



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I436987 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 11 日

(21)申請案號：098140940

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 01 日

(51)Int. Cl. : C07D277/82 (2006.01)

A61K31/428 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/12/02 日本

2008-307581

2009/05/25 日本

2009-125256

(71)申請人：武田藥品工業股份有限公司 (日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)

日本

(72)發明人：岡庭正格 OKANIWA, MASANORI (JP)；高木輝文 TAKAGI, TERUFUMI (JP)；廣瀨雅朗 HIROSE, MASAOKI (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

WO 00/42012A1

WO 2005/019192A1

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 0 頁

(54)名稱

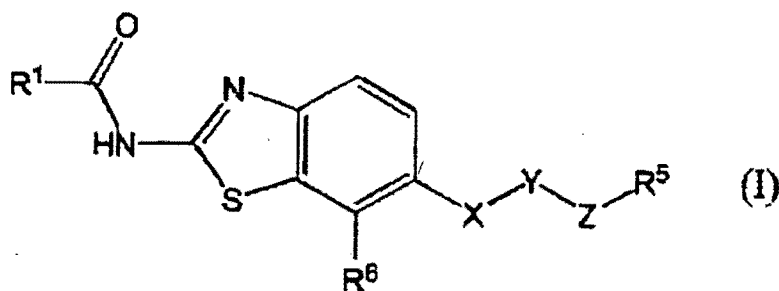
雜環化合物及其用途

HETEROCYCLIC COMPOUND AND USE THEREOF

(57)摘要

本發明提供具有強 Raf 抑制活性之稠合雜環衍生物。

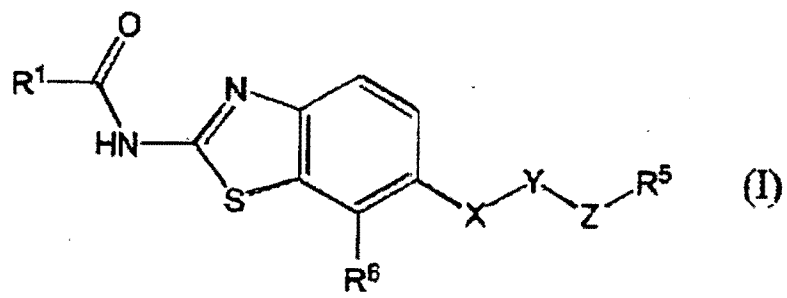
一種下式所示之化合物或其鹽



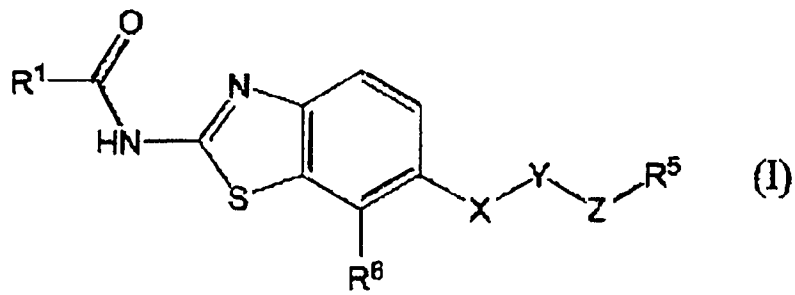
式中各符號如本說明書中所界定。

Provided is a fused heterocycle derivative showing a strong Raf inhibitory activity.

A compound represented by the formula



wherein each symbol is as defined in the present specification, or a salt thereof.



發明專利說明書

公告本

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 98/40940

C07D217/82 (2006.01)

※申請日： 98.12.1

※IPC 分類：

A01K31/428 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

雜環化合物及其用途

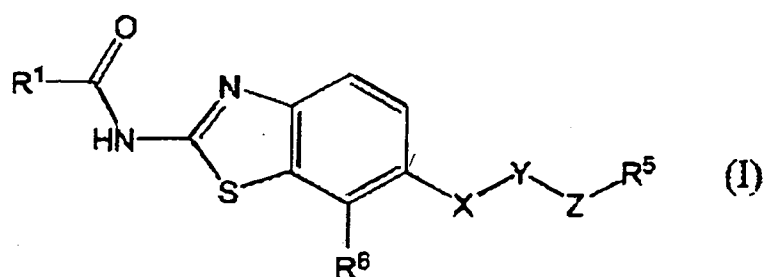
A61P 35/00 (2006.01)

HETEROCYCLIC COMPOUND AND USE THEREOF

二、中文發明摘要：

本發明提供具有強 Raf 抑制活性之稠合雜環衍生物。

一種下式所示之化合物或其鹽

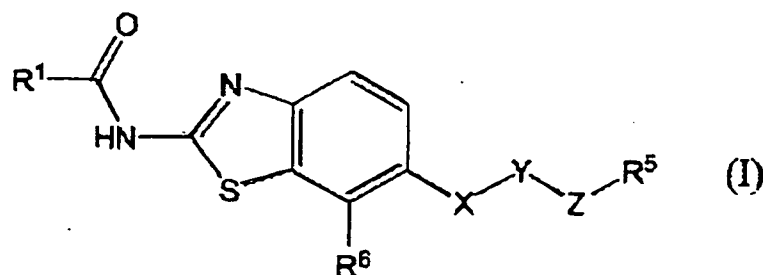


式中各符號如本說明書中所界定。

三、英文發明摘要：

Provided is a fused heterocycle derivative showing a strong Raf inhibitory activity.

A compound represented by the formula



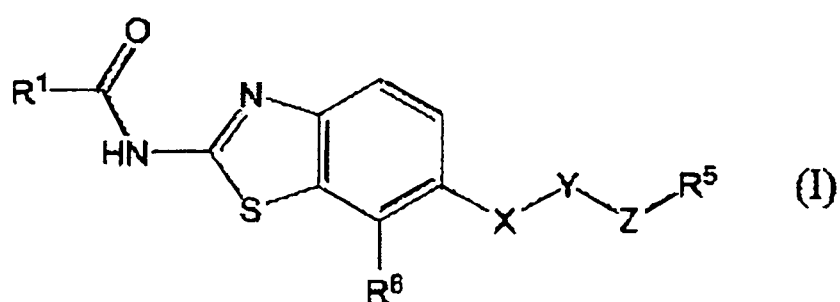
wherein each symbol is as defined in the present specification, or a salt thereof.

四、指定代表圖：本案無圖式

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關雜環化合物及其用途，詳言之，係有關具有強 Raf 抑制活性且適用於癌症之預防或治療等之雜環化合物及其用途。

【先前技術】

癌細胞之許多活性例如生長、轉移、侵襲等係經由源自 RTK(receptor tyrosine kinase)：受體酪胺酸激酶(EGFR、HER2 等)之細胞內訊息傳遞所引起，該受體酪胺酸激酶受生長因子之刺激以及突變而活化，其活化訊息是經由 RAS 蛋白傳達至下游。有關經由 Ras 之細胞內訊息傳遞路徑，以 Ras/Raf/MEK/ERK 路徑最為著名，其深度涉及例如細胞增殖、細胞運動性、轉形、細胞凋亡(細胞死亡)抗性等多種細胞功能之管控。

欲阻斷該路徑，近年來有多種生長因子受體之抑制劑於市面上販售，例如，上皮細胞生長因子受體(EGFR)抑制劑吉非替尼(gefitinib)[商標名：艾瑞沙(Iressa)]、與爾洛替尼(erlotinib)[商標名：得舒緩(Tarceva)]，以及人類上皮細胞生長因子受體第 2 型(HER2)抑制性抗體曲妥珠單抗(trastuzumab)[商標名：賀癌平(Herceptin)]。據報導，彼等可於臨床上有效地治療若干癌症類型，例如肺癌、乳癌等。此外，已證實抗血管內皮細胞生長因子(VEGF)之抑制性抗體巴瓦希單抗(bevacizumab)[商標名：癌思停(Avastin)]會抑制腫瘤內新生血管內皮細胞中 VEGFR 之活

化並具有抗腫瘤活性。當此等藥劑在成為標靶細胞及血管內皮細胞之癌症中展現腫瘤生長抑制活性時，係經由抑制受體酵素活性及抑制受體活化而抑制下游之訊息傳遞系統。

另一方面，一般悉知 Ras/Raf/MEK/ERK 路徑於癌症中引起高度頻繁之突變。據報導，Ras 基因在多種癌症中(例如，全部胰臟癌之約 90%、非小細胞肺癌之約 35%、肝癌之約 30%等)係於密碼子 12、13 或 61 處進行活化型突變，且有許多報告提出 Ras 突變與成長中的惡性腫瘤間之相關性。

關於 Raf 基因，癌症中 B-Raf 激酶功能部位(domain)之活化突變已被報導。一般已知 B-Raf 突變(特別是 V600E)發生於多種癌症(例如，全部惡性黑色素瘤之約 60%、甲狀腺癌之約 30%、結腸癌之約 15%等)。尤其，相較於野生型 B-Raf 激酶，B-Raf(V600E)激酶具有約 13 倍之 MEK 磷酸化活性，B-Raf 之活性強烈涉及具有 B-Raf 突變的癌症之成長。

於此等癌症中，抑制上游生長因子受體活性與 Ras 並無法壓抑 Raf 激酶下游經常被活化之訊息傳遞系統。於此情形下，由於下游訊息(Raf/MEK/ERK 訊息傳遞系統)之抑制無法預期，因此腫瘤成長之抑制活性亦無法預期。舉例而言，顯現高度頻繁 B-Raf 突變之黑色素瘤具高度轉移性，且 5 年存活率為約 6%，目前尚無有希望之治療藥物存在。

於 Ras/Raf/MEK/ERK 路徑中，Raf 激酶是經由突變而被活化之最下游分子。抑制 Raf 活性之化合物被認為是由生長因子受體突變或配位體刺激過度活化所引起之任何癌症、或是由 Ras 活化型突變所引起之癌症的有效治療藥物。

Raf 為絲胺酸/蘇胺酸激酶，且已知包括 A-Raf、B-Raf 與 c-Raf 三種同功酶(isoform)。Raf 被 Ras 活化，繼而將下游分子 MEK 磷酸化。經活化之 MEK 進一步磷酸化 ERK 而將訊息傳達至更下游。於三種同功酶中，B-Raf 激酶顯現將基態 MEK 磷酸化之極度強烈活性，其活性為 A-Raf、c-Raf 激酶活性之約 15 至 20 倍。此外，於進行活化之過程中，c-Raf 需要將活化環(activation loop)中的第 338 個絲胺酸磷酸化以獲得最大活性(A-Raf 亦然)。然而，相較於 A-Raf 與 c-Raf，已知 B-Raf 之相對應序列經常被磷酸化因此係易於被活化。

抑制 B-Raf 激酶活性與突變之 B-Raf 激酶的化合物被認為可抑制細胞增殖，特別是預後較差的癌症之細胞增殖。因此，此等化合物對於對生長因子受體酵素活性抑制劑無效之癌症而言，為有效之治療藥物。

至於 Raf 抑制劑，已知者為索拉非尼(sorafenib)相關衍生物(專利文件 1 至 3、非專利文件 1)、亞苺基衍生物(專利文件 4)、咪唑衍生物(專利文件 5 至 8)、吡啶基咪喃衍生物(專利文件 9 至 12)、苯唑(benzazole)衍生物(專利文件 13 至 15)、噻唑并吡啶衍生物(專利文件 16 與 17)等。

此外，專利文件 18 至 20 中所敘述之苯并噻唑衍生物

為癌症之治療藥物。

先前技術參考文獻

專利文件 1: W02000/42012

專利文件 2: W02000/41698

專利文件 3: W02002/62763

專利文件 4: W099/10325

專利文件 5: W02002/94808

專利文件 6: W02002/24680

專利文件 7: W02001/66540

專利文件 8: W02001/66539

專利文件 9: W02003/22838

專利文件 10: W02003/22837

專利文件 11: W02003/22836

專利文件 12: W02003/22833

專利文件 13: W02003/082272

專利文件 14: W02005/032548

專利文件 15: W02007/030377

專利文件 16: W02006/071035

專利文件 17: W02007/058482

專利文件 18: W02002/044156

專利文件 19: W02003/082272

專利文件 20: W02005/032548

非專利文件

非專利文件 1: Current Pharmaceutical Design, 2000, 8,

2269-2278

【發明內容】

(本發明欲解決之問題)

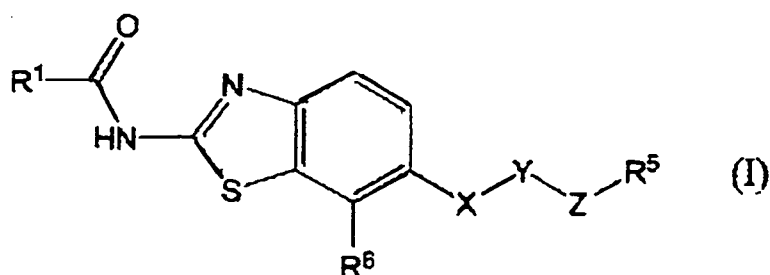
具優越之功效表現、藥物動力學、可溶性、與其他醫藥產品之交互作用、安全性(低毒性)及穩定性之 Raf 抑制劑被預期於治療上展現優越之效力。然而，目前尚未發現能充分滿足上述需求之物質。因此，本發明之目的在於提供具有優越之上述特徵且為令人充分滿意之醫藥產品之化合物。

(解決問題之方法)

本發明人等進行精深研究試圖解決上述問題，發現下式所示之化合物具有優越的 Raf 抑制活性，因而完成本發明。

因此，本發明提供下述內容。

[1] 一種下式所示之化合物或其鹽(於本說明書中有時縮寫為“化合物(I)”))

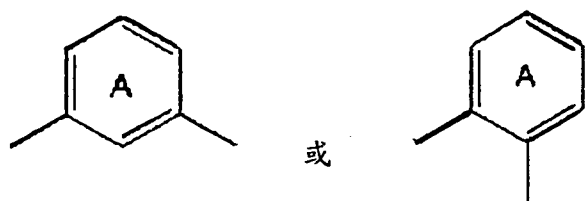


式中

R¹ 為視需要具有一或多個取代基之 C₁₋₆ 烷基、視需要具有一或多個取代基之 C₃₋₈ 環烷基、或視需要具有一或多個取代基之雜環基；

X 為 $-O-$ 或 $-NR^2-$ ，式中 R^2 為氫原子或 C_{1-6} 烷基；

Y 為



式中 A 環為視需要進一步被取代之苯環；

Z 為下文所示之基團：

- (1) $-NR^3CO-$ 、
- (2) $-NR^3CO-W^1-$ 、
- (3) $-NR^3CO-W^1-O-$ 、
- (4) $-NR^3CO-W^1-O-W^2-$ 、
- (5) $-NR^3CO-W^1-S-$ 、
- (6) $-NR^3CO-W^1-NR^4-$ 、
- (7) $-NR^3COO-$ 、
- (8) $-NR^3CO-CO-$ 、
- (9) $-NR^3CONR^4-$ 、
- (10) $-NR^3CONR^4-W^1-$ 、
- (11) $-NR^3CONR^4-W^1-O-$ 、或
- (12) $-CONR^3-$

式中 R^3 與 R^4 各自獨立地為氫原子或 C_{1-6} 烷基；

W^1 與 W^2 各自獨立地為視需要具有一或多個取代基之 C_{1-6} 伸烷基、視需要具有一或多個取代基之 C_{2-6} 伸烯基、視需要具有一或多個取代基之 C_{2-6} 伸炔基、或視需要具有一或多個取代基之 C_{3-6} 伸環烷基；

R^5 為視需要具有一或多個取代基之 5 或 6 員環基團；及

R^6 為

(1) 鹵原子、

(2) 氰基、

(3) 硝基、

(4) 羥基、

(5) 羧基、

(6) C_{1-6} 烷氧基-羰基、

(7) 胺基、

(8) 單 C_{1-6} 烷基胺基、

(9) 二 C_{1-6} 烷基胺基、或

(10) 視需要具有選自於下之 1 至 3 個取代基之 C_{1-6} 烷基

(i) 鹵原子、

(ii) 氰基、

(iii) 硝基、

(iv) 羥基、

(v) 羧基、

(vi) C_{1-6} 烷氧基-羰基、

(vii) 胺基、

(viii) 單 C_{1-6} 烷基胺基、與

(ix) 二 C_{1-6} 烷基胺基。

[2] 如上述 [1] 之化合物，其中

R^1 為

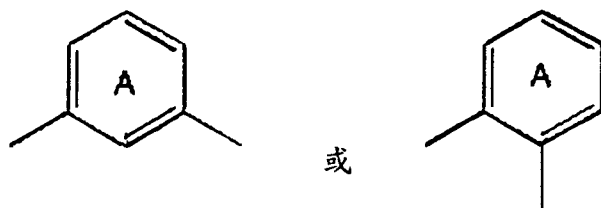
(1) 視需要具有一或多個取代基之 C_{1-6} 烷基、

(2)視需要具有一或多個取代基之 C_{3-8} 環烷基、或

(3)視需要具有一或多個取代基之 3 至 8 員單環非芳族雜環基；

X 為 $-O-$ 、 $-NH-$ 或 $-N(CH_3)-$ ；

Y 為



式中 A 環為視需要具有選自於下之 1 至 3 個取代基之苯環

(1) C_{1-6} 烷基、與

(2) 鹵原子；

Z 為

(1) $-NR^3CO-$ 、

(2) $-NR^3CO-W^1-$ 、

(3) $-NR^3CONR^4-$ 、或

(4) $-CONR^3-$

其中各符號如上述[1]中所界定；

R^5 為

(1)視需要具有一或多個取代基之苯基、或

(2)視需要具有一或多個取代基之 5 或 6 員單環芳族雜環基；及

R^6 為

(1) 鹵原子、

(2) 氰基、

(3) 硝基、

(4) 羧基、

(5) C_{1-6} 烷氧基-羰基、

(6) 胺基、

(7) 二 C_{1-6} 烷基胺基、或

(8) 視需要具有 1 至 3 個羥基之 C_{1-6} 烷基。

[3] 如上述 [1] 與 [2] 中任一項之化合物，其中 R^1 為

(1) C_{1-6} 烷基，其視需要具有一個視需要具有 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基之 3 至 8 員單環非芳族雜環基、或

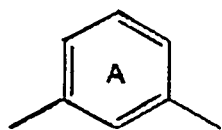
(2) C_{3-8} 環烷基。

[4] 如上述 [1] 至 [3] 中任一項之化合物，其中

X 為 -O-。

[5] 如上述 [1] 至 [4] 中任一項之化合物，其中

Y 為



式中 A 環為視需要具有選自於下之 1 至 3 個取代基之苯環

(1) C_{1-6} 烷基、與

(2) 鹵原子。

[6] 如上述 [1] 至 [5] 中任一項之化合物，其中

Z 為

(1) -NHCO-、

(2) -NHCO- W^{1b} -

式中 W^{1b} 為 C_{1-6} 伸烷基、

(3) -NHCONH-、或

(4) -CONH-。

[7]如上述[1]至[6]中任一項之化合物，其中

R^5 為

(1)視需要具有選自於下之 1 至 3 個取代基之苯基

(a)鹵原子、

(b)視需要具有選自於下之 1 至 3 個取代基之 C_{1-6} 烷基

(i)鹵原子、與

(ii)氰基、

(c)視需要具有選自於下之 1 至 3 個取代基之 C_{1-6} 烷氧基

(i)鹵原子、與

(ii)氰基、

(d)視需要具有 1 至 3 個氰基之 C_{3-8} 環烷基、與

(e) C_{2-6} 炔基；或

(2)視需要具有選自於下之 1 至 3 個取代基之 5 或 6 員單環芳族雜環基

(a)鹵原子、

(b)視需要具有 1 至 3 個鹵原子之 C_{1-6} 烷基、

(c) C_{3-8} 環烷基、與

(d)苯基。

[8]如上述[1]至[7]中任一項之化合物，其中

R^6 為氰基。

[9] 2-氯-N-[3-({7-氰基-2-[(環丙基羰基)胺基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯

胺、或其鹽。

[10] 2-氯-N-[3-({7-氟基-2-[(環丙基羰基)胺基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]-3-(1-氟基-1-甲基乙基)苯甲醯胺。

[11] N-{7-氟基-6-[4-氟-3-({[4-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲醯胺、或其鹽。

[12] N-{7-氟基-6-[4-氟-3-({[4-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲醯胺。

[13] N-{7-氟基-6-[3-({[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲醯胺、或其鹽。

[14] N-{7-氟基-6-[3-({[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲醯胺。

[15] N-{7-氟基-6-[3-({[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]胺甲醯基}胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲醯胺、或其鹽。

[16] N-{7-氟基-6-[3-({[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]胺甲醯基}胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲醯胺。

[17] N-{7-氟基-6-[4-氟-3-({[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲醯胺、或其鹽。

[18] N-{7-氟基-6-[4-氟-3-({[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲醯胺。

[19] 一種上述[1]之化合物之前驅藥物。

[20]一種藥劑，其含有上述[1]至[8]中任一項之化合物或其前驅藥物。

[21]上述[20]之藥劑，其為 Raf 抑制劑。

[22]上述[20]之藥劑，其為癌症之預防或治療藥物。

[23]一種抑制 Raf 之方法，該方法包括將有效量之上述[1]至[8]中任一項之化合物或其前驅藥物投與至哺乳動物。

[24]一種用於預防或治療癌症之方法，該方法包括將有效量之上述[1]至[8]中任一項之化合物或其前驅藥物投與至哺乳動物。

[25]一種上述[1]至[8]中任一項之化合物或其前驅藥物之用途，係用於製造 Raf 抑制劑。

[26]一種上述[1]至[8]中任一項之化合物或其前驅藥物之用途，係用於製造癌症之預防或治療藥物。

(發明之功效)

本發明化合物具強 Raf 抑制活性(特別是 B-Raf 抑制活性)，可於臨床上提供作為預防或治療癌症之有用製劑、癌症成長抑制劑及癌症轉移抑制劑。

【實施方式】

(發明之詳細說明)

於本說明書中，“鹵原子”為氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

於本說明書中，“C₁₋₆烷基”包括，舉例而言，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、1-乙基丙基、己基、異己基、

1, 1-二甲基丁基、2, 2-二甲基丁基、3, 3-二甲基丁基、2-乙基丁基等。

於本說明書中，“C₂₋₆ 烯基”包括，舉例而言，乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-己烯基、3-己烯基、5-己烯基等。

於本說明書中，“C₂₋₆ 炔基”包括，舉例而言，乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1, 1-二甲基丙-2-炔-1-基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基等。

於本說明書中，“C₁₋₆ 烷氧基”包括，舉例而言，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、異戊氧基、己氧基等。

於本說明書中，“C₁₋₆ 烷氧基-羰基”包括，舉例而言，甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、異丙氧基羰基、丁氧基羰基、異丁氧基羰基、第三丁氧基羰基等。

於本說明書中，“單 C₁₋₆ 烷基胺基”包括，舉例而言，甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基、丁基胺基、異丁基胺基、第三丁基胺基等。

於本說明書中，“二 C₁₋₆ 烷基胺基”包括，舉例而言，二甲基胺基、二乙基胺基、二丙基胺基、二異丙基胺基、二丁基胺基、二異丁基胺基、二-第三丁基胺基等。

於本說明書中，“ C_{3-8} 環烷基”包括，舉例而言，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基等。

於本說明書中，“ C_{3-8} 環烯基”包括，舉例而言，環丙烯基(例如，2-環丙烯-1-基)、環丁烯基(例如，2-環丁烯-1-基)、環戊烯基(例如，2-環戊烯-1-基、3-環戊烯-1-基)、環己烯基(例如，2-環己烯-1-基、3-環己烯-1-基)等。

於本說明書中，“ C_{6-10} 芳基”包括，舉例而言，苯基、1-萘基、2-萘基等。

於本說明書中，“雜環基”包括芳族雜環基與非芳族雜環基。

於本說明書中，“芳族雜環基”包括單環芳族雜環基與稠合芳族雜環基。

“單環芳族雜環基”之實例包括除了碳原子外，還含有選自氧原子、硫原子(視需要經氧化)與氮原子(視需要經氧化)之1至4個雜原子作為環組成原子之5至7員(較佳為5或6員)單環芳族雜環基，例如呋喃基(例如，2-呋喃基、3-呋喃基)、噻吩基(例如，2-噻吩基、3-噻吩基)、吡啶基(例如，2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、嘧啶基(例如，2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基)、嗒吡基(例如，3-嗒吡基、4-嗒吡基)、吡嗪基(例如，2-吡嗪基)、吡咯基(例如，1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基)、咪唑基(例如，1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基)、吡唑基(例如，1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基)、噻唑基(例如，2-噻唑

基、4-噻唑基、5-噻唑基)、異噻唑基(例如, 3-異噻唑基、4-異噻唑基、5-異噻唑基)、噁唑基(例如, 2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基)、異噁唑基(例如, 3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基)、噁二唑基(例如, 1, 2, 4-噁二唑-5-基、1, 3, 4-噁二唑-2-基)、噻二唑基(例如, 1, 3, 4-噻二唑-2-基)、三唑基(例如, 1, 2, 4-三唑-1-基、1, 2, 4-三唑-3-基、1, 2, 3-三唑-1-基、1, 2, 3-三唑-2-基、1, 2, 3-三唑-4-基)、四唑基(例如, 四唑-1-基、四唑-5-基)、三吡基(例如, 1, 2, 4-三吡-1-基、1, 2, 4-三吡-3-基)等。

“稠合芳族雜環基”之實例包括 8 至 12 員稠合芳族雜環基, 詳言之, 為上述 5 至 7 員單環芳族雜環基與 C_{6-10} 芳基稠合之基團; 以及上述諸 5 至 7 員單環芳族雜環基稠合之基團, 例如喹啉基(例如, 2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、6-喹啉基)、異喹啉基(例如, 3-異喹啉基)、喹唑啉基(例如, 2-喹唑啉基、4-喹唑啉基)、喹噁啉基(例如, 2-喹噁啉基、6-喹噁啉基)、苯并呋喃基(例如, 2-苯并呋喃基、3-苯并呋喃基)、苯并噻吩基(例如, 2-苯并噻吩基、3-苯并噻吩基)、苯并噁唑基(例如, 2-苯并噁唑基)、苯并異噁唑基(例如, 7-苯并異噁唑基)、苯并噻唑基(例如, 2-苯并噻唑基)、苯并咪唑基(例如, 苯并咪唑-1-基、苯并咪唑-2-基、苯并咪唑-5-基)、苯并三唑基(例如, 1H-1, 2, 3-苯并三唑-5-基)、吡啶基(例如, 吡啶-1-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-5-基)、吡唑基(例如, 1H-吡唑-3-基)、吡咯并吡嗪基(例如, 1H-吡咯并[2, 3-b]吡嗪-2-基、1H-

吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)、咪唑并吡啶基(例如,1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基、2H-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)、噻吩并吡啶基(例如,噻吩并[2,3-b]吡啶-3-基)、咪唑并吡嗪基(例如,1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-基)、吡唑并吡啶基(例如,1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)、吡唑并噻吩基(例如,2H-吡唑并[3,4-b]噻吩-2-基)、吡唑并三吡嗪基(例如,吡唑并[5,1-c][1,2,4]三吡嗪-3-基)等。

於本說明書中,“非芳族雜環基”包括單環非芳族雜環基與稠合非芳族雜環基。

“單環非芳族雜環基”之實例包括除了碳原子外,還含有選自氧原子、硫原子(視需要經氧化)與氮原子之1至4個雜原子作為環組成原子之3至8員(較佳為5或6員)單環非芳族雜環基,例如氮雜環丁基(如,1-氮雜環丁基、2-氮雜環丁基)、吡咯啉基(如,1-吡咯啉基、2-吡咯啉基)、哌啶基(如,N-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基)、嗎啉基(如,N-嗎啉基)、硫代嗎啉基(如,N-硫代嗎啉基)、哌嗪基(如,1-哌嗪基、2-哌嗪基、3-哌嗪基)、噁唑啉基(如,噁唑啉-2-基)、噻唑啉基(如,噻唑啉-2-基)、二氫噻喃基(dihydrothiopyranyl)(如,二氫噻喃-3-基、二氫噻喃-4-基)、咪唑啉基(如,咪唑啉-2-基、咪唑啉-3-基)、噁唑嗪基(如,噁唑嗪-2-基)、噻唑嗪基(如,噻唑嗪-2-基)、咪唑嗪基(如,咪唑嗪-2-基、咪唑嗪-3-基)、二氧雜環戊烯基(如,1,3-二氧雜環戊烯-4-基)、二氧雜環戊基

(如, 1, 3-二氧雜環戊-4-基)、二氫噤二唑基(如, 4, 5-二氫-1, 2, 4-噤二唑-3-基)、吡喃基(如, 2-吡喃基、4-吡喃基)、四氫吡喃基(如, 2-四氫吡喃基、3-四氫吡喃基、4-四氫吡喃基)、噻喃基(如, 4-噻喃基)、四氫噻喃基(如, 2-四氫噻喃基、3-四氫噻喃基、4-四氫噻喃基)、1-氧離子基四氫噻喃基(1-oxidotetrahydrothiopyranyl) (如, 1-氧離子基四氫噻喃-4-基)、1, 1-二氧離子基四氫噻喃基(如, 1, 1-二氧離子基四氫噻喃-4-基)、四氫呋喃基(如, 四氫呋喃-3-基、四氫呋喃-2-基)、吡唑啉基(如, 吡唑啉-1-基、吡唑啉-3-基)、吡唑啉基(如, 吡唑啉-1-基)、四氫嘧啶基(如, 四氫嘧啶-1-基)、二氫三唑基(如, 2, 3-二氫-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)、四氫三唑基(如, 2, 3, 4, 5-四氫-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)、氮雜環庚基(如, 1-氮雜環庚基、2-氮雜環庚基、3-氮雜環庚基、4-氮雜環庚基)、二氫吡啶基(如, 二氫吡啶-1-基、二氫吡啶-2-基、二氫吡啶-3-基、二氫吡啶-4-基)、四氫吡啶基(如, 四氫吡啶-1-基、四氫吡啶-2-基、四氫吡啶-3-基、四氫吡啶-4-基)等。

“稠合非芳族雜環基”之實例包括 8 至 12 員稠合非芳族雜環基, 詳言之, 為上述 3 至 8 員單環非芳族雜環基與 C₆₋₁₀ 芳基稠合之基團; 上述諸 3 至 8 員單環非芳族雜環基稠合之基團; 上述 3 至 8 員單環非芳族雜環基與上述 5 至 7 員單環芳族雜環基稠合之基團; 使此等基團部分飽合所獲得之基團, 例如二氫吲哚基(如, 2, 3-二氫-1H-吲哚-1-基)、二氫異吲哚基(如, 1, 3-二氫-2H-異吲哚-2-基)、二

氫苯并呋喃基(如, 2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)、四氫苯并呋喃基(如, 4, 5, 6, 7-四氫-1-苯并呋喃-3-基)、二氫苯并二氧雜環己烯基(dihydrobenzodioxinyl)(如, 2, 3-二氫-1, 4-苯并二氧雜環己烯基)、二氫苯并二氧雜環庚烯基(如, 3, 4-二氫-2H-1, 5-苯并二氧雜環庚烯基)、吡烯基(如, 4H-吡烯-2-基、2H-吡烯-3-基)、二氫吡烯基(如, 3, 4-二氫-2H-吡烯-2-基)、二氫喹啉基(如, 1, 2-二氫喹啉-4-基)、四氫喹啉基(如, 1, 2, 3, 4-四氫喹啉-4-基)、二氫異喹啉基(如, 1, 2-二氫異喹啉-4-基)、四氫異喹啉基(如, 1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-4-基)、二氫吡嗪基(如, 1, 4-二氫吡嗪-4-基)等。

於本說明書中, “C₁₋₆ 伸烷基” 包括, 舉例而言, -CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-(CH₂)₅-、-(CH₂)₆-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH(C₂H₅)-、-CH(C₃H₇)-、-CH(CH(CH₃)₂)-、-(CH(CH₃))₂-、-CH₂-CH(CH₃)-、-CH(CH₃)-CH₂-、-CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-、-C(CH₃)₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-、-C(CH₃)₂-CH₂-CH₂-CH₂-等。

於本說明書中, “C₂₋₆ 伸烯基” 包括, 舉例而言, -CH=CH-、-CH₂-CH=CH-、-CH=CH-CH₂-、-C(CH₃)₂-CH=CH-、-CH=CH-C(CH₃)₂-、-CH₂-CH=CH-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH=CH-、-CH=CH-CH₂-CH₂-、-CH=CH-CH=CH-、-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH-等。

於本說明書中, “C₂₋₆ 伸炔基” 包括, 舉例而言, -C≡C-、-CH₂-C≡C-、-C≡C-CH₂-、-C(CH₃)₂-C≡C-、-C≡

$C-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ 、 $-C\equiv C-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-C\equiv C-$ 等。

於本說明書中，“ C_{3-6} 伸環烷基”包括，舉例而言，伸環丙基、伸環丁基（例如，1,2-伸環丁基、1,3-伸環丁基）、伸環戊基（例如，1,2-伸環戊基、1,3-伸環戊基）、伸環己基（例如，1,2-伸環己基、1,3-伸環己基、1,4-伸環己基）等。

茲於下文說明式(I)之各取代基。

式(I)中， R^1 為視需要具有一或多個取代基之 C_{1-6} 烷基、視需要具有一或多個取代基之 C_{3-8} 環烷基、或視需要具有一或多個取代基之雜環基。

R^1 所示“視需要具有一或多個取代基之 C_{1-6} 烷基”之“ C_{1-6} 烷基”係視需要於可取代位置具有 1 至 5 個（較佳為 1 至 3 個）取代基。取代基之實例包括選自下文 A 組取代基之取代基。於存在多個取代基時，各取代基可相同或不同。

A 組取代基：

- (1) 鹵原子；
- (2) 氰基；
- (3) 硝基；
- (4) 羥基；
- (5) 視需要具有選自於下之 1 至 3 個取代基之 C_{3-8} 環烷基
 - (a) 鹵原子、與
 - (b) 氰基；

(6)視需要具有選自於下之 1 至 3 個取代基之 C_{6-10} 芳基

(a)鹵原子、與

(b)氰基；

(7)視需要具有選自於下之 1 至 4 個取代基之 C_{1-6} 烷氧基

(a)鹵原子、

(b)氰基、

(c)視需要具有 1 至 3 個鹵原子之 C_{3-8} 環烷基、

(d)視需要具有 1 至 3 個鹵原子之 C_{3-8} 環烯基、與

(e)視需要具有 1 至 3 個鹵原子之 C_{6-10} 芳基；

(8)視需要具有 1 至 3 個鹵原子之 C_{2-6} 烯基氧基(例如，乙烯基氧基、丙烯基氧基、丁烯基氧基、戊烯基氧基、己烯基氧基)；

(9)視需要具有 1 至 3 個鹵原子之 C_{2-6} 炔基氧基(例如，乙炔基氧基、丙炔基氧基、丁炔基氧基、戊炔基氧基、己炔基氧基)；

(10)視需要具有 1 至 3 個鹵原子之 C_{3-8} 環烷基氧基(例如，環丙基氧基、環丁基氧基、環戊基氧基、環己基氧基)；

(11)視需要具有 1 至 3 個鹵原子之 C_{3-8} 環烯基氧基(例如，環丙烯基氧基、環丁烯基氧基、環戊烯基氧基、環己烯基氧基)；

(12)視需要具有 1 至 3 個鹵原子之 C_{6-10} 芳基氧基(例如，苯基氧基、1-萘基氧基、2-萘基氧基)；

(13) C_{1-6} 烷基胺基磺醯基(例如，甲基胺基磺醯基、乙基胺基磺醯基、丙基胺基磺醯基)；

- (14) 二 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基(例如, 二甲基胺基磺醯基、二乙基胺基磺醯基、二丙基胺基磺醯基);
- (15) 胺甲醯基;
- (16) C_{1-6} 烷基胺基-羰基(例如, 甲基胺基羰基、乙基胺基羰基、丙基胺基羰基);
- (17) 二 C_{1-6} 烷基胺基-羰基(例如, 二甲基胺基羰基、二乙基胺基羰基、二丙基胺基羰基);
- (18) 甲醯基;
- (19) C_{1-6} 烷基-羰基(例如, 乙醯基、乙基羰基、丙基羰基、異丙基羰基);
- (20) C_{2-6} 烯基-羰基(例如, 乙烯基羰基、丙烯基羰基、丁烯基羰基、戊烯基羰基、己烯基羰基);
- (21) C_{2-6} 炔基-羰基(例如, 乙炔基羰基、丙炔基羰基、丁炔基羰基、戊炔基羰基、己炔基羰基);
- (22) C_{3-8} 環烷基-羰基(例如, 環丙基羰基、環丁基羰基、環戊基羰基、環己基羰基);
- (23) C_{3-8} 環烯基-羰基(例如, 環丙烯基羰基、環丁烯基羰基、環戊烯基羰基、環己烯基羰基);
- (24) C_{6-10} 芳基-羰基(例如, 苯甲醯基、1-萘基羰基、2-萘基羰基);
- (25) C_{3-8} 環烷基- C_{1-6} 烷基-羰基(例如, 環丙基甲基羰基、環丙基乙基羰基、環丁基甲基羰基、環戊基甲基羰基、環己基甲基羰基、環己基乙基羰基);
- (26) C_{3-8} 環烯基- C_{1-6} 烷基-羰基(例如, 環戊烯基甲基羰基、

環己烯基甲基羰基、環己烯基乙基羰基、環己烯基丙基羰基)；

(27) C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基-羰基(例如，苄基羰基、苯基乙基羰基)；

(28) 5 或 6 員單環芳族雜環基羰基(例如，呋喃基羰基、噻吩基羰基、吡咯基羰基、嘔唑基羰基、異嘔唑基羰基、噻唑基羰基、異噻唑基羰基、咪唑基羰基、吡啶基羰基、吡唑基羰基)；

(29) 8 至 12 員稠合芳族雜環基羰基(例如，苯并呋喃基羰基、異苯并呋喃基羰基、苯并噻吩基羰基、異苯并噻吩基羰基、吲哚基羰基、異吲哚基羰基、吲唑基羰基、苯并咪唑基羰基、苯并嘔唑基羰基)；

(30) 3 至 8 員單環非芳族雜環基羰基(例如，氧雜環丙基羰基、氮雜環丁基羰基、氧雜環丁基羰基、硫雜環丁基羰基、吡咯啉基羰基、四氫呋喃基羰基、四氫噻吩基羰基(thioranylcarbonyl)、哌啶基羰基)；

(31) C_{1-6} 烷基磺醯基(例如，甲基磺醯基、乙基磺醯基)；

(32) C_{2-6} 烯基磺醯基(例如，乙烯基磺醯基、丙烯基磺醯基)；

(33) C_{2-6} 炔基磺醯基(例如，乙炔基磺醯基、丙炔基磺醯基)；

(34) C_{3-8} 環烷基磺醯基(例如，環丙基磺醯基、環丁基磺醯基)；

(35) C_{3-8} 環烯基磺醯基(例如，環丙烯基磺醯基、環丁烯基磺醯基)；

(36) C_{6-10} 芳基磺醯基(例如，苯基磺醯基)；

- (37) C_{3-8} 環烷基- C_{1-6} 烷基磺醯基(例如, 環丙基甲基磺醯基);
- (38) C_{3-8} 環烯基- C_{1-6} 烷基磺醯基(例如, 環戊烯基甲基磺醯基);
- (39) C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基磺醯基(例如, 苄基磺醯基);
- (40) 5 或 6 員單環芳族雜環基磺醯基(例如, 呋喃基磺醯基、噻吩基磺醯基、吡啶基磺醯基);
- (41) 8 至 12 員稠合芳族雜環基磺醯基(例如, 苯并呋喃基磺醯基、異苯并呋喃基磺醯基);
- (42) 3 至 8 員單環非芳族雜環基磺醯基(例如, 氧雜環丙基磺醯基、氮雜環丁基磺醯基);
- (43) 胺基;
- (44) 單 C_{1-6} 烷基胺基;
- (45) 二 C_{1-6} 烷基胺基;
- (46) 視需要具有 1 至 3 個鹵原子之單(C_{1-6} 烷基-羰基)胺基(例如, 乙醯基胺基、乙基羰基胺基、丙基羰基胺基、第三丁基羰基胺基);
- (47) 單(C_{3-8} 環烷基-羰基)胺基(例如, 環丙基羰基胺基、環丁基羰基胺基、環戊基羰基胺基、環己基羰基胺基);
- (48) 視需要具有 1 至 3 個鹵原子之單(C_{6-10} 芳基-羰基)胺基(例如, 苯甲醯基胺基);
- (49) 單(5 或 6 員單環芳族雜環基羰基)胺基(例如, 呋喃基羰基胺基、噻吩基羰基胺基、吡咯基羰基胺基、噁唑基羰基胺基、異噁唑基羰基胺基、噻唑基羰基胺基、異噻唑基

羰基胺基、咪唑基羰基胺基、吡啶基羰基胺基、吡唑基羰基胺基)；

(50)單(8 至 12 員稠合芳族雜環基羰基)胺基(例如，苯并呋喃基羰基胺基、異苯并呋喃基羰基胺基、苯并噻吩基羰基胺基、異苯并噻吩基羰基胺基)；

(51)單(3 至 8 員單環非芳族雜環基-羰基)胺基(例如，氧雜環丙基羰基胺基、氮雜環丁基羰基胺基、氧雜環丁基羰基胺基)；

(52)硫醇；

(53) C_{1-6} 烷基硫基(sulfanyl)(例如，甲基硫基、乙基硫基)；

(54) C_{2-6} 烯基硫基(例如，乙烯基硫基、丙烯基硫基)；

(55) C_{2-6} 炔基硫基(例如，乙炔基硫基、丙炔基硫基)；

(56) C_{3-8} 環烷基硫基(例如，環丙基硫基、環丁基硫基)；

(57) C_{3-8} 環烯基硫基(例如，環丙烯基硫基、環丁烯基硫基)；

(58) C_{6-10} 芳基硫基(例如，苯基硫基)；

(59) C_{3-8} 環烷基- C_{1-6} 烷基硫基(例如，環丙基甲基硫基)；

(60) C_{3-8} 環烯基- C_{1-6} 烷基硫基(例如，環戊烯基甲基硫基)；

(61)5 或 6 員單環芳族雜環基(例如，呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、吡啶基、吡唑基)；

(62)8 至 12 員稠合芳族雜環基(例如，苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并噻吩基、異苯并噻吩基、吲哚基、異吲哚基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噁唑基)；

(63)視需要具有 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基之 3 至 8 員單環非芳族

雜環基(例如, 氧雜環丙基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁基、硫雜環丁基、吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、哌啉基、哌啶基);

(64) 5 或 6 員單環芳族雜環基氧基(例如, 呋喃基氧基、噻吩基氧基、吡咯基氧基、噁唑基氧基、異噁唑基氧基、噻唑基氧基、異噻唑基氧基、咪唑基氧基、吡啶基氧基、吡嗪基氧基);

(65) 8 至 12 員稠合芳族雜環基氧基(例如, 苯并呋喃基氧基、異苯并呋喃基氧基、苯并噻吩基氧基、異苯并噻吩基氧基、吲哚基氧基、異吲哚基氧基、吲唑基氧基、苯并咪唑基氧基、苯并噁唑基氧基);

(66) 3 至 8 員單環非芳族雜環基氧基(例如, 氧雜環丙基氧基、氮雜環丁基氧基、氧雜環丁基氧基、硫雜環丁基氧基、吡咯啉基氧基、四氫呋喃基氧基、四氫噻吩基氧基、哌啉基氧基);

(67) C_{1-6} 烷基亞磺醯基(例如, 甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基);

(68) C_{2-6} 烯基亞磺醯基(例如, 乙烯基亞磺醯基、丙烯基亞磺醯基);

(69) C_{2-6} 炔基亞磺醯基(例如, 乙炔基亞磺醯基、丙炔基亞磺醯基);

(70) C_{3-8} 環烷基亞磺醯基(例如, 環丙基亞磺醯基、環丁基亞磺醯基);

(71) C_{3-8} 環烯基亞磺醯基(例如, 環丙烯基亞磺醯基、環丁

烯基亞磺醯基)；

(72) C_{6-10} 芳基亞磺醯基(例如，苯基亞磺醯基)；

(73) C_{3-8} 環烷基- C_{1-6} 烷基亞磺醯基(例如，環丙基甲基亞磺醯基)；

(74) C_{3-8} 環烯基- C_{1-6} 烷基亞磺醯基(例如，環戊烯基甲基亞磺醯基)；

(75) C_{1-6} 烷基胺基-硫羰基(例如，甲基胺基硫羰基、乙基胺基硫羰基、丙基胺基硫羰基)；

(76) 二 C_{1-6} 烷基胺基硫羰基(例如，二甲基胺基硫羰基、二乙基胺基硫羰基、二丙基胺基硫羰基)；

(77) 羧基；

(78) C_{1-6} 烷氧基-羰基；

(79) C_{2-6} 烯基氧基-羰基(例如，乙烯基氧基羰基、丙烯基氧基羰基、丁烯基氧基羰基、戊烯基氧基羰基、己烯基氧基羰基)；

(80) C_{2-6} 炔基氧基-羰基(例如，乙炔基氧基羰基、丙炔基氧基羰基、丁炔基氧基羰基、戊炔基氧基羰基、己炔基氧基羰基)；

(81) C_{3-8} 環烷基氧基-羰基(例如，環丙基氧基羰基、環丁基氧基羰基、環戊基氧基羰基、環己基氧基羰基)；

(82) C_{3-8} 環烯基氧基-羰基(例如，環丙烯基氧基羰基、環丁烯基氧基羰基、環戊烯基氧基羰基、環己烯基氧基羰基)；

(83) C_{6-10} 芳基氧基-羰基(例如，苯基氧基羰基、1-萘基氧基羰基、2-萘基氧基羰基)；

(84) C_{3-8} 環烷基- C_{1-6} 烷氧基羰基(例如, 環丙基甲基氧基羰基、環丙基乙基氧基羰基、環丁基甲基氧基羰基、環戊基甲基氧基羰基、環己基甲基氧基羰基、環己基乙基氧基羰基);

(85) C_{3-8} 環烯基- C_{1-6} 烷氧基-羰基(例如, 環戊烯基甲基氧基羰基、環己烯基甲基氧基羰基、環己烯基乙基氧基羰基、環己烯基丙基氧基羰基); 與

(86) C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷氧基-羰基(例如, 苯基甲基氧基羰基、苯基乙基氧基羰基)。

R^1 所示 “視需要具有一或多個取代基之 C_{3-8} 環烷基” 之 “ C_{3-8} 環烷基” 係視需要於可取代位置具有 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)取代基。此等取代基之實例包括選自於下之取代基:

(1) 視需要具有選自鹵原子與氰基之 1 至 3 個取代基之 C_{1-6} 烷基;

(2) 酮基(oxo); 與

(3) 前述 A 組取代基。於存在多個取代基時, 各取代基可相同或不同。

R^1 所示 “視需要具有一或多個取代基之雜環基” 之 “雜環基” 之實例包括芳族雜環基(例如, 5 至 7 員(較佳為 5 或 6 員)單環芳族雜環基、8 至 12 員稠合芳族雜環基)、與非芳族雜環基(例如, 3 至 8 員(較佳為 5 或 6 員)單環非芳族雜環基、8 至 12 員稠合非芳族雜環基)。

R^1 所示 “視需要具有一或多個取代基之雜環基” 之

“雜環基”係視需要於可取代位置具有 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)取代基。

當“雜環基”為芳族雜環基時，此等取代基之實例包括選自於下之取代基

(1)視需要具有選自鹵原子與氰基之 1 至 3 個取代基之 C_{1-6} 烷基；與

(2)前述 A 組取代基。於存在多個取代基時，各取代基可相同或不同。

當“雜環基”為非芳族雜環基時，此等取代基之實例包括選自於下之取代基

(1)視需要具有選自鹵原子與氰基之 1 至 3 個取代基之 C_{1-6} 烷基；

(2)酮基；與

(3)前述 A 組取代基。於存在多個取代基時，各取代基可相同或不同。

R^1 較佳為

(1)視需要具有一或多個取代基之 C_{1-6} 烷基(特別是，甲基)、

(2)視需要具有一或多個取代基之 C_{3-8} 環烷基(特別是，環丙基)、或

(3)視需要具有一或多個取代基之 3 至 8 員單環非芳族雜環基(特別是，哌啶基)；

更佳為

(1)視需要具有一或多個取代基之 C_{1-6} 烷基(特別是，甲

基)、或

(2)視需要具有一或多個取代基之 C_{3-8} 環烷基(特別是, 環丙基);

又更佳為

(1)視需要具有一個視需要具有 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(特別是, 甲基)之 3 至 8 員(較佳為 5 或 6 員)單環非芳族雜環基(特別是, 哌啶基)之 C_{1-6} 烷基(特別是, 甲基), 或

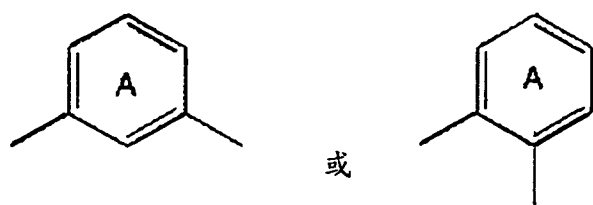
(2) C_{3-8} 環烷基(特別是, 環丙基)。

式(I)中, X 為 $-O-$ 或 $-NR^2-$, 式中 R^2 為氫原子或 C_{1-6} 烷基。

當 X 為 $-NR^2-$ 時, R^2 較佳為氫原子或甲基。

X 較佳為 $-O-$ 、 $-NH-$ 或 $-N(CH_3)-$, 更佳為 $-O-$ 。

式(I)中, Y 為



式中 A 環為視需要進一步被取代之苯環。

A 環所示“視需要進一步被取代之苯環”的苯環除了 $-X-$ 基團與 $-Z-$ 基團之外, 復視需要於可取代位置進一步具有 1 至 4 個(較佳為 1 至 3 個, 更佳為 1 個)取代基。此等取代基之實例包括選自於下之取代基

(1)視需要具有選自鹵原子與氰基之 1 至 3 個取代基之 C_{1-6} 烷基; 與

(2)前述 A 組取代基。於存在多個取代基時, 各取代基可相

同或不同。

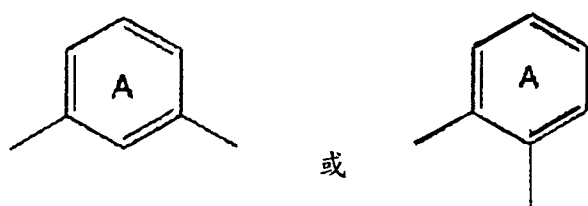
A 環較佳為視需要具有選自於下之 1 至 3 個(較佳為 1 或 2 個)取代基之苯環

(1) C_{1-6} 烷基(特別是, 甲基)、與

(2) 鹵原子(特別是, 氟原子、氯原子);

更佳為視需要具有 1 至 3 個(較佳為 1 或 2 個)鹵原子(特別是, 氟原子、氯原子)之苯環。

Y 較佳為



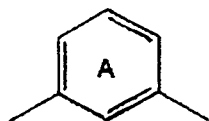
式中 A 環為視需要具有選自於下之 1 至 3 個(較佳為 1 或 2 個)取代基之苯環

(1) C_{1-6} 烷基(特別是, 甲基)、與

(2) 鹵原子(特別是, 氟原子、氯原子);

較佳為視需要具有 1 至 3 個(較佳為 1 或 2 個)鹵原子(特別是, 氟原子、氯原子)之苯環;

更佳為



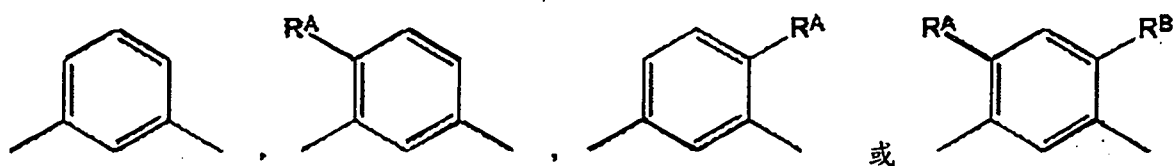
式中 A 環為視需要具有選自於下之 1 至 3 個(較佳為 1 或 2 個)取代基之苯環

(1) C_{1-6} 烷基(特別是, 甲基)、與

(2) 鹵原子(特別是, 氟原子、氯原子);

較佳為視需要具有 1 至 3 個(較佳為 1 或 2 個)鹵原子(特別是，氟原子、氯原子)之苯環；

更佳為



式中 R^A 與 R^B 各自獨立地為鹵原子(特別是，氟原子、氯原子)。

式(I)中，Z 為下文所示之基團：

- (1) $-NR^3CO-$ 、
- (2) $-NR^3CO-W^1-$ 、
- (3) $-NR^3CO-W^1-O-$ 、
- (4) $-NR^3CO-W^1-O-W^2-$ 、
- (5) $-NR^3CO-W^1-S-$ 、
- (6) $-NR^3CO-W^1-NR^4-$ 、
- (7) $-NR^3COO-$ 、
- (8) $-NR^3CO-CO-$ 、
- (9) $-NR^3CONR^4-$ 、
- (10) $-NR^3CONR^4-W^1-$ 、
- (11) $-NR^3CONR^4-W^1-O-$ 、或
- (12) $-CONR^3-$

其中 R^3 與 R^4 各自獨立地為氫原子或 C_{1-6} 烷基， W^1 與 W^2 各自獨立地為視需要具有一或多個取代基之 C_{1-6} 伸烷基、視需要具有一或多個取代基之 C_{2-6} 伸烯基、視需要具有一或多

個取代基之 C_{2-6} 伸炔基、或視需要具有一或多個取代基之 C_{3-6} 伸環烷基。

W^1 或 W^2 所示“視需要具有一或多個取代基之 C_{1-6} 伸烷基”之“ C_{1-6} 伸烷基”係視需要於可取代位置具有 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)取代基。此等取代基之實例包括選自於前述 A 組取代基之取代基。於存在多個取代基時，各取代基可相同或不同。

W^1 或 W^2 所示“視需要具有一或多個取代基之 C_{2-6} 伸烯基”之“ C_{2-6} 伸烯基”係視需要於可取代位置具有 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)取代基。此等取代基之實例包括選自於前述 A 組取代基之取代基。於存在多個取代基時，各取代基可相同或不同。

W^1 或 W^2 所示“視需要具有一或多個取代基之 C_{2-6} 伸炔基”之“ C_{2-6} 伸炔基”係視需要於可取代位置具有 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)取代基。此等取代基之實例包括選自於前述 A 組取代基之取代基。於存在多個取代基時，各取代基可相同或不同。

W^1 或 W^2 所示“視需要具有一或多個取代基之 C_{3-6} 伸環烷基”之“ C_{3-6} 伸環烷基”係視需要於可取代位置具有 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)取代基。此等取代基之實例包括選自於下之取代基

(1)視需要具有選自鹵原子與氰基之 1 至 3 個取代基之 C_{1-6} 烷基；

(2)酮基；與

(3) 前述 A 組取代基。於存在多個取代基時，各取代基可相同或不同。

於較佳之具體實例中，Z 為

- (1) $-\text{NR}^3\text{CO}-$ ；
- (2) $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{W}^1-$ ；
- (3) $-\text{NR}^3\text{CONR}^4-$ ；或
- (4) $-\text{CONR}^3-$

其中各符號如上文所界定。

於更佳之具體實例中，Z 為

- (1) $-\text{NHCO}-$ ；
- (2) $-\text{NHCO}-\text{W}^{1b}-$

其中 W^{1b} 為 C_{1-6} 伸烷基（特別是， $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2-$ ）；

- (3) $-\text{NHCONH}-$ ；或
- (4) $-\text{CONH}-$ 。

於更佳之具體實例中，Z 為

- (1) $-\text{NHCO}-$ ；
- (2) $-\text{NHCO}-\text{CH}_2-$ ；
- (3) $-\text{NHCONH}-$ ；或
- (4) $-\text{CONH}-$ 。

於又更佳之具體實例中，Z 為

- (1) $-\text{NHCO}-$ ；
- (2) $-\text{NHCO}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2-$ ；
- (3) $-\text{NHCONH}-$ ；或
- (4) $-\text{CONH}-$ 。

式(I)中， R^5 為視需要具有一或多個取代基之 5 或 6 員環基團。

R^5 所示“視需要具有一或多個取代基之 5 或 6 員環基團”之“5 或 6 員環基團”之實例包括

- (1) 環戊基、
- (2) 環己基、
- (3) 環戊烯基(例如，2-環戊烯-1-基、3-環戊烯-1-基)、
- (4) 環己烯基(例如，2-環己烯-1-基、3-環己烯-1-基)、
- (5) 苯基、
- (6) 5 或 6 員單環芳族雜環基(例如，呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三吡基)、
- (7) 5 或 6 員單環非芳族雜環基(例如，吡咯啉基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、哌嗪基、噁唑啉基、噻唑啉基、二氫噻喃基、咪唑啉基、噁唑啉基、噻唑啉基、咪唑啉基、二氫雜環戊烯基、二氫雜環戊基、二氫噁二唑基、吡喃基、四氫吡喃基、噻喃基、四氫噻喃基、1-氧離子基四氫噻喃基、1,1-二氧離子基四氫噻喃基、四氫呋喃基、吡唑啉基、吡唑啉基、四氫嘧啶基、二氫三唑基、四氫三唑基、二氫吡啶基、四氫吡啶基)等。

R^5 所示“視需要具有一或多個取代基之 5 或 6 員環基團”之“5 或 6 員環基團”係視需要於可取代位置具有 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)取代基。

當“5 或 6 員環基團”為環戊烯基、環己烯基、苯基、或 5 或 6 員單環芳族雜環基時，此等取代基之實例包括選自於下之取代基

- (1)視需要具有選自鹵原子與氰基之 1 至 3 個取代基之 C_{1-6} 烷基；
- (2) C_{2-6} 炔基；與
- (3)前述 A 組取代基。於存在多個取代基時，各取代基可相同或不同。

當“5 或 6 員環基團”為環戊基、環己基或 5 或 6 員單環非芳族雜環基時，此等取代基之實例包括選自於下之取代基

- (1)視需要具有選自鹵原子與氰基之 1 至 3 個取代基之 C_{1-6} 烷基；
- (2)酮基；與
- (3)前述 A 組取代基。於存在多個取代基時，各取代基可相同或不同。

R^5 較佳為

- (1)視需要具有一或多個取代基之苯基、或
- (2)視需要具有一或多個取代基之 5 或 6 員單環芳族雜環基 (特別是，吡啶基、吡啶基)；

更佳為

- (1)視需要具有選自於下之 1 至 3 個取代基之苯基

(a)鹵原子(特別是，氯原子、溴原子)、

(b)視需要具有選自於下之 1 至 3 個取代基之 C_{1-6} 烷基

(特別是，甲基、異丙基、第三丁基)

(i) 鹵原子(特別是，氟原子)、與

(ii) 氰基、

(c) 視需要具有選自於下之 1 至 3 個取代基之 C_{1-6} 烷氧基(特別是，甲氧基、異丙氧基、第三丁氧基)

(i) 鹵原子(特別是，氟原子)、與

(ii) 氰基、

(d) 視需要具有 1 至 3 個氰基之 C_{3-8} 環烷基(特別是，環丙基)、與

(e) C_{2-6} 炔基(特別是，1,1-二甲基丙-2-炔-1-基)；或

(2) 視需要具有選自於下之 1 至 3 個取代基之 5 或 6 員單環芳族雜環基(特別是，吡啶基、吡啶基)

(a) 鹵原子(特別是，溴原子)、

(b) 視需要具有 1 至 3 個鹵原子(特別是，氟原子)之 C_{1-6} 烷基(特別是，甲基、第三丁基)、

(c) C_{3-8} 環烷基(特別是，環丙基)、與

(d) 苯基。

式(I)中， R^6 為

(1) 鹵原子、

(2) 氰基、

(3) 硝基、

(4) 羥基、

(5) 羧基、

(6) C_{1-6} 烷氧基-羰基、

(7) 胺基、

(8) 單 C₁₋₆ 烷基胺基、

(9) 二 C₁₋₆ 烷基胺基、或

(10) 視需要具有選自於下之 1 至 3 個取代基之 C₁₋₆ 烷基

(i) 鹵原子、

(ii) 氰基、

(iii) 硝基、

(iv) 羥基、

(v) 羧基、

(vi) C₁₋₆ 烷氧基-羰基、

(vii) 胺基、

(viii) 單 C₁₋₆ 烷基胺基、與

(ix) 二 C₁₋₆ 烷基胺基。

R⁶ 較佳為

(1) 鹵原子(特別是，氯原子)、

(2) 氰基、

(3) 硝基、

(4) 羧基、

(5) C₁₋₆ 烷氧基-羰基(特別是，甲氧基羰基)、

(6) 胺基、

(7) 二 C₁₋₆ 烷基胺基(特別是，二甲基胺基)、或

(8) 視需要具有 1 至 3 個羥基之 C₁₋₆ 烷基(特別是，甲基)。

R⁶ 更佳為氰基。

R⁶ 為氰基之化合物具有高 Raf 抑制活性。R⁶ 為氰基之

化合物於細胞系(cell system)中具有高 Raf 下游訊息 (MEK、ERK 等)磷酸化抑制活性。

於另一具體實例中，式(I)中， R^6 為 C_{1-6} 烷氧基。

化合物(I)之具體較佳實例包括下述化合物：

化合物(A)：

式(I)化合物或其鹽，其中

R^1 為

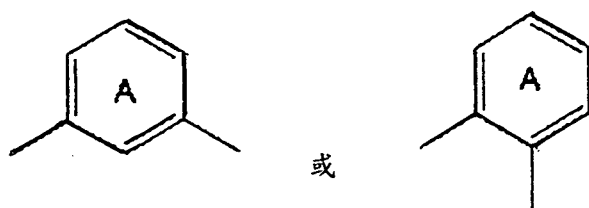
(1)視需要具有一或多個取代基之 C_{1-6} 烷基(特別是，甲基)、

(2)視需要具有一或多個取代基之 C_{3-8} 環烷基(特別是，環丙基)、或

(3)視需要具有一或多個取代基之 3 至 8 員(較佳為 5 或 6 員)單環非芳族雜環基(特別是，哌啶基)；

X 為 $-O-$ 、 $-NH-$ 或 $-N(CH_3)-$ ；

Y 為



式中 A 環為視需要具有選自於下之 1 至 3 個(較佳為 1 或 2 個)取代基之苯環

(1) C_{1-6} 烷基(特別是，甲基)、與

(2) 鹵原子(特別是，氟原子、氯原子)

較佳為視需要具有 1 至 3 個(較佳為 1 或 2 個)鹵原子(特別是，氟原子、氯原子)之苯環；

Z 為

- (1) $-NR^3CO-$;
- (2) $-NR^3CO-W^1-$;
- (3) $-NR^3CONR^4-$; 或
- (4) $-CONR^3-$

其中各符號如上文所界定 ;

R^5 為

- (1) 視需要具有一或多個取代基之苯基、或
- (2) 視需要具有一或多個取代基之 5 或 6 員單環芳族雜環基 (特別是, 吡啶基、吡啶基) ;

R^6 為

- (1) 鹵原子 (特別是, 氯原子)、
- (2) 氰基、
- (3) 硝基、
- (4) 羧基、
- (5) C_{1-6} 烷氧基-羰基 (特別是, 甲氧基羰基)、
- (6) 胺基、
- (7) 二 C_{1-6} 烷基胺基 (特別是, 二甲基胺基)、或
- (8) 視需要具有 1 至 3 個羥基之 C_{1-6} 烷基 (特別是, 甲基)。

化合物(B) :

式(1)化合物或其鹽, 其中

R^1 為

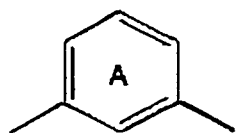
- (1) 視需要具有一個視需要具有 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基 (特別是, 甲基) 之 3 至 8 員 (較佳為 5 或 6 員) 單環非芳族雜環基 (特

別是，哌啶基)之 C_{1-6} 烷基(特別是，甲基)；或

(2) C_{3-8} 環烷基(特別是，環丙基)；

X 為 -O-；

Y 為



式中 A 環為視需要具有選自於下之 1 至 3 個(較佳為 1 或 2 個)取代基之苯環

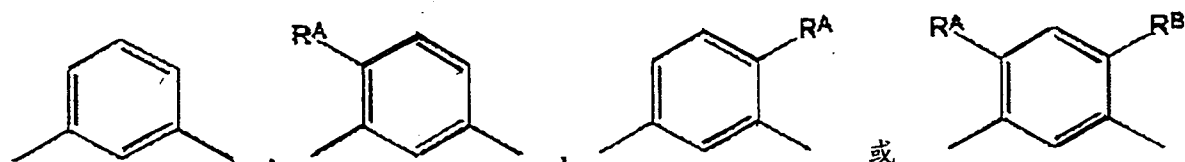
(1) C_{1-6} 烷基(特別是，甲基)、與

(2) 鹵原子(特別是，氟原子、氯原子)，

較佳為視需要具有 1 至 3 個(較佳為 1 或 2 個)鹵原子(特別是，氟原子、氯原子)之苯環，

較佳地

Y 為



式中 R^A 與 R^B 各自獨立地為鹵原子(特別是，氟原子、氯原子)；

Z 為

(1) -NHCO-；

(2) -NHCO- W^{1b} -

式中 W^{1b} 為 C_{1-6} 伸烷基(特別是，-CH₂-、-CH(CH₃)₂-)；

(3) -NHCONH-；或

(4) -CONH-;

R^5 為

(1)視需要具有選自於下之 1 至 3 個取代基之苯基

(a)鹵原子(特別是, 氟原子、溴原子)、

(b)視需要具有選自於下之 1 至 3 個取代基之 C_{1-6} 烷基
(特別是, 甲基、異丙基、第三丁基)

(i)鹵原子(特別是, 氟原子)、與

(ii)氰基、

(c)視需要具有選自於下之 1 至 3 個取代基之 C_{1-6} 烷氧基
(特別是, 甲氧基、異丙氧基、第三丁氧基)

(i)鹵原子(特別是, 氟原子)、與

(ii)氰基、

(d)視需要具有 1 至 3 個氰基之 C_{3-8} 環烷基(特別是, 環丙基)、與

(e) C_{2-6} 炔基(特別是, 1,1-二甲基丙-2-炔-1-基); 或

(2)視需要具有選自於下之 1 至 3 個取代基之 5 或 6 員單環芳族雜環基(特別是, 吡啶基、吡啶基)

(a)鹵原子(特別是, 溴原子)、

(b)視需要具有 1 至 3 個鹵原子(特別是, 氟原子)之 C_{1-6} 烷基(特別是, 甲基、第三丁基)、

(c) C_{3-8} 環烷基(特別是, 環丙基)、與

(d)苯基;

R^6 為

(1)鹵原子(特別是, 氟原子)、

- (2) 氰基、
- (3) 硝基、
- (4) 羧基、
- (5) C_{1-6} 烷氧基-羰基(特別是, 甲氧基羰基)、
- (6) 胺基、
- (7) 二 C_{1-6} 烷基胺基(特別是, 二甲基胺基)、或
- (8) 視需要具有 1 至 3 個羥基之 C_{1-6} 烷基(特別是, 甲基)。

化合物(C):

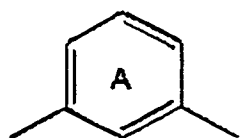
式(I)化合物或其鹽, 其中

R^1 為

- (1) 視需要具有一個視需要具有 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(特別是, 甲基)之 3 至 8 員(較佳為 5 或 6 員)單環非芳族雜環基(特別是, 哌啶基)之 C_{1-6} 烷基(特別是, 甲基); 或
- (2) C_{3-8} 環烷基(特別是, 環丙基);

X 為 -O-;

Y 為

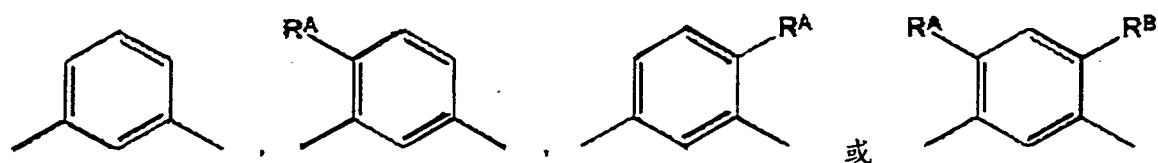


式中 A 環為視需要具有選自於下之 1 至 3 個(較佳為 1 或 2 個)取代基之苯環

- (1) C_{1-6} 烷基(特別是, 甲基)、與
 - (2) 鹵原子(特別是, 氟原子、氯原子);
- 較佳為視需要具有 1 至 3 個(較佳為 1 或 2 個)鹵原子(特別是, 氟原子、氯原子)之苯環;

較佳地

Y 為



式中 R^A 與 R^B 各自獨立地為鹵原子(特別是，氟原子、氯原子)；

Z 為

- (1) -NHCO- ；
- (2) $\text{-NHCO-CH}_2\text{-}$ ；
- (3) -NHCONH- ；或
- (4) -CONH- ；

R^5 為

- (1)視需要具有選自於下之 1 至 3 個取代基之苯基
 - (a)鹵原子(特別是，氟原子、溴原子)、
 - (b)視需要具有選自於下之 1 至 3 個取代基之 C_{1-6} 烷基(特別是，甲基、異丙基、第三丁基)
 - (i)鹵原子(特別是，氟原子)、與
 - (ii)氰基、
 - (c)視需要具有選自於下之 1 至 3 個取代基之 C_{1-6} 烷氧基(特別是，甲氧基、異丙氧基、第三丁氧基)
 - (i)鹵原子(特別是，氟原子)、與
 - (ii)氰基、
 - (d)視需要具有 1 至 3 個氰基之 C_{3-8} 環烷基(特別是，

環丙基)、與

(e) C_{2-6} 炔基(特別是, 1,1-二甲基丙-2-炔-1-基); 或
(2)視需要具有選自於下之 1 至 3 個取代基之 5 或 6 員單環芳族雜環基(特別是, 吡唑基、吡啶基; 尤其是, 吡唑基)

(a) 鹵原子(特別是, 溴原子)、

(b)視需要具有 1 至 3 個鹵原子(特別是, 氟原子)之
 C_{1-6} 烷基(特別是, 甲基、第三丁基)、

(c) C_{3-8} 環烷基(特別是, 環丙基)、與

(d) 苯基;

R^6 為

(1) 鹵原子(特別是, 氯原子)、

(2) 氰基、

(3) 硝基、

(4) 羧基、

(5) C_{1-6} 烷氧基-羰基(特別是, 甲氧基羰基)、

(6) 胺基、

(7) 二 C_{1-6} 烷基胺基(特別是, 二甲基胺基)、或

(8)視需要具有 1 至 3 個羥基之 C_{1-6} 烷基(特別是, 甲基)。

化合物(D):

式(I)化合物或其鹽, 其中

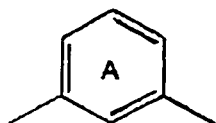
R^1 為

(1)視需要具有一個視需要具有 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(特別是, 甲基)之 3 至 8 員(較佳為 5 或 6 員)單環非芳族雜環基(特別是, 哌啶基)之 C_{1-6} 烷基(特別是, 甲基); 或

(2) C₃₋₈ 環烷基 (特別是, 環丙基);

X 為 -O-;

Y 為



式中 A 環為視需要具有選自於下之 1 至 3 個 (較佳為 1 或 2 個) 取代基之苯環

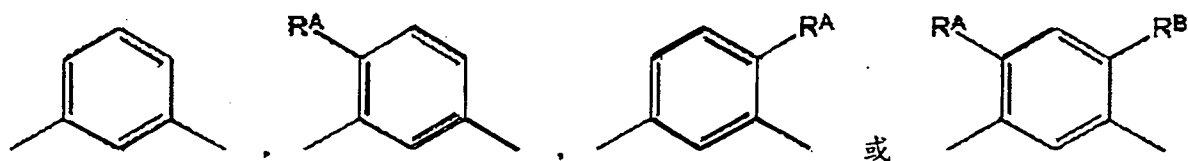
(1) C₁₋₆ 烷基 (特別是, 甲基)、與

(2) 鹵原子 (特別是, 氟原子、氯原子);

較佳為視需要具有 1 至 3 個 (較佳為 1 或 2 個) 鹵原子 (特別是, 氟原子、氯原子) 之苯環;

較佳地

Y 為



式中 R^A 與 R^B 各自獨立地為鹵原子 (特別是, 氟原子、氯原子);

Z 為

(1) -NHCO-;

(2) -NHCO-CH₂-;

(3) -NHCONH-; 或

(4) -CONH-;

R⁵ 為

(1)視需要具有選自於下之 1 至 3 個取代基之苯基

(a)鹵原子(特別是，氟原子、溴原子)、

(b)視需要具有選自於下之 1 至 3 個取代基之 C_{1-6} 烷基
(特別是，甲基、異丙基、第三丁基)

(i)鹵原子(特別是，氟原子)、與

(ii)氰基、

(c)視需要具有選自於下之 1 至 3 個取代基之 C_{1-6} 烷氧基
(特別是，甲氧基、異丙氧基、第三丁氧基)

(i)鹵原子(特別是，氟原子)、與

(ii)氰基、

(d)視需要具有 1 至 3 個氰基之 C_{3-8} 環烷基(特別是，
環丙基)、與

(e) C_{2-6} 炔基(特別是，1,1-二甲基丙-2-炔-1-基)；或

(2)視需要具有選自於下之 1 至 3 個取代基之 5 或 6 員單環
芳族雜環基(特別是，吡啶基、吡啶基；尤其是，吡啶基)

(a)鹵原子(特別是，溴原子)、

(b)視需要具有 1 至 3 個鹵原子(特別是，氟原子)之
 C_{1-6} 烷基(特別是，甲基、第三丁基)、

(c) C_{3-8} 環烷基(特別是，環丙基)、與

(d)苯基；

R^6 為氰基。

化合物(E)：

2-氯-N-[3-({7-氰基-2-[(環丙基羰基)胺基]-1,3-苯并噻
唑-6-基}氧基)苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺

(實施例 3)、

N-{7-氟基-6-[4-氟-3-({[4-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲醯胺(實施例 32)、

N-{7-氟基-6-[3-({[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲醯胺(實施例 50)、

N-{7-氟基-6-[3-({[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]胺甲醯基}胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲醯胺(實施例 51)、

N-{7-氟基-6-[4-氟-3-({[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲醯胺(實施例 53)、

或其鹽。

化合物(F)：

2-氟-N-[3-({7-氟基-2-[(環丙基羰基)胺基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]-3-(1-氟基-1-甲基乙基)苯甲醯胺(實施例 3)、

N-{7-氟基-6-[4-氟-3-({[4-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲醯胺(實施例 32)、

N-{7-氟基-6-[3-({[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲醯胺(實施例 50)、

N-{7-氟基-6-[3-({[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]胺甲醯基}胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲醯胺(實施例

51)、

N-{7-氟基-6-[4-氟-3-({[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲醯胺(實施例53)。

當化合物(I)為鹽時，此等鹽之實例包括金屬鹽、銨鹽、與有機鹼形成之鹽、與無機酸形成之鹽、與有機酸形成之鹽、與鹼性或酸性胺基酸形成之鹽等。金屬鹽之較佳實例包括鹼金屬鹽例如鈉鹽、鉀鹽等；鹼土金屬鹽例如鈣鹽、鎂鹽、鋇鹽等；鋁鹽等。與有機鹼形成之鹽之較佳實例包括與三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、環己胺、二環己胺、N,N'-二苄基伸乙二胺等形成之鹽。與無機酸形成之鹽之較佳實例包括與鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等形成之鹽。與有機酸形成之鹽之較佳實例包括與甲酸、乙酸、三氟乙酸、酞酸、反丁烯二酸、草酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸檬酸、琥珀酸、蘋果酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸等形成之鹽。與鹼性胺基酸形成之鹽之較佳實例包括與精胺酸、離胺酸、鳥胺酸等形成之鹽；及與酸性胺基酸形成之鹽之較佳實例包括與天冬胺酸、麩胺酸等形成之鹽。

其中，以醫藥上可接受之鹽較佳。舉例而言，當化合物具有酸性官能基時，可述及者為無機鹽例如鹼金屬鹽(例如，鈉鹽、鉀鹽等)、鹼土金屬鹽(例如，鈣鹽、鎂鹽等)等、銨鹽等；當化合物具有鹼性官能基時，可述及者為，舉例而言，與無機酸例如鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷

酸等形成之鹽、或與有機酸例如乙酸、酞酸、反丁烯二酸、草酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸檬酸、琥珀酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸等形成之鹽。

茲於下文敘述化合物(I)之製法。

於下述反應中，作為起始物質用之各化合物與合成之中間產物可為鹽。此等鹽之實例包括化合物(I)之鹽所例示者。

於下述反應中，生成之產物可呈反應混合物或粗產物形式使用於下一反應；或者，其可利用本質上已知之分離方法(例如，再結晶、蒸餾、色層分析法)自反應混合物單離，再使用於下一反應。

於下述反應中，除非另行具體指明，否則烷化反應、水解、胺化反應、醯胺化反應、酯化反應、醚化反應、氧化反應、還原反應、醢化反應、脲化反應(ureation)、芳基偶合反應等係根據本質上已知之方法(例如，ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS, 2nd edition, ACADEMIC PRESS, INC., 1989 中敘述之方法; Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc., 1989 中敘述之方法)等進行。

於下述反應中，所製得之化合物的分子內官能基亦可藉由結合本質上已知之化學反應轉化為目標官能基。此等化學反應之實例包括烷化反應、水解、胺化反應、醯胺化反應、酯化反應、醚化反應、氧化反應、還原反應、醢化反應、脲化反應、芳基偶合反應、脫保護等。

於下述反應中，當起始物質化合物或合成之中間產物具有胺基、羧基、羥基、羰基或巰基取代基時，可於此等基團中引入胜肽化學等常用之保護基，並於反應後依需要移除保護基，而可製得目標化合物。

胺基-保護基之實例包括甲醯基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基、苯甲醯基、 C_{7-10} 芳烷基-羰基(例如，苄基羰基)、 C_{7-14} 芳烷基氧基-羰基(例如，苄基氧基羰基、9-芴基甲氧基羰基)、三苯甲基、酞醯基、N,N-二甲基胺基亞甲基、經取代之矽烷基(例如，三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、二甲基苯基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、第三丁基二乙基矽烷基)、 C_{2-6} 烯基(例如，1-烯丙基)等。此等基團視需要具有選自鹵原子、 C_{1-6} 烷氧基與硝基之 1 至 3 個取代基。

羧基-保護基之實例包括 C_{1-6} 烷基、 C_{7-10} 芳烷基(例如，苄基)、苯基、三苯甲基、經取代之矽烷基(例如，三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、二甲基苯基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、第三丁基二乙基矽烷基)、 C_{2-6} 烯基(例如，1-烯丙基)等。此等基團視需要具有選自鹵原子、 C_{1-6} 烷氧基與硝基之 1 至 3 個取代基。

羥基-保護基之實例可述及者包括 C_{1-6} 烷基、苯基、三苯甲基、 C_{7-10} 芳烷基(例如，苄基)、甲醯基、 C_{1-6} 烷基-羰基、苯甲醯基、 C_{7-10} 芳烷基-羰基(例如，苄基羰基)、2-四氫吡喃基、2-四氫呋喃基、經取代之矽烷基(例如，三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、二甲基苯基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、第三丁基二乙基矽烷基)、 C_{2-6} 烯基(例如，

1-烯丙基)等。此等基團視需要具有選自鹵原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基與硝基之 1 至 3 個取代基。

羰基-保護基之實例包括環狀縮醛(例如，1,3-二噁烷)、非環狀縮醛(例如，二- C_{1-6} 烷基縮醛)等。

巰基-保護基之實例包括 C_{1-6} 烷基、苯基、三苯甲基、 C_{7-10} 芳烷基(例如，苄基)、 C_{1-6} 烷基-羰基、苯甲醯基、 C_{7-10} 芳烷基-羰基(例如，苄基羰基)、 C_{1-6} 烷氧基-羰基、 C_{6-14} 芳基氧基-羰基(例如，苯基氧基羰基)、 C_{7-14} 芳烷基氧基-羰基(例如，苄基氧基羰基、9-芴基甲氧基羰基)、2-四氫吡喃基、單 C_{1-6} 烷基胺基-羰基(例如，甲胺基羰基、乙胺基羰基)等。此等基團視需要具有選自鹵原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基與硝基之 1 至 3 個取代基。

上述保護基可利用本質上已知之脫保護方法(例如，Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980)中敘述之方法)予以移除。

茲於下文說明下述反應中所用之縮寫。

作為溶劑之“鹵化烴”之實例包括二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等。

作為溶劑之“芳族烴”之實例包括苯、甲苯、二甲苯等。

作為溶劑之“醇”之實例包括甲醇、乙醇、異丙醇、第三丁醇、苯酚(phenol)等。

作為溶劑之“醚”之實例包括乙醚、四氫呋喃、二噁烷等。

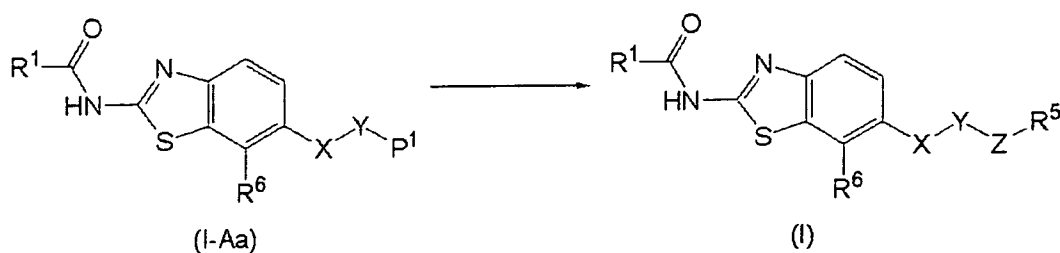
於下述反應中，鹼意指無機鹼或有機鹼。此等鹼之實例包括氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸銨、三乙胺、N-乙基二異丙胺、吡啶、N,N-二甲基胺基吡啶、甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀、氫化鈉、胺化鈉、二氮雜雙環十一烯(DBU)等。

於下述反應中，銨鹽之實例包括吡啶鹽酸鹽、吡啶氫溴酸鹽、吡啶對甲苯磺酸鹽、喹啉鹽酸鹽、異喹啉鹽酸鹽、嘧啶鹽酸鹽、吡嗪鹽酸鹽、三吡嗪鹽酸鹽、三甲胺鹽酸鹽、三乙胺鹽酸鹽、N-乙基二異丙胺鹽酸鹽等。

於下述反應中，鈀錯合物之實例包括乙酸鈀、氯化鈀、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)等。

於下述反應中，膦配位體之實例包括三苯基膦、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(BINAP)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(X-phos)等。

(製法 1)



式中 P^1 為可轉化為 $-\text{Z}-\text{R}^5$ 之官能基例如 $-\text{NHR}^3$ 等，其餘符號各自如上文所界定。

化合物(I)中，Z 為選自下述基團者之化合物

- (1) $-\text{NR}^3\text{CO}-$ 、
- (2) $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{W}^1-$ 、
- (3) $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{W}^1-\text{O}-$ 、

(4) $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{W}^1-\text{O}-\text{W}^2-$ 、

(5) $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{W}^1-\text{S}-$ 、

(6) $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{W}^1-\text{NR}^4-$ 、

(7) $-\text{NR}^3\text{COO}-$ 、與

(8) $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{CO}-$

可藉由使例如 P^1 為 $-\text{NHR}^3$ 之化合物(I-Aa)進行轉化反應(例如本質上已知之醯化反應等)而製造。

醯化反應可藉由使化合物(I-Aa)與相當於化合物(I)之 $-\text{Z}-\text{R}^5$ 部分(moiety)的羧酸、酯或反應性衍生物(例如，醯基鹵、酸酐、活性酯、醯基咪唑化物(acid imidazolid)等)反應而進行。

相對於 1 當量化合物(I-Aa)，所用羧酸、酯或反應性衍生物之量通常為 1 至 10 當量。

此反應可依需要於鹼存在下進行。

相對於 1 當量化合物(I-Aa)，所用鹼之量通常為 1 至 10 當量。

此外，此反應可依需要於縮合劑存在下進行。此等縮合劑之實例包括碳二亞胺縮合試劑(例如，二環己基碳二亞胺、二異丙基碳二亞胺、1-乙基-3-二甲胺基丙基碳二亞胺及其鹽酸鹽)、磷酸縮合試劑(例如，氰基磷酸二乙酯、二苯基磷醯基疊氮化物)、 N, N' -羧基二咪唑、四氟硼酸 2-氯-1,3-二甲基咪唑鎗、六氟磷酸 0-(7-氮雜苯并三唑-1-基)- $\text{N}, \text{N}, \text{N}'$, N' -四甲基脲鎗等。

相對於 1 當量化合物(I-Aa)，所用縮合劑之量通常為

0.1 至 10 當量。

就此反應而言，可依需要使用縮合促進劑（例如，1-羥基-7-氮雜苯并三唑、1-羥基苯并三唑、N-羥基琥珀醯亞胺、N-羥基酞醯亞胺）。

相對於 1 當量化合物(I-Aa)，所用縮合促進劑之量通常為 0.1 至 10 當量。

此外，此反應可依需要於溶劑中進行。此等溶劑之實例包括鹵化烴、芳族烴、醚類、乙腈、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯啉酮、吡啶、二甲亞砜、六甲基磷醯胺等。

反應溫度通常為-30 至 120°C，較佳為 0 至 100°C。

反應時間通常為 0.1 至 30 小時。

作為起始物質用之化合物(I-Aa)可藉由下文所述之方法製造。

相當於化合物(I)之 $-Z-R^5$ 部分的羧酸、酯或反應性衍生物可為市售可得者，或可利用本質上已知之方法製造。

化合物(I)中，Z 為選自下述基團者之化合物

(1) $-NR^3CONR^4-$ 、

(2) $-NR^3CONR^4-W^1-$ 、與

(3) $-NR^3CONR^4-W^1-O-$

可藉由使例如 P^1 為 $-NHR^3$ 之化合物(I-Aa)進行轉化反應（例如本質上已知之脲化反應等）而製造。

此反應可藉由使化合物(I-Aa)與相當於化合物(I)之 $-Z-R^5$ 部分的反應性衍生物（例如異氰酸酯、胺甲醯氯、胺

基甲酸三氯乙酯等)反應而進行。

相對於 1 當量化合物(I-Aa)，所用反應性衍生物之量通常為 1 至 10 當量。

此反應可依需要於鹼存在下進行。

相對於 1 當量化合物(I-Aa)，所用鹼之量通常為 1 至 10 當量。

此外，此反應可依需要於溶劑中進行。此等溶劑之實例包括前述醯化反應所例示者。

反應溫度通常為 -30 至 100°C 。

反應時間通常為 0.1 至 30 小時。

作為起始物質用之相當於化合物(I)之 $-Z-R^5$ 部分的反應性衍生物可為市售可得者，或可利用本質上已知之方法製造。

此外，化合物(I)，舉例而言，可藉由使用羰化劑(例如，三光氣、羰基二咪唑等)將 P^1 為 $-NHR^3$ 之化合物(I-Aa)轉化為反應性中間產物例如胺甲醯氯、胺甲醯基咪唑化物等，再使該反應性中間產物與相當於化合物(I)之 $-Z-R^5$ 部分的胺反應而製造。

相對於 1 當量化合物(I-Aa)，所用羰化劑之量通常為 1 至 5 當量。

相對於 1 當量化合物(I-Aa)，所用胺之量通常為 1 至 10 當量。

此反應可依需要於鹼存在下進行。

相對於 1 當量化合物(I-Aa)，所用鹼之量通常為 1 至

10 當量。

此外，此反應可依需要於溶劑中進行。此等溶劑之實例包括前述醯化反應所例示者。

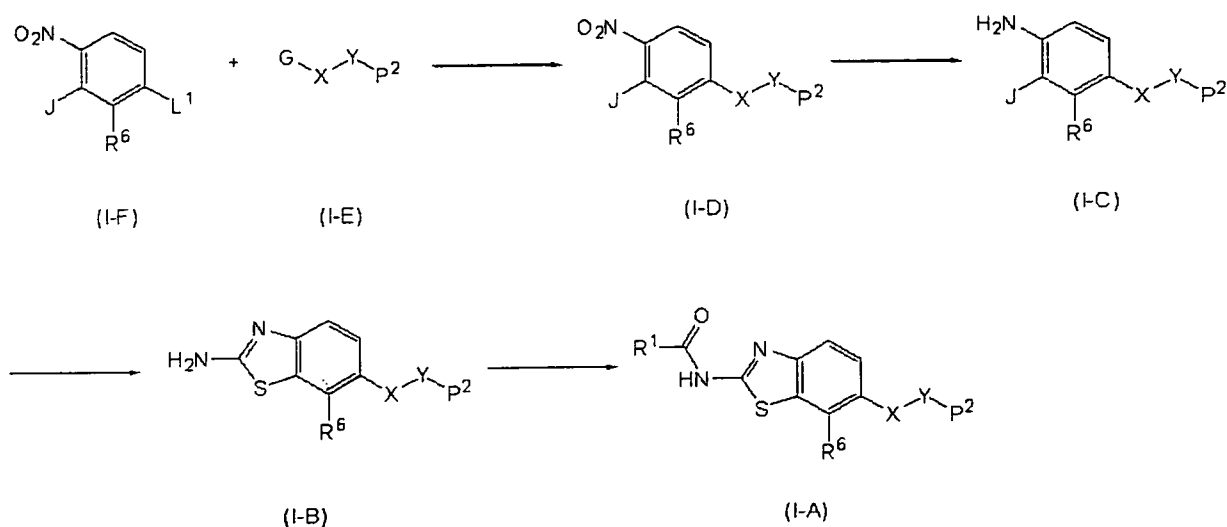
反應溫度通常為 -30 至 100°C 。

反應時間通常為 0.1 至 30 小時。

作為起始物質用之相當於化合物(I)之 $-Z-R^5$ 部分的胺可為市售可得者，或可利用本質上已知之方法製造。

化合物(I)與化合物(I-Aa)可根據用於製造下述化合物(I-A)之製法 A1、A2、B 或 C 予以製造。

(製法 A1)



式中 L^1 為離去基；G 為氫原子或金屬原子(例如，鹼金屬如鋰、鈉、鉀、銫等；鹼土金屬例如鎂、鈣等)； P^2 為 $-Z-R^5$ 或 $-P^1$ ；J 為氫原子、 $-SR^7$ 或 $-SCN$ ； R^7 為氫原子或巯基-保護基(例如，甲基、苯基、苄基、第三丁基)及其餘符號各自如上文所界定。

L^1 所示離去基之實例包括

(1) 鹵原子(例如，氟、氯、溴、碘)；

(2)式： $-S(O)_kR^8$ 所示之基團，其中 k 為 0、1 或 2 之整數； R^8 為 C_{1-4} 烷基(例如，甲基、乙基、丙基、第三丁基)、 C_{6-10} 芳基(例如，苄基、苯基、甲苯基)等；或

(3)式： $-OR^8$ 所示之基團，其中 R^8 如上文所界定；等。

化合物(I-A)可藉由使化合物(I-B)進行本質上已知之官能基轉化反應而製造。

舉例而言，使用式： R^1-COOH 所示之羧酸或其反應性衍生物(例如，醯基鹵、酸酐、活性酯、醯基咪唑化物等)，使化合物(I-B)進行本質上已知之醯化反應，再將所得化合物依需要進行本質上已知之官能基轉化反應，從而可製造化合物(I-A)。

該醯化反應可如前述製法 1 之相同方法進行。

R^1-COOH 所示之羧酸及其反應性衍生物可利用本質上已知之方法製造。

化合物(I-B)可由化合物(I-C)製造。

舉例而言，使 J 為 $-SR^7$ 之化合物(I-C)進行本質上已知之脫保護反應，使 J 轉化為 $-SH$ ，再與溴化氰或 1,1-二-1H-咪唑-1-基亞甲亞胺(1,1-di-1H-imidazol-1-ylmethanimine)反應，從而可製造化合物(I-B)。

相對於 1 當量化合物(I-C)，所用溴化氰或 1,1-二-1H-咪唑-1-基亞甲亞胺之量通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

此反應較佳係於溶劑中進行。此等溶劑之實例包括鹵

化烴、芳族烴、醇類、醚類、丙酮、乙腈、乙酸乙酯、N, N-二甲基甲醯胺、N, N-二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯啉酮、二甲亞碲、六甲基磷醯胺、水或其混合溶劑等。

此外，此反應亦可於鹼存在下進行。

相對於 1 當量化合物(I-C)，所用鹼之量通常為 0.1 至 10 當量，較佳為 0.1 至 2 當量。

此反應可於冷卻下(通常為約 -78 至 20°C ，較佳為約 -10 至 10°C)、於室溫或於加熱下(通常為約 40 至 200°C ，較佳為約 40 至 160°C)進行。

反應時間通常為約 1 至 30 小時，較佳為約 1 至 20 小時，進一步較佳為約 1 至 10 小時。

此外，化合物(I-B)亦可藉由使 J 為 $-\text{SCN}$ 之化合物(I-C)與酸於溶劑中反應而製造。

酸之實例包括鹽酸、乙酸、硫酸等。

相對於 1 當量化合物(I-C)，所用酸之量為 1 至 10 當量，或於若干情形下為溶劑量，較佳為 1 至 5 當量。

至於溶劑，舉例而言，可使用鹵化烴、芳族烴、醇類、醚類、丙酮、乙腈、乙酸乙酯、N, N-二甲基甲醯胺、N, N-二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯啉酮、二甲亞碲、六甲基磷醯胺、水、乙酸或其混合溶劑等。

此反應可於冷卻下(通常為約 -78 至 20°C ，較佳為約 -10 至 10°C)、於室溫或於加熱下(通常為約 40 至 200°C ，較佳為約 40 至 160°C)進行。

反應時間通常為約 1 至 30 小時，較佳為約 1 至 20 小

時，進一步較佳為約 1 至 10 小時。

此外，化合物(I-B)亦可藉由使 J 為氫原子之化合物(I-C)與硫氰酸鉀、硫氰酸鈉或硫氰酸銨、及溴反應而製造。於此情形下， R^6 較佳為拉電子取代基，例如氰基、硝基、烷氧基羰基等。

相對於 1 當量化合物(I-C)，此反應所用硫氰酸鉀、硫氰酸鈉或硫氰酸銨之量通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

相對於 1 當量化合物(I-C)，所用溴之量通常為 1 至 5 當量，較佳為 1 至 2 當量。

此反應較佳係於溶劑中進行。至於此等溶劑，舉例而言，可使用鹵化烴、芳族烴、醇類、醚類、丙酮、乙腈、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯啉酮、二甲亞砜、六甲基磷醯胺、水、乙酸或其混合溶劑等。

此反應可於冷卻下(通常為約 -78 至 20°C ，較佳為約 -10 至 10°C)、於室溫或於加熱下(通常為約 40 至 200°C ，較佳為約 40 至 160°C)進行。

反應時間通常為約 1 至 30 小時，較佳為約 1 至 20 小時，進一步較佳為約 1 至 10 小時。

或者，化合物(I-B)亦可藉由使化合物(I-D)進行本質上已知之還原反應而製造。

舉例而言，化合物(I-B)可藉由使 J 為 $-\text{SCN}$ 之化合物(I-D)進行還原反應，不經由 J 為 $-\text{SCN}$ 之化合物(I-C)而直

接製造。

再者，化合物(I-B)亦可藉由使 J 為 -SCN 之化合物(I-D)於酸存在下與還原鐵反應而製造。

酸之實例包括鹽酸、乙酸、硫酸等。

相對於 1 當量化合物(I-D)，所用酸之量為 1 至 20 當量，或於若干情形下為溶劑量，較佳為 1 至 10 當量。

相對於 1 當量化合物(I-D)，此反應所用還原鐵之量為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

此反應較佳係於溶劑中進行。至於此等溶劑，舉例而言，可使用鹵化烴、芳族烴、醇類、醚類、丙酮、乙腈、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯啉酮、二甲亞砷、六甲基磷醯胺、水、乙酸或其混合溶劑等。

此反應可於冷卻下(通常為約 -78 至 20°C，較佳為約 -10 至 10°C)、於室溫或於加熱下(通常為約 40 至 200°C，較佳為約 40 至 160°C)進行。

反應時間通常為約 1 至 30 小時，較佳為約 1 至 20 小時，進一步較佳為約 1 至 10 小時。

化合物(I-D)可藉由使化合物(I-E)與化合物(I-F)反應而製造。

於化合物(I-E)中，G 主要為氫原子，惟可為金屬原子。

相對於 1 當量化合物(I-F)，所用化合物(I-E)之量通常為 1 至 5 當量，較佳為 1 至 2 當量。

此反應較佳係於溶劑中進行。此等溶劑之實例包括鹵

化烴、芳族烴、醇類、醚類、丙酮、乙腈、乙酸乙酯、N, N-二甲基甲醯胺、N, N-二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯啉酮、二甲亞碲、六甲基磷醯胺、水或其混合溶劑等。

此外，可於此反應中使用鹼或銨鹽。

相對於 1 當量化合物(I-F)，所用鹼或銨鹽之量通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 2 當量。

此外，可於此反應中使用鈮錯合物或膦配位體作為觸媒。

相對於 1 當量化合物(I-F)，所用鈮錯合物之量通常為 0.05 至 10 當量，較佳為 0.05 至 2 當量。

相對於 1 當量化合物(I-F)，所用膦配位體之量通常為 0.1 至 20 當量，較佳為 0.1 至 4 當量。

此反應可於冷卻下(通常為約 -78 至 20°C ，較佳為約 -10 至 10°C)、於室溫或於加熱下(通常為約 40 至 200°C ，較佳為約 40 至 160°C)進行。

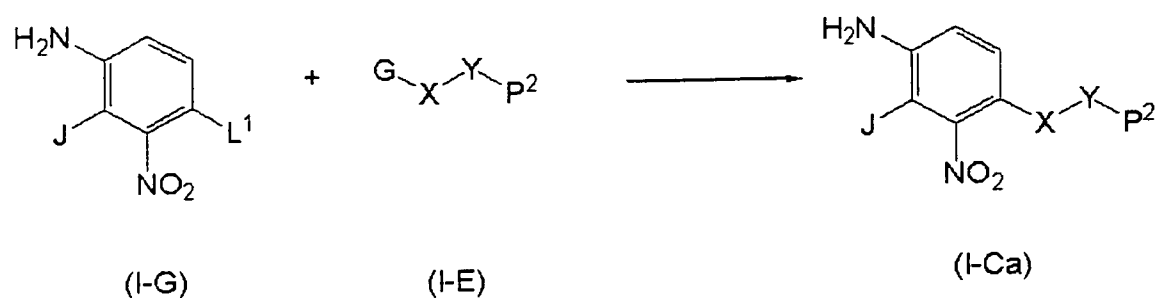
反應時間通常為約 1 至 30 小時，較佳為約 1 至 20 小時，進一步較佳為約 1 至 10 小時。

此外，此反應可於微波照射下進行。

作為此反應之起始物質用之化合物(I-E)可為市售可得者，或可利用本質上已知之方法製造。

此外，化合物(I-F)可為市售可得者，或可利用本質上已知之方法製造。

(製法 A2)



其中各符號如上文所界定。

化合物(I-Ca)亦可藉由使化合物(I-E)與化合物(I-G)反應而製造。

相對於 1 當量化合物(I-G)，所用化合物(I-E)之量通常為 1 至 5 當量，較佳為 1 至 2 當量。

此反應較佳係於溶劑中進行。此等溶劑之實例包括鹵化烴、芳族烴、醇類、醚類、丙酮、乙腈、乙酸乙酯、N, N-二甲基甲醯胺、N, N-二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯啉酮、二甲亞碲、六甲基磷醯胺、水或其混合溶劑等。

此外，可於此反應中使用鹼或銨鹽。

相對於 1 當量化合物(I-G)，所用鹼或銨鹽之量通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 2 當量。

此外，可於此反應中使用鈀錯合物或膦配位體作為觸媒。

相對於 1 當量化合物(I-G)，所用鈀錯合物之量通常為 0.05 至 10 當量，較佳為 0.05 至 2 當量。

相對於 1 當量化合物(I-G)，所用膦配位體之量通常為 0.1 至 20 當量，較佳為 0.1 至 4 當量。

此反應可於冷卻下(通常為約-78 至 20℃，較佳為約-10 至 10℃)、於室溫或於加熱下(通常為約 40 至 200℃，

較佳為約 40 至 160°C) 進行。

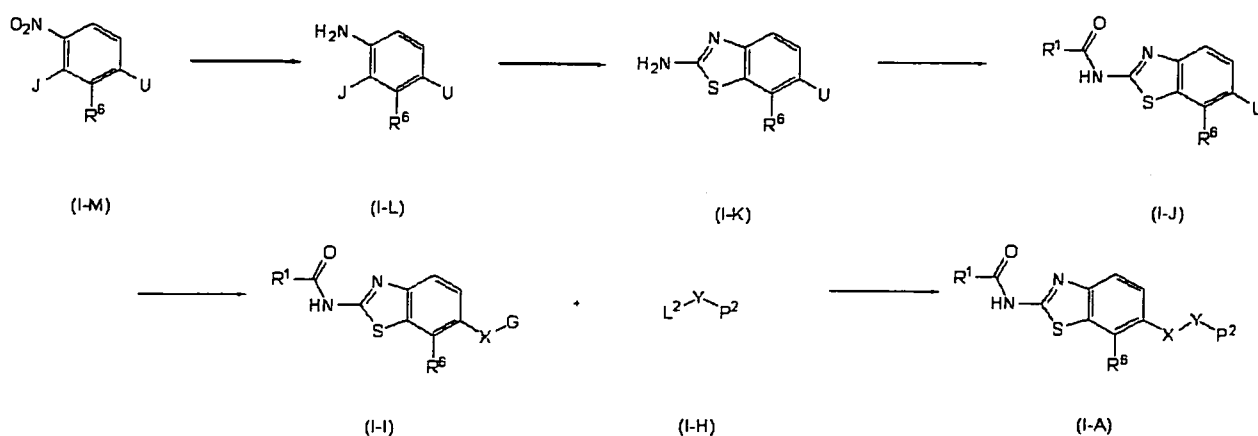
反應時間通常為約 1 至 30 小時，較佳為約 1 至 20 小時，進一步較佳為約 1 至 10 小時。

此外，此反應可於微波照射下進行。

作為此反應之起始物質用之化合物(I-E)可為市售可得者，或可利用本質上已知之方法製造。

此外，化合物(I-G)可為市售可得者，或可利用本質上已知之方法製造。

(製法 B)



式中 L^2 為離去基；U 為 $-X-G$ 或可轉化為 $-X-G$ 之官能基(例如， $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^9$ (R^9 為 C_{1-4} 烷基(例如，甲基、乙基、丙基、第三丁基)、 C_{6-10} 芳基(例如，苯基、甲苯基)、或 C_{2-10} 芳烷基(例如，苄基))；其餘符號各自如上文所界定。

化合物(I-A)可藉由使化合物(I-I)與化合物(I-H)反應而製造。

於化合物(I-H)中， L^2 所示之離去基可使用與前述 L^1 所示之離去基類似者。

於化合物(I-I)中，G 主要為氫原子，惟可為金屬原子。

相對於 1 當量化合物(I-H)，所用化合物(I-I)之量通常為 1 至 5 當量，較佳為 1 至 2 當量。

此反應較佳係於溶劑中進行。此等溶劑之實例包括鹵化烴、芳族烴、醇類、醚類、丙酮、乙腈、乙酸乙酯、N, N-二甲基甲醯胺、N, N-二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯啉酮、二甲亞碲、六甲基磷醯胺、水或其混合溶劑等。

此外，可於此反應中使用鹼或銨鹽。

相對於 1 當量化合物(I-H)，所用鹼或銨鹽之量通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 2 當量。

此外，可於此反應中使用鈀錯合物或膦配位體作為觸媒。

相對於 1 當量化合物(I-H)，所用鈀錯合物之量通常為 0.05 至 10 當量，較佳為 0.05 至 2 當量。

相對於 1 當量化合物(I-H)，所用膦配位體之量通常為 0.1 至 20 當量，較佳為 0.1 至 4 當量。

此反應可於冷卻下(通常為約 -78 至 20°C ，較佳為約 -10 至 10°C)、於室溫或於加熱下(通常為約 40 至 200°C ，較佳為約 40 至 160°C)進行。

反應時間通常為約 1 至 30 小時，較佳為約 1 至 20 小時，進一步較佳為約 1 至 10 小時。

此外，此反應可於微波照射下進行。

作為此反應之起始物質用之化合物(I-H)可為市售可得者，或可利用本質上已知之方法製造。

化合物(I-I)可藉由使化合物(I-J)之 U 進行本質上已

知之官能基轉化反應而製造。

舉例而言， $-X-G$ 為 $-NH_2$ 之化合物(I-I)可利用本質上已知之還原反應，由 U 為 $-NO_2$ 之化合物(I-J)製造。再者，藉由使此化合物進行本質上已知之還原胺化反應、使用鈀觸媒等之本質上已知之偶合反應，可於 $-X-G$ 所示之 $-NH_2$ 部分引入甲基或胺基-保護基(例如，苄基、第三丁基)。

或者，使 U 為 $-OR^9$ 之化合物(I-J)進行本質上已知之脫保護反應，可得到 $-X-G$ 為 $-OH$ 之化合物(I-I)。

作為起始物質用之化合物(I-J)可利用本質上已知之方法製造。

舉例而言，化合物(I-J)可藉由如前述製法 A1 之相同方法，使化合物(I-K)與式： R^1-COOH 所示之羧酸或其反應性衍生物進行本質上已知之醯化反應而製造。

作為起始物質用之化合物(I-K)可利用本質上已知之方法製造。

舉例而言，化合物(I-K)可由化合物(I-L)製造。

舉例而言，可使 J 為 $-SR^7$ (R^7 如上文所界定)之化合物(I-L)進行本質上已知之脫保護反應，使 J 轉化為 $-SH$ ，再與溴化氰或 1,1-二-1H-咪唑-1-基亞甲亞胺反應，得到化合物(I-K)。

相對於 1 當量化合物(I-L)，所用溴化氰或 1,1-二-1H-咪唑-1-基亞甲亞胺之量通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

此反應較佳係於溶劑中進行。此等溶劑之實例包括鹵

化烴、芳族烴、醇類、醚類、丙酮、乙腈、乙酸乙酯、N, N-二甲基甲醯胺、N, N-二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯啉酮、二甲亞碲、六甲基磷醯胺、水或其混合溶劑等。

此外，此反應亦可於鹼存在下進行。

相對於 1 當量化合物(I-L)，所用鹼之量通常為 0.1 至 10 當量，較佳為 0.1 至 2 當量。

此反應可於冷卻下(通常為約 -78 至 20°C ，較佳為約 -10 至 10°C)、於室溫或於加熱下(通常為約 40 至 200°C ，較佳為約 40 至 160°C)進行。

反應時間通常為約 1 至 30 小時，較佳為約 1 至 20 小時，進一步較佳為約 1 至 10 小時。

此外，化合物(I-K)亦可藉由使 J 為 $-\text{SCN}$ 之化合物(I-L)與酸於溶劑中反應而製造。

酸之實例包括鹽酸、乙酸、硫酸等。

相對於 1 當量化合物(I-L)，所用酸之量為 1 至 10 當量或或於若干情形下為溶劑量，較佳為 1 至 5 當量。

至於溶劑，舉例而言，可使用鹵化烴、芳族烴、醇類、醚類、丙酮、乙腈、乙酸乙酯、N, N-二甲基甲醯胺、N, N-二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯啉酮、二甲亞碲、六甲基磷醯胺、水、乙酸或其混合溶劑等。

此反應可於冷卻下(通常為約 -78 至 20°C ，較佳為約 -10 至 10°C)、於室溫或於加熱下(通常為約 40 至 200°C ，較佳為約 40 至 160°C)進行。

反應時間通常為約 1 至 30 小時，較佳為約 1 至 20 小

時，進一步較佳為約 1 至 10 小時。

此外，化合物(I-K)亦可藉由使 J 為氫原子之化合物(I-L)與硫氰酸鉀、硫氰酸鈉或硫氰酸銨、及溴反應而製造。於此情形下，R⁶ 較佳為拉電子取代基，例如氰基、硝基、C₁₋₆ 烷氧基-羰基等。

相對於 1 當量化合物(I-L)，此反應所用硫氰酸鉀、硫氰酸鈉或硫氰酸銨之量通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

相對於 1 當量化合物(I-L)，所用溴之量通常為 1 至 5 當量，較佳為 1 至 2 當量。

此反應較佳係於溶劑中進行。至於此等溶劑，舉例而言，可使用鹵化烴、芳族烴、醇類、醚類、丙酮、乙腈、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯啉酮、二甲亞砷、六甲基磷醯胺、水、乙酸或其混合溶劑等。

此反應可於冷卻下(通常為約 -78 至 20°C，較佳為約 -10 至 10°C)、於室溫或於加熱下(通常為約 40 至 200°C，較佳為約 40 至 160°C)進行。

反應時間通常為約 1 至 30 小時，較佳為約 1 至 20 小時，進一步較佳為約 1 至 10 小時。

作為起始物質用之化合物(I-L)可為市售可得者，或可利用本質上已知之方法製造。

舉例而言，化合物(I-L)可藉由使化合物(I-M)進行本質上已知之還原反應，使硝基轉化為胺基而製造。

或者，化合物(I-K)可藉由使 J 為 -SCN 之化合物(I-M)進行還原反應，不經由 J 為 -SCN 之化合物(I-L)而直接製造。

此外，化合物(I-K)亦可藉由使 J 為 -SCN 之化合物(I-M)於酸存在下與還原鐵反應而製造。

酸之實例包括鹽酸、乙酸、硫酸等。

相對於 1 當量化合物(I-M)，所用酸之量為 1 至 20 當量，或於若干情形下為溶劑量，較佳為 1 至 10 當量。

相對於 1 當量化合物(I-M)，此反應所用還原鐵之量為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

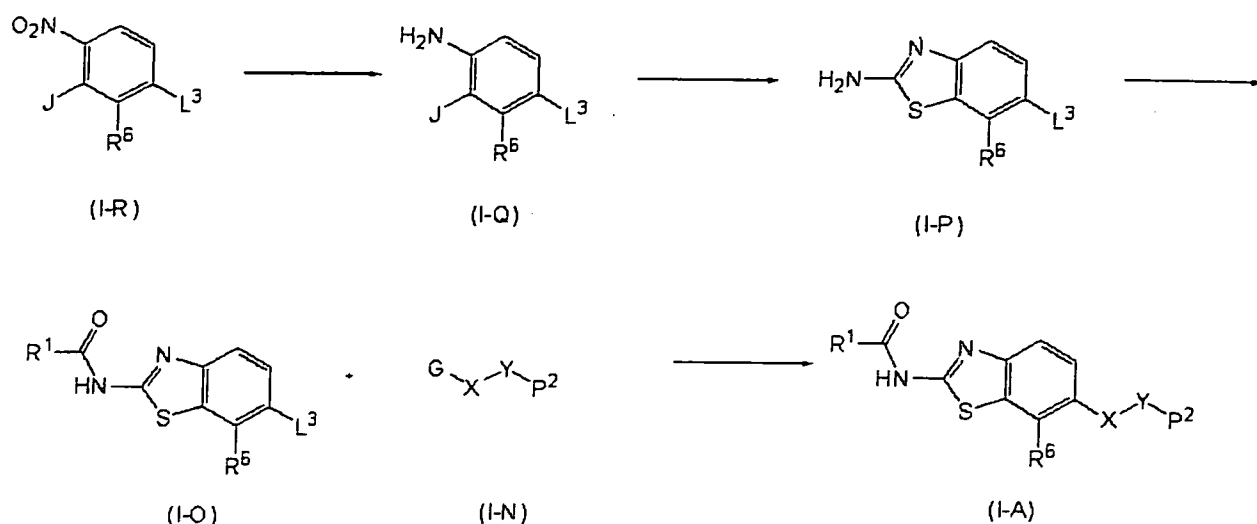
此反應較佳係於溶劑中進行。至於此等溶劑，舉例而言，可使用鹵化烴、芳族烴、醇類、醚類、丙酮、乙腈、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯啉酮、二甲亞碲、六甲基磷醯胺、水、乙酸或其混合溶劑等。

此反應可於冷卻下(通常為約 -78 至 20°C ，較佳為約 -10 至 10°C)、於室溫或於加熱下(通常為約 40 至 200°C ，較佳為約 40 至 160°C)進行。

反應時間通常為約 1 至 30 小時，較佳為約 1 至 20 小時，進一步較佳為約 1 至 10 小時。

作為起始物質用之化合物(I-M)可為市售可得者，或可利用本質上已知之方法製造。

(製法 C)



式中 L^3 為離去基；其餘符號各自如上文所界定。

化合物 (I-A) 可藉由使化合物 (I-N) 與化合物 (I-O) 反應而製造。

於化合物 (I-N) 中， G 主要為氫原子，惟可為金屬原子。

於化合物 (I-O) 中， L^3 所示之離去基可使用與前述 L^1 所示之離去基類似者。

相對於 1 當量化合物 (I-O)，所用化合物 (I-N) 之量通常為 1 至 5 當量，較佳為 1 至 2 當量。

此反應較佳係於溶劑中進行。此等溶劑之實例包括鹵化烴、芳族烴、醇類、醚類、丙酮、乙腈、乙酸乙酯、 N,N -二甲基甲醯胺、 N,N -二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯啉酮、二甲亞碲、六甲基磷醯胺、水或其混合溶劑等。

此外，可於此反應中使用鹼或銨鹽。

相對於 1 當量化合物 (I-O)，所用鹼或銨鹽之量通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 2 當量。

此外，可於此反應中使用鉍錯合物或磷配位體作為觸媒。

相對於 1 當量化合物(I-0)，所用鉍錯合物之量通常為 0.05 至 10 當量，較佳為 0.05 至 2 當量。

相對於 1 當量化合物(I-0)，所用膦配位體之量通常為 0.1 至 20 當量，較佳為 0.1 至 4 當量。

此反應可於冷卻下(通常為約 -78 至 20°C ，較佳為約 -10 至 10°C)、於室溫或於加熱下(通常為約 40 至 200°C ，較佳為約 40 至 160°C)進行。

反應時間通常為約 1 至 30 小時，較佳為約 1 至 20 小時，進一步較佳為約 1 至 10 小時。

此外，此反應可於微波照射下進行。

作為此反應起始物質用之化合物(I-N)可為市售可得者，或可利用本質上已知之方法製造。

此外，化合物(I-0)可利用本質上已知之方法製造。

舉例而言，起始物質化合物(I-0)可藉由如前述製法 A1 之相同方法，使化合物(I-P)與式： $\text{R}^1\text{-COOH}$ 所示之羧酸或其反應性衍生物進行本質上已知之醃化反應而製造。

作為起始物質用之化合物(I-P)可利用本質上已知之方法製造。

舉例而言，化合物(I-P)可由化合物(I-Q)製造。

舉例而言，化合物(I-P)可藉由使 J 為 $-\text{SR}^7$ (R^7 如上文所界定)之化合物(I-Q)進行本質上已知之脫保護反應，使 J 轉化為 $-\text{SH}$ ，然後再使該化合物與溴化氰或 1,1-二-1H-咪唑-1-基亞甲亞胺反應而製造。

相對於 1 當量化合物(I-Q)，所用溴化氰或 1,1-二-1H-

咪唑-1-基亞甲亞胺之量通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

此反應較佳係於溶劑中進行。此等溶劑之實例包括鹵化烴、芳族烴、醇類、醚類、丙酮、乙腈、乙酸乙酯、N, N-二甲基甲醯胺、N, N-二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯啉酮、二甲亞碲、六甲基磷醯胺、水或其混合溶劑等。

此外，此反應亦可於鹼存在下進行。

相對於 1 當量化合物(I-Q)，所用鹼之量通常為 0.1 至 10 當量，較佳為 0.1 至 2 當量。

此反應可於冷卻下(通常為約-78 至 20°C，較佳為約-10 至 10°C)、於室溫或於加熱下(通常為約 40 至 200°C，較佳為約 40 至 160°C)進行。

反應時間通常為約 1 至 30 小時，較佳為約 1 至 20 小時，進一步較佳為約 1 至 10 小時。

此外，化合物(I-P)可藉由使 J 為-SCN 之化合物(I-Q)與酸於溶劑中反應而製造。

酸之實例包括鹽酸、乙酸、硫酸等。

相對於 1 當量化合物(I-Q)，所用酸之量為 1 至 10 當量，或於若干情形下為溶劑量，較佳為 1 至 5 當量。

至於溶劑，舉例而言，可使用鹵化烴、芳族烴、醇類、醚類、丙酮、乙腈、乙酸乙酯、N, N-二甲基甲醯胺、N, N-二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯啉酮、二甲亞碲、六甲基磷醯胺、水、乙酸或其混合溶劑等。

此反應可於冷卻下(通常為約-78 至 20°C，較佳為約

-10 至 10°C)、於室溫或於加熱下(通常為約 40 至 200°C, 較佳為約 40 至 160°C)進行。

反應時間通常為約 1 至 30 小時, 較佳為約 1 至 20 小時, 進一步較佳為約 1 至 10 小時。

此外, 化合物(I-P)可藉由使 J 為氫原子之化合物(I-Q)與硫氰酸鉀、硫氰酸鈉或硫氰酸銨、及溴反應而製造。

相對於 1 當量化合物(I-Q), 此反應所用硫氰酸鉀、硫氰酸鈉或硫氰酸銨之量通常為 1 至 10 當量, 較佳為 1 至 5 當量。

相對於 1 當量化合物(I-Q), 所用溴之量為 1 至 5 當量, 較佳為 1 至 2 當量。

此反應較佳係於溶劑中進行。至於此等溶劑, 舉例而言, 可使用鹵化烴、芳族烴、醇類、醚類、丙酮、乙腈、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯啉酮、二甲亞砷、六甲基磷醯胺、水、乙酸或其混合溶劑等。

此反應可於冷卻下(通常為約 -78 至 20°C, 較佳為約 -10 至 10°C)、於室溫或於加熱下(通常為約 40 至 200°C, 較佳為約 40 至 160°C)進行。

反應時間通常為約 1 至 30 小時, 較佳為約 1 至 20 小時, 進一步較佳為約 1 至 10 小時。

作為起始物質用之化合物(I-Q)可為市售可得者, 或可利用本質上已知之方法製造。

舉例而言, 化合物(I-Q)可藉由使化合物(I-R)進行本

質上已知之還原反應，使硝基轉化為胺基而製造。

或者，化合物(I-P)亦可藉由使J為-SCN之化合物(I-R)進行還原反應，不經由J為-SCN之化合物(I-Q)而直接製造。

此外，化合物(I-P)亦可藉由使J為-SCN之化合物(I-R)於酸存在下與還原鐵反應而製造。

酸之實例包括鹽酸、乙酸、硫酸等。

相對於1當量化合物(I-R)，所用酸之量為1至20當量，或於若干情形下為溶劑量，較佳為1至10當量。

相對於1當量化合物(I-R)，此反應所用還原鐵之量為1至10當量，較佳為1至5當量。

此反應較佳係於溶劑中進行。至於此等溶劑，舉例而言，可使用鹵化烴、芳族烴、醇類、醚類、丙酮、乙腈、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯啉酮、二甲亞砷、六甲基磷醯胺、水、乙酸或其混合溶劑等。

此反應可於冷卻下(通常為約-78至20°C，較佳為約-10至10°C)、於室溫或於加熱下(通常為約40至200°C，較佳為約40至160°C)進行。

反應時間通常為約1至30小時，較佳為約1至20小時，進一步較佳為約1至10小時。

作為起始物質用之化合物(I-R)可為市售可得者，或可利用本質上已知之方法製造。

化合物(I)可利用本質上已知之方法，例如相轉移、

濃縮、溶劑萃取、分餾法、液相轉換(liquid conversion)、結晶法、再結晶法、色層分析法等予以單離及純化。當製得呈游離化合物之化合物(I)時,可利用本質上已知之方法或其類似方法將該化合物轉化為所欲之鹽。反之,當製得呈鹽之化合物時,可利用本質上已知之方法或其類似方法將該化合物轉化為游離型或其他所欲之鹽。

化合物(I)可呈前驅藥物使用。化合物(I)之前驅藥物意指於活體內生理條件下,藉由酵素、胃酸等之反應而轉化成化合物(I)之化合物,亦即,藉由酵素之氧化、還原、水解等而轉化成化合物(I)之化合物、藉由胃酸之水解等而轉化成化合物(I)之化合物等。

化合物(I)之前驅藥物可為

(1)使化合物(I)中之胺基進行醯化、烷化或磷酸化所製得之化合物(例如,使化合物(I)中之胺基進行花生醯基化、丙胺醯基化、戊胺基羰基化、(5-甲基-2-酮基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基羰基化、四氫呋喃基化、吡咯啉基甲基化、三甲基乙醯氧基甲基化、第三丁基化、乙氧基羰基化、第三丁氧基羰基化、乙醯基化或環丙基羰基化所製得之化合物);

(2)使化合物(I)中之羥基進行醯化、烷化、磷酸化或硼酸化(boration)所製得之化合物(例如,使化合物(I)中之羥基進行乙醯基化、棕櫚醯基化、丙醯基化、三甲基乙醯基化、琥珀醯基化、反丁烯二醯基化、丙胺醯基化或二甲基胺基甲基羰基化所製得之化合物);

(3)使化合物(I)中之羧基進行酯化或醯胺化所製得之化合物(例如使化合物(I)中之羧基進行乙酯化、苯酯化、羧基甲酯化、二甲胺基甲酯化、三甲基乙醯氧基甲酯化、乙氧羰基氧基乙酯化、酞基酯化、(5-甲基-2-酮基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯化、環己氧基羧基乙酯化或甲基醯胺化所製得之化合物)等。任一此等化合物均可利用本質上已知之方法由化合物(I)製得。

化合物(I)之前驅藥物亦可為在例如 HIROKAWA SHOTEN 於 1990 年出版之 IYAKUHIN no KAIHATSU(醫藥劑之開發(Development of Pharmaceuticals)), Vol. 7, Design of Molecules, p.163-198 中敘述之生理條件下轉化為化合物(I)之化合物。

當化合物(I)具有異構物例如光學異構物、立體異構物、位置異構物、旋轉異構物等時，任何異構物及其混合物均涵蓋於化合物(I)中。舉例而言，當化合物(I)具有光學異構物時，自消旋物分離之光學異構物亦涵蓋於化合物(I)中。此等異構物可利用本質上已知之合成方法或分離方法(濃縮、溶劑萃、管柱層析法、再結晶法等)呈單獨產物製得。

化合物(I)可為結晶，且單一結晶及結晶混合物二者均涵蓋於化合物(I)中。此等結晶可根據本質上已知之結晶法予以結晶製造。

化合物(I)可為水合物、非水合物、溶劑合物或非溶劑合物，其任一者均涵蓋於化合物(I)中。

以同位素(例如， ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等)標記之化合物亦涵蓋於化合物(I)中。

再者，其中 ^1H 轉化為 $^2\text{H}(\text{D})$ 之氘轉化型亦涵蓋於化合物(I)中。

化合物(I)或其前驅藥物(於本說明書中，有時縮寫為“本發明化合物”)具有 Raf (特別是 B-Raf) 抑制活性，可於臨床上提供作為預防或治療癌症之有用製劑、癌症成長抑制劑、癌症轉移抑制劑。此外，本發明化合物可用於預防或治療哺乳動物之 B-Raf 依賴型疾病。

本發明化合物亦對血管內皮細胞生長因子受體(VEGFR；特別是，VEGFR2)具有抑制活性。

本發明化合物對於 Raf (特別是，B-Raf) 具有強烈抑制活性。由於本發明化合物亦具有優越之效力、藥物動力學(吸收、分佈、代謝、排泄等)、可溶性(水溶性等)、與其他醫藥產品之交互作用、安全性(急性毒性、慢性毒性、遺傳毒性、生殖毒性、心臟毒性、致癌性等)、穩定性(化學穩定性、對酵素之穩定性等)等，因此適於作為藥劑用。

因此，本發明化合物適於作為哺乳動物(例如，小鼠、大鼠、倉鼠、兔、貓、狗、牛、羊、猴、人類等)之 Raf (具體而言為 B-Raf) 抑制劑用。

本發明化合物係作為藥劑用，例如 Raf-相關疾病(增殖性疾病、免疫疾病、炎性疾病，舉例而言，癌症[例如，結腸直腸癌(例如，家族性結腸直腸癌、遺傳性非息肉性結腸直腸癌、胃腸道基質瘤)、肺癌(例如，非小細胞肺癌、

小細胞肺癌、惡性間皮瘤)、間皮瘤、胰臟癌(例如,胰管癌)、胃癌(例如,乳突狀腺癌、黏液性腺癌、腺鱗狀癌)、乳癌(例如,侵襲性腺管癌、腺管原位癌、炎性乳癌)、卵巢癌(例如,卵巢上皮性癌、生殖腺外生殖細胞腫瘤、卵巢生殖細胞腫瘤、卵巢低惡性潛在腫瘤)、前列腺癌(例如,荷爾蒙依賴型前列腺癌、非荷爾蒙依賴型前列腺癌)、肝癌(例如,原發性肝癌、肝外膽管癌)、甲狀腺癌(例如,髓質性甲狀腺癌)、腎臟癌(例如,腎細胞癌、腎盂及輸尿管移行性上皮細胞癌)、子宮癌、腦瘤(例如,松果體星狀細胞瘤、毛髮狀星狀細胞瘤、廣泛性星狀細胞瘤、退行性星狀細胞瘤)、黑色素瘤、肉瘤、膀胱癌、血癌包括多發性骨髓瘤])、血管新生、糖尿病性視網膜病變、類風濕性關節炎、牛皮癬、動脈粥樣硬化、再狹窄、心臟衰竭、卡波西氏(Kaposi's)肉瘤、COPD(慢性阻塞性肺部疾病)、囊性纖維變性、疼痛、氣喘、子宮內膜異位症、囊腫性腎臟、腎炎、肝炎、皮膚炎、炎症例如骨關節炎等、高血壓等之預防或治療劑;癌症成長抑制劑;癌症轉移抑制劑;細胞凋亡促進劑等。

其中,例如,對於結腸直腸癌、肺癌、胰臟癌、胃癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、肝癌、甲狀腺癌、腎臟癌、腦瘤、黑色素瘤、膀胱癌與血癌均有效。特別是,本發明化合物對於黑色素瘤、甲狀腺癌、肺癌、結腸直腸癌、卵巢癌、前列腺癌或腎臟癌均具效力。

本發明化合物可呈原有形式或呈與藥理學上可接受

之載劑混合的混合物形式經口或非經腸投與。

經口投與用之本發明化合物之劑型為，舉例而言，口服製劑例如錠劑(包括糖衣錠劑、膜衣錠劑、舌下錠劑、口頰錠劑、口腔迅速崩解錠劑)、丸劑、粒劑、粉劑、膠囊(包括軟膠囊、微膠囊)、糖漿、乳液、懸浮液、膜劑(films)(例如，口腔黏膜黏著膜劑)等。

非經腸投與用之劑型為，舉例而言，注射液(injection)、注射劑(injecting agent)、滴注液、栓劑等。此外，使化合物與適當基質(base)(例如，丁酸聚合物、乙醇酸聚合物、丁酸-乙醇酸共聚物、丁酸聚合物與乙醇酸聚合物之混合物、聚丙三醇脂肪酸酯等)結合，可有效地製造持續釋放型製劑。

至於用於製造呈上述劑型之本發明化合物之方法，可使用相關領域中常用之已知製法(例如，Japanese Pharmacopoeia 中敘述之方法)。製造上述劑型時，係依製造之需要，適當添加適量之醫藥領域常用之添加劑例如賦形劑、黏結劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、界面活性劑、懸浮劑、乳化劑等。

將本發明化合物製備為錠劑時，舉例而言，其可藉由添加賦形劑、黏結劑、崩解劑、潤滑劑等而製造；欲製備為丸劑或粒劑時，其可藉由添加賦形劑、黏結劑、崩解劑等而製造；欲製備為粉劑或膠囊時，其可藉由添加賦形劑等而製造；欲製備為糖漿時，其可藉由添加甜味劑等而製造；欲製備為乳液或懸浮液時，其可藉由添加懸浮劑、界

面活性劑、乳化劑等而製造。

賦形劑之實例包括乳糖、蔗糖、葡萄糖、澱粉、蔗糖、微晶纖維素、甘草粉、甘露糖醇、碳酸氫鈉、磷酸鈣、硫酸鈣等。

黏結劑之實例包括 5 至 10 wt% 液態澱粉糊(starch liquid paste)、10 至 20 wt% 阿拉伯膠溶液或明膠溶液、1 至 5 wt% 黃蓍膠溶液、羧甲基纖維素溶液、海藻酸鈉溶液、甘油等。

崩解劑之實例包括澱粉、碳酸鈣等。

潤滑劑之實例包括硬脂酸鎂、硬脂酸、硬脂酸鈣、精製滑石等。

甜味劑之實例包括葡萄糖、果糖、轉化糖、山梨糖醇、木糖醇、甘油、單糖漿等。

界面活性劑之實例包括月桂基硫酸鈉、聚山梨醇酯 80、山梨醇酐單脂肪酸酯、聚乙二醇(polyoxyl)40 硬脂酸酯等。

懸浮劑之實例包括阿拉伯膠、海藻酸鈉、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、膨潤土等。

乳化劑之實例包括阿拉伯膠、黃蓍膠、明膠、聚山梨醇酯 80 等。

再者，於製造呈上述劑型之本發明化合物時，可根據需要添加適量之製劑領域中典型使用之著色劑、防腐劑、芳香劑、矯味劑、安定劑、增稠劑等。

關於注射液，係述及靜脈內注射液以及皮下注射液、

皮內注射液、肌內注射液、滴注液等；關於持續釋放型製劑，係述及離子電滲經皮吸收劑等。

此等注射液係利用本質上已知之方法，或藉由在滅菌之水性或油性液體中溶解、懸浮或乳化本發明化合物而製備。關於注射液用之水性液體，可述及者為生理食鹽水、含有葡萄糖或其他輔助藥物(例如，D-山梨糖醇、D-甘露糖醇、氯化鈉等)之等張溶液等，其等可與適當助溶劑例如醇類(如，乙醇)、多元醇(如，丙二醇、聚乙二醇)、非離子性界面活性劑(如，聚山梨醇酯 80、HCO-50)等組合使用。至於油性液體，可述及者為芝麻油、大豆油等，其等可與助溶劑例如苯甲酸苄酯、苄醇等組合使用。此外，可摻合緩衝劑(例如，磷酸鹽緩衝劑、乙酸鈉緩衝劑)、舒緩劑(soothing agent)(例如，氯化苄烷銨、普羅卡因(procaine)鹽酸鹽等)、安定劑(例如，人類血清白蛋白、聚乙二醇等)、防腐劑(例如，苄醇、苯酚等)等。製備好之注射液通常填充於安瓿(ampoule)中。

本發明化合物於本發明藥劑中之含量係視醫藥製劑之形式而異，相對於整個製劑，通常為約 0.01 至 100 wt%，較佳為約 2 至 85 wt%，更佳為約 5 至 70 wt%。

添加劑於本發明藥劑中之含量係視醫藥製劑之形式而異，相對於整個製劑，通常為約 1 至 99.9 wt%，較佳為約 10 至 90 wt%。

本發明化合物安定且毒性低，可安全使用。每日劑量係視病患之狀況與體重、化合物種類、投與途徑等而異，

例如，於經口投與病患以治療癌症之情形下，成人(體重約 60 公斤(kg))之活性成分(本發明化合物)每日劑量為約 1 至 1000 毫克(mg)，較佳為約 3 至 300 mg，更佳為約 10 至 200 mg；該劑量可一天投與 1 次或一天分成 2 或 3 份投與。

非經腸投與本發明化合物時，通常呈液體(例如，注射液)形式投與；其劑量係視投與對象、目標器官、症狀、投與方法等而異，例如，就注射液形式而言(較佳為以靜脈內注射液投與)，相對於 1 kg 體重，劑量為約 0.01 mg 至約 100 mg，較佳為約 0.01 至約 50 mg，更佳為約 0.01 至約 20 mg。

本發明化合物可與其他藥物同時使用。詳言之，本發明化合物可與藥劑例如荷爾蒙治療劑、化學治療劑、免疫治療劑、抑制細胞生長因子或細胞生長因子受體作用之藥劑等一起使用。於下文，可與本發明化合物組合使用之藥物縮寫為“附伴藥物(concomitant drug)”。

“荷爾蒙治療劑”之實例包括弗菲唑(fosfestrol)、己烯雄酚(diethylstilbestrol)、氯烯雌醚(chlorotrianisene)、乙酸甲羥孕酮(medroxyprogesterone)、乙酸甲地孕酮(megestrol)、乙酸氯地孕酮(chlormadinone)、乙酸環丙氯地孕酮(cyproterone)、達那唑(danazol)、烯丙雌醇(allylestrenol)、孕三烯酮(gestrinone)、甲帕黴素(mepartricin)、洛希吩(raloxifene)、歐希吩(ormeloxifene)、左旋美希吩(levormeloxifene)、抗雌激

素類[例如，檸檬酸塔莫希吩(tamoxifen)、檸檬酸特美吩(toremifene)]、丸劑、美斯丹(mepitiostane)、睾內酯(testrolactone)、胺基導眠能(aminogluthimide)、LH-RH 促效劑[例如，乙酸戈舍瑞林(goserelin)、布舍瑞林(buserelin)、亮丙瑞林(leuprorelin)]、朵希吩(droloxifene)、抑普斯丹(epitiostanol)、磺酸乙炔基雌二醇(ethinylestradiol)、芳香酶抑制劑[例如，鹽酸弗達唑(fadrozole)、安斯唑(anastrozole)、瑞特唑(retrozole)、抑美丹(exemestane)、弗洛唑(vorozole)、弗美丹(formestane)]、抗雄激素類[例如，弗塔醯胺(flutamide)、必卡醯胺(bicalutamide)、尼塔醯胺(nilutamide)]、 5α -還原酶抑制劑[例如，非那雄胺(finasteride)、依立雄胺(epristeride)]、腎上腺皮質激素藥物[例如，地塞美松(dexamethasone)、氫化潑尼松(prednisolone)、貝他美松(betamethasone)、氟脛脫氫皮質固醇(triamcinolone)]、雄激素合成抑制劑[例如，阿必特酮(abiraterone)]、類視色素及延緩類視色素代謝之藥物[例如，利唑(liarozole)]等。

“化學治療劑”之實例包括烷化劑、抗代謝劑、抗癌抗生素、植物衍生之抗癌劑等。

“烷化劑”之實例包括氮芥(nitrogen mustard)、鹽酸氮芥-N-氧化物、苯丁酸氮芥(chlorambutyl)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、異環磷醯胺(ifosfamide)、硫替派(thiotepa)、卡布醌(carboquone)、甲苯磺酸抑普速芬

(improsulfan)、白消安(busulfan)、鹽酸尼莫司汀(nimustine)、米特普(mitobronitol)、美法崙(melphalan)、達卡巴嗪(dacarbazine)、雷米司汀(ranimustine)、抑特司汀(estramustine)磷酸鈉、三伸乙基蜜胺(triethylenemelamine)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、鏈佐星(streptozocin)、派普溴滿(pipobroman)、抑格喜(etoglucid)、卡鉑錠(carboplatin)、順鉑錠(cisplatin)、米鉑錠(miboplatin)、尼鉑錠(nedaplatin)、草鉑錠(oxaliplatin)、六甲蜜胺(altretamine)、安布司汀(ambamustine)、鹽酸迪普斯定(dibrospidium)、弗特司汀(fotemustine)、得尼司汀(prednimustine)、普替派(pumitepa)、洛普司汀(ribomustin)、特莫醯胺(temozolomide)、特舒芬(treosulphan)、曲磷胺(trophosphamide)、淨司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)、阿朵辛(adozelesin)、希莫司汀(cystemustine)、必利辛(bizelesin)、其 DDS 製劑等。

“抗代謝劑”之實例包括氫硫基嘌呤、6-氫硫基嘌呤核糖苷、硫肌苷(thioinosine)、胺甲喋呤(methotrexate)、培美曲塞(pemetrexed)、抑塔本(enocitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、歐弗酸阿糖胞苷(cytarabine ocfosfate)、鹽酸安希塔本(ancitabine)、5-FU 藥物[例如，氟尿嘧啶、特加弗(tegafur)、UFT、朵西弗定(doxifluridine)、卡莫弗(carmofur)、加弗希本(gallocitabine)、安米特弗

(emitefur)、截瘤達(capecitabine)]、胺基喋呤(aminopterine)、奈拉濱(nelzarabine)、甲醯四氫葉酸鈣(leucovorin calcium)、塔布得(tabloid)、布克辛(butocine)、亞葉酸鈣(calcium folinate)、左旋亞葉酸鈣(levofolinate calcium)、克奇本(cladribine)、抑特弗(emitefur)、氟達拉本(fludarabine)、真希達本(gemcitabine)、羥基脲(hydroxycarbamide)、噴司它汀(pentostatin)、吡特辛(piritrexim)、碘苷(idoxuridine)、米格松(mitoguazone)、噻唑靈(thiazophrine)、安莫司汀(ambamustine)、苯達司汀(bendamustine)、其 DDS 製劑等。

“抗癌抗生素”之實例包括放線菌素-D、放線菌素-C、絲裂黴素-C、色黴素-A3、鹽酸博萊黴素(bleomycin)、硫酸博萊黴素、硫酸普洛黴素(peplomycin)、鹽酸道諾黴素(daunorubicin)、鹽酸阿黴素(doxorubicin)、鹽酸阿克拉紅黴素(aclarubicin)、鹽酸皮洛紅黴素(pirarubicin)、鹽酸表紅黴素(epirubicin)、新卡抑制素(neocarzinostatin)、米拉黴素(mithramycin)、賽克黴素(sarcomycin)、卡辛諾吩(carzinophilin)、米特丹(mitotane)、鹽酸索紅黴素(zorubicin)、鹽酸米托恩醌(mitoxantrone)、鹽酸抑達紅黴素(idarubicin)、其 DDS 製劑等。

“植物衍生之抗癌劑”之實例包括依托泊苷(etoposide)、磷酸依托泊苷、硫酸長春鹼、硫酸長春新鹼、

硫酸長春地新(vindesine)、鬼臼毒苷(teniposide)、紫杉醇(paclitaxel)、朵賽醇(docetaxel)、長春瑞賓(vinorelbine)、其 DDS 製劑等。

“免疫治療劑”之實例包括生物反應修飾劑[例如，溶鏈菌制劑(picibanil)、雲芝多醣(krestin)、西佐喃(sizofiran)、香菇多醣(lentinan)、烏苯美司(ubenimex)、干擾素、介白素、巨噬細胞群落刺激因子、粒細胞群落刺激因子、促紅血球生成素、淋巴毒素、BCG 疫苗、短小棒狀桿菌(*Corynebacterium parvum*)、佐旋咪唑衍生物(levamisole)、多醣 K、普達唑(procodazole)、抗-CTLA4 抗體]等。

該“抑制細胞生長因子或細胞生長因子受體作用之藥劑”中之“細胞生長因子”之實例包括促進細胞增殖之任何物質，其通常為分子量不超過 20,000 且可於低濃度時藉由結合至受體而展現其活性之胜肽；包括

(1)EGF(上皮生長因子)或實質上與 EGF 具有相同活性之物質[例如，TGF α]、

(2)胰島素或實質上與胰島素具有相同活性之物質[例如，胰島素、IGF(類胰島素生長因子)-1、IGF-2]、

(3)FGF(纖維母細胞生長因子)或實質上與 FGF 具有相同活性之物質[例如，酸性 FGF、鹼性 FGF、KGF(角質細胞生長因子)、FGF-10]、及

(4)其他細胞生長因子[例如，CSF(群落刺激因子)、EPO(促紅血球生成素)、IL-2(介白素-2)、NGF(神經生長因子)、

PDGF(血小板衍生之生長因子)、TGF β (轉形生長因子 β)、HGF(肝細胞生長因子)、VEGF(血管內皮生長因子)、赫利格林(heregulin)、血管生成素等]。

“細胞生長因子受體”之實例包括能與前述細胞生長因子結合之任何受體，包括 EGF 受體、赫利格林受體(例如，HER3)、胰島素受體、IGF 受體-1、IGF 受體-2、FGF 受體-1 或 FGF 受體-2、VEGF 受體、血管生成素受體(例如，Tie2)、PDGF 受體等。

至於“抑制細胞生長因子或細胞生長因子受體作用之藥劑”，係使用 EGF 抑制劑、TGF α 抑制劑、赫利格林抑制劑、胰島素抑制劑、IGF 抑制劑、FGF 抑制劑、KGF 抑制劑、CSF 抑制劑、EPO 抑制劑、IL-2 抑制劑、NGF 抑制劑、PDGF 抑制劑、TGF β 抑制劑、HGF 抑制劑、VEGF 抑制劑、血管生成素抑制劑、EGF 受體抑制劑、HER2 抑制劑、HER4 抑制劑、胰島素受體抑制劑、IGF-1 受體抑制劑、IGF-2 受體抑制劑、FGF 受體-1 抑制劑、FGF 受體-2 抑制劑、FGF 受體-3 抑制劑、FGF 受體-4 抑制劑、VEGF 受體抑制劑、Tie-2 抑制劑、PDGF 受體抑制劑、Abl 抑制劑、Raf 抑制劑、FLT3 抑制劑、c-Kit 抑制劑、Src 抑制劑、PKC 抑制劑、Trk 抑制劑、Ret 抑制劑、mTOR 抑制劑、Aurora 抑制劑、PLK 抑制劑、MEK (MEK1/2) 抑制劑、MET 抑制劑、CDK 抑制劑、Akt 抑制劑、ERK 抑制劑等。更具體而言，關於此等製劑，係使用抗-VEGF 抗體[例如，巴瓦希單抗(Bevacizumab)]、抗-HER2 抗體[例如，曲妥珠單抗(Trastuzumab)、帕妥珠單

抗(Pertuzumab)]、抗-EGFR 抗體[例如，西妥昔單抗
 (Cetuximab)、帕尼單抗(Panitumumab)、馬妥珠單抗
 (Matuzumab)、尼妥珠單抗(Nimotuzumab)]、抗-VEGFR 抗
 體、伊馬替尼(Imatinib)、爾洛替尼(Erlotinib)、吉非替
 尼(Gefitinib)、索拉非尼(Sorafenib)、舒尼替尼
 (Sunitinib)、達沙替尼(Dasatinib)、拉帕替尼
 (Lapatinib)、瓦他拉尼(Vatalanib)、4-(4-氟-2-甲基-1H-
 吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯啶基)丙氧基]喹
 啉(AZD-2171)、列他替尼(Lestaurtinib)、帕唑帕尼
 (Pazopanib)、卡奈替尼(Canertinib)、坦度替尼
 (Tandutinib)、3-(4-溴-2,6-二氟苄基氧基)-5-[3-[4-(1-
 吡咯啶基)丁基]脲基]異噻唑-4-甲醯胺(CP-547632)、阿西
 替尼(Axitinib)、N-(3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-
 基)-2-(吡啶-4-基甲胺基)吡啶-3-甲醯胺(AMG-706)、尼羅
 替尼(Nilotinib)、6-[4-(4-乙基哌啶-1-基甲基)苯
 基]-N-[1(R)-苯基乙基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺
 (AEE-788)、凡德他尼(Vandetanib)、坦羅萊斯
 (Temsirrolimus)、艾諾莉萊斯(Everolimus)、恩扎妥林
 (Enzastaurin)、N-[4-[4-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(3-甲基
 -1H-吡啶-5-基胺基)嘧啶-2-基硫基]苯基]環丙烷甲醯胺
 (VX-680)、磷酸 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-氟苯基)胺甲醯基
 甲基]-1H-吡啶-3-基胺基]喹啉-7-基氧基]丙基]-N-乙
 胺基]乙酯(AZD-1152)、4-[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5H-
 嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮雜環庚三烯-2-基胺基]苯甲酸

(MLN-8054)、N-[2-甲氧基-5-[(E)-2-(2,4,6-三甲氧基苯基)乙烯基磺基甲基]苯基]甘胺酸鈉鹽(ON-1910Na)、4-[8-環戊基-7(R)-乙基-5-甲基-6-酮基-5,6,7,8-四氫喋啶-2-基胺基]-3-甲氧基-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲醯胺(BI-2536)、5-(4-溴-2-氯苯基胺基)-4-氟-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-甲氧肟酸(carbohydroxamic acid)2-羥基乙酯(AZD-6244)、N-[2(R),3-二羥基丙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯基胺基)苯甲醯胺(PD-0325901)等。

除了前述藥物之外，亦可使用 L-天冬醯胺酶、醋葡醛內酯(aceglatone)、鹽酸甲基苄肼(procarbazine)、原紫質-鈷錯合物鹽、汞血紫質-鈉、拓撲異構酶 I 抑制劑[例如，伊立替康(irinotecan)、拓撲替康(topotecan)]、拓撲異構酶 II 抑制劑[例如，索布佐生(sobuzoxane)]、分化誘導劑(例如，類視色素、維生素 D)、其他血管新生抑制劑(例如，戶馬吉林(humagillin)、鯊魚抽出物、COX-2 抑制劑)、 α -阻斷劑[例如，鹽酸坦索羅辛(tamsulosin)]、雙膦酸類[例如，帕米膦酸鹽(pamidronat)、唑來膦酸鹽(zoledronate)]、沙利竇邁(thalidomide)、5-氮雜胞苷、地西他濱(decitabine)、硼替左米(bortezomib)、抗腫瘤抗體(例如，抗-CD20 抗體)、毒素標記之抗體等。

藉由組合本發明化合物與陪伴藥物，可達成優異效果，例如

(1)相較於單一投與本發明化合物或陪伴藥物，劑量可減少；

- (2)欲與本發明化合物組合之藥物可根據病患狀況(輕微病症、嚴重病症等)挑選；
- (3)治療時期可設定較長些；
- (4)可設計持續之治療效力；
- (5)藉由組合使用本發明化合物與附伴藥物，可提供增效作用。

於本說明書中，本發明化合物及組合使用之附伴藥物被稱為“本發明之組合劑”。

使用本發明之組合劑時，本發明化合物及附伴藥物之投與時間並未設限，本發明化合物與附伴藥物可同時投與至投與對象，或可於不同時間投與。附伴藥物之劑量可根據臨床上設定之劑量決定，且可視投與對象、投與途徑、疾病、組合等適當地選定。

本發明化合物與附伴藥物組合使用之投與方式之實例包括下述方法：(1)同時製造本發明化合物及附伴藥物以得到單一製劑，然後進行投與。(2)分別製造本發明化合物及附伴藥物以得到兩種製劑，將此兩製劑經由相同投與途徑同時投與。(3)分別製造本發明化合物及附伴藥物以得到兩種製劑，將此兩製劑經由相同投與途徑於不同時間投與。(4)分別製造本發明化合物及附伴藥物以得到兩種製劑，將此兩製劑經由不同投與途徑同時投與。(5)分別製造本發明化合物及附伴藥物以得到兩種製劑，將此兩製劑經由不同投與途徑於不同時間投與(例如，依本發明化合物及附伴藥物之順序投與、或依相反順序投與)。

附伴藥物之劑量係根據其臨床劑量適當地決定；本發明化合物與附伴藥物之比率則視投與對象、投與途徑、目標疾病、症狀、組合等適當地決定。舉例而言，當投與對象為人類時，相對於 1 重量份本發明化合物，係使用 0.01 至 100（重量份）之附伴藥物。

本發明之組合劑具低毒性，舉例而言，本發明化合物及/或上述附伴藥物可根據本質上已知之方法，與藥理學上可接受之載劑混合，而得到可經口或非經腸（例如，局部、直腸、靜脈等）安全地投與之醫藥組成物，例如錠劑（包括糖衣錠劑、膜衣錠劑）、粉劑、粒劑、膠囊（包括軟膠囊）、溶液、注射液、栓劑、持續釋放劑等。注射液可經靜脈內、肌內、皮下或組織內投與、或直接投與至病灶。

至於可用於製備本發明組合劑製劑之藥理學上可接受之載劑，可述及者為與前述藥理學上可接受之載劑類似且可用於製造本發明藥劑者。需要時，亦可適當地使用適量可用於製造本發明藥劑之前述添加劑，例如防腐劑、抗氧化劑、著色劑、甜味劑、吸附劑、潤濕劑等。

於本發明組合劑中，本發明化合物對附伴藥物之混合比率(compounding ratio)可視投與對象、投與途徑、疾病等適當地設定。

舉例而言，本發明化合物於本發明組合劑中之含量係視劑型而異，以整個製劑為基準計，通常為約 0.01 至 100 重量%，較佳為約 0.1 至 50 重量%，進一步較佳為約 0.5 至 20 重量%。

附伴藥物於本發明組合劑中之含量係視劑型而異，以整個製劑為基準計，通常為約 0.01 至 90 重量%，較佳為約 0.1 至 50 重量%，進一步較佳為約 0.5 至 20 重量%。

添加劑於本發明組合劑中之含量係視劑型而異，以整個製劑為基準計，通常為約 1 至 99.99 重量%，較佳為約 10 至 90 重量%。

當分別製備本發明化合物及附伴藥物時，可採用相同含量。

此等製劑可利用製劑製程中常用之本質上已知之方法製造。

舉例而言，本發明化合物及附伴藥物可與分散劑[例如，Tween 80 (美國 Atlas Powder 公司製造)、HCO 60 (Nikko Chemicals 公司製造)、聚乙二醇、羧甲基纖維素、海藻酸鈉、羥丙基甲基纖維素、糊精]、安定劑(例如，抗壞血酸、焦亞硫酸鈉)、界面活性劑(例如，聚山梨醇酯 80、聚乙二醇(macrogol))、增溶劑(例如，甘油、乙醇)、緩衝劑(例如，磷酸及其鹼金屬鹽、檸檬酸及其鹼金屬鹽)、等張劑(例如，氯化鈉、氯化鉀、甘露糖醇、山梨糖醇、葡萄糖)、pH 調整劑(例如，鹽酸、氫氧化鈉)、防腐劑(例如，對羥苯甲酸乙酯、苯甲酸、對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸丙酯、苄醇)、溶解劑(例如，濃縮甘油、葡甲胺(meglumine))、增溶劑(例如，丙二醇、蔗糖)、舒緩劑(例如，葡萄糖、苄醇)等一起製成水性注射液；或可於植物油例如橄欖油、芝麻油、棉籽油、玉米油等或增溶劑例如丙二醇等中溶解、懸

浮或乳化，而製成油性注射液，藉以提供注射液。

此外，可將賦形劑(例如，乳糖、蔗糖、澱粉)、崩解劑(例如，澱粉、碳酸鈣)、黏結劑(例如，澱粉、阿拉伯膠、羧甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、羥丙基纖維素)、潤滑劑(例如，滑石、硬脂酸鎂、聚乙二醇 6000)等添加至本發明化合物或附伴藥物中，並可將所得混合物根據本質上已知之方法壓縮模製，接著若需要，再利用本質上已知之方法被覆壓縮產物，以達到遮掩味道、提供腸溶性質或持久性等目的，而得到經口投與用之製劑。

至於被覆劑，可使用例如羥丙基甲基纖維素、乙基纖維素、羥甲基纖維素、羥丙基纖維素、聚乙二醇、Tween 80、Pluronic F68、乙酸酞酸纖維素、酞酸羥丙基甲基纖維素、乙酸琥珀酸羥甲基纖維素、Eudoragit (甲基丙烯酸·丙烯酸共聚物，德國 Rohm 公司製造)、色料(例如，紅色氧化鐵、二氧化鈦)等。經口投與用之製劑可為立即釋放型製劑或持續釋放型製劑之任一者。

再者，本發明化合物及附伴藥物可根據本質上已知之方法，將其與油性基質、水性基質或水性凝膠基質混合，而製成油性或水性固態、半固態或液態栓劑。

關於油性基質，可述及者為，例如，較高碳數脂肪酸之甘油酯[例如，可可脂、Witepsols (德國 Dynamit Nobel 公司製造)]、中鏈脂肪酸之甘油酯[例如，Miglyols (德國 Dynamit Nobel 公司製造)]、或植物油(例如，芝麻油、大豆油、棉籽油)等。

再者，關於水性基質，可述及者為，例如，聚乙二醇、丙二醇等；至於水性凝膠基質，可述及者為，例如，天然膠、纖維素衍生物、乙烯基聚合物、丙烯酸聚合物等。

至於上述持續釋放型製劑，可述及者為持續釋放型微膠囊等。持續釋放型微膠囊可利用本質上已知之方法製造，例如，下文[2]所示之方法。

本發明化合物較佳為模製成經口投與用之製劑例如固體製劑(如，粉劑、粒劑、錠劑、膠囊)等；或模製成直腸投與用之製劑例如栓劑等。尤其，以經口投與用之製劑較佳。

附伴藥物可視藥物種類而製成上述藥物型。

茲於下文詳細敘述[1]本發明化合物或附伴藥物之注射液、及其製備方法；[2]本發明化合物或附伴藥物之持續釋放型製劑或立即釋放型製劑、及其製備方法；[3]本發明化合物或附伴藥物之舌下錠、頰內或口內迅速崩解劑、及其製備方法。

[1]注射液及其製備方法

較佳者為將本發明化合物或附伴藥物溶於水中所製備之注射液。此注射液可容許含有苯甲酸鹽及/或水楊酸鹽。

該注射液係藉由將本發明化合物或附伴藥物以及需要時之苯甲酸鹽及/或水楊酸鹽溶於水中而製得。

上述苯甲酸及水楊酸之鹽，可列舉者為，舉例而言，鹼金屬例如鈉、鉀等鹽、鹼土金屬如鈣、鎂等鹽、銨鹽、

葡甲胺鹽、與有機鹼例如胺基丁三醇(tromethamol)等形成之鹽等。

注射液中，本發明化合物或附伴藥物之濃度為 0.5 至 50 w/v%，較佳為約 3 至 20 w/v%。苯甲酸鹽及/或水楊酸鹽之濃度為 0.5 至 50 w/v%，較佳為約 3 至 20 w/v%。

於本發明之注射液中，可適當摻合注射液常用之添加劑，例如，安定劑(如，抗壞血酸、焦亞硫酸鈉)、界面活性劑(如，聚山梨醇酯 80、聚乙二醇(macrogol)等)、增溶劑(如，甘油、乙醇)、緩衝劑(例如，磷酸及其鹼金屬鹽、檸檬酸及其鹼金屬鹽)、等張劑(如，氯化鈉、氯化鉀)、分散劑(如，羥丙基甲基纖維素、糊精)、pH 調整劑(如，鹽酸、氫氧化鈉)、防腐劑(如，對羥基苯甲酸乙酯、苯甲酸)、溶解劑(如，濃縮甘油、葡甲胺等)、增溶劑(如，丙二醇、蔗糖)、舒緩劑(如，葡萄糖、苄醇)等。此等添加劑通常以注射液常用之比例予以摻合。

較有利者為藉由添加 pH 調整劑將注射液之 pH 調整為 2 至 12，較佳為 2.5 至 8.0。

注射液係藉由將本發明化合物或附伴藥物與需要時之苯甲酸鹽及/或水楊酸鹽以及需要時之上述添加劑溶於水中而製得。此等物質可依任何順序溶解，且可使用與製造注射液之習用方法相同的方式溶解。

可有利地將注射用水溶液加熱，或者，例如，以習知注射液常用之相同方式進行過濾滅菌、高壓加熱滅菌等，以提供注射液。

較有利者為使注射用水溶液於 100 至 121°C 進行高壓加熱滅菌 5 至 30 分鐘。

此外，亦可製造具有抗菌性質溶液之製劑，俾使其可作為能分成數份供多次投與用之製劑。

[2] 持續釋放型製劑或立即釋放型製劑及其製備方法

持續釋放型製劑為較佳者，若需要時，其係藉由使用膜衣劑(film agent)被覆含有本發明化合物或附伴藥物之核心而製得，其中該膜衣劑為例如水不溶性物質、膨脹性聚合物等。舉例而言，較佳者為每天投與一次型之經口投與用持續釋放型製劑。

膜衣劑中所用之水不溶性物質，可列舉者為例如，纖維素醚類如乙基纖維素、丁基纖維素等、纖維素酯類如乙酸纖維素、丙酸纖維素等、聚乙烯酯類如聚乙酸乙烯酯、聚丁酸乙烯酯等、丙烯酸/甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯/甲基丙烯酸肉桂基乙酯/甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、甲基丙烯酸烷醯胺共聚物、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚甲基丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸醯胺、甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物、聚(甲基丙烯酸酐)、甲基丙烯酸縮水甘油酯共聚物，特別是，丙烯酸系聚合物如 Eudoragit (Rohm Pharma 公司製造) 例如 Eudoragit RS-100、RL-100、RS-30D、RL-30D、RL-P0、RS-P0[丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯/三甲基氯甲基丙烯酸酯(trimethylchloride methacrylate)/乙基銨]、Eudoragit NE-30D(甲基丙烯酸甲酯/丙烯酸乙酯共聚物)

等、氫化油類如氫化蓖麻油[例如，Lubri wax(Freund Corporation 製造)等]、蠟類例如巴西棕櫚蠟、脂肪酸甘油酯、石蠟等、聚甘油脂肪酸酯類等。

至於膨脹性聚合物，較佳者為具有酸性可解離基團(acidic dissociating group)且顯現依賴 pH 之膨脹性之聚合物；以具有酸性可解離基團且在酸性區域例如胃中顯現小幅膨脹，而於中性區域例如小腸及大腸中顯現大幅膨脹之聚合物為較佳。

此等具有酸性可解離基團且顯現依賴 pH 之膨脹性之聚合物，可列舉者為可交聯之聚丙烯酸聚合物，舉例而言，如 Carbomer 934P、940、941、974P、980、1342 等、聚卡波非(polycarbophil)、聚卡波非鈣(後二者由 BF Goodrich 公司製造)、Hiviswako 103、104、105、304 (均由 Wako Pure Chemical Industries, Ltd. 製造)等。

用於持續釋放型製劑之膜衣劑可進一步含有親水性物質。

至於親水性物質，可述及者為，例如，可含有硫酸根(sulfate group)之多醣類例如支鏈澱粉(pullulan)、糊精、海藻酸鈣金屬鹽等、具有羥烷基或羧烷基之多醣類例如羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉等、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯醇、聚乙二醇等。

於持續釋放型製劑之膜衣劑中，水不溶性物質之含量為約 30 至約 90% (w/w)，較佳為約 35 至約 80% (w/w)，進一步較佳為約 40 至約 75% (w/w)；膨脹性聚合物之含量為

約 3 至約 30% (w/w)，較佳為約 3 至約 15% (w/w)。膜衣劑可進一步含有親水性物質，於此情形下，膜衣劑中親水性物質之含量為約 50% (w/w) 或 50% (w/w) 以下，較佳為約 5 至 40% (w/w)，進一步較佳為約 5 至 35% (w/w)。此% (w/w) 表示以膜衣劑組成物為基準計之重量%，其中該膜衣劑組成物係藉由自膜衣劑溶液中去除溶劑(例如，水、低碳數醇類如甲醇、乙醇等)而獲得。

持續釋放型製劑之製法為：製備含有如下文所例示藥物之核心，然後，以膜衣劑溶液被覆所得核心，該膜衣劑溶液係藉由加熱熔解水不溶性物質、膨脹性聚合物等，或藉由使其溶解或分散於溶劑中而製備。

I. 含藥物核心之製備方法

欲被覆膜衣劑之含藥物核心(下文有時簡稱核心)，其形狀並無特別限制，較佳為使該核心成為粒狀，例如顆粒或細粒。

當核心由顆粒或細粒構成時，其平均粒徑較佳為約 150 至約 2000 μm ，進一步較佳為約 500 至約 1400 μm 。

核心可利用一般製法進行製備。舉例而言，使適當賦形劑、黏結劑、崩解劑、潤滑劑、安定劑等與藥物混合，再使此混合物進行濕式擠壓造粒法、流體化床造粒法等，以製備核心。

核心中之藥物含量為約 0.5 至約 95% (w/w)，較佳為約 5.0 至約 80% (w/w)，進一步較佳為約 30 至約 70% (w/w)。

核心中所含之賦形劑係使用，例如，醣類如蔗糖、乳

糖、甘露糖醇、葡萄糖等、澱粉、結晶纖維素、磷酸鈣、玉米澱粉等。其中，以結晶纖維素、玉米澱粉為較佳。

黏結劑係使用，例如，聚乙烯醇、羥丙基纖維素、聚乙二醇、聚乙烯吡咯啉酮、Pluronic F68、阿拉伯膠、明膠、澱粉等。崩解劑係使用，例如，羧甲基纖維素鈣(ECG505)、交聯羧甲基纖維素鈉(Ac-Di-Sol)、交聯聚乙烯吡咯啉酮(Crospovidone)、低取代之羥丙基纖維素(L-HPC)等。其中，以羥丙基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、低取代之羥丙基纖維素為較佳。潤滑劑與凝結抑制劑係使用，例如，滑石、硬脂酸鎂及其無機鹽；潤滑劑係使用聚乙二醇等。安定劑係使用酸，例如酒石酸、檸檬酸、琥珀酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸等。

至於立即釋放型製劑，係使用口服製劑及非經腸製劑例如注射液等，且以口服製劑較佳。

立即釋放型製劑除了含有活性成分藥物外，通常亦可含有醫藥領域中習用之載劑、添加劑及賦形劑(下文有時簡稱為賦形劑)。所用賦形劑並無特別限制，只要其為常作為製劑賦形劑用之賦形劑即可。舉例而言，用於口服固體製劑之賦形劑，可列舉者為，例如，乳糖、澱粉、玉米澱粉、結晶纖維素(Asahi Kasei 公司製造之 Avicel PH101 等)、糖粉、糖粒、甘露糖醇、輕質無水矽酸、碳酸鎂、碳酸鈣、L-半胱胺酸等，且較佳地，可列舉者為玉米澱粉及甘露糖醇等。此彼等賦形劑可單獨使用或組合二或多種使用。賦形劑之含量，舉例而言，以立即釋放型製劑之總量為基準

計，為約 4.5 至約 99.4 w/w%，較佳為約 20 至約 98.5 w/w%，進一步較佳為約 30 至約 97 w/w%。

立即釋放型製劑中之藥物含量，以立即釋放型製劑之總量為基準計，可於約 0.5 至約 95 w/w%，較佳為約 1 至約 60 w/w%之範圍內適當選定。

當立即釋放型製劑為口服固體製劑時，該製劑除了含有上述成分外，通常亦含有崩解劑。崩解劑係使用，例如，羧甲基纖維素鈣(ECG-505, Gotoku Yakuhin 公司製造)、交聯羧甲基纖維素鈉(例如，Actisol, Asahi Kasei 公司製造)、交聯聚維酮(crospovidone)(例如，Kollidon CL, BASF 製造)、低取代之羥丙基纖維素(Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 製造)、羧甲基澱粉(Matsutani Kagaku K.K. 製造)、羧甲基澱粉鈉(Exprotab, Kimura Sangyo 製造)、部份預糊化之澱粉(PCS, Asahi Kasei 公司製造)等；舉例而言，可使用與水接觸時會吸收水而使顆粒崩解、引起膨脹，或於構成核心之活性成分與賦形劑間形成通道之崩解劑。此等崩解劑可單獨使用或組合二或多種使用。所用崩解劑之量係視所用藥物之種類與摻含量、釋放性質之設計等而適當選定，例如，以立即釋放型製劑之總量為基準計，為約 0.05 至約 30 w/w%，較佳為約 0.5 至約 15 w/w%。

當立即釋放型製劑為口服固態製劑時，該製劑除了含有上述組成外，若需要，亦可進一步含有固態製劑中習用之添加劑。此等添加劑係使用，例如，黏結劑(如，蔗糖、明膠、阿拉伯膠粉劑、甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙

基甲基纖維素、羧甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、支鏈澱粉、糊精等)、潤滑劑[如，聚乙二醇、硬脂酸鎂、滑石、輕質無水矽酸(例如，Aerosil(Nippon Aerosil 公司製造))、界面活性劑(如，陰離子性界面活性劑例如烷基硫酸鈉等，非離子性界面活性劑例如聚氧伸乙基脂肪酸酯與聚氧伸乙基山梨醇酐脂肪酸酯、聚氧伸乙基蓖麻油衍生物等)、著色劑(如，焦油著色劑、焦糖、紅色氧化鐵、氧化鈦、核黃素類)，需要時之食慾增進劑(例如，甜味劑、調味劑等)、吸附劑、防腐劑、潤濕劑、抗靜電劑等。此外，亦可添加有機酸例如酒石酸、檸檬酸、琥珀酸、反丁烯二酸等作為安定劑。

上述黏結劑，較佳為使用羥丙基纖維素、聚乙二醇與聚乙烯吡咯啉酮等。

立即釋放型製劑可根據製造製劑之習用技術，使上述諸成分混合，若需要，再進一步揉捏該混合物，並予以模製而製備。上述混合係藉由一般所用之方法，例如，混合、揉捏等進行。詳言之，當立即釋放型製劑係形成例如顆粒時，則可根據與上述持續釋放型製劑之核心製法相同之方式，使用直立式造粒機、全面性揉捏機(Hata Tekkosho 公司製造)、流體化床造粒機 FD-5S(Powrex Corporation 製造)等混合諸成分，然後，再利用濕式擠壓造粒法、流體化床造粒法等將該混合物予以造粒而製備。

藉此製得之立即釋放型製劑及持續釋放型製劑可就其本身製成產品，或利用一般方法，分別適當地與製劑賦

形劑等一起製成產品，然後，可同時投與或以任何投與間隔組合投與；或者彼等可就其本身製成經口投與用之單一製劑(例如，粒劑、細粒、錠劑、膠囊等)或適當地與製劑賦形劑等一起製成經口投與用之單一製劑。亦可允許將彼等製成粒劑或細粒，填裝於同一膠囊中，作為經口投與用之製劑。

[3]舌下錠劑、頰內或口內迅速崩解劑及其製備方法

舌下錠劑、頰內或口內迅速崩解劑可為固體製劑例如錠劑等，或可為口腔黏膜貼片(膜)。

較佳之舌下、頰內或口內迅速崩解劑為含有本發明化合物或附伴藥物及賦形劑之製劑。該製劑亦可含有輔助劑例如潤滑劑、等張劑、親水性載劑、水可分散性聚合物、安定劑等。再者，為了容易吸收及增加活體內利用效率，亦可含有 β -環糊精或 β -環糊精衍生物(例如，羥丙基- β -環糊精等)等。

上述賦形劑，可列舉者為乳糖、蔗糖、D-甘露糖醇、澱粉、結晶纖維素、輕質無水矽酸等。可列舉之潤滑劑為硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石、膠態矽石等，且特別以硬脂酸鎂及膠態矽石為較佳。可列舉之等張劑為氯化鈉、葡萄糖、果糖、甘露糖醇、山梨糖醇、乳糖、蔗糖、甘油、尿素等，且特別以甘露糖醇為較佳。可列舉之親水性載劑為可膨脹親水性載劑例如結晶纖維素、乙基纖維素、可交聯之聚乙烯吡咯啉酮、輕質無水矽酸、矽酸、磷酸二鈣、碳酸鈣等，且特別以結晶纖維素(例如，微晶纖維素等)為較

佳。可列舉之水可分散性聚合物為膠類(例如，黃蓍膠、阿拉伯膠、關華豆膠(cyamoposis gum))、海藻酸鹽(例如，海藻酸鈉)、纖維素衍生物(例如，甲基纖維素、羧甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素)、明膠、水溶性澱粉、聚丙烯酸類(例如，Carbomer)、聚甲基丙烯酸、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚乙烯吡咯啉酮、聚卡波非、抗壞血酸、棕櫚酸鹽等，且以羥丙基甲基纖維素、聚丙烯酸、海藻酸鹽、明膠、羧甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙二醇等為較佳。尤其，又以羥丙基甲基纖維素為較佳。可列舉之安定劑為半胱胺酸、硫代山梨糖醇、酒石酸、檸檬酸、碳酸鈉、抗壞血酸、甘胺酸、亞硫酸鈉等，且特別以檸檬酸及抗壞血酸為較佳。

舌下、頰內或口內迅速崩解劑可藉由本質上已知方法，使本發明化合物或附伴藥物及賦形劑混合而製造。再者，若需要，可再混合上述輔助劑例如潤滑劑、等張劑、親水性載劑、水可分散性聚合物、安定劑、著色劑、甜味劑、防腐劑等。舌下、頰內或口內迅速崩解劑係藉由同時或間隔一段時間混合上述諸成分，然後再於加壓下使該混合物進行製錠模製而製得。為了獲得適當硬度，若需要，亦可容許於製錠程序之前或之後使用溶劑(例如水、醇等)潤濕材料，並於模製後予以乾燥，而製得產物。

於模製成黏膜貼片(膜)之情形下，係使本發明化合物或附伴藥物以及上述之水可分散性聚合物(較佳為，羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素)、賦形劑等溶於溶劑例如水等

中，然後再將所得溶液鑄造成膜。再者，亦可添加添加劑例如增塑劑、安定劑、抗氧化劑、防腐劑、著色劑、緩衝劑、甜味劑等。為了賦予膜適當彈性，可含有二醇類例如聚乙二醇、丙二醇等；或者為了增加膜與口腔黏膜內層之黏著性，亦可含有生物黏著性聚合物[例如，聚卡波非、卡伯波(carbopol)]。於鑄造時，係將溶液傾倒於非黏著性表面，以數用工具例如醫生用刀片塗敷至均一厚度(較佳為約10至1000微米)，然後，將溶液乾燥以形成膜。較有利者為在室溫或加熱下乾燥藉此形成之膜，並切割成所需面積。

較佳之口內迅速崩解劑，可列舉者為由網絡體(network body)構成之固態迅速消散劑型，其中該網絡體包含本發明化合物或附伴藥物及對本發明化合物或附伴藥物呈惰性之水溶性或水可擴散性載劑。此網絡體係藉由使由本發明化合物或附伴藥物溶於適當溶劑中製備之溶液所構成的組成物中之溶劑昇華而製得。

口內迅速崩解劑之組成物除了含有本發明化合物或附伴藥物之外，較佳亦含有基質(matrix)形成劑與第二成分。

基質形成劑之實例包括動物性蛋白質或植物性蛋白質例如明膠、糊精、大豆、小麥與洋車前子種子蛋白質等；橡膠物質例如阿拉伯膠、關華豆膠(guar gum)、瓊脂、黃原膠等；多醣類；海藻酸類；羧甲基纖維素類；鹿角菜膠類；聚葡萄糖類；果膠類；合成聚合物例如聚乙烯吡咯酮等；衍生自明膠-阿拉伯膠複合物之物質等。再者，可含

有醣類例如甘露糖醇、右旋糖、乳糖、半乳糖、海藻糖等；環狀醣類例如環糊精等；無機鹽類例如磷酸鈉、氯化鈉與矽酸鋁等；具有 2 至 12 個碳原子之胺基酸例如甘胺酸、L-丙胺酸、L-天冬胺酸、L-麩胺酸、L-羥基脯胺酸、L-異白胺酸、L-白胺酸、L-苯基丙胺酸等。

進行固化之前，可於溶液或懸浮液中引入一或多種基質形成劑。此等基質形成劑可於含有界面活性劑時存在，或可於不含界面活性劑時存在。基質形成劑除了形成基質之外，亦有助於使本發明化合物或附伴藥物於溶液或懸浮液中維持擴散狀態。

組成物中可含第二成分例如防腐劑、抗氧化劑、界面活性劑、增稠劑、著色劑、pH 調整劑、調味劑、甜味劑、食物味道遮掩劑等。可列舉之適當著色劑為紅色、黑色及黃色氧化鐵、Ellis & Everard 製造之 FD & C 染料例如 FD & C 藍色 2 號與 FD & C 紅色 40 號等。適當調味劑之實例包括薄荷、覆盆子、甘草精、柳橙、檸檬、葡萄柚、焦糖、香草、櫻桃、葡萄香料及其組合。適當 pH 調整劑之實例包括檸檬酸、酒石酸、磷酸、鹽酸及順丁烯二酸。適當甜味劑之實例包括阿斯巴甜(aspartame)、乙磺內酯鉀(acesulfame K)與非洲甜果素(thaumatococine)等。適當食物味道遮掩劑之實例包括碳酸氫鈉、離子交換樹脂、含環糊精之化合物、吸附物質與微膠囊化之阿朴嗎啡(apomorphine)。

製劑中本發明化合物或附伴藥物之含量通常為約 0.1

至約 50 重量%，較佳為約 0.1 至約 30 重量%，且較佳者為可於約 1 至約 60 分鐘，較佳為約 1 至約 15 分鐘，更佳為約 2 至約 5 分鐘之時間範圍內(於水中)溶解 90%或 90%以上本發明化合物或陪伴藥物之製劑(如上述舌下錠劑、頰內製劑等)，以及可於置入口腔後於 1 至 60 秒，較佳為 1 至 30 秒，進一步較佳為 1 至 10 秒內崩解之口內迅速崩解製劑。

上述賦形劑於整個製劑中之含量為約 10 至約 99 重量%，較佳為約 30 至約 90 重量%。 β -環糊精或 β -環糊精衍生物於整個製劑中之含量為 0 至約 30 重量%。潤滑劑於整個製劑中之含量為約 0.01 至約 10 重量%，較佳為約 1 至約 5 重量%。等張劑於整個製劑中之含量為約 0.1 至約 90 重量%，較佳為約 10 至約 70 重量%。親水性載劑於整個製劑中之含量為約 0.1 至約 50 重量%，較佳為約 10 至約 30 重量%。水可分散性聚合物於整個製劑中之含量為約 0.1 至約 30 重量%，較佳為約 10 至約 25 重量%。安定劑於整個製劑中之含量為約 0.1 至約 10 重量%，較佳為約 1 至 5 重量%。若需要，上述製劑可進一步含有例如著色劑、甜味劑、防腐劑等添加劑。

本發明組合劑之劑量係視本發明化合物之種類、病患年齡、體重、狀況、藥物型、投與方法、投與時期等而異，例如，就一位癌症病患(成人，體重：約 60 kg)而言，若以靜脈內投與該組合劑，本發明化合物或陪伴藥物係分別以約 0.01 至約 1000 mg/kg/天，較佳為約 0.01 至約 100 mg/kg/天，更佳為約 0.1 至約 100 mg/kg/天，特別是約 0.1

至約 50 mg/kg/天，尤其為約 1.5 至約 30 mg/kg/天之劑量，一天一次或分數次投與。當然，由於如上述之劑量係視各種狀況而不同，因此有時用量比上述劑量少即已足夠，而有時則必須投與超過該範圍之用量。

附伴藥物之用量除非考量副作用之問題，否則可設定為任何值。就附伴藥物而言，其每日劑量係視投與對象之症狀嚴重性、年齡、性別、體重、敏感性差異、投與時期、間隔、醫藥製劑之性質、調配、種類、有效成分之種類等而不同，並無特別限制；舉例而言，於經口投與之情形下，藥物用量為每 1 公斤哺乳動物通常使用約 0.001 至 2000 mg，較佳為約 0.01 至 500 mg，進一步較佳為約 0.1 至 100 mg；此劑量通常一天投與一次至分成 4 次。

投與本發明組合劑時，可於投與附伴藥物後，才投與本發明化合物，或者可於投與本發明化合物後，才投與附伴藥物；惟彼等亦可同時投與。當間隔一段時間投與時，此間隔係視所投與之有效成分、藥物型及投與方法而不同，舉例而言，於先投與附伴藥物時，例示之方法為本發明化合物係於投與附伴藥物後 1 分鐘至 3 天，較佳為 10 分鐘至 1 天，更佳為 15 分鐘至 1 小時之時間範圍內進行投與。於先投與本發明化合物時，例示之方法為附伴藥物係於投與本發明化合物後 1 分鐘至 1 天，較佳為 10 分鐘至 6 小時，更佳為 15 分鐘至 1 小時之時間範圍內進行投與。

於較佳投與方法中，舉例而言，係以約 0.001 至 200 mg/kg 之每日劑量，經口投與已模製為經口投與製劑之附

伴藥物，並於約 15 分鐘後，以約 0.005 至 100 mg/kg 之每日劑量，經口投與已模製為經口投與製劑之本發明化合物。

再者，本發明化合物或本發明組合劑可與非藥物療法並存使用。確切而言，本發明化合物或本發明組合劑可與非藥物療法例如(1)外科手術、(2)使用血管收縮素 II 等之高血壓化學療法、(3)基因療法、(4)熱療法、(5)冷凍療法、(6)雷射灼燒術、(7)放射線療法等組合。

舉例而言，藉由於外科手術等前後、或於前述二或三種之組合處理前後使用本發明化合物或本發明組合劑，可提供例如防止抗性出現、延長無病存活率、抑制癌症轉移或復發、延長壽命等效果。

此外，使用本發明化合物或本發明組合劑之治療可與下述支援療法組合：(i)用於各種感染疾病併發症之抗生素[例如， β -內醯胺例如泛司頗靈(pansporin)等、大環內酯類例如克拉黴素(clarithromycin)等]之投與；(ii)用於改善營養失調之高熱量輸液、胺基酸製劑或一般維生素製劑之投與；(iii)用於減輕疼痛之嗎啡之投與；(iv)用於改良例如噁心、嘔吐、缺乏食慾、腹瀉、白血球減少、血小板減少、血紅素濃度下降、掉髮、肝病、腎病、DIC、發燒等副作用之藥劑之投與；以及(v)用於抑制癌症之多重抗藥性之藥劑之投與等。

較佳地，於進行上述治療之前或之後，經口(包括持續釋放型製劑)、經靜脈內[包括快速推注劑(boluses)、輸注劑及籠形化合物(clathrates)]、皮下及肌內(包括快速

推注劑、輸注劑及持續釋放型製劑)、經皮膚、腫瘤內或近側投與本發明化合物或本發明組合劑。

關於在外科手術等之前投與本發明化合物或本發明組合劑之時期，舉例而言，可於該外科手術等之前約 30 分鐘至 24 小時投與一次，或於該外科手術等之前約 3 至 6 個月投與 1 至 3 個循環等。依此方式，可容易地進行該外科手術等，因為，舉例而言，藉由在該外科手術等之前投與本發明化合物或本發明組合劑，會使癌組織減少。

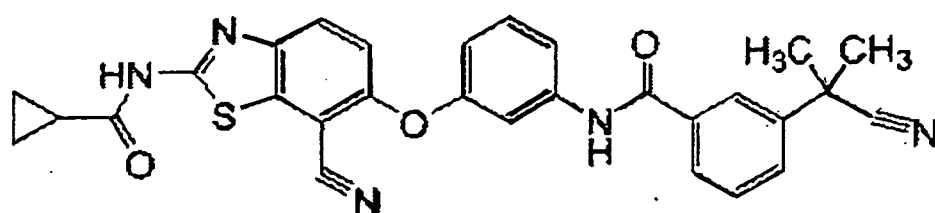
至於在外科手術等之後投與本發明化合物或本發明組合劑之時期，舉例而言，可於該外科手術等之後數週至 3 個月內，每約 30 分鐘至 24 小時重複投與。依此方式，藉由在該外科手術等之後投與本發明化合物或本發明組合劑，可增強該外科手術等之效果。

實施例

茲參照下述實施例、調配例、實驗例及測試例更詳細地說明本發明，惟彼等不擬構成局限。

實施例 1

N-[3-({7-氰基-2-[(環丙基羰基)胺基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺之製造



(i) 3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-(3-羥基苯基)苯甲醯胺之製造

使 3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酸(20.0 公克(g), 105 毫莫耳(mmol))溶於四氫呋喃(105 毫升(mL))中，添加草醯氯(10.8 mL, 126 mmol)與 N,N-二甲基甲醯胺(20 微升(μ L))。於室溫攪拌反應混合物 1 小時，減壓蒸發溶劑，得到 3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯氯。於 3-胺基苯酚(11.4 g, 105 mmol)之四氫呋喃(200 mL)溶液中，添加碳酸氫鈉(26.5 g, 315 mmol)於水(315 mL)中之懸浮液，於室溫激烈攪拌此混合物。逐滴添加上述製造之 3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯氯之四氫呋喃(105 mL)溶液，此混合物於室溫攪拌 16 小時。添加乙酸乙酯(300 mL)至反應混合物中，分離水層。有機層以飽和鹽水(300 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得固體以異丙醚與正己烷之混合溶劑(1:1)洗滌，得到呈白色粉末之標題化合物(27.0 g, 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.75 (6H, s), 6.36-6.65 (1H, m), 7.04-7.20 (2H, m), 7.27-7.38 (1H, m), 7.59 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.66-7.80 (1H, m), 7.91 (1H, dt, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 8.01 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 9.44 (1H, s), 10.18 (1H, s).

(ii) 3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-[3-(2-氰基-4-硝基苯氧基)苯基]苯甲醯胺之製造

於 3-氰基-4-硝基苯(1.76 g, 10.5 mmol)與 3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-(3-羥基苯基)苯甲醯胺(2.97 g, 10.5 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)溶液中，添加碳

酸鉀(2.17 g, 15.7 mmol)，此混合物於 70°C 攪拌 12 小時。冷卻反應混合物至室溫，過濾分離不溶物質，添加水(100 mL)至濾液，此混合物以乙酸乙酯(200 mL)萃取。有機層以飽和鹽水(100 mL×2)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾分離不溶物質。所得有機層利用鹼性(basic)矽膠管柱層析法純化(溶離液(eluate)：乙酸乙酯)，減壓濃縮所得溶液，得到呈黃色油之標題化合物(4.21 g, 94%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.75 (6H, s), 7.01–7.19 (2H, m), 7.55 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.61 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.68–7.80 (2H, m), 7.81 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.89–7.99 (1H, m), 8.03 (1H, t, J = 1.7 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 9.4, 2.8 Hz), 8.88 (1H, d, J = 2.8 Hz), 10.56 (1H, s).

(iii) N-[3-(4-胺基-2-氰基苯氧基)苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺之製造

於 80°C，加熱攪拌 3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-[3-(2-氰基-4-硝基苯氧基)苯基]苯甲醯胺(4.18 g, 9.80 mmol)、氯化鈣(3.43 g, 29.4 mmol)與還原鐵(2.73 g, 49.0 mmol)於乙醇(70 mL)/水(7 mL)中之懸浮液 16 小時。冷卻反應混合物至室溫，通過矽藻土墊過濾分離不溶物質，以乙醇洗滌。合併濾液及洗液，減壓濃縮此混合物。所得殘留物以乙酸乙酯(200 mL)稀釋，相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(200 mL×2)及飽和鹽水(200 mL×2)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用鹼性矽

膠管柱層析法純化(溶離液：乙酸乙酯)，減壓濃縮所得溶液，得到呈黃色油之標題化合物(3.18 g, 82%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.74 (6H, s), 5.48-5.66 (2H, br s), 6.65-6.80 (1H, m), 6.86-7.05 (3H, m), 7.34 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.42 (1H, t, $J = 2.1$ Hz), 7.48-7.55 (1H, m), 7.58 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.69-7.81 (1H, m), 7.84-7.94 (1H, m), 8.00 (1H, t, $J = 1.7$ Hz), 10.35 (1H, s).

(iv) N-{3-[(2-胺基-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]苯基}-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺之製造

使硫氰酸鉀(1.84 g, 18.9 mmol)懸浮於乙酸(20 mL)中，於室溫攪拌此混合物 10 分鐘。添加 N-[3-(4-胺基-2-氰基苯氧基)苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺(1.5 g, 3.78 mmol)至所得溶液，此混合物於室溫再攪拌 10 分鐘。於 15 分鐘期間內，逐滴添加溴(635 mg, 3.97 mmol)之乙酸(10 mL)溶液至所得溶液。逐滴添加完後，於室溫攪拌此混合物 4 小時。添加硫氰酸鉀(0.734 g, 7.56 mmol)與溴(241 mg, 1.51 mmol)之乙酸(5 mL)溶液，此混合物再攪拌 1 小時。過濾分離不溶物質，以乙酸洗滌。合併濾液及洗液，減壓濃縮此混合物。使所得殘留物懸浮於乙酸乙酯(200 mL)/四氫呋喃(20 mL)中，相繼以 1N 氫氧化鈉水溶液(100 mL)、5%碳酸氫鈉水溶液(200 mL)及飽和鹽水(200 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，濾液利用鹼性矽膠管柱層析法純化(溶離液：乙酸乙酯)。減壓濃

縮所得溶液，得到呈黃色粉末之標題化合物(1.38 g, 81%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.74 (6H, s), 6.81-6.91 (1H, m), 7.04 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.41 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.49-7.67 (4H, m), 7.69-7.80 (1H, m), 7.84-7.95 (3H, m), 8.00 (1H, t, $J = 1.7$ Hz), 10.39 (1H, s).

(v) N-[3-({7-氰基-2-[(環丙基羰基)胺基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺之製造

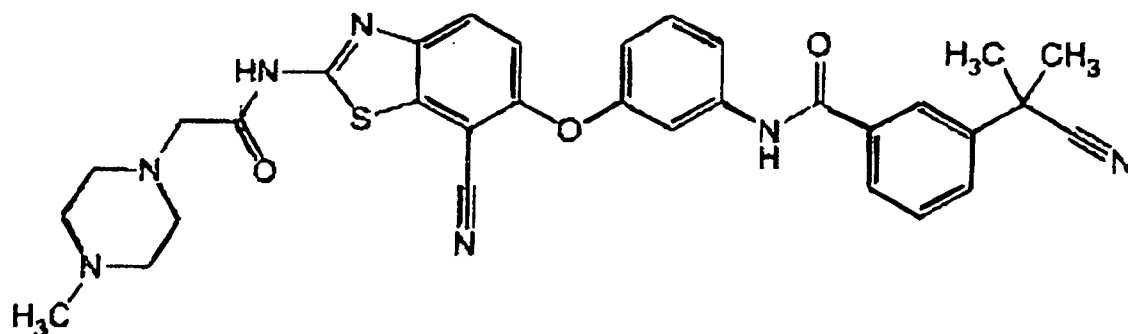
於 N-{3-[(2-胺基-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]苯基}-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺(150 mg, 0.33 mmol)之吡啶(2 mL)溶液中，添加環丙烷甲醯氯(59 μ L, 0.66 mmol)，於室溫攪拌此混合物 2 小時。減壓濃縮反應混合物。使殘留物懸浮於乙酸乙酯(50 mL)中，相繼以 5% 碳酸氫鈉水溶液(50 mL)及飽和鹽水(50 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=30/70 $\rightarrow$ 100/0)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(119 mg, 69%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.90-1.09 (4H, m), 1.74 (6H, s), 1.96-2.10 (1H, m), 6.93 (1H, dd, $J = 7.7, 2.1$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.45 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.54-7.68 (3H, m), 7.70-7.81 (1H, m), 7.91 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.00 (1H, t, $J = 1.7$ Hz), 8.05 (1H,

d, $J = 8.9$ Hz), 10.43 (1H, s), 13.01 (1H, br s).

實施例 2

3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-{3-[(7-氰基-2-{[(4-甲基哌啶-1-基)乙醯基]胺基}-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]苯基}苯甲醯胺之製造



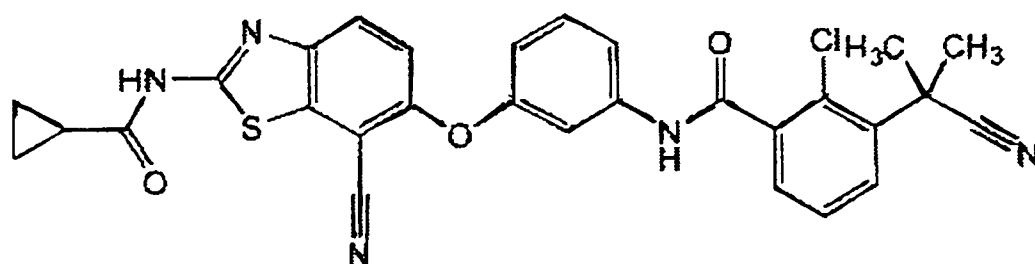
於實施例 1(iv)製得之 N-{3-[(2-胺基-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]苯基}-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺(150 mg, 0.33 mmol)之 N,N-二甲基乙醯胺(3 mL)溶液中，添加氯乙醯氯(58 μ L, 0.73 mmol)，於室溫攪拌此混合物 2 小時。添加 5%碳酸氫鈉水溶液(10 mL)至反應混合物中，此混合物以乙酸乙酯(10 mL)萃取。萃取物以飽和鹽水(10 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液，使所得殘留物溶於四氫呋喃(3 mL)中。添加三乙胺(136 μ L, 0.99 mmol)與 1-甲基哌啶(110 μ L, 0.99 mmol)至該混合物中，於 80°C 攪拌此混合物 8 小時。冷卻反應混合物至室溫，以乙酸乙酯(10 mL)稀釋，相繼以水(10 mL)及飽和鹽水(10 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液，所得殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化(甲醇/乙酸乙酯=0/100 $\rightarrow$ 15/85)。減

壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯/異丙醚結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(126 mg, 64%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.74 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.37 (4H, br s), 2.56 (6H, br s), 6.89-7.00 (1H, m), 7.20 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.45 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.54-7.68 (3H, m), 7.73-7.79 (1H, m), 7.91 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.00 (1H, t, $J = 1.7$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 10.43 (1H, s).

實施例 3

2-氯-N-[3-({7-氰基-2-[(環丙基羰基)胺基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺之製造



(i) 2-(3-胺基苯氧基)-5-硝基苯甲腈之製造

於 2-氯-5-硝基苯甲腈(5.00 g, 30.1 mmol)與 3-胺基苯酚(3.28 g, 30.1 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)溶液中，添加碳酸鉀(6.23 g, 45.2 mmol)，此混合物於 60°C 攪拌 2 小時。冷卻反應混合物至室溫，過濾分離不溶物質，以乙酸乙酯(150 mL)洗滌。合併濾液及洗液，減壓濃縮此混合物。所得殘留物以乙酸乙酯(200 mL)稀釋，相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(100 mL)及飽和鹽水(100 mL)洗

滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=20/80→70/30)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯/正己烷結晶，得到呈黃色粉末之標題化合物(5.09 g, 66%)。

H-NMR (DMSO-d, 300 MHz) δ 5.48 (2H, s), 6.31-6.37 (1H, m), 6.38 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.51-6.58 (1H, m), 7.03 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.11-7.20 (1H, m), 8.45 (1H, dd, $J = 9.4, 2.8$ Hz), 8.82 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

(ii) N-[3-(2-氰基-4-硝基苯氧基)苯基]-2,2,2-三氟乙醯胺之製造

於 2-(3-胺基苯氧基)-5-硝基苯甲腈(2.50 g, 9.79 mmol)之四氫呋喃(25 mL)溶液中，添加三氟乙酸酐(1.62 mL, 11.6 mmol)，此混合物於室溫攪拌14小時。以乙酸乙酯(200 mL)稀釋反應混合物，相繼以水(100 mL)、5%碳酸氫鈉水溶液(100 mL $\times$ 2)及飽和鹽水(100 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液，得到呈黃色油之標題化合物(3.17 g, 92%)。

H-NMR (DMSO-d, 300 MHz) δ 7.09 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.17-7.22 (1H, m), 7.54-7.63 (1H, m), 7.63-7.72 (2H, m), 8.42-8.49 (1H, m), 8.89 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 11.46 (1H, br s).

(iii) N-[3-(4-胺基-2-氰基苯氧基)苯基]-2,2,2-三氟乙醯胺之製造

於 N-[3-(2-氰基-4-硝基苯氧基)苯基]-2,2,2-三氟乙醯胺(2.81 g, 8.01 mmol)之 1-甲基吡咯啉-2-酮(20 mL)/甲醇(80 mL)溶液中，添加 10%鈀-碳(300 mg)，氫氣氛圍(1 atm)下，於室溫攪拌此混合物 6 小時。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物以乙酸乙酯(200 mL)稀釋，相繼以水(100 mL×2)及飽和鹽水(100 mL×2)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=50/50→80/20)，減壓濃縮含目標產物之溶離份(fraction)，得到呈淡黃色油之標題化合物(2.48 g, 97%)。H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 5.55 (2H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.88-6.94 (2H, m), 6.96-7.03 (1H, m), 7.22 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.32-7.42 (1H, m), 7.41-7.50 (1H, m), 11.28 (1H, br s).

(iv) N-{3-[(2-胺基-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]苯基}-2,2,2-三氟乙醯胺之製造

使硫氰酸鉀(2.89 g, 29.8 mmol)懸浮於乙酸(20 mL)中，於室溫攪拌此混合物 10 分鐘。添加 N-[3-(4-胺基-2-氰基苯氧基)苯基]-2,2,2-三氟乙醯胺(2.4 g, 7.47 mmol)至所得溶液，此混合物於室溫再攪拌 10 分鐘。緩緩逐滴添加溴(1.31 g, 8.21 mmol)之乙酸(10 mL)溶液至所得溶液中。逐滴添加完後，於室溫攪拌此混合物 12 小時。過濾分離所得黃色不溶物質，以乙酸洗滌。合併濾液及洗液，減壓濃縮此混合物。使所得殘留物懸浮於乙酸乙酯(200 mL)/

四氫呋喃(40 mL)中，相繼以飽和碳酸氫鈉水溶液(240 mL×2)及飽和鹽水(240 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得泥漿殘留物以異丙醚洗滌，得到呈黃色粉末之標題化合物(1.68 g, 59%)。

H-NMR (DMSO-d, 300 MHz) δ 6.89-7.00 (1H, m), 7.06 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.35 (1H, t, $J = 2.1$ Hz), 7.44 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.51-7.59 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.92 (2H, s), 11.30 (1H, s).

(v) N-(7-氟基-6-{3-[(三氟乙醯基)胺基]苯氧基}-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺之製造

於 N-{3-[(2-胺基-7-氟基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]苯基}-2,2,2-三氟乙醯胺(1.5 g, 3.96 mmol)之吡啶(4 mL)溶液中，添加環丙烷甲醯氯(467 μ L, 5.15 mmol)，此混合物於室溫攪拌 2 小時。減壓濃縮反應混合物。所得殘留物以乙酸乙酯(200 mL)稀釋，相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(200 mL)及飽和鹽水(200 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=30/70→60/40)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯再結晶，得到呈無色粉末之標題化合物(1.26 g, 63%)。

H-NMR (DMSO-d, 300 MHz) δ 0.80-1.13 (4H, m), 1.92-2.11 (1H, m), 6.93-7.15 (1H, m), 7.22 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.35-7.73 (3H, m), 8.06 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 11.0-12.1 (1H, br s), 12.2-13.4 (1H, br s).

(vi) N-[6-(3-胺基苯氧基)-7-氟基-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺之製造

使 N-(7-氟基-6-{3-[(三氟乙醯基)胺基]苯氧基}-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺(1.06 g, 2.37 mmol)溶於四氫呋喃(25 mL)/甲醇(25 mL)/水(25 mL)之混合溶劑中，添加氫氧化鋰單水合物(1.05 g, 25.7 mmol)，此混合物於室溫攪拌 18 小時。以 1N 鹽酸中和反應混合物，並予以減壓濃縮。以水重複洗滌所得殘留物，得到呈白色粉末之標題化合物(0.79 g, 95%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.90-1.14 (4H, m), 1.96-2.11 (1H, m), 5.33 (2H, s), 6.18-6.30 (2H, m), 6.37-6.49 (1H, m), 6.98-7.07 (1H, m), 7.10 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.00 (1H, d, J = 9.1 Hz), 12.96 (1H, br s).

(vii) 2-氯-N-[3-({7-氟基-2-[(環丙基羰基)胺基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]-3-(1-氟基-1-甲基乙基)苯甲醯胺之製造

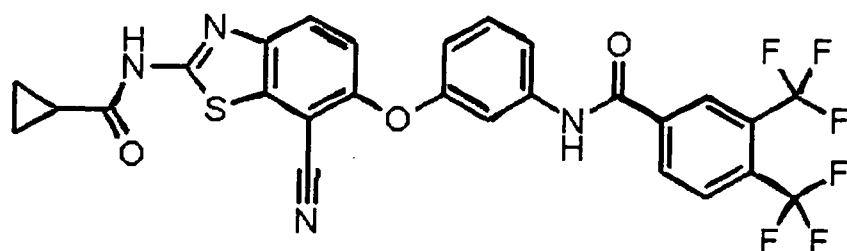
於 2-氯-3-(1-氟基-1-甲基乙基)苯甲酸(76 mg, 0.339 mmol)之四氫呋喃(2 mL)溶液中，添加草醯氯(36 μ L, 0.420 mmol)與 N,N-二甲基甲醯胺(20 μ L)，此混合物於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮反應混合物，使殘留物溶於 N,N-二甲基乙醯胺(2 mL)中。添加 N-[6-(3-胺基苯氧基)-7-氟基-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺(100 mg, 0.29 mmol)至該溶液中，於室溫攪拌此混合物 3 小時。以乙酸乙酯(15 mL)稀釋反應混合物，相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(10 mL)及

飽和鹽水(10 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=30/70→80/20)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯再結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(129 mg, 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 0.95-1.05 (4H, m), 1.84 (6H, s), 1.94-2.08 (1H, m), 6.82-6.96 (1H, m), 7.21 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.43 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.48-7.62 (4H, m), 7.66 (1H, dd, $J = 7.7, 1.9$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 10.72 (1H, s), 13.00 (1H, br s).

實施例 4

造 N-[3-({7-氰基-2-[(環丙基羰基)胺基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]-3,4-雙(三氟甲基)苯甲醯胺之製造

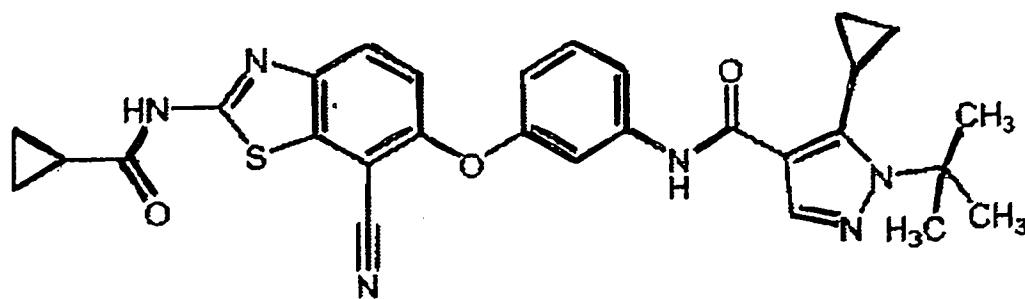


於 60°C ，攪拌實施例 3(vi)製得之 N-[6-(3-胺基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺(100 mg, 0.285 mmol)、3,4-雙(三氟甲基)苯甲酸(88 mg, 0.340 mmol)、六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎢(129 mg, 0.340 mmol)與吡啶(3 mL)之混合物 12 小時。冷卻反應混合物至室溫，以乙酸乙酯(15 mL)稀釋，相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(10 mL)及飽和鹽水(10 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮

濾液。殘留物利用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=30/70→80/20),減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯/正己烷結晶,得到呈白色粉末之標題化合物(119 mg, 71%)。¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.87-1.12 (4H, m), 1.97-2.12 (1H, m), 6.82-7.11 (1H, m), 7.22 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.48 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.59 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.62-7.70 (1H, m), 8.06 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.24 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.43 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.49 (1H, s), 10.76 (1H, s), 13.00 (1H, s).

實施例 5

1-第三丁基-N-[3-({7-氰基-2-[(環丙基羰基)胺基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]-5-環丙基-1H-吡唑-4-甲醯胺之製造



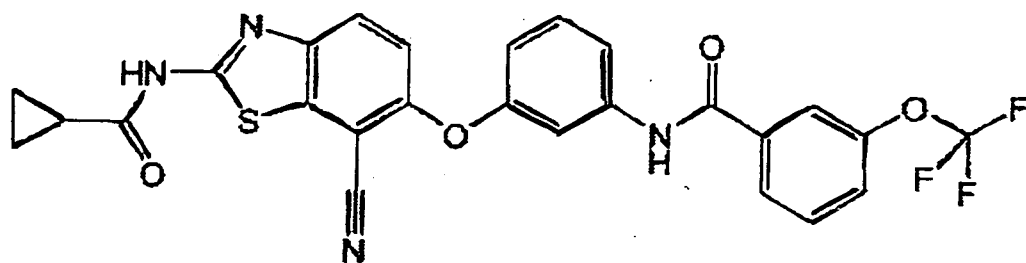
於 1-第三丁基-5-環丙基-1H-吡唑-4-羧酸(71 mg, 0.342 mmol)之四氫呋喃(2 mL)溶液中,添加草醯氯(36 μ L, 0.420 mmol)與 N,N-二甲基甲醯胺(20 μ L),此混合物於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮反應混合物,使殘留物溶於 N,N-二甲基乙醯胺(2 mL)中。添加實施例 3(vi)製得之 N-[6-(3-胺基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺(100 mg, 0.29 mmol)至該溶液中,於室溫攪拌此混合物

12 小時。以乙酸乙酯(15 mL)稀釋反應混合物，相繼以 5% 碳酸氫鈉水溶液(7 mL)及飽和鹽水(7 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=50/50→100/0)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯/正己烷再結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(111 mg, 72%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 0.60-0.78 (2H, m), 0.94-1.09 (6H, m), 1.68 (9H, s), 1.93-2.14 (2H, m), 6.76-6.90 (1H, m), 7.18 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.38 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.49-7.57 (2H, m), 7.59 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 10.03 (1H, s), 12.99 (1H, s).

實施例 6

N-[3-({7-氰基-2-[(環丙基羰基)胺基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]-3-(三氟甲氧基)苯甲醯胺之製造



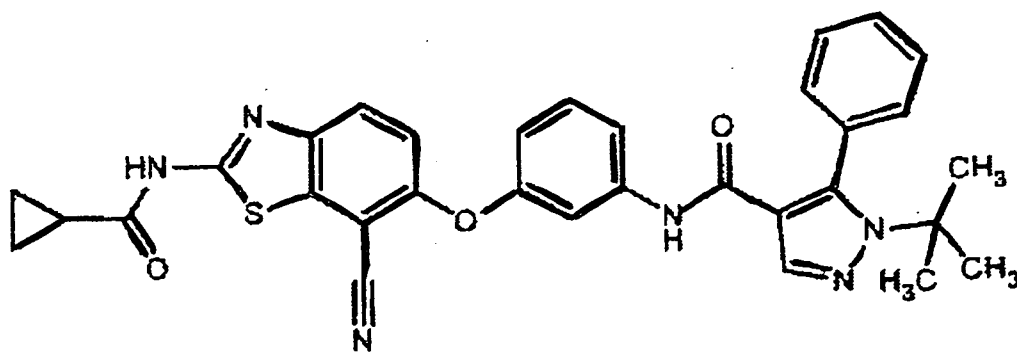
於 3-(三氟甲氧基)苯甲酸(70 mg, 0.339 mmol)之四氫呋喃(2 mL)溶液中，添加草醯氯(36 μL , 0.420 mmol)與 N,N-二甲基甲醯胺(20 μL)，此混合物於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮反應混合物，使殘留物溶於 N,N-二甲基乙醯胺(2 mL)中。添加實施例 3(vi)製得之 N-[6-(3-胺基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺(100 mg,

0.29 mmol)至該溶液中，於室溫攪拌此混合物 12 小時。以乙酸乙酯(15 mL)稀釋反應混合物，相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(5 mL)及飽和鹽水(5 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=30/70→80/20)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯再結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(90 mg, 59%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 0.92-1.05 (4H, m), 1.96-2.12 (1H, m), 6.82-7.01 (1H, m), 7.21 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.45 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.56-7.74 (4H, m), 7.88 (1H, s), 7.98 (1H, dt, $J = 7.6, 1.3$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 10.48 (1H, s), 13.00 (1H, s).

實施例 7

1-第三丁基-N-[3-({7-氰基-2-[(環丙基羰基)胺基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]-5-苯基-1H-吡唑-4-甲醯胺之製造



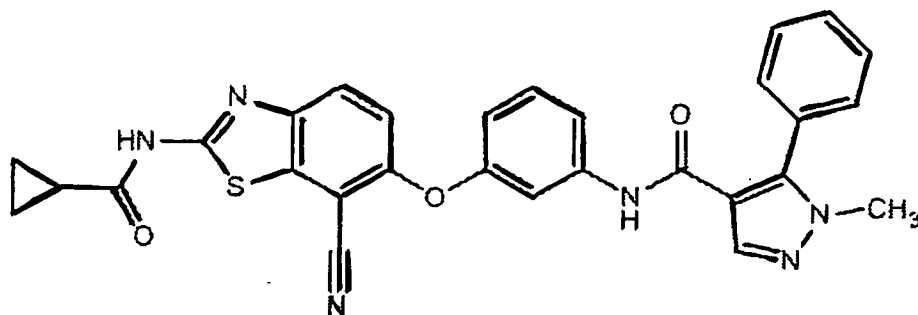
於 1-第三丁基-5-苯基-1H-吡唑-4-羧酸(67 mg, 0.274 mmol)之四氫呋喃(2 mL)溶液中，添加草醯氯($29\ \mu\text{L}$, 0.338 mmol)與 N,N-二甲基甲醯胺($20\ \mu\text{L}$)，此混合物於室

溫攪拌 1 小時。減壓濃縮反應混合物，使殘留物溶於 N,N-二甲基乙醯胺 (2 mL) 中。添加實施例 3(vi) 製得之 N-[6-(3-胺基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺 (80 mg, 0.228 mmol) 至該溶液中，於室溫攪拌此混合物 12 小時。以乙酸乙酯 (25 mL) 稀釋反應混合物，相繼以 5% 碳酸氫鈉水溶液 (15 mL) 及飽和鹽水 (15 mL) 洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用矽膠管柱層析法純化 (乙酸乙酯/正己烷=40/60→100/0)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯/正己烷結晶，得到呈白色粉末之標題化合物 (73 mg, 55%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 0.95-1.03 (4H, m), 1.36 (9H, s), 1.94-2.07 (1H, m), 6.74-6.83 (1H, m), 7.08 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.31 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.34-7.48 (7H, m), 8.00 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.04 (1H, s), 9.61 (1H, s), 12.99 (1H, br s).

實施例 8

N-[3-({7-氰基-2-[(環丙基羰基)胺基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]-1-甲基-5-苯基-1H-吡唑-4-羧酸之製造



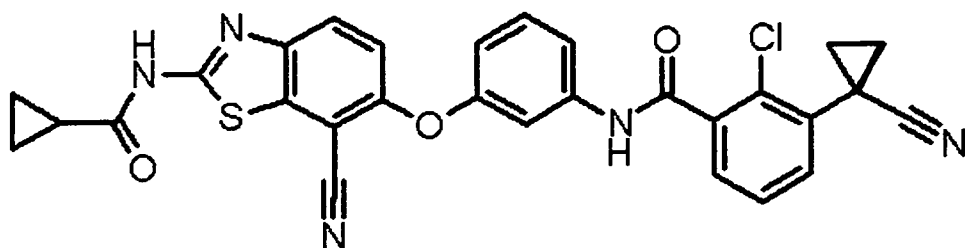
於 1-甲基-5-苯基-1H-吡唑-4-羧酸 (55 mg, 0.271 mmol) 之四氫呋喃 (10 mL) 溶液中，添加草醯氯 (58 μL ,

0.676 mmol)與 N,N-二甲基甲醯胺(20 μ L)，此混合物於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮反應混合物，使殘留物溶於 N,N-二甲基乙醯胺(2 mL)中。添加實施例 3(vi)製得之 N-[6-(3-胺基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺(80 mg, 0.228 mmol)至該溶液中，於室溫攪拌此混合物 12 小時。以乙酸乙酯(25 mL)稀釋反應混合物，相繼以 5% 碳酸氫鈉水溶液(15 mL)及飽和鹽水(15 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=40/60 $\rightarrow$ 100/0)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯/正己烷再結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(82 mg, 67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0.92-1.05 (4H, m), 1.88-2.12 (1H, m), 3.68 (3H, s), 6.73-6.88 (1H, m), 7.11 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.35 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.41-7.57 (7H, m), 8.01 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.12 (1H, s), 9.87 (1H, s), 12.99 (1H, s).

實施例 9

2-氯-3-(1-氰基環丙基)-N-[3-({7-氰基-2-[(環丙基羰基)胺基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]苯甲醯胺之製造



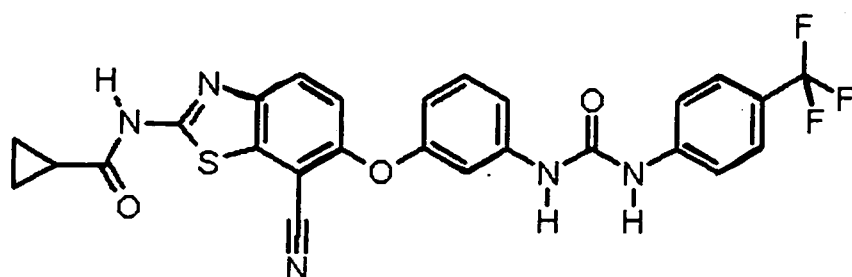
於 2-氯-3-(1-氰基環丙基)苯甲酸(75 mg, 0.339 mmol)之四氫呋喃(2 mL)溶液中，添加草醯氯(36 μ L, 0.420 mmol)

與 N,N-二甲基甲醯胺 (20 μ L), 此混合物於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮反應混合物, 使殘留物溶於 N,N-二甲基乙醯胺 (2 mL) 中。添加實施例 3(vi) 製得之 N-[6-(3-胺基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺 (100 mg, 0.29 mmol) 至該溶液中, 於室溫攪拌此混合物 30 分鐘。以乙酸乙酯 (50 mL) 稀釋反應混合物, 相繼以 5% 碳酸氫鈉水溶液 (25 mL) 及飽和鹽水 (25 mL) 洗滌, 以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質, 減壓濃縮濾液。所得殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化 (乙酸乙酯/正己烷=70/30 $\rightarrow$ 100/0), 減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯/正己烷再結晶, 得到呈白色粉末之標題化合物 (113 mg, 72%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0.93-1.08 (4H, m), 1.38-1.49 (2H, m), 1.76-1.85 (2H, m), 1.95-2.10 (1H, m), 6.86-6.98 (1H, m), 7.21 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.37-7.52 (2H, m), 7.52-7.58 (2H, m), 7.58-7.63 (1H, m), 7.65 (1H, dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 10.72 (1H, s), 13.01 (1H, br s).

實施例 10

N-{7-氰基-6-[3-({[4-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲醯胺之製造

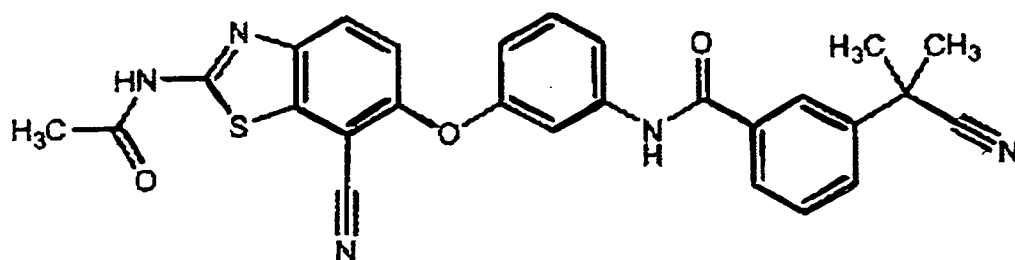


使實施例 3(vi)製得之 N-[6-(3-胺基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺(120 mg, 0.342 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中, 添加 1-異氰酸基-4-(三氟甲基)苯(63 mg, 0.445 mmol), 此混合物於室溫攪拌 12 小時。以乙酸乙酯(10 mL)稀釋反應混合物, 相繼以飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)及飽和鹽水(5 mL)洗滌, 以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質, 減壓濃縮濾液。所得殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化(甲醇/乙酸乙酯=0/100→5/95)。減壓濃縮所得溶液, 得到呈白色粉末之標題化合物(173 mg, 94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0.93-1.08 (4H, m), 1.99-2.07 (1H, m), 6.74-6.85 (1H, m), 7.17 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.20-7.28 (1H, m), 7.32-7.45 (2H, m), 7.62 (4H, s), 8.05 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 9.01 (1H, s), 9.13 (1H, s), 13.00 (1H, s).

實施例 11

N-(3-{[2-(乙醯基胺基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}苯基)-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺之製造



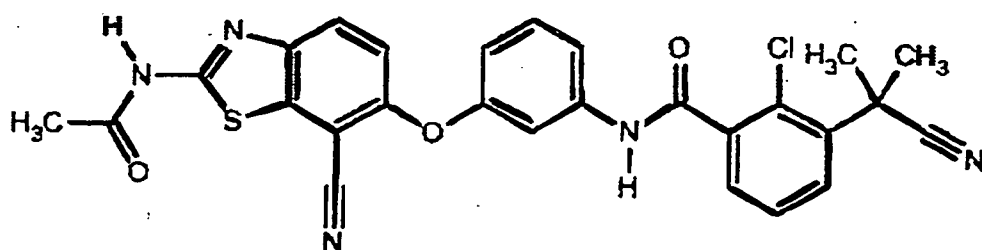
於實施例 1(iv)製得之 N-{3-[(2-胺基-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]苯基}-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲

鹽胺(200 mg, 0.44 mmol)之吡啶(2 mL)溶液中，添加乙醯氯(41 μ L, 0.57 mmol)，此混合物於室溫攪拌 2 小時。減壓濃縮反應混合物。使殘留物懸浮於乙酸乙酯(20 mL)，相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(20 mL)及飽和鹽水(20 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=50/50 $\rightarrow$ 100/0)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(127 mg, 58%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.74 (6H, s), 2.25 (3H, s), 6.88-7.00 (1H, m), 7.20 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.45 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.54-7.69 (3H, m), 7.71-7.79 (1H, m), 7.91 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.00 (1H, t, $J = 1.6$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 10.43 (1H, s), 12.71 (1H, s).

實施例 12

N-(3-{[2-(乙醯基胺基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}苯基)-2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺之製造



(i) N-(3-{[2-(乙醯基胺基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺之製造

於實施例 3(iv)製得之 N-{3-[(2-胺基-7-氰基-1,3-

苯并噻唑-6-基)氧基]苯基}-2,2,2-三氟乙醯胺(8.0 g, 21.1 mmol)之四氫呋喃(100 mL)溶液中，添加吡啶(20 mL, 250 mmol)與乙醯氯(1.8 mL, 25.3 mmol)，此混合物於室溫攪拌2小時。過濾分離不溶物質，濾液以乙酸乙酯(500 mL)稀釋。所得溶液相繼以5%碳酸氫鈉水溶液(300 mL)及飽和鹽水(300 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液，得到呈白色粉末之標題化合物(6.43 g, 72%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 2.25 (3H, s), 6.97-7.09 (1H, m), 7.22 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.44 (1H, t, $J = 2.1$ Hz), 7.49 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.54-7.63 (1H, m), 8.07 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 11.38 (1H, br s), 12.73 (1H, br s).

(ii) N-[6-(3-胺基苯氧基)-7-氟基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺之製造

使 N-(3-{[2-(乙醯基胺基)-7-氟基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺(6.8 g, 16.2 mmol)溶於四氫呋喃(75 mL)/甲醇(25 mL)/水(25 mL)之混合溶劑中，添加氫氧化鋰單水合物(1.99 g, 48.5 mmol)，此混合物於室溫攪拌20小時。以乙酸乙酯(600 mL)及四氫呋喃(200 mL)稀釋反應混合物，相繼以5%碳酸氫鈉水溶液(300 mL)及飽和鹽水(300 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。使所得殘留物懸浮於N,N-二甲基甲醯胺/乙酸乙酯(1:1)中，過濾收集不溶物質，得到

呈白色粉末之標題化合物(2.00 g, 38%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 2.24 (3H, s), 5.33 (2H, s), 6.20-6.30 (2H, m), 6.38-6.45 (1H, m), 7.01-7.15 (2H, m), 8.01 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 12.67 (1H, s).

(iii) N-(3-{[2-(乙醯基胺基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}苯基)-2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺之製造

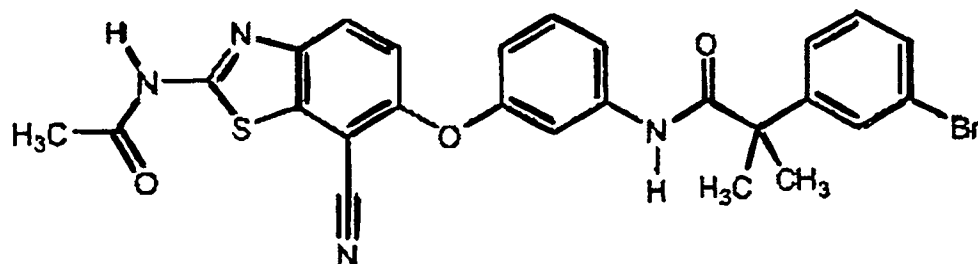
於 2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酸(165 mg, 0.74 mmol)之四氫呋喃(2 mL)溶液中，添加草醯氯(79 μL , 0.93 mmol)與 N,N-二甲基甲醯胺(10 μL)，此混合物於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮反應混合物，使殘留物溶於 N,N-二甲基乙醯胺(1.2 mL)中。添加 N-[6-(3-胺基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺(200 mg, 0.62 mmol)至該溶液中，於室溫攪拌此混合物 1 小時。以乙酸乙酯(12 mL)稀釋反應混合物，相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(10 mL)及飽和鹽水(10 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=30/70 $\rightarrow$ 80/20)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙醇再結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(264 mg, 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 1.84 (6H, s), 2.25 (3H, s), 6.86-6.96 (1H, m), 7.22 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.43 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.48-7.62 (4H, m), 7.63-7.71 (1H, m), 8.06 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 10.73 (1H, s), 12.71 (1H,

s).

實施例 13

N-(3-{[2-(乙醯基氨基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}苯基)-2-(3-溴苯基)-2-甲基丙醯胺之製造



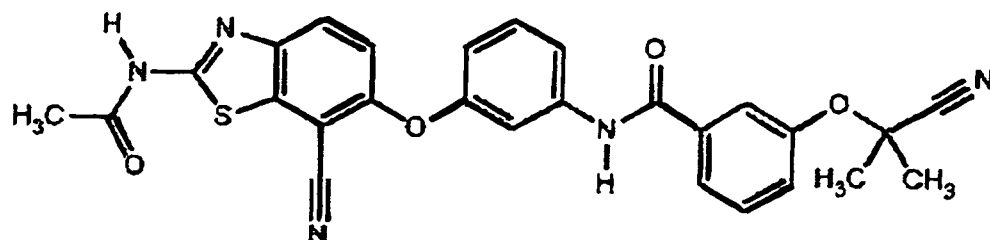
於 2-(3-溴苯基)-2-甲基丙酸(89 mg, 0.361 mmol)之四氫呋喃(1 mL)溶液中，添加草醯氯(40 μ L, 0.466 mmol)與 N,N-二甲基甲醯胺(10 μ L)，此混合物於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮反應混合物，使殘留物溶於 N,N-二甲基乙醯胺(1 mL)中。添加實施例 12(ii)製得之 N-[6-(3-氨基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺(100 mg, 0.308 mmol)至該溶液中，於室溫攪拌此混合物 1 小時。以乙酸乙酯(12 mL)稀釋反應混合物，相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(6 mL)及飽和鹽水(6 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=30/70 $\rightarrow$ 80/20)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙醇結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(136 mg, 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.53 (6H, s), 2.25 (3H, s), 6.72-6.93 (1H, m), 7.14 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.22-7.41 (3H, m), 7.48 (4H, dt, $J = 11.8, 1.8$ Hz), 8.03

(1H, d, $J = 9.1$ Hz), 9.29 (1H, s), 12.70 (1H, s).

實施例 14

N-(3-{[2-(乙醯基胺基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}苯基)-3-(1-氰基-1-甲基乙氧基)苯甲醯胺之製造



(i) 3-(氰基甲氧基)苯甲酸甲酯之製造

於 3-羥基苯甲酸甲酯 (5.00 g, 32.9 mmol) 之丙酮 (60 mL) 溶液中，添加溴乙腈 (2.63 mL, 39.4 mmol) 與碳酸鉀 (6.81 g, 49.3 mmol)，此混合物於 60°C 攪拌 4 小時。於反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液 (100 mL)，此混合物以乙酸乙酯 (100 mL, 30 mL) 萃取。合併之有機層以飽和鹽水 (10 mL) 洗滌，以無水硫酸鎂乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化 (乙酸乙酯/正己烷 = 10/90 → 20/80)，減壓濃縮含目標產物之溶離份，得到呈無色油之標題化合物 (5.43 g, 86%)。¹H-NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 3.87 (3H, s), 5.27 (2H, s), 7.37 (1H, ddd, $J = 7.8, 2.6, 1.3$ Hz), 7.54 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 2.6, 1.3$ Hz), 7.68 (1H, dt, $J = 7.8, 1.3$ Hz).

(ii) 3-(1-氰基-1-甲基乙氧基)苯甲酸甲酯之製造

於 3-(氰基甲氧基)苯甲酸甲酯 (6.00 g, 31.4 mmol)

之四氫呋喃(200 mL)溶液中，添加碘甲烷(15.6 mL, 251 mmol)， -78° 下，於 1.5 小時期間內，逐滴添加 1.1M 六甲基二矽烷基胺化鋰(lithium hexamethyl disilazide)之四氫呋喃溶液(62.8 mL, 69.0 mmol)。逐滴添加完後，於 -78°C 攪拌此混合物 2 小時。將反應混合物倒入至乙酸乙酯(150 mL)與飽和氯化銨水溶液(150 mL)之混合物中，分離有機層與水層。水層以乙酸乙酯(50 mL)萃取。合併之有機層以飽和鹽水(50 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=0/100 $\rightarrow$ 10/90)，減壓濃縮含目標產物之溶離份，得到呈黃色油之標題化合物(2.07 g, 30%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.71 (6H, s), 3.86 (3H, s), 7.46 (1H, ddd, $J = 7.8, 2.4, 1.2$ Hz), 7.56 (1H, dt, $J = 0.3, 7.8$ Hz), 7.69-7.72 (1H, m), 7.79 (1H, ddd, $J = 7.8, 2.4, 1.2$ Hz).

(iii) 3-(1-氰基-1-甲基乙氧基)苯甲酸之製造

於 3-(1-氰基-1-甲基乙氧基)苯甲酸甲酯(2.07 g, 9.44 mmol)之甲醇(12 mL)/四氫呋喃(4 mL)溶液中，添加 2N 氫氧化鈉水溶液(9.44 mL, 18.9 mmol)，此混合物於室溫攪拌 30 分鐘。以 6N 鹽酸(5 mL)中和反應混合物，添加 1N 鹽酸(50 mL)，此混合物以乙酸乙酯(50 mL、20 mL)萃取。合併之有機層以飽和鹽水(10 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利

用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=10/90→50/50),減壓濃縮含目標產物之溶離份。所得殘留物以乙酸乙酯與正己烷再結晶,得到呈無色結晶之標題化合物(1.01 g, 51%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 1.72 (6H, s), 7.42 (1H, ddd, $J = 7.9, 2.5, 1.2$ Hz), 7.54 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.70-7.73 (1H, m), 7.78 (1H, dt, $J = 7.9, 1.2$ Hz), 13.18 (1H, br s).

(iv) N-(3-{[2-(乙醯基氨基)-7-氟基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}苯基)-3-(1-氟基-1-甲基乙氧基)苯甲醯胺之製造

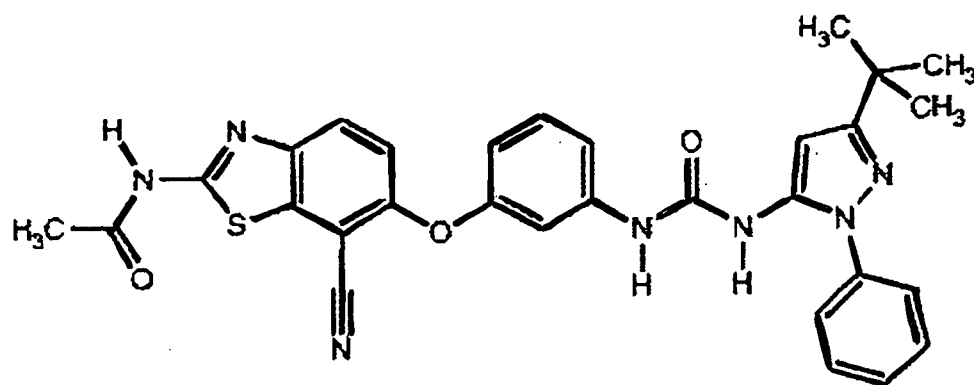
於室溫,攪拌實施例 12(ii)製得之 N-[6-(3-氨基苯氧基)-7-氟基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺(150 mg, 0.462 mmol)、3-(1-氟基-1-甲基乙氧基)苯甲酸(114 mg, 0.555 mmol)、六氟磷酸 O-(7-氟雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎘(211 mg, 0.554 mmol)、與吡啶(2 mL)/N,N-二甲基乙醯胺(1.2 mL)之混合物 6 小時。以乙酸乙酯(10 mL)稀釋反應混合物,相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(5 mL)及飽和鹽水(5 mL)洗滌,以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質,減壓濃縮濾液。殘留物利用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=30/70→80/20),減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙醇再結晶,得到呈白色粉末之標題化合物(162 mg, 69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 1.73 (6H, s), 2.25 (3H,

s), 6.87-6.98 (1H, m), 7.20 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.36-7.50 (2H, m), 7.56 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.62 (1H, t, $J = 2.1$ Hz), 7.63-7.71 (2H, m), 7.73-7.81 (1H, m), 8.06 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 10.40 (1H, s), 12.71 (1H, s).

實施例 15

N-[6-(3-{[(3-第三丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)胺甲酰基]氨基}苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙酰胺之製造



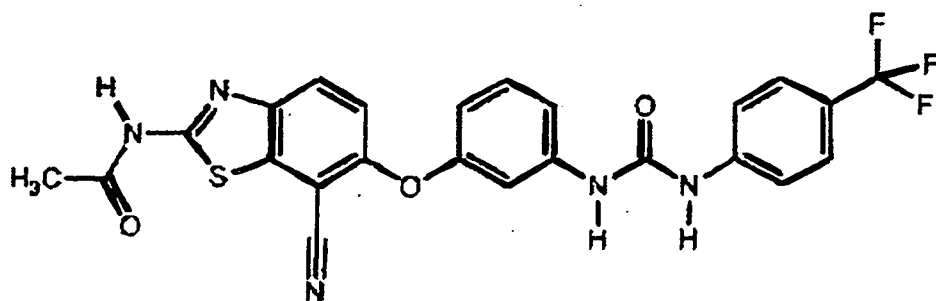
於實施例 12(ii)製得之 N-[6-(3-胺基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙酰胺(150 mg, 0.462 mmol)之二甲亞砜(2 mL)溶液中，添加(3-第三丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯(190 mg, 0.485 mmol)與三乙胺(70 μ L, 0.508 mmol)，此混合物於 60°C 攪拌 2 小時。以乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應混合物，相繼以水(50 mL)及飽和鹽水(50 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=70/30 $\rightarrow$ 100/0)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯/乙醚結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(155 mg, 59%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.26 (9H, s), 2.25 (3H,

s), 6.34 (1H, s), 6.76 (1H, dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz), 7.08-7.18 (2H, m), 7.27-7.58 (7H, m), 8.02 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.42 (1H, s), 9.21 (1H, s), 12.69 (1H, s).

實施例 16

N-{7-氰基-6-[3-({[4-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}乙醯胺之製造

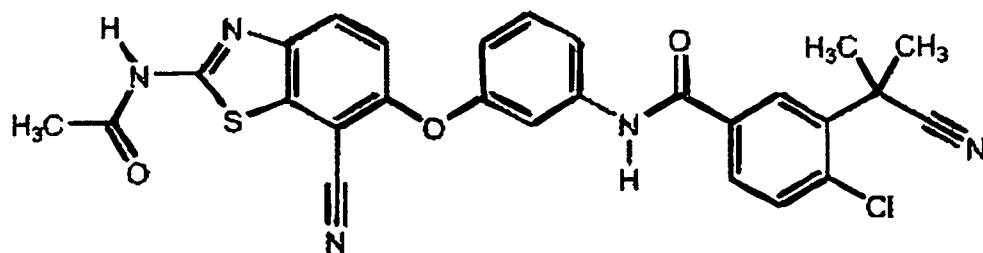


使實施例 12(ii)製得之 N-[6-(3-胺基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺(150 mg, 0.462 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中，添加 1-異氰酸基-4-(三氟甲基)苯(86 μ L, 0.60 mmol)，此混合物於室溫攪拌 2 小時。以乙酸乙酯(20 mL)稀釋反應混合物，相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(10 mL)及飽和鹽水(10 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=40/60 $\rightarrow$ 100/0)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以 2-丁酮/正己烷結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(165 mg, 70%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2.25 (3H, s), 6.75-6.81 (1H, m), 7.17 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.20-7.28 (1H, m), 7.33-7.42 (2H, m), 7.56-7.69 (4H, m), 8.04 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 9.01 (1H, s), 9.13 (1H, s), 12.70 (1H, s).

實施例 17

N-(3-{[2-(乙醯基胺基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}苯基)-4-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺之製造

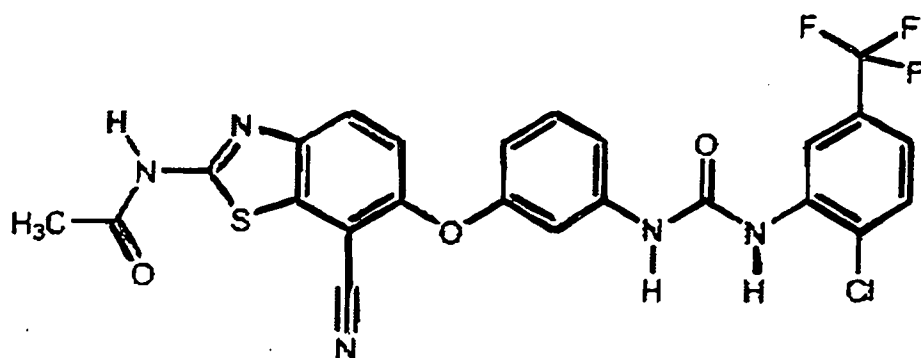


於 4-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酸(83 mg, 0.370 mmol)之四氫呋喃(2 mL)溶液中,添加草醯氯(40 μ L, 0.462 mmol)與 N,N-二甲基甲醯胺(5 μ L),此混合物於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮反應混合物,使殘留物溶於 N,N-二甲基乙醯胺(2 mL)中。添加實施例 12(ii)製得之 N-[6-(3-胺基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺(100 mg, 0.308 mmol)至該溶液中,於室溫攪拌此混合物 10 小時。以乙酸乙酯(10 mL)稀釋反應混合物,相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(5 mL)及飽和鹽水(5 mL)洗滌,以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質,減壓濃縮濾液。所得殘留物以乙酸乙酯結晶,得到呈白色粉末之標題化合物(108 mg, 66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.86 (6H, s), 2.25 (3H, s), 6.89-7.00 (1H, m), 7.20 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.45 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.55-7.66 (2H, m), 7.73 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.90-8.02 (2H, m), 8.06 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 10.50 (1H, s), 12.71 (1H, s).

實施例 18

N-{6-[3-({[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯氧基]-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基}乙醯胺之製造

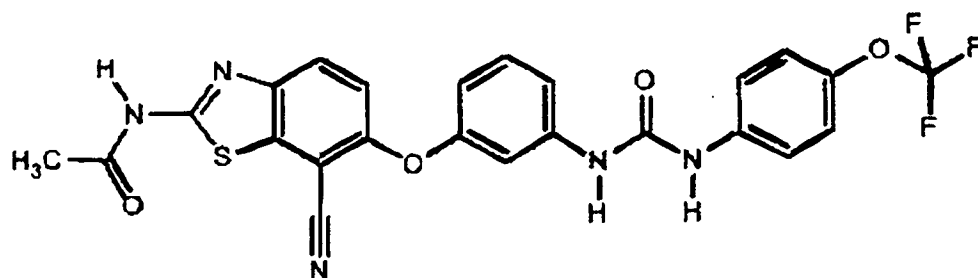


使實施例 12(ii)製得之 N-[6-(3-胺基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺(150 mg, 0.462 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中, 添加 1-氯-2-異氰酸基-4-(三氟甲基)苯(90 μ L, 0.60 mmol), 此混合物於室溫攪拌 12 小時。以乙酸乙酯(10 mL)稀釋反應混合物, 相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(5 mL)及飽和鹽水(5 mL)洗滌, 以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質, 減壓濃縮濾液。所得殘留物利用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=40/60 $\rightarrow$ 100/0), 減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙醇結晶, 得到呈白色粉末之標題化合物(186 mg, 74%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2.25 (3H, s), 6.74-6.87 (1H, m), 7.16 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.20-7.29 (1H, m), 7.34-7.46 (3H, m), 7.72 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.57 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.62 (1H, s), 9.74 (1H, s), 12.70 (1H, s).

實施例 19

N-{7-氰基-6-[3-({[4-(三氟甲氧基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}乙醯胺之製造

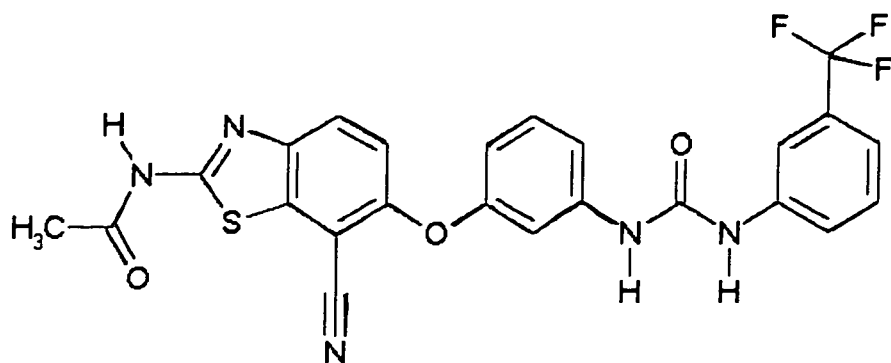


使實施例 12(ii)製得之 N-[6-(3-胺基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺(150 mg, 0.462 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中，添加 1-異氰酸基-4-(三氟甲氧基)苯(91 μ L, 0.60 mmol)，此混合物於室溫攪拌 12 小時。以乙酸乙酯(10 mL)稀釋反應混合物，相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(5 mL)及飽和鹽水(5 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。殘留物利用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=80/20 $\rightarrow$ 100/0)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以異丙醚結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(147 mg, 60%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2.25 (3H, s), 6.70-6.83 (1H, m), 7.10-7.24 (2H, m), 7.27 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.31-7.42 (2H, m), 7.46-7.58 (2H, m), 8.04 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.92 (1H, s), 8.93 (1H, s), 12.70 (1H, s).

實施例 20

N-{7-氰基-6-[3-({[3-(三氟甲氧基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}乙醯胺之製造

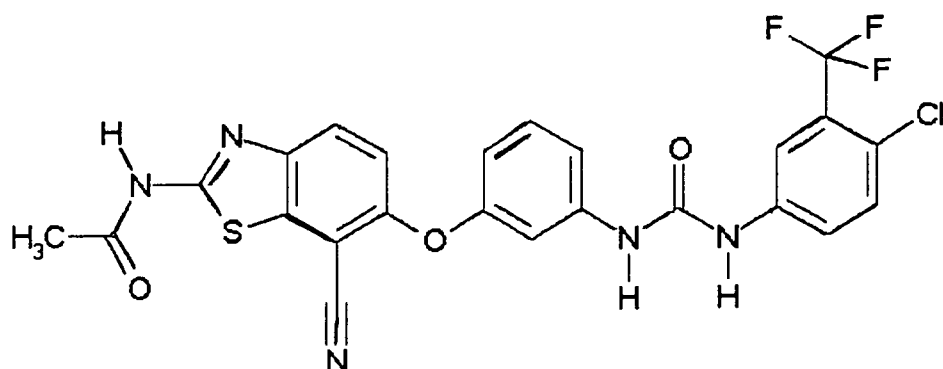


使實施例 12(ii)製得之 N-[6-(3-氨基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺(120 mg, 0.369 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中，添加 1-異氰酸基-3-(三氟甲基)苯(66 μ L, 0.48 mmol)，此混合物於室溫攪拌 12 小時。以乙酸乙酯(10 mL)稀釋反應混合物，相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(5 mL)及飽和鹽水(5 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化(甲醇/乙酸乙酯=0/100 $\rightarrow$ 5/95)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以甲醇結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(106 mg, 56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2.25 (3H, s), 6.74-6.80 (1H, m), 7.15 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.19-7.27 (1H, m), 7.28-7.44 (3H, m), 7.45-7.64 (2H, m), 7.96 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 9.00 (1H, s), 9.07 (1H, s), 12.69 (1H, s).

實施例 21

N-{6-[3-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯氧基]-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基}乙醯胺之製造

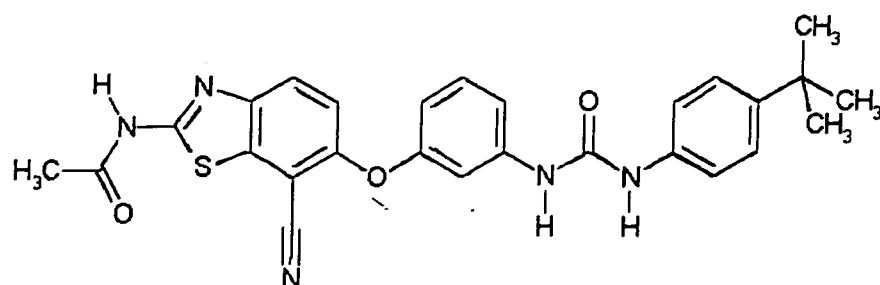


使實施例 12(ii)製得之 N-[6-(3-胺基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺(120 mg, 0.369 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中,添加 1-氯-4-異氰酸基-2-(三氟甲基)苯(106 mg, 0.48 mmol),此混合物於室溫攪拌 12 小時。以乙酸乙酯(10 mL)稀釋反應混合物,相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(5 mL)及飽和鹽水(5 mL)洗滌,以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質,減壓濃縮濾液。所得殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化(甲醇/乙酸乙酯=0/100→5/95),減壓濃縮所得溶液。殘留物以丙酮/正己烷再結晶,得到呈白色粉末之標題化合物(114 mg, 57%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2.25 (3H, s), 6.73-6.84 (1H, m), 7.15 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.22-7.28 (1H, m), 7.32-7.42 (2H, m), 7.54-7.70 (2H, m), 7.96-8.10 (2H, m), 9.05 (1H, s), 9.19 (1H, s), 12.70 (1H, s).

實施例 22

N-[6-(3-{[(4-第三丁基苯基)胺甲醯基]胺基}苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺之製造

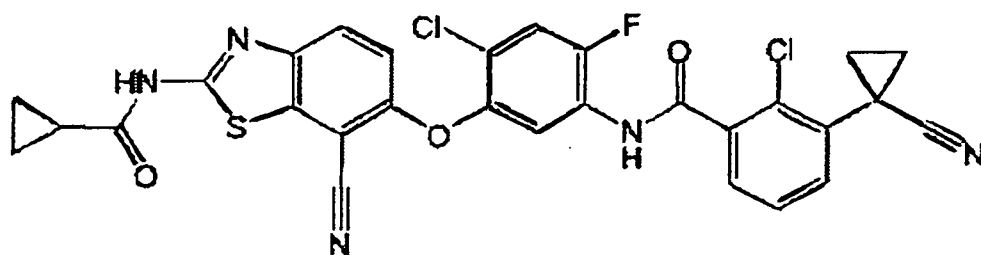


使實施例 12(ii)製得之 N-[6-(3-胺基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺(120 mg, 0.369 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中，添加 1-異氰酸基-4-(第三丁基)苯(85 μ L, 0.48 mmol)，此混合物於室溫攪拌 12 小時。以乙酸乙酯(10 mL)稀釋反應混合物，相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(5 mL)及飽和鹽水(5 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=60/40 $\rightarrow$ 100/0)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以丙酮/正己烷再結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(73 mg, 40%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.25 (9H, s), 2.25 (3H, s), 6.72-6.75 (1H, m), 7.10-7.22 (2H, m), 7.24-7.44 (6H, m), 8.03 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.59 (1H, s), 8.81 (1H, s), 12.69 (1H, s).

實施例 23

2-氯-N-[4-氯-5-({7-氰基-2-[(環丙基羰基)胺基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)-2-氟苯基]-3-(1-氰基環丙基)苯甲醯胺之製造



(i) 2-(5-胺基-2-氯-4-氟苯氧基)-5-硝基苯甲腈之製造

於 3-氰基-4-氟硝基苯 (7.0 g, 42.1 mmol) 與 5-胺基-2-氯-4-氟苯酚 (6.8 g, 42.1 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (200 mL) 溶液中，添加碳酸鉀 (8.71 g, 63.1 mmol)，此混合物於室溫攪拌 1 小時。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。加水 (200 mL) 至殘留物，此混合物以乙酸乙酯 (270 mL) / 四氫呋喃 (30 mL) 萃取。有機層以飽和鹽水 (200 mL×2) 洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，濾液利用鹼性矽膠管柱層析法純化 (溶離液：乙酸乙酯)。減壓濃縮所得溶液，得到呈黃色粉末之標題化合物 (13.1 g, 定量)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 5.75 (2H, s), 6.79 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 8.43 (1H, dd, $J = 9.3, 2.8$ Hz), 8.87 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

(ii) N-[4-氯-5-(2-氰基-4-硝基苯氧基)-2-氟苯基]-2,2,2-三氟乙醯胺之製造

於 2-(5-胺基-2-氯-4-氟苯氧基)-5-硝基苯甲腈 (10 g, 32.5 mmol) 之四氫呋喃 (20 mL) 溶液中，添加三氟乙酸酐 (5.87 mL, 42.2 mmol)，此混合物於室溫攪拌 2 小時。減壓濃縮反應混合物，殘留物以乙酸乙酯 (300 mL) 稀釋，相

繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(200 mL×3)及飽和鹽水(200 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，濾液利用鹼性矽膠管柱層析法純化(溶離液：乙酸乙酯)。減壓濃縮所得溶液，得到呈黃色油之標題化合物(12.6 g, 96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 7.03 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 8.46 (1H, dd, $J = 9.3, 2.8$ Hz), 8.91 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 11.61 (1H, s).

(iii) N-[5-(4-胺基-2-氟基苯氧基)-4-氯-2-氟苯基]-2,2,2-三氟乙醯胺之製造

於 N-[4-氯-5-(2-氟基-4-硝基苯氧基)-2-氟苯基]-2,2,2-三氟乙醯胺(16.0 g, 39.6 mmol)之乙酸(850 mL)/四氫呋喃(500 mL)溶液中，添加還原鐵(11.1 g, 198 mmol)，此混合物於 60°C 攪拌 2 小時。冷卻反應混合物至室溫，通過矽藻土墊過濾分離不溶物質，以乙酸洗滌。合併濾液及洗液，減壓濃縮此混合物。所得殘留物以乙酸乙酯(900 mL)/四氫呋喃(100 mL)稀釋，相繼以飽和碳酸氫鈉水溶液(500 mL)及飽和鹽水(500 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=10/90→50/50)，減壓濃縮所得溶液，得到呈白色粉末之標題化合物(12.2 g, 82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 5.56 (2H, s), 6.86-6.96 (3H, m), 7.13 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.79 (1H, d, $J =$

9.8 Hz), 11.33 (1H, s).

(iv) N-{5-[(2-胺基-7-氟基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]-4-氯-2-氟苯基}-2,2,2-三氟乙醯胺之製造

於 N-[5-(4-胺基-2-氟基苯氧基)-4-氯-2-氟苯基]-2,2,2-三氟乙醯胺(1.0 g, 2.68 mmol)之乙酸(20 mL)溶液中，添加硫氰酸鉀(1.3 g, 13.4 mmol)，此混合物於室溫攪拌 10 分鐘。緩緩逐滴添加溴(513 mg, 3.21 mmol)之乙酸(10 mL)溶液至所得溶液中。逐滴添加完後，於室溫攪拌此混合物 12 小時。過濾分離所得黃色不溶物質，以乙酸洗滌。合併濾液及洗液，減壓濃縮此混合物。使所得殘留物懸浮於乙酸乙酯(150 mL)中，相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(150 mL×2)及飽和鹽水(150 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=30/70→80/20)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯/正己烷再結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(0.71 g, 60%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 6.88 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.44 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.85 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.92 (2H, s), 11.41 (1H, s).

(v) N-(6-{2-氯-4-氯-5-[(三氟乙醯基)胺基]苯氧基}-7-氟基-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺之製造

於 N-{5-[(2-胺基-7-氟基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]-4-氯-2-氟苯基}-2,2,2-三氟乙醯胺(0.7 g, 1.63 mmol)之吡啶(3 mL)溶液中，添加環丙烷甲醯氯(191 μL, 2.11

mmol)，此混合物於室溫攪拌 2 小時。減壓濃縮反應混合物。所得殘留物以乙酸乙酯(100 mL)稀釋，相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(100 mL)及飽和鹽水(100 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=20/80→80/20)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯再結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(348 mg, 43%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 0.91-1.09 (4H, m), 1.95-2.12 (1H, m), 7.04 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 11.47 (1H, br s), 13.02 (1H, s).

(vi) N-[6-(5-胺基-2-氯-4-氟苯氧基)-7-氟基-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺之製造

於硼氫化鈉(266 mg, 7.02 mmol)之乙醇(10 mL)溶液中，逐滴添加甲醇(1 mL)，再將 N-(6-{2-氯-4-氟-5-[(三氟乙醯基)胺基]苯氧基}-7-氟基-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺(350 mg, 0.70 mmol)添加至該懸浮液中。於 60°C 攪拌反應混合物 1 小時，並予以減壓濃縮。所得殘留物以乙酸乙酯(100 mL)稀釋，相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(50 mL)及飽和鹽水(50 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用製備型薄層層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=50/50)，刮下含目標產物之色帶，以 10%四氫呋喃/乙酸乙酯溶離。所得溶液利用鹼性矽膠管柱層析法純化(溶離液：乙酸乙酯)。減壓濃縮所得

溶液，得到呈白色粉末之標題化合物(180 mg, 64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 0.91-1.08 (4H, m), 1.93-2.12 (1H, m), 5.59 (2H, s), 6.62 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 12.98 (1H, br s).

(vii) 2-氯-N-[4-氯-5-({7-氟基-2-[(環丙基羰基)胺基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)-2-氟苯基]-3-(1-氟基環丙基)苯甲醯胺之製造

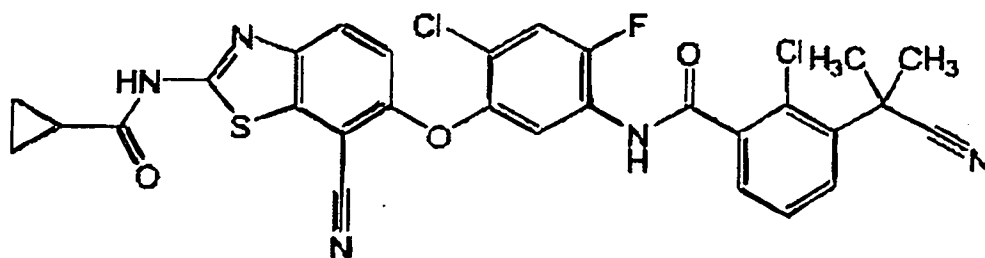
於 2-氯-3-(1-氟基環丙基)苯甲酸(75 mg, 0.339 mmol) 之四氫呋喃(2 mL)溶液中，添加草醯氯($36\ \mu\text{L}$, 0.427 mmol) 與 N,N-二甲基甲醯胺($20\ \mu\text{L}$)，此混合物於室溫攪拌 2 小時。減壓濃縮反應混合物，使殘留物溶於 N,N-二甲基乙醯胺(2 mL)中。添加 N-[6-(5-胺基-2-氯-4-氟苯氧基)-7-氟基-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺(100 mg, 0.248 mmol)至該溶液中，於室溫攪拌此混合物 15 分鐘。以乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應混合物，相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(25 mL)及飽和鹽水(25 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=50/50 $\rightarrow$ 100/0)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙醚結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(85 mg, 57%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 0.92-1.03 (4H, m), 1.39-1.52 (2H, m), 1.70-1.86 (2H, m), 1.93-2.10 (1H, m), 7.03 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.46 (1H, t, $J = 7.6$ Hz),

7.54-7.61 (1H, m), 7.65 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 7.91-8.05 (2H, m), 10.74 (1H, s), 13.00 (1H, br s).

實施例 24

2-氯-N-[4-氯-5-({7-氰基-2-[(環丙基羰基)胺基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)-2-氟苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺之製造

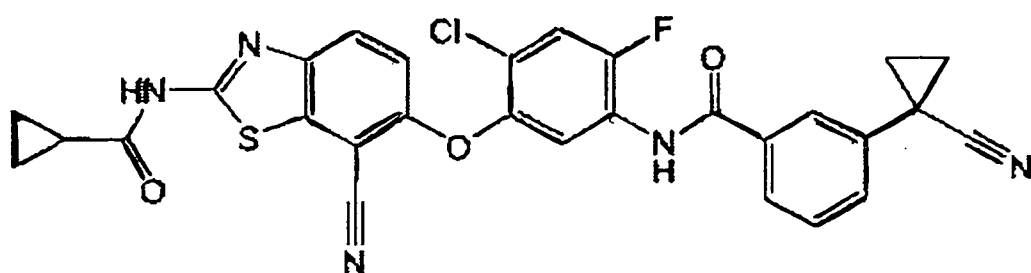


於 2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酸 (74 mg, 0.330 mmol) 之四氫呋喃 (1 mL) 溶液中，添加草醯氯 (35 μ L, 0.408 mmol) 與 N,N-二甲基甲醯胺 (5 μ L)，此混合物於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮反應混合物，使殘留物溶於 N,N-二甲基乙醯胺 (2 mL) 中。添加實施例 23(vi) 製得之 N-[6-(5-胺基-2-氯-4-氟苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺 (90 mg, 0.223 mmol) 至該溶液中，於室溫攪拌此混合物 1 小時。以乙酸乙酯 (15 mL) 稀釋反應混合物，相繼以 5% 碳酸氫鈉水溶液 (7 mL) 及飽和鹽水 (7 mL) 洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用矽膠管柱層析法純化 (乙酸乙酯/正己烷=20/80 $\rightarrow$ 80/20)，減壓濃縮所得溶液，得到呈白色粉末之標題化合物 (120 mg, 88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 0.92-1.09 (4H, m), 1.83 (6H, s), 1.95-2.10 (1H, m), 7.04 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.45-7.61 (2H, m), 7.65 (1H, dd, $J = 7.7, 1.9$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 7.95-8.07 (2H, m), 10.77 (1H, s), 13.00 (1H, s).

實施例 25

N-[4-氯-5-({7-氰基-2-[(環丙基羰基)胺基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)-2-氟苯基]-3-(1-氰基環丙基)苯甲醯胺之製造



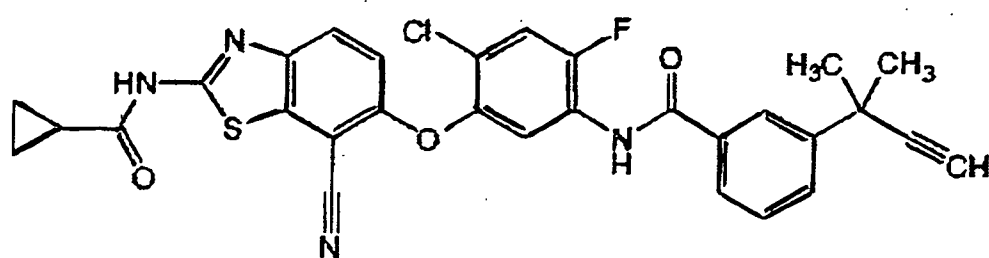
於 3-(1-氰基環丙基)苯甲酸(74 mg, 0.330 mmol)之四氫呋喃(1 mL)溶液中，添加草醯氯(35 μL , 0.408 mmol)與 N,N-二甲基甲醯胺(5 μL)，此混合物於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮反應混合物，使殘留物溶於 N,N-二甲基乙醯胺(2 mL)中。添加實施例 23(vi)製得之 N-[6-(5-胺基-2-氯-4-氟苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺(90 mg, 0.223 mmol)至該溶液中，於室溫攪拌此混合物 1 小時。以乙酸乙酯(15 mL)稀釋反應混合物，相繼以 5% 碳酸氫鈉水溶液(7 mL)及飽和鹽水(7 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=20/80→

80/20)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(105 mg, 83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 0.90-1.07 (4H, m), 1.54-1.64 (2H, m), 1.76-1.86 (2H, m), 1.93-2.09 (1H, m), 7.04 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.48-7.62 (2H, m), 7.67 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.80-7.91 (3H, m), 8.02 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 10.37 (1H, s), 13.00 (1H, br s).

實施例 26

N-[4-氯-5-({7-氰基-2-[(環丙基羰基)胺基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)-2-氟苯基]-3-(1,1-二甲基丙-2-炔-1-基)苯甲醯胺之製造



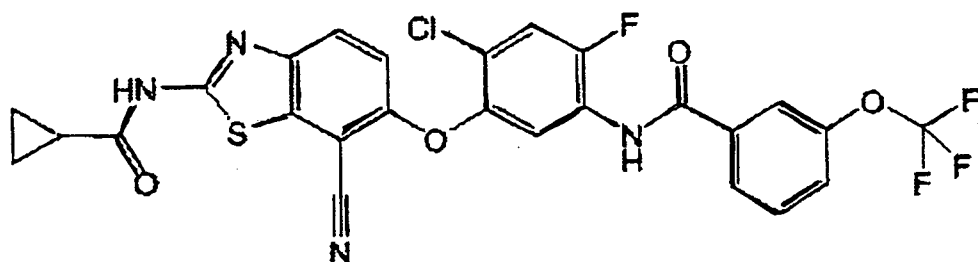
於 3-(1,1-二甲基丙-2-炔-1-基)苯甲酸(62 mg, 0.330 mmol)之四氫呋喃(1 mL)溶液中，添加草醯氯(35 μL , 0.408 mmol)與 N,N-二甲基甲醯胺(5 μL)，此混合物於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮反應混合物，使殘留物溶於 N,N-二甲基乙醯胺(1 mL)中。添加實施例 23(vi)製得之 N-[6-(5-胺基-2-氯-4-氟苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺(90 mg, 0.223 mmol)至該溶液中，於室溫攪拌此混合物 1 小時。以乙酸乙酯(15 mL)稀釋反應混合物，相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(7 mL)及飽和鹽水(7 mL)

洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=20/80→80/20)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(72 mg, 56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 0.91-1.08 (4H, m), 1.57 (6H, s), 1.94-2.09 (1H, m), 3.31 (1H, s), 7.05 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.40-7.55 (1H, m), 7.63-7.73 (1H, m), 7.74-7.91 (3H, m), 8.04 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.08 (1H, t, $J = 1.7$ Hz), 10.33 (1H, s), 13.00 (1H, s).

實施例 27

N-[4-氯-5-({7-氰基-2-[(環丙基羰基)胺基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)-2-氟苯基]-3-(三氟甲氧基)苯甲醯胺之製造



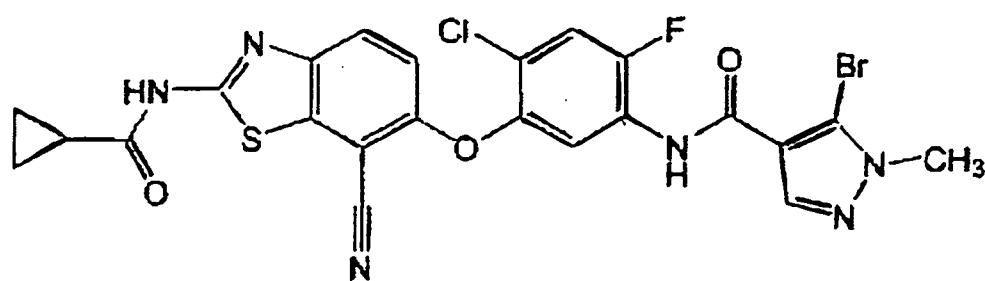
於 3-(三氟甲氧基)苯甲酸(68 mg, 0.330 mmol)之四氫呋喃(1 mL)溶液中，添加草醯氯(35 μL , 0.408 mmol)與 N,N-二甲基甲醯胺(5 μL)，此混合物於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮反應混合物，使殘留物溶於 N,N-二甲基乙醯胺(1 mL)中。添加實施例 23(vi)製得之 N-[6-(5-胺基-2-氯-4-氟苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺(90 mg, 0.223 mmol)至該溶液中，於室溫攪拌此混合物 1 小

時。以乙酸乙酯(15 mL)稀釋反應混合物，相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(7 mL)及飽和鹽水(7 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=10/90→60/40)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯/正己烷再結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(85 mg, 65%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 0.92-1.05 (4H, m), 1.95-2.11 (1H, m), 7.05 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.56-7.75 (3H, m), 7.80-7.91 (2H, m), 7.98 (1H, dt, $J = 7.4, 1.5$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 10.48 (1H, br s), 13.00 (1H, br s).

實施例 28

5-溴-N-[4-氯-5-({7-氰基-2-[(環丙基羰基)胺基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺之製造



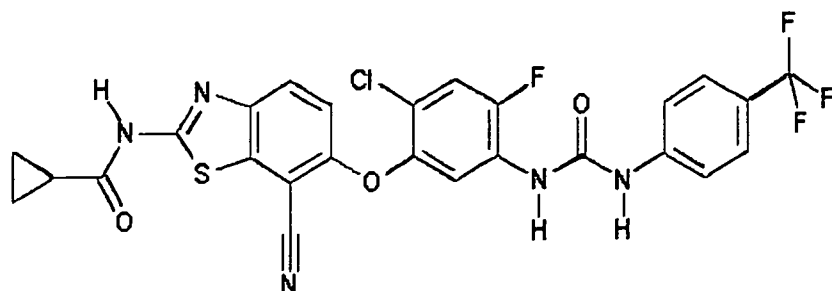
於 5-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸(68 mg, 0.331 mmol)之四氫呋喃(1 mL)溶液中，添加草醯氯(35 μL , 0.408 mmol)與 N,N-二甲基甲醯胺(5 μL)，此混合物於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮反應混合物，使殘留物溶於 N,N-二甲基乙醯胺(1 mL)中。添加實施例 23(vi)製得之 N-[6-(5-胺基-2-氯-4-

氟苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺(90 mg, 0.223 mmol)至該溶液中，於室溫攪拌此混合物 1 小時。以乙酸乙酯(15 mL)稀釋反應混合物，相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(7 mL)及飽和鹽水(7 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=60/40→100/0)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(34 mg, 26%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0.88-1.14 (4H, m), 1.95-2.10 (1H, m), 3.86 (3H, s), 7.02 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.17 (1H, s), 9.92 (1H, s), 12.99 (1H, s).

實施例 29

N-{6-[2-氯-4-氟-5-({[4-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯氧基]-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲醯胺之製造



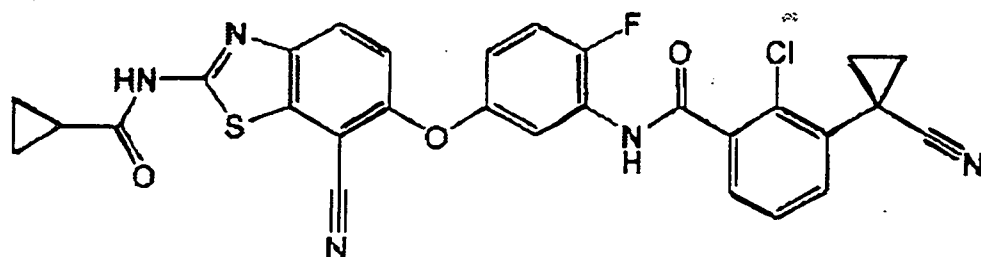
使實施例 23(vi)製得之 N-[6-(5-胺基-2-氯-4-氟苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg, 0.372 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中，添加 1-

異氰酸基-4-(三氟甲基)苯(69 μ L, 0.484 mmol), 此混合物於室溫攪拌 12 小時。以乙酸乙酯(10 mL)稀釋反應混合物, 相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(5 mL)及飽和鹽水(5 mL)洗滌, 以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質, 減壓濃縮濾液。所得殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化(甲醇/乙酸乙酯=0/100 $\rightarrow$ 5/95), 減壓濃縮所得溶液。殘留物以丙酮/正己烷再結晶, 得到呈白色粉末之標題化合物(115 mg, 52%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.91-1.12 (4H, m), 1.95-2.06 (1H, m), 7.02 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.55-7.68 (4H, m), 7.78 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.97 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 9.50 (1H, s), 13.00 (1H, s).

實施例 30

2-氯-3-(1-氰基環丙基)-N-[5-({7-氰基-2-[(環丙基羰基)胺基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)-2-氟苯基]苯甲醯胺之製造



(i) 2-(3-胺基-4-氟苯氧基)-5-硝基苯甲腈之製造

於 3-氰基-4-氟硝基苯(9.36 g, 56.3 mmol)與 3-胺基-4-氟苯酚(7.16 g, 56.3 mmol)之 N,N -二甲基甲醯胺

(150 mL)溶液中，添加碳酸鉀(11.7 g, 84.5 mmol)，此混合物於室溫攪拌 4 小時。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。添加 5%碳酸氫鈉水溶液(300 mL)至殘留物中，此混合物以乙酸乙酯(270 mL)/四氫呋喃(30 mL)萃取。水層以乙酸乙酯(270 mL)/四氫呋喃(30 mL)萃取，合併之有機層以飽和鹽水(300 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，濾液利用鹼性矽膠管柱層析法純化(溶離液：乙酸乙酯)。減壓濃縮所得溶液，得到呈米色粉末之標題化合物(15.6 g, 定量)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 5.55 (2H, s), 6.33-6.46 (1H, m), 6.60 (1H, dd, $J = 7.6, 3.0$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 11.1, 8.7$ Hz), 8.44 (1H, dd, $J = 9.4, 2.7$ Hz), 8.83 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

(ii) N-[5-(2-氟基-4-硝基苯氧基)-2-氟苯基]-2,2,2-三氟乙醯胺之製造

於 2-(3-胺基-4-氟苯氧基)-5-硝基苯甲腈(10 g, 36.6 mmol)之四氫呋喃(100 mL)溶液中，添加三氟乙酸酐(9.99 mL, 47.6 mmol)，此混合物於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮反應混合物，殘留物以乙酸乙酯(450 mL)/四氫呋喃(50 mL)稀釋，相繼以飽和碳酸氫鈉水溶液(500 mL $\times$ 2)及飽和鹽水(500 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，濾液利用矽膠管柱層析法純化(溶離液：乙酸乙酯)。減壓濃縮所得溶液，得到呈白色粉末之標題化合物(12.6 g, 93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 7.06 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.35-7.45 (1H, m), 7.51-7.63 (2H, m), 8.47 (1H, dd, $J = 9.4, 2.8$ Hz), 8.88 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 11.51 (1H, s).

(iii) N-[5-(4-氨基-2-氰基苯氧基)-2-氟苯基]-2,2,2-三氟乙醯胺之製造

於 N-[5-(2-氰基-4-硝基苯氧基)-2-氟苯基]-2,2,2-三氟乙醯胺 (6.00 g, 16.3 mmol) 之甲醇 (160 mL) 溶液中，添加 10% 鈦-碳 (600 mg)，於室溫、氬氣氛圍 (1 atm) 下，攪拌此混合物 2 小時。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液，得到呈灰色油之標題化合物 (5.44 g, 99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 5.53 (2H, s), 6.84-7.00 (4H, m), 7.09 (1H, dd, $J = 6.2, 3.2$ Hz), 7.33 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 11.20 (1H, br s).

(iv) N-{5-[(2-氨基-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]-2-氟苯基}-2,2,2-三氟乙醯胺之製造

使硫氰酸鉀 (7.72 g, 79.4 mmol) 懸浮於乙酸 (30 mL) 中，於室溫攪拌此懸浮液 10 分鐘。添加 N-[5-(4-氨基-2-氰基苯氧基)-2-氟苯基]-2,2,2-三氟乙醯胺 (5.4 g, 15.9 mmol) 之乙酸 (200 mL) 溶液至所得溶液中，此混合物於室溫再攪拌 10 分鐘。緩緩逐滴添加溴 (5.05 g, 31.5 mmol) 之乙酸 (30 mL) 溶液至所得溶液中。逐滴添加完後，於室溫攪拌該混合物 12 小時。過濾分離所得黃色不溶物質，以乙酸洗滌。合併濾液及洗液，減壓濃縮此混合物。使所得殘留

物懸浮於乙酸乙酯(500 mL)中，相繼以飽和碳酸氫鈉水溶液(250 mL×2)及飽和鹽水(250 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，濾液利用矽膠管柱層析法純化(分離液：乙酸乙酯)。減壓濃縮所得溶液，得到呈淡黃色粉末之標題化合物(5.36 g, 85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 7.00 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.10-7.19 (1H, m), 7.26 (1H, dd, $J = 6.1, 3.1$ Hz), 7.42 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.91 (2H, s), 11.34 (1H, s).

(v) N-(7-氟基-6-{4-氟-3-[(三氟乙醯基)胺基]苯氧基}-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺之製造

於 N-{5-[(2-胺基-7-氟基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]-2-氟苯基}-2,2,2-三氟乙醯胺(1.0 g, 2.52 mmol)之四氫呋喃(10 mL)溶液中，添加吡啶(1.0 mL, 12.5 mmol)與環丙烷甲醯氯($395\ \mu\text{L}$, 4.35 mmol)，此混合物於室溫攪拌 10 小時。添加吡啶(4.0 mL, 50 mmol)與環丙烷甲醯氯($100\ \mu\text{L}$, 1.10 mmol)，此混合物進一步於室溫攪拌 1 小時。以乙酸乙酯(100 mL)稀釋反應混合物，相繼以 1N 鹽酸(20 mL×2)、5%碳酸氫鈉水溶液(100 mL)及飽和鹽水(100 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=30/70→80/20)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯/正己烷結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(410 mg, 38%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 0.95-1.05 (4H, m), 1.97-2.09 (1H, m), 7.16 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.19-7.28 (1H, m), 7.36 (1H, dd, $J = 6.2, 3.0$ Hz), 7.46 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 11.36 (1H, s), 12.99 (1H, s).

(vi) N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)-7-氟基-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺之製造

於硼氫化鈉(586 mg, 15.5 mmol)之乙醇(7 mL)溶液中，逐滴添加甲醇(3 mL)。於此懸浮液中，添加 N-(7-氟基-6-{4-氟-3-[(三氟乙醯基)胺基]苯氧基}-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺(360 mg, 0.775 mmol)。此反應混合物於 60°C 攪拌 1 小時，冷卻至室溫，並予以減壓濃縮。所得殘留物以乙酸乙酯(100 mL)稀釋，相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(100 mL)及飽和鹽水(100 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=80/20 $\rightarrow$ 100/0)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯/正己烷再結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(194 mg, 68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 0.89-1.07 (4H, m), 1.95-2.08 (1H, m), 5.40 (2H, s), 6.16-6.35 (1H, m), 6.49 (1H, dd, $J = 7.6, 3.0$ Hz), 6.96-7.11 (2H, m), 8.00 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 12.94 (1H, br s).

(vii) 2-氟-3-(1-氟基環丙基)-N-[5-({7-氟基-2-[(環丙基羰基)胺基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)-2-氟苯基]苯甲

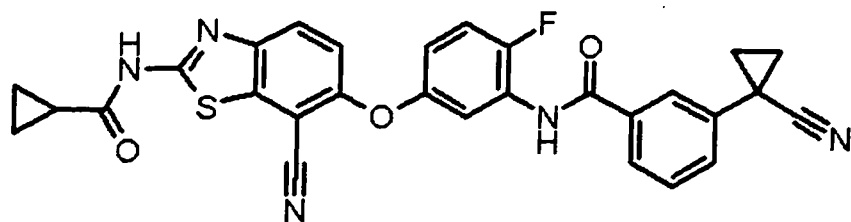
醯胺之製造

於 2-氯-3-(1-氰基環丙基)苯甲酸(60 mg, 0.272 mmol)之四氫呋喃(1.5 mL)溶液中，添加草醯氯(29 μ L, 0.340 mmol)與 N,N-二甲基甲醯胺(15 μ L)，此混合物於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮反應混合物，使殘留物溶於 N,N-二甲基乙醯胺(2 mL)中。添加 N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)-7-氟基-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺(84 mg, 0.227 mmol)至該溶液中，於室溫攪拌此混合物 30 分鐘。以乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應混合物，相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(25 mL)及飽和鹽水(25 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=30/70 $\rightarrow$ 80/20)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯/正己烷再結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(92 mg, 59%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0.90-1.10 (4H, m), 1.39-1.49 (2H, m), 1.75-1.86 (2H, m), 1.96-2.09 (1H, m), 6.99-7.12 (1H, m), 7.16 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.34-7.52 (2H, m), 7.54-7.69 (2H, m), 7.81 (1H, dd, $J = 6.2, 3.0$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 10.62 (1H, s), 12.99 (1H, s).

實施例 31

3-(1-氰基環丙基)-N-[5-({7-氟基-2-[(環丙基羰基)胺基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)-2-氟苯基]苯甲醯胺之製造

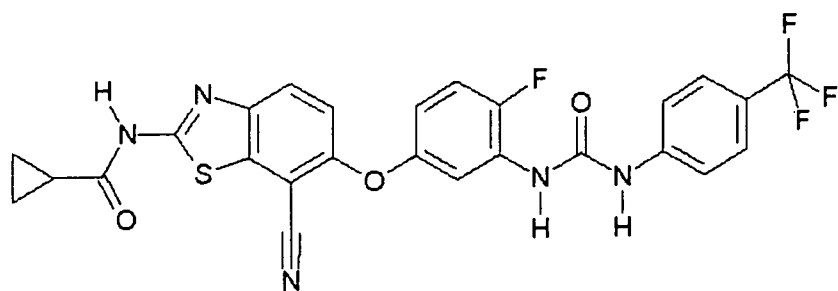


於 3-(1-氰基環丙基)苯甲酸(51 mg, 0.272 mmol)之四氫呋喃(1.5 mL)溶液中，添加草醯氯(29 μ L, 0.340 mmol)與 N,N-二甲基甲醯胺(15 μ L)，此混合物於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮反應混合物，使殘留物溶於 N,N-二甲基乙醯胺(2 mL)中。添加實施例 30(vi)製得之 N-[6-(3-氨基-4-氟苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噁唑-2-基]環丙烷甲醯胺(84 mg, 0.227 mmol)至該溶液中，於室溫攪拌此混合物 30 分鐘。以乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應混合物，相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(25 mL)及飽和鹽水(25 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。殘留物利用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=40/60 $\rightarrow$ 100/0)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯/正己烷再結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(105 mg, 86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0.94-1.06 (4H, m), 1.56-1.65 (2H, m), 1.77-1.84 (2H, m), 1.97-2.10 (1H, m); 7.06-7.21 (2H, m), 7.35-7.63 (4H, m), 7.80-7.92 (2H, m), 8.04 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 10.29 (1H, s), 12.98 (1H, s).

實施例 32

N-{7-氰基-6-[4-氟-3-({[4-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}氨基)苯氧基]-1,3-苯并噁唑-2-基}環丙烷甲醯胺之製造

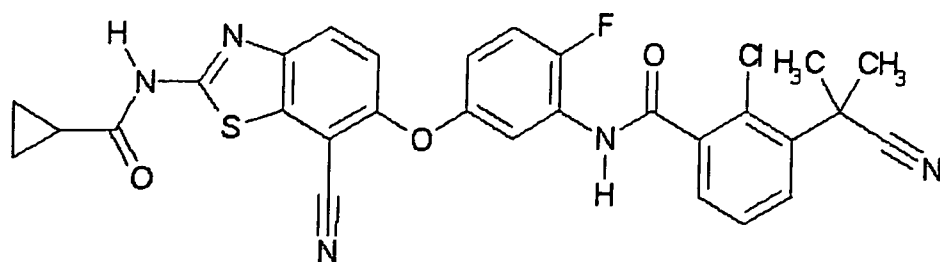


使實施例 30(vi)製得之 N-[6-(3-氨基-4-氟苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噁唑-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg, 0.402 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中，添加 1-異氰酸基-4-(三氟甲基)苯(75 μ L, 0.522 mmol)，此混合物於室溫攪拌 12 小時。以乙酸乙酯(10 mL)稀釋反應混合物，相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(5 mL)及飽和鹽水(5 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=60/40 $\rightarrow$ 100/0)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以丙酮/正己烷再結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(115 mg, 51%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.84-1.22 (4H, m), 1.86-2.07 (1H, m), 6.68-6.92 (1H, m), 7.13 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 11.0, 9.1$ Hz), 7.55-7.73 (4H, m), 7.91-8.13 (2H, m), 8.87 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 9.51 (1H, s), 12.99 (1H, s).

實施例 33

2-氟-N-[5-({7-氰基-2-[(環丙基羰基)氨基]-1,3-苯并噁唑-6-基}氧基)-2-氟苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺之製造

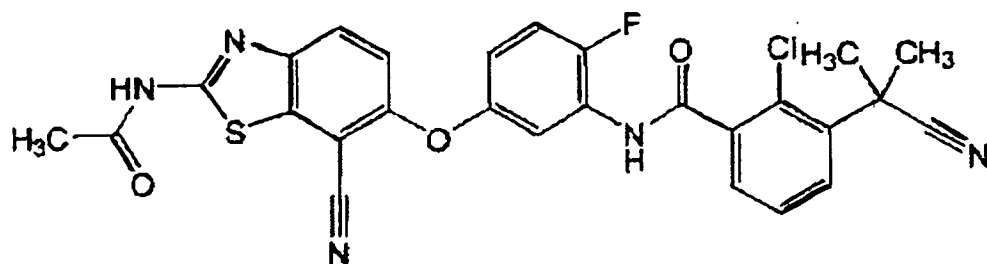


於 2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酸(108 mg, 0.482 mmol)之四氫呋喃(1.5 mL)溶液中，添加草醯氯(52 μ L, 0.601 mmol)與 N,N-二甲基甲醯胺(10 μ L)，此混合物於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮反應混合物，使殘留物溶於 N,N-二甲基乙醯胺(1.5 mL)中。添加實施例 30(vi)製得之 N-[6-(3-氨基-4-氟苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噁唑-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg, 0.407 mmol)至該溶液中，於室溫攪拌此混合物 10 分鐘。以乙酸乙酯(10 mL)稀釋反應混合物，相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(5 mL)及飽和鹽水(5 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=50/50 $\rightarrow$ 100/0)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯/正己烷再結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(116 mg, 50%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.90-1.10 (4H, m), 1.84 (6H, s), 1.93-2.12 (1H, m), 7.07 (1H, dt, $J = 8.8, 3.5$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 10.1, 9.2$ Hz), 7.46-7.72 (3H, m), 7.81 (1H, dd, $J = 6.2, 3.0$ Hz), 8.04 (1H, d), 10.65 (1H, s), 12.99 (1H, s).

實施例 34

N-(5-{[2-(乙醯基胺基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}-2-氟苯基)-2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺之製造



(i) N-(5-{[2-(乙醯基胺基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺之製造

於實施例 30(iv)製得之 N-{5-[(2-胺基-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]-2-氟苯基}-2,2,2-三氟乙醯胺(1.5 g, 3.78 mmol)之四氫呋喃(20 mL)溶液中，添加吡啶(20 mL)與乙醯氯(403 μ L, 5.67 mmol)，此混合物於室溫攪拌 2 小時。以乙酸乙酯(300 mL)稀釋反應混合物，相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(150 mL)及飽和鹽水(150 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=30/70 $\rightarrow$ 100/0)，減壓濃縮所得溶液，得到呈白色粉末之標題化合物(740 mg, 45%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2.25 (3H, s), 7.15 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.19-7.27 (1H, m), 7.33-7.39 (1H, m), 7.41-7.51 (1H, m), 8.05 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 11.38 (1H, s), 12.71 (1H, s).

(ii) N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑

-2-基]乙醯胺之製造

於硼氫化鈉(3.0 g, 79.4 mmol)之乙醇(30 mL)溶液中，逐滴添加甲醇(6 mL)。於此懸浮液中，添加 N-(5-{[2-(乙醯基胺基)-7-氟基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺(700 mg, 1.60 mmol)。於室溫攪拌反應混合物 20 分鐘，並予以減壓濃縮。所得殘留物以乙酸乙酯(150 mL)稀釋，相繼以飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)及飽和鹽水(100 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=50/50→100/0)。減壓濃縮所得溶液，得到呈白色粉末之標題化合物(260 mg, 48%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2.24 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.27 (1H, dt, $J = 8.7, 3.3$ Hz), 6.49 (1H, dd, $J = 7.6, 3.0$ Hz), 6.98-7.16 (2H, m), 8.00 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 12.67 (1H, s).

(iii) N-(5-{[2-(乙醯基胺基)-7-氟基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}-2-氟苯基)-2-氯-3-(1-氟基-1-甲基乙基)苯甲醯胺之製造

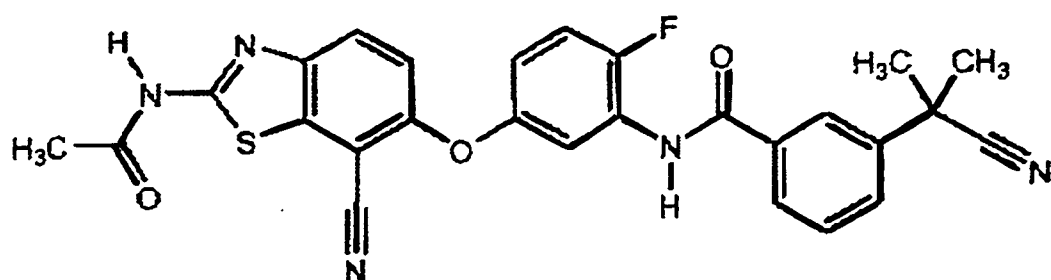
於 2-氯-3-(1-氟基-1-甲基乙基)苯甲酸(156 mg, 0.697 mmol)之四氫呋喃(2 mL)溶液中，添加草醯氯(75 μL , 0.875 mmol)與 N,N-二甲基甲醯胺(20 μL)，此混合物於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮反應混合物，使殘留物溶於 N,N-二甲基乙醯胺(2 mL)中。添加 N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧

基)-7-氟基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺(200 mg, 0.584 mmol)至該溶液中，於室溫攪拌此混合物 8 小時。以乙酸乙酯(20 mL)稀釋反應混合物，相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(20 mL)及飽和鹽水(20 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物相繼利用鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/正己烷=40/60→100/0)及矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/正己烷=70/30→100/0)純化，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯再結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(164 mg, 51%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 1.84 (6H, s), 2.24 (3H, s), 7.07 (1H, dt, $J = 8.8, 3.4$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.35-7.46 (1H, m), 7.47-7.61 (2H, m), 7.66 (1H, dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J = 6.3, 3.1$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 10.65 (1H, s), 12.69 (1H, s).

實施例 35

N-(5-{[2-(乙醯基胺基)-7-氟基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}-2-氟苯基)-3-(1-氟基-1-甲基乙基)苯甲醯胺之製造



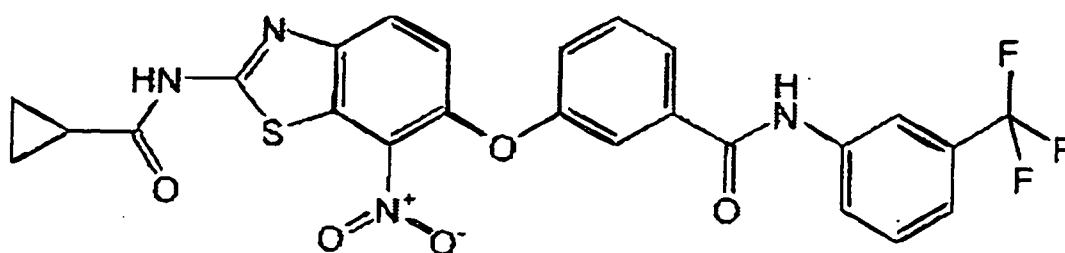
於 3-(1-氟基-1-甲基乙基)苯甲酸(66 mg, 0.350 mmol)之四氫呋喃(1 mL)溶液中，添加草醯氯(37 μL , 0.438 mmol)

與 N,N-二甲基甲醯胺 (10 μ L)，此混合物於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮反應混合物，使殘留物溶於 N,N-二甲基乙醯胺 (1 mL) 中。添加實施例 34(ii) 製得之 N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)-7-氟基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺 (100 mg, 0.292 mmol) 至該溶液中，於室溫攪拌此混合物 1 小時。以乙酸乙酯 (25 mL) 稀釋反應混合物，相繼以 5% 碳酸氫鈉水溶液 (50 mL) 及飽和鹽水 (50 mL) 洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物相繼利用鹼性矽膠管柱層析法 (乙酸乙酯/正己烷=60/40 $\rightarrow$ 100/0) 及矽膠管柱層析法 (乙酸乙酯/正己烷=60/40 $\rightarrow$ 100/0) 純化，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯/正己烷結晶，得到呈白色粉末之標題化合物 (43 mg, 28%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.74 (6H, s), 2.25 (3H, s), 7.05-7.21 (2H, m), 7.42 (1H, dd, J = 10.0, 9.1 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 6.2, 3.0 Hz), 7.59 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.71-7.81 (1H, m), 7.88-7.96 (1H, m), 8.00-8.09 (2H, m), 10.31 (1H, s), 12.69 (1H, s).

實施例 36

3-({2-[(環丙基羰基)胺基]-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺之製造



(i) 3-(4-胺基-2-硝基苯氧基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺之製造

於 4-氟-3-硝基苯胺(1.0 g, 6.40 mmol)與 3-羥基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺(1.80 g, 6.40 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)溶液中，添加碳酸鉀(1.32 g, 9.60 mmol)，此混合物於 100°C 攪拌 14 小時。冷卻反應混合物至室溫，過濾分離不溶物質，以乙酸乙酯(150 mL)洗滌。合併濾液及洗液，減壓濃縮此混合物。所得殘留物以乙酸乙酯(100 mL)稀釋，相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(100 mL)及飽和鹽水(100 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=30/70→100/0)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯/正己烷結晶，得到呈橘紅色粉末之標題化合物(1.70 g, 64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 5.76 (2H, s), 6.94 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz), 7.05-7.15 (2H, m), 7.22 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.40-7.55 (3H, m), 7.60 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.63-7.77 (1H, m), 8.03 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.23 (1H, s), 10.57 (1H, s).

(ii) 3-[(2-胺基-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺之製造

於硫氰酸鉀(740 mg, 7.64 mmol)之乙酸(22 mL)溶液中，添加 3-(4-胺基-2-硝基苯氧基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺(800 mg, 1.91 mmol)，此混合物於室溫攪拌

10 分鐘。緩緩逐滴添加溴(320 mg, 2.00 mmol)之乙酸(12 mL)溶液至所得溶液中，於室溫攪拌此混合物 6 小時。過濾分離所得黃色不溶物質，以乙酸洗滌。合併濾液及洗液，減壓濃縮此混合物。使所得殘留物懸浮於乙酸乙酯(100 mL)中，相繼以飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL×2)及飽和鹽水(100 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=30/70→100/0)，減壓濃縮所得溶液，得到呈橘紅色粉末之標題化合物(290 mg, 32%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7.17-7.27 (2H, m), 7.41-7.49 (1H, m), 7.50-7.65 (3H, m), 7.67-7.81 (2H, m), 7.90 (2H, br. s.), 8.02 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.23 (1H, s), 10.58 (1H, s).

(iii) 3-({2-[(環丙基羰基)胺基]-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺之製造

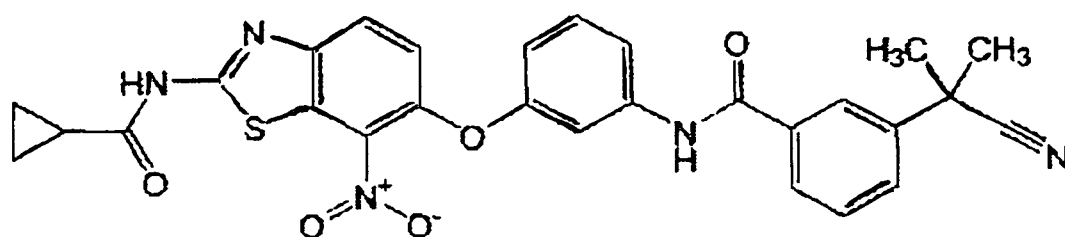
於 3-[(2-胺基-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺(200 mg, 0.421 mmol)之吡啶(4 mL)溶液中，添加環丙烷甲醯氯(76 μ L, 0.842 mmol)。此混合物於室溫攪拌 8 小時。減壓濃縮反應混合物。所得殘留物以乙酸乙酯(50 mL)稀釋，相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(50 mL)及飽和鹽水(50 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=40/60→100/0)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯/正己烷再結晶，得

到呈淡黃色粉末之標題化合物(97 mg, 42%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 0.95-1.05 (4H, m), 2.00-2.09 (1H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.56-7.63 (2H, m), 7.64-7.69 (1H, m), 7.81 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.22 (1H, br s), 10.58 (1H, s), 12.91 (1H, br s).

實施例 37

3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]苯甲醯胺之製造



(i) N-[3-(4-胺基-2-硝基苯氧基)苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺之製造

於實施例 1(i)製得之 3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-(3-羥基苯基)苯甲醯胺(20 g, 71.3 mmol)與 4-氟-3-硝基苯胺(10.9 g, 69.9 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(150 mL)溶液中，添加碳酸鉍(33.8 g, 104 mmol)，此混合物於 80°C 攪拌 16 小時。冷卻反應混合物至室溫，過濾分離不溶物質，以乙酸乙酯洗滌。合併濾液及洗液，減壓濃縮此混合物。所得殘留物以乙酸乙酯(300 mL)稀釋，相繼以水(300 mL)

及飽和鹽水(150 mL×2)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化(溶離液：乙酸乙酯)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯/正己烷結晶，得到呈橘紅色粉末之標題化合物(23.8 g, 82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.74 (6H, s), 5.71 (2H, s), 6.61-6.74 (1H, m), 6.93 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.31 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.39 (1H, t, $J = 2.1$ Hz), 7.45-7.52 (1H, m), 7.58 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.68-7.79 (1H, m), 7.90 (1H, dt, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 7.99 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 10.33 (1H, s).

(ii) N-{3-[(2-胺基-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]苯基}-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺之製造

於硫氰酸鉀(18.6 g, 192 mmol)之乙酸(1.0 L)溶液中，添加 N-[3-(4-胺基-2-硝基苯氧基)苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺(20 g, 48 mmol)，此混合物於 50 °C 攪拌 10 分鐘。冷卻所得溶液至室溫，緩緩逐滴添加溴(8.05 g, 50.4 mmol)之乙酸(200 mL)溶液，此混合物於室溫攪拌 16 小時。然後，添加硫氰酸鉀(9.3 g, 96 mmol)與溴(4.02 g, 25.2 mmol)之乙酸(100 mL)溶液，此混合物進一步於室溫攪拌 4 小時。過濾分離所得黃色不溶物質，以乙酸洗滌。合併濾液及洗液，減壓濃縮此混合物。使所得殘留物懸浮於乙酸乙酯(600 mL)中，加水(300 mL)，此

混合物以 8N 氫氧化鈉水溶液中和。有機層相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(300 mL)及飽和鹽水(300 mL×2)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，濾液利用鹼性矽膠管柱層析法純化(溶離液：乙酸乙酯)。減壓濃縮所得溶液，得到呈黃色粉末之標題化合物(7.8 g, 34%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 1.73 (6H, s), 6.71-6.88 (1H, m), 7.21 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.36 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.44 (1H, t, $J = 2.1$ Hz), 7.51-7.63 (2H, m), 7.67-7.78 (2H, m), 7.83-7.93 (3H, m), 7.98 (1H, t, $J = 1.7$ Hz), 10.34 (1H, s).

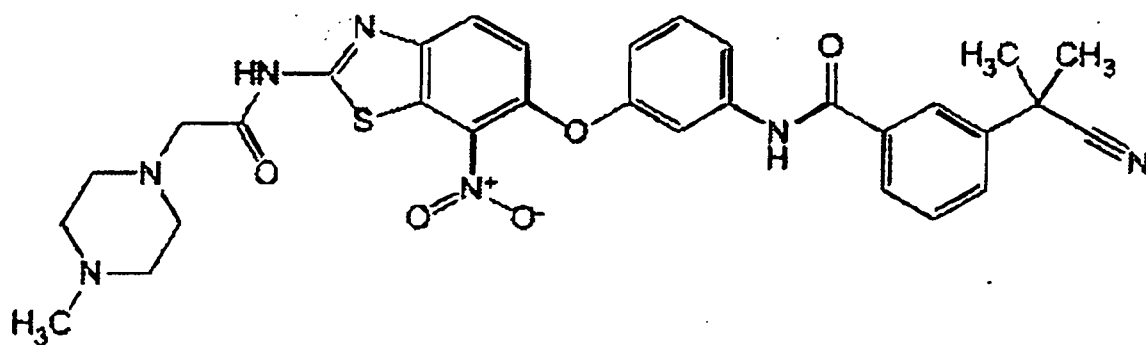
(iii) 3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]苯甲醯胺之製造

4°C 下，於 N-{3-[(2-胺基-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]苯基}-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺(3.0 g, 6.33 mmol)之吡啶(30 mL)溶液中，添加環丙烷甲醯氯(1.15 mL, 12.7 mmol)，此混合物於室溫攪拌 4 小時。減壓濃縮反應混合物。所得殘留物以乙酸乙酯(300 mL)/四氫呋喃(30 mL)稀釋，相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(200 mL)及飽和鹽水(200 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=30/70→100/0)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯/正己烷再結晶，得到呈黃色粉末之標題化合物(2.71 g, 79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 0.95-1.05 (4H, m), 1.73 (6H, s), 1.98-2.09 (1H, m), 6.81-6.92 (1H, m), 7.33-7.47 (2H, m), 7.49-7.65 (3H, m), 7.71-7.78 (1H, m), 7.90 (1H, dt, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 7.99 (1H, t, $J = 1.7$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 10.38 (1H, s), 12.90 (1H, br s).

實施例 38

3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-{3-[(2-{[(4-甲基哌啶-1-基)乙醯基]胺基}-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]苯基}苯甲醯胺之製造



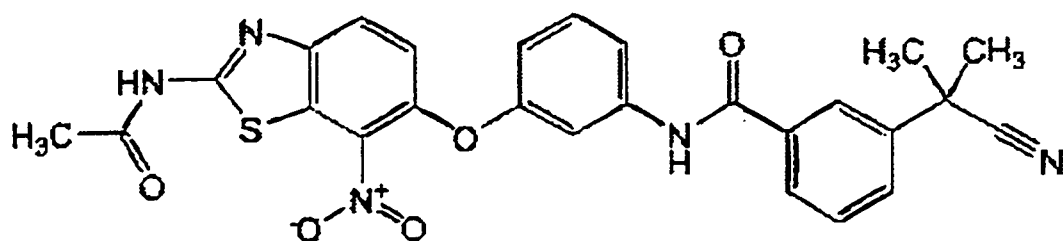
於實施例 37(ii)製得之 N-{3-[(2-胺基-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]苯基}-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺(150 mg, 0.32 mmol)之二甲基乙醯胺(2 mL)溶液中，添加氯乙醯氯(55 μL , 0.70 mmol)，此混合物於室溫攪拌 2 小時。以乙酸乙酯(25 mL)稀釋反應混合物，相繼以 5% 碳酸氫鈉水溶液(25 mL)及飽和鹽水(25 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液，使所得殘留物溶於四氫呋喃(3 mL)中。添加三乙胺(130 μL , 0.95 mmol)與 1-甲基哌啶(105 μL , 0.95 mmol)於該混合物中，

於 60°C 攪拌此混合物 4 小時。冷卻反應混合物至室溫，以乙酸乙酯(25 mL)稀釋，相繼以水(25 mL)及飽和鹽水(25 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液，所得殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化(甲醇/乙酸乙酯=0/100→15/85)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯/異丙醚結晶，得到呈黃色粉末之標題化合物(162 mg, 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.73 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.36 (4H, br s), 2.45-2.63 (6H, m), 6.81-6.90 (1H, m), 7.32-7.45 (2H, m), 7.51-7.64 (3H, m), 7.70-7.77 (1H, m), 7.85-7.93 (1H, m), 7.99 (1H, t, $J = 1.7$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 10.38 (1H, s).

實施例 39

N-(3-{[2-(乙醯基胺基)-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}苯基)-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺之製造



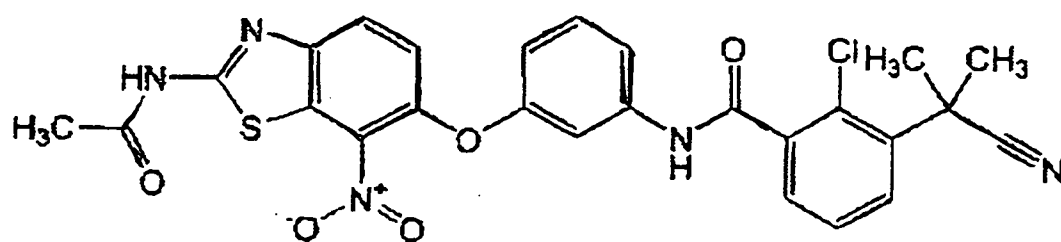
於實施例 37(ii)製得之 N-{3-[(2-胺基-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]苯基}-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺(200 mg, 0.42 mmol)之吡啶(2 mL)溶液中，添加乙醯氯(39 μL , 0.548 mmol)，此混合物於室溫攪拌 2 小時。減壓濃縮反應混合物，使殘留物懸浮於乙酸乙酯(20 mL)中，

相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(20 mL)及飽和鹽水(20 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=50/50→100/0)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯/正己烷/乙醚結晶，得到呈黃色粉末之標題化合物(112 mg, 52%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 1.73 (6H, s), 2.25 (3H, s), 6.81-6.90 (1H, m), 7.31-7.45 (2H, m), 7.52-7.61 (3H, m), 7.71-7.78 (1H, m), 7.83-7.93 (1H, m), 7.99 (1H, t, $J = 1.7$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 10.39 (1H, s), 12.61 (1H, s).

實施例 40

N-(3-{[2-(乙醯基氨基)-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}苯基)-2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺之製造



(i) 2,2,2-三氟-N-(3-羥基苯基)乙醯胺之製造

於 3-氨基苯酚(25 g, 229 mmol)之四氫呋喃(500 mL)溶液中，添加三氟乙酸酐(41 mL, 295 mmol)，此混合物於室溫攪拌 6 小時。以乙酸乙酯(500 mL)稀釋反應混合物，相繼以水(500 mL×2)、5%碳酸氫鈉水溶液(500 mL×2)及飽和鹽水(500 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶

物質，減壓濃縮濾液。殘留物以乙酸乙酯/正己烷結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(45.5 g, 97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 6.56-6.67 (1H, m), 7.02-7.11 (1H, m), 7.13-7.25 (2H, m), 9.63 (1H, s), 11.10 (1H, s).

(ii) N-[3-(4-氨基-2-硝基苯氧基)苯基]-2,2,2-三氟乙醯胺之製造

於 2,2,2-三氟-N-(3-羥基苯基)乙醯胺(5.0 g, 24.4 mmol)與 4-氟-3-硝基苯胺(3.8 g, 24.4 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)溶液中，添加碳酸鉀(8.0 g, 24.5 mmol)，此混合物於 120°C 攪拌 16 小時。冷卻反應混合物至室溫，過濾分離不溶物質，濾液以乙酸乙酯(250 mL)稀釋，相繼以水(250 mL)及飽和鹽水(250 mL $\times$ 2)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=30/70 $\rightarrow$ 70/30)，減壓濃縮所得溶液，得到呈黃色粉末之標題化合物(3.03 g, 36%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 5.75 (2H, s), 6.77 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.02-7.11 (1H, m), 7.20 (2H, br s), 7.35 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.40-7.50 (1H, m), 11.24 (1H, s).

(iii) N-{3-[(2-氨基-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]苯基}-2,2,2-三氟乙醯胺之製造

使硫氰酸鉀(4.3 g, 44.2 mmol)懸浮於乙酸(40 mL)

中，此混合物於室溫攪拌 10 分鐘。添加 N-[3-(4-氨基-2-硝基苯氧基)苯基]-2,2,2-三氟乙醯胺(3.02 g, 8.85 mmol)至所得溶液中，此混合物於室溫再攪拌 10 分鐘。緩緩逐滴添加溴(1.98 g, 12.4 mmol)之乙酸(10 mL)溶液至所得溶液中，於室溫攪拌此混合物 16 小時。過濾分離所得黃色不溶物質，以乙酸洗滌。合併濾液及洗液，減壓濃縮此混合物。使所得殘留物懸浮於乙酸乙酯(400 mL)中，以飽和碳酸氫鈉水溶液(400 mL)洗滌。水層以乙酸乙酯(200 mL)萃取，合併之有機層以飽和鹽水(400 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=40/60→100/0)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯/正己烷結晶，得到呈黃色粉末之標題化合物(1.29 g, 37%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 6.83-6.94 (1H, m), 7.17-7.29 (2H, m), 7.39 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.45-7.52 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.90 (2H, s), 11.24 (1H, br s).

(iv) N-(3-{[2-(乙醯基胺基)-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺之製造

於 N-{3-[(2-氨基-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]苯基}-2,2,2-三氟乙醯胺(1.2 g, 3.0 mmol)之四氫呋喃(20 mL)溶液中，添加吡啶(2.4 mL, 30 mmol)與乙醯氯(340 μL , 4.8 mmol)，此混合物於室溫攪拌 8 小時。以乙酸乙酯(200 mL)稀釋反應混合物，相繼以水(100 mL)、5%

碳酸氫鈉水溶液(100 mL)及飽和鹽水(100 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=50/50→100/0)，減壓濃縮所得溶液，得到呈黃色粉末之標題化合物。此化合物未經純化直接供下一反應使用。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 2.26 (3H, s), 6.92-6.98 (1H, m), 7.30-7.49 (3H, m), 7.50-7.64 (1H, m), 8.16 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 11.32 (1H, br s), 12.62 (1H, br s).

(v) N-[6-(3-胺基苯氧基)-7-硝基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺之製造

使實施例 40(iv)製得之 N-(3-{[2-(乙醯基胺基)-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺(化學計量: 3.0 mmol)溶於四氫呋喃(13.5 mL)/甲醇(4.5 mL)混合溶劑中，添加 2N 氫氧化鈉水溶液(4.5 mL, 9.0 mmol)，此混合物於室溫攪拌 16 小時。以乙酸乙酯(100 mL)稀釋反應混合物，以水(100 mL)洗滌。水層以乙酸乙酯(100 mL)萃取。合併之有機層以飽和鹽水(100 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=50/50→100/0)，減壓濃縮所得溶液，得到呈淡褐色粉末之標題化合物(0.46 g, 45% (兩個步驟之產率))。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 2.25 (3H, s), 5.28 (2H, s), 6.14-6.24 (2H, m), 6.33-6.41 (1H, m), 7.02 (1H,

t, $J = 7.9$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 12.56 (1H, s).

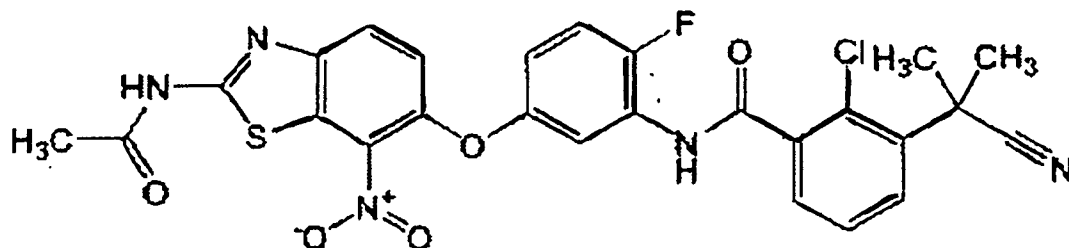
(vi) N-(3-{[2-(乙醯基胺基)-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}苯基)-2-氯-3-(1-氟基-1-甲基乙基)苯甲醯胺之製造

於 2-氯-3-(1-氟基-1-甲基乙基)苯甲酸 (360 mg, 1.60 mmol) 之四氫呋喃 (2 mL) 溶液中，添加草醯氯 (172 μ L, 2.00 mmol) 與 N,N-二甲基甲醯胺 (10 μ L)，此混合物於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮反應混合物，使殘留物溶於 N,N-二甲基乙醯胺 (2.5 mL) 中。添加 N-[6-(3-胺基苯氧基)-7-硝基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺 (460 mg, 1.34 mmol) 至該溶液中，於室溫攪拌此混合物 12 小時。以乙酸乙酯 (50 mL) 稀釋反應混合物，相繼以 5% 碳酸氫鈉水溶液 (50 mL) 及飽和鹽水 (50 mL) 洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物相繼利用矽膠管柱層析法 (乙酸乙酯/正己烷=50/50 $\rightarrow$ 100/0) 及鹼性矽膠管柱層析法 (乙酸乙酯/正己烷=70/30 $\rightarrow$ 100/0) 純化，減壓濃縮所得溶液。殘留物以 2-丁酮/正己烷結晶，得到呈白色粉末之標題化合物 (300 mg, 41%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.83 (6H, s), 2.25 (3H, s), 6.83 (1H, dd, $J = 7.5, 2.4$ Hz), 7.32-7.42 (2H, m), 7.47 (1H, t, $J = 2.1$ Hz), 7.48-7.61 (3H, m), 7.65 (1H, dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 10.67 (1H, s), 12.61 (1H, s).

實施例 41

N-(5-{[2-(乙醯基氨基)-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}-2-氟苯基)-2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺之製造



(i) 2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-(2-氟-5-羥基苯基)苯甲醯胺之製造

使 2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酸(3.0 g, 13.4 mmol)溶於四氫呋喃(67 mL)中，添加草醯氯(1.35 mL, 15.8 mmol)與 N,N-二甲基甲醯胺(20 μ L)。於室溫攪拌反應混合物 1 小時，減壓蒸發溶劑，得到 2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯氯。於 3-氨基-4-氟苯酚(1.62 g, 12.8 mmol)之四氫呋喃(20 mL)溶液中，添加碳酸氫鈉(3.22 g, 38.3 mmol)於水(40 mL)中之懸浮液，此混合物於室溫激烈攪拌。0°C 下，於此混合物中逐滴添加上文製得之 2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯氯之四氫呋喃(20 mL)溶液，此混合物於室溫攪拌 2 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯(100 mL)，分離水層。其有機層以飽和鹽水(150 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，濾液利用鹼性矽膠管柱層析法純化(溶離液：乙酸乙酯)。減壓濃縮所得溶液，所得殘留物以乙酸乙酯/正己烷結晶，得到呈白色粉末

之標題化合物(4.13 g, 97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 1.84 (6H, s), 6.52-6.64 (1H, m), 7.06 (1H, dd, $J = 10.5, 9.0$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 6.6, 3.0$ Hz), 7.46-7.59 (2H, m), 7.65 (1H, dd, $J = 7.5, 2.2$ Hz), 9.46 (1H, s), 10.33 (1H, s).

(ii) N -[5-(4-胺基-2-硝基苯氧基)-2-氟苯基]-2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺之製造

於 2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)- N -(2-氟-5-羥基苯基)苯甲醯胺(2.0 g, 6.01 mmol)與 4-氟-3-硝基苯胺(940 mg, 6.02 mmol)之 N,N -二甲基甲醯胺(12 mL)溶液中，添加碳酸鉍(2.94 g, 9.02 mmol)，此混合物於 80°C 攪拌 16 小時。冷卻反應混合物至室溫，過濾分離不溶物質，以乙酸乙酯洗滌。合併濾液及洗液，減壓濃縮此混合物。所得殘留物以乙酸乙酯(120 mL)稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液(120 mL)洗滌。水層以乙酸乙酯(120 mL)萃取。合併之有機層以飽和鹽水(120 mL $\times$ 2)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=20/80 $\rightarrow$ 100/0)，減壓濃縮所得溶液，得到呈黃色粉末之標題化合物(1.66 g, 59%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 1.84 (6H, s), 5.71 (2H, s), 6.72 (1H, dt, $J = 9.0, 3.6$ Hz), 6.92 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz), 7.01-7.11 (1H, m), 7.19 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.21-7.32 (1H, m), 7.44-7.60 (3H, m), 7.65

(1H, dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz), 10.51 (1H, s).

(iii) N-{5-[(2-胺基-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]-2-氟苯基}-2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺之製造

使硫氰酸鉀(1.63 g, 16.8 mmol)懸浮於乙酸(40 mL)中，於室溫攪拌此懸浮液 10 分鐘。添加 N-[5-(4-胺基-2-硝基苯氧基)-2-氟苯基]-2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺(1.57 g, 3.36 mmol)至所得溶液中，此混合物於室溫再攪拌 10 分鐘。緩緩逐滴添加溴(966 mg, 6.05 mmol)之乙酸(10 mL)溶液至所得溶液中，於室溫攪拌此混合物 2 小時。添加溴(400 mg, 2.50 mmol)之乙酸(5 mL)溶液，此混合物進一步於室溫攪拌 6 小時。過濾分離所得黃色不溶物質，以乙酸洗滌。合併濾液及洗液，減壓濃縮此混合物。使所得殘留物懸浮於乙酸乙酯(400 mL)/四氫呋喃(200 mL)中，相繼以飽和碳酸氫鈉水溶液(500 mL)及飽和鹽水(500 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化(溶離液：乙酸乙酯)，減壓濃縮所得溶液。殘留物利用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=50/50→100/0)，減壓濃縮所得溶液，得到呈黃色粉末之標題化合物(458 mg, 26%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.84 (6H, s), 6.79-6.89 (1H, m), 7.19 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.26-7.35 (1H, m), 7.45-7.61 (2H, m), 7.62-7.74 (3H, m), 7.87 (2H, s), 10.56 (1H, s).

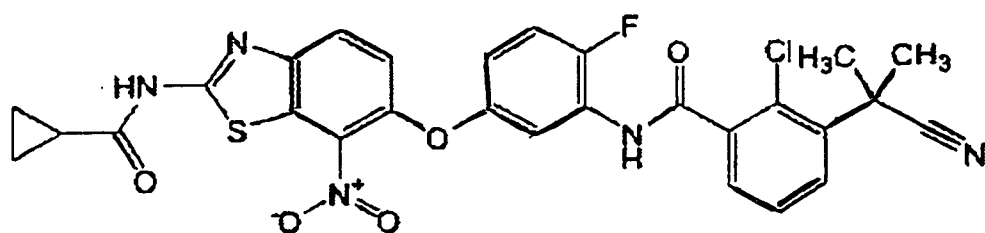
(iv) N-(5-{[2-(乙醯基氨基)-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}-2-氟苯基)-2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺之製造

於 N-{5-[(2-氨基-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]-2-氟苯基}-2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺(199 mg, 0.38 mmol)之吡啶(2 mL)溶液中，添加乙醯氯(41 μ L, 0.57 mmol)，此混合物於室溫攪拌 2 小時。減壓濃縮反應混合物，殘留物以乙酸乙酯(50 mL)稀釋，相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(50 mL)及飽和鹽水(50 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=60/40 $\rightarrow$ 100/0)，減壓濃縮所得溶液，得到呈白色粉末之標題化合物(125 mg, 58%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.84 (6H, s), 2.25 (3H, s), 6.93-7.00 (1H, m), 7.28-7.43 (2H, m), 7.44-7.61 (2H, m), 7.65 (1H, dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J = 6.3, 3.0$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 10.61 (1H, s), 12.60 (1H, br s).

實施例 42

2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-[5-({2-[(環丙基羰基)氨基]-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)-2-氟苯基]苯甲醯胺之製造

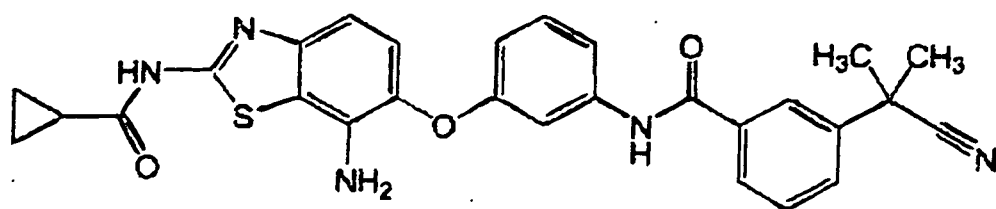


於實施例 41(iii)製得之 N-{5-[(2-胺基-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]-2-氟苯基}-2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺(150 mg, 0.285 mmol)之四氫呋喃(8 mL)溶液中，添加吡啶(160 μ L, 2.0 mmol)與環丙烷甲醯氯(39 μ L, 0.428 mmol)，此混合物於室溫攪拌 1 小時。添加吡啶(160 μ L, 2.0 mmol)與環丙烷甲醯氯(10 μ L, 0.11 mmol)，此混合物於室溫攪拌 6 小時。以乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應混合物，相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(50 mL)及飽和鹽水(50 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=60/40 $\rightarrow$ 100/0)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯/乙醚結晶，得到呈黃色粉末之標題化合物(54 mg, 32%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0.96-1.05 (4H, m), 1.84 (6H, s), 1.99-2.08 (1H, m), 6.90-7.04 (1H, m), 7.30-7.41 (2H, m), 7.47-7.59 (2H, m), 7.65 (1H, dd, J = 7.6, 1.8 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.2, 3.0 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.9 Hz), 10.61 (1H, s), 12.90 (1H, s).

實施例 43

N-[3-({7-胺基-2-[(環丙基羰基)胺基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺之製造



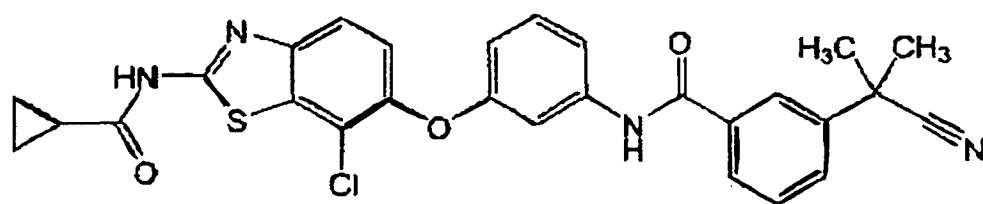
於實施例 37(iii)製得之 3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]苯甲醯胺(2.5 g, 4.62 mmol)之 1-甲基吡咯啉-2-酮(20 mL)/甲醇(50 mL)溶液中，添加 10%鈀-碳(250 mg)，氫氣氛圍下(3 atm)，於室溫攪拌此混合物 24 小時。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物以乙酸乙酯(200 mL)稀釋，相繼以水(200 mL)、5%碳酸氫鈉水溶液(200 mL)及飽和鹽水(200 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=30/70→100/0)，減壓濃縮所得溶液，得到呈淡黃色粉末之標題化合物(870 mg, 37%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0.84-1.03 (4H, m), 1.73 (6H, s), 1.88-2.04 (1H, m), 5.28 (2H, br s), 6.72 (1H, dd, $J = 8.1, 2.8$ Hz), 6.93-7.09 (2H, m), 7.30 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.36 (1H, t, $J = 2.1$ Hz), 7.46-7.53 (1H, m), 7.53-7.60 (1H, m), 7.67-7.78 (1H, m), 7.88 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.97 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 10.30 (1H, s), 12.51 (1H, br s).

實施例 44

N-[3-({7-氯-2-[(環丙基羰基)胺基]-1,3-苯并噻唑-6-基}

氧基)苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺之製造



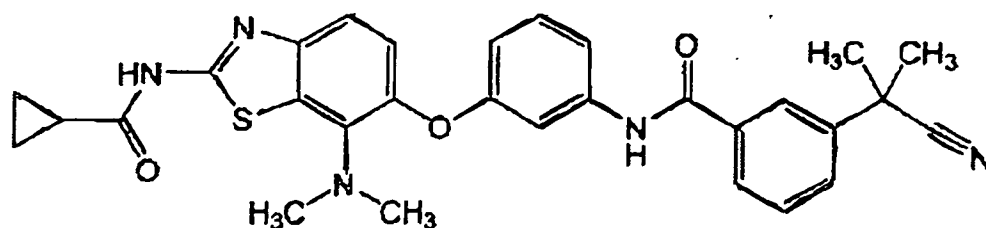
於實施例 43 製得之 N-[3-({7-胺基-2-[(環丙基羰基)胺基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺(200 mg, 0.391 mmol)、氯化銅(I)(77 mg, 0.782 mmol)與氯化銅(II)(157 mg, 1.173 mmol)之乙腈(10 mL)懸浮液中，添加亞硝酸異戊酯(157 μ L, 1.173 mmol)，此混合物於室溫攪拌 14 小時。以乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應混合物，相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(50 mL $\times$ 2)、水(50 mL)及飽和鹽水(50 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=30/70 $\rightarrow$ 100/0)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯/異丙醚結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(64 mg, 31%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0.91-1.02 (4H, m), 1.73 (6H, s), 1.95-2.08 (1H, m), 6.71-6.82 (1H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.36 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.42 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.52-7.63 (2H, m), 7.69-7.80 (2H, m), 7.84-7.92 (1H, m), 7.98 (1H, t, J = 1.7 Hz), 10.34 (1H, s), 12.87 (1H, br s).

實施例 45

3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]

基]-7-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]苯
甲醯胺之製造

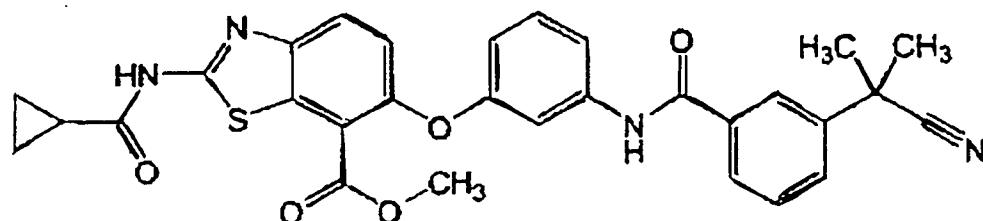


於實施例 43 製得之 N-[3-({7-胺基-2-[(環丙基羰基)胺基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺(100 mg, 0.195 mmol)之乙酸(2 mL)溶液中，添加多聚甲醛(para-formaldehyde)(36 mg, 1.19 mmol)與氰基硼氫化鈉(45 mg, 0.644 mmol)，此混合物於室溫攪拌 12 小時。以乙酸乙酯(10 mL)稀釋反應混合物，相繼以飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)及飽和鹽水(10 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=20/80→80/20)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯/正己烷結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(72 mg, 68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0.88-1.04 (4H, m), 1.73 (6H, s), 1.90-2.06 (1H, m), 2.81 (6H, s), 6.71 (1H, dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.32 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.40 (1H, t, $J = 2.1$ Hz), 7.44-7.53 (2H, m), 7.56 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.68-7.77 (1H, m), 7.88 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.97 (1H, t, $J = 1.7$ Hz), 10.31 (1H, s), 12.60 (1H, br s).

實施例 46

6-[3-({[3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基]羰基}胺基)苯氧基]-2-[(環丙基羰基)胺基]-1,3-苯并噻唑-7-甲酸甲酯之製造



(i) 2-[3-({[3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基]羰基}胺基)苯氧基]-5-硝基苯甲酸甲酯之製造

於實施例 1(i)製得之 3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-(3-羥基苯基)苯甲醯胺(5.0 g, 17.8 mmol)與 2-氟-5-硝基苯甲酸甲酯(3.55 g, 17.8 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)溶液中，添加碳酸鉀(3.68 g, 26.7 mmol)，此混合物於室溫攪拌 16 小時。過濾分離不溶物質，以乙酸乙酯(200 mL)洗滌。合併濾液及洗液，相繼以 5%碳酸氫鈉水溶液(200 mL)及飽和鹽水(200 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化(溶離液：乙酸乙酯)，減壓濃縮所得溶液，得到呈白色粉末之標題化合物(8.45 g, 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.75 (6H, s), 3.88 (3H, s), 6.90-6.99 (1H, m), 7.14 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.43-7.53 (1H, m), 7.55-7.64 (1H, m), 7.64-7.71 (2H, m), 7.72-7.81 (1H, m), 7.88-7.95 (1H, m), 8.02 (1H, t, $J = 1.7$ Hz), 8.41 (1H, dd, $J = 9.3, 3.0$ Hz), 8.64 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 10.49 (1H, s).

(ii) 5-胺基-2-[3-({[3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基]羰基}胺基)苯氧基]苯甲酸甲酯之製造

於 2-[3-({[3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基]羰基}胺基)苯氧基]-5-硝基苯甲酸甲酯(4.00 g, 8.70 mmol)之 1-甲基吡咯啉-2-酮(20 mL)/甲醇(40 mL)/四氫呋喃(10 mL)溶液中，添加 10%鈀-碳(400 mg)，氫氣氛圍(1 atm)下，於室溫攪拌此混合物 14 小時。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物以乙酸乙酯(200 mL)稀釋，相繼以水(100 mL×2)及飽和鹽水(100 mL×2)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化(溶離液：乙酸乙酯)，減壓濃縮所得溶液，得到呈淡黃色油之標題化合物(3.42 g, 92%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.74 (6H, s), 2.69 (3H, s), 5.33 (2H, s), 6.44-6.63 (1H, m), 6.71-6.96 (2H, m), 7.07 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.19-7.32 (2H, m), 7.39-7.44 (1H, m), 7.57 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.68-7.80 (1H, m), 7.83-7.94 (1H, m), 7.98 (1H, t, J = 1.7 Hz), 10.28 (1H, s).

(iii) 2-胺基-6-[3-({[3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基]羰基}胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-7-甲酸甲酯之製造

使硫氰酸鉀(1.02 g, 10.5 mmol)懸浮於乙酸(10 mL)中，此混合物於室溫攪拌 10 分鐘。添加 5-胺基-2-[3-({[3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基]羰基}胺基)苯氧基]苯甲酸甲酯(1.13 g, 2.62 mmol)之乙酸(10 mL)溶液至

所得溶液中，此混合物於室溫再攪拌 10 分鐘。緩緩逐滴添加溴(460 mg, 2.88 mmol)之乙酸(5 mL)溶液至所得溶液中，於室溫攪拌此混合物 3 小時。過濾分離所得黃色不溶物質，以乙酸洗滌。合併濾液及洗液，減壓濃縮此混合物。使所得殘留物懸浮於乙酸乙酯(200 mL)中，相繼以飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)及飽和鹽水(100 mL×2)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=40/60→100/0)，減壓濃縮所得溶液，得到呈白色粉末之標題化合物(1.15 g, 90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.73 (6H, s), 3.74 (3H, s), 6.65-6.73 (1H, m), 7.06 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.25-7.38 (2H, m), 7.44-7.63 (5H, m), 7.67-7.77 (1H, m), 7.82-7.91 (1H, m), 7.97 (1H, t, $J = 1.7$ Hz), 10.29 (1H, s).

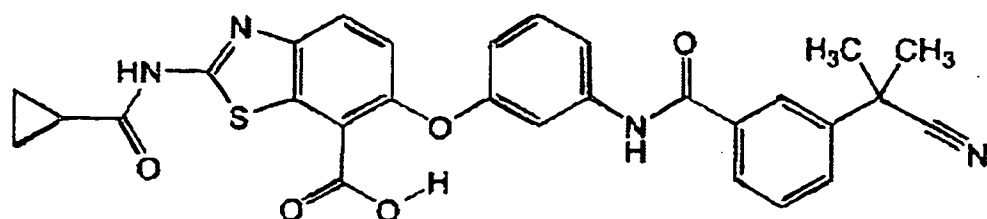
(iv) 6-[3-({[3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基]羰基}胺基)苯氧基]-2-[(環丙基羰基)胺基]-1,3-苯并噻唑-7-甲酸甲酯之製造

於 2-胺基-6-[3-({[3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基]羰基}胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-7-甲酸甲酯(0.92 g, 1.88 mmol)之吡啶(5 mL)溶液中，添加環丙烷甲醯氯(371 μL , 4.1 mmol)，此混合物於室溫攪拌 2 小時。減壓濃縮反應混合物。所得殘留物以乙酸乙酯(100 mL)稀釋，相繼以水(100 mL)及飽和鹽水(100 mL)洗滌，以無水硫酸

鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。使所得殘留物懸浮於甲醇(10 mL)中，添加碳酸鈉(250 mg)，此混合物於室溫攪拌 4 小時。以乙酸乙酯(100 mL)稀釋反應混合物，相繼以水(100 mL)及飽和鹽水(100 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物相繼利用鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/正己烷=40/60→100/0)及矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/正己烷=40/60→60/40)純化，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯/正己烷結晶，得到呈淡黃色粉末之標題化合物(706 mg, 68%)。¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.98 (4H, d, J = 4.2 Hz), 1.73 (6H, s), 1.96-2.08 (1H, m), 3.81 (3H, s), 6.72-6.79 (1H, m), 7.25 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.31-7.42 (2H, m), 7.49-7.63 (2H, m), 7.69-7.77 (1H, m), 7.88 (1H, dt, J = 7.7, 1.3 Hz), 7.97 (1H, t, J = 1.7 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.7 Hz), 10.31 (1H, s), 12.69 (1H, br s).

實施例 47

6-[3-({[3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基]羰基}胺基)苯氧基]-2-[(環丙基羰基)胺基]-1,3-苯并噻唑-7-甲酸之製造



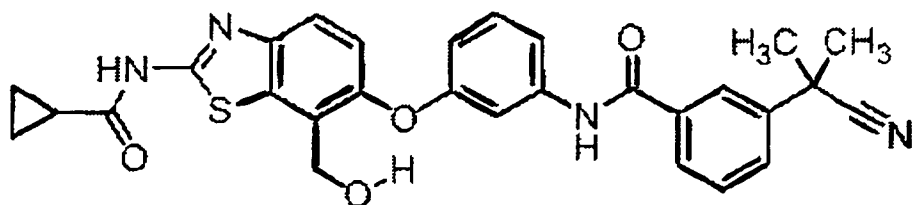
使實施例 46(iv)製得之 6-[3-({[3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基]羰基}胺基)苯氧基]-2-[(環丙基羰基)胺基]-1,3-苯并噻唑-7-甲酸之製造

基]-1,3-苯并噻唑-7-甲酸甲酯(570 mg, 1.02 mmol)溶於四氫呋喃(6 mL)/甲醇(2 mL)/水(2 mL)混合溶劑中，添加氫氧化鋰單水合物(150 mg, 3.66 mmol)，此混合物於室溫攪拌 12 小時。以 1N 鹽酸中和反應混合物，以乙酸乙酯(100 mL)/四氫呋喃(100 mL)稀釋，並以水(100 mL)洗滌。減壓濃縮有機層。所得殘留物利用矽膠管柱層析法純化(甲醇/乙酸乙酯=0/100→10/90)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯/正己烷結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(300 mg, 54%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0.90-1.01 (4H, m), 1.72 (6H, s), 1.94-2.09 (1H, m), 6.70 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.27-7.36 (2H, m), 7.47-7.61 (2H, m), 7.68-7.77 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.92-7.99 (2H, m), 10.30 (1H, s), 12.61 (1H, s), 13.55 (1H, br s).

實施例 48

3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]-7-(羥甲基)-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]苯甲醯胺之製造



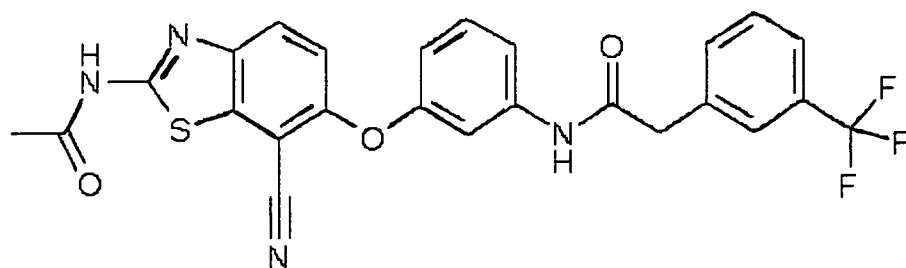
4°C 下，於實施例 46(iv)製得之 6-[3-({[3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基]羰基}胺基)苯氧基]-2-[(環丙基羰基)

胺基]-1,3-苯并噻唑-7-甲酸甲酯(200 mg, 0.369 mmol)之四氫呋喃(8 mL)溶液中，添加三乙胺(101 μ L, 0.738 mmol)與氯甲酸異丁酯(96 μ L, 0.738 mmol)，此混合物於4°C攪拌30分鐘。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。使所得殘留物溶於四氫呋喃(2 mL)中，添加硼氫化鈉(42 mg, 1.10 mmol)與甲醇(2 mL)，此混合物於室溫攪拌2小時。減壓濃縮反應混合物。所得殘留物以乙酸乙酯(20 mL)稀釋，相繼以1N鹽酸(5 mL)、5%碳酸氫鈉水溶液(10 mL)及飽和鹽水(5 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=20/80 $\rightarrow$ 60/40)，減壓濃縮所得溶液，得到呈淡黃色粉末之標題化合物(108 mg, 55%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0.90-1.00 (4H, m), 1.73 (6H, s), 1.93-2.07 (1H, m), 4.74 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.65 (1H, t, $J = 5.3$ Hz), 6.66-6.77 (1H, m), 7.09 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.33 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.37 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 8.3, 0.9$ Hz), 7.57 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.69-7.79 (1H, m), 7.83-7.92 (1H, m), 7.97 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 10.33 (1H, s), 12.51 (1H, br s).

實施例 49

N-(3-{[2-(乙醯基胺基)-7-氟基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}苯基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺之製造

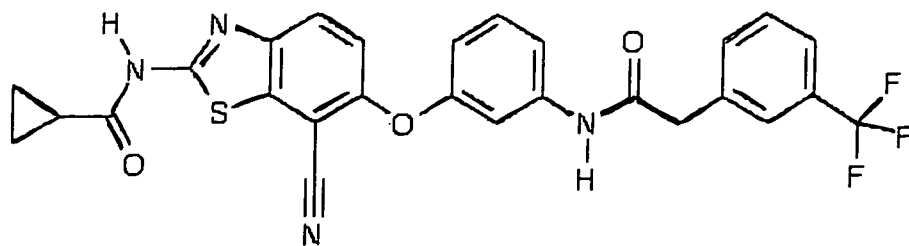


於 85°C，攪拌實施例 12(ii)製得之 N-[6-(3-氨基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺(141 mg, 0.436 mmol)、[3-(三氟甲基)苯基]乙酸(176 mg, 0.872 mmol)、六氟磷酸 0-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎘(331 mg, 0.872 mmol)與吡啶(3 mL)之混合物 12 小時。冷卻反應混合物至室溫，以乙酸乙酯(5 mL)稀釋，相繼以飽和氯化銨水溶液(5 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)及飽和鹽水(5 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。殘留物利用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=40/60→100/0)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯/正庚烷(1/1)再結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(154 mg, 69%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.25 (3H, s), 3.77 (2H, s), 6.76-6.92 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.31-7.42 (2H, m), 7.43-7.49 (1H, m), 7.50-7.65 (3H, m), 7.67 (1H, s), 8.03 (1H, d, J = 9.1 Hz), 10.38 (1H, s), 12.70 (1H, s).

實施例 50

N-{7-氰基-6-[3-({[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲醯胺之製造

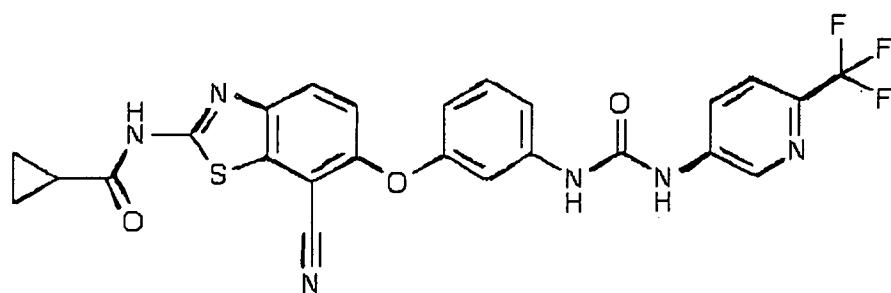


於 85°C，攪拌實施例 3(vi)製得之 N-[6-(3-氨基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噁唑-2-基]環丙烷甲醯胺(100 mg, 0.285 mmol)、[3-(三氟甲基)苯基]乙酸(138 mg, 0.684 mmol)、六氟磷酸 0-(7-氨基苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗(260 mg, 0.684 mmol)與吡啶(2 mL)之混合物 4 小時。冷卻反應混合物至室溫，以乙酸乙酯(5 mL)稀釋，相繼以飽和氯化銨水溶液(5 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)及飽和鹽水(5 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。殘留物利用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=30/70→100/0)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯/正庚烷(1/2)再結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(87 mg, 57%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0.91-1.11 (4H, m), 1.93-2.11 (1H, m), 3.77 (2H, s), 6.79-6.91 (1H, m), 7.15 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.31-7.43 (2H, m), 7.43-7.48 (1H, m), 7.50-7.65 (3H, m), 7.67 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 10.38 (1H, s), 12.99 (1H, s).

實施例 51

N-{7-氰基-6-[3-({[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]胺甲醯基}氨基)苯氧基]-1,3-苯并噁唑-2-基}環丙烷甲醯胺之製造

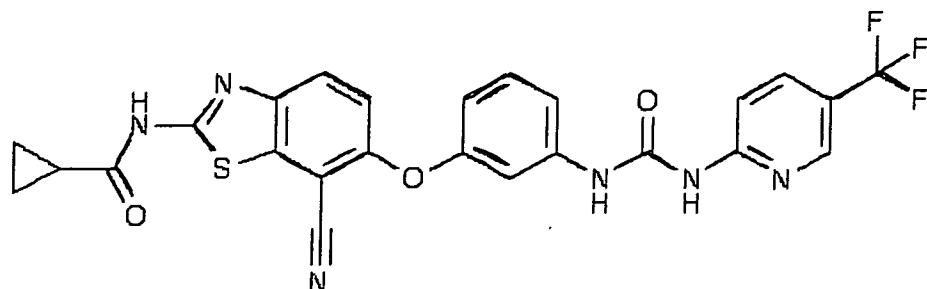


4°C 下，於雙(三氯甲基)碳酸酯(59.3 mg, 0.200 mmol)之四氫呋喃(2 mL)溶液中，添加實施例 3(vi)製得之 N-[6-(3-氨基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg, 0.571 mmol)與三乙胺(158 μ L, 1.14 mmol)，此混合物於相同溫度攪拌 30 分鐘。添加 6-(三氯甲基)吡啶-3-胺(185 mg, 1.14 mmol)至反應混合物中，於 50°C 攪拌此混合物 2 小時。冷卻反應混合物至室溫，以乙酸乙酯(10 mL)稀釋，相繼以飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)及飽和鹽水(5 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化(甲醇/乙酸乙酯=0/100→10/90)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯/正庚烷(1/1)再結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(79 mg, 26%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0.92-1.09 (4H, m), 1.95-2.10 (1H, m), 6.75-6.86 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.22-7.29 (1H, m), 7.33-7.45 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.04 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz), 8.71 (1H, d, J = 2.5 Hz), 9.17 (1H, s), 9.35 (1H, s), 13.00 (1H, br s).

實施例 52

N-{7-氟基-6-[3-({[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]胺甲酯基}胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲酯胺之製造



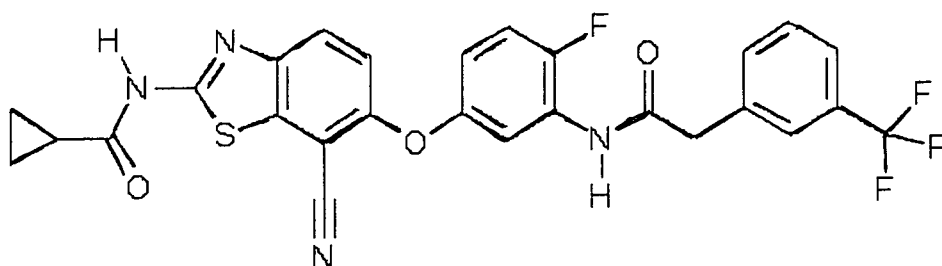
4°C 下，於雙(三氟甲基)碳酸酯(59.3 mg, 0.200 mmol)之四氫呋喃(2 mL)溶液中，添加實施例 3(vi)製得之 N-[6-(3-胺基苯氧基)-7-氟基-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲酯胺(200 mg, 0.571 mmol)與三乙胺(158 μ L, 1.14 mmol)，此混合物於相同溫度攪拌 30 分鐘。添加 5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(185 mg, 1.14 mmol)至反應混合物中，於 50°C 攪拌此混合物 2 小時。冷卻反應混合物至室溫，以乙酸乙酯(10 mL)稀釋，相繼以飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)及飽和鹽水(5 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化(甲醇/乙酸乙酯=0/100 $\rightarrow$ 10/90)，減壓濃縮所得溶液。殘留物以乙酸乙酯/正庚烷(1/1)再結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(113 mg, 37%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0.92-1.09 (4H, m), 1.98-2.14 (1H, m), 6.77-6.89 (1H, m), 7.16 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.26-7.33 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.49 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.11 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 8.54-

8.71 (1H, m), 9.82 (1H, s), 10.16 (1H, s), 12.99 (1H, br s).

實施例 53

N-{7-氰基-6-[4-氟-3-({[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲醯胺之製造



(i) N-(2-氟-5-羥基苯基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺之製造

使[3-(三氟甲基)苯基]乙酸(4.1 g, 20.1 mmol)溶於四氫呋喃(20 mL)中，添加草醯氯(2.1 mL, 24.5 mmol)與N,N-二甲基甲醯胺(5 μ L)。於室溫攪拌反應混合物 1 小時，減壓蒸發溶劑，得到[3-(三氟甲基)苯基]乙醯氯。於3-胺基-4-氟苯酚(2.43 g, 19.1 mmol)之四氫呋喃(20 mL)溶液中，添加碳酸氫鈉(2.41 g, 28.6 mmol)於水(30 mL)中之懸浮液，此混合物於室溫激烈攪拌。逐滴添加上述製得之[3-(三氟甲基)苯基]乙醯氯之四氫呋喃(10 mL)溶液至混合物中，此混合物於室溫攪拌 30 分鐘。添加乙酸乙酯(100 mL)至反應混合物中以分離水層。有機層以飽和鹽水(100 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥。過濾分離不溶物質，所得溶液利用矽膠色層分析法純化(溶離液：乙酸乙酯)，減壓濃縮所得溶液，得到呈淡褐色固體之標題化合物(5.84

g, 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 3.85 (2H, s), 6.46 (1H, dt, $J = 8.6, 3.6$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 11.0, 8.9$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 6.6, 3.0$ Hz), 7.46–7.69 (3H, m), 7.71 (1H, s), 9.35 (1H, s), 9.89 (1H, s).

(ii) N -[5-(2-氰基-4-硝基苯氧基)-2-氟苯基]-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺之製造

於 3-氰基-4-氟硝基苯 (0.530 g, 3.19 mmol) 與 N -(2-氟-5-羥基苯基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺 (1.00 g, 3.19 mmol) 之 N,N -二甲基甲醯胺 (5 mL) 溶液中，添加碳酸鉀 (0.530 g, 3.83 mmol)，此混合物於室溫攪拌 4 小時。以乙酸乙酯 (100 mL) 稀釋反應混合物，相繼以水 (100 mL) 及飽和鹽水 (100 mL) 洗滌，以無水硫酸鎂乾燥。過濾分離不溶物質。所得有機層利用鹼性矽膠管柱層析法純化 (溶離液：50% 乙酸乙酯/正己烷)，減壓濃縮所得溶液，得到呈黃色油之標題化合物 (1.38 g, 94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 3.91 (2H, s), 7.01 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.08–7.16 (1H, m), 7.48 (1H, dd, $J = 10.7, 9.0$ Hz), 7.52–7.66 (3H, m), 7.70 (1H, s), 7.98 (1H, dd, $J = 6.6, 3.0$ Hz), 8.39–8.44 (1H, m), 8.84 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 10.31 (1H, s).

(iii) N -[5-(4-胺基-2-氰基苯氧基)-2-氟苯基]-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺之製造

於 N -[5-(2-氰基-4-硝基苯氧基)-2-氟苯基]-2-[3-

(三氟甲基)苯基]乙醯胺(1.36 g, 2.96 mmol)之乙醇(25 mL)/四氫呋喃(10 mL)溶液中，添加 10%鈀-碳(160 mg)，氬氣氛圍(1 atm)下，於室溫攪拌此混合物 5 小時。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=30/70→100/0)，減壓濃縮含目標產物之溶離份，得到呈米色非晶形之標題化合物(1.17 g, 92%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 3.87 (2H, s), 5.48 (2H, s), 6.72 (1H, dt, J = 8.8, 3.5 Hz), 6.80-7.01 (3H, m), 7.26 (1H, dd, J = 10.6, 9.1 Hz), 7.49-7.65 (4H, m), 7.68 (1H, s), 10.10 (1H, s).

(iv) N-{5-[(2-氨基-7-氟基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]-2-氟苯基}-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺之製造

於 N-[5-(4-氨基-2-氟基苯氧基)-2-氟苯基]-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺(1.15 g, 2.68 mmol)之乙酸(40 mL)溶液中，添加硫氰酸鉀(1.22 g, 12.6 mmol)，此混合物於室溫攪拌 10 分鐘。於 10 分鐘期間內，逐滴添加溴(652 mg, 4.08 mmol)之乙酸(6.5 mL)溶液至所得溶液中。逐滴添加完後，於室溫攪拌此混合物 12 小時。以乙酸(50 mL)稀釋反應混合物，過濾分離不溶物質，以乙酸洗滌，合併濾液及洗液，減壓濃縮此混合物。使所得殘留物懸浮於乙酸乙酯(120 mL)/四氫呋喃(12 mL)中，此懸浮液相繼以飽和碳酸氫鈉水溶液(120 mL)及飽和鹽水(120 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥。過濾分離不溶物質，濾液利用鹼性矽膠管柱

層析法純化(溶離液：乙酸乙酯)，減壓濃縮所得溶液，得到呈米色粉末之標題化合物(1.13 g, 87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 3.87 (2H, s), 6.76-7.01 (2H, m), 7.33 (1H, dd, $J = 10.6, 9.1$ Hz), 7.44-7.66 (4H, m), 7.68 (1H, s), 7.75 (1H, dd, $J = 6.4, 3.0$ Hz), 7.87 (2H, s), 10.17 (1H, s).

(v) N-{7-氟基-6-[4-氟-3-({[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基)胺基]苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲醯胺之製造

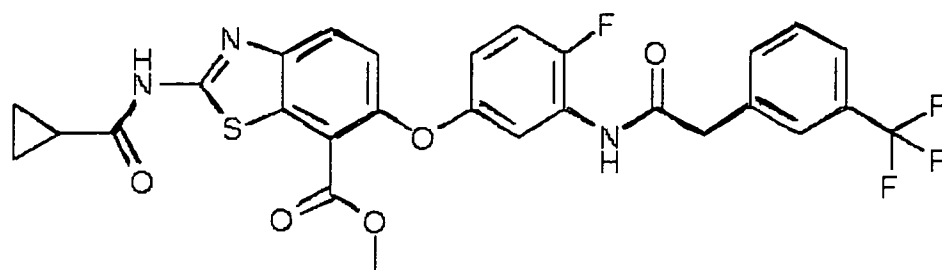
於 N-{5-[(2-胺基-7-氟基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]-2-氟苯基}-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺(980 mg, 2.01 mmol)之 N,N-二甲基乙醯胺(8 mL)溶液中，添加吡啶(242 μL , 3.02 mmol)與環丙烷甲醯氯(255 μL , 2.81 mmol)，此混合物於室溫攪拌 2 小時。添加環丙烷甲醯氯(255 μL , 2.81 mmol)至反應混合物中，此混合物進一步於室溫攪拌 2 小時。加水(20 mL)至反應混合物中，此混合物以乙酸乙酯(20 mL)萃取。有機層相繼以飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)及飽和鹽水(20 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥。過濾分離不溶物質，濾液利用鹼性矽膠管柱層析法純化(溶離液：乙酸乙酯)，減壓濃縮所得溶液。將淡褐色油殘留物以乙醇/水(1/1)結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(1.06 g, 95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 0.89-1.05 (4H, m), 1.97-2.13 (1H, m), 3.88 (2H, s), 6.97 (1H, dt, $J = 8.7, 3.6$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 10.6,$

9.1 Hz), 7.49-7.64 (3H, m), 7.68 (1H, s), 7.83 (1H, dd, $J = 6.4, 3.0$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 10.21 (1H, s), 12.97 (1H, s).

實施例 54

2-[(環丙基羰基)胺基]-6-[4-氟-3-({[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-7-甲酸甲酯之製造



(i) 2-[4-氟-3-({[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}胺基)苯氧基]-5-硝基苯甲酸甲酯之製造

於 2-氟-5-硝基苯甲酸甲酯(1.65 g, 8.29 mmol)與實施例 53(i)製得之 N-(2-氟-5-羥基苯基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺(2.60 g, 8.30 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(17 mL)溶液中，添加碳酸鉀(1.72 g, 12.5 mmol)，此混合物於室溫攪拌 12 小時。以乙酸乙酯(90 mL)稀釋反應混合物，相繼以水(2x90 mL)及飽和鹽水(90 mL)洗滌，以無水硫酸鎂乾燥。過濾分離不溶物質。所得有機層利用鹼性矽膠管柱層析法純化(溶離液：乙酸乙酯)，減壓濃縮所得溶液，得到呈褐色油之標題化合物(3.78 g, 93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 3.85 (3H, s), 3.89 (2H, s), 6.97 (1H, dt, $J = 8.6, 3.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 10.5, 9.0$ Hz), 7.49-7.66

(3H, m), 7.69 (1H, s), 7.84 (1H, dd, $J = 6.6, 5.7$ Hz), 8.35 (1H, dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz), 8.60 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 10.25 (1H, s).

(ii) 5-胺基-2-[4-氟-3-({[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}胺基)苯氧基]苯甲酸甲酯之製造

於 2-[4-氟-3-({[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}胺基)苯氧基]-5-硝基苯甲酸甲酯(3.75 g, 7.62 mmol)之甲醇(40 mL)/四氫呋喃(8 mL)溶液中，添加 10%鈀-碳(400 mg)，氫氣氛圍(1 atm)下，於室溫攪拌此混合物 6 小時。過濾分離不溶物質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用鹼性矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=30/70→80/20)，減壓濃縮含目標產物之溶離份，得到呈黃色油之標題化合物(3.09 g, 87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 3.63 (3H, s), 3.84 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.53 (1H, dt, $J = 8.9, 3.5$ Hz), 6.70-6.85 (2H, m), 7.04 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 10.6, 9.1$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 6.4, 3.0$ Hz), 7.51-7.65 (3H, m), 7.68 (1H, s), 9.99 (1H, s).

(iii) 2-胺基-6-[4-氟-3-({[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-7-甲酸甲酯之製造

於 5-胺基-2-[4-氟-3-({[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}胺基)苯氧基]苯甲酸甲酯(3.00 g, 6.09 mmol)之乙酸(70 mL)溶液中，添加硫氰酸鉀(2.37 g, 24.4 mmol)，此混合物於室溫攪拌 10 分鐘。於 20 分鐘期間內，逐滴添加溴(1.27

mg, 7.92 mmol)之乙酸(35 mL)溶液至所得溶液中。逐滴添加完後,於室溫攪拌此混合物 36 小時。過濾分離不溶物質,以乙酸乙酯(200 mL)洗滌。合併濾液及洗液,減壓濃縮此混合物。使所得殘留物懸浮於乙酸乙酯(100 mL)中,此懸浮液相繼以飽和碳酸氫鈉水溶液(2x100 mL)及飽和鹽水(100 mL)洗滌,以無水硫酸鎂乾燥。過濾分離不溶物質,濾液利用鹼性矽膠管柱層析法純化(溶離液:乙酸乙酯),減壓濃縮所得溶液。所得殘留物以乙酸乙酯/正己烷(1:1)再結晶,得到呈白色粉末之標題化合物(2.78 g, 88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 3.72 (3H, s), 3.84 (2H, s), 6.63 (1H, dt, $J = 8.8, 3.5$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J = 10.6, 9.1$ Hz), 7.49–7.63 (7H, m), 7.67 (1H, s), 10.05 (1H, s).

(iv) 2-[(環丙基羰基)胺基]-6-[4-氟-3-({[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-7-甲酸甲酯之製造

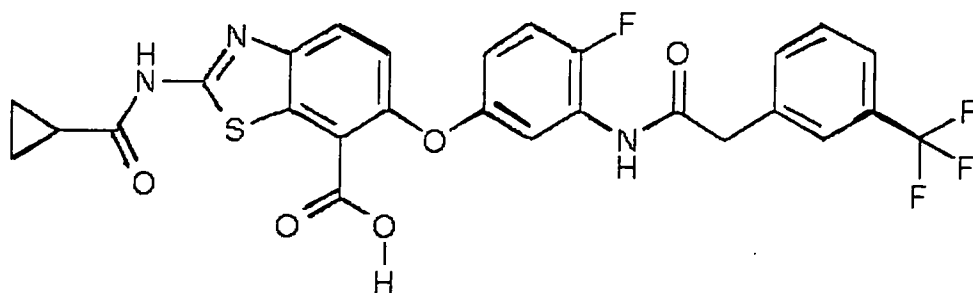
於 2-胺基-6-[4-氟-3-({[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-7-甲酸甲酯(2.50 mg, 4.81 mmol)之四氫呋喃(20 mL)溶液中,添加吡啶(770 μL , 9.62 mmol)與環丙烷甲醯氯(790 μL , 8.66 mmol),此混合物於室溫攪拌 12 小時。以乙酸乙酯(80 mL)稀釋反應混合物,相繼以飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)及飽和鹽水(50 mL)洗滌,將有機層以無水硫酸鎂乾燥。過濾分離不溶物質,減壓濃縮濾液。所得殘留物利用矽膠管柱層析法純化(乙酸乙

酯/正己烷=40/60→80/20)，減壓濃縮含目標產物之溶離份。所製得淡黃色殘留物以乙酸乙酯/正己烷(3/2)再結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(2.25 g, 80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 0.91-1.04 (4H, m), 1.93-2.10 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.85 (2H, s), 6.71 (1H, dt, $J = 8.8, 3.5$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 10.6, 9.1$ Hz), 7.49-7.65 (4H, m), 7.67 (1H, s), 7.96 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 10.09 (1H, s), 12.67 (1H, s).

實施例 55

2-[(環丙基羰基)胺基]-6-[4-氟-3-([3-(三氟甲基)苯基]乙醯基)胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-7-甲酸之製造



於實施例 54(iv)製得之 2-[(環丙基羰基)胺基]-6-[4-氟-3-([3-(三氟甲基)苯基]乙醯基)胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-7-甲酸甲酯(1.50 g, 2.68 mmol)之四氫呋喃(24 mL)/甲醇(8 mL)溶液中，添加氫氧化鋰單水合物(1.05 g, 25.7 mmol)之水(8 mL)溶液，此混合物於室溫攪拌 18 小時。以 1N 鹽酸中和反應混合物，減壓蒸發有機溶劑。過濾收集所得殘留物，以水重複洗滌，得到呈白色粉末之標題化合物(1.27 g, 83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 0.77-1.13 (4H, m), 1.93-2.11 (1H, m), 3.84 (2H, s), 6.67 (1H, dt, $J = 8.9, 3.6$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J = 10.6, 9.1$ Hz), 7.48-7.64 (4H, m), 7.66 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 10.07 (1H, s), 12.61 (1H, s), 13.54 (1H, br s).

調配例 1

含本發明化合物作為活性成分之藥劑，舉例而言，可根據下述配方製造。

1. 膠囊

(1) 實施例 1 化合物	40 mg
(2) 乳糖	70 mg
(3) 結晶纖維素	9 mg
(4) 硬脂酸鎂	1 mg

1 個膠囊 120 mg

摻合(1)、(2)、(3)與 1/2 之(4)，並予以粒化。添加剩餘之(4)，將總量封入明膠膠囊中。

2. 錠劑

(1) 實施例 1 化合物	40 mg
(2) 乳糖	58 mg
(3) 玉米澱粉	18 mg
(4) 結晶纖維素	3.5 mg
(5) 硬脂酸鎂	0.5 mg

1 粒錠劑 120 mg

摻合(1)、(2)、(3)、2/3之(4)及1/2之(5)，並予以粒化。添加剩餘之(4)與(5)至該等細粒中，將此混合物壓縮成型製錠。

調配例 2

使實例 1 製得之化合物(50 mg)溶於日本藥典注射用蒸餾水(50 mL)中，添加日本藥典注射用蒸餾水，使總量成為 100 mL。無菌過濾此溶液。於無菌條件下，裝填該溶液(1 mL)於注射用小瓶中，密封及冷凍乾燥。

實驗例 1

人類BRAF基因之選殖及重組桿狀病毒(baculovirus)之製備

使用人類睪丸 cDNA 庫(Clontech)作為模板，利用 PCR 選殖人類 BRAF 基因。PCR 所用引子係由 BRAF 基因之鹼基序列(Genbank Accession No.: NM_004333)資訊製備，將編碼 Flag 胜肽之鹼基序列與限制酶之識別序列添加至編碼 BRAF 激酶功能部位之區域中，俾使該蛋白質含有 N-端 Flag。茲將諸引子鹼基序列示於下文。

BRAF-U :

5' -AAAGAATTCACCATGGACTACAAGGACGACGATGACAAGACCCCCCTGCCTCATTACCTGGCT-3' (SEQ ID NO:1)

及

BRAF-L :

5' -AAAAGTCGACTCAGTGGACAGGAAACGCACCATAT-3' (SEQ ID NO:2)

PCR 反應係使用 Pyrobest (Takara Shuzo Co., Ltd) 進行。所得 PCR 產物於瓊脂糖凝膠(1%)上進行電泳，自該凝膠回收以 PCR 擴增之 DNA 片段，然後以限制酶 EcoRI 與 SalI 切割。經限制酶處理之 DNA 於瓊脂糖凝膠(1%)上進行電泳，回收所得 DNA 片段。將回收之 DNA 片段連接於經限制酶 EcoRI 與 SalI 切割之質體 pFASTBAC1 (Invitrogen)，得到表現質體 pFB-BRAF，確認該嵌入片段之鹼基序列。此外，使用快速變化定點突變套組(Quick change Site Directed Mutagenesis Kit)(Stratagene)，將突變引入 V600E 中。茲將所用引子之鹼基序列示於下文。

V600E-U：

5' -GGTCTAGCTACAGAGAAATCTCGATGGAG-3' (SEQ ID NO:3)

及

V600E-L：

5' -CTCCATCGAGATTTCTCTGTAGCTAGACC-3' (SEQ ID NO:4)

所得質體經定序確認於 V600E 中引入突變。此 DNA 以限制酶 EcoRI 與 SalI 切割，經限制酶處理之 DNA 於瓊脂糖凝膠(1%)上進行電泳，回收所得 DNA 片段。將回收之 DNA 片段連接於經限制酶 EcoRI 與 SalI 切割之質體 pFASTBAC1 (Invitrogen)，得到表現質體 pFB-V600E。

使用 BAC-TO-BAC 桿狀病毒表現系統(Invitrogen)，製備重組桿狀病毒之病毒原液(stock)BAC-V600E。

實驗例 2

BRAF (V600E)蛋白質之製備

以 1×10^6 個細胞/毫升之濃度，將 SF-21 細胞 (Invitrogen) 接種於含有 10% 胎牛血清(微量)、50 mg/L 健大黴素(Gentamicin)(Invitrogen)與 0.1% Pluronic F-68(Invitrogen)之 Sf-900II SFM 培養基(1 公升(L)，Invitrogen)中，於 27°C、100 rpm 下，使用容積 2 L 之錐形瓶進行振盪培養。培養 24 小時後，添加 13.4 mL 重組桿狀病毒 BAC-V600E 至混合物中，進一步培養此混合物 3 天。此培養基於 2,000 rpm 離心 5 分鐘，得到經病毒感染之細胞。以磷酸鹽緩衝鹽水(Invitrogen)洗滌該等感染細胞，於相同條件下離心後，將該等細胞保存於 -80°C。於冰中將冰凍保存之細胞解凍，使其懸浮於補充有完全蛋白酶抑制劑(Complete Protease Inhibitor) (Boehringer)之緩衝液 A(含有 20% 甘油、0.15 M NaCl 之 50 mM Tris 緩衝液(30 mL, pH 7.4))中，使用 Polytron 均質機(Kinematica)，於 20,000 rpm 以 30 秒進行細胞破碎三次。於 40,000 rpm 離心 30 分鐘，使細胞破碎後之培養基變澄清，以 $0.45 \mu\text{m}$ 過濾器進行過濾。使濾液通過填滿 Anti-FLAG M2 Affinity Gel(4 mL, Sigma)之管柱，流速為約 0.5 毫升/分鐘 (mL/min)。此管柱以緩衝液 A 洗滌，並以含有 100 微克/毫升($\mu\text{g/mL}$) FLAG 胜肽(Sigma)之緩衝液 A 溶離。此濃縮液之緩衝液係使用以緩衝液 A 平衡之 NAP25 管柱(Amersham Bioscience)進行交換，諸溶離份於 -80°C 冰凍保存。

實驗例 3

人類 GSTP1 基因之選殖及 pGPIp 表現質體之製備

使用 PCR-現成 cDNA 人類全球庫 (PCR-ready cDNA human universal library)(Clontech)作為模板，利用 PCR 選殖人類 GSTP1 基因。PCR 所用引子為

GSTP1UNHE：

5' -ATATGCTAGCACCATGCCGCCCTACACCGTG-3' (SEQ ID NO: 5)

及

GSTP1LHIN：

5' -TATAAAGCTTCTGTTTCCCGTTGCCATTGATG-3' (SEQ ID NO: 6)

PCR 反應係使用 Pyrobest (Takara Shuzo Co., Ltd) 進行。所得 PCR 產物於瓊脂糖凝膠(1%)上進行電泳，自該凝膠回收以 PCR 擴增之 DNA 片段，然後以限制酶 NheI 與 HindIII 切割。經限制酶處理之 DNA 於瓊脂糖凝膠(1%)上進行電泳，回收所得 DNA 片段。

編碼 PreScission 蛋白酶識別部位之 DNA 片段係藉由黏合下述合成之 DNA 片段而製備：

PPINSU：

5' -AGCTTGGAGGTGGACTGGAAGTTCTGTTCCAGGGGGCCCCTGG-3' (SEQ ID NO: 7)

與

PPINSL：

5' -GATCCCAGGGGGCCCCTGGAACAGAACTTCCAGTCCACCTCCA-3' (SEQ ID NO: 8)

將編碼 hGSTP1 與 PreScission 蛋白酶識別部位之諸 DNA 片段連接於經限制酶 NheI 與 BamHI 切割之質體 pcDNA3.1，得到表現載體 pGP1p。

實驗例 4

人類 MEK1(K96R)基因之選殖及 GSTP1-MEK1(K96R)表現質體之製備

使用人類肺臟 cDNA 庫(Clontech)作為模板，利用 PCR 選殖人類 MEK1 基因。PCR 所用之引子係由 MEK1 基因之鹼基序列(Genbank Accession No.: NM_002755)資訊製備。茲將諸引子鹼基序列示於下文。

MEK1-U:

5' -AAAAGTCGACATGCCCAAGAAGAAGCCGACGCCCATCC-3'

(SEQ ID NO: 9)

及

MEK1-L:

5' -TTTTGCGGCCGCAGGGGACTCGCTCTTTGTTGCTTCC-3' (SEQ

ID NO: 10)

PCR反應係使用 Pyrobest (Takara Shuzo Co., Ltd) 進行。所得PCR產物於瓊脂糖凝膠(1%)上進行電泳，自該凝膠回收以PCR擴增之DNA片段，然後以限制酶SalI與NotI切割。使經限制酶處理之DNA於瓊脂糖凝膠(1%)上進行電泳，回收所得DNA片段。將回收之DNA片段連接於經限制酶SalI與NotI切割之質體pGEX6P-3(GE healthcare)，得到表現質體pGEX6p-MEK1，確認該嵌入片段之鹼基序列。此外，使用

快速變化定點突變套組(Stratagene)，將突變引入K96R中，得到表現質體 pGEX6P-MEK1(K96R)。

以限制酶BamHI與NotI切割pGEX6P-MEK1(K96R)。使經限制酶處理之DNA於瓊脂糖凝膠(1%)上進行電泳，回收編碼MEK1(K96R)之DNA片段。將回收之DNA片段連接於經限制酶BamHI與NotI切割之質體pGP1p，得到表現質體pGP1p-MEK1(K96R)。

實驗例 5

GSTP1-MEK1 (K96R)之製備

經 GSTP1 標記之 MEK1(K96R)之表現係使用 FreeStyle 293 表現系統(Invitrogen)進行。以 1.1×10^6 個細胞/毫升之濃度，將 FreeStyle 293-F 細胞接種於 1140 ml FreeStyle 293 表現培養基中。以 43 ml Opti-MEM I 培養基稀釋 1730 μ l 293 fectin，並與以 43 ml Opti-MEM I 培養基稀釋之 1300 μ g 表現質體 pGP1p-MEK1(K96R)混合，使其於室溫靜置 20 分鐘，然後添加至 FreeStyle 293-F 細胞中。於 37°C、8% CO₂ 氣體下，以 125 rpm 振盪培養 3 天後，回收細胞，於其中添加 80 ml 懸浮緩衝液(50 mmol/L HEPES (pH 8)、100 mmol/L NaCl、1 mmol/L EDTA、1 mmol/L 正鈣酸鈉、10%(v/v)甘油、完全蛋白酶抑制劑(Roche))後，使用 Polytron 均質機(Kinematica)，於 20,000 rpm 以 20 秒進行細胞破碎兩次。經破碎處理之溶液於 500 g 離心 10 分鐘，其上澄液進一步於 100,000 g 離心 60 分鐘，將後將上澄液裝填於 Glutathione Sepharose 4B(GE Healthcare，

2 cm×5 cm, 15.7 mL)管柱。以 50 mmol/L HEPES (pH 7.5)、0.1 mol/L NaCl、1 mmol/L DTT、1 mM EDTA、10%(v/v)甘油洗滌管柱，並以 0.1 mol/L Tris-HCl、1 mmol/L DTT、10%(v/v)甘油、10 mmol/L 麩胱甘肽溶離。溶離液以 Vivaspin 20-10K(GE Healthcare)濃縮成為 5 mL，將其裝填於以 50 mmol/L HEPES (pH 7.5)、0.1 mol/L NaCl、1 mmol/L DTT、10%(v/v)甘油平衡之 HiLoad 26/60 Superdex 200 pg 管柱(GE Healthcare)。以 Vivaspin 20-10K 濃縮含有 GSTP1-MEK1(K96R)之溶離份。利用 BCA 蛋白質檢驗套組(Pierce)測定蛋白質濃度。

測試例 1

BRAF (V600E)激酶抑制活性之測定

添加溶於二甲亞砷(DMSO)中之測試化合物(2.5 μ L)至含有 30 奈克(ng) BRAF (V600E)酵素以及使用 FreeStyle 293 表現系統(Invitrogen)製備之 250 ng 重組蛋白 GSTP1-MEK1(K96R)之 37.5 μ L 反應溶液(25 mM HEPES(pH 7.5)、10 mM 乙酸鎂、1 mM 二硫蘇糖醇(dithiothreitol))中，此混合物於室溫培育 10 分鐘。添加 10 μ L ATP 溶液(2.5 μ M ATP, 0.1 μ Ci[γ - 32 P]ATP)至所得混合物中，使此混合物於室溫反應 20 分鐘。藉添加 50 μ L 冰冷之 20%三氯乙酸(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)於反應溶液中以終止反應。使反應溶液於 4°C 靜置 30 分鐘，使用細胞收取器(PerkinElmer)將酸可沉澱之溶離份移至 GF/C 過濾板(Millipore Corporation)。此過濾板於 45°C 乾燥 60 分

鐘，於其上添加 40 μ L MicroScinti 0(PerkinElmer)。使用 TopCount(PerkinElmer)測量放射性。利用下式計算測試化合物之激酶抑制率(%)：

$$\text{抑制率(\%)} = (1 - (\text{測試化合物計數} - \text{空白組}) \div (\text{對照組} - \text{空白組})) \times 100$$

使用未添加化合物進行反應的溶液之計數作為“對照組”；使用未添加化合物與酵素的溶液之計數作為“空白組”。

所得結果示於表 1。此等結果顯示，本發明化合物強烈抑制 BRAF (V600E) 激酶之活性。

[表 1]

實施例編號	於 1.0 μ M 之抑制率(%)
1	101
11	101
13	98
21	100
51	100
52	98

測試例 2

結腸癌細胞 HT-29 於試管內之細胞內 MEK 磷酸化抑制活性

將 500 μ L 人類結腸癌細胞 HT-29(購自 American Type Culture Collection(ATCC))之細胞懸浮液置於 48 孔盤中 (100,000 個細胞/孔)，於 5%CO₂ 存在下以 37°C 培養細胞隔夜，使用經 3 倍稀釋系列稀釋之測試化合物處理 (250 μ L/孔)，培養 2 小時。2 小時後，移除含有測試化合物之培養基，

以 SDS 試樣緩衝液($100\ \mu\text{L}/\text{孔}$)溶解細胞，於 95°C 加熱 5 分鐘。其後，使該經 SDS 試樣緩衝液溶解之細胞進行 SDS-PAGE，以西方墨點法將該蛋白質轉移至 Sequi-Blot™ PVDF 膜(Bio-Rad)上。使用溶於磷酸鹽緩衝鹽水中(MP Biochemicals)至 5% W/V 之 Block-Ace 溶液(Snow Brand Milk Products Co., Ltd)封阻 PDVF 膜，使其與以含 0.4% Block-Ace 之磷酸鹽緩衝鹽水稀釋 1000 倍之抗-磷酸化 MEK1/2(Ser217/221)(Cell signaling #9121)反應隔夜。以含 0.1% Tween 20 之磷酸鹽緩衝鹽水(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)洗滌該膜，於室溫使其與以含 0.4% Block-Ace 之磷酸鹽緩衝鹽水稀釋 1000 倍之標記 HRP 的兔 IgG 多株抗體(Cell signaling #7074)反應 1 小時。以上述相同方法洗滌膜，利用 Luminescent Image Analyzer LAS-1000(FUJIFILM Corporation)檢測以抗體標記之磷酸化 MEK1/2 蛋白之化學發光性[由 ECL-plus 檢測試劑(Amersham bioscience)引起]。以不含測試化合物對照組之發光性為 100%，計算抑制對照組 50%殘留發光性所需之化合物濃度(IC_{50} 值)。結果示於表 2。此外，利用下式計算測試化合物於化合物濃度 $0.5\ \mu\text{M}$ 時之 MEK1/2 蛋白磷酸化抑制率(%)。結果示於表 2-B。

抑制率(%) = $(1 - (\text{測試化合物之發光性} - \text{空白組}) \div (\text{對照組之發光性} - \text{空白組})) \times 100$

此等結果已闡明本發明化合物強烈抑制 MEK 磷酸化。

[表 2]

實施例編號	IC ₅₀ (nM)
3	<300
22	<300
32	<300
49	<300
53	<300
54	<300

[表 2-B]

實施例編號	於 0.5 μ M 之抑制率(%)
3	86
22	83
32	83
49	63
53	79
54	100

測試例 3

結腸癌細胞 HT-29 於試管內之生長抑制活性

將 100 μ L 人類結腸癌細胞 HT-29(購自 ATCC)之細胞懸浮液置於 96 孔盤中(3,000 個細胞/孔),於 5%CO₂ 存在下以 37°C 培養細胞。第二天,添加含有經 2 倍稀釋液稀釋之各測試化合物的 100 μ L 培養基,培養細胞 3 天。移除含有測試化合物之培養基,以磷酸鹽緩衝鹽水(MP Biochemicals)洗滌細胞。添加 50%三氯乙酸溶液至最終濃

度為 10% (v/v)，於 4°C 靜置此混合物隔夜，藉以使細胞固定於孔盤。然後，以 50 μ l/孔之量添加染料 SRB 0.4%(w/v) 溶液(溶於 1%乙酸中)，藉以將細胞蛋白固定及染色 (Skehan et al., Journal Of National Cancer Institute, vol. 82, pp. 1107-1112, 1990)。以 1%乙酸溶液(200 μ l/孔)洗滌細胞 3 次，添加 100 μ l 萃取液(10 mM Tris 緩衝液)以萃取該染料。測量吸收波長為 550 nm 之吸光值，細胞量係測定為蛋白量。以不含測試化合物對照組之蛋白量為 100%，測定各處理組之殘留蛋白量的比率並計算抑制對照組 50%殘留細胞量所需之化合物濃度(IC₅₀ 值)。結果示於表 3。此外，利用下式計算測試化合物於化合物濃度 10 μ M 時之細胞增殖抑制率(%)。結果示於表 3-B。

$$\text{抑制率(\%)} = (1 - (\text{測試化合物之吸光值} - \text{空白組}) \div (\text{對照組之吸光值} - \text{空白組})) \times 100$$

此等結果已闡明本發明化合物強烈抑制結腸癌細胞之增殖。

[表 3]

實施例編號	IC ₅₀ (nM)
37	<500
43	<500
44	<500
50	<500

[表 3-B]

實施例編號 於 10 μ M 之抑制率(%)

37	93
43	100
44	93
50	91

實驗例 4

於罹患惡性黑色素瘤細胞 A-375 癌之大鼠中的腫瘤內磷酸化 ERK 抑制活性

經由皮下注射，將 1.0×10^7 個人類惡性黑色素瘤細胞 A-375(購自 ATCC)移植入 5 週齡裸大鼠(F344/N Jcl-rnu/rnu 母鼠(CLEA Japan, Inc.))中。移植 2 至 5 週後，對移植腫瘤體積為 200 至 800 立方毫米(mm^3)之大鼠，經口投與溶於 5% DMSO、10% Cremophor、20% PEG-400 及 65%蒸餾水中之測試化合物，劑量為每公斤體重 25 mg。投與測試化合物 4 小時後，在乙醚麻醉下收集腫瘤，使其於 RIPA 緩衝液(1% NP-40、0.5%去氧膽酸鈉、1% SDS、具有 Protease Inhibitor Cocktail Set 3(calbiochem)與 Phosphatase Inhibitor Cocktail 2 (Sigma)之 97.5% DPBS (GIBCO))中均質化。使用 BCA 蛋白質檢驗套組(Thermo)定量腫瘤溶解物(lysate)中之蛋白質，將腫瘤溶解物中之蛋白質量調至 $1.25 \mu\text{g}/\mu\text{L}$ 。添加 2 $\times$ SDS 試樣緩衝劑至上述蛋白質溶液中，將此混合物於 95°C 處理 5 分鐘。

然後，進行 SDS-PAGE，以西方墨點法將該蛋白質轉移至 Sequi-Blot™ PVDF 膜(Bio-Rad)上。以溶於磷酸鹽緩衝鹽水中之 5% (w/v) Block-Ace 溶液封阻該膜，使其與以含 0.4%(w/v) Block-Ace 之磷酸鹽緩衝鹽水稀釋 1000 倍之抗-磷酸化 ERK1/2(Thr202/Tyr204)(Cell Signaling #9101)反應隔夜。以含 0.1% Tween 20 之磷酸鹽緩衝鹽水(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)洗滌該膜，於室溫使其與以含 0.4% Block-Ace 之磷酸鹽緩衝鹽水稀釋 1000 倍之標記 HRP 的兔 IgG 多株抗體(Cell Signaling #7074)反應 1 小時。以上述相同方法洗滌膜，使用 ECL-plus Detection Reagent(Amersham Biosciences)將該經抗體標記之磷酸化 ERK1/2 蛋白變成具有化學發光性，並以發光影像分析儀(luminoimage analyzer) LAS-1000(Fuji Film)進行檢測。利用下式計算測試化合物之磷酸化 ERK1/2 蛋白抑制率(%)。結果示於表 4。

抑制率(%)=(1-(測試化合物之發光性-空白組)÷(對照組之發光性-空白組))×100

此等結果已闡明本發明化合物強烈抑制活體內之 ERK 磷酸化。

[表 4]

實施例編號	抑制率(%)
3	71
50	76
53	88

[產業利用性]

本發明化合物對 Raf 顯現優越之抑制活性。因此，可提供作為臨床上有用之 Raf 相關疾病(例如，癌症等)之預防或治療劑。再者，由於本發明化合物亦具有優越之功效表現、藥物動力學、可溶性、與其他醫藥產品之交互作用、安全性及穩定性，因此適於作為藥劑用。

本申請案係以日本專利申請案第 2008-307581 及 2009-125256 號為基礎，其全部內容係併入本文以資參考。

【圖式簡單說明】 無

【主要元件符號說明】 無

序列表

<110> 武田藥品工業股份有限公司

<120> 雜環化合物及其用途

<130> 091469

<150> JP 2008-307581

<151> 2008-12-02

<150> JP 2009-125256

<151> 2009-05-25

<160> 10

<170> PatentIn version 3.4

<210> 1

<211> 64

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 用於選殖人類 BRAF 基因之引子

<400> 1

aaagaattca ccatggacta caaggacgac gatgacaaga cccccctgc ctcattacct 60
ggct 64

<210> 2

<211> 35

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 用於選殖人類 BRAF 基因之引子

<400> 2

aaaagtcgac tcagtggaca ggaaacgcac catat 35

<210> 3

<211> 29

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 用於選殖人類 BRAF 基因之引子

<400> 3

ggtctagcta cagagaaatc tcgatggag 29

<210> 4

<211> 29

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 用於選殖人類 BRAF 基因之引子

<400> 4

ctccatcgag atttctctgt agctagacc 29

<210> 5

<211> 31

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
 <223> 用於選殖人類 GSTP1 基因之引子
 <400> 5 31
 atatgctagc accatgccgc cctacaccgt g

<210> 6
 <211> 32
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 用於選殖人類 GSTP1 基因之引子
 <400> 6 32
 tataaagctt ctgtttcccg ttgccattga tg

<210> 7
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 用於 PreScission 蛋白酶識別部位之合成 DNA
 <400> 7 42
 agcttgaggg tggactggaa gttctgttcc aggggcccct gg

<210> 8
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 用於 PreScission 蛋白酶識別部位之合成 DNA
 <400> 8 42
 gatcccaggg gcccctggaa cagaacttcc agtccacctc ca

<210> 9
 <211> 38
 <212> DNA
 <213> 人工序列

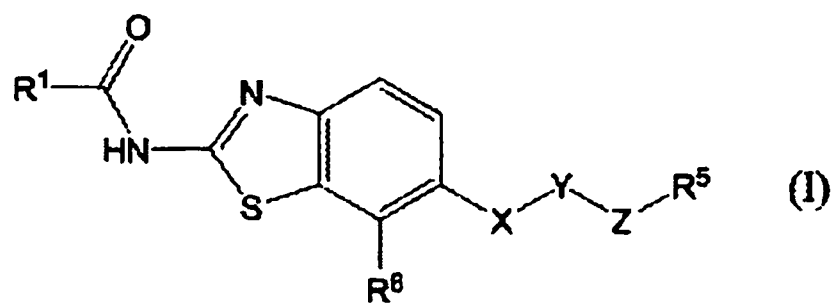
<220>
 <223> 用於選殖人類 MEK1(K96R)基因之引子
 <400> 9 38
 aaaagtcgac atgccaaga agaagccgac gcccatcc

<210> 10
 <211> 37
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 用於選殖人類 MEK1(K96R)基因之引子
 <400> 10 37
 ttttgcggcc gcaggggact cgctctttgt tgcttcc

七、申請專利範圍：

1. 一種下式所示之化合物或其鹽，



式中

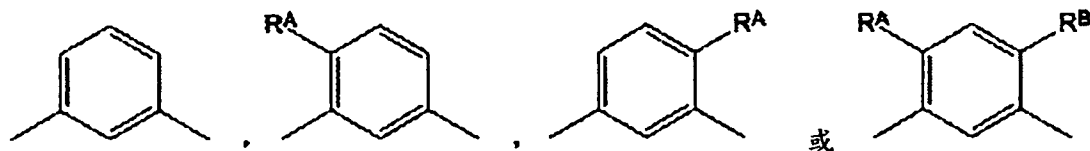
R¹ 為

(1) 視需要具有一個哌啶基之 C₁₋₆ 烷基，該哌啶基視需要具有 1 至 3 個 C₁₋₆ 烷基；或

(2) C₃₋₈ 環烷基；

X 為 -O-；

Y 為



式中，R^A 與 R^B 各自獨立地為鹵原子；

Z 為下文所示之基團：

(1) -NHCO-；

(2) -NHCO-W^{1b}-

其中 W^{1b} 為 C₁₋₆ 伸烷基；

(3) -NHCONH-；或

(4) -CONH-；

R⁵ 為

(1) 視需要具有 1 至 3 個選自下列之取代基之苯基：

(a) 鹵原子、

(b) 視需要具有 1 至 3 個選自下列之取代基之 C_{1-6}

烷基：

(i) 鹵原子、與

(ii) 氰基、

(c) 視需要具有 1 至 3 個選自下列之取代基之 C_{1-6}

烷氧基：

(i) 鹵原子、與

(ii) 氰基、

(d) 視需要具有 1 至 3 個氰基之 C_{3-8} 環烷基、與

(e) C_{2-6} 炔基；或

(2) 視需要具有 1 至 3 個選自下列之取代基之吡啶基或

吡啶基：

(a) 鹵原子、

(b) 視需要具有 1 至 3 個鹵原子之 C_{1-6} 烷基、

(c) C_{3-8} 環烷基、與

(d) 苯基；及

R^6 為

氰基。

2. 一種化合物或其鹽，該化合物為 2-氯-N-[3-({7-氰基-2-[(環丙基羰基)胺基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺。

3. 一種化合物，該化合物為 2-氯-N-[3-({7-氰基-2-[(環

丙基羰基)胺基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺。

4. 一種化合物或其鹽，該化合物為 N-{7-氰基-6-[4-氰-3-([4-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基)胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲醯胺。
5. 一種化合物，該化合物為 N-{7-氰基-6-[4-氰-3-([4-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基)胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲醯胺。
6. 一種化合物或其鹽，該化合物為 N-{7-氰基-6-[3-([3-(三氟甲基)苯基]乙醯基)胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲醯胺。
7. 一種化合物，該化合物為 N-{7-氰基-6-[3-([3-(三氟甲基)苯基]乙醯基)胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲醯胺。
8. 一種化合物或其鹽，該化合物為 N-{7-氰基-6-[3-([6-(三氟甲基)吡啶-3-基]胺甲醯基)胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲醯胺。
9. 一種化合物，該化合物為 N-{7-氰基-6-[3-([6-(三氟甲基)吡啶-3-基]胺甲醯基)胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲醯胺。
10. 一種化合物或其鹽，該化合物為 N-{7-氰基-6-[4-氰-3-([3-(三氟甲基)苯基]乙醯基)胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲醯胺。
11. 一種化合物，該化合物為 N-{7-氰基-6-[4-氰-3-

({[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}胺基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲醯胺。

12. 一種藥劑，其包含申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽。
13. 如申請專利範圍第 12 項之藥劑，其為 Raf 抑制劑。
14. 如申請專利範圍第 12 項之藥劑，其為癌症之預防或治療藥物。
15. 一種申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽之用途，係用於製造 Raf 抑制劑。
16. 一種申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽之用途，係用於製造癌症之預防或治療藥物。