（此處由本局於收文時黏貼條碼）

749967

發明專利說明書

200413353

（本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：92123981 9212398I

※申請日期：92 年 08 月 29 日 92-08-29

※IPC 分類：C07D 401/12
A61K 31/5377

壹、發明名稱：

(中) 含氮芳香環衍生物

(外) 含窒素芳香環誘導体

貳、申請人：(共 1 人)

1.姓　名：（中）衛材股份有限公司
（英）エーザイ株式会社
代表人：（中）1.內藤晴夫
（英）
地　址：（中）日本國東京都文京區小石川四丁目六番一〇號
（英）
國籍：（中英）日本　JAPAN

參、發明人：(共 7 人)

1.姓　名：（中）鶴岡明彥
（英）鶴岡明彦
地　址：（中）日本國茨城縣筑波市吾妻三丁目一九－一，二－二〇三
（英）日本国茨城県つくば市吾妻３丁目１９－１，２－２０３

2.姓　名：（中）松嶋知廣
（英）松嶋知広
地　址：（中）日本國茨城縣牛久市田宮二丁目一〇－二
（英）

3.姓　名：（中）松倉正幸
（英）松倉正幸
地　址：（中）日本國茨城縣筑波市東光台二丁目九－一〇
（英）日本国茨城県つくば市東光台２丁目９－１０

4.姓　名：（中）宮崎和城
（英）宮崎和城
地　址：（中）日本國茨城縣筑波市稻荷前九－七－二一一

（英）日本国茨城県つくば市稲荷前９－７－２１１

5.姓　名：（中）高橋惠子
（英）高橋惠子
地　址：（中）日本國茨城縣牛久市田宮三丁目一〇－七－五一二
（英）

6.姓　名：（中）鎌田淳一
（英）鎌田淳一
地　址：（中）日本國茨城縣筑波市櫻一丁目一三－九－四〇五
（英）日本国茨城県つくば市桜１丁目１３－９－４０５

7.姓　名：（中）福田吉男
（英）福田吉男
地　址：（中）日本國茨城縣筑波市松代二丁目二五－三－四〇三
（英）日本国茨城県つくば市松代２丁目２５－３－４０３

肆、聲明事項:

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利□主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數　順序註記】

1.日本　；2002/08/30；2002-253123 ☑有主張優先權

2.美國　；2003/04/22；60/464690 ☑有主張優先權

(1)

玖、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明乃對於伴生血管新發生之異常增殖的各種疾病有關之預防和治療上有效之新穎化合物、以及含有該新穎化合物而成血管新生抑制劑、抗腫瘤劑等醫藥組成物者。

【先前技術】

血管新生乃係胞兒期之形成血管系統或各種臟器之形態上、功能上成長時不可缺少之生物學現象。新生血管係由內皮細胞之移動、增殖、管腔形成等複數過程而構成，其過程中據報告肥大細胞、淋巴球、間質細胞等皆有重大相關（參考非專利文獻 1）。

身體裡已經發現有複數個血管新生刺激因子，特別是血管內皮細胞生長因子（Vascular Endothelial Growth Factor、或簡稱 VEGF）和纖維母細胞生長因子（Fibroblast Growth Factor，下文中簡稱爲 FGF）據報告可使血管新生亢進（參考非專利文獻 2 和 3）。

已成長人體中，當受傷治療時或女性生理周期時，在生理上會有血管新生，但是也發現已成長人體中，血管新生之病態增加已知有各種疾病之發病或病情進行過程相關。具體言之，癌症、風濕性關節炎、動脈粥瘤性動脈硬化症、糖尿病性網膜症、血管瘤、乾癬等疾病已知伴有血管新生之異常現象（參考非專利文獻 4）。特別是固形癌之生長已知依賴血管新生而產生，因此，血管新生抑制劑對

(2)

於難治療之固形癌而言，被期待其成爲新穎治療藥（參考非專利文獻 5）。

另外，結合有取代吲哚基之六節環含氮芳香族化合物有關先前技術可參考專利文獻 1 和 2。

專利文獻 1 中，依據特異性酪胺酸激酶抑制功能，記載有藉 VEGF 刺激而抑制血管新生之吲哚衍生物，但未揭示以抑制作用有關藥理試驗結果。又，專利文獻 2 中記載有 4 位置上介以氧原子結合有吲哚環之吡啶衍生物，但是本發明之化合物也未揭示對於 FGF 刺激所致血管新生之抑制作用。

專利文獻 1：國際公開第 02/16348 號小冊，

專利文獻 2：國際公開第 02/32872 號小冊，

非專利文獻 1：J. Biol. Chem., 267, 10931, 1992；

非專利文獻 2：Endocrinology, 133, 848, 1993；

非專利文獻 3：Biochem. Biophys. Res. Commun., 147, 876, 1987；

非專利文獻 4：N. Engl. J. Med., 333, 1757, 1995；

非專利文獻 5：J. Natl. Cancer Inst., 82, 4, 1990。

【發明內容】

本發明之目的在探索具有下列功能之血管新生抑制化合物：

（1）藉強力抑制身體內之主要血管新生因子之 VEGF 以及由 FGF 所衍生血管新生之雙方而表現抗腫瘤活

(3)

性，

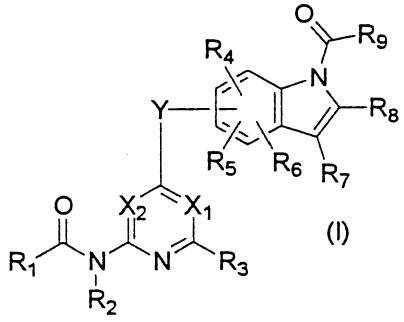
（2）在物理性、體內動態、安全性方面做爲醫藥具備優異之有益性狀，

（3）對於伴生血管新生之異常生長之各種疾病之改善、預防和治療有益等血管新生抑制化合物之研發。

本發明研究者有鑑於上述問題積極努力研究結果，合成下列一般式（I）所示新穎之吡啶衍生物和嘧啶衍生物以及其鹽或其水合物，同時發現該化合物或其鹽或此等之水合物具有優異之血管新生抑制作用，而完成了本發明。

即，本發明乃包括下列項目：

<1>一般式

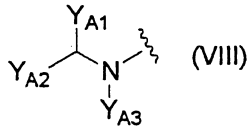


(I)

〔式中，X_1示氮原子或式－CR_{10}=所代表基；X_2示氮原子或式－CR_{11}=所代表基；但是X_1和X_2不能同時代表氮原子；

Y示氧原子、硫原子、亞磺醯基、磺醯基或式－NR_Y－（R_Y示氫原子或C_{1-6}烷基。）所代表基；

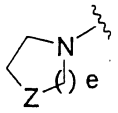
R_1示可具有取代基之C_{1-6}烷氧基，可具有取代基之C_{6-10}芳氧基、式－$NR_{12a}R_{12b}$所代表基，式



(VIII)

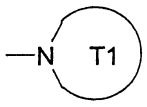
(4)

{式中，Y_{A1} 和 Y_{A2} 分別獨自示式－A_{10}－A_{11}－A_{12}〔A_{10} 示單鍵結合或可具有取代基之 C_{1-6} 伸烷基；A_{11} 示單鍵結合、氧原子、羰基或磺醯基；A_{12} 示氫原子、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 環烷基、C_{6-10} 芳基、5－10 節雜芳基、式－$NR_{A10}R_{A11}$、式－OR_{A12}（R_{A10}、R_{A11} 和 R_{A12} 分別獨自示氫原子、C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 環烷基）所代表基或式



（式中，e 示 1 或 2；Z 示氧原子、式－$CR_{X7}R_{X8}$－或式－NR_{X9}－所代表基；R_{X7}、R_{X8} 和 R_{X9} 分別獨自示氫原子、羥基或 C_{1-6} 烷基）所代表基。〕所代表基；

Y_{A3} 示氫原子或可具有取代基之 C_{1-6} 烷基。}所代表基，或式

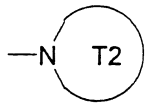


（式中，T1 示可具有取代基，環內可含有 X 之 5~10 節芳香族雜環，或可具有取代基、環內可含有 X 之 3~10 節雜環。）所代表基；

R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_{10} 和 R_{11} 分別獨自示氫原子、鹵素原子、氰基，可具有取代基之 C_{1-6} 烷基，可具有取代基之 C_{2-6} 烯基，可具有取代基之 C_{2-6} 炔基，可具有取代基之 C_{3-8} 環烷基，式－$CO-R_{13}$ 所代表基、式－$NR_{14}-CO-R_{13}$ 所代表基、式－SO_2-R_{15} 所代表基、式－$NR_{14}-SO_2-R_{15}$ 所代表基或式－$NR_{16a}R_{16b}$ 所代表基；

(5)

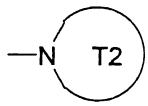
R_9 示式 $-NR_{16a}R_{16b}$ 所代表基，或式



（T2 示可具有取代基之 5~10 節芳香族雜環或可具有取代基之 3~10 節雜環）所代表基；

R_{12a} 和 R_{12b} 分別獨自示氫原子，可具有取代基之 C_{1-6} 烷基，可具有取代基之 C_{3-6} 烯基，可具有取代基之 C_{3-6} 炔基，可具有取代基之 C_{3-8} 環烷基，可具有取代基之 3~10 節雜環狀基或可具有取代基之 C_{1-6} 烷氧基；

R_{13} 示氫原子，可具有取代基之 C_{1-6} 烷基，可具有取代基之 C_{2-6} 烯基，可具有取代基之 C_{2-6} 炔基，可具有取代基之 C_{3-8} 環烷基，可具有取代基之 C_{6-10} 芳基，可具有取代基之 5~10 節雜芳基，可具有取代基之 3~10 節雜環狀基，可具有取代基之 C_{1-6} 烷氧基，可具有取代基之 C_{6-10} 芳氧基，式 $-NR_{12a}R_{12b}$ 所代表基，或式



（T2 示可具有取代基之 5~10 節芳香族雜環或可具有取代基之 3~10 節雜環）所代表基；

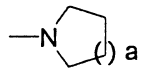
R_2 和 R_{14} 分別獨自示氫原子，可具有取代基之 C_{1-6} 烷基，可具有取代基之 C_{2-6} 烯基，可具有取代基之 C_{2-6} 炔基，可具有取代基之 C_{3-8} 環烷基，或式 $-CO-R_{13}$ 所代表基；

R_{15} 示可具有取代基之 C_{1-6} 烷基，可具有取代基之 C_{2-6} 烯基，可具有取代基之 C_{2-6} 炔基，可具有取代基之

C_{3-8}環烷基，可具有取代基之C_{6-10}芳基，可具有取代基之5~10節雜芳基，可具有取代基之3~10節雜環狀基；

R_{16a}和R_{16b}分別獨自示氫原子，可具有取代基之C_{1-6}烷基，可具有取代基之C_{3-6}烯基，可具有取代基之C_{3-6}炔基，可具有取代基之C_{3-8}環烷基，可具有取代基之C_{6-10}芳基，可具有取代基之5~10節雜芳基，可具有取代基之3~10節雜環狀基，或可具有取代基之C_{1-6}烷氧基；

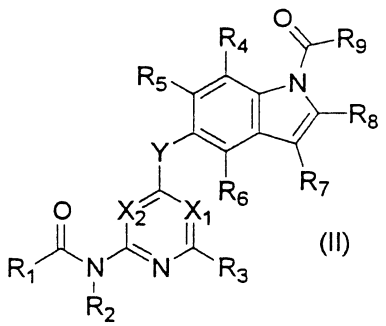
X示氧原子、硫原子、羰基、磺醯基、式－$CR_{X1}R_{X2}$－所代表基，或式－NR_{X3}－所代表基；R_{X1}、R_{X2}和R_{X3}分別獨自示氫原子、或式－A_1－A_2－A_3〔A_1和A_2分別獨自示單鍵結合，可具有取代基之C_{1-6}伸烷基或羰基；A_3示氫原子、C_{3-8}環烷基、式－$NR_{A1}R_{A2}$、式－OR_{A3}（R_{A1}、R_{A2}和R_{A3}分別獨自示氫原子或C_{1-6}烷基。）所示基，或可具有取代基之式



（式中，a示1或2）所代表基。〕所代表基。〕所代表化合物（但是不包括N1－環丙基－5－（（2－（（（2－氯乙基胺基）羰基）胺基）－4－吡啶基）氧基）－1H－1－吲哚基醯胺）或其鹽或此等之水合物；

<2>一般式

(7)



(II)

〔式中，X_1、X_2、Y、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8和R_9和上述<1>項之X_1、X_2、Y、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8和R_9相同意義〕所示化合物（但是不包括N1－環丙基－5－（（2－（（（2－氯乙基胺基）羰基）胺基）－4－吡啶基）氧基）－1H－1－吲哚基醯胺）或其鹽或此等之水合物；

<3><1>或<2>項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中Y示氧原子、式－NH－所代表基或式－N（CH_3）－所代表基；

<4><1>或<2>項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中Y示氧原子；

<5><1>或<4>項中任意一項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中X_1和X_2之任意一方係式－CH=所代表之基；

<6><1>~<4>項中任意一項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中X_1和X_2皆係式－CH=所代表基；

<7><1>~<6>項中任意一項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中R_3、R_4、R_5、R_6和R_8示氫原子，R_7示氫原子，鹵素原子或可具有取代基之C_{1-6}烷基；

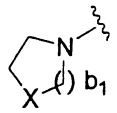
<8><1>~<7>項中任意一項之化合物或其鹽或水合物

(8)

，其中 R_9 示式 $-NHR_{17}$（式中，R_{17} 示可具有取代基之 C_{1-6} 烷基，C_{3-6} 炔基，C_{3-8} 環烷基，可具有取代基之 C_{6-10} 芳基或可具有取代基之 5~10 節雜芳基）所代表基；

<9><1>~<7>項中任意一項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中 R_9 示式 $-NR_{18a}R_{18b}$（式中，R_{18a} 和 R_{18b} 分別獨自示 C_{1-6} 烷基）所代表基；

<10><1>~<7>項中任意一項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中 R_9 示式



(III)

（式中，b_1 示 1 或 2；X 和上述<1>項中之 X 相同意義）所代表基；

<11><1>~<7>項中任意一項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中 R_9 示式 $-NHR_{19}$（式中，R_{19} 示 C_{1-6} 烷基，C_{3-6} 炔基，C_{3-8} 環烷基，C_{6-10} 芳基）所代表基；

<12><1>~<11>項中任意一項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中 R_3、R_4、R_5、R_6、R_7 和 R_8 皆示氫原子；

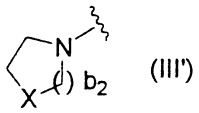
<13><1>~<12>項中任意一項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中 R_2 示氫原子；

<14><1>~<13>項中任意一項之化合物或其鹽或水合物，其中 R_9 示式 $-NHR_{20}$（式中，R_{20} 示甲基、乙基或環丙基）所代表基；

<15><1>~<13>項中任意一項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中 R_9 示式 $-NH(CH_3)$ 所代表基；

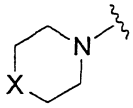
(9)

<16><1>~<15>項中任意一項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中，R_1係可具有取代基之式


(III')

（式中，b_2示0，1或2；X和上述<1>項中之X相同意義）所代表基；

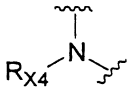
<17><1>~<16>項中任意一項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中R_1係式


(IV)

（式中，X和上述<1>項之X相同意義）所代表基；

<18><17>項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中，式（IV）中X示氧原子；

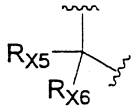
<19><17>項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中，式（IV）中，X示式


(V)

{式中，R_{X4}示氫原子或式－A_4－A_5－A_6〔A_4和A_5分別獨自示單鍵結合，可具有取代基之C_{1-6}伸烷基或羰基；A_6示氫原子，C_{3-8}環烷基，式－$NR_{A4}R_{A5}$、式－OR_{A6}（R_{A4}、R_{A5}和R_{A6}分別獨自示氫原子或C_{1-6}烷基）所代表基〕所代表基〕所代表基；

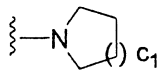
<20><17>項之化合物或其鹽或此等之水合物，式（IV）中，X示式

(10)



(VI)

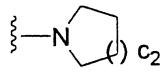
{式中，R_{X5} 和 R_{X6} 分別獨自示氫原子或式 $-A_7-A_8-A_9$〔A_7 和 A_8 分別獨自示單鍵結合，可具有取代基之 C_{1-6} 伸烷基或羰基；A_9 示氫原子、C_{3-8} 環烷基、式 $-NR_{A7}R_{A8}$，式 $-OR_{A9}$（R_{A7}，R_{A8} 和 R_{A9} 分別獨自示氫原子或 C_{1-6} 烷基）所代表基，或式



（式中，C_1 示 0，1 或 2）所代表基〕所代表基}所代表基；

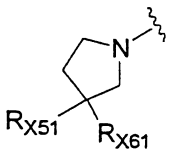
<21><20>之化合物或其鹽或此等之水合物，其中，式（VI）中，R_{X5} 和 R_{X6} 之任意一方爲羥基，另一方爲氫原子或 C_{1-6} 烷基；

<22><20>項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中，式（VI）中，R_{X5} 和 R_{X6} 之任意一方爲氫原子，另一方爲式



（式中，c_2 示 1 或 2）所代表基；

<23><1>~<16>項中任意一項之化合物或其鹽或此等之水合物 R_1 示式

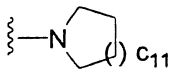


(VII)

{式中，R_{X51} 和 R_{X61} 分別獨自示氫原子或式 $-A_{71}-$

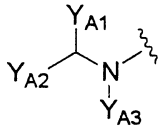
(11)

$A_{81}-A_{91}$〔A_{71} 和 A_{81} 分別獨自示單鍵結合，可具有取代基之 C_{1-6} 伸烷基或羰基；A_{91} 示氫原子、C_{3-8} 環烷基、式 $-NR_{A71}R_{A81}$，式 $-OR_{A91}$（R_{A71}，R_{A81} 和 R_{A91} 分別獨自示氫原子或 C_{1-6} 烷基）所代表基，或式

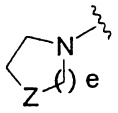


（式中，c_{11} 示 0，1 或 2）所代表基〕所代表基}所代表基；

<24><1>~<15>項中任意一項之化合物或其鹽或此等之水合物；其中 R_1 示式


(VIII)

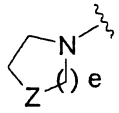
{式中，Y_{A1} 和 Y_{A2} 分別獨自示式 $-A_{10}-A_{11}-A_{12}$〔A_{10} 示單鍵結合或可具有取代基之 C_{1-6} 伸烷基；A_{11} 示單鍵結合、氧原子、羰基或磺醯基；A_{12} 示氫原子、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 環烷基、C_{6-10} 芳基、5~10 節雜芳基、式 $-NR_{A10}R_{A11}$、式 $-OR_{A12}$（R_{A10}、R_{A11} 和 R_{A12} 分別獨自示氫原子、C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 環烷基）所代表基，或式



（式中，e 示 1 或 2；Z 示氧原子，式 $-CR_{X7}R_{X8}-$ 或式 $-NR_{X9}-$ 所代表基；R_{X7}、R_{X8} 和 R_{X9} 分別獨自示氫原子、羥基或 C_{1-6} 烷基）所代表基〕所代表基；Y_{A3} 示氫原子或可具有取代基之 C_{1-6} 烷基}所代表基；

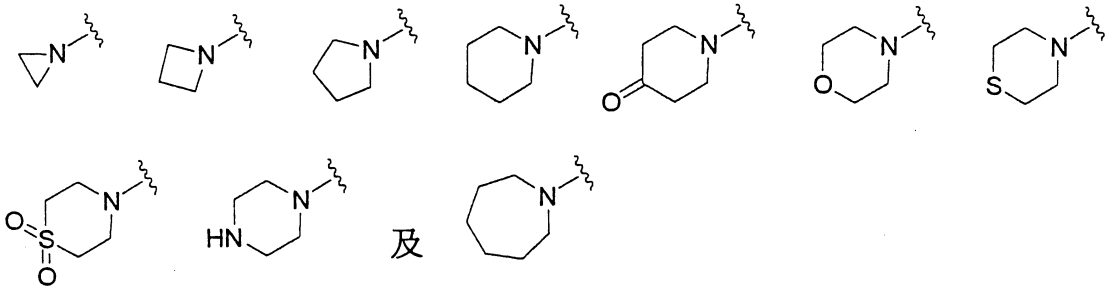
(12)

<25><24>項之化合物或其鹽或此等之水合物；其中，式（VIII）中，Y_{A1} 和 Y_{A2} 之任意一方爲氫原子，另一方爲式－（CH_2）$_2$－A_{13}－A_{14}〔A_{13} 示單鍵結合，羰基或磺醯基；A_{14} 示 C_{1-6} 烷基、或－$NR_{A13}R_{A14}$（R_{A13} 和 R_{A14} 分別獨自示氫原子、C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 環烷基）所代表基，或式



（式中，e 和 z 跟上述<24>項之 e 和 z 相同意義）〕所代表基}所代表基，Y_{A3} 示氫原子；

<26><1>~<15>項中任意一項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中，R_1 係可具有選擇自「取代基群 α」爲其取代基之式

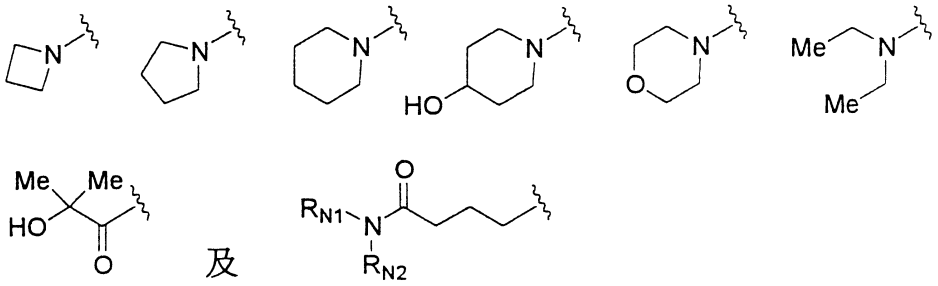


所代表基中之任意之基，

〔取代基群 α〕

鹵素原子、羥基、硫醇基、硝基、氰基、羧基、胺基、C_{1-6} 烷基、C_{3-8} 環烷基、式

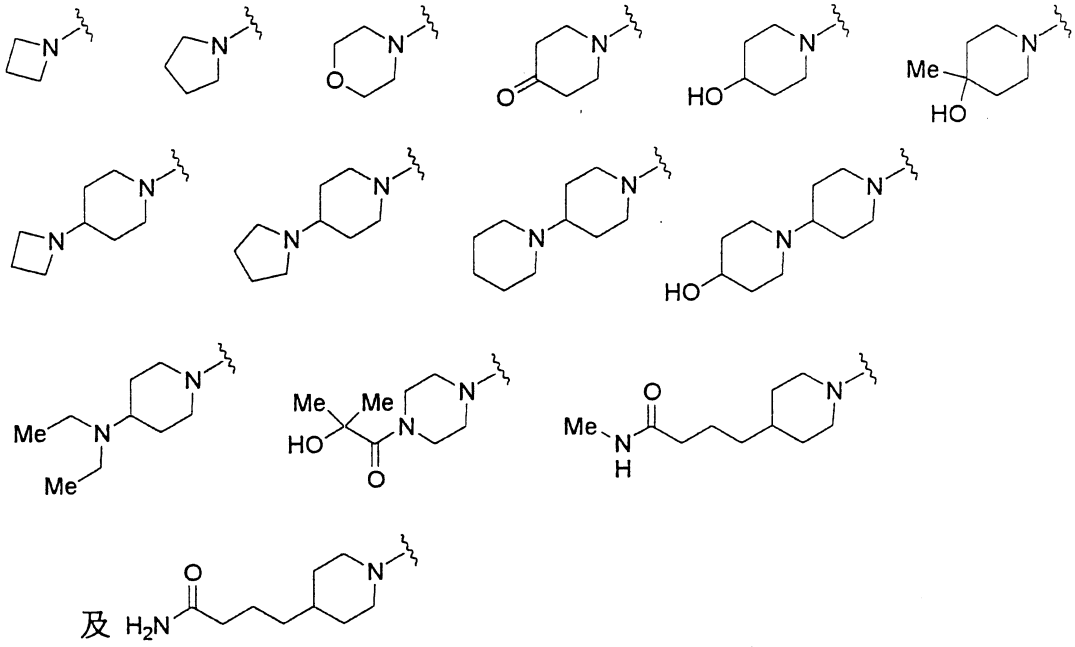
(13)



及

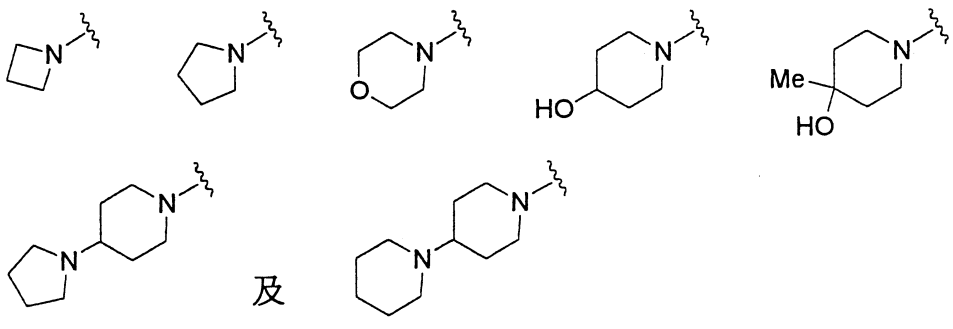
所代表基（式中，R_{N1}和R_{N2}分別獨自示氫原子或C_{1-6}烷基）；

<27><1>~<15>項中任意一項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中，R_1示式



所代表基中任選之基；

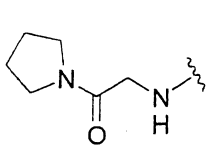
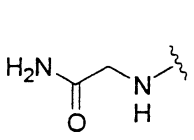
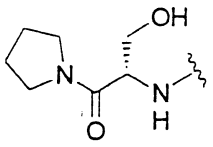
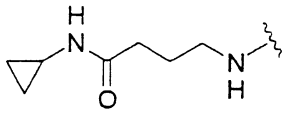
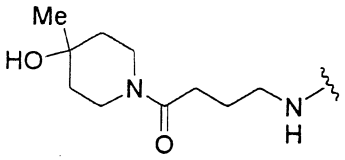
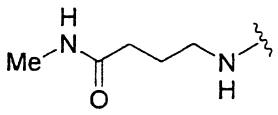
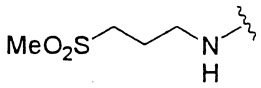
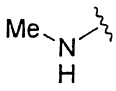
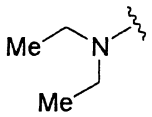
<28><1>~<15>項中任意一項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中，R_1示式



(14)

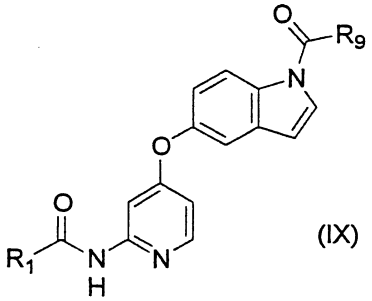
所代表基中任選之基；

<29><1>~<15>項中任意一項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中，R_1示式

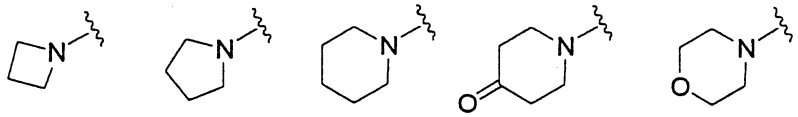
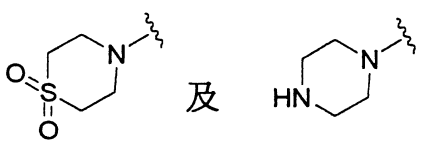








及


所代表基中任選之基；

<30><1>項之化合物或其鹽或此等之水合物；其中，一般式（IX）所代表化合物：


(IX)

〔式中，R_1示可具有「取代基群 β」中所選擇基爲其取代基之式

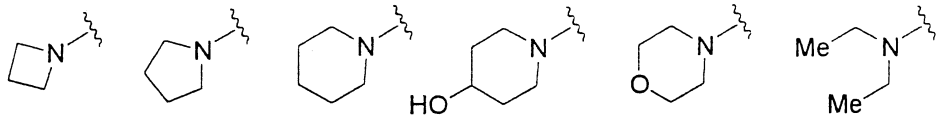


及

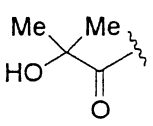
所代表基中任選之基；R_9示式 $-NHR_{20}$（式中，R_{20}

示甲基、乙基或環丙基）所代表基〕，

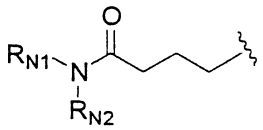
〔取代基群 β〕

羥基、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、式





及



所代表基（式中，R_{N1}和R_{N2}分別獨自示氫原子或C_{1-6}烷基）；

<31><1>項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中，任選自下列化合物者：

（1）N1－乙基－5－（2－（（甲氧基胺基）羰基）胺基－4－嘧啶基）氧基－1H－吲哚基醯胺、

（2）5－（6－（3－（3－二乙胺基丙基胺基）脲基）嘧啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺、

（3）5－（6－（（（4－羥基六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）嘧啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺、

（4）5－（6－（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基胺基）嘧啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（5）5－（2－（3－（（1R）－1－胺甲醯基－2－苯乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（6）5－（2－（3－（（1S）－1－胺甲醯基－2－苯基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（7）5－（2－（3－（2－氧基－2－（吡咯啶－1－基）乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（8）5－（2－（3－（2－（4－羥基－4－甲基六氫吡啶－1－基）－2－氧基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（9）5－（2－（3－（（1S）－1－胺甲醯基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（10）5－（2－（3－（（1S）－1－胺甲醯基－3－甲基丁基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（11）5－（2－（3－胺甲醯基甲基脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（12）5－（2－（3－環丙基胺甲醯基甲基脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（13）5－（2－（3－（（1S）－1－胺甲醯基－2－羥乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（14）5－（2－（3－（（1R）－1－胺甲醯基－2－羥乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－

甲替醯胺、

（15）（2S）－2－（3－（4－（1－甲基胺甲醯基－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）脲基）－1，5－戊烷二醯胺、

（16）（2S）－2－（3－（4－（1－甲基胺甲醯基－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）脲基）琥珀醯胺、

（17）5－（2－（3－（（1S）－1－環丙基胺甲醯基－2－羥乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（18）5－（2－（3－（（1S）－1－羥甲基－2－氧基－2－吡咯啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（19）5－（2－（3－（（1R）－1－羥甲基－2－氧基－2－吡咯啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（20）5－（2－（3－（（1S）－1－羥甲基－2－氧基－2－六氫吡啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（21）5－（2－（3－（（1R）－1－羥甲基－2－氧基－2－六氫吡啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（22）5－（2－（3－（（1S）－1－羥甲基－2－（4－羥基六氫吡啶－1－基）－2－氧基乙基）脲基）吡啶－

4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（23）5－（2－（3－（（1S）－1－羥甲基－2－（嗎福啉－4－基）－2－氧基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（24）5－（2－（3－（2－環丙基胺甲醯基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（25）5－（2－（3－（3－氧基－3－（吡咯啶－1－基）丙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（26）5－（2－（3－（3－（4－羥基－4－甲基六氫吡啶－1－基）－3－氧基丙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（27）N1－乙基－5－（2－（（（2－乙氧基乙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（28）N1－甲基－5－（2－（（4－（2－羥基－2－甲基丙醯基）六氫吡咔－1－基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－吲哚基醯胺、

（29）N1－甲基－5－（2－（（3－（二乙胺基）丙胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（30）N1－甲基－5－（2－（（（3－（4－羥基N－六氫吡啶基）丙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

(19)

（31）N1－甲基－5－（2－（（（3－（4－甲基六氫吡咔－1－基）丙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（32）5－（2－（3－（4－氧基－4－（吡咯啶－1－基）丁基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（33）5－（2－（3－（3－（環丙基胺甲醯基）丙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（34）5－（2－（3－（4－（4－羥基－4－甲基六氫吡啶－1－基）－4－氧基丁基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（35）5－（2－（3－（3－（二乙基胺甲醯基）丙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（36）5－（2－（3－（3－（甲基胺甲醯基）丙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（37）N1－甲基－5－（2－（吡咯啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－吲哚基－1－吲哚基醯胺、

（38）N1－甲基－5－（2－（六氫吡啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（39）N1－甲基－5－（2－（（4－羥基 N－六氫吡

啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（40）N1－甲基－5－（2－（4－氧基六氫吡啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（41）5－（2－（（（4－羥基－4－甲基六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（42）N1－甲基－5－（2－（（4－（1－羥基－1－甲基乙基）N－六氫吡啶）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（43）5－（2－（（（4－（3－甲基胺甲醯基丙基）N－六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（44）5－（2－（（（4－（3－胺甲醯基丙基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（45）5－（2－（（4－（（吡咯啶－1－基）羰基）六氫吡啶－1－基）羰基胺基）吡啶－4－基氧基）1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（46）N1－甲基－5－（2－（（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（47）N1－甲基－5－（2－（（（4－（六氫吡啶－

1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（48）N1－甲基－5－（2－（（4－乙基六氫吡哄－1－基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（49）N1－甲基－5－（2－（（4－（2－羥乙基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（50）N1－甲基－5－（2－（（3－甲基磺醯基丙胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（51）N1－甲基－5－（2－（（4－（2－二甲胺基乙醯基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（52）N1－甲基－5－（2－（（4－環己基六氫吡哄－1－基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（53）N4－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－4－嗎福啉基醯胺、

（54）N1－甲基－5－（2－（（1，1－二氧基硫嗎福啉－4－基羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（55）5－（2－（3－（（1R）－1－羥甲基－2－氧基－2－吡咯啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）

－1H－吲哚基－1－乙替醯胺、

（56）5－（2－（3－（（1S）－1－羥甲基－2－氧基－2－吡咯啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－乙替醯胺、

（57）5－（2－（3－（（1R）－1－羥甲基－2－氧基－2－六氫吡啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－乙替醯胺、

（58）5－（2－（3－（（1S）－1－羥甲基－2－氧基－2－六氫吡啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－乙替醯胺、

（59）5－（2－（3－（2－（4－羥基－4－甲基六氫吡啶－1－基）－2－氧基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－乙替醯胺、

（60）N1－乙基－5－（2－（（（1－甲基－4－六氫吡啶基）甲基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－吲哚基醯胺、

（61）N1－乙基－5－（2－（（（2－（二乙胺基）乙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（62）N1－乙基－5－（2－（（（2－（嗎福啉－4－基）乙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（63）N1－乙基－5－（2－（（（2－（4－羥基N－六氫吡啶基）乙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧

基－1H－1－吲哚基醯胺、

（64）N1－甲基－5－（2－（（（2－（4－羥基N－六氫吡啶基）乙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（65）N1－乙基－5－（2－（（3－（二乙胺基）丙胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（66）N1－乙基－5－（2－（（（3－（嗎福啉－4－基）丙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（67）N1－乙基－5－（2－（（（3－（4－甲基六氫吡哄－1－基）丙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（68）N1－環丙基－5－（2－（2－（（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（69）5－（2－（3－（（1R）－1－羥甲基－2－氧基－2－吡咯啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－環丙替醯胺、

（70）5－（2－（3－（（1S）－1－羥甲基－2－氧基－2－吡咯啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－環丙替醯胺、

（71）5－（2－（3－（2－氧基－2－（吡咯啶－1－基）乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1

－環丙替醯胺、

（72）5－（2－（3－（3－氧基－3－（吡咯啶－1－基）丙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－環丙替醯胺、

（73）5－（2－（3－（（1R）－1－羥甲基－2－氧基－2－六氫吡啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－環丙替醯胺、

（74）5－（2－（3－（（1S）－1－羥甲基－2－氧基－2－六氫吡啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－環丙替醯胺、

（75）N1－苯基－5－（2－（（（3－（二乙胺基）丙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（76）N1－苯基－5－（2－（（（3－（4－甲基六氫吡咔－1－基）丙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（77）N1－乙基－5－（2－（（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（78）5－（2－（（（4－羥基－4－甲基六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－乙替醯胺、

（79）N1－乙基－5－（2－（（4－羥基六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－吡啶基）氧基－1H－1－

吲哚基醯胺、

（80）N1－乙基－5－（2－（六氫吡啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（81）N1－乙基－5－（（2－（（吡咯啶－1－基羰基）胺基）－4－吡啶基）氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（82）N4－（4－（（1－（乙胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基）－2－吡啶基）－4－嗎福啉基醯胺、

（83）N1－乙基－5－（2－（（1，1－二氧基硫嗎福啉－4－基羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（84）N1－乙基－5－（2－（（甲氧基胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－吲哚基醯胺、

（85）N1－環丙基－5－（2－（（4－羥基 N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（86）N1－環丙基－5－（2－（（（4－羥基－4－甲基六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶基－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（87）N4－（4－（1－（環丙胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－4－嗎福啉基醯胺、

（88）N1－環丙基－5－（2－（（吡咯啶－1－基羰基）胺基）－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（89）N1－環丙基－5－（2－（2－（六氫吡啶－1

－基羰基）胺基）－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（90）N4－（4－（1－（環戊胺基）胺基）－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－4－嗎福啉基醯胺、

（91）5－（2－（（（4－羥基六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）－吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－環戊替醯胺、

（92）N1－環丙基－5－（2－（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（93）N1－（3－甲基丁基）－5－（2－（（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（94）N1－（3－甲基丁基）－5－（2－（（4－羥基 N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（95）N4－（3－（1－（（3－甲基丁基）胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－4－嗎福啉基醯胺、

（96）N1－（1－乙基丙基）－5－（2－（（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（97）N1－（1－乙基丙基）－5－（2－（（4－羥基 N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基氧基）－1H

(27)

－1－吲哚基醯胺、

（98）N4－（4－（1－（（1－乙基丙基）胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－4－嗎福啉基醯胺、

（99）N4－（4－（1－（（1－戊基）胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－4－嗎福啉基醯胺、

（100）N1－（1－戊基）－5－（2－（（（4－羥基六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（101）N1－（1－戊基）－5－（2－（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（102）N1－甲基－3－氯－5－（2－（（（3－（二乙胺基）丙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（103）N1－甲基－3－氯－5－（2－（（4－（吡咯啶－1－基）N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（104）N1－甲基－3－氯－5－（2－（（4－羥基 N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（105）N1－甲基－3－氯－5－（2－（（（3－（4－羥基 N－六氫吡啶基）丙基）胺基）羰基）胺基－4－

吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（106）N1－甲基－3－氯－5－（2－（（4－（2－羥乙基）六氫吡咔－1－基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（107）N4－（4－（3－氯－1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－4－嗎福啉基醯胺、

（108）N1－甲基－3－氯－5－（2－（（4－乙基六氫吡咔－1－基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（109）N1－乙基－3－氯－5－（2－（（4－羥基 N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（110）N1－乙基－3－氯－5－（2－（（（3－（4－羥基 N－六氫吡啶基）丙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（111）N1－乙基－3－氯－5－（2－（（（3－（二乙胺基）丙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（112）N1，3－二甲基－5－（2－（（4－羥基 N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（113）N1，3－二甲基－5－（2－（（4－（吡咯啶－1－基）N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧

基－1H－1－吲哚基醯胺、

（114）N1－環丙基－5－（2－（（4－羥基N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－3－甲基－1H－1－吲哚基醯胺、

（115）N1－環丙基－5－（2－（（4－（2－羥基乙基）六氫吡咔－1－基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－3－甲基－1H－1－吲哚基醯胺、

（116）N1－甲基－5－（2－（（甲胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（117）N1－甲基－5－（2－（二乙胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（118）N1－（2－丙炔基）－5－（2－（（吡咯啶－1－基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（119）N1－甲基－5－（2－吖丁啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（120）N1－乙基－5－（2－吖丁啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（121）N1－環丙基－5－（2－吖丁啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（122）N1－甲基－5－（2－（（（4－（嗎福啉－4－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（123）N1－甲基－5－（2－（（（4－（吖丁啶－1

－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（124）N1－甲基－5－（2－（（（4－（二乙胺基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（125）N1－甲基－5－（2－（（（4－（4－羥基六氫吡啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、以及

（126）N1－丙基－5－（2－（吡咯啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺所構成群中任選其一種之化合物；

<32><1>項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中該化合物係：

（1）5－（2－（3－（2－氧基－2－（吡咯啶－1－基）乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（2）5－（2－（3－胺甲醯基甲基脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（3）5－（2－（3－（（1S）－1－羥甲基－2－氧基－2－（吡咯啶－1－基）乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（4）N1－甲基－5－（2－（（4－（2－羥基－2－甲基丙醯基）六氫吡咔－1－基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

(31)

（5）5－（2－（3－（4－氧基－4－（吡咯啶－1－基）丁基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（6）5－（2－（3－（3－（環丙基胺甲醯基）丙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（7）5－（2－（3－（4－（4－羥基－4－甲基六氫吡啶－1－基）－4－氧基丁基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（8）5－（2－（3－（3－（甲基胺甲醯基）丙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（9）N1－甲基－5－（2－（吡咯啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－吲哚基－1－吲哚基醯胺、

（10）N1－甲基－5－（2－（（4－羥基 N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（11）N1－甲基－5－（2－（4－氧基六氫吡啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（12）5－（2－（（（4－羥基－4－甲基六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

(32)

（13）5－（2－（（（4－（3－甲基胺甲醯基丙基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（14）5－（2－（（（4－（3－胺甲醯基丙基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（15）N1－甲基－5－（2－（（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－吲哚基醯胺、

（16）N1－甲基－5－（2－（（（4－（六氫吡啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基醯胺、

（17）N1－甲基－5－（2－（（3－甲基磺醯基丙基胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－吲哚基醯胺、

（18）N4－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－4－嗎福啉基醯胺、

（19）N1－環丙基－5－（2－（（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－吲哚基醯胺、

（20）5－（2－（（（4－羥基－4－甲基六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－乙替醯胺、

（21）N1－乙基－5－（2－（（4－羥基六氫吡啶－

1－基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－吲哚基醯胺、

（22）N1－乙基－5－（（2－（（吡咯啶－1－基羰基）胺基）－4－吡啶基）氧基－1H－吲哚基－1－吲哚基醯胺、

（23）N4－（4－（（1－（乙胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基）－2－吡啶基）－4－嗎福啉基醯胺、

（24）N1－環丙基－5－（2－（（（吡咯啶－1－基羰基）胺基）－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（25）N1－甲基－3－氯－5－（2－（（4－羥基N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（26）N1－甲基－5－（2－（（甲胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－吲哚基醯胺、

（27）N1－甲基－5－（2－（（二乙胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（28）N1－（2－丙炔基）－5－（2－（（吡咯啶－1－基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（29）N1－甲基－5－（2－（吖丁啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（30）N1－乙基－5－（2－（吖丁啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

(34)

（31）N1－環丙基－5－（2－（吖丁啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（32）N1－甲基－5－（2－（（（4－（嗎福啉－4－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（33）N1－甲基－5－（2－（（（4－（吖丁啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（34）N1－甲基－5－（2－（（（4－（二乙胺基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（35）N1－甲基－5－（2－（（（4－（4－羥基六氫吡啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺，以及

（36）N1－丙基－5－（2－（吡咯啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺所構成群中任選一種之化合物；

<33><1>項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中該化合物係：

（1）5－（2－（（（4－羥基－4－甲基六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（2）N1－甲基－5－（2－（（4－羥基 N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯

胺、

（3）N1－甲基－5－（2－（（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲唑基醯胺、

（4）N1－甲基－5－（2－（（（4－（六氫吡啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲唑基醯胺、以及

（5）N4－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲唑基）氧基－2－吡啶基）－4－嗎福啉基醯胺所構成群中任選一種之化合物；

<34>一種醫藥組成物，其特徵爲<1>~<33>項中任意一項之化合物和製劑用補助劑所構成；

<35>一種對於血管新生抑制作用能發揮功能之疾病用之預防・治療劑，其特徵爲以<1>~<33>項中任意一項之化合物或其鹽或此等之水合物爲有效成分；

<36>一種血管新生抑制劑，其特徵爲以<1>~<33>項中任意一項之化合物或其鹽或此等之水合物爲有效成分；

<37>一種抗腫瘤劑，其特徵爲以<1>~<33>項中任意一項之化合物或其鹽或此等之水合物爲有效成分；

<38><37>項之抗腫瘤劑，其中腫瘤係胰臟癌、胃癌、大腸癌、乳癌、攝護腺癌、肺癌、腎臟癌、腦腫癌、血癌或卵巢癌；

<39>一種血管腫治療劑，其特徵爲以<1>~<33>項中任意一項之化合物或其鹽或此等之水合物爲有效成分；

(36)

<40>一種癌移轉抑制劑，其特徵爲以<1>~<33>項中任意一項之化合物或其鹽或此等之水合物爲有效成分；

<41>一種網膜血管新生症治療劑或糖尿病性網膜症治療劑，其特徵爲以<1>~<33>項中任意一項之化合物或其鹽或此等之水合物爲有效成分；

<42>一種炎症性疾病治療劑，其特徵爲以<1>~<33>項中任意一項之化合物或其鹽或此等之水合物爲有效成分；

<43><42>項之炎症性疾病治療劑，其中炎症性疾病係變形性關節炎、風濕性關節炎、乾癬或遲延性過敏反應等疾病；

<44>一種粥瘤性動脈硬化治療劑，其特徵爲以<1>~<33>項中任意一項之化合物或其鹽或此等之水合物爲有效成分；

<45>一種基於血管新生抑制作用之抗腫瘤劑，其特徵爲以<1>~<33>項中任意一項之化合物或其鹽或此等之水合物爲有效成分；

<46>一種其於血管新生抑制作用發揮功能之疾病之預防・治療方法，其特徵爲投與藥理學上有效量之<1>~<33>項中任意一項之化合物或其鹽或此等之水合物給病患者而達成；

<47>一種對於血管新生抑制作用能發揮功能之疾病用預防・治療劑製造用途，其特徵爲使用<1>~<33>項中任意一項之化合物或其鹽或此等之水合物而達成。

【實施方式】

實施本發明之最佳途徑如下：

茲就本發明中所記載術語、符號等之意義說明，並詳細說明本發明於後。

又，本發明說明書中，化合物之構造式爲方便僅表示一定之異構物，但是化合物之構造上所產生所有之幾何異構物、基於不對稱碳原子所產生光學異構物、立體異構物、互變異構物等之異構物或其混合物皆包括在本發明中，不受方便上所記載化學式之侷限，任意一方之異構物或混合物皆包括之。因此，分子內有不對稱碳原子存在時可能有光學活性體和消旋化合物存在，本發明中不特別限定在那一種構造皆包括之。另外，還可能有多種結晶形態存在，也同樣不限定在特殊形態。所有結晶形態之單一狀態或混合物皆包括之，又，無水物、水合物、溶劑化物之任意形態也包括在本發明範圍。

又，本發明化合物在體內經氧化、還原、加水分解、包含等代謝作用之後尚能表現所期活性之化合物之包括在本發明中，又，本發明也包括在體內經氧化、還原、加水分解等代謝而產生本發明化合物之起始化合物在內。

本發明中所示「C_{1-6}烷基」乃指 C_{1-6}脂肪族烴類中去除任意一氫原子所衍生之一價之基，碳原子數爲 1~6 之直鏈狀或岐鏈狀烷基，具體例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、

異戊基、第二戊基、新戊基、1－甲基丁基、2－甲基丁基、1，1－二甲基丙基、1，2－二甲基丙基、正己基、異己基、1－甲基戊基、2－甲基戊基、3－甲基戊基、1，1－二甲基丁基、1，2－二甲基丁基、2，2－二甲基丁基、1，3－二甲基丁基、2，3－二甲基丁基、3，3－二甲基丁基、1－乙基丁基、2－乙基丁基、1，1，2－二甲基丙基、1，2，2－三甲基丙基、1－乙基－1－甲基丙基、1－乙基－2－甲基丙基等，其中以甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基爲較佳。

本發明中所示「C_{2-6}烯基」乃指可含 1~2 個雙鍵結合之 C_{2-6}直鏈狀或岐鏈狀烯基。具體例如乙烯基、1－丙烯基、2－丙烯基、1－丁烯基、2－丁烯基、3－丁烯基、2－甲基－1－丙烯基、戊烯基、己烯基、己二烯基等、其中以乙烯基、1－丙烯基、2－丙烯基、1－丁烯基、2－丁烯基、3－丁烯基、2－甲基－1－丙烯基爲較佳。

本發明中所示「C_{3-6}烯基」乃指可含有 1~2 個雙鍵結合之 C_{3-6}直鏈狀或岐鏈狀烯基，具體例如 1－丙烯基、2－丙烯基、1－丁烯基、2－丁烯基、3－丁烯基、2－甲基－1－丙烯基、戊烯基、己烯基、己二烯基等，其中以 1－丙烯基、2－丙烯基、1－丁烯基、2－丁烯基、3－丁烯基、2－甲基－1－丙烯基爲較佳。

本發明中所示「C_{2-6}炔基」乃指可含有 1~2 個三鍵結合之 C_{2-6}直鏈狀或岐鏈狀烯基，具體例如乙炔基、1－丙炔基、2－丙炔基、1－丁炔基、2－丁炔基、3－丁炔基

、戊炔基、己炔基、己二炔基等，其中以乙炔基、1－丙炔基、2－丙炔基、1－丁炔基、2－丁炔基、3－丁炔基爲較佳。

本發明中所示「C_{3-6}炔基」乃指可含有 1~2 個三鍵結合之 C_{3-6} 直鏈狀或岐鏈狀烯基，具體例如 1－丙炔基、2－丙炔基、1－丁炔基、2－丁炔基、3－丁炔基、戊炔基、己炔基、己二炔基等。其中以 1－丙炔基、2－丙炔基、1－丁炔基、2－丁炔基、3－丁炔基爲較佳。

本發明中所示「C_{3-8}環烷基」乃指碳原子數爲 3~8 個之環狀脂肪族烴，具體例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基等，其中以環丙基、環丁基、環戊基爲較佳。

本發明中所示「C_{1-6}伸烷基」乃指上述定義中之「C_{1-6}烷基」中去除任意一個氫原子所衍生之二價之基，具體例如亞甲基、亞乙基、甲基亞乙基、亞丙基、乙基亞乙基、1，1－二甲基亞乙基、1，2－二甲基亞乙基、四亞甲基、五亞甲基、六亞甲基等，其中以亞甲基、亞乙基爲較佳。

本發明中所示「C_{1-6}烷氧基」乃指上述定義中之「C_{1-6}烷基」結合以氧基而成之基，具體例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、第二戊氧基、新戊氧基、1－甲基丁氧基、2－甲基丁氧基、1，1－二甲基丙氧基、1，2－二甲基丙氧基、正己氧基、異己氧基

、1－甲基戊氧基、2－甲基戊氧基、3－甲基戊氧基、1，1－二甲基丁氧基、1，2－二甲基丁氧基、2，2－二甲基丁氧基、1，3－二甲基丁氧基、2，3－二甲基丁氧基、3，3－二甲基丁氧基、1－乙基丁氧基、2－乙基丁氧基、1，1，2－二甲基丙氧基、1，2，2－三甲基丙氧基、1－乙基－1－甲基丙氧基、1－乙基－2－甲基丙氧基等，其中以甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基爲較佳。

本發明中所示「C_{1-6}烷硫基」乃指上述定義中之「C_{1-6}烷基」所結合之硫基，具體例如甲硫基、乙硫基、正丙硫基、異丙硫基、正丁硫基、異丁硫基、第二丁硫基、第三丁硫基、正戊硫基、異戊硫基、第二戊硫基、新戊硫基、1－甲基丁硫基、2－甲基丁硫基、1，1－二甲基丙硫基、1，2－二甲基丙硫基、正己硫基、異己硫基、1－甲基戊硫基、2－甲基戊硫基、3－甲基戊硫基、1，1－二甲基丁硫基、1，2－二甲基丁硫基、2，2－二甲基丁硫基、1，3－二甲基丁硫基、2，3－二甲基丁硫基、3，3－二甲基丁硫基、1－乙基丁硫基、2－乙基丁硫基、1，1，2－三甲基丙硫基、1，2，2－三甲基丙硫基、1－乙基－1－甲基丙硫基、1－乙基－2－甲基丙醯基等，其中以甲硫基、乙硫基、正丙硫基、異丙硫基、正丁硫基、異丁硫基、第二丁硫基、第三丁硫基爲較佳。

本發明中所示「C_{6-10}芳基」乃指碳原子數爲 6~10 之芳香族烴環狀基，具體例如苯基、1－萘基、2－萘基、

茚基、蒽基、庚搭烯基等，其中以苯基、1－萘基、2－萘基爲較佳。

本發明中所示「C_{6-10}芳氧基」乃指上述定義中之「C_{6-10}芳基」所結合之氧基，具體例如苯氧基、1－萘氧基、2－萘氧基、茚氧基、蒽氧基、庚搭烯氧基等，其中以苯氧基、1－萘氧基、2－萘氧基爲較佳。

本發明中所示「鹵素原子」乃指氟、氯、溴、碘等原子，其中以氟、氯、溴原子爲較佳。

本發明中所示「雜原子」乃指氮、硫或氧原子。

本發明中所示「5~10節芳香族雜環」乃指構成環之原子數爲5~10，而構成環之原子中含有1~複數個雜原子之芳香族環，具體例如吡咯環、吡啶環、嗒咿環、嘧啶環、吡咿環、吡唑環、咪唑環、三唑環、四唑環、吲哚環、異吲哚環、吲唑環、喹啉環、異喹啉環、啐啉環、喹唑啉環、喹喏啉環、嗦啶環、酞咿環、咔唑環、嘌呤環、呋喃環、噻吩環、苯駢咪唑環、咪唑駢吡啶環、咪唑駢三咿環、吡咯駢吡啶環、吡咯駢嘧啶環、吡啶駢嘧啶環、嘮唑環、異嘮唑環、噻唑環、異噻唑環、啡嘮咿環、啡噻咿環、呋喃駢吡咯環、咪唑駢噻唑環、苯駢嘮唑環、苯駢噻唑環、吡唑駢嘮唑環、吡啶駢嘮咿環、苯駢呋喃環、苯駢噻吩環等，其中以呋喃環、噻吩環、噻唑環等爲較佳。

本發明中所示「5~10節雜芳基」乃指上述定義中之「5~10節芳香族雜環」中去除任意位置之氫原子而衍生之一價基。

(42)

本發明中所示「3~10節雜環」乃指下列定義：

（1）構成環之原子數爲3~10個，

（2）構成環之原子中含有1~2個雜原子，

（3）環中可含有1~2個雙鍵結合，

（4）環中可含有1~3個羰基或磺醯基，

（5）單環或雙環之非芳香族環。

具體例如吖丙啶環、吖丁啶環、吡咯啶環、六氫吡啶環、4－氧基六氫吡啶環、高六氫吡啶環、六氫吡咔環、高六氫吡咔環、嗎福啉環、硫嗎福啉環、1，1－二氧基硫嗎福啉環、吡啶酮環、酞醯亞胺環、琥珀醯亞胺環等，其中以吖丁啶環、吡咯啶環、六氫吡啶環、六氫吡咔環、嗎福啉環爲較佳。

本發明中所示「3~10節雜環狀基」乃指上述定義中之「3~10節雜環」中去除任意位置之氫原子而衍生之一價基。

本發明中所示「可具有取代基」乃指其「可取代位置上，具有任意組合之1或複數個取代基」相同意義。該取代基之具體例如：

（1）鹵素原子，

（2）羥基，

（3）硫醇基，

（4）硝基，

（5）氰基，

（6）疊氮基，

（7）甲醯基，

（8）羧基，

（9）胺基，

（10）氧基，或

（11）式－T^1－T^2－T^3（式中，T^1示單鍵結合或C_{1-6}伸烷基；T^2示單鍵結合，C_{1-6}伸烷基、氧原子、硫原子、亞磺醯基、磺醯基、羰基、式－O－CO－、式－CO－O－、式NR^{T1}－、式－CO－NR^{T1}－、式－NR^{T1}－CO－、式－SO_2－NR^{T1}－或式－NR^{T1}－SO_2所代表基，T^3示氫原子、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5~10節雜芳基，3~10節雜環狀基、或式－N（R^{T2}）（R^{T3}）所代表基；R^{T1}、R^{T2}和R^{T3}分別獨自示氫原子或C_{1-6}烷基。但是T^3中之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{6-10}芳基、5~10節雜芳基和3~10節雜環狀基可分別獨自具有選擇自下列取代基群中之1~3個基。

<取代基群>

鹵素原子、羥基、硫醇基、硝基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5~10節雜芳基、3~10節雜環狀基、C_{1-6}烷氧基以及C_{1-6}烷硫基）所代表基。

本發明中所示「脫離基」乃指一般有機合成上做爲脫離基所周知之基，其無特別限制，具體例如氯原子、溴原

子、碘原子等鹵素原子；硝基；例如甲硫基、乙硫基、丙硫基等烷硫基；例如苯硫基、甲苯硫基、2－吡啶硫基等芳硫基；例如甲磺醯氧基、三氟甲磺醯氧基、乙磺醯氧基、丙磺醯氧基等烷磺醯氧基；例如苯磺醯氧基、對－甲苯磺醯氧基等芳磺醯氧基；例如乙醯氧基、三氟乙醯氧基等烷醯氧基；例如甲氧基、乙氧基、丙氧基等烷氧基；例如甲胺基、乙胺基、丙胺基、丁胺基等烷胺基；例如二甲胺基、二乙胺基、二丙胺基、甲・乙胺基、乙・丙胺基、甲・丙胺基等二烷胺基；例如二苯氧基磷醯氧基等取代磷醯氧基等。其中以氯原子、溴原子、碘原子等鹵素原子、三氟甲磺醯基爲較佳。

本發明中所示鹽，乃指例如和無機酸形成之鹽，和有機酸形成之鹽，和無機鹼形成之鹽，和有機鹼形成之鹽，和酸或鹼性胺基酸形成之鹽等，其中以藥理學上容許之鹽爲較佳。對於該化合物一分子，使用 0.1~5 分子之適當比率之酸或鹼就可形成鹽。

和無機酸所形成之鹽之較佳例舉有鹽酸、溴氫酸、硫酸、硝酸、磷酸等鹽、和有機酸所形成之鹽之較佳例舉有乙酸、琥珀酸、馬來酸、酒石酸、枸椽酸、乳酸、硬脂酸、苯甲酸、甲磺酸、對－甲苯磺醯等鹽。

和無機鹼所形成之鹽之較佳例舉有鈉鹽、鉀鹽等鹼金屬鹽、鈣鹽、鎂鹽等鹼土類金屬鹽、鋁鹽、銨鹽等。

和有機鹼所形成之鹽之較佳例舉有和二乙胺、二乙醇胺葡甲胺、N，N'－二苯甲基乙二胺等所形成之鹽。

和酸性胺基酸所形成之鹽之較佳例舉有和例如天冬胺、麩胺酸等所形成之鹽。

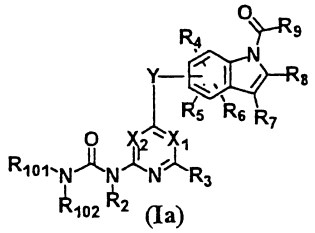
和鹼性胺基酸所形成之鹽之較佳例舉有和例如精胺酸、離胺酸、島胺酸等所形成之鹽。

本發明中所示「製劑用補助劑」乃指賦形劑、粘接劑、崩解劑、潤滑劑、著色劑、矯味矯嗅劑、安定化劑、乳化劑、吸收促進劑、界面活化劑、酸鹼調整劑、防腐劑、抗氧化劑等。

本發明化合物之製造方法敘述如下。一般式（I）或（II）所示本發明化合物之製造方法有各種方法，可採用一般有機合成方法而製成，其典型方法例示如下述：

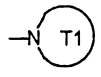
〔一般合成方法〕

〔製造方法 1〕式（Ia）所示化合物之典型製造方法：



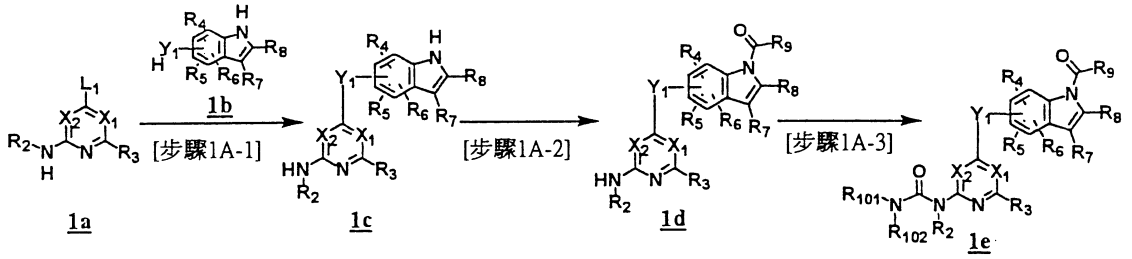
(Ia)

〔式中，R_{101}、R_{102}分別示式 R_{12a}、R_{12b}（R_{12a}、R_{12b}和上述相同意義）相同意義、或 R_{101} 和 R_{102} 形成環而使式 $-NR_{101}R_{102}$ 示式



相同意義（T1 和上述相同意義）；其他符號也和上述相同意義。〕

〔製造方法 1－A〕式（Ia）所示化合物中，Y 示氧原子、硫原子、或式－NR_Y－（R_Y 示氫原子或 C_{1-6} 烷基）所代表基之化合物（1e）之典型製造方法



〔式中，Y_1 示氧原子、硫原子或式－NR_{Y1}－（R_{Y1} 示氫原子或 C_{1-6} 烷基）所代表基；L_1 示脫離基；其他符號和上述相同意義。〕

<步驟 1A－1>

4－位置上具有脫離基（L1）之嘧啶、或嘧啶衍生物（1a）和吲哚衍生物（1b）藉縮合而合成化合物（1c）之步驟。反應溶劑使用 N－甲基吡咯烷酮、N，N－二甲基甲醯胺、二甲亞碸、2－乙氧基乙醇、氯苯等。可加鹼或酸，具體言之，例如可使用二異丙基乙胺等有機鹼、碳酸鉀、碳酸銫、氫化鈉等無機鹼、吡啶鹽酸鹽、鹽酸等酸。反應時間在 10 分鐘~30 小時，反應溫度在室溫至加熱迴流範圍溫度進行。又，嘧啶或吡啶環上結合有非脫離基之鹵素原子之化合物可做爲原料使用，本步驟後再使用接觸還原等方法還原鹵素原子也可行。

<步驟 1A－2>

(47)

將化合物（1c）之吲哚基之 1－位置加以醯胺化，合成得化合物（1d）之步驟。試藥可使用胺基甲酸酯衍生物、異氰酸酯衍生物、鹵化胺甲醯基衍生物等。反應溶劑可使用氯仿、甲苯、N－甲基吡咯烷酮、N，N－二甲基甲醯胺、二甲亞碸、氯苯等。可添加鹼，具體例如使用吡啶、三乙胺、二異丙基乙胺等有機鹼、碳酸鉀、碳酸銫、氫化鈉等無機鹼。反應時間在 10 分鐘~30 小時範圍，反應溫度在 0℃ 至加熱迴流溫度範圍。

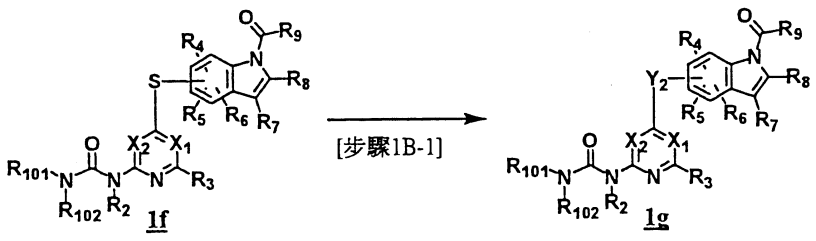
<步驟 1A－3>

將化合物（1d）變換成尿素衍生物（1e）之步驟。試劑例如可使用氯碳酸苯轉變成爲胺基甲酸酯衍生物之後，分離該中間體、或未分離而直接和胺反應，製得尿素衍生物。使用胺基甲酸酯衍生物或異氰酸酯衍生物爲試劑反應而轉變成爲相對應之尿素衍生物也是可行之方法。反應溶劑使用氯仿、甲苯、N－甲基吡咯烷酮、N，N－二甲基甲醯胺、二甲亞碸、氯苯等。反應中可添加鹼，具體例如吡啶、三乙胺、二異丙基乙胺等有機鹼、碳酸鉀、碳酸銫、氫化鈉等無機鹼均可使用。反應時間在 10 分鐘~30 小時範圍，反應溫度在 0℃ 至加熱迴流範圍下進行。

又，各步驟之前後，可適度使用一般氧化反應、還原反應、還原性胺化反應、酯形成反應、醯胺形成反應、脫保護基反應、加水分解反應等，進行 R_2、R_{101}、R_{102} 上之取代基變換反應。具體言之，例如化合物（1a），（1c）

，（1d）中，R_2 爲氫原子時，藉和醛或醛間之還原性胺基化反應而將 R_2 轉換成爲 C_{1-6} 烷基之方法，將化合物（1c）和具有酮或醛之胺藉<步驟 1A－3>相同方法製成相對應之尿素衍生物之後，再藉胺間之還原性胺化，導入胺之岐鏈在 R_{101}、R_{102} 上之方法等包括之。該時，還原劑可使用氰基氫化硼鈉、三甲氧基氫化硼鈉、三乙醯氧基氫化硼鈉等，反應溶劑可使用甲醇、四氫呋喃、二氯甲烷、二氯乙烷等。又如文獻「Tetrahedron 47, 2683（1991）」所報告，可經用苯駢三唑衍生物再以氫化硼鈉還原之方法等也甚有效。或將化合物（1c）和具有酯之胺藉<步驟 1A－3>相同形成相對應之尿素，再於含水乙醇中藉氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀等鹼，把酯加水分解後，使用縮合劑而製得醯胺衍生物。該時，反應溶劑可使用 N，N－二甲基甲醯胺、四氫呋喃等，縮合劑可使用 1－乙基－3－（3－二甲胺基丙基）碳化二亞胺鹽酸鹽、（1H－1，2，3－苯駢三唑－1－基氧基）（三（二甲胺基））鏻六氟磷酸酯。反應時間在 10 分鐘至 30 小時範圍，反應溫度在 0℃至加熱迴流之溫度範圍下進行。

〔製造方法 1－B〕式（Ia）所示化合物中，Y 示亞磺醯基或磺醯基之化合物（1g）之製造方法



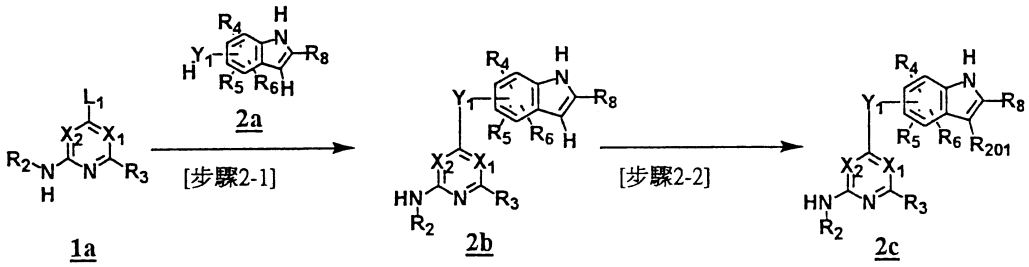
1f　　1g

（式中，Y_2示亞磺醯基或磺醯基；其他符號之定義如同前述）。

<步驟 1B－1>

由化合物（1f）氧化成爲化合物（1g）之步驟。氧化劑可使用過氧化氫、過乙酸、偏高碘酸鹽、3－氯過苯甲酸等，溶劑可使用甲醇、水、二氯甲烷、氯仿等。反應時間在10小時~30小時範圍，反應溫度在0℃至加熱迴流溫度範圍下進行。

〔製造方法2〕化合物（1c）中，吲哚環上之3－位置具有鹵素原子、甲醯基、氰基時（化合物（2c））之另一製造途徑



（式中，R_{201}示鹵素原子、甲醯基或氰基；其他符號之意義如同上述。）

<步驟 2－1>

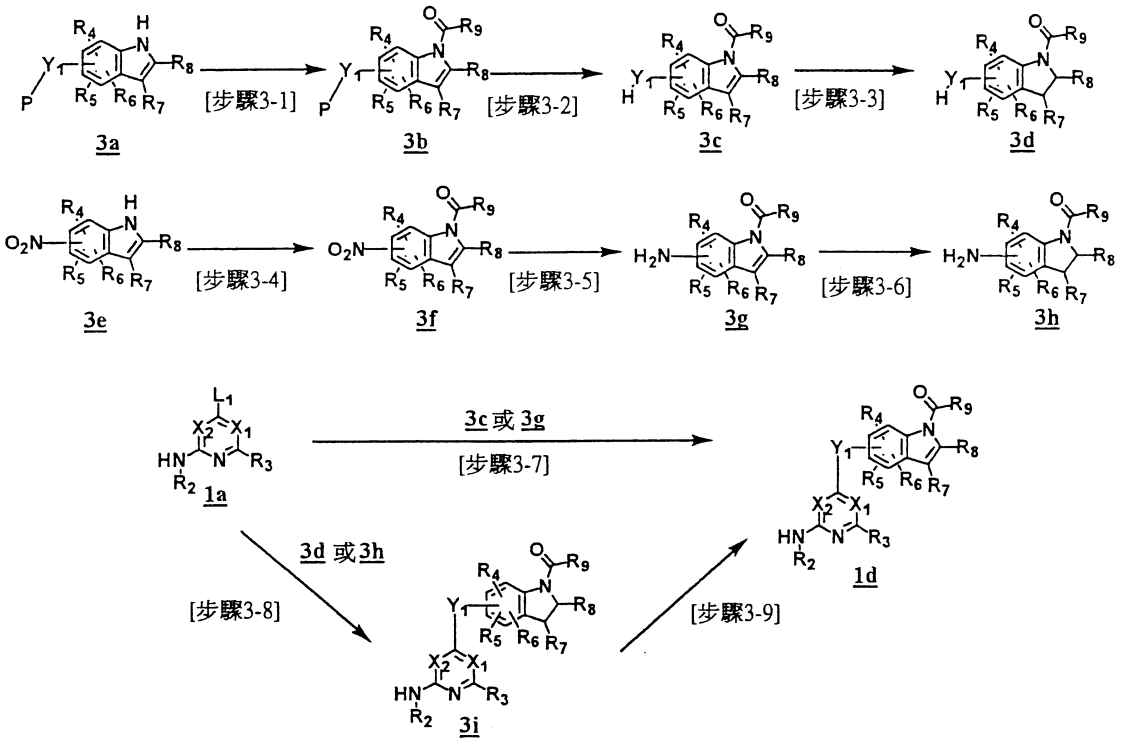
由嘧啶或吡啶衍生物（1a）和3－位置上不具有取代基之吲哚衍生物（2a）間之縮合而得化合物（2b）之步驟。

<步驟 2－2>

在化合物（2b）之吲哚之 3－位置上導入取代基，而得吲哚 3－位置取代物（2c）之步驟。化合物（2b）使用 N－氯琥珀醯亞胺、N－溴琥珀醯亞胺等之鹵化試劑，或磷醯氯或亞硫醯二氯和 N，N－二甲基甲醯胺間之混合試劑或依據文獻「Tetrahedron 50, 6549（1994）」所報告方法和氯磺醯基異氰酸酯反應，轉換成爲 N－氯磺醯基胺甲醯基衍生物之後，再以三乙胺反應等，而製得 3－位置上具有鹵素原子、甲醯基、氰基等取代基之化合物（2c）。反應溶劑可使用 2－丙醇、N，N－二甲基甲醯胺、四氫呋喃、乙腈等，反應時間在 10 分鐘~30 小時範圍，反應在 0℃至加熱迴流溫度範圍下進行。

〔製造方法 3〕經由化合物（3c）、（3d）、（3g）或（3h）製造化合物（1d）之另一製造途徑

(51)



（式中，P示保護基；其他符號之意義如同前述。）

<步驟 3－1><步驟 3－2><步驟 3－3>

由吲哚衍生物（3a）經由化合物（3b），製得 1－位置上導入醯胺之吲哚衍生物（3c）或吲哚啉衍生物（3d）之步驟。

<步驟 3－1>此乃吲哚衍生物（3a）之 1－位置加以醯胺化而合成化合物（3b）之步驟。可按照<步驟 1A－2>相同方法進行。保護基可使用例如甲基、苯甲基、取代苯甲基、苯甲氧基羰基等。

<步驟 3－2>此乃吲哚衍生物（3b）藉去除保護基而合成得化合物（3c）之步驟。具體例如當 Y_1 爲氧原子時，使用三溴化硼脫甲基化、使用三氟乙酸－苯硫基甲烷脫苯甲基化、使用接觸還原之脫苯甲基化或脫苯甲氧基羰基

化等一般脫保護基所使用方法。

<步驟 3－3>此乃將吲哚衍生物（3c）還原爲吲哚啉衍生物（3d）之步驟。可使用在常壓或加壓下之鈀觸媒存在下藉觸媒氫化反應等方法。反應溶劑可使用甲醇、N，N－二甲基甲醯胺、四氫呋喃等，反應時間在 10 分鐘至 30 小時範圍，反應在室溫至加熱迴流溫度範圍下進行。

<步驟 3－4><步驟 3－5><步驟 3－6>

由硝基吲哚衍生物（3e）經由化合物（3f），合成得 1－位置上具有醯胺之胺基吲哚衍生物（3g）或胺基吲哚啉衍生物（3h）之步驟。

<步驟 3－4>

將吲哚衍生物（3e）之 1－位置加以醯胺化而得化合物（3f）之步驟。可按照<步驟 1A－2>相同方法進行。

<步驟 3－5>

將硝基吲哚衍生物（3f）還原成爲胺基吲哚衍生物（3g）之步驟。採用一般由硝基還原爲胺基之反應條件而進行，具體例如可採用鐵－氯化銨或鐵－乙酸等還原反應，氫氧化鈀－氫之觸媒還原等方法。反應溶劑可使用甲醇、乙醇、水、N，N－二甲基甲醯胺、四氫呋喃等，反應時間在 10 分鐘至 30 小時範圍，反應在室溫至加熱迴流溫度範圍下進行。

<步驟 3－6>

由吲哚衍生物（3g）還原爲吲哚啉衍生物（3h）之步驟。可按照<步驟 3－3>相同方法進行。

<步驟 3－7><步驟 3－8>

將吲哚衍生物（3c 或 3e）或吲哚啉衍生物（3d 或 3h）和化合物（1a）縮合而製成吲哚衍生物（1d）或吲哚啉衍生物（3i）之步驟。可按照<步驟 1A－1>相同方法進行。

<步驟 3－9>

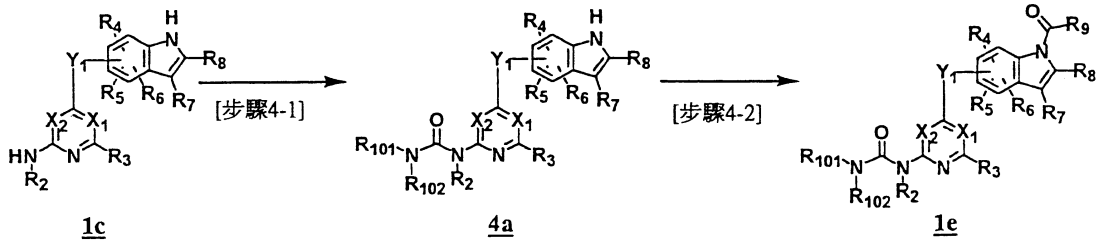
由吲哚啉衍生物（3i）氧化成爲吲哚衍生物（1d）之步驟。

氧化劑可使用例如 2，3－二氯－5，6－二氰基－1，4－苯醌（DDQ）等，溶劑可使用 1，4－二噁烷、甲苯、苯等。另外，也可依照文獻「Tetrahedron Lett. 29, 2151（1988）」等所報告方法，使用乙酸錳（III 價）爲氧化劑而進行。

又，各該步驟中，化合物（3g）、（3h）、（3c）或（3d）中，當 Y_1 示式－NR_Y－，而 R_Y 示氫原子時，藉和醛或酮間之還原性胺化反應，將氫原子轉換爲 C_{1-6} 烷基，然後，分別按照下述反應而合成得 Y_1 示式－NR_Y－、而 R_Y 示 C_{1-6} 烷基之化合物（1－d）。又，化合物（3i）

，（1d）中，當 Y_1 示式 $-NR_Y-$，而 R_Y 示氫原子時，也同樣可轉變成 Y_1 示式 $-NR_Y-$，而 R_Y 示 C_{1-6} 烷基之化合物（3i），（1d）。該時，使用氰基氫化硼鈉、三甲氧基氫化硼鈉、三乙醯氧基氫化硼鈉等爲還原劑，反應溶劑使用甲醇、四氫呋喃、二氯甲烷、二氯乙烷等。另外，也可適用文獻「Tetrahedron 47, 2683（1991）」所報告方法，經由苯駢三唑衍生物，藉氫化硼鈉還原方法等。

〔製造方法4〕化合物（1e）之另一製造方法



1c　　4a　　1e

（式中，各符號之意義如同上述。）

<步驟 4－1>

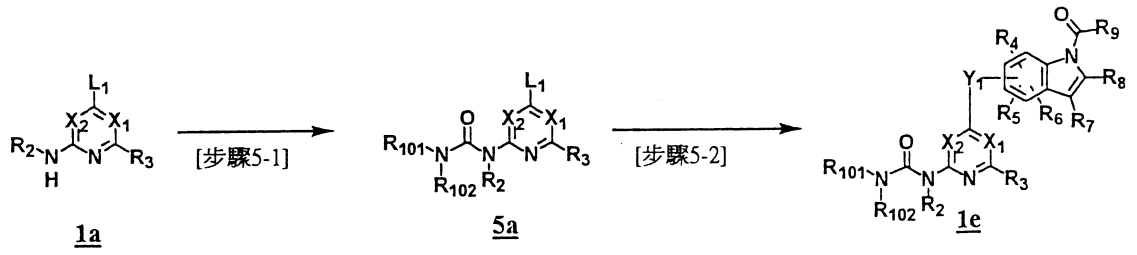
由化合物（1c）轉變爲化合物（4a）之步驟。可按照<步驟 1A－3>相同方法進行。

<步驟 4－2>

將化合物（4a）之吲哚之 1－位置加以醯胺化，而得化合物（1e）之步驟。可按照<步驟 1A－2>相同方法進行。又，如同〔製造方法 1－A〕所記載，在該步驟後，採用一般所用氧化反應、還原反應、還原性胺化反應、酯形成反應、醯胺形成反應、保護基導入反應、脫保護基反應

、加水分解反應等，在 R_2、R_9、R_{101}、R_{102} 上進行取代基變換反應。

〔製造方法 5〕化合物（1e）之另一製造方法



1a　　5a　　1e

（式中，各符號之意義如同上述。）

<步驟 5－1>

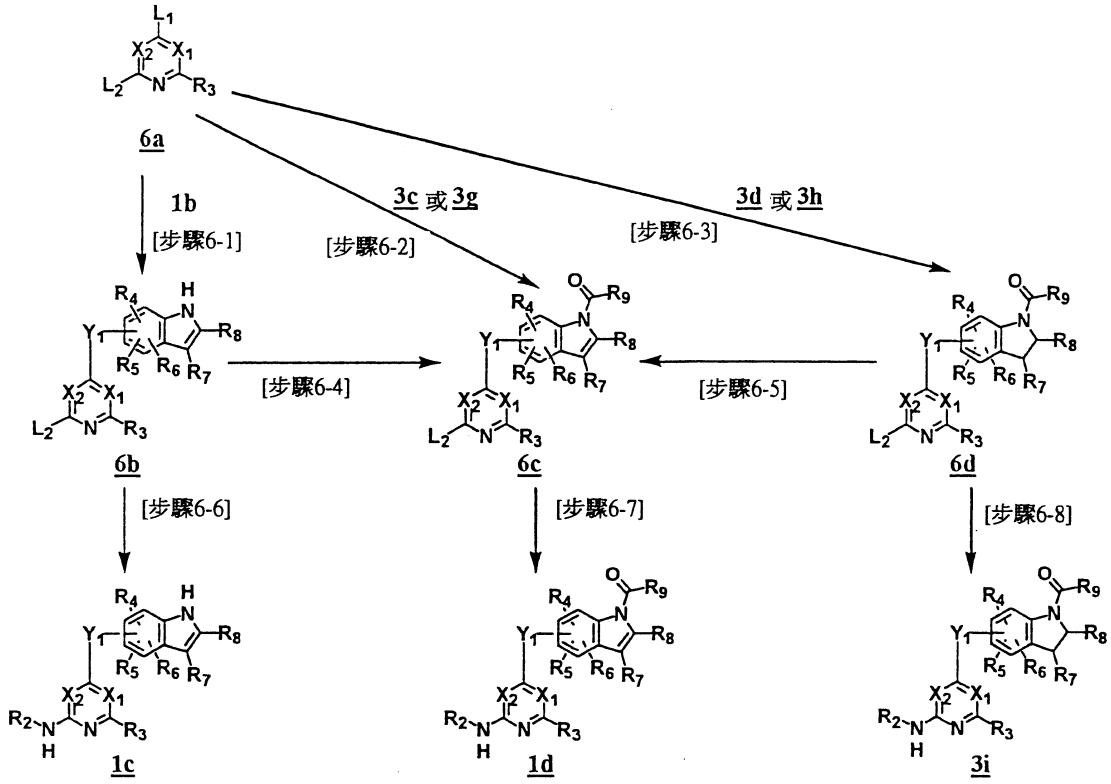
由嘧啶或吡啶衍生物（1a）轉換爲相對應之尿素衍生物（5a）之步驟。可按照<步驟 1A－3>相同方法進行。

<步驟 5－2>

由具有尿素基之嘧啶或吡啶衍生物（5a）合成化合物（1e）之步驟。可依序按照<步驟 1A－1><步驟 1A－2>相同方法進行，或依序按照<步驟 2－1><步驟 2－2>，<步驟 1A－2>相同方法進行，或按照<步驟 3－7>相同方法，依序按照<步驟 3－8><步驟 3－9>相同方法而進行。

另外，如同「製造方法 1－A」所記載，各該步驟後，採用一般所用氧化反應、還原反應、還原性胺化反應、酯形成反應、醯胺形成反應、保護基導入反應、脫保護基反應、加水分解反應等，在 R_2、R_9、R_{101}、R_{102} 上進行取代基變換反應。

〔製造方法 6〕化合物（1c）、（1d）、（3i）之另一製造方法



（式中，L_2 示脫離基；其他符號之意義如同上述。）

<步驟 6－1><步驟 6－2><步驟 6－3>

使具有脫離基 L_1，L_2 之嘧啶、吡啶衍生物和吲哚或吲哚啉衍生物縮合反應之步驟。本步驟中，L_1 之反應性要高於 L_2 之取代基爲較佳，具體言之，例如 L_1 爲硝基，L_2 爲氯原子之情形。使用吲哚衍生物（1b），1－位置具有醯胺基之吲哚衍生物（3c）、（3g）、1－位置具有醯胺基之吲哚啉衍生物（3d）、（3h），按照<步驟 1A－1>相同條件，分別可製得化合物（6b）、（6c）、（6d）。

<步驟 6－4>

將化合物（6b）之吲哚之 1－位置加以醯胺化，而得化合物（6c）之步驟。可按照<步驟 1A－2>相同方法進行。

<步驟 6－5>

將吲哚啉衍生物（6d）氧化成爲吲哚衍生物（6c）之步驟。可按照<步驟 3－9>相同方法進行。

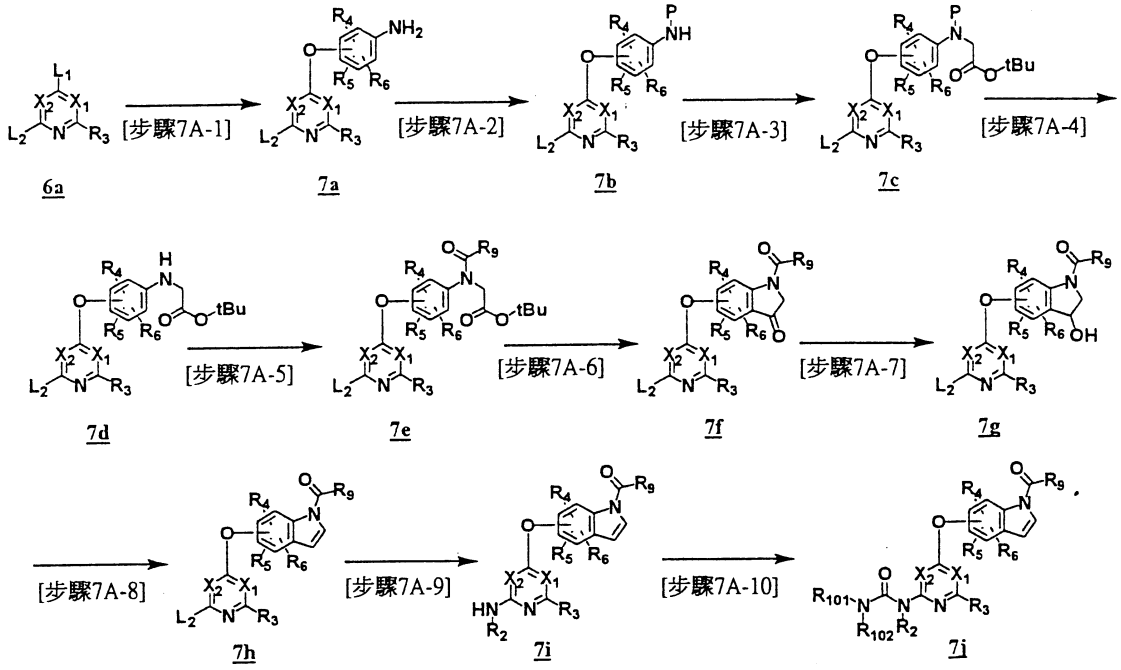
<步驟 6－6><步驟 6－7><步驟 6－8>

將嘧啶或吡啶衍生物（6b）、（6c）、（6d）之脫離基 L_2 轉變成式－NHR_2（R_2 所示意義如同上述）所代表基，分別製得化合物（1c）、（1d）、（3i）之步驟。例如使用氨－乙醇溶液或相對應之一般之胺，在封管中以反應時間 10 分鐘至 100 小時，反應在 60℃至加熱迴流溫度範圍下進行。

〔製造方法 7〕式（1a）所示化合物中，當 Y 示氧原子，且吲哚之 2－，3－位置（R_8，R_7）皆爲氫原子之化合物（7j）之另一製造方法

(58)

〔製造方法 7－A〕



（式中，各符號之意義如同前述。）

<步驟 7A－1>

此乃導入胺基苯氧基於化合物（6a）而製成化合物（7a）之步驟。化合物（6a）中，L_1 以較之 L_2 爲反應性高之取代基爲較佳，具體例如 L_1 示硝基，L_2 示氯原子之組合相當於此條件。使用化合物（6a）和胺基苯酚衍生物，按照〔步驟 1A－1〕相同方法製得化合物（7a）。又，使用硝基苯酚衍生物，按照〔步驟 1A－1〕相同方法縮合之後，藉鈀觸媒等進行氫化反應，或藉鐵－氯化銨、鐵－乙酸等之金屬還原反應使硝基還原之方法也適用。硝基之還原反應中，反應溶劑可使用甲醇、乙醇、四氫呋喃、N，N－二甲基甲醯胺等，觸媒氫化反應可在常壓或加壓下進行。反應時間在 10 分鐘至 30 小時範圍，反應在室溫至加

熱迴流溫度範圍下進行。

<步驟 7A－2>

保護化合物（7a）之胺基，製成化合物（7b）之步驟。保護基例舉如可將苯甲氧基羰基等使用對應之氯碳酸酯而導入之。

<步驟 7A－3>

此乃由化合物（7b）製得化合物（7c）之方法。試劑可使用溴乙酸第三丁酯、鹼可使用氫化鈉等，反應溶劑可使用 N，N－二甲基甲醯胺、四氫呋喃、二甲亞碸等。反應時間在 10 分鐘至 30 小時，反應在室溫至加熱迴流溫度範圍下進行。

<步驟 7A－4>

脫除化合物（7c）之保護基製成化合物（7d）之步驟。例如可採用苯甲氧基羰基之觸媒氫化反應而進行脫保護反應等。

<步驟 7A－5>

導入醯胺基於化合物（7d）而製成化合物（7e）之步驟。試劑可使用異氰酸酯衍生物、胺基甲酸酯衍生物等。反應溶劑可使用 N，N－二甲基甲醯胺、四氫呋喃、二甲亞碸、甲苯等，尚可適度添加三乙胺、吡啶等之有機鹼。

反應時間在10分鐘至30小時範圍，反應在0℃至加熱迴流溫度範圍下進行。

<步驟 7A－6>

由化合物（7e）藉環化反應製得化合物（7f）之步驟。酸性條件下，具體言之，例如在三氟乙酸－三氟乙酸酐中反應而製造。反應時間在10分鐘至30小時範圍，反應在0℃至加熱迴流溫度範圍下進行。

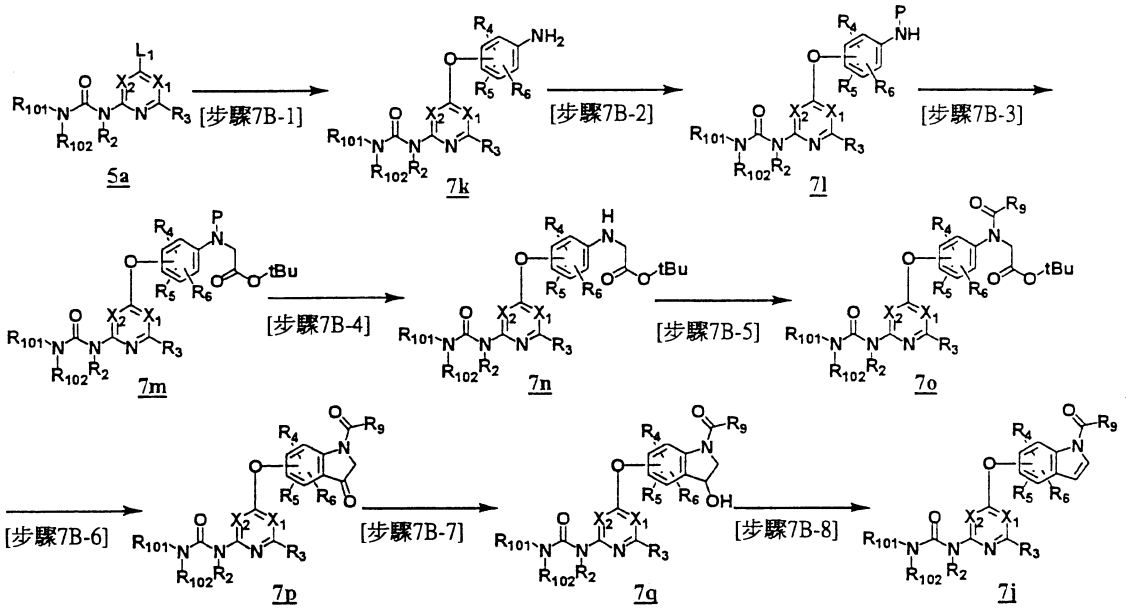
<步驟 7A－7><步驟 7A－8>

將3－氧基吲哚啉衍生物（7f）經由化合物（7g）變換成爲吲哚衍生物（7h）之步驟。試劑可使用氫化硼鈉等，反應溶劑可使用四氫呋喃、甲醇、乙醇等還原羰基，製成3－羥基吲哚啉衍生物（7g）之後，再使用樟腦磺酸等爲試劑，反應溶劑使用甲苯、二氯乙烷等進行脫水反應，而製成化合物（7h）。

<步驟 7A－9><步驟 7A－10>

分別按照<步驟 6－6>，<步驟 1A－3>相同條件，導成化合物（7j）。

〔製造方法7－B〕



（式中，各符號之意義　如同上述。）

<步驟 7B－1>

由化合物（5a）製得化合物（7k）之步驟。藉<步驟7A－1>相同方法進行。

<步驟 7B－2>

保護化合物（7k）之胺基，製得化合物（7l）之步驟。可按照<步驟 7A－2>相同方法進行。

<步驟 7B－3>

由化合物（7l）製得化合物（7m）之方法。可按照<步驟 7A－3>相同方法進行。

<步驟 7B－4>

(62)

將化合物（7m）之保護基去除，而得化合物（7n）之步驟。可按照<步驟 7A－4>相同方法進行。

<步驟 7B－5>

導入醯胺基在化合物（7n）而得化合物（7o）之步驟。可按照<步驟 7A－5>相同方法進行。

<步驟 7B－6>

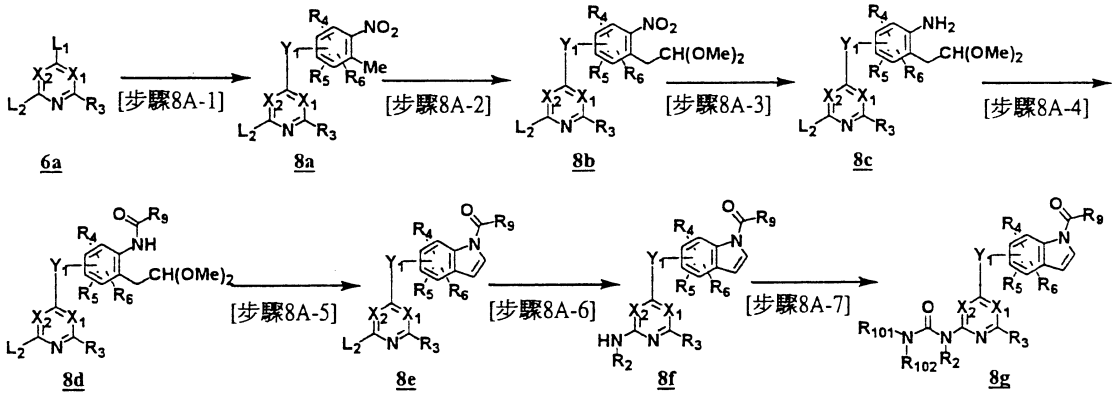
由化合物（7o）製造環化物（7p）之步驟。可按照<步驟 7A－6>相同方法進行。

<步驟 7B－7><步驟 7B－8>

由 3－氧基吲哚啉衍生物（7p）經由化合物（7q）製得吲哚衍生物（7j）之步驟。可按照<步驟 7A－7><步驟 7A－B>相同方法進行。

〔製造方法 8〕式（Ia）所示化合物中，製得吲哚基之 2－，3－位置（R_8，R_7）皆爲氫原子之化合物（8g）之另一製造方法

〔製造方法8－A〕



（式中，各符號之意義如同前述。）

<步驟 8A－1>

此乃化合物（6a）和硝基苯衍生物之偶合反應。可按照<步驟 1A－1>相同條件下製得化合物（8a）。

<步驟 8A－2>

由化合物（8a）製得化合物（8b）之步驟。可按照文獻「Tetrahedron Lett. 39, 71（1998）」所記載條件下進行。具體例如在 N，N－二甲基甲醯胺中，將硝基甲苯衍生物和二甲基甲醯胺二甲基乙縮醛，以反應時間 10 分鐘至 30 小時範圍，反應在室溫至加熱迴流溫度範圍下進行，而導成爲二甲基乙縮醛化合物。

<步驟 8A－3>

由化合物（8b）還原成爲化合物（8c）之步驟。可使用鐵－氯化銨、鐵－乙酸等之還原方法。反應溶劑可使用甲醇、乙醇、四氫呋喃、N，N－二甲基甲醯胺等。反應

時間在10分鐘至30小時範圍，反應在室溫至加熱迴流溫度範圍下進行。

<步驟 8A－4>

將化合物（8c）轉變成尿素衍生物而製成化合物（8d）之步驟。可按照<步驟 7A－5>相同方法進行。或是在四氫呋喃或 N，N－二甲基甲醯胺等反應溶劑中，例如使用氯碳酸苯酯等變成胺基甲酸酯衍生物之後，再使用 N，N－二甲基甲醯胺、二甲亞碸等爲反應溶劑，反應時間在10分鐘至30小時範圍，反應在室溫至加熱迴流溫度範圍下，和胺反應而導入尿素基。

<步驟 8A－5>

由化合物（8d）環化成爲化合物（8e）之步驟。可按照文獻「Tetrahedron Lett. 39, 71（1998）」所記載條件下進行。具體言之，例如在觸媒量之樟腦磺酸和喹啉存在下，苯等溶劑中加熱迴流反應之方法。

<步驟 8A－6>

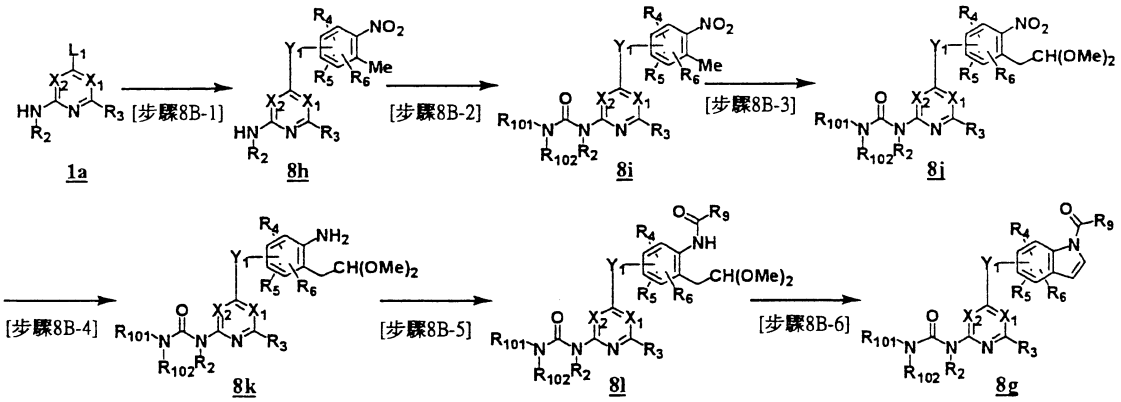
由化合物（8e）製成化合物（8f）之步驟。可按照<步驟 6－6>相同方法進行。

<步驟 8A－7>

由化合物（8f）製成化合物（8g）之步驟。可按照<

步驟 7A－10>相同方法進行。

〔製造方法 8－B〕



（式中，各符號之意義如同前述。）

<步驟 8B－1>

由化合物（1a）和硝基苯衍生物進行偶合反應而製成化合物（8h）之步驟。可按照<步驟 1A－1>相同方法進行。

<步驟 8B－2>

導入尿素在化合物（8h）而製成化合物（8i）之步驟。可按照<步驟 1A－3>相同方法進行。

<步驟 8B－3>

由硝基甲苯衍生物（8i）和二甲基甲醯胺二甲基乙縮醛進行縮合反應，繼之，導成爲二甲基乙縮醛化合物（8j）之步驟。可按照<步驟 8A－2>相同方法進行。

<步驟 8B－4>

還原化合物（8j）之硝基製成化合物（8k）之步驟。可按照<步驟 8A－3>相同方法進行。

<步驟 8B－5>

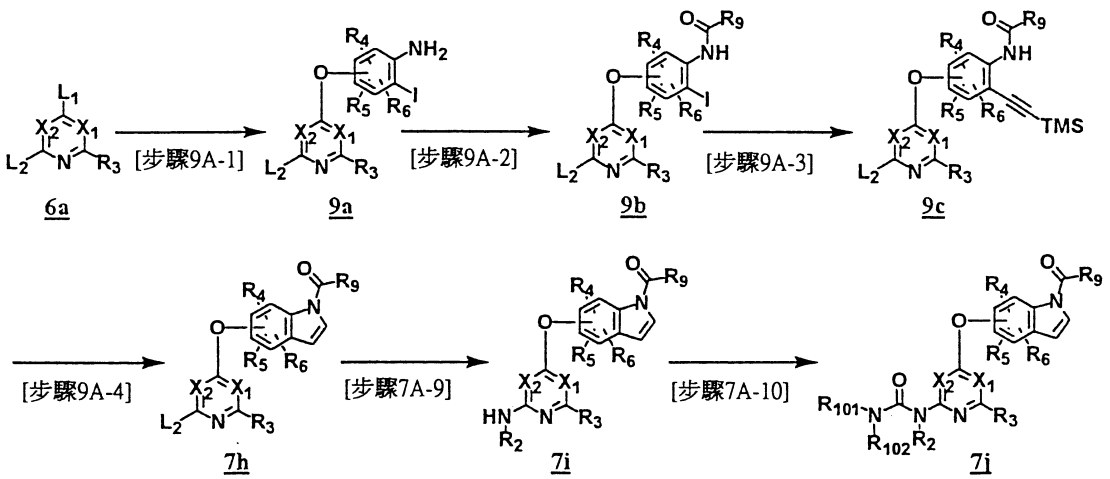
由導入尿素自化合物（8k）製得化合物（8l）之步驟。可按照<步驟 8A－4>相同方法進行。

<步驟 8B－6>

還原化合物（8l）環化成爲化合物（8g）之步驟。可按照<步驟 8A－5>相同方法進行。

〔製造方法 9〕化合物（7j）之另一製造方法

〔製造方法 9－A〕



（式中，各符號之意義如同前述。）

<步驟 9A－1>

由化合物（6a）和苯酚衍生物進行偶合反應而製成化

合物（9a）之步驟。具體言之，例如使用由文獻「J. Org. Chem. 62, 6507（1997）」所記載方法所得（2－碘－4－（（三異丙基矽烷基）氧基）苯基）胺基甲酸第三丁酯和正丁基氟化銨等反應所得 4－胺基－3－碘苯酚，按照<步驟 1A－1>相同條件下合成得相對應之縮合化合物。

<步驟 9A－2>

將化合物（9a）轉變成爲尿素衍生物而得化合物（9b）之步驟。可按照<步驟 8A－4>相同方法進行。

<步驟 9A－3>

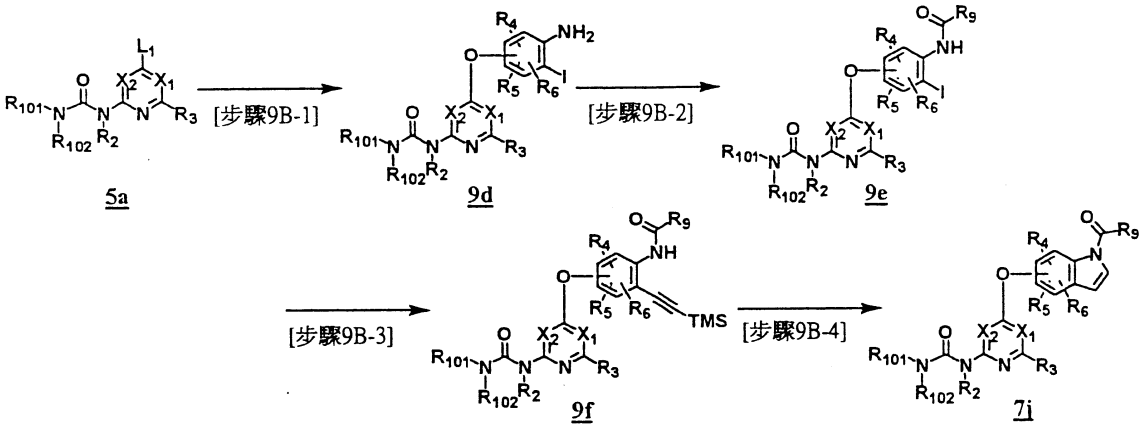
由碘化物（9b）使用三甲基矽烷基乙炔製成乙炔衍生物（9c）之步驟。可在四個（三苯膦）鈀或二氯雙（三苯膦）鈀、碘化亞銅共存下縮合反應而製成。反應溶劑可使用 N，N－二甲基甲醯胺等，反應在室溫至加熱迴流溫度範圍下，反應時間在 10 分鐘至 30 小時範圍下進行。

<步驟 9A－4>

將乙炔衍生物（9c）在碘化亞銅共存下加熱使之環化而得吲哚衍生物（7h）之步驟。反應溶劑可使用 N，N－二甲基甲醯胺等，反應溫度在 80℃至加熱迴流溫度範圍下，反應 5 分鐘至 10 小時而進行。

以下，按照<步驟 7A－9>，<步驟 7A－10>所記載由化合物（7h）轉變成化合物（7j）。

〔製造方法9－B〕



5a　9d　9e　9f　7i

（式中，各符號之意義如同上述。）

<步驟 9B－1>

將化合物（5a）和苯酚衍生物進行偶合反應而得化合物（9d）之步驟。可按照<步驟 9A－1>相同方法進行。

<步驟 9B－2>

將化合物（9d）轉變成爲尿素衍生物而製成化合物（9e）之步驟。可按照<步驟 7A－5>相同方法進行。

<步驟 9B－3>

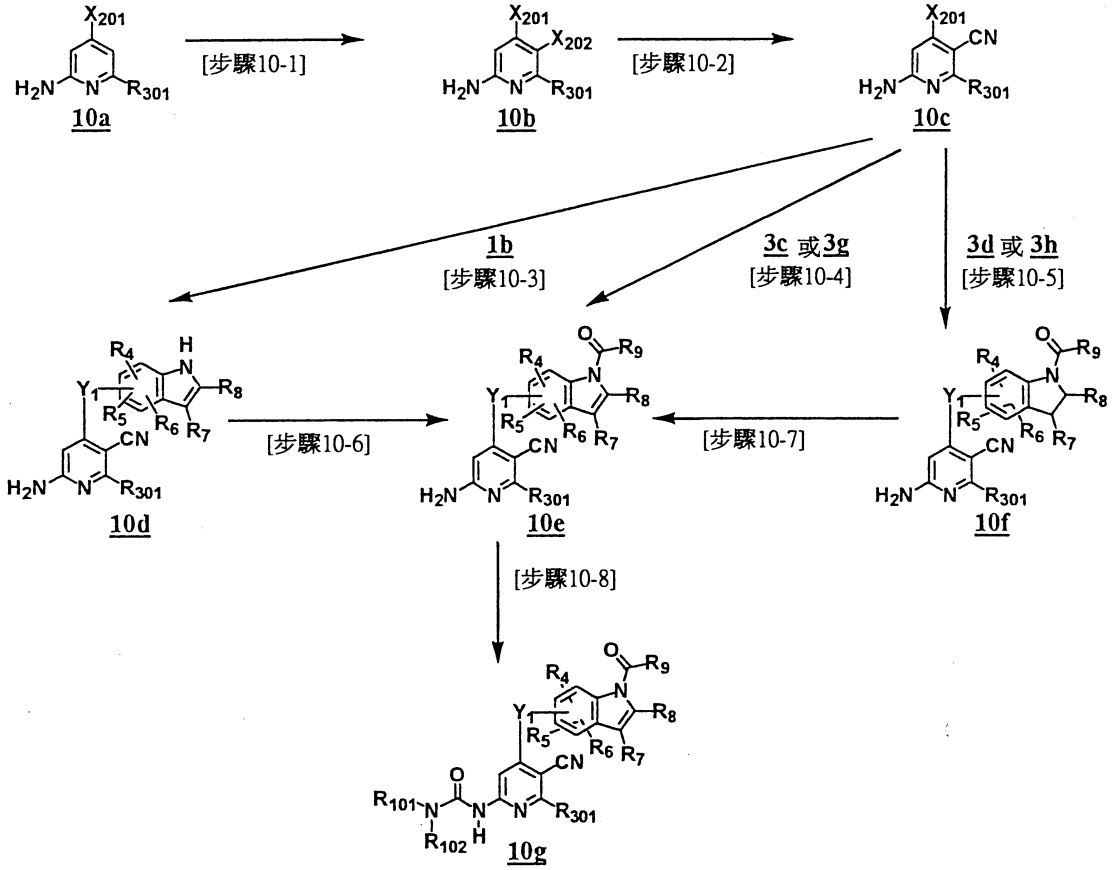
將碘化物（9e）使用三甲基矽烷基乙炔製成乙炔衍生物（9f）之步驟。按照<步驟 9A－3>相同方法進行。

<步驟 9B－4>

將乙炔衍生物（9f）在碘化亞銅共存下加熱使之環化

而製成吲哚衍生物（7j）之步驟。按照<步驟 9A－4>相同條件下進行。

〔製造方法 10〕式（Ia）所示化合物中，Y 示氧原子、硫原子，或式－NR_Y－（R_Y 示氫原子或 C_{1-6} 烷基）所代表基，X_1 示式－C（CN）=所代表基，X_2 示式－CH=所代表基，R_2 示氫原子、R_3 示氫原子、可具有取代基之 C_{1-6} 烷基或可具有取代基之 C_{3-8} 環烷基之化合物（10g）之典型製造方法



（式中，X_{201} 示氯原子或溴原子，X_{202} 示溴原子或碘原子；R_{301} 示氫原子，可具有取代基之 C_{1-6} 烷基或可具有取代基之 C_{3-8} 環烷基；X_{201} 和 X_{202} 之組合而言，當

(70)

X_{201} 爲氯原子時，X_{202} 以碘原子或溴原子爲較佳，當 X_{201} 爲溴原子時，X_{202} 以碘原子爲較佳；其他符號之意義如同上述。）

<步驟 10－1>

將 4－位置上具有氯原子或溴原子之 2－胺基吡啶衍生物（10a）之 5－位置加以溴化或碘化，而製得化合物（10b）之步驟。例如可使用碘元素、N－溴琥珀醯亞胺、溴元素、N－碘琥珀醯亞胺等鹵化劑。反應溶劑例如可用 N，N－二甲基甲醯胺、二甲亞碸、二氯甲烷、乙腈等。反應時間在 10 分鐘至 48 小時範圍，反應在 0℃ 至加熱迴流溫度範圍下進行。

<步驟 10－2>

將化合物（10b）之 X_{202} 轉變成氰基而製成化合物（10c）之步驟。例如在四個（三苯膦）鈀或二氯雙（三苯膦）鈀等鈀觸媒之共存下，對於化合物（10b）計，使用 0.5 當量至 0.6 當量之氰化鋅、或 1.0 當量至 1.2 當量之氰化鉀、三甲基矽烷基氰化物。反應溶劑例如使用 N，N－二甲基甲醯胺、二噁烷、四氫呋喃。反應時間至 10 分鐘至 10 小時範圍，反應在室溫至加熱迴流溫度範圍下進行。

<步驟 10－3><步驟 10－4><步驟 10－5>

(71)

此乃縮合吡啶衍生物（10c）和吲哚或吲哚啉衍生物之步驟。可使用吲哚衍生物（1b），1－位置上具有醯胺基之吲哚衍生物（3c）、（3g），1－位置上具有醯胺基之吲哚啉衍生物（3d）、（3h），按照<步驟 1A－1>相同條件，分別製成化合物（10d），（10e），（10f）。

<步驟 10－6>

將化合物（10d）之吲哚之 1－位置加以醯胺化，而製成化合物（10e）之步驟。可按照<步驟 1A－2>相同方法進行。

<步驟 10－7>

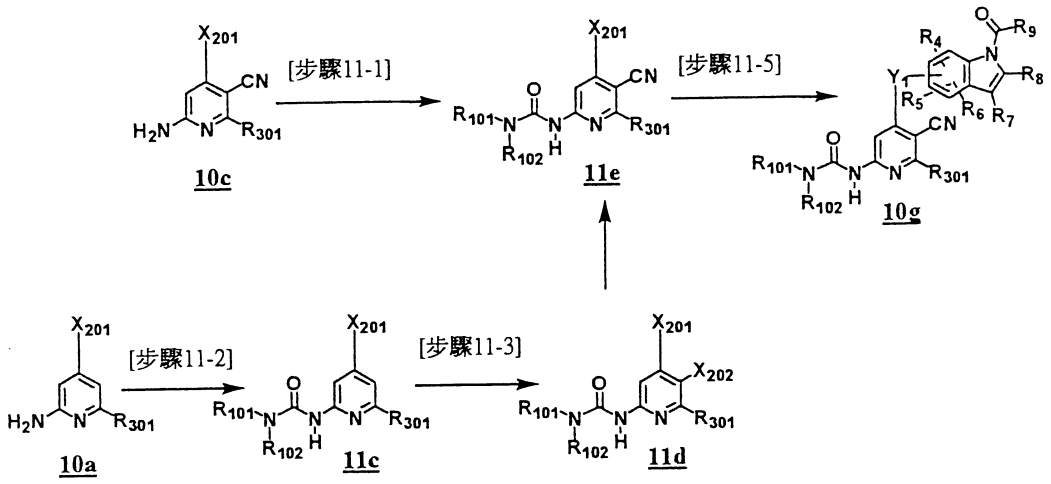
將吲哚啉衍生物（10f）氧化成爲吲哚衍生物（10e）之步驟。可按照<步驟 3－9>相同方法進行。

<步驟 10－8>

由化合物（10e）轉變成化合物（10g）之步驟。可按照<步驟 1A－3>相同方法進行。

〔製造方法 11〕化合物（10g）之另一製造方法

(72)



（式中，各符號之意義如同上述。）

<步驟 11－1><步驟 11－2>

由胺基吡啶衍生物（10c），（10a）分別轉變成爲尿素衍生物（11e），（11c）之步驟。可按照<步驟 1A－3>相同方法進行。

<步驟 11－3>

4－位置上具有氯原子或溴原子之 2－脲基吡啶衍生物（11c）之 5－位置加以碘化或溴化，而製成化合物（11d）之步驟。可按照<步驟 10－1>相同方法進行。

<步驟 11－4>

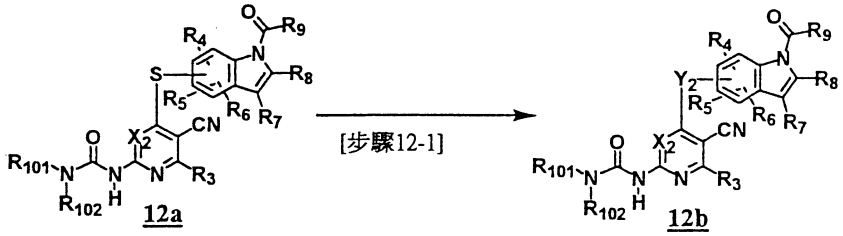
將化合物（11d）之 X_{202} 轉變成氰基，而製成化合物（11e）之步驟。可按照<步驟 10－2>相同方法進行。

<步驟 11－5>

由具有尿素之吡啶衍生物（11e）製成化合物（10g）

之步驟。可按照<步驟 5－2>相同方法進行。

〔製造方法 12〕式（1a）所示化合物中，Y 示亞磺醯基或磺醯基，X_1 示－C（CN）=所代表基，R_2 示氫原子之化合物（12b）之製造方法



12a　　12b

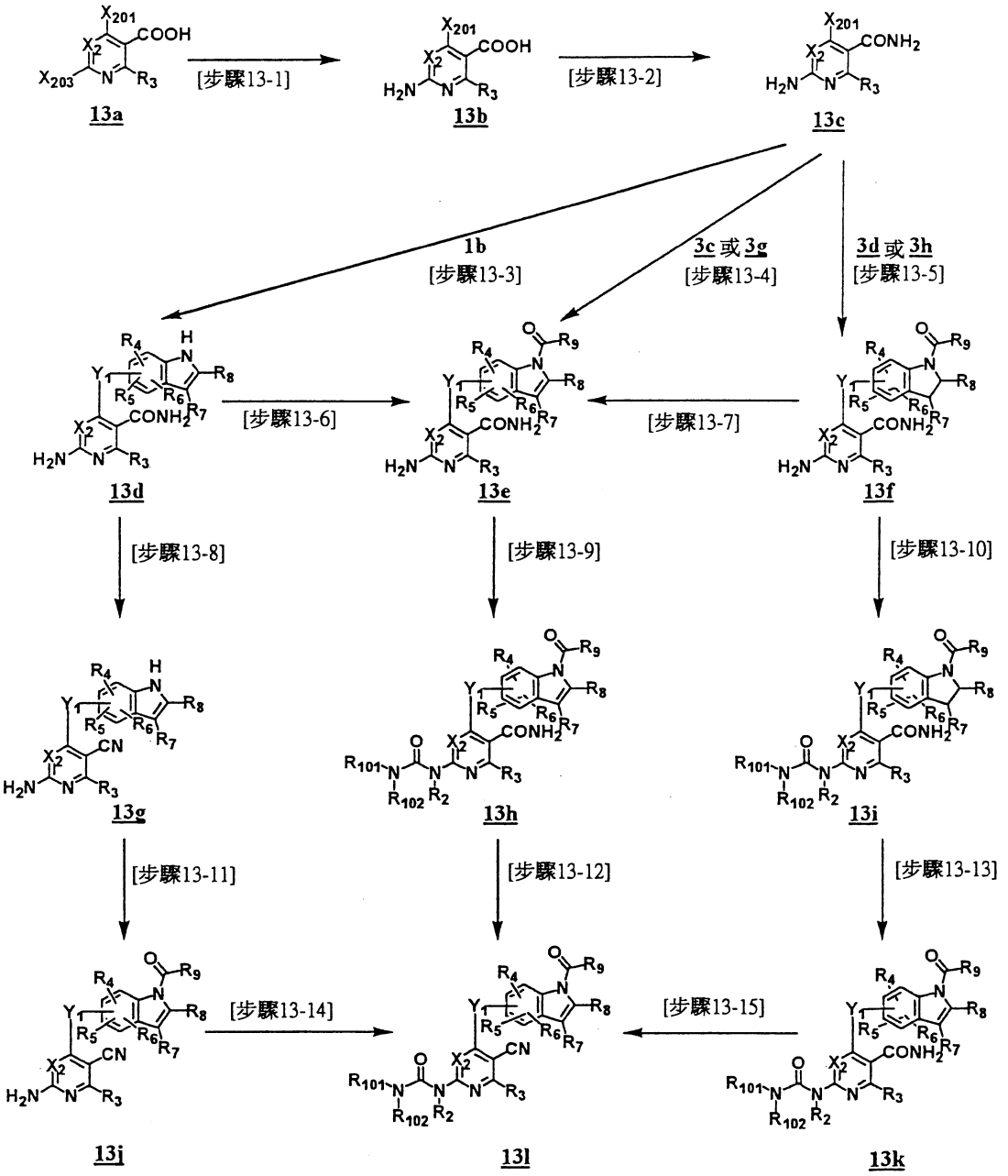
（式中，其他符號之意義如同上述。）

<步驟 12－1>

將化合物（12a）氧化爲化合物（12b）之步驟。按照<步驟 1B－1>相同方法進行。

〔製造方法 13〕式（1a）所示化合物中，Y 示氧原子、硫原子或式－NR_Y－（R_Y 示氫原子或 C_{1-6} 烷基），X_1 示－C（CN）=所代表基之化合物（131）之製造方法

(74)



（式中，X_{203} 示氯原子、溴原子或碘原子；其他各符號之意義如同上述。）

<步驟 13－1>

例如將文獻「Acad. Nauk Uhr. SSSR, P.36」所報告之 4，6－二氯菸鹼酸等 4，6－二鹵菸鹼酸或其類緣化合物（13a）之 X_{203} 轉變爲胺基而製成化合物（13b）之步

驟。例如使用氨－乙醇溶液等，反應時間在 10 分鐘至 100 小時範圍，反應在 0℃至加熱迴流溫度範圍下進行。

<步驟 13－2>

將化合物（13b）之羧基轉變爲胺甲醯基而製成化合物（13c）之步驟。例如可使用草醯氯、亞磺醯氯在 0℃至加熱迴流溫度範圍下反應 10 分鐘至 24 小時之後，以氨反應之方法、或文獻「Synthesis〔SYNTEB〕1998,1467－1475」所揭示之使用二乙基氰基磷酸酯、氯化銨、三乙胺之方法等皆可採用。

<步驟 13－3><步驟 13－4><步驟 13－5>

將吡啶或嘧啶衍生物（13c）和吲哚或吲哚啉衍生物縮合反應之步驟。可使用吲哚衍生物（1b），1－位置具有醯胺基之吲哚衍生物（3c），（3g），1－位置具有醯胺基之吲哚啉衍生物（3d），（3h），按照<步驟 1A－1>相同條件下，分別製成化合物（13d），（13e），（13f）。

<步驟 13－6><步驟 13－11>

將化合物（13d），（13g）之吲哚之 1－位置加以醯胺化而製成化合物（13e），（13j）之步驟。可按照<步驟 1A－2>相同方法進行。

(76)

<步驟 13－8><步驟 13－12><步驟 13－15>

將化合物（13d），（13h），（13k）之胺甲醯基轉變爲氰基而製成化合物（13g），（13l）之步驟。例如可使用磷醯氯、亞磺醯氯、三氟乙酸酐在 0℃至加熱迴流溫度範圍下，反應 10 分鐘至 24 小時之方法。

<步驟 13－9><步驟 13－10><步驟 13－14>

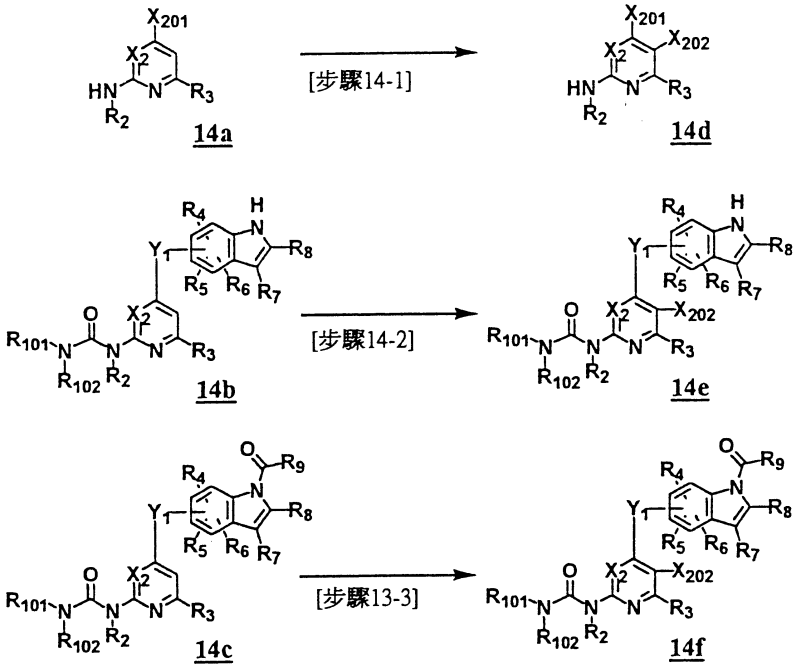
將胺基吡啶或胺基嘧啶衍生物（13e），（13f），（13j）轉變爲相對應之尿素衍生物（13h）、（13i），（13l）之步驟。可按照<步驟 1A－3>相同方法進行。

<步驟 13－7><步驟 13－13>

將吲哚啉衍生物（13f），（13i）氧化成爲吲哚衍生物（13e），（13k）之步驟。可按照<步驟 3－9>相同方法進行。

〔製造方法 14〕將化合物（14a）、化合物（14b）、化合物（14c）鹵化而得化合物（14d）、化合物（14e）、化合物（14f）之典型製造方法

(77)



14a 14d 14b 14e 14c 14f

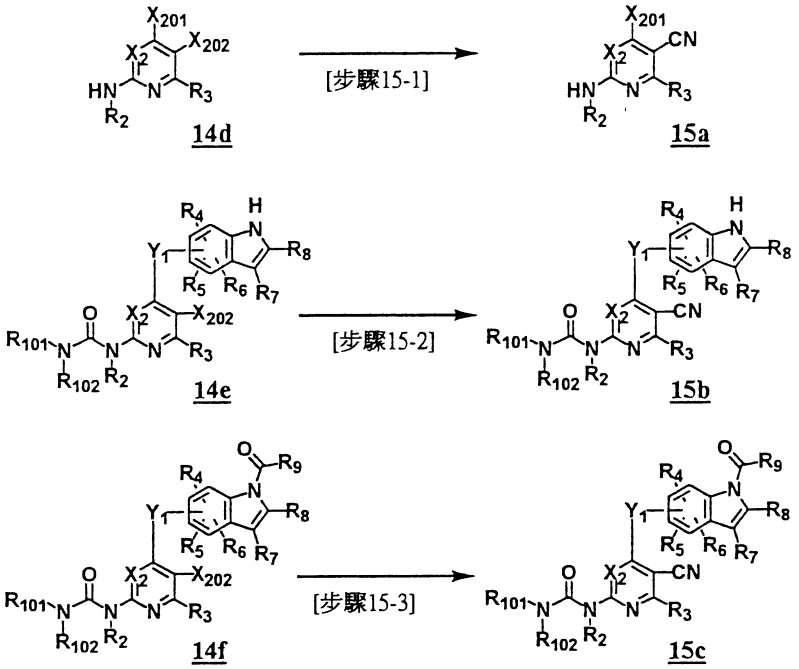
（式中，各符號之意義如同上述。）

<步驟 14－1><步驟 14－2><步驟 14－3>

將六節雜環上之取代基由氫原子轉變爲鹵素原子之步驟。可按照<步驟 10－1>相同方法，由化合物（14a）製成化合物（14d），由化合物（14b）製成化合物（14e），由化合物（14c）製成化合物（14f）。

〔製造方法 15〕由化合物（14d），化合物（14e），化合物（14f）之六節雜環上之鹵素原子轉變成氰基，而製得化合物（15a），化合物（15b），化合物（15e）之典型製造方法

(78)



14d 15a

14e 15b

14f 15c

（式中，各符號之意義如同上述。）

<步驟 15－1><步驟 15－2><步驟 15－3>

將六節雜環上之取代基由鹵素原子轉變成氰基而自化合物（14d）製成化合物（15a），化合物（14e）製成化合物（15b），化合物（14f）製成化合物（15c）之步驟。例如可對於化合物（14d），化合物（14e），化合物（14f）使用 0.5 當量至 2.0 當量之氰化鋅，或 1.0 當量至 3.0 當量之氰化亞銅、氰化鉀、氰化鈉、三甲基矽烷基氰化物等。爲加速反應之進行，觸媒例如可使用四個（三苯膦）鈀或二氯雙（三苯膦）鈀等鈀觸媒，碘化銅（1 價），銅等。反應溶劑例如可使用 N，N－二甲基甲醯胺、N－甲基吡咯烷酮、二甲亞碸、二噁烷、四氫呋喃等。反應時間在 10 分鐘至 2 日範圍，反應在室溫至加熱迴流溫度範圍下進行。

上述反應結束後，必要時可按照一般處理方法，例如矽膠層析法或吸著樹脂層析法或適當溶劑中再結晶而精製之。

本發明之化合物或其鹽或其水合物，可藉常用方法製成錠劑、散劑、細粒劑、顆粒劑、被覆錠劑、囊劑、糖漿劑、片劑、吸入劑、栓劑、注射劑、軟膏劑、眼用敷膏劑、點眼劑、點鼻劑、點耳劑、泥敷劑、洗滌劑等製劑。製劑時按照一般方法調配以常用之賦形劑、粘接劑、崩解劑、潤滑劑、著色劑、矯味矯臭劑等、以及必要將使用安定化劑、乳化劑、吸收促進劑、界面活化劑、酸鹼調整劑、防腐劑、抗氧化劑等，調配以一般醫藥品製劑原料所用成分依照常法而製劑。例如製造經口製劑時，將本發明之化合物或其藥理學上容許之鹽和賦形劑，必要時再添加粘接劑、崩解劑、潤滑劑、著色劑、矯味矯臭劑等之後，依照常法製成散劑、細粒劑、顆粒劑、錠劑、被覆錠劑、膠囊劑等。該成分之例舉和黃豆油、牛脂、合成甘油等動植物性油脂；液態石蠟、角鯊烷、固態石蠟等之烴類；肉豆蔻酸辛基十二烷酯、肉豆蔻酸異丙酯等之酯油；西托硬脂醇、二十二烷醇等高級醇；矽樹脂；矽油；聚氧化乙烯脂肪酸酯、山梨糖醇酐脂肪酸酯、甘油脂肪酸酯、聚氧化乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧化乙烯硬化蓖麻籽油、聚氧化乙烯聚氧化丙烯嵌段共聚物等之界面活化劑；羥乙基纖維素、聚丙烯酸、羧基乙烯聚合物、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基縮維素等之水溶性高分子；乙醇、異丙醇等之

低級醇類；甘油、丙二醇、二丙二醇、山梨糖醇等之多元醇；葡萄糖、蔗糖等之糖類；矽酸酐、矽酸鋁鎂、矽酸鋁等之無機粉末、精製水等。賦形劑之例舉有乳糖、玉米澱粉、白糖、葡萄糖、甘露糖醇、山梨糖醇、結晶纖維素、二氧化矽等；粘接劑之例舉有聚乙烯醇、聚乙烯醚、甲基纖維素、乙基纖維素、阿拉伯膠、西黃蓍膠、明膠、蟲膠、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙二醇。聚氧化乙烯。嵌段聚合物、葡甲胺等；崩解劑之例舉有澱粉、瓊脂、明膠粉末、結晶纖維素、碳酸鈣、碳酸氫鈉、枸櫞酸鈣、糊精、果膠、羧甲基纖維素鈣等；潤滑劑之例舉有硬脂酸鎂、滑石、聚乙二醇、氧化矽、硬化植物性油等；著色劑之例舉有容許添加於醫藥品之色料；矯味矯臭劑之例舉有可可粉末、薄荷腦、芳香散、薄荷油、龍腦、肉桂皮粉末等可供採用。

上述錠劑、顆粒劑必要時可施以糖衣或其他適當被覆劑。又，製造糖漿劑或注射用製劑等液劑時，本發明之化合物或其藥理學上容許之鹽類，添加以酸鹼調整劑、溶解劑等張化劑等，必要時再加以溶解助劑、安定化劑等，依照常法製造之。製造外用劑之方法並無限制，可按照一般方法製造之。換言之，製劑將所使用基劑原料可使用醫藥品、醫藥外品、化粧品等一般使用之各種原料。所使用基劑原料之具體例如動植物性油脂、礦物油、酯油、蠟類、高級醇類、脂肪酸類、矽油、界面活化劑、磷脂質類、醇類、多元醇類、水溶性高分子類、粘土礦物類、精製水等

，必要時尙可添加酸鹼調整劑、抗氧化劑、螯合劑、防腐防黴劑、色料、香料等，本發明之外用劑之基劑原料不侷限在上述範圍。又，必要時尙可調配以具有分化衍生作用之成分，血流促進劑、殺菌劑、消炎劑、細胞賦活劑、維他命類、胺基酸、保溫劑、角質溶解劑等成分。又，上述基劑原料之添加量可設定在一般製造外用劑所需濃度用量。

投與本發明之化合物或其鹽或其水合物時，其形態並無特別限制，可使用一般方法採取經口投與或非經口投與之任意方法。例如製成錠劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑、糖漿劑、片劑、吸入劑、栓劑、注射劑、軟膏劑、眼用軟膏劑、點眼劑、點鼻劑、點耳劑、泥敷劑、洗滌劑等而投與之。

本發明之醫藥之投與量視病情輕重、年齡、性別、體重、投與方式、疾病種類而不同，但是通常成人一日使用100μg~10g分成1~數次投與之。

本發明之醫藥之投與形態並無特別限制，可依照一般所採用方法藉經口或非經口方式投與之。

本發明化合物之生化學活性以及做爲醫藥之藥效（血管新生抑制活性、抗腫瘤活性等）可藉下述方法評估之。

又，下述藥理試驗例中所使用符號如下所示：

DNA（deoxyribonucleic acid，脫氧核糖核酸）

VEGFR2（vascular endothelial growth factor receptor2，血管內皮生長因子受體2）

(82)

Hepes（N－〔2－羥乙基〕六氫吡咔－N'－〔2－乙烷磺酸〕，Hepes緩衝液）

$MgCl_2$（氯化鎂）

$MnCl_2$（氯化錳）

Na_3VO_4（正釩酸鈉）

ATP（腺苷5'－三磷酸）

EDTA（乙二胺四乙酸）

HTRF（Homogenous Time－Resolved Fluorescence，均質時間分解性螢光）

FGFR1（纖維母細胞生長因子受體1）

PDGFRβ（血小板生長因子受體β）

HGFR（肝細胞生長因子受體）

EGFR（上皮細胞生長因子受體）

Tris（三個（羥基甲基）胺基甲烷緩衝液）

NaCl（氯化鈉）

BSA（牛血清白蛋白）

HRP（辣根過氧化酶）

EGTA（乙二醇雙（2－胺基乙基醚）N，N，N'，N'－四乙酸）

SDS（十二烷硫酸鈉）

NP－40（Nonidet P－40，諾爾特P－40）

PCR：聚合酶鏈反應

RT－PCR：逆轉錄－聚合酶鏈反應

RNA：核糖核酸

(83)

cDNA：互補脫氧核糖核酸

cRNA：互補核糖核酸

dNTP：由 dATP，dCTP，dGTP，dTTP 所成混合物

UTP：尿苷 5'－三磷酸

CTP：胞甘 5'－三磷酸

dATP：2'－脫氧腺苷 5'－三磷酸

dCTP：2'－脫氧胞苷 5'－三磷酸

dGTP：2'－脫氧鳥苷 5'－三磷酸

dUTP：2'－脫氧尿苷 5'－三磷酸

GAPDH：甘油醛－3－磷酸脫氫酶

FBS：牛胎兒血清

PBS：磷酸緩衝生理食鹽水

MTT：MTT（3－〔4，5－二甲基噻唑－2－基〕－2，5－二苯基四銼溴化物；噻唑藍）

DMSO：二甲亞碸

PDGF：血小板生長因子

EGF：上皮細胞生長因子

FGF2：纖維母細胞生長因子 2

VEGF：血管內皮細胞生長因子

HGF：肝細胞生長因子

THF－α：腫瘤坏死因子－α

FCS：牛胎兒血清

EGM－2：內皮細胞生長培養液－2

(84)

藥理試驗例 1：對血管新生因子刺激所造成三明治狀管腔形成之抑制作用

依照文獻（參考新生化學實驗講座："細胞培養技術"197~202 頁）所報告方法，分離人臍帶靜脈內皮細胞（HUVEC），在 5%CO_2 之培養箱中（37℃），藉 EGM－2 培養基（由克魯尼科技公司購得）培養至融合爲止。

將膠原蛋白：5×RPM11640：再構成用緩衝液（皆由新田明膠公司導入）之 7：2：1 之冰冷混合液以 0.4 ㎖量分注在 24 孔培養液之各孔中。放置 5%CO2 之培養箱中（37℃）靜置使之凝膠後，各孔中分別將加入有血管新生因子之 20ng/㎖ FGF2（由 Gibco BRL 公司購得）和 10ng/㎖ EGF（由 Gibco BRL 公司購得），或 25mg/㎖ VEGF（由和光純藥公司購得）和 10ng/㎖ EGF、或 30ng/㎖ HGF（由 R&D 公司購得）和 10ng/㎖ EGF 之皮內細胞培養用無血清培養地（SFM，由 Gibco BRL 公司購得）而構成之 HUVEC 之細胞懸濁液 0.4 ㎖（細胞數目隨所用不同批之 HUVEC 而多少有異，使用 1~1.2×10^5 個細胞）注入，然後在 5%CO_2 培養箱中（37℃）培養一夜。第二天，吸引去除上層培養基後，將膠原蛋白：5×RPM 11640：再構成用緩衝液（皆由新田明膠公司購得）之 7：2：1 之冰冷混合液各以 0.4 ㎖加入，在 5%CO_2 培養箱中（37℃）下靜置 4 小時使之凝膠。上層添加以含有上述各血管新生因子和經稀釋之被檢驗物質之 SFM 溶液 1.5 ㎖，在 5%CO_2 培養箱中（37℃）培養之。添加被檢驗物質後第 4

日，將各孔之培養上澄液吸引去除後，各孔中加入 0.4 ㎖之溶解在 PBS 中之 3.3mg/㎖ MTT（由 Sigma 公司購得）溶液，在 5%CO_2 培養箱中（37℃）約培養 2 小時。各孔中之膠原蛋白凝膠內所形成之管腔被 MTT 染色，該管腔影像資訊輸入電腦中，管腔之全長經影像分析軟體之「Mac Scope」（由三谷商事公司購得）測定。未添加被檢驗物質之孔中所形成管腔之全長和添加有被檢驗物質之孔中所形成管腔之全長之比率以%表示，由該比值求得各檢驗物質抑制 50%之管腔形成所需濃度（IC_{50}）。其結果示於第 1 表中。

第 1 表

實施例號碼	VEGF 刺激管腔形成 IC_{50}（nM）	FGF2 刺激管腔形成 IC_{50}（nM）
39	5.1	470
41	2.1	250
46	7.0	470
47	5.8	120
53	6.7	440
78	3.0	450
參考例 1	35	>10000

藥理試驗例 2：測定對於受體型酪胺酸激酶活性之抑制功能

(86)

本試驗可決定被檢驗物質之酪胺酸激酶活性之抑制能力。VEGFR 2 之細胞質功能部位蛋白質之編碼 DNA 可由全部基因合成（參考 Edwards M. International Biotechnology Lab 5（3）,19－25，1987）或無性繁殖而獲得。然後，可藉適當之表現系顯現而得具有酪胺酸激酶活性之多肽。例如在昆蟲細胞中由重組蛋白質之表現而得之 VEGFR 2 之細胞質功能部位蛋白質，已被發現能顯示固有之酪胺酸激酶活性。就 VEGFR 2（Genbank 登記號碼：L04947）而言，細胞質功能部位蛋白質之編碼在 1.7kb 之 DNA 片段，從賴胺酸 791 開始，且含有終止密碼子，而記載於文獻（參考 Terman 等人，Oncogene,6（9）,1677－1683,1991）之 DNA 片段，由人類胎盤 cDNA 資源庫（由 clone tech 公司購得）純離，然後在 Baculo 病毒表現載體（p Fast Bac His（由 Gibco BRL 公司購得））行無性繁殖。將該重組構築物穿染在昆蟲細胞（Spondoptea frugiperda 9（sf9））中，調製成重組 Baculo 病毒（重組 Baculo 病毒之調製和使用可參考標準手冊（Bac－To－Bac Baculovirus Expression System（由 Gibco BRL 公司提供））。其他之酪胺酸激酶也使用相同方法進行無性繁殖並表現而提供分析使用。即自賴胺酸 398 開始之細胞質性段（FGFR1，Genebank 登記號碼：X52833），自賴胺酸 558 開始之細胞質片段（PDGFRβ，Genebank 登記號碼：M21616）或自賴胺酸 974 開始細胞質片段（HGFR，Genbank 登記號碼：J02958）皆藉相同方法進行

無性繁殖並表現之。EGFR 則由 Sigma 公司購入（製品編號爲 E－2645）。

爲表現 VEGFR 2 之酪胺酸激酶，使用 VEGFR 2 重組病毒穿染 Sf9 細胞，然後收集於 48 小時後。所收集細胞用冰冷之磷酸緩衝用生理食鹽水（PBS）洗淨，繼之，使用冰冷之溶胞用緩衝液（50mM Tris－鹽酸緩衝液（pH 8.5），5mM 2－氫硫基乙醇，100mM 氯化鉀，1mM 苯基甲基磺醯基氟化物），1%（v/v）NP－40）按照 1.5×10^{8} 個細胞計，以 20ml 中再懸濁之。懸濁液在 4℃ 下用 12000rpm 離心處理 30 分鐘而得上澄液。該上澄液添加在以緩衝液 A（20mM Tris－鹽酸緩衝液（pH 8.5），5mM 2－氫硫基乙醇，500mM 氯化鉀，20mM 咪唑，10%（v/v）甘油）平衡處理過之 Ni－NTA 瓊脂管中（3 ㎖，由 Qiagen 公司購得）。該分離管依序使用 30 ㎖之緩衝液 A，繼用 6 ㎖之緩衝液 B（由 20 ㎖ Tris－鹽酸緩衝液（pH8.5），5mM 之 2－氫硫基乙醇，1m 之氯化鉀，10%（v/v）甘油所構成），再用緩衝液 A 6 ㎖洗淨之。洗淨後用 6 ㎖之緩衝液 C（由 20mM 之 Tris－鹽酸緩衝液（pH 8.5），5mM 之 2－氫硫基乙醇，100mM 氯化鉀，100mM 咪唑，10%（v/v）甘油所構成）洗提之。該洗提液放入透析膜（由 Spectrum Laboratories 公司購得），藉透析緩衝液（由 20mM Tris－鹽酸緩衝液（pH 7.5），10%（v/v）甘油，1mM 二硫赤蘚糖醇，0.1mM 釩酸鈉，0.1mM 之 EGTA）透析之。透析後再行 SDS 電泳分析，使用科麥西

艷藍染料染色，在分子量約 100kDa 處檢出之重組蛋白質（His6－VEGFR2，氮末端融合有 6 個組胺酸之 VEGFR2 之細胞質功能部位蛋白質），以 BSA（牛血清白蛋白，由 Sigma 公司購得）爲標準物質進行蛋白質定量之後，在-80℃下保存到使用爲止。FGFR1 之細胞質功能部位蛋白質，PDGFRβ之細胞質功能部位蛋白質或 HGFR 之細胞質功能部位蛋白質皆使用相同方法，分別獲得 N 末端融合有 6 個組胺酸之重組蛋白質（即 His6－FGFR1，His6－PDGFRβ或 His6－HGFR）。

酪胺酸激酶反應按照下述進行。例如 VEGFR2 時，在 96 孔圓底培養板（Hunc 公司製品，編號爲 163320）之各孔中，添加以激酶反應液（由 200mM Hepes（pH7.4），80mM 之二氯化鎂，16mM 之二氯化錳，2mM 之釩酸鈉構成）10μl，結合生物素聚（Glu 4：Tyr 1）（生物素－聚（GT），由 C. I. S.診斷科技公司購得）250ng（用蒸餾水稀釋 15 倍者取 6μl），His6－VEGFR2 15ng（用 0.4%BAS 溶液稀釋 240 倍者取 10μl）以及溶解在二甲亞碸之被檢驗物質（用 0.1% BSA 溶液稀釋 100 倍者取 4μl）而調製成爲 30μl。繼之，添加 10μl 之 4μM ATP（用蒸餾水稀釋），在 30℃下培養 10 分鐘之後，添加 10μl 之 500nM EDTA（pH8.0）。

酪胺酸磷酸化生物素－聚（GT）使用均質時間溶解性螢光法（HTRF 法）測定（可參考 Analytical Biochemistry, 269, 94－104，1999）。即，將上述激酶反

(89)

應溶液移至 96 孔黑色半孔（科士達公司製品，編號 3694），添加以富營養氮雜環醚標記之抗磷酪胺酸抗體（Eu（K）－PY 20，C. I. S.診斷科技公司購得）7.5ng（以 20mM Hepes（pH7.0），0.5M 之氟化鉀，和 0.1%BSA 溶液稀釋 250 倍者取 25μl）以及用 XL 665 標記之抗生蛋白鏈菌素（Streptavidin）（XL665－SA，由 C. I. S. 診斷科技公司購得）250ng（以 20mM Hepes（pH7.0），0.5M 氟化鉀，和 0.1%BSA 溶液稀釋 62.5 倍者取 25μl），在室溫下放置 30 分鐘後，使用 Discovery HTRF 微板分析儀（派卡度公司製品），測定激發波長 337nm 照射時之 665nm 和 620nm 之螢光強度。又，生物素－聚（GT）之酪胺酸磷酸化率，可由 C. I. S.診斷科技公司之 HTRF 標準實驗法手冊中所記載之 δF%值表示之。以被檢驗物質不存在下之 His6－VEGFR2 添加之 δF%值做爲 100%，被檢驗物質和 His6－VEGFR2 不存在下之 δF%值爲 0%，而求得被檢驗物質存在下之 δF%值之比率（%）。依據該比率（%）計算抑制 50%之 VEGFR2 激酶活性所必要之被檢驗物之濃度（IC_{50}）。

對於 FGFR1，FGFR 或 HGFR 激酶活性之抑制功能之測定乃分別使用 His6－FGFR1（15ng），EGFR（23ng）或 His6－HGFR（30ng），按照上述酪胺酸淚酶反應和 HTRF 法而進行。對於 PDGFRβ 激酶活性之抑制功能之測定乃使用 His6－PDGFRβ 50ng，按照上述酪胺酸激酶反應進行後，按照下述方法檢測酪胺酸磷酸化生物素－聚（

GT）。即將激酶反應液添加在 96 孔之塗布有抗生蛋白鏈菌素之培養板（Pierce 公司製品，編號 15129），在室溫下培養 30 分鐘。用 150μl 之洗淨液（20mM Tris－鹽酸（pH7.6），137mM 之氯化鈉，0.05%之吐溫－20，0.1%之 BSA）洗淨 3 次，再添加抗磷酸鉻胺酸（PY20）－HRP 結合物（Tranduction Laboratories 公司製品，製造編號 P－11625）70μl（使用 20mM Tris－鹽酸（pH 7.6），137mM 氯化鈉，0.05%吐溫－20，1%BSA 稀釋成 2000 倍），在室溫下培養 1 小時。培養後用 150μl 之洗淨液洗滌 3 次，添加 100μl 之 TMB 膜過氧化酶基質（船越公司製品，製造編號 50－5077－03）而開始反應。室溫下放置 10 分鐘後，添加 1M 之磷酸 100μl，終止反應，藉微板測定儀（Bio－Kienetics Reader EL 304 型，Bio－Tek 儀器公司製品）測定波長 450nm 之吸光度。以未添加被檢驗物質而添加 His6－PDGFRβ時之吸光度做爲 100%，未添加被檢驗物質和 His6－PDGFRβ時之吸光度做爲 0%，求得被檢驗物質存在下之吸光度比率。由該吸光度比率計算抑制 50%之 PDGFRβ激酶活性所需要被檢驗物質濃度（IC_{50}）。其結果示於第 2 表。

第 2 表

實施例號碼	VEGFR2 激酶 IC_{50}（nM）	FGFR1 激酶 IC_{50}（nM）
7	8.0	26
11	3.0	47
18	3.0	70
28	4.5	4.1
32	9.3	16
33	7.1	12
34	8.4	22
36	3.4	16
37	4.8	1.2
39	4.5	6.3
40	5.7	6.9
41	6.1	3.2
43	6.4	18
44	7.7	14
46	32	12
47	40	21
50	5.0	13
53	3.8	2.1
68	37	52
79	9.8	25
81	12	38
82	15	24
88	14	24
104	3.9	19
116	14	87
119	21	120
139	6.3	190
206	4.1	3.5
207	4.6	12
208	7.7	6.8
209	17	29
210	8.1	40
211	45	36
212	8.6	19
213	10	330
參考例 1	45	600

(92)

藥理試驗例 3：使用鼠皮下空氣囊法評估體內血管新生誘導活性

（1）VEGF（血管內皮細胞生長因子）表現載體之構築

以人類胎盤 cDNA 庫（東洋紡公司提供）爲模板，使用 VEGF 之序列號碼 1（5'CCGGATCCATGAACTTTCTGTG3'）和序列號碼 2（5'GTGAATTCTGTATCGATCGTT3'）爲引子進行 PCR。PCR 反應終了後，將 5'－末端磷酸化，藉 1.2%瓊脂凝膠電泳分離約 600bp DNA 帶部分。以自體連接作用進行聚合反應後，用 EcoRI，BamHI 切斷 cDNA，插入 pUC19 載體之 EcoRI，BamHI 部位。然後轉化至大腸菌 JM83，由無性繁殖體回收得轉形質體。由質體使用 HindIII，EcoRI 切取得 VEGF cDNA 片段，插入 pIRES2－rsGFP 載體中，而得蛋白質表現用之 pIRES2－rsGFP/VEGF。

（2）VEGF 高表現株之調製

將人類胰臟癌細 胞株 KP－1（3×10^6 細胞）使用含有 10%FCS 之 RPMI 1640 培養基培養一夜之後，使用有效穿染試劑套劑（Qiagen 公司製品），將 pIRES2－rsGFP/VEGF 3μg 導入 KP－1 細胞中。再用含有 600μg/㎖之 Geneticin 之 10%FCS 含有 RPMI 11640 培養基培養，篩選抗藥性細胞。另外，使用細胞篩選機（Becton Dickinson 公司製品）採取 GFP 高表現細胞群，做爲

VEGF 高表現 KP－1 細胞（KP－1/VEGF）。

（3）測定培養基上澄液中之 VEGF 量

調整 KP－1/VEGF 成爲 5×10^5 細胞/㎖濃度，在 24 孔培養板中分別注入 0.5 ㎖並於 37℃下培養 24 分鐘。回收培養上澄液藉 VEGF 測定套劑（免疫生物研究所製品）定量 VEGF，確定其高表現特性。

（4）使用鼠皮下空氣囊法評估體內血管新生誘導活性

使用 0.45μm 之微孔濾膜（日本微孔公司製品）密封微孔器（日本微孔公司製品）構成密室。從注入口注入懸濁在 0.17 ㎖之膠原蛋白質凝膠中之 3×10^6 個人類胰臟癌 KP－1/VEGF 細胞在該密室內，並加入密封。繼之，麻醉下在 6 週齡之 C57BL/6N 雌鼠之背部皮下注入約 10 ㎖之空氣造成空氣囊，將上述密室移至空氣囊，移植好後約 6 小時後，經口投與（0.1 ㎖/10kg 體重）懸濁於 0.5%甲基纖維素中之被檢驗物質，此後每日 1 次，連續投與 4 日。

密室移植 4 日後，從鼠靜脈注射 0.2 ㎖之使用 ^{51}鉻（Amersham Pharmacia 公司製品）標記之鼠紅血球（2.5×10^6cpm/㎖）在移植密室之鼠體。一定時間後，切取鄰接密室部分之皮膚，凍結後正確切取接觸密室部分，使用γ－計數儀測定輻射活性。由輻射活性計算血液量，做爲體內血管新生誘導活性之指標。從上述血液量減去移植僅封

入膠原蛋白質之對照組之血液量後之差值做爲血管新生量。又，上述試驗中，對照組（投與溶劑群）係 10 隻爲一群，化合物投與群係 1 群 5 隻而進行。被檢驗物質投與後之血管新生量對於對照之血管新生量之比率（%）示於第 3 表中。

第 3 表

實施例號碼	投與量(mg/kg/day)	
	30	100
46	59.9%	43.7%
47	87.4%	39.5%
53	43.3%	44.4%

藥理試驗例 4：使用皮下移植模型評估對於 KP－1/VEGF 細胞之抗腫瘤活性

以 1×10^7/㎖濃度懸濁在 PBS 中之 VEGF 高表現胰臟癌細胞（KP－1/VEGF）藉 0.1 ㎖容量移植在 6 週齡之 Balb/c（nu/nu）雌鼠之右側腹皮下部分。待腫瘤體積達到約 $100mm^3$時，以每星期 5 日每日 2 次，將被檢驗物質連續經口投與 2 星期。被檢驗物質懸濁於 0.5%甲基纖維素中並調整成爲 0.1 ㎖/10g 體重之投與容量。腫瘤大小每星期 2 次時用游尺測量之。又，腫瘤體積以游尺測定腫瘤之長徑和短徑，以 1/2×（長徑×短徑×短徑）計算而得。又，上述試驗中，對照群（溶劑投與群）係一群 10 隻鼠，

而被驗驗投與群 1 群用 5 隻而進行。被檢驗物質投與後之腫瘤體積對於對照群之腫瘤體積之比率（%）示於第 4 表。

第 4 表

實施例號碼	投與量(mg/kg/day)			
	6	20	60	200
46	77.7%	59.3%	60.0%	36.2%
47	80.5%	64.6%	45.3%	3.6%
53	73.1%	60.4%	48.4%	37.9%

藥理試驗例 5：使用 Matrigel 評估鼠血管新生模型中之血管新生抑制活性

本試驗依照已報告方法（參考 Lab. Invest., 67（4）,519－528, 1992）而進行。即，添加溶解在 PBS 中之 10μg/ml 之重組 FGF－2（由 invitrogen 公司購得）於 Matrigel Matrix（由 BD Biosciences 購得）中，並調製成爲 1μg/ml 濃度，然後，將該 Matrigel Matrix 和重組 FGF－2 之混合物 300μl 注入在 6 週齡之 Balb/c nu/nu 鼠之腹部正中線上皮下中。

然後，將懸濁在 0.5%甲基纖維素等之被檢驗物質，以每日 1 次或每日 2 次連續經口投與 7 日。

7 日後，取出移植之 Matrigel，添加 300μl 之水，用剪刀細切，放置暗冷處一夜，充分萃取 Matrigel 中之血紅

素之後，由離心而得上澄液 100μl 和 Drabkin 溶液（由 Sigma 公司購得）在暗處，室溫下反應 1 小時。然後，測定波長 550nm，對照波長 660nm 處之反應液之吸光度，以血紅素爲標準求得校準曲線，而計算 Matrigel 中之血紅素量（g/㎖）。

又，本試驗中對照群（溶劑投與群）係 1 群 8 隻，化合物投與群 1 群使用 6 隻鼠而進行。

〔實施例〕

本發明化合物，例如可按照以下實施例所記載方法製造之。但是此乃例舉而已，本發明化合物在任何情形下，皆不侷限在下述具體例範圍內。

實施例 1

N1－乙基－5－（2－（（(甲氧基胺基）羰基）胺基－4－嘧啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照製造例 27－2 所示相同方法，由 N1－乙基－5－（2－胺基－4－嘧啶基）氧基－1H－吲哚基醯胺（691mg，2.32mmol）和氯碳酸苯酯製得 N－（4－（乙胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－嘧啶基）胺基甲酸苯酯之淡褐色粉末狀之粗精製物（546mg，1.31mmol，56.3%）。溶解該胺基甲酸酯粗精製物（273mg，0.65mmol）於四氫呋喃（7.0 ㎖）中，室溫下攪拌中，加入三乙胺（0.91 ㎖，6.53mmol），甲氧基胺氯化氫（273mg，

3.27mmol）。攪拌一夜後，反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥之。蒸餾去除溶劑以矽膠管柱層析法（洗提液；乙酸乙酯：己烷=1：1）精製，由乙酸乙酯－己烷（1：10）結晶化，濾取析出結晶，通風乾燥而得標題化合物（52.5mg，0.14mmol，21.7%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.17（3H，t，J=7.2Hz），3.20－3.40（2H，m），3.68（3H，s），6.45（1H，d，J=5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），7.09（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.43（1H，d，J=2.4Hz），7.54（1H，d，J=5.6Hz），7.89（1H，d，J=3.6Hz），8.21（1H，m），8.26（1H，d，J=8.8Hz），8.34（1H，d，J=5.6Hz），9.31（1H，d，J=10.0Hz）。

原料化合物按照下述方法合成之。

製造例1－1

4－氯－6－（1H－5－吲哚基氧基）－2－嘧啶胺

氮氣中，懸濁氫化鈉（1.0g，25mmol）於二甲亞碸（40㎖）中，室溫下攪拌中慢慢加入5－羥基吲哚（3.33g，25mmol）。20分鐘後，加入2－胺基－4，6－二氯嘧啶（（3.28g，20mmol），加熱至100℃，攪拌3小時。放冷至室溫後，反應液用乙酸乙酯和10%氨水溶液分離，有機層用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。蒸餾

去除溶劑，由 NH 矽膠管柱層析法（洗提液：乙酸乙酯：己烷=2：1）精製，從乙酸乙酯析出結晶，濾取，通風乾燥而得標題化合物之白色結晶（1.15g，4.41mmol，22.0%）。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：5.09（2H，brs），6.07（1H，s），6.57（1H，m），6.95（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.29（1H，m），7.37（1H，m），7.41（1H，d，J=8.8Hz），8.28（1H，brs）。

製造例 1－2

4－（1H－5－吲哚基氧基）－2－嘧啶胺

溶解 4－氯－6－（1H－5－吲哚基氧基）－2－嘧啶胺（1.15g，4.41mmol）於四氫呋喃（50 ㎖）－三乙胺（3.07 ㎖）中，加入 10%鈀碳（50%濕重 500mg），在常壓下氫氣中攪拌一夜。

反應系內用氮取代後，加入甲醇（50 ㎖）攪拌後，濾除觸媒，減壓濃縮濾液而得標題化合物（826mg，3.65mmol，82.8%）之淡灰色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：4.96（2H，brs），6.06（1H，d，J=5.6Hz），6.56（1H，m），6.97（1H，dd，J2.4，8.8Hz），7.26－7.28（1H，m），7.38－7.42（2H，m），8.08（1H，d，J=8.8Hz），8.29（1H，brs）。

製造例 1－3

N1－乙基－5－（2－胺基－4－嘧啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

氮氣中，懸濁氫化鈉（157mg，3.93mmol）於 N，N－二甲基甲醯胺（10 ml）中，室溫下攪拌中，慢慢加入 4－（1H－5－吲哚基氧基）－2－嘧啶胺（826mg，3.65mmol）。10 分鐘後在冰水槽中冷卻，加入 N－乙基胺基甲酸苯酯（633mg，3.83mmol），升溫至室溫，攪拌 4 小時。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層以水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。蒸餾去除溶劑，用矽膠管柱層析法（洗提液；乙酸乙酯：己烷=3：1~4：1）精製，而得標題化合物（691mg，2.32mmol，63.7%）之白色末粉。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1.32（3H，t，J=7.2Hz），3.54（2H，m），4.94（2H，brs），5.50（1H，brs），6.11（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.62（1H，d，J=3.6Hz），7.09（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.34（1H，d，J=2.4Hz），7.46（1H，d，J=3.6Hz），8.11（1H，d，J=5.6Hz），8.15（1H，d，J=8.8Hz）。

實施例 2

5－（6－（3－（3－二乙胺基丙基胺基）脲基）嘧啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲基替醯胺

溶解（6－（1－甲基胺甲醯基－1H－吲哚－5－基氧

基）嘧啶－4－基）胺基甲酸苯酯（161mg，0.400mmol）於 N，N－二甲基甲醯胺（1.0 ml）中，室溫下攪拌中，加入 3－（二乙胺基）丙胺（130mg，1.00mmol）。攪拌一夜後，反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。蒸餾去除溶劑，用 NH 矽膠管柱層析法（洗提液；乙酸乙酯：甲醇=50：1）精製，從乙酸乙酯－己烷中析出結晶，濾取，通風乾燥，而得標題化合物（123mg，0.280mmol，70%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.93（6H，t，J=7.0Hz），1.52（2H，m），2.32－2.46（6H，m），2.84（3H，d，J=3.6Hz），3.12（2H，m），6.69（1H，d，J=3.6Hz），6.98（1H，s），7.06（1H，dd，J=2.2，8.8Hz），7.37－7.46（2H，m），7.88（1H，d，J=3.6Hz），8.18（1H，m），8.27（1H，d，J=8.8Hz），8.37（1H，s），9.49（1H，brs）。

原料化合物依照下述方法製造之。

製造例 2－1

N－甲基胺基甲酸苯酯

溶解甲胺鹽酸鹽（16.9g，250mmol）於 N，N－二甲基甲醯胺（250 ml）中，室溫下加入吡啶（44 ml，275mmol），並攪拌之。冰冷後，滴加氯甲酸苯酯（35 ml，275mmol），然後在室溫下攪拌 24 小時。反應液用乙酸乙酯－水分離，有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸

鎂乾燥後；減壓蒸餾去除溶劑。所得結晶用乙醚懸濁，以己烷稀釋後濾取，再用乙醚：己烷=：1：1 溶液洗淨結晶，吸引乾燥後，得標題化合物之無色結晶（22.3g，147mmol，59.1%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.64（3H，d，J=3.6Hz），7.07（2H，d，J=8.0Hz），7.17（1H，t，J=8.4Hz），7.35（2H，dd，J=8.0Hz，8.4Hz），7.58（1H，d，J=3.6Hz）。

製造例 2－2

6－（1H－吲哚－5－基氧基）嘧啶－4－基胺

氮氣中，懸濁氫化鈉（400mg，10.0mmol）於二甲亞碸（20 ㎖）中，室溫下攪拌中慢慢加入 5－羥基吲哚（1.33g，10.0mmol）。20 分鐘後，加入 6－氯嘧啶－4－基胺（1.04g，8.00mmol），加熱至 100℃，攪拌 1 小時。放冷至室溫後，反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥；蒸餾去除溶劑，用矽膠管柱層析法（洗提液；乙酸乙酯：己烷=3：1）精製，而得標題化合物（1.07g，4.73mmol，59%）之褐棕色油狀物。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：5.54（1H，s），6.43（1H，m），6.71（2H，brs），6.85（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.29（1H，d，J=2.4Hz），7.40－7.45（2H，m），8.06（1H，s），11.20（1H，brs

）。

製造例 2－3

5－（6－胺基嘧啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺

氮氣中，懸濁氫化鈉（199mg，4.97mmol）於 N，N－二甲基甲醯胺（10 ml）中，室溫下攪拌中，慢慢加入製造例 2－2 所合成之 6－（1H－吲哚－5－基氧基）嘧啶－4－基胺（1.07g，4.73mmol）。30 分鐘後在冰水槽中冷卻，加入製造例 2－1 所合成之 N－甲基胺基甲酸苯酯（751mg，4.97mmol），升溫至室溫，攪拌 1 小時。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥之。蒸餾去除溶劑，用矽膠管柱層析法（洗提液；乙酸乙酯）精製，而得標題化合物（847mg，2.99mmol，63%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.85（3H，d，J=4.0Hz），5.62（1H，s），6.68（1H，d，J=3.6Hz），6.77（2H，brs），7.04（1H，dd，J=2.4，9.2Hz），7.36（1H，d，J=2.4Hz），7.87（1H，d，J=3.6Hz），8.07（1H，s），8.15（1H，q，J=4.0Hz），8.27（1H，d，J=9.2Hz）。

製造例 2－4

（6－（1－甲基胺甲醯基－1H－吲哚－5－基氧基）

嘧啶－4－基）胺基甲酸苯酯

氮氣中，溶解製造例2－3所合成之5－（6－胺基嘧啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺（847mg，2.99mmol）於N，N－二甲基甲醯胺（10㎖）中，冰水槽中冷卻下，依序滴加吡啶（0.290㎖，11.5mmol），氯碳酸苯酯（0.394㎖，3.15mmol），攪拌30分鐘後，加入三乙胺（0.417㎖，2.99mmol），攪拌下升溫至室溫。30分鐘後，反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥之。蒸餾去除溶劑，用矽膠管柱層析法（洗提液；乙酸乙酯：己烷=3：1）精製，從乙酸乙酯－己烷析出結晶，濾取，通風乾燥，而得標題化合物（504mg，1.25mmol，42%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：3.05（3H，d，J=4.8Hz），5.53（1H，q，J=4.8Hz），6.58（1H，d，J=4.0Hz），7.08（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.13－7.19（2H，m），7.23－7.29（1H，m），7.34（1H，d，J=2.4Hz），7.36－7.44（3H，m），7.52（1H，s），8.14（1H，d，J=8.8Hz），8.59（1H，s），9.99（1H，brs）。

實施例3

5－（6－（（（4－羥基六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）嘧啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺

按照實施例2相同方法，由（6－（1－甲基胺甲醯基

－1H－吲哚－5－基氧基）嘧啶－4－基）胺基甲酸苯酯（161mg，0.400mmol）和4－羥基六氫吡啶製得標題化合物（100mg，0.231mmol，58%）之白色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.24－1.34（2H，m），1.64－1.73（2H，m），2.85（3H，d，J=4.0Hz），3.02－3.12（2H，m），3.64（1H，m），3.72－3.80（2H，m），4.69（1H，d，J=4.0Hz），6.68（1H，d，J=3.6Hz），7.06（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.20（1H，s），7.40（1H，d，J=2.4Hz），7.88（1H，d，J=3.6Hz），8.17（1H，q，J=4.0Hz），8.27（1H，d，J=8.8Hz），8.40（1H，s），9.72（1H，brs）。

實施例4

5－（6－（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基胺基）嘧啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺

按照實施例2所示相同方法，由（6－（1－甲基胺甲醯基－1H－吲哚－5－基氧基）嘧啶－4－基）胺基甲酸苯酯（161mg，0.400mmol）和4－（1－吡啶啶基）六氫吡啶製得標題化合物（141mg，0.304mmol，76%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.23－1.36（2H，m），1.63－1.70（4H，m），1.74－1.84（2H，m），2.08－2.18（1H，m），2.42－2.50（4H，m）

，2.82－2.95（5H，m），3.90－3.98（2H，m），6.68（1H，d，J=3.6Hz），7.06（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.20（1H，s），7.40（1H，d，J=2.4Hz），7.88（1H，d，J=3.6Hz），8.17（1H，q，J=4.0Hz），8.27（1H，d，J=8.8Hz），8.40（1H，s），9.71（1H，brs）。

實施例 5

5－（2－（3－（（1R）－1－胺甲醯基－2－苯基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺

溶解 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（104mg，0.200mmol）和三乙胺（1 mℓ）於 N，N－二甲基甲醯胺（3 mℓ）中，加入（2R）－2－胺基－3－苯基丙醯胺 鹽酸鹽（201mg，1.00mmol），攪拌 18 小時。反應液用乙酸乙酯和飽和氯化銨水溶液分離，有機層用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥之。蒸餾去除溶劑，用矽膠管柱層析法（洗提液；乙酸乙酯：甲醇=50：1）精製，從乙酸乙酯－己烷混合溶劑析出結晶，濾取，通風乾燥而得標題化合物（77.2mg，0.152mmol，76%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.81（1H，dd，J=8.0，13.2Hz），2.84（3H，d，J=4.4Hz），3.01（1H，dd，J=4.8，13.2Hz），4.38（1H，m），

6.52（1H，dd，J=2.4，6.0Hz），6.69（1H，d，J=3.2Hz），6.86（1H，s），7.01－7.07（2H，m），7.15－7.30（5H，m），7.37（1H，d，J=2.4Hz），7.50（1H，s），7.88（1H，d，J=3.2Hz），8.02（1H，d，J=6.0Hz），8.18（1H，q，J=4.4Hz），8.22－8.34（2H，m），9.11（1H，s）。

原料化合物之N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯依照下述方法合成之。

製造例5－1

N1－甲基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

氮氣中，懸濁氫化鈉（430mg，10.75mmol）於N，N－二甲基甲醯胺（25㎖）中，室溫下攪拌中慢慢加入國際專利公開第02/32872號所記載之4－（1H－5－吲哚基氧基）－2－吡啶胺（2.253g，10.00mmol，CAS No.417722－11－3）。10分鐘以冰水槽冷卻，加入N－甲基胺基甲酸苯酯（1.587g，10.50mmol），升溫至室溫，攪拌2小時。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥之。減壓蒸餾去除溶劑，從乙酸乙酯析出結晶，濾取，通風乾燥，而得標題化合物（2.163g，7.66mmol，76.6%）之淡褐色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：3.09（3H

，d，J=4.8Hz），4.36（2H，m），5.49（1H，m），5.92（1H，d，J=2.0Hz），6.30（1H，dd，J=2.0，6.0Hz），6.61（1H，d，J=3.6Hz），7.07（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.30（1H，d，J=2.4Hz），7.45（1H，d，J=3.6Hz），7.92（1H，d，J=6.0Hz），8.27（1H，d，J=8.8Hz）。

製造例5－2

N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯

室溫下，懸濁N1－甲基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺（2.0g，7.1mmol）於四氫呋喃（140㎖）和N，N－二甲基甲醯胺（1.4㎖）中，攪拌下加入三乙胺（2.2㎖，16mmol）。冰冷後，加入氯甲酸苯酯（1.8㎖，15mmol），在室溫下攪拌1.5小時。再追加氯甲酸苯酯（0.5㎖），再於室溫下攪拌0.5小時。反應液中加入飽和食鹽水，再用乙酸乙酯萃取，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。減壓下濃縮之。殘渣中加入二乙醚，濾取所析出結晶，再用二乙醚洗淨結晶，通風乾燥，而得標題化合物（3.3g，6.3mmol，89%）之淡褐色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：3.30（3H，d，J=4.4Hz），6.66（1H，d，J=3.6Hz），6.95（1H，dd，J=2.4，6.0Hz），7.10（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.15－7.18（4H，m），7.27－7.31（2H，m），7.40

－7.45（5H，m），7.52（1H，d，J=2.4Hz），7.88（1H，d，J=3.6Hz），8.17（1H，q，J=4.4Hz），8.31（1H，d，J=8.8Hz），8.41（1H，d，J=6.Hz）。

製造例5－1所示化合物之N1－甲基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺可依照下述方法合成之。

N1－甲基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

溶解5－（2－胺基吡啶－4－基氧基）－2，3－二氫－1H－吲哚－1－甲替醯胺（40mg，0.14mmol）於乙酸（0.9 ml）中，加入乙酸錳（III，29mg，0.17mmol），在70℃下攪拌3.5小時。再追加乙酸錳（29mg，0.17mmol），再於70℃下攪拌0.5小時。放冷至室溫後，反應液用乙酸乙酯－飽和碳酸氫鈉水溶液分離，有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，減壓下濃縮之。所得結晶用二乙醚：丙酮=3：1懸濁，濾取，結晶再用二乙醚洗淨後，通風乾燥，而得無色結晶之標題化合物（24mg，0.085mmol，61%）。

原料化合物之5－（2－胺基吡啶－4－基氧基）－2，3－二氫－1H－吲哚－1－甲替醯胺依照下述方法合成之。

製造例5－3

5－苯甲氧基－1H－吲哚－1－甲替醯胺

(109)

懸濁氫化鈉（2.212g，55.30mmol，60%在油中）於N，N－二甲基甲醯胺（100 ml）中，室溫下，攪拌中加入5－苯甲氧基吲哚（10.29g，46.09mmol），在室溫下攪拌40分鐘。冰水槽中冷卻後，加入N－甲基胺基甲酸苯酯（8.360g，55.30mmol），直接攪拌30分鐘之後，室溫下攪拌2.5小時。反應液中加入水，在室溫下攪拌1小時之後，濾取所得結晶，依序用水，二乙醚洗淨結晶，通風乾燥，而得淡黃色結晶之標題化合物（12.07g，43.06mmol，93.41%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.80（3H，d，J=4.4Hz），5.10（2H，s），6.56（1H，d，J=3.8Hz），6.93（1H，dd，J=2.4，9.0Hz），7.16（1H，d，J=2.4Hz），7.30（1H，t，J=7.2Hz），7.37（2H，t，J=7.2Hz），7.45（2H，d，J=7.2Hz），7.74（1H，d，J=3.8Hz），8.00（1H，m），8.11（1H，d，J=9.0Hz）。

製造例5－4

5－羥基－2，3－二氫－1H－吲哚－1－甲替醯胺

溶解5－苯甲氧基－1H－吲哚－1－甲替醯胺（10.00g，35.67mmol）於甲醇（200 ml）和四氫呋喃（150 ml）中，加入10%鈀碳（0.9g），在氫氣中，室溫下攪拌9小時。濾除觸媒後，減壓下蒸餾去除溶劑，溶解殘渣於乙醇（400 ml）中，再加入10%鈀碳（0.9g），氫氣中，室溫下再攪拌26小時，濾除觸媒後，減壓蒸餾去除溶劑

，懸濁所得結晶於二乙醚中，濾取，再用二乙醚洗淨結晶後，通風乾燥，而得灰白色結晶之標題化合物（6.52g，33.93mmol，95.12%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.61（3H，d，J=4.4Hz），2.99（2H，t，J=8.6Hz），3.76（2H，t，J=8.6Hz），6.33（1H，d，J=4.4Hz），6.43（1H，dd，J=2.4，8.4Hz），6.54（1H，d，J=2.4Hz），7.58（1H，d，J=8.4Hz），8.82（1H，s）。

製造例 5－5

5－（2－胺基吡啶－4－基氧基）－2，3－二氫－1H－吲哚－1－甲替醯胺

懸濁氫化鈉（202mg，3.89mmol，60%在油中）於二甲亞碸（5.0 mℓ），室溫下，氮氣中，加入 5－羥基－2，3－二氫－1H－吲哚－1－甲替醯胺（971mg，5.06mmol），2－胺基－4－氯吡啶（500mg，3.89mmol），氮氣中，160℃下加熱攪拌 12 小時。放冷至室溫後，反應液用乙酸乙酯－水分離，有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥；減壓下濃縮之。殘渣用矽膠管柱色層分析法（富士矽利西亞 BW－300 型，洗提液；乙酸乙酯~乙酸乙酯：甲醇=85：15）精製，濃縮含有目的物之餾分後，再用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 NH 型，洗提液；乙酸乙酯~乙酸乙酯：甲醇=90：10）精製。所得結晶懸濁在二乙醚：丙酮=3：1 中，濾取，以二乙醚洗淨結晶後，通風乾燥

，而得淡綠色結晶之標題化合物（51mg，0.18mmol，4.6%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.65（3H，d，J=4.4Hz），3.09（2H，t，J=6.6Hz），3.86（2H，t，J=8.6Hz），5.75（1H，d，J=2.0Hz），5.85（2H，brs），6.07（1H，dd，J=2.0，6.0Hz），6.56（1H，d，J=4.4Hz），6.81（1H，dd，J=2.4，8.4Hz），6.90（1H，d，J=2.4Hz），7.73（1H，d，J=6.0Hz），7.83（1H，d，J=8.4Hz）。

實施例 6

5－（2－（3－（（1S）－1－胺甲醯基－2－苯乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺

溶解製造例 5－1 所合成之 N1－甲基－5－（（2－胺基－4－吡啶基）氧基）－1H－1－吲哚基醯胺（100mg，0.354mmol）和三乙胺（0.3 ㎖）於 N，N－二甲基甲醯胺（3 ㎖）中，室溫下滴加氯碳酸苯酯（0.0888 ㎖，0.708mmol），攪拌 30 分鐘。加入（2S）－2－胺基－3－苯基丙醯胺（290mg，1.77mmol），攪拌 3 日。反應液用乙酸乙酯－四氫呋喃混合液和水分離，有機層用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥之。蒸餾去除溶劑，用矽膠管柱層析法（洗提液；乙酸乙酯：甲醇=20：1）精製，從乙酸乙酯－己烷之混合溶劑析出結晶，濾取，通風乾燥而得標題化合物（69.4mg，0.147mmol，41%）之白色結

晶。

實施例 7

5－（2－（3－（2－氧基－2－（吡咯啶－1－基）乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺

溶解第三丁氧基羰基胺基乙酸（876mg，5.00mmol）和 N－甲基嗎福啉（506mg，5.00mmol）於四氫呋喃（20㎖），－15℃以下溫度滴加氯甲酸異丁酯（683mg，5.00mmol），攪拌 30 分鐘後，在－15℃以下加入吡咯啶（782mg，11.0mmol），再於 0℃下攪拌 30 分鐘。反應液用乙酸乙酯和 1N 氫氧化鈉水溶液分離，有機層用 1N 鹽酸，飽和碳酸氫鈉水溶液，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後。蒸餾去除溶劑，所得殘渣溶解於乙酸乙酯（10㎖）和四氫呋喃（5 ㎖）之混合溶液中，加入 4N 鹽酸－乙酸乙酯溶液（5 ㎖），室溫下攪拌 18 小時。蒸餾去除溶劑後，加入乙酸乙酯於粗精製物，使結晶析出，濾取，通風乾燥，而得 2－胺基－1－（吡咯啶－1－基）乙烷酮鹽酸鹽（573mg，4.16mmol，84%）之白色結晶。

按照實施例 5 所示相同方法，由製造例 5－2 所合成之 N－（4－（1－甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（104mg，0.200mmol）以及先前所得 2－胺基－1－（吡咯啶－1－基）乙烷酮　鹽酸鹽（165mg，1.00mmol）製得標題化

(113)

合物（74.7mg，0.171mmol，86%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.71－1.81（2H，m），1.83－1.93（2H，m），2.85（3H，d，J=4.0Hz），3.26－3.40（4H，m），3.90（2H，d，J=4.4Hz），6.55（1H，dd，J=2.0，6.0Hz），6.69（1H，d，J=3.4Hz），6.94（1H，d，J=2.0Hz），7.06（1H，dd，J=2.0，9.0Hz），7.38（1H，d，J=2.0Hz），7.89（1H，d，J=3.4Hz），8.05（1H，d，J=6.0Hz），8.12－8.26（2H，m），8.30（1H，d，J=9.0Hz），9.28（1H，s）。

實施例 8

5－（2－（3－（2－（4－羥基－4－甲基六氫吡啶－1－基）－2－氧基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺

懸濁 4－羥基－4－甲基六氫吡啶－鹽酸鹽（113mg，0.745mmol）於 N，N－二甲基甲醯胺（3 ㎖）中，加入三乙胺（1 ㎖），加入苯駢三唑－1－基氧基三個（二甲胺基）鏻六氟磷酸酯（201mg，0.454mmol），（（4－（1－甲基胺甲醯基－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）胺基羰基胺基）乙酸（145mg，0.378mmol），在室溫下攪拌 2 小時。反應液中加入水，用乙酸乙酯－四氫呋喃萃取，有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮之。殘渣用矽膠管柱色層析法（富士矽利西亞

NH 矽膠，乙酸乙酯~乙酸乙酯：甲醇=20：1~10：1）精製。減壓濃縮後，用二乙醚固化，懸濁後濾取固形物，用二乙醚洗淨，通風乾燥，而得無色無定形之標題化合物（137mg，0.285mmol，75.4%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.10（3H，s），1.38－1.44（4H，m），2.83（3H，d，J=3.6Hz），3.02（2H，m），3.90（2H，m），3.96（2H，d，J=4.0Hz），4.37（1H，s），6.52（1H，d，J=5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.2Hz），6.91（1H，s），7.04（1H，d，J=9.0Hz），7.36（1H，s），7.87（1H，d，J=3.2Hz），8.03（1H，d，J=5.6Hz），8.17（2H，m），8.28（1H，d，J=9.0Hz），9.27（1H，s）。

原料化合物依照下述方法合成之。

製造例 8－1

（（4－（1－甲基胺甲醯基－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）胺基羰基胺基）乙酸

溶解胺基乙酸甲酯鹽酸鹽（300mg，2.3mmol）於 N，N－二甲基甲醯胺（4 ㎖），加入三乙胺（1 ㎖），其中加入製造 5－2 所合成之 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（250mg，0.48mmol），室溫下攪拌 22 小時。反應液中加入水，用乙酸乙酯－四氫呋喃混合液萃取，有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後；減

壓下濃縮之。殘渣用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 BW－300，乙酸乙酯）精製。所得淡黃色油狀物溶解在四氫呋喃（2 ml），甲醇（1 ml）之混合液中，加入 4N 氫氧化鋰水溶液（0.48 ml），在室溫下攪拌 1 小時。加入 1N 鹽酸（2 ml），用乙酸乙酯－四氫呋喃混合液萃取，有機層用飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥之。減壓下濃縮，而得無色結晶之標題化合物（145mg，0.38mmol，79%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.83（3H，d，J=3.6Hz），3.81（2H，d，J=5.6Hz），6.57（1H，m），6.68（1H，d，J=3.6Hz），6.84（1H，s），7.05（1H，dd，J=2.0，9.2Hz），7.38（1H，d，J=2.0Hz），7.88（1H，d，J=3.6Hz），8.05（1H，d，J=5.6Hz），8.16－8.30（3H，m），9.33（1H，brs）。

製造例 8－2

（4－羥基－4－甲基六氫吡啶－1－基）羧酸苯甲酯

溶解（4－氧基六氫吡啶－1－基）羧酸苯甲酯（4.7g，20mmol）於四氫呋喃（200 ml）中，氮氣中，－78℃下攪拌中，滴加甲基鋰二乙醚溶液（9.0 ml（1.02M）+11.6 ml（1.14M），合計 22mmol）（內溫－60℃以下），立即攪拌 1.5 小時。另外，使用另一容器以六氫吡啶－4－酮－1－羧酸苯甲酯（1.1g，5.0mmol）進行相同反應。各個反應溶液中分別加入飽和氯化銨水溶液後，合併 2 種反應

溶液，用乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥之。減壓下濃縮，用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 BW－300，己烷－乙酸乙酯系）精製，而得無色結晶之標題化合物（4.5g，18mmol，73%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.10（3H，s），1.32－1.44（4H，m），3.17（2H，m），3.61（2H，dt，J=3.6，9.2Hz），4.34（1H，s），5.04（2H，s），7.27－7.37（5H，m）。

製造例 8－3

4－羥基－4－甲基六氫吡啶－鹽酸鹽

溶解（4－羥基－4－甲基六氫吡啶－1－基）羧酸苯甲酯（4.5g，18mmol）於甲醇（90 ㎖）中，加入 10%之鈀碳粉末（0.60g），在氫氣中室溫下攪拌一夜。濾除觸媒，減壓下濃縮而得淡黃色油狀物之 4－羥基－4－甲基六氫吡啶粗精製物（2.1g）。溶解於乙醇中，加入 1N 鹽酸（17.5 ㎖），減壓下蒸餾去除溶劑。所得結晶懸濁於丙酮中，濾取，用丙酮洗淨結晶，通風乾燥而得無色結晶之標題化合物（2.1g，14mmol，77%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.14（3H，s），1.55－1.69（4H，m），3.00（4H，m），4.68（1H，brs），8.77（1H，brs），8.89（1H，brs）。

實施例 9

(117)

5－（2－（3－（（1S）－1－胺甲醯基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺

溶解製造例5－1所合成之N1－甲基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺（100mg，0.354mmol）和三乙胺（1㎖）於四氫呋喃（3㎖）中，室溫下滴加氯碳酸苯酯（0.0888㎖，0.708mmol），攪拌2小時。減壓蒸餾去除溶劑後，溶解殘渣於N，N－二甲基甲醯胺（3㎖）中，加入（2S）－2－胺基丙醯胺 鹽酸鹽（200mg，1.77mmol）和三乙胺（1㎖），攪拌18小時。反應液用乙酸乙酯和飽和氯化銨水溶液分離，有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。蒸餾去除溶劑，用矽膠管柱色層析法（洗提液；乙酸乙酯：甲醇=20：1）精製，從乙酸乙酯和己烷混合溶液析出結晶，濾取，通風乾燥，而得標題化合物（38.5mg，0.0971mol，27%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.21（3H，d，J=6.8Hz），2.85（3H，d，J=4.0Hz），4.17（1H，m），6.55（1H，d，J=5.2Hz），6.70（1H，d，J=3.6Hz），6.93（1H，s），7.02（1H，s），7.06（1H，dd，J=2.0，8.8Hz），7.39（1H，d，J=2.0Hz），7.46（1H，s），7.90（1H，d，J=3.6Hz），8.06（1H，d，J=5.2Hz），8.11（1H，brs），8.20（1H，q，J=4.0Hz），8.30（1H，d，J=8.8Hz），9.21（1H，brs）。

(118)

實施例 10

5－（2－（3－（（1S）－1－胺甲醯基－3－甲基丁基）脲基）吡啶－4－基氧基－1H－吲哚－1－甲替醯胺

按照實施例 9 所示相同方法，使用製造例 5－1 所合成之 N1－甲基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺（100mg，0.354mmol）和（2S）－2－胺基－4－甲基戊酸醯胺 鹽酸鹽（295mg，1.77mmol），製得標題化合物（59.5mg，0.135mmol，38%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.83－0.91（6H，m），1.35－1.50（2H，m），1.58（1H，m），2.85（3H，d，J=4.4Hz），4.17（1H，m），6.53（1H，dd，J=2.4，6.0Hz），6.69（1H，d，J=3.8Hz），6.92－7.01（2H，m），7.06（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.38（1H，d，J=2.4Hz），7.48（1H，s），7.89（1H，d，J=3.8Hz），7.98－8.12（2H，m），8.19（1H，q，J=4.4Hz），8.30（1H，d，J=8.8Hz），9.09（1H，s）。

實施例 11

5－（2－（3－胺甲醯基甲基脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺

按照實施例 5 所示相同方法，使用製造例 5－2 所合成之 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（

104mg，0.200mmol）和甘胺酸醯胺 鹽酸鹽（111mg，1.00mmol）製得標題化合物（52.8mg，0.138mmol；69%）白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.85（3H，d，J=4.0Hz），3.70（2H，d，J=5.2Hz），6.53（1H，dd，J=2.4，5.8Hz），6.69（1H，d，J=3.4Hz），6.92（1H，d，J=2.4Hz），7.01（1H，s），7.06（1H，dd，J=2.4，9.2Hz），7.34－7.42（2H，m），7.89（1H，d，J=3.4Hz），8.05（1H，d，J=5.8Hz），8.14－8.26（2H，m），8.30（1H，d，J=9.2Hz），9.21（1H，s）。

實施例 12

5－（2－（3－環丙基胺甲醯基甲基脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺

按照實施例 5 所示相同方法，使用製造例 5－2 所合成之 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（104mg，0.200mmol）和以實施例 7 所示相同方法，由第三丁氧基羰基胺基乙酸和環丙胺所製成 2－胺基－N－環丙基乙醯胺 鹽酸鹽（151mg，1.00mmol），製得標題化合物（50.7mg，0.120mmol，60%）之白色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.36－0.42（2H，m），0.57－0.63（2H，m），2.60（1H，m

），2.85（3H，d，J=4.4Hz），3.68（2H，d，J=5.2Hz），6.53（1H，dd，J=2.0，6.0Hz），6.69（1H，d，J=3.6Hz），6.91（1H，d，J=2.0Hz），7.06（1H，dd，J=2.4，9.0Hz），7.38（1H，d，J=2.4Hz），7.89（1H，d，J=3.6Hz），8.00（1H，d，J=4.0Hz），8.06（1H，d，J=6.0Hz），8.14－8.26（2H，m），8.30（1H，d，J=9.0Hz），9.21（1H，s）。

實施例 13

5－（2－（3－（（1S）－1－胺甲醯基－2－羥乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺

按照實施例 9 所示相同方法，使用製造例 5－1 所合成之 N1－甲基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺（100mg，0.354mmol）和（2S）－2－胺基－3－羥基丙醯胺 鹽酸鹽（249mg，1.77mmol），製得標題化合物（52.1mg，0.126mmol，36%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.85（3H，d，J=4.4Hz），3.52（1H，dd，J=4.8，6.4Hz），3.62（1H，dd，J=4.8，6.4Hz），4.13（1H，m），4.94（1H，brs），6.53（1H，dd，J=2.4，6.0Hz），6.69（1H，d，J=3.6Hz），6.99（1H，s），7.02－7.10（2H，m），7.35（1H，s），7.38（1H，d，J=2.4Hz），7.89（1H，d，J=3.6Hz），8.05（1H，d，J=6.0Hz），8.10－8.26（2H，m），8.30（1H，d，J=8.8Hz），9.22（1H，s

）。

實施例 14

5－（2－（3－（（1R）－1－胺甲醯基－2－羥乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺

按照實施例 9 所示相同方法，使用製造例 5－2 所合成之 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（104mg，0.200mmol）和以實施例 7 所示相同方法由（2R）－2－（第三丁氧基羰基胺基）－3－羥基丙酸和氨水所合成得（2R）－2－胺基－3－羥基丙醯胺 鹽酸鹽（167mg，1.00mmol），製得標題化合物（56.0mg，0.136mmol，68%）之白色結晶。

實施例 15

（2S）－2－（3－（4－（1－甲基胺甲醯基－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）脲基）－1，5－戊二元酸二醯胺

按照實施例 6 所示相同方法，使用製造例 5－1 所合成之 N1－甲基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺（100mg，0.354mmol）和（2S）－2－胺基－1，5－戊二元酸二醯胺 鹽酸鹽（321mg，1.77mmol），製得標題化合物（82.5mg，0.189mmol，51%）之白色粉末。

(122)

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.66－2.28（4H，m），2.85（3H，d，J=4.4Hz），4.17（1H，m），6.53（1H，dd，J=2.4，6.0Hz），6.69（1H，d，J=3.6Hz），6.72（1H，s），6.97（1H，s），7.01－7.10（2H，m），7.30（1H，s），7.38（1H，d，J=2.4Hz），7.49（1H，s），7.76（1H，s），7.89（1H，d，J=3.6Hz），8.06（1H，d，J=6.0Hz），8.18（1H，q，J=4.4Hz），8.30（1H，d，J=8.8Hz），9.13（1H，s）。

實施例 16

（2S）－2－（3－（4－（1－甲基胺甲醯基－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）脲基）琥珀醯胺

按照實施例 6 所示相同方法，使用製造例 5－1 所合成之 N1－甲基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺（100mg，0.354mmol）和（2S）－2－胺基琥珀醯胺 鹽酸鹽（297mg，1.77mmol），合成得標題化合物（65.7mg，0.150mmol，42%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.45（2H，d，J=6.8Hz），2.85（3H，d，J=3.6Hz），4.40（1H，m），6.53（1H，dd，J=2.4，6.0Hz），6.69（1H，d，J=3.6Hz），6.88（1H，s），6.95（1H，s），7.00（1H，d，J=2.4Hz），7.06（1H，dd，J=2.4，9.2Hz），7.28（1H，s），7.35（1H，s），7.38（1H，d，J=2.4Hz），7.89（1H，d，J=3.6Hz），8.04（1H，d，J=6.0Hz）

，8.18（1H，q，J=4.0Hz），8.26（1H，brs），8.30（1H，d，J=9.2Hz），9.19（1H，s）。

實施例17

5－（2－（3－（（1S）－1－環丙基胺甲醯基－2－羥乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺

按照實施例5所示相同方法，使用製造例5－2所合成之N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（104mg，0.200mmol）和以實施例7所示相同方法使用（2S）－2－（第三丁氧基羰基胺基）－3－羥基丙酸和環丙胺所製成之（2S）－2－胺基－N－環丙基－3－羥基丙醯胺　鹽酸鹽（181mg，1.00mmol），製得標題化合物（72.0mg，0.159mmol，80%）之白色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.35－0.44（2H，m），0.54－0.63（2H，m），2.62（1H，m），2.85（3H，d，J=4.0Hz），3.45－3.58（2H，m），4.09（1H，m），4.91（1H，t，J=5.2Hz），6.53（1H，dd，J=2.0，6.0Hz），6.69（1H，d，J=3.6Hz），6.99（1H，d，J=2.0Hz），7.04（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.38（1H，d，J=2.4Hz），7.89（1H，d，J=3.6Hz），7.98（1H，d，J=4.4Hz），8.05（1H，d，J=6.0Hz），8.09－8.24（2H，m），8.30（1H，d，J=8.8Hz），9.18

（1H，s）。

實施例 18

5－（2－（3－（（1S）－1－羥甲基－2－氧基－2－吡咯啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺

按照實施例 5 所示相同方法，使用製造例 5－2 所合成之 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（104mg，0.200mmol）和以實施例 7 所示相同方法使用（2S）－2－（第三丁氧基羰基胺基）－3－羥基丙酸和吡咯啶所合成得（2S）－2－胺基－3－羥基－1－（吡咯啶－1－基）丙烷－1－酮 鹽酸鹽（165mg，0.848mmol），製得標題化合物（67.6mg，0.145mmol，73%）之白色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.72－1.81（2H，m），1.81－1.90（2H，m），2.85（3H，d，J=4.4Hz），3.22－3.36（2H，m），3.46－3.60（4H，m），4.54（1H，m），4.98（1H，brs），6.54（1H，dd，J=2.0，5.6Hz），6.69（1H，d，J=3.6Hz），6.97（1H，d，J=2.0Hz），7.05（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.38（1H，d，J=2.4Hz），7.89（1H，d，J=3.6Hz），8.05（1H，d，J=5.6Hz），8.13－8.23（2H，m），8.30（1H，d，J=8.8Hz），9.18（1H，s）。

實施例 19

5－（2－（3－（（1R）－1－羥甲基－2－氧基－2－吡咯啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺

按照實施例 5 所示相同方法，使用製造例 5－2 所合成之 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（366mg，0.700mmol）和以實施例 7 所示相同方法使用（2R）－2－（第三丁氧基羰基胺基）－3－羥基丙酸和吡咯啶所合得之（2R）－2－胺基－3－羥基－1－（吡咯啶－1－基）丙烷－1－酮 鹽酸鹽，製成標題化合物（305mg，0.654mmol，93%）之白色粉末。

實施例 20

5－（2－（3－（（1S）－1－羥甲基－2－氧基－2－六氫吡啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺

按照實施例 5 所示相同方法，使用製造例 5－2 所合成之 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（157mg，0.300mmol）和以實施例 7 所示相同方法使用（2S）－2－（第三丁氧基羰基胺基）－3－羥基丙酸和六氫吡啶所合成（2S）－2－胺基－3－羥基－1－（六氫吡啶

－1－基）丙烷－1－酮 鹽酸鹽（312mg，1.50mmol），製成標題化合物（124mg，0.258mmol，86%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.36－1.61（6H，m），2.85（3H，d，J=4.4Hz），3.40－3.53（6H，m），4.76（1H，m），4.92（1H，brs），6.54（1H，dd，J=2.4，6.0Hz），6.69（1H，d，J=3.6Hz），6.97（1H，d，J=2.4Hz），7.06（1H，dd，J=2.4，9.0Hz），7.38（1H，d，J=2.4Hz），7.89（1H，d，J=3.6Hz），8.05（1H，d，J=6.0Hz），8.10－8.26（2H，m），8.30（1H，d，J=9.0Hz），9.21（1H，s）。

實施例 21

5－（2－（3－（（1R）－1－羥甲基－2－氧基－2－六氫吡啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺

溶解（2R）－2－苯甲氧基羰基胺基－3－羥基丙酸（1.91g，8.00mmol）和N－甲基嗎福啉（809mg，8.00mmol）於四氫呋喃（20 ml）中，在－15℃以下，滴加氯甲酸異丁酯（1.09g，8.00mmol），攪拌30分鐘之後，在－15℃以下加入吡咯啶（1.13g，16.0mmol），再於0℃下攪拌30分鐘。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用1N鹽酸，1N氫氧化鈉水溶液，飽和碳酸氫鈉水溶液，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，蒸餾去除溶劑，所得

殘渣在甲醇（15 mℓ）和四氫呋喃（15 mℓ）之混合液中加入 10%鈀碳（含水物）（300mg），在氫氣中，室溫下攪拌 90 分鐘。濾除觸媒後，減壓蒸餾去除濾液中之溶劑，而得無色油狀物之（2R）－2－胺基－3－羥基－1－（六氫吡啶－1－基）丙烷－1－酮（684mg，3.97mmol，50%）。再由製造例 5－2 所合成之 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（157mg，0.300mmol）和上述所製得（2R）－2－胺基－3－羥基－1－（六氫吡啶－1－基）丙烷－1－酮（228mg，1.32mmol），按照實施例 5 所示相同方法製成標題化合物（107mg，0.223mmol，74%）之白色結晶。

實施例 22

5－（2－（3－（（1S）－1－羥甲基－2－（4－羥基六氫吡啶－1－基）－2－氧基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺

按照實施例 5 所示相同方法，使用製造例 5－2 所合成 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（179mg，0.343mmol）和以實施例 7 所示相同方法使用（2S）－2－（第三丁氧基羰基胺基）－3－羥基丙酸和 4－羥基六氫吡啶所合成（2S）－2－胺基－3－羥基－1－（4－羥基六氫吡啶－1－基）丙烷－1－酮 鹽酸鹽（385mg

，1.71mmol），製成標題化合物（118mg，0.238mmol，69%）之白色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.16－1.40（2H，m），1.61－1.80（2H，m），2.85（3H，d，J=4.0Hz），2.98－3.50（5H，m），3.63－3.95（3H，m），4.76（1H，m），4.92（1H，brs），6.55（1H，dd，J=2.0，6.0Hz），6.69（1H，d，J=3.6Hz），6.96（1H，d，J=2.0Hz），7.06（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.38（1H，d，J=2.4Hz），7.90（1H，d，J=3.6Hz），8.05（1H，d，J=6.0Hz），8.08－8.26（2H，m），8.30（1H，d，J=8.8Hz），9.26（1H，s）。

實施例 23

5－（2－（3－（（1S）－1－羥甲基－2－（嗎福啉－4－基）－2－氧基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺

按照實施例 5 所示相同方法，使用製造例 5－2 所合成 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（157mg，0.300mmol）和以實施例 7 所示相同方法使用（2S）－2－（第三丁氧基羰基胺基）－3－羥基丙酸和嗎福啉所製成之（2S）－2－胺基－3－羥基－1－（嗎福啉－4－基）丙烷－1－酮 鹽酸鹽（316mg，1.50mmol），製得標題化合物（121mg，0.251mmol，84%）之白色結晶。

(129)

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.85（3H，d，J=4.4Hz），3.36－3.62（10H，m），4.74（1H，m），4.92（1H，brs），6.54（1H，dd，J=2.4，6.0Hz），6.69（1H，d，J=3.6Hz），6.96（1H，d，J=2.4Hz），7.06（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.38（1H，d，J=2.4Hz），7.89（1H，d，J=3.6Hz），8.05（1H，d，J=6.0Hz），8.14－8.28（2H，m），8.30（1H，d，J=8.8Hz），9.25（1H，s）。

實施例 24

5－（2－（3－（2－環丙基胺甲醯基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺

按照實施例 5 所示相同方法，使用製造例 5－2 所合成 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（157mg，0.300mmol）和以實施例 7 所示相同方法使用 3－（第三丁氧基羰基胺基）丙酸和環丙胺所合成 3－胺基－N－環丙基丙醯胺 鹽酸鹽（247mg，1.50mmol），製成標題化合物（117mg，0.268mmol，89%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.32－0.38（2H，m），0.54－0.60（2H，m），2.19（2H，t，J=6.4Hz），2.60（1H，m），2.85（3H，d，J=4.4Hz），3.25－3.3（2H，m），6.53（1H，dd，J=2.0，6.0Hz），6.69（1H，d，J=3.6Hz），6.90（1H，d，J=2.0Hz），

7.05（1H，dd，J=2.4，9.0Hz），7.38（1H，d，J=2.4Hz），7.89（1H，d，J=3.6Hz），7.93（1H，d，J=4.0Hz），7.98－8.06（2H，m），8.18（1H，q，J=4.4Hz），8.30（1H，d，J=9.0Hz），9.08（1H，s）。

實施例 25

5－（2－（3－（3－氧基－3－（吡咯啶－1－基）丙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺

按照實施例 5 所示相同方法，使用製造例 5－2 所合成 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（157mg，0.300mmol）和以實施例 7 所示相同方法使用 3－（第三丁氧基羰基胺基）丙酸和吡咯啶所合成 3－胺基－1－（吡咯啶－1－基）丙烷－1－酮 鹽酸鹽（268mg，1.50mmol），製成標題化合物（122mg，0.270mmol，90%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.70－1.78（2H，m），1.80－1.88（2H，m），2.40（2H，t，J=6.2Hz），2.85（3H，d，J=4.4Hz），3.24－3.38（6H，m），6.52（1H，dd，J=2.0，5.6Hz），6.69（1H，d，J=3.6Hz），6.92（1H，d，J=2.0Hz），7.05（1H，dd，J=2.4，9.0Hz），7.38（1H，d，J=2.4Hz），7.89（1H，d，J=3.6Hz），7.98－8.10（2H，m），8.18（1H，q，

J=4.4Hz），8.30（1H，d，J=9.0Hz），9.10（1H，s）。

實施例 26

5－（2－（3－（3－（4－羥基－4－甲基六氫吡啶－1－基）－3－氧基丙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺

按照實施例 8 所示相同反應，使用 3－（3－（4－（1－甲基胺甲醯基－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）脲基）丙酸（200mg，0.503mmol），4－羥基－4－甲基六氫吡啶－鹽酸鹽（114mg，0.755mmol，製造例 8－3），而得無色結晶之標題化合物（177mg，0.358mmol，71.1%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.07（3H，s），1.23－1.41（4H，m），2.44（2H，d，J=4.8Hz），2.83（3H，d，J=4.4Hz），2.98（1H，m），3.23－3.30（3H，m），3.46（1H，m），3.93（1H，m），4.32（1H，s），6.49（1H，dd，J=2.0，6.0Hz），6.67（1H，d，J=3.4Hz），6.90（1H，s），7.03（1H，dd，J=2.0，8.8Hz），7.35（1H，d，J=2.0Hz），7.87（1H，d，J=3.4Hz），8.00（2H，m），8.15（1H，d，J=4.4Hz），8.28（1H，d，J=8.8Hz），9.06（1H，s）。

原料化合物按照下述方法合成之。

製造例 26－1

(132)

3－（2－（4－（1－甲基胺甲醯基－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）脲基）丙酸

懸濁 4－胺基丙酸乙酯 鹽酸鹽（588mg，3.8mmol）於 N，N－二甲基甲醯胺（3.0 ml）中，加入 5N 氫氧化鈉水溶液（0.77 ml，3.8mmol），在室溫下攪拌之。其中加入 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（400mg，0.77mmol，製造例 5－2），在室溫下攪拌 0.75 小時。反應溶液加入水，用乙酸乙酯－四氫呋喃萃取，有機層用無水硫酸鎂乾燥、減壓下濃縮，殘渣用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 BW－300，乙酸乙酯）精製，而得淡褐色油狀物。溶解該油狀物於四氫呋喃（4.0 ml）和甲醇（2.0 ml）混合液中，室溫下加入 4N 氫氧化鋰（0.77 ml），在室溫下攪拌 1.5 小時。室溫下攪拌中，加入 1N 鹽（3.1 ml），用乙酸乙酯－四氫呋喃萃取，用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，減壓下濃縮之。所得無定形物中加入少量之丙酮，用二乙醚稀釋，濾取結晶，以二乙醚洗淨，通過乾燥，而得無色結晶之標題化合物（200mg，0.50mmol，66%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.39（2H，t，J=6.2Hz），2.84（3H，d，J=4.0Hz），3.30（2H，m），6.51（1H，d，J=5.8Hz），6.68（1H，d，J=3.2Hz），6.87（1H，s），7.05（1H，d，J=9.0Hz），7.37（1H，s），7.88（1H，d，J=3.2Hz），8.01（1H，d

，J=5.8Hz），8.16（1H，m），8.17（1H，d，J=4.0Hz），8.29（1H，d，J=9.0Hz），9.10（1H，s），12.24（1H，s）。

實施例 27

N1－乙基－5－（2－（（（2－乙氧基乙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

溶解 N－（4－（1－（乙胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯（100mg，0.24mmol）於 N，N－二甲基甲醯胺（1.0 ㎖）中，室溫下攪拌中，加入 2－乙氧基乙胺（0.063 ㎖，0.6mmol）。1 小時後，反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥之。蒸餾去除溶劑，從乙酸乙酯－己烷（1：5）析出結晶，濾取，通風乾燥，而得標題化合物（100mg，0.24mmol，定量）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.09（3H，t，J=7.2Hz），1.17（3H，t，J=7.2Hz），3.21－3.45（8H，m），6.50（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），6.87（1H，brs），7.03（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.36（1H，d，J=2.4Hz），7.91（1H，d，J=3.6Hz），8.01（1H，d，J=5.6Hz），8.12（1H，m），8.22（1H，t，J=4.8Hz），8.28（1H，d，J=8.8Hz），9.08（1H，s）。

原料化合物按照下述方法合成之。

製造例 27－1

N1－乙基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

氮氣中，懸濁氫化鈉（573mg，14.32mmol）於 N，N－二甲基甲醯胺（30 ml）中，室溫下攪拌中，慢慢加入國際專利公開第 02/32872 號公報中所記載之 4－（1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶胺（3.00g，13.32mmol，CAS No.41772－11－3）。10 分鐘後用冰水槽冷卻，加入 N－乙基胺基甲酸苯酯（2.31g，13.98mmol），升溫至室溫，攪拌 2 小時。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥之。蒸餾去除溶劑，從乙酸乙酯中析出結晶，濾取，通風乾燥，而得標題化合物（3.168g，10.69mmol，80.3%）之淡褐色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.32（3H，t，J=7.2Hz），2.40－2.50（2H，m），5.74（1H，d，J=2.4Hz），5.83（2H，brs），6.12（1H，d，J=2.4，5.6Hz），6.66（1H，d，J=3.6Hz），7.01（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.32（1H，d，J=2.4Hz），7.75（1H，d，J=5.6Hz），7.88（1H，d，J=3.6Hz），8.19（1H，t，J=5.6Hz），8.26（1H，d，J=8.8Hz）。

製造例 27－2

N－（4－（1－（乙胺基）羰基－1H－5－吲哚基）

(135)

氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯

氮氣中，溶解製造例27－1所合成之N1－乙基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺（3.168g，1.069mmol）於N，N－二甲基甲醯胺（30㎖）中，在冰水槽冷卻下，依序滴加吡啶（1.25㎖，15.40mmol），氯碳酸苯酯（1.61㎖，12.83mmol），攪拌下升溫至室溫。1小時後，反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥之。蒸餾去除溶劑，從乙酸乙酯中析出結晶，濾取，通風乾燥，而得標題化合物（1.530g，3.67mmol，34.4%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1.32（3H，t，J=7.2Hz），3.53（2H，m），5.48（1H，m），6.58（1H，d，J=4.0Hz），6.62（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），7.06（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.15（2H，m），7.20－7.27（1H，m），7.30（1H，d，J=2.4Hz），7.37（2H，m），7.45（1H，d，J=4.0Hz），7.52（1H，d，J=2.4Hz），8.10－8.15（3H，m）。

實施例28

N1－甲基－5－（2－（（4－（2－羥基－2－甲基丙醯基）六氫吡咔－1－基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

溶解製造例5－1所合成N1－甲基－5－（2－胺基－

4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺（150mg，0.53mmol）於四氫呋喃（3 ml）中，室溫下滴加三乙胺（0.37 ml，2.66mmol），氯碳酸苯酯（0.15 ml，1.2mmol），攪拌30分鐘。加入含有1－（2－羥基－2－甲基丙醯基）六氫吡咔（412mg，2.39mmol）之N，N－二甲基甲醯胺（3 ml）溶液，攪拌3日。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥之。蒸餾去除溶劑，用矽膠管柱層析法（洗提液；乙酸乙酯：甲醇=95：5）精製，從二乙醚－己烷（1：2）析出結晶，濾取，通風乾燥，而得標題化合物（189.4mg，0.39mmol，74.2%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.28（6H，s），2.83（3H，d，J=4.0Hz），3.10－3.50（8H，m），5.43（1H，s），6.56（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），7.03（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.30（1H，d，J=2.4Hz），7.36（1H，d，J=2.4Hz），7.87（1H，d，J=3.6Hz），8.08（1H，d，J=5.6Hz），8.16（1H，q，J=4.0Hz），8.28（1H，d，J=8.8Hz），9.21（1H，s）。

按照下述方法合成1－（2－羥基－2－甲基丙醯基）六氫吡咔。

製造例28－1

4－（2－羥基－2－甲基丙醯基）六氫吡咔－1－羧酸

(137)

苯甲酯

溶解六氫吡咔－1－胺基甲酸苯甲酯（2.203g，10.0mmol）於四氫呋喃（50 ㎖）中，加入 2－羥基－2－甲基丙酸（1.25g，12.0mmol），1－乙基－3－（3－二甲胺基丙基）碳化二亞胺 氯化氫化物（2.30g，12.0mmol），1－羥基－1H－苯駢三唑－水合物（1.84g，12.0mmol），三乙胺（3.35 ㎖，24.0mmol），在室溫下攪拌 7 小時。反應液用乙酸乙酯和 1N 鹽酸分離，有機層用水，飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。蒸餾去除溶劑，減壓下乾燥而得標題化合物（2.823g，9.21mmol，92.1%）之無色油狀物。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1.50（6H，s），3.52－3.55（4H，m），3.60－3.70（4H，m），3.93（1H，s），5.16（2H，s），7.34－7.38（5H，m）。

製造例 28－2

1－（2－羥基－2－甲基丙醯基）六氫吡咔

在氮氣中溶解製造例 28－1 所合成 4－（2－羥基－2－甲基丙醯基）六氫吡咔－1－胺基甲酸苯甲酯（2.82g，9.20mmol）於甲醇（100 ㎖）中，加入 10%鈀碳（50%，濕重 1.96g），反應系在常壓下換成氫氣攪拌一夜。反應系用氮氣取代後，過濾觸媒，用甲醇洗淨，合併洗液和濾液，蒸餾去除溶劑，減壓下乾燥而得標題化合物（1.58g

，9.20mmol，定量）之無色油狀物。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1.49（6H，s），2.84－2.94（4H，m），3.49（1H，s），3.62－3.70（4H，m）。

實施例 29

N1－甲基－5－（2－（（3－（二乙胺基）丙胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 27 所示相同方法，使用 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯（121mg，0.30mmol）和 3－（二乙胺基）丙胺製成標題化合物（96.4mg，0.22mmol，73.3%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.91（6H，t，J=7.2Hz），1.50（2H，m），2.30－2.44（6H，m），2.83（3H，d，J=4.4Hz），3.23（2H，m），6.50（1H，dd，J=2.4，6.0Hz），6.68（1H，d，J=3.6Hz），6.82（1H，s），7.04（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.37（1H，d，J=2.4Hz），7.87（1H，d，J=3.6Hz），8.01（1H，d，J=6.0Hz），8.10－8.17（2H，m），8.29（1H，d，J=8.8Hz），9.04（1H，s）。

原料化合物按照下列方法合成之。

製造例 29－1

(139)

N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯

在氮氣中溶解製造例 5－1 所合成之 N1－甲基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基）－1H－1－吲哚基醯胺（2.163g，7.66mmol）於 N，N－二甲基甲醯胺（50 ㎖）中，冰水槽中冷卻下依序滴加吡啶（0.93 ㎖，11.5mmol），三乙胺（2.4 ㎖，17.24mmol），氯碳酸苯酯（1.44 ㎖，11.5mmol），攪拌下升溫至室溫。1 小時後，反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾去除溶劑，用矽膠管柱層析法（洗提液；乙酸乙酯）精製，從乙酸乙酯－己烷（1：10）中析出結晶，濾取，通風乾燥，而得標題化合物（2.731g，6.79mmol，88.6%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：3.09（3H，d，J=4.8Hz），5.52（1H，m），6.62（1H，d，J=3.6Hz），6.89（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），7.01（1H，d，J=2.4Hz），7.11（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.14－7.40（7H，m），7.47（1H，d，J=3.6Hz），8.24（1H，d，J=8.8Hz），8.41（1H，d，J=5.6Hz）。

實施例 30

N1－甲基－5－（2－（（（3－（4－羥基 N－六氫吡啶基）丙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－吲哚基醯胺

(140)

按照實施例 27 所示相同方法，使用 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯（150mg，0.37mmol，製造例 29－1）和 1－（3－胺基丙基）－4－羥基六氫吡啶，製成標題化合物（51.3mg，0.11mmol，29.5%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.29－1.38（2H，m），1.50－1.55（2H，m），1.64－1.68（2H，m），1.88－1.92（2H，m），2.20－2.24（2H，m），2.62－2.66（2H，m），2.83（3H，d，J=4.4Hz），3.06－3.12（2H，m），3.39（1H，m），4.49（1H，d，J=4.0Hz），6.50（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），6.84（1H，s），7.03（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.36（1H，s），7.87（1H，d，J=3.6Hz），8.01（1H，d，J=5.6Hz），8.05（1H，m），8.16（1H，q，J=4.4Hz），8.28（1H，d，J=8.8Hz），9.02（1H，s）。

實施例 31

N1－甲基－5－（2－（（（3－（4－甲基六氫吡咔－1－基）丙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 27 所示相同方法，使用 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯（150mg，0.37mmol，製造例 29－1）和 1

(141)

－（3－胺基丙基）－4－甲基六氫吡咔製成標題化合物（133.2mg，0.29mmol，76.8%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.53（2H，m），2.11（3H，s），2.11－2.40（10H，m），2.83（3H，d，J=4.0Hz），3.09（2H，m），6.50（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），6.84（1H，s），7.03（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.36（1H，d，J=2.4Hz），7.87（1H，d，J=3.6Hz），8.01（1H，d，J=5.6Hz），8.05（1H，m），8.16（1H，q，J=4.0Hz），8.28（1H，d，J=8.8Hz），9.01（1H，s）。

實施例 32

5－（2－（3－（4－氧基－4－（吡咯啶－1－基）丁基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺

按照實施例 8 所示相同反應，使用 4－（（4－（1－基胺甲醯基－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）胺基羰基胺基）丁酸（130mg，0.31mmol）和吡咯啶（0.053㎖，0.063mmol）製成無色結晶之 標題化合物（113mg，0.24mmol，77%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.64（2H，m），1.71（2H，m），1.82（2H，m），2.20（2H，t，J=6.8Hz），2.83（3H，d，J=4.0Hz），3.09（2H，q，J=6.8Hz），3.22（2H，t，J=6.8Hz），3.33（2H，

m），6.50（1H，dd，J=2.4，5.8Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），6.86（1H，d，J=2.4Hz），7.03（1H，dd，J=2.4，9.0Hz），7.36（1H，d，J=2.4Hz），7.87（1H，d，J=3.6Hz），8.00（1H，m），8.03（1H，d，J=5.8Hz），8.16（1H，m），8.28（1H，d，J=9.0Hz），9.00（1H，s）。

原料化合物按照下列方法製造之。

製造例 32－1

4－（（4－（1－甲基胺甲醯基－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）胺基羰基胺基）丁酸

懸濁 4－胺基丁酸乙酯 鹽酸鹽（1.0g，6.0mmol）於N，N－二甲基甲醯胺（6.7 ml），加入 5N 氫氧化鈉水溶液（1.2 ml，6.0mmol），在室溫下攪拌之。其中，加入 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（7.00mg，1.3mmol，製造例 5－2），在室溫下攪拌 1.2 分鐘。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用無水硫酸鎂乾燥，減壓下濃縮，殘渣用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 BW－300，乙酸乙酯）精製，而得淡黃色油狀物。該油狀物溶解於四氫呋喃（6.0 ml）和甲醇（3.0 ml）混合液中，室溫下加入 4N 氫氧化鋰（1.1 ml），在室溫下攪拌 3.5 小時。室溫下攪拌中加入 1N 鹽酸（4.4 ml）和水（2 ml），用乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，

減壓下濃縮之。所析出結晶懸濁在二乙醚：己烷=1：1之後，濾取結晶，用二乙醚洗淨，通風乾燥，而得無色結晶之標題化合物（411mg，1.0mmol，75%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.63（2H，m），2.20（2H，t，J=7.4Hz），2.83（3H，d，J=4.0Hz），3.10（2H，m），6.52（1H，d，J=5.4Hz），6.68（1H，d，J=3.6Hz），6.87（1H，s），7.04（1H，dd，J=2.4，9.0Hz），7.37（1H，d，J=2.4Hz），7.88（1H，d，J=3.6Hz），8.03（2H，m），8.17（1H，d，J=4.0Hz），8.29（1H，d，J=9.0Hz），9.03（1H，s），12.05（1H，s）。

實施例33

5－（2－（3－（3－（環丙基胺甲醯基）丙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基甲替醯胺

按照實施例8所示相同反應，使用4（（4－（1－甲基胺甲醯基－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）胺基羰基胺基）丁酸（200mg，0.49mmol，製造例32－1），環丙胺（0.028 ㎖，0.58mmol）製成無色結晶之標題化合物（166mg，0.37mmol，76%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.33－0.37（2H，m），0.54－0.59（2H，m），1.62（2H，m），2.02（2H，t，J=7.4Hz），2.58（1H，m），2.85（3H，m），3.08（2H，m），6.53（1H，dd，J=2.4，

6.0Hz），6.70（1H，d，J=3.6Hz），6.88（1H，d，J=2.4Hz），7.06（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.39（1H，d，J=2.4Hz），7.86（1H，d，J=3.6Hz），7.90（1H，d，J=3.6Hz），8.04（1H，m），8.05（1H，d，J=6.0Hz），8.19（1H，d，J=4.2Hz），8.31（1H，d，J=8.8Hz），9.04（1H，s）。

實施例34

5－（2－（3－（4－羥基－4－甲基六氫吡啶－1－基）－4－氧基丁基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺

按照實施例8所示相同反應，使用4－（（4－（1－甲基胺甲醯基－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）胺基羰基胺基）丁酸（200mg，0.486mmol，製造例32－1），4－羥基－4－甲基六氫吡啶－鹽酸鹽（110mg，0.729mmol）製成無色結晶之標題化合物（195mg，0.383mmol，78.9%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.08（3H，s），1.22－1.44（4H，m），1.62（2H，m），2.27（2H，t，J=7.4Hz），2.83（3H，d，J=4.0Hz），2.97（1H，m），3.08（2H，m），3.29（1H，m），3.47（1H，m），3.89（1H，m），4.33（1H，s），6.50（1H，d，J=6.0Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），6.87（1H，s），7.04（1H，d，J=9.2Hz），7.36（1H，s），7.87（

1H，d，J=3.6Hz），8.01（1H，m），8.02（1H，d，J=6.0Hz），8.16（1H，m），8.28（1H，d，J=9.2Hz），9.00（1H，m）。

實施例35

5－（2－（3－（3－（二乙基胺甲醯基）丙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺

按照實施例8所示相同反應，使用4－（（4－（1－甲基胺甲醯基－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）胺基羰基胺基）丁酸（130mg，0.31mmol，製造例32－1）和二乙胺（0.066 ㎖，0.63mmol），製成無色結晶之標題化合物（94mg，0.20mmol，64%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.96（3H，t，J=7.2Hz），1.04（3H，t，J=7.2Hz），1.63（2H，m），2.25（2H，t，J=7.2Hz），2.83（3H，d，J=4.4Hz），3.09（2H，m），3.22（4H，m），6.51（1H，dd，J=2.0，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.4Hz），6.86（1H，d，J=2.0Hz），7.03（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.36（1H，d，J=2.4Hz），7.87（1H，d，J=3.4Hz），8.02（2H，m），8.16（1H，d，J=4.4Hz），8.29（1H，d，J=8.8Hz），9.00（1H，s）。

實施例36

5－（2－（3－（3－（甲基胺甲醯基）丙基）脲基）

吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺

按照實施例 8 所示相同反應，使用 4－（（4－（1－甲基胺甲醯基－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）胺基羰基胺基）丁酸（150mg，0.36mmol，製造 32－1）和甲胺鹽酸鹽（49mg，0.73mmol），製成無色結晶之標題化合物（107mg，0.25mmol，69%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.61（2H，m），2.03（2H，t，J=7.6Hz），2.51（3H，d，J=4.4Hz），2.83（3H，d，J=4.0Hz），3.06（2H，q，J=6.4Hz），6.50（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），6.86（1H，d，J=2.4Hz），7.03（1H，dd，J=2.4，9.2Hz），7.36（1H，d，J=2.4Hz），7.71（1H，m），7.87（1H，d，J=3.6Hz），8.03（2H，m），8.16（1H，d，J=4.4Hz），8.28（1H，d，J9.2Hz），9.01（1H，s）。

實施例 37

N1－甲基－5－（2－（吡咯啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 5 所示相同方法，使用製造例 5－2 所合成 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（532mg，1.02mmol）和吡咯啶（0.42 ㎖，5.0mmol），製成標題化合物（265mg，0.70mmol，69%）之白色結晶。

(147)

MS Spectrum（ESI）：380（M+1），759（2M+1）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.78－1.84（4H，m），2.83（3H，d，J=4.5Hz），3.22－3.36（4H，m），6.54（1H，dd，J=2.3，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），7.03（1H，dd，J=2.3，8.7Hz），7.35（1H，d，J=2.3Hz），7.41（1H，d，J=2.3Hz），7.87（1H，d，J=3.6Hz），8.04（1H，d，J=5.6Hz），8.16（1H，m），8.28（1H，t，J=8.7Hz），8.59（1H，s）。

實施例 38

N1－甲基－5－（2－（六氫吡啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 5 所示相同方法，使用製造例 5－2 所合成 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（463mg，0.885mmol）和六氫吡啶（0.44 ㎖，4.4mmol），製成標題化合物（265mg，0.647mmol，76%）之白色結晶。

MS Spectrum（ESI）：394（M+1），787（2M+1）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.37－1.57（6H，m），2.83（3H，d，J=4.4Hz），3.26－

3.45（4H，m），6.54（1H，dd，J=2.4，5.4Hz），6.67（1H，d，J=3.4Hz），7.03（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.30（1H，d，J=2.4Hz），7.36（1H，d，J=2.4Hz），7.87（1H，d，J=3.4Hz），8.05（1H，d，J=5.4Hz），8.16（1H，m），8.28（1H，t，J=8.8Hz），9.05（1H，s）。

實施例 39

N1－甲基－5－（2－（（4－羥基 N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 27 所示相同方法，使用製造例 29－1 所合成之 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯（402mg，1.0mmol）和 4－羥基六氫吡啶，製成標題化合物（86.7mg，0.21mmol，21.2%）之白色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.60－1.70（2H，m），1.75（1H，m），2.83（3H，d，J=4.4Hz），2.95－3.01（2H，m），3.55－3.65（2H，m），3.71－3.76（2H，m），4.64（1H，d，J=4.0Hz），6.53（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），7.03（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.32（1H，d，J=2.4Hz），7.36（1H，d，J=2.4Hz），7.87（1H，d，J=3.6Hz），8.06（1H，d，J=5.6Hz），8.16（1H，q，J=4.4Hz），8.28（1H，d，J=8.8Hz），9.10（1H，s）。

實施例 40

N1－甲基－5－（2－（4－氧基六氫吡啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

溶解製造例 5－2 所合成之 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（440mg，0.841mmol）於 N，N－二甲基甲醯胺（5 mℓ）中，加入三乙胺（0.543 mℓ，3.90mmol），4－六氫吡啶酮鹽酸鹽－水合物（0.530g，3.93mmol），攪拌 2 小時，反應液用乙酸乙酯和水分離，濃縮有機層，而得無色不定形之標題化合物（0.202g，0.496mmol，59%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.32（4H，t，J=4.9Hz），2.82（3H，d，J=4.3Hz），3.68（4H，t，J=4.9Hz），6.55（1H，dd，J=2.3，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），7.03（1H，dd，J=2.3，8.6Hz），7.37（2H，s），7.87（1H，d，J=3.6Hz），8.09（1H，d，J=5.6Hz），8.17（1H，m），8.28（1H，t，J=8.6Hz），9.37（1H，s）。

實施例 41

5－（2－（（（4－羥基－4－甲基六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺

(150)

溶解 4－羥基－4－甲基六氫吡啶－鹽酸鹽（508mg，3.83mmol，製造例 8－3）於 N，N－二甲基甲醯胺（8 ㎖）中，加入三乙胺（2 ㎖），室溫下攪拌之。其中加入 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（500mg，0.957mmol，製造例 5－2），在室溫下攪拌 8 小時。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層以無水硫酸鎂乾燥，減壓下濃縮，殘渣以矽膠管柱色層析法（富士矽利西亞 BW－300，乙酸乙酯~乙酸乙酯：甲醇=20：1~10：1）精製，所得不定形物中加入二乙醚：丙酮=2：1，使之析出結晶，濾取，用二乙醚洗淨，通風乾燥，而得無色結晶之標題化合物（385mg，0.909mmol，95.0%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.08（3H，s），1.33－1.40（4H，m），2.83（3H，d，J=4.4Hz），3.14（2H，m），3.63（2H，m），4.27（1H，s），6.53（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.4Hz），7.03（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.32（1H，d，J=2.4Hz），7.35（1H，d，J=2.4Hz），7.87（1H，d，J=3.4Hz），8.06（1H，d，J=5.6Hz），8.16（1H，m），8.28（1H，d，J=8.8Hz），9.04（1H，s）。

實施例 42

N1－甲基－5－（2－（（4－（1－羥基－1－甲基乙基）－N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基

(151)

－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例28所示相同方法，使用製造例5－1所合成之N1－甲基－5－（（2－胺基－4－吡啶基）氧基）－1H－1－吲哚基醯胺（150mg，0.53mmol）和4－（1－羥基－1－甲基乙基）六氫吡啶（342mg，2.39mmol），製成標題化合物（71.1mg，0.16mmol，29.7%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.99（6H，s），1.03－1.09（2H，m），1.30（1H，m），1.60－1.64（2H，m），2.54－2.61（2H，m），2.83（3H，d，J=4.4Hz），4.08（1H，s），4.10－4.15（2H，m），6.53（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），7.03（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.32（1H，d，J=2.4Hz），7.36（1H，d，J=2.4Hz），7.87（1H，d，J=3.6Hz），8.06（1H，d，J=5.6Hz），8.16（1H，q，J=4.0Hz），8.27（1H，d，J=8.8Hz），9.04（1H，s）。

4－（1－羥基－1－甲基乙基）六氫吡啶乃係按照下列方法製成。

製造例42－1

4－乙氧基羰基六氫吡啶－1－羧酸苯甲酯

溶解4－乙氧基羰基六氫吡啶（1.572g，10.0mmol）於四氫呋喃（50 ml）中，冰水槽中冷卻下滴加三乙胺（2.79 ml，20.0mmol），氯碳酸苯甲酯（1.71 ml，

12.0mmol），室溫下攪拌一夜。反應液用乙酸乙酯和飽和碳酸氫鈉水溶液分離，有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。蒸餾去除溶劑，用矽膠管柱層析法（洗提液；乙酸乙酯：己烷=1：3）精製，而得無色油狀物之標題化合物（2.315g，7.95mmol，79.5%）。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1.26（3H，t，J=7.2Hz），1.60－1.70（2H，m），1.80－2.00（2H，m），2.46（1H，m），2.80－3.00（2H，m），4.00－4.20（2H，m），4.15（2H，q，J=7.2Hz），5.13（2H，s），7.29－7.38（5H，m）。

製造例 42－2

4－（1－羥基－1－甲基乙基）六氫吡啶－1－羧酸苯甲酯

氮氣中，溶解製造例 42－1 所合成之 4－乙氧基羰基六氫吡啶－1－羧酸苯甲酯（2.315g，7.95mmol）於四氫呋喃（25 mℓ）中，冰水槽中冷卻下滴加含甲基溴化鎂（0.93M）之四氫呋喃溶液（32.5 mℓ，30.2mmol），室溫下攪拌一夜。反應液用乙酸乙酯和飽和氯化銨水溶液分離，有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。蒸餾去除溶劑，用矽膠管柱層析法（洗提液；乙酸乙酯：己烷=1：1）精製，而得標題化合物（1.786g，6.44mmol，81.0%）之無色油狀物。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1.18（6H

，s），1.18－1.27（2H，m），1.40－1.48（1H，m），1.74－1.78（2H，m），2.60－2.80（2H，m），4.20－4.40（2H，m），5.13（2H，s），7.27－7.37（5H，m）。

製造例 42－3

4－（1－羥基－1－甲基乙基）六氫吡啶

氮氣中，溶解製造例 42 所合成之 4－（1－羥基－1－甲基乙基）六氫吡啶－1－羧酸苯甲酯（1.786g，6.44mmol）於甲醇（100 mℓ）中，加入 10%鈀碳（50%，濕重 1.37g），反應系用氫氣取代而攪拌一夜。反應系以氮氣取代後，過濾觸媒，用甲醇洗淨，合併濾液和洗液，蒸餾去除溶劑，減壓下乾燥，而得標題化合物（922mg，6.44mmol，定量）之淡灰色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1.18（6H，s），1.26－1.42（3H，m），1.74－1.80（2H，m），2.57－2.64（2H，m），3.14－3.22（2H，m），3.48（1H，s）。

實施例 43

5－（2－（（（4－（3－甲基胺甲醯基丙基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺

溶解 4－（1－（（4－（1－甲基胺甲醯基－1H－吲

(154)

啉－5－基氧基）吡啶－2－基）胺基羰基）六氫吡啶－4－基）丁酸（170mg，0.35mmol），於N，N－二甲基甲醯胺（7.0 mℓ）中，加入甲胺鹽酸鹽（48mg，0.71mmol），苯駢三唑－1－基氧基三個（二甲胺基）鏻六氟磷酸酯（314mg，0.71mmol），三乙胺（0.35 mℓ），在室溫下攪拌2小時。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下濃縮之。用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞NH矽膠，己烷－乙酸乙酯－甲醇系）精製，所得不定形物中加入少量之丙酮、乙酸乙酯之後，用二乙醚稀釋，濾取固形物，用二乙醚洗淨，通風乾燥而得無色不定形物之標題化合物（30mg，0.061mmol，17%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.87－1.00（2H，m），1.13（2H，m），1.33（1H，m），1.46（2H，m），1.57（2H，m），1.99（2H，t，J=7.4Hz），2.52（3H，d，J=4.4Hz），2.65（2H，m），2.83（3H，d，J=4.0Hz），4.03（2H，m），6.53（1H，d，J=6.0Hz），6.67（1H，d，J=3.4Hz），7.03（1H，d，J=9.0Hz），7.31（1H，s），7.35（1H，s），7.66（1H，m），7.87（1H，d，J=3.4Hz），8.06（1H，d，J=4.0Hz），8.16（1H，d，J=4.0Hz），8.27（1H，d，J=9.0Hz），9.05（1H，s）。

原料化合物按照下列方法合成之。

(155)

製造例 43－1

4－（3－乙氧基羰基丙基）六氫吡啶－1－羧酸第三丁酯

溶解記載於國際專利公開第 02/32872 號公報之 4－（2－（甲苯－4－磺醯氧基）乙基）六氫吡啶－1－羧酸第三丁酯（7.55g，19.7mmol，CAS No.89151－45－1）於乙醇中，加入丙二酸二乙酯（3.3 ㎖，21.3mmol），乙醇鈉（1.45g，21.3mmol），氮氣中加熱迴流 2.5 小時。冷卻至室溫後，加入飽和氯化銨水溶液，用乙酸乙酯萃取，用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下濃縮之。再溶解於二甲亞碸（20 ㎖）中，加入氯化鋰（1.7g，40mmol），水（0.36 ㎖，20mmol），在 185℃下加熱攪拌 1.5 小時，再於 195℃下加熱攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，反應液用乙酸乙酯－飽和食鹽水分離，有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下濃縮之。殘渣用矽膠管柱層析法（富士矽利亞亞 BW－900，己烷－乙酸乙酯系）精製，而得淡黃色油狀物之標題化合物（2.60g，8.7mmol，43%）。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1.02－1.13（2H，m），1.23－1.29（5H，m），1.39（1H，m），1.45（9H，s），1.62－1.69（4H，m），2.29（2H，t，J=7.4Hz），2.67（2H，m），4.07（2H，m），4.13（2H，q，J=7.2Hz）。

製造例 43－2

4－（六氫吡啶－4－基）丁酸乙酯

溶解 4－（3－乙氧基羰基丙基）六氫吡啶－1－羧酸第三丁酯（1.2g，4.0mmol，製造例 43－1）於三氟乙酸（3.0 ml）中，室溫下攪拌 20 分鐘。減壓下濃縮，再和甲苯共沸處理，所得殘渣用乙酸乙酯和飽和碳酸氫鈉水溶液分離，有機層用無水硫酸鎂乾燥。減壓下濃縮水層至乾涸，所得固形物懸濁於四氫呋喃中濾除不溶性物，和上述有機層合併之。用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 NH，己烷－乙酸乙酯－甲醇系）精製，而得黃色油狀物之標題化合物（1.15g，定量）。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1.26（3H，m），1.28－1.37（2H，m），1.40－1.52（3H，m），1.64（2H，m），1.86（2H，m），2.29（2H，t，J=7.4Hz），2.82（2H，m），3.35（2H，m），4.13（2H，m）。

製造例 43－3

5－（2－（（（4－（3－乙氧基羰基丙基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺

懸濁 4－（六氫吡啶－4－基）丁酸乙酯（650mg，2.0mmol，製造例 43－2）於 N，N－二甲基甲醯胺（3.35 ml）中，加入 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲

(157)

酸苯酯（350mg，0.67mmol，製造例5－2），在室溫下攪拌1小時。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用無水硫酸鎂乾燥，減壓下濃縮，殘渣用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 BW－300，己烷－乙酸乙酯－甲醇系）精製，而得淡黃色油狀物之標題化合物（271mg，0.54mmol，80%）。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1.05－1.16（2H，m），1.22－1.28（5H，m），1.43（1H，m），1.62（2H，m），1.71（2H，m），2.27（2H，t，J=7.4Hz），2.80（2H，m），2.95（3H，d，J=4.4Hz），3.99（2H，m），4.12（2H，q，J=7.2Hz），6.09（1H，d，J=4.4Hz），6.46（1H，d，J=3.4Hz），6.58（1H，dd，J=2.0，5.6Hz），7.04（1H，dd，J=2.0，8.8Hz），7.24（1H，s），7.28（1H，d，J=2.0Hz），7.32（1H，d，J=3.4Hz），7.54（1H，d，J=2.0Hz），8.03（1H，d，J=5.6Hz），8.20（1H，d，J=8.8Hz）。

製造例43－4

4－（1－（（4－（1－甲基胺甲醯基－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）胺基羰基）六氫吡啶－4－基）丁酸

溶解5－（2－（（（4－（3－乙氧基羰基丙基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺（271mg，0.54mmol，製造43－3）

於四氫呋喃（3.0 mℓ）和甲醇（1.5 mℓ）中，在室溫下加入 4N 氫氧化鋰（0.54 mℓ），在室溫下攪拌 3.5 小時。室溫下攪拌中加入 1N 鹽酸（2.2 mℓ），濾取所析出結晶，依序用水，二乙醚洗淨後，通風乾燥，而得無色結晶之標題化合物（170mg，0.35mmol，66%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.93（2H，m），1.16（2H，m），1.36（1H，m），1.47（2H，m），1.58（2H，m），2.15（2H，t，J=7.4Hz），2.66（2H，m），2.83（3H，d，J=4.2Hz），4.02（2H，m），6.53（1H，d，J=6.0Hz），6.67（1H，d，J=3.4Hz），7.03（1H，d，J=9.2Hz），7.31（1H，s），7.35（1H，s），7.86（1H，d，J=3.4Hz），8.05（1H，d，J=6.0Hz），8.15（1H，d，J=4.2Hz），8.27（1H，d，J=9.2Hz），9.02（1H，s）。

實施例 44

5－（2－（（（4－（3－胺甲醯基丙基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺

溶解 4－（六氫吡啶－4－基）丁烷醯胺（547mg，1.41mmol）於 N，N－二甲基甲醯胺（3 mℓ）中，加入 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（210mg，0.402mmol，製造例 5－2），室溫下攪拌 1.5 小時。反

應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用無水硫酸鎂乾燥，減壓下濃縮，殘渣用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 NH，乙酸乙酯－甲醇系）精製之。所得不定形物加以二乙醚使之析出結晶，用少量乙醇懸濁後，以己烷稀釋。濾取 結晶，以二乙醚洗淨，通風乾燥而得無色結晶之標題化合物（157mg，0.328mmol，81.7%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.87－1.00（2H，m），1.10－1.16（2H，m），1.35（1H，m），1.42－1.50（H2，m），1.58（2H，m），1.98（2H，t，J=7.4Hz），2.65（2H，m），2.83（3H，d，J=4.0Hz），4.03（2H，m），6.53（1H，dd，J2.0，5.6Hz），6.67（2H，m），7.03（1H，dd，J=2.0，9.0Hz），7.20（1H，s），7.31（1H，d，J=2.0Hz），7.35（1H，d，J=2.0Hz），7.87（1H，d，J=3.2Hz），8.06（1H，d，J=5.6Hz），8.16（1H，m），8.28（1H，d，J=9.0Hz），9.05（1H，s）。

原料化合物按照下列方法製造之。

製造例 44－1

4－（3－胺甲醯基丙基）六氫吡啶－1－羧酸第三丁酯

溶解 4－（3－乙氧基羰基丙基）六氫吡啶－1－羧酸第三丁酯（0.60g，2.0mmol，製造例 43－1）和甲醯胺（0.27 ㎖，6.7mmol）於 N，N－二甲基甲胺（1.0 ㎖）中，

(160)

100℃加熱攪拌下，加入乙醇鈉（0.095g，1.4mmol），在氮氣中，100℃下加熱攪拌2小時。放置冷卻至室溫後，反應液用水－乙酸乙酯分離，有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，減壓下蒸餾去除溶劑。殘渣用矽膠管柱層析法（洗提液；己烷－乙酸乙酯=95：5~85：15）精製，而得無色油狀物之標題化合物（0.38g，1.4mmol，70%）。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1.03－1.14（2H，m），1.26－1.31（2H，m），1.35－1.45（1H，m），1.46（9H，s），1.63－1.71（4H，m），2.22（2H，t，J=7.6Hz），2.67（2H，m），4.07（2H，brs），5.30（1H，brs），5.39（1H，brs）。

製造例44－2

4－（六氫吡啶－4－基）丁烷醯胺

溶解4－（3－胺甲醯基丙基）六氫吡啶－1－羧酸第三丁酯（0.38g，1.4mmol，製造例44－1）於三氟乙酸（2㎖）中，室溫下攪拌20分鐘。減壓下濃縮，再用甲苯共沸處理，所得殘渣用四氫呋喃和飽和碳酸氫鈉水溶液分離，有機層以無水硫酸鎂乾燥，減壓下濃縮之。殘渣用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 NH.乙酸乙酯－甲醇系）精製，而得淡黃色油狀物之標題化合物（0.55g，定量）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.90－1.01（2H，m），1.09－1.15（2H，m），1.26（1H，m

），1.45（2H，m），1.55（2H，m），1.98（2H，t，J=7.4Hz），2.43（2H，m），2.91（2H，m），6.65（1H，s），7.20（1H，s）。

實施例 45

5－（2－（（4－吡咯啶－1－基）羰基）六氫吡啶－1－基）羰基胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺

按照實施例 5 所示相同方法，使用製造例 5－2 所合成之 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（157mg，0.300mmol）和以實施例 21 所示相同方法使用 N－苯甲氧基羰基異菸鹼酸和吡咯啶所合成之（六氫吡啶－4－基）－（吡咯烷－1－基）甲酮（328mg，1.50mmol），製成標題化合物（134mg，0.273mmol，91%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.35－1.48（2H，m），1.56－1.65（2H，m），1.71－1.80（2H，m），1.82－1.91（2H，m），2.61（1H，m），2.73－2.84（2H，m），2.85（3H，d，J=4.4Hz），3.22－3.28（2H，m），3.44－3.50（2H，m），4.04－4.12（2H，m），6.56（1H，d，J=6.0Hz），6.69（1H，d，J=3.6Hz），7.06（1H，dd，J=2.4，9.2Hz），7.34（1H，s），7.38（1H，d，J=2.4Hz），7.89（1H，d，J=3.6Hz

），8.09（1H，d，J=6.0Hz），8.18（1H，q，J=4.4Hz），8.30（1H，d，J=9.2Hz），9.16（1H，s）。

實施例 46

N1－甲基－5－（2－（（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 27 所示相同方法，使用 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯（121mg，0.30mmol，製造例 29－1）和 4－（1－吡咯啶基）六氫吡啶，製成標題化合物（88.5mg，0.19mmol，63.8%）之白色結晶。

N1－甲基－5－（2－（（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺也可以按照下列方法合成之。

溶解製造例 5－2 所合成之 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H=5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（12.1g，23.2mmol）於 N，N－二甲基甲醯胺（150 ㎖）中，加入 4－（1－吡咯啶基）六氫吡啶（14.4g，93.3mmol），在室溫下攪拌 16 小時。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用飽和食鹽水洗淨後，濃縮殘渣大約 100 ㎖，放置在 5℃下一夜，濾取所析出結晶，用乙酸乙酯洗淨，而得標題化合物（7.8g，16.9mmol，73%）之白色結晶。

(163)

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.20－1.33（2H，m），1.60－1.70（4H，m），1.70－1.80（2H，m），2.40－2.60（5H，m），2.77－2.84（5H，m），3.90－4.00（2H，m），6.54（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），7.03（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.31（1H，s），7.35（1H，d，J=2.4Hz），7.87（1H，d，J=3.6Hz），8.06（1H，d，J=5.6Hz），8.16（1H，m），8.28（1H，d，J=8.8Hz），9.11（1H，s）。

實施例 47

N1－甲基－5－（2－（（（4－（六氫吡啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 27 所示相同方法，使用 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯（121mg，0.30mmol，製造例 29－1）和 4－N－六氫吡啶基六氫吡啶，製成標題化合物（94.6mg，0.20mmol，66.2%）之白色結晶。

N1－甲基－5－（2－（（（4－（六氫吡啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺也可以按照下述方法合成。

溶解製造例 5－2 所合成之 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧

(164)

基羰基）胺基甲酸苯酯（15.5g，29.7mmol）於N，N－二甲基甲醯胺（180 ml）中，加入4－N－六氫吡啶基六氫吡啶（20.0g，11.9mmol），在室溫下攪拌9小時。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用飽和食鹽水洗淨後，殘渣濃縮至大約100 ml，在5℃下放置一夜，濾取所析出結晶，用乙酸乙酯洗淨，而得標題化合物（4.0g，8.4mmol，28%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.20－1.65（10H，m），2.31－2.40（5H，m），2.66（2H，m），2.83（3H，d，J=4.4Hz），4.08（2H，m），6.53（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），7.03（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.31（1H，d，J=2.4Hz），7.35（1H，d，J=2.4Hz），7.87（1H，d，J=3.6Hz），8.06（1H，d，J=5.6Hz），8.16（1H，q，J=4.4Hz），8.28（1H，d，J=8.8Hz），9.09（1H，s）。

實施例48

N1－甲基－5－（2－（（4－乙基六氫吡咔－1－基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例27所示相同方法，使用N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯（121mg，0.30mmol，製造例29－1）和1－乙基六氫吡咔，製成標題化合物（73.2mg，0.17mmol，57.8%）之白色粉末。

(165)

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.97（3H，t，J=7.2Hz），2.25－2.32（6H，m），2.83（3H，d，J=4.0Hz），3.20－3.40（4H，m），6.55（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），7.04（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.31（1H，d，J=2.4Hz），7.36（1H，d，J=2.4Hz），7.87（1H，d，J=3.6Hz），8.07（1H，d，J=5.6Hz），8.16（1H，q，J=4.0Hz），8.28（1H，d，J=8.8Hz），9.13（1H，s）。

實施例 49

N1－甲基－5－（2－（（4－（2－羥乙基）六氫吡咔－1－基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 27 所示相同方法，使用 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯（150mg，0.37mmol，製造例 29－1）和 1－（2－羥乙基）六氫吡咔，製成標題化合物（97.6mg，0.22mmol，59.7%）之淡桃色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.30－2.40（6H，m），2.83（3H，d，J=4.0Hz），3.20－3.40（4H，m），3.46（2H，m），4.39（1H，t，J=5.6Hz），6.55（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），7.03（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.31（1H，d，J=2.4Hz），7.35（1H，d，J=2.4Hz），7.87（1H，d

，J=3.6Hz），8.06（1H，d，J=5.6Hz），8.16（1H，q，J=4.0Hz），8.27（1H，d，J=8.8Hz），9.12（1H，s）。

實施例 50

N1－甲基－5－（2－（（3－甲磺醯基丙胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 28 所示相同方法，使用 N1－甲基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺（150mg，0.53mmol，製造例 5－1）和 3－甲磺醯基丙胺鹽酸鹽（410mg，2.36mmol），製成標題化合物（166.8mg，0.37mmol，70.5%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.70－1.90（2H，m），2.83（3H，d，J=4.4Hz），2.94（3H，s），3.04－3.09（2H，m），3.17－3.24（2H，m），6.52（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），6.86（1H，s），7.03（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.36（1H，s），7.87（1H，d，J=3.6Hz），8.03（1H，d，J=5.6Hz），8.10－8.17（2H，m），8.28（1H，d，J=8.8Hz），9.07（1H，s）。

實施例 51

N1－甲基－5－（2－（（4－（2－二甲胺基乙醯基）六氫吡咔－1－基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

(167)

按照實施例 28 所示相同方法，使用 N1－甲基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺（150mg，0.53mmol，製造例 5－1）和 1－（2－二甲胺基乙醯基）六氫吡咔（500mg，2.92mmol），製成標題化合物（189.8mg，0.40mmol，74.5%）之白色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.14（6H，s），3.04（3H，d，J=4.0Hz），3.29（2H，s），3.20－3.49（8H，m），6.56（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），7.03（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.30（1H，d，J=2.4Hz），7.36（1H，d，J=2.4Hz），7.87（1H，d，J=3.6Hz），8.08（1H，d，J=5.6Hz），8.16（1H，q，J=4.0Hz），8.28（1H，d，J=8.8Hz），9.24（1H，s）。

1－（2－二甲胺基乙醯基）六氫吡咔可按照下列方法合成之。

製造例 51－1

4－（2－二甲胺基乙醯基）六氫吡咔－1－羧酸苯甲酯

溶解六氫吡咔－1－胺基甲酸苯甲酯（2.203g，10.0mmol）於四氫呋喃（50 mℓ）中，加入 2－二甲胺基乙酸（1.24g，12.0mmol），1－乙基－3－（3－二甲胺基丙基）碳化二亞胺 鹽酸鹽（2.30g，12.0mmol），1－羥基－1H－苯駢三唑－水合物（1.84g，12.0mmol），三乙胺

（3.35 ㎖，24.0mmol），在室溫下攪拌 7 小時。反應液用乙酸乙酯和飽和碳酸氫鈉水溶液分離，有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液，水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾去除溶劑，用 NH 矽膠管柱層析法（洗提液：乙酸乙酯：己烷=3：1）精製，製成標題化合物（954mg，3.12mmol，31.2%）之無色油狀物。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：2.26（6H，s），3.11（2H，s），3.45－3.65（8H，m），5.15（2H，s），7.32－7.38（5H，m）。

製造例 51－2

1－（2－二甲胺基乙醯基）六氫吡咔

氮氣中，溶解製造例 51－1 所合成之 4－（2－二甲胺基乙醯基）六氫吡咔－1－胺基甲酸苯甲酯（954mg，3.12mmol）於甲醇（50 ㎖）後，加入 10%鈀碳（50%，濕重 665mg），反應系用氫氣取代後攪拌一夜。反應系內用氮氣取代後，過濾觸媒，用甲醇洗淨，合併濾液和洗液，蒸餾去除溶劑，減壓下乾燥而得標題化合物（508mg，2.97mmol，95.0%）之無色油狀物。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：2.28（6H，s），2.80－2.88（4H，m），3.11（2H，s），3.52－3.62（4H，m）。

實施例 52

(169)

N1－甲基－5－（2－（（4－環己基六氫吡咔－1－基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－吲哚基醯胺

按照實施例 27 所示相同方法，使用 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯（150mg，0.37mmol，製造例 29－1）和 1－環己基六氫吡咔，製成標題化合物（121.3mg，0.25mmol，68.2%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.00－1.20（6H，m），1.53（2H，m），1.60－1.80（4H，m），2.19（2H，m），2.30－2.45（5H，m），2.83（3H，d，J=4.0Hz），6.54（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），7.03（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.31（1H，d，J=2.4Hz），7.35（1H，d，J=2.4Hz），7.87（1H，d，J=3.5Hz），8.06（1H，d，J=5.6Hz），8.16（1H，q，J=4.0Hz），8.27（1H，d，J=8.8Hz），9.09（1H，s）。

實施例 53

N4－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－4－嗎福啉基醯胺

按照實施例 27 所示相同方法，使用 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯（121mg，0.30mmol，製造例 29－1）和嗎福啉，製成標題化合物（58.6mg，0.15mmol，49.4%）之

白色粉末。

N4－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－4－嗎福啉基醯胺按照下列方法合成之。

溶解製造例5－2所合成之N4－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（20g，38mmol）於N，N－二甲基甲醯胺（190 mℓ），加入嗎福啉（13.3mg，153mmol）在室溫下攪拌9小時。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下濃縮之。所得殘渣用乙酸乙酯和少量之四氫呋喃溶解，用矽膠過濾，依序用乙酸乙酯，繼用乙酸乙酯：甲醇=20：1，10：1，5：1洗淨，減壓下濃縮己烷（200 mℓ），除去不溶性之飴狀物，再減壓下濃縮所殘留溶液。殘渣溶解於乙酸乙酯（300 mℓ），放置於室溫，濾取所析出結晶，以乙酸乙酯洗淨後乾燥而得標題化合物之粗結晶（10.3g）。取其9g懸濁於四氫呋喃（3 mℓ）和N，N－二甲基甲醯胺（3 mℓ）中，以乙醇（60 mℓ）稀釋，濾取結晶，用乙醇洗淨後乾燥，而得無色結晶之標題化合物（7.70g，19mmol）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.83（3H，d，J=4.4Hz），3.34－3.38（4H，m），3.50－3.53（4H，m），6.56（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），7.04（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），

7.31（1H，d，J=2.4Hz），7.36（1H，d，J=2.4Hz），7.87（1H，d，J=3.6Hz），8.08（1H，d，J=5.6Hz），8.17（1H，q，J=4.4Hz），8.28（1H，d，J=8.8Hz），9.19（1H，s）。

實施例 54

N1－甲基－5－（2－（（1，1－二氧基硫嗎福啉－4－基羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺

溶解 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（150mg，0.287mmol，製造例 5－2）於 N，N－二甲基甲醯胺（1.5 mℓ）中，加入 5N 氫氧化鈉水溶液（0.29 mℓ），1，1－二氧基嗎福啉鹽酸鹽（246mg，1.44mmol），在室溫下攪拌 5 小時。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用無水硫酸鎂乾燥，減壓下濃縮，殘渣用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 BW－300，乙酸乙酯）精製。加入二乙醚使之結晶，懸濁，濾取結晶，再用二乙醚洗淨，通風乾燥，而得無色結晶之標題化合物（100mg，0.226mmol，78.5%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.83（3H，d，J=3.6Hz），3.10（4H，m），3.81（4H，m），6.57（1H，dd，J=1.2，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.2Hz），7.03（1H，dd，J=2.0，9.2Hz），7.32（1H，

m），7.36（1H，d，J=2.0Hz），7.87（1H，d，J=3.2Hz），8.09（1H，d，J=5.6Hz），8.16（1H，d，J=3.6Hz），8.28（1H，d，J=9.2Hz），9.54（1H，s）。

原料化合物按照下列方法合成之。

製造例 54－1

硫嗎福啉－4－羧酸第三丁酯

溶解硫碼福啉（5.0 ㎖，53mmol）於四氫呋喃（200㎖）中，加入三乙胺（8.1 ㎖，58mmol），在室溫下攪拌之。其中加入第三丁氧基羰基二碳酸酯（13.3 ㎖，58mmol），在室溫下攪拌 10 小時。減壓下濃縮，用矽膠分離管（洗提液；己烷：乙酸乙酯=80：20~75：25~70：30）精製，而得無色結晶之標題化合物（10.4g，51mmol）。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1.46（9H，s），2.57（4H，m），3.69（4H，m）。

製造例 54－2

1，1－二氧基硫嗎福啉－4－羧酸第三丁酯

溶解硫嗎福啉－4－羧酸第三丁酯（1.91g，9.42mmol）於二氯甲烷（50 ㎖），冰水槽中冷卻，攪拌，氮氣中慢慢加入間－氯過苯甲酸（5.0g，19mmol），然後在室溫下攪拌 12 小時。加入飽和硫代硫酸鈉水溶液攪拌些時後，用乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾

燥後，減壓下濃縮之。所得結晶中加入三乙胺（8.1 ml，58mmol），在室溫下攪拌之。其中加入第三丁氧基羰基二碳酸酯（13.3 ml，58mmol），在室溫下攪拌10小時。減壓下濃縮，所得結晶用二乙醚：乙醇=10：1懸濁後，濾取結晶，再以二乙醚洗淨，通風乾燥而得無色結晶之標題化合物（2.03g，8.63mmol，91.6%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.40（9H，s），3.09（4H，t，J=5.2Hz），3.72（4H，t，J=5.2Hz）。

製造例54－3

硫嗎福啉1，1－二氧化物－鹽酸鹽

溶解1，1－二氧基硫嗎福啉－4－羧酸第三丁酯（2.03g，8.63mmol）於鹽酸性甲醇（20 ml，由東京化成工業公司購得）和四氫呋喃（20 ml）中，室溫下攪拌中加入鹽酸（4.0 ml），在室溫下攪拌3小時。減壓濃縮，所得結晶中加入甲醇（20 ml），四氫呋喃（20 ml），鹽酸（4.0 ml）。其中加入水（10 ml），使之完全溶解，直接在室溫下攪拌1小時。減壓下濃縮溶劑，所得結晶懸濁於甲醇中，濾取結晶，用甲醇洗淨後通風乾燥，而得無色結晶之標題化合物（1.49g，8.65mmol，定量）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：3.54（8H，m），9.83（2H，brs）。

(174)

實施例 55

5－（2－（3－（（1R）－1－羥甲基－2－氧基－2－吡咯啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－乙替醯胺

按照實施例 5 所示相同方法，使用 N－（4－（1－（乙胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（161mg，0.300mmol）和以實施例 21 所示相同方法由（2R）－2－苯甲氧基羰基胺基－3－羥基丙酸和吡咯啶所合成之（2R）－2－胺基－3－羥基－1－（吡咯啶－1－基）丙烷－1－酮（265mg，1.67mmol），製成標題化合物（118mg，0.246mmol，82%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.19（3H，t，J=7.2Hz），1.70－1.90（4H，m），3.20－3.60（8H，m），4.54（1H，m），4.98（1H，brs），6.55（1H，d，J=6.0Hz），6.69（1H，d，J=3.6Hz），6.97（1H，s），7.05（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.39（1H，d，J=2.4Hz），7.92（1H，d，J=3.6Hz），8.05（1H，d，J=6.0Hz），8.08－8.28（2H，m），8.30（1H，d，J=8.8Hz），9.21（1H，s）。

原料化合物按照下列方法合成之。

製造例 55－1

N－（4－（1－（乙胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基

）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯

使用 N1－乙基－5－（2－胺基吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基醯胺（2.9g，9.9mmol，製造例 27－1），四氫呋喃、三乙胺、氯甲酸苯酯按照製造例 5－2 所示相同反應進行，萃取，洗淨後加入二乙醚：己烷=1：1 於殘渣使之析出結晶，濾取，用二乙醚洗淨，通風乾燥，而得淡桃色結晶之標題化合物（3.7g，6.9mmol，70%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.17（3H，t，J=7.2Hz），3.29（2H，m），6.66（1H，d，J=3.4Hz），6.96（1H，dd，J=2.0，5.8Hz），7.09（1H，dd，J=2.0，8.0Hz），7.17（4H，d，J=8.0Hz），7.29（2H，d，J=8.0Hz），7.41－7.44（5H，m），7.51（1H，d，J=2.0Hz），7.92（1H，d，J=3.4Hz），8.22（1H，m），8.31（1H，d，J=8.8Hz），8.42（1H，d，J=5.8Hz）。

實施例 56

5－（2－（3－（（1S）－1－羥甲基－2－氧基－2－吡咯啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－乙替醯胺

按照實施例 5 所示相同方法，使用製造例 5－1 所合成之 N－（4－（1－（乙胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（161mg，0.300mmol）和（2S）－2－胺基－3－羥基－1－（吡咯啶－1－基）丙烷－1－酮 鹽酸鹽（實施例 18 中

之中間化合物），製成標題化合物（132mg，0.275mmol，92%）之白色結晶。

實施例 57

5－（2－（3－（（1R）－1－羥甲基－2－氧基－2－六氫吡啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－乙替醯胺

按照實施例 5 所示相同方法，使用製造例 55－1 所合成之 N－（4－（1－（乙胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（161mg，0.300mmol）和（2R）－2－胺基－3－羥基－1－（六氫吡啶－1－基）丙烷－1－酮（228mg，1.32mmol，實施例 21 中之中間化合物），製造標題化合物（127mg，0.257mmol，86%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.19（3H，t，J=7.2Hz），1.38－1.61（6H，m），3.25－3.53（8H，m），4.75（1H，m），4.92（1H，brs），6.54（1H，dd，J=2.4，6.0Hz），6.69（1H，d，J=3.6Hz），6.97（1H，d，J=2.4Hz），7.05（1H，dd，J=2.4，9.0Hz），7.38（1H，d，J=2.4Hz），7.92（1H，d，J=3.6Hz），8.05（1H，d，J=6.0Hz），8.08－8.27（2H，m），8.30（1H，d，J=9.0Hz），9.21（1H，s）。

實施例 58

(177)

5－（2－（3－（（1S）－1－羥甲基－2－氧基－2－六氫吡啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－乙替醯胺

按照實施例5所示相同方法，使用製造例55－1所合成之N－（4－（1－（乙胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（80.1mg，0.150mmol）和（2S）－2－胺基－3－羥基－1－（吡咯啶－1－基）丙烷－1－酮　鹽酸鹽（156mg，0.748mmol，實施例20中之中間化合物），製成標題化合物（54.4mg，0.110mmol，73%）之白色結晶。

實施例59

5－（2－（3－（2－（4－羥基－4－甲基六氫吡啶－1－基）－2－氧基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－乙替醯胺

按照實施例5所示相同方法，使用（（4－（1－乙基胺甲醯基－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）胺基羰基胺基乙酸（149mg，0.37mmol），4－羥基－4－甲基六氫吡啶－鹽酸鹽（68mg，0.45mmol，製造例8－3）進行反應，先用矽膠分離管（富士矽利西亞BW－300，乙酸乙酯：甲醇=9：1，繼用富士矽利西亞NH，乙酸乙酯：甲酯=10：1，再用富士矽利西亞BW－300，乙酸乙酯－甲醇系）精製，所得結晶懸濁於二乙醚，濾取結晶，用二乙醚洗淨，通風乾燥，而得無色結晶之標題化合物（

40mg，0.081mmol，22%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.10（3H，s），1.16（3H，t，J=7.2Hz），1.43（4H，m），3.01（2H，m），3.36（2H，m），3.89（2H，m），3.96（2H，d，J=4.4Hz），4.37（1H，s），6.52（1H，d，J=5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），6.91（1H，s），7.03（1H，d，J=9.0Hz），7.37（1H，s），7.90（1H，d，J=3.6Hz），8.03（1H，d，J=5.6Hz），8.17（1H，m），8.22（1H，m），8.28（1H，d，J=9.0Hz），9.27（1H，s）。

原料化合物按照下列方法合成之。

製造例 59－1

（（4－（1－乙基胺甲醯基－1H－吲唑－5－基氧基）吡啶－2－基）胺基羰基胺基）乙酸

懸濁胺基乙酸甲酯鹽酸鹽（292mg，2.33mmol）於 N，N－二甲基甲醯胺（4 ㎖）和三乙胺（1 ㎖）中，室溫下攪拌中加入 N－（4－（1－（乙胺基）羰基－1H－5－吲唑氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（250mg，0.466mmol，製造例 55－1），在室溫下攪拌 2 日。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮，所得殘渣溶於四氫呋喃（2 ㎖），甲醇（1 ㎖）中，室溫下攪拌中加入 4N 氫氧化鋰水溶液，室溫下攪拌 1.5 小時。加入 1N

鹽酸後，用乙酸乙酯－四氫呋喃萃取，用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，減壓下濃縮，所得結晶懸濁於二乙醚中，濾取結晶，用二乙醚洗淨，通風乾燥，而得無色結晶之標題化合物（149mg，0.375mmol，80.5%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.17（3H，t，J=7.0Hz），3.36（2H，d，J=7.0Hz），3.81（2H，d，J=5.2Hz），6.54（1H，d，J=5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.4Hz），6.85（1H，s），7.04（1H，dd，J=2.0，8.8Hz），7.37（1H，d，J=2.0Hz），7.90（1H，d，J=3.4Hz），8.05（1H，d，J=5.6Hz），8.20－8.30（3H，m），9.27（1H，s），12.55（1H，s）。

實施例 60

N1－乙基－5－（2－（（（（1－甲基－4－六氫吡啶基）甲基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 27 所示相同方法，使用 N－（4－（1－（乙胺基）羰基）－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯（150mg，0.36mmol，製造例 27－2）和 4－胺甲基－1－六氫吡啶羧酸第三丁酯，製成 4－（（（（（4－（（1－（乙胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基）－2－吡啶基）胺基）羰基）胺基）甲基）六氫吡啶－1－羧酸第三丁酯之粗精製物。其中，室溫下加入三氟乙酸攪拌 30 分鐘，減壓蒸餾三氟乙酸後，殘渣中加入三乙胺

－甲醇而中和，再於減壓下蒸餾去除溶劑。殘渣溶解於四氫呋喃（4.0 mℓ）－甲醇（4.0 mℓ）後，室溫下加入乙酸（0.1 mℓ），37%甲醛水溶液（0.5 mℓ），氫化氰硼鈉（90.5mg，1.44mmol），攪拌1小時。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。蒸餾去除溶劑，用NH矽膠管柱層析法（洗提液：乙酸乙酯：甲醇=98：2）精製，從二乙醚中析出結晶，濾取後通風乾燥，而得標題化合物（197.0mg，0.44mmol，60.7%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.08－1.19（5H，m），1.30（1H，m），1.54（2H，m），1.75（2H，m），2.09（3H，m），2.70（2H，m），2.98（2H，m），3.20－3.40（2H，m），6.49（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），6.85（1H，s），7.03（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.36（1H，d，J=3.6Hz），7.90（1H，d，J=2.4Hz），8.02（1H，d，J=5.6Hz），8.08（1H，m），8.22（1H，m），8.28（1H，d，J=8.8Hz），9.00（1H，s）。

實施例61

N1－乙基－5－（2－（（（2－（二乙胺基）乙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例27所示相同方法，使用N－（4－（1－

(181)

（乙胺基）羰基）－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯（150mg，0.36mmol，製造例 27－2）和2－（二乙胺基）乙胺，製成標題化合物（140.9mg，0.32mmol，89.2%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.93（6H，t，J=7.2Hz），1.17（3H，t，J=7.2Hz），2.40－2.49（6H，m），3.13（2H，m），3.20－3.40（2H，m），6.49（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），6.82（1H，s），7.03（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.36（1H，d，J=2.4Hz），7.90（1H，d，J=3.6Hz），8.00（1H，d，J=5.6Hz），8.20－8.25（2H，m），8.28（1H，d，J=8.8Hz），9.11（1H，s）。

實施例 62

N1－乙基－5－（2－（（（2－（嗎福啉－4－基）乙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 27 所示相同方法，使用 N－（4－（1－（乙胺基）羰基）－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯（150mg，0.36mmol，製造例 27－2）和4－（2－胺乙基）嗎福啉，製成標題化合物（155.0mg，0.34mmol，95.1%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.67（3H，t，J=7.2Hz），2.30－2.40（6H，m），3.20（2H

，m），3.20－3.40（2H，m），3.54－3.57（4H，m），6.50（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），6.84（1H，s），7.03（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.36（1H，d，J=3.6Hz），7.90（1H，d，J=2.4Hz），8.02（1H，d，J=5.6Hz），8.10－8.25（2H，m），8.28（1H，d，J=8.8Hz），9.11（1H，s）。

實施例 63

N1－乙基－5－（2－（（（2－（4－羥基 N－六氫吡啶基）乙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 27 所示相同方法，使用 N－（4－（（1－（（乙胺基）羰基）－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯（125mg，0.30mmol，製造例 27－2）和 1－（2－胺乙基）－4－羥基六氫吡啶二鹽酸鹽，製成標題化合物（49.1mg，0.11mmol，35.1%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.17（3H，t，J=7.2Hz），1.36（2H，m），1.66－1.70（2H，m），2.00（2H，m），2.32（2H，m），2.65－2.69（2H，m），3.16（2H，m），3.20－3.40（2H，m），3.40（1H，m），4.53（1H，d，J=4.0Hz），6.50（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），6.83（1H，s），7.03（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.36（1H，d，

J=2.4Hz），7.90（1H，d，J=3.6Hz），8.01（1H，d，J=5.6Hz），8.10－8.23（2H，m），8.28（1H，d，J=8.8Hz），9.11（1H，s）。

實施例 64

N1－甲基－5－（2－（（（2－（4－羥基－N－六氫吡啶基）乙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－吲哚基醯胺

按照實施例 27 所示相同方法，使用 N－（4－（（1－（（甲胺基）羰基）－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯（402mg，1.0mmol，製造例 29－1）和 1－（2－胺乙基）－4－羥基六氫吡啶二鹽酸鹽，製成標題化合物（114.3mg，0.25mmol，25.3%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.32－1.38（2H，m），1.60－1.70（2H，m），1.96－2.03（2H，m），2.31－2.34（2H，m），2.60－2.70（2H，m），2.83（3H，d，J=4.4Hz），3.15－3.18（2H，m），3.42（1H，m），4.53（1H，d，J=4.0Hz），6.51（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），6.84（1H，s），7.04（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.36（1H，d，J=2.4Hz），7.87（1H，d，J=3.6Hz），8.01（1H，d，J=5.6Hz），8.14－8.16（2H，m），8.28（1H，d，J=8.8Hz），9.11（1H，s）。

(184)

實施例 65

N1－乙基－5－（2－（（3－（二乙胺基）丙胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 27 所示相同方法，使用 N－（4－（（1－（（乙胺基）羰基）－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯（150mg，0.36mmol，製造例 27－2）和 3－（二乙胺基）丙胺，製成標題化合物（159.9mg，0.35mmol，98.1%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.91（6H，t，J=7.2Hz），1.17（3H，t，J=7.2Hz），1.50（2H，m），2.32－2.41（6H，m），3.10（2H，m），3.20－3.40（2H，m），6.50（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），6.81（1H，s），7.03（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.36（1H，d，J=3.6Hz），7.90（1H，d，J=2.4Hz），8.00（1H，d，J=5.6Hz），8.12（1H，m），8.22（1H，t，J=5.2Hz），8.28（1H，d，J=8.8Hz），9.03（1H，s）。

實施例 66

N1－乙基－5－（2－（（（3－（嗎福啉－4－基）丙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 27 所示相同方法，使用 N－（4－（（1

(185)

－（乙胺基）羰基）－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯（125mg，0.30mmol，製造例 27－2）和 4－（3－胺基丙基）嗎福啉，製成標題化合物（135.0mg，0.29mmol，96.4%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.17（3H，t，J=7.2Hz），1.55（2H，m），2.20－2.40（6H，m），3.11（2H，m），3.20－3.40（2H，m），3.51－3.55（4H，m），6.50（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），6.84（1H，s），7.03（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.36（1H，d，J=2.4Hz），7.90（1H，d，J=3.6Hz），8.01（1H，d，J=5.6Hz），8.04（1H，m），8.21（1H，t，J=5.6Hz），8.28（1H，d，J=8.8Hz），9.02（1H，s）。

實施例 67

N1－乙基－5－（2－（（（3－（4－甲基六氫吡咔－1－基）丙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 27 所示相同方法，使用 N－（4－（（1－（（乙胺基）羰基）－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯（125mg，0.30mmol，製造例 27－2）和 1－（3－胺基丙基）－4－甲基六氫吡咔，製成標題化合物（141.9mg，0.30mmol，98.6%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.17

（3H，t，J=7.2Hz），1.54（2H，m），2.11（3H，s），2.11－2.40（10H，m），3.08（2H，m），3.20－3.40（2H，m），6.50（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），6.84（1H，s），7.03（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.36（1H，d，J=2.4Hz），7.90（1H，d，J=3.6Hz），8.01（1H，d，J=5.6Hz），8.04（1H，m），8.22（1H，t，J=5.6Hz），8.28（1H，d，J=8.8Hz），9.01（1H，s）。

實施例 68

N1－環丙基－5－（2－（（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺

國際專利公開第 02/32872 號公報所記載之 N1－環丙基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺（2.85g，9.25mmol，CAS No.417722－12－4）中，加入四氫呋喃（30 ㎖），三乙胺（3.87 ㎖，27.8mmol），在 0℃下攪拌中加入氯甲酸苯酯（2.57 ㎖，20.4mmol），在室溫下攪拌 2 小時。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層經濃縮而得 N－（4－（1－環丙基胺基羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯和 N－（4－（1－環丙基胺基羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯之混合物 3.30g。取該混合物 0.524g 溶解於 N，N－二甲基甲醯胺（5 ㎖

(187)

）中，加入 4－（1－吡咯啶基）六氫吡啶（0.736g，4.80mmol）攪拌 5 小時，反應液用乙酸乙酯和水分離，濃縮有機層，而得標題化合物（280mg，0.57mmol）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.57－0.75（4H，m），1.18－1.30（2H，m），1.58－1.80（6H，m），2.03－2.12（1H，m），2.38－2.48（4H，m），2.72－2.87（3H，m），3.88－3.96（2H，m），6.53（1H，dd，J=2.7，6.1Hz），6.64（1H，d，J=3.4Hz），7.03（1H，dd，J=2.7，8.9Hz），7.30（1H，d，J=2.7Hz），7.35（1H，d，J=2.7Hz），7.86（1H，d，J=3.4Hz），8.06（1H，d，J=6.1Hz），8.24－8.29（2H，m），9.08（1H，s）。

實施例 69

5－（2－（3－（（1R）－1－羥甲基－2－氧基－2－吡咯啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－環丙替醯胺

按照實施例 5 所示相同方法，使用實施例 68 中之中間化合物 N－（4－（1－環丙基胺基羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯和 N－（4－（1－環丙基胺基羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯之混合物（165mg）和（2R）－2－胺基－3－羥基－1－（吡咯啶－1－基）丙

(188)

烷－1－酮（265mg，1.67mmol，實施例55中之中間化合物），製成標題化合物（113mg，0.229mmol）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.58－0.66（2H，m），0.70－0.78（2H，m），1.72－1.90（4H，m），2.78（1H，m），3.20－3.60（6H，m），4.54（1H，m），4.98（1H，t，J=5.6Hz），6.53（1H，dd，J=2.0，6.0Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），6.97（1H，d，J=2.0Hz），7.06（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.37（1H，d，J=2.4Hz），7.88（1H，d，J=3.6Hz），8.05（1H，d，J=6.0Hz），8.16（1H，brs），8.25－8.34（2H，m），9.18（1H，s）。

實施例70

5－（2－（3－（（1S）－1－羥甲基－2－氧基－2－吡咯啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－環丙替醯胺

按照實施例5所示相同方法，使用實施例68中之中間化合物N－（4－（1－環丙基胺基羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯和N－（4－（1－環丙基胺基羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯之混合物（165mg）和（2S）－2－胺基－3－羥基－1－（吡咯啶－1－基）丙烷－1－酮鹽酸鹽（實施例18中之中間化合物），製成標

題化合物（117mg，0.237mmol）之白色結晶。

實施例 71

5－（2－（3－（2－氧基－2－（吡咯啶－1－基）乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－環丙替醯胺

按照實施例 5 所示相同方法，使用實施例 68 中之中間化合物 N－（4－（1－環丙基胺基羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯和 N－（4－（1－環丙基胺基羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯之混合物（165mg）和 2－胺基－1－（吡咯啶－1－基）乙烷酮鹽酸鹽（247mg，1.50mmol，實施例 7 中之中間化合物），製成標題化合物（90.9mg，0.197mmol）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.58－0.66（2H，m），0.71－0.79（2H，m），1.72－1.80（2H，m），1.83－1.91（2H，m），2.78（1H，m），3.28－3.40（4H，m），3.89（2H，d，J=4.4Hz），6.54（1H，dd，J=2.0，6.0Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），6.94（1H，d，J=2.0Hz），7.06（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.38（1H，d，J=2.4Hz），7.88（1H，d，J=3.6Hz），8.05（1H，d，J=6.0Hz），8.17（1H，brs），8.26－8.35（2H，m），9.28（1H，s）。

(190)

實施例 72

5－（2－（3－（3－氧基－3－（吡咯啶－1－基）丙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－環丙替醯胺

按照實施例 5 所示相同方法，使用實施例 68 中之中間化合物 N－（4－（1－環丙基胺基羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯和 N－（4－（1－環丙基胺基羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯之混合物（165mg）和 3－胺基－1－（吡咯啶－1－基）丙烷－1－酮鹽酸鹽（268mg，1.50mmol，實施例 25 中之中間化合物），製成標題化合物（113mg，0.237mmol）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.58－0.66（2H，m），0.71－0.79（2H，m），1.70－1.79（2H，m），1.79－1.88（2H，m），2.40（2H，t，J=6.4Hz），2.78（1H，m），3.24－3.38（6H，m），6.51（1H，dd，J=2.0，6.0Hz），6.67（1H，d，J=3.8Hz），6.93（1H，d，J=2.0Hz），7.05（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.37（1H，d，J=2.4Hz），7.88（1H，d，J=3.8Hz），7.98－8.10（2H，m），8.26－8.34（2H，m），9.09（1H，s）。

實施例 73

5－（2－（3－（（1R）－1－羥甲基－2－氧基－2－

(191)

六氫吡啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－環丙替醯胺

按照實施例5所示相同方法，使用實施例68中之中間化合物 N－（4－（1－環丙基胺基羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯和 N－（4－（1－環丙基胺基羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯之混合物（165mg）和（2R）－2－胺基－3－羥基－1－（六氫吡啶－1－基）丙烷－1－酮（228mg，1.32mmol，實施例57中之中間化合物），製成標題化合物（106mg，0.209mmol）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.58－0.66（2H，m），0.70－0.78（2H，m），1.38－1.62（6H，m），2.79（1H，m），3.38－3.53（6H，m），4.75（1H，m），4.93（1H，t，J=5.8Hz），6.54（1H，dd，J=2.0，6.0Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），6.97（1H，d，J=2.0Hz），7.06（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.37（1H，d，J=2.4Hz），7.88（1H，d，J=3.6Hz），8.05（1H，d，J=6.0Hz），8.10－8.34（3H，m），9.20（1H，s）。

實施例74

5－（2－（3－（（1S）－1－羥甲基－2－氧基－2－六氫吡啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－環丙替醯胺

(192)

按照實施例 5 所示相同方法，使用實施例 68 中之中間化合物 N－（4－（1－環丙基胺基羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯和 N－（4－（1－環丙基胺基羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯之混合物（82.3mg）和（2S）－2－胺基－3－羥基－1－（六氫吡啶－1－基）丙烷－1－酮鹽酸鹽（156mg，0.748mmol，實施例 20 中之中間化合物），製成標題化合物（66.8mg，0.132mmol）之白色結晶。

實施例 75

N1－苯基－5－（2－（（（3－（二乙胺基）丙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 28 相同方法，使用國際專利公開第 02/32872 號公報所記載之 N1－苯基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺（CAS No.417721－87－0）和 2－二乙胺基丙胺而得目的化合物。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.91（6H，t，J=7.2Hz），1.47－1.53（2H，m），2.30－2.44（6H，m），3.05－3.14（2H，m），6.52（1H，dd，J=6.0，2.0Hz），6.76（1H，d，J=3.6Hz），6.84（1H，d，J=2.0Hz），7.09（1H，dd，J=9.2，2.4Hz），7.13（1H，t，J=7.6Hz），7.38（2H，dd，J=7.6，7.6Hz），7.42

（1H，d，J=2.4Hz），7.64（2H，d，J=7.6Hz），8.02（1H，d，J=6.0Hz），8.10－8.14（2H，m），8.27（1H，d，J=9.2Hz），9.05（1H，brs），10.10（1H，brs）。

實施例 76

N1－苯基－5－（2－（（（3－（4－甲基六氫吡咔－1－基）丙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 28 相同方法，使用國際專利公開第 02/32872 號公報所記載之 N1－苯基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺（CAS No.417721－87－0）和 1－（3－胺基丙基）－4－甲基六氫吡咔製成目的化合物。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.52－1.59（2H，m），2.13（3H，s），2.15－2.45（10H，m），3.08－3.15（2H，m），6.54（1H，dd，J=6.0，2.0Hz），6.79（1H，d，J=3.6Hz），6.89（1H，brs），7.10（1H，dd，J=2.4，9.2Hz），7.15（1H，t，J=7.6Hz），7.40（2H，t，J=7.6Hz），7.44（1H，d，J=2.4Hz），7.66（2H，d，J=7.6Hz），8.03－8.07（2H，m），8.14（1H，d，J=3.6Hz），8.29（1H，d，J=9.2Hz），9.05（1H，brs），10.10（1H，brs）。

實施例 77

(194)

N1－乙基－5－（2－（（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺

N1－乙基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺（1.91g，6.45mmol，製造例 27－1）中，加入四氫呋喃（20 mℓ），三乙胺（2.70 mℓ，19.4mmol），在 0℃下攪拌中加入氯甲酸苯酯（1.79 mℓ，14.2mmol），在室溫下攪拌 2 小時。反應液用乙酸乙酯和水分離，濃縮有機層，而得 N－（4－（1－（乙胺基）羧基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯和 N－（4－（1－（乙胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯之混合物（2.95g）。溶解該混合物（0.454g）於 N，N－二甲基甲醯胺（5 mℓ）中，加入 4－（1－吡咯啶基）六氫吡啶（0.522g，3.39mmol），攪拌 5 小時。反應液用乙酸乙酯和水分離，濃縮有機層所得固形物用己烷：二乙醚=1：1 洗淨，而得標題化合物（205mg，0.43mmol）之結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.12－1.22（5H，m），1.57－1.81（6H，m），2.05－2.15（1H，m），2.38－2.50（4H，m），2.77－2.78（2H，m），3.28－3.37（2H，m），3.87－3.97（2H，m），6.53（1H，dd，J=2.5，5.4Hz），6.66（1H，d，J=3.5Hz），7.02（1H，dd，J=2.5，8.9Hz），7.30（1H，d，J=2.5Hz），7.36（1H，d，J=2.5Hz），7.89（1H，d，J=3.5Hz）

，8.05（1H，d，J=5.4Hz），8.20（1H，m），8.27（1H，t，J=8.9Hz），9.08（1H，s）。

實施例 78

5－（2－（（（4－羥基－4－甲基六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－乙替醯胺

按照實施例 41 所示相同反應，使用 4－羥基－4－甲基六氫吡啶－鹽酸鹽（216mg，1.42mmol，製造例 8－3），N－（4－（1－（乙胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺 基甲酸苯酯進行，製成無色結晶之標題化合物（124mg，0.283mmol，89.4%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.08（3H，s），1.17（3H，t，J=7.2Hz），1.38－1.44（4H，m），3.13（2H，m），3.30（2H，m），3.63（2H，m），4.27（1H，s），6.53（1H，dd，J=2.4，6.0Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），7.03（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.32（1H，d，J=2.4Hz），7.35（1H，d，J=2.4Hz），7.90（1H，d，J=3.0Hz），8.05（1H，d，J=6.0Hz），8.21（1H，t，J=5.4Hz），8.27（1H，d，J=8.8Hz），9.04（1H，s）。

實施例 79

(196)

N1－乙基－5－（2－（（4－羥基六氫吡啶－1－基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 27 所示相同方法，使用 N－（4－（（1－（（乙胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基）－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯（125mg，0.30mmol，製造例 27－2）和 4－羥基六氫吡啶，製成標題化合物（18.7mg，0.044mmol，14.7%）之白色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.13－1.27（5H，m），1.63－1.67（2H，m），2.98（2H，m），3.20－3.40（2H，m），3.60（1H，m），3.74（2H，m），4.64（1H，d，J=4.4Hz），6.53（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），7.03（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.31（1H，d，J=2.4Hz），7.35（1H，d，J=2.4Hz），7.90（1H，d，J=3.6Hz），8.06（1H，d，J=5.6Hz），8.21（1H，t，J=5.2Hz），8.27（1H，d，J=8.8Hz），9.09（1H，s）。

實施例 80

N1－乙基－5－92－（六氫吡啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

使用實施例 77 所得 N－（4－（1－（乙胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯和 N－（4－（1－（乙胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯之混合

物（0.336g），加入N，N－二甲基甲醯胺（4 mℓ），六氫吡啶（0.31 mℓ，3.13mmol）攪拌一夜，反應液用乙酸乙酯和水分離，濃縮有機層，而得標題化合物（182mg，0.45mmol）之結晶。

MS Spectrum（ESI）：408（M+1），815（2M+1）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.18（3H，t，J=7.6Hz），1.35－1.57（6H，m），3.23－3.33（6H，m），6.52（1H，dd，J=2.4，5.4Hz），6.67（1H，d，J=3.4Hz），7.03（1H，dd，J=2.4，8.7Hz），7.30（1H，d，J=2.4Hz），7.36（1H，d，J=2.4Hz），7.90（1H，d，J=3.4Hz），8.06（1H，d，J=5.5Hz），8.21（1H，t，J=5.5Hz），8.27（1H，d，J=8.7Hz），9.05（1H，s）。

實施例81

N1－乙基－5－（（2－（（吡咯啶－1－基羰基）胺基）－4－吡啶基）氧基）－1H－1－吲哚基醯胺

實施例77所得N－（4－（1－（乙胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯和N－（4－（1－（乙胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯之混合物（0.461g）中，加入N，N－二甲基甲醯胺（5 mℓ），吡咯啶（0.36 mℓ，4.3mmol）攪拌一夜，反應液用乙酸乙酯和

(198)

水分離，濃縮有機層而得標題化合物（245mg，0.623mmol）之結晶。

MS Spectrum（ESI）：394（M+1），787（2M+1）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.16（3H，t，J=7.6Hz），1.70－1.82（4H，m），3.22－3.40（6H，m），6.54（1H，dd，J=2.4，5.5Hz），6.67（1H，d，J=3.4Hz），7.03（1H，dd，J=2.4，8.7Hz），7.35（1H，d，J=2.4Hz），7.41（1H，d，J=2.4Hz），7.90（1H，d，J=3.4Hz），8.06（1H，d，J=5.5Hz），8.21（1H，t，J=5.5Hz），8.27（1H，d，J=8.7Hz），8.59（1H，s）。

實施例 82

N4－（4－（（1－（乙胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基）－2－吡啶基）－4－嗎福啉基醯胺

實施例 77 中所得 N－（4－（1－（乙胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯和 N－（4－（1－（乙胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯之混合物（0.401g）中，加入 N，N－二甲基甲醯胺（5 ml），嗎福啉（0.326 ml，3.73mmol）攪拌一夜，反應液用乙酸乙酯和水分離，濃縮有機層，所得固形物用己烷：二乙醚=1：1 洗淨，而得標題化合物（255mg，0.26mmol）。

(199)

MS Spectrum（ESI）：410（M+1），819（2M+1）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.17（3H，t，J=7.7Hz），3.25－3.42（6H，m），3.48－3.53（4H，m），6.55（1H，dd，J=2.6，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），7.02（1H，dd，J=2.6，8.7Hz），7.29（1H，d，J=2.6Hz），7.35（1H，d，J=2.4Hz），7.90（1H，d，J=3.6Hz），8.08（1H，d，J=5.6Hz），8.20（1H，t，J=5.6Hz），8.28（1H，t，J=5.6Hz），9.19（1H，s）。

實施例 83

N1－乙基－5－（2－（（1，1－二氧基硫嗎福啉－4－基羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 54 所示相同反應進行，使用 1，1－二氧基硫嗎福啉鹽酸鹽（248mg，1.42mmol，製造例 54－3），N－（4－（1－（乙胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（170mg，0.317mmol，製造例 55－1），製成無色結晶之標題化合物（116mg，0.253mmol，80.0%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.17（3H，t，J=7.2Hz），3.10（4H，m），3.29（2H，m），3.80（4H，m），6.58（1H，dd，J=2.0，5.6Hz），

6.67（1H，d，J=3.4Hz），7.03（1H，dd，J=2.0，9.0Hz），7.31（1H，d，J=2.0Hz），7.36（1H，d，J=2.0Hz），7.90（1H，d，J=3.4Hz），8.10（1H，d，J=5.6Hz），8.22（1H，t，J=5.4Hz），8.28（1H，d，J=9.0Hz），9.54（1H，s）。

實施例 84

N1－乙基－5－（2－（（甲氧基胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 27 所示相同方法，使用 N－（4－（（1－（（乙胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基）－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯（150mg，0.36mmol，製造例 27－2）和甲氧基鹽酸鹽，製成標題化合物（94.3mg，0.26mmol，70.9%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.17（3H，t，J=7.2Hz），3.20－3.40（2H，m），3.59（3H，s），6.57（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），7.05（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.16（1H，s），7.38（1H，d，J=2.4Hz），7.90（1H，d，J=3.6Hz），8.08（1H，d，J=5.6Hz），8.21（1H，m），8.28（1H，d，J=8.8Hz），8.95（1H，s），10.15（1H，s）。

實施例 85

N1－環丙基－5－（2－（（4－羥基－N－六氫吡啶

基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

製造例 68 中所得 N－（4－（1－環丙基胺基羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯和 N－（4－（1－環丙基胺基羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯之混合物（470mg）中，加入 N，N－二甲基甲醯胺（5 mℓ），4－羥基六氫吡啶（433mg，4.29mmol）攪拌一夜，反應液用乙酸乙酯和水分離，濃縮有機層，而得標題化合物（220mg，0.51mmol，39%）之白色結晶。

MS Spectrum（ESI）：436（M+1），871（2M+1）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.58－0.63（2H，m），0.69－0.76（2H，m），1.18－1.30（2H，m），1.60－1.70（2H，m），2.70－2.80（1H，m），2.93－3.02（2H，m），3.55－3.64（1H，m），3.69－3.77（2H，m），4.63（1H，d，J=4.4Hz），6.53（1H，dd，J=2.4，5.8Hz），6.64（1H，d，J=3.6Hz），7.04（1H，dd，J=2.4，8.5Hz），7.31（1H，d，J=2.4Hz），7.35（1H，d，J=2.4Hz），7.86（1H，d，J=3.6Hz），8.06（1H，d，J=5.8Hz），8.24－8.29（2H，m），9.08（1H，s）。

實施例 86

(202)

N1－環丙基－5－（1－（（（4－羥基－4－甲基六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基醯胺

按照實施例41所示相同反應進行，使用4－羥基－4－甲基六氫吡啶－鹽酸鹽（221mg，1.46mmol，製造例8－3），N－（4－（1－環丙基胺基羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯和N－（4－（1－環丙基胺基羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯之混合物（200mg，實施例68中之中間化合物），製成無色結晶之標題化合物（109mg，0.242mmol）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.61（2H，m），0.73（2H，m），1.08（3H，s），1.30－1.41（4H，m），2.76（1H，m），3.14（2H，m），3.63（2H，m），4.27（1H，s），6.53（1H，d，J=5.4Hz），6.65（1H，d，J=3.4Hz），7.03（1H，d，J=8.8Hz），7.32（1H，s），7.35（1H，s），7.86（1H，d，J=3.4Hz），8.06（1H，d，J=5.4Hz），8.27（2H，m），9.04（1H，s）。

實施例87

N4－（4－（1－（環丙胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－4－嗎福啉基醯胺

使用實施例68中所得N－（4－（1－環丙基胺基羰

基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯和 N－（4－（1－環丙基胺基羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯之混合物（470mg），加入 N，N－二甲基甲醯胺（5 ㎖），嗎福啉（0.373 ㎖，4.28mmol）攪拌一夜，反應液用乙酸乙酯和水分離，濃縮有機層，所得固體用己烷：二乙醚=1：1 洗淨，而得標題化合物（255mg，0.58mmol，95%）。

MS Spectrum（ESI）：422（M+1），843（2M+1）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.58－0.75（4H，m），2.72－2.81（1H，m），3.26－3.40（4H，m），3.50（4H，t，J=4.8Hz），6.56（1H，dd，J=2.5，5.6Hz），6.65（1H，d，J=3.4Hz），7.04（1H，d，J=2.5，8.8Hz，7.30（1H，d，J=2.5Hz），7.36（1H，d，J=2.5Hz），7.86（1H，d，J=3.4Hz），8.08（1H，d，J=5.5Hz），8.24－8.30（2H，m），9.18（1H，s）。

實施例 88

N1－環丙基－5－（2－（（吡咯啶－1－基羰基）胺基）－4－吡啶基）氧基－1H－1－引哚基醯胺

實施例 68 中所得 N－（4－（1－環丙基胺基羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯和 N－（4－（1－環丙基胺基羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯之混合物（

470mg），加入 N，N－二甲基甲醯胺（5 ㎖），吡咯啶（0.35 ㎖，4.2mmol）攪拌一夜，反應液用乙酸乙酯和水分離，濃縮有機層，而得標題化合物（200mg，0.49mmol）之白色結晶。

MS Spectrum（ESI）：406（M+1），811（2M+1）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.58－0.78（4H，m），1.70－1.83（4H，m），2.73－2.81（1H，m），.3.23－3.45（4H，m），6.55（1H，dd，J=2.2，5.7Hz），6.65（1H，d，J=3.5Hz），7.03（1H，dd，J=2.2，8.7Hz），7.36（1H，d，J=2.2Hz），7.41（1H，d，J=2.2Hz），7.86（1H，d，J=3.5Hz），8.06（1H，d，J=5.7Hz），8.16－8.30（2H，m），8.59（1H，s）。

實施例 89

N1－環丙基－5－（2－六氫吡啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

實施例 68 中所得 N－（4－（1－環丙基胺基羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯和 N－（4－（1－環丙基胺基羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯之混合物（467mg）中，加入 N，N－二甲基甲醯胺（5 ㎖），六氫吡啶（0.42 ㎖，4.2mmol）攪拌一夜，反應液用乙酸乙酯和水分離，濃縮有機層，所得固形物用己烷：二乙醚=1：1

洗淨，而得標題化合物之結晶（241mg，0.57mmol）。

MS Spectrum（ESI）：420（M+1），839（2M+1）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.58－0.77（4H，m），1.34－1.55（6H，m），2.72－2.81（1H，m），3.27－3.40（4H，m），6.52（1H，dd，J=2.6，5.6Hz），6.64（1H，d，J=3.6Hz），7.03（1H，dd，J=2.6，8.7Hz），7.30（1H，d，J=2.6Hz），7.35（1H，d，J=2.6Hz），7.87（1H，d，J=3.6Hz），8.06（1H，d，J=5.6Hz），8.23－8.30（2H，m），9.03（1H，s）。

實施例 90

N4－（4－（1－（環戊胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－4－嗎福啉基醯胺

溶解 N－（4－（1－環戊基胺基羰基－1H－吲哚－5－基氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（200mg，0.35mmol）於 N，N－二甲基甲醯胺（1.5 ㎖）中，加入嗎福啉（0.15 ㎖，1.73mmol），在室溫下攪拌一夜。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下濃縮。殘渣用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 BW－300，乙酸乙酯~乙酸乙酯：甲醇=10：1）精製，所得無色油狀物加入二乙醚，使之析出結晶，濾取結晶，用二乙醚洗淨，通風乾燥，而得無色結晶之標題化合物（140mg，0.31mmol，90%）

。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.48－1.64（4H，m），1.66－1.76（2H，m），1.88－1.98（2H，m），3.35（4H，m），3.51（4H，m），4.14（1H，m），6.56（1H，d，J=6.0Hz），6.65（1H，d，J=3.6Hz），7.02（1H，d，J=8.8Hz），7.30（1H，s），7.35（1H，s），7.96（1H，d，J=3.6Hz），8.00（1H，d，J=6.8Hz），8.08（1H，d，J=6.0Hz），8.25（1H，d，J=8.8Hz），9.18（1H，s）。

原料化合物按照下列方法合成之。

製造例 90－1

N－環戊基胺基甲酸苯酯

溶解環戊胺（9.9 ㎖，100mmol）於四氫呋喃（400 ㎖）中，加入吡啶（8.9 ㎖，110mmol）而攪拌之。冰冷後，攪拌下用 5 分鐘時間滴加氯甲酸苯酯（138 ㎖，110mmol），然後在室溫下攪拌 24.5 小時。反應液用水－乙酸乙酯分離，有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下濃縮之。所得結晶懸濁於己烷：乙酸乙酯=5：1 後，濾取結晶，用己烷洗淨後，通風乾燥，而得無色結晶之標題化合物（16.6g，81mmol，81%）。.

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.47（4H，m），1.63（2H，m），1.81（2H，m），3.81（1H，m），7.07（2H，d，J=7.6Hz），7.17（1H，t，

J=7.6Hz），7.35（2H，t，J=7.6Hz），7.75（1H，d，J=6.8Hz）。

製造例 90－2

N1－環戊基－5－（2－胺基吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺

溶解國際專利公開第 02/32872 號公報所記載之 4－（1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶胺（2.50g，11.1mmol，CAS No.417722－11－3）於 N，N－二甲基甲醯胺（30 mℓ）中，室溫下加入氫化鈉（0.530g，13.3mmol），並攪拌 30 分鐘。室溫下攪拌中，加入 N－環戊基胺基甲酸苯酯（2.50g，12.2mmol）攪拌 30 分鐘。反應液中加入水，濾取所析出結晶，用水洗淨。溶解於甲醇，以矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 NH，己烷：乙酸乙酯=1：1~乙酸乙酯~乙酸乙酯：甲醇=98：2）精製之。所得結晶懸濁於己烷：乙醇=10：1 後，濾取結晶，用己烷結晶，通風乾燥，而得無色結晶之標題化合物（2.08g，6.18mmol，55.7%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.56（4H，m），1.71（2H，m），1.92（2H，m），4.14（1H，m），5.74（1H，d，J=2.0Hz），5.83（2H，s），6.12（1H，dd，J=2.0，5.6Hz），6.64（1H，d，J=3.4Hz），7.00（1H，dd，J=2.0，8.8Hz），7.32（1H，d，J=2.0Hz），7.75（1H，d，J=5.6Hz），7.94（1H，d，

J=3.4Hz），7.97（1H，d，J=6.4Hz），8.23（1H，d，J=8.8Hz）。

製造例 90－3

N－（4－（1－環戊胺基羰基－1H－吲哚－5－基氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯

溶解 N1－環戊基－5－（2－胺基吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺（1.55g，4.58mmol）於四氫呋喃（90 mℓ）中，加入三乙胺（1.43 mℓ，10.31mmol），吡啶（0.56 mℓ，6.88mmol）而攪拌之。冰冷後，滴加氯甲酸苯酯（1.44 mℓ，11.45mmol），在室溫下攪拌 2.5 小時。反應液用水－乙酸乙酯分離，有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下濃縮。殘渣用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 BW－300，己烷：乙酸乙酯=1：1~1：3）精製，而得無色不定形物之標題化合物（2.516g，4.36mmol，95.2%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.50－1.63（4H，m），1.66－1.74（2H，m），1.88－1.98（2H，m），4.15（1H，m），6.65（1H，d，J=3.8Hz），6.95（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），7.09（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.16（4H，d，J=7.6Hz），7.29（2H，d，J=7.6Hz），7.42（4H，d，J=7.6Hz），7.44（1H，d，J=2.4Hz），7.51（1H，d，J=2.4Hz），7.98（1H，d，J=3.8Hz），8.01（1H，d，J=6.8Hz），8.28（1H，d，

J=8.8Hz），8.42（1H，d，J=5.6Hz）。

實施例 91

5－（2－（（（4－羥基六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－環戊替醯

按照實施例 90 所示相同反應進行，使用 N－（4－（1－環戊胺基羰基－1H－吲哚－5－基氧基－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（200mg，0.346mmol，製造例 90－3），4－羥基六氫吡啶（175mg，1.73mmol），而得無色結晶之標題化合物（129mg，0.278mmol，80.2%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.23（2H，m），1.48－1.77（8H，m），1.92（2H，m），2.98（2H，m），3.59（1H，m），3.73（2H，m），4.15（1H，m），4.64（1H，d，J=4.4Hz），6.53（1H，dd，J=2.0，5.6Hz），6.65（1H，d，J=3.6Hz），7.02（1H，dd，J=2.0，9.0Hz），7.31（1H，d，J=2.0Hz），7.35（1H，d，J=2.0Hz），7.96（1H，d，J=3.6Hz），7.99（1H，d，J=6.8Hz），8.06（1H，d，J=5.6Hz），8.24（1H，d，J=9.0Hz），9.09（1H，s）。

實施例 92

N1－環戊基－5－（2－（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H

(210)

－1－吲哚基醯胺

按照實施例90所示相同反應進行，使用N－（4－（1－環戊胺基羰基－1H－吲哚－5－基氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（200mg，0.346mmol，製造例90－3），4－（1－吡咯啶基）六氫吡啶（268mg，1.73mmol），而得無色結晶之標題化合物（83mg，0.161mmol，46.3%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.18－1.30（2H，m），1.50－1.80（12H，m），1.87－1.98（2H，m），2.08（1H，m），2.43（4H，m），2.81（2H，m），3.91（2H，m），4.15（1H，m），6.53（1H，dd，J=2.0，5.6Hz），6.65（1H，d，J=3.6Hz），7.02（1H，dd，J=2.0，9.0Hz），7.31（1H，d，J=2.0Hz），7.35（1H，d，J=2.0Hz），7.96（1H，d，J=3.6Hz），7.99（1H，d，J=6.8Hz），8.06（1H，d，J=5.6Hz），8.25（1H，d，J=9.0Hz），9.08（1H，s）。

實施例93

N1－（3－甲基丁基）－5－（2－（（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺

N1－（3－甲基丁基）－5－（（2－胺基－4－吡啶基）氧基）－1H－1－吲哚基醯胺（1.45g，4.29mmol）中，加入N，N－二甲基甲醯胺（30 mℓ），吡啶（0.52 mℓ，

(211)

6.4mmol）和三乙胺（1.35 ㎖，9.69mmol），在 0℃下攪拌中加入氯甲酸苯酯（0.81 ㎖，6.4mmol），室溫下攪拌 1 小時。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層經濃縮，用矽膠管柱層析法處理，而得 N－（4－（1－（（3－甲基丁基）胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯和 N－（4－（1－（（（3－甲基丁基）胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯之混合物（2.0g），溶解該混合物（0.4g）於 N，N－二甲基甲醯胺（4 ㎖）中，加入 4－（1－吡咯啶基）六氫吡啶（0.43g，2.8mmol），攪拌 2 小時，反應液用乙酸乙酯和水分離，濃縮有機層，用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 NH，乙酸乙酯：甲醇=10：1）精製，而得標題化合物（275mg，0.53mmol）之白色結晶。

MS Spectrum（ESI）：519（M+1）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.91（6H，d，J=7.6Hz），1.18－1.30（3H，m），1.47（2H，q，J=7.6Hz），1.57－1.80（6H，m），2.03－2.22（1H，m），2.37－2.48（4H，m），2.76－2.85（2H，m），3.25－3.36（2H，m），3.88－3.97（2H，m），6.53（1H，dd，J=2.4，5.4Hz），6.66（1H，d，J=3.6Hz），7.02（1H，dd，J=2.4，8.7Hz），7.31（1H，d，J=2.4Hz），7.35（1H，d，J=2.4Hz），7.90（1H，d，J=3.6Hz），8.06（1H，d，J=5.4Hz），8.16（1H，t，J=5.4Hz），

8.27（1H，d，J=8.7Hz），9.08（1H，s）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例 93－1

N1－（3－甲基丁基）－5－（（2－胺基－4－吡啶基）氧基）－1H－1－吲哚基醯胺

含有國際專利公開第 02/3287 號公報所記載之 4－（1H－5－吲哚基氧基）－2－吡啶胺（2.0g，8.9mmol，CAS No.417722－11－3）之 N，N－二甲基甲醯胺（20 mℓ）溶液中，室溫攪拌下加入氫化鈉（426mg，10.7mmol）。30 分鐘後用冰水槽冷卻，加入 N－（3－甲基丁基）胺基甲酸苯酯（2.02g，9.75mmol），升溫至室溫，攪拌 3 小時。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，濃縮，用 NH－矽膠管柱層析法（己烷：乙酸乙酯=3：1）精製，而得標題化合物（1.45g，4.3mmol，48%）之結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.89－0.93（6H，m），1.40－1.70（3H，m），3.25－3.40（2H，m），5.72－5.75（1H，m），5.83（2H，s），6.10－6.40（1H，m），6.64－6.68（1H，m），6.98－7.02（1H，m），7.30－7.34（1H，m），7.75（1H，dd，J=1.5，6.0Hz），7.86－7.90（1H，m），8.14（1H，t，J=4.5Hz），8.25（1H，d，J=9.0Hz）。

(213)

製造例 93－2

N－（3－甲基丁基）胺基甲酸苯酯

含有氯甲酸苯酯（14.8 ㎖，0.117mol）之四氫呋喃（200 ㎖）溶液中，室溫下攪拌中加入三乙胺（18.0 ㎖，0.129mol），異戊胺（15.0 ㎖，0.129mol），攪拌一夜，反應液用乙酸乙酯和水分離，濃縮有機層，減壓乾燥，而得標題化合物（14g，0.068mol，58%）之結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.89（6H，d，J=7.9Hz），1.36（2H，q，J=7.9Hz），1.55－1.69（1H，m），3.05（2H，q，J=7.9Hz），7.03－7.09（2H，m），7.14－7.19（1H，m），7.31－7.38（2H，m），7.68（1H，t，J=4.8Hz）。

實施例 94

N1－（3－甲基丁基）－5－（2－（（4－羥基－N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

實施例 93 所合成之 N－（4－（1－（（3－甲基丁基）胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯和 N－（4－（1－（（3－甲基丁基）胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯之混合物（243mg）中，加入 N，N－二甲基甲醯胺（2.5 ㎖）和 4－羥基六氫吡啶（213mg，2.11mmol），攪拌 2 小時，反應液用乙酸乙酯和水分離

，濃縮有機層，用 NH－矽膠管柱層析法（乙酸乙酯：甲醇=10：1）精製，而得標題化合物（150mg，0.322mmol）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.91（6H，d，J=7.2Hz），1.18－1.30（2H，m），1.46（2H，q，J=7.2Hz），1.60－1.70（3H，m），2.97（2H，m），3.25－3.35（2H，m），3.55－3.64（1H，m），3.69－3.80（2H，m），4.63（1H，d，J=3.4Hz），6.53（1H，dd，J=2.3，5.8Hz），6.66（1H，d，J=3.5Hz），7.02（1H，dd，J=2.3，8.6Hz），7.31（1H，d，J=2.3Hz），7.35（1H，d，J=2.3Hz），7.90（1H，d，J=3.5Hz），8.06（1H，d，J=5.8Hz），8.16（1H，t，J=5.8Hz），8.26（1H，t，J=8.6Hz），9.08（1H，s）。

實施例 95

N4－（4－（1－（（3－甲基丁基）胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－4－嗎福啉基醯胺

實施例 93 所合成之 N－（4－（1－（（3－甲基丁基）胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯和 N－（4－（1－（（3－甲基丁基）胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯之混合物（0.6g）中，加入 N，N－二甲基甲醯胺（5 ㎖）和嗎福啉（0.163 ㎖，1.87mmol），攪拌 2 小時，反應液用乙酸乙酯和水分離，濃縮有機

層，用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 NH，乙酸乙酯：甲醇=10：1）精製，而得標題化合物（2.202mg，0.447mmol）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.92（6H，dd，J=1.7，7.3Hz），1.47（2H，q，J=7.3Hz），1.58－1.70（1H，m），3.25－3.60（10H，m），6.55－6.59（1H，m），6.65－6.70（1H，m），7.00－7.07（1H，m），7.32（1H，s），7.37（1H，m），7.90（1H，m），8.07（1H，m），8.17（1H，t，J=5.2Hz），8.27（1H，d，J=8.3Hz），9.18（1H，s）。

實施例 96

N1－（1－乙基丙基－5－（2－（（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺

N1－（1－乙基丙基）－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺（1.45g，4.29mmol）中，加入四氫呋喃（20 ㎖），三乙胺（1.73 ㎖，12.4mmol），0℃下攪拌中加入氯甲酸苯酯（1.15 ㎖，9.1mmol），室溫下攪拌 1 小時。反應液用乙酸乙酯和水分離，濃縮有機層，用矽膠管柱層析法處理，而得 N－（4－（1－（（1－乙基丙基）胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸酯和 N－（4－（1－（（1－乙基丙基）胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－N－

(216)

（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯之混合物（1.8g）。溶解該混合物（0.6g）於 N，N－二甲基甲醯胺（5 mℓ）中，加入 4－（1－吡咯啶基）六氫吡啶（0.7g，4.7mmol），攪拌 2 小時，反應液用乙酸乙酯和水分離，濃縮有機層，用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 NH，乙酸乙酯：甲醇=10：1）精製，而得標題化合物（0.202g，0.391mmol）之白色結晶。

MS Spectrum（ESI）：519（M+1）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.90（6H，t，J=7.5Hz），1.20－1.30（3H，m），1.47－1.80（9H，m），2.03－2.12（1H，m），2.40－2.47（4H，m），2.77－2.86（2H，m），3.62－3.72（1H，m），3.88－3.95（2H，m），6.53（1H，dd，J=2.4，5.9Hz），6.66（1H，d，J=3.5Hz），7.02（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.11（1H，d，J=2.4Hz），7.35（1H，d，J=2.4Hz），7.78（1H，d，J=8.8Hz），7.99（1H，d，J=3.5Hz），8.06（1H，d，J=5.9Hz），8.25（1H，t，J=8.8Hz），9.08（1H，s）。

原料化合物按照下列方法合成。

實施例 96－1

N1－（1－乙基丙基）－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

含有國際專利公開第 02/32872 號公報所記載之 4－（

(217)

1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶胺（1.85g，8.2mmol，CAS No. 417722－11－3）之N，N－二甲基甲醯胺（20㎖）溶液中，室溫下攪拌中加入氫化鈉（394mg，9.84mmol）。30分鐘後以冰冷槽冷卻，加入N－（1－乙基丙基）胺基甲酸苯酯（1.87g，9.03mmol），升溫至室溫並攪拌3小時。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，濃縮，用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞NH，己烷：乙酸乙酯=3：1）精製，而得標題化合物（1.95g，5.8mmol，71%）之結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.89（6H，t，J=7.5Hz），1.44－1.63（4H，m），3.60－3.72（1H，m），5.73（1H，d，J=2.6Hz），5.80（2H，s），6.12（1H，dd，J=2.6，6.0Hz），6.67（1H，d，J=4.3Hz），7.00（1H，dd，J=2.6，8.6Hz），7.32（1H，d，J=2.6Hz），7.75（1H，d，J=6.0Hz），7.98（1H，d，J=4.3Hz），8.23（1H，d，J=8.6Hz），9.30（1H，s）。

製造例96－2

N－（1－乙基丙基）胺基甲酸苯酯

溶解1－乙基丙胺（11.6㎖，100mmol）於四氫呋喃（400㎖）中，室溫下加入吡啶（8.9㎖，110mmol）並攪拌之。冰冷後，滴加氯甲酸苯酯（13.8㎖，110mmol），然後在室溫下攪拌24小時。反應液中加入水，用乙酸乙

酯和水分離，有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，減壓蒸餾去除溶劑，所得結晶用二乙醚：己烷=1：5洗淨，而得標題化合物（22.3g，147mmol，59.1%）之結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.87（6H，t，J=7.5Hz），1.30－1.56（4H，m），3.20－3.34（1H，m），7.03－7.08（2H，m），7.14－7.19（1H，m），7.32－7.38（2H，m），7.51（1H，d，J=8.7Hz）。

實施例97

N1－（1－乙基丙基）－5－（2－（（4－羥基－N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

實施例96所合成之N－（4－（1－（（1－乙基丙基）胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯和N－（4－（1－（（1－乙基丙基）胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯之混合物（456mg）中，加入N，N－二甲基甲醯胺（4㎖）和4－羥基六氫吡啶（360mg，3.56mmol），攪拌2小時，反應液用乙酸乙酯和水分離，濃縮有機層，用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞NH，乙酸乙酯：甲醇=10：1）精製，而得標題化合物（137mg，0.294mmol）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.90

（6H，t，J=7.5Hz），1.18－1.30（3H，m），1.45－1.70（6H，m），2.92－3.02（2H，m），3.55－3.80（3H，m），4.63（1H，d，J=5.1Hz），6.53（1H，m），6.66（1H，d，J=3.5Hz），7.02（1H，dd，J=2.5，8.8Hz），7.31（1H，d，J=2.5Hz），7.36（1H，d，J=2.5Hz），7.78（1H，d，J=8.8Hz），7.98（1H，d，J=3.5Hz），8.06（1H，d，J=5.7Hz），8.24（1H，t，J=8.8Hz），9.08（1H，s）。

實施例 98

N4－（4－（1－（（1－乙基丙基）胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－4－嗎福啉基醯胺

實施例 96 所合成之 N－（4－（1－（（1－乙基丙基）胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯和 N－（4－（1－（（1－乙基丙基）胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯之混合物（0.324mg）中，加入 N，N－二甲基甲醯胺（3 mℓ）和嗎福啉（0.22 mℓ，2.5mmol），攪拌 2 小時，反應液用乙酸乙酯和水分離，濃縮有機層，用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 NH，乙酸乙酯：甲醇=10：1）精製，而得標題化合物（95mg，0.21mmol）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.91（6H，t，J=7.5Hz），1.45－1.65（4H，m），3.37－3.40

（4H，m），3.48－3.58（4H，m），3.62－3.72（1H，m），6.56（1H，dd，J=2.6，5.8Hz），6.68（1H，d，J=3.5Hz），7.02（1H，dd，J=2.6，8.8Hz），7.31（1H，d，J=2.6Hz），7.36（1H，d，J=2.6Hz），7.80（1H，d，J=9.1Hz），8.00（1H，d，J=3.5Hz），8.08（1H，d，J=5.8Hz），8.26（1H，d，J=8.8Hz），9.18（1H，s）。

實施例 99

N4－（4－（1－（（1－戊基）胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－4－嗎福啉基醯胺

按照實施例 90 所示相同反應進行，使用 N－（4－（1－（1－戊胺基）羰基－1H－吲哚－5－基氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯，製成無色結晶之標題化合物（131mg，0.29mmol，84%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.88（3H，t，J=6.0Hz），1.31（4H，m），1.56（2H，m），3.26（2H，m），3.35（4H，m），3.51（4H，m），6.56（1H，d，J=5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.0Hz），7.03（1H，d，J=8.0Hz），7.31（1H，s），7.36（1H，s），7.91（1H，d，J=3.0Hz），8.08（1H，d，J=5.6Hz），8.20（1H，t，J=5.6Hz），8.26（1H，d，J=8.0Hz），9.18（1H，s）。

原料化合物按照下列方法合成。

(221)

製造例 99－1

N－（1－戊基）胺基甲酸苯酯

按照製造例 90－1 所示相同反應進行，使用 1－戊胺（11.6 ㎖，100mmol），吡啶（8.9 ㎖，110mmol），氯甲酸苯酯（13.8 ㎖，110mmol），而得淡黃色結晶之標題化合物（20.5g，99mmol，99%）。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：0.92（3H，t，J=6.8Hz），1.36（4H，m），1.58（2H，m），3.26（2H，q，J=6.8Hz），5.00（1H，brs），7.13（2H，d，J=7.6Hz），7.19（1H，t，J=7.6Hz），7.35（2H，t，J=7.6Hz）。

製造例 99－2

N1－（1－戊基）－5－（2－胺基吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺

溶解國際專利公開第 02/32872 號公報所記載之 4－（1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶胺（5.0g，22mmol，CAS No.417722－11－3）於 N，N－二甲基甲醯胺（60 ㎖）中，室溫下加入氫化鈉（1.06g，27mmol），攪拌 30 分鐘。室溫下攪拌中加入 N－正戊基胺基甲酸苯酯（5.06g，24mmol），攪拌 30 分鐘。反應液中加入水，乙酸乙酯（以少量之甲醇完全溶解不溶性物）分離，有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮。殘渣後矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 NH，己烷：乙酸乙酯=1：

(222)

1~乙酸乙酯~乙酸乙酯：甲醇=95：5）精製，所得結晶懸濁於己烷：乙醇=10：1 後，濾取結晶，用己烷洗淨，通風乾燥而得無色結晶之標題化合物（1.55g，4.58mmol，21%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.87（3H，t，J=6.6Hz），1.31（4H，m），1.56（2H，m），3.25（2H，m），5.74（1H，d，J=2.8Hz），5.83（2H，s），6.12（1H，dd，J=2.8，5.8Hz），6.65（1H，d，J=3.6Hz），7.00（1H，dd，J=2.0，8.8Hz），7.32（1H，d，J=2.0Hz），7.75（1H，d，J=5.8Hz），7.89（1H，d，J=3.6Hz），8.17（1H，t，J=5.4Hz），8.25（1H，d，J=8.8Hz）。

製造例 99－3

N－（4－（（1－戊基）胺基羰基－1H－吲哚－5－基氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯

按照製造例 90－3 所示相同反應進行，使用 N1－（1－戊基）－5－（2－胺基吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺（1.55g，4.58mmol），三乙胺（1.43 ㎖，10.31mmol），吡啶（0.56 ㎖，6.88mmol），氯甲酸苯酯（1.44，11.45mmol），而得無色不定形物之標題化合物（2.39g，4.13mmol，90.1%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.87

（3H，t，J=6.4Hz），1.31（4H，m），1.56（2H，m），3.27（2H，m），6.56（1H，d，J=3.6Hz），6.96（1H，dd，J=2.4，5.4Hz），7.09（1H，dd，J=2.4，9.0Hz），7.16（4H，d，J=7.6Hz），7.29（2H，t，J=7.6Hz），7.43（5H，m），7.51（1H，d，J=2.4Hz），7.93（1H，d，J=2.4Hz），8.21（1H，t，J=5.6Hz），8.31（1H，d，J=9.0Hz），8.42（1H，d，J=5.4Hz）。

實施例 100

N1－（1－戊基）－5－（2－（（（4－羥基六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 90 所示相同反應進行，使用 N－（4－（1－（1－戊胺基）羰基－1H－吲哚－5－基氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（200mg，0.346mmol，製造例 99－3），4－羥基六氫吡啶（174mg，1.73mmol），而得無色結晶之標題化合物（149mg，0.320mmol，92.6%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.87（3H，m），1.15－1.40（6H，m），1.50－1.70（4H，m），2.98（2H，m），3.36（2H，m），3.59（1H，m），3.74（2H，m），4.64（1H，d，J=4.0Hz），6.53（1H，d，J=5.2Hz），6.70（1H，d，J=3.6Hz），7.03（1H，d，J=8.6Hz），7.31（1H，s），7.35（1H，s），7.91（1H

，d，J=3.6Hz），8.06（1H，d，J=5.2Hz），8.19（1H，m），8.26（1H，d，J=8.6Hz），9.09（1H，s）。

實施例101

N1－（1－戊基）－5－（2－（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例90所示相同反應進行，使用N－（4－（1－（1－戊胺基）羰基－1H－吲哚－5－基氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（200mg，0.346mmol，製造例99－3），4－（1－吡咯啶）六氫吡啶（267mg，1.73mmol），而得無色結晶之標題化合物（124mg，0.239mmol，69.2%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.87（3H，t，J=6.8Hz），1.20－1.35（6H，m），1.52－1.67（6H，m），1.74（2H，m），2.08（1H，m），2.43（2H，m），2.81（2H，t，J=7.6Hz），3.23－3.29（4H，m），3.92（2H，m），6.53（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.8Hz），7.03（1H，dd，J=2.4，9.2Hz），7.31（1H，d，J=2.4Hz），7.35（1H，d，J=2.4Hz），7.91（1H，t，J=3.8Hz），8.06（1H，d，J=5.6Hz），8.19（1H，d，J=5.4Hz），8.26（1H，d，J=9.2Hz），9.09（1H，s）。

(225)

實施例 102

N1－甲基－3－氯－5－（2－（（（3－（二乙胺基）丙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

將 N－（4－（3－氯－1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯（160mg），3－（二乙胺基）丙胺（120mg），N，N－二甲基甲醯胺（5 mℓ）在室溫下攪拌 10 分鐘。加入碳酸氫鈉水溶液，用乙酸乙酯萃取，使用富士矽利西亞 NH 矽膠進行管柱層析（先用乙酸乙酯，再用乙酸乙酯：甲醇=10：1 洗提）。而得白色固體之標題化合物（86mg）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.90（6H，t，J=7.2Hz），1.46－1.56（2H，m），2.32－2.46（6H，m），2.83（3H，d，J=4.4Hz），3.08－3.15（2H，m），6.52（1H，dd，J=5.6，2.4Hz），6.84（1H，d，J=2.4Hz），7.16（1H，dd，J=8.8，2.4Hz），7.28（1H，d，J=2.4Hz），8.02（1H，d，J=5.6Hz），8.09（2H，s），8.21（1H，q，J=4.4Hz），8.33（1H，d，J=8.8Hz），9.04（1H，s）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例 102－1

N1－甲基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－3－氯－1H－吲哚基醯胺

溶解國際專利公開第 02/32872 號公報所記載之 5－（（2－胺基－4－吡啶基）氧基）－3－氯－1H－1－吲哚（4.0g，15mmol，CAS No.417721－98－3）於 N，N－二甲基甲醯胺（20 ㎖）中，加入氫化鈉（0.08g，60%在油中），N－甲基胺基甲酸苯酯（2.6g，製造例 2－1），在室溫下攪拌 1 小時。反應液用乙酸乙酯和水分離，減壓下濃縮有機層。殘渣用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 NH，己烷：乙酸乙酯=2：1）精製，而得無色不定形物之標題化合物（1.5g）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.83（3H，d，J=4.0Hz），5.78（1H，d，J=2.0Hz），5.88（2H，brs），6.14（1H，dd，J=2.0，5.8Hz），7.14（1H，dd，J=2.4，9.0Hz），7.23（1H，d，J=2.4Hz），7.78（1H，d，J=5.8Hz），8.08（1H，s），8.19（1H，m），8.32（1H，d，J=9.0Hz）。

製造例 102－2

N－（4－（3－氯－1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯

N1－甲基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－3－氯－1H－1－吲哚基醯胺（850mg，製造例 102－1），三乙胺（0.37 ㎖），吡啶（320mg），N，N－二甲基甲醯胺（10 ㎖）在冰和食鹽混合下冷卻，滴加氯甲酸苯酯（630mg）。攪拌 20 分鐘後，加入碳酸氫鈉水溶液，用乙

酸乙酯萃取，以管柱層析法（乙酸乙酯洗提）精製之。殘渣中加入乙酸乙酯，濾取所析出結晶，而得白色結晶（160mg）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.80（3H，d，J=4.4Hz），6.70（1H，dd，J=5.6Hz，2.4Hz），7.10－7.25（4H，m），7.26－7.40（4H，m），8.07（1H，s），8.18（2H，m），8.31（1H，d，J=8.8Hz），10.77（1H，s）。

實施例 103

N1－甲基－3－氯－5－（2－（（4－（吡咯啶－1－基）－N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

將 N1－甲基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－3－氯－1H－1－吲哚基醯胺（278mg，製造例 102－1），三乙胺（0.37 ㎖），四氫呋喃（5 ㎖）在冰冷下攪拌，滴加氯甲酸苯酯（0.33 ㎖），再攪拌 10 分鐘。加入水，用乙酸乙酯萃取，以管柱層析法精製，而得 373mg 之殘渣。溶解其中之 245mg 於 N，N－二甲基甲醯胺（2 ㎖）中，加入 4－（1－吡咯啶基）六氫吡啶（345mg），在室溫下攪拌 30 分鐘。反應液中加入水，用乙酸乙酯萃取，有機層用飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥，減壓下濃縮之。殘渣使用管柱層析法（富士矽利西亞 NH 矽膠）精製，而得標題化合物（154mg）。

(228)

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.19－1.30（2H，m），1.58－1.68（4H，m），1.70－1.78（2H，m），2.03－2.13（1H，m），2.36－2.46（4H，m），2.77－2.87（5H，m），3.88－3.97（2H，m），6.55（1H，d，J=5.6Hz），7.16（1H，dd，J=9.2，2.4Hz），7.27（1H，d，J=2.4Hz），7.32（1H，s），8.08（1H，d，J=5.6Hz），8.10（1H，s），8.19－8.22（1H，m），8.33（1H，d，J=9.2Hz），9.13（1H，brs）。

實施例 104

N1－甲基－3－氯－5－（2－（（4－羥基－N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

將 N1－甲基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－3－氯－1H－1－吲哚基醯胺（480mg，製造例 102－1），三乙胺（0.63 ㎖），四氫呋喃（15 ㎖）在冰冷下攪拌中，滴加氯甲酸苯酯（710mg）後再攪拌 10 分鐘。加入水，用乙酸乙酯萃取，以管柱層析法（己烷：乙酸乙酯=1：1）精製。所得殘渣溶解於 N，N－二甲基甲醯胺（5 ㎖）中，加入 4－羥基六氫吡啶（450mg），在室溫下攪拌一夜。反應液中加入水，用乙酸乙酯萃取，以富士矽利西亞 NH 矽膠進行管柱層析法（乙酸乙酯：甲醇=40：1）精製，而得標題化合物之無色粉末（78g）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.20

－1.30（2H，m），1.61－1.79（2H，m），2.82（3H，d，J=4.4Hz），2.94－3.03（2H，m），3.56－3.63（1H，m），3.70－3.78（2H，m），4.64（1H，d，J=4.0Hz），6.55（1H，dd，J=5.6，2.4Hz），7.16（1H，dd，J=8.8，2.4Hz），7.27（1H，d，J=2.4Hz），7.32（1H，d，J=2.4Hz），8.08（1H，d，J=5.6Hz），8.09（1H，s），8.21（1H，q，J=4.4Hz），8.32（1H，d，J=8.8Hz），9.13（1H，s）。

實施例105

N1－甲基－3－氯－5－（2－（（（3－（4－羥基－N－六氫吡啶基）丙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例103所示相同方法，使用1－（3－胺基丙基）－4－羥基六氫吡啶製成目的之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.25－1.38（2H，m），1.48－1.58（2H，m），1.62－1.70（2H，m），1.86－1.97（2H，m），2.18－2.25（2H，m），2.60－2.68（2H，m），2.83（3H，d，J=3.6Hz），3.02－3.13（2H，m），3.34－3.42（1H，m），4.49（1H，d，J=4.0Hz），6.52（1H，dd，J=6.0，2.4Hz），6.84－6.86（1H，m），7.17（1H，dd，J=8.8，2.4Hz），7.28（1H，d，J－2.4Hz），8.01－8.05（2H，m），8.10（1H，s），8.19－8.24（1H，m），8.33（1H，d，

J=8.8Hz），9.04（1H，brs）。

料化合物按照下列方法合成。

製造例 105－1

2－（3－（4－羥基－N－六氫吡啶基）丙基）異吲哚滿－1，3－二酮

加入 N－（3－溴丙基）酞酸亞胺（26.8g），4－羥基六氫吡啶（15.0g），碳酸鉀（27.6g）於 N，N－二甲基甲醯胺中，室溫下攪拌一夜。反應液加入水，用乙酸乙酯萃取，有機層用飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥，減壓下濃縮而得標題化合物（13.9g）。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1.40－2.05（6H，m），2.10－2.60（4H，m），2.70－2.90（2H，m），3.60－3.85（3H，m），7.70－7.75（2H，m），7.82－7.87（2H，m）。

製造例 105－2

N－（3－（4－羥基－N－六氫吡啶基）丙基）胺基甲酸苯甲酯

2－（3－（4－羥基－N－六氫吡啶）丙基）異吲哚滿－1，3－二酮（4.5g）中，加入乙醇（100 ㎖）和水和肼（1.5g），加熱迴流 2.5 小時。濾取所產生結晶。濾液中加入 N－甲基嗎福啉（2.5 ㎖），N－（苯甲氧基羰基氧基）琥珀醯亞胺（5.2g），室溫下攪拌一夜。反應液中

(231)

加入碳酸氫鈉水溶液，用乙酸乙酯萃取，有機層用水飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥，減壓下濃縮之。用矽膠管柱層析法精製，而得標題化合物（2.96g）。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1.52－2.10（6H，m），2.10－2.60（4H，m），2.78－2.90（2H，m），3.24－3.33（2H，m），3.53－3.86（1H，m），5.09（2H，s），5.88－5.96（1H，m），7.28－7.38（5H，m）。

製造例 105－3

1－（3－胺基丙基）－4－羥基六氫吡啶

N－（3－（4－羥基－N－六氫吡啶基）丙基）胺基甲酸苯甲酯（2.96g）中，加入乙醇（200 ml）和鈀碳（2.5g），在氫氣中激烈攪拌一夜。濾除鈀碳，濃縮濾液而得標題化合物（1.5g）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.25－1.38（2H，m），1.41－1.49（2H，m），1.61－1.69（2H，m），1.84－1.95（2H，m），2.18－2.25（2H，m），2.49－2.57（2H，m），2.58－2.69（2H，m），3.30－3.42（1H，m）。

實施例 106

N1－甲基－3－氯－5－（2－（（4－（2－羥乙基）六氫吡咔－1－基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H

(232)

－1－吲哚基醯胺

按照實施例104所示相同方法，使用4－（2－羥乙基）六氫吡啡而得標題化合物。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.30－2.48（6H，m），2.82（3H，d，J=4.4Hz），3.30－3.40（4H，m），3.46（2H，q，J=5.6Hz），4.38（1H，t，J=5.6Hz），6.57（1H，dd，J=5.6，2.4Hz），7.16（1H，dd，J=8.8，2.4Hz），7.29（1H，d，J=2.4Hz），7.32（1H，d，J=2.4Hz），8.07－8.13（2H，m），8.21（1H，q，J=4.4Hz），8.32（1H，d，J=8.8Hz），9.15（1H，s）。

實施例107

N4－（4－（3－氯－1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－4－嗎福啉基醯胺

按照實施例104所示相同方法，使用嗎福啉而製得目的化合物。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.82（3H，d，J=4.4Hz），3.33－3.40（4H，m），3.49－3.56（4H，m），6.58（1H，dd，J=5.6，2.4Hz），7.16（1H，dd，J=8.8，2.4Hz），7.27（1H，d，J=2.4Hz），7.32（1H，d，J=2.4Hz），8.06－8.13（2H，m），8.21（1H，q，J=4.4Hz），8.32（1H，d，J=8.8Hz），9.22（1H，s）。

實施例 108

N1－甲基－3－氯－5－（2－（（4－乙基六氫吡咔－1－基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 103 所示相同方法，使用 N－乙基六氫吡咔而製得標題化合物。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.96（3H，t，J=7.2Hz），2.24－2.32（6H，m），2.82（3H，d，J=4.0Hz），3.34－3.39（4H，m），6.57（1H，dd，J=6.0，2.4Hz），7.17（1H，dd，J=9.2，2.4Hz），7.27（1H，d，J=2.4Hz），7.32（1H，d，J=2.4Hz），8.07－8.10（2H，m），8.18－8.25（1H，m），8.33（1H，d，J=9.2Hz），9.17（1H，brs）。

實施例 109

N1－乙基－3－氯－5－（2－（（4－羥基－N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 104 所示相同方法，使用 N1－乙基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－3－氯－1H－1－吲哚基醯胺製得無色無定形物之標題化合物。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.15（2H，m），1.61（3H，t，J=7.2Hz），1.60－1.70（2H

(234)

，m），2.94－3.02（2H，m），3.26－3.36（2H，m），3.56－3.63（1H，m），3.70－3.78（2H，m），3.63（1H，d，J=4.4Hz），6.55（1H，dd，J=5.6，2.4Hz），7.16（1H，dd，J=8.8，2.4Hz），7.27（1H，d，J=2.4Hz），7.32（1H，d，J=2.4Hz），8.08（1H，d，J=5.6Hz），8.13（1H，s），8.22－8.27（1H，m），8.32（1H，d，J=8.8Hz），9.12（1H，s）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例 109－1

N1－乙基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－3－氯－1H－1－吲哚基醯胺

含有國際專利公開第 02/32872 號公報所記載之 5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－3－氯－1H－1－吲哚（1.35g，CAS No.417721－98－3），氫化鈉（210mg），N，N－二甲基甲醯胺（30 mℓ）之溶液中，室溫下加入 N－乙基胺基甲酸苯酯，攪拌 1 小時。反應液中加入氯化銨水溶液，用乙酸乙酯萃取，以富士矽利西亞 NH 矽膠進行管柱層析法（己烷：乙酸乙酯=1：2）精製，而得無色油狀物之標題化合物（1.07g）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.15（3H，t，J=7.2Hz），3.25－3.35（2H，m），5.76（1H，d，J=2.4Hz），5.87（2H，s），6.14（1H，dd，J=5.6，2.4Hz），7.13（1H，dd，J=8.8，2.4Hz），7.23（1H

，d，J=2.4Hz），7.77（1H，d，J=5.6Hz），8.11（1H，s），8.20－8.25（1H，m），8.31（1H，d，J=8.8Hz）。

實施例 110

N1－乙基－3－氯－5－（2－（（（3－（4－羥基－N－六氫吡啶基）丙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 103 所示相同方法，使用 N1－乙基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－3－氯－1H－1－吲哚基醯胺和 1－（3－胺基丙基）－4－羥基六氫吡啶，製成目的之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.16（3H，t，J=7.2Hz），1.26－1.38（2H，m），1.48－1.57（2H，m），1.63－1.70（2H，m），1.86－1.97（2H，m），2.18－2.25（2H，m），2.60－2.68（2H，m），3.05－3.13（2H，m），3.26－3.34（2H，m），3.34－3.42（1H，m），4.49（1H，d，J=4.0Hz），6.52（1H，dd，J=6.0，2.4Hz），6.84－6.86（1H，m），7.16（1H，dd，J=8.8，2.4Hz），7.28（1H，d，J=2.4Hz），7.98－8.05（2H，m），8.14（1H，s），8.22－8.28（1H，m），8.33（1H，d，J=8.8Hz），9.03（1H，brs）。

實施例 111

N1－乙基－3－氯－5－（2－（（（3－（二乙胺基

）丙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例104所示相同方法，使用N1－乙基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－3－氯－1H－1－吲哚基醯胺和3－（二乙胺基）丙胺，製成標題化合物。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.90（6H，t，J=7.2Hz），1.16（3H，t，J=7.2Hz），1.46－1.54（2H，m），2.33－2.44（6H，m），3.07－3.14（2H，m），3.26－3.34（2H，m），6.52（1H，dd，J=5.6，2.4Hz），6.83（1H，s），7.16（1H，dd，J=8.8，2.4Hz），7.28（1H，d，J=2.4Hz，8.02（1H，d，J=5.6Hz），8.04－8.13（1H，brs），8.14（1H，s），8.23－8.27（1H，m），8.33（1H，d，J=8.8Hz），9.04（1H，s）。

實施例112

N1，3－二甲基－5－（2－（（4－羥基－N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例104所示相同方法，使用N1，3－二甲基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺製成無色無定形之標題化合物。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.17－1.30（2H，m），1.61－1.70（2H，m），2.19（3H，s），2.80（3H，d，J=4.0Hz），2.94－3.03（2H，m），

3.56－3.64（1H，m），3.70－3.78（2H，m），4.64（1H，d，J=4.0Hz），6.52（1H，dd，J=5.6，2.4Hz），7.02（1H，dd，J=8.8，2.4Hz），7.29－7.33（2H，m），7.66（1H，s），8.00（1H，q，J=4.0Hz），8.05（1H，d，J=5.6Hz），8.25（1H，d，J=8.8Hz），9.08（1H，s）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例 112－1

4－（3－甲基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶胺

將 5－羥基－3－甲基吲哚（4.7g），2－胺基－4－氯吡啶（4.1g），氫化鈉（1.3g），二甲亞碸（40 mℓ）在160℃下攪拌 15 小時。加入水用乙酸乙酯萃取，用矽膠層析法（先用乙酸乙酯，繼用乙酸乙酯：甲醇=20：1）精製。減壓蒸餾去除溶劑而得褐色固體之標題化合物（1.6g）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.29（3H，s），5.70（1H，d，J=2.4Hz），5.77（2H，s），6.10（1H，dd，J=5.6，2.4Hz），6.80（1H，dd，J=8.8，2.4Hz），7.15（1H，s），7.17（1H，d，J=2.4Hz），7.35（1H，d，J=8.8Hz），7.72（1H，d，J=5.6Hz），10.83（1H，s）。

製造例 112－2

(238)

N1，3－二甲基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

含有 4－（3－甲基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶胺（500mg），氫化鈉（93mg），N，N－二甲基甲醯胺（5 ml）之溶液中，室溫下加入 N－甲基胺基甲酸苯酯（350mg，製造例 2－1）攪拌 2 小時 45 分鐘。反應液中加入水，用乙酸乙酯萃取，以 NH 矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 NH，己烷：乙酸乙酯=1：2，繼用乙酸乙酯）精製，製成淡黃色無定形之標題化合物（365mg）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.19（3H，s），2.80（3H，d，J=4.0Hz），5.73（1H，d<J=2.4Hz），5.83（2H，s），6.12（1H，dd，J=5.6，2.4Hz），7.00（1H，dd，J=8.8，2.4Hz），7.27（1H，d，J=2.4Hz），7.64（1H，s），7.75（1H，d，J=5.6Hz），7.98（1H，q，J=4.0Hz），8.24（1H，d，J=8.8Hz）。

實施例 113

N1，3－二甲基－5－（2－（（4－（吡咯啶－1－基）－N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 104 所示相同方法，使用 N1，3－二甲基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺和 4－（1－吡咯啶基）六氫吡啶，製成無色無定形之標題化合物。

(239)

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.17－1.79（2H，m），1.60－1.67（4H，m），1.70－1.79（2H，m），2.03－2.13（1H，m），2.19（3H，s），2.40－2.57（4H，m），2.77－2.86（5H，m），3.88－3.96（2H，m），6.52（1H，dd，J=5.6，2.4Hz），7.02（1H，dd，J=8.8，2.4Hz），7.28－7.85（2H，m），7.66（1H，s），8.00（1H，q，J=4.0Hz），8.05（1H，d，J=5.6Hz），8.25（1H，d，J=8.8Hz），9.08（1H，s）。

實施例 114

N1－環丙基－5－（2－（（4－羥基－N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－3－甲基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 104 所示相同方法，使用 N1－環丙基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－3－甲基－1H－1－吲哚基醯胺，製成無色無定形之標題化合物。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.56－0.60（2H，m），2.67－2.73（2H，m），1.19－1.29（2H，m），1.61－1.70（2H，m），2.18（3H，s），2.72－2.78（1H，m），2.94－3.03（2H，m），3.56－3.63（1H，m），3.70－3.77（2H，m），4.64（1H，d，J=4.0Hz），6.51（1H，dd，J=5.6，2.4Hz），7.02（1H，dd，J=8.8，2.4Hz），7.28－7.32（2H，m），7.65（1H，s），8.05（1H，d，J=5.6Hz），8.11（1H，d，

J=2.4Hz），8.24（1H，d，J=8.8Hz），9.08（1H，s）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例 114－1

N1－環丙基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－3－甲基－1H－1－吲哚基醯胺

按照製造例 112 相同方法，使用 N－環丙基胺基甲酸苯酯而製成無色無定形之標題化合物。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.55－0.60（2H，m），0.68－0.73（2H，m），2.18（3H，s），2.70－2.79（1H，m），5.73（1H，d，J=2.4Hz），5.83（2H，s），6.12（1H，dd，J=5.6，2.4Hz），7.00（1H，dd，J=8.8，2.4Hz），7.26（1H，d，J=2.4Hz），7.63（1H，s），7.75（1H，d，J=5.6Hz），8.09（1H，d，J=2.4Hz），8.23（1H，d，J=8.8Hz）。

實施例 115

N1－環丙基－5－（2－（（4－（2－羥乙基）六氫吡咔－1－基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－3－甲基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 104 相同方法，使用 N1－環丙基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－3－甲基－1H－1－吲哚基醯胺和 1－（2－羥乙基）六氫吡咔，製成無色無定形之標題化合物。

(241)

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.57－0.60（2H，m），0.67－0.74（2H，m），2.18（3H，s），2.30－2.37（6H，m），2.70－2.78（1H，m），3.30－3.38（4H，m），3.46（2H，q，J=6.4Hz），4.38（1H，t，J=6.4Hz），6.53（1H，dd，J=5.6，2.4Hz），7.02（1H，dd，J=8.8，2.4Hz），7.28－7.32（2H，m），7.65（1H，s），8.06（1H，d，J=5.6Hz），8.11（1H，d，J=2.4Hz），8.24（1H，d，J=8.8Hz），9.10（1H，s）。

實施例 116

N1－甲基－5－（2－（（甲胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 5 所示相同方法，使用製造例 5－2 所合成之 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（52mg，0.1mmol）和 40%甲胺－甲醇溶液，製成標題化合物（19.5mg，0.058mmol，58%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.64（3H，d，J=4.4Hz），2.83（3H，d，J=4.4Hz），6.50（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），6.82（1H，d，J=2.4Hz），7.04（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.36（1H，d，J=2.4Hz），7.87（1H，d，J=3.6Hz），7.95（1H，m），8.02（1H，d，J=5.6Hz），8.16（1H

，m），8.28（1H，d，J=8.8Hz），9.07（1H，s）。

實施例 117

N1－甲基－5－（2－（（乙胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 5 所示相同方法，使用製造例 5－2 所合成之 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（52mg，0.1mmol）和 2.0M 之乙胺－四氫呋喃溶液，製成標題化合物（15.0mg，0.042mmol，42%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.02（3H，t，J=7.2Hz），2.83（3H，d，J=4.0Hz），3.10（2H，m），6.50（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），6.86（1H，d，J=2.4Hz），7.03（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.36（1H，d，J=2.4Hz），7.87（1H，d，J=3.6Hz），7.96（1H，m），8.02（1H，d，J=5.6Hz），8.17（1H，m），8.28（1H，d，J=8.8Hz），8.99（1H，s）。

實施例 118

N1－甲基－5－（2－（（環丙胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 5 所示相同方法，使用製造例 5－2 所合成之 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基

(243)

）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（52mg，0.1mmol）和環丙胺，製成標題化合物（22.0mg，0.060mmol，60%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：0.58－0.62（2H，m），0.71－0.79（2H，m），2.70（1H，m），3.07（3H，d，J=4.8Hz），5.64（1H，m），6.26（1H，m），6.41（1H，m），6.58（1H，d，J=3.6Hz），7.03（1H，dd，J=2.4，88.Hz），7.20－7.30（2H，m），7.42－7.53（2H，m），7.90（1H，d，J=5.6Hz），8.19（1H，d<J=8.8Hz）。

實施例 119

N1－甲基－5－（2－（（二乙胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 5 所示相同方法，使用製造例 5－2 所合成之 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（52mg，0.1mmol）和二乙胺，製成標題化合物（24.7mg，0.065mmol，65%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.01（6H，t，J=7.2Hz），2.82（3H，d，J=4.4Hz），3.20－3.50（4H，m），6.54（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），7.04（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.36（1H，d，J=2.4Hz），7.40（1H，d，J=2.4Hz），

7.87（1H，d，J=3.6Hz），8.06（1H，d，J=5.6Hz），8.16（1H，m），8.28（1H，d，J=8.8Hz），8.59（1H，s）。

實施例 120

N1－甲基－5－（2－（（1－丙胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 5 所示相同方法，使用製造例 5－2 所合成之 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（52mg，0.1mmol）和 1－丙胺，製成標題化合物（28.0mg，0.076mmol，76%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.83（3H，t，J=7.2Hz），1.40（2H，m），2.83（3H，d，J=4.4Hz），3.04（2H，m），6.49（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），6.86（1H，s），7.04（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.36（1H，d，J=2.4Hz），7.87（1H，d，J=3.6Hz），8.01－8.03（2H，m），8.16（1H，m），8.28（1H，d，J=8.8Hz），9.00（1H，s）。

實施例 121

N1－甲基－5－（2－（（2－丙胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

(245)

按照實施例 5 所示相同方法，使用製造例 5－2 所合成之 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（52mg，0.1mmol）和 2－丙胺，製成標題化合物（20.7mg，0.056mmol，56%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.06（6H，d，J=6.8Hz），2.83（3H，d，J=4.4Hz），3.74（1H，m），6.49（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），6.89（1H，d，J=2.4Hz），7.03（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.36（1H，d，J=2.4Hz），7.81（1H，m），7.87（1H，d，J=3.6Hz），8.02（1H，d，J=5.6Hz），8.16（1H，m），8.28（1H，d，J=8.8Hz），8.90（1H，s）。

實施例 122

N1－甲基－5－（2－（（環戊胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 5 所示相同方法，使用製造例 5－2 所合成之 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（52mg，0.1mmol）和環戊胺，製成標題化合物（30.7mg，0.078mmol，78%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.10－1.90（8H，m），2.83（3H，d，J=4.4Hz），3.89（1H

，m），6.50（1H，d，J=2.4，5.6Hz），6.68（1H，d，J=3.6Hz），6.90（1H，d，J=2.4Hz），7.03（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.36（1H，d，J=2.4Hz），7.87（1H，m），7.93（1H，d，J=3.6Hz），8.00（1H，d，J=5.6Hz），8.15（1H，m），8.28（1H，d，J=8.8Hz），8.89（1H，s）。

實施例 123

N1－甲基－5－（2－（（環己胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 5 所示相同方法，使用製造例 5－2 所合成之 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（52mg，0.1mmol）和環己胺，製成標題化合物（32.5mg，0.080mmol，80%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1.00－2.00（8H，m），2.83（3H，d，J=4.4Hz），3.40－3.60（2H，m），3.75（1H，m），6.11（1H，s），6.43（1H，m），6.60（1H，d，J=3.6Hz），6.95（1H，m），7.04（1H，m），7.20－7.30（2H，m），7.44（1H，d，J=3.6Hz），7.95（1H，d，J=5.6Hz），8.20（1H，d，J=8.8Hz），9.20（1H，m）。

實施例 124

(247)

N1－甲基－5－（2－（（2－丙烯胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例5所示相同方法，使用製造例5－2所合成之N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（52mg，0.1mmol）和烯丙胺，製成標題化合物（18.5mg，0.051mmol，51%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.85（3H，d，J=4.8Hz），3.75（2H，m），5.06（1H，dd，J=1.6，10.4Hz），5.14（1H，dd，J=1.6，17.2Hz），5.87（1H，m），6.54（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.69（1H，d，J=3.6Hz），6.87（1H，d，J=2.4Hz），7.06（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.39（1H，d，J=2.4Hz），7.89（1H，d，J=3.6Hz），8.05（1H，d，J=5.6Hz），8.16－8.19（2H，m），8.30（1H，d，J=8.8Hz），9.13（1H，s）。

實施例125

N1－甲基－5－（2－（（2－丙炔胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例5所示相同方法，使用製造例5－2所合成之N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（52mg，0.1mmol）和炔丙胺，製成標題化合物（16.8mg，

0.046mmol，46%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.85（3H，d，J=4.4Hz），3.12（1H，m），3.92（2H，m），6.56（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.70（1H，d，J=3.6Hz），6.87（1H，d，J=2.4Hz），7.06（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.39（1H，d，J=2.4Hz），7.89（1H，d，J=3.6Hz），8.07（1H，d，J=5.6Hz），8.18（1H，m），8.29－8.31（2H，m），9.21（1H，s）。

實施例 126

N1－甲基－5－（2－（（苯甲胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 5 相同方法，使用製造例 5－2 所合成之N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（52mg，0.1mmol）和苯甲胺，製成標題化合物（26.1mg，0.063mmol，63%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.85（3H，d，J=4.4Hz），4.34（2H，d，J=5.6Hz），6.53（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.69（1H，d，J=3.6Hz），6.90（1H，d，J=2.4Hz），7.06（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.20－7.35（5H，m），7.39（1H，d，J=2.4Hz），7.89（1H，d，J=3.6Hz），8.04（1H，d，J=5.6Hz），8.17（1H，m），8.30（1H，d，J=8.8Hz），8.51（1H，

m），9.17（1H，s）。

實施例 127

N1－甲基－5－（2－（（呋喃甲基胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 5 所示相同方法，使用製造例 5－2 所合成之 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（52mg，0.1mmol）和呋喃甲基胺，製成標題化合物（9.1mg，0.022mmol，22%）之白色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.85（3H，d，J=4.4Hz），4.32（2H，d，J=5.2Hz），6.24（1H，s），6.38（1H，s），6.54（1H，m），6.69（1H，d，J=3.6Hz），6.90（1H，s），7.06（1H，m），7.39（1H，s），7.57（1H，s），7.89（1H，d，J=2.4Hz），8.05（1H，d，J=5.6Hz），8.18（1H，m），8.31（1H，d，J=8.8Hz），8.38（1H，m），9.15（1H，s）。

實施例 128

N1－甲基－5－（2－（（噻吩－2－基甲胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 5 所示相同方法，使用製造例 5－2 所合成之 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（

52mg，0.1mmol）和 2－噻吩基甲胺，製成標題化合物（22.6mg，0.054mmol，54%）之白色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.85（3H，d，J=4.4Hz），4.50（2H，d，J=5.6Hz），6.54（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.69（1H，d，J=3.6Hz），6.88－6.98（3H，m），7.06（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.35－7.39（2H，m），7.89（1H，d，J=3.6Hz），8.04（1H，d，J=5.6Hz），8.18（1H，m），8.30（1H，d，J=8.8Hz），8.55（1H，m），9.18（1H，s）。

實施例 129

N1－乙基－5－（2－（（乙胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 27 相同方法，使用製造例 27－2 所合成之 N－（4－（1－（乙胺基）羰基－1H－5－吲哚基）－氧基－2－吡啶基）－胺基甲酸苯酯（42mg，0.1mmol）和 2.0M 之乙胺－四氫呋喃溶液，製成標題化合物（23.1mg，0.063mmol，63%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.04（3H，t，J=7.2Hz），1.18（3H，t，J=7.2Hz），3.12（2H，m），3.31（2H，m），6.52（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.69（1H，d，J=3.6Hz），6.88（1H，d，J=2.4Hz），7.05（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.38（1H，d，J=2.4Hz），7.92（1H，d，J=3.6Hz），7.97（1H，m

），8.04（1H，d，J=5.6Hz），8.23（1H，m），8.30（1H，d，J=8.8Hz），9.01（1H，s）。

實施例 130

N1－乙基－5－（2－（（二乙胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 27 相同方法，使用製造例 27－2 所合成之 N－（4－（1－（乙胺基）羰基－1H－5－吲哚基）－氧基－2－吡啶基）－胺基甲酸苯酯（42mg，0.1mmol）和二乙胺，製成標題化合物（25.8mg，0.065mmol，65%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.03（6H，t，J=7.2Hz），1.19（3H，t，J=7.2Hz），3.20－3.40（6H，m），6.55（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.69（1H，d，J=3.6Hz），7.05（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.38（1H，s），7.43（1H，d，J=2.4Hz），7.92（1H，d，J=3.6Hz），8.08（1H，d，J=5.6Hz），8.23（1H，m），8.30（1H，d，J=8.8Hz），8.62（1H，s）。

實施例 131

N1－二甲基－5－（2－（（甲胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 28 相同方法，從 N1－二甲基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺（42mg，

0.14mmol）和 40%甲胺－甲醇溶液，製成標題化合物（17.5mg，0.05mmol，35%）之白色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.67（3H，d，J=4.4Hz），3.05（6H，s），6.53（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），6.83（1H，d，J=2.4Hz），7.04（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.40（1H，d，J=2.4Hz），7.68－7.71（2H，m），8.00－8.05（2H，m），9.10（1H，s）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例 131－1

N，N－二甲基胺基甲酸苯酯

按照製造例 2－1 相同方法，使用 2.0M 之二甲胺－四氫呋喃溶液（50 ml，0.1mol）和氯甲酸苯酯（13.8 ml，0.11mol），吡啶（8.9 ml，0.11mol），製成標題化合物（6.27g，0.038mol，38%）之無色油狀物。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：3.02（3H，s），3.11（3H，s），7.09－7.39（5H，m）。

製造例 131－2

N1－二甲基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照製造例 1－3 相同方法，使用 4－（1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶胺（225mg，1.0mmol）和 N，N－二甲

(253)

基胺基甲酸苯酯，製成標題化合物（128mg，0.43mmol，43%）之色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：3.13（6H，s），4.36（2H，brs），5.92（1H，d，J=2.4Hz），6.31（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.59（1H，d，J=3.6Hz），7.03（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.30（1H，d，J=2.4Hz），7.37（1H，d，J=3.6Hz），7.70（1H，d，J=8.8Hz），7.91（1H，d，J=5.6Hz）。

實施例 132

N1－二甲基－5－（2－（（乙胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 28 相同方法，從 N1－二甲基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺（42mg，0.14mmol）和 2.0M 之乙胺－四氫呋喃溶液，製成標題化合物（21.4mg，0.058mmol，41%）之白色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.05（3H，t，J=7.2Hz），3.05（6H，s），3.13（2H，m），6.52（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），6.87（1H，d，J=2.4Hz），7.04（1H，d，J=2.4，8.8Hz），7.40（1H，d，J=2.4Hz），7.68－7.71（2H，m），8.00－8.05（2H，m），9.02（1H，s）。

實施例 133

(254)

N1－二甲基－5－（2－（（二甲胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例28相同方法，從N1－二甲基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺（42mg，0.14mmol）和2.0M之二甲胺－四氫呋喃溶液，製成標題化合物（15.1mg，0.041mmol，29%）之白色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.85（6H，s），3.03（6H，s），6.54（1H，d，J=5.6Hz），6.65（1H，d，J=3.6Hz），7.02（1H，d，J=8.8Hz），7.30－7.50（2H，m），7.60－7.69（2H，m），8.06（1H，d，J=5.6Hz），8.81（1H，s）。

實施例134

N1－苯甲基－5－（2－（（甲胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例28相同方法，從N1－二甲基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺（45mg，0.13mmol）和40%甲胺－甲醇溶液，製成標題化合物（12.5mg，0.030mmol，24%）之白色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.66（3H，d，J=4.4Hz），4.51（2H，d，J=5.6Hz），6.52（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.72（1H，d，J=3.6Hz），6.84（1H，d，J=2.4Hz），7.06（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.20－7.44（6H，m），7.96（1H，m），8.00－8.05

（2H，m），8.31（1H，d，J=8.8Hz），8.83（1H，t，J=5.6Hz），9.09（1H，s）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例 134－1

N1－苯甲基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照製造例 1－3 相同方法，使用 4－（1H－5－吲哚基氧基）－2－吡啶胺（225mg，1.0mmol）和 N－苯甲基胺基甲酸苯酯（45mg，0.13mmol，13%）之白色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：4.38（2H，brs），4.68（2H，d，J=4.0Hz），5.82（1H，m），5.92（1H，m），6.30（1H，m），6.61（1H，d，J=3.6Hz），7.07（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.26－7.47（7H，m），7.91（1H，d，J=5.6Hz），8.19（1H，d，J=8.8Hz）。

實施例 135

5－（2－（（甲胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚－1－吡咯啶－1－基替醯胺

按照實施例 28 相同方法，使用 5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚－1－吡咯啶－1－基替醯胺（67mg，0.2mmol）和 40%甲胺－甲醇溶液，製成標題化合物（21.1mg，0.056mmol，27%）之白色粉末。

(256)

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.80－2.00（4H，m），2.67（3H，d，J=4.4Hz），3.40－3.60（4H，m），6.53（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.66（1H，d，J=3.6Hz），6.85（1H，d，J=2.4Hz），7.03（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.39（1H，d，J=2.4Hz），7.80（1H，d，J=3.6Hz），7.83（1H，d，J=8.8Hz），8.00（1H，m），8.04（1H，d，J=5.6Hz），9.10（1H，s）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例 135－1

吡咯啶－1－基羧酸苯酯

按照製造例 2－1 相同方法，使用吡咯啶（8.3 mℓ，（0.1mol）和氯甲酸苯酯（13.8 mℓ，0.11mmol），吡啶（8.9 mℓ，0.11mol），製造標題化合物（2.68g，0.014mol，14%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1.90－1.99（4H，m），3.46－3.59（4H，m），7.20－7.37（5H，m）。

製造例 135－2

5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吡咯啶－1－基替醯胺

按照製造例 1－3 相同方法，使用 4－（1H－5－吲哚

基氧基）－2－吡啶胺（170mg，0.76mmol）和吡咯啶－－1基羧酸苯酯，製成標題化合物（146mg，0.45mmol，60%）之白色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1.96－2.02（4H，m），3.60－3.67（4H，m），4.35（2H，brs），5.91（1H，d，J=2.4Hz），6.31（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.57（1H，d，J=3.6Hz），7.03（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.29（1H，d，J=2.4Hz），7.43（1H，d，J=3.6Hz），7.88（1H，d，J=8.8Hz），7.91（1H，d，J=5.6Hz）。

實施例136

5－（2－（（吡咯啶－1－基胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－吲哚－1－吡咯啶－1－基替醯胺

按照實施例28相同方法，使用5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚－1－吡咯啶－1－基替醯胺（52mg，0.16mmol）和吡咯啶，製成標題化合物（6.2mg，0.015mmol，9.2%）之白色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.70－1.90（8H，m），3.20－3.40（4H，m），3.50－3.70（4H，m），6.56（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.66（1H，d，J=3.6Hz），7.03（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.38（1H，d，J=2.4Hz），7.45（1H，d，J=2.4Hz），7.80（1H，d，J=3.6Hz），7.84（1H，d，J=8.8Hz），8.08（1H，d

，J=5.6Hz），8.61（1H，s）。

實施例 137

N1－（2－丙炔基）－5－（2－（（乙胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 28 相同方法，從 N1－（2－丙炔基）－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺（54mg，0.18mmol）和 2.0M 之乙胺－四氫呋喃溶液，製成標題化合物（16.5mg，0.044mmol，25%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.04（3H，t，J=7.2Hz），3.12（2H，m），3.23（1H，m），4.10（2H，m），6.52（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.53（1H，d，J=3.6Hz），6.88（1H，d，J=2.4Hz），7.08（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.40（1H，d，J=2.4Hz），7.92（1H，d，J=3.6Hz），8.00（1H，m），8.04（1H，d，J=5.6Hz），8.31（1H，d，J=8.8Hz），8.73（1H，m），9.02（1H，s）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例 137－1

N－（2－丙炔基）胺基甲酸苯酯

按照製造例 2－1 相同方法，使用 2－丙炔胺（3.43㎖，0.05mol）和氯甲酸苯酯（6.9 ㎖，0.055mol），吡啶（4.45 ㎖，0.055mol），製成標題化合物（7.64g，

0.044mol，87%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：2.30（1H，t，J=2.8Hz），4.05－4.15（2H，m），5.22（1H，brs），7.10－7.40（5H，m）。

製造例 137－2

N1－（2－丙炔基）－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照製造例 1－3 相同方法，使用 4－（1H－5－吲哚基氧基）－2－吡啶胺（450mg，2.0mmol）和 N－（2－丙炔基）胺基甲酸苯酯，製成標題化合物（169mg，0.55mmol，28%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：2.35（1H，m），4.20－4.40（4H，m），5.72（1H，brs），5.92（1H，d，J=2.4Hz），6.30（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.63（1H，d，J=3.6Hz），7.08（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.30（1H，d，J=2.4Hz），7.46（1H，d，J=3.6Hz），7.92（1H，d，J=5.6Hz），8.20（1H，d，J=8.8Hz）。

實施例 138

N1－（2－丙炔基）－5－（2－（（二乙胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 28 相同方法，使用 N1－（2－丙炔基）－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯

(260)

胺（54mg，0.18mmol）和 N，N－二乙胺，製成標題化合物（27.9mg，0.069mmol，39%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.03（6H，t，J=7.2Hz），3.23（1H，m），3.25－3.40（4H，m），4.01（2H，m），6.56（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.72（1H，d，J=3.6Hz），7.08（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.39（1H，d，J=2.4Hz），7.43（1H，d，J=2.4Hz），7.92（1H，d，J=3.6Hz），8.08（1H，d，J=5.6Hz），8.31（1H，d，J=8.8Hz），8.63（1H，s），8.73（1H，m）。

實施例 139

N1－（2－丙炔基）－5－（2－（（吡咯啶－1－基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 28 相同方法，從 N1－（2－丙炔基）－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺（54mg，0.18mmol）和吡咯啶，製成標題化合物（25.1mg，0.062mmol，35%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.70－1.90（4H，m），3.22（1H，m），3.25－3.40（4H，m），4.10（2H，m），6.56（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.71（1H，d，J=3.6Hz），7.07（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.39（1H，d，J=2.4Hz），7.44（1H，d，J=2.4Hz），7.92（1H，d，J=5.6Hz），8.08（1H，d，J=5.6Hz），

8.30（1H，d，J=8.8Hz），8.62（1H，s），8.72（1H，m）。

實施例 140

N1－甲基－5－（6－（（嗎福啉－4－基）羰基）胺基嘧啶－4－基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 28 相同方法，從 N1－二甲基－5－（6－胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺（73mg，0.26mmol）和嗎福啉，製成標題化合物（12.5mg，0.032mmol，12%）之淡黃色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.83（3H，d，J=3.6Hz），3.43－3.45（4H，m），3.55－3.58（4H，m），6.63（1H，d，J=3.6Hz），7.26（1H，s），7.32（1H，d，J=8.8Hz），7.77（1H，d，J=3.6Hz），7.90（1H，s），8.05（1H，m），8.14（1H，d，J=8.8Hz），8.29（1H，s），9.21（1H，s），9.34（1H，s）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例 140－1

6－氯－4－（1H－5－吲哚基胺基）嘧啶

溶解 4，6－二氯嘧啶（5.89g，40mmol），5－胺基吲哚（6.27g，47mmol），N，N－二異丙基乙胺（20.6 ml，0.12mol）於 N－甲基吡咯烷酮（80 ml）中，50℃下攪

拌 2.5 小時。反應液用乙酸乙酯和水分離，水層用乙酸乙酯再萃取後，合併有機層，用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下蒸餾去除溶劑，殘渣中加入少量之乙酸乙酯，使之析出結晶，濾取結晶，用二乙醚洗淨，通風乾燥而製成標題化合物（2.70g，15mmol，38%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：6.42（1H，m），6.62（1H，brs），7.11（1H，d，J=8.0Hz），7.35－7.40（2H，m），7.72（1H，brs），8.38（1H，s），9.68（1H，s），11.11（1H，s）。

製造例 140－2

6－胺基－4－（1H－5－吲哚基胺基）嘧啶

6－氯－4－（1H－5－吲哚基胺基）嘧啶（2.455g，10mmol）中，加入 7N 氨－甲醇溶液（60 mℓ），封管下在 130℃下加熱 90 小時。減壓蒸餾去除溶劑，殘渣用矽膠管柱層析法（洗提液；乙酸乙酯：四氫呋喃=1：1）精製，加入二乙醚使結晶析出，濾取結晶後用二乙醚洗淨，通風乾燥，而得標題化合物（1.563mg，6.9mmol，69%）之淡褐色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：4.50（2H，brs），5.66（1H，m），6.55（1H，m），6.68（1H，brs），7.07（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.25－7.28（1H，m），7.40（1H，d，J=8.8Hz），7.52（1H，d，

J=2.4Hz），8.19（1H，s），8.29（1H，brs）。

製造例 140－3

N1－甲基－5－（6－胺基嘧啶－4－基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照製造例 2－3 相同方法，使用 6－胺基－4－（1H－5－吲哚基胺基）嘧啶（450.5mg，2.0mmol）和 N－甲基胺基甲酸苯酯，製成標題化合物（295mg，1.05mmol，52%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：3.09（3H，d，J=4.0Hz），4.56（2H，brs），5.52（1H，m），5.73（1H，m），6.61（1H，d，J=3.6Hz），6.66（1H，brs），7.19（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.43（1H，d，J=3.6Hz），7.48（1H，d，J=2.4Hz），8.13（1H，d，J=2.4Hz），8.21（1H，s）。

實施例 141

N1－甲基－5－（6－（（4－吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 28 相同方法，從 N1－二甲基－5－（6－胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺（73mg，0.26mmol）和 4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶，製成標題化合物（20.6mg，0.045mmol，17%）之白色結晶。

(264)

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.20－1.36（2H，m），1.60－1.70（4H，m），1.70－1.85（2H，m），2.40－2.60（5H，m），2.83（3H，d，J=4.4Hz），2.85－2.95（2H，m），3.95－4.05（2H，m），6.63（1H，d，J=3.6Hz），7.24（1H，s），7.31（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.77（1H，d，J=3.6Hz），7.90（1H，s），8.05（1H，m），8.14（1H，d，J=8.8Hz），8.28（1H，s），9.14（1H，s），9.31（1H，s）。

實施例 142

N1－乙基－5－（6－（（乙胺基）羰基）胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

懸濁氫化鈉（69mg，1.73mmol）於 N，N－二甲基甲醯胺（3 mℓ）中，氮氣中，室溫下加入 6－胺基－4－（1H－5－吲哚基胺基）嘧啶（311mg，1.38mmol），攪拌30分鐘後，加入 N－乙基胺基甲酸苯酯（286mg，1.73mmol），攪拌一夜。反應液用乙酸乙酯－四氫呋喃（1：1）溶液和飽和碳酸氫鈉水溶液分離，有機層用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。蒸餾去除溶劑後，殘渣用矽膠管柱層析法（洗提液；乙酸乙酯：四氫呋喃=1：1）精製，濃縮洗提餾分後，以乙酸乙酯析出結晶，濾取結晶，通風乾燥，而得標題化合物（14.3mg，0.039mmol，2.8%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.07

（3H，t，J=7.2Hz），1.18（3H，t，J=7.2Hz），3.11－3.40（4H，m），6.64（1H，d，J=3.6Hz），6.87（1H，s），7.29（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.62（1H，m），7.80（1H，d，J=3.6Hz），7.86（1H，s），8.09－8.17（2H，m），8.27（1H，s），9.06（1H，s），9.35（1H，s）。

再濃縮上述層析分離所得洗提餾分，再度用矽膠管柱層析法（洗提液；乙酸乙酯：甲醇=95：5）精製，濃縮洗提餾分後，以乙酸乙酯使結晶析出，濾取，通風乾燥而得N1－乙基－5－（6－胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺（210mg，0.71mmol，51%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.18（3H，t，J=7.2Hz），3.20－3.40（2H，m），5.72（1H，m），6.24（2H，brs），6.61（1H，d，J=3.6Hz），7.21（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.76（1H，s），7.79（2H，d，J=3.6Hz），8.01（1H，s），8.07－8.14（2H，m），8.74（1H，s）。

實施例143

N1－乙基－5－（6－（（二乙胺基）羰基）胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例28相同方法，從N1－乙基－5－（6－胺基嘧啶－4－基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺（70mg，0.24mmol）和二乙胺，製成標題化合物（24.5mg，

0.062mmol，26%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.07（6H，t，J=7.2Hz），1.18（3H，t，J=7.2Hz），3.20－3.50（6H，m），6.63（1H，d，J=3.6Hz），7.31－7.33（2H，m），7.80（1H，d，J=3.6Hz），7.91（1H，s），8.09－8.15（2H，m），8.28（1H，s），8.66（1H，s），9.33（1H，s）。

實施例 144

N1－乙基－5－（6－（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 28 相同方法，使用 N1－乙基－5－（6－胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺（70mg，0.24mmol）和 4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶，製成標題化合物（43.3mg，0.091mmol，39%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.18（3H，t，J=7.2Hz），1.20－1.36（2H，m），1.60－1.70（4H，m），1.70－1.85（2H，m），2.40－2.60（5H，m），2.85－2.95（2H，m），3.20－3.50（2H，m），3.95－4.05（2H，m），6.63（1H，d，J=3.6Hz），7.24（1H，s），7.31（1H，d，J=8.0Hz），7.80（1H，d，J=3.6Hz），7.90（1H，s），8.10－8.15（2H，m），8.28（1H，s），9.14（1H，s），9.31（1H，s）。

實施例 145

N1－乙基－5－（6－（（2－（N，N－二乙胺基）乙胺基）羰基）胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 28 相同方法，使用 N1－乙基－5－（6－胺基嘧啶－4－基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺（70mg，0.24mmol）和 2－（N，N－二乙胺基）乙胺，製成標題化合物（43.0mg，0.098mmol，42%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.96（6H，t，J=7.2Hz），1.18（3H，t，J=7.2Hz），2.30－2.60（6H，m），3.10－3.40（4H，m），6.64（1H，d，J=3.6Hz），6.87（1H，s），7.29（1H，d，J=8.8Hz），7.71（1H，m），7.80（1H，d，J=3.6Hz），7.88（1H，s），8.09－8.20（2H，m），8.25（1H，s），9.21（1H，s），9.34（1H，s）。

實施例 146

N1－苯基－5－（6－（（二乙胺基）羰基）胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 28 相同方法，從 N1－乙基－5－（6－胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺（80mg，0.23mmol）和二乙胺，製成標題化合物（27.5mg，0.062mmol，27%）之白色結晶。

(268)

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.08（6H，t，J=7.2Hz），3.20－3.40（4H，m），6.74（1H，d，J=3.6Hz），7.13（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.33－7.42（4H，m），7.64－7.67（2H，m），7.98－8.03（2H，m），8.13（1H，d，J=8.8Hz），8.31（1H，s），8.69（1H，s），9.39（1H，s），10.00（1H，s）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例 146－1

N1－苯基－5－（6－胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

按照製造例 2－3 相同方法，使用 6－胺基－4－（1H－5－吲哚基胺基）嘧啶（300mg，1.33mmol）和異氰酸苯酯，製成標題化合物（160mg，0.46mmol，35%）之淡褐色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：4.61（2H，brs），5.76（1H，m），6.68（1H，d，J=3.6Hz），6.77（1H，s），7.22－7.25（2H，m），7.35－7.45（3H，m），7.50－7.60（4H，m），8.16（1H，d，J=8.8Hz），8.22（1H，s）。

實施例 147

N1－苯基－5－（6－（（3－（N，N－二乙胺基）丙胺基）羰基）胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基

(269)

醯胺

按照實施例28相同方法，使用N1－苯基－5－（6－胺基嘧啶－4－基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺（80mg，0.23mmol）和3－（N，N－二乙胺基）丙胺，製成標題化合物（56.2mg，0.11mmol，48%）之白色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.80－1.00（6H，m），1.40－1.65（2H，m），2.20－2.60（6H，m），3.00－3.40（2H，m），6.70－6.88（2H，m），7.10－7.17（1H，m），7.30－7.49（3H，m），7.60－7.80（3H，m），7.90－8.40（4H，m），9.10－9.40（2H，m），10.00－10.14（1H，m）。

實施例148

N1－環丙基－5－（6－（（4－（六氫吡啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

按照製造例2－3相同方法，使用6－胺基－4－（1H－5－吲哚基胺基）嘧啶（300mg，1.33mmol）和N－環丙基胺基甲酸苯酯，製成N1－環丙基－5－（6－胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺之粗精製物（132mg）之白色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.60－0.63（2H，m），0.70－0.74（2H，m），2.76（1H，m），5.73（1H，s），6.24（2H，brs），6.59（1，d，

J=3.6Hz），7.02（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.74－7.76（2H，m），8.01（1H，s），8.12（1H，d，J=8.8Hz），8.15（1H，d，J=2.4Hz），8.75（1H，s）。

由上述粗精製物按照實施例 28 相同方法，製成標題化合物（20.6mg，0.041mmol，2 步驟計 3.1%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.59－0.63（2H，m），0.70－0.76（2H，m），1.20－1.60（8H，m），1.60－1.80（2H，m），2.30－2.80（8H，m），4.05－4.20（2H，m），6.61（1H，d，J=3.6Hz），7.24（1H，s），7.32（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.76（1H，d，J=3.6Hz），7.90（1H，s），8.13（1H，d，J=8.8Hz），8.17（1H，d，J=2.4Hz），8.28（1H，s），9.15（1H，s），9.32（1H，s）。

實施例 149

N1－二甲基－5－（6－（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 28 相同方法，使用 N1－二甲基－5－（6－胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺（56mg，0.19mmol）和 4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶，製成標題化合物（19.2mg，0.040mmol，21%）之白色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.20

－1.36（2H，m），1.60－1.70（4H，m），1.70－1.85（2H，m），2.40－2.60（5H，m），2.85－2.95（2H，m），3.00（6H，s），3.95－4.05（2H，m），6.60（1H，d，J=3.2Hz），7.22（1H，d，J=1.2Hz），7.30（1H，dd，J=2.0，8.8Hz），7.50－7.55（2H，m），7.88（1H，brs），8.26（1H，d，J=1.2Hz），9.13（1H，s），9.29（1H，s）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例 149－1

N1－二甲基－5－（6－胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

按照製造例 2－3 相同方法，使用 6－胺基－4－（1H－5－吲哚基胺基）嘧啶（225.3mg，1.0mmol）和 N，N－二甲基胺基甲酸苯酯，製成標題化合物（101mg，，0.34mmol，34%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：3.02（6H，s），5.71（1H，s），6.23（2H，brs），6.60（1H，d，J=3.6Hz），7.22（1H，dd，J=2.0，8.8Hz），7.50－7.55（2H，m），7.74（1H，d，J=2.0Hz），8.00（1H，s），8.73（1H，s）。

實施例 150

N1－二甲基－5－（6－（（3－二乙胺基丙基）羰基

）胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例28相同方法，從N1－二甲基－5－（6－胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺（55mg，0.19mmol）和3－二乙胺基丙胺，製成標題化合物（55.3mg，0.12mmol，66%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.92（6H，t<J=7.2Hz），1.50－1.55（2H，m），2.30－2.45（6H，m），3.00（6H，s），3.10－3.15（2H，m），6.60（1H，dd，J=0.8，3.6Hz），6.82（1H，brs），7.28（1H，dd，J=2.0，8.8Hz），7.50－7.55（2H，m），7.71（1H，m），7.84（1H，brs），8.23（1H，d，J=0.8Hz），9.08（1H，s），9.32（1H，s）。

實施例151

5－（6－（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基－4－嘧啶基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例28相同方法，從5－（6－胺基－4－嘧啶基）胺基－1H－1－吲哚－1－吡咯啶－1－基替醯胺（61mg，0.19mmol）和4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶，製成標題化合物（13.1mg，0.026mmol，14%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.20－1.36（2H，m），1.60－1.70（4H，m），1.70－1.90（

6H，m），2.40－2.60（5H，m），2.85－2.95（2H，m），3.40－3.60（4H，m），3.95－4.05（2H，m），6.59（1H，d，J=3.2Hz），7.22（1H，brs），7.28（1H，dd，J=2.0，8.8Hz），7.60－7.70（2H，m），7.87（1H，m），8.26（1H，d，J=1.2Hz），9.12（1H，s），9.28（1H，s）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例 151－1

5－（6－胺基－4－嘧啶基）胺基－1H－1－吲哚－1－吡咯啶－1－基替醯胺

按照製造例 2－3 相同方法，使用 6－胺基－4－（1H－5－吲哚基胺基）嘧啶（225.3mg，1.0mmol）和吡咯啶－1－基羧酸苯酯，製成標題化合物（122mg，0.38mmol，38%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.80－1.95（4H，m），3.50－3.60（4H，m），5.71（1H，s），6.23（2H，brs），6.59（1H，d，J=3.6Hz），7.20（1H，dd，J=2.0，8.8Hz），7.64－7.69（2H，m），7.74（1H，d，J=2.0Hz），8.00（1H，s），8.73（1H，s）。

實施例 152

5－（6－（（嗎福啉－4－基）羰基）胺基－4－嘧啶基）胺基－1H－1－吲哚－1－吡咯啶－1－基替醯胺

(274)

按照實施例 28 相同方法，從 5－（6－胺基－4－嘧啶基）胺基－1H－1－吲哚－1－吡咯啶－1－基替醯胺（61mg，0.19mmol）和嗎福啉，製成標題化合物（30.3mg，0.070mmol，37%）之白色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.80－1.90（4H，m），3.40－3.50（4H，m），3.50－3.60（8H，m），6.59（1H，d，J=2.8Hz），7.24（1H，d，J=2.0Hz），7.28（1H，dd，J=2.0，8.8Hz），7.63－7.69（2H，m），7.88（1H，brs），8.27（1H，d，J=2.8Hz），9.19（1H，s），9.31（1H，s）。

實施例 153

N1－（2－丙基）－5－（6－（（2－丙胺基）羰基）胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

懸濁氫化鈉（48mg，1.2mmol）於 N，N－二甲基甲醯胺（2.5 ml），在氮氣流中室溫下加入 6－胺基－4－（1H－5－吲哚基胺基）嘧啶（225.3mg，1.0mmol），攪拌 30 分鐘之後，加入 N－（2－丙基）胺基甲酸苯酯（215mg，1.2mmol）攪拌一夜。反應液用乙酸乙酯－四氫呋喃（1：1）溶液和飽和碳酸氫鈉水溶液分離，有機層用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。蒸餾去除溶劑後，殘渣用矽膠管柱層析法（洗提液；乙酸乙酯）精製，濃縮洗提餾分後，以乙酸乙酯使之析出結晶，濾取，通風乾燥而得標題化合物（31.3mg，0.079mmol，7.9%）之白

(275)

色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.09（6H，d，J=6.8Hz），1.20（6H，d，J=6.8Hz），3.75（1H，m），4.00（1H，m），6.60（1H，d，J=3.6Hz），6.89（1H，s），7.27（1H，dd，J=2.0，8.8Hz），7.45（1H，m），7.80－7.90（3H，m），8.11（1H，d，J=8.8Hz），8.24（1H，s），8.91（1H，s），9.31（1H，s）。

再將上述層析分離管用乙酸乙酯：甲醇=95：5 洗提，濃縮洗提餾分後，以乙酸乙酯－己烷（1：5）使結晶析出，濾取，通風乾燥，而得 N1－（2－丙基）－5－（6－胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺（77.8mg，0.25mmol，25%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.29（6H，d，J=6.8Hz），3.98（1H，m），5.70（1H，s），6.21（2H，brs），6.57（1H，d，J=2.8Hz），7.18（1H，d，J=8.8Hz），7.72（1H，s），7.79－7.82（2H，m），7.98（1H，s），8.08（1H，d，J=8.8Hz），8.72（1H，s）。

實施例 154

N1－（2－丙基）－5－（6－（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

(276)

按照實施例 28 相同方法，使用 N1－（2－丙基）－5－（6－胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺（38mg，0.12mmol）和 4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶，製成標題化合物（36.3mg，0.074mmol，60%）之白色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.20（6H，d，J=6.8Hz），1.20－1.36（2H，m），1.60－1.70（4H，m），1.70－1.85（2H，m），2.40－2.60（5H，m），2.85－2.95（2H，m），3.90－4.10（3H，m），6.60（1H，d，J=3.6Hz），7.22（1H，s），7.29（1H，d，J=8.0Hz），7.80－9.00（3H，m），8.10（1H，d，J=8.0Hz），8.26（1H，s），9.13（1H，s），9.29（1H，s）。

實施例 155

N1－（2－丙基）－5－（6－（（3－二乙胺基丙基）羰基）胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 28 相同方法，使用 N1－（2－丙基）－5－（6－胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺（38mg，0.12mmol）和 3－二乙胺基丙胺，製成標題化合物（27.3mg，0.059mmol，48%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.91（6H，t，J=6.8Hz），1.20（6H，d，J=6.8Hz），1.40－1.60（2H，m），2.20－2.50（6H，m），3.10－3.20（2H

，m），4.00（1H，m），6.60（1H，d，J=3.6Hz），6.82（1H，s），7.26（1H，d，J=8.8Hz），7.70（1H，m），7.80－7.85（3H，m），8.11（1H，d，J=8.8Hz），8.24（1H，s），9.08（1H，s），9.32（1H，s）。

實施例 156

N1－甲基－4－（6－（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 28 相同方法，使用 N1－甲基－4－（6－胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺（41mg，0.15mmol）和 4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶，製成標題化合物（21.0mg，0.045mmol，31%）之白色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.20－1.40（2H，m），1.60－1.70（4H，m），1.70－1.85（2H，m），2.40－2.60（5H，m），2.81（3H，d，J=4.4Hz），2.85－2.95（2H，m），3.90－4.10（2H，m），6.85（1H，m），7.18（1H，t，J=8.0Hz），7.35（1H，d，J=4.0Hz），7.55（1H，d，J=8.0Hz），7.64（1H，d，J=8.0Hz），7.70（1H，d，J=4.0Hz），7.93（1H，d，J=8.0Hz），8.08（1H，m），8.26（1H，s），9.19（1H，s）。

原料化合物按照下列方法合成。

(278)

製造例 156－1

6－氯－4－（1H－4－吲哚基胺基）嘧啶

溶解 4，6－二氯嘧啶（1.01g，6.6mmol），4－胺基吲哚（900mg，6.6mmol），N，N－二異丙基乙胺（3.14㎖，18mmol）於 N，N－二甲基甲醯胺（20㎖）中，80℃下攪拌 6 小時。反應液用乙酸乙酯和水分離，水層用乙酸乙酯再萃取之後，合併有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下蒸餾去除溶劑，殘渣中加入少量之甲醇使之結晶析出，濾取後用甲醇，乙酸乙酯洗淨，通風乾燥而得標題化合物（599mg，2.5mmol，37%）之淡褐色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：6.49（1H，brs），6.75（1H，brs），7.10（1H，m），7.25（1H，d，J=8.0Hz），7.33－7.40（2H，m），8.42（1H，s），9.71（1H，brs），11.24（1H，brs）。

製造例 156－2

6－胺基－4－（1H－4－吲哚基胺基）嘧啶

6－氯－4－（1H－4－吲哚基胺基）嘧啶（599mg，2.5mmol）中，加入 7N 之氨－甲醇溶液（50㎖），四氫呋喃（20㎖），封管下，以 130℃加熱 137 小時。減壓蒸餾去除溶劑，殘渣用矽膠管柱層析法（洗提液；乙酸乙酯：四氫呋喃=1：1）精製，加入二乙醚使之結晶析出，濾取結晶後，用二乙醚洗淨，通風乾燥而得標題化合物（

454mg，2.0mmol，82%）之淡褐色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：5.74（1H，s），6.20（2H，brs），6.50（1H，m），7.00（1H，t，J=8.0Hz），7.09（1H，d，J=8.0Hz），7.15－7.30（2H，m），7.98（1H，s），8.55（1H，s），11.06（1H，brs）。

製造例 156－3

N1－甲基－4－（6－胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

按照製造例 2－3 相同方法，使用 6－胺基－4－（1H－5－吲哚基胺基）嘧啶（225.3mg，1.0mmol）和 N－甲基胺基甲酸苯酯，製成標題化合物（124.7mg，0.44mmol，44%）之淡褐色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.81（3H，d，J=4.0Hz），5.75（1H，s），6.27（2H，brs），6.76（1H，d，J=4.0Hz），7.17（1H，t，J=8.0Hz），7.43（1H，d，J=8.0Hz），7.70（1H，d，J=4.0Hz），7.92（1H，d，J=8.0Hz），8.00（1H，s），8.06（1H，m），8.70（1H，s）。

實施例 157

N1－甲基－4－（6－（（4－（六氫吡啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基嘧啶－4－基）胺基－1H

(280)

－1－吲哚基醯胺

按照實施例28相同方法，使用N1－甲基－4－（6－胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺（41mg，0.15mmol）和4－（六氫吡啶－1－基）六氫吡啶，製成標題化合物（7.7mg，0.016mmol，11%）之白色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.20－1.60（8H，m），1.60－1.80（2H，m），2.30－2.80（7H，m），2.81（3H，d，J=4.4Hz），4.05－4.20（2H，m），6.85（1H，m），7.18（1H，t，J=8.0Hz），7.35（1H，d，J=4.0Hz），7.55（1H，d，J=8.0Hz），7.65－7.70（2H，m），7.92（1H，d，J=8.0Hz），8.06（1H，m），8.26（1H，s），9.18（1H，s）。

實施例158

N1－甲基－4－（6－（（3－二乙胺基丙胺基）羰基）胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例28相同方法，使用N1－甲基－4－（6－胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺（41mg，0.15mmol）和3－二乙胺基丙胺，製成標題化合物（23.3mg，0.053mmol，37%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.92（6H，t，J=6.8Hz），1.40－1.60（2H，m），2.20－2.50（6H，m），2.82（3H，d，J=4.4Hz），3.10－3.20（2H，m），6.80（1H，m），6.93（1H，d，J=6.8Hz），7.19

（1H，t，J=8.0Hz），7.55（1H，d，J=8.0Hz），7.60－7.70（2H，m），7.95（1H，d，J=8.0Hz），8.08（1H，m），8.23（1H，s），9.11（1H，s），9.26（1H，s）。

實施例 159

N1－（4－氟苯基）－4－（6－（（3－二乙胺基丙胺基）羰基）胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 28 相同方法，使用 N1－（4－氟苯基）－4－（6－胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺（50mg，0.14mmol）和 3－二乙胺基丙胺，製成標題化合物（28.6mg，0.055mmol，40%）之白色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.93（6H，t，J=6.8Hz），1.40－1.60（2H，m），2.30－2.50（6H，m），3.10－3.15（2H，m），6.90（1H，d，J=3.6Hz），6.97（1H，m），7.18－7.26（3H，m），7.60－7.70（4H，m），7.90－8.00（2H，m），8.25（1H，s），9.13（1H，s），9.32（1H，s），10.09（1H，brs）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例 159－1

N1－（4－氟苯基）－4－（6－胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

(282)

按照製造例 2－3 相同方法，使用 6－胺基－4－（1H－4－吲哚基胺基）嘧啶（225.3mg，1.0mmol）和 N－（4－氟苯基）胺基甲酸苯酯，製成標題化合物（109mg，0.30mmol，30%）之淡黃色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：5.78（1H，s），6.29（2H，brs），6.86（1H，d，J=3.6Hz），7.15－7.30（3H，m），7.51（1H，d，J=8.0Hz），7.60－7.70（2H，m），7.89（1H，d，J=8.0Hz），7.92（1H，d，J=3.6Hz），8.01（1H，s），8.76（1H，s），10.07（1H，s）。

實施例 160

N1－（4－氟苯基）－4－（6－（（2－二乙胺基乙胺基）羰基）胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 28 相同方法，使用 N1－（4－氟苯基）－4－（6－胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺（50mg，0.14mmol）和 2－二乙胺基乙胺，製成標題化合物（36.1mg，0.072mmol，52%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.95（6H，t，J=6.8Hz），2.30－2.50（6H，m），3.10－3.20（2H，m），6.91（1H，d，J=3.6Hz），6.99（1H，m），7.18－7.26（3H，m），7.60－7.75（4H，m），7.90－8.00（2H，m），8.25（1H，s），9.24（1H，s），9.31

（1H，s），10.09（1H，brs）。

實施例 161

N1－甲基－6－（6－（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 28 相同方法，使用 N1－甲基－4－（6－胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺（51mg，0.18mmol）和 4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶，製成標題化合物（35.6mg，0.077mmol，43%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.20－1.40（2H，m），1.60－1.70（4H，m），1.70－1.85（2H，m），2.40－2.60（5H，m），2.81（3H，d，J=4.0Hz），2.85－2.95（2H，m），3.90－4.10（2H，m），6.57（1H，d，J=3.6Hz），7.23（1H，s），7.39－7.50（2H，m），7.68（1H，d，J=3.6Hz），8.02（1H，m），8.26（1H，s），8.51（1H，s），9.13（1H，s），9.40（1H，s）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例 161－1

6－氯－4－（1H－6－吲哚基胺基）嘧啶

按照相同方法，使用 4，6－二氯嘧啶（1.69g，11mmol），6－胺基吲哚，N，N－二異丙基乙胺，製成標

(284)

題化合物（1.229g，5.0mmol，46%）之淡黃色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：6.39（1H，s），6.74（1H，s），7.02（1H，dd，J=2.8，8.8Hz），7.30（1H，t，J=2.8Hz），7.50（1H，d，J=8.8Hz），7.83（1H，m），8.43（1H，s），9.78（1H，s），11.07（1H，brs）。

製造例 161－2

6－胺基－4－（1H－6－吲哚基胺基）嘧啶

6－氯－4－（1H－6－吲哚基胺基）嘧啶（1.229g，5.0mmol）中，加入 7N 之氨－甲醇溶液（75 mℓ），封管下，以 130℃加熱 6 日。減壓下蒸餾去除溶劑，殘渣用矽膠管柱層析法（洗提液；乙酸乙酯：四氫呋喃=1：1）精製，加入二乙醚使之析出結晶，濾取，用二乙醚洗淨，通風乾燥，而得標題化合物（883mg，3.9mmol，78%）之淡黃色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：5.71（1H，s），6.19（2H，brs），6.32（1H，s），6.92（1H，dd，J=1.2，8.0Hz），7.20（1H，m），7.40（1H，d，J=8.0Hz），7.65（1H，s），7.98（1H，s），8.65（1H，s），10.91（1H，s）。

製造例 161－3

N1－甲基－6－（6－胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－

(285)

1－吲哚基醯胺

按照製造例2－3相同方法，使用6－胺基－4－（1H－6－吲哚基胺基）嘧啶（175mg，0.78mmol）和N－甲基胺基甲酸苯酯，製成標題化合物（105mg，0.37mmol，48%）之淡褐色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.80（3H，d，J=4.4Hz），5.73（1H，s），6.24（2H，brs），6.56（1H，d，J=2.8Hz），7.33（1H，d，J=8.4Hz），7.44（1H，d，J=8.4Hz），7.66（1H，d，J=2.8Hz），7.90－8.10（2H，m），8.33（1H，s），8.84（1H，s）。

實施例162

N1－甲基－6－（6－（（3－二乙胺基丙胺基）羰基）胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例28相同方法，使用N1－甲基－4－（6－胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺（51mg，0.18mmol）和3－二乙胺基丙胺，製成標題化合物（37.3mg，0.085mmol，47%）之白色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.92（6H，t，J=6.8Hz），1.40－1.60（2H，m），2.20－2.40（6H，m），2.81（3H，d，J=4.0Hz），3.05－3.20（2H，m），6.58（1H，d，J=4.0Hz），6.83（1H，s），7.38（1H，d，J=8.0Hz），7.46（1H，d，J=8.0Hz），7.60－

7.80（2H，m），8.03（1H，m），8.23（1H，s），8.46（1H，s），9.10（1H，s），9.43（1H，s）。

實施例 163

N1－（2－丙基）－6－（6－（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 28 相同方法，使用 N1－（2－丙基）－6－（6－胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺（47mg，0.15mmol）和 4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶，製成標題化合物（40.4mg，0.082mmol，54%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.20（6H，d，J=6.8Hz），1.20－1.36（2H，m），1.60－1.70（4H，m），1.70－1.85（2H，m），2.40－2.60（5H，m），2.80－3.00（2H，m），3.90－4.10（3H，m），6.56（1H，d，J=3.6Hz），7.24（1H，s），7.30－7.50（2H，m），7.74（1H，d，J=3.6Hz），7.81（1H，d，J=8.8Hz），8.26（1H，s），8.50（1H，s），9.13（1H，s），9.39（1H，s）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例 163－1

N1－（2－丙基）－6－（6－胺基嘧啶－4－基）胺

基－1H－1－吲哚基醯胺

按照製造例2－3相同方法，使用6－胺基－4－（1H－6－吲哚基胺基）嘧啶（175mg，0.78mmol）和N－（2－丙基）胺基甲酸苯酯製成標題化合物（95.3mg，0.31mmol，40%）之淡褐色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.20（6H，d，J=6.4Hz），4.00（1H，m），5.73（1H，s），6.24（2H，brs），6.55（1H，d，J=3.6Hz），7.33（1H，dd，J=2.0，8.0Hz），7.44（1H，d，J=8.0Hz），7.73（1H，d，J=3.6Hz），7.80（1H，d，J=8.0Hz），7.98（1H，s），8.33（1H，s），8.84（1H，s）。

實施例164

N1－（2－丙基）－6－（6－（（3－二乙胺基丙胺基）羥基）胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例28相同方法，使用N1－（2－丙基）－6－（6－胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺（47mg，0.15mmol）和3－二乙胺基丙胺，製成標題化合物（40.1mg，0.086mmol，57%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.92（6H，t，J=6.8Hz），1.20（6H，d，J=6.4Hz），1.40－1.60（2H，m），2.20－2.50（6H，m），3.05－3.20（2H，m），4.00（1H，m），6.57（1H，d，J=3.6Hz），6.84

（1H，s），7.36（1H，dd，J=8.0Hz），7.46（1H，d，J=8.0Hz），7.12（1H，m），7.76（1H，d，J=3.6Hz），7.82（1H，d，J=8.0Hz），8.23（1H，s），8.44（1H，s），9.10（1H，s），9.43（1H，s）。

實施例 165

N1－（4－氟苯基）－6－（6－（（3－二乙胺基丙胺基）羰基）胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 28 相同方法，使用 N1－（2－丙基）－6－（6－胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺（67mg，0.19mmol）和 3－三乙胺基丙胺，製成標題化合物（22.9mg，0.044mmol，24%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.92（6H，t，J=6.8Hz），1.40－1.60（2H，m），2.20－2.40（6H，m），3.05－3.20（2H，m），6.68（1H，d，J=3.6Hz），6.87（1H，s），7.24（2H，t，J=8.8Hz），7.43（1H，dd，J=3.0，8.4Hz），7.52（1H，d，J=8.4Hz），7.60－7.80（4H，m），7.89（1H，d，J=3.6Hz），8.23（1H，s），8.48（1H，s），9.11（1H，s），9.45（1H，s）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例 165－1

(289)

N1－（4－氟苯基）－6－（6－胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

按照製造例2－3相同方法，使用6－胺基－4－（1H－6－吲哚基胺基）嘧啶（175mg，0.78mmol）和N－（4－氟苯基）胺基甲酸苯酯，製成標題化合物（137mg，0.38mmol，49%）之淡褐色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：5.75（1H，s），6.26（2H，brs），6.66（1H，d，J=3.6Hz），7.22（2H，t，J=8.8Hz），7.39（1H，dd，J=2.0，8.4Hz），7.49（1H，d，J=8.4Hz），7.60－7.70（2H，m），7.87（1H，d，J=3.6Hz），7.99（1H，s），8.36（1H，s），8.91（1H，s），10.01（1H，s）。

實施例166

N1－（4－氟苯基）－6－（6－（（2－二乙胺基乙胺基）羰基）胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例28相同方法，使用N1－（4－氟苯基）－6－（6－胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺（67mg，0.19mmol）和2－二乙胺基乙胺，製成標題化合物（11.1mg，0.022mmol，12%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.80－1.00（6H，m），2.20－2.50（6H，m），3.00－3.20（2H，m），6.74（1H，s），6.84（1H，d，J=3.6Hz），

7.03（1H，d，J=8.0Hz），7.20（2H，t，J=8.8Hz），7.50－7.70（3H，m），7.70（1H，d，J=8.0Hz），8.00（1H，s），8.12（1H，d，J=3.6Hz），8.37（1H，s），9.23（1H，s），9.41（1H，s），10.12（1H，s）。

實施例 167

N1－二甲基－6－（6－（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 28 相同方法，使用 N1－二甲基－6－（6－胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺（58mg，0.20mmol）和 4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶，製成標題化合物（16.1mg，0.034mmol，17%）之淡黃色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.20－1.36（2H，m），1.60－1.70（4H，m），1.70－1.85（2H，m），2.40－2.60（5H，m），2.80－3.00（2H，m），3.02（6H，s），3.90－4.10（2H，m），6.55（1H，s），7.26（1H，s），7.30（1H，d，J=8.0Hz），7.40－7.50（2H，m），8.01（1H，s），8.29（1H，s），9.16（1H，s），9.41（1H，s）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例 167－1

(291)

N1－二甲基－6－（6－胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

按照製造例2－3相同方法，使用6－胺基－4－（1H－6－吲哚基胺基）嘧啶（175mg，0.78mmol）和N，N－二甲基安基甲酸苯酯，製成標題化合物（58.3mg，0.20mmol，25%）之淡褐色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：30.1（6H，s），5.72（1H，s），6.26（2H，brs），6.54（1H，d，J=3.6Hz），7.24（1H，dd，J=2.0，8.0Hz），7.40－7.50（2H，m），7.84（1H，s），8.01（1H，s），8.86（1H，s）。

實施例168

N1－二乙基－5－（2－（（吡咯啶－1－基胺基）羰基）胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例28相同方法，使用N1－二乙基－5－（2－胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺（186mg，0.57mmol）和吡咯啶，製成標題化合物（91.0mg，0.22mmol，38%）之淡黃色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.15（6H，t，J=6.8Hz），1.60－1.90（4H，m），3.20－3.50（8H，m），6.28（1H，d，J=6.0Hz），6.52（1H，d，J=3.6Hz），7.40－7.50（3H，m），7.96（1H，d，J=6.0Hz），8.24（1H，brs），8.67（1H，s），9.35（1H

，s）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例 168－1

2－胺基－4－（1H－5－吲哚基胺基）嘧啶

氮氣流中，將 2－胺基－4，6－二氯嘧啶（1.64g，10mmol），5－胺基吲哚（1.32g，10mmol），二異丙基乙胺（5.23 ㎖，30mmol），N，N－二甲基甲醯胺（30 ㎖）之混合溶液在 60℃下加熱，攪拌一夜。待冷卻至室溫後，反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。蒸餾去除溶劑後，所得殘渣溶解於四氫呋喃（100 ㎖）中，氮氣條件下加入 10%鈀碳（50%，濕重 1.0g），常壓下，氫氣中攪拌 4 日。反應系用氮氣取代後，濾除觸媒，減壓濃縮濾液，殘渣用 NH 矽膠管柱層析法（洗提液；乙酸乙酯：甲醇=95：5）精製，以二乙醚使結晶析出，濾取，通風乾燥，而得標題化合物（852mg，3.8mmol，38%）之淡褐色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：5.89（1H，d，J=5.6Hz），5.99（2H，brs），6.34（1H，s），7.12（1H，d，J=8.4Hz），7.20－7.40（2H，m），7.70（1H，d，J=5.6Hz），7.79（1H，s），8.73（1H，s），10.95（1H，s）。

製造例 168－2

(293)

N1－二乙基－5－（2－胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

按照製造例2－3相同方法，使用2－胺基－4－（1H－5－吲哚基胺基）嘧啶（852mg，3.8mmol）和二乙基胺基甲醯氯，製成標題化合物（1.22g，3.8mmol，定量）之淡褐色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1.26（6H，t，J=7.2Hz），3.49（4H，q，J=7.2Hz），4.78（2H，brs），6.03（1H，d，J=5.6Hz），6.57（1H，d，J=3.6Hz），6.66（1H，s），7.16（1H，dd，J=2.0，8.8Hz），7.31（1H，d，J=3.6Hz），7.53（1H，d，J=2.0Hz），7.65（1H，d，J=8.8Hz），7.88（1H，d，J=5.6Hz）。

實施例169

N1－二乙基－5－（5－碘－2－（（吡咯啶－1－基胺基）羰基）胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例28相同方法，使用N1－二乙基－5－（2－胺基－5－碘嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺（117mg，0.26mmol）和吡咯啶，製成標題化合物（37.3mg，0.068mmol，26%）之白色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.15（6H，t，J=6.8Hz），1.60－1.80（4H，m），3.30－3.50（8H，m），6.54（1H，s），7.30－7.60（3H，m），

8.09（1H，s），8.15（1H，s），8.33（1H，s），8.82（1H，s）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例 169－1

N1－二乙基－5－（2－胺基－5－碘密啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

氮氣中，溶解 N1－二乙基－5－（2－胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺（1.06g，3.27mmol）於 N，N－二甲基甲醯胺（10 ㎖）中，於冰水槽中冷卻下，加入 N－碘琥珀醯亞胺（920mg，4.08mmol），室溫下攪拌一夜。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。蒸餾去除溶劑，殘渣用矽膠管柱層析法（洗提液；乙酸乙酯）精製，而得標題化合物（1.00g，2.23mmol，68%）之黃色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1.26（6H，t，J=7.2Hz），3.49（4H，q，J=7.2Hz），4.84（2H，brs），6.58（1H，d，J=3.6Hz），6.95（1H，s），7.27－7.40（2H，m），7.63（1H，d，J=8.8Hz），7.82（1H，s），8.16（1H，s）。

實施例 170

N1－二乙基－5－（5－氰基－2－（（吡咯啶－1－基胺基）羰基）胺基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚

(295)

基醯胺

按照實施例28相同方法，使用N1－二乙基－5－（2－胺基－5－氰基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺（100mg，0.29mmol）和吡咯啶，製成標題化合物（35.3mg，0.079mmol，28%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.15（6H，t，J=6.8Hz），1.60－1.80（4H，m），3.20－3.50（8H，m），6.56（1H，s），7.40－7.60（3H，m），8.03（1H，s），8.49（1H，s），9.43（1H，s），9.50（1H，s）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例170－1

N1－二乙基－5－（2－胺基－5－氰基嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

氮氣中，溶解N1－二乙基－5－（2－胺基－5－碘嘧啶－4－基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺（882mg，1.96mmol）於N，N－二甲基醯胺（10㎖）中，加入氰化鋅（253mg，2.15mmol），四個（三苯膦）鈀（226mg，0.2mmol），100℃下攪拌2小時。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。蒸餾去除溶劑，殘渣用矽膠管柱層析法（洗提液；乙酸乙酯）精製，製成標題化合物（493mg，1.41mmol，72%）之白色結晶。

(296)

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1.26（6H，t，J=7.2Hz），3.49（4H，q，J=7.2Hz），5.26（2H，brs），6.59（1H，d，J=3.6Hz），7.05（1H，s），7.27－7.35（2H，m），7.66（1H，d，J=8.8Hz），7.78（1H，m），8.27（1H，s）。

實施例 171

5－（2－（3－乙基脲基）吡啶－4－基氧基）吲哚－1－（2－二乙胺基乙基）替醯胺

按照製造例 501 相同反應進行，使用 4－（1H－5－吲哚基氧基）－2－吡啶胺（225mg，1.00mmol，國際專利公開第 02/32872 號公報），氫化鈉（80mg，2.00mmol，60%在油中），N－（2－二乙胺基乙基）胺基甲酸苯酯，製得淡黃色油狀之 5－（2－胺基吡啶－4－基氧基）吲哚－1－（2－二乙胺基乙基）替醯胺之精製物（81mg）。按照製造例 5－2 相同反應進行，使用該粗製物和氯甲酸苯酯（0.041 ㎖，0.33mmol），三乙胺（0.049 ㎖，0.35mmol），製得淡黃色油狀之（4－（1－（2－二乙胺基乙基）胺基甲醯基－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯和（4－（1－（2－二乙胺基乙基）胺基甲醯基－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）胺基甲酸苯酯之混合物（32mg）。再按照實施例 5 相同方法，使用該混合物和乙胺鹽酸鹽（30mg，0.26mmol），三乙胺（0.5 ㎖）製成淡黃色結晶之

(297)

標題化合物（11mg，0.025mmol，12%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.97（6H，t，J=7.0Hz），1.02（3H，t，J=7.0Hz），2.44－2.60（8H，m），3.10（2H，m），6.50（1H，dd，J=1.6，6.0Hz），6.68（1H，d，J=3.6Hz），6.86（1H，d，J=1.6Hz），7.03（1H，dd，J=2.0，8.8Hz），7.36（1H，d，J=2.0Hz），7.89（1H，d，J=3.6Hz），7.97（1H，m），8.02（1H，d，J=6.0Hz），8.17（1H，m），8.28（1H，d，J=8.8Hz），9.00（1H，s）。

ESI－MS：439.30（M+H）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例 171－1

N－（2－二乙胺基乙基）胺基甲酸苯酯

按照製造例 2－1 相同反應進行，使用 2－乙胺基乙胺（7.3 mℓ，50mmol），氯甲酸苯酯（6.9 mℓ，55mmol），所得粗製物用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 NH，乙酸乙酯），再用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 NH，己烷：乙酸乙酯=3：1~1：1~乙酸乙酯）精製，而得無色油狀之標題化合物（1.3g，6.4mmol，13%）。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1.04（6H，t，J=7.2Hz），2.52－2.62（6H，m），3.31（2H，q，J=5.6Hz），5.62（1H，brs），7.13（2H，d，J=7.6Hz），7.18（1H，t，J=7.6Hz），7.35（2H，t，J=7.6Hz）。

實施例 172

5－（2－（3，3－二乙基脲基）吡啶－4－基氧基）吲哚－1－（2－乙氧基乙基）替醯胺

按照製造例 5－2 相同反應進行，使用 5－（2－胺基吡啶－4－基氧基）吲哚－1－（2－乙氧基乙基）替醯胺（1.86g，5.46mmol），氯甲酸苯酯（1.51 ㎖，12.0mmol），三乙胺（1.90 ㎖，13.7mmol），製成黃色油狀之（4－（1－（2－乙氧基乙基）胺甲醯基－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯和（4－（1－（2－乙氧基乙基）胺甲醯基－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）胺基甲酸苯酯之混合物（3.42g）。按照實施例 5 相同方法，使用上述中間化合物（174mg）和二乙胺（0.16 ㎖，1.5mmol），製成淡桃色結晶之標題化合物（84mg，0.19mmol）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.01（6H，t，J=7.2Hz），1.11（3H，t，J=7.2Hz），3.26－3.31（4H，m），3.42－3.50（4H，m），3.53（2H，m），6.54（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.68（1H，d，J=3.6Hz），7.04（1H，dd，J=2.4，9.0Hz），7.36（1H，d，J=2.4Hz），7.41（1H，d，J=2.4Hz），7.93（1H，d，J=3.6Hz），8.06（1H，d，J=5.6Hz），8.28（1H，d，J=9.0Hz），8.31（1H，m），8.60（1H，s）。

ESI－MS：440.47（M+H）。

(299)

原料化合物按照下列方法合成。

製造例 172－1

N－（2－乙氧基乙基）胺基甲酸苯酯

按照製造例 2－1 相同反應進行，使用 2－乙氧基乙胺（5.2 ㎖，50mmol），氯甲酸苯酯（6.9 ㎖，55mmol），吡啶（4.5 ㎖，55mmol），所製得粗製物用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 BW－300，己烷：乙酸乙酯=85：15~50：50）精製，而得淡黃色油狀之標題化合物（8.38g，40.4mmol，80.9%）。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1.23（3H，t，J=7.0Hz），3.44－3.48（2H，m），3.52－3.58（4H，m），5.41（1H，brs），7.13（2H，d，J=7.6Hz），7.19（1H，t，J=7.6Hz），7.35（2H，t，J=7.6Hz）。

製造例 172－2

5－（2－胺基吡啶－4－基氧基）吲哚－1－（2－乙氧基乙基）替醯基

按照製造例 5－1 相同方法，使用 4－（1H－5－吲哚基氧基）－2－吡啶胺（2.0g，8.88mmol，國際專利公開第 02/32872 號公報），氫化鈉（462mg，11.5mmol，60%在油中），N－（2－乙氧基乙基）胺基甲酸苯酯（2.23g，10.7mmol），製成淡褐色油狀之標題化合物（1.86g，5.46mmol，61.5%）。

(300)

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.11（3H，t，J=7.2Hz），3.42（2H，m），3.47（2H，q，J=7.2Hz），3.53（2H，t，J=6.0Hz），5.74（1H，d，J=2.0Hz），5.84（2H，m），6.12（1H，dd，J=2.0，6.0Hz），6.67（1H，d，J=3.8Hz），7.01（1H，dd，J=2.0，8.8Hz），7.33（1H，d，J=2.0Hz），7.75（1H，d，J=6.0Hz），7.91（1H，d，J=6.0Hz），8.26（1H，d，J=8.8Hz），8.28（1H，m）。

實施例 173

5－（2－（3－乙基脲基）吡啶－4－基氧基）吲哚－1－（2－乙氧基乙基）替醯胺

按照實施例 5 相同方法，使用實施例 172 所合成中間化合物之（4－（1－（2－乙氧基乙基）胺甲醯基－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯和（4－（1－（2－乙氧基乙基）胺甲醯基－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）胺基甲酸苯酯之混合物（174mg），乙胺鹽酸鹽（122mg，1.50mmol）和三乙胺（0.5 ㎖），製成無色結晶之標題化合物（84mg，0.204mmol）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.02（3H，t，J=7.0Hz），1.12（3H，t，J=7.0Hz），3.10（2H，m），3.40－3.49（4H，m），3.53（2H，t，J=5.8Hz），6.50（1H，dd，J=2.4，5.8Hz），6.68（1H，d，

J=3.6Hz），6.86（1H，d，J=2.4Hz），7.04（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.37（1H，d，J=2.4Hz），7.93（1H，d，J=3.6Hz），7.96（1H，m），8.02（1H，d，J=5.8Hz），8.28（1H，d，J=8.8Hz），8.31（1H，m），9.00（1H，s）。

ESI－MS：412.18（M+H）。

實施例 174

5－（2－（3－乙基脲基）吡啶－4－基氧基）吲哚－1－（3－乙氧基丙基）替醯胺

按照製造例 5－2 相同反應進行，使用 5－（2－胺基吡啶－4－基氧基）吲哚－1－（3－乙氧基丙基）替醯胺（900mg，2.54mmol），氯甲酸苯酯（0.669 ㎖，5.33mmol），三乙胺（0.885 ㎖，6.35mmol），製得淡褐色油狀之（4－（1－（3－乙氧基丙基）胺甲醯基－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯和（4－（1－（3－乙氧基丙基）胺甲醯基－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）胺基甲酸苯酯之混合物（720mg）。按照實施例 5 相同方法，使用上述中間化合物（100mg）和乙胺鹽酸鹽（69mg，0.841mmol），三乙胺（0.5 ㎖），製成淡桃色結晶之標題化合物（41mg，0.096mmol）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.02（3H，t，J=7.2Hz），1.10（3H，t，J=7.2Hz），1.79（

2H，m），3.10（2H，m），3.34（2H，m），3.42（4H，m），6.50（1H，dd，J=2.4，5.8Hz），6.67（1H，d，J=3.8Hz），6.86（1H，d，J=2.4Hz），7.03（1H，dd，J=2.4，9.2Hz），7.36（1H，d，J=2.4Hz），7.90（1H，d，J=3.8Hz），7.95（1H，m），8.02（1H，d，J=5.8Hz），8.20（1H，m），8.28（1H，m），8.99（1H，s）。

ESI－MS：426.39（M+H）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例 174－1

5－（2－胺基吡啶－4－基氧基）吲哚－1－（3－乙氧基丙基）替醯胺

按照製造例 5－1 相同方法，使用 4－（1H－5－吲哚基氧基）－2－吡啶胺（2.0g，8.88mmol，國際專利公開第 02/32872 號公報），氫化鈉（213mg，5.33mmol，60%在油中），N－（3－乙氧基丙基）胺基甲酸苯酯（1.19g，5.33mmol，國際專利公開第 02/32872 號公報），製成淡褐色油狀之標題化合物（900mg，2.54mmol，57.2%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.07－1.13（3H，m），1.81（2H，m），3.33－3.47（6H，m），5.76（1H，d，J=2.4Hz），5.85（2H，s），6.14（1H，dd，J=2.4，6.0Hz），6.68（1H，d，J=3.6Hz），7.03（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.34（1H，d，J=2.4Hz

），7.77（1H，d，J=6.0Hz），7.90（1H，d，J=3.6Hz），8.20（1H，m），8.27（1H，d，J=8.8Hz）。

實施例 175

5－（2－（3－乙基脲基）吡啶－4－基氧基）吲哚－1－（3－甲基硫基丙基）替醯胺

按照製造例 5－1 相同方法，使用 4－（1H－5－吲哚基氧基）－2－吡啶胺（125mg，0.555mmol，國際專利公開第 02/32872 號公報），氫化鈉（28mg，0.694mmol，60%在油中），N－（3－甲基硫基丙基）胺基甲酸苯酯（156mg，0.694mmol，國際專利公開第 02/32872 號公報），製成淡黃色油狀之 5－（2－胺基吡啶－4－基氧基）吲哚－1－（3－甲基硫基丙基）替醯胺之粗製物（105mg），使用該粗製物和氯甲酸苯酯（0.10 ㎖，0.76mmol），三乙胺（0.12 ㎖，0.83mmol），按照製造例 5－2 相同反應進行，製成淡黃色油狀之（4－（1－（3－甲基硫基丙基）胺甲醯基－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（4－（1－（3－甲基硫基丙基）胺甲醯基－1H－吲哚－5－基氧基－吡啶－2－基）胺基甲酸苯酯之混合物。再按照實施例 5 相同方法，使用該混合物和乙胺鹽酸鹽（141mg，1.73mmol），三乙胺（0.5 ㎖），製成無色結晶之標題化合物（17mg，0.040mmol）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.02

（3H，t，J=7.2Hz），1.83（2H，m），2.05（3H，s），2.52（2H，t，J=7.6Hz），3.10（2H，m），3.35（2H，m），6.50（1H，d，J=5.6Hz），6.68（1H，d，J=3.4Hz），6.86（1H，s），7.03（1H，d，J=9.2Hz），7.38（1H，s），7.91（1H，d，J=3.4Hz），7.94（1H，m），8.02（1H，d，J=5.6Hz），8.24（1H，m），8.27（1H，d，J=9.2Hz），8.99（1H，s）。

實施例 176

5－（2－（3，3－二乙基脲基）吡啶－4－基氧基）吲哚－1－噻唑－2－基替醯胺

按照製造例 5－2 相同反應進行，使用 5－（2－胺基吡啶－4－基氧基）吲哚－1－噻唑－2－基替醯胺（145mg，0.413mmol），氯甲酸苯酯（0.110 mℓ，0.909mmol），三乙胺（0.140 mℓ，1.03mmol），製得淡黃色油狀之（4－（1－（噻唑－2－基）胺甲醯基－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯和（4－（1－（噻唑－2－基）胺甲醯基－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）胺基甲酸苯酯之混合物（267mg）。按照實施例 5 相同方法，使用上述中間化合物（131mg）和二乙胺（0.120mg，0.11mmol），製成淡桃色結晶之標題化合物（74mg，0.16mmol）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.01（6H，t，J=6.8Hz），3.28（4H，m），6.56（1H，dd，

J=2.0，5.6Hz），6.66（1H，m），7.06（2H，m），7.37（1H，d，J=2.0Hz），7.43（1H，s），7.47（1H，d，J=4.4Hz），8.05（1H，m），8.07（1H，d，J=5.6Hz），8.60（2H，m）。

ESI－MS：451.15（M+H）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例176－1

5－（2－胺基吡啶－4－基氧基）吲哚－1－噻唑－2－基替醯胺

按照製造例5－1相同方法，使用4－（1H－5－吲哚基氧基）－2－吡啶胺（225mg，1.00mmol，國際專利公開第02/32872號公報），氫化鈉（120mg，3.00mmol，60%在油中），N－（噻唑－2－基）胺基甲酸苯酯（286mg，1.30mmol，國際專利公開第02/32872號公報），製成淡褐色油狀之標題化合物（145mg，0.413mmol，57.2%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：5.77（1H，d，J=2.4Hz），5.87（2H，brs），6.15（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.65（1H，d，J=3.6Hz），7.03（1H，dd，J=2.4，9.0Hz），7.07（1H，d，J=4.6Hz），7.34（1H，d，J=2.4Hz），7.46（1H，d，J=4.6Hz），7.77（1H，d，J=5.6Hz），8.04（1H，d，J=3.6Hz），8.58（1H，d，J=9.0Hz）。

實施例 177

5－（2－（3－乙基脲基）吡啶－4－基氧基）吲哚－1－噻唑－2－基替醯胺

按照實施例 5 相同方法，使用實施例 176 所得（4－（1－（噻唑－2－基）胺甲醯基－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯和（4－（1－（噻唑－2－基）胺甲醯基－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）胺基甲酸苯酯（0.5 ㎖），製成無色結晶之標題化合物（71mg，0.168mmol）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.07（3H，t，J=7.2Hz），3.07－3.14（2H，m），6.51（1H，dd，J=2.0，6.0Hz），6.61（1H，s），7.01（2H，m），7.35（1H，s），7.41（1H，m），8.01－8.06（3H，m），8.05（1H，m），8.62（1H，d，J=9.2Hz），9.00（1H，s）。

ESI－MS：423.23（M+H）。

實施例 178

1－乙基－3－（4－（1－（（4－甲基六氫吡咔－1－基）羰基）－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）脲

按照製造例 5－2 相同方法，使用（5－（2－胺基吡啶－4－基氧基）吲哚－1－基）－（4－甲基六氫吡咔－1－基）甲酮（0.66g，1.9mmol），氯甲酸苯酯（0.52 ㎖，

4.2mmol），三乙胺（0.66 ml，4.8mmol），製成無色無定形之（4－（1－（（4－甲基六氫吡咔－1－基）羰基）－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）－（N－苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯和（4－（1－（（4－甲基六氫吡咔－1－基）羰基）－1H－吲哚－1－5－基氧基）吡啶－2－基）－胺基甲酸苯酯之混合物（1.09g）。按照實施例5相同方法，使用上述中間化合物（177mg）和乙胺鹽酸鹽（0.122g，1.50mmol），三乙胺（0.5 ml），製成無色結晶之標題化合物（41mg，0.097mmol）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.03（3H，t，J=6.0Hz），2.21（3H，s），2.39（4H，m），3.12（2H，m），3.51（4H，m），6.51（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.4Hz），6.86（1H，d，J=2.4Hz），7.04（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.39（1H，d，J=2.4Hz），7.61（1H，d，J=3.4Hz），7.70（1H，d，J=8.8Hz），8.02（1H，m），8.03（1H，d，J=8.8Hz），9.00（1H，s）。

ESI－MS：423.27（M+H）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例178－1

（4－甲基六氫吡咔－1－基）羧酸苯酯

按照製造例2－1相同反應進行，使用1－甲基六氫吡咔（5.5 ml，50mmol），氯甲酸苯酯（6.9 ml，55mmol

），吡啶（4.5 mℓ，55mmol），製得結晶懸濁於二乙醚：己烷=2：1，濾取結晶，用己烷洗淨，乾燥而得淡澄色油狀之標題化合物（9.7g，44mmol，88%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.20（3H，s），2.34（4H，m），3.40（2H，m），3.56（2H，m），7.09（2H，d，J=7.6Hz），7.20（1H，t，J=7.6Hz），7.36（2H，t，J=7.6Hz）。

製造例178－2

（5－（2－胺基吡啶－4－基氧基）吲哚－1－基）－（4－甲基六氫吡哄－1－基）甲酮

按照製造例5－1相同反應進行，使用4－（1H－5－吲哚基氧基）－2－吡啶胺（2.00g，8.88mmol，國際專利公開第02/32872號公報），氫化鈉（462mg，11.5mmol，60%在油中），（4－甲基六氫吡哄－1－基）羧酸苯酯（2.35g，10.7mmol），所製得粗製物經矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 NH，己烷：乙酸乙酯=3：7~乙酸乙酯~乙酸乙酯：甲醇=9：1）精製，而得無色無定形之標題化合物（0.66g，1.9mmol，21%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.20（3H，s），2.39（4H，m），3.51（4H，m），5.75（1H，d，J=2.0Hz），5.84（2H，m），6.13（1H，dd，J=2.0，6.0Hz），6.66（1H，d，J=3.2Hz），7.02（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.36（1H，d，J=2.4Hz），7.59（1H，d

，J=3.2Hz），7.68（1H，d，J=8.8Hz），7.76（1H，d，J=6.0Hz）。

實施例179

1－乙基－3－（4－（1－（嗎福啉－4－基羰基）－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）脲

按照製造例5－2相同反應進行，使用5－（2－胺基吡啶－4－基氧基）吲哚－1－基）－（嗎福啉－4－基）甲酮（0.60g，1.8mmol），氯甲酸苯酯（0.49 ㎖，3.9mmol），三乙胺（0.62 ㎖，4.4mmol），所製得粗製物用矽膠過濾（富士矽利西亞 BW－300，乙酸乙酯）後，減壓下濃縮而得淡黃色油狀之（4－（1－嗎福啉－4－基羰基）－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯和（4－（1－嗎福啉－4－基羰基）－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）胺基甲酸苯酯之混合物（1.11g）。再按照實施例5相同方法，使用上述中間化合物（0.5 ㎖）和乙胺鹽酸鹽（122mg，1.50mmol），三乙胺（0.5 ㎖），製成無色結晶之標題化合物（73mg，0.178mmol）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.03（3H，t，J=7.2Hz），3.07－3.14（2H，m），3.52（4H，m），3.68（H，m），6.50（1H，dd，J=2.4，6.0Hz），6.68（1H，d，J=3.2Hz），6.87（1H，d，J=2.4Hz），7.05（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.40（1H，d，J=2.4Hz

），7.64（1H，d，J=3.2Hz），7.73（1H，d，J=8.8Hz），8.00（1H，m），8.03（1H，d，J=6.0Hz），9.01（1H，s）。

ESI－MS：410.57（M+H）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例 179－1

（嗎福啉－4－基）羧酸苯酯

按照製造例 201 相同反應進行，使用嗎福啉（4.4 mℓ，50mmol），氯甲酸苯酯（6.9 mℓ，55mmol），吡啶（4.5 mℓ，55mmol），所得粗製物用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 BW－300，己烷：乙酸乙酯=85：15~60：40）精製，而得無色結晶之標題化合物（8.9g，43mmol，86%）。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：3.57（2H，brs），3.68（2H，brs），3.75（4H，m），7.11（2H，d，J=7.6Hz），7.21（1H，t，J=7.6Hz），7.37（2H，t，J=7.6Hz）。

製造例 179－2

（5－（2－胺基吡啶－4－基氧基）吲哚－1－基）－（嗎福啉－4－基）甲酮

按照製造例 5－1 相同反應進行，使用 4－（1H－5－吲哚基氧基）－2－吡啶胺（2.00g，8.88mmol，國際專利

公開第 02/32872 號公報），氫化鈉（462mg，11.5mmol，60%在油中），（嗎福啉－4－基）羧酸苯酯（2.21g，10.7mmol），所得粗製物用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 NH，己烷：乙酸乙酯=2：3~乙酸乙酯），再用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 BW－300，己烷：乙酸乙酯=2：3~乙酸乙酯~乙酸乙酯：甲醇=9：1）精製，而得無色結晶之標題化合物（0.60g，1.8mmol，20%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：3.52（4H，m），3.68（4H，m），5.77（1H，d，J=2.4Hz），5.83（2H，brs），6.13（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.2Hz），7.02（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.36（1H，d，J=2.4Hz），7.61（1H，d，J=3.2Hz），7.71（1H，d，J=8.8Hz），7.76（1H，d，J=5.6Hz）。

實施例 180

1，1－二乙基－3－（4－（1－（嗎福啉－4－基羰基）－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）脲

按照實施例 5 相同方法，使用實施例 179 所合成中間化合物之（4－（1－嗎福啉－4－基羰基）－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯和（4－（1－嗎福啉－4－基羰基）－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）胺基甲酸苯酯之混合物（173mg）和二乙胺（0.16 ㎖，1.50mmol），製成無色結晶之標題化合物（85mg，0.194mmol）。

(312)

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.01（6H，t，J=6.8Hz），3.30（4H，m），3.53（4H，m），3.68（4H，m），6.54（1H，d，J=6.0Hz），6.68（1H，d，J=3.4Hz），7.05（1H，dd，J=2.0，8.8Hz），7.39（1H，d，J=2.0Hz），7.43（1H，s），7.64（1H，d，J=3.4Hz），7.73（1H，d，J=8.8Hz），8.07（1H，d，J=6.0Hz），8.62（1H，s）。

ESI－MS：438.25（M+H）。

實施例 181

5－（2－（3－乙基脲基）吡啶－4－基氧基）吲哚－1－（六氫吡啶－4－基）替醯胺

按照製造例 5－1 相同反應進行，使用 4－（1H－5－吲哚基氧基）－2－吡啶胺（144mg，0.639mmol，國際專利公開第 02/32872 號公報），氫化鈉（29mg，0.735mmol，60%在油中），（4－苯氧基羰基胺基六氫吡啶－1－基）羧酸第三丁酯（215mg，0.671mmol），而得 4－（（5－（2－胺基吡啶－4－基氧基）吲哚－1－羰基）胺基）六氫吡啶－1－羧酸第三丁酯之粗製物。按照製造例 5－2 相同反應進行，使用上述粗製物總量和氯甲酸苯酯（0.20 ㎖，1.6mmol），三乙胺（0.22 ㎖），反應結束後，減壓下蒸餾去除溶劑。再按照實施例 5 相同反應進行，使用上述粗製物總量和乙胺鹽酸鹽（260mg，3.92mmol），三乙胺（0.5 ㎖），由乙酸乙酯和水分離，有機層用飽和食鹽

(313)

水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，減壓下蒸餾去除溶劑，再溶於三氟乙酸（3.0 mℓ）中，室溫下攪拌15分鐘後濃縮，殘渣用乙酸乙酯和水分離。有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，減壓下蒸餾去除溶劑，殘渣用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞NH，乙酸乙酯：甲醇=98：2~75：25）精製。所得結晶用二乙醚懸濁後濾取，以二乙醚洗淨，乾燥而得無色結晶之標題化合物（43mg，0.10mmol，16%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.02（3H，t，J=7.2Hz），1.37－1.49（2H，m），1.80（2H，m），2.48（2H，m），2.95（2H，m），3.10（2H，m），3.71（1H，m），6.50（1H，dd，J=2.4，6.0Hz），6.66（1H，d，J=3.4Hz），6.86（1H，d，J=2.4Hz），7.03（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.36（1H，d，J=2.4Hz），7.90－8.01（3H，m），8.02（1H，d，J=6.0Hz），8.26（1H，d，J=8.8Hz），8.99（1H，s）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例181－1

（4－苯氧基羰基胺基六氫吡啶－1－基）羧酸第三丁酯

按照製造例2－1相同反應進行，使用4－胺基六氫吡啶－1－基羧酸第三丁酯（328mg，1.64mmol），氯甲酸苯酯（0.226 mℓ，1.80mmol），吡啶（0.146 mℓ，

(314)

1.80mmol），所得結晶用己烷：乙酸乙酯=4：1 懸濁，濾取，母液用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 BW－300，己烷：乙酸乙酯=4：1~1：1）精製。所得結晶懸濁於乙烷：乙酸乙酯=4：1 中，濾取結晶，和先前結晶合併，而得無色結晶之標題化合物（215mg，0.671mmol，40.9%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.22－1.34（2H，m），1.38（9H，s），1.77（2H，m），2.83（2H，m），3.51（1H，m），3.84（2H，m），7.08（2H，d，J=7.6Hz），7.18（1H，t，J=7.6Hz），7.35（2H，t，J=7.6Hz），7.78（1H，d，J=8.0Hz）。

ESI－MS：343.15（M+Na）。

實施例 182

5－（2－（3－乙基脲基）吡啶－4－基氧基）吲哚－1－（1－甲基六氫吡啶－4－基）替醯胺

溶解 5－（2－（3－乙基脲基）吡啶－4－基氧基）吲哚－1－（六氫吡啶－4－基）替醯胺（36mg，0.085mmol，實施例 181）於四氫呋喃（2.0 ㎖）和甲醇（1.0 ㎖）中，加入 37%甲醛水溶液（0.036 ㎖，0.43mmol），乙酸（0.0098 ㎖，0.17mmol）。室溫下攪拌中再加入三乙醯氧基氫化硼鈉（27mg，0.13mmol），攪拌 30 分鐘。反應液用乙酸乙酯和飽和碳酸氫鈉水溶液分離，有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下蒸餾去除溶劑，所得結晶懸濁於二乙醚後，濾取結晶，用二乙醚

(315)

洗淨，乾燥而得無色結晶之標題化合物（25mg，0.057mmol，67%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.02（3H，t，J=7.2Hz），1.54－1.68（2H，m），1.83（2H，m），1.96（2H，m），2.16（3H，s），2.78（2H，m），3.10（2H，m），3.64（1H，m），6.50（1H，dd，J=2.4，6.0Hz），6.66（1H，d，J=3.6Hz），6.86（1H，d，J=2.4Hz），7.03（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.36（1H，d，J=2.4Hz），7.95（1H，d，J=3.6Hz），7.97（2H，m），8.02（1H，d，J=6.0Hz），8.25（1H，d，J=8.8Hz），8.99（1H，m）。

ESI－MS：437.37（M+H）。

實施例 183

5－（2－（N－甲基－（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）吲哚－1－甲替醯胺

溶解 5－（2－（甲胺基）吡啶－4－基氧基）吲哚－1－甲替醯胺（70mg，0.24mmol）於四氫呋喃（7.0 ㎖）中，依序加入三乙胺（0.039 ㎖），4－硝基苯基氯甲酸酯（57mg，0.28mmol），在室溫下攪拌 2 小時。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液；飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮之。殘渣溶解於 N，N－二甲基甲醯胺（2.0 ㎖）中，加入 4－（吡

(316)

咯啶－1－基）六氫吡啶（43mg，0.28mmol），在室溫下攪拌24小時。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮之。用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 NH，己烷－乙酸乙酯－甲醇系）精製，所得油狀物用己烷固化處理，所得固形物懸濁於己烷，濾取結晶，用己烷洗淨，乾燥而得淡黃色結晶之標題化合物（51mg，0.11mmol，45%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.13－1.30（2H，m），1.65（6H，m），2.02（1H，m），2.42（4H，m），2.72（2H，m），2.83（3H，d，J=4.0Hz），3.08（3H，s），3.53（2H，m），6.23（1H，s），6.51（1H，d，J=6.0Hz），6.66（1H，d，J=3.4Hz），7.04（1H，d，J=9.0Hz），7.36（1H，s），7.87（1H，d，J=3.4Hz），8.11（1H，d，J=6.0Hz），8.15（1H，m），8.29（1H，d，J=9.0Hz）。

ESI－MS：477.38（M+H）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例183－1

5－（2－（甲胺基）吡啶－4－基氧基）吲哚－1－甲替醯胺

溶解N1－甲基－5－（2－胺基吡啶－4－基）氧基－1H－吲哚基醯胺（5.00g，17.7mmol，製造例5－1）於乙醇（170 mℓ）和N，N－二甲基甲醯胺（40 mℓ）中，加入

(317)

1H－苯駢三唑－1－甲醇（2.64g.17.7mmol），加熱迴流2小時。待冷卻至室溫後，加入氫化硼鈉（1.49g，35.4mmol），室溫下攪拌2小時。反應溶液用乙酸乙酯和水分離，有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮之。殘渣用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞BW－300，己烷－乙酸乙酯－甲醇系）精製。所得結晶懸濁於丙酮：二乙醚=1：3，濾取結晶，用己烷洗淨，乾燥而得淡黃色結晶之標題化合物（1.05g，3.55mmol，20.1%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.66（3H，d，J=4.8Hz），2.82（3H，d，J=4.0Hz），5.76（1H，d，J=2.0Hz），6.10（1H，dd，J=2.0，6.0Hz），6.36（1H，m），6.65（1H，d，J=4.0Hz），7.00（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.31（1H，d，J=2.4Hz），7.83（2H，m），8.13（1H，m），8.26（1H，d，J=8.8Hz）。

實施例184

5－（2－（1－甲基脲基）吡啶－4－基氧基）吲哚－1－甲替醯胺

溶解N－甲基－（4－（1－甲基胺甲醯基－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）胺基甲酸4－硝基苯酯（105mg，0.228mmol）於N，N－二甲基甲醯胺（2.5㎖）中，加入氨水（0.5㎖，28.0%），在室溫下攪拌10.5小時。反應液用乙酸乙酯－水分離，有機層用飽和食鹽水洗淨，以

無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮之。所得結晶懸濁於乙醇：二乙醚=1：1（6 ㎖）中，濾取結晶，用二乙醚洗淨，乾燥而得淡黃色結晶之標題化合物（37mg，0.11mmol，48%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.83（3H，d，J=4.0Hz），3.19（3H，s），6.51（1H，d，J=5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），6.84（1H，s），7.07（1H，d，J=9.0Hz），7.39（1H，s），7.87（1H，d，J=3.6Hz），8.14（2H，m），8.29（1H，d，J=9.0Hz）。

ESI－MS：340.07（M+H）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例 184－1

N－甲基－（4－（1－甲基胺甲醯基－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）胺基甲酸 4－硝基苯酯

溶解製造例 183－1 所合成之 5－（2－（甲胺基）吡啶－4－基氧基）吲哚－1－甲替醯胺（200mg，0.675mmol）於四氫呋喃（20 ㎖）中，依序加入三乙胺（0.100 ㎖，0.472mmol），氯甲酸 4－硝基苯酯（150mg，0.742mmol），在室溫下攪拌 2 小時。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮。殘渣用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 BW－300，己烷－乙酸乙酯系）

精製，而得黃色油狀之標題化合物（210mg，0.455mmol，67.4%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.82（3H，d，J=4.4Hz），3.46（3H，s），6.62（1H，d，J=3.6Hz），6.83（1H，dd，J=2.0，5.6Hz），7.03（1H，dd，J=2.0，8.4Hz），7.24（1H，d，J=2.0Hz），7.37（1H，d，J=2.0Hz），7.41（2H，d，J=9.2Hz），7.85（1H，d，J=3.6Hz），8.14（1H，m），8.22（2H，d，J=9.2Hz），8.23（1H，d，J=8.4Hz），8.32（1H，d，J=5.6Hz）。

實施例 185

5－（2－（3，3－二乙基－1－甲基脲基）吡啶－4－基氧基）吲哚－1－甲替醯胺

按照實施例 184 相同反應進行，使用 N－甲基－（4－（1－甲基胺甲醯基－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）胺基甲酸 4－硝基苯酯（105mg，0.228mmol，實施例 184－1），二乙胺（0.028 ㎖，0.27mmol），製成無色無定形之標題化合物（14mg，0.035mmol，16%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.80（6H，t，J=6.4Hz），2.83（3H，d，J=3.2Hz），3.03（3H，s），3.07（4H，m），6.11（1H，s），6.49（1H，m），6.66（1H，s），7.02（1H，d，J=9.0Hz），7.35（1H，s），7.86（1H，s），8.09（1H，d，J=5.6Hz），

8.15（1H，m），8.28（1H，d，J=9.0Hz）。

ESI－MS：396.18（M+H）。

實施例186

5－（2－（3－乙基－1－甲基脲基）吡啶－4－基氧基）吲哚－1－甲替醯胺

按照製造例27－2相同方法，使用5－（2－（甲胺基）吡啶－4－基氧基）吲哚－1－甲替醯胺（500mg，1.69mmol），氯甲酸苯酯（0.23 ㎖，1.9mmol），三乙胺（0.26 ㎖，1.9mmol），製得無色無定形之N－甲基－（4－（1－甲基胺甲醯基－5－基氧基）吡啶－2－基）胺基甲酸苯酯（324mg，0.778mmol）。溶解上述中間化合物（125mg，0.300mmol）於N，N－二甲基甲醯胺（2.5 ㎖）－三乙胺（0.5 ㎖）中，加入乙胺鹽酸鹽（122mg，1.50mmol），在室溫下攪拌一夜後，再於80℃下攪拌1.5小時。再追加乙胺鹽酸鹽（122mg，1.50mmol），三乙胺（0.5 ㎖），在80℃下攪拌半小時後，於室溫下攪拌2日。反應液用乙酸乙酯（100 ㎖）－水（50 ㎖）分離，有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮。再用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞BW－300，己烷：乙酸乙酯=3：2~乙酸乙酯）精製，所得結晶懸濁於二乙醚（10 ㎖）－己烷（50 ㎖），濾取結晶，乾燥而得無色結晶之標題化合物（41mg，0.11mmol）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.04

（3H，t，J=7.2Hz），2.83（3H，d，J=4.4Hz），3.15（2H，m），3.19（3H，s），6.51（1H，dd，J=2.4，6.6Hz），6.67（1H，d，J=4.0Hz），6.77（1H，d，J=2.4Hz），7.07（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.39（1H，d，J=2.4Hz），7.87（1H，d，J=4.0Hz），8.15（1H，d，J=6.0Hz），8.16（1H，m），8.29（1H，d，J=8.8Hz），9.27（1H，m）。

ESI－MS：368.13（M+H）。

實施例187

6－（2－（3－乙基脲基）吡啶－4－基氧基）吲哚－1－甲替醯胺

按照實施例5相同方法，使用（4－（1－甲基胺甲醯基－1H－吲哚－6－基氧基）吡啶－2－基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（100mg，0.19mmol），乙胺鹽酸鹽（78mg，0.96mmol），三乙胺（0.5 mℓ），製成無色結晶之標題化合物（54mg，0.15mmol，80%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.03（3H，t，J=7.2Hz），2.79（3H，d，J=4.4Hz），3.07－3.14（2H，m），6.52（1H，dd，J=2.4，5.8Hz），6.71（1H，d，J=3.6Hz），6.88（1H，d，J=2.4Hz），6.99（1H，dd，J=2.4，8.4Hz），7.65（1H，d，J=8.4Hz），7.84（1H，d，J=3.6Hz），7.96（2H，m），8.04（1H，d，J=5.8Hz），8.16（1H，m），9.02（1H，s）。

(322)

ESI－MS：354.15（M+H），376.16（M+Na）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例187－1

4－（1H－吲哚－6－基氧基）吡啶－2－基胺

懸濁氫化鈉（1.04g，26.0mmol，60%在油中）於二甲亞碸（2.5 ml）中，室溫下，氮氣中依序加入6－羥基吲哚（3.46g，26.0mmol），2－胺基－4－氯吡啶（2.57g，20.0mmol，國際專利公開第02/32872號公報），升溫至160℃，加熱攪拌8.5小時。待冷卻至室溫後，反應液用乙酸乙酯（150 ml）－氨水：水=1：1（50 ml）分離，依序用氨水：水=1：1，飽和食鹽水洗淨有機層，以無水硫酸鈉乾燥，濃縮。殘渣用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞BW－300，乙酸乙酯~乙酸乙酯：甲醇=93：7）精製，所得結晶懸濁於二乙醚，濾取結晶，用二乙醚洗淨，乾燥而得淡黃色結晶之標題化合物（477mg，2.12mmol，10.6%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：5.76（1H，s），5.82（2H，brs），6.13（1H，d，J=6.0Hz），6.44（1H，s），6.75（1H，d，J=8.4Hz），7.10（1H，s），7.34（1H，s），7.56（1H，d，J=8.4Hz），7.75（1H，d，J=6.0Hz），11.12（1H，brs）。

製造例187－2

(323)

6－（2－胺基吡啶－4－基氧基）吲哚－1－甲替醯胺

按照製造例5－1相同方法，使用4－（1H－吲哚－6－基氧基）吡啶－2－基胺（285mg，1.27mmol），氫化鈉（63mg，1.58mmol，60%在油中），N－甲基胺基甲酸苯酯（239mg，1.58mmol），製成無色結晶之標題化合物（315mg，1.12mmol，87.9%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.80（3H，d，J=4.4Hz），5.77（1H，d，J=2.0Hz），5.85（2H，m），6.14（1H，dd，J=2.0，5.6Hz），6.69（1H，d，J=3.6Hz），6.96（1H，dd，J=2.0，8.4Hz），7.63（1H，d，J=8.4Hz），7.77（1H，d，J=5.6Hz），7.81（1H，d，J=3.6Hz），7.94（1H，d，J=2.0Hz），8.13（1H，d，J=4.4Hz）。

製造例187－3

（4－（1－甲基胺甲醯基－1H－吲哚－6－基氧基）吡啶－2－基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯

按照製造例5－2相同方法，使用6－（2－胺基吡啶－4－基氧基）吲哚－1－甲替醯胺（315mg，1.12mmol），三乙胺（0.51㎖，3.7mmol），氯甲酸苯酯（0.42㎖，3.4mmol），製成淡桃色結晶之標題化合物（404mg，0.77mmol，69%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.78（3H，d，J=4.4Hz），6.74（1H，d，J=3.6Hz），7.02（

(324)

1H，dd，J=2.4，5.6Hz），7.05（1H，dd，J=2.4，8.4Hz），7.16（4H，d，J=7.8Hz），7.29（2H，t，J=7.8Hz），7.42（4H，t，J=7.8Hz），7.52（1H，m），7.69（1H，d，J=8.4Hz），7.86（1H，d，J=3.6Hz），8.04（1H，d，J=2.4Hz），8.15（H，m），8.44（1H，d，J=5.6Hz）。

實施例 188

6－（2－（3，3－二乙基脲基）吡啶－4－基氧基）吲哚－1－甲替醯胺

按照實施例 5 相同方法，使用（4－（1－甲基胺甲醯基－1H－吲哚－6－基氧基）吡啶－2－基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（100mg，0.19mmol），二乙胺（0.10 ㎖，0.96mmol），製成無色結晶之標題化合物（55mg，0.14mmol，76%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.01（6H，t，J=7.2Hz），2.79（3H，d，J=4.4Hz），3.26－3.32（4H，m），6.56（1H，dd，J=2.0，5.6Hz），6.71（1H，d，J=3.6Hz），6.99（1H，dd，J=2.0，8.8Hz），7.42（1H，d，J=2.0Hz），7.65（1H，d，J=8.8Hz），7.84（1H，d，J=3.6Hz），7.96（1H，d，J=2.0Hz），8.08（1H，d，J=5.6Hz），8.15（1H，m），8.63（1H，s）。

ESI－MS：382.21（M+H）。

實施例 189

6－（2－（3－（2－二乙胺基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）吲哚－1－甲替醯胺

按照實施例 5 相同方法，使用（4－（1－甲基胺甲醯基－1H－吲哚－6－基氧基）吡啶－2－基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（100mg，0.19mmol），2－二乙胺基乙胺（0.14 ㎖，0.96mmol），製成淡黃色結晶之標題化合物（51mg，0.12mmol，63%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.93（6H，t，J=7.6Hz），2.41－2.49（6H，m），2.79（3H，d，J=4.0Hz），3.14（2H，m），6.51（1H，dd，J=2.4，6.0Hz），6.71（1H，d，J=3.6Hz），6.84（1H，d，J=2.4Hz），6.99（1H，d，J=2.4，8.2Hz），7.65（1H，d，J=8.2Hz），7.84（1H，d，J=3.6Hz），7.96（1H，d，J=2.4Hz），8.02（1H，d，J=6.0Hz），8.16（2H，m），9.13（1H，s）。

ESI－MS：425.29（M+H）。

實施例 190

6－（2－（（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）吲哚－1－甲替醯胺

按照實施例 5 相同方法，使用（4－（1－甲基胺甲醯

(326)

基－1H－吲哚－6－基氧基）吡啶－2－基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（100mg，0.19mmol），4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶（148mg，0.96mmol），製成無色結晶之標題化合物（72mg，0.16mmol，82%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.19－1.31（2H，m），1.63（4H，m），1.76（2H，m），2.09（1H，m），2.44（4H，m），2.79（3H，d，J=4.0Hz），2.82（2H，m），3.92（2H，m），6.55（1H，dd，J=2.4，5.6Hz），6.71（1H，d，J=3.8Hz），6.98（1H，dd，JJ=2.4，8.8Hz），7.32（1H，d，J=2.4Hz），7.65（1H，d，J=8.8Hz），7.84（1H，d，J=3.8Hz），7.96（1H，d，J=2.4Hz），8.08（1H，d，J=5.6Hz），8.15（1H，m），9.12（1H，s）。

ESI－MS：436.32（M+H）。

實施例191

6－（6－（3－乙基脲基）嘧啶－4－基氧基）吲哚－1－甲替醯胺

按照製造例5－2相同方法，使用6－（6－胺基嘧啶－4－基氧基）吲哚－1－甲替醯胺（245mg，0.865mmol），三乙胺（0.40㎖，2.9mmol），氯甲酸苯酯（0.33㎖，2.6mmol），製成淡黃色結晶之中間化合物之〔4－（1－甲基胺甲醯基－1H－吲哚－6－基氧基）嘧啶－6－基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（597mg）。再按

(327)

照實施例 5 相同方法，使用該中間化合物（143mg），乙胺鹽酸鹽（88mg，1.1mmol），三乙胺（0.5 ml），製成無色結晶之標題化合物（43mg，0.12mmol）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.03（3H，t，J=6.8Hz），2.80（3H，s），3.10（2H，m），6.71（1H，s），6.99（1H，d，J=8.4Hz），7.01（1H，s），7.04（1H，m），7.62（1H，d，J=8.4Hz），7.84（1H，s），7.98（1H，s），8.16（1H，m），8.36（1H，s），9.45（1H，s）。

ESI－MS：355.27（M+H），377.26（M+Na）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例 191－1

6－（1H－吲哚－6－基氧基）嘧啶－4－基胺

懸濁氫化鈉（200mg，5.00mmol）於二甲亞碸（8 ml）中，室溫下攪拌中，依序加入 6－羥基吲哚（666mg，5.00mmol），6－胺基－4－氯嘧啶（518mg，4.00mmol），在 60℃下攪拌 2 小時，繼在 80℃攪拌 1 小時，然後在 100℃下攪拌 1.5 小時。待冷卻至室溫後，反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，濃縮，所得結晶懸濁於乙酸乙酯（50 ml）中，室溫下攪拌一夜後，濾取結晶，用二乙醚洗淨，乾燥而得淡黃色結晶之標題化合物（322mg，1.42mmol，35.6%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：5.56

（1H，s），6.44（1H，s），6.72（2H，s），6.76（1H，d，J=8.4Hz），7.12（1H，s），7.34（1H，s），7.55（1H，d，J=8.4Hz），8.05（1H，s），11.13（1H，brs）。

製造例 191－2

6－（6－胺基嘧啶－4－基氧基）吲哚－1－甲替醯胺

按照製造例 5－1 相同方法，使用 6－（1H－吲哚－6－基氧基）嘧啶－4－基胺（320mg，1.41mmol），氫化鈉（68mg，1.7mmol，60%在油中），N－甲基胺基甲酸苯酯（257mg，1.7mmol），製成無色結晶之標題化合物（245mg，0.865mmol，61.3%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.80（3H，d，J=4.4Hz），5.64（1H，s），6.69（1H，d，J=3.6Hz），6.77（2H，s），6.96（1H，dd，J=2.0，8.4Hz），7.61（1H，d，J=8.4Hz），7.81（1H，d<J=3.6Hz），7.94（1H，d，J=2.0Hz），8.05（1H，s），8.12（1H，m）。

實施例 192

6－（6－（3，3－二乙基脲基）嘧啶－4－基氧基）吲哚－1－甲替醯胺

按照實施例 5 相同方法，使用實施例 191 中所得中間化合物（149mg），二乙胺（0.11 mℓ，1.1mmol），製成

(329)

乳白色結晶之標題化合物（63mg，0.16mmol）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.03（6H，t，J=7.2Hz），2.80（3H，d，J=4.4Hz），3.33（4H，q，J=7.2Hz），6.71（1H，d，J=3.8Hz），7.00（1H，dd，J=2.0，8.4Hz），7.31（1H，s），7.62（1H，d，J=8.4Hz），7.83（1H，d，J=3.8Hz），7.98（1H，d，J=2.0Hz），8.15（1H，m），8.38（1H，s），9.31（1H，s）。

ESI－MS：383.23（M+H），405.26（M+Na）。

實施例 193

6－（6－（3－（2－二乙胺基乙基）脲基）嘧啶－4－基氧基）吲哚－1－甲替醯胺

按照實施例 5 相同方法，使用實施例 191 中所得中間化合物（164mg），2－二乙胺基乙胺（0.15 mℓ，1.1mmol），製成灰白色結晶之標題化合物（63mg，0.15mmol）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.93（6H，t，J=7.0Hz），2.44（6H，m），2.80（3H，d，J=4.0Hz），3.13（2H，m），6.70（1H，，J=3.6Hz），6.90（2H，m），7.43（1H，brs），7.62（1H，d，J=8.4Hz），7.83（1H，d，J=3.6Hz），7.98（1H，d，J=1.6Hz），8.15（1H，m），8.34（1H，s），9.63（1H，s）。

ESI－MS：426.31（M+H）。

(330)

實施例 194

6－（6－（（（4－吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基羰基）胺基）嘧啶－4－基氧基）吲哚－1－甲替醯胺

按照實施例 5 相同方法，使用實施例 191 中所得中間化合物（141mg），4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶（167mg，1.08mmol），製成無色結晶之標題化合物（59mg，0.13mmol）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.22－1.34（2H，m），1.64（4H，m），1.78（2H，m），2.12（1H，m），2.44（4H，m），2.80（3H，d，J=4.0Hz），2.88（2H，m），3.93（2H，m），6.70（1H，d，J=3.6Hz），6.99（1H，dd，J=2.0，8.4Hz），7.20（1H，s），7.62（1H，d，J=8.4Hz），7.83（1H，d，J=3.6Hz），7.97（1H，d，J=2.0Hz），8.15（1H，m），8.38（1H，s），9.73（1H，s）。

ESI－MS：464.26（M+H）。

實施例 195

4－（6－（3－乙基脲基）嘧啶－4－基氧基）吲哚－1－甲替醯胺

按照製造例 5－2 相同方法，使用 4－（6－胺基嘧啶－4－基氧基）吲哚－1－甲替醯胺（245mg，0.865mmol），三乙胺（0.40 ㎖，2.9mmol），氯甲酸苯酯（0.33 ㎖

(331)

，2.6mmol），製成淡黃色結晶之中間化合物之（4－（1－甲基胺甲醯基－1H－吲哚－4－基氧基）嘧啶－6－基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯和（4－（1－甲基胺甲醯基－1H－吲哚－4－基氧基）嘧啶－6－基）胺基甲酸苯酯之混合物（379mg）。再按照實施例 5 相同方法，使用上述中間化合物（94mg），乙胺鹽酸鹽（78mg，0.96mmol），三乙胺（0.5 ㎖），製成無色結晶之標題化合物（41mg，0.12mmol）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.03（3H，t，J=7.4Hz），2.82（3H，d，J=4.0Hz），3.12（2H，m），6.40（1H，d，J=3.8Hz），6.98（1H，d，J=8.0Hz），7.05（1H，s），7.28（1H，t，J=8.0Hz），7.31（1H，m），7.76（1H，d，J=3.8Hz），8.14（1H，d，J=8.0Hz），8.17（1H，m），8.33（1H，m），9.48（1H，s）。

ESI－MS：355.20（M+H），377.25（M+Na）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例 195－1

6－（1H－吲哚－4－基氧基）嘧啶－4－基胺

按照製造例 191－1 相同反應進行，使用 6－胺基－4－氯嘧啶（777mg，6.00mmol），4－羥基吲哚（999mg，7.50mmol），氫化鈉（300mg，7.50mmol），在 100℃下反應 6 小時，製成灰白色結晶之標題化合物（568mg，

2.51mmol，41.8%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：5.56（1H，s），6.13（1H，m），6.70（2H，brs），6.74（1H，d，J=8.0Hz），7.09（1H，t，J=8.0Hz），7.29（2H，m），8.05（1H，s），11.28（1H，s）。

製造例 195－2

4－（6－胺基嘧啶－4－基氧基）吲哚－1－替醯胺

按照製造例 5－1 相同方法，使用 6－（1H－吲哚－4－基氧基）嘧啶－4－基胺（300mg，1.33mmol），氫化鈉（83mg，2.1mmol，60%在油中），N－甲基胺基甲酸苯酯（314mg，2.07mmol），製成無色結晶之標題化合物（279mg，0.985mmol，74.0%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.82（3H，d，J=4.4Hz），5.64（1H，s），6.39（1H，d，J=3.6Hz），6.77（2H，brs），6.94（1H，d，J=8.0Hz），7.27（1H，t，J=8.0Hz），7.75（1H，d，J=3.6Hz），8.04（1H，s），8.12（1H，d，J=8.0Hz），8.15（1H，m）。

實施例 196

4－（6－（3，3－二乙基脲基）嘧啶－4－基氧基）吲哚－1－甲替醯胺

按照實施例 5 相同方法，使用實施例 195 中所得中間

化合物（94mg），二乙胺（0.10 ml，0.96mmol），製成無色結晶之標題化合物（54mg，0.14mmol）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.04（6H，t，J=6.8Hz），2.82（3H，d，J=4.0Hz），3.34（4H，q，J=6.8Hz），6.41（1H，d，J=3.8Hz），6.98（1H，d，J=8.0Hz），7.28（1H，t，J=8.0Hz），7.36（1H，s），7.76（1H，d，J=3.8Hz），8.14（1H，d，J=8.0Hz），8.17（1H，m），8.35（1H，s），9.34（1H，s）。

ESI－MS：383.31（M+H），405.22（M+Na）。

實施例 197

4－（6－（3－（2－二乙胺基乙基）脲基）嘧啶－4－基氧基）吲哚－1－甲替醯胺

按照實施例 5 相同方法，使用實施例 195 中所得中間化合物（94mg），2－二乙胺基乙胺（0.14 ml，0.96mmol），製成無色結晶之標題化合物（49mg，0.12mmol）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.93（6H，t，J=7.0Hz），2.45（6H，m），2.82（3H，d，J=4.0Hz），3.14（2H，m），6.40（1H，d，J=3.4Hz），6.98（1H，d，J=8.0Hz），7.04（1H，s），7.28（1H，t，J=8.0Hz），7.45（1H，m），7.76（1H，d，J=3.4Hz），8.14（1H，d，J=8.0Hz），8.17（1H，m），8.32（1H，s），8.65（1H，brs）。

ESI－MS：426.27（M+H）。

(334)

實施例 198

4－（6－（（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）嘧啶－4－基氧基）吲哚－1－甲替醯胺

按照實施例 5 相同方法，使用實施例 195 中所得中間化合物（94mg），4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶（148mg，0.96mmol），製成無色結晶之標題化合物（57mg，0.12mmol）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.22－1.35（2H，m），1.64（4H，m），1.78（2H，m），2.13（1H，m），2.45（4H，m），2.82（3H，d，J=3.2Hz），2.89（2H，m），3.94（2H，m），6.40（1H，m），6.98（1H，d，J=8.0Hz），7.26（1H，s），7.28（1H，t，J=8.0Hz）7.76（1H，m），8.13（1H，d，J=8.0Hz），8.16（1H，m），8.35（1H，s），9.35（1H，s）。

ESI－MS：464.35（M+H）。

實施例 199

5－（2－（3－（3－二乙胺基丙基）脲基）吡啶－4－基胺基）吲哚－1－甲替醯胺

溶解 1－（4－氯吡啶－2－基）－3－（3－二乙胺基丙基）脲（30mg，0.11mmol）於乙氧基乙醇（1.1 mℓ），

(335)

加入吡啶鹽酸鹽（24mg，0.22mmol），5－胺基吲唑－1－甲替醯胺（22mg，0.12mmol，製造例 218－2），在130℃下攪拌 2 小時。待冷卻至室溫後，反應液用飽和碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯分離，有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，減壓下濃縮。殘渣用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 NH，己烷：乙酸乙酯=1：3~乙酸乙酯~乙酸乙酯：甲醇=93：7）精製，製成淡黃色粉末之標題化合物（8mg，0.018mmol，17%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.94（6H，t，J=6.8Hz），1.54（2H，m），2.37－2.46（6H，m），2.83（3H，d，J=3.6Hz），3.16（2H，m），6.42（1H，d，J=5.8Hz），6.63（1H，d，J=3.2Hz），6.73（1H，s），7.07（1H，d，J=8.8Hz），7.37（1H，s），7.76（1H，d，J=5.8Hz），7.80（1H，m），8.08（1H，m），8.19（1H，d，J=8.8Hz），8.66（1H，s），8.81（1H，m），8.86（1H，s）。

ESI－MS：433.36（M+H）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例 199－1

（4－氯吡啶－2－基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯

溶解 2－胺基－4－氯吡啶（5.00g，38.9mmol，國際專利公開第 02/32872 公報）於四氫呋喃（200 mℓ）中，加

(336)

入三乙胺（17.9 ㎖，128mmol），冰水槽中攪拌下滴加氯甲酸苯酯（14.6 ㎖，117mmol），室溫下攪拌 1.5 小時。反應液用水和乙酸乙酯分離，有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，減壓下濃縮之。所得殘渣以矽膠過濾，濃縮後所得結晶懸濁於二乙醚後，濾取結晶，用二乙醚後洗淨後，乾燥而得淡黃色結晶之標題化合物（3.77g，10.2mmol，26.3%）。減壓下濃縮母液後，重複同樣操作，而得淡黃色結晶（二次結晶）之標題化合物（3.89g，10.5mmol，27.1%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：7.20（4H，d，J=7.6Hz），7.30（2H，t，J=7.6Hz），7.44（4H，t，J=7.6Hz），7.68（1H，dd，J1.6，5.2Hz），8.21（1H，d，J=1.6Hz），8.60（1H，d，J=5.2Hz）。

製造例 199－2

1－（4－氯吡啶－2－基）－3－（3－二乙胺基丙基）脲

溶解（4－氯吡啶－2－基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（738mg，2.00mmol）於 N，N－二甲基甲醯胺（8.0 ㎖）中，加入 N，N－二乙基－1，3－二胺基丙烷（1.57 ㎖，10.0mmol），在室溫下攪拌 1 小時。反應液用水和乙酸乙酯分離，有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，減壓下濃縮之。所得殘渣用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 NH，己烷－乙酸乙酯－甲醇系）精製

，而得淡褐色油狀之標題化合物（309mg，1.09mmol，54.3%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.92（6H，t，J=7.0Hz），1.54（2H，m），2.35－2.44（6H，m），3.16（2H，m），7.02（1H，d，J=5.6Hz），7.54（1H，s），7.73（1H，brs），8.13（1H，d，J=5.6Hz），9.31（1H，m）。

實施例200

5－（N－（2－（3－（3－二乙胺基丙基）脲基）吡啶－4－基）－N－甲胺基）吲哚－1－甲替醯胺

按照實施例199相同方法，使用5－（N－甲胺基）吲哚－1－甲替醯胺（22mg，0.11mmol），1－（4－氯吡啶－2－基）－3－（3－二乙胺基丙基）脲（30mg，0.11mmol，製造例199－2），吡啶鹽酸鹽（25mg，0.22mmol），製成淡黃色粉末之標題化合物（6mg，0.013mmol，12%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.91（6H，t，J=7.0Hz），1.51（2H，m），2.34－2.43（6H，m），2.83（3H，d，J=4.0Hz），3.13（2H，m），3.23（3H，s），6.11（1H，d，J=6.0Hz），6.40（1H，s），6.70（1H，d，J=3.6Hz），7.10（1H，d，J=8.6Hz），7.44（1H，s），7.69（1H，d，J=6.0Hz），7.84（1H，d，J=3.6Hz），8.14（1H，m），8.27（1H，d，J=8.6Hz）

，8.76（1H，s），8.78（1H，brs）。

ESI－MS：452.38（M+H）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例200－1

5－（N－甲胺基）吲哚－1－甲替醯胺

溶解5－胺基吲哚－1－甲替醯胺（22mg，0.11mmol，製造例218－2）於甲醇（5.5㎖）中，加入苯駢三唑－1－基甲醇（434mg，2.91mmol）。直後析出結晶，因此，追加甲醇（5.5㎖）加以溶解，在室溫下攪拌1.25小時。然後在60℃下加熱攪拌1小時。待冷卻後，濾取所析出結晶，用甲醇洗淨、乾燥、而得無色結晶（421mg）。溶解於N，N－二甲基甲醯胺（4.2㎖）－甲醇（21㎖）之混合液中，室溫攪拌下，加入氫化硼鈉（99mg，2.63mmol），攪拌1.5小時。再追加氫化硼鈉（99mg，2.63mmol），室溫下再攪拌12小時。前得結晶之母液經減壓濃縮後所得殘渣，再用氫化硼鈉（342mg，9.02mmol）施與相同反應。兩反應液用飽和碳酸氫鈉水溶液－乙酸乙酯分離。合併兩有機層，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮。殘渣用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞BW－300，己烷－乙酸乙酯－甲醇系）精製，乾燥而得淡桃色結晶之標題化合物（255mg，1.25mmol，43.1%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.66

（3H，s），2.78（3H，d，J=4.4Hz），5.32（1H，brs），6.42（1H，d，J=3.6Hz），6.56（1H，d，J=2.4Hz），6.57（1H，dd，J=2.4，9.0Hz），7.61（1H，d，J=3.6Hz），7.84（1H，d，J=4.4Hz），7.93（1H，d，J=9.0Hz）。

實施例 201

5－（2－（3，3－二乙基脲基）吡啶－4－基胺基）吲哚－1－苯基替醯胺

溶解 5－（2－胺基吡啶－4－基胺基）吲哚－1－苯基替醯胺（69mg，0.20mmol）於四氫呋喃（14 ㎖）中，加入三乙胺（0.055 ㎖，0.40mmol）之後，冰冷下攪拌中加入氯甲酸苯酯（0.038 ㎖，0.30mmol）。該反應溶液中，取其 7.0 ㎖移至另一容器，減壓下濃縮。再溶解於 N，N－二甲基甲醯胺（1.0 ㎖）中，使用二乙胺（0.031 ㎖，0.30mmol）按照實施例 27 相同反應進行，所得粗製物用 TLC（富士矽利西亞 NH，展開溶劑：乙酸乙酯）精製，而得淡黃色結晶之標題化合物（2.0mg，0.005mmol）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.07（6H，t，J=7.0Hz），3.33（4H，m），6.52（1H，m），6.72（1H，m），7.14（2H，m），7.40（3H，m），7.52（1H，s），7.66（2H，d，J=7.6Hz），7.83（1H，d，J=6.4Hz），8.04（1H，d，J=2.8Hz），8.18（2H，m），8.65（1H，s），10.03（1H，s）。

(340)

原料化合物按照下列方法合成。

製造例 201－1

5－硝基吲哚－1－苯基替醯胺

懸濁氫化鈉（802mg，20.0mmol，60%在油中）於N，N－二甲基甲醯胺（40 ml）中，加入5－硝基吲哚（2.50g，15.4mmol），室溫下攪拌30分鐘。其中加入異氰酸苯酯（2.01 ml，1.23mmol），再於室溫下攪拌1.5小時。反應液中加入水（80 ml），室溫下攪拌30分鐘後，濾取所析出結晶，依序用水，二乙醚洗淨，經吸引乾燥，而得淡黃色結晶之標題化合物（3.53g，12.3mmol，79.8%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：7.00（1H，d，J=3.6Hz），7.16（1H，t，J=8.0Hz），7.40（2H，t，J=8.0Hz），7.65（2H，d，J=8.0Hz），8.17（1H，dd，J=2.4，9.2Hz），8.25（1H，d，J=3.6Hz），8.36（1H，d，J=9.2Hz），8.62（1H，d，J=2.4Hz），10.30（1H，s）。

製造例 201－2

5－胺基吲哚－1－苯基替醯胺

溶解5－硝基吲哚－1－苯基替醯胺（3.53g，12.3mmol）於乙醇（250 ml）中，加入水（50 ml），電解鐵粉（2.75g，49.2mmol），氯化銨（5.26g，98.4mmol）

，在 80℃下加熱攪拌 2 小時。待冷卻至室溫後，過濾，不溶性物用乙酸乙酯洗淨，減壓下濃縮濾液。再用水和（乙酸乙酯+四氫呋喃）分離，有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，減壓下濃縮之。所得殘渣用二乙醚固化處理，懸濁結晶於二乙醚後，濾取結晶，用二乙醚洗淨後乾燥而得淡紅色粉末之標題化合物（681mg，2.71mmol，22.0%）。減壓下濃縮母液後，重複相同操作，而得淡紅色粉末（二次結晶）之標題化合物（590mg，2.35mmol，19.1%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：4.80（2H，s），6.48（1H，d，J=3.4Hz），6.59（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），6.71（1H，d，J=2.4Hz），7.09（1H，d，J=7.6Hz），7.34（2H，t，J=7.6Hz），7.61（2H，d，J=7.6Hz），7.84（1H，d，J=3.4Hz），7.88（1H，d，J=8.8Hz），9.79（1H，s）。

製造例 201－3

5－（2－胺基吡啶－4－基胺基）吲哚－1－苯基替醯胺

溶解 2－胺基－4－氯吡啶（500mg，0.446mmol）於N－甲基吡咯烷酮－1－苯基替醯胺（5.0 ㎖）中，加入吡啶鹽酸鹽（750mg），5－胺基吲哚－1－苯基替醯胺（408mg，1.62mmol），在 100℃下攪拌 6.5 小時。待冷卻至室溫後，反應液用飽和碳酸氫鈉水溶液－乙酸乙酯分離

(342)

，有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，減壓下濃縮。殘渣用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 NH，己烷－乙酸乙酯－甲醇系）精製。所得淡黃色油狀物用二乙醚固化處理，懸濁結晶於二乙醚，濾取結晶，用二乙醚洗淨，乾燥而得淡黃色結晶之標題化合物（188mg，0.464mmol，35.7%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：5.45（2H，m），5.99（1H，d，J=2.0Hz），6.10（1H，dd，J=2.0，6.0Hz），6.69（1H，d，J=3.6Hz），7.07（1H，dd，J=2.0，8.6Hz），7.12（1H，t，J=7.6Hz），7.37（3H，m），7.56（1H，d，J=6.0Hz），7.63（2H，d，J=7.6Hz），8.00（1H，d，J=3.6Hz），8.14（1H，d，J=8.6Hz），8.26（1H，s），9.98（1H，s）。

實施例 202

5－（2－（3－（3－二乙胺基丙基）脲基）吡啶－4－基胺基）吲哚－1－苯基替醯胺

溶解 5－（2－胺基吡啶－4－基胺基）吲哚－1－苯基替醯胺（69mg，0.20mmol，製造例 201－3）於四氫呋喃（14 ㎖）中，加入三乙胺（0.055 ㎖，0.40mmol）後，冰冷下攪拌中加入氯甲酸苯酯（0.038 ㎖，0.30mmol）。該反應液中取其 7.0 ㎖移至另外容器，殘餘在減壓下濃縮，然後溶解在 N，N－二甲基甲醯胺（1.0 ㎖），再使用 N，N－二乙基－1，3－二胺基丙烷（0.047 ㎖，0.30mmol

），按照實施例 201 相同反應進行，所得粗製物用 TLC（富士矽利西亞 NH，展開溶劑：乙酸乙酯/乙醇=10/1）精製，所得結晶懸濁於乙酸乙酯中，濾取結晶，乾燥而得無色結晶之標題化合物（3mg，0.006mmol）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.93（6H，t，J=7.0Hz），1.53（2H，m），2.42（6H，m），3.18（2H，m），6.43（1H，d，J=5.6Hz），6.70（1H，s），6.75（1H，s），7.12（2H，m），7.38（3H，m），7.64（2H，d，J=8.0Hz），7.76（1H，d，J=5.6Hz），8.03（1H，s），8.16（1H，d，J=9.2Hz），8.70（1H，s），8.78（1H，m），8.36（1H，s），10.01（1H，s）。

ESI－MS：4500.54（M+H）。

實施例 203

5－（5－氰基－2－（3－（2－二乙胺基乙基）脲基）吡啶－4－基胺基）吲哚－1－苯基替醯胺

按照製造例 5－2 相同反應進行，使用 5－（2－胺基－5－氰基吡啶－4－基胺基）吲哚－1－苯基替醯胺（60mg，0.16mmol），三乙胺（0.056 ㎖，0.41mmol），氯甲酸苯酯（0.082 ㎖，0.66mmol）之後，減壓下濃縮溶劑。再按照實施例 5 相同方法，使用上述合成物和 2－二乙胺基乙胺（0.115 ㎖，0.81mmol），製成淡黃色結晶之標題化合物（63mg，0.12mmol，76%）。

(344)

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.92（6H，t，J=7.0Hz），2.38－2.46（6H，m），3.09（H2，m），6.75（1H，d，J=3.8Hz），7.03（1H，brs），7.13（1H，dd，J=6.8，7.6Hz），7.18（1H，dd，J=2.0，8.8Hz），7.38（2H，t，J=7.6Hz），7.48（1H，d，J=2.0Hz），7.65（3H，m），8.07（1H，d，J=3.8Hz），8.21（1H，d，J=8.8Hz），8.25（1H，s），8.87（1H，s），9.21（1H，brs），10.06（1H，s）。

ESI－MS：511.53（M+H）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例 203－1

5－（2－胺基－5－氰基吡啶－4－基胺基）吲哚－1－苯基替醯胺

溶解 2－胺基－4－氯－5－氰基吡啶（200mg，1.30mmol，製造例 215－2）於乙氧基乙醇（13.0 mℓ）中，加入 5－胺基吲哚－1－苯基替醯胺（408mg，1.62mmol，製造例 201－2），吡啶鹽酸鹽（315mg，2.73mmol），在 130℃下加熱攪拌 4 小時。待冷卻至室溫後，反應液用飽和碳酸氫鈉水溶液－乙酸乙酯分離，有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，減壓下濃縮。殘渣用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 NH，己烷：乙酸乙酯=2：3~乙酸乙酯~乙酸乙酯：甲醇=95：5）精製。所得淡黃色油狀物用二乙醚固化處理，懸濁結晶於二乙醚，濾取結晶，用

(345)

二乙醚洗淨，乾燥而得無色結晶之標題化合物（171mg，0.464mmol，35.7%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：5.77（1H，s），6.40（2H，brs），6.74（1H，d，J=3.6Hz），7.13（1H，t，J=7.6Hz），7.17（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.38（2H，t，J=7.6Hz），7.46（1H，d，J=2.4Hz），7.64（2H，d，J=7.6Hz），8.04（1H，s），8.05（1H，d，J=3.6Hz），8.20（1H，d，J=8.8Hz），8.35（1H，s），10.04（1H，s）。

實施例 204

5－（5－氰基－2－（（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基胺基）吲哚－1－苯基替醯胺

按照實施例 203 相同反應進行，使用 5－（2－胺基－5－氰基吡啶－4－基胺基）吲哚－1－苯基替醯胺（60mg，0.16mmol，製造例 203－1），三乙胺（0.056 ㎖，0.41mmol），氯甲酸苯酯（0.082 ㎖，0.66mmol），4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶（126mg，0.81mmol），製成無色結晶之標題化合物（73mg，0.13mmol，82%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.17－1.28（2H，m），1.62（4H，m），1.73（2H，m），2.07（1H，m），2.42（4H，m），2.80（2H，m），3.87（2H，m），6.75（1H，d，J=3.6Hz），7.13（1H，t，

J=7.6Hz），7.18（1H，d，J=8.8Hz），7.38（3H，m），7.48（1H，s），7.64（2H，d，J=7.6Hz），8.07（1H，d，J=3.6Hz），8.20（1H，d，J=8.8Hz），8.30（1H，s），8.87（1H，s），9.20（1H，brs），10.06（1H，s）。

實施例205

5－（N－（2－（3－二乙胺基丙基）脲基）－5－氰基吡啶－4－基）－N－甲胺基）吲哚－1－甲替醯胺

按照實施例203相同反應進行，使用5－（N－（2－胺基－5－氰基吡啶－4－基）－N－甲胺基）吲哚－1－甲替醯胺（13mg，0.041mmol），氯甲酸苯酯（0.011 mℓ，0.089mmol），三乙胺（0.014 mℓ，0.10mmol），N，N－二乙基－1，3－二胺基丙烷（0.032 mℓ，0.21mmol），製成無色結晶之標題化合物（13mg，0.027mmol，67%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.92（6H，t，J=7.0Hz），1.53（2H，m），2.41（6H，m），2.82（3H，d，J=4.0Hz），3.14（2H，m），3.29（3H，s），6.65（1H，d，J=3.6Hz），7.09（1H，s），7.13（1H，dd，J=2.0，8.8Hz），7.45（1H，d，J=2.0Hz），7.74（1H，brs），7.84（1H，d，J=3.6Hz），8.10（1H，s），8.15（1H，m），8.23（1H，d，J=8.8Hz），9.27（1H，s）。

ESI－MS：477.40（M+H）。

(347)

原料化合物按照下列方法合成。

製造例 205－1

5－（N－（2－胺基－5－氰基吡啶－4－基）－N－甲胺基）吲哚－1－甲替醯胺

按照製造例 203－1 相同方法，使用 2－胺基－4－氯－5－氰基吡啶（27mg，0.18mmol，製造例 215－2），5－（N－甲胺基）吲哚－1－甲替醯胺（30mg，0.15mmol），吡啶鹽酸鹽（38mg，0.38mmol），製成無色結晶之標題化合物（13mg，0.041mmol，35.7%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：5.77（1H，s），6.40（2H，brs），6.74（1H，d，J=3.6Hz），7.13（1H，t，J=7.6Hz），7.17（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.38（2H，t，J=7.6Hz），7.46（1H，d，J=2.4Hz），7.64（2H，d，J=7.6Hz），8.04（1H，s），8.05（1H，d，J=3.6Hz），8.20（1H，d，J=8.8Hz），8.35（1H，s），10.04（1H，s）。

實施例 206

N1－甲基－5－（2－（吖丁啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

含有製造例 5－2 所合成之 N－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（116mg，0.222mmol）之 N，N－

(348)

二甲基甲醯胺（1 ml）溶液中，加入吖丁啶鹽酸鹽（104mg，1.11mmol）和三乙胺（0.155 ml，1.11mmol），在室溫下攪拌一夜。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用無水硫酸鈉乾燥。減壓下濃縮所得殘渣用乙醚：己烷=1：1之混合溶液洗淨，濾取固體而得標題化合物（50mg）之結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.03－2.13（2H，m），2.83（3H，d，J=6.2Hz），3.99（4H，t，J=7.9Hz），6.54（1H，dd，J=2.2，6.7Hz），6.68（1H，d，J=3.9Hz），7.03（1H，dd，J=2.2，8.3Hz），7.35（1H，d，J=2.2Hz），7.41（1H，d，J=2.2Hz），7.87（1H，d，J=3.9Hz），8.04（1H，d，J=6.7Hz），8.03－8.20（1H，m），8.28（1H，t，J=8.3Hz），8.88（1H，s）。

實施例207

N1－乙基－5－（2－（吖丁烷－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例206相同方法，使用製造例55－1所合成之N－（4－（1－（乙胺基）羰基－1H－5－吲哚氧基）－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（120mg，0.224mmol）和N，N－二甲基甲醯胺（1 ml），吖丁啶鹽酸鹽（105mg，1.12mmol），三乙胺（0.156 ml，1.12mmol），製成標題化合物（50mg）之白色結晶。

(349)

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.19（3H，t，J=7.9Hz），2.04－2.13（2H，m），3.27－3.36（2H，m），3.90（4H，t，J=7.0Hz），6.52（1H，dd，J=1.9，6.5Hz），6.67（1H，d，J=3.9Hz），7.02（1H，dd，J=1.9，8.4Hz），7.34（1H，d，J=1.9Hz），7.42（1H，d，J=1.9Hz），7.90（1H，d，J=3.9Hz），8.05（1H，d，J=6.5Hz），8.21（1H，t，J=6.5Hz），8.28（1H，d，J=8.4Hz），8.88（1H，s）。

實施例 208

N1－環丙基－5－（2－（吖丁啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 206 相同方法，使用實施例 68 相同方法所合成之 N－（4－（1－環丙基胺基羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯和 N－（4－（1－環丙基胺基羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）胺基甲酸苯酯之混合物（228mg）中，加入 N，N－二甲基甲醯胺（2 ㎖），吖丁啶鹽酸鹽（194mg，2.07mmol），三乙胺（0.29 ㎖，2.08mmol），製成標題化合物之白色結晶（80mg）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.59－0.65（2H，m），0.70－0.78（2H，m），2.03－2.13（2H，m），2.73－2.82（1H，m），3.89（4H，t，J=7.1Hz），6.52（1H，dd，J=2.0，6.6Hz），6.64（1H，d，

J=3.9Hz），7.02（1H，dd，J=2.0，8.5Hz），7.34（1H，d，J=2.0Hz），7.41（1H，d，J=2.0Hz），7.87（1H，d<J=3.9Hz），8.05（1H，d，J=6.6Hz），8.23－8.30（2H，m），8.87（1H，s）。

實施例209

N1－甲基－5－（2－（（（4－（嗎福啉－4－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺

含有製造例40所合成之N1－甲基－5－（2－（4－氧基六氫吡啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺（476mg）之二氯甲烷（3.5㎖）溶液中，加入嗎福啉（228mg，1.64mmol），三乙醯氧基氫化硼鈉（372mg，1.76mmol），乙酸（0.134㎖，2.34mmol），在室溫下攪拌一夜。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用無水硫酸鈉乾燥。減壓下濃縮，殘渣用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞NH，乙酸乙酯－甲醇系）精製。所得固體用乙醚－己烷=1：1之混合溶液洗淨，濾取而得標題化合物（110mg）之結晶。

MS Spectrum（ESI）：479（M+1），958（2M+1）。

實施例210

N1－甲基－5－（2－（（（4－吖丁啶－1－基）六

(351)

氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺

含有實施例40所合成之N1－甲基－5－（2－（4－氧基六氫吡啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺（555mg，1.36mmol）之二氯甲烷（3.7 ml）溶液中，加入吖丁啶鹽酸鹽（179mg，2.00mmol），三乙醯氧基氫化硼鈉（434mg，2.05mmol），在室溫下攪拌一夜。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用無水硫酸鈉乾燥。減壓下濃縮，殘渣用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 NH，乙酸乙酯－甲醇系）精製。所得固體用乙醚－己烷=1：1之混合溶液洗淨，濾取而得標題化合物之結晶（5mg）以及含有標題化合物之混合物（410mg）。

MS Spectrum（ESI）：449（M+1），897（2M+1）。

實施例211

N1－甲基－5－（2－（（（4－（二乙胺基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例209相同方法，含有實施例40所合成之N1－甲基－5－（2－（4－氧基六氫吡啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺（558mg）之二氯甲烷（4 ml）溶液中，使用二乙胺（0.199 ml，1.92mmol），三乙醯氧基氫化硼鈉（436mg，2.06mmol）

，乙酸（0.157 ㎖，2.74mmol），製成標題化合物（20mg）之結晶以及含有標題化合物之混合物（180mg）。

MS Spectrum（ESI）：465（M+1）。

實施例 212

N1－甲基－5－（2－（（（4－（4－羥基六氫吡啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺

按照實施例 209 相同方法，含有實施例 40 所合成之 N1－甲基－5－（2－（4－氧基六氫吡啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺（500mg）之二氯甲烷（3.5 ㎖）溶液中，使用 4－羥基六氫吡啶（174mg，1.72mmol），三乙醯氧基氫化硼鈉（389mg，1.84mmol），乙酸（0.141 ㎖，2.46mmol），製成標題化合物（100mg）之結晶。

MS Spectrum（ESI）：493（M+1），985（2M+1）。

實施例 213

N1－丙基－5－（2－（吡咯啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

室溫下，懸濁 N1－丙基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺（477mg，1.54mmol）於四氫呋喃（5 ㎖）中，攪拌下加入三乙胺（0.536 ㎖，

3.08mmol），氯甲酸苯酯（0.389 mℓ，3.85mmol），在室溫下攪拌2小時。反應液中加入水，用乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥，減壓下濃縮之。殘渣中加入N，N－二甲基甲醯胺（3 mℓ）和吡咯啶（0.27 mℓ，3.23mmol），室溫下攪拌一夜。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用無水硫酸鈉乾燥，減壓下濃縮，殘渣用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 NH，乙酸乙酯－甲醇系）精製。所得固體用乙醚－己烷=1：1之混合溶液洗淨，濾取而得標題化合物之結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.93（3H，t，J=7.1Hz），1.52－1.65（2H，m），1.74－1.82（4H，m），3.20－3.40（6H，m），6.56（1H，dd，J=2.7，6.3Hz），6.68（1H，d，J=3.6Hz），7.04（1H，dd，J=2.7，7.6Hz），7.37（1H，d，J=2.7Hz），7.44（1H，d，J=2.7Hz），7.94（1H，d，J=3.6Hz），8.08（1H，d，J=6.3Hz），8.23（1H，t，J=7.1Hz），8.28（1H，d，J=7.6Hz），8.61（1H，s）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例213－1

N1－丙基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

氮氣流中，含有國際專利公開第02/32872號公報所記載之4－（1H－5－吲哚基氧基）－2－吡啶胺（487mg

，2.16mmol，CAS No.417722－11－3）之 N，N－二甲基甲醯胺（7 ㎖）溶液中，室溫下攪拌中慢慢加入氫化鈉（104mg，2.6mmol，60%在油中）。攪拌 2 小時後，加入 N－丙基胺基甲酸苯酯（465mg，2.6mmol），攪拌 4 小時。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下濃縮，殘渣用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 NH，乙酸乙酯－甲醇系）過濾，而得含有標題化合物之混合物（500mg）。

MS Spectrum（ESI）：311（M+1）。

實施例 214

N1－異丙基－5－（2－（吡咯啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

室溫下，懸濁 N1－異丙基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺（90mg，0.29mmol）於四氫呋喃（2 ㎖）中，攪拌下加入三乙胺（0.121 ㎖，0.868mmol），氯甲酸苯酯（0.08 ㎖，0.633mmol），室溫下攪拌 2 小時。反應液中加入水，用乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥，減壓下濃縮之。殘渣中加入 N，N－二甲基甲醯胺（1 ㎖）和吡咯啶（0.2 ㎖，2.39mmol），在室溫下攪拌一夜。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層以無水硫酸鈉乾燥。減壓下濃縮，殘渣用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 NH，乙酸乙酯－甲醇系）精製。所得固體用乙醚－己烷=1：1 之混合溶劑洗淨，

(355)

濾取而得標題化合物之結晶（65mg）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.23（6H，d，J=6.8Hz），1.75－1.82（4H，m），3.28－3.46（4H，m），3.98－4.09（1H，m），6.56（1H，dd，J=2.4，6.0Hz），6.68（1H，d，J=3.6Hz），7.04（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.37（1H，d，J=2.4Hz），7.42（1H，d，J=2.4Hz），7.84－8.00（2H，m），8.08（1H，d，J=6.0Hz），8.28（1H，d，J=8.8Hz），8.61（1H，s）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例 214－1

N1－異丙基－5－（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

按照製造例 213－1 相同方法，氮氣中使用國際專利公開第 02/32872 號公報所記載之 4－（1H－5－吲哚基氧基）－2－吡啶胺（482mg，2.16mmol，CAS No.417722－11－3）和 N，N－二甲基甲醯胺（7 ㎖），氫化鈉（94mg，2.57mmol，60%在油中），N－異丙基胺基甲酸苯酯（460mg，2.57mmol），製成標題化合物之結晶（220mg）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.22（6H，d，J=6.8Hz），3.97－4.08（1H，m），5.76（1H，d，J=2.0Hz），5.85（2H，s），6.14（1H，dd，J=2.0

，5.6Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），7.02（1H，dd，J=2.0，8.8Hz），7.34（1H，d，J=2.4Hz），7.77（1H，d，J=6.0Hz），7.94－7.96（2H，m），8.27（1H，d，J=8.8Hz）。

實施例215

N1－甲基－5－（2－（甲胺基羰基）胺基－5－氧基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

製造例215－1

N1－甲基－5－（2－胺基－5－氰基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

溶解6－胺基－4－（1H－5－吲哚基氧基）菸鹼基腈（63mg，0.252mmol）於N，N－二甲基甲醯胺（1㎖）中，室溫下攪拌中慢慢加入氫化鈉（11.6mg，0.29mmol，60%在油中）。攪拌30分鐘後，加入N－丙基胺基甲酸苯酯（49.5mg，0.277mmol），再攪拌3小時。加入飽和氯化銨水溶液，用乙酸乙酯萃取，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下濃縮，殘渣用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞NH，乙酸乙酯）精製而得標題化合物（12mg）以及N1－甲基－5－（2－胺基－5－氰基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺（17mg）。

N1－甲基－5－（2－甲胺基羰基）胺基－5－氰基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺；

(357)

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.58（3H，d，J=4.6Hz），2.86（3H，d，J=4.6Hz），7.15（1H，dd，J=2.0，8.3Hz），7.20－7.28（1H，m），7.51（1H，d，J=2.0Hz），7.93（1H，d，J=3.0Hz），8.22（1H，q，J=4.6Hz），8.34（3H，d，J=8.3Hz），8.59（1H，s），9.51（1H，s）。

N1－甲基－5－（2－胺基－5－氰基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺；

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.85（3H，d，J=4.9Hz），5.59（1H，s），6.72（1H，d，J=2.6Hz），6.87（2H，brs），7.13（1H，dd，J=1.6，8.5Hz），7.49（1H，d，J=1.6Hz），7.92（1H，d，J=2.6Hz），8.21（1H，q，J=4.9Hz），8.28（1H，s），8.34（1H，d，J=8.5Hz）。

製造例215－2

2－胺基－4－氯－5－碘吡啶

2－胺基－4－氯吡啶（4.72g，36.7mmol）中，加入N，N－二甲基甲醯胺（47 mℓ），N－碘琥珀醯亞胺（10.7g，47.6mmol）攪拌一夜。加入硫代硫酸鈉水溶液、乙酸乙酯，分離有機相經濃縮後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下濃度，用乙醚－己烷=1：1之混合溶液固化處理，濾取而得標題化合物（7.0g，27.5mmol）。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：4.56（2H

，brs），6.68（1H，s），8.32（1H，s）。

製造例 215－3

2－胺基－4－氯－5－氰基吡啶

製造例 215－2 所合成之 2－胺基－4－氯－5－碘吡啶（1.93g，7.58mmol）中，加入 1－甲基－2－吡咯烷酮（20 mℓ），氰化鋅（0.49g，4.17mmol），四個三苯膦鈀（1.3g，1.12mmol），在 130~135℃下攪拌 5 小時。反應系中加入約 0.28%之氨水 100 mℓ和乙酸乙酯，分離有機層，用飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下濃縮，殘渣用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 NH，乙酸乙酯）過濾，減壓濃縮，殘渣中加入乙醚－己烷=1：1 之混合溶液，攪拌，濾取固體而得標題化合物之結晶（680mg）。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：5.03（2H，brs），6.58（1H，s），8.32（1H，s）。

MS Spectrum（EI）：153（M）。

製造例 215－4

6－胺基－4－（1H－5－吲哚基氧基）菸鹼基腈

溶解 5－羥基吲哚（313mg，2.35mmol）於二甲亞碸（3 mℓ）中，室溫下攪拌中慢慢加入氫化鈉（90mg，2.25mmol）。攪拌 1 小時後加入製造例 215－3 所合成之 2－胺基－4－氯－5－氰基吡啶（300mg，1.96mmol），

(359)

加熱至 120℃，攪拌 4 小時。待冷卻至室溫後，反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。蒸餾去除溶劑，殘渣用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 NH，乙酸乙酯）處理，減壓濃縮含有目的物之餾分，加入乙醚，濾取固體，減壓乾燥而得標題化合物（95mg，0.38mmol，59%）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：5.59（1H，s），6.48（1H，s），6.82（2H，s），6.92（1H，dd，J=2.0，9.0Hz），7.40（1H，d，J=2.0Hz），7.46（1H，t，J=2.0Hz），7.50（1H，d，J=9.0Hz），8.26（1H，s），11.30（1H，s）。

實施例 216

N1－甲基－5－（2－（吡咯啶－1－基羰基）胺基－5－氰基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

室溫下，懸濁實施例 215 所合成之 N1－甲基－5－（2－胺基－5－氰基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺（20mg）於四氫呋喃（0.5 ㎖）中，攪拌下加入三乙胺（0.121 ㎖，0.868mmol），氯甲酸苯酯（0.08 ㎖，0.633mmol），室溫下攪拌 2 小時。反應液中加入水，用乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥，減壓下濃縮。殘渣之一部分（14mg）中，加入 N，N－二甲基甲醯胺（0.5 ㎖），吡咯啶（0.013 ㎖），室溫下攪拌一夜。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用無水硫酸

鈉乾燥。減壓下濃縮，殘渣用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 NH，乙酸乙酯－甲醇系）精製。所得固體用乙醚－己烷=1：1之混合溶液洗淨，濾取而得標題化合物（6mg）之結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.74（4H，brs），2.85（3H，d，J=4.4Hz），3.15－3.40（4H，m），6.72（1H，d，J=4.7Hz），7.15（1H，dd，J=1.9，8.4Hz），7.37（1H，s），7.50（1H，d，J=1.9Hz），7.93（1H，d，J=4.7Hz），8.20－8.26（1H，m），8.33（1H，d，J=8.4Hz），8.64（1H，s），9.28（1H，brs）。

實施例 217

N1－甲基－5－（2－（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基－5－氧基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

室溫下，懸濁實施例 215 所合成之 N1－甲基－5－（2－胺基－5－氰基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺（15mg，0.049mmol）於四氫呋喃（0.5 ㎖）中，攪拌下加入三乙胺（17μl，0.122mmol），氯甲酸苯酯（14μl，0.072mmol），室溫下攪拌 2 小時。反應液中加入水，用乙酸乙酯萃取，用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，減壓下濃縮。殘渣之一部分（14mg）中加入 N，N－二甲基甲醯胺（0.5 ㎖），4－（1－吡咯啶基）六氫吡啶

(361)

（28mg，0.18mmol），室溫下攪拌一夜。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用無水硫酸鈉乾燥，減壓下濃縮，殘渣用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 NH，乙酸乙酯－甲醇系）精製。所得固體用乙醚－己烷=1：1 之混合溶劑洗淨，濾取而得標題化合物之結晶（6mg）。

MS Spectrum（ESI）：488（M+1），975（2M+1）。

實施例 218

N1－甲基－5－（2－（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基－5－氰基－4－吡啶基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

室溫下，懸濁 N1－甲基－5－（2－胺基－5－氰基－4－吡啶基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺（50mg，0.18mmol）於四氫呋喃（1 ㎖）中，攪拌下加入三乙胺（0.057 ㎖，0.41mmol），氯甲酸苯酯（0.041 ㎖，0.325mmol），室溫下攪拌 2 小時。反應液中加入水，用乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥，減壓下濃縮。殘渣中加入 N，N－二甲基甲醯胺（0.5 ㎖），4－（1－吡咯啶基）六氫吡啶（100mg，0.648mmol），在室溫下攪拌一夜。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用無水硫酸鈉乾燥。減壓下濃縮，殘渣用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 NH，乙酸乙酯－甲醇系）精製，而得標題化合物（65mg，0.134mmol）。

(362)

MS Spectrum（ESI）：487（M+1）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例 218－1

N1－甲基－5－硝基－1H－1－吲哚基醯胺

含有 5－硝基吲哚（0.841g，5.19mmol）之 N，N－二甲基甲醯胺（0.5 ml）溶液中，室溫下慢慢加入氫化鈉（228mg，5.7mmol，60%在油中），再加入 N－甲基胺基甲酸苯酯（1.02g，6.74mmol），攪拌一夜。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下濃縮，殘渣用矽膠管柱層析法（己烷－乙酸乙酯系→乙酸乙酯）精製，而得標題化合物（600mg）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.88（3H，d，J=4.4Hz），6.94（1H，d，J=3.6Hz），8.03（1H，d，J=3.6Hz），8.15（1H，dd，J=2.4，9.2Hz），8.36－8.43（2H，m），8.59（1H，d，J=2.4Hz）。

製造例 218－2

N1－甲基－5－胺基－1H－1－吲哚基醯胺

製造例 218－1 所合成之 N1－甲基－5－硝基－1H－1－吲哚基醯胺（0.32g，1.46mmol）中，加入甲醇（6 ml），水（2 ml），鐵（0.32g），氯化銨（0.64g），加熱迴流 2 小時。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用水，

(363)

飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥之。用矽藻土過濾，減壓下濃縮，而得標題化合物（210mg）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.79（3H，d，J=4.4Hz），4.73（2H，brs），6.48（1H，d，J=3.6Hz），6.56（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），6.68（1H，d，J=1.6Hz），7.60（1H，d，J=3.6Hz），7.80－7.88（1H，m），7.89（1H，d，J=8.8Hz）。

製造例 218－3

N1－甲基－5－（2－胺基－5－氰基－4－吡啶基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

製造例 218－2 所合成之 N1－甲基－5－胺基－1H－1－吲哚基醯胺（198mg，1.05mmol）中，加入製造例 215－3 所合成之 2－胺基－4－氯－5－氰基吡啶（123mg，0.80mmol），乙氧基乙醇（3 ml），吡啶鹽酸鹽（186mg，1.60mmol），在 130℃下攪拌 3 小時。待冷卻至室溫後，反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，乙酸乙酯而分離，有機層用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。蒸餾去除溶劑，殘渣用矽膠管柱層析法（己烷－乙酸乙酯系→乙酸乙酯）精製，而得標題化合物（110mg，0.359mmol）。

MS Spectrum（ESI）：307（M+1）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.84（3H，d，J=4.4Hz），5.75（1H，s），6.39（2H，s），

6.66（1H，d，J=3.2Hz），7.13（1H，dd，J=2.0，8.8Hz），7.42（1H，d，J=2.0Hz），7.82（1H，d，J=3.2Hz），8.04（1H，s），8.08－8.14（1H，m），8.23（1H，d，J=8.8Hz），8.30（1H，s）。

實施例 219

N1－甲基－5－（2－（3－（2－二乙胺基乙基）脲基）胺基－5－氰基－4－吡啶基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

室溫下，懸濁製造例 218－3 所合成之 N1－甲基－5－（2－胺基－5－氰基－4－吡啶基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺（36mg，0.12mmol）於四氫呋喃（2 ㎖）中，攪拌下加入三乙胺（0.1 ㎖，0.72mmol），氯甲酸苯酯（0.037 ㎖，0.29mmol），在室溫下攪拌 2 小時。反應液中加入水，用乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥，減壓下濃縮。殘渣加入 N，N－二甲基甲醯胺（0.5 ㎖），N，N－二乙胺基乙胺（0.1 ㎖），室溫下攪拌一夜。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用無水硫酸鈉乾燥。減壓下濃縮，殘渣用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 NH，乙酸乙酯－甲醇系）精製，而得標題化合物（25mg，0.056mmol）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.93（6H，t，J=6.8Hz），2.37－2.50（6H，m），2.84（3H，d，J=4.4Hz），3.10（2H，q，J=6.8Hz），6.68（1H，

(365)

d，J=3.2Hz），7.05（1H，s），7.15（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.44（1H，d，J=3.2Hz），7.70（1H，brs），7.84（1H，d，J=4.0Hz），8.14（1H，d，J=4.4Hz），8.24（1H，d，J=8.8Hz），8.25（1H，s），8.84（1H，s），9.21（1H，s）。

實施例220

N1－二乙基－2－甲基－5－（2－（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基－5－氰基－4－吡啶基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

室溫下，懸濁N1－二乙基－2－甲基－5－（2－胺基－5－氰基－4－吡啶基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺（84mg，0.249mmol）於四氫呋喃（1㎖）中，攪拌下加入三乙胺（0.2㎖，1.43mmol），氯甲酸苯酯（0.0791㎖，0.626mmol），室溫下攪拌2小時。反應液中加入水，用乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，減壓下濃縮之。所得殘渣（128mg）中取其80mg加入N，N－二甲基甲醯胺（0.5㎖），4－（1－吡咯啶基）六氫吡啶（173mg，0.111mmol），在室溫下攪拌一夜。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用無水硫酸鈉乾燥。減壓下濃縮，殘渣用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞NH，乙酸乙酯－甲醇系）精製，而得標題化合物（45mg，0.083mmol）。

MS Spectrum（ESI）：543.5（M+1）。

(366)

原料化合物按照下列方法合成。

製造例 220－1

N1－二乙基－2－甲基－5－硝基－1H－1－吲哚基醯胺

含有 2－甲基－5－硝基吲哚（0.841g，5.19mmol）之 N，N－二甲基甲醯胺（0.5 ㎖）溶液中，室溫下攪拌中慢慢加入氫化鈉（94mg，60%在油中），再加入二乙基胺基甲醯氯（0.341 ㎖），加熱至 70℃攪拌 4 小時。反應液恢復至室溫，用乙酸乙酯和水分離，有機層用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下濃縮，殘渣用矽膠管柱層析法（富士矽利西亞 NH，己烷－乙酸乙酯系→乙酸乙酯）精製，而得標題化合物（420mg）。

MS Spectrum（ESI）：330（M+55）。

製造例 220－2

N1－二乙基－2－甲基－5－胺基－1H－1－吲哚基醯胺

製造例 220－1 所合成之 N1－甲基－5－硝基－1H－1－吲哚基醯胺（415mg，1.46mmol）中，加入甲醇（8 ㎖），水（2 ㎖），鐵粉（0.42g），氯化銨（0.84g），加熱迴流 2 小時。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。矽藻土過濾，減壓下濃縮而得標題化合物（322mg）。

(367)

MS Spectrum（ESI）：246（M+1）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.10（6H，t，J=7.2Hz），2.28（3H，s），3.25－3.40（4H，m），4.92（2H，brs），6.10（1H，t，J=0.8Hz），6.51（1H，dd，J=2.4，8.4Hz），6.64（1H，d，J=2.4Hz），6.89（1H，d，J=8.4Hz）。

製造例220－3

N1－二乙基－2－甲基－5－（2－胺基－5－氰基－4－吡啶基）胺基－1H－1－吲哚基醯胺

製造例220－2所合成之N1－二乙基－2－甲基－5－胺基－1H－1－吲哚基醯胺（320mg，1.31mmol）中，加入製造例215－3所得2－胺基－4－氯－5－氰基吡啶（140mg，0.92mmol），乙氧基乙醇（2.5㎖），吡啶鹽酸鹽（223mg，1.92mmol），在130℃下攪拌3小時。得冷卻至室溫後，反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，乙酸乙酯加以分離，有機層用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾去除溶劑，殘渣用矽膠管柱層析法（己烷－乙酸乙酯系→乙酸乙酯）精製，而得標題化合物（110mg，0.359mmol）。

MS Spectrum（ESI）：363（M+1）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1.05－1.20（6H，m），2.36（3H，s），3.25－3.40（4H，m），5.68（1H，s），6.35－6.37（3H，m），7.02（1H，

dd，J=2.0，8.4Hz），7.19（1H，d，J=8.4Hz），7.30（1H，d，J=2.0Hz），8.01（1H，），8.22（1H，s）。

實施例 221

5－（5－碘－2－（3－甲基脲基）嘧啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺

溶解 N－（5－碘－4－（1－甲基胺基羰基－1H－吲哚－5－基氧基）嘧啶－2－基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯（597mg，0.919mmol）於 N，N－二甲基甲醯胺（3.0 mℓ）中，0℃下攪拌中，加入 40%甲胺－甲醇溶液（1.0 mℓ），保持該溫度下再攪拌 30 分鐘。反應終了之溶液中加入水（10 mℓ），濾取所析出結晶，用水，甲醇，二乙醚洗淨後，通風乾燥，而得標題化合物（367mg，0.787mmol，86%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.04（3H，d，J=4.8Hz），2.85（3H，d，J=4.0Hz），6.73（1H，d，J=3.6Hz），7.16（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.52（1H，d，J=2.4Hz），7.61（1H，m），7.92（1H，d，J=3.6Hz），8.20（1H，m），8.35（1H，d，J=8.8Hz），8.69（1H，s），9.78（1H，brs）。

原料化合物按照下列方法合成。

製造例 221－1

N1－甲基－5－（2－胺基－4－嘧啶基）氧基－1H－

(369)

1－吲哚基醯胺

按照製造例1－3相同方法，使用製造例1－2所合成之4－（1H－5－吲哚基氧基）－2－嘧啶胺（413mg，1.83mmol）和製造例2－1所合成之N－甲基胺基甲酸苯酯（332mg，2.20mmol），製成標題化合物（302mg，1.07mmol，58%）之白色粉末。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.84（3H，d，J=4.0Hz），6.06（1H，d，J=5.6Hz），6.57（2H，brs），6.67（1H，d，J=3.6Hz），7.04（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.36（1H，d，J=2.4Hz），7.85（1H，d，J=3.6Hz），8.08（1H，d，J=5.6Hz），8.14（1H，m），8.25（1H，d，J=8.8Hz）。

製造例221－2

N1－甲基－5－（2－胺基－5－碘－4－嘧啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺

溶解N1－甲基－5－（2－胺基－4－嘧啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺（302mg，1.07mmol）和N－碘琥珀醯亞胺（301mg，1.34mmol）於N，N－二甲基甲醯胺（3.0㎖）中，室溫下攪拌1小時。反應液用乙酸乙酯和水分離，有機層用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。蒸餾去除溶劑，用矽膠管柱層析法（洗提液：乙酸乙酯：己烷=2：1）精製，而得標題化合物（224mg，0.547mmol，51%）之黃色結晶。

(370)

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：2.84（3H，d，J=4.4Hz），6.67（1H，d，J=3.6Hz），6.72（2H，brs），7.04（1H，dd，J=2.4，8.8Hz），7.36（1H，d，J=2.4Hz），7.85（1H，d，J=3.6Hz），8.15（1H，m），8.24（1H，d，J=8.8Hz），8.33（1H，s）。

製造例221－3

N－（5－碘－4－（1－甲胺基羰基－1H－吲哚－5－基氧基）嘧啶－2－基）－N－（苯氧基羰基）胺基甲酸苯酯

懸濁N1－甲基－5－（2－胺基－5－碘－4－嘧啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺（205mg，0.500mmol）於四氫呋喃（5.0 ml）中，攪拌下加入三乙胺（0.209 ml，1.50mmol）。冰冷後加入氯甲酸苯酯（0.188 ml，1.50mmol），室溫下攪拌3小時。反應液用乙酸乙酯和飽和碳酸氫鈉水溶液分離，有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液，飽和食鹽水洗淨，以無色硫酸鎂乾燥。蒸餾去除溶劑後，所得粗製從乙酸乙酯－己烷析出結晶，濾取後通風乾燥，而得標題化合物（207mg，0.319mmol，64%）之白色結晶。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：3.09（3H，d，J=4.8Hz），5.56（1H，m），6.56（1H，d，J=3.6Hz），6.98－7.14（4H，m），7.17－7.34（6H，m），7.36－7.42（2H，m），7.68（1H，s），8.12（1H，

d，J=8.8Hz），8.74（1H，s）。

參考例 1

N1－環丙基－5－（（2－（（（2－氯乙胺基）羰基）胺基）－4－吡啶基）氧基）－1H－1－吲哚基醯胺

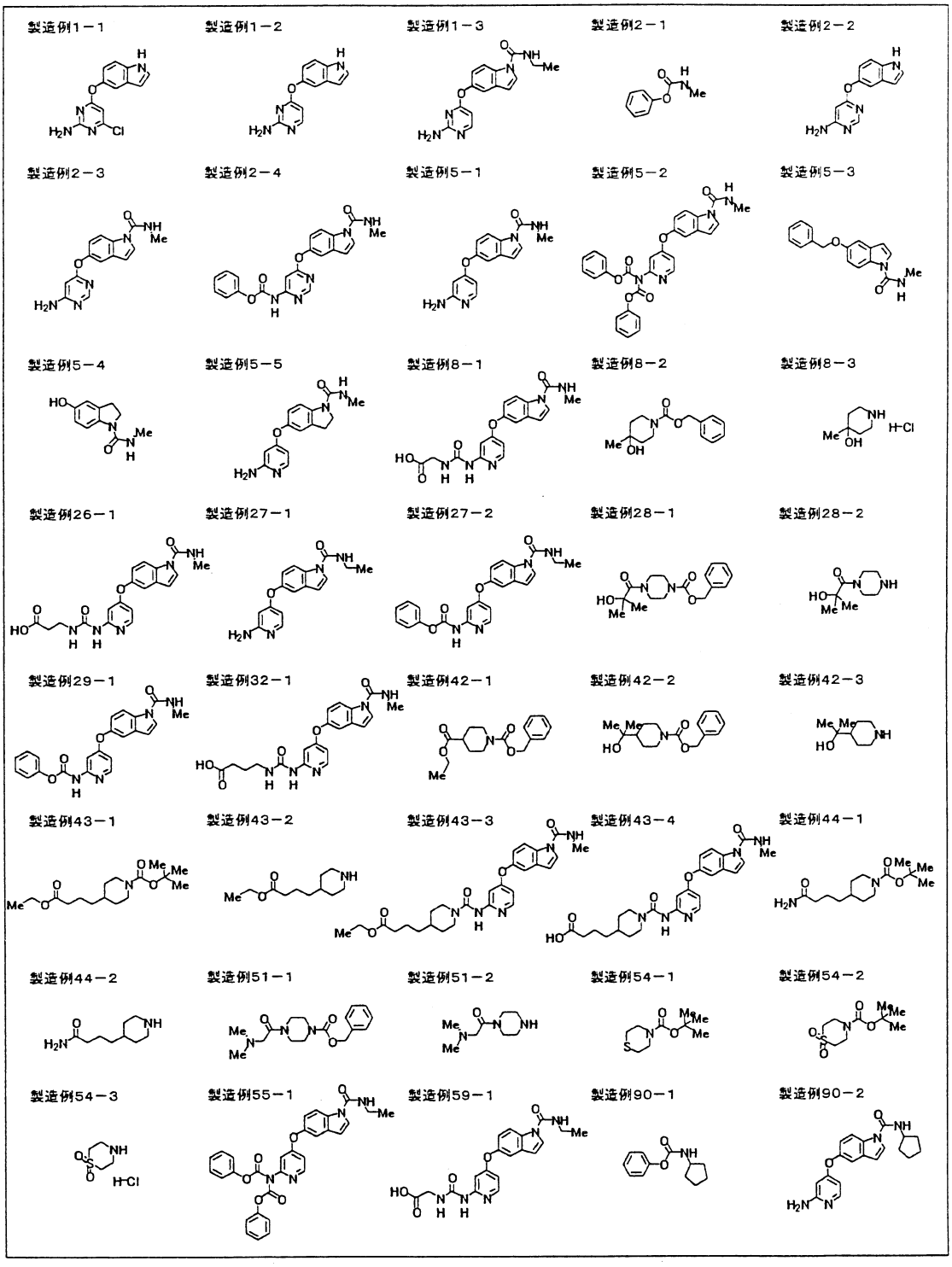
將國際專利公開第 02/32872 號公報所記載之 N1－環丙基－5－（（2－胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺（400mg，CAS No.417722－12－4），2－氯乙基異氰酸酯（150mg），四氫呋喃（5 ml）在 80℃下攪拌 1.5 小時。恢復至室溫後，加入矽膠，減壓蒸餾去除溶劑。該矽膠放入填充有矽膠之乾燥分離管，進行管柱層法（己烷：乙酸乙酯=1：1，繼用乙酸乙酯）精製，而得無色粉末（280mg）。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：0.57－0.63（2H，m），0.70－0.75（2H，m），2.73－2.80（1H，m），3.42（2H，q，J=6.0Hz），3.61（2H，t，J=6.0Hz），6.52（1H，dd，J=5.6Hz，2.4Hz），6.65（1H，d，J=3.6Hz），6.85（1H，d，J=2.4Hz），7.04（1H，dd，J=8.8Hz，2.4Hz），7.35（1H，d，J=2.4Hz），7.86（1H，d，J=3.6Hz），8.04（1H，d，J=5.6Hz），8.27（1H，s），8.28（1H，d，J=8.8Hz），8.34（1H，brs），9.19（1H，s）。

上述製造例、實施例和參考例所得化合物之構造式示於下列第 5 表~第 17 表中。

(372)

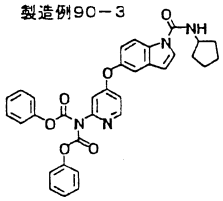
[表５]


製造例1－1
製造例1－2
製造例1－3
製造例2－1
製造例2－2
製造例2－3
製造例2－4
製造例5－1
製造例5－2
製造例5－3
製造例5－4
製造例5－5
製造例8－1
製造例8－2
製造例8－3
製造例26－1
製造例27－1
製造例27－2
製造例28－1
製造例28－2
製造例29－1
製造例32－1
製造例42－1
製造例42－2
製造例42－3
製造例43－1
製造例43－2
製造例43－3
製造例43－4
製造例44－1
製造例44－2
製造例51－1
製造例51－2
製造例54－1
製造例54－2
製造例54－3
製造例55－1
製造例59－1
製造例90－1
製造例90－2

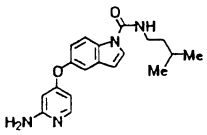
(373)

[表６]

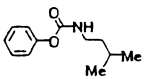
製造例90－3



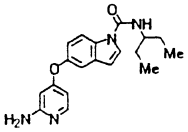
製造例93－1



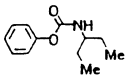
製造例93－2



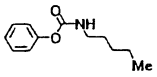
製造例96－1



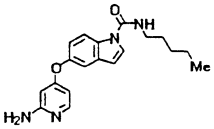
製造例96－2



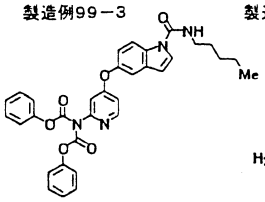
製造例99－1



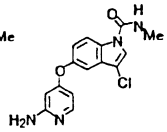
製造例99－2



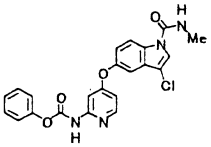
製造例99－3



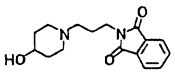
製造例102－1



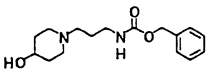
製造例102－2



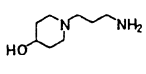
製造例105－1



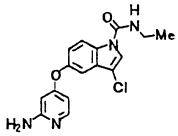
製造例105－2



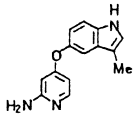
製造例105－3



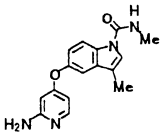
製造例109－1



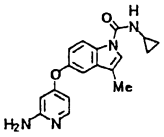
製造例112－1



製造例112－2



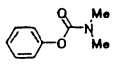
製造例114－1



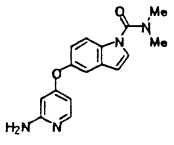
(374)

［表７］

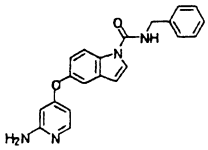
製造例131－1



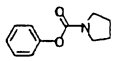
製造例131－2



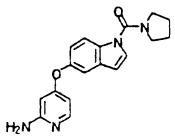
製造例134－1



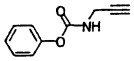
製造例135－1



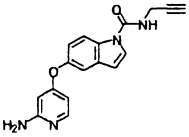
製造例135－2



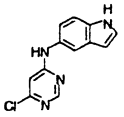
製造例137－1



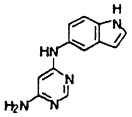
製造例137－2



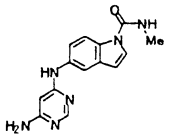
製造例140－1



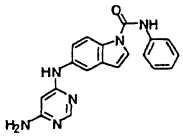
製造例140－2



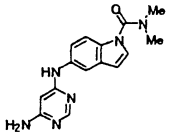
製造例140－3



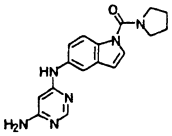
製造例146－1



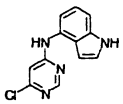
製造例149－1



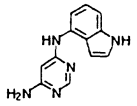
製造例151－1



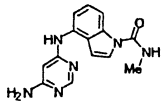
製造例156－1



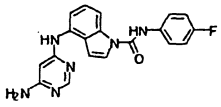
製造例156－2



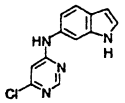
製造例156－3



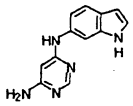
製造例159－1



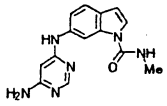
製造例161－1



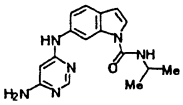
製造例161－2



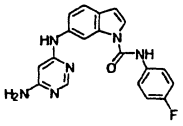
製造例161－3



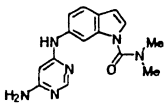
製造例163－1



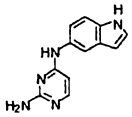
製造例165－1



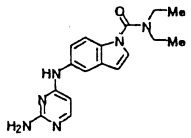
製造例167－1



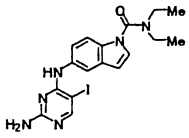
製造例168－1



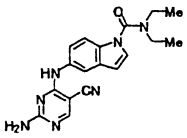
製造例168－2



製造例169－1



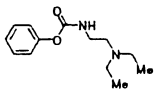
製造例170－1



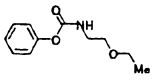
(375)

[表８]

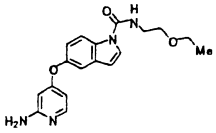
製造例171－1



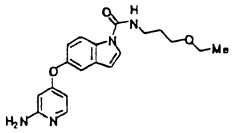
製造例172－1



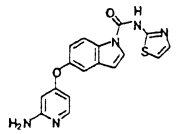
製造例172－2



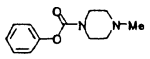
製造例174－1



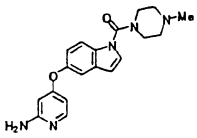
製造例176－1



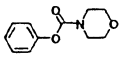
製造例178－1



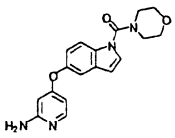
製造例178－2



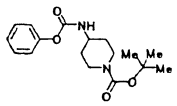
製造例179－1



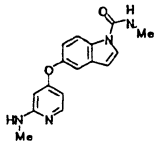
製造例179－2



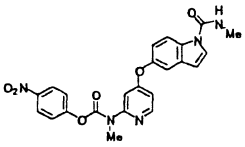
製造例181－1



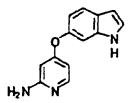
製造例183－1



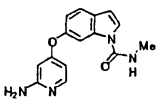
製造例184－1



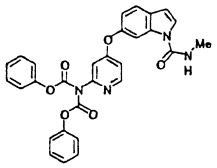
製造例187－1



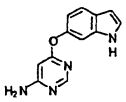
製造例187－2



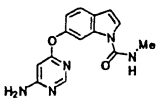
製造例187－3



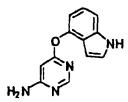
製造例191－1



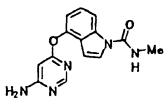
製造例191－2



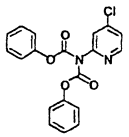
製造例195－1



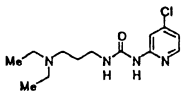
製造例195－2



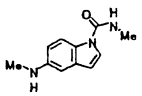
製造例199－1



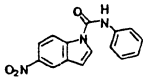
製造例199－2



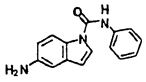
製造例200－1



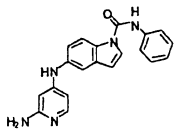
製造例201－1



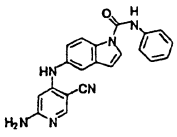
製造例202－2



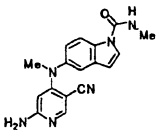
製造例201－3



製造例203－1



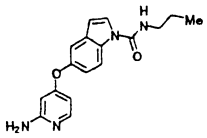
製造例205－1



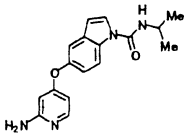
(376)

[表９]

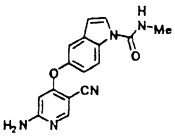
製造例213－1



製造例214－1



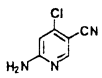
製造例215－1



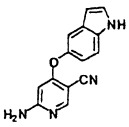
製造例215－2



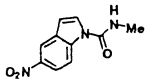
製造例215－3



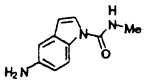
製造例215－4



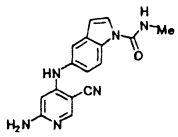
製造例218－1



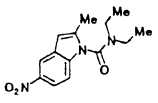
製造例218－2



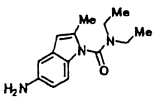
製造例218－3



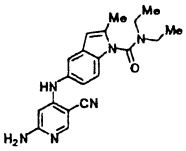
製造例220－1



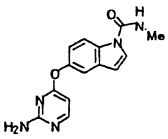
製造例220－2



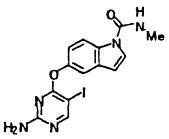
製造例220－3



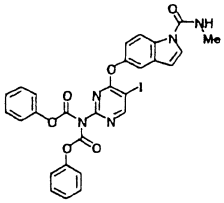
製造例221－1



製造例221－2

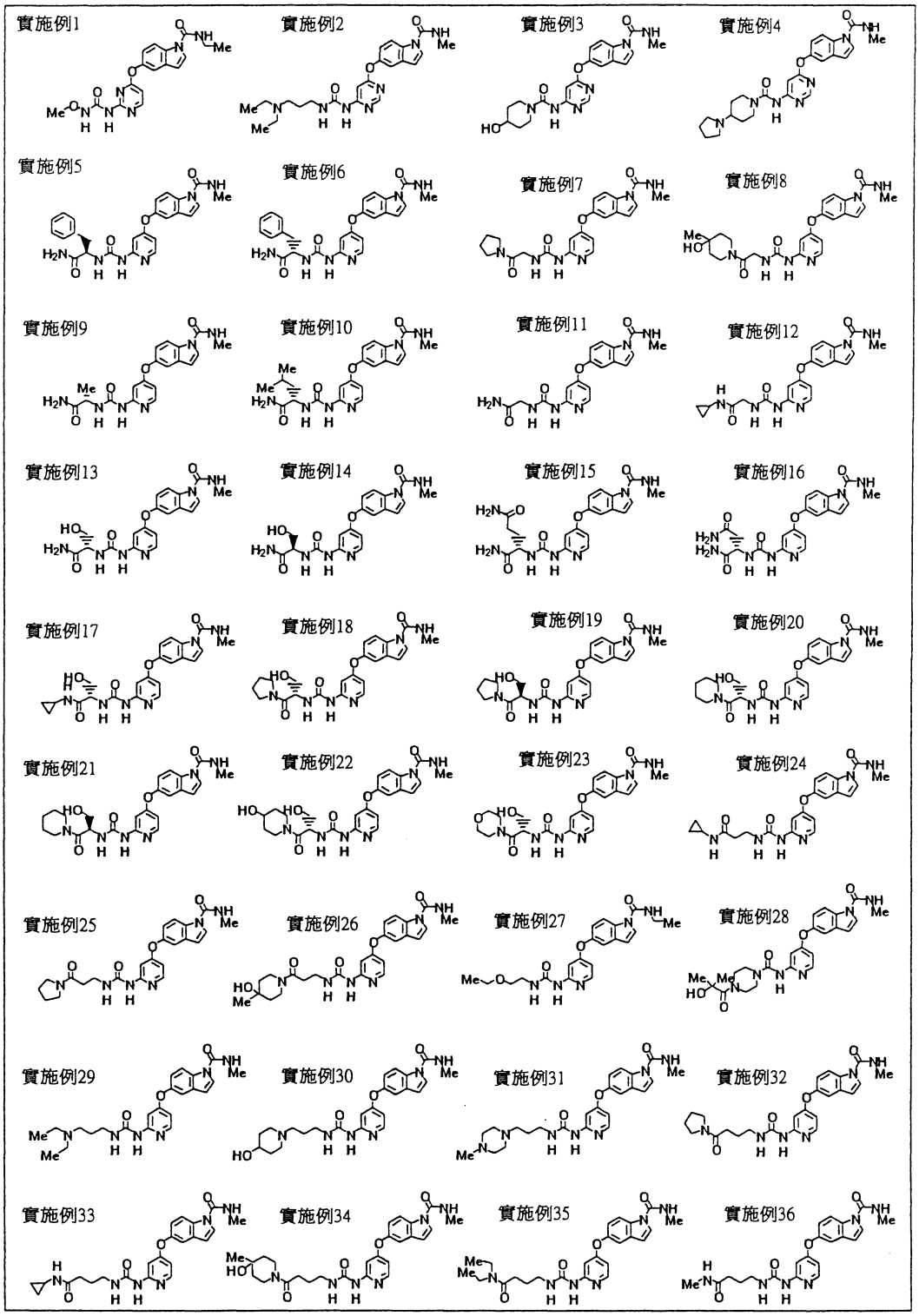


製造例221－3



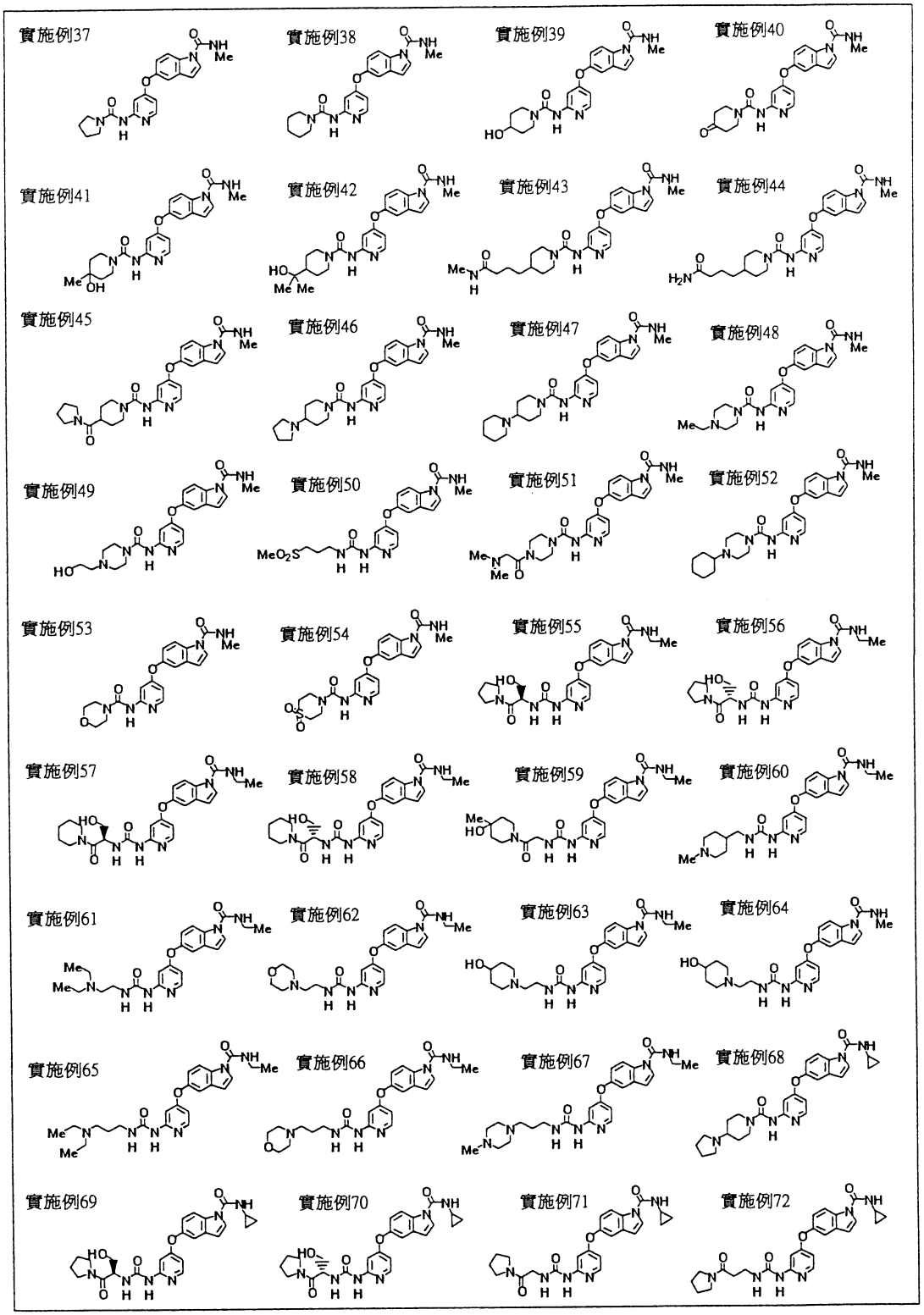
(377)

[表１０]


實施例1
實施例2
實施例3
實施例4
實施例5
實施例6
實施例7
實施例8
實施例9
實施例10
實施例11
實施例12
實施例13
實施例14
實施例15
實施例16
實施例17
實施例18
實施例19
實施例20
實施例21
實施例22
實施例23
實施例24
實施例25
實施例26
實施例27
實施例28
實施例29
實施例30
實施例31
實施例32
實施例33
實施例34
實施例35
實施例36

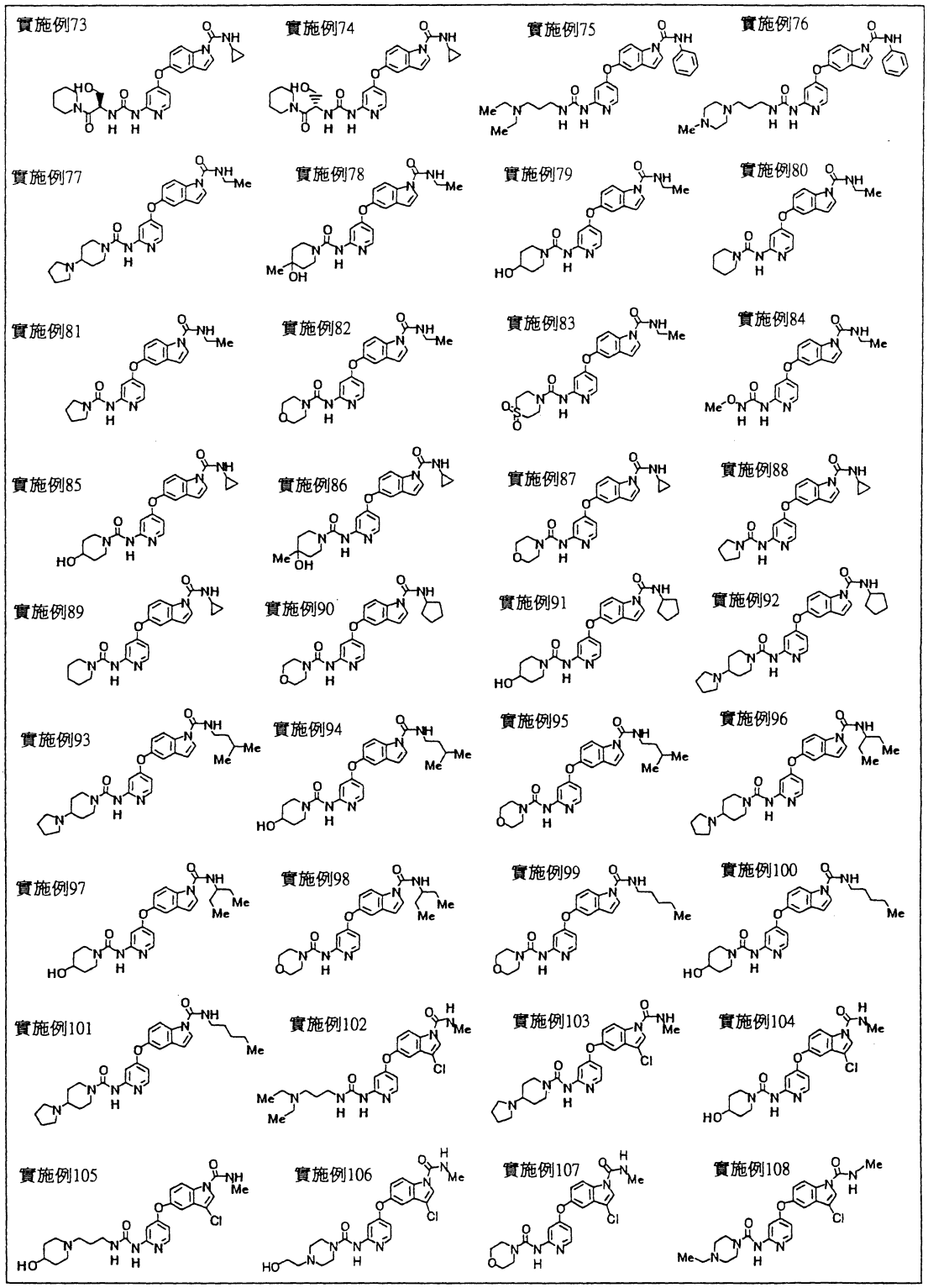
(378)

[表１１]


實施例37
實施例38
實施例39
實施例40
實施例41
實施例42
實施例43
實施例44
實施例45
實施例46
實施例47
實施例48
實施例49
實施例50
實施例51
實施例52
實施例53
實施例54
實施例55
實施例56
實施例57
實施例58
實施例59
實施例60
實施例61
實施例62
實施例63
實施例64
實施例65
實施例66
實施例67
實施例68
實施例69
實施例70
實施例71
實施例72

(379)

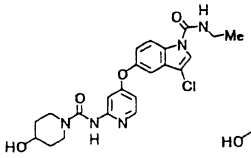
[表１２]


實施例73
實施例74
實施例75
實施例76
實施例77
實施例78
實施例79
實施例80
實施例81
實施例82
實施例83
實施例84
實施例85
實施例86
實施例87
實施例88
實施例89
實施例90
實施例91
實施例92
實施例93
實施例94
實施例95
實施例96
實施例97
實施例98
實施例99
實施例100
實施例101
實施例102
實施例103
實施例104
實施例105
實施例106
實施例107
實施例108

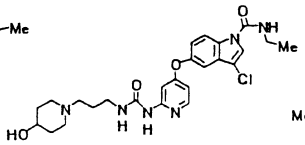
(380)

[表１３]

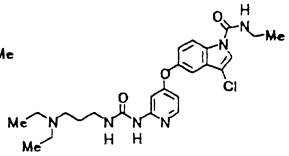
實施例109



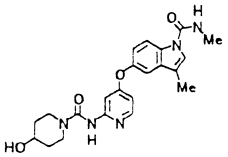
實施例110



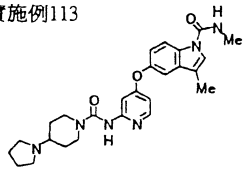
實施例111



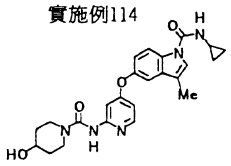
實施例112



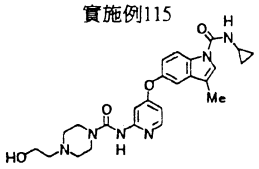
實施例113



實施例114

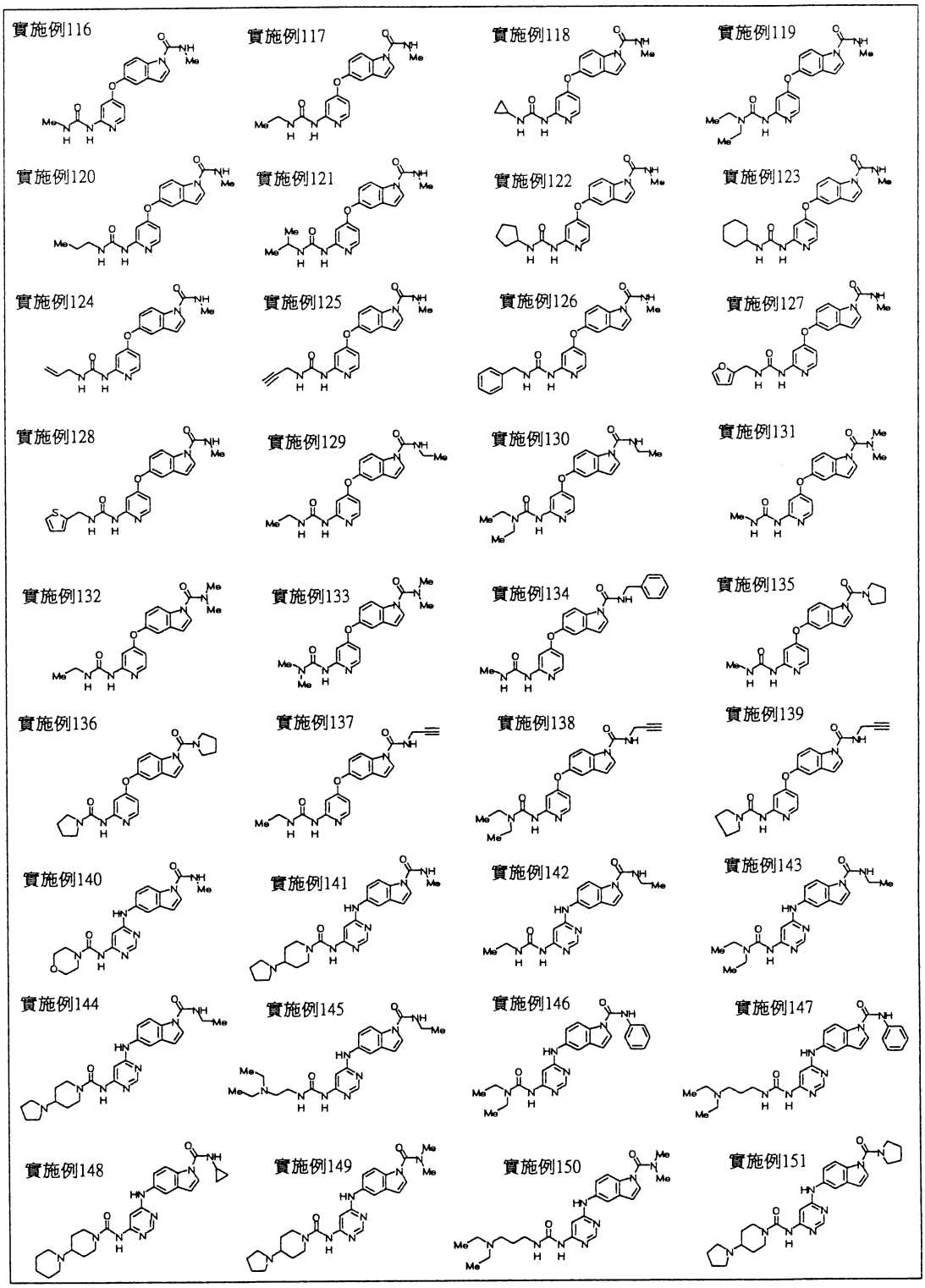


實施例115



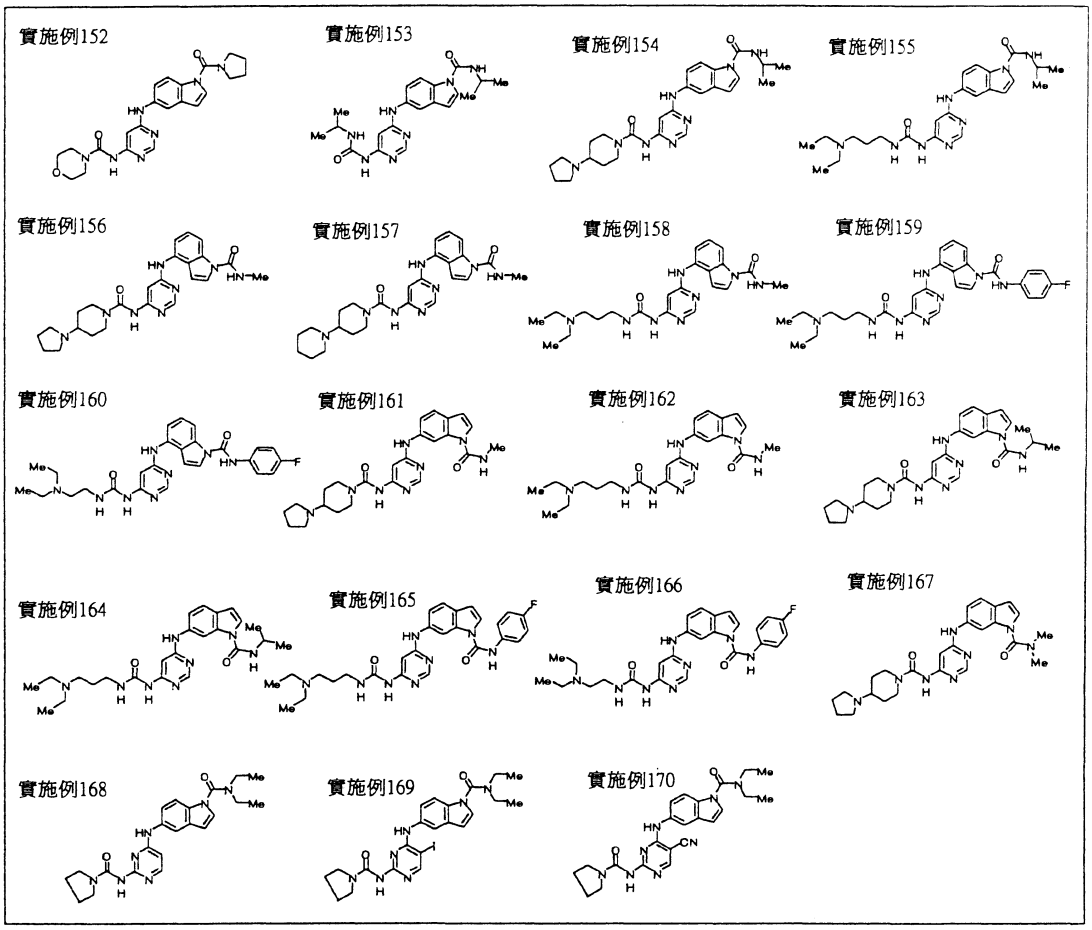
(381)

[表１４]


實施例116
實施例117
實施例118
實施例119
實施例120
實施例121
實施例122
實施例123
實施例124
實施例125
實施例126
實施例127
實施例128
實施例129
實施例130
實施例131
實施例132
實施例133
實施例134
實施例135
實施例136
實施例137
實施例138
實施例139
實施例140
實施例141
實施例142
實施例143
實施例144
實施例145
實施例146
實施例147
實施例148
實施例149
實施例150
實施例151

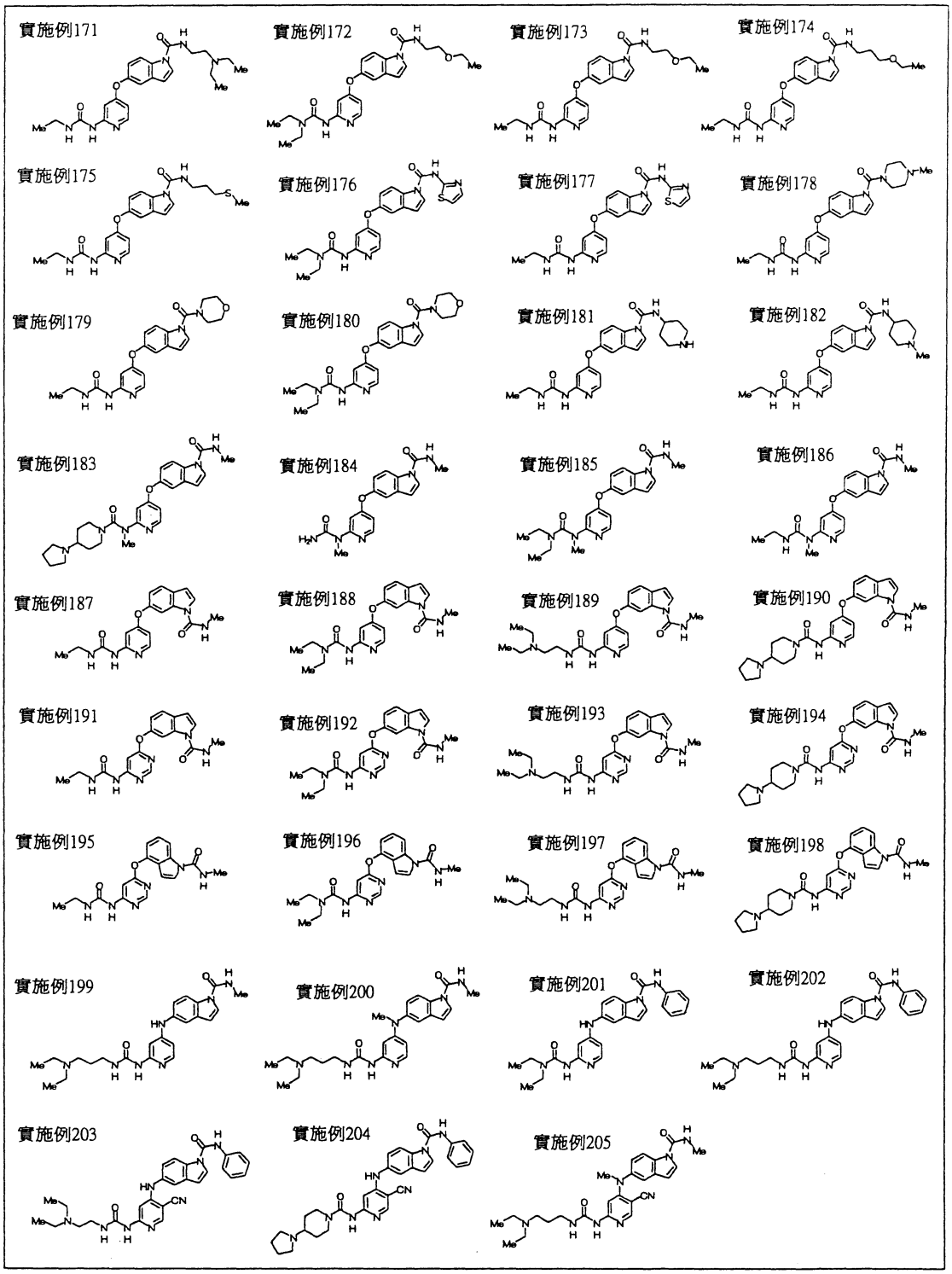
(382)

[表１５]


實施例152
實施例153
實施例154
實施例155
實施例156
實施例157
實施例158
實施例159
實施例160
實施例161
實施例162
實施例163
實施例164
實施例165
實施例166
實施例167
實施例168
實施例169
實施例170

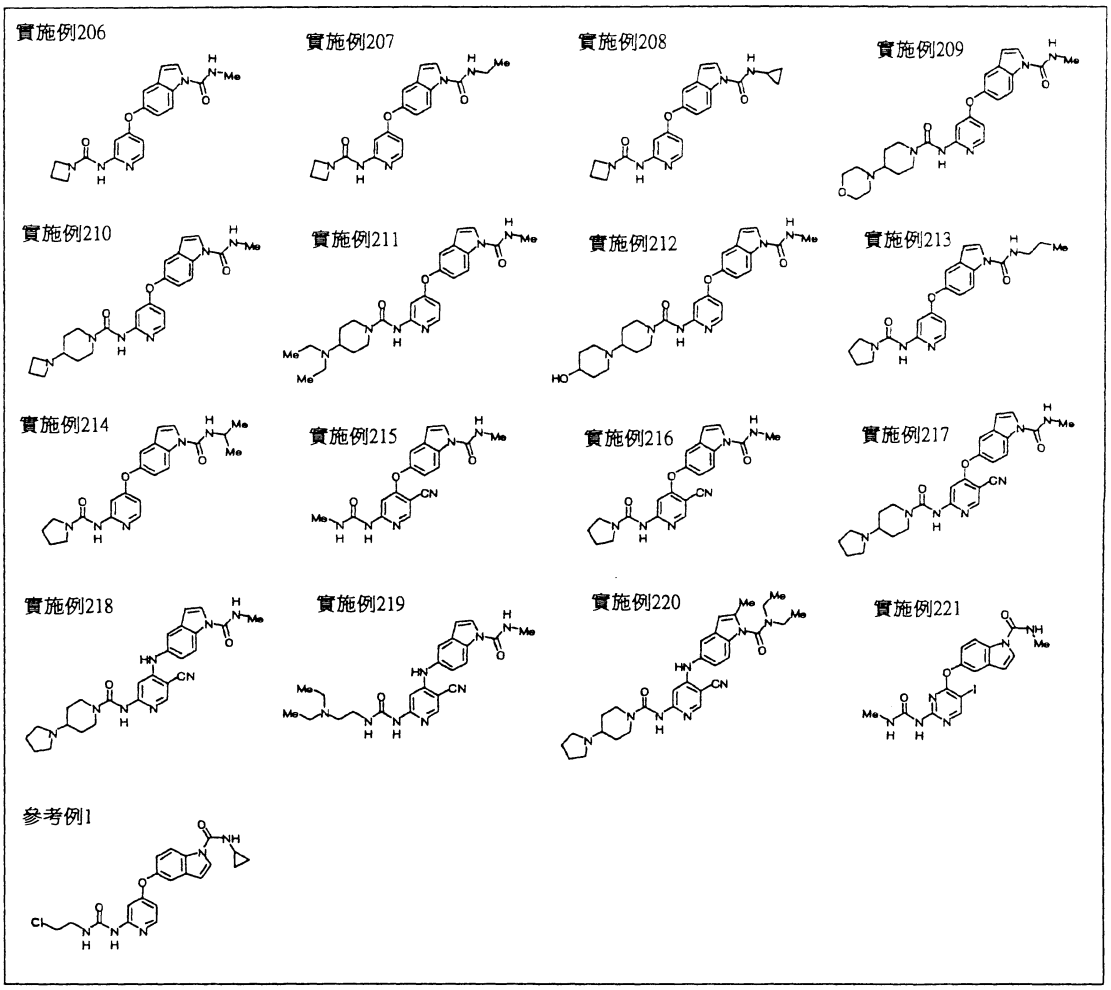
(383)

[表１６]


實施例171
實施例172
實施例173
實施例174
實施例175
實施例176
實施例177
實施例178
實施例179
實施例180
實施例181
實施例182
實施例183
實施例184
實施例185
實施例186
實施例187
實施例188
實施例189
實施例190
實施例191
實施例192
實施例193
實施例194
實施例195
實施例196
實施例197
實施例198
實施例199
實施例200
實施例201
實施例202
實施例203
實施例204
實施例205

(384)

[表１７]


實施例206
實施例207
實施例208
實施例209
實施例210
實施例211
實施例212
實施例213
實施例214
實施例215
實施例216
實施例217
實施例218
實施例219
實施例220
實施例221
參考例1

產業上之應用可行性

依據本發明可提供具有（1）對於 VEGF 和 FGF 所誘導血管內皮細胞之管腔形成上有強力抑制作用，（2）對於 VEGF 和 FGF 之受體激酶有強力抑制作用等之作用，且做爲醫藥非常有益之新穎化合物。

又，內皮細胞形成管腔乃係新產生血管之重要步驟，因此，化合物對此具有抑制作用時，就具有血管新生抑制作用。又，在活體中已知血管新生乃係以 VEGF 和 FGF 爲代表之複數血管新生因子之加成。協合作用而進展（參考（Koolwijk P. van Erck MGM, de Vree WJA, Vermeer MA, Weich HA, Hane maaijer R. van Hinsbergh VWM. Cooperative effect of TNF-alpha, bFGF and VEGF on the formation of tubular structures of human microvascular endothelial cells in a fibrin matrix. Role of urokinase ectivity. J. Cell Biol. 1996, 132, P1177－1188）。

所以對由癌細胞等所產生 VEGF 和 FGF 所誘導之管腔形成具有抑制作用之本發明化合物，在生物體內可期待其強力的血管新生抑制作用，做爲血管新生抑制劑極爲有用。又，本發明化合物做爲血管新生抑制劑極爲有用，因此，做爲血管新生抑制作用能發揮效果之疾病上之預防・治療劑、血管新生抑制劑、抗腫瘤劑、血管腫治療劑、癌轉移抑制劑、網膜血管新生症治療劑或糖尿病性網膜症治療劑、炎症性疾病治療劑、變形性關節炎、風濕性關節炎、乾癬、或遲延性過敏反應所致炎症性疾病治療劑、動脈

(386)

粥瘤性動脈硬化症治療劑、血管新生抑制作用所造成之抗腫瘤劑等極爲有用。

又，本發明之化合物做爲抗腫瘤劑使用時，該腫瘤包括如胰臟癌、胃癌、大腸癌、乳癌、攝護腺癌、肺癌、腎臟癌、腦腫瘤、血液癌或卵巢癌等，其中，尤以對於胃癌、大腸癌、攝護腺癌或腎臟癌最爲有效。

序列表

<110> 衛材股份有限公司

<120> NITROGEN-CONTAINING AROMATIC DERIVATIVES

<130>

<150> JP 2002-253,123

<151> 2002-08-30

<150> US 60/464,690

<151> 2003-04-22

<160> 2

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223>

<400> 1

ccggatccat gaactttctg ctg 23

<210> 2

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223>

<400> 2

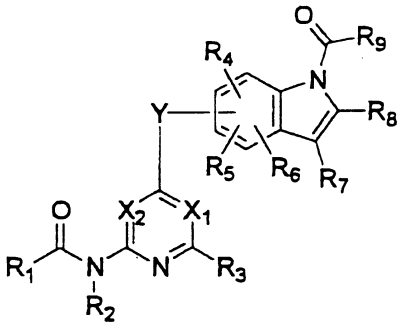
gtgaattctg tatcgatcgt t 21

伍、中文發明摘要

發明之名稱：含氮芳香環衍生物

本發明乃下列一般式所示化合物或其鹽或此等之水合物有關：

一般式



〔上式中，X_1 示氮原子或式－CR_{10}=所代表基；X_2 示氮原子或式－CR_{11}=所代表基；Y 示氧原子等；R_1 示 C_{1-6} 烷氧基，可具取代基之 C_{6-10} 芳氧基、式－$NR_{12}aR_{12}b$ 所代表基等；R_2 示氫原子，可具有取代基之 C_{1-6} 烷基等；R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_{10} 和 R_{11} 分別獨自示氫原子、鹵素原子，可具有取代基之 C_{1-6} 烷基等；R_9 示式－$NR_{16}aR_{16}b$ 所代表基等；$R_{12}a$、$R_{12}b$ 和 $R_{16}b$ 分別獨自示氫原子，可具有取代基之 C_{1-6} 烷基等〕。

陸、英文發明摘要

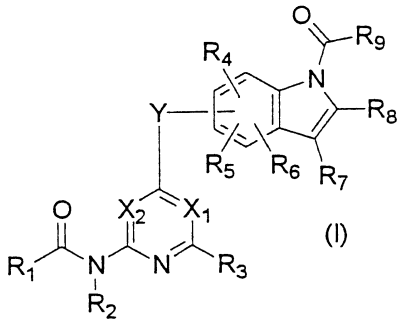
發明之名稱：

(1)

拾、申請專利範圍

1. 一種以式（I）所示化合物（惟不包括 N1－環丙基－5－（（2－（（（2－氯乙基胺基）羰基）胺基）－4－吡啶基）氧基）－1H－1－吲哚基醯胺）或其鹽或此等之水合物

一般式

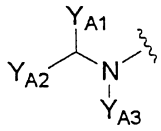


(I)

〔式中，X_1 示氮原子或式－CR_{10}=所代表基；X_2 示氮原子或式－CR_{11}=所代表基；但是 X_1 和 X_2 不能同時代表氮原子；

Y 示氧原子、硫原子、亞磺醯基、磺醯基或式－NR_Y－（R_Y 示氫原子或 C_{1-6} 烷基，）所代表基；

R_1 示可具有取代基之 C_{1-6} 烷氧基，可具有取代基之 C_{6-10} 芳氧基、式－$NR_{12a}R_{12b}$ 所代表基，式

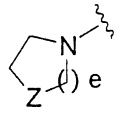


(VIII)

{式中，Y_{A1} 和 Y_{A2} 分別獨自示式－A_{10}－A_{11}－A_{12}〔A_{10} 示單鍵結合或可具有取代基之 C_{1-6} 伸烷基；A_{11} 示單鍵結合、氧原子、羰基或磺醯基；A_{12} 示氫原子、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 環烷基、C_{6-10} 芳基、5－10 節雜芳基、式－$NR_{A10}R_{A11}$、式－OR_{A12}（R_{A10}、R_{A11}

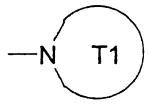
(2)

和 R_{A12} 分別獨自示氫原子、C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 環烷基）所代表基或式



（式中，e 示 1 或 2；Z 示氧原子、式 $-CR_{X7}R_{X8}-$ 或式 $-NR_{X9}-$ 所代表基；R_{X7}、R_{X8} 和 R_{X9} 分別獨自示氫原子、羥基或 C_{1-6} 烷基）所代表基，〕所代表基；

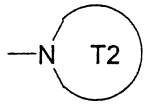
Y_{A3} 示氫原子或可具有取代基之 C_{1-6} 烷基，}所代表基，或式



（式中，T1 示可具有取代基，環內可含有 X 之 5~10 節芳香族雜環，或可具有取代基、環內可含有 X 之 3~10 節雜環，）所代表基；

R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_{10} 和 R_{11} 分別獨自示氫原子、鹵素原子、氰基，可具有取代基之 C_{1-6} 烷基，可具有取代基之 C_{2-6} 烯基，可具有取代基之 C_{2-6} 炔基，可具有取代基之 C_{3-8} 環烷基，式 $-CO-R_{13}$ 所代表基、式 $-NR_{14}-CO-R_{13}$ 所代表基、式 $-SO_2-R_{15}$ 所代表基、式 $-NR_{14}-SO_2-R_{15}$ 所代表基或式 $-NR_{16a}R_{16b}$ 所代表基；

R_9 示式 $-NR_{16a}R_{16b}$ 所代表基，或式

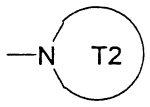


（T2 示可具有取代基之 5~10 節芳香族雜環或可具有取代基之 3~10 節雜環）所代表基；

(3)

R_{12a}和R_{12b}分別獨自示氫原子，可具有取代基之C_{1-6}烷基，可具有取代基之C_{3-6}烯基，可具有取代基之C_{3-6}炔基，可具有取代基之C_{3-8}環烷基，可具有取代基之3~10節雜環狀基或可具有取代基之C_{1-6}烷氧基；

R_{13}示氫原子，可具有取代基之C_{1-6}烷基，可具有取代基之C_{2-6}烯基，可具有取代基之C_{2-6}炔基，可具有取代基之C_{3-8}環烷基，可具有取代基之C_{6-10}芳基，可具有取代基之5~10節雜芳基，可具有取代基之3~10節雜環狀基，可具有取代基之C_{1-6}烷氧基，可具有取代基之C_{6-10}芳氧基，式$-NR_{12a}R_{12b}$所代表基，或式



（T2示可具有取代基之5~10節芳香族雜環或可具有取代基之3~10節雜環）所代表基；

R_2和R_{14}分別獨自示氫原子，可具有取代基之C_{1-6}烷基，可具有取代基之C_{2-6}烯基，可具有取代基之C_{2-6}炔基，可具有取代基之C_{3-8}環烷基，或式$-CO-R_{13}$所代表基；

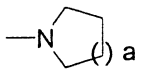
R_{15}示可具有取代基之C_{1-6}烷基，可具有取代基之C_{2-6}烯基，可具有取代基之C_{2-6}炔基，可具有取代基之C_{3-8}環烷基，可具有取代基之C_{6-10}芳基，可具有取代基之5~10節雜芳基，或可具有取代基之3~10節雜環狀基；

R_{16a}和R_{16b}分別獨自示氫原子，可具有取代基之C_{1-6}烷基，可具有取代基之C_{3-6}烯基，可具有取代基之C_{3-6}炔基，可具有取代基之C_{3-8}環烷基，可具有取代基

(4)

之 C_{6-10} 芳基，可具有取代基之 5~10 節雜芳基，可具有取代基之 3~10 節雜環狀基，或可具有取代基之 C_{1-6} 烷氧基；

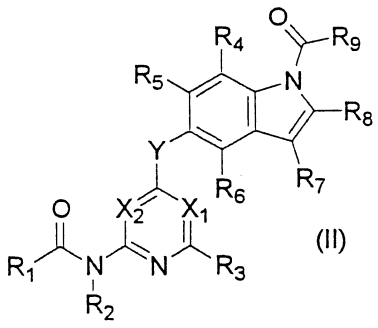
X 示氧原子、硫原子、羰基、磺醯基、式 $-CR_{X1}R_{X2}-$ 所代表基，或式 $-NR_{X3}-$ 所代表基；R_{X1}、R_{X2} 和 R_{X3} 分別獨自示氫原子、或式 $-A_1-A_2-A_3$〔A_1 和 A_2 分別獨自示單鍵結合，可具有取代基之 C_{1-6} 伸烷基或羰基；A_3 示氫原子、C_{3-8} 環烷基、式 $-NR_{A1}R_{A2}$、式 $-OR_{A3}$（R_{A1}、R_{A2} 和 R_{A3} 分別獨自示氫原子或 C_{1-6} 烷基，）所示基，或可具有取代基之式



（式中，a 示 1 或 2）所代表基，〕所代表基〕。

2. 一種一般式（II）所示化合物（惟不包括 N1－環丙基－5－（（2－（（（2－氯乙基胺基）羰基）胺基）－4－吡啶基）氧基）－1H－1－吲哚基醯胺）或其鹽或此等水合物，

一般式



(II)

〔式中，X_1、X_2、Y、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8 和 R_9 係與如申請專利範圍第 1 項之 X_1、X_2、Y、R_1

(5)

、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8和R_9相同意義〕。

3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中 Y 示氧原子、式－NH－所代表基或式－N（CH_3）－所代表基。

4. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中 Y 示氧原子。

5. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中 X_1和 X_2之任意一方係式－CH=所代表之基。

6. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中 X_1和 X_2皆係式－CH=所代表基。

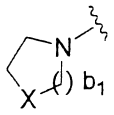
7. 如申請專利範圍第 1 項至第 6 項中任一項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中 R_3、R_4、R_5、R_6和 R_8示氫原子，R_7示氫原子，鹵素原子或可具有取代基之 C_{1-6}烷基。

8. 如申請專利範圍第 1 項至第 7 項中任一項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中 R_9示式－NHR_{17}（式中，R_{17}示可具有取代基之 C_{1-6}烷基，C_{3-6}炔基，C_{3-8}環烷基，可具有取代基之 C_{6-10}芳基或可具有取代基之 5~10 節雜芳基）所代表基。

9. 如申請專利範圍第 1 項至第 7 項中任一項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中 R_9示式－$NR_{18a}R_{18b}$（式中，R_{18a}和 R_{18b}分別獨自示 C_{1-6}烷基）所代表基。

(6)

10. 如申請專利範圍第 1 項至第 7 項中任一項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中 R_9 示式



(III)

（式中，b_1 示 1 或 2；X 與如申請專利範圍第 1 項中之 X 相同意義）所代表基。

11. 如申請專利範圍第 1 項至第 7 項中任一項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中 R_9 示式 $-NHR_{19}$（式中，R_{19} 示 C_{1-6} 烷基，C_{3-6} 炔基，C_{3-8} 環烷基，C_{6-10} 芳基）所代表基。

12. 如申請專利範圍第 1 項至第 11 項中任一項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中 R_3、R_4、R_5、R_6、R_7 和 R_8 皆示氫原子。

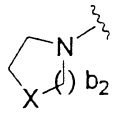
13. 如申請專利範圍第 1 項至第 12 項中任一項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中 R_2 示氫原子。

14. 如申請專利範圍第 1 項至第 13 項中任一項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中 R_9 示式 $-NHR_{20}$（式中，R_{20} 示甲基、乙基或環丙基）所代表基。

15. 如申請專利範圍第 1 項至第 13 項中任一項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中 R_9 示式 $-NH(CH_3)$ 所代表基。

16. 如申請專利範圍第 1 項至第 15 項中任一項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中，R_1 係可具有取代基之式

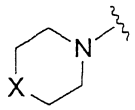
(7)



(III')

（式中，b_2 示 0，1 或 2；X 與如申請專利範圍第 1 項中之 X 相同意義）所代表基。

17. 如申請專利範圍第 1 項至第 16 項中任一項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中 R_1 係式

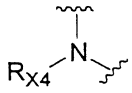


(IV)

（式中，X 與如申請專利範圍第 1 項之 X 相同意義）所代表基。

18. 如申請專利範圍第 17 項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中，式（IV）中 X 示氧原子。

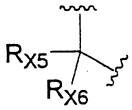
19. 如申請專利範圍第 17 項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中，式（IV）中，X 示式



(V)

{式中，R_{X4} 示氫原子或式 $-A_4-A_5-A_6$〔A_4 和 A_5 分別獨自示單鍵結合，可具有取代基之 C_{1-6} 伸烷基或羰基；A_6 示氫原子，C_{3-8} 環烷基，式 $-NR_{A4}R_{A5}$、式 $-OR_{A6}$（R_{A4}、R_{A5} 和 R_{A6} 分別獨自示氫原子或 C_{1-6} 烷基）所代表基〕所代表基〕所代表基。

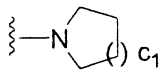
20. 如申請專利範圍第 17 項之化合物或其鹽或此等之水合物，式（IV）中，X 示式



(VI)

(8)

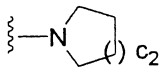
{式中，R_{X5} 和 R_{X6} 分別獨自示氫原子或式－A_7－A_8－A_9〔A_7 和 A_8 分別獨自示單鍵結合，可具有取代基之 C_{1-6} 伸烷基或羰基；A_9 示氫原子、C_{3-8} 環烷基、式－$NR_{A7}R_{A8}$，式－OR_{A9}（R_{A7}，R_{A8} 和 R_{A9} 分別獨自示氫原子或 C_{1-6} 烷基）所代表基，或式



（式中，C_1 示 0，1 或 2）所代表基〕所代表基}所代表基。

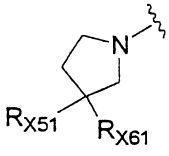
21. 如申請專利範圍第 20 項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中，式（VI）中，R_{X5} 和 R_{X6} 之任意一方爲羥基，另一方爲氫原子或 C_{1-6} 烷基。

22. 如申請專利範圍第 20 項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中，式（VI）中，R_{X5} 和 R_{X6} 之任意一方爲氫原子，另一方爲式



（式中，c_2 示 1 或 2）所代表基。

23. 如申請專利範圍第 1 項至第 16 項中任一項之化合物或其鹽或此等之水合物 R_1 示式

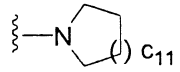


(VII)

{式中，R_{X51} 和 R_{X61} 分別獨自示氫原子或式－A_{71}－A_{81}－A_{91}〔A_{71} 和 A_{81} 分別獨自示單鍵結合，可具有取代基之 C_{1-6} 伸烷基或羰基；A_{91} 示氫原子、C_{3-8} 環烷基、

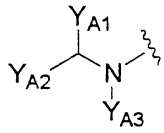
(9)

式 $-NR_{A71}R_{A81}$，式 $-OR_{A91}$（R_{A71}，R_{A81} 和 R_{A91} 分別獨自示氫原子或 C_{1-6} 烷基）所代表基，或式



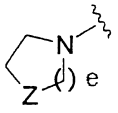
（式中，c_{11} 示 0，1 或 2）所代表基〕所代表基}所代表基。

24. 如申請專利範圍第 1 項至第 15 項中任一項之化合物或其鹽或此等之水合物；其中 R_1 示式



(VIII)

{式中，Y_{A1} 和 Y_{A2} 分別獨自示式 $-A_{10}-A_{11}-A_{12}$〔A_{10} 示單鍵結合或可具有取代基之 C_{1-6} 伸烷基；A_{11} 示單鍵結合、氧原子、羰基或磺醯基；A_{12} 示氫原子、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 環烷基、C_{6-10} 芳基、5~10 節雜芳基、式 $-NR_{A10}R_{A11}$、式 $-OR_{A12}$（R_{A10}、R_{A11} 和 R_{A12} 分別獨自示氫原子、C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 環烷基）所代表基，或式

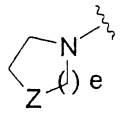


（式中，e 示 1 或 2；Z 示氧原子，式 $-CR_{X7}R_{X8}-$ 或式 $-NR_{X9}-$ 所代表基；R_{X7}、R_{X8} 和 R_{X9} 分別獨自示氫原子、羥基或 C_{1-6} 烷基）所代表基〕所代表基；Y_{A3} 示氫原子或可具有取代基之 C_{1-6} 烷基}所代表基。

25. 如申請專利範圍第 24 項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中，式（VIII）中，Y_{A1} 和 Y_{A2} 之任意一方

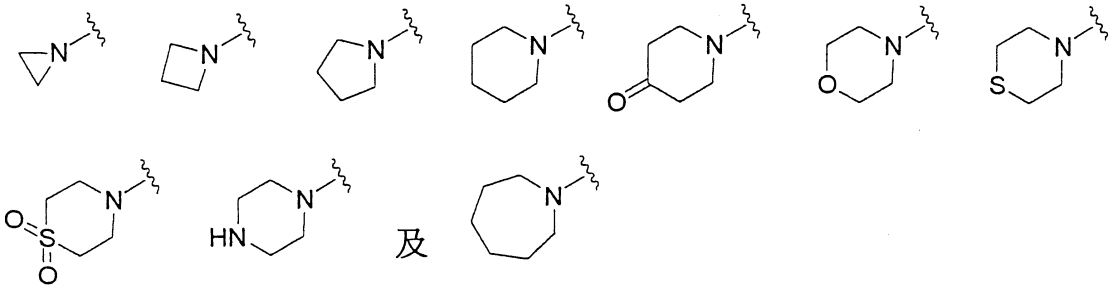
(10)

爲氫原子，另一方爲式－（CH_2）$_2$－A_{13}－A_{14}〔A_{13}示單鍵結合，羰基或磺醯基；A_{14}示C_{1-6}烷基、或－$NR_{A13}R_{A14}$（R_{A13}和R_{A14}分別獨自示氫原子、C_{1-6}烷基或C_{3-8}環烷基）所代表基，或式



（式中，e和z與如申請專利範圍第24項之e和z相同意義）〕所代表基}所代表基，Y_{A3}示氫原子。

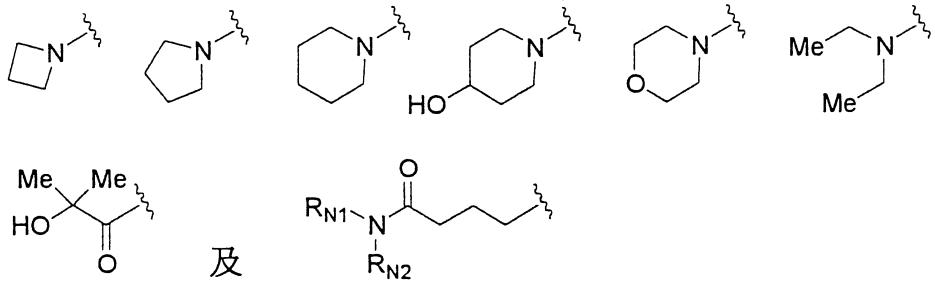
26. 如申請專利範圍第1項至第15項中任一項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中，R_1係可具有選擇自取代基群α爲其取代基之式



所代表基中之任意之基，

〔取代基群α〕

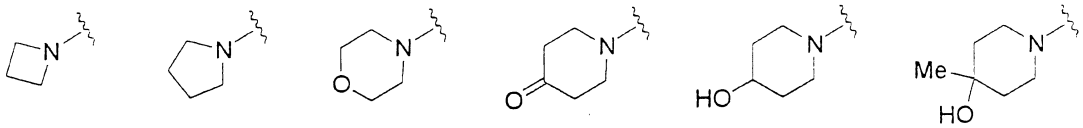
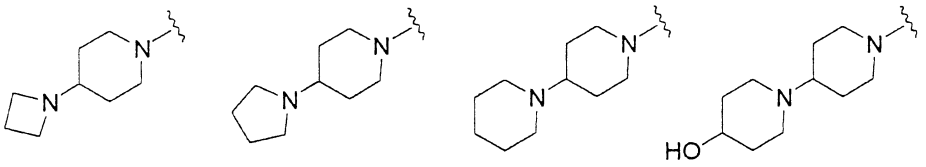
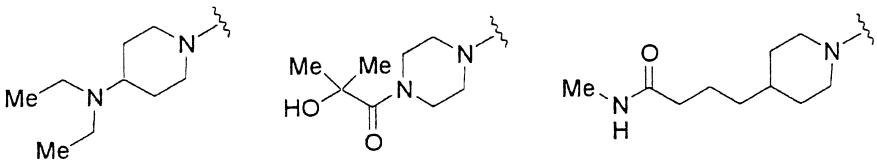
鹵素原子、羥基、硫醇基、硝基、氰基、羧基、胺基、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、式



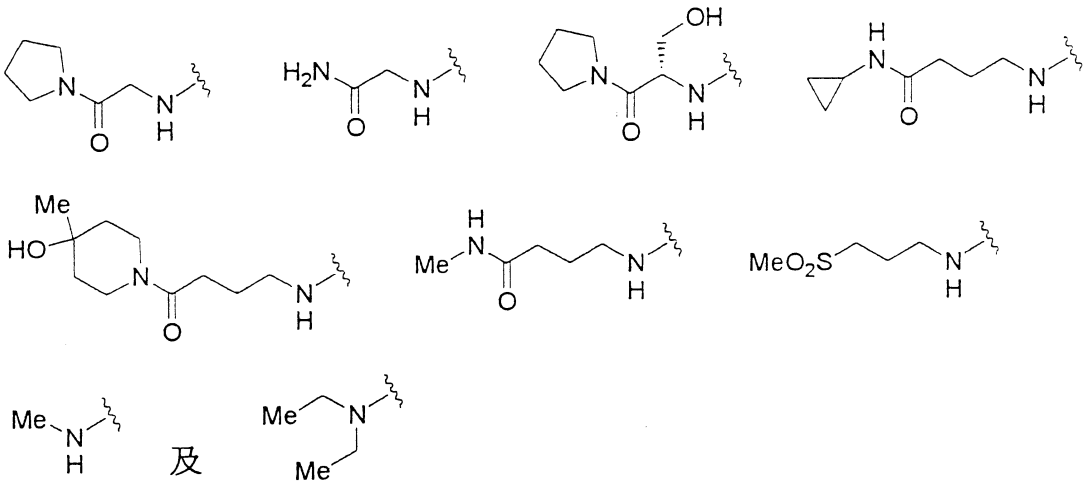
所代表基（式中，R_{N1}和R_{N2}分別獨自示氫原子或

C_{1-6}烷基）。

27. 如申請專利範圍第 1 項至第 15 項中任一項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中，R_1示式

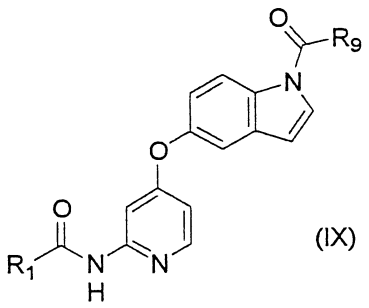




(12)

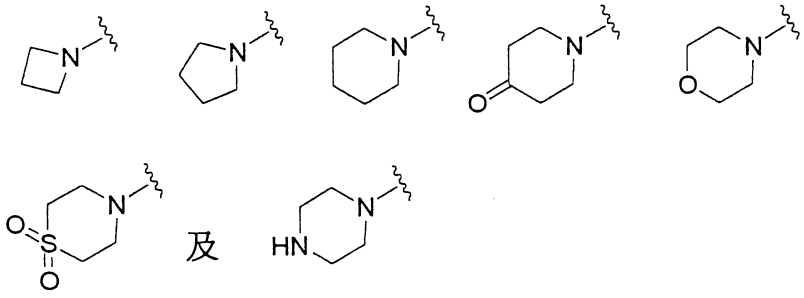


所代表基中任選其一之基。

30. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中，一般式（IX）所代表化合物：



〔式中，R_1 示可具有取代基群 β 中所選擇基爲取代基之式

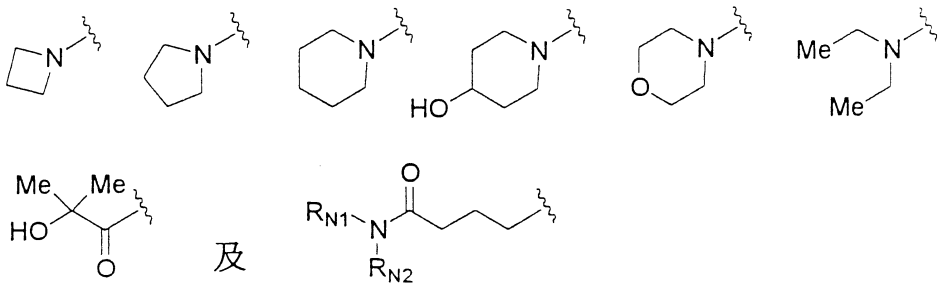


所代表基中任選其一之基；R_9 示式 $-NHR_{20}$（式中，R_{20} 示甲基、乙基或環丙基）所代表基〕，

〔取代基群 β〕

羥基、C_{1-6} 烷基、C_{3-8} 環烷基、式

(13)



及

所代表基（式中，R_{N1}和R_{N2}分別獨自示氫原子或C_{1-6}烷基）；

31. 如申請專利範圍第1項之化合物或其鹽或此等之水合物，其爲選自任一下列化合物者：

（1）N1－乙基－5－（2－（（甲氧基胺基）羰基）胺基－4－嘧啶基）氧基－1H－吲哚基醯胺、

（2）5－（6－（3－（3－二乙胺基丙基胺基）脲基）嘧啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺、

（3）5－（6－（（（4－羥基六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）嘧啶－4－基氧基）－1H－吲哚－1－甲替醯胺、

（4）5－（6－（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基胺基）嘧啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（5）5－（2－（3－（（1R）－1－胺甲醯基－2－苯乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（6）5－（2－（3－（（1S）－1－胺甲醯基－2－苯基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

(14)

（7）5－（2－（3－（2－氧基－2－（吡咯啶－1－基）乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（8）5－（2－（3－（2－（4－羥基－4－甲基六氫吡啶－1－基）－2－氧基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（9）5－（2－（3－（（1S）－1－胺甲醯基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（10）5－（2－（3－（（1S）－1－胺甲醯基－3－甲基丁基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（11）5－（2－（3－胺甲醯基甲基脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（12）5－（2－（3－環丙基胺甲醯基甲基脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（13）5－（2－（3－（（1S）－1－胺甲醯基－2－羥乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（14）5－（2－（3－（（1R）－1－胺甲醯基－2－羥乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（15）（2S）－2－（3－（4－（1－甲基胺甲醯基－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）脲基）－1，5－

(15)

戊烷二醯胺、

（16）（2S）－2－（3－（4－（1－甲基胺甲醯基－1H－吲哚－5－基氧基）吡啶－2－基）脲基）琥珀醯胺、

（17）5－（2－（3－（（1S）－1－環丙基胺甲醯基－2－羥乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（18）5－（2－（3－（（1S）－1－羥甲基－2－氧基－2－吡咯啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（19）5－（2－（3－（（1R）－1－羥甲基－2－氧基－2－吡咯啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（20）5－（2－（3－（（1S）－1－羥甲基－2－氧基－2－六氫吡啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（21）5－（2－（3－（（1R）－1－羥甲基－2－氧基－2－六氫吡啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（22）5－（2－（3－（（1S）－1－羥甲基－2－（4－羥基六氫吡啶－1－基）－2－氧基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（23）5－（2－（3－（（1S）－1－羥甲基－2－（嗎福啉－4－基）－2－氧基乙基）脲基）吡啶－4－基氧

基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（24）5－（2－（3－（2－環丙基胺甲醯基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（25）5－（2－（3－（3－氧基－3－（吡咯啶－1－基）丙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（26）5－（2－（3－（3－（4－羥基－4－甲基六氫吡啶－1－基）－3－氧基丙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（27）N1－乙基－5－（2－（（（2－乙氧基乙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（28）N1－甲基－5－（2－（（4－（2－羥基－2－甲基丙醯基）六氫吡咔－1－基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－吲哚基醯胺、

（29）N1－甲基－5－（2－（（3－（二乙胺基）丙胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（30）N1－甲基－5－（2－（（（3－（4－羥基N－六氫吡啶基）丙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（31）N1－甲基－5－（2－（（（3－（4－甲基六氫吡咔－1－基）丙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

(17)

（32）5－（2－（3－（4－氧基－4－（吡咯啶－1－基）丁基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（33）5－（2－（3－（3－（環丙基胺甲醯基）丙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（34）5－（2－（3－（4－（4－羥基－4－甲基六氫吡啶－1－基）－4－氧基丁基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（35）5－（2－（3－（3－（二乙基胺甲醯基）丙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（36）5－（2－（3－（3－（甲基胺甲醯基）丙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（37）N1－甲基－5－（2－（吡咯啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－吲哚基－1－吲哚基醯胺、

（38）N1－甲基－5－（2－（六氫吡啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（39）N1－甲基－5－（2－（（4－羥基 N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（40）N1－甲基－5－（2－（4－氧基六氫吡啶－1

－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（41）5－（2－（（（4－羥基－4－甲基六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－甲替醯胺、

（42）N1－甲基－5－（2－（（4－（1－羥基－1－甲基乙基）N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（43）5－（2－（（（4－（3－甲基胺甲醯基丙基）N－六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（44）5－（2－（（（4－（3－胺甲醯基丙基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（45）5－（2－（（4－（（吡咯啶－1－基）羰基）六氫吡啶－1－基）羰基胺基）吡啶－4－基氧基）1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（46）N1－甲基－5－（2－（（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（47）N1－甲基－5－（2－（（（4－（六氫吡啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（48）N1－甲基－5－（2－（（4－乙基六氫吡咔－

(19)

1－基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（49）N1－甲基－5－（2－（（4－（2－羥乙基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（50）N1－甲基－5－（2－（（3－甲基磺醯基丙胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（51）N1－甲基－5－（2－（（4－（2－二甲胺基乙醯基）六氫吡咔－1－基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（52）N1－甲基－5－（2－（（4－環己基六氫吡咔－1－基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（53）N4－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－4－嗎福啉基醯胺、

（54）N1－甲基－5－（2－（（1，1－二氧基硫嗎福啉－4－基羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（55）5－（2－（3－（（1R）－1－羥甲基－2－氧基－2－吡咯啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－乙替醯胺、

（56）5－（2－（3－（（1S）－1－羥甲基－2－氧基－2－吡咯啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）

－1H－吲哚基－1－乙替醯胺、

（57）5－（2－（3－（（1R）－1－羥甲基－2－氧基－2－六氫吡啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－乙替醯胺、

（58）5－（2－（3－（（1S）－1－羥甲基－2－氧基－2－六氫吡啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－乙替醯胺、

（59）5－（2－（3－（2－（4－羥基－4－甲基六氫吡啶－1－基）－2－氧基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－乙替醯胺、

（60）N1－乙基－5－（2－（（（1－甲基－4－六氫吡啶基）甲基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－吲哚基醯胺、

（61）N1－乙基－5－（2－（（（2－（二乙胺基）乙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（62）N1－乙基－5－（2－（（（2－（嗎福啉－4－基）乙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（63）N1－乙基－5－（2－（（（2－（4－羥基N－六氫吡啶基）乙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（64）N1－甲基－5－（2－（（（2－（4－羥基N－六氫吡啶基）乙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧

基－1H－1－吲哚基醯胺、

（65）N1－乙基－5－（2－（（3－（二乙胺基）丙胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（66）N1－乙基－5－（2－（（（3－（嗎福啉－4－基）丙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（67）N1－乙基－5－（2－（（（3－（4－甲基六氫吡哄－1－基）丙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（68）N1－乙基－5－（2－（2－（（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（69）5－（2－（3－（（1R）－1－羥甲基－2－氧基－2－吡咯啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－環丙替醯胺、

（70）5－（2－（3－（（1S）－1－羥甲基－2－氧基－2－吡咯啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－環丙替醯胺、

（71）5－（2－（3－（2－氧基－2－（吡咯啶－1－基）乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－環丙替醯胺、

（72）5－（2－（3－（3－氧基－3－（吡咯啶－1－基）丙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1

－環丙替醯胺、

（73）5－（2－（3－（（1R）－1－羥甲基－2－氧基－2－六氫吡啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－環丙替醯胺、

（74）5－（2－（3－（（1S）－1－羥甲基－2－氧基－2－六氫吡啶－1－基乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－環丙替醯胺、

（75）N1－苯基－5－（2－（（（3－（二乙胺基）丙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－吲哚基醯胺、

（76）N1－苯基－5－（2－（（（3－（4－甲基六氫吡哄－1－基）丙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－吲哚基醯胺、

（77）N1－乙基－5－（2－（（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基醯胺、

（78）5－（2－（（（4－羥基－4－甲基六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－乙替醯胺、

（79）N1－乙基－5－（2－（（4－羥基六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－吡啶基）氧基－1H－吲哚基醯胺、

（80）N1－乙基－5－（2－（六氫吡啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－吲哚基醯胺、

(23)

（81）N1－乙基－5－（（2－（（吡咯啶－1－基羰基）胺基）－4－吡啶基）氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（82）N4－（4－（（1－（乙胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基）－2－吡啶基）－4－嗎福啉基醯胺、

（83）N1－乙基－5－（2－（（1，1－二氧基硫嗎福啉－4－基羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（84）N1－乙基－5－（2－（（甲氧基胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－吲哚基醯胺、

（85）N1－環丙基－5－（2－（（4－羥基 N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－吲哚基醯胺、

（86）N1－環丙基－5－（2－（（（4－羥基－4－甲基六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶基－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（87）N4－（4－（1－（環丙胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－4－嗎福啉基醯胺、

（88）N1－環丙基－5－（2－（（吡咯啶－1－基羰基）胺基）－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（89）N1－環丙基－5－（2－（2－（六氫吡啶－1－基羰基）胺基）－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（90）N4－（4－（1－（環戊胺基）胺基）－1H－5

－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－4－嗎福啉基醯胺、

（91）5－（2－（（（4－羥基六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）－吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基－環戊替醯胺、

（92）N1－環丙基－5－（2－（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（93）N1－（3－甲基丁基）－5－（2－（（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（94）N1－（3－甲基丁基）－5－（2－（（4－羥基 N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（95）N4－（3－（1－（（3－甲基丁基）胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－4－嗎福啉基醯胺、

（96）N1－（1－乙基丙基）－5－（2－（（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（97）N1－（1－乙基丙基）－5－（2－（（4－羥基 N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（98）N4－（4－（1－（（1－乙基丙基）胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－4－嗎福啉基

醯胺、

（99）N4－（4－（1－（（1－戊基）胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－4－福福啉基醯胺、

（100）N1－（1－戊基）－5－（2－（（（4－羥基六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（101）N1－（1－戊基）－5－（2－（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（102）N1－甲基－3－氯－5－（2－（（（3－（二乙胺基）丙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（103）N1－甲基－3－氯－5－（2－（（4－（吡咯啶－1－基）N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（104）N1－甲基－3－氯－5－（2－（（4－羥基 N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（105）N1－甲基－3－氯－5－（2－（（（3－（4－羥基 N－六氫吡啶基）丙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（106）N1－甲基－3－氯－5－（2－（（4－（2－羥乙基）六氫吡咔－1－基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧

基－1H－1－吲哚基醯胺、

（107）N4－（4－（3－氯－1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－4－嗎福啉基醯胺、

（108）N1－甲基－3－氯－5－（2－（（4－乙基六氫吡哄－1－基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（109）N1－乙基－3－氯－5－（2－（（4－羥基 N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（110）N1－乙基－3－氯－5－（2－（（（3－（4－羥基 N－六氫吡啶基）丙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（111）N1－乙基－3－氯－5－（2－（（（3－（二乙胺基）丙基）胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（112）N1，3－二甲基－5－（2－（（4－羥基 N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（113）N1，3－二甲基－5－（2－（（4－（吡咯啶－1－基）N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（114）N1－環丙基－5－（2－（（4－羥基 N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－3－甲基－1H

－1－吲哚基醯胺、

（115）N1－環丙基－5－（2－（（4－（2－羥基乙基）六氫吡咔－1－基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－3－甲基－1H－1－吲哚基醯胺、

（116）N1－甲基－5－（2－（（甲胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（117）N1－甲基－5－（2－（二乙胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（118）N1－（2－丙炔基）－5－（2－（（吡咯啶－1－基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（119）N1－甲基－5－（2－吖丁啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（120）N1－乙基－5－（2－吖丁啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（121）N1－環丙基－5－（2－吖丁啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（122）N1－甲基－5－（2－（（（4－（嗎福啉－4－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（123）N1－甲基－5－（2－（（（4－（吖丁啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（124）N1－甲基－5－（2－（（（4－（二乙胺基

）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（125）N1－甲基－5－（2－（（（4－（4－羥基六氫吡啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、以及

（126）N1－丙基－5－（2－（吡咯啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺。

32. 如申請專利範圍第1項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中該化合物係選自：

（1）5－（2－（3－（2－氧基－2－（吡咯啶－1－基）乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（2）5－（2－（3－胺甲醯基甲基脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（3）5－（2－（3－（（1s）－1－羥甲基－2－氧基－2－（吡咯啶－1－基）乙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（4）N1－甲基－5－（2－（（4－（2－羥基－2－甲基丙醯基）六氫吡咔－1－基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（5）5－（2－（3－（4－氧基－4－（吡咯啶－1－基）丁基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（6）5－（2－（3－（3－（環丙基胺甲醯基）丙基

）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（7）5－（2－（3－（4－（4－羥基－4－甲基六氫吡啶－1－基）－4－氧基丁基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（8）5－（2－（3－（3－（甲基胺甲醯基）丙基）脲基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（9）N1－甲基－5－（2－（吡咯啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（10）N1－甲基－5－（2－（（4－羥基 N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（11）N1－甲基－5－（2－（4－氧基六氫吡啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（12）5－（2－（（（4－羥基－4－甲基六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（13）5－（2－（（（4－（3－甲基胺甲醯基丙基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（14）5－（2－（（（4－（3－胺甲醯基丙基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－

(30)

吲哚基－1－甲替醯胺、

（15）N1－甲基－5－（2－（（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－吲哚基醯胺、

（16）N1－甲基－5－（2－（（（4－（六氫吡啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基醯胺、

（17）N1－甲基－5－（2－（（3－甲基磺醯基丙基胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－吲哚基醯胺、

（18）N4－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－4－嗎福啉基醯胺、

（19）N1－環丙基－5－（2－（（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－吲哚基醯胺、

（20）5－（2－（（（4－羥基－4－甲基六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－乙替醯胺、

（21）N1－乙基－5－（2－（（4－羥基六氫吡啶－1－基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－吲哚基醯胺、

（22）N1－乙基－5－（（2－（（吡咯啶－1－基羰基）胺基）－4－吡啶基）氧基－1H－吲哚基－1－吲哚基醯胺、

(31)

（23）N4－（4－（（1－（乙胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基）－2－吡啶基）－4－嗎福啉基醯胺、

（24）N1－環丙基－5－（2－（（（吡咯啶－1－基羰基）胺基）－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（25）N1－甲基－3－氯－5－（2－（（4－羥基N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（26）N1－甲基－5－（2－（（甲胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－吲哚基醯胺、

（27）N1－甲基－5－（2－（（二乙胺基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（28）N1－（2－丙炔基）－5－（2－（（吡咯啶－1－基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（29）N1－甲基－5－（2－（吖丁啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（30）N1－乙基－5－（2－（吖丁啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（31）N1－環丙基－5－（2－（吖丁啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（32）N1－甲基－5－（2－（（（4－（嗎福啉－4－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

(32)

（33）N1－甲基－5－（2－（（（4－（吖丁啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（34）N1－甲基－5－（2－（（（4－（二乙胺基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（35）N1－甲基－5－（2－（（（4－（4－羥基六氫吡啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺，以及

（36）N1－丙基－5－（2－（吡咯啶－1－基羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺所構成群之任一種化合物。

33. 如申請專利範圍第1項之化合物或其鹽或此等之水合物，其中該化合物係：

（1）5－（2－（（（4－羥基－4－甲基六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－吲哚基－1－甲替醯胺、

（2）N1－甲基－5－（2－（（4－羥基N－六氫吡啶基）羰基）胺基－4－吡啶基）氧基－1H－1－吲哚基醯胺、

（3）N1－甲基－5－（2－（（（4－（吡咯啶－1－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、

（4）N1－甲基－5－（2－（（（4－（六氫吡啶－1

(33)

－基）六氫吡啶－1－基）羰基）胺基）吡啶－4－基氧基）－1H－1－吲哚基醯胺、以及

（5）N4－（4－（1－（甲胺基）羰基－1H－5－吲哚基）氧基－2－吡啶基）－4－嗎福啉基醯胺所構成群中任選一種之化合物。

34. 一種醫藥組成物，其特徵爲由如申請專利範圍第1項至第33項中任一項之化合物和製劑用補助劑所構成；

35. 一種對於血管新生抑制作用能發揮功能之疾病用預防・治療劑，其特徵爲以如申請專利範圍第1項至第33項中任一項之化合物或其鹽或此等之水合物爲有效成分。

36. 一種血管新生抑制劑，其特徵爲以如申請專利範圍第1項至第33項中任一項之化合物或其鹽或此等之水合物爲有效成分。

37. 一種抗腫瘤劑，其特徵爲以如申請專利範圍第1項至第33項中任一項之化合物或其鹽或此等之水合物爲有效成分。

38. 如申請專利範圍第37項之抗腫瘤劑，其中腫瘤係胰臟癌、胃癌、大腸癌、乳癌、攝護腺癌、肺癌、腎臟癌、腦腫癌、血癌或卵巢癌。

39. 一種血管腫治療劑，其特徵爲以如申請專利範圍第1項至第33項中任一項之化合物或其鹽或此等之水合物爲有效成分。

40. 一種癌移轉抑制劑，其特徵爲以如申請專利範圍第 1 項至第 33 項中任一項之化合物或其鹽或此等之水合物爲有效成分。

41. 一種網膜血管新生症治療劑或糖尿病性網膜症治療劑，其特徵爲以如申請專利範圍第 1 項至第 33 項中任意一項之化合物或其鹽或此等之水合物爲有效成分。

42. 一種炎症性疾病治療劑，其特徵爲以如申請專利範圍第 1 項至第 33 項中任一項之化合物或其鹽或此等之水合物爲有效成分。

43. 如申請專利範圍第 42 項之炎症性疾病治療劑，其中炎症性疾病係變形性關節炎、風濕性關節炎、乾癬或遲延性過敏反應等疾病。

44. 一種粥瘤性動脈硬化治療劑，其特徵爲以如申請專利範圍第 1 項至第 33 項中任一項之化合物或其鹽或此等之水合物爲有效成分。

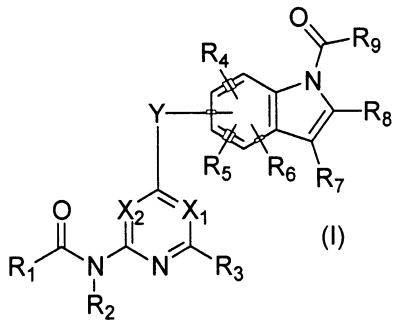
45. 一種對於血管新生抑制作用發揮功能之疾病之預防・治療劑，其特徵爲投與藥理學上有效量之如申請專利範圍第 1 項至第 33 項中任一項之化合物或其鹽或此等之水合物給病患者而達成。

46. 一種製造基於血管新生抑制作用能發揮功能之疾病用預防・治療劑之用途，其特徵爲使用如申請專利範圍第1項至第33項中任一項之化合物或其鹽或此等之水合物而達成。

柒、（一）、本案指定代表圖爲：無

（二）、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)