



(21)申請案號：108123293

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 07 月 02 日

(51)Int. Cl.：

*C07D401/12 (2006.01)**C07D401/14 (2006.01)**C07D403/12 (2006.01)**C07D403/14 (2006.01)**C07D413/12 (2006.01)**C07D413/14 (2006.01)**C07D417/12 (2006.01)**C07D417/14 (2006.01)**A61K31/517 (2006.01)**A61K31/5377(2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2018/07/04 日本

2018-127829

(71)申請人：日商第一三共股份有限公司(日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
(JP)

日本

(72)發明人：吉田賢一 YOSHIDA, KENICHI (JP)；竹內孝輔 TAKEUCHI, KOSUKE (JP)；井上英和 INOUE, HIDEKAZU (JP)；影治秀晃 KAGEJI, HIDEAKI (JP)；百瀨孝幸 MOMOSE, TAKAYUKI (JP)；吉田佳右 YOSHIDA, KEISUKE (JP)；神保猛 JIMBO, TAKESHI (JP)；江上晶子 EGAMI, AKIKO (JP)

(74)代理人：丁國隆；黃政誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：49 項 圖式數：25 共 250 頁

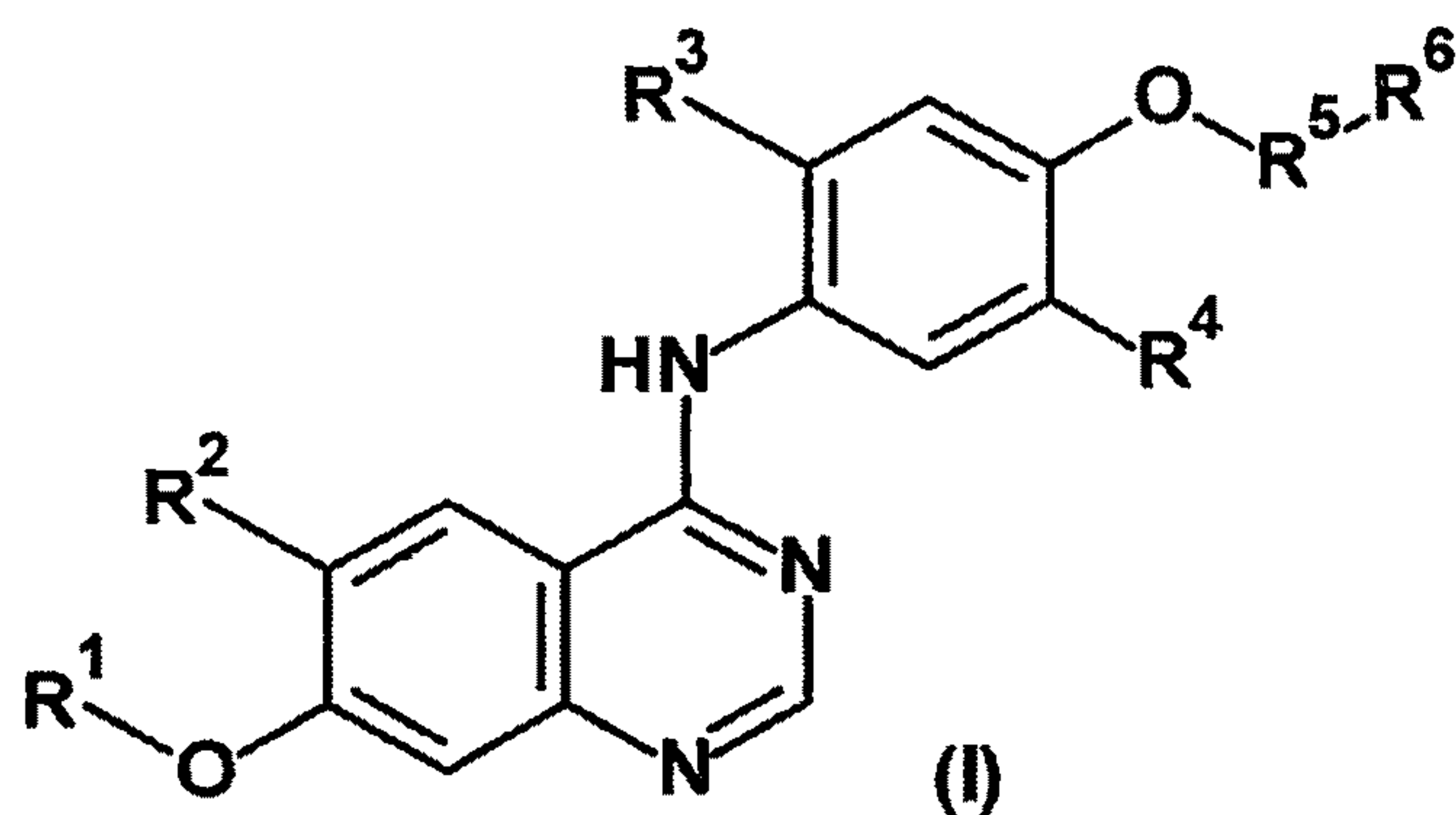
(54)名稱

二芳基醚型喹唑啉衍生物

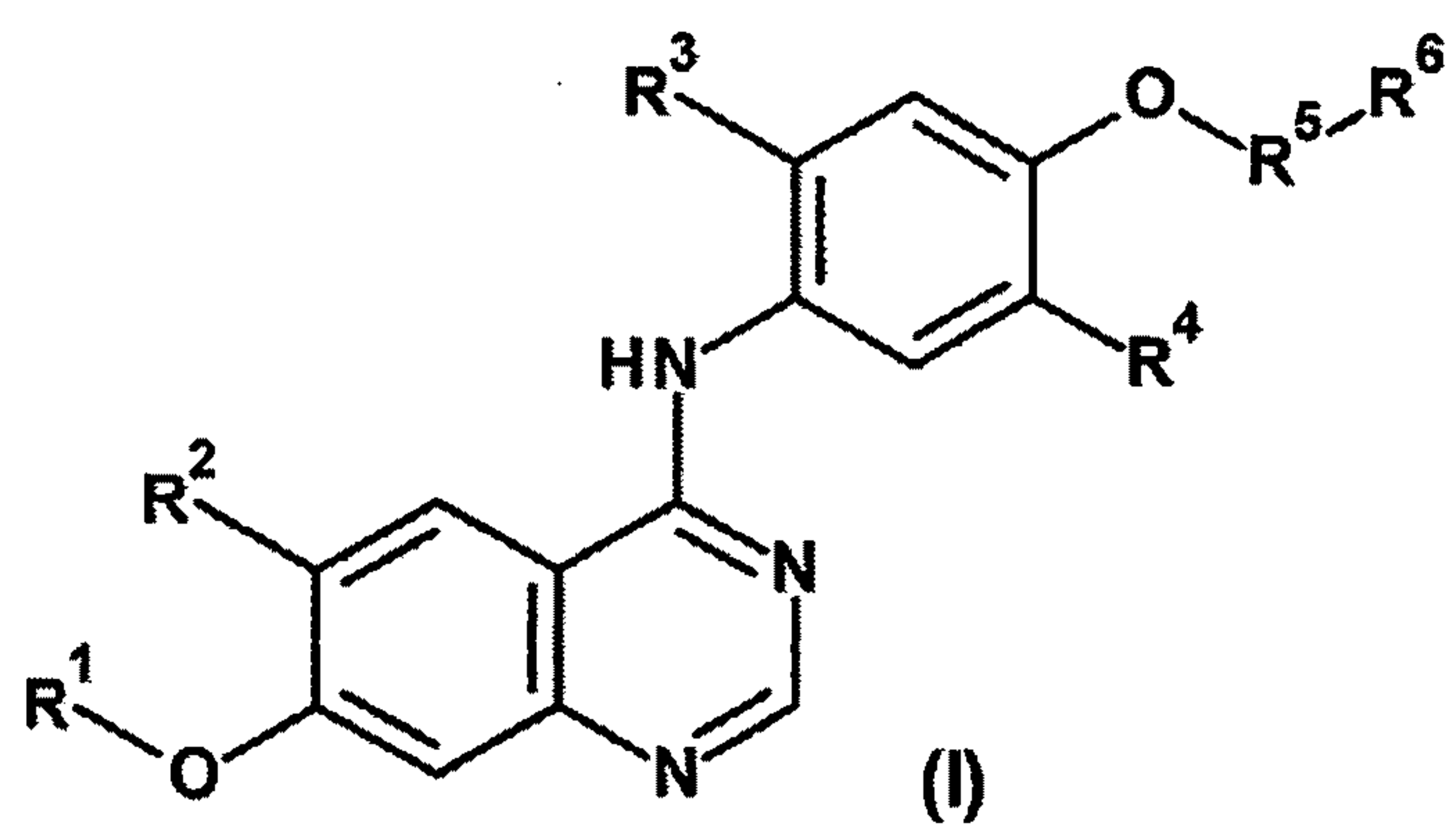
(57)摘要

本發明之課題係提供一種新穎化合物或其製藥上可容許的鹽，其係具有：具有外顯子 20 插入突變的 EGFR 酪胺酸激酶及/或具有外顯子 20 插入突變的 HER2 酪胺酸激酶抑制作用。

其解決手段係通式(I)所表示的化合物或其製藥上可容許的鹽(其中，式(I)中之 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 係各自與說明書中之定義同義)。



特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】

二芳基醚型喹啉啞啉衍生物

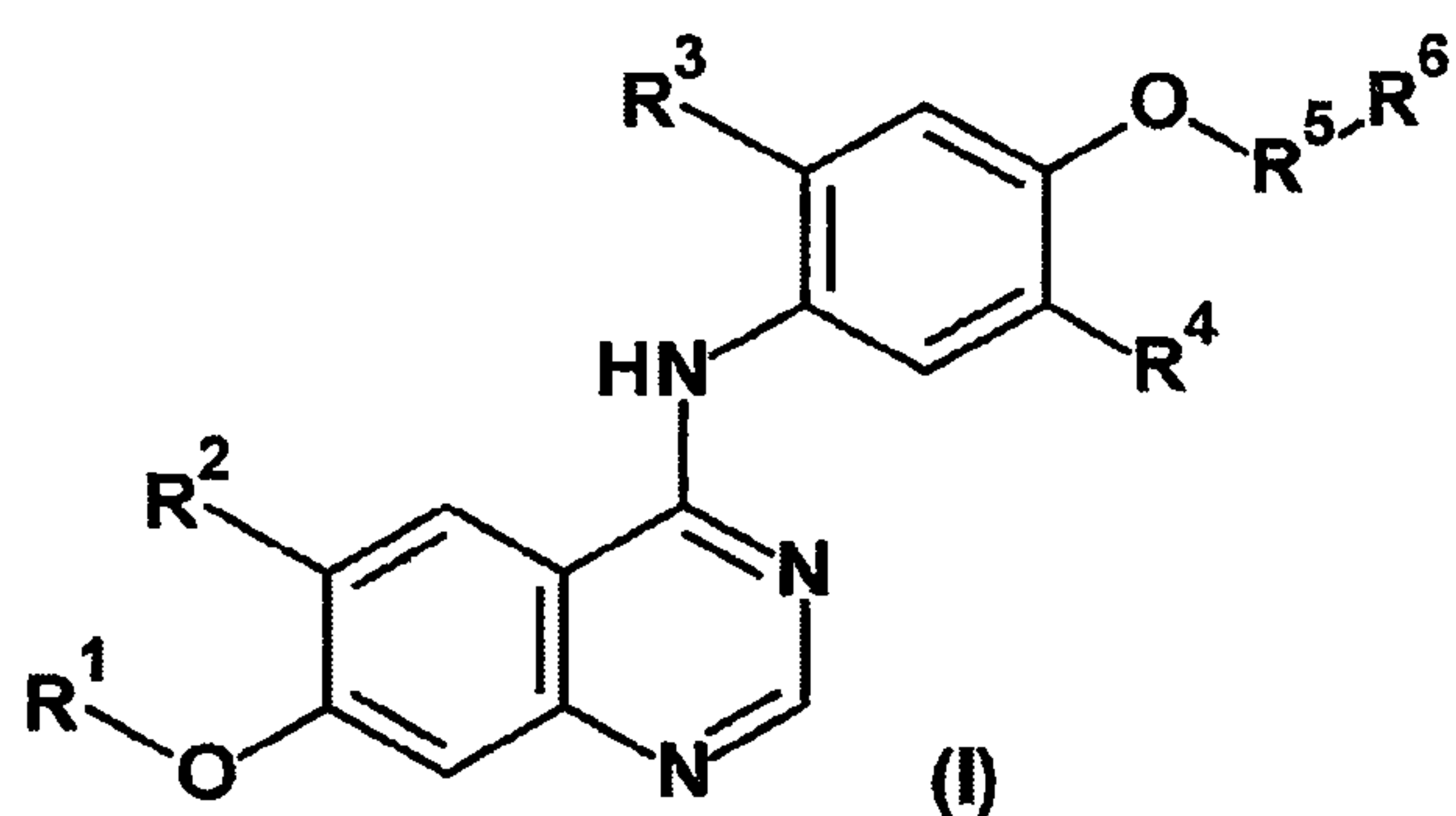
【英文發明名稱】

BIARYL ETHER TYPE QUINAZOLINE DERIVATIVES

【中文】

本發明之課題係提供一種新穎化合物或其製藥上可容許的鹽，其係具有：具有外顯子 20 插入突變的 EGFR 酪胺酸激酶及/或具有外顯子 20 插入突變的 HER2 酪胺酸激酶抑制作用。

其解決手段係通式(I)所表示的化合物或其製藥上可容許的鹽(其中，式(I)中之 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 係各自與說明書中之定義同義)。



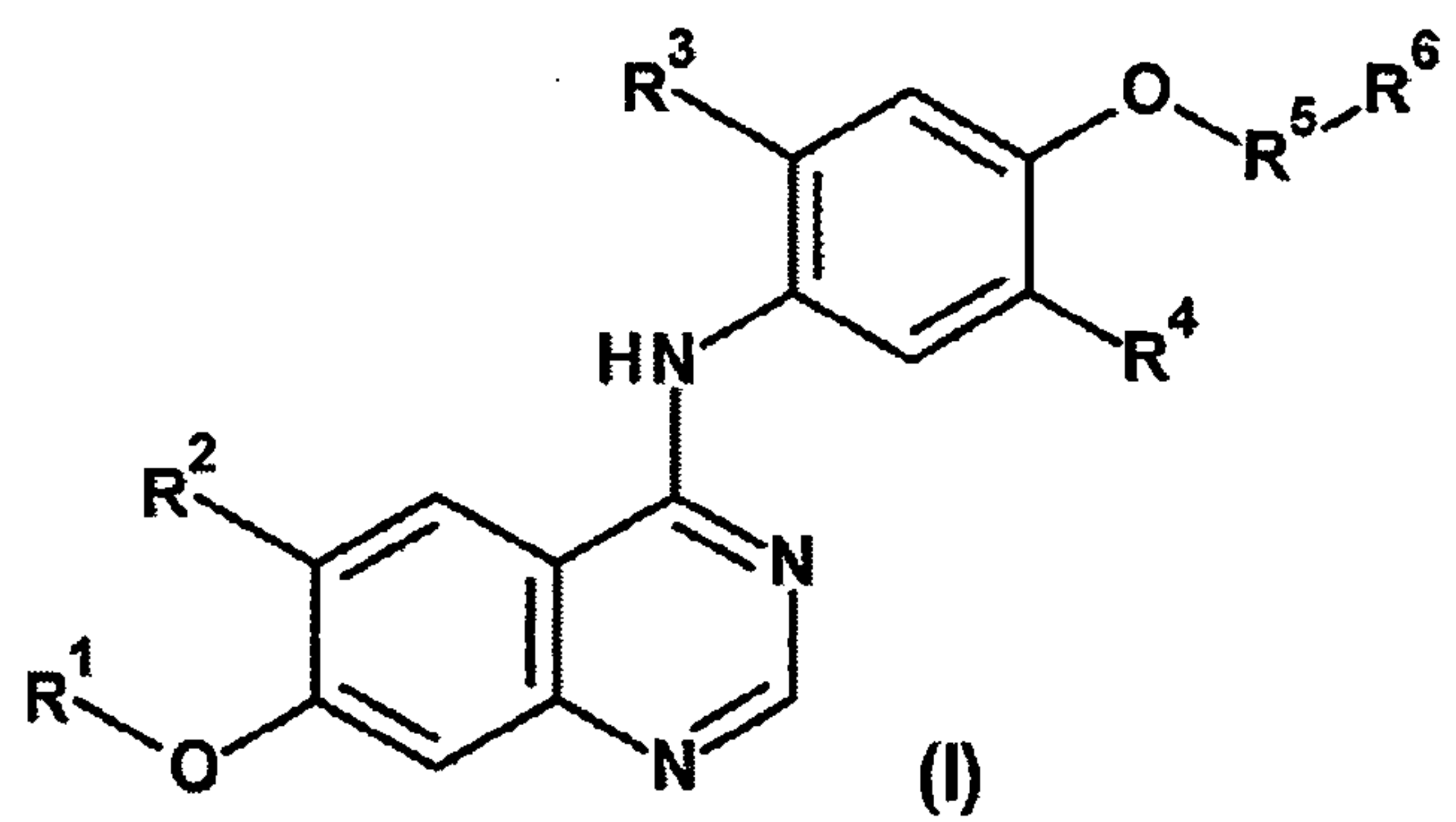
【指定代表圖】

無。

【代表圖之符號簡單說明】

無。

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

二芳基醚型喹唑啉衍生物

【英文發明名稱】

BIARYL ETHER TYPE QUINAZOLINE DERIVATIVES

【技術領域】

【0001】本發明係關於具有外顯子 20 插入突變(insertional mutation)的 EGFR 酪胺酸激酶及/或具有外顯子 20 插入突變的 HER2 酪胺酸激酶抑制劑。

【先前技術】

【0002】EGFR(epidermal growth factor receptor：表皮生長因子受體)為一種酪胺酸激酶型之受體，其藉由辨識與細胞之增殖有關的因子而進行訊息傳遞(非專利文獻 1)。EGFR 存在於細胞膜上，而該受體被活化時，細胞的分化・增殖會發生。該 EGFR 可見於許多細胞，由於發生過度表現、基因突變而變得會參與癌化或浸潤・轉移。於以非小細胞肺癌、大腸癌為首的各式各樣癌細胞中，EGFR 基因增幅或基因突變，而癌細胞的增殖成為活躍。再者，已知基因增幅或基因突變的細胞與無此情形的細胞相比，顯示較高的轉移性。如抑制 EGFR 酪胺酸激酶之磷酸化，則可遮蔽於癌細胞增殖上必要的訊息傳遞，藉此，抑制癌細胞的增殖。

【0003】就 EGFR 基因之突變而言，作為活性化突變，已知編碼蛋白質之第 858 號之白胺酸變成精胺酸的突變(L858R)、外顯子 19 之缺失突變(exon19del)、編碼蛋白質之第 719 號之甘胺酸變成其它胺基酸的突變(G719X)、編碼蛋白質之第 861 號

之白胺酸變成麩醯胺酸的突變(L861Q)等係於非小細胞肺癌等所見者(非專利文獻 2-4)；於對吉非替尼(gefitinib)、厄洛替尼(erlotinib)等之所謂的第一世代 EGFR 酪胺酸激酶抑制藥成為有耐性的癌，已知發生了編碼蛋白質之第 790 號之蘇胺酸變成甲硫胺酸的突變(T790M)(非專利文獻 5)。

【0004】另一方面，已知 EGFR 基因會於肺癌等發生外顯子 20 插入突變，其結果，可見於 EGFR 蛋白質有 1 個胺基酸殘基至 4 個胺基酸殘基之插入突變，但頻率較為 3 個胺基酸殘基之插入突變(V769_D770ins.ASV、D770_N771ins.SVD、H773_V774ins.NPH 等)(非專利文獻 6-8)。

【0005】HER2(人類表皮生長因子受體 2(human epidermal growth factor receptor 2))為代表性的生長因子受體型之癌基因產物之一，其係被鑑定為與人類表皮細胞生長因子受體 2 型有關的癌基因，並為分子量 185kDa 之具有酪胺酸激酶域(domain)的跨膜型受體蛋白(非專利文獻 9)。

【0006】已知 HER2(neu, ErbB-2)為 EGFR 家族之一者，藉由同型二聚體(homodimer)或與其它 EGFR 受體的 HER1(EGFR, ErbB-1)、HER3(ErbB-3)、HER4(ErbB-4)之異二聚體(heterodimer)形成，藉由細胞內酪胺酸殘基自磷酸化(autophosphorylation)而活性化，在正常細胞及癌細胞中，於細胞之增殖・分化・生存上扮演重要角色。HER2 於乳癌、胃癌、卵巢癌等各式各樣的癌症種類過度表現(非專利文獻 10-15)。

【0007】HER2 基因，已知會於肺癌、乳癌、膀胱癌、卵巢癌等發生外顯子 20 插入突變，為 1 個胺基酸殘基至 4 個胺基酸殘基之插入所致的突變，頻率多者為 4 個胺基酸殘基之插入突變

(A775_G776 ins. YVMA, E770_A771 ins. AYVM, A771_Y772 ins. YVMA, Y772_A775dup)(非專利文獻 6、7、16)。

【0008】就具有喹唑啉骨架，且作為癌之治療藥而開發中的化合物而言，已知有波齊替尼(pozotinib)(專利文獻 1)。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0009】

[專利文獻 1]WO2008150118

[非專利文獻]

【0010】

[非專利文獻 1]Das, M. et al., Proc. Natl Acad.Sci. USA , 74, 2790-2794 (1977).

[非專利文獻 2]Kancha, R. et al., Clin. Cancer Res. 15, 460-467 (2009).

[非專利文獻 3]Lee, C. K. et al., J. Clin. Oncol. 33, 1958-1965 (2015).

[非專利文獻 4]Watanabe, S. et al., J. Thorac. Oncol. 9, 189-194 (2014).

[非專利文獻 5]Pao, W. et al., PLoS Med. 2, e73 (2005).

[非專利文獻 6]Maria E. A. et al., Clin Cancer Res; 18(18) September 15, 2012

[非專利文獻 7]Oxnard G.R., J Thorac Oncol. 2013 Feb;8(2):179-184.

[非專利文獻 8]Yoshihisa K. et al., Cancer Sci,

September 2016, 107 (9), 1179-1186

[非專利文獻 9]Coussens L, et al., Science. 1985;230(4730):1132-1139.

[非專利文獻 10]Hardwick R, et al., Eur. J Surg Oncol. 1997 (23):30-35.

[非專利文獻 11]Korkaya H, et al., Oncogene. 2008;27(47):6120-6130.

[非專利文獻 12]Yano T, et al., OncolRep. 2006;15(1):65-71.

[非專利文獻 13]Slamon DJ, et al., Science. 1987;235:177-182.

[非專利文獻 14]Gravalos C, et al., Ann Oncol 19: 1523-1529, 2008.

[非專利文獻 15]Fukushige S et al., Mol Cell Biol 6: 955-958, 1986.

[非專利文獻 16]Hyman D.M., et al., Nature. 2018 Feb 8;554(7691):189-194

【發明內容】

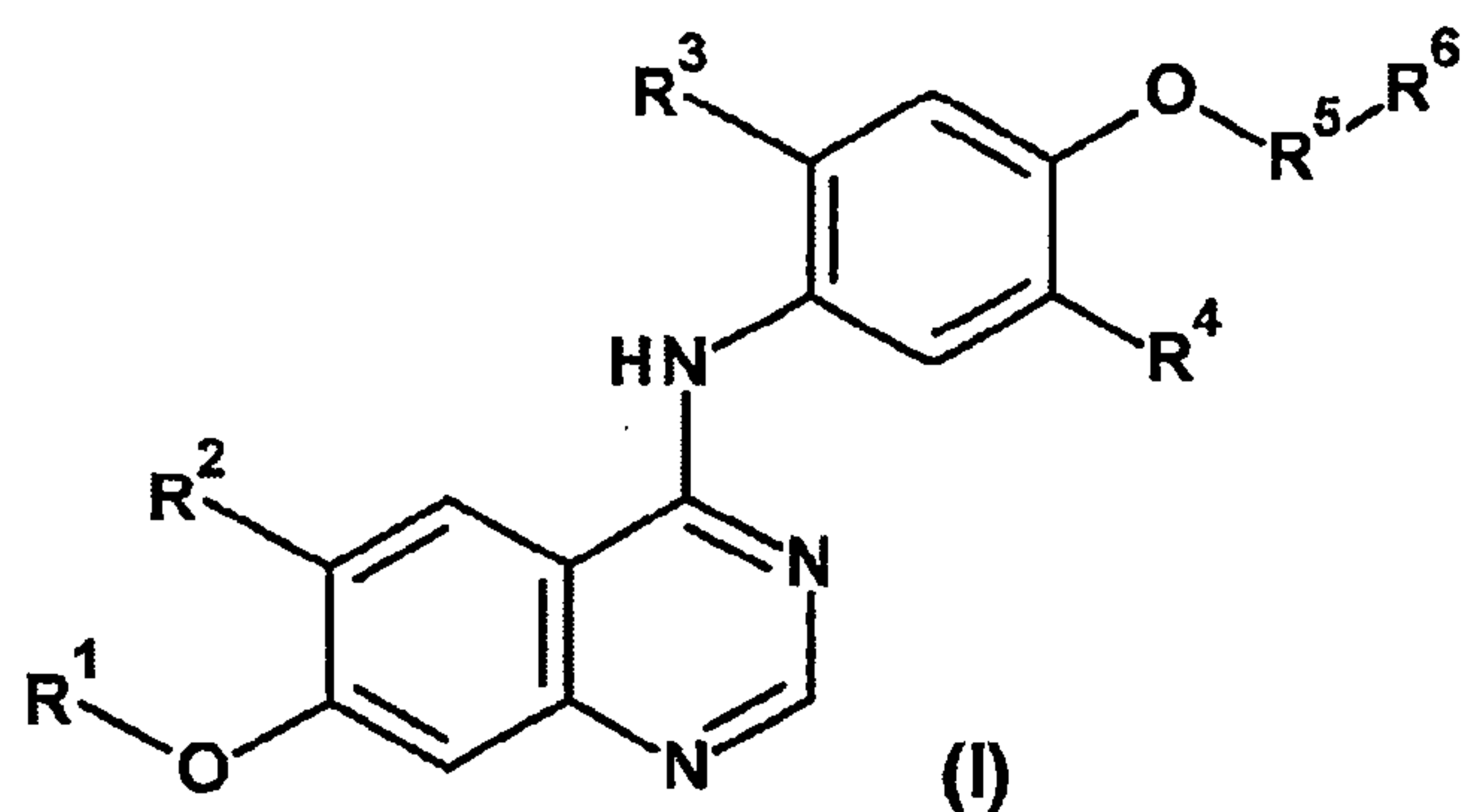
[發明欲解決之課題]

【0011】本發明係提供一種新穎的化合物或製藥上可容許的鹽，其係具有：具有外顯子 20 插入突變的 EGFR 酪胺酸激酶及/或具有外顯子 20 插入突變的 HER2 酪胺酸激酶抑制作用。

[用以解決課題之手段]

【0012】本發明係關於下列之(1)~(49)。

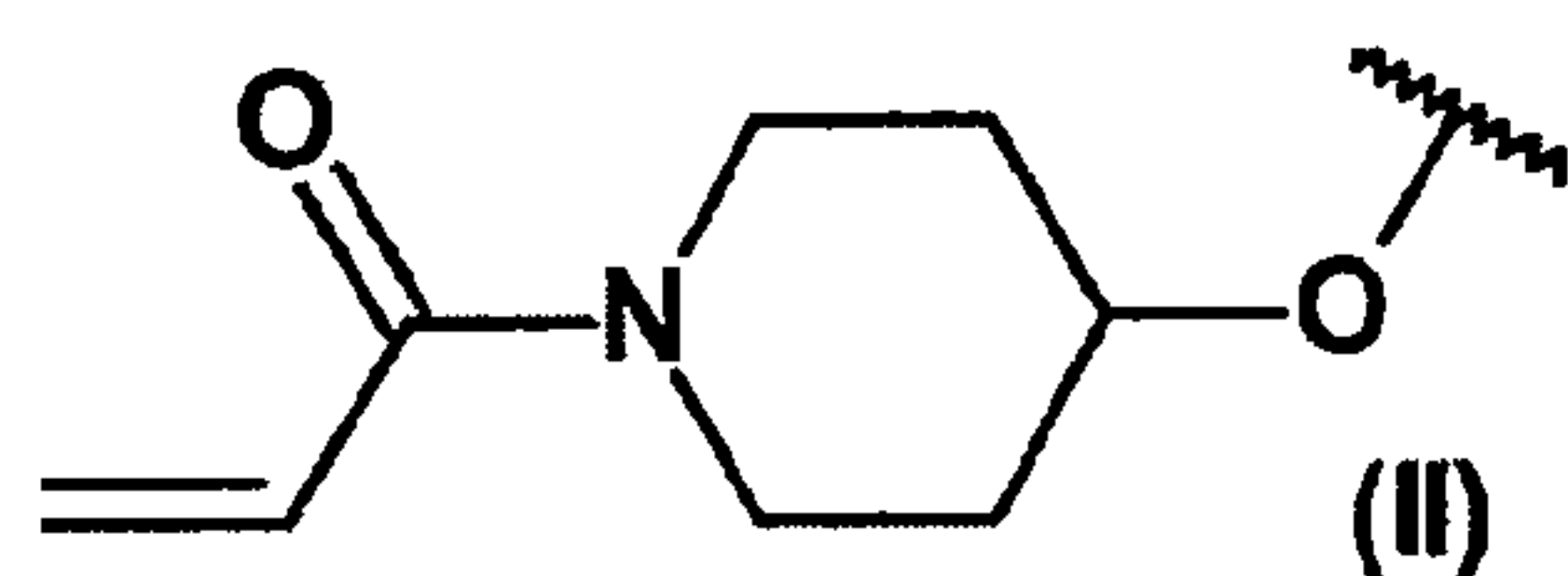
(1) 一種通式(I)所表示的化合物或其製藥上可容許的鹽，



[式(I)中，

R^1 表示可經 1 至 3 個鹵素原子取代的 C_1-C_3 烷基，

R^2 表示下述式(II)



或 $-NH-CO-CH=CH-CH_2-X$ ，

X 表示可具有 1 或 2 個獨立選自下述 A 群組的取代基的胺基、可具有 1 或 2 個獨立選自下述 A 群組的取代基的吡咯啉基、可具有 1 或 2 個獨立選自下述 A 群組的取代基的吡嗪基、或咪啉基，

R^3 表示鹵素原子，

R^4 表示氫原子或鹵素原子，

R^5 表示可具有 1 或 2 個獨立選自包含苯環、噻唑環、或鹵素原子及 C_1-C_3 烷基的群組的取代基的吡唑環，

R^6 表示可具有 1 或 2 個獨立選自下述 B 群組的取代基的噁二唑基、可具有 1 或 2 個獨立選自下述 B 群組的取代基的三唑基、可具有 1 或 2 個獨立選自下述 B 群組的取代基的吡啶基、可具有 1 或 2 個獨立選自下述 B 群組的取代基的嘧啶基、可具有 1 或 2 個獨立選自下述 B 群組的取代基的噻二唑基、 $-CO-$

$N(Y)(Z)$ 、或 $-CH_2-CO-N(Y)(Z)$ ，

Y 及 Z 各自獨立地表示氫原子、可經 1 至 3 個鹵素原子取代的 C_1-C_6 烷基、或經可經 1 至 3 個鹵素原子取代的 C_1-C_3 烷基所取代的 C_3-C_6 環烷基，或

Y、Z 及彼等所鍵結的氮原子可一起形成 4 至 6 員之含氮飽和雜環]。

A 群組：鹵素原子、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、四氫呋喃基

B 群組：鹵素原子、 C_1-C_3 烷基、 C_3-C_6 環烷基、 C_1-C_3 烷氧基。

【0013】(2)如(1)記載之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中 R^1 為甲基。

【0014】(3)如(1)或(2)記載之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中 R^2 為上述式(II)所表示的基。

【0015】(4)如(1)至(3)中任一項記載之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中 R^3 為氯原子或氟原子， R^4 為氫原子。

【0016】(5)如(1)至(4)中任一項記載之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中 R^5 為苯環、或吡啶環。

【0017】(6)如(1)至(5)中任一項記載之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中 R^6 為可經甲基取代的嘮二唑基、可經 1 或 2 個獨立選自包含氟原子及甲基的群組的取代基取代的吡啶基、或 $-CO-NH-Y$ ，

Y 為可經 1 至 3 個氟原子取代的三級丁基。

【0018】(7)一種選自下述群組的任一化合物或其製藥上可容許的鹽，

N-三級丁基-3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯醯基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-基)胺基]苯氧基}-1H-吡唑-1-甲醯胺、

3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯醯基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-基)胺基]苯氧基}-N-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲醯胺、

1-{4-[(4-{2-氯-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯胺基}-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮、

1-{4-[(4-{2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯胺基}-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮、

1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮、及

1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。

【0019】(8)N-三級丁基-3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯醯基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-基)胺基]苯氧基}-1H-吡唑-1-甲醯胺、或其製藥上可容許的鹽。

(9)N-三級丁基-3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯醯基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-基)胺基]苯氧基}-1H-吡唑-1-甲醯胺 甲磺酸鹽。

(10)3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯醯基)哌啶-4-

基]氧基}喹唑啉-4-基)胺基]苯氧基}-N-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲醯胺、或其製藥上可容許的鹽。

(11)3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯醯基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-基)胺基]苯氧基}-N-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲醯胺 1,5-萘二磺酸鹽。

(12)1-{4-[(4-{2-氯-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯胺基}-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮、或其製藥上可容許的鹽。

(13)1-{4-[(4-{2-氯-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯胺基}-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮 甲磺酸鹽。

(14)1-{4-[(4-{2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯胺基}-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮、或其製藥上可容許的鹽。

(15)1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮、或其製藥上可容許的鹽。

(16)1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 苯磺酸鹽。

(17)1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 酒石酸鹽。

(18)1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基]氧基}哌啶-1-

基)丙-2-烯-1-酮 檸檬酸鹽。

(19)1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮、或其製藥上可容許的鹽。

(20)1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 鹽酸鹽。

(21)1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 1,5-萘二磺酸鹽。

(22)1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 檸檬酸鹽。

(23)一種結晶，其係 3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯基)哌啶-4-基]氧基}喹啉-4-基)胺基]苯氧基}-N-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-1H-吡啶-1-甲醯胺之結晶，其於使用 $\text{CuK}\alpha$ 放射線的粉末 X 射線繞射，於選自 5.78 ± 0.2 、 15.48 ± 0.2 、 16.38 ± 0.2 、 17.24 ± 0.2 、 19.28 ± 0.2 、 19.90 ± 0.2 、 20.42 ± 0.2 、 20.82 ± 0.2 、 22.04 ± 0.2 及 24.50 ± 0.2 的繞射角度(2 θ)，具有至少 5 個波峰。

(24)一種結晶，其係 3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯基)哌啶-4-基]氧基}喹啉-4-基)胺基]苯氧基}-N-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-1H-吡啶-1-甲醯胺 1,5-萘二磺酸鹽之結晶，其於使用 $\text{CuK}\alpha$ 放射線的粉末 X 射線繞射，於選自 5.74 ± 0.2 、 10.32 ± 0.2 、 11.58 ± 0.2 、 14.62 ± 0.2 、 14.94 ± 0.2 、 18.72 ± 0.2 、

19.60±0.2、20.84±0.2、22.96±0.2 及 26.42±0.2 的繞射角度(2θ)，具有至少 5 個波峰。

(25)一種結晶，其係 1-{4-[(4-{2-氯-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯胺基}-7-甲氧基喹啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮之結晶，其於使用 CuKα 放射線的粉末 X 射線繞射，於選自 4.26±0.2、8.66±0.2、13.64±0.2、14.34±0.2、14.98±0.2、17.60±0.2、19.08±0.2、22.10±0.2、23.02±0.2 及 25.88±0.2 的繞射角度(2θ)，具有至少 5 個波峰。

(26)一種結晶，其係 1-{4-[(4-{2-氯-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯胺基}-7-甲氧基喹啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮 甲磺酸鹽之結晶，其於使用 CuKα 放射線的粉末 X 射線繞射，於選自 3.56±0.2、7.24±0.2、15.02±0.2、16.84±0.2、17.68±0.2、20.26±0.2、21.88±0.2、22.92±0.2、25.76±0.2 及 27.08±0.2 的繞射角度(2θ)，具有至少 5 個波峰。

(27)一種結晶，其係 1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮之結晶，其於使用 CuKα 放射線的粉末 X 射線繞射，於選自 8.08±0.2、10.32±0.2、12.90±0.2、13.48±0.2、13.82±0.2、15.44±0.2、19.76±0.2、23.60±0.2、24.24±0.2 及 25.90±0.2 的繞射角度(2θ)，具有至少 5 個波峰。

(28)一種結晶，其係 1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 苯磺酸鹽之結晶，其於使用 CuKα 放射線的粉末 X 射線繞射，於選自 6.22±0.2、12.16±0.2、

13.60±0.2、16.26±0.2、18.50±0.2、±0.2、19.58±0.2、20.58±0.2、21.06±0.2、23.30±0.2 及 25.76±0.2 的繞射角度(2θ)，具有至少 5 個波峰。

(29)一種結晶，其係 1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 酒石酸鹽之結晶，其於使用 CuKα 放射線的粉末 X 射線繞射，於選自 3.58±0.2、14.50±0.2、16.50±0.2、24.28±0.2、24.70±0.2、24.98±0.2、25.76±0.2、26.12±0.2、26.60±0.2 及 27.40±0.2 的繞射角度(2θ)，具有至少 5 個波峰。

(30)一種結晶，其係 1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 檸檬酸鹽之結晶，其於使用 CuKα 放射線的粉末 X 射線繞射，於選自 7.36±0.2、8.74±0.2、13.62±0.2、15.32±0.2、16.32±0.2、17.56±0.2、19.02±0.2、19.44±0.2、21.28±0.2 及 25.02±0.2 的繞射角度(2θ)，具有至少 5 個波峰。

(31)一種結晶，其係 1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮之結晶，其於使用 CuKα 放射線的粉末 X 射線繞射，於選自 8.14±0.2、10.56±0.2、13.10±0.2、15.16±0.2、15.50±0.2、15.92±0.2、19.30±0.2、20.18±0.2、23.92±0.2 及 25.54±0.2 的繞射角度(2θ)，具有至少 5 個波峰。

(32)一種結晶，其係 1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧

基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 鹽酸鹽之結晶，其於使用 $\text{CuK}\alpha$ 放射線的粉末 X 射線繞射，於選自 5.28 ± 0.2 、 5.98 ± 0.2 、 7.70 ± 0.2 、 8.28 ± 0.2 、 10.64 ± 0.2 、 12.60 ± 0.2 、 13.48 ± 0.2 、 16.68 ± 0.2 、 17.66 ± 0.2 及 20.80 ± 0.2 的繞射角度(2θ)，具有至少 5 個波峰。

(33)一種結晶，其係 1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 1,5-萘二磺酸鹽之結晶，其於使用 $\text{CuK}\alpha$ 放射線的粉末 X 射線繞射，於選自 8.50 ± 0.2 、 13.98 ± 0.2 、 15.56 ± 0.2 、 16.94 ± 0.2 、 18.28 ± 0.2 、 19.52 ± 0.2 、 20.04 ± 0.2 、 25.16 ± 0.2 、 25.44 ± 0.2 及 26.10 ± 0.2 的繞射角度(2θ)，具有至少 5 個波峰。

(34)一種結晶，其係 1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 檸檬酸鹽之結晶，其於使用 $\text{CuK}\alpha$ 放射線的粉末 X 射線繞射，於選自 5.34 ± 0.2 、 7.32 ± 0.2 、 7.86 ± 0.2 、 8.68 ± 0.2 、 13.56 ± 0.2 、 16.26 ± 0.2 、 17.50 ± 0.2 、 19.36 ± 0.2 、 21.22 ± 0.2 及 24.90 ± 0.2 的繞射角度(2θ)，具有至少 5 個波峰。

(35)一種結晶，其係 N-三級丁基-3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯基)哌啶-4-基]氧基}喹啉-4-基)胺基]苯氧基}-1H-吡啶-1-甲酰胺 甲磺酸鹽之結晶，其於使用 $\text{CuK}\alpha$ 放射線的粉末 X 射線繞射，於選自 6.72 ± 0.2 、 8.38 ± 0.2 、 11.10 ± 0.2 、 13.62 ± 0.2 、 16.28 ± 0.2 、 17.92 ± 0.2 、 19.02 ± 0.2 、 21.66 ± 0.2 、 22.40 ± 0.2 及 25.64 ± 0.2 的繞射角度(2θ)，具有至少 5 個波峰。

(36)一種醫藥組成物，其含有如(1)至(22)中任一項記載之

化合物或其製藥上可容許的鹽、或如(23)至(35)中任一項記載之結晶作為有效成分。

(37)一種具有外顯子 20 插入突變的 EGFR 酪胺酸激酶及/或具有外顯子 20 插入突變的 HER2 酪胺酸激酶抑制劑，其含有如(1)至(22)中任一項記載之化合物或其製藥上可容許的鹽、或如(23)至(35)中任一項記載之結晶作為有效成分。

(38)一種抗腫瘤劑，其含有如(1)至(22)中任一項記載之化合物或其製藥上可容許的鹽、或如(23)至(35)中任一項記載之結晶作為有效成分。

(39)如(38)記載之抗腫瘤劑，其中腫瘤為肺癌、乳癌、膀胱癌、或卵巢癌。

(40)如(38)或(39)記載之抗腫瘤劑，其中腫瘤為具有 EGFR 酪胺酸激酶之外顯子 20 插入突變及/或具有 HER2 酪胺酸激酶之外顯子 20 插入突變的腫瘤。

(41)一種腫瘤之治療方法，其特徵為投予如(1)至(22)中任一項記載之化合物或其製藥上可容許的鹽、或如(23)至(35)中任一項記載之結晶。

(42)如(41)記載之治療方法，其中腫瘤為肺癌、乳癌、膀胱癌、或卵巢癌。

(43)如(41)或(42)記載之治療方法，其中腫瘤為具有 EGFR 酪胺酸激酶之外顯子 20 插入突變及/或 HER2 酪胺酸激酶之外顯子 20 插入突變的腫瘤。

(44)一種腫瘤之治療用之如(1)至(22)中任一項記載之化合物或其製藥上可容許的鹽、或如(23)至(35)中任一項記載之結晶。

(45)如(44)記載之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中腫瘤為肺癌、乳癌、膀胱癌、或卵巢癌。

(46)如(44)或(45)記載之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中腫瘤為具有 EGFR 酪胺酸激酶之外顯子 20 插入突變及/或 HER2 酪胺酸激酶之外顯子 20 插入突變的腫瘤。

(47)一種如(1)至(22)中任一項記載之化合物或其製藥上可容許的鹽、或如(23)至(35)中任一項記載之結晶之用途，其係用於治療腫瘤所使用的醫藥組成物之製造。

(48)如(47)記載之用途，其中腫瘤為肺癌、乳癌、膀胱癌、或卵巢癌。

(49) 如(47)或(48)記載之用途，其中腫瘤為具有 EGFR 酪胺酸激酶之外顯子 20 插入突變及/或 HER2 酪胺酸激酶之外顯子 20 插入突變的腫瘤。

[發明之效果]

【0020】本發明之化合物或製藥上可容許的鹽係具有：具有外顯子 20 插入突變的 EGFR 酪胺酸激酶及/或具有外顯子 20 插入突變的 HER2 酪胺酸激酶抑制活性，抑制細胞增殖。因此，本發明之化合物或其製藥上可容許的鹽有用於作為抗腫瘤劑，特別是有用於作為肺癌、乳癌、膀胱癌、及/或卵巢癌等之腫瘤之治療劑。上述腫瘤之中，作為藉由抑制具有外顯子 20 插入突變的 EGFR 酪胺酸激酶及/或具有外顯子 20 插入突變的 HER2 酪胺酸激酶而可治療的腫瘤之治療藥是有效的。

【圖式簡單說明】

【0021】

圖 1 係關於實施例 5 記載之化合物，呈示使用 Ba/F3-EGFR

ins. ASV 細胞的增殖抑制試驗之結果的圖。

圖 2 係關於實施例 13 記載之化合物，呈示使用 Ba/F3-EGFR ins. ASV 細胞的增殖抑制試驗之結果的圖。

圖 3 係關於實施例 27 記載之化合物，呈示使用 Ba/F3-EGFR ins. ASV 細胞的增殖抑制試驗之結果的圖。

圖 4 係關於實施例 28 記載之化合物，呈示使用 Ba/F3-EGFR ins. ASV 細胞的增殖抑制試驗之結果的圖。

圖 5 係關於實施例 33 記載之化合物，呈示使用 Ba/F3-EGFR ins. ASV 細胞的增殖抑制試驗之結果的圖。

圖 6 係關於實施例 40 記載之化合物，呈示使用 Ba/F3-EGFR ins. ASV 細胞的增殖抑制試驗之結果的圖。

圖 7 係關於實施例 49 記載之化合物，呈示使用 Ba/F3-EGFR ins. ASV 細胞的增殖抑制試驗之結果的圖。

圖 8 係關於實施例 55 記載之化合物，呈示使用 Ba/F3-EGFR ins. ASV 細胞的增殖抑制試驗之結果的圖。

圖 9 係關於實施例 4 記載之化合物，呈示使用 Ba/F3-HER2 ins. YVMA 細胞的增殖抑制試驗之結果的圖。

圖 10 係關於實施例 5 記載之化合物，呈示使用 Ba/F3-HER2 ins. YVMA 細胞的增殖抑制試驗之結果的圖。

圖 11 係關於實施例 27 記載之化合物，呈示使用 Ba/F3-HER2 ins. YVMA 細胞的增殖抑制試驗之結果的圖。

圖 12 係關於實施例 28 記載之化合物，呈示使用 Ba/F3-HER2 ins. YVMA 細胞的增殖抑制試驗之結果的圖。

圖 13 係呈示實施例 64 之結晶之粉末 X 射線繞射圖案。圖之縱軸係以相對的線強度表示繞射強度，橫軸係表示繞射角度 2θ

之值。

圖 14 係呈示實施例 65 之結晶之粉末 X 射線繞射圖案。圖之縱軸係以相對的線強度表示繞射強度，橫軸係表示繞射角度 2θ 之值。

圖 15 係呈示實施例 66 之結晶之粉末 X 射線繞射圖案。圖之縱軸係以相對的線強度表示繞射強度，橫軸係表示繞射角度 2θ 之值。

圖 16 係呈示實施例 67 之結晶之粉末 X 射線繞射圖案。圖之縱軸係以相對的線強度表示繞射強度，橫軸係表示繞射角度 2θ 之值。

圖 17 係呈示實施例 68 之結晶之粉末 X 射線繞射圖案。圖之縱軸係以相對的線強度表示繞射強度，橫軸係表示繞射角度 2θ 之值。

圖 18 係呈示實施例 69 之結晶之粉末 X 射線繞射圖案。圖之縱軸係以相對的線強度表示繞射強度，橫軸係表示繞射角度 2θ 之值。

圖 19 係呈示實施例 70 之結晶之粉末 X 射線繞射圖案。圖之縱軸係以相對的線強度表示繞射強度，橫軸係表示繞射角度 2θ 之值。

圖 20 係呈示實施例 71 之結晶之粉末 X 射線繞射圖案。圖之縱軸係以相對的線強度表示繞射強度，橫軸係表示繞射角度 2θ 之值。

圖 21 係呈示實施例 72 之結晶之粉末 X 射線繞射圖案。圖之縱軸係以相對的線強度表示繞射強度，橫軸係表示繞射角度 2θ 之值。

圖 22 係呈示實施例 73 之結晶之粉末 X 射線繞射圖案。圖之縱軸係以相對的線強度表示繞射強度，橫軸係表示繞射角度 2θ 之值。

圖 23 係呈示實施例 74 之結晶之粉末 X 射線繞射圖案。圖之縱軸係以相對的線強度表示繞射強度，橫軸係表示繞射角度 2θ 之值。

圖 24 係呈示實施例 75 之結晶之粉末 X 射線繞射圖案。圖之縱軸係以相對的線強度表示繞射強度，橫軸係表示繞射角度 2θ 之值。

圖 25 係呈示實施例 76 之結晶之粉末 X 射線繞射圖案。圖之縱軸係以相對的線強度表示繞射強度，橫軸係表示繞射角度 2θ 之值。

【實施方式】

[用以實施發明的形態]

【0022】於本發明，「鹵素原子」係指例如氟原子、氯原子、溴原子、或碘原子。

【0023】於本發明，「 C_1 - C_3 烷基」係指碳數 1 至 3 個之直鏈或分枝鏈烷基，例如，甲基、乙基、丙基、或異丙基。

【0024】於本發明，「 C_1 - C_6 烷基」為碳數 1 至 6 個之直鏈或分枝鏈烷基，例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、戊基、異戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、己基、異己基、或 4-甲基戊基。

【0025】於本發明，「 C_1 - C_3 烷氧基」係指由上述之 C_1 - C_3 烷基與氧基所形成的基，例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、或異丙氧基。

【0026】於本發明，「 C_3-C_6 環烷基」係指例如，環丙基、環丁基、環戊基、或環己基。

【0027】於本發明，「可經 1 至 3 個鹵素原子取代的 C_1-C_3 烷基」係指上述 C_1-C_3 烷基經鹵素原子取代的基，可列舉例如，氟甲基、二氟甲基、或三氟甲基等之取代基。

【0028】於本發明，「4 至 6 員之含氮飽和雜環」係指環內含有氮原子的飽和環，例如，吡啶環、吡咯啉環、或哌啶環。

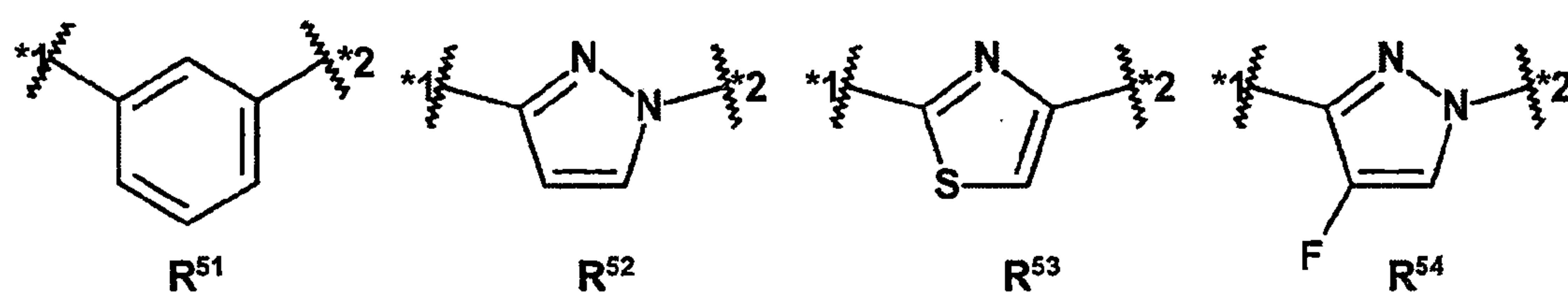
【0029】其次，說明關於通式(I)中適當的取代基。

【0030】 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 之適當組合，係 R^1 為甲基， R^2 為上述式(II)， R^3 為氟原子， R^4 為氫原子。

【0031】 R^5 及 R^6 之適當組合，係 R^5 為苯環、或吡啶環， R^6 為可經甲基取代的嘧啶二唑基、可具有 1 或 2 個獨立選自包含氟原子及甲基的群組的取代基的吡啶基、或 $-CO-NH-Y$ ，

Y 為可經 1 個氟原子取代的三級丁基。

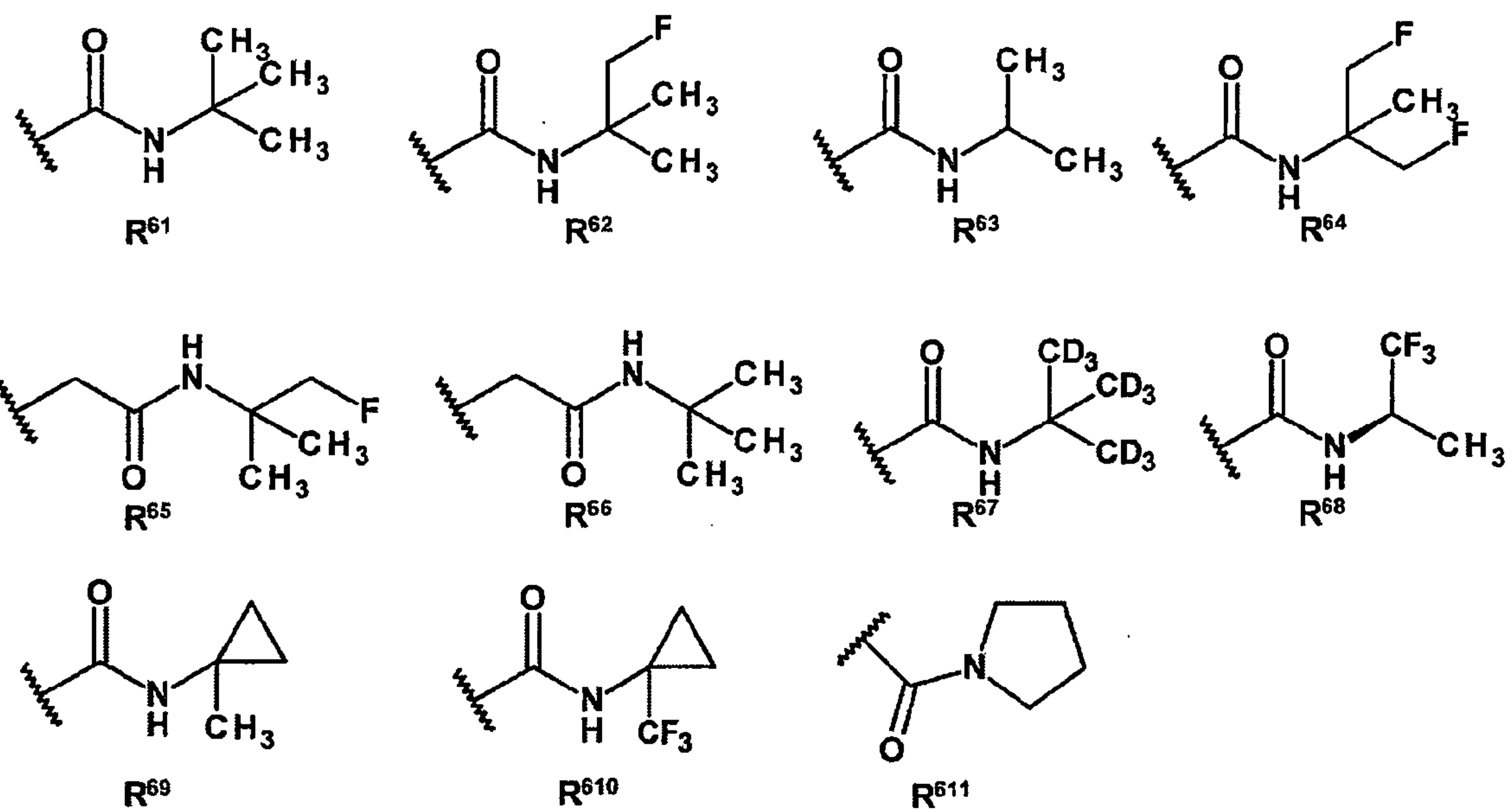
【0032】其它態樣中的適當之 R^5 為下述 R^{51} 至 R^{54} 之任一者。



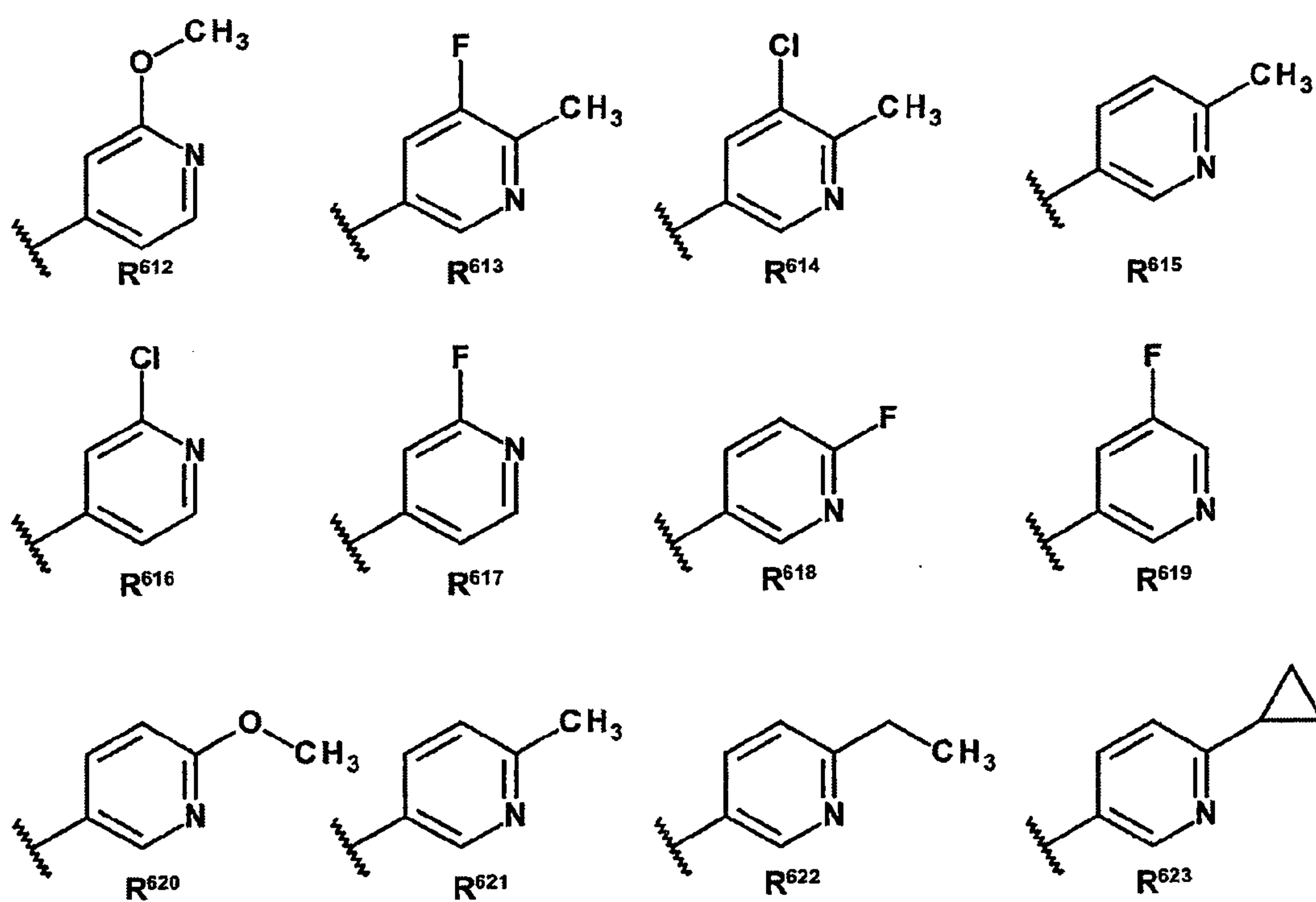
* 1 與氧原子鍵結，* 2 與 R^6 鍵結。

【0033】其它態樣中的更適當之 R^5 為上述 R^{52} 。

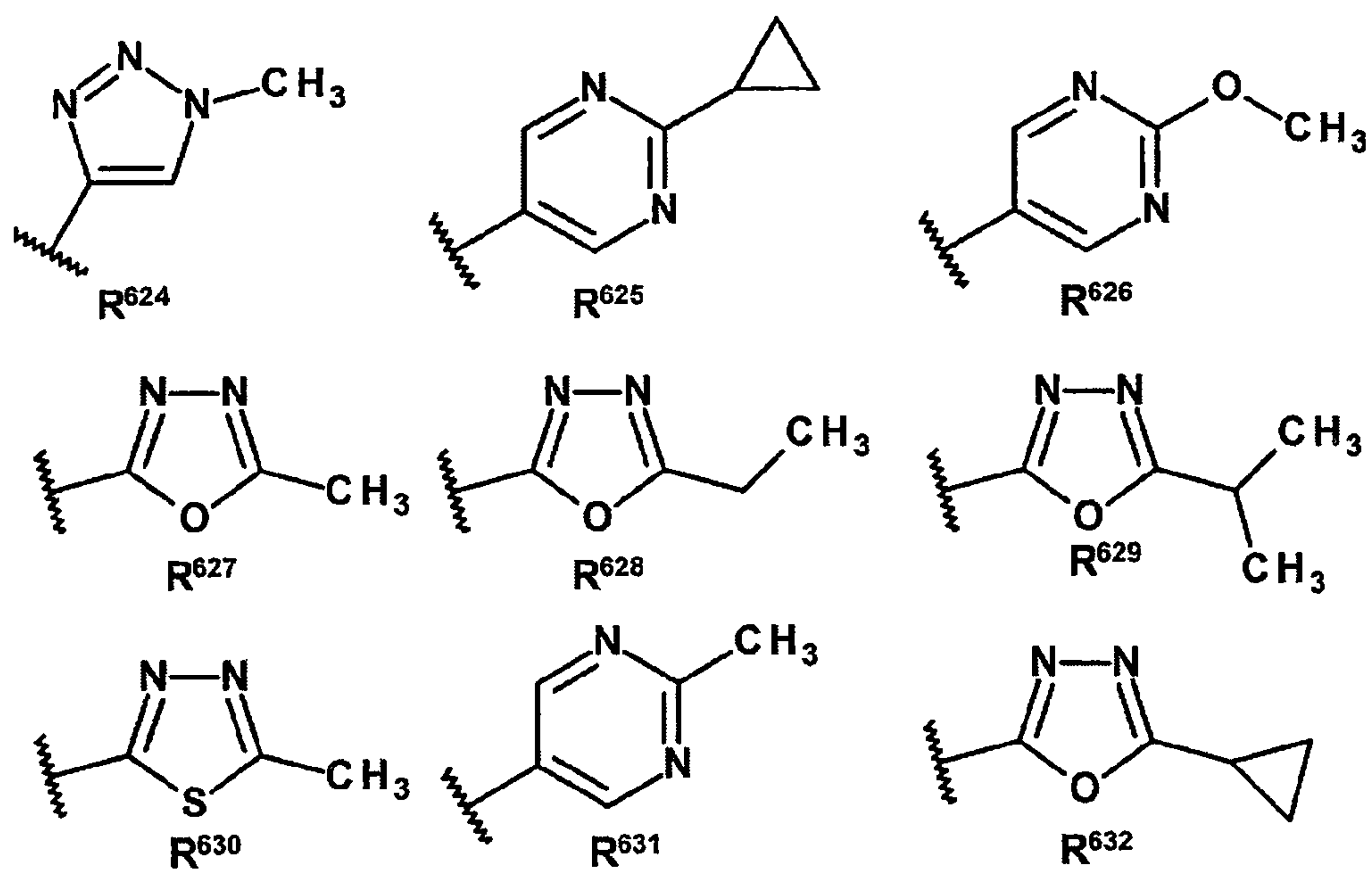
【0034】其它態樣中的適當之 R^6 為下述 R^{61} 至 R^{632} 之任一者。



【 0035 】

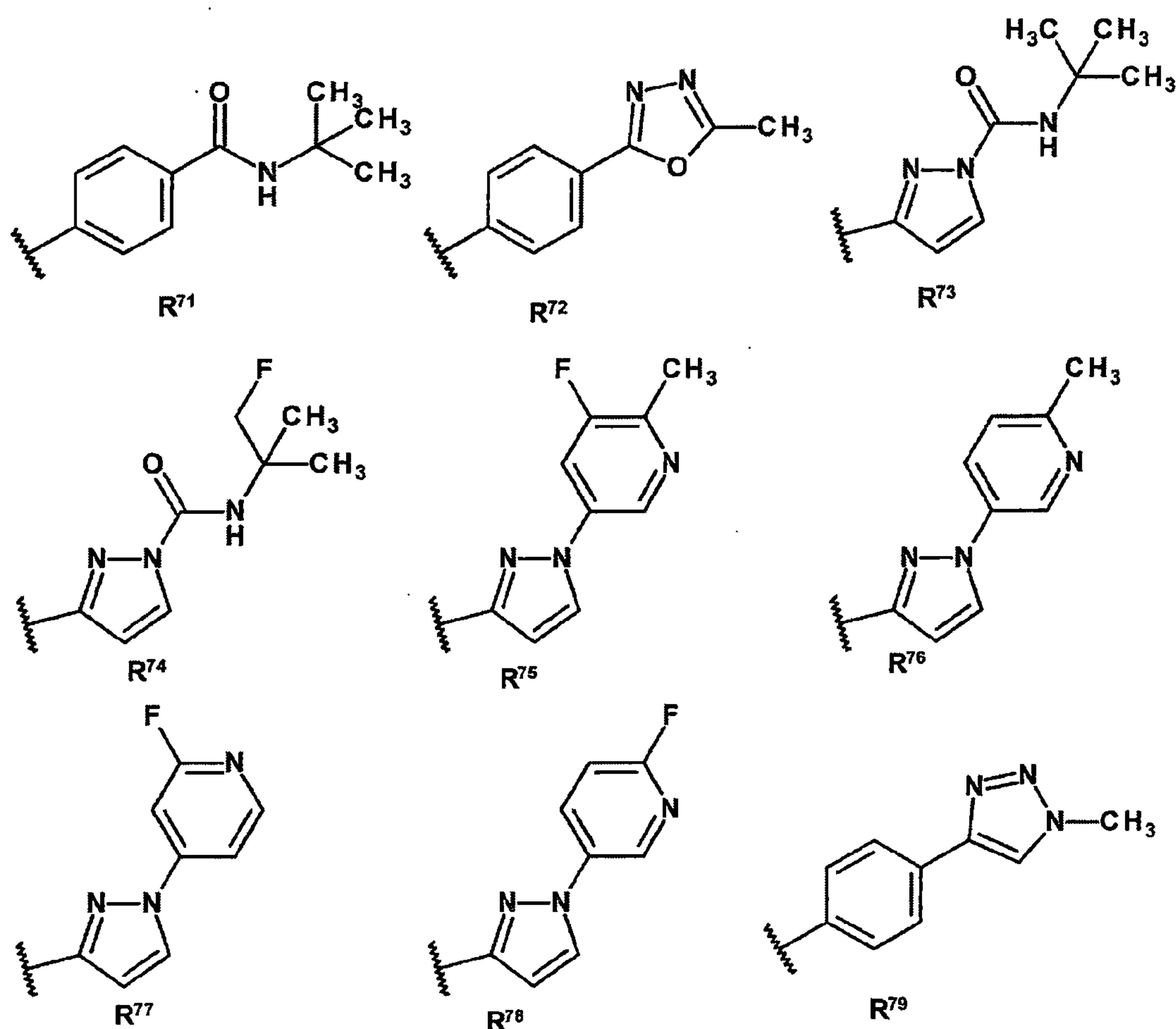


【 0036 】



【0037】 其它態樣中的更適當之 R⁶ 為上述 R⁶¹³。

【0038】 其它態樣中的 R⁵ 及 R⁶ 之適當組合為下述 R⁷¹ 至 R⁷⁹ 之任一者。



【0039】其它態樣中的 R^5 及 R^6 之更適當組合，為上述 R^{75} 。

【0040】其它態樣中的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 之適當組合，係 R^1 為甲基， R^2 為上述式(II)所表示的基， R^3 為氟原子， R^4 為氫原子， R^5 為苯環， R^6 為可經甲基取代的噁二唑基、或 $-CO-NH-C(CH_3)_3$ 。

【0041】其它態樣中的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 之適當組合，係 R^1 為甲基， R^2 為上述式(II)所表示的基， R^3 為氟原子， R^4 為氫原子， R^5 為吡啶環， R^6 為可經 1 或 2 個獨立選自包含氟原子及甲基的群組之取代基取代的吡啶基、或 $-CO-NH-Y$ ，

Y 為可經 1 個氟原子取代的三級丁基。

【0042】本發明之通式(I)所表示的化合物可依據需要做成

製藥上可容許的鹽。製藥上可容許的鹽係指不具有顯著毒性，且可作為醫藥使用的鹽。本發明之通式(I)所表示的化合物，於具有鹼性基的情形，可藉由與酸反應而作成鹽。

【0043】本發明之通式(I)所表示的化合物具有鹼性基的情形，可以任何比率，與例如選自包含：如氫氟酸、鹽酸、氫溴酸、或氫碘酸的鹵化氫酸；如硝酸、過氯酸、硫酸、或磷酸等的無機酸；如甲磺酸、三氟甲磺酸、或乙磺酸的 C_1-C_6 烷基磺酸；如苯磺酸、或對甲苯磺酸的芳基磺酸；如乙酸、蘋果酸、反丁烯二酸、琥珀酸、檸檬酸、抗壞血酸、酒石酸、草酸、己二酸、或順丁烯二酸的有機酸；如甘胺酸、離胺酸、精胺酸、鳥胺酸、麩胺酸、或天冬胺酸的胺基酸等的群組的酸組合而形成酸加成鹽。例如，鹽酸鹽包含一鹽酸鹽、二鹽酸鹽、三鹽酸鹽等之可形成的鹽，反丁烯二酸鹽包含一反丁烯二酸鹽、 $1/2$ 反丁烯二酸鹽等之可形成的鹽，檸檬酸鹽包含一檸檬酸鹽、 $2/3$ 檸檬酸鹽、 $1/3$ 檸檬酸鹽等之可形成的鹽。

【0044】本發明之通式(I)所表示的化合物之製藥上可容許的鹽亦包含：(i)其鹼性基經質子化的通式(I)所表示的化合物與質子經解離的酸所形成的鹽，及(ii)其鹼性基未經質子化的通式(I)所表示的化合物與質子未解離的酸所形成的加成體之任一者，本發明之「製藥上可容許的鹽」亦可意指上述(i)或(ii)之任一者。

【0045】本發明之通式(I)所表示的化合物或其製藥上可容許的鹽，有藉由放置於大氣中、或進行再結晶，而吸收水分子，藉此形成水合物的情形，此種水合物亦包含於本發明之化合物或鹽。

【0046】本發明之通式(I)所表示的化合物或其製藥上可容

許的鹽有藉由放置於溶劑中、或進行再結晶，而吸收某種溶劑，成為溶劑合物的情形，此種溶劑合物亦包含於本發明之化合物或鹽。

【0047】又，於活體內的生理條件下，藉由利用酵素或胃酸等之反應而轉換成本發明之醫藥組成物之有效成分的通式(I)所表示的化合物的化合物，即，引起酵素性氧化、還原、水解等而轉化成通式(I)所表示的化合物的化合物、或利用胃酸等來引起水解等而轉化成通式(I)所表示的化合物的化合物，係作為「醫藥上可容許的前藥化合物」而被包含於本發明。

【0048】就上述前藥而言，於通式(I)所表示的化合物存在有胺基的情形，可列舉：該胺基經醯基化、烷基化、磷酸化的化合物(例如，該胺基經二十烷醯基化、丙胺醯基化、戊基胺基羰基化、(5-甲基-2-側氧基-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、三級丁基化的化合物等)等，於通式(I)所表示的化合物中存在有羥基的情形，可列舉：該羥基經醯基化、烷基化、磷酸化、硼酸化的化合物(例如，該羥基經乙醯基化、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、二甲基胺基甲基羰基化的化合物等)等。又，於通式(I)所表示的化合物存在有羧基的情形，可列舉：該羧基經酯化、醯胺化的化合物(例如，該羧基經乙基酯化、苯基酯化、羧甲基酯化、二甲基胺基甲基酯化、三甲基乙醯氧基甲基酯化、乙氧基羰氧基乙基酯化、或甲基醯胺化的化合物等)等。

【0049】本發明中的前藥可藉由周知的方法而自通式(I)所表示的化合物製造。又，本發明中的前藥亦包含如廣川書店 1990

年刊「醫藥品之開發」第 7 卷分子設計 163 頁～198 頁記載，於生理條件下轉化成通式(I)所表示的化合物者。

【0050】於本發明之通式(I)所表示的化合物或其製藥上可容許的鹽，包含全部之立體異構物。

【0051】於本發明之通式(I)所表示的化合物或其製藥上可容許的鹽，此等之異構物及此等之異構物之混合物全部以單一式，即以通式(I)表示。因此，本發明亦包含全部此等之異構物及此等之異構物之任意比率的混合物。

【0052】本發明之通式(I)所表示的化合物或其製藥上可容許的鹽，於構成此種化合物的原子之 1 個以上，亦可含有原子同位素之非天然比例。就原子同位素而言，可列舉例如，氘(^2H)、氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)等。又，前述化合物，可經例如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)等之放射性同位素作放射性標識。經放射性標識的化合物係有用於作為治療或預防劑、研究試劑，例如分析試劑及診斷劑，例如活體內影像診斷劑。本發明之化合物之全部的同位素突變種，無論是否為放射性，皆為包含於本發明之範圍者。

【0053】作為本發明之另外的態樣，為通式(I)所表示的化合物或其製藥上可容許的鹽之結晶。

【0054】於本發明，結晶係指其內部構造在三維上由構成原子、分子之有規律的重複所形成的固體，而與不具有該有規律的內部構造的無定形之固體、或非晶質體有所區別。

【0055】於本發明，結晶包含通式(I)所表示的化合物之結晶、通式(I)所表示的化合物之水合物結晶、通式(I)所表示的化合物之溶劑合物結晶、通式(I)所表示的化合物之製藥上可容許的

鹽之結晶、通式(I)所表示的化合物之製藥上可容許的鹽之水合物結晶、及通式(I)所表示的化合物之製藥上可容許的鹽之溶劑合物結晶。

【0056】本發明之水合物結晶可獲得例如：0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9 或 5.0 水合物的形態，依濕度而有發生水合水的增減之情形。

【0057】於本發明，通式(I)所表示的化合物及其製藥上可容許的鹽為結晶形態者，可藉由利用偏光顯微鏡的觀察、粉末 X 射線結晶分析、或利用單結晶 X 射線繞射測定而確認。再者，藉由將結晶之特徵與基於事先測定之各指標的數據予以比較，亦可特定該結晶的類型。因此，依據本發明之較佳態樣，本發明所致之結晶為利用此種測定手段而可確定是結晶者。

【0058】於本發明，不僅包含粉末 X 射線繞射中的繞射角度為完全一致的結晶，在繞射角度 ± 0.2 之範圍內為一致的結晶亦包含於本發明。此係由於一般而言，起因於測量器、試料及試料調製之差異，會有存在於波峰值內的變動，而為一般的慣例。因粉末 X 射線繞射中的繞射角度(2θ)為 ± 0.2 之範圍內可能有發生誤差，故上述繞射角度之值係有必要理解為 ± 0.2 左右的範圍內的數值亦包含者。

【0059】本發明之結晶(以下，有時各自稱為「本發明實施例 64 之結晶」、「本發明實施例 65 之結晶」、「本發明實施例 66 之結晶」、「本發明實施例 67 之結晶」、「本發明實施例 68

之結晶」、「本發明實施例 69 之結晶」、「本發明實施例 70 之結晶」、「本發明實施例 71 之結晶」、「本發明實施例 72 之結晶」、「本發明實施例 73 之結晶」、「本發明實施例 74 之結晶」、「本發明實施例 75 之結晶」、「本發明實施例 76 之結晶」)係能夠作為醫藥之製造所使用的原藥之結晶而安定地供給，且為吸濕性或安定性優異者。此等之晶形的不同，尤其可藉由粉末 X 射線繞射而區別。

【0060】本發明實施例 64 之結晶，於其於使用 $\text{CuK}\alpha$ 放射線的粉末 X 射線繞射，於繞射角度(2θ) 5.78 ± 0.2 、 15.48 ± 0.2 、 16.38 ± 0.2 、 17.24 ± 0.2 、 19.28 ± 0.2 、 19.90 ± 0.2 、 20.42 ± 0.2 、 20.82 ± 0.2 、 22.04 ± 0.2 及 24.50 ± 0.2 上具有波峰。

【0061】本發明實施例 64 之結晶，可獲得例如：0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9 或 1.0 水合物之形態。較佳為 0.2 水合物。

【0062】本發明實施例 65 之結晶，其於使用 $\text{CuK}\alpha$ 放射線的粉末 X 射線繞射，於繞射角度(2θ) 4.26 ± 0.2 、 8.66 ± 0.2 、 13.64 ± 0.2 、 14.34 ± 0.2 、 14.98 ± 0.2 、 17.60 ± 0.2 、 19.08 ± 0.2 、 22.10 ± 0.2 、 23.02 ± 0.2 及 25.88 ± 0.2 具有波峰。

【0063】本發明實施例 65 之結晶，可獲得例如：0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4 或 1.5 水合物之形態。較佳為 1.0 水合物。

【0064】本發明實施例 66 之結晶，其於使用 $\text{CuK}\alpha$ 放射線的粉末 X 射線繞射，於繞射角度(2θ) 8.08 ± 0.2 、 10.32 ± 0.2 、 12.90 ± 0.2 、 13.48 ± 0.2 、 13.82 ± 0.2 、 15.44 ± 0.2 、 19.76 ± 0.2 、 23.60 ± 0.2 、 24.24 ± 0.2 及 25.90 ± 0.2 具有波峰。

【0065】本發明實施例 66 之結晶，可獲得例如：1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9 或 2.0 水合物之形態。較佳為 1.5 水合物。

【0066】本發明實施例 67 之結晶，其於使用 $\text{CuK}\alpha$ 放射線的粉末 X 射線繞射，於繞射角度(2θ) 8.14 ± 0.2 、 10.56 ± 0.2 、 13.10 ± 0.2 、 15.16 ± 0.2 、 15.50 ± 0.2 、 15.92 ± 0.2 、 19.30 ± 0.2 、 20.18 ± 0.2 、 23.92 ± 0.2 及 25.54 ± 0.2 具有波峰。

【0067】本發明實施例 67 之結晶，可獲得例如：0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4 或 1.5 水合物之形態。較佳為 1.0 水合物。

【0068】本發明實施例 68 之結晶，其於使用 $\text{CuK}\alpha$ 放射線的粉末 X 射線繞射，於繞射角度(2θ) 6.72 ± 0.2 、 8.38 ± 0.2 、 11.10 ± 0.2 、 13.62 ± 0.2 、 16.28 ± 0.2 、 17.92 ± 0.2 、 19.02 ± 0.2 、 21.66 ± 0.2 、 22.40 ± 0.2 及 25.64 ± 0.2 具有波峰。

【0069】本發明實施例 68 之結晶，可獲得例如：2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4 或 3.5 水合物之形態。較佳為 3.0 水合物。

【0070】本發明實施例 68 之結晶，可獲得例如，一、二或三甲磺酸鹽之形態。較佳為一甲磺酸鹽。

【0071】本發明實施例 69 之結晶，其於使用 $\text{CuK}\alpha$ 放射線的粉末 X 射線繞射，於繞射角度(2θ) 5.74 ± 0.2 、 10.32 ± 0.2 、 11.58 ± 0.2 、 14.62 ± 0.2 、 14.94 ± 0.2 、 18.72 ± 0.2 、 19.60 ± 0.2 、 20.84 ± 0.2 、 22.96 ± 0.2 及 26.42 ± 0.2 具有波峰。

【0072】本發明實施例 69 之結晶，可獲得例如：0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9 或 1.0 水合物之形態。較

佳為 0.2 水合物。

【0073】本發明實施例 69 之結晶，可獲得例如，1/2 或一 1,5-萘二磺酸鹽之形態。較佳為 1/2 1,5-萘二磺酸鹽。

【0074】本發明實施例 70 之結晶，其於使用 CuK α 放射線的粉末 X 射線繞射，於繞射角度(2 θ) 3.56 ± 0.2 、 7.24 ± 0.2 、 15.02 ± 0.2 、 16.84 ± 0.2 、 17.68 ± 0.2 、 20.26 ± 0.2 、 21.88 ± 0.2 、 22.92 ± 0.2 、 25.76 ± 0.2 及 27.08 ± 0.2 具有波峰。

【0075】本發明實施例 70 之結晶，可獲得例如：0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4 或 1.5 水合物之形態。較佳為 1.0 水合物。

【0076】本結晶實施例 70 之結晶，可獲得例如，一、二或三甲磺酸鹽之形態。較佳為一甲磺酸鹽。

【0077】本發明實施例 71 之結晶，其於使用 CuK α 放射線的粉末 X 射線繞射，於繞射角度(2 θ) 6.22 ± 0.2 、 12.16 ± 0.2 、 13.60 ± 0.2 、 16.26 ± 0.2 、 18.50 ± 0.2 、 ± 0.2 、 19.58 ± 0.2 、 20.58 ± 0.2 、 21.06 ± 0.2 、 23.30 ± 0.2 及 25.76 ± 0.2 具有波峰。

【0078】本發明實施例 71 之結晶，可獲得例如，1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9 或 2.0 水合物之形態。較佳為 1.4 水合物。

【0079】本發明實施例 71 之結晶，可獲得例如，一、二、三或四苯磺酸鹽之形態。較佳為一苯磺酸鹽。

【0080】本發明實施例 72 之結晶，其於使用 CuK α 放射線的粉末 X 射線繞射，於繞射角度(2 θ) 3.58 ± 0.2 、 14.50 ± 0.2 、 16.50 ± 0.2 、 24.28 ± 0.2 、 24.70 ± 0.2 、 24.98 ± 0.2 、 25.76 ± 0.2 、 26.12 ± 0.2 、 26.60 ± 0.2 及 27.40 ± 0.2 具有波峰。

【0081】本發明實施例 72 之結晶，可獲得例如：3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4 或 4.5 水合物之形態。較佳為 3.8 水合物。

【0082】本發明實施例 72 之結晶，可獲得例如，1/2、一、3/2 或二酒石酸鹽之形態。較佳為一酒石酸鹽。

【0083】本發明實施例 73 之結晶，其於使用 $\text{CuK}\alpha$ 放射線的粉末 X 射線繞射，於繞射角度(2θ) 7.36 ± 0.2 、 8.74 ± 0.2 、 13.62 ± 0.2 、 15.32 ± 0.2 、 16.32 ± 0.2 、 17.56 ± 0.2 、 19.02 ± 0.2 、 19.44 ± 0.2 、 21.28 ± 0.2 及 25.02 ± 0.2 具有波峰。

【0084】本發明實施例 73 之結晶，可獲得例如：1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9 或 2.0 水合物之形態。較佳為 1.2 水合物。

【0085】本發明實施例 73 之結晶，可獲得例如，1/2、一、3/2 或二檸檬酸鹽之形態。較佳為一檸檬酸鹽。

【0086】本發明實施例 74 之結晶，其於使用 $\text{CuK}\alpha$ 放射線的粉末 X 射線繞射，於繞射角度(2θ) 5.28 ± 0.2 、 5.98 ± 0.2 、 7.70 ± 0.2 、 8.28 ± 0.2 、 10.64 ± 0.2 、 12.60 ± 0.2 、 13.48 ± 0.2 、 16.68 ± 0.2 、 17.66 ± 0.2 及 20.80 ± 0.2 具有波峰。

【0087】本發明實施例 74 之結晶，可獲得例如，3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4 或 4.5 水合物之形態。較佳為 4.0 水合物。

【0088】本發明實施例 74 之結晶，可獲得例如，一、二、三或四鹽酸鹽之形態。較佳為一鹽酸鹽。

【0089】本發明實施例 75 之結晶，其於使用 $\text{CuK}\alpha$ 放射線的粉末 X 射線繞射，於繞射角度(2θ) 8.50 ± 0.2 、 13.98 ± 0.2 、

15.56±0.2、16.94±0.2、18.28±0.2、19.52±0.2、20.04±0.2、25.16±0.2、25.44±0.2 及 26.10±0.2 具有波峰。

【0090】本發明實施例 75 之結晶，可獲得例如：1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4 或 2.5 水合物之形態。較佳為 2.0 水合物。

【0091】本發明實施例 75 之結晶，可獲得例如，1/2、一、3/2 或二 1,5-萘二磺酸鹽之形態。較佳為 1/2 1,5-萘二磺酸鹽。

【0092】本發明實施例 76 之結晶，其於使用 CuK α 放射線的粉末 X 射線繞射，於繞射角度(2 θ)5.34±0.2、7.32±0.2、7.86±0.2、8.68±0.2、13.56±0.2、16.26±0.2、17.50±0.2、19.36±0.2、21.22±0.2 及 24.90±0.2 具有波峰。

【0093】本發明實施例 76 之結晶，可獲得例如，1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4 或 2.5 水合物之形態。較佳為 2.0 水合物。

【0094】本發明實施例 76 之結晶，可獲得例如，1/2、一、3/2 或二檸檬酸鹽之形態。較佳為一檸檬酸鹽。

【0095】於本發明，「腫瘤」係指不限於惡性腫瘤而包含所有種類之腫瘤，包含例如，癌瘤(carcinoma)、肉瘤、良性腫瘤等。尤其，關於惡性腫瘤，亦有表示為「癌」的情形。

【0096】於本說明書，「治療」及其衍生語詞，意指於罹患癌症的患者中，癌症的臨床症狀之減輕、緩和及/或惡化的延遲。

【0097】EGFR 係指藉由辨識與細胞之增殖有關的因子而進行訊息傳遞之酪胺酸激酶型的受體。EGFR 存在於細胞膜上，而該受體被活化時，細胞的分化・增殖會發生。此 EGFR 可見於許多細胞，由於發生過度表現、基因突變而變得會參與癌化或浸

潤・轉移。於以非小細胞肺癌、大腸癌為首的各式各樣癌細胞中，EGFR 過度表現或基因突變，而癌細胞的增殖成為活躍。再者，已知過度表現或基因突變的細胞與無此情形的細胞相比，顯示較高轉移性。如抑制 EGFR 酪胺酸激酶之磷酸化，則可遮蔽癌細胞的增殖上必要的訊息傳遞，藉此，抑制癌細胞的增殖。

【0098】就 EGFR 基因之突變而言，作為活性化突變，已知 EGFR 蛋白質中的編碼蛋白質之第 858 號之白胺酸變成精胺酸的突變(L858R)、外顯子 19 之缺失突變(exon19del)、編碼蛋白質之第 719 號之甘胺酸變成其它胺基酸的突變(G719X)、編碼蛋白質之第 861 號之白胺酸變成麩醯胺酸的突變(L861Q)等係於非小細胞肺癌等所見者。

【0099】EGFR 基因之外顯子 20 插入突變係指 EGFR 基因之外顯子 20 區域中因被插入鹼基而發生的突變。作為其結果，生成了插入有 1 個胺基酸殘基至 4 個胺基酸殘基的 EGFR 蛋白質。頻率較多者為 3 個胺基酸殘基之插入突變。例如，已知有於編碼蛋白質之第 769 號之纈胺酸與第 770 號之天冬胺酸之間插入有 ASV 的 V769_D770ins.ASV、於第 770 號之天冬胺酸與第 771 號之天冬醯胺之間插入有 SVD 的 D770_N771ins.SVD、及於第 773 號組胺酸與第 774 號之纈胺酸之間插入有 NPH 的 H773_V774ins.NPH 等。

【0100】HER2 為代表性的生長因子受體型之癌基因產物之一，其係被鑑定為與人類表皮細胞生長因子受體 2 型有關的癌基因，並為分子量 185kDa 之具有酪胺酸激酶域的跨膜型受體蛋白。已知其為包含 HER1(EGFR, ErbB-1)、HER2(neu, ErbB-2)、HER3(ErbB-3)、HER4(ErbB-4)的 EGFR 家族之一者，藉

由同型或與其它為 EGFR 的 HER1、HER3、或 HER4 之異二聚體形成，藉由細胞內酪胺酸殘基自磷酸化而活性化，在正常細胞及腫瘤細胞中，於細胞之增殖・分化・生存上扮演重要角色。

【0101】HER2 基因之外顯子 20 插入突變係指 HER2 基因之外顯子 20 區域中因被插入鹼基而發生的突變。作為其結果，生成了插入有 1 個胺基酸殘基至 4 個胺基酸殘基的 HER2 蛋白質。頻率較多者為 4 個胺基酸殘基之插入突變。可列舉例如，於第 775 號之丙胺酸與第 776 號之甘胺酸之間插入有 YVMA 的 A775_G776 ins. YVMA、於第 770 號之麩胺酸與第 771 號之丙胺酸之間插入有 AYVM 的 E770_A771 ins. AYVM、及於第 771 號之丙胺酸與第 772 號之酪胺酸之間插入有 YVMA 的 A771_Y772 ins. YVMA、及於第 772 號之酪胺酸至第 775 號之丙胺酸為止重複的 Y772_A775dup 等。

【0102】本發明之 EGFR 酪胺酸激酶及/或 HER2 酪胺酸激酶之抑制效果可利用所屬技術領域中具通常知識者通常使用的測定激酶抑制活性的方法而測定。

本發明之通式(I)所表示的化合物或其製藥上可容許的鹽之細胞之增殖抑制活性可使用所屬技術領域中具通常知識者通常使用的細胞增殖抑制試驗法來調查。例如，利用試驗例 1 之方法可加以測定。

又，活體內之抗腫瘤活性可使用所屬技術領域中具通常知識者通常使用的抗腫瘤試驗法來調查。例如，利用試驗例 2 之方法可加以測定。

【0103】本發明之通式(I)所表示的化合物或其製藥上可容許的鹽可使用於腫瘤治療。例如，可使用於肺癌、乳癌、膀胱癌、

或卵巢癌等之治療。尤其，可使用於在 EGFR 基因及/或 HER2 基因具有外顯子 20 插入突變的腫瘤之治療。

【0104】於 EGFR 基因及/或 HER2 基因是否有突變存在，可藉由調查基因體 DNA 的鹼基序列等而確認。

【0105】本發明之通式(I)所表示的化合物或其製藥上可容許的鹽亦可與其它抗腫瘤劑併用而使用。可列舉例如，烷化劑、代謝拮抗劑、抗腫瘤抗生物質、抗腫瘤性植物成分、BRM(生物反應調節劑)、激素、維生素、抗腫瘤性抗體、分子標靶藥、其它抗腫瘤劑等。

【0106】更具體而言，作為烷化劑，可列舉例如：氮芥(nitrogen mustard)、氮芥 N-氧化物或苯丁酸氮芥(chlorambucil)等之烷化劑；卡巴醌(carboquone)或噻替哌(thiotepa)等之吡丙烷系烷化劑；二溴甘露糖醇或二溴衛矛醇(dibromodulcitol)等之環氧化物系烷化劑；卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、司莫司汀(semustine)、鹽酸尼莫司汀(nimustine hydrochloride)、鏈佐星(streptozocin)、氯脲黴素(chlorozotocin)或雷莫司汀(ranimustine)等之亞硝基脲系烷化劑；白消安(busulfan)、甲苯磺酸英丙舒凡(improsulfan tosylate)或達卡巴仁(dacarbazine)等。

【0107】作為各種代謝拮抗劑，可列舉例如：6-巰基嘌呤、6-硫鳥嘌呤或硫代肌苷(thioinosine)等之嘌呤代謝拮抗劑；氟尿嘧啶(flourouracil)、替加氟(tegafur)，替加氟尿嘧啶(tegafur-uracil)、卡莫氟(carmofur)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、溴尿苷(broxuridine)、阿糖胞苷(cytarabine)或依諾他濱

(enocitabine)等之嘧啶代謝拮抗劑；胺甲蝶呤(methotrexate)或三甲曲沙(trimetrexate)等之葉酸代謝拮抗劑等。

【0108】作為抗腫瘤性抗生素，可列舉例如：絲裂黴素 C(mitomycin C)、博來黴素(bleomycin)、培洛黴素(peplomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、阿柔比星(aclarubicin)、多柔比星(doxorubicin)、吡柔比星(pirarubicin)、THP-阿黴素(THP-adriamycin)、4'-表阿黴素(4'-epidoxorubicin)或泛艾黴素(epirubicin)等之蒽環(anthracycline)系抗生素抗腫瘤劑；色黴素 A3(chromomycin A3)或放線菌素 D(actinomycin D)等。

【0109】作為抗腫瘤性植物成分，可列舉例如：長春地辛(vindesine)、長春新鹼(vincristine)或長春花鹼(vinblastine)等之長春花生物鹼類；太平洋紫杉醇、歐洲紫杉醇(docetaxel)等之紫杉烷類；或依托泊苷(etoposide)或替尼泊苷(teniposide)等之表鬼臼毒素類(epipodophyllotoxins)。

【0110】作為 BRM，可列舉例如，腫瘤壞死因子或吲哚美辛(indomethacin)等。

作為激素，可列舉例如，氫化可體松(hydrocortisone)、地塞米松(dexamethasone)、甲基去氫皮質醇(methylprednisolone)、去氫皮質醇(prednisolone)、去氫異雄甾酮(prasterone)、貝皮質醇(betamethasone)、特安皮質醇(triamcinolone)、羥甲烯龍(oxymetholone)、諾龍(nandrolone)、美替諾龍(metenolone)、磷雌酚(fosfestrol)、炔雌醇(ethinylestradiol)、氯地孕酮(chlormadinone)或甲羥孕酮(medroxyprogesterone)等。

【0111】作為維生素，可列舉例如，維生素 C 或維生素 A 等。

【0112】作為抗腫瘤性抗體、分子標靶藥，可列舉：曲妥珠單抗(trastuzumab)、利妥昔單抗(rituximab)、西妥昔單抗(cetuximab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、地諾單抗(denosumab)、貝伐珠單抗(bevacizumab)、英利昔單抗(infliximab)、伊馬替尼(imatinib)、吉非替尼(gefitinib)、厄洛替尼(erlotinib)、舒尼替尼(sunitinib)、拉帕替尼(lapatinib)、或索拉非尼(sorafenib)、達沙替尼(dasatinib)、尼洛替尼(nilotinib)、維羅非尼(vemurafenib)、奧希替尼(osimertinib)等。

【0113】作為其它抗腫瘤劑，可列舉例如，順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、泰莫西芬(tamoxifen)、喜樹鹼(camptothecin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、美法畚(melphalan)、L-天冬醯胺酶(L-asparaginase)、醋葡醛內酯(aceglatone)、西吡喃(sizofiran)、必醫你舒(picibanil)、甲基苄肼(procarbazine)、哌泊溴烷(pipobroman)、新制癌菌素(neocarzinostatin)、羥基脲、烏苯美司(ubenimex)或克速鎮(krestin)等。

【0114】本發明之通式(I)所表示的化合物或其製藥上可容許的鹽可以各種形態投予。就其投予形態而言，可列舉例如：利用錠劑、膠囊劑、顆粒劑、乳劑、丸劑、散劑、糖漿劑(液劑)等的經口投予；或利用注射劑(靜脈內、肌肉內、皮下或腹腔內投予)、點滴劑、栓劑(直腸投予)等的非經口投予。此等之各種製劑

可按照通常方法，於主藥中使用賦形劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑、矯味矯臭劑、溶解輔助劑、懸浮劑、包衣劑等之醫藥之製劑技術領域通常可使用的輔助劑而加以製劑化。

【0115】作為錠劑使用的情形，就載體而言，可使用例如：乳糖、白糖、氯化鈉、葡萄糖、尿素、澱粉、碳酸鈣、高嶺土、結晶纖維素、矽酸等之賦形劑；水、乙醇、丙醇、單糖漿、葡萄糖液、澱粉液、明膠溶液、羧甲基纖維素、蟲膠、甲基纖維素、磷酸鉀、聚乙烯吡咯啉酮(polyvinyl pyrrolidone)等之結合劑；乾燥澱粉、藻酸鈉(sodium alginate)、洋菜粉末、昆布糖粉末、碳酸氫鈉、碳酸鈣、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯、月桂基硫酸鈉、硬脂酸單甘油酯、澱粉、乳糖等之崩解劑；白糖、硬脂(stearin)、可可脂、氫化油等之崩解抑制劑；4級銨鹽類、月桂基硫酸鈉等之吸收促進劑；甘油、澱粉等之保濕劑；澱粉、乳糖、高嶺土、皂土、膠體狀矽酸等之吸附劑；純化滑石、硬脂酸鹽、硼酸粉末、聚乙二醇等之潤滑劑等。又，因應需要可作成經施予一般錠衣的錠劑，例如：糖衣錠、明膠包衣錠、腸溶錠、膜衣錠或雙層錠、多層錠。

【0116】作為丸劑使用的情形，就載體而言，可使用例如：葡萄糖、乳糖、可可脂、澱粉、硬化植物油、高嶺土、滑石等之賦形劑；阿拉伯膠粉末、黃蓍膠(tragacanth)粉末、明膠、乙醇等之結合劑；昆布糖、洋菜等之崩解劑等。

【0117】作為栓劑使用的情形，作為載體，可廣泛使用此領域中周知者，可列舉例如，聚乙二醇、可可脂、高級醇、高級醇之酯類、明膠、半合成甘油酯等。

【0118】作為注射劑使用的情形，可作為液劑、乳劑或懸浮

劑使用。此等之液劑、乳劑或懸浮劑係被殺菌，且與血液等張者為較佳。此等液劑、乳劑或懸浮劑之製造所使用的溶劑只要為可使用作為醫療用之稀釋劑者，則未特別限定，可列舉例如，水、乙醇、丙二醇、乙氧基化異硬脂醇、聚氧化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯類等。此外，於此情形，為了調製等張性之溶液，亦可於製劑中包含充分量之食鹽、葡萄糖或甘油，又亦可包含一般之溶解輔助劑、緩衝劑、鎮痛劑等。

【0119】又，於上述之製劑，因應需要亦可包含著色劑、保存劑、香料、風味劑、甜味劑等，再者亦可包含其它醫藥品。

上述製劑所含的化合物之量並未特別限定，可廣範圍地適當選擇，但通常為全部組成物中包含 0.5 至 70 重量%，較佳為 1 至 30 重量%。

【0120】其使用量係依患者(溫血動物，尤其人類)之症狀、年齡等而異，但於經口投予的情形，每 1 日，作為上限為 2000mg(較佳為 100mg)，作為下限為 0.1mg(較佳為 1mg，更佳為 10mg)，對成人，因應症狀每 1 日以 1 至 6 次投予為理想的。

【0121】其次，針對通式(I)所表示的化合物之代表性的製造法加以說明。本發明之化合物可利用各種製造法製造，以下所示的製造法為一例，不應將本發明解釋為限定於此等例。

【0122】本發明之通式(I)所表示的化合物或其製藥上可容許的鹽係可利用基於其基本骨架或取代基的種類之特徵，應用各種之周知之製造方法而製造。就周知之方法而言，例如有記載於「ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS」、第 2 版、ACADEMIC PRESS, INC.、1989 年、

「Comprehensive Organic Transformations」、VCH Publishers Inc.、1989 年等的方法。

【0123】此時，依據存在於化合物的官能基之種類，於原料或中間體的階段，先以適當保護基保護該官能基，或者，先置換為可容易轉換成該官能基的基，為製造技術上有效果的情形。

【0124】就此種官能基而言，例如有：胺基、羥基、及羧基等，就彼等之保護基而言，例如有：於 T.W. Greene 及 P.G. Wuts 著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(第 4 版、John Wiley & Sons, Inc.、2006 年)」記載之保護基。

【0125】保護基或可容易轉換成該官能基的基係因應化合物製造用之製造方法之各自的反應條件而適當選擇使用即可。

【0126】若依據此種方法，導入該基而進行反應後，藉由因應需要去除保護基，或者轉換為所期望的基，可獲得所期望的化合物。

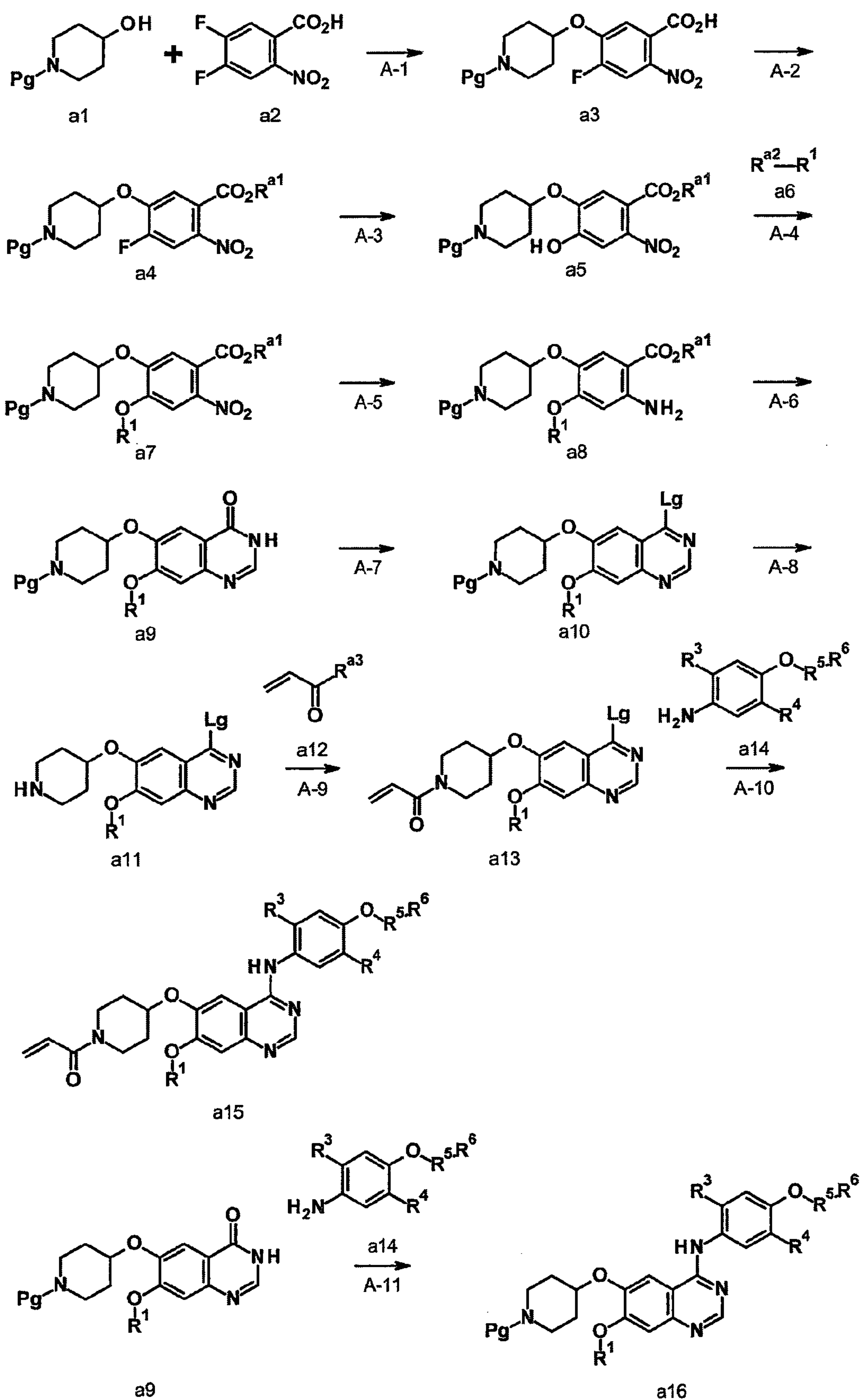
【0127】又，化合物之前藥，與上述保護基同樣地，可藉由於原料或中間體的階段導入特定之基，或者使用獲得的化合物，進行反應而製造。用以製造前藥的反應，可藉由應用通常之酯化、醯胺化、脫水、氫化等之所屬技術領域中具通常知識者周知之方法而進行。

【0128】

[A 法]

於通式(I)所表示的化合物， R^2 為式(II)的化合物(a15)，可藉由以下所示的方法來製造。各自之步驟只要對反應基質及反應生成物無影響，則未必需要按照以下所示的順序來實施。

【 0129 】



[式中， R^1 係與前述(1)記載之定義同義。A 法中的 Pg 表示氮原子之保護基，例如表示三級丁氧基羰基。A 法中的 Lg 表示脫離基，例如表示鹵素原子等。 R^{a1} 表示 C_1-C_6 烷基。 R^{a2} 表示 Lg、或羥基。 R^{a3} 表示可用於與氮原子的縮合反應的取代基，例如表示鹵素原子、或羥基等]。

【0130】A-1 步驟係自化合物 a1 及化合物 a2，藉由親核取代反應，而獲得化合物 a3 的步驟。本步驟中的親核取代反應，可藉由例如，於 N,N-二甲基二甲基甲醯胺等之溶劑中，使氫化鈉等之鹼作用而實施。

【0131】A-2 步驟係以酯保護化合物 a3 之羧基而獲得化合物 a4 的步驟。本步驟中的酯化係可藉由例如，於 N,N-二甲基二甲基甲醯胺等之溶劑中，碳酸鉀等之鹼存在下，使碘甲烷等之烷化劑作用而實施。

【0132】A-3 步驟係將化合物 a4 之氟原子轉換為羥基而獲得化合物 a5 的步驟。本步驟係可藉由例如，於二甲基亞砷等之溶劑中，碳酸鉀等之鹼存在下，使 N-羥乙醯胺作用，並加熱而實施。

【0133】A-4 步驟係自化合物 a5，利用羥基之烷基化，而獲得化合物 a7 的步驟。本步驟係可藉由例如：於 N,N-二甲基二甲基甲醯胺等之溶劑中，碳酸鉀或氫化鈉等之鹼存在下，使碘甲烷等之烷化劑 a6 作用而實施。又本步驟亦可藉由於四氫呋喃等之溶劑中，三苯膦等之膦及偶氮二甲酸雙(2-甲氧基乙基)等之偶氮二甲酸酯共存下，使醇 a6 作用的光延反應而實施。又，暫時於羥基導入具有脫離基的取代基後，再度藉由進行取代反應，亦可獲得化合物 a7。

【0134】A-5 步驟係將化合物 a7 轉換為化合物 a8 的步驟。本步驟中的還原反應係可藉由例如，於乙醇等之溶劑中，使用鈀碳等之貴金屬觸媒的催化氫還原；或於甲醇等之溶劑中，乙酸等之酸存在下，使用鋅等之金屬的貝尚還原(Bechamp reduction)而實施。

【0135】A-6 步驟係藉由化合物 a8 之環化反應而製造化合物 a9 的步驟。本步驟中的環化反應可藉由例如，於 2-甲氧基乙醇等之溶劑中，使甲脒乙酸鹽等之化合物作用並加熱而實施。

【0136】A-7 步驟係於化合物 a9 導入脫離基並轉換成化合物 a10 的步驟。本步驟中的脫離基之導入可藉由例如，於 N,N-二甲基甲醯胺等之溶劑中，使亞硫醯氯等之鹵化劑作用並加熱而實施。

【0137】A-8 步驟係將化合物 a10 之胺基去保護而獲得化合物 a11 的步驟。本步驟中的去保護反應可使用胺基之去保護中通常使用的方法。該去除方法(試劑、溶劑、反應條件)為因應所使用的保護基的去保護方法，再者，只要為對反應基質及反應生成物無影響的方法，亦可使用任何方法。

【0138】A-9 步驟係藉由將化合物 a11 之胺基予以醯基化，而獲得化合物 a13 的步驟。本步驟中的醯基化反應，只要為藉由例如醯氯化物、酸酐等之醯化劑之使用、或使用縮合劑的與羧酸成分之縮合，而為因應反應條件的溶劑、反應條件，亦可使用任何方法。

【0139】A-10 步驟係對化合物 a13 導入化合物 a14，而獲得化合物 a15 的步驟。本步驟只要為因應反應基質的溶劑、反應條件，亦可使用任何方法。例如，可將化合物 a14 或可轉換為化

合物 a14 的合成中間體作為基質，於鹽酸、三氟乙酸等之酸共存下實施，亦可於碳酸鉀、碳酸銨等之鹼存在下實施。或者，於未添加彼等的情形，亦可於例如 2-丙醇、二甲基亞碲等之溶劑中實施。

【0140】A-11 步驟係對化合物 a9 導入化合物 a14，而獲得化合物 a16 的步驟。本步驟中的親核取代反應係可藉由將化合物 a14 或可轉換為化合物 a14 的合成中間體作為基質，例如，於乙腈等之溶劑中，在 1,8-二氮雜雙環[5,4,0]-7-十一烯等之鹼共存下，使 1H-苯并三唑-1-基氧基-參(二甲基胺基)磷六氟磷酸鹽等之磷系縮合劑作用而實施。

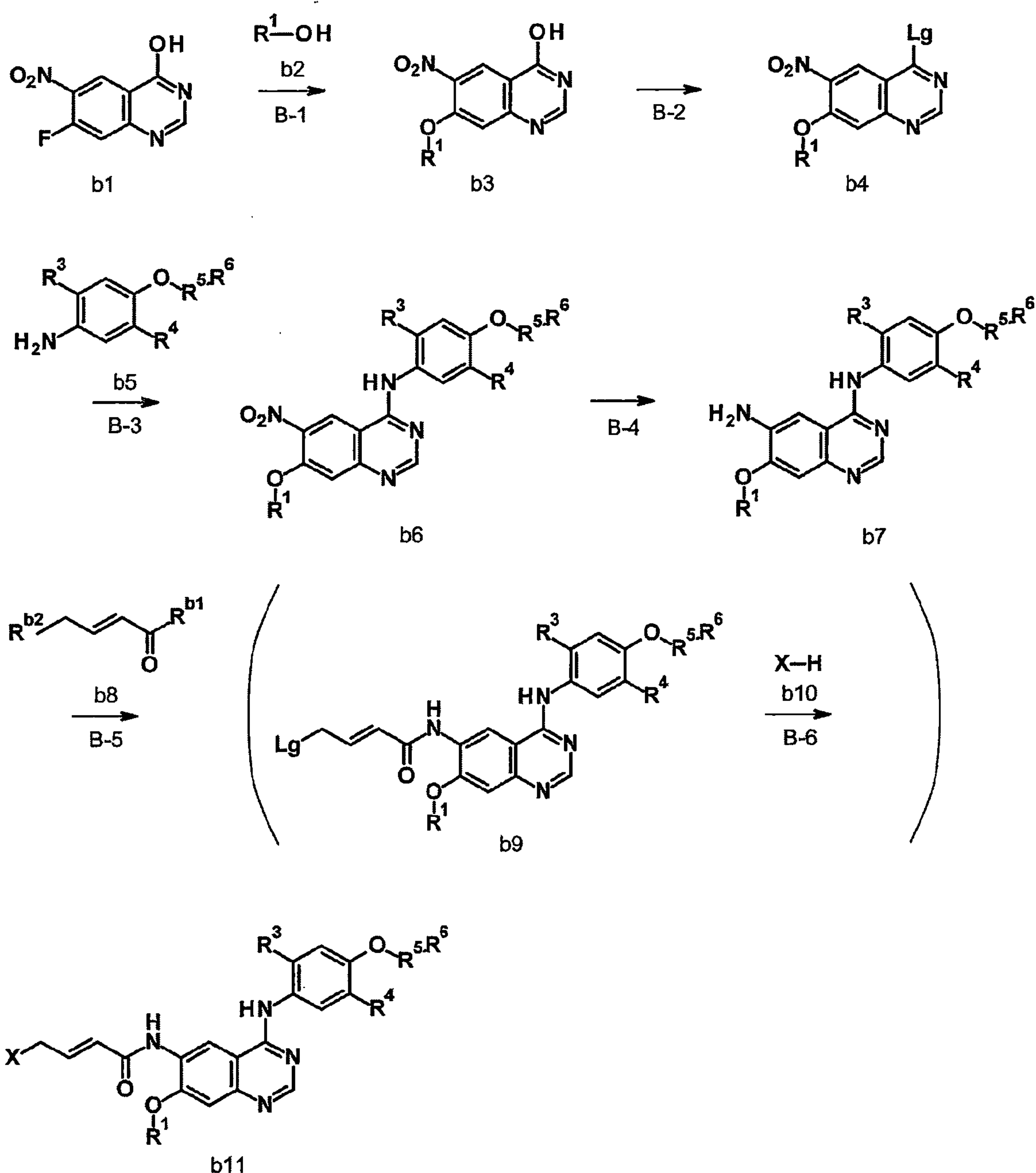
【0141】於 A-10 或 A-11 步驟，將可轉換為化合物 a14 的合成中間體作為基質而使用之際，在對反應基質及反應生成物無影響的任意之合成階段，藉由使用後述的通式(III)所示的化合物之製造方法，可轉換為化合物 a15。

【0142】

[B 法]

於通式(I)所表示的化合物中 R^2 為 $-NH-CO-CH=CH-CH_2-X$ 的化合物(b11)，可按照下述之方法而製造。各自之步驟係只要對反應基質及反應生成物無影響，則必需要按照以下所示的順序來實施。

【0143】



[式中， R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及 X 係與前述(1)記載之定義同義。B 法中的 Lg 表示脫離基，例如，表示鹵素原子。 R^{b1} 表示可用於與氮原子的縮合反應的取代基，例如，表示鹵素原子或羥基等。 R^{b2} 表示 X 、 Lg 、或可轉換為 Lg 的官能基，例如，表示鹵素原子、羥基。]

【0144】B-1 步驟係自化合物 **b1**，藉由親核取代反應，而

獲得化合物 b3 的步驟。本步驟中的親核取代反應，可藉由例如，於 N,N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃等之溶劑中，氫化鈉等之鹼存在下，使醇 b2 作用並加熱而實施。

【0145】B-2 步驟係對化合物 b3 導入脫離基並轉換為化合物 b4 的步驟。本步驟可於與 A-7 步驟相同的條件下實施。

【0146】B-3 步驟係藉由對化合物 b4 的親核取代反應，導入化合物 b5，而獲得化合物 b6 的步驟。本步驟係可將化合物 b5 或可轉換為化合物 b5 的合成中間體作為基質，於與 A-10 步驟相同的條件下實施。

【0147】於 B-3 步驟將可轉換為化合物 b5 的合成中間體作為基質使用之際，在對反應基質及反應生成物無影響的任意之合成階段，藉由後述的通式(III)所示的化合物之製造方法，可轉換為化合物 b11。

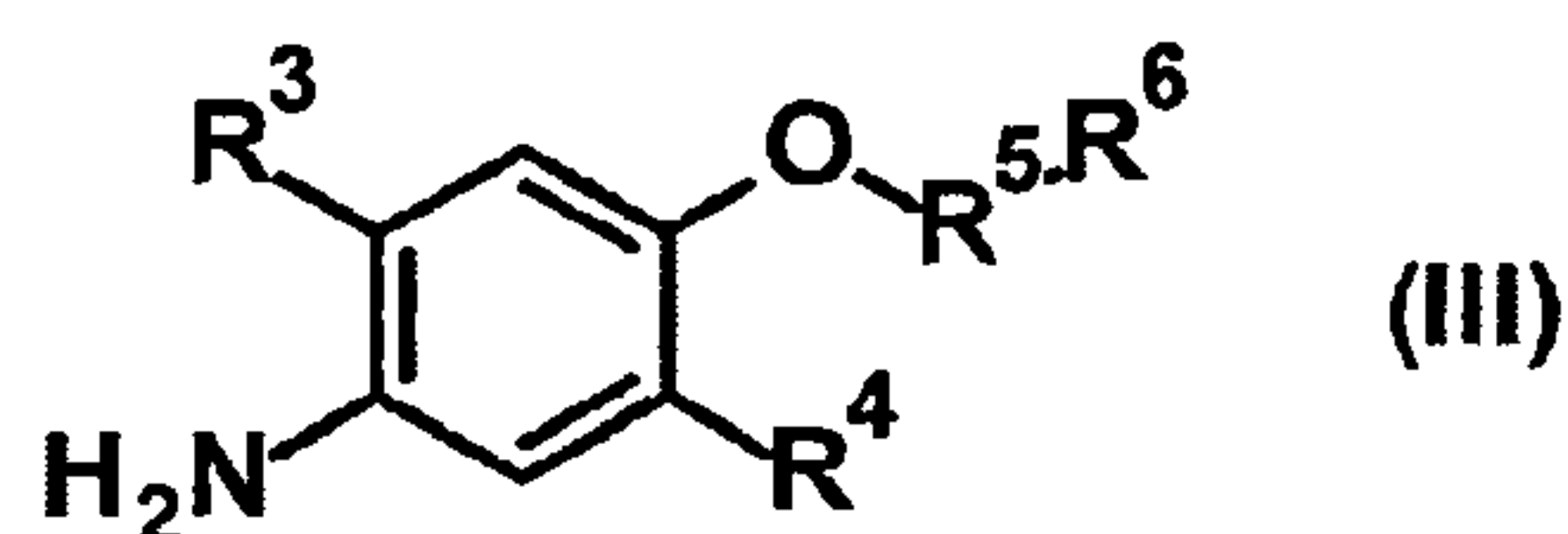
【0148】B-4 步驟係將化合物 b6 轉換為化合物 b7 的步驟。本步驟係可於與 A-5 步驟相同的條件下實施。

【0149】B-5 步驟係將化合物 b7 與化合物 b8 縮合，直接獲得化合物 b11、或獲得化合物 b11 之合成前驅體 b9 的步驟。本步驟中的醯化反應只要為因應反應基質的溶劑、反應條件，亦可使用任何方法。例如，可使用：利用醯氯化物、酸酐等之醯化劑的醯化、或使用了縮合劑的與羧酸之縮合反應。

【0150】B-6 步驟係對化合物 b9 進行取代反應，而獲得化合物 b11 的步驟。本步驟中的取代反應可藉由例如，於 N,N-二甲基甲醯胺等之溶劑中，N,N-二異丙基乙基胺等之鹼存在下，使所期望的胺 b10 作用而實施。

【0151】其次，呈示通式(III)所表示的化合物之製造方法。

【0152】



[式中， R^3 、 R^4 、 R^5 、及 R^6 係與前述(1)記載之定義同義。]

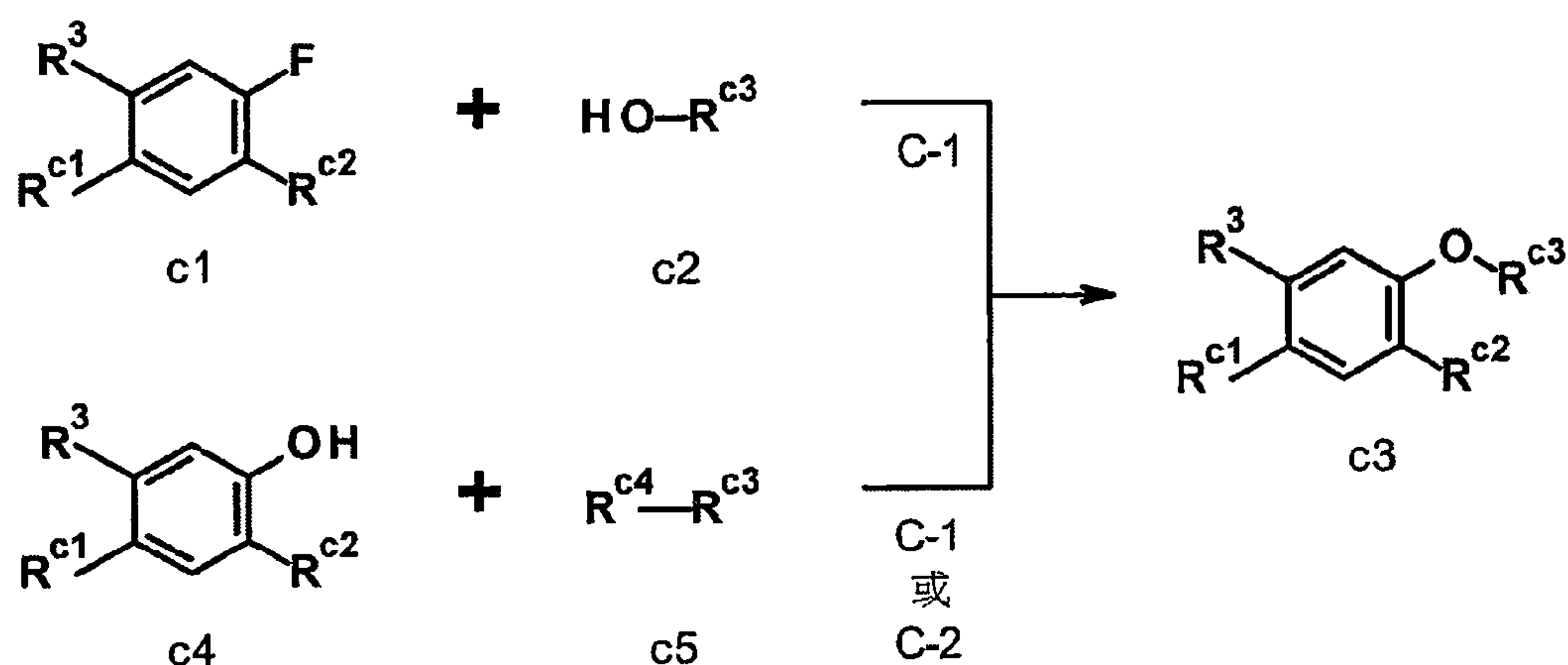
依序顯示每一反應部位的一般製造方法，但各自的步驟只要對反應基質及反應生成物無影響，未必一定要按照以下所示的順序來實施。又，於 A 法及 B 法中的任意步驟，將可轉換為通式(III)所表示的化合物的合成中間體導入化合物 a9、a10、a11、a13、或 b4 等而得的化合物中，亦只要於對反應基質及反應生成物無影響，則以下之步驟能以任意順序來實施。

【0153】

[C 法]

於通式(III)所表示的化合物，二芳基醚部位能以 C 法來製造。

【0154】



[式中， R^{c1} 表示胺基或可轉換為胺基的取代基，例如，表示以保護基取代的胺基、硝基、酯、或羧基等。 R^{c2} 表示 R^4 或可轉換為 R^4 的取代基，例如，表示氫原子、或鹵素原子等。 R^{c3} 表示

-R⁵-R⁶ 或可轉換為 -R⁵-R⁶ 的取代基，例如，表示經取代的苯基、經取代的吡啶基、或經取代的噻啶基等。R^{c4} 表示鹵素原子。R⁴、R⁵、及 R⁶ 係與前述(1)記載之定義同義。]

【0155】C-1 步驟係自化合物 c1 與化合物 c2 獲得化合物 c3 的步驟、或自化合物 c4 與化合物 c5 獲得化合物 c3 的步驟。本步驟中的親核取代反應，可藉由例如，於二甲基亞砷、N,N-二甲基甲醯胺、或四氫呋喃等之溶劑中，使碳酸銨、碳酸鉀、或 N,N-二異丙基乙基胺等之鹼，於因應基質的反應溫度下作用而實施。

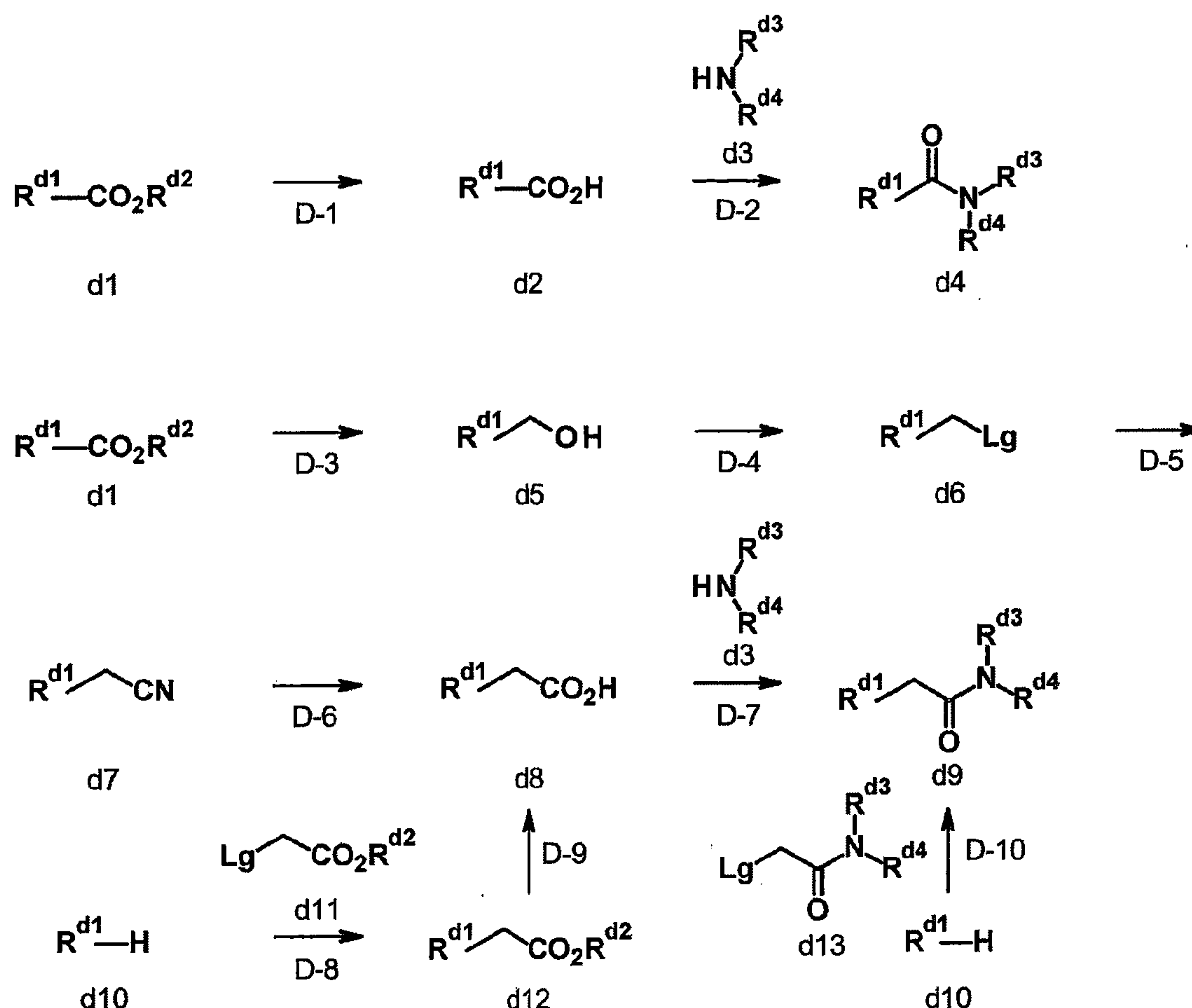
【0156】化合物 c3 亦可藉由 C-2 步驟而獲得。C-2 步驟係藉由化合物 c4 與化合物 c5 之烏耳曼(Ullmann)型偶合而獲得化合物 c3 的步驟。本步驟中的偶合反應，可藉由例如，於丁腈、1,4-二噁烷等之溶劑中，使用碳酸銨、或碳酸鉀等之鹼，於反式-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺、或 N,N-二甲基甘胺酸等之配位子共存下，使碘化銅(I)等之觸媒作用並加熱而實施。

【0157】

(D 法)

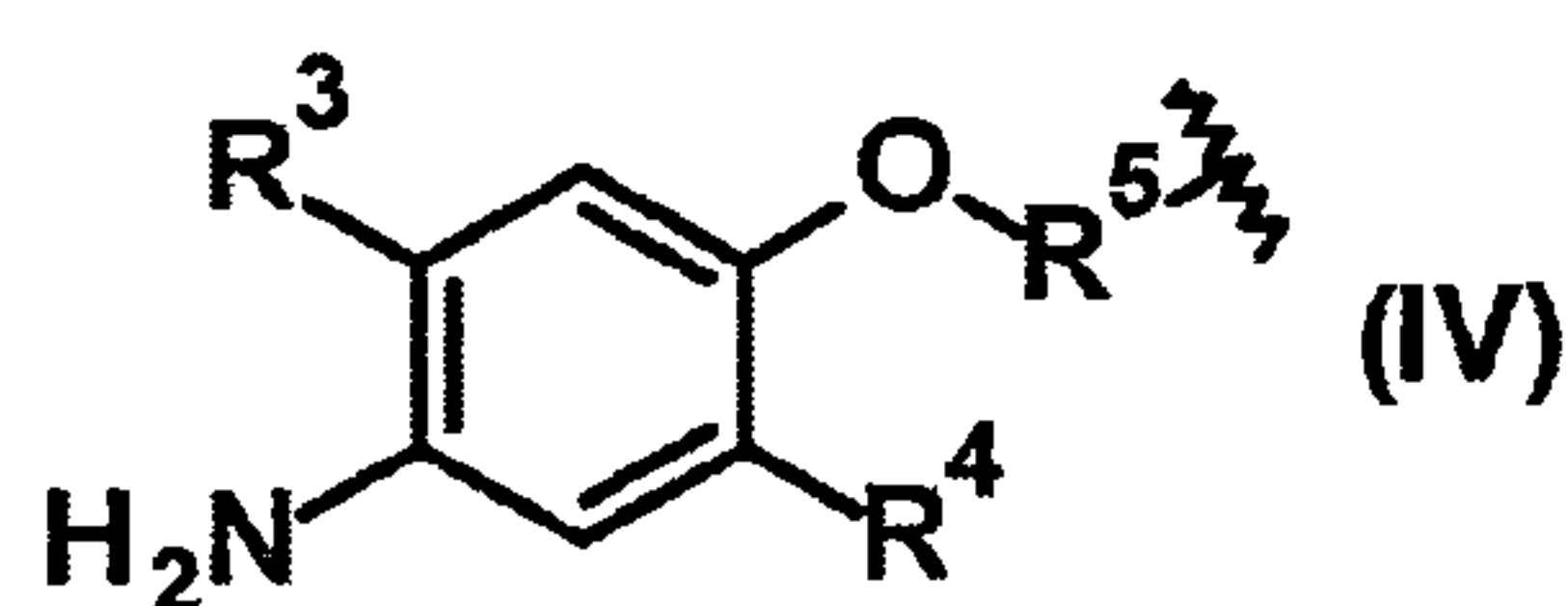
於通式(I)所表示的化合物中 R⁶ 為 -CO-N(Y)(Z) 或 -CH₂-CO-N(Y)(Z) 的情形，R⁶ 部位能以 D 法製造。

【0158】



[式中，D 法中的 Lg 表示甲磺醯氧基等之脫離基。R^{d1} 表示通式(IV)所表示的基

【0159】



[式中，R³、R⁴、及 R⁵ 係與前述(1)記載之定義同義]、
 或可轉換為通式(IV)所表示的基的取代基。R^{d2} 表示例如，乙基、三級丁基等之羧基之保護基。R^{d3} 及 R^{d4} 表示 Y、Z、可轉換為 Y 的取代基、或可轉換為 Z 的取代基。Y 及 Z 係與前述(1)記載之定義同義。]

【0160】D-1 步驟為將化合物 d1 轉換為化合物 d2 的步驟。

本步驟可藉由例如，在 R^{d2} 為乙基等的情形，於四氫呋喃等之溶劑中，使氫氧化鈉水溶液等之鹼作用而實施。在 R^{d2} 為三級丁基的情形，可於二氯甲烷等之溶劑中，使三氟乙酸等之酸作用而實施。

【0161】D-2 步驟係使化合物 d2 與化合物 d3 縮合，而獲得化合物 d4 的步驟。本步驟中的醯胺化係可藉由例如，於 N,N-二甲基甲醯胺等之溶劑中，N,N-二異丙基乙基胺等之鹼共存下，使 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎂 3-氧化物六氟磷酸鹽等之縮合劑作用而實施。

【0162】D-3 步驟係將化合物 d1 還原而獲得化合物 d5 的步驟。本步驟中的還原反應可藉由例如，於二氯甲烷等之溶劑中，使二異丁基氫化鋁等之還原劑作用而實施。

【0163】D-4 步驟係將化合物 d5 之羥基轉換為脫離基，而獲得化合物 d6 的步驟。就本步驟中的脫離基而言，可列舉例如，甲烷磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基等，可藉由通常使用的方法(試劑、溶劑、反應條件等)而導入。

【0164】D-5 步驟係對化合物 d6，藉由取代反應導入氰基，而獲得化合物 d7 的步驟。本步驟係可藉由例如，於二甲基亞砷等之溶劑中，使氰化鈉等作用並加熱而實施。

【0165】D-6 步驟係將化合物 d7 轉換為化合物 d8 的步驟。本步驟中的水解係可藉由例如，於乙醇等之溶劑中，使氫氧化鈉水溶液等之鹼作用並加熱而實施。

【0166】D-7 步驟係使化合物 d8 與化合物 d3 縮合，而獲得化合物 d9 的步驟。本步驟可於與 D-2 步驟相同的條件下實施。

【0167】D-8 步驟係將化合物 d10，使用化合物 d11 而烷

基化，而獲得化合物 d12 的步驟。本步驟中的烷基化可藉由例如，於 N,N-二甲基甲醯胺等之溶劑中，碳酸鉀等之鹼存在下，使氯乙酸三級丁酯等之烷化劑作用而實施。

【0168】D-9 步驟係自化合物 d12 獲得化合物 d8 的步驟。本步驟可於與 D-1 步驟相同的條件下實施。

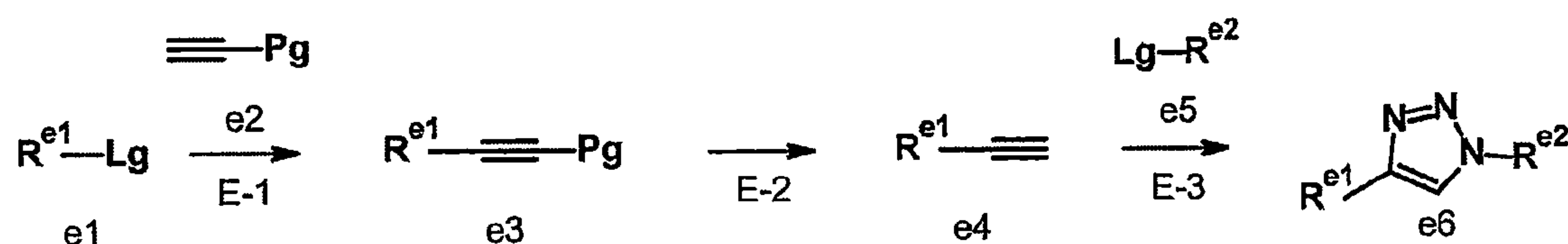
【0169】D-10 步驟係使用化合物 d13，將化合物 d10 烷基化，而獲得化合物 d9 的步驟。本步驟中的烷基化，可藉由例如，於 N,N-二甲基甲醯胺等之溶劑中，碳酸鉀等之鹼存在下，使 N-三級丁基-2-氯乙醯胺等之烷化劑作用而實施。

【0170】

(E 法)

於通式(I)所表示的化合物中 R^5 為三唑環的情形， R^5 - R^6 部位能以 E 法來製造。

【0171】



[式中， $R^{\text{e}1}$ 表示通式(IV)所表示的基或可轉換為式(IV)所表示的基的取代基。 $R^{\text{e}2}$ 表示烷基。E 法中的 Pg，表示例如三甲基矽基等之末端乙炔之保護基。E 法中的 Lg 表示脫離基，例如，表示鹵素原子、或三氟甲烷磺醯氧基等。]

【0172】E-1 步驟係藉由蘭頭(Sonogashira)反應，於化合物 e1 導入炔基的步驟。本步驟中的蘭頭反應，可藉由例如，於三乙基胺等之溶劑中，雙(三苯膦)鈀(II)等之鈀觸媒及碘化銅(I)等之銅觸媒共存下，添加化合物 e2 並加熱而實施。

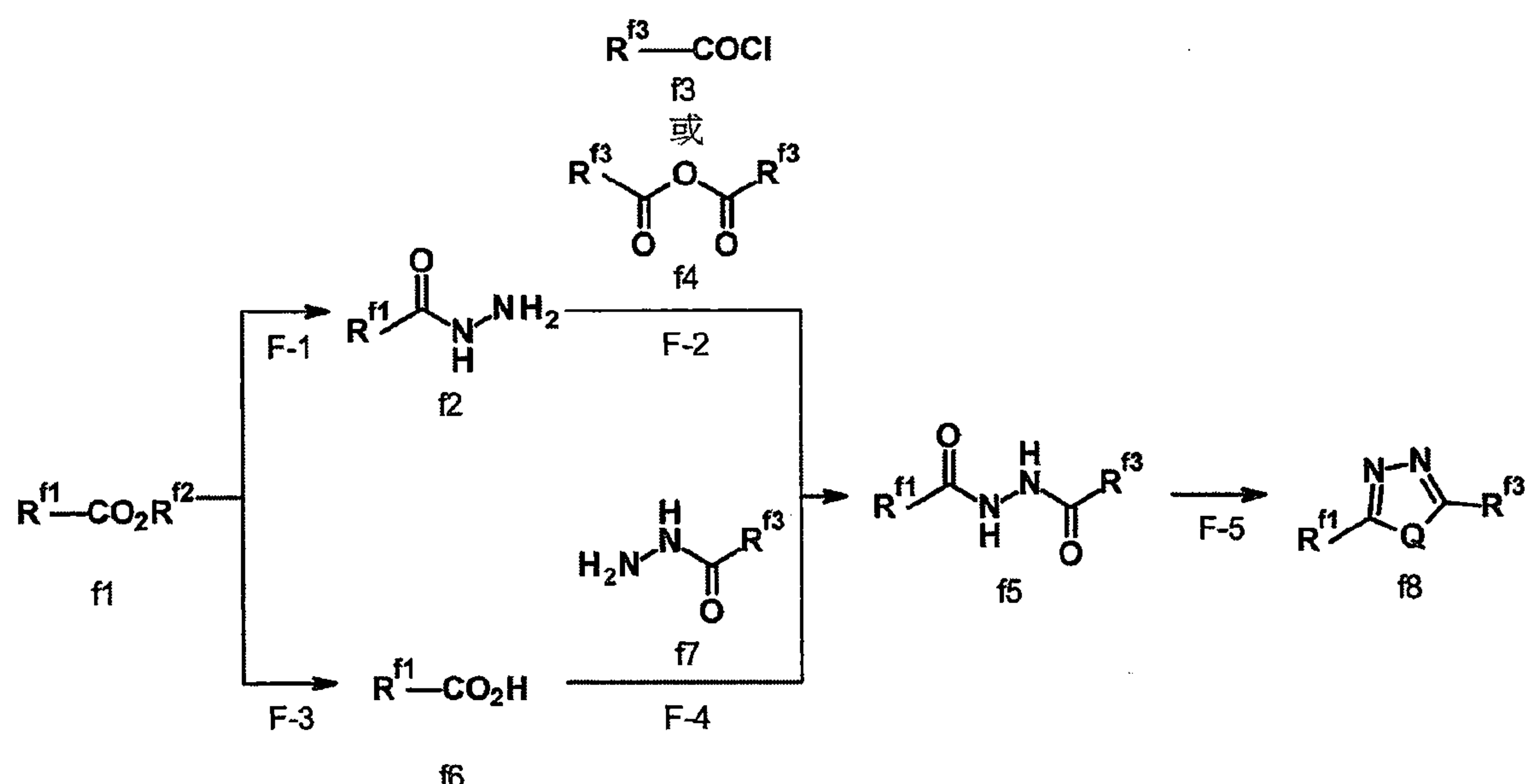
【0173】E-2 步驟係將末端乙炔去保護並獲得化合物 e4 的步驟。本步驟中的去保護反應可藉由於末端乙炔之去保護中通常所使用的方法而實施。例如，Pg 為三甲基矽基的情形，可藉由於甲醇等之溶劑中，使碳酸鉀等之鹼作用而實施。

【0174】E-3 步驟係藉由化合物 e4 與疊氮化物之 1,3-偶極環加成反應(1,3-Dipolar Cycloaddition)，而獲得化合物 e6 的步驟。本步驟中的 1,3-偶極環加成反應，可藉由例如，於乙腈等之溶劑中，使疊氮化鈉等之疊氮化物源、化合物 e5(例如，碘甲烷等之烷化劑)、碘化銅(I)等之觸媒於加熱下作用而實施。

【0175】(F 法)

於通式(I)所表示的化合物中 R⁵ 為 1,3,4-噁二唑環或 1,3,4-噻二唑環的情形，R⁵-R⁶ 部位能以 F 法製造。

【0176】



[式中，R^{f1} 表示通式(IV)所表示的基或可轉換為通式(IV)所表示的基的取代基。R^{f2} 表示 C₁-C₆ 烷基。R^{f3} 表示 B 群組記載的基。Q 表示氧原子或硫原子。B 群組係與前述(1)記載之定義同

義。]

【0177】F-1 步驟係使化合物 f1 與胼作用而獲得化合物 f2 的步驟。本步驟係可藉由例如，於乙醇等之溶劑中，使胼一水合物於加熱下作用而實施。

【0178】F-2 步驟係將化合物 f2 醯化，而獲得化合物 f5 的步驟。本步驟可藉由例如，於二氯甲烷等之溶劑中，使化合物 f3、或化合物 f4 作用而實施。

【0179】F-3 步驟係自化合物 f1 獲得化合物 f6 的步驟。本步驟可於與 D-1 步驟相同的條件下實施。

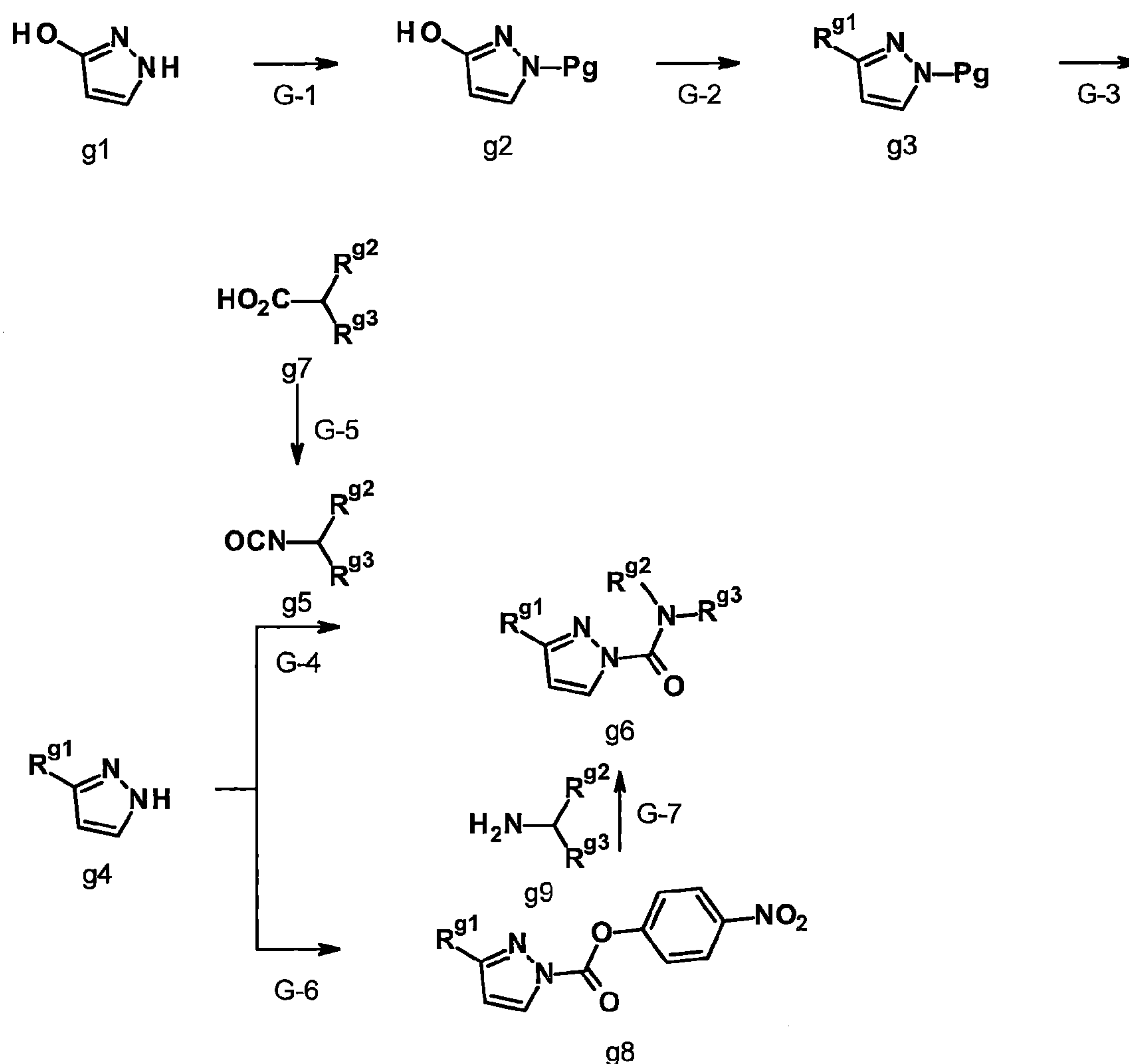
【0180】F-4 步驟係使化合物 f6 與化合物 f7 作用，而獲得化合物 f5 的步驟。本步驟係可於與 D-2 步驟相同的條件下實施。

【0181】F-5 步驟係自化合物 f5，藉由巴爾-克諾耳(Paal-Knorr)型之環化反應，而獲得化合物 f8 的步驟。於本步驟，1,3,4-噁二唑環可藉由例如，於二氯甲烷等之溶劑中，三乙基胺之共存下，使對甲苯磺醯氯作用並加熱而獲得。關於 1,3,4-噻二唑環，可藉由例如，於甲苯等之溶劑中，使勞森試劑(Lawesson's reagent)作用並加熱而獲得。

【0182】
(G 法)

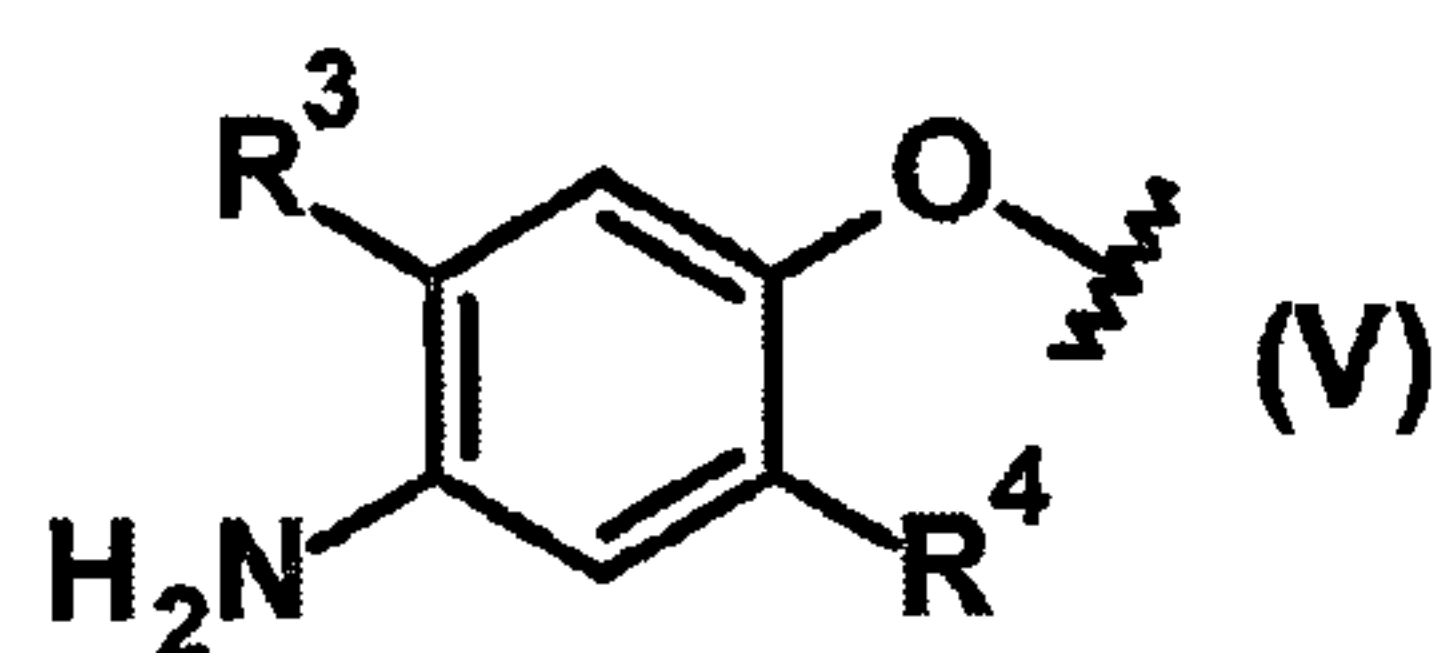
於通式(I)所表示的化合物中 R^5 為吡唑環， R^6 為 $-\text{CO}-\text{N}(\text{Y})(\text{Z})$ 的情形， R^6 部位能以 G 法製造。

【0183】



[式中，G 法中的 P_g，例如，表示三級丁氧基羰基等之吡唑氮原子的保護基。R^{g1} 表示通式(V)所表示的基、

【0184】



[式中，R³ 或 R⁴ 係與前述(1)記載之定義同義。]

或者表示可轉換為通式(V)所表示的基的取代基。R^{g2}、R^{g3} 表示 Y、Z、可轉換為 Y 的取代基、或可轉換為 Z 的取代基。Y、Z 係與前述(1)記載之定義同義。]

【0185】G-1 步驟係將化合物 g1 轉換為化合物 g2 的步驟。

本步驟中的氮原子之保護可使用通常使用的方法。

【0186】G-2 步驟係修飾化合物 g2 之羥基，而獲得化合物 g3 的步驟。本步驟係可於與 C-1 步驟相同的條件下實施。

【0187】G-3 步驟係將化合物 g3 之氮原子去保護，而轉換為化合物 g4 的步驟。本步驟中的氮原子之去保護可使用通常使用的方法。

【0188】G-4 步驟係使化合物 g4 與化合物 g5 反應，而轉換為化合物 g6 的步驟。本步驟中的胺甲醯基化可藉由例如，於 1,2-二氯乙烷等之溶劑中，三乙基胺等之鹼共存下，加熱而實施。

【0189】G-5 步驟係將化合物 g7 轉換為化合物 g5 的步驟。本步驟中的醯基疊氮化，接著庫爾提斯(Curtius)重排反應，可藉由例如，於甲苯等之溶劑中，三乙基胺等之鹼存在下，使二苯基磷酸疊氮化物作用並加熱而實施。

【0190】G-6 步驟係使化合物 g4 與氯甲酸 4-硝基苯酯反應，而獲得化合物 g8 的步驟。本步驟中的胺基甲酸酯化可藉由例如，於二氯甲烷等之溶劑中，使三乙基胺等之鹼共存而實施。

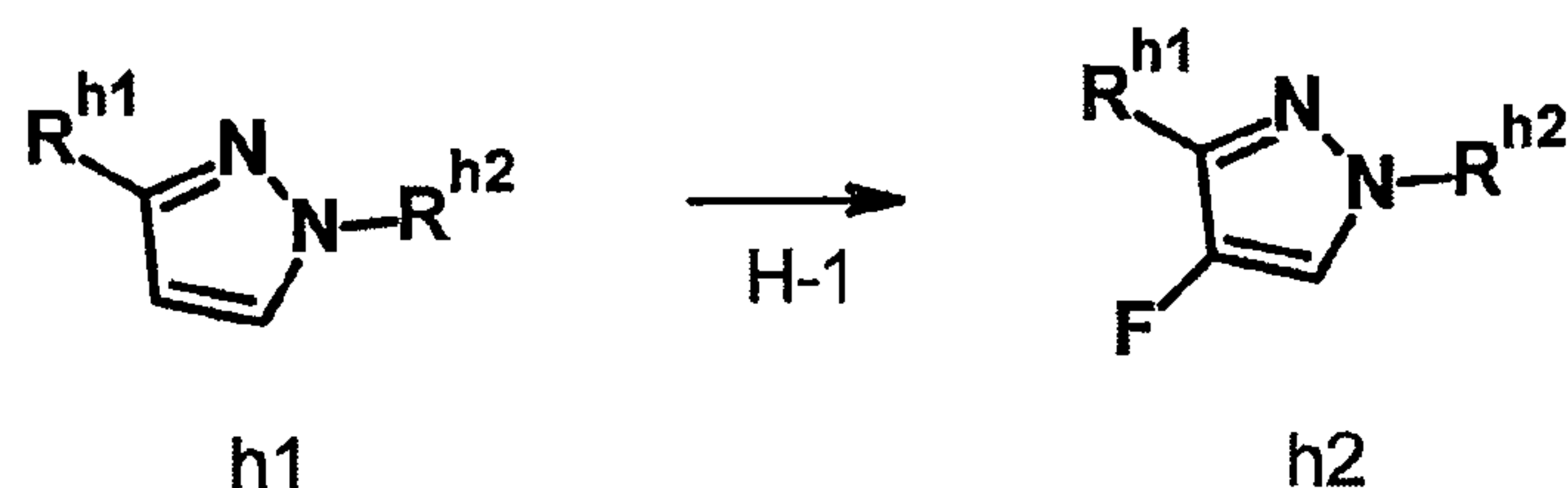
【0191】G-7 步驟係使化合物 g8 與化合物 g9 反應，而轉換為化合物 g6 的步驟。本步驟中的胺甲醯基化可藉由例如，二氯甲烷等之溶劑中，使三乙基胺等之鹼共存而實施。

【0192】

(H 法)

於通式(I)所表示的化合物中 R^5 為下述之化合物 h2 的情形， R^5 部位能以 H 法製造。

【0193】



[式中， R^{h1} 表示通式(V)所表示的基、或可轉換為通式(V)所表示的基的取代基。 R^{h2} 表示 R^6 或可轉換為 R^6 的取代基。 R^6 係與前述(1)記載之定義同義。]

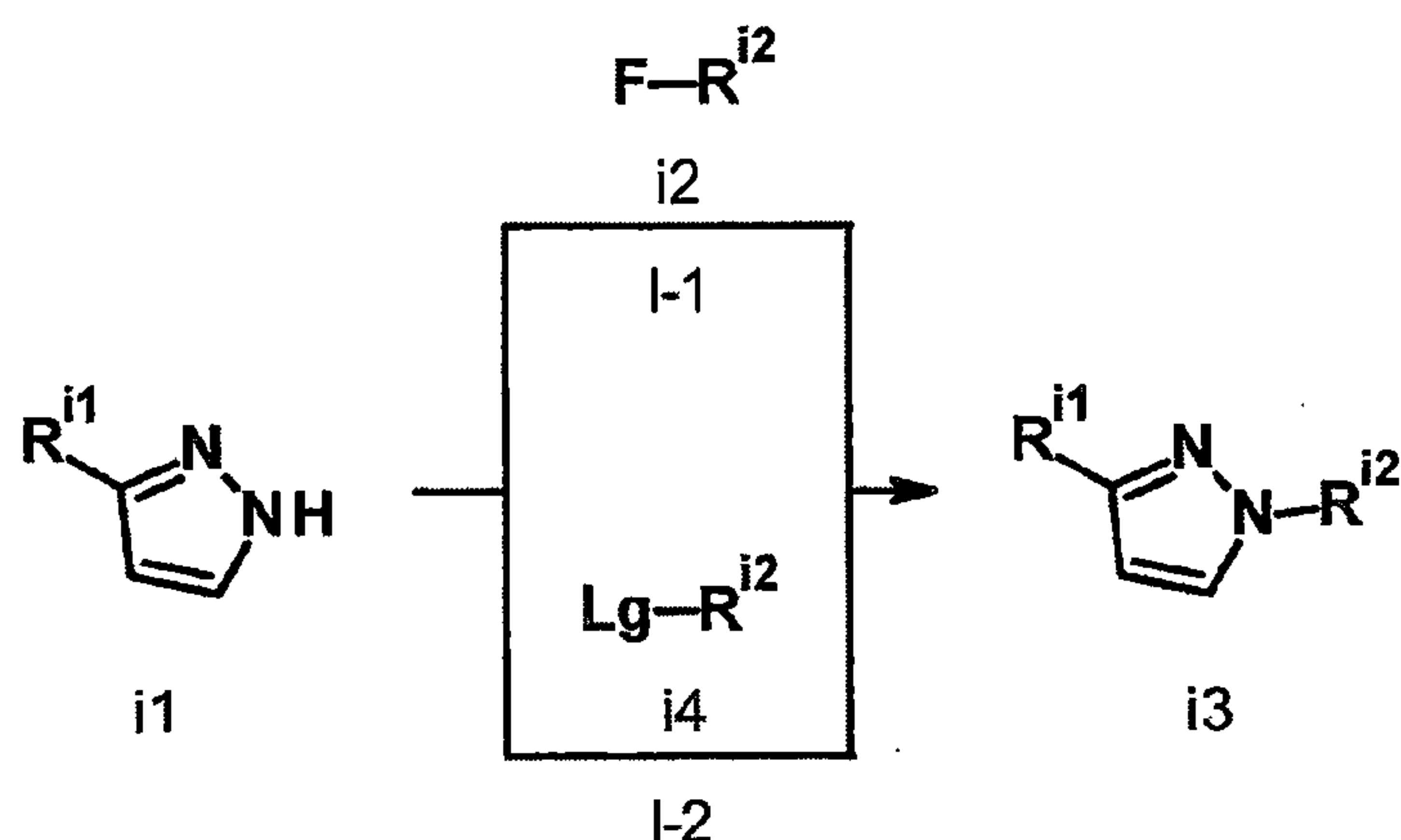
【0194】H-1 步驟係將化合物 h1 之第 4 位氟化，而獲得化合物 h2 的步驟。本步驟中的氟化，可藉由例如，於乙腈等之溶劑中，使 N-氟-N'-(氯甲基)三仲乙基二胺 雙(四氟硼酸鹽)作用，並加熱而實施。

【0195】

(I 法)

於通式(I)所表示的化合物中 R^5 為下述之化合物 i3 的情形， R^5 - R^6 部位能以 I 法製造。

【0196】



[式中，I 法中的 Lg 表示例如碘基、溴基等之脫離基。 R^{i1} 表示通式(V)所表示的基、或可轉換為通式(V)所表示的基的取代基。 R^{i2} 表示 R^6 或可轉換為 R^6 的取代基。 R^6 係與前述(1)記載

之定義同義。]

【0197】I-1 步驟係藉由化合物 i1 與化合物 i2 之親核取代反應，而獲得化合物 i3 的步驟。本步驟中的親核取代反應，可於例如，二甲基亞砜等之溶劑中，碳酸銨等之鹼存在下而實施。

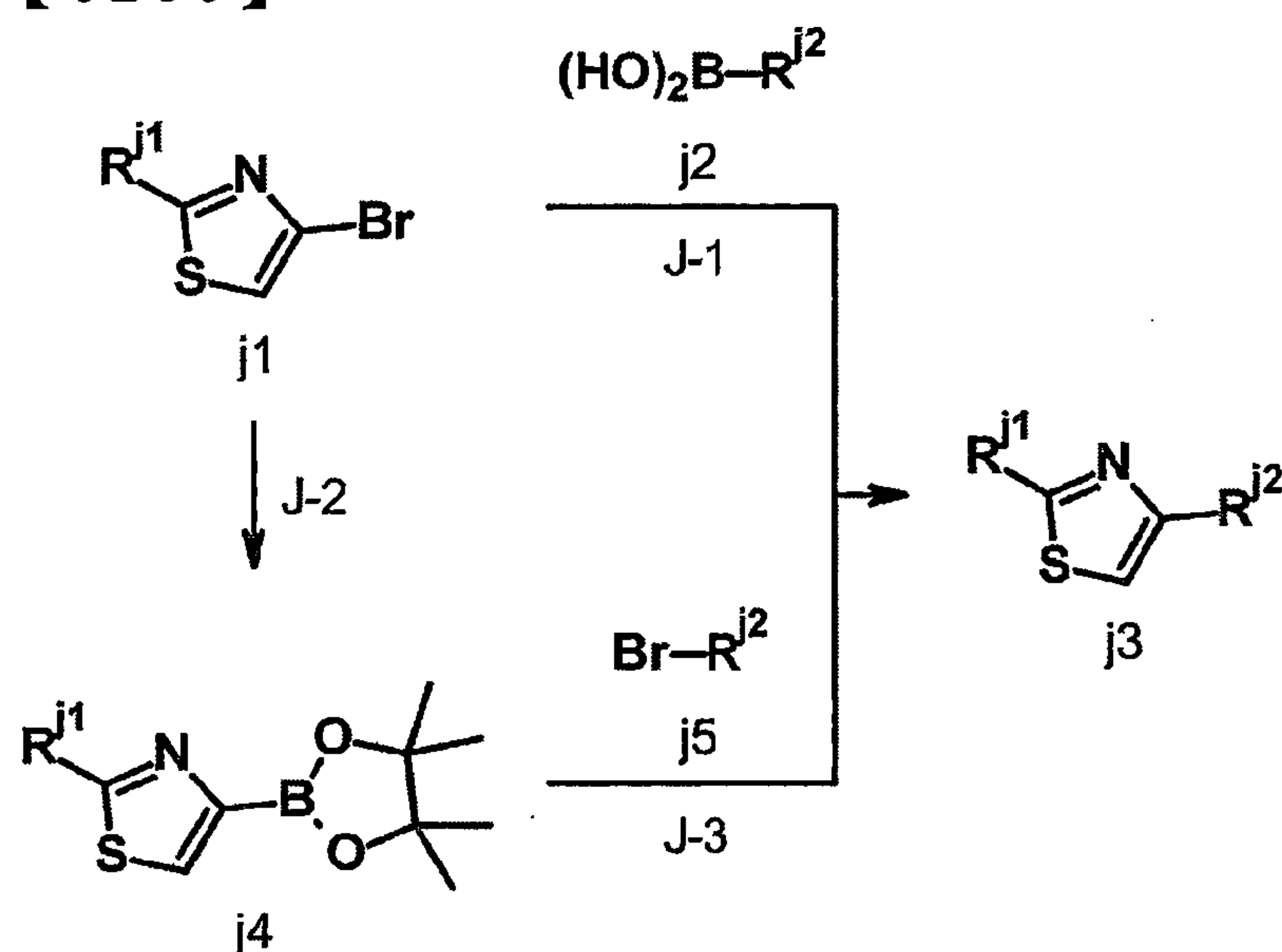
【0198】I-2 步驟係藉由化合物 i1 與化合物 i4 之烏耳曼(Ullmann)型偶合，而獲得化合物 i3 的步驟。本步驟中的偶合反應，可藉由例如，在 Lg 為溴基的情形，於二甲基亞砜、甲苯等之溶劑中，碳酸鉀等之鹼、反式-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺、N,N-二甲基甘胺酸等之配位子共存下，使碘化銅(I)等之金屬觸媒作用，並加熱而實施。

【0199】

(J 法)

於通式(I)所表示的化合物中 R^5 為下述之化合物 j3 的情形， R^5-R^6 部位能以 J 法製造。

【0200】



[式中， R^{j1} 表示通式(V)所表示的基或可轉換為通式(V)所表示的基的取代基。 R^{j2} 表示 R^6 、或可轉換為 R^6 的取代基。 R^6 係

與前述(1)記載之定義同義。]

【0201】J-1 步驟係自化合物 j1 與化合物 j2 獲得化合物 j3 的步驟。本步驟中的偶合反應，可藉由將化合物 j1 與化合物 j2，例如，於含水 1,2-二甲氧基乙烷等之溶劑中，碳酸銨等之鹼、肆(三苯膦)鈀(0)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) 二氯甲烷加成物等之金屬觸媒存在下，加熱而實施。

【0202】J-2 步驟係自化合物 j1 獲得化合物 j4 的步驟。本步驟中的偶合反應係可藉由將化合物 j1，例如，於 1,4-二噁烷等之溶劑中，乙酸鉀等之鹼、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) 二氯甲烷加成物等之金屬觸媒存在下，使雙(頻哪醇合)二硼(bis(pinacolato)diboron)加熱下作用而實施。

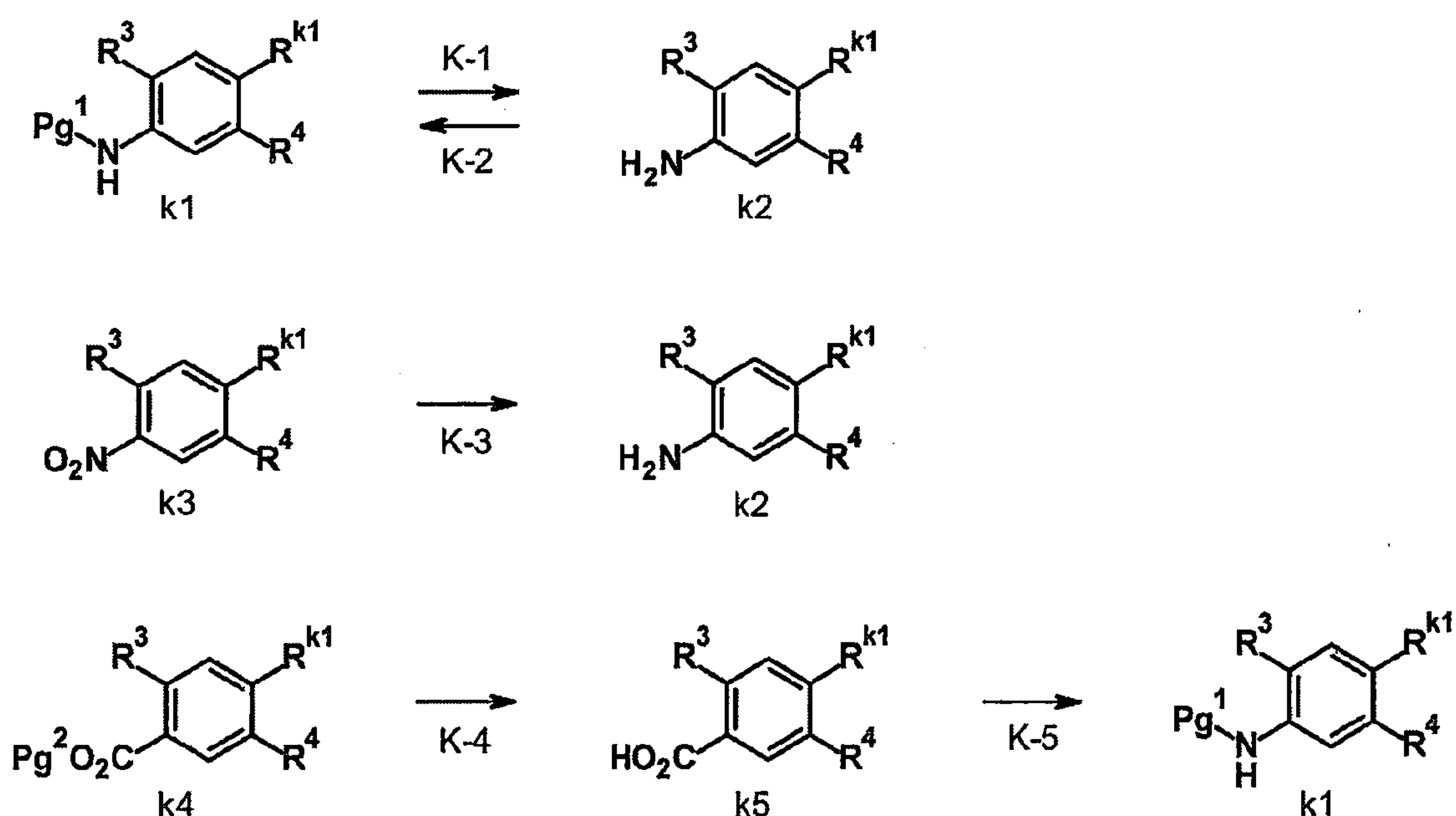
【0203】J-3 步驟係自化合物 j4 與化合物 j5 獲得化合物 j3 的步驟。本步驟中的偶合反應係可藉由將化合物 j4 與化合物 j5，例如，於含水 1,2-二甲氧基乙烷等之溶劑中，碳酸銨等之鹼、肆(三苯膦)鈀(0)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) 二氯甲烷加成物等之金屬觸媒存在下，加熱而實施。

【0204】

(K 法)

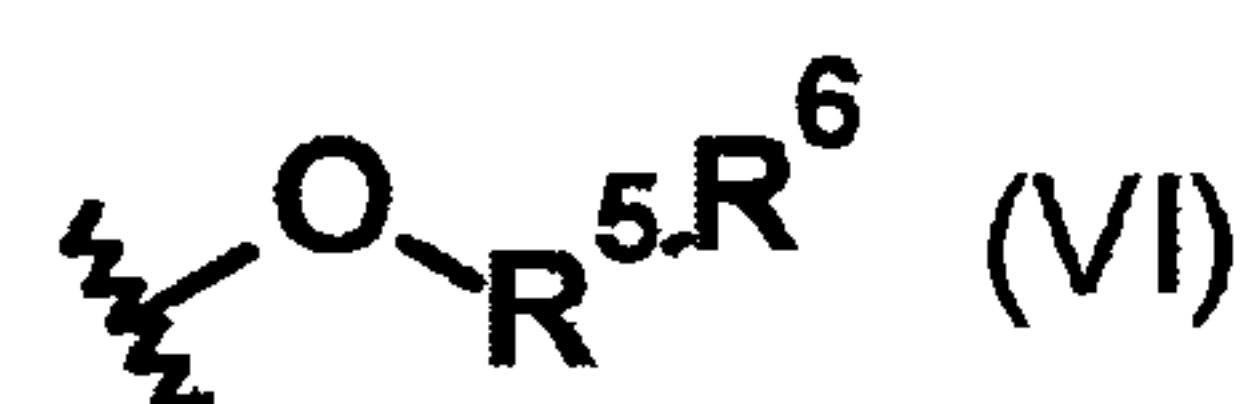
通式(III)所表示的化合物中的芳香族胺部位能以 K 法製造。

【0205】



[式中， R^3 、 R^4 係與前述(1)記載之定義同義。 Pg^1 表示例如，三級丁氧基羰基等之氮原子之保護基。 Pg^2 表示例如，甲基、三級丁基等之羧基之保護基。 R^{k1} 表示通式(VI)所表示的基、

【0206】



[式中， R^5 、 R^6 係與前述(1)記載之定義同義。]

或表示可轉換為通式(VI)所表示的基的取代基。]

【0207】K-1 步驟係將化合物 **k1** 之胺基去保護而獲得化合物 **k2** 的步驟。本步驟中的去保護反應係可藉由胺基之去保護中通常所使用的方法來實施。例如，在 Pg^1 為三級丁氧基羰基的情形，可藉由於二氯甲烷等之溶劑中，使三氟乙酸等之酸作用而實施。

【0208】K-2 步驟係將化合物 **k2** 之胺基加以保護而獲得化合物 **k1** 的步驟。本步驟中的胺基之保護可藉由胺基之保護中通常所使用的方法來實施。例如， Pg^1 為三級丁氧基羰基的情形，

可藉由於四氫呋喃等之溶劑中，使二碳酸二-三級丁酯等作用而實施。

【0209】K-3 步驟係自化合物 k3 獲得化合物 k2 的步驟。本步驟可於與 A-5 步驟相同的條件下實施。

【0210】K-4 步驟係自化合物 k4 獲得化合物 k5 的步驟。本步驟中的去保護反應可藉由羧基之去保護中通常所使用的方法來實施。例如，Pg² 為三級丁基的情形，可藉由於二氯甲烷等之溶劑中，使三氟乙酸等之酸作用而實施。

【0211】K-5 步驟係自化合物 k5 獲得化合物 k1 的步驟。本步驟中的醯基疊氮化，接著經由庫爾提斯(Curtius)重排反應的胺基甲酸酯化，可藉由例如，在 Pg¹ 為三級丁氧基羰基的情形，於甲苯等之溶劑中，三乙基胺等之鹼存在下，使化合物 k5 與二苯基磷酸疊氮化物作用並加熱而獲得異氰酸酯後，使三級丁醇在加熱下作用而實施。

【0212】以上述之方法製造的化合物，可藉由周知之方法，例如，萃取、沉澱、蒸餾、層析、分別再結晶、再結晶等而單離、純化。

[實施例]

【0213】以下，列舉參考例、實施例，針對本發明作進一步詳細說明，但本發明之範圍並未被限定於此等例，無論如何此等不應被限定地解釋。又，於本說明書，未特別記載的試劑、溶劑及起始材料係可自市售之供給源容易取得。

【0214】質子核磁共振光譜(¹H-NMR)係使用日本電子公司製 400 MHz、或者 Varian 公司製 400 MHz 核磁共振裝置來測定。光譜數據的標記係針對有意義的波峰顯示，表示為化學位

移(以將四甲基矽烷作為標準物質的相對 ppm (δ)表示)、質子數、波峰分裂的多重度(以 s:單線； d:雙線； t:三重線； q:四重線； m:多重線； br:寬峰等表示)，以及在可明示的情形，將自旋耦合常數表示為 J 值(單位為 Hz)。

【0215】質譜(MS m/z)係使用電灑游離法(ESI)或大氣壓化學游離法(APCI)來測定。質譜的數據係以通過逆相高效液相層析管柱(Agilent 系統;管柱:Develosil Combi-RP-5, 2.0×50 mm、Cadenza CD-C18, 3.0×75 mm、或 ZORBAX SB-C18, 1.8 μ m, 2.1×50 mm；溶劑：含有 0.1%甲酸的乙腈/水系、或含有 0.01%三氟乙酸的乙腈/水系)後之最大游離波峰(於大多數情況下與最大 UV 吸收波峰一致)表示。

【0216】矽膠管柱層析使用市售之包裝好的管柱及自動製備純化裝置(Biotage 公司製 SP1、山善公司製 EPCLC-W-Prep2XY、SHOKO SCIENCE 公司製 Purif- α 2 等)來進行，僅記述移動相所使用的複數之溶劑種類。溶出係在利用薄層層析(TLC)的觀察下進行，各自採用 Merck 公司製之矽膠 60 F₂₅₄ 或 60 NH₂ F₂₅₄s、和光純藥工業公司製之 NH₂ 矽膠 60 F₂₅₄ 板或 Fuji Silysia Chemical 公司製 CHROMATOREX NH TLC 作為 TLC 板，採用管柱層析所使用的移動相作為展開溶劑，採用 UV 檢測器或呈色試劑作為檢測方法。

【0217】製備型薄層層析(PTLC)(Preparative thin layer chromatography)係使用 Merck 公司製之矽膠 60 F₂₅₄ 板、和光純藥工業公司製之矽膠 70 PF₂₅₄ 板、NH₂ 矽膠 60 F₂₅₄ 板來進行，僅記述移動相所使用的複數之溶劑種類。

【0218】製備型高效液相層析術(Preparative HPLC)係使

用野村化學公司製逆相用管柱(Develosil Combi-RP-5)來進行，於移動相使用含有 0.1%甲酸的乙腈/水系。

【0219】此等層析所使用的溶劑量、溶劑比率、其轉換時機、及梯度方法未呈示，但一般認為此處所使用的純化・分離方法係只要具有通常之化學合成之知識・技術，即可輕易地重現。

【0220】實施例中的粉末 X 射線繞射測定中的儀器及測定條件係如下所示。

機種：Rigaku Rint TTR-III

試樣架：無反射試樣架

試樣：適量

X 射線發生條件：50 kV, 300 mA

波長：1.54 Å(銅之 K α 射線)

測定溫度：室溫

掃描速度：20°/min

掃描範圍：2~40°

採樣寬：0.02°

試樣調製：以刮勺採取數 mg 之結晶，置於無反射試樣架，以藥包紙弄平。之後，以上述條件解析波峰樣式。

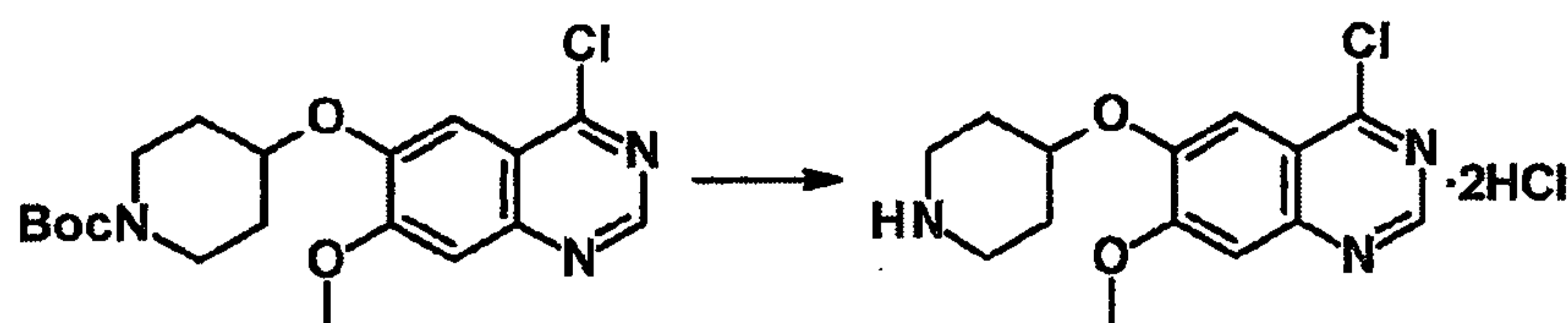
【0221】實施例所使用的縮寫具有如下的意義。

Ac：乙醯基、Bn：苄基、Boc：三級丁氧基羰基、tBu：三級丁基、Cbz：苄氧基羰基、CDCl₃：氘代氯仿、CD₃OD：氘代甲醇、DMSO：二甲基亞砜、Et：乙基、Me：甲基、Ms：甲烷磺醯基、TMS：三甲基矽基。

【0222】於參考例及實施例未特別記載的情形，己烷表示正己烷。

【0223】[參考例 A1] 4-氯-7-甲氧基-6-[(哌啶-4-基)氧基]喹唑啉二鹽酸鹽

【0224】

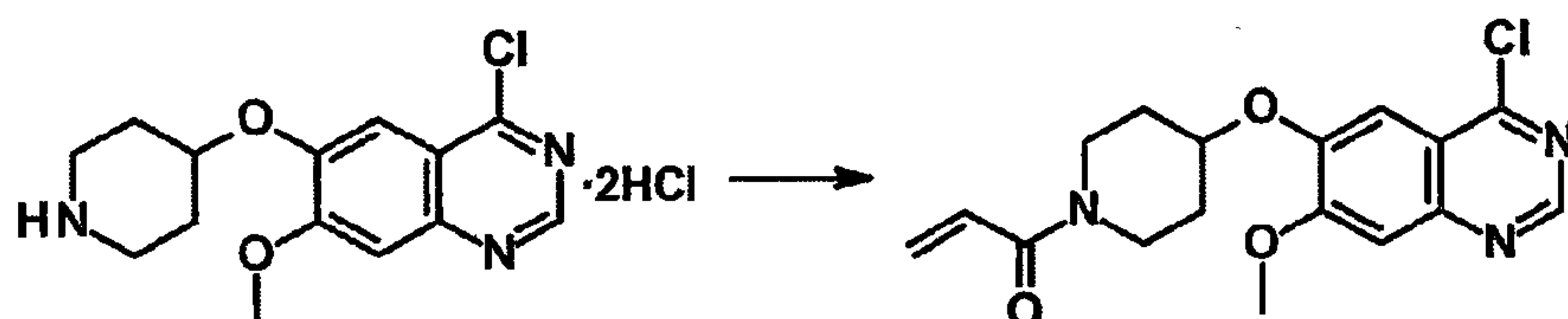


【0225】於 4-[(4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-甲酸三級丁酯 (ACS Med. Chem. Lett. 2013, 4, 742-746) (5.37 g, 13.6 mmol) 之四氫呋喃 (55 mL) 溶液中，添加 4 mol/L 氯化氫/1,4-二噁烷溶液 (17 mL)，於室溫攪拌 4 小時。再添加 4 mol/L 氯化氫/1,4-二噁烷溶液 (38 mL)，於室溫攪拌 14 小時。將反應液以己烷稀釋，濾取析出的固體，於 50°C 減壓乾燥，獲得未純化之標題化合物 (5.14 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.82-2.01 (2H, m), 2.08-2.26 (2H, m), 3.02-3.34 (4H, m), 4.03 (3H, s), 4.95-5.08 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.57 (1H, s), 8.71-8.96 (1H, m), 8.91 (1H, s). MS m/z : 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0226】[參考例 A2] 1-{4-[(4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮

【0227】



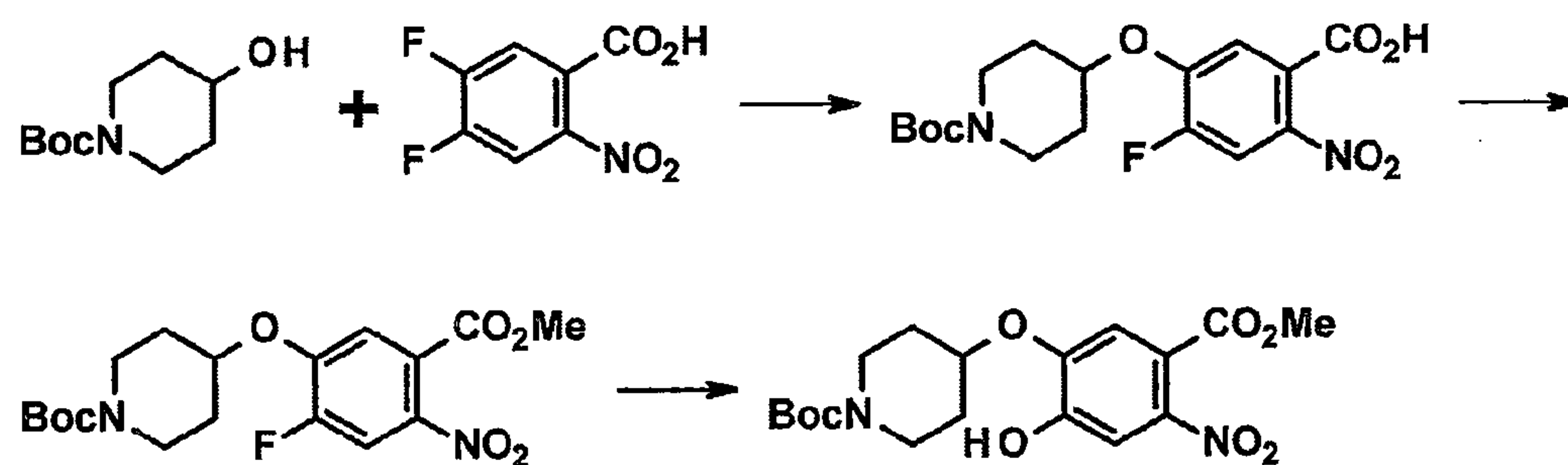
【0228】於參考例 A1 所製造的 4-氯-7-甲氧基-6-[(哌啶-4-基)氧基]喹唑啉二鹽酸鹽 (5.14 g) 之二氯甲烷 (250 mL) 懸浮

液中，於 0℃ 滴加三乙基胺(7.54 mL, 54.1 mmol)，於 0℃ 攪拌 30 分鐘。於 0℃ 滴加丙烯醯氯(1.32 mL, 16.2 mmol)之二氯甲烷(16.3 mL)溶液，於 0℃ 攪拌 1 小時。反應液以飽和碳酸氫鈉稀釋，以二氯甲烷(×3)萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後減壓濃縮。殘留物以己烷共沸，獲得標題化合物(4.63 g, 13.3 mmol, 2 步驟產率 97.8%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.93-2.15(4H, m), 3.55-3.67(1H, m), 3.76-3.95(3H, m), 4.05(3H, s), 4.80-4.89(1H, m), 5.73(1H, dd, $J = 10.9, 1.8$ Hz), 6.32(1H, dd, $J = 17.0, 1.8$ Hz), 6.63(1H, dd, $J = 17.0, 10.9$ Hz), 7.36(1H, s), 7.46(1H, s), 8.88(1H, s). MS m/z : 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0229】[參考例 A3] 4-[2-羥基-5-(甲氧基羰基)-4-硝基苯氧基]哌啶-1-甲酸 三級丁酯

【0230】



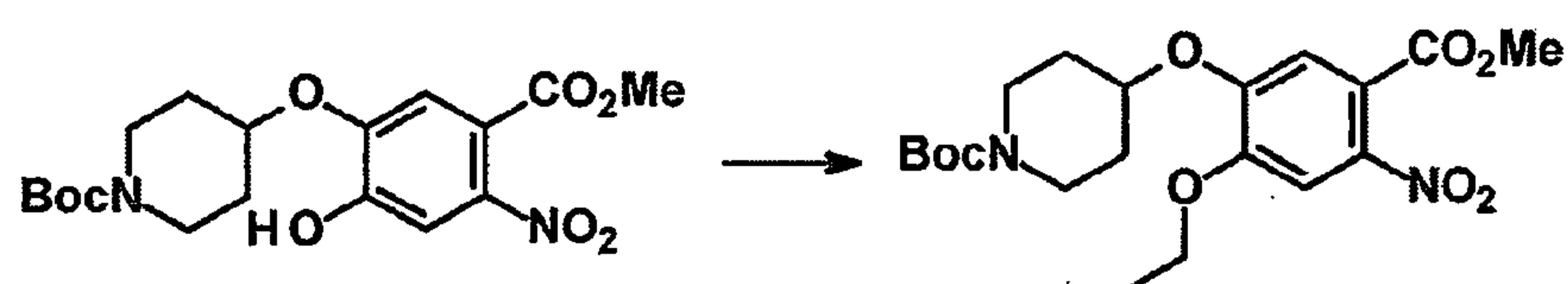
【0231】於 4,5-二氟-2-硝基苯甲酸(2.03 g, 10.0 mmol)、4-羥基哌啶-1-甲酸 三級丁酯(4.03 g, 20.0 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)溶液中，冰溫冷卻下，添加氫化鈉(油性 60%, 800 mg, 20.0 mmol)，緩緩地升溫至室溫，並攪拌 19 小時。於反應液中添加 1 mol/L 鹽酸，以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。濾除不溶物後，減壓下濃縮，

獲得呈粗生成物之 5- {[1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-基]氧基}-4-氟-2-硝基苯甲酸。未進一步純化，並使用於下一步驟。於 5- {[1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-基]氧基}-4-氟-2-硝基苯甲酸之 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)溶液中，添加碘甲烷(1.24 mL, 20.0 mmol)、碳酸鉀(2.76 g, 20.0 mmol)，於室溫攪拌 4 小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋，以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。濾除不溶物後，減壓下濃縮，獲得呈粗生成物之 4-[2-氟-5-(甲氧基羰基)-4-硝基苯氧基]哌啶-1-甲酸 三級丁酯。未進一步純化，並使用於下一步驟。於 4-[2-氟-5-(甲氧基羰基)-4-硝基苯氧基]哌啶-1-甲酸 三級丁酯之二甲基亞砷(20 mL)溶液中，添加 N-羥乙醯胺(2.25 g, 30.0 mmol)、碳酸鉀(6.90 g, 50.0 mmol)，並於 80°C 攪拌 1 小時。靜置冷卻後，於反應液中添加 1 mol/L 鹽酸，以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，濾除不溶物後，減壓下濃縮。藉由於殘留物中添加乙酸乙酯及 2-丙醇，濾取析出的固體，而獲得標題化合物(2.9 g, 7.3 mmol, 產率 73%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.48(9H, s), 1.76-1.79(2H, m), 2.04-2.06(2H, m), 3.22-3.28(2H, m), 3.84-3.88(5H, m), 4.61-4.67(1H, m), 6.09(1H, br s), 7.14(1H, s), 7.49(1H, s). MS m/z: 297 [M-Boc+H]⁺.

【0232】[參考例 A4] 4-[2-乙氧基-5-(甲氧基羰基)-4-硝基苯氧基]哌啶-1-甲酸 三級丁酯

【0233】

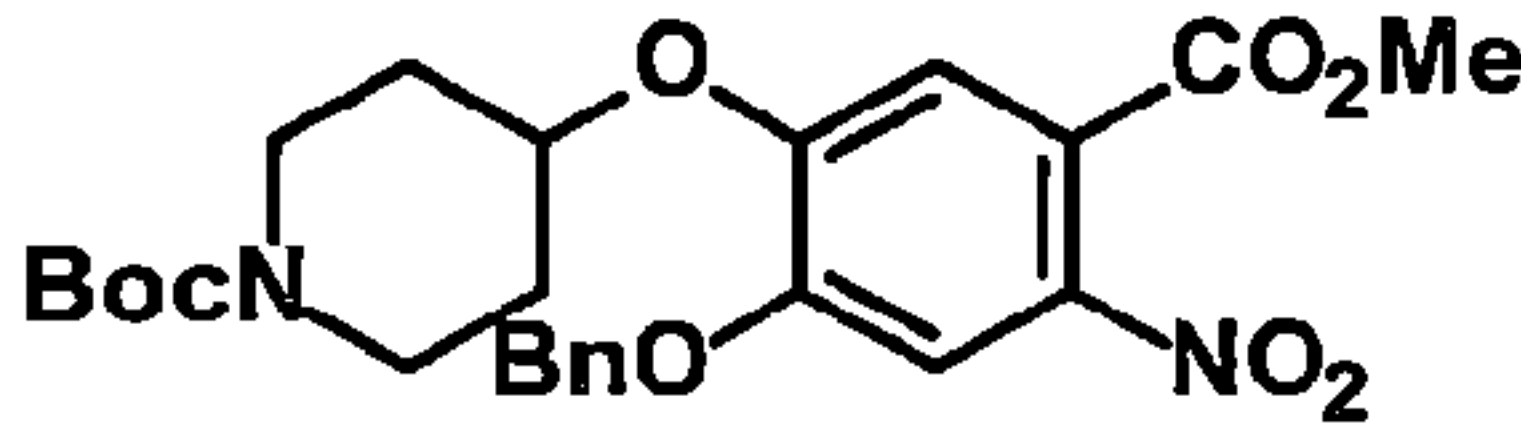
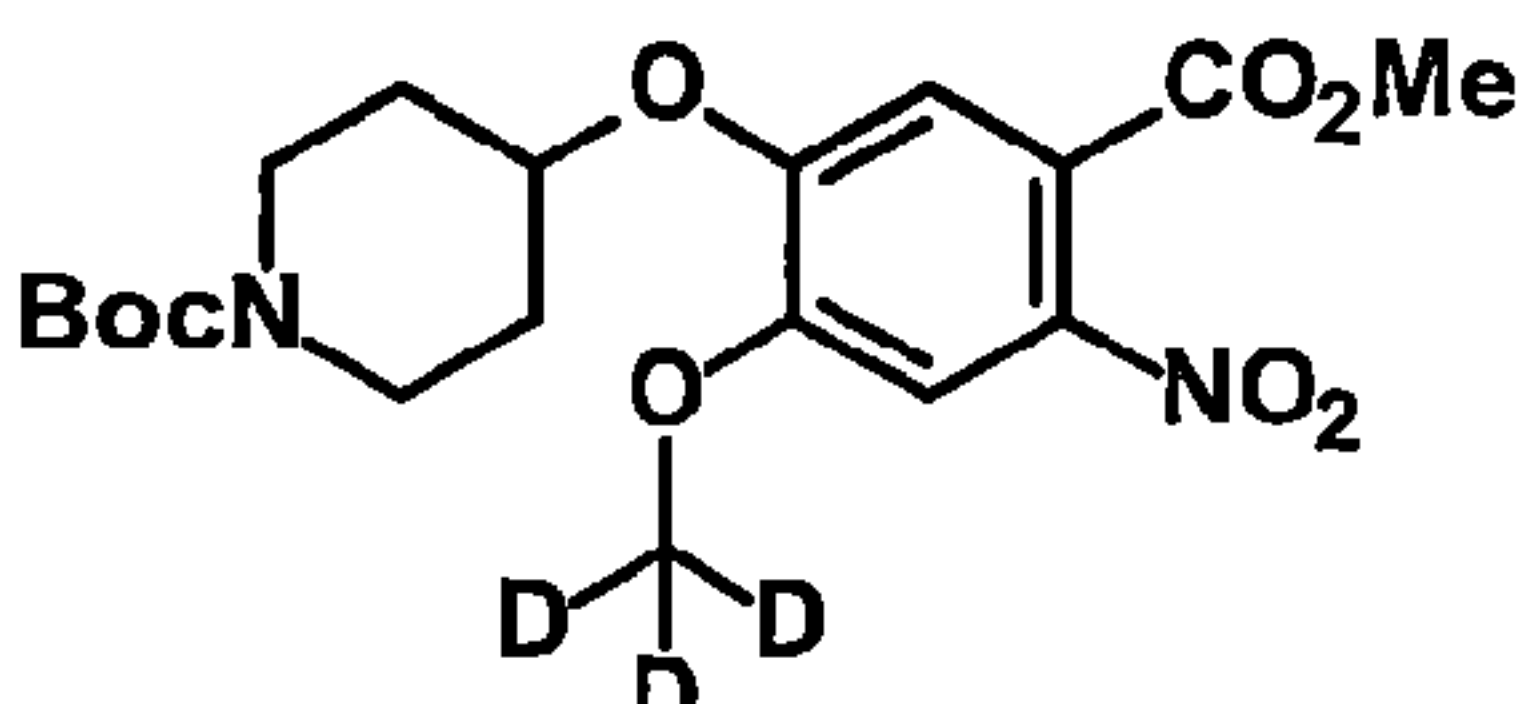


【0234】於 4-[2-羥基-5-(甲氧基羰基)-4-硝基苯氧基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(198 mg, 0.500 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)溶液中，添加碘乙烷(0.080 mL, 1.0 mmol)、碳酸鉀(104 mg, 0.750 mmol)，並於室溫攪拌 4 小時。於反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。濾除不溶物後，藉由減壓下濃縮，以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，而獲得標題化合物(210 mg, 0.494 mmol, 產率 99.0%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.47(12H, br s), 1.83(2H, br s), 1.93(2H, br s), 3.39(2H, br s), 3.69(2H, br s), 3.90(3H, br s), 4.15(2H, br s), 4.60(1H, br s), 7.11(1H, br s), 7.43(1H, br s). MS m/z : 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

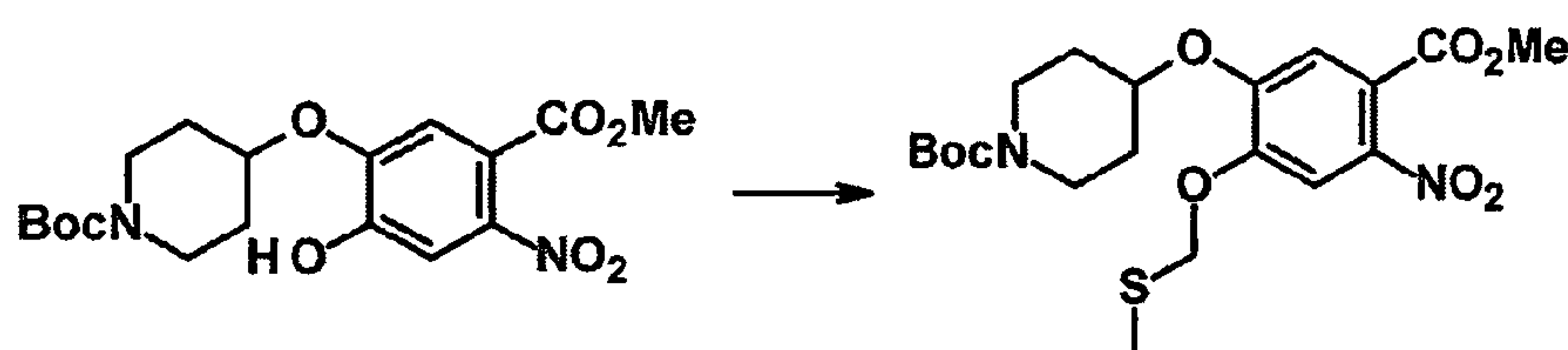
【0235】藉由同樣之方法，使用對應的鹵烷而合成以下之化合物。

【0236】[表 1]

參考例	化合物	鹵烷
A5	4-[2-(苄氧基)-5-(甲氧基羰基)-4-硝基苯氧基]哌啶-1-甲酸三級丁酯  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.47(9H, s), 1.83-1.84(2H, m), 1.92-1.94(2H, m), 3.36-3.38(2H, m), 3.65-3.70(2H, m), 3.90(3H, s), 4.59-4.68(1H, m), 5.19(2H, s), 7.11(1H, s), 7.37-7.40(5H, m), 7.53(1H, s). MS m/z: 387 $[\text{M-Boc}+\text{H}]^+$.	溴甲苯 (於 100°C 攪拌)
A6	4-[5-(甲氧基羰基)-2-[($^2\text{H}_3$)甲基氧基]-4-硝基苯氧基]哌啶-1-甲酸三級丁酯  MS m/z: 314 $[\text{M-Boc}+\text{H}]^+$.	碘甲烷- d_3

【0237】[參考例 A7] 4-{5-(甲氧基羰基)-2-[(甲基氫硫基)甲氧基]-4-硝基苯氧基}哌啶-1-甲酸三級丁酯

【0238】

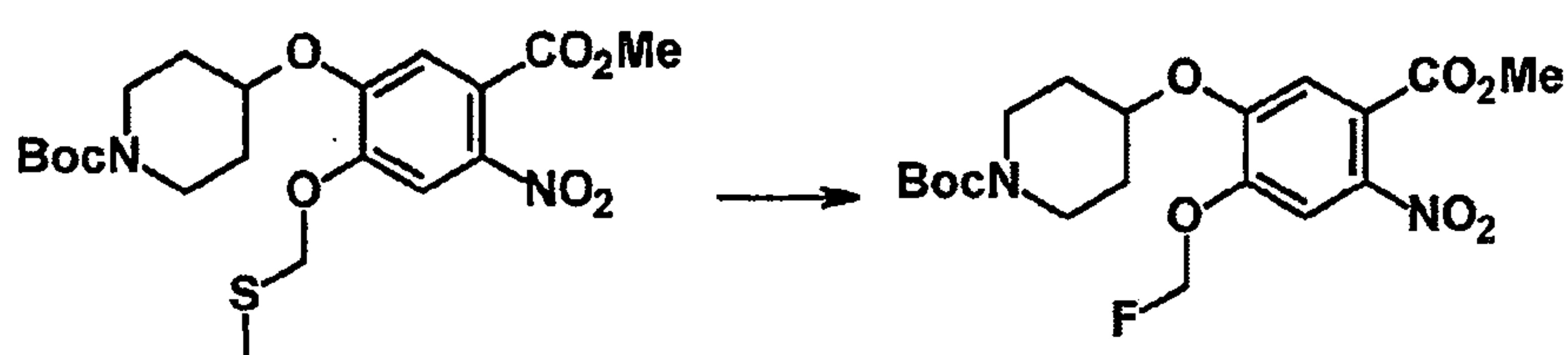


【0239】於 4-[2-羥基-5-(甲氧基羰基)-4-硝基苯氧基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(119 mg, 0.300 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)溶液中，添加氯甲基甲硫醚(chloromethyl methyl sulfide)(0.050 mL, 0.60 mmol)、氫化鈉(油性 60%, 24 mg, 0.60 mmol)，於室溫攪拌 16 小時。將反應液以水稀釋，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。濾除不溶物後，藉由減壓下濃縮，以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，而獲得標題化合物(133 mg, 0.291 mmol, 產率 97.1%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.47(9H, s), 1.79-1.85(2H, m), 1.95-1.96(2H, m), 2.26(3H, s), 3.34-3.40(2H, m), 3.70-3.72(2H, m), 3.91(3H, s), 4.60-4.64(1H, m), 5.28(2H, s), 7.11(1H, s), 7.57(1H, s). MS m/z : 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0240】[參考例 A8] 4-[2-(氟甲氧基)-5-(甲氧基羰基)-4-硝基苯氧基]哌啶-1-甲酸 三級丁酯

【0241】

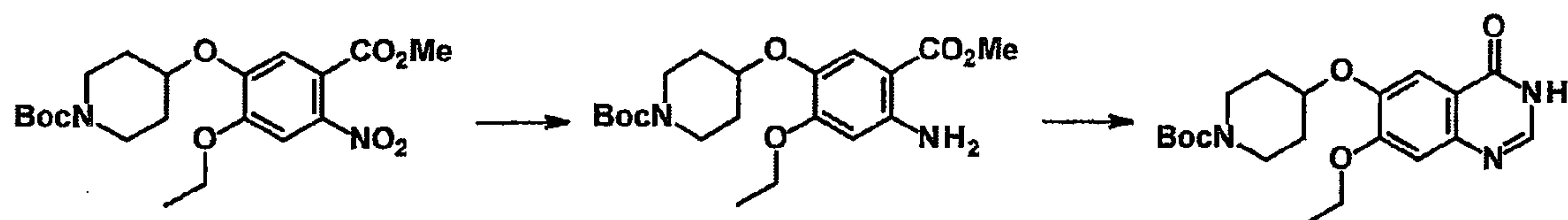


【0242】於 4-{5-(甲氧基羰基)-2-[(甲基氫硫基)甲氧基]-4-硝基苯氧基}哌啶-1-甲酸 三級丁酯(133 mg, 0.291 mmol)之二氯甲烷(3 mL)溶液中，添加硫醯氯(0.035 mL, 0.44 mmol)，於室溫攪拌 30 分鐘。將反應液減壓下濃縮，於獲得的殘留物之二氯甲烷(3 mL)溶液中，添加氟化四正丁基銨(1.0 mol/L 四氫呋喃溶液，0.583 mL, 0.583 mmol)，並於室溫攪拌 4 小時。將反應液減壓下濃縮，以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，藉此獲得標題化合物(53 mg, 0.12 mmol, 產率 43%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.47(9H, s), 1.83-1.84(2H, m), 1.95-1.97(2H, m), 3.34-3.40(2H, m), 3.70-3.72(2H, m), 3.92(3H, s), 4.64-4.65(1H, m), 5.77(2H, d, $J = 53.5$ Hz), 7.13(1H, s), 7.79(1H, s).

【0243】[參考例 A9] 4-[(7-乙氧基-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-6-基)氧基]哌啶-1-甲酸 三級丁酯

【0244】

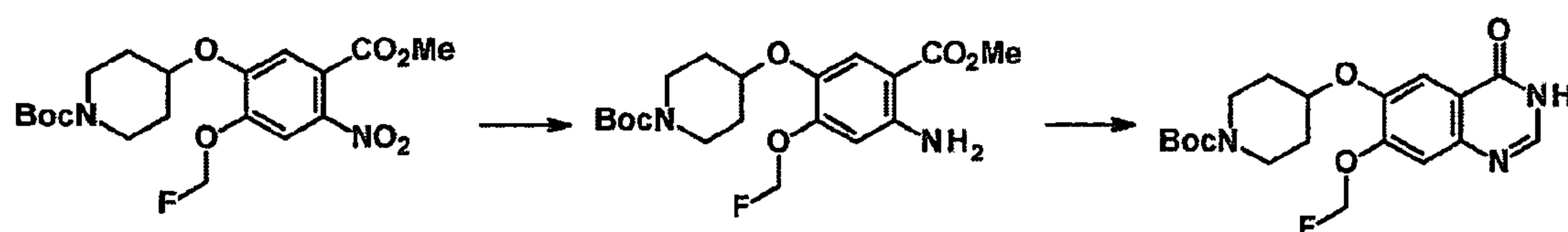


【0245】於 4-[2-乙氧基-5-(甲氧基羰基)-4-硝基苯氧基]哌啶-1-甲酸 三級丁酯(210 mg, 0.494 mmol)之乙醇(5 mL)溶液中，添加 10%鈀碳(M)Wet(21 mg)，常壓之氫氣環境下，於室溫攪拌 7 小時。濾除不溶物後，減壓下濃縮，獲得呈粗生成物之 4-[4-胺基-2-乙氧基-5-(甲氧基羰基)苯氧基]哌啶-1-甲酸 三級丁酯。未進一步純化，並使用於下一步驟。於 4-[4-胺基-2-乙氧基-5-(甲氧基羰基)苯氧基]哌啶-1-甲酸 三級丁酯之 2-甲氧基乙醇(3 mL)溶液中，添加甲脒乙酸鹽(154 mg, 1.48 mmol)，加熱回流 3 小時。靜置冷卻後，於反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。濾除不溶物後，藉由減壓下濃縮，濾取析出的固體，而獲得標題化合物(145 mg, 0.372 mmol, 產率 75.3%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.49-1.51(12H, br m), 1.87(2H, br s), 1.96(2H, br s), 3.39(2H, br s), 3.74(2H, br s), 4.20(2H, br s), 4.63(1H, br s), 7.15(1H, br s), 7.67(1H, br s), 7.99(1H, br s), 10.69(1H, br s). MS m/z : 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0246】[參考例 A10] 4-{[7-(氟甲氧基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-甲酸 三級丁酯

【0247】



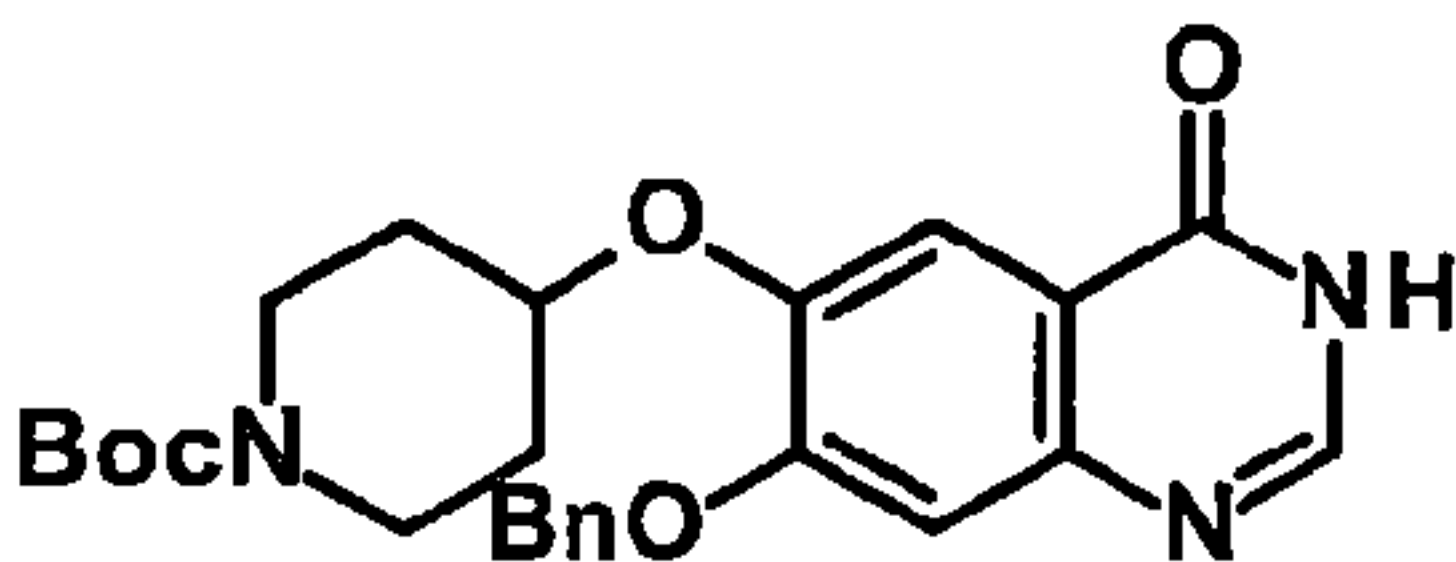
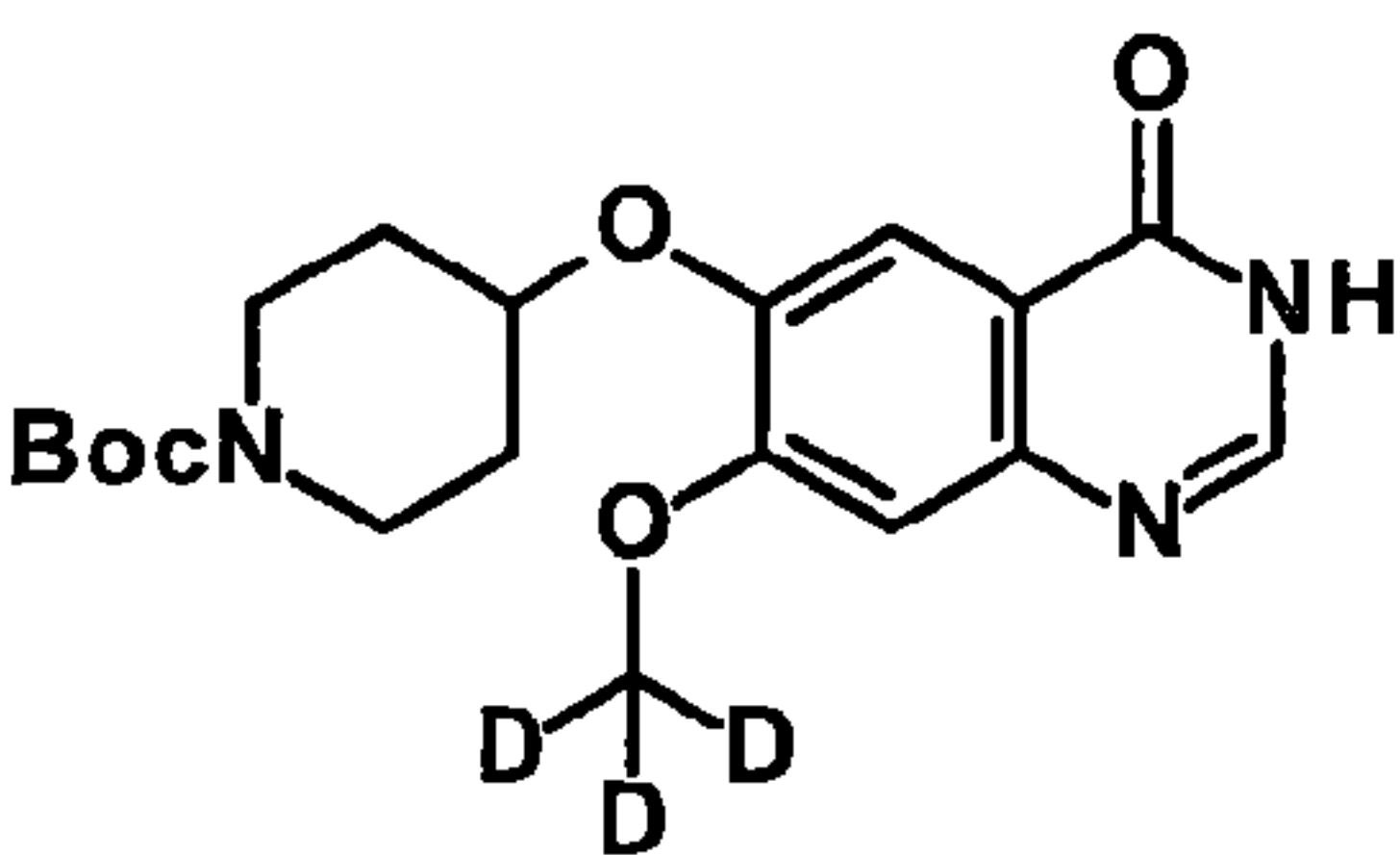
【0248】於 4-[2-(氟甲氧基)-5-(甲氧基羰基)-4-硝基苯氧基]哌啶-1-甲酸 三級丁酯

基]哌啶-1-甲酸 三級丁酯(53 mg, 0.12 mmol)之甲醇(4 mL)溶液中，添加乙酸(1 mL)、鋅(40 mg, 0.62 mmol)，並於室溫攪拌 16 小時。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水，以二氯甲烷萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。濾除不溶物後，減壓下濃縮，獲得呈粗生成物之 4-[4-胺基-2-(氟甲氧基)-5-(甲氧基羰基)苯氧基]哌啶-1-甲酸 三級丁酯。未進一步純化，並使用於下一步驟。於 4-[4-胺基-2-(氟甲氧基)-5-(甲氧基羰基)苯氧基]哌啶-1-甲酸 三級丁酯之 2-甲氧基乙醇(3 mL)溶液中，添加甲脒乙酸鹽(39 mg, 0.37 mmol)，加熱回流 3 小時。靜置冷卻後，於反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。濾除不溶物後，藉由減壓下濃縮，以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷及二氯甲烷/甲醇)純化，而獲得標題化合物(38 mg, 0.097 mmol, 產率 78%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.48(9H, br s), 1.85(2H, br s), 2.00(2H, br s), 3.37(2H, br s), 3.76(2H, br s), 4.68(1H, br s), 5.86(2H, d, $J = 52.7 \text{ Hz}$), 7.48(1H, br s), 7.71(1H, br s), 8.02(1H, br s), 10.94(1H, br s). MS m/z : 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

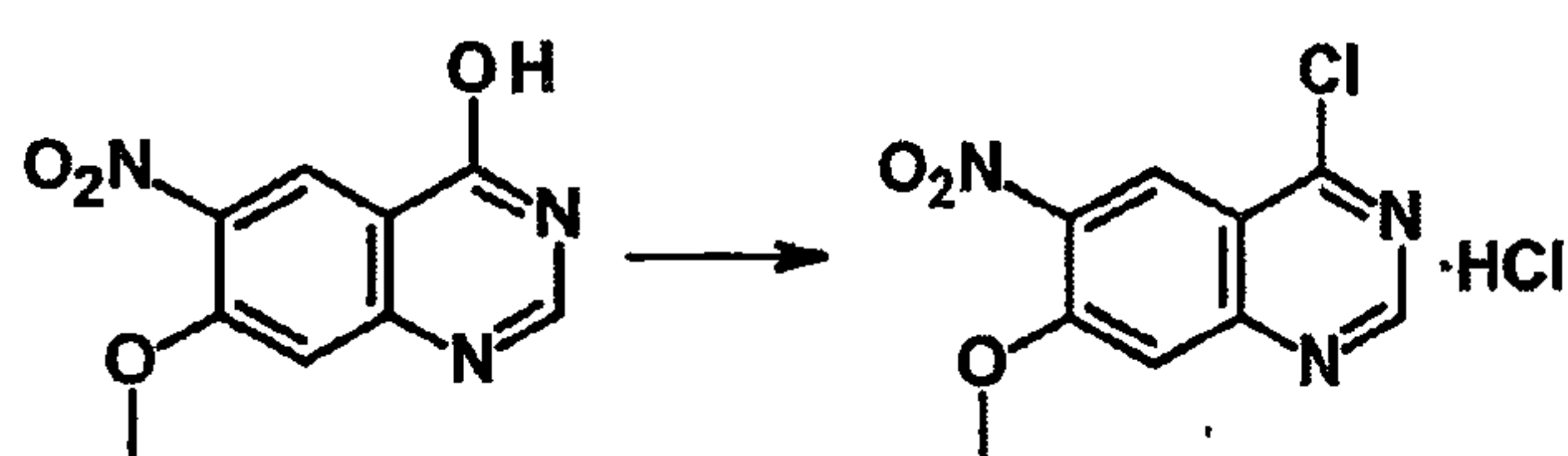
【0249】藉由同樣的方法，自對應的中間體合成以下之化合物。

【0250】[表 2]

參考例	化合物	中間體
A11	4-{{7-(苄氧基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-6-基}氧基}哌啶-1-甲酸三級丁酯  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.48(9H, s), 1.87-1.88(2H, m), 1.95-1.98(2H, m), 3.38-3.40(2H, m), 3.71-3.73(2H, m), 4.66-4.66(1H, m), 5.25(2H, s), 7.22(1H, s), 7.35-7.44(6H, m), 7.68(1H, s), 7.96(1H, s). MS m/z: 396 [M-tBu+H]⁺.	參考例 A5
A12	4-({7-[(²H₃)甲基氧基]-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-6-基}氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.47(9H, s), 1.82-1.85(2H, m), 2.01(2H, br s), 3.26-3.32(2H, m), 3.84(2H, br s), 4.62-4.66(1H, m), 7.15(1H, s), 7.65(1H, s), 7.95(1H, d, J = 3.1 Hz), 9.51(1H, br s). MS m/z: 379 [M+H]⁺.	參考例 A6

【0251】[參考例 A13] 4-氯-7-甲氧基-6-硝基喹啉鹽酸鹽

【0252】

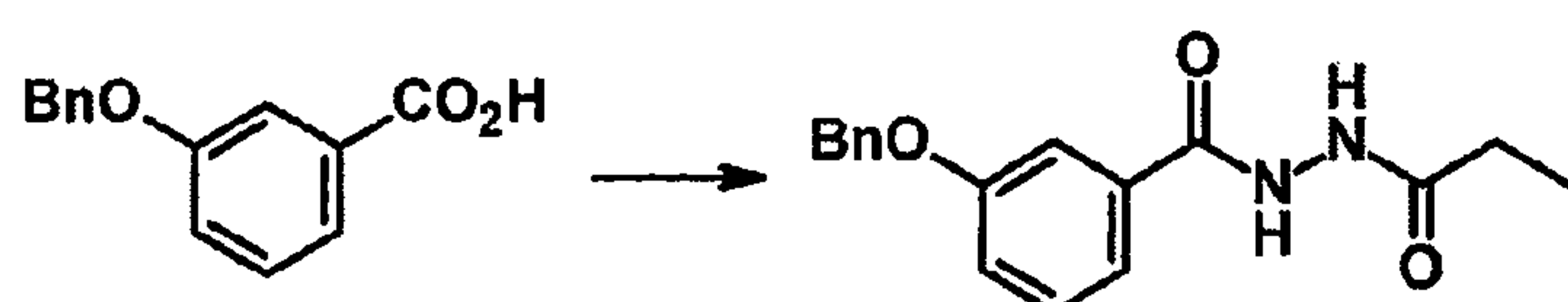


【0253】於 7-甲氧基-6-硝基喹啉-4-醇(407 mg, 1.84 mmol)之亞硫鹽氯(4 mL)懸浮液中，添加 N,N-二甲基甲醯胺(0.007 mL, 0.09 mmol)，並於加熱回流下攪拌 3 小時。將反應液靜置冷卻後，減壓下濃縮。於殘留物中添加二乙基醚，濾取不溶物後，以二乙基醚進一步洗淨。減壓下使其於 60℃乾燥，藉此獲得標題化合物(381 mg, 1.38 mmol, 產率 75.0%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6)\delta$: 4.05(3H, s), 7.45(1H, s), 8.31(1H, s), 8.54(1H, s). MS m/z : 240 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0254】[參考例 B1] 3-(苄氧基)-N'-丙醯基苯甲醯肼

【0255】

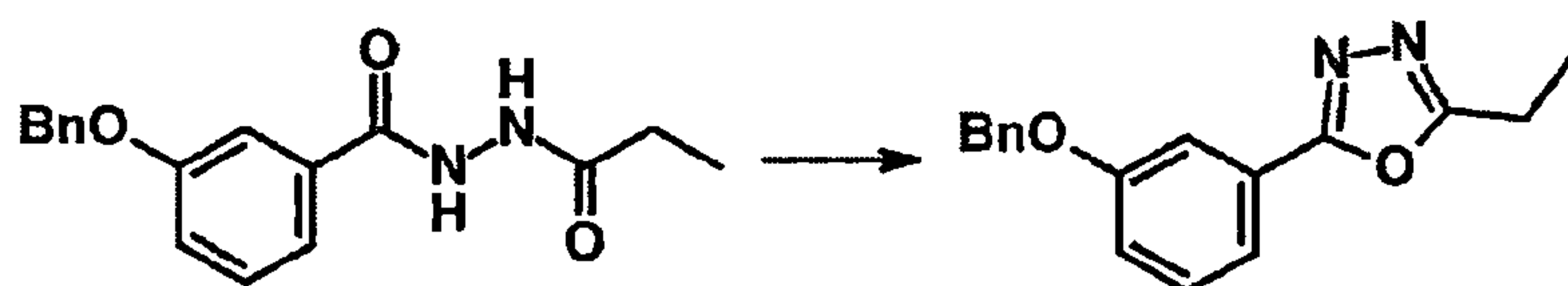


【0256】將 3-苄氧基苯甲酸(2.00 g, 8.76 mmol)、1-羥基苯并三唑(355 mg, 2.63 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(25 mL)，添加丙醯肼(772 mg, 8.76 mmol)及 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(2.18 g, 11.4 mmol)而攪拌 19 小時。以乙酸乙酯稀釋後，以水及食鹽水洗淨，將有機層以無水硫酸鈉乾燥。濃縮後，將獲得的固體以乙酸乙酯/己烷(1:2)混合溶劑洗淨，獲得標題化合物(2.10 g, 7.04 mmol, 產率 80.3%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6)\delta$: 1.06(3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.19(2H, q, $J = 7.6$ Hz), 5.17(2H, s), 7.21(1H, dd, $J = 7.9$, 1.8 Hz), 7.32-7.36(1H, m), 7.38-7.43(3H, m), 7.51-7.44(4H, m), 9.84(1H, s), 10.27(1H, s). MS m/z : 299 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0257】[參考例 B2] 2-[3-(苄氧基)苯基]-5-乙基-1,3,4-噁二唑

【0258】



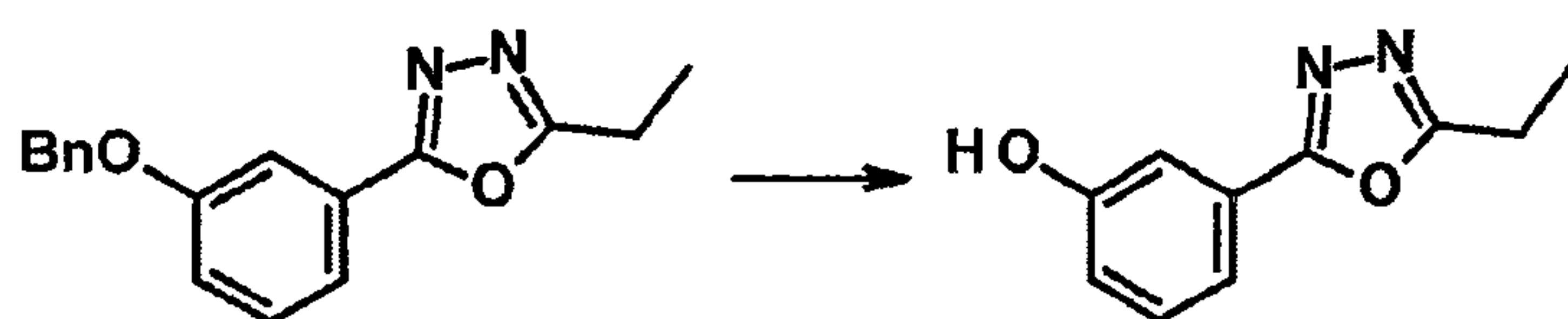
【0259】將 3-(苄氧基)-N'-丙醯基苯甲醯肼(2.10 g, 7.04

mmol)溶解於二氯甲烷(50 mL)，添加三乙基胺(1.96 mL, 14.1 mmol)及對甲苯磺醯氯(2.01 g, 10.6 mmol)而攪拌 18 小時。反應液以二氯甲烷稀釋後，以食鹽水洗淨。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，濃縮後，以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得標題化合物(1.75 g, 6.24 mmol, 產率 88.7%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.44(3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.96(2H, q, $J = 7.6$ Hz), 5.14(2H, s), 7.13(1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.32-7.37(1H, m), 7.39-7.47(5H, m), 7.61-7.64(1H, m), 7.68-7.67(1H, m). MS m/z : 281 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0260】[參考例 B3] 3-(5-乙基-1,3,4-噁二唑-2-基)酚

【0261】

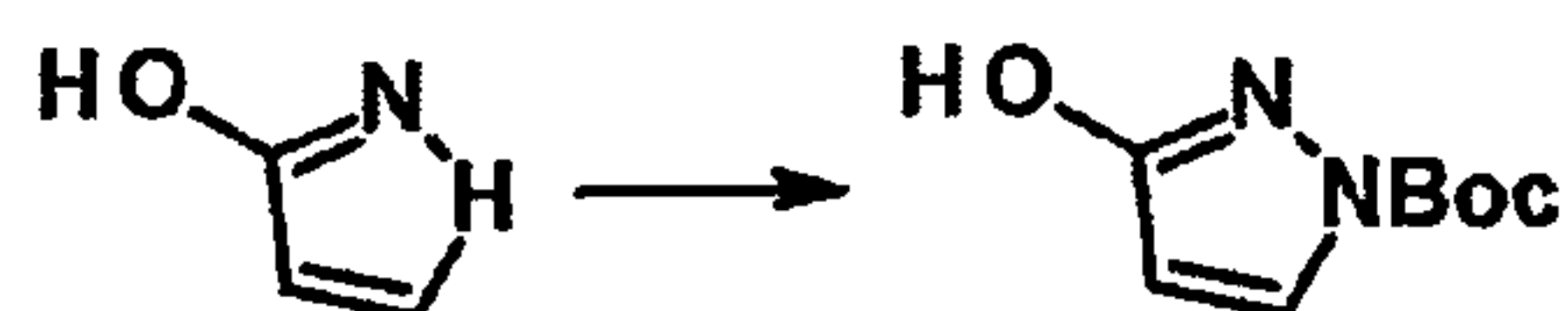


【0262】將 2-[3-(苄氧基)苯基]-5-乙基-1,3,4-噁二唑(1.75 g, 6.24 mmol)溶解於乙酸乙酯(8 mL)、乙醇(8 mL)，並添加 10% 鈀碳(M)Wet(300 mg)。於常壓之氫氣環境下，攪拌 1.5 小時後，以矽藻土過濾而去除觸媒。濃縮濾液後，將所生成的固體以乙酸乙酯/己烷(1:3)混合溶劑洗淨，獲得標題化合物(1.02 g, 5.36 mmol, 產率 85.9%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.45(3H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.97(2H, q, $J = 7.7$ Hz), 6.48(1H, s), 7.05(1H, dd, $J = 8.2, 2.7$ Hz), 7.38(1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.53(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.95(1H, s). MS m/z : 191 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0263】[參考例 B4] 3-羥基-1H-吡唑-1-甲酸 三級丁酯

【0264】

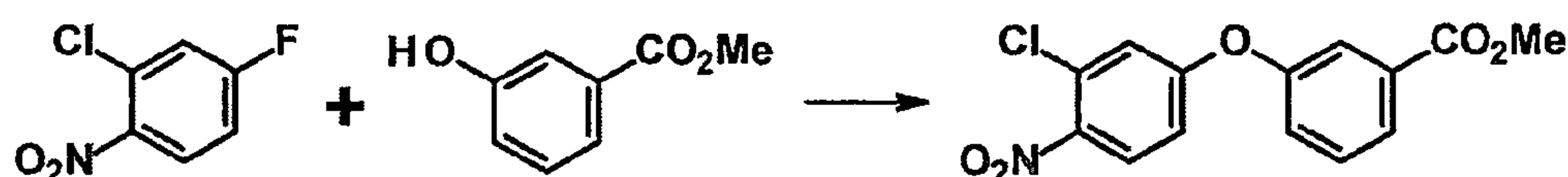


【0265】於 1H-吡唑-3-醇(3.00 g, 35.7 mmol)、三乙基胺(7.5 mL, 54.1 mmol)之二氯甲烷(50 mL)懸浮液中，滴加二碳酸二-三級丁酯(8.60 g, 39.4 mmol)之二氯甲烷(50 mL)溶液，於室溫放置一晚。減壓下餾除溶劑，殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇)純化，將獲得的生成物進一步以己烷洗淨，獲得標題化合物(4.90 g, 26.6 mmol, 產率 74.6%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.63(9H, s), 5.90(1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.82(1H, br s). MS m/z : 129 $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+$

【0266】[參考例 C1] 3-(3-氯-4-硝基苯氧基)苯甲酸甲酯

【0267】



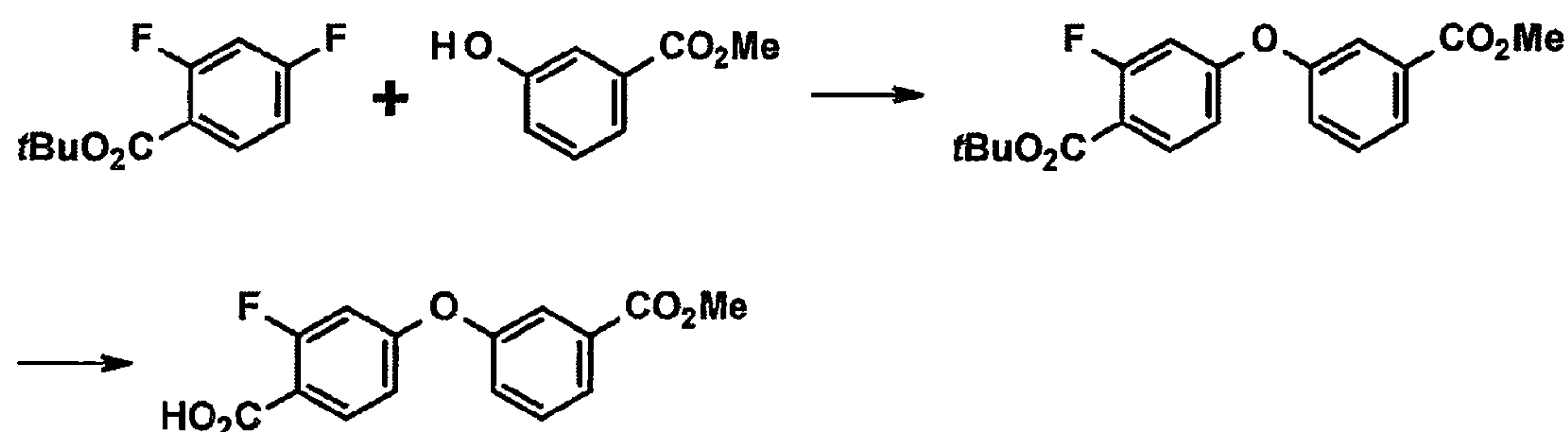
【0268】於 2-氯-4-氟硝基苯(16.1 g, 91.7 mmol)及 3-羥基苯甲酸甲酯(14.1 g, 92.5 mmol)之二甲基亞砷(100 mL)溶液中，於室溫添加碳酸鉀(44.8 g, 138 mmol)，將反應混合物於室溫攪拌一晚。於反應混合物中添加乙酸乙酯而稀釋，不溶物以矽藻土過濾，以乙酸乙酯洗淨。將洗淨液以水($\times 3$)及飽和食鹽水洗淨，將有機層以無水硫酸鈉乾燥後，通過矽膠墊，使用乙酸乙酯而溶出。將溶出液減壓濃縮，於獲得的殘留物中添加甲醇而作成漿料。濾取固體後，減壓乾燥，獲得標題化合物(27.2 g, 88.5 mmol, 產率 96.5%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 3.94(3H, s), 6.91-6.96(1H, m),

7.07(1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.28-7.32(1H, m), 7.54(1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.73-7.76(1H, m), 7.94-8.01(2H, m).

【0269】[參考例 C2] 2-氟-4-[3-(甲氧基羰基)苯氧基]苯甲酸

【0270】

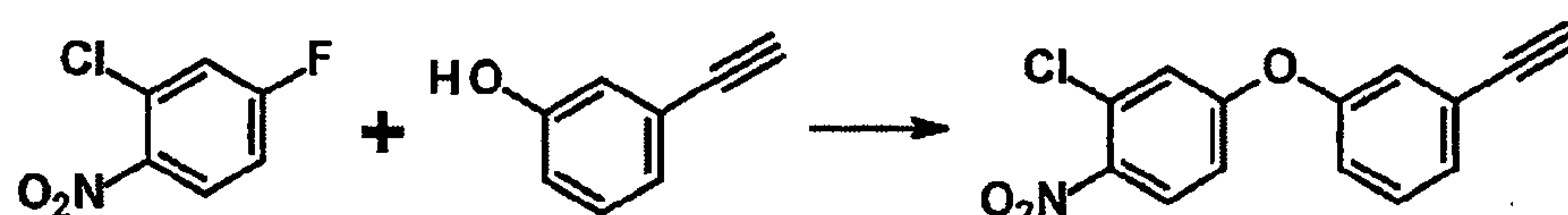


【0271】於 2,4-二氟苯甲酸 三級丁酯(J. Org. Chem. 2003, 68, 770-778)(6.35 g, 29.6 mmol)及 3-羥基苯甲酸甲酯(4.65 g, 30.6 mmol)之二甲基亞碲(40 mL)溶液中，於室溫添加碳酸鉍(14.5 g, 44.5 mmol)，於 40℃攪拌 10 小時。將反應混合物以乙酸乙酯/己烷(1:1)混合溶劑稀釋，通過矽藻土墊並過濾不溶物，使用相同混合溶劑而溶出。溶出液以水及飽和食鹽水洗淨，將有機層減壓濃縮。將獲得的殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，將含有目的物的部分減壓濃縮。於獲得的殘留物之二氯甲烷(32 mL)溶液中，於室溫添加三氟乙酸(8 mL)，並於室溫攪拌 4 小時。將反應混合物減壓濃縮，於獲得的殘留物中添加二氯甲烷而進行共沸操作 2 次。於獲得的殘留物中添加乙酸乙酯 60 mL，使其加熱回流而溶解。於反應混合物中添加己烷 120 mL，一邊加熱回流一邊攪拌 20 分鐘。一邊攪拌反應混合物一邊回到室溫。濾取固體，以乙酸乙酯/己烷混合溶劑洗淨，減壓乾燥，獲得標題化合物(4.05 g, 14.0 mmol, 產率 80.8%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 3.93(3H, s), 6.71(1H, dd, $J = 11.6$, 2.4 Hz), 6.78-6.84(1H, m), 7.29-7.33(1H, m), 7.52(1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.75-7.77(1H, m), 7.92-7.95(1H, m), 8.01(1H, t, $J = 8.5$ Hz).

【0272】[參考例 C3] 2-氯-4-(3-乙炔基苯氧基)-1-硝基苯

【0273】

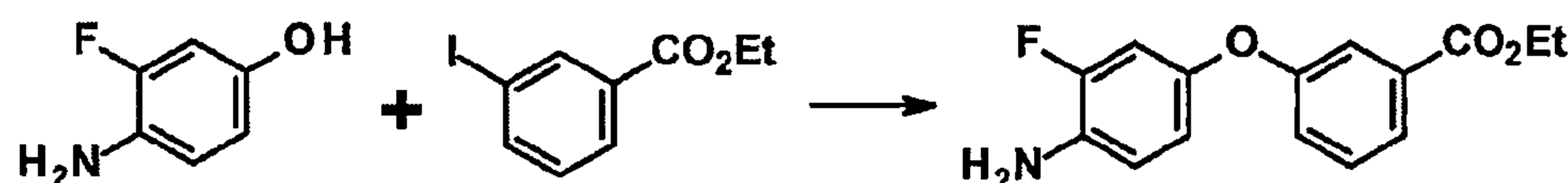


【0274】於 2-氯-4-氟硝基苯(2.23 g, 12.7 mmol)、3-羥基苯基乙炔(1.50 g, 12.7 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(13 mL)溶液中，添加碳酸鉀(2.63 g, 19.0 mmol)，於 55°C 攪拌 1.5 小時。反應結束後，以水稀釋，以乙酸乙酯萃取。有機層依序以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，減壓濃縮。殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得標題化合物(2.19 g, 8.00 mmol, 產率 63.1%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 3.15(1H, s), 6.93(1H, dd, $J = 9.2$, 2.4 Hz), 7.05-7.11(2H, m), 7.20(1H, s), 7.38-7.42(2H, m), 7.98(1H, d, $J = 9.2$ Hz).

【0275】[參考例 C4] 3-(4-胺基-3-氟苯氧基)苯甲酸乙酯

【0276】



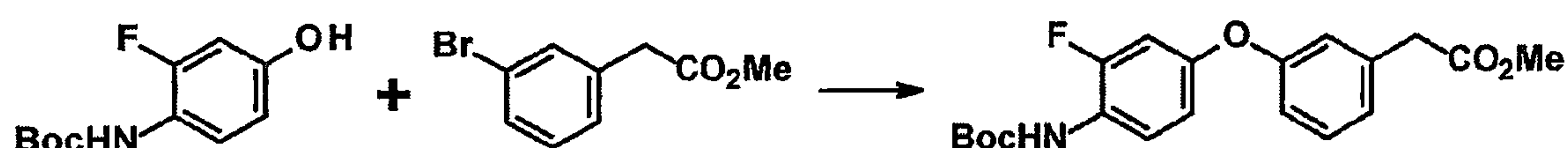
【0277】將 3-碘苯甲酸乙酯(25.0 g, 90.6 mmol)、4-胺基-3-氟酚(23.1 g, 181 mmol)、碘化銅(I)(0.89 g, 4.7 mmol)、碳酸鉀(56.3 g, 407 mmol)及反式-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二

胺(2.9 mL, 18 mmol)之丁腈(226 mL)懸浮液，於氮氣環境下於 60°C 攪拌 86 小時。反應混合物以甲苯稀釋，通過矽藻土墊，使用甲苯而溶出。將溶出液減壓濃縮而獲得的殘留物，以胺基矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得標題化合物(4.94 g, 18.0 mmol, 產率 19.8%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.40(3H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.66(2H, br s), 4.38(2H, q, $J = 7.3$ Hz), 6.68-6.84(3H, m), 7.16(1H, dt, $J = 8.9, 1.8$ Hz), 7.39(1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.61-7.63(1H, m), 7.74-7.78(1H, m).

【0278】[參考例 C5](3-{4-[(三級丁氧基羰基)胺基]-3-氟苯氧基}苯基)乙酸甲酯

【0279】



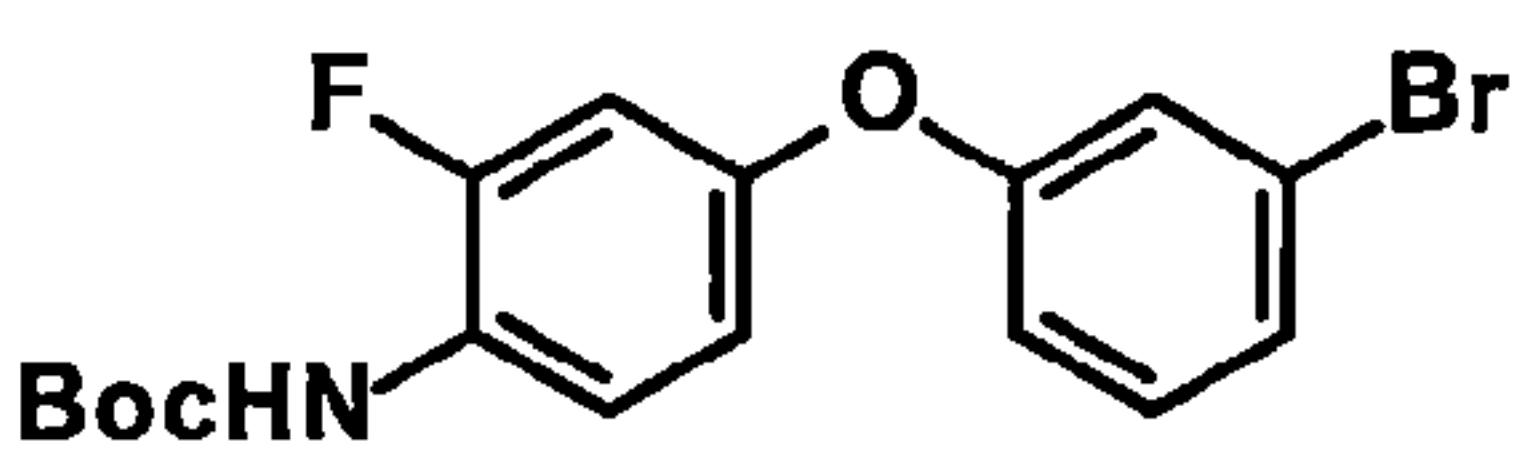
【0280】將 2-(3-溴苯基)乙酸甲酯(3.67 mL, 21.3 mmol)、碘化銅(I)(2.02 g, 10.6 mmol)、N,N-二甲基甘胺酸(2.21 g, 21.4 mmol)、(2-氟-4-羥基苯基)胺基甲酸三級丁酯(4.83 g, 21.3 mmol)、碳酸銨(14.2 g, 43.5 mmol)之 1,4-二噁烷(45 mL)懸浮液，在氮氣環境下，於 90°C 攪拌 7.5 小時。將反應液靜置冷卻後，進行矽藻土過濾。不溶物以乙酸乙酯洗淨，與濾液合併，而減壓下濃縮。殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，藉由在減壓下於 60°C 乾燥，而獲得標題化合物(5.64 g, 15.0 mmol, 產率 70.7%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.53(9H, s), 3.60(2H, s), 3.70(3H, s), 6.58(1H, br s), 6.73-7.06(5H, m), 7.25-7.32(1H, m),

7.99(1H, br s)..MS m/z: 276 [M-Boc+H]⁺.

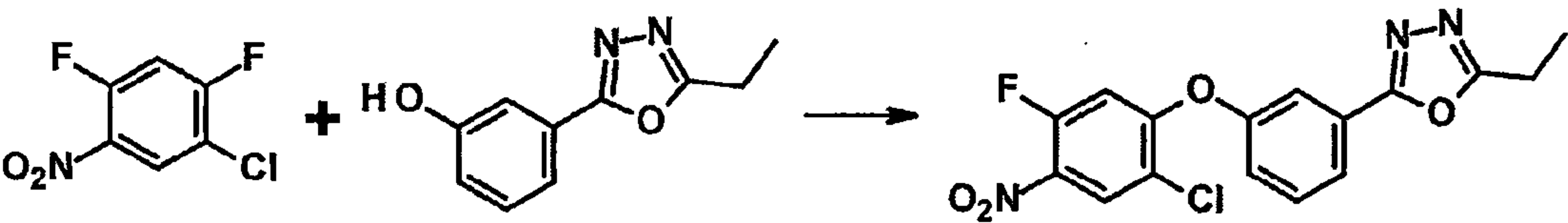
【0281】藉由相同的方法，自對應的鹵苯，合成以下之化合物。

【0282】[表 3]

參考例	化合物	鹵苯
C6	[4-(3-溴苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸 三級丁酯  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.53(9H, s), 6.61(1H, br s), 6.74-6.83(2H, m), 6.89-6.94(1H, m), 7.10-7.12(1H, m), 7.16-7.25(2H, m), 8.03(1H, br s).	1-溴-3-碘苯

【0283】[參考例 C7] 2-[3-(2-氯-5-氟-4-硝基苯氧基)苯基]-5-乙基-1,3,4-噁二唑

【0284】



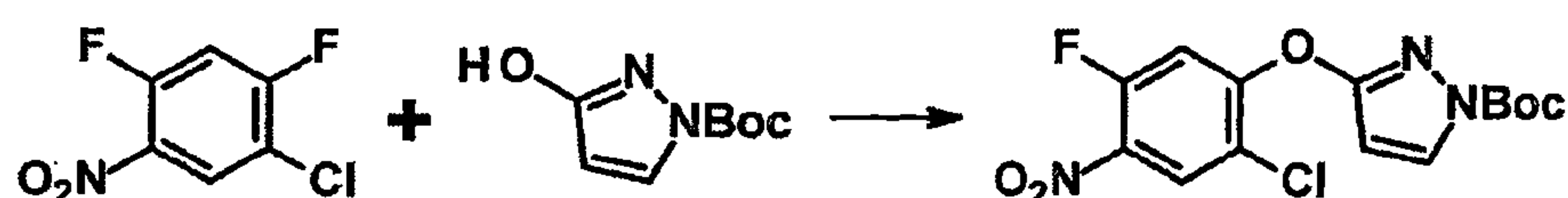
【0285】將 3-(5-乙基-1,3,4-噁二唑-2-基)酚(250 mg, 1.31 mmol)及 5-氯-2,4-二氟硝基苯(318 μL, 2.63 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)，添加 N,N-二異丙基乙基胺(450 μL, 2.63 mmol)。於室溫攪拌 7 小時後，以乙酸乙酯稀釋，以水及食鹽水洗淨。有機層以無水硫酸鈉乾燥，濃縮後，以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得標題化合物(441 mg, 1.21 mmol, 產率 92.2%)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.45(3H, t, J = 7.5 Hz), 2.97(2H, q, J = 7.5 Hz), 6.70(1H, d, J = 11.6 Hz), 7.27-7.30(1H, m), 7.63(1H, t, J = 7.9 Hz), 7.79-7.78(1H, m), 8.00(1H,

d, $J = 7.9$ Hz), 8.31(1H, d, $J = 7.9$ Hz). MS m/z : 364 $[M+H]^+$.

【0286】[參考例 C8] 3-(2-氯-5-氟-4-硝基苯氧基)-1H-吡唑-1-甲酸三級丁酯

【0287】

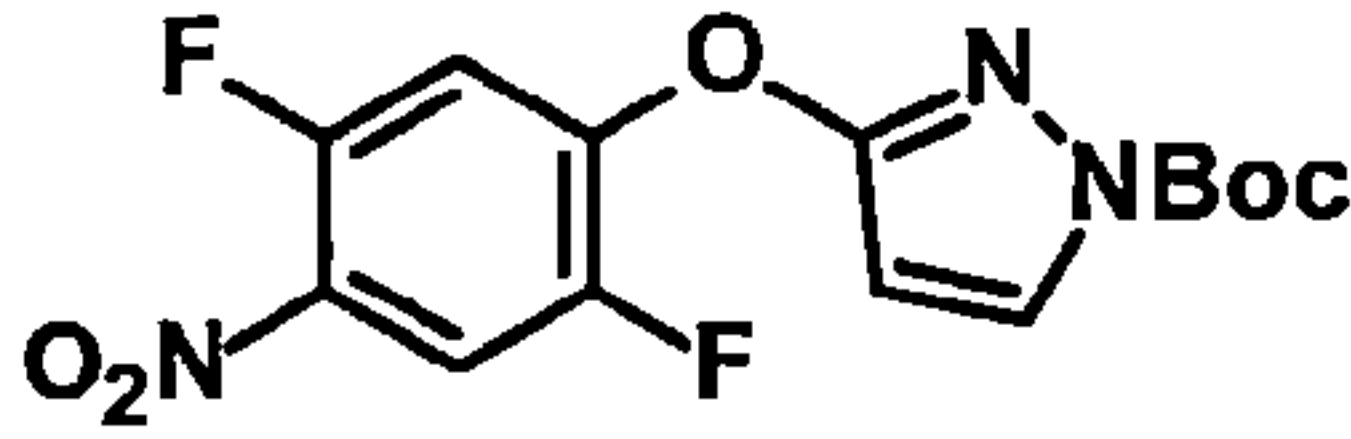
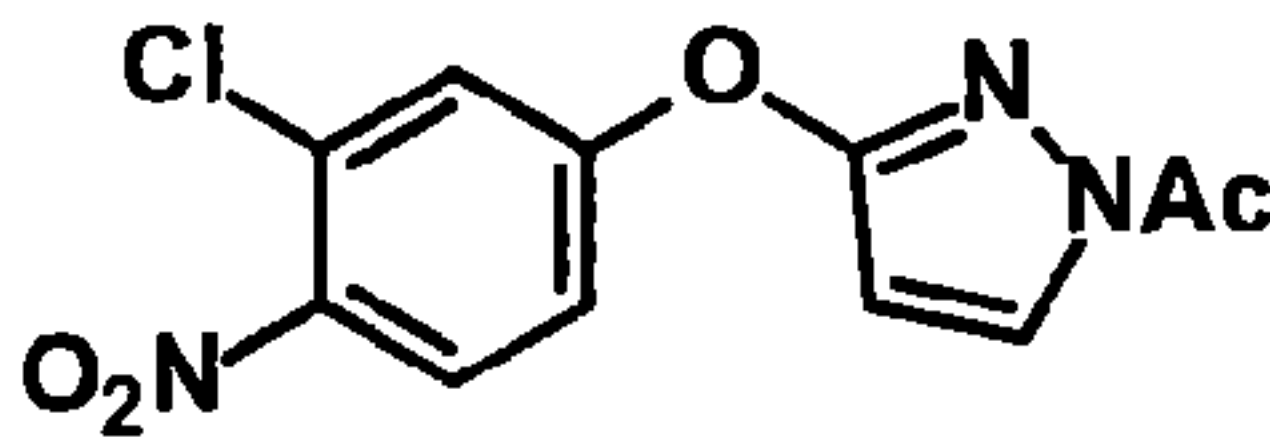


【0288】於 5-氯-2,4-二氟硝基苯(6.30 g, 32.6 mmol)、3-羥基-1H-吡唑-1-甲酸三級丁酯(6.00 g, 32.6 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(65 mL)溶液中，於 0°C 添加碳酸鉀(9.00 g, 65.1 mmol)，並於 0°C 攪拌 2 小時。反應液以乙酸乙酯稀釋，依序以水、飽和食鹽水洗淨，將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後在減壓下餾除溶劑。殘留物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)及再結晶(乙酸乙酯/己烷)而純化，獲得標題化合物(5.05 g, 14.1 mmol, 產率 43.3%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.65(9H, s), 6.19(1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.39(1H, d, $J = 11.5$ Hz), 8.09(1H, d, $J = 3.0$ Hz), 8.25(1H, d, $J = 7.9$ Hz). MS m/z : 258 $[M-\text{Boc}+H]^+$

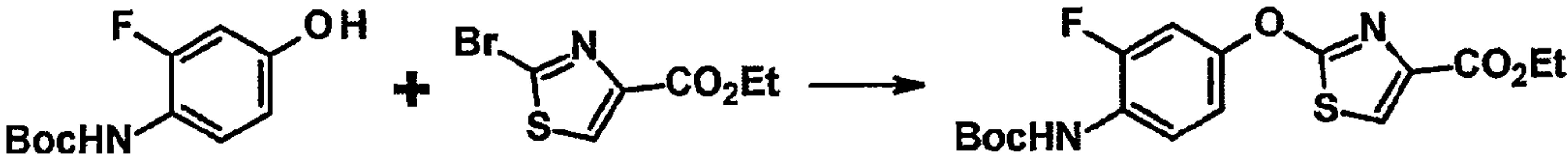
【0289】藉由相同的方法，自對應的鹵苯及中間體，合成以下之化合物。

【0290】[表 4]

參考例	化合物	鹵苯
		中間體
C9	3-(2,5-二氟-4-硝基苯氧基)-1H-吡唑-1-甲酸 三級丁酯  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.64(9H, s), 6.18(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.47-7.54(1H, m), 7.93-8.01(1H, m), 8.06(1H, d, J = 2.4 Hz). MS m/z: 242 [M-Boc+H]⁺.	2,4,5-三 氟硝基苯
		參考例 B4
C10	1-[3-(3-氯-4-硝基苯氧基)-1H-吡唑-1-基]乙酮  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 2.64(3H, s), 6.20(1H, d, J = 3.0 Hz), 7.26-7.30(1H, m), 7.45(1H, d, J = 2.4 Hz), 8.02(1H, d, J = 9.1 Hz), 8.24(1H, d, J = 3.0 Hz). MS m/z: 282 [M+H]⁺.	2-氯-4- 氟硝基苯
		1-(3-羥 基吡唑- 1-基)乙 酮(WO 2015/04 1360 A1)

【0291】[參考例 C11] 2-{4-[(三級丁氧基羰基)胺基]-3-
氟苯氧基}-1,3-噁唑-4-甲酸乙酯

【0292】

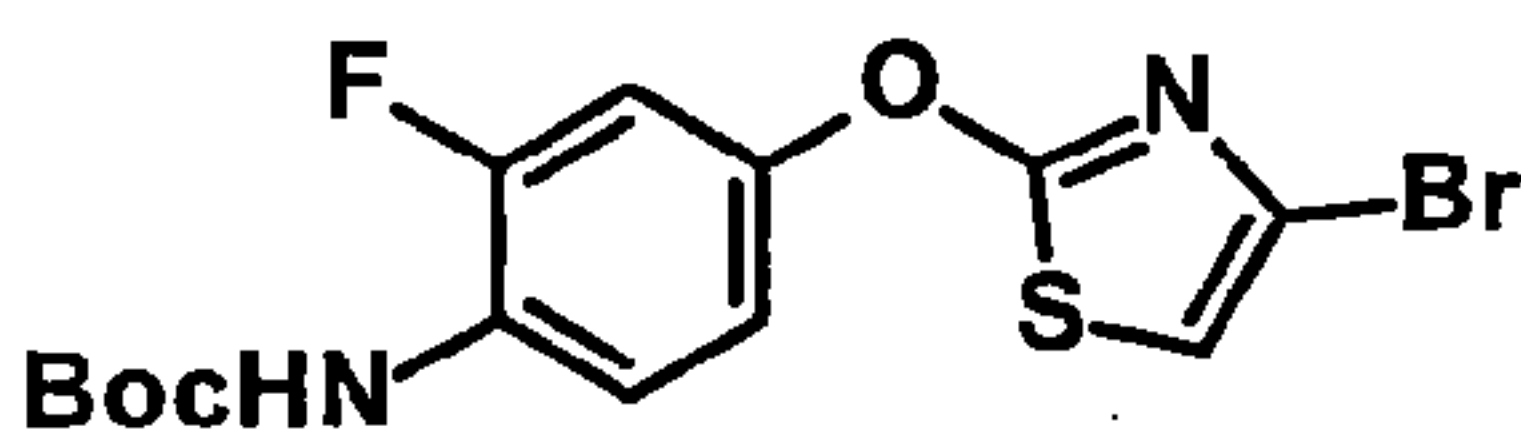


【0293】將(2-氟-4-羥基苯基)胺基甲酸 三級丁酯(9.62 g, 42.3 mmol)、2-溴-1,3-噁唑-4-甲酸乙酯(10.0 g, 42.4 mmol)、碳酸鉍(20.0 g, 61.4 mmol)之四氫呋喃(200 mL)懸浮液，於 60℃攪拌 8.5 小時。將反應液以水稀釋，以乙酸乙酯(×2)萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後減壓濃縮，殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化。粗純化物以乙酸乙酯/己烷(1:9)作成漿料而濾取固體，於 50℃減壓乾燥，獲得標題化合物(11.2 g, 29.3 mmol, 產率 69.1%)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.39(3H, t, J = 7.0 Hz), 1.53(9H, s), 4.38(2H, q, J = 7.0 Hz), 6.69(1H, br s), 7.04-7.16(2H, m), 7.72(1H, s), 8.06-8.23(1H, m). MS m/z: 383 [M+H]⁺.

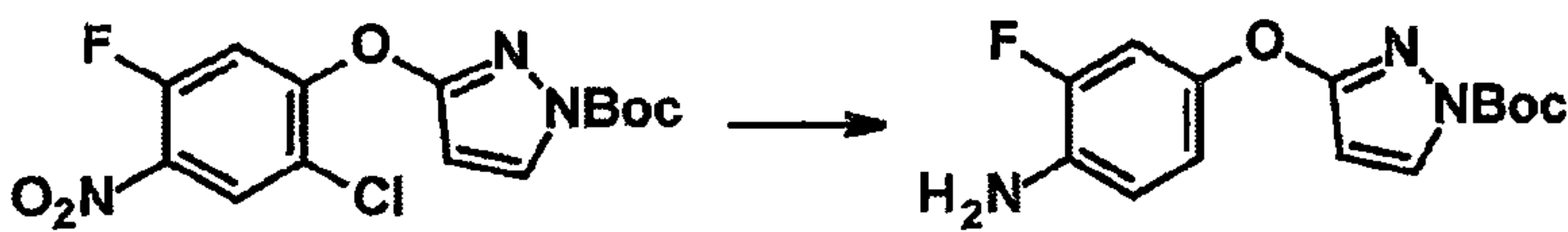
【0294】藉由相同的方法，自對應的溴噻唑，合成以下之化合物。

【0295】[表 5]

參考例	化合物	溴噻唑
C12	{4-[(4-溴-1,3-噻唑-2-基)氧基]-2-氟苯基}胺基甲酸三級丁酯  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.53(9H, s), 6.69(1H, s), 6.74(1H, s), 7.01-7.14(2H, m), 8.15(1H, s). MS m/z: 389 [M(⁷⁹Br)+H]⁺, 391 [M(⁸¹Br)+H]⁺.	2,4-二溴-1,3-噻唑

【0296】[參考例 D1] 3-(4-胺基-3-氟苯氧基)-1H-吡唑-1-甲酸三級丁酯

【0297】



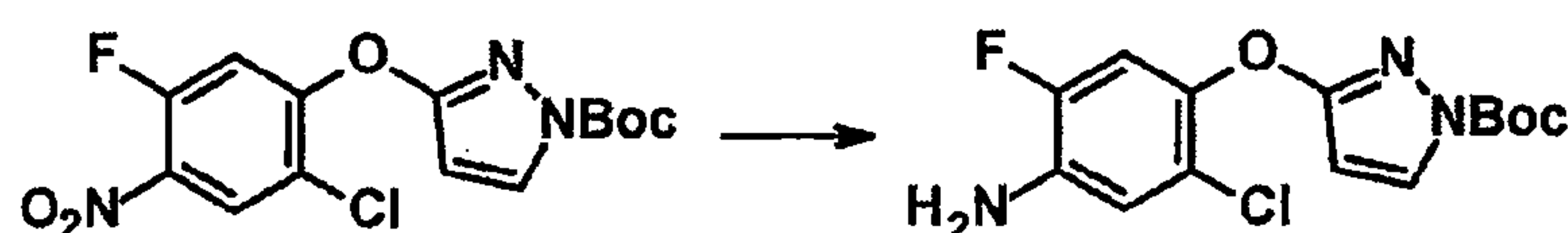
於 3-(2-氯-5-氟-4-硝基苯氧基)-1H-吡唑-1-甲酸三級丁酯 (10.0 g, 28.0 mmol)之乙醇(200 mL)懸浮液中，添加三乙基胺 (19.4 mL, 140 mmol)、10%鈀碳(M)Wet(5.01 g)，並於常壓之氫氣環境下，於 50℃攪拌 9.5 小時。氮取代後於室溫放置 12.5 小時，濾出觸媒，以乙醇洗淨。將濾液減壓濃縮，殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得標題化合物(6.43 g, 21.9 mmol, 產率 78.4%)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.63(9H, s), 3.63(2H, br s),

5.89(1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.74(1H, t, $J = 9.1$ Hz), 6.80-6.85(1H, m), 6.91(1H, dd, $J = 11.5, 2.4$ Hz), 7.94(1H, d, $J = 3.0$ Hz). MS m/z : 238 $[M-tBu+H]^+$.

【0298】[參考例 D2] 3-(4-胺基-2-氯-5-氟苯氧基)-1H-吡唑-1-甲酸 三級丁酯

【0299】

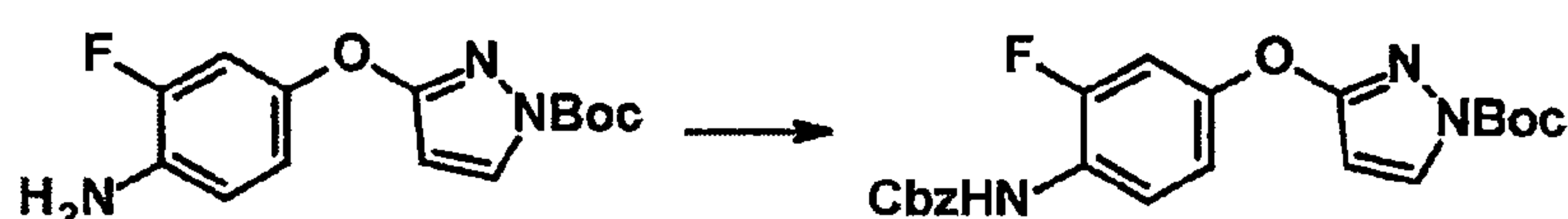


【0300】於 3-(2-氯-5-氟-4-硝基苯氧基)-1H-吡唑-1-甲酸 三級丁酯(6.00 g, 16.8 mmol)之四氫呋喃(30 mL)、乙醇(30 mL)溶液中，添加 5% 硫修飾白金碳(1.0 g)，於常壓之氫氣環境下，於室溫攪拌 5.5 小時。過濾觸媒後以乙醇洗淨，藉由將母液濃縮，而獲得標題化合物(純度 98%, 5.63 g, 16.8 mmol, 定量的)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.62(9H, s), 5.89(1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.84(1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.01(1H, d, $J = 10.9$ Hz), 7.93(1H, d, $J = 3.0$ Hz). MS m/z : 272 $[M-tBu+H]^+$.

【0301】[參考例 D3] 3-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-3-氟苯氧基)-1H-吡唑-1-甲酸 三級丁酯

【0302】



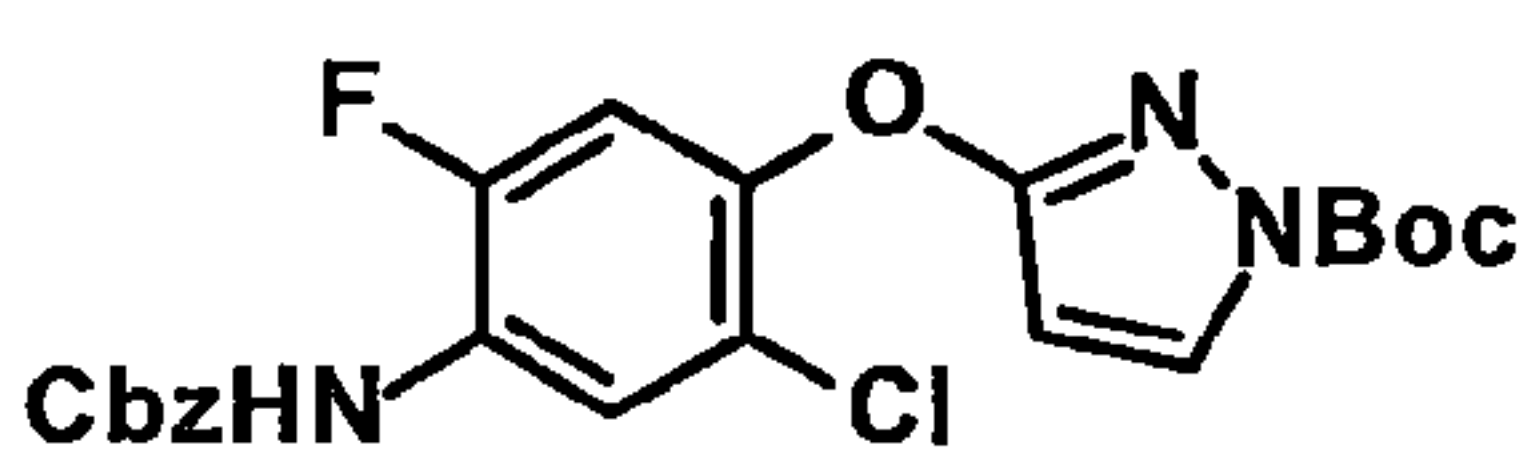
【0303】於 3-(4-胺基-3-氟苯氧基)-1H-吡唑-1-甲酸 三級丁酯(6.14 g, 20.9 mmol)之四氫呋喃(50 mL)溶液中添加碳酸鉀(5.79 g, 41.9 mmol)及氯甲酸苄酯(4.2 mL, 30 mmol)，於

60 °C 攪拌 4 小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋，通過胺基矽膠墊，使用乙酸乙酯而溶出。將溶出液減壓濃縮而獲得的殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化。使減壓下於 60 °C 乾燥而獲得標題化合物(8.15 g, 19.1 mmol, 產率 91.1%)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.63(9H, s), 5.22(2H, s), 5.92-5.99(1H, m), 6.80(1H, s), 6.94-7.04(2H, m), 7.31-7.48(5H, m), 7.91-8.17(2H, m). MS m/z: 450 [M+Na]⁺.

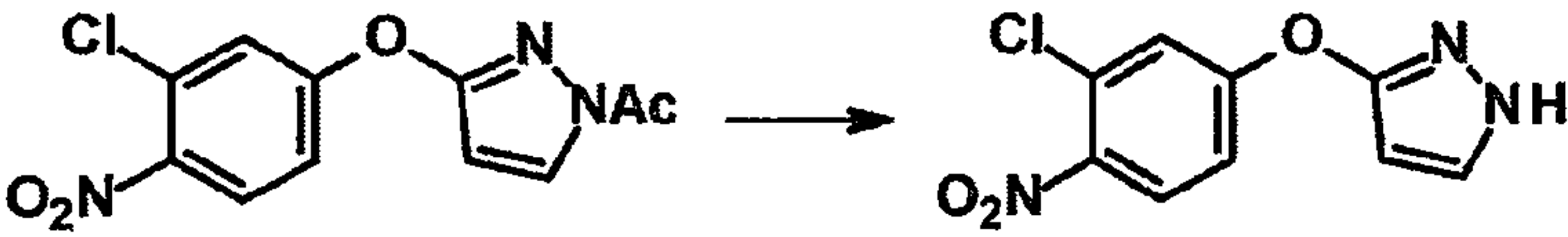
【0304】藉由同樣的方法，自對應的中間體合成以下之化合物。

【0305】[表 6]

參考例	化合物	中間體
D 4	3-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}-2-氯-5-氟苯氧基)-1H-吡唑-1-甲酸 三級丁酯  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.62(9H, s), 5.22(2H, s), 5.97(1H, d, J = 3.0 Hz), 6.87(1H, br s), 7.14(1H, d, J = 11.5 Hz), 7.35-7.43(5H, m), 7.96(1H, d, J = 3.0 Hz), 8.29(1H, br s).	參考例 D 2

【0306】[參考例 E1] 3-(3-氯-4-硝基苯氧基)-1H-吡唑

【0307】



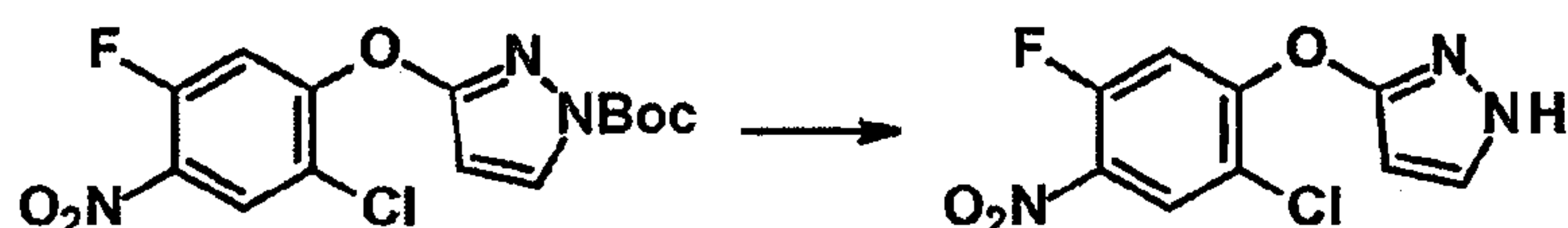
【0308】於 1-[3-(3-氯-4-硝基苯氧基)-1H-吡唑-1-基]乙酮(970 mg, 3.44 mmol)之四氫呋喃(7 mL)、甲醇(7 mL)溶液中，滴加 1 mol/L 氫氧化鈉水溶液(6.9 mL, 6.9 mmol)，於室溫攪拌 30 分鐘。將反應液以水稀釋，以二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，減壓下濃縮。藉由使其在減壓下

乾燥，獲得標題化合物(純度 95%，871 mg, 3.44 mmol, 定量的)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 6.04(1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.13(1H, dd, $J = 9.1, 3.0 \text{ Hz}$), 7.29(1H, d, $J = 3.0 \text{ Hz}$), 7.57(1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.99(1H, d, $J = 9.1 \text{ Hz}$), 9.64(1H, br s). MS m/z : 240 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0309】[參考例 E2] 3-(2-氯-5-氟-4-硝基苯氧基)-1H-吡啶

【0310】

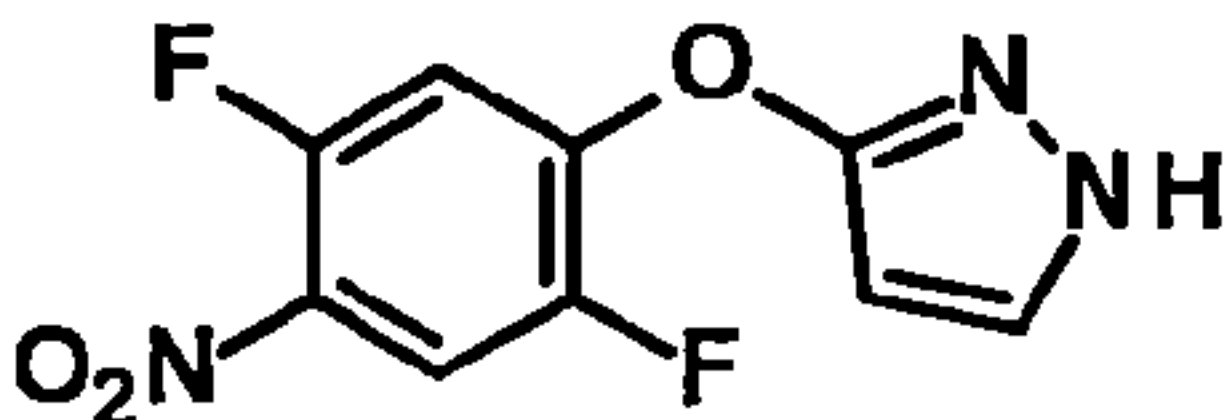
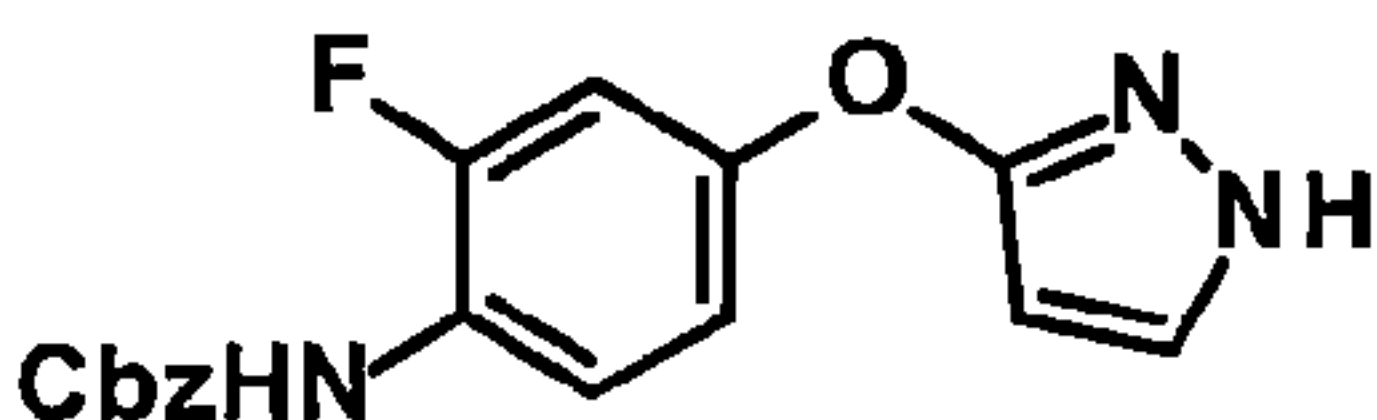
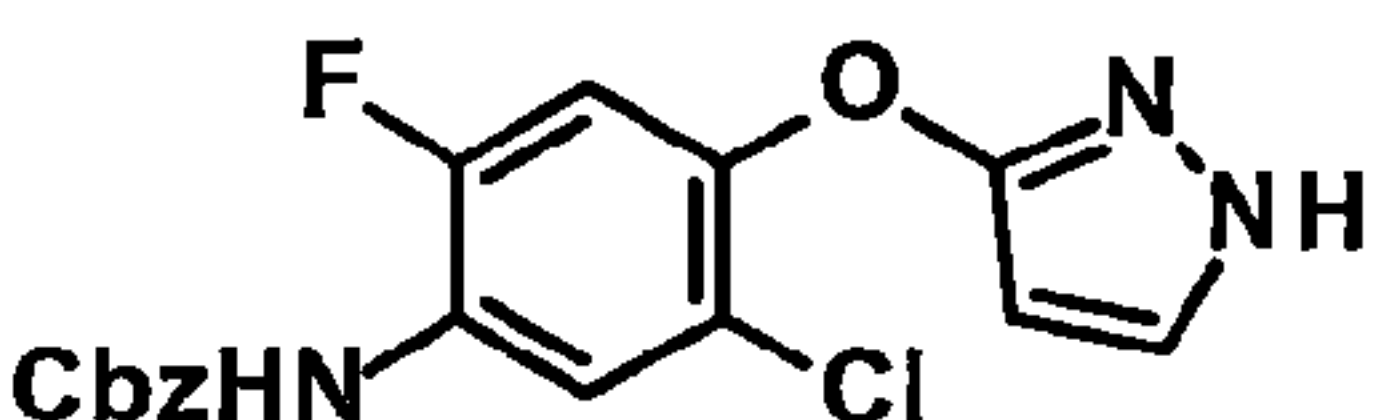


【0311】於 3-(2-氯-5-氟-4-硝基苯氧基)-1H-吡啶-1-甲酸三級丁酯(9.0 g, 25 mmol)之二氯甲烷(18 mL)溶液中，添加三氟乙酸(12 mL)，於室溫攪拌 3.5 小時。將反應液減壓下濃縮，將殘留物以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉水洗淨。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後在減壓下餾除溶劑，殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得標題化合物(6.36 g, 24.7 mmol, 產率 98%)。

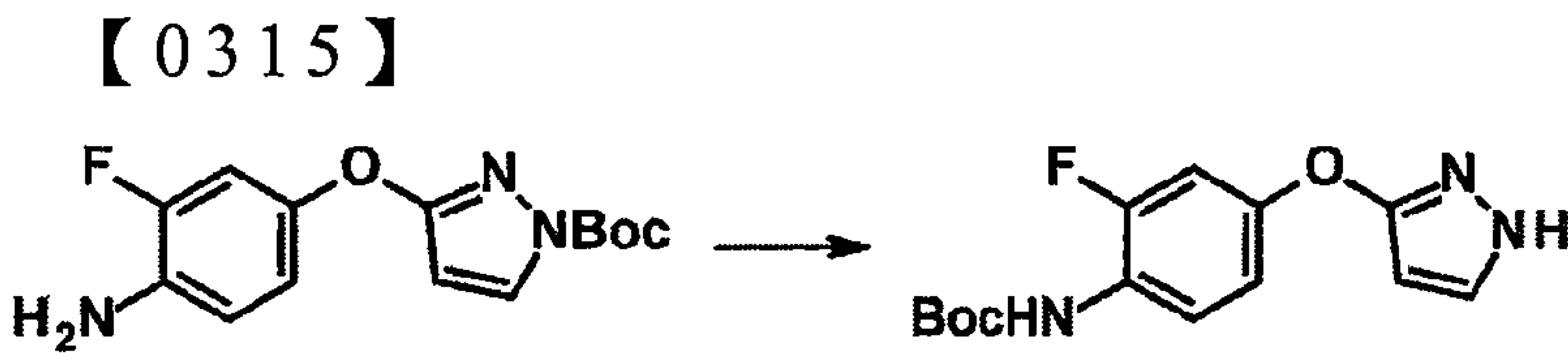
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 6.11(1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.13(1H, d, $J = 12.1 \text{ Hz}$), 7.60(1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 8.26(1H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 9.67(1H, br s). MS m/z : 258 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0312】藉由同樣的方法，自對應的中間體合成以下之化合物。

【0313】[表 7]

參考例	化合物	中間體
E3	3-(2,5-二氟-4-硝基苯氧基)-1H-吡啶  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 6.09(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.20-7.27(1H, m), 7.58(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.94-8.02(1H, m), 9.70(1H, br s). MS m/z: 242 [M+H]⁺.	參考例 C9
E4	[2-氟-4-(1H-吡啶-3-基氧基)苯基]胺基甲酸苄酯  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 5.21(2H, s), 5.89(1H, d, J = 2.5 Hz), 6.74-6.98(3H, m), 7.30-7.50(6H, m), 8.02(1H, s), 9.55(1H, s). MS m/z: 328 [M+H]⁺.	參考例 D3
E5	{5-氯-2-氟-4-[(1H-吡啶-3-基)氧基]苯基}胺基甲酸苄酯  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 5.22(2H, s), 5.92(1H, d, J = 2.4 Hz), 6.82(1H, s), 7.01(1H, d, J = 10.9 Hz), 7.33-7.44(5H, m), 7.46(1H, d, J = 2.4 Hz), 8.27(1H, br s).	參考例 D4

【0314】[參考例 E6] [2-氟-4-(1H-吡啶-3-基氧基)苯基]胺基甲酸 三級丁酯



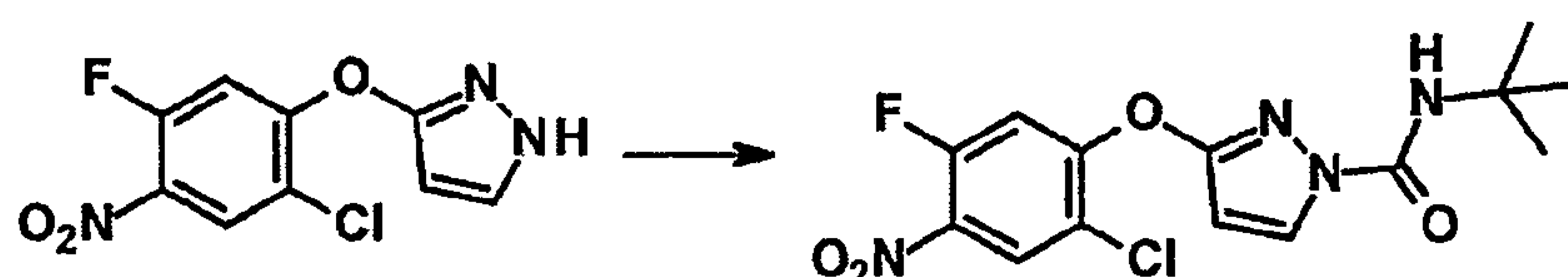
【0316】於 3-(4-胺基-3-氟苯氧基)-1H-吡啶-1-甲酸 三級丁酯(23.9 g, 81.3 mmol)中，添加二碳酸二-三級丁酯(39.0 g, 179 mmol)之四氫呋喃(100 mL)溶液，並加熱回流 15 小時。將反應液回到室溫，添加 1-甲基哌啶(22.4 mL, 203 mmol)，於室溫攪拌 2 小時後，將反應液減壓濃縮。殘留物以乙酸乙酯稀釋，

以 1 mol/L 鹽酸($\times 2$)、飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後減壓濃縮。將殘留物溶解於甲醇(410 mL)，添加碳酸鉀(1.13 g, 8.13 mmol)，並於室溫攪拌 1 小時。將反應液減壓濃縮，將殘留物以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨。有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後減壓濃縮。殘留物以乙酸乙酯/己烷(1:9)混合溶劑作成漿料，濾取固體，於 50°C 減壓乾燥，獲得標題化合物(20.3 g, 69.3 mmol, 產率 85.2%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.52(9H, s), 5.87(1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.59(1H, br s), 6.88-6.96(2H, m), 7.43(1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.98(1H, br s), 9.79(1H, br s). MS m/z : 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0317】[參考例 F1] N-三級丁基-3-(2-氯-5-氟-4-硝基苯氧基)-1H-吡唑-1-甲醯胺

【0318】



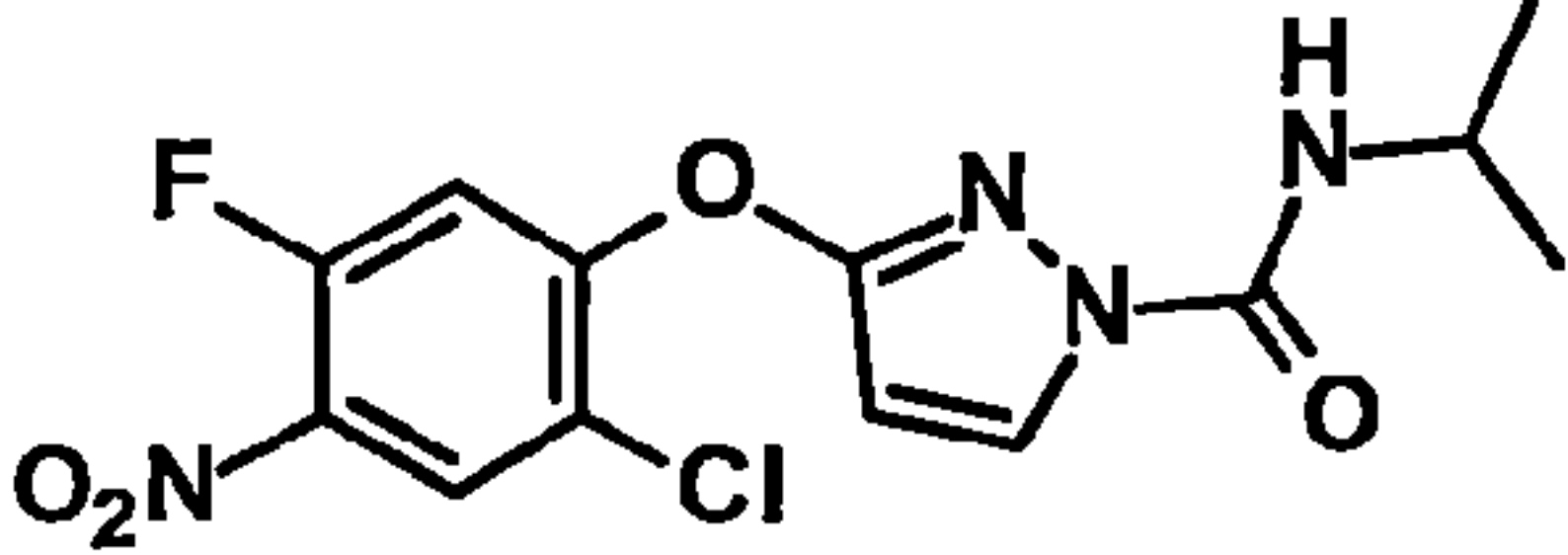
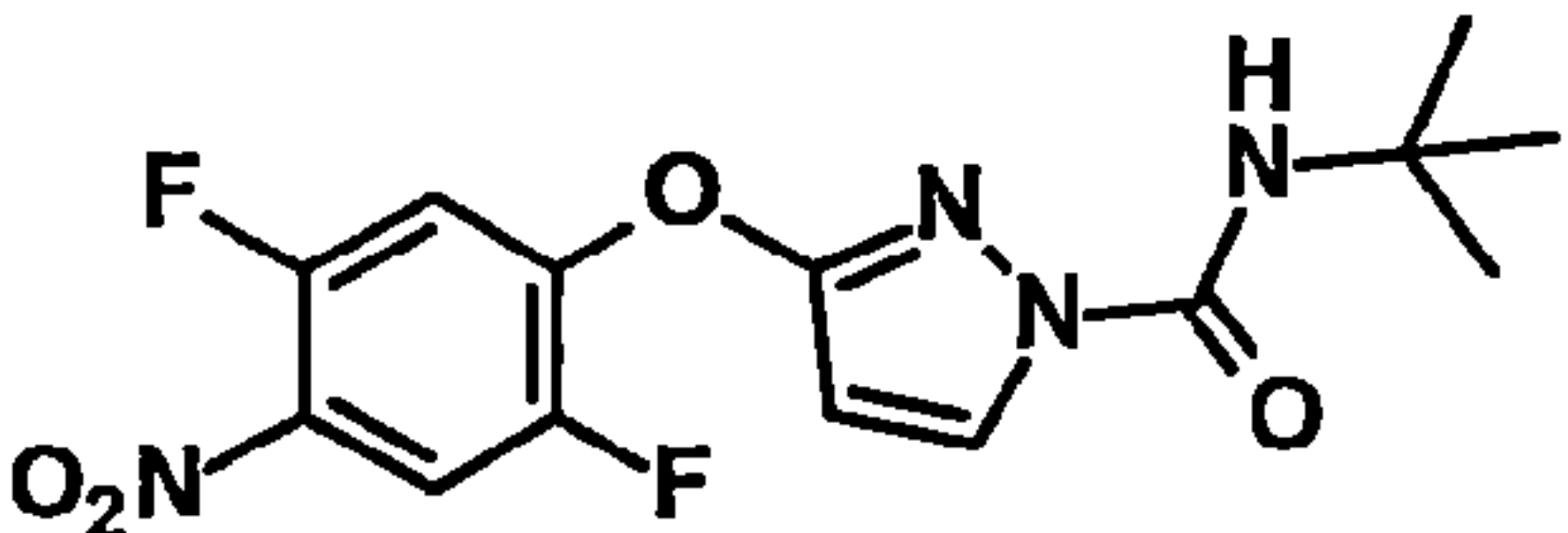
【0319】於 3-(2-氯-5-氟-4-硝基苯氧基)-1H-吡唑(1.93 g, 7.49 mmol)之 1,2-二氯乙烷(37 mL)溶液中，添加三乙基胺(4.15 mL, 29.9 mmol)、異氰酸三級丁酯(2.57 mL, 22.5 mmol)，並於室溫攪拌 30 分鐘，於 50°C 攪拌 2 小時後，於室溫放置一晚。減壓下餾除溶劑，殘留物以矽膠管柱層析(二氯甲烷/己烷)純化，獲得標題化合物(2.39 g, 6.70 mmol, 產率 89.5%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.46(9H, s), 6.15(1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.70(1H, s), 7.10(1H, d, $J = 11.5$ Hz), 8.23(1H, d, J

= 3.0 Hz), 8.28(1H, d, J = 7.3 Hz). MS m/z: 258 [M-CONHtBu+H]⁺.

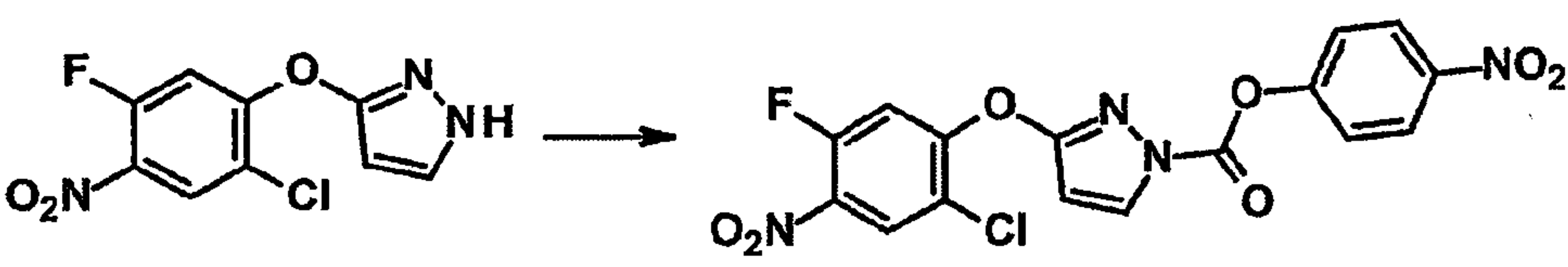
【0320】利用相同方法，自對應的中間體及異氰酸酯，合成以下之化合物。

【0321】[表 8]

參考例	化合物	中間體
		異氰酸酯
F2	3-(2-氯-5-氟-4-硝基苯氧基)-N-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲醯胺  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.28(6H, d, J = 6.7 Hz), 4.05-4.17(1H, m), 6.17(1H, d, J = 2.4 Hz), 6.59(1H, br s), 7.12(1H, d, J = 10.9 Hz), 8.24(1H, d, J = 2.4 Hz), 8.28(1H, d, J = 7.3 Hz).	參考例 E2
		異氰酸異丙酯
F3	N-三級丁基-3-(2,5-二氟-4-硝基苯氧基)-1H-吡唑-1-甲醯胺  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.48(9H, s), 6.16(1H, d, J = 2.4 Hz), 6.69(1H, s), 7.19-7.27(1H, m), 7.99-8.08(1H, m), 8.23(1H, d, J = 2.4 Hz). MS m/z: 242 [M-CONHtBu+H]⁺.	參考例 E3
		異氰酸三級丁酯

【0322】[參考例 F4] 3-(2-氯-5-氟-4-硝基苯氧基)-1H-吡唑-1-甲酸 4-硝基苯酯

【0323】



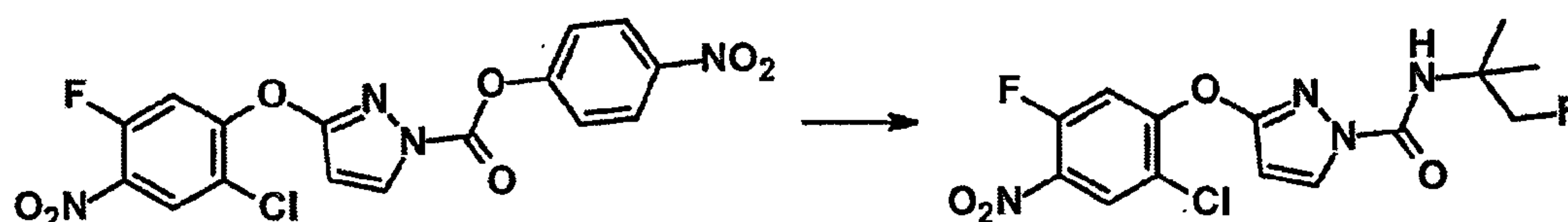
【0324】於 3-(2-氯-5-氟-4-硝基苯氧基)-1H-吡唑(1.33 g, 5.16 mmol)之二氯甲烷(30 mL)溶液中，冰溫冷卻下，添加

氯甲酸 4-硝基苯酯(1.14 g, 5.67 mmol)、三乙基胺(1.00 mL, 7.22 mmol)，並於室溫攪拌 3 小時。將反應液以二氯甲烷稀釋，以水洗淨。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，減壓下餾除溶劑，獲得標題化合物(純度 97%, 2.26 g, 5.16 mmol, 定量的)。粗純化直接使用於下一反應。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 6.39(1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.46-7.53(3H, m), 8.26-8.30(2H, m), 8.34-8.39(2H, m).

【0325】[參考例 F5] 3-(2-氯-5-氟-4-硝基苯氧基)-N-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲醯胺

【0326】

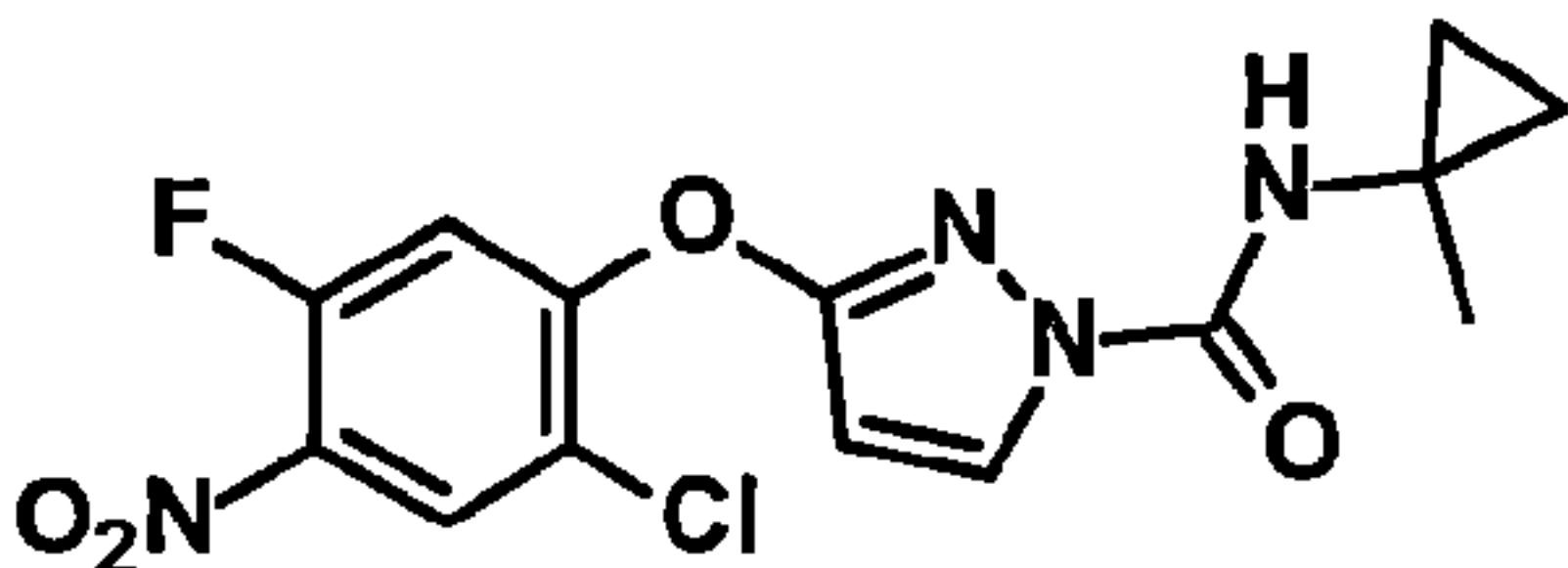


【0327】於 3-(2-氯-5-氟-4-硝基苯氧基)-1H-吡唑-1-甲
酸 4-硝基苯酯(純度 97%, 333 mg, 0.761 mmol)之二氯甲烷
(12 mL)懸浮液中，冰溫冷卻下加入 1-氟-2-甲基丙烷-2-胺鹽酸
鹽(106 mg, 0.831 mmol)、三乙基胺(0.273 mL, 1.97 mmol)，
並於 0°C 攪拌 4 小時。反應液以乙酸乙酯稀釋，依序以水、飽和
食鹽水洗淨。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後在減壓下餾除
溶劑，將殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得標題
化合物(126 mg, 0.336 mmol, 產率 44.2%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.47(6H, d, $J = 1.8$ Hz), 4.51(2H, d, $J = 47.4$ Hz), 6.17(1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.78(1H, br s), 7.13(1H, d, $J = 11.5$ Hz), 8.22(1H, d, $J = 3.0$ Hz), 8.28(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

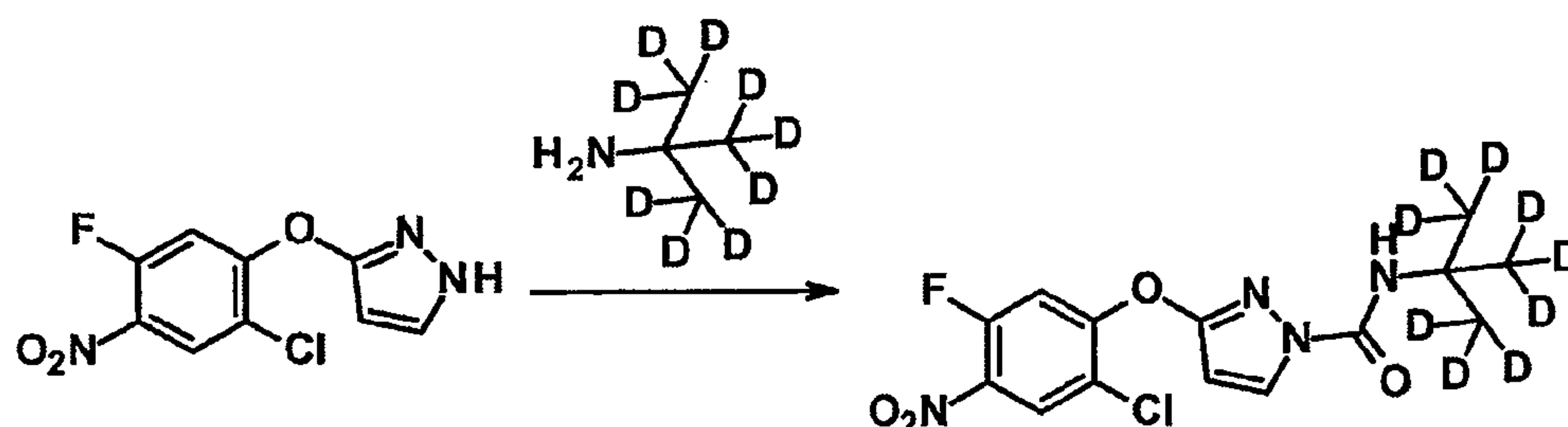
【0328】藉由相同的方法，自對應的胺，合成以下之化合物。

【0329】[表 9]

參考例	化合物	胺
F6	3-(2-氯-5-氟-4-硝基苯氧基)-N-(1-甲基環丙基)-1H-吡唑-1-甲醯胺  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 0.71-0.78(2H, m), 0.86-0.93(2H, m), 1.47(3H, s), 6.16(1H, d, $J = 3.1 \text{ Hz}$), 7.03(1H, s), 7.15(1H, d, $J = 11.0 \text{ Hz}$), 8.21-8.32(2H, m).	1-甲基環丙基胺鹽酸鹽

【0330】[參考例 F7] 3-(2-氯-5-氟-4-硝基苯氧基)-N-[2-($^2\text{H}_3$)甲基($^2\text{H}_6$)丙烷-2-基]-1H-吡唑-1-甲醯胺

【0331】



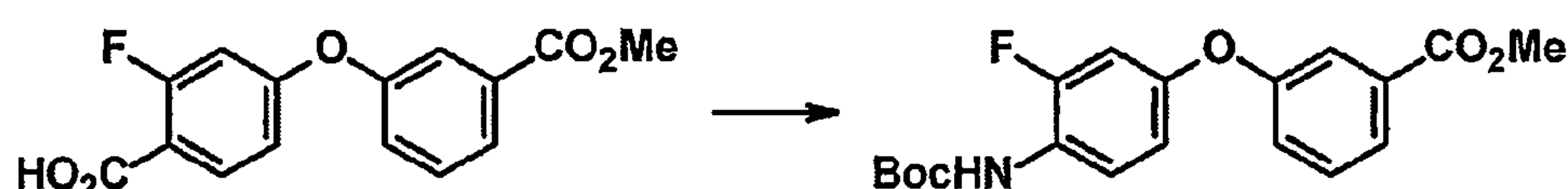
【0332】於 3-(2-氯-5-氟-4-硝基苯氧基)-1H-吡唑(438 mg, 1.70 mmol)之氯仿(34 mL)溶液中，冰溫冷卻下添加三乙基胺(0.707 mL, 5.10 mmol)、氯甲酸 4-硝基苯酯(377 mg, 1.87 mmol)，於 0°C 攪拌 30 分鐘，於室溫攪拌 1.5 小時後，添加 2-胺基-2-甲基- d_3 -丙烷-1,1,1,3,3,3- d_6 (175 mg, 2.13 mmol)，並於室溫攪拌 4.5 小時。接著，減壓下餾除溶劑，將殘留物以胺基矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得標題化合物(148 mg, 0.405 mmol, 產率 23.8%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 6.15(1H, d, $J = 3.0 \text{ Hz}$), 6.69(1H,

br s), 7.10(1H, d, $J = 11.5$ Hz), 8.23(1H, d, $J = 3.0$ Hz), 8.28(1H, d, $J = 7.3$ Hz).

【0333】[參考例 G1] 3-{4-[(三級丁氧基羰基)胺基]-3-氟苯氧基}苯甲酸甲酯

【0334】

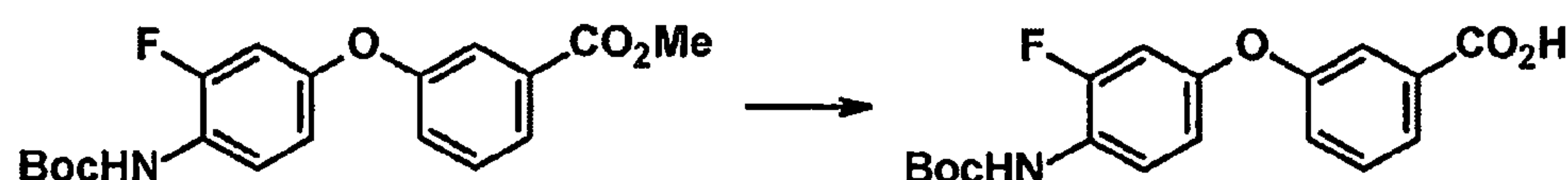


【0335】於 2-氟-4-[3-(甲氧基羰基)苯氧基]苯甲酸(4.73 g, 16.3 mmol)之甲苯(81 mL)懸浮液中，於 0°C 添加三乙基胺(2.7 mL, 19.4 mmol)及二苯基磷酸疊氮化物(4.2 mL, 19 mmol)，於室溫攪拌 30 分鐘，於 100°C 攪拌 45 分鐘。於反應混合物中添加三級丁基醇(7.64 mL, 81.4 mmol)，於 100°C 攪拌 3 小時。將反應混合物減壓濃縮而獲得的殘留物，以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得粗純化之標題化合物(純度 93%，6.36 g, 16.3 mmol，定量的)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.53(9H, s), 3.90(3H, s), 6.59(1H, s), 6.73-6.82(2H, m), 7.16-7.22(1H, m), 7.36-7.43(1H, m), 7.62(1H, s), 7.78(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.02(1H, s).

【0336】[參考例 G2] 3-{4-[(三級丁氧基羰基)胺基]-3-氟苯氧基}苯甲酸

【0337】



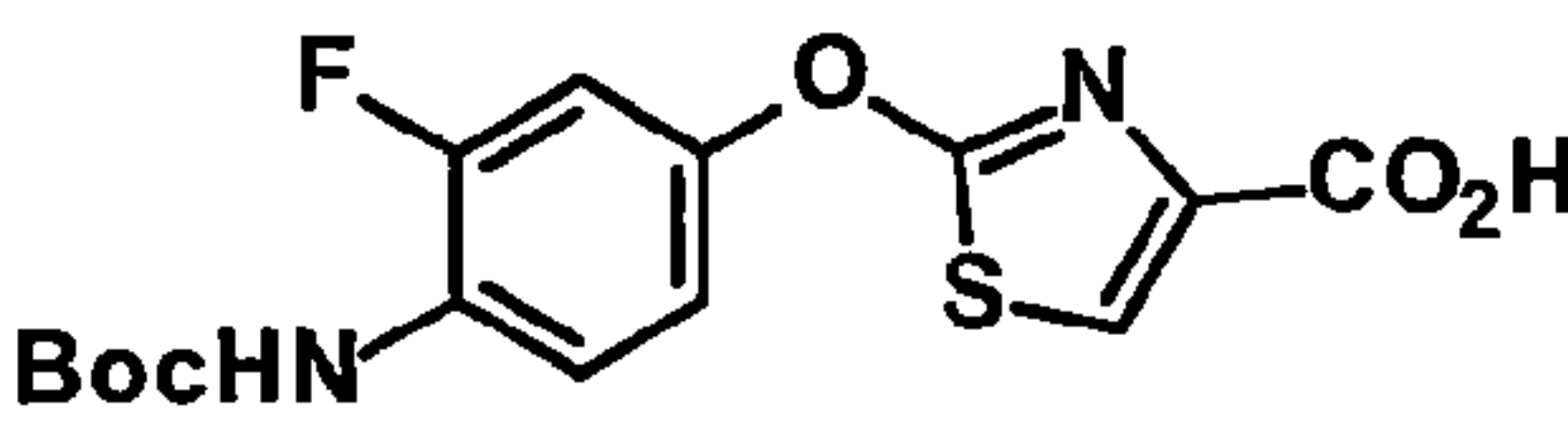
【0338】於 3-{4-[(三級丁氧基羰基)胺基]-3-氟苯氧基}苯

甲酸甲酯(純度 93%, 3.66 g, 9.39 mmol)之甲醇(20 mL)、四氫呋喃(40 mL)溶液中，於室溫添加 1 mol/L 氫氧化鈉水溶液(20.0 mL, 20.0 mmol)，並於室溫攪拌 4 小時。於反應混合物中添加 1 mol/L 鹽酸(20.0 mL, 20.0 mmol)而中和，減壓濃縮。於獲得的殘留物中添加水而稀釋，使用乙酸乙酯萃取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將不溶物過濾後，減壓濃縮。將獲得的固體以水及己烷洗淨後，減壓乾燥，獲得標題化合物(2.97 g, 8.54 mmol, 產率 90.9%)。

¹H-NMR(DMSO-D₆)δ: 1.46(9H, s), 6.83-6.89(1H, m), 7.05(1H, dd, J = 11.6, 2.4 Hz), 7.31(1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 7.42-7.44(1H, m), 7.49-7.60(2H, m), 7.71(1H, d, J = 7.3 Hz), 8.96(1H, s), 13.18(1H, s).

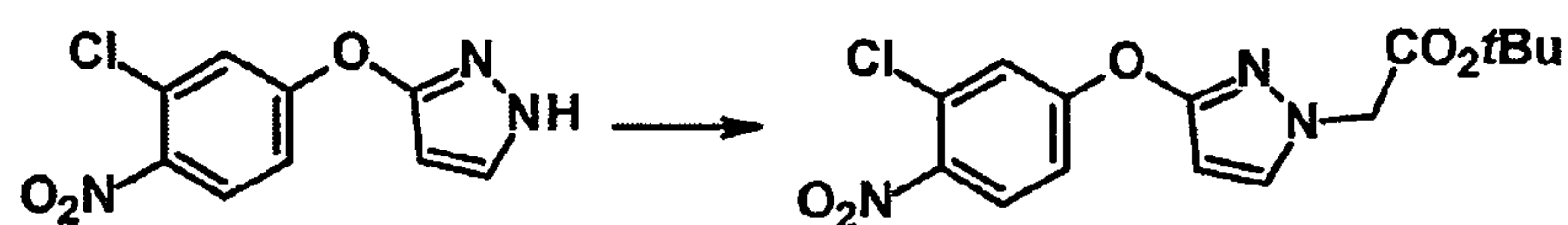
【0339】藉由同樣的方法，自對應的中間體合成以下之化合物。

【0340】[表 10]

參考例	化合物	中間體
G3	2-{4-[(三級丁氧基羰基)胺基]-3-氟苯氧基}-1,3-噻唑-4-甲酸  ¹H-NMR(DMSO-D₆)δ: 1.47(9H, s), 7.14-7.22(1H, m), 7.43(1H, dd, J = 11.0, 2.5 Hz), 7.63-7.70(1H, m), 8.00(1H, s), 9.10(1H, s), 13.03(1H, s). MS m/z: 355 [M+H]⁺.	參考例 C11

【0341】[參考例 G4] [3-(3-氯-4-硝基苯氧基)-1H-吡唑-1-基]乙酸 三級丁酯

【0342】

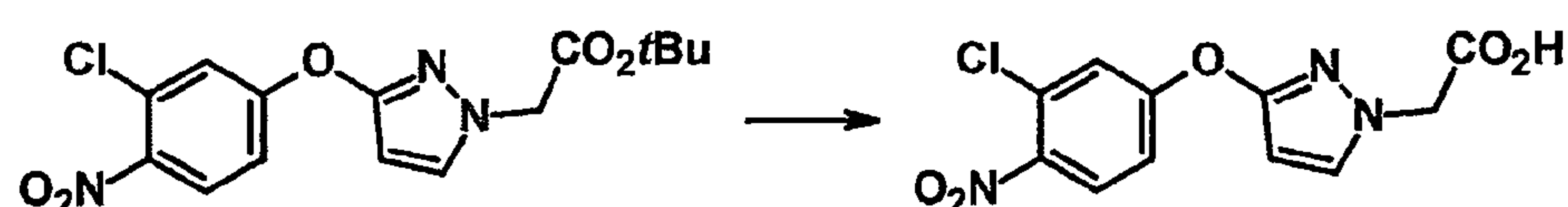


【0343】於 3-(3-氯-4-硝基苯氧基)-1H-吡唑(純度 98%, 1.41 g, 5.76 mmol)、碳酸鉀(1.63 g, 11.8 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)懸浮液中，添加氯乙酸三級丁酯(1.01 mL, 7.07 mmol)，於 50°C 攪拌 2 小時。反應液以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨。使有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，減壓下餾除溶劑。殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得標題化合物(1.96 g, 5.53 mmol, 產率 96.6%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.49(9H, s), 4.72(2H, s), 5.96-6.03(1H, m), 7.09-7.16(1H, m), 7.27-7.30(1H, m), 7.42-7.47(1H, m), 7.95-8.00(1H, m). MS m/z : 298 $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+$.

【0344】[參考例 G5] [3-(3-氯-4-硝基苯氧基)-1H-吡唑-1-基]乙酸

【0345】



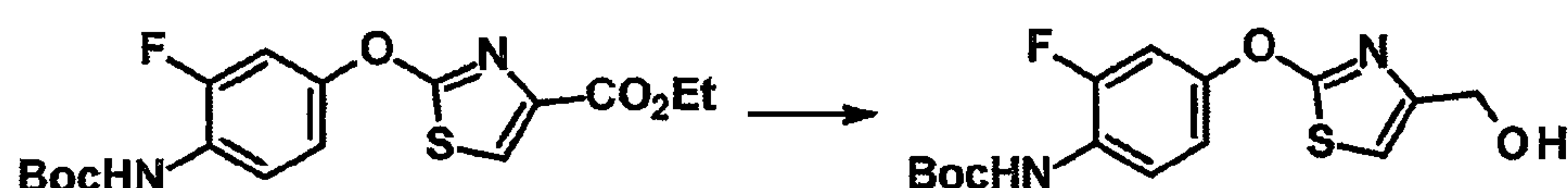
【0346】於 [3-(3-氯-4-硝基苯氧基)-1H-吡唑-1-基]乙酸三級丁酯(500 mg, 1.41 mmol)之二氯甲烷(2.0 mL)溶液中，於室溫滴加三氟乙酸(3.0 mL, 39 mmol)，於相同溫度攪拌 1.5 小時。減壓下餾除溶劑後，殘留物以乙酸乙酯稀釋，以水洗淨。有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，藉由減壓下餾除溶劑，而獲得粗純化之標題化合物(477 mg)。未進一步純化而使用於下一反應。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-\text{D}_6)\delta$: 4.92(2H, s), 6.12(1H, d, $J = 2.4$

Hz), 7.23(1H, dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz), 7.42(1H, t, $J = 2.4$ Hz), 7.81(1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.17(1H, d, $J = 9.1$ Hz), 13.15(1H, br s). MS m/z : 298 $[M+H]^+$.

【0347】[參考例 G6](2-氟-4-{[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]氧基}苯基)胺基甲酸 三級丁酯

【0348】

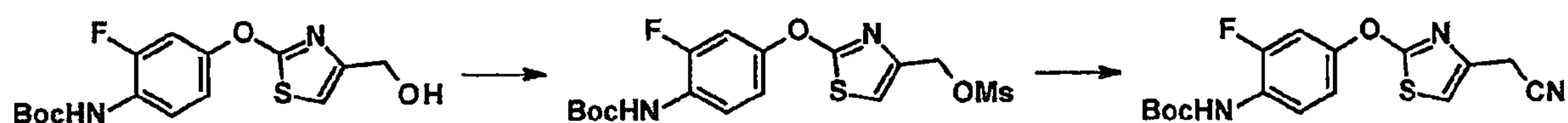


【0349】於 2-{4-[(三級丁氧基羰基)胺基]-3-氟苯氧基}-1,3-噻唑-4-甲酸乙酯(919 mg, 2.40 mmol)之二氯甲烷(12 mL)溶液中，冰溫冷卻下，歷經 5 分鐘滴加二異丁基氫化鋁(1 mol/L 甲苯溶液，9.5 mL, 9.5 mmol)，於相同溫度攪拌 10 分鐘。將反應液升溫至室溫，攪拌 40 分鐘後，冷卻至 0°C，依序添加飽和羅雪鹽(Rochelle salt)水溶液、水，並於室溫攪拌 3 小時。將反應液以乙酸乙酯萃取，將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，減壓下濃縮。殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，減壓下使其於 60°C 乾燥，藉此獲得標題化合物(595 mg, 1.75 mmol, 產率 72.7%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.53(9H, s), 2.20(1H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.58(2H, d, $J = 5.5$ Hz), 6.65-6.79(2H, m), 7.01-7.14(2H, m), 8.13(1H, s). MS m/z : 341 $[M+H]^+$.

【0350】[參考例 G7](4-{[4-(氰基甲基)-1,3-噻唑-2-基]氧基}-2-氟苯基)胺基甲酸 三級丁酯

【0351】

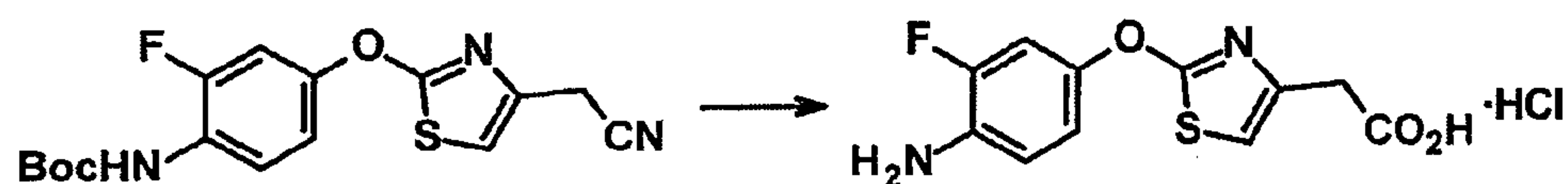


【0352】於(2-氟-4-{[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]氧基}苯基)胺基甲酸三級丁酯(595 mg, 1.75 mmol)之二氯甲烷(17 mL)溶液中，添加三乙基胺(0.315 mL, 2.27 mmol)、甲烷磺醯氯(0.260 mg, 2.27 mmol)，並於室溫攪拌 16 小時。再者，於反應液中添加三乙基胺(0.0484 mL, 0.349 mmol)、甲烷磺醯氯(0.040 mg, 0.35 mmol)，於室溫攪拌 30 分鐘。將反應液減壓下濃縮，於殘留物中添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，減壓下濃縮，直接將其用於下一反應。於獲得的殘留物(805 mg)之二甲基亞磺(17 mL)溶液中添加氰化鉀(350 mg, 5.38 mmol)，並於室溫攪拌 1.5 小時，於 50°C 攪拌 2 小時。將反應液靜置冷卻後，添加水。以乙酸乙酯($\times 2$)萃取，獲得的有機層依序以水、飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鈉使其乾燥，過濾後，減壓下濃縮。以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化。減壓下使其於 60°C 乾燥，藉此獲得標題化合物(527 mg, 1.51 mmol, 產率 86.3%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.53(9H, s), 3.73(2H, s), 6.55-6.76(1H, m), 6.83(1H, s), 6.98-7.14(2H, m), 8.07-8.23(1H, m). MS m/z : 294 $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+$.

【0353】[參考例 G8] [2-(4-胺基-3-氟苯氧基)-1,3-噻唑-4-基]乙酸鹽酸鹽

【0354】

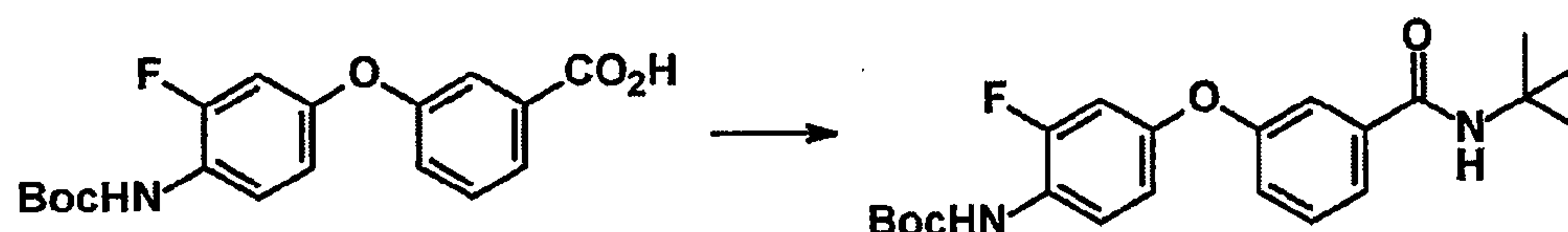


【0355】於(4-{[4-(氰基甲基)-1,3-噻唑-2-基]氧基}-2-氟苯基)胺基甲酸三級丁酯(398 mg, 1.14 mmol)之乙醇(5.68 mL)、水(1.42 mL)懸浮液中，添加 4 mol/L 氫氧化鉀水溶液(1.42 mL, 5.68 mmol)，於 90°C 攪拌 2 小時。將反應混合物減壓濃縮，將獲得的殘留物以水稀釋，以二乙基醚洗淨。冰溫冷卻下，水層以 1 mol/L 鹽酸(5.70 mL, 5.70 mmol)中和，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，減壓下濃縮。於獲得的殘留物之四氫呋喃(4 mL)溶液中，於室溫滴加 4 mol/L 氯化氫/1,4-二噁烷溶液(4 mL, 16 mmol)，將反應混合物於 50°C 攪拌 2 小時。反應混合物以己烷稀釋，濾取固體，將獲得的固體以己烷洗淨後，減壓乾燥，獲得標題化合物(320 mg, 1.05 mmol, 產率 92.2%)。

MS m/z : 269 $[M+H]^+$.

【0356】[參考例 H1] {4-[3-(三級丁基胺甲醯基)苯氧基]-2-氟苯基}胺基甲酸三級丁酯

【0357】



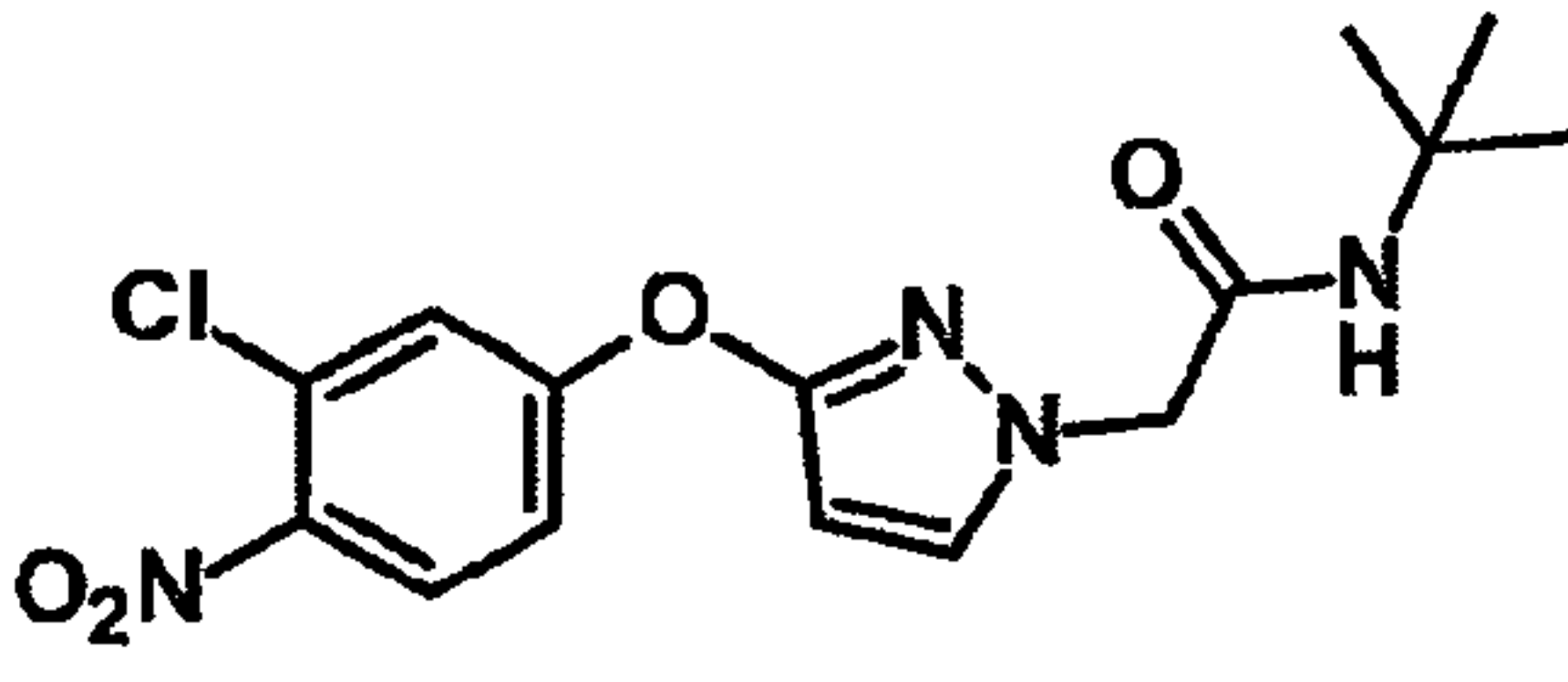
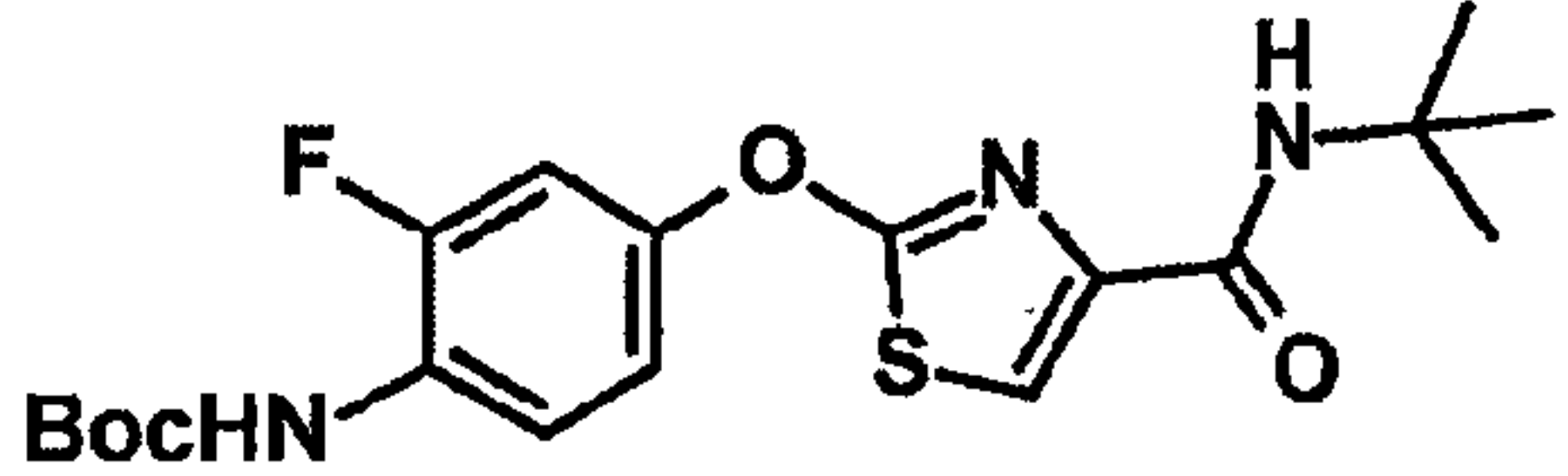
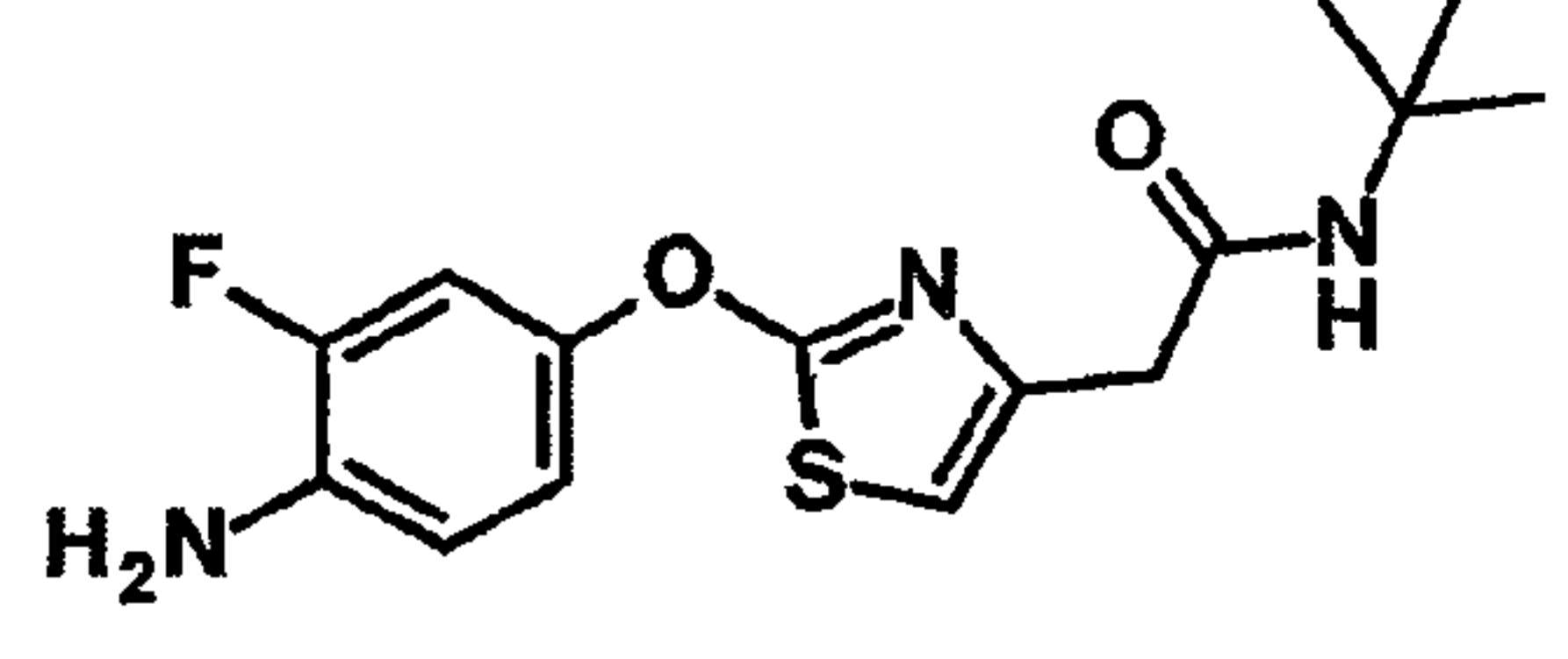
【0358】將 3-{4-[(三級丁氧基羰基)胺基]-3-氟苯氧基}苯甲酸(600 mg, 1.73 mmol)、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(852 mg, 2.24 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺(0.44 mL, 2.6 mmol)及三

級丁基胺(0.272 mL, 2.59 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(6.9 mL)溶液，於室溫攪拌一晚。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水及飽和食鹽水洗淨，有機層以無水硫酸鈉乾燥。將減壓下餾除溶劑而獲得的殘留物，以乙酸乙酯/己烷(1:2)混合溶劑稀釋，通過矽膠墊，以相同溶劑溶出。將溶出液減壓濃縮，獲得標題化合物(685 mg, 1.70 mmol, 產率 98.5%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.46(9H, s), 1.53(9H, s), 5.89(1H, s), 6.59(1H, s), 6.74-6.81(2H, m), 7.06-7.11(1H, m), 7.33-7.44(3H, m), 8.01(1H, s).

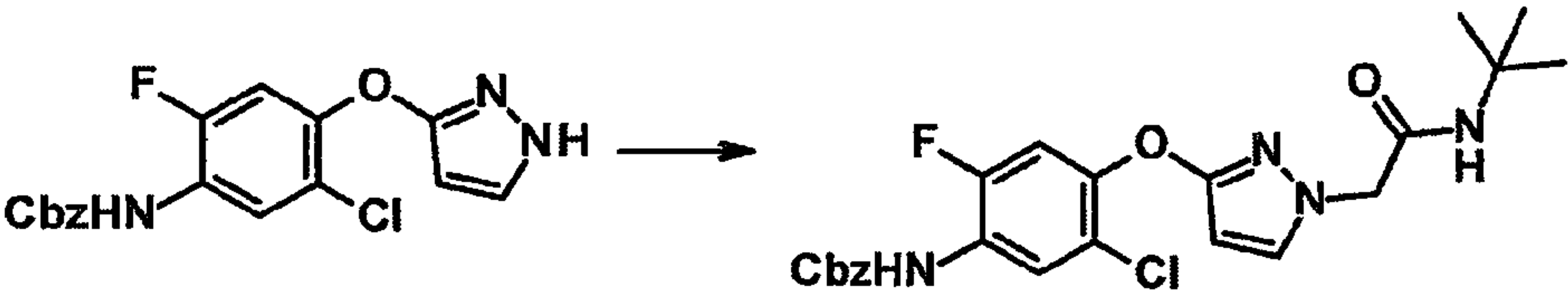
【0359】藉由同樣的方法，自對應的中間體合成以下之化合物。

【0360】[表 11]

參考例	化合物	中間體
H2	N-三級丁基-2-[3-(3-氯-4-硝基苯氧基)-1H-吡唑-1-基]乙醯胺  1H-NMR(CDCl3)δ: 1.32(9H, s), 4.61(2H, s), 6.02(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.12(1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 7.47(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.99(1H, d, J = 9.1 Hz). MS m/z: 353 [M+H]+.	參考例 G5
H3	(4-{[4-(三級丁基胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]氧基}-2-氟苯基)胺基甲酸三級丁酯  1H-NMR(CDCl3)δ: 1.44(9H, s), 1.54(9H, s), 6.70(1H, s), 6.91(1H, s), 7.03-7.09(2H, m), 7.58(1H, s), 8.10-8.22(1H, m).	參考例 G3
H4	2-[2-(4-胺基-3-氟苯氧基)-1,3-噻唑-4-基]-N-三級丁基乙醯胺  1H-NMR(CDCl3)δ: 1.29(9H, s), 3.42(2H, s), 3.76(2H, s), 6.44-6.56(2H, m), 6.74-6.82(1H, m), 6.86-6.93(1H, m), 6.98(1H, dd, J = 11.0, 2.5 Hz). MS m/z: 324 [M+H]+.	參考例 G8

【0361】[參考例 H5] [4-({1-[2-(三級丁基胺基)-2-側氧基乙基]-1H-吡唑-3-基}氧基)-5-氯-2-氟苯基]胺基甲酸苄酯

【0362】



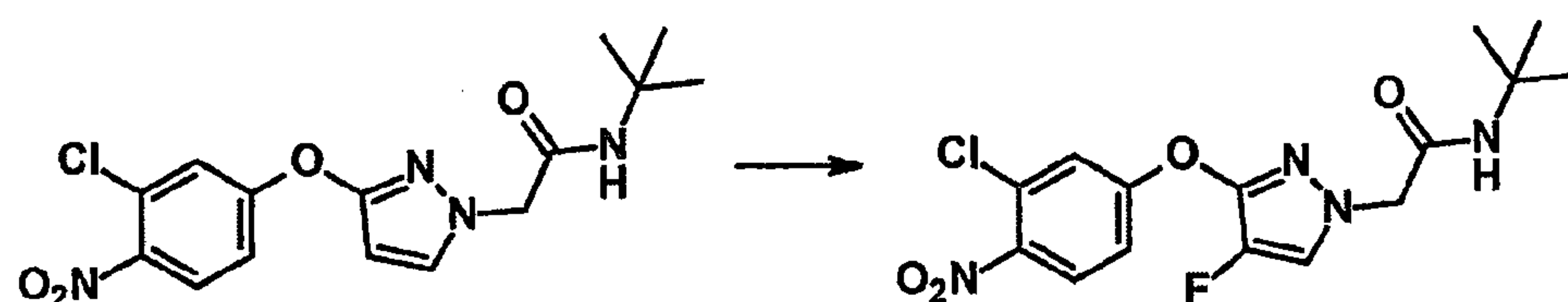
【0363】於 {5-氯-2-氟-4-[(1H-吡唑-3-基)氧基]苯基} 胺

基甲酸苄酯(5.94 g, 16.4 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(32 mL)溶液中，冰溫冷卻下，添加碳酸鉀(3.4 g, 25 mmol)、N-三級丁基-2-氯乙醯胺(2.95 g, 19.7 mmol)，於室溫攪拌 1 小時，於 50°C 攪拌 2 小時。再者，追加 N-三級丁基-2-氯乙醯胺(246 mg, 1.64 mmol)、碳酸鉀(340 mg, 2.46 mmol)，於 50°C 攪拌 1.5 小時。再次追加 N-三級丁基-2-氯乙醯胺(120 mg, 0.802 mmol)、碳酸鉀(170 mg, 1.23 mmol)，於 50°C 攪拌 1.5 小時。將反應液冰溫冷卻，以乙酸乙酯稀釋，添加水而萃取，以飽和食鹽水洗淨。有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後在減壓下餾除溶劑。殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得標題化合物(3.06 g, 6.44 mmol, 產率 39.2%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.28(9H, s), 4.53(2H, s), 5.23(2H, s), 5.88(1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 6.07(1H, s), 6.84(1H, s), 6.99(1H, d, $J = 10.9 \text{ Hz}$), 7.33(1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.34-7.45(5H, m), 8.28(1H, br s). MS m/z : 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0364】[參考例 I1] N-三級丁基-2-[3-(3-氯-4-硝基苯氧基)-4-氟-1H-吡唑-1-基]乙醯胺

【0365】



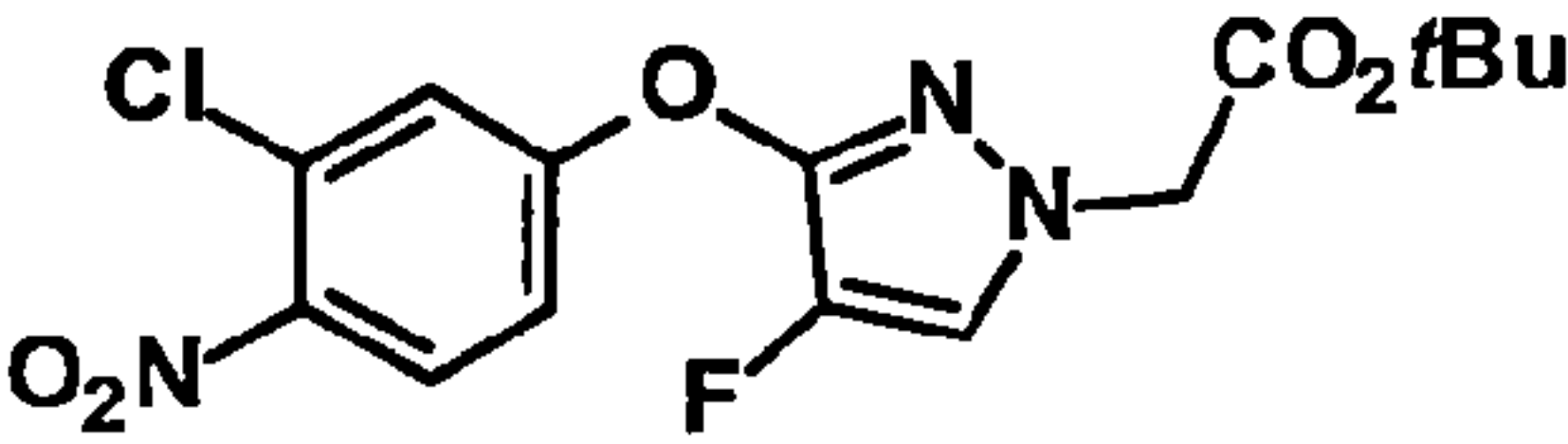
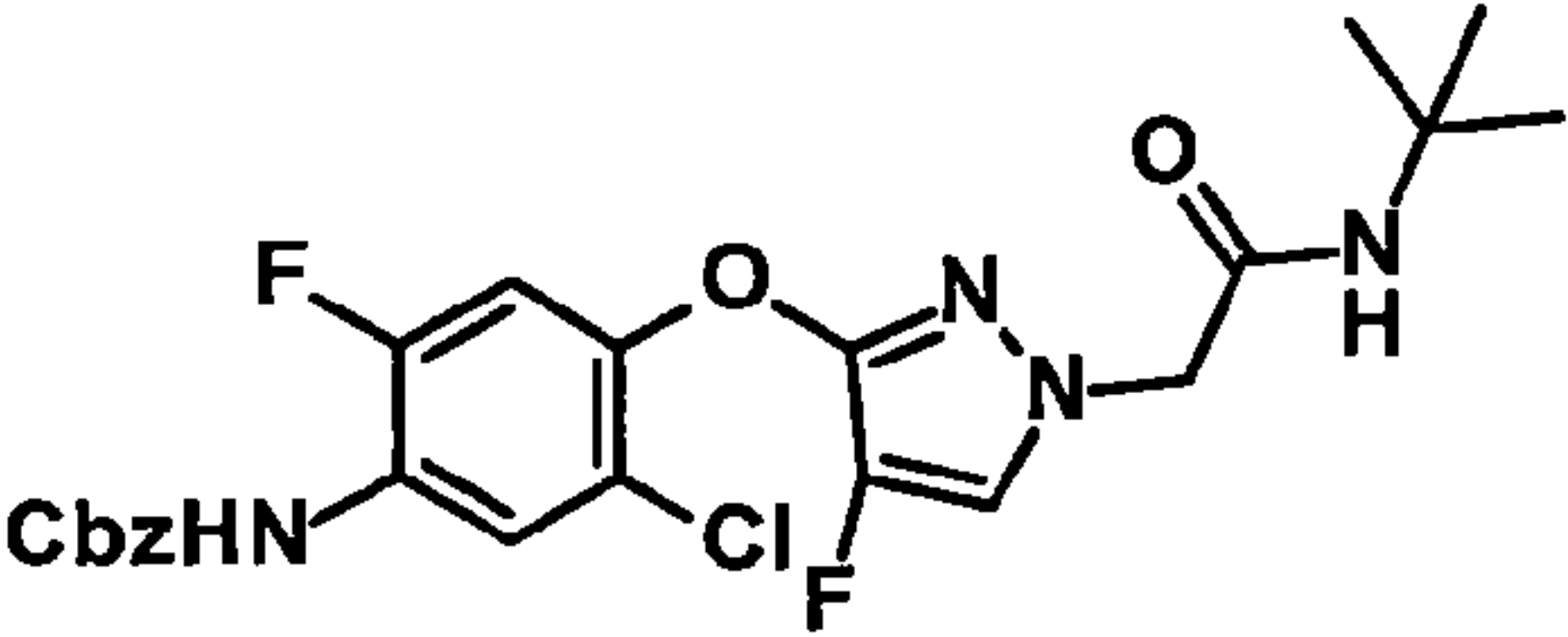
【0366】於 N-三級丁基-2-[3-(3-氯-4-硝基苯氧基)-1H-吡唑-1-基]乙醯胺(260 mg, 0.737 mmol)之乙腈(15 mL)溶液中，添加 N-氟-N'-(氯甲基)三乙二胺 雙(四氟硼酸鹽)(784 mg, 2.21 mmol)，並於 60°C 攪拌 7.5 小時。減壓下餾除溶劑後，將

殘留物以乙酸乙酯稀釋，依序以水、飽和碳酸氫鈉水洗淨。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得標題化合物(65 mg, 0.18 mmol, 產率 24%)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.34(9H, s), 4.53(2H, s), 5.74(1H, br s), 7.13(1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 7.28(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.48(1H, d, J = 4.3 Hz), 8.00(1H, d, J = 9.1 Hz). MS m/z: 371 [M+H]⁺.

【0367】藉由同樣的方法，自對應的中間體合成以下之化合物。

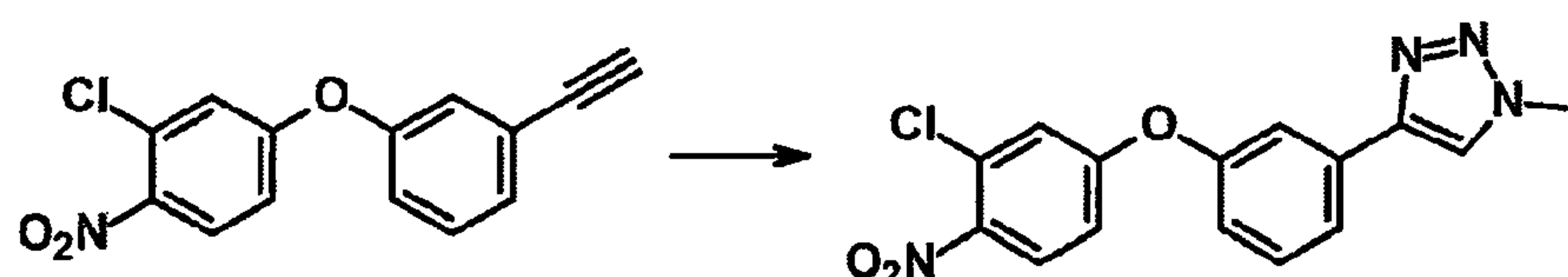
【0368】[表 12]

參考例	化合物	中間體
I2	[3-(3-氯-4-硝基苯氧基)-4-氟-1H-吡唑-1-基]乙酸 三級丁酯  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.49(9H, s), 4.64(2H, s), 7.10-7.16(1H, m), 7.30(1H, d, J = 2.5 Hz), 7.43(1H, d, J = 4.3 Hz), 7.98(1H, d, J = 9.2 Hz).	參考例 G4
I3	[4-({1-[2-(三級丁基胺基)-2-側氧基乙基]-4-氟-1H-吡唑-3-基}氧基)-5-氯-2-氟苯基]胺基甲酸苄酯  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.29(9H, s), 4.42-4.49(2H, m), 5.23(2H, s), 5.80-5.85(1H, m), 6.82-6.86(1H, m), 6.99(1H, d, J = 10.9 Hz), 7.33-7.44(6H, m), 8.31(1H, br s). MS m/z: 493 [M+H]⁺.	參考例 H5

【0369】[參考例 J1] 4-[3-(3-氯-4-硝基苯氧基)苯基]-1-

甲基-1H-1,2,3-三唑

【0370】

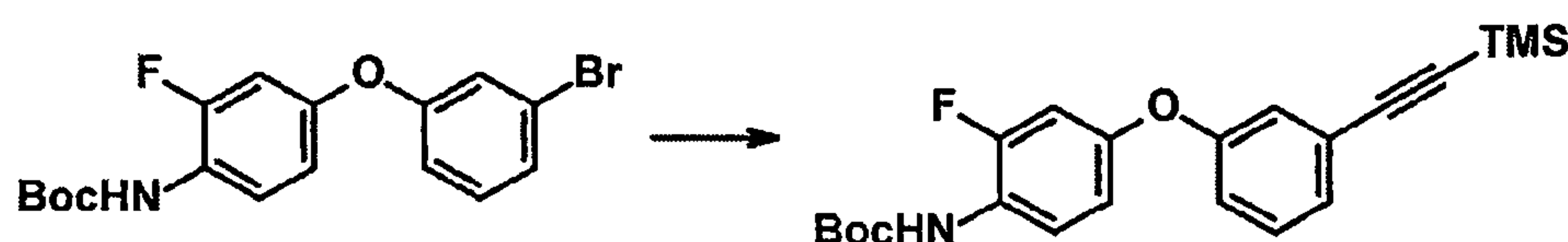


【0371】於 2-氯-4-(3-乙炔基苯氧基)-1-硝基苯(700 mg, 2.56 mmol)之乙腈(13 mL)溶液中，依序添加疊氮化鈉(333 mg, 5.12 mmol)、碘甲烷(0.287 mL, 4.60 mmol)、碘化銅(I)(487 mg, 2.56 mmol)，並於室溫攪拌 2 小時，於 45℃攪拌 4 小時後，於室溫放置 6 日。反應液以乙酸乙酯、水稀釋，矽藻土過濾後，將濾液以乙酸乙酯萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，減壓濃縮。殘留物以矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇)純化，獲得標題化合物(547 mg, 1.65 mmol, 產率 64.7%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 4.17(3H, s), 6.97(1H, dd, $J = 8.9$, 2.7 Hz), 7.06(1H, dd, $J = 7.9$, 2.4 Hz), 7.10(1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.47-7.53(1H, m), 7.59-7.61(1H, m), 7.70(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.78(1H, s), 7.99(1H, d, $J = 9.2$ Hz). MS m/z : 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0372】[參考例 J2](2-氟-4-{3-[(三甲基矽基)乙炔基]苯氧基}苯基)胺基甲酸 三級丁酯

【0373】



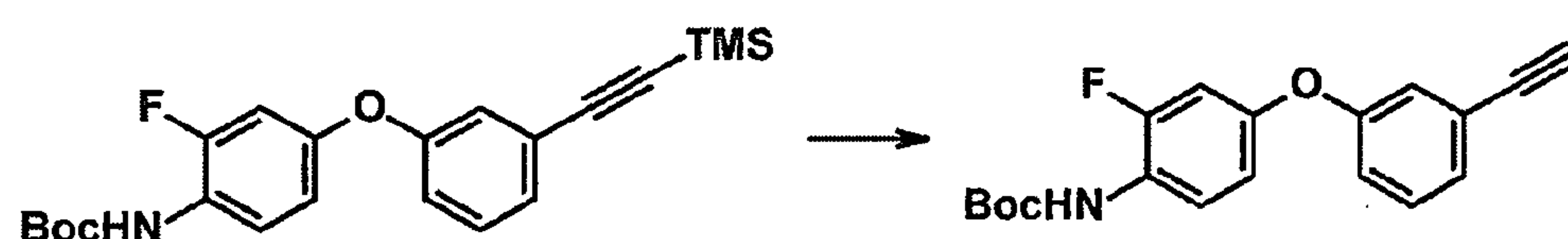
【0374】於[4-(3-溴苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸 三級丁酯(1.16 g, 3.03 mmol)之三乙基胺(6 mL)溶液中，添加三甲基矽

基乙炔(0.63 mL, 4.6 mmol)、碘化銅(I)(58 mg, 0.30 mmol)、雙(三苯膦)二氯化鈣(II)(213 mg, 0.303 mmol)，氮氣環境下，於 90 °C 攪拌 1.5 小時。將反應混合物回到室溫，以乙酸乙酯稀釋，將不溶物過濾。將濾液減壓濃縮，殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得標題化合物(649 mg, 1.62 mmol, 產率 53.5%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 0.24(9H, s), 1.53(9H, s), 6.58(1H, br s), 6.74-6.81(2H, m), 6.94-6.98(1H, m), 7.03-7.05(1H, m), 7.18-7.27(2H, m), 8.00(1H, br s).

【0375】[參考例 J3] [4-(3-乙炔基苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸 三級丁酯

【0376】



【0377】於(2-氟-4-{3-[(三甲基矽基)乙炔基]苯氧基}苯基)胺基甲酸 三級丁酯(648 mg, 1.62 mmol)之二氯甲烷(5 mL)、甲醇(5 mL)溶液中，添加碳酸鉀(112 mg, 0.810 mmol)，於室溫攪拌 1.5 小時。減壓下濃縮反應混合物，添加乙酸乙酯、水，並萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，減壓濃縮。殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得標題化合物(471 mg, 1.44 mmol, 產率 88.7%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.53(9H, d, $J = 1.2 \text{ Hz}$), 6.59(1H, br s), 6.74-6.83(2H, m), 6.96-7.01(1H, m), 7.06-7.09(1H, m), 7.20-7.32(3H, m), 8.01(1H, br s).

【0378】[參考例 J4] {2-氟-4-[3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基]苯基}胺基甲酸 三級丁酯

【0379】

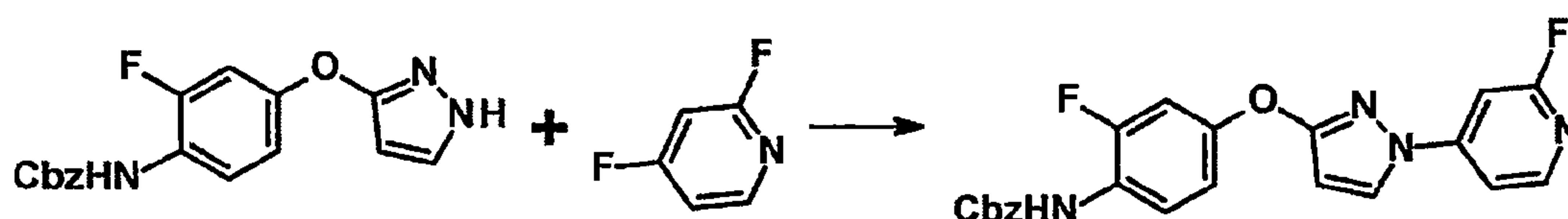


【0380】於[4-(3-乙炔基苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸 三級丁酯(150 mg, 0.458 mmol)之甲醇(6 mL)、水(2.5 mL)懸浮液中，添加疊氮化鈉(60 mg, 0.92 mmol)、碘甲烷(0.051 mL, 0.82 mmol)、碳酸鉀(95 mg, 0.69 mmol)、硫酸銅(II)五水合物(23 mg, 0.092 mmol)、L-抗壞血酸鈉(36 mg, 0.18 mmol)、吡啶(0.018 mL, 0.22 mmol)並於室溫攪拌 4 日。反應液以乙酸乙酯稀釋，依序以水、飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨。有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，減壓濃縮。殘留物以矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇)純化，獲得標題化合物(33 mg, 0.086 mmol, 產率 19%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.53(9H, s), 4.14(3H, s), 6.59(1H, br s), 6.78-6.86(2H, m), 6.94-6.98(1H, m), 7.36-7.44(2H, m), 7.56-7.60(1H, m), 7.72(1H, s), 8.00(1H, br s).

【0381】[參考例 K1](2-氟-4-{[1-(2-氟吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]氧基}苯基)胺基甲酸苄酯

【0382】



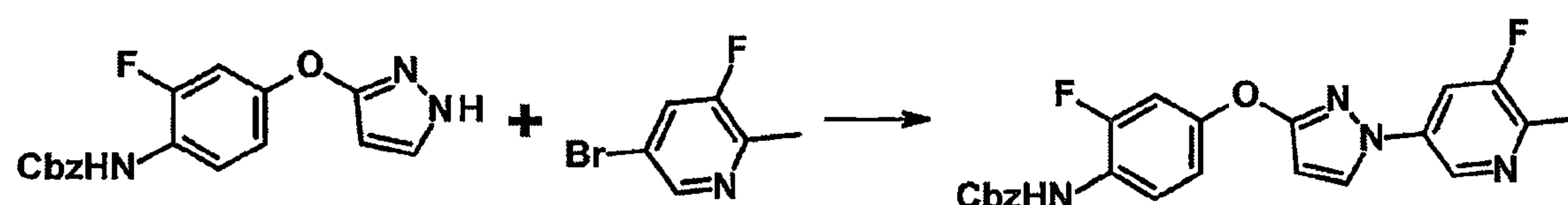
【0383】於[2-氟-4-(1H-吡唑-3-基氧基)苯基]胺基甲酸苄

酯(839 mg, 2.56 mmol)及 2,4-二氟吡啶(365 mg, 3.17 mmol)之二甲基亞碲(13 mL)溶液中，於室溫添加碳酸銨(2.11 g, 6.48 mmol)，並於室溫攪拌一晚。於反應混合物中添加乙酸乙酯而稀釋。濾除不溶物，使用乙酸乙酯而溶出。溶出液以水及飽和食鹽水洗淨，將有機層以無水硫酸鈉乾燥。過濾不溶物後減壓濃縮。獲得的殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得標題化合物(924 mg, 2.19 mmol, 產率 85.4%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 5.23(2H, s), 6.12(1H, d, $J = 3.1$ Hz), 6.85(1H, br s), 7.00-7.07(2H, m), 7.13-7.18(1H, m), 7.34-7.44(6H, m), 7.92(1H, d, $J = 3.1$ Hz), 8.10(1H, br s), 8.22(1H, d, $J = 6.1$ Hz). MS m/z : 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0384】[參考例 K2](2-氟-4-{[1-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯基)胺基甲酸苄酯

【0385】



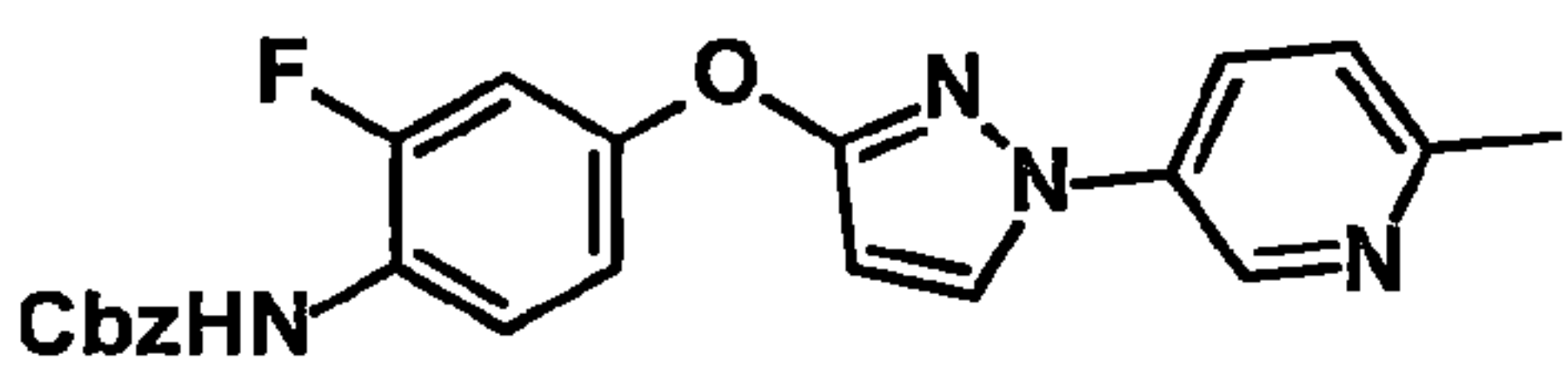
【0386】將[2-氟-4-(1H-吡啶-3-基氧基)苯基]胺基甲酸苄酯(201 mg, 1.63 mmol)、碘化銅(I)(62.8 mg, 0.330 mmol)、5-溴-3-氟-2-甲基吡啶(178 mg, 0.936 mmol)、反式-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(0.096 mL, 0.61 mmol)及碳酸鉀(230 mg, 2.21 mmol)之甲苯(6.0 mL)懸浮液，於 100°C 之油浴上攪拌一晚。於反應混合物中添加乙酸乙酯而稀釋，通過矽膠墊及矽藻土墊，使用乙酸乙酯而溶出。將溶出液減壓濃縮而獲得的殘留物，以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，而獲得標題化合物

(86.0 mg, 0.197 mmol, 產率 32.1%)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 2.55(3H, d, J = 2.5 Hz), 5.23(2H, s), 6.06(1H, d, J = 3.1 Hz), 6.82(1H, br s), 6.96-7.06(2H, m), 7.32-7.46(5H, m), 7.69(1H, dd, J = 10.1, 2.1 Hz), 7.84(1H, d, J = 3.1 Hz), 8.07(1H, br s), 8.59(1H, d, J = 1.8 Hz).

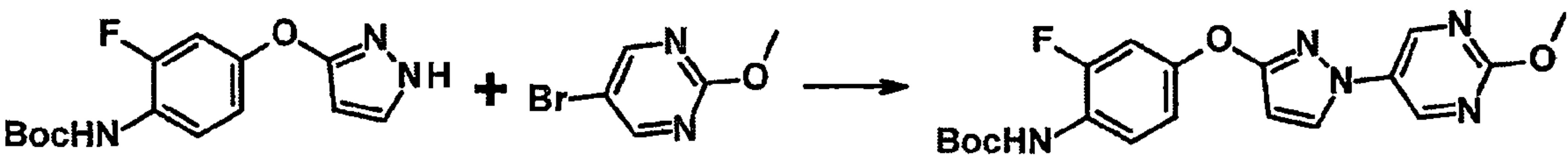
【0387】藉由相同的方法，自對應的溴化物，合成以下之化合物。

【0388】[表 13]

參考例	化合物	溴化物
K3	(2-氟-4-{[1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基]氧基}苯基)胺基甲酸 苄酯  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 2.59(3H, s), 5.22(2H, s), 6.04(1H, d, J = 2.5 Hz), 6.81(1H, br s), 6.94-7.05(2H, m), 7.23(1H, d, J = 8.6 Hz), 7.32-7.45(5H, m), 7.80-7.90(2H, m), 8.06(1H, br s), 8.78(1H, d, J = 2.5 Hz). MS m/z: 419 [M+H]⁺.	5-溴-2-甲基吡啶

【0389】[參考例 K4](2-氟-4-{[1-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡唑-3-基]氧基}苯基)胺基甲酸 三級丁酯

【0390】



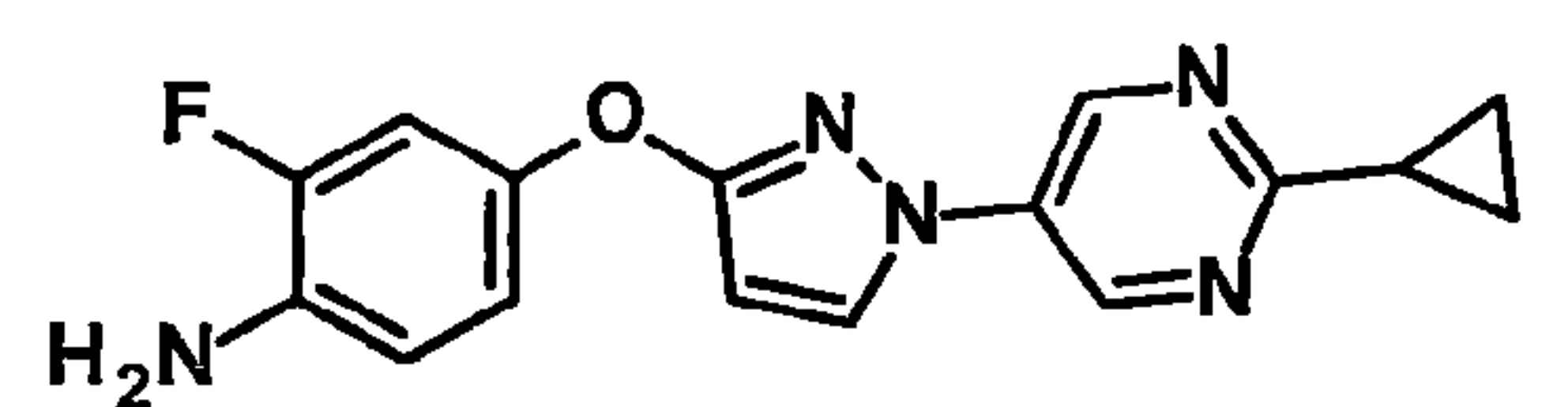
【0391】將[2-氟-4-(1H-吡唑-3-基氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯(193 mg, 0.657 mmol)、5-溴-2-甲氧基嘧啶(188 mg, 0.993 mmol)、N,N-二甲基甘胺酸(72.8 mg, 0.706 mmol)、碘化銅(I)(64.4 mg, 0.338 mmol)、碳酸鉀(267 mg, 1.93 mmol)

之二甲基亞碲(3 mL)溶液，於氮氣環境下於 80℃攪拌 6 小時。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水，以乙酸乙酯萃取。將獲得的有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，過濾後減壓下濃縮。殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，減壓下使其於 60℃乾燥，藉此獲得標題化合物(48.2 mg、0.120 mmol，產率 18.3%)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.54(9H, s), 4.07(3H, s), 6.02-6.07(1H, m), 6.57-6.66(1H, m), 6.94-7.06(2H, m), 7.71-7.77(1H, m), 8.04(1H, br s), 8.80(2H, s). MS m/z: 402 [M+H]⁺.

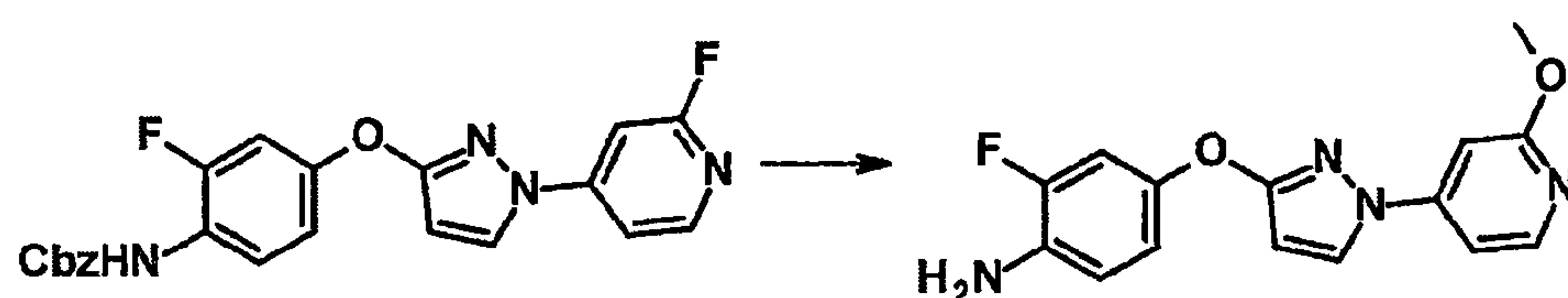
【0392】藉由相同的方法，自對應的溴化物，合成以下之化合物。

【0393】[表 14]

參考例	化合物	溴化物
K 5	4- {[1-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}-2-氟苯胺  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.03-1.21(4H, m), 2.25-2.37(1H, m), 3.65(2H, br s), 6.00(1H, d, J = 2.4 Hz), 6.74-6.80(1H, m), 6.83-6.89(1H, m), 6.96(1H, dd, J = 11.6, 3.1 Hz), 7.76(1H, d, J = 2.4 Hz), 8.85(2H, s). MS m/z: 312 [M+H]⁺.	5-溴-2-環丙基嘧啶

【0394】[參考例 K6] 2-氟-4- {[1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺

【0395】

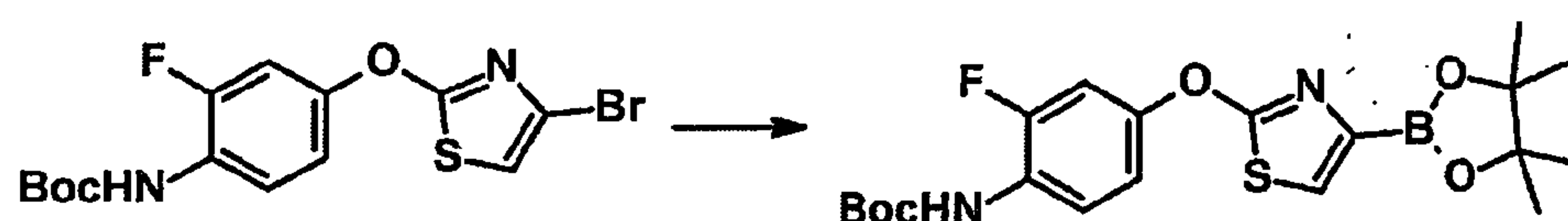


【0396】於(2-氟-4-{[1-(2-氟吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]氧基}苯基)胺基甲酸苄酯(304 mg, 0.719 mmol)之甲醇(3 mL)、四氫呋喃(3 mL)混合溶液中，於室溫添加 28% 甲醇鈉甲醇溶液(0.425 mL, 2.16 mmol)，並於相同溫度攪拌一晚。在反應混合物中於室溫添加胼一水合物(0.4 mL, 8 mmol)，於相同溫度攪拌一晚。在反應混合物中於室溫添加 1 mol/L 氫氧化鈉水溶液(2.0 mL)，於 70℃ 攪拌 9 小時。將反應混合物回到室溫後，添加 1 mol/L 鹽酸而將 pH 調整至 8-9，添加水而稀釋，使用乙酸乙酯而萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾不溶物後，減壓濃縮，將獲得的殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得標題化合物(165 mg, 0.548 mmol, 產率 76.3%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 3.65(2H, s), 3.97(3H, s), 5.99(1H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.74-6.80(1H, m), 6.84-6.89(1H, m), 6.93-6.99(2H, m), 7.16(1H, dd, $J = 5.8, 2.1$ Hz), 7.85(1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.16(1H, d, $J = 5.5$ Hz). MS m/z : 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0397】[參考例 L1](2-氟-4-{[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1,3-噻唑-2-基]氧基}苯基)胺基甲酸三級丁酯

【0398】

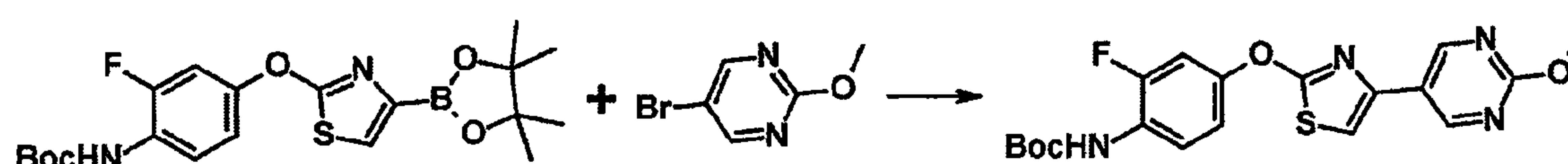


【0399】將{4-[(4-溴-1,3-噻唑-2-基)氧基]-2-氟苯基}胺基甲酸三級丁酯(3.10, 7.96 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II)二氯甲烷加成物(650 mg, 0.796 mmol)、乙酸鉀(2.36 g, 24.1 mmol)及雙(頻哪醇合)二硼(2.44 g, 9.61 mmol)之1,4-二噁烷(60 mL)懸浮液，於90℃攪拌6小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯而稀釋，進行矽藻土過濾，使用乙酸乙酯而溶出。將溶出液減壓濃縮而獲得的殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化。於粗純化物中添加己烷而作成漿體，靜置後利用傾析將己烷分離，將固體減壓乾燥而獲得標題化合物(2.47 g, 5.65 mmol, 產率71.0%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.34(12H, s), 1.53(9H, s), 6.65(1H, s), 6.99-7.10(2H, m), 7.50(1H, s), 8.09(1H, s).

【0400】[參考例 L2](2-氟-4-{[4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,3-噻唑-2-基]氧基}苯基)胺基甲酸三級丁酯

【0401】



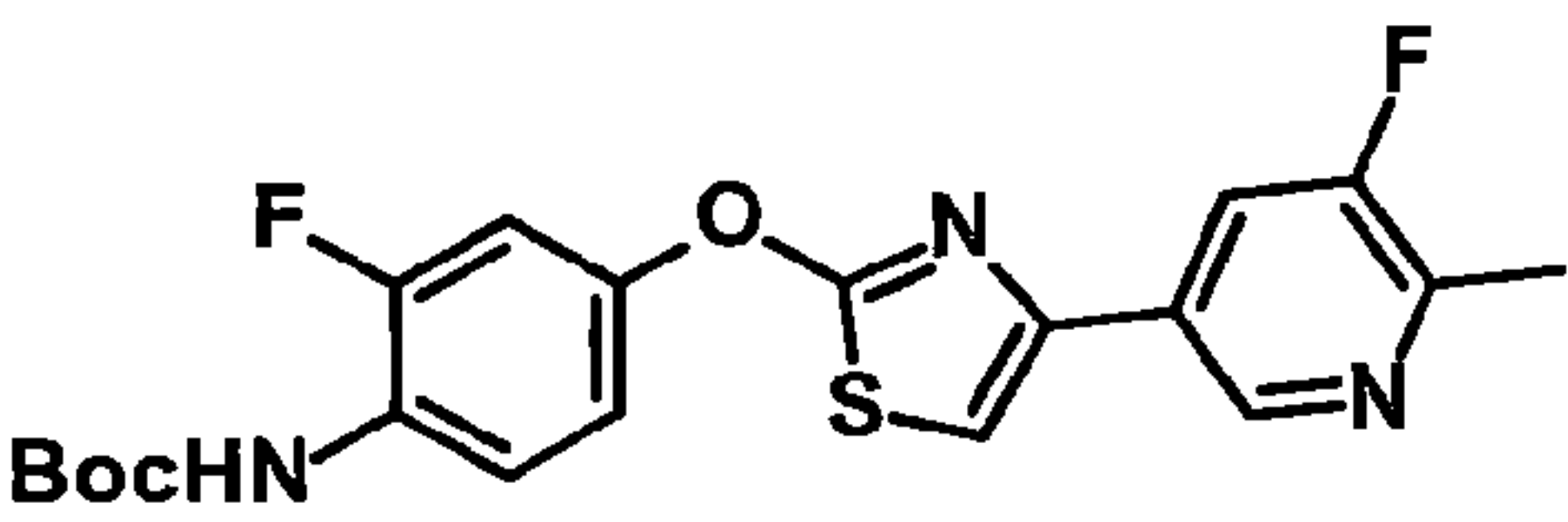
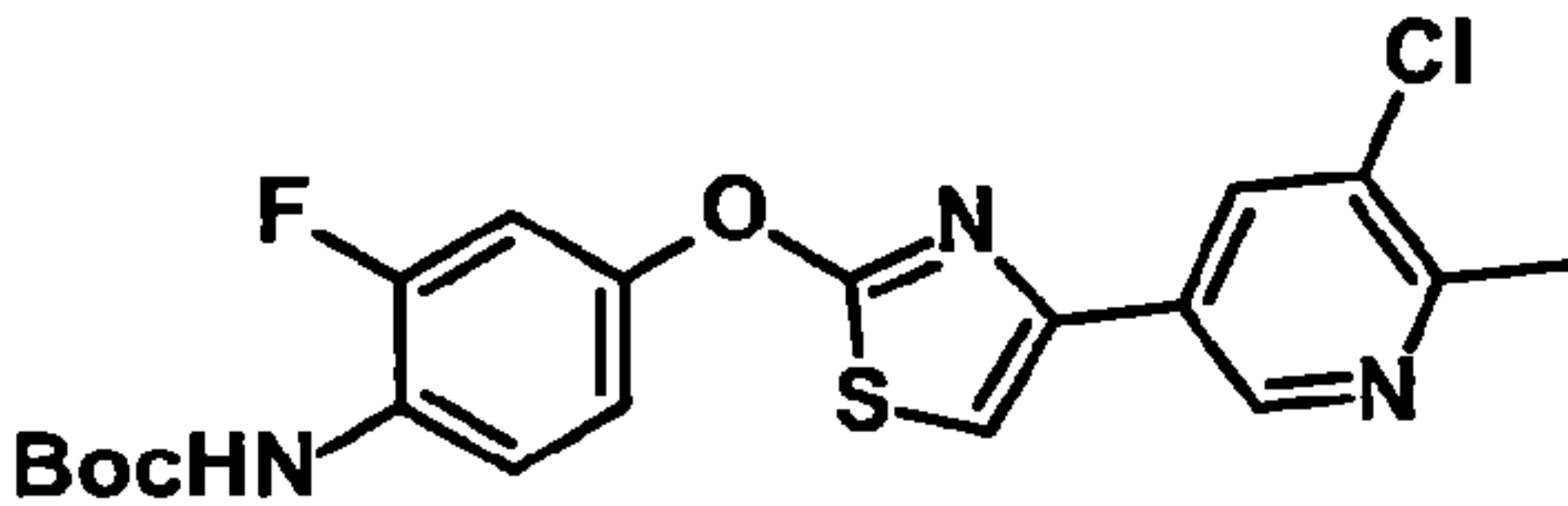
【0402】將(2-氟-4-{[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1,3-噻唑-2-基]氧基}苯基)胺基甲酸三級丁酯(400 mg, 0.917 mmol)、5-溴-2-甲氧基嘧啶(209 mg, 1.10 mmol)、碳酸銨(907 mg, 2.78 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II)二氯甲烷加成物(75.4 mg, 0.0923 mmol)

之水(0.50 mL)、1,2-二甲氧基乙烷(10.0 mL)懸浮液，在微波照射下，於 120℃攪拌 1 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯而稀釋，矽藻土過濾，使用乙酸乙酯而溶出。將溶出液減壓濃縮而獲得的殘留物以胺基矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得標題化合物(314 mg, 0.750 mmol, 產率 81.8%)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.54(9H, s), 4.05(3H, s), 6.70(1H, br s), 7.00(1H, s), 7.09-7.20(2H, m), 8.09-8.23(1H, m), 8.90(2H, s). MS m/z: 419 [M+H]⁺.

【0403】藉由相同的方法，自對應的溴化物，合成以下之化合物。

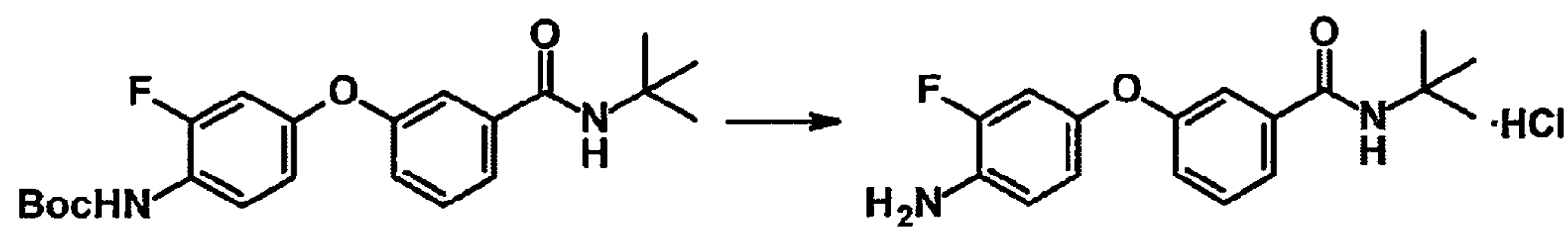
【0404】[表 15]

參考例	化合物	溴化物
L3	(2-氟-4-{[4-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-2-基]氧基}苯基)胺基甲酸 三級丁酯  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.54(9H, s), 2.54(3H, d, J = 3.1 Hz), 6.71(1H, br s), 7.08(1H, s), 7.09-7.20(2H, m), 7.72(1H, dd, J = 10.4, 1.8 Hz), 8.09-8.22(1H, m), 8.71(1H, s). MS m/z: 420 [M+H]⁺.	5-溴-3-氟-2-甲基吡啶
L4	(2-氟-4-{[4-(5-氯-6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-2-基]氧基}苯基)胺基甲酸 三級丁酯  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.54(9H, s), 2.64(3H, s), 6.72(1H, br s), 7.08(1H, s), 7.10-7.19(2H, m), 8.04(1H, d, J = 2.5 Hz), 8.10-8.23(1H, m), 8.78(1H, d, J = 2.5 Hz).	5-溴-3-氯-2-甲基吡啶

【0405】[參考例 M1] 3-(4-胺基-3-氟苯氧基)-N-三級丁

基苯甲醯胺鹽酸鹽

【0406】



【0407】於{4-[3-(三級丁基胺甲醯基)苯氧基]-2-氟苯基}胺基甲酸 三級丁酯(685 mg, 1.70 mmol)之乙醇(10 mL)懸浮液中，於室溫添加 4 mol/L 氯化氫/1,4-二噁烷溶液(10 mL, 40 mmol)，並將反應混合物於室溫攪拌一晚。將反應混合物減壓濃縮，於獲得的殘留物中添加甲苯及乙醇後，減壓濃縮而使其固化。於獲得的殘留物中添加二乙基醚而作成漿體，過濾後減壓乾燥，獲得粗純化之標題化合物(純度 86.0%，619 mg, 1.57 mmol, 產率 92.2%)。

¹H-NMR(DMSO-D₆)δ: 1.35(9H, s), 6.74(1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 6.90-7.29(3H, m), 7.34-7.44(2H, m), 7.55(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.79(1H, s).

【0408】藉由同樣的方法，自對應的中間體合成以下之化合物。

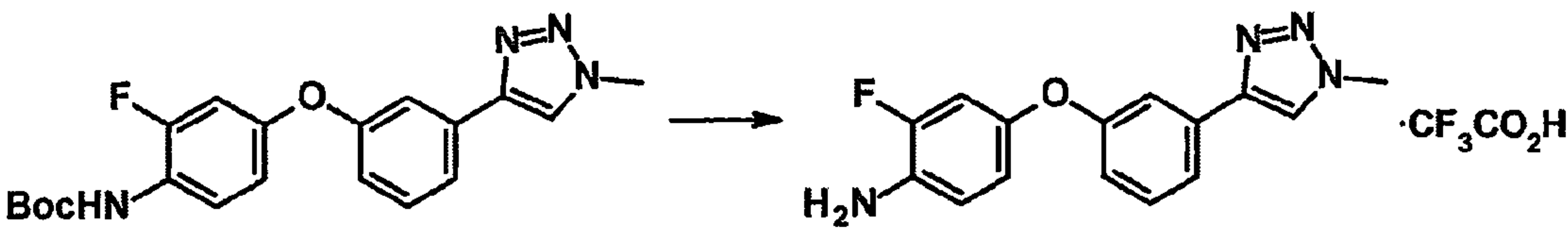
【0409】[表 16]

參考例	化合物	中間體
M2	[3-(4-胺基-3-氟苯氧基)苯基]乙酸甲酯鹽酸鹽 ¹H-NMR(DMSO-D₆)δ: 3.61(3H, s), 3.70(2H, s), 6.77-6.85(1H, m), 6.87-7.09(4H, m), 7.16-7.40(2H, m). MS m/z: 276 [M+H]⁺.	參考例 C5

【0410】[參考例 M3] 2-氟-4-[3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑

-4-基)苯氧基]苯胺三氟乙酸鹽

【0411】



【0412】於{2-氟-4-[3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基]苯基}胺基甲酸三級丁酯(33 mg, 0.086 mmol)之二氯甲烷(1.5 mL)溶液中，滴加三氟乙酸(0.5 mL, 7 mmol)，於室溫攪拌 1.5 小時。減壓下餾除溶劑，獲得標題化合物(純度 92%，37 mg，定量的)。粗純化者直接用於下一反應。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 4.17(3H, s), 6.69-6.86(3H, m), 6.94-6.99(1H, m), 7.31-7.34(1H, m), 7.36-7.41(1H, m), 7.49(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.74(1H, s).

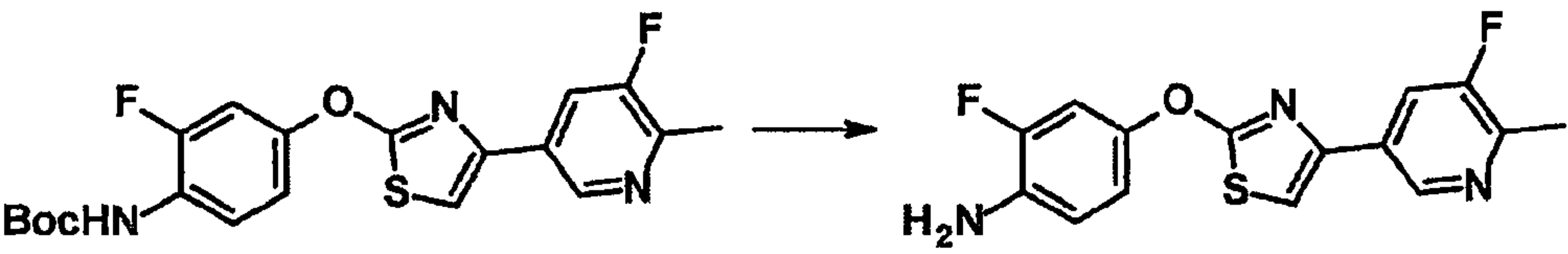
【0413】藉由類似的方法，自對應的中間體，合成以下之化合物。

【0414】[表 17]

參考例	化合物	中間體
M4	2-(4-胺基-3-氟苯氧基)-1,3-噻唑-4-甲酸乙酯 MS m/z: 283 [M+H] ⁺ .	參考例 C11

【0415】[參考例 M5] 2-氟-4-{[4-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-2-基]氧基}苯胺

【0416】

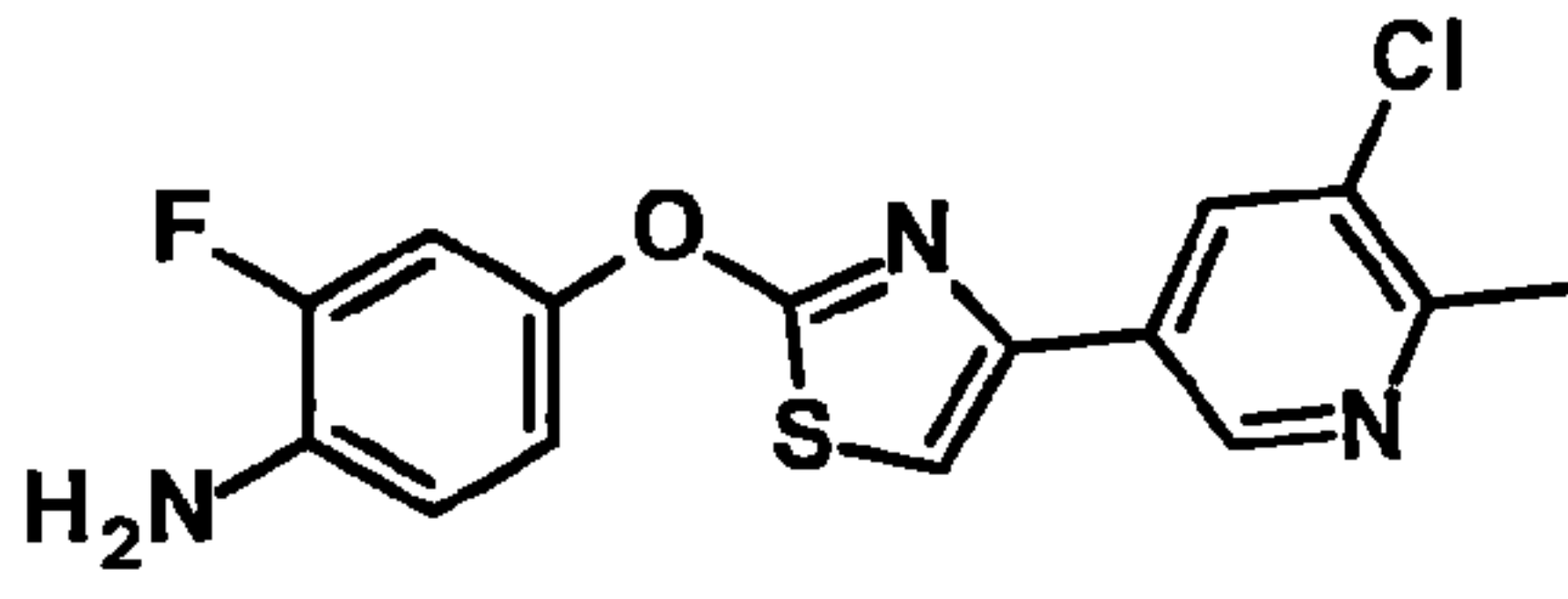


【0417】於(2-氟-4-{[4-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-2-基]氧基}苯基)胺基甲酸三級丁酯(279 mg, 0.666 mmol)之二氯甲烷(10 mL)溶液中，於室溫添加三氟乙酸(2 mL)，並於室溫攪拌一晚。將反應混合物減壓濃縮，於獲得的殘留物中添加飽和碳酸氫鈉水而淬火，使用二氯甲烷而萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，將過濾不溶物後減壓濃縮而獲得的殘留物，以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得標題化合物(189 mg, 0.591 mmol, 產率 88.8%)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 2.54(3H, d, J = 2.5 Hz), 3.78(2H, br s), 6.81(1H, t, J = 9.2 Hz), 6.95-6.99(1H, m), 7.03-7.09(2H, m), 7.71-7.77(1H, m), 8.72(1H, t, J = 1.5 Hz). MS m/z: 320 [M+H]⁺.

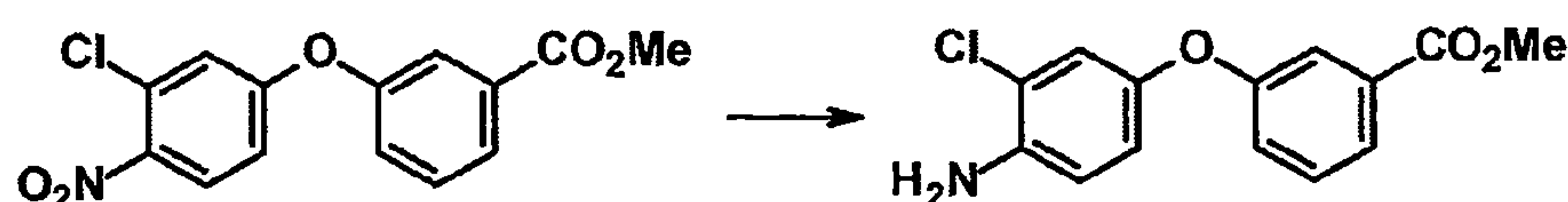
【0418】藉由同樣的方法，自對應的中間體合成以下之化合物。

【0419】[表 18]

參考例	化合物	中間體
M6	2-氟-4-{[4-(5-氯-6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-2-基]氧基}苯胺  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 2.64(3H, s), 3.79(2H, br s), 6.78-6.85(1H, m), 6.95-6.98(1H, m), 7.03-7.09(2H, m), 8.06(1H, d, J = 1.8 Hz), 8.79(1H, d, J = 1.8 Hz).	參考例 L4

【0420】[參考例 N1] 3-(4-胺基-3-氯苯氧基)苯甲酸甲酯

【0421】

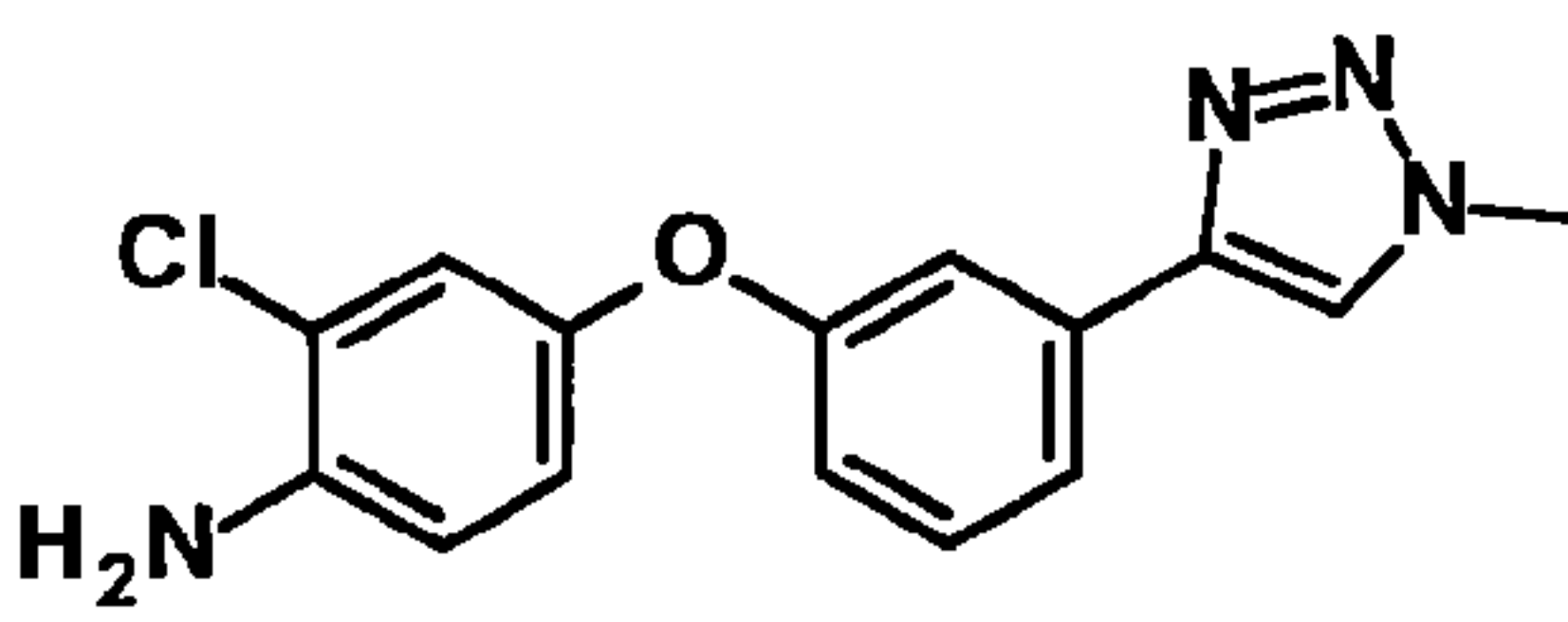
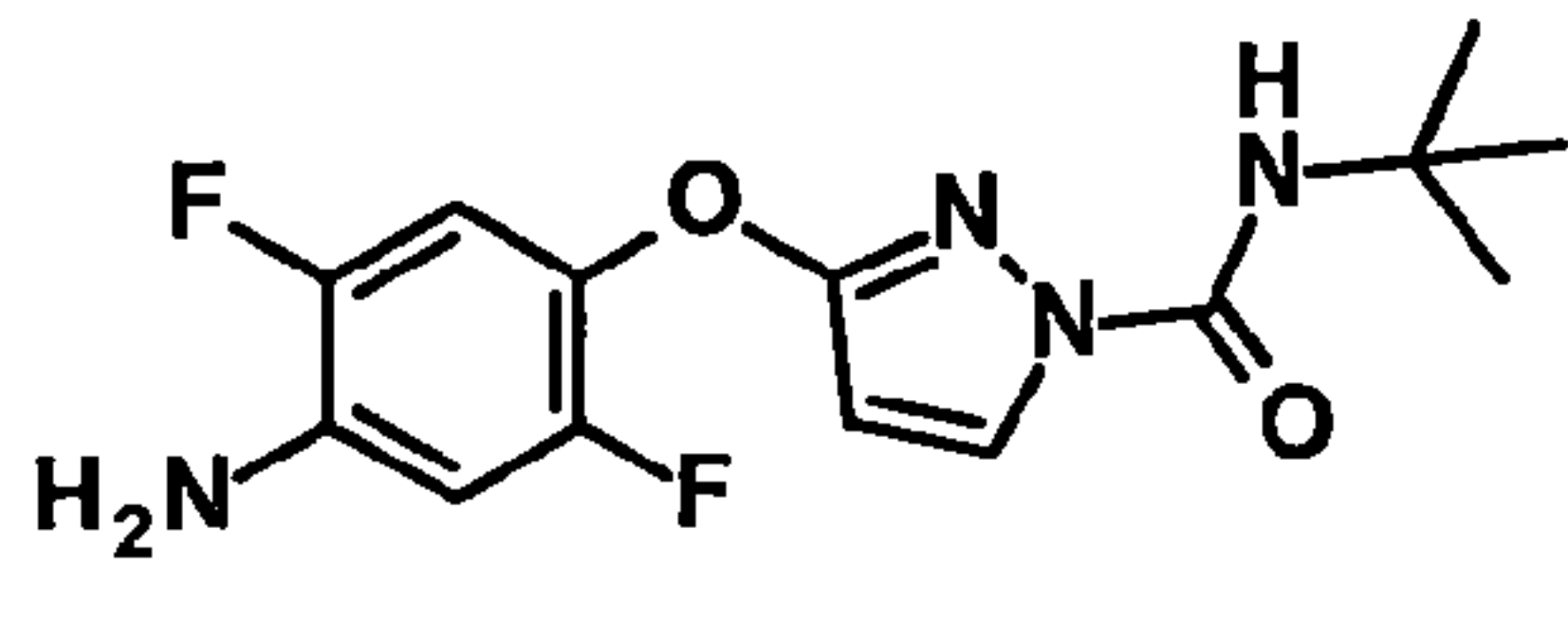
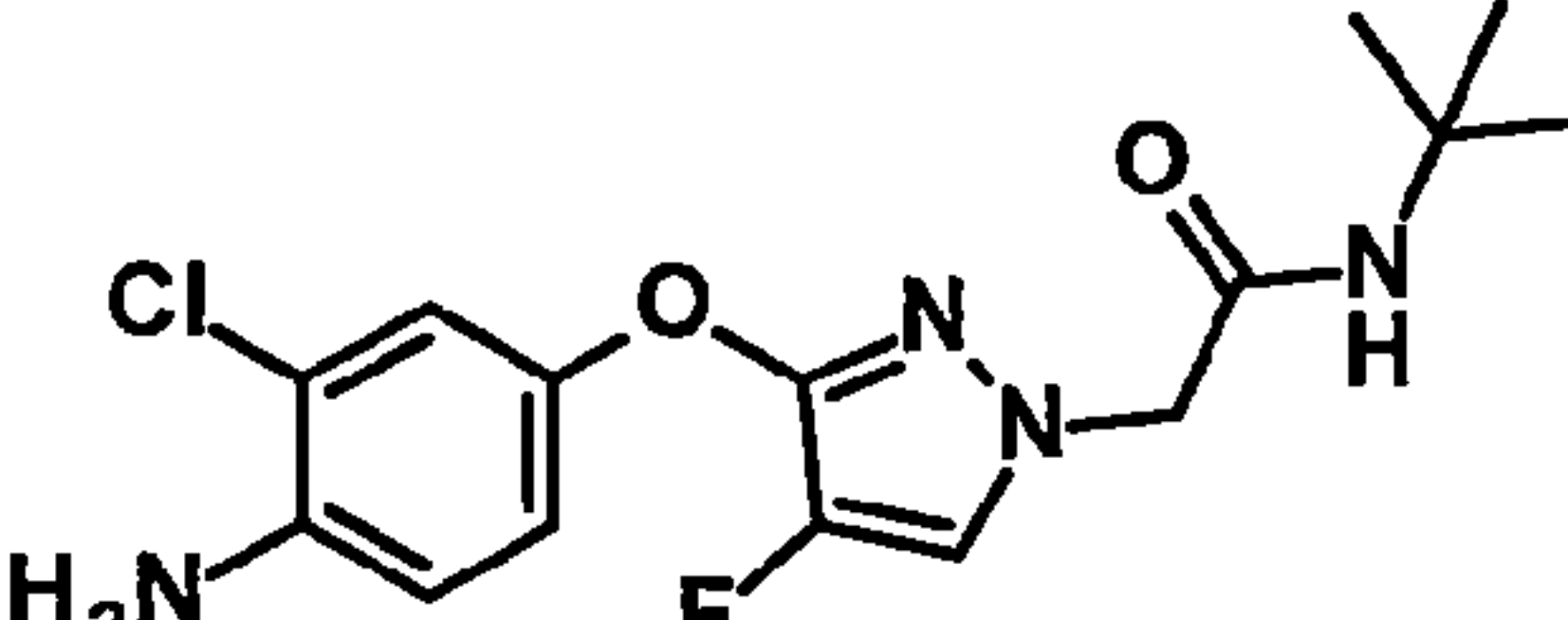
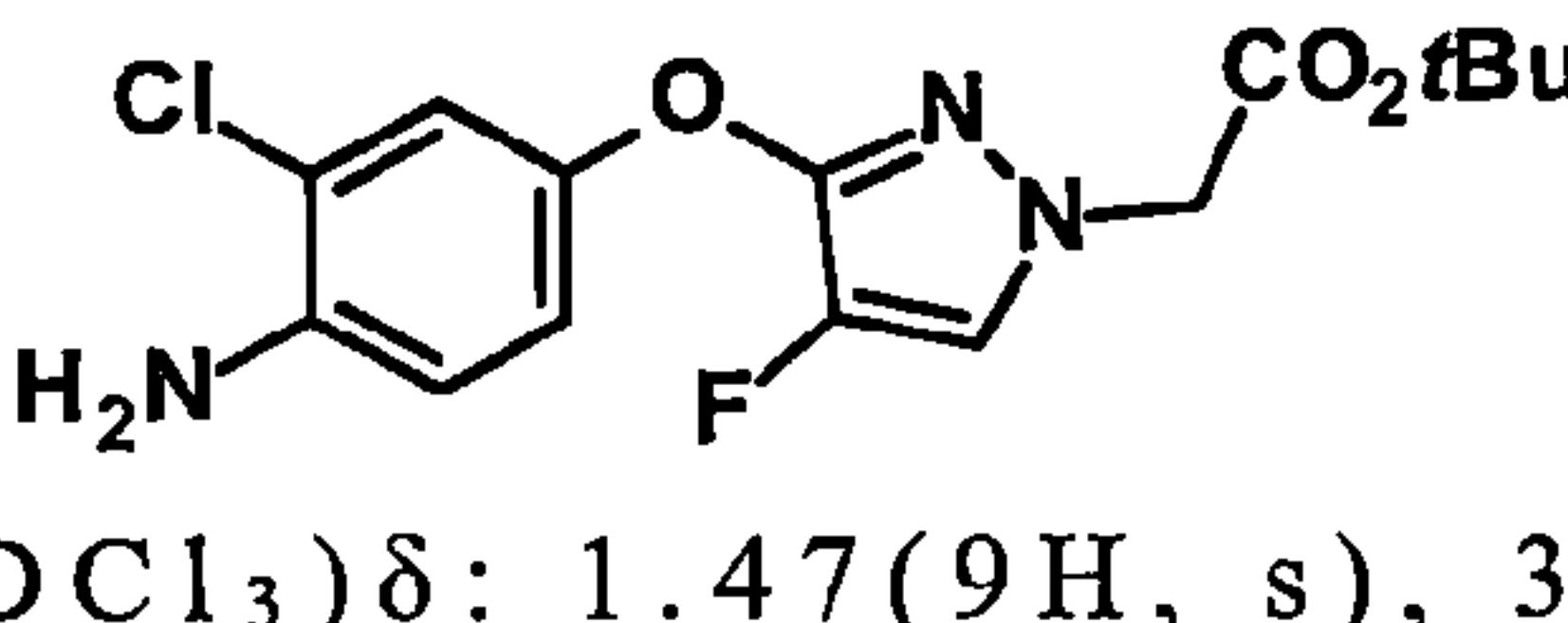


【0422】於 3-(3-氯-4-硝基苯氧基)苯甲酸甲酯(6.59 g, 21.4 mmol)及鐵粉(4.78 g, 85.7 mmol)之乙醇(36 mL)、水(30 mL)、四氫呋喃(54 mL)混合物中，一邊於 90°C 攪拌一邊添加氯化銨(119 mg, 2.23 mmol)，並於 90°C 攪拌 3 小時。將反應混合物通過矽藻土墊及胺基矽膠墊，使用乙醇而溶出。將溶出液減壓濃縮，於獲得的殘留物中添加乙酸乙酯而稀釋，通過矽膠墊，使用乙酸乙酯而溶出。將溶出液減壓濃縮，獲得粗純化之標題化合物(純度 95%，6.26 g, 21.4 mmol, 定量的)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 3.89(3H, s), 3.97(2H, br s), 6.74-6.85(2H, m), 7.00(1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.13-7.16(1H, m), 7.37(1H, t, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 7.54-7.58(1H, m), 7.71-7.74(1H, m). MS m/z : 278 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

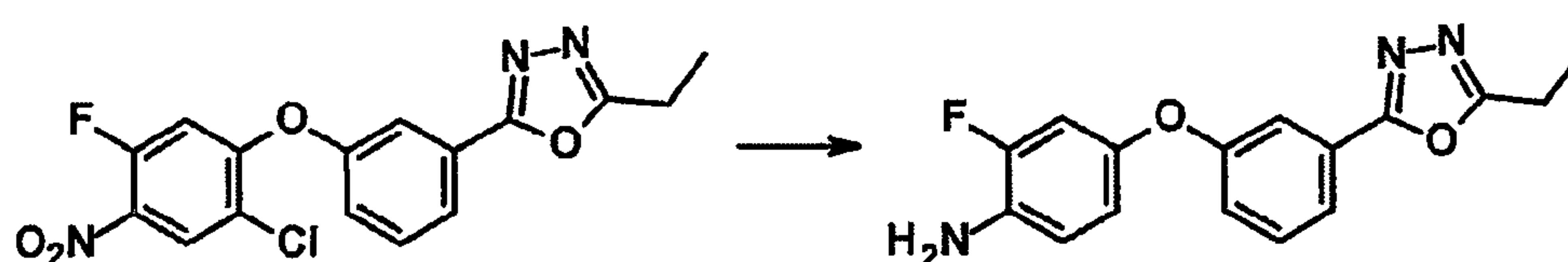
【0423】藉由同樣的方法，自對應的中間體合成以下之化合物。

【0424】[表 19]

參考例	化合物	中間體
N2	2-氯-4-[3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基]苯胺  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 3.95(2H, br s), 4.14(3H, s), 6.77(1H, d, J = 8.5 Hz), 6.85(1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 6.91(1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.03(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.33-7.40(2H, m), 7.52(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.71(1H, s). MS m/z: 301 [M+H]⁺.	參考例 J1
N3	3-(4-胺基-2,5-二氟苯氧基)-N-三級丁基-1H-吡唑-1-甲醯胺  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.46(9H, s), 3.77(2H, br s), 5.84(1H, d, J = 2.4 Hz), 6.56-6.65(1H, m), 6.75(1H, br s), 6.91-7.01(1H, m), 8.05(1H, d, J = 2.4 Hz). MS m/z: 212 [M-CONHtBu+H]⁺.	參考例 F3
N4	2-[3-(4-胺基-3-氯苯氧基)-4-氟-1H-吡唑-1-基]-N-三級丁基乙醯胺  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.30(9H, s), 3.92(2H, s), 4.45(2H, br s), 5.93(1H, br s), 6.69-6.76(1H, m), 6.87-6.94(1H, m), 7.04-7.10(1H, m), 7.30-7.35(1H, m). MS m/z: 341 [M+H]⁺.	參考例 I1
N5	[3-(4-胺基-3-氯苯氧基)-4-氟-1H-吡唑-1-基]乙酸三級丁酯  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.47(9H, s), 3.89(2H, br s), 4.58(2H, s), 6.69-6.75(1H, m), 6.89-6.94(1H, m), 7.09-7.13(1H, m), 7.31-7.35(1H, m). MS m/z: 342 [M+H]⁺.	參考例 I2

【0425】[參考例 N6] 4-[3-(5-乙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]-2-氟苯胺

【0426】

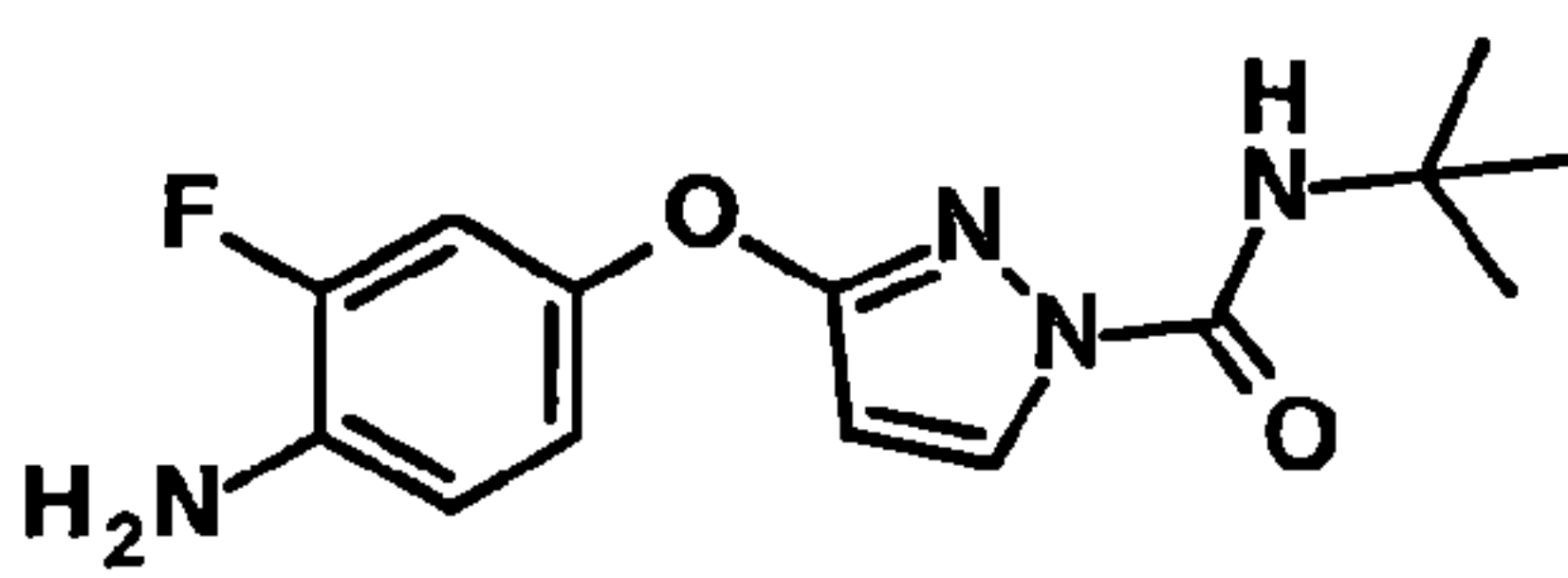
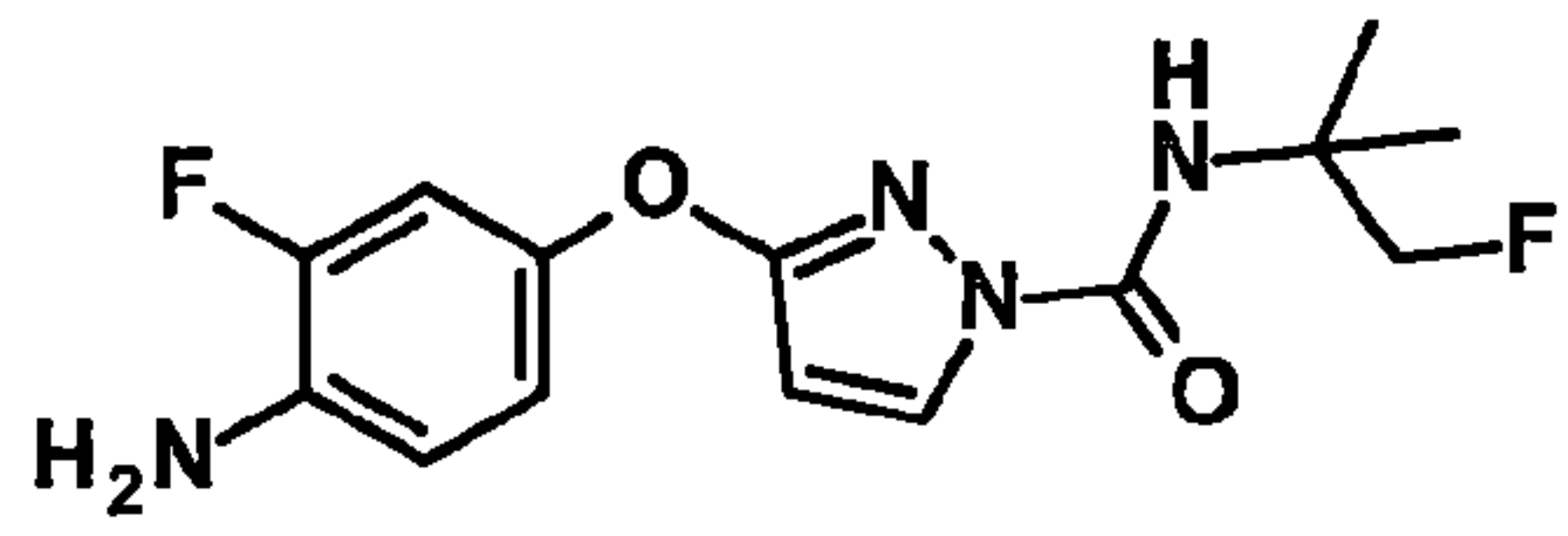
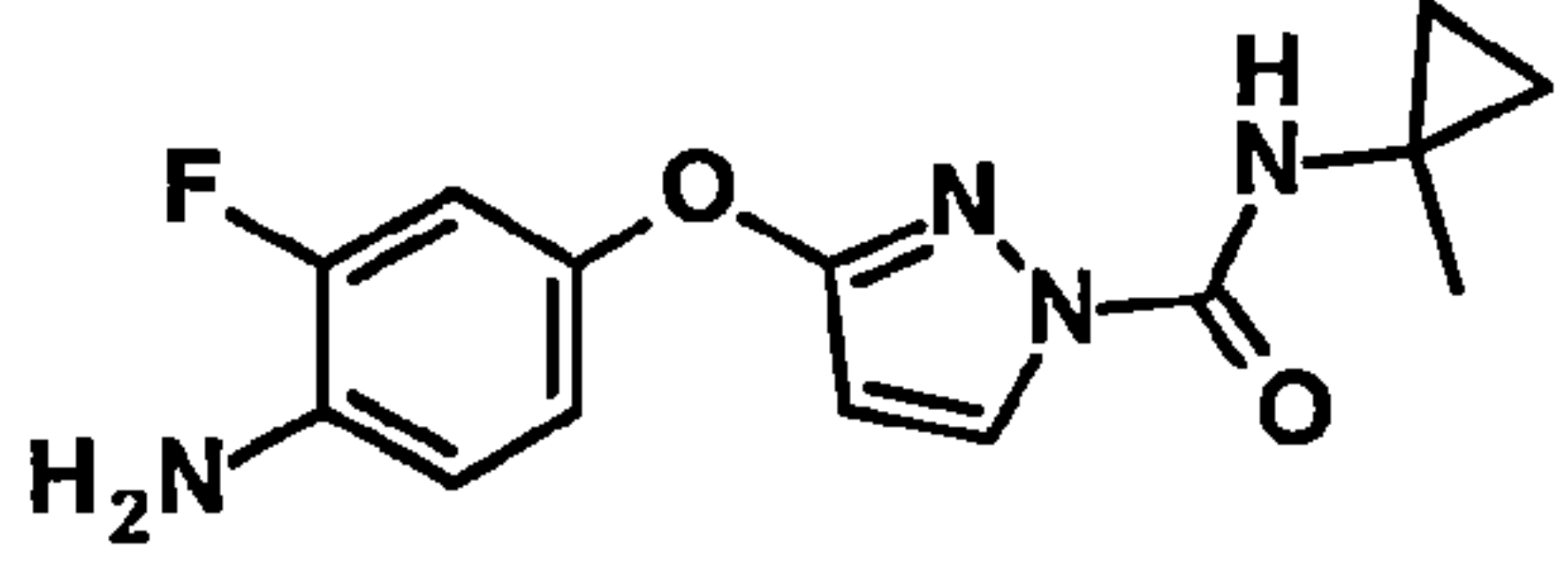
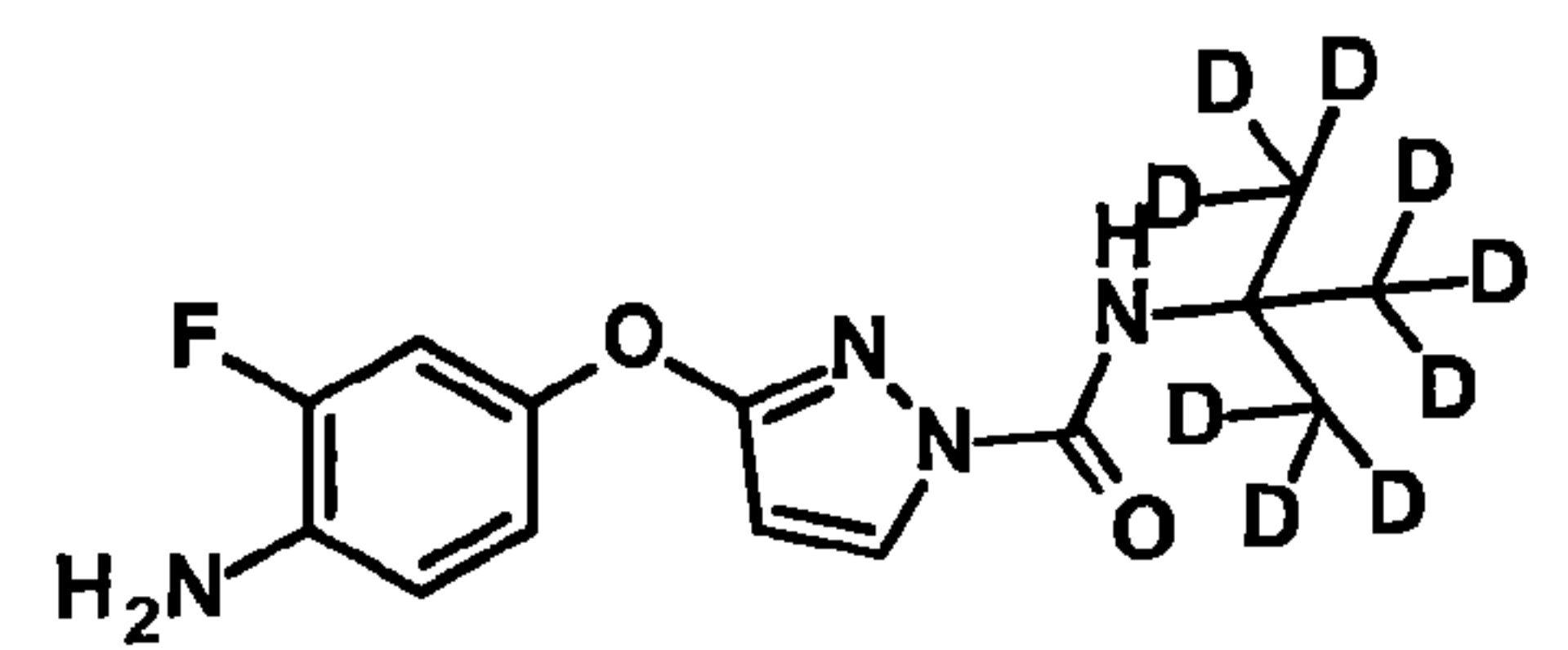


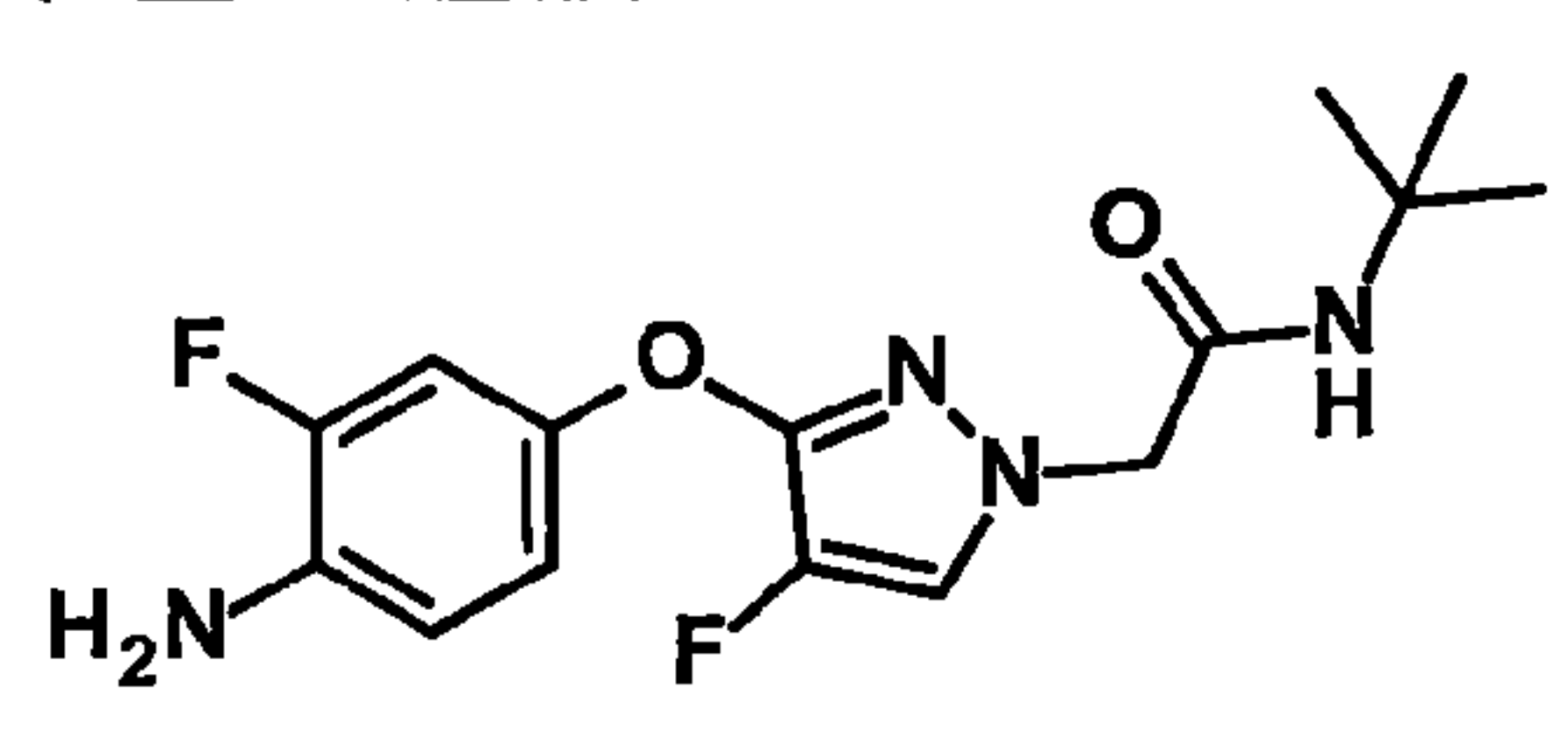
【0427】將 2-[3-(2-氯-5-氟-4-硝基苯氧基)苯基]-5-乙基-1,3,4-噁二唑(441 mg, 1.21 mmol)溶解於乙醇(6 mL)，並添加 10%鈰碳(M)Wet(100 mg, 1.88 mmol)及三乙基胺(498 μ L, 6.06 mmol)。常壓之氫氣環境下，於 50 $^{\circ}$ C攪拌 5 小時後，以矽藻土過濾而去除觸媒。濃縮濾液後，以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得標題化合物(292 mg, 0.976 mmol, 產率 80.5%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.43(3H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.95(2H, q, $J = 7.7$ Hz), 3.66(2H, br s), 6.71(1H, dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz), 6.76-6.82(2H, m), 7.09-7.12(1H, m), 7.43(1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.56-7.59(1H, m), 7.72(1H, d, $J = 8.2$ Hz). MS m/z : 300 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0428】藉由同樣的方法，自對應的中間體合成以下之化合物。

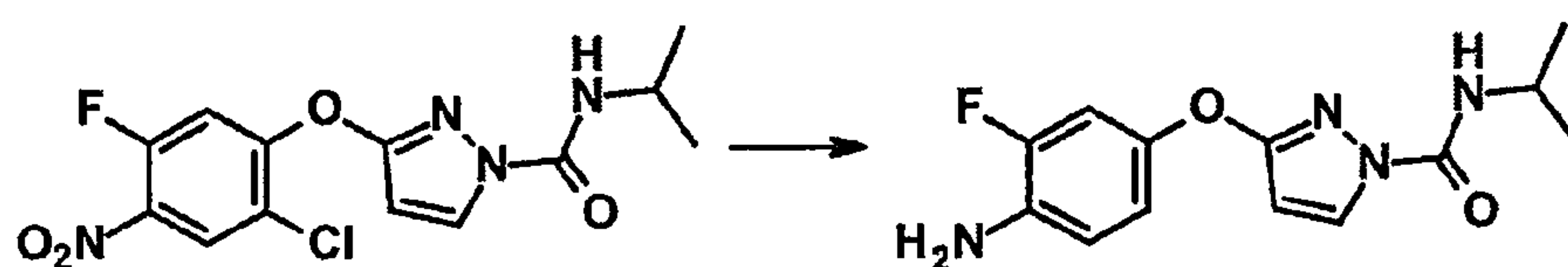
【0429】[表 20]

參考例	化合物	中間體
N 7	3-(4-胺基-3-氟苯氧基)-N-三級丁基-1H-吡唑-1-甲醯胺  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.45(9H, s), 3.65(2H, br s), 5.84(1H, d, $J = 3.0\text{ Hz}$), 6.73-6.83(3H, m), 6.88(1H, dd, $J = 11.5, 2.4\text{ Hz}$), 8.06(1H, d, $J = 3.0\text{ Hz}$). MS m/z: 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	參考例 F1
N 8	3-(4-胺基-3-氟苯氧基)-N-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲醯胺  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.45(6H, d, $J = 1.8\text{ Hz}$), 3.66(2H, br s), 4.51(2H, d, $J = 47.4\text{ Hz}$), 5.86(1H, d, $J = 3.0\text{ Hz}$), 6.73-6.82(2H, m), 6.84-6.92(2H, m), 8.04(1H, d, $J = 3.0\text{ Hz}$). MS m/z: 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	參考例 F5
N 9	3-(4-胺基-3-氟苯氧基)-N-(1-甲基環丙基)-1H-吡唑-1-甲醯胺  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 0.68-0.77(2H, m), 0.85-0.98(2H, m), 1.47(3H, s), 3.59-3.78(2H, m), 5.89(1H, d, $J = 3.0\text{ Hz}$), 6.74-6.85(2H, m), 6.87-6.94(1H, m), 7.13(1H, br s), 8.09(1H, d, $J = 3.0\text{ Hz}$). MS m/z: 194 $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}+\text{H}]^+$.	參考例 F6
N 10	3-(4-胺基-3-氟苯氧基)-N-[2-($^2\text{H}_3$)甲基($^2\text{H}_6$)丙烷-2-基]-1H-吡唑-1-甲醯胺  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 3.66(2H, br s), 5.84(1H, d, $J = 3.0\text{ Hz}$), 6.73-6.84(3H, m), 6.86-6.91(1H, m), 8.06(1H, d, $J = 3.0\text{ Hz}$). MS m/z: 302 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	參考例 F7

N11	2-[3-(4-胺基-3-氟苯氧基)-4-氟-1H-吡唑-1-基]-N-三級丁基乙醯胺  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.30(9H, s), 3.60(2H, br s), 4.45(2H, s), 5.94(1H, br s), 6.70-6.80(2H, m), 6.86(1H, dd, J = 11.5, 2.4 Hz), 7.34(1H, d, J = 4.3 Hz). MS m/z: 325 [M+H]⁺.	參考例 I3
-----	--	--------

【0430】[參考例 N12] 3-(4-胺基-3-氟苯氧基)-N-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲醯胺

【0431】



【0432】於 3-(2-氯-5-氟-4-硝基苯氧基)-N-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲醯胺(157 mg, 0.458 mmol)之乙醇(5 mL)、四氫呋喃(5 mL)混合溶液中，添加 10%鈀碳粉末(含水品)K 型(N.E. Chemcat)(60 mg)，於常壓之氫氣環境下，於室溫激烈攪拌 1 小時。追加 10%鈀碳粉末(含水品)K 型(N.E. Chemcat)(40 mg)，於常壓之氫氣環境下，於 45℃攪拌 10 小時。再追加 10%鈀碳粉末(含水品)K 型(N.E. Chemcat)(40 mg)，於常壓之氫氣環境下，於 45℃攪拌 2.5 小時。將反應液過濾後在減壓下濃縮，添加乙酸乙酯，以飽和碳酸氫鈉水洗淨。有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後在減壓下濃縮，於殘留物中添加乙醇(3 mL)、四氫呋喃(3 mL)、10%鈀碳粉末(含水品)K 型(N.E. Chemcat)(60 mg)，於常壓之氫氣環境下，於 45℃攪拌 7 小時。再追加 10%鈀碳粉末(含水品)K 型(N.E. Chemcat)(40 mg)，於常壓之氫氣環境下，

於 45 °C 攪拌 3.5 小時。將反應液過濾後，以乙醇洗淨。減壓下濃縮母液後，以二氯甲烷稀釋，以飽和碳酸氫鈉水洗淨。有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後在減壓下濃縮，將殘留物以胺基矽膠管柱層析(二氯甲烷/己烷)純化，獲得標題化合物(76 mg, 0.27 mmol, 產率 60%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.27(6H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.66(2H, br s), 4.04-4.14(1H, m), 5.86(1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.64-6.71(1H, m), 6.73-6.82(2H, m), 6.89(1H, dd, $J = 11.5, 2.4$ Hz), 8.08(1H, d, $J = 3.0$ Hz). MS m/z : 279 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0433】[參考例 O1] 3-{4-[(三級丁氧基羰基)胺基]-3-氯苯氧基}苯甲酸甲酯

【0434】



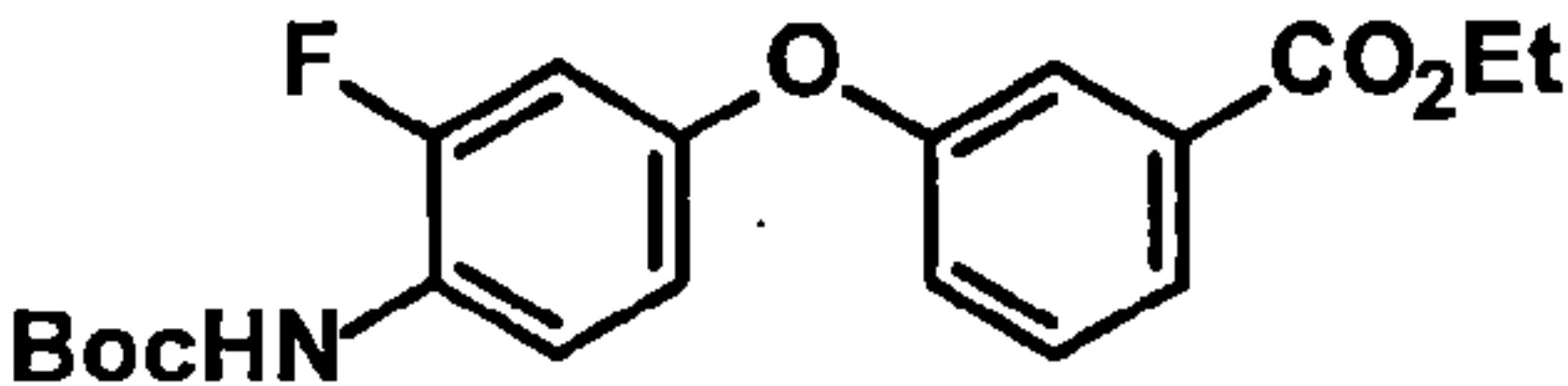
【0435】將 3-(4-胺基-3-氯苯氧基)苯甲酸甲酯(純度 97%, 13.9 g, 48.7 mmol)及二碳酸二-三級丁酯(22.0 g, 101 mmol)之混合物，於 50 °C 攪拌 5 小時，於 90 °C 攪拌 3 小時。將反應液以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)及胺基矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得標題化合物(9.87 g, 26.1 mmol, 產率 53.6%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.51(9H, s), 3.88(3H, s), 6.88-6.93(2H, m), 7.02(1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.14-7.17(1H, m), 7.38(1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.56-7.60(1H, m), 7.73-7.79(1H, m), 8.10(1H, d, $J = 9.2$ Hz).

【0436】藉由同樣的方法，自對應的中間體合成以下之化合

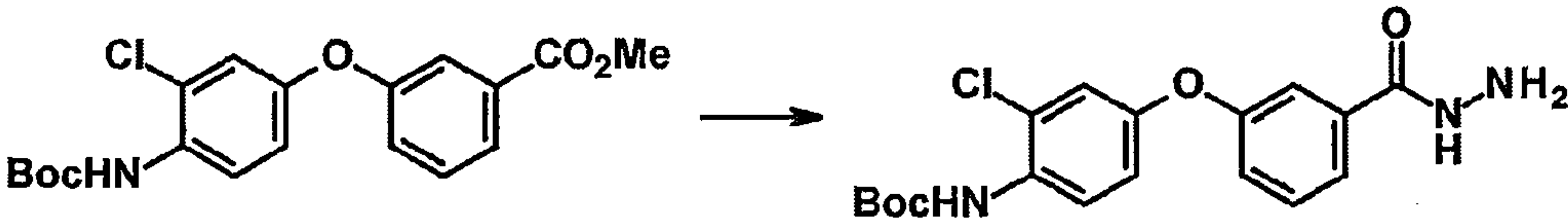
物。

【0437】[表 21]

參考例	化合物	中間體
O2	3 - {4 - [(三級丁氧基羰基)胺基] - 3 - 氟苯氧基} 苯甲酸乙酯  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.38(3H, t, J = 7.3 Hz), 1.53(9H, s), 4.37(2H, q, J = 7.3 Hz), 6.60(1H, br s), 6.73-6.83(2H, m), 7.15-7.20(1H, m), 7.40(1H, t, J = 7.9 Hz), 7.62-7.66(1H, m), 7.79(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.94-8.11(1H, m). MS m/z 320 [M-tBu+H]⁺.	參考例 C4

【0438】[參考例 O3] {2-氯-4-[3-(肼基羰基)苯氧基]苯基}胺基甲酸 三級丁酯

【0439】



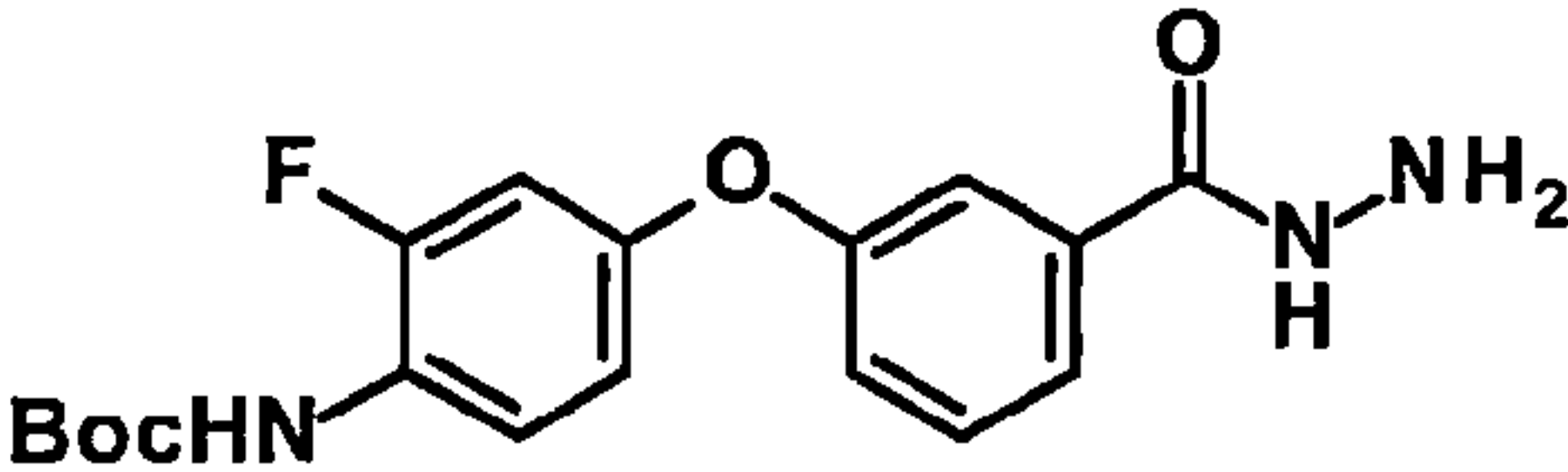
【0440】於 3 - {4 - [(三級丁氧基羰基)胺基] - 3 - 氯苯氧基} 苯甲酸甲酯(2.81 g, 7.44 mmol)之乙醇(24.8 mL)懸浮液中，於室溫添加肼一水合物(1.8 mL, 37 mmol)，加熱回流下攪拌 14 小時。將減壓濃縮反應混合物而獲得的殘留物，以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得標題化合物(2.53 g, 6.69 mmol, 產率 90.0%)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.54(9H, s), 4.08(2H, s), 6.85-7.16(4H, m), 7.30-7.49(4H, m), 8.13(1H, d, J = 9.1 Hz). MS m/z: 378 [M+H]⁺.

【0441】藉由同樣的方法，自對應的中間體合成以下之化合

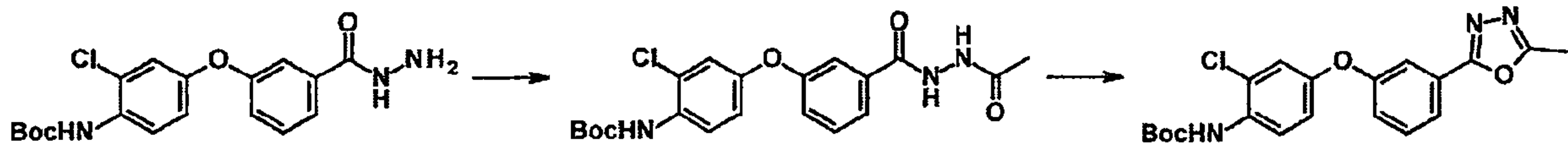
物。

【0442】[表 22]

參考例	化合物	中間體
O4	{2-氟-4-[3-(肼基羰基)苯氧基]苯基}胺基甲酸 三級丁酯  ¹H-NMR(CDC1₃)δ: 1.53(9H, s), 4.08(2H, br s), 6.61(1H, br s), 6.75-6.84(2H, m), 7.08-7.48(5H, m), 7.94-8.11(1H, m). MS m/z 306 [M-tBu+H]⁺.	參考例 O2

【0443】[參考例 O5] {2-氯-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯基}胺基甲酸 三級丁酯

【0444】



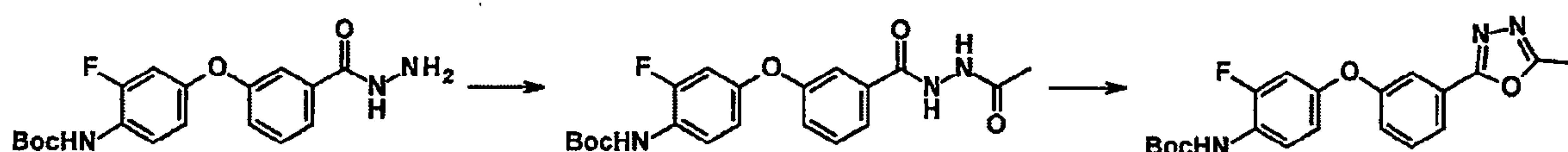
【0445】於 {2-氯-4-[3-(肼基羰基)苯氧基]苯基}胺基甲酸三級丁酯(506 mg, 1.34 mmol)及三乙基胺(0.28 mL, 2.0 mmol)之二氯甲烷(14 mL)溶液中，於 0℃滴加乙醯氯(0.128 mL, 1.81 mmol)，於 0℃攪拌 1 小時。於反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水而淬火，以水稀釋後，以二氯甲烷萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾不溶物後，減壓濃縮。於獲得的殘留物中，添加對甲苯磺醯氯(0.33 g, 1.7 mmol)、三乙基胺(0.28 mL, 2.0 mmol)及二氯甲烷(6.7 mL)，於室溫攪拌一晚。將反應混合物減壓濃縮而獲得的殘留物，以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得標題化合物(289 mg, 0.718 mmol, 產率 53.6%)。

¹H-NMR(CDC1₃)δ: 1.54(9H, s), 2.61(3H, s), 6.87-

7.01(2H, m), 7.05-7.17(2H, m), 7.46(1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.56-7.60(1H, m), 7.75-7.81(1H, m), 8.15(1H, d, $J = 9.1$ Hz). MS m/z : 402 $[M+H]^+$.

【0446】[參考例 O6] {2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯基}胺基甲酸 三級丁酯

【0447】



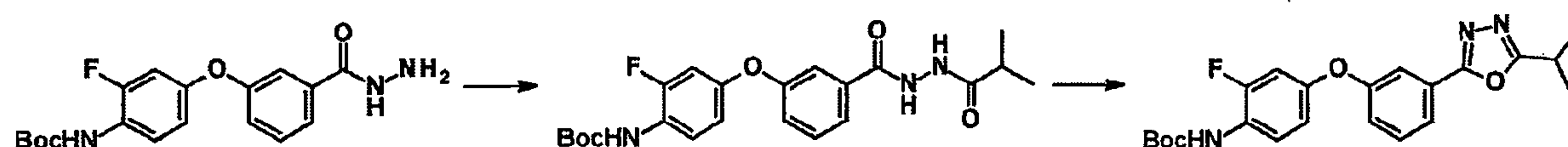
【0448】於 {2-氟-4-[3-(肼基羰基)苯氧基]苯基}胺基甲酸 三級丁酯(15.8 g, 43.6 mmol)之二氯甲烷(145 mL)懸浮液中，於室溫滴加乙酸酐(4.33 mL, 45.8 mmol)，將反應混合物於室溫攪拌 5 小時。將反應混合物以水稀釋，分離有機層及水層後，水層以二氯甲烷/甲醇(9:1)混合溶劑萃取。合併有機層而以無水硫酸鈉乾燥後，通過胺基矽膠墊，使用相同混合溶劑而溶出，並將溶出液減壓濃縮。於獲得的粗純化之(4-{3-[(2-乙醯基肼基)羰基]苯氧基}-2-氟苯基)胺基甲酸 三級丁酯(17.1 g)中添加三乙基胺(12 mL, 87 mmol)、對甲苯磺醯氯(12.5 g, 65.4 mmol)及二氯甲烷(220 mL)，並將反應溶液於室溫攪拌一晚。將反應混合物以水稀釋，分離有機層及水層後，水層以二氯甲烷萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥後，通過胺基矽膠墊，使用二氯甲烷而溶出。將溶出液減壓濃縮而獲得的殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得標題化合物(14.9 g, 38.8 mmol, 產率 88.9%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.54(9H, s), 2.61(3H, s), 6.62(1H, br s), 6.78-6.87(2H, m), 7.15(1H, dd, $J = 8.2, 2.7$ Hz),

7.46(1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.57-7.61(1H, m), 7.76-7.80(1H, m), 7.96-8.13(1H, m). MS m/z 386 $[M+H]^+$.

【0449】[參考例 O7](2-氟-4-{3-[5-(丙烷-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯氧基}苯基)胺基甲酸 三級丁酯

【0450】

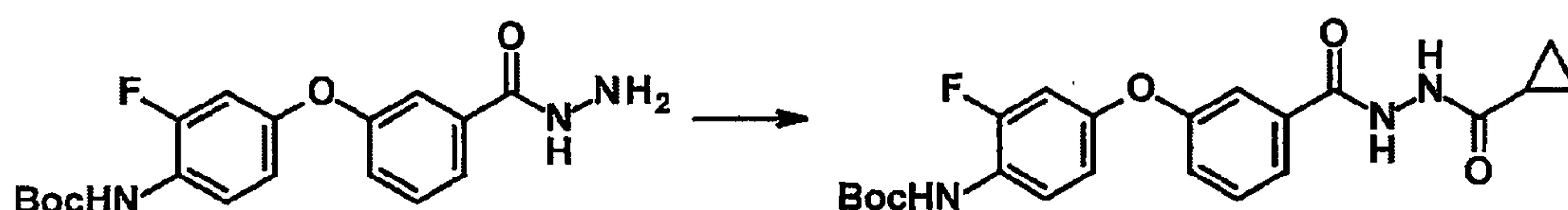


【0451】於{2-氟-4-[3-(肼基羰基)苯氧基]苯基}胺基甲酸三級丁酯(318 mg, 0.881 mmol)、三乙基胺(0.244 mL, 1.76 mmol)之二氯甲烷(9 mL)溶液中，冰溫冷卻下添加異丁醯氯(0.139 mL, 1.32 mmol)，並於相同溫度攪拌 1.5 小時。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水，以二氯甲烷萃取。有機層以無水硫酸鈉使其乾燥，過濾後，減壓下濃縮。使殘留物溶解於二氯甲烷，添加三乙基胺(0.366 mL, 2.64 mmol)、對甲苯磺醯氯(250 mg, 1.31 mmol)，並於室溫攪拌 17 小時。將反應液在減壓下濃縮，以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)、胺基矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化。減壓下使其於 60°C 乾燥，藉此獲得標題化合物(196 mg, 0.474 mmol, 產率 53.8%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.45(6H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.53(9H, s), 3.21-3.33(1H, m), 6.61(1H, br s), 6.77-6.87(2H, m), 7.10-7.16(1H, m), 7.42-7.49(1H, m), 7.62-7.66(1H, m), 7.76-7.82(1H, m), 7.97-8.11(1H, m). MS m/z : 414 $[M+H]^+$.

【0452】[參考例 O8][4-(3-{[2-(環丙基羰基)肼基]羰基}苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸 三級丁酯

【0453】

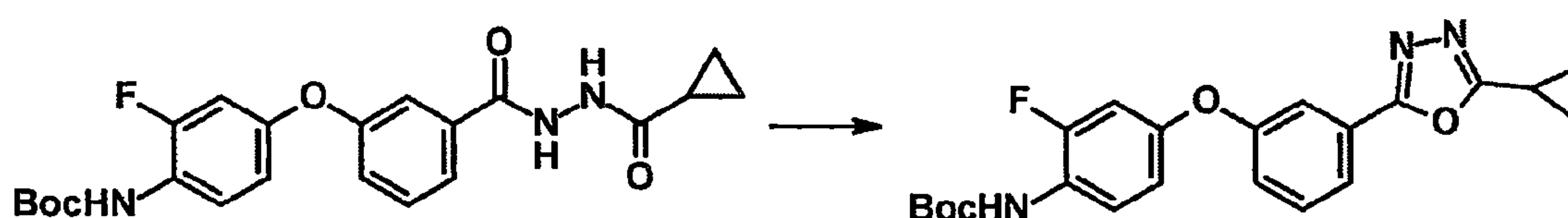


【0454】將{2-氟-4-[3-(肼基羰基)苯氧基]苯基}胺基甲酸三級丁酯(800 mg, 2.21 mmol)溶解於二氯甲烷(20 mL)，於0°C添加三乙基胺(614 μ L, 4.43 mmol)及環丙甲醯氯(cyclopropanecarbonyl chloride)(239 μ L, 2.66 mmol)。於室溫攪拌2小時後，以食鹽水洗淨。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，濃縮後，以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得標題化合物(452 mg, 1.05 mmol, 產率47.5%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 0.86-0.91(2H, m), 1.05-1.09(2H, m), 1.50-1.55(1H, m), 1.53(9H, s), 6.60(1H, br s), 6.76-6.81(2H, m), 7.15(1H, dd, $J = 7.3, 2.4$ Hz), 7.38-7.43(2H, m), 7.51(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.02(1H, br s), 8.57-8.61(1H, m), 8.85-8.81(1H, m). MS m/z : 374 $[\text{M-tBu+H}]^+$.

【0455】[參考例 O9] {4-[3-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]-2-氟苯基}胺基甲酸三級丁酯

【0456】



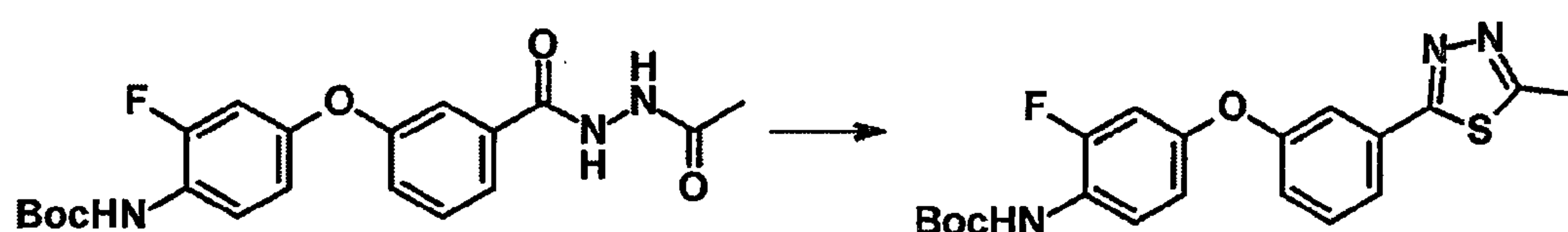
【0457】將[4-(3-{[2-(環丙基羰基)肼基]羰基}苯氧基)-2-氟苯基]胺基甲酸三級丁酯(452 mg, 1.05 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，於0°C添加三乙基胺(293 μ L, 2.11 mmol)及對甲苯磺醯氯(301 mg, 1.58 mmol)，並於室溫攪拌18小時。反

應液以二氯甲烷稀釋，以食鹽水洗淨，有機層以無水硫酸鈉乾燥。濃縮後，以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得標題化合物(382 mg, 0.928 mmol, 產率 88.2%)。

MS m/z : 412 $[M+H]^+$.

【0458】[參考例 O10] {2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯氧基]苯基}胺基甲酸 三級丁酯

【0459】

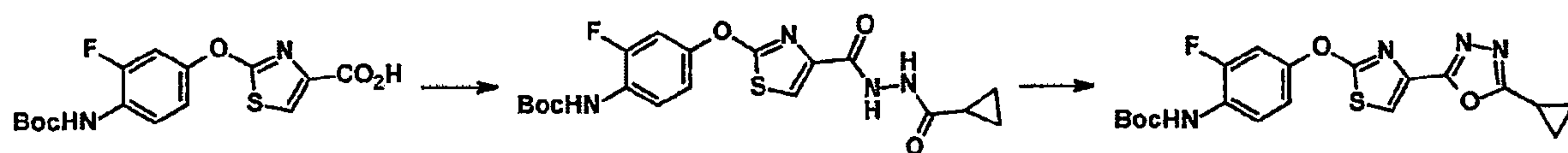


【0460】於參考例 O6 獲得的(4-{3-[(2-乙醯基胍基)羰基]苯氧基}-2-氟苯基)胺基甲酸 三級丁酯(624 mg, 1.55 mmol)之甲苯(6.0 mL)溶液中，於室溫添加勞森試劑(770 mg, 1.90 mmol)，並將反應混合物於 100°C 攪拌 2 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯而稀釋，將有機層以飽和碳酸氫鈉水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。濾除不溶物後，將減壓下餾除溶劑而獲得的殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得標題化合物(103 mg, 0.257 mmol, 產率 16.6%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.53(9H, s), 2.82(3H, s), 6.61(1H, br s), 6.76-6.89(2H, m), 7.04-7.12(1H, m), 7.42(1H, t, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 7.56-7.58(1H, m), 7.62-7.66(1H, m), 8.04(1H, br s). MS m/z : 402 $[M+H]^+$.

【0461】[參考例 O11](4-{[4-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,3-噻唑-2-基]氧基}-2-氟苯基)胺基甲酸 三級丁酯

【0462】

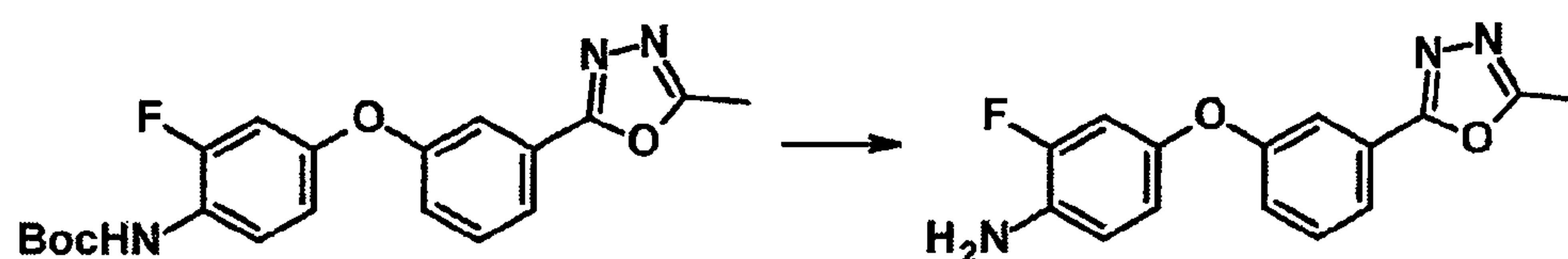


【0463】於 2- {4-[(三級丁氧基羰基)胺基]-3-氟苯氧基}-1,3-噻唑-4-甲酸 (902 mg, 2.55 mmol)、環丙甲醯肼 (cyclopropanecarboxylic acid hydrazide)(386 mg, 3.86 mmol)、三乙基胺(1.1 mL, 7.6 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺 (10 mL)溶液中，於室溫添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎂 3-氧化物六氟磷酸鹽(1.45 g, 3.82 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌一晚。於反應混合物中添加水而稀釋，使用乙酸乙酯而萃取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，過濾不溶物，減壓濃縮。將獲得的殘留物 (1.31 g)、三乙基胺(1.8 mL, 13 mmol)、對甲苯磺醯氯(983 mg, 5.15 mmol)之氯仿(50 mL)懸浮液於室溫攪拌 6 小時。進一步在室溫於反應混合物中添加三乙基胺(1.1 mL, 7.6 mmol)及對甲苯磺醯氯(973 mg, 5.10 mmol)，並於室溫攪拌一晚。將反應液減壓下濃縮，將殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化。藉由減壓下使其於 60°C 乾燥，而獲得標題化合物(950 mg, 2.27 mmol, 產率 89.2%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.07-1.31(4H, m), 1.54(9H, s), 2.13-2.28(1H, m), 6.65-6.78(1H, m), 7.03-7.19(2H, m), 7.55-7.69(1H, m), 8.09-8.22(1H, m).

【0464】[參考例 P1] 2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯胺

【0465】

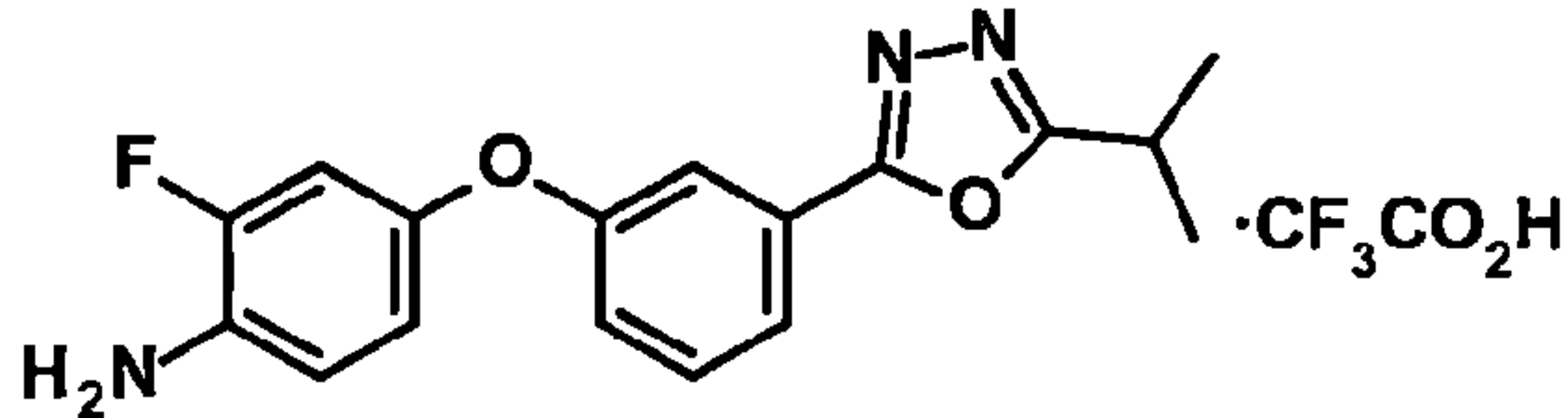
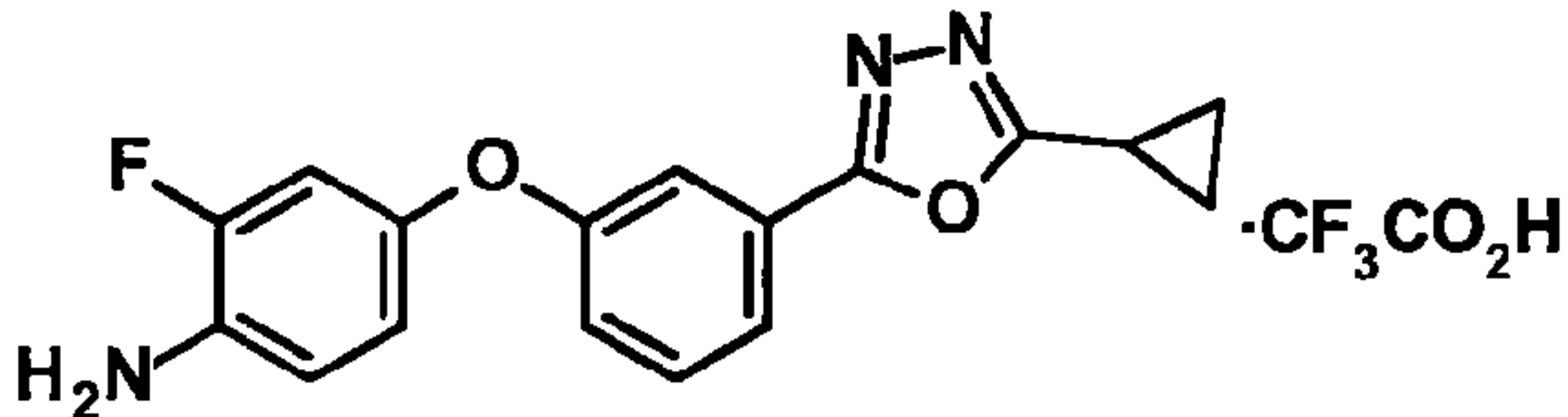
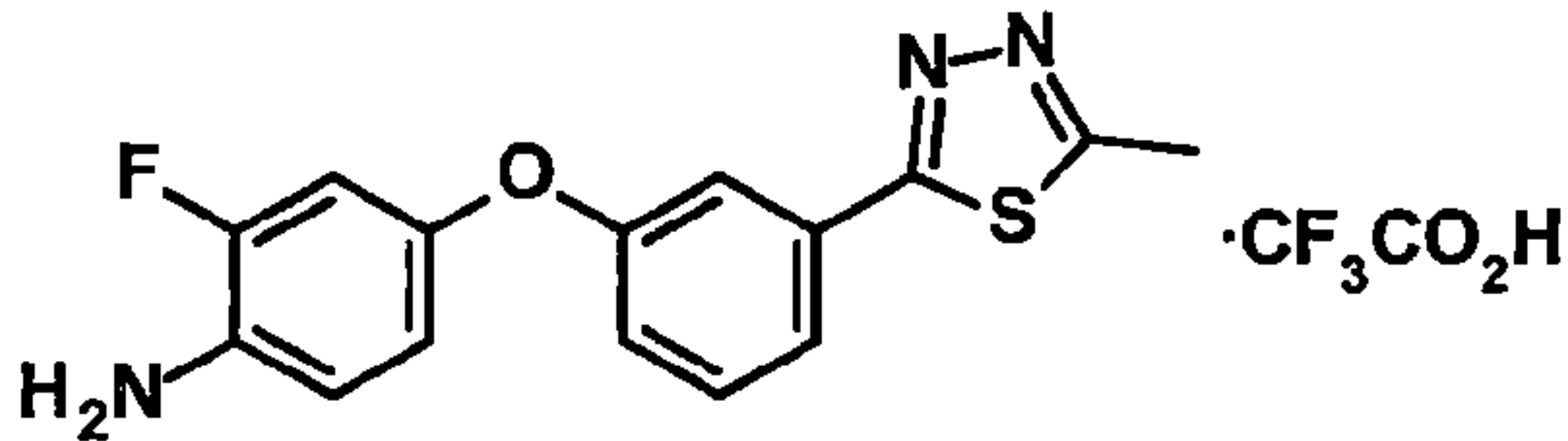


【0466】一邊將{2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯基}胺基甲酸三級丁酯(6.71 g, 17.4 mmol)之二氯甲烷(80 mL)溶液一邊置於水浴，一邊添加三氟乙酸(20 mL)，於室溫攪拌3小時。將反應混合物減壓濃縮，使用二氯甲烷而進行共沸操作，獲得殘留物(15.0 g)。將獲得的殘留物之一部分(7.90 g)以二氯甲烷稀釋，冰溫冷卻下，使用0.2 mol/L 氫氧化鈉水溶液而中和。將有機層及水層分離後，水層以二氯甲烷萃取。合併有機層，並以無水硫酸鈉乾燥。過濾不溶物後減壓濃縮，將獲得的殘留物以胺基矽膠管柱層析(二氯甲烷)純化，將獲得的粗純化物以己烷/二乙基醚混合溶劑固化，減壓乾燥而獲得標題化合物(2.18 g, 7.63 mmol, 產率43.8%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 2.61(3H, s), 3.66(2H, br s), 6.68-6.84(3H, m), 7.10-7.13(1H, m), 7.43(1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.53-7.57(1H, m), 7.69-7.74(1H, m). MS m/s 286 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0467】藉由與參考例P1之前半步驟相同的方法，自對應的中間體合成以下之化合物。

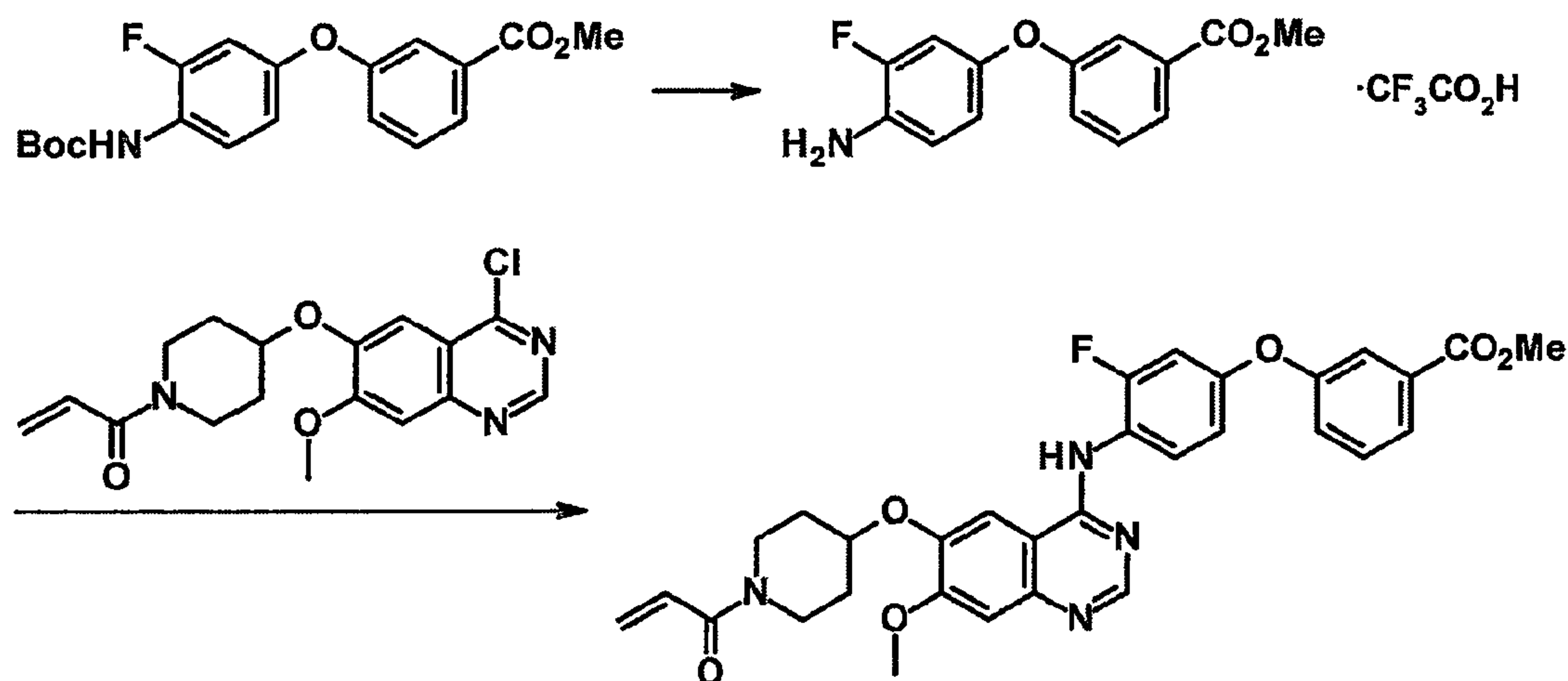
【0468】[表23]

參考例	化合物	中間體
P 2	2-氟-4-{3-[5-(丙烷-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯氧基}苯胺三氟乙酸鹽 	參考例 O 7
P 3	4-[3-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]-2-氟苯胺三氟乙酸鹽  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.24-1.27(4H, m), 2.28-2.35(1H, m), 6.71-6.75(1H, m), 6.80(1H, dd, J = 11.6, 2.4 Hz), 6.88(1H, t, J = 9.2 Hz), 7.13(1H, dd, J = 7.3, 2.4 Hz), 7.45(1H, t, J = 7.9 Hz), 7.53-7.54(1H, m), 7.70-7.67(1H, m).	參考例 O 9
P 4	2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯氧基]苯胺三氟乙酸鹽 	參考例 O 10

【0469】[參考例 Q1]

3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯醯基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-基)胺基]苯氧基}苯甲酸甲酯

【0470】

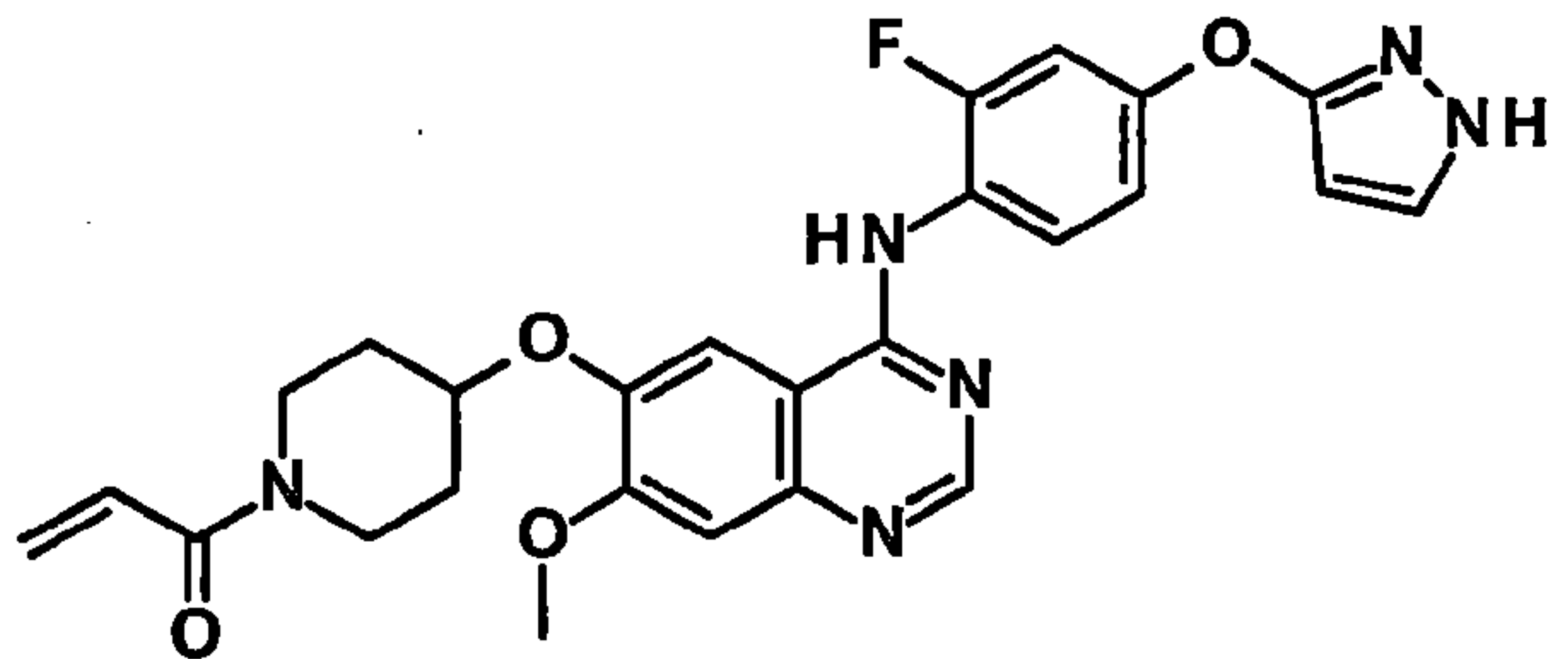
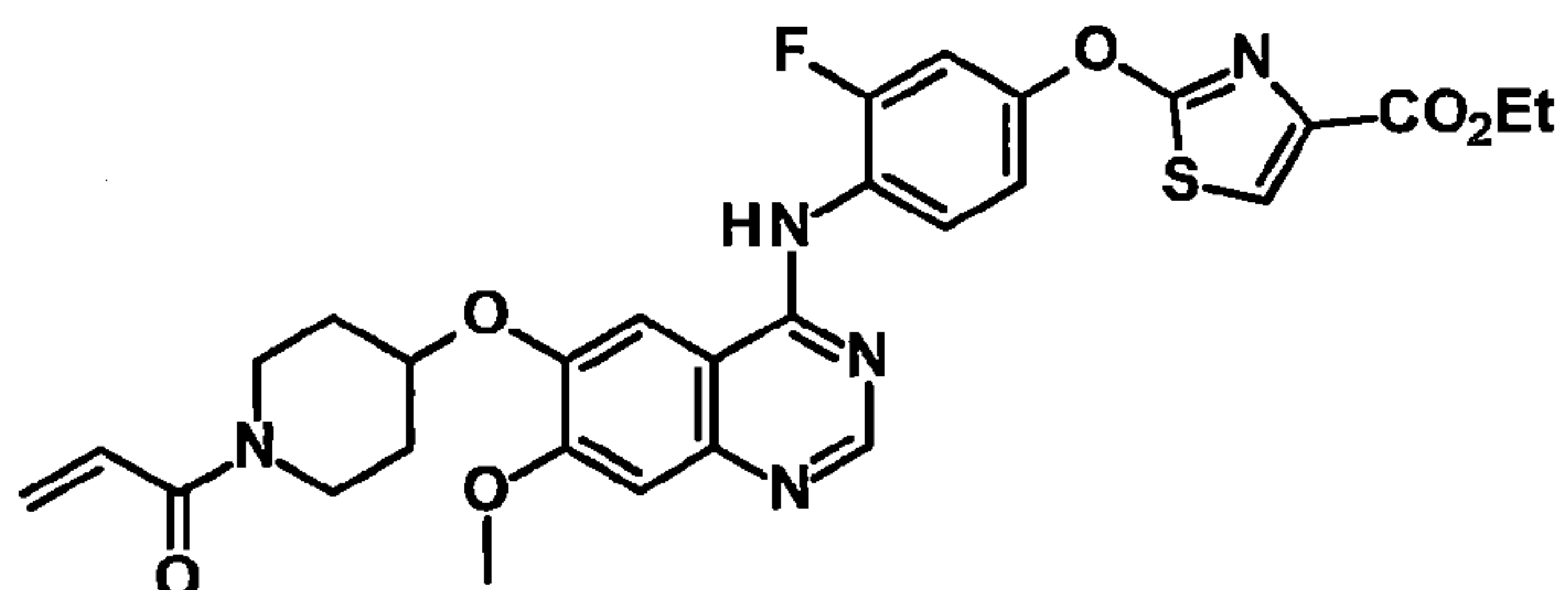


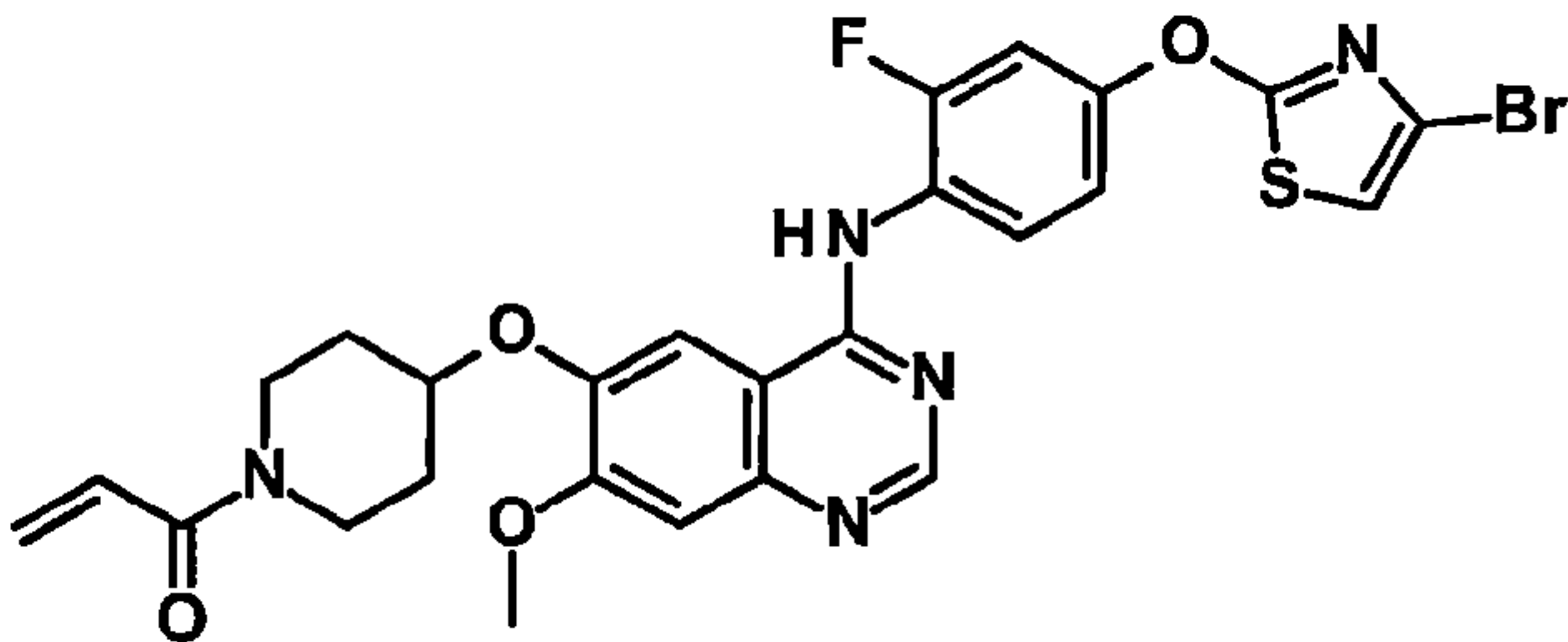
【0471】於 3- $\{4-[(\text{三級丁氧基羰基})\text{胺基}]-3\text{-氟苯氧基}\}$ 苯甲酸甲酯(純度 93%, 2.50 g, 6.40 mmol)之二氯甲烷(15 mL)溶液中, 於室溫添加三氟乙酸(5 mL), 並於室溫攪拌 5 小時。於減壓濃縮反應混合物而獲得的殘留物中添加甲苯而進行共沸操作。於獲得的殘留物中添加 2-丙醇(40 mL)及 1- $\{4-[(4\text{-氯-}7\text{-甲氧基喹啉-}6\text{-基})\text{氧基}]\text{哌啶-}1\text{-基}\}$ 丙-2-烯-1-酮(2.11 g, 6.07 mmol), 並於 50°C 攪拌 3 小時。反應混合物以氯仿稀釋, 添加胺基矽膠而過濾不溶物後, 使用氯仿/甲醇(9:1)混合溶劑而溶出。將溶出液減壓濃縮而獲得的殘留物以矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇)純化, 獲得標題化合物(3.36 g, 5.86 mmol, 產率 96.6%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.88-2.11(4H, m), 3.49-3.62(1H, m), 3.67-3.77(1H, m), 3.82-4.04(2H, m), 3.91(3H, s), 4.02(3H, s), 4.67-4.76(1H, m), 5.72(1H, dd, $J = 10.7, 1.8$ Hz), 6.31(1H, dd, $J = 17.1, 1.8$ Hz), 6.63(1H, dd, $J = 17.1, 10.7$ Hz), 6.84-6.94(2H, m), 7.15-7.19(1H, m), 7.21-7.33(3H, m), 7.45(1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.68-7.71(1H, m), 7.83(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.33-8.41(1H, m), 8.68(1H, s).
MS m/z : 573 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0472】藉由同樣的方法，自對應的中間體合成以下之化合物。

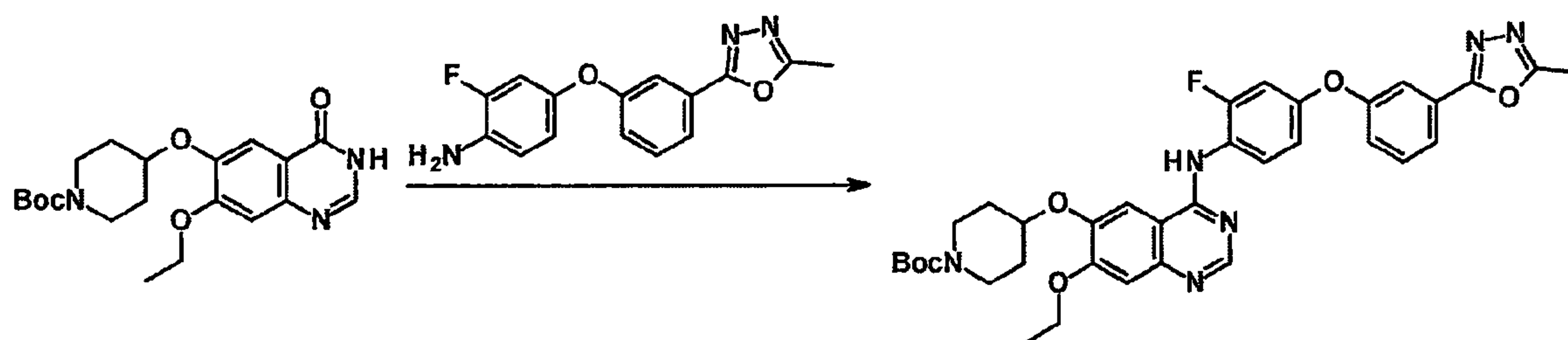
【0473】[表 24]

參考例	化合物	中間體
Q2	1-[4-({4-[2-氟-4-(1H-吡唑-3-基氧基)苯胺基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮  ¹H-NMR(DMSO-D₆)δ: 1.67-1.79(2H, m), 1.95-2.06(2H, m), 3.44-3.54(2H, m), 3.81-3.91(2H, m), 3.94(3H, s), 4.69-4.78(1H, m), 5.65(1H, dd, J = 10.6, 2.4 Hz), 5.91-5.96(1H, m), 6.08(1H, dd, J = 16.7, 2.4 Hz), 6.77(1H, dd, J = 16.7, 10.6 Hz), 6.93-6.99(1H, m), 6.99-7.06(1H, m), 7.20(1H, s), 7.47(1H, t, J = 9.1 Hz), 7.66(1H, s), 7.89(1H, s), 8.32(1H, s), 9.17(1H, s), 12.26(1H, br s). MS m/z: 505 [M+H]⁺.	參考例 D1
Q3	2-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯醯基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-基)胺基]苯氧基}-1,3-噻唑-4-甲酸乙酯  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.39(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.91-2.09(4H, m), 3.51-3.62(1H, m), 3.68-3.78(1H, m), 3.83-3.98(2H, m), 4.02(3H, s), 4.39(2H, q, J = 7.2 Hz), 4.69-4.77(1H, m), 5.72(1H, dd, J = 10.4, 1.8 Hz), 6.31(1H, dd, J = 16.6, 1.8 Hz), 6.63(1H, dd, J = 16.6, 10.4 Hz), 7.17-7.29(4H, m), 7.32(1H, s), 7.76(1H, s), 8.59(1H, t, J = 9.2 Hz), 8.70(1H, s). MS m/z: 594 [M+H]⁺.	參考例 C11

Q4	1-{4-[(4-{4-[(4-溴-1,3-噻唑-2-基)氧基]-2-氟苯胺基}-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮  $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ: 1.61-1.77 (2H, m), 1.98-2.12 (2H, m), 3.37-3.57 (2H, m), 3.83-3.99 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.72-4.83 (1H, m), 5.69 (1H, dd, $J = 10.4, 2.5$ Hz), 6.12 (1H, dd, $J = 16.9, 2.5$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 16.9, 10.4$ Hz), 7.23 (1H, s), 7.30-7.35 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.57 (1H, dd, $J = 10.4, 2.5$ Hz), 7.66 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.89 (1H, s), 8.39 (1H, s), 9.52 (1H, s). MS m/z: 600 [$\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{H}$]$^+$, 602 [$\text{M}(^{81}\text{Br})+\text{H}$]$^+$.	參考例 C12
----	---	------------

【0474】[參考例 Q5] 4-[(7-乙氧基-4-{2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯胺基}喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-甲酸 三級丁酯

【0475】



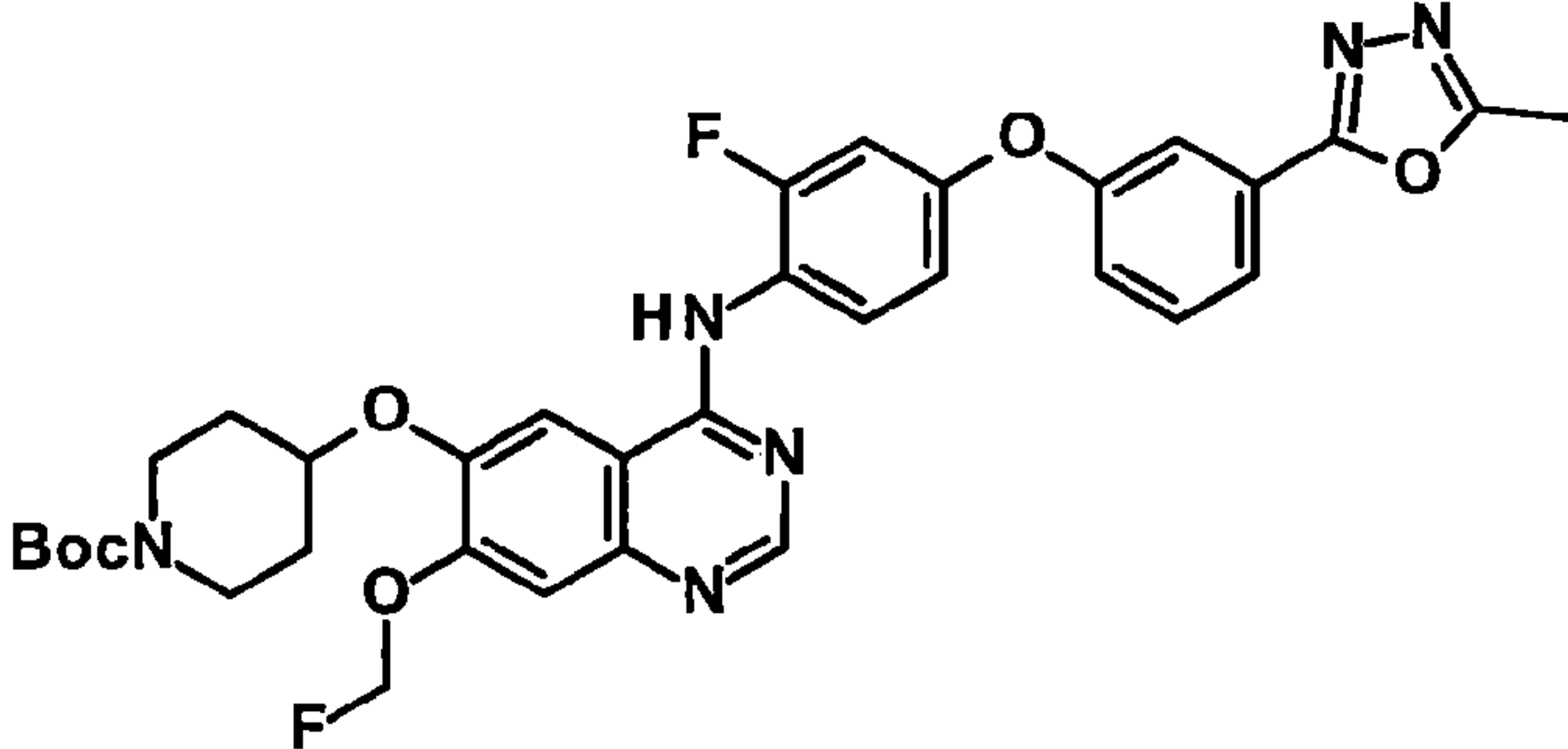
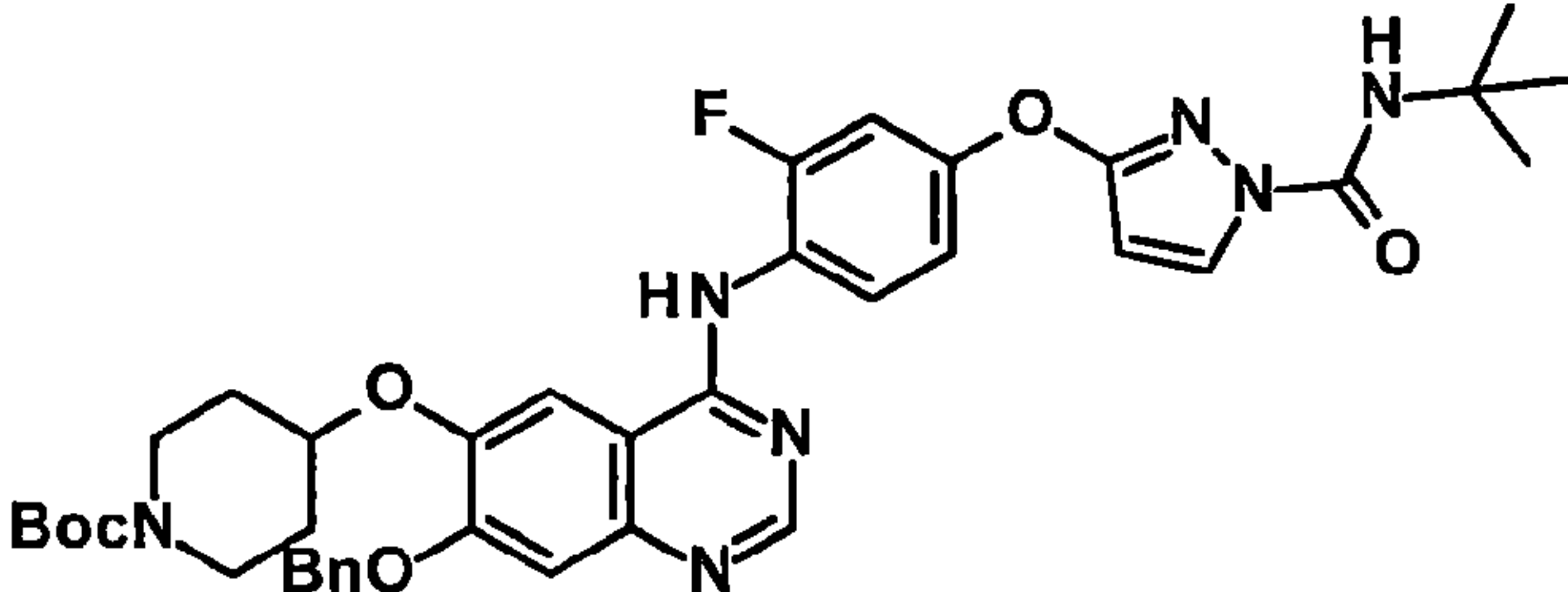
【0476】於 4-[(7-乙氧基-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-甲酸 三級丁酯(145 mg, 0.372 mmol)之乙腈(5 mL)懸浮液中，添加 1H-苯并三唑-1-基氧基-參(二甲基胺基)鎘六氟磷酸鹽(214 mg, 0.484 mmol)、1,8-二氮雜雙環[5,4,0]-7-十一烯(0.083 mL, 0.56 mmol)，並於室溫攪拌 1 小時。將反應液減壓下濃縮，於獲得的殘留物之 2-丙醇(5 mL)懸浮液中，添加 2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯胺(106

mg, 0.372 mmol)、三氟乙酸(0.128 mL, 1.68 mmol), 並於室溫攪拌 16 小時。將反應液減壓下濃縮, 於獲得的殘留物中添加飽和碳酸氫鈉水, 以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鈉乾燥。濾除不溶物後, 藉由減壓下濃縮, 以矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇)純化, 而獲得標題化合物(240 mg, 0.365 mmol, 產率 98.2%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.48(9H, s), 1.54(3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.85-1.88(2H, m), 1.95-1.98(2H, m), 2.62(3H, s), 3.34-3.40(2H, m), 3.74-3.78(2H, m), 4.23(2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.62-4.63(1H, m), 6.89-6.94(2H, m), 7.19-7.95(5H, m), 7.51(1H, $J = 7.9$ Hz), 7.81(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.28(1H, t, $J = 8.8$ Hz), 8.63(1H, s). MS m/z : 657 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0477】藉由同樣的方法, 自對應的中間體合成以下之化合物。

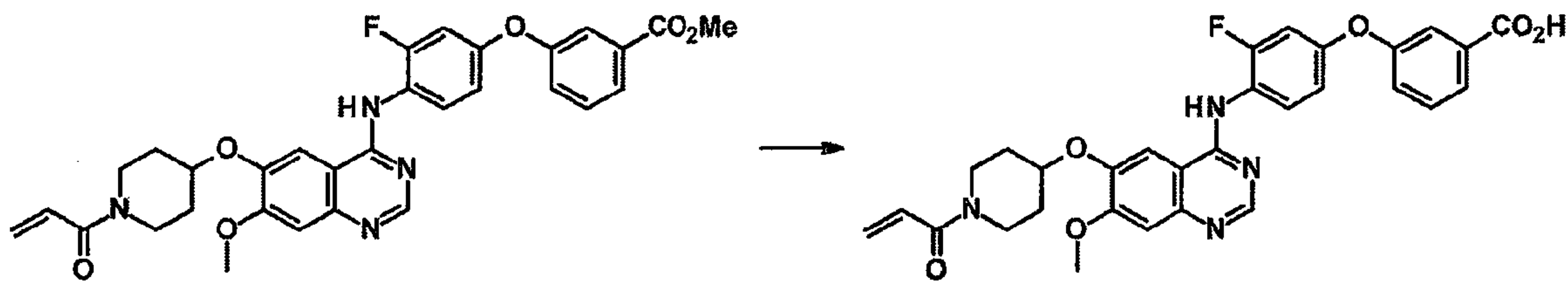
【0478】[表 25]

參考例	化合物	中間體
Q6	4 - {[7-(氟甲氧基)-4-{2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯胺基}喹唑啉-6-基]氧基}哌啶-1-甲酸 三級丁酯  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.48(9H, s), 1.89-1.90(2H, m), 1.99-2.01(2H, m), 2.62(3H, s), 3.36-3.42(2H, m), 3.76-3.78(2H, m), 4.66-4.67(1H, m), 5.91(2H, d, $J = 53.1\text{ Hz}$), 6.92-6.95(2H, m), 7.22-7.28(3H, m), 7.51(1H, t, $J = 7.9\text{ Hz}$), 7.62(1H, s), 7.69(1H, s), 7.81(1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$), 8.41(1H, t, $J = 9.2\text{ Hz}$), 8.70(1H, s). MS m/z: 661 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	參考例 A10
		參考例 P1
Q7	4 - {[7-(苄氧基)-4-(4-{[1-(三級丁基胺甲醯基)-1H-吡唑-3-基]氧基}-2-氟苯胺基)喹唑啉-6-基]氧基}哌啶-1-甲酸 三級丁酯  MS m/z: 726 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	參考例 A11
		參考例 N7
Q8	4 - [(4-{2-氟-4-[(1-{[2-($^2\text{H}_3$)甲基($^2\text{H}_6$)丙烷-2-基]胺甲醯基)-1H-吡唑-3-基]氧基]苯胺基}-7-[($^2\text{H}_3$)甲基氧基]喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-甲酸 三級丁酯	參考例 A12

	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.48(9H, s), 1.86-1.90(2H, m), 1.99-2.00(2H, m), 3.30-3.37(2H, m), 3.80-3.82(2H, m), 4.59-4.63(1H, m), 5.99(1H, d, J = 3.1 Hz), 6.80(1H, br s), 7.05-7.06(2H, m), 7.15(1H, br s), 7.20(1H, s), 7.29(1H, s), 8.13(1H, d, J = 3.1 Hz), 8.44(1H, t, J = 9.2 Hz), 8.68(1H, s). MS m/z: 662 [M+H]⁺.	參考例 N10
--	---	--------------------

【0479】[參考例 R1] 3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯醯基)哌啶-4-基]氧基}喹啉-4-基)胺基]苯氧基}苯甲酸

【0480】



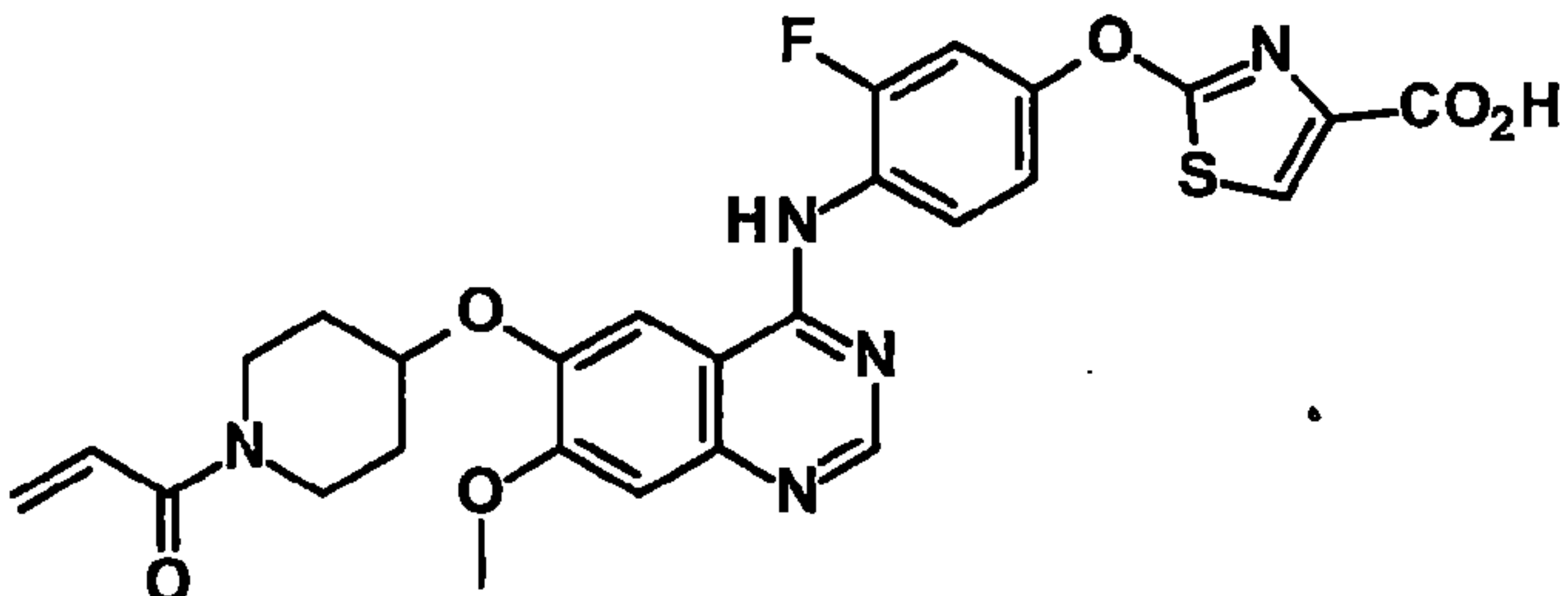
【0481】於 3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯醯基)哌啶-4-基]氧基}喹啉-4-基)胺基]苯氧基}苯甲酸甲酯(3.36 g, 5.86 mmol)之 1,4-二噁烷(10 mL)、四氫呋喃(20 mL)混合溶液中，於室溫添加 4 mol/L 氫氧化鋰水溶液(3.0 mL)、水(7 mL)，於 50℃攪拌 3 小時。在室溫於反應混合物中添加 1 mol/L 鹽酸(12 mL)並減壓濃縮。於獲得的殘留物中添加水而作成漿料，濾取固體，以水、己烷及二乙基醚洗淨後，減壓乾燥，獲得標題化合物(3.21 g, 5.75 mmol, 產率 98.2%)。

¹H-NMR(DMSO-D₆)δ: 1.59-1.78(2H, m), 1.98-

2.11(2H, m), 3.24-3.54(2H, m), 3.84-3.99(2H, m), 3.94(3H, s), 4.72-4.82(1H, m), 5.69(1H, dd, J = 10.3, 2.4 Hz), 6.12(1H, dd, J = 17.0, 2.4 Hz), 6.86(1H, dd, J = 17.0, 10.3 Hz), 6.97(1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 7.16(1H, dd, J = 11.2, 2.7 Hz), 7.22(1H, s), 7.41(1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 7.48-7.64(3H, m), 7.76(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.89(1H, s), 8.36(1H, s), 9.45(1H, br, s), 13.15(1H, br, s). MS m/z: 559 [M+H]⁺.

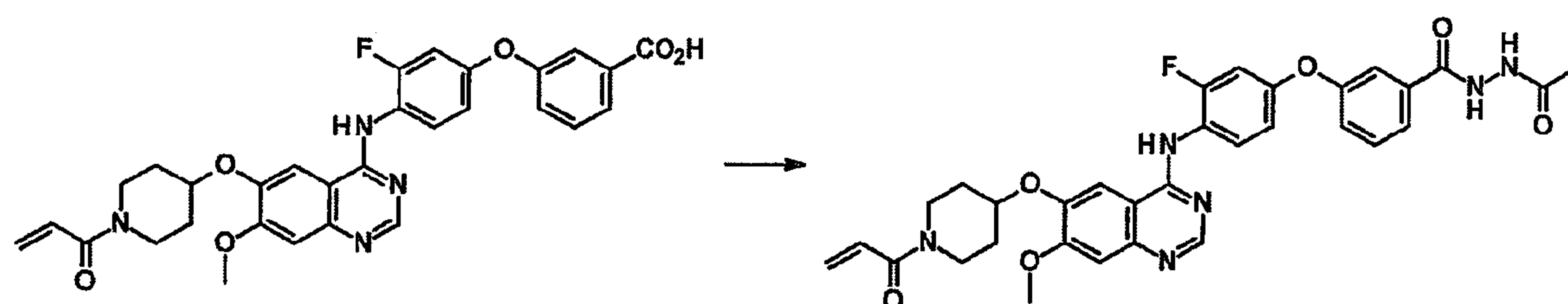
【0482】藉由同樣的方法，自對應的中間體合成以下之化合物。

【0483】[表 26]

參考例	化合物	中間體
R2	2- {3- 氟-4- [(7- 甲氧基-6- {[1-(丙-2- 烯醯基) 哌啶-4- 基] 氧基} 喹啉-4- 基) 胺基] 苯氧基} -1,3- 噻唑-4- 甲酸  ¹H-NMR(DMSO-D₆)δ: 1.60-1.77(2H, m), 1.98-2.14(2H, m), 3.40-3.55(2H, m), 3.84-4.02(2H, m), 3.96(3H, s), 4.77-4.91(1H, m), 5.69(1H, dd, J = 10.4, 2.1 Hz), 6.12(1H, dd, J = 16.6, 2.1 Hz), 6.86(1H, dd, J = 16.6, 10.4 Hz), 7.25(1H, s), 7.31-7.38(1H, m), 7.52-7.70(2H, m), 7.99-8.09(2H, m), 8.52(1H, s), 10.10(1H, br s), 13.09(1H, br s). MS m/z: 566 [M+H]⁺.	參考例 Q3

【0484】[參考例 R3] N'-乙醯基-3- {3- 氟-4- [(7- 甲氧基-6- {[1-(丙-2- 烯醯基) 哌啶-4- 基] 氧基} 喹啉-4- 基) 胺基] 苯氧基} 苯甲醯肼

【0485】



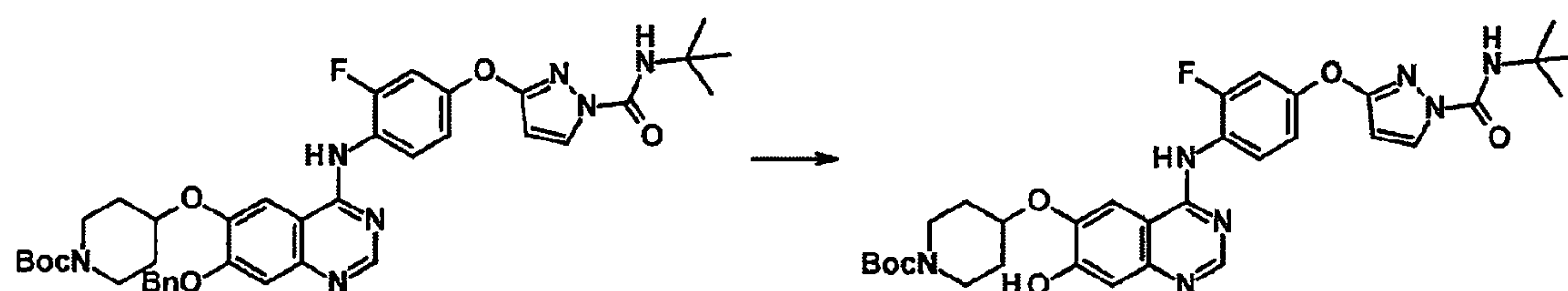
【0486】於 3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯醯基)哌啶-4-基]氧基}喹啉-4-基)胺基]苯氧基}苯甲酸(303 mg, 0.542 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺(0.12 mL, 0.71 mmol)及乙醯肼(55.2 mg, 0.745 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(2.8 mL)混合物中，於室溫添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎂 3-氧化物六氟磷酸鹽(267 mg, 0.703 mmol)，並於室溫攪拌 4 小時。進一步於反應混合物中添加 N,N-二異丙基乙基胺(0.092 mL, 0.54 mmol)、乙醯肼(20 mg, 0.27 mmol)、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎂 3-氧化物六氟磷酸鹽(103 mg, 0.271 mmol)及 N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)，於室溫攪拌 3 小時。邊攪拌反應混合物一邊滴加到飽和碳酸氫鈉水(40 mL)中，濾取生成的固體，以水、己烷及二乙基醚洗淨後，減壓乾燥而獲得標題化合物(305 mg, 0.497 mmol, 產率 91.7%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.60-1.78(2H, m), 1.91(3H, s), 1.99-2.11(2H, m), 3.19-3.56(2H, m), 3.84-3.99(2H, m), 3.94(3H, s), 4.72-4.81(1H, m), 5.69(1H, dd, $J = 10.6, 2.4$ Hz), 6.12(1H, dd, $J = 16.7, 2.4$ Hz), 6.86(1H, dd, $J = 16.7, 10.6$ Hz), 6.91-6.97(1H, m), 7.13(1H, dd, $J = 11.2, 2.7$ Hz), 7.21(1H, s), 7.35(1H, dd, $J = 7.6, 2.1$ Hz), 7.49-

7.62(3H, m), 7.70(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.89(1H, s), 8.36(1H, s), 9.44(1H, s), 9.91(1H, s), 10.38(1H, s).

【0487】[參考例 S1] 4-{{4-(4-{{1-(三級丁基胺甲醯基)-1H-吡啶-3-基}氧基}-2-氟苯胺基)-7-羥基喹啉-6-基}氧基}哌啶-1-甲酸 三級丁酯

【0488】



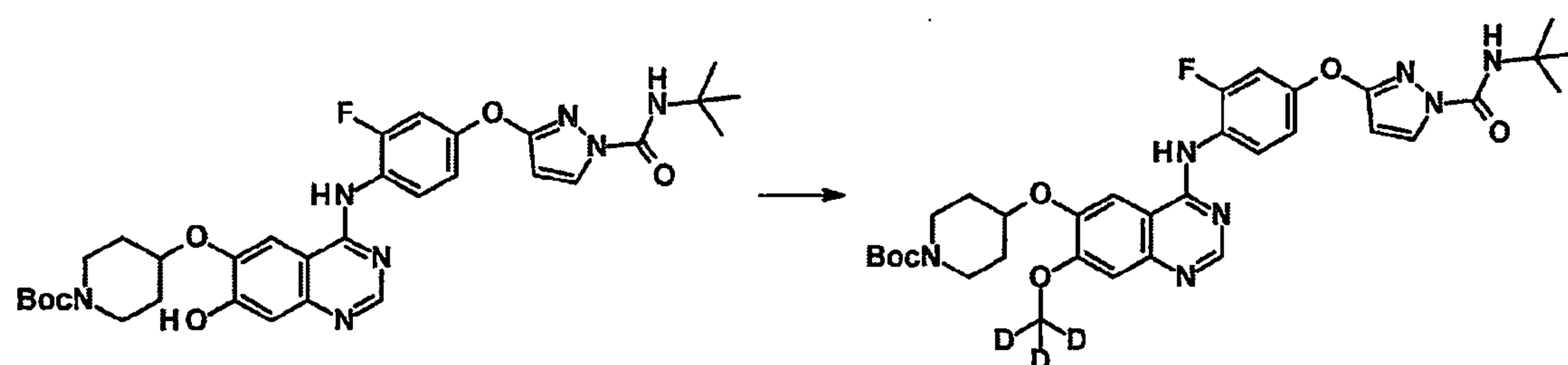
【0489】於 4-{{7-(苄氧基)-4-(4-{{1-(三級丁基胺甲醯基)-1H-吡啶-3-基}氧基}-2-氟苯胺基)喹啉-6-基}氧基}哌啶-1-甲酸 三級丁酯(1.80 g, 2.50 mmol)之乙醇(50 mL)溶液中，添加 20%氫氧化鈣碳(360 mg)，於氫氣環境下，於室溫攪拌 3.5 小時。濾除不溶物後，藉由減壓下濃縮，以矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇)純化，而獲得標題化合物(1.48 g, 2.33 mmol, 產率 93.2%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$: 1.45(9H, s), 1.48(9H, s), 1.72-1.90(2H, m), 2.03-2.17(2H, m), 3.21-3.40(2H, m), 3.85-3.97(2H, m), 4.73-4.86(1H, m), 6.17(1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.06-7.24(2H, m), 7.13(1H, s), 7.19(1H, br s), 7.56(1H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.85(1H, s), 7.90(1H, s), 8.19(1H, d, $J = 3.1$ Hz), 8.36(1H, s). MS m/z : 636 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0490】[參考例 S2] 4-({4-(4-{{1-(三級丁基胺甲醯基)-1H-吡啶-3-基}氧基}-2-氟苯胺基)-7-[($^2\text{H}_3$)甲基氧基]喹啉-

6-基}氧基)哌啶-1-甲酸 三級丁酯

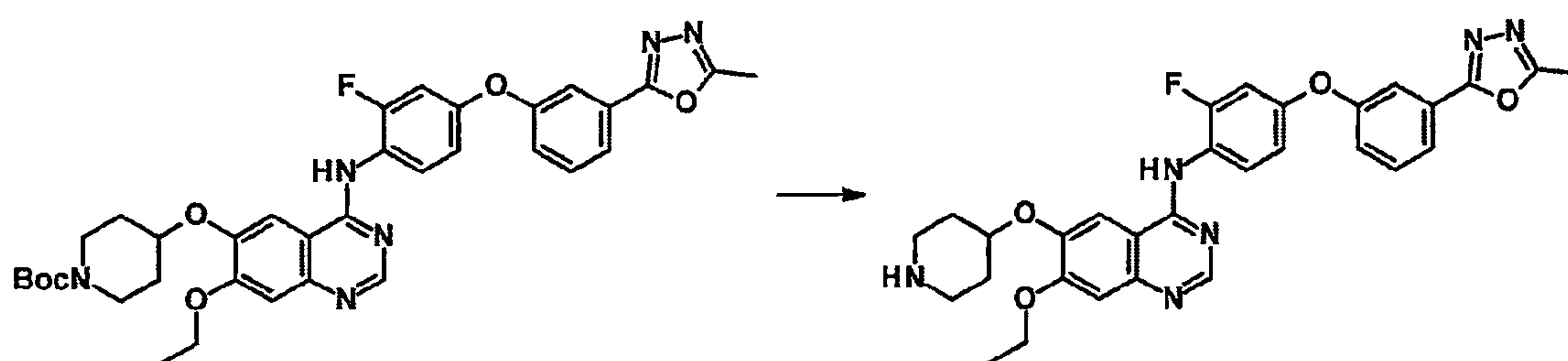
【0491】



【0492】於 4- {[4-(4-{[1-(三級丁基胺甲醯基)-1H-吡唑-3-基]氧基}-2-氟苯胺基)-7-羥基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-甲酸 三級丁酯(64 mg, 0.10 mmol)之四氫呋喃(5 mL)溶液中，添加甲醇-d₄(0.75 mL)、三苯膦(79 mg, 0.30 mmol)、偶氮二甲酸雙(2-甲氧基乙基)(70 mg, 0.30 mmol)，並於室溫攪拌 40 分鐘。濃縮反應液後，藉由以胺基矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈粗生成物之標題化合物。

【0493】[參考例 T1] 7-乙氧基-N-{2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯基}-6-[(哌啶-4-基)氧基]喹啉-4-胺

【0494】

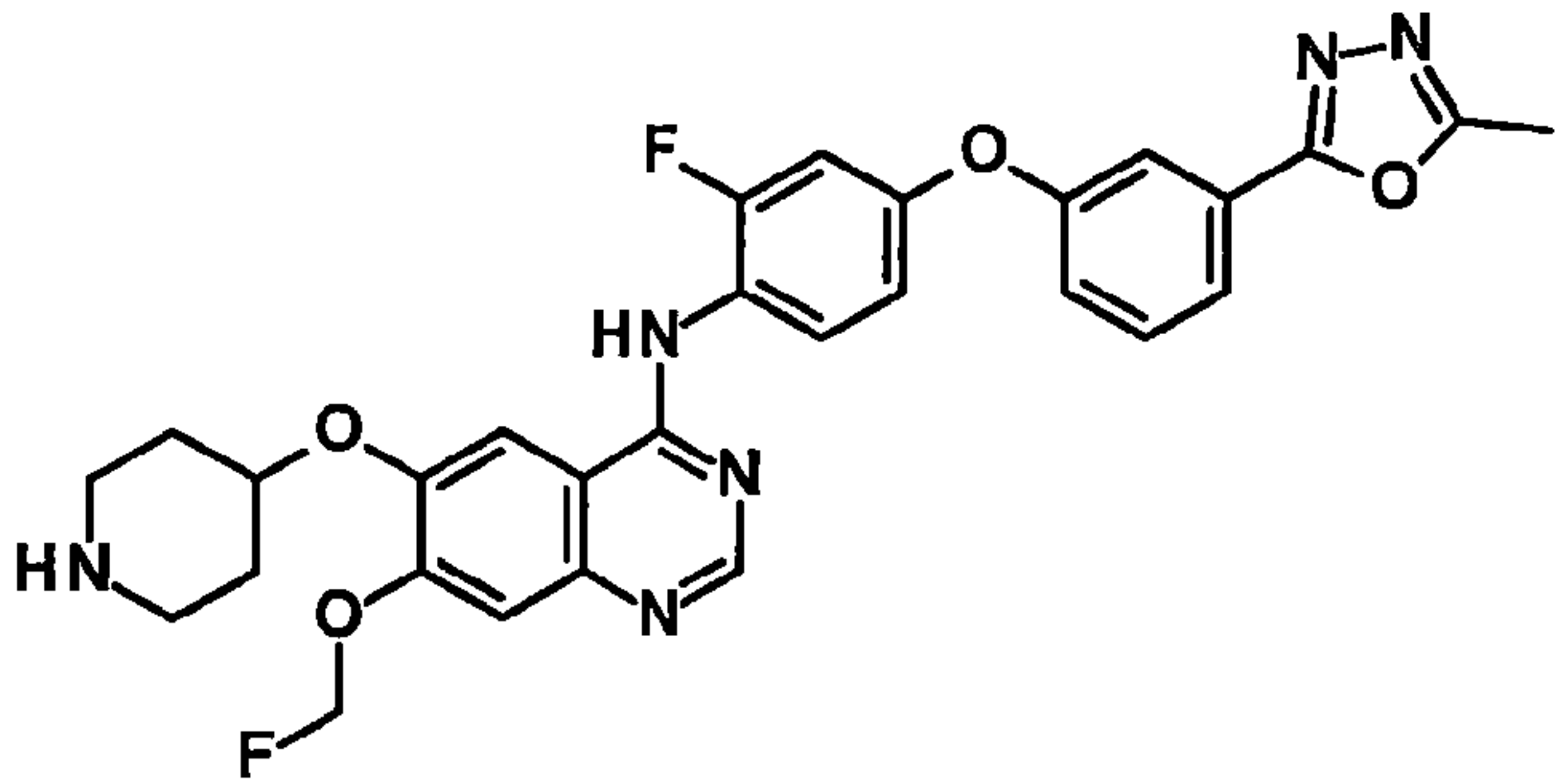
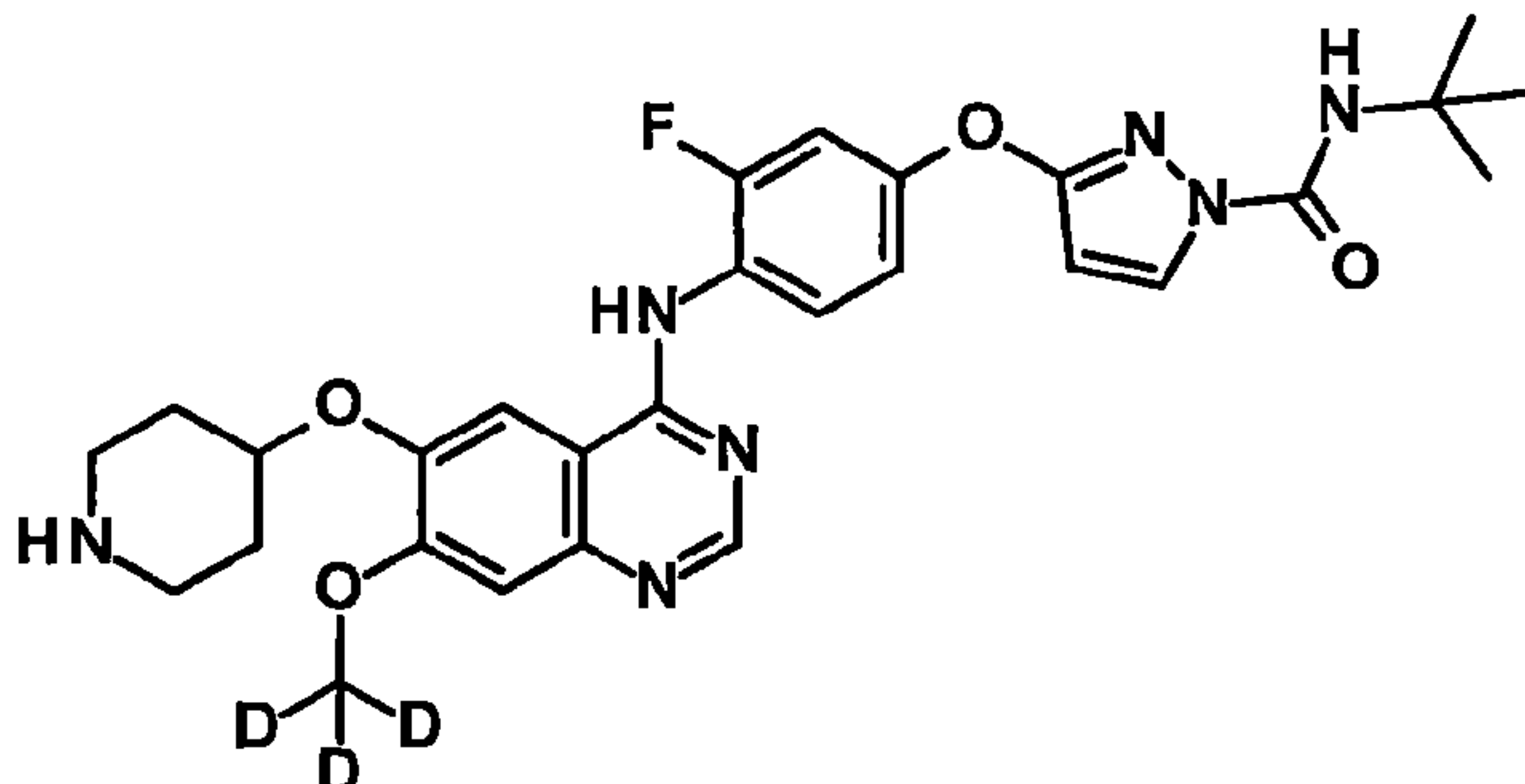
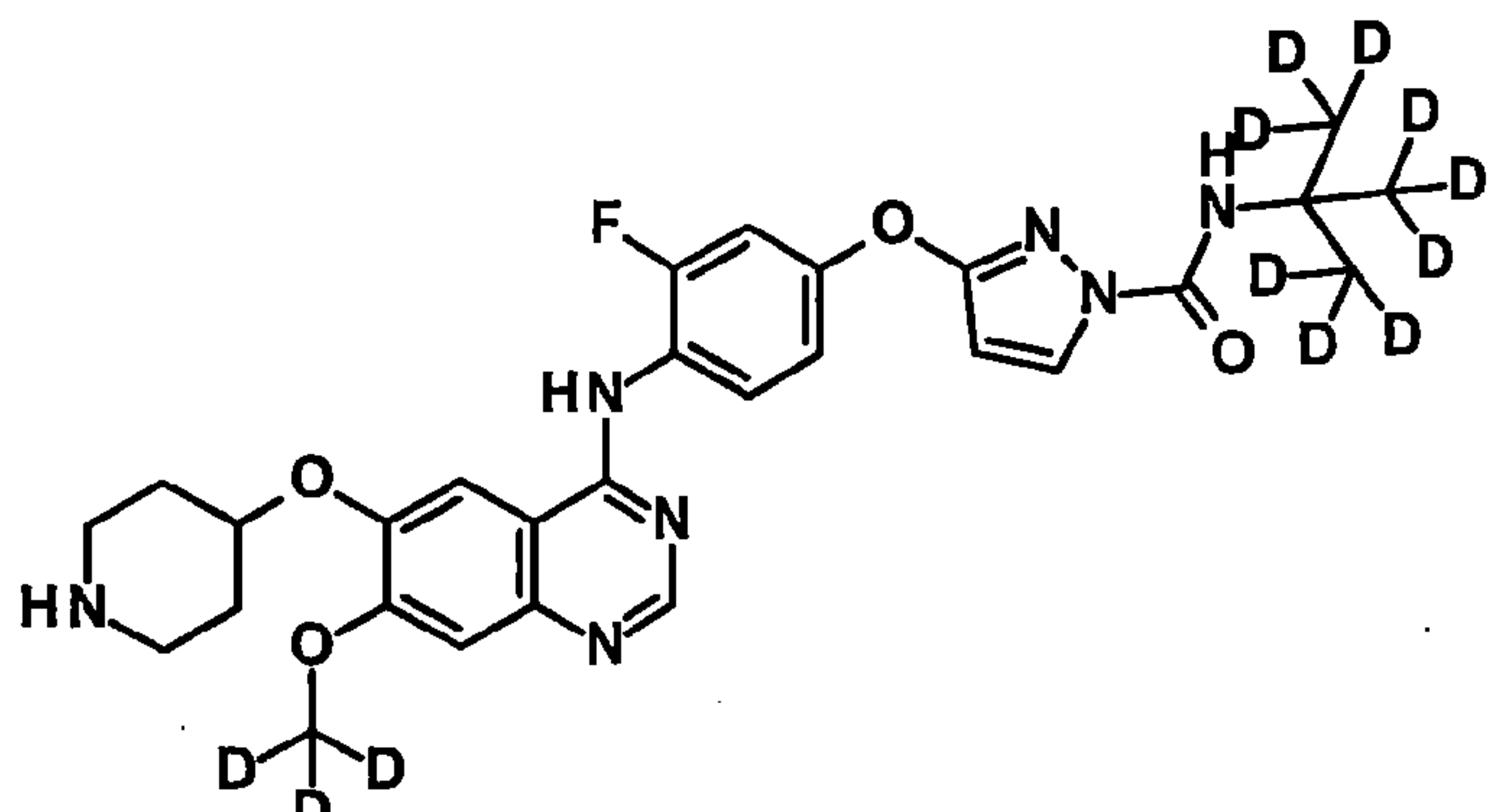


【0495】於 4-[(7-乙氧基-4-{2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯胺基}喹啉-6-基)氧基]哌啶-1-甲酸 三級丁酯(240 mg, 0.365 mmol)之二氯甲烷(6 mL)溶液中，添加三氟乙酸(1.5 mL)，並於室溫攪拌 2 小時。將反應液減壓下濃

縮，於獲得的殘留物中添加飽和碳酸氫鈉水，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。濾除不溶物後，減壓下濃縮，獲得呈粗生成物之標題化合物。

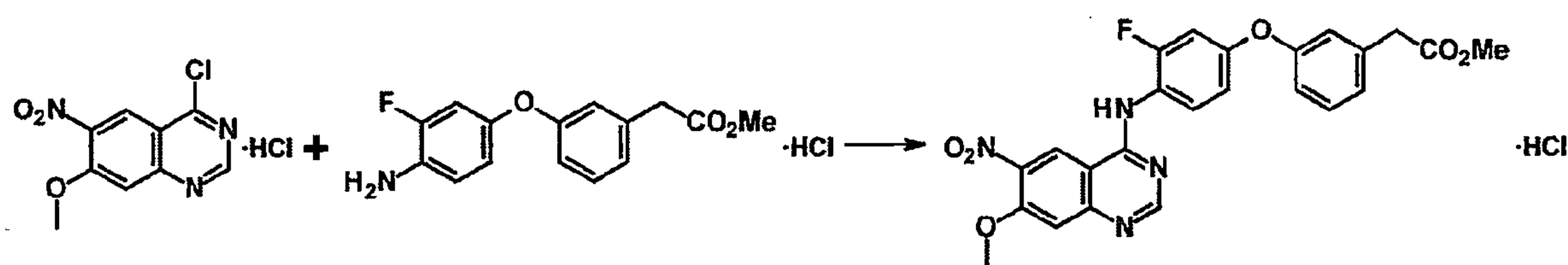
【0496】藉由同樣的方法，自對應的中間體合成以下之化合物。

【0497】[表 27]

參考例	化合物	中間體
T2	7-(氟甲氧基)-N-{2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯基}-6-[(哌啶-4-基)氧基]喹唑啉-4-胺  MS m/z: 561 [M+H]⁺.	參考例 Q6
T3	N-三級丁基-3-[3-氟-4-({7-[(²H₃)甲基氧基]-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-基}胺基)苯氧基]-1H-吡唑-1-甲醯胺  MS m/z: 553 [M+H]⁺.	參考例 S2
T4	3-[3-氟-4-({7-[(²H³)甲基氧基]-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-基}胺基)苯氧基]-N-[2-(²H₃)甲基(²H₆)丙烷-2-基]-1H-吡唑-1-甲醯胺  MS m/z: 562 [M+H]⁺.	參考例 Q8

【0498】[參考例 U1](3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-硝基喹唑啉-4-基)胺基]苯氧基}苯基)乙酸甲酯鹽酸鹽

【0499】

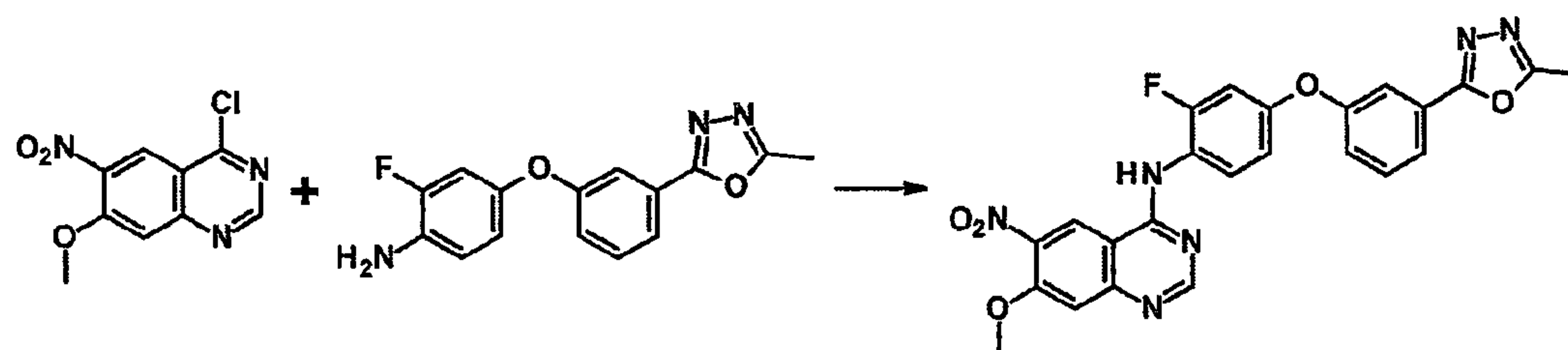


【0500】將[3-(4-胺基-3-氟苯氧基)苯基]乙酸甲酯鹽酸鹽(1.68 g, 5.39 mmol)、4-氯-7-甲氧基-6-硝基喹啉鹽酸鹽(1.66 g, 6.00 mmol)之2-丙醇(30 mL)懸浮液，於50℃攪拌1.5小時。進一步於反應液中添加4-氯-7-甲氧基-6-硝基喹啉鹽酸鹽(188 mg, 0.680 mmol)，於50℃攪拌30分鐘。將反應液靜置冷卻後，減壓下濃縮。於殘留物中添加乙酸乙酯，濾取不溶物。獲得的固體於減壓下60℃乾燥，獲得標題化合物(2.77 g, 5.38 mmol, 產率99.8%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 3.63(3H, s), 3.75(2H, s), 4.10(3H, s), 6.85-7.20(5H, m), 7.32-7.59(3H, m), 8.79(1H, s), 9.37(1H, s), 11.17(1H, br s). MS m/z : 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0501】[參考例 U2] N-{2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯基}-7-甲氧基-6-硝基喹啉-4-胺

【0502】



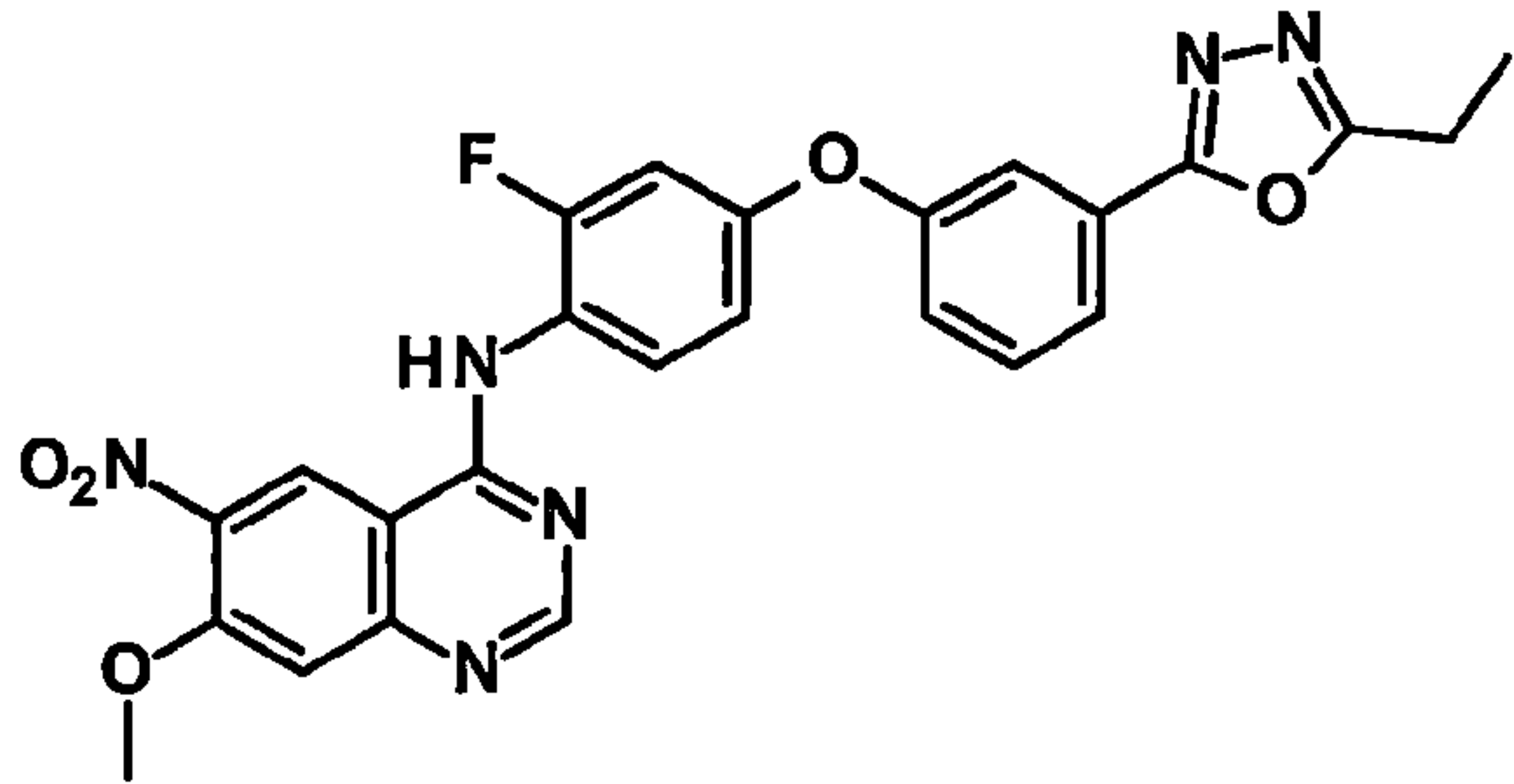
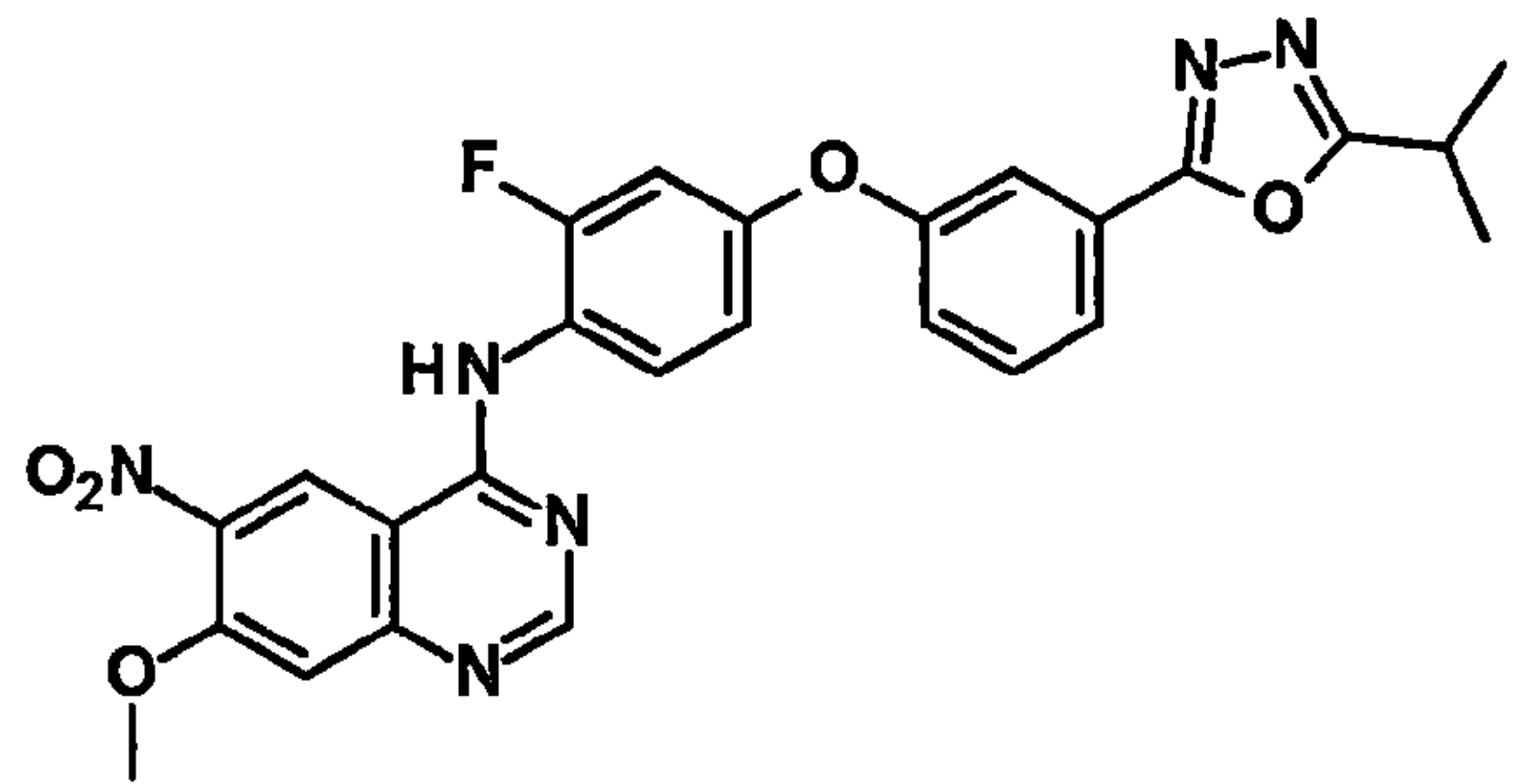
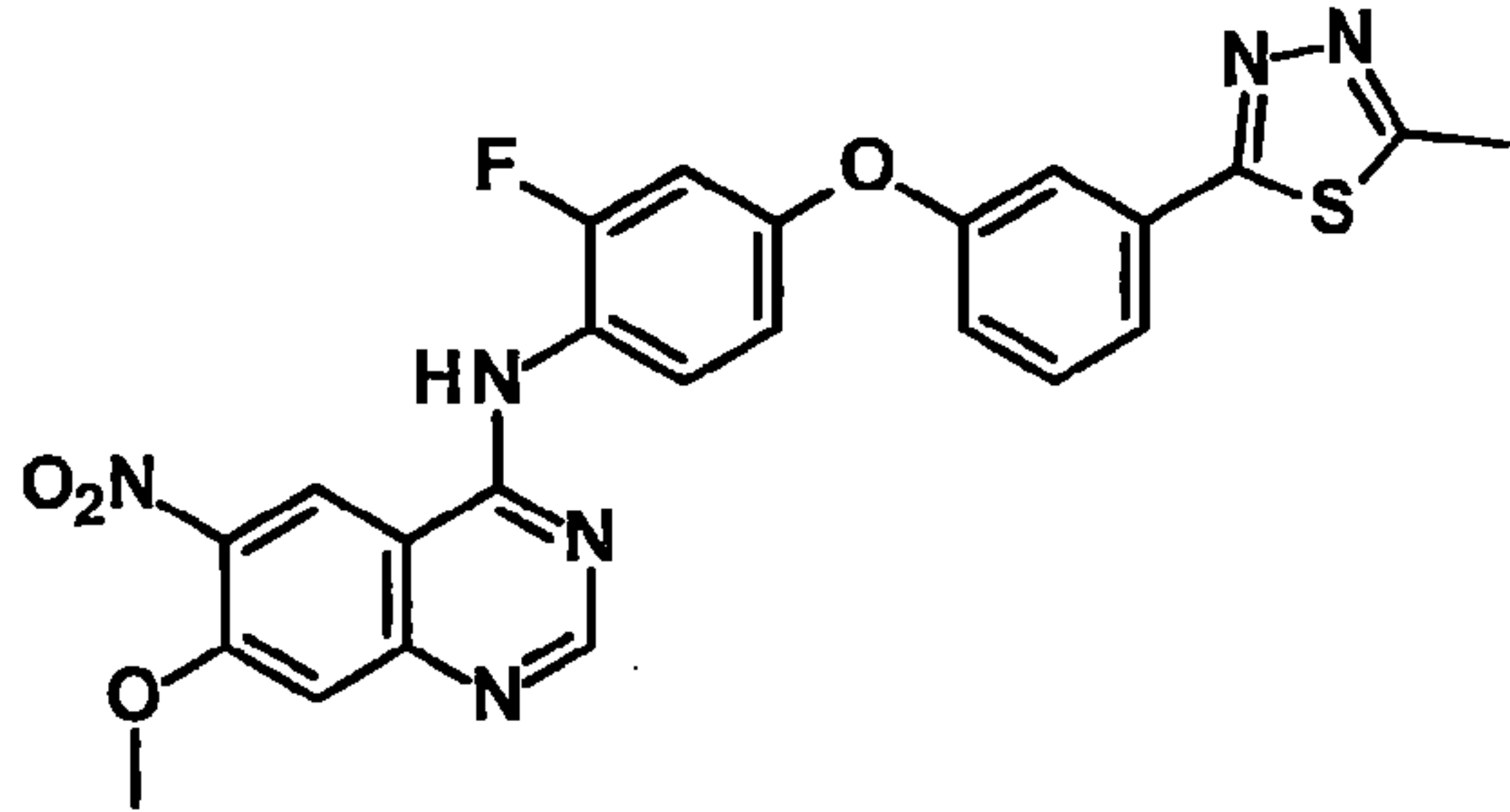
【0503】於2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯胺(250 mg, 0.876 mmol)、4-氯-7-甲氧基-6-硝基喹啉

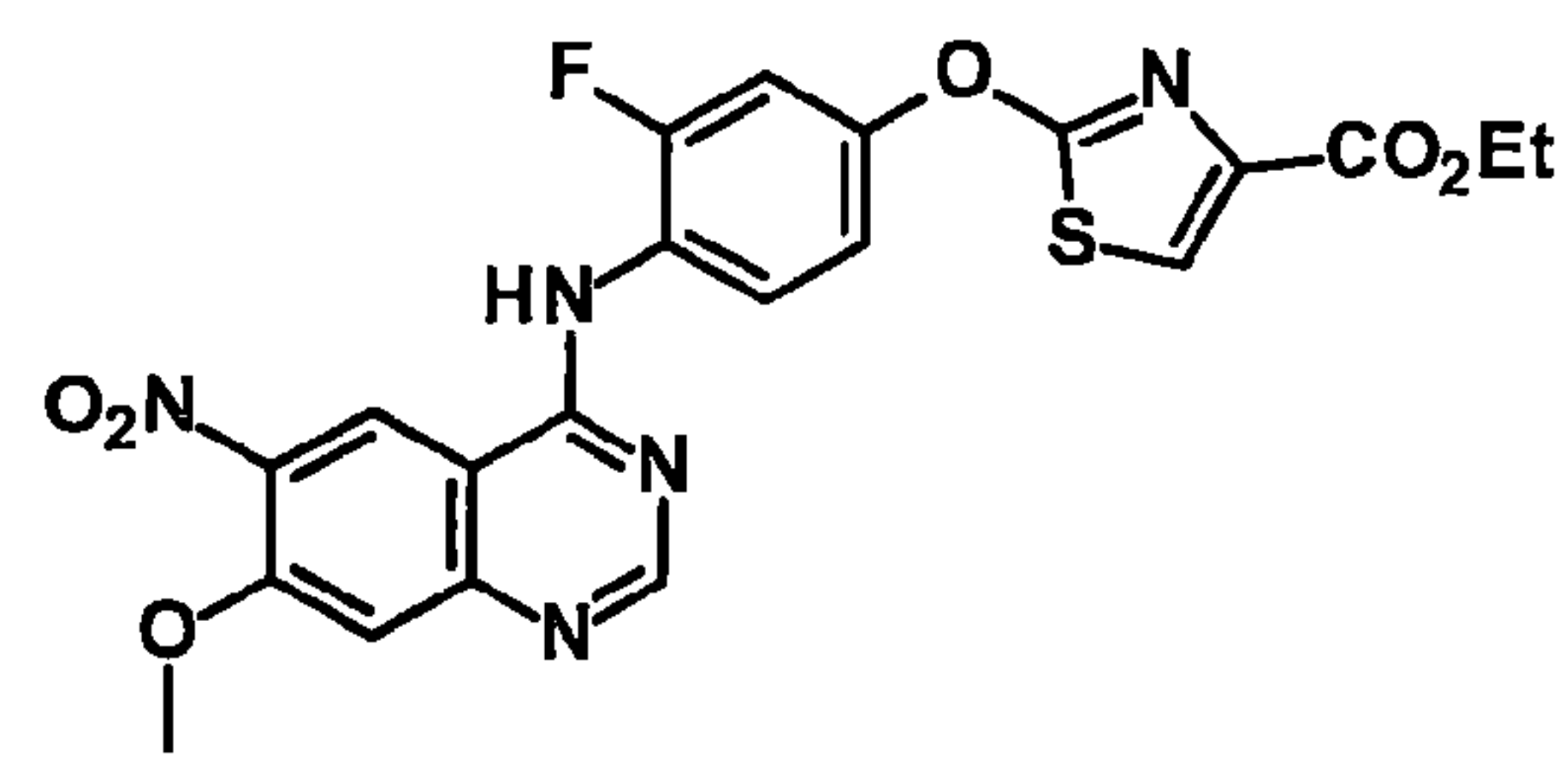
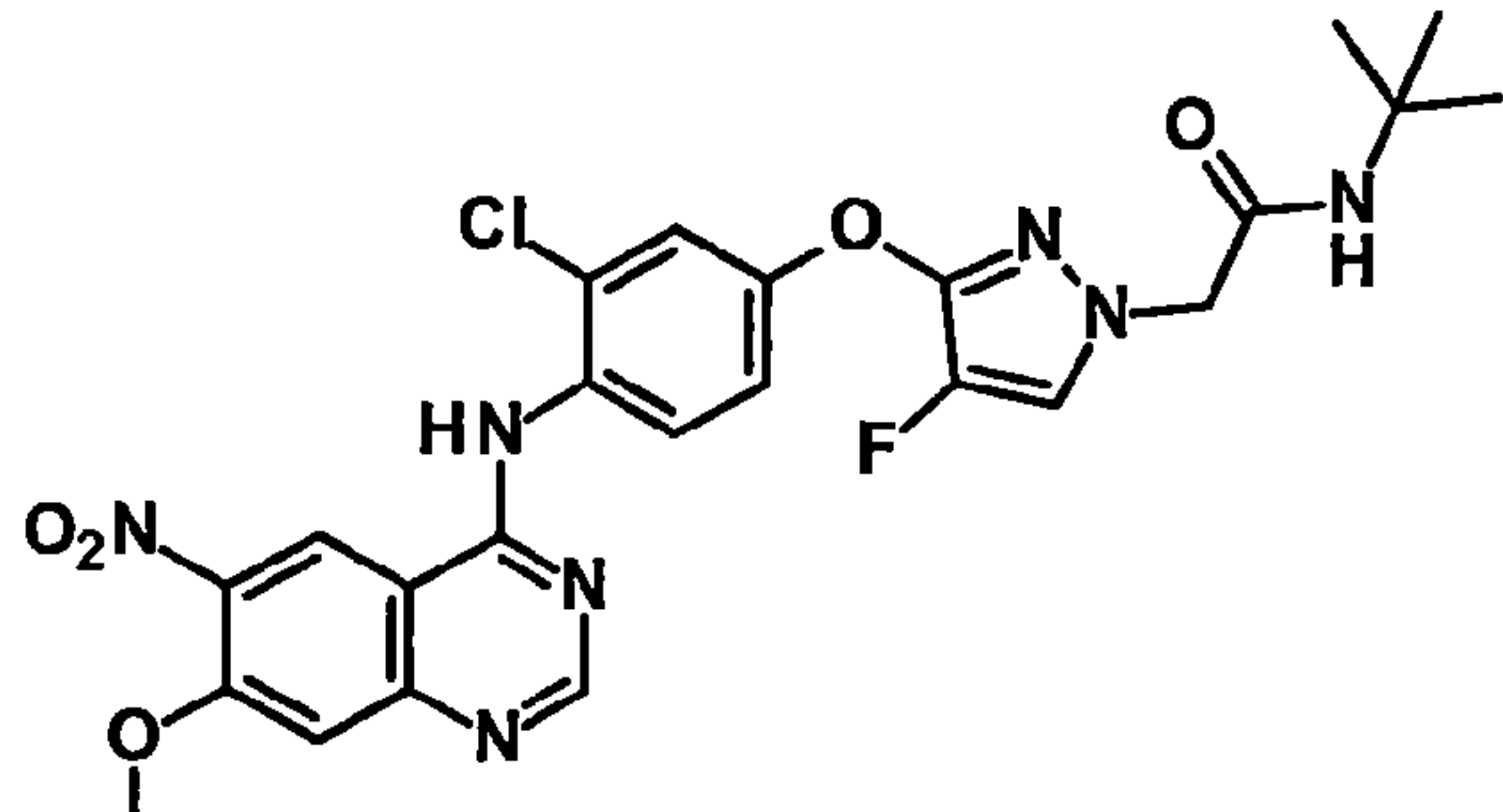
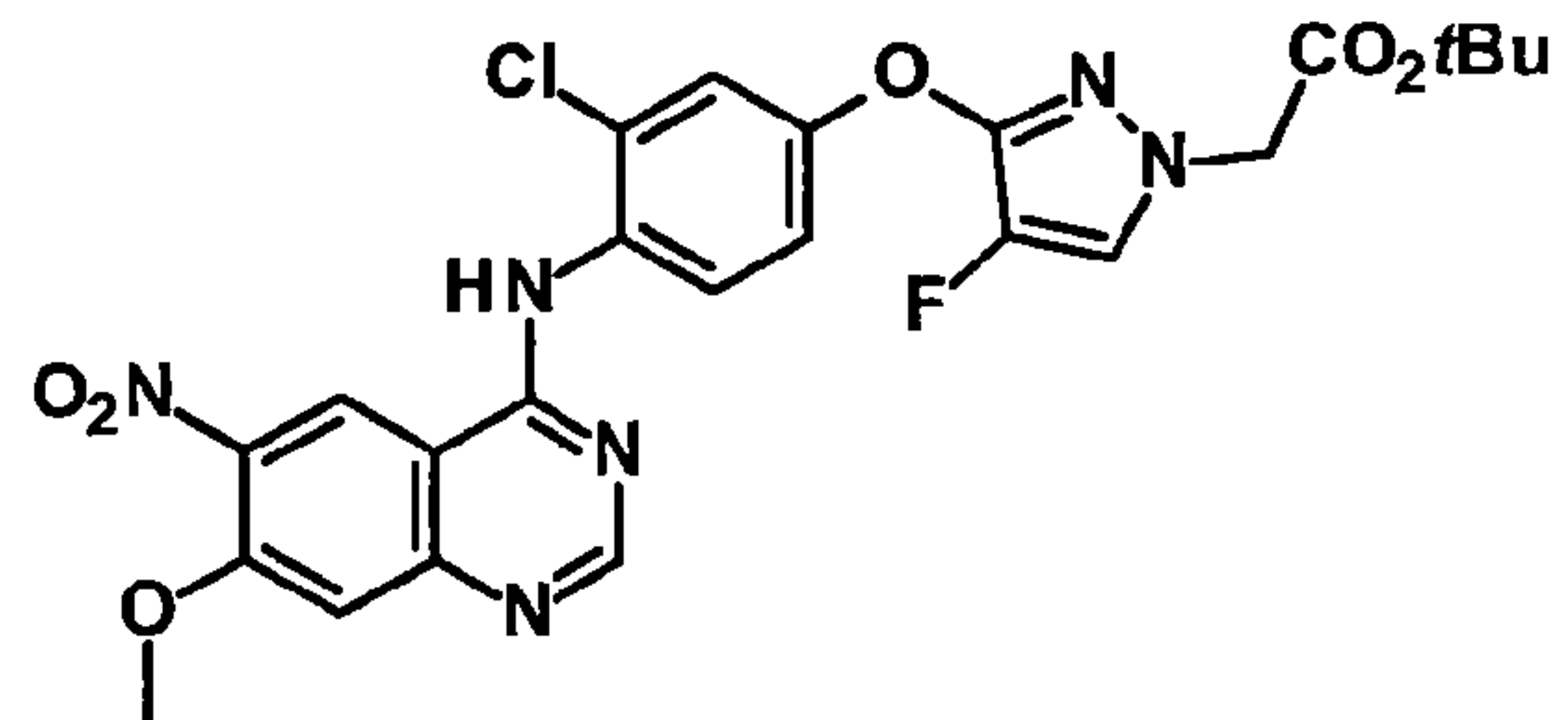
(J. Med. Chem. 1996, 39, 267-276)(210 mg, 0.876 mmol) 之 2-丙醇(10 mL)懸浮液中，添加三氟乙酸(201 μ L, 2.63 mmol)，並於室溫攪拌 3 小時。反應液以二氯甲烷稀釋，以碳酸鉀水溶液洗淨。有機層以無水硫酸鈉乾燥後濃縮，獲得粗純化之標題化合物(428 mg, 0.876 mmol, 定量的)。

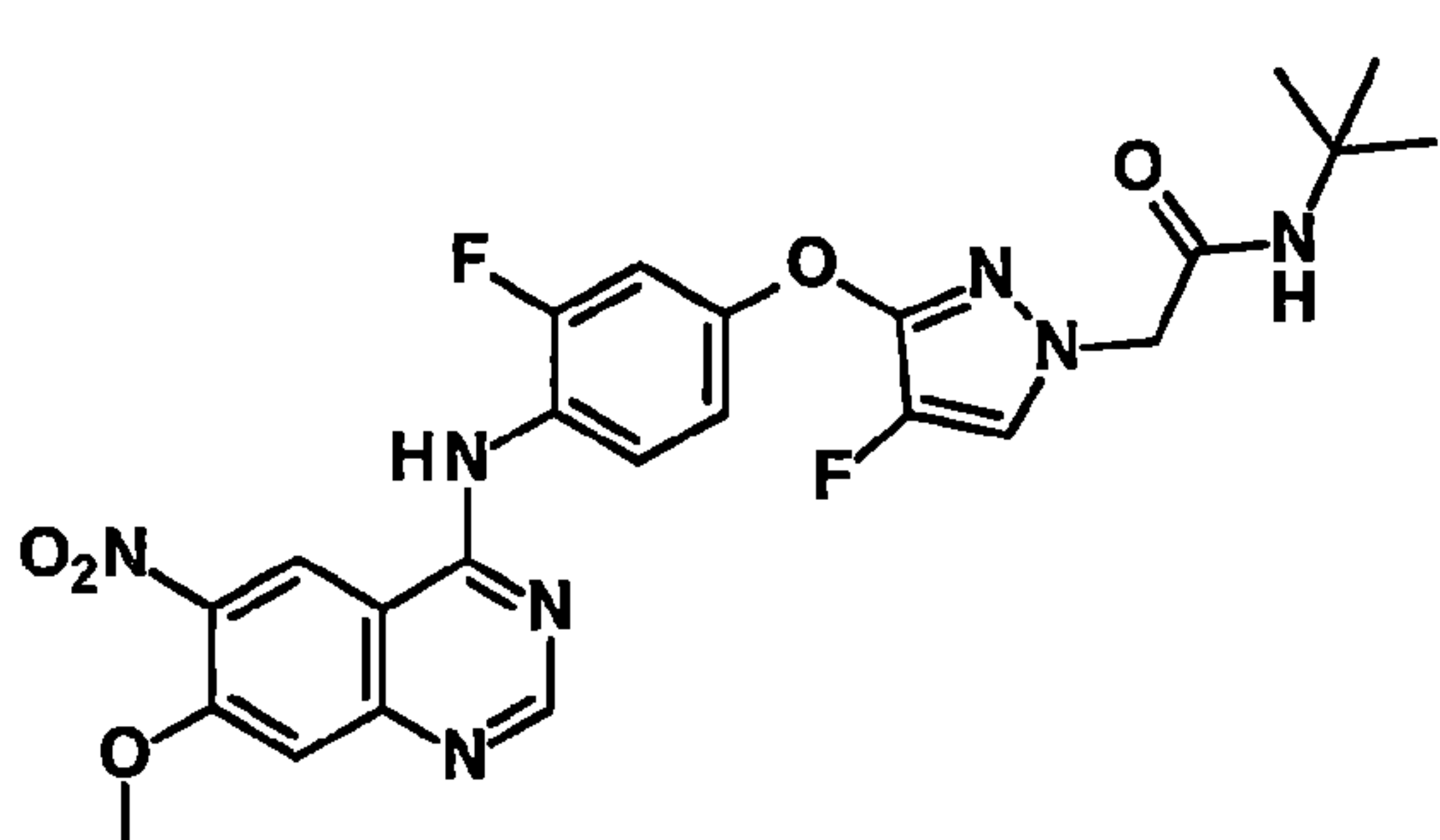
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 2.58(3H, s), 4.07(3H, s), 7.01(1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.20(1H, d, $J = 10.9$ Hz), 7.39(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.49(1H, s), 7.60-7.54(2H, m), 7.67(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.80(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.56(1H, s), 9.19(1H, s), 10.18(1H, s). MS m/z : 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0504】藉由同樣的方法，自對應的中間體合成以下之化合物。

【0505】[表 28]

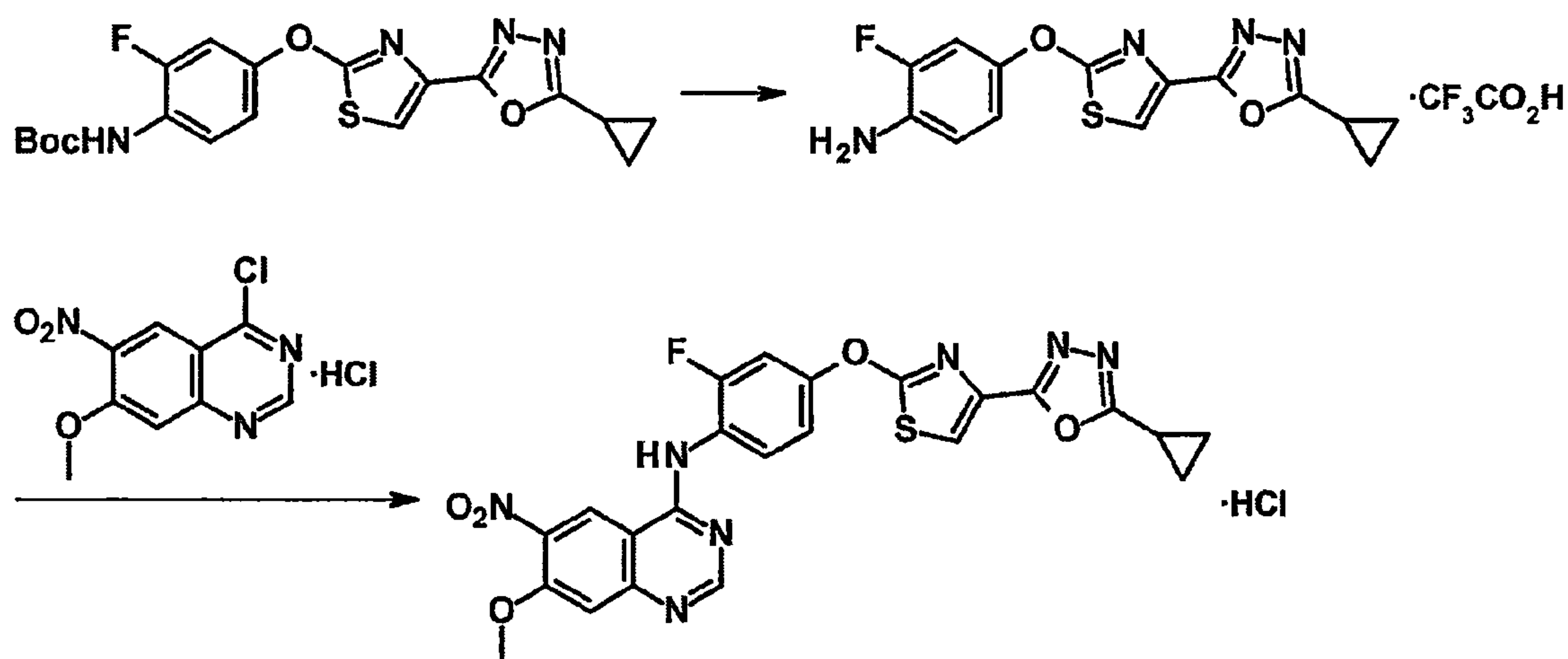
參考例	化合物	中間體
U3	N-{4-[3-(5-乙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]-2-氟苯基}-7-甲氧基-6-硝基喹啉-4-胺 	參考例 N6
U4	N-(2-氟-4-{3-[5-(丙烷-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯氧基}苯基)-7-甲氧基-6-硝基喹啉-4-胺  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.46(6H, d, J = 8.6 Hz), 3.19-3.36(1H, m), 4.11(3H, s), 6.86-6.99(2H, m), 7.19-7.27(1H, m), 7.44(1H, s), 7.49-7.57(1H, m), 7.61-7.91(3H, m), 8.18-8.31(1H, m), 8.55(1H, s), 8.77(1H, s). MS m/z: 517 [M+H]⁺.	參考例 P2
U5	N-{2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯氧基]苯基}-7-甲氧基-6-硝基喹啉-4-胺  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 2.83(3H, s), 4.11(3H, s), 6.86-7.01(2H, m), 7.15-7.21(1H, m), 7.41-7.54(3H, m), 7.64-7.74(2H, m), 8.25-8.35(1H, m), 8.51(1H, s), 8.77(1H, s). MS m/z: 505 [M+H]⁺.	參考例 P4

U 6	2 - { 3 - 氟 - 4 - [(7 - 甲氧基 - 6 - 硝基喹唑啉 - 4 - 基) 胺基] 苯氧基 } - 1 , 3 - 噻唑 - 4 - 甲酸乙酯  MS m/z: 486 [M+H]⁺.	參考例 M4
U 7	N - 三級丁基 - 2 - (3 - { 3 - 氯 - 4 - [(7 - 甲氧基 - 6 - 硝基喹唑啉 - 4 - 基) 胺基] 苯氧基 } - 4 - 氟 - 1 H - 吡唑 - 1 - 基) 乙醯胺  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.33(9H, s), 4.11(3H, s), 4.51(2H, s), 5.88(1H, s), 7.13-7.20(1H, m), 7.27-7.30(1H, m), 7.39-7.52(2H, m), 7.88-8.00(1H, m), 8.36-8.58(2H, m), 8.75(1H, s). MS m/z: 544 [M+H]⁺.	參考例 N4
U 8	(3 - { 3 - 氯 - 4 - [(7 - 甲氧基 - 6 - 硝基喹唑啉 - 4 - 基) 胺基] 苯氧基 } - 4 - 氟 - 1 H - 吡唑 - 1 - 基) 乙酸三級丁酯  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.49(9H, s), 4.10(3H, s), 4.63(2H, s), 7.12-7.20(1H, m), 7.28-7.32(1H, m), 7.37-7.45(2H, m), 7.79(1H, s), 8.38-8.51(2H, m), 8.76(1H, s). MS m/z: 545 [M+H]⁺.	參考例 N5 (未添加三 氟乙酸而 實施)

U9	N-三級丁基-2-(4-氟-3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-硝基喹啉-4-基)胺基]苯氧基}-1H-吡唑-1-基)乙醯胺  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.33(9H, s), 4.10(3H, s), 4.51(2H, s), 5.88(1H, br s), 6.99-7.07(2H, m), 7.39-7.45(3H, m), 8.27-8.33(1H, m), 8.49(1H, s), 8.76(1H, s). MS m/z: 528 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	參考例 N11
----	--	------------

【0506】[參考例 U10] N-(4-{[4-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,3-噻唑-2-基]氧基}-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-硝基喹啉-4-胺鹽酸鹽

【0507】



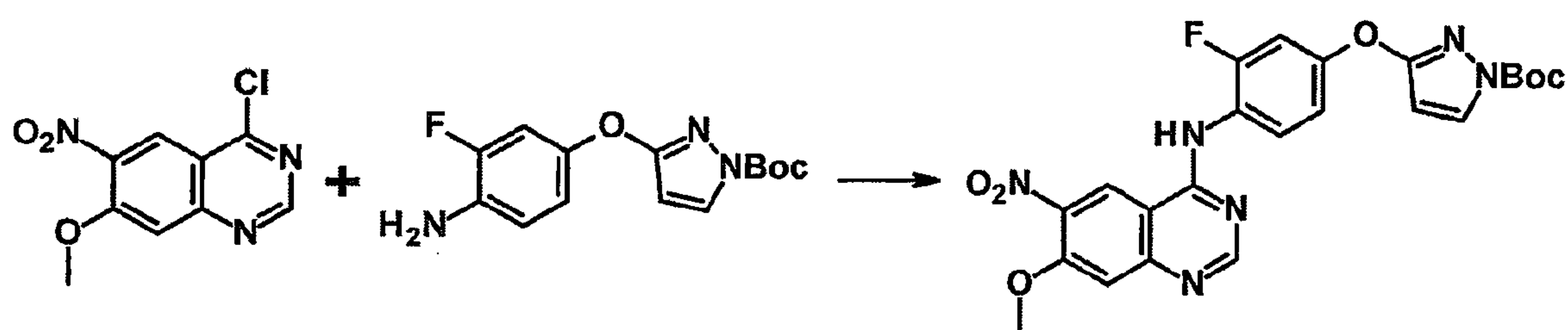
【0508】於(4-{[4-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,3-噻唑-2-基]氧基}-2-氟苯基)胺基甲酸 三級丁酯(824 mg, 1.97 mmol)之二氯甲烷(10 mL)溶液中添加三氟乙酸(10 mL)，並於室溫攪拌 3 小時。將反應液減壓下濃縮，使殘留物溶解於 2-丙醇(20 mL)後，添加 4-氯-7-甲氧基-6-硝基喹啉鹽酸鹽(566 mg,

2.05 mmol), 並於 50°C 攪拌 3 小時。將反應液靜置冷卻後, 濾取不溶物, 將獲得的固體以 2-丙醇洗淨, 減壓下使其於 60°C 乾燥, 藉此獲得標題化合物(1.06 g, 1.89 mmol, 產率 96.0%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.00-1.23(4H, m), 2.23-2.36(1H, m), 4.11(3H, s), 7.38-7.46(1H, m), 7.54(1H, s), 7.63-7.74(2H, m), 8.06-8.10(1H, m), 8.79(1H, s), 9.35(1H, s). MS m/z : 522 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0509】[參考例 U11] 3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-硝基喹啉-4-基)胺基]苯氧基}-1H-吡唑-1-甲酸 三級丁酯

【0510】



【0511】於 3-(4-胺基-3-氟苯氧基)-1H-吡唑-1-甲酸 三級丁酯(924 mg, 3.15 mmol)、4-氯-7-甲氧基-6-硝基喹啉(775 mg, 3.24 mmol)之 2-丙醇(15 mL)懸浮液中, 添加對甲苯磺酸吡啶鹽(pyridinium *p*-toluenesulfonate)(1.20 g, 4.76 mmol), 並於室溫攪拌 4 小時。再者, 於反應液中添加 4-氯-7-甲氧基-6-硝基喹啉(142 mg, 0.591 mmol), 並於室溫攪拌 1 小時。將反應液減壓下濃縮, 添加二氯甲烷、飽和碳酸氫鈉水。將二層分離, 水層以二氯甲烷萃取。合併獲得的有機層而以飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鈉使其乾燥。過濾後, 減壓下濃縮, 將殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷, 使用胺基矽膠管柱作為前管柱(pre-column))純化。減壓下於 60°C 乾燥, 獲得標題化合

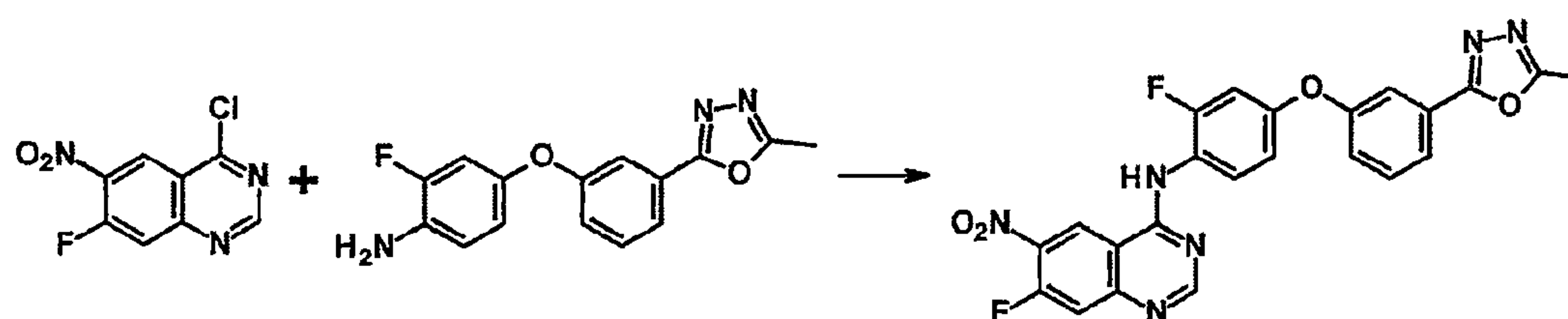
物(1.12 g, 2.25 mmol, 產率 71.6%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.63(9H, s), 4.09(3H, s), 6.07(1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.01-7.11(2H, m), 7.41(1H, s), 7.68-7.75(1H, m), 8.03(1H, d, $J = 3.0$ Hz), 8.20(1H, t, $J = 8.8$ Hz), 8.56(1H, s), 8.74(1H, s). MS m/z : 497 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0512】[參考例 U12]

7-氟-N-{2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯基}-6-硝基喹啉-4-胺

【0513】



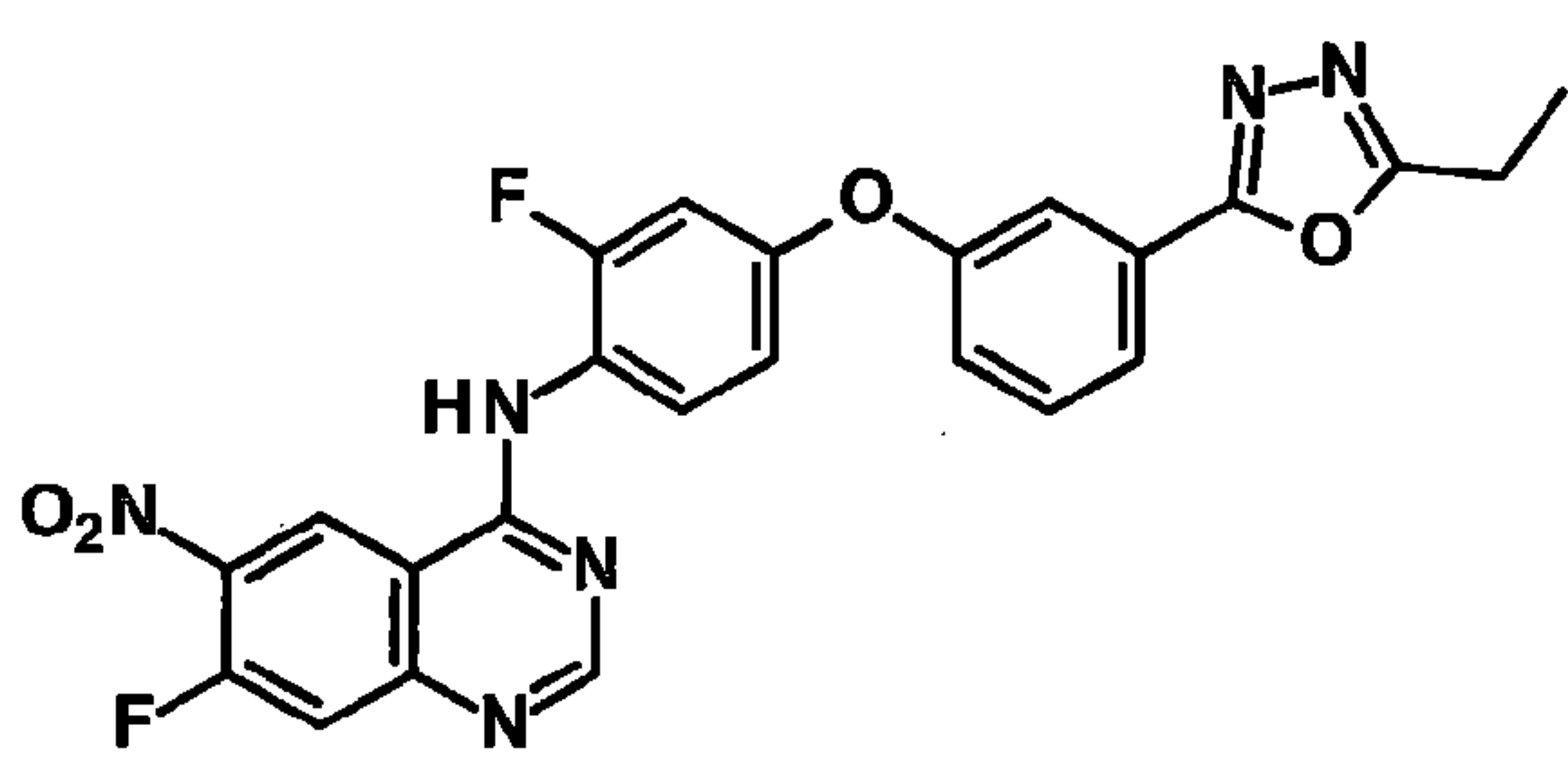
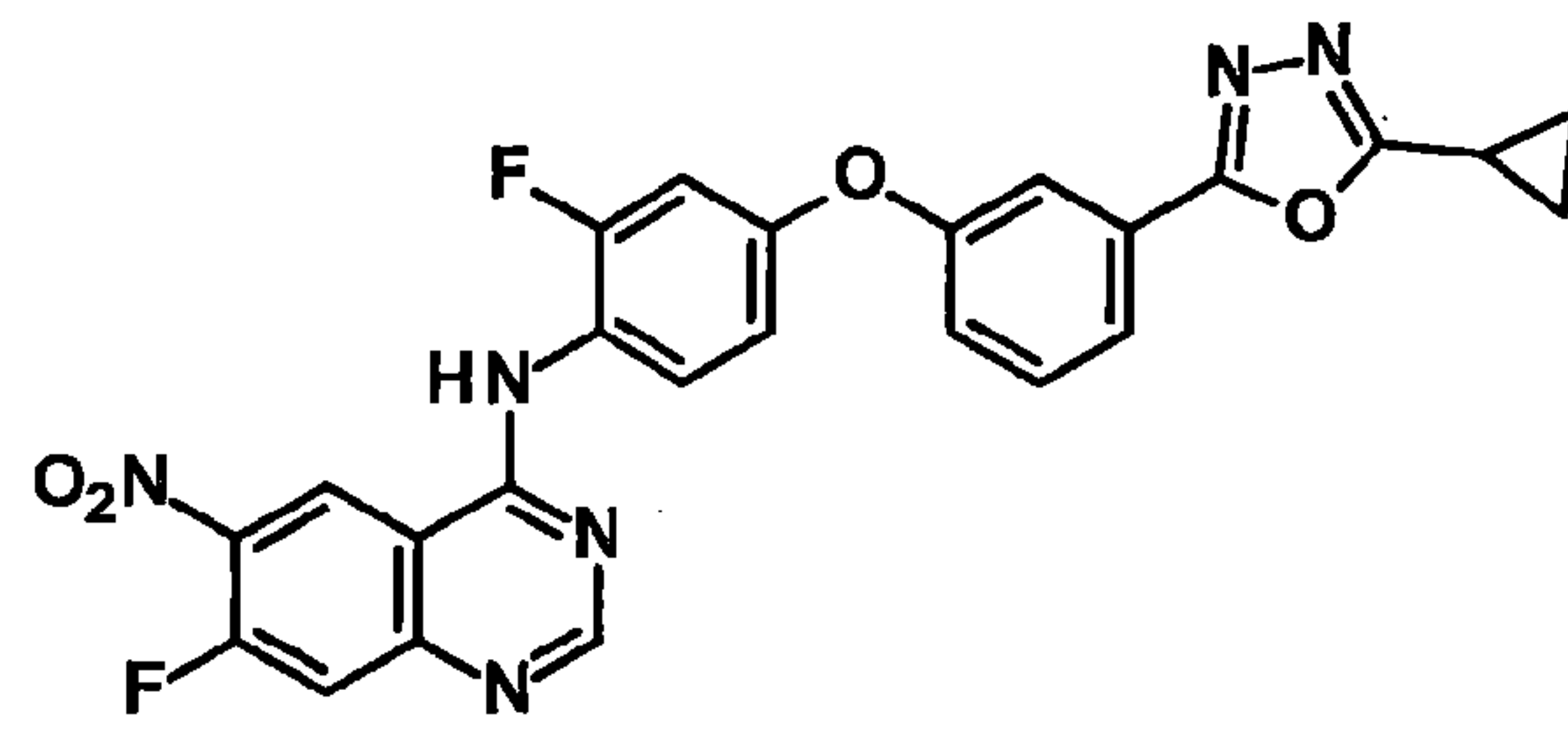
【0514】將 2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯胺(500 mg, 1.75 mmol)及 4-氯-7-氟-6-硝基喹啉(Bioorg. Med. Chem. 2009, 17, 3152-3161)(419 mg, 1.84 mmol)溶解於 2-丙醇(15 mL)，添加三氟乙酸(402 μL , 5.26 mmol)。於室溫攪拌 3 小時後，以二氯甲烷稀釋，以碳酸鉀水溶液洗淨。將有機層濃縮，將獲得的固體以乙酸乙酯/己烷(1:1)混合溶劑洗淨，獲得標題化合物(737 mg, 1.55 mmol, 產率 88.3%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-\text{D}_6)\delta$: 2.58(3H, s), 7.01(1H, dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz), 7.21(1H, dd, $J = 11.6, 2.4$ Hz), 7.38-7.41(1H, m), 7.54-7.59(2H, m), 7.67(1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.79-7.85(2H, m), 8.60(1H, br s), 9.50-9.54(1H, m),

10.58(1H, br s). MS m/z: 477 [M+H]⁺.

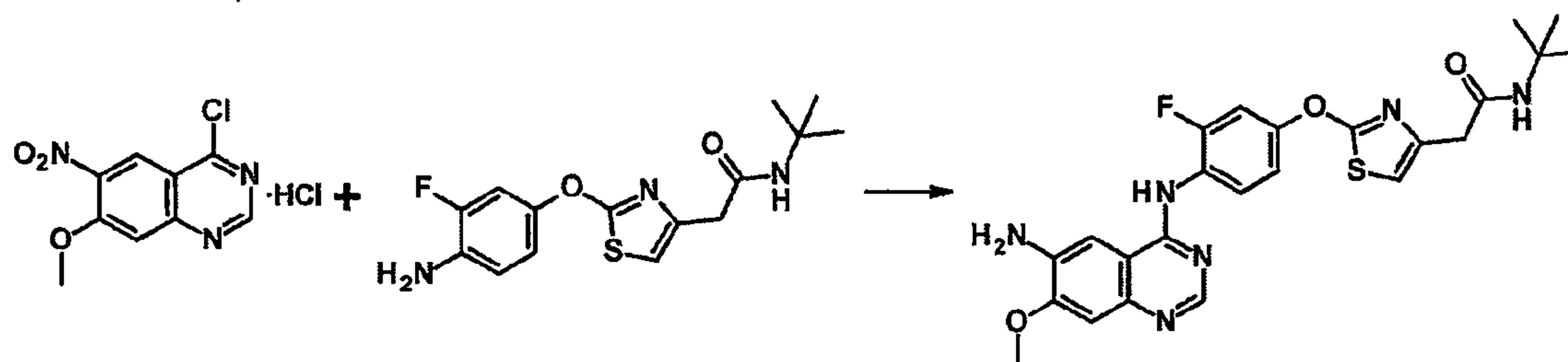
【0515】藉由同樣的方法，自對應的中間體合成以下之化合物。

【0516】[表 29]

參考例	化合物	中間體
U13	N-{4-[3-(5-乙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]-2-氟苯基}-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺  ¹H-NMR(DMSO-D₆)δ: 1.32(3H, t, J = 7.3 Hz), 2.95(2H, q, J = 7.3 Hz), 7.03(1H, dd, J = 8.2, 2.7 Hz), 7.23(1H, dd, J = 11.3, 2.7 Hz), 7.38-7.43(1H, m), 7.58(1H, t, J = 8.5 Hz), 7.61-7.64(1H, m), 7.68(1H, t, J = 7.9 Hz), 7.80-7.85(1H, m), 7.88(1H, d, J = 12.2 Hz), 8.68(1H, s), 9.59(1H, d, J = 7.9 Hz), 10.78(1H, br s).	參考例 N6
U14	N-{4-[3-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]-2-氟苯基}-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺  ¹H-NMR(DMSO-D₆)δ: 1.10-1.21(4H, m), 2.28-2.35(1H, m), 7.00-7.03(1H, m), 7.19-7.23(1H, m), 7.37-7.40(1H, m), 7.57(1H, t, J = 8.5 Hz), 7.63-7.69(2H, m), 7.79-7.89(2H, m), 8.34(1H, s), 8.67(1H, s), 9.58(1H, d, J = 7.9 Hz). MS m/z: 503 [M+H]⁺.	參考例 P3

【0517】[參考例 U15] 2-(2-{4-[(6-胺基-7-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-3-氟苯氧基}-1,3-噻唑-4-基)-N-三級丁基乙醯胺

【0518】

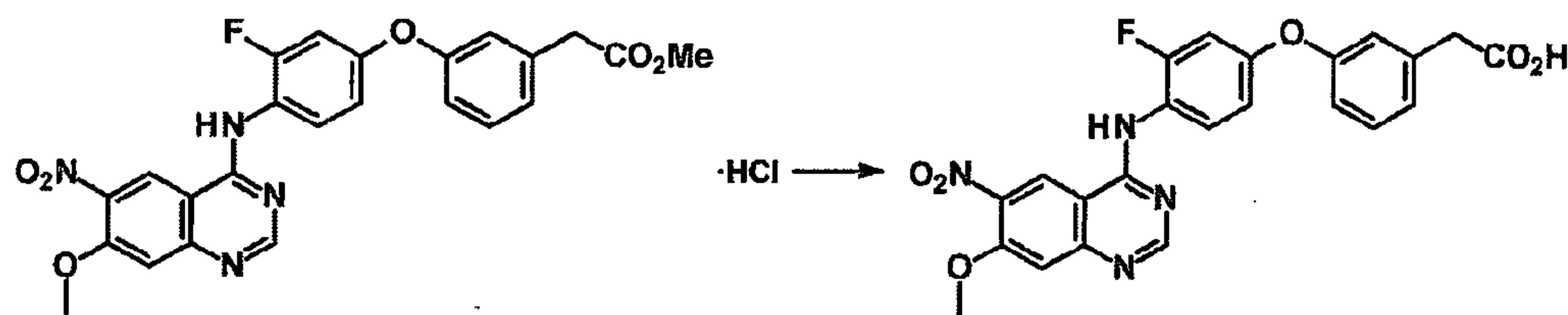


【0519】將 2-[2-(4-胺基-3-氟苯氧基)-1,3-噻唑-4-基]-N-三級丁基乙醯胺(249 mg, 0.771 mmol)、4-氯-7-甲氧基-6-硝基喹啉鹽酸鹽(254 mg, 0.924 mmol)之 2-丙醇(11 mL)懸浮液，於室溫攪拌一晚。將反應液減壓下濃縮，於殘留物中添加二乙基醚。濾取不溶物，減壓下於 60℃乾燥。於獲得的固體(430 mg)之乙醇(4 mL)、水(4 mL)、四氫呋喃(8 mL)溶液中，添加鐵粉(251 mg, 4.49 mmol)，並於 90℃攪拌 2 小時。將反應混合物回到室溫，添加三乙基胺(0.32 mL, 2.3 mmol)。反應混合物依序以胺基矽膠墊及矽藻土墊過濾，使用乙醇而溶出。將溶出液減壓濃縮而獲得的殘留物以胺基矽膠管柱層析(氯仿)純化，獲得標題化合物(355 mg, 0.714 mmol, 產率 92.6%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.30(9H, s), 3.44(2H, s), 4.04(3H, s), 4.33(2H, br s), 6.43(1H, br s), 6.61(1H, s), 6.95(1H, s), 7.11-7.36(4H, m), 8.62(1H, s), 8.75(1H, t, $J = 8.9 \text{ Hz}$).
MS m/z : 497 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0520】[參考例 V1](3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-硝基喹啉-4-基)胺基]苯氧基}苯基)乙酸

【0521】

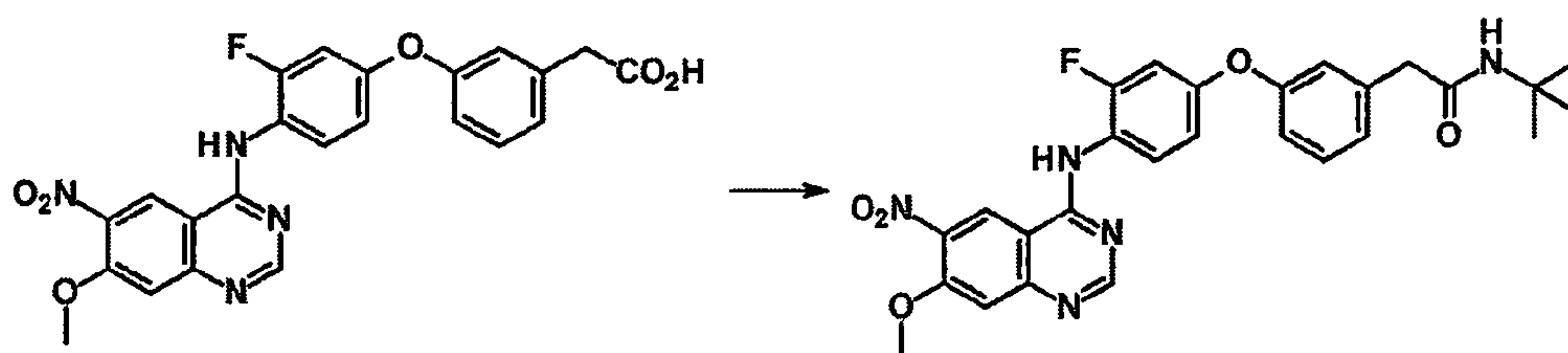


【0522】於(3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-硝基喹啉-4-基)胺基]苯氧基}苯基)乙酸甲酯鹽酸鹽(2.77 g, 5.38 mmol)之四氫呋喃(20 mL)、甲醇(20 mL)懸浮液中，添加 1 mol/L 氫氧化鈉水溶液(20 mL, 20 mmol)，並於室溫攪拌 1 小時。於反應液中添加 1 mol/L 鹽酸(16 mL, 16 mmol)，並濾取析出的固體。將獲得的固體以水洗淨後，減壓下於 60°C 乾燥，獲得標題化合物(2.47 g, 5.32 mmol, 產率 98.9%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 3.63(2H, s), 4.07(3H, s), 6.81-7.18(5H, m), 7.31-7.60(3H, m), 8.55(1H, s), 9.19(1H, s), 10.15(1H, s), 12.38(1H, br s). MS m/z : 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0523】[參考例 V2] N-三級丁基-2-(3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-硝基喹啉-4-基)胺基]苯氧基}苯基)乙醯胺

【0524】



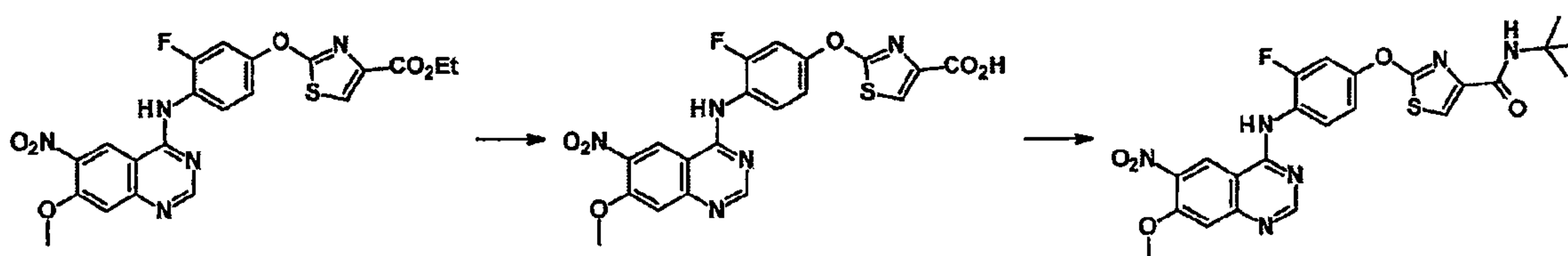
【0525】於(3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-硝基喹啉-4-基)胺基]苯氧基}苯基)乙酸(595 mg, 1.28 mmol)、三級丁基胺(0.162 mL, 1.54 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺(0.658 mL, 3.84 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(6 mL)溶液中，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎘 3-氧化物六

氟磷酸鹽(728 mg, 1.91 mmol)，於室溫攪拌 1.5 小時。反應液以乙酸乙酯稀釋，依序以飽和碳酸氫鈉水、水、飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鈉使有機層乾燥，過濾後，減壓下濃縮。殘留物以矽膠管柱層析(二氯甲烷/乙酸乙酯)純化，獲得標題化合物(548 mg, 1.01 mmol, 產率 82.4%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.30(9H, s), 3.46(2H, s), 4.09(3H, s), 5.29(1H, s), 6.76-7.09(5H, m), 7.28-7.36(1H, m), 7.41(1H, s), 7.98-8.13(1H, m), 8.58(1H, s), 8.71(1H, s). MS m/z : 520 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0526】[參考例 V3] N-三級丁基-2-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-硝基喹啉-4-基)胺基]苯氧基}-1,3-噻唑-4-甲醯胺

【0527】



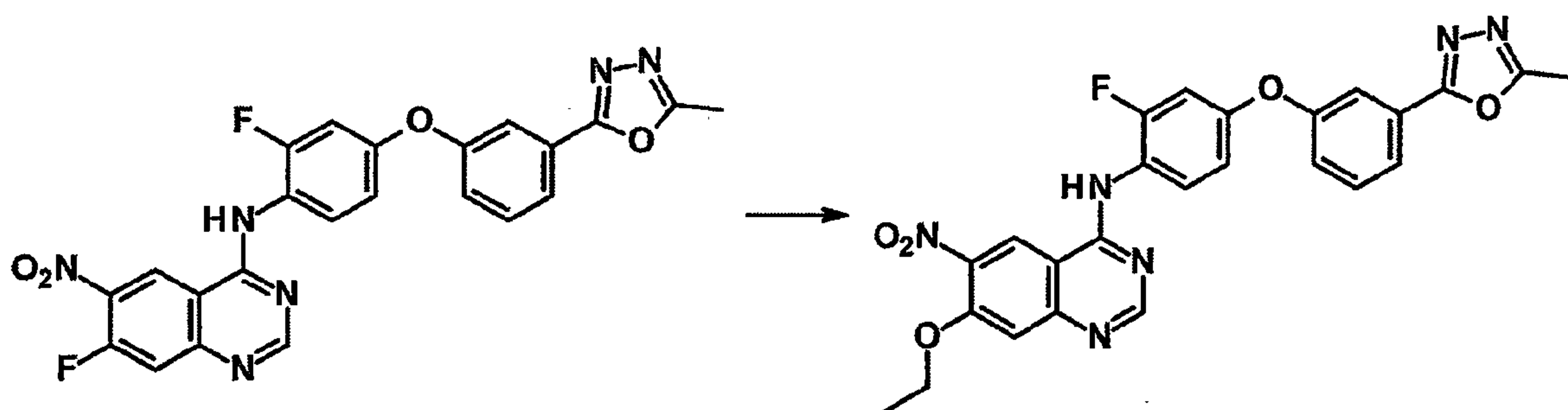
【0528】於 2-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-硝基喹啉-4-基)胺基]苯氧基}-1,3-噻唑-4-甲酸乙酯(667 mg, 1.37 mmol)之乙醇(16 mL)懸浮液中，添加 1 mol/L 氫氧化鈉水溶液(4.0 mL, 4.0 mmol)，並於 60°C 攪拌 4 小時。靜置冷卻後，於反應液中添加 1 mol/L 鹽酸(6.0 mL, 6.0 mmol)，濾取析出的固體，獲得呈粗生成物之 2-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-硝基喹啉-4-基)胺基]苯氧基}-1,3-噻唑-4-甲酸。未進一步純化，並使用於下一步驟。於 2-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-硝基喹啉-4-基)胺基]苯氧基}-1,3-噻唑-4-甲酸之 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中，添加三級丁基胺(0.289 mL, 2.75 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺(0.470 mL,

2.75 mmol)、4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡-2-基)-4-甲基咪啉鹽酸鹽(607 mg, 2.06 mmol), 並於室溫攪拌 2.5 小時。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水, 以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鈉乾燥。濾除不溶物後, 藉由減壓下濃縮, 以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化, 而獲得標題化合物(423 mg, 0.825 mmol, 產率 60.1%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.45(9H, s), 4.11(3H, s), 6.91(1H, br s), 7.21-7.23(2H, m), 7.46(1H, s), 7.57(1H, br s), 7.64(1H, s), 8.50(1H, s), 8.55(1H, t, $J = 8.9 \text{ Hz}$), 8.81(1H, s). MS m/z : 513 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0529】[參考例 W1] 7-乙氧基-N-{2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯基}-6-硝基喹啉-4-胺

【0530】



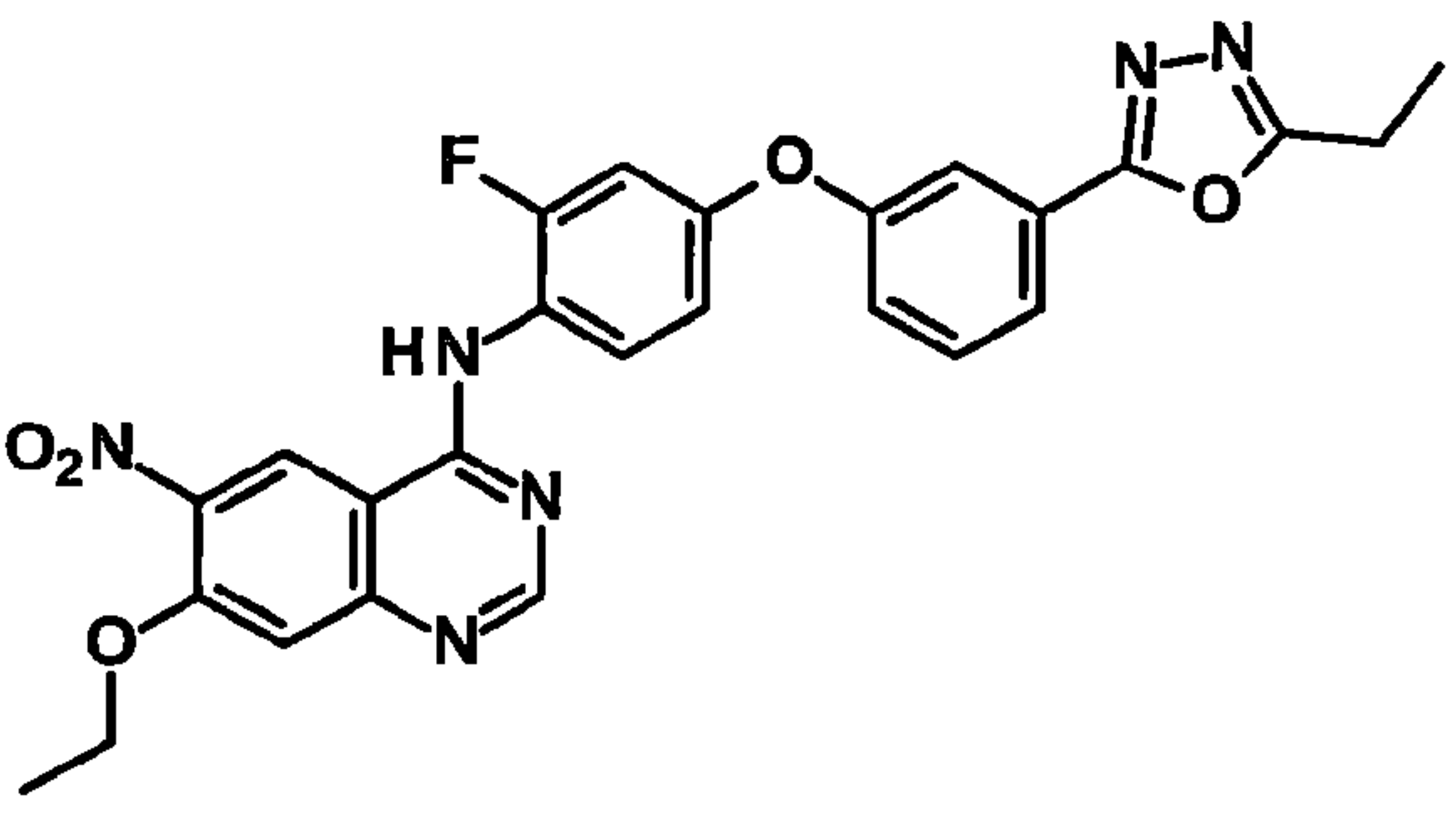
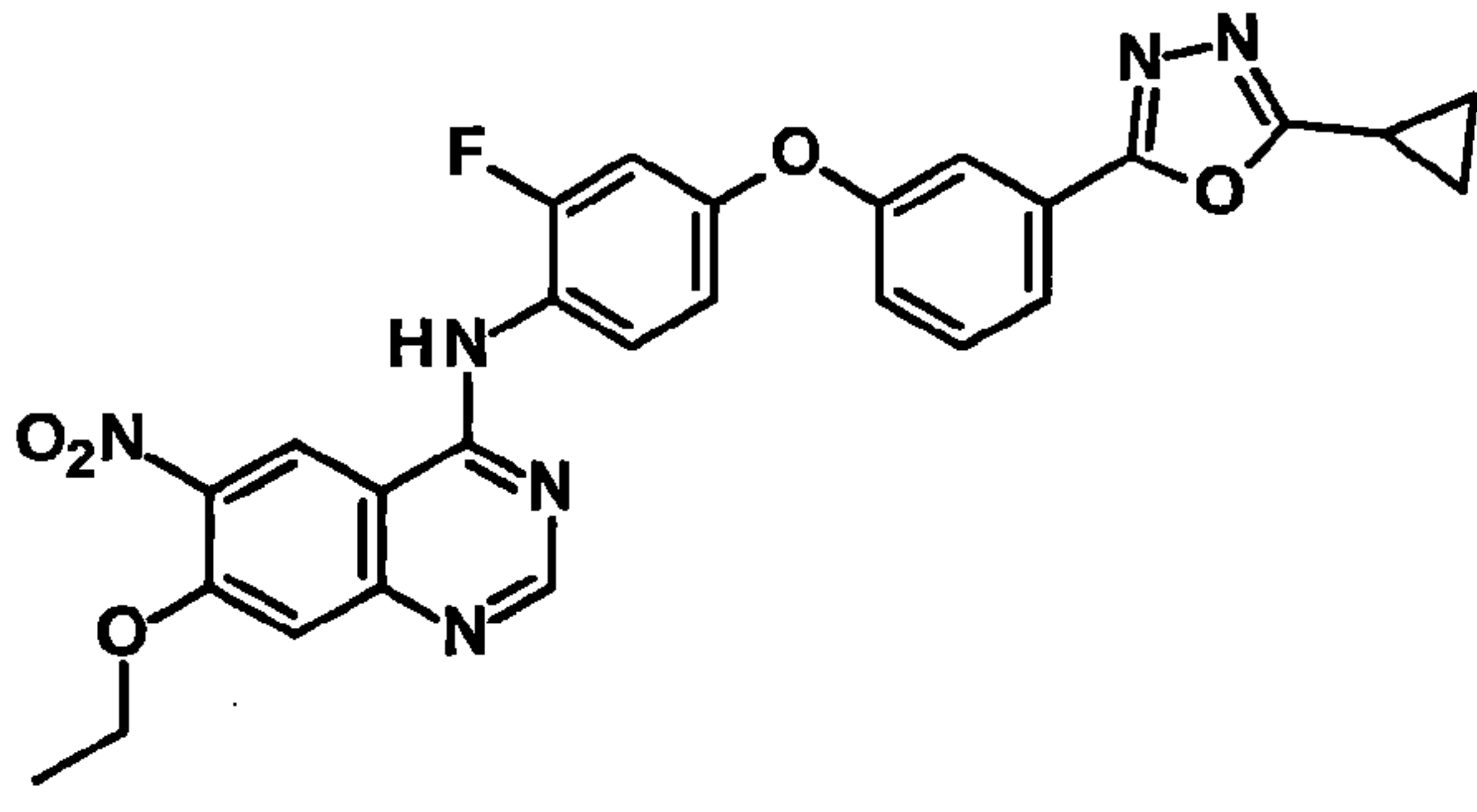
【0531】將氫化鈉(油性 63%, 256 mg, 6.19 mmol)以己烷洗淨, 使其懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)。於 0°C 添加乙醇(271 μL , 4.64 mmol), 5 分鐘後, 添加 7-氟-N-{2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯基}-6-硝基喹啉-4-胺(737 mg, 1.55 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液。於室溫攪拌 2 小時後, 以乙酸乙酯稀釋, 以水及食鹽水洗淨。有機層以無水硫酸鈉乾燥, 濃縮後, 以矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇)純

化，獲得標題化合物(371 mg, 0.738 mmol, 產率 47.7%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.56(3H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.62(3H, s), 4.33(2H, q, $J = 6.9$ Hz), 6.91-6.95(2H, m), 7.24(1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.40(1H, s), 7.52(1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.64(1H, br s), 7.71(1H, s), 7.83(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.28(1H, q, $J = 9.8$ Hz), 8.51(1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.76(1H, s). MS m/z : 503 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

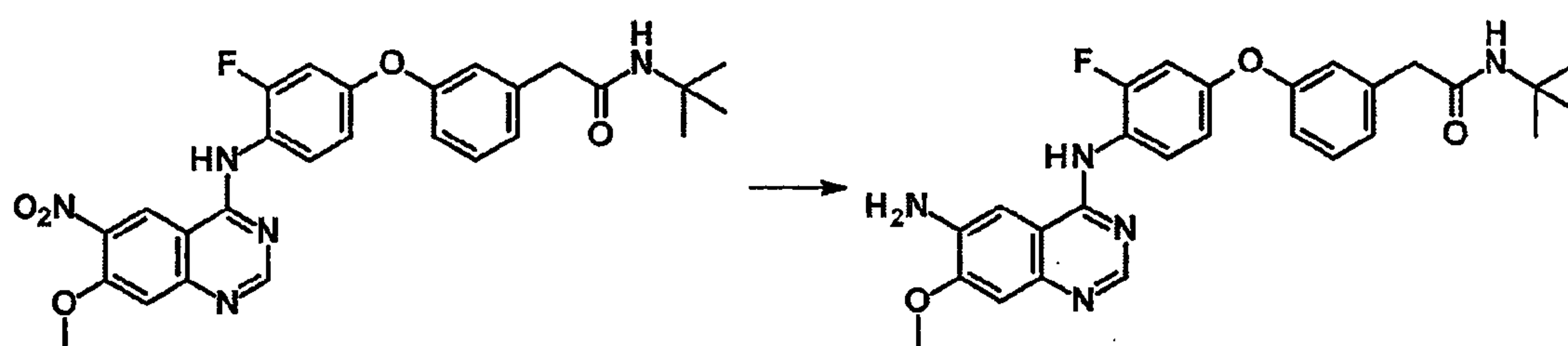
【0532】藉由同樣的方法，自對應的中間體合成以下之化合物。

【0533】[表 30]

參考例	化合物	中間體
W 2	7-乙氧基-N-{4-[3-(5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯氧基]-2-氟苯基}-6-硝基喹啉-4-胺  ¹H-NMR(DMSO-D₆)δ: 1.32(3H, t, J = 7.6 Hz), 1.41(3H, t, J = 7.0 Hz), 2.95(2H, q, J = 7.6 Hz), 4.36(2H, q, J = 7.0 Hz), 7.00(1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.20(1H, dd, J = 11.3, 2.4 Hz), 7.38-7.40(1H, m), 7.47(1H, s), 7.57(1H, t, J = 8.9 Hz), 7.60-7.63(1H, m), 7.67(1H, t, J = 7.9 Hz), 7.81(1H, d, J = 7.9 Hz), 8.55(1H, s), 9.17(1H, s), 10.16(1H, s). MS m/z: 517 [M+H]⁺.	參考例 U13
W 3	N-{4-[3-(5-環丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯氧基]-2-氟苯基}-7-乙氧基-6-硝基喹啉-4-胺  ¹H-NMR(DMSO-D₆)δ: 1.09-1.21(4H, m), 1.41(3H, t, J = 7.1 Hz), 2.28-2.35(1H, m), 4.36(2H, q, J = 7.1 Hz), 6.96-7.01(1H, m), 7.18(1H, dd, J = 11.3, 2.7 Hz), 7.35-7.39(1H, m), 7.47(1H, s), 7.57(1H, t, J = 8.9 Hz), 7.60-7.63(1H, m), 7.66(1H, t, J = 7.9 Hz), 7.77-7.81(1H, m), 8.55(1H, s), 9.17(1H, s), 10.16(1H, s). MS m/z: 529 [M+H]⁺.	參考例 U14

【0534】[參考例 X1] 2-(3-{4-[(6-胺基-7-甲氧基噻啉-4-基)胺基]-3-氟苯氧基}苯基)-N-三級丁基乙醯胺

【0535】

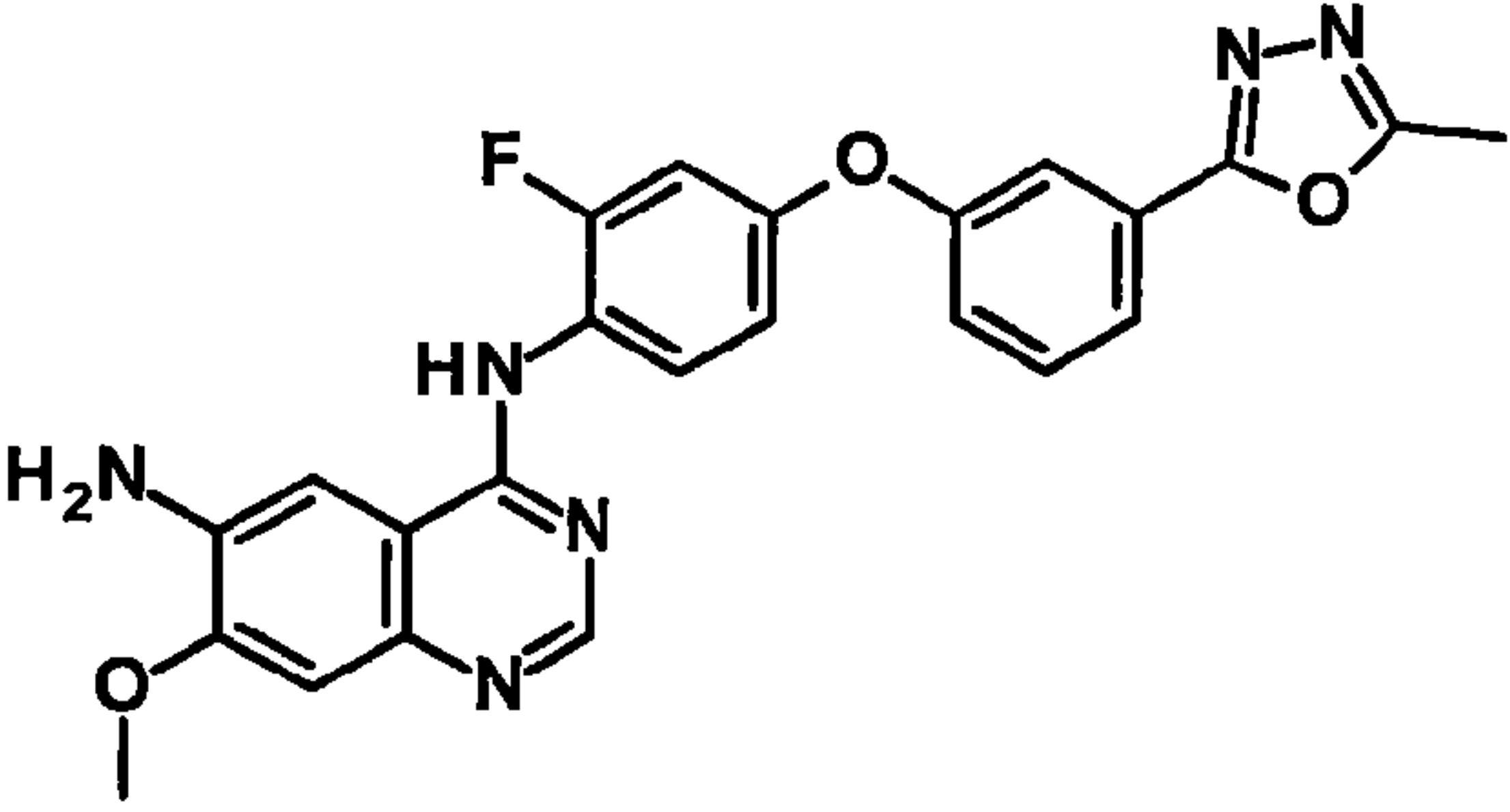
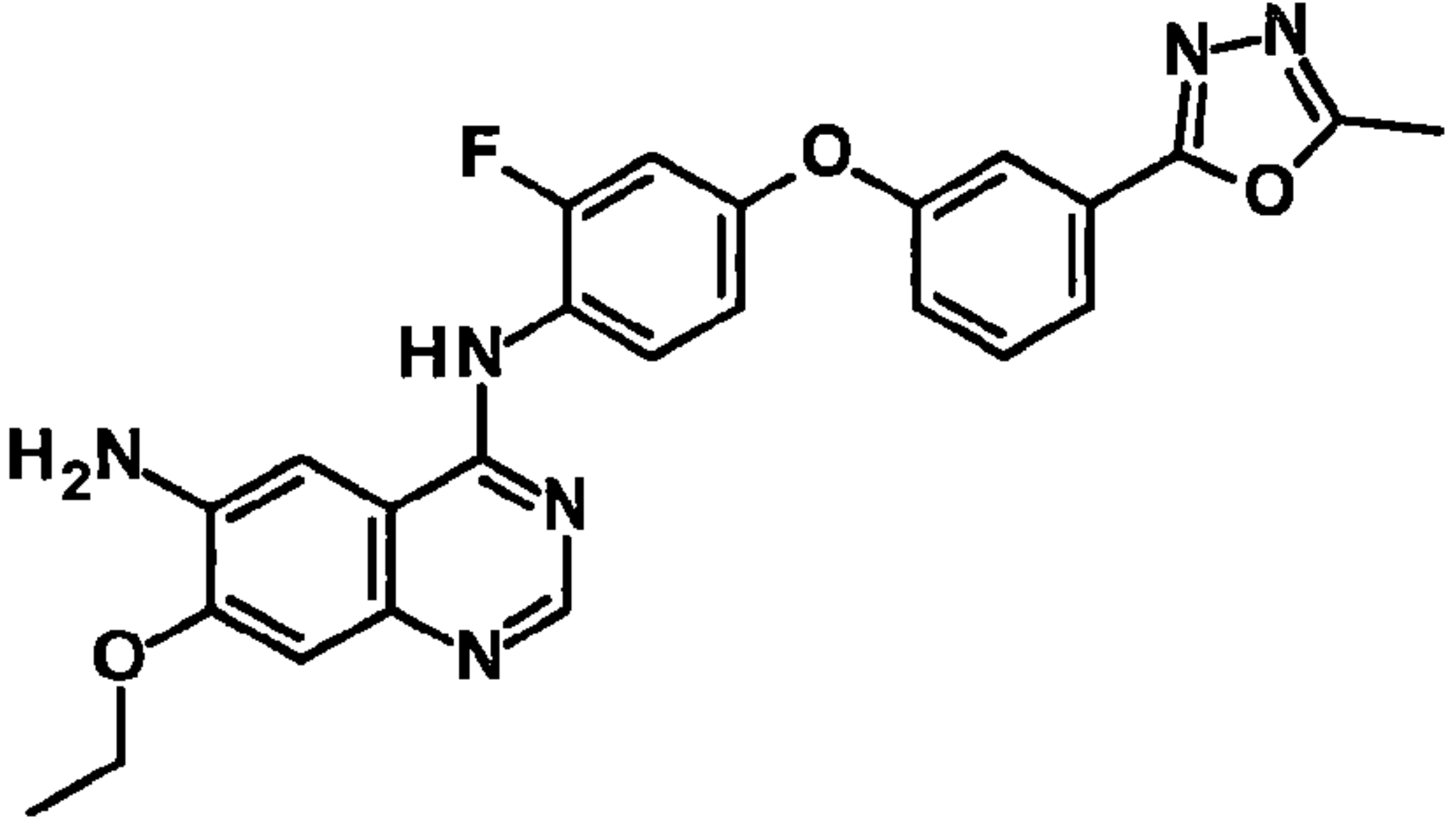


【0536】將 N-三級丁基-2-(3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-硝基喹啉-4-基)胺基]苯氧基}苯基)乙醯胺(548 mg, 1.06 mmol)、鐵粉(231 mg, 4.14 mmol)、氯化銨(59.4 mg, 1.11 mmol)之乙醇(8 mL)、水(2 mL)懸浮液，於 65℃攪拌 2.5 小時。將反應液靜置冷卻後，進行矽藻土過濾。將不溶物以甲醇洗淨，與濾液合併，而減壓下濃縮。殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇)純化，減壓下使其於 60℃乾燥，藉此獲得標題化合物(387 mg, 0.791 mmol, 產率 75.0%)。

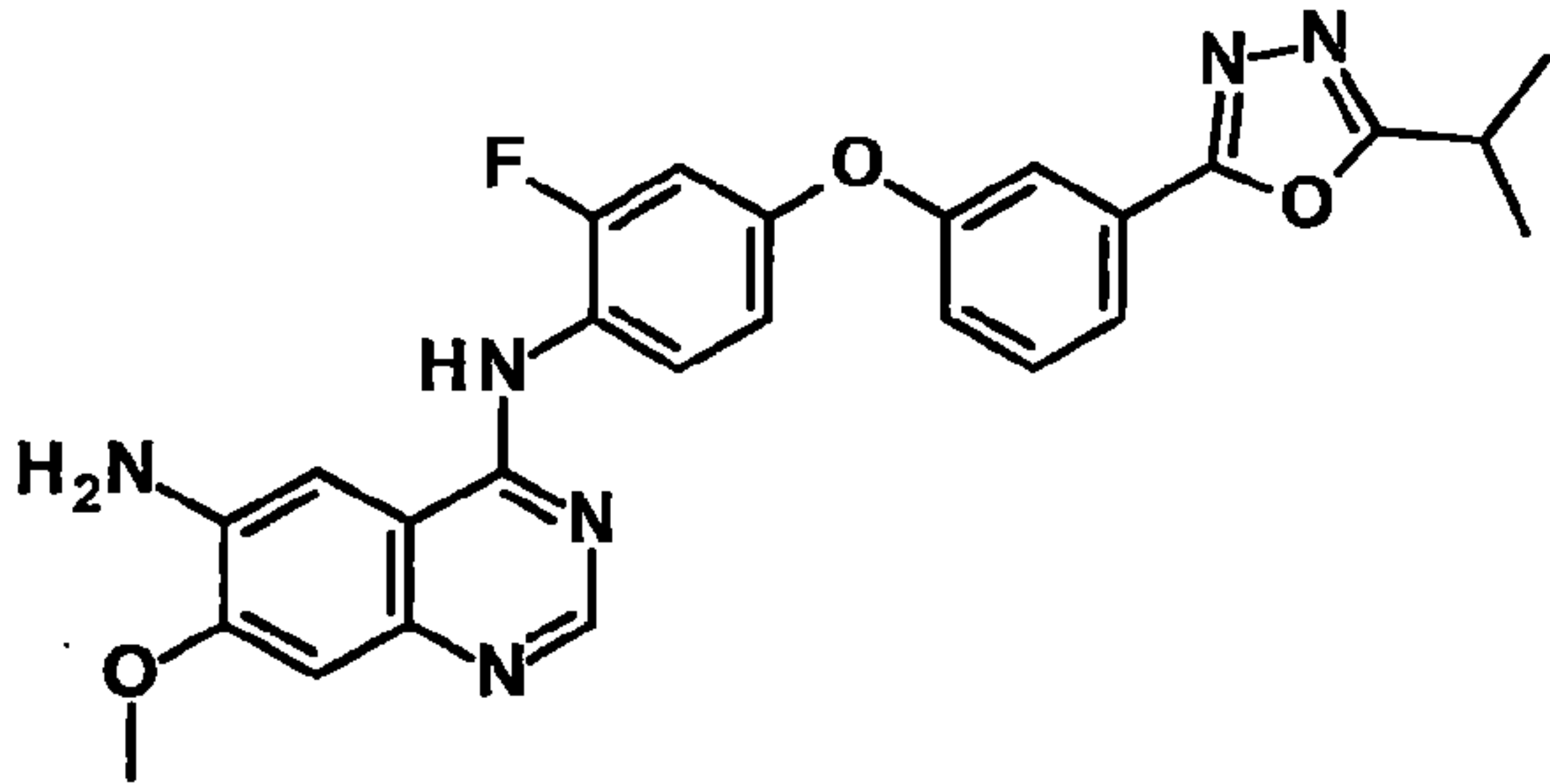
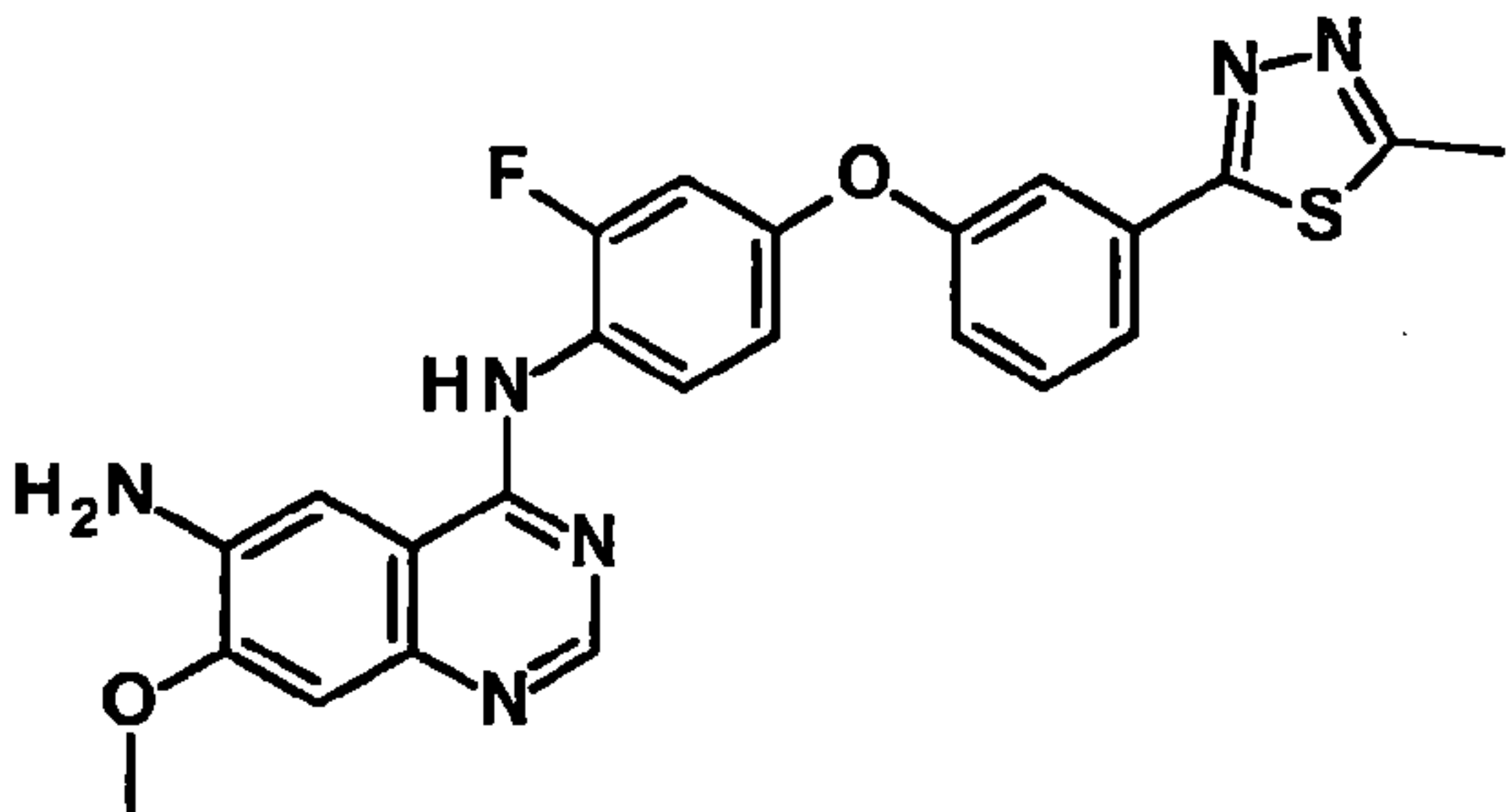
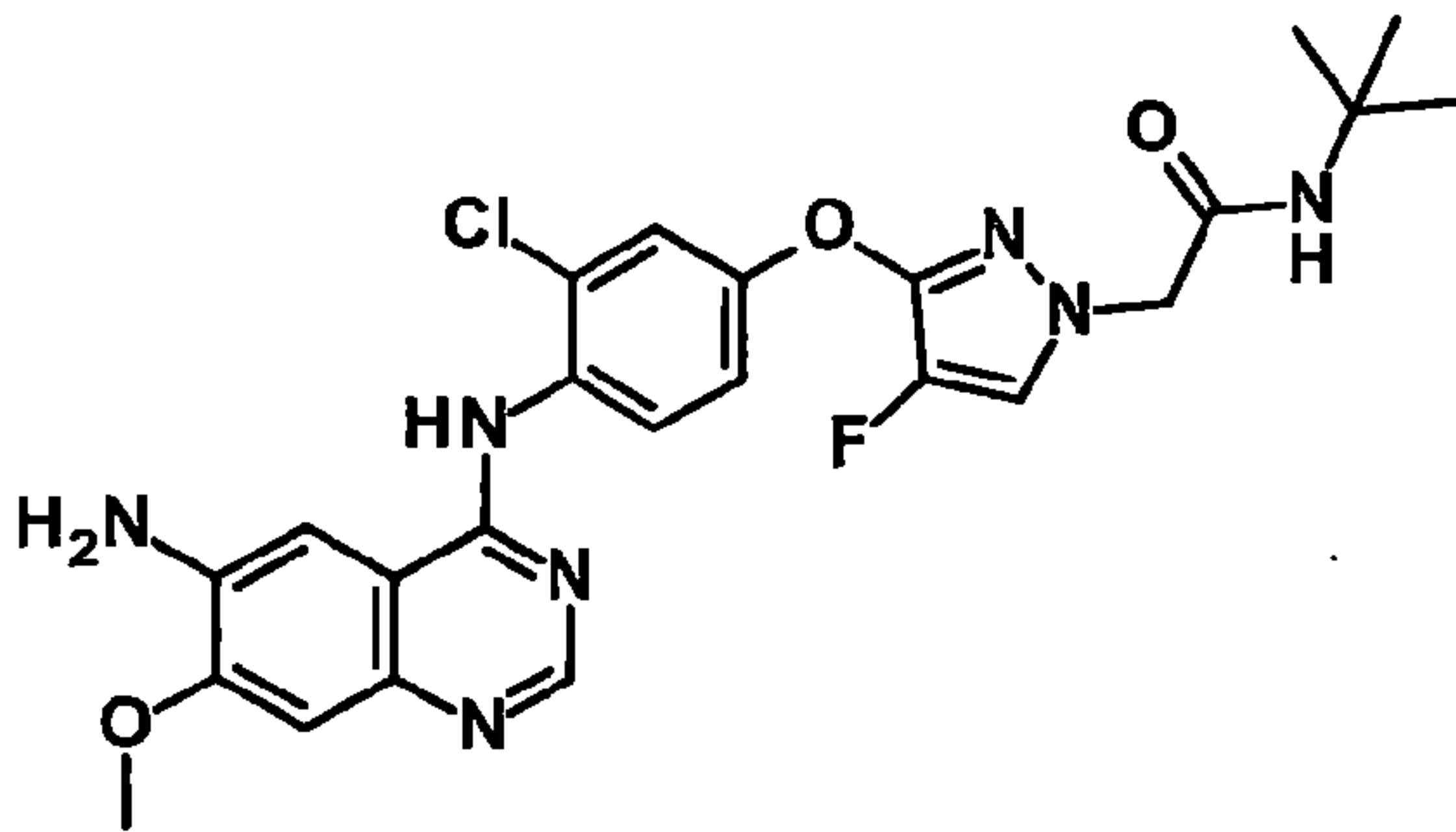
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.31(9H, s), 3.46(2H, s), 4.03(3H, s), 4.31(2H, br s), 5.22(1H, br s), 6.82-7.05(6H, m), 7.13(1H, br s), 7.20(1H, s), 7.33(1H, t, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 8.50(1H, t, $J = 8.9 \text{ Hz}$), 8.59(1H, s). MS m/z : 490 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

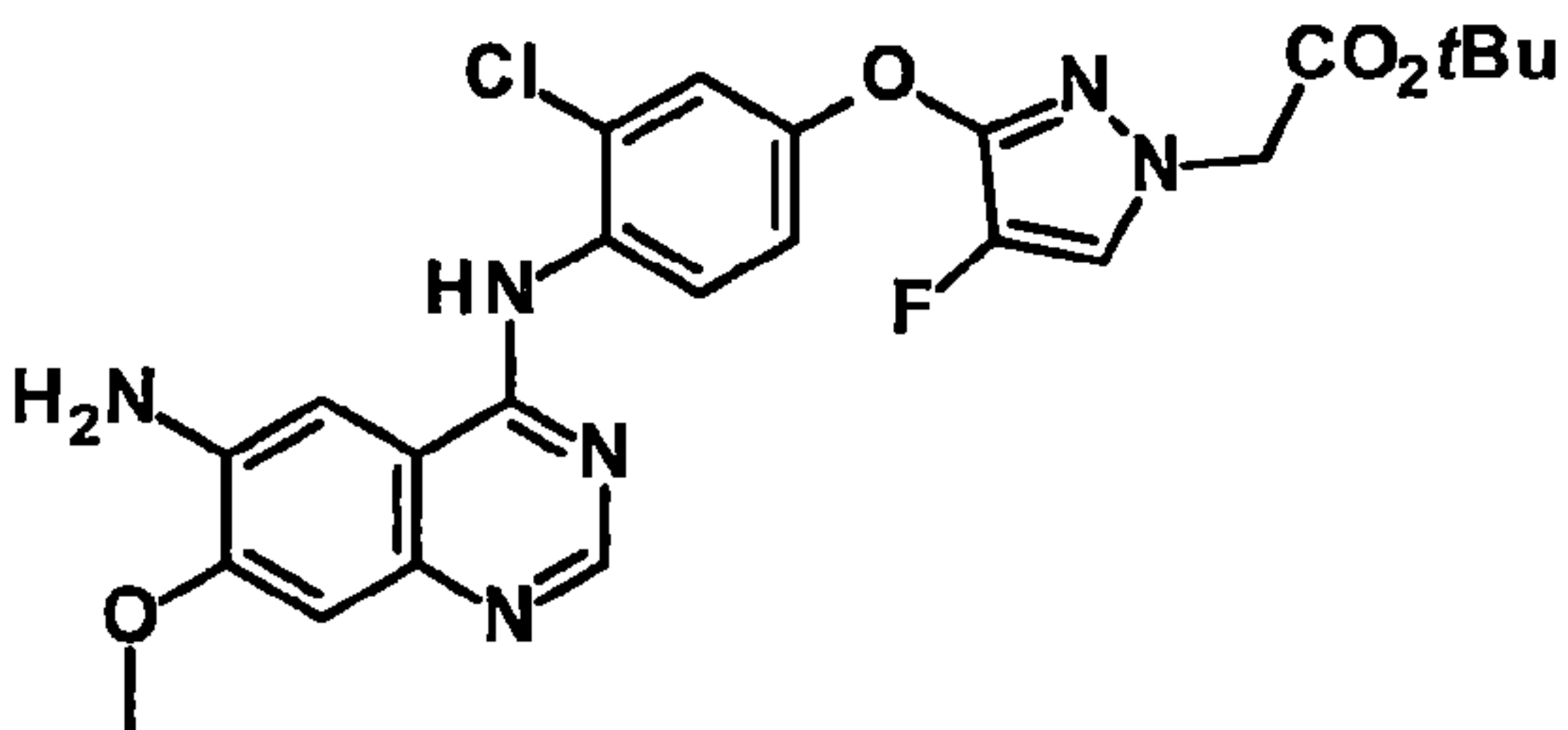
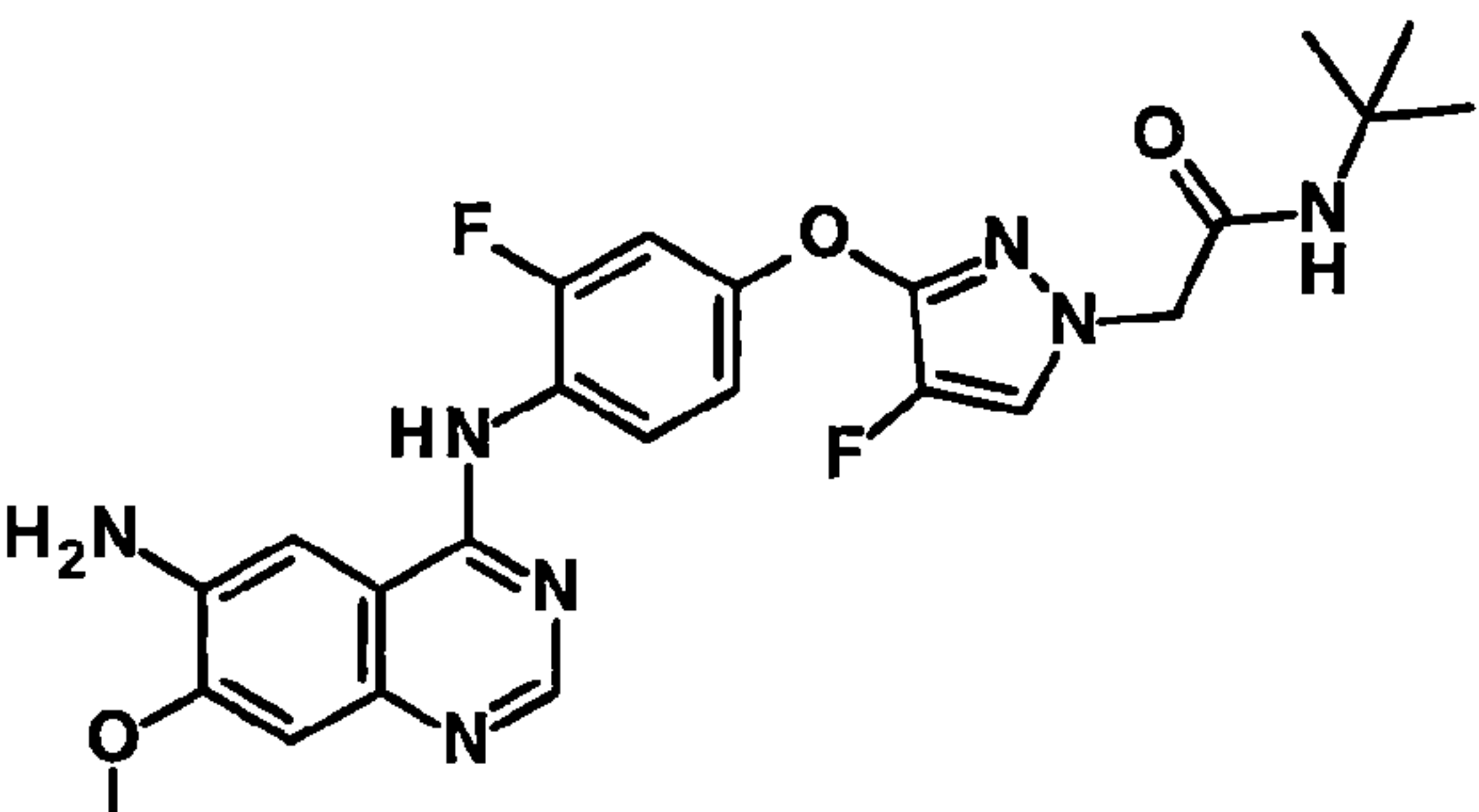
【0537】藉由同樣的方法，自對應的中間體合成以下之化合物。

【0538】[表 31]

參考例	化合物	中間體
X2	N⁴-{2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯基}-7-甲氧基喹啉-4,6-二胺  ¹H-NMR(DMSO-D₆)δ: 2.58(3H, s), 3.96(3H, s), 5.38(2H, br s), 6.98(1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.08(1H, s), 7.15(1H, dd, J = 11.3, 2.7 Hz), 7.32(1H, s), 7.37(1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.55-7.61(2H, m), 7.66(1H, t, J = 7.9 Hz), 7.79-7.76(1H, m), 8.23(1H, s), 9.17(1H, s). MS m/z: 459 [M+H]⁺.	參考例 U2
X3	7-乙氧基-N⁴-{2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯基}喹啉-4,6-二胺  ¹H-NMR(DMSO-D₆)δ: 1.45(3H, t, J = 6.9 Hz), 2.58(3H, s), 4.21(2H, q, J = 6.9 Hz), 5.33(2H, br s), 6.98(1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.05(1H, s), 7.15(1H, dd, J = 11.3, 2.7 Hz), 7.32(1H, s), 7.37(1H, dd, J = 7.3, 2.4 Hz), 7.54-7.61(2H, m), 7.66(1H, t, J = 7.9 Hz), 7.79-7.76(1H, m), 8.22(1H, s), 9.15(1H, s). MS m/z: 473 [M+H]⁺.	參考例 W1

X4	N⁴-{4-[3-(5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯氧基]-2-氟苯基}-7-甲氧基喹唑啉-4,6-二胺 ¹H-NMR(DMSO-D₆)δ: 1.32(3H, t, J = 7.5 Hz), 2.95(2H, q, J = 7.5 Hz), 3.96(3H, s), 5.37(2H, br s), 6.97(1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.08(1H, s), 7.15(1H, dd, J = 11.0, 3.1 Hz), 7.31(1H, s), 7.36(1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.60-7.56(2H, m), 7.66(1H, t, J = 7.9 Hz), 7.79(1H, d, J = 7.3 Hz), 8.22(1H, s), 9.16(1H, s). MS m/z: 473 [M+H]⁺.	參考例 U3
X5	7-乙氧基-N⁴-{4-[3-(5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯氧基]-2-氟苯基}喹唑啉-4,6-二胺 ¹H-NMR(DMSO-D₆)δ: 1.32(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.45(3H, t, J = 6.9 Hz), 2.94(2H, q, J = 7.5 Hz), 4.21(2H, q, J = 6.9 Hz), 5.33(2H, br s), 6.97(1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.05(1H, s), 7.15(1H, dd, J = 11.0, 2.4 Hz), 7.32(1H, s), 7.36(1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.60-7.56(2H, m), 7.66(1H, t, J = 7.9 Hz), 7.79(1H, d, J = 7.9 Hz), 8.21(1H, s), 9.15(1H, s). MS m/z: 487 [M+H]⁺.	參考例 W2

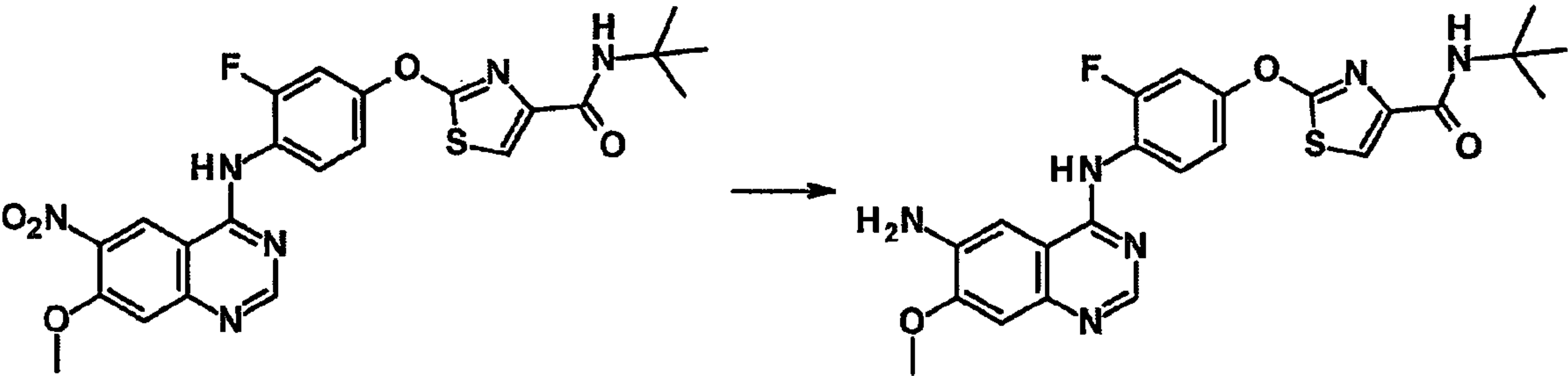
X 6	N⁴-(2-氟-4-{3-[5-(丙烷-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯氧基}苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4,6-二胺  MS m/z: 487 [M+H]⁺.	参考例 U 4
X 7	N⁴-(2-氟-4-[3-(5-甲基 1,3,4-噻二唑-2-基)苯氧基]苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4,6-二胺  ¹H-NMR(CDC1₃)δ: 2.82(3H, s), 4.03(3H, s), 4.32(2H, br s), 6.88-6.97(3H, m), 7.12-7.18(2H, m), 7.21(1H, s), 7.45(1H, t, J = 7.9 Hz), 7.62-7.69(2H, m), 8.52-8.62(2H, m). MS m/z: 475 [M+H]⁺.	参考例 U 5
X 8	2-(3-{4-[(6-氨基-7-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-3-氯苯氧基}-4-氟-1H-吡唑-1-基)-N-三級丁基乙醯胺  ¹H-NMR(CDC1₃)δ: 1.33(9H, s), 4.03(3H, s), 4.35(2H, br s), 4.49(2H, s), 5.92(1H, br s), 6.96(1H, s), 7.11-7.19(1H, m), 7.21-7.29(2H, m), 7.37-7.42(1H, m), 7.53-7.62(1H, m), 8.60(1H, s), 8.65-8.73(1H, m). MS m/z: 514 [M+H]⁺.	参考例 U 7

X9	(3-{4-[(6-氨基-7-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基]-3-氟苯氧基}-4-氟-1H-吡唑-1-基)乙酸 三級丁酯  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.49(9H, s), 4.03(3H, s), 4.33(2H, br s), 4.61(2H, s), 6.94-6.97(1H, m), 7.12-7.24(2H, m), 7.26-7.31(1H, m), 7.36-7.41(1H, m), 7.51-7.56(1H, m), 8.56-8.75(2H, m). MS m/z: 515 [M+H]⁺.	參考例 U8
X10	2-(3-{4-[(6-氨基-7-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基]-3-氟苯氧基}-4-氟-1H-吡唑-1-基)-N-三級丁基乙醯胺  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.33(9H, s), 4.03(3H, s), 4.34(2H, br s), 4.50(2H, s), 5.89-5.97(1H, m), 6.96(1H, s), 6.97-7.04(2H, m), 7.18-7.28(2H, m), 7.40(1H, d, J = 4.3 Hz), 8.48-8.54(1H, m), 8.58(1H, s). MS m/z: 498 [M+H]⁺.	參考例 U9

【0539】[參考例 X11]

2-{4-[(6-氨基-7-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基]-3-氟苯氧基}-N-三級丁基-1,3-噻唑-4-甲醯胺

【0540】

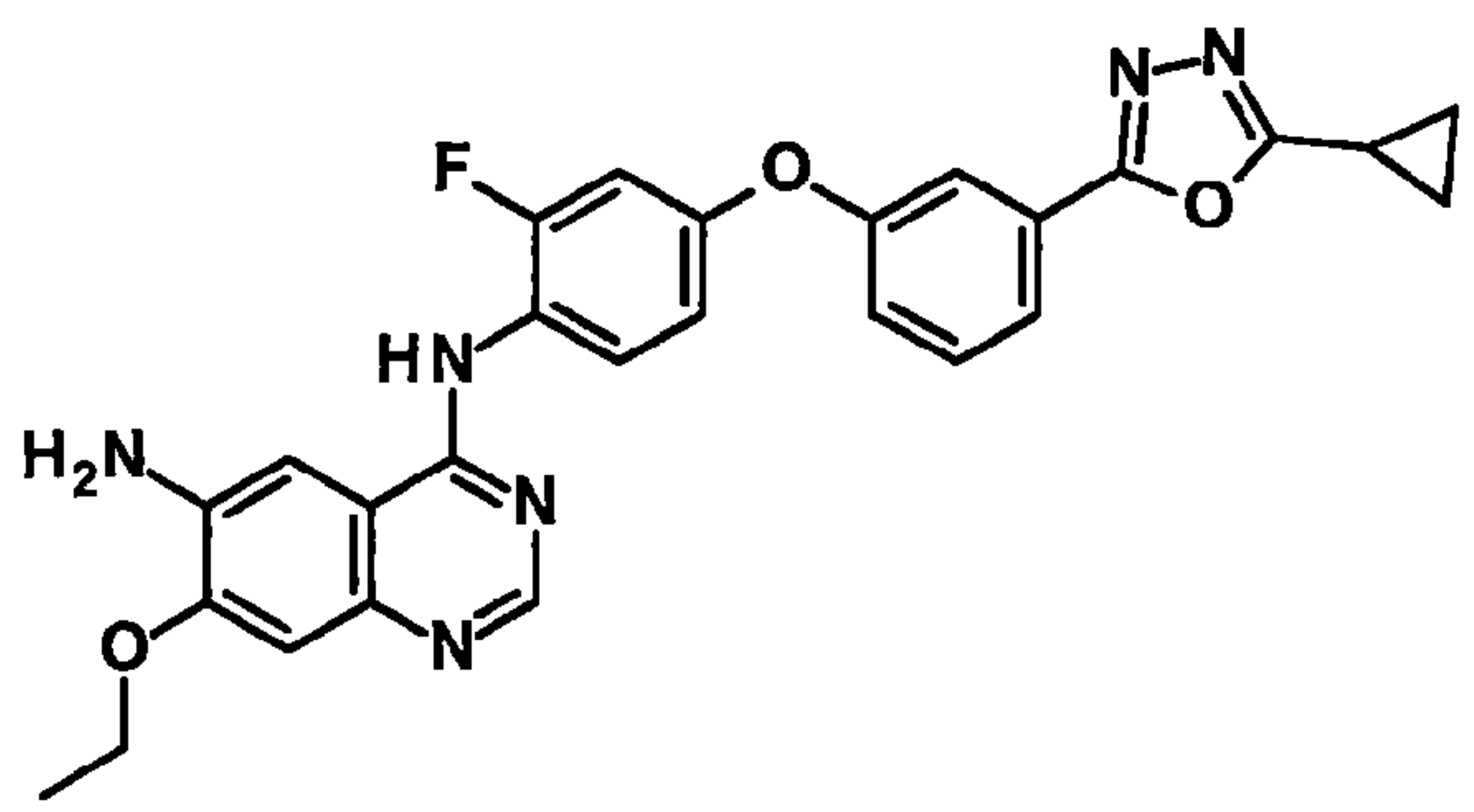


【0541】於 N-三級丁基-2- $\{3\text{-}\text{F}\text{-}4\text{-}[(7\text{-}\text{OMe}\text{-}6\text{-}\text{NO}_2\text{quinoline-4-yl})\text{amino}]\text{phenoxy}\}$ -1,3-噻唑-4-甲醯胺(423 mg, 0.825 mmol)之乙醇(10 mL)、四氫呋喃(10 mL)混合溶液中，添加乙酸(2 mL)、鐵粉(277 mg, 4.95 mmol)，並於 75°C 攪拌 2 小時。靜置冷卻後，於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水，濾除不溶物，濾液以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。濾除不溶物後，藉由減壓下濃縮，以胺基矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇)純化，而獲得標題化合物(230 mg, 0.477 mmol, 產率 57.8%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.45(9H, s), 4.04(3H, s), 4.34(2H, br s), 6.95(2H, s), 7.16-7.18(2H, m), 7.22(1H, s), 7.25(1H, d, $J = 3.7$ Hz), 7.61(1H, s), 8.63(1H, s), 8.80(1H, t, $J = 9.2$ Hz). MS m/z : 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

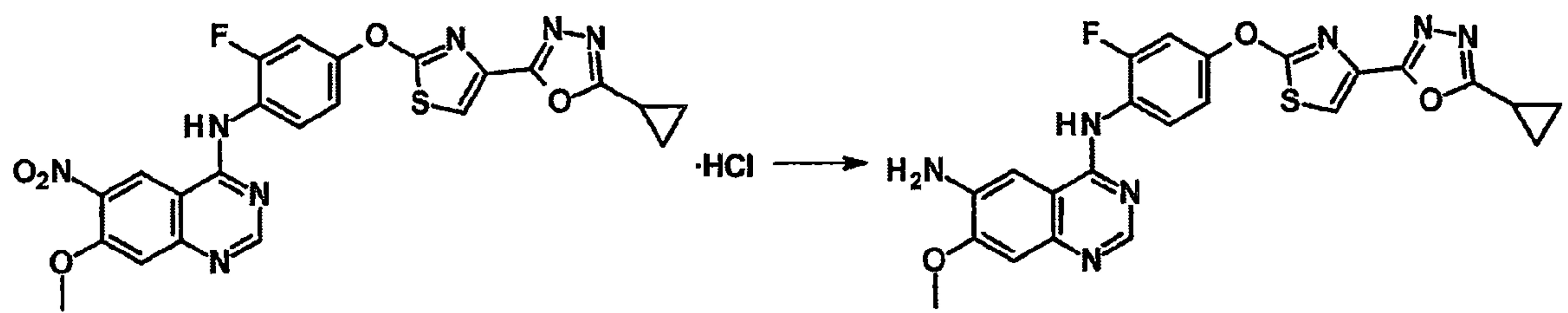
【0542】藉由類似的方法，自對應的中間體，合成以下之化合物。

【0543】[表 32]

參考例	化合物	中間體
X12	N⁴-{4-[3-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]-2-氟苯基}-7-乙氧基喹唑啉-4,6-二胺  ¹H-NMR(DMSO-D₆)δ: 1.10-1.20(4H, m), 1.45(3H, t, J = 6.9 Hz), 2.28-2.33(1H, m), 4.21(2H, q, J = 6.9 Hz), 5.32(2H, br s), 6.96(1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.05(1H, s), 7.13(1H, dd, J = 11.3, 2.7 Hz), 7.35-7.32(2H, m), 7.55-7.60(2H, m), 7.64(1H, t, J = 7.9 Hz), 7.76(1H, d, J = 7.9 Hz), 8.21(1H, s), 9.14(1H, s). MS m/z: 499 [M+H]⁺.	參考例 W3

【0544】[參考例 X13] N⁴-(4-{[4-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,3-噻唑-2-基]氧基}-2-氟苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4,6-二胺

【0545】



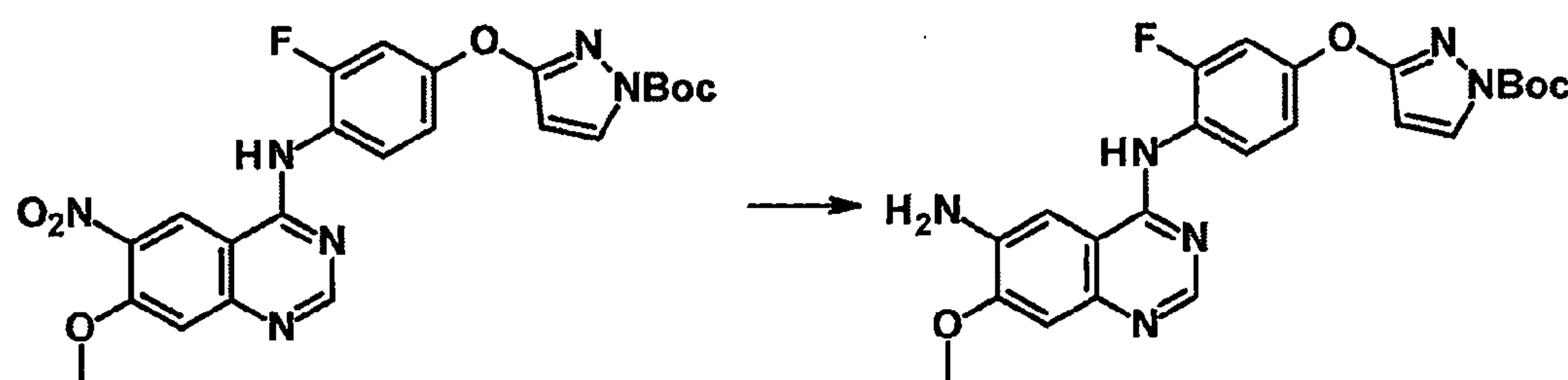
【0546】於 N-(4-{[4-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,3-噻唑-2-基]氧基}-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-硝基喹唑啉-4-胺鹽酸鹽(1.06 g, 1.89 mmol)之乙醇(16 mL)、水(4 mL)懸浮液中，添加鐵粉(438 mg, 7.83 mmol)，並於 70℃攪拌 1 小時。將反應液靜置冷卻後，添加二氯甲烷、甲醇。濾出不溶物，以甲醇洗淨。合併濾液及洗淨液，減壓下濃縮，以乙醇共沸。於殘留

物中添加二氯甲烷/甲醇(9:1)混合溶劑、飽和碳酸氫鈉水，並濾除不溶物。將二層分離後，水層以二氯甲烷/甲醇(9:1)混合溶劑萃取。合併獲得的有機層而以無水硫酸鈉使其乾燥，過濾後，減壓下濃縮。殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇)純化，減壓下使其於 60℃乾燥，藉此獲得標題化合物(663 mg, 1.35 mmol, 產率 71.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.03-1.22(4H, m), 2.22-2.37(1H, m), 3.97(3H, s), 5.41(2H, s), 7.09(1H, s), 7.27-7.35(2H, m), 7.51-7.59(1H, m), 7.65-7.74(1H, m), 8.04-8.07(1H, m), 8.24-8.28(1H, m), 9.24(1H, s). MS m/z : 492 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0547】[參考例 X14] 3-{4-[(6-胺基-7-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-3-氟苯氧基}-1H-吡啶-1-甲酸 三級丁酯

【0548】

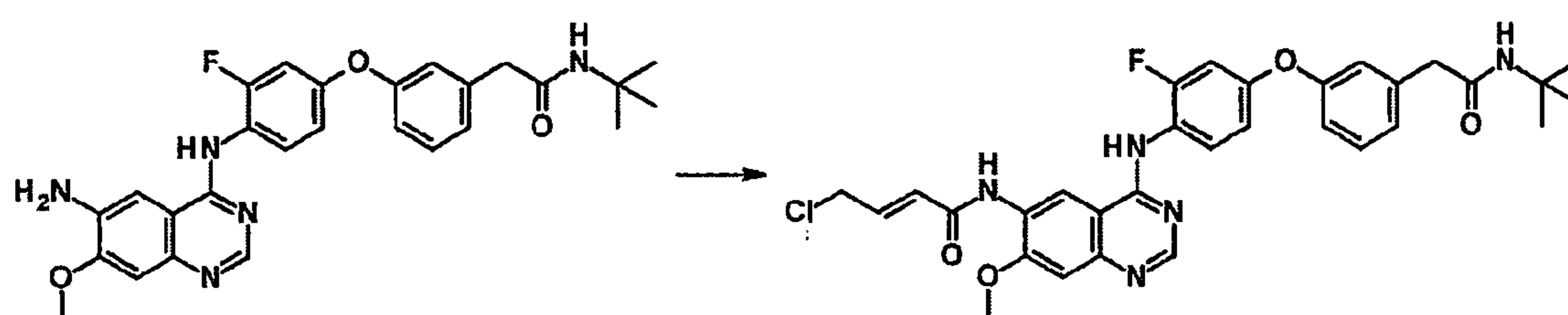


【0549】於 3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-硝基喹啉-4-基)胺基]苯氧基}-1H-吡啶-1-甲酸 三級丁酯(529 mg, 1.07 mmol)之乙醇(5 mL)、乙酸乙酯(5 mL)懸浮液中，添加 5% 鈀碳(M)Wet(466 mg)，並在氫氣環境下於 50℃攪拌 6.5 小時。將反應液靜置冷卻後，進行矽藻土過濾。不溶物以乙酸乙酯洗淨，與濾液合併，而減壓下濃縮。減壓下於 60℃乾燥，獲得標題化合物(434 mg, 0.929 mmol, 產率 87.2%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.65(9H, s), 4.03(3H, s), 4.31(2H, br s), 5.98-6.04(1H, m), 6.92-7.23(5H, m), 7.99-8.03(1H, m), 8.53-8.64(2H, m). MS m/z : 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0550】[參考例 Y1](2E)-N-[4-(4-{3-[2-(三級丁基胺基)-2-側氧基乙基]苯氧基}-2-氟苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]-4-氯丁-2-烯醯胺

【0551】



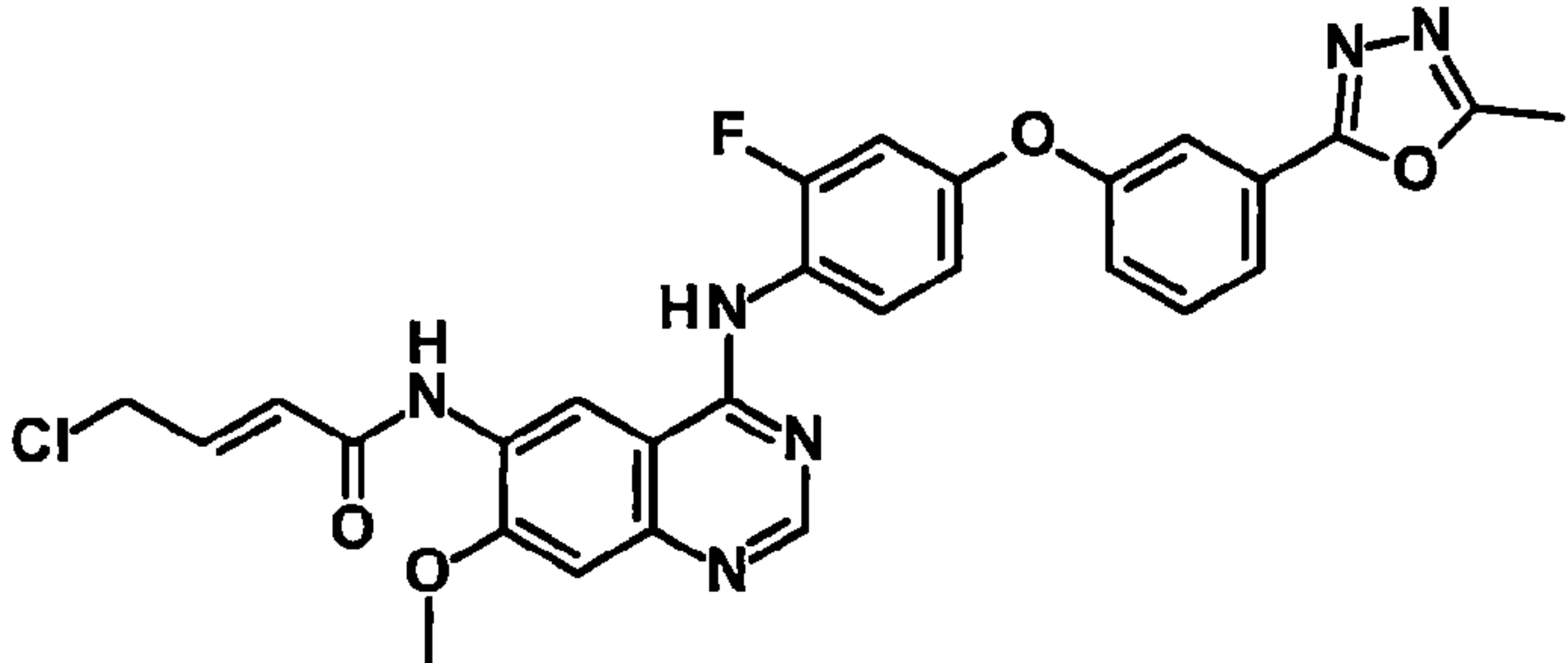
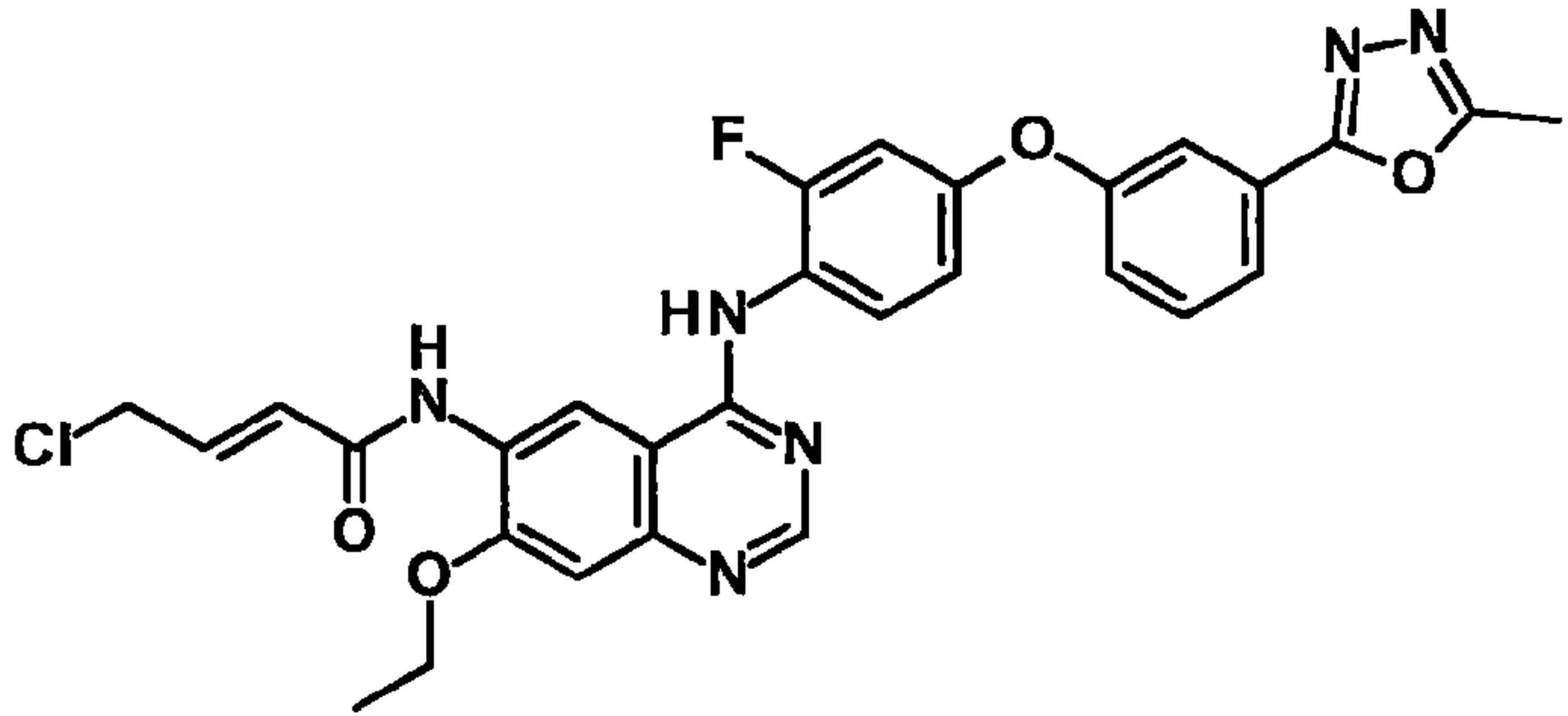
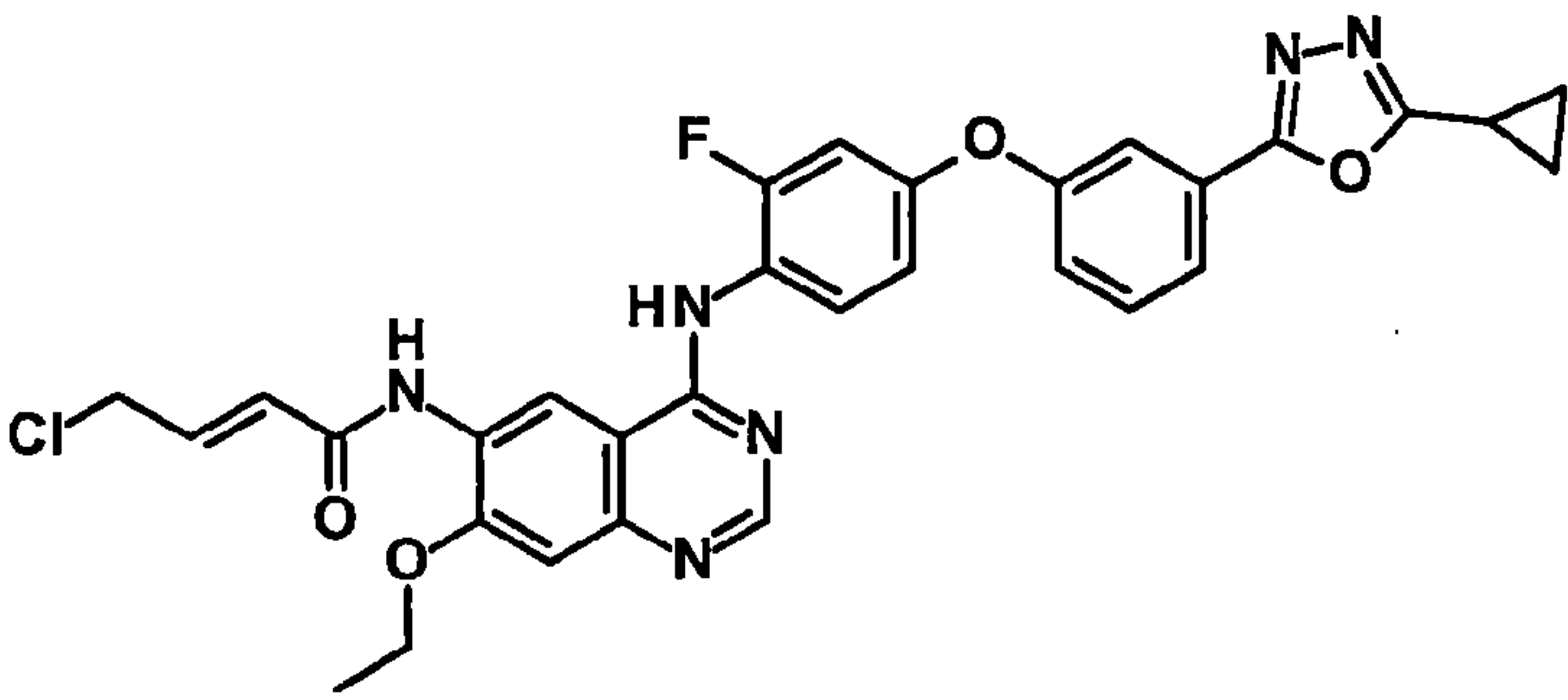
【0552】於 4-溴巴豆酸(85.9 mg, 0.521 mmol)之乙腈(2 mL)溶液中，依序添加草醯氯(0.0670 mL, 0.792 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(0.002 mL)，並於 50°C 攪拌 30 分鐘。將反應液冷卻至 0°C 後，於反應液中添加 2-(3-{4-[(6-胺基-7-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-3-氟苯氧基}苯基)-N-三級丁基乙醯胺(194 mg, 0.396 mmol)之 N,N-二甲基乙醯胺(2 mL)溶液，並於 0°C 攪拌 10 分鐘，於室溫攪拌 3 小時。反應液以乙酸乙酯稀釋，依序以飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鈉使有機層乾燥，過濾後，減壓下濃縮。殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇)純化。減壓下於 60°C 乾燥，獲得標題化合物(161 mg, 0.271 mmol, 產率 68.4%)。

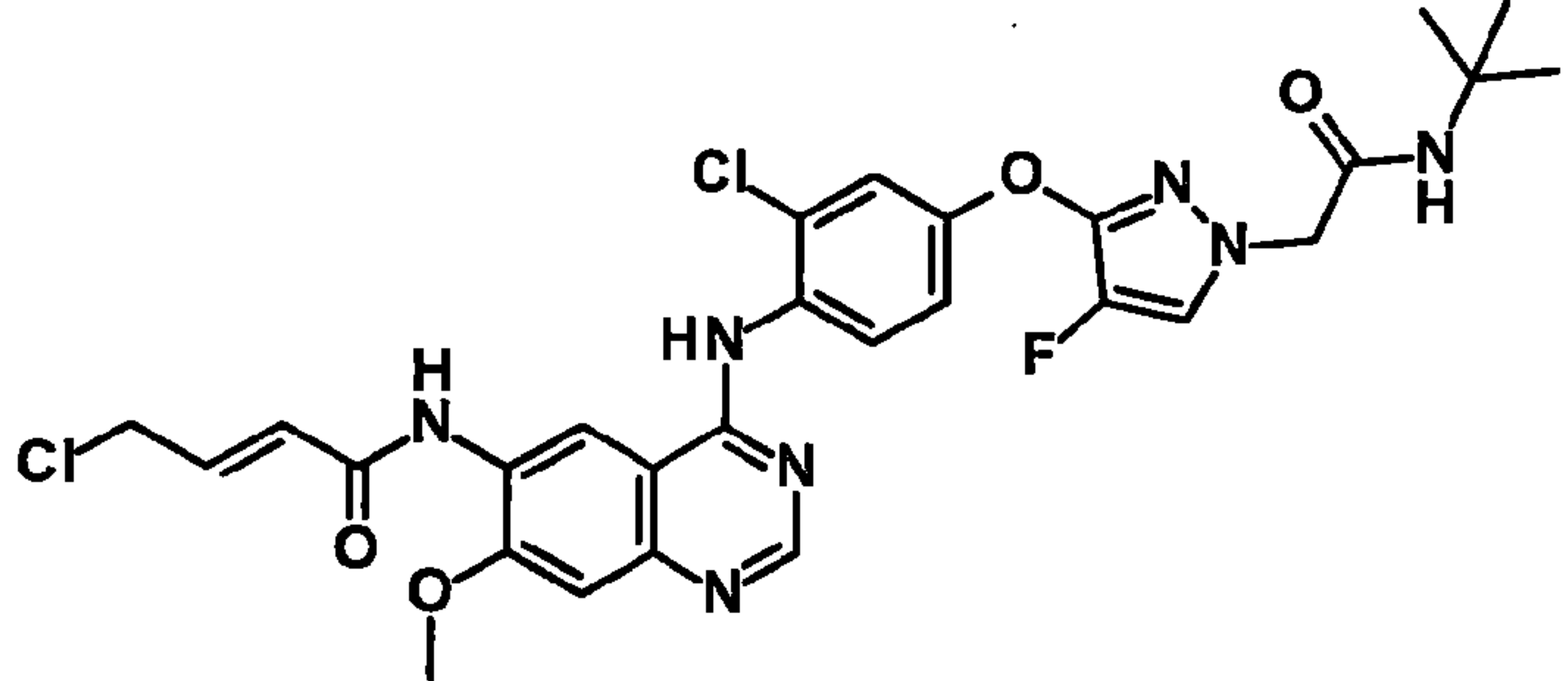
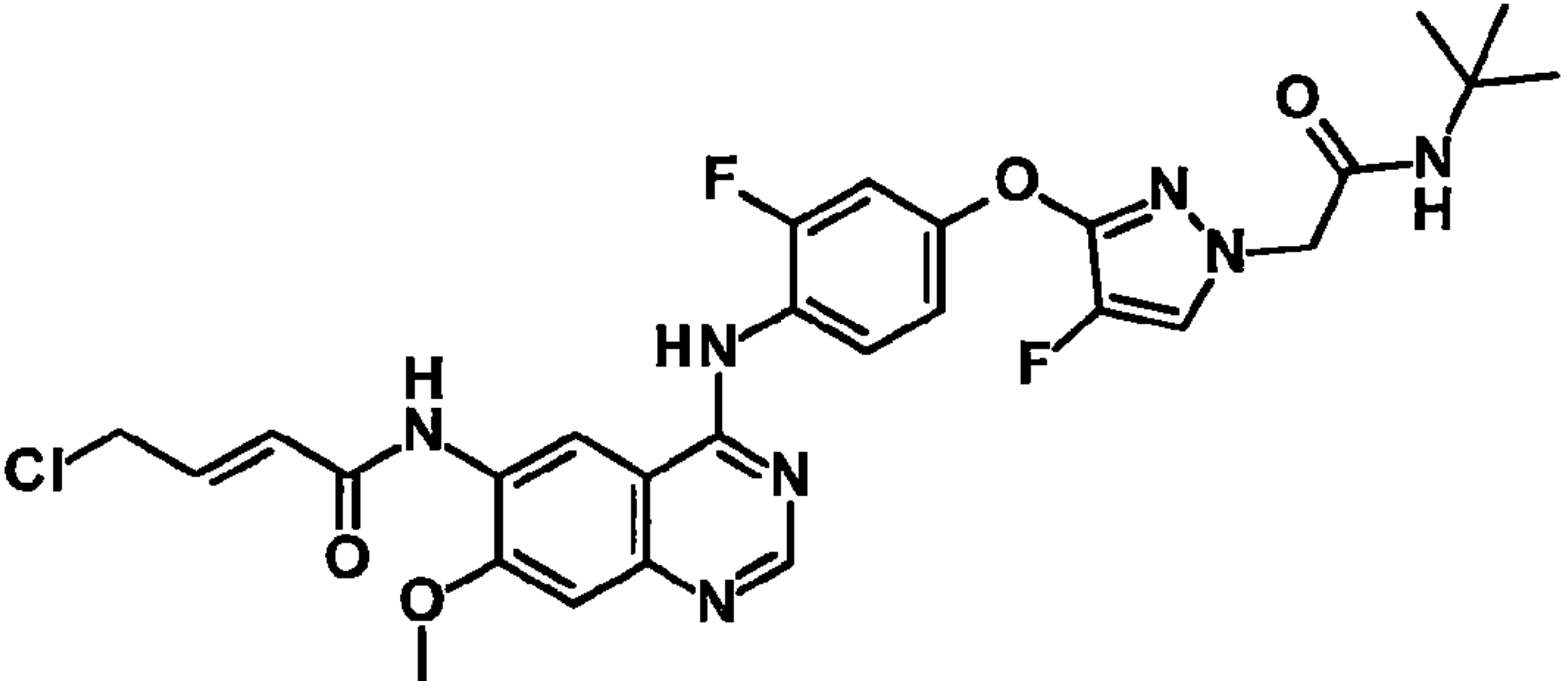
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.31(9H, s), 3.47(2H, s), 4.09(3H, s), 4.24-4.34(2H, m), 5.23(1H, br s), 6.30-6.45(1H, m), 6.75-7.20(6H, m), 7.30-7.40(2H, m), 7.51(1H, br s), 8.13-

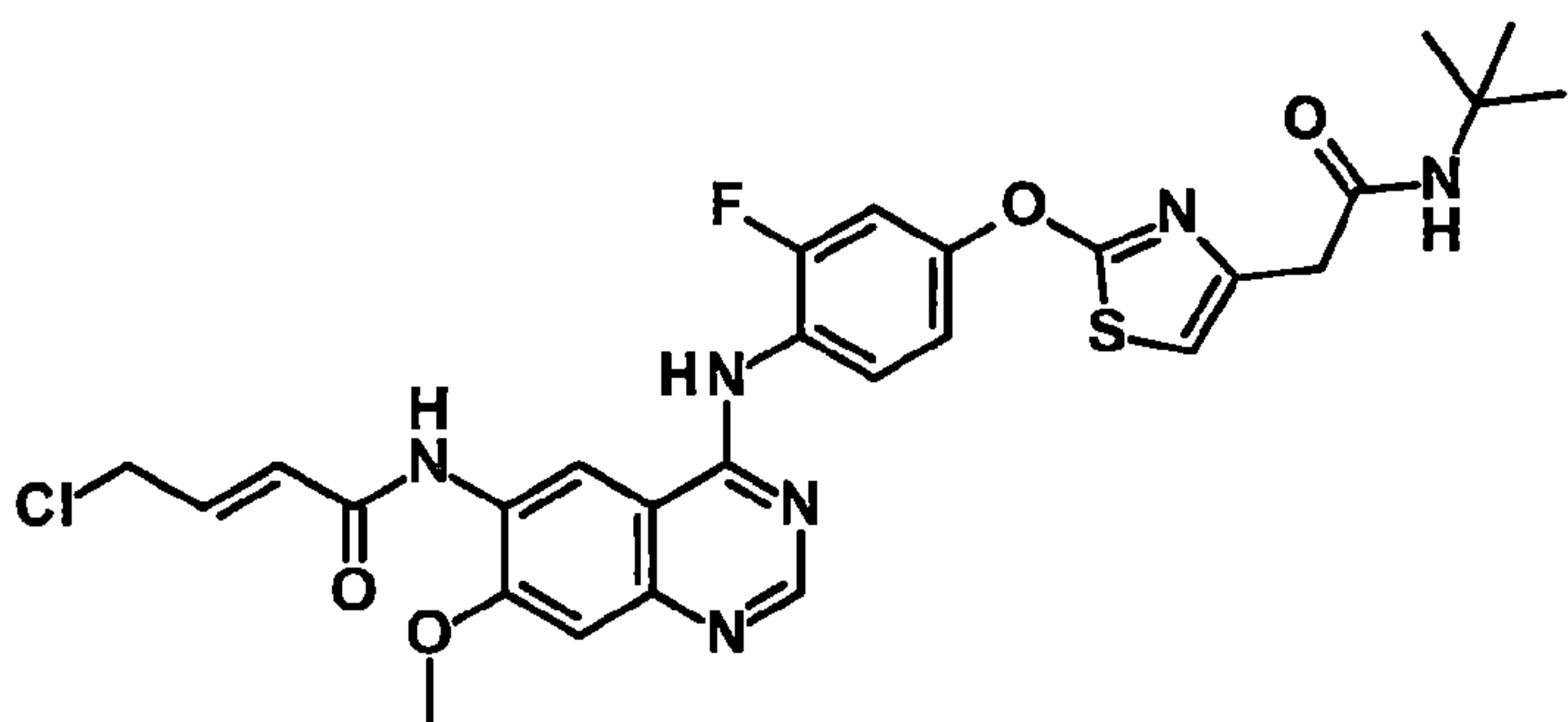
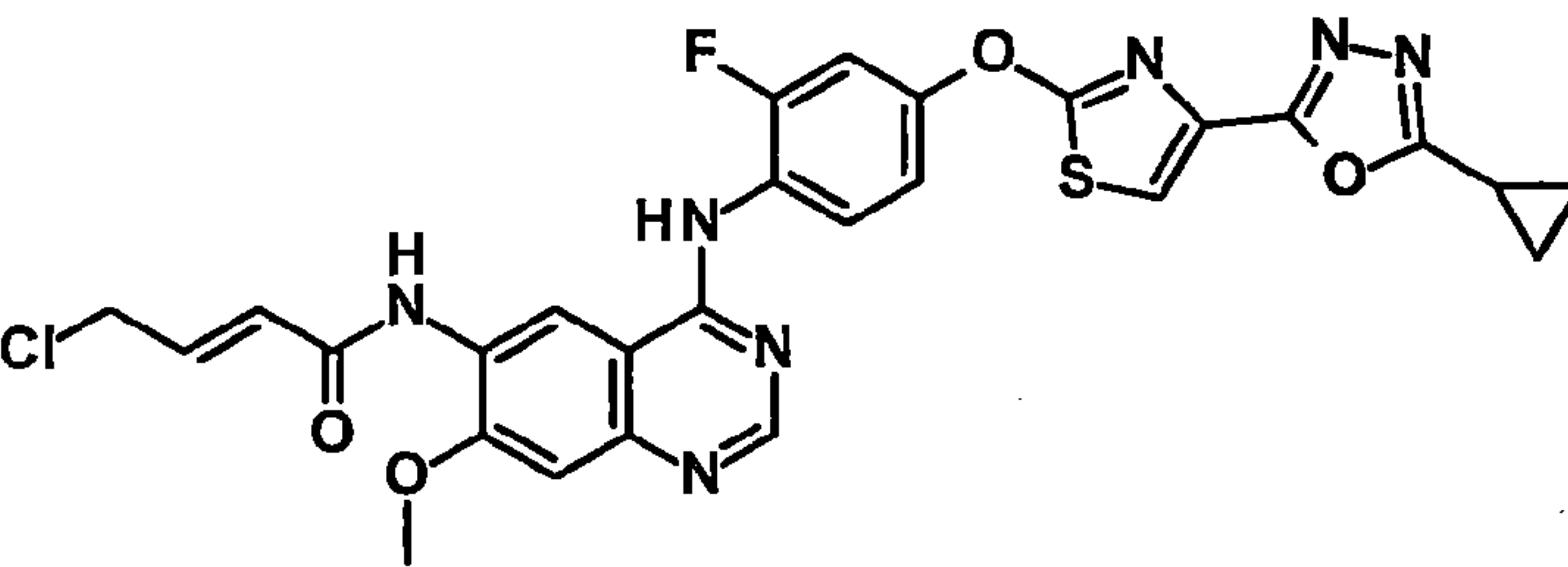
8.26(2H, m), 8.66(1H, s), 9.15(1H, s). MS m/z : 592
[M+H]⁺.

【0553】藉由同樣的方法，自對應的中間體合成以下之化合物。

【0554】[表 33]

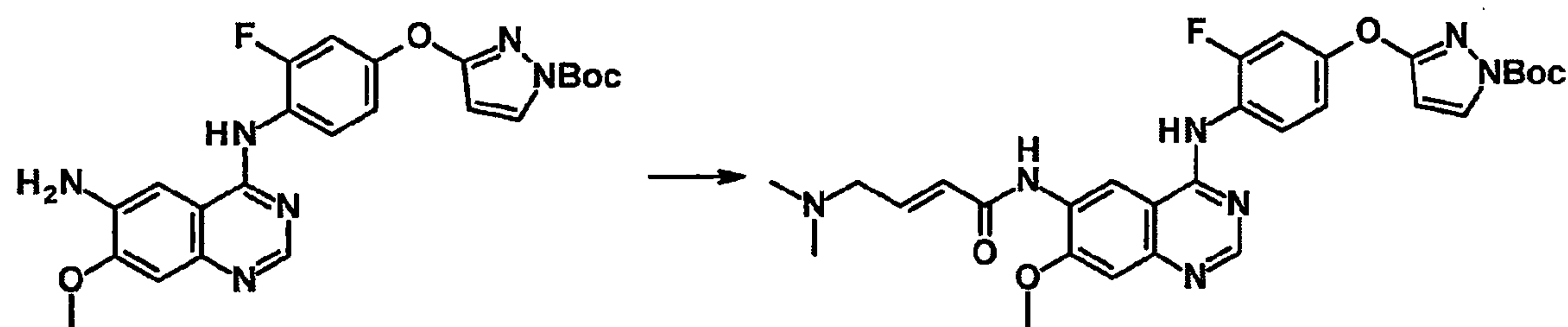
參考例	化合物	中間體
Y 2	(2E)-4-氯-N-(4-{2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯胺基}-7-甲氧基喹唑啉-6-基)丁-2-烯醯胺 	參考例 X2
Y 3	(2E)-4-氯-N-(7-乙氧基-4-{2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯胺基}喹唑啉-6-基)丁-2-烯醯胺 	參考例 X3
Y 4	(2E)-4-氯-N-(4-{4-[3-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]-2-氟苯胺基}-7-乙氧基喹唑啉-6-基)丁-2-烯醯胺  ¹H-NMR(DMSO-D₆)δ: 1.10-1.20(4H, m), 1.46(3H, t, J = 7.0 Hz), 2.28-2.34(1H, m), 4.27-4.32(2H, m), 4.47(2H, d, J = 4.3 Hz), 6.75(1H, d, J = 15.3 Hz), 6.87-6.98(2H, m), 7.14(1H, dd, J = 11.0, 2.5 Hz), 7.26(1H, s), 7.36(1H, dd, J = 9.2, 2.5 Hz), 7.51(1H, t, J = 8.6 Hz), 7.60-7.61(1H, m), 7.65(1H, t, J = 8.0 Hz), 7.78(1H, d, J = 8.0 Hz), 8.41(1H, s), 8.90(1H, s), 9.71(1H, s), 9.77(1H, br s). MS m/z: 601 [M+H]⁺.	參考例 X12

Y 5	(2E)-N-{4-[4-({1-[2-(三級丁基胺基)-2-側氧基乙基]-4-氟-1H-吡唑-3-基}氧基)-2-氯苯胺基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}-4-氯丁-2-烯醯胺  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.40(9H, s), 4.09(3H, s), 4.24-4.33(2H, m), 4.50(2H, s), 5.96(1H, s), 6.34-6.41(1H, m), 7.07-7.20(2H, m), 7.25-7.29(1H, m), 7.31(1H, s), 7.38-7.43(1H, m), 7.89(1H, s), 8.19(1H, s), 8.51-8.58(1H, m), 8.64-8.71(1H, m), 9.23(1H, s). MS m/z: 616 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	參考例 X 8
Y 6	(2E)-N-{4-[4-({1-[2-(三級丁基胺基)-2-側氧基乙基]-4-氟-1H-吡唑-3-基}氧基)-2-氟苯胺基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}-4-氯丁-2-烯醯胺  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.33(9H, s), 4.09(3H, s), 4.28-4.31(2H, m), 4.50(2H, s), 5.95(1H, br s), 6.34-6.41(1H, m), 6.97-7.05(2H, m), 7.10-7.18(1H, m), 7.30(1H, s), 7.39-7.43(1H, m), 7.48-7.53(1H, m), 8.18(1H, br s), 8.22-8.30(1H, m), 8.65(1H, s), 9.14(1H, s). MS m/z: 600 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	參考例 X10

Y7	(2E)-N-{4-[4-({4-[2-(三級丁基胺基)-2-側氧基乙基]-1,3-噻唑-2-基}氧基)-2-氟苯胺基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}-4-氯丁-2-烯醯胺  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.31(9H, s), 3.44(2H, s), 4.10(3H, s), 4.27-4.33(2H, m), 6.32-6.55(2H, m), 6.61-6.68(1H, m), 7.07-7.23(3H, m), 7.30-7.34(1H, m), 7.72(1H, s), 8.21(1H, s), 8.36-8.50(1H, m), 8.66-8.69(1H, m), 9.09-9.21(1H, m). MS m/z: 599 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	參考例 U15
Y8	(2E)-4-氯-N-[4-(4-{[4-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,3-噻唑-2-基]氧基}-2-氟苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基]丁-2-烯醯胺  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-\text{D}_6)\delta$: 1.02-1.26(4H, m), 2.23-2.37(1H, m), 4.03(3H, s), 4.39-4.53(2H, m), 6.71-6.82(1H, m), 6.85-6.98(1H, m), 7.26-7.38(2H, m), 7.51-7.69(2H, m), 8.04-8.09(1H, m), 8.42-8.48(1H, m), 8.94(1H, s), 9.79-9.91(2H, m). MS m/z: 594 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	參考例 X13

【0555】[參考例 Z1] 3-{4-[(6-{[(2E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基]胺基}-7-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-3-氟苯氧基}-1H-吡唑-1-甲酸 三級丁酯

【0556】



【0557】於(2E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸鹽酸鹽(230 mg, 1.39 mmol)之乙腈(5 mL)懸浮液中依序添加草醯氯(0.118 mL, 1.39 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(0.004 mL, 0.05 mmol)，並於 50°C 攪拌 30 分鐘。將反應液冷卻至 0°C，添加 3-{4-[(6-氨基-7-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基]-3-氟苯氧基}-1H-吡唑-1-甲酸三級丁酯(434 mg, 0.929 mmol)之 N,N-二甲基乙醯胺(5 mL)溶液。於相同溫度攪拌 30 分鐘，將反應液升溫至室溫。將反應液攪拌 2.5 小時後，添加飽和碳酸氫鈉水，以二氯甲烷萃取。以無水硫酸鈉使有機層乾燥，過濾後，減壓下濃縮。殘留物以矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇)純化，使獲得的固體減壓下於 60°C 乾燥，藉此獲得標題化合物(322 mg, 0.557 mmol, 產率 59.9%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.65(9H, s), 2.32(6H, s), 3.14-3.20(2H, m), 4.06(3H, s), 6.03(1H, m), 6.18-6.29(1H, m), 6.97-7.12(3H, m), 7.23-7.29(1H, m), 7.53(1H, s), 7.99-8.03(1H, m), 8.12-8.31(2H, m), 8.65(1H, s), 9.16(1H, s).
MS m/z : 578 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

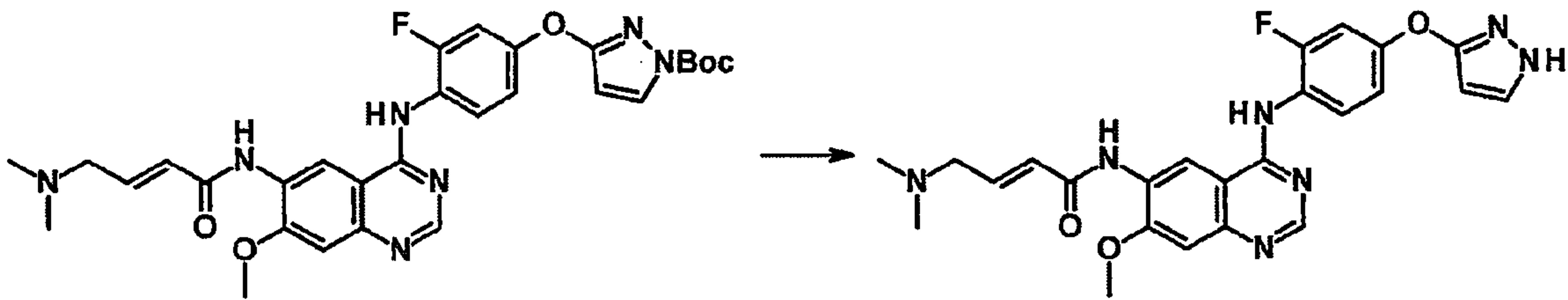
【0558】藉由同樣的方法，自對應的中間體合成以下之化合物。

【0559】[表 34]

參考例	化合物	中間體
Z2	(3-{3-氯-4-[(6-{[(2E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯醯基]胺基}-7-甲氧基喹啉-4-基)胺基]苯氧基}-4-氟-1H-吡唑-1-基)乙酸 三級丁酯 ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.49(9H, s), 2.34(6H, s), 3.18-3.22(2H, m), 4.07(3H, s), 4.62(2H, s), 6.26(1H, d, J = 15.8 Hz), 6.99-7.09(1H, m), 7.13-7.19(1H, m), 7.26-7.32(2H, m), 7.39(1H, d, J = 4.3 Hz), 7.85(1H, s), 8.18(1H, s), 8.49(1H, d, J = 9.1 Hz), 8.66(1H, s), 9.23(1H, s). MS m/z: 626 [M+H]⁺.	參考例 X9

【0560】[參考例 Z3](2E)-4-(二甲基氨基)-N-{4-[2-氟-4-(1H-吡唑-3-基氧基)苯胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}丁-2-烯醯胺

【0561】



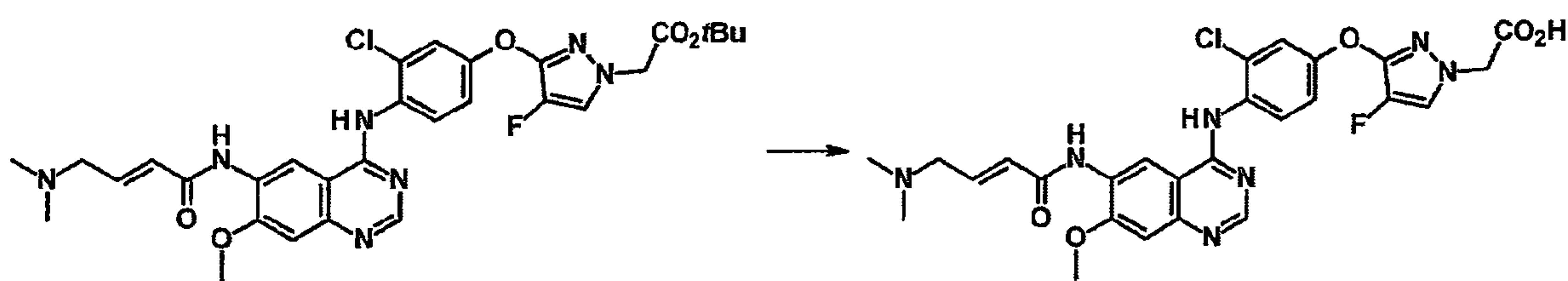
【0562】於 3-{4-[(6-{[(2E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯醯基]胺基}-7-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-3-氟苯氧基}-1H-吡唑-1-甲酸 三級丁酯(1.13 g, 1.95 mmol)之二氯甲烷(20 mL)溶液中添加三氟乙酸(4 mL)，並於室溫攪拌 2 小時。將反應液減壓下濃縮，添加飽和碳酸氫鈉水。攪拌 5 分鐘後，濾取析出的固體。將獲得的固體以水洗淨，使其溶解於二氯甲烷/甲醇(9:1)混合溶劑。以無水硫酸鈉使溶液乾燥，過濾後，減壓下濃縮。減壓下使

其於 60°C 乾燥，藉此獲得標題化合物(純度 96%，968 mg, 1.95 mmol, 定量的)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 2.43(6H, s), 3.36-3.47(2H, m), 4.01(3H, s), 5.97-6.02(1H, m), 6.56-7.11(4H, m), 7.22-7.50(2H, m), 7.71-7.78(1H, m), 8.37(1H, s), 8.90(1H, s), 9.57-9.89(2H, m), 12.48(1H, s). MS m/z : 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0563】[參考例 Z4](3-{3-氯-4-[(6-{[(2E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基]胺基}-7-甲氧基喹啉-4-基)胺基]苯氧基}-4-氟-1H-吡唑-1-基)乙酸

【0564】

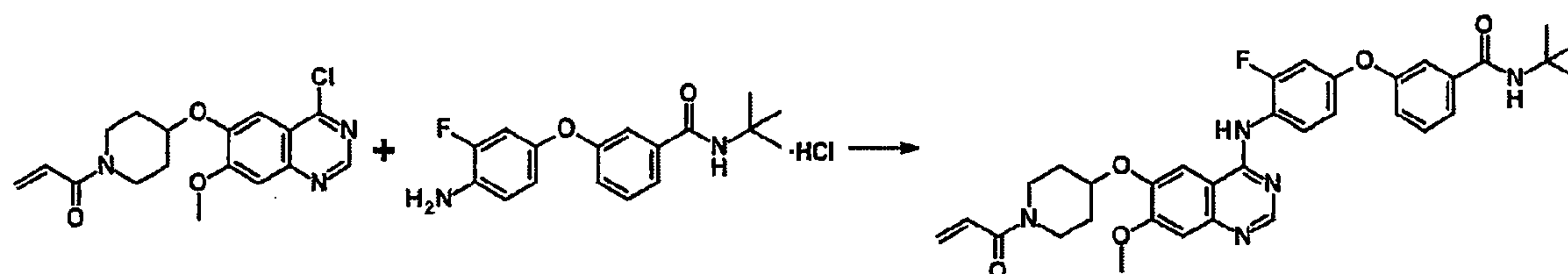


【0565】於(3-{3-氯-4-[(6-{[(2E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基]胺基}-7-甲氧基喹啉-4-基)胺基]苯氧基}-4-氟-1H-吡唑-1-基)乙酸 三級丁酯(227 mg, 0.362 mmol)之二氯甲烷(2 mL)溶液中，添加三氟乙酸(2 mL)，並於室溫攪拌 2 小時。將反應液減壓下濃縮，於殘留物中添加飽和碳酸氫鈉水、10%檸檬酸水溶液。濾取析出的固體，減壓下使其於 60°C 乾燥，獲得標題化合物(188 mg, 0.330 mmol, 產率 91.2%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.93(6H, s), 3.95-4.03(2H, m), 4.10(3H, s), 4.76(2H, s), 6.73-6.85(1H, m), 6.88-7.01(1H, m), 7.11-7.19(1H, m), 7.24(1H, s), 7.32(1H, s), 7.58-7.64(1H, m), 7.71-7.77(1H, m), 8.41(1H, s), 9.07(1H, s). MS m/z : 570 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0566】[實施例 1] N-三級丁基-3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯基)哌啶-4-基]氧基}喹啉-4-基)胺基]苯氧基}苯甲酰胺

【0567】



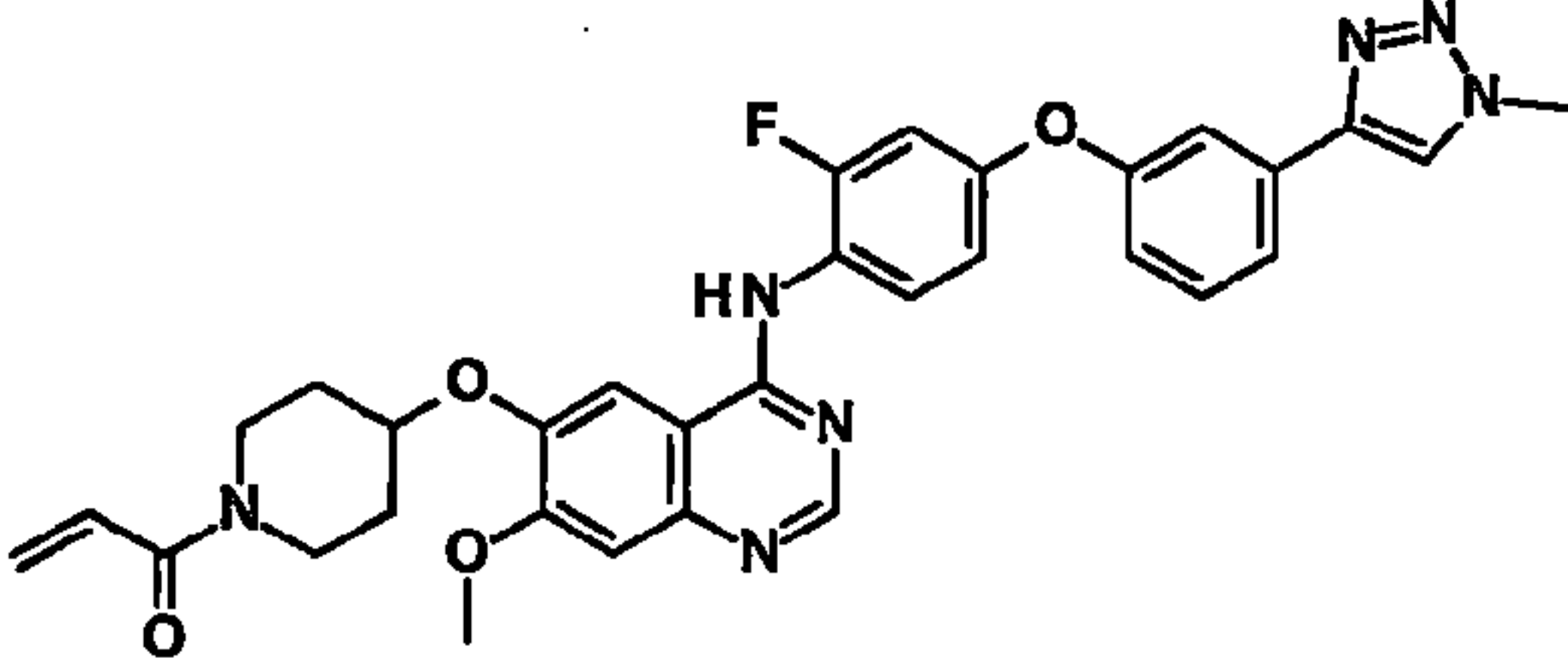
【0568】將 1-{4-[(4-氯-7-甲氧基喹啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮(30.2 mg, 0.0868 mmol)及 3-(4-胺基-3-氟苯氧基)-N-三級丁基苯甲酰胺鹽酸鹽(純度 86.0%, 36.8 mg, 0.0934 mmol)之 2-丙醇(2.9 mL)溶液，於 50℃攪拌 3.5 小時。反應混合物以氯仿稀釋後，添加胺基矽膠並過濾不溶物，以氯仿/甲醇(9:1)混合溶劑溶出，將溶出液減壓濃縮。獲得的殘留物以製備型薄層層析(二氯甲烷/甲醇)純化。將獲得的粗純化物之乙醇溶液一邊攪拌一邊滴加至水中，於室溫攪拌 30 分鐘。濾取固體，減壓乾燥，獲得標題化合物(36.8 mg, 0.0600 mmol, 產率 69.1%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.47(9H, s), 1.89-2.09(4H, m), 3.50-3.79(2H, m), 3.82-4.00(2H, m), 4.01(3H, s), 4.68-4.77(1H, m), 5.72(1H, dd, $J = 10.4, 1.8$ Hz), 5.93(1H, s), 6.31(1H, dd, $J = 17.1, 1.8$ Hz), 6.63(1H, dd, $J = 17.1, 10.4$ Hz), 6.84-6.92(2H, m), 7.11-7.20(2H, m), 7.22-7.31(2H, m), 7.38-7.48(3H, m), 8.30-8.37(1H, m), 8.67(1H, s). MS m/z : 614 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0569】藉由同樣的方法，自對應的中間體合成以下之化合

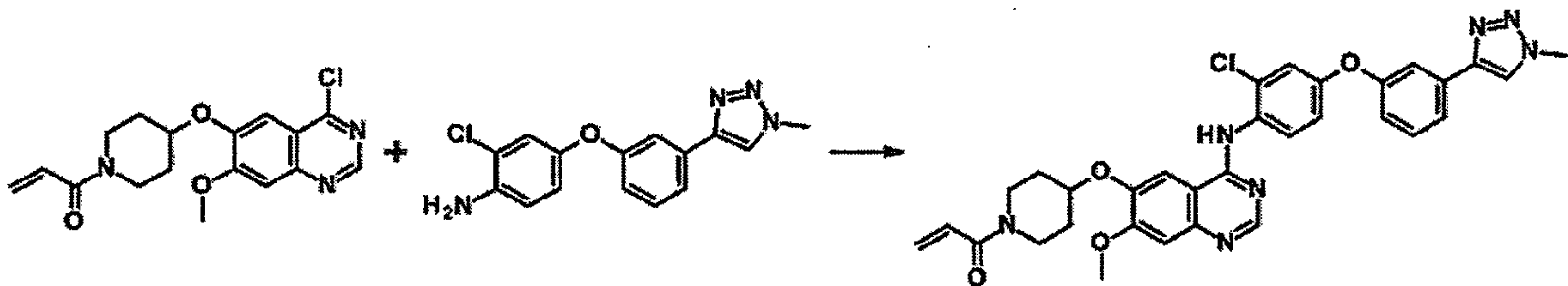
物。

【0570】[表 35]

實施例	化合物	中間體
2	1-{4-[(4-{2-氟-4-[3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基]苯胺基}-7-甲氧基喹啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.90-2.08(4H, m), 3.50-3.61(1H, m), 3.69-3.78(1H, m), 3.83-3.99(2H, m), 4.01(3H, s), 4.15(3H, s), 4.68-4.76(1H, m), 5.72(1H, dd, J = 10.9, 1.8 Hz), 6.31(1H, dd, J = 16.7, 1.8 Hz), 6.62(1H, dd, J = 16.7, 10.9 Hz), 6.87-6.96(2H, m), 7.04(1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.18(1H, br s), 7.23-7.27(1H, m), 7.30(1H, s), 7.39-7.46(1H, m), 7.51-7.56(1H, m), 7.60(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.76(1H, s), 8.25-8.32(1H, m), 8.67(1H, s). MS m/z: 596 [M+H]⁺.	參考例 M3

【0571】[實施例 3] 1-{4-[(4-{2-氯-4-[3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基]苯胺基}-7-甲氧基喹啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮

【0572】



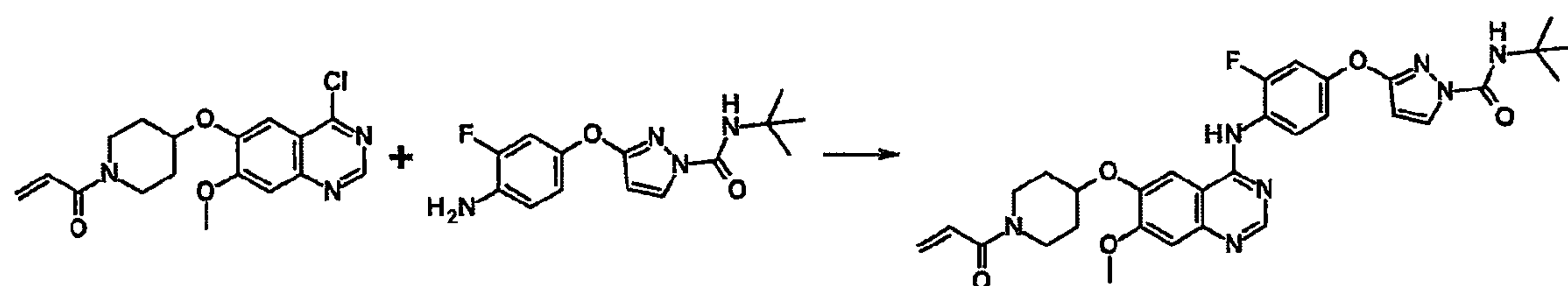
【0573】於 1-{4-[(4-氯-7-甲氧基喹啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮(50 mg, 0.14 mmol)、2-氯-4-[3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基]苯胺(43 mg, 0.14 mmol)之 2-丙醇(2.5 mL)溶液中，添加三氟乙酸(0.016 mL, 0.21 mmol)，

並於 50 °C 攪拌 3 小時。將反應混合物回到室溫，添加水、飽和碳酸氫鈉水，並以二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，減壓濃縮，將殘留物以矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇)純化，獲得標題化合物(71 mg, 0.12 mmol, 產率 81%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.92-2.10(4H, m), 3.50-3.61(1H, m), 3.66-3.77(1H, m), 3.84-3.99(2H, m), 4.02(3H, s), 4.15(3H, s), 4.67-4.75(1H, m), 5.72(1H, dd, $J = 10.4, 1.8$ Hz), 6.31(1H, dd, $J = 17.1, 1.8$ Hz), 6.63(1H, dd, $J = 17.1, 10.4$ Hz), 7.02(1H, dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz), 7.09(1H, dd, $J = 8.9, 2.7$ Hz), 7.18(1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.24(1H, s), 7.31(1H, s), 7.40-7.45(1H, m), 7.51-7.53(1H, m), 7.55(1H, s), 7.60(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.76(1H, s), 8.55(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.69(1H, s). MS m/z : 612 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0574】[實施例 4] N-三級丁基-3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯醯基)哌啶-4-基]氧基}喹啉-4-基)胺基]苯氧基}-1H-吡啶-1-甲醯胺

【0575】



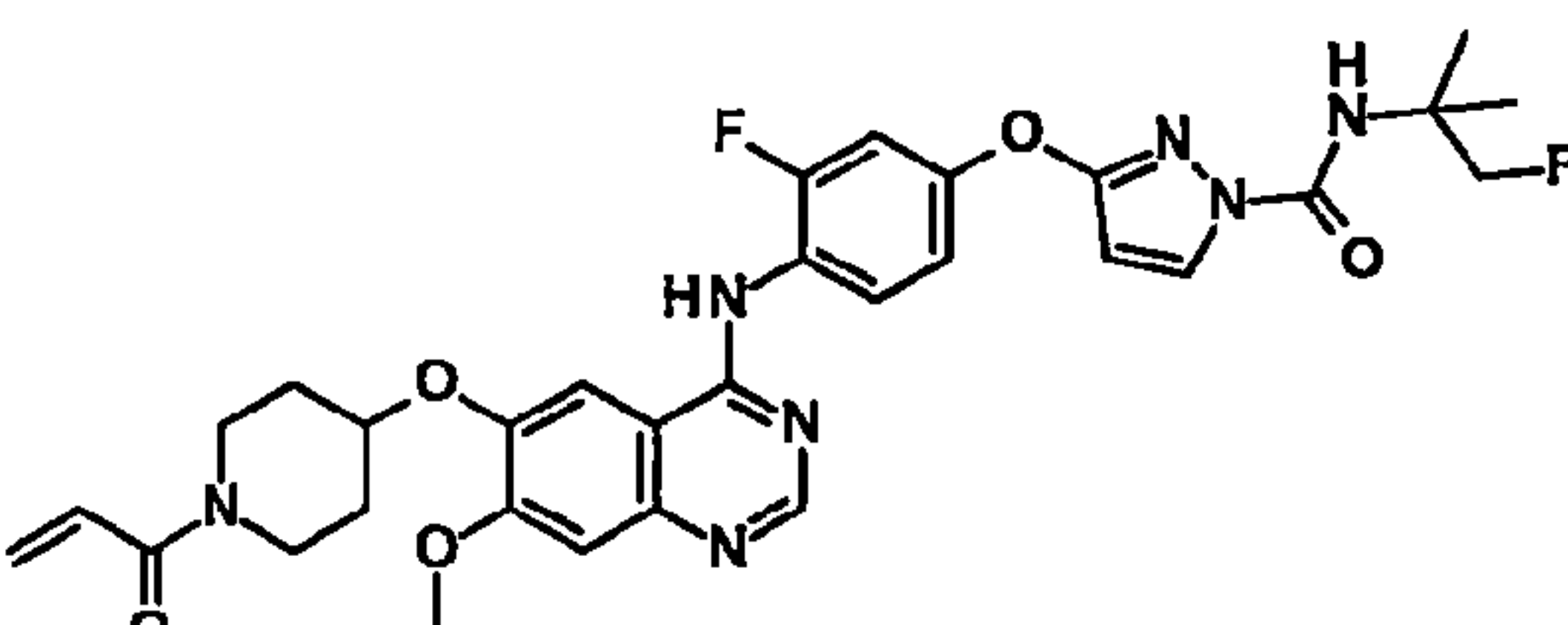
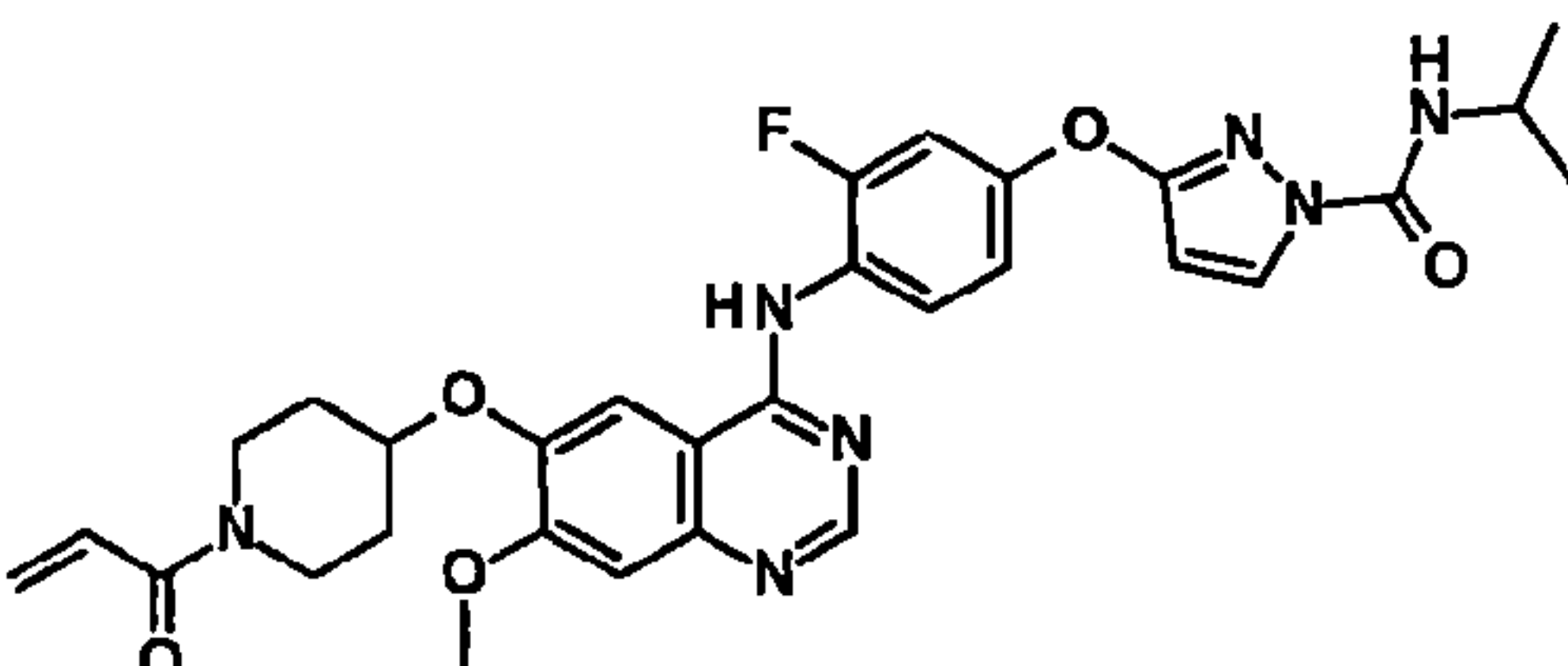
【0576】於 1-{4-[(4-氯-7-甲氧基喹啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮(55 mg, 0.16 mmol)、3-(4-胺基-3-氟苯氧基)-N-三級丁基-1H-吡啶-1-甲醯胺(46 mg, 0.16 mmol)之 2-丙醇(2.5 mL)溶液中，添加三氟乙酸(0.018 mL, 0.24 mmol)，於 50 °C 攪拌 3 小時。靜置冷卻後，添加水、飽和碳酸氫鈉水，以

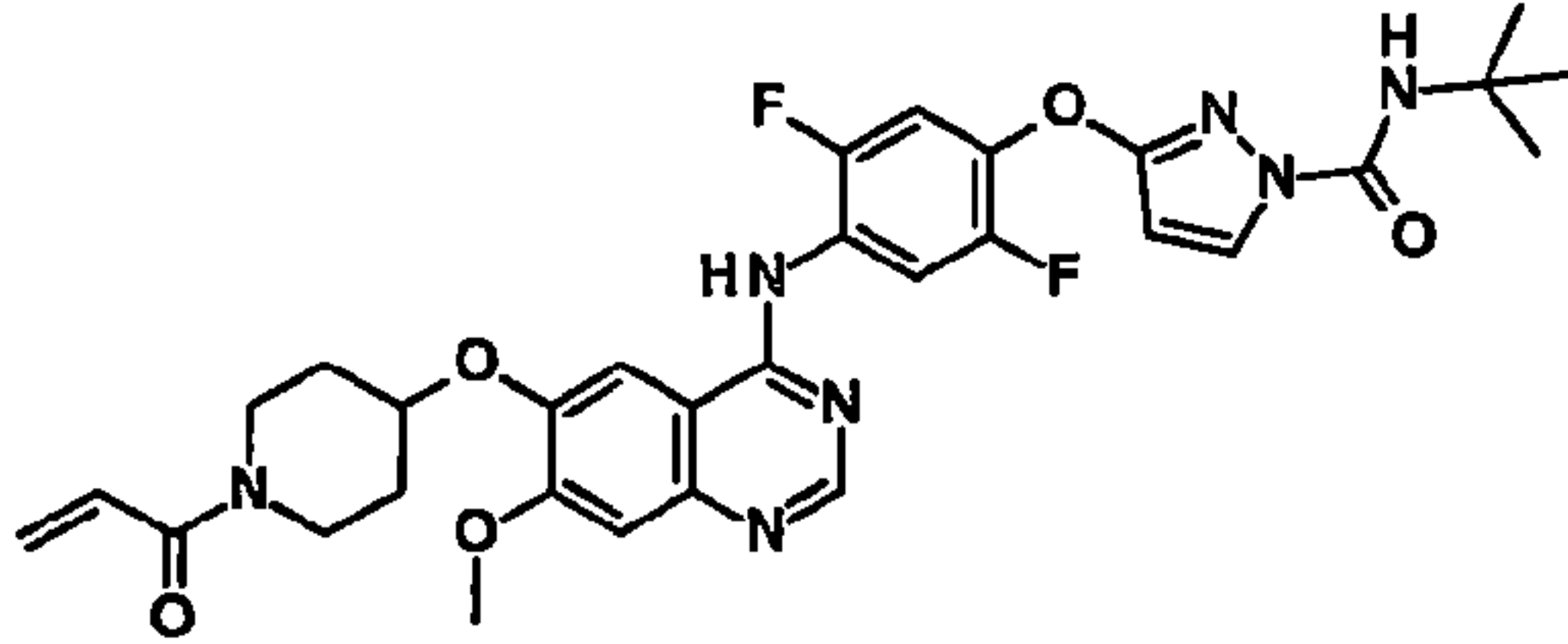
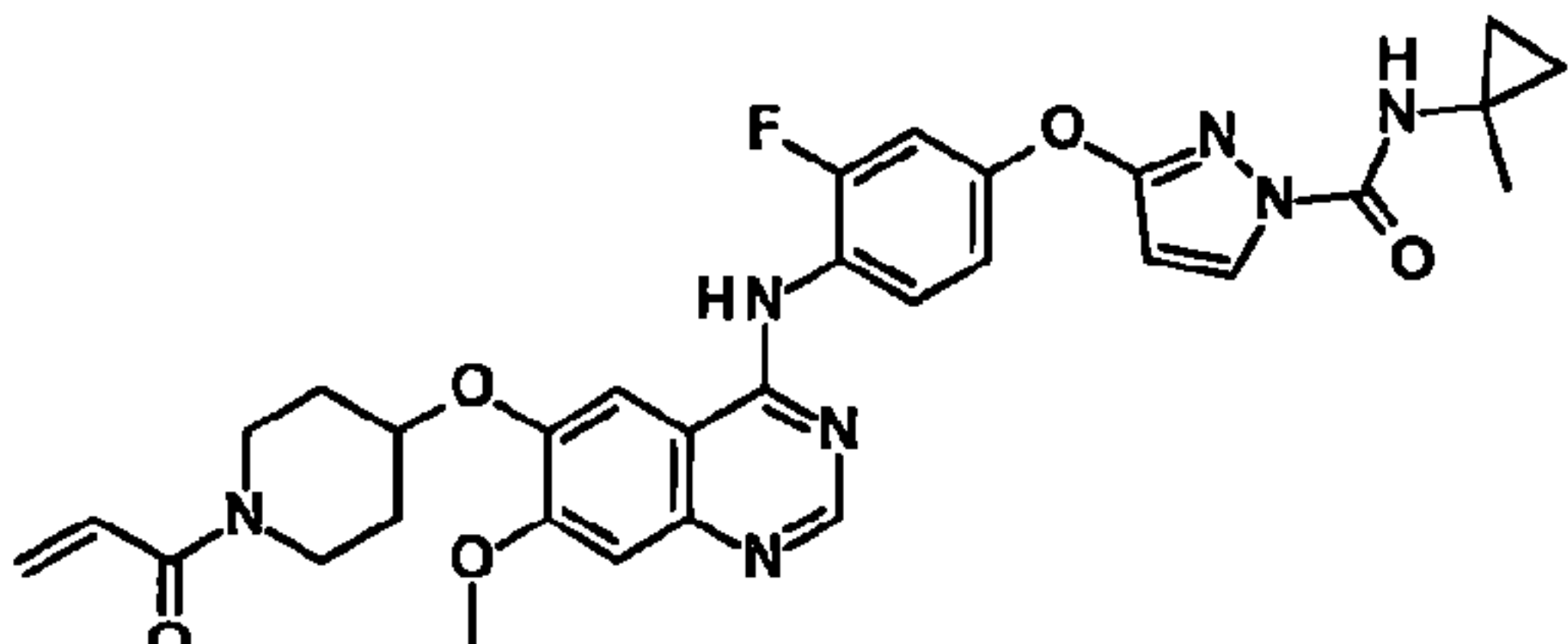
二氯甲烷($\times 3$)萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，減壓下餾除溶劑，將殘留物以矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇)純化，獲得標題化合物(68.5 mg, 0.113 mmol, 產率 72%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.46(9H, s), 1.90-2.07(4H, m), 3.49-3.60(1H, m), 3.68-3.79(1H, m), 3.84-3.97(2H, m), 4.02(3H, s), 4.67-4.75(1H, m), 5.72(1H, dd, $J = 10.4, 1.8$ Hz), 5.99(1H, d, $J = 3.1$ Hz), 6.31(1H, dd, $J = 17.1, 1.8$ Hz), 6.63(1H, dd, $J = 17.1, 10.4$ Hz), 6.81(1H, s), 7.01-7.08(2H, m), 7.17(1H, s), 7.22(1H, s), 7.31(1H, s), 8.13(1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.39-8.46(1H, m), 8.69(1H, s).
MS m/z : 604 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0577】藉由同樣的方法，自對應的中間體合成以下之化合物。

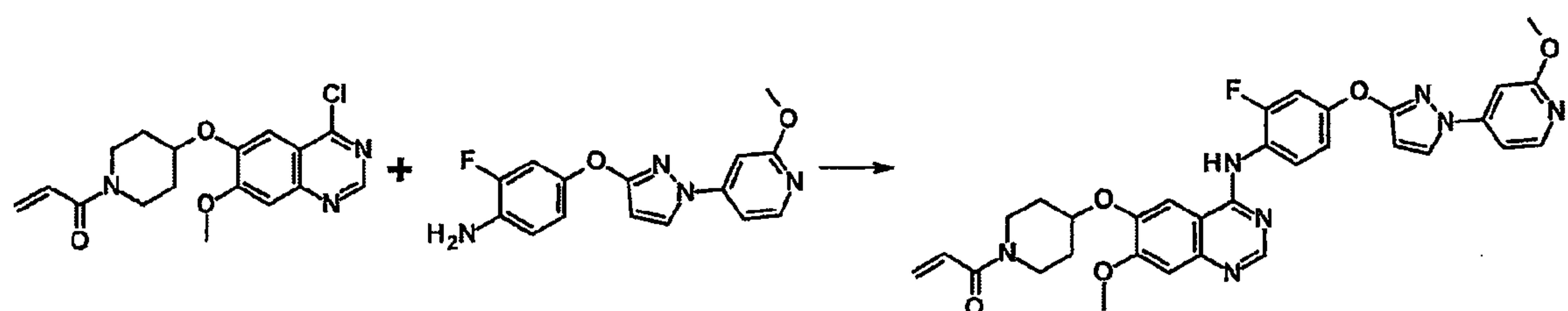
【0578】[表 36]

實施例	化合物	中間體
5	3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯醯基)哌啶-4-基]氧基}喹啉-4-基)胺基]苯氧基}-N-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲醯胺  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.47(6H, d, J = 1.8 Hz), 1.91-2.07(4H, m), 3.51-3.61(1H, m), 3.70-3.79(1H, m), 3.83-3.98(2H, m), 4.02(3H, s), 4.52(2H, d, J = 47.4 Hz), 4.68-4.75(1H, m), 5.72(1H, dd, J = 10.6, 2.1 Hz), 6.01(1H, d, J = 3.0 Hz), 6.31(1H, dd, J = 16.7, 2.1 Hz), 6.62(1H, dd, J = 16.7, 10.6 Hz), 6.87(1H, br s), 7.03-7.09(2H, m), 7.18-7.25(2H, m), 7.31(1H, s), 8.12(1H, d, J = 3.0 Hz), 8.40-8.47(1H, m), 8.69(1H, s). MS m/z: 622 [M+H]⁺.	參考例 N8
6	3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯醯基)哌啶-4-基]氧基}喹啉-4-基)胺基]苯氧基}-N-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲醯胺  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.28(6H, d, J = 6.7 Hz), 1.89-2.08(4H, m), 3.50-3.62(1H, m), 3.69-3.79(1H, m), 3.83-3.97(2H, m), 4.02(3H, s), 4.06-4.17(1H, m), 4.67-4.75(1H, m), 5.72(1H, dd, J = 10.9, 1.8 Hz), 6.01(1H, d, J = 3.0 Hz), 6.31(1H, dd, J = 17.0, 1.8 Hz), 6.62(1H, dd, J = 17.0, 10.9 Hz), 6.67-6.72(1H, m), 7.03-7.08(2H, m), 7.19-7.24(2H, m), 7.31(1H, s), 8.15(1H, d, J = 3.0 Hz), 8.40-8.46(1H, m), 8.69(1H, s). MS m/z: 590 [M+H]⁺.	參考例 N12

7	N-三級丁基-3-{2,5-二氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯醯基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-基)胺基]苯氧基}-1H-吡唑-1-甲醯胺  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.45(9H, s), 1.77-2.19(4H, m), 3.39-3.79(2H, m), 3.79-4.10(5H, m), 4.66-4.79(1H, m), 5.71(1H, d, $J = 10.3 \text{ Hz}$), 5.97(1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 6.29(1H, d, $J = 17.0 \text{ Hz}$), 6.62(1H, dd, $J = 17.0, 10.3 \text{ Hz}$), 6.75(1H, s), 7.14(1H, dd, $J = 10.9, 7.3 \text{ Hz}$), 7.30-7.42(2H, m), 7.70(1H, s), 8.11(1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 8.50(1H, dd, $J = 11.8, 7.6 \text{ Hz}$), 8.72(1H, s). MS m/z: 622 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	參考例 N3
8	3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯醯基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-基)胺基]苯氧基}-N-(1-甲基環丙基)-1H-吡唑-1-甲醯胺  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 0.71-0.76(2H, m), 0.85-0.93(2H, m), 1.47(3H, s), 1.88-2.08(4H, m), 3.49-3.63(1H, m), 3.67-3.79(1H, m), 3.81-3.99(2H, m), 4.02(3H, s), 4.68-4.75(1H, m), 5.72(1H, dd, $J = 10.3, 1.8 \text{ Hz}$), 6.01(1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 6.31(1H, dd, $J = 17.0, 1.8 \text{ Hz}$), 6.62(1H, dd, $J = 17.0, 10.3 \text{ Hz}$), 7.02-7.08(2H, m), 7.14(1H, s), 7.19-7.25(2H, m), 7.32(1H, s), 8.14(1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 8.39-8.46(1H, m), 8.69(1H, s). MS m/z: 602 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	參考例 N9

【0579】[實施例 9] 1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【0580】

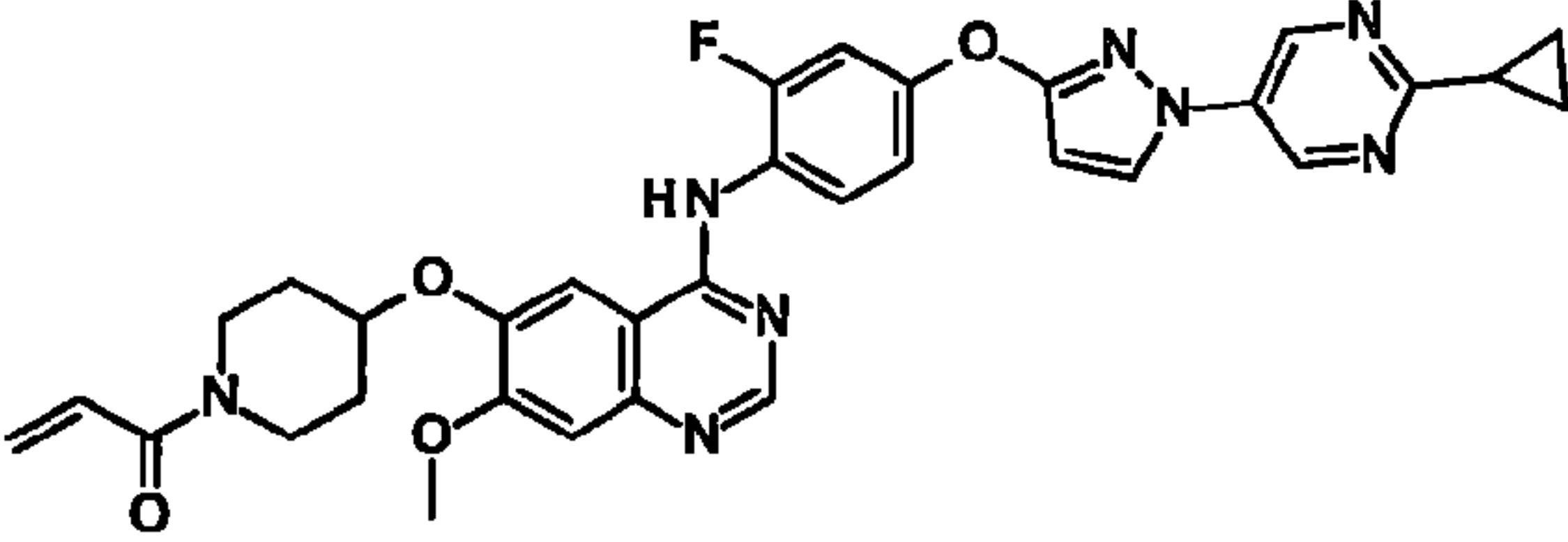
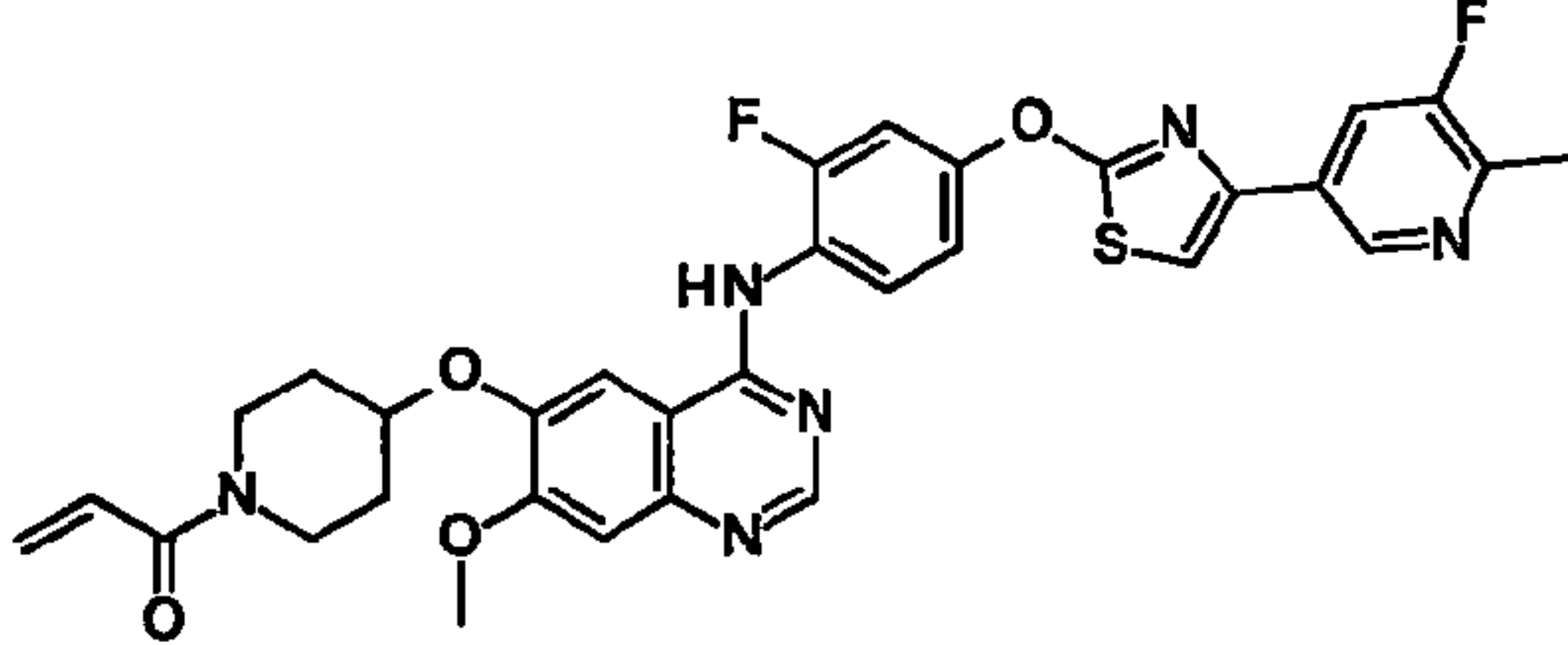


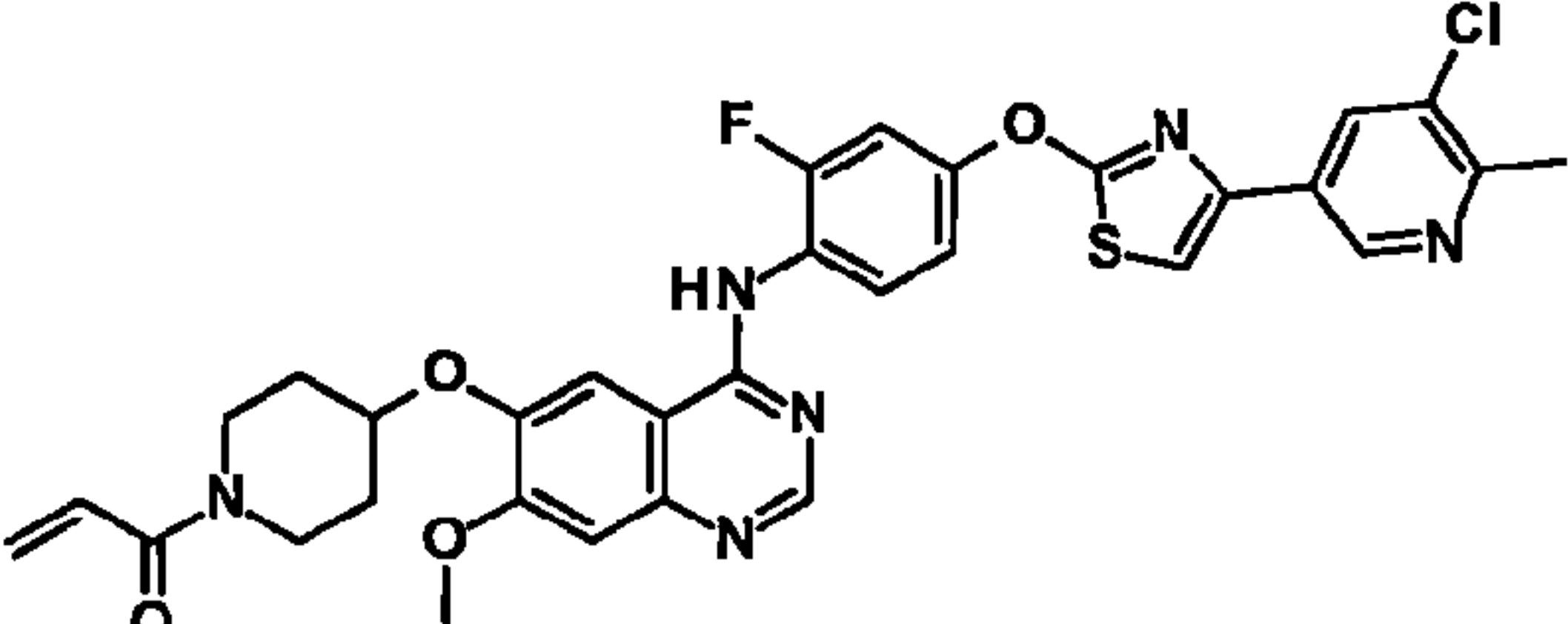
【0581】於 1-{4-[(4-氯-7-甲氧基喹啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮(199 mg, 0.571 mmol)及 2-氟-4-{[1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺(165 mg, 0.548 mmol)之 2-丙醇(15 mL)懸浮液中，添加三氟乙酸/2-丙醇(1:4)混合溶液(0.210 mL, 0.548 mmol)，並於室溫攪拌一晚。於反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水而淬火，使用氯仿而萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將過濾不溶物後減壓濃縮而獲得的殘留物以矽膠管柱層析(氯仿/甲醇)純化，獲得標題化合物(275 mg, 0.450 mmol, 產率 82.0%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}D_6)\delta$: 1.66-1.78(2H, m), 1.98-2.09(2H, m), 3.44-3.56(2H, m), 3.83-3.90(2H, m), 3.90(3H, s), 3.94(3H, s), 4.71-4.81(1H, m), 5.66(1H, dd, $J = 10.4, 2.1$ Hz), 6.09(1H, dd, $J = 16.6, 2.1$ Hz), 6.36(1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.80(1H, dd, $J = 16.6, 10.4$ Hz), 7.10-7.17(2H, m), 7.22(1H, s), 7.26(1H, dd, $J = 11.3, 2.8$ Hz), 7.37-7.45(1H, m), 7.56(1H, t, $J = 8.9$ Hz), 7.90(1H, s), 8.21(1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.35(1H, s), 8.65(1H, d, $J = 2.8$ Hz), 9.31(1H, s). MS m/z : 612 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0582】藉由同樣的方法，自對應的中間體，合成以下之化合物。

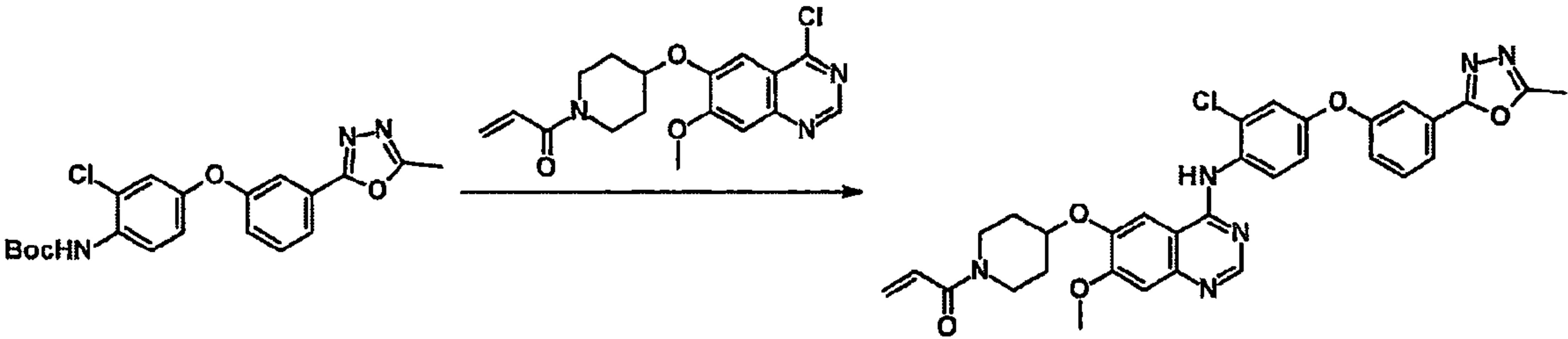
【0583】[表 37]

實施例	化合物	中間體
10	1-(4-{[4-(4-{[1-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-吡唑-3-基]氧基}-2-氟苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮  ¹H-NMR(CDC1₃)δ: 1.06-1.22(4H, m), 1.86-2.11(4H, m), 2.24-2.40(1H, m), 3.47-3.62(1H, m), 3.66-3.79(1H, m), 3.82-3.99(2H, m), 4.02(3H, s), 4.67-4.78(1H, m), 5.72(1H, dd, J = 11.0, 1.8 Hz), 6.14(1H, d, J = 2.4 Hz), 6.31(1H, dd, J = 16.5, 1.8 Hz), 6.62(1H, dd, J = 16.5, 11.0 Hz), 7.08-7.25(4H, m), 7.31(1H, s), 7.83(1H, d, J = 2.4 Hz), 8.36-8.47(1H, m), 8.69(1H, s), 8.88(2H, s). MS m/z: 623 [M+H]⁺.	參考例 K5
11	1-(4-{[4-(2-氟-4-{[4-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-2-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮  ¹H-NMR(DMSO-D₆)δ: 1.67-1.78(2H, m), 1.98-2.08(2H, m), 2.47(3H, d, J = 3.1 Hz), 3.44-3.55(2H, m), 3.83-3.92(2H, m), 3.95(3H, s), 4.71-4.81(1H, m), 5.63-5.69(1H, m), 6.05-6.14(1H, m), 6.74-6.85(1H, m), 7.23(1H, s), 7.34-7.40(1H, m), 7.54(1H, dd, J = 11.0, 2.4 Hz), 7.68(1H, t, J = 8.9 Hz), 7.84-8.01(3H, m), 8.38(1H, s), 8.79(1H, s), 9.37(1H, s). MS m/z: 631 [M+H]⁺.	參考例 M5

12	1-(4-{[4-(4-{[4-(5-氯-6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-2-基]氧基}-2-氟苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮  ¹H-NMR(DMSO-D₆)δ: 1.65-1.80(2H, m), 1.98-2.09(2H, m), 2.57(3H, s), 3.44-3.55(2H, m), 3.82-3.92(2H, m), 3.95(3H, s), 4.71-4.82(1H, m), 5.66(1H, dd, J = 10.4, 2.5 Hz), 6.10(1H, dd, J = 16.6, 2.5 Hz), 6.80(1H, dd, J = 16.6, 10.4 Hz), 7.23(1H, s), 7.33-7.40(1H, m), 7.50-7.59(1H, m), 7.69(1H, t, J = 8.9 Hz), 7.86-7.94(2H, m), 8.21(1H, d, J = 1.8 Hz), 8.38(1H, s), 8.88(1H, d, J = 1.8 Hz), 9.38(1H, s). MS m/z: 647 [M+H]⁺	參考例 M6
----	--	-----------

【0584】[實施例 13] 1-{4-[(4-{2-氯-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯胺基}-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮

【0585】



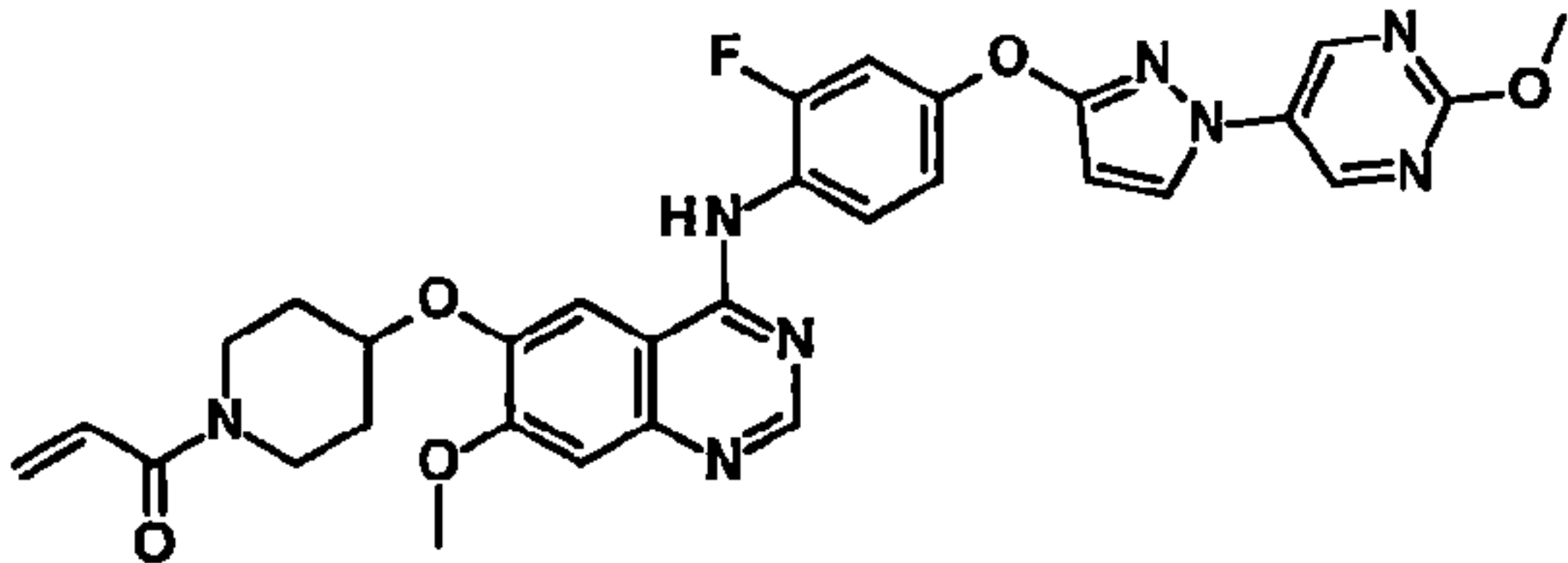
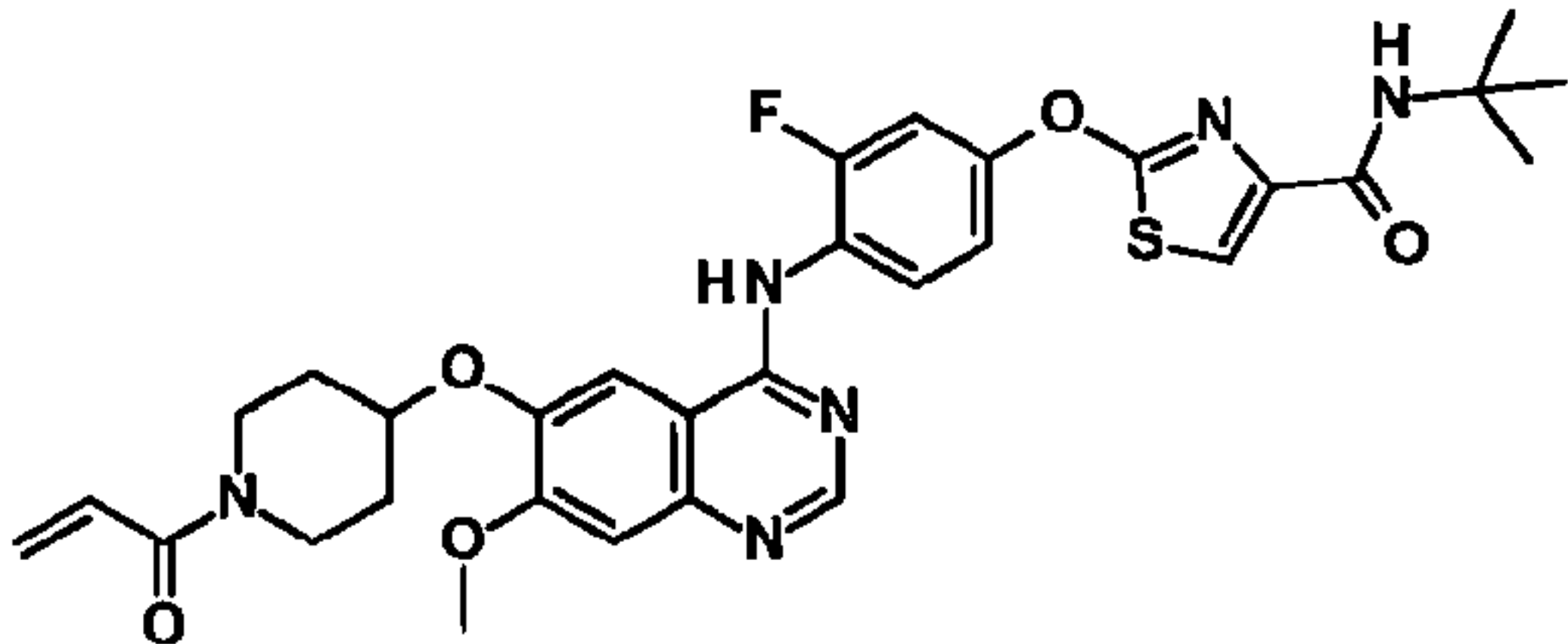
【0586】於{2-氯-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯基}胺基甲酸三級丁酯(72.5 mg, 0.180 mmol)之二氯甲烷(3 mL)溶液中，於室溫添加三氟乙酸(1 mL)，並於室溫攪拌1小時。將反應混合物減壓濃縮，於獲得的殘留物中添加二氯甲烷而稀釋後，減壓濃縮。於獲得的殘留物中添加2-丙醇(10 mL)及1-{4-[(4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮(50.4 mg, 0.145 mmol)，並於室溫攪拌3小時。再者，

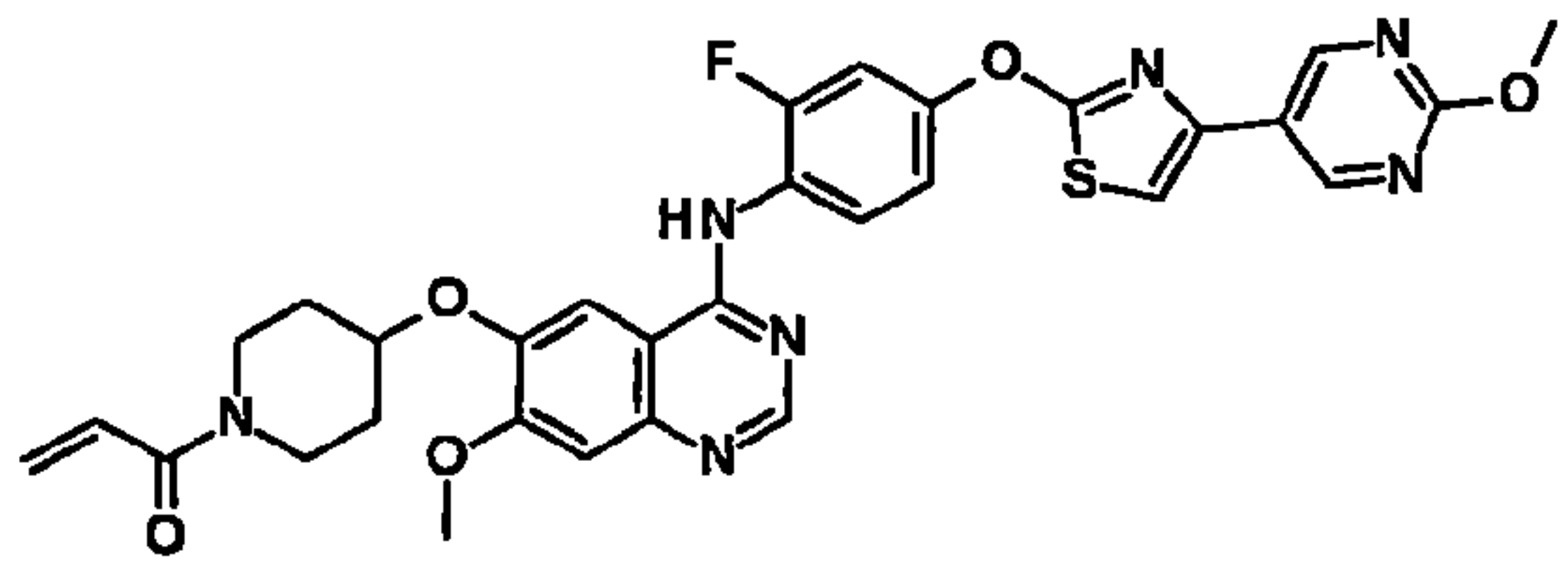
在室溫於反應混合物中添加 1- $\{4-[(4\text{-氯-7-甲氧基喹啉-6-基})\text{氧基}]\text{吡啶-1-基}\}$ 丙-2-烯-1-酮(15.2 mg, 0.0437 mmol)及 2-丙醇(5 mL)，於室溫攪拌 4 日。將反應混合物通過胺基矽膠墊，使用 2-丙醇而溶出。將溶出液減壓濃縮而獲得的殘留物以矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇)純化，將獲得的粗純化物以製備型薄層層析(二氯甲烷/甲醇)純化，獲得標題化合物(42.8 mg, 0.0698 mmol, 產率 38.7%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.92-2.11(4H, m), 2.62(3H, s), 3.52-3.61(1H, m), 3.67-3.78(1H, m), 3.85-4.00(2H, m), 4.03(3H, s), 4.67-4.75(1H, m), 5.72(1H, dd, $J = 10.9, 1.8$ Hz), 6.31(1H, dd, $J = 17.0, 1.8$ Hz), 6.63(1H, dd, $J = 17.0, 10.9$ Hz), 7.10(1H, dd, $J = 9.2, 3.1$ Hz), 7.17-7.25(3H, m), 7.32(1H, s), 7.50(1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.58(1H, s), 7.64-7.69(1H, m), 7.81(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.62-8.73(2H, m). MS m/z : 613 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0587】藉由同樣的方法，自對應的中間體，合成以下之化合物。

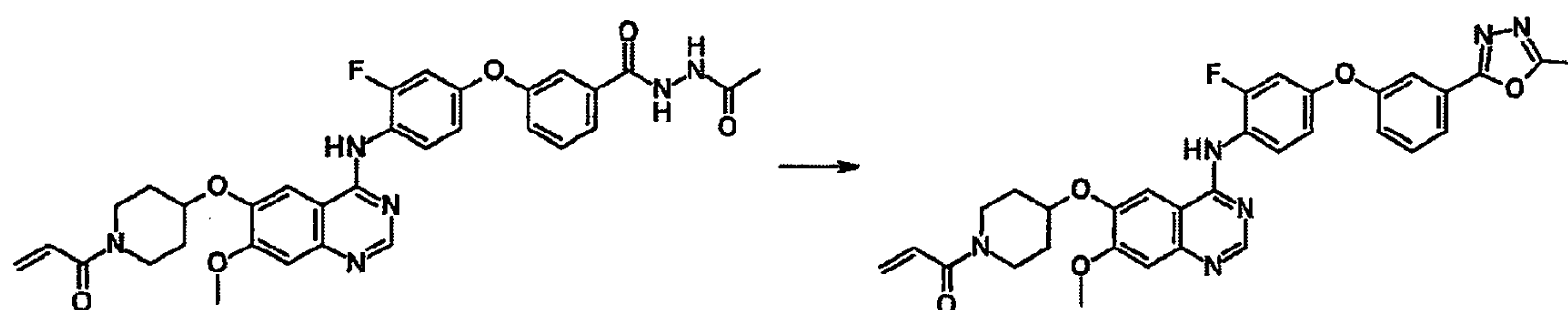
【0588】[表 38]

實施例	化合物	中間體
14	1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡唑-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.88-2.13(4H, m), 3.50-3.63(1H, m), 3.67-3.80(1H, m), 3.82-3.99(2H, m), 4.02(3H, s), 4.07(3H, s), 4.66-4.79(1H, m), 5.72(1H, dd, J = 10.7, 1.8 Hz), 6.14(1H, d, J = 3.0 Hz), 6.31(1H, dd, J = 16.8, 1.8 Hz), 6.62(1H, dd, J = 16.8, 10.7 Hz), 7.08-7.29(4H, m), 7.31(1H, s), 7.77(1H, d, J = 3.0 Hz), 8.35-8.45(1H, m), 8.69(1H, s), 8.83(2H, s). MS m/z: 613 [M+H]⁺.	參考例 K4
15	N-三級丁基-2-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯醯基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-基)胺基]苯氧基}-1,3-噻唑-4-甲醯胺  ¹H-NMR(DMSO-D₆)δ: 1.37(9H, s), 1.61-1.77(2H, m), 1.98-2.12(2H, m), 3.37-3.58(2H, m), 3.83-4.00(5H, m), 4.73-4.83(1H, m), 5.69(1H, dd, J = 10.7, 2.5 Hz), 6.12(1H, dd, J = 16.6, 2.5 Hz), 6.86(1H, dd, J = 16.9, 10.7 Hz), 7.23(1H, s), 7.27(1H, s), 7.34(1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.59(1H, dd, J = 10.7, 2.8 Hz), 7.67(1H, t, J = 8.9 Hz), 7.80(1H, s), 7.90(1H, br s), 8.38(1H, s), 9.53(1H, br s). MS m/z: 621 [M+H]⁺.	參考例 H3

16	1-(4-{[4-(2-氟-4-{[4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,3-噻唑-2-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮  ¹H-NMR(DMSO-D₆)δ: 1.66-1.79(2H, m), 1.98-2.08(2H, m), 3.44-3.55(2H, m), 3.83-3.92(2H, m), 3.95(3H, s), 3.97(3H, s), 4.73-4.80(1H, m), 5.66(1H, dd, J = 10.4, 2.5 Hz), 6.09(1H, dd, J = 16.9, 2.5 Hz), 6.80(1H, dd, J = 16.9, 10.4 Hz), 7.23(1H, s), 7.33-7.39(1H, m), 7.54(1H, dd, J = 11.0, 2.5 Hz), 7.68(1H, t, J = 8.6 Hz), 7.76(1H, s), 7.91(1H, s), 8.38(1H, s), 9.01(2H, s), 9.37(1H, br s). MS m/z: 630 [M+H]⁺	參考例 L2
----	---	-----------

【0589】[實施例 17] 1-{4-[(4-{2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯胺基}-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮

【0590】



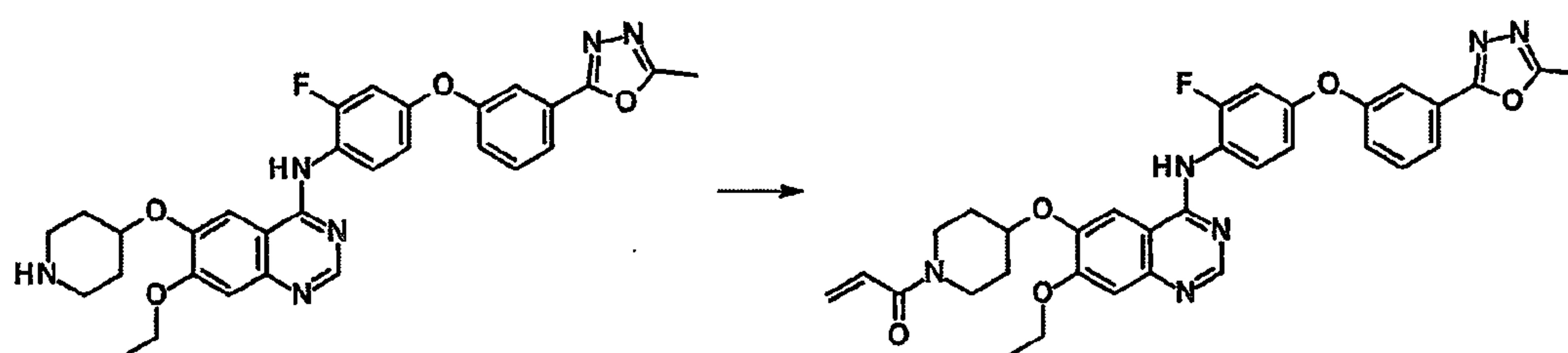
【0591】於 N'-乙醯基-3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯醯基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-基)胺基]苯氧基}苯甲醯肼(130 mg, 0.212 mmol)、三苯膦(170 mg, 0.648 mmol)、三乙基胺(147 μL, 1.06 mmol)之二氯甲烷(2.5 mL)懸浮液中，於室溫添加六氯乙烷(154 mg, 0.651 mmol)，並於室溫攪拌 1.5 小時。再者，於反應混合物中添加六氯乙烷(6.2 mg, 0.322 mmol)、三苯膦(83.7 mg, 0.319 mmol)及三乙基胺(88.2 μL, 0.633 mmol)，並於室溫攪拌 2 小時。將反應混合物以矽膠管柱層析(二

氯甲烷/乙酸乙酯及二氯甲烷/甲醇)純化，於粗純化物中添加己烷/2-丙醇(1:1)混合溶劑而作成漿料。濾取固體後，以相同混合溶劑洗淨，減壓乾燥，獲得標題化合物(48.9 mg, 0.0820 mmol, 產率 38.6%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.89-2.09(4H, m), 2.62(3H, s), 3.51-3.61(1H, m), 3.68-3.79(1H, m), 3.82-3.99(2H, m), 4.02(3H, s), 4.68-4.76(1H, m), 5.68-5.75(1H, m), 6.26-6.35(1H, m), 6.63(1H, dd, $J = 16.8, 10.7 \text{ Hz}$), 6.89-6.97(2H, m), 7.17-7.33(4H, m), 7.51(1H, t, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 7.67-7.70(1H, m), 7.81(1H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 8.40(1H, t, $J = 9.5 \text{ Hz}$), 8.69(1H, s). MS m/z : 597 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0592】[實施例 18] 1-{4-[(7-乙氧基-4-{2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯胺基}喹啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮

【0593】



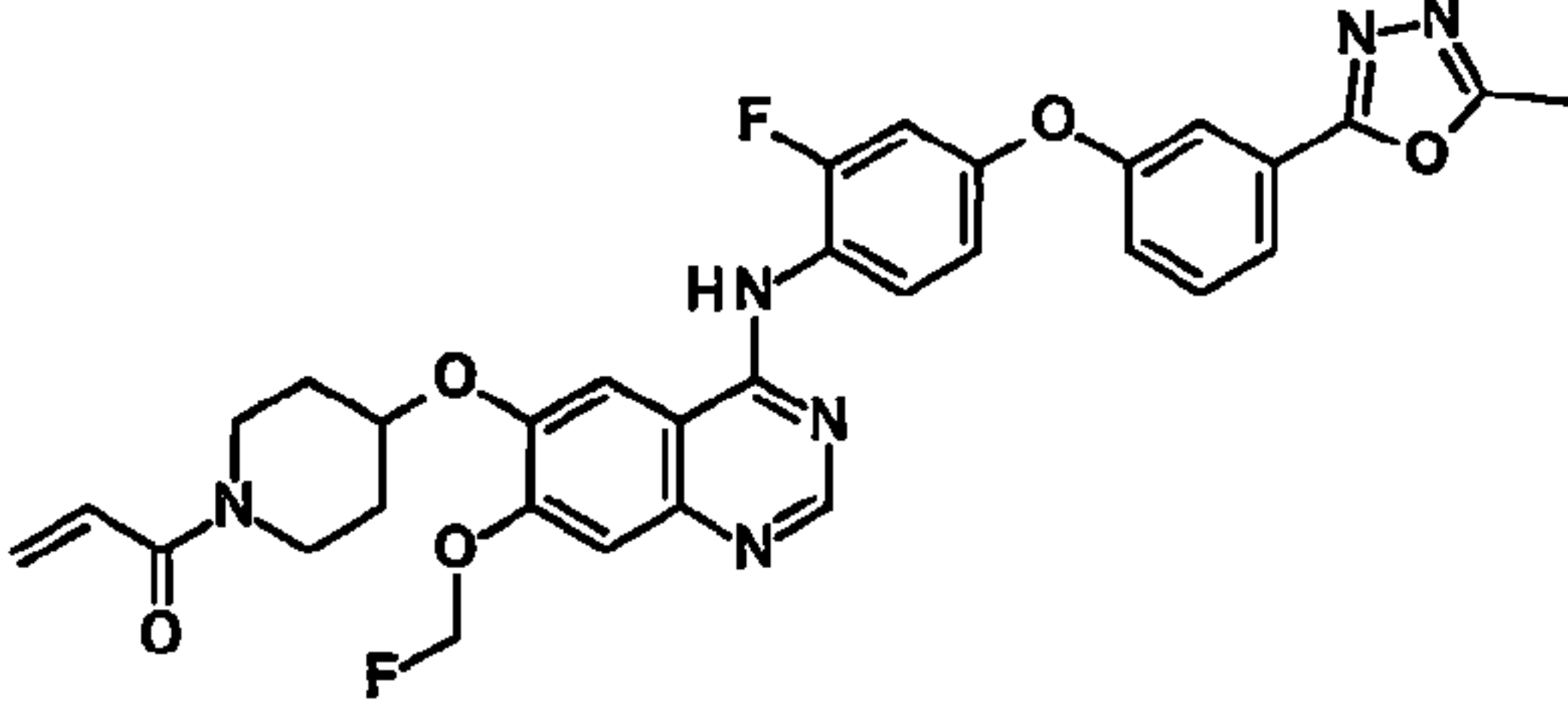
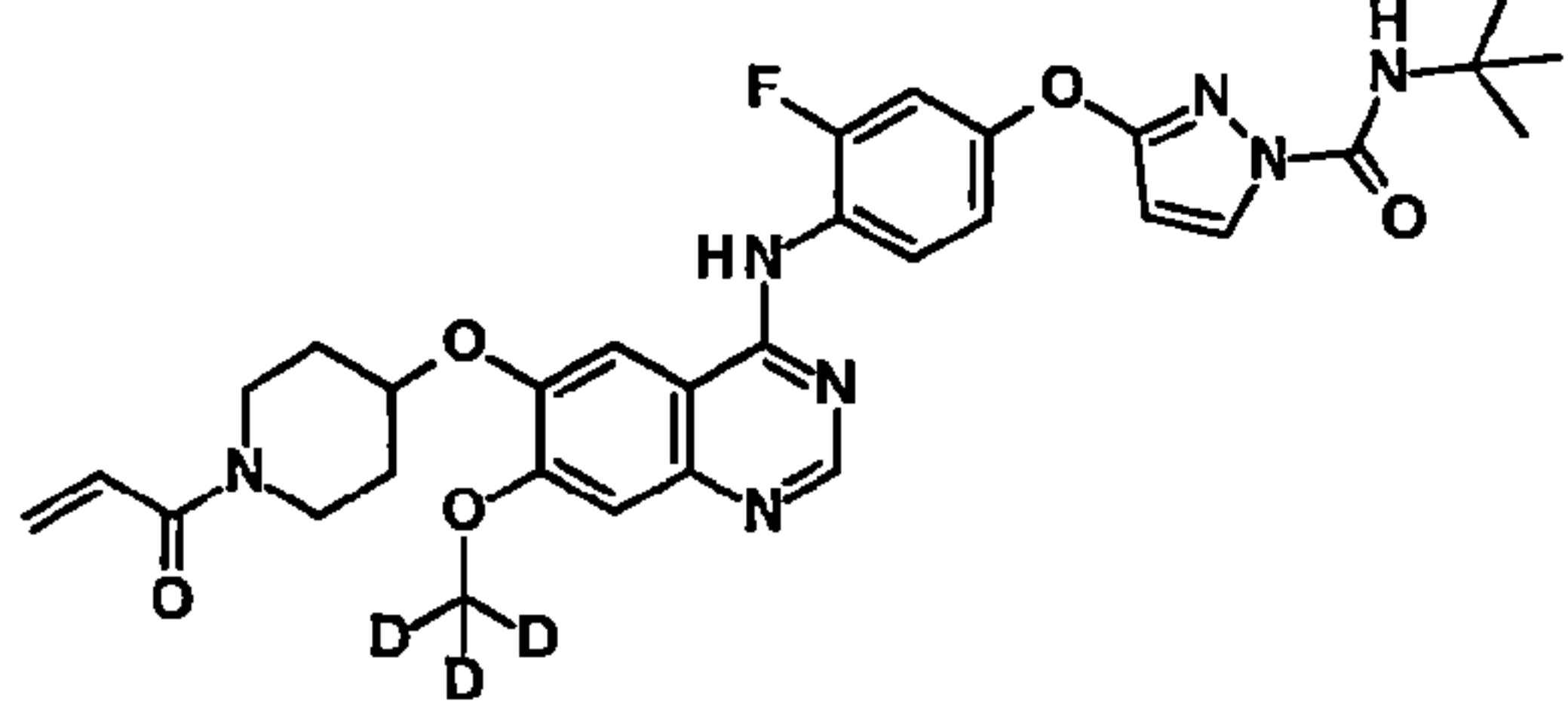
【0594】於 7-乙氧基-N-{2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯基}-6-[(哌啶-4-基)氧基]喹啉-4-胺之 N,N-二甲基乙醯胺(4 mL)溶液中，添加丙烯醯氯(0.035 mL, 0.44 mmol)，並於室溫攪拌 15 分鐘。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。濾除不溶物後，減壓下濃縮，以矽膠管柱層析(二氯

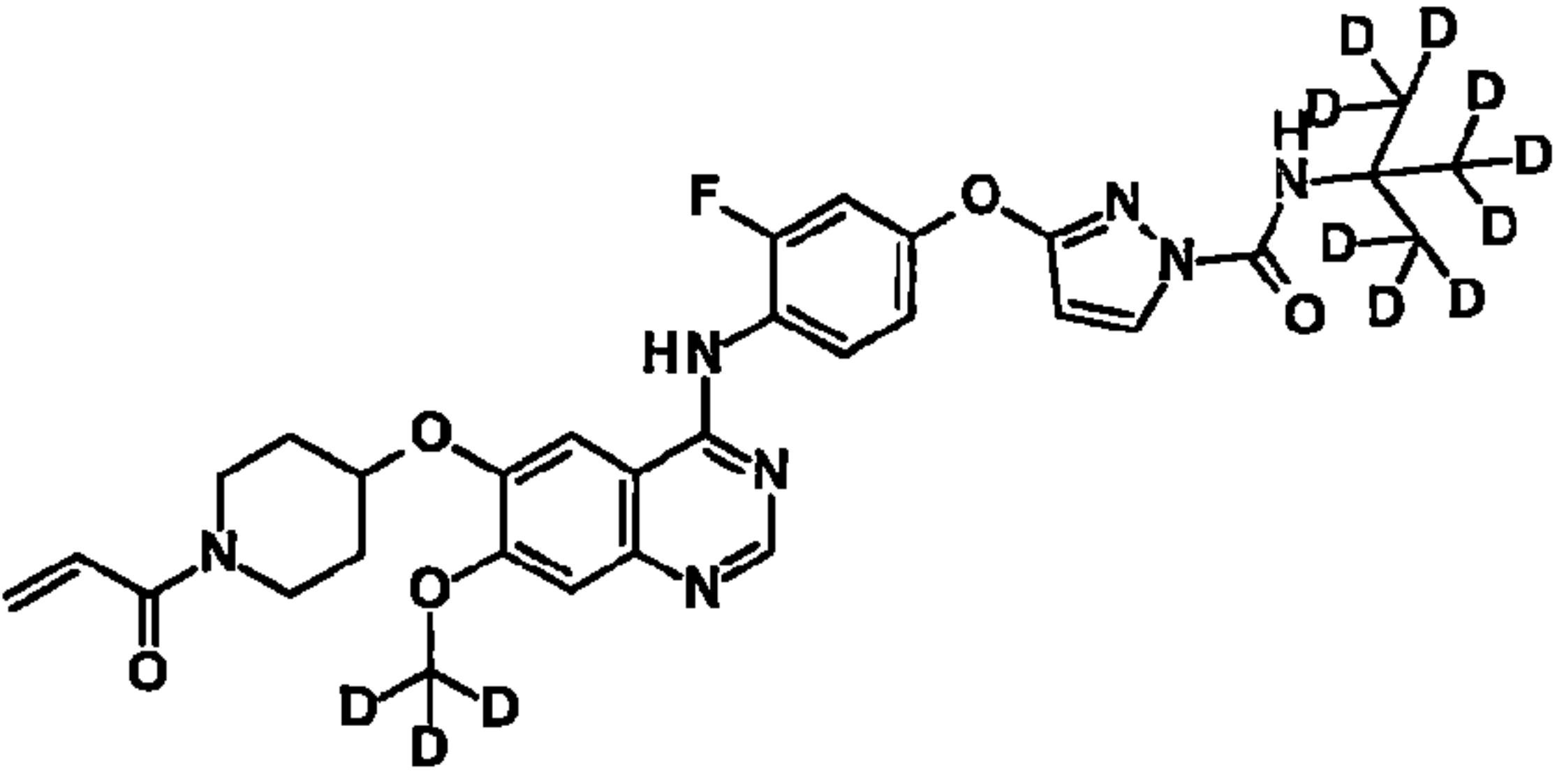
甲烷/甲醇)純化。藉由於獲得的粗純化物中添加乙酸乙酯、己烷，濾取析出的固體，而獲得標題化合物(33 mg, 0.054 mmol, 產率 15%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.54(3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.98-2.01(4H, m), 2.62(3H, s), 3.59-3.61(1H, m), 3.86-3.88(3H, m), 4.24(2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.68-4.71(1H, m), 5.72(1H, dd, $J = 10.3, 1.8$ Hz), 6.31(1H, dd, $J = 16.7, 1.8$ Hz), 6.63(1H, dd, $J = 16.7, 10.3$ Hz), 6.91-6.94(2H, m), 7.21-7.29(4H, m), 7.50(1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.68(1H, t, $J = 2.1$ Hz), 7.81(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.40-8.47(1H, m), 8.68(1H, s). MS m/z : 611 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0595】藉由同樣的方法，自對應的中間體，合成以下之化合物。

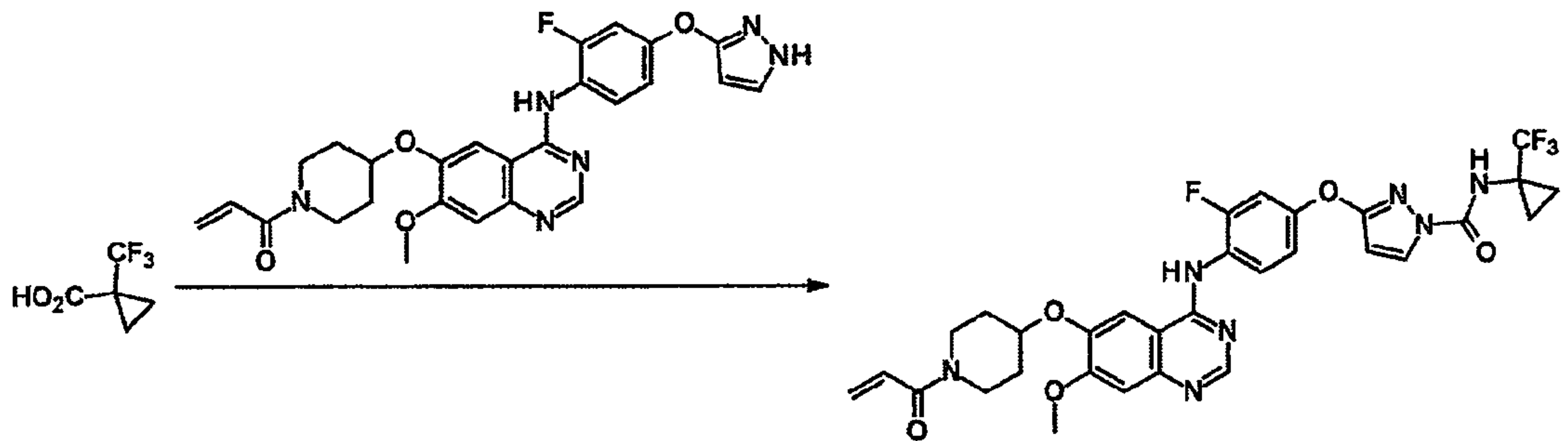
【0596】[表 39]

實施例	化合物	中間體
19	1-(4-{[7-(氟甲氧基)-4-{2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯胺基}喹唑啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 2.01-2.03(4H, m), 2.62(3H, s), 3.60(1H, br s), 3.80-3.87(3H, br m), 4.76-4.76(1H, m), 5.73(1H, dd, J = 10.4, 1.8 Hz), 5.91(2H, d, J = 53.1 Hz), 6.32(1H, dd, J = 16.5, 1.8 Hz), 6.63(1H, dd, J = 16.5, 10.4 Hz), 6.92-6.95(2H, m), 7.22-7.24(2H, m), 7.29(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.51(1H, t, J = 7.9 Hz), 7.63(1H, s), 7.69(1H, t, J = 1.8 Hz), 7.81(1H, d, J = 7.9 Hz), 8.40(1H, t, J = 9.2 Hz), 8.71(1H, s). MS m/z: 615 [M+H]⁺.	參考例 T2
20	N-三級丁基-3-{3-氟-4-[(7-[(²H₃)甲基氧基]-6-{[1-(丙-2-烯基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-基)胺基]苯氧基}-1H-吡唑-1-甲酰胺  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.46(9H, s), 1.99-2.06(4H, m), 3.57(1H, br s), 3.75(1H, br s), 3.91(2H, br s), 4.70-4.72(1H, m), 5.72(1H, dd, J = 10.4, 1.8 Hz), 5.99(1H, d, J = 3.1 Hz), 6.31(1H, dd, J = 16.6, 1.8 Hz), 6.62(1H, dd, J = 16.6, 10.4 Hz), 6.81(1H, br s), 7.03-7.07(2H, m), 7.16(1H, br s), 7.22(1H, s), 7.31(1H, s), 8.13(1H, d, J = 3.1 Hz), 8.43(1H, t, J = 9.2 Hz), 8.69(1H, s). MS m/z: 607 [M+H]⁺.	參考例 T3

21	3-{3-氟-4-[(7-[(²H₃)甲基氧基]-6-{[1-(丙-2-烯 基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-基)胺基]苯氧 基}-N-[2-(²H₃)甲基(²H₆)丙烷-2-基]-1H-吡唑- 1-甲酰胺  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.99-2.06(4H, m), 3.58(1H, br s), 3.75(1H, br s), 3.92(2H, br s), 4.70-4.72(1H, m), 5.72(1H, dd, J = 10.4, 1.8 Hz), 5.99(1H, d, J = 3.1 Hz), 6.31(1H, dd, J = 17.1, 1.8 Hz), 6.62(1H, dd, J = 17.1, 10.4 Hz), 6.80(1H, s), 7.01- 7.06(2H, m), 7.16(1H, s), 7.22(1H, s), 7.31(1H, s), 8.13(1H, d, J = 3.1 Hz), 8.43(1H, t, J = 8.9 Hz), 8.69(1H, s). MS m/z: 616 [M+H]⁺.	參考例 T4
----	--	-----------

【0597】[實施例 22] 3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-基)胺基]苯氧基}-N-[1-(三氟甲基)環丙基]-1H-吡唑-1-甲酰胺

【0598】



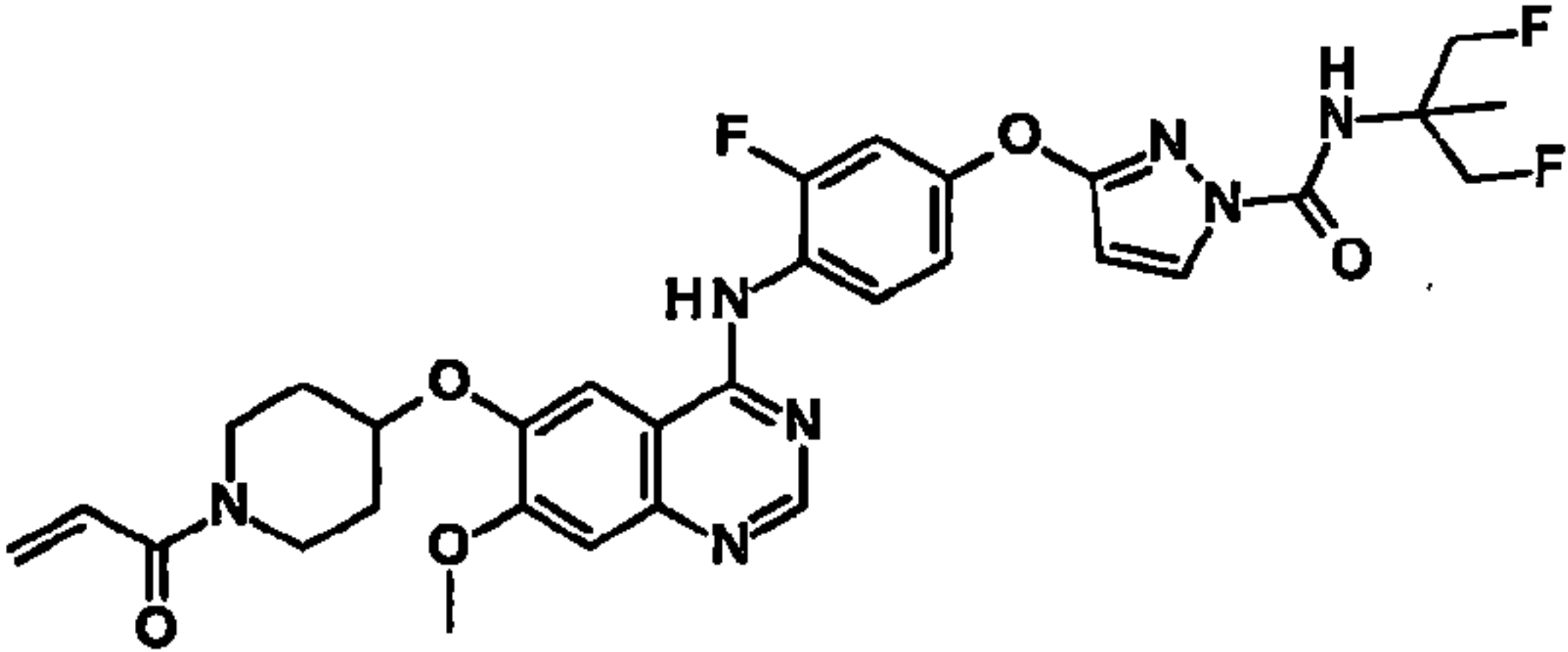
【0599】於三氟甲基環丙烷-1-甲酸(33 mg, 0.21 mmol)之甲苯(3 mL)溶液中，添加三乙基胺(0.124 mL, 0.895 mmol)、二苯基磷酸疊氮化物(0.062 mL, 0.29 mmol)，並於 85℃攪拌 1 小時。靜置冷卻後，添加 1-{4-[(4-{2-氟-4-[(1H-吡唑-3-基)氧基]苯胺基}-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}丙-2-烯-

1-酮(90 mg, 0.18 mmol)之 1,2-二氯乙烷(6 mL)懸浮液，於室溫攪拌 20 分鐘，於 40°C 攪拌 30 分鐘，於 50°C 攪拌 2 小時，於 60°C 攪拌 2 小時，於 70°C 攪拌 1 小時，於 85°C 攪拌 6 小時。靜置冷卻後，減壓濃縮，殘留物以矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇)純化，獲得標題化合物(62 mg, 0.095 mmol, 產率 53%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.24-1.30(2H, m), 1.40-1.45(2H, m), 1.91-2.08(4H, m), 3.52-3.62(1H, m), 3.69-3.80(1H, m), 3.84-3.98(2H, m), 4.02(3H, s), 4.66-4.75(1H, m), 5.72(1H, dd, $J = 10.9, 1.8$ Hz), 6.06(1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.31(1H, dd, $J = 16.4, 1.8$ Hz), 6.62(1H, dd, $J = 16.4, 10.9$ Hz), 7.04-7.10(2H, m), 7.18-7.23(2H, m), 7.32(1H, s), 7.40(1H, br s), 8.14(1H, d, $J = 3.0$ Hz), 8.42-8.49(1H, m), 8.70(1H, s). MS m/z : 656 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

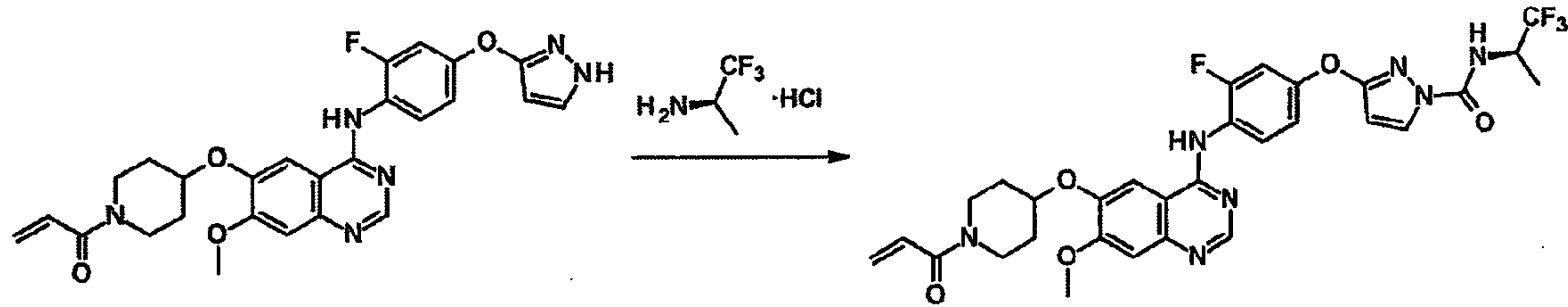
【0600】藉由相同的方法，自對應的羧酸，合成以下之化合物。

【0601】[表 40]

實施例	化合物	羧酸
23	N-(1,3-二氟-2-甲基丙烷-2-基)-3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯醯基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-基)胺基]苯氧基}-1H-吡唑-1-甲醯胺  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.50-1.57(3H, m), 1.89-2.10(4H, m), 3.51-3.63(1H, m), 3.68-3.79(1H, m), 3.81-3.99(2H, m), 4.02(3H, s), 4.50-4.80(5H, m), 5.72(1H, dd, J = 10.3, 1.5 Hz), 6.03(1H, d, J = 3.0 Hz), 6.31(1H, dd, J = 16.7, 1.5 Hz), 6.62(1H, dd, J = 16.7, 10.3 Hz), 7.01-7.09(3H, m), 7.24-7.37(3H, m), 8.11(1H, d, J = 3.0 Hz), 8.34-8.50(1H, m), 8.68(1H, s). MS m/z: 640 [M+H]⁺.	3-氟-2-(氟甲基)-2-甲基丙酸

【0602】[實施例 24] 3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯醯基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-基)胺基]苯氧基}-N-[(2R)-1,1,1-三氟丙烷-2-基]-1H-吡唑-1-甲醯胺

【0603】



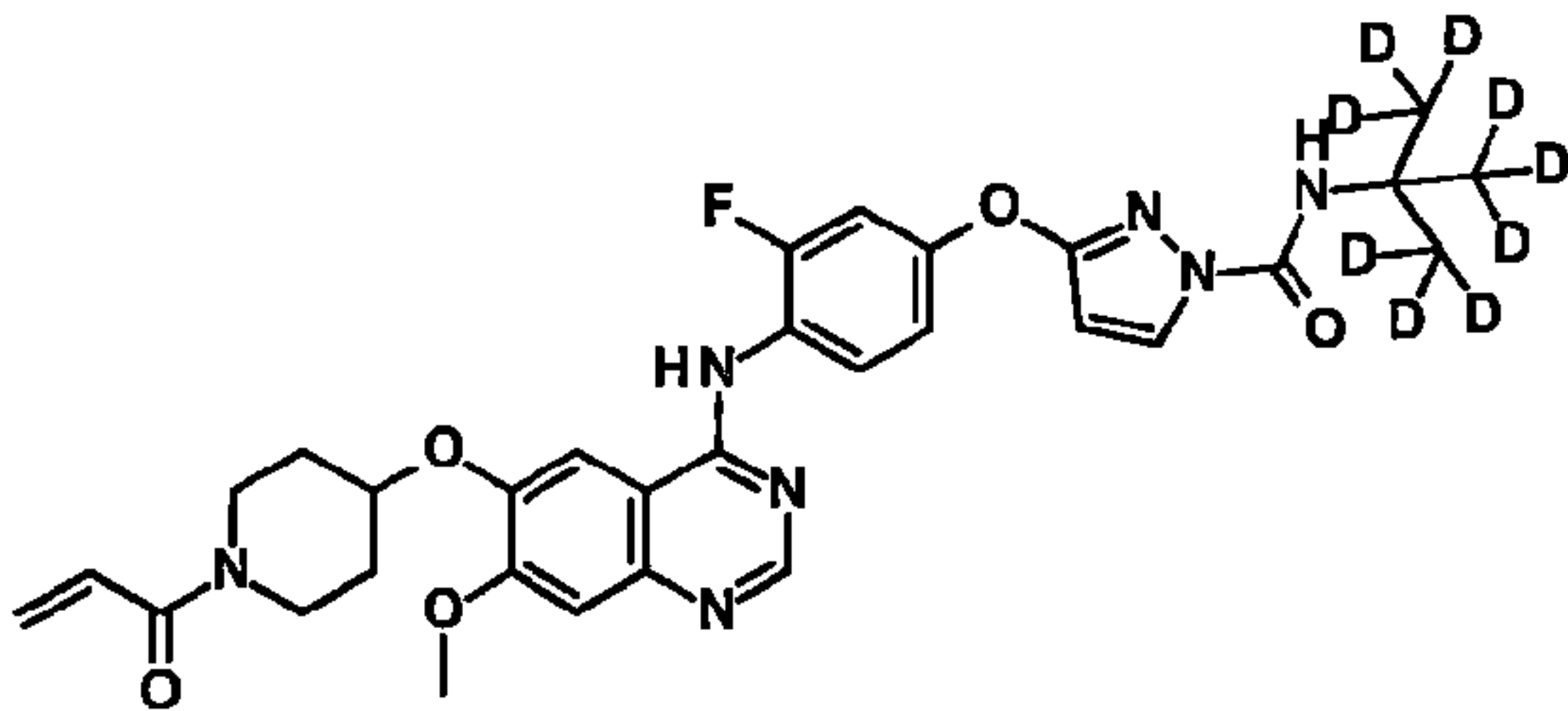
【0604】於 1-{4-[(4-{2-氟-4-[(1H-吡唑-3-基)氧基]苯胺基}-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮(75 mg, 0.15 mmol)之二氯甲烷(3 mL)溶液中，冰溫冷卻下，添加氯甲酸 4-硝基苯酯(35 mg, 0.17 mmol)、三乙基胺(0.082 mL, 0.59 mmol)，於 0℃攪拌 40 分鐘，於室溫攪拌 1.5 小時。添加 (R)-2-胺基-1,1,1-三氟丙烷鹽酸鹽(27 mg, 0.18 mmol)，並於

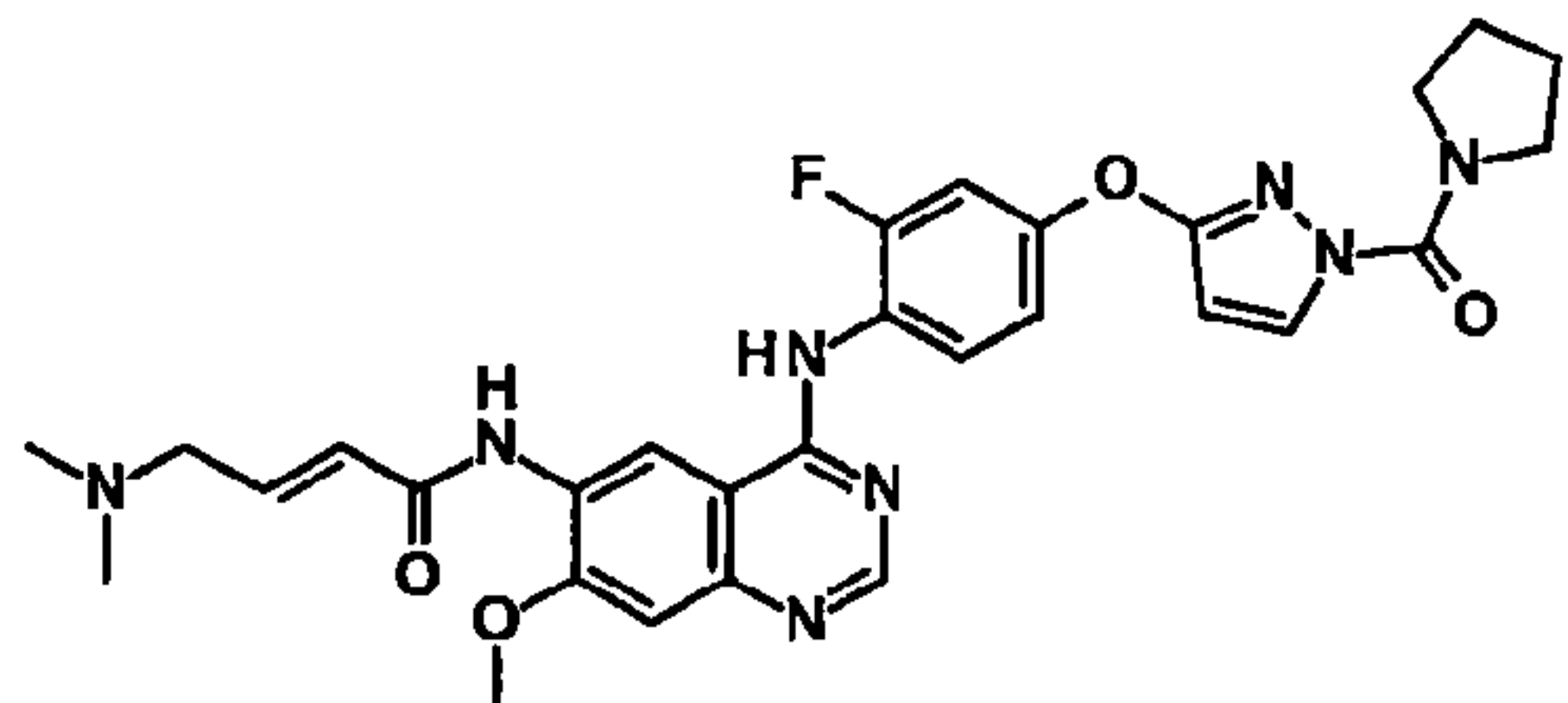
室溫攪拌一晚。將反應液以水稀釋，以二氯甲烷萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後濃縮，殘留物以矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇)純化，獲得標題化合物(63.5 mg, 0.0987 mmol, 產率 66%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.46(3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.91-2.08(4H, m), 3.52-3.61(1H, m), 3.69-3.80(1H, m), 3.84-3.98(2H, m), 4.02(3H, s), 4.63-4.75(2H, m), 5.72(1H, dd, $J = 10.5, 1.8$ Hz), 6.07(1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.31(1H, dd, $J = 16.7, 1.8$ Hz), 6.63(1H, dd, $J = 16.7, 10.5$ Hz), 6.94-7.01(1H, m), 7.05-7.10(2H, m), 7.17-7.23(2H, m), 7.32(1H, s), 8.15(1H, d, $J = 3.0$ Hz), 8.43-8.51(1H, m), 8.69(1H, s). MS m/z : 644 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0605】藉由相同的方法，自對應的中間體及胺，合成以下之化合物。

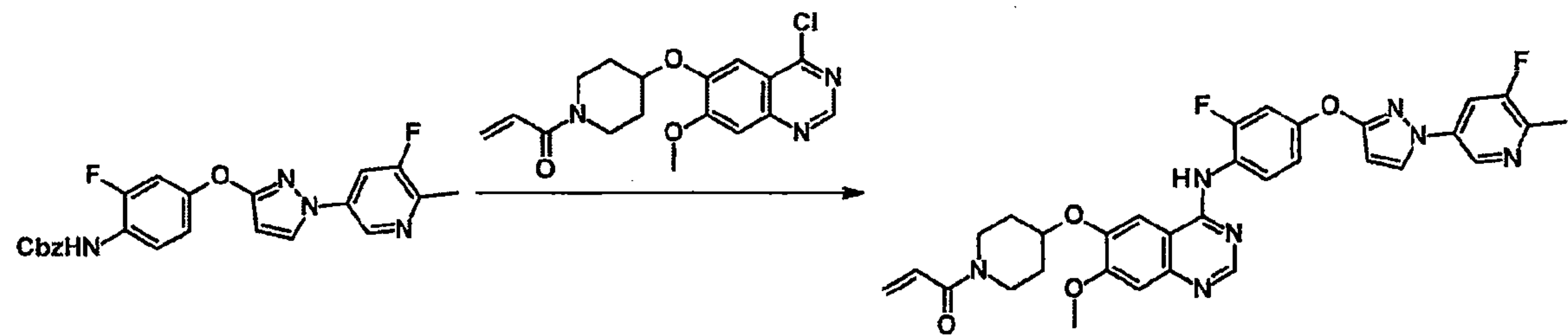
【0606】[表 41]

實施例	化合物	中間體
		胺
25	3 - { 3 - 氟 - 4 - [(7 - 甲氧基 - 6 - { [1 - (丙 - 2 - 烯 醯 基) 哌 啶 - 4 - 基] 氧 基 } 喹 啉 - 4 - 基) 胺 基] 苯 氧 基 } - N - [2 - (²H₃) 甲 基 (²H₆) 丙 烷 - 2 - 基] - 1 H - 吡 啶 - 1 - 甲 醯 胺 	參考例 Q2
		¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.90-2.10 (4H, m), 3.50-3.63 (1H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.83-4.00 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.68-4.75 (1H, m), 5.72 (1H, dd, J = 10.3, 1.8 Hz), 5.99 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 17.0, 1.8 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 17.0, 10.3 Hz), 6.80 (1H, br s), 7.02-7.08 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.31 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.39-8.46 (1H, m), 8.69 (1H, s). MS m/z: 613 [M+H]⁺. 2 - 胺 基 - 2 - 甲 基 - d₃ - 丙 烷 - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - d₆
26	(2E)-4-(二甲基胺基)-N-[4-(2-氟-4-{[1-(吡咯啶-1-基羰基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]丁-2-烯醯胺	參考例 Z3

	¹H-NMR(CDC1₃)δ: 1.84-2.05(4H, m), 2.34(6H, s), 3.14-3.24(2H, m), 3.57-3.76(2H, m), 3.83-4.02(2H, m), 4.08(3H, s), 6.03(1H, d, J = 3.0 Hz), 6.26(1H, d, J = 15.2 Hz), 6.98-7.15(3H, m), 7.29(1H, s), 7.45-7.53(1H, m), 8.17(1H, br s), 8.21(1H, d, J = 3.0 Hz), 8.27(1H, t, J = 8.8 Hz), 8.66(1H, s), 9.17(1H, s). MS m/z: 575 [M+H]⁺.	吡咯啉
--	---	-----

【0607】[實施例 27] 1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【0608】



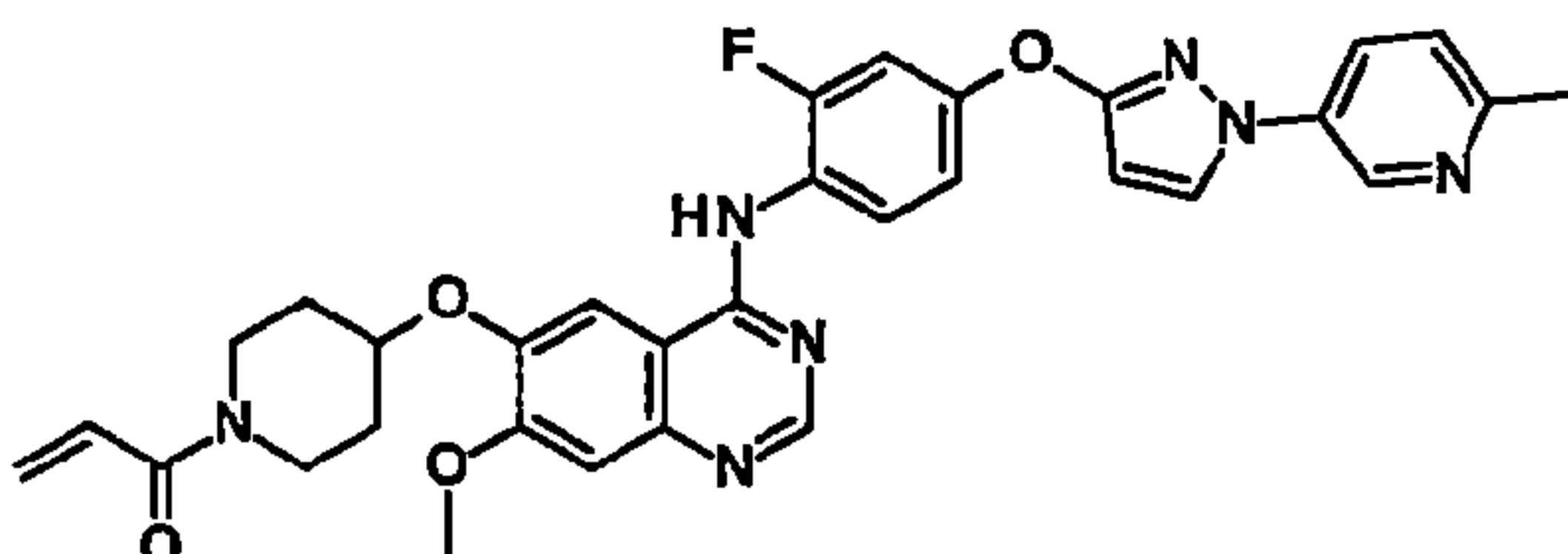
【0609】於(2-氟-4-{[1-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯基)胺基甲酸 苄酯(86.0 mg, 0.197 mmol)之乙醇(4 mL)懸浮液中，添加 10%鈣碳(M)Wet(43.0 mg)，於常壓之氫氣環境下，於室溫攪拌 2 小時。過濾不溶物，使用乙醇而溶出，將溶出液減壓濃縮。於獲得的殘留物中添加 1-{4-[(4-氯-7-甲氧基喹啉啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮(74.0 mg, 0.213 mmol)及 2-丙醇(8.0 mL)。於反應混合物中添加三氟乙酸/2-丙醇(1:4)混合溶液(0.0754 mL, 0.197 mmol)，並於室溫攪拌一晚。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水稀釋，以氯仿萃

取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將過濾不溶物後，減壓濃縮而獲得的殘留物以矽膠管柱層析(氯仿/甲醇)純化，獲得標題化合物(102 mg, 0.167 mmol, 產率 84.6%)。

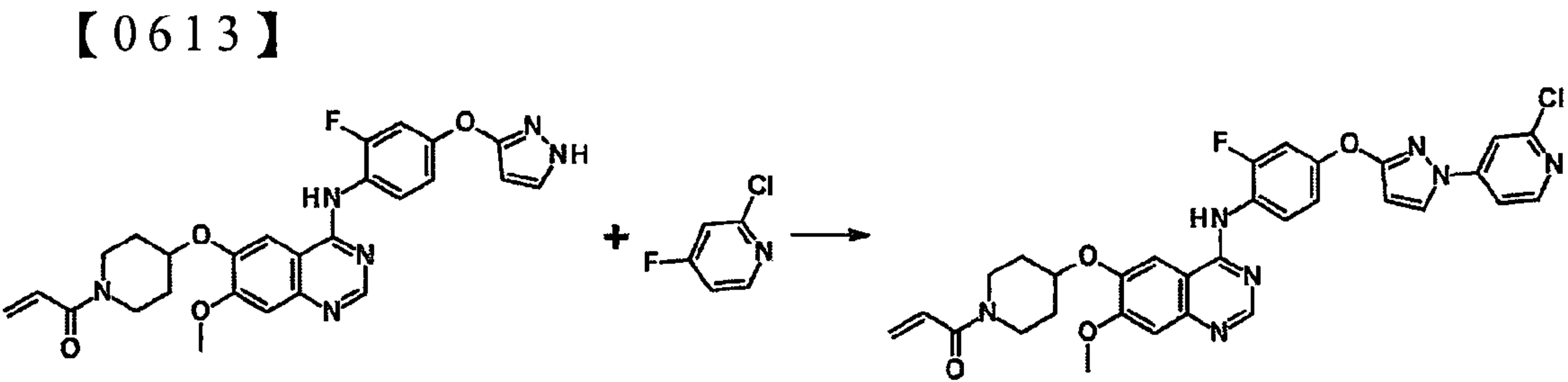
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}D_6)\delta$: 1.66-1.79(2H, m), 1.96-2.08(2H, m), 2.46-2.48(3H, m), 3.43-3.54(2H, m), 3.82-3.92(2H, m), 3.94(3H, s), 4.71-4.80(1H, m), 5.66(1H, dd, $J = 10.4, 2.4$ Hz), 6.09(1H, dd, $J = 17.1, 2.4$ Hz), 6.34(1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.80(1H, dd, $J = 17.1, 10.4$ Hz), 7.09-7.15(1H, m), 7.19-7.27(2H, m), 7.55(1H, t, $J = 8.9$ Hz), 7.90(1H, s), 8.00-8.08(1H, m), 8.34(1H, s), 8.56(1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.79(1H, d, $J = 1.8$ Hz), 9.29(1H, s). MS m/z : 614 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0610】藉由同樣的方法，自對應的中間體，合成以下之化合物。

【0611】[表 42]

實施例	化合物	中間體
28	1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮  ¹H-NMR(DMSO-D₆)δ: 1.65-1.79(2H, m), 1.97-2.09(2H, m), 2.46-2.52(3H, m), 3.43-3.55(2H, m), 3.82-3.91(2H, m), 3.94(3H, s), 4.70-4.80(1H, m), 5.63-5.69(1H, m), 6.09(1H, dd, J = 16.6, 2.5 Hz), 6.29-6.32(1H, m), 6.75-6.85(1H, m), 7.07-7.13(1H, m), 7.19-7.25(2H, m), 7.37(1H, d, J = 8.0 Hz), 7.54(1H, t, J = 8.9 Hz), 7.90(1H, s), 8.03(1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 8.34(1H, s), 8.47-8.52(1H, m), 8.88(1H, d, J = 3.1 Hz), 9.29(1H, s). MS m/z: 596 [M+H]⁺.	參考例 K3

【0612】[實施例 29] 1-(4-{[4-(4-{[1-(2-氯吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]氧基}-2-氟苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



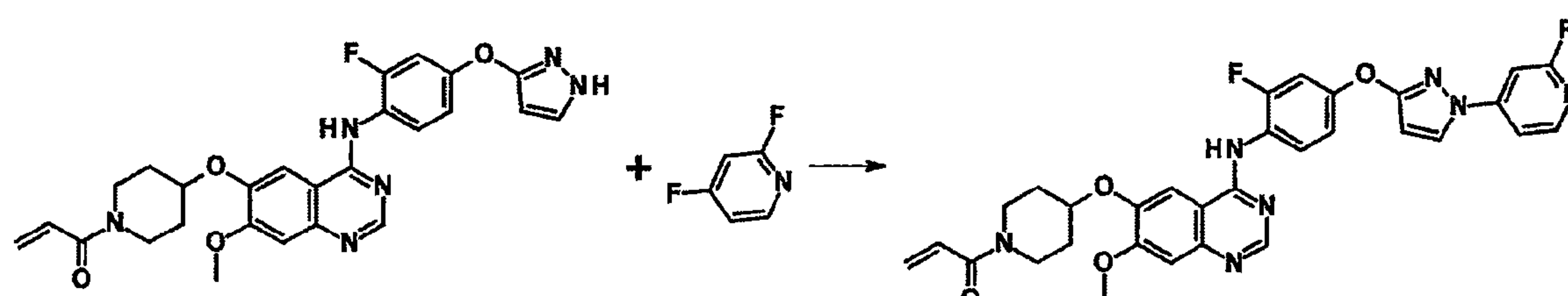
【0614】於 1-[4-({4-[2-氟-4-(1H-吡唑-3-基氧基)苯胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}氧基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮(120 mg, 0.238 mmol)及 2-氯-4-氟吡啶(0.0282 mL, 0.285 mmol)之二甲基亞碲(2 mL)溶液中，於室溫添加碳酸銨(234 mg, 0.719 mmol)，並將反應混合物於室溫攪拌 4 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯而稀釋，有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸

鈉乾燥。過濾不溶物後，減壓濃縮，將獲得的殘留物以矽膠管柱層析(氯仿/甲醇)純化，獲得標題化合物(93.3 mg, 0.152 mmol, 產率 63.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.66-1.79(2H, m), 1.96-2.08(2H, m), 3.43-3.55(2H, m), 3.82-3.92(2H, m), 3.95(3H, s), 4.71-4.80(1H, m), 5.61-5.71(1H, m), 6.03-6.13(1H, m), 6.41-6.44(1H, m), 6.80(1H, dd, $J = 16.6$, 10.4 Hz), 7.11-7.32(3H, m), 7.57(1H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.76-7.81(1H, m), 7.86-7.93(2H, m), 8.35(1H, s), 8.44(1H, d, $J = 5.5$ Hz), 8.70-8.75(1H, m), 9.31(1H, s). MS m/z : 616 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0615】[實施例 30] 1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(2-氟吡啶-4-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【0616】



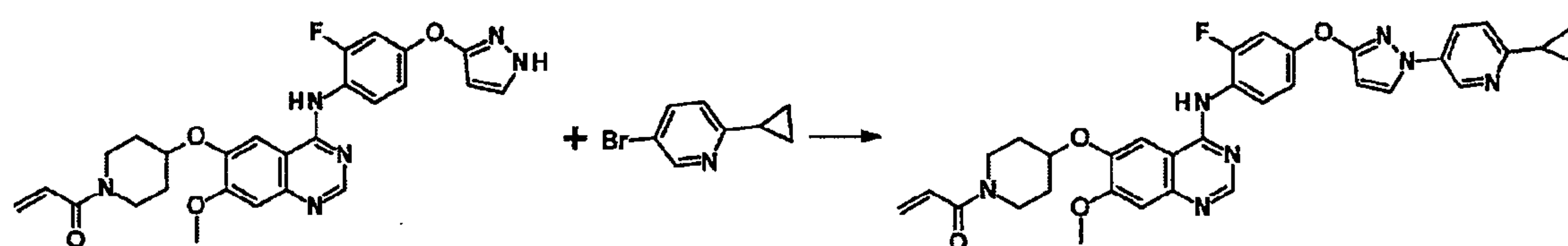
【0617】於 1-[4-({4-[2-氟-4-(1H-吡啶-3-基氧基)苯胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}氧基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮(200 mg, 0.396 mmol)及 2,4-二氟吡啶(0.054 mL, 0.60 mmol)之 N,N -二甲基甲醯胺(4.0 mL)溶液中，於室溫添加碳酸鉀(324 mg, 0.995 mmol)，並於 0°C 攪拌 2 小時，升溫至室溫後攪拌一晚。於反應混合物中添加乙酸乙酯而稀釋，濾除不溶物，使用乙酸乙酯而溶出。溶出液以水及飽和食鹽水洗淨，有機層以無水硫

酸鈉乾燥。過濾不溶物後，減壓濃縮，將獲得的殘留物以矽膠管柱層析(氯仿/甲醇)純化。將粗純化物溶解於乙酸乙酯，以己烷稀釋而使其固化。將懸浮液減壓濃縮後，減壓乾燥，獲得標題化合物(121 mg, 0.201 mmol, 產率 50.8%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.64-1.77(2H, m), 1.98-2.08(2H, m), 3.42-3.55(2H, m), 3.82-3.92(2H, m), 3.94(3H, s), 4.72-4.81(1H, m), 5.67(1H, dd, $J = 10.4, 2.5$ Hz), 6.10(1H, dd, $J = 16.6, 2.5$ Hz), 6.45(1H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.82(1H, dd, $J = 16.6, 10.4$ Hz), 7.16(1H, dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz), 7.22(1H, s), 7.29(1H, dd, $J = 11.0, 2.5$ Hz), 7.49-7.60(2H, m), 7.74(1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.90(1H, s), 8.29(1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.35(1H, s), 8.74(1H, d, $J = 2.5$ Hz), 9.35(1H, br s). MS m/z : 600 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0618】[實施例 31] 1-(4-{[4-(4-{[1-(6-環丙基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}-2-氟苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【0619】



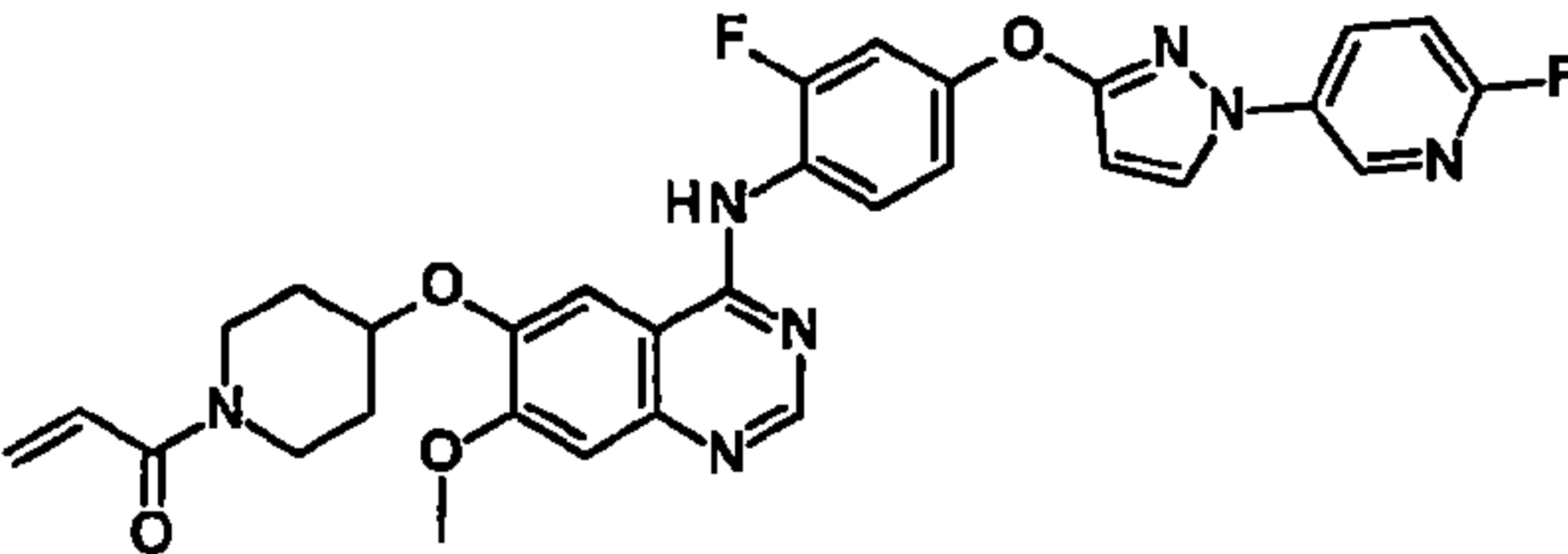
【0620】將 1-[4-(4-{[4-[2-氟-4-(1H-吡啶-3-基氧基)苯胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(200 mg, 0.392 mmol)、碘化銅(I)(37.7 mg, 0.198 mmol)、3-溴-6-(環丙基)吡啶(122 mg, 0.616 mmol)、N,N-二甲基甘胺酸(46.1 mg, 0.447 mmol)及碳酸鉀(115 mg, 0.835 mmol)之二

甲基亞碲(2.7 mL)懸浮液，在微波照射下於 130°C 攪拌 1 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯而稀釋，通過矽藻土墊並使用乙酸乙酯而溶出。溶出液以水($\times 2$)及飽和食鹽水洗淨，有機層以無水硫酸鈉乾燥。將過濾不溶物後減壓濃縮而獲得的殘留物以胺基矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇及氯仿/甲醇)純化，獲得標題化合物(65.2 mg, 0.105 mmol, 產率 26.5%)。

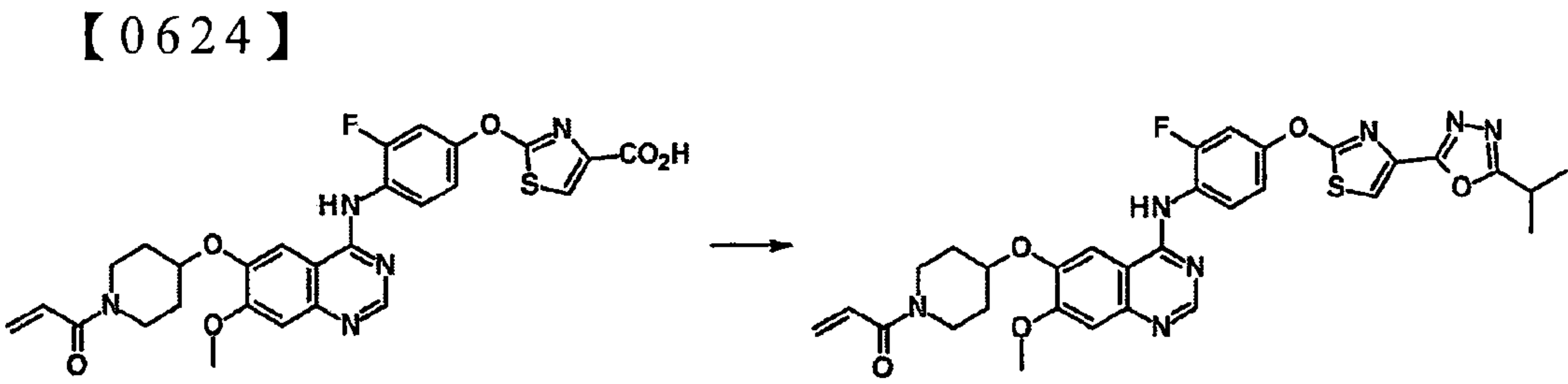
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 0.92-1.00(4H, m), 1.64-1.79(2H, m), 1.97-2.08(2H, m), 2.11-2.20(1H, m), 3.43-3.54(2H, m), 3.81-3.91(2H, m), 3.94(3H, s), 4.71-4.79(1H, m), 5.66(1H, dd, $J = 10.4, 2.5$ Hz), 6.09(1H, dd, $J = 16.6, 2.5$ Hz), 6.29(1H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.80(1H, dd, $J = 16.6, 10.4$ Hz), 7.10(1H, dd, $J = 9.2, 2.5$ Hz), 7.18-7.24(2H, m), 7.39(1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.53(1H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.90(1H, s), 7.99(1H, dd, $J = 8.3, 2.8$ Hz), 8.34(1H, s), 8.44-8.48(1H, m), 8.82(1H, d, $J = 2.5$ Hz), 9.29(1H, s). MS m/z : 622 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0621】藉由類似的方法，自對應的溴化物，合成以下之化合物。

【0622】[表 43]

實施例	化合物	溴化物
32	1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(6-氟吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮  ¹H-NMR(DMSO-D₆)δ: 1.65-1.79(2H, m), 1.97-2.08(2H, m), 3.42-3.54(2H, m), 3.81-3.92(2H, m), 3.94(3H, s), 4.71-4.79(1H, m), 5.66(1H, dd, J = 10.4, 2.5 Hz), 6.09(1H, dd, J = 16.6, 2.5 Hz), 6.34(1H, d, J = 2.5 Hz), 6.80(1H, dd, J = 16.6, 10.4 Hz), 7.09-7.14(1H, m), 7.20-7.26(2H, m), 7.32(1H, dd, J = 8.6, 3.1 Hz), 7.54(1H, t, J = 8.9 Hz), 7.90(1H, s), 8.31-8.40(2H, m), 8.53(1H, d, J = 2.5 Hz), 8.63-8.68(1H, m), 9.30(1H, s). MS m/z: 600 [M+H]⁺.	5-溴-2-氟吡啶

【0623】[實施例 33] 1-[4-({4-[2-氟-4-({4-[5-(丙烷-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1,3-噻唑-2-基}氧基)苯胺基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮



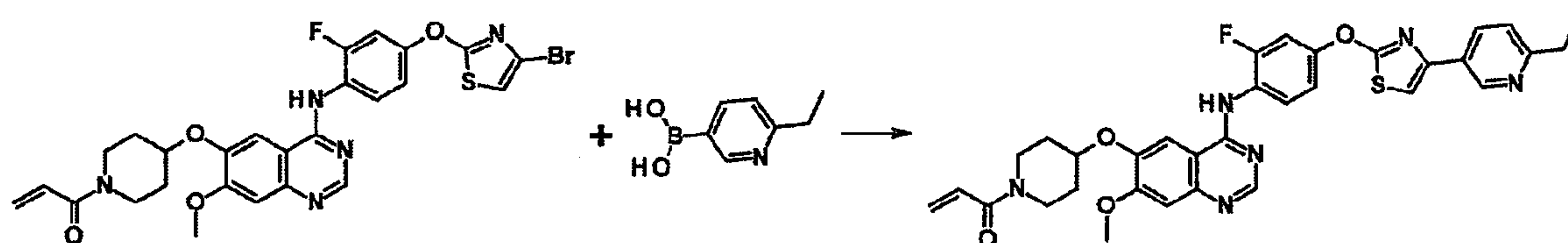
【0625】於 2-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-基)胺基]苯氧基}-1,3-噻唑-4-甲酸 (151 mg, 0.266 mmol)、異丁酸肼 (isobutyric acid hydrazide)(57.1 mg, 0.559 mmol) 及三乙基胺 (0.11 mL, 0.79 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (1.0 mL) 溶液中，於室溫添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎗 3-氧化物六氟磷酸鹽 (157 mg, 0.413 mmol)，並於相同溫度攪拌

一晚。於反應混合物中添加飽和食鹽水而稀釋，照射超音波而作成漿料後過濾。將獲得的固體以水及己烷洗淨，減壓乾燥。於獲得的固體中添加三乙基胺(0.11 mL, 1.3 mmol)、對甲苯磺醯氯(102 mg, 0.535 mmol)及氯仿(10 mL)，並於室溫攪拌一晚。反應溶液以矽膠管柱層析(氯仿/甲醇)及胺基矽膠管柱層析(氯仿/甲醇)純化，獲得標題化合物(47.0 mg, 0.0744 mmol, 產率 27.9%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.35(6H, d, $J = 7.4$ Hz), 1.65-1.79(2H, m), 1.95-2.09(2H, m), 3.22-3.33(1H, m), 3.44-3.55(2H, m), 3.82-3.92(2H, m), 3.95(3H, s), 4.72-4.80(1H, m), 5.66(1H, dd, $J = 10.4, 2.5$ Hz), 6.09(1H, dd, $J = 16.9, 2.5$ Hz), 6.80(1H, dd, $J = 16.9, 10.4$ Hz), 7.23(1H, s), 7.31-7.37(1H, m), 7.50-7.58(1H, m), 7.69(1H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.91(1H, s), 8.06(1H, s), 8.38(1H, s), 9.38(1H, s). MS m/z : 632 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0626】[實施例 34] 1-(4-{[4-(4-{[4-(6-乙基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-2-基]氧基}-2-氟苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【0627】



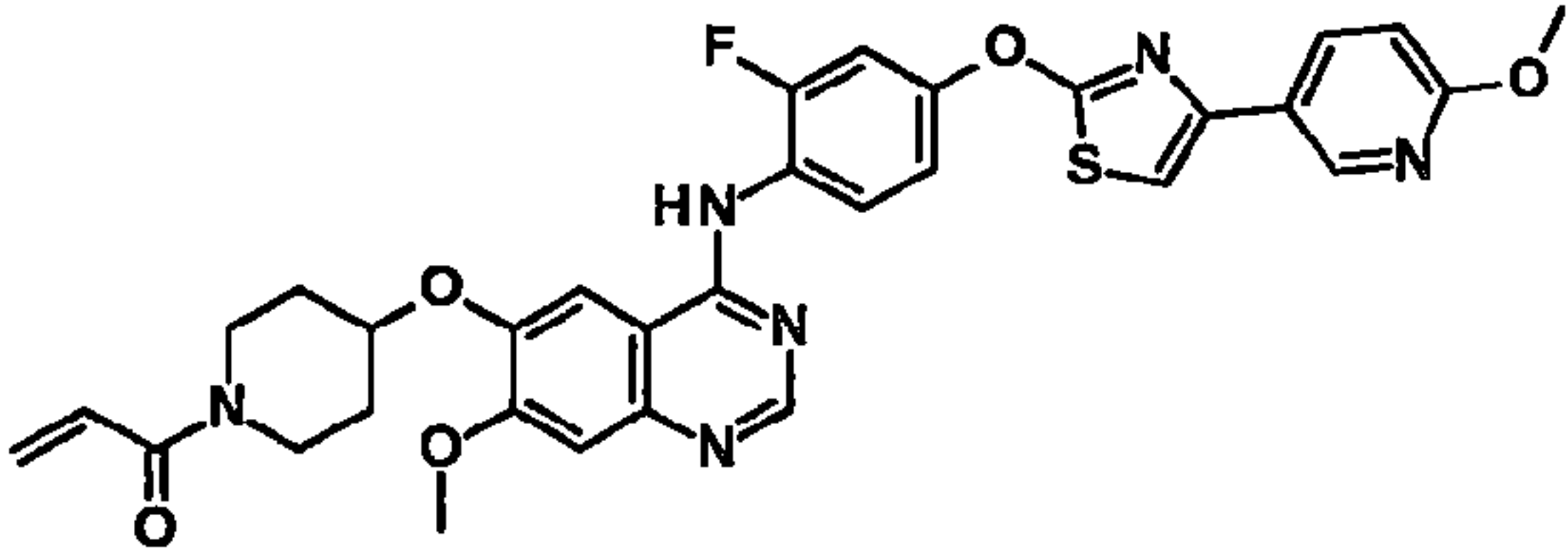
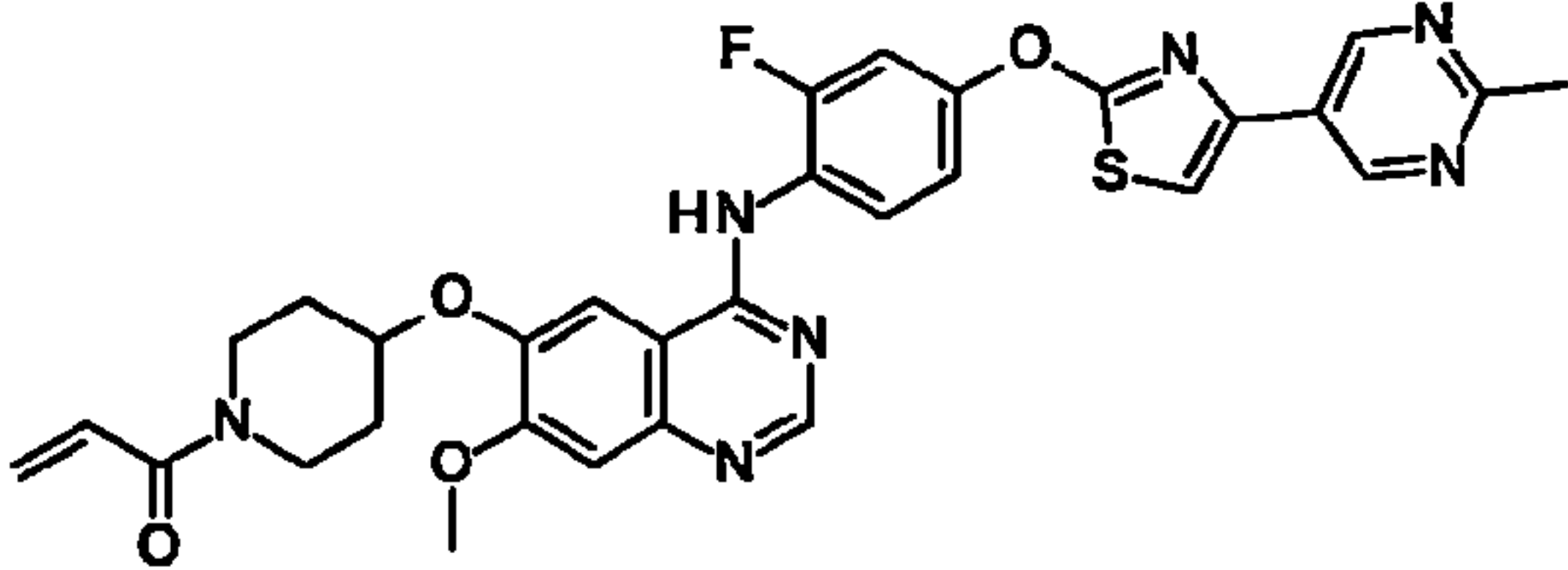
【0628】將 1-{4-[(4-{[4-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)氧基]-2-氟苯胺基}-7-甲氧基喹啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮(99.9 mg, 0.166 mmol)、2-乙基吡啶-5-硼酸(50.9 mg,

0.337 mmol)、碳酸銨(170 mg, 0.523 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈹(II) 二氯甲烷加成物(15.2 mg, 0.0186 mmol)之水(0.150 mL)、1,2-二甲氧基乙烷(3.0 mL)懸浮液，在微波照射下於 120°C 攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，將不溶物過濾，使用乙酸乙酯而溶出。將溶出液減壓濃縮而獲得的殘留物以胺基矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇)純化，獲得標題化合物(52.5 mg, 0.0838 mmol, 產率 50.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.25(3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.67-1.79(2H, m), 1.97-2.08(2H, m), 2.78(2H, q, $J = 7.4$ Hz), 3.42-3.55(2H, m), 3.82-3.92(2H, m), 3.95(3H, s), 4.72-4.81(1H, m), 5.66(1H, dd, $J = 10.7, 2.5$ Hz), 6.09(1H, dd, $J = 16.6, 2.5$ Hz), 6.80(1H, dd, $J = 16.6, 10.7$ Hz), 7.23(1H, s), 7.28-7.40(2H, m), 7.50-7.57(1H, m), 7.63-7.75(2H, m), 7.91(1H, s), 8.08(1H, dd, $J = 8.0, 2.5$ Hz), 8.38(1H, s), 8.94(1H, d, $J = 2.5$ Hz), 9.37(1H, s). MS m/z : 627 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

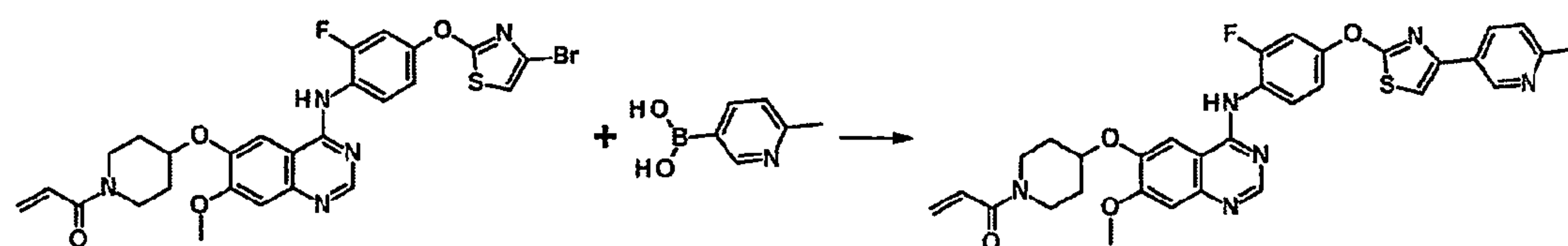
【0629】藉由相同的方法，自對應的硼酸，合成以下之化合物。

【0630】[表 44]

實施例	化合物	硼酸
35	1-(4-{[4-(2-氟-4-{[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-2-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮  ¹H-NMR(DMSO-D₆)δ: 1.67-1.79(2H, m), 1.96-2.10(2H, m), 3.43-3.55(2H, m), 3.82-3.92(5H, m), 3.95(3H, s), 4.71-4.81(1H, m), 5.66(1H, dd, J = 10.4, 2.5 Hz), 6.09(1H, dd, J = 16.6, 2.5 Hz), 6.80(1H, dd, J = 16.6, 10.4 Hz), 6.87(1H, d, J = 8.6 Hz), 7.23(1H, s), 7.33-7.38(1H, m), 7.49-7.56(1H, m), 7.61(1H, s), 7.67(1H, t, J = 8.9 Hz), 7.91(1H, s), 8.10(1H, dd, J = 9.2, 2.5 Hz), 8.38(1H, s), 8.64(1H, d, J = 1.8 Hz), 9.37(1H, s). MS m/z: 629 [M+H]⁺.	2-甲氧基 吡啶-5- 硼酸
36	1-(4-{[4-(2-氟-4-{[4-(2-甲基吡啶-5-基)-1,3-噻唑-2-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮  ¹H-NMR(DMSO-D₆)δ: 1.63-1.81(2H, m), 1.96-2.11(2H, m), 2.65(3H, s), 3.41-3.56(2H, m), 3.81-4.01(5H, m), 4.71-4.82(1H, m), 5.62-5.73(1H, m), 6.05-6.17(1H, m), 6.80(1H, dd, J = 16.9, 10.7 Hz), 7.23(1H, s), 7.33-7.41(1H, m), 7.50-7.60(1H, m), 7.63-7.75(1H, m), 7.85-7.97(2H, m), 8.38(1H, s), 9.03-9.14(2H, m), 9.37(1H, s). MS m/z: 614 [M+H]⁺.	(2-甲基 嘧啶-5- 基)硼酸

【0631】[實施例 37] 1-(4-{[4-(2-氟-4-{[4-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-2-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【0632】

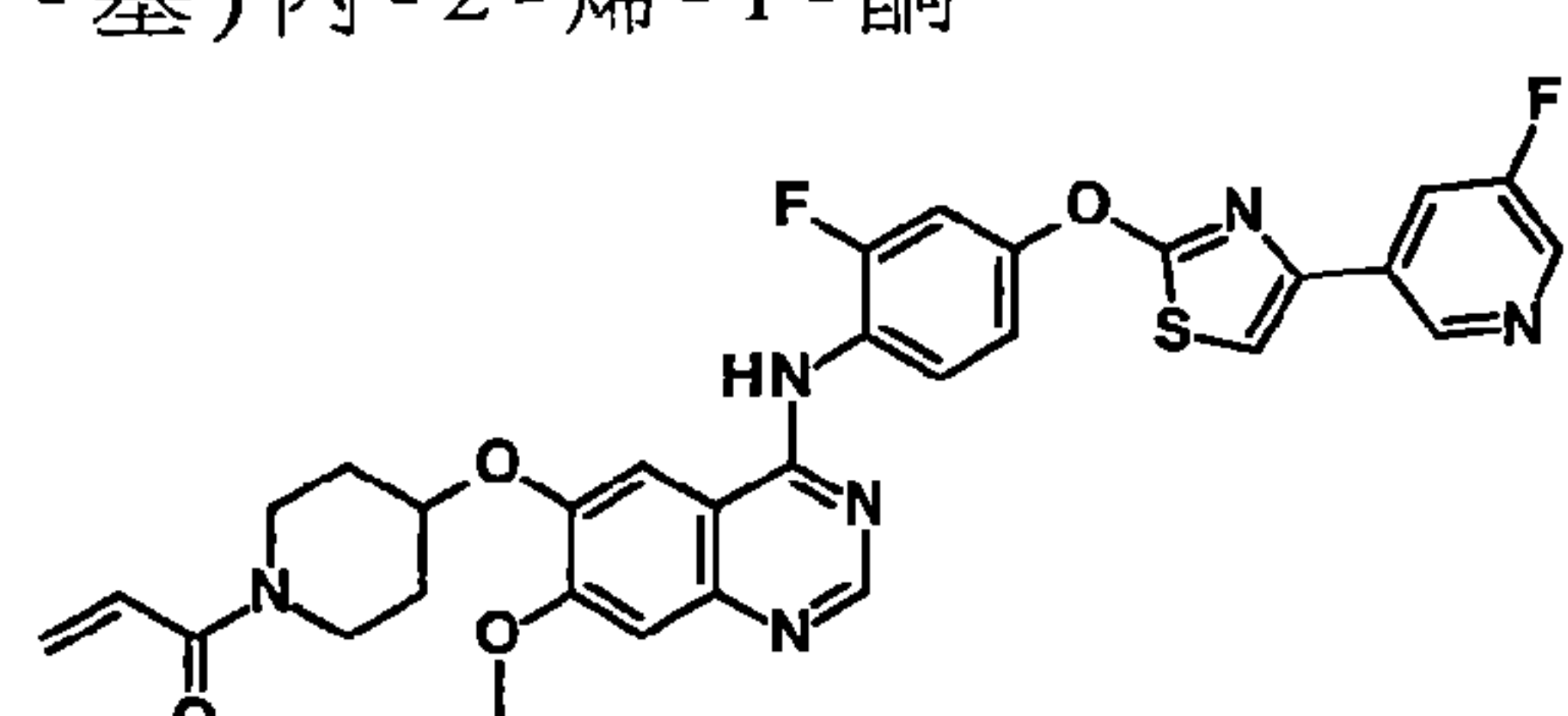


【0633】將 1- {4- [(4- {4- [(4- 溴-1,3- 噻唑-2-基) 氧基]-2- 氟苯胺基} -7- 甲氧基喹啉-6-基) 氧基] 哌啶-1-基} 丙-2-烯-1- 酮(101 mg, 0.168 mmol)、2- 甲基-5-吡啶基硼酸(49.9 mg, 0.364 mmol)、碳酸銨(115 mg, 0.354 mmol)及肆(三苯膦)鈦(0)(12.4 mg, 0.0107 mmol)之水(0.050 mL)、1,2-二甲氧基乙烷(1.7 mL)懸浮液，在微波照射下於 160℃攪拌 30 分鐘。將反應混合物以四氫呋喃稀釋，將不溶物過濾，使用四氫呋喃而溶出。將溶出液減壓濃縮而獲得的殘留物以矽膠管柱層析(氯仿/甲醇)純化後，將粗純化物以製備型薄層層析(氯仿/甲醇)純化，獲得標題化合物(54.1 mg, 0.0883 mmol, 產率 52.7%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.67-1.79(2H, m), 1.97-2.08(2H, m), 2.44-2.56(3H, m), 3.44-3.55(2H, m), 3.82-3.92(2H, m), 3.95(3H, s), 4.72-4.81(1H, m), 5.66(1H, dd, $J = 10.4, 2.1$ Hz), 6.09(1H, dd, $J = 16.6, 2.1$ Hz), 6.80(1H, dd, $J = 16.6, 10.4$ Hz), 7.23(1H, s), 7.27-7.39(2H, m), 7.50-7.57(1H, m), 7.68(1H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.73(1H, s), 7.91(1H, s), 8.06(1H, dd, $J = 8.0, 2.5$ Hz), 8.38(1H, s), 8.91(1H, d, $J = 1.8$ Hz), 9.37(1H, s). MS m/z : 613 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

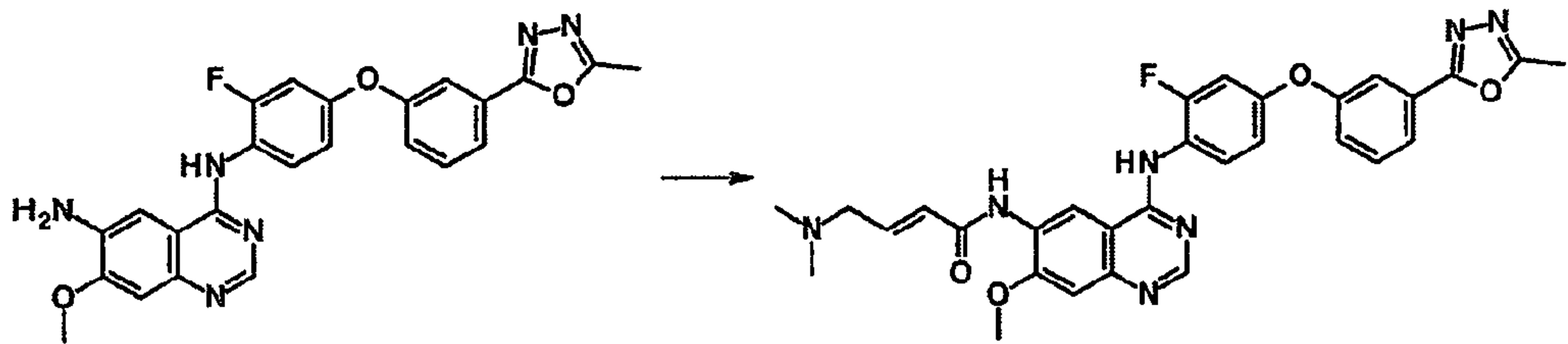
【0634】藉由相同的方法，自對應的硼酸，合成以下之化合物。

【0635】[表 45]

實施例	化合物	硼酸
38	1-(4-{[4-(2-氟-4-{[4-(5-氟吡啶-3-基)-1,3-噻唑-2-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮  ¹H-NMR(DMSO-D₆)δ: 1.66-1.78(2H, m), 1.98-2.08(2H, m), 3.44-3.55(2H, m), 3.82-3.91(2H, m), 3.95(3H, s), 4.73-4.81(1H, m), 5.62-5.70(1H, m), 6.05-6.13(1H, m), 6.80(1H, dd, J = 16.6, 10.4 Hz), 7.23(1H, s), 7.37(1H, d, J = 7.4 Hz), 7.55(1H, d, J = 11.0 Hz), 7.69(1H, t, J = 8.6 Hz), 7.87-7.97(2H, m), 8.07(1H, d, J = 11.7 Hz), 8.38(1H, s), 8.51-8.54(1H, m), 8.94(1H, s), 9.38(1H, s). MS m/z: 617 [M+H]⁺.	(5-氟吡啶-3-基) 硼酸

【0636】 [實施例 39](2E)-4-(二甲基胺基)-N-(4-{2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯胺基}-7-甲氧基喹唑啉-6-基)丁-2-烯醯胺

【0637】



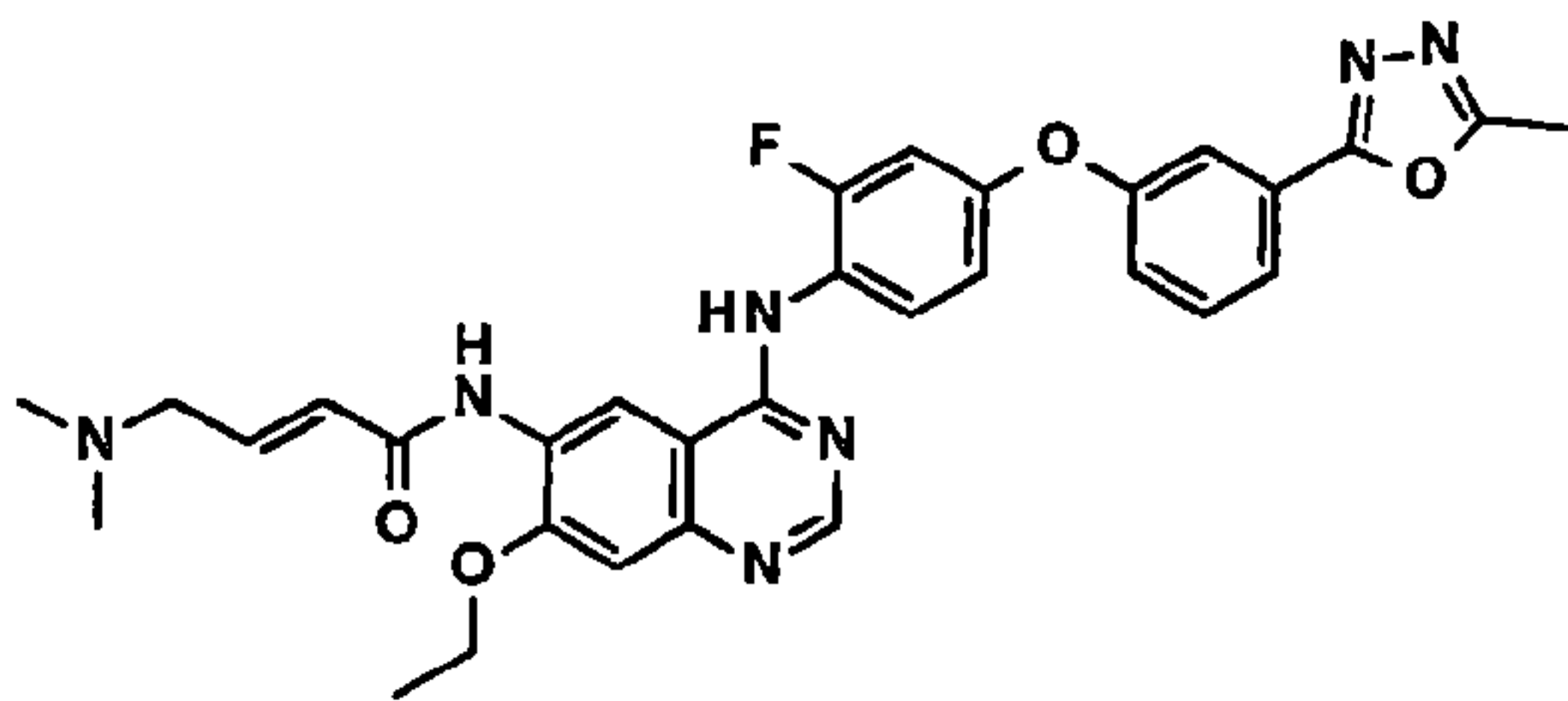
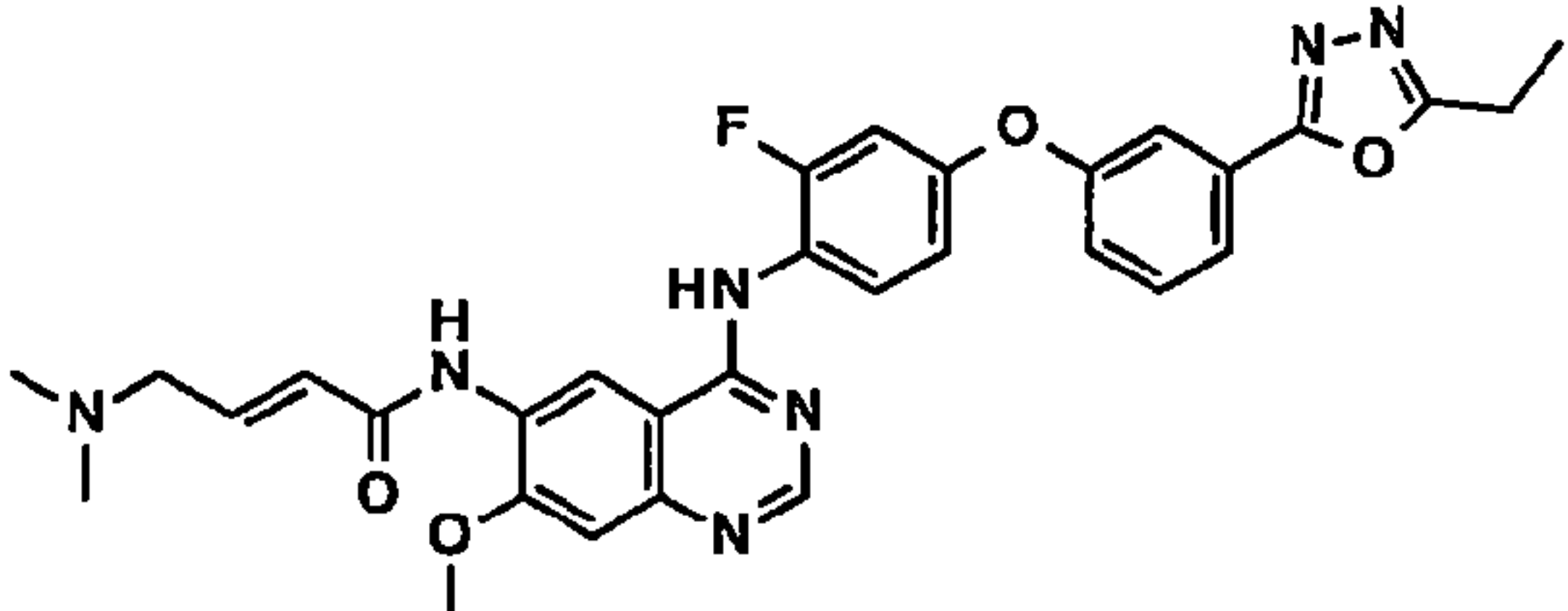
【0638】 將(2E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酸鹽酸鹽(101 mg, 0.611 mmol)溶解於乙腈(2 mL)，添加草醯氯(52 μL, 0.61 mmol)及 N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)。於 50℃攪拌 20 分鐘後，於 0℃添加 N⁴-{2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯基}-7-甲氧基喹唑啉-4,6-二胺(140 mg, 0.305 mmol)之 N,N-二甲基乙醯胺(3 mL)溶液。於室溫攪拌 3 小時後，以二氯甲烷稀釋，以碳酸鉀水溶液洗淨。有機層以無水硫酸鈉乾燥，濃

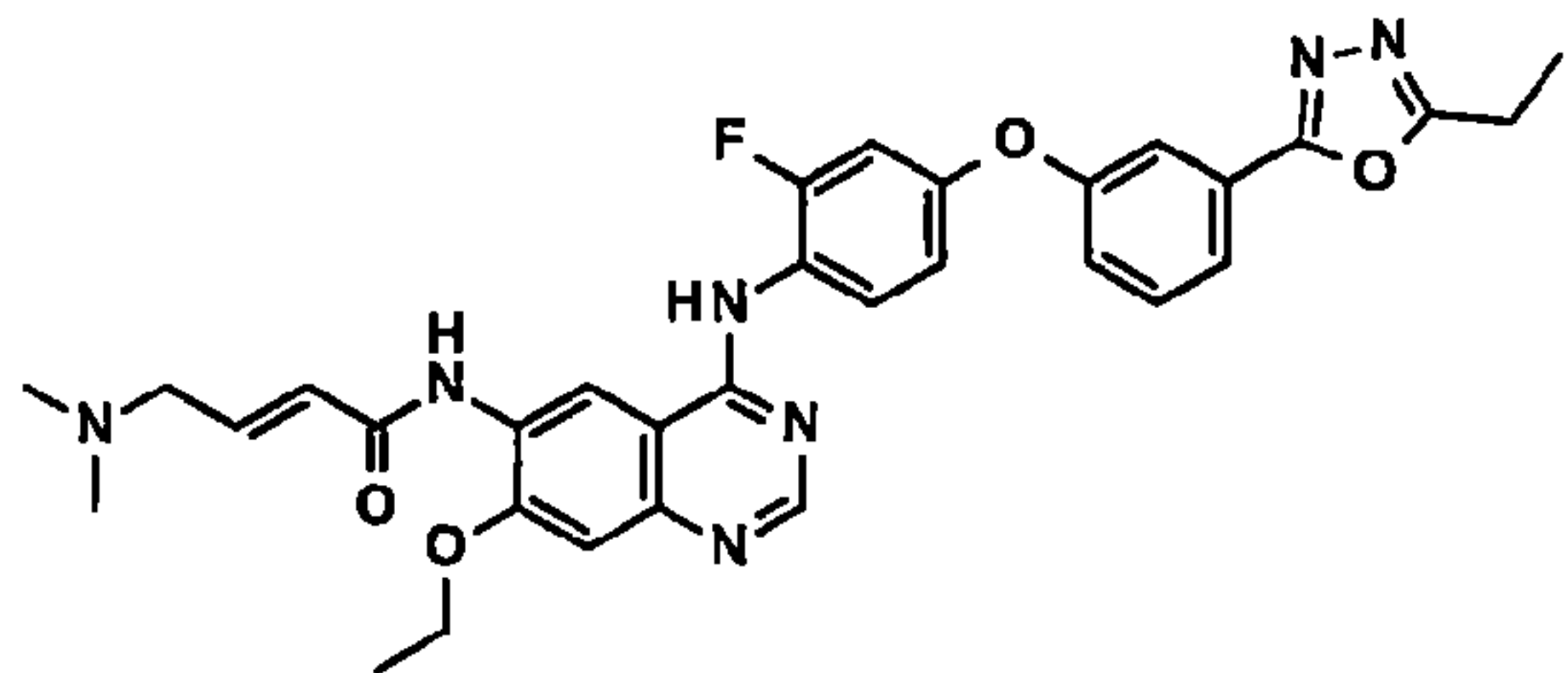
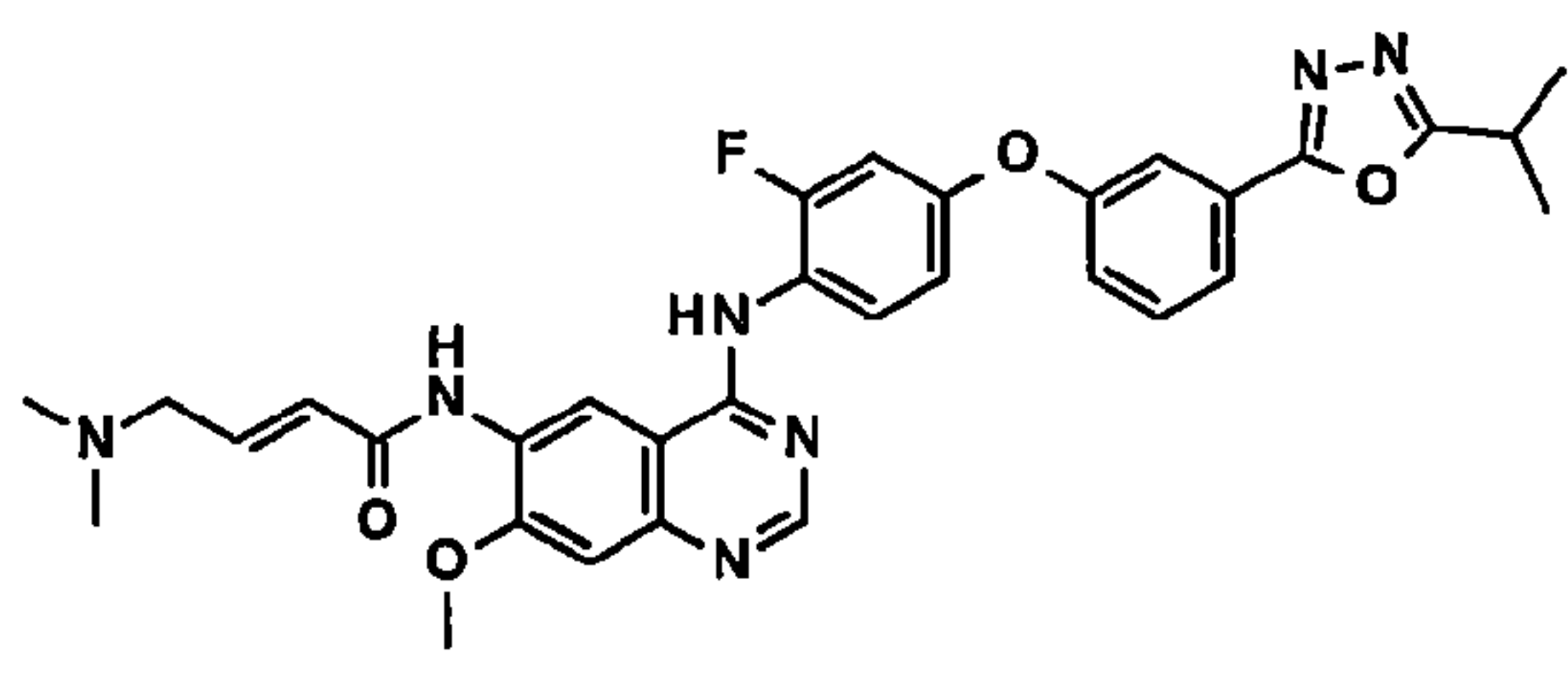
縮後，以矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇)純化，而獲得標題化合物 (89 mg, 0.16 mmol, 產率 51%)。

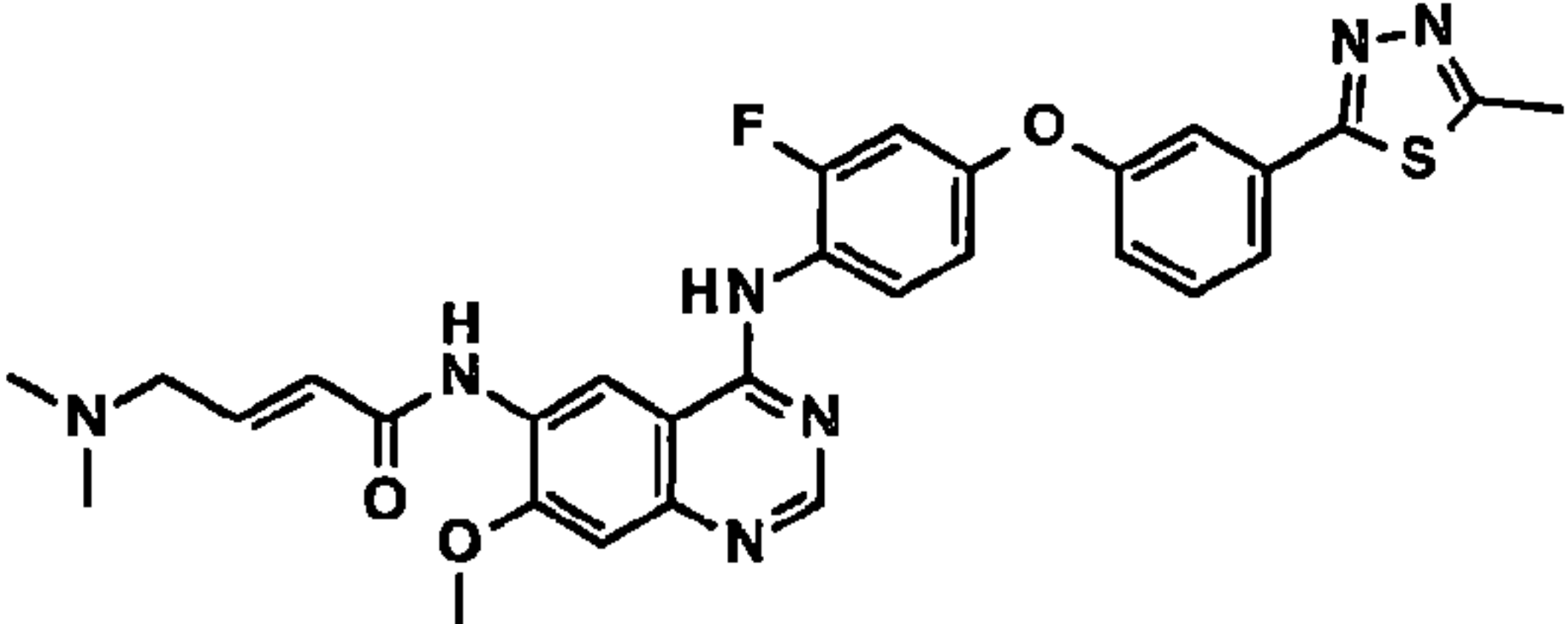
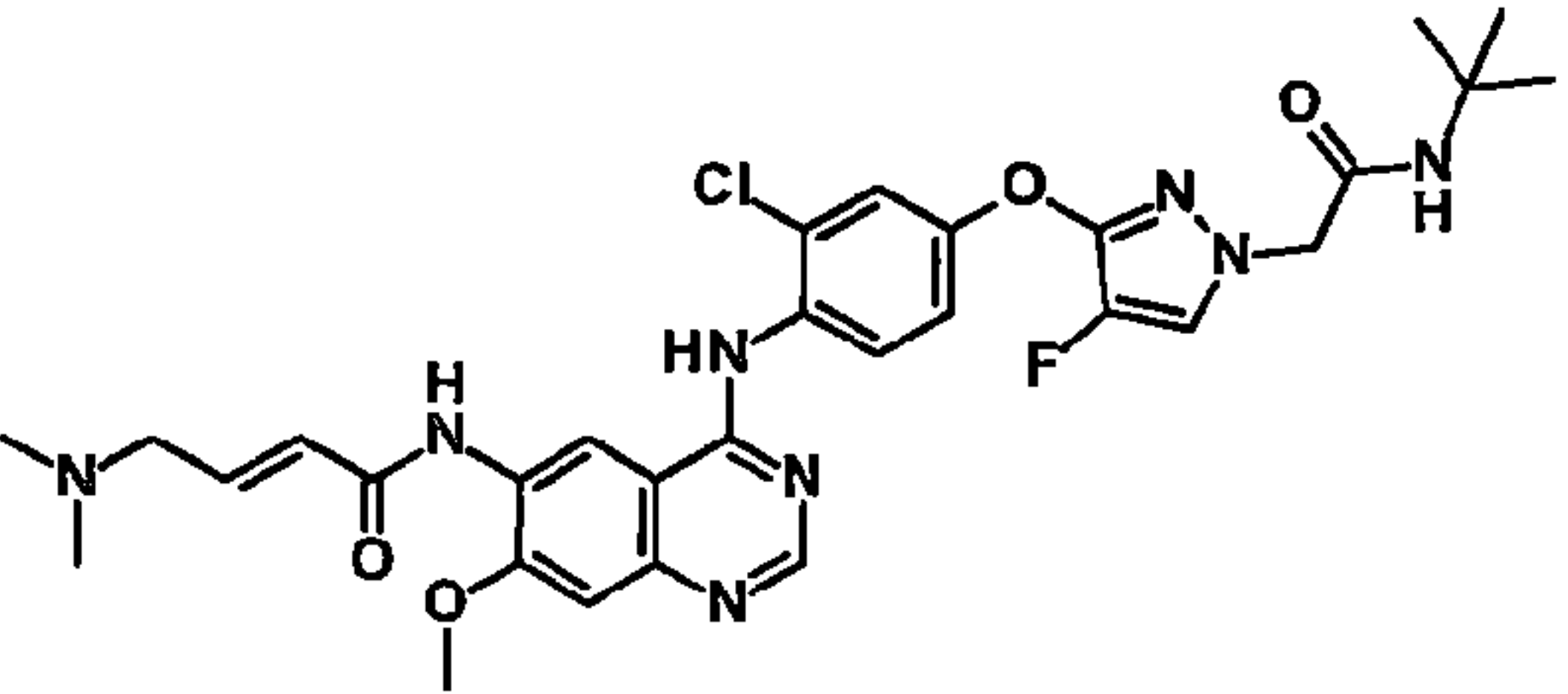
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 2.19(6H, s), 2.58(3H, s), 3.08(2H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.02(3H, s), 6.59(1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.79(1H, dt, $J = 15.3, 5.5$ Hz), 6.97-7.00(1H, m), 7.15-7.18(1H, m), 7.27(1H, s), 7.37-7.40(1H, m), 7.53(1H, t, $J = 8.9$ Hz), 7.58(1H, s), 7.67(1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.79(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.40(1H, s), 8.93(1H, s), 9.68(1H, s), 9.71(1H, s). MS m/z : 570 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

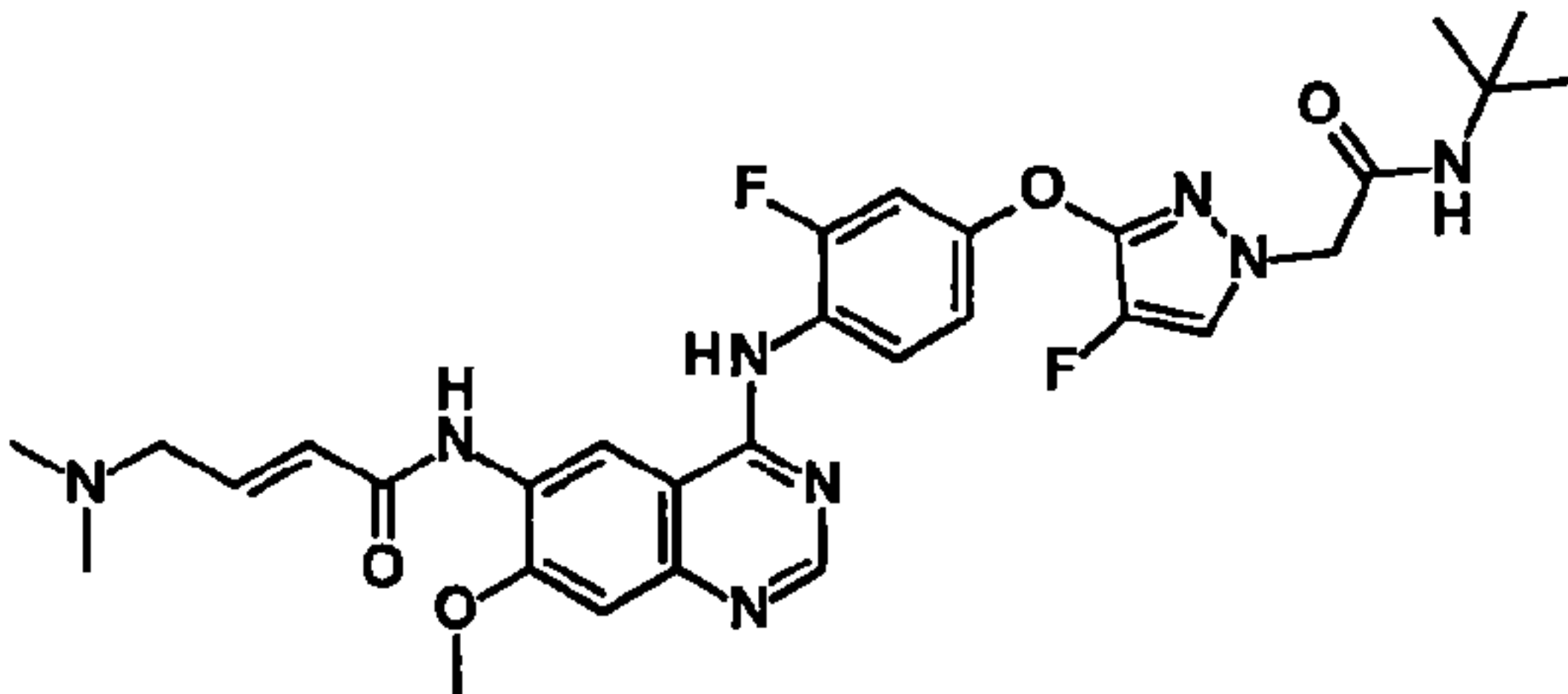
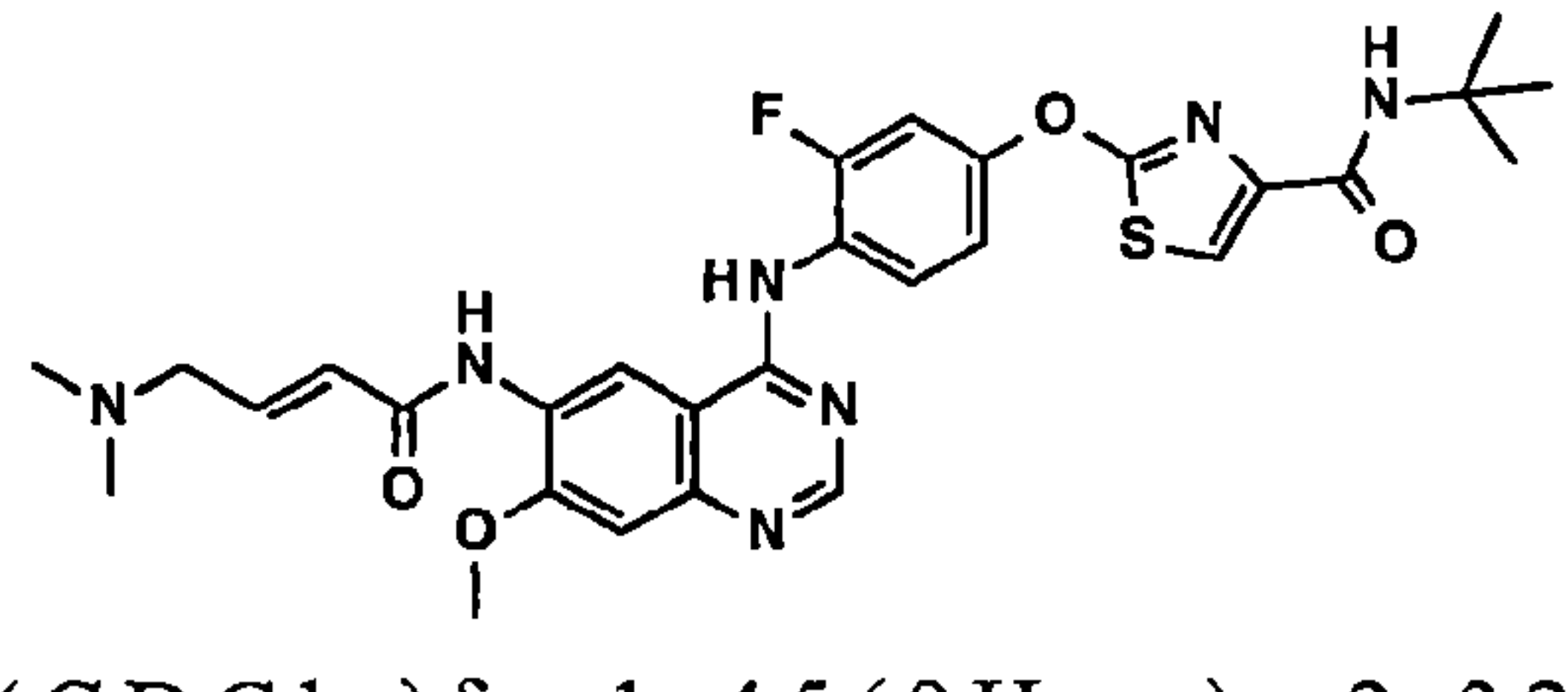
【0639】藉由同樣的方法，自對應的中間體，合成以下之化合物。

【0640】[表 46]

實施例	化合物	中間體
40	(2E)-4-(二甲基氨基)-N-(7-乙氧基-4-{2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯氧基]苯胺基}喹唑啉-6-基)丁-2-烯醯胺  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}D_6)\delta$: 1.47(3H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.19(6H, s), 2.58(3H, s), 3.09(2H, d, $J = 6.1$ Hz), 4.29(2H, q, $J = 6.9$ Hz), 6.60(1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.78-6.81(1H, m), 7.00-6.97(1H, m), 7.16(1H, dd, $J = 11.3$, 2.7 Hz), 7.25(1H, s), 7.38(1H, dd, $J = 7.6$, 2.1 Hz), 7.52(1H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.56-7.59(1H, m), 7.67(1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.79(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.39(1H, s), 8.92(1H, s), 9.51(1H, s), 9.70(1H, s). MS m/z: 584 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	參考例 X3
41	(2E)-4-(二甲基氨基)-N-(4-{4-[3-(5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯氧基]-2-氟苯胺基}-7-甲氧基喹唑啉-6-基)丁-2-烯醯胺  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}D_6)\delta$: 1.32(3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.18(6H, s), 2.95(2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.08(2H, d, $J = 6.1$ Hz), 4.02(3H, s), 6.60(1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.79(1H, dt, $J = 15.3$, 6.1 Hz), 6.98(1H, dd, $J = 8.5$, 2.4 Hz), 7.16(1H, dd, $J = 11.0$, 2.4 Hz), 7.27(1H, s), 7.36-7.39(1H, m), 7.52(1H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.60-7.61(1H, m), 7.67(1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.79-7.81(1H, m), 8.40(1H, s), 8.93(1H, s), 9.68(1H, s), 9.71(1H, s). MS m/z: 584 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	參考例 X4

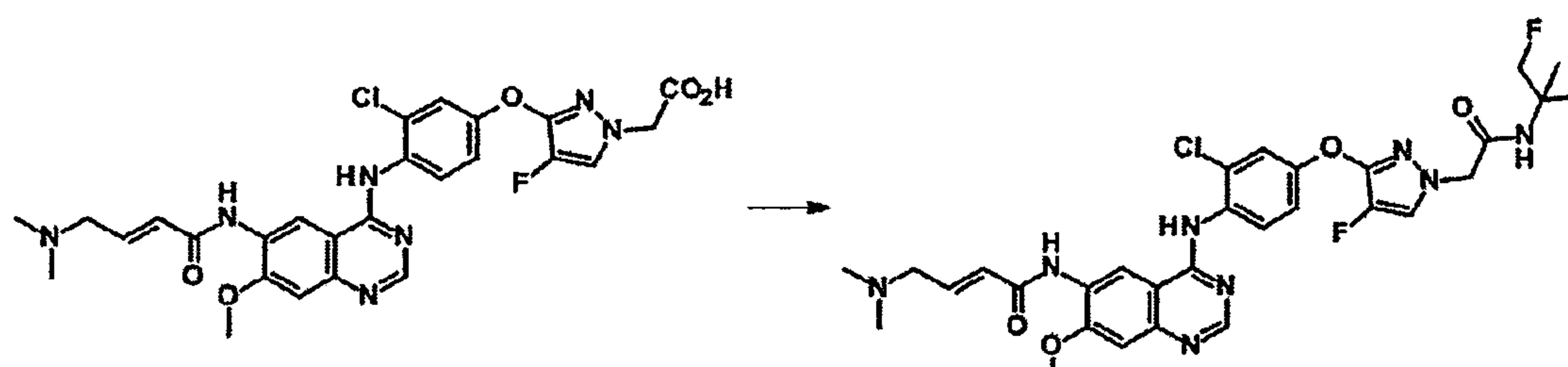
42	(2E)-4-(二甲基氨基)-N-(7-乙氧基-4-{4-[3-(5-乙基-1,3,4-噤二唑-2-基)苯氧基]-2-氟苯胺基}喹啉-6-基)丁-2-烯醯胺  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}D_6)\delta$: 1.32(3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.47(3H, t, $J = 6.7$ Hz), 2.19(6H, s), 2.95(2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.09(2H, d, $J = 6.1$ Hz), 4.29(2H, q, $J = 6.7$ Hz), 6.60(1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.80(1H, dt, $J = 15.3, 6.1$ Hz), 6.97(1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.16(1H, dd, $J = 11.0, 2.4$ Hz), 7.25(1H, s), 7.38(1H, dd, $J = 7.3, 2.4$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.61-7.60(1H, m), 7.67(1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.80(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.39(1H, s), 8.92(1H, s), 9.51(1H, s), 9.70(1H, s). MS m/z: 598 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	參考例 X5
43	(2E)-4-(二甲基氨基)-N-[4-(2-氟-4-{3-[5-(丙烷-2-基)-1,3,4-噤二唑-2-基]苯氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]丁-2-烯醯胺  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.46(6H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.35(6H, s), 3.16-3.35(3H, m), 4.07(3H, s), 6.27(1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.86-6.96(2H, m), 6.98-7.09(1H, m), 7.19-7.24(1H, m), 7.28(1H, s), 7.42-7.55(2H, m), 7.70-7.75(1H, m), 7.86(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.13-8.34(2H, m), 8.66(1H, s), 9.17(1H, s). MS m/z: 598 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	參考例 X6

44	(2E)-4-(二甲基氨基)-N-(4-{2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯氧基]苯胺基}-7-甲氧基喹唑啉-6-基)丁-2-烯醯胺  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 2.48(6H, s), 2.83(3H, s), 3.31-3.43(2H, m), 4.07(3H, s), 6.35-6.46(1H, m), 6.88-6.95(2H, m), 6.98-7.09(1H, m), 7.15-7.20(1H, m), 7.29(1H, s), 7.42-7.54(2H, m), 7.63-7.66(1H, m), 7.68-7.73(1H, m), 8.21-8.31(2H, m), 8.67(1H, s), 9.16(1H, s). MS m/z: 586 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	参考例 X7
45	(2E)-N-{4-[4-({1-[2-(三級丁基氨基)-2-側氧基乙基]-4-氟-1H-吡唑-3-基}氧基)-2-氯苯胺基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}-4-(二甲基氨基)丁-2-烯醯胺  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-\text{D}_6)\delta$: 1.27(9H, s), 2.79(6H, s), 3.89-4.11(5H, m), 4.60(2H, s), 6.71-6.96(2H, m), 7.13-7.21(1H, m), 7.31-7.38(2H, m), 7.50-7.57(1H, m), 7.82-7.87(1H, m), 7.96-8.02(1H, m), 8.62(1H, s), 9.04-9.10(1H, m), 10.06-10.15(1H, m), 10.40-10.59(1H, m). MS m/z: 625 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	参考例 X8

46	(2E)-N-{4-[4-({1-[2-(三級丁基胺基)-2-側氧基乙基]-4-氟-1H-吡唑-3-基}氧基)-2-氟苯胺基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯胺  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.33(9H, s), 2.33(6H, s), 3.16-3.20(2H, m), 4.07(3H, s), 4.50(2H, s), 5.96(1H, br s), 6.25(1H, d, $J = 15.2\text{ Hz}$), 6.97-7.08(3H, m), 7.28(1H, s), 7.40(1H, d, $J = 4.3\text{ Hz}$), 7.48(1H, br s), 8.17(1H, br s), 8.21-8.28(1H, m), 8.64(1H, s), 9.15(1H, s). MS m/z: 609 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	參考例 X10
47	N-三級丁基-2-{4-[(6-{[(2E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基]胺基}-7-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-3-氟苯氧基}-1,3-噻唑-4-甲醯胺  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.45(9H, s), 2.32(6H, s), 3.18(2H, dd, $J = 5.5, 1.2\text{ Hz}$), 4.08(3H, s), 6.25(1H, d, $J = 15.3\text{ Hz}$), 6.95(1H, s), 7.00-7.08(1H, m), 7.15-7.23(2H, m), 7.30(1H, s), 7.62(1H, s), 7.65(1H, s), 8.17(1H, s), 8.49(1H, t, $J = 8.9\text{ Hz}$), 8.69(1H, s), 9.19(1H, s). MS m/z: 594 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	參考例 X11

【0641】[實施例 48](2E)-N-(4-{2-氯-4-[(4-氟-1-{2-[(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)胺基]-2-側氧基乙基}-1H-吡唑-3-基)氧基]苯胺基}-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯胺

【0642】

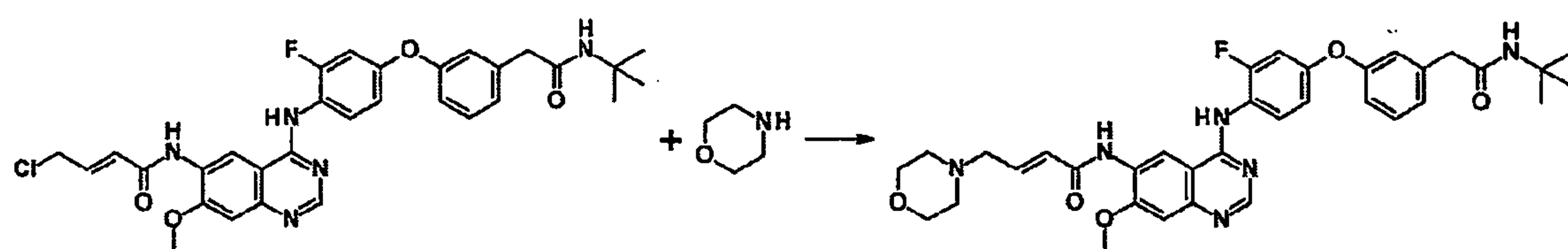


【0643】於(3-{3-氯-4-[(6-{[(2E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯醯基]胺基}-7-甲氧基喹啉-4-基)胺基]苯氧基}-4-氟-1H-吡唑-1-基)乙酸(45.8 mg, 0.0804 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺(0.055 mL, 0.32 mmol)、1-氟-2-甲基丙烷-2-胺鹽酸鹽(12.9 mg, 0.101 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(0.877 mL)溶液中，添加1-[雙(二甲基氨基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎢3-氧化物六氟磷酸鹽(50.1 mg, 0.132 mmol)，並於室溫攪拌3小時。反應液以矽膠管柱層析(甲醇二氯甲烷/甲醇)及胺修飾矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇)純化。將獲得的固體以己烷洗淨後，減壓下使其於60°C乾燥，獲得標題化合物(22.7 mg, 0.0353 mmol, 產率43.9%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.21-1.28(6H, m), 2.20(6H, s), 3.05-3.15(2H, m), 4.01(3H, s), 4.44(2H, d, $J = 47.8$ Hz), 4.65(2H, s), 6.52-6.64(1H, m), 6.71-6.86(1), 7.06-7.16(1H, m), 7.23-7.32(2H, m), 7.44-7.52(1H, m), 7.93-8.07(2H, m), 8.33(1H, s), 8.91(1H, s), 9.62-9.76(2H, m).
MS m/z : 643 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0644】[實施例49](2E)-N-[4-(4-{3-[2-(三級丁基胺基)-2-側氧基乙基]苯氧基}-2-氟苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]-4-(咪啉-4-基)丁-2-烯醯胺

【0645】

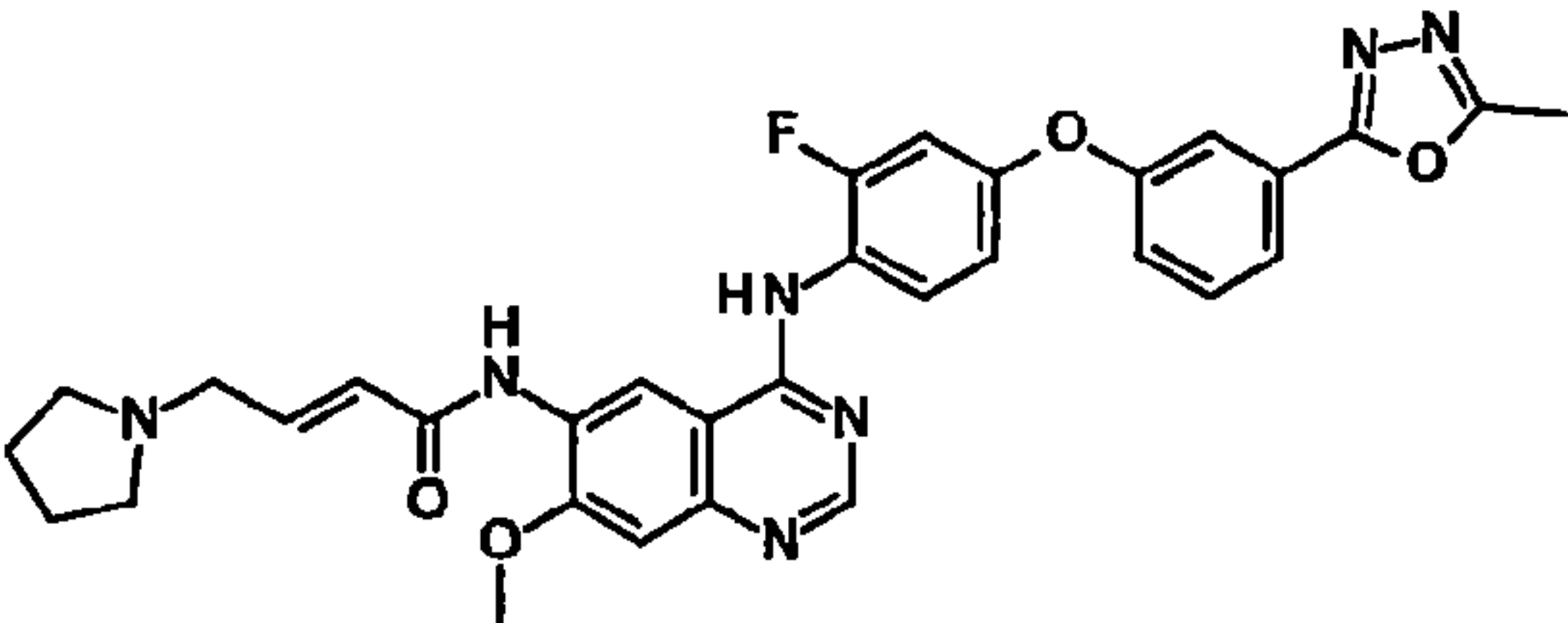
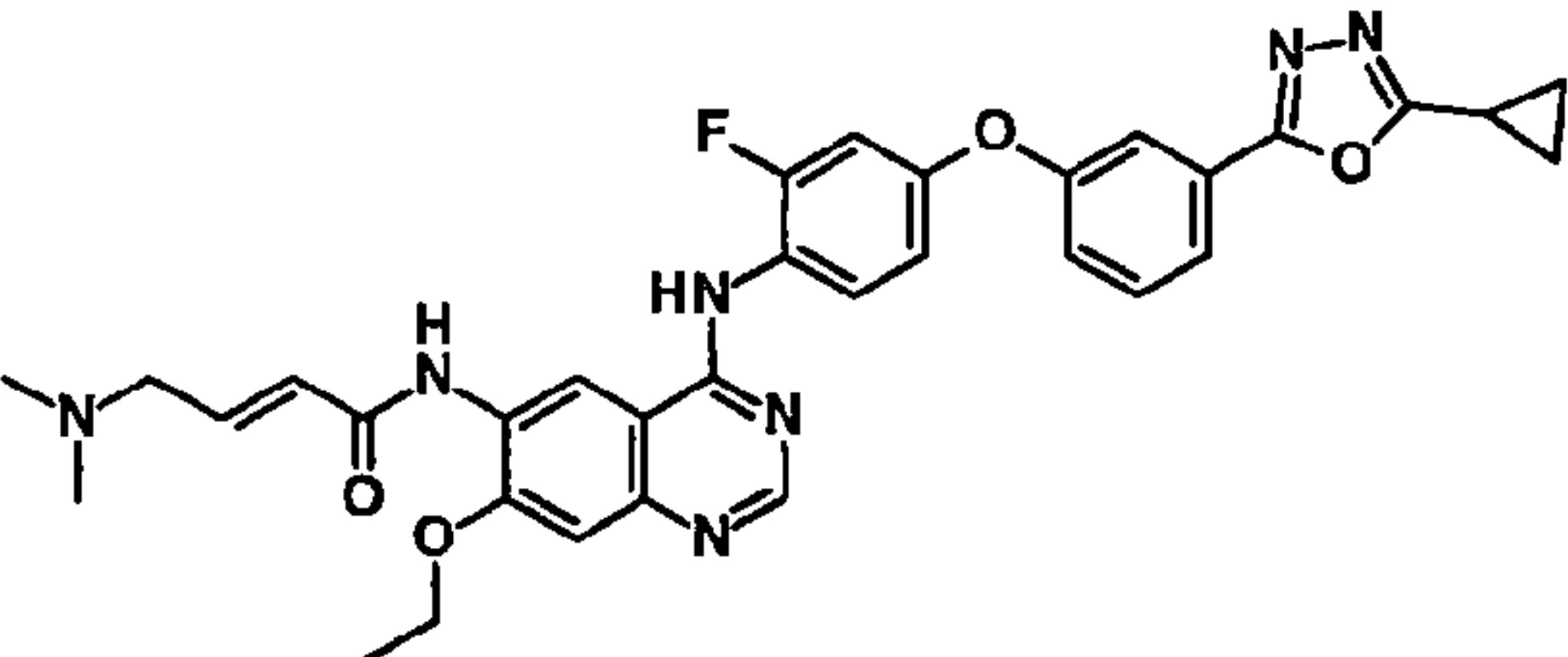


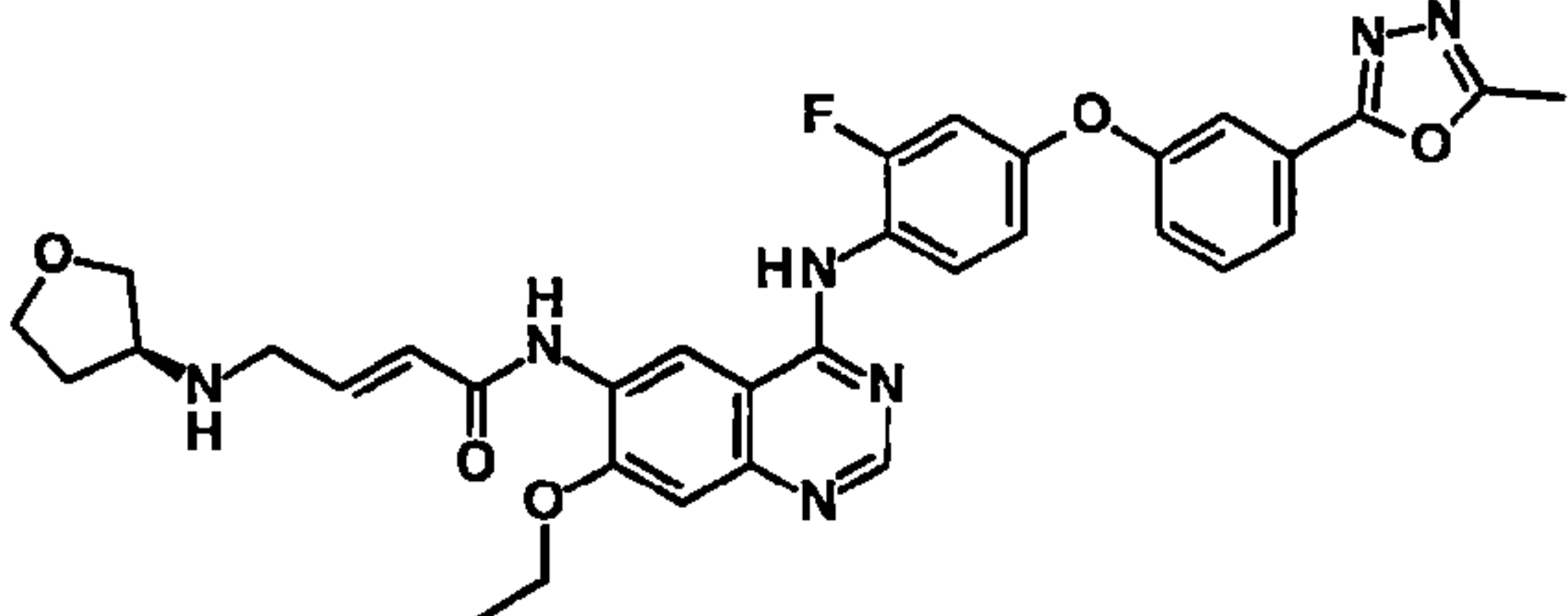
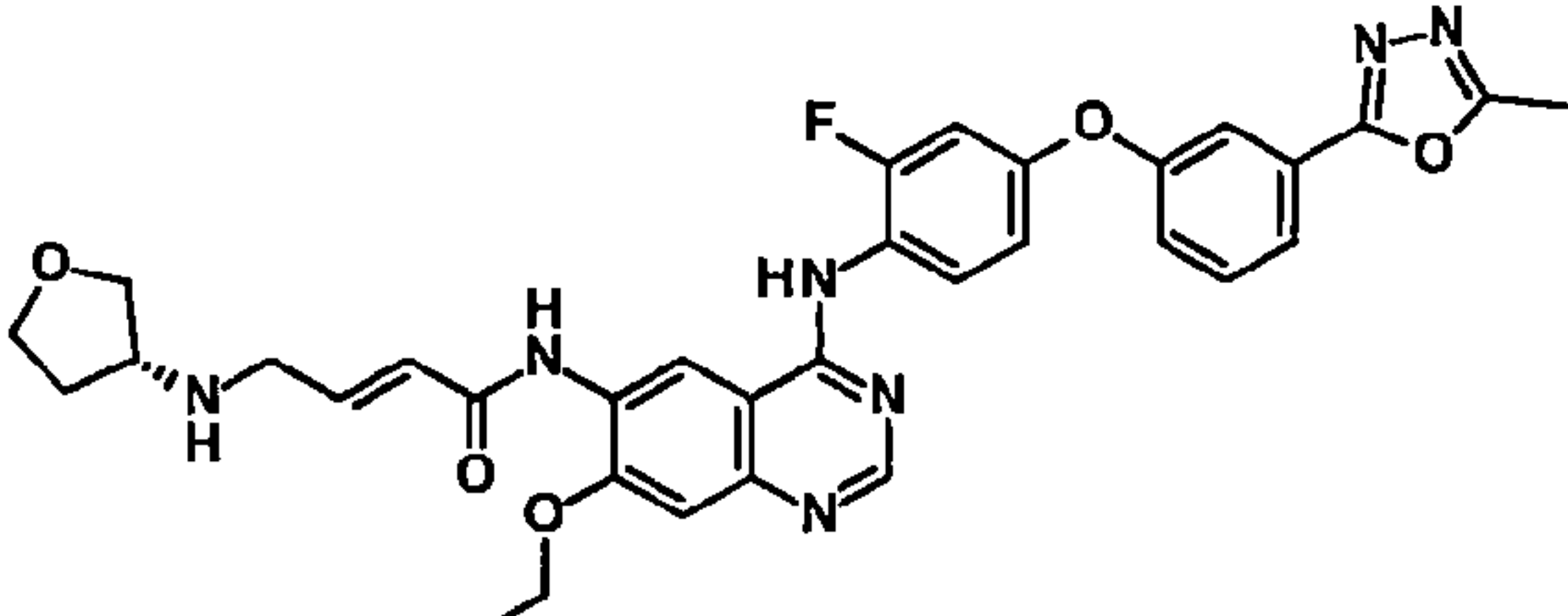
【0646】於(2E)-N-[4-(4-{3-[2-(三級丁基胺基)-2-側氧基乙基]苯氧基}-2-氟苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]-4-氯丁-2-烯醯胺(47.5 mg, 0.0802 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)溶液中添加咪啉(0.0076 mL, 0.088 mmol)；並於室溫攪拌 3 小時。再者，於反應液中添加咪啉(0.0076 mL, 0.088 mmol)，於室溫攪拌 19 小時。反應液以乙酸乙酯稀釋，依序以水、飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鈉使有機層乾燥，過濾後，減壓下濃縮。殘留物以胺基矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇)純化。將粗純化物溶解於乙酸乙酯，添加己烷，濾取析出的固體，減壓下使其於 60℃ 乾燥，藉此獲得標題化合物(41.4 mg, 0.0644 mmol, 產率 80.3%)。

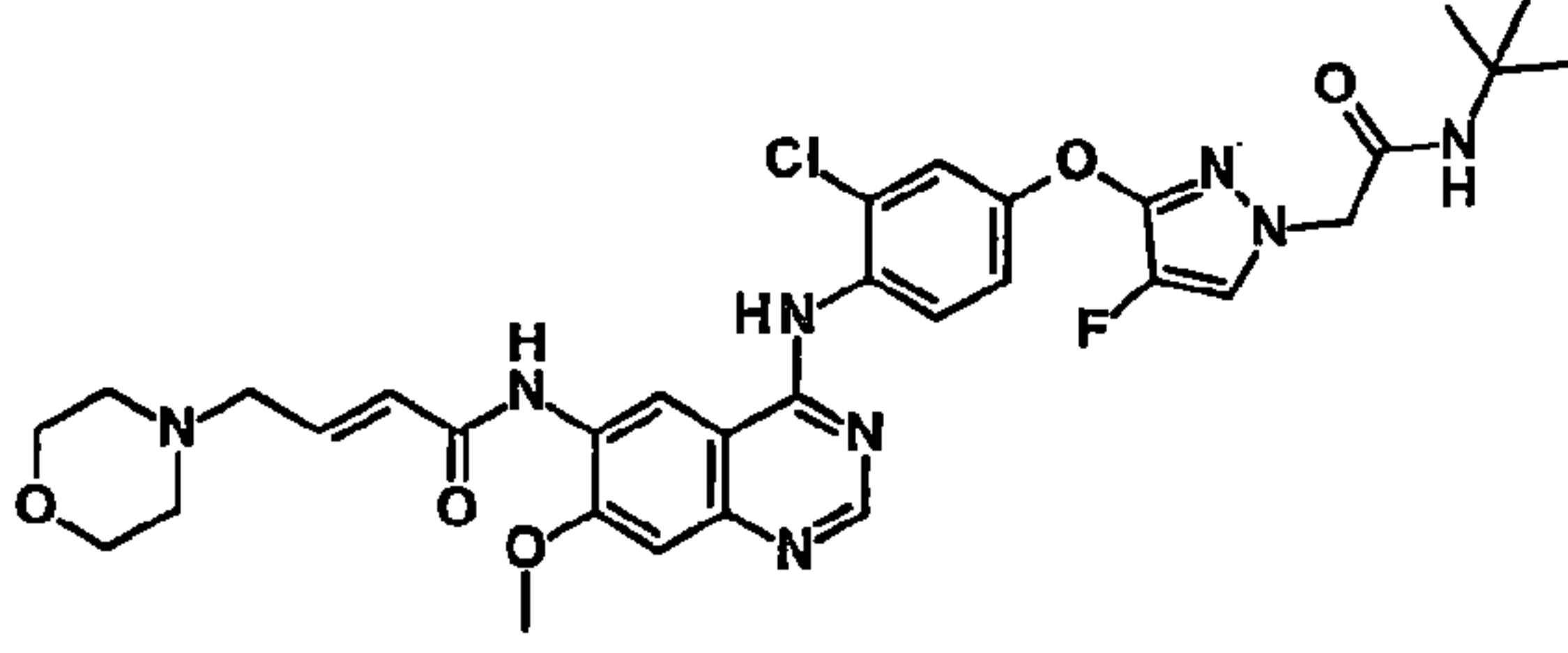
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.23(9H, s), 2.36-2.44(4H, m), 3.09-3.20(2H, m), 3.34-3.44(2H, m), 3.55-3.68(4H, m), 4.01(3H, s), 6.53-6.65(1H, m), 6.72-6.89(2H, m), 6.93-7.11(4H, m), 7.26(1H, s), 7.31-7.53(2H, m), 7.71(1H, s), 8.37(1H, s), 8.90(1H, s), 9.60-9.74(2H, m). MS m/z : 643 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0647】藉由相同的方法，自對應的中間體及胺，合成以下之化合物。

【0648】[表 47]

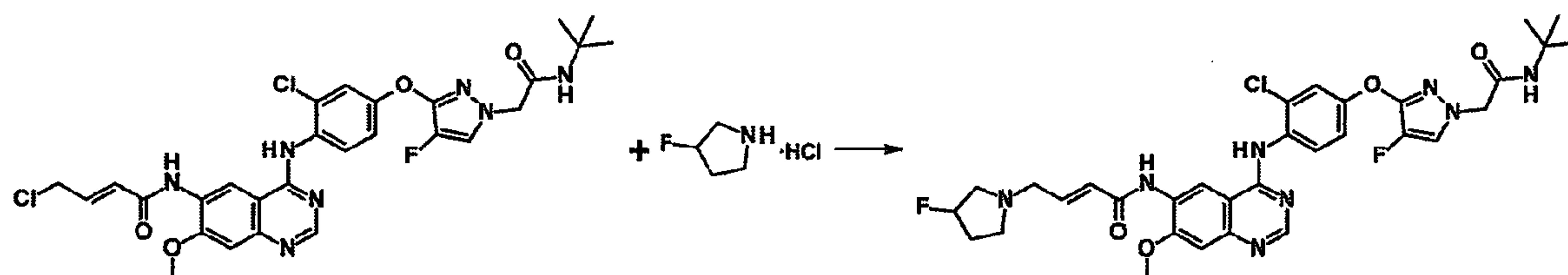
實施例	化合物	中間體
		胺
50	(2E)-N-(4-{2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯胺基}-7-甲氧基喹唑啉-6-基)-4-(吡咯啉-1-基)丁-2-烯醯胺 	參考例 Y2
		吡咯啉
51	(2E)-N-(4-{4-[3-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]-2-氟苯胺基}-7-乙氧基喹唑啉-6-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯胺 	參考例 Y4
		二甲基胺 (四氫呋喃溶液)

52	(2E)-N-(7-乙氧基-4-{2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯胺基}喹唑啉-6-基)-4-[(3S)-四氢呋喃-3-基胺基]丁-2-烯酰胺 	参考例 Y3
	$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}D_6)\delta$: 1.47(3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.64-1.71(1H, m), 1.92-2.01(1H, m), 2.58(3H, s), 3.29-3.37(4H, m), 3.29-3.37(4H, m), 3.41-3.44(1H, m), 3.63-3.69(1H, m), 3.71-3.80(2H, m), 4.29(2H, q, $J = 6.9$ Hz), 6.57(1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.88(1H, dt, $J = 15, 3, 5.1$ Hz), 6.98(1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 7.16(1H, dd, $J = 11.3, 2.8$ Hz), 7.25(1H, s), 7.37-7.40(1H, m), 7.53(1H, t, $J = 8.9$ Hz), 7.56-7.59(1H, m), 7.67(1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.79(1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.39(1H, s), 8.91(1H, s), 9.47(1H, s), 9.70(1H, s). MS m/z: 626 $[\text{M}+\text{H}]^+$. (3S)-3-胺基四氢呋喃	
53	(2E)-N-(7-乙氧基-4-{2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯胺基}喹唑啉-6-基)-4-[(3R)-四氢呋喃-3-基胺基]丁-2-烯酰胺 	参考例 Y3
	$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}D_6)\delta$: 1.47(3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.64-1.71(1H, m), 1.92-2.01(1H, m), 2.58(3H, s), 3.29-3.37(4H, m), 3.29-3.37(4H, m), 3.41-3.44(1H, m), 3.63-3.69(1H, m), 3.71-3.80(2H, m), 4.29(2H, q, $J = 6.9$ Hz), 6.57(1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.88(1H, dt, $J = 15, 3, 5.1$ Hz), 6.98(1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 7.16(1H, dd, $J = 11.3, 2.8$ Hz), 7.25(1H, s), 7.37-7.40(1H, m), 7.53(1H, t, $J = 8.9$ Hz), 7.56-7.59(1H, m), 7.67(1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.79(1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.39(1H, s), 8.91(1H, s), 9.47(1H, s), 9.70(1H, s). MS m/z: 626 $[\text{M}+\text{H}]^+$. (3R)-3-胺基四氢呋喃	

54	(2E)-N-{4-[4-({1-[2-(三級丁基胺基)-2-側氧基乙基]-4-氟-1H-吡啶-3-基}氧基)-2-氯苯胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}-4-(咪啉-4-基)丁-2-烯醯胺  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-\text{D}_6)\delta$: 1.27(9H, s), 2.26-2.52(4H, m), 3.05-3.22(2H, m), 3.50-3.72(4H, m), 4.01(3H, s), 4.59(2H, s), 6.52-6.87(2H, m), 7.06-7.16(1H, m), 7.21-7.33(2H, m), 7.41-7.53(1H, m), 7.82(1H, s), 7.95-8.00(1H, m), 8.35(1H, s), 8.91(1H, s), 9.53-9.90(2H, m). MS m/z: 667 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	參考例 Y5 咪啉
----	---	-----------------------------

【0649】[實施例 55] 外消旋-(2E)-N-{4-[4-({1-[2-(三級丁基胺基)-2-側氧基乙基]-4-氟-1H-吡啶-3-基}氧基)-2-氯苯胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}-4-(3-氟吡咯啉-1-基)丁-2-烯醯胺

【0650】



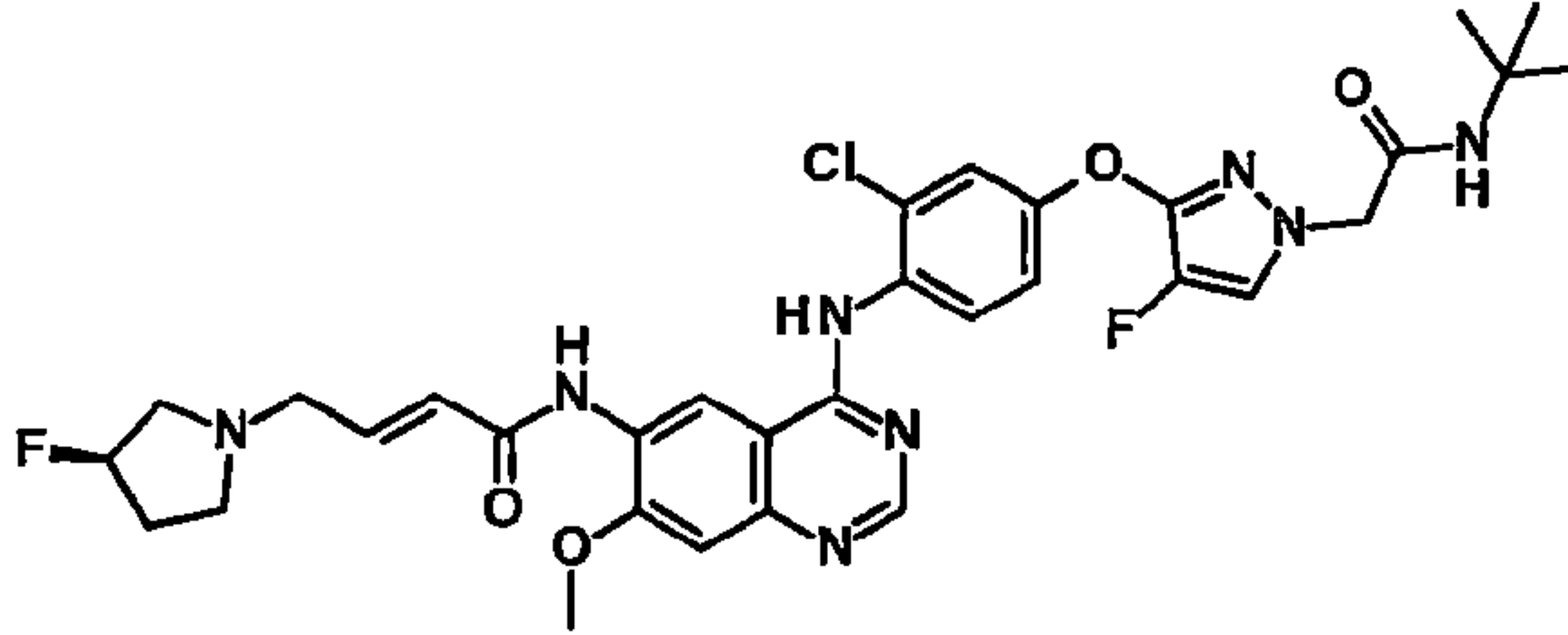
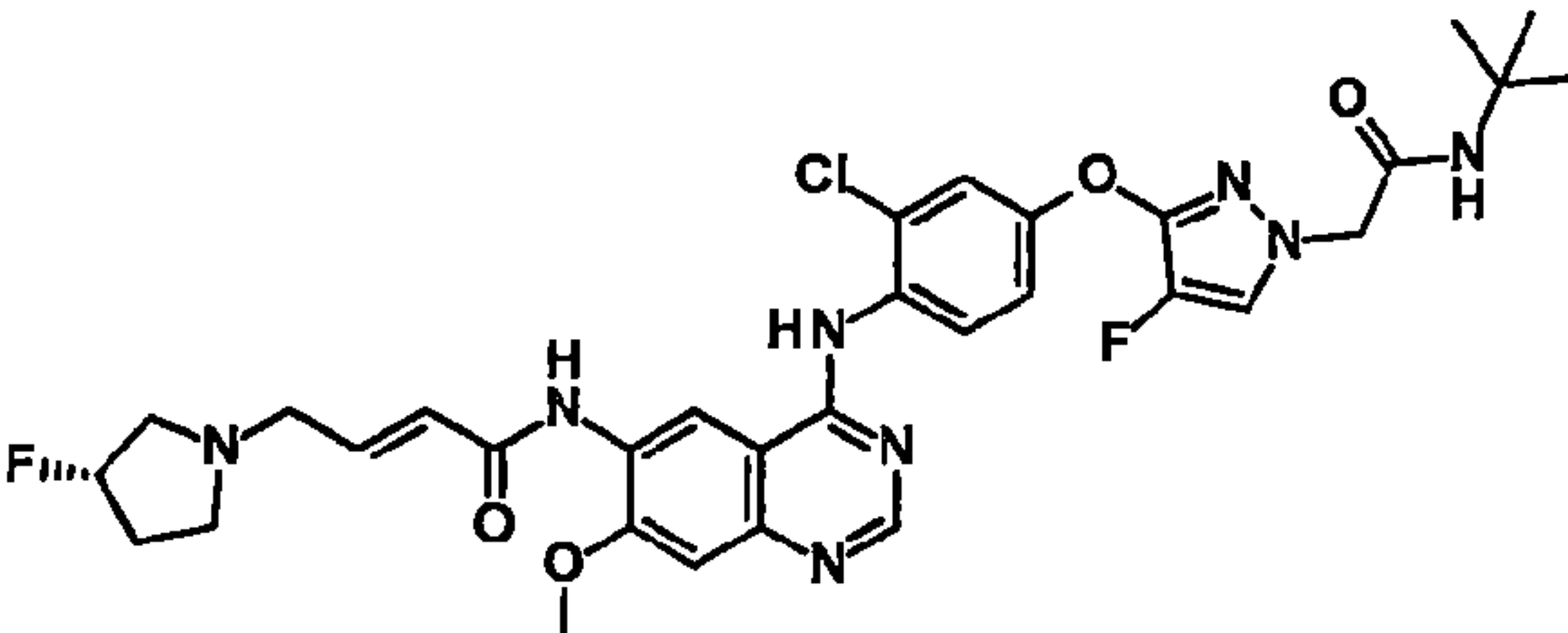
【0651】於(2E)-N-{4-[4-({1-[2-(三級丁基胺基)-2-側氧基乙基]-4-氟-1H-吡啶-3-基}氧基)-2-氯苯胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}-4-氯丁-2-烯醯胺(48.2 mg, 0.0782 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺(0.0244 mL, 0.143 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)溶液中添加 3-氟吡咯啉鹽酸鹽(20.9 mg, 0.166 mmol)，並於室溫攪拌 15 小時。將反應液升溫至 60℃並攪拌 4 小時。反應液以乙酸乙酯稀釋，依序以水、飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鈉使有機層乾燥，過濾後，減壓下濃縮。殘留物以胺基

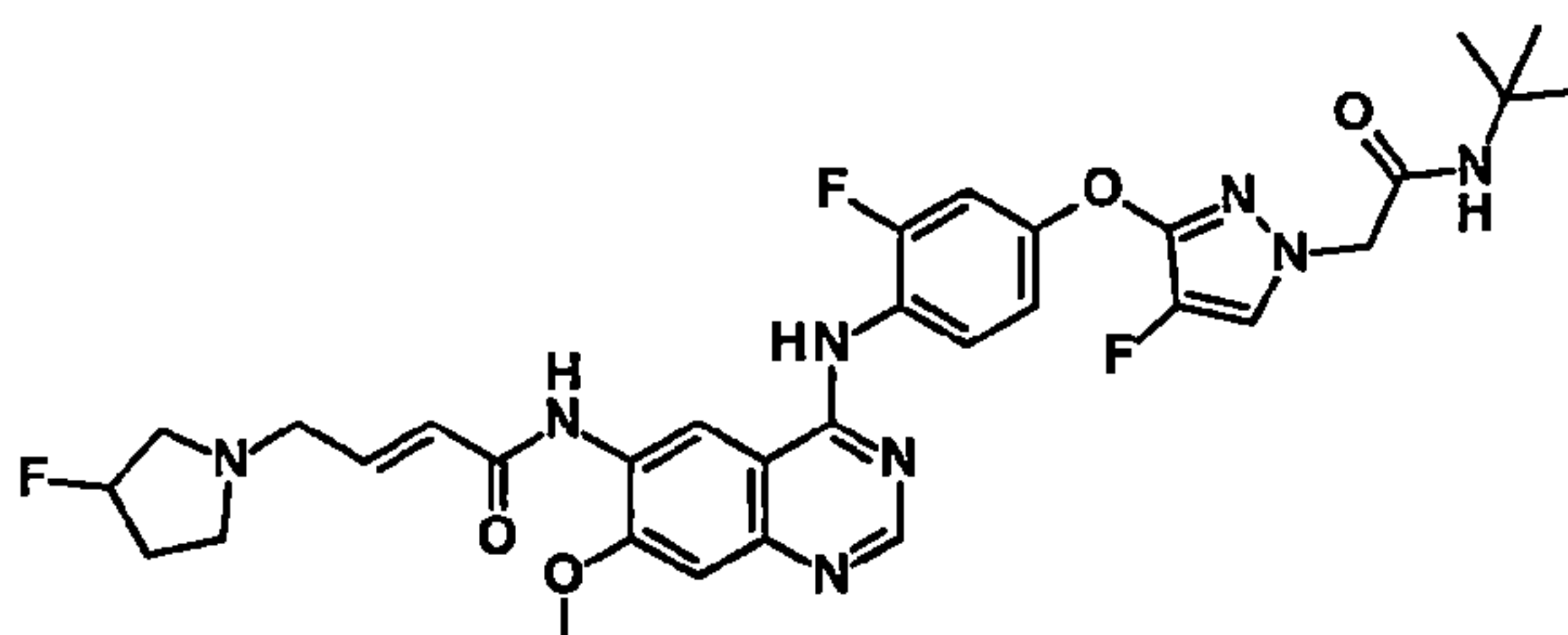
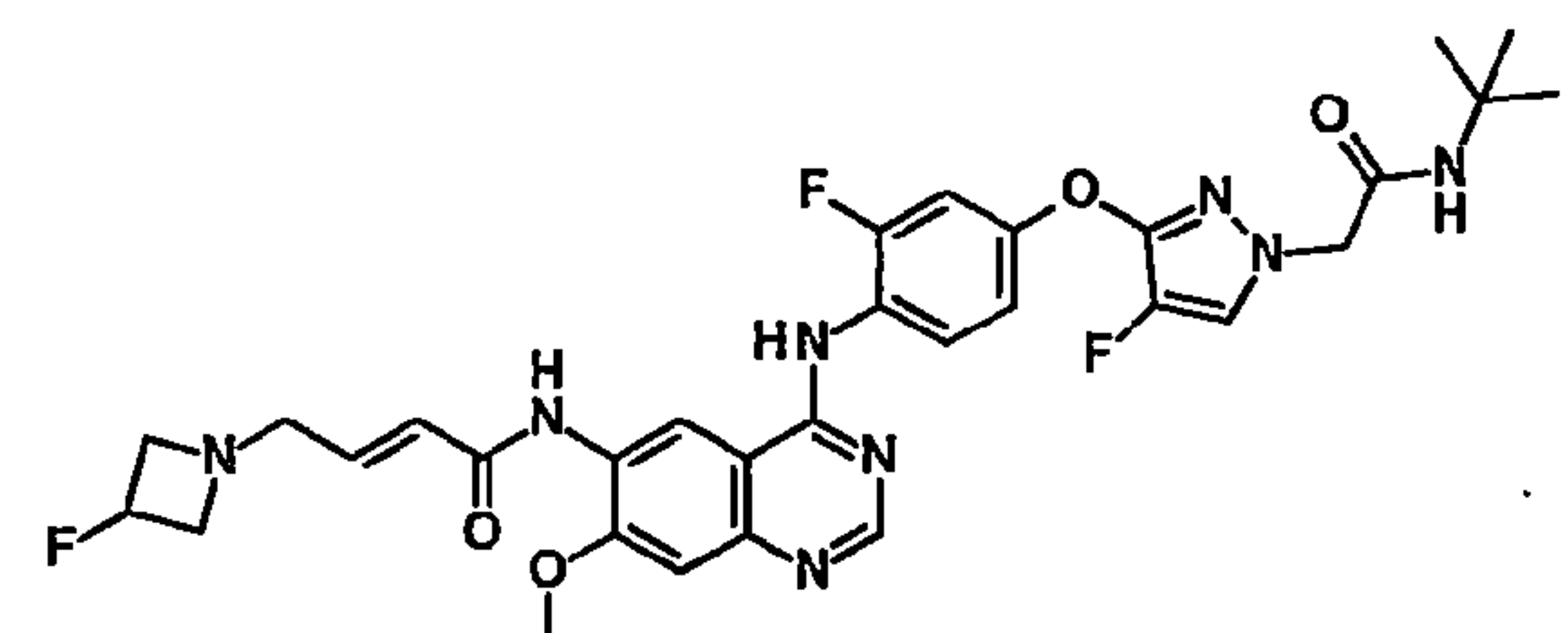
矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇)及矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇)純化。使粗純化物溶解於少量之乙酸乙酯後，添加己烷，並濾取析出的固體。減壓下於 60 °C 乾燥，獲得標題化合物(30.2 mg, 0.0451 mmol, 產率 57.7%)。

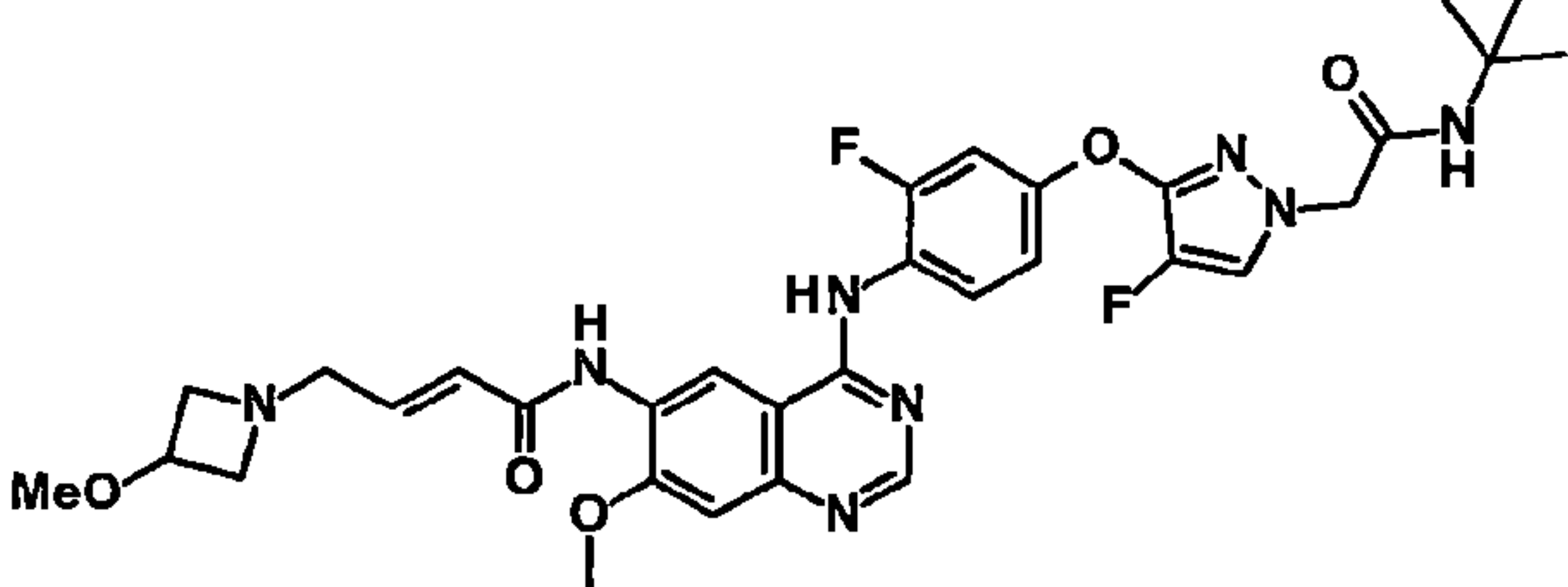
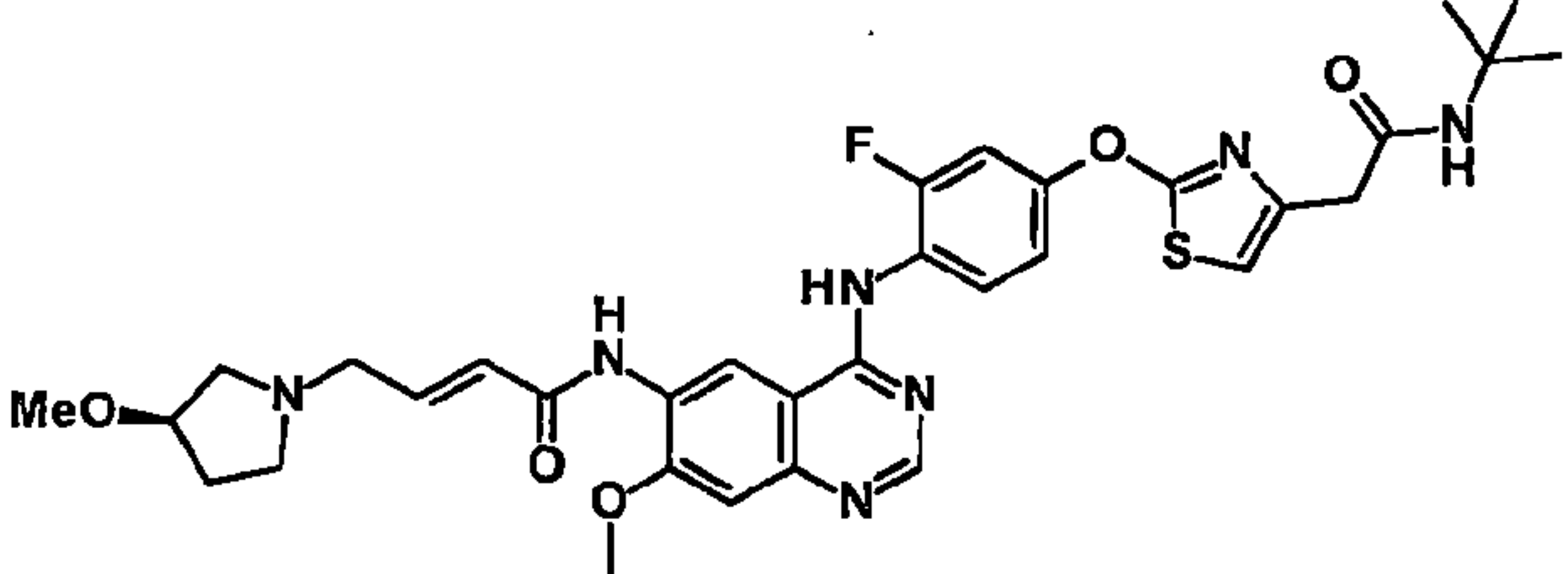
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$: 1.35(9H, s), 1.95-2.35(2H, m), 2.50-2.62(1H, m), 2.68-2.87(1H, m), 2.95-3.16(2H, m), 3.39-3.48(2H, m), 4.09(3H, s), 4.62(2H, s), 5.10-5.36(1H, m), 6.50-6.65(1H, m), 6.97-7.07(1H, m), 7.12-7.20(1H, m), 7.24(1H, s), 7.31-7.36(1H, m), 7.57-7.89(3H, m), 8.33(1H, s), 9.01(1H, s). MS m/z : 669 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

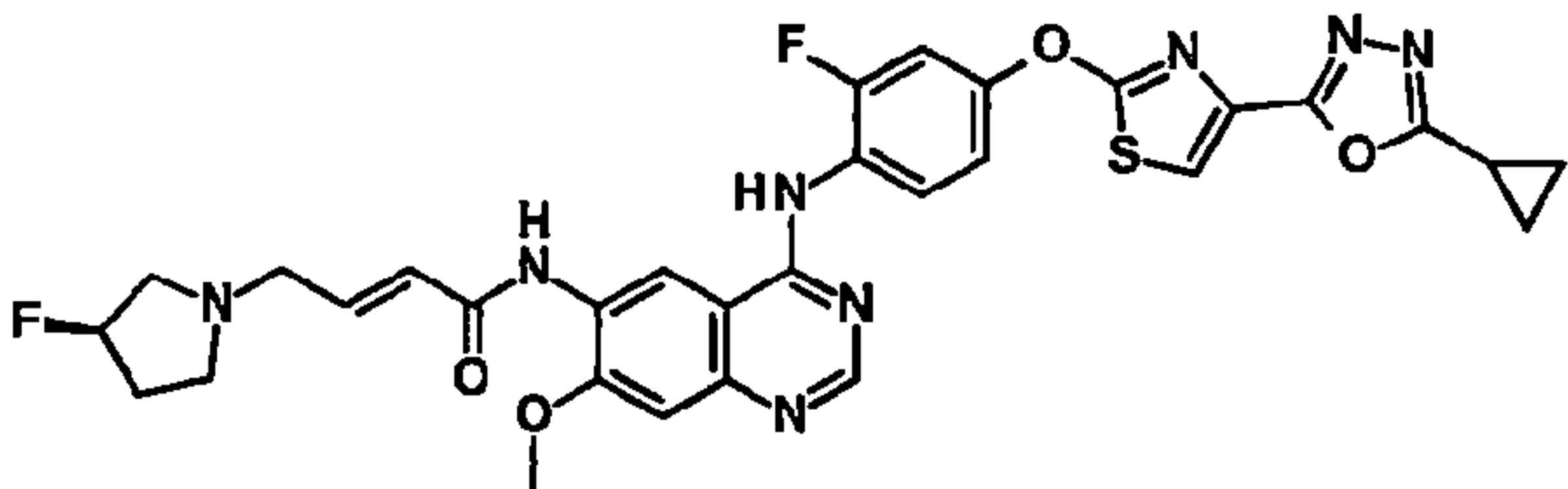
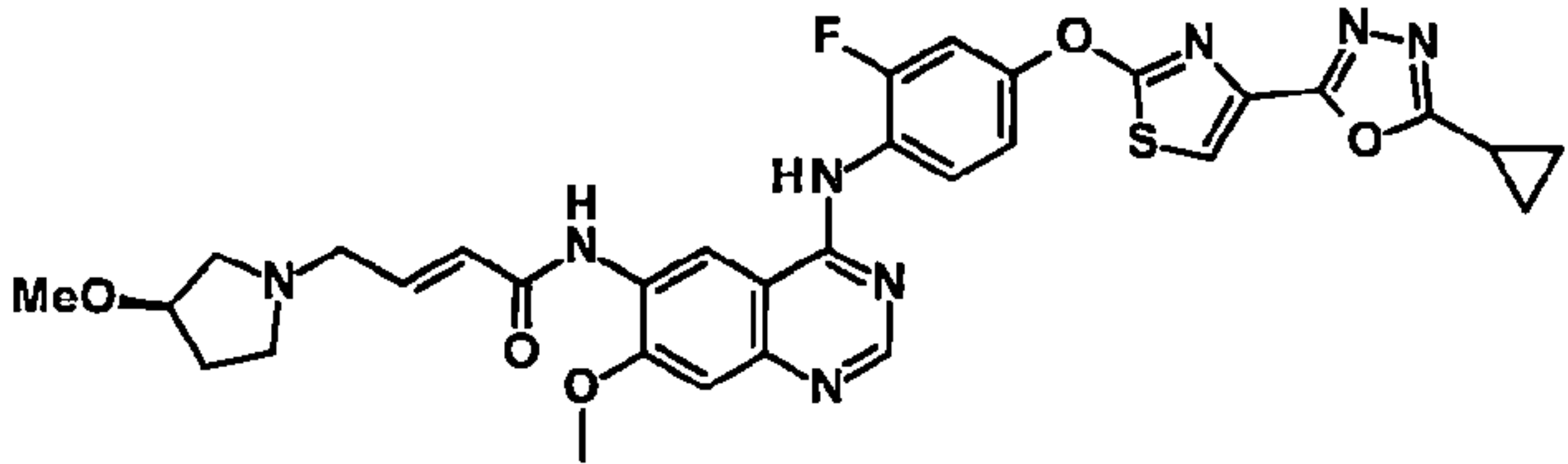
【0652】藉由相同的方法，自對應的中間體及胺，合成以下之化合物。

【0653】[表 48]

實施例	化合物	中間體
		胺
56	(2E)-N-{4-[4-({1-[2-(三級丁基胺基)-2-側氧基乙基]-4-氟-1H-吡唑-3-基}氧基)-2-氯苯胺基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}-4-[(3R)-3-氟吡咯啉-1-基]丁-2-烯醯胺 	參考例 Y5
		(3R)-3-氟吡咯啉鹽酸鹽
57	(2E)-N-{4-[4-({1-[2-(三級丁基胺基)-2-側氧基乙基]-4-氟-1H-吡唑-3-基}氧基)-2-氯苯胺基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}-4-[(3S)-3-氟吡咯啉-1-基]丁-2-烯醯胺 	參考例 Y5
		(3S)-3-氟吡咯啉鹽酸鹽

58	外消旋-(2E)-N-{4-[4-({1-[2-(三級丁基胺基)-2-側氧基乙基]-4-氟-1H-吡唑-3-基}氧基)-2-氟苯胺基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}-4-(3-氟吡咯啉-1-基)丁-2-烯醯胺  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.33(9H, s), 2.04-2.29(2H, m), 2.46-2.54(1H, m), 2.67-2.82(1H, m), 2.94-3.08(2H, m), 3.37-3.41(2H, m), 4.08(3H, s), 4.50(2H, s), 5.13-5.31(1H, m), 5.96(1H, br s), 6.28(1H, dd, J = 14.0, 1.8 Hz), 6.97-7.12(3H, m), 7.28(1H, s), 7.40(1H, d, J = 4.9 Hz), 7.50(1H, br s), 8.16(1H, br s), 8.20-8.27(1H, m), 8.64(1H, s), 9.15(1H, s). MS m/z: 653 [M+H]⁺.	參考例 Y6
59	(2E)-N-{4-[4-({1-[2-(三級丁基胺基)-2-側氧基乙基]-4-氟-1H-吡唑-3-基}氧基)-2-氟苯胺基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}-4-(3-氟吡啶-1-基)丁-2-烯醯胺  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.33(9H, s), 3.21-3.34(2H, m), 3.37-3.41(2H, m), 3.71-3.81(2H, m), 4.08(3H, s), 4.50(2H, s), 5.09-5.29(1H, m), 5.96(1H, br s), 6.16-6.23(1H, m), 6.91-7.04(3H, m), 7.28(1H, s), 7.40(1H, d, J = 4.9 Hz), 7.50(1H, br s), 8.14(1H, br s), 8.20-8.27(1H, m), 8.64(1H, s), 9.14(1H, s). MS m/z: 639 [M+H]⁺.	參考例 Y6
60	(2E)-N-{4-[4-({1-[2-(三級丁基胺基)-2-側氧基乙基]-4-氟-1H-吡唑-3-基}氧基)-2-氟苯胺基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}-4-(3-甲氧基吡啶-1-基)丁-2-烯醯胺	參考例 Y6

	 ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.33(9H, s), 3.01-3.08(2H, m), 3.29(3H, s), 3.33-3.39(2H, m), 3.66-3.73(2H, m), 4.07(3H, s), 4.08-4.13(1H, m), 4.50(2H, s), 5.96(1H, br s), 6.16-6.23(1H, m), 6.90-7.04(3H, m), 7.28(1H, s), 7.40(1H, d, J = 4.3 Hz), 7.49(1H, br s), 8.14(1H, br s), 8.20-8.27(1H, m), 8.64(1H, s), 9.14(1H, s). MS m/z: 651 [M+H]⁺.	3-甲氧基 吡啶
61	(2E)-N-{4-[4-({4-[2-(三級丁基胺基)-2-側氧基乙基]-1,3-噁唑-2-基}氧基)-2-氟苯胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}-4-[(3R)-3-甲氧基吡咯啉-1-基]丁-2-烯醯胺 	參考例 Y7
	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.33(9H, s), 1.86-1.99(1H, m), 2.10-2.22(1H, m), 2.55-2.66(1H, m), 2.74-2.84(2H, m), 2.85-2.96(1H, m), 3.34(3H, s), 3.37-3.44(2H, m), 3.47(2H, s), 3.94-4.04(1H, m), 4.11(3H, s), 6.33(1H, d, J = 15.2 Hz), 6.50(1H, br s), 6.65(1H, s), 7.05-7.25(3H, m), 7.32(1H, s), 7.68(1H, br s), 8.23(1H, br s), 8.36-8.52(1H, m), 8.69(1H, s), 9.19(1H, s). MS m/z: 664 [M+H]⁺.	(3R)-3-甲 氧基吡咯 啉鹽酸鹽
62	(2E)-N-[4-(4-{[4-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,3-噁唑-2-基]氧基}-2-氟苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]-4-[(3R)-3-氟吡咯啉-1-基]丁-2-烯醯胺	參考例 Y8

	 ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.11-1.32(4H, m), 1.99-2.35(3H, m), 2.45-2.57(1H, m), 2.68-2.84(1H, m), 2.92-3.10(2H, m), 3.37-3.45(2H, m), 4.08(3H, s), 5.11-5.35(1H, m), 6.25-6.36(1H, m), 7.04-7.12(1H, m), 7.20-7.28(2H, m), 7.30(1H, s), 7.62-7.74(2H, m), 8.19(1H, br s), 8.47-8.56(1H, m), 8.69(1H, s), 9.18(1H, s). MS m/z: 647 [M+H]⁺.	(3R)-3-氟吡咯啉鹽酸鹽
63	(2E)-N-[4-(4-{[4-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,3-噻唑-2-基]氧基}-2-氟苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]-4-[(3R)-3-甲氧基吡咯啉-1-基]丁-2-烯醯胺  ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.11-1.36(4H, m), 1.82-1.95(1H, m), 2.06-2.29(2H, m), 2.45-2.56(1H, m), 2.65-2.92(3H, m), 3.32(3H, s), 3.33-3.39(2H, m), 3.92-4.00(1H, m), 4.08(3H, s), 6.29(1H, d, J = 15.2 Hz), 7.02-7.13(1H, m), 7.19-7.31(3H, m), 7.66(1H, s), 7.73(1H, br s), 8.20(1H, br s), 8.43-8.54(1H, m), 8.68(1H, s), 9.17(1H, s). MS m/z: 659 [M+H]⁺.	參考例 Y8 (3R)-3-甲氧基吡咯啉鹽酸鹽

【0654】[實施例 64] 3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯醯基)哌啶-4-基]氧基}噻唑啉-4-基)胺基]苯氧基}-N-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-1H-吡啶-1-甲醯胺之結晶

【0655】在室溫於實施例 5 記載之化合物(7.95 g, 12.8 mmol)中添加乙酸乙酯(64 mL)、己烷(32 mL)。濾取析出的結晶，以己烷/乙酸乙酯=2:1 之混合溶劑洗淨後，於 60℃減壓乾燥 5 小時而獲得標題結晶。對於本結晶，進行粉末 X 射線繞射測定及元素分析。

元素分析實測值；C: 59.61%、H: 5.42%、N: 15.60%、F: 5.93%

表 49 記載粉末 X 射線繞射光譜中的繞射角(2θ)、晶格間距(d 值)、及相對強度。

【0656】[表 49]

波峰 編號	2θ	d 值	相對 強度	波峰 編號	2θ	d 值	相對 強度
1	5.78	15.28	99	6	19.90	4.46	69
2	15.48	5.72	28	7	20.42	4.35	17
3	16.38	5.41	100	8	20.82	4.26	30
4	17.24	5.14	45	9	22.04	4.03	29
5	19.28	4.60	15	10	24.50	3.63	30

【0657】[實施例 65] 1-{4-[(4-{2-氯-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯胺基}-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮之結晶

【0658】於實施例 13 記載之化合物(18.0 g, 29.4 mmol)中添加 2-丙醇(120 mL)，於 50℃攪拌 30 分鐘後，添加水(120 mL)，於 50℃攪拌 15 分鐘，於室溫攪拌 1 小時。濾取析出的結晶，於 60℃減壓乾燥而獲得標題結晶。針對本結晶，進行粉末 X 射線繞射測定及元素分析。

元素分析實測值；C: 61.01%、H: 5.12%、N: 13.21%、C1: 5.76%

表 50 記載粉末 X 射線繞射光譜中的繞射角(2θ)、晶格間距(d 值)、及相對強度。

【0659】[表 50]

波峰 編號	2θ	d 值	相對 強度	波峰 編號	2θ	d 值	相對 強度
1	4.26	20.72	51	6	17.60	5.04	23
2	8.66	10.20	55	7	19.08	4.65	16
3	13.64	6.49	45	8	22.10	4.02	77
4	14.34	6.17	43	9	23.02	3.86	100
5	14.98	5.91	99	10	25.88	3.44	56

【0660】[實施例 66] 1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮之結晶

【0661】於實施例 27 記載之化合物(143 g, 233 mmol)中添加 2-丙醇(1 L)並攪拌後，減壓下餾除 2-丙醇。進一步重複此操作 3 次後，於殘留物中添加 2-丙醇(1 L)並攪拌。濾取析出的結晶，以 2-丙醇洗淨，獲得標題結晶。針對本結晶，進行粉末 X 射線繞射測定及元素分析。

元素分析實測值；C: 59.88%、H: 5.06%、N: 15.32%、F: 5.99%

表 51 記載粉末 X 射線繞射光譜中的繞射角(2θ)、晶格間距(d 值)、及相對強度。

【0662】[表 51]

波峰 編號	2θ	d 值	相對 強度	波峰 編號	2θ	d 值	相對 強度
1	8.08	10.93	90	6	15.44	5.73	67
2	10.32	8.56	100	7	19.76	4.49	34
3	12.90	6.86	33	8	23.60	3.77	35
4	13.48	6.56	32	9	24.24	3.67	53
5	13.82	6.40	32	10	25.90	3.44	48

【0663】[實施例 67] 1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮之結晶

【0664】於實施例 28 記載之化合物(24.77 g, 41.59 mmol)中添加乙醇(100 mL)，並將獲得的懸浮液於超音波照射下攪拌 30 分鐘後，濾取析出的結晶，以乙醇(50 mL)洗淨，於 40℃整夜乾燥而獲得標題結晶。針對本結晶，進行粉末 X 射線繞射測定及元素分析。

元素分析實測值；C: 62.45%、H: 5.71%、N: 15.21%、F: 3.01%

表 52 記載粉末 X 射線繞射光譜中的繞射角(2θ)、晶格間距(d 值)、及相對強度。

【0665】[表 52]

波峰 編號	2θ	d 值	相對 強度	波峰 編號	2θ	d 值	相對 強度
1	8.14	10.85	58	6	15.92	5.56	38
2	10.56	8.37	100	7	19.30	4.60	32
3	13.10	6.75	25	8	20.18	4.40	42
4	15.16	5.84	28	9	23.92	3.72	39
5	15.50	5.71	20	10	25.54	3.48	19

【0666】[實施例 68] N-三級丁基-3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯基)哌啶-4-基]氧基}喹啉-4-基)胺基]苯氧基}-1H-吡啶-1-甲酰胺 甲磺酸鹽

【0667】於實施例 4 記載之化合物(20.19 mg, 32.34 μmol)中於室溫添加 1.0 mol/L 之甲磺酸水溶液(34.0 μL, 1.05eq.)、水(168μL)。於 40℃整夜攪拌後，於室溫攪拌約 30 分鐘，濾取析出的結晶，於室溫整夜乾燥而獲得標題化合物。針對本結晶，進行粉末 X 射線繞射測定。

元素分析實測值；C: 50.87%、H: 5.25%、N: 12.78%、F: 4.14%、S: 4.06%

表 53 記載粉末 X 射線繞射光譜中的繞射角(2θ)、晶格間

距(d 值)、及相對強度。

【0668】[表 53]

波峰 編號	2θ	d 值	相對 強度	波峰 編號	2θ	d 值	相對 強度
1	6.72	13.14	100	6	17.92	4.95	25
2	8.38	10.54	37	7	19.02	4.66	30
3	11.10	7.96	34	8	21.66	4.10	38
4	13.62	6.50	45	9	22.40	3.97	40
5	16.28	5.44	55	10	25.64	3.47	30

【0669】[實施例 69] 3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯醯基)哌啶-4-基]氧基}喹啉-4-基)胺基]苯氧基}-N-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-1H-吡啶-1-甲醯胺 1,5-萘二磺酸鹽

【0670】於實施例 5 記載之化合物(301.21 mg, 484.55 μmol)中於室溫添加乙醇(753 μL)、0.802 mol/L 之 1,5-萘二磺酸水溶液(317 μL, 0.525 eq.)、水(436 μL)。於 40℃整夜攪拌後，於室溫攪拌約 30 分鐘，濾取析出的結晶，於室溫整夜乾燥而獲得標題化合物。針對本結晶，進行粉末 X 射線繞射測定及元素分析。

元素分析實測值; C: 56.14%、H: 5.02%、N: 13.00%、F: 5.31%、S: 3.62%

表 54 記載粉末 X 射線繞射光譜中的繞射角(2θ)、晶格間距(d 值)、及相對強度。

【0671】[表 54]

波峰 編號	2θ	d 值	相對 強度	波峰 編號	2θ	d 值	相對 強度
1	5.74	15.38	100	6	18.72	4.74	20
2	10.32	8.56	20	7	19.60	4.53	23
3	11.58	7.64	48	8	20.84	4.56	33
4	14.62	6.05	27	9	22.96	3.87	27
5	14.94	5.92	22	10	26.42	3.37	19

【0672】[實施例 70] 1-{4-[(4-{2-氯-4-[3-(5-甲基-

1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯胺基}-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮 甲磺酸鹽

【0673】於實施例 13 記載之化合物(20.13 mg, 31.90 μmol)中，於室溫添加 1.000 mol/L 之甲磺酸水溶液(33.5 μL, 1.05eq.)、水(168 μL)。於 40℃整夜攪拌後，於室溫攪拌約 30 分鐘，濾取析出的結晶，於室溫整夜乾燥而獲得標題化合物。針對本結晶，進行粉末 X 射線繞射測定及元素分析。

元素分析實測值；C: 55.71%、H: 4.79%、N: 11.62%、Cl: 4.97%、S: 3.36%

表 55 記載粉末 X 射線繞射光譜中的繞射角(2θ)、晶格間距(d 值)、及相對強度。

【0674】[表 55]

波峰編號	2θ	d 值	相對強度	波峰編號	2θ	d 值	相對強度
1	3.56	24.80	56	6	20.26	4.38	14
2	7.24	12.20	100	7	21.88	4.06	19
3	15.02	5.89	14	8	22.92	3.88	20
4	16.84	5.26	33	9	25.76	3.46	12
5	17.68	5.01	13	10	27.08	3.29	11

【0675】[實施例 71] 1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 苯磺酸鹽

【0676】於實施例 27 記載之化合物(20.72 mg, 33.77 μmol)中，於室溫添加乙醇(41 μL)、0.998 mol/L 之苯磺酸水溶液(35.5 μL, 1.05eq.)、水(130 μL)。於 40℃整夜攪拌後，於室溫攪拌約 30 分鐘，濾取析出的結晶，於室溫整夜乾燥而獲得標題化合物。針對本結晶，進行粉末 X 射線繞射測定及元素分析。

元素分析實測值；C: 57.22%、H: 4.79%、N: 12.30%、
F: 4.84%、S: 4.01%

表 56 記載粉末 X 射線繞射光譜中的繞射角(2θ)、晶格間
距(d 值)、及相對強度。

【0677】[表 56]

波峰 編號	2θ	d 值	相對 強度	波峰 編號	2θ	d 值	相對 強度
1	6.22	14.20	100	6	19.58	4.53	47
2	12.16	7.27	29	7	20.58	4.31	58
3	13.60	6.51	35	8	21.06	4.21	47
4	16.26	5.45	49	9	23.30	3.81	48
5	18.50	4.79	74	10	25.76	3.46	81

【0678】[實施例 72] 1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(5-氟-6-甲
基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-
6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 酒石酸鹽

【0679】於實施例 27 記載之化合物(20.21 mg, 32.94
μmol)中，於室溫添加乙醇(40 μL)、1.000 mol/L 之酒石酸水
溶液(40 μL, 1.05eq.)、水(127 μL)。於 40℃整夜攪拌後，於
室溫攪拌約 30 分鐘，濾取析出的結晶，於室溫整夜乾燥而獲得
標題化合物。針對本結晶，進行粉末 X 射線繞射測定及元素分
析。

元素分析實測值；C: 51.96%、H: 5.01%、N: 11.64%、
F: 4.58%

表 57 記載粉末 X 射線繞射光譜中的繞射角(2θ)、晶格間
距(d 值)、及相對強度。

【0680】[表 57]

波峰 編號	2θ	d 值	相對 強度	波峰 編號	2θ	d 值	相對 強度
1	3.58	24.66	100	6	24.98	3.56	55
2	14.50	6.10	64	7	25.76	3.46	51
3	16.50	5.37	56	8	26.12	3.41	53
4	24.28	3.66	62	9	26.60	3.35	48
5	24.70	3.60	53	10	27.40	3.29	55

【0681】[實施例 73] 1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 檸檬酸鹽

【0682】於實施例 27 記載之化合物(20.57 mg, 33.52 μmol)中，於室溫添加乙醇(41 μL)、1.000 mol/L 之檸檬酸水溶液(35.2 μL, 1.05eq.)、水(129 μL)。於 40℃整夜攪拌後，於室溫攪拌約 30 分鐘，濾取析出的結晶，於室溫整夜乾燥而獲得標題化合物。針對本結晶，進行粉末 X 射線繞射測定及元素分析。

元素分析實測值；C: 55.11%、H: 4.79%、N: 11.92%、F: 4.55%

表 58 記載粉末 X 射線繞射光譜中的繞射角(2θ)、晶格間距(d 值)、及相對強度。

【0683】[表 58]

波峰 編號	2θ	d 值	相對 強度	波峰 編號	2θ	d 值	相對 強度
1	7.36	12.00	32	6	17.56	5.05	100
2	8.74	10.11	53	7	19.02	4.66	44
3	13.62	6.50	25	8	19.44	4.56	32
4	15.32	5.78	25	9	21.28	4.17	74
5	16.32	5.43	80	10	25.02	3.56	40

【0684】[實施例 74] 1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧

基} 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮 鹽酸鹽

【0685】於實施例 28 記載之化合物(20.24 mg, 31.56 μmol)中，於室溫添加乙醇(40 μL)、1.004 mol/L 之鹽酸(33.0 μL , 1.05eq.)、水(129 μL)。於 40℃整夜攪拌後，於室溫攪拌約 30 分鐘，濾取析出的結晶，於室溫整夜乾燥而獲得標題化合物。針對本結晶，進行粉末 X 射線繞射測定及元素分析。

元素分析實測值；C: 54.64%、H: 5.59%、N: 13.91%、Cl: 4.43%、F: 2.72%

表 59 記載粉末 X 射線繞射光譜中的繞射角(2 θ)、晶格間距(d 值)、及相對強度。

【0686】[表 59]

波峰編號	2 θ	d 值	相對強度	波峰編號	2 θ	d 值	相對強度
1	5.28	16.72	25	6	12.60	7.02	23
2	5.98	14.77	17	7	13.48	6.56	18
3	7.70	11.47	22	8	16.68	5.31	18
4	8.28	10.67	100	9	17.66	5.02	18
5	10.64	8.31	41	10	20.80	4.27	24

【0687】[實施例 75] 1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基} 苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基} 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮 1,5-萘二磺酸鹽

【0688】於實施例 28 記載之化合物(20.08 mg, 31.31 μmol)中，於室溫添加乙醇(40 μL)、1.000 mol/L 之 1,5-萘二磺酸水溶液(32.9 μL , 1.05eq.)、水(128 μL)。於 40℃整夜攪拌後，於室溫攪拌約 30 分鐘，濾取析出的結晶，於室溫整夜乾燥而獲得標題化合物。針對本結晶，進行粉末 X 射線繞射測定及元素分析。

元素分析實測值；C: 57.41%、H: 4.82%、N: 12.57%、

F: 2.64%、S: 4.35%

表 60 記載粉末 X 射線繞射光譜中的繞射角(2θ)、晶格間距(d 值)、及相對強度。

【0689】[表 60]

波峰 編號	2θ	d 值	相對 強度	波峰 編號	2θ	d 值	相對 強度
1	8.50	10.39	100	6	19.52	4.54	20
2	13.98	6.33	21	7	20.04	4.43	21
3	15.56	5.69	21	8	25.16	3.54	15
4	16.94	5.23	43	9	25.44	3.50	17
5	18.28	4.85	21	10	26.10	3.41	20

【0690】[實施例 76] 1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 檸檬酸鹽

【0691】於實施例 28 記載之化合物(20.23 mg, 31.55 μmol)中，於室溫添加乙醇(40 μL)、1.000 mol/L 之檸檬酸水溶液(33.1 μL, 1.05eq.)、水(129 μL)。於 40℃整夜攪拌後，於室溫攪拌約 30 分鐘，濾取析出的結晶，於室溫整夜乾燥而獲得標題化合物。針對本結晶，進行粉末 X 射線繞射測定及元素分析。

元素分析實測值；C: 55.53%、H: 5.20%、N: 12.22%、F: 2.97%

表 61 記載粉末 X 射線繞射光譜中的繞射角(2θ)、晶格間距(d 值)、及相對強度。

【0692】[表 61]

波峰 編號	2θ	d 值	相對 強度	波峰 編號	2θ	d 值	相對 強度
1	5.34	16.54	30	6	16.26	5.45	77
2	7.32	12.07	29	7	17.50	5.06	100
3	7.86	11.24	63	8	19.36	4.58	24
4	8.68	10.18	65	9	21.22	4.18	60
5	13.56	6.52	23	10	24.90	3.57	20

【0693】

[試驗例 1]

細胞增殖抑制試驗

Ba/F3-Mock、Ba/F3-EGFR WT、Ba/F3-EGFR ins. ASV、及 Ba/F3-EGFR ins. SVD 細胞株係以於含有 10% FBS 的 RPMI 1640 中添加 1.5 ug/mL 嘌呤素(puromycin) 的培養液作為基礎而培養，各自於其中，Ba/F3-Mock 係添加 5 ng/mL IL-3、Ba/F3-EGFR WT 係添加 EGF 100 ng/mL，在設定於 37℃、5% CO₂ 的 CO₂ 培養箱中培養。稀釋調製後之檢體，使用 Echo555(Labcyte Inc.)，接種於 384 孔組織培養用盤，以 Ba/F3-Mock、Ba/F3-EGFR WT、及 Ba/F3-EGFR ins. SVD 成為 400 個細胞/孔、Ba/F3-EGFR ins. ASV 成為 200 個細胞/孔的方式接種細胞(第 0 日)，進一步培養 3 日。於化合物添加當日(第 0 日)及化合物添加 3 日後(第 3 日)，使用 CellTiter-Glo(註冊商標)2.0(Promega Corporation.)，測定 ATP 量，作為細胞量的指標(N=4)。試驗時使用無添加嘌呤素的培養液。使用 EXCEL，算出 50%抑制第 0 日至第 3 日為止的細胞增殖的濃度(GI₅₀)。將結果示於表 62。

【0694】[表 62]

實施例	Ba/F3 GI ₅₀ (nM) EGFR-WT	Ba/F3 GI ₅₀ (nM) EGFR-ins. ASV	Ba/F3 GI ₅₀ (nM) EGFR-ins. SVD	Ba/F3 GI ₅₀ (nM) mock
1	115.0	15.5	8.9	7897.5
2	123.4	13.9	13.7	9527.5
3	369.5	40.6	30.0	9927.2
4	78.3	7.4	5.0	7610.9
5	77.1	5.4	4.3	>10000
6	175.4	19.2	19.2	5660.0
7	190.6	39.4	19.6	5904.6
8	172.4	19.8	19.7	7156.6
9	280.1	17.1	15.3	9594.2
10	211.7	11.9	7.6	6167.3
11	289.5	11.3	12.5	>10000
12	646.2	44.8	29.8	>10000
13	853.5	44.5	54.1	8280.2
14	428.6	13.7	13.5	5945.1
15	77.3	12.2	5.5	>10000
16	320.4	11.4	11.3	>10000
17	185.8	10.3	8.0	8216.9
18	158.5	12.2	12.2	4663.3
19	385.8	23.5	20.2	4923.2
20	171.1	18.6	9.0	>10000
21	128.7	12.1	7.3	7994.7
22	101.7	14.5	12.8	8623.1
23	109.7	12.4	10.9	5528.4
24	42.4	11.8	9.9	6466.6
25	180.3	18.8	12.4	>10000
26	190.7	17.5	53.7	1056.6
27	249.1	11.6	11.1	8686.3
28	289.8	12.4	12.1	8370.5
29	156.9	11.3	7.9	>10000
30	120.9	13.5	14.0	>10000
31	240.6	15.5	12.8	>10000
32	161.8	11.9	12.7	>10000
33	163.0	11.3	5.8	>10000
34	276.5	20.5	13.7	>10000
35	212.8	14.8	12.9	>10000
36	376.6	12.0	10.0	>10000
37	162.8	10.5	5.7	>10000
38	174.0	17.0	18.3	>10000
39	160.9	12.2	58.7	1149.9
40	80.1	5.5	32.9	764.8
41	113.9	8.2	27.0	841.3
42	103.3	5.1	17.7	764.3
43	69.8	5.5	14.1	805.6
44	167.0	15.5	52.2	724.2
45	411.9	10.0	11.6	2839.4
46	260.7	6.5	4.7	3088.9
47	144.6	16.4	73.1	816.0
48	638.3	8.1	4.9	3166.7
49	731.7	20.7	21.1	>10000
50	240.4	10.9	62.2	749.6
51	104.0	11.8	20.5	805.6
52	244.9	11.9	19.8	2836.7
53	228.7	11.0	16.7	2954.0
54	2894.8	33.4	50.6	>10000
55	440.9	12.9	10.3	4293.6
56	635.4	8.5	4.6	4678.2
57	369.1	8.5	4.1	5091.0
58	251.5	10.3	6.7	4014.5
59	468.2	11.9	7.4	>10000
60	497.3	11.9	10.7	6027.4
61	731.4	25.6	88.1	3116.2
62	732.9	43.9	209.6	1493.5
63	129.2	49.5	81.8	1055.6

【0695】

[試驗例 2]

抗腫瘤試驗

對於實施例 4、5、13、27、28、33、40、49 及 55 記載之化合物，將在源自小鼠 proB 細胞的 Ba/F3 細胞中導入基因而製作的 Ba/F3-EGFR ins. ASV 或 Ba/F3-HER2 ins. YVMA 予以皮下移植，而實施抗腫瘤試驗。

各細胞係使用磷酸緩衝生理食鹽水而懸浮成 1×10^8 個細胞/mL，將調製的細胞懸浮液移植 0.1 mL 於裸鼠(雌性、6 週齡)之皮下。於使用的小鼠之平均推定腫瘤體積達到 100-300 mm³ 的時間點，進行利用推定腫瘤體積值的分組，自同一日開始強制經口投予。投予係每 1 日 1 次或 2 次，以 10 mL/kg 之藥液進行。

各化合物係以 0.5% 甲基纖維素液(0.5% MC)或添加 2 當量甲磺酸的 0.5% MC 來懸浮，或者以 20% PEG400/3% Tween80/DW 溶解。經時地以電子數位游標卡尺測量腫瘤的長徑(mm)及短徑(mm)，藉由以下所示的計算式(1)，算出推定腫瘤體積而作成圖。又經時地使用小動物用自動天秤來測定體重(g)，藉由以下所示的計算式(2)，算出體重變化率(Body weight change %)，檢討化合物投予對體重的影響的同時，將最近的體重測定結果用於算出投予量。

推定腫瘤體積(Estimated Tumor Volume)(mm³) = 各個體之推定腫瘤體積之平均值 . . . (1)

各個體之推定腫瘤體積 = $A_n \times B_n^2 / 2$

A_n : 第 n 日之腫瘤之長徑

B_n : 第 n 日之腫瘤之短徑

體重變化率(%) = 各個體之體重變化率之平均值 . . . (2)

各個體之體重變化率 = $(1 - BW_n / BW_s) \times 100$

BW_n : 第 n 日之體重

BW_s : 投予開始日之體重

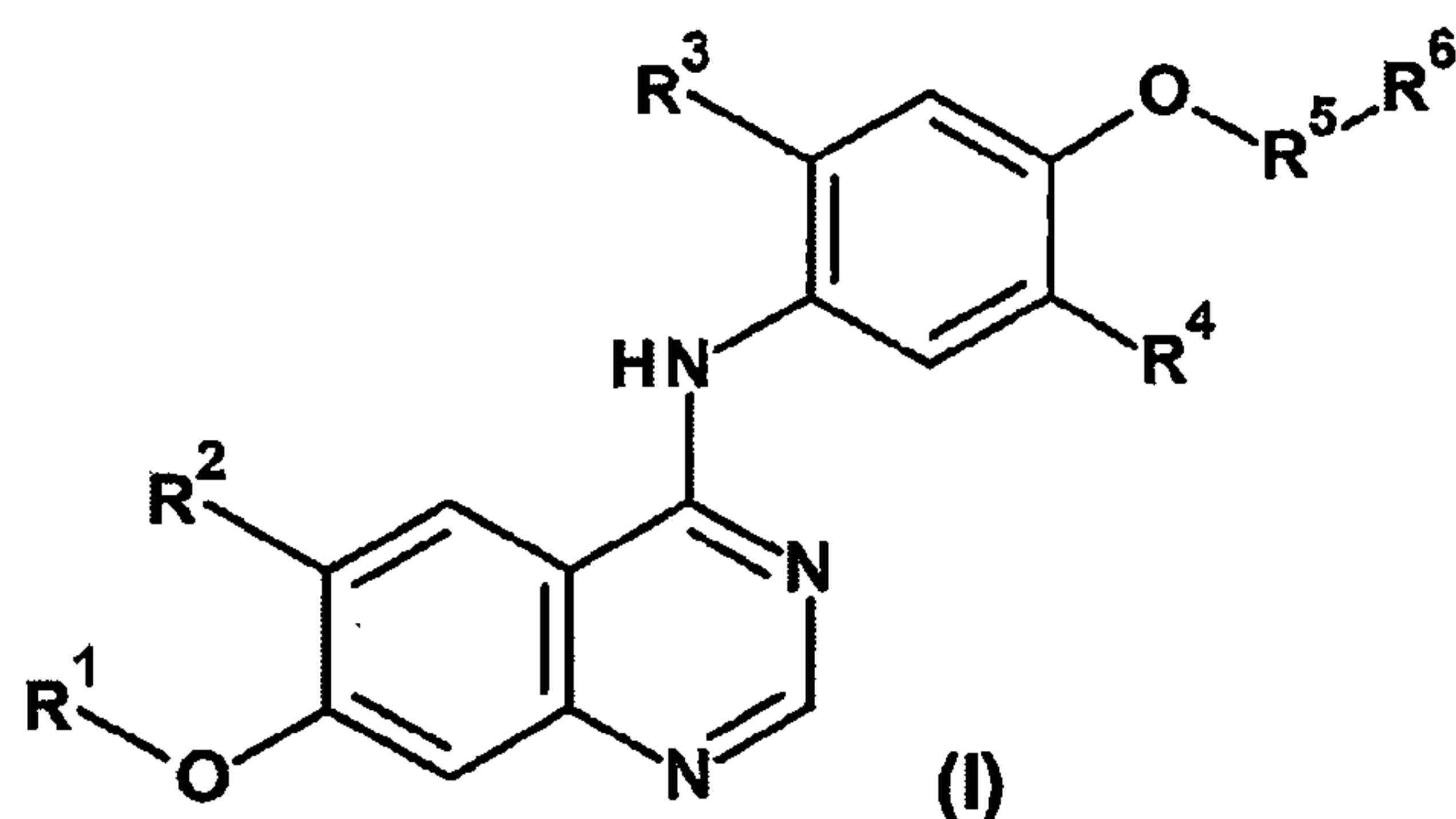
將結果示於圖 1 ~ 12。

【符號說明】

無。

【發明申請專利範圍】

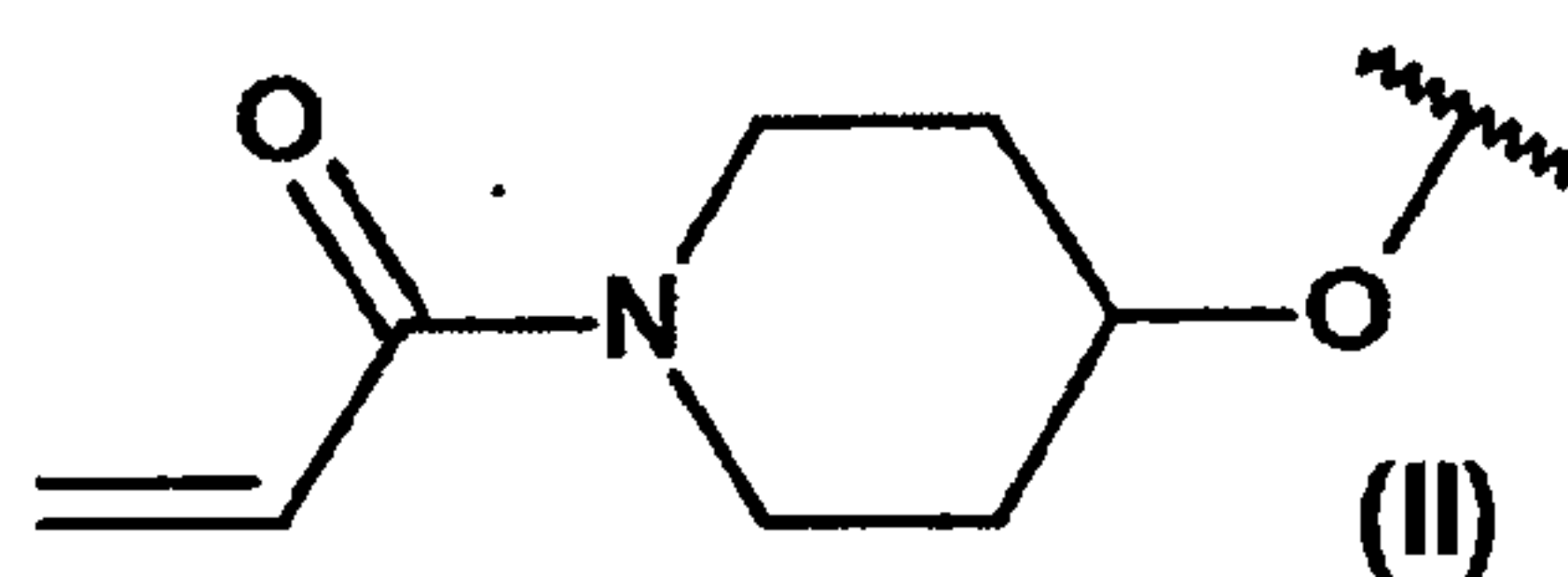
【第 1 項】一種通式(I)所表示的化合物或其製藥上可容許的鹽，



[式(I)中，

R^1 表示可經 1 至 3 個鹵素原子取代的 C_1-C_3 烷基，

R^2 表示下述式(II)



或 $-NH-CO-CH=CH-CH_2-X$ ，

X 表示可具有 1 或 2 個獨立選自下述 A 群組的取代基的胺基、可具有 1 或 2 個獨立選自下述 A 群組的取代基的吡咯啉基、可具有 1 或 2 個獨立選自下述 A 群組的取代基的吡啶基、或咪啉基，

R^3 表示鹵素原子，

R^4 表示氫原子或鹵素原子，

R^5 表示可具有 1 或 2 個獨立選自包含苯環、噻唑環、或鹵素原子及 C_1-C_3 烷基的群組的取代基的吡啶環，

R^6 表示可具有 1 或 2 個獨立選自下述 B 群組的取代基的噻二唑基、可具有 1 或 2 個獨立選自下述 B 群組的取代基的三唑基、可具有 1 或 2 個獨立選自下述 B 群組的取代基的吡啶基、可

具有 1 或 2 個獨立選自下述 B 群組的取代基的嘧啶基、可具有 1 或 2 個獨立選自下述 B 群組的取代基的噻二唑基、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{Y})(\text{Z})$ 、或 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{Y})(\text{Z})$ ，

Y 及 Z 各自獨立地表示氫原子、可經 1 至 3 個鹵素原子取代的 C_1-C_6 烷基、或經可經 1 至 3 個鹵素原子取代的 C_1-C_3 烷基取代的 C_3-C_6 環烷基，或

Y、Z 及彼等所鍵結的氮原子可一起形成 4 至 6 員之含氮飽和雜環]，

A 群組：鹵素原子、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、四氫呋喃基

B 群組：鹵素原子、 C_1-C_3 烷基、 C_3-C_6 環烷基、 C_1-C_3 烷氧基。

【第 2 項】如請求項 1 之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中 R^1 為甲基。

【第 3 項】如請求項 1 或 2 之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中 R^2 為上述式(II)所表示的基。

【第 4 項】如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中 R^3 為氯原子或氟原子， R^4 為氫原子。

【第 5 項】如請求項 1 至 4 中任一項之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中 R^5 為苯環、或吡啶環。

【第 6 項】如請求項 1 至 5 中任一項之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中 R^6 為可經甲基取代的噁二唑基、可經 1 或 2 個獨立選自包含氟原子及甲基的群組的取代基取代的吡啶基、或 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{Y}$ ，

Y 為可經 1 至 3 個氟原子取代的三級丁基。

【第 7 項】一種選自下述群組之任一化合物或其製藥上可容許的鹽，

N-三級丁基-3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯醯基)哌啶-4-基]氧基}喹啉-4-基)胺基]苯氧基}-1H-吡啶-1-甲醯胺、

3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯醯基)哌啶-4-基]氧基}喹啉-4-基)胺基]苯氧基}-N-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-1H-吡啶-1-甲醯胺、

1-{4-[(4-{2-氯-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯胺基}-7-甲氧基喹啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮、

1-{4-[(4-{2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯胺基}-7-甲氧基喹啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮、

1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮、及

1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。

【第 8 項】一種 N-三級丁基-3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯醯基)哌啶-4-基]氧基}喹啉-4-基)胺基]苯氧基}-1H-吡啶-1-甲醯胺或其製藥上可容許的鹽。

【第 9 項】一種 N-三級丁基-3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯醯基)哌啶-4-基]氧基}喹啉-4-基)胺基]苯氧基}-1H-吡

唑-1-甲醯胺 甲磺酸鹽。

【第 10 項】一種 3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯醯基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-基)胺基]苯氧基}-N-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲醯胺或其製藥上可容許的鹽。

【第 11 項】一種 3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯醯基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-基)胺基]苯氧基}-N-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲醯胺 1,5-萘二磺酸鹽。

【第 12 項】一種 1-{4-[(4-{2-氯-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯胺基}-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮或其製藥上可容許的鹽。

【第 13 項】一種 1-{4-[(4-{2-氯-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯胺基}-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮 甲磺酸鹽。

【第 14 項】一種 1-{4-[(4-{2-氟-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]苯胺基}-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮或其製藥上可容許的鹽。

【第 15 項】一種 1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其製藥上可容許的鹽。

【第 16 項】一種 1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 苯磺酸鹽。

【第 17 項】一種 1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 酒石酸鹽。

【第 18 項】一種 1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 檸檬酸鹽。

【第 19 項】一種 1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其製藥上可容許的鹽。

【第 20 項】一種 1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 鹽酸鹽。

【第 21 項】一種 1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 1,5-萘二磺酸鹽。

【第 22 項】一種 1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 檸檬酸鹽。

【第 23 項】一種結晶，其係 3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯基)哌啶-4-基]氧基}喹啉-4-基)胺基]苯氧基}-N-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-1H-吡啶-1-甲酰胺之結晶，其於使用 CuK α 放射線的粉末 X 射線繞射，於選自 5.78 $\pm$ 0.2、15.48 $\pm$ 0.2、16.38 $\pm$ 0.2、17.24 $\pm$ 0.2、19.28 $\pm$ 0.2、19.90 $\pm$ 0.2、20.42 $\pm$ 0.2、20.82 $\pm$ 0.2、22.04 $\pm$ 0.2 及 24.50 $\pm$ 0.2 的繞射角度(2 θ)，具有至少 5 個波峰。

【第 24 項】一種結晶，其係 3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯基)哌啶-4-基]氧基}喹啉-4-基)胺基]苯氧基}-N-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-1H-吡啶-1-甲酰胺 1,5-萘二磺酸鹽之結晶，

其於使用 $\text{CuK}\alpha$ 放射線的粉末 X 射線繞射，於選自 5.74 ± 0.2 、 10.32 ± 0.2 、 11.58 ± 0.2 、 14.62 ± 0.2 、 14.94 ± 0.2 、 18.72 ± 0.2 、 19.60 ± 0.2 、 20.84 ± 0.2 、 22.96 ± 0.2 及 26.42 ± 0.2 的繞射角度 (2θ)，具有至少 5 個波峰。

【第 25 項】一種結晶，其係 1- $\{4-[(4-\{2\text{-氯-}4-[3-(5\text{-甲基-}1,3,4\text{-噁二唑-}2\text{-基})\text{苯氧基}]\text{苯胺基})-7\text{-甲氧基喹啉-}6\text{-基})\text{氧基}]\text{哌啶-}1\text{-基}\}$ 丙-2-烯-1-酮之結晶，其於使用 $\text{CuK}\alpha$ 放射線的粉末 X 射線繞射，於選自 4.26 ± 0.2 、 8.66 ± 0.2 、 13.64 ± 0.2 、 14.34 ± 0.2 、 14.98 ± 0.2 、 17.60 ± 0.2 、 19.08 ± 0.2 、 22.10 ± 0.2 、 23.02 ± 0.2 及 25.88 ± 0.2 的繞射角度 (2θ)，具有至少 5 個波峰。

【第 26 項】一種結晶，其係 1- $\{4-[(4-\{2\text{-氯-}4-[3-(5\text{-甲基-}1,3,4\text{-噁二唑-}2\text{-基})\text{苯氧基}]\text{苯胺基})-7\text{-甲氧基喹啉-}6\text{-基})\text{氧基}]\text{哌啶-}1\text{-基}\}$ 丙-2-烯-1-酮 甲磺酸鹽之結晶，其於使用 $\text{CuK}\alpha$ 放射線的粉末 X 射線繞射，於選自 3.56 ± 0.2 、 7.24 ± 0.2 、 15.02 ± 0.2 、 16.84 ± 0.2 、 17.68 ± 0.2 、 20.26 ± 0.2 、 21.88 ± 0.2 、 22.92 ± 0.2 、 25.76 ± 0.2 及 27.08 ± 0.2 的繞射角度 (2θ)，具有至少 5 個波峰。

【第 27 項】一種結晶，其係 1- $(4-\{[4-(2\text{-氟-}4-\{[1-(5\text{-氟-}6\text{-甲基吡啶-}3\text{-基})-1\text{H-吡啶-}3\text{-基}]\text{氧基}\})\text{苯胺基})-7\text{-甲氧基喹啉-}6\text{-基}]\text{氧基}\})\text{哌啶-}1\text{-基})$ 丙-2-烯-1-酮之結晶，其於使用 $\text{CuK}\alpha$ 放射線的粉末 X 射線繞射，於選自 8.08 ± 0.2 、 10.32 ± 0.2 、 12.90 ± 0.2 、 13.48 ± 0.2 、 13.82 ± 0.2 、 15.44 ± 0.2 、 19.76 ± 0.2 、 23.60 ± 0.2 、 24.24 ± 0.2 及 25.90 ± 0.2 的繞射角度 (2θ)，具有至少 5 個波峰。

【第 28 項】一種結晶，其係 1- $(4-\{[4-(2\text{-氟-}4-\{[1-(5\text{-氟-}6\text{-甲$

基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 苯磺酸鹽之結晶，其於使用 $\text{CuK}\alpha$ 放射線的粉末 X 射線繞射，於選自 6.22 ± 0.2 、 12.16 ± 0.2 、 13.60 ± 0.2 、 16.26 ± 0.2 、 18.50 ± 0.2 、 ±0.2 、 19.58 ± 0.2 、 20.58 ± 0.2 、 21.06 ± 0.2 、 23.30 ± 0.2 及 25.76 ± 0.2 的繞射角度 (2θ)，具有至少 5 個波峰。

【第 29 項】一種結晶，其係 1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 酒石酸鹽之結晶，其於使用 $\text{CuK}\alpha$ 放射線的粉末 X 射線繞射，於選自 3.58 ± 0.2 、 14.50 ± 0.2 、 16.50 ± 0.2 、 24.28 ± 0.2 、 24.70 ± 0.2 、 24.98 ± 0.2 、 25.76 ± 0.2 、 26.12 ± 0.2 、 26.60 ± 0.2 及 27.40 ± 0.2 的繞射角度 (2θ)，具有至少 5 個波峰。

【第 30 項】一種結晶，其係 1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 檸檬酸鹽之結晶，其於使用 $\text{CuK}\alpha$ 放射線的粉末 X 射線繞射，於選自 7.36 ± 0.2 、 8.74 ± 0.2 、 13.62 ± 0.2 、 15.32 ± 0.2 、 16.32 ± 0.2 、 17.56 ± 0.2 、 19.02 ± 0.2 、 19.44 ± 0.2 、 21.28 ± 0.2 及 25.02 ± 0.2 的繞射角度 (2θ)，具有至少 5 個波峰。

【第 31 項】一種結晶，其係 1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮之結晶，其於使用 $\text{CuK}\alpha$ 放射線的粉末 X 射線繞射，於選自 8.14 ± 0.2 、 10.56 ± 0.2 、 13.10 ± 0.2 、 15.16 ± 0.2 、 15.50 ± 0.2 、 15.92 ± 0.2 、 19.30 ± 0.2 、 20.18 ± 0.2 、

23.92±0.2 及 25.54±0.2 的繞射角度(2θ)，具有至少 5 個波峰。

【第 32 項】一種結晶，其係 1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 鹽酸鹽之結晶，其於使用 CuKα 放射線的粉末 X 射線繞射，於選自 5.28±0.2、5.98±0.2、7.70±0.2、8.28±0.2、10.64±0.2、12.60±0.2、13.48±0.2、16.68±0.2、17.66±0.2 及 20.80±0.2 的繞射角度(2θ)，具有至少 5 個波峰。

【第 33 項】一種結晶，其係 1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 1,5-萘二磺酸鹽之結晶，其於使用 CuKα 放射線的粉末 X 射線繞射，於選自 8.50±0.2、13.98±0.2、15.56±0.2、16.94±0.2、18.28±0.2、19.52±0.2、20.04±0.2、25.16±0.2、25.44±0.2 及 26.10±0.2 的繞射角度(2θ)，具有至少 5 個波峰。

【第 34 項】一種結晶，其係 1-(4-{[4-(2-氟-4-{[1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基]氧基}苯胺基)-7-甲氧基喹啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 檸檬酸鹽之結晶，其於使用 CuKα 放射線的粉末 X 射線繞射，於選自 5.34±0.2、7.32±0.2、7.86±0.2、8.68±0.2、13.56±0.2、16.26±0.2、17.50±0.2、19.36±0.2、21.22±0.2 及 24.90±0.2 的繞射角度(2θ)，具有至少 5 個波峰。

【第 35 項】一種結晶，其係 N-三級丁基-3-{3-氟-4-[(7-甲氧基-6-{[1-(丙-2-烯基)哌啶-4-基]氧基}喹啉-4-基)胺基]苯氧基}-1H-吡啶-1-甲酰胺 甲磺酸鹽之結晶，其於使用 CuKα 放射

線的粉末 X 射線繞射，於選自 6.72 ± 0.2 、 8.38 ± 0.2 、 11.10 ± 0.2 、 13.62 ± 0.2 、 16.28 ± 0.2 、 17.92 ± 0.2 、 19.02 ± 0.2 、 21.66 ± 0.2 、 22.40 ± 0.2 及 25.64 ± 0.2 的繞射角度(2θ)，具有至少 5 個波峰。

【第 36 項】一種醫藥組成物，其含有如請求項 1 至 22 中任一項之化合物或其製藥上可容許的鹽、或如請求項 23 至 35 中任一項之結晶作為有效成分。

【第 37 項】一種具有外顯子 20 插入突變的 EGFR 酪胺酸激酶及/或具有外顯子 20 插入突變的 HER2 酪胺酸激酶抑制劑，其含有如請求項 1 至 22 中任一項之化合物或其製藥上可容許的鹽、或如請求項 23 至 35 中任一項之結晶作為有效成分。

【第 38 項】一種抗腫瘤劑，其含有如請求項 1 至 22 中任一項之化合物或其製藥上可容許的鹽、或如請求項 23 至 35 中任一項之結晶作為有效成分。

【第 39 項】如請求項 38 之抗腫瘤劑，其中腫瘤為肺癌、乳癌、膀胱癌、或卵巢癌。

【第 40 項】如請求項 38 或 39 之抗腫瘤劑，其中腫瘤為具有 EGFR 酪胺酸激酶之外顯子 20 插入突變及/或具有 HER2 酪胺酸激酶之外顯子 20 插入突變的腫瘤。

【第 41 項】一種腫瘤之治療方法，其特徵為投予如請求項 1 至 22 中任一項之化合物或其製藥上可容許的鹽、或如請求項 23 至 35 中任一項之結晶。

【第 42 項】如請求項 41 之治療方法，其中腫瘤為肺癌、乳癌、膀胱癌、或卵巢癌。

【第 43 項】如請求項 41 或 42 之治療方法，其中腫瘤為具有 EGFR 酪胺酸激酶之外顯子 20 插入突變及/或具有 HER2 酪胺

酸激酶之外顯子 20 插入突變的腫瘤。

【第 44 項】一種腫瘤之治療用之如請求項 1 至 22 中任一項之化合物或其製藥上可容許的鹽、或如請求項 23 至 35 中任一項之結晶。

【第 45 項】如請求項 44 之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中腫瘤為肺癌、乳癌、膀胱癌、或卵巢癌。

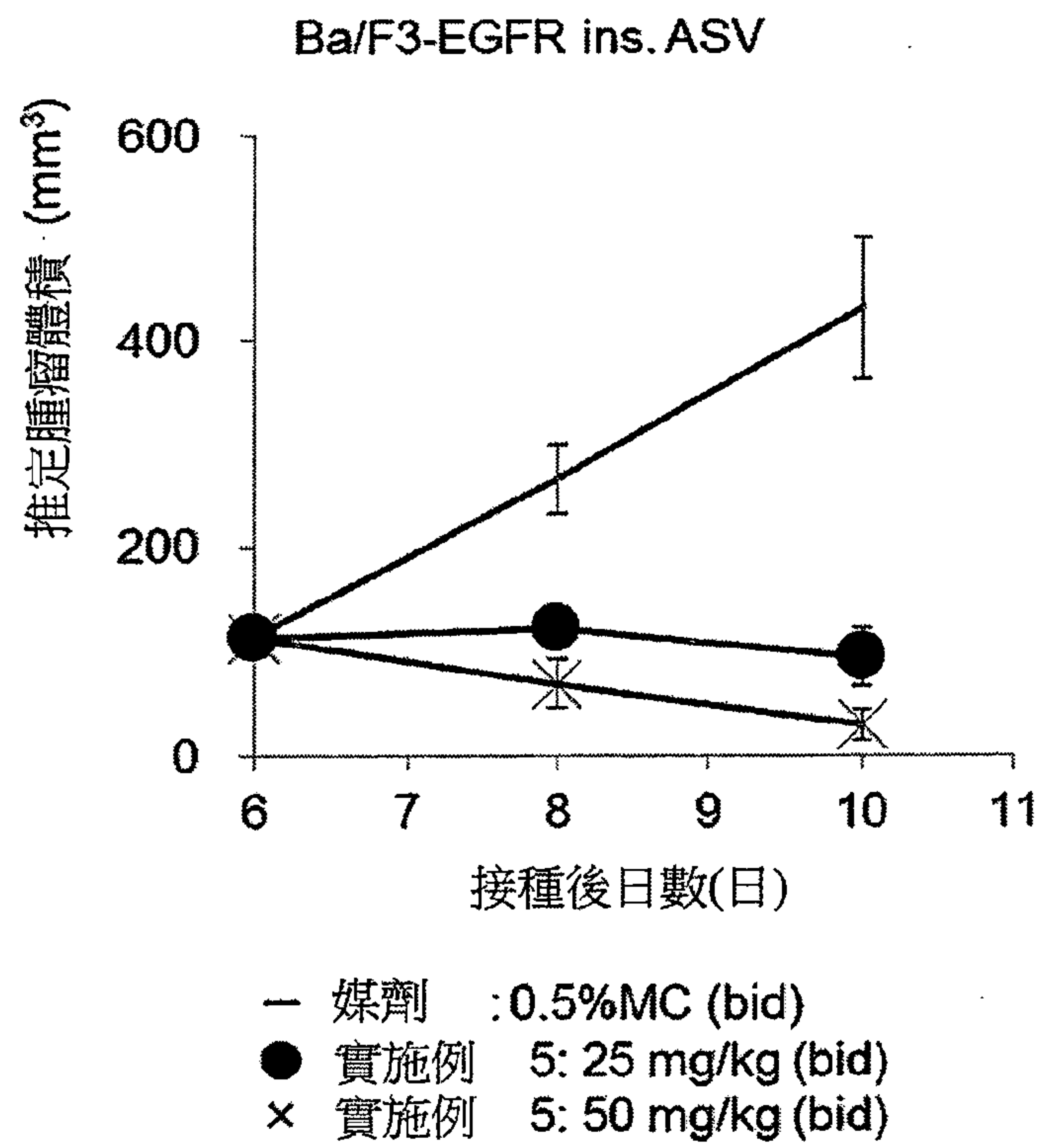
【第 46 項】如請求項 44 或 45 之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中腫瘤為具有 EGFR 酪胺酸激酶之外顯子 20 插入突變及/或具有 HER2 酪胺酸激酶之外顯子 20 插入突變的腫瘤。

【第 47 項】一種如請求項 1 至 22 中任一項之化合物或其製藥上可容許的鹽、或如請求項 23 至 35 中任一項之結晶之用途，其係用於治療腫瘤所使用的醫藥組成物之製造。

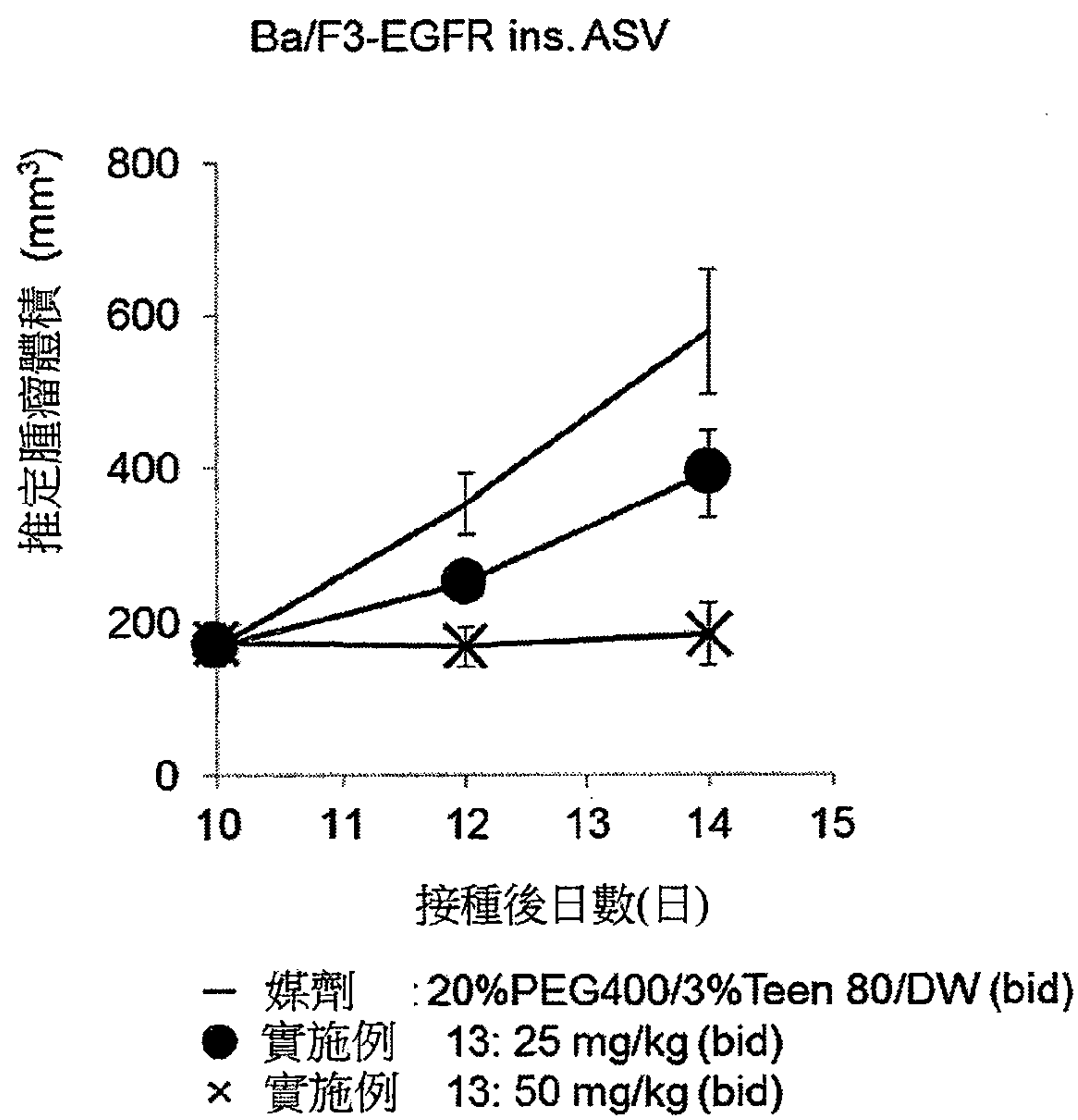
【第 48 項】如請求項 47 之用途，其中腫瘤為肺癌、乳癌、膀胱癌、或卵巢癌。

【第 49 項】如請求項 47 或 48 之用途，其中腫瘤為具有 EGFR 酪胺酸激酶之外顯子 20 插入突變及/或 HER2 酪胺酸激酶之外顯子 20 插入突變的腫瘤。

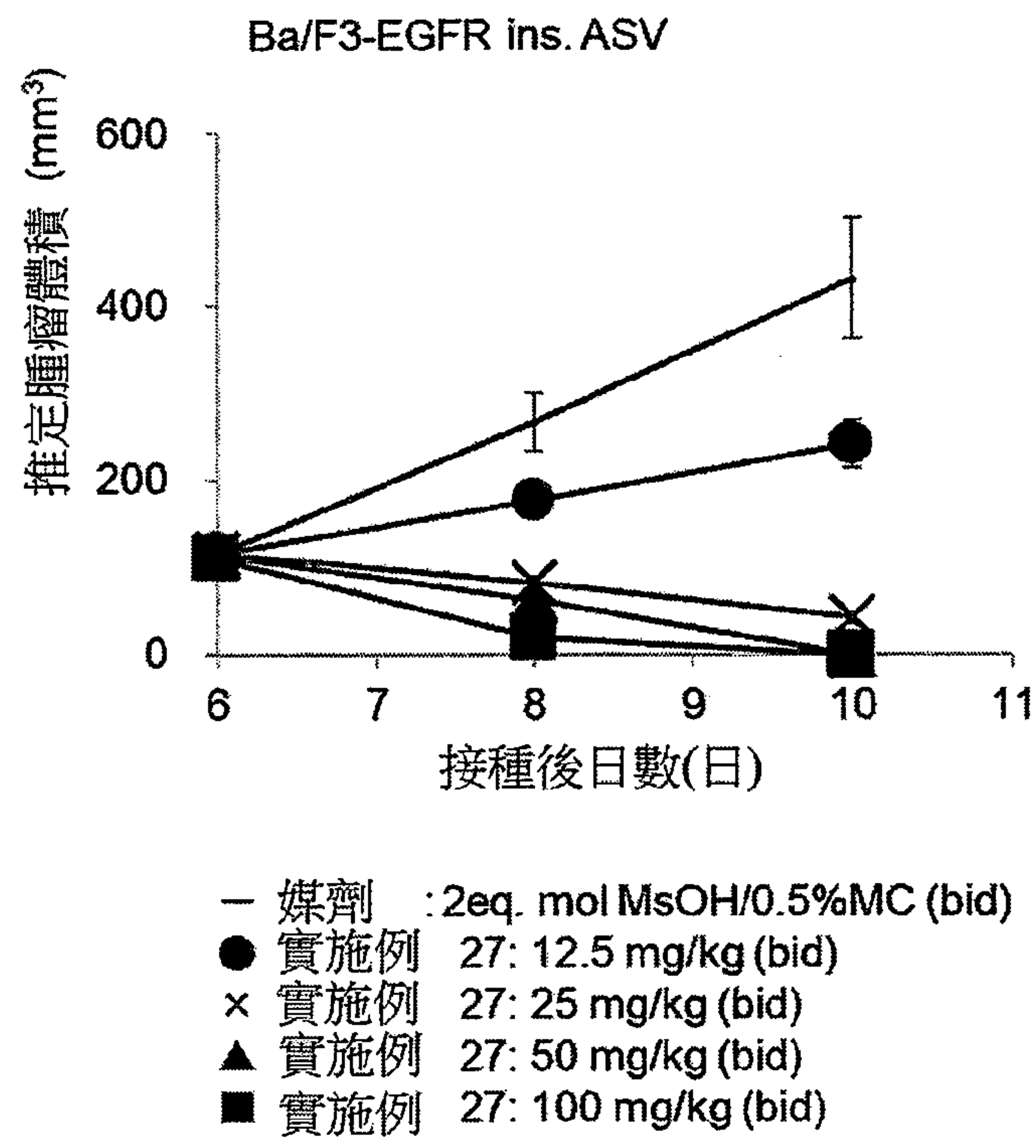
【發明圖式】



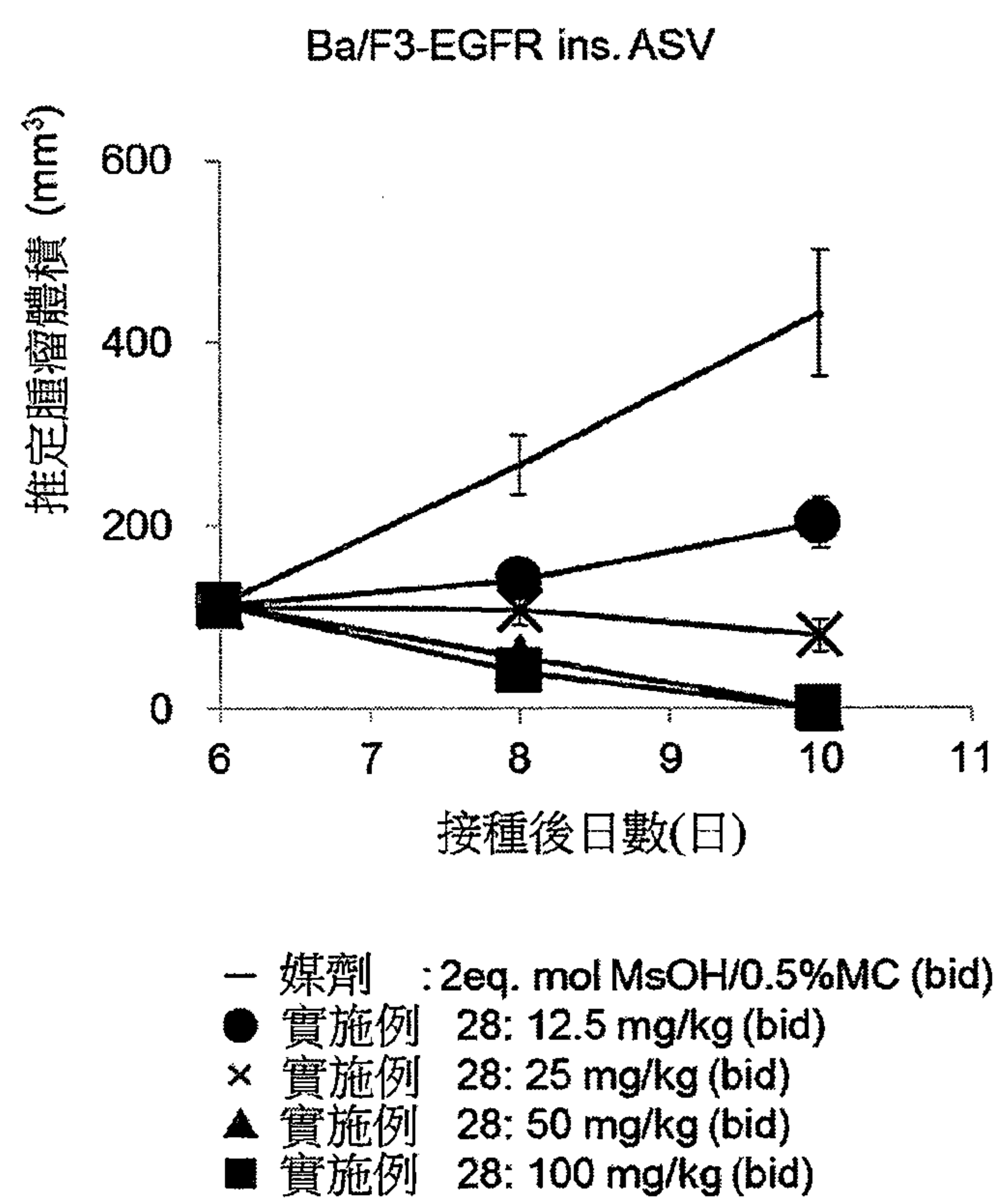
【圖 1】



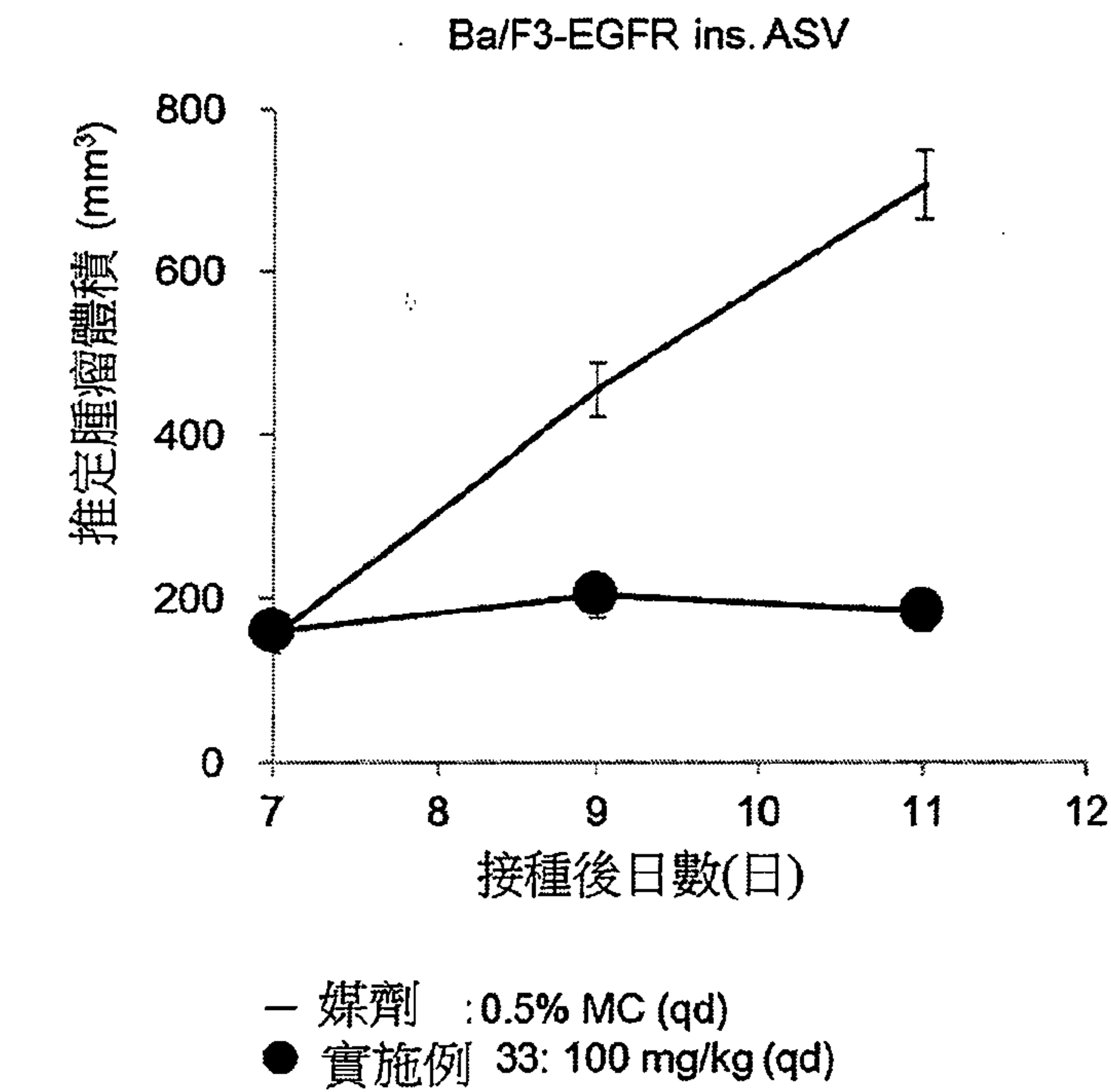
【圖 2】



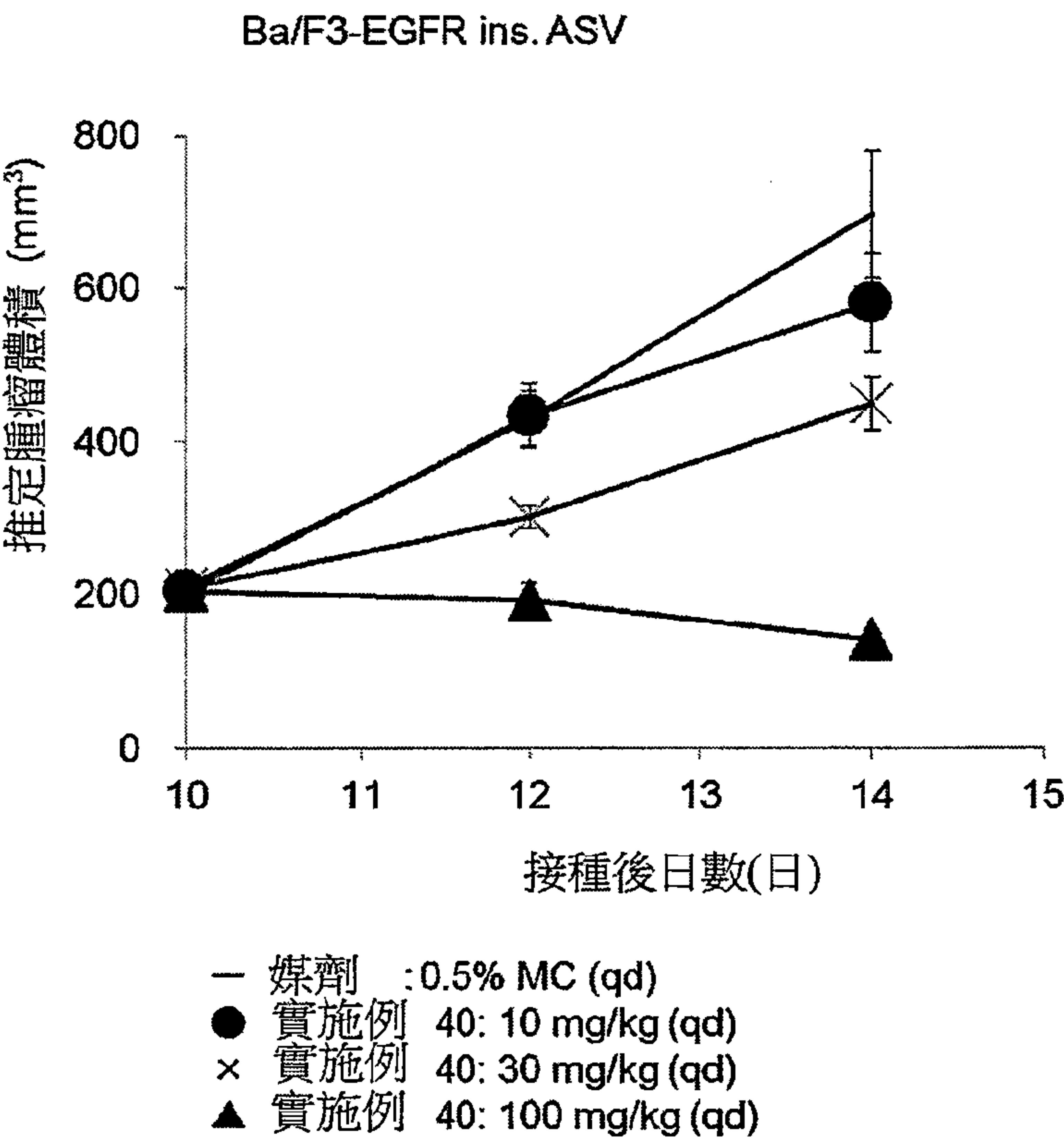
【圖3】



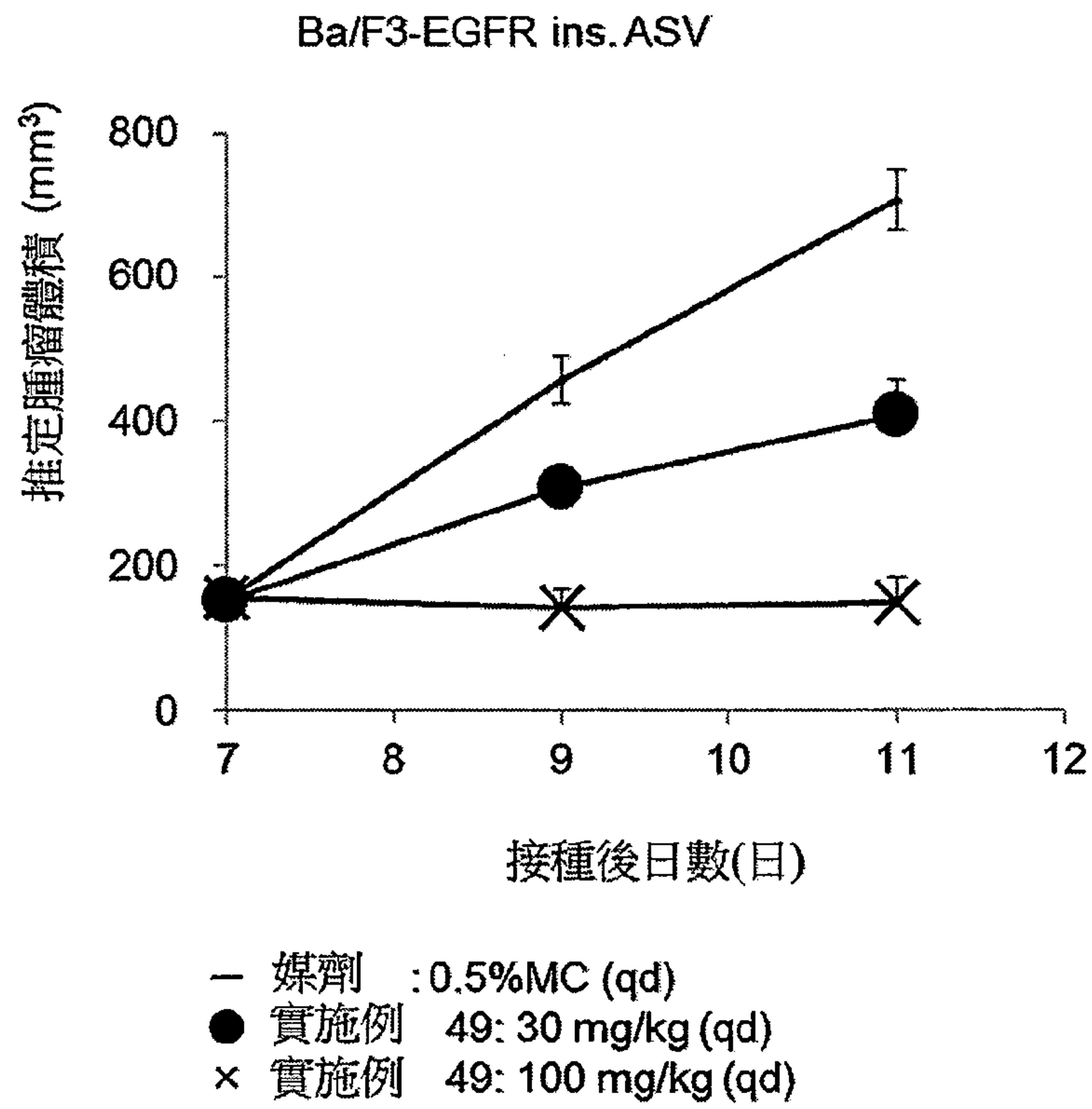
【圖4】



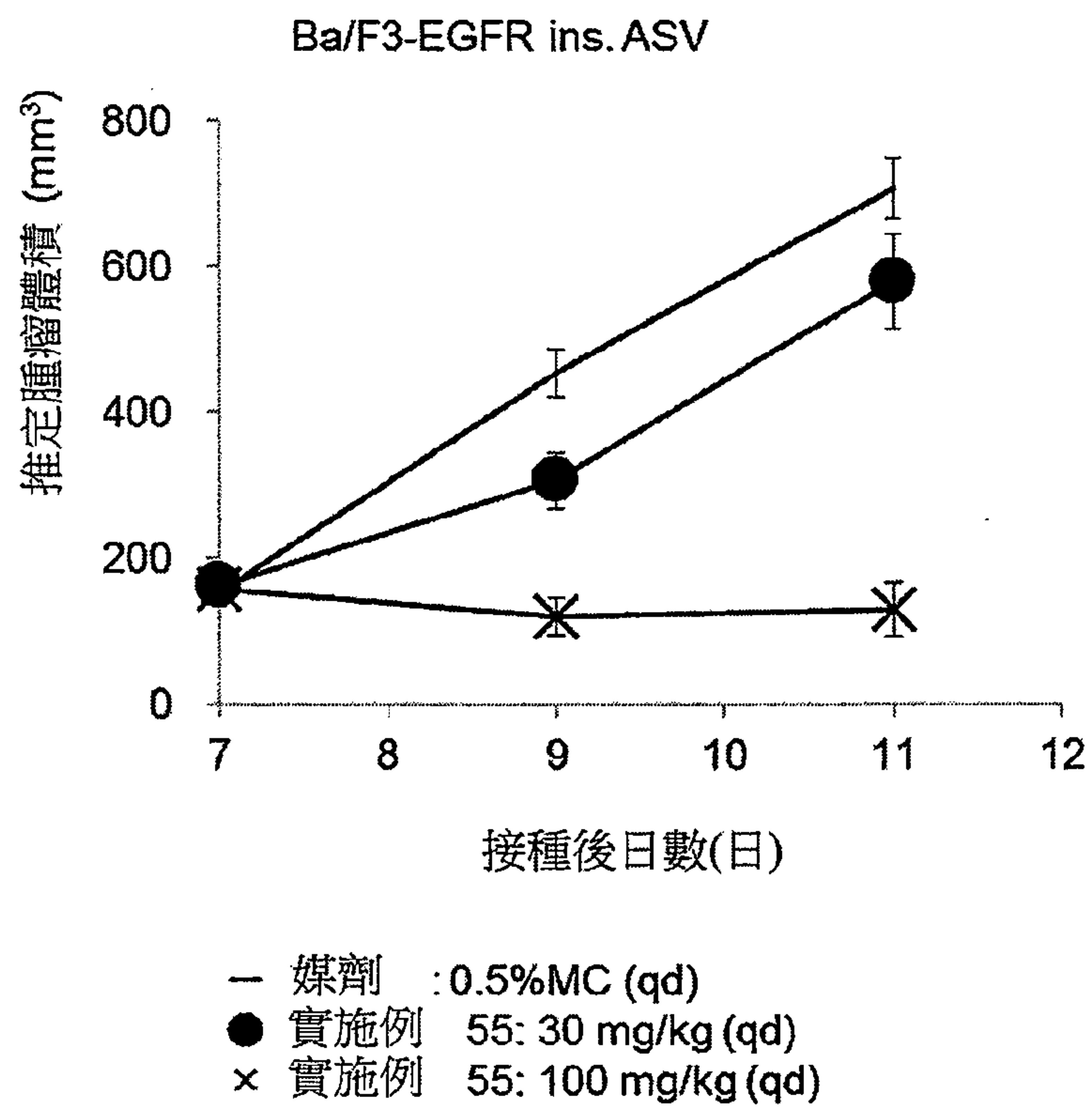
【圖5】



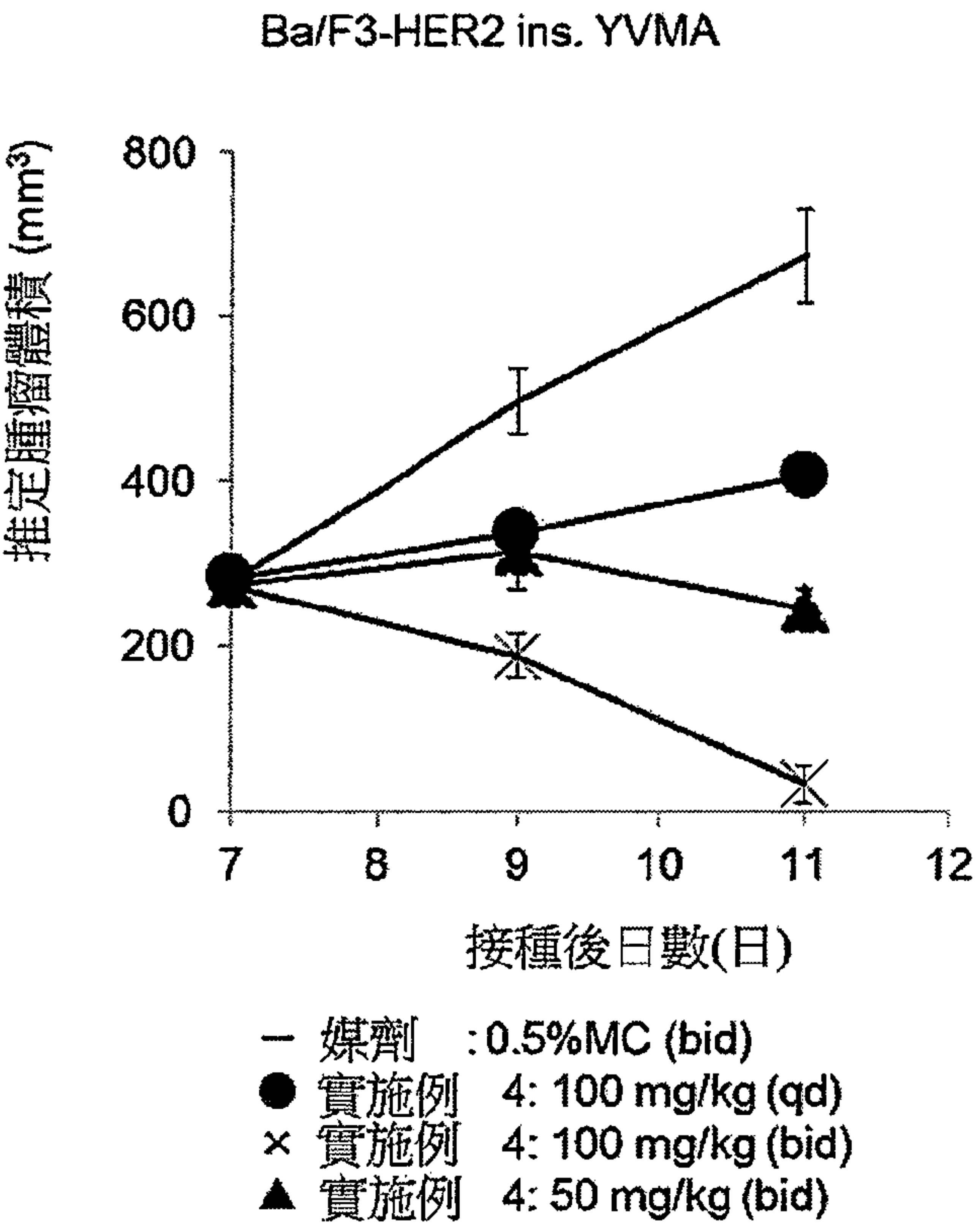
【圖6】



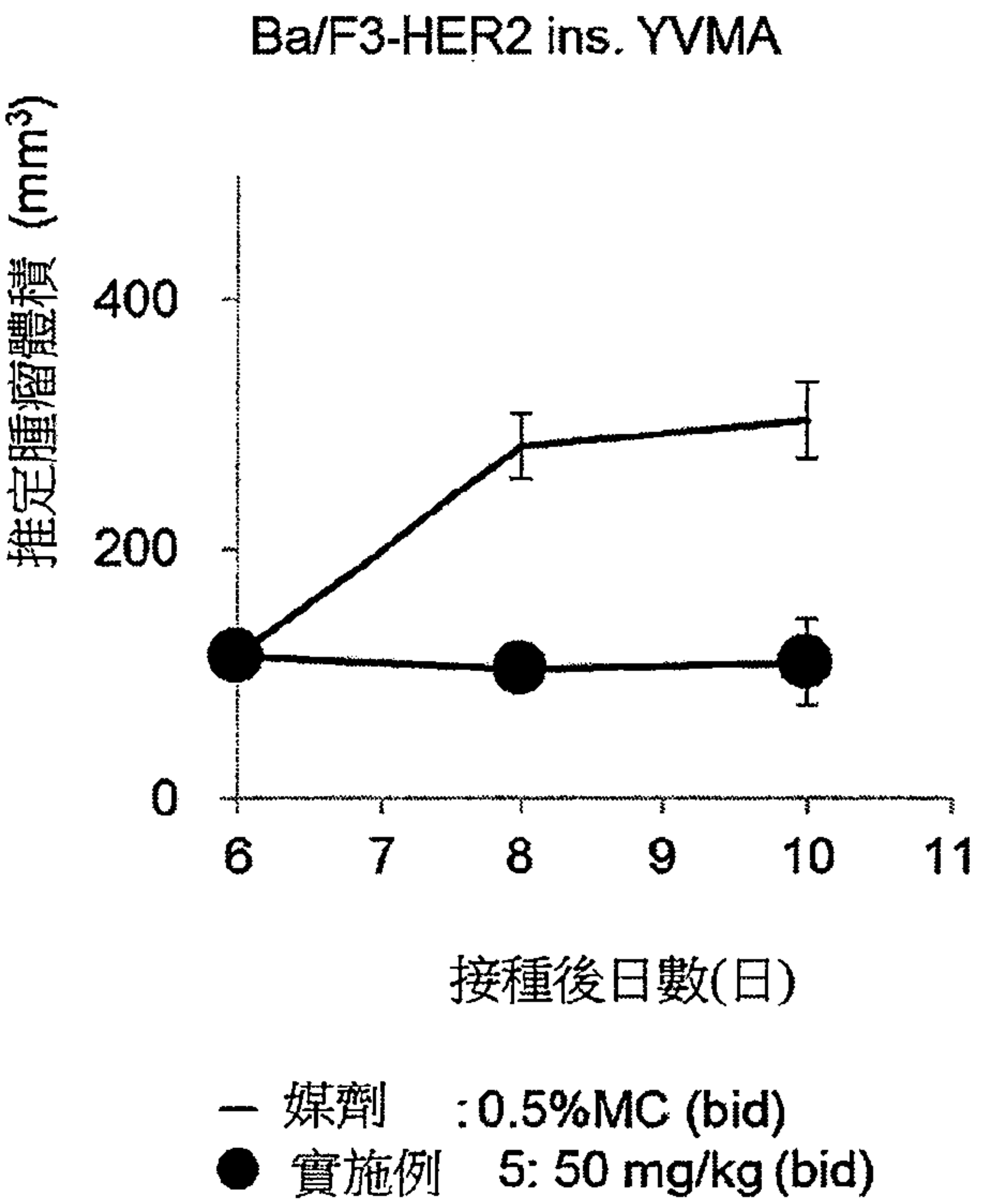
【 圖 7 】



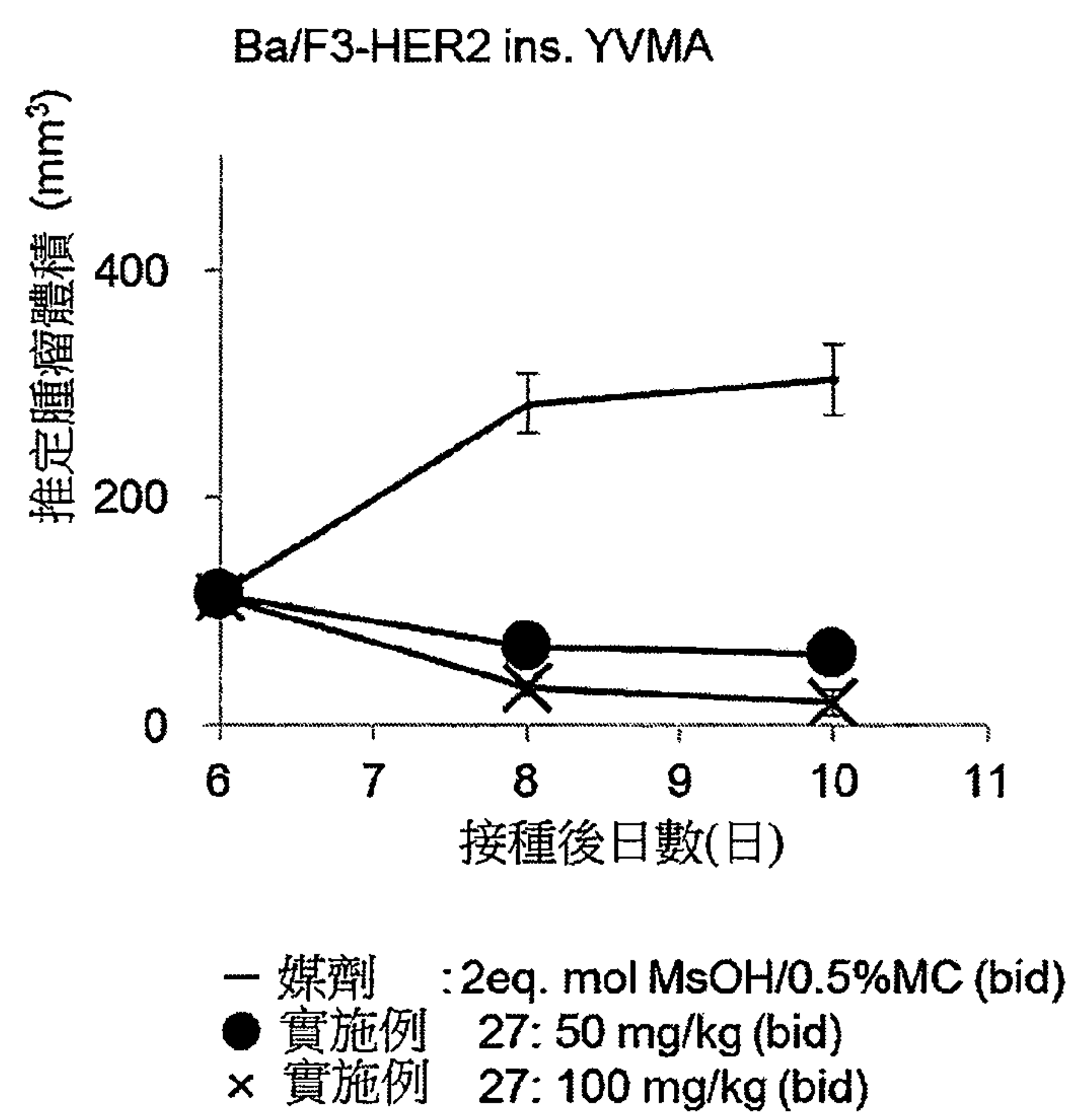
【 圖 8 】



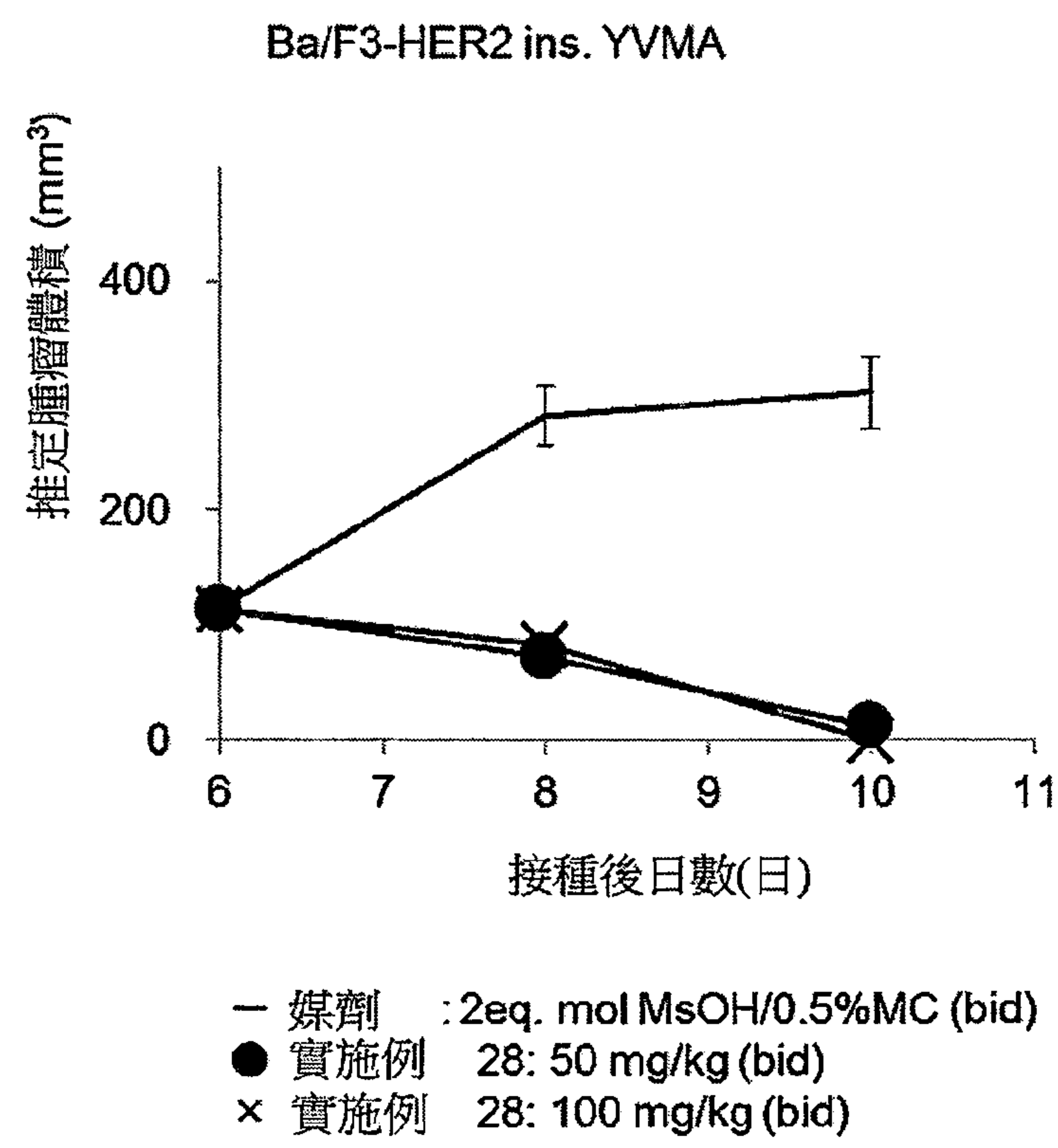
【圖9】



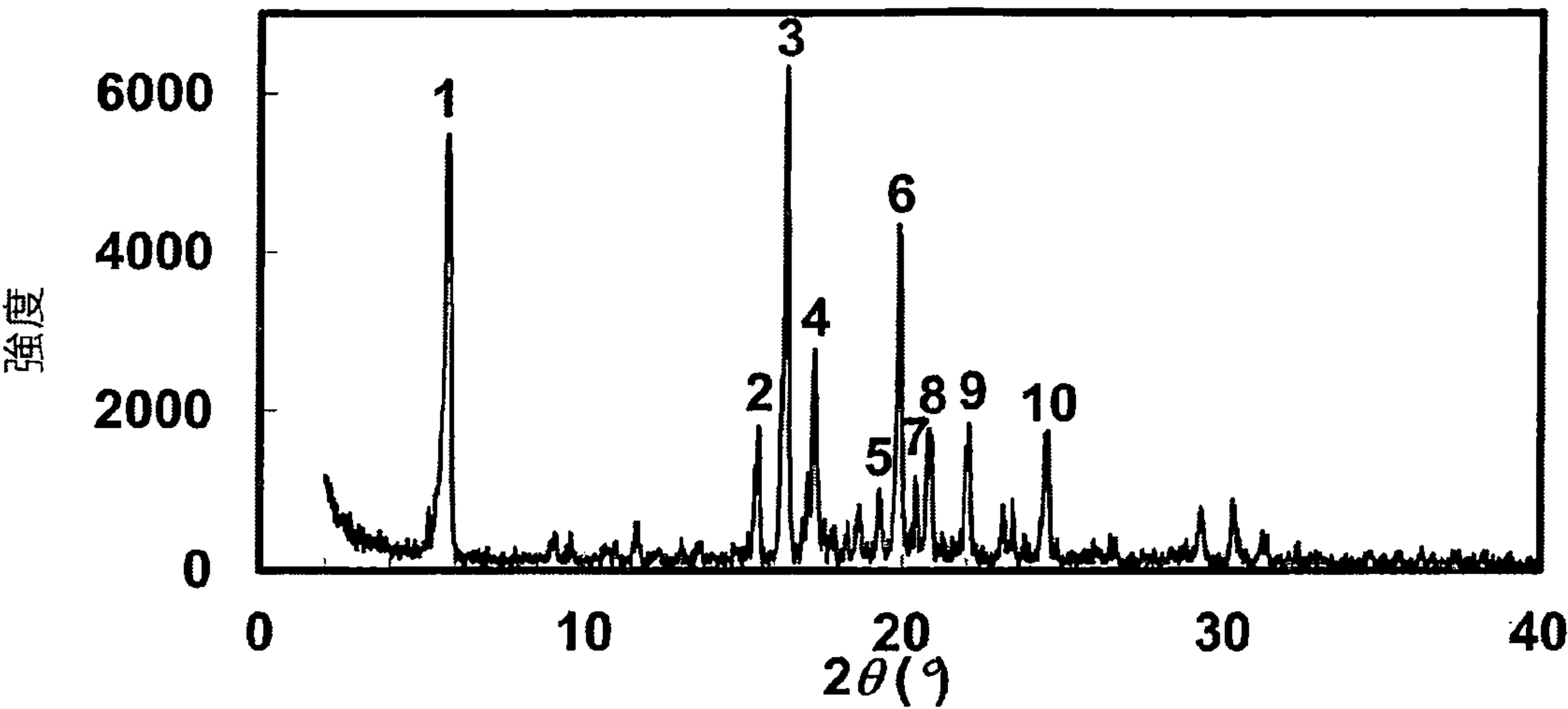
【圖10】



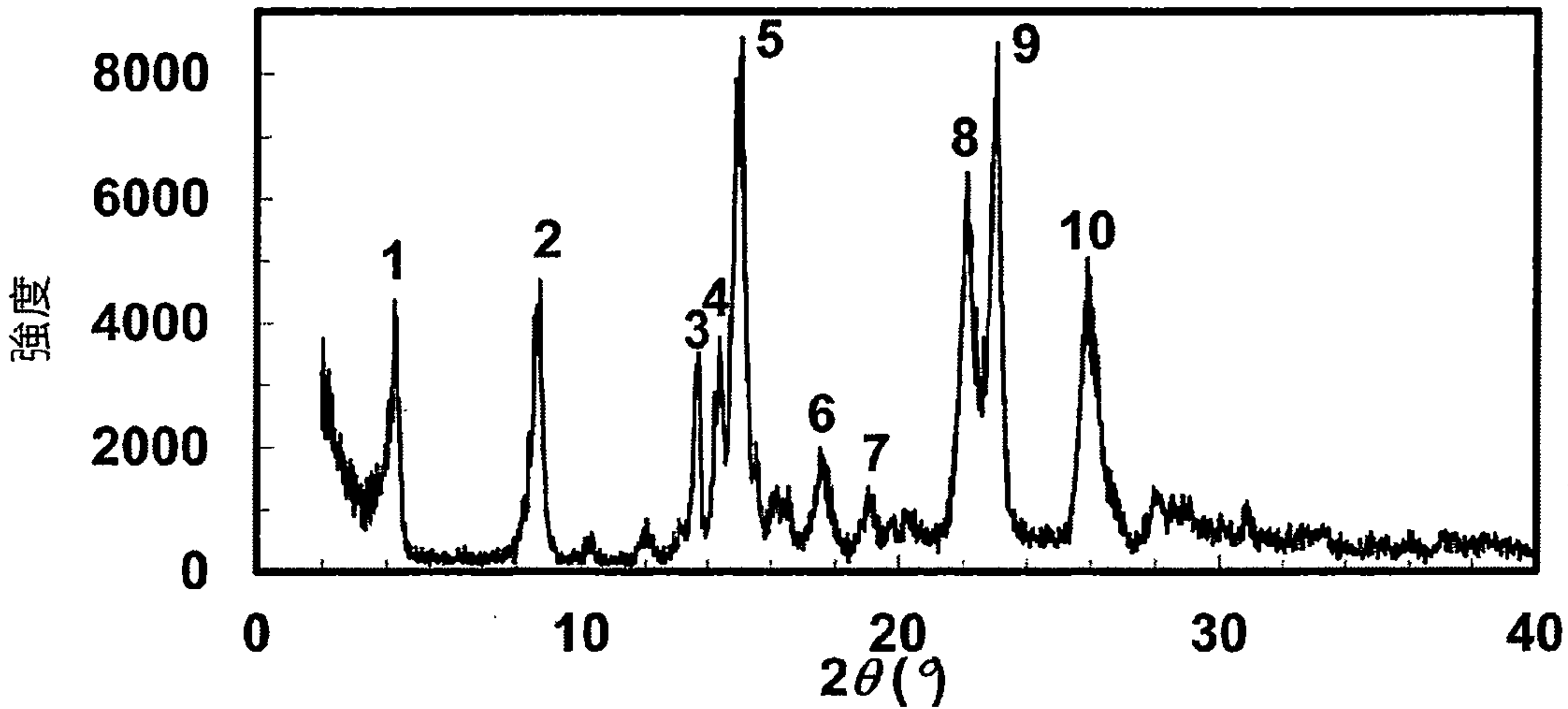
【圖 11】



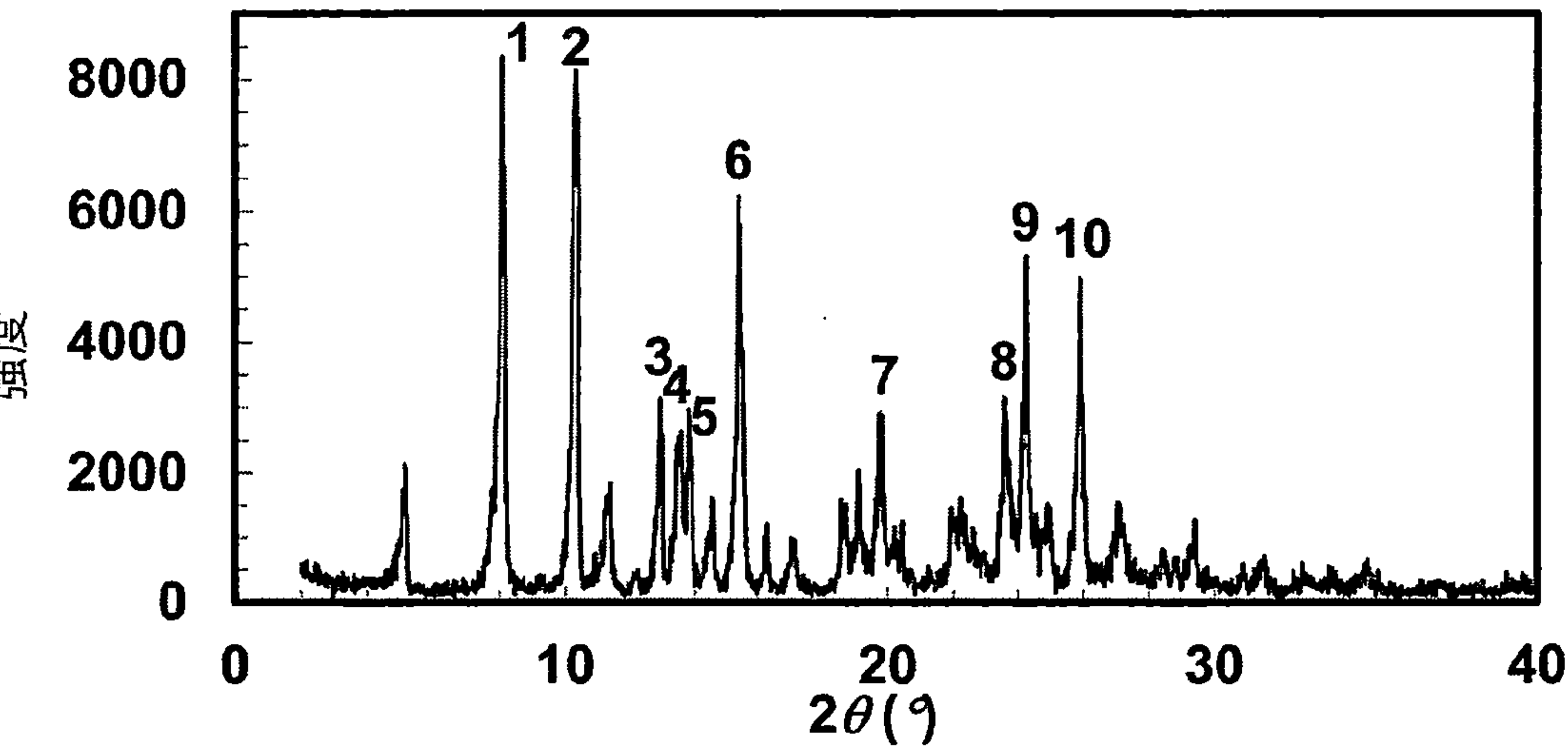
【圖 12】



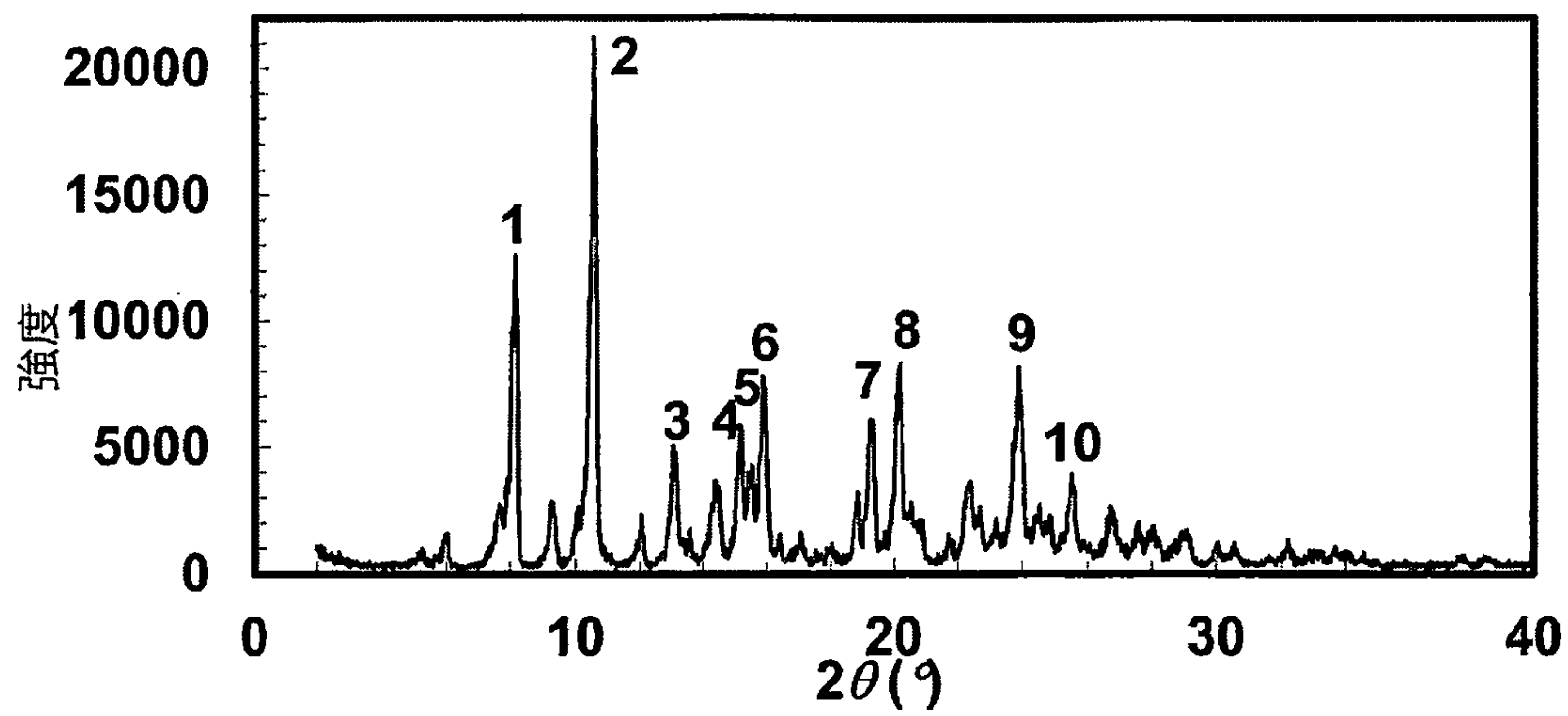
【圖 13】



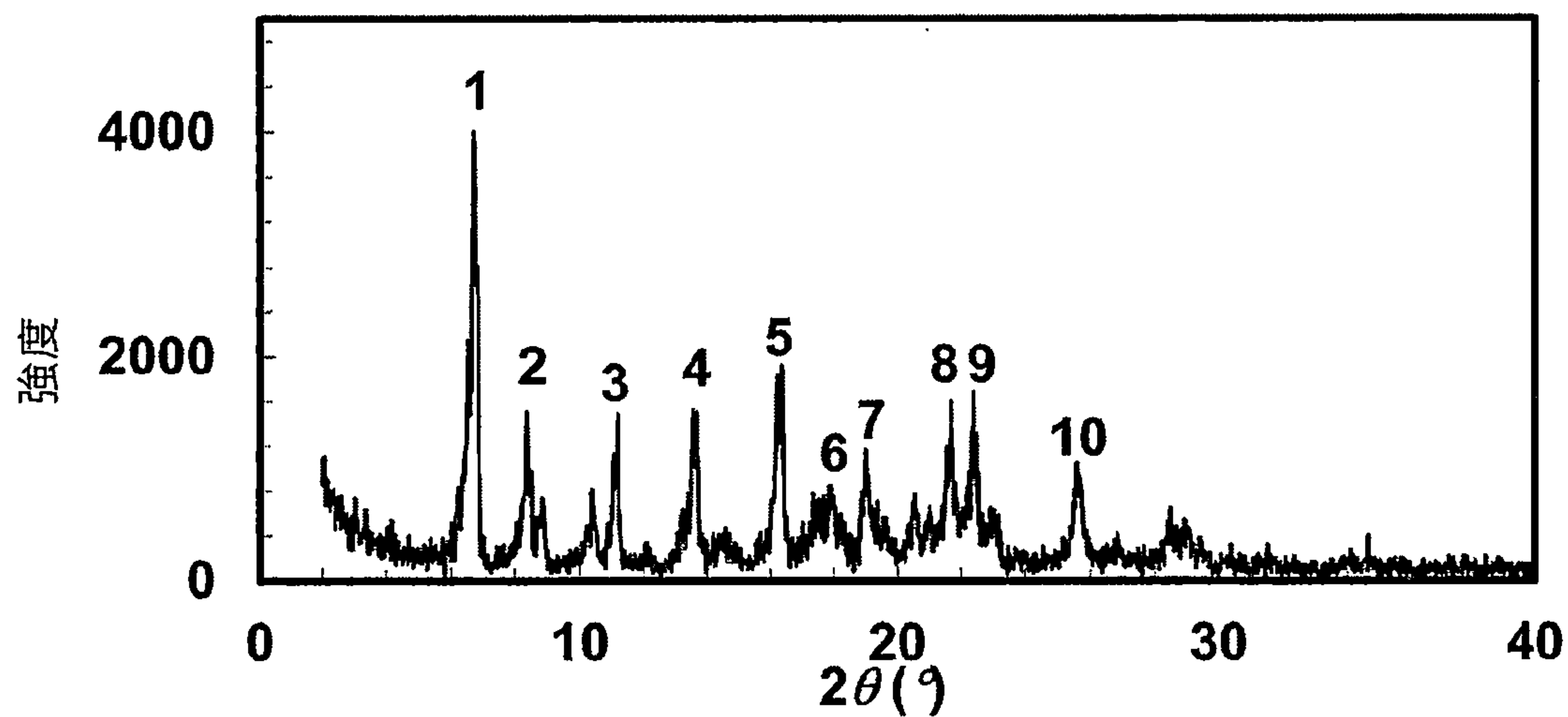
【圖 14】



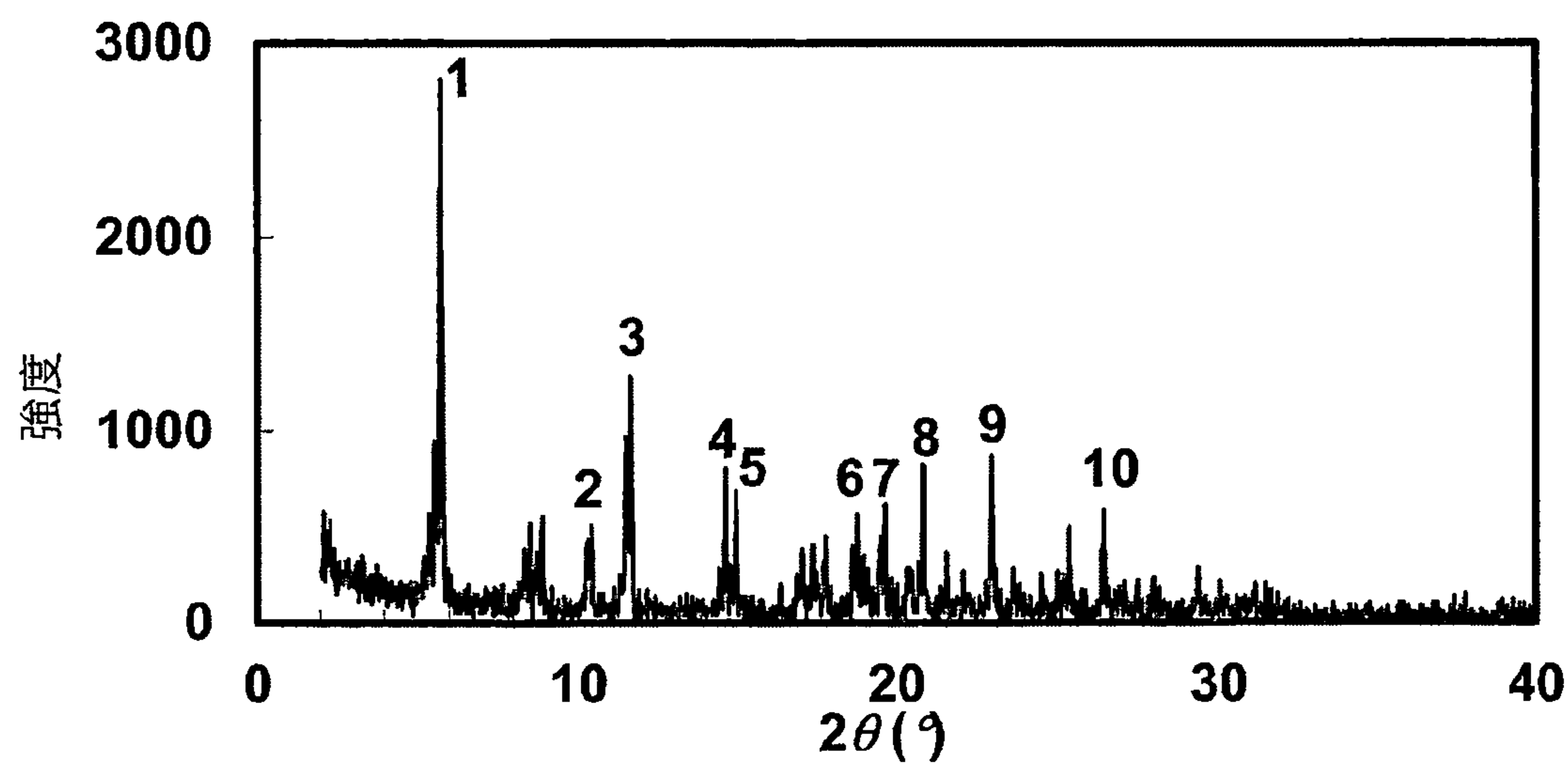
【圖 15】



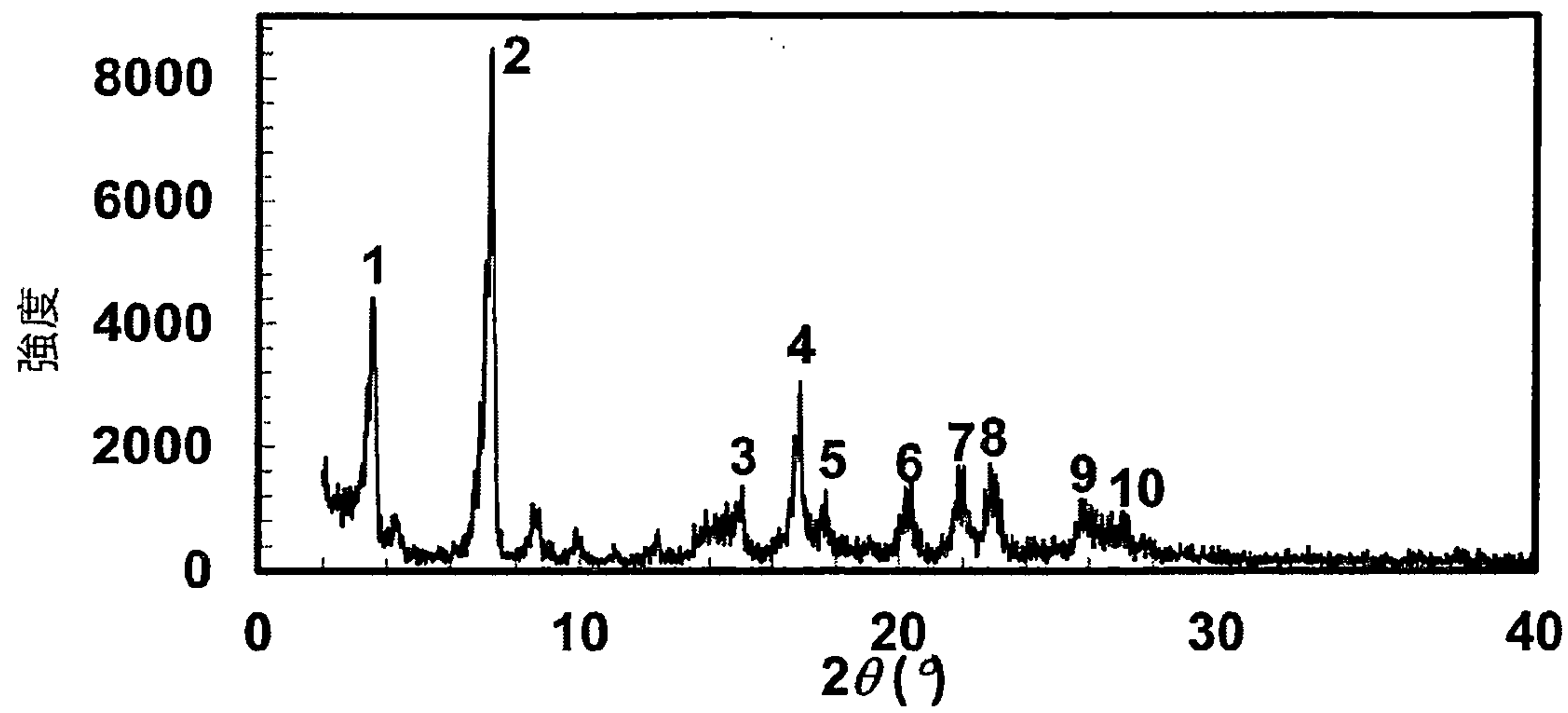
【圖 16】



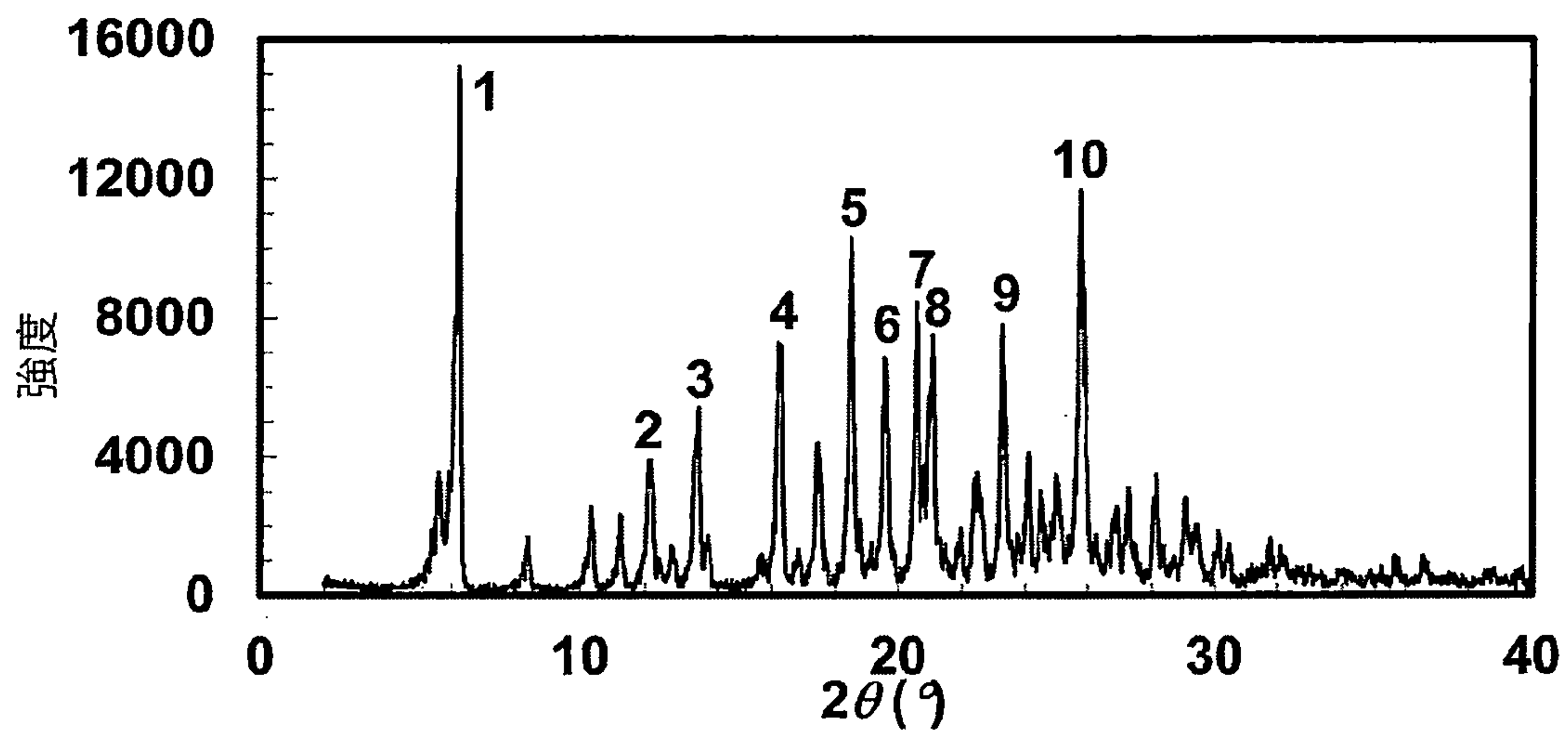
【圖 17】



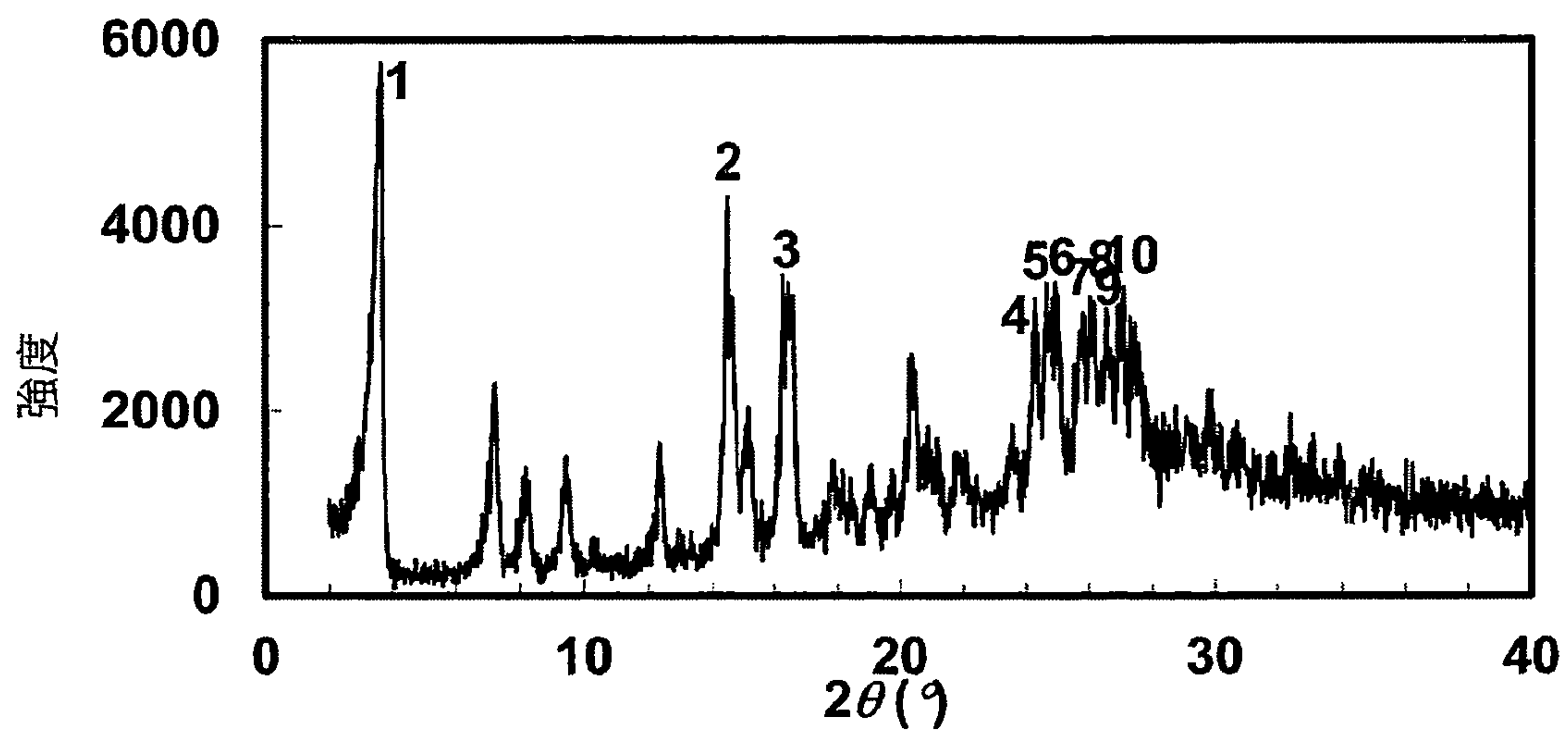
【圖 18】



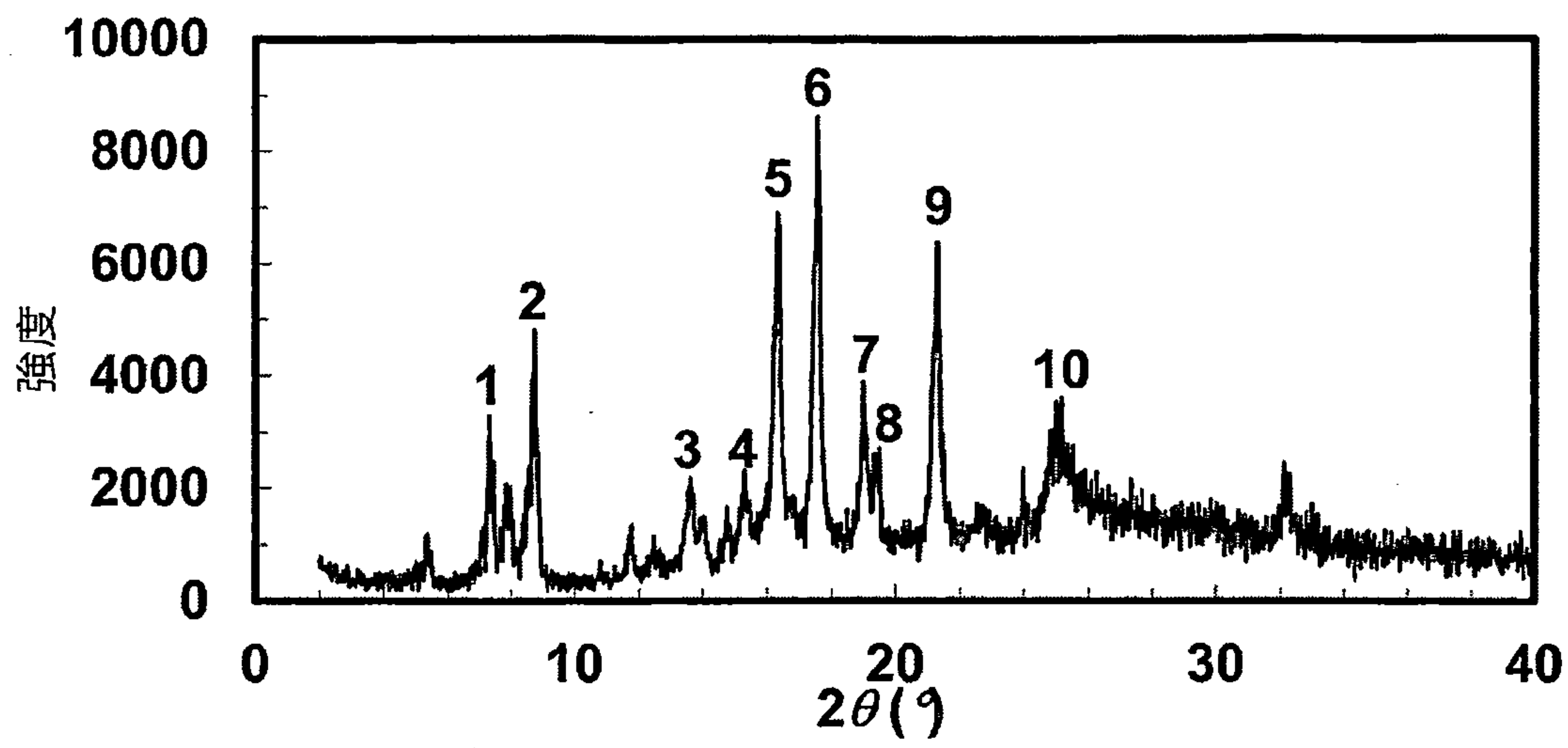
【圖 19】



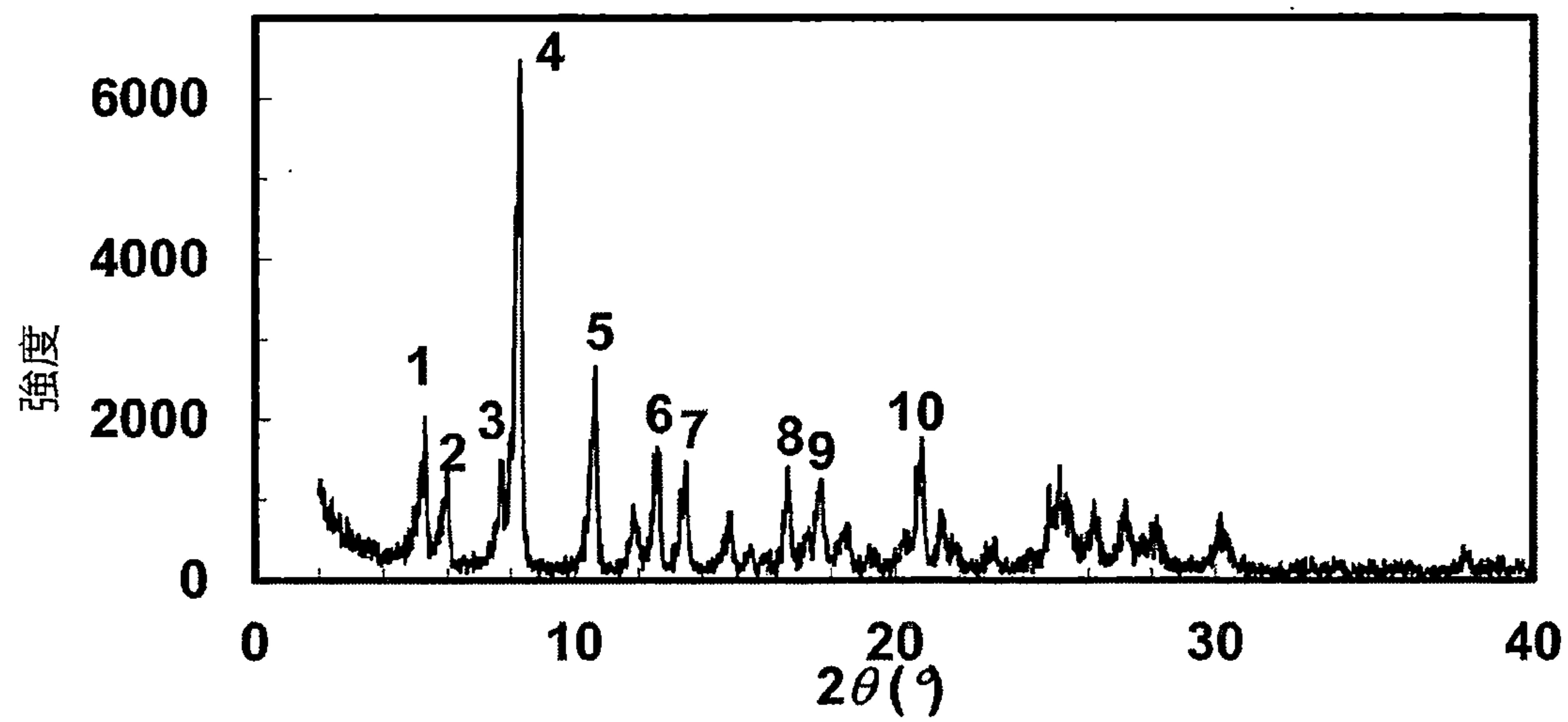
【圖 20】



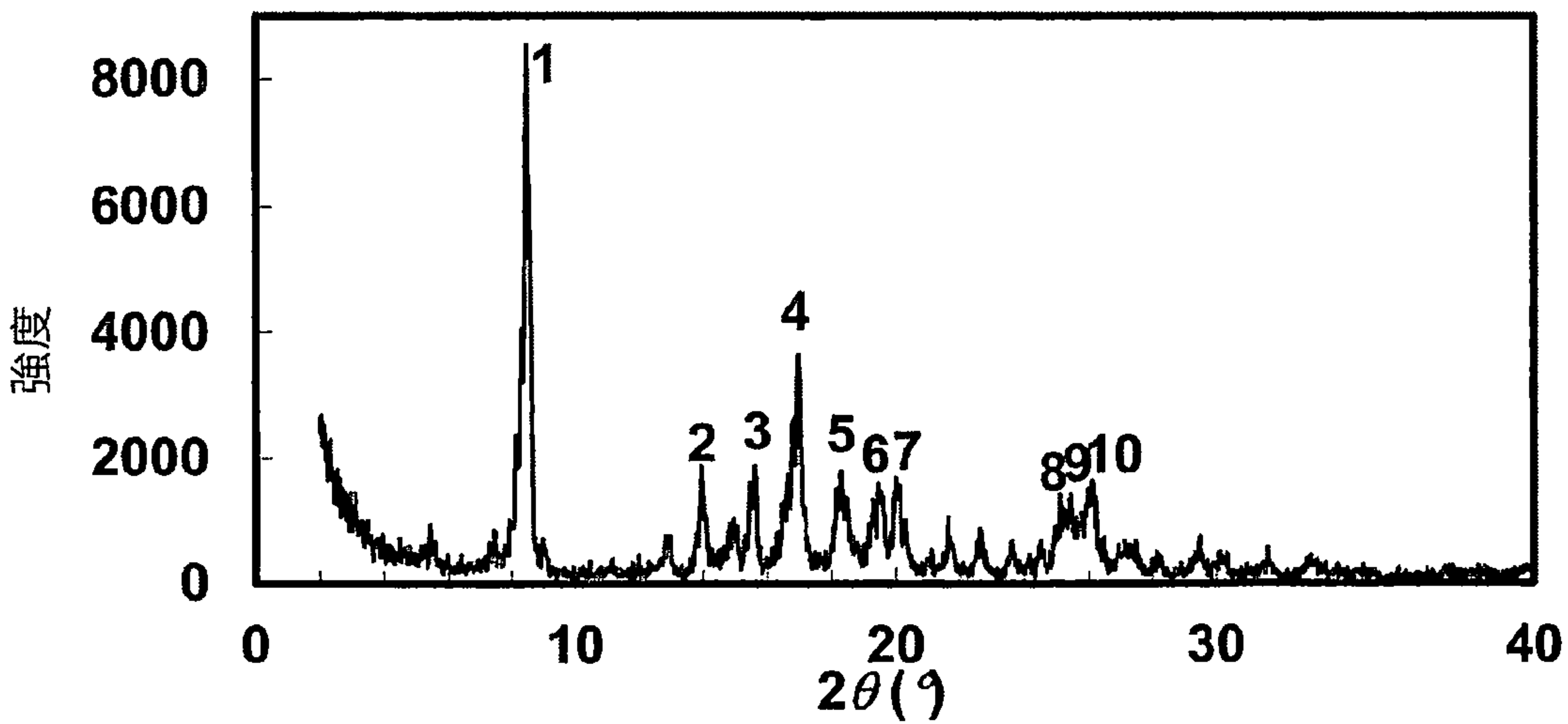
【圖 21】



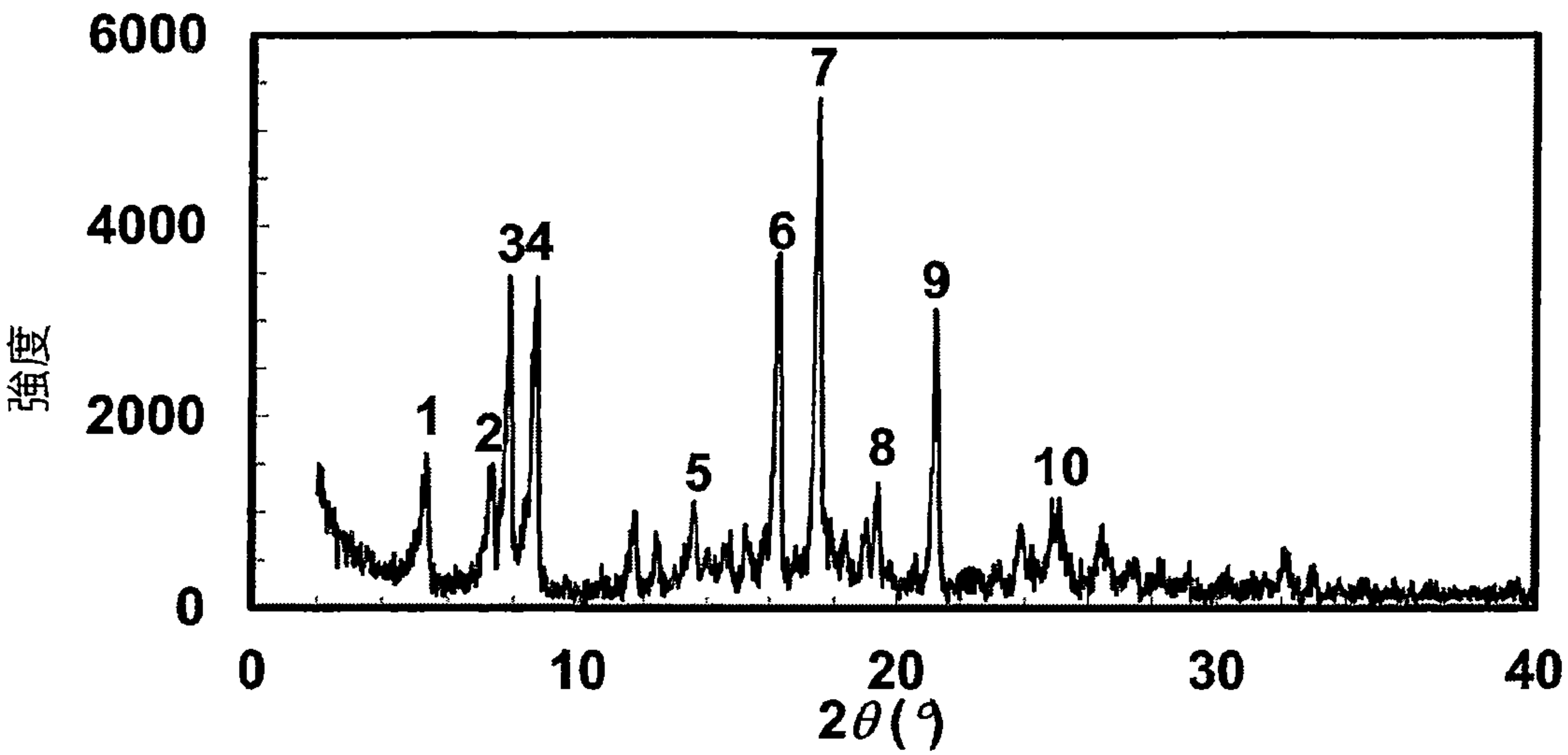
【圖 22】



【圖 23】



【圖 24】



【圖 25】