

公 告 本

88.8.30

年 月 日

修正
補充

A4

C4

483891

(88年8月修正頁)

申請日期	85.11.06
案 號	85113529
類 別	C07D 215/60、401/2 A61K 31/47

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	阻礙血小板由來成長因子受體的自磷酸化的喹啉衍生物及喹啉衍生物及含該等衍生物之醫藥組合物
	英 文	"QUINOLINE AND QUINAZOLINE DERIVATIVES INHIBITING PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR RECEPTOR AUTOPHOSPHORYLATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME "
二、發明 創作人	姓 名	1.久保 和生 2.大山 伸一 3.清水 壽通 4.西鳥羽 剛 5.加藤 慎一郎 6.室岡 秀子 7.小林 好子
	國 籍	均日本
三、申請人	住、居所	均日本國群馬縣高崎市宮原町3番地麒麟麥酒股份有限公司醫藥探索研究所內
	姓 名 (名稱)	日商麒麟麥酒股份有限公司
三、申請人	國 籍	日本
	住、居所 (事務所)	日本國東京都中央區新川二丁目10番1號
三、申請人	代 表 人 姓 名	佐藤 安弘

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

國 (地區)	申請專利，申請日期：	案號：	， ☐ 有 ☒ 無主張優先權
日本	1995.11.7	313555/1995	
日本	1996.2.23	62121/1996	☒ ☐

有關微生物已寄存於：，寄存日期：，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(¹)

技術領域

本發明係關於一種對異常細胞增殖有阻礙作用之新穎噻啉衍生物及噻啉衍生物，以及彼等之藥學上可接受鹽類。更詳言之，本發明係關於一種具有阻礙血小板由來成長因子受體自磷酸化作用的新穎噻啉衍生物與噻啉衍生物及彼等之藥學上可接受鹽類。

技術背景

就細胞之增殖而言，已知胰島素、上皮細胞成長因子或血小板由來成長因子(platelet-derived growth factor，以下簡稱PDGF)等等成長因子皆擔負著重要的任務；其中又以PDGF，因其為強力的細胞增殖因子，而與細胞之增殖及分化調節有密切的關係(Cell, 46, 155 (1986))。然而，對於白血病、癌、乾癬、絲狀體腎炎、臟器纖維症、粥狀動脈硬化症、經皮性冠狀動脈形成術或分流形成術後所產生的再狹窄，以及關節風溼病等疾患或病態而言，其病灶部位之PDGF及PDGF受體往往會有異常製造的現象，因而在此等疾患之病灶處常會觀察到細胞的異常增殖。此等異常增殖乃一種細胞增殖訊息的過剩狀態，其係伴隨PDGF與PDGF受體之過剩製造而產生者。因此，若欲改善此等病狀，就必須抑制細胞增殖訊息之傳遞。

在上述之嘗試研究成果方面，已有報告指出可藉由抗PDGF抗體之投予而達到抑制病狀中之細胞異常增殖的目標(J. Exp. Med. 175, 1413 (1992))。然而由於抗PDGF抗體為一種蛋白質分子，其在作為治療藥之使用上將遭遇活體內

五、發明說明(²)

安定性及投予方法等方面的問題。

另一方面，亦已知於細胞中。當PDGF結合於PDGF受體時，將引起存在該受體上之酪胺酸激酶的活化作用。此受體酪胺酸激酶，由於與調介受體自身自磷酸化作用之細胞內訊息傳遞有密切的關係，因此在細胞增殖上擔負著重要的任務。基於病態時此細胞內訊息傳遞係陷於過剩狀態之考量，因而對於PDGF受體自磷酸化之阻礙進行探討，以作為抑制由PDGF引起的細胞增殖訊息傳達作用的另一個嘗試。

文獻中曾例示以低分子之PDGF受體自磷酸化阻礙劑化合物來控制細胞之增殖(Cancer Research, 54, 6106 (1994)、Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 92, 2558 (1995))。由以上所述，可知PDGF受體自磷酸化阻礙劑對於白血病、癌、乾癬、絲球體腎炎、臟器纖維症、粥狀動物硬化、經皮冠狀動物形成術或分流形成術後之再狹窄現象，以及關節風溼病等多種疾患皆十分有用。

已知之PDGF受體自磷酸化阻礙劑有J. Med. Chem., 37, 2627 (1994), J. Med. Chem., 37, 2129 (1994)及特表平 6-507643號公報所揭示之3-芳基喹啉類化合物，Cancer Research, 54, 6106 (1994)之3-芳基喹啉類化合物，以及Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 92, 2558 (1995)之4-吡啶基-2-芳基嘧啶類化合物。

然而，就本發明之發明人所知，至今尚未有一種化合物，其結構中之芳基或雜芳基與喹啉骨架或喹啉骨架之第

五、發明說明(³)

4位置間係經由1個氧原子、硫原子或碳原子而結合，同時亦具有PDGF受體自磷酸化阻礙作用者，曾經由任何文獻所揭示。

此外，已知之喹啉衍生物有揭示於特公平1-246263號公報之{4-[(7-氯-4-喹啉基)氧基]苯基}(4-氯苯基)甲酮。此等已知化合物係作為殺真菌劑使用，並無任何關於其PDGF受體，自磷酸化阻礙作用方面的報告。

另外，與4-芳基喹啉相關之文獻已知有J. Med. Chem., 14, 1060 (1971)、Acta Chim. Hung., 112, 241 (1983)、特公昭63-51375號公報、德國專利第3101544號、特公平1-246263號公報、美國專利第3936461號等。此等習知化合物已知可作為降血壓劑或其製造過程之中間體、有害生物防除劑、植物成長調整劑、殺真菌劑或咽喉炎治療劑。同樣地，亦無其PDGF受體自磷酸化阻礙作用方面的相關報告。

因此，若能開發出具有PDGF受體自磷酸化阻害作用之新穎化合物，應可在產業上有很大的助益。

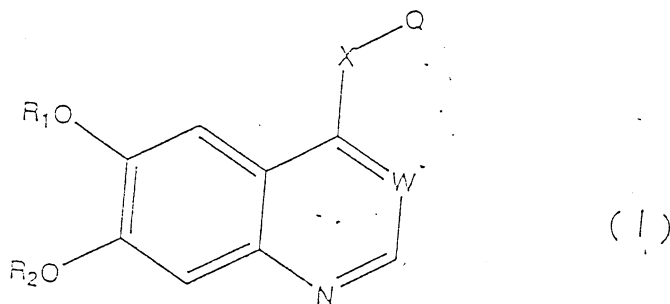
本發明即以提供具有PDGF受體自磷酸化阻害作用之新穎化合物為主要之目的。

本發明之揭示

本案之發明者等為達前述目的而進行深入研究的結果，發現當結構中之芳基或雜芳基與喹啉或喹唑啉骨架之第4位置間係經由一個氧、硫或碳原子而相結合時，具有此等結構之化合物即能符合前述目的，因而完成本發明。

五、發明說明()

亦即，本發明係提供一種以下式(I)所表之喹啉衍生物及喹啉衍生物，以及彼等之藥學上可接受鹽類。

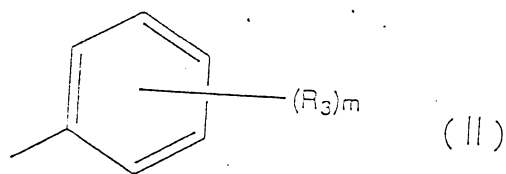


{式中， R_1 及 R_2 個別表H、 C_1-C_5 烷基，或 R_1 與 R_2 一同形成 C_1-C_3 伸烷基，W為CH或N：

1. 當W為CH時

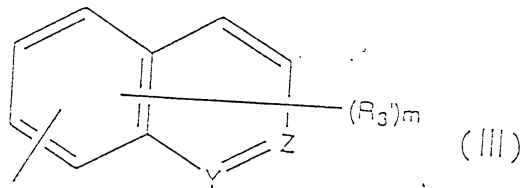
(a) X為O或S，Q為

式(II)所示之苯基

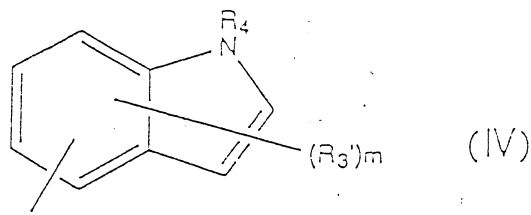


[式中，m為1、2或3， R_3 各為CN、OH、鹵素、 C_1-C_5 烷基、 C_1-C_4 烷氧基或 C_2-C_4 醯基]，或式(III)所示之基

五、發明說明 (5)

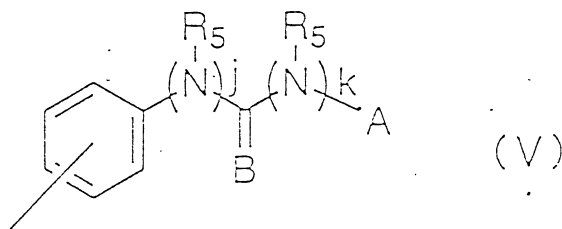


[式中， m 如前定義， R_3' 各為-OH、 C_1-C_5 烷基、 C_1-C_4 烷氧基， Y 、 Z 同時為或個別為N或CH]，或式(IV)所示之基



[式中， m 及 R_3' 如前定義， R_4 為H、 C_1-C_5 烷基或 C_2-C_4 鹼基]；

(b)當 X 為O、S或 CH_2 時， Q 為式(V)



[式中， j 及 k 各為0或1； R_5 個別為H或 C_1-C_4 烷基； A 為

88.11.20

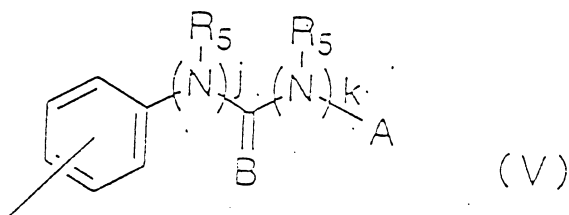
補充

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明 (6)

C_1-C_8 烷基、 C_1-C_5 烯基、環(C_3-C_{10})烷基、 C_1-C_4 烷氧羰基、苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、苯醯基、經取代之苄醯基或 C_2-C_4 醯基，或為具有 1 或 2 個氮原子之 5 或 6 員單環雜芳基或 9 或 10 員雙環雜芳基(且其可依需要再擁有另一個選自氮、氧及硫之雜原子)；其中以 A 所表之諸等烷基、芳基或雜芳基可具有選自 CN、 NO_2 、OH、 NH_2 、鹵素、 C_1-C_5 烷基、環(C_3-C_{10})烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷氧羰基、 C_1-C_5 醯基、 C_1-C_5 醯氧基、 C_1-C_3 伸烷二氧基、 C_1-C_4 烷胺基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)胺基、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、N- $(C_1-C_4$ 烷基)醯胺基、N,N-二- $(C_1-C_4$ 烷基)醯胺基、 C_2-C_4 烷醯胺基、三氟甲基、 C_1-C_4 烷硫基、苯基、經取代苯基、苯氧基、經取代苯氧基、苯硫基、經取代苯硫基、苯基(C_1-C_4 烷基)、經取代苯基(C_1-C_4 烷基)、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻吩基、吡咯啶基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、高六氫吡嗪基、嗎啉基、喹啉基、喹啉基、苯醯基、經取代苯醯基或 C_2-C_4 醯基中的 1-5 個取代基；而 B 則為 O、S、NH、NCN、 NR_6 或 NOR_6 (此處 R_6 為 C_1-C_5 烷基)]；

2. 當 W 為 N 時，X 為 O、S 或 CH_2 ，Q 為式(V)



五、發明說明(7)

[式中j、k、R₅、A及B皆如前定義]}。

實施本發明之最佳態樣

I. 本發明之化合物

本發明之化合物為前記式(I)所表者，式中之R₁、R₂、W、X、Q、R₃、R₃'、R₄、R₅、R₆、Y、Z、A、B、m、j及k皆如前定義。

關於本說明書中所提及的取代基，茲列舉其具體例如下：

鹵素：氯、溴、氟、碘；

C₁-C₅烷基：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、第三戊基；

環(C₃-C₁₀)烷基：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環金剛烷基；

C₁-C₄烷氧羰基：甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、異丙氧羰基、丁氧羰基、異丁氧羰基、第二丁氧羰基、第三丁氧羰基；

C₁-C₃伸烷二氧基：伸甲二氧基、伸乙二氧基、伸丙二氧基；

C₁-C₄烷氧基：甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基；

C₂-C₄酯基：乙酯基、丙酯基、丁酯基；

C₁-C₄烷胺基：甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基、丁基胺基、異丁基胺基、第二丁基胺基、第三丁

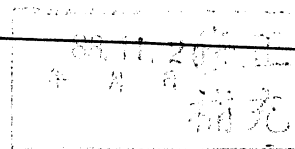
(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (8)



基胺基；

二-(C_1 - C_4 烷基)胺基：二甲基胺基、二乙基胺基、二丙基胺基、二丁基胺基、；

C_2 - C_4 烷醯胺基：乙醯胺基、丙醯胺基、丁醯胺基；

C_1 - C_4 烷硫基：甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、丁硫基、異丁硫基、第二丁硫基、第三丁硫基；

經取代苯基：經最多3個選自CN、 NO_2 、OH、 NH_2 、鹵素、 C_1 - C_4 烷基、環(C_3 - C_{10})烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧羰基、 C_1 - C_3 亞烷二氧基、 C_1 - C_4 烷胺基、二-(C_1 - C_4 烷基)胺基、 C_2 - C_4 烷醯胺基、三氟甲基、 C_1 - C_4 烷硫基、苯基、苯氧基、苯硫基、苯基(C_1 - C_4 烷基)、苯醯基或 C_2 - C_4 醯基之基團所取代的苯基；

經取代苯氧基：經最多3個選自CN、 NO_2 、OH、 NH_2 、鹵素、 C_1 - C_4 烷基、環(C_3 - C_{10})烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧羰基、 C_1 - C_3 亞烷二氧基、 C_1 - C_4 烷胺基、二-(C_1 - C_4 烷基)胺基、 C_2 - C_4 烷醯胺基、三氟甲基、 C_1 - C_4 烷硫基、苯基、苯氧基、苯硫基、苯基(C_1 - C_4 烷基)、苯醯基或 C_2 - C_4 醯基之基團所取代的苯氧基；

經取代的苯硫基：經最多3個選自CN、 NO_2 、OH、 NH_2 、鹵素、 C_1 - C_4 烷基、環(C_3 - C_{10})烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧羰基、 C_1 - C_3 亞烷二氧基、 C_1 - C_4 烷胺基、二-(C_1 - C_4 烷基)胺基、 C_2 - C_4 烷醯胺基、三氟甲基、 C_1 - C_4 烷硫基、苯基、苯氧基、苯硫基、苯基(C_1 - C_4 烷基)、苯醯基或 C_2 - C_4 醯基之基團所取代的苯硫基；

五、發明說明 (9)

經取代苯醯基：經最多3個選自CN、NO₂、OH、NH₂、鹵素、C₁-C₄烷基、環(C₃-C₁₀)烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷氧羰基、C₁-C₃亞烷二氧基、C₁-C₄烷胺基、二-(C₁-C₄烷基)胺基、C₂-C₄烷醯胺基、三氟甲基、C₁-C₄烷硫基、苯基、苯氧基、苯硫基、苯基(C₁-C₄烷基)、苄醯基或C₂-C₄醯基之基團所取代的苯醯基；

式(I)所表之化合物得有酸加成鹽及鹼加成鹽。本發明所請化合物即包含該等加成鹽。同時，本發明之化合物(包括該等加成鹽)亦可成為水合物。

作為酸加成鹽者例如與鹽酸、硫酸、磷酸、氫溴酸、硝酸等無機酸所構成之鹽類，或是與馬來酸、反丁烯二酸、蘋果酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、檸檬酸、醋酸、乳酸、甲烷磺酸、對甲苯磺酸等有機酸所構成之鹽類。

此外，作為鹼加成鹽者例如與鹼金屬化合物(如氫氧化鈉、氫氧化鉀等)所構成之鹽，與鹼土金屬化合物(如氫氧化鈣、氫氧化鎂等)之鹽，以及與銨鹽、有機鹼(如三乙基胺、乙醇胺等)所構成鹽類。

另外，當欲使用此等加成鹽作為醫藥時，所用之酸或鹼必須為藥學上可接受者，此點應無須贅言。

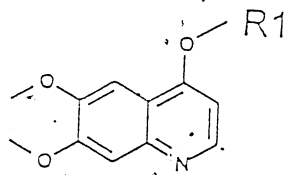
以下茲將本發明式(I)化合物之代表例示於第1表。其皆為本發明較佳化合物的具體實施例：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (10)

第1表



化合物編號	R1	化合物編號	R1
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

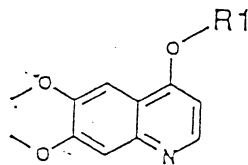
裝

訂

線

五、發明說明 (11)

第1表(續)



化合物編號	R1	化合物編號	R1
15		22	
16		23	
17		24	
18		25	
19		26	
20		27	
21		28	

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

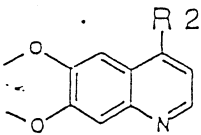
裝

訂

線

五、發明說明 (12)

第1表(續)



化合物編號	R2	化合物編號	R2
29		36	
30		37	
31		38	
32		39	
33		40	
34		41	
35		42	

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

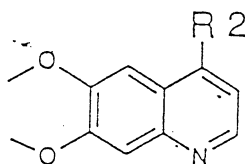
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (13)

第1表(續)



化合物編號	R2	化合物編號	R2
155	Chemical structure of R₂ for compound 155: 4-(tert-butyl)aniline derivative.	159	Chemical structure of R₂ for compound 159: 4-(tert-butyl)aniline derivative.
156	Chemical structure of R₂ for compound 156: 4-(tert-butyl)aniline derivative.	160	Chemical structure of R₂ for compound 160: 4-(tert-butyl)aniline derivative.
157	Chemical structure of R₂ for compound 157: 4-(trifluoromethyl)aniline derivative.	161	Chemical structure of R₂ for compound 161: 4-(butyl)aniline derivative.
158	Chemical structure of R₂ for compound 158: 4-(cyclohexyl)aniline derivative.	162	Chemical structure of R₂ for compound 162: 4-(tert-butyl)aniline derivative.

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

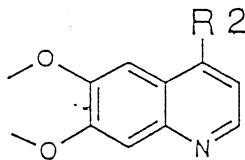
裝

訂

線

五、發明說明 (14)

第1表(續)



化合物編號	R2	化合物編號	R2
176		182	
177		183	
178		184	
179		185	
180		186	
181		187	

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

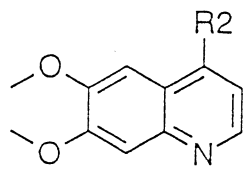
裝

訂

線

五、發明說明 (15)

第1表(續)



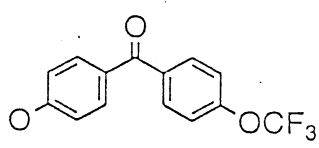
化合物編號

R2

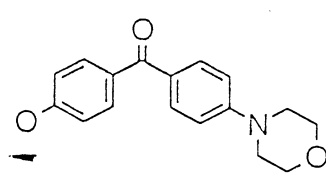
化合物編號

R2

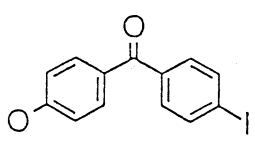
284



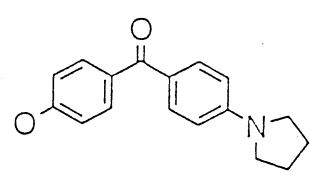
288



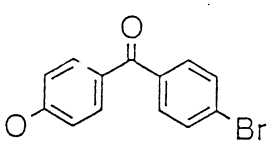
285



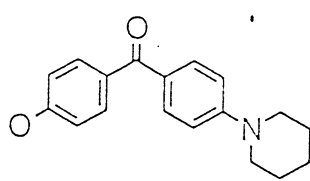
289



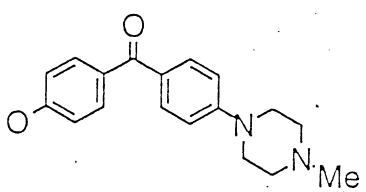
286



290



287



(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

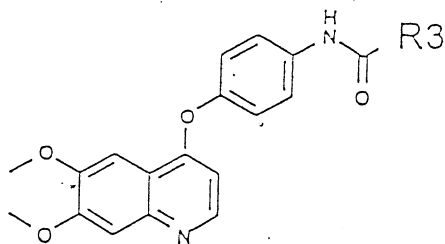
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (16)

第1表(續)



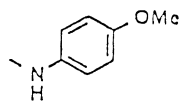
化合物編號

R3

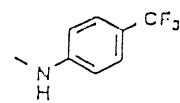
化合物編號

R3

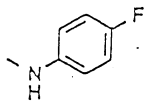
43



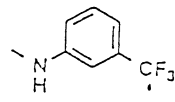
52



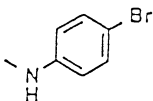
44



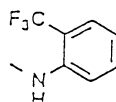
53



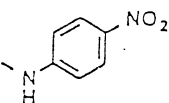
45



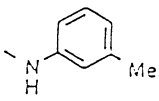
54



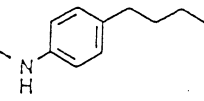
46



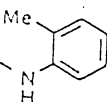
55



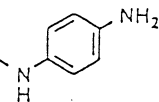
47



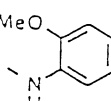
56



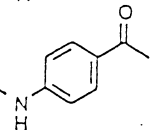
48



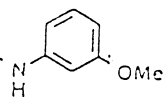
57



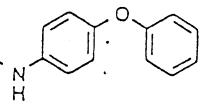
49



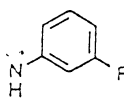
58



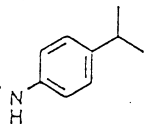
50



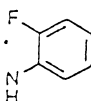
59



51



60



(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

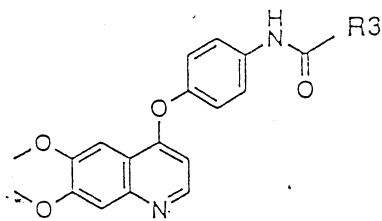
裝

訂

線

五、發明說明 (17)

第1表(續)



化合物編號	R3	化合物編號	R3
61		73	
62		74	
63		75	
64		76	
65		77	
66		78	
67		79	
68		80	
69		81	
70		82	
71		83	
72		84	

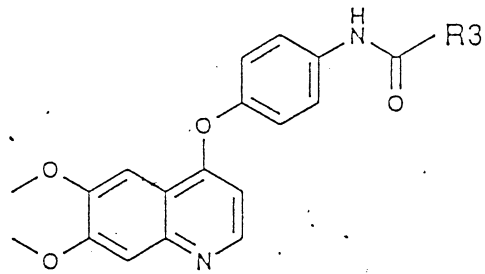
(請先閱讀背面之注意事項再
● 本頁)

裝
訂
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (18)

第1表(續)

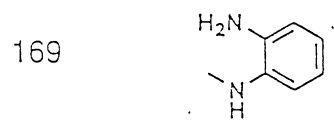
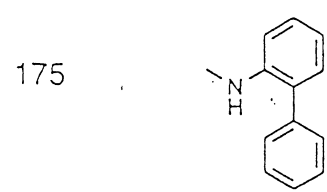
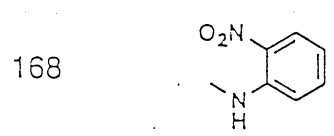
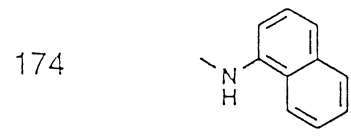
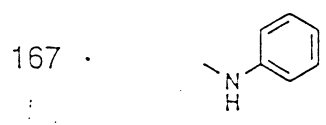
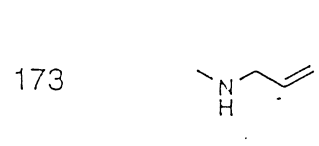
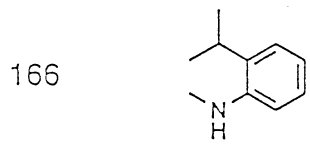
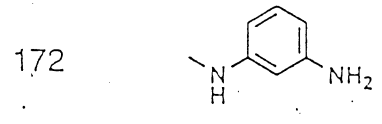
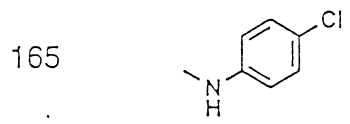
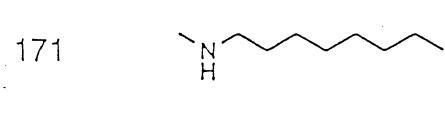
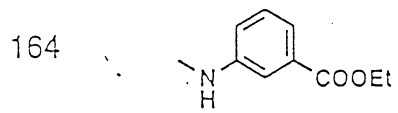
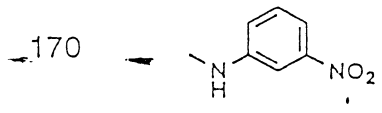
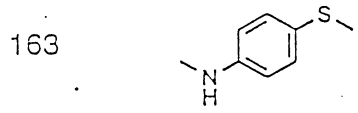


化合物編號

R3

化合物編號

R3



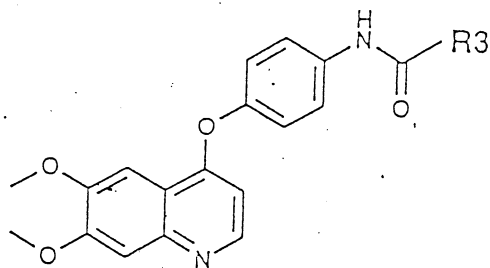
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (19)

第1表(續)



化合物編號	R3	化合物編號	R3
188		195	
189		196	
190		197	
191		198	
192		199	
193			
194			

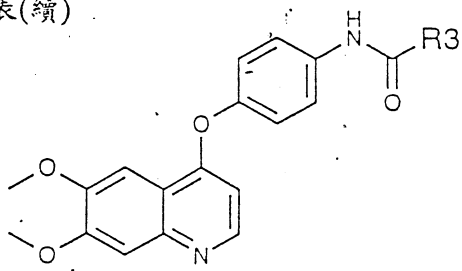
(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (20)
第1表(續)



化合物編號	R3	化合物編號	R3
222		229	
223		230	
224		231	
225		232	
226		233	
227		234	
228		235	

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

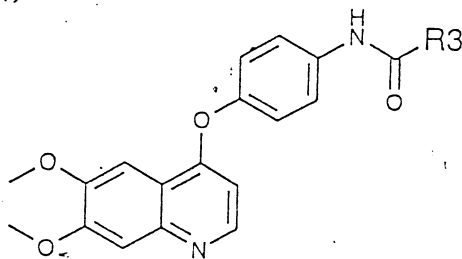
裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (21)
第1表(續)



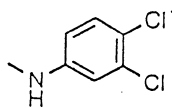
化合物編號

R3

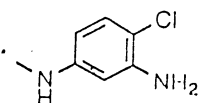
化合物編號

R3

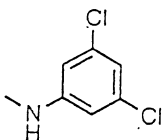
236



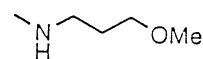
244



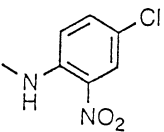
237



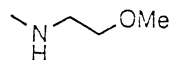
245



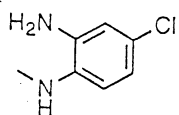
238



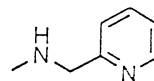
246



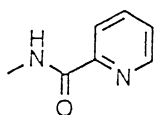
239



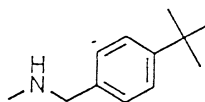
247



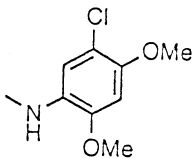
240



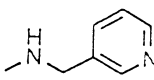
248



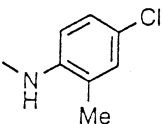
241



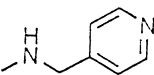
249



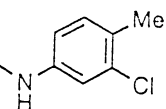
242



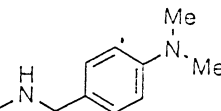
250



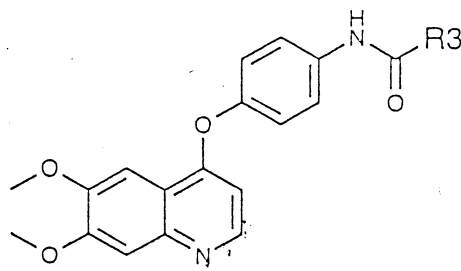
243



251



五、發明說明 (²² 第1表(續)



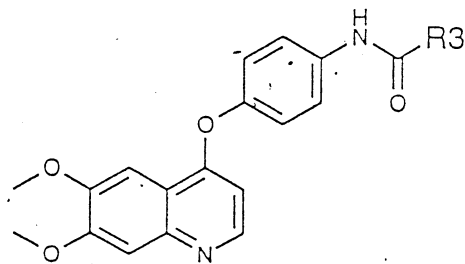
化合物編號	R3	化合物編號	R3
252		259	
253		260	
254		261	
255		262	
256		263	
257		264	
258		265	

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝
訂
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

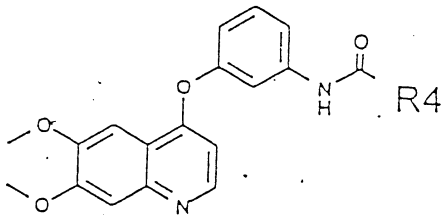
五、發明說明 (23)
第1表(續)



化合物編號	R3	化合物編號	R3
266		275	
267		276	
268		277	
269		278	
270		279	
271		280	
272		281	
273		282	
274		283	

五、發明說明 (24)

第1表(續)



化合物編號	R4	化合物編號	R4
85		92	
86		93	
87		94	
88		95	
89		96	
90		97	
91		98	

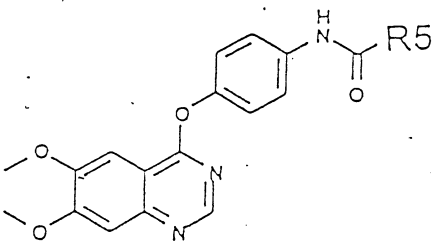
(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝訂線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (25)

第1表(續)-



化合物編號	R5	化合物編號	R5
99		108	
100		109	
101		110	
102		111	
103		112	
104		113	
105		114	
106		115	
107		116	

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

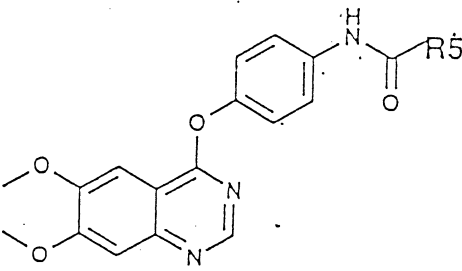
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (²⁶)

第1表(續)



化合物編號	R5	化合物編號	R5
214		218	
215		219	
216		220	
217		221	

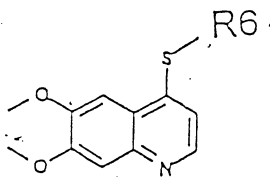
(請先閱讀背面之注意事項再填此頁)

裝訂線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (27)

第1表(續)



化合物編號	R6	化合物編號	R6
117		124	
118		125	
119		126	
120		127	
121		128	
122		129	
123		130	

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

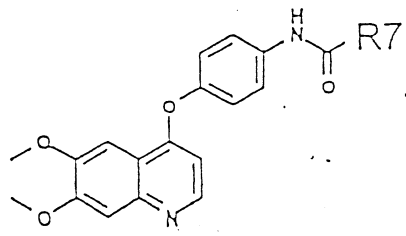
裝

訂

線

五、發明說明 (28)

第1表(續)



化合物編號	R7	化合物編號	R7
131		136	
132		137	
133		138	
134		139	
135		140	

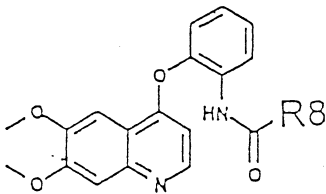
(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝
訂
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (²⁹)

第1表(續)



化合物編號	R8	化合物編號	R8
141		148	
142		149	
143		150	
144		151	
145		152	
146		153	
147		154	

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

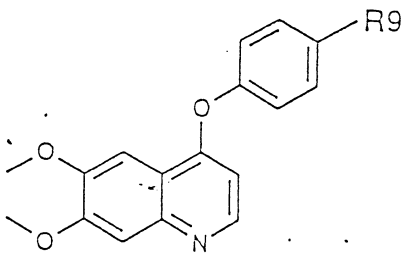
裝

訂

線

五、發明說明 (30)

第1表(續)



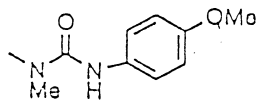
化合物編號

R9

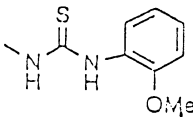
化合物編號

R9

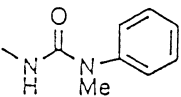
200



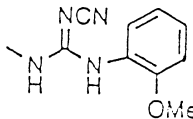
207



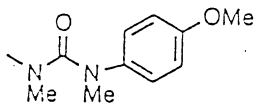
201



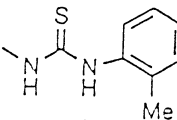
208



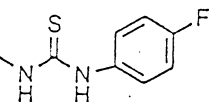
202



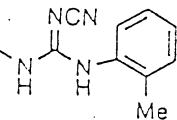
209



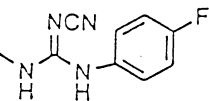
203



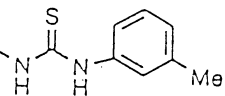
210



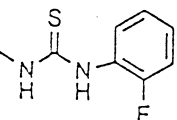
204



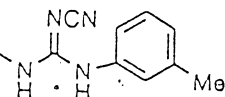
211



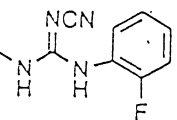
205



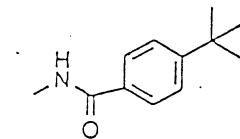
212



206



213

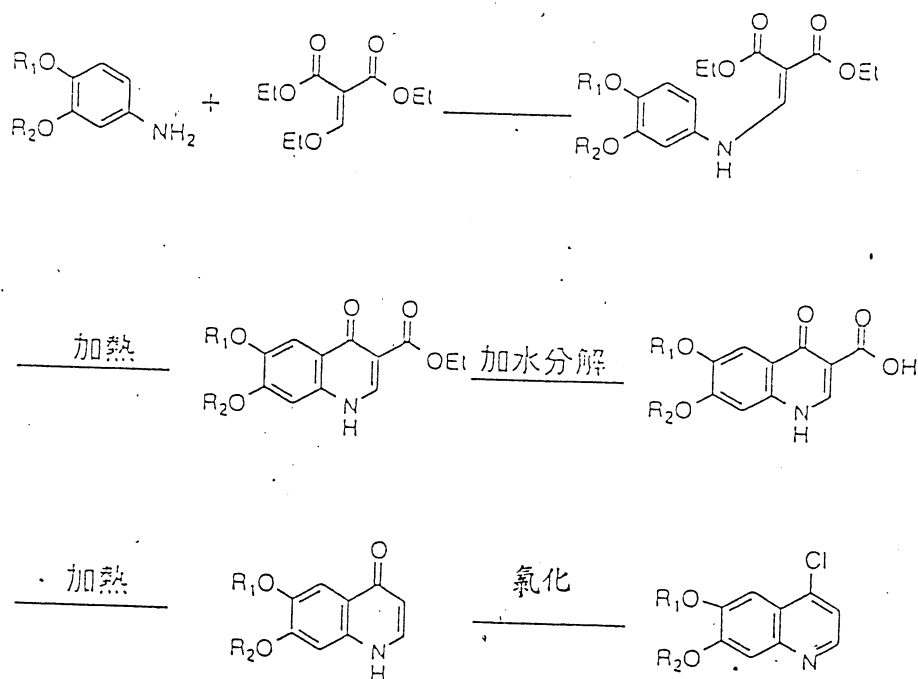


五、發明說明 (31)

II. 本發明化合物之製法

本發明之化合物可用例如下述之方法合成，然而應無須贅言的是，本發明化合物之製法並不限於此。

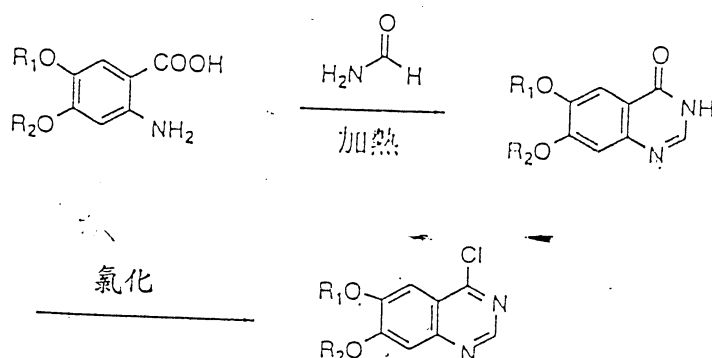
雖然本發明之化合物為未經任何文獻揭示之新穎化合物，其仍可依習知的化學方法製造。同時，製造之際所需的原料化合物可用市面上販售者，亦可依需要以常法合成。例如，作為原料化合物之4-氯喹啉衍生物即可根據各種既知方法製得，如 Org. Synth. Col. Vol 3, 272 (1955) 及 Acta Chim. Hung., 112, 241 (1983) 等所記載者。在下面實施例中所使用之大多數喹啉原料化合物皆可由下列反應式製得：



作為原料化合物之4-氯喹啉亦可依各種既知方法合成

五、發明說明 (32)

。例如小竹監修於朝倉書店1967年所發明之大有機化學第17卷第150頁中所記載者。在下面實施例中所使用的大多數喹唑啉原料化合物，皆可由下列反應式製得：



以下茲說明本發明化合物之一般性製法：

1. 當式(I)中之Q表式(II)、式(III)或式(IV)時

a. X為O之化合物的合成：

X為O之化合物，可將攜有羥基之芳基化合物或雜芳基化合物與4-氯喹啉衍生物進行縮合反應而製得。

b. X為S之化合物的合成：

X為S之化合物可依與X為O之化合物相同之製法，將攜有巰基之芳基化合物或雜芳基化合物與4-氯喹啉衍生物進行縮合反應而製得。

2. 當式(I)中之Q表式(V)[式(V)中j及k皆為0]時

a. X為O之化合物的合成

在文獻(如 J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1157(1993)、Synlett, 1157(1994))所記載之路易士酸(如稀土類之三氟

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

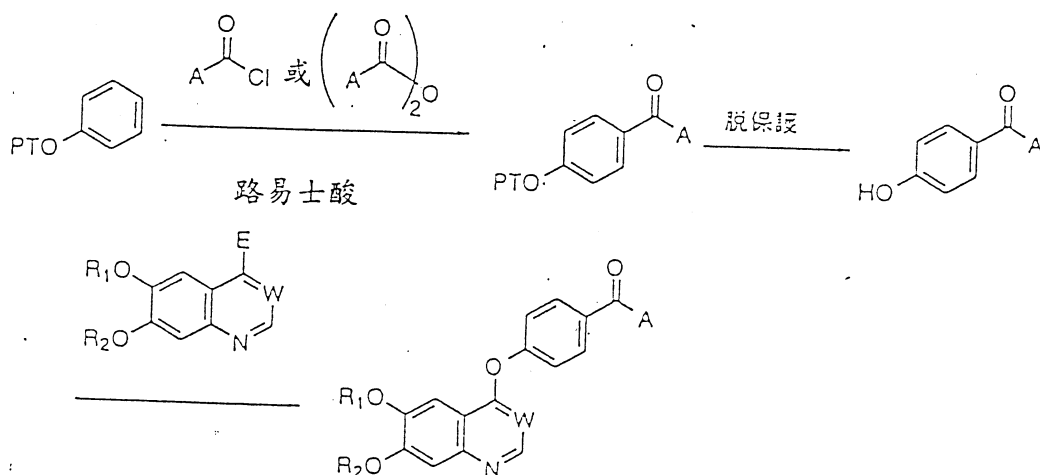
裝

訂

線

五、發明說明 (33)

甲烷磺酸鹽，特別是三氟甲烷磺酸銣(III)或三氟甲烷磺酸鎂(III))之存在下，對已由適當保護基保護其羥基之酚，進行夫里得-夸夫特(Friedel-Crafts)醯化反應，先得到醯化物。隨後將此醯化合物之羥基保護基脫除，令其於80-200℃之溫度範圍內(較佳於130-180℃之範圍內)、無溶劑或是適當極性溶劑中，與4-氯喹啉衍生物或4-氯喹唑啉衍生物作用1分至5小時(較佳為10分至1小時)，如此即可得到目標化合物。



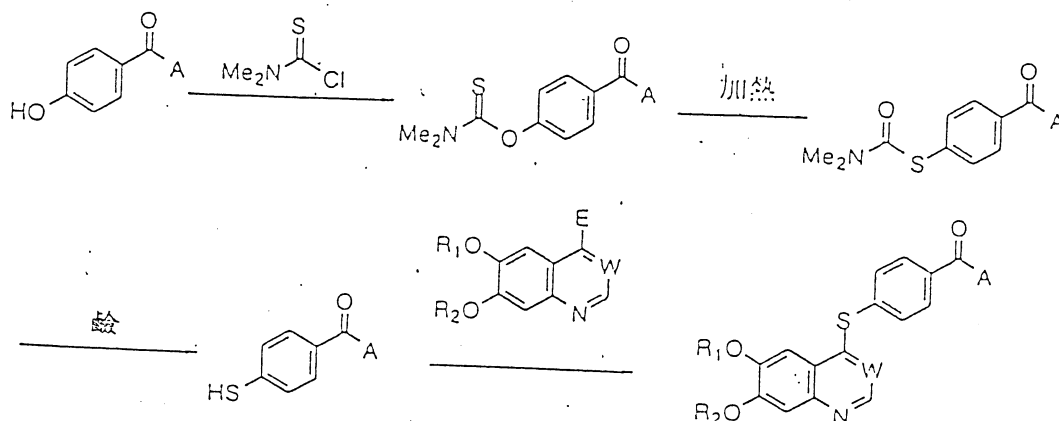
[式中，A、R₁、R₂及W與前述定義相同，E表脫離基(如鹵素、甲烷磺酸鹽、對-甲苯磺酸鹽或三氟甲烷磺酸鹽等，較佳則為氯)，PT表保護基(如甲基、甲氧基甲基)]。

b. X為S之化合物的合成：

可依如下之方法(其記載於文獻Org. Syn., 51, 139 (1971))合成醯基硫酚衍生物。亦即，先令可由a步驟合成之醯基酚

五、發明說明 (34)

衍生物與N,N-二甲基硫代胺甲醯氯作用，產生O-芳基-N,N-二甲基硫代胺甲酸酯衍生物。將之加熱(如200-300°C)後，使氧與硫已轉位之S-芳基-N,N-二甲基硫代胺甲酸酯衍生物於系統內生成，再於鹼性條件下處理，得到對應的醯基硫酚衍生物。接著如同製造X為O之化合物般，或是於極性溶劑(如N,N-二甲基甲醯胺)中，與氫氧化鈉-同於80-150°C之溫度下，將醯基硫酚衍生物對4-氯喹啉衍生物或4-氯喹唑啉衍生物進行反應，而得到目標化合物。



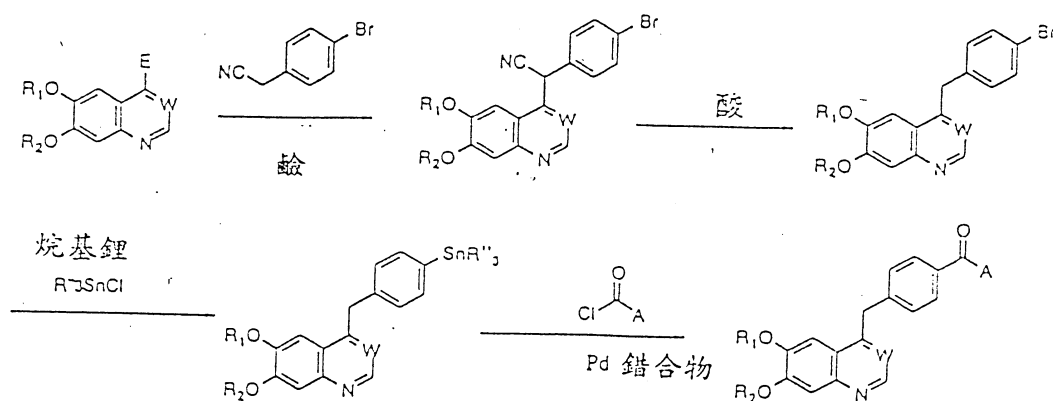
[式中A、R₁、R₂、W及E皆與前述定義相同。]

c. X為CH₂之化合物的合成：

X為CH₂之式(I)化合物可用R. Cutler等於J. Am. Chem. Soc., 71, 3375 (1949)所記載的方法製造。此方法係於適當的有機溶劑(如甲苯)中，將4-氯喹啉衍生物或4-氯喹唑啉衍生物添加於4-溴苯乙腈之鈉鹽中，令其迴流得到經二芳基取代的乙腈，將之分離純化後，溶解於酸性溶劑中(如硫

五、發明說明 (35)

， 酸酸性水溶液)， 令其迴流1-20小時， 得到4-(4-溴苄基) 喹啉衍生物或喹啉衍生物。 接著依J. K. Stille等於J. Org. Chem. 48., 4634 (1983)所記載之方法， 於適當溶劑(如四氫呋喃)中， 令4-(4-溴苄基)喹啉衍生物或喹啉衍生物與烷基鋰作用， 生成有機鋰化合物， 再添加氯化三烷基錫以誘導有機錫化合物之生成， 將該等化合物與醯基氯在觸媒量的鈀銻合物(如雙(三苯膦)鈀(II)氯)之存在下， 於適當有機溶劑(如氯仿)中加熱迴流， 即可得到目標化合物。



[式中， A、R₁、R₂、W及E與前述定義相同， 而R"則為甲基或丁基。]

3. 式(I)中， Q為式(V)時[式(V)中B為O、j為1且k為0， 或j為0且k為1]

a. X為O之化合物的合成：

在適當溶劑中(或不需溶劑)， 令4-氯喹啉衍生物或4-氯

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

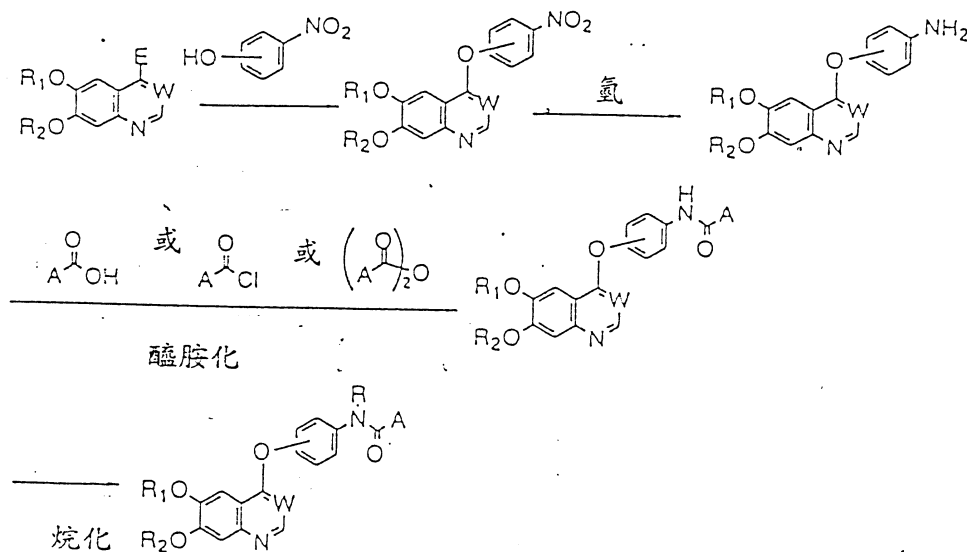
訂

線

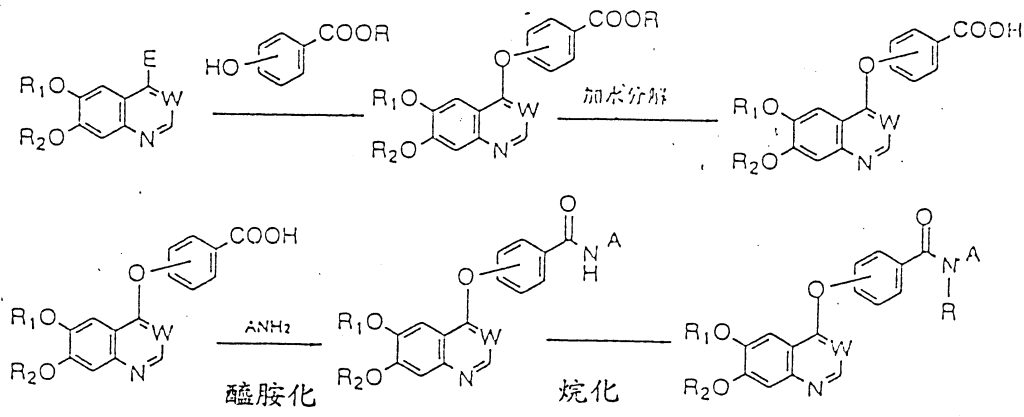
五、發明說明 (36)

喹唑啉衍生物對硝基酚作用而合成4-(硝基氧基)喹唑啉衍生物或喹唑啉衍生物後，再於適當溶劑中(如N,N-二甲基甲醯胺)、觸媒之存在下(如氫氧化鈉-碳)，將之在氫氣中攪拌，即可得到4-(胺基氧基)喹唑啉衍生物或喹唑啉衍生物。再依習知方法將此等化合物以羧酸或其衍生物進行醯胺化，可得到目標化合物。此外，其等之N-烷醯胺化合物可在適當溶劑中(如N,N-二甲基甲醯胺)及鹼(如氫氧化鈉)之存在下，與烷基鹵作用而得。

另外，同樣地亦可令4-氯喹唑啉衍生物或4-氯喹唑啉衍生物對羧基苯甲酸酯作用，再以酸或鹼進行加水解，即可得到4-(羧基氧基)喹唑啉衍生物或喹唑啉衍生物。依習知方法將此等化合物以烷胺或芳胺進行醯胺化，可得到目標化合物。而其等之N-烷醯胺化合物則可如前述方法製得。



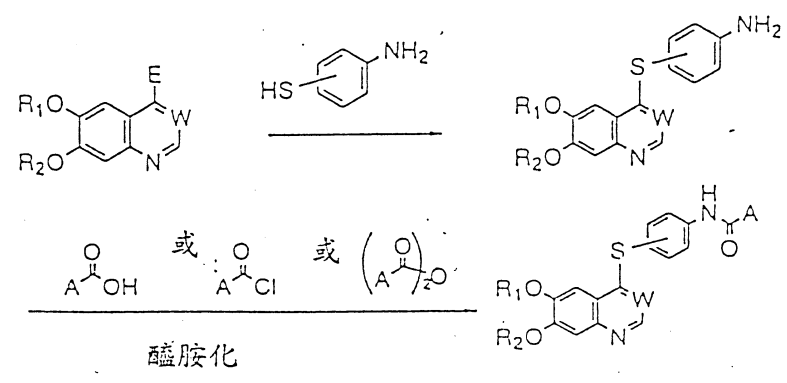
五、發明說明 (37)



[式中，A、R₁、R₂、W及E與前述定義相同，而R為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基。]

b. X為S之化合物的合成

自適當溶劑中(或不需溶劑)令4-氯喹啉衍生物或4-氯喹唑啉衍生物對胺基硫酚作用，得到4-(胺苯硫)喹啉衍生物或喹唑啉衍生物。再依習知方法將此等化合物以羧酸或其衍生物進行醯胺化，可製得目標化合物。此外，其等之N-烷醯胺化合物可在適當溶劑中(如N,N-二甲基甲醯胺)及鹼(如氫氧化鈉)之存在下，與烷基鹵作用而得。



經濟部中央標準局員工消費合作社印製

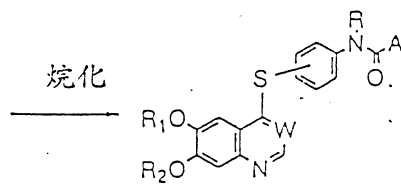
(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

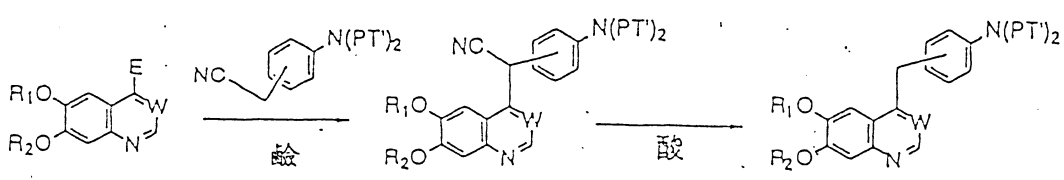
五、發明說明 (38)



[式中，A、R₁、R₂、W、E及R與前述定義相同。]

c. X為CH₂之化合物的合成

X為CH₂之式(I)化合物可用 R. Cutler 等於 J. Am. Chem. Soc., 71, 3375 (1949) 所記載的方法製造。此方法係於適當有機溶劑(如甲苯)中，將鹼(如氫氧化鈉)加入胺基經保護(如以苄基等保護)的胺苯乙腈，接著添加4-氯喹啉衍生物或4-氯喹啉衍生物並迴流之而得到經二芳基取代之乙腈，將其分離純化後溶解於酸性溶劑中(如硫酸酸性水溶液)，再迴流1-20小時，進行脫保護作用得到4-(胺苄基)喹啉衍生物或喹啉衍生物。再依習知方法將此等化合物以羧酸或其衍生物進行醯胺化，可製得目標化合物。此外，其等之N-烷醯胺化合物可在適當溶劑中(如N,N-二甲基甲醯胺)及鹼(如氫氧化鈉)之存在下，與烷基鹵作用而得。

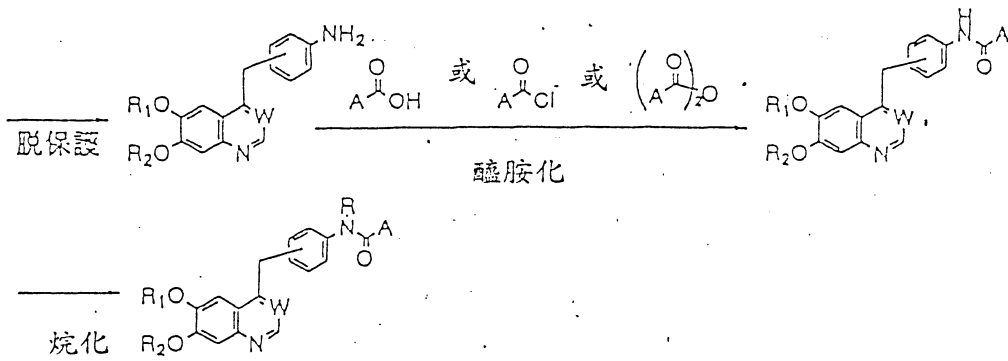


經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝訂線

五、發明說明 (39)

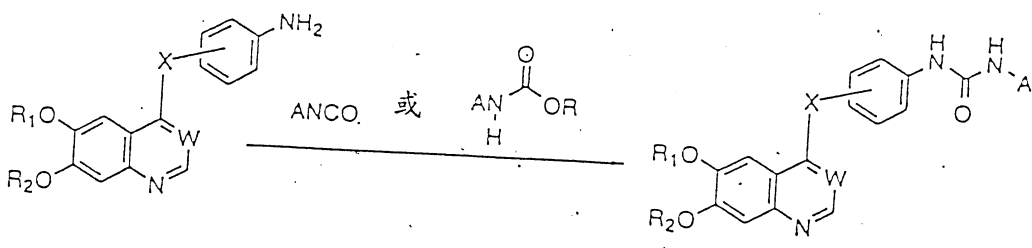


[式中，A、 R_1 、 R_2 、W、E及R皆與前述定義相同，RT'則表保護基(如苄基)等。]

4. 式(I)中Q為式(V)[式(V)中j及k同為1]時

a. B為O之化合物的合成：

B為O之化合物，可依習知方法令異氰酸酯衍生物或胺基甲酸酯衍生物對前述之合成中間體作用而製得。

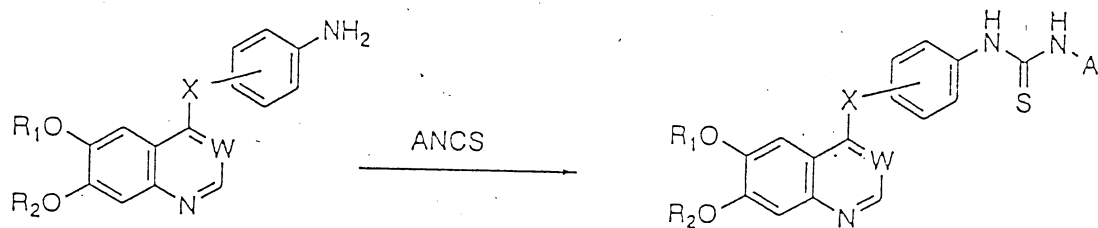


[式中，A、 R_1 、 R_2 、W及R與前述定義相同，而X則為O、S或 CH_2 。]

b. B為S之化合物的合成：

B為S之化合物，可依習知方法令異硫氰酸酯或硫胺基甲酸酯對前述之合成中間體作用而製得。

五、發明說明 (40)



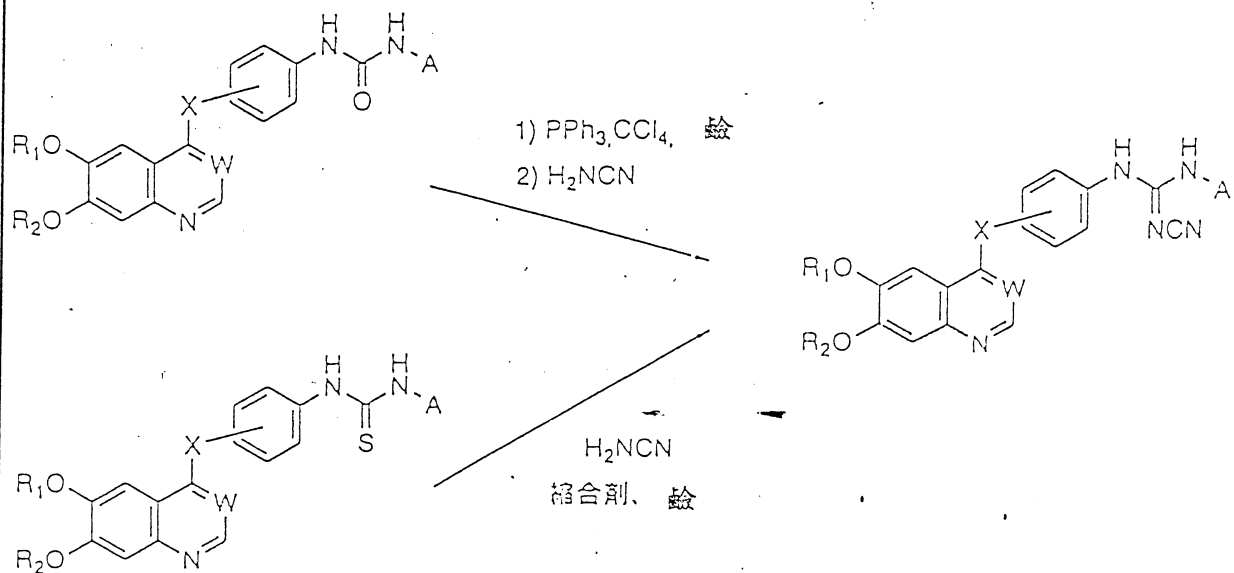
[式中，A、 R_1 、 R_2 及W與前述定義相同，而X則為O、S或 CH_2 。]

c. B為NCN之化合物的合成：

B為NCN之化合物，可依H. J. Petersen等人於J. Med. Chem. 21, 773 (1978)中所記載之方法製造。

此方法係於適當有機溶劑(如二氯甲烷)中，令前述a所得之化合物於3價磷化合物(如三苯膦)、鹼(如三乙基胺)、四氯化碳存在下進行加熱迴流生成羰化二亞胺後，再與氰胺作用而得。此外，亦可在適當有機溶劑(如醚)中及縮合劑(如二環己基碳化二亞胺)與鹼(如乙基二異丙胺)之存在下，令由b所得之化合物與氰胺作用而製得。

五、發明說明 (41)



[式中，A、 R_1 、 R_2 及W與前述定義相同，而X為O、S或 CH_2 。]

由上述1-4之方法所得之喹啉衍生物或喹唑啉衍生物的鹽類，可依業界於製造鹽類之際所行的一般方法而製得。

III. 本發明化合物之用途

調介成長因子受體自磷酸化作用之細胞內訊息傳遞，係參與著起始腫瘤增殖、引發細胞異常增殖等種種病症。而本發明之喹啉衍生物與喹唑啉衍生物以及其等之藥學上可接受鹽類，由於對血小板由來成長因子(PDGF)受體的自磷酸化具有阻害作用，故可作為治療起因於細胞異常增殖(其係由於PDGF之量過剩導致PDGF受體自磷酸化而產生的細胞異常增殖)之各種疾患(如白血病、癌、乾癬、絲球體腎

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

88.11.20

修正
補充

五、發明說明 (42)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

炎、臟器纖維症、粥狀動脈硬化症、經皮性冠狀動脈形成術及分流形成術後產生的再狹窄，或是關節風溼病等)的治療藥物。

以本發明化合物作為有效成分之藥學組成物(即醫藥組成物)可藉經口及非經口(如靜脈內、肌肉內、皮下、直腸及經皮等投予方式)等任一種投予路徑投予人及人以外動物。因此以本發明化合物作為有效成分之醫藥組合物可依其投予路徑製成適當劑型。

具體言之，當作為經口製劑時可為錠劑、膠囊、散劑、顆粒劑、糖漿等；而當作為非經口製劑時，則可為注射劑、直腸投予劑、油脂性栓劑、水性栓劑等。

前述各種製劑可用常用的賦形劑、崩壞劑、結合劑、潤滑劑、著色劑、稀釋劑、緩衝劑等，依常法而製造。

舉例而言，賦形劑可為乳糖、葡萄糖、玉米澱粉、山梨糖醇、結晶纖維素等；崩壞劑可為澱粉、褐藻酸鈉、明膠末、碳酸鈣、檸檬酸鈣、糊精等；結合劑可為二甲基纖維素、聚乙烯醇、聚乙烯醚、甲基纖維素、乙基纖維素、阿拉伯膠、明膠、羥丙基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮等；而潤滑劑則可為滑石、硬脂酸鎂、聚乙烯乙二醇、硬化植物油等。

此外，前述之注射劑可依所需添加緩衝劑、pH調節劑、安定劑等而製造。

醫藥組成物中所含本發明化合物之量雖依其劑型而異，但通常占全組成物之0.5-50重量%，較佳則在1-20重量%

五、發明說明 (⁴³)

之譜。

至於其投予量則應考慮患者年齡、體重、性別、症狀的不同及病況程度，針對個別情況加以適當決定。例如在1-100毫克／公斤體重之範圍內，較佳於1-50毫克／公斤體重之範圍內，係將其量以一日一回或數回分別投予之方式施用。

實施例

茲以下列實施例及試驗例更詳盡地說明本發明。此外，示於各實施例標題化合物名稱末尾()中之數值，係對應於第1表中所示各化合物之編號。

實施例1(參考例)

6-甲氧基-2-萘酚

將市售之2,6-二羥基萘(961毫克)溶於N,N-二甲基甲醯胺(100毫升)加入碳酸鈣(1.244克)，並於室溫下攪拌。30分後再緩慢滴入二甲基硫酸(1.14毫升)，於室溫下攪拌一晚。以2N鹽酸水溶液中和反應混合物，用水與醋酸乙酯分層之，再以無水硫酸鎂乾燥醋酸乙酯層。於減壓下餾去溶劑，再用經氯仿／醋酸乙酯展開之矽石凝膠管柱層析法對所得殘渣進行純化，得到標題化合物307毫克，產率29%。

¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz) : δ 3.89 (s, 3H), 7.00 ~ 7.18 (m, 4H), 7.53 ~ 7.70 (m, 2H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 174 (M⁺)

實施例2

(請先閱讀背面之注意事項再
訂本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 ()

6,7-二甲氧基-4-(6-甲氧基-2-萘氧基)喹啉(12)

將4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(75毫克)與實施例1所得之6-甲氧基-2-萘酚(174毫克)混合，於180℃中攪拌30分後，將反應混合物以己烷／丙酮(2／1)展開之薄層矽石凝膠管柱層析法予以純化，得到標題化合物71毫克，產率59%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 3.96 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.53 (d, $J=5.71$ Hz, 1H), 7.18 ~ 7.36 (m, 3H), 7.56 ~ 7.91 (m, 5H), 8.50 (br, 1H)。

質量分析值(FD-MS, m/z) : 361 (M^+)

實施例3

6,7-二甲氧基-4-(2-萘氧基)喹啉(10)

將4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(45毫克)與市售之 β -萘酚(144毫克)混合，於180℃中攪拌2小時後，如實施例2相同之操作方式純化之，得到標題化合物45毫克，產率68%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.52 (d, $J=5.28$ Hz, 1H), 7.27 ~ 7.61 (m, 6H), 7.75 ~ 8.00 (m, 3H), 8.05 (br, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 331 (M^+)

實施例4

6,7-二甲氧基-4-(7-甲氧基-2-萘氧基)喹啉(13)

將4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(89毫克)與市售之7-甲氧基-2-萘酚(209毫克)混合，於180℃中攪拌30分後，如實施例2同樣的操作將之純化，得到標題化合物59毫克，產率41%。

(請先閱讀背面之注意事項再
訂本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (45)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 3.92 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.54 (d, $J=5.49$ Hz, 1H), 7.10 ~ 7.24 (m, 3H), 7.49 ~ 7.91 (m, 5H), 8.49 (d, $J=5.49$, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 361 (M^+)

實施例5 (參考例)

5-甲氧基-1-萘酚

利用市售之1,5-二羥基萘與實施例1同樣的操作方式予以合成並純化。產率28%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 4.00 (s, 3H), 6.79 ~ 6.89 (m, 2H), 7.30 ~ 7.48 (m, 2H), 7.69 ~ 7.90 (m, 2H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 174 (M^+)

實施例6

6,7-二甲氧基-4-(5-甲氧基-1-萘氧基)喹啉(11)

將4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(85毫克)與實施例5所得之5-甲氧基-1-萘酚(67毫克)混合，於 180°C 中攪拌20分後，依實施例2同樣的操作方式予以純化，得到標題化合物19毫克，產率14%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.08 (s, 6H), 6.31 (d, $J=5.27$ Hz, 1H), 6.83 ~ 6.92 (m, 1H), 7.34 ~ 7.61 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 8.20 ~ 8.29 (s, 1H), 8.43 (br s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 361 (M^+)

實施例7

6,7-二甲氧基-4-(4-吡啶氧基)喹啉(17)

將4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(112毫克)與市售之4-羥基吡

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (⁴⁶)

咪(200毫克)混合，於180℃中攪拌30分。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液中中和後，用水與氯仿分層之，再用無水硫酸鎂乾燥氯仿層。減壓下餾去溶劑後，將殘渣以氯仿／醋酸乙酯(3／1)展開之薄層矽石凝膠管柱層析法純化之，得到標題化合物51毫克，產率32%。

¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz) : δ 3.95 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.08 ~ 6.13 (m, 1H), 6.35 (d, J=5.28 Hz, 1H), 6.83 ~ 6.93 (m, 1H), 7.29 ~ 7.45 (m, 5H), 7.62 (s, 1H), 8.40 (d, J=5.05 Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 320 (M⁺)

實施例8

6,7-二甲氧基-4-(3,4-二甲氧苯氧基)喹啉(8)

將4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(90毫克)與市售之3,4-二甲氧酚(187毫克)混合，於180℃中攪拌30分後，以己烷／丙酮展開之矽石凝膠管柱層析法純化之，得到標題化合物26毫克，產率19%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 3.87 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.45 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.75 (dd, J=2.4 Hz, 9.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.48 (d, J=4.9 Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 341 (M⁺)

實施例9

6,7-二甲氧基-4-(6-喹啉氧基)喹啉(15)

利用4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(90毫克)與市售之6-羥基

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (⁴⁷)

喹啉(176毫克)，與實施例8同樣的操作，進行反應及純化，得到標題化合物62毫克，產率46%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.56 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.44 ~ 7.62 (m, 5H), 8.13 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.94 (d, J=4.3 Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 332 (M⁺)

實施例10

6,7-二甲氧基-4-(3-氟苯氧基)喹啉(4)

將4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(100毫克)與市售之3-氟酚(0.20毫升)混合，於180℃中攪拌30分。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液中和後，以水及醋酸乙酯分層之，再把醋酸乙酯層以飽和食鹽水洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥之。將減壓下餾去溶劑所得殘渣以己烷／醋酸乙酯展開後，再用氯仿所展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得到標題化合物125毫克，產率94%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.56 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.95 ~ 7.05 (m, 2H), 7.39 ~ 7.45 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.53 (d, J=4.3 Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 299 (M⁺)

實施例11

6,7-二甲氧基-4-(3-羥苯氧基)喹啉(5)

將4-氯-6,7-二甲基喹啉(300毫克)與市售之間苯二酚單

五、發明說明 (⁴⁸)

乙酸酯(0.835毫升)混合，於180°C中攪拌30分。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液中中和後，以水及醋酸乙酯分層之，再將醋酸乙酯層以飽和食鹽水洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥之。將減壓下餾去溶劑所得殘渣以氯仿予以結晶，得到標題化合物37毫克，產率9%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 4.01 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.48 (t, J=2.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, J=2.4 Hz, 7.3 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=2.4 Hz, 8.6 Hz, 1H), 7.33 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.40 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 297 (M⁺)

實施例12

6,7-二甲氧基-4-(4-溴苯氧基)喹啉(7)

將4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(1.00克)與市售之4-溴酚(115毫克)混合，在180°C中攪拌40分。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液中中和後，用水及氯仿分層之，再以飽和食鹽水洗淨氯仿層後，用硫酸鈉乾燥之。將減壓下餾去溶劑所得殘渣以己烷／丙酮、氯仿、氯仿／甲醇之順序變換其沖提溶劑系統，同時又以展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得到標題化合物1.20克，產率76%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.48 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.51 (d, J=4.9 Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 359 (M⁺), 361 (M⁺+2)

五、發明說明 (49)

實施例 13

6,7-二甲氧基-4-(2-甲氧苯氧基)喹啉(1)

將 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(102 毫克)與市售之 2-甲氧酚(0.5 毫升)混合，於 150℃ 中攪拌 8 小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液中和後，用水及醋酸乙酯分層之，再將醋酸乙酯層以飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥之。將減壓下餾去溶劑所得殘渣以己烷／醋酸乙酯展開後，再用氯仿／甲醇所展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得到標題化合物 76 毫克，產率 54%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 3.78 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.31 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 6.9 ~ 7.4 (m, 4H), 7.42 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.45 (d, $J=5.3$ Hz, 1H)

質量分析值 (FAB-MS, m/z) : 312 ($M^+ + 1$)

實施例 14

6,7-二甲氧基-4-(3-甲氧苯氧基)喹啉(2)

將 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(103 毫克)與市售之 3-甲氧酚(158 毫克)混合，於 160℃ 中攪拌 9 小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液中和後，以水與醋酸乙酯分層，再將醋酸乙酯層用飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥之。將減壓下餾去溶劑所得殘渣以己烷／醋酸乙酯展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得到標題化合物 29 毫克，產率 52%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 3.82 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.53 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 6.7 ~ 6.9 (m, 3H), 7.35 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.50 (d,

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (50)

$J=5.3\text{ Hz, }1\text{H}$)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 311 (M^+)

實施例 15

6,7-二甲氧基-4-(4-甲氧苯氧基)喹啉(3)

將 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉 (103 毫克) 與市售之 4-甲氧酚 (286 毫克) 混合，在 150°C 中攪拌 6 小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液中和後，用水與醋酸乙酯分層，再將醋酸乙酯層用飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥之。將減壓下餾去溶劑所得殘渣以己烷／醋酸乙酯展開後，再用氯仿／醋酸乙酯展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得到標題化合物 2.21 克，產率 88%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 3.85 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.41 (d, $J=5.3\text{ Hz, }1\text{H}$), 6.97 (d, $J=9.5\text{ Hz, }2\text{H}$), 7.14 (d, $J=9.5\text{ Hz, }2\text{H}$), 7.43 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.46 (d, $J=5.3\text{ Hz, }1\text{H}$)

質量分析值 (FAB-MS, m/z) : 312 (M^++1)

實施例 16

6,7-二甲氧基-4-(5-喹啉氧基)喹啉(14)

將 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉 (50 毫克) 與市售之 5-羥基喹啉 (50 毫克) 混合，於 170°C 下攪拌 10 分。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液中和後，用水及醋酸乙酯分層，再將醋酸乙酯層以飽和食鹽水洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥之。將減壓下餾去溶劑所得殘渣以己烷／醋酸乙酯 (1/1) 展開後，再以氯仿／甲醇 (50/1) 展開之薄層矽石凝膠管柱層

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (51)

析純化之，得到標題化合物47毫克，產率64%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 4.06 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.35 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.2 ~ 7.5 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.7 ~ 8.4 (m, 3H), 8.46 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.49 (dd, $J=1.76$ Hz, 4.17 Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 332 (M^+)

實施例 17

6,7-二甲氧基-4-(1-萘氧基)喹啉(2)

將4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(97毫克)與市售之1-萘酚(340毫克)混合，在 150°C 中攪拌8小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液中和後，用水及醋酸乙酯分層，再將醋酸乙酯層以飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥之。將減壓下餾去溶劑所得殘渣以己烷／醋酸乙酯(3／1)展開後，以氯仿／甲醇(100／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，再用己烷／醋酸乙酯(1／1)展開之薄層矽石凝膠管柱層析二度純化，得到標題化合物57毫克，產率40%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 4.05 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.32 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.2 ~ 7.6 (m, 5H), 7.74 (s, 1H), 7.8 ~ 8.0 (m, 3H), 8.35 (d, $J=5.3$ Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 331 (M^+)

實施例 18

6,7-二甲氧基-4-(5-吡啶氧基)喹啉(16)

將4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(1.0克)與市售之5-羥基吡啶(1.19克)混合，於 150°C 中攪拌1.5小時。將反應混合物以

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (52)

飽和碳酸氫鈉水溶液中中和後，用水及醋酸乙酯分層，再把醋酸乙酯層用飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥之。將減壓下餾去溶劑所得殘渣以己烷／醋酸乙酯、氯仿、氯仿／甲醇之順序變換沖提溶劑系統，同時再以展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物898毫克，產率63%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 4.05 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.42 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 6.5 ~ 6.7 (m, 1H), 6.9 ~ 7.6 (m, 5H), 7.67 (s, 1H), 8.44 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.55 (br, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 320 (M^+)

實施例 19

6,7-二甲氧基-4-(3-甲氧苯硫基)喹啉(117)

將4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(50毫克)與市售之3-甲氧苯硫醇(77毫克)混合，於180°C中攪拌30秒。與實施例18同樣操作純化之，得標題化合物72毫克，產率100%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 3.79 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.84 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.9-7.5 (m, 6H), 8.45 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 327 (M^+)

實施例 20

6,7-二甲氧基-4-(4-甲氧苯硫基)喹啉(118)

將4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(50毫克)與市售之4-甲氧苯硫醇(63毫克)混合，於150°C中攪拌5分。如實施例18同樣的操作純化之，再以氯仿進行結晶，得到標題化合物80毫

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (53)

克，產率100%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 3.88 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.60 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.39 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 327 (M^+)

實施例21(參考例)

4-溴-1-甲氧基苯甲酚

將市售之4-溴酚(17.3克)溶於N,N-二甲基甲醯胺(90毫升)後，於冰冷環境下添加氫氧化鈉(2.64克)。於室溫下攪拌一晚後，加入氯甲基甲醚(8.35毫升)，再攪拌1小時。將反應混合物以水及醋酸乙酯分層，以無水硫酸鎂乾燥其醋酸乙酯層。將減壓下餾去溶劑所得殘渣以己烷／丙酮展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物18.25克，產率84%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 3.46 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.91 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=9.2$ Hz, 2H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 216 (M^+), 218 (M^++2)

實施例22(參考例)

4-三正伸丁基-1-甲氧基甲酚

將實施例21所得之4-溴-1-甲氧基甲酚(15.99克)溶於無水四氫呋喃(20毫升)中，於氫氣環境下加入市售之鎂粉末(1.97克)，再加入一滴碘之無水四氫呋喃溶液而起始反應。當鎂消失且反應混合物回至室溫時，緩慢滴入稀釋於四

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (54)

氫呋喃(10毫升)之市售的氯化三-正-丁基錫(23.99克)。室溫中攪拌4小時後，將反應混合物以5%氯化銨水溶液與氯仿分層，再用無水硫酸鎂乾燥氯仿層後，於減壓下餾去溶劑，而得到標題化合物31.39克，產率100%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 0.80 ~ 1.65 (m, 27H), 3.48 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.91 ~ 7.42 (m, 4H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 428 ($\text{M}^+ + 1$)

實施例 23 (參考例)

4-羥苯基-4-三氟甲基苯酮

將實施例 22 所得之 4-三-正-伸丁基-1-甲氧基甲酚(1.282 克)與市售之 4-(三氟甲基)苯醯氯(626 毫克)溶於氯仿(5 毫升)中，加入市售之雙(三苯膦)鉀(II)氯化物(8 毫克)，迴流 5 小時。將反應混合物以水與醚分層後，用飽和氟化鉀、水溶液沖洗醚層，再以飽和氯化鈉水溶液分層，將如此所得之醚層以無水硫酸鎂乾燥之。減壓下餾去溶劑後，將所得殘渣(1.028 克)溶於四氫呋喃(2 毫升)，加入水(5 毫升)與 6N 鹽酸水溶液(12 毫升)，迴流 4.5 小時。將反應混合物用飽和氯化鈉水溶液與醚分層，再將醚層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下餾去溶劑，將所得殘渣以己烷/丙酮展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得到標題化合物 348 毫克，產率 30%。

質量分析值(FD-MS, m/z) : 266 (M^+)

實施例 24

(4-三氟甲基苯){4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉)氧]苯基}甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (⁵⁵)酮(29)

將4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(81毫克)與實施例23所得之4-羥苯基4-三氟甲基苯酮(288毫克)混合，於180℃中攪拌20分後，將反應混合物以己烷／丙酮(2／1)展開之薄層矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物98毫克，產率60%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.68 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.78 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.91 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.94 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.59 (d, J=4.9 Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 453 (M⁺)

實施例25(參考例)

4-羥苯基4-甲基苯酮

將實施例22所得之4-三-正-伸丁基-1-甲氧基甲酚(1.282克)與市售之甲苯醯氯(464毫克)溶於氯仿(5毫升)，加入市售之雙(三苯膦)鉀(II)氯化物(8毫克)，迴流8小時。將反應混合物如實施例23同樣方法進行分層，所得之醚層以無水硫酸鎂乾燥之。於減壓下餾去溶劑所得殘渣(967毫克)溶於四氫呋喃(0.5毫升)，加入水(4毫升)與6N鹽酸水溶液(10毫升)，迴流7小時。將反應混合物如實施例23同樣方法處理之，得標題化合物271毫克，產率34%。

質量分析值(FD-MS, m/z) : 212 (M⁺)

實施例26

{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}(4-甲苯基)甲酮

88.11.20

五、發明說明 (56)

(30)

將 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(89毫克)與實施例25所得之 4-羥苯基 4-甲基苯酮(248毫克)混合，於180℃中攪拌10分後，如實施例24同樣方法純化之，得到標題化合物118毫克，產率74%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 2.45 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.65 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.74 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.57 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 399 (M^+)

實施例27(參考例)

3-氯苯基 4-羥苯酮

將實施例22所得之4-三-正-伸丁基-1-甲氧基甲苯(1.282克)與市售之3-氯苯醯氯(525毫克)溶於氯仿(5毫升)中，加入市售之雙(三苯膦)鉀(II)氯化物(8毫克)，迴流7小時。將反應混合物如實施例23同樣方法進行分層，所得醚層以無水硫酸鎂乾燥之。於減壓下餾去溶劑，取出所得殘渣(1.914克)之一部分(1.563克)，令其溶解於四氫呋喃(1毫升)中，再加入水(7毫升)與6N鹽酸水溶液(17毫升)，迴流8小時。將反應混合物如實施例23同樣方法處理，得標題化合物313毫克，產率22%。

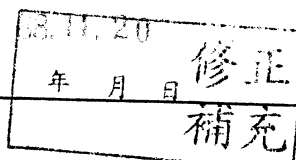
質量分析值(FD-MS, m/z) : 232 (M^+)

實施例28

(3-氯苯基){4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}甲酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂



五、發明說明 (57)

(31)

將 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(89 毫克)與實施例 27 所得之 3-氯苯基 4-羥苯酮(279 毫克)混合，於 180℃ 中攪拌 20 分。如實施例 24 同樣方法純化，得到標題化合物 67 毫克，產率 40%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.05 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.71 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.94 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.37 ~ 8.03 (m, 4H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 419 (M^+)

實施例 29(參考例)

4-第三-丁苯基 4-甲基苯酮

於市售之硝基甲烷(5 毫升)中加入市售苯甲醚(541 毫克)、市售 4-第三-丁基苯醯氯(983 毫克)及市售之銦(III)三氯甲烷磺酸鹽(492 毫克)，於 60℃ 下攪拌 21 小時。將反應混合物以水與氯仿分層後，用無水硫酸鎂乾燥氯仿層，於減壓下餾去溶劑，將所得殘渣以己烷/丙酮展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 862 毫克，產率 64%。

質量分析值(FD-MS, m/z) : 268 (M^+)

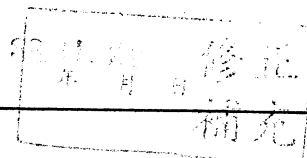
實施例 30(參考例)

4-第三-丁苯基 4-羥苯酮

將實施例 29 所得之 4-第三-丁苯基 4-甲基苯酮(862 毫克)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(35 毫升)中，加入硫甲氧化鈉(562 毫克)，於氬氣環境下迴流 3 小時。將反應混合物以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂



五、發明說明 (58)

10% 磷酸水溶液與醋酸乙酯分層後，把醋酸乙酯層用無水硫酸鎂乾燥，於減壓下餾去溶劑，得標題化合物 794 毫克，產率 97%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 1.36 (s, 9H), 6.92 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J=8.5$ Hz, 2H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 254 (M^+)

實施例 31

(4-第三-丁苯基){4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}甲酮(32)

將 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(341 毫克)與實施例 30 所得之 4-第三-丁苯基 4-羥苯酮(775 毫克)混合，於 150°C 中攪拌 15 分。用己烷／丙酮展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得到標題化合物 72 毫克，產率 11%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 1.38 (s, 9H), 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.65 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.57 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)

質量分析值(FAB-MS, m/z) : 442 (M^++1)

實施例 32(參考例)

4-聯苯 4-甲氧苯酮

於市售之硝基甲烷(50 毫升)中，加入市售苯甲醚(3.244 克)、市售 4-第三-丁基苯醯氯(6.500 克)與市售鎢(III)三氟甲烷磺酸鹽(1.861 克)，於 60°C 下攪拌 24 小時。將反應混

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (59)

合物以水及氯仿分層後，再將氯仿層用無水硫酸鎂乾燥，於減壓下餾去溶劑，取出所得殘渣(9.842克)之一部分(1.00克)，以己烷／丙酮展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物300毫克，產率34%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.90 (s, 3H), 6.98 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J=9.2$ Hz, 2H).

質量分析值(FD-MS, m/z) : 288 (M^+)

實施例33(參考例)

4-聯苯 4-羥苯酮

將實施例32所得之4-聯苯4-甲氧基苯酮(267毫克)溶於N,N-二甲基甲醯胺(20毫升)，加入硫甲氧基鈉(162毫克)，於氬氣環境中迴流3小時。將反應混合物以10%磷酸水溶液與醋酸乙酯分層，再將醋酸乙酯層用0.5N硝酸銀水溶液洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥之。減壓下餾去溶劑，所得殘渣用己烷／醋酸乙酯展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物207毫克，產率82%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 6.91 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=7.3$ Hz, 7.9 Hz, 2H), 7.70 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J=7.9$ Hz, 2H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 274 (M^+)

實施例34

(請先閱讀背面之注意事項再填)

裝

訂

線

五、發明說明(60)

{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}(4-聯苯基)甲酮
(33)

將4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(65毫克)與實施例33所得之4-聯苯4-羥苯酮(79毫克)混合，於180°C中攪拌30分。將反應混合物以氯仿／醋酸乙酯(10／1)展開之薄層矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物50毫克，產率37%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 4.11 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 6.74 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.30 ~ 8.09 (m, 15H), 8.65 (d, $J=5.3$ Hz, 1H)

質量分析值(FAB-MS, m/z) : 462 (M^+)

實施例35(參考例)

4-甲氧苯基 2-萘酮

於市售之硝基甲烷(10毫升)中，加入市售之苯甲醚(1.081克)、市售之2-萘醌氯(1.906克)與市售之鎢(III)三氟甲烷磺酸鹽(620毫克)，於60°C下攪拌8小時。將反應混合物以水與氯仿分層後，把氯仿層用無水硫酸鎂乾燥，於減壓下餾去溶劑，所得殘渣以己烷／醋酸乙酯展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物817毫克，產率31%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.89 (s, 3H), 6.98 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.86 ~ 7.93 (m, 6H), 8.21 (s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 262 (M^+)

實施例36(參考例)

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (61)

4-羥苯基 2-萘酮

將實施例35所得之4-甲氧苯基 2-萘酮(735毫克)溶於N,N-二甲基甲醯胺(20毫升)中，加入硫甲氧鈉(491毫克)，於氬氣環境下迴流5小時。將反應混合物以實施例33同樣方法處理，得標題化合物595毫克，產率86%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 6.93 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.61 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.78 ~ 7.80 (m, 1H), 8.02 ~ 8.10 (m, 3H), 8.25 (s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 248 (M^+)

實施例37

{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}(2-萘基)甲酮
(34)

混合4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(112毫克)與實施例36所得之4-羥苯基 2-萘酮(124毫克)，於 180°C 中攪拌30分。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液與氯仿分層後，把氯仿層以無水硫酸鎂乾燥，於減壓下餾去溶劑，取出所得殘渣(227毫克)之一部分(50毫克)，以氯仿／醋酸乙酯(5／1)展開之薄層矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物11毫克，產率23%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 4.05 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.70 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.48 ~ 7.90 (m, 5H), 7.96 ~ 8.05 (m, 6H), 8.29 (s, 1H), 8.60 (d, $J=5.3$ Hz, 1H)

質量分析值(FAB-MS, m/z) : 436 ($\text{M}^+ + 1$)

五、發明說明(62)

實施例38(參考例)

4-甲氧苯基 2-噻吩酮

於市售之硝基甲烷(10毫升)中，加入市售之苯甲醚(1.081克)、市售之2-噻吩甲醯氯(1.466克)與市售之鎢(III)三氟甲烷磺酸鹽(620毫克)，於60°C下攪拌8小時。將反應混合物以實施例35同樣方法處理，得標題化合物965毫克，產率44%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.89 (s, 3H), 6.98 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.16 (dd, $J=3.7$ Hz, 4.9 Hz, 1H), 7.64 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=8.6$ Hz, 2H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 218 (M^+)

實施例39(參考例)

4-羥苯基 2-噻吩酮

將實施例38所得之4-甲氧苯基 2-噻吩酮(804毫克)溶於N,N-二甲基甲醯胺(30毫升)，加入硫甲氧鈉(645毫克)，於氫氣下迴流5小時。將反應混合物以實施例33同樣方法分層之，再將醋酸乙酯層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下餾去溶劑後，所得殘渣用氯仿展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物702毫克，產率93%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 6.84 (br s, 1H), 6.93 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.14 (dd, $J=3.7$ Hz, 4.9 Hz, 1H), 7.64 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=8.5$ Hz, 2H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 204 (M^+)

實施例40

(請先閱讀背面之注意事項再
訂本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (⁶³){4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}(4-噻吩基)甲酮
(36)

混合4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(112毫克)及實施例39所得之4-羥苯基2-噻吩酮(102毫克)，於160℃中攪拌40分。將反應混合物以實施例24同樣方法純化，得標題化合物34毫克，產率17%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.65 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=3.7 Hz, 4.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.70 (d, J=3.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.58 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析值 (FAB-MS, m/z) : 392 (M⁺+1)

實施例41

(4-氯苯基){4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}甲酮
(37)

混合4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(112毫克)與市售之4-氯苯基4-羥苯酮(349毫克)，於180℃中攪拌20分。將反應混合物以氯仿/醋酸乙酯(5/1)展開之薄層矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物26毫克，產率12%。

¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.66 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.19 ~ 7.34 (m, 2H), 7.44 ~ 7.56 (m, 4H), 7.71 ~ 7.99 (m, 4H), 8.58 (d, J=5.3 Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 419 (M⁺)

實施例42

五、發明說明 (64)

(4-氯苯基){4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}甲酮
(38)

混合4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(112毫克)及市售之4-氯苯基4-羥苯酮(324毫克),於170°C中攪拌20分。將反應混合物以實施例41同樣方法純化,得標題化合物114毫克,產率57%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.65 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.47 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.58 (d, $J=4.9$ Hz, 1H).

質量分析值(FD-MS, m/z) : 403 (M^+)

實施例43

{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}(苯基)甲酮(39)

混合4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(91毫克)及市售之4-羥基二苯基酮(243毫克),於180°C中攪拌30分。將反應混合物以實施例31同樣方法純化,得標題化合物38毫克,產率24%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.66 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.31 ~ 7.99 (m, 11H), 8.57 (d, $J=5.3$ Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 385 (M^+)

實施例44(參考例)

3,5-二甲氧基甲苯

(請先閱讀背面之注意事項再填
本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (65)

將市售之苔黑酚(5.77克)溶解於乙腈(200毫升)中，加入二甲基硫酸(8.47毫升)及碳酸鈣(12.3克)，迴流2.5小時。將反應混合物倒入冰水，並以氯仿分層後，將氯仿層以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下餾去溶劑後，所得殘渣以己烷／醋酸乙酯(5／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物5.04克，產率82%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 2.30 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 6.30 (s, 1H), 6.37 (s, 2H)

實施例45(參考例)

2,6-二甲氧基-4-甲苯基 4-甲氧基苯酮

將實施例44所得之3,5-二甲氧基甲苯(1.00克)溶解於無水四氫呋喃(10毫升)中，於氮氣下-45℃中，加入市售之2.5M正-丁基鋰-己烷溶液(2.90毫升)後，攪拌30分。再將市售之4-甲氧基苯醯氯(1.23克)溶於四氫呋喃(10毫升)中，在-45℃下緩慢加入反應混合物。室溫下攪拌1小時後，把反應混合物以水及氯仿分層，再將氯仿層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下餾去溶劑後，所得殘渣以己烷／醋酸乙酯(5／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物384毫克，產率20%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 2.40 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 6.43 (s, 2H), 6.89 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J=9.2$ Hz, 2H)

實施例46(參考例)

2,6-二羥基-4-甲苯基 4-羥苯酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (66)

將實施例45所得之2,6-二甲氧基-4-甲苯基4-甲氧基苯酮(321毫克)溶解於無水二氯甲烷(10毫升)中，於冰冷環境下緩慢地加入市售之三溴硼烷(349毫升)後，在室溫中攪拌一晚。將反應混合物倒入冰水，再以醋酸乙酯分層後，將醋酸乙酯層用飽和氯化鈉水溶液洗淨，並用無水硫酸鎂乾燥之。於減壓下餾去溶劑，將殘渣以己烷／醋酸乙酯展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物87毫克，產率68%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 2.16 (s, 3H), 6.16 (s, 2H), 6.79 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=8.5$ Hz, 2H)

實施例47

(2,6-二羥基-4-甲苯基){4-[6,7-二甲氧基-4-喹啉基]氧}苯基}甲酮(42)

將4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(61毫克)及實施例46所得之2,6-二羥基-4-甲苯基4-羥苯酮(100毫克)溶於二乙烯乙二醇二甲醚(0.5毫升)中，於170°C中攪拌20分。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液及氯仿分層，再將氯仿層用飽和氯化鈉水溶液洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥之。於減壓下餾去溶劑後，將殘渣以氯仿／甲醇(100／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物32毫克，產率27%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO , 500 MHz) :
 δ 2.18 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.20 (s, 2H), 6.68 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.82 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.54 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

五、發明說明 (67)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 432 ($M^+ + 1$)

實施例 48 (參考例)

6,7-二甲氧基-4-(4-硝基苯氧基)喹啉

混合 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉 (1.84 克) 與市售之 4-硝基酚 (3.42 克), 於 170°C 下攪拌 50 分。靜置冷卻至室溫後, 於反應混合物中加入碳酸氫鈉水溶液, 以醋酸乙酯萃取 3 次, 將醋酸乙酯層用飽和食鹽水洗淨後, 再用無水硫酸鈉乾燥之。於減壓下餾去溶劑, 將殘渣以氯仿/甲醇展開之矽石凝膠管柱層析純化之, 得標題化合物 4.54 克, 產率 89%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.01 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.69 (s, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.32 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 8.62 (d, 4.9 Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 326 (M^+)

實施例 49 (參考例)

6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉

將 6,7-二甲氧基-4-(4-硝基苯氧基)喹啉 (1.00 克) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺/醋酸乙酯 (30 毫升/15 毫升) 中, 加入 10% 氫氧化鈉-碳 (69 毫克), 於氫氣下、室溫中攪拌 17 小時。將反應液以矽藻土過濾, 再將母液以飽和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鈉乾燥之。於減壓下餾去溶劑, 得標題化合物 799 毫克, 產率 88%。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) : δ 4.00 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.47 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.96 (d,

五、發明說明 (68)

$J=9.2$ Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.36 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 296 (M^+)

實施例 50

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-3-吡啶羧
醯胺 (61)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (57 毫克) 與市售之菸鹼酸 (37 毫克) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (2 毫升) 中後，加入 1-乙基-3-(3'-二甲基胺丙基) 羰二亞胺鹽酸鹽 (79 毫克)，於室溫下攪拌 5 小時。將反應混合物以水與醋酸乙酯分層，再將醋酸乙酯層用飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥之。於減壓下餾去溶劑，所得結晶化物再以醚洗淨，得標題化合物 47 毫克，產率 61%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.49 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.47 (dd, $J=4.9$ Hz, 7.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.77 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.49 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 9.13 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 401 (M^+)

實施例 51

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-(3,4-二甲
氧苯基)羧醯胺 (62)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (56 毫克) 及市售之 3,4-二甲氧基安息香酸 (60 毫克) 溶於 N,N-二甲基甲

(請先閱讀背面之注意事項再
● 為本頁)

裝

訂

● 線

五、發明說明 (69)

鹽胺(2毫升)中，加入1-乙基-3-(3'-二甲基胺丙基)羰二亞胺鹽酸鹽(81毫克)，於室溫下攪拌22小時。將反應混合物以水與醋酸乙酯分層，再將醋酸乙酯層用飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑後，將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物7毫克，產率8%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.87 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.48 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.76 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.48 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 460 (M^+)

實施例52

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-環己烷羧酸鹽胺(63)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(52毫克)與市售之環己烷羧酸(46毫克)溶於N,N-二甲基甲醯胺(2毫升)中，加入1-乙基-3-(3'-二甲基胺丙基)羰二亞胺鹽酸鹽(84毫克)，於室溫下攪拌22小時，以實施例51同樣操作純化之，得標題化合物45毫克，產率64%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 1.30 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.43 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.63

五、發明說明 (70)

(d, J=8.5 Hz, 2H), 8.47 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 406 (M⁺)

實施例 53

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-2-呋喃羧醯胺 (64)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (55 毫克) 與市售之 2-呋喃羧酸 (32 毫克) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (2 毫升) 中，加入 1-乙基-3-(3'-二甲基胺丙基) 碳二亞胺鹽酸鹽 (91 毫克)，於室溫下攪拌 22 小時後，以實施例 51 同樣操作純化之，得標題化合物 35 毫克，產率 48%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.49 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.57 (d, J=1.8, 8.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.28 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.77 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.49 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 390 (M⁺)

實施例 54

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-3-噁吩羧醯胺 (65)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (54 毫克) 與市售之 3-噁吩羧酸 (44 毫克) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (2 毫升) 中，加入 1-乙基-3-(3'-二甲基胺丙基) 碳二亞胺鹽酸鹽 (82 毫克) 於室溫下攪拌 31 小時後，以實施例 51 同樣操作純化之，得標題化合物 41 毫克，產率 55%。

五、發明說明 (71)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.02 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.46 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.55 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.73 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.05 (dd, $J=1.2, 3.1$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.47 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 406 (M^+)

實施例 55

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-(4-硝基苯)羧醯胺 (66)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (110 毫克) 與市售之 4-硝基安息香酸 (100 毫克) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (4 毫升) 中，加入 1-乙基-3-(3'-二甲基胺丙基) 碳二亞胺鹽酸鹽 (176 毫克) 於室溫下攪拌 22 小時後，以實施例 50 同樣操作純化之，得標題化合物 126 毫克，產率 77%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.49 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.93 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.21 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.39 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 10.7 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 445 (M^+)

實施例 56

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-(N,N-二甲基胺苯基)羧醯胺 (67)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (51 毫克) 與市

(請先閱讀背面之注意事項再
● 本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (72)

售之4-二甲胺基安息香酸(44毫克)溶於N,N-二甲基甲醯胺(2毫升)中，加入1-乙基-3-(3'-二甲基胺丙基)羰二亞胺鹽酸鹽(83毫克)，於室溫下攪拌16小時後，以實施例51同樣操作純化之，得標題化合物7毫克，產率10%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.06 (s, 6H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.48 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.74 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.49 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 443(M^+)

實施例57

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-(4-乙醯苯基)羧醯胺(68)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(54毫克)及市售之4-乙醯基安息香酸(46毫克)溶於N,N-二甲基甲醯胺(2毫升)中，加入1-乙基-3-(3'-二甲基胺丙基)羰二亞胺鹽酸鹽(87毫克)，於室溫下攪拌22小時後，以實施例50同樣操作純化之，得標題化合物43毫克，產率53%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz) : δ 2.66 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.48 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.94 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.10 (m, 4H), 8.48 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 10.6 (s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 442(M^+)

實施例58

五、發明說明 (⁷³)

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-(4-丁基苯基)羧醯胺(69)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(54毫克)與市售之4-丁基安息香酸(54毫克)溶於N,N-二甲基甲醯胺(2毫升)中，加入1-乙基-3-(3'-二甲基胺丙基)羰二亞胺鹽酸鹽(85毫克)，於室溫下攪拌22小時後，以實施例51同樣操作純化之，得標題化合物65毫克，產率78%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0.95 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 2.69 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (d, 3H), 6.48 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.82 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.49 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z): 456(M⁺)

實施例59

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-(4-胺基丙基)羧醯胺(70)

將{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}(4-硝基苯基)羧醯胺(100毫克)溶於N,N-二甲基甲醯胺/醋酸乙酯(9毫升/5毫升)中，加入10%鈹-碳(69毫克)，於氫氣下室溫中攪拌22小時。將反應液以矽藻土過濾後，把母液於減壓下餾去溶劑，所得殘渣以氯仿/丙酮展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物85毫克，產率91%。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s,

(請先閱讀背面之注意事項再
訂本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (74)

3H), 5.75 (br s, 2H), 6.46 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.61 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.22 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.89 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.46 (d, J=5.5 Hz, 1H), 9.90 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 415 (M⁺)

實施例 60

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-4-吡啶羧醯胺 (71)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (53 毫克) 與市售之異菸鹼酸 (45 毫克) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (2 毫升) 中，加入 1-乙基-3-(3'-二甲基胺丙基) 羰二亞胺鹽酸鹽 (98 毫克)，於室溫下攪拌 62 小時後，以實施例 51 同樣操作純化之，得標題化合物 22 毫克，產率 31%。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.48 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.88 (d, J=4.3 Hz, 2H), 7.92 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.48 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.80 (d, J=4.3 Hz, 2H), 10.6 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 401 (M⁺)

實施例 61

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-2-噻吩羧醯胺 (72)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (50 毫克) 及市售之 2-噻吩羧酸 (46 毫克) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (2 毫升)

(請先閱讀背面之注意事項再
● 本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (75)

中，加入1-乙基-3-(3'-二甲基胺丙基)羰二亞胺鹽酸鹽(99毫克)，於室溫下攪拌62小時後，以實施例51同樣操作純化之，得標題化合物37毫克，產率54%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.02 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.46 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.17 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.73 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.73 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.48 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 406 (M^+)

實施例62

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-4-聯苯基羧
醯胺(73)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(52毫克)懸浮於三乙胺/二氯甲烷(3毫升/2毫升)中，加入市售之聯苯基羧酸氯化物(80毫克)，於室溫下攪拌25小時。在反應混合物中加入碳酸氫鈉水溶液，以醋酸乙酯萃取，將醋酸乙酯層以飽和食鹽水洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥。於減壓下餾去溶劑，所得殘渣以氯仿/丙酮展開之矽石凝膠管柱層析純化之，所得結晶再以丙酮沖洗，得標題化合物9毫克，產率10%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz) : δ 3.95 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.48 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.43 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.50 ~ 7.53 (m, 3H), 7.77 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.96 (m, 2H), 8.08 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.48 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 10.4 (s, 1H)

五、發明說明 (76)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 476 (M⁺)

實施例 63

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-(4-丁氧基苯基)羧醯胺 (74)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (52 毫克) 懸浮於三乙胺 / 二氯甲烷 (3 毫升 / 2 毫升) 中，加入市售之 4-丁氧基苯甲酸氯化物 (0.07 毫升)，於室溫下攪拌 30 小時後，以實施例 62 同樣操作純化之，得標題化合物 34 毫克，產率 41%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 0.99 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.52 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.47 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.18 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.74 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.86 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.49 (d, J=4.9 Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 472 (M⁺)

實施例 64

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-(4-溴苯基)羧醯胺 (75)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (52 毫克) 與市售之 4-溴化苯甲酸 (78 毫克) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (2 毫升) 中，加入 1-乙基-3-(3'-二甲基胺丙基) 碳二亞胺鹽酸鹽 (102 毫克)，於室溫下攪拌 17 小時後，以實施例 51 同樣操作純化之，得標題化合物 43 毫克，產率 52%。

五、發明說明 (⁷⁷)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 4.07 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.53 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.84 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.86 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.41 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 478 (M⁺), 480 (M⁺+2)

實施例 65

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-(4-甲氧羰基苯基)羧醯胺 (76)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (100 毫克) 與市售之溴甲基對苯二甲酸 (130 毫克) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (4 毫升) 中，加入 1-乙基-3-(3'-二甲基胺丙基)羰二亞胺鹽酸鹽 (227 毫克)，於室溫下攪拌 18 小時後，以實施例 51 同樣操作純化之，得標題化合物 99 毫克，產率 64%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 3.98 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.49 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.76 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.97 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.18 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.49 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 458 (M⁺)

實施例 66

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-2-吡啶羧醯胺 (77)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (50 毫克) 與市售之 2-吡啶甲酸 (42 毫克) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (2 毫升) 中，加入 1-乙基-3-(3'-二甲基胺丙基)羰二亞胺鹽酸鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (78)

(123 毫克)，於室溫下攪拌 19 小時後，以實施例 51 同樣操作純化之，得標題化合物 38 毫克，產率 56%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.06 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.49 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.89 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.94 (m, 1H), 8.33 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.64 (dd, $J=1.8, 4.9$ Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 401 (M^+)

實施例 67

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-(4-羥羰基苯基)羧醯胺 (78)

將 {4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-(4-甲氧羰基苯基)羧醯胺溶於甲醇 (3 毫升) 中，加入 33% 氫氧化鈣水溶液 (1.5 毫升)，於室溫下攪拌 2 小時。將反應液以醋酸乙酯沖洗 2 次，再用稀鹽酸中和水層後，用氯仿萃取 2 次。將氯仿層以硫酸鈉乾燥後，於減壓下餾去溶劑，得標題化合物 34 毫克，產率 45%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz) : δ 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.47 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.92 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.07 (m, 4H), 8.47 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 10.5 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 444 (M^+)

實施例 68

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-環戊烷羧醯

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(⁷⁹)胺(79)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(53毫克)與市售之環戊烷羧酸(66毫克)溶於N,N-二甲基甲醯胺(2毫升)中，加入1-乙基-3-(3'-二甲基胺丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(110毫克)，於室溫下攪拌17小時後，以實施例51同樣操作純化之，得標題化合物35毫克，產率50%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 1.64 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.91 (m, 4H), 2.75 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.44 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.65 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.47 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 392(M⁺)

實施例69

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-金剛烷羧醯胺(81)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(51毫克)及市售之金剛烷羧酸(110毫克)溶於N,N-二甲基甲醯胺(2毫升)中，加入1-乙基-3-(3'-二甲基胺丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(107毫克)，於室溫下攪拌15小時後，以實施例51同樣的操作方式純化之，得標題化合物13毫克，產率17%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 1.82 (m, 6H), 2.00 (m, 6H), 2.13 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.44 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.64 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.46 (d, J=4.9 Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 458(M⁺)

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

言

經

五、發明說明 (80)

實施例 70

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-(4-乙醯氧基苯基)羧醯胺(80)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(110 毫克)與市售之 4-乙醯氧基安息香酸(207 毫克)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(6 毫升)中，加入 1-乙基-3-(3'-二甲基胺丙基)羰二亞胺鹽酸鹽(223 毫克)，於室溫下攪拌 7 小時後，以實施例 51 同樣操作純化之，得標題化合物 123 毫克，產率 72%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 2.35 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.49 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.25 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.73 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.50 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 458(M^+)

實施例 71

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-2-(6-乙醯氧基苯基)羧醯胺(82)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(51 毫克)及市售之 6-乙醯氧基-2-萘酸(121 毫克)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(2 毫升)中，加入 1-乙基-3-(3'-二甲基胺丙基)羰二亞胺鹽酸鹽(124 毫克)，於室溫下攪拌 13 小時後，以實施例 51 同樣操作純化之，得標題化合物 66 毫克，產率 75%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz) : δ 2.38 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.49 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J=9.2 Hz,

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (⁸¹)

2H), 7.30 (dd, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.61 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.86 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.49 (d, J=4.9 Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 508(M⁺)

實施例 72

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-(4-羥苯基)羧醯胺(83)

將 {4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基} (4-乙醯氧基苯基)羧醯胺 (103 毫克) 溶於甲醇 (4 毫升) 中，加入 35% 氫氧化鈣水溶液 (2 毫升)，於室溫下攪拌 5 小時。將反應混合物以醋酸乙酯／水分層，再把醋酸乙酯層以飽和食鹽水洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥之。於減壓下餾去溶劑，所得結晶以醚洗淨，得標題化合物 77 毫克，產率 82%。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.46 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.24 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.87 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.90 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.47 (d, J=5.5 Hz, 1H), 10.1 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 417(M⁺+1)

實施例 73

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-2-(6-羥基萆基)羧醯胺(84)

將 {4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-2-(6-乙醯

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (⁸²)

氧基苯基)羧醯胺(47毫克)溶於甲醇(4毫升)，加入35%氫氧化鈣水溶液(2毫升)中，於室溫下攪拌5小時後，以實施例72同樣操作純化之，得標題化合物37毫克，產率86%。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3.95 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.49 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.92 ~ 7.98 (m, 4H), 8.47 ~ 8.48 (m, 2H), 10.0 (br s, 1H), 10.4 (s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 467(M⁺+1)

實施例74

N-(4-甲氧基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(43)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(53毫克)加熱溶解於甲苯(3毫升)後，加入4-甲氧基苯基異氰酸酯(0.2毫升)，加熱迴流30分。濾取析出之結晶，並以甲苯洗淨，而得到標題化合物54毫克，產率68%。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3.72 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.44 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.19 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.46 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.73 (s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 445(M⁺)

實施例75

N-(4-氟苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯

五、發明說明 (83)

基}脲(44)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(54毫克)加熱溶解於甲苯(3毫升)後，加入4-氟苯基異氰酸酯(0.2毫升)，加熱迴流70分。濾取析出之結晶，用甲苯洗淨之，得到標題化合物38毫克，產率48%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.44 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.59 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.45 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.79 (s, 1H) 質量分析值 (FD-MS, m/z) : 433 (M^+)

實施例 76

N-(4-溴苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(45)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(52毫克)加熱溶解於甲苯(3毫升)後，加入4-溴苯基異氰酸酯(0.2毫升)，加熱迴流50分。濾取析出之結晶，用甲苯洗淨之，得到標題化合物56毫克，產率64%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.94(s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.44 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.45 (m, 4H), 7.51 (s, 1H), 7.59 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.46 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.86 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 493 (M^+), 495 (M^++2)

實施例 77

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-N'-(4-硝基

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (84)

苯基)脲(46)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(103毫克)加熱溶解於甲苯(10毫升)後，加入4-硝基苯基異氰酸酯(366毫克)，加熱迴流60分。濾取所析出之結晶，以甲苯洗淨之，得標題化合物141毫克，產率88%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.94(s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.45 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.62 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.71 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.20 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.46 (d, J=5.5 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.49 (s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 460(M^+)

實施例 78

N-(4-丁基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(47)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(50毫克)加熱溶解於甲苯(3毫升)後，加入4-丁基苯基異氰酸酯(0.2毫升)，加熱迴流26分。將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物36毫克，產率45%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / CD_3OD , 500 MHz) : δ 0.93 (m, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.49 (m, 1H), 7.14 (m, 4H), 7.33 ~ 7.62 (m, 6H), 8.39 (m, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 471(M^+)

五、發明說明 (85)

實施例 79

N-(4-胺基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(48)

將 N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-N'-(4-硝基)苯基脲(111 毫克)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(7 毫升)，加入 10% 氫氧化鈉-碳(100 毫克)，於氫氣中室溫下攪拌 22 小時。將反應液以矽藻土過濾後，以飽和食鹽水洗淨母液，再用無水硫酸鈉乾燥之。於減壓下餾去溶劑後，得標題化合物 66 毫克，產率 63%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.74 (br s, 2H), 6.43 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.52 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.16 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.55 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.45 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 430 (M^+)

實施例 80

N-(4-乙醯苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(49)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(51 毫克)加熱溶解於甲苯(3 毫升)後，加入 4-乙醯苯基異氰酸酯(210 毫克)，加熱迴流 20 分。將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 50 毫克，產率 64%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / CD_3OD , 500 MHz) : δ 2.59 (s, 3H),

五、發明說明 (⁸⁶)

4.07 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.50 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.94 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.40 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 457(M⁺)

實施例 81

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-N'-(4-苯氧基苯基)脲(50)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(53毫克)加熱溶解於甲苯(3毫升)後，加入 4-苯氧基苯基異氰酸酯(0.2毫升)，加熱迴流 30 分。將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 55 毫克，產率 60%。

¹H-NMR (CDCl₃ / CD₃OD, 500 MHz) : δ 4.46 (s, 3H), 4.46 (s, 3H), 6.51 (m, 1H), 6.98 ~ 7.62 (m, 15H), 8.40 (m, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 507(M⁺)

實施例 82

N-(4-異丙基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(51)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(51毫克)加熱溶解於甲苯(3毫升)後，加入 4-異丙基苯基異氰酸酯(0.2毫升)，加熱迴流 26 分。將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 70 毫克，產率 90%。

五、發明說明 (87)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) : δ 1.18 (d, $J=6.7$ Hz, 6H), 2.82 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.37 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.41 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.42 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 457 (M^+)

實施例 83

N-(4-三氟甲基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(52)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (53 毫克) 加熱溶解於甲苯 (3 毫升) 後，加入 4-三氟甲基異氰酸酯 (0.2 毫升)，加熱迴流 10 分。濾取所析出之結晶，再以甲苯洗淨，得標題化合物 77 毫克，產率 88%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.05 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.52 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.40 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 483 (M^+)

實施例 84

N-(4-正-丁基苯基)-N'-{2-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(147)

如同實施例 48 之方法 (除了 4-硝基酚改用 2-硝基酚外，其它步驟皆同) 製得 6,7-二甲氧基-4-(2-硝基苯氧基)喹啉

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(88)

，再以實施例49同樣方法將之還原，得6,7-二甲氧基-4-(2-胺基苯氧基)喹啉，再將之(56毫克)加熱溶解於甲苯(3毫升)後，加入4-正-丁基苯基異氰酸酯(0.2毫升)，加熱迴流30分。將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物45毫克，產率50%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 0.89 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.22 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.96 ~ 7.01 (m, 4H), 7.15 (br s, 1H), 7.28 ~ 7.31 (m, 4H), 8.12 (br s, 1H), 8.26 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J=7.9$ Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 471(M^+)

實施例85

N-(4-正-丁基苯基)-N'-{3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(91)

如同實施例48之方法(除了4-硝基酚改為3-硝基酚外，其它步驟皆同)製得6,7-二甲氧基-4-(3-硝基苯氧基)喹啉，以實施例49同樣方法還原，得6,7-二甲氧基-4-(3-胺基苯氧基)喹啉，將之(51毫克)加熱溶解於甲苯(3毫升)後，加入4-正-丁基苯基異氰酸酯(0.2毫升)，加熱迴流50分。將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物26毫克，產率32%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 0.89 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 6.49 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.04

五、發明說明 (⁸⁹)

(d, J=7.9 Hz, 2H), 7.21~ 7.30 (m, 5H), 7.37 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.84 (br s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.43 (d, J=4.9 Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 471(M⁺)

實施例 86

N-正-丁基-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(139)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(51 毫克)加熱溶解於甲苯(3 毫升)後，加入正丁基異氰酸酯(0.2 毫升)，加熱迴流 14 小時。將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 31 毫克，產率 46%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 0.93 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.37 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.04 (br s, 1H), 6.44 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.98 (br s, 1H), 7.11 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.43 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.46 (d, J=4.9 Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 395(M⁺)

實施例 87

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-(4-三氟甲基)羧醯胺(157)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(53 毫克)與市售之 4-三氟甲烷苯甲酸(102 毫克)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(3 毫升)後，加入 1-乙基-3-(3'-二甲基胺丙基)羰二亞胺鹽酸鹽(102 毫克)，於室溫下攪拌 14 小時。將反應混合物以

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (90)

水與醋酸乙酯分層，再將醋酸乙酯層用飽和食鹽水洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥之。於減壓下餾去溶劑後，再將如此所得之結晶化物以醋酸乙酯洗淨，得標題化合物32毫克，產率38%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.48 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.76 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.02 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 8.13 (br.s, 1H), 8.49 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 468 (M^+)

實施例 88

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-(4-環己基苯基)羧醯胺(158)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(52毫克)與市售之4-環己基苯甲酸(109毫克)溶於N,N-二甲基甲醯胺(3毫升)後，加入1-乙基-3-(3'-二甲基胺丙基)羰二亞胺鹽酸鹽(110毫克)，於室溫下攪拌14小時後，如實施例51同樣操作純化之，得標題化合物54毫克，產率64%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 1.25 ~ 1.86 (m, 10H), 2.55 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.46 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.75 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.46 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 482 (M^+)

實施例 89

五、發明說明 (91)

N-{3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-(4-第三丁基苯基)羧醯胺(159)

將6,7-二甲氧基-4-(3-胺基苯氧基)喹啉(54毫克)與市售之4-第三-丁基苯甲酸(102毫克)溶於N,N-二甲基甲醯胺(3毫升)後，加入1-乙基-3-(3'-二甲基胺丙基)羰二亞胺鹽酸鹽(106毫克)，於室溫下攪拌6小時後，以實施例51同樣操作純化之，得標題化合物29毫克，產率35%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.34 (s, 9H), 4.01 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.55 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.29 ~ 7.68 (m, 7H), 7.85 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 8.48 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.59 (br s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z): 456(M^+)

實施例90

N-{3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-(4-第三-丁基苯基)羧醯胺(160)

將6,7-二甲氧基-4-(3-胺基苯硫基)喹啉(62毫克)與市售之4-第三-丁基苯甲酸(109毫克)溶於N,N-二甲基甲醯胺(3毫升)後，加入1-乙基-3-(3'-二甲基胺丙基)羰二亞胺鹽酸鹽(112毫克)，於室溫下攪拌25小時後，以實施例51同樣操作純化之，得標題化合物54毫克，產率57%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.31 (s, 9H), 4.00 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.83 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.20 ~ 7.99 (m, 9H), 8.06 (m, 1H), 8.39 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.60 (br s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z): 472(M^+)

五、發明說明 (92)

實施例 91

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)硫]苯基}-(4-丁基苯基)羧醯胺(161)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(62毫克)與市售之 4-丁基苯甲香酸(104毫克)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(3 毫升)後，加入 1-乙基-3-(3'-二甲基胺丙基)羰二亞胺鹽酸鹽(117毫克)，於室溫下攪拌 21 小時後，如實施例 51 同樣操作純化之，得標題化合物 21 毫克，產率 22%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 0.94 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 2.69 (t, J=7.9 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.72 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.78 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.81 (d, J=7.9 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.42 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 472(M^+)

實施例 92

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-N'-(4-甲硫基苯基)脲(163)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(53毫克)加熱溶解於甲苯(3毫升)後，加入 4-甲硫基苯基異氰酸酯(0.2 毫升)，加熱迴流 8 分。結晶濾取所析出，再以甲苯洗淨，得標題化合物 62 毫克，產率 76%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz) : δ 2.44 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.44 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J=9.2 Hz,

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (93)

2H), 7.23 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.44 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.46 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.79 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 461(M⁺)

實施例 93

N-(3-乙氧羰基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(164)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (53 毫克) 加熱溶解於甲苯 (5 毫升) 後，加入 3-乙氧羰基苯基異氰酸酯 (284 毫克)，加熱迴流 1 小時。將殘渣以氯仿／丙酮 (10／1) 展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 18 毫克，產率 20%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 1.38 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 6.45 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.47 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.96 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 487(M⁺)

實施例 94

N-(4-氯苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(165)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (52 毫克) 加熱溶解於甲苯 (5 毫升) 後，加入 4-氯苯基異氰酸酯 (0.2 毫升)，加熱迴流 1 小時。濾取所析出之結晶，並以甲苯洗淨，

(請先閱讀背面之注意事項再
● 本頁)

裝

訂

● 線

五、發明說明 (94)

得標題化合物43毫克，產率55%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.44 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.49 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.58 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.46 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.83 (br s, 1H), 8.83 (br s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 449(M^+), 451(M^++2)

實施例95

N-(2-異丙基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲 (166)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(44毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)後，加入2-異丙基苯基異氰酸酯(0.2毫升)，加熱迴流80分。將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物14毫克，產率20%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 1.21 (m, 6H), 3.21 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.42 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 7.09 ~ 7.55 (m, 11H), 8.46 (m, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 457(M^+)

實施例96

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-N'-苯基脲 (167)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(51毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)後，加入苯基異氰酸酯(0.2毫升)，加

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (95)

熱迴流50分。將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物21毫克，產率41%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.61 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.36 ~ 7.44 (m, 10H), 7.99 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.36 (m, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 431(M^+)

實施例97

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-N'-(2-硝基苯基)脲(168)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(83毫克)加熱溶解於甲苯(8毫升)後，加入4-硝基苯基異氰酸酯(370毫克)，加熱迴流40分。濾取所析出之結晶，再以甲苯洗淨，得標題化合物58毫克，產率45%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.46 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.23 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.62 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.71 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.46 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.96 (s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 460(M^+)

實施例98

N-(2-胺基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(169)

將N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-N'-(2-硝基苯基)脲(42毫克)溶於N,N-二甲基甲醯胺／醋酸乙酯

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (96)

(12毫升／6毫升)，再加入20%氫氧化鈉-碳(70毫克)，於氫氣中室溫下攪拌3小時。將反應液以矽藻土過濾後，用飽和食鹽水洗淨母液，再以無水硫酸鈉乾燥之。於減壓下餾去溶劑，得標題化合物39毫克，產率100%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.77 (br s, 2H), 6.44 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 7.18 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.58 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.46 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.92 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 430 (M^+)

實施例 99

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-N'-(3-硝苯基)脲(170)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(83毫克)加熱溶解於甲苯(6毫升)後，加入3-硝基苯基異氰酸酯(384毫克)，加熱迴流40分。將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物44毫克，產率34%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.99 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.43 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.47 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.46 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 460 (M^+)

實施例 100

五、發明說明 (97)

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-N'-辛基脲 (171)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(51毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)後，加入辛基異氰酸酯(0.2毫升)，加熱迴流2小時。將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物32毫克，產率41%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 0.87 (m, 3H), 1.26 ~ 1.30 (m, 10H), 1.53 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.04 (m, 2H), 6.44 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.10 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.42 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.46 (d, $J=4.9$ Hz, 1H) .

質量分析值(FD-MS, m/z) : 451(M^+)

實施例 101

N-(3-胺基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲 (172)

將N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-N'-(3-硝基苯基)脲(28毫克)溶於N,N-二甲基甲醯胺／醋酸乙酯(5毫升／2.5毫升)中，加入20%氫氧化鈉-碳(97毫克)，於氫氣中、室溫下攪拌3小時。將反應液以矽藻土過濾後，再把母液以飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，得標題化合物13毫克，產率51%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.02 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.41 (m, 1H), 6.41 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.09 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.43

五、發明說明 (98)

(m, 1H), 7.47 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.03 (s, 1H),
8.44 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 430(M⁺)

實施例 102

N-烯丙基-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}
脲 (173)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (50 毫克) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (5 毫升) 後，加入 烯丙基異氰酸酯 (0.2 毫升)，於 80°C 下加熱攪拌 15 小時。在反應液加入，並以醋酸乙酯萃取 2 次後，將有機層以飽和食鹽水洗淨，再用無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮 (10／1) 展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 61 毫克，產率 96%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 3.90 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.12 (d, J=10.4 Hz, 1H), 5.23 (d, J=17.7 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.88 (m, 1H), 6.41 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 379(M⁺)

實施例 103

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-N'-(1-萘基)
脲 (174)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (50 毫克) 加熱溶解於 甲苯 (5 毫升) 後，加入 1-萘基異氰酸酯 (0.2 毫升)，

五、發明說明 (99)

加熱迴流20分。將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物41毫克，產率52%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.95(s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.45 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.48 ~ 7.65 (m, 7H), 7.92 ~ 8.15 (m, 3H), 8.46 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.20 (s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 465(M^+)

實施例 104

N-(2-聯苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(175)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(52毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)後，加入2-聯苯基異氰酸酯(0.2毫升)，加熱迴流30分。將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物56毫克，產率64%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.97 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.35 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.40 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.14 ~ 7.39 (m, 11H), 7.54 (s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 8.08 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.33(d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 491(M^+)

實施例 105

N-(4-乙基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(188)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(51毫克)加熱

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (100)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

溶解於甲苯(5毫升)後，加入4-乙基苯基異氰酸酯(0.2毫升)，加熱迴流90分。將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物42毫克，產率56%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 1.18 (m, 3H), 2.58 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.39 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.42 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.43 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 443(M^+)

實施例 106

N-苄醯基-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(189)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(52毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)後，加入苄醯基異氰酸酯(0.2毫升)，加熱迴流50分。將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物11毫克，產率15%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.06 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.49 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.71 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.04 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 8.50 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 9.53 (s, 1H), 11.04 (s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 443(M^+)

實施例 107

五、發明說明 (¹⁰¹)N-乙氧羰基-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(190)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(52毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)後，加入乙氧羰基異氰酸酯(0.2毫升)，加熱迴流15分。將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物20毫克，產率28%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.37 (t, J=7.3 Hz, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.17 (s, 3H), 4.31 (q, J=7.3 Hz, 2H), 6.70 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.72 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.50 (d, J=6.7 Hz, 1H), 10.08 (s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z): 411(M⁺)

實施例108

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-N'-(2-甲苯基)脲(56)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(51毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)後，加入2-甲苯基異氰酸酯(0.2毫升)，加熱迴流15分。將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物61毫克，產率82%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 2.20 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.31 (q, J=7.3 Hz, 2H), 6.40 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.05 ~ 7.20 (m, 6H), 7.39 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.5 Hz, 2H),

五、發明說明 (102)

7.55 (s, 1H), 7.60 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.45 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 429 (M⁺)

實施例 109

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-N'-(3-甲
基)脲(55)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (51 毫克) 加熱溶解於 甲苯 (5 毫升) 後，加入 3-甲 苯基異氰酸酯 (0.2 毫升)，加熱迴流 15 分。將殘渣以 氯仿 / 丙酮 (10 / 1) 展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 41 毫克，產率 56 %。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 2.32 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.43 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.10 ~ 7.22 (m, 6H), 7.41 (s, 1H), 7.44 ~ 7.47 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 429 (M⁺)

實施例 110

N-(2-氟苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯
基}脲(60)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (51 毫克) 加熱溶解於 甲苯 (5 毫升) 後，加入 2-氟苯基異氰酸酯 (0.2 毫升)，加熱迴流 15 分。將殘渣以 氯仿 / 丙酮 (10 / 1) 展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 54 毫克，產率 73 %。

五、發明說明 (103)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.01 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.44 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.97 ~ 7.04 (m, 2H), 7.10 ~ 7.12 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.49 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.48 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 433 (M^+)

實施例 111

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-N'-丙基脲 (194)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (54 毫克) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (3 毫升) 後，加入丙基異氰酸酯 (0.2 毫升)，於 80°C 下加熱攪拌 24 小時。加水於反應液，用醋酸乙酯萃取 2 次後，將有機層以飽和食鹽水洗淨，再用無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾去溶劑，再將殘渣以氯仿／丙酮 (10／1) 展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 59 毫克，產率 84%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 0.93 (m, 3H), 1.55 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 5.47 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 8.44 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 381 (M^+)

實施例 112

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-N'-(4-苯基羰基苯基)脲 (195)

(請先閱讀背面之注意事項
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (104)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(54毫克)懸濁於甲苯(5毫升)，加入三光氣(53毫克)，加熱迴流20分。於反應液中加入4-胺二苯酮(85毫克)，加熱迴流1小時。將碳酸氫鈉水溶液加入反應液，用醋酸乙酯萃取2次後，將有機層以飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物19毫克，產率21%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.01 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.44 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.46 ~ 7.80 (m, 12H), 8.14 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.47 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 519 (M^+)

實施例113

N-己基-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-脲
(196)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(52毫克)溶於N,N-二甲基甲醯胺(3毫升)後，加入己基異氰酸酯(0.2毫升)，於60°C下加熱攪拌15小時。加水於反應液，以醋酸乙酯萃取2次後將有機層用飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物63毫克，產率84%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 0.85 (m, 3H), 1.25 ~ 1.47 (m, 6H), 1.50 (m, 2H), 3.26 (q, $d=6.7$ Hz, 2H), 4.02 (s, 3H),

五、發明說明 (105)

4.02 (s, 3H), 5.68 (br s, 1H), 6.40 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 8.43 (d, J=4.9 Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 423 (M⁺)

實施例 114

N-(5-二氫茛基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(197)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (51 毫克) 懸濁於甲苯 (5 毫升)，加入 三光氣 (54 毫克)，加熱迴流 12 分。於反應液加入 4-二氫茛 (36 毫克)，加熱迴流 36 分。將碳酸氫鈉水溶液加入反應液中，用醋酸乙酯萃取 2 次後將有機層以飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮 (10／1) 展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 13 毫克，產率 16%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 2.04 (m, 2H), 2.82 ~ 2.96 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.40 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.08 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.40 ~ 7.57 (m, 6H), 8.44 (d, J=4.9 Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 455 (M⁺)

實施例 115

N-(3,4-二甲氧苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(198)

3,4-二甲氧苯胺 (42 毫克) 溶解於甲苯 (5 毫升)，加入 三光氣 (24 毫克)，迴流加熱 22 分。於反應液中加入 6,7-二甲

(請先閱讀背面之注意事項
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (106)

氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(51毫克)(52毫克)，加熱迴流18分。再將碳酸氫鈉水溶液加入反應液，以醋酸乙酯萃取2次後，將有機層以飽和食鹽水洗淨之，再用無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，再將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物15毫克，產率18%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.84 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.43 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.75 ~ 6.80 (m, 2H), 7.10 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.45 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.46 (d, $J=4.9$ Hz, 1H) .

質量分析值(FD-MS, m/z) : 475 (M^+)

實施例116

N-(3,4-伸乙二氧基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(199)

將3,4-伸乙二氧基苯胺(80毫克)溶於甲苯(5毫升)，加入三乙胺(0.5毫升)後，再加三光氣(50毫克)，加熱迴流1小時。於反應液中加入6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(52毫克)，加熱迴流再100分。於反應液中加入碳酸氫鈉水溶液，以醋酸乙酯萃取2次後，將有機層以飽和食鹽水洗淨，再用無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物62毫克，產率74%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.94 (s,

五、發明說明 (¹⁰⁷)

3H), 4.19 ~ 4.21 (m, 4H), 6.43 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.74 ~ 6.78 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.17 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.45 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.69 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 473 (M⁺)

實施例 117

N-甲基-N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-N'-(4-甲氧基)脲(200)

在無水醋酸(0.27毫升)中加入甲酸(0.13毫升)，於60℃下加熱攪拌2小時。於反應液中加入溶於四氫呋喃(8毫升)之6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(303毫克)，於室溫下攪拌45分。將碳酸氫鈉水溶液加於反應液，以醋酸乙酯萃取2次後，有機層以飽和食鹽水洗淨，再用無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得6,7-二甲氧基-4-(4-甲醯胺基苯氧基)喹啉327毫克。

將此6,7-二甲氧基-4-(4-甲醯胺基苯氧基)喹啉(317毫克)溶於四氫呋喃(9毫升)。再加入氯化鋁鋰(181毫克)，於室溫下攪拌2小時。在反應液加入氯化銨水溶液，以醋酸乙酯萃取2次後，有機層以飽和食鹽水洗淨，再用無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得6,7-二甲氧基-4-(4-甲胺基苯氧基)喹啉239毫克。

將所得之6,7-二甲氧基-4-(4-甲胺基苯氧基)喹啉(49毫

(請先閱讀背面之注意事項)

(為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (108)

克)加熱溶解於甲苯(5毫升)後，加入4-甲氧苯基異氰酸酯(0.2毫升)，加熱迴流12小時。殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物47毫克，產率51%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.38 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.14 (br s, 1H), 6.59 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.55 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 459 (M^+)

實施例118

N-甲基-N-苯基-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(201)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(72毫克)懸濁於甲苯(7毫升)，加入三光氣(52毫克)，再加熱迴流3小時。於反應液中加入N-甲基苯胺(0.05毫升)，加熱迴流1小時。將碳酸氫鈉水溶液加入反應液，用醋酸乙酯萃取2次後，將有機層以飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物48毫克，產率46%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.37 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.32 (br s, 1H), 6.41 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.37 ~ 7.53 (m, 8H), 7.54 (s, 1H), 8.45 (d,

五、發明說明 (109)

$J=5.5\text{ Hz}$, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z): 429(M^+)

實施例 119

N-甲基-N-(4-甲氧苯基)-N'-甲基-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(202)

將N-(4-甲氧苯基)-N'-6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(99毫克)溶於N,N-二甲基甲醯胺(3毫升)後，加入氫化鈉(42毫克)，於室溫下攪拌20分後加入甲基碘(0.03毫升)，同溫度下再攪拌1小時。於反應液中加入氯化銨水溶液，用醋酸乙酯萃取2次後，有機層以飽和食鹽水洗淨，再用無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物91毫克，產率87%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 3.23 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.27 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 6.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 6.81 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 6.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 6.91 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.53 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z): 473(M^+)

實施例 120(參考例)

3,4-二氯苯基 4-甲氧苯酮

於市售之硝基甲烷(10毫升)中，加入市售之苯甲醚(1.081克)、市售之3,4-二氯苯醯氯(2.095克)及市售之鎂(III)三氟甲烷磺酸鹽(620毫克)，於60℃下攪拌8小時。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (¹¹⁰)

將反應混合物以水與氯仿分層後，將氯仿層以無水硫酸鎂乾燥，於減壓下餾去溶劑，所得殘渣以己烷／醋酸乙酯展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 270 毫克，產率 10%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 3.90 (s, 3H), 6.98 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.58 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.84 (d, J=1.8 Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 280 (M⁺), 282 (M⁺+2)

實施例 121 (參考例)

3,4-二氯苯基 4-羥基苯酮

將實施例 120 所得之 3,4-二氯苯基 4-甲氧苯酮 (235 毫克) 溶於二氯甲烷 (2 毫升)，於冰冷條件下加入 1.0 M 硼三溴二氯甲烷溶液 (7 毫升)，於室溫中攪拌 2 晚後，將反應混合物倒入冰水，再以水與氯仿分層之。所得氯仿層用無水硫酸鎂乾燥，於減壓下餾去溶劑後，所得殘渣以己烷／醋酸乙酯展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 173 毫克，產率 77%。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 6.91 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.62 (dd, J=1.8, 8.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.80 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J=1.8 Hz, 1H), 10.55 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 266 (M⁺)、268 (M⁺+2)

實施例 122

{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}(3,4-二氯苯基)甲酮 (177)

88.11.20

年 月 日

補充

五、發明說明 (111)

於氫氣流下，將實施例121所得之3,4-二氯苯基 4-羥基苯酮(154毫克)及4-二甲胺基吡啶(77毫克)加入二甲苯(5毫升)中，於室溫中攪拌。3小時後加入4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(129毫克)，加熱迴流21小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液及氯仿分層後，將所得氯仿層用無水硫酸鎂乾燥之。減壓下餾去溶劑後，所得殘渣以己烷／丙酮(2／1)展開之薄層矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物81毫克，產率31%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.68 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.60 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J=1.8$, 8.6 Hz, 1H), 7.90 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 453 (M^+), 455 (M^++2)

實施例123

4-(4-羥基苄醯基)苄腈

將實施例22所得之4-三-正-伸丁基-1-甲氧基甲酚(1.282克)與市售之4-氯基苄醯氯(497毫克)溶於氯仿(5毫升)中，再加入市售之雙(三苯膦)鈹(II)氯化物(8毫克)，加熱迴流11小時。將反應混合物依實施例23同樣方法分層，所得醚層以無水硫酸鎂乾燥之。減壓下餾去溶劑後所得之殘渣(859毫克)溶於四氫呋喃(2毫升)，並加入水(5毫升)與6N鹽酸水溶液(12毫升)加熱迴流4小時。將反應混合物以飽和氯化鈉水溶液及氯仿分層，所得氯仿層以無水硫酸乾燥

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (112)

後，減壓下餾去溶劑，所得殘渣以己烷／醋酸乙酯展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 250 毫克，產率 37%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz) : δ 6.91 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 10.57 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 223 (M^+)

實施例 124

4-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯醯基}苄腈(178)

於氫氣流下，將實施例 123 所得之 4-(4-羥基苯醯基)苄腈 (230 毫克) 與 4-二甲胺基吡啶 (138 毫克) 加入二甲苯 (5 毫升) 中，於室溫下攪拌之。1 小時後，加入 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉 (230 毫克)，並加熱迴流 20 小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液及氯仿分層後，氯仿層以無水硫酸鎂乾燥之。將減壓下餾去溶劑，所得殘渣以己烷／醋酸乙酯展開後再以氯仿展開之矽石凝膠管柱層析純化之，接著再用氯仿／醋酸乙酯 (5/1) 展開之薄層矽石凝膠管柱層析進行純化，得標題化合物 199 毫克，產率 47%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.68 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.82 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.60 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 410 (M^+)

實施例 125 (參考例)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂



五、發明說明 (113)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

4-甲氧苯基 2-甲基苯酮

於市售之硝基甲烷(10毫升)中，加入市售之苯甲醚(1.081克)、市售之2-甲基苯醯氯(1.546克)及市售之鎢(III)三氟甲烷磺酸鹽(620毫克)，於60℃下攪拌7小時。將反應混合物如實施例120同樣方法處理，得標題化合物1.679克，產率74%。

質量分析值(FD-MS, m/z) : 226 (M⁺)

實施例126(參考例)

4-羥基苯基 2-甲基苯酮

將實施例125所得之4-甲氧苯基 2-甲基苯酮(1.660克)溶於氯仿(10毫升)，於冰冷條件下加入1.0M硼三溴-二氯甲烷溶液(29毫升)，於室溫下攪拌1晚，再加入1.0M硼三溴-二氯甲烷溶液(15毫升)，在室溫中攪拌2晚後，將反應混合物如實施例121同樣方法處理，得標題化合物1.501克，產率96%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 2.30 (s, 3H), 6.87 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.22 ~ 7.29 (m, 3H), 7.37 (td, J=1.2, 7.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.5 Hz, 2H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 212 (M⁺)

實施例127

{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基} (2-甲基苯基) 甲酮(180)

於氫氣流下，將實施例126所得之4-羥基苯基 2-甲基苯酮(1.334克)及4-二甲胺基吡啶(845毫克)加入二甲苯(15毫

五、發明說明 (114)

升)中，於室溫中攪拌。1小時後加入4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(1.406克)，加熱迴流23小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液及氯仿分層後，將氯仿層以無水硫酸鎂乾燥之。減壓下餾去溶劑後所得殘渣以先用己烷／醋酸乙酯展開後再用氯仿展開之矽石凝膠管柱層析純化之，接著再以己烷／丙酮(2／1)展開之薄層矽石凝膠管柱層析進行純化，得標題化合物1.258克，產率50%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 2.37 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.65 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.25 ~ 7.35 (m, 3H), 7.39 ~ 7.42 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.91 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.57 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 399 (M^+)

實施例 128

{3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}苯基甲酮(181)

將4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(112毫克)與市售之3-羥基二苯酮(297毫克)混合，於170°C中攪拌10分後，將反應混合物以己烷／丙酮(2／1)展開之薄層矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物126毫克，產率65%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.53 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.34 ~ 7.88 (m, 11H), 8.53 (d, $J=5.3$ Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 385 (M^+)

實施例 129(參考例)

2-呋喃甲醯基 4-羥基苯酮

五、發明說明 (115)

將實施例 22 所得之 4-三-正-伸丁基-1-甲氧基甲基酚 (1.282 克) 與市售之 2-呋喃氣仿 (392 毫克) 溶於氣仿 (5 毫升)，加入市售之雙(三苯膦)鉀(II)氯化物 (8 毫克)，迴流 11 小時。將反應混合物依實施例 23 同樣方法分層，所得之醚層以無水硫酸鎂乾燥之。將減壓下餾去溶劑後所得殘渣 (662 毫克) 溶於四氫呋喃 (2 毫升)，加入 (5 毫升) 及 6N 鹽酸水溶液 (12 毫升)，並加熱迴流 3 小時。將反應混合物依實施例 123 同樣方法處理，得標題化合物 218 毫克，產率 39%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 6.76 (dd, $J=1.2, 3.1$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 10.39 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z): 188 (M^+)

實施例 130

2-呋喃甲醯基-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}
(182)

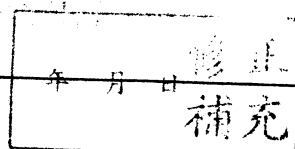
於氫氣流下，將實施例 129 所得之 2-呋喃甲醯基 4-羥基苯基 (205 毫克) 與 4-二甲胺基吡啶 (146 毫克) 加入二甲苯 (5 毫升) 中，於室溫中攪拌。1 小時後加入 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉 (244 毫克)，加熱迴流 20 小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液及氣仿分層後，其氣仿層以無水硫酸鎂乾燥之。將減壓下餾去溶劑後所得殘渣以先經己烷/醋酸乙酯展開後再用氣仿展開之矽石凝膠管柱層析純化之，接著再以己烷/醋酸乙酯 (5/1) 展開之薄層矽石凝膠管柱層析進行純化，得標題化合物 192 毫克，產率 47%。

(請先閱讀背面之注意事項
為本頁)

裝

訂

線



五、發明說明 (116)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.63 (dd, $J=1.8, 3.7$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.73 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.58 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 375 (M^+)

實施例 131 (參考例)

4-甲氧苯基 3-甲基苯酮

於市售之硝基甲烷 (5 毫升) 中，加入市售之苯甲醚 (541 毫克)、市售之 3-甲基苯醯氯 (773 毫克) 及市售之銦 (III) 三氟甲烷磺酸鹽 (49 毫克) 於 60°C 下攪拌 1 晚。將反應混合物以水與氯仿分層後，氯仿層以無水硫酸鎂乾燥，再將減壓下餾去溶劑所得殘渣以己烷／丙酮展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 635 毫克，產率 56%。

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 226 (M^+)

實施例 132 (參考例)

4-羥基苯基 3-甲基苯酮

將實施例 131 所得之 4-甲氧苯基 3-甲基苯酮 (603 毫克) 溶於氯仿 (3 毫升)，於冰冷條件下加入 1.0 M 硼三溴-二氯甲烷溶液 (11 毫升)，在室溫中攪拌。22 小時後將反應混合物依實施例 121 同樣方法處理，得標題化合物 316 毫克，產率 56%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz) : δ 2.38 (s, 3H), 6.89 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.37 ~ 7.47 (m, 4H), 7.65 (d, $J=8.6$ Hz, 2H),

88.11.20

年	月	日	修正 補充
---	---	---	----------

五、發明說明 (117)

10.42 (s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 212 (M⁺)

實施例 133

{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}(3-甲苯基)甲酮
(183)

於氫氣流下，將實施例 132 所得之 4-羥基苯基 3-甲基苯酮(307 毫克)與 4-二甲胺基吡啶(194 毫克)加入二甲苯(5 毫升)中，於室溫中攪拌。1 小時後加入 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(324 毫克)，加熱迴流 23 小時。將反應混合物依實施例 122 同樣方法處理，得標題化合物 262 毫克，產率 45%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 2.44 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.66 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.06 Hz, 2H), 7.38 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.59 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.57 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 399 (M⁺)

實施例 134(參考例)

4-羥基苯基 4-硝基苯酮

將實施例 22 所得之 4-三-正-伸丁基-1-甲氧基甲酚(1.282 克)及市售之 4-硝基苯醯氯(557 毫克)溶於氯仿(5 毫升)中，再加入市售之雙(三苯膦)鉀(II)氯化物(8 毫克)，加熱迴流 23 小時。將反應混合物以實施例 23 同樣方法分層，所得醚層以無水硫酸鎂乾燥之。將減壓下餾去溶劑後所得殘渣(1.047 克)溶於四氫呋喃(4 毫升)，加入水(5 毫升)及 6N 鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (118)

酸水溶液(15毫升)，加熱迴流1晚。將反應混合物依實施例123同樣方法處理，得標題化合物398毫克，產率55%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz) : δ 6.92 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.36 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 10.62 (s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 243 (M^+)

實施例135

{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}(4-硝基苯基)甲酮(184)

於氫氣流下，將實施例134所得之4-羥基苯基 4-硝基苯酮(370毫克)與4-二甲胺基吡啶(204毫克)加入二甲苯(5毫升)中，於室溫中攪拌。1小時後加入4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(340毫克)，再加熱迴流23小時。將反應混合物如實施例130同樣方法處理，得標題化合物238毫克，產率36%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.69 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.93 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.37 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.60 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 430 (M^+)

實施例136(參考例)

4-羥基苯基 3,4-伸甲二氧基苯酮

將實施例22所得之4-三-正-伸丁基-1-甲氧基甲基酚(1.282克)與市售之亞甲二氧丙甲醯基氯(664毫克)溶於氯仿(5毫升)中，再加入市售之雙(三苯膦)鉍(II)氯化物(8毫

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

線

五、發明說明 (119)

克)，加熱迴流1晚。將反應混合物以實施例23同樣方法分層，所得醚層以無水硫酸鎂乾燥之。將減壓下餾去溶劑後所得殘渣(1.030克)溶於四氫呋喃(2毫升)，並加入水(5毫升)及6N鹽酸水溶液(12毫升)後，加熱迴流10.5小時。將反應混合物如實施例123同樣方法處理，得標題化合物212毫克，產率29%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 6.15 (s, 2H), 6.88 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J=1.8, 7.9$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 10.34 (s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 242 (M^+)

實施例137

{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}(3,4-伸甲二氧基苯基)甲酮(185)

於氬氣流下，將實施例136所得之4-羥基苯基 3,4-伸甲二氧基苯酮(202毫克)與4-二甲胺基吡啶(112毫克)加入二甲苯(2毫升)中，於室溫中攪拌。1小後加入4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(187毫克)，再加熱迴流20小時。將反應混合物如實施例124同樣方法處理，得標題化合物135毫克，產率38%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.09 (s, 2H), 6.64 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J=1.8, 7.9$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.88 (d, $J=8.5$

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

訂

線

88.11.20

修正
補充

五、發明說明 (120)

Hz, 2H), 8.57 (d, J=4.9 Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z): 429 (M⁺)

實施例 138(參考例)

3-三氟甲苯基 4-甲氧基苯酮

於市售之硝基甲烷(10毫升)中，加入市售之苯甲醚(1.081克)、市售之3-(三氟甲基)苯醯氯(2.086克)及市售之鎂(III)三氟甲烷磺酸鹽(620毫克)，於60℃下攪拌1晚。將反應混合物如實施例120同樣方法處理，得標題化合物719毫克，產率26%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.91 (s, 3H), 6.99 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.60 ~ 7.64 (m, 1H), 7.80 ~ 7.83 (m, 1H), 7.82 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.93 ~ 7.94 (m, 1H), 8.01 (s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z): 280 (M⁺)

實施例 139(參考例)

3-三氟甲苯基 4-羥基苯酮

將實施例138所得之3-三氟甲苯基 4-甲氧基苯酮(657毫克)溶於N,N-二甲基甲醯胺(35毫升)，加入硫甲氧基鈉(411毫升)，於氫氣流下加熱迴流7小時。將反應混合物以實施例33同樣方法處理，得標題化合物454毫克，產率73%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.85 (s, 1H), 6.94 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.62 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.83 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H)。

五、發明說明 (121)

實施例 140

(3-三氟甲苯基){4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}
甲酮(186)

於氫氣流下，將實施例 139 所得之 3-三氟甲苯基 4-羥基苯酮(432 毫克)及 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(363 毫克)溶於二乙烯乙二醇二甲基醚(10 毫升)中，於 160°C 中加熱迴流 11 小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液及氯仿分層後，將氯仿層以無水硫酸鎂乾燥之。減壓下餾去溶劑後，所得殘渣以己烷／醋酸乙酯展開之矽石凝膠管柱層析純化之，再以氯仿／醋酸乙酯(5/1)展開之薄層矽石凝膠管柱層析進行純化，得標題化合物 204 毫克，產率 28%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.69 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.66 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.60 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 453 (M^+)

實施例 141(參考例)

4-環己烷基-1-甲氧基苯

於市售之硝基甲烷(5 毫升)中，加入市售之苯甲醚(0.5 毫升)、市售之環己烷基氯(0.63 毫升)及市售之鎢(III)三氟甲烷磺酸鹽(288 毫克)，在 60°C 下攪拌 3 小時。將反應混合物以水及氯仿分層後，氯仿層以飽和碳酸氫鈉水溶液與飽和食鹽水洗淨。再用無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下餾去溶

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

線

五、發明說明 (122)

劑，所得殘渣以氯仿展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物517毫克，產率51%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 1.21 ~ 1.88 (m, 10H),
3.19 ~ 3.25 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 6.93 (d, $J=9.2$ Hz, 2H),
7.94 (d, $J=9.2$ Hz, 2H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 219 ($M^+ + 1$)

實施例 142 (參考例)

4-環己羰基-1-羥基苯

將實施例 141 所得之 4-環己羰基-1-甲氧基苯 (517 毫克) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (20 毫升) 中，加入硫甲氧基鈉 (538 毫克)，於氫氣流下加熱迴流 1 小時。將反應混合物以水與醋酸乙酯分層後，將醋酸乙酯層用飽和食鹽水洗淨。再經無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下餾去溶劑，所得殘渣以己烷／丙酮展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 487 毫克，產率 93%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 1.23 ~ 1.88 (m, 10H),
3.19 ~ 3.25 (m, 1H), 6.06 (br s, 1H), 6.89 (d, $J=8.6$ Hz, 2H),
7.90 (d, $J=8.6$ Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 204 (M^+)

實施例 143

4-環己羰基-1-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯 (187)

於氫氣流下，將實施例 142 所得之 4-環己羰基-1-羥基苯 (273 毫克) 與 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉 (100 毫克) 一同溶於二乙烯乙二醇二甲基醚 (0.2 毫升) 中，並於 160°C 中攪拌 30

88.11.20

五、發明說明(123)

年	月	日	修正 補充
---	---	---	----------

分。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液與氯仿分層後，氯仿層以飽和食鹽水洗淨後，再用無水硫酸鎂乾燥之。減壓下餾去溶劑後所得殘渣以先經己烷／丙酮展開後，再經氯仿／甲醇展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 58 毫克，產率 33%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 1.21 ~ 1.93 (m, 10H), 3.24 ~ 3.29 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.60 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.05 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.55 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 392 ($M^+ + 1$)

實施例 144(參考例)

2-三氟甲基苯基 4-甲氧基苯酮

於市售之硝基甲烷(10 毫升)中，加入市售之苯甲醚(1.081 克)、市售之 2-(三氟甲基)苯醯氯(2.086 克)及市售之鎢(III)三氟甲烷磺酸酯(620 毫克)，於 60°C 下攪拌 6 小時。將反應混合物以水及氯仿分層後，其中之氯仿層以無水硫酸鎂乾燥，於減壓下餾去溶劑，所得殘渣以己烷／醋酸乙酯展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 1.402 克，產率 50%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.88 (s, 3H), 6.93 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.37 ~ 7.39 (m, 1H), 7.60 ~ 7.63 (m, 2H), 7.75 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.73 ~ 7.78 (m, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 280 (M^+)

實施例 145(參考例)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (124)

2-三氟甲苯基 4-羥基苯酮

將實施例144所得2-三氟甲苯基 4-甲氧基苯酮(1.402克)溶於N,N-二甲基甲醯胺(15毫升)，加入硫甲氧基鈉(877毫克)，於氫氣流下加熱迴流4小時。將反應混合物依實施例33同樣方法處理，得標題化合物1.050克，產率79%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 5.88 (s, 1H), 6.87 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.37 ~ 7.38 (m, 1H), 7.58 ~ 7.63 (m, 2H), 7.71 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.76 ~ 7.78 (m, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 266(M^+)

實施例146

(2-三氟甲苯基){4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}甲酮(35)

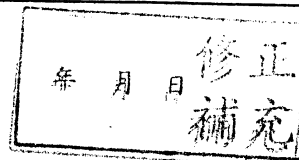
於氫氣流下，將實施例145所得之2-三氟甲苯基 4-羥基苯酮(959毫克)及4-二甲胺基吡啶(484毫克)加入二甲苯(7毫升)中，於室溫下攪拌。1小時後，再加入氯-6,7-二甲氧基喹啉(805毫克)，並加熱迴流1晚。將反應混合物依實施例130同樣方法處理，得標題化合物899毫克，產率55%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.01 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.67 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.42 ~ 7.44 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.62 ~ 7.68 (m, 2H), 7.80 ~ 7.81 (m, 1H), 7.87 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.58 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 453 (M^+)

實施例147(參考例)

五、發明說明 (125)

4-正-丁基苯基 4-甲氧基苯酮

於市售之硝基甲烷(10毫升)中，加入市售之苯甲醚(1.081克)、市售之4-(正-丁基)苯醯氯(1.967克)及市售之鎢(III)三氟甲烷磺酸鹽(620毫克)，在60℃下攪拌6小時。將反應混合物以實施例120同樣方法處理，得標題化合物863毫克，產率32%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 0.95 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.38 (tq, $J=7.3$, 7.3 Hz, 2H), 1.64 (q unit, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 6.96 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J=9.2$ Hz, 2H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 268 (M^+)

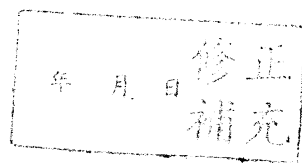
實施例148(參考例)

4-正-丁基苯基 4-羥基苯酮

將實施例147所得之4-正-丁基苯基 4-甲氧基苯酮(863毫克)溶於N,N-二甲基甲醯胺(50毫升)中，再加入硫甲氧基鈉(563毫克)，於氫氣流下加熱迴流7小時。將反應混合物以實施例3.3同樣方法處理，得標題化合物787毫克，產率96%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 0.95 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.38 (t q, $J=7.3$, 7.3 Hz, 2H), 1.64 (septet, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.92 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.28(d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J=8.5$ Hz, 2H)

五、發明說明 (126)



質量分析值(FD-MS, m/z) : 254 (M^+)

實施例 149

(4-正-丁基苯基){4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}
甲酮(40)

於氫氣流下，將實施例148所得之4-正-丁基苯基 4-羥基苯酮(727毫克)及4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(639毫克)一同溶於二乙烯乙二醇二甲基醚(10毫升)中，並於180℃下加熱迴流10小時。將反應混合物以飽和碳酸鈉水溶液及氯仿分層後，其氯仿層以無水硫酸鎂乾燥。將減壓下餾去溶劑後所得殘渣以先經己烷／醋酸乙酯展開再經氯仿之矽石凝膠管柱層析純化後，接著再用己烷／丙酮所展開之矽石凝膠管柱層析再度進行純化，得標題化合物400毫克，產率32%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 0.95 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.38 (tq, $J=7.3$, 7.3 Hz, 2H), 1.62 ~ 1.68 (m, 2H), 2.71 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.65 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.76 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.58 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 440 ($M^+ - 1$)

實施例 150(參考例)

3-氟苯基 4-甲氧基苯酮

於市售之硝基甲烷(5毫升)中，加入市售之苯甲醚(541毫克)、市售之3-氟苯醯氯(793毫克)及市售之釷(III)三氟甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (¹²⁷)

烷磺酸鹽(49毫克)，於60°C下攪拌3日。將反應混合物以水及氯仿分層後，將氯仿層用硫酸鎂乾燥。減壓下餾去溶劑後所得殘渣以己烷／丙酮展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物585毫克，產率51%。

質量分析值(FD-MS, m/z) : 231 (M⁺+1)

實施例151(參考例)

4-羥基苯基 3-氟苯酮

將實施例150所得之3-氟苯基 4-甲氧基苯酮(580毫克)溶於二氯甲烷(5毫升)中，於冰冷條件下加入1.0 M 硼三溴-二氯甲烷溶液(23毫升)，在室溫中攪拌3晚。將反應混合物依實施例121同樣方法處理，得標題化合物402毫克，產率74%。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 6.91 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.44 ~ 7.49 (m, 3H), 7.57 ~ 7.61 (m, 1H), 7.68 (d, J=8.5 Hz, 2H), 10.51 (br s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 217 (M⁺+1)

實施例152

{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}(3-氟苯基)甲酮
(176)

於氫氣流下將實施例151所得之4-羥基苯基 3-氟苯酮(373毫克)及4-二甲胺基吡啶(232毫克)加入二甲苯(5毫升)中，於攪拌室溫中。3小時後加入氯-6,7-二甲氧基喹啉(386毫克)，再加熱迴流21小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液及氯仿分層後，以無水硫酸鎂乾燥氯仿層。

五、發明說明 (128)

減壓下餾去溶劑後所得殘渣以先經己烷／丙酮展開再經氯仿展開之矽石凝膠管柱層析純化，接著再以氯仿／醋酸乙酯)(5／1)展開之薄層矽石凝膠管柱層析進行純化，得標題化合物484毫克，產率70%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.67 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.31 ~ 7.33 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.48 ~ 7.53 (m, 2H), 7.59 ~ 7.61 (m, 1H), 7.93 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.59 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 403 (M^+)

實施例 153

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧]苯基}-N'-(2-二甲氧苯基)脲 (113)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)噻唑啉(100毫克)加熱溶解於甲苯(10毫升)後，加入2-甲氧苯基異氰酸酯(0.36毫升)，加熱迴流40分。餾去溶劑後，將殘渣先以氯仿／甲醇(100／1)，再以氯仿／丙酮(5／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物112毫克，產率75%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz) : δ 3.90 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.90 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.55 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.15 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.44 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 446 (M^+)

實施例 154

五、發明說明 (129)

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧]苯基}-N'-(3-甲氧基苯基)脲(114)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹唑啉(100毫克)加熱溶解於甲苯(10毫升)後，加入3-甲氧基苯基異氰酸酯(0.36毫升)，加熱迴流40分。餾去溶劑後，將殘渣先以氯仿／甲醇(100／1)，再以氯仿／丙酮(5／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物31毫克，產率21%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.74 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.56 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.15 ~ 7.25 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.53 ~ 7.60 (m, 3H), 8.55 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.81 (s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 446(M^+)

實施例155

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧]苯基}-N'-(4-甲氧基苯基)脲(99)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹唑啉(81毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)後，加入4-甲氧基苯基異氰酸酯(0.29毫升)，加熱迴流40分。濾取所析出固體，並以甲苯洗淨，得標題化合物60毫克，產率49%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.79 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.48 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.91 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.27 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.47 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.60 (s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 447($M^+ + 1$)

五、發明說明 (¹³⁰)

實施例 156

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧]苯基}-N'-(2-氟苯基)脲 (116)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹唑啉 (100 毫克) 加熱溶解於甲苯 (10 毫升) 後，加入 2-氟苯基異氰酸酯 (0.30 毫升)，加熱迴流 40 分。濾取所析出固體，並以甲苯洗淨，得標題化合物 96 毫克，產率 66%。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.00 ~ 7.04 (m, 1H), 7.13 ~ 7.17 (m, 1H), 7.23 ~ 7.27 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.54 ~ 7.57 (m, 3H), 8.10 ~ 8.20 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.26 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 434 (M⁺)

實施例 157

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧]苯基}-N'-正-丁基脲 (220)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹唑啉 (100 毫克) 加熱溶解於甲苯 (10 毫升) 後，加入正-丁基異氰酸酯 (0.29 毫升)，加熱迴流 40 分。餾去溶劑後，將殘渣以氯仿／丙酮 (5／1) 展開之矽石凝膠管柱層析之，得標題化合物 75 毫克，產率 56%。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 0.90 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.28 ~ 1.46 (m, 4H), 3.09 (q, J=6.7 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.23 (br s, 1H), 7.14 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.47 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.58

五、發明說明 (¹³¹)

(br s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 396(M⁺)

實施例 158

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-(4-第三-丁基苯基)羧醯胺(213)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(54 毫克)與市售之 4-第三-丁基安息香酸(102 毫克)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(3 毫升)後,加入 1-乙基-3-[(3'-二甲基胺丙基)羰二亞胺鹽酸鹽(106 毫克),於室溫下攪拌 6 小時,如實施例 51 同樣操作純化之,得標題化合物 29 毫克,產率 35%。

¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz) : δ 1.36 (s, 9H), 4.05 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.48 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.1 ~ 8.1 (m, 11H), 8.49 (d, J=5.3 Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 456(M⁺)

實施例 159

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-N-甲基-(4-第三-丁基苯基)羧醯胺(156)

將實施例 158 所得之 N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-(4-第三-丁基苯基)羧醯胺(100 毫克)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(3 毫升)後,加入氫化鈉(10 毫克),於 0°C 下攪拌 1 小時後,再加入甲基碘(31 毫克)進一步攪拌 3 小時。如實施例 51 同樣操作純化之,得標題化合物 48 毫克,產率 46%。

¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz) : δ 1.28 (s, 9H), 3.54 (s, 3H),

五、發明說明 (132)

4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.32 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.0 ~ 7.3 (m, 8H), 7.42 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.3 Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 470 (M⁺)

實施例 160

N-(4-第三-丁基苯基)-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}羧醯胺 (155)

將 4-(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基安息香酸 (54 毫克) 及市售之 4-第三-丁基苯胺 (102 毫克) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (3 毫升) 後，加入 1-乙基-3-(3'-二甲基胺丙基) 碳二亞胺鹽酸鹽 (106 毫克) 於室溫下攪拌 6 小時，再依實施例 51 同樣操作純化之，得標題化合物 29 毫克，產率 35%。

¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz) : δ 1.34 (s, 9H), 4.03 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.57 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.2 ~ 8.1 (m, 11H), 8.55 (d, J=5.3 Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 456 (M⁺)

實施例 161 (參考例)

2-(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)-2-(4-溴苯基)乙醯脲

將市售之 4-溴苯基乙醯脲 (4.3 克) 溶於甲苯 (10 毫升)，將溫度降至 0°C，加入氫化鈉 (1.0 克)，令溫度上升至 50°C 並攪拌 1 小時。然後加入 6,7-二甲氧基-4-氯喹啉 (2.2 克) 並攪拌 15 小時後，注入水再以醋酸乙酯萃取之。用無水硫酸鈉乾燥後，餾去溶劑，所餘殘渣以己烷 / 醋酸乙酯 (2 / 1) 展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 850 毫克，產率 22%。

五、發明說明 (¹³³)

¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz) : δ 3.66 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.40 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.9 ~ 7.4 (m, 6H), 8.54 (d, J=4.6 Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 382 (M⁺), 384 (M⁺+2)
實施例 162 (參考例)

6,7-二甲氧基-4-(4-溴苯基甲基)喹啉

將實施例 161 所得之 2-(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)-2-(4-溴苯基)乙醯腈 (850 毫克) 溶於 60% 硫酸水溶液 (5 毫升) 並加熱迴流 1 小時後，注入裝有冰及氨水之容器中。以鹽酸進行中和，再用二氯甲烷萃取。以無水硫酸鈉乾燥後，餾去溶劑，殘渣以氯仿／甲醇 (100／1) 展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 260 毫克，產率 33%。

¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz) : δ 3.90 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.31 (s, 2H), 6.9 ~ 7.5 (m, 7H), 8.63 (d, J=4.4 Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 357 (M⁺), 359 (M⁺+2)
實施例 163 (參考例)

6,7-二甲氧基-4-(4-三-正-丁基甲錫烷基苯基甲基)喹啉

於氬氣環境下，將實施例 162 所得之 6,7-二甲氧基-4-(4-溴苯基甲基)喹啉 (250 毫克) 溶於四氫呋喃 (4 毫升) 再冷卻至 -78℃ 後，滴入 2.5 M 正-丁基鋰己烷溶液 (0.3 毫升) 攪拌 1 小時。接著滴入溶於四氫呋喃 (1 毫升) 之氯化三-正-丁基錫，在 -78℃ 下攪拌 2 小時。加入水，以醋酸乙酯萃取之，再用無水硫酸鈉乾燥後，餾去溶劑，將殘渣以己烷／醋酸乙酯 (3／1) 展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化

五、發明說明 (134)

合物 85 毫克，產率 22%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 0.7 ~ 1.6 (m, 27H), 3.88 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 7.0 ~ 7.5 (m, 7H), 8.63 (d, $J=4.6$ Hz, 1H)

實施例 164

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}(4-第三-丁基苯基)甲酮(162)

將實施例 162 所得之 6,7-二甲氧基-4-(4-三-正-丁基甲錫烷基苯基甲基)喹啉(82 毫克)、市售之 4-第三-丁基苄醯氯(31 毫克)及觸媒量之雙(三苯膦)鉀(II)氯化物溶於氯仿(3 毫升)，於加熱迴流的同時，攪拌 15 小時。加入水並以二氯甲烷萃取，將有機相以飽和食鹽水及飽和氯化鉀水溶液洗淨，再用無水硫酸鈉乾燥之，餾去溶劑，殘渣以己烷／醋酸乙酯(2/1)展開之薄層矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 6 毫克，產率 10%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 1.36 (s, 9H), 3.91 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 7.0 ~ 7.9 (m, 11H), 8.66 (d, $J=4.4$ Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 440($M^+ + 1$)

實施例 165

N-(4-氟苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}硫脲(203)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(100 毫克)加熱溶解於甲苯(10 毫升)後，加入 4-氟苯基硫異氰酸酯(52 毫

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

線

五、發明說明 (¹³⁵)

克)，加熱迴流24小時。餾去溶劑，將殘渣以氯仿／甲醇(100／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物32毫克，產率21%。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3.93 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.50 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.15 ~ 7.25 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 7.47 ~ 7.50 (m, 3H), 7.59 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.50 (d, J=5.5 Hz, 1H), 9.80 (br s, 1H), 9.84 (br s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 450(M⁺+1)

實施例166

1-(4-氟苯基)-2-氟基-3-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(204)

將實施例165所得之N-(4-氟苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}硫脲(33毫克)、二環己基碳二亞胺(31毫克)及觸媒量之二異丙基乙胺溶於二氯甲烷(10毫升)中，再於其中加入溶解於THF(1毫升)之氟胺(16毫克)，於室溫下攪拌一晚。餾去溶劑，將殘渣以氯仿／甲醇(100／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物34毫克，產率99%。

¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.50 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.8 ~ 7.6 (m, 10H), 8.52 (d, J=5.3 Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 457(M⁺)

實施例167

N-(2-氟苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯

(請先閱讀背面之注意事項
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (136)

基} 硫脲 (205)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(100 毫克)加熱溶解於甲苯(10 毫升)，加入 2-氟苯基硫異氰酸酯(0.05 毫升)，加熱迴流 24 小時。餾去溶劑，將殘渣以氯仿／甲醇(100／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 66 毫克，產率 42%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.53 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.1 ~ 8.0 (m, 10H), 8.53 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 450($M^+ + 1$)

實施例 168

1-(2-氟苯基)-2-氰基-3-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基} 脲 (206)

將實施例 167 所得之 N-(2-氟苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基} 硫脲(42 毫克)、二環己基羰二亞胺(37 毫克)及觸媒量之二異丙基乙胺溶於二氯甲烷(10 毫升)中。再於其中加入溶解於 THF(1 毫升)之氰胺(20 毫克)，於室溫下攪拌一晚。餾去溶劑，將殘渣以氯仿／甲醇(100／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 41 毫克，產率 99%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.53 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.1 ~ 7.6 (m, 10H), 8.47 (d, $J=5.3$ Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 457(M^+)

五、發明說明 (137)

實施例 169

N-(2-甲氧基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}硫脲(207)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(100 毫克)加熱溶解於甲苯(10 毫升)，加入 2-甲氧基苯基硫異氰酸酯(0.05 毫升)，加熱迴流 24 小時。餾去溶劑，將殘渣以氯仿／甲醇(100／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 78 毫克，產率 50%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 3.86 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.52 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 6.9 ~ 8.1 (m, 10H), 8.52 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 462($M^+ + 1$)

實施例 170

N-(2-甲苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}硫脲(209)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(80 毫克)加熱溶解於甲苯(10 毫升)後，加入 2-甲苯基硫異氰酸酯(0.04 毫升)，加熱迴流 24 小時。餾去溶劑，將殘渣以氯仿／甲醇(100／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 31 毫克，產率 26%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 2.38 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.50 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.1 ~ 7.8 (m, 10H), 8.50 (d, $J=5.3$ Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 445(M^+)

五、發明說明 (¹³⁸)

實施例 171

N-(3-甲苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}硫脲(211)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(81毫克)加熱溶解於甲苯(10毫升)，加入 3-甲苯基硫異氰酸酯(0.04毫升)，加熱迴流 15 分。餾去溶劑，將殘渣以氯仿／甲醇(100／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 66 毫克，產率 55%。

¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz) : δ 2.40 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.52 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.1 ~ 7.8 (m, 10H), 8.51 (d, J=5.3 Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 445(M⁺)

實施例 172

1-(2-甲苯基)-2-氰基-3-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脒(210)

將實施例 170 所得之 N-(2-甲苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}硫脲(24毫克)、二環己基碳二亞胺(45毫克)及觸媒量之二異丙基乙胺溶於二氯甲烷(7毫升)中，再於其中加入溶解於 THF(1毫升)之氰胺(28毫克)，於室溫下攪拌一晚。餾去溶劑，將殘渣以氯仿／甲醇(100／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 18 毫克，產率 76%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 2.36 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.46 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.30 ~ 7.45 (m, 9H),

五、發明說明 (139)

修正

7.50 (s, 1H), 8.49 (d, J=4.9 Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 453(M⁺)

實施例 173

1-(3-甲苯基)-2-氰基-3-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(212)

將實施例 171 所得之 N-(3-甲苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}硫脲(18 毫克)、二環己基碳二亞胺(35 毫克)及觸媒量之二異丙基乙胺溶於二氯甲烷(6 毫升)中，再於其中加入溶於 THF(1 毫升)之氰胺(23 毫克)，於室溫下攪拌一晚。餾去溶劑，將殘渣以氯仿／甲醇(100／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 19 毫克，產率 95%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 2.38 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.48 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.10 ~ 7.45 (m, 9H), 7.51 (s, 1H), 8.48 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 453(M⁺)

實施例 174

4-羥基苯基 3-三氟氧苯酮(參考例)

將實施例 22 所得之 4-三-正-伸丁基-1-甲氧基甲基酚(1.3 克)及市售之 4-(三氟甲氧基)苯醌基氯苯醌氯(674 毫克)溶於氯仿(5 毫升)，再加入市售之雙(三苯膦)鉀(II)氯化物(8 毫克)，迴流 1 晚。將反應混合物如實施例 23 同樣方法分層，所得醚層以無水硫酸鎂乾燥之。於減壓下餾去溶劑後，將所得殘渣(2.0 克)溶於四氫呋喃(4 毫升)，加入水(5 毫升)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (140)

及6N鹽酸水溶液(15毫升)並迴流8小時。將反應混合物以水及氯仿分層，其氯仿層以硫酸鎂乾燥後，於減壓下餾去溶劑，所得殘渣以己烷／醋酸乙酯展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物2.1克。

質量分析值(FD-MS, m/z): 282 (M⁺)

實施例 175

(4-三氟甲氧基)-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}甲酮(284)

將實施例117所得之4-羥基苯基 3-三氟氧苯酮(581毫克)及市售之4-二甲胺基吡啶(277毫克)加入二甲苯(20毫升)中，於氫氣流下及室溫中攪拌之。1小時後加入4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(460毫克)，加熱迴流24小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液及氯仿分層後，將氯仿層以無水硫酸鎂乾燥之。減壓下餾去溶劑所得殘渣以先經己烷／醋酸乙酯展開再由氯仿展開之矽石凝膠管柱層析純化之，接著再以氯仿／醋酸乙酯(5/1)展開之薄層矽石凝膠管柱層析進一步純化，得標題化合物470毫克，產率49%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 4.03 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.66 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.92 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.59 (d, J=4.5 Hz, 1H)

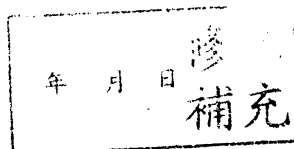
質量分析值(FD-MS, m/z): 469 (M⁺)

實施例 176

4-甲氧基苯基 4-碘苯酮(參考例)

88.11.20

五、發明說明(141)



於市售之硝基甲烷(10毫升)中，加入市售之苯甲醚(1.08克)、市售之4-碘苯醯氯(2.67克)及市售之鎢(III)三氟甲烷磺酸鹽(620毫克)，於60℃下攪拌1晚。將反應混合物以水及氯仿分層後，氯仿層以無水硫酸鎂乾燥之，減壓下餾去溶劑，所得殘渣以己烷／醋酸乙酯展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物722毫克，產率21%。

質量分析值(FD-MS, m/z): 338 (M^+)

實施例177

4-羥基苯基 4-碘苯醯(參考例)

將實施例119所得之4-甲氧基苯基 4-碘苯醯(722毫克)溶於二氯甲烷(20毫升)，於冰冷條件下加入1.0M硼三溴-二氯甲烷溶液(9毫升)，於室溫中攪拌。1晚後將反應混合物倒入冰水，並以水及氯仿分層。將氯仿層用無水硫酸鎂乾燥，減壓下餾去溶劑後所得殘渣以己烷／醋酸乙酯展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物380毫克，產率55%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 6.89 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 10.47 (s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z): 325 (M^++1)

實施例178

{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}(4-碘苯基)甲醯(285)

於氬氣流下，將實施例120所得之4-羥基苯基 4-碘苯醯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (142)

88.11.20
A7
B7

(380 毫克)及 4-二甲胺基吡啶(158 毫克)加入二甲苯(11 毫升)中，於室溫中攪拌。2 小時後加入 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(262 毫克)，加熱迴流 1 小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液及氯仿分層後，其氯仿層用無水硫酸鎂乾燥之。減壓下餾去溶劑後，將所得殘渣以先經己烷／醋酸乙酯展開再經氯仿／醋酸乙酯展開之矽石凝膠管柱層析純化之，接著再以氯仿／醋酸乙酯(5／1)展開之薄層矽石凝膠管柱層析進一步純化，得標題化合物 459 毫克，產率 77%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.66 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.54 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.58 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 511(M^+)

實施例 179

4-甲氧基苯基 4-溴苯酮(參考例)

於市售之硝基甲烷(10 毫升)中，加入市售之苯甲醚(1.08 克)、市售之 4-溴苯醯氯(2.20 克)及市售之鎂(III)三氟甲烷磺酸鹽(620 毫克)，於 60°C 下攪拌 1 晚。將反應混合物以水及氯仿分層後，其氯仿層用無水硫酸鎂乾燥，於減壓下餾去溶劑，所得殘渣再以己烷／醋酸乙酯展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 1.65 克，產率 57%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.89 (s, 3H), 6.97 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=1.8$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=1.8$ Hz, 2H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (143)

7.80 (d, J=9.2 Hz, 2H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 290 (M⁺), 292 (M⁺+2)

實施例 180

4-羥基苯基 4-溴苯酮 (參考例)

將實施例 122 所得之 4-甲氧基苯基 4-溴苯酮 (1.65 克) 溶於二氯甲烷 (20 毫升), 於冰冷條件下加入 1.0 M 硼三溴-二氯甲烷溶液 (23 毫升), 於攪拌室溫中。1 晚後將反應混合物倒入冰水, 並以水及氯仿分層。將氯仿層用無水硫酸鎂乾燥, 減壓下餾去溶劑後所得殘渣以己烷/醋酸乙酯展開之矽石凝膠管柱層析純化之, 得標題化合物 1.34 克, 產率 85%。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 6.90 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.5 Hz, 2H), 10.46 (br s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 276 (M⁺), 278 (M⁺+2)

實施例 181

{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}(4-溴苯基)甲酮 (286)

於氫氣流下, 將實施例 123 所得之 4-羥基苯基 4-溴苯酮 (1.182 克) 及 4-二甲胺基吡啶 (573 毫克) 加入二甲苯 (37 毫升) 中, 於室溫中攪拌。30 分後加入 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉 (954 毫克), 加熱迴流 1 晚。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液及氯仿分層後, 氯仿層用無水硫酸鎂乾燥。減壓下餾去溶劑後, 所得殘渣先以氯仿/醋酸乙酯展開之矽石凝

(請先閱讀背面之注意事項
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (144)

膠管柱層析純化，再用氯仿／醋酸乙酯(5／1)展開之薄層
矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物1.574克，產率
79%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H),
6.66 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.46 (s, 1H),
7.47 (s, 1H), 7.65 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J=8.5$ Hz, 2H),
7.90 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.58 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 463(M^+), 465 (M^++2)

實施例182

{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}[4-(N-甲基六
氫吡啶基)苯基]甲酮(287)

於氫氣流下，將實施例123所得之4-羥基苯基 4-溴苯酮
(232毫克)加入甲苯(5毫升)中，再加入市售之N-甲基六氫
吡啶(61毫克)、第三-丁氧鈉(67毫克)及雙(三苯膦)鉀(II)
氯化物(7毫克)，於100°C中攪拌17小時。將反應混合物以
飽和氯化鈉水溶液及氯仿分層後，其氯仿層用無水硫酸鎂
乾燥之。減壓下餾去溶劑後所得殘渣以氯仿／甲醇(10／1)
展開之薄層矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物53毫
克，產率22%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 2.37 (s, 3H), 2.58 (t,
 $J=5.5$ Hz, 4H), 3.41 (t, $J=5.5$ Hz, 4H), 4.04 (s, 3H), 4.06 (s,
3H), 6.63 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.25 (d,
 $J=8.5$ Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.81 (d, $J=8.5$ Hz,
2H), 7.87 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.56 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)

五、發明說明 (145)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 483(M⁺)

實施例 183

{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}[4-嗎啉基苯基]
甲醇(288)

於氬氣流下將實施例 123 所得之 4-羥基苯基 4-溴苯酮 (232 毫克) 溶於甲苯 (5 毫升) 中，再加入市售之嗎啉 (52 毫克)、第三-丁氧鈉 (67 毫克) 及雙(三苯膦)鉀(II)氯化物 (7 毫克) 後，於 100°C 中攪拌 1 晚。將反應混合物以飽和氯化鈉水溶液及氯仿分層後，氯仿層以無水硫酸鎂乾燥之。減壓下餾去溶劑後所得殘渣以氯仿／醋酸乙酯 (5／1) 展開之薄層矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 32 毫克，產率 14%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 3.34 (t, J=4.9 Hz, 4H), 3.88 (t, J=4.9 Hz, 4H), 4.04 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.64 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.26 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.83 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.87 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.56 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.51 (s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 470(M⁺)

實施例 184

{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}[4-吡啶基苯基]
甲酮(289)

於氬氣流下，將實施例 123 所得之 4-羥基苯基 4-溴苯酮 (232 毫克) 加入甲苯 (5 毫升) 中，再加入市售之吡咯啉 (43 毫克)、第三-丁氧鈉 (67 毫克) 及雙(三苯膦)鉀(II)氯化物

(請先閱讀背面之注意事項
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (146)

(7毫克)，於100°C中攪拌1晚。將反應混合物以飽和氯化鈉水溶液及氯仿分層後，氯仿層用無水硫酸鎂乾燥之。減壓下餾去溶劑後所得殘渣以氯仿／醋酸乙酯(5／1)展開之薄層矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物45毫克，產率20%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 2.05 ~ 2.08 (m, 4H), 3.38 ~ 3.41 (m, 4H), 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.57 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.82 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.55 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 454(M^+)

實施例185

{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}[4-六氫吡啶基苯基]甲酮(290)

於氫氣流下，將實施例123所得之4-羥基苯基 4-溴苯酮(232毫克)溶於甲苯(5毫升)中，再加入市售之六氫吡啶(51毫克)、第三-丁氧鈉(67毫克)及雙(三苯膦)鉀(II)氯化物(7毫克)，於100°C中攪拌1晚。將反應混合物以飽和氯化鈉水溶液及氯仿分層後，氯仿層以無水硫酸鎂乾燥之。減壓下餾去溶劑後所得殘渣以氯仿／醋酸乙酯(5／1)展開之薄層矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物75毫克，產率32%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 1.68 (br s, 6H), 3.38 ~ 3.39 (m, 4H), 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.63 (d, $J=4.9$ Hz,

五、發明說明 (147)

1H), 6.89 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.80 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.86 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.56 (d, J=4.9 Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 468 (M⁺)

實施例 186

N-(2-甲氧基-4-聯苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(222)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (52 毫克) 懸濁於甲苯 (5 毫升)，並加入三乙胺 (1 毫升) 後，再加入三光氣 (52 毫克)，加熱迴流 2 分。於反應液中加入 2-甲氧基-4-聯苯胺 (103 毫克)，再加熱迴流 13 分。將碳酸氫鈉水溶液加入反應液，以醋酸乙酯萃取 2 次後，有機層再用飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮 (10／1) 展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 89 毫克，產率 98%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 3.67 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.44 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.21 ~ 7.37 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.53 ~ 7.59 (m, 5H), 7.79 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.48 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.53 (d, J=2.4 Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 521 (M⁺)

實施例 187

N-(2,6-二異丙基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(223)

五、發明說明 (148)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(54毫克)懸濁於甲苯(5毫升)，並加入三乙胺(1毫升)後，再加入三光氣(53毫克)，加熱迴流8分。於反應液中加入2,6-二異丙基苯胺(0.05毫升)，加熱迴流15分。在反應液中加入碳酸氫鈉水溶液，並以醋酸乙酯萃取2次後，將有機層用飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，其殘渣再用氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物69毫克，產率76%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.26 (m, 12H), 3.39 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.09 (br s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 6.42 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.29 ~ 7.40 (m, 5H), 7.53 (s, 1H), 8.46 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)
質量分析值(FD-MS, m/z): 499(M^+)

實施例188

N-(2-氯-4-硝基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(224)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(104毫克)加熱溶解於甲苯(10毫升)後，再加入2-氯-4-硝基苯基異氰酸酯(150毫克)，加熱迴流10分。濾取所析出結晶，並以甲苯洗淨之，得標題化合物172毫克，產率100%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz): δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.46 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.62 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.23 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.46 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.84 (br s,

五、發明說明 (149)

1H), 9.85 (br s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 494 (M^+), 496 ($M^+ + 2$)

實施例 189

N-(3-氯-4-甲氧苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲 (225)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (58 毫克) 加熱溶解於甲苯 (5 毫升) 後，加入 3-氯-2-甲氧苯基異氰酸酯 (0.1 毫升)，加熱迴流 22 分。將殘渣以氯仿／丙酮 (10／1) 展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 75 毫克，產率 80%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.73 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.47 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.01 ~ 7.06 (m, 2H), 7.15 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.52 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.16 ~ 8.19 (m, 2H), 8.50 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 479 (M^+), 481 ($M^+ + 2$)

實施例 190

N-(2-氯-6-甲苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲 (226)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (52 毫克) 加熱溶解於甲苯 (5 毫升) 後，加入 2-氯-6-甲苯基異氰酸酯 (0.1 毫升)，加熱迴流 17 分。濾取所析出結晶，並以甲苯洗淨之，得標題化合物 61 毫克，產率 74%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz) : δ 2.28 (s, 3H), 3.94 (s,

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

線

五、發明說明 (¹⁵⁰)

3H), 3.94 (s, 3H), 6.43 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.20 ~ 7.36 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.45 (d, J=5.5 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 463 (M⁺), 465 (M⁺+2)

實施例 191

N-(3-氯-6-甲氧苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲 (227)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (52 毫克) 加熱溶解於甲苯 (5 毫升) 後，加入 3-氯-6-甲氧苯基異氰酸酯 (111 毫克)，加熱迴流 29 分。將殘渣以氯仿／丙酮 (10／1) 展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 84 毫克，產率 100%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 3.60 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.46 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.11 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.48 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 479 (M⁺), 481 (M⁺+2)

實施例 192

N-(4-氯-3-硝基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲 (228)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (52 毫克) 加熱溶解於甲苯 (5 毫升) 後，加入 4-氯-3-硝基苯基異氰酸酯

(請先閱讀背面之注意事項
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (151)

(224 毫克)，加熱迴流 8 分。濾取所析出結晶，再以甲苯洗淨之，得標題化合物 125 毫克，產率 75%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.93 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.46 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.60 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.46 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.27 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 463 (M^+), 465 (M^++2)

實施例 193

N-(2,4-二氯苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲 (229)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (53 毫克) 加熱溶解於甲苯 (5 毫升) 後，加入 2,4-二氯苯基異氰酸酯 (115 毫克)，加熱迴流 20 分。濾取所析出結晶，並以甲苯洗淨之，得標題化合物 74 毫克，產率 85%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.45 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.59 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.62 (m, 1H), 8.21 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.46 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 9.56 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 483 (M^+)

實施例 194

N-(2,6-二氯苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲 (230)

五、發明說明 (152)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(52毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)後，加入2,6-二氯苯基異氰酸酯(125毫克)，加熱迴流12分。濾取所析出結晶，並以甲苯洗淨之，得標題化合物81毫克，產率96%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.43 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.14 ~ 7.20 (m, 2H), 7.32 (dd, $J=7.9$, 7.9 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.51 ~ 7.54 (m, 3H), 7.60 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.45 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 9.09 (s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 483(M^+)

實施例 195

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-N'-[1-(1-萘基)乙基]脲(231)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(54毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)後，加入1-(1-萘基)乙基異氰酸酯(0.05毫升)，加熱迴流100分。將殘渣以氯仿/丙酮(10/1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物65毫克，產率72%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 1.55 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.62 (m, 1H), 6.39 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.11 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.49 ~ 7.58 (m, 7H), 7.83 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.42 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 493(M^+)

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

線

五、發明說明 (153)

實施例 196

N-(2-正-丁基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(232)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(119 毫克)懸濁於甲苯(12 毫升)，並加入三乙基胺(2.4 毫升)，再加入三光氣(133 毫克)，加熱迴流 2 分。於反應液中加入 2-正-丁基苯基胺(0.13 毫升)，加熱迴流 10 分。在反應液中加入碳酸氫鈉水溶液，經氯仿萃取 2 次後，有機層以飽和食鹽水洗淨，再用無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮(4／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 130 毫克，產率 69%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 0.92 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.32 ~ 1.40 (m, 2H), 1.50 ~ 1.57 (m, 2H), 2.59 (t, $J=8.9$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.44 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.98 ~ 7.02 (m, 1H), 7.12 ~ 7.17 (m, 2H), 7.19 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.71 ~ 7.75 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.46 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 9.11 (s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 471(M^+)

實施例 197

N-(3-乙氧羰基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(233)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(131 毫克)加熱溶解於甲苯(10 毫升)後，並加入三乙基胺(2 毫升)，再加

(請先閱讀背面之注意事項
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (154)

入三光氣(213毫克)，加熱迴流2分。於反應液中加入3-胺基苯甲酸乙基酯(0.1毫升)，加熱迴流7分。在反應液中加入碳酸氫鈉水溶液，用醋酸乙酯萃取2次後，將有機層以飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，殘渣用氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物214毫克，產率100%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 1.36 (t., $J=7.3$ Hz, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.36 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 6.45 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.38 ~ 7.45 (m, 4H), 7.48 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.75 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.48 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 487(M^+)

實施例198

N-(2,3-二氯苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(234)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(52毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)後，加入2,3-二氯苯基異氰酸酯(0.05毫升)，加熱迴流20分。將反應溶液以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物84毫克，產率100%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.00 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.45 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.11 ~ 7.17 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 7.53 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.22 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 9.12 (s, 1H)

五、發明說明 (155)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 483 (M^+)

實施例 199

N-(2,4-二氯苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲 (235)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (58 毫克) 加熱溶解於甲苯 (5 毫升) 後，加入 2,4-二氯苯基異氰酸酯 (93 毫克)，加熱迴流 20 分。將反應溶液以氯仿／丙酮 (10／1) 展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 69 毫克，產率 73%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.47 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=2.4, 8.5$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.40 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 483 (M^+)

實施例 200

N-(3,4-二氯苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲 (236)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (51 毫克) 加熱溶解於甲苯 (5 毫升) 後，加入 3,4-二氯苯基異氰酸酯 (102 毫克)，加熱迴流 8 分。濾取所析出結晶，並以甲苯洗淨，得標題化合物 71 毫克，產率 84%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.44 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.14 ~ 7.24 (m, 2H), 7.34 (m,

五、發明說明 (156)

1H), 7.38 (s, 1H), 7.50 ~ 7.52 (m, 2H), 7.59 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.46 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.00 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 483 (M⁺)

實施例 201

N-(3,5-二氯苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲 (237)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (53 毫克) 加熱溶解於甲苯 (5 毫升) 後，加入 3,5-二氯苯基異氰酸酯 (76 毫克)，加熱迴流 8 分。濾取所析出結晶，並以甲苯洗淨，而得標題化合物 75 毫克，產率 87%。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.44 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.20 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.59 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.46 (d, J=4.9 Hz, 1H), 9.00 (br s, 1H), 9.07 (br s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 483 (M⁺)

實施例 202

N-(4-氯-2-硝基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲 (238)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (123 毫克) 加熱溶解於甲苯 (12 毫升) 後，加入 4-氯-2-硝基苯基異氰酸酯 (172 毫克)，加熱迴流 14 分。濾取所析出結晶，並以甲苯洗淨，得標題化合物 174 毫克，產率 85%。

五、發明說明 (157)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.46 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.23 (s, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.62 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.35 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 9.62 (s, 1H), 10.0 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 494 (M^+), 496 (M^++2)

實施例 203

N-(2-胺基-4-氯苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-噻啉基)氧]苯基}脲 (239)

將 N-(4-氯-2-硝基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-噻啉基)氧]苯基}脲 (158 毫克) 溶於氯仿 / 甲醇 / 水 (10 毫升 / 70 毫升 / 5 毫升), 加入硫代硫酸鈉 (1.01 克), 於 60°C 下攪拌 37 分。用氯仿萃取 2 次後, 將有機層以飽和食鹽水洗淨, 再用無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑, 將殘渣以氯仿 / 丙酮 (10 / 1) 展開之矽石凝膠管柱層析純化之, 得標題化合物 33 毫克, 產率 22%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.09 (br s, 2H), 6.43 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.78 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.57 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 8.45 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.89 (s, 1H)

實施例 204

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-噻啉基)氧]苯基}-N'-(2-吡啶羰基)脲 (240)

五、發明說明 (158)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(75毫克)加熱溶解於甲苯(7毫升)並加入三乙基胺(1.4毫升)後，再加入三光氣(201毫克)，加熱迴流1分。於反應液中加入2-吡啶羧醯胺(102毫克)，加熱迴流3小時。於反應液中加入碳酸氫鈉水溶液，經醋酸乙酯萃取2次後，將有機層以飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物86毫克，產率77%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.06 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.49 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.71 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.97 (m, 1H), 8.28 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.68 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 10.1 (br s, 1H), 10.7 (br s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 444(M^+)

實施例205

N-(3-氯-4,6-二甲氧基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(241)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(54毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)後，加入3-氯-4,6-二甲氧基苯基異氰酸酯(76毫克)，加熱迴流18分。將反應溶液以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物93毫克，產率100%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.76 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.46 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.49 (s,

五、發明說明 (159)

1H), 7.13 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.48 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 509(M⁺), 511 (M⁺+2)

實施例 206

N-(4-氯-2-甲基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(242)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(55毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)後，加入 4-氯-2-甲基異氰酸酯(90毫克)，加熱迴流 26 分。濾取所析出結晶，再以甲苯洗淨後，得標題化合物 69 毫克，產率 80%。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 2.26 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.44 (m, 1H), 7.18 ~ 7.20 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.59 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.87 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 9.15 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 463(M⁺), 465 (M⁺+2)

實施例 207

N-(2-氯-3-甲基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(243)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(52毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)後，加入 2-氯-3-甲基異氰酸酯(0.2毫升)，加熱迴流 12 分。將反應溶液以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 30 毫克，產率 37%。

五、發明說明 (¹⁶⁰)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 2.28 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.41 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.09 ~ 7.15 (m, 4H), 7.37 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 463 (M⁺), 465 (M⁺+2)

實施例 208

N-(3-胺-4-氯苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(244)

將 N-(4-氯-3-硝基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(100毫克)溶於氯仿/甲醇/水(5毫升/15毫升/3毫升)，加入硫代硫酸鈉(358毫克)，於 60°C 下攪拌 20 分。經氯仿萃取 2 次後，將有機層以飽和食鹽水洗淨，再用無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿/丙酮(10/1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 39 毫克，產率 41%。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.30 (br s, 1H), 6.45 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.64 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.06 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.47 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.73 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 465 (M⁺+1)

實施例 209

N-(3-甲氧基丙基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(245)

(請先閱讀背面之注意事項
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (¹⁶¹)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(51毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)，經加入三乙基胺(1毫升)後，再加入三光氣(54毫克)，加熱迴流2分。於反應液中3-甲氧基丙基胺(0.05毫升)，加熱迴流12分。再於反應液中加入碳酸氫鈉水溶液，經醋酸乙酯萃取2次後，有機層以飽和食鹽水洗淨，再用無水硫酸鈉乾燥之。於減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物51毫克，產率72%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 1.82 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.39 (m, 2H), 3.50 (t, J=4.5 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.65 (br s, 1H), 6.44 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.41 ~ 7.55 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 411(M⁺)

實施例 210

N-(2-甲氧基乙基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(246)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(52毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)，經加入三乙基胺(1毫升)後，再加入三光氣(54毫克)，加熱迴流3分。於反應液中加入3-甲氧基乙基胺(0.05毫升)，加熱迴流8分。再於反應液中加入碳酸氫鈉水溶液，經醋酸乙酯萃取2次後，有機層以飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化

五、發明說明 (¹⁶²)

之，得標題化合物63毫克，產率91%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 3.36 (s, 3H), 3.36 ~ 3.53 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.81 (br s, 1H), 6.43 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.45 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.45 (d, J=4.9 Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 398 (M⁺+1)

實施例211

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-N'-(2-吡啶甲基)脲(247)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(52毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)，經加入三乙基胺(1毫升)後，再加入三光氣(54毫克)，加熱迴流2分。於反應液中加入2-吡啶基甲基胺(0.05毫升)，加熱迴流12分。再於反應液中加入碳酸氫鈉水溶液，經醋酸乙酯萃取2次後，有機層以飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物76毫克，產率100%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 4.00 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.58 (d, J=5.5 Hz, 2H), 6.39 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.66 (m, 1H), 7.05 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.34 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.45 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.43 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.47 (d, J=4.9 Hz, 1H)

五、發明說明 (163)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 430(M⁺)

實施例212

N-[(4-第三-丁基苯基)甲基]-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(248)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(50毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)，經加入三乙基胺(1毫升)後，再加入三光氣(55毫克)，加熱迴流2分。於反應液中加入(4-第三-丁基苯基)甲基胺(0.05毫升)，加熱迴流12分。再於反應液中加入碳酸氫鈉水溶液，經醋酸乙酯萃取2次後，有機層以飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物23毫克，產率28%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 3.99 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.38 (d, J=5.5 Hz, 1H), 5.81 (br s, 1H), 6.38 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.20 ~ 7.40 (m, 7H), 7.52 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.40 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 485(M⁺)

實施例213

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-N'-(3-吡啶甲基)脲(249)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(52毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)，經加入三乙基胺(1毫升)後，再加入三光氣(56毫克)，加熱迴流2分。於反應液中加入3-吡啶甲基胺(0.05毫升)，加熱迴流12分。再於反應液中加入碳

(請先閱讀背面之注意事項
再本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (164)

酸氫鈉水溶液，經醋酸乙酯萃取2次後，有機層以飽和食鹽水洗淨，再用無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物71毫克，產率93%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.34 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 6.40 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.72 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.53 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.43 ~ 8.46 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.73 (s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 430(M^+)

實施例214

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-N'-(4-吡啶甲基)脲(250)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(52毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)，經加入三乙基胺(1毫升)後，再加入三光氣(53毫克)，加熱迴流2分。於反應液中加入4-吡啶甲基胺(0.05毫升)，加熱迴流12分。再於反應液中加入碳酸氫鈉水溶液，經醋酸乙酯萃取2次後，有機層以飽和食鹽水洗淨，再用無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物40毫克，產率54%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.01 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.43 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 5.97 (m, 1H), 6.40 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H),

(請先閱讀背面之注意事項
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (165)

7.42 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.42 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.49 (d, J=6.1 Hz, 2H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 430 (M⁺)

實施例 215

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-N'-[(4-二甲氨基苯基)甲基]脲 (251)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-氨基苯氧基)喹啉 (51 毫克) 加熱溶解於甲苯 (5 毫升)，經加入三乙基胺 (1 毫升) 後，再加入三光氣 (55 毫克)，加熱迴流 2 分。於反應液中加入 (4-二甲氨基苯基) 甲基胺 (104 毫克)，加熱迴流 12 分。再於反應液中加入碳酸氫鈉水溶液，經醋酸乙酯萃取 2 次後，有機層以飽和食鹽水洗淨，再用無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮 (10／1) 展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 12 毫克，產率 15%。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 2.87 (s, 6H), 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.18 (d, J=5.5 Hz, 2H), 6.40 ~ 6.43 (m, 2H), 6.70 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.52 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.44 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 472 (M⁺)

實施例 216

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-N'-(3,5-二硝基苯基)脲 (252)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-氨基苯氧基)喹啉 (54 毫克) 加熱

(請先閱讀背面之注意事項
再本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (166)

溶解於甲苯(5毫升)後，加入3,5-二硝基苯基異氰酸酯(81毫克)，加熱迴流20分。將反應溶液以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物53毫克，產率57%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.46 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.64 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.47 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.73 (s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 506($M^+ + 1$)

實施例 217

N-(環己基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(253)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(200毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)後，加入環己基異氰酸酯(340毫克)，在80 ~ 90°C下加熱攪拌30分。於反應液中加入水，經醋酸乙酯萃取2次後，有機層以飽和食鹽水洗淨，再用無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物210毫克，產率74%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 1.11 ~ 1.22 (m, 2H), 1.34 ~ 1.46 (m, 2H), 1.56 ~ 1.66 (m, 2H), 1.68 ~ 1.78 (m, 2H), 1.96 ~ 2.05 (m, 2H), 3.64 ~ 3.73 (m, 1H), 4.05 (s, 6H), 4.58 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.46 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.13

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

線

五、發明說明 (¹⁶⁷)

(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.42 (d, M J=8.6 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H),
7.56 (s, 1H), 8.48 (d, J=4.9 Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 421(M⁺)

實施例 218

N-(3,4-二氟苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-噻啉基)氧]苯基}脲(254)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)噻啉(50 毫克)加熱溶解於甲苯(5 毫升)，經加入三乙基胺(1 毫升)後，再加入三光氣(55 毫克)，加熱迴流 3 分。於反應液中加入 3,4-二氟苯胺(66 毫克)，加熱迴流 20 分。再於反應液中加入碳酸氫鈉水溶液，經醋酸乙酯萃取 2 次後，有機層以飽和食鹽水洗淨，再用無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 63 毫克，產率 83%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.45 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.96 ~ 7.02 (m, 1H), 7.02 ~ 7.10 (m, 1H), 7.11 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.41 ~ 7.45 (m, 2H), 7.48 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 451(M⁺)

實施例 219

N-(2,4,5-三氟苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-噻啉基)氧]苯基}脲(255)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)噻啉(50 毫克)加熱

(請先閱讀背面之注意事項
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (168)

溶解於甲苯(5毫升)，經加入三乙基胺(1毫升)後，再加入三光氣(55毫克)，加熱迴流3分。於反應液中加入2,4,5-三氟苯胺(75毫克)，加熱迴流20分。再於反應液中加入碳酸氫鈉水溶液，經醋酸乙酯萃取2次後，有機層以飽和食鹽水洗淨，再用無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物58毫克，產率73%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.45 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.62 ~ 7.70 (m, 1H), 8.17 ~ 8.25 (m, 1H), 8.48 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.23 (s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z): 469(M^+)

實施例220

N-(2,4,6-三氟苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(256)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(50毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)，經加入三乙基胺(1毫升)後，再加入三光氣(55毫克)，加熱迴流3分。於反應液中加入2,4,6-三氟苯胺(75毫克)，加熱迴流20分。再於反應液中加入碳酸氫鈉水溶液，經醋酸乙酯萃取2次後，有機層以飽和食鹽水洗淨，再用無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物37毫克，產率47%。

五、發明說明 (169)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.43 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.29 (t, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.58 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.46 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 9.14 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 469 (M^+)

實施例 221

N-(2,3,4-三氟苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲 (257)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (50 毫克) 加熱溶解於甲苯 (5 毫升)，經加入三乙基胺 (1 毫升) 後，再加入三光氣 (55 毫克)，加熱迴流 3 分。於反應液中加入 2,3,4-三氟苯胺 (75 毫克)，加熱迴流 20 分。再於反應液中加入碳酸氫鈉水溶液，經醋酸乙酯萃取 2 次後，有機層以飽和食鹽水洗淨，再用無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮 (10／1) 展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 18 毫克，產率 23%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.44 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.25 ~ 7.33 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.85 ~ 7.92 (m, 1H), 8.47 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.21 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 469 (M^+)

實施例 222

N-(2,5-二甲氧基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)

五、發明說明 (170)

氧]苯基}脲(258)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(56毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)，經加入三乙基胺(1毫升)後，再加入三光氣(66毫克)，加熱迴流3分。於反應液中加入2,5-二甲氧基苯胺(102毫克)，加熱迴流10分。再於反應液中加入碳酸氫鈉水溶液，經醋酸乙酯萃取2次後，有機層以飽和食鹽水洗淨，再用無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物81毫克，產率90%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.68 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.46 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J=3.1, 8.5$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.52 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.91 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 475(M^+)

實施例223

N-(3,5-二甲氧基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(259)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(53毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)，經加入三乙基胺(1毫升)後，再加入三光氣(101毫克)，加熱迴流4分。於反應液中加入3,5-二甲氧基苯胺(62毫克)，加熱迴流13分。再於反應液中加入碳酸氫鈉水溶液，經醋酸乙酯萃取2次後，有機層以飽和

五、發明說明 (¹⁷¹)

食鹽水洗淨，再用無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物85毫克，產率100%。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 3.73 (s, 6H), 4.00 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.18 (s, 1H), 6.42 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.09 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.45 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 475(M⁺)

實施例224

N-(2,3-二氟苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(260)

將6,7-二甲氧基-4-(4-氨基苯氧基)喹啉(50毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)，經加入三乙基胺(1毫升)後，再加入三光氣(55毫克)，加熱迴流3分。於反應液中加入2,3-二氟苯胺(51毫升)，加熱迴流20分。再於反應液中加入碳酸氫鈉水溶液，以醋酸乙酯萃取2次後，有機層以飽和食鹽水洗淨，再用無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物60毫克，產率79%。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.45 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.02 ~ 7.08 (m, 1H), 7.11 ~ 7.19 (m, 1H), 7.23 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.94 ~ 7.99 (m, 1H), 8.47 (d, J=4.9

五、發明說明 (¹⁷²)

Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.25 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 451(M⁺)

實施例 225

N-(3,5-二氟苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(261)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(50毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)，經加入三乙基胺(1毫升)後，再加入三光氣(55毫克)，加熱迴流3分。於反應液中加入3,5-二氟苯胺(66毫克)，加熱迴流20分。再於反應液中加入碳酸氫鈉水溶液，經醋酸乙酯萃取2次後，有機層以飽和食鹽水洗淨，再用無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物49毫克，產率64%。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.45 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.75 ~ 6.83 (m, 1H), 7.16 ~ 7.26 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.47 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.12 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 451(M⁺)

實施例 226

N-(2,3,6-三氟苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(262)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(50毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)，並加入三乙基胺(1毫升)後，再加入三光氣(55毫升)，加熱迴流3分。於反應液中加入2,3,6-

(請先閱讀背面之注意事項
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (¹⁷³)

三氟苯胺(53毫克)，加熱迴流20分。接著加入碳酸氫鈉水溶液，以醋酸乙酯萃取2次後，有機層用飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物30毫克，產率38%。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.44 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.15 ~ 7.25 (m, 3H), 7.33 ~ 7.44 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.46 (d, J=4.9 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 469(M⁺)

實施例227

N-(2,6-二氟苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脛(263)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(50毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)後，加入2,6-二氟苯基異氰酸酯(104毫克)，加熱迴流30分。濾取所析出結晶，以甲苯洗淨，得標題化合物57毫克，產率74%。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.44 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.13 ~ 7.25 (m, 4H), 7.28 ~ 7.38 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.5 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 451(M⁺)

實施例228

N-[2,5-雙(三氟甲基)苯基]-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-

(請先閱讀背面之注意事項
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (174)

喹啉基)氧]苯基}脲(264)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(50毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)，並加入三乙基胺(1毫升)後，再加入三光氣(55毫克)，加熱迴流3分。於反應液中加入2,5-雙(三氟甲基)苯胺(79毫升)，加熱迴流20分。再加入碳酸氫鈉水溶液，以醋酸乙酯萃取2次後，有機層以飽和食鹽水洗淨，再用無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物30毫克，產率32%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.45 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.60 ~ 7.66 (m, 3H), 7.95 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.46 ~ 8.52 (m, 2H), 9.70 (s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 551(M^+)

實施例229

N-(2,4-二甲氧基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(265)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(51毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)，並加入三乙基胺(1毫升)後，再加入三光氣(72毫克)，加熱迴流3分。於反應液中加入2,4-二甲氧基苯胺(60毫克)，加熱迴流11分。再加入碳酸氫鈉水溶液，以醋酸乙酯萃取2次後，有機層以飽和食鹽水洗淨，再用無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑後，將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標

(請先閱讀背面之注意事項
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (175)

題化合物44毫克，產率53%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.74 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.44 ~ 6.51 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 7.12 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.49 ~ 7.51 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.86 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 475 (M^+)

實施例 230

N-(2-氯苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(266)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(52毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)後，加入2-氯苯基異氰酸酯(0.05毫升)，加熱迴流30分。將反應溶液以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物64毫克，產率81%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.01 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.46 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=7.3$, 7.9 Hz, 1H), 7.14 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.26 (dd, $J=7.3$, 7.9 Hz, 1H), 7.31 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.52 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.24 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.50 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 449 (M^+), 451 (M^++2)

實施例 231

N-(3-氯苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(267)

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

線

五、發明說明 (176)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(52毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)後，加入2-氯苯基異氰酸酯(0.05毫升)，加熱迴流30分。將反應溶液以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物72毫克，產率93%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.98 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.41 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.16 (dd, $J=7.9$ Hz, 7.2 Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.42 ~ 7.44 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.44 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 449(M^+), 451(M^++2)

實施例232

N-(2,3-二甲氧基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(268)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(52毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)，並加入三乙基胺(1毫升)後，再加入三光氣(74毫克)，加熱迴流3分。於反應液中加入2,3-二甲氧基苯胺(0.05毫升)，加熱迴流11分。再於反應液中加入碳酸氫鈉水溶液，以醋酸乙酯萃取2次後，有機層以飽和食鹽水洗淨，再用無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物83毫克，產率100%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.72 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.46 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.62

五、發明說明 (177)

(d, J=7.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=8.5, 8.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 475 (M⁺)

實施例 233

N-(4-羥基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲 (269)

將 N-(4-苄氧基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基} (228 毫克) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 / 醋酸乙酯 (15 毫升 / 20 毫升) 並加入三乙基胺 (4 毫升) 後，再加入 20% 氫氧化鈉 (1.18 克)，於氫氣中及室溫下攪拌 15 小時。將反應液以矽藻土過濾再將母液濃縮後，殘渣以氯仿 / 丙酮 (10 / 1) 展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 188 毫克，產率 100%。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.60 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.68 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.60 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.03 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 431 (M⁺+1)

實施例 234

N-(4-乙醯氧基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲 (270)

(請先閱讀背面之注意事項
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (178)

將 N-(4-羥基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}(47毫克)溶於二氯甲烷(6毫升)並加入三乙基胺(2毫升)後，再加入無水醋酸(0.5毫升)，於室溫下攪拌15小時。在反應液中加入碳酸氫鈉水溶液，以醋酸乙酯萃取2次後，有機層用飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物35毫克，產率68%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 2.31 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.43 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.26 (br s, 1H), 7.32 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.45 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 8.46 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 473(M^+)

實施例 235

N-(3,4,5-三甲氧基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(271)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(52毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)，並加入三乙基胺(1毫升)後，再加入三光氣(66毫克)，加熱迴流2分。於反應液中加入 3,4,5-二甲氧基苯胺(76毫克)，加熱迴流19分。再加入碳酸氫鈉水溶液，經醋酸乙酯萃取2次後，有機層以飽和食鹽水洗淨，再用無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得

(請先閱讀背面之注意事項
尚本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (179)

標題化合物 76 毫克，產率 87%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.81 (s, 6H), 3.83 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.44 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 7.12 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.41 (br s, 1H), 7.48 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.47 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 505 (M^+)

實施例 236

N-(2,4-二氟苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲 (272)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (100 毫克) 加熱溶解於甲苯 (10 毫升) 後，加入 2,4-二氟苯基異氰酸酯 (120 毫升)，加熱迴流 30 分。濾取所析出之結晶，並以甲苯洗淨後，得標題化合物 128 毫克，產率 84%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.46 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.03 ~ 7.10 (m, 1H), 7.22 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.28 ~ 7.35 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.05 ~ 8.12 (m, 1H), 8.47 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.15 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 451 (M^+)

實施例 237

N-(2,5-二氟苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲 (273)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (100 毫克) 加熱

(請先閱讀背面之注意事項
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (180)

溶解於甲苯(10毫升)，加入2,5-二氯苯基異氰酸酯(120毫升)，加熱迴流30分。濾取所析出之結晶，並以甲苯洗淨，得標題化合物132毫克，產率87%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.46 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.80 ~ 6.87 (m, 1H), 7.23 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.27 ~ 7.33 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.03 ~ 8.08 (m, 1H), 8.47 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.27 (s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 451(M^+)

實施例 238

N-(4-胺基-2-氯苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(274)

將N-(4-氯-3-硝基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(150毫克)溶於氯仿/甲醇/水(10毫升/13毫升/3毫升)，加入硫代硫酸鈉(501毫克)，於60°C下攪拌50分。以氯仿萃取2次後，有機層以飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿/丙酮(10/1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物48毫克，產率34%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.14 (br s, 2H), 6.43 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.65 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.48 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.56 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.45 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 9.10 (s, 1H)

五、發明說明 (181)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 464 (M^+), 466 ($M^+ + 2$)

實施例 239

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-N'-[2-乙氧
羰基苯基]脲 (275)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (100 毫克) 加熱溶解於甲苯 (5 毫升), 並加入三乙基胺 (1 毫升) 後, 再加入三光氣 (100 毫克), 加熱迴流 2 分。於反應液中加入乙基 2-胺基苄酸酯 (84 毫克), 加熱迴流 2 小時。再加入碳酸氫鈉水溶液, 以醋酸乙酯萃取 2 次後, 有機層以飽和食鹽水洗淨, 再以無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑, 將殘渣以氯仿/丙酮 (10/1) 展開之矽石凝膠管柱層析純化之, 得標題化合物 86 毫克, 產率 52%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 1.37 (t, $J=7$ Hz, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.38 (q, $J=7$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J=5$ Hz, 1H), 7.1 ~ 8.1 (m, 9H), 8.38 (d, $J=9$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J=5$ Hz, 1H), 9.92 (s, 1H), 10.10 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 487 (M^+)

實施例 240

N-(2-甲基硫苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)
氧]苯基}脲 (276)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (131 毫克) 加熱溶解於甲苯 (13 毫升), 並加入三乙基胺 (2.6 毫升) 後, 再加入三乙基胺 (152 毫克), 加熱迴流 2 分。於反應液中加入 2-甲基硫苯胺 (0.11 毫升), 加熱迴流 10 分。再加入碳酸氫鈉

(請先閱讀背面之注意事項
再向本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (182)

水溶液，以氯仿萃取2次後，有機層用飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮(4／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物29毫克，產率14%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 2.50 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.51 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.08 ~ 7.15 (m, 1H), 7.25 ~ 7.35 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.48 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.67 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.53 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 9.61 (s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 461(M^+)

實施例241

N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(277)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(50毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)，並加入三乙基胺(1毫升)後，再加入三光氣(55毫克)，加熱迴流3分。於反應液中加入3,5-雙(三氟甲基)苯胺(116毫克)，加熱迴流20分。再加入碳酸氫鈉水溶液，經醋酸乙酯萃取2次後，有機層用飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物54毫克，產率58%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.45 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.51 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.64 (s,

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

線

五、發明說明 (183)

1H), 8.15 (s, J=5.5 Hz, 2H), 9.13 (s, 1H), 9.43 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 551 (M⁺)

實施例 242

N-(3-氯丙基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲 (278)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (50 毫克) 加熱溶解於甲苯 (5 毫升)，並加入三乙基胺 (1 毫升) 後，再加入三光氣 (55 毫克)，加熱迴流 3 分。於反應液中加入 3-氯丙基苯胺 (66 毫克)，加熱迴流 20 分。再加入碳酸氫鈉水溶液，以醋酸乙酯萃取 2 次後，有機層以飽和食鹽水洗淨，再用無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮 (10／1) 展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物 26 毫克，產率 37%。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 1.87 ~ 1.94 (m, 2H), 3.20 ~ 3.27 (m, 2H), 3.69 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.29 (t, J=6.1 Hz, 1H), 6.41 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.50 ~ 7.55 (m, 3H), 8.46 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 415 (M⁺)

實施例 243

N-{5-[2-(4-氯)苯氧基]-吡啶基}-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲 (279)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (53 毫克) 加熱溶解於甲苯 (5 毫升)，並加入三乙基胺 (1 毫升) 後，再加入

(請先閱讀背面之注意事項
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (184)

三光氣(58毫克)，加熱迴流4分。於反應液中加入5-胺基-2-(4-氟)苯氧基吡啶(95毫克)，加熱迴流19分。再加入碳酸氫鈉水溶液，經醋酸乙酯萃取2次後，有機層用飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物74毫克，產率79%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.44 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.12 ~ 7.24 (m, 6H), 7.38 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.59 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.89 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 526 (M^+)

實施例 244

N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-N'-(3-二甲胺基苯基)脲(280)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(52毫克)加熱溶解於甲苯(5毫升)，並加入三乙基胺(1毫升)後，再加入三光氣(55毫克)，加熱迴流3分。於反應液中加入3-二甲胺基苯胺(69毫克)，加熱迴流12分。再加入碳酸氫鈉水溶液，以醋酸乙酯萃取2次後，有機層用飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿／丙酮(10／1)展開之矽石凝膠管柱層析純化之，得標題化合物72毫克，產率89%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 2.92 (s, 6H), 4.01 (s, 3H),

五、發明說明 (185)

4.03 (s, 3H), 6.41 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.48 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.08 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.14 (dd, J=7.9, 8.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.45 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.45 (d, J=4.9 Hz, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 458 (M⁺)

實施例 245

N-(2-羥基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲 (281)

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (105 毫克) 加熱溶解於甲苯 (10 毫升)，並加入三乙基胺 (2 毫升) 後，再加入三光氣 (118 毫克)，加熱迴流 2 分。於反應液中加入 2-胺基酚 (77 毫克)，加熱迴流 10 分。再加入碳酸氫鈉水溶液，以氯仿萃取後，有機層先以飽和食鹽水洗淨，再用無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿洗淨後過濾，得標題化合物 86 毫克，產率 56%。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.45 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.73 ~ 6.88 (m, 3H), 7.20 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.03 ~ 8.08 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.5 Hz, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.95 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 431 (M⁺)

實施例 246

N-(3-羥基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]

(請先閱讀背面之注意事項
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (¹⁸⁶)苯基}脲(282)

將6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉(115毫克)加熱溶解於甲苯(12毫升)，並加入三乙基胺(2毫升)後，再加入三光氣(113毫克)，加熱迴流2分。於反應液中加入3-胺基酚(73毫克)，加熱迴流10分。再加入碳酸氫鈉水溶液，以氯仿萃取後，有機層先用飽和食鹽水洗淨，再用無水硫酸鈉乾燥之。減壓下餾去溶劑，將殘渣以氯仿洗淨後過濾，得標題化合物95毫克，產率60%。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.35 ~ 6.42 (m, 1H), 6.44 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.77 ~ 6.85 (m, 1H), 6.98 ~ 7.08 (m, 2H), 7.20 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.47 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)

質量分析值(FD-MS, m/z) : 431(M⁺)

實施例247

N-(3-羥基羰基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(283)

將實施例197所得之N-(3-乙氧羰基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲(190毫克)溶解於甲醇(3毫升)，再加入35%氫氧化鈣水溶液(5毫升)，於室溫下攪拌30分。減壓下餾去甲醇後，以稀鹽酸中和之，濾取所析出之結晶，得標題化合物67毫克，產率38%。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.45 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.38 ~

(請先閱讀背面之注意事項)

馬本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (187)

7.65 (m, 7H), 8.13 (s, 1H), 8.46 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.97 (s, 1H)

質量分析值 (FD-MS, m/z) : 459 (M⁺)

試驗例 1

關於本發明化合物之藥理作用，茲利用已知具有 PDGF 受體之大鼠環間膜 (mesangium) 培養細胞，就其對於 PDGF 受體自磷酸化之阻礙作用進行研究如下：

1. 環間膜細胞之培養

自 Wistar-Kyoto 系大鼠 (取自日本チャールズリバー公司) 摘取腎臟，並根據シービング法 (Nephron, 22, 454 (1978)) 採取其絲球體，將之於含有 10% 牛胎血清 (以下簡稱 FCS) 之 RPMI 1640 培養基 (以下簡稱培養基) 中及 37°C 的條件下，在 5% 二氧化碳氣體之溫育箱中培養。將獲自絲球體之接著性細胞行數次繼代培養後，得到環間膜細胞。其中由初代起至第 5 代所得之環間膜細胞即供作下述分析之對象。

2. 對 PDGF 受體自磷酸化之阻礙作用的評價

將環間膜細胞播種於 24 孔之平底培養皿中，以含 10% FCS 之培養基培養 2 天。當每孔之細胞數約為 3×10^4 個時，將培養基換為含 0.5% FCS 之培養基，再培養 3 天後停止增殖。移除培養液，將已附著之細胞以 500 微升之培養液洗淨後，加入 250 微升之含有 0.1% 牛血清白蛋白 (以下簡稱 BSA) 之培養基。把溶於二甲亞砷 (以下簡稱 DMSO) 之測試藥物添加 1.38 微升於該培養基中並加以混合後，於 37°C 下溫育 1 小時。令人類重組血小板由來增殖因子 BB 鏈 (以下簡

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

線

五、發明說明 (188)

稱PDGF-BB)溶於含0.1% BSA之培養基中，將其各添加25微升於各孔中以使終濃度成為50奈克／微升，再於37°C下溫育10分鐘。移除培養基，用500微升之磷酸緩衝生理食鹽水(pH 7.4)(以下簡稱PBS)洗淨細胞後，將含有可溶緩衝液(1% Triton X100、2 mM正鈣酸鈉、伸乙二胺四醋酸鈉(以下簡稱EDTA)之叁緩衝生理食鹽水(pH 7.4%)添加50微升於細胞。在4°C下放置30分以上將細胞溶化，再於該溶液中等量添加含有1%月桂基硫酸鈉(以下簡稱SDS)之叁緩衝生理食鹽水，充分地加以混合。以濃度7.5%之聚丙烯醯胺凝膠對20微升之該溶液進行SDS電泳分析後，將凝膠中之蛋白質以通電轉寫至PVDF濾紙上，再就此濾紙進行西方墨漬分析(利用對抗磷酸化酪胺酸之單株抗體)。以光學密度計測量因添加PDGF-BB而引發自磷酸化之PDGF受體(分子量約180 KDa)之帶(band)，並以未添加藥物之孔中由PDGF-BB添加所引發的自磷酸化量為100%，而未添加藥物亦未添加PDGF-BB之孔中的自磷酸化量為0%，換算各孔之自磷酸化率。

對測試藥物之濃度進行數階段改變，並求出各濃度下對PDGF受體自磷酸化之抑制率，由此定出其迴歸直線，而得出測示藥物對PDGF受體自磷酸化之50%抑制濃度(IC₅₀)。

本發明化合物對PDGF受體自磷酸化之50%抑制濃度(IC₅₀)皆低於100 μM。

茲以第2表列出本發明之較佳化合物代表例對環間膜細胞之PDGF受體自磷酸化作用的50%抑制濃度(IC₅₀)測試結果

五、發明說明 (189)

。

第 2 表

化合物編號	PDGF 受體自磷酸化 抑制濃度(IC ₅₀ : μ M)
(2)	0.44
(6)	0.45
(8)	0.10
(16)	0.05
(29)	0.80
(32)	0.30
(43)	0.005
(44)	0.006
(45)	0.014
(46)	0.021
(47)	0.043
(49)	0.018
(50)	0.067
(51)	0.009
(52)	0.03
(53)	0.010
(54)	0.003
(55)	0.003
(56)	0.004

(請先閱讀背面之注意事項
為本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (190)

(57)	0.006
(58)	0.002
(59)	0.004
(60)	0.004
(63)	0.40
(66)	0.13
(67)	0.11
(68)	0.44
(69)	0.05
(74)	0.34
(75)	0.18
(79)	0.34
(94)	0.023
(113)	0.004
(114)	0.004
(131)	0.003
(133)	0.007
(135)	0.043
(138)	0.014
(139)	0.005
(163)	0.005
(165)	0.010
(166)	0.011
(167)	0.004

(請先閱讀背面之注意事項
為本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (191)

(168)	0.006
(169)	0.004
(170)	0.018
(172)	0.010
(173)	0.016
(174)	0.002
(175)	0.006
(188)	0.006
(189)	0.011
(190)	0.021
(192)	0.004
(194)	0.014
(195)	0.079
(196)	0.031
(197)	0.010
(198)	0.011
(199)	0.003
(200)	0.004
(220)	0.009
(224)	0.087
(225)	0.047
(226)	0.011
(227)	0.073
(228)	0.055

(請先閱讀背面之注意事項
再本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (192)

(229)	0.037
(230)	0.034
(231)	0.019
(232)	0.018
(233)	0.013
(234)	0.024
(235)	0.043
(236)	0.055
(237)	0.075
(238)	0.016
(239)	0.005
(240)	0.15
(241)	0.018
(242)	0.018
(243)	0.014
(244)	0.009
(245)	0.006
(246)	0.013
(247)	0.009
(248)	0.063
(249)	0.041
(250)	0.017
(251)	0.036
(253)	0.007

(請先閱讀背面之注意事項
為本頁)

裝訂線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (193)

(254)	0.007
(255)	0.015
(256)	0.004
(257)	0.007
(258)	0.007
(259)	0.005
(260)	0.002
(261)	0.010
(262)	0.002
(263)	0.004
(265)	0.005
(266)	0.001
(267)	0.15
(268)	0.007
(269)	0.008
(270)	0.006
(271)	0.004
(272)	0.003
(273)	0.005
(274)	0.036
(276)	0.005
(278)	0.003
(279)	0.029
(281)	0.012

(請先閱讀背面之注意事項
為本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (194)

(282)	0.008
(283)	0.002
(288)	0.024
(289)	0.032
(290)	0.055

試驗例 2

對罹患環間膜增殖腎炎之大鼠的作用

利用每組 6 隻之雄性 Wistar-Kyoto 大鼠 (7 週齡) (由日本チャールズリバー公司取得) 進行實驗。將 OX-7 (對抗大鼠 Thy1.1 之單株抗體, 依 Pathol. Int., 45, 409 (1995) 製備) 以 1.2 毫克 / 公斤之用量, 尾靜脈投予大鼠後, 引起伴隨有環間膜細胞增殖及細胞外間質增生現象之腎炎。將藥物懸浮於作為介質之 1% クレモフォル水溶液中, 在投予 OX-7 之次日起每日 2 回, 連續經口投予 8 天。於已產生顯著絲球體病變之第 9 日, 將大鼠以乙醚麻醉後解剖之, 摘取其左腎後以福馬林固定。將之用石蠟包埋並薄切, 所得切片用過碘酸希夫試劑 (Schiff's reagent) 予以染色。就各個標本任選 20 個絲球體, 將其硬化病變之程度依下列 5 級評分。

- 0 : 絲球體內無任何硬化病變現象
- 1 : 絲狀球體內可見 25% 以下之硬化病變
- 2 : 絲狀球體內可見 25-50% 之硬化病變
- 3 : 絲狀球體內可見 50-75% 之硬化病變
- 4 : 絲狀球體內可見 50-100% 之硬化病變

五、發明說明 (195)

計算各標本之絲球體硬化的平均分數，以定量其絲球體硬化程度。比較投予藥物組之平均絲球體硬化分數及僅投予介質之組的平均絲球體硬化分數，算出絲球體硬化之抑制率(%)。其顯著性檢定係先行Bartlett法等分散性檢定後，再進行Dunnet法。

下表列出化合物編號32之化合物的絲球體硬化抑制率(%)：

<u>1次投予量</u>	<u>絲球體硬化抑制率(%)</u>	<u>顯著差</u>
10毫克／公斤	11.7	P<0.05
30毫克／公斤	10.2	P<0.05
100毫克／公斤	13.7	P<0.01

由以上結果，可知編號32之化合物對於環間膜增殖性腎炎之絲球體硬化病變確有顯著的改善作用。

試驗例3

抗腫瘤活性

1. 編號43之化合物對小鼠白血病細胞(P388)之抗腫瘤效果

編號43之化合物對於已接種腫瘤細胞之小鼠，可如下述顯現延長其壽命的效果。

對腹腔內已接種 1×10^6 個小鼠白血病細胞P388細胞(得自ATCC)之CDF₁小鼠(得自日本SLC公司)的腹腔內，連續9日投予測試化合物使劑量為100毫克／公斤，對於對照

(請先閱讀背面之注意事項
為本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (196)

組可產生130%之延長壽命效果。

2. 編號43之化合物對人類グリオーマ細胞(GL07)之抗腫瘤效果

編號43之化合物對於顯現臨狀症狀之裸鼠。人類癌系，可如下述表現抗腫瘤效果。

將人類グリオーマ細胞GL07(得自實驗動物中央研究所)移植的裸鼠體內，當腫瘤體積成為100立方公厘時，以使各組腫瘤體積平均值皆相同的方式，將裸鼠分組，每組各4隻。對其經口投予測試化合物，使劑量為100毫克／公斤，而對照組則投予介質，每日2次，投予14日。令投予開始日之腫瘤體積為1之對照組於第X日之腫瘤體積為Cx，而投予測試化合物之組的腫瘤體積則為Tx，由腫瘤增殖抑制率(TGIR)=(1-Tx／Cx)／100計算其抑制率。在約4週之試驗期間內，最大的TGIR值為76%，可證明其確具有極優之抗腫瘤效果。

由上述結果可知本發明之編號43化合物具有顯著之抗腫瘤活性。

3. 本發明化合物對於人類グリオーマ細胞(GL07)之抗腫瘤效果

本發明之各化合物對於顯現臨狀症狀之裸鼠。人類癌系可如下述表現抗腫瘤效果。

與前述2相同，將人類グリオーマ細胞GL07(得自實驗動物中央研究所)移植入裸鼠體內，當腫瘤體積成為100立方公厘時，以使各組腫瘤體積平均值皆相同的方式，將裸

(請先閱讀背面之注意事項
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (197)

鼠分組，每組各4隻。對其經口投予測試化合物，使劑量為50毫克／公斤，而對照組則投予介質，一天一次共投予9日。令投予開始日之腫瘤體積為1的對照組於第X日之腫瘤體積為Cx，而投予測試化合物之腫瘤體積則為Tx，由腫瘤增殖抑制率(TGIR)=(1-Tx／Cx)／100求出其腫瘤抑制率。結果示於第3表。

第3表

化合物編號	腫瘤增殖抑制率 (TGIR，%)
(44)	78
(45)	68
(52)	86
(56)	52
(57)	64
(58)	57
(59)	82
(165)	70
(168)	56
(173)	54
(190)	50
(191)	50
(194)	59
(225)	58
(227)	78

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

線

五、發明說明 (198)

(229)	81
(235)	78
(236)	84
(237)	74
(242)	62
(244)	73
(254)	85
(255)	86
(260)	52
(262)	87
(264)	63
(267)	65
(272)	84

4. 編號43及58之化合物對各種腫瘤細胞之抗腫瘤效果

如前述2之方法，將若干腫瘤細胞(各細胞皆得自實驗動物中央研究所)移植於裸鼠體內，當腫瘤體積成為100立方公厘時，將裸鼠分組，每組4隻，同時須使各組之腫瘤體積平均值皆相同。對其腹腔內投予測試化合物，使劑量為100毫克／公斤，而對照組則投予介質，每日一次共投予9日。所得之腫瘤增殖抑制率(TGIR)示於第4表：

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

線

五、發明說明 (199)

第 4 表

細胞種類	癌症種類	腫瘤增殖抑制率 (TGIR, %)	
		(43)	(58)
COL-1	結腸	68	74
St-4	胃	78	86
L-27	肺	83	96

由以上結果可知，本發明化合物對於各式癌症皆具有抗腫瘤活性。

試驗例 4

對於經膠原蛋白引發關節炎之小鼠的作用

利用每組 9-10 隻之雄性 DBA/1 J N Cri 小鼠 (9 週齡) (得自日本チャールズリバー公司) 作為實驗對象。以 5 毫升含有衍生自牛之 II 型膠原蛋白的 0.3% 溶液 (K-41, 膠原蛋白技術研習會) 及 15 毫克之 Mycobacterium tuberculosis H37Ra (得自 Difco Labs) 調配成乳液，對小鼠之尾部以 3 週之間隔皮下投予 2 次，每隻 0.1 毫升，以誘發關節炎。將測試藥物懸濁於含クレモフォール及 DMSO 各 10% 之生理食鹽水介質中，自第 2 次投予上述乳液之前日起，連續 16 日每日施予腹腔。每天觀察小鼠四肢有無關節炎發病指標之膨脹現象。

茲將編號 43 之化合物對於膠原蛋白誘發性關節炎之累積發病率 (%) 示於下表：

五、發明說明 (200)

1次投予量	發病個體數／使用動物數	累積發病率(%)
介質組	7/10	70
10毫克／公斤	1/9	11
100毫克／公斤	0/10	0

由上表結果可知：編號43之化合物確可抑制膠原蛋白誘發性關節炎之發病。

產業之利用性

本發明之化合物由於具有對細胞異常增殖現象之阻礙作用，詳言之係具有對PDGF受體自磷酸化之阻礙作用，因而可用於治療白血病、癌、乾癬、絲球體腎炎、臟器纖維症、粥狀動脈硬化症、經皮性冠狀動脈形成術及分流形成術等完成後之再狹窄現象，及關節及溼病等之許多種疾病。由此，本發明對於需要此等治療之人類及人類以外之動物而言，實有極大的貢獻。

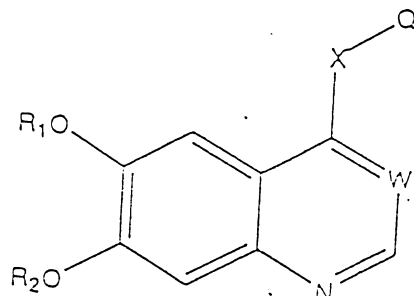
(請先閱讀背面之注意事項)

本頁

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 阻礙血小板由來成長因子受體的自磷酸化的喹啉衍生物及喹唑啉衍生物及含該等衍生物之醫藥組合物)

本發明係關於一種以下式 (I)：

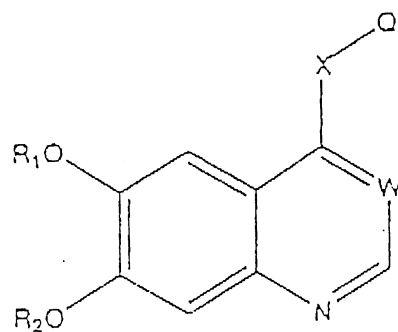


(I)

(式中， R_1 ， R_2 個別為 H 或 C_1-C_4 烷基，或 R_1 與 R_2 一同形成 C_1-C_3 伸烷基；X 為 O、S 或 CH_2 ；W 為 CH 或 N；Q 為經取代之芳基或經取代之雜芳基) 所表示之具有阻礙血小板由來成長因子受體自磷酸化作用的新穎喹啉衍生物與喹唑啉，

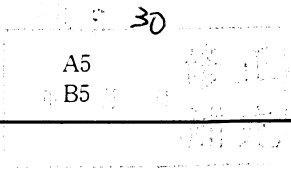
英文發明摘要 (發明之名稱： "QUINOLINE AND QUINAZOLINE DERIVATIVES INHIBITING PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR RECEPTOR AUTOPHOSPHORYLATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME")

The present invention relates to novel quinoline derivatives and quinoxaline derivatives represented by the following formula (I):



(I)

[wherein R_1 and R_2 are each independently H or C_1-C_4 -alkyl, or R_1 and R_2 together form C_1-C_3 -alkylene, X is O, S or CH_2 , W is CH or N, and Q is a substituted aryl group or substi-



四、中文發明摘要 (發明之名稱：)

衍生物、彼等之藥學上可接受鹽類、含彼等化合物之醫藥組合物，以及與腫瘤增殖等細胞異常增殖現象有關之疾病的治療方法。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

訂

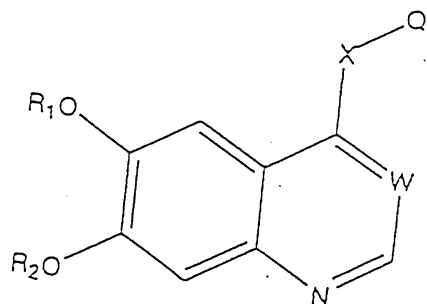
線

英文發明摘要 (發明之名稱：)

tuted heteroaryl group] and their pharmaceutically acceptable salts, having platelet-derived growth factor receptor autophosphorylation inhibitory activity, to pharmaceutical compositions containing these compounds, and to methods for the treatment of diseases associated with abnormal cell growth such as tumors.

六、申請專利範圍

1. 一種由下式(I)所示之喹啉衍生物、喹啉衍生物及彼等之藥學上可接受鹽類：



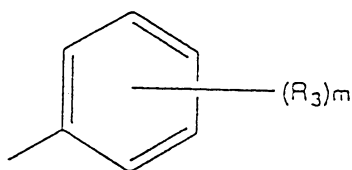
(I)

式中 R_1 及 R_2 個別為 H、 C_1-C_5 烷基，或 R_1 與 R_2 一同形成 C_1-C_3 伸烷基，而 W 則為 CH 或 N：

(1) 當 W 為 CH 時，

(a) X 為 O 或 S，Q 為

式(II)所示之苯基

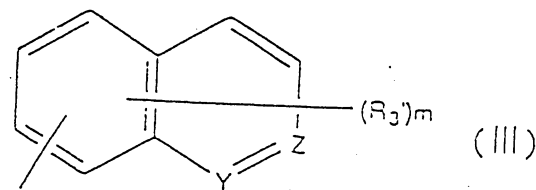


(II)

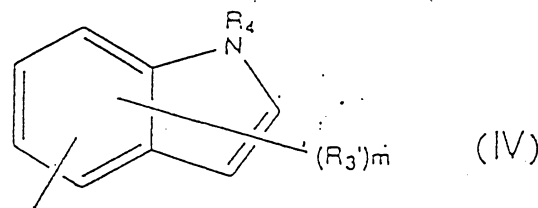
[式中，m 為 1、2 或 3； R_3 個別為 CN、OH、鹵素、 C_1-C_5 烷基、 C_1-C_4 烷氧基或 C_2-C_4 醯基]；或

式(III)所示之喹啉基團

六、申請專利範圍

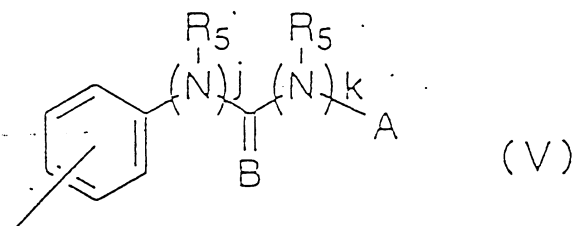


[式中， m 與前述定義相同； R_3' 個別為OH、 C_1-C_5 烷基、 C_1-C_4 烷氧基；Y、Z同時或個別為N或CH]；或式(IV)所示之喹啉基團



[式中 m 及 R_3' 與前述定義相同； R_4 為H、 C_1-C_5 烷基或 C_1-C_4 鹼基]；

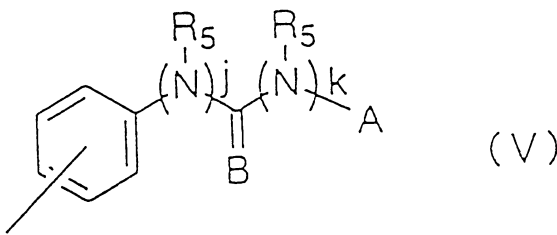
(b) X為O、S或 CH_2 ；Q為式(V)所示之喹啉基團



六、申請專利範圍

[式中j及k個別為0或1；R₅個別為H或C₁-C₄烷基；A為C₁-C₅烷基、C₁-C₅烯基、環(C₃-C₁₀)烷基、C₁-C₄烷氧羰基、苯基、萆基、呋喃基、噻吩基、苯醯基、經取代苯醯基或C₂-C₄醯基，或為含1或2個氮原子或含1或2個氮原子且含1個選自氮、氧及硫之雜原子的5-或6-員單環雜芳基或9-或10-員雙環雜芳基；此等由A所示之喹啉烷基、芳基或雜芳基可具有1-5個選自CN、NO₂、OH、NH₂、鹵素、C₁-C₅烷基、環(C₃-C₁₀)烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷氧羰基、C₁-C₅醯基、C₁-C₅烷氧基、C₁-C₃伸烷二氧基、C₁-C₄烷胺基、二-(C₁-C₄烷基)胺基、CO₂H、CONH₂、N-(C₁-C₄烷基)醯胺基、N,N-二-(C₁-C₄烷基)醯胺基、C₂-C₄烷基醯胺基、三氟甲基、C₁-C₄烷硫基、苯基、苯氧基、經鹵素取代苯氧基、苯硫基、苯基(C₁-C₄烷基)、經取代苯基(C₁-C₄烷基)、吡啶基、吡咭基、嘧啶基、嗒咭基、吡咯啶基、六氫吡啶基、六氫吡咭基、高六氫吡咭基、嗎咭基、喹咭基、喹啉基、苯醯基及C₂-C₄醯基之取代基；B為O、S、NH、NCH、NR₆或NOR₆(此處R₆為C₁-C₅烷基)]；

(2)當W為N，而X為O、S或CH₂，Q為式(V)



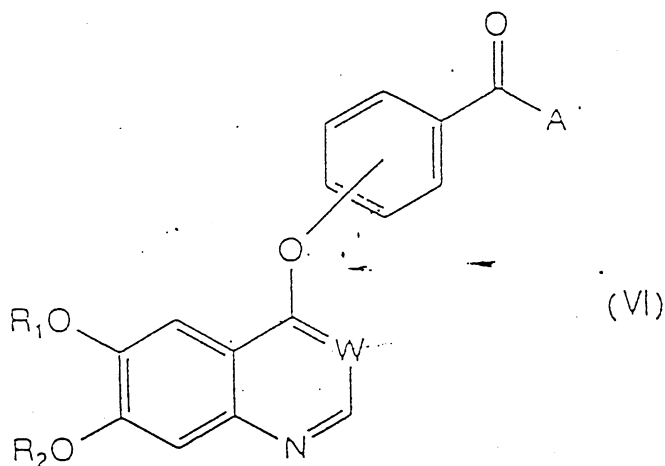
六、申請專利範圍

[式中j、k、R₅、A及B皆與前述定義相同]。

2. 根據申請專利範圍第1項之喹啉衍生物、喹啉衍生物及彼等之藥學上可接受鹽類，其中式(I)中之W為CH，X為O或S，而Q則由式(II)、式(III)或式(IV)所表示。
3. 根據申請專利範圍第1項之喹啉衍生物、喹啉衍生物及彼等之藥學上可接受鹽類，其中式(I)中之W為CH，X為O，而Q則由式(II)、式(III)或式(IV)所表示。
4. 根據申請專利範圍第1項之喹啉衍生物、喹啉衍生物及彼等之藥學上可接受鹽類，其中式(I)中之X為O、S或CH₂，而Q則由式(V)所表示。
5. 根據申請專利範圍第1項之喹啉衍生物、喹啉衍生物及彼等之藥學上可接受鹽類，其中式(I)中之R₁及R₂個別為C₁-C₅烷基，而Q則由式(V)[式(V)中j及k為0，B為O、S、NOR₆(此處之R₆為C₁-C₅烷基)]所表示。
6. 根據申請專利範圍第1項之喹啉衍生物、喹啉衍生物及彼等之藥學上可接受鹽類，其中式(I)中之R₁及R₂個別為C₁-C₅烷基，而Q則由式(V)[式(V)中j為0且k為1，或j為1而k為0；R₅為氫或甲基；B為O、S、NH、NCN、NR₆或NOR₆(此處R₆為C₁-C₅烷基)]所表示。
7. 根據申請專利範圍第1項之喹啉衍生物、喹啉衍生物及彼等之藥學上可接受鹽類，其中式(I)中之R₁及R₂個別為C₁-C₅烷基，而Q則由式(V)[式(V)中j及k皆為1，R₅個別為氫或甲基，B為O、S、NH、NCN、NR₆或NOR₆(此處R₆為C₁-C₅烷基)]所表示。

六、申請專利範圍

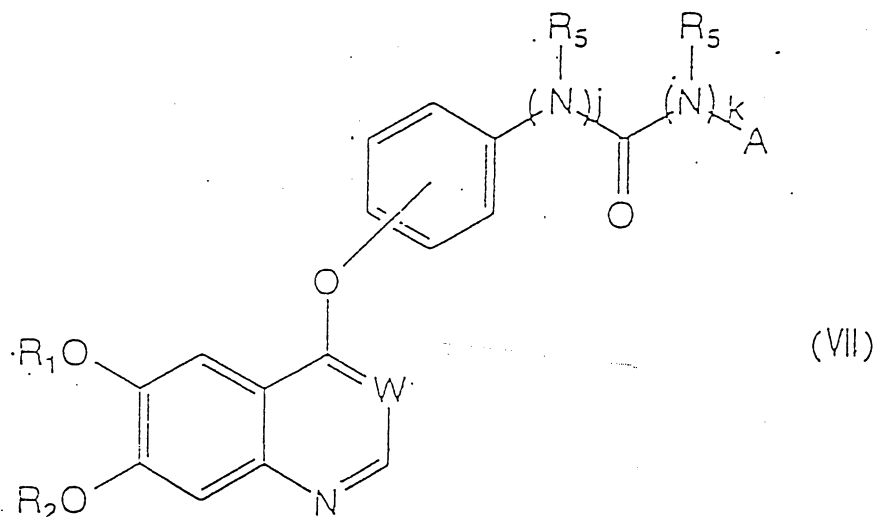
8. 根據申請專利範圍第1項之喹啉衍生物、喹啉衍生物及彼等之藥學上可接受鹽類，其係如式(VI)所示者：



式中，W為CH或N； R_1 及 R_2 個別為 C_1-C_5 烷基；A為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、環戊基、環己基、環庚基、苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡啶基或嘧啶基；此等由A所示之喹啉烷基、芳基或雜芳基亦可具有1-5個選自氟、氯、溴、碘、氰基、羥基、硝基、胺基、甲基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、二丙基胺基、二丁基胺基、三氟甲基、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、嗎啉基、吡啶基、六氫吡啶基及丁氧基之取代基。

9. 根據申請專利範圍第1項之喹啉衍生物、喹啉衍生物及彼等之藥學上可接受鹽類，其係如式(VII)所示者：

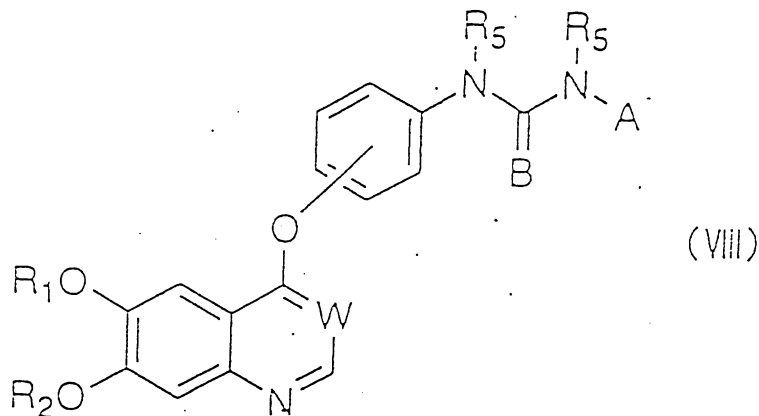
六、申請專利範圍



式中，W為CH或N；j為0且k為1，或j為1而k為0；R₁及R₂個別為C₁-C₅烷基；R₅為氫或甲基；A為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、環戊基、環己基、環庚基、苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡啶基或嘧啶基；此等由A所示之喹啉烷基、芳基或雜芳基亦可具有1-5個選自氟、氯、溴、碘、氰基、羥基、硝基、胺基、甲基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、二丙基胺基、二丁基胺基、三氟甲基、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基或丁氧基之取代基。

10. 根據申請專利範圍第1項之喹啉衍生物、喹啉衍生物及彼等之藥學上可接受鹽類，其係如式(VIII)所示者：

六、申請專利範圍

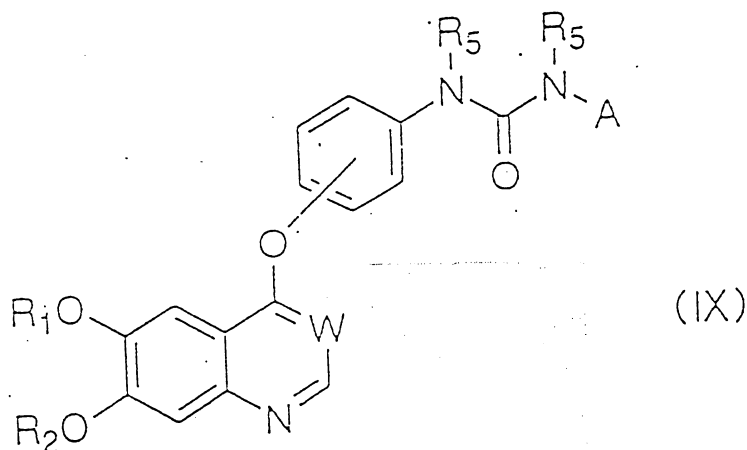


式中，W為CH或N； R_1 及 R_2 個別為 C_1 - C_5 烷基； R_5 個別為氫或甲基；A為 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 烯基、環戊基、環己基、環庚基、 C_1 - C_4 烷氧羰基、苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、苯醯基、乙醯基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啶基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、高六氫吡嗪基、嗎啉基；此等由A所示之喹啉烷基、芳基或雜芳基亦可具有1-5個選自鹵素、氰基、 CO_2 、 $CONH_2$ 、羥基、硝基、胺基、 C_1 - C_4 烷胺基、二- $(C_1$ - C_4 烷基)胺基、 C_1 - C_5 醯氧基、 C_1 - C_5 醯基、 C_1 - C_4 烷硫基、三氟甲基、 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_5 烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧羰基、N- $(C_1$ - C_4 烷基)醯胺基、N,N-二- $(C_1$ - C_4 烷基)醯胺基、 C_2 - C_4 烷基醯胺基、伸乙二氧基、苯基、苯氧基、經取代苯基、苯醯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、喹啉基及喹唑啉基之取代基；B為O、S、NH、NCN、 NR_6 或 NOR_6 (此處 R_6 為甲基)。

11. 根據申請專利範圍第1項之喹啉衍生物、喹唑啉衍生物及

六、申請專利範圍

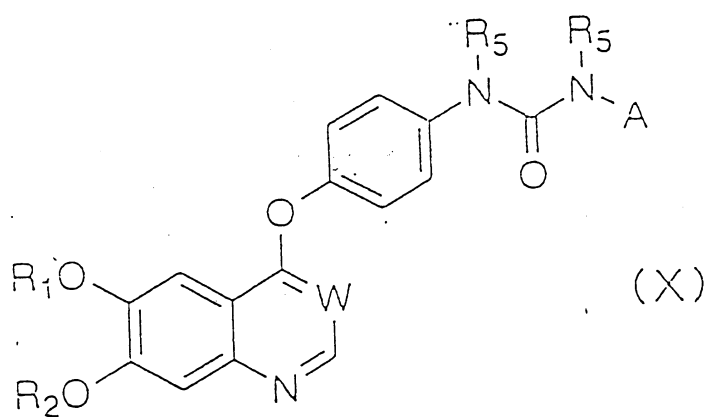
彼等之藥學上可接受鹽類，其係如式(IV)所示者：



式中，W為CH或N；R₁及R₂個別為C₁-C₅烷基；R₅個別為氫或甲基；A為C₁-C₆烷基、C₁-C₄烯基、環戊基、環己基、環庚基、C₁-C₄烷氧羰基、苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、苯醯基、乙醯基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啶基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、高六氫吡嗪基、嗎啉基；此等由A所示之喹啉烷基、芳基或雜芳基亦可具有1-5個選自鹵素、氰基、CO₂、CONH₂、羥基、硝基、胺基、C₁-C₄烷胺基、二-(C₁-C₄烷基)胺基、C₁-C₅醯氧基、C₁-C₅醯基、C₁-C₄烷硫基、三氟甲基、C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基、C₁-C₄烷氧羰基、N-(C₁-C₄烷基)醯胺基、N,N-二-(C₁-C₄烷基)醯胺基、C₂-C₄烷基醯胺基、仲乙二氧基、苯基、苯氧基、經取代苯基、苯醯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、喹啉基及喹唑啉基之取代基。

六、申請專利範圍

12. 根據申請專利範圍第8項之喹啉衍生物、喹唑啉衍生物及彼等之藥學上可接受鹽類，其中式(VI)中之W為CH。
13. 根據申請專利範圍第9項之喹啉衍生物、喹唑啉衍生物及彼等之藥學上可接受鹽類，其中式(VII)中之W為CH。
14. 根據申請專利範圍第10項之喹啉衍生物、喹唑啉衍生物及彼等之藥學上可接受鹽類，其中式(VIII)中之W為CH。
15. 根據申請專利範圍第11項之喹啉衍生物、喹唑啉衍生物及彼等之藥學上可接受鹽類，其中式(IX)中之W為CH。
16. 根據申請專利範圍第1項之喹啉衍生物、喹唑啉衍生物及彼等之藥學上可接受鹽類，其係如式(X)所示者：

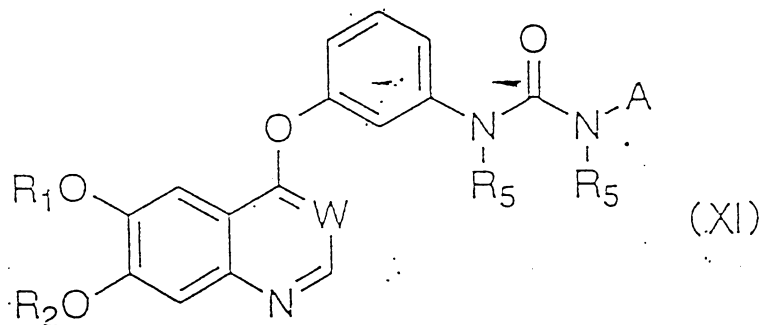


式中，W為CH或N；R₁及R₂個別為C₁-C₅烷基；R₅個

六、申請專利範圍

別為氫或甲基；A為C₁-C₅烷基、環戊基、環己基、環庚基、芳基、C₁-C₄烷氧羰基、苯基、萘基、苯醯基；此等由A所示之喹啉烷基或芳基亦可具有1-5個選自OH、CO₂H、氟、氯、溴、碘、硝基、胺基、二-(C₁-C₄烷基)胺基、伸乙二氧基、乙醯氧基、甲硫基、C₁-C₄烷氧羰基、三氟甲基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、吡啶基及苯基之取代基。

17. 根據申請專利範圍第1項之喹啉衍生物、喹啉衍生物及彼等之藥學上可接受鹽類，其係如式(XI)所示者：



式中，W為CH或N；R₁及R₂個別為C₁-C₅烷基；R₅個別為氫或甲基；A為C₁-C₅烷基、環戊基、環己基、環庚基、芳基、C₁-C₄烷氧羰基、苯基、萘基、苯醯基；此等由A所示之喹啉烷基或芳基亦可具有1-5個選自OH、CO₂H、氟、氯、溴、碘、硝基、胺基、二-(C₁-C₄烷基)胺基、伸乙二氧基、乙醯氧基、甲硫基、C₁-C₄烷氧羰基、三氟甲基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、

六、申請專利範圍

吡啶基及苯基之取代基。

18. 根據申請專利範圍第1項之喹啉衍生物、喹唑啉衍生物及彼等之藥學上可接受鹽類，其中式(I)中之W為CH，X為O， R_1 及 R_2 皆為甲基，而Q則由式(V)[式(V)中j及k個別為0或1， R_5 為氫，A為 C_1 - C_5 烷基、環戊基、環己基、環庚基、芳基、 C_1 - C_4 烷氧羰基、苯基、萘基、苯醯基；此等由A所示之喹啉基可具有1-5個選自OH、 CO_2H 、氟、氯、溴、碘、硝基、胺基、二- $(C_1$ - C_4 烷基)胺基、仲乙二氧基、乙醯氧基、甲硫基、 C_1 - C_4 烷氧羰基、三氟甲基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、吡啶基及苯基之取代基；B為O、S、NH、NCN、 NR_6 或 NOR_6 (此處 R_6 為甲基)]所表示。
19. 根據申請專利範圍第16項之喹啉衍生物、喹唑啉衍生物及彼等之藥學上可接受鹽類，其中式(X)中之W為CH， R_1 、 R_2 皆為甲基，而 R_5 則皆為氫。
20. 根據申請專利範圍第1項之喹啉衍生物、喹唑啉衍生物及彼等之藥學上可接受鹽類，其係選自6,7-二甲氧基-4-(2-甲氧基苯氧基)喹啉、6,7-二甲氧基-4-(3-甲氧基苯氧基)喹啉、6,7-二甲氧基-4-(4-甲氧基苯氧基)喹啉、4-(3-氟苯氧基)-6,7-二甲氧基喹啉、4-(3-羥基苯氧基)-6,7-二甲氧基喹啉、4-(4-溴苯氧基)-6,7-二甲氧基喹啉、4-(3,4-二甲氧基苯氧基)-6,7-二甲氧基喹啉、6,7-二甲氧基-4-(1-萘氧基)喹啉、6,7-二甲氧基-4-(2-萘氧基)喹啉、6,7-二甲氧基-4-(5-甲氧基-1-萘氧基)喹

六、申請專利範圍

啉、6,7-二甲氧基-4-(6-甲氧基-2-萘氧基)喹啉、6,7-二甲氧基-4-(7-甲氧基-2-萘氧基)喹啉、6,7-二甲氧基-4-(5-喹啉氧基)喹啉、6,7-二甲氧基-4-(6-喹啉氧基)喹啉、4-(4-吡啶氧基)-6,7-二甲氧基喹啉、4-(5-吡啶氧基)-6,7-二甲氧基喹啉、6,7-二甲氧基-4-(3-甲氧基苯硫基)喹啉及6,7-二甲氧基-4-(4-甲氧基苯硫基)喹啉。

21. 根據申請專利範圍第1項之喹啉衍生物、喹啉衍生物及彼等之藥學上可接受鹽類，其係選自(4-正-丁基苯基){4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}甲酮、(4-第三-丁基苯基){4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}甲酮、(4-三氟甲基苯基){4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}甲酮、(4-第三-丁基苯基){4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}甲酮、(4-第三-丁基苯基){4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}甲酮、N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}環己烷羧醯胺、N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-(4-硝基苯基)羧醯胺、N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-(N,N-二甲胺基苯基)羧醯胺、N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-(4-乙醯苯基)羧醯胺、N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-(4-正-丁基苯基)羧醯胺、N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-(4-丁氧基苯基)羧醯胺、N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-(4-溴苯基)羧醯胺、N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-環戊烷羧醯胺、N-(4-正-丁基苯基)-N'-{4-

六、申請專利範圍

[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲、N-(4-第三-丁基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲、N-(2-三氟甲基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲、N-(3-三氟甲基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲、N-(4-三氟甲基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲、N-(2-甲氧基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲、N-(3-甲氧基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲、N-(4-甲氧基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲、N-(2-氟苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲、N-(3-氟苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲、N-(4-氟苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲、N-(4-乙醯基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲、N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-N'-正-丙基脲、N-正-丁基-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲、N-(2-氟苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲、N-(2-甲氧基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲、N-(3-甲氧基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲、N-(4-甲氧基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲、N-正-丁基-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲、{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}[4-嗎啉基苯基]

六、申請專利範圍

- 甲酮、{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}[4-六氫吡啶基苯基]甲酮、N-(2,4-二氯苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲、N-(3,4-二氯苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲、N-(3,5-二氯苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲、N-(4-氯-2-甲基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲、N-(3-胺基-4-氯苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲、N-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}-N'-(2-吡啶基甲基)脲、N-(3,4-二氟苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲、N-(2,4,5-三氟苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲、N-(3-氯苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲及N-(4-羥基苯基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基}脲。
22. 一種用於治療細胞異常增殖之醫藥組合物，包含至少一種選自根據申請專利範圍第1至21項中任一項之對血小板由來成長因子受體之自磷酸化具阻礙作用的喹啉衍生物、喹啉衍生物及彼等之藥學上可接受鹽類作為有效成分。
23. 一種可用於治療腫瘤之醫藥組合物，其含有至少一種選自根據申請專利範圍第1至21項中任一項之喹啉衍生物、喹啉衍生物及彼等之藥學上可接受鹽類作為有效成分。
24. 一種可用於治療乾癬之醫藥組合物，其含有至少一種選

六、申請專利範圍

自根據申請專利範圍第1至21項中任一項之喹啉衍生物、喹唑啉衍生物及彼等之藥學上可接受鹽類作為有效成分。

25. 一種可用於治療粥狀動脈硬化症之醫藥組合物，其含有至少一種選自根據申請專利範圍第1至21項中任一項之喹啉衍生物、喹唑啉衍生物及彼等之藥學上可接受鹽類作為有效成分。
26. 一種可用於治療經皮性冠狀動脈形成術及分流形成術等之後的再狹窄症狀之醫藥組合物，其含有至少一種選自根據申請專利範圍第1至21項中任一項之喹啉衍生物、喹唑啉衍生物及彼等之藥學上可接受鹽類作為有效成分。
27. 一種可用於治療絲球體腎炎之醫藥組合物，其含有至少一種選自根據申請專利範圍第1至21項中任一項之喹啉衍生物、喹唑啉衍生物及彼等之藥學上可接受鹽類作為有效成分。
28. 一種可用於治療臟器纖維症之醫藥組合物，其含有至少一種選自根據申請專利範圍第1至21項中任一項之喹啉衍生物、喹唑啉衍生物及彼等之藥學上可接受鹽類作為有效成分。
29. 一種可用於治療白血病之醫藥組合物，其含有至少一種選自根據申請專利範圍第1至21項中任一項之喹啉衍生物、喹唑啉衍生物及彼等之藥學上可接受鹽類作為有效成分。

六、申請專利範圍

30. 一種可用於治療關節風溼病之醫藥組合物，其含有至少一種選自根據申請專利範圍第1至21項中任一項之喹啉衍生物、喹唑啉衍生物及彼等之藥學上可接受鹽類作為有效成分。
31. 根據申請專利範圍第27項之可用於治療絲球體腎炎之醫藥組合物，其含有至少一種選自根據申請專利範圍第5、8及12項中任一項之喹啉衍生物、喹唑啉衍生物及彼等之藥學上可接受鹽類作為有效成分。
32. 根據申請專利範圍第23項之可用於治療腫瘤之醫藥組合物，其含有至少一種選自根據申請專利範圍第7、10、11、14、15、16、17及19項中任一項之喹啉衍生物、喹唑啉衍生物及彼等之藥學上可接受鹽類作為有效成分。
33. 根據申請專利範圍第29項之可用於治療白血病之醫藥組合物，其含有至少一種選自根據申請專利範圍第7、10、11、14、15、16、17及19項中任一項之喹啉衍生物、喹唑啉衍生物及彼等之藥學上可接受鹽類作為有效成分。
34. 根據申請專利範圍第30項之可用於治療關節風溼病之醫藥組合物，其含有至少一種選自根據申請專利範圍第7、10、11、14、15、16、17及19項中任一項之喹啉衍生物、喹唑啉衍生物及彼等之藥學上可接受鹽類作為有效成分。