒於27℃下感染72小時。藉離心採集受感染細胞，並將丸粒儲存在-80℃下。使丸粒再懸浮於緩衝劑A (50 mM HEPES, pH 8.0, 0.25 M NaCl, 10 mM 2-巯基乙醇, 10% (w/v)甘油, 0.5% (v/v)蛋白酶抑制劑藥液(Sigma P8340))中，於4℃下攪拌至均一性，並在10,000 psi下，藉由微流體化作用(Microfluidics)使細胞瓦解。使所形成之溶胞產物於4℃及50,000 x克下離心90分鐘，並藉由分批方法，使上層清液吸著至10毫升谷胱甘肽sepharose™ 4B (Amersham)上。將此漿液於4℃下溫和地振動過夜。藉離

心採集谷胱甘肽樹脂，並藉由分批方法，以40毫升緩衝劑A洗滌三次。將樹脂以緩衝劑B(將緩衝劑A調整至0.1 M NaCl，較少蛋白酶抑制劑)洗滌三次。使蛋白質以含有25 mM經還原谷胱甘肽之緩衝劑B溶離。藉由SDS-PAGE分析已溶離之溶離份，並濃縮成<10毫升(~10毫克/毫升總蛋白質)。使已濃縮之蛋白質在緩衝劑C(25 mM Tris, pH 7.5, 0.1 M NaCl, 10 mM 2-巯基乙醇, 10%甘油)中，藉由Superdex^{TM}200 (Amersham)尺寸排阻層析分離。藉由SDS-PAGE分析溶離份，並匯集適當溶離份，及濃縮成~1毫克/毫升。取得蛋白質之液份，並儲存在-80℃下。

人類GST-cMET自桿狀病毒細胞之替代純化

使桿狀病毒細胞破碎在5x(體積/重量)溶胞緩衝劑(50 mM HEPES, pH 8.0, 0.25 M NaCl, 5 mM 巯基乙醇, 10%甘油加上完全蛋白酶抑制劑(Roche(#10019600), 每50毫升緩衝劑1個片劑)中。使已溶化之細胞懸浮液於100,000 x克(29,300 rpm)下，在Beckman超離心機Ti45轉子中離心1小時。使上層清液與10毫升得自Amersham Biosciences之谷胱甘肽瓊脂糖4B(#27-4574-01)一起培養。培養係在冷室(大約8℃)中進行過夜。將樹脂與上層清液倒入適當大小之拋棄式管柱中，並收集流動經過之上層清液。將樹脂以10個管柱體積(100毫升)之溶胞緩衝劑洗滌。使GST-cMET以溶胞緩衝劑中之45毫升10 mM谷胱甘肽(Sigma #G-4251)溶離。將溶離液以15毫升溶離份收集。使溶離份之液份在SDS PAGE(12% Tris甘胺酸凝膠，Invitrogen, #EC6005BOX)上操作。將凝膠以0.25%柯麥西

(Coomassie)藍色染料染色。使具有GST-cMET之溶離份以Vivaspin 20毫升濃縮器(#VS2002；10,00 MW截止)濃縮至最後體積少於2.0毫升。將已濃縮之GST-cMET溶液施加至已使用25 mM Tris, pH 7.5, 100 mM NaCl, 10 mM 巯基乙醇, 10%甘油達成平衡之Superdex 75 16/60管柱(Amersham Biosciences #17-1068-01)。使GST-cMET以上述緩衝劑之恒定組成操作進行溶離，並將溶離劑以1.0毫升溶離份收集。使具有顯著OD_{280}讀數之溶離份於另一份12% Tris甘胺酸凝膠上操作。匯集具有GST-cMET之吸收峰管件，並以上文列示作為空白試驗緩衝劑之管柱緩衝劑讀取OD_{280}。

經純化GST-cMET之磷醯化作用係於室溫下，經由使蛋白質與下列物質一起培養3小時進行：

	最後濃度
a) 100 mM ATP (Sigma #A7699)	25 mM
b) 1.0 M $MgCl_2$ (Sigma #M-0250)	100 mM
c) 200 mM 正釩酸鈉 (Sigma #S-6508)	15 mM
d) 1.0 M Tris-HCl, pH 7.00 (自設)	50 mM
e) H_2O	
f) GST-cMET	0.2-0.5 毫克/毫升

於培養後，使溶液在Vivaspin 20毫升濃縮器中濃縮成體積小於2.00毫升。將溶液施加至上文所使用而再達成平衡後之相同Superdex 75 16/60管柱。使GST-cMET按上述溶離。相應於層析圖上第一個溶離峰之溶離份，係按上述，在12% Tris甘胺酸凝膠上操作，以確認具有GST-cMET之溶離份。匯集溶離份，並以作為空白試驗使用之管柱緩衝劑讀取OD_{280}。

激酶反應緩衝劑係按下述製成：

			每 1 升
60 mM HEPES pH 7.4	1 M 儲備液	16.7 X	60 毫升
50 mM NaCl	5 M 儲備液	100 X	10 毫升
20 mM $MgCl_2$	1 M 儲備液	50 X	20 毫升
5 mM $MnCl_2$	1 M 儲備液	200 X	5 毫升

當進行檢測時，新添加：

2 mM DTT	1 M 儲備液	500 X
0.05 % BSA	5 % 儲備液	100 X
0.1 mM Na_3OV_4	0.1 M 儲備液	1000 X

HTRF 緩衝劑含有：

50 mM Tris-HCl (pH 7.5), 100 mM NaCl, 0.1 % BSA, 0.05 % Tween 20, 5 mM EDTA

新添加 SA-APC (PJ25S Phycolink 鏈霉胺基酸-別藻藍素共軛物, Prozyme 公司) 與 Eu-PT66 (Eu-W1024 標識之抗偶磷基酪胺酸抗體 PT66, AD0069, 批號 168465, Perkin-Elmer 公司)，以達到最後濃度：

0.1 nM 最後 Eu-PT66

11 nM 最後 SA-APC

方法：

1. 按下述將 GST-cMet (P) 酵素稀釋在激酶緩衝劑中：

製備 8 nM GST-cMet (P) 工作溶液 (7.32 μM 至 8 nM, 915 X, 10 微升至 9.15 毫升)。於 96 井透明板 [Costar #3365] 中，將 100 微升添加至十一行中，於一行中添加 100 微升單獨之激酶反應緩衝劑。

2. 檢測板製備：

使用 Biomek FX，以將 10 微升 8 nM GST-cMet (P) 酵素、48.4 微

升激酶反應緩衝劑、1.6微升化合物(在DMSO中)(開始濃度在10 mM、1 mM及0.1 mM下，連續稀釋1：3，以達成10個測試點)轉移至96井Costar透明板[Costar #3365]中，混合數次。然後，使板於室溫下培養30分鐘。

3. 按下述製備激酶反應緩衝劑中之促胃液素與ATP工作溶液：

製備4 μM促胃液素與16 μM ATP工作溶液

		每10毫升
促胃液素4 μM儲備液	(500 μM至4 μM, 125 X)	80微升
ATP 16 μM儲備液	(1000 μM至16 μM, 62.5 X)	160微升

使用Biomek FX，以將20微升ATP與促胃液素工作溶液添加至檢測板中，以起動反應，使板於室溫下培養1小時。

4. 將5微升反應產物於1小時結束時轉移至黑色板[Costar #3356]中之80微升HTRF緩衝劑中，培養30分鐘後，於Discover上讀取。

檢測條件摘述：

K_M ATP*	-	6 μM
[ATP]	-	4 μM
K_M促胃液素/p (EY)	-	3.8 μM
[促胃液素]	-	1 μM
[酵素]	-	1 nM

K_M ATP、各種酵素之K_M促胃液素，係藉由HTRF/^{33}P標識與HTRF方法測得。

c-Met細胞為基礎之自磷醯化作用檢測

人類PC3與老鼠CT26細胞可得自ATCC。使細胞在含有RPMI 1640、青霉素/鏈霉素/麩醯胺(1X)及5% FBS之生長培養

基中培養。將培養基中之2 x 10^4個細胞覆蓋在96井板之每個井中，並於37℃下培養過夜。於37℃下，經由以基本媒質(DMEM低葡萄糖+0.1 BSA, 每井120微升)置換生長培養基，使細胞耗乏血清，歷經16小時。將100% DMSO中之化合物(無論是1 mM與0.2 mM)連續性地稀釋(3： 1) 3333倍，於96井板上，以DMSO 1： 3稀釋，從第1至11行(第6與第12行未接受化合物)。將化合物試樣(每井2.4微升)以基本媒質(240微升)在96井板中稀釋。將細胞以基本媒質(GIBCO, DMEM 11885-076)洗滌一次，然後添加化合物溶液(100微升)。使細胞於37℃下培養1小時。將CHO-HGF之(2毫克/毫升)溶液(7.5微升)以30毫升基本媒質稀釋，以提供最後濃度500毫微克/毫升。將此含HGF之培養基(120微升)轉移至96井板中。將化合物(1.2微升)添加至含HGF之培養基中，並充分混合。將培養基/HGF/化合物之混合物(100微升)添加至細胞中(最後HGF濃度- 250毫微克/毫升)，接著於37℃下培養10分鐘。製備細胞溶胞產物緩衝劑(20毫升)，其含有1% Triton X-100, 50 mM Tris pH 8.0, 100 mM NaCl, 蛋白酶抑制劑(Sigma, # P-8340) 200微升, Roche蛋白酶抑制劑(完全, #1-697-498) 2個片劑, 磷酸酶抑制劑II (Sigma, # P-5726) 200微升及釩酸鈉溶液(含有900微升PBS, 100微升300 mM $NaVO_3$, 6微升H_2O_2(30%儲備液)，並於室溫下攪拌15分鐘)(90微升)。將細胞以冰冷1X PBS (GIBCO, #14190-136)洗滌一次，然後添加溶胞緩衝劑(60微升)，並使細胞在冰上培養20分鐘。

IGEN檢測係按下述進行：藉由旋轉，使Dynabeads M-280鏈

霉胺基酸珠粒與生物素化抗人類HGFR (240微升抗人類-HGFR (R&D系統, BAF527或BAF328)@ 100微克/毫升+360微升珠粒 (IGEN #10029 + 5.4微升緩衝劑 - PBS/1% BSA/0.1% Tween20)，於室溫下預培養30分鐘。將抗體珠粒 (25微升) 轉移至96井板中。添加細胞溶胞產物溶液 (25微升)，並使板於室溫下振盪1小時。將抗磷酸酪胺酸4G10 (Upstate 05-321)(19.7微升抗體+6毫升1X PBS)(12.5微升) 添加至各井中，然後於室溫下培養1小時。將抗老鼠IgG ORI-標記 (ORIGEN #110087)(24微升抗體+6毫升緩衝劑)(12.5微升) 添加至各井中，接著於室溫下培養30分鐘。將1X PBS (175微升) 添加至各井中，並藉由IGEN M8，讀取電致化學發光。原始數據係在XLFit中，使用4-參數吻合方程式分析。然後，使用Grafit軟體測定IC_{50}值。實例3-4, 9, 25-27, 37-38, 41, 85, 91-93, 87-88, 90, 107-108, 111, 114-115及133在PC3細胞中展示活性，具有IC_{50}值低於1.0 μM。實例1, 3-4, 9, 25-27, 38, 40, 46, 50-51, 53-54, 64, 66, 70, 73, 76, 85, 88-91, 92-93, 87-90, 104-105, 107及109-111在CT26細胞中展示活性，具有IC_{50}值低於1.0 μM。

HUVEC增生檢測

人類臍靜脈內皮細胞係購自Clonetics公司，為低溫保存之細胞，採集自供體匯集庫。在第1代下，使此等細胞凍解，並在EBM-2完全培養基中擴大，直到第2或3代。使細胞胰蛋白酶化，在DMEM + 10% FBS + 抗生素中洗滌，並於1000 rpm下旋轉10分鐘。在細胞離心分離之前，收集少量以進行細胞計數。於離心分離後，拋棄培養基，並使細胞再懸浮於

適當體積之DMEM + 10% FBS + 抗生素中，以達成濃度$3x10^5$個細胞/毫升。進行另一次細胞計數，以確認細胞濃度。將細胞在DMEM + 10% FBS + 抗生素中稀釋至$3x10^4$個細胞/毫升，並將100微升細胞添加至96-井板中。使細胞於37℃下培養22小時。

在培養期完成之前，製備化合物稀釋液。在DMSO中製成五點五倍連續稀釋液，其濃度大於最後所要濃度之400倍。將2.5微升各化合物稀釋液進一步稀釋在總計1毫升DMEM + 10% FBS + 抗生素(400x稀釋液)中。亦製備含有0.25% DMSO之培養基，以供0 μM化合物試樣使用。在22小時時間點下，將培養基移離細胞，並添加100微升各化合物稀釋液。使細胞於37℃下培養2-3小時。

在化合物預培養期期間，將生長因子稀釋至適當濃度。製備DMEM + 10% FBS + 抗生素溶液，其含有無論是VEGF或bFGF在下列濃度下：50, 10, 2, 0.4, 0.08及0毫微克/毫升。關於經化合物處理之細胞，係製備VEGF在550毫微克/毫升下之溶液或bFGF在220毫微克/毫升下之溶液，以達個別50毫微克/毫升或20毫微克/毫升最後濃度，因為將添加各10微升至細胞(110微升最後體積)中。於添加化合物後之適當時間下，添加生長因子。將VEGF添加至一組板中，同時將bFGF添加至另一組板中。關於生長因子對照組曲線，係將板1與2之井B4-G6上之培養基，以含有不同濃度VEGF或bFGF之培養基(50-0毫微克/毫升)置換。使細胞於37℃下再培養72小時。

於72小時培養期完成時，移除培養基，並將細胞以PBS洗滌兩次。以PBS第二次洗滌後，溫和地輕拍板，以移除過量PBS，並將細胞於-70℃下放置至少30分鐘。使細胞解凍，並按照製造者之建議，使用CyQuant螢光染料(Molecular Probes C-7026)分析。將板於Victor/Wallac 1420工作站上，在485毫微米/530毫微米(激發/發射)下讀取。收集原始數據，並在XLFit中，使用4-參數吻合方程式分析。然後測定IC_{50}值。

實例114-117與120-121係在低於500 nM含量下，抑制VEGF刺激之HUVEC增生。

大白鼠角膜新血管生成作用微袋囊模式

活著方面：將體重大約250克之雌性史泊格多利(Sprague Dawley)大白鼠隨機區分至五個治療組之一中。以媒劑或化合物進行之預處理，係在手術之前24小時以口服投予，並持續一天一次，歷經另外七天。手術當天，使大白鼠在異氟烷(Isofluorane)氣體室(釋放2.5升/分鐘氧+5%異氟烷)中暫時性地麻醉。然後，將耳鏡置於動物口腔內，以見及聲帶。使鈍端金屬線前進至聲帶之間，並作為安置氣管內Teflon管件(Small Parts公司TFE標準Wall R-SWTT-18)之導輥使用。將體積受控之通風器(Harvard裝置公司683型)連接至內氣管，以傳輸氧與3%異氟烷之混合物。達成深沉麻醉後，將鬍鬚剪短，並將眼睛區域與眼睛以貝達汀(betadine)肥皂溫和地洗滌，且以無菌鹽水沖洗。將角膜以一至兩滴丙阿拉卡因(proparacaine)HCl眼用局部麻醉溶液(0.5%)(Bausch與Lomb醫藥, Tampa FL)沖洗。然後，將大白鼠放在解剖顯微鏡下，並

聚焦在角膜表面上。使用菱形刀片小刀，在角膜中線劃一道垂直切口。利用精密剪刀建立袋囊，以分離基質之結締組織層，以隧道方式朝向眼睛邊緣前進。介於袋囊頂端與邊緣間之距離為大約1.5毫米。在已經製成袋囊後，將浸泡過之硝基纖維素圓盤濾器(Gelman科學, Ann Arbor MI)插入袋囊唇口下。此手術程序係施行於兩個眼睛。將浸泡過rHu-bFGF之圓盤置入右眼中，並將浸泡過rHu-VEGF之圓盤置入左眼中。將浸泡過媒劑之圓盤放置在兩個眼睛中。將圓盤推送至距離邊緣血管之所要距離之適當位置中。將眼用抗生素軟膏塗敷至眼睛，以預防乾燥與感染。七天後，藉由CO_2窒息使大白鼠安樂死，並剜出眼睛。將眼睛之視網膜半球睜大，以幫助固定，並將眼睛在福馬林中放置過夜。

死後方面：固定24小時後，使用精密鑷子與剃刀片，自眼睛解剖出吾人感興趣之角膜區域。修剪掉視網膜半球，並萃取晶狀體，且拋棄。將角膜鐘形蓋平分，並修剪掉多餘角膜。然後，小心地用針挑開虹膜、結膜及締合之邊緣腺。進行最後之切割，以產生3x3毫米方形，含有圓盤、邊緣及整個新血管生成作用區帶。

總體影像記錄：使用被安裝在Nikon SMZ-U立體顯微鏡(A.G. Heinz)上之Sony CatsEye DKC5000照像機(A.G. Heinz, Irvine CA)，將角膜試樣以數位方式拍照。使角膜浸沒在蒸餾水中，並在大約5.0直徑放大倍率下，經由透射照明拍照。

影像分析：使用從完整裝載角膜(修剪後)所收集之數位顯微照片，產生數字終點，並在Metamorph影像分析系統

(Universal Imaging 公司, West Chester PA) 上，用於影像分析。採取三種度量值：圓盤安置與邊緣之距離，在圓盤安置距離之中點處相交一條2.0毫米垂直線之血管數目，及經由門檻所測得之百分比血管擴散面積。

一般配方：

PBS媒劑中之0.1% BSA： 將0.025克BSA添加至25.0毫升無菌1X磷酸鹽緩衝之鹽水中，溫和振盪直到完全溶解為止，並在0.2 μM下過濾。將個別1.0毫升試樣分成數液份至25個單次使用之小玻瓶中，並儲存在-20℃下直到使用為止。對於rHu-bFGF圓盤，係使此0.1% BSA溶液之小玻瓶於室溫下解凍。一旦解凍，即將10微升100 mM DTT儲備溶液添加至1毫升BSA小玻瓶中，而產生最後濃度1 mM DTT在0.1% BSA中。

rHu-VEGF稀釋液： 在圓盤植入手術之前，將上述23.8微升0.1% BSA媒劑添加至10微克rHu-VEGF經凍乾之小玻瓶中，產生最後濃度10 μM。

rHu-bFGF：儲備液濃度180毫微克/微升： R&D rHu-bFGF：將上述139微升適當媒劑添加至25微克經凍乾之小玻瓶中。於13.3微升[180毫微克/微升]儲備液小玻瓶中添加26.6微升媒劑，而產生最後濃度3.75 μM濃度。

硝基纖維素圓盤製備： 將20號針頭之尖端切成方形，並以砂紙斜切，以產生刺針。然後，使用此尖端，從硝基纖維素濾紙薄片(Gelman科學)上切除≒0.5毫米直徑圓盤。接著，將製成之圓盤置入Eppendorf微離心管件中，該管件含有無論是0.1% BSA在PBS媒劑、10 μM rHu-VEGF (R&D系統，

Minneapolis, MN) 或 3.75 μM rHu-bFGF (R&D 系統, Minneapolis, MN) 中之溶液，並允許在使用之前浸泡 45-60 分鐘。各硝基纖維素過濾圓盤吸收大約 0.1 微升溶液。

在大白鼠微袋囊檢測中，本發明化合物將在劑量低於 50 毫克/公斤/天下抑制血管生成。

腫瘤模式

使 A431 細胞 (ATCC) 在培養物中擴大，採集，並以皮下方式注入 5-8 週大雌性無毛老鼠 (CD1 nu/nu, 查理士河 (Charles River) Labs)(n = 5-15) 中。化合物藉由口腔灌食法之後續投藥 (10-200 mpk/劑量)，係於腫瘤細胞激發後，在任何位置開始，從第 0 天至第 29 天，並一般性地持續無論是一天一次或兩次，歷經實驗期間。腫瘤生長之進展係藉由三次元測徑度量法追蹤，並被記錄為時間函數。原始統計分析係藉由重複之方差度量分析 (RMANOVA) 達成，接著是 Scheffe 後 hoc 測試，以供多重比較。單獨媒劑 (Ora-Plus, pH 2.0) 為負對照組。本發明化合物係在劑量低於 150 mpk 下具活性。

使人類神經膠質瘤腫瘤細胞 (U87MG 細胞，ATCC) 在培養物中擴大，採集，並以皮下方式注入 5-8 週大雌性無毛老鼠 (CD1 nu/nu, 查理士河 (Charles River) Labs)(n=10) 中。化合物藉由口腔灌食法或藉由腹膜腔內之後續投藥 (10-100 mpk/劑量)，係於腫瘤細胞激發後，在任何位置開始，從第 0 天至第 29 天，並一般性地持續無論是一天一次或兩次，歷經實驗期間。腫瘤生長之進展係藉由三次元測徑度量法追蹤，並被記錄時間函數。原始統計分析係藉由重複之方差度量分析

(RMANOVA)達成，接著是Scheffe後hoc測試，以供多重比較。單獨媒劑(卡普提索(captisol)或其類似物)為負對照組。本發明化合物係在劑量低於100 mpk下具活性。

LCK均勻時間解析螢光(HTRF)激酶檢測：

LCK HTRF檢測係於使生物素化肽促胃液素磷醯基化之ATP存在下，由LCK開始。使反應物培養90分鐘。為使檢測淬滅，故添加偵測試劑，其係經由稀釋出酵素並螯合金屬而停止反應，此係由於EDTA存在所致。一旦添加偵測試劑，立即使檢測培養30分鐘，以使偵測試劑達成平衡。

LCK HTRF檢測包含10微升100% DMSO中之化合物、15微升ATP與生物素化促胃液素及15微升LCK KD GST (225-509)，以達最後體積40微升。促胃液素之最後濃度為1.2 μM。ATP之最後濃度為0.5 μM (Km app = 0.6 μM +/-0.1)，而LCK之最後濃度為250 pM。緩衝劑條件如下：50mM HEPES pH 7.5, 50mM NaCl, 20mM MgCl, 5mM MnCl, 2mM DTT, 0.05% BSA。

以160微升偵測試劑使檢測淬滅並停止。偵測試劑如下：由50mM Tris, pH 7.5, 100mM NaCl, 3mM EDTA, 0.05% BSA, 0.1% Tween20製成之緩衝劑。在讀取之前，於此緩衝劑中，添加鏈霉胺基酸-別藻藍素(SA-APC)，在檢測中最後濃度0.0004毫克/毫升下，與銪化抗磷酸酪胺酸Ab (Eu-抗-PY)，在最後濃度0.025nM下。

檢測板係在無論是個Discovery或RubyStar中讀取。使eu-抗-PY於320毫微米下激發，並於615毫微米下發射，以激發SA-APC，其依次係在655毫微米下發射。655毫微米下之SA-APC

(由於緊密接近Eu-抗-PY而受激發，因為肽之磷醯化作用所致)對615毫微米下之自由態Eu-抗-PY之比例，將賦予受質磷醯化作用。

人類混合淋巴細胞反應(huMLR)：

此項檢測之目的係為在同種異基因T細胞刺激之活體外模式中測試T細胞活化作用抑制劑之功效。使人類末梢血液淋巴細胞(hPBL；2×10^5個/井)，在96-井圓底組織培養板中，於潛在抑制劑化合物稀釋液存在或不存在下，與作為同種異基因刺激子之絲裂霉素C處理之B類淋巴胚細胞細胞(JY細胞系；1×10^5/井)一起培養。使此等培養物於37℃下，在5% CO_2中培養總計6天。hPBL之增生回應係於培養引發後，在第5與第6天之間，藉由^{3}H-胸苷摻入過夜進行度量。將細胞採集在玻璃纖維濾器上，並藉由液體閃爍計數器，分析^{3}H-胸苷之摻入DNA中。

Jurkat增生/存活檢測：

此項檢測之目的係為測試化合物對於Jurkat人類T細胞系之一般抗增生/細胞毒性作用。將Jurkat細胞(1×10^5個/井)覆蓋在使用或未使用化合物稀釋液之96-井平底組織培養板中，並於37℃下，在5% CO_2中培養72小時。存活細胞數目係藉由添加10微升/井WST-1染料，在最後4小時培養期間測定。WST-1染料轉變係倚賴活性粒線體電子輸送，以使四鎓染料還原。染料轉變係於450-600毫微米下，藉由OD讀取。

抗-CD3/CD28所引致之T細胞IL-2分泌與增生檢測：

此項檢測之目的係為在人類T細胞中測試T細胞受體

(TCR；CD3)與CD28發出訊息途徑抑制劑之功效。T細胞係自人類末梢血液淋巴細胞(hPBL)純化，並在以抗CD3與抗CD28抗體組合刺激之前，在96-井組織培養板($1x10^5$個T細胞/井)中，伴隨或未伴隨化合物進行預培養。使細胞於37℃下，在5% CO_2中培養~20小時，然後，藉由細胞活素ELISA (Pierce/Endogen)，定量上層清液中經分泌之IL-2。接著，使殘留在井中之細胞以^{3}H-胸苷脈衝過夜，以評估T細胞增生回應。將細胞採集至玻璃纖維濾器上，並藉由液體閃爍計數器，分析^{3}H-胸苷之併入DNA中。為達比較之目的，可合併使用大戟二萜醇肉豆蔻酸(PMA)與鈣離子載體，以引致IL-2自經純化之T細胞分泌。潛在抑制劑化合物可如上文關於抗CD3與CD28抗體所述，測試此回應之抑制。

配方

亦被包含在本發明內者為醫藥組合物種類，其包含式I-III活性化合物，伴隨著一或多種無毒性藥學上可接受之載劑及/或稀釋劑及/或佐劑(於本文中總稱為"載劑"物質)，及若需要，則包含其他活性成份。本發明之活性化合物可藉任何適當途徑投藥，較佳係以適合此種途徑之醫藥組合物形式，及以對於所意欲治療有效之劑量。本發明之化合物與組合物可例如以經口方式、黏膜方式、局部方式、直腸方式，經肺方式，譬如藉由吸入噴霧，或非經腸方式，包括血管內方式、靜脈內方式、腹膜腔內方式、皮下方式、肌內方式、胸骨內方式，及灌注技術，以含有習用藥學上可接受之載劑、佐劑及媒劑之劑量單位配方投藥。

本發明之具醫藥活性化合物可根據習用藥學方法加工處理，以製造供投藥至病患(包括人類及其他哺乳動物)之藥用劑。

對口服投藥而言，此醫藥組合物可呈例如片劑、膠囊、懸浮液或液體形式。此醫藥組合物較佳係以含有特定量活性成份之劑量單位形式製成。此種劑量單位之實例為片劑或膠囊。例如，此等可含有活性成份量約1至2000毫克，較佳為約1至500毫克。人類或其他哺乳動物之適當日服劑量可廣泛地改變，依病患之症狀及其他因素而定，但再一次重申，可使用例行方法決定。

被投予之化合物量，及以本發明化合物及/或組合物治療疾病症狀之劑量服用法，係依多種因素而定，包括病患之年齡、體重、性別及醫療狀態，疾病之類型、疾病之嚴重性、投藥途徑與頻率及所採用之特定化合物。因此，劑量服用法可廣泛地改變，但可例行性地使用標準方法決定。約0.01至500毫克/公斤之日服劑量可為適當，較佳係在約0.01與約50毫克/公斤之間，且更佳為約0.01與約30毫克/公斤體重。日服劑量可以每天一至四次劑量投藥。

對治療目的而言，本發明之活性化合物一般係與適合所指示投藥途徑之一或多種佐劑合併。若經口投藥，則化合物可與乳糖、蔗糖、澱粉粉末、烷酸之纖維素酯、纖維素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、氧化鎂、磷酸與硫酸之鈉與鈣鹽、明膠、阿拉伯膠、海藻酸鈉、聚乙烯基四氫吡咯酮及/或聚乙烯醇互混，然後壓片或包膠，以便於投

藥。此種膠囊或片劑可含有受控釋出配方，其可以活性化合物在羥丙甲基纖維素中之分散體提供。

在牛皮癬及其他皮膚症狀之情況中，可較佳地將本發明化合物之局部製劑塗敷至受感染區域，一天二至四次。

適合局部投藥之配方，包括適合穿透經過皮膚之液體或半液體製劑(例如擦劑、洗劑、軟膏、乳膏或糊劑)，及適合投予眼睛、耳朵或鼻子之滴劑。本發明化合物之活性成份之適當局部劑量，係為0.1毫克至150毫克，每日投藥一至四次，較佳為一或兩次。對於局部投藥，活性成份可佔0.001%至10% w/w，例如1%至2%，以配方之重量計，惟其可佔配方中之多達10% w/w，但較佳係不超過5% w/w，且更佳為0.1%至1%。

當經調配在軟膏中時，活性成份可與無論是石蠟或水可溶混軟膏基料一起採用。或者，活性成份可與油在水中型乳膏基料一起調配在乳膏中。若需要，乳膏基料之水相可包含例如至少30% w/w多羥醇，譬如丙二醇、丁烷-1,3-二醇、甘露醇、花楸醇、甘油、聚乙二醇及其混合物。一般期望局部配方可包含會增強活性成份之吸收或穿透經過皮膚或其他受感染區域之化合物。此種皮膚穿透加強劑之實例，包括DMSO及相關類似物。

本發明化合物亦可藉由經皮裝置投藥。經皮投藥較佳係使用貼藥達成，無論是儲器與多孔性薄膜類型之貼藥，或固體基質品種之貼藥。在任一情況中，活性劑係連續地自儲器或微膠囊傳輸經過薄膜，進入與接受者皮膚或黏膜接

觸之活性劑可透過黏著劑中。若活性劑係經過皮膚吸收，則係對接受者投予活性劑之受控與預定流量。在微膠囊之情況中，包膠劑亦可充作薄膜。

本發明乳化液之油相可以已知方式，自已知成份構成。雖然此相可單單包含乳化劑，但其可包含至少一種乳化劑與脂肪或油，或與脂肪及油兩者之混合物。較佳情況是包含親水性乳化劑，伴隨著充作安定劑之親脂性乳化劑。亦較佳係包含油與脂肪兩者。乳化劑係與或未與安定劑一起構成所謂乳化用蠟，而蠟與油及脂肪一起構成所謂乳化軟膏基料，其係形成乳膏配方之油狀分散相。適用於本發明配方之乳化劑與乳化安定劑，包括Tween 60、Span 80、鯨蠟硬脂基醇、肉豆蔻基醇、單硬脂酸甘油酯、月桂基硫酸鈉、單獨或伴隨著蠟之二硬脂酸甘油酯，或此項技藝中所習知之其他物質。

配方之適當油類或脂肪類之選擇，係以達成所要之美觀用性質為基礎，因為活性化合物在大部份可能被用於醫藥乳化液配方之油類中之溶解度極低。因此，乳膏較佳應不油膩、非污染性及可洗滌產物，具有適當稠度，以避免自管件或其他容器滲漏。直鏈或分枝鏈、單-或二鹽基性烷基酯類，譬如二-異己二酸酯、硬脂酸異鯨蠟酯、椰子脂肪酸類之丙二醇二酯、肉豆蔻酸異丙酯、油酸癸酯、棕櫚酸異丙酯、硬脂酸丁酯、棕櫚酸2-乙基己酯，或分枝鏈酯類之摻合物，可加以使用。此等可單獨使用或併用，依所需要之性質而定。或者，高熔點脂質，譬如白色軟性石蠟及/

或液態石蠟或其他礦油，可加以使用。

適合局部投藥至眼睛之配方，亦包括眼藥水，其中活性成份係溶解或懸浮於適當載劑中，尤其是活性成份用之水性溶劑。活性成份較佳係以濃度0.5至20%存在於此種配方中，有利地為0.5至10%，且特別是約1.5% w/w。

供非經腸投藥之配方，可呈水性或非水性等滲無菌注射溶液或懸浮液形式。此等溶液與懸浮液可使用一或多種所提及用於口服投藥之配方之載劑或稀釋劑，或利用其他適當分散或潤濕劑及懸浮劑，製自無菌粉末或顆粒。化合物可被溶於水、聚乙二醇、丙二醇、EtOH、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苄醇、氯化鈉、西黃蓍樹膠及/或各種緩衝劑中。其他佐劑與投藥模式係為醫藥技藝上良好地且廣泛地已知。活性成份亦可作成組合物藉由注射投藥，該組合物具有適當載劑，包括鹽水、右旋糖或水，或具有環糊精(意即卡普提索(Captisol))、共溶劑增溶(意即丙二醇)或微胞增溶(意即Tween 80)。

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，例如在1,3-丁二醇中作成溶液。其中可採用之可接受媒劑與溶劑，係為水、林格氏溶液及等滲氯化鈉溶液。此外，習用上係採用無菌不揮發油作為溶劑或懸浮媒質。對此項目的而言，任何溫和之不揮發油均可採用，包括合成甘油單酯或二酯。此外，脂肪酸類，譬如油酸，已發現可用於可注射劑之製備。

對於肺投藥，醫藥組合物可以氣溶膠形式或使用吸入器

投藥，包括乾粉氣溶膠。

供藥物直腸投藥之栓劑可經由將藥物與適當無刺激性賦形劑譬如可可豆脂與聚乙二醇混合而製成，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，並釋出藥物。

醫藥組合物可接受習用醫藥操作，譬如滅菌，及/或可含有習用佐劑，譬如防腐劑、安定劑、潤濕劑、乳化劑、緩衝劑等。片劑與丸劑可另外被製成具有腸溶性塗層。此種組合物亦可包含佐劑，譬如潤濕、增甜、矯味及芳香劑。

前文僅只是本發明之說明例而已，而非意欲使本發明受限於所揭示之化合物。熟諳此藝者顯而易見之變型與改變，係意欲在本發明之範圍與性質內，其係定義於隨文所附之請求項中。

自前述說明文，熟諳此藝者可容易地確定本發明之必須特徵，且可在未偏離其精神與範圍下，施行本發明之各種改變與修正，以使其配合調整至各種使用法與條件。

當本發明之化合物係根據本發明投藥時，並不期望任何無法令人接受之毒物學作用。

所有所提及之參考資料、專利、申請案及公報，均據此以其全文併於本文供參考，猶如此處所撰寫一般。

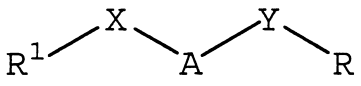
五、中文發明摘要：

經選擇之化合物係有效預防與治療疾病，譬如HGF所媒介之疾病。本發明係涵蓋新穎化合物、類似物、前體藥物及其藥學上可接受之鹽，預防與治療涉及癌症之疾病及其他病恙或症狀等之醫藥組合物及方法。本發明亦關於製造此種化合物之方法以及可使用於此種方法中之中間物。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種式I'化合物



I'

其中R係選自

a)經取代或未經取代之芳基，

b)經取代或未經取代之雜環基，

c)經取代或未經取代之環烷基，

d)經取代或未經取代之環烯基，

e)H，

f)經取代或未經取代之烷基，

g)經取代或未經取代之烯基，

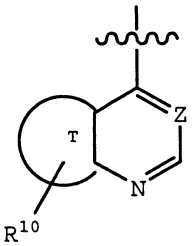
h)經取代或未經取代之炔基，

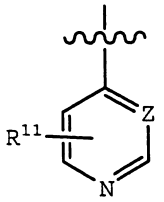
i)烷胺基羰基，

j)胺基羰基，及

k)氰基；

其中R^1為

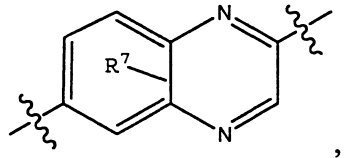
a)  ，或

b)  ，

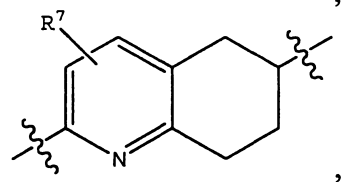
其中環T係選自苯基與5-6-員雜芳基；其中Z係選自N或

CH；其中R^{10}為一或多個取代基，選自H、C_{1-6}-烷氧基、C_{1-6}-鹵烷氧基、C_{1-6}-烷胺基-C_{1-6}-烷氧基、芳基-C_{1-6}-烷氧基、雜環基-C_{1-6}-烷氧基、環烷基-C_{1-6}-烷氧基、雜環基-C_{1-6}-(羥烷氧基)、環烷基-C_{1-6}-(羥烷氧基)、芳基-C_{1-6}-(羥烷氧基)、C_{1-6}-烷氧基烷氧基、芳氧基-C_{1-6}-烷氧基、雜環基氧基-C_{1-6}-烷氧基、環烷基氧基-C_{1-6}-烷氧基、芳氧基、雜環基氧基及環烷基氧基；其中R^{11}係選自胺基、烷胺基、(甲基、異丙基)、烷氧基、胺基羰基、烷胺基羰基(甲胺基羰基)及H，其條件是，當Z為CH時，R^{11}不為H；

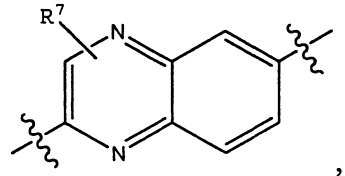
其中A係選自下列：

a- 

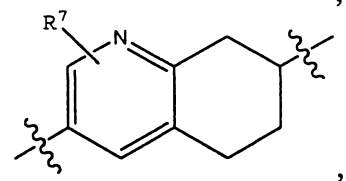
，

b- 

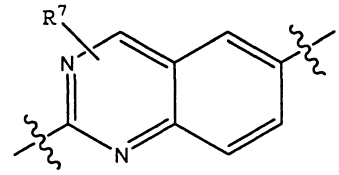
，

c- 

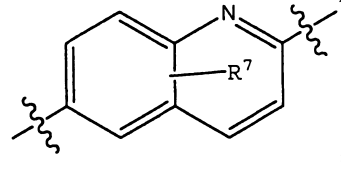
，

d- 

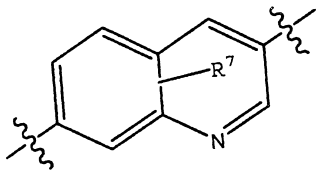
，

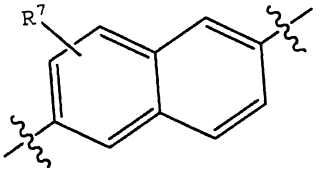
e- 

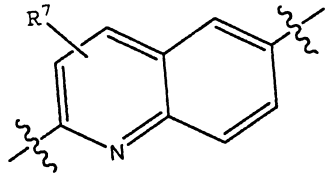
，

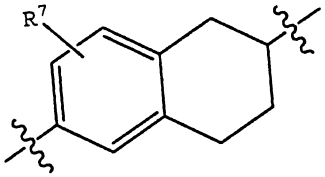
f- 

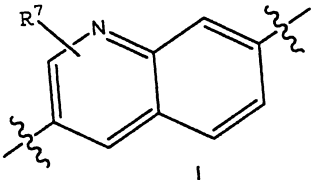
，

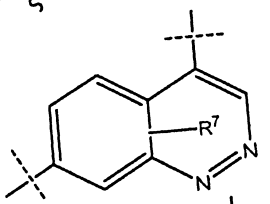
g-  ,

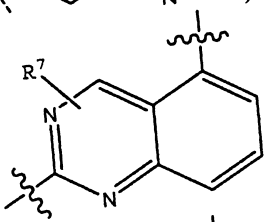
h-  ,

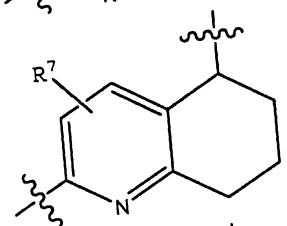
i-  ,

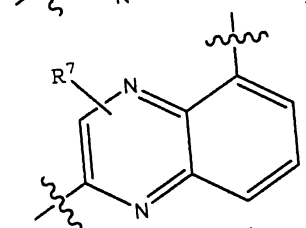
j-  ,

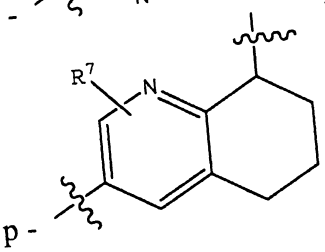
k-  ,

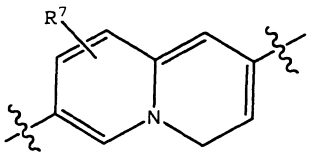
l-  ,

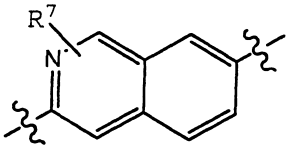
m-  ,

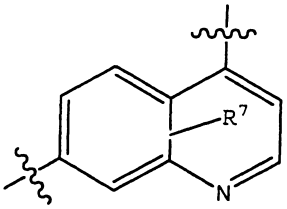
n-  ,

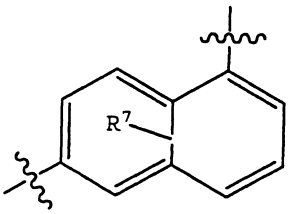
o-  ,

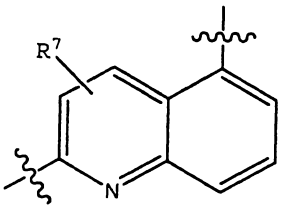
p-  ,

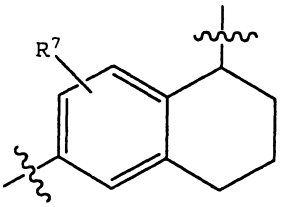
q -  ,

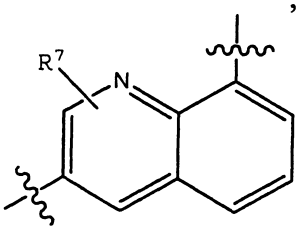
r -  ,

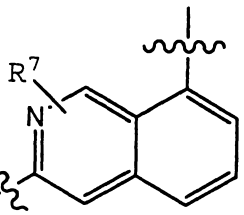
s -  ,

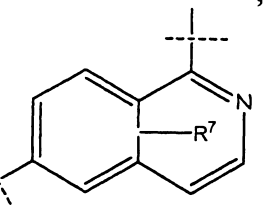
t -  ,

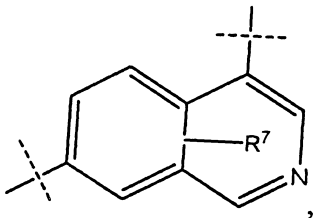
u -  ,

v -  ,

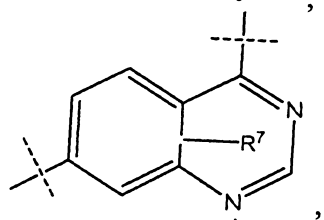
w -  ,

x -  ,

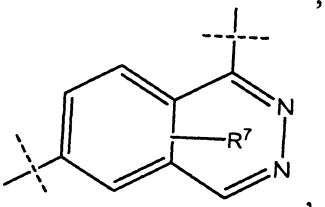
y -  ,

z - 

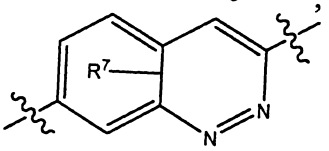
,

aa - 

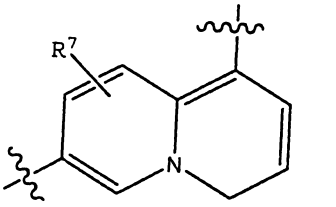
,

ab - 

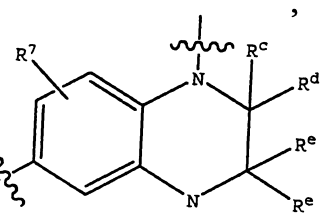
,

ac - 

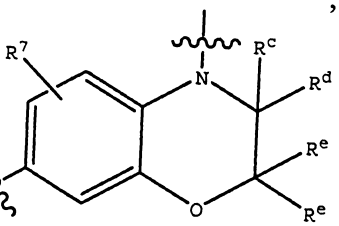
,

ad - 

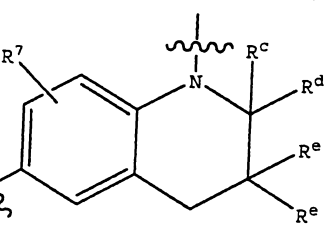
,

ae - 

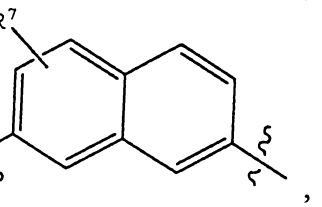
,

af - 

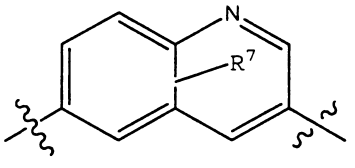
,

ag - 

,

ah - 

, 及

ai-  ;

其中X係選自O、S、NR^2及CR^3R^4；

其中Y係選自$-NR^b(CR^3R^4)_p-$、$-NR^bC(=O)(CR^3R^4)_p-$、$-NR^bC(=O)NR^b(CR^3R^4)_p-$、$-NR^bC(=O)(CR^3R^4)_pO-$、$NR^bC(=O)O(CR^3R^4)_p-$、$-NR^bC(=S)(CR^3R^4)_p-$、$NR^bC(=NR^b)(CR^3R^4)_p-$、$-NR^bSO_2-(CR^3R^4)_p-$、$-OC(=O)(CR^3R^4)_p-$、$-O(CR^3R^4)_p-$、$-(CR^3R^4)_p-S(=O)_t-$、$-(CR^3R^4)_p-$、$-S(=O)_2NR^b(CR^3R^4)_p-$、$-S(=O)_t(CR^3R^4)_p-$、$-C(=O)(CR^3R^4)_p-$、$-C(=O)S(CR^3R^4)_p-$、$-C(=NR^a)NR^b(CR^3R^4)_p-$、$-C(=S)NH(CR^3R^4)_p-$及$-C(=O)NR^b(CR^3R^4)_p-$；其中Y係呈任一種方向；

其中R^a與R^b各獨立選自H、烷基、雜環基、芳基、芳烷基、雜環基烷基、環烷基、環烷基烷基、烯基、炔基、$R^5R^5N-(C=O)-$及$R^5-(=O)-$；其中各R^a與R^b係視情況經取代；

其中R^c、R^d、R^e及R^f各獨立選自H與C_{1-3}-烷基；其中各R^c、R^d、R^e及R^f係視情況經取代；

其中R^2係選自H、烷基、鹵烷基、芳基、雜環基、芳烷基、雜環基烷基、環烷基、環烷基烷基、烯基、炔基及R^5-羰基；

其中R^3與R^4各獨立選自H、烷基、芳基、雜環基、芳烷基、雜環基烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、R^6及被R^6取代之烷基；

其中R^5係選自H、烷基、鹵烷基、芳烷基、雜環基烷基、

環烷基烷基、芳基、雜環基、烯基、炔基及環烷基；

其中R^6係選自氰基、$-OR^2$、$-SR^2$、鹵基、$-SO_2R^2$、$-C(=O)R^2$、$-SO_2NR^2R^5$、$-NR^5C(=O)OR^2$、$-NR^5C(=O)NR^5R^2$、$-NR^5C(=O)R^2$、$-CO_2R^2$、$-C(=O)NR^2R^5$及$-NR^2R^5$；

其中R^7係選自H、鹵基及C_{1-3}-烷基；

其中R^{10}為一或多個取代基，選自C_{1-6}-烷氧基、C_{1-6}-鹵烷氧基、C_{1-6}-烷胺基-C_{1-6}-烷氧基、芳基-C_{1-6}-烷氧基、雜環基-C_{1-6}-烷氧基、環烷基-C_{1-6}-烷氧基、雜環基-C_{1-6}-(羥烷氧基)、環烷基-C_{1-6}-(羥烷氧基)、芳基-C_{1-6}-(羥烷氧基)、C_{1-6}-烷氧基烷氧基、芳氧基-C_{1-6}-烷氧基、雜環基氧基-C_{1-6}-烷氧基、環烷基氧基-C_{1-6}-烷氧基、芳氧基、雜環基氧基及環烷基氧基；

其中p為0, 1, 2或3；且

其中t為0, 1或2；

其中任何R, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^a與R^b之各烷基、芳基、雜芳基、環烷基、烯基、炔基、雜環基及烷氧基部份基團，係視情況被一或多個基團取代，取代基選自鹵基、$-NH_2$、-OH、$-CO_2H$、(C_1-C_6)烷胺基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)鹵烷基、二(C_1-C_6)烷胺基、(C_1-C_6)烷胺基-(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)羥烷基胺基、(C_1-C_6)烷胺基-(C_1-C_6)烷胺基、苯基及雜環基；

及其藥學上可接受之衍生物；

其條件是，當Y為$-CO_2-$或-O-時，R不為甲基。

2. 如請求項1之化合物，其中R係選自H、6-10員芳基、4-10

員雜環基、4-6員環烷基、C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基及C_{2-6}-炔基；其中R為經取代或未經取代。

3. 如請求項1之化合物，其中R為視情況經取代之苯基或萘基。

4. 如請求項1之化合物，其中R為經取代或未經取代之雜環基環，選自四氫吡咯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡咔基、嘧啶基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、四氫呋喃基、2,3-二氫噻唑基、2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯基、1,3-苯并二氧伍圜烯基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并噻二唑基、二氫吲哚基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、異噁唑基、異噻唑基、噁唑基、噻唑基、噻二唑基、呋喃基及噻吩基。

5. 如請求項1之化合物，其中R為4-6員環烷基，選自1-甲基-環丙基、環丙基、2-氟基環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

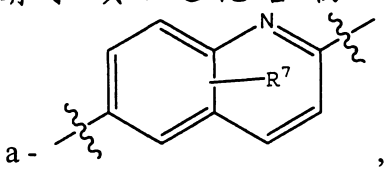
6. 如請求項1之化合物，其中R係選自甲基、三氟甲基、乙基、丙基、丁基及戊基。

7. 如請求項1之化合物，其中R係選自環己烯基、乙烯基及丙烯基。

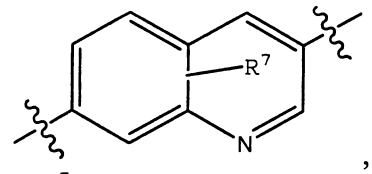
8. 如請求項1之化合物，其中R為H。

9. 如請求項1之化合物，其中R為二甲胺基。

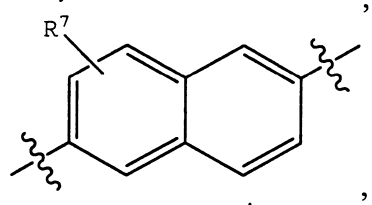
10. 如請求項1之化合物，其中A係選自



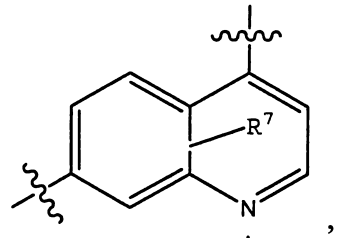
，

b- 

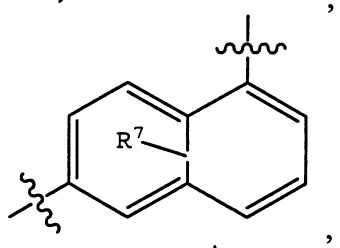
,

c- 

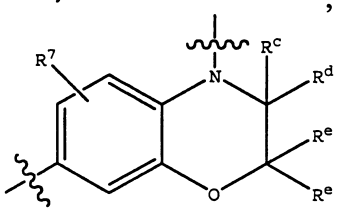
,

d- 

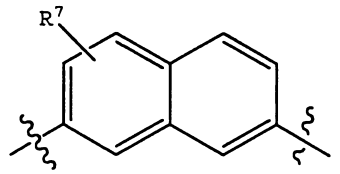
,

e- 

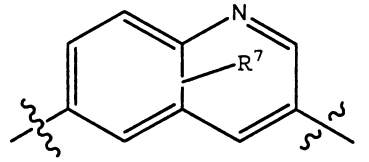
,

f- 

,

g- 

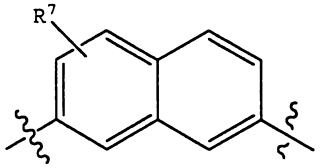
，及

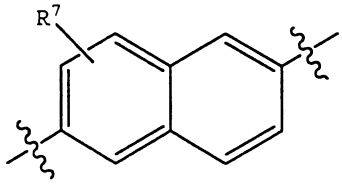
h- 

;

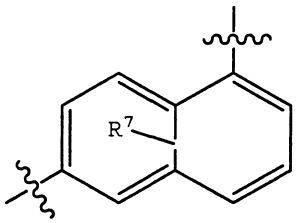
及其藥學上可接受之衍生物。

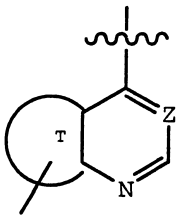
11. 如請求項1之化合物，其中A為





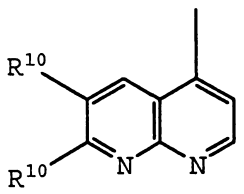
或

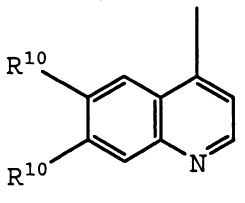


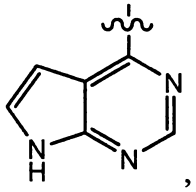


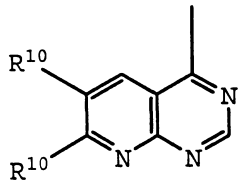
12. 如請求項1之化合物，其中R^1係選自 ；其中環T係選自苯基與5-6-員雜芳基；其中Z係選自N或CH；其中R^{10}為一或多個選自R^8O-之取代基；且其中R^8係選自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-鹵烷基、C_{1-6}-烷胺基-C_{1-6}-烷基、芳基-C_{1-6}-烷基、雜環基-C_{1-6}-烷基、環烷基-C_{1-6}-烷基、雜環基-C_{1-6}-(羥烷基)、環烷基-C_{1-6}-(羥烷基)、芳基-C_{1-6}-(羥烷基)、C_{1-6}-烷氧烷基、芳氧基-C_{1-6}-烷基、雜環基氧基-C_{1-6}-烷基、環烷基氧基-C_{1-6}-烷基、芳基、雜環基及環烷基。

13. 如請求項1之化合物，其中R^1係選自

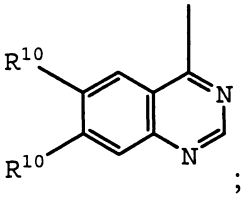








及



；

且其中R^{10}係選自C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-烷胺基-C_{1-3}-烷氧基、5-6員雜環基-C_{1-3}-烷氧基、C_{4-6}-環烷基-C_{1-3}-烷氧基、5-6員雜環基-C_{1-3}-(羥烷氧基)、C_{3-6}-環烷基-C_{1-3}-(羥烷氧基)、苯基-C_{1-3}-(羥烷氧基)、C_{1-2}-烷氧基-C_{1-3}-烷氧基、苯基氧

基-C_{1-3}-烷氧基、5-6員雜環基氧基-C_{1-4}-烷氧基、環烷基氧基-C_{1-3}-烷氧基、5-6員雜環基氧基及C_{3-6}-環烷基氧基。

14. 如請求項1之化合物，其中R^1係選自吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基、吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基、2-胺羰基-4-吡啶基、2-甲基胺羰基-4-吡啶基、2-甲胺基嘧啶-4-基、2-胺基嘧啶-4-基、6,7-二甲氧基-4-喹啉基、6-甲氧基-7-(二甲胺基丙氧基)-4-喹啉基、6-甲氧基-7-(4-嗎福啉基丙氧基)-4-喹啉基、6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基及6-甲氧基-7-(二甲胺基丙氧基)-4-喹唑啉基。

15. 如請求項1之化合物，其中Y係選自$-NH(CH_2)_p-$、$-NHC(=O)(CH_2)_p-$、$-NHC(=O)(CH_2)_pO-$、$-NHC(=O)O(CH_2)_p-$、$-(CH_2)_p-NHC(=O)-$、$-NHC(=O)NH-$、$-C(=O)O-$、$-NHSO_2-$及$-C(=O)NH(CH_2)_p-$；且其中p為0、1或2。

16. 如請求項1之化合物，其中Y係選自$-NH-$、$-NHCH_2-$、$-NH(CH_2)_2-$、$-NH(CH_2)_3-$、$-NHC(=O)CH_2-$、$-NHC(=O)(CH_2)_2-$、$NHC(=O)-$、$-NHC(=O)CH_2O-$、$-NHC(=O)OCH_2-$、$-NHC(=O)NH-$、$-(CH_2)NHC(=O)-$、$-C(=O)O-$、$-NHSO_2-$及$-C(=O)NHCH_2-$。

17. 如請求項1之化合物，其中R係選自乙基、異丙基、$(CH_3)_3CCH_2-$、乙烯基及未經取代或經取代之環，選自苯基、環丁基、環戊基、環己基、2-四氫吡咯基、2-吡咯基、5-咪唑基、5-吡唑基、2-吡咔基、4-嘧啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、8-喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-5-基、1,3-苯并二氧伍圜烯-4-基、4-異噁唑基、3-異噻唑基、5-噁唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、3-噻吩基及2-噻吩基；其中A為萘基；

其中X為-O-或-CH_2-；其中Y係選自NHC(=O)-、-NHC(=O)(CH_2)-、-NHC(=O)(CH_2)$_2$-、-(CH_2)$_p$-NHC(=O)-、-NHC(=O)NH-及-$NHSO_2$-；且其中R^1係選自6,7-二甲氧基-4-喹啉基、6-甲氧基-7-(二甲胺基丙氧基)-4-喹啉基、6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基及6-甲氧基-7-(二甲胺基丙氧基)-4-喹唑啉基；及其藥學上可接受之衍生物。

18. 如請求項1之化合物及其藥學上可接受之鹽，其係選自

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-(甲氧基)苯甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)-2-噻吩甲醯胺；

N-{5-氟基-6-[6-甲氧基-7-(3-嗎福啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-萘-2-基}-2-甲氧基-苯甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-7-氟-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-5-羧醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-5-氟基-2-(甲氧基)苯甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-氰基苯甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)環丁烷羧醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-(2-噻吩基)乙醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-(乙氧基)苯

甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-4-(甲氧基)-3-噻吩甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-甲基-2-噻吩甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-5-氯基-2-(甲氧基)苯甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-(甲氧基)-3-吡啶羧醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-噻吩甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-溴基苯甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-4-(甲氧基)苯甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)-3-噻吩甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)-4-(甲氧基)-3-噻吩甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)-5-氟基-2-(甲氧基)苯甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)-2-(甲

氧基)苯甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)苯甲醯胺；

N-(5-氟基-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-噻吩甲醯胺；

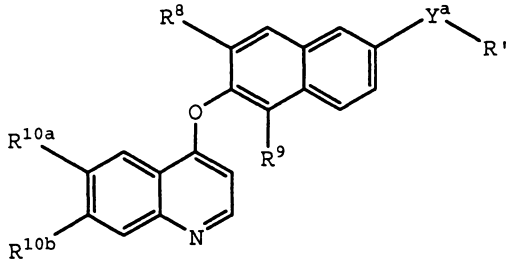
N-(5-氟基-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-噻吩甲醯胺；

3-(乙醯胺基)-N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)苯甲醯胺；

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)-2-(甲氧基)-3-吡啶羧醯胺；及

N-(6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-噻吩甲醯胺。

19. 如請求項1之化合物



II'

其中 Y^a 係選自 $-NH(CH_2)_p-$、$NHC(=O)(CH_2)_p-$、$NHC(=O)(CH_2)_pO-$、$-(CH_2)_p-NHC(=O)-$、$-NHC(=O)NH-$、$NHC(=O)O(CH_2)_p-$、$-C(=O)O-$、$-NHSO_2-$ 及 $-C(=O)NH(CH_2)_p-$；其中 p 為 0, 1, 2 或 3；或若 R 為噻吩基，則 Y 為一個鍵結；

其中 R' 係選自 H、C_{1-5}-烷基、C_{1-3}-鹵烷基、C_{1-3}-烷氧基-C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧羰基-C_{1-3}-烷基、C_{1-5}-氰基烷基、胺基

羰基-C_{1-5}-烷基、C_{1-5}-烷基-胺基羰基-C_{1-5}-烷基、胺基-C_{1-5}-烷基C_{1-5}-烷基-胺基-C_{1-5}-烷基、C_{1-5}-烷基磺醯基-C_{1-5}-烷基、苯基-C_{1-3}-烷基、C_{3-6}-環烷基-C_{1-3}-烷基、5-6-員雜環基-C_{1-3}-烷基及未經取代或經取代之環，選自

苯基、萘基、1,3-苯并二氧伍圜烯基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯基、C_{3-6}-環烷基、C_{5-6}-環烯基、四氫吡咯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡咔基、嘧啶基、吡啶基、喹啉基、二氫噻唑基、2,3-二氫苯并呋喃基、六氫吡啶基、1-甲基-酮基吡啶基、四氫哌喃-4-基、二氫吲哚基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、苯并呋喃基、苯并[1,2,5]噻二唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁唑基、噻唑基、噻二唑基、呋喃基及噻吩基；

其中R^8係選自H、氟基、氯基及甲基；

其中R^9係選自H、甲基及氟基；且

其中R^{10a}為H或甲氧基；且

其中R^{10b}係選自4-嗎福啉基丙氧基、2-羥基-3-嗎福啉-4-基-丙氧基、四氫吡咯-1-基丙氧基、1-四氫吡咯基乙氧基、4-六氫吡啶基氧基丙氧基、(4-甲基六氫吡咔-1-基)丙氧基、3-(4-甲基六氫吡咔-1-基)丙氧基、3-(1,2,4-三唑-1-基)丙氧基、三咔基丙氧基、3-(六氫吡啶-4-基)丙氧基、二甲胺基乙氧基、二甲胺基丙氧基及甲氧基；

及其藥學上可接受之衍生物；

其條件是，當Y為$-CO_2-$時，R不為甲基。

20. 如請求項19之化合物，其中Y^a係選自-NHC(=O)-、$-NHC(=O)(CH_2)-$、$-NHC(=O)(CH_2)_2-$、$-CH_2-NHC(=O)-$、NHC(=O)NH-及$-NHSO_2-$；及其藥學上可接受之衍生物。

21. 如請求項19之化合物，其中Y^a為-NHC(=O)-或-NHC(=O)NH-；及其藥學上可接受之衍生物。

22. 如請求項19之化合物，其中R^{10a}為甲氧基；且其中R^{10b}係選自4-嗎福啉基丙氧基、2-羥基-3-嗎福啉-4-基-丙氧基、四氫吡咯-1-基丙氧基、1-四氫吡咯基乙氧基、4-六氫吡啶基氧基丙氧基、(4-甲基六氫吡呯-1-基)丙氧基、3-(4-甲基六氫吡呯-1-基)丙氧基、3-(1,2,4-三唑-1-基)丙氧基、三呯基丙氧基、3-(六氫吡啶-4-基)丙氧基、二甲胺基乙氧基、二甲胺基丙氧基及甲氧基；及其藥學上可接受之衍生物。

23. 如請求項19之化合物，其中R^8為H；且其中R^9為H、甲基或氟基；及其藥學上可接受之衍生物。

24. 如請求項19之化合物，其中R'係選自H、甲基、乙基、正-丁基、異丁基、第三-丁基、異丙基、丙基、氰基甲基、胺基羰基甲基、二甲胺基羰基甲基、二甲胺基乙基、2-甲氧基-1-甲基乙基、甲氧羰基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、甲磺醯基乙基、二甲胺基乙基、甲氧羰基甲基、乙烯基、噻唑-2-基$-CH(CH_3)-$、苯基$-CH(CH_3)-$、5-甲基異噁唑-3-基甲基、四氫吡咯-1-基乙基、四氫呋喃-2-基甲基、4-甲基-2-酮基-四氫噁唑-5-基、吡啶-4-基甲基、吡啶-2-基甲基、2-三氟甲基吡啶-5-基甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-

三氟丙基、$(CH_3)_3CCH_2$-、五氟乙基、$CF_3CH_2CH_2$-、環丙基甲基、苄基、4-甲苄基、4-氯苄基、(2-甲氧苯基)乙基、1-苯基乙基、苯基乙基、環丙基、1-甲基環丙基、2-氟基環丙基、2-苯基環丙基、環丁基、環戊基、環己基、5,5-二甲基-3-酮基環己烯基、苯基、4-甲基苯基、3-甲基苯基、2-甲基苯基、3,4-二甲基苯基、3,5-二甲基苯基、4-乙基苯基、3-乙基苯基、2-乙基苯基、4-異丙基苯基、4-異丙基-3-甲基苯基、3-異丙基苯基、4-第三-丁基苯基、2,3-二甲基苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2,3-二氟苯基、2,6-二氟苯基、2,5-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,4,6-三氟苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、4-氯苯基、3-氯苯基、2-氯苯基、4-甲氧苯基、3-甲氧苯基、2-甲氧苯基、3,4-二甲氧基苯基、2,6-二氯苯基、3-氟基-5-甲氧苯基、3-氯基-5-甲氧苯基、4-氯基-2-甲氧苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,6-二甲氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基、2-乙氧苯基、4-羥苯基、2-羥苯基、2,5-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,3-二氯苯基、3,5-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3,4-二氟苯基、3-三氟甲氧苯基、4-三氟甲氧苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、3,5-二(三氟甲基)-苯基、3,5-二(三氟甲基)-2-甲基苯基、4-二甲胺基苯基、3-二甲胺基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基、3-氰基苯基、4-甲基硫苯基、3-甲磺醯基苯基、2-甲磺醯基苯基、3-氯基-4-甲基苯基、3-氯基-4-氟苯基、4-[1-異丙基六氫吡啶-4-基]苯基、2-[(1-甲基四氫吡咯-3-基)-$N(CH_3)$]-5-三氟甲基苯基、5-[1-甲基六氫吡啶-4-基甲基]-3-三氟甲基苯基、5-[2-

酮基四氫吡咯-1-基]-3-三氟甲基苯基、2-氯基-4-三氟甲基苯基、4-氯基-3-三氟甲基苯基、4-溴基-2-氟苯基、2-三氟甲氧苯基、2-三氟甲基苯基、4-五氟乙基苯基、-氟基-3-三氟甲基苯基、2-氟基-5-三氟甲基苯基、2-甲基-3-三氟甲基苯基、2-甲基-5-三氟甲基苯基、3-氟基-5-三氟甲基苯基、2-[甲基羰基胺基]-5-三氟甲基苯基、3-[1-甲基六氫吡啶-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-[1,1-二酮基-硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-[1-酮基-硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-[硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-六氫吡啶-1-基-5-三氟甲基-苯基、2-[(3-二甲胺基丙基)甲胺基]-5-三氟甲基苯基、2-(3-二甲胺基-四氫吡咯-1-基)-5-三氟甲基苯基、3-(甲基羰基胺基)苯基、3-(4-甲基六氫吡咔-1-基甲基)苯基、2-(4-甲基六氫吡咔-1-基甲基)苯基、2-六氫吡啶-1-基-5-三氟甲基-苯基、2-[1-甲基六氫吡啶-4-基氧基]-5-三氟甲基苯基、2-甲氧基-5-三氟甲基苯基、2-甲氧基-5-苯基苯基、2-[3,3-二甲基-2-酮基-一氮四圜-1-基]-5-三氟甲基苯基、2-[嗎福啉-4-基乙氧基]-5-第三-丁基苯基、2-甲氧基-5-氟苯基、2-甲氧基-5-第三-丁基苯基、3-[二甲胺基甲基羰基胺基]-4-第三-丁基苯基、2-甲氧基-5-[2-吡啶基胺基羰基]苯基、2-甲氧基-5-苯基胺基羰基苯基、2-[甲基-(1-甲基四氫吡咯-3-基)胺基]-5-三氟甲基苯基、2,2-二氟苯并二氧伍圜烯-4-基、聯苯基、2-萘基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基、7-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基、1,3-苯并二氧伍圜烯-4-基、1-異丙基六氫吡啶-4-基、2-四氫吡咯基、1-甲基-2-四氫吡咯基、4-六氫吡咔基、1-甲基六氫吡

啶-4-基、3-甲基-異噻唑-5-基、3-異噻唑基、4,5-二氯-3-異噻唑基、異噁唑-3-基、5-異噁唑基、4-異噁唑基、5-甲基-異噁唑-3-基、3,5-二甲基-異噁唑-4-基、4,5-二甲基-異噁唑-3-基、3-甲基-異噁唑-5-基、5-第三-丁基-異噁唑-3-基、4-溴基-5-甲基-異噁唑-3-基、5-噁唑基、1-甲基咪唑-5-基、5-咪唑基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-甲基羰基-噻吩-3-基、2-甲基羰基-5-第三-丁基-噻吩-3-基、2-胺基羰基-5-第三-丁基-噻吩-3-基、4-甲氧基-5-氯基-3-噻吩基、3-甲基-2-噻吩基、5-甲基-2-噻吩基、5-甲硫基-2-噻吩基、5-甲磺醯基-2-噻吩基、3-乙氧基-2-噻吩基、3-氯基-2-噻吩基、5-氯基-2-噻吩基、3-溴基-2-噻吩基、5-溴基-2-噻吩基、4-甲氧基-5-溴基-3-噻吩基、4-甲氧基-3-噻吩基、2-呋喃基、2-氰基-5-苯基呋喃-3-基、4,5-二甲基-2-呋喃基、5-甲基-2-三氟甲基-3-呋喃基、3-呋喃基、1-甲基吡咯-2-基、2-吡咯基、2-吡咯基、5-甲基-2-吡咯基、4-嘧啶基、2,6-二甲氧基-4-嘧啶基、4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基、4-氯基-2-甲基硫基嘧啶-6-基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、4-三氟甲基吡啶-2-基、2-三氟甲基吡啶-5-基、2-二甲胺基吡啶-5-基、5-氯基-2-吡啶基、2-氰基-3-吡啶基、2-氯基-3-吡啶基、2-甲氧基-3-吡啶基、2-乙氧基-3-吡啶基、2-氯基-4-吡啶基、2,5-二氯-3-吡啶基、2-(二甲胺基乙氧基)-3-吡啶基、2-甲氧基-5-吡啶基、2-甲基-5-吡啶基、4-氯基-2-吡啶基、4-甲氧基-5-吡啶基、3-苄氧基吡啶-2-基、4-甲基吡啶-2-基、4-乙基吡啶-2-基、2-氯基吡啶-4-基、3-氯基吡啶-5-基、3-氯基吡啶-6-基、2-氯基吡啶-5-基、4-氯基吡啶-2-基、1-甲基-2-酮基吡啶-5-

基、四氫哌喃-4-基、4,5-二氫噻唑-2-基、噻唑-2-基、5-甲基-噻唑-2-基、4,5-二甲基-噻唑-2-基、4-第三-丁基-噻唑-2-基、5-第三-丁基-噻唑-2-基、5-硝基噻唑-2-基、5-溴基噻唑-2-基、5-[4-氯苯基]-噻唑-2-基、4-[4-氯苯基]-噻唑-2-基、4-[4-硝基苯基]-噻唑-2-基、4-噻唑基、2-甲基-4-噻唑基、2,5-二甲基-4-噻唑基、2,4-二甲基-5-噻唑基、5-第三-丁基-1,3,4-噻二唑-2-基、5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基、5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基、吡唑-5-基、3-吡唑基、1,3-二苯基-吡唑-3-基、1,3-二甲基-吡唑-3-基、5-氰基-4-第三-丁基-吡唑-3-基、5-胺基-3-甲基-吡唑-1-基、3-甲基-1-第三-丁基-吡唑-3-基、5-胺基-3-第三-丁基-吡唑-1-基、1-乙基吡唑-5-基、3-第三-丁基-吡唑-5-基、1-甲基-3-第三-丁基-吡唑-5-基、4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、7-喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、3,3-二甲基-1-甲基羰基二氫吲哚-6-基、3,3-二甲基-2,3-二氫-吲哚-6-基、4-第三-丁基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、3-喹啉基、2-苯并呋喃基、苯并[1,2,5]噻二唑-4-基、7-甲基-苯并噻唑-2-基、6-乙氧基苯并噻唑-2-基、6-氟-苯并噻唑-2-基、5,6-二甲基-苯并噻唑-2-基、苯并咪唑-2-基、1-甲基-苯并咪唑-2-基、苯并噁唑-2-基、苯并異噁唑-3-基、4-甲氧基苯并異噁唑-3-基及2-甲基苯并噻唑-5-基；及其藥學上可接受之衍生物。

25. 如請求項19之化合物，其中R'為未經取代或經取代之環，選自苯基、環丁基、環戊基、環己基、2-四氫吡咯基、2-吡咯基、5-咪唑基、5-吡唑基、2-吡咔基、4-嘧啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、8-喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃-7-

基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-5-基、1,3-苯并二氧伍圜烯-4-基、4-異噁唑基、3-異噻唑基、5-噁唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、3-噻吩基及2-噻吩基；及其藥學上可接受之衍生物。

26. 如請求項19之化合物，其中R^8為H；且其中R^9為H或氟基；及其藥學上可接受之衍生物。

27. 如請求項19之化合物及其藥學上可接受之鹽，其係選自

N-(5-氟基-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-噻吩甲醯胺；

5-氟-N-(5-氟基-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-(甲氧基)苯甲醯胺；

N-(6-((7-((3-(二甲胺基)丙基)氧基)-6-(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-噻吩甲醯胺；

N-(6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-噻吩甲醯胺；

N-乙基-N'-(5-氟基-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)脲；

N-(6-((7-((3-(二甲胺基)丙基)氧基)-6-(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)-3-噻吩甲醯胺；

N-乙基-N'-(6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)脲；

N-(6-((7-((2-(二甲胺基)乙基)氧基)-6-(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)苯甲醯胺；

N-(6-((7-((3-(二甲胺基)丙基)氧基)-6-(甲氧基)-4-喹啉基)氧

基)-5-氟基-2-萘基)-2-噻吩甲醯胺；

N-(6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-噻吩甲醯胺；

N-(5-氟基-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-噻吩甲醯胺；

N-(5-氟基-6-((6-(甲氧基)-7-((3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-(甲氧基)苯甲醯胺；

N-(5-氟基-6-((7-(((2S)-2-羥基-3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-6-(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-噻吩甲醯胺；

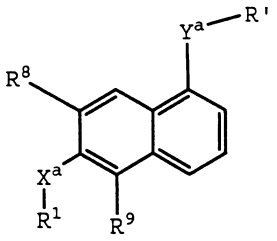
N-(6-((7-(((2R)-2-羥基-3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-6-(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-噻吩甲醯胺；

N-(6-((7-((3-(二甲胺基)丙基)氧基)-6-(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-2-萘基)-N'-(2,2,2-三氟乙基)脲；

N-(6-((7-(((2S)-2-羥基-3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-6-(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-2-噻吩甲醯胺；及

N-(5-氟基-6-((7-(((2R)-2-羥基-3-(4-嗎福啉基)丙基)氧基)-6-(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-2-萘基)-3-噻吩甲醯胺。

28. 如請求項1之化合物



III'

其中 X^a 為 O、NR^2 或 CH_2；其中 R^2 為 C_{1-3}-烷基或 H；

其中 Y^a 係選自 $-NH(CH_2)_p-$、$-NHC(=O)(CH_2)_p-$、$NHC(=O)(CH_2)_pO-$

、 $-(CH_2)_p-NHC(=O)-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)O(CH_2)_p-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-NHSO_2-$ 及 $-C(=O)NH(CH_2)_p-$；其中Y係呈任一種方向；其中p為0, 1, 2或3；

其中R'係選自H、C_{1-5}-烷基、C_{1-3}-鹵烷基、C_{1-3}-烷氧基-C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧羰基-C_{1-3}-烷基、C_{1-5}-氰基烷基、胺基羰基-C_{1-5}-烷基、C_{1-5}-烷基-胺基羰基-C_{1-5}-烷基、胺基-C_{1-5}-烷基、C_{1-5}-烷基-胺基-C_{1-5}-烷基、C_{1-5}-烷基磺醯基-C_{1-5}-烷基、苯基-C_{1-3}-烷基、C_{3-6}-環烷基-C_{1-3}-烷基、5-6-員雜環基-C_{1-3}-烷基及未經取代或經取代之環，選自

苯基、萘基、1,3-苯并二氧伍圜烯基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯基、C_{3-6}-環烷基、C_{5-6}-環烯基、四氫吡咯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡咔基、嘧啶基、吡啶基、喹啉基、二氫噻唑基、2,3-二氫苯并呋喃基、六氫吡啶基、1-甲基-酮基吡啶基、四氫哌喃-4-基、二氫吲哚基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、苯并呋喃基、苯并[1,2,5]噻二唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并㗁唑基、苯并異㗁唑基、異㗁唑基、異噻唑基、㗁唑基、噻唑基、噻二唑基、呋喃基及噻吩基；

其中R^1係選自

4-喹啉基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-烷胺基-C_{1-3}-烷氧基、胺基羰基、烷胺基羰基、苯基-C_{1-3}-烷氧基、5-6員雜環基-C_{1-3}-烷氧基及C_{4-6}-環烷基-C_{1-3}-烷氧基，

4-喹唑啉基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-烷胺基-C_{1-3}-烷氧基、胺基羰基、烷胺基羰基、苯基-C_{1-3}-烷氧基、5-6員雜環基-C_{1-3}-烷氧基及C_{4-6}-環烷基-C_{1-3}-烷氧基，

4-吡咯并[2,3-b]吡啶基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-烷胺基-C_{1-3}-烷氧基、苯基-C_{1-3}-烷氧基、5-6員雜環基-C_{1-3}-烷氧基及C_{4-6}-環烷基-C_{1-3}-烷氧基，

4-吡唑并[3,4-b]吡啶基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧基、C_{1-3}-烷胺基-C_{1-3}-烷氧基、苯基-C_{1-3}-烷氧基、5-6員雜環基-C_{1-3}-烷氧基及C_{4-6}-環烷基-C_{1-3}-烷氧基，

4-嘧啶基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自胺基、甲基醯胺及甲胺基，及

4-吡啶基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自甲基醯胺與甲胺基；

其中R^8係選自H、氟基、氯基及甲基；且

其中R^9係選自H、甲基及氟基；

及其藥學上可接受之衍生物。

29. 如請求項28之化合物，其中R'係選自H、甲基、乙基、正-丁基、異丁基、第三-丁基、異丙基、丙基、氰基甲基、胺基羰基甲基、二甲胺基羰基甲基、二甲胺基乙基、2-甲氧基-1-甲基乙基、甲氧羰基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、甲磺醯基乙基、二甲胺基乙基、甲氧羰基甲基、乙烯

基、噻唑-2-基-$CH(CH_3)$-、苯基-$CH(CH_3)$-、5-甲基異噁唑-3-基甲基、四氫吡咯-1-基乙基、四氫呋喃-2-基甲基、4-甲基-2-酮基-四氫噁唑-5-基、吡啶-4-基甲基、吡啶-2-基甲基、2-三氟甲基吡啶-5-基甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、$(CH_3)_3CCH_2$-、五氟乙基、$CF_3CH_2CH_2$-、環丙基甲基、苄基、4-甲苄基、4-氯苄基、(2-甲氧苯基)乙基、1-苯基乙基、苯基乙基、環丙基、1-甲基環丙基、2-氟基環丙基、2-苯基環丙基、環丁基、環戊基、環己基、5,5-二甲基-3-酮基環己烯基、苯基、4-甲基苯基、3-甲基苯基、2-甲基苯基、3,4-二甲基苯基、3,5-二甲基苯基、4-乙基苯基、3-乙基苯基、2-乙基苯基、4-異丙基苯基、4-異丙基-3-甲基苯基、3-異丙基苯基、4-第三-丁基苯基、2,3-二甲基苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2,3-二氟苯基、2,6-二氟苯基、2,5-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,4,6-三氟苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、4-氯苯基、3-氯苯基、2-氯苯基、4-甲氧苯基、3-甲氧苯基、2-甲氧苯基、3,4-二甲氧基苯基、2,6-二氯苯基、3-氟基-5-甲氧苯基、3-氯基-5-甲氧苯基、4-氯基-2-甲氧苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,6-二甲氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基、2-乙氧苯基、4-羥苯基、2-羥苯基、2,5-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,3-二氯苯基、3,5-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3,4-二氟苯基、3-三氟甲氧苯基、4-三氟甲氧苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、3,5-二(三氟甲基)-苯基、3,5-二(三氟甲基)-2-甲基苯基、4-二甲胺基苯基、3-二甲胺基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基、3-

氰基苯基、4-甲基硫苯基、3-甲磺醯基苯基、2-甲磺醯基苯基、3-氯基-4-甲基苯基、3-氯基-4-氟苯基、4-[1-異丙基六氫吡咔-4-基]苯基、2-[(1-甲基四氫吡咯-3-基)-N(CH_3)]-5-三氟甲基苯基、5-[1-甲基六氫吡咔-4-基甲基]-3-三氟甲基苯基、5-[2-酮基四氫吡咯-1-基]-3-三氟甲基苯基、2-氯基-4-三氟甲基苯基、4-氯基-3-三氟甲基苯基、4-溴基-2-氟苯基、2-三氟甲氧苯基、2-三氟甲基苯基、4-五氟乙基苯基、-氟基-3-三氟甲基苯基、2-氟基-5-三氟甲基苯基、2-甲基-3-三氟甲基苯基、2-甲基-5-三氟甲基苯基、3-氟基-5-三氟甲基苯基、2-[甲基羰基胺基]-5-三氟甲基苯基、3-[1-甲基六氫吡啶-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-[1,1-二酮基-硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-[1-酮基-硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-[硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-六氫吡啶-1-基-5-三氟甲基-苯基、2-[(3-二甲胺基丙基)甲胺基]-5-三氟甲基苯基、2-(3-二甲胺基-四氫吡咯-1-基)-5-三氟甲基苯基、3-(甲基羰基胺基)苯基、3-(4-甲基六氫吡咔-1-基甲基)苯基、2-(4-甲基六氫吡咔-1-基甲基)苯基、2-六氫吡啶-1-基-5-三氟甲基-苯基、2-[1-甲基六氫吡啶-4-基氧基]-5-三氟甲基苯基、2-甲氧基-5-三氟甲基苯基、2-甲氧基-5-苯基苯基、2-[3,3-二甲基-2-酮基-一氮四圜-1-基]-5-三氟甲基苯基、2-[嗎福啉-4-基乙氧基]-5-第三-丁基苯基、2-甲氧基-5-氟苯基、2-甲氧基-5-第三-丁基苯基、3-[二甲胺基甲基羰基胺基]-4-第三-丁基苯基、2-甲氧基-5-[2-吡啶基胺基羰基]苯基、2-甲氧基-5-苯基胺基羰基苯基、2-[甲基-(1-甲基四氫吡咯-3-基)胺基]-5-三氟甲基苯基、2,2-二氟苯并

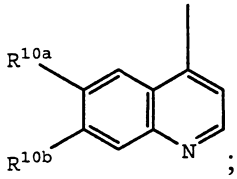
二氧伍圜烯-4-基、聯苯基、2-萘基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基、7-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基、1,3-苯并二氧伍圜烯-4-基、1-異丙基六氫吡啶-4-基、2-四氫吡咯基、1-甲基-2-四氫吡咯基、4-六氫吡咔基、1-甲基六氫吡啶-4-基、3-甲基-異噻唑-5-基、3-異噻唑基、4,5-二氯-3-異噻唑基、異噁唑-3-基、5-異噁唑基、4-異噁唑基、5-甲基-異噁唑-3-基、3,5-二甲基-異噁唑-4-基、4,5-二甲基-異噁唑-3-基、3-甲基-異噁唑-5-基、5-第三-丁基-異噁唑-3-基、4-溴基-5-甲基-異噁唑-3-基、5-噁唑基、1-甲基咪唑-5-基、5-咪唑基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-甲基羰基-噻吩-3-基、2-甲基羰基-5-第三-丁基-噻吩-3-基、2-胺基羰基-5-第三-丁基-噻吩-3-基、4-甲氧基-5-氯基-3-噻吩基、3-甲基-2-噻吩基、5-甲基-2-噻吩基、5-甲硫基-2-噻吩基、5-甲磺醯基-2-噻吩基、3-乙氧基-2-噻吩基、3-氯基-2-噻吩基、5-氯基-2-噻吩基、3-溴基-2-噻吩基、5-溴基-2-噻吩基、4-甲氧基-5-溴基-3-噻吩基、4-甲氧基-3-噻吩基、2-呋喃基、2-氰基-5-苯基呋喃-3-基、4,5-二甲基-2-呋喃基、5-甲基-2-三氟甲基-3-呋喃基、3-呋喃基、1-甲基吡咯-2-基、2-吡咯基、2-吡咔基、5-甲基-2-吡咔基、4-嘧啶基、2,6-二甲氧基-4-嘧啶基、4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基、4-氯基-2-甲基硫基嘧啶-6-基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、4-三氟甲基吡啶-2-基、2-三氟甲基吡啶-5-基、2-二甲胺基吡啶-5-基、5-氯基-2-吡啶基、2-氟基-3-吡啶基、2-氯基-3-吡啶基、2-甲氧基-3-吡啶基、2-乙氧基-3-吡啶基、2-氯基-4-吡啶基、2,5-二氯-3-吡啶基、2-(二甲胺基乙氧基)-3-吡啶基、2-甲氧基

-5-吡啶基、2-甲基-5-吡啶基、4-氯基-2-吡啶基、4-甲氧基-5-吡啶基、3-苄氧基吡啶-2-基、4-甲基吡啶-2-基、4-乙基吡啶-2-基、2-氯基吡啶-4-基、3-氯基吡啶-5-基、3-氯基吡啶-6-基、2-氯基吡啶-5-基、4-氯基吡啶-2-基、1-甲基-2-酮基吡啶-5-基、四氫哌喃-4-基、4,5-二氫噻唑-2-基、噻唑-2-基、5-甲基-噻唑-2-基、4,5-二甲基-噻唑-2-基、4-第三-丁基-噻唑-2-基、5-第三-丁基-噻唑-2-基、5-硝基噻唑-2-基、5-溴基噻唑-2-基、5-[4-氯苯基]-噻唑-2-基、4-[4-氯苯基]-噻唑-2-基、4-[4-硝基苯基]-噻唑-2-基、4-噻唑基、2-甲基-4-噻唑基、2,5-二甲基-4-噻唑基、2,4-二甲基-5-噻唑基、5-第三-丁基-1,3,4-噻二唑-2-基、5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基、5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基、吡唑-5-基、3-吡唑基、1,3-二苯基-吡唑-3-基、1,3-二甲基-吡唑-3-基、5-氰基-4-第三-丁基-吡唑-3-基、5-胺基-3-甲基-吡唑-1-基、3-甲基-1-第三-丁基-吡唑-3-基、5-胺基-3-第三-丁基-吡唑-1-基、1-乙基吡唑-5-基、3-第三-丁基-吡唑-5-基、1-甲基-3-第三-丁基-吡唑-5-基、4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、7-喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、3,3-二甲基-1-甲基羰基二氫吲哚-6-基、3,3-二甲基-2,3-二氫-吲哚-6-基、4-第三-丁基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、3-喹啉基、2-苯并呋喃基、苯并[1,2,5]噻二唑-4-基、7-甲基-苯并噻唑-2-基、6-乙氧基苯并噻唑-2-基、6-氟-苯并噻唑-2-基、5,6-二甲基-苯并噻唑-2-基、苯并咪唑-2-基、1-甲基-苯并咪唑-2-基、苯并噁唑-2-基、苯并異噁唑-3-基、4-甲氧基苯并異噁唑-3-基及2-甲基苯并噻唑-5-基；及其藥學上可接受之衍生物。

30. 如請求項28之化合物，其中X^a為O。

31. 如請求項28之化合物，其中R^1係選自2-胺基嘧啶-4-基、2-甲胺基-嘧啶-4-基、2-甲胺基羰基-吡啶-4-基、4-吡唑并[3,4-b]吡啶基及4-吡咯并[2,3-b]吡啶基；及其藥學上可接受之衍生物。

32. 如請求項28之化合物，其中R^1為



;

其中R^{10a}係選自H、甲氧基、胺基羰基、甲胺基羰基；且其中R^{10b}係選自4-嗎福啉基丙氧基、2-羥基-3-嗎福啉-4-基-丙氧基、四氫吡咯-1-基丙氧基、1-四氫吡咯基乙氧基、4-六氫吡啶基氧基丙氧基、(4-甲基六氫吡哄-1-基)丙氧基、3-(4-甲基六氫吡哄-1-基)丙氧基、3-(1,2,4-三唑-1-基)丙氧基、三哄基丙氧基、3-(六氫吡啶-4-基)丙氧基、二甲胺基乙氧基、二甲胺基丙氧基及甲氧基。

33. 如請求項1之化合物及其藥學上可接受之鹽，其係選自

N-(6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘基)苯甲醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-氯苯基)-1-萘羧醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-乙基-1-萘羧醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟-N-甲基-1-萘羧醯胺；

4-(5-胺甲醯基-1-氟-萘-2-基氧基)-7-甲氧基-喹啉-6-羧酸醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-異噁唑基)-1-萘羧醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-甲基-1-萘羧醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟基-1-萘羧醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-苯基-1-萘羧醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-(甲氧基)乙基)-1-萘羧醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟-N-(2-(甲氧基)乙基)-1-萘羧醯胺；

4-(5-環丙基胺甲醯基-1-氟-萘-2-基氧基)-7-甲氧基-喹啉-6-羧酸醯胺；

7-(甲氧基)-4-((5-(((2-(甲氧基)乙基)胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-6-喹啉羧醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-環丙基-1-萘羧醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟-N-(3-異噁唑基)-1-萘羧醯胺；

4-((5-((環丙胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-N-甲基-7-(甲氧基)-6-喹啉羧醯胺；

4-((5-((環丙胺基)羰基)-2-萘基)氧基)-7-(甲氧基)-6-喹啉羧醯胺；

4-(5-胺甲醯基-萘-2-基氧基)-7-甲氧基-喹啉-6-羧酸醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-環丙基-1-萘羧醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-5-氟-N-(1,3-噻唑-2-基)-1-萘羧醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-1-萘羧醯胺；

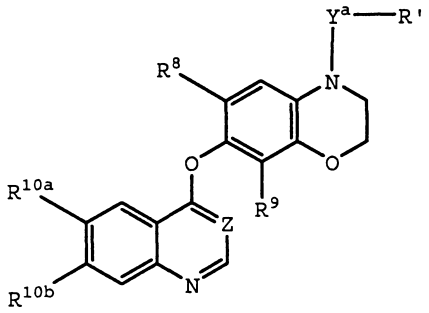
6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-環丙基-5-氟基-1-萘羧醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(6-(二甲胺基)-3-吡啶基)-1-萘羧醯胺；

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-1-萘羧醯胺；及

6-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-(1,1-二甲基乙基)苯基)-1-萘羧醯胺。

34. 如請求項1之化合物



IV

其中 Y^a 係選自 $-(CH_2)_p-NH-$、$-(CH_2)_p-C(=O)NH-$、$-(CH_2)_p-OC(=O)NH-$、$-C(=O)O-$ 及 $-C(=O)NH(CH_2)_p-$；其中 p 為 0, 1, 2 或 3；

其中 Z 為 CR^x 或 N；

其中 R' 係選自 H、C_{1-5}-烷基、C_{1-3}-鹵烷基、C_{1-3}-烷氧基-C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧羰基-C_{1-3}-烷基、C_{1-5}-氰基烷基、胺基羰基-C_{1-5}-烷基、C_{1-5}-烷基-胺基羰基-C_{1-5}-烷基、胺基

-C_{1-5}-烷基、C_{1-5}-烷基-胺基-C_{1-5}-烷基、C_{1-5}-烷基磺醯基-C_{1-5}-烷基、苯基-C_{1-3}-烷基、C_{3-6}-環烷基-C_{1-3}-烷基、5-6-員雜環基-C_{1-3}-烷基及未經取代或經取代之環，選自

苯基、萘基、1,3-苯并二氧伍圜烯基、C_{3-6}-環烷基、C_{5-6}-環烯基、四氫吡咯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡哄基、嘧啶基、吡啶基、喹啉基、二氫噻唑基、2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯基、六氫吡啶基、1-甲基-酮基吡啶基、四氫哌喃-4-基、二氫吲哚基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、喹啉基、苯并呋喃基、苯并[1,2,5]噻二唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并㗁唑基、苯并異㗁唑基、異㗁唑基、異噻唑基、㗁唑基、噻唑基、噻二唑基、呋喃基及噻吩基；

其中R^8係選自H、氟基、氯基及甲基；

其中R^9係選自H、甲基及氟基；且

其中R^x係選自H、CN、NH_2、F、烷羰基胺基及烷胺基羰基；

其中R^{10a}為H或甲氧基；且

其中R^{10b}係選自4-嗎福啉基丙氧基、2-羥基-3-嗎福啉-4-基-丙氧基、四氫吡咯-1-基丙氧基、1-四氫吡咯基乙氧基、4-六氫吡啶基氧基丙氧基、(4-甲基六氫吡哄-1-基)丙氧基、3-(4-甲基六氫吡哄-1-基)丙氧基、3-(1,2,4-三唑-1-基)丙氧基、三哄基丙氧基、3-(六氫吡啶-4-基)丙氧基、二甲胺基乙氧基、二甲胺基丙氧基及甲氧基；

及其藥學上可接受之衍生物。

35. 如請求項34之化合物，其中Z為CH；其中R^{10a}為甲氧基；且其中R^{10b}係選自4-嗎福啉基丙氧基、2-羥基-3-嗎福啉-4-基-丙氧基、四氫吡咯-1-基丙氧基、1-四氫吡咯基乙氧基、4-六氫吡啶基氧基丙氧基、(4-甲基六氫吡呯-1-基)丙氧基、3-(4-甲基六氫吡呯-1-基)丙氧基、3-(1,2,4-三唑-1-基)丙氧基、三呯基丙氧基、3-(六氫吡啶-4-基)丙氧基、二甲胺基乙氧基、二甲胺基丙氧基及甲氧基。

36. 如請求項34之化合物，其中R'係選自H、甲基、乙基、正-丁基、異丁基、第三-丁基、異丙基、丙基、氰基甲基、胺基羰基甲基、二甲胺基羰基甲基、二甲胺基乙基、2-甲氧基-1-甲基乙基、甲氧羰基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、甲磺醯基乙基、二甲胺基乙基、甲氧羰基甲基、乙烯基、噻唑-2-基-$CH(CH_3)$-、苯基-$CH(CH_3)$-、5-甲基異噁唑-3-基甲基、四氫吡咯-1-基乙基、四氫呋喃-2-基甲基、4-甲基-2-酮基-四氫噁唑-5-基、吡啶-4-基甲基、吡啶-2-基甲基、2-三氟甲基吡啶-5-基甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、$(CH_3)_3CCH_2$-、五氟乙基、$CF_3CH_2CH_2$-、環丙基甲基、苄基、4-甲苄基、4-氯苄基、(2-甲氧苯基)乙基、1-苯基乙基、苯基乙基、環丙基、1-甲基環丙基、2-氟基環丙基、2-苯基環丙基、環丁基、環戊基、環己基、5,5-二甲基-3-酮基環己烯基、苯基、4-甲基苯基、3-甲基苯基、2-甲基苯基、3,4-二甲基苯基、3,5-二甲基苯基、4-乙基苯基、3-乙基苯基、2-乙基苯基、4-異丙基苯基、4-異丙基-3-甲基

苯基、3-異丙基苯基、4-第三-丁基苯基、2,3-二甲基苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2,3-二氟苯基、2,6-二氟苯基、2,5-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,4,6-三氟苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、4-氯苯基、3-氯苯基、2-氯苯基、4-甲氧苯基、3-甲氧苯基、2-甲氧苯基、3,4-二甲氧基苯基、2,6-二氯苯基、3-氟基-5-甲氧苯基、3-氯基-5-甲氧苯基、4-氯基-2-甲氧苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,6-二甲氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基、2-乙氧苯基、4-羥苯基、2-羥苯基、2,5-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,3-二氯苯基、3,5-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3,4-二氟苯基、3-三氟甲氧苯基、4-三氟甲氧苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、3,5-二(三氟甲基)-苯基、3,5-二(三氟甲基)-2-甲基苯基、4-二甲胺基苯基、3-二甲胺基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基、3-氰基苯基、4-甲基硫苯基、3-甲磺醯基苯基、2-甲磺醯基苯基、3-氯基-4-甲基苯基、3-氯基-4-氟苯基、4-[1-異丙基六氫吡啩-4-基]苯基、2-[(1-甲基四氫吡咯-3-基)-$N(CH_3)$]-5-三氟甲基苯基、5-[1-甲基六氫吡啩-4-基甲基]-3-三氟甲基苯基、5-[2-酮基四氫吡咯-1-基]-3-三氟甲基苯基、2-氯基-4-三氟甲基苯基、4-氯基-3-三氟甲基苯基、4-溴基-2-氟苯基、2-三氟甲氧苯基、2-三氟甲基苯基、4-五氟乙基苯基、-氟基-3-三氟甲基苯基、2-氟基-5-三氟甲基苯基、2-甲基-3-三氟甲基苯基、2-甲基-5-三氟甲基苯基、3-氟基-5-三氟甲基苯基、2-[甲基羰基胺基]-5-三氟甲基苯基、3-[1-甲基六氫吡啶-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-[1,1-二酮基-硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基、

2-[1-酮基-硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-[硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-六氫吡啶-1-基-5-三氟甲基-苯基、2-[(3-二甲胺基丙基)甲胺基]-5-三氟甲基苯基、2-(3-二甲胺基四氫吡咯-1-基)-5-三氟甲基苯基、3-(甲基羰基胺基)苯基、3-(4-甲基六氫吡哄-1-基甲基)苯基、2-(4-甲基六氫吡哄-1-基甲基)苯基、2-六氫吡啶-1-基-5-三氟甲基-苯基、2-[1-甲基六氫吡啶-4-基氧基]-5-三氟甲基苯基、2-甲氧基-5-三氟甲基苯基、2-甲氧基-5-苯基苯基、2-[3,3-二甲基-2-酮基-一氮四圜-1-基]-5-三氟甲基苯基、2-[嗎福啉-4-基乙氧基]-5-第三-丁基苯基、2-甲氧基-5-氟苯基、2-甲氧基-5-第三-丁基苯基、3-[二甲胺基甲基羰基胺基]-4-第三-丁基苯基、2-甲氧基-5-[2-吡啶基胺基羰基]苯基、2-甲氧基-5-苯基胺基羰基苯基、2-[甲基-(1-甲基四氫吡咯-3-基)胺基]-5-三氟甲基苯基、2,2-二氟苯并二氧伍圜烯-4-基、聯苯基、2-萘基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基、7-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基、1,3-苯并二氧伍圜烯-4-基、1-異丙基六氫吡啶-4-基、2-四氫吡咯基、1-甲基-2-四氫吡咯基、4-六氫吡哄基、1-甲基六氫吡啶-4-基、3-甲基-異噻唑-5-基、3-異噻唑基、4,5-二氯-3-異噻唑基、異噁唑-3-基、5-異噁唑基、4-異噁唑基、5-甲基-異噁唑-3-基、3,5-二甲基-異噁唑-4-基、4,5-二甲基-異噁唑-3-基、3-甲基-異噁唑-5-基、5-第三-丁基-異噁唑-3-基、4-溴基-5-甲基-異噁唑-3-基、5-噁唑基、1-甲基咪唑-5-基、5-咪唑基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-甲基羰基-噻吩-3-基、2-甲基羰基-5-第三-丁基-噻吩-3-基、2-胺基羰基-5-第三-丁基-噻吩-3-基、

4-甲氧基-5-氯基-3-噻吩基、3-甲基-2-噻吩基、5-甲基-2-噻吩基、5-甲硫基-2-噻吩基、5-甲磺醯基-2-噻吩基、3-乙氧基-2-噻吩基、3-氯基-2-噻吩基、5-氯基-2-噻吩基、3-溴基-2-噻吩基、5-溴基-2-噻吩基、4-甲氧基-5-溴基-3-噻吩基、4-甲氧基-3-噻吩基、2-呋喃基、2-氰基-5-苯基呋喃-3-基、4,5-二甲基-2-呋喃基、5-甲基-2-三氟甲基-3-呋喃基、3-呋喃基、1-甲基吡咯-2-基、2-吡咯基、2-吡咯啉基、5-甲基-2-吡咯啉基、4-嘧啶基、2,6-二甲氧基-4-嘧啶基、4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基、4-氯基-2-甲基硫基嘧啶-6-基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、4-三氟甲基吡啶-2-基、2-三氟甲基吡啶-5-基、2-二甲胺基吡啶-5-基、5-氯基-2-吡啶基、2-氟基-3-吡啶基、2-氯基-3-吡啶基、2-甲氧基-3-吡啶基、2-乙氧基-3-吡啶基、2-氯基-4-吡啶基、2,5-二氯-3-吡啶基、2-(二甲胺基乙氧基)-3-吡啶基、2-甲氧基-5-吡啶基、2-甲基-5-吡啶基、4-氯基-2-吡啶基、4-甲氧基-5-吡啶基、3-苄氧基吡啶-2-基、4-甲基吡啶-2-基、4-乙基吡啶-2-基、2-氯基吡啶-4-基、3-氯基吡啶-5-基、3-氯基吡啶-6-基、2-氯基吡啶-5-基、4-氯基吡啶-2-基、1-甲基-2-酮基吡啶-5-基、四氫哌喃-4-基、4,5-二氫噻唑-2-基、噻唑-2-基、5-甲基-噻唑-2-基、4,5-二甲基-噻唑-2-基、4-第三-丁基-噻唑-2-基、5-第三-丁基-噻唑-2-基、5-硝基噻唑-2-基、5-溴基噻唑-2-基、5-[4-氯苯基]-噻唑-2-基、4-[4-氯苯基]-噻唑-2-基、4-[4-硝基苯基]-噻唑-2-基、4-噻唑基、2-甲基-4-噻唑基、2,5-二甲基-4-噻唑基、2,4-二甲基-5-噻唑基、5-第三-丁基-1,3,4-噻二唑-2-基、5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基、5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基、

吡唑-5-基、3-吡唑基、1,3-二苯基-吡唑-3-基、1,3-二甲基-吡唑-3-基、5-氰基-4-第三-丁基-吡唑-3-基、5-胺基-3-甲基-吡唑-1-基、3-甲基-1-第三-丁基-吡唑-3-基、5-胺基-3-第三-丁基-吡唑-1-基、1-乙基吡唑-5-基、3-第三-丁基-吡唑-5-基、1-甲基-3-第三-丁基-吡唑-5-基、4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、7-喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、3,3-二甲基-1-甲基羰基二氫吲哚-6-基、3,3-二甲基-2,3-二氫-吲哚-6-基、4-第三-丁基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、3-喹啉基、2-苯并呋喃基、苯并[1,2,5]噻二唑-4-基、7-甲基-苯并噻唑-2-基、6-乙氧基苯并噻唑-2-基、6-氟-苯并噻唑-2-基、5,6-二甲基-苯并噻唑-2-基、苯并咪唑-2-基、1-甲基-苯并咪唑-2-基、苯并噁唑-2-基、苯并異噁唑-3-基、4-甲氧基苯并異噁唑-3-基及2-甲基苯并噻唑-5-基；及其藥學上可接受之衍生物。

37. 如請求項34之化合物，其中R'係選自H、異丙基、$(CH_3)_3CCH_2$-、苄基、4-甲基苯基甲基、2-噻唑基-$CH(CH_3)$-、苯基-$CH(CH_3)$-、苯基、4-甲基苯基、3-甲基苯基、2-甲基苯基、4-第三-丁基-苯基、4-氯苯基、3-氯苯基、2-氯苯基、4-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、-氯基-3-三氟甲基苯基、4-二甲胺基苯基、聯苯基、3-異噻唑基及2-噻唑基；及其藥學上可接受之衍生物。

38. 如請求項34之化合物，其中Y^a為-C(=O)NH-。

39. 如請求項34之化合物，其中R^8與R^9均為H。

40. 如請求項34之化合物及其藥學上可接受之鹽，其係選自7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-苯基-2,3-二氫-4H-1,4-苯

并噼呫-4-羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-甲基苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噼呫-4-羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-(二甲胺基)苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噼呫-4-羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噼呫-4-羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-((1S)-1-苯基乙基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噼呫-4-羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-氯苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噼呫-4-羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噼呫-4-羧醯胺；

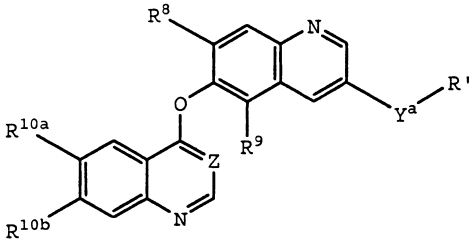
7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-(1,1-二甲基乙基)苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噼呫-4-羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-異噼唑基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噼呫-4-羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-甲基苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噼呫-4-羧醯胺；及

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-氯苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噼呫-4-羧醯胺。

41. 如請求項1之化合物



V

其中 Y^a 係選自 $-NH(CH_2)_p-$、$NHC(=O)(CH_2)_p-$、$NHC(=O)(CH_2)_pO-$、$-(CH_2)_p-NHC(=O)-$、$-NHC(=O)NH-$、$-NHC(=O)O(CH_2)_p-$、$-C(=O)O-$、$-NHSO_2-$ 及 $-C(=O)NH(CH_2)_p-$；其中 p 為 0, 1, 2 或 3；

其中 Z 為 CR^x 或 N；

其中 R' 係選自 H、C_{1-5}-烷基、C_{1-3}-鹵烷基、C_{1-3}-烷氧基-C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧羰基-C_{1-3}-烷基、C_{1-5}-氰基烷基、胺基羰基-C_{1-5}-烷基、C_{1-5}-烷基-胺基羰基-C_{1-5}-烷基、胺基-C_{1-5}-烷基、C_{1-5}-烷基-胺基-C_{1-5}-烷基、C_{1-5}-烷基磺醯基-C_{1-5}-烷基、苯基-C_{1-3}-烷基、C_{3-6}-環烷基-C_{1-3}-烷基、5-6-員雜環基-C_{1-3}-烷基及未經取代或經取代之環，選自

苯基、萘基、1,3-苯并二氧伍圜烯基、C_{3-6}-環烷基、C_{5-6}-環烯基、四氫吡咯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡咔基、嘧啶基、吡啶基、喹啉基、二氫噻唑基、2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯基、六氫吡啶基、1-甲基-酮基吡啶基、四氫哌喃-4-基、二氫吲哚基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、喹啉基、苯并呋喃基、苯并[1,2,5]噻二唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁唑基、噻唑基、噻二唑基、呋喃基及噻吩基；

其中R^8係選自H、氟基、氯基及甲基；

其中R^9係選自H、甲基及氟基；且

其中R^x係選自H、CN、NH_2、F、烷羰基胺基及烷胺基羰基；

其中R^{10a}為H或甲氧基；且

其中R^{10b}係選自4-嗎福啉基丙氧基、2-羥基-3-嗎福啉-4-基-丙氧基、四氫吡咯-1-基丙氧基、1-四氫吡咯基乙氧基、4-六氫吡啶基氧基丙氧基、(4-甲基六氫吡哄-1-基)丙氧基、3-(4-甲基六氫吡哄-1-基)丙氧基、3-(1,2,4-三唑-1-基)丙氧基、三哄基丙氧基、3-(六氫吡啶-4-基)丙氧基、二甲胺基乙氧基、二甲胺基丙氧基及甲氧基；

及其藥學上可接受之衍生物。

42. 如請求項41之化合物，其中Z為CH；其中R^{10a}為甲氧基；且其中R^{10b}係選自4-嗎福啉基丙氧基、2-羥基-3-嗎福啉-4-基-丙氧基、四氫吡咯-1-基丙氧基、1-四氫吡咯基乙氧基、4-六氫吡啶基氧基丙氧基、(4-甲基六氫吡哄-1-基)丙氧基、3-(4-甲基六氫吡哄-1-基)丙氧基、3-(1,2,4-三唑-1-基)丙氧基、三哄基丙氧基、3-(六氫吡啶-4-基)丙氧基、二甲胺基乙氧基、二甲胺基丙氧基及甲氧基。

43. 如請求項41之化合物，其中R'係選自H、甲基、乙基、正-丁基、異丁基、第三-丁基、異丙基、丙基、氰基甲基、胺基羰基甲基、二甲胺基羰基甲基、二甲胺基乙基、2-甲氧基-1-甲基乙基、甲氧羰基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、甲磺醯基乙基、二甲胺基乙基、甲氧羰基甲基、乙烯

基、噻唑-2-基-$CH(CH_3)$-、苯基-$CH(CH_3)$-、5-甲基異噁唑-3-基甲基、四氫吡咯-1-基乙基、四氫呋喃-2-基甲基、4-甲基-2-酮基-四氫噁唑-5-基、吡啶-4-基甲基、吡啶-2-基甲基、2-三氟甲基吡啶-5-基甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、$(CH_3)_3CCH_2$-、五氟乙基、$CF_3CH_2CH_2$-、環丙基甲基、苄基、4-甲苄基、4-氯苄基、(2-甲氧苯基)乙基、1-苯基乙基、苯基乙基、環丙基、1-甲基環丙基、2-氟基環丙基、2-苯基環丙基、環丁基、環戊基、環己基、5,5-二甲基-3-酮基環己烯基、苯基、4-甲基苯基、3-甲基苯基、2-甲基苯基、3,4-二甲基苯基、3,5-二甲基苯基、4-乙基苯基、3-乙基苯基、2-乙基苯基、4-異丙基苯基、4-異丙基-3-甲基苯基、3-異丙基苯基、4-第三-丁基苯基、2,3-二甲基苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2,3-二氟苯基、2,6-二氟苯基、2,5-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,4,6-三氟苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、4-氯苯基、3-氯苯基、2-氯苯基、4-甲氧苯基、3-甲氧苯基、2-甲氧苯基、3,4-二甲氧基苯基、2,6-二氯苯基、3-氟基-5-甲氧苯基、3-氯基-5-甲氧苯基、4-氯基-2-甲氧苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,6-二甲氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基、2-乙氧苯基、4-羥苯基、2-羥苯基、2,5-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,3-二氯苯基、3,5-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3,4-二氟苯基、3-三氟甲氧苯基、4-三氟甲氧苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、3,5-二(三氟甲基)-苯基、3,5-二(三氟甲基)-2-甲基苯基、4-二甲胺基苯基、3-二甲胺基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基、3-

氰基苯基、4-甲基硫苯基、3-甲磺醯基苯基、2-甲磺醯基苯基、3-氯基-4-甲基苯基、3-氯基-4-氟苯基、4-[1-異丙基六氫吡咔-4-基]苯基、2-[(1-甲基四氫吡咯-3-基)-N(CH_3)]-5-三氟甲基苯基、5-[1-甲基六氫吡咔-4-基甲基]-3-三氟甲基苯基、5-[2-酮基四氫吡咯-1-基]-3-三氟甲基苯基、2-氯基-4-三氟甲基苯基、4-氯基-3-三氟甲基苯基、4-溴基-2-氟苯基、2-三氟甲氧苯基、2-三氟甲基苯基、4-五氟乙基苯基、-氟基-3-三氟甲基苯基、2-氟基-5-三氟甲基苯基、2-甲基-3-三氟甲基苯基、2-甲基-5-三氟甲基苯基、3-氟基-5-三氟甲基苯基、2-[甲基羰基胺基]-5-三氟甲基苯基、3-[1-甲基六氫吡啶-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-[1,1-二酮基-硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-[1-酮基-硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-[硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-六氫吡啶-1-基-5-三氟甲基-苯基、2-[(3-二甲胺基丙基)甲胺基]-5-三氟甲基苯基、2-(3-二甲胺基-四氫吡咯-1-基)-5-三氟甲基苯基、3-(甲基羰基胺基)苯基、3-(4-甲基六氫吡咔-1-基甲基)苯基、2-(4-甲基六氫吡咔-1-基甲基)苯基、2-六氫吡啶-1-基-5-三氟甲基-苯基、2-[1-甲基六氫吡啶-4-基氧基]-5-三氟甲基苯基、2-甲氧基-5-三氟甲基苯基、2-甲氧基-5-苯基苯基、2-[3,3-二甲基-2-酮基-一氮四圜-1-基]-5-三氟甲基苯基、2-[嗎福啉-4-基乙氧基]-5-第三-丁基苯基、2-甲氧基-5-氟苯基、2-甲氧基-5-第三-丁基苯基、3-[二甲胺基甲基羰基胺基]-4-第三-丁基苯基、2-甲氧基-5-[2-吡啶基胺基羰基]苯基、2-甲氧基-5-苯基胺基羰基苯基、2-[甲基-(1-甲基四氫吡咯-3-基)胺基]-5-三氟甲基苯基、2,2-二氟苯并

二氧伍圜烯-4-基、聯苯基、2-萘基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基、7-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基、1,3-苯并二氧伍圜烯-4-基、1-異丙基六氫吡啶-4-基、2-四氫吡咯基、1-甲基-2-四氫吡咯基、4-六氫吡咔基、1-甲基六氫吡啶-4-基、3-甲基-異噻唑-5-基、3-異噻唑基、4,5-二氯-3-異噻唑基、異噁唑-3-基、5-異噁唑基、4-異噁唑基、5-甲基-異噁唑-3-基、3,5-二甲基-異噁唑-4-基、4,5-二甲基-異噁唑-3-基、3-甲基-異噁唑-5-基、5-第三-丁基-異噁唑-3-基、4-溴基-5-甲基-異噁唑-3-基、5-噁唑基、1-甲基咪唑-5-基、5-咪唑基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-甲基羰基-噻吩-3-基、2-甲基羰基-5-第三-丁基-噻吩-3-基、2-胺基羰基-5-第三-丁基-噻吩-3-基、4-甲氧基-5-氯基-3-噻吩基、3-甲基-2-噻吩基、5-甲基-2-噻吩基、5-甲硫基-2-噻吩基、5-甲磺醯基-2-噻吩基、3-乙氧基-2-噻吩基、3-氯基-2-噻吩基、5-氯基-2-噻吩基、3-溴基-2-噻吩基、5-溴基-2-噻吩基、4-甲氧基-5-溴基-3-噻吩基、4-甲氧基-3-噻吩基、2-呋喃基、2-氰基-5-苯基呋喃-3-基、4,5-二甲基-2-呋喃基、5-甲基-2-三氟甲基-3-呋喃基、3-呋喃基、1-甲基吡咯-2-基、2-吡咯基、2-吡咔基、5-甲基-2-吡咔基、4-嘧啶基、2,6-二甲氧基-4-嘧啶基、4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基、4-氯基-2-甲基硫基嘧啶-6-基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、4-三氟甲基吡啶-2-基、2-三氟甲基吡啶-5-基、2-二甲胺基吡啶-5-基、5-氯基-2-吡啶基、2-氟基-3-吡啶基、2-氯基-3-吡啶基、2-甲氧基-3-吡啶基、2-乙氧基-3-吡啶基、2-氯基-4-吡啶基、2,5-二氯-3-吡啶基、2-(二甲胺基乙氧基)-3-吡啶基、2-甲氧基

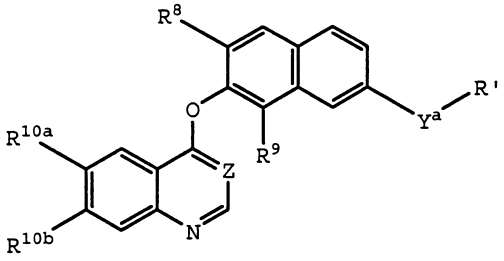
-5-吡啶基、2-甲基-5-吡啶基、4-氯基-2-吡啶基、4-甲氧基-5-吡啶基、3-苄氧基吡啶-2-基、4-甲基吡啶-2-基、4-乙基吡啶-2-基、2-氯基吡啶-4-基、3-氯基吡啶-5-基、3-氯基吡啶-6-基、2-氯基吡啶-5-基、4-氯基吡啶-2-基、1-甲基-2-酮基吡啶-5-基、四氫哌喃-4-基、4,5-二氫噻唑-2-基、噻唑-2-基、5-甲基-噻唑-2-基、4,5-二甲基-噻唑-2-基、4-第三-丁基-噻唑-2-基、5-第三-丁基-噻唑-2-基、5-硝基噻唑-2-基、5-溴基噻唑-2-基、5-[4-氯苯基]-噻唑-2-基、4-[4-氯苯基]-噻唑-2-基、4-[4-硝基苯基]-噻唑-2-基、4-噻唑基、2-甲基-4-噻唑基、2,5-二甲基-4-噻唑基、2,4-二甲基-5-噻唑基、5-第三-丁基-1,3,4-噻二唑-2-基、5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基、5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基、吡唑-5-基、3-吡唑基、1,3-二苯基-吡唑-3-基、1,3-二甲基-吡唑-3-基、5-氰基-4-第三-丁基-吡唑-3-基、5-胺基-3-甲基-吡唑-1-基、3-甲基-1-第三-丁基-吡唑-3-基、5-胺基-3-第三-丁基-吡唑-1-基、1-乙基吡唑-5-基、3-第三-丁基-吡唑-5-基、1-甲基-3-第三-丁基-吡唑-5-基、4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、7-喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、3,3-二甲基-1-甲基羰基二氫吲哚-6-基、3,3-二甲基-2,3-二氫-吲哚-6-基、4-第三-丁基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、3-喹啉基、2-苯并呋喃基、苯并[1,2,5]噻二唑-4-基、7-甲基-苯并噻唑-2-基、6-乙氧基苯并噻唑-2-基、6-氟-苯并噻唑-2-基、5,6-二甲基-苯并噻唑-2-基、苯并咪唑-2-基、1-甲基-苯并咪唑-2-基、苯并噁唑-2-基、苯并異噁唑-3-基、4-甲氧基苯并異噁唑-3-基及2-甲基苯并噻唑-5-基；及其藥學上可接受之衍生物。

44. 如請求項41之化合物，其中R'係選自3-異丙基苯基、3-氟苯基、3,4-二氟苯基、4-氯苯基、3-氯苯基、3,4-二氯苯基、3-甲氧苯基、3-三氟甲氧苯基及3,5-二(三氟甲基)苯基；及其藥學上可接受之衍生物。

45. 如請求項41之化合物，其中Y^a為-C(=O)NH-。

46. 如請求項41之化合物，其中R^8與R^9為H。

47. 如請求項1之化合物



VI

其中Y^a係選自$-NH(CH_2)_p-$、$NHC(=O)(CH_2)_p-$、$NHC(=O)(CH_2)_pO-$、$-(CH_2)_p-NHC(=O)-$、$-NHC(=O)NH-$、$NHC(=O)O(CH_2)_p-$、$-C(=O)O-$、$NHSO_2-$及$-C(=O)NH(CH_2)_p-$；

其中p為0, 1, 2或3；

其中Z為CR^x或N；

其中R'係選自H、C_{1-5}-烷基、C_{1-3}-鹵烷基、C_{1-3}-烷氧基-C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧羰基-C_{1-3}-烷基、C_{1-5}-氰基烷基、胺基羰基-C_{1-5}-烷基、C_{1-5}-烷基-胺基羰基-C_{1-5}-烷基、胺基-C_{1-5}-烷基、C_{1-5}-烷基-胺基-C_{1-5}-烷基、C_{1-5}-烷基磺醯基-C_{1-5}-烷基、苯基-C_{1-3}-烷基、C_{3-6}-環烷基-C_{1-3}-烷基、5-6-員雜環基-C_{1-3}-烷基及未經取代或經取代之環，選自

苯基、萘基、1,3-苯并二氧伍圓烯基、C_{3-6}-環烷基、C_{5-6}-環烯基、四氫吡咯基、吡咯基、咪唑基、吡唑

基、吡咔基、嘧啶基、吡啶基、喹啉基、二氫噻唑基、2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯基、六氫吡啶基、1-甲基-酮基吡啶基、四氫哌喃-4-基、二氫吲哚基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、喹啉基、苯并呋喃基、苯并[1,2,5]噻二唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并唏唑基、苯并異唏唑基、異唏唑基、異噻唑基、唏唑基、噻唑基、噻二唑基、呋喃基及噻吩基；

其中R^8係選自H、氟基、氯基及甲基；

其中R^9係選自H、甲基及氟基；且

其中R^x係選自H、CN、NH_2、F、烷羰基胺基及烷胺基羰基；

其中R^{10a}為H或甲氧基；且

其中R^{10b}係選自4-嗎福啉基丙氧基、2-羥基-3-嗎福啉-4-基-丙氧基、四氫吡咯-1-基丙氧基、1-四氫吡咯基乙氧基、4-六氫吡啶基氧基丙氧基、(4-甲基六氫吡咔-1-基)丙氧基、3-(4-甲基六氫吡咔-1-基)丙氧基、3-(1,2,4-三唑-1-基)丙氧基、三咔基丙氧基、3-(六氫吡啶-4-基)丙氧基、二甲胺基乙氧基、二甲胺基丙氧基及甲氧基；

及其藥學上可接受之衍生物。

48. 如請求項47之化合物，其中Z為CH；其中R^{10a}為甲氧基；且其中R^{10b}係選自4-嗎福啉基丙氧基、2-羥基-3-嗎福啉-4-基-丙氧基、四氫吡咯-1-基丙氧基、1-四氫吡咯基乙氧基、4-六氫吡啶基氧基丙氧基、(4-甲基六氫吡咔-1-基)丙氧基、

3-(4-甲基六氫吡咔-1-基)丙氧基、3-(1,2,4-三唑-1-基)丙氧基、三咔基丙氧基、3-(六氫吡啶-4-基)丙氧基、二甲胺基乙氧基、二甲胺基丙氧基及甲氧基。

49. 如請求項47之化合物，其中R'係選自H、甲基、乙基、正-丁基、異丁基、第三-丁基、異丙基、丙基、氰基甲基、胺基羰基甲基、二甲胺基羰基甲基、二甲胺基乙基、2-甲氧基-1-甲基乙基、甲氧羰基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、甲磺醯基乙基、二甲胺基乙基、甲氧羰基甲基、乙烯基、噻唑-2-基-$CH(CH_3)$-、苯基-$CH(CH_3)$-、5-甲基異噁唑-3-基甲基、四氫吡咯-1-基乙基、四氫呋喃-2-基甲基、4-甲基-2-酮基-四氫噁唑-5-基、吡啶-4-基甲基、吡啶-2-基甲基、2-三氟甲基吡啶-5-基甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、$(CH_3)_3CCH_2$-、五氟乙基、$CF_3CH_2CH_2$-、環丙基甲基、苄基、4-甲苄基、4-氯苄基、(2-甲氧苯基)乙基、1-苯基乙基、苯基乙基、環丙基、1-甲基環丙基、2-氟基環丙基、2-苯基環丙基、環丁基、環戊基、環己基、5,5-二甲基-3-酮基環己烯基、苯基、4-甲基苯基、3-甲基苯基、2-甲基苯基、3,4-二甲基苯基、3,5-二甲基苯基、4-乙基苯基、3-乙基苯基、2-乙基苯基、4-異丙基苯基、4-異丙基-3-甲基苯基、3-異丙基苯基、4-第三-丁基苯基、2,3-二甲基苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2,3-二氟苯基、2,6-二氟苯基、2,5-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,4,6-三氟苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、4-氯苯基、3-氯苯基、2-氯苯基、4-甲氧苯基、3-甲氧苯基、2-甲氧苯基、

3,4-二甲氧基苯基、2,6-二氯苯基、3-氟基-5-甲氧苯基、3-氯基-5-甲氧苯基、4-氯基-2-甲氧苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,6-二甲氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基、2-乙氧苯基、4-羥苯基、2-羥苯基、2,5-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,3-二氯苯基、3,5-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3,4-二氟苯基、3-三氟甲氧苯基、4-三氟甲氧苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、3,5-二(三氟甲基)-苯基、3,5-二(三氟甲基)-2-甲基苯基、4-二甲胺基苯基、3-二甲胺基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基、3-氰基苯基、4-甲基硫苯基、3-甲磺醯基苯基、2-甲磺醯基苯基、3-氯基-4-甲基苯基、3-氯基-4-氟苯基、4-[1-異丙基六氫吡咔-4-基]苯基、2-[(1-甲基四氫吡咯-3-基)-N(CH_3)]-5-三氟甲基苯基、5-[1-甲基六氫吡咔-4-基甲基]-3-三氟甲基苯基、5-[2-酮基四氫吡咯-1-基]-3-三氟甲基苯基、2-氯基-4-三氟甲基苯基、4-氯基-3-三氟甲基苯基、4-溴基-2-氟苯基、2-三氟甲氧苯基、2-三氟甲基苯基、4-五氟乙基苯基、-氟基-3-三氟甲基苯基、2-氟基-5-三氟甲基苯基、2-甲基-3-三氟甲基苯基、2-甲基-5-三氟甲基苯基、3-氟基-5-三氟甲基苯基、2-[甲基羰基胺基]-5-三氟甲基苯基、3-[1-甲基六氫吡啶-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-[1,1-二酮基-硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-[1-酮基-硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-[硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-六氫吡啶-1-基-5-三氟甲基-苯基、2-[(3-二甲胺基丙基)甲胺基]-5-三氟甲基苯基、2-(3-二甲胺基-四氫吡咯-1-基)-5-三氟甲基苯基、3-(甲基羰基胺基)苯基、3-(4-甲基六氫吡咔-1-基甲基)苯基、2-(4-甲基六氫吡咔-1-基

甲基)苯基、2-六氫吡啶-1-基-5-三氟甲基-苯基、2-[1-甲基六氫吡啶-4-基氧基]-5-三氟甲基苯基、2-甲氧基-5-三氟甲基苯基、2-甲氧基-5-苯基苯基、2-[3,3-二甲基-2-酮基-一氮四圜-1-基]-5-三氟甲基苯基、2-[嗎福啉-4-基乙氧基]-5-第三-丁基苯基、2-甲氧基-5-氟苯基、2-甲氧基-5-第三-丁基苯基、3-[二甲胺基甲基羰基胺基]-4-第三-丁基苯基、2-甲氧基-5-[2-吡啶基胺基羰基]苯基、2-甲氧基-5-苯基胺基羰基苯基、2-[甲基-(1-甲基四氫吡咯-3-基)胺基]-5-三氟甲基苯基、2,2-二氟苯并二氧伍圜烯-4-基、聯苯基、2-萘基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基、7-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基、1,3-苯并二氧伍圜烯-4-基、1-異丙基六氫吡啶-4-基、2-四氫吡咯基、1-甲基-2-四氫吡咯基、4-六氫吡咔基、1-甲基六氫吡啶-4-基、3-甲基-異噻唑-5-基、3-異噻唑基、4,5-二氯-3-異噻唑基、異噁唑-3-基、5-異噁唑基、4-異噁唑基、5-甲基-異噁唑-3-基、3,5-二甲基-異噁唑-4-基、4,5-二甲基-異噁唑-3-基、3-甲基-異噁唑-5-基、5-第三-丁基-異噁唑-3-基、4-溴基-5-甲基-異噁唑-3-基、5-噁唑基、1-甲基咪唑-5-基、5-咪唑基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-甲基羰基-噻吩-3-基、2-甲基羰基-5-第三-丁基-噻吩-3-基、2-胺基羰基-5-第三-丁基-噻吩-3-基、4-甲氧基-5-氯基-3-噻吩基、3-甲基-2-噻吩基、5-甲基-2-噻吩基、5-甲硫基-2-噻吩基、5-甲磺醯基-2-噻吩基、3-乙氧基-2-噻吩基、3-氯基-2-噻吩基、5-氯基-2-噻吩基、3-溴基-2-噻吩基、5-溴基-2-噻吩基、4-甲氧基-5-溴基-3-噻吩基、4-甲氧基-3-噻吩基、2-呋喃基、2-氰基-5-苯基呋喃-3-基、4,5-二甲基-2-

呋喃基、5-甲基-2-三氟甲基-3-呋喃基、3-呋喃基、1-甲基吡咯-2-基、2-吡咯基、2-吡咔基、5-甲基-2-吡咔基、4-嘧啶基、2,6-二甲氧基-4-嘧啶基、4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基、4-氯基-2-甲基硫基嘧啶-6-基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、4-三氟甲基吡啶-2-基、2-三氟甲基吡啶-5-基、2-二甲胺基吡啶-5-基、5-氯基-2-吡啶基、2-氟基-3-吡啶基、2-氯基-3-吡啶基、2-甲氧基-3-吡啶基、2-乙氧基-3-吡啶基、2-氯基-4-吡啶基、2,5-二氯-3-吡啶基、2-(二甲胺基乙氧基)-3-吡啶基、2-甲氧基-5-吡啶基、2-甲基-5-吡啶基、4-氯基-2-吡啶基、4-甲氧基-5-吡啶基、3-苄氧基吡啶-2-基、4-甲基吡啶-2-基、4-乙基吡啶-2-基、2-氯基吡啶-4-基、3-氯基吡啶-5-基、3-氯基吡啶-6-基、2-氯基吡啶-5-基、4-氯基吡啶-2-基、1-甲基-2-酮基吡啶-5-基、四氫哌喃-4-基、4,5-二氫噻唑-2-基、噻唑-2-基、5-甲基-噻唑-2-基、4,5-二甲基-噻唑-2-基、4-第三-丁基-噻唑-2-基、5-第三-丁基-噻唑-2-基、5-硝基噻唑-2-基、5-溴基噻唑-2-基、5-[4-氯苯基]-噻唑-2-基、4-[4-氯苯基]-噻唑-2-基、4-[4-硝基苯基]-噻唑-2-基、4-噻唑基、2-甲基-4-噻唑基、2,5-二甲基-4-噻唑基、2,4-二甲基-5-噻唑基、5-第三-丁基-1,3,4-噻二唑-2-基、5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基、5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基、吡唑-5-基、3-吡唑基、1,3-二苯基-吡唑-3-基、1,3-二甲基-吡唑-3-基、5-氰基-4-第三-丁基-吡唑-3-基、5-胺基-3-甲基-吡唑-1-基、3-甲基-1-第三-丁基-吡唑-3-基、5-胺基-3-第三-丁基-吡唑-1-基、1-乙基吡唑-5-基、3-第三-丁基-吡唑-5-基、1-甲基-3-第三-丁基-吡唑-5-基、4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-

基、7-喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、3,3-二甲基-1-甲基羰基二氫吲哚-6-基、3,3-二甲基-2,3-二氫-吲哚-6-基、4-第三-丁基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、3-喹啉基、2-苯并呋喃基、苯并[1,2,5]噻二唑-4-基、7-甲基-苯并噻唑-2-基、6-乙氧基苯并噻唑-2-基、6-氟-苯并噻唑-2-基、5,6-二甲基-苯并噻唑-2-基、苯并咪唑-2-基、1-甲基-苯并咪唑-2-基、苯并噁唑-2-基、苯并異噁唑-3-基、4-甲氧基苯并異噁唑-3-基及2-甲基苯并噻唑-5-基；及其藥學上可接受之衍生物。

50. 如請求項47之化合物，其中R'係選自甲氧基乙基、環丙基、3-異丙基苯基、4-第三-丁基-苯基、4-異丙基-3-甲基苯基、3-氯基-4-甲基苯基、3-氟苯基、3,4-二氟苯基、4-氯苯基、3-氯苯基、3,4-二氯苯基、3-甲氧苯基、4-三氟甲氧苯基、3-三氟甲氧苯基、3-三氟甲基苯基、3-吡啶基、4-三氟甲基-2-吡啶基、3-異噻唑基及2-噻唑基；及其藥學上可接受之衍生物。

51. 如請求項47之化合物，其中Y^a為-C(=O)NH-。

52. 如請求項47之化合物，其中R^8與R^9為H。

53. 如請求項47之化合物及其藥學上可接受之鹽，其係選自

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-氟苯基)-2-萘羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-環丙基-2-萘羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-(甲氧基)苯基)-2-萘羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-異噁唑基)-2-萘羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-氯苯基)-2-萘羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-(1,1-二甲基乙基)苯基)-2-萘羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(5-(1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基)-2-萘羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(1,3-噻唑-2-基)-2-萘羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-氯基-4-甲基苯基)-2-萘羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-(三氟甲基)-2-吡啶基)-2-萘羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-((三氟甲基)氧基)苯基)-2-萘羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3,4-二氟苯基)-2-萘羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-甲基-4-(1-甲基乙基)苯基)-2-萘羧醯胺；

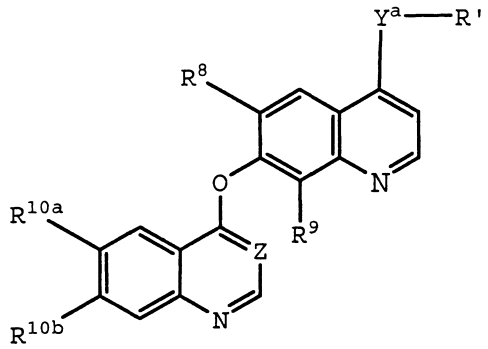
7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3,4-二氯苯基)-2-萘羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-((三氟甲基)氧基)苯基)-2-萘羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)-2-萘羧醯胺；及

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(3-吡啶基)-2-萘羧醯胺。

54. 如請求項1之化合物



VII

其中 Y^a 係選自 $-NH(CH_2)_p-$、$-NHC(=O)(CH_2)_p-$、$NHC(=O)(CH_2)_pO-$、$-(CH_2)_p-NHC(=O)-$、$-NHC(=O)NH-$、$NHC(=O)O(CH_2)_p-$、$-C(=O)O-$、$-NHSO_2-$ 及 $-C(=O)NH(CH_2)_p-$；其中 p 為 0, 1, 2 或 3；

其中 Z 為 CR^x 或 N；

其中 R' 係選自 H、C_{1-5}-烷基、C_{1-3}-鹵烷基、C_{1-3}-烷氧基-C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷氧羰基-C_{1-3}-烷基、C_{1-5}-氰基烷基、胺基羰基-C_{1-5}-烷基、C_{1-5}-烷基-胺基羰基-C_{1-5}-烷基、胺基-C_{1-5}-烷基、C_{1-5}-烷基-胺基-C_{1-5}-烷基、C_{1-5}-烷基磺醯基-C_{1-5}-烷基、苯基-C_{1-3}-烷基、C_{3-6}-環烷基-C_{1-3}-烷基、5-6-員雜環基-C_{1-3}-烷基及未經取代或經取代之環，選自

苯基、萘基、1,3-苯并二氧伍圜烯基、C_{3-6}-環烷基、C_{5-6}-環烯基、四氫吡咯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡咔基、嘧啶基、吡啶基、喹啉基、二氫噻唑基、2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯基、六氫吡啶基、1-甲基-酮基吡啶基、四氫哌喃-4-基、二氫吲哚基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、喹啉基、苯并呋喃基、苯并[1,2,5]噻二唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并㗁唑基、苯并異㗁唑基、異㗁唑基、

異噻唑基、噁唑基、噻唑基、噻二唑基、呋喃基及噻吩基；

其中R^8係選自H、氟基、氯基及甲基；

其中R^9係選自H、甲基及氟基；且

其中R^x係選自H、CN、NH_2、F、烷羰基胺基及烷胺基羰基；

其中R^{10a}為H或甲氧基；且

其中R^{10b}係選自4-嗎福啉基丙氧基、2-羥基-3-嗎福啉-4-基-丙氧基、四氫吡咯-1-基丙氧基、1-四氫吡咯基乙氧基、4-六氫吡啶基氧基丙氧基、(4-甲基六氫吡哄-1-基)丙氧基、3-(4-甲基六氫吡哄-1-基)丙氧基、3-(1,2,4-三唑-1-基)丙氧基、三哄基丙氧基、3-(六氫吡啶-4-基)丙氧基、二甲胺基乙氧基、二甲胺基丙氧基及甲氧基；

及其藥學上可接受之衍生物。

55. 如請求項54之化合物，其中Z為CH；其中R^{10a}為甲氧基；且其中R^{10b}係選自4-嗎福啉基丙氧基、2-羥基-3-嗎福啉-4-基-丙氧基、四氫吡咯-1-基丙氧基、1-四氫吡咯基乙氧基、4-六氫吡啶基氧基丙氧基、(4-甲基六氫吡哄-1-基)丙氧基、3-(4-甲基六氫吡哄-1-基)丙氧基、3-(1,2,4-三唑-1-基)丙氧基、三哄基丙氧基、3-(六氫吡啶-4-基)丙氧基、二甲胺基乙氧基、二甲胺基丙氧基及甲氧基。

56. 如請求項54之化合物，其中R'係選自H、甲基、乙基、正-丁基、異丁基、第三-丁基、異丙基、丙基、氰基甲基、胺基羰基甲基、二甲胺基羰基甲基、二甲胺基乙基、2-甲

氧基-1-甲基乙基、甲氧羰基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、甲磺醯基乙基、二甲胺基乙基、甲氧羰基甲基、乙烯基、噻唑-2-基-$CH(CH_3)$-、苯基-$CH(CH_3)$-、5-甲基異噁唑-3-基甲基、四氫吡咯-1-基乙基、四氫呋喃-2-基甲基、4-甲基-2-酮基-四氫噁唑-5-基、吡啶-4-基甲基、吡啶-2-基甲基、2-三氟甲基吡啶-5-基甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、$(CH_3)_3CCH_2$-、五氟乙基、$CF_3CH_2CH_2$-、環丙基甲基、苄基、4-甲苄基、4-氯苄基、(2-甲氧苯基)乙基、1-苯基乙基、苯基乙基、環丙基、1-甲基環丙基、2-氟基環丙基、2-苯基環丙基、環丁基、環戊基、環己基、5,5-二甲基-3-酮基環己烯基、苯基、4-甲基苯基、3-甲基苯基、2-甲基苯基、3,4-二甲基苯基、3,5-二甲基苯基、4-乙基苯基、3-乙基苯基、2-乙基苯基、4-異丙基苯基、4-異丙基-3-甲基苯基、3-異丙基苯基、4-第三-丁基苯基、2,3-二甲基苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2,3-二氟苯基、2,6-二氟苯基、2,5-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,4,6-三氟苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、4-氯苯基、3-氯苯基、2-氯苯基、4-甲氧苯基、3-甲氧苯基、2-甲氧苯基、3,4-二甲氧基苯基、2,6-二氯苯基、3-氟基-5-甲氧苯基、3-氯基-5-甲氧苯基、4-氯基-2-甲氧苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,6-二甲氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基、2-乙氧苯基、4-羥苯基、2-羥苯基、2,5-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,3-二氯苯基、3,5-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3,4-二氟苯基、3-三氟甲氧苯基、4-三氟甲氧苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、3,5-

二(三氟甲基)-苯基、3,5-二(三氟甲基)-2-甲基苯基、4-二甲胺基苯基、3-二甲胺基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基、3-氰基苯基、4-甲基硫苯基、3-甲磺醯基苯基、2-甲磺醯基苯基、3-氯基-4-甲基苯基、3-氯基-4-氟苯基、4-[1-異丙基六氫吡啡-4-基]苯基、2-[(1-甲基四氫吡咯-3-基)-N(CH_3)]-5-三氟甲基苯基、5-[1-甲基六氫吡啡-4-基甲基]-3-三氟甲基苯基、5-[2-酮基四氫吡咯-1-基]-3-三氟甲基苯基、2-氯基-4-三氟甲基苯基、4-氯基-3-三氟甲基苯基、4-溴基-2-氟苯基、2-三氟甲氧苯基、2-三氟甲基苯基、4-五氟乙基苯基、-氟基-3-三氟甲基苯基、2-氟基-5-三氟甲基苯基、2-甲基-3-三氟甲基苯基、2-甲基-5-三氟甲基苯基、3-氟基-5-三氟甲基苯基、2-[甲基羰基胺基]-5-三氟甲基苯基、3-[1-甲基六氫吡啶-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-[1,1-二酮基-硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-[1-酮基-硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-[硫代嗎福啉-4-基]-5-三氟甲基苯基、2-六氫吡啶-1-基-5-三氟甲基-苯基、2-[(3-二甲胺基丙基)甲胺基]-5-三氟甲基苯基、2-(3-二甲胺基-四氫吡咯-1-基)-5-三氟甲基苯基、3-(甲基羰基胺基)苯基、3-(4-甲基六氫吡啡-1-基甲基)苯基、2-(4-甲基六氫吡啡-1-基甲基)苯基、2-六氫吡啶-1-基-5-三氟甲基-苯基、2-[1-甲基六氫吡啶-4-基氧基]-5-三氟甲基苯基、2-甲氧基-5-三氟甲基苯基、2-甲氧基-5-苯基苯基、2-[3,3-二甲基-2-酮基-一氮四圜-1-基]-5-三氟甲基苯基、2-[嗎福啉-4-基乙氧基]-5-第三-丁基苯基、2-甲氧基-5-氟苯基、2-甲氧基-5-第三-丁基苯基、3-[二甲胺基甲基羰基胺基]-4-第三-丁基苯基、2-甲氧基-5-[2-吡啶

基胺基羰基]苯基、2-甲氧基-5-苯基胺基羰基苯基、2-[甲基-(1-甲基四氫吡咯-3-基)胺基]-5-三氟甲基苯基、2,2-二氟苯并二氧伍圜烯-4-基、聯苯基、2-萘基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基、7-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基、1,3-苯并二氧伍圜烯-4-基、1-異丙基六氫吡啶-4-基、2-四氫吡咯基、1-甲基-2-四氫吡咯基、4-六氫吡咔基、1-甲基六氫吡啶-4-基、3-甲基-異噻唑-5-基、3-異噻唑基、4,5-二氯-3-異噻唑基、異噁唑-3-基、5-異噁唑基、4-異噁唑基、5-甲基-異噁唑-3-基、3,5-二甲基-異噁唑-4-基、4,5-二甲基-異噁唑-3-基、3-甲基-異噁唑-5-基、5-第三-丁基-異噁唑-3-基、4-溴基-5-甲基-異噁唑-3-基、5-噁唑基、1-甲基咪唑-5-基、5-咪唑基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-甲基羰基-噻吩-3-基、2-甲基羰基-5-第三-丁基-噻吩-3-基、2-胺基羰基-5-第三-丁基-噻吩-3-基、4-甲氧基-5-氯基-3-噻吩基、3-甲基-2-噻吩基、5-甲基-2-噻吩基、5-甲硫基-2-噻吩基、5-甲磺醯基-2-噻吩基、3-乙氧基-2-噻吩基、3-氯基-2-噻吩基、5-氯基-2-噻吩基、3-溴基-2-噻吩基、5-溴基-2-噻吩基、4-甲氧基-5-溴基-3-噻吩基、4-甲氧基-3-噻吩基、2-呋喃基、2-氰基-5-苯基呋喃-3-基、4,5-二甲基-2-呋喃基、5-甲基-2-三氟甲基-3-呋喃基、3-呋喃基、1-甲基吡咯-2-基、2-吡咯基、2-吡咔基、5-甲基-2-吡咔基、4-嘧啶基、2,6-二甲氧基-4-嘧啶基、4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基、4-氯基-2-甲基硫基嘧啶-6-基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、4-三氟甲基吡啶-2-基、2-三氟甲基吡啶-5-基、2-二甲胺基吡啶-5-基、5-氯基-2-吡啶基、2-氟基-3-吡啶基、2-氯基-3-吡啶基、

2-甲氧基-3-吡啶基、2-乙氧基-3-吡啶基、2-氯基-4-吡啶基、2,5-二氯-3-吡啶基、2-(二甲胺基乙氧基)-3-吡啶基、2-甲氧基-5-吡啶基、2-甲基-5-吡啶基、4-氯基-2-吡啶基、4-甲氧基-5-吡啶基、3-苄氧基吡啶-2-基、4-甲基吡啶-2-基、4-乙基吡啶-2-基、2-氯基吡啶-4-基、3-氯基吡啶-5-基、3-氯基吡啶-6-基、2-氯基吡啶-5-基、4-氯基吡啶-2-基、1-甲基-2-酮基吡啶-5-基、四氫哌喃-4-基、4,5-二氫噻唑-2-基、噻唑-2-基、5-甲基-噻唑-2-基、4,5-二甲基-噻唑-2-基、4-第三-丁基-噻唑-2-基、5-第三-丁基-噻唑-2-基、5-硝基噻唑-2-基、5-溴基噻唑-2-基、5-[4-氯苯基]-噻唑-2-基、4-[4-氯苯基]-噻唑-2-基、4-[4-硝基苯基]-噻唑-2-基、4-噻唑基、2-甲基-4-噻唑基、2,5-二甲基-4-噻唑基、2,4-二甲基-5-噻唑基、5-第三-丁基-1,3,4-噻二唑-2-基、5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基、5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基、吡唑-5-基、3-吡唑基、1,3-二苯基-吡唑-3-基、1,3-二甲基-吡唑-3-基、5-氰基-4-第三-丁基吡唑-3-基、5-胺基-3-甲基-吡唑-1-基、3-甲基-1-第三-丁基-吡唑-3-基、5-胺基-3-第三-丁基-吡唑-1-基、1-乙基吡唑-5-基、3-第三-丁基-吡唑-5-基、1-甲基-3-第三-丁基-吡唑-5-基、4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、7-喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、3,3-二甲基-1-甲基羰基二氫吲哚-6-基、3,3-二甲基-2,3-二氫-吲哚-6-基、4-第三-丁基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、3-喹啉基、2-苯并呋喃基、苯并[1,2,5]噻二唑-4-基、7-甲基-苯并噻唑-2-基、6-乙氧基苯并噻唑-2-基、6-氟-苯并噻唑-2-基、5,6-二甲基-苯并噻唑-2-基、苯并咪唑-2-基、1-甲基-苯并咪唑-2-基、苯并噁唑-2-基、苯

并異噁唑-3-基、4-甲氧基苯并異噁唑-3-基及2-甲基苯并噻唑-5-基；及其藥學上可接受之衍生物。

57. 如請求項54之化合物，其中R'係選自甲氧基乙基、環丙基及4-氯苯基；及其藥學上可接受之衍生物。

58. 如請求項54之化合物，其中Y^a為-C(=O)NH-。

59. 如請求項54之化合物，其中R^8與R^9為H。

60. 如請求項54之化合物及其藥學上可接受之鹽，其係選自

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(4-氯苯基)-4-喹啉羧醯胺；

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-環丙基-4-喹啉羧醯胺；及

7-((6,7-雙(甲氧基)-4-喹啉基)氧基)-N-(2-(甲氧基)乙基)-4-喹啉羧醯胺。

61. 一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，及如請求項1-60中任一項之化合物。

62. 一種如請求項1-60中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在病患中治療癌症。

63. 如請求項62之用途，其中藥劑係與一種化合物合併使用，該化合物選自抗生素型藥劑、烷基化劑、抗代謝劑、激素劑、免疫劑、干擾素型藥劑及雜項藥劑。

64. 一種如請求項1-60中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在病患中治療血管生成。

65. 一種如請求項1-60中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在哺乳動物中治療增生相關病症。

66. 一種如請求項1-60中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在病患中降低腫瘤中之血流。

67. 一種如請求項1-60中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在病患中降低腫瘤大小。

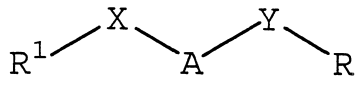
68. 一種如請求項1-60中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在病患中治療糖尿病患者之視網膜病。

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