

申請日期	
案 號	
類 別	

A4

C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 新 型 名 稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創 作 人	姓 名	9.野本 研一 KEN-ICHI NOMOTO 10.渡邊 達夫 TATSUO WATANABE 11.尾葉石 浩 HIROSHI OBAISHI 12.鈴木 佐知 SACHI SUZUKI 13.中村 勝次 KATSUJI NAKAMURA 14.三村 房代 FUSAYO MIMURA 15.山本 裕之 YUI YAMAMOTO 16.松井 順二 JUNJI MATSUI 均日本
	國 籍	
三、申請人	住、居所	9.日本國茨城縣筑波市竹園1丁目6-2, 901-505 10.日本國千葉縣印西市木下東4丁目14-9 11.日本國茨城縣筑波市松代3丁目5-9-104 12.日本國茨城縣土浦市湖北2丁目9-1-703 13.日本國茨城縣筑波市松代1丁目14-10-A202 14.日本國茨城縣筑波市筑穂2丁目19-1-203 15.日本國茨城縣筑波市稻荷前9-7, 2-210 16.日本國茨城縣取手市青柳393-2-B101
	姓 名 (名 稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

申請日期	
案 號	
類 別	

A4

C4

(以上各欄由本局填註)

# 發 明 專 利 說 明 書

## 新 型

一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明人 創作	姓 名	17.松井 賢司 KENJI MATSUI 19.有本 達 ITARU ARIMOTO 21.鈴木 康之 YASUYUKI SUZUKI 18.吉葉 孝子 TAKAKO YOSHIBA 20.山口 溫美 ATSUMI YAMAGUCHI 22.船橋 泰博 YASUHIRO FUNAHASHI
	國 籍	均日本
三、申請人	住、居所	17.日本國茨城縣筑波市松代3丁目23-1-307 18.日本國茨城縣筑波市大曾根3836 19.日本國茨城縣筑波市稻荷前29-7-403 20.日本國茨城縣筑波市梅園2丁目2-20-403 21.日本國岐阜縣各務原市鵜沼山崎町6丁目8-1-6F 22.日本國愛知縣名古屋市中村區中村中町1-20
	姓 名 (名 稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	



(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	2000年10月20日 特願2000-320420	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無主張優先權
日本	2000年12月20日 特願2000-386195	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無主張優先權
日本	2001年02月22日 特願2001-046685	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無主張優先權

有關微生物已寄存於：

寄存日期：

，寄存號碼：

裝

訂

線

## 五、發明說明( 1 )

## 發明說明

## 技術範疇

本發明係關於一種在預防及治療伴隨血管新生之異常增殖上有效之新穎化合物，以及含有該新穎化合物之血管新生抑制劑及抗腫瘤劑等醫藥組合物。

## 背景技術

血管新生為胎兒期之血管樹形成及各器官之形態及機能發達時不可欠缺之生物學現象。新生血管係經由內皮細胞之移行、增殖及管腔形成等複數過程而構築，在該過程中，巨細胞、淋巴球及間質細胞等之參與亦頗為重要(J. Folkman and Y. Shing, J. Biol. Chem., 267, 10931, 1992)。在成熟個體中，雖然在女性性週期發生生理性的血管新生，但已知在成熟個體中血管新生之病態增加參與各種疾病之發病或進行。具體而言，伴隨血管新生之異常之疾病例如有癌、風濕性關節炎、動脈粥腫性動脈硬化症、糖尿病性網膜症、血管瘤及乾癬等(J. Folkman, N. Engl. J. Med., 333, 1757, 1995)。更特定而言，曾報告固形癌之增殖依存於血管新生，以及期待血管新生抑制劑成為難治性固形癌之新穎治療藥(Folkman J., J. Natl. Cancer Inst., 82, 4, 1990)。

關於具有脲構造之化合物之先行技術，有WO 9900357及WO 0043366公報。

在WO 9900357號公報中，雖記載對於raf激酶顯示抑制作用而有抗腫瘤效果之聯苯脲衍生物，但未揭示其有血管新

## 五、發明說明 ( 2 )

生抑制作用。在WO 0043366號公報中，雖然記載在試管中對於A375黑色素瘤細胞之核形態變化作用弱，對於血管內皮增殖因子(簡稱為VEGF)刺激之內皮細胞顯示增殖抑制作用，及有抗腫瘤作用之喹啉衍生物及喹唑啉衍生物，但未揭示對於VEGF以外之血管新生因子之作用。

## 發明之揭示

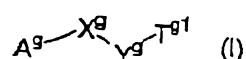
如上所述，亟望提供可做為醫藥之血管新生抑制化合物。但是，尚未發現顯示優良血管新生抑制作用，而且做為醫藥之有用性高、在臨床上能有效作用之化合物。

本發明之目的在於探索及尋找具有下列性質之血管新生抑制化合物：(1)具有強力的血管新生抑制作用，或者藉由強力的血管新生抑制作用及腫瘤細胞增殖抑制作用二者而顯示抗腫瘤活性；(2)顯示在物性、體內動態及安全性等方面，可做為優質醫藥；以及(3)在改善、預防及治療伴隨血管新生之異常增殖之各種疾病上有用。

對於上述者反覆鑑定及用心研究，結果合成下列通式(I)表示之新穎化合物或其之鹽或彼等之水合物，同時發現下列通式(I)之化合物或其之鹽或彼等之水合物顯示優異的血管新生抑制作用，本發明於焉完成。

亦即，本發明係關於：

<1>一種通式(I)表示之化合物或其鹽或彼等之水合物：



## 五、發明說明 ( 3 )

[ 式中

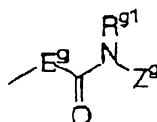
$A^g$  為可有取代基之  $C_{6-14}$  芳基或可有取代基之 5 至 14 員雜環基；

$X^g$  為單鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $C_{1-6}$  伸烷基、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$  或式  $-N(R^{g3})-$  (式中  $R^{g3}$  為氫原子、可有取代基之  $C_{1-6}$  烷基或可有取代基之  $C_{2-7}$  鹽基)；

$Y^g$  為各可有取代基之  $C_{6-14}$  芳基、5 至 14 員雜環基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{3-8}$  脂環族烴基、 $C_{6-14}$  芳基  $C_{1-6}$  烷基、5 至 14 員雜芳基  $C_{1-6}$  烷基、式  $-(CH_2)_gSO_2-$  (式中  $g$  為 1-8 之整數)、式  $-(CH_2)_{fa}-CH=CH-(CH_2)_{fb}-$  (式中  $fa$  及  $fb$  各為 0、1、2 或 3)、式  $-(CH_2)_{fa}-CH=CH-(CH_2)_{fb}-SO_2-$  (式中  $fa$  及  $fb$  各為 0、1、2 或 3)、式  $-(CH_2)_{fa}-C\equiv C-(CH_2)_{fb}-$  (式中  $fa$  及  $fb$  各為 0、1、2 或 3) 或式  $-(CH_2)_{fa}-C\equiv C-(CH_2)_{fb}-SO_2-$  (式中  $fa$  及  $fb$  各為 0、1、2 或 3)；

$T^{g1}$  為

(1) 下述通式表示之基：



{ 式中：

$E^g$  為單鍵或式  $-N(R^{g2})-$  (其中  $R^{g2}$  為氫原子、可有取代基之  $C_{1-6}$  烷基、可有取代基之  $C_{2-6}$  烯基、可有取代基之  $C_{2-6}$

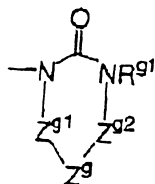
## 五、發明說明( 4 )

炔基、可有取代基之 $C_{3-8}$ 脂環族烴基、可有取代基之 $C_{2-7}$ 醯基或可有取代基之 $C_{2-7}$ 烷氧羰基)；

$R^{g1}$ 為氫原子、可有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基、可有取代基之 $C_{2-6}$ 烯基、可有取代基之 $C_{2-6}$ 炔基、可有取代基之 $C_{3-8}$ 脂環族烴基、可有取代基之 $C_{2-7}$ 醯基或可有取代基之 $C_{2-7}$ 烷氧羰基；以及

$Z^g$ 為氫原子、可有取代基之 $C_{1-8}$ 烷基、可有取代基之 $C_{2-6}$ 烯基、可有取代基之 $C_{2-6}$ 炔基、可有取代基之 $C_{3-8}$ 脂環族烴基、可有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基、可有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基 $C_{1-6}$ 烷基、式 $-OR^{200}$ 、式 $-SR^{200}$ 、式 $-COR^{200}$ 、式 $-SO_2R^{200}$ (其中 $R^{200}$ 為氫原子、可有取代基之 $C_{1-8}$ 烷基、可有取代基之 $C_{3-8}$ 脂環族烴基、可有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基、可有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基 $C_{1-6}$ 烷基、可有取代基之5至14員雜環基或可有取代基之5至14員雜環基 $C_{1-6}$ 烷基)、可有取代基之5至14員雜環基或可有取代基之5至14員雜環基 $C_{1-6}$ 烷基}；或者

(2)下述通式表示之基：



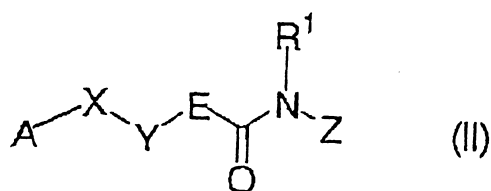
{式中：

$R^{g1}$ 及 $Z^g$ 具有與上述之 $R^{g1}$ 及 $Z^g$ 相同之意義；

## 五、發明說明 ( 5 )

$Z^{g1}$  及  $Z^{g2}$  可相同或相異，各為 (1) 單鍵，(2) 在鏈之中或終端可有從 -O-、-S- 及氮原子選出之 1 個以上原子，或可被酮基取代之  $C_{1-6}$  伸烷基，或者 (3) 可有取代基之  $C_{2-6}$  烯基} ]。

<2> 一種通式 (II) 表示之化合物或其鹽或彼等之水合物：



[ 式中：

A 為可有取代基之 5 至 14 員芳香族雜環基；

X 為氧原子、硫原子、-SO- 或 -SO<sub>2</sub>-；

Y 為可有取代基之  $C_{6-14}$  芳基、可有取代基之 5 至 14 員芳香族雜環基或可有取代基之  $C_{1-6}$  伸烷基；

E 為單鍵或 -NR<sup>2</sup>-；

R<sup>1</sup> 及 R<sup>2</sup> 各獨立為氫原子、可有取代基之  $C_{1-6}$  烷基、可有取代基之  $C_{2-6}$  烯基、可有取代基之  $C_{2-6}$  炔基、可有取代基之  $C_{3-8}$  脂環族烴基、可有取代基之  $C_{2-7}$  醯基或可有取代基之  $C_{2-7}$  烷氧羰基；

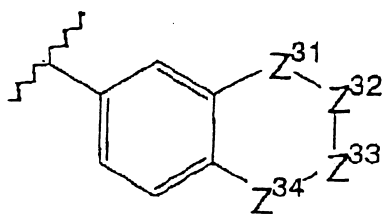
Z 為式 -Z<sup>11</sup>-Z<sup>12</sup> { 式中：

Z<sup>11</sup> 為單鍵、氧原子、硫原子、-CO-、-SO<sub>2</sub>- 或可有取代基之  $C_{1-6}$  伸烷基；

Z<sup>12</sup> 為氫原子、可有取代基之  $C_{1-6}$  烷基、可有取代基之  $C_{2-6}$

## 五、發明說明( 6 )

烯基、可有取代基之 $C_{2-6}$ 炔基、可有取代基之 $C_{3-8}$ 脂環族烴基、可有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基、可有取代基之5至14員雜環基、可有取代基之5至14員芳香族雜環基或如下式之基：



(式中， $Z^{31}$ 、 $Z^{33}$ 及 $Z^{34}$ 各獨立為亞甲基、 $-CO-$ 、 $-NH-$ 或 $-O-$ ，以及 $Z^{32}$ 為單鍵、亞甲基、 $-CO-$ 、 $-NH-$ 或 $-O-$ )}；再者，A可被選自下述(1)~(4)所組成群中之1至6個基取代：

(1) 氟基；

(2) 鹵素原子；

(3) 硝基；及

(4) 式 $-V^{X1}-V^{X2}-V^{X22}-V^{X3}$  (式中：

$V^{X1}$ ， $V^{X2}$ 及 $V^{X22}$ 各獨立為單鍵、氧原子、硫原子、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、式 $-NR^{X1}-$ 、 $-CONR^{X1}-$ 、式 $-NR^{X1}-CO-$ 、式 $-SO_2NR^{X1}-$ 、式 $-NR^{X1}SO_2-$ 、式 $-O-CO-$ 、式 $-C(O)O-$ 、式 $-NR^{X1}C(O)O-$ 、式 $-NR^{X1}C(O)NR^{X2}-$ 、式 $-O-C(O)NR^{X1}-$ 、式 $-O-C(O)O-$ 、可有取代基之 $C_{1-6}$ 伸烷基、可有取代基之 $C_{2-6}$ 烯基、可有取

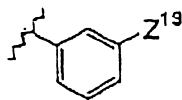
## 五、發明說明 ( 7 )

代基之 $C_{2-6}$ 炔基、可有取代基之 $C_{3-8}$ 脂環族烴基、可有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基、可有取代基之5至14員雜環基或可有取代基之5至14員芳香族雜環基，

$V^{X^3}$ 、 $R^{X^1}$ 及 $R^{X^2}$ 各獨立為氫原子、可有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基、可有取代基之 $C_{2-6}$ 烯基、可有取代基之 $C_{2-6}$ 炔基、可有取代基之 $C_{3-8}$ 脂環族烴基、可有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基、可有取代基之5至14員雜環基、可有取代基之5至14員芳香族雜環基或可有取代基之 $C_{1-6}$ 烷氧基)]。

<3> <2>記載之化合物或其鹽或彼等之水合物，其中X為氧原子或硫原子。

<4> <2>或<3>記載之化合物或其鹽或彼等之水合物，其中Z為可有取代基之環丙基、可有取代基之2-噻唑基或下式表示之基：

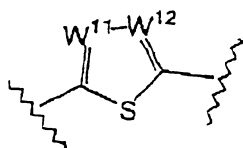


(式中 $Z^{13}$ 為腈基、甲磺醯基或 $-NHCOCH_3$ 基)。

<5> <2>至<4>之任一項記載之化合物或其鹽或彼等之水合物，其中E為式 $-NR^2$ -代表之基(式中 $R^2$ 為具有與在<2>中之 $R^2$ 相同之意義)；Y為各可有取代基之苯基、吡啶基或下式表示之基：

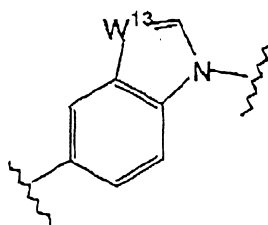


## 五、發明說明 ( 8 )



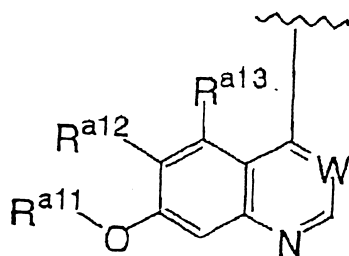
(式中  $W^{11}$  及  $W^{12}$  各獨立為可有取代基之碳原子或氮原子)。

<6> <2> 至 <4> 中之任一項記載之化合物或其鹽或彼等之水合物，其中 E 為單鍵，Y 為可另有取代基之如下式表示之基：



(式中  $W^{13}$  為可有取代基之碳原子或氮原子)。

<7> <2> 至 <6> 中之任一項記載之化合物或其鹽或彼等之水合物，其中 A 為如下式表示之基：



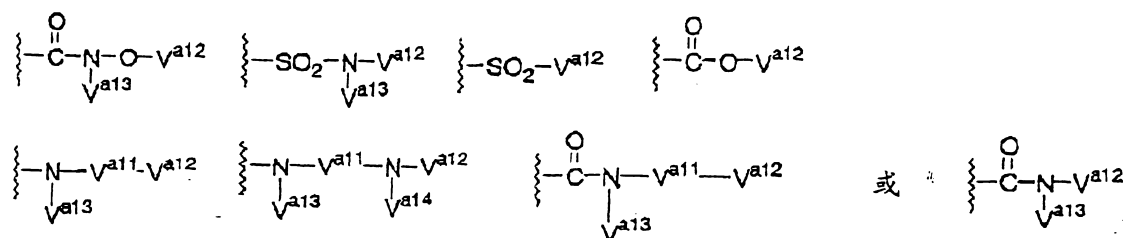
[式中：

W 為可有取代基之碳原子或氮原子；

## 五、發明說明 ( 9 )

$R^{a13}$  為氫原子、鹵素原子、可有取代基之  $C_{1-6}$  烷基、可有取代基之  $C_{1-6}$  烷氧基、胺基或硝基；

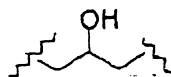
$R^{a12}$  為氰基或下式表示之基：



(式中  $V^{a11}$  為  $-\text{CO}-$  或  $-\text{SO}_2-$ ， $V^{a12}$ ， $V^{a13}$  及  $V^{a14}$  各獨立為氫原子、可有取代基之  $C_{1-6}$  烷基、可有取代基之  $C_{2-6}$  烯基、可有取代基之  $C_{2-6}$  炔基、可有取代基之  $C_{3-8}$  脂環族烴基、可有取代基之  $C_{6-14}$  芳基、可有取代基之 5 至 14 員雜環基或可有取代基之 5 至 14 員芳香族雜環基)；以及

$R^{a11}$  為式  $-\text{V}^{a21}-\text{V}^{a22}-\text{V}^{a23}$  (式中：

$V^{a21}$  為可有取代基之  $C_{1-6}$  伸烷基、單鍵或下式表示之基：

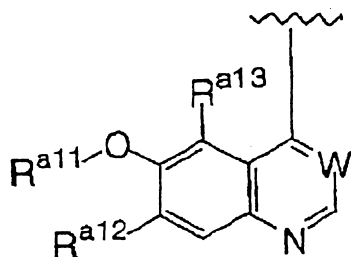


$V^{a22}$  為單鍵、氧原子、硫原子、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、式  $-\text{CONR}^{a14}-$ 、式  $-\text{SO}_2\text{NR}^{a14}-$ 、式  $-\text{NR}^{a14}\text{SO}_2-$ 、式  $-\text{NR}^{a14}\text{CO}-$  或式  $-\text{NR}^{a14}-$  (式中  $R^{a14}$  為氫原子、可有取代基之  $C_{1-6}$  烷基或可有取代基之  $C_{3-8}$  脂環族烴基)；

## 五、發明說明 ( 10 )

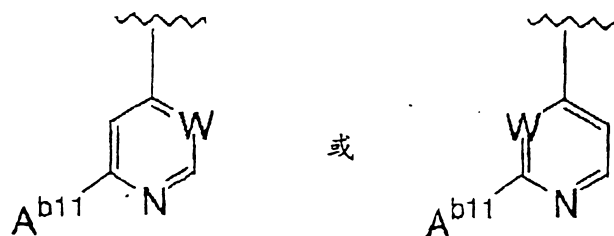
$V^{a23}$  為氫原子、可有取代基之  $C_{1-6}$  烷基、可有取代基之  $C_{2-6}$  烯基、可有取代基之  $C_{2-6}$  炔基、可有取代基之  $C_{3-8}$  脂環族烴基、可有取代基之  $C_{6-14}$  芳基、可有取代基之 5 至 14 員雜環基或可有取代基之 5 至 14 員芳香族雜環基) ]。

<8> <2> 至 <6> 中之任一項記載之化合物或其鹽或彼等之水合物，其中 A 為下式表示之基：



(式中，W 為可有取代基之碳原子或氮原子， $R^{a11}$ ， $R^{a12}$  及  $R^{a13}$  具有與 <7> 中之  $R^{a11}$ ， $R^{a12}$  及  $R^{a13}$  相同之意義)。

<9> <2> 至 <6> 中之任一項記載之化合物或其鹽或彼等之水合物，其中 A 為可另有取代基之如下式之基：



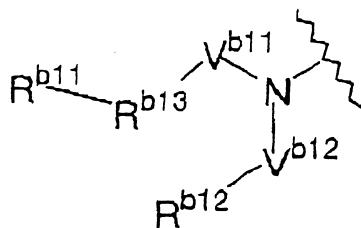
[式中，

W 為可有取代基之碳原子或氮原子；

$A^{b11}$  為 (1) 可有取代基之 5 至 14 員雜環基，或者 (2) 下式表示

## 五、發明說明 ( 11 )

之基：



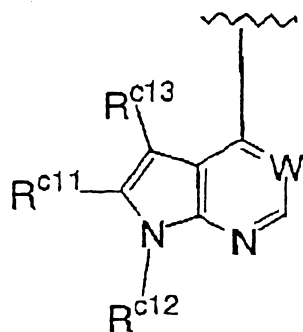
(式中：

$V^{b11}$  及  $V^{b12}$  各獨立為單鍵、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NHCO}-$  或式  $-(\text{CH}_2)_b-$ 、 $\text{CO}-$  (式中  $b$  為 0 至 6 之整數)；

$R^{b13}$  為單鍵、可有取代基之  $\text{C}_{1-6}$  伸烷基、可有取代基之  $\text{C}_{3-8}$  脂環族烴基或可有取代基之 5 至 14 員雜環基；

$R^{b11}$  及  $R^{b12}$  各獨立為氫原子、羥基、鹵素原子、可有取代基之  $\text{C}_{1-6}$  烷基、可有取代基之  $\text{C}_{2-6}$  烯基、可有取代基之  $\text{C}_{2-6}$  炔基、可有取代基之  $\text{C}_{3-8}$  脂環族烴基、可有取代基之  $\text{C}_{6-14}$  芳基、可有取代基之 5 至 14 員芳香族雜環基或可有取代基之 5 至 14 員雜環基)。

<10> <2> 至 <6> 中任一項記載之化合物或其鹽或彼等之水合物，其中 A 為下式表示之基：



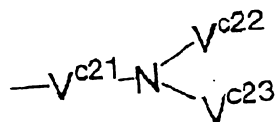
## 五、發明說明 ( 12 )

[式中，

W為可有取代基之碳原子或氮原子；

$R^{c13}$ 為：

- (1) 氫原子，
- (2) 氟基，
- (3) 鹵素原子，
- (4) 甲醯基，
- (5) 可有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基，
- (6) 下式表示之基：



(式中， $V^{c21}$ 為 $\text{—CO—}$ 或亞甲基， $V^{c22}$ 及 $V^{c23}$ 各獨立為氫原子、可有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基、可有取代基之 $C_{2-6}$ 烯基、可有取代基之 $C_{2-6}$ 炔基、可有取代基之 $C_{3-8}$ 脂環族烴基、可有取代基之5至14員雜環基、可有取代基之5至14員芳香族雜環基或可有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基)，或

- (7) 式 $\text{—V}^{c21}\text{—O—V}^{c22}$ (式中 $V^{c21}$ 及 $V^{c22}$ 具有與上述 $V^{c21}$ 及 $V^{c22}$ 相同之意義)；

$R^{c12}$ 為氫原子、可有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基或可有取代基之 $C_{3-8}$ 脂環族烴基；

$R^{c11}$ 為式 $\text{—V}^{c11}\text{—V}^{c12}\text{—V}^{c13}$ (式中：

## 五、發明說明 ( 13 )

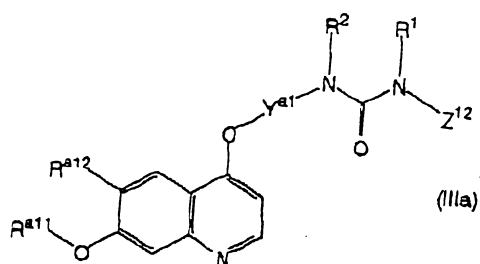
$V^{c11}$  為單鍵、氧原子、可有取代基之苯環、可有取代基之5至14員芳香族雜環基或-CO-；

$V^{c12}$  為單鍵、氧原子或可有取代基之 $C_{1-6}$ 伸烷基；

$V^{c13}$  為：

- (1) 可有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基，
- (2) 可有取代基之 $C_{2-6}$ 烯基，
- (3) 可有取代基之 $C_{2-6}$ 炔基，
- (4) 可有取代基之 $C_{3-8}$ 脂環族烴基，
- (5) 羥基，
- (6) 羧基，
- (7) 可有取代基之 $C_{2-7}$ 烷氧羰基，
- (8) 可有取代基之5至14員雜環基，
- (9) 可有取代基之5至14員芳香族雜環基，
- (10) 可有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基，
- (11) 式- $NR^{c21}R^{c22}$  (式中 $R^{c21}$ 及 $R^{c22}$ 各獨立為氫原子或可有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基)，或
- (12) 氫原子)]。

<11> 一種通式(IIIa)表示之化合物或其鹽或彼等之水合物：

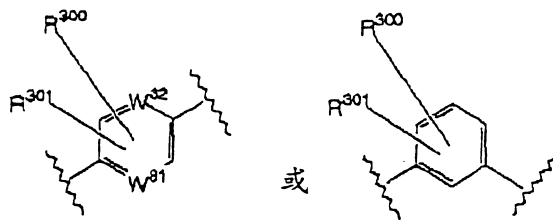


## 五、發明說明 ( 14 )

[式中：

$R^1$ 、 $R^2$ 及 $Z^{12}$ 與<2>中之 $R^1$ 、 $R^2$ 及 $Z^{12}$ 具有相同意義(但 $Z^{12}$ 為吡唑基之情況除外)；

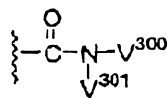
$Y^{a1}$ 為下式表示之基：



{式中，

$W^{31}$ 及 $W^{32}$ 各獨立為可有取代基之碳原子或氮原子；

$R^{300}$ 及 $R^{301}$ 各獨立為氫原子、鹵素原子、氰基、硝基、胺基、可有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基、可有取代基之 $C_{3-8}$ 脂環族烴基、可有取代基之 $C_{1-6}$ 烷氧基、可有取代基之 $C_{2-7}$ 烷氧羰基或甲醯基、下式表示之基：



(式中 $V^{300}$ 及 $V^{301}$ 各獨立為氫原子或可有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基)或可有取代基之 $C_{2-7}$ 醯基}；

$R^{a11}$ 及 $R^{a12}$ 具有與在<7>中之 $R^{a11}$ 及 $R^{a12}$ 相同之意義；

限制條件為，在上述定義中以下述(1)或(2)之化合物除外：

## 五、發明說明 ( 15 )

(1)  $R^{a12}$  為下式表示之基：

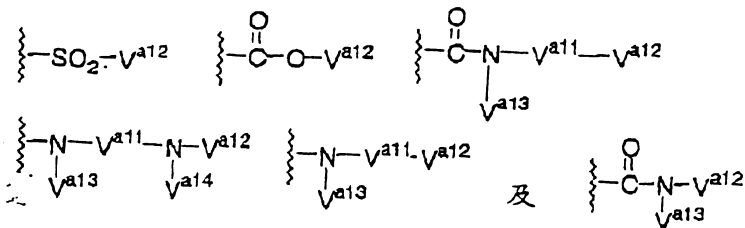


(式中  $V^{a12}$  及  $V^{a13}$  具有與在 <7> 中之  $V^{a12}$  及  $V^{a13}$  相同之意義)，

$R^1$  及  $R^2$  為氫原子，而且

$Z^{12}$  為  $C_{6-14}$  芳基、6至14員雜環基或6至14員芳香族雜環基；

(2)  $R^{a12}$  為選自下式表示之基：



(式中  $V^{a11}$ ， $V^{a12}$ ， $V^{a13}$  及  $V^{a14}$  具有與在 <7> 中之  $V^{a11}$ ， $V^{a12}$ ， $V^{a13}$  及  $V^{a14}$  相同之意義，

$R^2$  為氫原子，而且

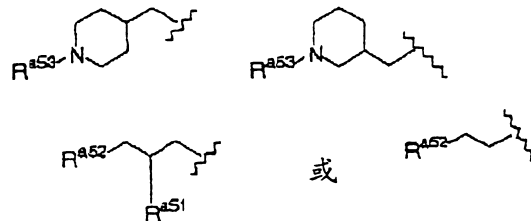
$Z^{12}$  為 (a)  $C_{6-14}$  芳基，(b) 5至14員雜環基，(c) 5至14員芳香族雜環基，(d) 被5至10員雜環基或  $C_{5-10}$  脂環族烴基取代之  $C_{1-6}$  烷基，(e) 被5至10員雜環基或  $C_{5-10}$  脂環族烴基取代之  $C_{2-6}$  烯基，(f) 被5至10員雜環基或  $C_{5-10}$  脂環族烴基取代之  $C_{2-6}$  炔基或者 (g) 被5至10員雜環基或  $C_{5-10}$  脂環



## 五、發明說明 ( 16 )

族烴基取代之 $C_{3-8}$ 脂環族烴基]。

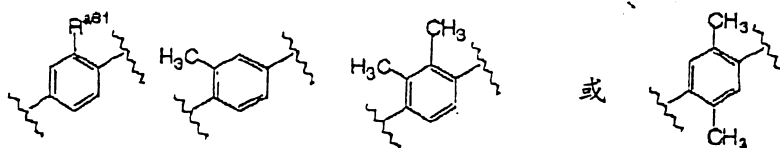
<12> <11>記載之化合物或其鹽或彼等之水合物，其中 $R^{a11}$ 為甲基、2-甲氧乙基或下式表示之基：



(式中 $R^{a53}$ 為甲基，環丙甲基或氟甲基； $R^{a51}$ 為氫原子、氟原子或羥基； $R^{a52}$ 為1-吡咯啶基、1-六氫吡啶基、4-嗎福啉基、二甲胺基或二乙胺基)。

<13> <11>或<12>之化合物或其鹽或彼等之水合物，其中 $Z^{12}$ 為甲基、乙基、環丙基、2-噻唑基或4-氟苯基。

<14><11>至<13>中之任一項記載之化合物或其鹽或彼等之水合物，其中 $Y^{a1}$ 為下式表示之基：



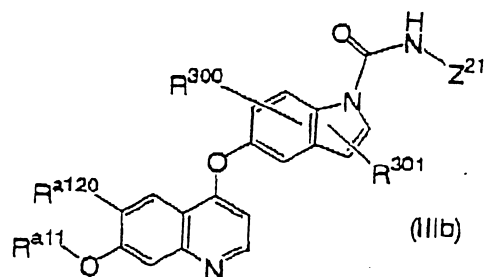
(式中 $R^{a61}$ 為氫原子、甲基、三氟甲基、氟原子或氯原子)。

<15> <11>至<14>中之任一項記載之化合物或其鹽或彼等之水合物，其中 $R^{a12}$ 為氰基或式-CONHR<sup>a62</sup>表示之基(式中 $R^{a62}$ 為氫原子、可有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基、可有取代基之 $C_{3-8}$ 脂環族烴基、可有取代基之 $C_{1-6}$ 烷氧基或可有取代基之 $C_{3-8}$

## 五、發明說明 ( 17 )

環烷氧基)。

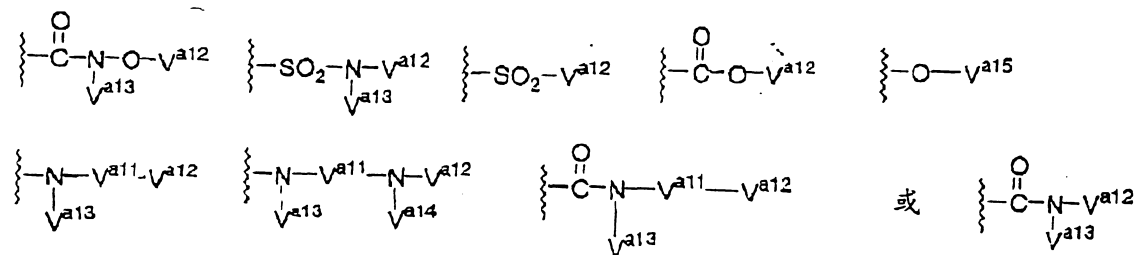
<16> 一種通式(IIIb)表示之化合物或其鹽或彼等之水合物：



[式中：

$Z^{21}$  為氫原子、可有取代基之  $C_{1-6}$  烷基、可有取代基之  $C_{2-6}$  烯基、可有取代基之  $C_{2-6}$  炔基或可有取代基之  $C_{3-8}$  脂環族烴基；

$R^{a120}$  為氰基或下式表示之基：



(式中， $V^{a15}$  為可有取代基之  $C_{1-6}$  烷基、可有取代基之  $C_{2-6}$  烯基、可有取代基之  $C_{2-6}$  炔基或可有取代基之  $C_{3-8}$  脂環族烴基， $V^{a11}$ ， $V^{a12}$ ， $V^{a13}$  及  $V^{a14}$  具有與在 <7> 中之  $V^{a11}$ ， $V^{a12}$ ， $V^{a13}$  及  $V^{a14}$  相同之意義)；

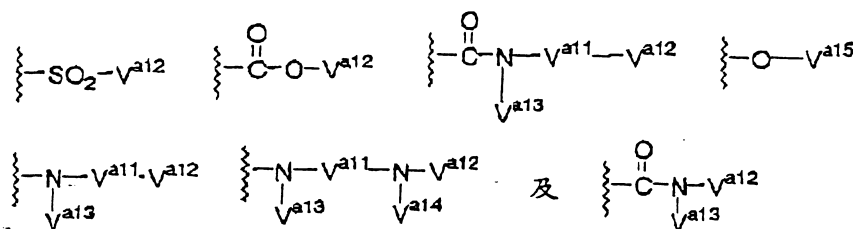
## 五、發明說明 ( 18 )

$R^{300}$  及  $R^{301}$  具有與在  $\langle 11 \rangle$  中之  $R^{300}$  及  $R^{301}$  相同之意義；

$R^{a11}$  具有與在  $\langle 7 \rangle$  中之  $R^{a11}$  相同之意義；

附帶條件為  $R^{a120}$  及  $Z^{21}$  具下列意義者被排除在外：

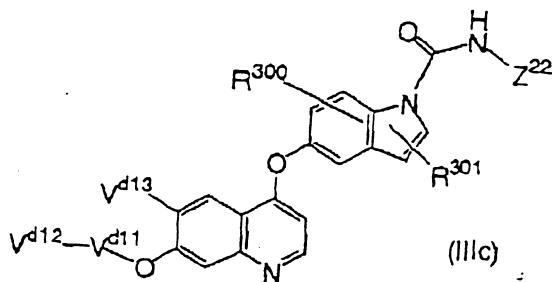
$R^{a120}$  為選自下列式表示之基：



(式中， $V^{a11}$ 、 $V^{a12}$ 、 $V^{a13}$ 及 $V^{a14}$ 具有與在<7>中之 $V^{a11}$ 、 $V^{a12}$ 、 $V^{a13}$ 及 $V^{a14}$ 相同之意義；以及 $V^{a15}$ 具有與上述定義相同之意義)；而且

Z<sup>21</sup> 為 (a) C<sub>3-8</sub>脂環族烴基，(b) 被5至10員雜環基或C<sub>5-10</sub>脂環族烴基取代之C<sub>1-6</sub>烷基，(c) 被5至10員雜環基或C<sub>5-10</sub>脂環族烴基取代之C<sub>2-6</sub>烯基或(d) 被5至10員雜環基或C<sub>5-10</sub>脂環族烴基取代之C<sub>2-6</sub>炔基]。

<17> 一種通式(IIIc)表示之化合物或其鹽或彼等之水合物：



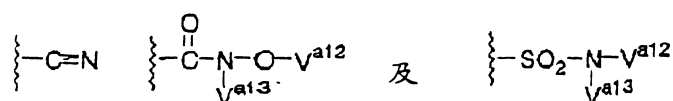
## 五、發明說明 ( 19 )

[式 中：

$Z^{22}$  為可有取代基之  $C_{6-14}$  芳基，可有取代基之 5 至 14 員雜環基或可有取代基之 5 至 14 員芳香族雜環基；

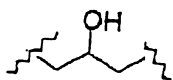
$R^{300}$  及  $R^{301}$  各具有與在 <11> 中之  $R^{300}$  及  $R^{301}$  相同之意義；

$V^{d13}$  選自下列式表示之基：



(式 中  $V^{a12}$  及  $V^{a13}$  具有與在 <7> 中之  $V^{a12}$  及  $V^{a13}$  相同之意義)；

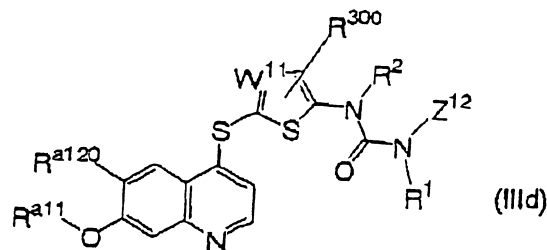
$V^{d11}$  為可有取代基之  $C_{1-6}$  伸烷基或下式表示之基：



$V^{d12}$  為 (1) 式  $\text{---NR}^{d11}\text{R}^{d12}$  (式 中  $R^{d11}$  及  $R^{d12}$  為氫原子、可有取代基之  $C_{1-6}$  烷基、可有取代基之  $C_{3-8}$  脂環族烴基、可有取代基之  $C_{6-14}$  芳基、可有取代基之 5 至 14 員雜環基或可有取代基之 5 至 14 員芳香族雜環基)；或 (2) 可有取代基之 5 至 14 員雜環基]。

<18> 一種通式 (IIIId) 表示之化合物或其鹽或彼等之水合物：

## 五、發明說明 ( 20 )



[ 式 中 :

$R^1$ ,  $R^2$  及  $Z^{12}$  各具有與在 <2> 中之  $R^1$ ,  $R^2$  及  $Z^{12}$  相同之意義 ;

$W^{11}$  為可有取代基之碳原子或氮原子 ;

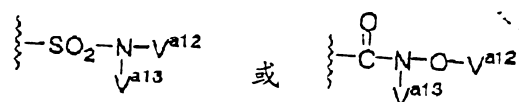
$R^{300}$  具有與在 <11> 中之  $R^{300}$  相同之意義 ;

$R^{a11}$  具有與在 <7> 中之  $R^{a11}$  相同之意義 ;

$R^{a120}$  具有與在 <16> 中之  $R^{a120}$  相同之意義 ;

限制條件為上述定義中，下述(1)或(2)之化合物被除外：

(1)  $R^{a120}$  為下式表示之基：



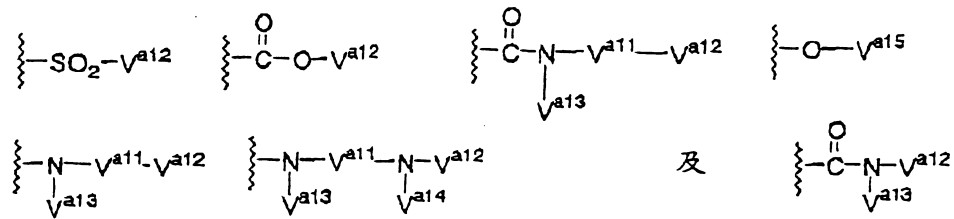
(式中  $V^{a12}$  及  $V^{a13}$  各具有與在 <7> 中之  $V^{a12}$  及  $V^{a13}$  相同之意義)，

$R^1$  及  $R^2$  為氫原子，而且

$Z^{12}$  為  $C_{6-14}$  芳基、6至14員雜環基或6至14員芳香族雜環基；

(2)  $R^{a120}$  為選自下式表示之基：

## 五、發明說明 ( 21 )

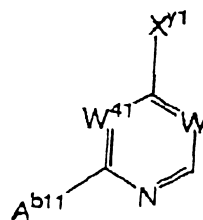


(式中  $V^{a11}$ ,  $V^{a12}$ ,  $V^{a13}$  及  $V^{a14}$  具有與在 <7> 中之  $V^{a11}$ ,  $V^{a12}$ ,  $V^{a13}$  及  $V^{a14}$  相同之意義;  $V^{a15}$  具有與在 <16> 中之  $V^{a15}$  相同之意義);

$R^2$  為氫原子; 而且

$Z^{12}$  為 (a)  $C_{6-14}$  芳基, (b) 5 至 14 員雜環基, (c) 5 至 14 員芳香族雜環基, (d) 被 5 至 10 員雜環基或  $C_{5-10}$  脂環族烴基取代之  $C_{1-6}$  烷基, (e) 被 5 至 10 員雜環基或  $C_{5-10}$  脂環族烴基取代之  $C_{2-6}$  烯基, (f) 被 5 至 10 員雜環基或  $C_{5-10}$  脂環族烴基取代之  $C_{2-6}$  炔基或者 (g) 被 5 至 10 員雜環基或  $C_{5-10}$  脂環族烴基取代之  $C_{3-8}$  脂環族烴基]。

<19> 一種如下列通式表示之化合物或其鹽或彼等之水合物:

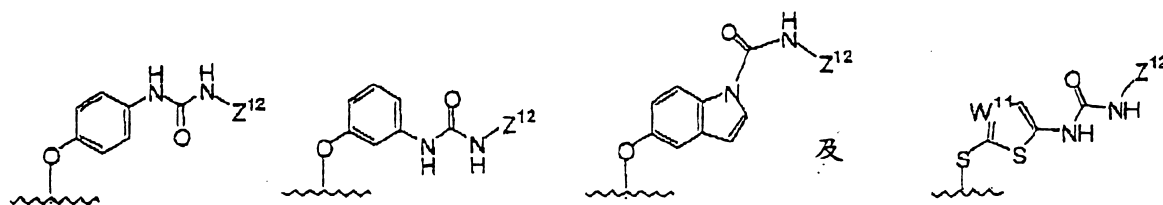


[式中:

## 五、發明說明 ( 22 )

$W^{41}$  及  $W$  各獨立為可有取代基之碳原子或氮原子；限制條件為  $W^{41}$  及  $W$  不可同時為氮原子；

$X^{y1}$  選自各可有取代基之下列式表示之化合物：

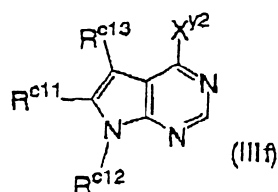


(式中， $Z^{12}$  具有與在 <2> 中之  $Z^{12}$  相同之意義；以及

$W^{11}$  為可有取代基之碳原子或氮原子)；以及

$A^{b11}$  具有與在 <9> 中之  $A^{b11}$  相同之意義]。

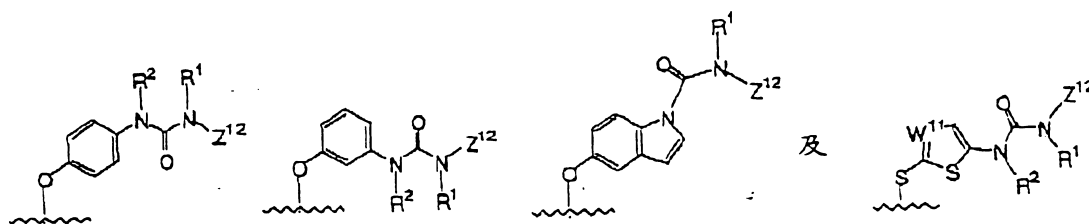
<20> 一種通式 (III f) 表示之化合物或其鹽或彼等之水合物：



[式中：

$R^{c13}$  具有與在 <10> 中之  $R^{c13}$  相同之意義；

$X^{y2}$  選自各可有取代基之下列式表示之化合物：



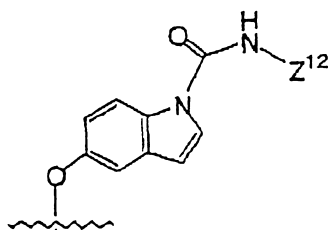
## 五、發明說明 ( 23 )

(式中， $Z^{12}$ ， $R^1$ 及 $R^2$ 各具有與在<2>中之 $Z^{12}$ ， $R^1$ 及 $R^2$ 相同之意義，以及 $W^{11}$ 為可有取代基之碳原子或氮原子)；  
 $R^{c11}$ 及 $R^{c12}$ 各具有與在<10>中之 $R^{c11}$ 及 $R^{c12}$ 相同之意義；  
 限制條件為上述定義中，下述(1)或(2)之化合物除外：

(1)  $R^1$ 及 $R^2$ 為氫原子，而且

$Z^{12}$ 為(a)  $C_{6-14}$ 芳基，(b) 5至14員雜環基，(c) 被5至14員芳香族雜環基、5至10員雜環基或 $C_{5-10}$ 脂環族烴基取代之 $C_{1-6}$ 烷基，(d) 被5至10員雜環基或 $C_{5-10}$ 脂環族烴基取代之 $C_{2-6}$ 烯基，(e) 被5至10員雜環基或 $C_{5-10}$ 脂環族烴基取代之 $C_{2-6}$ 炔基或(f) 被5至10員雜環基或 $C_{5-10}$ 脂環族烴基取代之 $C_{3-8}$ 脂環族烴基；

(2)  $X^{y2}$ 為下式表示之基：



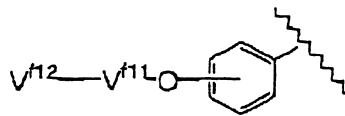
(式中， $Z^{12}$ 為(a)  $C_{6-14}$ 芳基，(b) 5至14員雜環基，(c) 5至14員芳香族雜環基，(d) 被5至10員雜環基或 $C_{5-10}$ 脂環族烴基取代之 $C_{1-6}$ 烷基，(e) 被5至10員雜環基或 $C_{5-10}$ 脂環族烴基取代之 $C_{2-6}$ 烯基，(f) 被5至10員雜環基或 $C_{5-10}$ 脂環族烴基取代之 $C_{2-6}$ 炔基或(g)  $C_{3-8}$ 脂環族烴基)]。

<21><10>或<20>之化合物或其鹽或彼等之水合物，其中



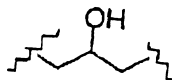
## 五、發明說明 ( 24 )

$R^{c11}$  為下式表示之基：



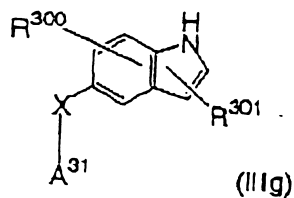
[ 式中：

$V^{f11}$  為單鍵、可有取代基之  $C_{1-6}$  伸烷基或下式表示之基：



$V^{f12}$  表示 (1) 氫原子，(2) 羥基，(3) 可有取代基之 5 至 14 員雜環基，(4) 可有取代基之 5 至 14 員芳香族雜環基，(5) 可有取代基之  $C_{6-14}$  芳基或 (6) 式  $-NR^{f21}R^{f22}$  (式中  $R^{f21}$  及  $R^{f22}$  各獨立為氫原子或可有取代基之  $C_{1-6}$  烷基)]。

<22> 一種通式 (IIIg) 表示之化合物或其鹽或彼等之水合物：



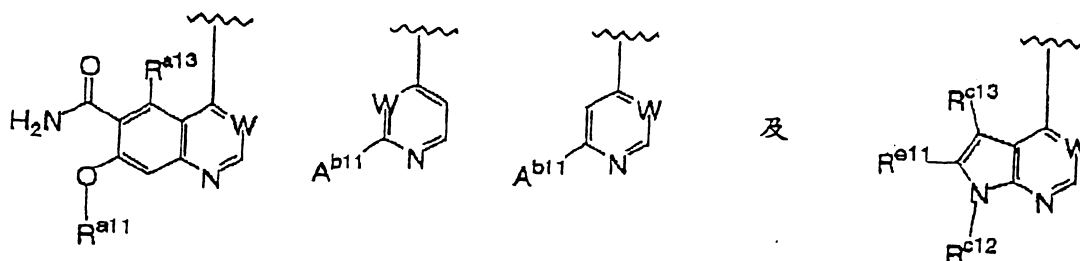
[ 式中：

X 具有與在 <2> 中之 X 相同之意義；

$R^{300}$  及  $R^{301}$  具有與在 <11> 中之  $R^{300}$  及  $R^{301}$  相同之意義；

## 五、發明說明 ( 25 )

$A^{31}$  選自下列式表示之基：



(式中：

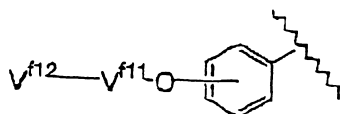
$R^{c13}$  具有與在<10>中之 $R^{c13}$ 相同之意義；

$W$ ,  $R^{a11}$  及  $R^{a13}$  具有與在<7>中之 $W$ ,  $R^{a11}$  及  $R^{a13}$  相同之意義；

$A^{b11}$  具有與在<9>中之 $A^{b11}$ 相同之意義；

$R^{c12}$  具有與在<10>中之 $R^{c12}$ 相同之意義；及

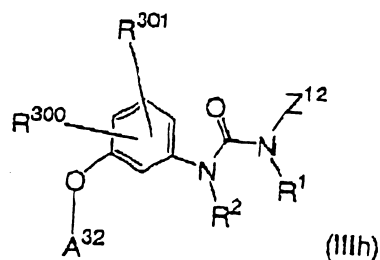
$R^{e11}$  為下式表示之基：



(式中， $V^{f11}$  及  $V^{f12}$  具有與在<21>中之 $V^{f11}$  及  $V^{f12}$  相同之意義；限制條件為 $V^{f12}$  不為氫原子)]。

<23> 一種通式(IIIh)表示之化合物或其鹽或彼等之水合物：

## 五、發明說明 ( 26 )

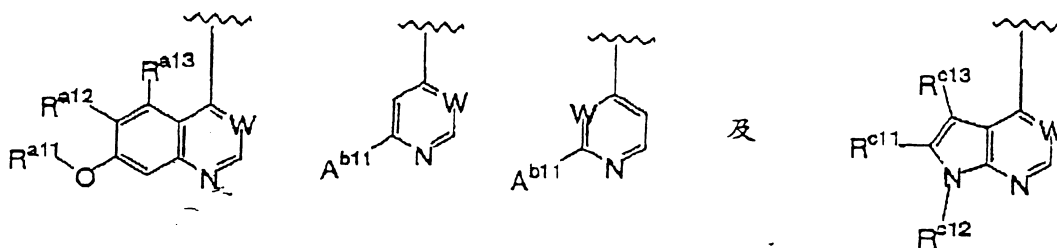


[式中：

$Z^{12}$ ,  $R^1$  及  $R^2$  各具有與在 <2> 中之  $Z^{12}$ ,  $R^1$  及  $R^2$  相同之意義；

$R^{300}$  及  $R^{301}$  各具有與在 <11> 中之  $R^{300}$  及  $R^{301}$  相同之意義；

$A^{32}$  選自下列式表示之基：



(式中：

$R^{c13}$  具有與在 <10> 中之  $R^{c13}$  相同之意義；

$W$ ,  $R^{a11}$ ,  $R^{a12}$  及  $R^{a13}$  分別具有與在 <7> 中之  $W$ ,  $R^{a11}$ ,  $R^{a12}$  及  $R^{a13}$  相同之意義；

$A^{b11}$  具有與在 <9> 中之  $A^{b11}$  相同之意義；及

$R^{c12}$  具有與在 <10> 中之  $R^{c12}$  相同之意義)]。

<24><1> 或 <2> 記載之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物，其選自下列化合物中之任一種：

## 五、發明說明 ( 27 )

N-(4-(6-氟基-7-(3-(4-吡啶基)丙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(2-(1,2,3-三唑-2-基)乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-氟苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(2-(1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-氟苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(2-(1,2,3-三唑-2-基)乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(2-(1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-氟苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(1,3-噻唑-2-基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(3-氟基苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(2-(甲磺醯基)苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-環丙脲，

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(1,3-噻唑-2-基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-環丙基脲，

## 五、發明說明 ( 28 )

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-環丙甲基脲，

N-(4-(6-氟基-7-(3-(嗎福啉-4-基)丙氧基)喹啉-4-基氧)-2-氟苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(3-(二乙胺)丙氧基)-4-喹啉氧基)苯基)-N'-(4-氟苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(3-(4-嗎福啉基)丙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-氟苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(3-(甲磺醯基)苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(3-(二乙胺基)丙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(3-(1-(4-乙基六氫吡咩基))丙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(3-氟基丙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(2-(甲磺醯基)乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(2-(甲磺醯基)乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-氟苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-苯基脲，

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲，

## 五、發明說明 ( 29 )

N-(4-(6-氟基-7-(3-甲氧羰基丙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-

N'-(4-甲氧苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(3-羧基丙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-

(4-甲氧苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(2-(2-羥基乙氧基)乙氧基)-4-喹啉基)氧

苯基)-N'-(4-甲氧苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(3-(二乙胺基)丙氧基)-4-喹啉氧基)苯

基)-N'-(3-(甲磺醯)苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(3-(4-嗎福啉基)丙氧基)-4-喹啉基)氧苯

基)-N'-(3-(甲磺醯基)苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(3-二乙胺基)丙氧基)-4-喹啉氧)苯基)-

N'-苯基脲，

N-(4-(6-氟基-7-(3-(4-嗎福啉基)丙氧基)-4-喹啉基)氧苯

基)-N'-苯基脲，

N-(4-(6-氟基-7-(3-(4-嗎福啉基)丙氧基)-4-喹啉基)氧苯

基)-N'-(2-酮基-1,2,3,4-四氫-6-喹啉基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-

(3-乙醯胺苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-苄氧基-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(2,4-

二氟苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-

N'-(4-氟苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-

N'-苯基脲，

## 五、發明說明 ( 30 )

4-(4-((4-氟苯胺基)羰基)胺苯氧基)-7-(2-甲氧乙氧基)-6-喹啉羧醯胺，

7-(2-甲氧乙氧基)-4-(4-((1,3-噻唑-2-基胺基)羰基)胺基苯氧基)-6-喹啉基羧醯胺，

4-(4-((苯胺羰基)胺基)-3-氟苯氧基)-7-(2-甲氧乙氧基)-6-喹啉羧醯胺，

4-(4-((4-氟苯胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺，

4-(4-((環丙胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-(2-甲氧乙氧基)-6-喹啉羧醯胺，

7-甲氧基-4-(4-((1,3-噻唑-2-基胺基)羰基)胺基苯氧基)-6-喹啉羧醯胺，

4-(4-((2,4-二氟苯胺基)羰基)胺基-3-氟苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺，

4-(4-((環丙胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺，

4-(5-((苯胺羰基)胺基)-2-吡啶氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺，

4-(4-(苯胺羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺，

4-(4-(苯胺羰基)胺基苯氧基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-6-喹啉羧醯胺，

4-(4-((2,4-二氟苯胺基)羰基)胺基-3-氟苯氧基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-6-喹啉羧醯胺，

4-(4-((4-氟苯胺基)羰基)胺基-3-氟苯氧基)-7-(2-甲氧基

## 五、發明說明 ( 31 )

乙氧基)-6-喹啉羧醯胺，

7-(2-甲氧基乙氧基)-4-(4-((1,3-噁唑-2-基胺基)羰基)胺基-3-氟苯氧基)-6-喹啉羧醯胺，及

4-(4-((4-氟苯胺基)羰基)胺基-3-氟苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺。

<25> <1>或<2>之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物，其選自下列化合物中之任一種：

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(4-氟苯基)脲，

N-(2-氟-4-((6-氟基-7-((1-甲基-4-六氫吡啶基)甲氧基)-4-喹啉基)氧)苯基)-N'-環丙基脲，

N-(4-((6-氟基-7-(((2R)-3-(二乙胺基)-2-羥基丙基)氧)-4-喹啉基)氧)苯基)-N'-(4-氟苯基)脲，

N-(4-((6-氟基-7-(((2R)-2-羥基-3-(1-吡咯啶基)丙基)氧)-4-喹啉基)氧)苯基)-N'-(4-氟苯基)脲，

N-{4-[6-氟基-7-(2-羥基-3-吡咯啶-1-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧]-2-甲基苯基}-N'-環丙基脲，

4-(4-(4-氟苯胺基)羰基)-4-甲胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺，

4-(3-氟-4-(環丙胺羰基)胺苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺，

4-(3-氟-4-(環丙胺羰基)胺苯氧基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-6-喹啉羧醯胺，

N6-環丙基-4-(3-氟-4-(((環丙胺)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲



## 五、發明說明 ( 32 )

氧基-6-喹啉羧醯胺，

N6-(2-甲氧乙基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺，

N6-(2-吡啶基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺，

N6-(2-氟乙基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺，

N6-甲氧基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺，

N6-甲基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺，

N6-乙基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺，

6-胺甲醯基-4-(1-乙基胺甲醯基-1H-吡啶-5-基氧)-7-甲氧基喹啉，

6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-(1-丙基胺甲醯基-1H-吡啶-5-基氧)-喹啉，

6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-[1-(1-甲基)乙基胺甲醯基-1H-吡啶-5-基氧]喹啉，

N4-(4-{4-[(苯胺羰基)胺基]-3-氯苯氧基}-2-吡啶基)-1-甲基-4-六氫吡啶羧醯胺，

N1-苯基-3-氯-5-[(2-{[(1-甲基-4-六氫吡啶基)羰基]胺基}-4-吡啶基)氧]-1H-1-吡啶羧醯胺，

N4-[4-(3-氯-4-{[(4-氟苯胺基)羰基]胺基}苯氧基)-2-吡

## 五、發明說明 ( 33 )

啉基]-1-甲基-4-六氫吡啶羧醯胺，

1-(2-氯-4-{6-[4-(2-二乙胺基乙氧基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧}苯基)-3-環丙基脲，

1-{2-氯-4-[6-[4-((2R)-2-羥基-3-二乙胺基丙氧基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]-苯基}-3-環丙基脲，

1-(2-氯-4-{6-[4-((2R)-2-羥基-3-吡咯啉丙氧基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧}-苯基)-3-環丙基脲，以及

1-(2-氯-4-{6-[4-(2-二乙胺丙氧基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧}苯基)-3-環丙基脲。

<26> <1>或<2>之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物，其選自下列化合物中之任一種：

4-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺，

4-(3-氯-4-(乙胺羰基)胺苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺，

N6-甲氧基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺，

4-(3-氯-4-(甲胺羰基)胺苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺，以及

N6-甲氧基-4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺。

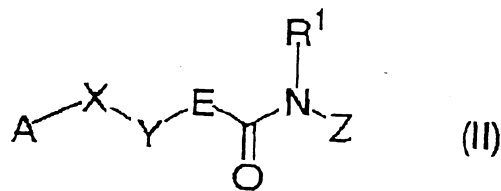
<27> 一種醫藥，其以<1>至<6>之任一項記載之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物作為有效成分。

<28> 一種具有血管新生抑制活性之醫藥，其以<1>至<6>

## 五、發明說明 ( 34 )

之任一項記載之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物作為有效成分。

<29> 一種醫藥組合物，其包含下列通式(II)表示之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物，以及藥理學上容許之載體：



[式中：

A為可有取代基之5至14員芳香族雜環基；

X為氧原子、硫原子、-SO-或-SO<sub>2</sub>-；

Y為可有取代基之C<sub>6-14</sub>芳基、可有取代基之5至14員芳香族雜環基或可有取代基之C<sub>1-6</sub>伸烷基；

E為單鍵或-NR<sup>2</sup>-；

R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各獨立為氫原子、可有取代基之C<sub>1-6</sub>烷基、可有取代基之C<sub>2-6</sub>烯基、可有取代基之C<sub>2-6</sub>炔基、可有取代基之C<sub>3-8</sub>脂環族烴基、可有取代基之C<sub>2-7</sub>醯基或可有取代基之C<sub>2-7</sub>烷氧羰基；

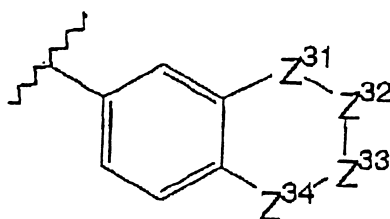
Z為式-Z<sup>11</sup>-Z<sup>12</sup>{式中：

Z<sup>11</sup>為單鍵、氧原子、硫原子、-CO-、-SO<sub>2</sub>-或可有取代基之C<sub>1-6</sub>伸烷基；

Z<sup>12</sup>為氫原子、可有取代基之C<sub>1-6</sub>烷基、可有取代基之C<sub>2-6</sub>

## 五、發明說明 ( 35 )

烯基、可有取代基之 $C_{2-6}$ 炔基、可有取代基之 $C_{3-8}$ 脂環族烴基、可有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基、可有取代基之5至14員雜環基、可有取代基之5至14員芳香族雜環基或如下式之基：



(式中， $Z^{31}$ 、 $Z^{33}$ 及 $Z^{34}$ 各獨立為亞甲基、 $-CO-$ 、 $-NH-$ 或 $-O-$ ， $Z^{32}$ 為單鍵、亞甲基、 $-CO-$ 、 $-NH-$ 或 $-O-$ )；

再者，A可被選自下述(1)~(4)所組成群中之1至6個基取代：

- (1) 氟基；
- (2) 鹵素原子；
- (3) 硝基；及
- (4) 式 $-V^{X1}-V^{X2}-V^{X22}-V^{X3}$  (式中：

$V^{X1}$ ， $V^{X2}$ 及 $V^{X22}$ 各獨立為單鍵、氧原子、硫原子、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、式 $-NR^{X1}-$ 、 $-CONR^{X1}-$ 、式 $-NR^{X1}CO-$ 、式 $-SO_2NR^{X1}-$ 、式 $-NR^{X1}SO_2-$ 、式 $-O-CO-$ 、式 $-C(O)O-$ 、式 $-NR^{X1}C(O)O-$ 、式 $-NR^{X1}(O)NR^{X2}-$ 、式 $-O-C(O)NR^{X1}-$ 、式 $-O-C(O)O-$ 、可有取代基之 $C_{1-6}$ 伸烷基、可有取代基之 $C_{2-6}$ 烯基、可有取代基之 $C_{2-6}$ 炔基、可有取代基之 $C_{3-8}$ 脂環族烴基、

## 五、發明說明 ( 36 )

可有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基、可有取代基之5至14員雜環基或可有取代基之5至14員芳香族雜環基，

$V^{X3}$ 、 $R^{X1}$ 及 $R^{X2}$ 各獨立為氫原子、可有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基、可有取代基之 $C_{2-6}$ 烯基、可有取代基之 $C_{2-6}$ 炔基、可有取代基之 $C_{3-8}$ 脂環族烴基、可有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基、可有取代基之5至14員雜環基、可有取代基之5至14員芳香族雜環基或可有取代基之 $C_{1-6}$ 烷氧基)]。

<30> 一種血管新生抑制作用能發揮效用之疾病之預防及治療劑，其以<1>或<2>之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物作為有效成份。

<31> 一種血管新生抑制劑，其以<1>或<2>之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物作為有效成份。

<32> 一種抗腫瘤劑，其以<1>或<2>之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物作為有效成份。

<33> 一種血管瘤治療劑，其以<1>或<2>之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物作為有效成份。

<34> 一種癌轉移抑制劑，其以<1>或<2>之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物作為有效成份。

<35> 一種網膜血管新生症治療劑或糖尿病性網膜症治療劑，其以<1>或<2>之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物作為有效成份。

<36> 一種炎症性疾病治療劑，其以<1>或<2>之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物作為有效成份。

## 五、發明說明 ( 37 )

<37> 一種包含變形性關節炎、風濕性關節炎、乾癬或延遲性過敏反應之炎症性疾病之治療劑，其以<1>或<2>之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物作為有效成份。

<38> 一種粥腫性動脈硬化症治療劑，其以<1>或<2>之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物作為有效成份。

<39> 一種胰臟癌治療劑、胃癌治療劑、大腸癌治療劑、乳癌治療劑、前列腺癌治療劑、肺癌治療劑、腎癌治療劑、腦腫瘤治療劑、血液癌治療劑、或卵巢癌治療劑，其以申請專利範圍<1>或<2>之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物作為有效成份。

<40> 一種基於血管新生抑制活性之抗腫瘤劑，其以<1>或<2>之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物作為有效成份。

<41> 一種藉由血管新生抑制作用而預防及治療疾病之方法，其包含投與患者藥理學上有效量之<1>或<2>之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物。

<42> <1>或<2>之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物，其被用於製造血管新生抑制作用能發揮效用之疾病之預防及治療劑。

## 實施發明之最佳形態

以下將詳細說明本發明之內容。

在本說明書中，化合物之構造，雖為了方便以一定之異構體表示，但在本發明中，化合物構造上產生之所有幾何

## 五、發明說明 ( 38 )

異構物、因不對稱碳產生之光學異構體、立體異構體及互變異構體等全部異構體以及異構體混合物均被包含在內，並不限於為了方便而列出之結構式所記載者。又，本發明化合物尚包含在身體內經氧化、還原、加水分解及結合等代謝後顯示期望活性之化合物；本發明亦包含在身體內經氧化、還原及加水分解等代謝後生成本發明化合物之化合物。再者，本發明亦包含主要為水合物之溶媒合物。

以下，為本發明所用術語之定義。

在本說明書中，所謂「鹵素原子」係指氟原子、氯原子、溴原子及碘原子等鹵素原子，以氟原子、氯原子及溴原子為較佳。

在本說明書中，所謂「C<sub>1-6</sub>烷基」表示碳數為1~6之直鏈或分枝鏈狀之烷基，具體而言為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、第二戊基、第三戊基、新戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、正己基、異己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基等；以甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、第二戊基、第三戊基、新戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、正己

## 五、發明說明 ( 39 )

基及異己基等為較佳；以甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、第二戊基、第三戊基、新戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1,1-二甲基丙基及1,2-二甲基丙基為更佳；以甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基為特佳；以甲基、乙基、正丙基及異丙基為最佳。

在本說明書中，所謂「C<sub>1-6</sub>伸烷基」意指從上述「C<sub>1-6</sub>烷基」中去除1個氫原子所衍生之二價基，具體而言，例如為亞甲基、伸乙基、甲基伸乙基、伸丙基、乙基伸乙基、1,1-二甲基伸乙基、1,2-二甲基伸乙基、三亞甲基、1-甲基三亞甲基、1-乙基三亞甲基、2-甲基三亞甲基、1,1-二甲基三亞甲基、四亞甲基、五亞甲基及六亞甲基等。

在本說明書中，所謂「C<sub>2-6</sub>烯基」意指碳數為2~6之直鏈或分枝鏈狀烯基，亦即碳數為2以上之上述「C<sub>1-6</sub>烷基」中具有雙鍵之取代基。具體而言，例如為乙烯基、1-丙烯-1-基、2-丙烯-1-基、3-丙烯-1-基、1-丁烯-1-基、1-丁烯-2-基、1-丁烯-3-基、1-丁烯-4-基、2-丁烯-1-基、2-丁烯-2-基、1-甲基-1-丙烯-1-基、2-甲基-1-丙烯-1-基、1-甲基-2-丙烯-1-基、2-甲基-2-丙烯-1-基、1-甲基-1-丁烯-1-基、2-甲基-1-丁烯-1-基、3-甲基-1-丁烯-1-基、1-甲基-2-丁烯-1-基、2-甲基-2-丁烯-1-基、3-甲基-2-丁烯-1-基、1-甲基-3-丁烯-1-基、2-甲基-3-丁烯-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、1-乙基-1-丁烯-1-基、2-乙基-1-丁烯-1-基、3-乙基-1-丁烯-1-基、1-乙基-2-丁烯-1-基、2-乙基-



## 五、發明說明 ( 40 )

2-丁烯-1-基、3-乙基-2-丁烯-1-基、1-乙基-3-丁烯-1-基、2-乙基-3-丁烯-1-基、3-乙基-3-丁烯-1-基、1,1-二甲基-1-丁烯-1-基、1,2-二甲基-1-丁烯-1-基、1,3-二甲基-1-丁烯-1-基、2,2-二甲基-1-丁烯-1-基、3,3-二甲基-1-丁烯-1-基、1,1-二甲基-2-丁烯-1-基、1,2-二甲基-2-丁烯-1-基、1,3-二甲基-2-丁烯-1-基、2,2-二甲基-2-丁烯-1-基、3,3-二甲基-2-丁烯-1-基、1,1-二甲基-3-丁烯-1-基、1,2-二甲基-3-丁烯-1-基、1,3-二甲基-3-丁烯-1-基、2,2-二甲基-3-丁烯-1-基、3,3-二甲基-3-丁烯-1-基、1-戊烯-1-基、2-戊烯-1-基、3-戊烯-1-基、4-戊烯-1-基、1-戊烯-2-基、2-戊烯-2-基、3-戊烯-2-基、4-戊烯-2-基、1-戊烯-3-基、2-戊烯-3-基、1-戊烯-1-基、2-戊烯-1-基、3-戊烯-1-基、4-戊烯-1-基、1-戊烯-2-基、2-戊烯-2-基、3-戊烯-2-基、4-戊烯-2-基、1-戊烯-3-基、2-戊烯-3-基、1-甲基-1-戊烯-1-基、2-甲基-1-戊烯-1-基、3-甲基-1-戊烯-1-基、4-甲基-1-戊烯-1-基、1-甲基-2-戊烯-1-基、2-甲基-2-戊烯-1-基、3-甲基-2-戊烯-1-基、4-甲基-2-戊烯-1-基、1-甲基-3-戊烯-1-基、2-甲基-3-戊烯-1-基、3-甲基-3-戊烯-1-基、4-甲基-3-戊烯-1-基、1-甲基-4-戊烯-1-基、2-甲基-4-戊烯-1-基、3-甲基-4-戊烯-1-基、4-甲基-4-戊烯-1-基、1-甲基-1-戊烯-2-基、2-甲基-1-戊烯-2-基、3-甲基-1-戊烯-2-基、4-甲基-1-戊烯-2-基、1-甲基-2-戊烯-2-基、2-甲基-2-戊烯-2-基、3-甲基-2-戊烯-2-基、4-甲基-2-戊烯-2-基、1-甲基-3-戊烯-2-基、2-甲基-3-戊烯-2-

## 五、發明說明 ( 41 )

基、3-甲基-3-戊烯-2-基、4-甲基-3-戊烯-2-基、1-甲基-4-戊烯-2-基、2-甲基-4-戊烯-2-基、3-甲基-4-戊烯-2-基、4-甲基-4-戊烯-2-基、1-甲基-1-戊烯-3-基、2-甲基-1-戊烯-3-基、3-甲基-1-戊烯-3-基、4-甲基-1-戊烯-3-基、1-甲基-2-戊烯-3-基、2-甲基-2-戊烯-3-基、3-甲基-2-戊烯-3-基、4-甲基-2-戊烯-3-基、1-己烯-1-基、1-己烯-2-基、1-己烯-3-基、1-己烯-4-基、1-己烯-5-基、1-己烯-6-基、2-己烯-1-基、2-己烯-2-基、2-己烯-3-基、2-己烯-4-基、2-己烯-5-基、2-己烯-6-基、3-己烯-1-基、3-己烯-2-基及3-己烯-3-基等；以乙烯基、1-丙烯-1-基、2-丙烯-1-基、3-丙烯-1-基、1-丁烯-1-基、1-丁烯-2-基、1-丁烯-3-基、1-丁烯-4-基、2-丁烯-1-基、2-丁烯-2-基、1-甲基-1-丙烯-1-基、2-甲基-1-丙烯-1-基、1-甲基-2-丙烯-1-基、2-甲基-2-丙烯-1-基、1-甲基-1-丁烯-1-基、2-甲基-1-丁烯-1-基、3-甲基-1-丁烯-1-基、1-甲基-2-丁烯-1-基、2-甲基-2-丁烯-1-基、3-甲基-2-丁烯-1-基、1-甲基-3-丁烯-1-基、2-甲基-3-丁烯-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、1-乙基-1-丁烯-1-基、2-乙基-1-丁烯-1-基、3-乙基-1-丁烯-1-基、1-乙基-2-丁烯-1-基、2-乙基-2-丁烯-1-基、3-乙基-2-丁烯-1-基、1-乙基-3-丁烯-1-基、2-乙基-3-丁烯-1-基、3-乙基-3-丁烯-1-基、1,1-二甲基-1-丁烯-1-基、1,2-二甲基-1-丁烯-1-基、1,3-二甲基-1-丁烯-1-基、2,2-二甲基-1-丁烯-1-基、3,3-二甲基-1-丁烯-1-基、1,1-二甲基-2-丁烯-1-基、1,2-二甲基-2-丁烯-1-基、1,3-

## 五、發明說明( 42 )

二甲基-2-丁烯-1-基、2,2-二甲基-2-丁烯-1-基、3,3-二甲基-2-丁烯-1-基、1,1-二甲基-3-丁烯-1-基、1,2-二甲基-3-丁烯-1-基、1,3-二甲基-3-丁烯-1-基、2,2-二甲基-3-丁烯-1-基、3,3-二甲基-3-丁烯-1-基為較佳；以乙烯基、1-丙烯-1-基、2-丙烯-1-基、3-丙烯-1-基、1-丁烯-1-基、1-丁烯-2-基、1-丁烯-3-基、1-丁烯-4-基、2-丁烯-1-基、2-丁烯-2-基、1-甲基-1-丙烯-1-基、2-甲基-1-丙烯-1-基、1-甲基-2-丙烯-1-基、2-甲基-2-丙烯-1-基、1-甲基-1-丁烯-1-基、2-甲基-1-丁烯-1-基、3-甲基-1-丁烯-1-基、1-甲基-2-丁烯-1-基、2-甲基-2-丁烯-1-基、3-甲基-2-丁烯-1-基、1-甲基-3-丁烯-1-基、2-甲基-3-丁烯-1-基及3-甲基-3-丁烯-1-基為更佳；以乙烯基、1-丙烯-1-基、2-丙烯-1-基、3-丙烯-1-基、1-丁烯-1-基、1-丁烯-2-基、1-丁烯-3-基、1-丁烯-4-基、2-丁烯-1-基及2-丁烯-2-基為最佳。

在本說明書中，所謂「C<sub>2-6</sub>炔基」意指碳數為2~6之直鏈或分枝鏈狀炔基，亦即碳數為2以上之上述「C<sub>1-6</sub>烷基」中具有叁鍵之取代基。具體而言，例如為乙炔基、1-丙炔-1-基、2-丙炔-1-基、3-丙炔-1-基、1-丁炔-1-基、1-丁炔-2-基、1-丁炔-3-基、1-丁炔-4-基、2-丁炔-1-基、2-丁炔-2-基、1-甲基-1-丙炔-1-基、2-甲基-1-丙炔-1-基、1-甲基-2-丙炔-1-基、2-甲基-2-丙炔-1-基、1-甲基-1-丁炔-1-基、2-甲基-1-丁炔-1-基、3-甲基-1-丁炔-1-基、1-甲基-2-丁炔-1-基、2-甲基-2-丁炔-1-基、3-甲基-2-丁炔-1-基、1-甲基-3-丁炔-1-基、2-甲基-3-丁炔-1-基、3-甲基-

## 五、發明說明 ( 43 )

3-丁炔-1-基、1-乙基-1-丁炔-1-基、2-乙基-1-丁炔-1-基、3-乙基-1-丁炔-1-基、1-乙基-2-丁炔-1-基、2-乙基-2-丁炔-1-基、3-乙基-2-丁炔-1-基、1-乙基-3-丁炔-1-基、2-乙基-3-丁炔-1-基、3-乙基-3-丁炔-1-基、1,1-二甲基-1-丁炔-1-基、1,2-二甲基-1-丁炔-1-基、1,3-二甲基-1-丁炔-1-基、2,2-二甲基-1-丁炔-1-基、3,3-二甲基-1-丁炔-1-基、1,1-二甲基-2-丁炔-1-基、1,2-二甲基-2-丁炔-1-基、1,3-二甲基-2-丁炔-1-基、2,2-二甲基-2-丁炔-1-基、3,3-二甲基-2-丁炔-1-基、1,1-二甲基-3-丁炔-1-基、1,2-二甲基-3-丁炔-1-基、1,3-二甲基-3-丁炔-1-基、2,2-二甲基-3-丁炔-1-基、3,3-二甲基-3-丁炔-1-基、1-戊炔-1-基、2-戊炔-1-基、3-戊炔-1-基、4-戊炔-1-基、1-戊炔-2-基、2-戊炔-2-基、3-戊炔-2-基、4-戊炔-2-基、1-戊炔-3-基、2-戊炔-3-基、1-戊炔-1-基、2-戊炔-1-基、3-戊炔-1-基、4-戊炔-1-基、1-戊炔-2-基、2-戊炔-2-基、3-戊炔-2-基、4-戊炔-2-基、1-戊炔-3-基、2-戊炔-3-基、1-甲基-1-戊炔-1-基、2-甲基-1-戊炔-1-基、3-甲基-1-戊炔-1-基、4-甲基-1-戊炔-1-基、1-甲基-2-戊炔-1-基、2-甲基-2-戊炔-1-基、3-甲基-2-戊炔-1-基、4-甲基-2-戊炔-1-基、1-甲基-3-戊炔-1-基、2-甲基-3-戊炔-1-基、3-甲基-3-戊炔-1-基、4-甲基-3-戊炔-1-基、1-甲基-4-戊炔-1-基、2-甲基-4-戊炔-1-基、3-甲基-4-戊炔-1-基、4-甲基-4-戊炔-1-基、1-甲基-1-戊炔-2-基、2-甲基-1-戊炔-2-基、3-甲基-1-戊炔-2-基、4-甲基-1-戊炔-2-基、1-甲基-2-戊炔-2-

## 五、發明說明 ( 44 )

基、2-甲基-2-戊炔-2-基、3-甲基-2-戊炔-2-基、4-甲基-2-戊炔-2-基、1-甲基-3-戊炔-2-基、2-甲基-3-戊炔-2-基、3-甲基-3-戊炔-2-基、4-甲基-3-戊炔-2-基、1-甲基-4-戊炔-2-基、2-甲基-4-戊炔-2-基、3-甲基-4-戊炔-2-基、4-甲基-4-戊炔-2-基、1-甲基-1-戊炔-3-基、2-甲基-1-戊炔-3-基、3-甲基-1-戊炔-3-基、4-甲基-1-戊炔-3-基、1-甲基-2-戊炔-3-基、2-甲基-2-戊炔-3-基、3-甲基-2-戊炔-3-基、4-甲基-2-戊炔-3-基、1-己炔-1-基、1-己炔-2-基、1-己炔-3-基、1-己炔-4-基、1-己炔-5-基、1-己炔-6-基、2-己炔-1-基、2-己炔-2-基、2-己炔-3-基、2-己炔-4-基、2-己炔-5-基、2-己炔-6-基、3-己炔-1-基、3-己炔-2-基及3-己炔-3-基等；以乙炔基、1-丙炔-1-基、2-丙炔-1-基、3-丙炔-1-基、1-丁炔-1-基、1-丁炔-2-基、1-丁炔-3-基、1-丁炔-4-基、2-丁炔-1-基、2-丁炔-2-基、1-甲基-1-丙炔-1-基、2-甲基-1-丙炔-1-基、1-甲基-2-丙炔-1-基、2-甲基-2-丙炔-1-基、1-甲基-1-丁炔-1-基、2-甲基-1-丁炔-1-基、3-甲基-1-丁炔-1-基、1-甲基-2-丁炔-1-基、2-甲基-2-丁炔-1-基、3-甲基-2-丁炔-1-基、1-甲基-3-丁炔-1-基、2-甲基-3-丁炔-1-基、3-甲基-3-丁炔-1-基、1-乙基-1-丁炔-1-基、2-乙基-1-丁炔-1-基、3-乙基-1-丁炔-1-基、1-乙基-2-丁炔-1-基、2-乙基-2-丁炔-1-基、3-乙基-2-丁炔-1-基、1-乙基-3-丁炔-1-基、2-乙基-3-丁炔-1-基、3-乙基-3-丁炔-1-基、1,1-二甲基-1-丁炔-1-基、1,2-二甲基-1-丁炔-1-基、1,3-二甲基-1-丁炔-1-

## 五、發明說明 ( 45 )

基、2,2-二甲基-1-丁炔-1-基、3,3-二甲基-1-丁炔-1-基、1,1-二甲基-2-丁炔-1-基、1,2-二甲基-2-丁炔-1-基、1,3-二甲基-2-丁炔-1-基、2,2-二甲基-2-丁炔-1-基、3,3-二甲基-2-丁炔-1-基、1,1-二甲基-3-丁炔-1-基、1,2-二甲基-3-丁炔-1-基、1,3-二甲基-3-丁炔-1-基、2,2-二甲基-3-丁炔-1-基、3,3-二甲基-3-丁炔-1-基為較佳；以乙炔基、1-丙炔-1-基、2-丙炔-1-基、3-丙炔-1-基、1-丁炔-1-基、1-丁炔-2-基、1-丁炔-3-基、1-丁炔-4-基、2-丁炔-1-基、2-丁炔-2-基、1-甲基-1-丙炔-1-基、2-甲基-1-丙炔-1-基、1-甲基-2-丙炔-1-基、2-甲基-2-丙炔-1-基、1-甲基-1-丁炔-1-基、2-甲基-1-丁炔-1-基、3-甲基-1-丁炔-1-基、1-甲基-2-丁炔-1-基、2-甲基-2-丁炔-1-基、3-甲基-2-丁炔-1-基、1-甲基-3-丁炔-1-基、2-甲基-3-丁炔-1-基及3-甲基-3-丁炔-1-基為更佳；以乙炔基、1-丙炔-1-基、2-丙炔-1-基、3-丙炔-1-基、1-丁炔-1-基、1-丁炔-2-基、1-丁炔-3-基、1-丁炔-4-基、2-丁炔-1-基及2-丁炔-2-基為特佳；以乙炔基、1-丙炔-1-基、2-丙炔-1-基及3-丙炔-1-基為最佳。

在本說明書中，所謂「 $C_{3-8}$ 環烷基」意指碳數3~8之環狀烷基，具體而言，例如為環丙基、環丁基、環戊基及環己基。以環丙基為較佳。

在本說明書中，所謂「 $C_{3-8}$ 環烯基」意指碳數3~8之環狀烯基，具體而言，例如為環戊烯基及環己烯基。

在本說明書中，所謂「 $C_{3-8}$ 環炔基」意指碳數3~8之環狀

## 五、發明說明 ( 46 )

炔基，具體而言，例如為環己炔基。

在本說明書中，所謂「 $C_{3-8}$ 環烷氧基」意指上述 $C_{3-8}$ 環烷基之終端結合有氧原子者，具體而言，例如為環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基及環己氧基。

在本說明書中，所謂「 $C_{3-8}$ 脂環族烴基」意指碳數3~8之環狀烴基，亦即上述「 $C_{3-8}$ 環烷基」、「 $C_{3-8}$ 環烯基」及「 $C_{3-8}$ 環炔基」所界定之取代基。以環丙基為較佳。

在本說明書中，所謂「 $C_{1-6}$ 烷氧基」意指上述「 $C_{1-6}$ 烷基」結合在氧原子上之取代基，具體而言，例如為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、第二戊氧基、第三戊氧基、新戊氧基、1-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、1,1-二甲基丙氧基、1,2-二甲基丙氧基、正己氧基、異己氧基、1-甲基戊氧基、2-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、1,1-二甲基丁氧基、1,2-二甲基丁氧基、2,2-二甲基丁氧基、1,3-二甲基丁氧基、2,3-二甲基丁氧基、3,3-二甲基丁氧基、1-乙基丁氧基、2-乙基丁氧基、1,1,2-三甲基丙氧基、1,2,2-三甲基丙氧基、1-乙基-1-甲基丙氧基及1-乙基-2-甲基丙氧基等；以甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、第二戊氧基、第三戊氧基、新戊氧基、1-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、1,1-二甲基丙氧基、1,2-二甲基丙氧基、正己氧基及異己氧基等為較佳；以甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧

## 五、發明說明 ( 47 )

基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、第二戊氧基、第三戊氧基、新戊氧基、1-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、1,1-二甲基丙氧基及1,2-二甲基丙氧基為更佳；以甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基為特佳；以及以甲氧基、乙氧基、正丙氧基及異丙氧基為最佳。

在說明書中，所謂「 $C_{2-7}$  鹵基」意指在上述「 $C_{1-6}$  烷基」、「 $C_{1-6}$  烯基」及「 $C_{1-6}$  炔基」之終端結合有羰基之取代基，具體而言，例如為乙鹵基、丙鹵基、丁鹵基、異丁鹵基、戊鹵基、異戊鹵基、特戊鹵基、己鹵基、辛鹵基、丙烯鹵基、甲基丙烯鹵基、巴豆鹵基及苄鹵基等。以乙鹵基、丙鹵基、丁鹵基、異丁鹵基、戊鹵基、異戊鹵基、特戊鹵基、己鹵基、辛鹵基、丙烯鹵基、甲基丙烯鹵基、巴豆鹵基及苄鹵基為較佳；以乙鹵基、丙鹵基、丁鹵基、異丁鹵基、戊鹵基、異戊鹵基、特戊鹵基、己鹵基、辛鹵基及苄鹵基為更佳；以乙鹵基、丙鹵基、丁鹵基、異丁鹵基及苄鹵基為特佳；以及以乙鹵基、丙鹵基及苄鹵基為最佳。

在本說明書中，所謂「 $C_{2-7}$  烷氧羰基」意指與上述「 $C_{1-6}$  烷氧基」結合之羰基，具體而言例如為甲氧羰基、乙氧羰基、正-丙氧羰基、異丙氧羰基、第二丙氧羰基、正丁氧羰基、異丁氧羰基、1,2-二甲基丙氧羰基及2-乙基丙氧羰基等。

在本說明書中，所謂「正-」(n-)意指常態型或1級取代





## 五、發明說明 ( 49 )

環、呋啞環、啡啉環、啡吡環、呋二唑環、苯并咪唑環、吡咯并吡啞環、吡咯并噻啞環及吡啞并噻啞環含氮芳香族雜環；噻吩環及苯并噻吩環等含硫芳香族雜環；呋喃環、吡喃環、環戊基并吡喃環、苯并呋喃環及異苯并呋喃環等含氧芳香族雜環基；噻唑環、噻二唑環、異噻唑環、苯并呋唑環、苯并噻唑環、苯并噻二唑環、啡噻吡環、異呋唑環、呋咕環、啡呋吡環、吡唑并呋唑環、咪唑并噻唑環、噻吩并呋喃環、呋喃并吡咯環、吡啞并呋吡環、呋喃并吡啞環、呋喃并噻啞環、噻吩并噻啞環及呋唑環等含有從氮原子、硫原子及氧原子中選出之2個以上之雜原子之芳香族雜環基。該「5至14員芳香族雜環基」以吡啞環、吡啞酮環、噻啞環、咪唑環、吡啞環、喹啉環、異喹啉環、喹吡環、酞吡環、萘啞環、噻唑啉環、呋啉環、吡啞環、啡啞環、噻吩環、苯并噻吩環、呋喃環、吡喃環、苯并呋喃環、噻唑環、苯并噻唑環、啡噻吡環、吡咯并噻啞環、吡咯并吡啞環及噻吩并噻啞環等為較佳；以吡啞環、噻吩環、苯并噻吩環、噻唑環、苯并噻唑環、喹啉環、噻唑啉環、呋啉環、吡咯并噻啞環、噻啞環、吡咯并吡啞環及噻吩并噻啞環等為更佳。

在本說明書中，所謂「5至14員非芳香族雜環基」意指構成環式基之環之原子數為5至14，且構成該環式基之環之原子包含1個以上氮原子、硫原子及氧原子等雜原子之非芳香族環式基。具體而言，例如為吡咯啞基、吡咯啉基、六氮吡啞基、六氮吡吡基、N-甲基六氮吡吡基、咪唑啉基、吡

## 五、發明說明 ( 50 )

唑啉基、咪唑啉基、嗎福啉基、四氫吡喃基、吡丁啉基、氧雜環丁烷基、氧硫雜環戊烷基、吡啉酮環、2-吡咯啉酮環、環亞乙基脲、1,3-二氧戊環基、1,3-二噁烷環、1,4-二噁烷環、酞醯亞胺環及琥珀醯亞胺環等非芳香族雜環基。該「5至14員非芳香族雜環基」以吡咯啉基、六氫吡啉基及嗎福啉基等為較佳；以吡咯啉基、六氫吡啉基、嗎福啉基及吡咯環為更佳。

在本說明書中，所謂「5至14員雜環基」意指構成環式基之環之原子數為5至14，且構成該環式基之環之原子包含1個以上氮原子、硫原子及氧原子等雜原子之芳香族或非芳香族環式基，其中前者為「5至14員芳香族雜環基」，後者為「5至14員非芳香族雜環基」。因此，「5至14員雜環基」之具體例，例如為上述「5至14員芳香族雜環基」之具體例以及上述「5至14員非芳香族雜環基」之具體例。

該「5至14員雜環基」例如以吡咯啉基、六氫吡啉基、嗎福啉基、吡咯環、吡啉環、吡啉酮環、噻啉環、咪唑環、吡啶環、喹啉環、異喹啉環、喹啉環、酞啉環、萘啉環、喹啉環、吡啶環、菲啉環、噻吩環、苯并噻吩環、呋喃環、吡喃環、苯并呋喃環、噻唑環、苯并噻唑環、啡噻啉環及噻啉酮環為較佳；以吡咯啉基、六氫吡啉基、嗎福啉基、吡咯環、吡啉環、噻吩環、苯并噻吩環、噻唑環、苯并噻唑環、喹啉環、喹啉環、吡啶環及噻啉酮環為更佳；以噻唑環、喹啉環、喹啉環、吡啶環及噻啉酮環為特佳。

## 五、發明說明 ( 51 )

在本說明書中，所謂「6至14員芳香族雜環基」意指上述「5至14員芳香族雜環基」所定義之取代基之中，構成環式基之環之原子數為6至14之取代基。具體而言，例如為吡啶環、吡啶酮環、嘧啶環、吡咯環、喹啉環、異喹啉環、喹吖啶環、酞吖啶環、萘啶環、喹啉環、吡啶環、吡啶環、苯并噻吩環、苯并呋喃環、噻唑環、苯并噻唑環及啡噻吖啶環等。

在本說明書中，所謂「6至14員雜環基」意指上述「5至14員雜環基」所定義之取代基之中，構成環式基之環之原子數為6至14之取代基。具體而言，例如為六氫吡啶基、六氫吡嗪基、N-甲基六氫吡嗪基、嗎福啉基、四氫吡喃基、1,4-二噁烷環及酞醯亞胺環等。

在本說明書中，所謂「 $C_{6-14}$ 芳基 $C_{1-6}$ 烷基(=芳烷基)」意指上述「 $C_{1-6}$ 烷基」中，可被取代之部份被上述「 $C_{6-14}$ 芳基」取代之基，具體而言，例如為苄基、苯乙基、3-苯丙基、4-苯丁基、5-苯戊基、6-苯己基、1-萘甲基、2-萘甲基、1-萘乙基、2-萘乙基、1-萘丙基及2-萘丙基等。以苄基、苯乙基、3-苯丙基、4-苯丁基、5-苯戊基、6-苯己基、1-萘甲基、2-萘甲基、1-萘乙基、2-萘乙基、1-萘丙基及2-萘丙基為較佳；以苄基、苯乙基、3-苯丙基、4-苯丁基、5-苯戊基、6-苯己基、1-萘甲基及2-萘甲基為更佳；以苄基、苯乙基、3-苯丙基及4-苯丁基為特佳；以苄基及苯乙基為最佳。

在本說明書中，所謂「5至14員雜環基 $C_{1-6}$ 烷基」意指上

## 五、發明說明( 52 )

述「C<sub>1-6</sub>烷基」中，可被取代之部份被上述「5至14員雜環基」取代之基，具體而言，例如為2-吡啶甲基、3-吡啶甲基及2-噻啉甲基等。

在本說明書中，做為「脫離基」者，只要為有機合成上已知為脫離基之基，將無特殊之限制，具體而言，例如為氯原子、溴原子及碘原子等鹵素原子，甲硫基、乙硫基及丙硫基等烷硫基，苯硫基、甲苯硫基及2-吡啶硫基等芳硫基，甲磺醯氧基、三氟甲磺醯氧基、乙磺醯氧基及丙磺醯氧基等烷磺醯氧基，苯磺醯氧基及對甲苯磺醯氧基等芳磺醯氧基，乙醯氧基及三氟乙醯氧基等烷醯氧基，甲氧基、乙氧基及丙氧基等烷氧基，甲胺基、乙胺基、丙胺基及丁胺基等烷胺基，二甲胺基、二乙胺基、二丙胺基、甲基乙胺、乙基丙胺及甲基丙胺等二烷胺基，二苯氧磷醯氧基等經取代磷醯氧基等；以氯原子、溴原子及碘原子等鹵素原子以及三氟甲磺醯氧基等為較佳。

在本說明書中，所謂「可有取代基」意指「在可被取代之部位上，可具有以任意方式組合之1或複數個取代基」，該取代基，具體而言例如為(1)鹵素原子，(2)羥基，(3)硫醇基，(4)硝基，(5)腈基，(6)酮基，(7)疊氮基，(8)脒基，(9)胼基，(10)異氰基，(11)氰酸酯基，(12)異氰酸酯基，(13)硫氰酸酯基，(14)異硫氰酸酯基，(15)亞硝基，(16)胺甲醯基(脒基)，(17)甲醯基，(18)C<sub>1-6</sub>醯亞胺基，(19)各可被鹵素化或羥基化之C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>3-6</sub>環烯基、C<sub>3-6</sub>環炔基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、

## 五、發明說明 ( 53 )

$C_{2-6}$  烯氧基、 $C_{2-6}$  炔氧基、 $C_{3-6}$  環烷氧基、 $C_{1-6}$  烷硫基、 $C_{2-6}$  烯硫基、 $C_{2-6}$  炔硫基、 $C_{3-6}$  環烷硫基或  $C_{1-6}$  伸烷二氧基，  
 (20)  $C_{6-14}$  芳基，(21) 5 至 14 員雜環基，(22) 羧基，(23) 三氟  
 甲基，(24)  $C_{6-14}$  芳基  $C_{1-6}$  烷基，(25) 5 至 14 員雜環基  $C_{1-6}$  烷  
 基或 (26) 式  $-V^{XX1}-V^{XX2}-V^{XX3}-V^{XX4}$  (式中， $V^{XX1}$ ， $V^{XX2}$  及  
 $V^{XX3}$  各獨立為 1) 單鍵、2) 氧原子、3) 硫原子、4) 式  $-\text{CO}-$ 、5)  
 式  $-\text{SO}-$ 、6) 式  $-\text{SO}_2-$ 、7) 式  $-\text{NR}^{XX1}-$ 、8) 式  $-\text{CONR}^{XX1}-$ 、9)  
 式  $-\text{NR}^{XX21}\text{CO}-$ 、10) 式  $-\text{SO}_2\text{NR}^{XX1}-$ 、11) 式  $-\text{NR}^{XX1}\text{SO}_2-$ 、12)  
 式  $-\text{O}-\text{CO}-$ 、13) 式  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、14) 式  $-\text{NR}^{XX1}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、15) 式  
 $-\text{NR}^{XX1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{XX2}-$ 、16) 式  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{XX1}-$ 、17) 式  $-\text{O}-$   
 $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、18)  $C_{1-6}$  伸烷基、19)  $C_{2-6}$  烯基、20)  $C_{1-6}$  炔基、  
 21)  $C_{3-8}$  脂環族烴基、22)  $C_{6-14}$  芳基、23) 5 至 14 員雜環族基或  
 24) 5 至 14 員芳香族雜環基；以及  $V^{XX4}$ ， $R^{XX1}$  及  $R^{XX2}$  各獨立  
 為 1) 氫原子、2)  $C_{1-6}$  烷基、3)  $C_{2-6}$  烯基、4)  $C_{1-6}$  炔基、  
 5)  $C_{3-8}$  脂環族烴基、6)  $C_{6-14}$  芳基、7) 5 至 14 員雜環基、8) 5  
 至 14 員芳香族雜環基或 9)  $C_{1-6}$  烷氧基)。

因此，所謂「可有取代基」意指可被下列等取代基取  
 代：羥基，硫醇基，硝基，嗎福啉基，硫代嗎福啉基，氟  
 原子、氯原子、溴原子及碘原子等鹵素原子，腈基，疊氮  
 基，甲醯基，甲基、乙基、丙基、異丙基及丁基等烷基，  
 乙烯基、烯丙基(allyl)、丙烯基(propenyl)等烯基，乙炔  
 基、丁炔基及丙炔基等炔基，對應於低碳烷基之甲氧基、  
 乙氧基、丙氧基及丁氧基等烷氧基，氟甲基、二氟甲基、  
 三氟甲基及氟乙基等鹵代烷基，羥甲基、羥乙基及羥丙基

## 五、發明說明 ( 54 )

等羥烷基，脲基，甲鹽亞胺基，乙鹽亞胺基，胺甲鹽基，硫代胺甲鹽基，胺甲鹽甲基及胺甲鹽乙基等胺甲鹽烷基，甲基胺甲鹽基及二甲基胺甲鹽基等烷基胺甲鹽基，脲基，乙鹽基等烷鹽基，胺基，甲胺基、乙胺基及異丙胺基等烷胺基，二甲胺基、甲基乙胺基及二乙胺基等二烷胺基，胺甲基、胺乙基及胺丙基等胺烷基，羧基，甲氧羰基、乙氧羰基及丙氧羰基等烷氧羰基，甲氧羰甲基、乙氧羰甲基、丙氧羰甲基、甲氧羰乙基、乙氧羰乙基及丙氧羰乙基等烷氧羰烷基，甲氧甲基、甲氧乙基、乙氧甲基及乙氧乙基等烷氧烷基，甲硫甲基、甲硫乙基、乙硫甲基及乙硫乙基等烷硫烷基，胺甲基胺甲基及胺乙基胺甲基等胺烷基胺烷基，甲羧氧基、乙羧氧基及異丙羧氧基等烷羧氧基，羥甲基，苄氧基乙氧乙基等芳烷氧基烷氧烷基，羥乙氧甲基及羥乙氧乙基等羥烷氧烷基，苄氧甲基、苄氧乙基及苄氧丙基等芳烷氧烷基，三甲基銨基、甲基乙基甲基銨基及三乙銨基等第四級銨基，環丙基、環丁基、環戊基及環己基等環烷基，環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基及環己烯基等環烯基，苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基及吡咯基等芳基，甲硫基、乙硫基、丙硫基及丁硫基等烷硫基，苯硫基、吡啶硫基、噻吩硫基、呋喃硫基及吡咯硫基等芳硫基，苄基、三苯甲基及二甲氧三苯甲基等芳基低碳烷基，磺鹽基，甲磺鹽基及對甲苯磺鹽基等經取代磺鹽基，苄鹽基等芳鹽基，氟苯基及溴苯基等鹵代芳基，以及亞甲二氧基等氧烷氧基。





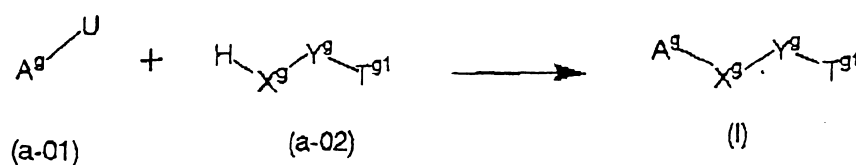
## 五、發明說明 ( 56 )

該雜原子與X或T<sup>g1</sup>等取代基鍵結之情況當然亦被包含在本發明中。

接下來敘述本發明化合物之製造方法。關於通式(I)或(II)所示之本發明化合物之製造方法，各種方法曾被考量，雖然可以使用通常的有機合成手段合成，但以例如藉由下文所示之方法製造為代表。

[代表的製造方法]

[製造方法1]



式中，U意指脫離基。其他各記號意味與上述定義相同之意義。脫離基，例如可為鹵素原子及三氟甲磺醯基等。反應所使用之溶媒雖無特殊限定，但期望為不易與原料物質反應者，例如1-甲基吡咯啶酮、二甲基甲醯胺及氯苯等。可以添加有機鹼或無機鹼以做為鹼。反應時間為10分鐘至30小時。反應溫度為室溫至加熱回流溫度。

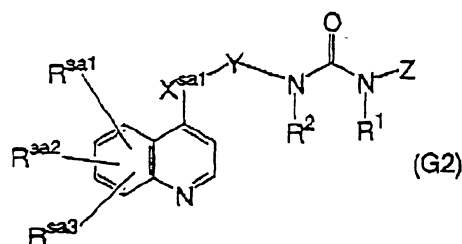
以下在代表性製造方法之各式中，Z，R<sup>300</sup>，R<sup>301</sup>，W，W<sup>11</sup>，R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>及Y具有與上述定義相同之意義；X<sup>sa1</sup>為氧原子或硫原子；R<sup>sa4</sup>具有與上文定義之R<sup>2</sup>相同之意義；R<sup>sa5</sup>為可有取代基之C<sub>1-6</sub>烷基或可有取代基之C<sub>1-6</sub>芳基；化合物(a-6)為化合物(a-61)或化合物(a-62)；R<sup>sa70</sup>為可有取代基之C<sub>1-6</sub>烷基；G<sub>1</sub>為可有取代基之氮原子或氧原子；U為脫離

## 五、發明說明 ( 57 )

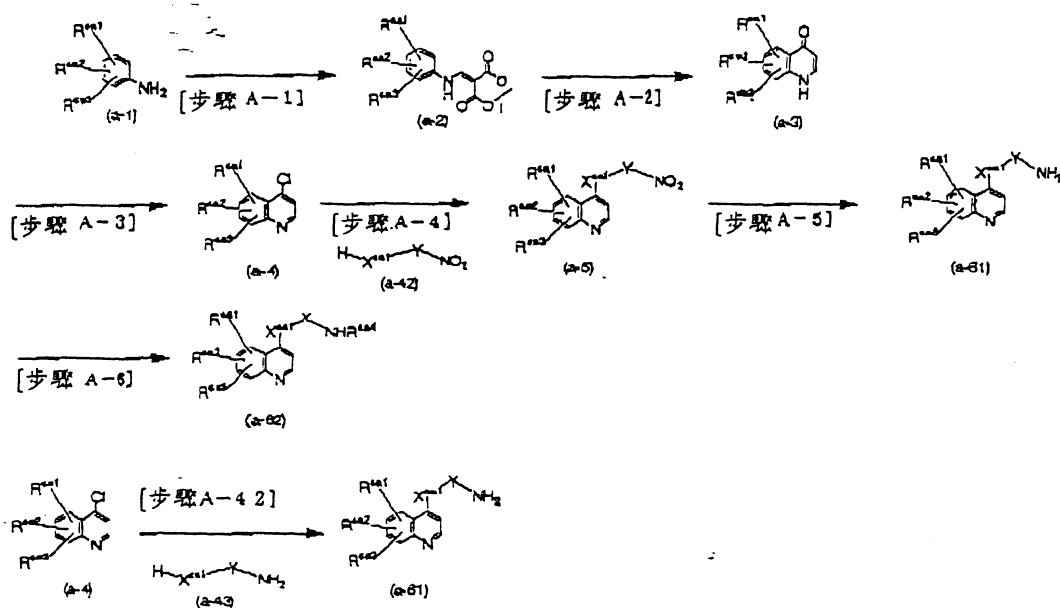
基； $n$ 及 $s$ 各為0至6之整數； $R^{sa90}$ 為硝基或胺基； $R^{sa82}$ 為第三丁氧羰基及苄基等胺基之保護基； $R^{sa1}$ ， $R^{sa2}$ ， $R^{sa3}$ ， $R^{sa50}$ ， $R^{sa60}$ ， $R^{sa71}$ 及 $R^{sa80}$ 各獨立為從上述(3)記載之「可具有環A之取代基」中選出之取代基。

[製造方法2-1]

下式表示之化合物(G2)：

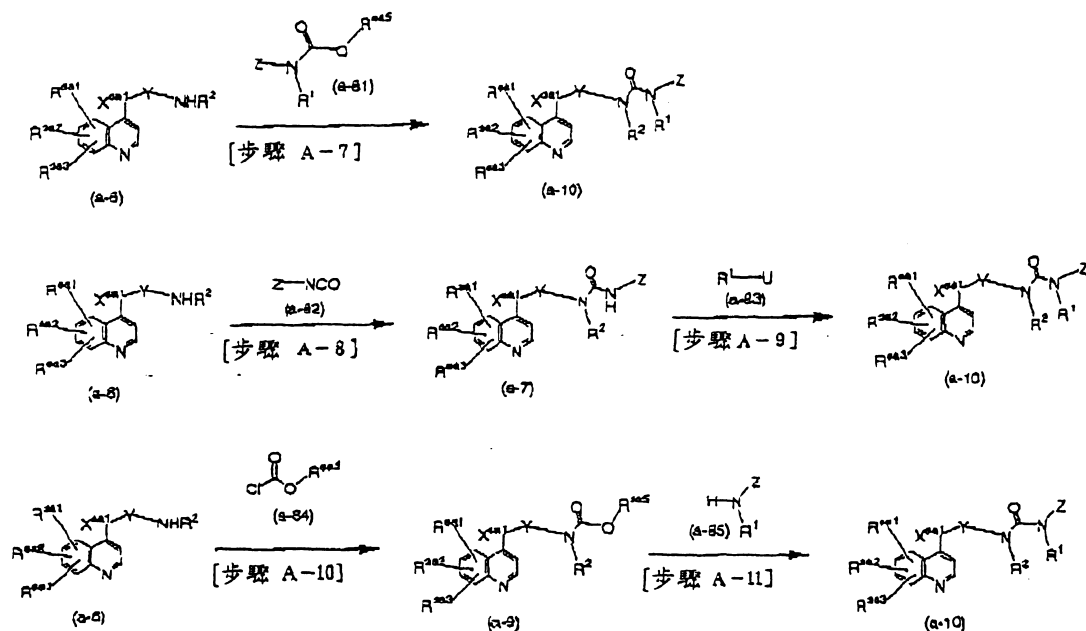


(各式中之記號具有與上述定義相同之意義)之代表性製造方法：



## 五、發明說明 ( 58 )

(各式中之記號具有與上述定義相同之意義)。



(各式中之記號具有與上述定義相同之意義)。

### <步驟 A-1> ≤ 步驟 A-2>

為從苯胺衍生物(a-1)製造喹啉酮衍生物(a-3)之環化反應之步驟。使用Tetrahedron 53, 1743 (1997)等所報告之一般方法合成。

### <步驟 A-1>

具體而言，具有期望取代基之苯胺衍生物(a-1)與原甲酸三甲酯或原甲酸三乙酯等原甲酸酯衍生物及麥爾多拉母酸在乙醇等醇類中反應，可以得到化合物(a-2)。反應溫度為室溫至加熱回流溫度，反應時間為10分鐘至30小時。

### <步驟 A-2>

## 五、發明說明 ( 59 )

繼而，藉由將化合物(a-2)在苯醚及聯苯等混合溶媒或Dawtherm A中加熱而得到化合物(a-3)。反應溫度為40℃至加熱回流溫度，以及反應時間為10分鐘至30小時。

## &lt;步驟A-3&gt;

為氯化步驟。藉由將化合物(a-3)與氧氯化磷及亞硫醯氯等氯化劑反應而得到化合物(a-4)。反應溶媒可以使用氧氯化磷、亞硫醯氯、苯及甲苯等。反應溫度為室溫至加熱回流溫度，以及反應時間為10分鐘至30小時。

## &lt;步驟A-4&gt;

為使化合物(a-4)與化合物(a-42)反應，得到硝基體化合物(a-5)之步驟。反應溶媒可以使用1-甲基吡咯啉酮、二甲基甲醯胺、氯苯及2,6-二甲基吡啶。在該反應中，亦可以添加鹼，具體而言，可以使用二異丙基乙胺及2,6-二甲基吡啶等有機鹼或碳酸鉀等無機鹼。反應時間為10分鐘至30小時。反應溫度為室溫至加熱回流溫度。

## &lt;步驟A-42&gt;

為使化合物(a-4)與化合物(a-43)反應而得到胺基體化合物(a-61)之步驟。反應溶媒可以使用1-甲基吡咯啉酮及二甲基亞砷等。在反應中可以使用氫化鈉等鹼。反應時間為10分鐘至30小時。反應溫度為室溫至加熱回流溫度。

## &lt;步驟A-5&gt;

為使硝基體化合物(a-5)還原為胺基化合物(a-61)之步驟。可以在一般被用於從硝基體還原為胺基之反應所用之條件下進行。具體而言，例如藉由鐵-氯化銨、鐵-鹽酸或

## 五、發明說明 ( 60 )

鐵-乙酸等還原，以及藉由氫氧化鈹-氫氣而進行接觸還原等。反應溶媒例如為甲醇、乙醇、四氫呋喃及二甲基甲醯胺等。接觸還原在常壓或加壓下進行。反應時間為10分鐘至30小時。反應溫度為室溫至加熱回流溫度。

## &lt;步驟A-6&gt;

為將胺基體化合物(a-61)烷基化之步驟。使胺基體化合物(a-61)與醛衍生物或酮衍生物反應，形成亞胺後，藉由用氰基氫硼化鈉等還原劑還原，得到化合物(a-62)。

又，於鹼存在下，使胺基體化合物(a-61)與醯基氯衍生物或酸酐反應，繼而藉由用氫化鋰鋁等還原劑還原，可以得到化合物(a-62)。

## &lt;步驟A-7&gt;

為使胺基衍生物(a-61)或化合物(a-62)與胺甲酸酯衍生物(a-81)反應而得到脲衍生化合物(a-10)之步驟。反應溶媒可以使用氯仿、甲苯、乙腈、二甲基甲醯胺及二甲基亞砷等。反應時間為10分鐘至30小時。反應在冰冷至加熱回流溫度下進行。反應可以在氫化鈉，三乙胺及吡啶等有機鹼化合物，以及碳酸鉀及碳酸鈉等無機鹼下進行。

## &lt;步驟A-8&gt;

為使胺基衍生物(a-61)或化合物(a-62)與異氰酸酯衍生物(a-82)反應而得到化合物(a-7)之步驟。反應溶媒可以使用氯仿、甲苯、乙腈、二甲基甲醯胺及二甲基亞砷等。反應時間為10分鐘至30小時，反應在冰冷至加熱回流溫度下進行。反應可以在三乙胺及吡啶等有機鹼化合物以及碳酸鉀

## 五、發明說明 ( 61 )

及碳酸鈉等無機鹼下進行。

## &lt;步驟 A-9&gt;

為使化合物(a-7)與化合物(a-83)在吡啶等鹼存在下反應而得到脲衍生物(a-10)之步驟。反應溶媒可以使用二甲基亞砷、二甲基甲醯胺及四氫呋喃等，反應時間為10分鐘至30小時。反應溫度為0℃至加熱回流溫度。

## &lt;步驟 A-10&gt;

為使化合物(a-61)或化合物(a-62)與氯甲酸苯酯等胺甲酸酯化試藥(a-84)反應而得到胺甲酸酯衍生物(a-9)之步驟。在反應中，可以使用吡啶等鹼。反應溶媒可以使用二甲基亞砷、二甲基甲醯胺及四氫呋喃等，反應時間為10分鐘至30小時。反應溫度為0℃至加熱回流溫度。

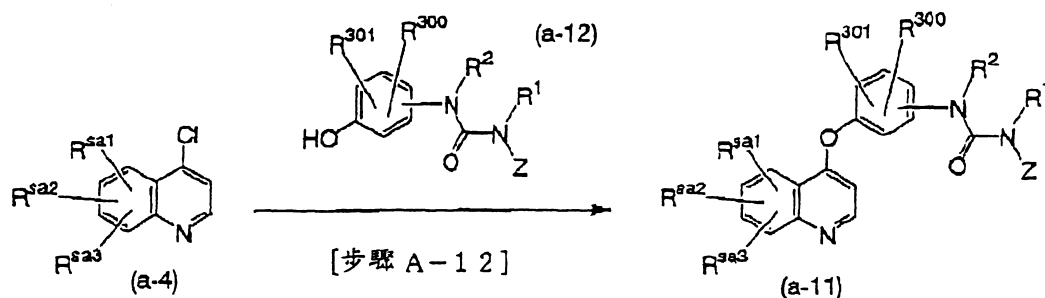
## &lt;步驟 A-11&gt;

本步驟為藉由使胺基甲酸酯衍生物(a-9)與胺基衍生物(a-85)作用而得到脲衍生物化合物(a-10)之步驟。在該反應中，可以使用三乙胺等鹼。反應溶媒可以使用二甲基亞砷及二甲基甲醯胺等溶媒，反應時間為10分鐘至30小時，以及反應溫度為室溫至加熱回流溫度。

## [製造方法 2-2]

化合物(a-10)之另一製造方法：

## 五、發明說明 ( 62 )



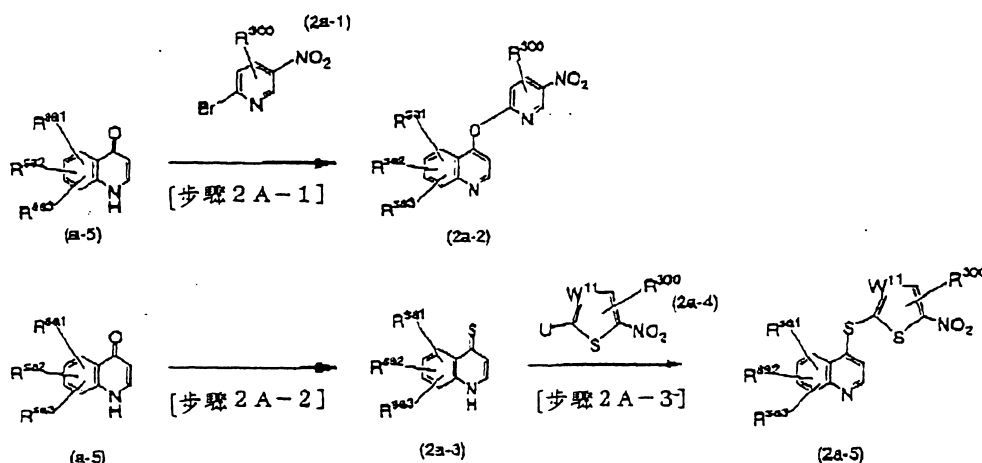
(各式中之記號具有與上述定義相同之意義)。

## &lt;步驟 A-12&gt;

本步驟為使以脲構造為部份構造之酚衍生物(a-12)作用於4-氯喹啉衍生物(a-4)，而用單步驟直接得到化合物(a-11)之步驟。可以使用1-甲基吡咯啉酮、二甲基甲醯胺及氯苯等做為反應溶媒。亦可以使用異丙基乙胺等有機鹼，或碳酸鉀及氫化鈉等無機鹼做為鹼。反應時間為10分鐘至30小時。反應溫度為室溫至加熱回流溫度。

## [製造方法2-3]

化合物(a-5)及化合物(a-61)之另一製造方法：



## 五、發明說明 ( 63 )

(各式中之記號具有與上述定義相同之意義)。

## &lt;步驟 2A-1&gt;

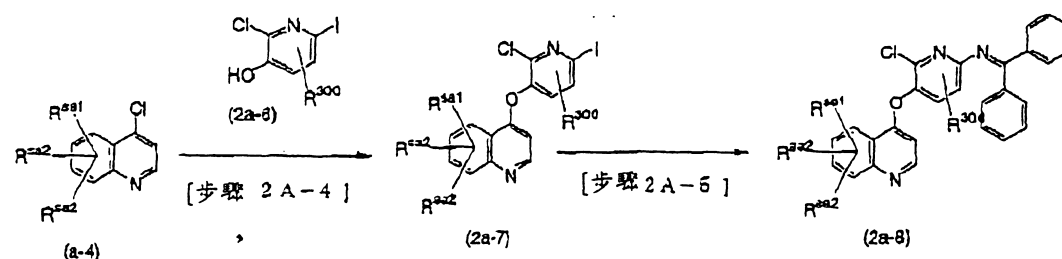
為使化合物(a-5)與吡啶衍生物(2a-1)反應，而得到化合物(2a-2)之步驟。在該反應中，可以使用碳酸鉀等鹼。反應溶媒可以使用二甲基甲醯胺等，反應時間為10分鐘至30小時。反應溫度為室溫至加熱回流溫度。

## &lt;步驟 2A-2&gt;

為使喹啉酮體(a-5)變換為硫替喹啉酮體(2a-3)之步驟。藉由使做為反應試藥之硫化鈉及五硫化磷等硫試藥作用於喹啉酮體(a-5)而得到硫替喹啉酮體。反應溶媒可以使用二甘醇二甲醚等。反應溫度為室溫至加熱回流溫度。反應時間為10分鐘至30小時。

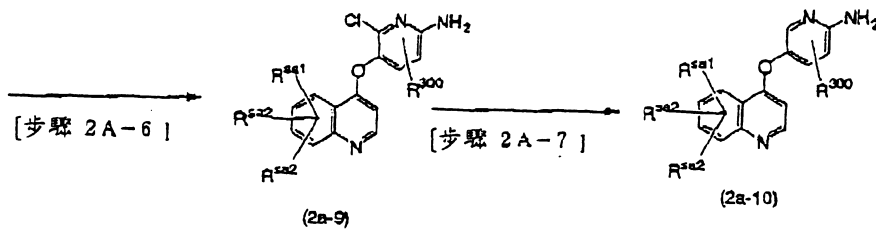
## &lt;步驟 2A-3&gt;

本步驟為使硫替喹啉酮體(2a-3)與化合物(2a-4)反應而得到化合物(2a-5)之步驟。反應溶媒可以使用二甲基甲醯胺等。反應溫度為室溫至加熱回流溫度。反應時間為10分鐘至30小時。可以使用吡啶等鹼。





## 五、發明說明 ( 64 )



(各式中之記號具有與上述定義相同之意義)。

## &lt;步驟 2A-4&gt;

本步驟為藉由化合物(a-4)與羥基吡啶衍生物(2a-6)反應而得到化合物(2a-7)之步驟。可以使用1-甲基吡咯啉酮、二甲基甲醯胺及氯苯等做為反應溶媒。亦可以使用異丙基乙胺等有機鹼，或碳酸鉀等無機鹼做為鹼。反應時間為10分鐘至30小時。反應溫度為室溫至加熱回流溫度。

## &lt;步驟 2A-5&gt;

為藉由化合物(2a-7)與亞胺衍生物之鈀偶合反應而得到化合物(2a-8)之反應。在該反應中，可以用甲苯等做為溶媒，用鈀衍生物例如(參(二亞苄基丙酮)二鈀(0))以及膦例如(2,2'-貳(聯苯膦)-1,1'-聯萆)做為觸媒，以及用第三丁氧化鉀等做為鹼基。反應溫度為50℃至加熱回流溫度。反應時間為約1小時至10小時。

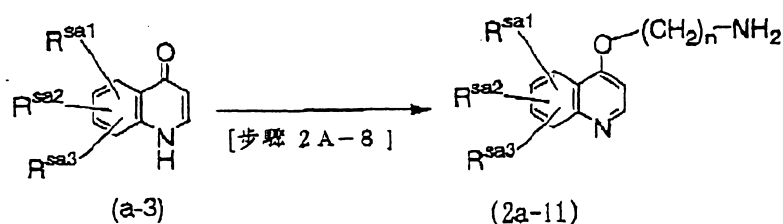
## &lt;步驟 2A-6&gt;

本步驟為從化合物(2a-8)得到胺基衍生物化合物(2a-9)之步驟。在該反應中，使用乙醇及水等，以及藉由鹽酸等酸作用。反應溫度為0℃至約100℃。反應時間為10分鐘至約10小時。

## 五、發明說明 ( 65 )

## &lt; 步驟 2A-7 &gt;

為將化合物(2a-9)脫氯而得到化合物(2a-10)之步驟。可以使用藉由鈹/碳-氫氣之接觸還原。反應溶媒例如為甲醇、乙醇及四氫呋喃等。接觸還原在常壓或加壓下進行。可以使用三乙胺等做為鹼。反應時間為10分鐘至30小時。反應溫度為室溫至加熱回流溫度。



(各式中之記號具有與上述定義相同之意義)。

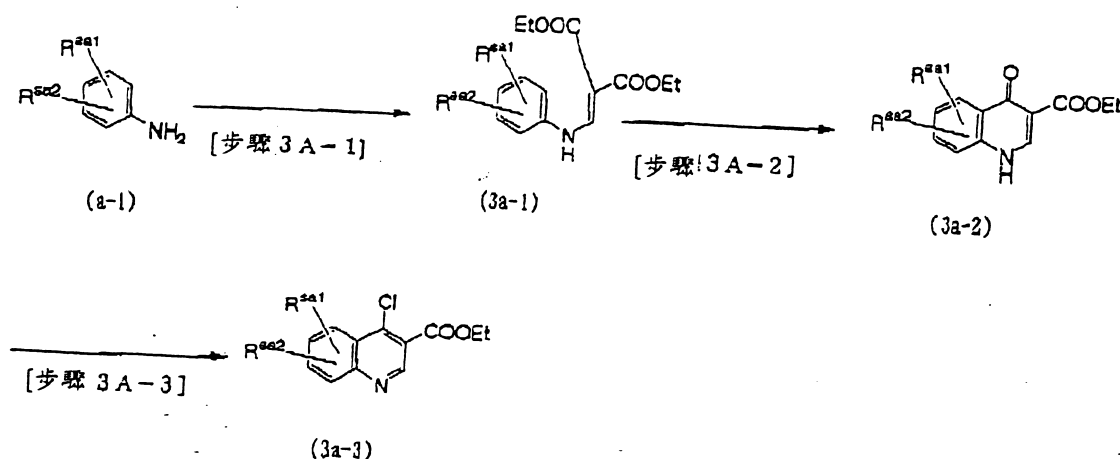
## &lt; 步驟 2A-8 &gt;

本步驟為將喹啉酮化合物(a-3)變換為4-氨基烷氧基喹啉體(2a-11)之反應。藉由化合物(a-3)與N-烷基酞醯亞胺衍生物反應，然後用胼水合物等進行脫保護，可以得到目的化合物(2a-11)。溶媒可以使用二甲基甲醯胺及四氫呋喃等。反應溫度為室溫至加熱回流溫度，反應時間為10分鐘至30小時。可以使用碳酸鉀等做為鹼。

## [製造方法 2-4]

化合物(a-4)之另一製造方法如下：

## 五、發明說明 ( 66 )



(各式中之記號具有與上述定義相同之意義)。

#### <步驟 3A-1>

為得到亞胺(3a-1)之步驟。藉由使乙氧基亞甲基丙二酸二乙酯作用於苯胺衍生物化合物(a-1)，而得到化合物(3a-1)。該反應在無溶媒下進行，反應溫度以 $100^{\circ}C$ 為宜，反應時間為30分鐘至數小時。

#### <步驟 3A-2>

本步驟為環化反應之步驟。將化合物(3a-1)在二苯醚-聯苯之混合溶媒中，藉由在約 $200^{\circ}C$ 至約 $260^{\circ}C$ 加熱進行環化反應，而得到目的化合物(3a-2)。反應時間為30分鐘至10小時。

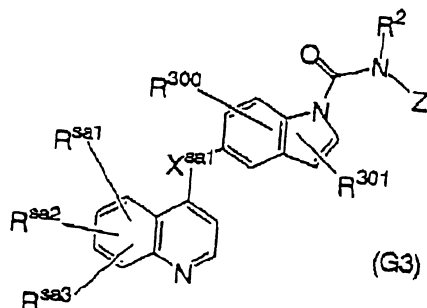
#### <步驟 3A-3>

本步驟為氯化步驟。藉由與<步驟 A-3>同樣的操作，可以從化合物(3a-2)得到氯化化合物(3a-3)。

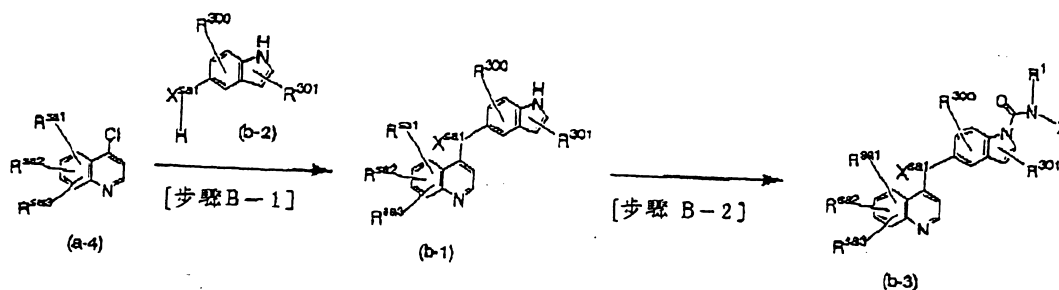
[製造方法3]

## 五、發明說明 ( 67 )

下式代表之化合物(G3)：



(各式中之記號具有與上述定義相同之意義)之製造方法如下：



(各式中之記號具有與上述定義相同之意義)。

<步驟 B-1>

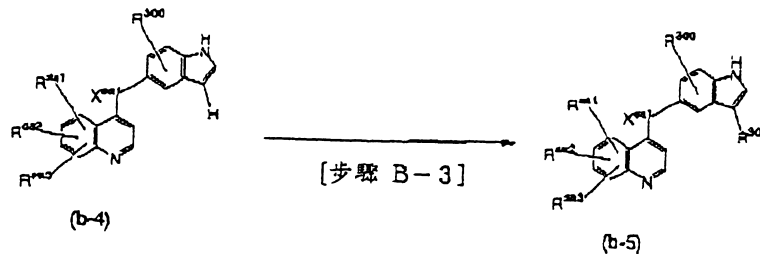
使化合物(a-4)與吲哚衍生物(b-2)反應，而得到化合物(b-1)之步驟。該反應在與上述<步驟 A-4>同樣的條件下進行。

<步驟 B-2>

為從化合物(b-1)得到脲衍生物(b-3)之步驟。可以使用上述異氰酸酯衍生物(a-82)及上述胺甲酸酯衍生物(a-81)。該反應在與上述<步驟 A-7>、<步驟 A-8>及<步驟 A-9>同樣

## 五、發明說明 ( 68 )

之條件下進行。



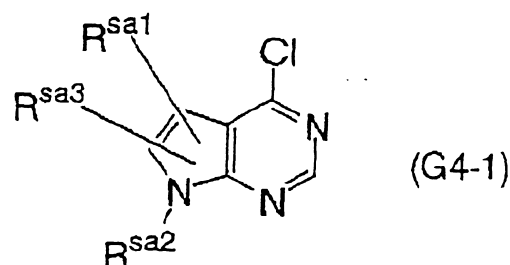
(各式中之記號具有與上述定義相同之意義)。

## &lt; 步驟 B-3 &gt;

為將取代基導入吡啶之3位之步驟。藉由將化合物(b-4)與N-氯琥珀醯亞胺及N-溴琥珀醯亞胺等鹵化試藥，或者氧氯化磷或亞硫醯氯與二甲基甲醯胺之混合試藥反應，而得到化合物(b-5)。反應溶媒可以使用2-丙醇、四氫呋喃、乙腈及二甲基甲醯胺等，反應溫度為0°C至加熱回流溫度，反應時間為10分鐘至30小時。

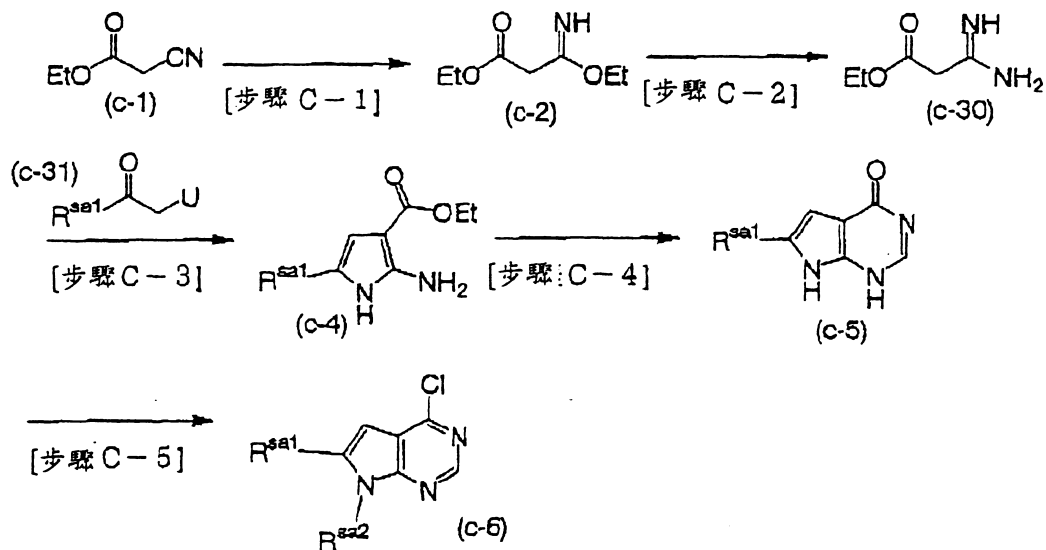
## [製造方法4-1]

下式代表之化合物(G4-1)：



(各式中之記號具有與上述定義相同之意義)之製造方法如下：

## 五、發明說明 ( 69 )



(各式中之記號具有與上述定義相同之意義)。

通式 (G4-1)，依照 WO 97/02266，PCT/EP96/02728，Journal of Medicinal Chemistry, 1996, Vol. 39, No.12, 2285-2292 記載之方法合成。

#### <步驟 C-1>

為合成亞胺酸酯之反應。將氰基乙酸乙酯在二噁烷等溶媒中藉用鹽酸處理而得到目的亞胺酸酯體化合物 (c-2)。反應溫度期望為約 0°C 至室溫，反應時間為數小時至數日。

#### <步驟 C-2>

為合成脒之反應。結由使化合物 (c-2) 在乙醇中與氨氣體反應，而得到目的脒化合物 (c-3)。反應溫度為約 0°C 至室溫，以及反應時間為數小時。

#### <步驟 C-3>

## 五、發明說明 ( 70 )

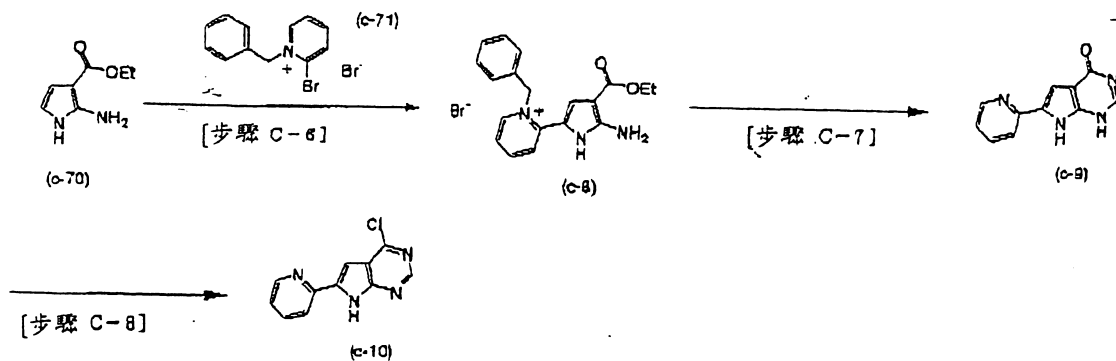
為合成吡咯衍生物之反應。藉由將化合物(c-3)在乙醇中與 $\alpha$ -鹵素衍生物(c-31)反應，而得到目的之吡咯衍生物(c-4)。反應溫度為室溫至加熱回流溫度，反應時間為數小時至數日。

## &lt;步驟 C-4&gt;

從吡咯環形成吡咯并嘓啶環之閉環反應。藉由將化合物(c-4)與甲醯胺、甲酸反應，而得到目的化合物(c-5)。溶媒可以使用二甲基甲醯胺等，反應溫度為約100°C至加熱回流溫度。反應時間為數小時至數日。

## &lt;步驟 C-5&gt;

本步驟為氯化步驟。藉由與<步驟 A-3>同樣的操作，得到目的之氯化化合物(c-6)。



(各式中之記號具有與上述定義相同之意義)。

## &lt;步驟 C-6&gt;

為將取代基導入吡咯衍生物(c-70)之5位之反應。將化合物(c-70)於2,6-二甲基吡啶存在下，與化合物(c-71)在氮氣

## 五、發明說明 ( 71 )

流化及遮光條件下反應，以得到目的化合物(c-8)。反應溶媒可以使用二氯甲烷等，反應溫度為約0°C至室溫度，以及反應時間為1小時至30小時。

## &lt;步驟C-7&gt;

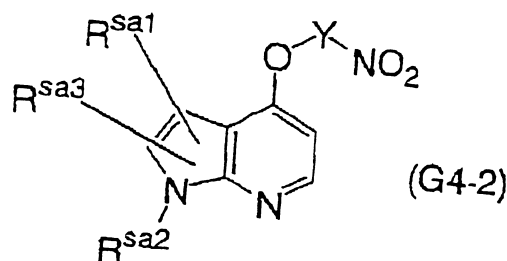
藉由與(步驟C-4)同樣之操作得到化合物(c-9)。

## &lt;步驟C-8&gt;

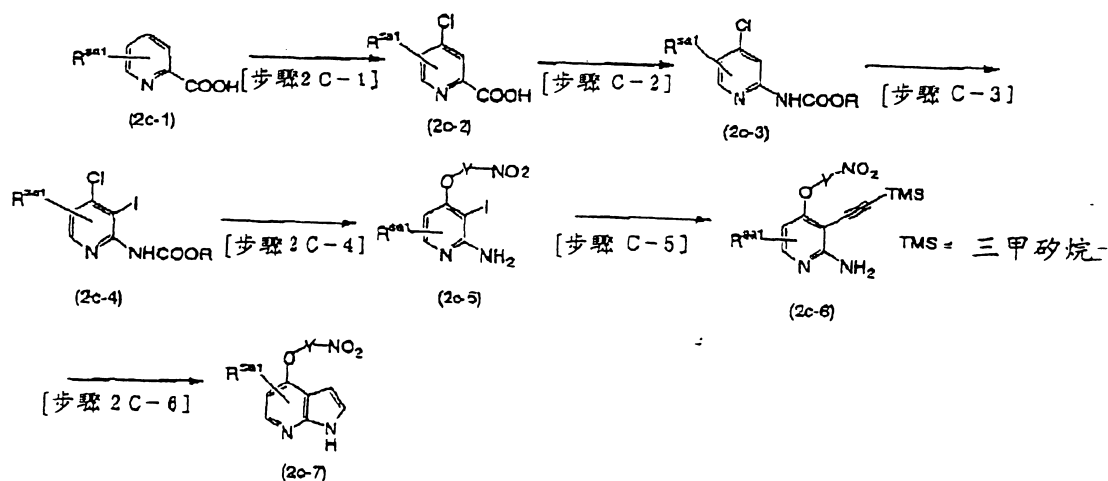
藉由與(步驟A-3)同樣之操作得到化合物(c-10)。

## [製造方法4-2]

下式代表之化合物(G4-2)



(各式中之記號具有與上述定義相同之意義)之製造方法如下：





## 五、發明說明 ( 72 )

(各式中之記號具有與上述定義相同之意義)。

## &lt;步驟2C-1&gt;

為氯化反應。藉由化合物(2c-1)與亞硫醯氯反應而得到目的化合物(2c-2)。反應溶媒，可以使用亞硫醯氯等，反應溫度為加熱回流溫度，以及反應時間為數小時及數日。

## &lt;步驟2C-2&gt;

為從羧酸形成胺基甲酸酯衍生物(2c-3)之轉位反應。藉由羧酸衍生物(2c-2)於二苯基磷醯胺及三乙胺存在下，與第三丁醇、苄醇及三甲矽烷醇等反應，而得到目的之胺基甲酸酯衍生物(2c-3)。關於反應溶媒，可以使用第三丁醇、苄醇、二甲基甲醯胺及甲苯等，反應溫度為室溫至加熱回流溫度，以及反應時間為10分鐘至30小時。

## &lt;步驟2C-3&gt;

本步驟為碘化反應。藉由鹼在吡啶之3位產生陰離子，使碘作用而得到碘代化合物，然後進行脫胺基甲酸酯反應，可以得到目的化合物(2c-4)。關於碘化之反應溶媒，可以使用四氫呋喃及乙醚等，反應溫度為78℃至室溫，以及反應時間為10分鐘至30小時。可以使用正丁基鋰等做為鹼。亦適宜添加N,N,N',N'-四甲基伸乙二胺等鹼。脫胺基甲酸酯反應之反應溶媒，可以使用水及醇類等，以及可以使用氫溴酸水溶液及鹽酸水溶液等做為酸，反應溫度為室溫至加熱回流溫度，以及反應時間為1分鐘至數小時。

## &lt;步驟2C-4&gt;

藉由與(步驟A-4)同樣之操作得到目的化合物(2c-5)。

## 五、發明說明 ( 73 )

## &lt;步驟 2C-5&gt;

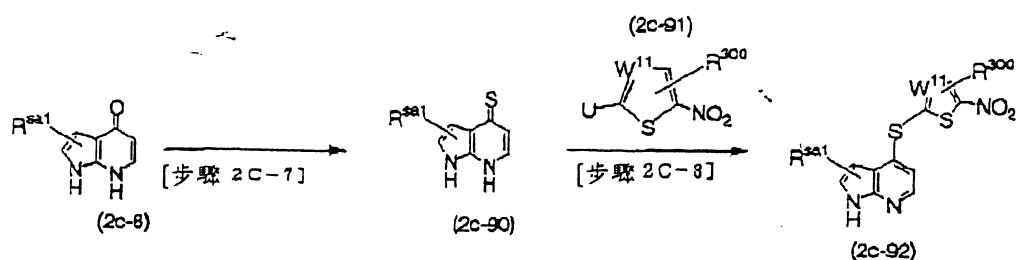
為碘化物 (2c-5) 與乙炔衍生物之偶合反應。藉由碘化物，於肆(三苯膦)鉀等及碘化銅(I)等存在下，與(三甲基)乙炔等反應而得到目的化合物 (2c-6)。反應溶媒可以使用二甲基甲醯胺等，反應溫度為室溫至加熱回流溫度，以及反應時間為10分鐘至30小時。

## &lt;步驟 2C-6&gt;

本步驟為環化反應。化合物 (2c-6) 在碘化銅(I)存在下，藉由加熱而得到目的環化體化合物 (2c-7)。反應溶媒可以使用二甲基甲醯胺等，反應溫度為80°C至加熱回流溫度，以及反應時間為5分鐘至10小時。

## [製造方法 4-3]

製造方法 4-2 中之化合物 (2c-7) 之另一製造方法如下：



(各式中之記號具有與上述定義相同之意義)。

## &lt;步驟 2C-7&gt;

本步驟為酮體 (2c-8) 轉變為硫代酮 (2c-90) 之轉變反應。藉由與<步驟 2A-2>同樣之操作而合成。

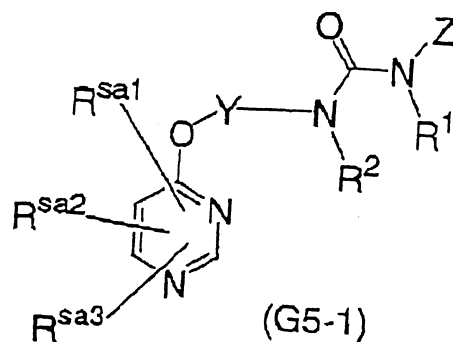
## &lt;步驟 2C-8&gt;

## 五、發明說明 ( 74 )

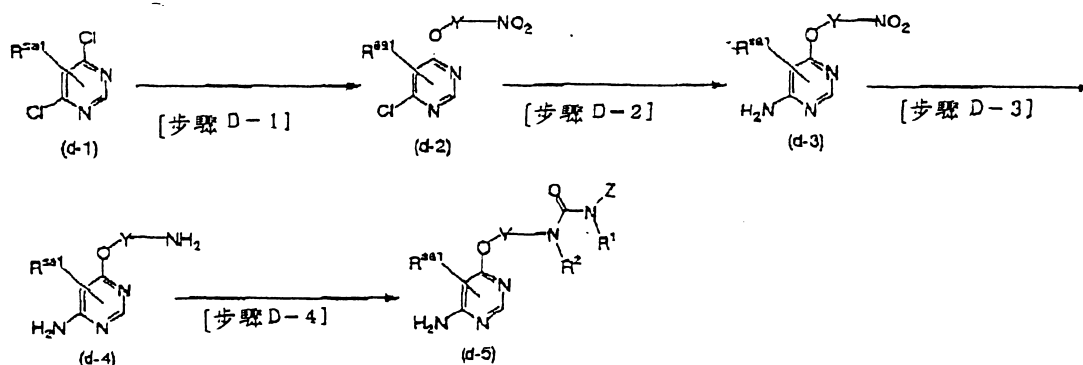
藉由與<步驟 2A-3>同樣之操作而合成。

[製造方法 5-1]

下式表示之化合物 (G5-1)：



(各式中之記號具有與上述定義相同之意義)之代表性製造方法如下：



## 五、發明說明 ( 75 )

(各式中之記號具有與上述定義相同之意義)。

## &lt;步驟D-1&gt;

藉由與<步驟A-4>同樣之操作而得到目的化合物(d-2)。

## &lt;步驟D-2&gt;

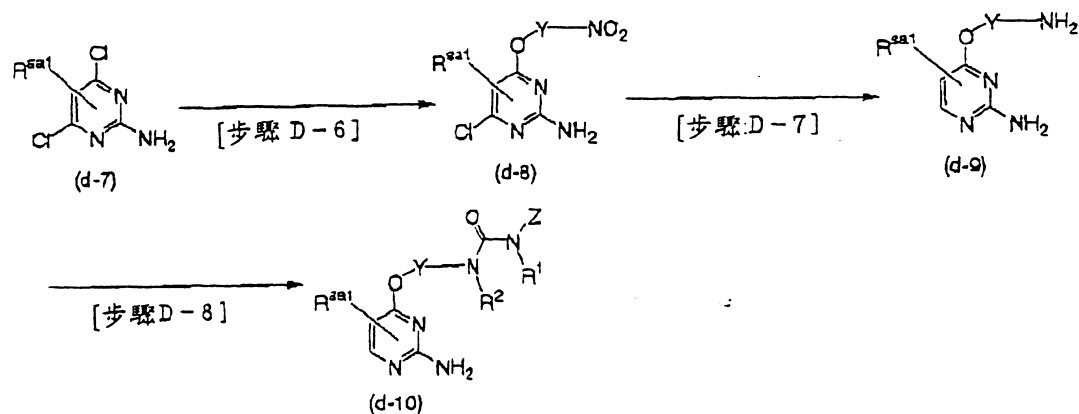
本步驟為將氯化物轉變為胺基化合物之步驟。藉由2-氯嘓啶衍生物(d-2)與氨反應而得到目的之胺基化合物(d-3)。關於反應溶媒，可以使用乙醇及四氫呋喃等，反應溫度為0°C至加熱回流溫度，以及反應時間為10分鐘至30小時。

## &lt;步驟D-3&gt;

為使硝基化合物(d-3)轉變為胺基化合物(d-4)之還原反應。藉由與(步驟A-5)同樣之操作而得到目的之胺基化合物(d-4)。

## &lt;步驟D-4&gt;

藉由與(步驟A-7)同樣之操作而得到目的之脲化合物(d-5)。



## 五、發明說明 ( 76 )

(各式中之記號具有與上述定義相同之意義)。

## &lt;步驟 D-6&gt;

藉由與(步驟 A-4)同樣之操作而得到目的化合物(d-8)。

## &lt;步驟 D-7&gt;

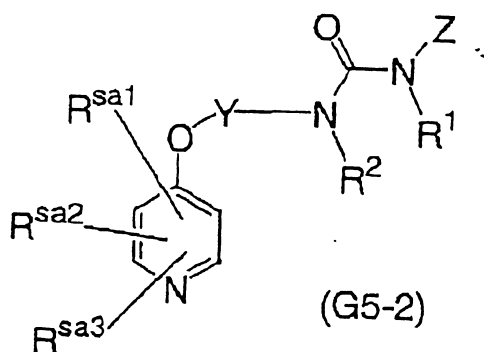
為脫氯及硝基之還原反應之步驟。藉由氫氧化鈉-氫氣等一般接觸還原條件可以得到目的化合物(d-9)。反應溶媒例如可以使用甲醇、乙醇、四氫呋喃及二甲基甲醯胺等，接觸還原可以在常壓或加壓下進行。反應時間為10分鐘至30小時。反應溫度為室溫至加熱回流溫度。

## &lt;步驟 D-8&gt;

藉由與(步驟 A-7)同樣之操作得到為目的之化合物(d-10)。

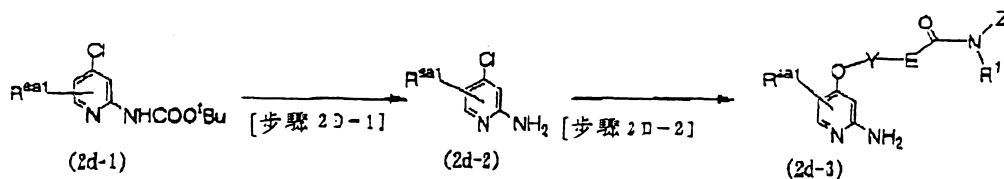
## [製造方法 5-2]

下式表示之化合物(G5-2)：



(各式中之記號具有與上述定義相同之意義)之代表性製造方法如下：

## 五、發明說明 ( 77 )



(各式中之記號具有與上述定義相同之意義)。

## &lt;步驟 2D-1&gt;

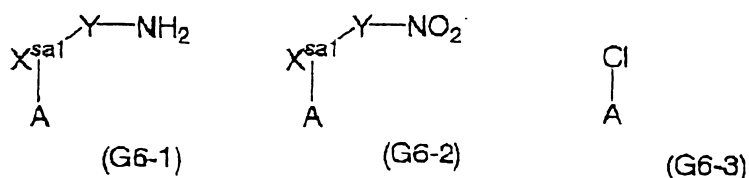
為脫胺基甲酸酯反應。藉由化合物(2d-1)與氧作用而得到目的之胺基衍生物(2d-2)。可以使用水、二噁烷、四氫呋喃、甲醇及乙醇等做為溶媒，反應溫度為室溫至加熱回流溫度，以及反應時間為10分鐘至30小時。可以用鹽酸、氫溴酸及三氟乙酸等做為酸。

## &lt;步驟 2D-2&gt;

使用化合物(2d-2)，以與製造方法 5-1 中之[步驟 D-6]~[步驟 D-8]同樣之方法進行操作，可以得到脲衍生物(2d-3)。

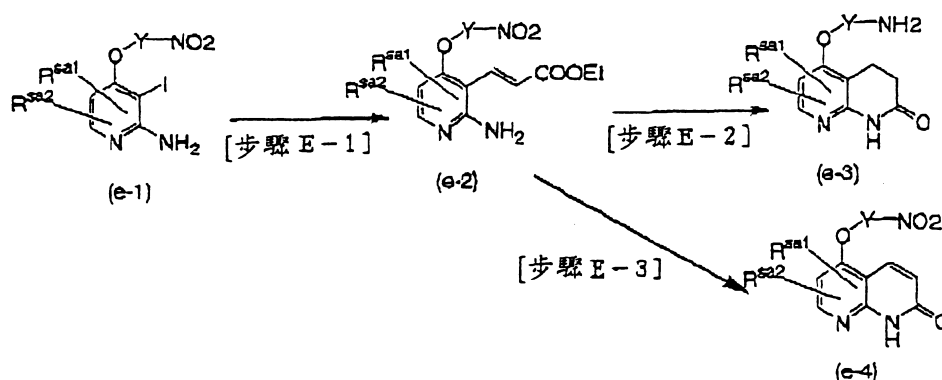
## [製造方法 6]

下式表示之化合物(G6-1)(G6-2)及(G6-3)：



(各式中之記號具有與上述定義相同之意義)之另一途徑製造方法如下：

## 五、發明說明 ( 78 )



(各式中之記號具有與上述定義相同之意義)。

## &lt;步驟 E-1&gt;

為碘化物與丙烯酸乙酯之偶合反應。將化合物(e-1)，於做為觸媒之乙酸鈾等以及3級胺(例如三丁胺等)存在下，與丙烯酸乙酯反應而得到目的化合物(e-2)。反應溶媒，可以使用二甲基甲醯胺等，反應溫度為100℃至加熱回流溫度，以及反應時間為5分鐘至30小時。

## &lt;步驟 E-2&gt;

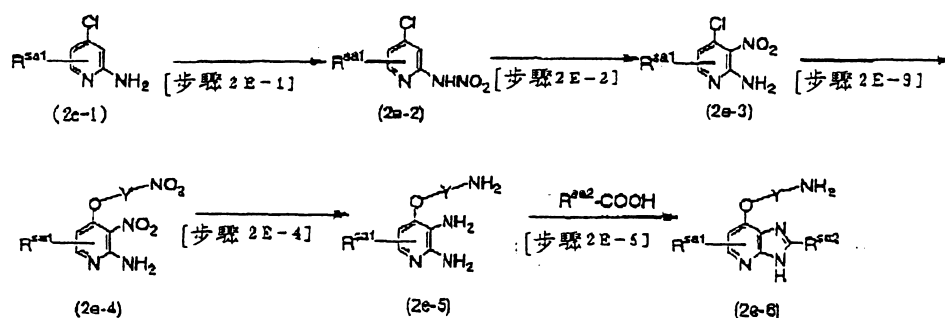
為雙鍵之還原，繼而進行環化反應以及硝基之還原反應。化合物(e-2)在鈾/碳-氫氣之條件下進行反應，以及進行雙鍵之還原、環化反應及硝基之還原。反應溶媒，可以使用甲醇、乙醇、四氫呋喃及二甲基甲醯胺等。接觸還原可以在常壓或加壓下進行。反應時間為10分鐘至30小時。反應溫度為室溫至加熱回流溫度。

## &lt;步驟 E-3&gt;

本步驟為藉由光照射將雙鍵異構化，繼而進行環化反

## 五、發明說明 ( 79 )

應。反應溶媒，可以使用甲醇等，於2'-乙醯萘酮存在下藉由光照射，可以得到目的化合物(e-4)。反應時間為10分鐘至30小時。



(各式中之記號具有與上述定義相同之意義)。

## &lt;步驟 2E-1&gt;

為硝基化之步驟。藉由使硫酸及發煙硝酸作用於化合物(2e-1)而得到目的化合物(2e-2)。反應溶媒，可以使用硫酸及發煙硝酸等，反應溫度為0℃至室溫。反應時間為10分鐘至30小時。

## &lt;步驟 2E-2&gt;

為硝基之轉位反應。藉由使硫酸作用於化合物(2e-2)而得到目的之化合物(2e-3)。反應溶媒，可以使用硫酸，反應溫度為0℃至加熱回流溫度，以及反應時間為10分鐘至30小時。

## &lt;步驟 2E-3&gt;

將化合物(2e-3)用含有硝基之期望親核劑，在1-甲基吡咯啉酮、二甲基甲醯胺及氯苯等反應溶媒中，進行親核取代



## 五、發明說明 ( 80 )

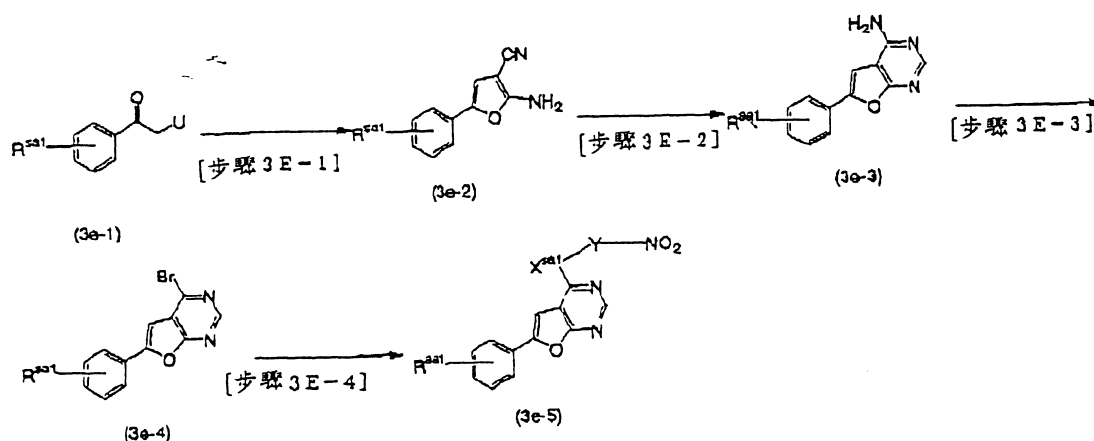
反應，而得到目的之硝基體化合物(2e-4)。可以添加適宜鹼，例如二異丙基乙胺等有機鹼或碳酸鉀等無機鹼。反應時間為10分鐘至30小時。反應溫度為室溫至加熱回流溫度。

## &lt;步驟2E-4&gt;

本步驟為將硝基還原為胺基之還原反應。以與<A-5>同樣之方式操作，可以得到目的化合物(2e-5)。

## &lt;步驟2E-5&gt;

本步驟為羧酸與二胺基體(2e-5)之縮合反應。藉由使羧酸作用於二胺基化合物(2e-5)，可以得到目的之化合物(2e-6)。反應溶媒，可以使用硼磷酸等。反應溫度為室溫至加熱回流溫度。反應時間為10分鐘至30小時。可以使用聚磷酸及五氧化磷作為脫水劑。



(各式中之記號具有與上述定義相同之意義)。

## &lt;步驟3E-1&gt;

可以依照 Journal of stereocyclic chemistry, 35 卷, 1313

## 五、發明說明 ( 81 )

(1998)記載之方法合成。藉由 $\alpha$ -鹵素衍生物(3e-1)與丙二腈反應，可以合成化合物(3e-2)。反應溶媒，可以使用二甲基甲醯胺等，反應溫度為 $0^{\circ}\text{C}$ 至加熱回流溫度，以及反應時間為30分鐘至30小時。可以使用二乙胺作為鹼。

## &lt;步驟3E-2&gt;

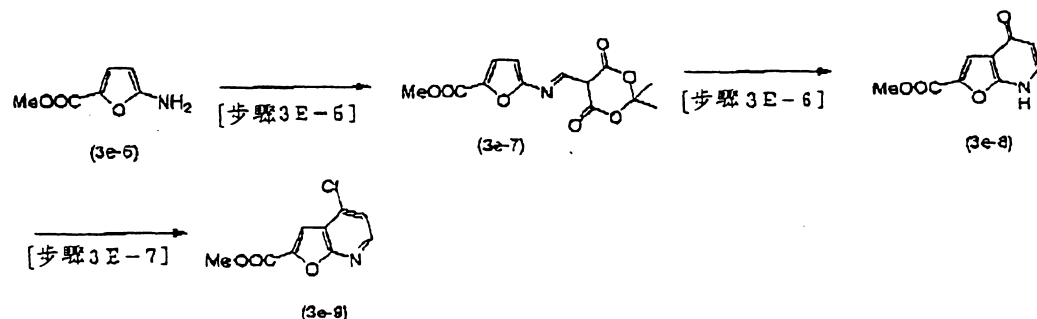
為構築呋喃并嘧啶環之步驟，藉由將化合物(3e-2)在甲醯胺中及於添加無水乙酸下加熱至約 $200^{\circ}\text{C}$ 而得到化合物(3e-3)。反應時間為約數小時。

## &lt;步驟3E-3&gt;

本步驟為溴化反應。藉由將化合物(3e-3)與二溴甲烷及亞硝酸異戊酯反應，而得到目的之溴代化合物(3e-4)。反應溶媒，可以使用二溴甲烷等，反應溫度為室溫至加熱回流溫度，以及反應時間為30分鐘至30小時。

## &lt;步驟3E-4&gt;

藉由與(步驟A-4)同樣之操作得到化合物(3e-5)。



(式中之記號具有與上述定義相同之意義)。

## &lt;步驟3E-5&gt;

## 五、發明說明 ( 82 )

藉由與(步驟A-1)同樣之操作得到化合物(3e-7)。

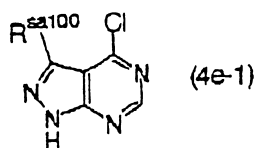
## &lt;步驟3E-6&gt;

藉由與(步驟A-2)同樣之操作得到化合物(3e-8)。

## &lt;步驟3E-7&gt;

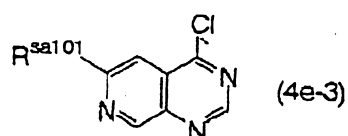
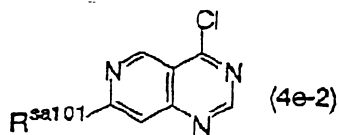
藉由與(步驟A-3)同樣之操作得到化合物(3e-9)。

式(4e-1)化合物：



(式中， $R^{sa100}$ 為可具有取代基之苯胺基或可具有取代基之苄胺基等取代基)為在 Journal of Medicinal Chemistry, 40, 3601 (1997)等中之合成方法記載之化合物。

式(4e-2)及式(4e-3)化合物：

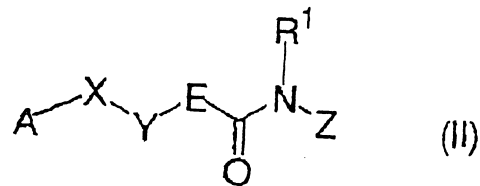


(式中， $R^{sa101}$ 為氟原子，可具有取代基之胺基，可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷氧基或可具有取代基之 $C_{2-7}$ 醯胺基等取代基)為在 Journal of Medicinal Chemistry, 39, 1823 (1996)等中之合成方法記載之化合物。

## [製造方法7]

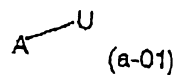
下式表示之化合物(II)：

## 五、發明說明 ( 83 )



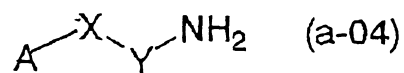
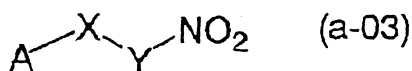
(式中之記號具有與上述定義相同之意義)之代表性製造方法如下：

(1) 下式表示之化合物(a-01)：



(式中之記號具有與上述定義相同之意義)可以利用一般已知之習用有機反應而合成。又，關於化合物(a-01)，可以採用上述製造方法4-1，4-2，5-1，5-2及6中記載之化合物(c-6)、(c-10)、(2c-4)、(d-1)、(d-2)、(d-7)、(3e-4)、(2e-4)、(3e-9)、(4e-1)、(4e-2)或(4e-3)。使用化合物(a-01)，藉由(製造方法2-1)中之(步驟A-4)~(步驟A-11)記載之反應條件，(製造方法2-2)中記載之反應條件，(製造方法2-3)中記載之反應條件以及(製造方法3)中記載之反應條件，製造化合物(II)。

(2)

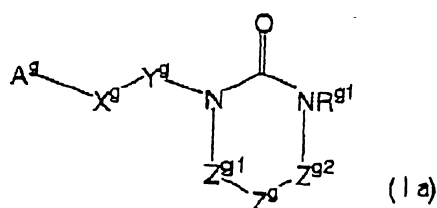


## 五、發明說明 ( 84 )

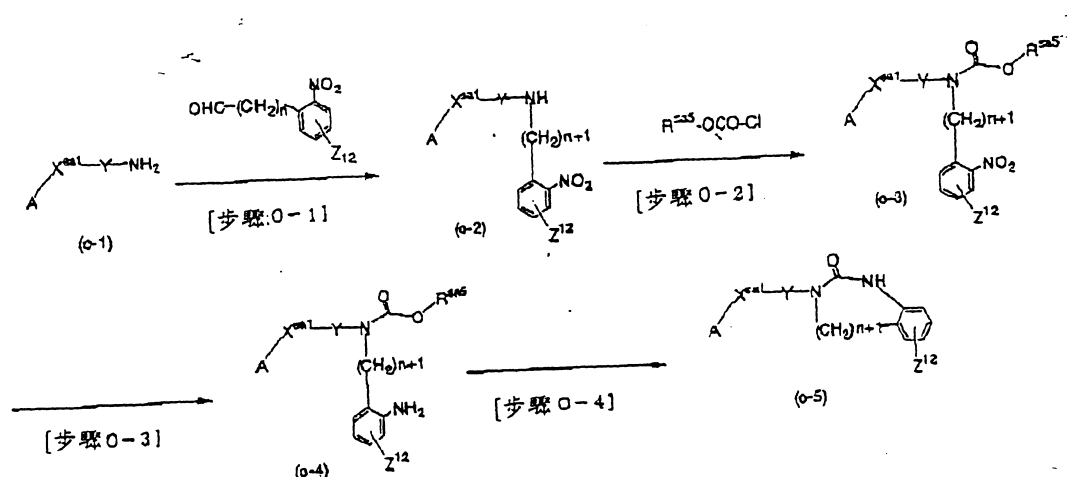
(式中之記號具有與上述定義相同之意義)。

將製造方法2-1中之[A-5]~[A-11]之條件適當組合使用，可以從化合物(a-03)或(a-04)製得衍生物(II)。關於化合物(a-03)或(a-04)，具體而言，例如可以使用化合物(2c-7)、(2c-92)、(e-4)、(3e-5)、(e-3)及(e-6)。

[製造方法8-1]



(式中之記號具有與上述定義相同之意義)之代表性合成法如下：



(式中之記號具有與上述定義相同之意義)。

<步驟0-1>

## 五、發明說明 ( 85 )

為還原胺化之步驟。藉由化合物(o-1)與醛衍生物進行還原性反應，可以得到目的之化合物(o-2)。反應溶媒，可以使用乙酸、四氫呋喃、二氯乙烷、二氯甲烷及甲醇等，反應溫度為0°C至加熱回流溫度，以及反應時間為30分鐘至30小時。可以使用三乙醯氧基硼氫化鈉及硼氫化鈉等做為還原劑。

## &lt;步驟O-2&gt;

本步驟為胺基甲酸酯化之步驟。藉由將化合物(o-2)與氯甲酸酯衍生物反應可以得到目的之化合物(o-3)。反應溶媒可以使用四氫呋喃及二氯甲烷等，反應溫度為0°C至加熱回流溫度，以及反應時間為30分鐘至30小時。可以使用吡啶及三乙胺等做為鹼。

## &lt;步驟O-3&gt;

本步驟為使硝基還原為胺基之步驟。藉由與(步驟A-5)同樣之操作，可以得到目的之化合物(o-4)。

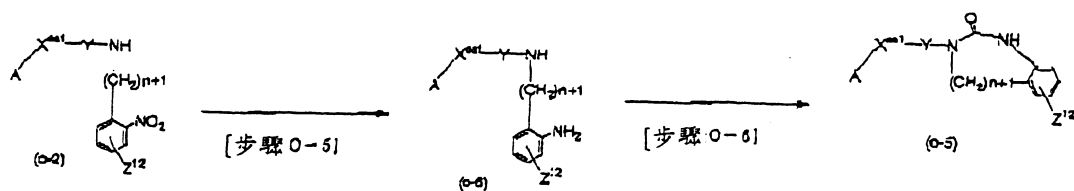
## &lt;步驟O-4&gt;

本步驟為分子內環化反應之步驟。使分子內存在之胺基與胺基甲酸酯反應，可以得到目的之化合物(o-5)。反應溶媒，可以使用四氫呋喃、二甲基甲醯胺、二甲基亞砷及乙腈等，反應溫度為0°C至加熱回流溫度，以及反應時間為30分鐘至30小時。可以使用氫化鈉、吡啶及三乙胺等做為鹼。

## [製造方法8-2]

化合物(o-5)之另一製造方法如下：

## 五、發明說明 ( 86 )



(式中之記號具有與上述定義相同之意義)。

## &lt;步驟 O-5&gt;

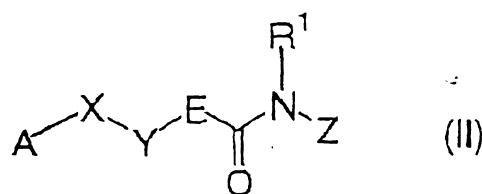
本步驟為使硝基還原為胺基之步驟。藉由與(A-5)同樣之操作，可以得到目的之二胺化合物(o-6)。

## &lt;步驟 O-6&gt;

本步驟為分子內環化反應之步驟。藉由將分子內之二個胺基與光氣、三聚光氣、1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽、(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基氧)(三(二甲胺基))鎂六氟磷酸鹽、1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽及1,1-羰基二咪唑等縮合劑反應，可以得到目的之化合物(o-5)。反應溶媒，可以使用四氫呋喃、二甲基甲醯胺、二甲基亞砷及乙腈等，反應溫度為 $0^\circ\text{C}$ 至加熱回流溫度，以及反應時間為30分鐘至30小時。可以添加適宜的鹼諸如氫化鈉、吡啶或三乙胺等。

## [製造方法9]

下式表示之化合物(II)中，



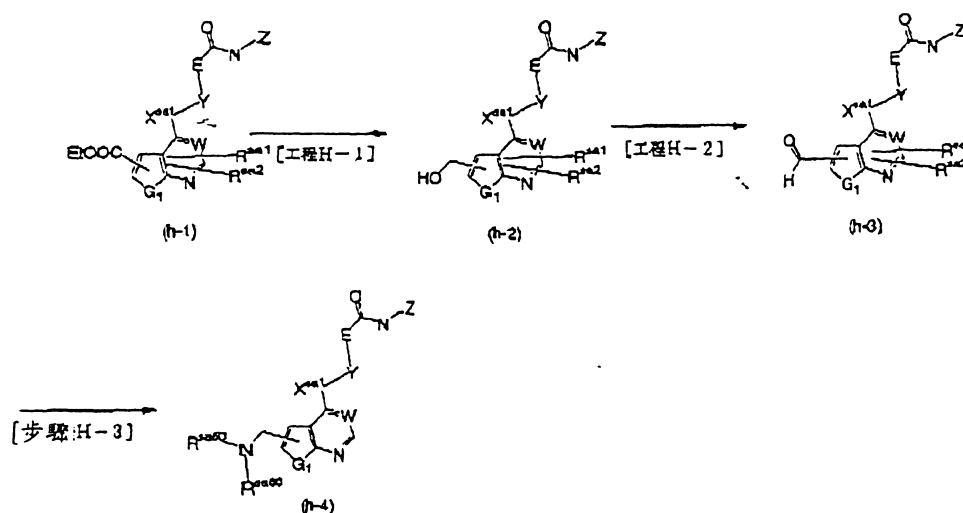
## 五、發明說明 ( 87 )

(式中之記號具有與上述定義相同之意義)

環A上之取代基之變換反應可藉由適宜使用習知之氧化反應、還原反應、酯形成反應、醯胺形成反應、保護基形成反應、脫保護反應、加水分解反應、脫水反應、轉移反應、親核反應、親核取代反應及芳香環親電子取代反應等有機反應而進行。

具體而言，如下所述，可以進行環A上之取代基變換。又，可將下述反應(1)組合而進行，(2)不僅用於最終產物，亦用於中間體，(3)不僅用於直接鍵結於環A上之取代基之變換，亦可用於環A之取代基中未直接鍵結之部位之取代基之變換。

[製造方法10]



(式中，G<sub>1</sub>意指可具有取代基之氮原子或氧原子，此外各記號具有與上述定義相同之意義)。



## 五、發明說明 ( 88 )

## &lt; 步驟 H-1 &gt;

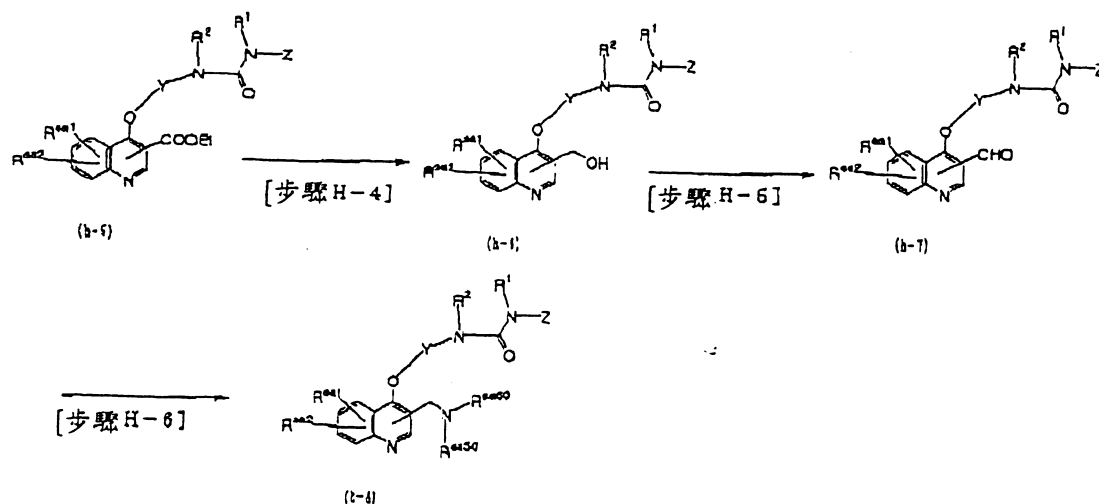
為將酯化合物(h-1)還原為醇化合物(h-2)之還原反應。可以使用硼氫化鋰及氫化鋰鋁等做為還原劑，反應溶媒，可以使用乙醚及四氫呋喃等，反應溫度為0°C至加熱回流溫度，以及反應時間為10分鐘至30小時。

## &lt; 步驟 H-2 &gt;

為將醇化合物(h-2)轉變為醛化合物(h-3)之氧化反應。氧化劑，可以使用二氧化錳、氯鉻酸吡錠鹽(PCC)及重鉻酸吡錠鹽(PDC)等，反應溶媒，可以使用氯仿、二氯甲烷及甲苯等，反應溫度為0°C至加熱回流溫度，以及反應時間為30分鐘至30小時。

## &lt; 步驟 H-3 &gt;

為還原性脫胺基反應。藉由使醛衍生物(h-3)與胺基衍生物反應，然後於形成亞胺後，用氰基硼氫化鈉等還原，可以得到化合物(h-4)。反應溶媒，可以使用甲醇及四氫呋喃等，反應時間為10分鐘至30小時，反應溫度為0°C至加熱回流溫度。



## 五、發明說明 ( 89 )

(式中，各記號具有與上述定義相同之意義)。

## &lt;步驟H-4&gt;

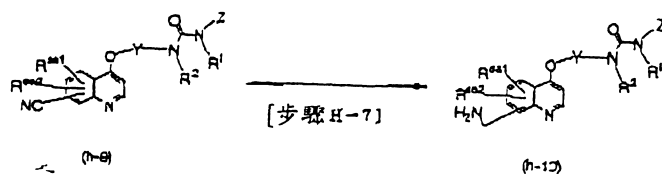
本步驟為將酯化合物(h-5)轉變為醇化合物(h-6)之還原反應。藉由與(步驟H-1)同樣之操作，可以合成目的之化合物(h-6)。

## &lt;步驟H-5&gt;

為將醇化合物(h-6)轉變為醛化合物(h-7)之氧化反應。藉由與(步驟H-2)同樣之操作，可以合成目的之化合物(h-7)。

## &lt;步驟H-6&gt;

為還原性脫胺基反應。藉由與(步驟H-3)同樣之操作。可以得到目的之化合物(h-8)。



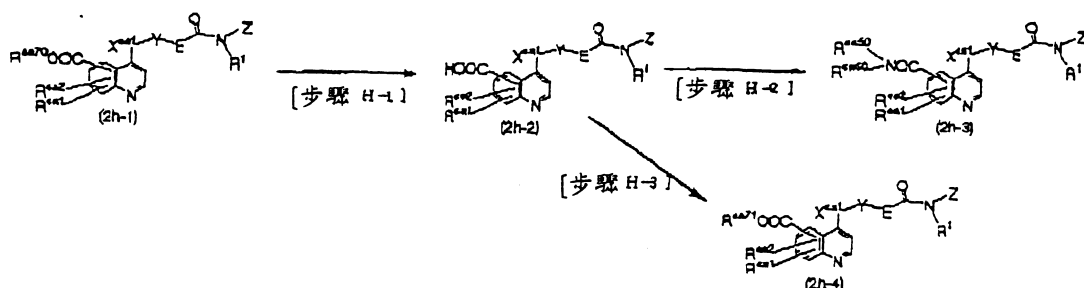
(式中，各記號具有與上述定義相同之意義)。

## &lt;步驟H-7&gt;

為將氰基還原為胺甲基之步驟。藉由通常之接觸還原反應(以鈀-碳及氫氧化鈉-氫等做為觸媒)，可以由化合物(h-9)得到目的之化合物(h-10)。反應溶媒，可以使用四氫呋喃、甲醇及乙醇等。反應時間為10分鐘至30小時，以及反應溫度為0℃至加熱回流溫度。可以使用三氟乙酸及鹽酸等做為酸。

[製造方法10-2]

## 五、發明說明 ( 90 )



(式中，各記號具有與上述定義相同之意義)。

## &lt;步驟 2H-1&gt;

為進行化合物(2h-1)中之酯之加水分解而得到化合物(2h-2)之步驟。反應中，可以使用氫氧化鉀、氫氧化鈉、碳酸鈣及碳酸鈉等鹼。反應時間為10分鐘至30小時，以及反應溫度為 $0^{\circ}\text{C}$ 至加熱回流溫度。溶媒，可以使用水及四氫呋喃等。

## &lt;步驟 2H-2&gt;

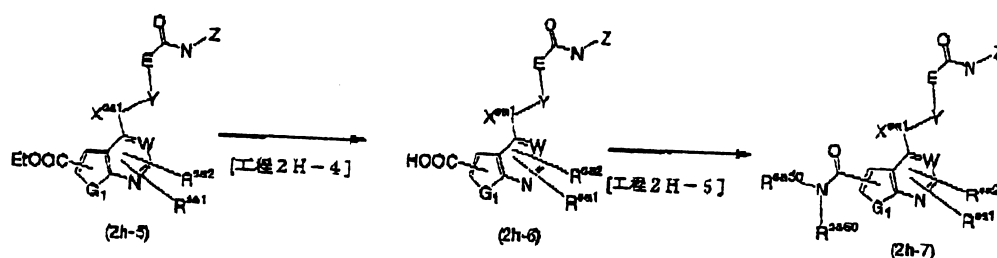
本步驟為藉由羧酸與胺基衍生物之縮合反應而合成醯胺衍生物(2h-3)。藉由化合物(2h-2)與胺衍生物於存在縮合劑下反應，可以得到化合物(2h-3)。關於縮合劑，可以使用1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽，及(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基氧)(三(二甲胺基))磷六氟磷酸鹽等。反應時間為10分鐘至30小時，以及反應溫度為 $0^{\circ}\text{C}$ 至加熱回流溫度。溶媒，可以使用二甲基甲醯胺及四氫呋喃等。

## &lt;步驟 2H-3&gt;

為藉由羧酸與醇之縮合反應而合成酯衍生物(2h-4)。藉

## 五、發明說明 ( 91 )

由化合物(2h-2)與醇衍生物於存在縮合劑下反應，可以得到化合物(2h-3)。關於縮合劑，可以使用1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽。反應時間為10分鐘至30小時，以及反應溫度為0°C至加熱回流溫度。溶媒，可以使用二甲基甲醯胺及四氫呋喃等。



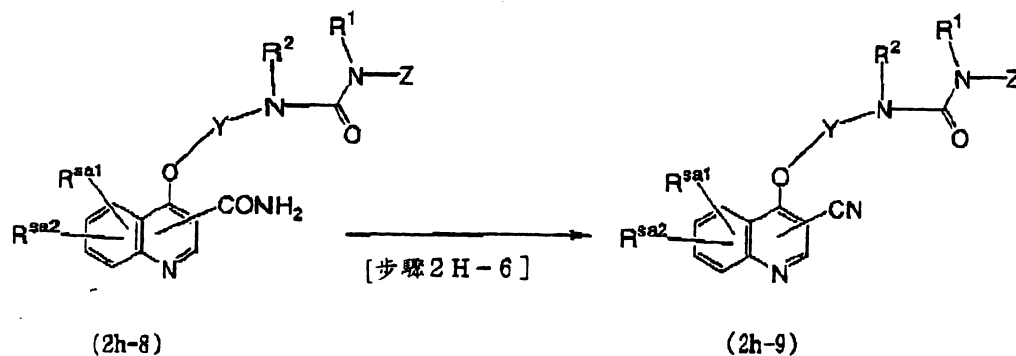
(式中，各記號具有與上述定義相同之意義)。

## &lt;步驟 2H-4&gt;

為進行化合物(2h-5)中之酯之加水分解反應，而得到化合物(2h-6)之步驟。藉由與(步驟 2H-1)同樣之操作，可以從化合物(2h-5)得到化合物(2h-6)。

## &lt;步驟 2H-5&gt;

為藉由羧酸衍生物(2h-6)與胺基衍生物之縮合反應而合成醯胺衍生物(2h-7)。藉由與(步驟 2H-2)同樣之操作，從化合物(2h-6)得到化合物(2h-7)。



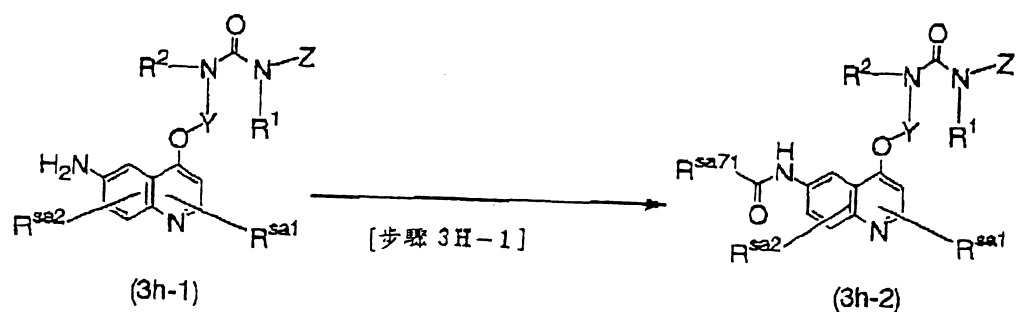
## 五、發明說明 ( 92 )

(式中，各記號具有與上述定義相同之意義)。

## &lt;步驟 2H-6&gt;

為藉由胺甲醯基化合物(2h-8)之脫水反應而得到腈衍生物(2h-9)之步驟。反應溶媒，可以使用四氫呋喃及乙醚等；脫水試藥，可以使用亞硫醯氯、三氟乙酸酐及二環己基碳化二亞胺等。又，可以使用吡啶及三乙胺等做為鹼。反應溫度為0℃至加熱回流溫度，以及反應時間為30分鐘至30小時。

## [製造方法 10-3]

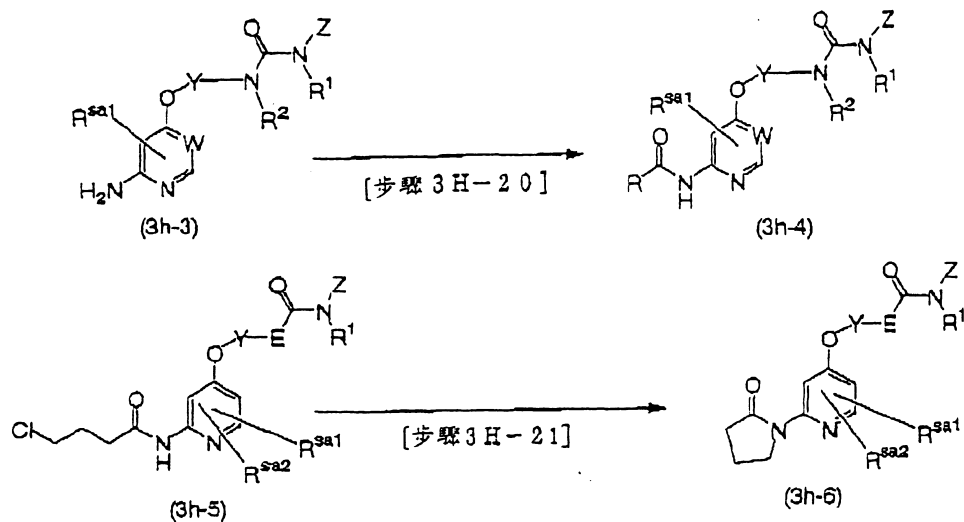


(式中，各記號具有與上述定義相同之意義)。

## &lt;步驟 3H-1&gt;

為將胺基醯化之步驟。藉由化合物(3h-1)與醯基氯化物或酸酐等反應，可以得到目的之化合物(3h-2)。反應溶媒，可以使用四氫呋喃等，反應溫度為0℃至加熱回流溫度，以及反應時間為10分鐘至30小時。可以使用三乙胺等做為鹼。

## 五、發明說明 ( 93 )



(式中，各記號具有與上述定義相同之意義)。

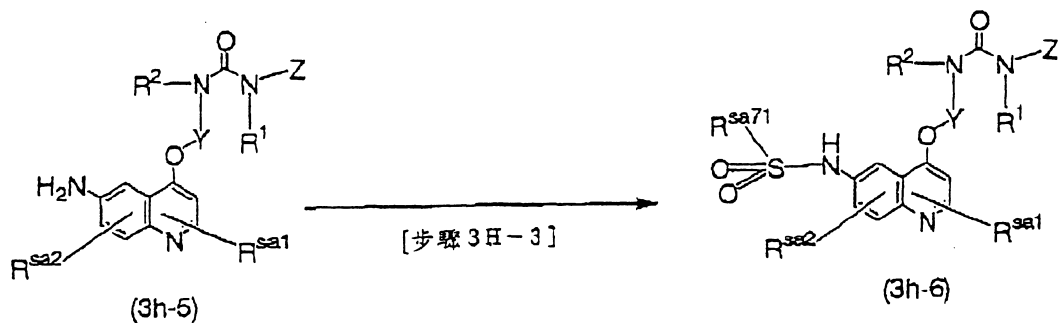
<步驟 3H-20>

為醯化之步驟。藉由化合物(3h-3)與醯基氯化物或酸酐等反應，可以得到目的化合物(3h-4)。反應溶媒，可以使用四氫呋喃及吡啶等，反應溫度為0℃至加熱回流溫度，以及反應時間為10分鐘至30小時。可以使用三乙胺及吡啶等做為鹼。

<步驟 3H-21>

為環化反應。反應溶媒，可以使用二甲基甲醯胺等，反應溫度為100℃至加熱回流溫度，以及反應時間為10分鐘至30小時。可以使用碳酸鉀等做為鹼。

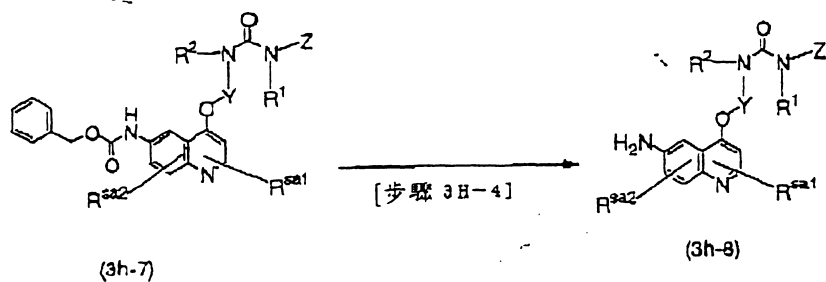
## 五、發明說明 ( 94 )



(式中，各記號具有與上述定義相同之意義)。

## &lt;步驟 3H-3&gt;

為磺醯胺化之步驟。藉由將化合物(3h-5)與磺醯氯衍生物反應，可以得到目的之化合物(3h-6)。反應溶媒，可以使用四氫呋喃及二甲基甲醯胺等。反應溫度為0℃至加熱回流溫度，以及反應時間為10分鐘至30小時。可以使用三乙胺及吡啶等做為鹼。



(式中，各記號具有與上述定義相同之意義)。

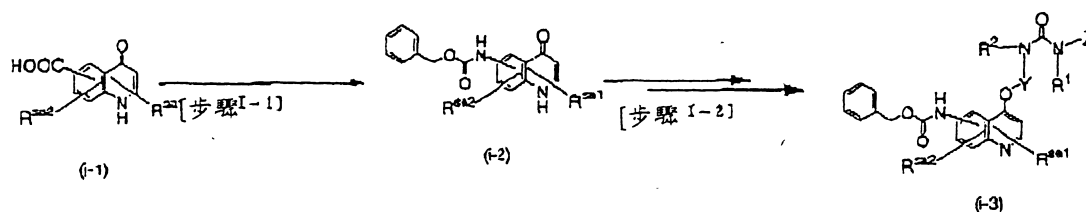
## &lt;步驟 3H-4&gt;

為脫苄氧羰基化之步驟。藉由通常之接觸還原反應(鈹-碳，氫氧化鈹-碳及氫氣等)，可以從化合物(3h-7)得到化

## 五、發明說明 ( 95 )

合物(3h-8)。關於溶媒，可以使用四氫呋喃、甲醇及乙醇等。反應時間為10分鐘至30小時，以及反應溫度為0°C至加熱回流溫度。關於酸，可以使用三氟乙酸及鹽酸等。

[製造方法11]



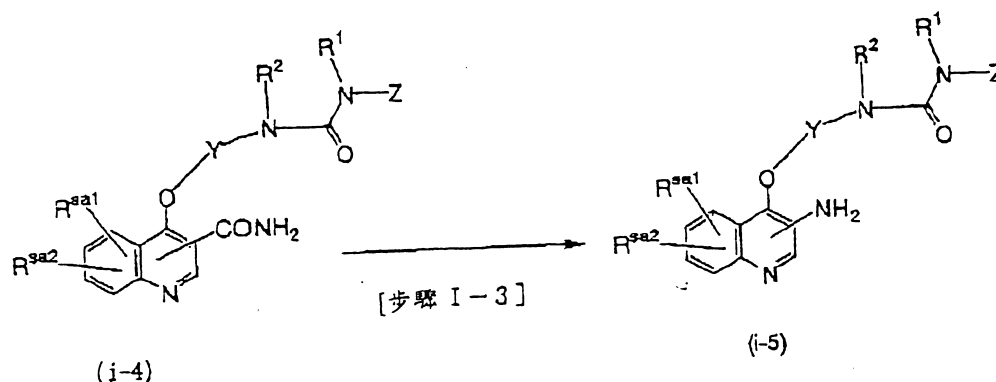
(式中，各記號具有與上述定義相同之意義)。

<步驟 I-1>

為羧酸轉變為胺基衍生物(i-2)之轉位反應。藉由羧酸衍生物(i-1)於二苯基磷醯胺及三乙胺存在下，與苄醇反應，可以從化合物(i-1)得到化合物(i-2)。反應溶媒可以使用苄醇、二甲基甲醯胺及甲苯等。反應溫度為室溫至加熱回流溫度，以及反應時間為10分鐘至30小時。

<步驟 I-2>

藉由與(步驟 A-4)、(步驟 A-5)及(步驟 A-7)之同樣操作，可以從化合物(i-2)得到化合物(i-3)。





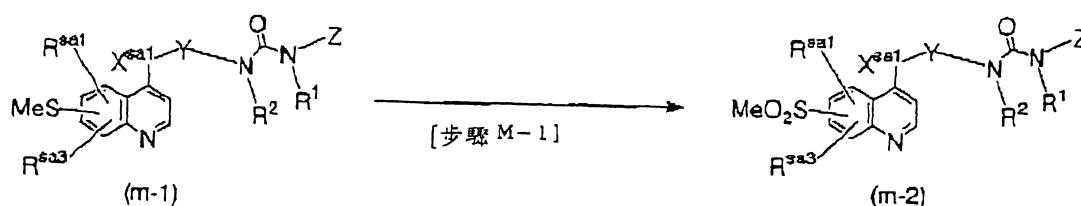
## 五、發明說明 ( 96 )

(式中，各記號具有與上述定義相同之意義)。

## &lt;步驟 I-3&gt;

為胺甲醯基轉變為胺基之轉位反應。藉由與溴水及氫氧化鈉等鹼反應，可以從化合物(i-4)得到胺基體化合物(i-5)。反應溶媒，可以使用水；反應溫度為室溫至加熱回流溫度，以及反應時間為10分鐘至10小時。

## [製造方法 12-1]

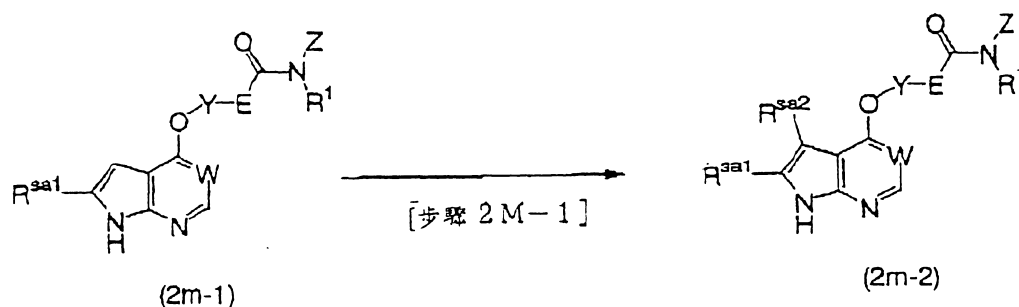


(式中，各記號具有與上述定義相同之意義)。

## &lt;步驟 M-1&gt;

為將甲硫基轉變為甲磺醯基之變換反應。化合物(m-1)藉由與過酸反應，可以得到目的之化合物(m-2)。關於過酸，可以使用3-氯過安息香酸等。反應溶媒，可以使用二氯甲烷及氯仿等，反應時間為10分鐘至30小時，以及反應溫度為℃至加熱回流溫度。

## [製造方法 12-2]

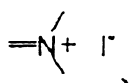


## 五、發明說明 ( 97 )

(式中，各記號具有與上述定義相同之意義)。

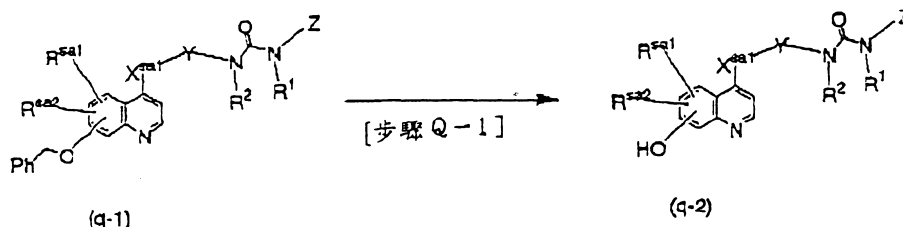
## &lt;步驟 2M-1&gt;

為藉由親電子反應將取代基導入芳香環之步驟。藉由使化合物(2m-1)與親電子試藥反應，可以得到化合物(2m-2)。親電子試藥之具體例，例如為Vilsmeier試藥(從二甲基甲醯胺或N-甲基甲醯替苯胺及氧氯化磷調製)、N-氯琥珀醯亞胺、N-溴琥珀醯亞胺、醯基氯與路易士酸(例如氯化鋁及四氯化鈦等)之組合，及下式：



代表之試藥等，藉由彼等之作用，分別可以導入甲醯基、氯、溴、醯基、二甲胺甲基等。反應溶媒，可以使用二甲基甲醯胺、乙腈、二氯甲烷及甲苯等，反應溫度為°C至加熱回流溫度，以及反應時間為10分鐘至30小時。

## [製造方法 13]



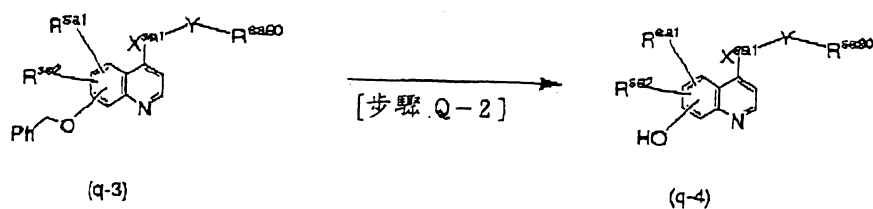
(式中，各記號具有與上述定義相同之意義)。

## &lt;步驟 Q-1&gt;

為化合物(q-1)中之羥基保護基被脫保護之步驟。該反應

## 五、發明說明 ( 98 )

係按照將被苄基保護之酚基脫保護所常用之方法來進行。具體而言，例如可以使用三氟乙酸-硫代苯甲醚、氫氧化鉀-氫氣及氧化鉑-氫氣等。反應溶媒，可以使用三氟乙酸及二甲基甲醯胺等，反應時間為10分鐘至30小時，以及反應溫度為室溫至加熱回流溫度。

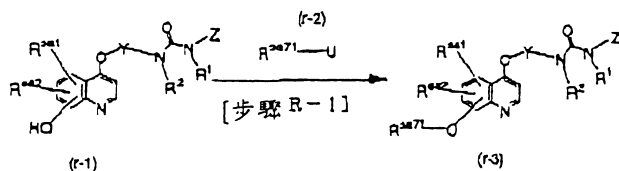


(式中， $R^{sa90}$ 為胺基或硝基，其他各記號具有與上述定義相同之意義)。

## &lt;步驟 Q-2&gt;

為化合物(q-3)中之羥基保護基被脫保護之步驟。該反應在與上述(步驟 Q-1)同樣之條件下進行。

[製造方法 14]



(式中，各記號具有與上述定義相同之意義)。

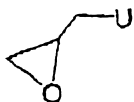
## &lt;步驟 R-1&gt;

為使化合物(r-1)與鹵代烷基化衍生物(r-2)等親電子試藥

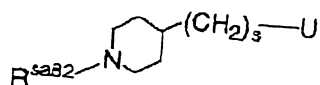
## 五、發明說明( 99 )

反應，而得到化合物(r-3)之步驟。該反應可在以二甲基甲醯胺、二甲基亞砷及四氫呋喃等為溶媒，反應時間為10分鐘至30小時，以及反應溫度為 $^{\circ}\text{C}$ 至加熱回流溫度之條件下進行。在該反應中亦可使用鹼，具體而言，例如碳酸鉀及碳酸鋇等。

用於反應之鹵代烷基衍生物( $\text{R}^{\text{sa}71}\text{-U}$ )，具體而言，例如為(1)式 $\text{R}^{\text{sa}80}\text{S}-(\text{CH}_2)_s\text{-Cl}$ 所表示之鹵代烷硫基衍生物(式中，s為1-6之整數，其他記號具有與上述定義相同之意義)；(2)式 $\text{Br}-(\text{CH}_2)_s\text{-Cl}$ 所表示之鹵代烷基衍生物(式中，s為1-6之整數)；(3)下式表示之環氧丙烷衍生物：

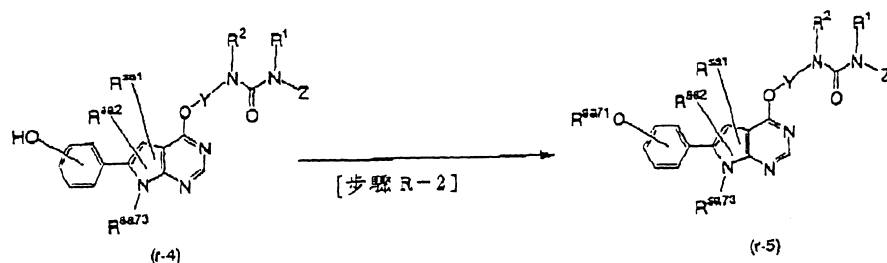


(式中，U意指脫離基)；(4)下式表示之化合物：



(式中，U意指脫離基， $\text{R}^{\text{sa}82}$ 為第三丁氧羰基及苄基等胺基之保護基，以及s為1-6之整數)；或(5)被 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基取代之鹵代烷基衍生物。

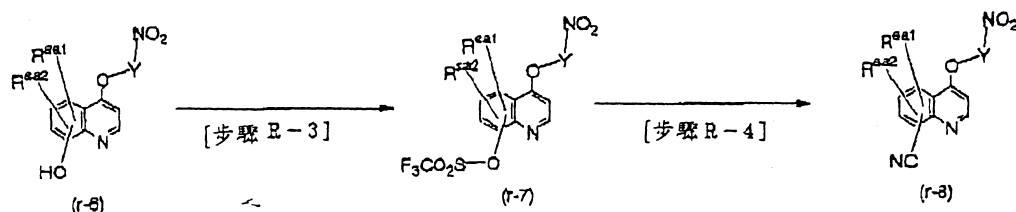
## 五、發明說明 ( 100 )



(式中， $R^{sa73}$ 為氫原子或2-(三甲矽烷基)乙氧甲基，其他各記號具有與上述定義相同之意義)。

## &lt;步驟 R-2&gt;

為作用於酚衍生物(r-4)，而導入取代基 $R^{sa71}$ 之步驟。藉由與(步驟R-1)同樣之操作，可以導入取代基 $R^{sa71}$ 。



(式中，各記號具有與上述定義相同之意義)。

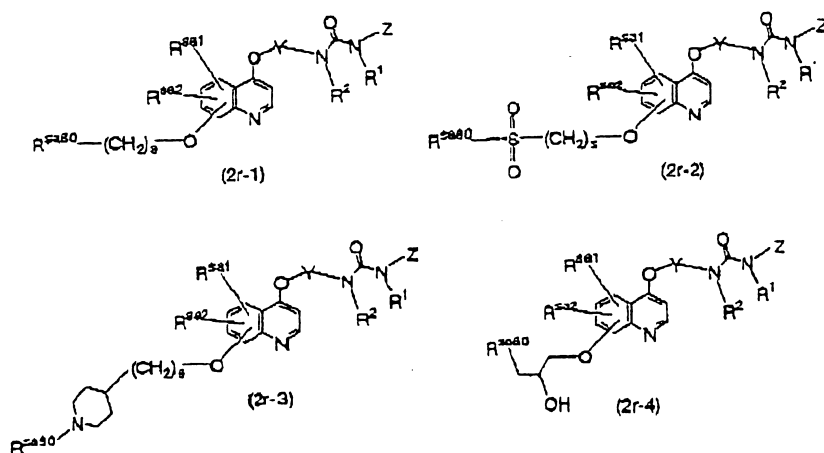
## &lt;步驟 R-3&gt;

為使羥基轉變為三氟甲磺酸酯之步驟。藉由化合物(r-6)與三氟甲磺酸對硝基苯酯等三氟甲磺酸化試藥反應，可以得到目的之化合物(r-7)。反應溶媒，可以使用二甲基甲醯胺等，反應溫度為 $0^{\circ}\text{C}$ 至加熱回流溫度，以及反應時間為10分鐘至30小時。可以使用碳酸鉀等做為鹼。

## &lt;步驟 R-4&gt;

## 五、發明說明 ( 101 )

本步驟為使三氟甲磺酸酯基轉變為氰基之變換反應。藉由化合物(r-7)與氰化鋅( $Zn(CN)_2$ )等氰化試藥反應，而得到目的之化合物(r-8)。可以使用肆(三苯膦)鉀等做為觸媒。反應溶媒，可以使用二甲基甲醯胺等，反應溫度為室溫至加熱回流溫度，以及反應時間為10分鐘至30小時。



(式中，各記號具有與上述定義相同之意義)。

## &lt;步驟R-5&gt;

為取代基 $R^{sa71}$ 中有硫醚基之化合物(r-3)與3-氯過安息香酸等氧化劑反應而得到化合物(2r-2)之步驟。反應溶媒，可以使用二氯甲烷及氯仿等，反應時間為10分鐘至30小時，以及反應溫度為 $0^\circ C$ 至室溫。

## &lt;步驟R-6&gt;

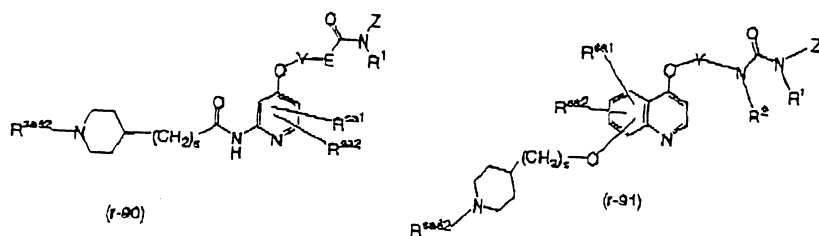
為取代基 $R^{sa71}$ 中有氯原子、溴原子、碘原子等鹵素原子或甲磺醯氧基等脫離基，或者乙氧基等之化合物(r-3)與親核劑反應而得到化合物(2r-1)或化合物(2r-4)之步驟。關於

## 五、發明說明 ( 102 )

親核劑，具體而言，例如為三唑或咪唑等含氮芳香族環衍生物、嗎福啉及吡咯啉等胺衍生物、醇衍生物、酚衍生物及硫醇衍生物等親核劑。

關於反應溶媒，可以使用二甲基甲醯胺及四氫呋喃等，反應時間為10分鐘至30小時，反應溫度為0°C至加熱回流溫度，以及可以使用碳酸鉀及氫化鈉等做為鹼。

<步驟R-7>



(式中， $R^{sa82}$ 為第三丁氧羰基及苄基等胺基保護基，以及其他各記號具有與上述定義相同之意義)。

對於有被保護基保護之胺基之化合物(r-90)或化合物(r-91)，可以進行胺基之脫保護反應，接著將被脫保護之胺基烷基化。

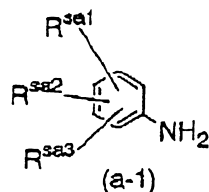
(1)胺基之脫保護反應之步驟；關於脫保護之試藥，可以使用三氟乙酸及鹽酸等。又保護基為苄基之情況，亦可以使用藉由通常之接觸還原反應(氫氧化鈹-氫氣等)而脫保護之反應。關於溶媒，可以使用三氟乙酸、甲醇及乙醇等。反應時間為10分鐘至30小時，以及反應溫度為0°C至加熱回流溫度。

## 五、發明說明 ( 103 )

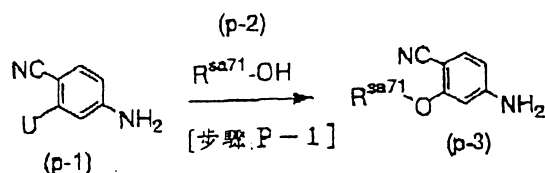
(2) 將脫保護之胺基烷化之步驟；藉由脫保護之胺基衍生物與醛衍生物或酮衍生物反應，形成亞胺後，用氰基氫硼化鈉等還原劑還原而得到化合物(2r-3)。關於反應溶媒，可以使用甲醇及四氫呋喃等，反應時間為10分鐘至30小時，以及反應溫度為0°C至加熱回流溫度。

[製造方法15]

下式表示之化合物：



(式中，各記號具有與上述定義相同之意義)之另一途徑合成方法：



(各式中之記號具有與上述定義相同之意義)。

<步驟 P-1>

化合物(p-1)，於氫化鈉等鹼存在下，可與醇衍生物(p-2)反應，而得到化合物(p-3)。可以在1-甲基吡咯啉酮或N,N-二甲基甲醯胺等溶媒中進行反應而合成。反應時間為10分

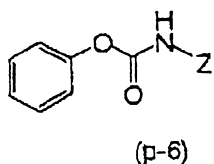


## 五、發明說明 ( 104 )

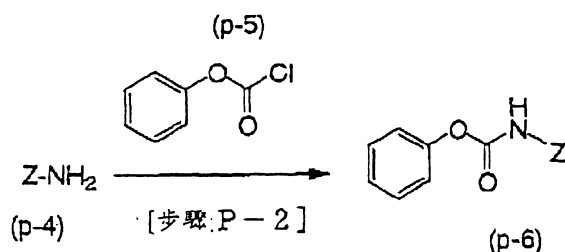
鐘至30小時，以及反應溫度為0°C至加熱回流溫度。

[製造方法16]

下式表示之化合物：



(式中，各記號具有與上述定義相同之意義)之另一途徑合成方法：



(各式中之記號具有與上述定義相同之意義)。

<步驟 P-2>

為可以得到胺基甲酸酯衍生物之反應。藉由胺基衍生物與氯甲酸苯酯反應而得到。反應溶媒，可以使用四氫呋喃及二甲基甲醯胺等。反應溫度為0°C至加熱回流溫度，以及反應時間為30分鐘至30小時。

在上述反應中，可對胺基、羥基及羧基等反應性官能基進行保護。

關於胺基之保護基，通常只要為有機合成上已知可做為

## 五、發明說明 ( 105 )

胺基保護基之基，任何基皆可，無特殊限制，具體而言例如為甲醯基、乙醯基、氯乙醯基、二氯乙醯基、丙醯基、苯乙醯基、苯氧乙醯基及噻吩乙醯基等經取代或未經取代之低碳烷醯基；苄氧羰基、第三丁氧羰基及對-硝基苄氧羰基等經取代或未經取代之低碳烷氧羰基；甲基、第三丁基、2,2,2-三氯乙基、三苯甲基、對-甲氧苄基、對-硝基苄基、二苯甲基及特戊醯氧甲基等經取代低碳烷基；三甲矽烷基及第三丁基二甲矽烷基等經取代矽烷基；三甲矽烷甲氧甲基、三甲矽烷乙氧甲基、第三丁基二甲矽烷甲氧甲基及第三丁基二甲矽烷乙氧甲基等經取代矽烷基烷氧烷基；亞苄基、亞水楊基、對-硝基亞苄基、間-氯亞苄基、3,5-二(第三丁基)-4-羥基亞苄基及3,5-二(第三丁基)亞苄基等經取代或未經取代之亞苄基等。

此等保護基之脫離，視所用保護基之種類，可藉由加水分解及還原等常用之方法進行。

關於羥基之保護基，通常只要為有機合成上已知可做為羥基保護基之基，任何基皆可，無特殊限制，具體而言例如為三甲矽烷基、第三丁基二甲矽烷基等低碳烷基矽烷基；甲氧甲基、2-甲氧基乙氧甲基等低碳烷氧甲基；四氫吡喃基；苄基、對-甲氧苄基、2,4-二甲氧苄基、鄰-硝基苄基、對-硝基苄基及三苯甲基等芳烷基；甲醯基及乙醯基等醯基；第三丁氧羰基、2-碘乙氧羰基及2,2,2-三氯乙氧羰基等低碳烷氧羰基；2-丙烯氧羰基、2-氯-2-丙烯氧羰基、3-甲氧羰基-2-丙烯氧羰基、2-甲基-2-丙烯氧羰基、2-丁烯

## 五、發明說明 ( 106 )

氧羰基及桂皮氧羰基等烯氧羰基；苄氧羰基、對-甲氧基苄氧羰基、鄰-硝基苄氧羰基及對-硝基苄氧羰基等芳烷氧羰基等。

此等保護基之脫離，視所用保護基之種類，可按照習用方法進行加水分解及還原等。

關於羧基之保護基，通常只要為有機合成上已知可做為羧基之保護基之基，任何基皆可，無特殊限制，具體而言例如為甲基、乙基、異丙基及第三丁基等碳數為1~4之直鏈狀或分枝狀低碳烷基，例如2-碘乙基、2,2,2-三氯乙基等鹵代低碳烷基；甲氧甲基、乙氧甲基及異丁氧甲基等低碳烷氧甲基；丁醯氧甲基及特戊醯氧甲基等低碳脂肪族醯氧甲基；1-甲氧羰氧乙基及1-乙氧基羰氧乙基等1-低碳烷氧羰氧乙基；苄基、對-甲氧苄基、鄰-硝基苄基及對-硝基苄基等芳烷基；二苯甲基及酞基等。

此等保護基之脫離，視所用保護基之種類，可按照習用方法進行加水分解及還原等。

又，關於羧基之酯，若為有機合成上通常使用者將無特殊限定，而且包含生理學上容許且在生理條件下可被加水分解之酯基，具體而言，例如為碳數為1至6之烷基；碳數為6至12之芳基；苄基等碳數為7至20之芳烷基；碳數為7至20之雜芳烷基；4-甲氧苄基；烷醯氧烷基例如乙醯氧甲基、丙醯氧甲基或特戊醯氧甲基；烷氧羰氧烷基例如甲氧羰氧甲基、乙氧羰氧甲基或2-甲氧羰氧乙基；以及(5-甲基-2-酮基-1,3-二酮-4-基)-甲基等。

## 五、發明說明 ( 107 )

本發明所使用之溶媒，通常只要不會抑制反應且為有機合成上使用者，任何溶媒皆可，無特殊限定，具體而言，例如為甲醇、乙醇、丙醇及丁醇等低碳醇類；乙二醇及甘油等多元醇類；丙酮、甲基乙基酮、二乙基酮及環己酮等酮類；乙醚、異丙醚、四氫呋喃、二噁烷、2-甲氧基乙醇、1,2-二甲氧基乙烷等醚類；乙腈及丙腈等腈類；乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、乙酸丁酯及 酸二乙酯等酯類；二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、三氯乙烯及四氯乙烯等鹵代烴類；苯、甲苯、二甲苯、單氯苯、硝基苯、茚、吡啶、喹啉、三甲基吡啶及酚等芳香族類；戊烷、環己烷、己烷、庚烷、辛烷、異辛烷、輕質汽油及石油醚等烴類；乙醇胺、二乙胺、三乙胺、吡咯啶、六氫吡啶、六氫吡啶、嗎福啉、苯胺、二甲基苯胺、苄胺及甲苯胺等胺類；甲醯胺、N-甲基吡咯啶酮、N,N-二甲基咪唑酮、N,N-二甲基乙醯胺及N,N-二甲基甲醯胺等醯胺類；六甲基磷酸三醯胺及六甲基亞磷酸三醯胺等磷酸醯胺類；水以及其他通常使用之溶媒等中之一種或二種以上之混合溶媒(混合比無特殊限定)。

關於鹼，通常只要為有機合成上已知可做為鹼者，任一種皆可，無特殊限制，具體而言例如為碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、氫化鈉、氫化鉀、第三丁氧基鉀、吡啶、二甲胺吡啶、三甲胺、三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、N-甲基嗎福啉、N-甲基吡咯啶、N-甲基六氫吡啶、N,N-二甲基苯胺、1,8-二氮雜雙環[5,4,0]十一烷-7-烯(DBU)、吡啶、4-

## 五、發明說明 ( 108 )

二甲胺吡啶、甲基吡啶、二甲基吡啶、喹啉、異喹啉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、丁基鋰、甲醇鈉、甲醇鉀及乙醇鈉等鈉或鉀之烷醇化物等。

關於鹵化劑，若為通常酸鹵化物合成所使用之鹵化劑，將可使用任一者，具體而言例如為光氣、二聚光氣(光氣二聚體)三聚光氣(光氣三聚體)、亞硫醯氯、亞硫醯溴、三氯化磷、三溴化磷、氧氯化磷、五氯化磷、氯甲酸(三氯甲)酯、草醯氯、或者使此等鹵化劑作用於羧醯胺或磷酸醯胺而得之比爾斯梅爾試藥等。

關於還原劑，若為通常有機合成使用者，即可，無特殊限定，例如為  $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{LiBH}_4$ 、 $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 、 $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ 、 $\text{NaBH}_3\text{CN}$ 、Selectride、Super Hydride ( $\text{LiBHEt}_3$ )、 $\text{LiAlH}_4$ 、DIBAL、 $\text{LiAlH}(\text{t-BuO})_3$ 、Red-al、binap 等之外，尚有鉑、鈮、銻、鈦及鎳等接觸氫化觸媒。

以上反應終了後，如期望，可依照通常之處理方法，藉由使用矽凝膠或吸著樹脂之管柱層析法或從適當溶媒再結晶而精製。

在本說明書中「藥理學上容許之鹽」未限於特定之種類，例如可為鹽酸鹽、硫酸鹽、碳酸鹽、重碳酸鹽、氫溴酸鹽及氫碘酸鹽等無機酸加合鹽；乙酸鹽、順丁烯二酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽及三氟乙酸鹽等有機羧酸加合鹽；甲磺酸鹽、羥甲磺酸鹽、羥乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽及牛磺酸鹽等有機磺酸加合鹽；三甲胺鹽、三乙胺鹽、吡啶鹽、普魯卡因鹽、甲基吡啶鹽、二環己胺鹽、

## 五、發明說明 ( 109 )

N,N-二苄基伸乙二胺鹽、N-甲基葡萄糖胺鹽、二乙醇胺鹽、三乙醇胺鹽、參(羥甲胺基)甲烷鹽及苯乙基苄胺鹽等胺之加合鹽；精胺酸鹽、離胺酸鹽、絲胺酸鹽、甘胺酸鹽、天冬胺酸鹽及穀胺酸鹽等胺基酸加合鹽。

依照本發明，醫藥之投與量視症狀之程度、年齡、性別、體重、投與形態及疾病之種類而異，通常成人每日投與100微克至10公克，分1至數次投與。

依照本發明，醫藥之投與形態無特殊限定，可以藉由通常使用之方法經口或非經口投與。

可以使用製備製劑時通常使用之賦形劑、粘合劑、潤滑劑、著色劑及矯味矯臭劑等，以及需要時可使用之安定劑、乳化劑、吸收促進劑及界面活性劑等，以及添加一般做為醫藥品製劑之原料之成分，按照習用方法來製備製劑。

關於此等成分，例如可以使用動植物油(大豆油、牛脂、合成甘油酯等)，烴(流動石蠟、角鯊烷及固形石蠟等)，酯油(肉荳蔻酸十八烷酯及肉荳蔻酸異丙酯等)，高級醇類(鯨蠟硬脂醇及二十二烷醇等)，矽酮樹脂，矽酮油，界面活性劑(脂肪酸聚氧伸乙酯、山梨醇酐之脂肪酸酯、脂肪酸甘油酯、聚氧伸乙基山梨醇酐之脂肪酸酯、聚氧伸乙基硬化蓖麻子油、聚環氧乙烷及聚環氧丙烷之嵌段共聚物等)，水溶性高分子(羥乙基纖維素、聚丙烯酸、羧乙烯聚合物、聚乙二醇、聚乙烯吡咯啶酮及甲基纖維素等)，醇類(乙醇及異丙醇等)，多元醇(甘油、丙二醇、聚二丙二醇及山梨醇

## 五、發明說明 ( 110 )

等)，糖(葡萄糖及蔗糖等)，無機粉體(無水矽酸、矽酸鋁鎂及矽酸鋁等)，以及精製水等。可以使用供pH調製之無機酸(鹽酸及磷酸等)，無機酸之鹼金屬鹽等(磷酸鈉等)，無機鹼(氫氧化鈉等)，有機酸(低碳脂肪酸、檸檬酸及乳酸等)，有機酸之鹼金屬鹽(檸檬酸鈉及乳酸鈉等)，以及有機鹼(精胺酸及乙醇胺等)。又，視需要可以添加防腐劑及抗氧化劑等。

依照本發明之化合物，在試管中可以強力抑制：1)由血管新生因子混合液誘導之血管內皮細胞之浸潤性管腔形成，2)由單獨的血管新生因子特異性誘導之血管內皮細胞之管腔形成，以及3)各種血管新生因子之受器激酶。再者，在具有此等作用之化合物群之中，亦可以發現抑制癌細胞增殖之化合物。內皮細胞浸潤及管腔形成為血管新生中之重要步驟，具有其之抑制作用之化合物具有血管新生抑制作用。不過，已知在身體中血管新生非藉由單獨的血管新生因子來進行，而是藉由複數個血管新生因子之相加及相乘作用來進行(參見(1)Koolwijk P, van Erck MGM, de Vree WJA, Vermeer MA, Weich HA, Hane maaier R, van Hinsbergh VWM. Cooperative effect of TNF-alpha, bFGF and VEGF on the formation of tubular structures of human microvascular endothelial cells in a fibrin matrix. Role of urokinase activity. J. Cell Biol. 1996, 132, P1177-1188；(2) Tallquist MD, Soriano P, Klinghoffer RA. Growth factor signaling pathways in vascular development, Oncogene 1999,

## 五、發明說明 ( 111 )

18, P7917-7932.)。因此，對於由癌細胞等產生之複數個血管新生因子所誘導之管腔形成有抑制作用之本發明化合物，被期待在身體中顯示強力的血管新生抑制作用，在做為血管新生抑制劑上極為有用。

依照本發明之化合物之生化學活性及做為醫藥之作用效果(血管新生抑制活性及抗腫瘤活性等)，可以藉由下述方法評價。

又，下述為藥理試驗例中所使用之簡寫之一覽表  
<簡寫一覽表>

DNA (去氧核糖核酸)，

VEGFR2 (血管內皮增殖因子受器2)，

human placenta (人類胎盤)，

Hepes (N-[2-羥乙基]六氫吡咩-N'-[2-乙磺酸]，海派斯緩衝液)，

MgCl<sub>2</sub>(氯化鎂)，

MnCl<sub>2</sub>(氯化錳)，

Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>(原鈮(V)酸鈉)，

ATP(腺核苷5'-三磷酸)，

EDTA (乙二胺四乙酸)，

HTRF(均一時間-解析螢光)，

FGFR1 (纖維母細胞增殖因子受器1)，

PDGFR  $\beta$  (來自血小板之增殖因子受器  $\beta$ )，

HGFR (肝細胞增殖因子受器)，

EGFR (上皮增殖因子受器)，



## 五、發明說明 ( 112 )

Tris ( 參( 羥 甲 基 ) 胺 基 甲 烷 , Tris 緩 衝 液 ) ,  
NaCl ( 氯 化 鈉 ) ,  
BSA ( 牛 血 清 白 蛋 白 ) ,  
HRP ( 辣 根 過 氧 化 酶 ) ,  
EGTA ( N,N,N',N'- 四 乙 酸 ) ,  
SDS ( 十 二 基 硫 酸 鈉 ) ,  
NP-40 ( Nonidet P-40 ) ,  
PCR ( 聚 合 酶 鏈 反 應 ) ,  
RT-PCR : 反 錄 聚 合 酶 鏈 反 應 ,  
RNA : 核 糖 核 酸 ,  
cDNA : 互 補 之 DNA ,  
cRNA : 互 補 之 RNA ,  
dNTP : 由 dATP、dCTP、dGTP 及 dTTP 組 成 之 混 合 物 ,  
UTP : 尿 苷 5'- 三 磷 酸 ,  
CTP : 胸 苷 5'- 三 磷 酸 ,  
dATP : 2'- 去 氧 腺 苷 5'- 三 磷 酸 ,  
dCTP : 2'- 去 氧 胸 苷 5'- 三 磷 酸 ,  
dGTP : 2'- 去 氧 鳥 苷 5'- 三 磷 酸 ,  
dUTP : 2'- 去 氧 尿 苷 5'- 三 磷 酸 ,  
GAPDH : 甘 油 醛 3- 磷 酸 去 氫 酶 ,  
FBS : 牛 胎 兒 血 清 ,  
PBS : 磷 酸 鹽 緩 衝 食 鹽 水 ,  
MTT : ( 3-[ 4,5- 二 甲 基 噻 唑 -2- 基 ]-2,5- 二 苯 基 四 唑 溴 化  
物 ; 噻 唑 藍 ) ,

## 五、發明說明 ( 113 )

DMSO：二甲基亞砷，

PDGF：衍生自血小板之增殖因子，

EGF：上皮增殖因子，

FGF2：纖維母細胞增殖因子2，

VEGF：血管內皮增殖因子，

HGF：肝細胞增殖因子，

TNF- $\alpha$ ：腫瘤壞死因子- $\alpha$ ，

FCS：牛胎兒血清，

EGM-2：內皮細胞增殖培養基-2

藥理試驗例1：對於因血管新生因子混合物刺激造成之血管內皮細胞之浸潤性管腔形成之抑制作用。

將人類臍帶靜脈內皮細胞(HUVEC)按照被報告之方法(新生化學實驗講座"細胞培養技術"，p. 197-202)單離，在含5%CO<sub>2</sub>之培育器(37°C)中用EGM-2培養基(從Clonetics公司購入)培養至細胞匯集。在Transwell(從Coaster公司購入)培養皿之內部穴中加入0.4 ml牛纖維蛋白原(從Sigma公司購入)，以及用0.7單位/毫升之凝血酶(從Sigma公司購入)固定。將HUVEC用胰蛋白酶及EDTA回收後，懸浮於內皮細胞培養用無血清培養基(簡稱為SFM，從GIBCO BRL公司購入)中，然後將該細胞懸浮液0.4 ml( $1.4 \times 10^5$ 個)播種在被固定之纖維蛋白凝膠上，並在含5%CO<sub>2</sub>之培育器中(37°C)培養約4小時。4小時後，在Transwell之外室中加入包含血管新生因子之混合物{10 ng/ml EGF(從GIBCO BRL公司購入)，30 ng/ml FGF2(從GIBCO BRL公司購入)，75 ng/ml

## 五、發明說明 ( 114 )

VEGF(從和光純藥購入)，50 ng/ ml HGF(從R & D公司購入)，7.5 ng/ ml TNF- $\alpha$ (從Genzyme公司購入)[各血管新生因子之濃度隨著所用HUVEC之批次多少有些改變]}以及經稀釋之被檢物質之1.5 ml SFM溶液並於含5%CO<sub>2</sub>之培育器中(37°C)培養。添加被檢物質後，於第2日及第4日交換成新調製之包含血管新生因子混合物及被檢物質之1.5 ml SFM溶液。從被檢物質添加開始日算起第6日，吸引除去內壁之培養上清液後，加入溶解於PBS之3.3 mg/ ml MTT(從Sigma公司購入)溶液0.4 ml並在含5%CO<sub>2</sub>之培育器中(37°C)培養約1小時。藉由顯微鏡觀察被MTT染色之纖維蛋白凝膠內形成之管腔之數目及計分。亦即藉由將在被檢物質不存在下之管腔數目記為「+++」，全然未形成管腔時之數目記為「-」，以及使被檢物質作用時之管腔之數目記為「+++，++，+，+/-，以及-」5段，來評價被檢物質之抑制作用之強度。

[表1][藥理試驗例1：對於因血管新生因子混合物刺激造成之血管內皮細胞之浸潤性管腔形成之抑制作用]

實施例編號	0.01 $\mu$ M	0.1 $\mu$ M	1.0 $\mu$ M
25	++	+/-	+/-
53	+++	+/-	-
55	+++	+/-	+/-
72	+++	-	-
74	++	-	-

## 五、發明說明 ( 115 )

75	+++	+/-	-
81	++	-	-
100	++	+/-	+/-
153	+/-	-	-
172	+	+/-	+/-
189	+/-	-	-
212	+/-	-	-
245	+/-	-	-
298	+/-	-	-
316	+/-	-	-
348	+/-	-	-
368	-	-	-
374	+/-	-	-
404	-	-	-
415	+/-	-	-
422	+	-	-

藥理試驗例2：對於因血管新生因子刺激造成之血管內皮細胞之三明治式管腔形成之抑制作用。

將人類臍帶靜脈內皮細胞(HUVEC)，依照與藥理試驗例1同樣之方法單離，在含5%CO<sub>2</sub>之培育器(37℃)中用EGM-2培養基(從Clonetics公司購入)培養至細胞匯集。將膠原：5x RPMI 1640：再構成用緩衝液(以上從新田明膠公司購入)之7：2：1之冰冷混合液注入24穴平皿之各穴中，每穴0.4

## 五、發明說明 ( 116 )

ml，然後在含5%CO<sub>2</sub>之培育器中(37°C)靜置40分鐘以及凝膠化。將HUVEC用胰蛋白酶及EDTA回收後，在各穴中藉由加入為血管新生因子之20 ng/ ml FGF2 (從GIBCO BRL公司購入)及10 ng/ ml EGF (從GIBCO BRL公司購入)，或者25 ng/ ml VEGF (從和光純藥購入)及10 ng/ ml EGF，或者30 ng/ ml HGF (從R&D公司購入)及10 ng/ ml EGF之內皮細胞培養用無血清培養基(SFM，從Gibco公司購入)來懸浮HUVEC，每穴加入該細胞懸浮液0.4 ml (細胞數雖然隨著使用之HUVEC之批號而不同，但通常使用1~1.2 x 10<sup>5</sup>個細胞)。在含5%CO<sub>2</sub>之培育器中(37°C)培養一夜。第二日，將上層之培養基吸引除去後，每一疊層膠原：5 x RPMI 1640：再構成用緩衝液(以上從新田明膠公司購入)之7：2：1之冰冷混合液0.4 ml，在含5%CO<sub>2</sub>之培育器中(37°C)靜置4小時並凝膠化。在上層中，加入包含上述各血管新生因子以及經稀釋之被檢物質之SFM溶液1.5 ml，並在含5%CO<sub>2</sub>之培育器中(37°C)培養。在被檢物質添加後第4日，吸引除去各穴之培養上清液後，在各穴中加入溶於PBS之3.3 mg/ml MTT(從Sigma公司購入)溶液0.4 ml，並於5%CO<sub>2</sub>培育器中(37°C)培養約2小時。在各穴之膠原凝膠內所形成之管腔藉由MTT染色，在電腦中取得該管腔照片(Mackintosh公司製)，藉由圖像解析軟體「Mac Scope」(從三谷商事購入)求得管腔之全長。求出在添加被檢物質之穴內所形成之管腔之全長相對於在未添加被檢物質之穴內所形成之管腔之全長之%，從該比之值求出各被檢物質抑制50%管腔形成

## 五、發明說明 ( 117 )

所需之濃度(IC<sub>50</sub>)。

[表2] [藥理試驗例2：對於因VEGF刺激造成之血管內皮細胞之三明治式管腔形成之抑制作用]。

實施例編號	IC <sub>50</sub> (nM)	實施例編號	IC <sub>50</sub> (nM)
1	310	12	44
19	28	23	100
53	9.9	55	35
59	170	65	5.9
70	58	72	22
74	5.9	75	1.4
81	1.8	100	6.3
108	4.9	116	8.1
121	42	127	7.5
129	40	137	10
153	0.02	155	1.4
157	0.9	159	0.6
186	23	189	0.3
198	1.5	202	15
204	0.9	211	0.3
215	22	224	26
249	1.6	253	40
256	36	265	0.6
266	0.6	283	36
289	4.6	296	34
298	0.7	299	1.0

## 五、發明說明 ( 118 )

300	7.5	304	0.3
308	5.2	314	4.2
316	1.0	320	2.5
325	1.0	326	1.0
327	56	346	25
368	5.4	372	44
374	3.0	381	4.7
382	4.6	386	10
404	2.8	405	28
408	39	415	3.8
419	10	422	4.8
433	5.6	436	22
440	1.4	441	3.6
442	7.2	444	5.5
445	6.2	446	4.0
450	4.5	454	3.7
455	7.8	463	26
490	26	492	7.2
493	9.0	494	9.3
497	4.6	503	6.4
504	4.6	505	8.9
518	1.3	520	1.5
521	0.5	578	13

藥理試驗例3：對於受器型酪胺酸激酶活性之抑制能力之測定

## 五、發明說明 ( 119 )

該測定係決定被驗物質抑制酪胺酸激酶活性之能力。編碼 VEGFR2 之細胞質領域之 DNA 藉由全基因合成 (Edwards M, International Biotechnology Lab 5(3), 19-25, 1987) 或選殖而得到。接下來, 其藉由在適當的表現系中被表現, 而得到有酪胺酸激酶活性之多肽。例如, 已發現藉由在昆蟲細胞中重組蛋白質之表現而得到之 VEGFR2 之細胞質領域顯示固有的酪胺酸激酶活性。在 VEGFR2 之場合 (Genbank 登錄編號 L04947), 將 Terman 等人 (Oncogene, 6(9), 1677-1683, 1991) 記載之 DNA 片段 (為編碼細胞質領域之 1.7 kb DNA 片段且從離胺酸 791 開始及包含終止密碼子) 從人類胎盤 cDNA 庫 (從 Clonetics 購入) 單離, 然後選殖入棒狀病毒轉移酶載體 (pBlueBacHis (從 GIBCO BRL 公司購入)。將該重組構築物轉染昆蟲細胞 (Spondoptea frugiperda 9 (Sf9)), 以調製重組棒狀病毒 (重組棒狀病毒之調製及使用, 可參考標準教科書 Bac-To-Bac Baculovirus Expression system (GIBCO BRL 公司))。供測定使用之其他酪胺酸激酶, 從離胺酸 398 開始之細胞質片段 (FGFR1, Genbank 登錄編號 X52833), 從離胺酸 558 開始之細胞質片段 (PDGFR  $\beta$ , Genbank 登錄編號 M21616), 或從離胺酸 974 開始之細胞質片段 (HGFR, Genbank 登錄編號 J02958), 可藉由同樣之方法選殖及表現。EGFR 從 Sigma 公司 (製品編號 E-2645) 購入。

為了 VEGFR2 之酪胺酸激酶表現, 將 Sf9 細胞用 VEGFR2 重組病毒感染, 然後於 48 小時後收集。將收集到之細胞用冰



## 五、發明說明 ( 120 )

冷之磷酸緩衝化生理食鹽水(PBS)洗淨，每 $1.5 \times 10^8$ 個細胞用20 ml冰冷的溶裂緩衝液(50 mM Tris-HCl (pH 8.5)，5 mM 2-硫醇基乙醇，100 mM KCl，1 mM苯基甲基磺醯基氟化物)，1%(v/v) NP-40)再懸浮。將懸浮液於4°C及12000 rpm離心30分鐘，得到上清液。

將該上清液添加至用緩衝液A [20 mM Tris-HCl (pH 8.5)，5 mM 2-硫醇基乙醇，500 mM KCl，20 mM咪唑，10%(v/v) 甘油]平衡化之Ni-NTA瓊脂糖管柱(3 ml，從QIAGEN公司購入)中。將該管柱用30 ml緩衝液A，繼而6 ml緩衝液B [20 mM Tris-HCl (pH 8.5)，5 mM 2-硫醇基乙醇，1M KCl，10%(v/v) 甘油]，再用緩衝液A 6 ml洗淨。洗淨後，用6 ml緩衝液C [20 mM Tris-HCl (pH 8.5)，5 mM 2-硫醇基乙醇，100 mM KCl，100 mM咪唑，10%(v/v) 甘油]溶出。將該溶出液加至透析膜(從Spectrum Laboratories公司購入)內，用透析緩衝液[20 mM Tris-HCl (pH 7.5)，10%(v/v) 甘油，1 mM二硫蘇糖醇，0.1 mM  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ 及0.1 mM EGTA]透析。透析後，進行SDS電泳，在科麥西艷藍(Coomassie Brilliant Blue)染色中，以BSA(牛血清白蛋白，從Sigma公司購入)作為標準物質，將在分子量約100 kDa檢出之重組體蛋白質(His6-VEGFR2，其為在N終端融合6個組胺酸之VEGFR2之細胞質領域)進行蛋白定量後，保存於-80°C直至使用為止。對於FGFR1之細胞質領域，PDGFR $\beta$ 之細胞質領域或HGFR之細胞質領域採用同樣之方法，分別得到在N終端融合有6個組胺酸之重組蛋白質

## 五、發明說明 ( 121 )

(His6-FGFR1, His6- PDGFR  $\beta$  或 His6-HGFR)。

酪胺酸激酶反應如下述進行。例如在 VEGFR2 之場合，在 96 穴圓底平皿 (NUNC 公司，製品編號 163320) 之各穴中，添加激酶反應液 {200 mM Hepes (pH 7.4)，80 mM  $\text{MgCl}_2$ ，16 mM  $\text{MnCl}_2$ ，2 mM  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ } 10  $\mu\text{l}$ ，與生物素結合之聚 (Glu4 : Tyr1) [生物素-聚 (GT)，從 CIS Diagnostic 公司購入] 以及溶於二甲基亞砷之被驗物質 (用 0.1% BSA 溶液稀釋 100 倍者 4  $\mu\text{l}$ ) 並調成 30  $\mu\text{l}$ 。接下來，添加 4  $\mu\text{M}$  ATP (用蒸餾水稀釋) 並於 30°C 培育 10 分鐘後，添加 500 mM EDTA (pH 8.0) 10  $\mu\text{l}$ 。

使用時間 - 解析螢光法 (HTRF 法) 測定 (Analytical Biochemistry, 269, 94-104, 1999)。亦即，將上述激酶反應溶液移至 96 穴黑色半皿 (Coaster 公司，製品編號 3694) 中，添加用鎔化合物標記之抗磷醯酪胺酸抗體 (Eu(K)-PY20，從 CIS Diagnostic 公司購入) 7.5 ng (用含 20 mM Hepes (pH 7.0)，0.5 M KF 及 0.1% BSA 之溶液稀釋 250 倍者，25  $\mu\text{l}$ )，以及用 XL665 標記之抗生蛋白鏈菌素 (XL665-SA，從 CIS Diagnostic 公司購入) 250 ng [用含 20 mM Hepes (pH 7.0)，0.5 M KF 及 0.1% BSA 之溶液稀釋 62.5 倍者，25  $\mu\text{l}$ ]，放置於室溫 30 分鐘後，用 Discovery-HTRF 顯微平皿分析器 (公司製) 測定以激發波長 337 nm 照射時，於 665 nm 及 620 nm 之螢光強度。生物素-聚 (GT) 之酪胺酸磷酸化率，以記載於 CIS Diagnostic 公司之 HTRF 標準實驗法之  $\delta F\%$  值表示。將於被驗物質不存在下添加 His6-VEGFR2 之  $\delta F\%$  值當做 100%，

## 五、發明說明 ( 122 )

以及將被驗物質及 His6-VEGFR2 不存在下之  $\delta F\%$  值當做 0%，然後求出被驗物質存在下之  $\delta F\%$  值之比率。從該比率(%)算出抑制 50% VEGFR2 激酶活性所需之被驗物質濃度 ( $IC_{50}$ )。

對於 FGFR1，EGFR 或 HGFR 激酶活性之抑制能力之測定，分別使用 His6-FGFR1 15 ng，EGFR 23 ng 或 His 6-HGFR 30 ng，以及使用上述酪胺酸激酶反應及 HTRF 法。關於 PDGFR  $\beta$  激酶活性之抑制能力之測定，使用 His6-PDGFR  $\beta$  50 ng 進行上述酪胺酸激酶反應後，用下述方法檢測出酪胺酸磷酸化生物素-聚(GT)。

亦即，將激酶反應液添加至 96-穴抗生蛋白鏈菌素-包覆之平皿(PIERCE 公司，製品編號 15129)中，並於室溫培育 30 分鐘。用洗淨液 {20 mM Tris-HCl (pH7.6)，137 mM NaCl，0.05% Tween-20，0.1% BSA} 150  $\mu$ l 洗淨 3 次，添加抗-磷醯基酪胺酸 (PY20)-HRP 結合物 (Transduction Laboratories 公司，製造編號 P-11625) 70  $\mu$ l {用含 20 mM Tris-HCl (pH7.6)，137 mM NaCl，0.05% Tween-20 及 1% BSA 之溶液稀釋 2000 倍}，並於室溫培育 1 小時。培育後，用洗淨液 150  $\mu$ l 洗淨 3 次，添加膜過氧化酶受質(夫納寇斯公司，製造編號 50-5077-03) 100  $\mu$ l 並開始反應。於室溫放置 10 分鐘後，添加 1M 磷酸 100  $\mu$ l 以停止反應，藉由顯微平皿讀數器 (BIO KINETICS READER EL304，BIO-TEK INSTRUMENTS 公司製) 測定 450 nm 之吸光度。將在未添加被驗物質下，添加 His6-PDGFR  $\beta$  之場合之吸光度當做

## 五、發明說明 ( 123 )

100%，以及在未添加被驗物質及 His6-PDGFR  $\beta$  之場合之吸光度當做 0%，求出被驗物質存在下之吸光度率。從該吸光度率算出抑制 50% PDGFR  $\beta$  激酶活性所需之被驗物質濃度 (IC<sub>50</sub>)。

[表 3] [藥理試驗例：對於 VEGFR2 激酶之抑制作用]

實施例編號	IC <sub>50</sub> (nM)	實施例編號	IC <sub>50</sub> (nM)
1	51	10	4.9
14	2.7	15	8.7
21	4.3	30	22
31	17	33	6.9
34	3.4	25	5.5
36	14	37	22
43	18	54	15
55	29	65	15
99	8.6	100	9.6
111	21	116	4.2
121	8.7	143	70
159	25	173	356
178	12	182	71
183	29	184	59
187	14	208	9.2
252	31	253	23
259	16	260	11
262	9.5	265	6.2
266	5.4	283	26

## 五、發明說明 ( 124 )

314	5.3	316	6.4
346	4.6	348	4.6
350	43	353	2.2
356	1.4	364	8.1
365	5.4	368	3.0
374	8.4	375	16
381	2.6	382	9.0
387	4.1	394	15
398	3.5	404	6.5
410	2.2	413	3.2
435	22	437	9.9
441	2.8	449	2.2
463	5.9	465	13
556	14		

藥理試驗例4：對於癌細胞及正常細胞之細胞增殖之抑制作用

將癌細胞(例如人類胰臟細胞KP-4)或正常細胞(例如大鼠小腸上皮細胞IEC-18)每3~4日用含10%FBS之RPMI 1640培養基(從日水製藥購入)繼代培養，並使用增殖期之細胞。使用胰蛋白酶-EDTA回收細胞後，計測細胞數(在KP-4之場合，調成為 $2 \times 10^3$ 個/穴；在IEC18之場合，調成為 $8 \times 10^2$ 個/穴)，將用含10%FBS之RPMI 1640培養基稀釋之0.1 ml細胞懸浮液播種在細胞培養用之96穴平皿中。在含5%CO<sub>2</sub>之培育器中(37℃)培養一夜後，添加用含10%FBS之RPMI

## 五、發明說明 ( 125 )

1640培養基稀釋之被驗物質溶液0.1 ml，然後再於含5%CO<sub>2</sub>之培育器中(37℃)培養一夜。在被驗物質添加後第三日，加入溶解於PBS之3.3 mg/ ml MTT(從Sigma公司購入)之溶液0.05 ml，並在含5%CO<sub>2</sub>之培育器中(37℃)培養約2小時。吸引除去培養上清液，將在各穴中生成之甲臆用DMSO溶解後，在測定波長為540 nm及對照波長為660 nm下，用平皿讀數器-MTP-32(日冕電氣公司)測定各穴之吸光度。求出添加被檢物質時穴之吸光度相對於未添加被檢物質時穴之吸光度之%，從該比值求出抑制50%細胞增殖所需被檢物質之濃度(IC<sub>50</sub>)。

藥理實驗例5：對於L6(大鼠肌肉母細胞)之PDGF依存性增殖之作用

將L6(大鼠肌肉母細胞)每3~4日用含10%FBS之D-MEM培養基(從日水製藥購入)繼代培養，並使用增殖期之細胞。使用胰蛋白酶-EDTA回收細胞，用不含10%FBS之D-MEM培養基洗淨1次後，計測細胞數。在包覆I型膠原之組織培養用96穴平皿中，將用不含10%FBS之D-MEM培養基稀釋之0.1 ml細胞懸浮液以5 x10<sup>3</sup>個/穴之方式播種，並在含5%CO<sub>2</sub>之培育器中(37℃)培養。第二天加入用不含10%FBS之D-MEM培養基稀釋之被驗物質溶液0.05 ml，且在約同時加入40 nM之PDGF溶液0.05 ml(終濃度10 nM)後，然後再在含5%CO<sub>2</sub>之培育器中(37℃)培養一夜。在添加被驗物質後第三日，在各穴中加入WST-1溶液(從和光純藥公司購入)0.01 ml，並在含5%CO<sub>2</sub>之培育器中(37℃)培養

## 五、發明說明 ( 126 )

約3小時及使之發色。在測定波長為415 nm及對照波長為660 nm下，用平皿讀數器-MTP-32 (日冕電氣公司)測定各穴之吸光度。求出添加被檢物質時穴之吸光度相對於未添加被檢物質時穴之吸光度之%，從該比值求出抑制50%細胞增殖所需被檢物質之濃度(IC<sub>50</sub>)。

藥理試驗例6：DNA微量陣列/藉定量PCR解析mRNA表現

## 1. 從樣品萃取全部RNA

將細胞在5% CO<sub>2</sub>條件下或低氧(1%)下於37°C培養。例如在HUVEC之場合，使用EGM-2培養基(從Clonetics購入)在5%CO<sub>2</sub>及37°C之條件下培養。使被檢物質作用後，於一定時間後依照隨附之操作法，用TRIZOL試藥(從GIBCO BRL公司購入)進行細胞溶解。具體而言如下述。對於10 cm<sup>2</sup>之培養面積，添加1 ml之TRIZOL試藥，進行數次之吸放及回收。將該樣品離心後，將得到之上清液放置於室溫5分鐘後，以相對於每1 ml TRIZOL試藥添加0.2 ml之比率添加氯仿(從純正化學公司購入)。將該溶液激烈震盪15秒，攪拌，於室溫放置2~3分鐘後進行離心(12,000 x g，10分鐘，4°C)。將離心後之水層移至新的試管中，以相對於每1 ml TRIZOL試藥添加0.5 ml之比率添加異丙醇(從和光純藥購入)，於室溫放置10分鐘後進行離心(12,000 x g，10分鐘，4°C)。將得到之沉澱用75%乙醇(從和光純藥購入)洗淨後風乾，以供在以下操作作為全部RNA。

## 2. RNA之定量

RNA可以藉由北方氏吸漬解析、DNA微量陣列、RT-PCR

## 五、發明說明 ( 127 )

及定量PCR等技術定量。以DNA微量陣列及定量PCR為較佳。以下將分別予以說明，但本發明不受此限。

1)藉由DNA微量陣列之定量(Schena M. et al, Science, 270 (5235), 467-70, 1995 以及 Lockhart, D. J. et al., Nature Biotechnology, 14 (13), 1675-1680, 1996)如下述進行。

①cDNA合成及生物素標識

以最初得到之RNA為模板，用SuperScript Choice System (從GIBCO BRL公司購入)及T7-d(T)<sub>24</sub>引子合成雙股cDNA，繼而以該cDNA為模板，合成生物素化cRNA。

具體而言，首先在10  $\mu$ g之RNA中加入5  $\mu$ g之T7-d(T)<sub>24</sub>引子，1 x 第一股緩衝液，10 mM DTT，500  $\mu$ M之dNTP混合物，20單元/ $\mu$ l之SuperScript II反錄酶，於42°C反應1小時，以合成單股cDNA。繼而添加1 x 第二股緩衝液，200  $\mu$ M之dNTP混合物，67 U/ml DNA連結酶，270 U/ml DNA聚合酶I及13 U/ml RNaseH，於16°C反應2小時，以合成雙股cDNA。再者，添加67 U/ml T4 DNA聚合酶並於16°C反應5分鐘後，加入10  $\mu$ l 0.5M EDTA (從Sigma公司購入)並停止反應。

將得到之cDNA用酚/氯仿(從Ambion公司購入)精製，使用RNA轉錄體標記套組(從Enzo Diagnostics購入)，依照隨附之操作法，藉由生物素化UTP以及CTP進行標記化反應。將反應生成物用Rneasy管柱(從QIAGEN公司購入)精製後，在200 mM Tris 乙酸鹽 pH 8.1，150 mM乙酸鎂及50 mM乙酸鉀中，於94°C加熱35分鐘，以將cRNA片段化。



## 五、發明說明 ( 128 )

## ②對DNA微量陣列(GeneChip)之雜合及測定

將片段化之cRNA，在例如100 mM MES，1 M鈉鹽，20 mM EDTA及0.01% Tween 20中，於45°C，與GeneChip（從Affymetrix公司購入）Hu6800/人類癌症G110陣列或同等製品雜合16小時。雜合後，GeneChip依照Affymetrix流控技術站所附之規程EukGE-WS2或所用陣列最適合之規程洗淨及染色。在染色方面，使用抗生蛋白鏈菌素-藻紅蛋白（從Molecular Probe公司購入）及生物素化抗-抗生蛋白鏈菌素山羊抗體（從Vector公司購入）。將染色後之基因片用HP氬-離子雷射共焦顯微鏡（從Hewlett Packard公司購入）掃描，以及測定螢光強度。在該螢光之場合，測定使用488 nm之激發及570 nm之射出進行。

定量數據解析用GeneChip軟體（從Affymetrix公司購入）或Genespring（從Silicon Genetics公司購入）進行。為進行RNA之定量，求出各個探針家族每一「完美配對雜合信號-錯配信號」之平均差值，在該值為5以上且二條件間RNA之定量值乖離之場合（較佳乖離1.8倍以上），將該基因之表現判斷為有意義地「增加」或「減少」。

## 2) 如下述藉由定量性PCR進行定量

定量性PCR，藉由使用SYBR Green（從Applied Biosystems公司購入）及ABI Prism 7700序列檢測系統（從Perkin-Elmer Applied Biosystems公司購入）或與其同等之製品，如下述進行。

操作用反錄反應及PCR反應2段進行。為最初階段之反錄

## 五、發明說明 ( 129 )

反應，藉由於得到之RNA中添加dNTP·寡d(T)<sub>16</sub>引子·RNase抑制劑·Multiscribe反錄酶(從Perkin-Elmer Applied Biosystems公司購入)及於25°C保溫10分鐘後，於48°C加熱30分鐘而進行。藉由在95°C加熱5分鐘停止反應。

將得到之cDNA供給第2段PCR反應。PCR反應，例如在4 ng cDNA，1 x SYBR PCR緩衝液，3 mM MgCl<sub>2</sub>，dATP、dCTP及dGTP各200 μM，400 μM dUTP，200 nM引子對，0.01U/μl AmpErase UNG，0.025 U/μl Ampli Taq Gold DNA聚合酶(從Perkin-Elmer Applied Biosystems公司購入)之反應系中進行。反應條件為50°C/2分鐘，95°C/10分鐘，繼而進行95°C/20秒-55°C/20秒-72°C/30秒40個循環。引子及探針，用引子表現(Primer Expression，從Perkin-Elmer Applied Biosystems公司購入)或與其同等之軟體設計。關於複數個被檢物質之比較，定量值藉由在各檢體中之轉錄量變動較少之管家基因(較佳藉由GAPDH之mRNA濃度)進行補正。

藥理試驗例7：使用小鼠皮下空氣囊法評價活體內血管新生誘導活性

①VEGF(血管內皮增殖因子)表現載體之構築

以人類胎盤cDNA庫(從東洋紡購入)作為模板，以VEGF之序列編號5'CCGGATCCATGAACTTTCTGCTG3'及5'GTGAATTCTGTATCGATGGTT3'作為引子進行PCR。在PCR反應終了後，將5'終端磷酸化，進行1.2%瓊脂糖凝膠電泳而分離出約600 bp DNA帶。藉由自體連結聚合後，將

## 五、發明說明 ( 130 )

cDNA用EcoRI及Bam HI切斷，然後插入pUC19載體之EcoRI及BamHI部位。之後轉形入大腸菌JM83中，並從轉形之純系中回收質體。用Hind III及EcoRI從質體切出VEGFcDNA片段後，插入包含neo耐性基因之表現載體。

## ② VEGF高表現株之製作

將人類胰臟癌細胞株KP-1( $3 \times 10^6$ 細胞)在含10%FCS之RPMI 1640培養基中培養一夜後，將VEGF表現載體 $3 \mu\text{g}$ 用Effctene轉染試劑套組(從QIAGEN購入)導入KP-1細胞中。在包含Geneticin  $600 \mu\text{g}/\text{ml}$ 之含10%FCS之RPMI 1640培養基中培養，選擇高表現藥劑耐性細胞，稱為VEGF高表現KP-1細胞(KP-1/VEGF)。

## ③ 培養上清液中VEGF量之測定

將KP-1/VEGF調整成 $5 \times 10^5$ 細胞/ $\text{ml}$ ，將各0.5 ml注入24穴平皿之穴內，以及於 $37^\circ\text{C}$ 下培養24小時。回收培養上清液，使用VEGF測定套組(從免疫生物研究所購入)定量VEGF，以及確認高表現。

## ④ 使用小鼠皮下空氣囊法評價活體內血管新生誘導活性

將微孔環(從日本Milipore公司購入)用 $0.45 \mu\text{m}$ 之Durapore濾膜(從日本Milipore公司購入)密封及製作小室。在該小室內，從注入口注入懸浮於0.17 ml膠原凝膠之 $3 \times 10^6$ 個人類胰臟癌KP-1/VEGF細胞並封入。繼而在麻醉下，在6週齡之C57BL/6N雌鼠之背部皮下注入約10 ml之空氣並製作空氣囊，然後將先前之小室移植入其中。於移植終了後約6小時，經口投與懸浮於0.5%甲基纖維素之被驗物質

## 五、發明說明 ( 131 )

(0.1 ml/10 g體重)，之後1日1次，連續投與4日。

於移植小室後4日，從移植有小室之小鼠尾部靜脈注射0.2 ml以 $^{51}\text{Cr}$  (Amersham Pharmacia)標記之小鼠紅血球( $2.5 \times 10^6$  cpm/ ml)。一定時間後，切除接在小室之部分之皮膚，凍結後，只正確地切離接於小室之部份，然後用 $\gamma$ 記數器測定放射活性。從上述血液量減去移植只封入膠原凝膠之小室之場合之血液量，以所得之值作為血管新生量。又，該實驗係以對照組(溶媒投與群)1群10隻及化合物投與群1群5隻之方式進行。

藥理試驗例8：使用皮下移植模型，對KP-1/VEGF細胞評價抗腫瘤活性

將以 $1 \times 10^7$ / ml之濃度懸浮於PBS之VEGF高表現胰臟癌細胞(KP-1/VEGF)，以0.1 ml之容量移植於6週齡Balb/c(nu/nu)雌鼠之右脇腹皮下部。從腫瘤體積成為約100 mm<sup>3</sup>之時，被驗物質以一週5日之時間表經口投與2星期。被驗物質，以成為0.1 ml/10 g體重之投與量之方式，懸浮於0.5%甲基纖維素中。腫瘤尺寸，用游尺測定，1星期2次。又，腫瘤體積，用游尺測定腫瘤之長徑及短徑，以及用 $1/2 \times (\text{長徑} \times \text{短徑} \times \text{短徑})$ 計算。又，該實驗係以對照組(溶媒投與群)1群10隻及被驗物質投與群1群5隻之方式進行。

藥理試驗例9：使用胰臟同所移植模型評價腫瘤增殖、癌性腹水貯留及生存期間

將6~7週齡Balb/c(nu/nu)雌鼠在麻醉下切開腹部，露出胰

## 五、發明說明 ( 132 )

臟。將以  $7 \times 10^7$  / ml 之濃度懸浮於 PBS 之 VEGF 高表現胰臟癌細胞 (KP-1/VEGF)，以 0.1 ml 之容量直接移植於胰臟頭部。從移植後 4 星期，被驗物質以一週 5 日之時間表經口投與 10 星期。被驗物質，以成為 0.1 ml/10 g 體重之投與量之方式，懸浮於 0.5% 甲基纖維素中。其間，測定體重，1 星期 2 次，從外觀觀察有無腹水之貯留並記錄之。在生存期間，累計到實驗終了時死亡小鼠之數目。又，對於死後可以剖檢之個體測定腫瘤重量。又，實驗在 1 群 8 至 10 隻之範圍內進行。

## 產業上之利用可能性

依照本發明，具有下列作用：(1)對於由上皮細胞增殖因子(簡稱EGF)/VEGF/纖維母細胞增殖因子(簡稱為FGF2)/肝細胞增殖因子(簡稱為HGF)/腫瘤壞死因子 $\alpha$ (簡稱為TNF- $\alpha$ )構成之血管新生因子混合液誘導之血管內皮細胞浸潤性管腔形成有強力抑制作用，(2)對於單獨的血管新生因子(例如VEGF、FGF及HGF等各種因子)特异性誘導之血管內皮細胞之管腔形成具強力抑制作用，以及(3)對於各種血管新生因子之受器激酶有強力抑制作用，而可以提供在作為醫藥上具高度有用性之新穎化合物。

再者，從具有上述(1)至(3)之作用之化合物群中，亦可以提供具有腫瘤細胞之增殖抑制作用之化合物群。

又，已知在身體中之血管新生，非藉由單獨的血管新生因子，而是藉由複數個血管新生因子之相加・相乘作用而進行((1)Koolwijk P, van Erck MGM, de Vree WJA, Vermeer

## 五、發明說明 ( 133 )

MA, Weich HA, Hane maaier R, van Hinsbergh VWM. Cooperative effect of TNF-alpha, bFGF and VEGF on the formation of tubular structures of human microvascular endothelial cells in a fibrin matrix, Role of urokinase activity. J. Cell Biol. 1996, 132, P1177-1188 ; (2) Tallquist MD, Soriano P, Klinghoffer RA. Growth factor signaling pathways in vascular development. Oncogene 1999, 18, P7917-7932)。

因此，對於癌細胞產生之複數個血管新生因子誘導之管腔形成具有抑制作用之本發明化合物，可以期待在身體中顯示強力的血管新生抑制作用，為極有用的血管新生抑制劑。又，本發明化合物，可以作為血管新生抑制作用能發揮效用之疾病之預防及治療劑，血管新生抑制劑，抗腫瘤劑，血管腫瘤治療劑，癌轉移抑制劑，網膜血管新生症治療劑或糖尿病性網膜症治療劑，炎症性疾病治療劑，包含變形性關節炎、風濕性關節炎、乾癬或延遲性過敏反應之炎症性疾病之治療劑，粥腫性動脈硬化症治療劑，以及依憑血管新生抑制作用之抗腫瘤劑。

## (實施例)

藉由以下之實施例詳細及具體地說明本發明，但本發明不限於此等實施例。

## [製造例]

製造例 12-(3-氯丙基)-1,2,3-三唑(製造例 1-A)

## 五、發明說明 ( 134 )

1-(3-氯丙基)-1,2,3-三唑(製造例1-B)

將氫化鈉(1.55 g, 30.8301 mmol, 60%(在油中))懸浮於己烷後放置，在除去上清液者中添加二甲基甲醯胺(25 ml)並使之懸浮，於冰冷卻下在其中滴入1H-1,2,3-三唑(1.5 ml, 25.8867 mmol)。於室溫攪拌5分鐘，使其完全溶解後，加入1-溴-3-氯丙烷(2.82 ml, 28.4754 mmol)並於室溫攪拌8小時。於冰冷卻下加入水，用乙醚及乙酸乙酯接續萃取，用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥及減壓餾去溶媒後，用NH矽凝膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)分離異構體及精製，分別得到為無色油狀物之低極性2-(3-氯丙基)-1,2,3-三唑(0.429 g, 2.9466 mmol, 11.38%)以及高極性1-(3-氯丙基)-1,2,3-三唑(0.910 g, 6.2504 mmol, 24.15%)。

2-(3-氯丙基)-1,2,3-三唑(製造例1-A)

<sup>1</sup>H-NMR光譜(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.42 (2H, tt, J=6.4 Hz, 6.4 Hz), 3.54 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.64 (2H, t, J=6.4 Hz), 7.61 (2H, s)。

1-(3-氯丙基)-1,2,3-三唑(製造例1-B)

<sup>1</sup>H-NMR光譜(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.41 (2H, m), 3.52 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.60 (2H, d, J=6.4 Hz), 7.61 (1H, d, J=0.8 Hz), 7.72 (1H, d, J=0.8 Hz)。

製造例21-氯-3-(4-吡啶基)丙烷

將3-(4-吡啶基)-1-丙醇(2.68 g, 19.3724 mmol)溶於二氯甲烷(100 ml)中，加入三苯膦(5.6 g, 21.3096 mmol)，繼而於冰冷下，慢慢加入N-氯琥珀醯亞胺(2.6 g, 19.3724

## 五、發明說明 ( 135 )

mmol)，並將其以原樣攪拌整夜。減壓餾去溶媒後，將殘餘物溶於乙酸乙酯中，及用1N鹽酸萃取。將其用飽和碳酸氫鈉水溶液中和後，用乙酸乙酯萃取，用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥及減壓餾去溶媒後，得到為黃褐色油狀物之標題化合物(2.375 g, 15.2605 mmol, 78.77%)。其於未精製下用於接下來之反應。

$^1\text{H-NMR}$  光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.11 (2H, m), 2.80 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 3.54 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 7.14 (2H, dd,  $J=1.6$  Hz, 4.4 Hz), 8.52 (2H, dd,  $J=1.6$  Hz, 4.4 Hz)。

製造例34-胺基-3-氟酚

將3-氟-4-硝基酚(5.0 g, 31.83 mmol)溶於乙酸乙酯(50 ml)及四氫呋喃(75 ml)，加入鈀/碳(2.0 g)，在氫蒙氣及室溫下攪拌8.5小時。濾去觸媒，用乙醇洗淨後，減壓餾去溶媒，將得到之結晶加至己烷：乙醇 = 1：1中以洗淨。濾取結晶，用乙醚洗淨及吸引乾燥，得到為淡黃色結晶之標題化合物(1.62 g, 12.74 mmol, 40.61%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.35 (1H, br s), 6.32 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz, 8.4 Hz), 6.39-6.45 (1H, m), 6.57 (1H, dd,  $J=8.4$  Hz, 10.4 Hz)。

製造例4N-(2,4-二氟苯基)-N'-(2-氟-4-羥苯基)脲

將4-胺基-3-氟硝基酚(500 mg, 3.9333 mmol)溶於四氫呋喃(15 ml)中，滴入2,4-二氟異氰酸酯(0.56 ml, 4.7199



## 五、發明說明 ( 136 )

mmol)，並於氮蒙氣下加熱回流1小時。放冷後減壓餾去溶媒，將得到之結晶加至己烷：乙醇 = 1：1中以洗淨。濾取結晶，用己烷：乙醇 = 1：1洗淨及吸引乾燥，得到為淡紫色結晶之標題化合物(960 mg，3.4016 mmol，86.48%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.54 (1H, m), 6.60 (1H, ddd, J=2.4 Hz, 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.00 (1H, m), 7.27 (1H, ddd, J=2.8 Hz, 9.0 Hz, 11.6 Hz), 7.69 (1H, m), 8.07 (1H, ddd, J=6.0 Hz, 9.0 Hz, 9.0 Hz), 8.53 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.56 (1H, s)。

製造例57-苄氧基-6-氟基-4-(4-硝基苯氧基)喹啉

在WO 98/13350記載之7-苄氧基-4-氯-6-氟基喹啉(2.60 g，8.83 mmol)中，加入4-硝基酚(2.46 g，17.7 mmol)及二甲基吡啶(2.06 ml，17.7 mmol)，並於155-158°C攪拌2小時。使反應系統回到室溫後，溶解於四氫呋喃中，加入飽和碳酸氫鈉水溶液並攪拌10分鐘，減壓濃縮，濾取析出之固體，加至矽凝膠層析管柱中(富士希利希亞NH型，溶出液：己烷：乙酸乙酯50：50→只有乙酸乙酯)，濃縮包含目的物之溶出液，然後將所得固體用乙醚洗淨。減壓乾燥，得到標題化合物(1.84 g，4.63 mmol，52.6%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5.48 (2H, s), 6.89 (1H, d, J=6.1 Hz), 7.30-7.60 (8H, m), 7.78 (1H, s), 8.36-8.41 (2H, m), 8.80 (1H, s), 8.85 (1H, d, J=6.1 Hz)。

製造例6

## 五、發明說明 ( 137 )

4-(4-胺基苯氧基)-7-(苄氧基)-6-氟基喹啉

在製造例5所得之7-苄氧基-6-氟基-4-(4-硝基苯氧基)喹啉中，加入鐵粉(0.6 g)，氯化銨(1.4 g)，乙醇(100 ml)及水(30 ml)中，並於90°C攪拌2.5小時。使反應系統回到室溫後，經矽藻土過濾，將濾液分液，將有機層用水及飽和食鹽水依次洗淨及用硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮乾固，得到包含目的物之粗製物1.31 g。該粗製物以原樣用於下一反應(製造例7)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.75 (2H, br), 5.35 (2H, s), 6.46 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.75-6.78 (2H, m), 6.94-6.97 (2H, m), 7.35 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.42 (2H, t, J=6.8 Hz), 7.50-7.55 (3H, m), 8.63 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.72 (1H, s)。

製造例77-(苄氧基)-6-氟基-4-(3-氟-4-硝基苯氧基)喹啉

將WO 98/13350記載之7-苄氧基-4-氟-6-氟基喹啉(8.82 g, 30.0 mmol)懸浮於1-甲基吡咯啉酮(30 ml)中，加入3-氟-4-硝基酚(5.18 g, 33.0 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(3.88 g, 30.0 mmol)，然後於110°C加熱攪拌4小時。使反應系統回到室溫後加入水，以使固體析出。濾取得到之固體，用水，甲醇及乙酸乙酯洗淨後，於60°C乾燥，得到為無色結晶之標題化合物(4.98 g, 12.0 mmol, 40%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5.37 (2H, s), 6.73 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.07-7.13 (2H, m), 7.33-7.45 (3H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.60 (1H, s), 8.21-8.27 (1H, m), 8.55 (1H, s), 8.83

## 五、發明說明 ( 138 )

(1H, d, J=5.2 Hz)。

製造例 87-苄氧基-6-氟基-4-(3-氟-4-胺基苯氧基)喹啉

將製造例 7 得到之 7-苄氧基-6-氟基-4-(3-氟-4-硝基苯氧基)喹啉(5.30 g, 12.8 mmol)，鐵(3.57 g, 64.0 mmol)及氯化銨(6.85 g, 128 mmol)懸浮於乙醇(120 ml)-水(30 ml)之混合溶媒中，並於 100℃ 加熱攪拌 3 小時。反應終了後，反應混合物經矽藻土過濾，用乙酸乙酯(500 ml)-N,N-二甲基甲醯胺 DMF(50 ml)之混合溶媒沖洗。將有機層用水及飽和食鹽水洗淨，用硫酸鎂乾燥後濃縮。將得到之固體從乙酸乙酯-己烷之混合溶媒中再結晶後乾燥，得到為淡褐色結晶之標題化合物(2.53 g, 6.56 mmol, 51%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.80 (2H, br s), 5.35 (2H, s), 6.48 (1H, d, J=5.3 Hz), 6.78-6.90 (3H, m), 7.32-7.44 (3H, m), 7.51 (1H, s), 7.52-7.56 (2H, m), 8.66 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.69 (1H, s)。

製造例 96-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-(4-硝基苯氧基)喹啉

將 4-氟-6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉(3 g)與 4-硝基酚(3.17 g)及 2,6-二甲基吡啶(2.7 ml)之混合物在油浴中於 155℃ 加熱攪拌 1.5 小時。反應終了後，添加乙酸乙酯，使固體析出並濾取之。將固體用 1N 氫氧化鈉水溶液沖洗，水洗後乾燥，得到標題化合物 1.8 g。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m),

## 五、發明說明 ( 139 )

4.41-4.44 (2H, m), 6.85 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.54 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.68 (1H, s), 8.37 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.74 (1H, s), 8.83 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

製造例 104-(4-胺基苯氧基)-6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉

將 6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-(4-硝基苯氧基)喹啉 (1.8 g)，鐵 (1.8 g) 及氯化銨 (3.6 g) 懸浮於乙醇 (30 ml)-水 (7 ml) 之混合溶媒中，並於  $80^{\circ}\text{C}$  加熱攪拌 2 小時。反應終了後，反應混合物經矽藻土過濾，用乙酸乙酯洗出。將有機層用飽和食鹽水洗淨，用硫酸鎂乾燥及濃縮。將得到之固體用乙醚洗淨及乾燥，得到 1.2 g 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75-3.78 (2H, m), 4.38-4.41 (2H, m), 5.19 (2H, brd), 6.45 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.65 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.93 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.59 (1H, s), 8.68 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.71 (1H, s)。

製造例 116-氟基-4-(3-氟-4-硝基苯氧基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉

將 4-氟-6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉 (1.7 g) 及 3-氟-4-硝基酚 (2.0 g) 懸浮於氯苯 (20 ml) 中並加熱回流 6 小時。反應終了後餾去溶媒，加入醋酸乙酯，然後析出固體。濾取得到之固體，用乙醚洗後，用 1N 氫氧化鈉水溶液洗淨，再用水洗及乾燥，得到 1.55 g 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.38 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.44-4.47 (2H, m), 7.02 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.33-7.37 (1H, m),

## 五、發明說明 ( 140 )

7.69 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz,  $J=12$  Hz), 7.72 (1H, s), 8.33 (1H, t,  $J=8.8$  Hz), 8.75 (1H, s), 8.88 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

製造例 124-(4-胺基-3-氟苯氧基)-6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉

以與製造例 10 同樣之方式，從製造例 11 得到之硝基體 (1.55 g) 得到 1.23 g 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.38 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.42-4.44 (2H, m), 5.25-5.27 (2H, brd), 6.54 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.87-6.89 (2H, m), 7.10-7.14 (1H, m), 7.62 (1H, s), 8.72 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.74 (1H, s)。

製造例 136-氟基-7-甲氧基-4-(4-硝基苯氧基)喹啉

將與製造例 7 同樣之方式得到之 4-氯-6-氟基-7-甲氧基喹啉 (0.35 g)，4-硝基酚 (0.36 g) 與 2,6-二甲基吡啶 (0.25 ml) 之混合物在使用油浴下，在  $170^\circ\text{C}$  加熱攪拌。反應終了後，在反應混合物中加入水及乙酸乙酯以萃取。將有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，用硫酸鎂乾燥及濃縮，將得到之殘餘物加至 NH 矽凝膠管柱 (富士希利希亞化學公司) 中，用溶媒 (乙酸乙酯-己烷 = 1-2) 溶出及濃縮，得到 0.2 g 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.06 (3H, s), 6.87 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.54 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.65 (1H, s), 8.36 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.75 (1H, s), 8.84 (1H, d,  $J=5.6$  Hz)。

製造例 14

## 五、發明說明 ( 141 )

4-(4-氨基苯氧基)-6-氟基-7-甲氧基喹啉

以與製造例10同樣之方法，從6-氟基-7-甲氧基-4-(4-硝基苯氧基)喹啉(0.2 g)得到0.17 g標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.06 (3H, s), 5.15-5.20 (2H, m), 6.46 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.66 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.93 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.56 (1H, s), 8.69 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.71 (1H, s)。

製造例156-氟基-4-(3-氟-4-硝基苯氧基)-7-甲氧基喹啉

以與製造例13同樣之方法，從與製造例7同樣之方法得到之4-氟-6-氟基-7-甲氧基喹啉(0.5 g)，得到0.33 g標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.07 (3H, s), 7.00 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.30-7.34 (1H, m), 7.65 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz,  $J=12$  Hz), 7.66 (1H, s), 8.30 (1H, t,  $J=8.8$  Hz), 8.72 (1H, s), 8.87 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

製造例164-(4-氨基-3-氟苯氧基)-6-氟基-7-甲氧基喹啉

以與製造例10同樣之方法，從6-氟基-4-(3-氟-4-硝基苯氧基)-7-甲氧基喹啉(0.32 g)得到0.24 g標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.06 (3H, s), 5.26 (2H, br s), 6.54 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.85-6.91 (2H, m), 7.11 (1H, dd,  $J=2.0$  Hz,  $J=11.2$  Hz), 7.59 (1H, s), 8.72 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.73 (1H, s)。

## 五、發明說明 ( 142 )

製造例 17N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)胺甲酸苯酯

將製造例 10 得到之 4-(4-胺基苯氧基)-6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉 (3.354 g, 10.0 mmol) 在氮蒙氣下溶解於二甲基甲醯胺 (35 ml) 後，依次加入吡啶 (2.43 ml, 30.0 mmol) 及氯甲酸苯酯 (1.38 ml, 11.0 mmol)，然後於室溫攪拌 3 小時。在反應液中加入水 (40 ml) 及濾取析出之結晶。將濾液用乙酸乙酯萃取，然後將有機層用水及飽和食鹽水洗淨，及用無水硫酸鈉乾燥。濾除乾燥劑及減壓濃縮，將得到之結晶與先前之結晶合併懸浮於己烷/乙酸乙酯 (5:1) 中，攪拌一夜後，濾取結晶及減壓乾燥，得到為淡褐色結晶之標題化合物 (4.334 g, 9.52 mmol, 95.2%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.53 (3H, s), 3.91 (2H, t,  $J=4.4$  Hz), 4.38 (2H, t,  $J=4.4$  Hz), 6.49 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.07 (1H, br), 7.17-7.32 (5H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.59 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.67 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.70 (1H, s)。

製造例 18N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-喹啉基)氧-2-氟苯基)胺甲酸苯酯

將製造例 12 得到之 4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉 (2500 mg) 溶解於二甲基甲醯胺 20 毫升及吡啶 1.7 毫升中，以及在氮蒙氣下冷卻至  $0^\circ\text{C}$ 。在其中加

## 五、發明說明 ( 143 )

入氯碳酸苯酯 0.97 ml，並於室溫攪拌 2 小時。在反應液中加入乙酸乙酯及水並分溶於其中。然後將有機層用水及飽和食鹽水依次洗淨及用無水硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮，得到 3.7 g 殘渣。將其溶於四氫呋喃後，加入正己烷，濾取析出之固體，得到 2.2 g (產率 67%) 為淡褐色結晶之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.36 (3H, s), 3.89-3.94 (2H, m), 4.34-4.39 (2H, m), 6.52 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.01-7.06 (2H, m), 7.21-7.30 (4H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 7.49 (1H, s), 8.26 (1H, br s), 8.66 (1H, s), 8.70 (1H, d,  $J=5.6$  Hz)。

製造例 19N-(4-(6-氟基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧苯基)胺甲酸苯酯

將製造例 14 得到之 4-(4-胺基苯氧基)-6-氟基-7-甲氧基喹啉 (747 mg) 溶解於二甲基甲醯胺 7 毫升及吡啶 0.34 毫升中，以及在氮蒙氣下冷卻至  $0^\circ\text{C}$ 。在其中加入氯碳酸苯酯 0.34 ml，並於室溫攪拌 2 小時。在反應液中加入乙酸乙酯及水，濾取析出之固體，得到 590 mg (產率 56%) 為淡褐色結晶之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.04 (3H, s), 6.52 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.20-7.30 (5H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.62-7.68 (2H, m), 8.72 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.75 (1H, s), 10.4 (1H, br s)。

製造例 206-氟-4-(4-硝基苯氧基)嘧啶



## 五、發明說明 ( 144 )

將4,6-二氯嘧啶(750 mg)於0°C加至4-硝基酚(700 mg)及氫化鈉(60%)(200 mg)懸浮於二甲基甲醯胺(13 ml)之懸浮液中，並於80°C加熱攪拌1.5小時。將反應液注入飽和食鹽水中，以及用乙酸乙酯萃取。將有機層用硫酸鎂乾燥後濃縮。對於殘餘物進行NH矽凝膠管柱層析(富士希利希亞化學公司)，用溶媒(乙酸乙酯-己烷=1-4)溶出及濃縮，得到700 mg標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.08 (1H, d,  $J=0.8$  Hz), 7.30-7.37 (2H, m), 8.32-8.36 (2H, m), 8.60 (1H, d,  $J=0.8$  Hz)。

製造例 214-(4-胺基-3-氟苯氧基)-7-羥基喹啉-6-甲腈

在7-苄氧基-6-氟基-4-(3-氟-4-硝基苯氧基)喹啉2.6g中，加入三氟乙酸26 ml及硫代苯甲醚2.6 ml，於70°C-72°C攪拌15小時及返回室溫後，將反應系統濃縮，在殘餘物中加入飽和碳酸氫鈉水溶液及甲醇以及濾取析出之黃色結晶。乾燥後，得到2.61 g結晶。在該結晶之一部分640 mg中，加入鐵950 mg，氯化銨1.8 g，乙醇10 ml，四氫呋喃10 ml及水10 ml及回流1小時，將反應液經矽藻土過濾，在濾液中加入乙酸乙酯及水以及分液萃取，將有機層濃縮乾固得到355 mg標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.22 (2H, s), 6.42 (1H, d,  $J=5.8$  Hz), 6.80-6.90 (2H, m), 7.08 (2H, d,  $J=12.0$  Hz), 8.60-8.65 (2H, m), 11.60 (1H, br s)。

製造例 22

## 五、發明說明 ( 145 )

3-甲磺醯基苯基胺基甲酸苯酯

將1-胺基-3-甲基硫代苯(1.27 ml, 10 mmol)溶於四氫呋喃(10 ml)，然後在氮蒙氣下，於室溫順次滴入三乙胺(1.46 ml, 10.5 mmol)及氯甲酸苯酯(1.32 ml, 10.5 mmol)，並攪拌一夜。將反應液在乙酸乙酯與水間分溶，將有機層用飽和食鹽水洗淨，及用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒及減壓乾燥後，將殘餘物溶於二氯甲烷(50 ml)，然後在冰水浴冷卻下，慢慢加入3-氯過安息香酸(4.93 g, 20 mmol)。在反應液中，加入飽和硫代硫酸鈉水溶液後，濾去不溶物，將濾液用乙酸乙酯萃取，用飽和碳酸鈉水溶液洗淨，以及用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒，將殘餘物用矽凝膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷 = 1：1)精製，得到為白色結晶之標題化合物(2.545 g, 8.74 mmol, 87.4%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.07 (3H, s), 7.18-7.29 (4H, m), 7.40-7.44 (2H, m), 7.55 (1H, t,  $J=8.0$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.05 (1H; s)。

製造例 234-[(2,2-二甲基-4,6-二酮基-[1,3]亞二氧六環-5-基甲基)-胺基]-2-甲氧基-苕腈

將4-胺基-2-氯苕腈(3 g)溶於1-甲基-2-吡咯啉酮(10 ml)，加入甲醇鈉(2.12 g)並於 $100^\circ\text{C}$ 加熱攪拌7小時。將反應液注入飽和氯化銨水溶液中，用乙酸乙酯萃取，然後將有機層用硫酸鎂乾燥後濃縮。對於得到之殘餘物進行NH矽凝膠管柱層析，用溶媒(乙酸乙酯-己烷=1-2)溶出，得到苯

## 五、發明說明 ( 146 )

胺體(1.26 g)。將該苯胺體(1.26 g)連同乙氧亞甲基麥爾多拉姆酸(1.7 g)在乙醇中加熱回流。2小時後，濾取析出之固體，用乙醇洗淨後乾燥，得到標題化合物(1.9g)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.66 (6H, s), 3.94 (3H, s), 7.21-7.26 (1H, m), 7.46-7.50 (1H, m), 7.72 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.70 (1H, s)。

製造例 247-甲氧基-4-酮基-1,4-二氫喹啉-6-甲腈

以與製造例457-3同樣之方式，將4-[(2,2-二甲基-4,6-二酮基-[1,3]亞二氧六環-5-基甲基)-胺基]-2-甲氧基-苄腈(1.9 g)加熱閉環，得到為固體之標題化合物(1.08 g)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.96 (3H, s), 6.02 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.06 (1H, s), 7.89 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.30 (1H, s)。

製造例 256-甲氧羰基-7-甲氧基-4-(5-吡啶基)喹啉

將4-氯-7-甲氧基喹啉-6-羧酸甲酯(記載於WO 0050405, p.34中, 8.5 g, 33.77 mmol), 5-羥基吡啶(7 g), 二異丙基乙胺(8.9 ml)及N-甲基吡咯啉酮(8.9 ml)混合，於130°C加熱攪拌5小時，繼而於150°C加熱攪拌8小時。使放冷後之溶液吸著於矽凝膠，在矽凝膠管柱中用己烷-乙酸乙酯系溶析。在得到之黃色油狀物中加入乙醇、乙醚及己烷，放置及析出結晶。將其濾取，用乙醚及己烷洗淨及吸引乾燥，得到淡黃色結晶(3.506 g, 10.06 mmol, 29.80%)。

## 五、發明說明 ( 147 )

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.86 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.38 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.46 (1H, s), 6.98 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.44-7.52 (4H, m), 8.60-8.65 (2H, m), 11.29 (1H, s)。

製造例 267-(2-甲氧基乙氧基)-4-酮基-1,4-二氫-6-喹啉羧酸

使用 WO 9813350 記載之 7-甲氧基-4-酮基-1,4-二氫喹啉-6-甲腈(8.0 g)，進行與製造例 152-1 同樣之操作，得到標題化合物(6.3 g)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.33 (3H, s), 3.71-3.73 (2H, m), 4.21-4.22 (2H, m), 6.28 (1H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.15 (1H, s), 8.59 (1H, d,  $J=7.2$  Hz), 8.40 (1H, s)。

## [實施例]

實施例 1N-(4-(6-氟基-7-(3-(4-吡啶基)丙氧基)-4-喹啉基)氧苯基-N'-(4-甲氧苯基)脲

將在實施例 87 中合成之 6-氟基-4-(4-((4-甲氧基苯胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-喹啉酸鈉(200 mg)溶於二甲基甲醯胺(4 ml)，然後加入碳酸鉀(130 mg, 0.9400 mmol)，碘化鉀(3 mg)，1-氯-3-(4-吡啶基)丙烷(80 mg, 0.5159 mmol)，並於 80°C 加熱攪拌 5 時 30 分鐘。放冷後加入飽和食鹽水，然後用乙酸乙酯萃取，用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥及減壓餾去溶媒，將殘餘物用 NH 矽凝膠管柱層析(乙酸乙酯-甲醇系)精製。藉由將得到之結晶懸浮於乙醇中，用乙醚稀釋，濾取結晶，用乙醚洗淨及吸引乾燥，得到為淡

## 五、發明說明 ( 148 )

黃色結晶之標題化合物 (60 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.17 (2H, d), 2.84 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 3.70 (3H, s), 4.28 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.86 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.29 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 7.35 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.57 (1H, s), 7.58 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.46 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.49 (1H, s), 8.71 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.74 (1H, s), 8.76 (1H, s)。

實施例 2

N-(4-(6-氟基-7-(4-甲基吡啶氧)-喹啉基)氧苯基-N'-(4-甲  
氧苯基)脲

將在實施例 87 中合成之 6-氟基-4-(4-((4-甲氧基苯胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-喹啉酸鈉 (100 mg) 溶於二甲基甲醯胺 (2 ml) 中，然後加入碳酸鉀 (97 mg, 0.7018 mmol)，碘化鉀 (3 mg) 及 4-甲基吡啶氧 (40 mg, 0.2462 mmol)，並於  $80^\circ\text{C}$  加熱攪拌 3 小時。放冷後加入水，然後用乙酸乙酯萃取，用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥及減壓餾去溶媒，將殘餘物用 NH 矽凝膠管柱層析 (乙酸乙酯-甲醇系) 精製。藉由將得到之結晶懸浮於丙酮中，將其用乙醚稀釋，濾取結晶，用乙醚洗淨及吸引乾燥，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (30 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.70 (3H, s), 5.54 (2H, s), 6.53 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.86 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.52 (2H, d,  $J=6.4$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.66 (1H, s), 8.55 (1H, br s), 8.63

## 五、發明說明 ( 149 )

(2H, d, J=6.0 Hz), 8.72 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.81 (1H, br s), 8.82 (1H, s)。

實施例3

N-(4-(6-氟基-7-(3-甲基吡啶氧)-4-喹啉基)氧苯基-N'-(4-甲氧苯基)脲

使用在實施例87中合成之6-氟基-4-(4-((4-甲氧基苯胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-喹啉酸鈉(200 mg)，進行與實施例2同樣之反應，得到標題化合物(68 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.70 (3H, s), 5.50 (2H, s), 6.54 (1H, d, J=5.0 Hz), 6.86 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.49 (2H, dd, J=4.8 Hz, 7.6 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.74 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.49 (1H, s), 8.59 (1H, dd, J=1.6, Hz, 4.8 Hz), 7.83-8.80 (3H, m)。

實施例4

N-(4-(6-氟基-7-(2-(1,2,3-三唑-2-基)乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-氟苯基)脲(實施例4-A)

N-(4-(6-氟基-7-(2-(1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-氟苯基)脲(實施例4-B)

將在實施例90中合成之N-(4-(6-氟基-7-(2-氯乙氧基喹啉基)氧苯基)-N'-(4-氟苯基)脲(210 mg, 0.4403 mmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(2.5 ml)，然後加入碳酸鉀(180 mg, 1.3209 mmol)，碘化鉀(15 mg)及1H-1,2,3-三唑(0.078 ml, 1.3209 mmol)，於60℃加熱攪拌20分鐘，繼而於65℃加熱

## 五、發明說明 ( 150 )

攪拌3小時。放冷後加入四氫呋喃及乙酸乙酯，用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥及減壓餾去溶媒後，付諸於矽凝膠管柱層析(乙酸乙酯-甲醇系)進行異構體分離。對於低極性者，將所得結晶懸浮於乙醇中，洗淨，濾取，溶解於二甲基亞砜中，將其用乙醇稀釋以使結晶析出，濾取結晶，用乙醇及乙醚接續洗淨及吸引乾燥；對於高極性者，將所得結晶懸浮於乙醇中，洗淨，濾取，用乙醇及乙醚接續洗淨及吸引乾燥，藉此分別得到各為無色結晶之低極性N-(4-(6-氟基-7-(2-(1,2,3-三唑-2-基)乙氧基)-4-噻啉基)氧苯基)-N'-(4-氟苯基)脲(37 mg, 0.0703 mmol, 16.02%)，以及高極性N-(4-(6-氟基-7-(2-(1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)-4-噻啉基)氧苯基)-N'-(4-氟苯基)脲(62 mg, 0.1182 mmol, 26.85%)。

低極性(實施例4-A)

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.81 (2H, t,  $J=4.6$  Hz), 4.92 (2H, t,  $J=4.6$  Hz), 6.52 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.11 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.46 (2H, dd,  $J=5.0$  Hz, 8.8 Hz), 7.59 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.65 (1H, s), 7.80 (2H, s), 8.71 (1H, s), 8.72 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.77 (1H, s), 8.86 (1H, s)。

高極性(實施例4-B)

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.72 (2H, t,  $J=4.8$  Hz), 4.93 (2H, t,  $J=4.8$  Hz), 6.53 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.11 (2H, t,  $J=8.4$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.46 (2H, dd,  $J=4.4$  Hz, 8.4 Hz), 7.59 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.64 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.18 (1H,

## 五、發明說明 ( 151 )

s), 8.73 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.73 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.83 (1H, s)。

實施例 5

N-(4-(6-氟基-7-(2-(1,2,3-三唑-2-基)乙氧基)-4-噻啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧苯基)脲(實施例 5-A)

N-(4-(6-氟基-7-(2-(1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)-4-噻啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧苯基)脲(實施例 5-B)

使用在實施例 91 中合成之 N-(4-(6-氟基-7-(2-氯乙氧基)-4-噻啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧苯基)脲 (300 mg, 0.6136 mmol)，進行與實施例 4 同樣之反應，得到各為無色結晶之低極性 N-(4-(6-氟基-7-(2-(1,2,3-三唑-2-基)乙氧基)-4-噻啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧苯基)脲 (87 mg, 0.1652 mmol, 26.93%)，以及高極性 N-(4-(6-氟基-7-(2-(1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)-4-噻啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧苯基)脲 (83 mg, 0.1576 mmol, 25.69%)。

低極性(實施例 5-A)

<sup>1</sup>H-NMR 光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.70 (3H, s), 4.81 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.92 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.52 (1H, d, J=5.4 Hz), 6.86 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.21 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.57 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.65 (1H, s), 7.80 (2H, s), 8.49 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.72 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.73 (1H, s)。

高極性(實施例 5-B)

<sup>1</sup>H-NMR 光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.70 (3H, s), 4.72 (2H, t,



## 五、發明說明 ( 152 )

J=5.2 Hz), 4.93 (2H, t, J=5.2 Hz), 6.53 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.85 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.21 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.35 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.57 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.64 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.72 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.73 (1H, s), 8.75 (1H, s)。

實施例 6

N-(4-(6-氟基-7-(2-(1,2,3-三唑-2-基)乙氧基)-4-噻啉基)氧-3-氟苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲(實施例 6-A)

N-(4-(6-氟基-7-(2-(1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)-4-噻啉基)氧-3-氟苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲(實施例 6-B)

將氫化鈉(35 mg, 0.8774 mmol, 60%, 在油中)懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺(2.5 ml)中, 於冰冷下添加 1H-1,2,3-三唑(0.051 ml, 0.8774 mmol), 於室溫攪拌 15 分鐘直至完全溶解。在其中添加 N-(4-(6-氟基-7-(2-氟乙氧基)-4-噻啉基)氧-3-氟苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲(225 mg, 0.4386 mmol)及碘化鉀(10 mg)及, 並於 50°C 加熱攪拌 10 小時。放冷後加入四氫呋喃及乙酸乙酯, 用飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鎂乾燥及減壓餾去溶媒後, 付諸於矽凝膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯-甲醇系)進行異構體分離。對於低極性者, 將所得結晶溶於二甲基亞砷中, 將其用乙醇稀釋以使結晶析出, 濾取結晶, 用乙醇及乙醚接續洗淨及吸引乾燥; 對於高極性者, 將所得用 NH 矽凝膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯系)精製, 將所得結晶懸浮於乙醇中及洗淨, 用將其用己烷稀釋後濾取, 用己烷洗淨及吸引乾燥, 藉此分別得到為粉紅色

## 五、發明說明 ( 153 )

結晶之低極性N-(4-(6-氟基-7-(2-(1,2,3-三唑-2-基)乙氧基)-4-噻啉基)氧-3-氟苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲(15 mg, 0.0275 mmol, 6.27%), 以及為無色結晶之高極性N-(4-(6-氟基-7-(2-(1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)-4-噻啉基)氧-3-氟苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲(30 mg, 0.0550 mmol, 12.54%)。

低極性(實施例6-A)

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.82 (2H, t,  $J=4.8$  Hz), 4.92 (2H, t,  $J=4.82$  Hz), 6.63 (1H, d,  $J=5.0$  Hz), 7.05 (1H, m), 7.14 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 7.32 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.80 (2H, s), 8.11 (1H, m), 8.26 (1H, t,  $J=9.6$  Hz), 8.70 (1H, s), 8.75 (1H, d,  $J=5.0$  Hz), 8.99 (1H, s), 9.07 (1H, s)。

高極性(實施例6-B)

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.73 (2H, t,  $J=5.2$  Hz), 4.93 (2H, t,  $J=5.2$  Hz), 6.63 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.05 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.32 (1H, ddd,  $J=2.8$  Hz, 8.8 Hz, 11.6 Hz), 7.40 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz, 11.6 Hz), 7.66 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.11 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.26 (1H, t,  $J=8.8$  Hz), 8.74 (1H, s), 8.75 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.99 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 9.07 (1H, d,  $J=2.2$  Hz)。

實施例7

N-(4-(6-氟基-7-(3-(嗎福啉-4-基)丙氧基)-4-噻啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧基)脲

將在實施例87中合成之6-氟基-4-(4-((4-甲氧基苯胺基)

## 五、發明說明 ( 154 )

羰基)胺基苯氧基)-7-喹啉酸鈉(100 mg)溶於二甲基甲醯胺(2.5 ml)中，然後加入碳酸鉀(65 mg, 0.4690 mmol)，及1-氯-3-(嗎福啉-4-基)丙烷(38 mg, 0.2345 mmol，用J. Am. Chem. Soc. 67, 736 (1945)記載之方法合成)，並於80°C加熱攪拌2小時。放冷後加入飽和食鹽水後，用乙酸乙酯萃取，用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥及減壓餾去溶媒，將殘餘物用NH矽凝膠管柱層析(乙酸乙酯-甲醇系)精製。將得到之結晶懸浮於乙酸乙酯中，將其用乙醚稀釋，濾取結晶，用乙醚洗淨及吸引乾燥，得到為淡黃色結晶之標題化合物(120 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.99 (2H, m), 2.38 (4H, br s), 2.49 (2H, m), 3.57 (4H, t, J=4.6 Hz), 3.70 (3H, s), 4.33 (2H, t, J=6.2 Hz), 6.51 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.86 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.22 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.35 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.58 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.59 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.74 (1H, s), 8.75 (1H, s)。

實施例8

N-(4-(6-氟基-7-(3-(1,2,3-三唑-2-基)丙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧苯基)脲

藉由與實施例7同樣之操作，從實施例87合成之6-氟基-4-(4-((4-甲氧基苯胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-喹啉酸鈉及2-(3-氯丙基)-1,2,3-三唑，得到標題化合物。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.41 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.29 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.68 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.52 (1H, d,

## 五、發明說明 ( 155 )

J=5.2 Hz), 6.86 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.54 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.78 (2H, s), 8.49 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.74 (1H, s), 8.77(1H, s)。

實施例 9

N-(4-(6-氟基-7-(3-(1,2,3-三唑-1-基)丙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧苯基)脲

藉由與實施例 7 同樣之操作，從實施例 87 合成之 6-氟基-4-(4-((4-甲氧基苯胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-喹啉酸鈉及 1-(3-氯丙基)-1,2,3-三唑，得到標題化合物。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.41 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.28 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.63 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.52 (1H, d, J=5.4 Hz), 6.86 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.57 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.73 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.72 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.74 (1H, s), 8.77(1H, s)。

實施例 10

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

將 4-(4-胺基苯氧基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-6-氟基喹啉 (109 mg, 0.325 mmol) 於加熱下溶解於甲苯 (5 ml) 後，加入異氰酸 4-氟苯酯 (0.057 ml, 0.488 mmol) 並加熱回流 1 小時。放冷後濾取析出之結晶，用乙酸乙酯洗淨，減壓乾燥，得到為白色結晶之標題化合物 (148 mg, 0.311 mmol)。

## 五、發明說明 ( 156 )

96.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.41-4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.11 (2H, t,  $J=9.0$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.46 (2H, q,  $J=4.8$  Hz), 7.57-7.62 (3H, m), 8.71-8.76 (3H, m), 8.82 (1H, s)。

實施例 11

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(2-吡啶基)脲

將N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)胺基甲酸苯酯(104 mg, 0.228 mmol)溶於二甲基亞砜(1 ml)後，加入2-胺基吡啶(43 mg, 0.457 mmol)，於85°C及攪拌下加熱3小時。放冷後，將其在乙酸乙酯與水間分溶，將有機層用飽和食鹽水洗淨，及用無水硫酸鈉乾燥。濾除乾燥劑及減壓濃縮後，在殘餘物中加入乙酸乙酯-己烷，濾取析出之結晶，減壓乾燥，得到為白色結晶之標題化合物(86 mg, 0.189 mmol, 82.7%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75-3.78 (2H, m), 4.39-4.42 (2H, m), 6.53 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.99 (1H, m), 7.18 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.26 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.62 (1H, s), 7.68-7.77 (3H, m), 8.26 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.72 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.77 (1H, s), 9.89 (1H, br s)。

實施例 12

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(2-吡啶基)脲

## 五、發明說明 ( 157 )

(1,3-噻唑-2-基)脲

以與實施例11同樣之手法，從N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-噻啉基)氧苯基)胺基甲酸苯酯(106 mg, 0.233 mmol)得到為淡褐色結晶之標題化合物(37 mg, 0.08 mmol, 34.4%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.10 (1H, d, J=3.2 Hz), 7.72 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.37 (1H, m), 7.57-7.67 (3H, m), 8.72 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.77 (1H, s), 9.53 (1H, br s)。

實施例13N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-噻啉基)氧苯基)-N'-(4-羥苯基)脲

以與實施例11同樣之手法，從N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-噻啉基)氧苯基)胺基甲酸苯酯(117 mg, 0.257 mmol)得到為淡褐色結晶之標題化合物(52 mg, 0.110 mmol, 43.0%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.77-3.79 (2H, m), 4.41-4.43 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.67 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.15-7.25 (3H, m), 7.57 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.62 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.70-8.76 (3H, m), 9.05 (1H, s)。

實施例14N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-噻啉基)氧苯基)-N'-(3-甲氧苯基)脲

## 五、發明說明 ( 158 )

以與實施例11同樣之手法，從N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-噻啉基)氧苯基)胺基甲酸苯酯(120 mg, 0.263 mmol)得到為白色結晶之標題化合物(50 mg, 0.103 mmol, 39.2%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.36 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 6.50-6.57 (2H, m), 6.93 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.14-7.19 (2H, m), 7.24 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.62 (1H, s), 8.69-8.73 (2H, m), 8.76 (1H, s), 8.80 (1H, s)。

實施例15

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-噻啉基)氧苯基)-N'-(3-羥苯基)脲

以與實施例11同樣之手法，從N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-噻啉基)氧苯基)胺基甲酸苯酯(102 mg, 0.234 mmol)得到為淡褐色結晶之標題化合物(25 mg, 0.053 mmol, 23.7%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.36 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 6.52 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.79 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.00-7.06 (2H, m), 7.23 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.62 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.71 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 8.76 (1H, s), 9.31 (1H, br s)。

實施例16

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-噻啉基)氧苯基)-N'-(3-羥苯基)脲

## 五、發明說明 ( 159 )

(2-羥苯基)脲

以與實施例11同樣之手法，從N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)胺基甲酸苯酯(108 mg, 0.237 mmol)得到為淡褐色結晶之標題化合物(78 mg, 0.166 mmol, 69.9%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.69-6.85 (3H, m), 7.22 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.57-7.62 (3H, m), 7.99 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.34 (1H, br), 8.71 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.76 (1H, s), 9.62 (1H, br s)。

實施例17N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(1H-2-咪唑基)脲

將2-胺基咪唑(132 mg, 1.0 mmol)溶於二甲基甲醯胺(2 ml)及水(1 ml)之混合溶媒中後，於室溫加入三乙胺(0.42 ml, 3.0 mmol)及氯甲酸苯酯(0.14 ml, 1.1 mmol)，並攪拌10分鐘。在其中加入4-(4-胺基苯氧基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-6-氟基喹啉(168 mg, 0.5 mmol)並攪拌一夜。將反應液用乙酸乙酯(30 ml)稀釋後，用水(10 ml x 2)及飽和食鹽水(10 ml)洗淨，以及有機層用無水硫酸鈉乾燥。濾除乾燥劑，將濾液減壓濃縮，殘餘物藉由矽凝膠管柱層析(溶出液：乙酸乙酯：乙醇=95：5)精製，得到為白色結晶之標題化合物(20 mg, 0.045 mmol, 8.98%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H,



## 五、發明說明 ( 160 )

m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.70 (1H, s), 7.24 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.57-7.67 (3H, m), 8.72 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.76 (1H, s)。

實施例 18

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲

藉由與實施例 10 同樣之方法，從 4-(4-胺基苯氧基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-6-氟基喹啉 (106 mg, 0.316 mmol) 得到為白色結晶之標題化合物 (136 mg, 0.277 mmol, 87.7%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76-7.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.04 (1H, m), 7.23-7.34 (3H, m), 7.57-7.62 (3H, m), 8.06 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.76 (1H, s), 9.16 (1H, s)。

實施例 19

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(3-氟基苯基)脲

藉由與實施例 11 同樣之方法，從 N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)胺基甲酸苯酯 (109 mg, 0.239 mmol) 得到為淡黃色結晶之標題化合物 (38 mg, 0.079 mmol, 33.1%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.41 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.49 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.55-7.62 (3H, m), 7.68 (1H, dd, J=1.2, 8.8 Hz), 7.97 (1H, s),

## 五、發明說明 ( 161 )

8.71 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.76 (1H, s), 9.00 (1H, s), 9.05 (1H, s)。

實施例 20

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(2-氟苯基)脲

藉由與實施例 10 同樣之方法，從 4-(4-胺基苯氧基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-6-氟基喹啉 (109 mg, 0.325 mmol) 得到為白色結晶之標題化合物 (75 mg, 0.159 mmol, 48.8%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.01 (1H, m), 7.13 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.20-7.27 (3H, m), 7.55-7.63 (3H, m), 8.14 (1H, t, J=8.0 Hz), 8.56 (1H, br s), 8.72 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.76 (1H, s), 9.22 (1H, s)。

實施例 21

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(3-(甲磺醯基)苯基)脲

使 4-(4-胺基苯氧基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-6-氟基喹啉 (100 mg, 0.298 mmol) 與二異丙基乙胺 (0.057 ml, 0.328 mmol) 及 N-[3-(甲磺醯基)苯基]胺基甲酸苯酯 (96 mg, 0.328 mmol) 反應，藉由與實施例 34 同樣之方法，得到為白色結晶之標題化合物 (120 mg, 0.225 mmol, 75.6%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.19 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.50-7.69 (6H, m), 8.16 (1H, br s),

## 五、發明說明 ( 162 )

8.72 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.76 (1H, s), 8.95 (1H, s), 9.15 (1H, s)。

實施例 22

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(3-(甲硫基)苯基)脲

藉由與實施例 11 同樣之方法，從 N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)胺基甲酸苯酯 (193 mg, 0.424 mmol) 得到為白色結晶之標題化合物 (210 mg, 0.420 mmol, 98.9%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.43 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.83 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.14-7.24 (4H, m), 7.48 (1H, s), 7.58-7.61 (3H, m), 8.71 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.75 (1H, s), 9.62 (1H, s), 9.76 (1H, s)。

實施例 23

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-環丙基脲

藉由與實施例 11 同樣之方法，從 N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)胺基甲酸苯酯 (195 mg, 0.428 mmol) 得到為白色結晶之標題化合物 (145 mg, 0.347 mmol, 80.9%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.4 (2H, br s), 0.63 (2H, d, J=6.8 Hz), 2.53 (1H, m), 3.36 (3H, m), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.42 (1H, s), 6.48 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.97

## 五、發明說明 ( 163 )

(2H, d, J=9.2 Hz), 7.53 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.60 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.74 (1H, s)。

實施例 24

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-氟-2-羥基苯基)脲

藉由與實施例 11 同樣之方法，從 N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)胺基甲酸苯酯 (156 mg, 0.343 mmol) 得到為淡黃色結晶之標題化合物 (132 mg, 0.270 mmol, 78.9%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.57 (1H, m), 6.62 (1H, m), 7.23 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.62 (1H, s), 7.98 (1H, m), 8.12 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.40 (1H, s), 10.47 (1H, s)。

實施例 25

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(1,3-噻唑-2-基)脲

將 N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)胺基甲酸苯酯 (200 mg) 及 2-胺基噻唑 (85 mg) 溶於二甲基甲醯胺 (1 ml) 中，在其中加入三乙胺 0.12 ml，並於 90 °C 加熱攪拌 2 小時。放冷後，加入水及濾取析出之個體，將其用乙酸乙酯洗淨，得到為淡褐色結晶之標題化合物 110 mg (產率 57%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.37 (3H, s), 3.75-3.80 (2H,

## 五、發明說明 ( 164 )

m), 4.40-4.45 (2H, m), 6.63 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.14 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 7.16-7.20 (1H, m), 7.39 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 7.42-7.47 (1H, m), 7.64 (1H, s), 8.21-8.27 (1H, m), 8.74-8.76 (2H, m)。

實施例 26

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-環丙基脲

藉由與實施例 25 同樣之方法，從 N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)胺基甲酸苯酯 (147 mg, 0.310 mmol) 得到為白色結晶之標題化合物 (83 mg, 0.190 mmol, 61.3%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.40 (2H, br), 0.61-0.66 (2H, m), 2.53 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.58 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.79 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.08 (1H, dd,  $J=2.0, 10.4$  Hz), 7.32 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6$  Hz), 7.62 (1H, s), 8.18-8.22 (2H, m), 8.71-8.74 (2H, m)。

實施例 27

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-環丙基甲基脲

藉由與實施例 11 同樣之方法，從 N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)胺基甲酸苯酯 (157 mg, 0.345 mmol) 得到為白色結晶之標題化合物 (144 mg, 0.333 mmol, 96.6%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.16-0.18 (2H, m), 0.39-

## 五、發明說明 ( 165 )

0.43 (2H, m), 0.94 (1H, m), 2.97 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.22 (1H, m), 6.49 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.52 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.61 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.75 (1H, s)。

實施例 28

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-環丙基甲基脲

藉由與實施例 25 同樣之方法，從 N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)胺基甲酸苯酯 (147 mg, 0.310 mmol) 得到為白色結晶之標題化合物 (83 mg, 0.190 mmol, 61.3%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.16-0.18 (2H, m), 0.41-0.46 (2H, m), 0.94 (1H, m), 2.99 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.58 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.71 (1H, t, J=5.6 Hz), 7.08 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.33 (1H, dd, J=2.8, 11.6 Hz), 7.63 (1H, s), 8.24 (1H, t, J=9.2 Hz), 8.38 (1H, s), 8.55-8.59 (2H, m)。

實施例 29

N-(4-(6-氟基-7-(3-(嗎福啉-4-基)丙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲

使用 N-(4-(6-氟基-7-羥基喹啉-4-基氧)-2-氟苯基)-N-(2,4-二氟苯基)脲 (100 mg, 0.2220 mmol) 得到為淡黃色結晶之標題化合物 (35 mg, 0.0606 mmol, 27.30%)。

## 五、發明說明 ( 166 )

$^1\text{H}$ -NMR 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.99 (2H, m), 2.38 (4H, br s), 2.50 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.57 (4H, t,  $J=4.6$  Hz), 4.33 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.62 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 7.06 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.32 (1H, ddd,  $J=2.8$  Hz, 8.8 Hz, 11.6 Hz), 7.41 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz, 11.6 Hz), 7.61 (1H, s), 8.12 (1H, m), 8.27 (1H, dt,  $J=2.0$  Hz, 9.2 Hz), 8.74 (1H, s), 8.74 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.99 (1H, m), 9.07 (1H, m)。

實施例 30

N-(4-(6-氟基-7-(3-(二乙胺基)丙氧基)-4-噻啉氧)苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

藉由與實施例 7 同樣之方法，從 6-氟基-4-(4-((4-氟苯胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-噻啉酸鈉(110 mg, 0.252 mmol)，得到為淡褐色結晶之標題化合物(69 mg, 0.131 mmol, 51.9%)。

$^1\text{H}$ -NMR 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.95 (6H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.89-1.95 (2H, m), 2.44-2.49 (4H, m), 2.58-2.62 (2H, m), 4.31 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.11 (2H, t,  $J=8.4$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.44-7.48 (2H, m), 7.56-7.57 (2H, m), 7.60 (1H, s), 8.71 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.74-8.76 (2H, m), 8.85 (1H, s)。

實施例 31

N-(4-(6-氟基-7-(3-(4-嗎福啉基)丙基)-4-噻啉基)氧苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

藉由與實施例 7 同樣之方法，從 6-氟基-4-(4-((4-氟苯胺

## 五、發明說明 ( 167 )

基)羰基)胺基苯氧基)-7-喹啉酸鹽(110 mg, 0.252 mmol), 得到為淡褐色結晶之標題化合物(73 mg, 0.135 mmol, 53.5%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.99 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 2.30-2.60 (6H, m), 3.55-3.58 (4H, m), 4.31-4.34 (2H, m), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.11 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.44-7.48 (2H, m), 7.57-7.60 (3H, m), 8.70-8.75 (3H, m), 8.82 (1H, s)。

實施例 32

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(2-吡啶基)脲

藉由與實施例 25 同樣之方法, 從 N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)胺基甲酸苯酯(250 mg) 及 2-胺基吡啶(100 mg), 得到為淡褐色結晶之標題化合物 210 mg(產率 84%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75-3.80 (2H, m), 4.39-4.45 (2H, m), 6.64 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.00-7.05 (1H, m), 7.15-7.19 (1H, m), 7.37-7.47 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.50-7.80 (1H, m), 8.25-8.30 (1H, m), 8.31-8.37 (1H, m), 8.74 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.76 (1H, s), 9.87 (1H, s)。

實施例 33

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(3-甲硫基)苯基)脲

藉由與實施例 25 同樣之方法, 從 N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧



## 五、發明說明 ( 168 )

基乙氧基)-4-噻啉基)氧-2-氟苯基)胺基甲酸苯酯(160 mg)及3-(甲磺基)苯胺(88 mg)，得到為淡褐色結晶之標題化合物100 mg(產率61%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.43 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.75-3.80 (2H, m), 4.40-4.45 (2H, m), 6.62 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.86-6.89 (1H, m), 7.11-7.17 (2H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.37-7.43 (1H, m), 7.47 (1H, s), 7.63 (1H, s), 8.21-8.28 (1H, m), 8.66 (1H, br s), 8.73-8.76 (2H, m), 9.11-9.13 (1H, m)。

實施例 34

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-噻啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(3-(甲磺基)苯基)脲

將4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-噻啉(106 mg)及N-(3-(甲磺基)苯基)胺基甲酸苯酯(96 mg)加至甲苯5 ml中，再加入二異丙基乙胺0.06 ml，並加熱回流3小時。放冷後加入乙酸乙酯，以及過濾析出之不溶物。將濾液濃縮得到之殘餘物用四氫呋喃溶解，在其中加入甲苯，濾取析出之固體，得到為淡褐色結晶之標題化合物13 mg(產率8%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.20 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.75-3.80 (2H, m), 4.38-4.43 (2H, m), 6.63 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.14-7.17 (1H, m), 7.39-7.45 (1H, m), 7.51-7.61 (2H, m), 7.62-7.70 (2H, m), 8.16-8.27 (2H, m), 8.73-8.76 (3H, m), 9.47-9.49 (1H, m)。

實施例 35

## 五、發明說明 ( 169 )

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(2-(氟苯基)脲

將4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉(100 mg)加至甲苯4.5 ml中，並加熱回流。在其中加入異氰酸(2-氟苯基)酯(0.05 ml)並加熱回流1小時。放冷後，濾取析出之固體，用乙酸乙酯/甲苯=1/1洗淨，得到為淡褐色結晶之標題化合物100 mg(產率72%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.37 (3H, s), 3.75-3.80 (2H, m), 4.40-4.45 (2H, m), 6.62 (1H, d, 5.6 Hz), 6.97-7.05 (1H, m), 7.11-7.18 (1H, m), 7.21-7.28 (1H, m), 7.38-7.45 (1H, m), 7.64 (1H, s), 8.14-8.20 (1H, m), 8.26-8.33 (1H, m), 8.73-8.76 (2H, m), 9.06 (1H, br s), 9.14 (1H, br s)。

實施例36N-(4-(6-氟基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲

將4-(4-胺基苯氧基)-6-氟基-7-甲氧基喹啉(180 mg)加至甲苯5.5 ml中，並加熱回流。在其中加入異氰酸(2,4-二氟苯基)酯(0.12 ml)並加熱回流1小時。放冷後，濾取析出之固體，用乙酸乙酯/甲苯=1/1洗淨，得到為淡褐色結晶之標題化合物195 mg(產率70%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.05 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.01-7.08 (1H, m), 7.21-7.34 (3H, m), 7.56-7.62 (3H, m), 8.02-8.10 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.72 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.76 (1H, s), 9.18 (1H, s)。

## 五、發明說明 ( 170 )

實施例 37N-(4-(6-氟基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧苯基)-N'-苯基脲

將 4-(4-胺基苯氧基)-6-氟基-7-甲氧基喹啉(148 mg)加至甲苯 5.5 ml 中，並加熱回流。在其中加入異氰酸苯酯(0.08 ml)並加熱回流 1 小時。放冷後，濾取析出之固體，用乙酸乙酯/甲苯=1/1 洗淨，得到為淡褐色結晶之標題化合物 150 mg。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.05 (3H, s), 6.50-6.54 (1H, m), 6.96 (t, 1H, 7.2 Hz), 7.23 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.27 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.44 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.56-7.62 (3H, m), 8.68-8.77 (3H, m), 8.83 (1H, br s)。

實施例 38N-(4-(6-氟基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(1-丁基)脲

將 4-(4-胺基苯氧基)-6-氟基-7-甲氧基喹啉(150 mg)加至甲苯 2.5 ml 及乙腈 2.5 ml 中，並加熱回流。在其中加入異氰酸正-丁酯(0.12 ml)並加熱回流 1 小時。放冷後，濾取析出之固體，用乙酸乙酯/甲苯=1/1 洗淨，得到為淡褐色結晶之標題化合物 110 mg(產率 55%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.88 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.25-1.45 (4H, m), 3.04-3.11 (2H, m), 4.05 (3H, s), 6.13 (1H, t, J=5.6 Hz), 6.49 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.16 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.52 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.58 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.75 (1H, s)。

實施例 39

## 五、發明說明 ( 171 )

N-(4-(6-氟基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

將4-(4-胺基苯氧基)-6-氟基-7-甲氧基乙氧基喹啉(150 mg)加至甲苯5.0 ml及乙腈2.5 ml中，並加熱回流。在其中加入異氰酸4-氟苯酯(0.12 ml)並加熱回流1小時。放冷後，濾取析出之固體，用乙酸乙酯/甲苯=1/1洗淨，得到為淡褐色結晶之標題化合物150 mg(產率68%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.05 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.08-7.14 (2H, m), 7.23 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.43-7.49 (2H, m), 7.56-7.61 (3H, m), 8.71-8.76 (3H, m), 8.85 (1H, s)。

實施例40N-(4-(6-氟基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(2-吡啶基)脲

將N-(4-(6-氟基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧苯基)胺基甲酸苯酯(150 mg)及2-胺基吡啶(69 mg)溶於二甲基亞砜1 ml中，於80°C下加熱攪拌1.5小時。放冷後，加入水及濾取析出之個體，將其用乙酸乙酯洗淨，得到為淡褐色結晶之標題化合物82 mg(產率54%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.05 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.98-7.03 (1H, m), 7.26-7.30 (2H, m), 7.45-7.52 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.63-7.78 (3H, m), 8.25-8.30 (1H, m), 8.73 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.78 (1H, s), 9.59 (1H, s), 10.67 (1H, s)。

## 五、發明說明 ( 172 )

實施例 41

N-(4-(6-氟基-7-甲氧基乙氧基-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(3-吡啶基)脲

以與實施例 40 同樣之方法，從 N-(4-(6-氟基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧苯基)胺基甲酸苯酯 (100 mg) 及 3-胺基吡啶 (46 mg)，得到為淡褐色結晶之標題化合物 32 mg (產率 32%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.05 (3H, s), 6.53 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.22-7.34 (3H, m), 7.57-7.63 (3H, m), 7.91-7.96 (1H, m), 8.17-8.20 (1H, m), 8.59-8.63 (1H, m), 8.73 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.76 (1H, s), 8.91 (1H, br s), 9.00 (1H, br s)。

實施例 42

N-(4-(6-氟基-7-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-吡啶基)脲

以與實施例 40 同樣之手法，從 N-(4-(6-氟基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧苯基)胺基甲酸苯酯 (150 mg) 及 4-胺基吡啶 (69 mg)，得到為淡褐色結晶之標題化合物 45 mg (產率 30%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.05 (3H, s), 6.54 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.26 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.43 (2H, d,  $J=7.0$  Hz), 7.57-7.64 (3H, m), 8.35 (2H, d,  $J=7.0$  Hz), 8.71-8.77 (2H, m), 9.05 (1H, br s), 9.16 (1H, br s)。

實施例 43

N-(4-(6-氟基-7-(3-二乙胺基)丙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧苯基)脲

以與實施例 7 同樣之手法，從 6-氟基-4-(4-((4-甲氧苯胺

## 五、發明說明 ( 173 )

基) 羰基) 胺基苯氧基)-7-喹啉酸鈉(131 mg)，得到標題化合物 10 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.02-2.15 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.54 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.80 (3H, s), 4.28 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 6.42 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 6.80 (1H, br s), 6.90 (2H, d,  $J=9.3$  Hz), 7.03 (1H, br s), 7.08 (2H, d,  $J=9.3$  Hz), 7.28 (2H, d,  $J=9.3$  Hz), 7.46 (1H, s), 7.48 (2H, d,  $J=9.3$  Hz), 8.62 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 8.66 (1H, s)。

實施例 44

N-(4-(6-氟基-7-(2-二甲胺基)乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧苯基)脲

以與實施例 7 同樣之手法，從 6-氟基-4-(4-((4-甲氧苯胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-喹啉酸鈉(145 mg)，得到標題化合物 110 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.28 (6H, s), 2.76 (2H, t,  $J=5.3$  Hz), 3.70 (3H, s), 4.37 (2H, t,  $J=5.3$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 6.86 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.21 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.35 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.62 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.72 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.75 (2H, s)。

實施例 45

N-(4-(6-氟基-7-(3-(1-吡咯啉基)丙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧苯基)脲

將 N-(4-(6-氟基-7-(3-氟丙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧苯基)脲(140 mg)溶於二甲基甲醯胺中，加入吡咯

## 五、發明說明 ( 174 )

啖(163微升)，以及於80℃加熱攪拌6小時。將反應液注入飽和食鹽水中及用乙酸乙酯萃取。將有機層用硫酸鎂乾燥及濃縮。將殘餘物加至NH矽凝膠管柱(富士希利希亞化學公司)中，用溶媒(乙酸乙酯)溶出，再用溶媒(乙酸乙酯-甲醇 = 10~1)溶出及濃縮，得到標題化合物31 mg。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.67-1.73 (4H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 2.44-2.49 (4H, m), 2.61 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.72 (3H, s), 4.34 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.53 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.88 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.37 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.60 (1H, s), 7.61 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.63 (1H, br s), 8.73 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.76 (1H, s), 8.88 (1H, br s)。

實施例 46

N-(4-(6-氰基-7-(3-(1-六氫吡啶基)丙氧基)-4-喹啉基)氧  
苯基)-N'-(4-甲氧苯基)脲

以與實施例7同樣之手法，從6-氰基-4-(4-((4-甲氧苯胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-喹啉酸鈉(156 mg)，得到標題化合物67 mg。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.30-1.57 (6H, m), 1.93-2.03 (2H, m), 2.31-2.53 (6H, m), 3.72 (3H, s), 4.33 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 6.52 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 6.87 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.38 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.57-7.63 (3H, m), 8.53 (1H, br s), 8.72 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 8.76 (1H, s), 8.79 (1H, br s)。

實施例 47

## 五、發明說明 ( 175 )

N-(4-(6-氟基-7-(2-(1-吡咯啉基)乙氧基)-4-噻啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧苯基)脲

以與實施例7同樣之手法，從6-氟基-4-(4-((4-甲氧苯胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-噻啉酸鈉(188 mg)，得到標題化合物54 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.68-1.74 (4H, m), 2.58-2.65 (4H, m), 2.93 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.72 (3H, s), 4.40 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.53 (1H, d,  $J=5.7$  Hz), 6.88 (2H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.24 (2H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.37 (2H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.62 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.73 (1H, d,  $J=5.7$  Hz), 8.77 (2H, s)。

實施例48N-(4-(6-氟基-7-(3-(二乙胺基)丙氧基)-4-噻啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧苯基)脲

以與實施例7同樣之手法，從6-氟基-4-(4-((4-甲氧苯胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-噻啉酸鈉(134 mg)，得到標題化合物45 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.97 (6H, t,  $J=7.8$  Hz), 1.88-1.96 (2H, m), 2.43-2.53 (4H, m), 2.61 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 3.72 (3H, s), 4.33 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 6.53 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.88 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.24 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.38 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.53-7.63 (3H, m), 8.55 (1H, s), 8.73 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.76 (1H, s), 8.80 (1H, s)。

實施例49



## 五、發明說明 ( 176 )

N-(4-(6-氟基-7-(3-(二甲胺基)丙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟  
苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲

以與實施例7同樣之手法，從6-氟基-4-(4-((2,4-二氟苯  
胺基)羰基)胺基-3-氟苯氧基)-7-喹啉酸鈉(100 mg)，得到  
標題化合物35 mg。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.94-2.01 (2H, m), 2.43 (2H, t,  
J=7.2 Hz), 2.50 (6H, s), 4.33 (2H, t, J=7.2 Hz), 6.64 (1H, d,  
J=5.2 Hz), 7.04-7.46 (4H, m), 7.61 (1H, s), 8.09-8.34 (2H,  
m), 8.74-8.78 (2H, m), 9.06 (1H, br s), 9.14 (1H, br s)。

實施例50

N-(4-(6-氟基-7-(3-(二乙胺基)丙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟  
苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲

以與實施例7同樣之手法，從6-氟基-4-(4-((2,4-二氟苯  
胺基)羰基)胺基-3-氟苯氧基)-7-喹啉酸鈉(95 mg)，得到標  
題化合物43 mg。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.97 (6H, t, J=7.8 Hz), 1.88-  
1.98 (2H, m), 2.45-2.52 (4H, m), 2.61 (2H, t, J=7.8 Hz), 4.33  
(2H, t, J=7.8 Hz), 6.63 (1H, d, J=5.9 Hz), 7.03-7.45 (4H, m),  
7.60 (1H, s), 8.09-8.17 (1H, m), 8.28 (1H, t, J=11.5 Hz),  
8.74-8.78 (2H, m), 9.03 (1H, br s), 9.11 (1H, br s)。

實施例51

N-(4-(6-氟基-7-(4-(二甲胺基)丁氧基)-4-喹啉基)氧苯  
基)-N'-(4-甲氧苯基)脲

將N-(4-(6-氟基-7-(4-氟丁氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-

## 五、發明說明 ( 177 )

(4-甲氧苯基)脲(120 mg)溶於二甲基甲醯胺(3 ml)中，加入50%二甲胺水溶液(93微升)，以及於70°C加熱攪拌5小時。將反應液注入飽和食鹽水中，用乙酸乙酯萃取，有機層用硫酸鎂乾燥後濃縮。將得到之殘餘物加至NH矽凝膠管柱(富士希利希亞化學公司)中，用溶媒(乙酸乙酯-甲醇 = 10-1)溶出及濃縮。將得到之固體加至用四氫呋喃平衡之默克(Merck)矽凝膠管柱中，用四氫呋喃及乙酸乙酯溶出不純物後，用溶媒(四氫呋喃-甲醇-三乙胺 = 10-1-1，乙酸乙酯-甲醇-三乙胺 = 10-1-1)溶出及濃縮，得到為固體之標題化合物10 mg。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.71-1.78 (2H, m), 1.82-1.91 (2H, m), 2.42 (6H, s), 2.64-2.72 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.33 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 6.54 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.88 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.37 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J=8.8$  Hz); 7.61 (1H, s), 8.64 (1H, br s), 8.73 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.78 (1H, s), 8.91 (1H, br s)。

實施例 52

N-(4-(6-氟基-7-(4-嗎福啉基丁氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧基苯基)脲

以與實施例51同樣之方法，從N-(4-(6-氟基-7-(4-氯丁氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧基苯基)脲(110 mg)，得到標題化合物11 mg。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.65-1.77 (2H, m), 1.84-1.93 (2H, m), 2.32-2.48 (6H, m), 3.51-3.66 (4H, m), 3.72 (3H, s),

## 五、發明說明 ( 178 )

4.33 (2H, t, J=6.0 Hz), 6.53 (1H, d, J=4.8 Hz), 6.88 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.61 (1H, s), 8.57 (1H, br s), 8.73 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.78 (1H, s), 8.82 (1H, br s)。

實施例 53

N-(4-(6-氟基-7-(3-(1-(4-乙基)六氫吡咩基)丙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧基苯基)脲

以與實施例 51 同樣之方法，從 N-(4-(6-氟基-7-(3-氯丙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧基苯基)脲 (150 mg)，得到標題化合物 16 mg。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.98 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.91-2.06 (2H, m), 2.26-2.48 (12H, m), 3.72 (3H, s), 4.33 (2H, t, J=6.0 Hz), 6.53 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.88 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.59 (1H, s), 7.60 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.58 (1H, br s), 8.73 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.76 (1H, s), 8.83 (1H, br s)。

實施例 54

N-(4-(6-氟基-7-(2-(4-嗎福啉基)乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲

以與實施例 7 同樣之方法，從 6-氟基-4-(4-((2,4-二氟苯胺基)羰基)胺基-3-氟苯氧基)-7-喹啉酸鈉 (200 mg)，得到標題化合物 10 mg。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.56 (4H, t, J=4.4 Hz), 2.83 (2H, t, J=5.6 Hz), 3.59 (4H, t, J=4.4 Hz), 4.43 (2H, t, J=5.6

## 五、發明說明 ( 179 )

Hz), 6.64 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.04-7.10 (1H, m), 7.14-7.19 (1H, m), 7.30-7.36 (1H, m), 7.42 (1H, dd, J=2.8 Hz, J=12 Hz), 7.66 (1H, s), 8.10-8.16 (1H, m), 8.28 (1H, t, J=9.2 Hz), 8.75 (1H, s), 8.76 (1H, d, J=5.2 Hz), 9.02-9.05 (1H, m), 9.09-9.13 (1H, m)。

實施例 55

N-(4-(6-氟基-7-(3-氟基丙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲

以與實施例 7 同樣之方法，從 6-氟基-4-(4-((2,4-二氟苯胺基)羰基)胺基-3-氟苯氧基)-7-喹啉酸鈉 (300 mg)，得到標題化合物 15 mg。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.14-2.21 (2H, m), 2.73 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.38 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.65 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.04-7.11 (1H, m), 7.15-7.19 (1H, m), 7.31-7.37 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J=2.8 Hz, J=11.6 Hz), 7.67 (1H, s), 8.10-8.16 (1H, m), 8.29 (1H, t, J=9.2 Hz), 8.77 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.79 (1H, s), 9.03-9.06 (1H, m), 9.11-9.14 (1H, m)。

實施例 56

N-(4-6-氟基-7-(2-(甲硫基)乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲

以與實施例 7 同樣之方法，從 6-氟基-4-(4-((2,4-二氟苯胺基)羰基)胺基-3-氟苯氧基)-7-喹啉酸鈉 (130 mg)，得到標題化合物 95 mg。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.25 (3H, s), 2.99 (2H, t, J=6.0

## 五、發明說明 ( 180 )

Hz), 4.49 (2H, t, J=6.0 Hz), 6.64 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.04-7.11 (1H, m), 7.15-7.19 (1H, m), 7.30-7.37 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J=2.4 Hz, J=11.6 Hz), 7.66 (1H, s), 8.09-8.17 (1H, m), 8.29 (1H, t, J=9.2 Hz), 8.76 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.77 (1H, s), 9.01-9.05 (1H, m), 9.09-9.13 (1H, m)。

實施例 57

N-(4-(6-氟基-7-(2-(甲磺基)乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲

將 N-(4-6-氟基-7-(2-(甲磺基)乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲 (84 mg) 溶於甲醇 (1 ml) 與二氯甲烷 (5 ml) 之混合溶媒中，然後在 0°C 及攪拌下加入 2 當量之間過安息香酸並攪拌 30 分鐘。將反應液注入飽和碳酸氫鈉水溶液中，用乙酸乙酯萃取，以及將有機層用硫酸鎂乾燥後濃縮。將殘餘物加至 NH 矽凝膠管柱 (富士希利希亞化學公司) 中，用溶媒 (乙酸乙酯-己烷 = 10-1) 溶出及濃縮，得到 21 mg 標題化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.02 (3H, s), 3.79 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.67 (2H, t, J=4.8 Hz), 6.67 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.04-7.10 (1H, m), 7.15-7.19 (1H, m), 7.31-7.34 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J=2.8 Hz, J=12 Hz), 7.73 (1H, s), 8.10-8.16 (1H, m), 8.28 (1H, t, J=9.2 Hz), 8.79 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.81 (1H, s), 9.02-9.05 (1H, m), 9.11-9.14 (1H, m)。

實施例 58

N-(4-(6-氟基-7-(2-(甲磺基)乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-

## 五、發明說明 ( 181 )

N'-(4-氟苯基)脲

以與實施例7同樣之方法，從6-氟基-4-(4-((2,4-二氟苯胺基)羰基)胺基-3-氟苯氧基)-7-喹啉酸鈉(300 mg)，得到標題化合物112 mg。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.25 (3H, s), 2.99 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 4.49 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 6.54 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.13 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.25 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.46-7.51 (2H, m), 7.61 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.65 (1H, s), 8.74 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.78 (1H, s), 8.82 (1H, br s), 8.91 (1H, br s)。

實施例59N-(4-(6-氟基-7-(2-(甲磺醯基)乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

以與實施例56同樣之方法，從N-(4-(6-氟基-7-(2-甲硫基)乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-氟苯基)脲(100 mg)，得到標題化合物11 mg。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.20 (3H, s), 3.79 (2H, t,  $J=5.6$  Hz), 4.69 (2H, t,  $J=5.6$  Hz), 6.57 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.13 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.25 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.46-7.52 (2H, m), 7.62 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.72 (1H, s), 8.76 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.82 (1H, s), 8.90 (1H, br s), 8.99 (1H, br s)。

實施例60N-(4-(6-氟-5,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲

以與實施例10同樣之方法，從4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-6-

## 五、發明說明 ( 182 )

氯-5,7-二甲氧基喹啉 (235 mg) 及異氰酸 (2,4-二氟苯基) 酯，得到標題化合物 173 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.93 (3H, s), 4.07 (3H, s), 6.67 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.91-6.96 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.03-7.09 (1H, m), 7.20 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz,  $J=8.0$  Hz), 7.30-7.37 (1H, m), 8.08-8.20 (2H, m), 8.69 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 9.01 (1H, brd,  $J=2.0$  Hz), 9.04 (1H, brd,  $J=2.0$  Hz)。

實施例 61

N-(4-(6-氟基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲

以與實施例 10 同樣之方法，從 4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-6-氟基-7-甲氧基喹啉基 (238 mg) 及異氰酸 (2,4-二氟苯基) 酯，得到標題化合物 130 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.08 (3H, s), 6.64 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.04-7.10 (1H, m), 7.15-7.19 (1H, m), 7.31-7.37 (1H, m), 7.43 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz,  $J=12$  Hz), 7.63 (1H, s), 8.13 (1H, dt,  $J=6.4$  Hz,  $J=9.2$  Hz), 8.29 (1H, t,  $J=9.2$  Hz), 8.77 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.78 (1H, s), 9.05 (1H, br s), 9.13 (1H, br s)。

實施例 62

N-(4-(6-氟基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧苯基)脲

以與實施例 10 同樣之方法，從 4-胺基(4-胺基苯氧基)-6-氟基-7-甲氧基喹啉 (170 mg) 及異氰酸 (4-甲氧苯基) 酯，得

五、發明說明 ( )  
183

到標題化合物 55 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.72 (3H, s), 4.07 (3H, s), 6.54 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.88 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.24 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.37 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.61 (1H, s), 8.62 (1H, br s), 8.74 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.78 (1H, s), 8.87 (1H, br s)。

實施例 63

N-(4-(6-氟基-7-(2-(4-嗎福啉基)乙氧基-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧苯基)脲

以與實施例 7 同樣之方法，從 6-氟基-4-(4-((4-甲氧基苯胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-喹啉酸鈉，得到標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.50-2.55 (4H, m), 2.87 (2H, t,  $J=5.6$  Hz), 3.57 (4H, t,  $J=4.4$  Hz), 3.60 (3H, s), 4.38 (2H, t,  $J=5.6$  Hz), 6.85 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.02 (1H, s), 7.06 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.21 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.65 (1H, s), 8.68 (1H, br s), 8.73 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.92 (1H, br s)。

實施例 64

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-環己基脲

以與實施例 10 同樣之方法，從 4-(4-胺基苯氧基)-6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉 (60 mg) 及異氰酸環己酯，得到標題化合物 25 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.12-1.24 (3H, m), 1.26-1.38



## 五、發明說明 ( 184 )

(2H, m), 1.51-1.59 (1H, m), 1.63-1.72 (2H, m), 1.78-1.86 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.42-3.52 (1H, m), 3.78-3.80 (2H, m), 4.42-4.44 (2H, m), 6.18 (1H, brd, J=8.0 Hz), 6.50 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.18 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.53 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.63 (1H, s), 8.55 (1H, br s), 8.72 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.77 (1H, s)。

實施例 65

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-  
苯基脲

將 4-(4-胺基苯氧基)-6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉 (600 mg) 懸浮於甲苯 (15 ml) 並加熱回流，一旦溶解，滴入異氰酸苯酯 (292 微升) 並加熱回流 30 分鐘。放冷後，濾取析出之固體，用乙醚及乙酸乙酯洗淨，乾燥，得到標題化合物 760 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.38 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.42-4.45 (2H, m), 6.54 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.98 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.24-7.31 (4H, m), 7.47 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.62 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (1H, s), 8.74 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.79 (1H, s), 8.85 (1H, br s), 8.99 (1H, br s)。

實施例 66

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯  
基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲

將 4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉 (352 mg) 懸浮於甲苯 (20 ml) 並加熱回流溶解後滴入異

## 五、發明說明 ( 185 )

氰酸(2,4-二氟苯)酯(236微升)，並加熱回流30分鐘。放冷後，濾取析出之固體，用乙醚及乙酸乙酯洗淨，乾燥，得到標題化合物380 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.38 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.42-4.46 (2H, m), 6.64 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.04-7.11 (1H, m), 7.15-7.19 (1H, m), 7.31-7.37 (1H, m), 7.43 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz,  $J=8.0$  Hz), 7.66 (1H, s), 8.13 (1H, dt,  $J=6$  Hz,  $J=9.2$  Hz), 8.28 (1H, t,  $J=9.2$  Hz), 8.76 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.77 (1H, s), 9.05 (1H, br s), 9.13 (1H, br s)。

實施例67

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-噻啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(甲氧苯基)脲

以與實施例10同樣之方法，從4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)噻啉(620 mg)及異氰酸(4-甲氧基苯)酯，得到標題化合物570 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.38 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.43-4.45 (2H, m), 6.63 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.89 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.13-7.17 (1H, m), 7.37 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.41 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz,  $J=11.6$  Hz), 7.65 (1H, s), 8.28 (1H, t,  $J=8.8$  Hz), 8.60 (1H, br s), 8.76 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.77 (1H, s), 8.94 (1H, br s)。

實施例68

N-(4-(6-氟基-7-(甲氧基乙氧基)-4-噻啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧基苯基)脲

## 五、發明說明 ( 186 )

以與實施例10同樣之方法，從4-(4-胺基苯氧基)-6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉(890 mg)及異氰酸4-甲氧基苯酯，得到標題化合物450 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.36 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.42 (2H, m), 6.51 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.86 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.35 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.62 (1H, s), 8.53 (1H, br s), 8.71 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.76 (1H, s), 8.80 (1H, br s)。

實施例69N-((4-嘧啶基)氧苯基)-N'-(4-甲氧基苯基)脲

在6-氟-4-(4-硝基苯氧基)嘧啶(300 mg)溶於乙酸乙酯(10 ml)-甲醇(10 ml)之混合溶媒中，加入氫氧化鈉(20 mg)，並在常壓之氫氣蒙氣下於室溫攪拌13小時。將反應液過濾，濃縮濾液以及將殘餘物加至NH矽凝膠管柱(富士希利希亞化學公司)中。用溶媒(乙酸乙酯-己烷 = 1-2)溶出及濃縮，得到70 mg 4-(4-胺基苯氧基)嘧啶。以與實施例10同樣之方式從所得4-(4-胺基苯氧基)嘧啶(70 mg)及異氰酸(4-甲氧基苯)酯，得到標題化合物107 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.72 (3H, s), 6.87 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.09 (1H, dd,  $J=1.6$  Hz,  $J=5.6$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.51 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.56 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.74-8.76 (2H, m)。

實施例70N-(4-(6-氟基-7-(3-甲氧羰丙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-

## 五、發明說明 ( 187 )

(4-甲氧苯基)脲

以與實施例7同樣之方法，從6-氟基-4-(4-((4-甲氧基苯胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-喹啉酸鈉得到標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.09 (2H, tt,  $J=6.4$  Hz,  $J=6.4$  Hz), 2.56 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.62 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.31 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.52 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.86 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.35 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.57 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.59 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.72 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.74 (1H, s), 8.75 (1H, s)。

實施例71N-(4-(6-氟基-7-(3-甲氧羰基丙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧苯基)脲

將N-(4-(6-氟基-7-(3-甲氧羰基丙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧苯基)脲(100 mg)加至甲醇(16 ml)及2N氫氧化鈉水溶液(3 ml)之混合溶媒中，並於80°C加熱攪拌35分鐘。過濾反應液並且加入5N鹽酸水溶液1.2 ml。濾取析出之固體，用甲醇及乙醚接續洗淨，得到為淡黃色固體之目的物50 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.05 (2H, tt,  $J=6.4$  Hz,  $J=6.4$  Hz), 2.47 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.70 (3H, s), 4.31 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.52 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.86 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.35 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.57 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.59 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.71 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.75 (1H, s), 8.76 (1H, s)。

## 五、發明說明 ( 188 )

實施例 72

N-(4-(6-氟基-7-(2-(2-羥基乙氧基)乙氧基)-4-喹啉基)氧  
苯基)-N'-(4-甲氧基)脲

以與實施例 7 同樣之方法，從 6-氟基-4-(4-((4-甲氧基苯  
胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-喹啉酸鈉，得到標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.54-3.57 (4H, m), 3.72 (3H, s),  
3.87-3.90 (2H, m), 4.41-4.45 (2H, m), 4.62-4.65 (1H, m),  
6.54 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.87 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.24 (2H, d,  
 $J=8.8$  Hz), 7.38 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J=8.8$  Hz),  
7.64 (1H, s), 8.62 (1H, br s), 8.74 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.78  
(1H, s), 8.87 (1H, br s)。

實施例 73

N-(4-(6-氟基-7-(3-(二乙胺基)丙氧基)-4-喹啉氧基)苯  
基)-N'-(3-(甲磺醯基)苯基)脲

以與實施例 7 同樣之方法，從 N-4-((6-氟基-7-羥基-4-喹  
啉基)氧)苯基-N'-(3-(甲磺醯基)苯基)脲 (119 mg, 0.25  
mmol)，得到為淡褐色結晶之標題化合物 (8.8 mg, 0.015  
mmol, 6.0%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.95 (6H, t,  $J=7.2$  Hz),  
1.87-1.95 (2H, m), 2.40-2.70 (6H, m), 3.18 (3H, s), 4.29-  
4.33 (2H, m), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.25 (2H, d,  $J=8.8$  Hz),  
7.49-7.68 (6H, m), 8.16 (1H, br s), 8.71 (1H, d,  $J=5.2$  Hz),  
8.75 (1H, s), 9.02 (1H, br s), 9.21 (1H, br s)。

實施例 74

## 五、發明說明 ( 189 )

N-(4-(6-氟基-7-(3-(4-嗎福啉基)丙氧基)-4-噻啉基)氧苯基)-N'-(3-(甲磺醯基)苯基)脲

以與實施例7同樣之方法，從N-4-((6-氟基-7-羥基-4-噻啉基)氧)苯基-N'-(3-(甲磺醯基)苯基)脲(119 mg, 0.25 mmol)，得到為淡黃色結晶之標題化合物(81 mg, 0.135 mmol, 53.7%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.95-2.04 (2H, m), 2.34-2.60 (6H, m), 3.18 (3H, s), 3.54-3.60 (4H, m), 4.30-4.36 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.50-7.68 (6H, m), 8.16 (1H, s), 8.72 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.75 (1H, s), 8.95 (1H, s), 9.15 (1H, s)。

實施例 75

N-(4-(6-氟基-7-(3-(二乙胺基)丙氧基)-4-噻啉氧)苯基)-N'-苯基脲

以與實施例7同樣之方法，從4-(4-((苯胺羰基)胺基)苯氧基)-6-氟基-7-噻啉酸鈉(210 mg, 0.50 mmol)，得到為淡褐色結晶之標題化合物(70 mg, 0.137 mmol, 27.5%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.95 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.85-1.95 (2H, m), 2.40-2.55 (4H, m), 2.60 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.31 (2H, t, J=6.0 Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.96 (1H, m), 7.22-7.30 (4H, m), 7.45 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.56-7.61 (3H, m), 8.70-8.72 (2H, m), 8.75 (1H, s), 8.84 (1H, s)。

實施例 76

N-(4-(6-氟基-7-(3-(4-嗎福啉基)丙氧基)-4-噻啉基)氧苯

## 五、發明說明 ( 190 )

基)-N'-苯基脲

以與實施例7同樣之方法，從4-(4-((苯胺羰基)胺基)苯氧基)-6-氟基-7-喹啉酸鈉(105 mg, 0.25 mmol)，得到為淡黃色結晶之標題化合物(67 mg, 0.128 mmol, 51.0%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.92-2.02 (2H, m), 2.35-2.57 (6H, m), 3.55-3.57 (4H, m), 4.30-4.34 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.96 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.22-7.30 (4H, m), 7.45 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.58-7.61 (3H, m), 8.69-8.72 (2H, m), 8.75 (1H, s), 8.83 (1H, s)。

實施例77

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(1H-[d]咪唑-2-基)脲

藉由與實施例11同樣之方法，從N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)胺基甲酸苯酯(101 mg, 0.222 mmol)得到為白色結晶之標題化合物(71 mg, 0.14 mmol, 64.7%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.54 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.04-7.07 (2H, m), 7.26 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.34-7.37 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.73 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.72 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.77 (1H, s)。

實施例78

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(2-酮基-1,2,3,4-四氫-6-喹啉基)脲

## 五、發明說明 ( 191 )

藉由與實施例11同樣之方法，從N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)胺基甲酸苯酯(100 mg, 0.220 mmol)得到為白色結晶之標題化合物(70 mg, 0.134 mmol, 60.9%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.38-2.43 (2H, m), 2.81-2.85 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.75-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.76 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.16 (1H, dd,  $J=2.0, 8.4$  Hz), 7.22 (2H, dd,  $J=8.8$  Hz), 7.30 (1H, s), 7.58 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.62 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.71 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.75 (2H, s), 9.95 (1H, s)。

實施例 79

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-乙醯胺苯基)脲

藉由與實施例11同樣之方法，從N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)胺基甲酸苯酯(100 mg, 0.220 mmol)得到為白色結晶之標題化合物(100 mg, 0.197 mmol, 89.6%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.00 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.35 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.46 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.62 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.72 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.76 (1H, s), 8.77 (1H, s), 9.80 (1H, s)。

實施例 80



## 五、發明說明 ( 192 )

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(3-乙醯胺苯基)脲

藉由與實施例11同樣之方法，從N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)胺基甲酸苯酯(100 mg, 0.220 mmol)得到為白色結晶之標題化合物(95 mg, 0.186 mmol, 84.9%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.02 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.15-7.20 (3H, m), 7.23 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.62 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.71-8.76 (4H, m), 9.90 (1H, s)。

實施例81N-(4-(6-氟基-7-苄氧基-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲

使用N-(2,4-二氟苯基)-N'-(2-氟-4-羥苯基)脲(227 mg, 0.8058 mmol)及4-氟-6-氟基-7-苄氧喹啉(250 mg, 0.8482 mmol)，以與實施例86之另一法同樣之方式進行，放冷，萃取，洗淨後減壓餾去溶媒，將得到之結晶懸浮於乙醚中，洗淨後濾取。將其溶解於四氫呋喃，用矽凝膠過濾，以及減壓餾去溶媒。將得到之結晶懸浮於乙醚中，並於洗淨後濾取，用乙醚洗淨及吸引乾燥後，得到為淡褐色結晶之標題化合物(70 mg, 0.1295 mmol, 16.07%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.45 (2H, s), 6.63 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 7.05 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.29-7.46 (5H, m),

## 五、發明說明 ( 193 )

7.54 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.71 (1H, s), 8.11 (1H, dt, J=6.0 Hz, 9.2 Hz), 8.27 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.74 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.77 (1H, s), 8.99 (1H, s), 9.07 (1H, s)。

實施例 82

N-(4-(7-(苄氧基)-6-氟基-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(2-噻唑基)脲

藉由與實施例 34 同樣之方法，從 4-(4-胺基苯氧基)-7-(苄氧基)-6-氟基喹啉 (2.61 g, 7.10 mmol) 及 N-(2-噻唑基)胺基甲酸苯酯 (1.88 g, 8.54 mmol)，得到為淡褐色結晶之標題化合物 (3.19 g, 6.46 mmol, 91%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5.47 (2H, s), 6.55 (1H, d, J=5.3 Hz), 7.12 (1H, d, J=3.5 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.36-7.58 (6H, m), 7.65 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.72 (1H, s), 8.74 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.80 (1H, s), 9.18 (1H, s)。

實施例 83

N-(4-(6-氟基-7-羥基-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(2-噻唑基)脲

將實施例 82 所得之 N-(4-(7-(苄氧基)-6-氟基-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(2-噻唑基)脲 (3.09 g, 7.66 mmol) 溶於三氟乙酸 (25 ml) 及硫代苯甲醚 (4.50 ml, 38.3 mmol) 中後，於 65°C 攪拌 15 小時。將反應液減壓濃縮，將得到之殘餘物加至 5% 碳酸氫鈉水溶液及乙醚中並攪拌，濾取析出之結晶，用水及乙醚洗淨，然後減壓乾燥。將粗生成物懸浮在己烷-乙酸乙酯之混合溶媒中並用超音波處理，濾取結晶，用乙醚洗淨後，在室溫通風乾燥，得到為黃色結晶之標題化合物

## 五、發明說明 ( 194 )

(1.94 g, 4.80 mmol, 63%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.44 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.12 (1H, d,  $J=3.7$  Hz), 7.28 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.39 (1H, d,  $J=3.7$  Hz), 7.42 (1H, s), 7.64 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.65 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.68 (1H, s), 9.14 (1H, s)。

實施例 84

N-(4-(6-氟基-7-(3-(二乙胺基)丙氧基)-4-喹啉氧)苯基)-N'-(2-噻唑基)脲

以與實施例 7 同樣之方法，從實施例 83 得到之 N-(4-(6-氟基-7-羥基-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(2-噻唑基)脲 (101 mg, 0.250 mmol)，得到為無色結晶之標題化合物 (26 mg, 0.0503 mmol, 20%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.05 (6H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.03-2.12 (2H, m), 2.58 (4H, q,  $J=7.2$  Hz), 2.71 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 4.28 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 6.47 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J=3.7$  Hz), 7.17 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.43 (1H, d,  $J=3.7$  Hz), 7.47 (1H, s), 7.67 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.65 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 8.67 (1H, s)。

實施例 85

N-(4-(6-氟基-7-(3-(4-嗎福啉基)丙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(2-噻唑基)脲

以與實施例 7 同樣之方法，從實施例 83 得到之 N-4-(6-氟基-7-羥基-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(2-噻唑基)脲 (101 mg, 0.250 mmol)，得到為無色結晶之標題化合物 (19 mg,

## 五、發明說明 ( 195 )

0.0358 mmol, 14%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.08-2.16 (2H, m), 2.46-2.52 (4H, m), 2.62 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.70-3.76 (4H, m), 4.30 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 6.47 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J=3.7$  Hz), 7.17 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J=3.7$  Hz), 7.48 (1H, s), 7.67 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.66 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 8.69 (1H, s)。

實施例 86

N-(4-(6-氟基-7-苄氧基-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧基苯基)脲

在 4-胺基(4-胺基苯氧基)-7-(苄氧基)-6-氟基喹啉(1.0 g)中，加入甲苯(60 ml)及乙腈(30 ml)，回流使之溶解後，在回流下添加異氰酸(4-甲氧基苯)酯(0.53 ml)。在回流下攪拌 1 小時後，再加入異氰酸(4-甲氧基苯)酯(0.30 ml)，於回流下再攪拌 40 分鐘，然後回到室溫。濾取析出之結晶，用甲苯-乙腈=1:1 混合溶媒洗淨，得到為淡褐色結晶之標題化合物(0.60 g)。濾取從洗淨液析出之結晶，得到為淡褐色結晶之標題化合物(0.20 g)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.73 (3H, s), 5.98 (2H, s), 6.56 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.89 (2H, d,  $J=9.3$  Hz), 7.24 (2H, d,  $J=9.3$  Hz), 7.33-7.65 (9H, m), 7.72 (1H, s), 8.74 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.82 (1H, s), 8.89 (1H, br s), 9.19 (1H, br s)。

實施例 86-2

N-(4-(6-氟基-7-苄氧基-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧基苯

## 五、發明說明 ( 196 )

基)脲

在N-4-(羥苯基)-N'-(4-甲氧苯基)脲(4.25 g, 16.46 mmol)中，加入1-甲基吡咯啉酮(3.4 ml)及二異丙基乙胺(3.6 ml, 20.78 mmol)，於130°C加熱攪拌，並使之完全溶解後，加入4-氯-6-氟基-7-苄氧喹啉(5.10 g, 17.32 mmol)，於130°C攪拌1.5小時及於150°C攪拌1小時。追加二異丙基乙胺(1.2 ml, 6.93 mmol)並再攪拌1小時。放冷後加入四氫呋喃及乙酸乙酯，用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水接續洗淨，用無水硫酸鎂乾燥及減壓餾去溶媒。將得到之結晶用乙醚·己烷，乙腈·乙醚·己烷，甲醇及二甲基亞砷·水依次洗淨。將得到之結晶溶於四氫呋喃，用矽凝膠過濾(矽凝膠200 cc)，用四氫呋喃3000 ml溶離，然後減壓餾去溶媒。將得到之結晶用乙醚，乙腈，乙醚：乙醇=5：1依次洗淨及吸引乾燥，得到為褐色結晶之標題化合物(3.70 g, 7.1627 mmol, 43.52%)。

實施例876-氟基-4-(4-((4-甲氧基苯胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-喹啉  
酸鈉

在N-(4-(6-氟基-7-苄氧基-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧基苯基)脲(12.2 g)中加入三氟乙酸(122 ml)及噻唑(11.7 ml)，於50°C攪拌整夜，然後於40°C攪拌24小時。確認原料消失後，將反應液系統減壓濃縮，加入四氫呋喃及飽和碳酸氫鈉水溶液，濾取析出之黃色結晶及減壓乾燥可得標題化合物(6.8 g)。進一步於濾液中加入乙醚、濾取析出之黃

## 五、發明說明 ( 197 )

色結晶、減壓乾燥後，得到標題化合物(2.0 g)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.72 (3H, s), 6.56 (1H, d,  $J=6.1$  Hz), 6.88 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.37 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.44 (1H, s), 7.60 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.57 (1H, s), 8.67 (1H, d,  $J=6.1$  Hz), 8.70 (1H, s), 8.82 (1H, s)。

實施例 886-氟基-4-(4-((4-氟苯胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-喹啉酸鈉

將4-(4-胺基苯氧基)-7-(苄氧基)-6-氟基喹啉(7.776 g, 21.2 mmol)溶於甲苯(400 ml)及乙腈(200 ml)之混合溶媒中後，添加異氰酸(4-氟苯)酯(3.68 ml, 31.7 mmol)，並在 $120^\circ\text{C}$ 加熱回流1小時。將反應液減壓濃縮，將殘餘物懸浮於四氫呋喃(150 ml)後，添加己烷(150 ml)及以超音波處理，濾取析出之結晶，減壓乾燥及得到為淡褐色結晶之N-(4-(7-(苄氧基)-6-氟基-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-氟苯基)脲(9.81 g, 19.4 mmol, 91.9%)。在氮蒙氣下將其溶於三氟乙酸(100 ml)及硫代苯甲醚(9.13 ml, 77.7 mmol)中，並於 $60^\circ\text{C}$ 攪拌12小時。將反應液減壓濃縮，將得到之殘餘物加至四氫呋喃(50 ml)中後，加入1N氫氧化鈉水溶液(150 ml)，再加入水(150 ml)並攪拌，濾取析出之結晶，用水，乙醚及乙酸乙酯洗淨，於 $70^\circ\text{C}$ 乾燥，得到為黃色結晶之標題化合物(3.646 g, 8.36 mmol, 43.0%)。

陰性ESI-MS 413 ( $\text{M-Na}$ ) $^-$ 。

實施例 89

## 五、發明說明 ( 198 )

6- 氟基 -4-(4-(2,4- 二氟苯胺基)羰基)胺基 -3- 氟苯氧基) -7- 喹啉酸鈉

將實施例81得到之7-苄氧基體(1.1 g)，三氟乙酸(10 ml)與硫代苯甲醚(1 ml)之混合物在油浴中，於63~67°C加熱攪拌16小時。反應終了後，將反應液濃縮，加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以及濾取析出之固體。將得到之固體用水，乙醚及乙酸乙酯洗淨，乾燥及定量地得到標題化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.54 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.04-7.10 (1H, m), 7.14-7.17 (1H, m), 7.31-7.36 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J=2.8 Hz, J=12 Hz), 7.44 (1H, s), 8.10-8.16 (1H, m), 8.27 (1H, t, J=8.8 Hz), 8.67 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.99-9.03 (1H, m), 9.07-9.11 (1H, m)。

實施例90N-(4-(6- 氟基 -7-(2- 氯乙氧基) -4- 喹啉基) 氧苯基) -N'-(4- 氟苯基) 脲

將N-(4-(6- 氟基 -7-羥基 -4- 喹啉基) 氧苯基) -N'-(4- 氟苯基) 脲(400 mg, 0.9166 mmol)溶於二甲基甲醯胺(5.0 ml)中，加入1- 溴 -2- 氯乙烷(0.12 ml, 1.4479 mmol)及碳酸鉀(200 mg, 1.4479 mmol)，以及於55°C加熱攪拌4小時。放冷後，加入四氫呋喃及乙酸乙酯，用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥及減壓餾去溶媒後，將殘餘物付諸於NH矽凝膠管柱層析(乙酸乙酯· 甲醇系)。將得到之結晶懸浮於乙醚中，用己烷稀釋，濾取結晶，用己烷洗淨及吸引乾燥後得到為淡黃色結晶之標題化合物(331 mg, 0.6941

## 五、發明說明 ( 199 )

mmol, 75.72%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.07 (2H, t, J=5.2 Hz), 4.59 (2H, t, J=5.2 Hz), 6.54 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.12 (2H, t, J=9.0 Hz), 7.24 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.44-7.48 (2H, m), 7.59 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.65 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.73 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.78 (1H, s), 8.82 (1H, s)。

實施例 91

N-(4-(6-氟基-7-(2-氯乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧苯基)脲

以與實施例 90 同樣之方法，使用 N-(4-(6-氟基-7-羥基-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧苯基)脲 (500 mg, 1.1725 mmol)，得到為黃色結晶之標題化合物 (501 mg, 1.0247 mmol, 87.39%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.70 (3H, s), 4.06 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.59 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.53 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.86 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.22 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.35 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.58 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.65 (1H, s), 8.55 (1H, m), 8.73 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.78 (1H, m), 8.88 (1H, s)。

實施例 92

N-(4-(6-氟基-7-(2-氯乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲

以與實施例 90 同樣之方法，使用 N-(4-(6-氟基-7-羥基-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲 (300 mg, 0.6661 mmol)，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (227 mg, 0.4426



## 五、發明說明 ( 200 )

mmol, 66.45%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.07 (2H, t,  $J=5.0$  Hz), 4.59 (2H, t,  $J=5.0$  Hz), 6.64 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 7.06 (1H, m), 7.16 (1H, m), 7.32 (1H, ddd,  $J=2.8$  Hz, 8.8 Hz, 11.6 Hz), 7.41 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz, 11.6 Hz), 7.67 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.12 (1H, m), 8.27 (1H, dt,  $J=4.0$  Hz, 9.2 Hz), 8.76 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.77 (1H, s), 8.97-9.09 (1H, m)。

實施例 93

N-(4-(6-氯基-7-(4-氯丁氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧苯基)脲

將 N-(4-(6-氯基-7-羥基-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧基苯基)脲 (200 mg), 碳酸鉀 (65 mg) 及 1-溴-4-氯丁烷 (81 微升) 懸浮於二甲基甲醯胺 (3 ml) 中並加熱攪拌 1 小時 50 分鐘。將反應液注入飽和食鹽水中及用乙酸乙酯萃取。將有機層用硫酸鎂乾燥後, 通過 NH 矽凝膠管柱 (富士希利希亞化學公司) 用乙酸乙酯溶離出及將濾液濃縮。將得到之固體用乙醚洗淨後, 乾燥, 得到標題化合物 110 mg。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.96-2.00 (4H, m), 3.72 (3H, s), 3.77-3.80 (2H, m), 4.33-4.37 (2H, m), 6.53 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.88 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.38 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.62 (1H, s), 8.65 (1H, br s), 8.73 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.77 (1H, s), 8.90 (1H, br s)。

實施例 94

N-(4-(6-氯基-7-(3-氯丙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-

## 五、發明說明 ( 201 )

甲氧苯基)脲

以與實施例93同樣之方法，從N-(4-(6-氟基-7-羥基-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧苯基)脲(500 mg)及1-氯-3-碘丙烷(188微升)，得到標題化合物310 mg。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.28-2.35 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.86-3.90 (2H, m), 4.41-4.45 (2H, m), 6.54 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.88 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.24 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.38 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.61 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.65 (1H, s), 8.66 (1H, br s), 8.74 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.79 (1H, s), 8.91 (1H, br s)。

實施例95N-(4-(7-(苄氧基)-6-氟基-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(3-(甲磺醯基)苯基)脲

將4-(4-胺基苯氧基)-7-(苄氧基)-6-氟基喹啉(919 mg, 2.5 mmol)溶於二甲基亞砜(10 ml)後，加入N-(3-(甲磺醯基)苯基)胺基甲酸苯酯(801 mg, 2.75 mmol)，並於85°C加熱攪拌2小時。將反應液用乙酸乙酯稀釋後，用1N氫氧化鈉水溶液(10 ml)，水(20 ml x 2)及飽和食鹽水(10 ml)洗淨，及用無水硫酸鈉乾燥。濾除乾燥劑後，將濾液減壓濃縮，將殘餘物懸浮於乙酸乙酯(30 ml)後，加入己烷(30 ml)並用超音波處理，濾取析出之結晶，減壓乾燥，得到為淡褐色結晶之標題化合物(1.43 g, 2.5 mmol, 定量的)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.18 (3H, s), 5.44 (2H, s), 6.53 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.24 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.44 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 7.45-7.69 (8H, m), 8.61

## 五、發明說明 ( 202 )

(1H, s), 8.71 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.78 (1H, s), 9.12 (1H, s), 9.31 (1H, s)。

實施例 96N-(4-(7-(苄氧基)-6-氟基-4-喹啉基)氧苯基)-N'-苯基脲

使用 4-(4-胺基苯氧基)-7-(苄氧基)-6-氟基喹啉 (919 mg, 2.5 mmol) 及異氰酸苯酯 (0.298 ml, 2.75 mmol)，藉由與實施例 10 同樣之方法，得到為淡褐色結晶之標題化合物 (1.126 g, 2.3 mmol, 92.5%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.45 (2H, s), 6.53 (1H, dd,  $J=1.6, 5.2$  Hz), 6.96 (1H, dd,  $J=6.0, 7.2$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.27 (2H, dd,  $J=7.2, 7.6$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.42-7.47 (4H, m), 7.54 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.60 (2H, dd,  $J=1.2, 8.8$  Hz), 7.70 (1H, s), 8.71 (1H, dd,  $J=1.6, 5.2$  Hz), 8.78 (1H, d,  $J=1.2$  Hz), 8.88 (1H, br s), 9.02 (1H, br s)。

實施例 97N-(4-((6-氟基-7-羥基-4-喹啉基)氧)苯基)-N'-(3-甲磺醯基)苯基)脲

將 N-(4-(7-(苄氧基)-6-氟基-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(3-甲磺醯基)苯基)脲 (1.43 g, 2.5 mmol) 在氮蒙氣下溶於三氟乙酸 (10 ml) 及硫代苯甲醚 (1.17 ml, 10 mmol) 中後，於 65 °C 攪拌 19 小時。將反應液減壓濃縮，將得到之殘餘物加至 5% 碳酸氫鈉水溶液 (30 ml) 及乙醚 (50 ml) 中並攪拌，濾取析出之結晶，用水及乙酸乙酯洗淨，然後減壓乾燥。分取濾液之有機層，用飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鈉乾燥

## 五、發明說明( 203 )

後，減壓濃縮，得到為黃色結晶狀之殘餘物。將其與先前之結晶合併懸浮於乙酸乙酯(40 ml)中並進行超音波處理，濾取結晶及用乙醚洗靜後，於60°C乾燥，得到為黃色結晶之標題化合物(862 mg, 1.8 mmol, 72.7%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.18 (3H, s), 6.43 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.22-7.25 (3H, m), 7.43 (1H, s), 7.48-7.68 (5H, m), 8.16 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.67 (1H, s), 9.36 (1H, s), 9.55 (1H, s)。

實施例984-(4-((苯胺基羰基)胺基)苯氧基)-6-氟基-7-喹啉酸鈉

藉由與實施例87同樣之方法，從N-(4-(7-(苄氧基)-6-氟基-4-喹啉基)氧苯基)-N'-苯基脲(1.126 g, 2.31 mmol)得到為黃色結晶之標題化合物(811 mg, 1.94 mmol, 83.8%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.26 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.96 (1H, m), 7.18-7.29 (5H, m), 7.45 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.50-8.51 (2H, m), 8.74 (1H, s), 8.86 (1H, s)。

實施例99N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-苯基脲

藉由與實施例10同樣之方法，從4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉及異氰酸苯酯，得到標題化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.38 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m),

## 五、發明說明 ( 204 )

4.42-4.45 (2H, m), 6.64 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.00 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.15-7.19 (1H, m), 7.31 (2H, t, J=7.2 Hz), 7.42 (1H, dd, J=2.8 Hz, J=12 Hz), 7.48 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.66 (1H, s), 8.28 (1H, t, J=8.8 Hz), 8.72 (1H, br s), 8.76 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.78 (1H, s), 9.15 (1H, br s)。

實施例100

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

藉由與實施例10同樣之方法，從4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉及異氰酸4-氟苯酯，得到標題化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.38 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.42-4.45 (2H, m), 6.64 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.12-7.18 (3H, m), 7.42 (1H, dd, J=2.8 Hz, J=12 Hz), 7.46-7.51 (2H, m), 7.65 (1H, s), 8.25 (1H, t, J=9.2 Hz), 8.71 (1H, br s), 8.76 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.77 (1H, s), 9.18 (1H, br s)。

實施例101

N-(1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N'-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)脲(實施例101-A)

N-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-N'-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)脲(實施例101-B)

藉由與實施例11同樣之方法，從N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉)氧苯基)胺基甲酸苯酯(100 mg, 0.220 mmol)，得到為白色結晶之標題化合物混合物(77.5 mg，

## 五、發明說明 ( 205 )

0.157 mmol, 71.4%)。

上述化合物(實施例101-A)與(實施例101-B)之混合物

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.53 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.99-7.62 (6H, m), 7.82 (2/5H, s), 7.91 (3/5H, s), 8.08 (3/5H, s), 8.13 (2/5H, s), 8.59-8.79 (5H, m), 12.26 (3/5H, s), 12.29 (2/5H, s)。

實施例102

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(2-酮基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)脲

藉由與實施例11同樣之方法，從N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)胺基甲酸苯酯(100 mg, 0.220 mmol)，得到為白色結晶之標題化合物(104.2 mg, 0.204 mmol, 93.0%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.81 (2H, s), 7.22 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.31 (1H, s), 7.58 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.62 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.71-8.76 (3H, m), 10.41 (1H, s), 10.50 (1H, s)。

實施例103

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-5-基)脲

藉由與實施例11同樣之方法，從N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)胺基甲酸苯酯(100 mg, 0.220 mmol)，得到為灰白色結晶之標題化合物(101 mg, 0.197

## 五、發明說明 ( 206 )

mmol, 89.9%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.37 (3H, s), 3.76-3.39 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.91 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.17 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.48 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.62 (1H, s), 8.71-8.77 (3H, m), 8.81 (1H, s), 11.53 (1H, s)。

實施例104

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)脲

藉由與實施例11同樣之方法，從N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)胺基甲酸苯酯(100 mg, 0.220 mmol)，得到為灰白色結晶之標題化合物(111 mg, 0.217 mmol, 98.8%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.37 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.99 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.07 (1H, dd, J=2.0, 8.4 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.56-7.63 (4H, m), 8.72 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.74 (1H, s), 8.76 (1H, s), 8.82 (1H, s), 11.46 (1H, s)。

實施例105

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(2-酮基-2,3-二氫-1H-5-吡啶基)脲

藉由與實施例11同樣之方法，從N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)胺基甲酸苯酯(100 mg, 0.220 mmol)，得到為灰白色結晶之標題化合物(69 mg, 0.135

## 五、發明說明 ( 207 )

mmol, 61.7%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.36 (3H, s), 3.45 (2H, s), 3.76-3.79 (2H, s), 4.40-4.43 (2H, m), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.72 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J=2.0, 8.4$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.37 (1H, s), 7.58 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.62 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.71 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.74 (1H, s), 8.75 (1H, s), 10.23 (1H, s)。

實施例106

N-(4-(6-氟基-7-(3-羥丙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

藉由與實施例7同樣之方法，從6-氟基-4-(4-((4-氟苯胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-喹啉酸鈉(109 mg, 0.250 mmol)，得到為淡黃色結晶之標題化合物(64 mg, 0.135 mmol, 54.2%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.97 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 3.63 (2H, m), 4.34 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 4.63 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.11 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.44-7.47 (2H, m), 7.57-7.60 (3H, m), 8.70-8.75 (3H, m), 8.82 (1H, s)。

實施例107

N-(4-(6-氟基-7-(3-(甲硫基)丙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

藉由與實施例7同樣之方法，從6-氟基-4-(4-((4-氟苯胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-喹啉酸鈉(109 mg, 0.250 mmol)，



## 五、發明說明( 208 )

得到為淡褐色結晶之標題化合物(37 mg, 0.074 mmol, 29.5%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.08-2.12 (5H, m), 2.69 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.36 (2H, t, J=6.0 Hz), 6.52 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.11 (2H, t, J=8.8 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.44-7.48 (2H, m), 7.57-7.60 (3H, m), 8.71-8.76 (3H, m), 8.82 (1H, s)。

實施例 108

N-(4-(6-氟基-7-(3-(甲磺醯基)丙氧基)-4-喹啉氧)苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

藉由與實施例 7 同樣之方法，從 6-氟基-4-(4-((4-氟苯胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-喹啉酸鈉(109 mg, 0.250 mmol)，得到為淡褐色結晶之標題化合物(70 mg, 0.131 mmol, 52.4%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.27 (2H, m), 3.04 (3H, s), 3.21-3.37 (2H, m), 4.41 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.53 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.11 (2H, t, J=8.8 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.44-7.48 (2H, m), 7.57-7.61 (3H, m), 8.71-8.73 (2H, m), 8.77 (1H, s), 8.82 (1H, s)。

實施例 109

N-(4-(6-氟基-7-(3-(2-酮基四氫-1H-1-吡咯基)丙氧基)-4-喹啉氧)苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

藉由與實施例 7 同樣之方法，從 6-氟基-4-(4-((4-氟苯胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-喹啉酸鈉(109 mg, 0.250 mmol)，

## 五、發明說明 ( 209 )

得到為淡黃色結晶之標題化合物(11.2 mg, 0.021 mmol, 8.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.93 (2H, m), 2.03 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 2.19 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.37-3.42 (4H, m), 4.27 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.11 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.44-7.48 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.58 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.70-8.73 (2H, m), 8.75 (1H, s), 8.82 (1H, s)。

實施例110

N-(4-(6-氟基-7-(3-(1,3-二酮基-2,3-二氫-1H-2-異吡啶基)丙氧基)-4-噻啉氧)苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

藉由與實施例7同樣之方法，從6-氟基-4-(4-((4-氟苯胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-噻啉酸鈉(436 mg, 1.00 mmol)，得到為淡黃色結晶之標題化合物(416 mg, 0.692 mmol, 69.2%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.17 (2H, t,  $J=5.6$  Hz), 3.84 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 4.32 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.11 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.44-7.48 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.58 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.78-7.84 (4H, m), 8.69-8.73 (3H, m), 8.82 (1H, s)。

實施例111

N-(3-(6-氟基-4-(3-氟-4-((4-氟苯胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-噻啉基)氧丙基)甲磺醯胺

藉由與實施例7同樣之方法，從6-氟基-4-(3-氟-4-((4-氟

## 五、發明說明 ( 210 )

苯胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-喹啉酸鈉(114 mg, 0.25 mmol), 得到為淡褐色結晶之標題化合物(73 mg, 0.129 mmol, 51.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.02 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 2.91 (3H, s), 3.20 (2H, q,  $J=6.4$  Hz), 4.34 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.62 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.12-7.38 (4H, m), 7.40 (1H, dd,  $J=2.8, 11.6$  Hz), 7.44-7.48 (2H, m), 7.61 (1H, s), 8.24 (1H, t,  $J=9.2$  Hz), 8.62 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.74 (1H, s), 8.75 (1H, s), 9.09 (1H, s)。

實施例1124-(4-((4-氟苯胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-6-喹啉羧醯胺

將實施例10所得之N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-氟苯基)脲(360 mg, 0.762 mmol)溶於二甲基亞砜(4.5 ml)中, 加入5N氫氧化鈉水溶液(1.5 ml)並於80°C攪拌加熱60分鐘。將反應液在冰水浴中冷卻, 加入2N鹽酸(3.75 ml)及中和, 再用水(21 ml)稀釋以及濾取析出的粗結晶。將其懸浮於乙醇(20 ml)中及超音波處理, 濾取結晶後減壓乾燥, 得到為灰白色結晶之標題化合物(214 mg, 0.436 mmol, 57.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.34 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.38-4.41 (2H, m), 6.46 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.46 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.58 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.80 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.64 (1H,

## 五、發明說明 ( 211 )

d,  $J=5.6$  Hz), 8.75 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.83 (1H, s)。

實施例 113

7-(2-甲氧基乙氧基)-4-(4-((1,3-噻唑-2-基胺基)羧基)胺基  
苯氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 112 同樣之方法，從實施例 12 得到之 N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(1,3-噻唑-2-基)脲 (409 mg, 0.886 mmol) 得到為灰白色結晶之標題化合物 (181 mg, 0.377 mmol, 42.6%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.35 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.39-4.42 (2H, m), 6.47 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.11 (1H, br s), 7.26 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 7.55 (1H, s), 7.62 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.80 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.65 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.78 (1H, s), 9.10 (1H, s)。

實施例 114

4-(4-((苯胺羧基)胺基)-3-氟苯氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-  
-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 112 同樣之方法，從實施例 99 得到之 N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-苯基脲 (106 mg, 0.224 mmol) 得到為褐色結晶之標題化合物 (21 mg, 0.043 mmol, 19.1%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.35 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.39-4.42 (2H, m), 6.55 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.98 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.13 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.29 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.39 (1H, dd,  $J=2.4, 12.0$  Hz), 7.45 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.56

## 五、發明說明 ( 212 )

(1H, s), 7.82 (2H, br s), 8.25 (1H, m), 8.63 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.76 (1H, s), 9.06 (1H, s)。

實施例 1154-(4-((4-氟苯胺)羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 112 同樣之方法，從實施例 39 得到之 N-(4-(6-氟基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-苯基)-N'-(4-氟苯基)脲 (391 mg, 0.913 mmol) 得到為灰白色結晶之標題化合物 (201 mg, 0.450 mmol, 49.2%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.02 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.11 (2H, t, J=8.8 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.44-7.48 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.75 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.68-8.70 (2H, m), 8.85 (1H, s), 8.95 (1H, s)。

實施例 1164-(4-((環丙胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 112 同樣之方法，從實施例 23 得到之 N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧-苯基)-N'-環丙基脲 (150 mg, 0.358 mmol) 得到為淡褐色結晶之標題化合物 (71 mg, 0.163 mmol, 45.4%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.40-0.44 (2H, m), 0.62-0.66 (2H, m), 2.43-2.48 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.80-3.83 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.43-6.46 (2H, m), 7.18 (2H, d, J=8.8

## 五、發明說明 ( 213 )

Hz), 7.53-7.67 (3H, m), 7.81 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.79 (1H, s)。

實施例 117

N-4-((6-氟基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧)苯基)-N'-(1,3-噁唑-2-基)脲

藉由與實施例 36 同樣之方法，從 4-(4-胺基苯氧基)-6-氟基-7-甲氧基喹啉 (291 mg, 1.0 mmol) 及 2-苯氧基胺甲醯胺基-1,3-噁唑 (264 mg, 1.2 mmol)，得到為白色結晶之標題化合物 (390 mg, 0.934 mmol, 93.4%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.05 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.11 (1H, br), 7.27 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.37 (1H, d, J=3.2 Hz), 7.59 (1H, s), 7.62 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.72 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.77 (1H, s), 9.12 (1H, s)。

實施例 118

7-甲氧基-4-((4-((1,3-噁唑-2-基胺基)羰基)胺基苯氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 112 同樣之方法，從實施例 117 得到之 N-4-((6-氟基-7-甲氧基-4-喹啉)氧)苯基-N'-(1,3-噁唑-2-基)脲 (354 mg, 0.848 mmol)，得到為灰白色結晶之標題化合物 (195 mg, 0.448 mmol, 52.8%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.02 (3H, s), 6.47 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.10 (1H, br), 7.25 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.36 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.50 (3H, s), 7.62 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.73 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.67 (1H, s), 9.45 (1H,

## 五、發明說明 ( 214 )

s)。

實施例 119

4-(4-((2,4-二氟苯胺基)羰基)胺基-3-氟苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 112 同樣之方法，從實施例 61 得到之 N-(4-(6-氟基-7-甲氧基-4-喹啉)氧-2-氟苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲 (118 mg, 0.254 mmol)，得到為淡桃色結晶之標題化合物 (36 mg, 0.448 mmol, 29.4%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.02 (3H, s), 6.56 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.06 (1H, m), 7.12 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.39 (1H, dd, J=2.8, 11.6 Hz), 7.51 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.11 (1H, m), 8.25 (1H, t, J=9.2 Hz), 8.65 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.99 (1H, s), 9.06 (1H, s)。

實施例 120

N-4-((6-氟基-7-甲氧基-4-喹啉)氧)苯基-N'-環丙基脲

藉由與實施例 36 同樣之方法，從 4-(4-胺基苯氧基)-6-氟基-7-甲氧基喹啉 (381 mg, 1.308 mmol)，得到為白色結晶之標題化合物 (293 mg, 0.783 mmol, 59.8%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.40-0.44 (2H, m), 0.62-0.67 (2H, m), 2.53-2.58 (1H, m), 4.07 (3H, m), 6.44 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.51 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.19 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.60 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.73 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.77 (1H, s)。

實施例 121

## 五、發明說明 ( 215 )

4-(4-((環丙胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例112同樣之方法，從實施例120得到之N-4-((6-氟基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧)苯基-N'-環丙脲(279 mg, 0.745 mmol)，得到為灰白色結晶之標題化合物(79 mg, 0.201 mmol, 26.9%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.40-0.43 (2H, m), 0.62-0.64 (2H, m), 2.42-2.45 (1H, m), 4.02 (3H, s), 6.42-6.44 (2H, m), 7.16 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.49 (1H, s), 7.53 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.67 (1H, s)。

實施例122N-(4-(5,6-二甲基-4-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶基)氧苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

將4-(4-胺基苯氧基)-5,6-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶於回流下溶於甲苯(0.8 ml)及乙腈(0.5 ml)中後，加入異氰酸4-氟苯基酯(7.9 μM)。攪拌1小時，回到室溫後將反應系統濃縮，將殘餘物加至乙醚中，使其結晶化及濾取。將該結晶用乙醚洗淨，得到標題化合物(5 mg)。

MS m/z 392(M+H)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.29 (3H, s), 2.31 (3H, s), 7.00-7.16 (4H, m), 7.38-7.50 (4H, m), 8.10 (1H, s), 8.50 (2H, s), 11.75 (1H, s)。

如下述合成中間體。



## 五、發明說明 ( 216 )

製造例 122-14-(硝基苯氧基)-5,6-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶

在 Journal of Medicinal Chemistry, 1996, vol. 39, No12, 2285-2292 記載之 4-氯-5,6-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶 (88 mg) 中，加入對-硝基酚 (121 mg)，碳酸鉀 (133 mg) 及二甲基甲醯胺 (1 ml)，並於 135-140°C 攪拌 72 小時。返回室溫後加入水，用四氫呋喃與乙酸乙酯之混合溶液萃取，將有機層用飽和食鹽水洗淨，藉由無水硫酸鈉乾燥後濃縮乾固。將得到之結晶用乙醚洗淨，得到標題化合物 (90 mg)。

MS m/z 285 (M+H)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.28 (3H, s), 2.32 (3H, s), 7.50 (2H, d, J=9.5 Hz), 8.20 (1H, s), 8.30 (2H, d, J=9.5 Hz), 11.98 (1H, s)。

製造例 122-24-(胺基苯氧基)-5,6-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶

在藉由上述中間合成法合成之 4-(硝基苯氧基)-5,6-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶 (80 mg) 中，加入鐵粉 (0.1 g)，氯化銨 (0.2 g)，乙醇 (4 ml) 及水 (1 ml)，並於 75-82°C 攪拌 1.5 小時。使反應系統回到室溫後，加入四氫呋喃 (3 ml) 及乙酸乙酯 (3 ml) 及經矽藻土過濾，將濾液分液，將有機層用水及飽和食鹽水依次洗淨，用硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮乾固，用乙醚洗淨，得到標題化合物 (22 mg)。

MS m/z 255 (M+H)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.27 (3H, s), 2.29 (3H, s),

## 五、發明說明 ( 217 )

4.90-5.00 (2H, m), 6.52-6.88 (4H, m), 8.06 (1H, s), 11.66 (1H, s)。

實施例 1234-(4-(3,4-二羥基喹啉-2-酮-3-基)苯氧基)-6,7-二甲氧基喹啉

將 6,7-二甲氧基-4-(4-(2-胺基苯基)甲胺苯氧基)喹啉 (40 mg, 0.0996 mmol) 溶解於二甲基甲醯胺 (0.5 ml) 中，加入 1,1'-羰基二咪唑 (19 mg, 0.1196 mmol)，並於 70°C 加熱攪拌 8 小時。冷卻至室溫後，將反應液用四氫呋喃稀釋，在其中加入水，用乙酸乙酯萃取，用飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾去溶媒。將殘餘物用矽凝膠管柱 (乙酸乙酯-甲醇系) 精製，用己烷-乙醚再結晶，得到為無色結晶之標題化合物 (3 mg, 0.0070 mmol, 7.05%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.06 (6H, s), 4.89 (2H, s), 6.57 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.77 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.87 (1H, br s), 7.03 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.14 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.23 (3H, m covered by CDCl<sub>3</sub>), 7.44 (1H, s), 7.48 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.55 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=5.2 Hz)。

中間體如下述合成。

製造例 123-16,7-二甲氧基-4-(4-(2-硝基苯基甲亞胺基)苯氧基)喹啉

將 6,7-二甲氧基-4-(4-胺基苯氧基)喹啉 (500 mg, 1.6873 mmol) 溶於四氫呋喃 (64 ml)，加入 2-硝基苄醛 (320 mg, 2.1091 mmol) 及乙酸 (0.58 ml) 後，加入三乙醯氧基硼氮化

## 五、發明說明 ( 218 )

鈉(720 mg, 3.3746 mmol), 並於室溫攪拌11小時30分鐘。加入水及飽和碳酸氫鈉水溶液, 用乙酸乙酯萃取, 用飽和食鹽水洗淨, 及用無水硫酸鎂乾燥後, 減壓餾去溶媒。將得到之結晶用己烷-乙醚洗淨, 濾取, 用己烷洗淨及在室溫吸引乾燥後, 得到為淡黃色結晶之標題化合物(463 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.06 (6H, s), 6.54 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.25 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.40 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.44 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.65 (1H, dd,  $J=7.6, 8.0$  Hz), 7.77 (1H, dd,  $J=7.6, 7.6$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.33 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 9.01 (1H, s)。

製造例123-26,7-二甲氧基-4-(4-(2-硝基苯基甲胺基)苯氧基)喹啉

在6,7-二甲氧基-4-(4-(2-硝基苯基甲亞胺基)苯氧基)喹啉(200 mg, 0.4657 mmol)中加入四氫呋喃(2 ml), 乙醇(2 ml)及氯仿(1 ml), 加熱以使之完全溶解, 加入硼氫化鈉(35 mg, 0.9314 mmol), 然後加熱回流1小時30分鐘。冷卻至室溫後, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 用飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鎂乾燥後, 減壓餾去溶媒。將殘餘物用NH矽凝膠管柱(己烷-乙酸乙酯系)精製, 得到為黃色油狀物之標題化合物(151 mg, 0.3500 mmol, 75.15%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.04 (6H, s), 4.46 (1H, br s), 4.76 (2H, d,  $J=4.8$  Hz), 6.42 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.64 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.99 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.40 (1H, s), 7.47 (1H, dd,  $J=7.2, 7.2$  Hz), 7.57 (1H, s), 7.62 (1H, dd,  $J=7.2, 7.6$  Hz),

## 五、發明說明 ( 219 )

7.71 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.10 (1H, d, J=7.2 Hz), 8.45 (1H, d, J=5.2 Hz)。

製造例 123-36,7-二甲氧基-4-(4-(2-胺基苯甲胺基)苯氧基)喹啉

將 6,7-二甲氧基-4-(4-(2-硝基苯甲胺基)苯氧基)喹啉 (150 mg, 0.35 mmol) 溶於乙醇 (2.8 ml) 及水 (0.7 ml) 中，加入鐵粉 (78 mg, 1.4 mmol) 及氯化銨 (150 mg, 2.8 mmol)，並加熱回流 1 小時。冷卻至室溫後，用四氫呋喃及水將反應液稀釋，並濾去不要物。減壓蒸餾濾液後，將殘餘物用矽凝膠管柱 (乙酸乙酯系) 精製，將所得不定形物用己烷及乙酸乙酯固化，將所得結晶用己烷-乙酸乙酯洗淨，濾取，用己烷洗淨及在室溫吸引乾燥後，得到為乳白色結晶之標題化合物 (80 mg, 0.1993 mmol, 56.93%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.78 (1H, br s), 4.05 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.15 (2H, br s), 4.26 (2H, s), 6.44 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.74-6.81 (4H, m), 7.06 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.16-7.22 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.60 (1H, s), 8.46 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 124N-(4-(2-苯基吡啶-4-基)氧苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

將 4-(2-苯基吡啶-4-基)氧苯胺 (110 mg, 0.42 mM) 加至乙酸乙酯 (10 ml) 中，於攪拌下加入異氰酸對氟苯基 (0.56 ml, 4.9 mM) 並攪拌 0.5 小時。在反應溶液中加入正己烷 (20 ml)，於減壓下餾去一部分溶媒，濾取析出之固體，得到為灰色固體之目的物 (98 mg)。

## 五、發明說明 ( 220 )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.81 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz,  $J=2.4$  Hz), 7.10-7.20 (4H, m), 7.42-7.52 (6H, m), 7.57 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.01 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.53 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.74 (1H, s), 8.80 (1H, s)。

原料及中間體如下述合成。

製造例 124-14-(2-苯基吡啶-4-基)氧苯胺

將4-氯-2-苯基吡啶1.0 g (5.5 mM)，對硝基酚(1.68 g, 12 mM)，修尼鹼(二異丙基乙胺)5 ml及1-甲基吡咯啉酮(10 ml)於160°C攪拌20小時。加入水，用乙酸乙酯萃取以及將有機層用水洗淨5次。將溶媒減壓餾去，將殘餘物用矽凝膠層析(己烷：乙酸乙酯 = 4：1)精製，得到為淡黃色固體之4-(4-硝基苯氧基)-2-苯基吡啶490 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.08-7.14 (1H, m), 7.40-7.53 (5H, m), 7.74 (1H, s), 8.07-8.13 (2H, m), 8.34 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.68 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz,  $J=1.2$  Hz)。

將4-(4-硝基苯氧基)-2-苯基吡啶(490 mg)，鐵粉(1g)，氯化銨(2 g)，乙醇(10 ml)，二甲基甲醯胺(10 ml)及水(5 ml)中，並於100°C攪拌10分鐘。經矽藻土過濾，在濾液中加入水，用乙酸乙酯萃取。將有機層用水洗淨5次後，減壓餾去溶媒，得到為褐色油狀物之4-(2-苯基吡啶-4-基)氧苯胺(460 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.12-5.16 (2H, m), 6.65 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.74 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz,  $J=2.4$  Hz), 6.89 (2H, d,

## 五、發明說明 ( 221 )

J=8.8 Hz), 7.38 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.40-7.52 (3H, m), 7.98 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.48 (1H, d, J=5.6 Hz)。

實施例 125N-(4-(3-苯基吡啶-4-基)氧苯基)-N'-(4-氯苯基)脲

將 4-(3-苯基吡啶-4-基)氧苯胺 (84 mg, 0.32 mM) 加至乙酸乙酯 (10 ml) 中，於攪拌下加入異氰酸對氯苯酯 (0.54 ml, 4.7 mM) 並攪拌 40 分鐘。在反應液中加入 NH 型矽凝膠，減壓餾去溶媒，以使反應生成物吸著在矽凝膠上。將該矽凝膠饋入充填有 NH 型矽凝膠之乾燥管柱中，然後進行管柱精製 (氯仿：甲醇 = 10：1)。在得到之殘餘物中加入乙酸乙酯及正己烷及減壓餾去溶媒，得到為淡黃色不定形之目的物 (82 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.69 (1H, dd, J=5.6 Hz, J=1.6 Hz), 7.06-7.15 (4H, m), 7.37-7.54 (7H, m), 7.64 (2H, d, J=7.6 Hz), 8.38 (1H, dd, J=5.6 Hz, J=1.6 Hz), 8.51 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.70 (1H, s), 8.75 (1H, s)。

如下述合成原料及中間體。

製造例 125-14-(3-苯基吡啶-4-基)氧苯胺

將 4-氯-3-苯基吡啶 (200 mg, 1.06 mM)，對硝基酚 440 mg (3.18 mM)，修尼鹼 (isoPr<sub>2</sub>EtN，二異丙基乙胺) (1 ml) 及 1-甲基吡咯啶酮 (2 ml) 於 160°C 攪拌 2 小時。加入水，用乙酸乙酯萃取以及將溶媒於減壓下餾去。將殘餘物用矽凝膠層析 (己烷：乙酸乙酯 = 4：1，繼而 2：1) 精製，得到為淡

## 五、發明說明 ( 222 )

黃色油狀物之4-(4-硝基苯氧基)-3-苯基吡啶(150 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.98 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.37-7.48 (3H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 8.24 (2H, d,  $J=9.3$  Hz), 8.55 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.71 (1H, s)。

將4-(4-硝基苯氧基)-3-苯基吡啶(150 mg)，鐵粉(300 mg)，氯化銨(600 mg)，乙醇(5 ml)，二甲基甲醯胺(5 ml)及水(2.5 ml)於 $100^\circ\text{C}$ 攪拌15分鐘。經矽藻土過濾，在濾液中加入水及用乙酸乙酯萃取。將有機層用水洗淨5次後，減壓餾去溶媒，得到為黃色油狀物之4-(3-苯基吡啶-4-基)氧苯胺(84 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.65-6.74 (3H, m), 6.88 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.36-7.50 (3H, m), 7.64 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.34 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz,  $J=0.8$  Hz), 8.54 (1H, s)。

實施例126

N-(3-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧丙基)-N'-(4-氟苯基)脲

將6,7-二甲氧基-4-(3-胺基丙氧基)喹啉150 mg(0.57 mM)及乙酸乙酯(20 ml)於室溫及攪拌下，加入異氰酸4-氟苯酯(0.078 ml, 0.68 mM)並再攪拌15分鐘。濾取析出之固體，得到為白色固體之目的物(92 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.03 (2H, tt,  $J=6.0$  Hz,  $J=6.0$  Hz), 3.36 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 3.89 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.27 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 6.29 (1H, t,  $J=6.0$  Hz), 6.88 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.00-7.07 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.34-7.41 (3H, m), 8.47 (1H, s), 8.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

## 五、發明說明 ( 223 )

如下述合成原料及中間體。

製造例 126-16,7-二甲氧基-4-(3-胺基丙氧基)喹啉

將 6,7-二甲氧基-4-羥基喹啉 (4.0 g, 19.5 mM), N-(3-溴丙基)酞醯亞胺 (5.8 g, 21.5 mM), 碳酸鉀 (5.4 g, 39 mM) 及二甲基甲醯胺 (20 ml) 於 60°C 攪拌 1.5 小時。在反應液中加入水, 乙酸乙酯及四氫呋喃及萃取。放置一會兒後濾取析出之固體, 得到 N-(3-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧)丙基)酞醯亞胺 (1.1 g)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.22 (2H, tt,  $J=6.0$  Hz,  $J=6.0$  Hz), 3.82 (3H, s), 3.86 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 3.90 (3H, s), 4.29 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 6.82 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.27 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.77-7.84 (4H, m), 8.49 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

將 N-(3-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧)丙基)酞醯亞胺 (600 mg, 1.53 mM), 胼 1 水合物 (300 mg, 6.12 mM), 乙醇 (5 ml), 甲醇 (5 ml) 及四氫呋喃 (5 ml) 於回流下攪拌 2 小時。將溶媒減壓餾去, 以及將殘餘物用矽凝膠層析 (富士希利希亞 NH 型矽凝膠, 氯仿: 甲醇 = 20: 1) 精製, 得到為褐色油狀物之目的物 (150 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.93 (2H, tt,  $J=6.0$  Hz,  $J=6.0$  Hz), 2.77 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 3.88 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.29 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 6.89 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.31 (1H, s), 7.34 (1H, s), 8.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 127



## 五、發明說明 ( 224 )

N-4-(6-氟基-7-((1-甲基六氫吡啶-3-基)甲氧基)-4-喹啉基)-  
氧-2-氟苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

將6-氟基-4-(4-(4-氟苯胺羰基)胺基-3-氟苯氧基)喹啉-7-醇鈉(222 mg)，碳酸鉀(162 mg)及3-氯甲基-1-甲基六氫吡啶鹽酸鹽(86 mg)懸浮於二甲基甲醯胺(1.7 ml)，於70-80 °C攪拌整夜後，加入水，用四氫呋喃及乙酸乙酯之混合溶媒萃取，減壓濃縮及將殘餘物用NH矽凝膠(希利希亞化學公司製)精製。將得到之固體用乙醚洗淨，乾燥及得到標題化合物(10 mg)。

MS光譜：544 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR光譜：(DMSO-d<sub>6</sub>) 1.30-2.70 (12H, m), 4.17 (2H, d, J=6.7 Hz), 6.61 (1H, d, J=5.0 Hz), 7.06-7.18 (3H, m), 7.36-7.50 (3H, m), 7.60 (1H, s), 8.20-8.28 (1H, m), 8.63 (1H, s), 8.74 (1H, d, J=5.0 Hz), 8.75 (1H, s), 9.10 (1H, s)。

實施例 128N-(3-(5,6-二甲基-4-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶基)氧苯基)-  
N'-(4-氟苯基)脲

將4-胺基-(3-胺基苯氧基)-5,6-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(27 mg)於回流下溶於甲苯(1 ml)及乙腈(0.5 ml)中後，加入異氰酸4-氟苯基酯(13.3 μM)。攪拌1小時，回到室溫後，濾取析出之結晶，得到標題化合物(26 mg)。

MS(ESI) m/z 392(M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.31 (3H, s), 2.46-2.50 (3H, m), 6.78-7.48 (8H, m), 8.14 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.82 (1H, s),

## 五、發明說明 ( 225 )

11.79 (1H, s)。

如下述合成中間體。

製造例 128-1

4-(3-硝基苯氧基)-5,6-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶

在 Journal of Medicinal Chemistry, 1996, vol. 39, No12, 2285-2292 記載之 4-氯-5,6-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶 (177 mg) 中加入 3-硝基酚 (243 mg)，碳酸鉀 (268 mg) 及二甲基甲醯胺 (2 ml)，並於 120-130°C 攪拌 72 小時。返回室溫後加入水，用四氫呋喃與乙酸乙酯之混合溶液萃取，有機層用飽和食鹽水洗淨，藉由無水硫酸鈉乾燥後濃縮乾固。將得到之結晶用乙醚洗淨，得到標題化合物 (130 mg)。

MS(ESI)  $m/z$  285 ( $M+1$ )

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.31 (3H, s), 2.46-2.50 (3H, m), 7.70-8.18 (5H, m), 11.89 (1H, s)。

製造例 128-2

4-(3-胺基苯氧基)-5,6-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶

在藉由上述中間合成法合成之 4-(3-硝基苯氧基)-5,6-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶 (110 mg) 中，加入鐵粉 (0.12 g)，氯化銨 (0.24 g)，乙醇 (5 ml) 及水 (1 ml)，並於 80-90°C 攪拌 3 小時。使反應系統回到室溫後，加入四氫呋喃 (3 ml) 及乙酸乙酯 (3 ml) 及經矽藻土過濾，將濾液用乙酸乙酯分液，以及將有機層用水及飽和食鹽水依次洗淨。用硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮乾固，用乙醚洗淨，得到標題化合物 (37 mg)。

## 五、發明說明 ( 226 )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.27 (3H, s), 2.29 (3H, s), 5.15-5.24 (2H, m), 6.28 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 6.32 (1H, s), 6.40 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.01 (1H, t,  $J=8.1$  Hz), 8.12 (1H, s), 11.72 (1H, s)。

實施例 129N-6-((6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧)-3-吡啶基-N'-苯基脲

將 6-((6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧)-3-吡啶胺 (59.5 mg, 200 mmol) 及 異氰酸苯酯 (26.2 mg, 220 mmol) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (1 ml) 中，並於室溫攪拌 18 小時。將反應液用乙酸乙酯稀釋後，用水及飽和食鹽水洗淨，將有機層用無水硫酸鎂乾燥，濾除乾燥劑，以及減壓餾去濾液。將得到之粗製物懸浮於乙酸乙酯中，將其用己烷稀釋，濾取結晶及用乙酸乙酯洗淨後，藉由通風乾燥得到為無色結晶之標題化合物 (68 mg, 163 mmol, 82%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.90 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.55 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.96-7.02 (1H, m), 7.26-7.32 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.47 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.14 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 8.35 (2H, d,  $J=2.8$  Hz), 8.55 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.89 (1H, s), 8.99 (1H, s)。

中間體如下述合成。

製造例 129-16,7-二甲氧基-4-((5-硝基-2-吡啶基)氧)喹啉

將 6,7-二甲氧基-1,4-二氫-4-喹啉 (4.10 g, 20.0 mmol)，2-溴-5-硝基吡啶基 (4.46 g, 22.0 mmol) 及碳酸鉀 (5.53 g,

## 五、發明說明 ( 227 )

40.0 mmol)加至N,N-二甲基甲醯胺 (20 ml)中，並於70°C加熱攪拌3小時。將反應液用乙酸乙酯稀釋，並濾去不要物後，用水及飽和食鹽水洗淨，將有機層用無水硫酸鎂乾燥後，濾除乾燥劑，及將濾液減壓蒸餾除去。將得到之粗製生成物進行矽凝膠管柱層析(溶出液：乙酸乙酯系)，濃縮包含目的物之溶出份，使其懸浮於乙酸乙酯中，將其用己烷稀釋，濾取結晶，及用己烷洗淨後通風乾燥，得到為黃色結晶之標題化合物(2.23 g, 6.81 mmol, 34%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜:(CDCl<sub>3</sub>) 3.95 (3H, s), 4.06 (3H, s), 7.07 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.16 (1H, s), 7.26 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.49 (1H, s), 8.60 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 8.74 (1H, d, J=5.2 Hz), 9.08 (1H, d, J=2.8 Hz)。

製造例129-26-((6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧)-3-吡啶胺

將6,7-二甲氧基-4-((5-硝基-2-吡啶基)氧)喹啉(654 mg, 2.00 mmol)，鐵(559 mg, 10.0 mmol)及氯化銨(1.07 g, 20.0 mmol)在乙醇(20 ml)-水(5 ml)中，於80°C加熱攪拌20分鐘。反應終了後，將反應混合物經矽藻土過濾，用乙酸乙酯洗出。將有機層用水及飽和食鹽水洗淨，用硫酸鎂乾燥後，濾除乾燥劑及將濾液減壓蒸餾。將得到之粗生成物懸浮於乙酸乙酯中，將其用己烷稀釋，濾取結晶，及用乙酸乙酯稀釋後，通風乾燥，得到為淡黃色結晶之標題化合物(380 mg, 1.28 mmol, 64%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜:(CDCl<sub>3</sub>) 3.73 (2H, s), 4.02 (3H, s), 4.04 (3H,

## 五、發明說明 ( 228 )

s), 6.61 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.96 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.18 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.41 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.85 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.54 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 130

N-6-((6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧)-3-吡啶基-N'-(4-氟苯基)脲

藉由與實施例 129 同樣之方法，從異氰酸 4-氟苯酯 (30.1 mg, 220 mmol) 得到為無色結晶之標題化合物 (67 mg, 154 mmol, 77%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜: (DMSO- $d_6$ ) 3.89 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.79 (1H, d, J=5.0 Hz), 7.11-7.16 (2H, m), 7.29 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.39 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.45-7.51 (2H, m), 8.13 (1H, dd, J=2.6, 8.6 Hz), 8.34 (1H, d, J=2.6 Hz), 8.55 (1H, d, J=5.0 Hz), 8.93 (1H, s), 8.99 (1H, s)。

實施例 131

N-6-((6,7-二甲基-4-喹啉基)氧)-3-吡啶基-N'-(1,3-噁唑-2-基)脲

將實施例 129 所得之 6-((6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧)-3-吡啶胺 (89.1 mg, 300 mmol) 及 N-(2-噁唑基)胺基甲酸苯酯 (79.3 mg, 360 mmol) 在二甲基亞碲 (1 ml) 中，於 85°C 攪拌 1 小時。將反應液用乙酸乙酯稀釋後，用水及飽和食鹽水洗淨，將有機層用無水硫酸鎂乾燥，濾除乾燥劑，及減壓餾去濾液。將得到之粗生成物懸浮於乙酸乙酯中，將其用己烷稀釋，濾取結晶，及用乙酸乙酯稀釋後，通風乾燥，得

## 五、發明說明 ( 229 )

到為無色結晶之標題化合物(88 mg, 208 mmol, 69%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜:(DMSO-d<sub>6</sub>) 3.89 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.81 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.12 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.31 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.36-7.40 (2H, m), 7.42 (1H, s), 8.18 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 8.37 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.56 (1H, d, J=5.2 Hz), 9.30 (1H, s)。

實施例 1324-(5-((苯胺羰基)胺基)-2-吡啶氧)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 129 同樣之方法，從 4-((5-胺基-2-吡啶基)氧)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺(55.0 mg, 177 mmol)得到為無色結晶之標題化合物(59 mg, 137 mmol, 78%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜:(DMSO-d<sub>6</sub>) 4.04 (3H, s), 6.86 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.96-7.02 (1H, m), 7.26-7.34 (3H, m), 7.47 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.54 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.15 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 8.36 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.55 (1H, s), 8.75 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.90 (1H, s), 9.01 (1H, s)。

中間體如下述合成。

製造例 132-17-甲氧基-4-((5-硝基-2-吡啶基)氧)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 129 同樣之方法，從 WO 98/13350 記載之 7-甲氧基-4-酮基-1,4-二氫-6-喹啉羧醯胺經加水分解所衍生之 7-甲氧基-4-酮基-1,4-二羥基-6-喹啉羧醯胺(1.09 g, 5.00 mmol)，得到為黃色結晶之標題化合物(93.0 mg, 273

## 五、發明說明 ( 230 )

mmol, 5%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜:(CDCl<sub>3</sub>) 4.15 (3H, s), 5.92 (1H, s), 7.21 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.35 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.63 (1H, s), 7.79 (1H, s), 8.62 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 8.94 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.96 (1H, s), 9.02 (1H, d, J=5.2 Hz)。

製造例 132-24-((5-胺基-2-吡啶基)氧)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

將 7-甲氧基-4-((5-硝基-2-吡啶基)氧)-6-喹啉羧醯胺 (93.0 mg, 273 mmol), 鐵粉 (76.0 mg, 1.36 mmol) 及氯化銨 (146 mg, 2.73 mmol) 在乙醇 (4 ml)-水 (1 ml) 中, 於 80°C 加熱攪拌 20 分鐘。反應終了後, 將反應混合物經矽藻土過濾, 用乙酸乙酯-四氫呋喃混合溶媒洗出。將有機層用水及飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鎂乾燥後, 濾除乾燥劑及將濾液減壓蒸餾。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析 (溶出液: 乙酸乙酯: 甲醇 = 20: 1), 將包含目的物之溶出份濃縮, 然後懸浮於乙酸乙酯中, 將其用己烷稀釋, 濾取結晶, 及用己烷洗淨後, 通風乾燥, 得到為黃色結晶之標題化合物 (61.0 mg, 197 mmol, 72%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜:(DMSO-d<sub>6</sub>) 4.03 (3H, s), 6.60 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.18 (1H, dd, J=2.6, 8.6 Hz), 7.50 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.73 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.4 Hz)。

實施例 133N-(4-(6-氟基-7-((3-甲磺醯基)丙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟

## 五、發明說明 ( 231 )

苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

以與實施例7同樣之方法，從6-氟基-4-{4-[4-氟苯胺羰基]胺基-3-氟苯氧基}喹啉基-7-醇鈉鹽(100 mg)得到標題化合物67 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.24-2.32 (2H, m), 3.05 (3H, s), 3.30-3.35 (2H, m), 4.42 (2H, t,  $J=6$  Hz), 6.63 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.11-7.15 (3H, m), 7.40 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz,  $J=8.0$  Hz), 7.44-7.48 (2H, m), 7.63 (1H, s), 8.21-8.26 (1H, m), 8.64 (1H, br), 8.75 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.77 (1H, s), 9.10 (1H, br)。

實施例134N-(4-(6-氟基-7-((3-甲硫基)丙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

以與實施例7同樣之方法，從6-氟基-4-{4-[4-氟苯胺羰基]胺基-3-氟苯氧基}喹啉-7-醇鈉鹽(100 mg)得到標題化合物30 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.09 (3H, s), 2.06-2.14 (2H, m), 2.67 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.37 (2H, t,  $J=6$  Hz), 6.62 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.10-7.15 (3H, m), 7.39 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz,  $J=7.6$  Hz), 7.44-7.48 (2H, m), 7.60 (1H, s), 8.21-8.26 (1H, m), 8.65 (1H, br), 8.74 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.75 (1H, s), 9.12 (1H, brd,  $J=3.2$  Hz)。

實施例135N-(4-(6-氟基-7-(3-(乙氧羰基)丙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(4-氟苯基)脲



## 五、發明說明 ( 232 )

以與實施例7同樣之方法，從6-氟基-4-{4-[4-氟苯胺羰基]胺基-3-氟苯氧基}喹啉基-7-醇鈉鹽(1.0 g)得到標題化合物850 mg。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.05-2.13 (2H, m), 2.53 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.07 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 4.31 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.61 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.10-7.15 (3H, m), 7.40 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz,  $J=7.6$  Hz), 7.44-7.48 (2H, m), 7.60 (1H, s), 8.22-8.27 (1H, m), 8.64 (1H, br), 8.74 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.74 (1H, s), 9.10 (1H, br)。

實施例136

N-(4-(6-氟基-7-(3-羧基丙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

將N-(4-(6-氟基-7-(3-(乙氧羰基)丙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(4-氟苯基)脲(800 mg)溶於甲醇(45 ml)，加入2N NaOH水溶液(15 ml)並於80°C加熱攪拌40分鐘。反應終了後，將反應液注入冰水中，用1N HCl中和以及濾取析出之固體。將得到之固體水洗，乾燥，得到230 mg之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.01-2.08 (2H, m), 2.46 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 4.30 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.61 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.10-7.15 (3H, m), 7.39 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz,  $J=8.0$  Hz), 7.44-7.48 (2H, m), 7.59 (1H, s), 8.21-8.26 (1H, m), 8.66 (1H, br), 8.73 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.74 (1H, s), 9.13 (1H, br)。

實施例137

## 五、發明說明 ( 233 )

N-(4-(6-氟基-7-(3-((環丙胺基)羧基)丙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

將 N-(4-(6-氟基-7-(3-羧丙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(4-氟苯基)脲 (100 mg) 溶於二甲基甲醯胺 (3 ml)，於冰冷及攪拌下，加入 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)羧醯亞胺 (44 mg) 及 1-羥基-1H-苯并三唑 (35 mg) 並於室溫攪拌 30 分鐘。接下來，加入環丙胺 (16 微升) 並於室溫攪拌 18 小時。反應終了後，將反應液注入 1N 氫氧化鈉水溶液中及用乙酸乙酯萃取，將得到之有機層用飽和食鹽水洗淨及用硫酸鎂乾燥。將有機層濃縮，將得到之固體用乙醚及少量乙酸乙酯洗淨，得到標題化合物 38 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.34-0.38 (2H, m), 0.54-0.59 (2H, m), 1.99-2.06 (2H, m), 2.25 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.56-2.63 (1H, m), 4.27 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.60 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.10-7.15 (3H, m), 7.39 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz,  $J=8.0$  Hz), 7.44-7.49 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.95 (1H, brd,  $J=3.6$  Hz), 8.21-8.25 (1H, m), 8.67 (1H, br), 8.73 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.74 (1H, s), 9.15 (1H, br)。

實施例 138N-(4-(6-氟基-7-(3-((六氫吡啶基)羧基)丙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

藉由與實施例 137 同樣之操作，從 N-(4-(6-氟基-7-(3-羧丙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(4-氟苯基)脲 (100 mg) 得到標題化合物 33 mg。

## 五、發明說明 ( 234 )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.38-1.60 (6H, m), 2.01-2.09 (2H, m), 2.53 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.39-3.46 (4H, m), 4.31 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 6.61 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.10-7.15 (3H, m), 7.40 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz,  $J=8.0$  Hz), 7.43-7.49 (2H, m), 7.61 (1H, s), 8.20-8.27 (1H, m), 8.70 (1H, br), 8.73 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.74 (1H, s), 9.17 (1H, br)。

實施例 139

N-(4-(6-氟基-7-(3-((二甲胺基)磺醯基)丙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

藉由與實施例 7 同樣之方法，從 6-氟基-4-{4-[4-氟苯胺羰基]胺基-3-氟苯氧基}喹啉基-7-醇鈉鹽 (100 mg) 得到標題化合物 35 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.19-2.27 (2H, m), 2.80 (6H, s), 3.26-3.31 (2H, m), 4.41 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.63 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.10-7.16 (3H, m), 7.40 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz,  $J=7.6$  Hz), 7.44-7.49 (2H, m), 7.61 (1H, s), 8.21-8.27 (1H, m), 8.68 (1H, br), 8.75 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.77 (1H, s), 9.15 (1H, br)。

實施例 140

N-(4-(6-氟基-7-(3-((環丙胺基)磺醯基)丙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

藉由與實施例 7 同樣之方法，從 6-氟基-4-{4-[4-氟苯胺羰基]胺基-3-氟苯氧基}喹啉-7-醇鈉鹽 (100 mg) 得到標題化合物 31 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.51-0.63 (4H, m), 2.17-2.25

## 五、發明說明 ( 235 )

(2H, m), 3.15-3.22 (1H, m), 3.26-3.33 (2H, m), 4.42 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 6.63 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.10-7.16 (3H, m), 7.40 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz,  $J=8.0$  Hz), 7.44-7.48 (2H, m), 7.56 (1H, brd,  $J=2.8$  Hz), 7.61 (1H, s), 8.21-8.27 (1H, m), 8.63-8.66 (1H, m), 8.75 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.77 (1H, s), 9.11-9.13 (1H, m)。

實施例 141N-(4-(7-苄氧基-6-氟基-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(2-噻唑基)脲

將 N-(4-(6-氟基-7-苄氧基-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)胺基甲酸苯酯 (6.93 g) 及 2-胺基噻唑 (2.75 g) 溶於二甲基甲醯胺 (70 ml) 中，在其中加入二異丙基乙胺 (4.8 ml)，並於 90℃ 加熱攪拌 2 小時。放冷後，加入水及濾取析出之個體，將其用乙酸乙酯洗淨，得到為淡褐色結晶之標題化合物 5.53 g (產率 79%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.46 (2H, s), 6.63 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.13-7.19 (2H, m), 7.33-7.48 (5H, m), 7.54 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 7.72 (1H, s), 8.21-8.27 (1H, m), 8.73-8.78 (2H, m)。

如下述合成中間體。

製造例 141-1N-(4-(6-氟基-7-苄氧基-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)胺基甲酸苯酯

將製造例 8 合成之 7-苄氧基-6-氟基-4-(3-氟-4-胺基苯氧

## 五、發明說明 ( 236 )

基)喹啉(9.45 g)溶於二甲基甲醯胺(70 ml)及吡啶(5.9 ml)以及在氮氣流下冷卻至0°C。在其中加入氯碳酸苯酯(3.4 ml)並攪拌2小時。在該反應液中加入水，濾取析出之結晶，將其在四氫呋喃及甲苯中濕磨，得到為淡褐色結晶之標題化合物6.93 g (產率56%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5.36 (2H, s), 6.53 (1H, d, J=5.3), 6.98-7.05 (2H, m), 7.17-7.47 (9H, m), 7.51-7.58 (3H, m), 8.67-8.71 (2H, m)。

實施例 142

N-[4-(6-氟基-7-[3-(嗎福啉-4-基)丙氧基]-4-喹啉基)氧-2-氟苯基]-N'-(2-噻唑基)脲

將N-(4-(6-氟基-7-羥基喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(2-噻唑基)脲(150 mg)溶於二甲基甲醯胺(3 ml)，加入碳酸鉀(150 mg)及1-氯-3-(嗎福啉-4-基)丙烷(70 mg)，並於60°C加熱攪拌2小時。放冷後加入水，用乙酸乙酯萃取，將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥及減壓餾去溶媒。將殘餘物用NH矽凝膠層析(乙酸乙酯-甲醇系)精製，得到標題化合物(20 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.94-2.04 (2H, m), 2.34-2.52 (6H, m), 3.54-3.61 (4H, m), 4.34 (2H, t, J=6.2 Hz), 6.61 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.12-7.20 (2H, m), 7.37-7.47 (2H, m), 7.61 (1H, s), 8.21-8.27 (1H, m), 8.73-8.76 (2H, m)

中間體如下述合成。

製造例 142-1

## 五、發明說明 ( 237 )

N-(4-(6-氟基-7-羥基-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(2-噻唑基)脲

將實施例141合成之N-(4-(7-苄氧基-6-氟基-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(2-噻唑基)脲(5.53 g)溶於TFA(55 ml)，在其中加入硫代苯甲醚(5.5 ml)，並於70°C加熱攪拌6小時。將反應溶液冷卻後減壓濃縮，在其中加入碳酸氫鈉水溶液及甲醇，以及濾取析出之結晶。將其用乙醚洗淨，得到標題化合物3.63 g(產率80%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 6.50 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.12-7.19 (2H, m), 7.35-7.45 (3H, m), 8.19-8.27 (1H, m), 8.61-8.66 (2H, m)。

實施例143N-(4-(6-氟基-7-(3-(二乙胺基)丙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(2-噻唑基)脲

將實施例142合成之N-(4-(6-氟基-7-羥基-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(2-噻唑基)脲(150 mg)溶於二甲基甲醯胺(2.5 ml)，加入碳酸鉀(150 mg)及1-氯-3-(二乙胺基)丙烷(80 mg)並於60°C加熱攪拌2小時。放冷後，加入水並用乙酸乙酯萃取，將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥及減壓餾去溶媒。殘餘物藉由NH矽凝膠管柱層析(乙酸乙酯-甲醇系)精製，得到標題化合物(10 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 0.95 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.85-1.96 (2H, m), 2.40-2.65 (6H, m), 4.32 (2H, t, J=6.0 Hz), 6.62 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.12-7.20 (2H, m), 7.36-7.48 (2H, m),

## 五、發明說明 ( 238 )

7.59 (1H, s), 8.20-8.24 (1H, m), 8.73-8.77 (2H, m)。

實施例 144

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基-N'-(3-甲基異噁唑-5-基)脲

將製造例 10 合成之 4-(4-胺基苯氧基)-6-氟基-7-(2-甲氧乙氧基)喹啉 (100 mg) 及 N-(3-甲基異噁唑-5-基)胺基甲酸苯酯 (81 mg) 加至甲苯 (5 ml) 中，然後加入二異丙基乙胺 (0.88 ml) 並於 100°C 加熱攪拌 2 小時。放冷後濾取析出之結晶，將其用乙酸乙酯及甲苯 (1/1) 之混合溶媒洗淨，得到標題化合物 (102 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.16 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.44 (2H, m), 5.95 (1H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.26 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.58-7.64 (3H, m), 8.71 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.76 (1H, s), 9.04 (1H, br s)。

中間體用下述方法合成。

實施例 144-1

N-(3-甲基異噁唑-5-基)胺基甲酸苯酯

將從 Aldrich 公司購入之 5-胺基-3-甲基異噁唑 (1 g) 溶於四氫呋喃 (40 ml) 及吡啶 (1.5 ml)，於氮氣下冷卻至 0°C 後，加入氯碳酸苯酯 (1.4 ml)，並於室溫攪拌 1.5 小時。在其中加入水及用乙酸乙酯萃取二次，將有機層合併，用水及飽和食鹽水依次洗淨後用無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。將得到之殘餘物從乙酸乙酯及正己烷中結晶化，得到標題化合物 (450 mg，產率 20%)。

## 五、發明說明 ( 239 )

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.27 (3H, s), 6.03 (1H, s), 7.16-7.30 (3H, m), 7.37-7.44 (2H, m), 7.81 (1H, br s)。

實施例 145

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基-N'-(5-甲基異噁唑-3-基)脲

將製造例 10 合成之 4-(4-胺基苯氧基)-6-氟基-7-(2-甲氧乙氧基)喹啉 (100 mg) 及 N-(5-甲基異噁唑-3-基)胺基甲酸苯酯 (72 mg) 加至甲苯 (5 ml) 中，然後加入二異丙基乙胺 (0.50 ml) 並加熱回流 2 小時。放冷後濾取析出之結晶，將其用乙酸乙酯及甲苯 (1/1) 之混合溶媒洗淨，得到標題化合物 (120 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.36 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.75-3.78 (2H, m), 4.37-4.43 (2H, m), 6.50-6.54 (2H, m), 7.26 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.56-7.63 (3H, m), 8.72 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.76 (1H, s), 8.99 (1H, br s), 9.51 (1H, br s)。

中間體以下述方法合成。

製造例 145-1

N-(5-甲基異噁唑-3-基)胺基甲酸苯酯

將從 Aldrich 公司購入之 3-胺基-5-甲基異噁唑 (1.00 g) 溶於四氫呋喃 (20 ml) 及吡啶 (1.5 ml)，於氮蒙氣下冷卻至  $0^\circ\text{C}$  後，加入氯碳酸苯酯 (1.4 ml)，並於室溫攪拌 2 小時。在其中加入水並用乙酸乙酯萃取 2 次，將有機層合併，用水及飽和食鹽水依次洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥及於減壓下濃縮。將得到之殘餘物在乙醚及正己烷中濕磨，得到標題化



## 五、發明說明 ( 240 )

合物 (1.54 g, 產率 68%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.42 (3H, s), 6.56 (1H, s), 7.15-7.30 (3H, m), 7.36-7.43 (2H, m), 8.18 (1H, br s)。

實施例 146

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(2-酮基-1,2,3,4-四氫-6-喹啉基)脲

以與實施例 25 同樣之方法，從 N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)胺基甲酸苯酯 (65 mg)，得到標題化合物 (64 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.38-2.45 (2H, m), 2.81-2.90 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.75-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.61 (1H, d,  $J=5.2$ ), 6.77 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.10-7.18 (2H, m), 7.30 (1H, br s), 7.36-7.42 (1H, m), 7.63 (1H, s), 8.23-8.29 (1H, m), 8.60 (1H, br s), 8.73-8.76 (2H, m), 8.92-8.94 (1H, m), 9.97 (1H, br s)。

實施例 147

4-(4-(苯胺羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

將實施例 37 合成之 N-(4-(6-氟基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧苯基)-N'-苯基脲 (100 mg) 於  $80^\circ\text{C}$  溶於二甲基亞砜 (3 ml)，在其中加入 5N 氫氧化鈉水溶液並加熱攪拌 2 小時。將反應液用 1N 鹽酸中和後，濾取析出之結晶，用乙醇洗淨，得到標題化合物 (60 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.03 (3H, s), 6.56 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 6.96 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.22-7.30 (4H, m), 7.45

## 五、發明說明 ( 241 )

(2H, d, J=7.6 Hz), 7.52 (1H, s), 7.59-7.62 (2H, m), 7.76 (1H, br s), 7.87 (1H, br s), 8.69-8.73 (2H, m), 8.76 (1H, br s), 8.90 (1H, br s)。

實施例 1484-(4-(苯胺羰基)胺基苯氧基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-6-喹啉  
羧醯胺

以與實施例 147 同樣之方法，從實施例 65 合成之 N-(4-(6-氧基-7-(甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-苯基脲 (95 mg) 合成標題化合物 (54 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.35 (3H, s), 3.75-3.81 (2H, m), 4.37-4.41 (2H, m), 6.46 (1H, d, J=5.2), 6.96 (1H, t, J=7.6), 7.21-7.30 (4H, m), 7.45 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.55 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.81 (1H, br s), 7.82 (1H, br s), 8.65 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.77-8.79 (2H, m), 8.91 (1H, br s)。

實施例 1494-(4-((2,4-二氟苯基)羰基)胺基-3-氟苯氧基)-7-(2-甲氧基  
乙氧基)-6-喹啉羧醯胺

以與實施例 147 同樣之方法，從實施例 66 合成之 N-(4-(6-氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲 (100 mg) 得到標題化合物 (35 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.34 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.39-4.42 (2H, m), 6.56 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.03-7.17 (2H, m), 7.28-7.43 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.81 (2H, br s), 8.08-8.16 (1H, m), 8.28-8.29 (1H, m), 8.67 (1H, d, J=5.2), 8.76

## 五、發明說明 ( 242 )

(1H, s), 9.00-9.09 (2H, m)。

實施例 150

4-(4-((4-氟苯胺基)羰基)胺基-3-氟苯氧基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-6-喹啉羧醯胺

以與實施例 147 同樣之方法，從實施例 100 合成之 N-(4-(6-氟基-7-(2-乙氧乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(4-氟苯基)脲 (58 mg) 得到標題化合物 (25 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.34 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.39-4.42 (2H, m), 6.56 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.10-7.17 (3H, m), 7.36-7.50 (3H, m), 7.56 (1H, s), 7.82 (2H, br s), 8.19-8.26 (1H, m), 8.64-8.69 (2H, m), 8.76 (1H, s), 9.13-9.15 (1H, m)。

實施例 151

7-(2-甲氧基乙氧基)-4-(4-((1,3-噻唑-2-基胺基)羰基)胺基-3-氟苯氧基)-6-喹啉羧醯胺

以與實施例 147 同樣之方法，從實施例 25 合成之 N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(1,3-噻唑-2-基)脲 (100 mg) 得到標題化合物 (18 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.34 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.39-4.42 (2H, m), 6.57 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.12-7.19 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.41-7.46 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.82 (1H, br s), 8.21-8.25 (1H, m), 8.68 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.76 (1H, s), 9.06 (1H, br s)。

實施例 152

## 五、發明說明 ( 243 )

4-(4-((4-氯苯胺基)羰基)胺基-3-氯苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

以與實施例10同樣之方法，從6-胺甲醯基-(4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-7-甲氧基喹啉(50 mg)，得到標題化合物(25 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.02 (3H, s), 6.55 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.09-7.18 (3H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.43-7.49 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.74 (1H, br s), 7.85 (1H, br s), 8.18-8.26 (1H, m), 8.61-8.68 (3H, m), 9.09-9.12 (1H, m)。

原料物質用下述方法合成。

製造例152-17-甲氧基-4-酮基-1,4-二氫喹啉-6-羧酸

在製造例24記載之7-甲氧基-4-酮基-1,4-二氫喹啉-6-甲腈(2 g)中，加入甘油(20 ml)及KOH(氫氧化鉀，3.0 g)，於 $160^\circ\text{C}$ 加熱攪拌3小時，加入水(40 ml)並於 $80^\circ\text{C}$ 再加熱30分鐘。放冷後，用2N鹽酸調成酸性，濾取析出之不要物，將其用水洗淨後減壓乾燥，得到標題化合物(1.6 g)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.87 (3H, s), 6.14 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 7.04 (1H, s), 7.98 (1H, d,  $J=6.0$ ), 8.40 (1H, s)。

製造例152-27-甲氧基-4-氯-喹啉-6-羰基氯

在7-甲氧基-4-酮基-1,4-二氫喹啉-6-羧酸(2.0 g)中，加入亞硫醯氯(10 ml)及少量二甲基甲醯胺，並加熱回流2小時。減壓濃縮後，在甲苯中共沸2次，得到標題化合物(2.7

## 五、發明說明 ( 244 )

g)。

$^1\text{H}$ -NMR光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.20 (3H, s), 7.80-7.90 (1H, m), 8.41 (1H, s), 8.90-9.00 (2H, m)。

製造例 152-3

7-甲氧基-4-氯-喹啉-6-羧醯胺

將 7-甲氧基-4-氯-喹啉-6-羧基氯(2.7 g)溶於四氫呋喃(150 ml)，然後冷卻至 $0^\circ\text{C}$ 。在其中加入30%氨水(5 ml)，並於室溫攪拌30分鐘。加入水並用乙酸乙酯萃取3次後，將有機層合併，用水及飽和食鹽水接續洗淨，用硫酸鈉乾燥後減壓乾燥。得到標題化合物(1.35 g)。

$^1\text{H}$ -NMR光譜( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.03 (3H, s), 7.56-7.66 (2H, m), 7.79 (1H, br s), 7.88 (1H, br s), 8.46-8.49 (1H, m), 8.78-8.82 (1H, m)。

製造例 152-4

6-胺甲醯基-4-(3-氯-4-硝基苯氧基)-7-甲氧喹啉

以與製造例7同樣之方法，從7-甲氧基-4-氯-喹啉-6-羧醯胺(1.23 g)得到標題化合物(1.1 g)。

$^1\text{H}$ -NMR光譜( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.03 (3H, s), 6.96 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.25-7.30 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.61-7.66 (1H, m), 7.74 (1H, br s), 7.84 (1H, br s), 8.25-8.32 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.80 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

製造例 152-5

6-胺甲醯基-4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-7-甲氧喹啉

以與製造例10同樣之方法，從6-胺甲醯基-4-(3-氯-4-硝

## 五、發明說明 ( 245 )

基苯氧基)-7-甲氧喹啉(1.08 g)得到標題化合物(540 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.01 (3H, s), 5.19-5.23 (2H, m), 6.44 (1H, d,  $J=5.2$ ), 6.83-6.89 (2H, m), 7.05-7.10 (1H, m), 7.47 (1H, s), 7.71 (1H, br s), 7.83 (1H, br s), 8.60-8.66 (2H, m)。

實施例 153

1-(2-氯-4-{6-[4-(2-二乙胺基乙氧基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧}苯基)-3-環丙基脲

將1-{2-氯-4-[6-[4-(2-二乙胺基乙氧基)-苯基]-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]-苯基}-3-環丙基脲40 mg(0.0601 mmol)溶於四氫呋喃1 ml，滴入四丁基銨氟化物(四氫呋喃1M溶液)0.5 ml(8.3當量)，然後回流2小時。返回室溫，加入3 ml水，放置3小時，濾取析出之結晶，用水及乙醚-己烷=1:1洗淨及減壓乾燥，得到標題化合物227mg。

MS光譜(ESI): 535 ( $M+1$ ),

$^1\text{H-NMR}$ 光譜:(DMSO- $d_6$ ) 0.40-0.54 (2H, m), 0.70-0.80 (2H, m), 1.06 (6H, t,  $J=7.8$  Hz), 2.55-2.70 (5H, m), 2.88 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 4.18 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.01 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.23 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 7.27 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz,  $J'=2.5$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 7.97 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.01 (1H, s), 8.24 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.36 (1H, s), 12.68 (1H, br s)。

中間體如下述合成。

## 五、發明說明 ( 246 )

製造例 153-12-胺基-5-(4-苄氧苯基)-1H-吡咯-3-羧酸乙酯

在 2-咪基-乙酸乙酯鹽酸鹽 50.7 g (Liebigs Ann. Chem., 1895 (1977) 記載之公知化合物) 中加入乙醇 700 ml, 並於室溫攪拌下, 加入乙氧化鈉 22.3 g (相對於 2-咪基-乙酸乙酯鹽酸鹽, 1 當量), 然後在氮蒙氣下攪拌 15 分鐘。在其中, 加入 1-(4-苄氧苯基)-2-溴乙酮 (Journal of Heterocyclic Chemistry vol. 2, 310 (1965), 以及 Journal of Medicinal Chemistry vol. 17, 55 (1974) 記載之公知化合物) 49.9 g, 然後在室溫及氮蒙氣下攪拌 36 小時。加入水及用乙酸乙酯分液萃取, 將有機層用硫酸鈉乾燥後, 濃縮乾固, 得到標題化合物 56.7 g。

$^1\text{H-NMR}$  光譜: (DMSO- $d_6$ ) 1.32 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 4.10 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 5.08 (2H, s), 5.62 (2H, s), 6.30 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 6.95 (2H, d,  $J=7.9$  Hz), 7.28-7.47 (7H, m), 10.67 (1H, br s)。

製造例 153-26-(4-苄氧苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-醇

在製造例 153-1 合成之 2-胺基-5-(4-苄氧苯基)-1H-吡咯-3-羧酸乙酯 56.7 g 中, 加入甲酸 84 ml, 甲醯胺 338 ml 及二甲基甲醯胺 169 ml, 於  $140^\circ\text{C}$  攪拌 48 小時後, 放置於室溫 24 小時。濾取析出之固體及減壓乾燥後, 得到標題化合物 41 g。

$^1\text{H-NMR}$  光譜: (DMSO- $d_6$ ) 5.12 (2H, s), 6.78 (1H, s), 7.03 (2H, d,  $J=7.0$  Hz), 7.28-7.47 (5H, m), 7.73 (2H, d,  $J=7.0$  Hz),

## 五、發明說明 ( 247 )

7.82 (1H, s), 11.80 (1H, br s), 12.20 (1H, br s)。

製造例 153-36-(4-苄氧苯基)-4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

在製造例 153-2 合成之 6-(4-苄氧苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-醇 20 g 中，加入氧氯化磷 200 ml 及於 140°C 攪拌 3 小時後，在室溫下濃縮反應系。在殘餘物中加入水，然後用乙酸乙酯-四氫呋喃(5:1)混合溶媒分液萃取。將有機層用水及飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉乾燥及濃縮乾固，得到標題化合物 12 g。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜:(DMSO-d<sub>6</sub>) 5.18 (2H, s), 6.97 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.12 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.30-7.50 (5H, m), 7.94 (2H, d, J=7.5 Hz), 8.70 (1H, s), 12.90 (1H, br s)。

製造例 153-46-(4-苄氧苯基)-4-氯-7-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

在製造例 153-3 中合成之 6-(4-苄氧苯基)-4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 2.46 g 之二甲基甲醯胺(30 ml)溶液中，加入氫化鈉(60%分散液，Aldrich)0.381 g (1.3 當量)及於室溫攪拌 40 分鐘後，加入 2-(氯甲氧基)乙基三甲基矽烷 1.68 ml (1.3 當量)並於室溫攪拌整夜，然後加入水 20 ml 及乙酸 1 ml，並用乙酸乙酯-四氫呋喃(5:1)混合溶媒分液萃取。將有機層用硫酸鈉乾燥，濃縮及進行 NH 矽凝膠管柱層析(乙酸乙酯)，得到標題化合物 2.83 g。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜:(DMSO-d<sub>6</sub>) -0.10 (9H, s), 0.84 (2H, t, J=8.0



## 五、發明說明 ( 248 )

Hz), 3.62 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.20 (2H, s), 5.61 (2H, s), 6.81 (1H, s), 7.19 (2H, d, J=7.7 Hz), 7.33-7.52 (5H, m), 7.88 (2H, d, J=7.7 Hz), 8.70 (1H, s)。

製造例 153-5

4-[6-(4-苄氧苯基)-7-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]-2-氯苯胺

在製造例 153-4 合成之 6-(4-苄氧苯基)-4-氯-7-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶中加入二甲基亞碲 12 ml，然後於攪拌下加入氫化鈉 (60% 分散液，Aldrich) 141 mg (1.5 當量) 及 4-胺基-3-氯酚 507 mg (1.5 當量)，於室溫攪拌 10 分鐘後，在 135-140°C 攪拌 4 小時。之後回到室溫，加入水及用乙酸乙酯-四氫呋喃 (5:1) 混合溶媒分液萃取。將有機層用硫酸鈉乾燥，濃縮及付諸於 NH 矽凝膠管柱層析 (己烷-乙酸乙酯)，得到標題化合物 1.20 g。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜: (DMSO-d<sub>6</sub>) -0.90 (9H, s), 0.85 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.61 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.18 (2H, s), 5.34 (2H, s), 5.59 (2H, s), 6.64 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.95-6.99 (1H, m), 7.15-7.20 (3H, m), 7.30-7.55 (5H, m), 7.71 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.41 (1H, d, J=1.4 Hz)。

製造例 153-6

1-{4-[6-(4-苄氧苯基)-7-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]-2-氯苯基}-3-環丙基脲

將製造例 153-5 合成之 4-[6-(4-苄氧苯基)-7-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]-2-氯苯胺 334

## 五、發明說明 ( 249 )

mg 溶於二甲基甲醯胺 4 ml，加入吡啶 0.066 ml (1.4 當量) 及氯碳酸苯酯 0.102 ml (1.4 當量)，及於室溫攪拌 2.5 小時後，加入環丙胺 0.09 ml (2.2 當量) 及攪拌整夜。加入水，用乙酸乙酯分液萃取，將有機層用飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉乾燥，濃縮及付諸於矽凝膠管柱層析 (己烷-乙酸乙酯)，得到標題化合物 330 mg。

MS 光譜 (ESI) : 656 (M+1), 678 (M+23),

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 : (DMSO-d<sub>6</sub>) -0.09 (9H, s), 0.40-0.46 (2H, m), 0.63-0.70 (2H, m), 0.87 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.43-2.62 (1H, m), 3.62 (2H, t, J=7.8 Hz), 5.20 (2H, s), 5.60 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.15-7.53 (9H, m), 7.73 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.94 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.18 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.41 (1H, d, J=1.8 Hz)。

製造例 153-7

1-{2-氯-4-[6-(4-羥苯基)-7-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]-2-苯基}-3-環丙基脲

將製造例 153-6 合成之 1-{4-[6-(4-羥苯基)-7-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]-2-氯苯基}-3-環丙基脲 260 mg 溶於乙醇 10 ml 及四氫呋喃 5 ml 中，加入氧化鉑 100 mg，以及於室溫及常溫下在氫氣蒙氣中攪拌整夜後，經矽藻土過濾及減壓濃縮。將殘餘物付諸於矽凝膠管柱層析 (己烷-乙酸乙酯)，得到標題化合物 160 mg。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 : (DMSO-d<sub>6</sub>) -0.09 (9H, s), 0.40-0.46 (2H, m), 0.63-0.70 (2H, m), 0.86 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.53-2.62 (1H, m),

## 五、發明說明 ( 250 )

3.62 (2H, t, J=8.1 Hz), 5.58 (2H, s), 6.67 (1H, s), 6.90 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.13-7.22 (2H, m), 7.43-7.47 (1H, m), 7.60 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.93 (1H, s), 8.17 (1H, d, J=9.1 Hz), 8.40 (1H, s), 9.38 (1H, br s)。

製造例 153-8

1-{2-氯-4-[6-(2-二乙胺基-2-羥基苯氧基)-苯基]-7-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]-  
苯基}-3-環丙基脲

將製造例 153-7 合成之 1-{2-氯-4-[6-(4-羥基)-7-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]-2-苯基}-3-環丙基脲 113 mg 溶於二甲基甲醯胺 1 ml 中，加入 2-氯乙基二乙胺鹽酸鹽 120 mg (3.5 當量) 及碳酸鉀 138 mg (5 當量)，並於 80°C 攪拌 15 小時。之後，返回室溫，加入水及用乙酸乙酯分液萃取。將有機層用硫酸鈉乾燥，濃縮及付諸於 NH 矽凝膠管柱層析 (己烷-乙酸乙酯)，得到標題化合物 40mg。

MS 光譜 (ESI) : 665 (M+1) ,

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 : (DMSO-d<sub>6</sub>) -0.09 (9H, s), 0.40-0.47 (2H, m), 0.63-0.70 (2H, m), 0.87 (2H, t, J=8.9 Hz), 0.99 (6H, t, J=8.0 Hz), 2.52-2.62 (5H, m), 2.80 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.62 (2H, t, J=8.9 Hz), 4.10 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.60 (2H, s), 6.72 (1H, s), 7.08 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.17 (1H, d, J=3.2 Hz), 7.21 (1H, dd, J=3.2, 8.4 Hz), 7.46 (1H, d, J=3.2 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.94 (1H, s), 8.18 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.40 (1H, s)。

## 五、發明說明 ( 251 )

實施例 154

1-(2-氯-4-{6-[4-(2-(1-吡咯啉基)乙氧基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧}苯基)-3-環丙基脲

藉由與實施例 153 同樣之方法，從 1-{2-氯-4-[6-[4-(2-吡咯啉乙氧基)-苯基]-7-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]-苯基}-3-環丙基脲 25 mg 得到標題化合物 13 mg。

MS 光譜 (ESI) : 533 (M+1) ,

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 : (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.40-0.45 (2H, m), 0.60-0.70 (2H, m), 1.65-1.72 (4H, m), 2.47-2.60 (5H, m, covered by DMSO peak), 2.70 (2H, t, J=7.6 Hz), 4.12 (2H, t, J=7.6 Hz), 6.82 (1H, s), 7.02 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.13 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.17 (1H, dd, J=2.6, 8.5 Hz), 7.41 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.87 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.91 (1H, s), 8.14 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.26 (1H, s), 12.59 (1H, br s)。

製造例 154-1

1-{2-氯-4-[6-[4-(2-(1-吡咯啉基)乙氧基)-苯基]-7-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]苯基}-3-環丙基脲

藉由與製造例 153-8 同樣之方法，從製造例 153-7 合成之 1-{2-氯-4-[6-(4-羥苯基)-7-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]-2-苯基}-3-環丙基脲 86 mg，1-(2-氯乙基)吡咯啉鹽酸鹽 104 mg 及碳酸鉀 126 mg，得到標題化合物 27 mg。

## 五、發明說明 ( 252 )

MS光譜(ESI)：663 (M+1)，

<sup>1</sup>H-NMR光譜:(DMSO-d<sub>6</sub>) -0.09 (9H, s), 0.40-0.44 (2H, m), 0.61-0.69 (2H, m), 0.85 (2H, t, J=8.0 Hz), 1.61-1.76 (4H, m), 2.44-2.61 (5H, m, covered by DMSO peak), 2.86 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.61 (2H, t, J=8.0 Hz), 4.13 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.79 (2H, s), 6.72 (1H, s), 7.09 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.15 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.20 (1H, dd, J=2.5, 8.7 Hz), 7.44 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.93 (1H, s), 8.16 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.39 (1H, s)。

實施例 155

1-(2-氯-4-{6-[4-(2-(1-吡咯啶基)丙氧基)苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧}苯基)-3-環丙基脲

藉由與實施例 153 同樣之方法，從 1-{2-氯-4-[6-[4-(2-(1-吡咯啶基)丙氧基)苯基]-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]苯基]-3-環丙基脲 28 mg 得到標題化合物 11 mg。

MS光譜(ESI)：547 (M+1)，

製造例 155-1

1-{2-氯-4-[6-[4-(3-(1-吡咯啶基)丙氧基)苯基]-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]苯基}-3-環丙基脲

藉由與製造例 153-8 同樣之方法，從製造例 153-7 合成之 1-{2-氯-4-[6-(4-羥苯基)-7-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]-2-苯基}-3-環丙基脲 96 mg，

## 五、發明說明 ( 253 )

1-(3-氯丙基)吡咯啉 146 mg，碳酸鉀 150 mg 及碘化鉀 15 mg，得到標題化合物 28 mg。

MS 光譜 (ESI) : 677 (M+1)，

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 : (DMSO-d<sub>6</sub>) -0.09 (9H, s), 0.39-0.47 (2H, m), 0.63-0.70 (2H, m), 0.87 (2H, t, J=8.0 Hz), 1.63-1.73 (4H, m), 1.88-1.96 (2H, m), 2.40-2.62 (7H, m, covered by DMSO peak), 3.61 (2H, t, J=8.1 Hz), 4.09 (2H, t, J=6.6 Hz), 5.60 (2H, s), 6.72 (1H, s), 7.08 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.16 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.4, 8.9 Hz), 7.46 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.95 (1H, s), 8.18 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.40 (1H, s)。

實施例 156

1-{2-氯-4-[6-[4-((2R)-2-羥基-3-二乙胺丙氧基)苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]苯基}-3-環丙基脲

藉由與實施例 153 同樣之方法，從 1-{2-氯-4-[6-[4-((2S)-2-羥基-3-二乙胺丙氧基)苯基]-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]苯基}-3-環丙基脲 22 mg，得到標題化合物 11 mg。

MS 光譜 (ESI) : 565 (M+1)，

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 : (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.40-0.47 (2H, m), 0.63-0.70 (2H, m), 0.96 (6H, t, J=6.6 Hz), 2.45-2.63 (7H, m, covered by DMSO peak), 3.80-4.10 (3H, m), 6.93 (1H, s), 7.04 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.15 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.2, 8.6 Hz), 7.43 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.88 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.93 (1H,

## 五、發明說明 ( 254 )

s), 8.16 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.28 (1H, s), 12.60 (1H, br s)。

製造例 156-1

1-{2-氯-4-[6-[4-((2S)-2-羥基-3-二乙胺丙氧基)苯基]-7-(2-三甲矽烷基乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]苯基}-3-環丙基脲

將製造例 153-7 合成之 1-{2-氯-4-[6-(4-羥苯基)-7-(2-三甲矽烷基乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]-2-苯基}-3-環丙基脲 75 mg 溶於二甲基甲醯胺 1 ml 中，加入對-甲苯磺酸 (2S)-(+)-縮水甘油酯 91 mg (3 當量) 及碳酸鉀 92 mg (5 當量)，並於 75°C 攪拌 8 小時。之後，返回室溫，將反應系統過濾，在濾液中加入二乙胺 0.1 ml，並於 70°C 攪拌 8 小時。之後加入水及用乙酸乙酯-四氫呋喃分液萃取。將有機層濃縮及付諸於 NH 矽凝膠管柱層析 (己烷-乙酸乙酯)，得到標題化合物 24 mg。

MS 光譜 (ESI) : 695 (M+1)，

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 : (DMSO-d<sub>6</sub>) -0.09 (9H, s), 0.39-0.47 (2H, m), 0.63-0.70 (2H, m), 0.86 (2H, t, J=8.3 Hz), 0.97 (6H, t, J=7.0 Hz), 2.38-2.60 (7H, m), 3.61 (2H, t, J=8.3 Hz), 3.83-4.11 (3H, m), 4.82 (1H, br s), 5.59 (2H, s), 6.73 (1H, s), 7.08 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.18 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.7, 8.5 Hz), 7.45 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.94 (1H, s), 8.18 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.40 (1H, s)。

實施例 157

1-{2-氯-4-[6-[4-((2R)-2-羥基-3-二乙胺丙氧基)苯基]-7-

## 五、發明說明 ( 255 )

(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]苯基}-3-環丙基脲

藉由與實施例 153 同樣之方法，從 1-{2-氯-4-[6-[4-((2R)-2-羥基-3-二乙胺丙氧基)苯基]-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]苯基}-3-環丙基脲 22 mg，得到標題化合物 11 mg。

MS 光譜 (ESI)：565 (M+1)，

<sup>1</sup>H-NMR 光譜：(DMSO-d<sub>6</sub>) 0.40-0.47 (2H, m), 0.63-0.70 (2H, m), 0.96 (6H, t, J=6.6 Hz), 2.45-2.63 (7H, m, covered by DMSO peak), 3.80-4.10 (3H, m), 6.93 (1H, s), 7.04 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.16 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.2, 8.6 Hz), 7.43 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.89 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.94 (1H, s), 8.16 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.28 (1H, s), 12.60 (1H, br s)。

製造例 157-11-{2-氯-4-[6-[4-((2R)-2-羥基-3-二乙胺丙氧基)苯基]-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]苯基}-3-環丙基脲

藉由與製造例 153-9 同樣之方法，並使用對-甲苯磺酸 (2R)-(-)-縮水甘油酯 154 mg，碳酸鉀 155 mg 及二乙胺 0.15 ml，從 1-{2-氯-4-[6-(4-羥苯基)-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]-2-苯基}-3-環丙基脲 127 mg 得到標題化合物 62 mg。

MS 光譜 (ESI)：695 (M+1)，

<sup>1</sup>H-NMR 光譜：(DMSO-d<sub>6</sub>) -0.09 (9H, s), 0.39-0.47 (2H, m),



## 五、發明說明 ( 256 )

0.63-0.70 (2H, m), 0.86 (2H, t, J=8.3 Hz), 0.97 (6H, t, J=7.0 Hz), 2.38-2.60 (7H, m, covered by DMSO peak), 3.61 (2H, t, J=8.3 Hz), 3.83-4.11 (3H, m), 4.82 (1H, br s), 5.60 (2H, s), 6.73 (1H, s), 7.09 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.16 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.20 (1H, dd, J=2.7, 8.5 Hz), 7.45 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.94 (1H, s), 8.18 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.40 (1H, s)。

實施例 158

1-(2-氯-4-{6-[4-((2S)-2-羥基-3-吡咯啉丙氧基)苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧}苯基)-3-環丙基脲

藉由與實施例 153 同樣之方法，從 1-{2-氯-4-[6-[4-(2-羥基-3-吡咯啉丙氧基)苯基]-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]苯基}-3-環丙基脲 30 mg，得到標題化合物 14 mg。

MS 光譜 (ESI)：563 (M+1)，

<sup>1</sup>H-NMR 光譜：(DMSO-d<sub>6</sub>) 0.40-0.47 (2H, m), 0.60-0.70 (2H, m), 1.62-1.74 (4H, m), 2.40-2.70 (7H, m, covered by DMSO peak), 3.88-4.10 (3H, m), 4.92 (1H, br s), 6.94 (1H, s), 7.04 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.15 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.20 (1H, dd, J=2.4, 8.6 Hz), 7.44 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.88 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.94 (1H, s), 8.16 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.28 (1H, s), 12.60 (1H, br s)。

製造例 158-1

1-{2-氯-4-[6-[4-(2S)-2-羥基-3-吡咯啉丙氧基)苯基]-7-

## 五、發明說明 ( 257 )

(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]苯基}-3-環丙基脲

藉由與製造例 153-9 同樣之方法，並使用對-甲苯磺酸 (2S)-(+)-縮水甘油酯 98 mg，碳酸鉀 99 mg 及吡咯啉 0.1 ml，從 1-{2-氯-4-[6-(4-羥苯基)-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]-2-苯基}-3-環丙基脲 81 mg 得到標題化合物 30 mg。

MS 光譜 (ESI) : 693 (M+1)，

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 : (DMSO-d<sub>6</sub>) -0.09 (9H, s), 0.40-0.46 (2H, m), 0.62-0.70 (2H, m), 0.87 (2H, t, J=8.4 Hz), 1.62-1.72 (4H, m), 2.40-2.68 (7H, m, covered by DMSO peak), 3.62 (2H, t, J=8.4 Hz), 3.90-4.10 (3H, m), 4.92 (1H, br s), 5.60 (2H, s), 6.72 (1H, s), 7.10 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.10 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.46 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.95 (1H, s), 8.18 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.41 (1H, s)。

實施例 1591-(2-氯-4-{6-[4-((2R)-2-羥基-3-吡咯啉丙氧基)苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧}苯基)-3-環丙基脲

藉由與實施例 153 同樣之方法，從 1-{2-氯-4-[6-[4-(2-羥基-3-吡咯啉丙氧基)苯基]-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]苯基}-3-環丙基脲 70 mg，得到標題化合物 24 mg。

MS 光譜 (ESI) : 563 (M+1)，

## 五、發明說明 ( 258 )

$^1\text{H}$ -NMR光譜:(DMSO- $d_6$ ) 0.40-0.47 (2H, m), 0.60-0.70 (2H, m), 1.73-1.87 (4H, m), 2.49-2.60 (7H, m, covered by DMSO peak), 3.94-4.19 (3H, m), 4.92 (1H, br s), 6.94 (1H, d,  $J=1.2$  Hz), 7.06 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.15-7.22 (2H, m), 7.43 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.91 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.96 (1H, s), 8.17 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.29 (1H, s), 12.61 (1H, br s)。

製造例 159-1

1-{2-氯-4-[6-[4-((2R)-2-羥基-3-吡咯啉丙氧基)苯基]-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基氧]苯基}-3-環丙基脲

藉由與製造例 153-9 同樣之方法，並使用對-甲苯磺酸 (2R)-(-)-縮水甘油酯 155 mg，碳酸鉀 156 mg 及吡咯啉 0.13 ml，從 1-{2-氯-4-[6-(4-羥苯基)-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基氧]苯基}-3-環丙基脲 128 mg 得到標題化合物 72 mg。

MS光譜(ESI)：693 (M+1)，

$^1\text{H}$ -NMR光譜:(DMSO- $d_6$ ) -0.09 (9H, s), 0.40-0.46 (2H, m), 0.60-0.70 (2H, m), 0.87 (2H, t,  $J=8.4$  Hz), 1.62-1.72 (4H, m), 2.40-2.68 (7H, m, covered by DMSO peak), 3.61 (2H, t,  $J=8.4$  Hz), 3.90-4.10 (3H, m), 4.92 (1H, br s), 5.60 (2H, s), 6.72 (1H, s), 7.09 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.16 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.20 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8$  Hz), 7.45 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.71 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.95 (1H, s), 8.18 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.40 (1H, s)。

## 五、發明說明 ( 259 )

實施例 160

1-(2-氯-4-{6-[4-(2-二乙胺丙氧基)苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧}苯基)-3-環丙基脲

藉由與實施例 153 同樣之方法，從 1-{2-氯-4-[6-[4-(2-二乙胺丙氧基)苯基]-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧}苯基}-3-環丙基脲 17 mg，得到標題化合物 2 mg。

MS 光譜 (ESI) : 549 (M+1)，

製造例 160-1

4-[4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]酚

將製造例 153-5 合成之 4-[6-(4-苄氧苯基)-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]-2-氯苯胺 255 mg 溶於乙醇 10 ml 及四氫呋喃 3 ml 中，加入氧化鉑 100 mg，以及於室溫及常溫下在氫氣蒙氣中攪拌終夜後，經矽藻土過濾及將濾液減壓濃縮。將殘餘物付諸於矽凝膠管柱層析 (己烷-乙酸乙酯)，得到標題化合物 105 mg。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 : (DMSO- $d_6$ ) -0.09 (9H, s), 0.83 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 3.52 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 5.33 (2H, s), 5.54 (2H, s), 6.55 (1H, s), 6.83 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.88 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.94 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8$  Hz), 7.17 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.35 (1H, s), 9.84 (1H, br s)。

製造例 160-2

2-氯-4-[6-[4-(3-二乙胺基丙氧基)苯基]-7-(2-三甲矽烷基

## 五、發明說明 ( 260 )

乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]苯胺

將製造例160-1合成之4-[4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]酚47 mg溶於二甲基甲醯胺0.5 ml中，加入(3-氯丙基)二乙胺鹽酸鹽56 mg(3.1當量)及碳酸鉀94 mg(7當量)，並於80℃攪拌24小時。之後，返回室溫，加入水及用乙酸乙酯-四氫呋喃之5：1混合溶液分液萃取。將有機層用硫酸鈉乾燥，濃縮及付諸於NH矽凝膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)，得到標題化合物49 mg。

MS光譜(ESI)：596 (M+1)，

製造例160-31-{2-氯-4-[6-[4-(3-二乙胺丙氧基)苯基]-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]苯基}-3-環丙基脲

將製造例160-2合成之2-氯-4-[6-[4-(3-二乙胺基丙氧基)苯基]-7-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]苯胺溶於二甲基亞砷0.6 ml中，加入環丙基胺基甲酸苯酯23 mg，並於80℃攪拌1.5小時。然後加入環丙基胺基甲酸苯酯75 mg，並於100℃攪拌5小時後，再加入相同試藥70 mg，攪拌整夜。回到室溫後，加入水及用乙酸乙酯-四氫呋喃之5：1混合溶液分液萃取。將有機層用硫酸鈉乾燥，濃縮及付諸於NH矽凝膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)，得到標題化合物18 mg。

MS光譜(ESI)：679 (M+1)，

## 五、發明說明 ( 261 )

實施例 1611-(4-氯苯基)-3-[4-(6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基硫)噻唑-5-基]脲

在 4-(5-硝基噻唑-2-基硫)-6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶中，加入鐵粉 323 mg，乙醇 12 ml 及水 2.4 ml，於 80°C 攪拌 10 分鐘，回到室溫後，加入碳酸鉀 7.5 ml，經矽藻土過濾，在濾液中加入乙酸乙酯及水，以分液萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥，經綿栓過濾及濃縮乾固，得到 310 mg 之固體。將該固體於回流下溶於四氫呋喃 10 ml，甲苯 10 ml 及乙腈 10 ml，加入異氰酸 4-氯苯酯 0.1 ml，並攪拌 2 小時。返回室溫及濃縮反應系，然後付諸於矽凝膠管柱層析及乾燥，得到標題化合物 33 mg。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜:(DMSO-d<sub>6</sub>) 6.71 (1H, s), 7.12 (2H, m), 7.36-7.52 (5H, m), 7.62 (1H, s), 7.92 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.55 (1H, s), 9.12 (1H, s), 10.24 (1H, s), 12.82 (1H, br s)。

中間體如下述合成。

製造例 161-16-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-硫醇

在 WO 97/02266，PCT/EP96/02728 記載之 6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-醇 2.45 g 中，加入五硫化磷 6.19 g，碳酸氫鈉 6.24 g 及二甘醇甲醚 25 ml，及於 80°C 攪拌 1 小時後，再加入五硫化磷 3 g 及碳酸氫鈉 3 g 並攪拌 1 小時。之後，再加入五硫化磷 3 g 及碳酸氫鈉 3 g 並攪拌 1 小時。回到室溫，加入水及攪拌 10 分鐘，濾取析出之結晶及用水洗及乾燥，

## 五、發明說明 ( 262 )

得到標題化合物 2.5 g。

$^1\text{H-NMR}$  光譜: (DMSO- $d_6$ ) 7.05 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 7.32 (1H, t,  $J=7.9$  Hz), 7.43 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 7.88 (2H, d,  $J=7.9$  Hz), 8.05 (1H, s), 12.68 (1H, br s), 13.36 (1H, br s)。

製造例 161-2

4-(5-硝基噻唑-2-基硫)-6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

在 6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-硫醇中加入 2-溴-5-硝基噻唑 1.06 g 及二甲基甲醯胺 15 ml 並於室溫攪拌 3 小時後，加入吡啶 0.45 ml 及攪拌整夜。加入水，濾取析出之結晶，風乾及減壓乾燥得到標題化合物 1.20 g。

$^1\text{H-NMR}$  光譜: (DMSO- $d_6$ ) 7.26 (1H,  $J=2.4$  Hz), 7.36-7.54 (3H, m), 8.01 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.90 (1H, s), 8.94 (1H, s), 13.11 (1H, br s)。

實施例 162

1-[5-(6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基硫)-3-噻唑-2-基脲]

在 5-(6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基硫)-2-硫苯胺 354 mg 中，加入 2-噻唑基胺基甲酸苯酯 265 mg 及二甲基亞砷 10 ml 並於 80°C 攪拌 2 小時。加入乙酸乙酯及水，分液萃取，濃縮有機層，付諸於矽凝膠管柱層析及乾燥，將得到之固體用乙醚洗淨，得到標題化合物 170 mg。

$^1\text{H-NMR}$  光譜: (DMSO- $d_6$ ) 6.55 (1H, br s), 6.94 (1H, d,  $J=4.2$  Hz), 7.05 (1H, d,  $J=1.9$  Hz), 7.26 (1H, d,  $J=4.2$  Hz), 7.28-7.50 (4H, m), 7.82-7.90 (3H, m), 8.49 (1H, s), 10.42 (1H, br

## 五、發明說明 ( 263 )

s), 12.54 (1H, br s)。

中間體如下述合成。

製造例 162-14-(5-硝基-2-噻吩硫基)-6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

在藉由製造例 161-1 合成之 6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-硫醇中，加入 2-溴-5-硝基噻吩 1.05 g，碳酸鉀 0.95 g 及二甲基甲醯胺 15 ml，並於室溫攪拌終夜後加入水，濾取析出之結晶，風乾及減壓乾燥，得到標題化合物 1.30 g。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜:(DMSO-d<sub>6</sub>) 7.08 (1H, s), 7.40 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.48 (2H, t, J=8.0 Hz), 7.56 (1H, d, J=4.1 Hz), 7.98 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.16 (1H, d, J=4.1 Hz), 8.70 (1H, s), 12.68 (1H, br s)。

製造例 162-25-(6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基硫)-噻吩-2-基胺

在製造例 162-1 合成之 4-(5-硝基-2-硫苯硫基)-6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶中，加入鐵粉 543 mg，氯化銨 1.06g，二甲基甲醯胺 10 ml，乙醇 20 ml 及水 5 ml 並於 90°C 攪拌 2 小時，然後加入 30 ml 四氫呋喃，返回室溫後，經矽藻土過濾，在濾液中加入乙酸乙酯及水並分液萃取。將有機層用無水硫酸鈉乾燥，經綿栓過濾及濃縮乾固，得到 435 mg 之標題化合物。

MS 光譜(ESI): 325(M+1)

<sup>1</sup>H-NMR 光譜:(DMSO-d<sub>6</sub>) 5.98 (1H, d, J=4.2 Hz), 6.24 (2H, s), 6.27 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.00 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.30-7.50



## 五、發明說明 ( 264 )

(3H, m), 7.80 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.46 (1H, s), 12.63 (1H, br s)。

實施例 1634-{4-[3-(4-氯苯基)脲]苯氧基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸乙酯

將 4-(4-胺基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸乙酯 90 mg 於 110°C 溶於甲苯 3 ml 及乙腈 1 ml 中，然後加入異氰酸 4-氯苯酯 16.6 微升並於回流下攪拌 1 小時。放置於室溫，濾取析出之結晶及乾燥，得到標題化合物 110 mg。

$^1\text{H-NMR}$  光譜: (DMSO- $d_6$ ) 1.31 (3H, t,  $J=7.9$  Hz), 4.32 (2H, q,  $J=7.9$  Hz), 7.07-7.54 (9H, m), 8.42 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.76 (1H, s), 13.03 (1H, br s)。

如下述合成中間體。

製造例 163-14-(4-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸乙酯

在 WO 9702266(A1) 記載之 4-氯乙氧羰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 577 mg 中加入 4-硝基酚 390 mg，碳酸鉀 703 mg 及二甲基甲醯胺 8.7 ml 並於 120°C 攪拌 14 小時後，再加入 4-硝基酚 40 mg 並攪拌 1.5 小時。置於室溫後，加入水，用乙酸乙酯-四氫呋喃混合溶液分液萃取，然後將有機層用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥，經綿栓過濾，濃縮乾固，將所得固體用乙醚洗淨，得到標題化合物 520 mg。

$^1\text{H-NMR}$  光譜: (DMSO- $d_6$ ) 1.33 (3H, t,  $J=7.9$  Hz), 4.35 (2H, q,  $J=7.9$  Hz), 7.28 (1H, s), 7.56-7.64 (2H, m), 8.30-8.38 (2H,

## 五、發明說明 ( 265 )

m), 8.46 (1H, s), 13.21 (1H, br s)。

製造例 163-24-(4-胺基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸乙酯

在4-(4-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸乙酯中，加入鐵粉110 mg，氯化銨220 mg，乙醇10 ml及水2 ml，並於80-85℃攪拌2.5小時。回到室溫後加入四氫吡喃20 ml，攪拌5分鐘後，經矽藻土過濾，在濾液中加入乙酸乙酯100 ml及水50 ml，然後分液萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥，經綿栓過濾及濃縮乾固，得到標題化合物90 mg。

<sup>1</sup>H-NMR光譜:(DMSO-d<sub>6</sub>) 1.31 (3H, t, J=7.9 Hz), 4.31 (2H, q, J=7.9 Hz), 5.10 (2H, s), 6.56-6.62 (2H, m), 6.86-9.92 (3H, m), 8.40 (1H, s), 12.98 (1H, br s)。

實施例 1644-{4-[3-(4-氟苯基)脲基]苯氧基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸

在實施例 163 合成之4-{4-[3-(4-氟苯基)脲基]苯氧基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸乙酯75 mg中，加入乙醇7 ml，水7 ml及氫氧化鋰1水合物31mg，並於40-45℃攪拌24小時後，用2N HCl中和，濃縮乾固，得到40 mg之標題化合物。

<sup>1</sup>H-NMR光譜:(DMSO-d<sub>6</sub>) 6.83 (1H, s), 7.06-7.16 (2H, m), 7.19 (2H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.51 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.39 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.76 (1H, s), 12.88 (1H, br s)。

## 五、發明說明 ( 266 )

實施例 1654-{4-[3-(4-氟苯基)脲基]苯氧基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸(3-二乙氨基丙基)鹽胺

在實施例 164 合成之 4-{4-[3-(4-氟苯基)脲基]苯氧基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸 12 mg 中，加入二甲基甲醯胺 1 ml，三乙胺 47  $\mu$ l，二苯基磷鹽胺 18.5  $\mu$ l 及 1-甲基六氫吡啶 8.2  $\mu$ l，然後於室溫攪拌整夜。加入水，用乙酸乙酯-四氫呋喃混合溶液分液萃取，然後付諸於 NH 矽凝膠管柱層析(乙酸乙酯-甲醇)，得到標題化合物 27 mg。

$^1\text{H-NMR}$  光譜:(DMSO- $d_6$ ) 2.18 (3H, s), 2.28-2.48 (4H, m), 3.58-3.70 (4H, m), 6.56 (1H, s), 7.06-7.56 (8H, m), 8.36 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.78 (1H, s), 8.84 (1H, s), 12.67 (1H, br s)。

實施例 1664-{4-[3-(4-氟苯基)脲基]苯氧基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸(3-三乙氨基丙基)鹽胺

在實施例 164 合成之 4-{4-[3-(4-氟苯基)脲基]苯氧基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸 12 mg 中，加入二甲基甲醯胺 0.8 ml，三乙胺 21  $\mu$ l，二苯基磷鹽胺(DPPA) 9.5  $\mu$ l 及 4-(3-氨基丙基)嗎福啉 6.5  $\mu$ l，然後於室溫攪拌 2 日。加入飽和氯化銨，用乙酸乙酯-四氫呋喃混合溶液分液萃取，將有機層用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥，經綿栓過濾及濃縮乾固，得到標題化合物 9 mg。

MS 光譜(ESI): 534(M+1)

$^1\text{H-NMR}$  光譜:(DMSO- $d_6$ ) 1.62-1.74 (2H, m), 2.20-2.42 (6H,

## 五、發明說明 ( 267 )

m), 2.88-2.98 (2H, m), 3.46-3.62 (4H, m), 7.06-7.56 (9H, m), 8.34 (1H, s), 8.84-8.90 (2H, m), 12.68 (1H, br s)。

實施例 167

1-(4-氟苯基)-3-[4-(6-羥甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基]脲

在實施例 163 合成之 4-{4-[3-(4-氟苯基)脲基]苯氧基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸 55 mg 中加入四氫呋喃 9 ml，於攪拌下在室溫加入氫化鋰鋁 25 mg 並攪拌 2 日。其後，加入水，用乙酸乙酯-四氫呋喃混合溶媒分液萃取，將有機層經矽藻土過濾，濃縮乾固，得到標題化合物 35 mg。

MS 光譜 (ESI) : 394 (M+1), 416 (M+23)

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 : (DMSO-d<sub>6</sub>) 4.55 (2H, d, J=6.7 Hz), 5.32 (1H, t, J=6.7 Hz), 6.84 (1H, s), 7.06-7.55 (8H, m), 8.22 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.76 (1H, s), 12.11 (1H, br s)。

實施例 168

1-(4-氟苯基)-3-[4-(6-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基]脲

在 1-(4-氟苯基)-3-[4-(6-羥甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基]脲 18 mg 中，加入氯仿 3 ml 及二氧化錳 50 mg，並於室溫下攪拌整夜。在反應系統中加入四氫呋喃及乙酸乙酯，經矽藻土過濾及濃縮乾固，得到標題化合物 16 mg。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 : (DMSO-d<sub>6</sub>) 6.82 (1H, s), 7.03-7.60 (8H, m), 8.46 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.75 (1H, s), 9.86 (1H, s), 13.08

## 五、發明說明 ( 268 )

(1H, br s)。

實施例 169

1-(4-氟苯基)-3-[4-(6-嗎福啉-4-基甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基]脲

在實施例 168 合成之 1-(4-氟苯基)-3-[4-(6-甲醯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基]脲中，加入四氫呋喃 0.5 ml，嗎福啉 10  $\mu$ l 及三乙醯氧基硼氫化物 26 mg，並於室溫攪拌整夜。將反應系統用四氫呋喃-乙酸乙酯混合溶媒分液萃取，藉由無水硫酸鈉乾燥及濃縮乾固，得到標題化合物 5 mg。

MS 光譜 (ESI)：463 (M+1)。

實施例 170

1-(4-氟苯基)-3-{4-[6-(4-甲基-1-六氫吡啶基)-1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]苯基}脲

在實施例 168 合成之 1-(4-氟苯基)-3-[4-(6-甲醯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基]脲中加入四氫呋喃 0.4 ml，1-甲基六氫吡啶 11  $\mu$ l 及三乙醯氧基硼氫化物 23 mg，並於室溫攪拌整夜。將反應系統用四氫呋喃-乙酸乙酯混合溶媒分液萃取，藉由無水硫酸鈉乾燥及濃縮乾固，得到標題化合物 5 mg。

MS 光譜 (ESI)：476 (M+1)。

實施例 171

1-(4-氟苯基)-3-[4-(6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基]脲

## 五、發明說明 ( 269 )

將4-(6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯胺40 mg於110°C溶於甲苯4.5 ml及乙腈4.5 ml，然後加入異氰酸4-氟苯酯(16.6  $\mu$ l)並攪拌1小時。放置於室溫，濾取析出之結晶及乾燥，得到標題化合物37 mg。

MS光譜(ESI)：440(M+1)，462(M+23)

$^1\text{H-NMR}$ 光譜:(DMSO- $d_6$ ) 7.02 (1H, s), 7.06-7.52 (11H, m), 7.94 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.28 (1H, s), 8.77 (1H, s), 8.79 (1H, s), 12.68 (1H, br s)。

中間體如下述合成。

製造例171-14-(4-硝基苯氧基)-6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

在WO 97/02266，PCT/EP96/02728記載之4-氯-6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶113 mg中，加入4-硝基酚123 mg，碳酸鉀136 mg及二甲基甲醯胺1.5 ml，並於130°C-135°C攪拌15小時後，再加入4-硝基酚60mg及碳酸鉀75 mg並攪拌6小時。回到室溫後，加入水，用乙酸乙酯-四氫呋喃混合溶媒分液萃取及濃縮乾固，將得到之固體用乙醚洗淨，得到標題化合物112 mg。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜:(DMSO- $d_6$ ) 7.13 (1H, s), 7.37 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.47 (2H, t, J=7.7 Hz), 7.56-7.61 (2H, m), 7.74-8.00 (2H, m), 8.30-8.38 (3H, m), 12.82 (1H, br s)。

製造例171-24-(6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯胺

在4-(4-硝基苯氧基)-6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶110

## 五、發明說明 ( 270 )

mg 中，加入鐵粉 110 mg，氯化銨 220 mg，乙醇 10 ml 及水 2 ml，並於 80-85°C 攪拌 2.5 小時。回到室溫後，加入四氫呋喃 20 ml，攪拌 5 分鐘後，經矽藻土過濾，在濾液中加入乙酸乙酯 100 ml 及水 50 ml 以分液萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥，經綿栓過濾及濃縮乾固，得到標題化合物 90 mg。

MS 光譜 (ESI)  $m/z$ : 303 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  光譜: (DMSO- $d_6$ ) 5.04 (2H, br s), 6.57-6.61 (2H, m), 6.84-6.90 (3H, m), 7.34 (1H, t,  $J=7.7$  Hz), 7.45 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 7.87 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 8.26 (1H, s), 12.61 (1H, br s)。

實施例 172

1-(3-氟苯基)-3-[4-(6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基]脲

以與實施例 171 同樣之方法，使 4-(6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯胺 36 mg 與異氰酸 3-氟苯酯 (14  $\mu$ ) 反應，得到 24 mg 之標題化合物。

MS 光譜 (ESI): 440 (M+1), 462 (M+23)

$^1\text{H-NMR}$  光譜: (DMSO- $d_6$ ) 7.02 (1H, s), 7.08-7.54 (11H, m), 7.94 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.28 (1H, s), 8.88 (1H, s), 9.00 (1H, s), 12.68 (1H, br s)。

實施例 173

1-環丙基-3-[4-(6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基]脲

在 4-(6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯胺 40 mg

## 五、發明說明 ( 271 )

中，加入環丙基胺基甲酸苯酯 30 mg 及二甲基亞碲 0.5 ml，並於 80°C 攪拌 4 小時。回到室溫後，加入水及用乙酸乙酯分液萃取及濃縮乾固，將得到之固體用乙醚洗淨，得到標題化合物 6 mg。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜:(DMSO-d<sub>6</sub>) 0.30-0.40 (2H, m), 0.55-0.65 (2H, m), 2.43-2.57 (1H, m, covered by DMSO peak), 6.20 (1H, br s), 6.60 (2H, d, J=8.90 Hz), 6.83 (1H, s), 6.87-6.91 (1H, m), 7.10-7.16 (1H, m), 7.30-7.50 (3H, m), 7.90 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.26 (1H, d, J=0.4 Hz), 8.92 (1H, br s), 12.60 (1H, br s)。

實施例 174

1-[4-(6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基]-3-(噻唑-2-基)脲

在 4-(6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯胺 520 mg 中，加入 2-噻唑基胺基甲酸苯酯 492 mg 並於 80°C 攪拌 4 小時。濾取析出之結晶，用乙酸乙酯及四氫呋喃洗淨，得到標題化合物 275 mg。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜:(DMSO-d<sub>6</sub>) 7.03 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.10 (1H, d, J=3.0 Hz), 7.18-7.50 (7H, m), 7.54 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.74 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.29 (1H, s), 9.10 (1H, s), 12.69 (1H, br s)。

實施例 175

1-(4-氟苯基)-3-[2-氟-4-(6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基]脲

以與實施例 171 同樣之方法，從 2-氟-4-(6-苯基-7H-吡咯



## 五、發明說明 ( 272 )

并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯胺36 mg, 得到26 mg之標題化合物。

<sup>1</sup>H-NMR光譜:(DMSO-d<sub>6</sub>) 7.05-7.18 (4H, m), 7.30-7.50 (6H, m), 7.94 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.21 (1H, t, J=10.4 Hz), 8.32 (1H, s), 8.55 (1H, d, J=1.9 Hz), 9.09 (1H, s), 12.73 (1H, br s)。

中間體如下述合成。

製造例175-14-(3-氯-4-硝基苯氧基)-6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

在WO 97/02266, PCT/EP96/02728記載之4-氯-6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶360 mg中, 加入3-氯-4-硝基酚328 mg, 2,6-二甲基吡啶0.22 ml及N-甲基吡咯啉0.9 ml, 並於130°C攪拌整夜後, 回到室溫及加入水, 濾取析出之固體, 用水及乙醚洗淨, 將收集到之固體乾燥, 得到標題化合物112 mg。

<sup>1</sup>H-NMR光譜:(DMSO-d<sub>6</sub>) 7.14 (1H, s), 7.34-7.44 (2H, m), 7.48 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.73 (1H, dd, J=2.5 Hz, 11.8 Hz), 7.89 (2H, d, J=7.8 Hz), 8.28 (1H, t, J=8.5 Hz), 8.40 (1H, d, J=1.3 Hz), 12.87 (1H, br s)。

製造例175-24-(6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯胺

以與製造例171-2同樣之方法, 從藉由上述中間體之合成法合成之4-(3-氯-4-硝基苯氧基)-6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶125 mg, 得到118 mg之標題化合物。

<sup>1</sup>H-NMR光譜:(DMSO-d<sub>6</sub>) 5.10 (2H, s), 6.78-7.04 (4H, m),

## 五、發明說明 ( 273 )

7.37 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.47 (2H, t, J=7.9 Hz), 7.92 (2H, d, J=7.9 Hz), 8.38 (1H, s), 12.67 (1H, br s)。

實施例 176

1-(3-氟苯基)-3-[2-氟-4-(6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基]脲

以與實施例 171 同樣之方法，從 2-氟-4-(6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯胺 33 mg，得到 27 mg 之標題化合物。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜:(DMSO-d<sub>6</sub>) 6.78 (1H, dt, J=3.3, 9.5 Hz), 7.06-7.52 (8H, m), 7.97 (2H, t, J=8.2 Hz), 8.11 (1H, t, J=9.5 Hz), 8.42 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.62 (1H, s), 9.28 (1H, s), 12.73 (1H, br s)。

實施例 177

1-[2-氟-4-(6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基]-3-(噻唑-2-基)脲

以與實施例 171 同樣之方法，從 2-氟-4-(6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯胺 42 mg，得到 27 mg 之標題化合物。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜:(DMSO-d<sub>6</sub>) 7.06-7.16 (3H, m), 7.12-7.44 (3H, m), 7.47 (2H, t, J=8.1 Hz), 7.96 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.12 (1H, t, J=9.1 Hz), 8.32 (1H, s), 8.96 (1H, br s), 10.78 (1H, br s), 12.73 (1H, br s)。

實施例 178

5-[6-(4-羥基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]吡啶-

## 五、發明說明 ( 274 )

1-羧酸乙醯胺

將5-[6-(4-苄氧基苯基)-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]吡啶-1-羧酸乙醯胺30 mg溶於三氟乙酸1 ml及硫代苯甲醚0.1 ml，並於50-55°C攪拌。其後回到室溫，加入飽和碳酸氫鈉水溶液，調成鹼性後，用乙酸乙酯-四氫呋喃(5:1)混合溶媒分液萃取。將有機層濃縮，在殘餘物中加入四氫呋喃1 ml及2當量氫氧化鈉水溶液1 ml，並於室溫攪拌5分鐘。其後，用1當量鹽酸中和，用乙酸乙酯-四氫呋喃(5:1)混合溶媒分液萃取。將有機層濃縮及將殘餘物付諸於矽凝膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)，得到標題化合物5 mg。

MS光譜(ESI): 468 (M+55); (M+Na+MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR光譜:(DMSO-d<sub>6</sub>) 1.18 (3H, t, J=6.7 Hz), 3.20-3.50 (2H, m, covered by H<sub>2</sub>O peak), 6.67 (1H, d, J=3.5 Hz), 6.78 (1H, s), 6.83̃ (2H, d, J=8.4 Hz), 7.12 (1H, dd, J=2.2, 8.4 Hz), 7.44 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.74 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.89 (1H, d, J=3.3 Hz), 8.16-8.22 (2H, m), 8.25 (1H, d, J=8.4 Hz), 9.80 (1H, br s), 12.45 (1H, br s)。

實施例179

6-(4-苄氧基苯基)-4-(1H-5-吡啶基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

將5-[6-(4-苄氧基苯基)-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]吡啶-1-羧酸乙醯胺22 mg溶於四氫呋喃1.5 ml，加入四丁基銨氯化物之1M四氫呋喃溶液，

## 五、發明說明 ( 275 )

並回流2小時。回到室溫後，加入水，濾取析出之結晶，然後付諸於矽凝膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)，得到標題化合物2 mg。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜:(DMSO- $d_6$ ) 5.17 (2H, s), 6.40-6.43 (1H, m), 6.80 (1H, s), 6.93 (1H, dd,  $J=2.5, 8.8$  Hz), 7.10 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.30-7.50 (8H, m), 7.83 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.20 (1H, s), 11.19 (1H, br s), 12.51 (1H, br s)。

中間體如下述合成。

製造例 179-1

6-(4-苄氧基苯基)-4-(1H-5-吡啶基)-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

在6-(4-苄氧基苯基)-4-氯-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶190 mg中加入二甲基甲醯胺1.9 ml, 5-羥基吡啶108 mg及碳酸鉀112 mg, 然後於135-140°C攪拌4小時。之後回到室溫，加入水以及用乙酸乙酯-四氫呋喃(5:1)混合溶媒分液萃取。將有機層濃縮及付諸於NH矽凝膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)，得到標題化合物90 mg。

MS光譜(ESI): 563 ( $M+1$ )

$^1\text{H-NMR}$ 光譜:(DMSO- $d_6$ ) -0.09 (9H, s), 0.87 (2H, t,  $J=8.4$  Hz), 3.62 (2H, t,  $J=8.4$  Hz), 5.19 (2H, s), 5.59 (2H, s), 6.42-6.46 (1H, m), 6.65 (1H, s), 6.83 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.97 (1H, dd,  $J=2.6, 8.6$  Hz), 7.16 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.32-7.50 (8H, m), 7.70 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.37 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 11.21 (1H, br s)。

## 五、發明說明 ( 276 )

製造例 179-2

5-[6-(4-苄氧基苯基)-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4基氧]呋-1-羧酸乙醯胺

將 6-(4-苄氧基苯基)-4-(1H-5-呋喃氧)-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(81 mg)溶於二甲基甲醯胺(1 ml)中，加入氫氧化鈉(60%分散液)7 mg，及於室溫攪拌 5 分鐘後，加入乙胺基甲酸苯酯 31 mg，再攪拌 2 小時。之後，加入水及用乙酸乙酯分液萃取。將有機層濃縮，付諸於矽凝膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)，得到 62 mg 之標題化合物。

MS 光譜(ESI)：634 (M+1)，688 (M+55)；(M+Na+MeOH)  
<sup>1</sup>H-NMR 光譜：(DMSO-d<sub>6</sub>) -0.09 (9H, s), 0.87 (3H, t, J=8.5 Hz), 1.20 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.10-3.70 (5H, m, covered by H<sub>2</sub>O peak), 5.20 (2H, s), 5.60 (2H, s), 6.67 (1H, s), 6.70 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.12-7.20 (3H, m), 7.30-7.52 (6H, m), 7.72 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.91 (1H, d, J=3.8 Hz), 8.23 (1H, t, J=5.9 Hz), 8.29 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.38 (1H, s)。

實施例 180

N-[4-(2-環丙基-3-甲基咪唑并[4,5-b]吡啶-4-基)氧苯基]-N'-(4-氟苯基)脲

將 N-[4-(2-環丙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-4-基)氧苯基]-N'-(4-氟苯基)脲 25 mg，碘甲烷 13 mg，碳酸鉀 26 mg 及二甲基甲醯胺 5 ml 於 70°C 攪拌 20 分鐘。加入水及用乙酸乙酯萃取，繼而在萃取液中加入矽凝膠及減壓餾去溶媒。

## 五、發明說明 ( 277 )

將該矽凝膠饋入充填有矽凝膠之乾燥管柱中，然後藉管柱層析(乙酸乙酯，繼而乙酸乙酯：甲醇=10：1)精製，得到為白色粉末之目的物3 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.13-1.19 (2H, m), 1.28-1.35 (2H, m), 2.03-2.11 (1H, m), 3.95 (3H, s), 6.43 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.95-7.04 (4H, m), 7.26-7.35 (4H, m), 8.19 (1H, d,  $J=5.6$  Hz)。

實施例181N-[4-(2-丁胺吡啶-4-基)氧苯基]-N'-(4-氯苯基)脲

將4-(4-胺基苯氧基)-2-丁胺吡啶54 mg，異氰酸對-氯苯酯34.5 mg及四氫呋喃5 ml在室溫下攪拌2.5小時。在反應溶液中加入NH型矽凝膠，減壓餾去溶媒，以及使反應生成物吸著於矽凝膠上。將該矽凝膠饋入充填有NH型矽凝膠之乾燥管柱中，然後進行管柱精製(己烷：乙酸乙酯=1：1，繼而乙酸乙酯)。減壓餾去溶媒，殘餘物藉由乙酸乙酯-己烷固體化，得到為淡黃色粉末之目的物15 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.87 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.30 (2H, tq,  $J=7.2$  Hz, 7.2 Hz), 1.44 (2H, tt,  $J=7.2$  Hz, 7.2 Hz), 3.16 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 5.80 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 6.09 (1H, ddd,  $J=5.0$  Hz, 2.0 Hz, 2.0 Hz), 6.45 (1H, dd,  $J=5.0$  Hz, 5.0 Hz), 7.03-7.18 (4H, m), 7.43-7.55 (4H, m), 7.83 (1H, dd,  $J=5.0$  Hz, 2.0 Hz), 8.70 (1H, s), 8.74 (1H, s)。

藉由下述方法得到中間體。

製造例181-1

## 五、發明說明 ( 278 )

4-(4-氨基苯氧基)-2-丁胺吡啶

將4-(4-硝基苯氧基)-2-丁胺吡啶80 mg溶於四氫呋喃8 ml，於室溫及攪拌下加入氫化鋰鋁67 mg，並於70°C攪拌10分鐘。加入水及用乙酸乙酯萃取，繼而將矽凝膠加至萃取液中及減壓餾去溶媒。將該矽凝膠饋入充填有NH型矽凝膠之乾燥管柱中，然後藉由管柱層析精製(乙酸乙酯)，得到為褐色油狀物之目的物54 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.93 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.40 (2H, tq,  $J=7.2$  Hz, 7.2 Hz), 1.56 (2H, tt,  $J=7.2$  Hz, 7.2 Hz), 3.14 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 5.82 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 6.14 (1H, dd,  $J=6.0$  Hz, 2.0 Hz), 6.66-6.74 (2H, m), 6.86-6.94 (2H, m), 7.87 (1H, d,  $J=6.0$  Hz)。

實施例182N-(4-氟苯基)-N'-{4-[(7-酮基-5,6,7,8-四氫[1,8]萘啶-4-基)氧]苯基}脲

將4-[(7-酮基-5,6,7,8-四氫[1,8]萘啶-4-基)氧]苯胺43 mg，異氰酸對-氟苯酯28 mg，四氫呋喃5 ml及二甲基甲醯胺2 ml於室溫下攪拌30分鐘。在室溫下滴入水直至結晶析出為止，濾取結晶，得到為白色結晶之目的物48 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.50 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 6.24 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 7.03-7.35 (4H, m), 7.40-7.55 (4H, m), 7.94 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.70 (1H, s), 8.74 (1H, s), 10.48 (1H, s)。

如下述得到中間體。

## 五、發明說明 ( 279 )

製造例 182-14-氯-3-碘-2-吡啶胺

將為公知化合物之N-(4-氯-2-吡啶基)胺基甲酸第三丁酯 10 g, N,N,N',N'-四甲基乙二胺 16.6 ml及四氫呋喃 200 ml之溶液冷卻至 -75°C, 於攪拌下經 30分鐘滴入正-丁基鋰(2.6 M己烷溶液) 42 ml。於 75°C 攪拌 1小時後, 將碘 28 g溶於四氫呋喃 28 ml之溶液經 30分鐘滴入。滴入終了後再於 75°C 攪拌 30分鐘, 其後回到室溫, 加入硫酸氫鈉水溶液及用乙酸乙酯萃取。在萃取液中加入NH型矽凝膠, 減壓餾去溶媒及使反應生成物吸著於矽凝膠。將該矽凝膠饋入充填有NH型矽凝膠之乾燥管柱中, 然後進行管柱層析精製(己烷: 乙酸乙酯=3: 1)。減壓餾去溶媒, 在殘餘物中加入 48% HBr水溶液並於 100°C 攪拌 5分鐘。在反應溶液中加入冰水及 5N 氫氧化鈉水溶液並濾取析出之固體。得到 7.4 g 淡黃色固體。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.50 (2H, bs), 6.72 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J=5.6$  Hz)。

製造例 182-23-碘-4-(4-硝基苯氧基)-2-吡啶胺

將 4-氯-3-碘-2-吡啶胺 1.0 g, 對-硝基酚 1.1g, 二異丙基乙胺 1.0 ml及N-甲基-2-吡咯啶酮 2 ml於 170°C 攪拌 17小時。使反應溶液回到室溫, 加入水及用乙酸乙酯萃取。在萃取液中加入NH型矽凝膠, 減壓餾去溶媒, 以使反應生成物吸著於矽凝膠。該矽凝膠饋入充填有NH型矽凝膠之乾燥管柱中, 然後進行管柱精製(己烷: 乙酸乙酯=3: 1)。減壓餾去



## 五、發明說明 ( 280 )

溶媒，在殘餘物中加入乙酸乙酯及己烷使之固體化。得到淡黃色結晶 540 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.22 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.37 (2H, br s), 7.19 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.26 (2H, d,  $J=9.2$  Hz)。

製造例 182-3

(E)-3-[2-胺基-4-(4-硝基苯氧基)-3-吡啶基]-2-丙烯酸乙酯

將 3-碘-4-(4-硝基苯氧基)-2-吡啶胺 500 mg，丙烯酸乙酯 0.3 ml，乙酸鈣(II) 30 mg，三丁基胺 0.66 ml 及二甲基甲醛 5 ml 於  $130^\circ\text{C}$  攪拌 20 分鐘。使反應溶液回到室溫，加入水及用乙酸乙酯萃取。在萃取液中加入 NH 型矽凝膠及減壓餾去溶媒，並使反應生成物吸著於矽凝膠上。將該矽凝膠饋入充填有 NH 型矽凝膠之乾燥管柱中，然後進行管柱精製(己烷：乙酸乙酯=3：1)。減壓餾去溶媒，得到為黃色油狀物之目的物 330 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.31 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.25 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 5.01 (2H, s), 6.18 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 6.57 (1H, d,  $J=16$  Hz), 7.12-7.19 (2H, m), 7.73 (1H, d,  $J=16$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.24-8.32 (2H, m)。

製造例 182-4

4-[(7-酮基-5,6,7,8-四氫[1,8]萘啶-4-基)氧]苯胺

將 (E)-3-[2-胺基-4-(4-硝基苯氧基)-3-吡啶基]-2-丙烯酸乙酯 330 mg，鈣/碳(10%，含水) 100 mg，甲醇 5 ml 及四

## 五、發明說明 ( 281 )

氫呋喃 5 ml 在 1 氣壓之氫氣流下攪拌一夜。濾去鈀/碳，將濾液減壓蒸餾後，將殘餘物用矽凝膠管柱層析(乙酸乙酯，繼而乙酸乙酯：甲醇=5:1)精製，得到為白色固體之目的物 43 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.49 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 5.09 (2H, s), 6.15 (1H, dd,  $J=6.0$  Hz, 2.0 Hz), 6.58 (2H, dd,  $J=8.4$  Hz, 2.0 Hz), 6.79 (2H, dd,  $J=8.4$  Hz, 2.0 Hz), 7.89 (1H, dd,  $J=6.0$  Hz, 2.0 Hz), 10.38 (1H, s)。

實施例 183

N-(4-氟苯基)-N'-{4-[(7-酮基-7,8-二氫[1,8]萘啶-4-基)氧]苯基}脲

將 N-(4-氟苯基)-N'-{4-[(7-酮基-7,8-二氫[1,8]萘啶-4-基)氧]苯基}胺 30 mg，異氰酸對-氟苯酯 0.016 ml 及二甲基甲醯胺 6 ml 於  $70^\circ\text{C}$  攪拌，直至原料消失。使反應溶液回到室溫後，滴入水及濾取析出之固體。得到淡褐色固體 22 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.35 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.54 (1H, d,  $J=10$  Hz), 7.05-7.20 (4H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 8.14 (1H, d,  $J=10$  Hz), 8.29 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.70 (1H, s), 8.78 (1H, s), 12.13 (1H, s)。

中間體如下述得到。

製造例 183-1

4-(4-硝基苯氧基)-7-酮基-7,8-二氫[1,8]萘啶

將 (E)-3-[2-胺基-4-(4-硝基苯氧基)-3-吡啶基]-2-丙烯酸乙酯 350 mg，2'-乙醯基萘酮 50 mg 及甲醇 80 ml 在攪拌下

## 五、發明說明 ( 282 )

用光照射4小時，以及濾取析出之固體。得到淡黃色固體 156 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.57 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 6.70 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.46 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 8.33 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.42 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 12.31 (1H, s)。

製造例 183-24-[(7-酮基-7,8-二氫[1,8]萘啶-4-基)氧]苯胺

將 4-(4-硝基苯氧基)-7-酮基-7,8-二氫[1,8]萘啶 156 mg，鐵粉 300 mg，氯化銨 600 mg，二甲基甲醯胺 2 ml，乙醇 1 ml 及水 1 ml 在  $100^\circ\text{C}$  攪拌 20 分鐘。經矽藻土過濾及用水及乙酸乙酯萃取。將有機層用氯化銨水溶液洗淨 4 次後，用硫酸鎂乾燥。濾去乾燥劑及減壓餾去溶媒，得到為淡黃色固體之目的物 30 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.19 (2H, br s), 6.29 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 6.30 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 6.87 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.12 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 8.25 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 12.10 (1H, s)。

實施例 184(E)-3-[2-[(環丙烷基)胺基]-4-(4-{[(4-氟苯胺基)羰基]胺基}苯氧基)-3-吡啶基]-2-丙烯酸乙酯

將 (E)-3-[2-胺基-4-(4-{[(4-氟苯胺基)羰基]胺基}苯氧基)-3-吡啶基]-2-丙烯酸乙酯 200 mg，環丙烷羰基氯 58 mg，三乙胺 0.1 ml，四氫呋喃 4 ml 及二甲基甲醯胺 1 ml 在室

## 五、發明說明 ( 283 )

溫下攪拌20分鐘。滴入少量水及濾取析出之固體。得到微黃色固體130 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.74 (4H, m), 1.21 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.88-1.95 (1H, m), 4.14 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 6.53 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.90 (1H, d,  $J=16$  Hz), 7.07-7.19 (4H, m), 7.40-7.48 (3H, m), 7.55 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.21 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.72 (1H, s), 8.81 (1H, s), 10.61 (1H, s)。

如下述得到中間體。

製造例 184-1(E)-3-[2-胺基-4-(4-胺基苯氧基)-3-吡啶基]-2-丙烯酸乙酯

將(E)-3-[2-胺基-4-(4-硝基苯氧基)-3-吡啶基]-2-丙烯酸乙酯350 mg, 鐵粉700 mg, 氯化銨1.4 g, 二甲基甲醯胺7 ml, 乙醇2 ml及水2 ml在100°C攪拌20分鐘。經矽藻土過濾, 加入水及乙酸乙酯以萃取。將有機層用氯化銨水溶液洗淨5次後, 用硫酸鎂乾燥。濾去乾燥劑及減壓餾去溶媒, 得到為淡黃色固體之目的物230 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.33 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.68 (2H, br s), 4.26 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 4.87 (2H, bs), 6.02 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 6.68 (1H, d,  $J=16$  Hz), 6.70 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.87 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 7.85 (1H, d,  $J=16$  Hz)。

製造例 184-2(E)-3-[2-胺基]-4-(4-{[(4-氟苯胺基)羰基]胺基}苯氧基)-

## 五、發明說明 ( 284 )

3-吡啶基]-2-丙烯酸乙酯

將(E)-3-[2-胺基-4-(4-胺基苯氧基)-3-吡啶基]-2-丙烯酸乙酯230 mg, 異氰酸對-氟苯酯0.11 ml及四氫呋喃6 ml在室溫攪拌30分鐘。在反應溶液中加入NH型矽凝膠及減壓餾去溶媒, 以使反應生成物吸著於矽凝膠上。將該矽凝膠鑽入充填有NH型矽凝膠之乾燥管柱中, 以進行管柱精製(乙酸乙酯)。減壓餾去溶媒, 得到白色固體200 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.22 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.14 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 5.83 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.41 (2H, br s), 6.62 (1H, d,  $J=16$  Hz), 7.04-7.14 (4H, m), 7.40-7.53 (4H, m), 7.72 (1H, d,  $J=16$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.69 (1H, s), 8.75 (1H, s)。

實施例185N-(4-氟苯基)-N'-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧)苯基]脲

將4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧)苯胺90 mg於室溫下溶於乙酸乙酯, 然後滴入異氰酸對-氟苯酯0.05 ml。濾取析出之白色結晶, 得到目的物65 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.21 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 6.38 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.08-7.18 (4H, m), 7.34 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.43-7.56 (4H, m), 8.06 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.72 (1H, s), 8.76 (1H, s), 11.72 (1H, s)。

如下述得到中間體。

製造例185-1

## 五、發明說明 ( 285 )

4-(4-硝基苯氧基)-3-[2-(1,1,1-三甲矽烷基)-1-乙炔基]-2-吡啶胺

將4-(4-硝基苯氧基)-3-碘-2-吡啶胺1.5 g, (三甲矽烷基)乙炔1.5 ml, 肆(三苯膦)鉀(0)480 mg, 碘化銅(I)80 mg, 二甲基甲醯胺3 ml及三乙胺3 ml於100°C攪拌35分鐘。回到室溫後, 加入水及用乙酸乙酯萃取。在萃取液中加入NH型矽凝膠及減壓餾去溶媒, 以使反應生成物吸著於矽凝膠上。將該矽凝膠饋入充填有NH型矽凝膠之乾燥管柱中, 以進行管柱精製(己烷: 乙酸乙酯=4: 1)。減壓餾去有機溶媒, 在殘餘物中加入乙酸乙酯及己烷以使之固化, 得到為微褐色粉末之目的物560 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.30 (9H, s), 6.60 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.67 (2H, br s), 7.47 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.24 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.52 (2H, d,  $J=8.0$  Hz)。

製造例185-24-(4-硝基苯氧基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

將4-(4-硝基苯氧基)-3-[2-(1,1,1-三甲矽烷基)-1-乙烯基]-2-吡啶胺560 mg, 碘化銅(I)680 mg及二甲基甲醯胺5 ml於環流下攪拌25分鐘。濾去不溶物後, 在反應液中加入NH型矽凝膠及減壓餾去溶媒, 以使反應生成物吸著於矽凝膠上。將該矽凝膠饋入充填有NH型矽凝膠之乾燥管柱中, 以進行管柱精製(己烷: 乙酸乙酯=2: 1, 繼而1: 1)。減壓餾去有機溶媒, 得到淡黃色固體84 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.14 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 6.78

## 五、發明說明 ( 286 )

(1H, d, J=5.2 Hz), 7.28 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.43 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.21 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.27 (2H, d, J=9.2 Hz), 11.92 (1H, br s)。

製造例 185-34-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氧)苯胺

將4-(4-硝基苯氧基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶84 mg, 鐵粉160 mg, 氯化銨320 ml, 二甲基甲醯胺4 ml, 乙醇2 ml及水2 ml在100°C攪拌15分鐘。經矽藻土過濾, 加入乙酸乙酯以萃取。將有機層用氯化銨水溶液洗淨5次後, 用硫酸鎂乾燥。濾去乾燥劑及減壓餾去溶媒, 得到為褐色油狀物之目的物230 mg。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 6.41 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.42 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.74 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.00 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.20 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.11 (1H, d, J=5.6 Hz), 10.00 (1H, br s)。

實施例 186N1-環丙羰基-N1-[3-(1-乙炔基)-4-(4-{[(4-氟苯胺基)羰基]胺基}苯氧基)-2-吡啶基]-1-環丙烷羧醯胺

在N-(4-{[2-胺基-3-(1-乙炔基)-4-吡啶基]氧}苯基)-N'-(4-氟苯基)脲100 mg, 三乙胺0.12 ml及四氫呋喃5 ml之溶液中, 於室溫攪拌下加入環丙烷羰基氯化物57 mg, 並攪拌1.5小時。在反應溶液中加入NH型矽凝膠及減壓餾去溶媒, 以使反應生成物吸著於矽凝膠上。將該矽凝膠饋入充填有NH型矽凝膠之乾燥管柱中, 以進行管柱精製(乙酸乙酯)。

## 五、發明說明 ( 287 )

減壓餾去有機溶媒，在殘餘物中加入甲醇及水使之固體化，而得到為白色粉末之目的物15 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.97-1.03 (8H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 4.75 (1H, s), 6.74 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.08-7.20 (4H, m), 7.42-7.49 (2H, m), 7.56 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.35 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.72 (1H, s), 8.81 (1H, s)。

如下述得到中間體。

製造例186-13-(1-乙炔基)-4-(4-硝基苯氧基)-2-吡啶胺

將4-(4-硝基苯氧基)-3-[2-(1,1,1-三甲矽烷基)-1-乙烯基]-2-吡啶胺560 mg，四丁基銨氯化物(溶於四氫呋喃之1.0M溶液)1 ml及四氫呋喃2 ml於室溫攪拌10分鐘。加入氯化銨水溶液及乙酸乙酯以進行萃取，並將萃取液通過塗敷矽凝膠之玻璃濾器。將矽凝膠用乙酸乙酯充分洗淨，減壓餾去乙酸乙酯，得到為褐色粉末之目的物400 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.52 (1H, s), 6.23 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.46 (2H, br s), 7.24 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.94 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.27 (2H, d,  $J=7.2$  Hz)。

製造例186-24-(4-胺基苯氧基)-3-(1-乙炔基)-2-吡啶胺

將3-(1-乙炔基)-4-(4-硝基苯氧基)-2-吡啶胺400 mg，鐵粉800 mg，氯化銨1.6 g，二甲基甲醯胺3 ml，乙醇1 ml及水1 ml在100°C攪拌30分鐘。經矽藻土過濾，加入水及乙酸乙酯以萃取。將有機層用氯化銨水溶液洗淨5次後，用硫酸



## 五、發明說明 ( 288 )

鎂乾燥。濾去乾燥劑及減壓餾去溶媒，得到為褐色固體之目的物 260 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.63 (1H, s), 3.64 (2H, br s), 5.12 (2H, br s), 5.95 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.69 (2H, dd,  $J=6.4$  Hz, 2.0 Hz), 6.91 (2H, dd,  $J=6.4$  Hz, 2.0 Hz), 7.81 (1H, d,  $J=5.6$  Hz)。

製造例 186-3

N-(4-{[2-胺基-3-(1-乙炔基)-4-吡啶基]氧}苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

將 4-(4-胺基苯氧基)-3-(1-乙炔基)-2-吡啶胺 260 mg，異氰酸對-氟苯酯 0.13 ml 及四氫呋喃 5 ml 在室溫下攪拌 20 小時。在反應溶液中加入水及蒸餾除去四氫呋喃，繼而加入少量乙酸乙酯及濾取析出之固體。得到淡褐色固體 200 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.53 (1H, s), 5.80 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.22 (2H, br s), 7.00-7.15 (4H, m), 7.40-7.53 (4H, m), 7.76 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.69 (1H, s), 8.73 (1H, s)。

實施例 187

N1-環丙基-5-[(2-{[4-(4-羥基六氫吡啶基)丁醯基]胺基}-4-吡啶基)氧]-1H-1-吡啶羧醯胺

在 5-[(2-{[4-(4-羥基六氫吡啶)丁醯基]胺基}-4-吡啶基)氧]吡啶 260 mg，氫化鈉 (60%，分散於油中) 53 mg 及二甲基甲醯胺 5 ml 之溶液中，於室溫及攪拌下，加入 N-環丙基胺基甲酸苯酯 120 mg。攪拌 10 分鐘後，加入水及用乙酸乙

## 五、發明說明 ( 289 )

酯萃取。在乙酸乙酯層中加入NH型矽凝膠及減壓餾去溶媒，以使反應生成物吸著於矽凝膠上。將該矽凝膠饋入充填有NH型矽凝膠之乾燥管柱中，以及藉管柱層析精製(氯仿：甲醇=30：1)。減壓餾去溶媒，將殘餘物溶於乙酸乙酯中，以及用1N氫氧化鈉水溶液洗淨2次。用硫酸鈉乾燥後，減壓餾去溶媒，得到為白色粉末之目的物20 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.57-0.64 (2H, m), 0.68-0.75 (2H, m), 1.24-1.34 (2H, m), 1.55-1.67 (4H, m), 1.83-1.94 (2H, m), 2.17 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.28 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.55-2.66 (2H, m), 2.73-2.80 (1H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 4.47 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 6.62 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz, 2.4 Hz), 6.64 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.04 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.4 Hz), 7.36 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.12 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.25-8.30 (2H, m), 10.40 (1H, s)。

實施例188

N1-(2-氟乙基)-5-[(2-{[4-(4-羥基六氫吡啶基)丁鹽基]胺基}-4-吡啶基)氧]-1H-1-吡啶羧酸鹽胺

使用N-(2-氟乙基)胺基甲酸苯酯，以與實施例188同樣之方式得到目的物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.24-1.35 (2H, m), 1.57-1.67 (4H, m), 1.88 (2H, t,  $J=10.4$  Hz), 2.17 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.28 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.56-2.55 (2H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.55 (1H, q,  $J=4.8$  Hz), 3.61 (1H, q,  $J=4.8$  Hz), 4.48 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 4.52 (1H, t,  $J=4.8$  Hz), 4.64 (1H, t,  $J=4.8$  Hz),

## 五、發明說明 ( 290 )

6.62 (1H, dd, J=5.6 Hz, 2.4 Hz), 6.70 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.05 (1H, dd, J=8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.38 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.62 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.95 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.12 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.28 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.44-8.49 (1H, m), 10.41 (1H, s)。

實施例 189

N1-苯基-5-[(2-{[4-(4-羥基六氫吡啶基)丁醯基]胺基}-4-吡啶基)氧]-1H-1-吡啶羧醯胺

使用異氰酸苯酯，以與實施例 187 同樣之方式得到目的物。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.24-1.35 (2H, m), 1.57-1.67 (4H, m), 1.84-1.96 (2H, m), 2.18 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.29 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.56-2.66 (2H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 4.48 (1H, d, J=4.4 Hz), 6.65 (1H, dd, J=5.6 Hz, 2.4 Hz), 6.77 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.09 (1H, dd, J=8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.10-7.16 (1H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 7.43 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.62-7.67 (3H, m), 8.10-8.15 (2H, m), 8.27 (1H, d, J=8.8 Hz), 10.10 (1H, s), 10.42 (1H, s)。

實施例 190

N1-環丙基-5-[(2-{[2-(4-羥基六氫吡啶基)乙醯基]胺基}-4-吡啶基)氧]-1H-1-吡啶羧醯胺

使用 5-[(2-{[2-(4-羥基六氫吡啶基)乙醯基]胺基}-4-吡啶基)氧]吡啶，以與實施例 188 同樣之方式得到目的物。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.58-0.63 (2H, m), 0.69-0.75 (2H, m), 1.35-1.45 (2H, m), 1.66-1.74 (2H, m), 2.17-2.25

## 五、發明說明 ( 291 )

(2H, m), 2.64-2.72 (2H, m), 2.72-2.80 (1H, m), 3.04 (2H, s), 3.38-3.49 (1H, m), 4.57 (1H, d, J=4.4 Hz), 6.65 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.68 (1H, dd, J=5.6 Hz, 2.4 Hz), 7.05 (1H, dd, J=8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.38 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.59 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.87 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.15 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.27-8.82 (2H, m), 9.85 (1H, s)。

如下述得到中間體。

製造例 190-1

5-[(2-{[2-(4-羥基六氫吡啶基)乙醯基]胺基}-4-吡啶基)氧]吡啶

在 N1-環丙基-5-[(2-胺基-4-吡啶基)氧]-1H-1-吡啶羧酸乙酯 2.0 g，三乙胺 2.3 ml 及四氫呋喃 20 ml 之溶液中，於室溫及攪拌下加入溴乙醯氯 2.14 g。攪拌 30 分鐘後加入水，用乙酸乙酯萃取。令萃取液通過塗敷矽凝膠之玻璃濾器。將矽凝膠用乙酸乙酯充分洗淨，將乙酸乙酯層合併及減壓餾去，得到綠褐色油狀物 900 mg。將得到之油狀物 900 mg 與 4-羥基六氫吡啶 640 mg，碳酸鉀 1.2 g 及二甲基甲醯胺 20 ml 於 70°C 攪拌 35 分鐘。加入水及用乙酸乙酯萃取。將萃取液用水洗淨 3 次，用食鹽水洗淨 1 次，然後通過塗敷矽凝膠之玻璃濾器。將矽凝膠用乙酸乙酯充分溶離，減壓餾去溶媒，得到為淡黃色粉末之目的物 530 mg。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.35-1.47 (2H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 2.21 (2H, t, J=10.00 Hz), 2.64-2.74 (2H, m), 3.03 (2H, s), 3.40-3.50 (1H, m), 4.57 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.42 (1H,

## 五、發明說明 ( 292 )

s), 6.63 (1H, dd, J=5.6 Hz, 2.4 Hz), 6.86 (1H, dd, J=8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.30 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.45 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.59 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.12 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.81 (1H, s), 11.25 (1H, s)。

實施例 191

N1-(2-氟乙基)-5-[(2-{[2-(4-羥基六氫吡啶基)乙醯基]胺基}-4-吡啶基)氧]-1H-1-吡啶羧醯胺

使用 5-[(2-{[2-(4-羥基六氫吡啶基)乙醯基]胺基}-4-吡啶基)氧]吡啶及 N-(2-氟乙基)胺基甲酸酯，以與實施例 187 同樣之方式得到目的物。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.35-1.45 (2H, m), 1.66-1.74 (2H, m), 2.21 (2H, t, J=10.0 Hz), 2.65-2.72 (2H, m), 3.04 (2H, s), 3.38-3.50 (1H, m), 3.55 (1H, q, J=4.8 Hz), 3.62 (1H, q, J=4.8 Hz), 4.52 (1H, t, J=4.8 Hz), 4.56 (1H, d, J=4.4 Hz), 4.64 (1H, t, J=4.8 Hz), 6.67 (1H, dd, J=5.6 Hz, 2.4 Hz), 6.70 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.06 (1H, dd, J=8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.40 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.60 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.95 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.15 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.30 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.47 (1H, t, J=4.8 Hz), 9.85 (1H, s)。

實施例 192

N1-環丙基-5-[(2-{[3-(4-羥基六氫吡啶基)丙醯基]胺基}-4-吡啶基)氧]-1H-1-吡啶羧醯胺

使用 5-[(2-{[3-(4-羥基六氫吡啶基)丙醯基]胺基}-4-吡啶基)氧]吡啶，以與實施例 187 同樣之方式得到目的物。

## 五、發明說明 ( 293 )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.58-0.64 (2H, m), 0.70-0.76 (2H, m), 1.29-1.91 (2H, m), 1.62-1.72 (2H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.38-2.58 (4H, m), 2.63-2.73 (2H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 3.35-3.46 (1H, m), 4.51 (1H, s), 6.61-6.66 (2H, m), 7.04 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.4 Hz), 7.36 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.25-8.30 (2H, m), 10.77 (1H, s)。

如下述得到中間體。

製造例192-1

5-[(2-{[3-(4-羥基六氫吡啶基)丙醯基]胺基}-4-吡啶基)氧]吡啶

在N1-環丙基-5-[(2-胺基-4-吡啶基)氧]-1H-1-吡啶羧醯胺2.0 g，三乙胺2.3 ml及四氫呋喃80 ml之溶液中，於冰冷攪拌下加入3-溴環丙醯基氯1.4 ml。攪拌10分鐘後於室溫攪拌10分鐘，加入水並用乙酸乙酯萃取。使萃取液通過塗敷矽凝膠之玻璃濾器。將矽凝膠用乙酸乙酯充分洗淨，將乙酸乙酯層合併及減壓蒸餾，得到微黃色油狀物1.7 g。將得到之油狀物900 mg與4-羥基六氫吡啶470 mg，碳酸鉀880 mg及二甲基甲醯胺10 ml一起於70°C攪拌30分鐘。加入水及用乙酸乙酯萃取。在乙酸乙酯層中加入NH型矽凝膠及減壓蒸餾去溶媒，以使反應生成物吸著於矽凝膠上。將該矽凝膠鑽入充填有NH型矽凝膠之乾燥管柱中，以及藉管柱層析精製(氣仿：甲醇=100：3)。減壓蒸餾去溶媒，得到為白色粉末之目的物170 mg。

## 五、發明說明 ( 294 )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.29-1.42 (2H, m), 1.62-1.72 (2H, m), 2.00 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.37-2.55 (4H, m), 2.62-2.72 (2H, m), 3.35-3.46 (1H, m), 4.52 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 6.42 (1H, s), 6.59 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz, 2.4 Hz), 6.85 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.4 Hz), 7.29 (1H, s), 7.41 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.44 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 10.74 (1H, s), 11.22 (1H, s)。

實施例 193

N1-(2-氟乙基)-5-({2-[(4-六氫吡啶基羰基)胺基]-4-吡啶基}氧)-1H-1-吡啶羧醯胺

將 N1-(2-氟乙基)-5-[(2-{[(1-第三丁氧羰基-4-六氫吡啶基)羰基]胺基}-4-吡啶基)氧]-1H-1-吡啶羧醯胺 160 mg 溶解於三氟乙酸 10 ml 以及於室溫攪拌 10 分鐘。加入乙酸乙酯及碳酸氫鈉水溶液，調成鹼性及分液。將乙酸乙酯層用食鹽水洗淨 1 次及用硫酸鎂乾燥。減壓餾去溶媒，得到無色粉末 86 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.60-1.73 (2H, m), 1.83-1.91 (2H, m), 2.65-2.73 (1H, m), 2.77-2.87 (2H, m), 3.22-3.32 (2H, m), 3.55 (1H, q,  $J=5.2$  Hz), 3.62 (1H, q,  $J=5.2$  Hz), 4.52 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 4.64 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 6.67 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz, 2.4 Hz), 6.70 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.05 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.4 Hz), 7.38 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.96 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.29 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.49 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 10.59 (1H, s)。

## 五、發明說明 ( 295 )

如下述得到中間體。

製造例 193-1

N1-(2-氟乙基)-5-[(2-{[(1-第三丁氧羰基-4-六氫吡啶基)羰基]胺基}-4-吡啶基)氧]-1H-1-吡啶羧醯胺

將 N1-(2-氟乙基)-5-[(2-胺基-4-吡啶基)氧]-1H-1-吡啶羧醯胺 500 mg, 1-第三丁氧羰基六氫吡啶-4-羧酸 440 mg, 苯并三唑-1-基氧參(二甲胺基)磷六氟磷酸鹽(Bop試劑) 840 mg, 三乙胺 0.44 ml 及二甲基甲醯胺 10 ml 於室溫攪拌 17 小時。加入水及用乙酸乙酯萃取, 在萃取液中加入 NH 型矽凝膠及減壓餾去溶媒, 以使反應生成物吸著於矽凝膠上。將該矽凝膠饋入充填有 NH 型矽凝膠之乾燥管柱中, 以及進行管柱精製(己烷: 乙酸乙酯=1: 1)。減壓餾去溶媒, 得到為白色粉末之目的物 160 mg。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.28-1.40 (2H, m), 1.36 (9H, s), 1.64-1.72 (2H, m), 2.54-2.80 (3H, m), 3.55 (1H, q,  $J=5.2$  Hz), 3.61 (1H, q,  $J=5.2$  Hz), 3.86-3.96 (2H, m), 4.52 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 4.64 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 6.66 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz, 2.4 Hz), 6.70 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.05 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.4 Hz), 7.38 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.95 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.14 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.28 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.48 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 10.49 (1H, s)。

實施例 194

N1-(2-氟乙基)-5-[(2-{[(1-甲基-4-六氫吡啶基)羰基]胺基}-4-吡啶基)氧]-1H-1-吡啶羧醯胺



## 五、發明說明 ( 296 )

將N1-環丙基-5-({2-[(4-六氫吡啶基)胺基]-4-吡啶基}氧)-1H-1-吡啶羧醯胺70 mg, 甲醛(37%水溶液)0.1 ml, 乙酸20 mg及四氫呋喃5 ml於室溫攪拌5分鐘, 接下來加入三乙醯氧硼氫化鈉70 mg並攪拌10分鐘。加入碳酸氫鈉水溶液及用乙酸乙酯萃取。將萃取液通過塗敷NH型矽凝膠之玻璃濾器。將矽凝膠用乙酸乙酯充分洗淨, 合併乙酸乙酯層及減壓蒸餾, 得到無色粉末40 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.45-1.56 (2H, m), 1.59-1.68 (2H, m), 1.73-1.83 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.30-2.40 (1H, m), 2.69-2.77 (2H, m), 3.56 (1H, q,  $J=5.2$  Hz), 3.62 (1H, q,  $J=5.2$  Hz), 4.52 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 4.64 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 6.65 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz, 2.4 Hz), 6.70 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.05 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.4 Hz), 7.38 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.60 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.95 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.29 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.48 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 10.41 (1H, s)。

實施例 195

N1-環丙基-5-({2-[(4-六氫吡啶基)胺基]-4-吡啶基}氧)-1H-1-吡啶羧醯胺

使用N1-環丙基-5-[(2-{[(1-第三丁氧羰基-4-六氫吡啶基)胺基]-4-吡啶基}氧)-1H-1-吡啶羧醯胺, 以與實施例193同樣之方法, 得到目的物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.59-0.66 (2H, m), 0.67-0.75 (2H, m), 1.30-1.43 (2H, m), 1.54-1.62 (2H, m), 2.36-2.45 (2H, m), 2.45-2.54 (1H, m), 2.73-2.80 (1H, m), 2.86-2.94

## 五、發明說明 ( 297 )

(2H, m), 6.60-6.67 (2H, m), 7.04 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.4 Hz), 7.36 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.60 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.29 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.34 (1H, s), 10.36 (1H, s)。

如下述得到中間體。

製造例 195-1

N1-環丙基-5-[(2-{[(1-第三丁氧羰基-4-六氫吡啶基)羰基]胺基}-4-吡啶基)氧]-1H-1-吡啶羧醯胺

使用 N1-環丙基-5-[(2-胺基-4-吡啶基)氧]-1H-1-吡啶羧醯胺，以與製造例 193-1 同樣之方法得到目的物。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.59-0.64 (2H, m), 0.70-0.75 (2H, m), 1.28-1.42 (1H, m), 1.64-1.71 (2H, m), 2.55-2.82 (4H, m), 3.87-3.97 (2H, m), 6.64-6.68 (2H, m), 7.03 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.4 Hz), 7.36 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.14 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.27 (1H, s), 8.29 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 10.48 (1H, s)。

實施例 196

N1-環丙基-5-[(2-{[(1-甲基-4-六氫吡啶基)羰基]胺基}-4-吡啶基)氧]-1H-1-吡啶羧醯胺

使用 N1-環丙基-5-[(2-[(4-六氫吡啶基羰基)胺基]-4-吡啶基)氧]-1H-1-吡啶羧醯胺，以與實施例 194 同樣之方法，得到目的物。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.59-0.65 (2H, m), 0.70-0.76 (2H, m), 1.43-1.56 (2H, m), 1.59-1.68 (2H, m), 1.70-1.81

## 五、發明說明 ( 298 )

(2H, m), 2.09 (3H, s), 2.30-2.40 (1H, m), 2.69-2.80 (3H, m), 6.62-6.70 (2H, m), 7.04 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.4 Hz), 7.36 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.27-8.83 (2H, m), 10.41 (1H, s)。

實施例 197

N1-苯基-5-[(2-{[(1-甲基-4-六氫吡啶基)羰基]胺基}-4-吡啶基)氧]-1H-1-吡啶羧醯胺

使用 N1-苯基-5-({2-[(4-六氫吡啶基羰基)胺基]-4-吡啶基}氧)-1H-1-吡啶羧醯胺，以與實施例 194 同樣之方法，得到目的物。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.44-1.56 (2H, m), 1.59-1.67 (2H, m), 1.73-1.82 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.30-2.44 (1H, s), 2.69-2.76 (2H, s), 6.66-6.70 (1H, m), 6.77 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.07-7.15 (2H, m), 7.35-7.45 (3H, m), 7.60-7.68 (3H, m), 8.10-8.18 (2H, m), 8.27 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 10.10 (1H, s), 10.42 (1H, s)。

如下述得到中間體。

製造例 197-1

N1-苯基-5-[(2-胺基-4-吡啶基)氧]-1H-1-吡啶羧醯胺

將 5-[(2-胺基-4-吡啶基)氧]-1H-1-吡啶 3.0 g 溶解於二甲基甲醯胺溶液，於室溫加入氫化鈉(60%，在油中) 28 mg 並攪拌 5 分鐘後，加入異氰酸苯酯 1.6 g 並攪拌 20 分鐘。加入水及用乙酸乙酯萃取，將有機層用水洗淨後，加入矽凝膠及減壓餾去溶媒。將該矽凝膠饋入充填矽凝膠之乾燥管柱

## 五、發明說明 ( 299 )

中，然後用管柱層析精製(乙酸乙酯)。得到3.4g無色粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.77 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 5.85 (2H, s), 6.14 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz, 2.4 Hz), 6.75 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 7.06 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.4 Hz), 7.13 (1H, dd,  $J=8.0$  Hz, 8.0 Hz), 7.36-7.43 (3H, m), 7.64 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.77 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 8.25 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 10.08 (1H, s)。

製造例197-2

4-{\{[(4-{\{[1-(苯胺羰基)-1H-5-吡啶基]氧}-2-吡啶基)胺基]羰基}-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯

使用N1-苯基-5-[(2-胺基-4-吡啶基)氧]-1H-1-吡啶羧醯胺，以與實施例193-1同樣之方法，得到目的物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.38-1.41 (11H, m), 1.64-1.72 (2H, m), 2.52-2.75 (3H, m), 3.87-3.97 (2H, m), 6.68 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz, 2.4 Hz), 6.77 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.09 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.4 Hz), 7.13 (1H, dd,  $J=7.2$  Hz, 7.2 Hz), 7.38 (2H, dd,  $J=7.2$  Hz, 7.2 Hz), 7.43 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.65 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.27 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 10.10 (1H, s), 10.50 (1H, s)。

製造例197-3

N1-苯基-5-({2-[(4-六氫吡啶基羰基)胺基]-4-吡啶基}氧)-1H-1-吡啶羧醯胺

## 五、發明說明 ( 300 )

使用 4-{\{[(4-{\{[1-(苯胺羰基)-1H-5-吡啶基]氧}-2-吡啶基)胺基]羰基}-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯，以與實施例 193 同樣之方法得到目的物。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.32-1.43 (2H, m), 1.55-1.63 (2H, m), 2.37-2.53 (3H, m), 2.88-2.95 (2H, m), 6.67 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz, 2.4 Hz), 6.77 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.09 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.4 Hz), 7.13 (1H, dd,  $J=7.2$  Hz, 7.2 Hz), 7.38 (2H, dd,  $J=7.2$  Hz, 7.2 Hz), 7.43 (1H, 2.4 Hz), 7.62-7.67 (3H, m), 8.13 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.27 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 10.10 (1H, bs), 10.40 (1H, s)。

實施例 198

N1-苯基-5-{\{2-({[(1-環丙甲基)-4-六氫吡啶基]羰基}胺基)-4-吡啶基]氧}-1H-1-吡啶羧醯胺

使用 N1-苯基-5-({2-[(4-六氫吡啶基羰基)胺基]-4-吡啶基}氧)-1H-1-吡啶羧醯胺及環丙甲醛，以與實施例 194 同樣之方法，得到目的物。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.00-0.06 (2H, m), 0.39-0.45 (2H, m), 0.72-0.82 (1H, m), 1.46-1.59 (2H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.10 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 2.33-2.43 (1H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 6.67 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz, 2.4 Hz), 6.76 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.06-7.16 (2H, m), 7.35-7.45 (3H, m), 7.60-7.68 (3H, m), 8.12 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.14 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.27 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 10.09 (1H, s), 10.40 (1H, s)。

## 五、發明說明 ( 301 )

實施例 199

N4-(4-{4-[(苯胺羰基)胺基]-3-氯苯氧基}-2-吡啶基)-1-  
甲基-4-六氫吡啶羧醯胺

將4-{[(4-{4-[(苯胺羰基)胺基]-3-氯苯氧基}-2-吡啶基)胺基]羰基}-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯120 mg溶於三氟乙酸5 ml並於室溫攪拌5分鐘。加入碳酸氫鈉水溶液及5N氫氧化鈉水溶液並用乙酸乙酯萃取。將萃取液用食鹽水洗淨以及用硫酸鈉乾燥。將乾燥劑濾去及減壓餾去溶媒。將殘餘物中加入四氫呋喃5 ml，乙酸26 mg，三乙醯氧基硼氫化鈉92 mg及甲醛(37%水溶液)0.5 ml並於室溫攪拌10分鐘。在反應溶液中加入碳酸氫鈉水溶液及5N氫氧化鈉水溶液並用乙酸乙酯萃取。將萃取液用食鹽水洗淨，繼而通過塗敷NH型矽凝膠之玻璃濾器。將矽凝膠用乙酸乙酯充分洗淨，合併乙酸乙酯層及減壓蒸餾，殘餘物藉由乙酸乙酯及己烷固體化，以得到無色粉末80 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.48-1.62 (2H, m), 1.62-1.72 (2H, m), 1.76-1.86 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.34-2.44 (1H, m), 2.72-2.81 (2H, m), 6.68 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz, 2.4 Hz), 6.98 (1H, dd,  $J=7.2$  Hz, 7.2 Hz), 7.15 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.4 Hz), 7.29 (2H, dd,  $J=7.2$  Hz, 7.2 Hz), 7.38 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.46 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.38 (1H, s), 9.42 (1H, s), 10.49 (1H, s)。

製造例 199-1

## 五、發明說明 ( 302 )

4-({[4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-2-吡啶基]胺基}羰基)-1-六  
氫吡啶羧酸第三丁酯

將2-胺基-4-(4-胺基-3-氯苯氧基)吡啶600 mg，1-第三丁氧羰基六氫吡啶-4-羧酸700 mg，苯并三唑-1-基氧參(二甲胺基)磷六氟磷酸鹽(Bop試劑)1.4 g，三乙胺0.71 ml及二甲基甲醯胺10 ml於60°C攪拌3.5小時，繼而於室溫攪拌19小時。在反應溶液中加入水及用乙酸乙酯萃取，將有機層用水洗淨後，加入矽凝膠及減壓餾去溶媒。將該矽凝膠饋入充填有矽凝膠之乾燥管柱中，以及藉由管柱層析(己烷：乙酸乙酯=1：1，繼而用乙酸乙酯)精製。得到660 mg之赤褐色粉末。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.30-1.45 (11H, m), 1.65-1.74 (2H, m), 2.56-2.76 (3H, m), 3.88-4.03 (2H, m), 5.37 (2H, s), 6.59 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz, 2.4 Hz), 6.82-6.88 (2H, m), 6.07 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.12 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 10.48 (1H, s)。

製造例199-24-{{[4-{{3-氯-4-[(苯氧羰基)胺基]苯氧基}-2-吡啶基)胺基]羰基}-1-六  
氫吡啶羧酸第三丁酯

在4-({[4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-2-吡啶基]胺基}羰基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯660 mg，吡啶0.14 ml及四氫呋喃10 ml之溶液中，於室溫攪拌下加入氯甲酸苯酯0.21 ml並攪拌13小時。在反應溶液中加入水及用乙酸乙酯萃取，將有機層用水洗淨後，加入矽凝膠及減壓餾去溶媒。將該矽凝

## 五、發明說明 ( 303 )

膠鑽入充填有矽凝膠之乾燥管柱中，以及藉由管柱層析(己烷：乙酸乙酯=1：1，繼而用乙酸乙酯)精製。得到500 mg之無色油狀物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.30-1.45 (11H, m), 1.67-1.77 (2H, m), 2.58-2.80 (3H, m), 3.88-4.00 (2H, m), 6.71 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz, 2.4 Hz), 7.17-7.28 (4H, m), 7.37-7.46 (3H, m), 7.67 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.78 (1H, bs), 10.58 (1H, s)。

製造例199-3

4-{\{[(4-{4-[(苯胺羰基)胺基]-3-氯苯氧基}-2-吡啶基)胺基]羰基}-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯

將4-{\{[(4-{3-氯-4-[(苯氧羰基)胺基]苯氧基}-2-吡啶基)胺基]羰基}-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯250 mg，苯胺84 mg及二甲基甲醯胺3 ml在130°C攪拌70分鐘。回到室溫後，加入水並用乙酸乙酯萃取。在萃取溶液中加入矽凝膠及減壓餾去溶媒，以使反應生成物吸著於矽凝膠上。將該矽凝膠鑽入充填有矽凝膠之乾燥管柱中，以及進行管柱精製(己烷：乙酸乙酯=1：1，繼而用乙酸乙酯)。減壓餾去溶媒，得到為無色油狀物120 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.28-1.45 (11H, m), 1.67-1.75 (2H, m), 2.57-2.80 (3H, m), 3.87-4.03 (2H, m), 6.69 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz, 2.4 Hz), 6.93 (1H, dd,  $J=7.2$  Hz, 7.2 Hz), 7.15 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.4 Hz), 7.28 (2H, dd,  $J=7.2$  Hz, 7.2 Hz), 7.39 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.45 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J=2.4$



## 五、發明說明 ( 304 )

Hz), 8.18 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.21 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.36 (1H, s), 9.33 (1H, s), 10.55 (1H, s)。

實施例 200

N4-[4-(3-氯-4-{[(環丙胺基)羰基]胺基}苯氧基)-2-吡啶基]-1-甲基-4-六氫吡啶羧醯胺

使用 4-({[4-(3-氯-4-{[(環丙胺基)羰基]胺基}苯氧基)-2-吡啶基]胺基}羰基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯，以與實施例 199 同樣之方法得到目的物。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.38-0.48 (2H, br s), 0.60-0.70 (2H, m), 1.50-1.85 (6H, m), 2.11 (3H, s), 2.33-2.45 (1H, m), 2.45-2.58 (1H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 6.66 (1H, dd, J=5.6 Hz, 2.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J=8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.16 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.62 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.16 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.20 (1H, d, J=8.8 Hz), 10.46 (1H, s)。

如下述得到中間體。

製造例 200-1

4-({[4-(3-氯-4-{[(環丙胺基)羰基]胺基}苯氧基)-2-吡啶基]胺基}羰基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯

使用製造例 199-2 合成之原料以及環丙胺，以與製造例 199-3 同樣之方法，得到目的物。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.38-0.44 (2H, m), 0.60-0.68 (2H, m), 1.30-1.44 (11H, m), 1.67-1.74 (2H, m), 2.50-2.80 (4H, m), 3.88-4.00 (2H, m), 6.67 (1H, dd, J=5.6 Hz, 2.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J=8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.16 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.32

## 五、發明說明 ( 305 )

(1H, d, J=2.4 Hz), 7.61 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.16 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.20 (1H, d, J=8.8 Hz), 10.54 (1H, s)。

實施例 201

N4-[4-(3-氯-4-{[(4-氯苯胺基)羰基]胺基}苯氧基)-2-吡啶基]-4-六氫吡啶羧醯胺

將 4-{[4-(3-氯-4-{[(4-氯苯胺基)羰基]胺基}苯氧基)-2-吡啶基]胺基}羰基-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯 320 mg 溶於三氯乙酸 10 ml 並於室溫攪拌 5 分鐘。加入乙酸乙酯及碳酸氫鈉水溶液，以調成鹼性及分液。將乙酸乙酯層用食鹽水洗淨 1 次及用硫酸鎂乾燥。減壓餾去溶媒，得到無色粉末 240 mg。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.36-1.48 (2H, m), 1.58-1.66 (2H, m), 2.39-2.58 (3H, m), 2.89-2.98 (2H, m), 6.67 (1H, dd, J=5.6 Hz, 2.4 Hz), 7.09-7.18 (3H, m), 7.38 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.44-7.50 (2H, m), 7.66 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.15 (2H, m), 8.38 (1H, s), 9.48 (1H, s), 10.44 (1H, s)。

如下述得到中間體。

製造例 201-1

4-{[4-(3-氯-4-{[(4-氯苯胺基)羰基]胺基}苯氧基)-2-吡啶基]胺基}羰基-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯

使用製造例 199-2 合成之原料以及對氯苯胺，以與製造例 199-3 同樣之方法，得到目的物。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.32-1.46 (11H, m), 1.66-1.75 (2H, m), 2.56-2.78 (3H, m), 3.88-4.00 (2H, m), 6.69 (1H, dd,

## 五、發明說明 ( 306 )

J=5.6 Hz, 2.4 Hz), 7.10-7.18 (3H, m), 7.38 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.43-7.50 (2H, m), 7.64 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.17-8.23 (2H, m), 8.37 (1H, s), 9.45 (1H, s), 10.55 (1H, s)。

實施例 202

N4-[4-(3-氯-4-{[(4-氯苯胺基)羰基]胺基}苯氧基)-2-吡啶基]-1-甲基-4-六氫吡啶羧醯胺

使用 N4-[4-(3-氯-4-{[(4-氯苯胺基)羰基]胺基}苯氧基)-2-吡啶基]-4-六氫吡啶羧醯胺，以與實施例 199 同樣之方法得到目的物。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.48-1.60 (2H, m), 1.62-1.70 (2H, m), 1.74-1.83 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.33-2.43 (1H, m), 2.70-2.78 (2H, m), 6.68 (1H, dd, J=5.6 Hz, 2.4 Hz), 7.10-7.20 (3H, m), 7.39 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.44-7.50 (2H, m), 7.65 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.16-8.23 (2H, m), 8.33 (1H, s), 9.41 (1H, s), 10.47 (1H, s)。

實施例 203

N1-(4-{4-[(苯胺羰基)胺基]-3-氯苯氧基}-2-吡啶基)-2-(1-甲基-4-六氫吡啶基)乙醯胺

使用 4-{2-[(4-{4-[(苯胺羰基)胺基]-3-氯苯氧基}-2-吡啶基)胺基]-2-酮基乙基}-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯，以與實施例 199 同樣之方法，得到目的物。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.10-1.20 (2H, m), 1.50-1.70 (3H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.24 (2H, d, J=6.8 Hz), 2.63-2.72 (2H, m), 6.66 (1H, d, J=5.6 Hz, 2.4 Hz), 6.97

## 五、發明說明 ( 307 )

(1H, dd, J=7.2 Hz, 7.2 Hz), 7.14 (1H, dd, J=8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.28 (2H, dd, J=7.2 Hz, 7.2 Hz), 7.39 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.47 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.68 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.16 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.20 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.40 (1H, s), 9.42 (1H, s), 10.48 (1H, s)。

如下述得到中間體。

製造例 203-1

4-(2-{[4-(4-氨基-3-氯苯氧基)-2-吡啶基]氨基}-2-酮基乙基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯

將2-氨基-4-(4-氨基-3-氯苯氧基)吡啶1.0 g, Bop試劑1.9 g, 三乙胺1.2 ml, 2-[1-(第三丁氧羰基)-4-六氫吡啶基]乙酸1.0 g及二甲基甲醯胺10 ml於60°C攪拌2小時以及於室溫攪拌18小時。在反應溶液中加入水以及用乙酸乙酯萃取。在萃取溶液中加入矽凝膠及減壓餾去溶媒, 以使反應生成物吸著於矽凝膠上。將該矽凝膠饋入充填有矽凝膠之乾燥管柱中, 以及藉由管柱層析(己烷: 乙酸乙酯=1: 1)精製。得到淡褐色油狀物570 mg。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.95-1.07 (2H, m), 1.36 (9H, s), 1.53-1.62 (2H, m), 1.30-1.43 (1H, m), 2.25 (1H, d, J=7.2 Hz), 2.55-2.75 (2H, m), 3.80-3.92 (2H, m), 5.37 (2H, s), 6.58 (1H, dd, J=5.6 Hz, 2.4 Hz), 6.80-6.90 (2H, m), 7.07 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.61 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.11 (1H, d, J=5.6 Hz), 10.43 (1H, s)。

製造例 203-2

## 五、發明說明 ( 308 )

4-{2-[(4-{4-[(苯胺羰基)胺基]-3-氯苯氧基}-2-吡啶基)胺基]-2-酮基乙基}-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯

在4-(2-{[4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-2-吡啶基]胺基}-2-酮基乙基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯570 mg，吡啶110 mg及二甲基甲醯胺5 ml之溶液中，在室溫攪拌下，滴入氯甲酸苯酯210 mg及攪拌30分鐘。加入水及用乙酸乙酯萃取。將有機層用水洗淨2次及用食鹽水洗淨1次。加入矽凝膠及減壓餾去溶媒。將該矽凝膠饋入充填有矽凝膠之乾燥管柱中，及進行管柱層析精製(己烷：乙酸乙酯=1：1，繼而用乙酸乙酯)精製。得到為淡黃色油狀物之4-{2-[(4-{3-氯-4-[(苯氧羰基)胺基]苯氧基}-2-吡啶基)胺基]-2-酮基乙基}-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯440 mg。在該油狀物中加入苯胺71 mg及二甲基甲醯胺5 ml並於130℃攪拌15分鐘。使反應溶液回到室溫，加入NH型矽凝膠及減壓餾去溶媒，以使反應生成物吸著於矽膠上。將該矽凝膠饋入充填有NH型矽凝膠之乾燥管柱中，及進行管柱精製(己烷：乙酸乙酯=1：1)精製。減壓餾去溶媒，得到目的物180 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.94-1.06 (2H, m), 1.36 (9H, s), 1.53-1.61 (2H, m), 1.80-1.92 (1H, m), 2.27 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.55-2.75 (2H, m), 3.80-3.90 (2H, m), 6.67 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz, 2.4 Hz), 6.98 (1H, dd,  $J=7.2$  Hz, 7.2 Hz), 7.15 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.4 Hz), 7.28 (2H, dd,  $J=7.2$  Hz, 7.2 Hz), 7.39 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.45 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.67 (1H, s), 8.17 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.21 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.36 (1H, s), 9.38 (1H, s),

## 五、發明說明 ( 309 )

10.50 (1H, s)。

實施例 204

N1- 苯基 -5-[(2-{[2-(1- 甲基 -4- 六 氫 吡 啶 基) 乙 醯 基] 胺 基}-4- 吡 啶 基) 氧]-1H-1- 吡 啶 羧 醯 胺

使用 4-{2-[(4-{[1-( 苯 胺 羧 基)-1H-5- 吡 啶 基] 氧}-2- 吡 啶 基) 胺 基]-2- 酮 基 乙 基}-1- 六 氫 吡 啶 羧 酸 第 三 丁 酯，以與實  
施例 199 同樣之方式得到目的物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.08-1.20 (2H, m), 1.48-1.66 (3H, m), 1.71-1.80 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.22 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 2.62-2.69 (2H, m), 6.65 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz, 2.4 Hz), 6.77 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.07-7.16 (2H, m), 7.38 (2H, dd,  $J=7.2$  Hz, 7.2 Hz), 7.43 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.60-7.68 (3H, m), 8.10-8.17 (2H, m), 8.27 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 10.09 (1H, s), 10.43 (1H, s)。

如下述得到中間體。

製造例 204-1

4-{2-[(4-{[1-( 苯 胺 羧 基)-1H-5- 吡 啶 基] 氧}-2- 吡 啶 基) 胺 基]-2- 氧 乙 基}-1- 六 氫 吡 啶 羧 酸 第 三 丁 酯

將 N1- 苯基 -5-[(2- 胺 基 -4- 吡 啶 基) 氧]-1H-1- 吡 啶 羧 醯 胺 500 mg，2-[1-( 第 三 丁 氧 羧 基)-4- 六 氫 吡 啶 基] 乙 酸 350 mg，苯并三唑-1-基參(二甲胺基)磷六氟磷酸鹽 640 mg，三乙胺 0.4 ml 及二甲基甲醯胺 5 ml 於 60°C 攪拌 1 小時並於室溫攪拌 19 小時。在反應溶液中加入水及用乙酸乙酯萃取。將有機層用水洗淨 2 次及用食鹽水洗淨 1 次。加入矽凝膠及減

## 五、發明說明 ( 310 )

壓餾去溶媒。將該矽凝膠饋入充填有矽凝膠之乾燥管柱中，以及進行管柱精製(己烷：乙酸乙酯=1：1，繼而用乙酸乙酯)。得到無色油狀物220 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.92-1.08 (2H, m), 1.36 (9H, s), 1.50-1.62 (2H, m), 1.77-1.90 (1H, m), 2.24 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.55-2.77 (2H, m), 3.78-3.93 (2H, m), 6.66 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz, 2.4 Hz), 6.77 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.08-7.16 (2H, m), 7.35-7.46 (3H, m), 7.60-7.68 (3H, m), 8.10-8.18 (2H, m), 8.27 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 10.09 (1H, s), 10.44 (1H, s)。

實施例205

N1-苯基-3-氯-5-[(2-[(1-甲基-4-六氫吡啶基)羰基]胺基)-4-吡啶基)氧]-1H-1-吡啶羧醯胺

將4-[(4-[(1-(苯胺羰基)-3-氯-1H-5-吡啶基]氧)-2-吡啶基)胺基]羰基}-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯260 mg溶於三氯乙酸5 mL，並於室溫攪拌5分鐘。加入碳酸氫鈉水溶液及5N氫氧化鈉水溶液，用乙酸乙酯萃取，並用硫酸鎂乾燥。濾去乾燥劑及減壓餾去溶媒，得到N1-苯基-3-氯-5-[(2-[(4-六氫吡啶基)羰基]胺基)-4-吡啶基)氧]-1H-1-吡啶羧醯胺之微黃色固體200 mg。在該固體中加入甲醛(37%水溶液)0.5 ml，三乙醯氧硼氫化鈉170 mg，乙酸50 mg及四氫呋喃5 ml並於室溫攪拌10分鐘。加入碳酸氫鈉水溶液及5N氫氧化鈉水溶液，用乙酸乙酯萃取，以及將萃取液用食鹽水洗淨1次。使如此得到之乙酸乙酯溶液通過塗敷NH型矽凝膠之玻璃濾器。將矽凝膠用乙酸乙酯沖洗及減壓餾去溶

## 五、發明說明 ( 311 )

媒，得到微黃色油狀物 210 mg。將該油狀物從己烷及乙酸乙酯之混合溶媒中固體化，得到 90 mg 粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.44-1.56 (2H, m), 1.60-1.68 (2H, m), 1.73-1.82 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.30-2.45 (1H, m), 2.70-2.76 (2H, m), 6.69 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz, 2.4 Hz), 7.14 (1H, dd,  $J=7.2$  Hz, 7.2 Hz), 7.22 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.4 Hz), 7.34-7.42 (3H, m), 7.60-7.66 (3H, m), 8.17 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.33 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.38 (1H, s), 10.12 (1H, s), 10.45 (1H, s)。

如下述得到中間體。

製造例 205-15-[(2-胺基-4-吡啶基)氧]-3-氯-1H-1-吡啶

將 5-[(2-胺基-4-吡啶基)氧]-1H-1-吡啶 1.0 g，N-氯琥珀醯亞胺 650 mg 及異丙醇 20 ml 於  $80^\circ\text{C}$  攪拌 25 分鐘。在反應溶液中加入水並用乙酸乙酯萃取。將此萃取液通過塗敷 NH 型矽凝膠之玻璃濾器。將矽凝膠用乙酸乙酯沖洗及減壓餾去溶媒，得到赤褐色油狀物 1.3 g。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.73 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 5.82 (2H, s), 6.13 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz, 2.4 Hz), 6.93 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.4 Hz), 7.15 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 11.48 (1H, s)。

製造例 205-2N1-苯基-5-[(2-胺基-4-吡啶基)氧]-3-氯-1H-1-吡啶羧醯



## 五、發明說明 ( 312 )

胺

在5-[(2-胺基-4-吡啶基)氧]-3-氯-1H-1-吡啶1.3 g, 氫化鈉180 mg及二甲基甲醯胺15 ml之溶液中, 於室溫下滴入異氰酸苯酯並攪拌20分鐘。在反應溶液中加入水並用乙酸乙酯萃取。在該萃取液中加入矽凝膠及減壓餾去溶媒。將該矽凝膠饋入充填有矽凝膠之乾燥管柱中, 以及進行管柱層析精製(己烷: 乙酸乙酯=1: 1, 繼而用乙酸乙酯)。得到淡紅色油狀物380 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.79 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 5.89 (2H, s), 6.16 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz, 2.4 Hz), 7.12-7.20 (2H, m), 7.28 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.35-7.42 (2H, m), 7.64 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.31 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.35 (1H, s), 10.09 (1H, s)。

製造例 205-3

4-{[(4-{[1-(苯胺羰基)-3-氯-1H-5-吡啶基]氧}-2-吡啶基)胺基]羰基}-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯

使用N1-苯基-5-[(2-胺基-4-吡啶基)氧]-3-氯-1H-1-吡啶羧醯胺, 以與製造例204-1同樣之方法得到目的物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.30-1.43 (11H, m), 1.65-1.73 (2H, m), 2.55-2.75 (3H, m), 3.87-4.00 (2H, m), 6.70 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz, 2.4 Hz), 7.14 (1H, dd,  $J=7.2$  Hz, 7.2 Hz), 7.22 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.4 Hz), 7.32-7.42 (3H, m), 7.60-7.67 (3H, m), 8.17 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.32 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.38 (1H, s), 10.12 (1H, s), 10.53 (1H, s)。

## 五、發明說明 ( 313 )

實施例 206

N-(4-氟苯基)-N'-(4-{[2-(2-酮基四氫-1H-1-吡咯基)-4-吡啶基]氧}苯基)脲

將 N-(4-氟苯基)-N'-(4-{[2-(4-氯丁胺基)-4-吡啶基]氧}苯基)脲 56 mg，碳酸鉀 46 mg 及二甲基甲醯胺 2 ml 於 150°C 攪拌 15 分鐘。加入水及乙酸乙酯以萃取，將此萃取液通過塗敷矽凝膠之玻璃濾器。將矽凝膠用乙酸乙酯沖洗及將有機層減壓蒸餾。在殘餘物中加入乙酸乙酯及己烷並濾取析出來之固體。得到微褐色粉末 21 mg。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.98 (2H, tt, J=7.6 Hz, 7.6 Hz), 2.50 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.95 (2H, t, J=7.6 Hz), 6.70 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.05-7.15 (4H, m), 7.45 (2H, dd, J=8.4 Hz, 5.2 Hz), 7.52 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.84 (1H, s), 8.22 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.77 (1H, s), 8.83 (1H, s)。

如下述得到中間體。

製造例 206-1

4-{[2-(4-氯丁胺基)-4-吡啶基]氧}苯胺

將 2-胺基-4-(4-硝基苯氧基)吡啶 300 mg，4-氯丁基氯化物 0.18 ml，三乙胺 0.77 ml，二甲基甲醯胺 1 ml 及四氫呋喃 1 ml 於室溫攪拌 10 分鐘，在反應溶液中加入矽凝膠及減壓餾去溶媒，以使反應生成物吸著於矽凝膠上。將該矽凝膠饋入充填有矽凝膠之乾燥管柱中，以及進行管柱精製(己烷：乙酸乙酯=3：1，繼而 2：1，繼而 1：1)。減壓餾去溶媒，在得到之殘餘物 150 mg 中加入鐵粉 300 mg，氯化銨 600

## 五、發明說明 ( 314 )

mg, DMF 2 ml, 乙醇 1 ml 及水 1 ml, 並於 100°C 攪拌 20 分鐘。經矽藻土過濾, 在濾液中加入水, 及用乙酸乙酯萃取。將有機層用氯化銨水溶液洗淨 5 次後用硫酸鎂乾燥。濾去乾燥劑及減壓餾去溶媒, 得到為油狀物之目的物 110 mg。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.95 (2H, tt,  $J=6.8$  Hz, 6.8 Hz), 2.48 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.62 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 5.10 (2H, br s), 6.55 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz, 1.2 Hz), 6.59 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.79 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J=1.2$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J=5.6$  Hz)。

製造例 206-2

N-(4-氟苯基)-N'-(4-{[2-(4-氯丁胺基)-4-吡啶基]氧}苯基)脲

將 4-{[2-(4-氯丁胺基)-4-吡啶基]氧}苯胺 100 mg, 異氰酸對氟苯酯 0.037 ml 及四氫呋喃 3 ml 於室溫攪拌 25 分鐘。在反應溶液中加入水以及用乙酸乙酯萃取。在萃取溶液中加入 NH 型矽凝膠及減壓餾去溶媒, 以使反應生成物吸著於矽凝膠上。將該矽凝膠饋入充填有 NH 型矽凝膠之乾燥管柱中, 以及進行管柱精製 (己烷: 乙酸乙酯 = 1: 1, 繼而乙酸乙酯, 繼而乙酸乙酯: 甲醇 = 10: 1)。減壓餾去溶媒, 得到為白色固體之目的物 56 mg。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.95 (2H, tt,  $J=7.2$  Hz, 7.2 Hz), 2.46 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.62 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 6.63 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.04-7.16 (4H, m), 7.40-7.48 (2H, m), 7.51 (2H, d,

## 五、發明說明 ( 315 )

$J=8.8$  Hz), 7.62 (1H, s), 8.15 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.71 (1H, s), 8.76 (1H, s), 10.52 (1H, br s)。

實施例 207N-[4-(2-環丁烷羰胺吡啶-4-基)氧苯基]-N'-(2-噻唑基)脲

將 4-(2-環丁烷羰胺吡啶-4-基)氧苯胺 130 mg, N-(2-噻唑基)胺基甲酸苯酯 110 mg 及二甲基亞砷 3 ml 於 80°C 攪拌 30 分鐘。在反應液中加入水及乙酸乙酯並萃取。將乙酸乙酯層用氯化銨水溶液洗淨 5 次後, 用硫酸鎂乾燥。濾去乾燥劑及減壓餾去溶媒, 在殘餘物中加入乙酸乙酯及濾取析出之固體。得到 130 mg 淡褐色固體。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.68 (1H, m), 1.80-1.93 (1H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.05-2.18 (2H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 6.64 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.06-7.17 (3H, m), 7.36 (1H, d,  $J=1.6$  Hz), 7.56 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.66 (1H, s), 8.14 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.15 (1H, br s), 10.29 (1H, s)。

製造例 207-1N1-環丁烷羰基-N1-[4-(4-硝基苯氧基)-2-吡啶基]-1-環丁烷羰醯胺

將 2-胺基-4-(4-硝基苯氧基)吡啶 1.0 g, 環丁基氯 1.1 g, 三乙胺 1.9 ml 及四氫呋喃 20 ml 於室溫攪拌 40 分鐘。加入水及乙酸乙酯並萃取後。將萃取液減壓蒸餾, 以及殘餘物藉由充填有 NH 型矽凝膠之乾燥管柱 (己烷: 乙酸乙酯 = 1: 1) 精製。將所得者再用矽凝膠層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 4: 1, 繼而 3: 1) 精製。最初被溶出者為目的物。得到無色油狀物

## 五、發明說明 ( 316 )

720 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.62-1.96 (8H, m), 2.10-2.23 (4H, m), 3.35-3.45 (2H, m), 7.20 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.23 (1H, s), 7.40 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.33 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.49 (1H, d,  $J=5.6$  Hz)。

被第二個溶出者為2-環丁羰胺基-(4-硝基苯氧基)吡啶。  
得到白色結晶560 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.66-1.80 (1H, m), 1.80-1.94 (1H, m), 1.98-2.20 (4H, m), 3.26-3.36 (1H, m), 6.83 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.38 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.81 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.31 (2H, d,  $J=9.2$  Hz)。

製造例207-2

4-(4-胺基苯氧基)-2-環丁烷羰胺基吡啶

將N1-環丁烷羰基-N1-[4-(4-硝基苯氧基)-2-吡啶基]-1-環丁烷羧醯胺720 mg，鐵粉1.4 g，氯化銨2.4 g，二甲基甲醯胺52 ml，乙醇2 ml及水2 ml於100°C攪拌15分鐘。經矽藻土過濾，加入乙酸乙酯並萃取。將有機層用氯化銨水溶液洗淨5次後，用硫酸鎂乾燥。濾去乾燥劑及減壓餾去溶媒，在殘餘物中加入乙酸乙酯及己烷並濾取析出之固體。得到130 mg固體。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.68-1.80 (1H, m), 1.80-1.93 (1H, m), 1.96-2.19 (4H, m), 3.23-3.34 (1H, m), 5.10 (2H, br s), 6.55 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.59 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.79 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.61 (1H, s), 8.07 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 10.22 (1H,

## 五、發明說明 ( 317 )

br s)。

實施例 208N1-[4-{[(環丙胺基)羰基]胺基}-3-氯苯氧基]-2-吡啶基]-1-環丙烷羧醯胺

將 2-胺基-4-(4-胺基-3-氯苯氧基)吡啶 2.6 g，環丙羰基氯 2.3 g，三乙胺 4.6 ml 及四氫呋喃 30 ml 於室溫攪拌 10 分鐘。加入水及用乙酸乙酯萃取，然後用硫酸鎂乾燥。濾去乾燥劑及減壓餾去溶媒，得到褐色油狀物 3.69 g。將如此所得油狀物中之 900 mg 與三乙胺 0.37 ml 及四氫呋喃 10 ml 一起攪拌，並於室溫下滴入氯甲酸苯酯 0.3 ml。攪拌 15 分鐘後，加入環丙胺 1 ml 並再攪拌 22 小時。在反應溶液中加入矽凝膠及減壓餾去溶媒，以使反應生成物吸著於矽凝膠上。將該矽凝膠饋入充填有矽凝膠之乾燥管柱中，以及進行管柱層析精製(己烷：乙酸乙酯=1：1，繼而乙酸乙酯)。得到為褐色固體之目的物 38 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.40-0.52 (2H, m), 0.60-0.70 (2H, m), 0.70-0.85 (4H, m), 1.91-2.00 (1H, m), 2.50-2.70 (1H, m), 6.67 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz, 2.8 Hz), 7.11 (1H, dd,  $J=8.4$  Hz, 2.8 Hz), 7.17 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.94 (1H, s), 8.18 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 10.84 (1H, s)。

如下述得到中間體。

製造例 208-1

- 2-胺基-4-(4-胺基-3-氯苯氧基)吡啶

## 五、發明說明 ( 318 )

將為公知化合物之2-胺基-4-氯吡啶5.0 g，4-胺基-3-氯酚11 g，氫化鈉(60%，在油中)及二甲基亞砜80 ml在160°C攪拌9.5小時。加入水，及用乙酸乙酯萃取。將萃取液用水洗淨5次。令萃取液通過塗敷矽凝膠之玻璃濾器。將矽凝膠用乙酸乙酯洗出，將乙酸乙酯層合併及減壓餾去溶媒，得到濃紫色固體5.1 g。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.32 (2H, s), 5.72 (1H, s), 5.86 (2H, bs), 6.07 (1H, d,  $J=6.4$  Hz), 6.83 (2H, s), 7.01 (1H, s), 7.72 (1H, d,  $J=6.4$  Hz)。

實施例209

N1-[5-溴-4-(4-{[(環丙胺基)羰基]胺基}-3-氯苯氧基)-2-吡啶基]-1-環丙烷羧醯胺

將N1-[5-溴-4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-2-吡啶基]-N1-環丙羰基-1-環丙烷羧醯胺67 mg，吡啶52 mg及二甲基甲醯胺5 ml冷卻至0°C，然後加入氯甲酸苯酯54 mg。40分鐘後，加入環丙羰基氯80 mg並於60°C攪拌20分鐘。回到室溫後，加入水及用乙酸乙酯萃取。在萃取溶液中加入矽凝膠及減壓餾去溶媒。將該矽凝膠饋入充填有矽凝膠之乾燥管柱中，以及藉由管柱層析(己烷：乙酸乙酯=1：1)精製。在殘餘物中加入甲醇，得到為白色固體之目的物11 mg。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.40 (2H, br s), 0.65 (2H, m), 0.72 (4H, br s), 1.90 (1H, br s), 2.55 (1H, br s), 7.11 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.19 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.22 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.42 (1H, s), 10.94 (1H, s)。

## 五、發明說明 ( 319 )

如下述得到中間體。

製造例 209-12-胺基-3-溴-4-(4-胺基-3-氯苯氧基)吡啶

將2-胺基-4-(4-胺基-3-氯苯氧基)吡啶1.0 g，N-溴琥珀醯亞胺0.78 g及異丙醇10 ml於回流下攪拌15分鐘。回到室溫後，加入水及用乙酸乙酯萃取。在萃取溶液中加入矽凝膠及減壓餾去溶媒。將該矽凝膠饋入充填有矽凝膠之乾燥管柱中，以及用管柱層析(己烷：乙酸乙酯=2：1，繼而1：1，繼而乙酸乙酯)精製。得到為褐色油狀物之目的物400 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.39 (2H, br s), 5.68 (1H, s), 6.06 (2H, br s), 6.85 (1H, s), 6.86 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.09 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.90 (1H, s)。

製造例 209-2N1-[5-溴-4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-2-吡啶基]-N1-環丙羧基-1-環丙烷羧醯胺

在2-胺基-3-溴-4-(4-胺基-3-氯苯氧基)吡啶400 mg，三乙胺0.53 ml及四氫呋喃5 ml之溶液中，於室溫及攪拌下，加入環丙羧基氯260 mg。40分鐘後，在反應溶液中加入矽凝膠及減壓餾去溶媒。將該矽凝膠饋入充填有矽凝膠之乾燥管柱中，以及用管柱層析(己烷：乙酸乙酯=2：1，繼而1：1，繼而乙酸乙酯)精製。得到目的物67 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.66-1.00 (8H, m), 1.85-1.96 (2H, m), 5.45 (2H, br s), 6.77 (1H, s), 6.84 (1H, d,  $J=8.8$  Hz),



## 五、發明說明 ( 320 )

6.92 (1H, dd, J=8.8 Hz, 2.8 Hz), 7.17 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.66 (1H, s)。

實施例 210

N1-[4-(3,5-二氯-4-{[(環丙胺基)羰基]胺基}苯氧基)-2-吡啶基]-1-環丙烷羧醯胺

在 N1-[4-(4-胺基-3,5-二氯苯氧基)-2-吡啶基]-N1-環丙羰基-1-環丙烷羧醯胺 96 mg, 吡啶 0.076 ml 及二甲基甲醯胺 5 ml 之溶液中, 於室溫下加入氯甲酸苯酯 110 mg。攪拌 30 分鐘後, 加入環丙胺 0.5 ml 並於 70°C 加溫 10 分鐘。回到室溫後, 加入水及用乙酸乙酯萃取。在萃取溶液中加入矽凝膠及減壓餾去溶媒。將該矽凝膠饋入充填有矽凝膠之乾燥管柱中, 以及用管柱層析(乙酸乙酯)精製。在殘餘物中加入甲醇使之固體化, 得到為淡褐色固體之目的物 4.8 mg。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, s), 0.57-0.66 (2H, m), 0.70-0.83 (4H, m), 1.92-2.01 (1H, m), 2.43-2.53 (1H, m), 6.62 (1H, s), 6.71 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.39 (2H, s), 7.69 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.22 (1H, d, J=5.6 Hz), 10.89 (1H, s)。

如下述得到中間體。

製造例 210-1

2-胺基-4-(4-胺基-3,5-二氯苯氧基)吡啶

將 2-胺基-4-(4-胺基-3-氯苯氧基)吡啶 700 mg, N-氯琥珀醯亞胺 0.44 g 及異丙醇 10 ml 於 80°C 攪拌 1 小時。回到室溫後, 加入水及用乙酸乙酯萃取。在萃取溶液中加入矽凝膠及減壓餾去溶媒。將該矽凝膠饋入充填有矽凝膠之乾燥管

## 五、發明說明 ( 321 )

柱中，以及用管柱層析(乙酸乙酯)精製。得到褐色油狀物 120 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.47 (2H, br s), 5.73 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 5.90 (2H, br s), 6.09 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz, 2.4 Hz), 7.13 (2H, s), 7.75 (1H, d,  $J=5.6$  Hz)。

製造例 210-2N1-[4-(4-胺基-3,5-二氯苯氧基)-2-吡啶基]-N1-環丙羰基-1-環丙烷羧醯胺

在 2-胺基-4-(4-胺基-3,5-二氯苯氧基)吡啶 120 mg，三乙胺 0.19 ml 及四氫呋喃 5 ml 之溶液中，於室溫及攪拌下，加入環丙羰基氯 93 mg。20 分鐘後，在反應溶液中加入矽凝膠及減壓餾去溶媒。將該矽凝膠鑽入充填有矽凝膠之乾燥管柱中，以及用管柱層析(乙酸乙酯)精製。得到褐色油狀物 120 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.82-0.98 (8H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 5.55 (2H, br s), 6.95 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz, 2.4 Hz), 7.03 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.24 (2H, s), 8.38 (1H, d,  $J=5.6$  Hz)。

實施例 211N1-環丙基-5-({2-[二(環丙羰基)胺基]-4-吡啶基}氧)-1H-1-吡啶羧醯胺

在 N1-環丙基-5-[(2-胺基-4-吡啶基)氧]-1H-1-吡啶羧醯胺 100 mg 及三乙胺 49 mg 溶於四氫呋喃之溶液中，於  $0^\circ\text{C}$  下加入環丙羰基氯 51 mg。攪拌 20 分鐘後，在反應溶液中加入

## 五、發明說明 ( 322 )

矽凝膠及減壓餾去溶媒，以使矽凝膠吸著。將該矽凝膠饋入充填有矽凝膠之乾燥管柱中，以及進行管柱層析精製(己烷：乙酸乙酯=1：1，繼而乙酸乙酯)。在殘餘物中加入水，得到為白色固體之目的物19 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.57-0.63 (2H, m), 0.68-0.75 (2H, m), 0.83-0.96 (6H, m), 1.86-1.94 (2H, m), 2.73-2.80 (1H, m), 6.66 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 6.91 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.98 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.08 (1H, dd,  $J=9.2$  Hz, 2.4 Hz), 7.41 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.26-8.32 (2H, m), 8.38 (1H, d,  $J=5.6$  Hz)。

如下述得到中間體。

製造例211-15-[(2-氨基-4-吡啶基)氧]-1H-吡啶

將2-氨基-4-氯吡啶2.0 g，5-羥基吡啶4.1g，氫化鈉(60%，在油中)1.25 g及二甲基甲醯胺20 ml於160°C攪拌9.5小時。加入水及用乙酸乙酯萃取，用矽凝膠層析(己烷：乙酸乙酯=1：1，繼而乙酸乙酯)精製。將溶媒減壓餾去，在殘餘物中加入少量乙酸乙酯以及濾取固體。得到淡褐色固體490 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.72 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 5.78 (2H, br s), 6.10 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.41 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 6.82 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.25 (1H, s), 7.36-7.44 (2H, m), 7.73 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 11.15 (1H, s)。

製造例211-2

## 五、發明說明 ( 323 )

N1-環丙基-5-[(2-胺基-4-吡啶基)氧]-1H-1-吡啶羧醯胺

在溶解有5-[(2-胺基-4-吡啶基)氧]-1H-1-吡啶150 mg之二甲基甲醯胺中，於室溫下加入氫化鈉(60%，在油中)28 mg並攪拌5分鐘後冷卻至0°C，加入N-環丙基胺基甲酸苯酯124 mg並攪拌30分鐘。加入水以及用乙酸乙酯萃取。將有機層用水洗淨3次以及用氯化銨水溶液洗淨1次後，加入矽凝膠及減壓餾去溶媒。將該矽凝膠饋入充填有矽凝膠之乾燥管柱中，以及用管柱層析(己烷：乙酸乙酯=1：1，繼而乙酸乙酯)精製。得到2.4 g無色粉末。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.57-0.64 (2H, m), 0.68-0.76 (2H, m), 2.72-2.79 (1H, m), 5.74 (1H, d, J=2.4 Hz), 5.83 (2H, br s), 6.12 (1H, dd, J=5.6 Hz, 2.4 Hz), 6.64 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.01 (1H, dd, J=9.2 Hz, 2.4 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.75 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.84 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.24 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2 Hz)。

實施例212N1-環丙基-5-({2-[(環丙基)胺基]-4-吡啶基}氧)-1H-1-吡啶羧醯胺

將N1-環丙基-5-({2-[二(環丙基)胺基]-4-吡啶基}氧)-1H-1-吡啶羧醯胺190 mg，氯化銨660 mg，二甲基甲醯胺5 ml，水5 ml及乙醇5 ml於100°C攪拌1小時。加入水及乙酸乙酯並萃取，然後用水洗淨6次。用硫酸鎂乾燥，濾去乾燥劑後減壓餾去溶媒。在殘餘物中加入乙酸乙酯使之固化及濾取。得到白色粉末66 mg。

## 五、發明說明 ( 324 )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.57-0.64 (2H, m), 0.66-0.78 (6H, m), 1.88-1.98 (1H, m), 2.72-2.80 (1H, m), 6.63-6.69 (2H, m), 7.04 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.36 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.87 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.14 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.26 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.28 (1H, s), 10.55 (1H, s)。

實施例 213

N1-環丙基-5-{\[2-(2,5-二酮基四氫-1H-1-吡咯基)-4-吡啶基]氧}-1H-1-吡啶羧醯胺(實施例 213-A)

N1-環丙基-5-{\[2-(二乙醯胺基)-4-吡啶基]氧}-1H-1-吡啶羧醯胺(實施例 213-B)

N1-環丙基-5-{\[2-(乙醯胺基)-4-吡啶基]氧}-1H-1-吡啶羧醯胺(實施例 213-C)

將 N1-環丙基-5-[(2-胺基-4-吡啶基)氧]-1H-1-吡啶羧醯胺 830 mg, 琥珀酸酐 270 mg 及 甲苯 30 ml 回流 30 分鐘。在該反應溶液中加入乙酸酐 50 ml 及 乙酸钠 82 mg 並於 80°C 攪拌 15 分鐘。將溶媒減壓餾去, 將殘餘物用矽凝膠層析(乙酸乙酯)精製。第 2 個被溶出者為 N1-環丙基-5-{\[2-(2,5-二酮基四氫-1H-1-吡咯基)-4-吡啶基]氧}-1H-1-吡啶羧醯胺。得到無色粉末 440 mg。

(實施例 213-A)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.57-0.63 (2H, m), 0.70-0.75 (2H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 2.71 (4H, s), 6.66 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 6.76 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.03 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz, 2.4 Hz), 7.10 (1H, dd,  $J=9.2$  Hz, 2.4 Hz), 7.43 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.87

## 五、發明說明 ( 325 )

(1H, d, J=3.6 Hz), 8.29 (1H, s), 8.30 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.42 (1H, d, J=5.6 Hz)。

第1個被溶出者為N1-環丙基-5-{[2-(二乙醯胺基)-4-吡啶基]氧}-1H-1-吡啶羧醯胺與N1-環丙基-5-{[2-(乙醯胺基)-4-吡啶基]氧}-1H-1-吡啶羧醯胺之混合物。將該混合物用矽凝膠層析(氯仿：甲醇=50：1)精製。最初被溶出者為N1-環丙基-5-{[2-(二乙醯胺基)-4-吡啶基]氧}-1H-1-吡啶羧醯胺。得到45 mg白色粉末

(實施例213-B)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.57-0.63 (2H, m), 0.70-0.75 (2H, m), 2.13 (6H, s), 2.74-2.80 (1H, m), 6.66 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.96 (1H, dd, J=5.6 Hz, 2.4 Hz), 6.99 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J=9.2 Hz, 2.4 Hz), 7.43 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.87 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.28 (1H, s), 8.30 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.38 (1H, d, J=5.6 Hz)。

第2個被溶出者為N1-環丙基-5-{[2-(乙醯胺基)-4-吡啶基]氧}-1H-1-吡啶羧醯胺。從乙酸乙酯及己烷中固體化，得到28 mg。

(實施例213-C)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.57-0.63 (2H, m), 0.70-0.75 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.72-2.80 (1H, m), 6.62 (1H, d, J=5.6 Hz, 2.4 Hz), 6.65 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.04 (1H, dd, J=9.2 Hz, 2.4 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.60 (1H, s), 7.87 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.13 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.25-8.30 (2H, m), 10.47

## 五、發明說明 ( 326 )

(1H, s)。

實施例 214

N1-環丙基-5-([2-([2-環乙胺基]羰基)胺基)-4-吡啶基]氧)-1H-1-吡啶羧醯胺

將 N1-環丙基-5-[(2-胺基-4-吡啶基)氧]-1H-1-吡啶羧醯胺 400 mg，異氰酸 2-氯乙酯 150 mg 及四氫呋喃 5 ml，於 80 °C 攪拌 1.5 小時。回到室溫後，加入矽凝膠及減壓餾去溶媒。將該矽凝膠饋入充填有矽凝膠之乾燥管柱中，以及用管柱層析(己烷：乙酸乙酯=1：1，繼而乙酸乙酯)精製。得到 280 mg 無色粉末。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.57-0.63 (2H, m), 0.70-0.75 (2H, m), 2.73-2.80 (1H, m), 3.42 (2H, q, J=6.0 Hz), 3.61 (2H, t, J=6.0 Hz), 6.52 (1H, dd, J=5.6 Hz, 2.4 Hz), 6.65 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.85 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.04 (1H, dd, J=8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.86 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.04 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.27 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.34 (1H, br s), 9.19 (1H, s)。

實施例 215

N1-(2-氯乙基)-5-([2-[(環丙羰基)胺基]-4-吡啶基]氧)-1H-1-吡啶羧醯胺

在溶解有 N1-(2-氯乙基)-5-[(2-胺基-4-吡啶基)氧]-1H-1-吡啶羧醯胺 400 mg 及三乙胺 0.53 ml 之四氫呋喃溶液中，於室溫加入環丙羰基氯 330 mg。攪拌 15 分鐘後，回到室溫後，加入水及乙酸乙酯並萃取。將萃取液用硫酸鎂乾燥，

## 五、發明說明 ( 327 )

繼而通過塗敷NH型矽凝膠之玻璃濾器。減壓餾去溶媒，得到490 mg油狀物。在該殘餘物中，加入氯化銨 1.5g，二甲基甲醯胺 10 ml，水 10 ml及乙醇 10 ml，並於110°C攪拌1.5小時。回到室溫後，加入水及用乙酸乙酯萃取。在萃取溶液中加入矽凝膠及減壓餾去溶媒，以吸著於矽凝膠上。將該矽凝膠饋入充填有矽凝膠之乾燥管柱中，以及進行管柱層析精製(乙酸乙酯)。在殘餘物中加入乙酸乙酯及己烷使之固體化，得到為白色固體之目的物180 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.64-0.80 (4H, m), 1.88-1.97 (1H, m), 3.50-3.65 (2H, m), 4.52 (1H, t,  $J=4.8$  Hz), 4.64 (1H, t,  $J=4.8$  Hz), 6.65 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz, 2.4 Hz), 6.69 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.05 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.4 Hz), 7.38 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.95 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.14 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.27 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.47 (1H, t,  $J=5.6$  Hz),  $\tau$ 0.77 (1H, s)。

如下述得到中間體。

製造例215-1N1-(2-氟乙基)-5-[(2-胺基-4-吡啶基)氧]-1H-1-吡啶羧醯胺

在5-[(2-胺基-4-吡啶基)氧]-1H-1-吡啶2.0 g溶於二甲基甲醯胺30 ml之溶液中，於室溫下加入氫化鈉(60%，在油中)360 mg。攪拌5分鐘後，在冰浴冷卻下，加入N-(2-氟乙基)胺基甲酸苯酯1.8 g。回到室溫及攪拌30分鐘後，加入水及用乙酸乙酯萃取。使該萃取液通過塗敷矽凝膠之玻璃濾



## 五、發明說明 ( 328 )

器。將如此得到之乙酸乙酯層用碳酸氫鈉水溶液洗淨1次及用硫酸鎂乾燥。濾去乾燥劑，得到微褐色粉末1.93g。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.52-3.64 (2H, m), 4.52 (1H, t,  $J=4.8$  Hz), 4.64 (1H, t,  $J=4.8$  Hz), 5.75 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 5.82 (2H, br s), 6.12 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz, 2.4 Hz), 6.68 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.02 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.4 Hz), 7.33 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.76 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.26 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.44 (1H, t,  $J=5.2$  Hz)。

實施例216

N1-環丙基-5-(4-{[2-(2-酮基四氫-1H-1-吡咯基)-4-吡啶基]氧}-1H-1-吡啶羧醯胺

在溶解有5-(4-{[2-(2-酮基四氫-1H-1-吡咯基)-4-吡啶基]氧}-1H-1-吡啶)130 mg之二甲基甲醯胺溶液中，於室溫下加入氫化鈉(60%，在油中)19 mg，繼而加入N-環丙基胺基甲酸苯酯82 mg。攪拌10分鐘後，加入水以及用乙酸乙酯萃取。在萃取液中加入水以及用乙酸乙酯萃取。在萃取溶液中加入矽凝膠及減壓餾去溶媒，以吸著於矽凝膠上。將該矽凝膠鑽入充填有矽凝膠之乾燥管柱中，以及進行管柱層析精製(己烷：乙酸乙酯=1：1，繼而乙酸乙酯)。在殘餘物中加入乙酸乙酯及己烷以使之固體化，得到為白色固體之目的物25 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.58-0.63 (2H, m), 0.68-0.75 (2H, m), 1.97 (2H, tt,  $J=6.4$  Hz, 6.4 Hz), 2.47 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 2.73-2.80 (1H, m), 3.94 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.65 (1H, d,

## 五、發明說明 ( 329 )

$J=3.6$  Hz), 6.71 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz, 2.4 Hz), 7.04 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.4 Hz), 7.36 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.86 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.27 (1H, br s), 8.28 (1H, d,  $J=8.8$  Hz)。

如下述得到中間體。

製造例 216-1

5-(4-{[2-(2-酮基四氫-1H-1-吡咯基)-4-吡啶基]氧}-1H-1-吡啶)

在 N1-環丙基-5-[(2-胺基-4-吡啶基)氧]-1H-1-吡啶羧酸醯胺 1.0 g, 三乙胺 1.1 ml 及四氫呋喃 20 ml 溶液中, 於室溫加入 4-溴丁基氯 0.8 ml。攪拌 20 分鐘後, 加入水及用乙酸乙酯萃取。將萃取液通過塗敷矽凝膠之玻璃濾器。在如此得到之油狀物中, 加入 4-羥基六氫吡啶 950 mg, 碳酸鉀 1.7 g 及二甲基甲醯胺 10 ml, 並於 70°C 攪拌 20 分鐘。加入水及用乙酸乙酯萃取, 在萃取溶液中加入矽凝膠及減壓餾去溶媒, 以吸著於矽凝膠上。將該矽凝膠饋入充填有矽凝膠之乾燥管柱中, 以及進行管柱層析精製(己烷: 乙酸乙酯=1:1, 繼而乙酸乙酯)。最初被溶出者為目的物。得到 130 mg 白色固體。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.97 (2H, tt,  $J=6.4$  Hz, 6.4 Hz), 2.46 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.93 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.42 (1H, s), 6.66 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.85 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.29 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.44 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.80 (1H, s), 8.18 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 11.05 (1H, s)。

## 五、發明說明 ( 330 )

第2個被溶出者為5-[(2-{[4-(4-羥基六氫吡啶基)丁醯基]胺基}-4-吡啶基)氧]吡啶。得到520 mg淡褐色油狀物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.25-1.35 (2H, m), 1.55-1.67 (4H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.17 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 2.28 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 2.57-2.67 (2H, m), 3.15 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 3.30-3.42 (1H, m), 4.48 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 6.42 (1H, s), 6.57 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz, 2.4 Hz), 6.85 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.4 Hz), 7.29 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.40-7.43 (2H, m), 7.60 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 10.37 (1H, s), 11.23 (1H, s)。

實施例2171-(4-[6-氟基-7-(3-二乙胺丙氧基)-4-喹啉氧]-2-氟苯基)-3-(4-氟苯基)脲

將6-氟基-4-{4-[4-氟苯胺羰基]胺基-3-氟苯氧基}喹啉-7-醇鈉鹽480 mg溶於二甲基甲醯胺5 ml，加入碳酸鉀350 mg及3-氯丙二乙胺204 mg，並於65°C加熱攪拌7小時。放冷後加入水，用乙酸乙酯及四氫呋萃取，減壓餾去溶媒，將殘餘物用NH矽凝膠層析(乙酸乙酯-甲醇系)精製，得到135 mg標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.96 (6H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.93 (2H, quint,  $J=7.0$  Hz), 2.45-2.53 (4H, m), 2.61 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 4.32 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 6.62 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 7.10-7.19 (3H, m), 7.41 (1H, dd,  $J=12.3$  Hz,  $J'=2.8$  Hz), 7.46-7.52 (2H, m), 7.60 (1H, s), 8.25 (1H, t,  $J=9.0$  Hz), 8.68 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.76-8.78 (2H, m), 9.16 (1H, s)。

## 五、發明說明 ( 331 )

如下述合成中間體。

製造例 217-1

1-(4-[7-苄氧基-6-氟基-4-喹啉氧]-2-氟苯基)-3-(4-氟苯基)脲

在製造例 8 得到之 7-苄氧基-6-氟基-4-(3-氟-4-胺基苯氧基)喹啉 6.95 g 中，加入甲苯 210 ml 及乙腈 20 ml，並加熱回流。在其中，加入異氰酸 4-氟苯酯 2.67 ml，並加熱回流 1 小時。放冷後，濾取析出之固體及減壓乾燥，得到標題化合物 7.45 g。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.49 (2H, s), 6.61 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 7.05-7.57 (11H, m), 7.54 (1H, s), 8.24 (1H, t, 9.5 Hz), 8.63 (1H, s), 8.72 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.77 (1H, s), 9.10 (1H, s)。

製造例 217-2

6-氟基-4-(4-[4-氟苯胺羰基]胺基-3-氟苯氧基)喹啉-7-醇鈉鹽

將 1-(4-[7-苄氧基-6-氟基喹啉-4-基氧]-2-氟苯基)-3-(4-氟苯基)脲 1.7 g，三氟乙酸 17 ml 及硫代苯甲醚 1.7 ml 之混合物在使用油浴下，於 70°C 加熱攪拌 20 小時。反應終了後，將反應液濃縮，以及加入飽和碳酸氫鈉水溶液及甲醇，攪拌 30 分鐘以及濾取析出之固體。將得到之固體減壓乾燥，得到標題化合物 1.15 g。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.62 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 7.18-7.68 (7H, m), 8.24 (1H, t,  $J=8.5$  Hz), 8.70-8.86 (3H, m),

## 五、發明說明 ( 332 )

9.20 (1H, s)。

實施例 218

1-(4-[6-氟基-7-(3-嗎福啉-4-丙氧基)-4-喹啉氧]-2-氟苯基)-3-(4-氟苯基)脲

使用 6-氟基-4-(4-[4-氟苯胺羰基]胺基-3-氟苯氧基)喹啉-7-醇鈉鹽 450 mg，二甲基甲醯胺 5 ml，碳酸鉀 328 mg 及 4-(3-氯丙基)嗎福啉 194 mg，以與實施例 217 同樣之方法得到標題化合物 205 mg。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.01 (2H, quint,  $J=6.9$  Hz), 2.36-2.44 (4H, m), 2.48-2.54 (2H, covered by DMSO peak), 3.58 (4H, t,  $J=4.0$  Hz), 4.35 (2H, t,  $J=6.9$  Hz), 6.64 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 7.10-7.19 (3H, m), 7.41 (1H, dd,  $J=2.9, 12.3$  Hz), 7.44-7.52 (2H, m), 7.63 (1H, s), 8.25 (1H, t,  $J=8.9$  Hz), 8.64 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.74-8.78 (2H, m), 9.20 (1H, s)。

實施例 219

1-(4-[6-氟基-7-(3-二乙胺基丙氧基)-4-喹啉氧]-2-氟苯基)-3-苯基脲

將 6-氟基-4-(4-[4-苯胺羰基]-3-苯氧基)喹啉-7-醇鈉鹽 179 mg 溶於二甲基甲醯胺 2 ml 中，然後加入碳酸鉀 135 mg 及 3-氯丙基二乙胺 79 mg，並於 65-75°C 加熱攪拌整夜。放冷後加入水，用乙酸乙酯及四氫呋喃萃取，藉硫酸鈉乾燥，減壓餾去溶媒，將殘餘物用 NH 矽凝膠管柱層析 (乙酸乙酯-甲醇系) 精製，得到標題化合物 60 mg。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.94 (6H, t,  $J=7.2$  Hz),

## 五、發明說明 ( 333 )

1.92 (2H, quint,  $J=7.2$  Hz), 2.43-2.55 (4H, m, covered by DMSO peak), 2.60 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.42 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 6.62 (1H, d,  $J=5.0$  Hz), 6.98 (1H, t,  $J=7.2$  Hz), 7.12-7.18 (1H, m), 7.29 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 7.40 (1H, dd,  $J=11.9$  Hz,  $J'=2.8$  Hz), 7.46 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.59 (1H, s), 8.26 (1H, t,  $J=9.0$  Hz), 8.67 (1H, s), 8.72-8.78 (2H, m), 9.16 (1H, s)。

如下述合成中間體。

製造例 219-11-(4-[7-苄氧基-6-氟基-4-喹啉氧]-2-氟苯基)-3-苯基脲

將製造例 8 得到之 7-苄氧基-6-氟基-4-(3-氟-4-胺基苯氧基)喹啉 1.90 g 加至甲苯 60 ml 及乙腈 30 ml 中，並加熱回流。在其中，加入異氰酸苯酯 0.76 ml，並加熱回流 1 小時。放冷後，濾取析出之固體及減壓乾燥，得到標題化合物 1.65 g。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.45 (2H, s), 6.62 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 6.95-7.57 (12H, m), 7.71 (1H, s), 8.27 (1H, t, 9.2 Hz), 8.66 (1H, s), 8.74 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.78 (1H, s), 9.09 (1H, s)。

製造例 219-26-氟基-4-(4-[4-苯胺羰胺基]-3-氟苯氧基)喹啉-7-醇鈉鹽

使用 1-(4-[7-苄氧基-6-氟基-4-喹啉氧]-2-氟苯基)-3-苯基脲 1.64 g，三氟乙酸 16 ml 及硫代苯甲醚 1.6 ml 之混合物在使用油浴下，於 65-72°C 加熱攪拌 14 小時。反應終了後，將反應液濃縮，以及加入飽和碳酸氫鈉水溶液及甲醇，攪拌

## 五、發明說明 ( 334 )

30分鐘以及濾取析出之固體。將得到之固體減壓乾燥，得到標題化合物 1.35 g。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.41 (1H, d,  $J=5.1$  Hz), 6.98 (1H, t,  $J=7.1$  Hz), 7.11 (1H, d,  $J=7.1$  Hz), 7.20-7.40 (4H, m), 7.45 (2H, d,  $J=7.1$  Hz), 8.24 (1H, t,  $J=8.0$  Hz), 8.55 (1H, s), 8.57 (1H, d,  $J=5.1$  Hz), 8.66 (1H, s), 9.10 (1H, s)。

實施例 220

1-{4-[6-氟基-7-(3-嗎福啉-4-丙氧基)-4-喹啉氧]-2-氟苯基}-3-苯基脲

使用 6-氟基-4-(4-[4-苯胺羰胺基]-3-苯氧基)喹啉-7-醇鈉鹽 505 mg，二甲基甲醯胺 5 ml，碳酸鉀 380 mg 及 4-(3-氯丙基)嗎福啉 195 mg，以與實施例 217 同樣之方法得到標題化合物 301 mg。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.99 (2H, quint,  $J=6.8$  Hz), 2.33-2.52 (4H, m), 2.48-2.54 (2H, covered by DMSO peak), 3.58 (4H, t,  $J=4.2$  Hz), 4.32 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 6.62 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 6.98 (1H, t,  $J=7.2$  Hz), 7.12-7.48 (6H, m), 7.60 (1H, s), 8.26 (1H, t,  $J=8.5$  Hz), 8.64 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 8.72-8.78 (2H, m), 9.06 (1H, s)。

實施例 221

N-[4-(6-氟基-7-[3-(二甲胺基)丙氧基]-4-喹啉氧)苯基]-N'-(4-氟苯基)脲

使用 6-氟基-4-(4-[(4-氟苯胺)羰基]胺基苯氧基)喹啉-7-醇鈉鹽 100 mg，以與實施例 7 同樣之方法得到標題化合物 20

## 五、發明說明 ( 335 )

mg。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.97 (2H, quint,  $J=7.1$  Hz), 2.18 (6H, s), 2.42 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 4.32 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 6.54 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.05-7.65 (9H, m), 8.63 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.76 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.88 (1H, s)。

實施例222N-(5-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧)吡啶-2-基)-N'-苯基脲

將5-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧)吡啶-2-基胺(29.7 mg, 0.100 mmol)及異氰酸苯酯(13.1 mg, 0.110 mmol)在二甲基甲醯胺(1 ml)中, 於室溫攪拌18小時。將反應液在乙酸乙酯與水間分溶, 將有機層用水及飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鎂乾燥, 濾除乾燥劑及將濾液減壓蒸餾。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液, 乙酸乙酯: 甲醇=20: 1), 將包含目的物之溶出份濃縮, 懸浮於乙酸乙酯, 將其用己烷稀釋及濾取結晶, 用己烷洗淨後, 藉由通風乾燥, 得到為無色結晶之標題化合物(30.4 mg, 0.073 mmol, 73%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.95 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.53 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 7.00-7.06 (1H, m), 7.28-7.35 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.50-7.56 (3H, m), 7.76-7.82 (2H, m), 8.30-8.33 (1H, m), 8.49 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 9.56 (1H, s), 10.04 (1H, s)。

如下述合成中間體。

製造例222-1



## 五、發明說明 ( 336 )

2-氯-6-碘吡啶-3-醇

將2-氯-3-羥基吡啶(5.00 g, 38.6 mmol)及碘化鈉(5.79 g, 38.6 mmol)溶於二甲基甲醯胺(70 ml)，於冰冷下加入氯胺T(10.9 g, 38.6 mmol)後，於室溫攪拌1小時。反應後加入2N鹽酸水溶液(19.3 ml, 38.6 mmol)後，在乙酸乙酯及水間分溶，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，濾除乾燥劑及將濾液減壓蒸餾。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液，乙酸乙酯：己烷 = 1：2)，將含目的物之溶出份濃縮，得到為無色結晶之標題化合物(9.00 g, 35.2 mmol, 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.61 (1H, br s), 7.02 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J=8.2$  Hz)。

製造例222-24-(2-氯-6-碘吡啶-3-基氧)-6,7-二甲氧喹啉

將4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(2.23 g, 10.0 mmol)，2-氯-6-碘吡啶-3-醇(2.55 g, 22.0 mmol)及二異丙基乙胺(1.29 g, 10.0 mmol)在二甲基甲醯胺(5 ml)中，於130°C加熱攪拌3小時。將反應液在乙酸乙酯-四氫呋喃混合溶劑與水間分溶，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，濾除乾燥劑及將濾液減壓蒸餾。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液，乙酸乙酯：己烷 = 3：1)，將包含目的物之溶出份濃縮，懸浮於乙酸乙酯，將其用己烷稀釋及濾取結晶，用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到為無色結晶之標題化合物(2.16g, 4.88 mmol, 49%)。

## 五、發明說明 ( 337 )

$^1\text{H}$ -NMR 光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.05 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.39 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.45 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.75 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 8.55 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

製造例 222-36-氯-5-(6,7-二甲氧喹啉-4-基氧)吡啶-2-基胺

將二苯甲酮亞胺 (1.67 g, 9.21 mmol) 及第三丁氧基鈉 (885 mg, 9.21 mmol) 在甲苯 (40 ml) 中，於氮氣流及  $80^\circ\text{C}$  加熱攪拌 1 小時後，加入 4-(2-氯-6-碘吡啶-3-基氧)-6,7-二甲氧喹啉 (3.72 g, 8.40 mmol)，參(二亞苄丙酮)二鈹(0) (86.9 mg, 0.084 mmol) 及消旋-2,2'-貳(二苯基膦)-1,1'-聯萘 (157 mg, 0.252 mmol)，然後於  $90^\circ\text{C}$  加熱攪拌 6 小時。反應終了後，將反應混合物經矽藻土過濾，將濾液付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液，乙酸乙酯：己烷 = 3 : 1)，將包含目的物之溶出份濃縮，得到黃色油狀物 (1.98 g)。將得到之黃色油狀物 (1.98 g) 溶於乙醇 (20 ml)，加入 1N 鹽酸水溶液 (5 ml) 並於室溫攪拌 1 小時。反應終了後，將反應液用 5N 氫氧化鈉水溶液 (1 ml) 中和後，在乙酸乙酯與水間分溶，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，濾除乾燥劑及減壓餾去溶媒。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液，乙酸乙酯)，將包含目的物之溶出份濃縮，得到為無色結晶之標題化合物 (506 mg, 1.53 mmol, 18%)。

$^1\text{H}$ -NMR 光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.06 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.71 (2H, s), 6.34 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.53 (1H, d,  $J=8.8$  Hz),

## 五、發明說明 ( 338 )

7.37 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.43 (1H, s), 7.59 (1H, s), 8.50 (1H, d, J=5.2 Hz)。

製造例 222-45-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧)吡啶-2-基胺

將 6-氯-5-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧)吡啶-2-基胺 (500 mg, 1.51 mmol) 懸浮於甲醇 (20 ml), 四氫呋喃 (10 ml) 及三乙胺 (3 ml) 之混合溶媒中, 加入鈀/碳 (300 mg), 在氫氣蒙氣下於室溫攪拌 15 小時。藉由矽藻土過濾濾去觸媒, 用乙醇洗淨後, 將濾液減壓蒸餾。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析 (溶出液, 乙酸乙酯), 將包含目的物之溶出份濃縮, 懸浮於乙酸乙酯, 將其用己烷稀釋及濾取結晶, 用己烷洗淨後, 藉由通風乾燥, 得到為無色結晶之標題化合物 (138 mg, 0.465 mmol, 31%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.05 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.52 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.61 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.32 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.42 (1H, s), 7.57 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.49 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 223N-(5-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧)吡啶-2-基)-N'-(4-氟苯基)脲

將製造例 222-4 得到之 5-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧)吡啶-2-基胺 (44.5 mg, 0.150 mmol) 及異氰酸 4-氟苯酯 (22.6 mg, 0.165 mmol), 以與實施例 222 同樣之手法, 得到為無色結晶之標題化合物 (50.9 mg, 117 mmol, 78%)。

## 五、發明說明 ( 339 )

$^1\text{H}$ -NMR光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.53 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.13-7.20 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.51-7.57 (3H, m), 7.74-7.82 (2H, m), 8.30-8.33 (1H, m), 8.49 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 9.55 (1H, s), 10.09 (1H, s)。

實施例 224

N-(5-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧)吡啶-2-基-N'-(噻唑-2-基)脲

將製造例 222-4 得到之 5-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧)吡啶-2-基胺 (44.5 mg, 0.150 mmol) 及噻唑-2-基胺基甲酸苯酯 (39.6 mg, 0.180 mmol) 在二甲基亞砜 (1 ml) 中，於  $85^\circ\text{C}$  攪拌 2 小時。將反應液在乙酸乙酯與水間分溶，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，濾除乾燥劑及將濾液減壓蒸餾。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析 (溶出液，乙酸乙酯：甲醇 = 30：1)，將包含目的物之溶出份濃縮，懸浮於乙酸乙酯，將其用己烷稀釋及濾取結晶，用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到為無色結晶之標題化合物 (46.7 mg, 0.110 mmol, 74%)。

$^1\text{H}$ -NMR光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.95 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.53 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.41 (1H, s), 7.43 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.54 (1H, s), 7.80-7.86 (2H, m), 8.36-8.39 (1H, m), 8.49 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 9.92 (1H, br s), 11.55 (1H, br s)。

如下述合成中間體。

製造例 224-1

## 五、發明說明 ( 340 )

噻唑-2-基胺基甲酸苯酯

將2-胺基噻唑(5.01 g, 50.0 mmol)及吡啶(7.91 g, 100 mmol)溶於二甲基甲醯胺(50 ml)，於冰冷下加入氯甲酸苯酯(8.22 g, 52.5 mmol)後，於室溫攪拌1小時。將反應液在乙酸乙酯-四氫呋喃混合溶劑與水間分溶，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，濾除乾燥劑及將濾液減壓蒸餾。在得到之粗生成物中加入乙酸乙酯，繼而加入己烷，然後濾取析出之結晶，藉由通風乾燥，得到為無色結晶之標題化合物(10.6g, 48.1 mmol, 96%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.97 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.24-7.32 (3H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 7.52 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 13.19 (1H, s)。

實施例225N-(6-氯-5-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧)吡啶-2-基)-N'-苯基脲

將製造例222-3得到之6-氯-5-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧)吡啶-2-基胺(33.2 mg, 0.100 mmol)及異氰酸苯酯(13.1 mg, 0.110 mmol)在二甲基甲醯胺(1ml)中，於60°C加熱攪拌2小時。將反應液在乙酸乙酯與水間分溶，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，濾除乾燥劑及將濾液減壓蒸餾。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液，乙酸乙酯)，將包含目的物之溶出份濃縮，懸浮於乙酸乙酯，將其用己烷稀釋及濾取結晶，用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到為無色結晶之標題化合物(17.5

## 五、發明說明 ( 341 )

mg, 0.039 mmol, 39%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.96 (6H, s), 6.50 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.01-7.07 (1H, m), 7.30-7.37 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.46-7.51 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.94-8.00 (2H, m), 8.49 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 9.29 (1H, br s), 9.75 (1H, br s)。

實施例226N-5-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻吩-2-基-N'-苯基脲

將5-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻吩-2-基胺(89.0 mg, 0.280 mmol)及異氰酸苯酯(36.6 mg, 0.307 mmol)在二甲基甲醯胺(1 ml)中, 於室溫攪拌1小時。將反應液在乙酸乙酯與水間分溶, 將有機層用水及飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鎂乾燥, 濾除乾燥劑及將濾液減壓蒸餾。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液, 乙酸乙酯: 甲醇=50: 1), 將包含目的物之溶出份濃縮, 懸浮於乙酸乙酯, 將其用己烷稀釋及濾取結晶, 用己烷洗淨後, 藉由通風乾燥, 得到為無色結晶之標題化合物(60.0 mg, 0.137 mmol, 48%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.95 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.70 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 6.74 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 6.98-7.03 (1H, m), 7.26-7.36 (4H, m), 7.40 (1H, s), 7.43-7.50 (2H, m), 8.48 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 9.02 (1H, br s), 10.27 (1H, br s)。

如下述合成中間體。

製造例226-16,7-二甲氧基-1H-喹啉-4-硫酮

## 五、發明說明 ( 342 )

將 WO 9717329 記載之 6,7-二甲氧基-1H-喹啉-4-酮 (10.3 g, 50.0 mmol), 五硫化二磷 (26.7 g, 60.0 mmol) 及碳酸氫鈉 (26.7 g, 318 mmol) 懸浮於二乙二醇二甲醚 (100 ml) 中, 並於 80°C 加熱攪拌 2 小時。使反應液回到室溫後, 注入冰水 (1000 ml), 濾取析出之結晶及用水洗淨後, 藉由通風乾燥得到為黃色結晶之標題化合物 (8.19 g, 37.0 mmol, 74%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.87 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.07 (1H, s), 7.19 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 7.74 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 8.11 (1H, s), 12.76 (1H, br s)。

製造例 226-26,7-二甲氧基喹啉-4-(5-硝基噻吩-2-基硫)喹啉

將 6,7-二甲氧基-1H-喹啉-4-硫酮 (2.21 g, 10.0 mmol), 2-溴-5-硝基噻吩 (2.29 g, 11.0 mmol) 及碳酸鉀 (2.07 g, 15.0 mmol) 在二甲基甲醯胺 (30 ml) 中, 於室溫攪拌 1 小時。將反應液在乙酸乙酯與水間分溶, 將有機層用 1N 氫氧化鈉水溶液, 水及飽和食鹽水洗淨後, 用無水硫酸鎂乾燥, 濾除乾燥劑及將濾液減壓蒸餾。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析 (溶出液, 乙酸乙酯: 己烷 = 3: 1), 將包含目的物之溶出份濃縮, 得到為黃色結晶之標題化合物 (1.93 g, 5.54 mmol, 55%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.04 (3H, s), 4.06 (3H, s), 7.10 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 7.22 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 7.37 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.89 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 8.60 (1H, d,  $J=4.8$  Hz)。

## 五、發明說明 ( 343 )

製造例 226-35-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻吩-2-基胺

將 6,7-二甲氧基-4-(5-硝基噻吩-2-基硫)喹啉 (1.39 g, 4.00 mmol), 鐵 (1.12 g, 20.0 mmol) 及氯化銨 (2.18 g, 40.0 mmol) 懸浮在乙醇 (32 ml)-水 (8 ml) 之混合液中, 於 80°C 加熱攪拌 5 分鐘。反應終了後, 將反應混合物經矽藻土過濾, 用乙酸乙酯洗出。將有機層用水及飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鎂乾燥後, 濾除乾燥劑及將濾液減壓蒸餾。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析 (溶出液, 乙酸乙酯: 己烷 = 3: 1), 將包含目的物之溶出份濃縮, 得到為黃褐色結晶之標題化合物 (1.93 g, 5.54 mmol, 55%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.04 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.15 (2H, s), 6.21 (1H, d,  $J=3.8$  Hz), 6.87 (1H, d,  $J=5.0$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J=3.8$  Hz), 7.31 (1H, s), 7.40 (1H, s), 8.47 (1H, d,  $J=5.0$  Hz)。

實施例 227N-5-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻吩-2-基)-N'-(4-氟苯基)脲

將 5-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻吩-2-基胺 (31.8 mg, 0.100 mmol) 及異氰酸 4-氟苯酯 (15.1 mg, 0.110 mmol), 以與實施例 226 同樣之手法, 得到為無色結晶之標題化合物 (29.3 mg, 64.3 mmol, 64%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.94 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.70 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 6.74 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.10-7.18



## 五、發明說明 ( 344 )

(2H, m), 7.31 (1H, s), 7.33 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.39 (1H, s), 7.45-7.51 (2H, m), 8.48 (1H, d, J=5.2 Hz), 9.05 (1H, br s), 10.29 (1H, br s)。

實施例 228

N-(5-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻吩-2-基)-N'-(3-氟苯基)脲

將 5-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻吩-2-基胺 (64.0 mg, 0.200 mmol) 及 異氰酸 4-氟苯酯 (15.1 mg, 0.110 mmol)，以與實施例 226 同樣之手法，得到為淡褐色結晶之標題化合物 (62.0 mg, 0.136 mmol, 68%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.95 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.72 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.75 (1H, d, J=4.6 Hz), 6.80-6.85 (1H, m), 7.17-7.21 (1H, m), 7.29-7.36 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.42-7.48 (1H, m), 8.48 (1H, d, J=4.6 Hz), 9.18 (1H, br s), 10.27 (1H, br s)。

實施例 229

N-(3-氟苯基)-N'-(5-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻吩-2-基)脲

將 5-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻吩-2-基胺 (64 mg, 0.200 mmol) 及 異氰酸 3-氟苯酯 (31.7 mg, 0.220 mmol)，以與實施例 226 同樣之手法，得到為淡褐色結晶之標題化合物 (60.0 mg, 0.130 mmol, 65%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.95 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.73-6.77 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.34 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.40

## 五、發明說明 ( 345 )

(1H, s), 7.44-7.48 (1H, m), 7.49-7.54 (1H, m), 7.71-7.75 (1H, m), 7.94-7.96 (1H, m), 8.48 (1H, d, J=4.8 Hz), 9.30 (1H, br s), 10.40 (1H, br s)。

實施例 230

N-(5-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻吩-2-基)-N'-(噻唑-2-基)脲

將 5-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻吩-2-基胺 (31.8 mg, 0.100 mmol) 及 噻唑-2-基胺基甲酸苯酯 (33.0 mg, 0.150 mmol) 在二甲基亞砷 (1 ml) 中，於 85°C 攪拌 2 小時。將反應液在乙酸乙酯與水間分溶，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，濾除乾燥劑及將濾液減壓蒸餾。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析 (溶出液，乙酸乙酯：甲醇 = 20：1)，將包含目的物之溶出份濃縮，懸浮於乙酸乙酯，將其用己烷稀釋及濾取結晶，用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到為無色結晶之標題化合物 (25.6 mg, 0.058 mmol, 58%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.95 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.74 (1H, d, J=5.0 Hz), 6.75-6.80 (1H, m), 7.04-7.10 (1H, m), 7.32 (1H, s), 7.34 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.36-7.39 (1H, m), 7.40 (1H, s), 8.48 (1H, d, J=5.0 Hz)。

實施例 231

N-(5-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻吩-2-基)-N'-(3-甲磺醯苯基)脲

將 5-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻吩-2-基胺 (64.0 mg,

## 五、發明說明 ( 346 )

0.200 mmol) 及 (3-甲磺醯苯基) 胺基甲酸酯 (87.4 mg, 0.300 mmol), 以與實施例 230 同樣之手法, 得到為淡褐色結晶之標題化合物 (61.0 mg, 0.118 mmol, 59%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.20 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.75 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 6.76 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 7.32 (1H, s), 7.35 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 7.40 (1H, s), 7.53-7.60 (2H, m), 7.70-7.74 (1H, m), 8.13-8.16 (1H, m), 8.48 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 9.40 (1H, br s), 10.35 (1H, br s)。

實施例 232

N-(5-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻吩-2-基)-N'-(2-羥甲基苯基)脲

將 (5-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻吩-2-基) 胺基甲酸苯酯 (43.9 mg, 0.100 mmol) 及 2-胺基苄醇 (24.6 mg, 0.200 mmol), 以與實施例 230 同樣之手法, 得到為無色結晶之標題化合物 (27.0 mg, 0.058 mmol, 58%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.94 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.54 (2H, d,  $J=5.6$  Hz), 5.51 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 6.65 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 6.74 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 7.02-7.07 (1H, m), 7.22-7.27 (1H, m), 7.28-7.34 (3H, m), 7.39 (1H, s), 7.80-7.84 (1H, m), 8.46-8.50 (2H, m), 10.89 (1H, br s)。

如下述合成中間體。

製造例 232-1

(5-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻吩-2-基) 胺基甲酸苯酯

將 5-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻吩-2-基胺 (696 mg,

## 五、發明說明 ( 347 )

2.00 mmol) 及吡啶 (174mg, 2.20 mmol) 溶於四氫呋喃 (10 ml)-二甲基甲醯胺 (5 ml) 之混合溶媒中，於冰冷下加入氯甲酸苯酯 (329 mg, 2.10 mmol) 後，於室溫攪拌 1 小時。將反應液在乙酸乙酯與水間分溶，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，濾除乾燥劑及將濾液減壓蒸餾。在得到之粗生成物中加入乙酸乙酯，繼而加入己烷，濾取析出之結晶，藉由通風乾燥，得到為黃褐色結晶之標題化合物 (720 mg, 1.64 mmol, 82%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.08 (3H, s), 4.09 (3H, s), 6.86-6.92 (2H, m), 7.10-7.16 (2H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 7.34 (1H, s), 7.36-7.41 (2H, m), 7.80-7.85 (1H, m), 8.35 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.75 (1H, br s)。

實施例 233

N-(5-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻吩-2-基)-N'-(3-羥甲基苯基)脲

以與實施例 230 同樣之手法，從製造例 232-1 得到之 (5-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻吩-2-基)胺基甲酸苯酯 (43.9 mg, 0.100 mmol) 及 3-胺基苣醇 (24.6 mg, 0.200 mmol)，得到為淡褐色結晶之標題化合物 (25.0 mg, 0.054 mmol, 54%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.95 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.46 (2H, d,  $J=5.6$  Hz), 5.19 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 6.70 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 6.75 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 6.93-6.97 (1H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 7.30-7.34 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.43-7.46 (1H,

## 五、發明說明 ( 348 )

m), 8.48 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.97 (1H, s)。

實施例 234

N-(5-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻吩-2-基)-N'-(4-羥甲基苯基)脲

以與實施例 230 同樣之手法，從(5-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻吩-2-基)胺基甲酸苯酯(43.9 mg, 0.100 mmol)及4-胺基苄醇(224 mg, 1.82 mmol)，得到為淡黃色結晶之標題化合物(27.0 mg, 0.058 mmol, 58%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.42 (2H, d, J=5.6 Hz), 5.07 (1H, t, J=5.6 Hz), 6.69 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.75 (1H, d, J=5.0 Hz), 7.21-7.26 (2H, m), 7.30-7.34 (2H, m), 7.38-7.43 (3H, m), 8.47 (1H, d, J=5.0 Hz), 8.88 (1H, s), 10.13 (1H, s)。

實施例 235

N-(2-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻唑-5-基)-N'-苯基脲

將2-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻唑-5-基胺(64.0 mg, 0.200 mmol)及異氰酸苯酯(26.2 mg, 0.220 mmol)在二甲基甲醯胺(1ml)中，於室溫攪拌15小時。將反應液在乙酸乙酯與水間分溶，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，濾除乾燥劑及將濾液減壓蒸餾。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液，乙酸乙酯：甲醇=30：1)，將包含目的物之溶出份濃縮，懸浮於乙酸乙酯，將其用己烷稀釋及濾取結晶，用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到為無色結晶之標題化合物(53.2 mg, 0.121 mmol，

## 五、發明說明 ( 349 )

60%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.98-7.05 (2H, m), 7.26-7.34 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.43-7.47 (3H, m), 7.64 (1H, s), 8.55 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 9.10 (1H, s), 10.29 (1H, br s)。

如下述合成中間體。

製造例 235-1

6,7-二甲氧基-4-(5-硝基噻唑-2-基硫)喹啉

將6,7-二甲氧基-1H-喹啉-4-硫酮(2.21 g, 10.0 mmol)懸浮於二甲基甲醯胺(30 ml)，於0°C加入2-溴-5-硝基噻唑(2.30 g, 11.0 mmol)後，於室溫攪拌1小時。將反應液在乙酸乙酯與1N氫氧化鈉水溶液間分溶，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨後，用無水硫酸鎂乾燥，濾除乾燥劑及將濾液減壓蒸餾。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液，乙酸乙酯：己烷 = 3：1)，將包含目的物之溶出份濃縮，懸浮於乙酸乙酯，將其用己烷稀釋及濾取結晶，用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到為淡黃色結晶之標題化合物(1.70g, 4.87 mmol, 49%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.00 (3H, s), 4.08 (3H, s), 7.50 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.70 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 8.37 (1H, s), 8.83 (1H, d,  $J=4.8$  Hz)。

製造例 235-2

2-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻唑-5-基胺

將6,7-二甲氧基-4-(5-硝基噻唑-2-基硫)喹啉(699 mg,

## 五、發明說明 ( 350 )

2.00 mmol)，鐵(559 mg，10.0 mmol)及氯化銨(1.07 g，20.0 mmol)懸浮在乙醇(20 ml)-水(5 ml)之混合溶媒中，於80℃加熱攪拌20分鐘。反應終了後，將反應混合物經矽藻土過濾，用乙酸乙酯-四氫呋喃之混合溶媒洗出。將有機層用水及飽和食鹽水洗淨，用硫酸鎂乾燥後，濾除乾燥劑及將濾液減壓蒸餾。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液，乙酸乙酯：甲醇=30：1)，將包含目的物之溶出份濃縮，得到為黃褐色結晶之標題化合物(190 mg，0.595 mmol，30%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.99 (2H, br s), 4.04 (3H, s), 4.05 (3H, s), 7.10 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.17 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.42 (1H, s), 8.54 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例236

N-(2-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻唑-5-基)-N'-(4-氟苯基)脲

以與實施例235同樣之手法，從2-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻唑-5-基胺(64.0 mg，0.200 mmol)及異氰酸4-氟苯酯(30.1 mg，0.220 mmol)，得到為無色結晶之標題化合物(62.3 mg，0.136 mmol，68%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.03 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 7.10-7.18 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.42-7.48 (3H, m), 7.64 (1H, s), 8.55 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 9.14 (1H, s), 10.32 (1H, br s)。

實施例237

## 五、發明說明 ( 351 )

N-(2-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻唑-5-基)-N'-(3-氟苯基)脲

以與實施例235同樣之手法，從2-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻唑-5-基胺(95.8 mg, 0.300 mmol)及異氰酸3-氟苯酯(45.2 mg, 0.330 mmol)，得到為無色結晶之標題化合物(70.0 mg, 0.153 mmol, 51%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.80-6.86 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.16-7.20 (1H, m), 7.28-7.35 (1H, m), 7.38-7.45 (3H, m), 7.66 (1H, s), 8.55 (1H, d, J=4.8 Hz), 9.33 (1H, s), 10.37 (1H, br s)。

實施例238N-(3-氟苯基)-N'-(2-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻唑-5-基)脲

以與實施例235同樣之手法，從2-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻唑-5-基胺(95.8 mg, 0.300 mmol)及異氰酸3-氟苯酯(47.6 mg, 0.330 mmol)，得到為淡黃色結晶之標題化合物(94.0 mg, 0.203 mmol, 68%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.07 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.40 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.45-7.54 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.70-7.74 (1H, m), 7.91-7.94 (1H, m), 8.56 (1H, d, J=4.8 Hz), 9.44 (1H, s), 10.49 (1H, br s)。

實施例239N-(2,4-二氟苯基)-N'-(2-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻唑-5-基)脲



## 五、發明說明 ( 352 )

以與實施例235同樣之手法，從2-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻唑-5-基胺(95.8 mg, 0.300 mmol)及異氰酸2,4-二氯苯酯(51.2 mg, 0.330 mmol)，得到為淡褐色結晶之標題化合物(123 mg, 0.259 mmol, 86%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.04 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 7.05-7.09 (1H, m), 7.30-7.37 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.84-7.91 (1H, m), 8.54 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 8.84 (1H, s), 10.48 (1H, br s)。

實施例240

N-(2-氯苯基)-N'-(2-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻唑-5-基)脲

以與實施例235同樣之手法，從2-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻唑-5-基胺(95.8 mg, 0.300 mmol)及異氰酸2-氯苯酯(50.6 mg, 0.330 mmol)，得到為淡褐色結晶之標題化合物(132 mg, 0.279 mmol, 93%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.05 (1H, d,  $J=5.0$  Hz), 7.07-7.12 (1H, m), 7.28-7.34 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.47-7.50 (1H, m), 7.67 (1H, s), 8.01-8.04 (1H, m), 8.55 (1H, d,  $J=5.0$  Hz), 8.62 (1H, s), 10.85 (1H, br s)。

實施例241

N-(3-氯苯基)-N'-(2-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻唑-5-基)脲

以與實施例235同樣之手法，從2-(6,7-二甲氧基喹啉-4-

## 五、發明說明 ( 353 )

基硫)噻唑-5-基胺(95.8 mg, 0.300 mmol)及異氰酸3-氯苯酯(50.6 mg, 0.330 mmol), 得到為淡褐色結晶之標題化合物(124 mg, 0.262 mmol, 87%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.04-7.09 (2H, m), 7.30-7.34 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.63-7.66 (2H, m), 8.55 (1H, d, J=4.8 Hz), 9.30 (1H, s), 10.40 (1H, br s)。

實施例 242

N-(4-氯苯基)-N'-(2-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻唑-5-基)脲

以與實施例 235 同樣之手法, 從 2-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻唑-5-基胺(95.8 mg, 0.300 mmol)及異氰酸4-氯苯酯(50.6 mg, 0.330 mmol), 得到為無色結晶之標題化合物(120 mg, 0.253 mmol, 85%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.04 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.31-7.36 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.45-7.50 (2H, m), 7.65 (1H, s), 8.55 (1H, d, J=4.8 Hz), 9.24 (1H, s), 10.34 (1H, br s)。

實施例 243

N-(2-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻唑-5-基)-N'-(噻唑-2-基)脲

將 2-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基硫)噻唑-5-基胺(216 mg, 0.676 mmol)及吡啶(58.8 mg, 0.743 mmol)溶於四氫呋喃(3 ml)中, 於冰冷下加入氯甲酸4-硝基苯酯(150 mg, 0.743

## 五、發明說明 ( 354 )

mmol)，於室溫攪拌30分鐘後，加入2-胺基嘧啶(101 mg，1.01 mmol)及三乙胺(1 ml)後，於60°C加熱攪拌1小時。將反應液在乙酸乙酯與水間分溶，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，濾除乾燥劑及將濾液減壓蒸餾。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液，乙酸乙酯：甲醇=30：1)，將包含目的物之溶出份濃縮，懸浮於乙酸乙酯，將其用己烷稀釋及濾取結晶，用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到為無色結晶之標題化合物(57 mg，0.128 mmol，19%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.03-7.09 (2H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.66 (1H, br s), 8.55 (1H, d, J=4.8 Hz)。

實施例2447-甲氧基-4-(5-(3-苯基脲)嘧吩-2-基硫)喹啉-6-羧醯胺

將4-(5-胺基嘧吩-2-基硫)-7-甲氧基喹啉-6-羧醯胺(49.0 mg，0.150 mmol)及異氰酸苯酯(19.6 mg，0.165 mmol)在二甲基甲醯胺(1ml)中，於室溫攪拌2小時。將反應液在乙酸乙酯與水間分溶，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，濾除乾燥劑及將濾液減壓蒸餾。將得到之粗生成物懸浮於乙酸乙酯中，將其用己烷稀釋及濾取結晶，用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到為淡黃色結晶之標題化合物(25.0 mg，0.056 mmol，37%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.02 (3H, s), 6.72 (1H, d, J=3.4 Hz), 6.77 (1H, d, J=4.8 Hz), 6.98-7.03 (1H, m), 7.27-

## 五、發明說明 ( 355 )

7.34 (2H, m), 7.35 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.43-7.49 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.80 (1H, br s), 7.89 (1H, br s), 8.52 (1H, s), 8.65 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 8.95 (1H, br s), 10.21 (1H, br s)。

如下述合成中間體。

製造例 244-17-甲氧基-4-(5-硝基噻吩-2-基硫)喹啉-6-羧醯胺

將4-氯-7-甲氧基喹啉-6-羧醯胺(1.18 g, 5.00 mmol)及硫化鈉(1.20 g, 5.50 mmol)於二甲基甲醯胺(10 ml)中，於60℃加熱攪拌3小時。將反應液冷卻至室溫後，加入2-溴-5-硝基噻吩(1.25 g, 6.00 mmol)，然後於60℃加熱攪拌1小時。使反應液回到室溫後，注入冰水(50 ml)中，濾取析出之結晶，用水及甲醇洗淨後，藉由通風乾燥，得到為黃褐色結晶之標題化合物(700 mg, 1.94 mmol, 39%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.04 (3H, s), 7.17 (1H, d,  $J=4.6$  Hz), 7.59 (1H, s), 7.66 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 7.82 (1H, br s), 7.90 (1H, br s), 8.23 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 8.53 (1H, s), 8.76 (1H, d,  $J=4.6$  Hz)。

製造例 244-2(4-(5-胺基噻吩-2-基硫)-7-甲氧基喹啉-6-羧醯胺

將7-甲氧基-4-(5-硝基噻吩-2-基硫)喹啉-6-羧醯胺(320 mg, 0.885 mmol)，鐵(247 mg, 4.43 mmol)及氯化銨(481 mg, 8.85 mmol)懸浮在乙醇(8 ml)-水(2 ml)-二甲基甲醯胺(1 ml)之混合溶媒中，並於80℃加熱攪拌15分鐘。反應終了後，將反應混合物經矽藻土過濾，用四氫呋喃-甲醇之混

## 五、發明說明 ( 356 )

合溶媒洗出。在有機層中加入乙酸乙酯，用水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，濾除乾燥劑及將濾液減壓蒸餾。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液，乙酸乙酯：甲醇 = 20：1)，將包含目的物之溶出份濃縮，得到為黃褐色結晶之標題化合物(164 mg，0.495 mmol，56%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.02 (3H, s), 6.00 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 6.34 (2H, s), 6.83 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 7.08 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 7.51 (1H, s), 7.77 (1H, br s), 7.86 (1H, br s), 8.47 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J=4.8$  Hz)。

實施例 2454-(5-(3-(4-氟苯基)脲)噻吩-2-基硫)-7-甲氧基喹啉-6-羧醯胺

以與實施例 244 同樣之方法，從 4-(5-胺基噻吩-2-基硫)-7-甲氧基喹啉-6-羧醯胺(49.0 mg，0.150 mmol)及異氰酸 4-氟苯酯(22.6 mg，0.165 mmol)得到為無色結晶之標題化合物(50.0 mg，0.107 mmol，71%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.03 (3H, s), 6.72 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 6.76 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 7.10-7.18 (2H, m), 7.35 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 7.45-7.51 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.80 (1H, br s), 7.89 (1H, br s), 8.52 (1H, s), 8.65 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 8.99 (1H, br s), 10.24 (1H, br s)。

實施例 2467-甲氧基-4-(5-(3-噻唑-2-基脲)噻吩-2-基硫)喹啉-6-羧醯

## 五、發明說明 ( 357 )

胺

將4-(5-胺基噻吩-2-基硫)-7-甲氧基喹啉-6-羧醯胺 (66.0 mg, 0.200 mmol) 及噻唑-2-基胺基甲酸苯酯 (66.0 mg, 0.300 mmol) 在二甲基亞碲 (1 ml) 中，於85°C攪拌2小時。將反應液在乙酸乙酯與水間分溶，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，濾除乾燥劑及將濾液減壓蒸餾。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液，乙酸乙酯：甲醇 = 15：1)，將包含目的物之溶出份濃縮，懸浮於乙酸乙酯，將其用己烷稀釋及濾取結晶，用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到為無色結晶之標題化合物 (35.0 mg, 0.077 mmol, 38%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.03 (3H, s), 6.77 (1H, d, J=4.8 Hz), 6.77-6.83 (1H, m), 7.01-7.12 (1H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.80 (1H, br s), 7.89 (1H, br s), 8.52 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=4.8 Hz)。

實施例 247

N1-[5-({7-[3-(二甲胺基)丙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基}硫)-2-噻吩基]-N'-(4-氟苯基)脲

將5-({7-[3-(二乙胺基)丙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基}硫)-2-硫苯胺 190 mg，異氰酸對-氟苯酯 69 mg 及四氫呋喃 30 ml 於室溫攪拌30分鐘。將有機溶媒減壓餾去。殘餘物藉由使用NH型矽凝膠之管柱層析精製(乙酸乙酯，繼而乙酸乙酯：甲醇=10：1)。將溶媒減壓餾去，在殘餘物中加入乙酸乙酯及使之固化，得到16 mg黃褐色固體。

## 五、發明說明 ( 358 )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.93 (6H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.87 (2H, tt,  $J=7.2$  Hz, 7.2 Hz), 2.40-2.57 (6H, m), 3.94 (3H, s), 4.15 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 6.68 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 6.71 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 7.11 (2H, dd,  $J=8.8$  Hz, 8.8 Hz), 7.28 (1H, s), 7.30 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 7.34 (1H, s), 7.45 (2H, dd,  $J=8.8$  Hz, 4.8 Hz), 8.44 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 8.94 (1H, bs), 10.15 (1H, bs)。

如下述得到中間體。

製造例 247-17-(苄氧基)-6-甲氧基-1,4-二氫-4-喹啉硫酮

將7-(苄氧基)-6-甲氧基-1,4-二氫-4-喹啉28.1 g，五硫化二磷53.4 g，碳酸氫鈉53.7 g及二乙二醇二甲醚200 ml於80℃攪拌2小時。使反應液回到室溫後，展開在冰水中，攪拌40分鐘後濾取固體，並於60℃風乾。得到29.1 g黃色粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.85 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.17 (1H, d,  $J=6.4$  Hz), 7.33-7.50 (5H, m), 7.71 (1H, d,  $J=6.4$  Hz), 8.11 (1H, s)。

製造例 247-22-[[7-(苄氧基)-6-甲氧基-4-喹啉基]硫]-5-硝基噻吩

將7-(苄氧基)-6-甲氧基-1,4-二氫-4-喹啉硫酮14.3 g，2-溴-5-硝基噻吩10 g，碳酸鉀9.9 g及二甲基甲醯胺150 mg，並於室溫攪拌6小時。加入水及濾取析出之固體，將固體用水及乙酸乙酯接續洗淨。得到15.7 g黃色粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.92 (3H, s), 5.29 (2H, s), 7.23

## 五、發明說明 ( 359 )

(1H, dd,  $J=4.8$  Hz, 1.6 Hz), 7.32-7.44 (4H, m), 7.49 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.55 (1H, s), 7.57 (1H, dd,  $J=4.4$  Hz, 1.6 Hz), 8.16 (1H, dd,  $J=4.4$  Hz, 2.0 Hz), 8.58 (1H, dd,  $J=4.8$  Hz, 1.6 Hz)。

製造例 247-36-甲氧基-4-[(5-硝基-2-噻吩)硫]-7-喹啉

將7-(苄氧基)-6-甲氧基-4-[(5-硝基-2-噻吩基)硫]喹啉 4.0 g, 三氟乙酸 40 ml 及硫代苯甲醚 4 ml 於 65°C 攪拌 2 小時。回到室溫後, 減壓餾去溶媒, 在殘餘物中加入甲醇 80 ml, 繼而加入碳酸氫鈉水溶液直至發泡停止為止。濾取析出之固體, 得到 2.7 g 黃色粉末。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.92 (3H, s), 7.16 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 7.31 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.55 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 8.52 (1H, d,  $J=4.8$  Hz)。

製造例 247-4N,N-二乙基-N-[3-({6-甲氧基-4-[(5-硝基-2-噻吩基)硫]-7-喹啉}氧)丙基]胺

將6-甲氧基-4-[(5-硝基-2-噻吩)硫]-7-喹啉 500 mg, 3-二乙胺基丙醇 290 mg, 偶氮二羧酸二乙酯 390 mg, 三苯膦 590 mg, 四氫呋喃 30 ml, 1-甲基-2-吡咯啉酮 2 ml 及二甲基亞碲 10 ml 於 0°C 攪拌 5 小時, 繼而於室溫攪拌 10 小時。加入水及用乙酸乙酯萃取。將萃取液用 2N 鹽酸水溶液逆萃取, 在鹽酸水溶液萃取液中加入 5N 氫氧化鈉水溶液並用乙酸乙酯萃取, 將萃取液用水及食鹽水接續洗淨以及用無水硫酸



## 五、發明說明 ( 360 )

鎂乾燥。使乙酸乙酯層通過塗佈NH型矽凝膠之玻璃濾器，然後減壓餾去溶媒，得到500 mg赤褐色油狀物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.92 (6H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.87 (2H, tt,  $J=7.2$  Hz, 7.2 Hz), 2.40-2.58 (6H, m), 3.93 (3H, s), 4.20 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 7.21 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 7.37 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.58 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 8.60 (1H, d,  $J=4.8$  Hz)。

製造例 247-5

5-({7-[3-(二乙胺基)丙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基}硫)-2-噻吩胺

將N,N-二乙基-N-[3-({6-甲氧基-4-[(5-硝基-2-噻吩基)硫]-7-喹啉}氧)丙基]胺525 mg，鐵粉330 mg，氯化銨660 mg，乙醇20 ml及水5 ml於80°C攪拌80分鐘。經矽藻土過濾。在濾液中加入NH型矽凝膠及減壓餾去溶媒，以使反應生成物附著於矽凝膠。該矽凝膠饋入充填有NH型矽凝膠之乾燥管柱中，然後進行管柱精製(乙酸乙酯，繼而乙酸乙酯：甲醇=3：1)。得到190 mg褐色油狀物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.91 (6H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.88 (2H, tt,  $J=7.2$  Hz, 7.2 Hz), 2.47-2.57 (6H, m), 3.92 (3H, s), 4.16 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 5.96 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 6.76 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 6.25-6.30 (2H, m), 7.04 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 7.22 (1H, s), 7.33 (1H, s), 8.45 (1H, d,  $J=4.8$  Hz)。

實施例 248

N-[2-({7-[3-(二乙胺基)丙氧基]-6-甲氧基-4-喹啉基}硫)-

## 五、發明說明 ( 361 )

1,3-噻唑-5-基]-N'-(4-氟苯基)脲

將N,N-二乙基-N-[3-({6-甲氧基-4-[(5-硝基-1,3-噻唑-2-基)硫]-7-喹啉}氧)丙基]胺770 mg, 鐵粉480 mg, 乙醇17 ml及乙酸3.4 ml於80°C攪拌10分鐘。在反應液中加入水100 ml, 乙酸乙酯60 ml及碳酸鉀10 g, 繼而經矽藻土過濾。將濾液分層, 使乙酸乙酯層通過塗佈NH型矽凝膠之玻璃濾器。在如此得到之乙酸乙酯溶液中加入異氰酸對氟苯酯0.58 ml, 並於室溫攪拌17小時。在濾液中加入NH型矽凝膠及減壓餾去溶媒, 以使反應生成物附著於矽凝膠。該矽凝膠鑽入充填有NH型矽凝膠之乾燥管柱中, 然後進行管柱精製(乙酸乙酯: 甲醇=100: 1, 繼而50: 1, 繼而10: 1)。得到30 mg為淡黃色固體之目的物。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.93 (6H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.88 (2H, tt,  $J=6.4$  Hz, 6.4 Hz), 2.46 (4H, q,  $J=7.2$  Hz), 2.55 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.92 (3H, s), 4.17 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 7.00 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.10 (2H, dd,  $J=8.8$  Hz, 8.8 Hz), 7.36 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.43 (2H, dd,  $J=8.8$  Hz, 4.8 Hz), 7.60 (1H, s), 8.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 9.10 (1H, bs)。

如下述得到中間體。

製造例248-12-{{[7-(苄氧基)-6-甲氧基-4-喹啉基]硫}-5-硝基-1,3-噻唑

將7-(苄氧基)-6-甲氧基-1,4-二氫-4-喹啉硫酮14.8 g, 2-溴-5-硝基-1,3-噻唑10.4 g, 碳酸鉀10.3 g及二甲基甲醯胺150 ml於室溫攪拌50分鐘。在反應液中加入水800 ml, 濾取

## 五、發明說明 ( 362 )

析出之固體，用乙酸乙酯洗淨以及得到為淡土黃色粉末之目的物 13.4 g。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.87 (3H, s), 5.32 (2H, s), 7.32-7.53 (6H, m), 7.64 (1H, s), 7.86 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 8.70 (1H, s), 8.80 (1H, d,  $J=4.8$  Hz)。

製造例 248-26-甲氧基-4-[(5-硝基-1,3-噁唑-2-基)硫]-7-喹啉醇

將 2-{[7-(苄氧基)-6-甲氧基-4-喹啉基]硫}-5-硝基-1,3-噁唑 2.0 g，三氟乙酸 20 ml 及硫代苯甲醚 2 ml 於  $65^\circ\text{C}$  攪拌 90 分鐘。回到室溫後，減壓餾去溶媒，在殘餘物中加入甲醇 40 ml，繼而加入碳酸氫鈉水溶液直至發泡停止為止。濾取析出之固體，得到 1.4 g 黃色粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.87 (3H, s), 7.40 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.78 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 8.71 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.74 (1H, dd,  $J=4.8$  Hz, 2.4 Hz), 10.52 (1H, s)。

製造例 248-3N,N-二乙基-N-[3-({6-甲氧基-4-[(5-硝基-1,3-噁唑-2-基)硫]-7-喹啉}氧)丙基]胺

使用 6-甲氧基-4-[(5-硝基-1,3-噁唑-2-基)硫]-7-喹啉，以與製造例 247-2 同樣之方式得到目的物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.95 (6H, t,  $J=6.8$  Hz), 1.91 (2H, tt,  $J=6.4$  Hz, 6.4 Hz), 2.45-2.65 (6H, m), 3.86 (3H, s), 4.20 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 7.42 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.83 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 8.69 (1H, s), 8.79 (1H, d,  $J=4.4$  Hz)。

## 五、發明說明 ( 363 )

實施例 249

N6-(2-甲氧乙基)-4-(3-氯-4-{[(環丙胺基)羰基]胺基}苯氧基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-6-喹啉羧醯胺

4-(3-氯-4-{[(環丙胺基)羰基]胺基}苯氧基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-6-喹啉羧酸 200 mg, 2-甲氧乙胺 38 mg, 苯并三唑-1-基氧-參(二甲胺基)磷六氟磷酸鹽(Bop試劑)230 mg, 三乙胺 0.12 ml及二甲基甲醯胺 5 ml於室溫攪拌14小時。在反應溶液中加入水及乙酸乙酯並萃取, 在萃取液中加入NH型矽凝膠及減壓餾去溶媒, 以使反應生成物吸著於矽凝膠上。將該矽凝膠饋入充填有NH型矽凝膠之乾燥管柱中, 然後進行管柱精製(乙酸乙酯)。減壓餾去溶媒, 得到為固體之目的物 120 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.38-0.45 (2H, m), 0.62-0.68 (2H, m), 2.48-2.60 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.45-3.55 (4H, m), 3.79 (2H, t,  $J=4.4$  Hz), 4.40 (2H, t,  $J=4.4$  Hz), 6.52 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.23 (1H, dd,  $J=9.2$  Hz, 2.8 Hz), 7.49 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.55 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.42-8.47 (1H, m), 8.66 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.74 (1H, s)。

如下述得到中間體。

製造例 249-1

4-氯-7-(2-甲氧乙氧基)-6-喹啉羧酸甲酯

將 7-(2-甲氧乙氧基)-4-酮基-1,4-二氯-6-喹啉羧酸 7.5 g, 亞硫醯氯 60 ml及二甲基甲醯胺 1 ml於 80°C 攪拌 3 小時。

## 五、發明說明 ( 364 )

將反應溶液減壓蒸餾，在殘餘物中加入甲苯並減壓蒸餾，如此進行2次。在殘餘物中加入甲醇，繼而加入三乙胺10 ml。將如此所得之溶液減壓蒸餾，在殘餘物中加入5N氫氧化鈉水溶液調成pH 4以及用乙酸乙酯萃取。使乙酸乙酯層通過塗佈NH型矽凝膠之玻璃濾器，然後減壓餾去溶媒。在殘餘物中加入乙醚及濾取固體，得到3.6g為淡褐色固體之目的物。將濾液藉使用NH型矽凝膠之管柱層析(己烷：乙酸乙酯=3：1)精製，得到為淡黃色固體之目的物1.3 g。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.33 (3H, s), 3.71-3.75 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.32-4.35 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.66 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 8.42 (1H, s), 8.83 (1H, d,  $J=4.8$  Hz)。

製造例249-24-(4-胺基-3-氯苯氧基)-7-(2-甲氧乙氧基)-6-喹啉羧酸甲酯

將4-氯-7-(2-甲氧乙氧基)-6-喹啉羧酸甲酯4.9 g，4-胺基-3-氯酚2.0g，氫化鈉550 mg及二甲基甲醯胺20 ml於100℃攪拌2小時。回到室溫，加入水及用乙酸乙酯萃取。在萃取溶液中加入矽凝膠以及減壓餾去溶媒。將該矽凝膠饋入充填有矽凝膠之乾燥管柱中，然後藉管柱層析精製(己烷：乙酸乙酯=1：1，繼而乙酸乙酯)。得到為紫色固體之目的物3.2 g。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.34 (3H, s), 3.72 (2H, t,  $J=4.4$  Hz), 3.83 (3H, s), 4.29 (2H, t,  $J=4.4$  Hz), 5.44 (2H, s), 6.44 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.88 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.00 (1H, dd,

## 五、發明說明 ( 365 )

J=8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.23 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.49 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=5.6 Hz)。

製造例 249-34-{3-氯-4-[(苯氧羰基)胺基]苯氧基}-7-(2-甲氧乙氧基)-6-喹啉羧酸甲酯

將4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-7-(2-甲氧乙氧基)-6-喹啉羧酸甲酯3.2 g, 吡啶0.71 ml及四氫呋喃50 ml攪拌, 及滴入氯甲酸苯酯1.1 ml。40分鐘後, 加入吡啶0.8 ml及氯甲酸苯酯1.1 ml並再攪拌10分鐘。加入水及用乙酸乙酯萃取, 使萃取液通過塗佈矽凝膠之玻璃濾器, 將矽凝膠用乙酸乙酯沖洗及減壓餾去溶媒。在殘餘物中加入己烷及乙酸乙酯及濾取固體, 得到3.2 g微紅色固體。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.50 (3H, s), 3.80 (2H, t, J=4.4 Hz), 3.98 (3H, s), 4.37 (2H, t, J=4.4 Hz), 6.49 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.17-7.30 (6H, m), 7.40-7.52 (3H, m), 8.30-8.37 (1H, m), 8.66 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.80 (1H, s)。

製造例 249-44-(3-氯-4-{[(環丙胺基)羰基]胺基}苯氧基)-7-(2-甲氧乙氧基)-6-喹啉羧酸甲酯

將4-{3-氯-4-[(苯氧羰基)胺基]苯氧基}-7-(2-甲氧乙氧基)-6-喹啉羧酸甲酯3.2 g, 環丙胺1.3 ml及二甲基甲醯胺20 ml於60°C攪拌10分鐘。回到室溫後, 加入水並用乙酸乙酯萃取。在萃取液中加入矽凝膠及減壓餾去溶媒。將該矽凝膠饋入充填有矽凝膠之乾燥管柱中, 然後藉管柱層析(乙酸

## 五、發明說明 ( 366 )

乙酯，繼而乙酸乙酯：甲醇=50：1，繼而20：1)精製。得到為白色粉末之目的物2.26 g。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.38-0.45 (2H, m), 0.61-0.69 (2H, m), 2.50-2.58 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.73 (2H, t,  $J=4.4$  Hz), 3.84 (3H, s), 4.31 (2H, t,  $J=4.4$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.18 (1H, s), 7.24 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.4 Hz), 7.49 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.52 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.55 (1H, s), 8.67 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

製造例249-54-(3-氯-4-{[(環丙胺基)羰基]胺基}苯氧基)-7-(2-甲氧乙氧基)-6-喹啉羧酸

將4-(3-氯-4-{[(環丙胺基)羰基]胺基}苯氧基)-7-(2-甲氧乙氧基)-6-喹啉羧酸甲酯2.26 g，2N氫氧化鈉20 ml，甲醇20 ml及四氫呋喃20 ml，並於室溫攪拌1小時。加入5N鹽酸水液，減壓餾去10 ml有機溶媒以及濾取析出之固體。用甲醇與水之混合溶媒洗淨固體，得到為微紅色粉末之目的物2.0 g。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.38-0.45 (2H, m), 0.60-0.68 (2H, m), 2.50-2.59 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.73 (2H, t,  $J=4.4$  Hz), 4.30 (2H, t,  $J=4.4$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.23 (1H, dd,  $J=9.2$  Hz, 2.8 Hz), 7.25 (1H, s), 7.49 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.50 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.50 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例250

## 五、發明說明 ( 367 )

N6-(2-氯乙基)-4-(3-氯-4-{[(環丙胺基)羰基]胺基}苯氧基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-6-喹啉羧醯胺

使用2-氯乙胺鹽酸鹽，以與實施例249同樣之方法，得到目的物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.38-0.45 (2H, m), 0.60-0.68 (2H, m), 2.48-2.58 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.61 (1H, td,  $J=4.8$  Hz, 4.8 Hz), 3.68 (1H, td,  $J=4.8$  Hz, 4.8 Hz), 3.78 (2H, t,  $J=4.8$  Hz), 4.41 (2H, t,  $J=4.8$  Hz), 4.50 (1H, t,  $J=4.8$  Hz), 4.62 (1H, t,  $J=4.8$  Hz), 6.53 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.20 (1H, s), 7.24 (1H, dd,  $J=9.2$  Hz, 2.4 Hz), 7.49 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.56 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.59 (1H, t,  $J=4.8$  Hz), 8.67 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.70 (1H, s)。

實施例251N6-甲氧基-4-(3-氯-4-{[(環丙胺基)羰基]胺基}苯氧基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-6-喹啉羧醯胺

使用O-甲基羥胺鹽酸鹽，以與實施例249同樣之方式得到目的物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.38-0.44 (2H, m), 0.62-0.98 (2H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.77 (2H, t,  $J=4.4$  Hz), 4.35 (2H, t,  $J=4.4$  Hz), 6.52 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.18 (1H, s), 7.22 (1H, dd,  $J=9.2$  Hz, 2.4 Hz), 7.47 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.52 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.41 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 11.30 (1H, s)。

實施例252



## 五、發明說明 ( 368 )

1-{5-[6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-喹啉-4-基硫]-噻吩-2-基}-3-(噻唑-2-基)脲

以與實施例246同樣之方法，從4-(5-胺基-噻吩-2-基硫)-7-(2-甲氧基乙氧基)-喹啉-6-甲腈(118 mg)及噻唑-2-基胺基甲酸苯酯(77 mg)，得到為固體之標題化合物(45 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75-3.78 (2H, m), 4.40-4.42 (2H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 6.80 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.02-7.08 (1H, m), 7.32-7.38 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.63 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=5.2 Hz)。

製造例252-17-(2-甲氧基乙氧基)-4-硫酮-1,4-二氫喹啉-6-甲腈

以與製造例226-1同樣之方法，從6-氟基-7-甲氧基乙氧基-1H-喹啉-4-酮(10 g)，得到為固體之標題化合物(9 g)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.35 (3H, s), 3.74-3.77 (2H, m), 4.31-4.34 (2H, m), 7.16-7.19 (2H, m), 7.82 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.86 (1H, s), 12.84 (1H, br s)。

製造例252-27-(2-甲氧基乙氧基)-4-(5-硝基噻吩-2-基硫)喹啉-6-甲腈

以與製造例226-2同樣之方法，從7-(2-甲氧基乙氧基)-4-硫酮-1,4-二氫喹啉-6-甲腈(7.1 g)及2-溴-5-硝基噻吩(6.3 g)，得到為固體之標題化合物(2.2 g)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.35 (3H, s), 3.75-3.78 (2H, m), 4.41-4.44 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=4.4 Hz), 7.68 (1H, d,

## 五、發明說明 ( 369 )

J=4.8 Hz), 7.69 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=4.4 Hz), 8.70 (1H, s), 8.79 (1H, d, J=4.8 Hz)。

製造例 252-3

4-(5-胺基-噻吩-2-基硫)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-6-甲腈

依照製造例 226-3，從 7-(2-甲氧基乙氧基)-4-(5-硝基噻吩-2-基硫)喹啉-6-甲腈 (2.2 g)，得到為固體之標題化合物 (0.93 g)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.35 (3H, s), 3.74-3.78 (2H, m), 4.38-4.41 (2H, m), 5.98 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.37 (2H, t, br s), 6.86 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.07 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.61 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=4.8 Hz)。

實施例 253

1-{5-[6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-喹啉-4-基硫]噻吩-2-基}-3-(4-氟苯基)脲

以與實施例 252 同樣之方法，從 4-(5-胺基-噻吩-2-基硫)-7-(2-甲氧基乙氧基)-喹啉-6-甲腈 (30 mg) 及異氰酸 4-氟苯酯，得到為固體之標題化合物 (24 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75-3.78 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 6.71 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.80 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.12 (2H, t, J=9.2 Hz), 7.34 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.43-7.47 (2H, m), 7.63 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.97 (1H, br s), 10.23 (1H, br s)。

實施例 254

1-{5-[6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基硫]噻吩-2-

## 五、發明說明 ( 370 )

基}-3-(3-氟苯基)脲

以與實施例252同樣之方法，從4-(5-胺基-噻吩-2-基硫)-7-(2-甲氧基乙氧基)-喹啉-6-甲腈(30 mg)及異氰酸3-氟苯酯，得到為固體之標題化合物(20 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75-3.78 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 6.73 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.81 (1H, d, J=4.8 Hz), 6.78-6.85 (1H, m), 7.15-7.19 (1H, m), 7.27-7.32 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.40-7.45 (1H, m), 7.63 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8 Hz), 9.18 (1H, br s), 10.30 (1H, br s)。

實施例2551-{5-[6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基硫]噻吩-2-基}-3-環丙脲

以與實施例252同樣之方法，從4-(5-胺基-噻吩-2-基硫)-7-(2-甲氧基乙氧基)-喹啉-6-甲腈(35 mg)及環丙胺，得到為固體之標題化合物(15 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41-0.46 (2H, m), 0.61-0.68 (2H, m), 2.48-2.55 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.75-3.79 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 6.63 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.77 (1H, d, J=4.8 Hz), 6.79-7.84 (1H, m), 7.28 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.62 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=4.8 Hz), 9.93 (1H, br s)。

實施例2561-{5-[6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基硫]噻吩-2-

## 五、發明說明 ( 371 )

基}-3-(2-氟苯基)脲

以與實施例252同樣之方法，從4-(5-胺基噻吩-2-基硫)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-6-甲腈(38 mg)及異氰酸2-氟苯酯，得到為固體之標題化合物(15 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75-3.78 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 6.72 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.80 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.02-7.08 (1H, m), 7.12-7.16 (1H, m), 7.21-7.27 (1H, m), 7.36 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.63 (1H, s), 7.99-8.04 (1H, m), 8.62 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.74-8.78 (1H, m), 10.45 (1H, br s)。

實施例2571-{5-[6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基硫]噻吩-2-基}-3-苯基脲

以與實施例252同樣之方法，從4-(5-胺基噻吩-2-基硫)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-6-甲腈(38 mg)及異氰酸苯酯，得到為固體之標題化合物(12 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75-3.78 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 6.71 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.81 (1H, d, J=4.8 Hz), 6.97-7.01 (1H, m), 7.28 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.34 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.44 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.63 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.94 (1H, br s), 10.21 (1H, br s)。

實施例2581-{5-[6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基硫]噻吩-2-

## 五、發明說明 ( 372 )

基}-3-(2,4-二氟苯基)脲

以與實施例252同樣之方法，從4-(5-胺基噻吩-2-基硫)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-6-甲腈(30 mg)及異氰酸2,4-二氟苯酯，得到為固體之標題化合物(18 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.35 (3H, s), 3.74-3.78 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 6.71 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.80 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.01-7.08 (1H, m), 7.29-7.34 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.63 (1H, s), 7.89-7.97 (1H, m), 8.62 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.73 (1H, br s), 10.44 (1H, br s)。

實施例2591-{5-[6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基硫]噻吩-2-基}-3-(對甲苯基)脲

以與實施例252同樣之方法，從4-(5-胺基噻吩-2-基硫)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-6-甲腈(30 mg)及異氰酸對甲苯酯，得到為固體之標題化合物(28 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.23 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.75-3.78 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 6.69 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.80 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.08 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.33 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.63 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.81 (1H, br s), 10.15 (1H, br s)。

實施例2601-{5-[6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基硫]噻吩-2-基}-3-(3-氟苯基)脲

以與實施例252同樣之方法，從4-(5-胺基噻吩-2-基硫)-

## 五、發明說明 ( 373 )

7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-6-甲腈(30 mg)及異氰酸3-氯基苯酯，得到為固體之標題化合物(33 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75-3.78 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 6.75 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.80 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.36 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.43-7.52 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.70-7.73 (1H, m), 7.91-7.94 (1H, m), 8.62 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8 Hz), 9.30 (1H, br s), 10.44 (1H, br s)。

實施例261

1-{5-[6-氯基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基硫]噻吩-2-基}-3-(4-氯基苯基)脲

以與實施例252同樣之方法，從4-(5-胺基噻吩-2-基硫)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-6-甲腈(30 mg)及異氰酸4-氯基苯酯，得到為固體之標題化合物(28 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.35 (3H, s), 3.74-3.78 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 6.76 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.80 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.36 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.61-7.66 (3H, m), 7.71-7.75 (2H, m), 8.62 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8 Hz), 9.48 (1H, br s), 10.44 (1H, br s)。

實施例262

N-[4-(7-(2-甲氧基乙氧基)-6-氯基-4-喹啉基)氧苯基]-N'-(4-環丙基)脲

以與實施例249-4同樣之方法，從7-(2-甲氧基乙氧基)-6-氯基-4-(4-胺基-3-氯苯氧基)喹啉(380 mg)，得到為固體之標題化合物(220 mg)。

## 五、發明說明 ( 374 )

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.38-0.44 (2H, m), 0.63-0.69 (2H, m), 2.53-2.60 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.58 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.19 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.25 (1H, dd,  $J=2.8$ ,  $J=8.8$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.63 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.28 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.73 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.74 (1H, s)。

製造例 262-17-(2-甲氧基乙氧基)-6-氟基-4-(4-胺基-3-氟苯氧基)喹啉

以與製造例 395-1 同樣之方法，從用公知方法得到之 4-氟-7-甲氧基乙氧基-6-氟基喹啉 (800 mg)，得到為固體之標題化合物 (380 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75-3.78 (2H, m), 4.39-4.41 (2H, m), 5.46 (2H, br s), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.89 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.01 (1H, dd,  $J=2.8$ ,  $J=8.8$  Hz), 7.24 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.60 (1H, s), 8.70 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.71 (1H, s)。

實施例 263(4-{4-[3-(4-氟苯基)脲]苯氧基}-7-甲氧基喹啉-6-基)胺基甲酸苄酯

以與實施例 10 同樣之方法，從 [4-(4-胺基苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-基] 胺基甲酸苄酯 (330 mg) 及異氰酸 4-氟苯酯，得到為固體之標題化合物 (380 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.97 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.42 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.11 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.19 (2H, d,

## 五、發明說明 ( 375 )

J=8.8 Hz), 7.29-7.49 (8H, m), 7.57 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.49 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.67 (1H, s), 8.80 (1H, br s), 8.87 (1H, br s), 8.98 (1H, s)。

如下述合成中間體。

製造例 263-1(7-甲氧基-4-酮基-1,4-二氫喹啉-6-基)胺基甲酸苄酯

將 7-甲氧基-4-酮基-1,4-二氫喹啉-6-羧酸 (2.58 g) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (50 ml)，然後加入苄醇 (3.29 ml)，二苯基磷醯胺 (2.51 ml) 及三乙胺 (1.63 ml)，並於 95°C 加熱攪拌 5 小時。將反應液注入飽和食鹽水中，用乙酸乙酯萃取，有機層用無水硫酸鎂乾燥後濃縮。將得到之殘餘物付諸於 NH 型矽凝膠管柱層析 (乙酸乙酯-甲醇=5-1)，得到為固體之標題化合物 (2.03 g)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.85 (3H, s), 5.14 (2H, s), 5.93 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.07 (1H, s), 7.39-7.43 (5H, m), 7.74-7.81 (1H, m), 8.30 (1H, br s), 8.75 (1H, s), 11.97 (1H, br s)。

製造例 263-2(4-氯-7-甲氧基喹啉-6-基)胺基甲酸苄酯

將 (7-甲氧基-4-酮基-1,4-二氫喹啉-6-基)胺基甲酸苄酯 (2 g) 加至亞硫醯氯 (20 ml) 及 N,N-二甲基甲醯胺 (0.5 ml) 之混合溶液中並加熱回流 2 小時。反應終了後，餾去亞硫醯氯，然後反覆進行加入甲苯及濃縮之作業 3 次，得到為固體之標題化合物 (2.4 g)。



## 五、發明說明 ( 376 )

$^1\text{H}$ -NMR光譜(DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.98 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.26-7.49 (6H, m), 7.55 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.63 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.65 (1H, s), 9.12 (1H, br s)。

製造例 263-3[4-(4-胺基苯氧基)-7-甲氧喹啉-6-基]胺基甲酸苄酯

以與製造例 7 同樣之方式，從(4-氯-7-甲氧喹啉-6-基)胺基甲酸苄酯(2.4 g)及4-硝基酚(2.07 g)，得到4-苯氧基喹啉體(465 mg)。將該4-苯氧基喹啉體(450 mg)以與製造例 8 同樣之方式還原，得到為固體之標題化合物(330 mg)。

$^1\text{H}$ -NMR光譜(DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.96 (3H, s), 5.15 (2H, br s), 5.18 (2H, s), 6.34 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.65 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.90 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.29-7.46 (6H, m), 8.45 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.65 (1H, s), 8.95 (1H, s)。

實施例 2641-[4-(6-胺基-7-甲氧基喹啉-4-基氧)苯基]-3-(4-氯苯基)脲

將(4-{4-[3-(4-氯苯基)脲]苯氧基}-7-甲氧喹啉-6-基)胺基甲酸苄酯(100 mg)溶於四氫呋喃(10 ml)-甲醇(10 ml)之混合溶液，加入10%鈀/碳(10 mg)，在1氣壓氫氣蒙氣及室溫下攪拌7小時。將反應液經矽藻土過濾，將濾液濃縮，得到為固體之標題化合物(60 mg)。

$^1\text{H}$ -NMR光譜(DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.94 (3H, s), 5.44 (2H, s), 6.34 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.07-7.15 (4H, m), 7.23 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.43-7.48 (2H, m), 7.53 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.25 (1H,

## 五、發明說明 ( 377 )

d, J=5.2 Hz), 8.83 (1H, br s), 8.87 (1H, br s)。

實施例 265

N-(4-{4-[3-(4-氟苯基)脲]苯氧基}-7-甲氧基喹啉-6-基)

乙醯胺

將 1-[4-(6-胺基-7-甲氧基喹啉-4-基氧)苯氧基]-3-(4-氟苯基)脲 (50 mg) 溶於吡啶 (5 ml)，加入無水乙酸 (0.5 ml) 及放置於室溫 12 小時。將反應液注入飽和食鹽水中以及用乙酸乙酯萃取，將有機層用硫酸鎂乾燥及濃縮，得到為固體之標題化合物 (50 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.17 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.41 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.11 (2H, t, J=8.8 Hz), 7.18 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.42-7.49 (3H, m), 7.57 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.49 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.78 (1H, br s), 8.85 (1H, br s), 8.98 (1H, s), 9.45 (1H, s)。

實施例 266

N-(4-{4-[3-(4-氟苯基)脲]苯氧基}-7-甲氧基喹啉-6-基)

甲磺醯胺

將 1-[4-(6-胺基-7-甲氧基喹啉-4-基氧)苯氧基]-3-(4-氟苯基)脲 (50 mg) 溶於四氫呋喃 (3 ml)，加入三乙胺 (0.3 ml) 及甲磺醯氯 ( $14\ \mu\text{l}$ ) 並於室溫攪拌 1 小時。將反應液注入飽和氯化銨水溶液中及用乙酸乙酯萃取，將有機層用飽和食鹽水沖洗及用硫酸鎂乾燥。將有機層濃縮，將得到之殘餘物付諸於矽凝膠層析，用溶媒 (乙酸乙酯-甲醇=5-1) 溶出，得到為固體之標題化合物 (13 mg)。

## 五、發明說明 ( 378 )

$^1\text{H}$ -NMR光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.05 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.43 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.11 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.19 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.43-7.48 (3H, m), 7.57 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.12 (1H, s), 8.53 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.76 (1H, br s), 8.84 (1H, br s), 9.31 (1H, br)。

實施例 267

(4-{3-氟-4-[3-(4-氟苯基)脲]苯氧基}-7-甲氧喹啉-6-基)胺基甲酸苄酯

以與實施例 10 同樣之方式，從[4-(4-胺基-3-氟-苯氧基)-7-甲氧喹啉-6-基]胺基甲酸苄酯(166 mg)及異氰酸 4-氟苯酯得到為固體之標題化合物(180 mg)。

$^1\text{H}$ -NMR光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.97 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.05-7.09 (1H, m), 7.12 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.29-7.41 (4H, m), 7.42-7.49 (5H, m), 8.20 (1H, t,  $J=8.8$  Hz), 8.52 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.62-8.64 (1H, m), 8.65 (1H, s), 8.99 (1H, s), 9.12 (1H, br s)。

如下述合成中間體。

製造例 267-1

[4-(3-氟-4-硝基苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-基]胺基甲酸苄酯

將(4-氟-7-甲氧基喹啉-6-基)胺基甲酸苄酯(1.58 g)加至 1-甲基-2-吡咯啉酮(5 ml)中，加入 3-氟-4-硝基酚(0.87 g)及 N,N-二異丙基乙胺(1.2 ml)並於 130°C 加熱攪拌 6 小時。將反應液注入飽和碳酸氫鈉水溶液，用乙酸乙酯萃取，將有

## 五、發明說明 ( 379 )

機層用飽和食鹽水洗淨後用硫酸鎂乾燥。將有機層濃縮，將得到之殘餘物付諸於NH矽凝膠管柱層析，用溶媒(乙酸乙酯)溶出，得到為固體之標題化合物(188 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.98 (3H, s), 5.16 (2H, s), 6.96 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.16-7.21 (1H, m), 7.28-7.43 (5H, m), 7.50 (1H, s), 7.53-7.58 (1H, m), 8.26 (1H, t,  $J=8.8$  Hz), 8.51 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 9.04 (1H, br s)。

製造例 267-2

[4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-基]胺基甲酸苄酯

以與製造例10同樣之方法，將[4-(3-氟-4-硝基苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-基]胺基甲酸苄酯(188 mg)在乙醇與水之混合液中，用鐵及氯化銨還原，得到為固體之標題化合物(170 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.96 (3H, s), 5.18 (4H, br s), 6.40 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.79-6.86 (2H, m), 7.04 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz,  $J=12$  Hz), 7.29-7.46 (6H, m), 8.47 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.63 (1H, s), 8.95 (1H, br s)。

實施例 268

1-[4-(6-胺基-7-甲氧基喹啉-4-基氧)-2-氟苯基]-3-(4-氟苯基)脲

以與實施例264同樣地，從(4-{3-氟-4-[3-(4-氟苯基)脲]苯氧基}-7-甲氧基喹啉-6-基)胺基甲酸苄酯(180 mg)，得到為固體之標題化合物(125 mg)。

## 五、發明說明 ( 380 )

$^1\text{H}$ -NMR光譜(DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.94 (3H, s), 5.45 (2H, br s), 6.45 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.96-7.01 (1H, m), 7.12 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.17-7.26 (3H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 8.13 (1H, t,  $J=9.2$  Hz), 8.29 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.58 (1H, br s), 9.10 (1H, br s)。

實施例 269

N-(4-{3-氟-4-[3-(4-氟苯基)脲]苯氧基}-7-甲氧喹啉-6-基)

乙醯胺

以與實施例 265 同樣之方法，從 1-[4-(6-胺基-7-甲氧基喹啉-4-基氧)-2-氟苯基]-3-(4-氟苯基)脲 (60 mg)，得到為固體之標題化合物 (50 mg)。

$^1\text{H}$ -NMR光譜(DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.16 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.50 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.05-7.09 (1H, m), 7.12 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.33 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz,  $J=12$  Hz), 7.43-7.49 (3H, m), 8.16-8.23 (1H, m), 8.52 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.62 (1H, br s), 8.96 (1H, br s), 9.12 (1H, br s), 9.45 (1H, br s)。

實施例 270

{4-[3-氟-4-(3-(噻唑-2-基)脲)苯氧基]-7-甲氧喹啉-6-基}

胺基甲酸苄酯

以與實施例 224 同樣地，將 [4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-基]胺基甲酸苄酯 (100 mg) 及噻唑-2-基胺基甲酸苄酯 (79 mg) 在二甲基亞砷 (1 ml) 中於  $80^\circ\text{C}$  加熱，得到為固體之標題化合物 (38 mg)。

$^1\text{H}$ -NMR光譜(DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.97 (3H, s), 5.19 (2H, s),

## 五、發明說明 ( 381 )

6.53 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.09-7.13 (1H, m), 7.14 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.29-7.41 (5H, m), 7.42-7.46 (3H, m), 8.20 (1H, t, J=9.2 Hz), 8.53 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.65 (1H, s), 9.00 (1H, br s), 9.04 (1H, br), 10.83 (1H, br s)。

實施例 2711-[4-(6-胺基-7-甲氧基喹啉-4-基氧)-2-氟苯基]-3-(噁唑-2-基)脲

將 {4-[3-氟-4-(3-(噁唑-2-基)脲)苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-基}胺基甲酸苄酯 (100 mg) 加至三氟乙酸 (3 ml) 及硫代苯甲醚 (0.1 ml) 之混合溶液中，並於 60°C 加熱攪拌 2 小時。餾去溶媒，將殘餘物付諸於 NH 矽凝膠管柱層析，用溶媒 (乙酸乙酯-甲醇=10-1) 溶出，得到為固體之標題化合物 (23 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 5.47 (2H, br s), 6.48 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.99-7.03 (1H, m), 7.13 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.17 (1H, s), 7.23-7.31 (2H, m), 7.38 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.13 (1H, t, J=8.8 Hz), 8.29 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.97 (1H, br), 10.80 (1H, br)。

實施例 272N-{4-[3-氟-4-(3-(噁唑-2-基)脲)苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-基}乙醯胺

以與實施例 265 同樣地，從 1-[4-(6-胺基-7-甲氧基喹啉-4-基氧)-2-氟苯基]-3-(噁唑-2-基)脲 (15 mg)，得到為固體之標題化合物 (4 mg)。

## 五、發明說明 ( 382 )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.15 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.53 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.07-7.12 (1H, m), 7.12 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.34-7.41 (2H, m), 7.45 (1H, s), 8.19 (1H, t,  $J=9.2$  Hz), 8.53 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.95-8.98 (1H, m), 9.07 (1H, br), 9.45 (1H, br s)。

實施例 273

N-{4-[3-氟-4-(3-(噻唑-2-基)脲)苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲磺醯胺

以與實施例 266 同樣地，從 1-[4-(6-胺基-7-甲氧基喹啉-4-基氧)-2-氟苯基]-3-(噻唑-2-基)脲 (50 mg)，得到為固體之標題化合物 (5 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.06 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.55 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.09-7.16 (2H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.39 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 7.49 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.21 (1H, t,  $J=9.2$  Hz), 8.57 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 9.02 (1H, br s), 9.32 (1H, br s), 10.78 (1H, br s)。

實施例 274

{4-[4-(環丙脲)-3-氟苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-基}胺基甲酸苄酯

以與實施例 224 同樣地，將 [4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-基] 胺基甲酸苄酯 (100 mg) 及環丙基胺基甲酸苄酯 (64 mg) 在二甲基亞砷 (0.7 ml) 中，於  $85^\circ\text{C}$  加熱攪拌 5 小時 40 分鐘，得到為固體之標題化合物 (11 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.37-0.41 (2H, m), 0.60-

## 五、發明說明 ( 383 )

0.65 (2H, m), 2.50-2.56 (1H, m), 3.95 (3H, s), 5.16 (2H, s), 6.46 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.77-6.80 (1H, m), 6.99-7.03 (1H, m), 7.23-7.45 (7H, m), 8.16 (1H, t, J=9.2 Hz), 8.19 (1H, s), 8.49 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.63 (1H, s), 8.97 (1H, s)。

實施例 275

N-{4-[4-(環丙脲基)-3-氟苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-基}乙  
醯胺

以與實施例 264 同樣地，將 {4-[4-(環丙脲)-3-氟苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-基} 胺基甲酸苄酯 (11 mg) 在三氟乙酸 (3 ml) 及硫代苯甲醚 (0.5 ml) 之混合溶液中，於 60°C 加熱攪拌及脫去苄基。將得到之胺基體以與實施例 265 同樣之方法乙醯化，得到為固體之標題化合物 (2 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.36-0.40 (2H, m), 0.58-0.63 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.46-2.55 (1H, m), 3.99 (3H, s), 6.44 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.77 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.97-7.01 (1H, m), 7.23 (1H, dd, J=2.8 Hz, J=11.6 Hz), 7.41 (1H, s), 8.15 (1H, t, J=8.8 Hz), 8.17 (1H, br s), 8.48 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.93 (1H, s), 9.42 (1H, s)。

實施例 276

4-[4-(環丙脲)-2-甲基苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-羧醯胺

以與實施例 11 同樣地，從 [4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基喹啉-4-基氧)-3-甲基苯基] 胺基甲酸苄酯 (100 mg) 及環丙胺，得到為固體之標題化合物 (61 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.37-0.41 (2H, m), 0.59-



## 五、發明說明 ( 384 )

0.65 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.49-2.55 (1H, m), 4.01 (3H, s), 6.26 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.41-6.47 (1H, m), 7.05 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.35 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz,  $J=8.8$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.48 (1H, s), 7.71 (1H, br s), 7.84 (1H, br s), 8.27-8.42 (1H, m), 8.59 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.69 (1H, s)。

如下述合成中間體。

製造例 276-14-(4-胺基-2-甲基苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-羧醯胺

以與製造例 458-1 同樣之方法，從 4-氯-7-甲氧基喹啉-6-羧醯胺 (1 g) 及 4-胺基-2-甲基酚得到為固體之標題化合物 (430 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.93 (3H, s), 4.01 (3H, s), 5.06-5.09 (2H, m), 6.27 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.49 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz,  $J=8.4$  Hz), 6.54 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 6.84 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.47 (1H, s), 7.71 (1H, br s), 7.83 (1H, br s), 8.59 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.69 (1H, s)。

製造例 276-2[4-(6-胺基-7-甲氧基喹啉-4-基氧)-3-甲基苯基]胺基甲酸苯酯

以與製造例 17 同樣地，從 4-(4-胺基-2-甲基苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-羧醯胺 (330 mg) 及氯碳酸苯酯，得到為固體之標題化合物 (112 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.08 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.30 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.19-7.55 (9H, m), 7.73 (1H, br s),

## 五、發明說明 ( 385 )

7.85 (1H, br s), 8.62 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.71 (1H, s), 10.33 (1H, br s)。

實施例 277

1-(3-氟苯基)-3-[4-(6-(吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基]脲

以與實施例 10 同樣之方法，從 4-(6-(吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯胺 (90 mg) 及異氰酸 3-氟苯酯，得到為固體之標題化合物 (118 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.74-6.80 (1H, m), 7.11-7.15 (1H, m), 7.20 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.23 (1H, s), 7.29 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.34-7.38 (1H, m), 7.46-7.51 (1H, d, m), 7.52 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.87-7.92 (1H, m), 8.08 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.31 (1H, s), 8.63-8.66 (1H, m), 8.82 (1H, br s), 8.93 (1H, br s), 12.78 (1H, br s)。

如下述合成中間體。

製造例 277-1

4-(4-硝基苯氧基)-6-(吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

以與製造例 7 同樣之方法，從 4-氯-6-(吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (0.8 g) 及硝基酚 (1.45 g)，得到為固體之標題化合物 (1.0 g)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.33 (1H, s), 7.37 (1H, dd, J=4.8 Hz, J=7.2 Hz), 7.59 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.88-7.94 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=7.2 Hz), 8.33 (2H, d, J=9.2 Hz), 8.38 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=4.8 Hz), 12.92 (1H, br s)。

## 五、發明說明 ( 386 )

製造例 277-24-(6-(吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯胺

以與製造例 8 同樣地，從 4-(4-硝基苯氧基)-6-(吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (1.0 g)，得到為固體之標題化合物 (0.4 g)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.06 (2H, br s), 6.60 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.90 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.07 (1H, s), 7.32-7.36 (1H, m); 7.86-7.91 (1H, m), 8.03 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.29 (1H, s), 8.64 (1H, d,  $J=4$  Hz), 12.71 (1H, br s)。

實施例 2781-(4-氟苯基)-3-[4-(6-(吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基]脲

以與實施例 10 同樣之方法，從 4-(6-(吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯胺 (100 mg) 及異氰酸 4-氟苯酯，得到為固體之標題化合物 (120 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.11 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.19 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.22 (1H, s), 7.35 (1H, dd,  $J=7.2$  Hz,  $J=7.6$  Hz), 7.43-7.48 (2H, m), 7.51 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.87-7.92 (1H, m), 8.08 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.32 (1H, s), 8.64-8.66 (1H, m), 8.73 (1H, br s), 8.75 (1H, br s), 12.78 (1H, br s)。

實施例 2791-[4-(6-(吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)-苯基]-3-(噻唑-2-基)脲

以與實施例 224 同樣之方法，從 4-(6-(吡啶-2-基)-7H-吡

## 五、發明說明 ( 387 )

咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯胺(100 mg)及(噻唑-2-基)胺基甲酸苯酯(116 mg)在二甲基亞砜(2.5 ml)中，於80°C加熱攪拌1小時，得到為固體之標題化合物(110 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.10 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.24 (1H, s), 7.34-7.40 (2H, m), 7.55 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.87-7.93 (1H, m), 8.09 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.32 (1H, s), 8.63-8.67 (1H, m), 9.06 (1H, br s), 12.79 (1H, br s)。

實施例280

1-(4-氯苯基)-3-[2-氯-4-(6-(吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)-苯基]-脲

以與實施例10同樣之方法，從2-氯-4-(6-(吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯胺(100 mg)及異氰酸4-氯苯酯，得到為固體之標題化合物(110 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.07-7.16 (3H, m), 7.28 (1H, s), 7.33-7.38 (2H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 7.87-7.93 (1H, m), 8.08-8.14 (2H, m), 8.33 (1H, s), 8.53-8.56 (1H, m), 8.64-8.66 (1H, m), 9.08 (1H, br s), 12.83 (1H, br s)。

如下述合成中間體。

製造例280-1

4-(3-氯-4-硝基苯氧基)-6-(吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

以與製造例7同樣之方法，從WO 9702266，PCT/EP 96/02728記載之4-氯-6-(吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧

## 五、發明說明 ( 388 )

啉(0.7 g)及氟硝基酚(0.95 g)，得到為固體之標題化合物(0.75 g)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.34-7.45 (3H, m), 7.74 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz,  $J=12.4$  Hz), 7.89-7.94 (1H, m), 8.12 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.28 (1H, t,  $J=8.8$  Hz), 8.41 (1H, s), 8.65-8.68 (1H, m), 12.96 (1H, br s)。

製造例 280-2

2-氟-4-(6-(吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯胺

以與製造例 8 同樣地，從 4-(3-氟-4-硝基苯氧基)-6-(吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(750 mg)，得到為固體之標題化合物(450 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.10 (2H, br s), 6.79-6.83 (2H, m), 7.01-7.05 (1H, m), 7.16 (1H, s), 7.32-7.38 (1H, m), 7.86-7.92 (1H, m), 8.06 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.31 (1H, s), 8.64 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 12.75 (1H, br s)。

實施例 281

1-(3-氟苯基)-3-[2-氟-4-(6-(吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基]脲

以與實施例 10 同樣之方法，從 2-氟-4-(6-(吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯胺(100 mg)及異氰酸 3-氟苯酯，得到為固體之標題化合物(30 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.76-6.83 (1H, m), 7.11 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.27-7.39 (4H, m), 7.48-7.53 (1H, m),

## 五、發明說明 ( 389 )

7.87-7.94 (1H, m), 8.11 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.34 (1H, s), 8.61-8.65 (1H, m), 8.66 (1H, br d,  $J=4.0$  Hz), 9.27 (1H, br s), 12.83 (1H, br s)。

實施例 282

1-[2-氟-4-(6-(吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基]-3-(噻唑-2-基)脲

以與實施例 224 同樣之方法，從 2-氟-4-(6-(吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯胺 (100 mg) 及 (噻唑-2-基) 胺基甲酸苯酯 (109 mg)，得到為固體之標題化合物 (100 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.07-7.17 (2H, m), 7.29 (1H, s), 7.35-7.44 (3H, m), 7.87-7.95 (1H, m), 8.08-8.15 (2H, m), 8.34 (1H, s), 8.66 (1H, br d,  $J=4.0$  Hz), 8.99 (1H, br), 10.81 (1H, br s), 12.83 (1H, br s)。

實施例 283

1-環丙基-3-[2-氟-4-(6-(吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基]脲

以與實施例 224 同樣地，從 2-氟-4-(6-(吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯胺 (75 mg) 及環丙基胺基甲酸苯酯 (66 mg)，得到為固體之標題化合物 (15 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.37-0.42 (2H, m), 0.60-0.66 (2H, m), 2.49-2.57 (1H, m), 6.76 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.01-7.05 (1H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 7.33-7.37 (1H, m), 7.86-7.92 (1H, m), 8.05-8.12 (2H, m), 8.13-8.16 (1H, m),

## 五、發明說明 ( 390 )

8.32 (1H, s), 8.62-8.66 (1H, m), 12.79 (1H, br s)。

實施例 284

7-((2R)-2-羥基-3-(吡咯啉-1-基)丙氧基)-4-(1H-吡啶-5-基氧)喹啉-6-甲腈

以與實施例 454 同樣地，從 4-(1H-吡啶-5-基氧)-(2R)-7-環氧乙烷甲氧喹啉-6-甲腈 (0.73 g)，得到為固體之標題化合物 (0.56 g)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.61-2.72 (4H, m), 2.44-2.58 (6H, m), 2.68-2.73 (1H, m), 3.99-4.06 (1H, m), 4.20 (1H, dd,  $J=6.0$  Hz,  $J=10.4$  Hz), 4.29 (1H, dd,  $J=3.6$  Hz,  $J=10.4$  Hz), 5.02 (1H, br s), 6.42 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.44-6.48 (1H, m), 6.99 (1H, dd,  $J=1.6$  Hz,  $J=8.4$  Hz), 7.43-7.47 (2H, m), 7.51 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.59 (1H, s), 8.65 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.77 (1H, s)。

如下述合成中間體。

實施例 284-1

4-(1H-吡啶-5-基氧)-(2R)-7-環氧乙烷甲氧喹啉-6-甲腈

使用 4-甲基-1-苯磺酸[(2R)-環氧乙烷-2-基甲基]酯，藉由與實施例 7 同樣之手法，從 4-(1H-吡啶-5-基氧)-7-羥基喹啉-6-甲腈 (1 g)，得到為固體之標題化合物 (0.73 g)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.82 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz,  $J=4.8$  Hz), 2.91 (1H, t,  $J=4.8$  Hz), 3.44-3.49 (1H, m), 4.17 (1H, dd,  $J=6.4$  Hz,  $J=11.6$  Hz), 4.71 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz,  $J=11.6$  Hz), 6.44 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.46-6.48 (1H, m), 6.99

## 五、發明說明 ( 391 )

(1H, dd, J=2.4 Hz, J=8.8 Hz), 7.44-7.46 (2H, m), 7.52 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.62 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.82 (1H, s), 11.31 (1H, br s)。

實施例 285

5-[6-氟基-7-((2R)-2-羥基-3-(吡咯啉-1-基)丙氧基)喹啉-4-基氧]吡啶-1-羧酸環丙醯胺

將 7-((2R)-2-羥基-3-(吡咯啉-1-基)丙氧基)-4-(1H-吡啶-5-基氧)喹啉-6-甲腈 (0.56 g) 用三乙矽烷基氯及咪唑予以矽烷醚化，得到 0.48 g 目的物。藉由與實施例 310 同樣之方法從三乙矽烷醚 (0.2 g) 得到醯胺化物，在乙酸，四氫呋喃及水之混合溶液中於 50°C 脫保護，得到為固體之標題化合物 (35 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.58-0.63 (2H, m), 0.71-0.76 (2H, m), 1.84-1.94 (2H, m), 1.98-2.06 (2H, m), 2.73-2.79 (1H, m), 3.07-3.16 (2H, m), 3.33-3.38 (2H, m), 3.57-3.64 (2H, m), 4.28-4.36 (3H, m), 6.55 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.70 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.4 Hz, J=8.8 Hz), 7.53 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.66 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.32 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.35 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.74 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.87 (1H, s)。

實施例 286

5-[6-氟基-7-(3-(吡咯啉-1-基)丙氧基)喹啉-4-基氧]吡啶-1-羧酸環丙醯胺

以與實施例 310 同樣之方法，從 4-(1H-吡啶-5-基氧)-7-



## 五、發明說明 ( 392 )

(3-(吡咯啉-1-基)丙氧基)喹啉-6-甲腈(150 mg)，得到為固體之標題化合物(35 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.59-0.64 (2H, m), 0.71-0.76 (2H, m), 1.64-1.72 (4H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 2.38-2.48 (4H, m), 2.59 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.74-2.81 (1H, m), 4.33 (2H, d,  $J=6.4$  Hz), 6.47 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.68 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.19 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz, 8.8 Hz), 7.52 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.58 (1H, s), 7.90 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.23 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 8.35 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.68 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.79 (1H, s)。

實施例 2875-[6-氟基-7-(2-甲氧乙氧基)喹啉-4-基氧]吡啶-1-羧酸環丙基胺

以與實施例 310 同樣之方法，從 4-(1H-吡啶-5-基氧)-7-(2-甲氧乙氧基)喹啉-6-甲腈(450 mg)，得到為固體之標題化合物(210 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.59-0.65 (2H, m), 0.71-0.77 (2H, m), 2.74-2.82 (1H, m), 3.76-3.80 (2H, m), 0.59-0.65 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 6.47 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.68 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.19 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz,  $J=8.8$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.62 (1H, s), 7.90 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.30 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 8.35 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.68 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.79 (1H, s)。

如下述合成中間體。

## 五、發明說明 ( 393 )

製造例 287-14-(1H-吡啶-5-基氧)-7-(2-甲氧乙氧基)喹啉-6-甲腈

以與實施例 309 同樣地，從 4-氯-7-甲氧乙氧基-6-氟基喹啉 (1.0 g) 及 5-羥基吡啶，得到為固體之標題化合物 (0.8 g)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.37 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 6.43 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.45-6.49 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J=2.4 Hz, J=8.8 Hz), 7.43-7.47 (2H, m), 7.52 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.61 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.79 (1H, s), 11.31 (1H, br s)。

實施例 2884-(1H-吡啶-5-基氧)-7-(3-(吡咯啉-1-基)丙氧基)喹啉-6-甲腈

以與實施例 7 同樣地，從 4-(1H-吡啶-5-基氧)-7-羥基喹啉-6-甲腈 (1.98 g) 及 1-(3-氯丙基)吡咯啉之鹽酸鹽，得到為固體之標題化合物 (1.27 g)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.64-1.72 (4H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 2.42-2.48 (4H, m), 2.59 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.32 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.43 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.46-6.48 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J=2.4 Hz, J=8.8 Hz), 7.43-7.47 (2H, m), 7.51 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.57 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.78 (1H, s), 11.30 (1H, br s)。

實施例 2895-[6-氟基-7-(3-(吡咯啉-1-基)丙氧基)喹啉-4-基氧]吡啶-

## 五、發明說明 ( 394 )

1-羧酸(噻唑-2-基)醯胺

以與實施例312同樣之方法，從4-(1H-吡啶-5-基氧)-7-(3-(吡咯啉-1-基)丙氧基)喹啉-6-甲腈(200 mg)，得到為固體之標題化合物(155 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.66-1.76 (4H, m), 1.98-2.07 (2H, m), 2.52-2.61 (4H, m), 2.70 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.34 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.63 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.95 (1H, d, J=4.4 Hz), 7.16 (1H, dd, J=2.4 Hz, J=8.8 Hz), 7.38 (1H, d, J=4.4 Hz), 7.50 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.59 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.68 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.72 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.81 (1H, s)。

實施例2905-[6-氟基-7-(2-甲氧乙氧基)喹啉-4-基氧]吡啶-1-羧酸(噻唑-2-基)醯胺

以與實施例312同樣之方法，從4-(1H-吡啶-5-基氧)-7-(2-甲氧乙氧基)喹啉-6-甲腈(100 mg)，得到為固體之標題化合物(31 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.37 (3H, s), 3.77-3.80 (2H, m), 4.41 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.59-6.64 (1H, m), 6.88-6.95 (1H, m), 7.12-7.18 (1H, m), 7.32-7.39 (1H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.62 (1H, s), 8.06-8.13 (1H, m), 8.69 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.69-8.77 (1H, m), 8.81 (1H, s)。

實施例2915-(7-苄氧基-6-氟基喹啉-4-基氧)吡啶-1-羧酸(2-氟乙基)-

## 五、發明說明 ( 395 )

醯胺

從與實施例310同樣之方法，從5-(7-苄氧基-6-氟基喹啉-4-基氧)吡啶(4.5 g)及(2-氟乙基)羧酸苯酯，得到為固體之標題化合物(3.6 g)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.54-3.61 (1H, m), 3.61-3.66 (1H, m), 4.53 (1H, t,  $J=4.8$  Hz), 4.65 (1H, t,  $J=4.8$  Hz), 5.45 (2H, s), 6.48 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.73 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.20 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz,  $J=8.8$  Hz), 7.34-7.39 (1H, m), 7.42-7.47 (2H, m), 7.53-7.57 (3H, m), 7.70 (1H, s), 7.98 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.36 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.50 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 8.68 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.82 (1H, s)。

實施例292

5-(6-氟基-7-羥基喹啉-4-基氧)吡啶-1-羧酸(2-氟乙基)醯胺

以與製造例21同樣之方法，用三氟乙酸從5-(7-苄氧基-6-氟基喹啉-4-基氧)吡啶-1-羧酸(2-氟乙基)醯胺(3 g)，得到為固體之標題化合物(2.17 g)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.54-3.59 (1H, m), 3.61-3.65 (1H, m), 4.53 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 4.65 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 6.39 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.73 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.19 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz,  $J=8.8$  Hz), 7.41 (1H, s), 7.53 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.35 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.50 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 8.61 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.71 (1H, s)。

實施例293

## 五、發明說明 ( 396 )

5-[6-氟基-7-(六氫吡啶-4-基)甲氧基]喹啉-4-基氧]吡啶-1-羧酸(2-氟乙基)鹽胺

以與實施例301同樣之方法，從5-(6-氟基-7-羥基喹啉-4-基氧)吡啶-1-羧酸(2-氟乙基)鹽胺(1 g)及4-溴乙基六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯，得到第三丁氧羰基體(150 mg)後，用三氟乙酸將第三丁氧羰基脫保護，得到為固體之標題化合物(97 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.48-1.61 (2H, m), 1.95-2.02 (2H, m), 2.16-2.26 (1H, m), 2.92-3.01 (2H, m), 3.28-3.38 (2H, m), 3.54-3.59 (1H, m), 3.61-3.66 (1H, m), 4.02-4.07 (1H, m), 4.22 (2H, d, J=6.4 Hz), 4.53 (1H, t, J=5.2 Hz), 4.65 (1H, t, J=5.2 Hz), 6.49 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.74 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.4 Hz, J=8.8 Hz), 7.54 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.64 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=4.0 Hz), 8.36 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.51 (1H, t, J=5.6 Hz), 8.82 (1H, s)。

實施例2945-[6-氟基-7-(1-(甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)喹啉氧]吡啶-1-羧酸(2-氟乙基)鹽胺

以與實施例302同樣之方法，從5-[6-氟基-7-(六氫吡啶-4-基甲氧基)喹啉氧]吡啶-1-羧酸(2-氟乙基)鹽胺(97 mg)，得到為固體之標題化合物(35 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.52-1.61 (2H, m), 1.89-2.07 (5H, m), 2.31 (3H, s), 2.92-2.98 (2H, m), 3.69-3.74 (1H, m), 3.76-3.81 (1H, m), 4.30 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.68 (1H, t,

## 五、發明說明 ( 397 )

J=5.2 Hz), 4.80 (1H, t, J=5.2 Hz), 6.63 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.88 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.35 (1H, dd, J=2.4 Hz, J=8.8 Hz), 7.69 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.73 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=4.0 Hz), 8.51 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.65 (1H, t, J=5.2 Hz), 8.83 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.94 (1H, s)。

實施例 2955-[6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基氧]吡啶-1-羧酸乙鹽胺

以與實施例 310 同樣之方法，從 7-(甲氧基乙氧基)-4-(1H-吡啶-5-基氧)喹啉-6-甲腈(100 mg)，得到為固體之標題化合物(77 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.18 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.28-3.33 (2H, m), 3.37 (1H, s), 3.76-3.80 (2H, m), 4.40-4.44 (2H, m), 6.48 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.71 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.4 Hz, J=8.8 Hz), 7.53 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.62 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.24 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.35 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.69 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.80 (1H, s)。

實施例 2967-(3-二乙胺丙氧基)-4-(1H-吡啶-5-基氧)喹啉-6-甲腈

以與實施例 7 同樣之方法，從 4-(1H-吡啶-5-基氧)-7-羥基喹啉-6-甲腈(0.8 g)及 3-二乙胺基丙基氯，得到為固體之標題化合物(0.46 g)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.95 (6H, t, J=7.2 Hz),

## 五、發明說明 ( 398 )

1.88-1.94 (2H, m), 2.43-2.49 (4H, m), 2.59 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.30 (2H, t, J=6.0 Hz), 6.42 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.45-6.48 (1H, m), 6.98 (1H, dd, J=2.4 Hz, J=8.8 Hz), 7.43-7.47 (2H, m), 7.51 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.55 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.77 (1H, s), 11.30 (1H, br s)。

實施例 297

5-[6-氟基-7-(3-二乙氨基丙氧基)喹啉-4-基氧]吡啶-1-羧酸乙醯胺

以與實施例 310 同樣之方法，從 7-(3-二乙氨基丙氧基)-4-(1H-吡啶-5-基氧)喹啉-6-甲腈 (230 mg)，得到為固體之標題化合物 (35 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.95 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.18 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.89-1.94 (2H, m), 2.43-2.49 (4H, m), 2.59 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.29-3.37 (2H, m), 4.31 (2H, t, J=6.0 Hz), 6.47 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.70 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.18 (1H, dd, J=2.4 Hz, J=8.8 Hz), 7.52 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.57 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.24 (1H, t, J=5.2 Hz), 8.35 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.67 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.78 (1H, s)。

實施例 298

5-[6-氟基-7-(3-二乙氨基丙氧基)喹啉-4-基氧]吡啶-1-羧酸環丙醯胺

以與實施例 310 同樣之方法，從 7-(3-二乙氨基丙氧基)-4-(1H-吡啶-5-基氧)喹啉-6-甲腈 (0.5 g)，得到為固體之標題化合物 (0.21 g)。

## 五、發明說明 ( 399 )

$^1\text{H}$ -NMR 光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.59-0.64 (2H, m), 0.71-0.76 (2H, m), 0.95 (6H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.87-1.95 (2H, m), 2.43-2.49 (4H, m), 2.59 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 2.74-2.81 (1H, m), 4.31 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 6.46 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.68 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.19 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz,  $J=8.8$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.56 (1H, s), 7.90 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.30 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 8.35 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.67 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.78 (1H, s)。

實施例 299

5-[6-氟基-7-(3-(吡咯啉-1-基)丙氧基)喹啉-4-基氧]吡啶-1-羧酸乙醯胺

以與實施例 310 同樣之方法，從 7-(3-(吡咯啉-1-基)丙氧基)-4-(1H-吡啶-5-基氧)喹啉-6-甲腈 (100 mg)，得到為固體之標題化合物 (31 mg)。

$^1\text{H}$ -NMR 光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.18 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.85-1.99 (4H, m), 2.40-2.49 (2H, m), 3.01-3.48 (8H, m), 4.39 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 6.50 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.71 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.18 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz,  $J=8.8$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.62 (1H, s), 7.96 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.28 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 8.36 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.70 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.82 (1H, s)。

實施例 300

5-[6-氟基-7-(3-二乙胺基丙氧基)喹啉-4-基氧]吡啶-1-羧酸(噻唑-2-基)醯胺



## 五、發明說明 ( 400 )

以與實施例312同樣之方法，從7-(3-二乙胺基丙氧基)-4-(1H-吡啶-5-基氧)喹啉-6-甲腈(80 mg)，得到為固體之標題化合物(5 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.00 (6H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.93-2.01 (2H, m), 2.59 (4H, q,  $J=7.2$  Hz), 2.72 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 4.33 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.64 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 6.98 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 7.16 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz,  $J=8.8$  Hz), 7.40 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.58 (1H, s), 8.09 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.68 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.70 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.81 (1H, s)。

實施例3016-氟基-4-(1H-吡啶-5-基氧)-7-(六氫吡啶-4-基)甲氧喹啉

將6-氟基-4-(1H-吡啶-5-基氧)-7-[(1-(第三丁氧羰氧基)六氫吡啶-4-基)甲氧基]喹啉(0.25 g, 0.5015 mmol)溶於乙醇(2 ml)及四氫呋喃(2 ml)，於室溫加入濃鹽酸(0.2 ml)，並將其攪拌17小時。減壓餾去溶媒，加入飽和碳酸氫鈉水溶液，將其用四氫呋喃與乙酸乙酯之混合溶媒萃取，用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥並減壓餾去溶媒。並使殘餘物吸著於NH矽凝膠，然後用NH矽凝膠層析(乙酸乙酯·甲醇系)精製，將得到之結晶懸浮於乙醇中，將其用乙醚及己烷稀釋。濾取結晶，用乙醚洗淨，藉由吸引乾燥得到為淡黃色結晶之標題化合物(15 mg, 0.0376 mmol, 7.51%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.23-1.29 (2H, m), 1.74-

## 五、發明說明 ( 401 )

1.77 (2H, m), 1.95 (1H, br s), 2.48-2.55 (2H, m), 2.97-3.00 (2H, m), 4.12 (2H, d, J=5.6 Hz), 6.43 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.47 (1H, s), 6.88 (1H, dd, J=2.4, 9.2 Hz), 7.45 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.46 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.57 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.79 (1H, s), 11.31 (1H, s)。

如下述合成原料。

製造例 301-17-苄氧基-6-氰基-4-(1H-吡啶-5-基氧)喹啉

將 7-苄氧基-6-氰基-4-氯喹啉 (23 g, 78.03 mmol) 懸浮於 N-甲基吡咯啉酮 (15.8 ml)，加入 5-羥基吡啶 (12.5 g, 83.64 mmol) 及二異丙基乙胺 (15.8 ml)，並於 150°C 加熱攪拌 10 小時。放冷至室溫後，加入水及四氫呋喃，以使結晶完全溶解。用四氫呋喃萃取，用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥及減壓餾去溶媒後，使殘餘物吸著於矽凝膠。用矽凝膠管柱層析精製 (己烷·四氫呋喃系)，加入濃鹽酸 (0.2 ml)，並將其攪拌 17 小時。減壓餾去溶媒，加入飽和碳酸氫鈉水溶液，將其用四氫呋喃與乙酸乙酯之混合溶媒萃取，用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥並減壓餾去溶媒。將得到之結晶懸浮於乙酸乙酯中，將其用乙醚及己烷稀釋。濾取結晶，用乙醚及己烷洗淨，藉由吸引乾燥得到為淡黃色結晶之標題化合物 (12.5 g, 31.93 mmol, 40.92%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5.45 (2H, s), 6.44 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.47 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.37 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.42-7.46 (4H, m), 7.51-7.56 (3H, m), 7.69

## 五、發明說明 ( 402 )

(1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.82 (1H, s), 11.29 (1H, s)。

製造例 301-26-氟基-4-(1H-吡啶-5-基氧)-7-羥基喹啉

將 7-苄氧基-6-氟基-4-(1H-吡啶-5-基氧)喹啉 (3 g, 76.642 mmol) 溶於四氫呋喃 (250 ml)，加入 10% 鈦/碳粉末 (500 mg, 含水品)，於氬氣蒙氣及室溫下攪拌 11 小時。加入 10% 鈦/碳粉末 (300 mg, 含水品)，於氬氣蒙氣及室溫下攪拌 9 小時後，加入 10% 鈦/碳粉末 (200 mg, 含水品)，然後於氬氣蒙氣及室溫下攪拌 5 小時。濾去觸媒，將其用乙醇洗淨後，將濾液減壓蒸餾。將得到之結晶懸浮於乙醇中，將其用己烷稀釋，濾取結晶，用己烷：乙醇=3：1 洗淨，藉由吸引乾燥，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (1.82 g, 6.0402 mmol, 79.12%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.34 (1H, d, J=5.4 Hz), 6.46 (1H, m), 6.98 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.40-7.46 (3H, m), 7.51 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.58 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.70 (1H, s), 11.29 (1H, s), 11.58 (1H, s)。

製造例 301-36-氟基-4-(1H-吡啶-5-基氧)-7-[(1-(第三丁氧羰氧基)六氫吡啶-4-基)甲氧]喹啉

將 6-氟基-4-(1H-吡啶-5-基氧)-7-羥基喹啉 (1.72 g, 5.7084 mmol) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (20 ml)，加入碳酸鉀 (0.87 g, 6.2792 mmol) 以及 4-溴甲基六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯 (1.75 g, 6.2792 mmol)，並於 70°C 加熱攪拌 7 小時。放

## 五、發明說明 ( 403 )

冷至室溫後，加入水，用乙酸乙酯·四氫呋喃萃取，用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥及減壓餾去溶媒後，使殘餘物吸著於矽凝膠。用矽凝膠管柱層析(己烷·乙酸乙酯系)而精製，將得到之黃色油狀物加至乙酸乙酯·乙醇·己烷中，並使結晶析出。濾取結晶，用己烷：乙醇=10：1洗淨，藉由吸引乾燥得到為淡黃色結晶之標題化合物(1.786 g, 3.3852 mmol, 59.30%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.20-1.33 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.78-1.82 (2H, m), 2.06 (1H, m), 2.78 (2H, m), 3.98-4.02 (2H, n), 4.17 (2H, d,  $J=6.4$  Hz), 6.43 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.49 (1H, s), 6.98 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz, 8.8 Hz), 7.44-7.46 (2H, m), 7.51 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.58 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.79 (1H, s), 11.30 (1H, s)。

實施例 3026-氟基-4-(1H-吡啶-5-基氧)-7-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧]喹啉

將 6-氟基-4-(1H-吡啶-5-基氧)-7-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧]喹啉 (30 mg, 0.0753 mmol) 溶於四氫呋喃 (2.5 ml) 及甲醇 (2.5 ml)，並加入乙酸 (0.009 ml) 及甲醛水溶液 (0.047 ml, 0.5648 mmol, 12N)。然後於室溫加入氟基硼氫鈉 (10 mg)，並於室溫攪拌 1 小時。加入飽和碳酸氫鈉水溶液，用乙酸乙酯及四氫呋喃萃取，用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥及減壓餾去溶媒後，使殘餘物吸著於 NH 型矽凝膠。藉 NH 型矽凝膠管柱層析(乙酸乙酯：甲醇=10：1)

## 五、發明說明 ( 404 )

精製，然後將得到之結晶懸浮於乙醚。濾取結晶，藉由吸引乾燥，得到為無色結晶之標題化合物 (7 mg, 0.0170 mmol, 22.54%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.35-1.44 (2H, m), 1.76-1.91 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.78-2.82 (2H, m), 4.14 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 6.42 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.47 (1H, s), 6.98 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8$  Hz), 7.44-7.46 (2H, m), 7.51 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.57 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.78 (1H, s), 11.31 (1H, s)。

實施例 3036-氟基-4-(1-乙基胺甲醯基吡啶-5-基氧)-7-[(六氫吡啶-4-基)甲氧]喹啉

將 6-氟基-4-(1-乙基胺甲醯基吡啶-5-基氧)-7-[(1-(第三丁氧羰氧基)六氫吡啶-4-基)甲氧]喹啉 (180 mg, 0.0753 mmol) 溶於三氟乙酸 (1 ml)，並於室溫攪拌 0.5 小時。加入飽和碳酸氫鈉水溶液，用乙酸乙酯及四氫呋喃萃取，用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥及減壓餾去溶媒後，在所得不定形物中加入乙醇並結晶化。將其用己烷稀釋後，濾取結晶，用己烷洗淨，藉由吸引乾燥，得到為無色結晶之標題化合物 (132 mg, 0.2811 mmol, 88.96%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.18 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.50-1.59 (2H, m), 1.96-2.01 (2H, m), 2.21 (1H, br s), 2.93-2.99 (2H, m), 3.28-3.37 (4H, m), 4.22 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 6.49 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.71 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.17 (1H, dd,

## 五、發明說明 ( 405 )

J=2.4, 8.8 Hz), 7.53 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.64 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.26 (1H, t, J=5.4 Hz), 8.36 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.42 (1H, br s), 8.69 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.81 (1H, s)。

如下述合成起始原料。

製造例 303-1

6-氟基-4-(1-乙基胺甲鹽基吡啶-5-基氧)-7-[(1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶-4-基)甲氧]喹啉

使用 6-氟基-4-(1H-吡啶-5-基氧)-7-[(1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶-4-基)甲氧]喹啉 (350 mg, 0.7062 mmol) 及 N-乙基胺基甲酸苯酯 (140 mg)，藉由與實施例 310 同樣之反應，得到為無色結晶之標題化合物 (180 mg, 0.3160 mmol, 44.74%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.18 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.18-1.35 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.78-1.82 (2H, m), 2.16 (1H, m), 2.79 (2H, m), 3.32 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.98-4.02 (2H, m), 4.18 (2H, d, J=6.0 Hz), 6.48 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.70 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.18 (1H, dd, J=2.4, 9.2 Hz), 7.52 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.59 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=3.8 Hz), 8.22 (1H, br s), 8.35 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.68 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.79 (1H, s)。

實施例 304

6-氟基-4-(1-乙基胺甲鹽基吡啶-5-基氧)-7-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧]喹啉

使用 6-氟基-4-(1-乙基胺甲鹽基吡啶-5-基氧)-7-[(六氫

## 五、發明說明 ( 406 )

吡啶-4-基)甲氧]喹啉(122 mg, 0.2598 mmol), 進行與實施例302同樣之反應後, 用NH型矽凝膠管柱層析(乙酸乙酯: 甲醇=10: 1)精製。將得到之結晶懸浮於乙醇, 用己烷稀釋, 濾取結晶, 藉由吸引乾燥, 得到為無色結晶之標題化合物(28 mg, 0.0579 mmol, 22.29%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.20 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.38-1.47 (2H, m), 1.78-1.93 (5H, m), 2.18 (3H, s), 2.80-2.84 (2H, m), 3.33-3.37 (2H, m), 4.17 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 6.49 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.72 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.20 (1H, dd,  $J=2.4, 9.2$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.60 (1H, s), 7.95 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.25 (1H, m), 8.37 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.70 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.80 (1H, s)。

實施例3056-氟基-4-(1-環丙基胺甲醯基吡啶-5-基氧)-7-[(六氫吡啶-4-基)甲氧]喹啉

使用6-氟基-4-(1-環丙基胺甲醯基吡啶-5-基氧)-7-[(1-(第三丁氧羰氧基)六氫吡啶-4-基)甲氧]喹啉(965 mg, 1.6590 mmol), 以與實施例301同樣之方式, 得到為淡黃色結晶之標題化合物(962 mg, 定量)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.60-0.64 (2H, m), 0.71-0.74 (2H, m), 1.50-1.60 (2H, m), 1.96-2.00 (2H, m), 2.21 (1H, m), 2.75-2.81 (1H, m), 2.90-2.98 (2H, m), 3.28-3.36 (2H, m), 4.21 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 6.49 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.69 (1H, d,  $J=3.8$  Hz), 7.19 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz, 8.8 Hz), 7.52 (1H,

## 五、發明說明 ( 407 )

d, J=2.4 Hz), 7.64 (1H, s), 7.92 (1H, d, J=3.8 Hz), 8.33 (1H, m), 8.36 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.51 (1H, br s), 8.69 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.81 (1H, s)。

如下述合成起始原料。

製造例 305-1

6-氟基-4-(1-環丙基胺甲醯基吡啶-5-基氧)-7-[(1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶-4-基)甲氧]喹啉

使用 6-氟基-4-(1H-吡啶-5-基氧)-7-[(1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶-4-基)甲氧]喹啉 (1.0 g, 2.0056 mmol) 及 N-環丙基胺基甲酸苯酯 (426 mg)，藉由與實施例 310 同樣之方式，得到為淡紅色結晶之標題化合物 (965 mg, 1.6590 mmol, 82.72%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.59-0.64 (2H, m), 0.71-0.76 (2H, m), 1.21-1.33 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.78-1.82 (2H, m), 2.07 (1H, m), 2.40-2.70 (3H, m), 3.95-4.15 (2H, m), 4.18 (2H, d, J=6.0 Hz), 6.48 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.80 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.52 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.59 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.29 (1H, br s), 8.35 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.68 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.79 (1H, s)。

實施例 306

6-氟基-4-(1-環丙基胺甲醯基吡啶-5-基氧)-7-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧]喹啉

使用 6-氟基-4-(1-環丙基胺甲醯基吡啶-5-基氧)-7-[(六氫吡啶-4-基)甲氧]喹啉 (862 mg, 1.7900 mmol)，以與實施



## 五、發明說明 ( 408 )

例 302 同樣之方法，得到為無色結晶之標題化合物 (335 mg, 0.6760 mmol, 37.76%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.59-0.64 (2H, m), 0.71-0.76 (2H, m), 1.35-1.45 (2H, m), 1.76-1.91 (5H, m), 2.16 (3H, s), 2.74-2.82 (3H, m), 4.15 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 6.47 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.68 (1H, d,  $J=3.8$  Hz), 7.19 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz, 8.8 Hz), 7.52 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.58 (1H, s), 7.90 (1H, d,  $J=3.8$  Hz), 8.30 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.35 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.68 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.78 (1H, s)。

實施例 307

6-氟基-7-[(六氫吡啶-4-基)甲氧基]-4-[1-(2-噻唑胺甲鹽基)吡啶-5-基氧]喹啉

使用 6-氟基-4-[1-(2-噻唑胺甲鹽基)吡啶-5-基氧]-7-[(1-(第三丁氧羰氧基)六氫吡啶-4-基)甲氧]喹啉 (220 mg, 0.3522 mmol)，以與實施例 301 同樣之方式，得到為無色結晶之標題化合物 (114 mg, 0.2136 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.50-1.60 (2H, m), 1.97-2.01 (2H, m), 2.22 (1H, br s), 2.93-2.99 (2H, m), 3.31-3.37 (2H, m), 4.22 (2H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.53 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.70 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 7.09 (1H, d,  $J=4.2$  Hz), 7.20 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz, 8.8 Hz), 7.47 (1H, d,  $J=4.2$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.65 (1H, s), 8.09 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 8.10-8.67 (1H, br s), 8.67 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.70 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.83 (1H, s)。

## 五、發明說明 ( 409 )

如下述合成起始原料。

製造例 307-1

6-氟基-4-[1-(2-噻唑胺甲醯基)吡啶-5-基氧]-7-[(1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶-4-基)甲氧基]喹啉

使用 6-氟基-4-(1H-吡啶-5-基氧)-7-[(1-(第三丁氧羰基)六氫吡啶-4-基)甲氧基]喹啉 (300 mg, 0.6017 mmol), 氫化鈉 (51 mg, 1.2636 mmol, 60%, 在油中) 及 N-(2-噻唑基)胺基甲酸苯酯 (146 mg, 0.6619 mmol), 藉由與實施例 312 同樣之反應, 得到為淡黃色結晶之標題化合物 (220 mg, 0.3522 mmol, 58.53%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.21-1.33 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.78-1.82 (2H, m), 2.06 (1H, m), 2.78 (2H, m), 3.98-4.02 (2H, m), 4.17 (2H, d, J=6.4 Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.69 (1H, d, J=3.4 Hz), 7.08 (1H, d, J=4.6 Hz), 7.20 (1H, dd, J=2.4 Hz, 9.2 Hz), 7.47 (1H, d, J=4.6 Hz), 7.53 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.59 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=3.4 Hz), 8.67 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.69 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.80 (1H, s)。

實施例 308

6-氟基-7-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基]-4-[1-(2-噻唑基胺甲醯基)吡啶-5-基氧]喹啉

使用 6-氟基-7-[(六氫吡啶-4-基)甲氧基]-4-[1-(2-噻唑胺甲醯基)吡啶-5-基氧]喹啉 (104 mg, 0.1982 mmol), 進行與實施例 302 同樣之反應, 藉 NH 矽凝膠管柱層析 (乙酸乙酯: 甲醇 = 10:1) 精製, 將得到之結晶懸浮於乙醇中, 將其用己

## 五、發明說明 ( 410 )

烷稀釋，濾取結晶，及藉由吸引乾燥，得到為無色結晶之標題化合物(38 mg, 0.0705 mmol, 35.60%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.45-1.48 (2H, m), 1.83-1.95 (3H, m), 2.08-2.15 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.93-2.96 (2H, m), 4.19 (2H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.53 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.67 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.01 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 7.19 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz, 9.2 Hz), 7.42 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.62 (1H, s), 7.81 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 8.71 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.73 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.83 (1H, s)。

實施例 3096-胺甲醯基-4-(1H-吡啶-5-基氧)-7-甲氧基喹啉

將 6-胺甲醯基-4-氯-7-甲氧基喹啉(2.0 g, 8.4509 mmol), 5-羥基吡啶(1.68 g), 二異丙基乙胺(2.2 ml)及 N-甲基吡咯啉酮(2.2 ml)混合，於  $150^\circ\text{C}$  加熱攪拌 5 小時。放冷後將一部分固化反應溶液溶解於二甲基亞砷後，使其吸著於 NH 型矽凝膠，用 NH 型矽凝膠管柱層析(乙酸乙酯：甲醇)精製。將得到之結晶懸浮於乙醇中，將其用乙醚及己烷稀釋，濾取結晶，用乙醚：己烷=1：5 洗淨結晶，及藉由吸引乾燥，得到為淡黃色結晶之標題化合物(1.291 g, 3.8698 mmol, 45.79%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.02 (3H, s), 6.37 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.46 (1H, br s), 6.98 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz, 8.4 Hz), 7.43-7.45 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.51 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.71 (1H, br s), 7.84 (1H, br s), 8.58 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.74 (1H,

## 五、發明說明 ( 411 )

s), 11.29 (1H, s)。

實施例 3106-胺甲醯基-4-[1-(2,4-二氟苯基胺甲醯基)-1H-吡啶-5-基氧]-7-甲氧基喹啉

將 6-胺甲醯基-4-(1H-吡啶-5-基氧)-7-甲氧基喹啉 (100 mg, 0.3 mmol) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (0.5 ml) 中，於冰冷下加入氫化鈉 (12 mg, 0.3 mmol)，並於室溫攪拌 15 分鐘。在其中加入 N-(2,4-二氟苯基)胺基甲酸苯酯 (79 mg, 0.3150 mmol)，並於室溫攪拌 2 小時。在反應溶液中加入水，用乙酸乙酯及四氫呋喃萃取，用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥並將濾液減壓蒸餾。將得到之結晶懸浮於乙醇中，將其用己烷稀釋後濾取結晶，用己烷洗淨結晶及吸引乾燥，得到為無色結晶之標題化合物 (84 mg, 0.1718 mmol, 57.28%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.03 (3H, s), 6.45 (1H, J, J=5.2 Hz), 6.81 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.14-7.19 (1H, m), 7.23 (1H, dd, J=2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.39-7.49 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.50-7.58 (2H, m), 7.72 (1H, br s), 7.85 (1H, br s), 8.11 (1H, d, J=3.8 Hz), 8.32 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.62 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.73 (1H, s), 10.03 (1H, s)。

如下述合成起始原料。

製造例 310-1N-(2,4-二氟苯基)胺基甲酸苯酯

將 2,4-二氟苯胺 (10 ml, 98.21 mmol) 溶於四氫呋喃 (200

## 五、發明說明 ( 412 )

ml) 中，在其中於室溫加入吡啶(8.7 ml, 108.33 mmol)及攪拌。將其冰冷，經15分鐘滴入氯甲酸苯酯(13.6 ml, 108.33 mmol)，然後於室溫攪拌24小時。在反應溶液中加入水，用乙酸乙酯及四氫呋萃取，用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥並將濾液減壓蒸餾。將得到之結晶懸浮於乙醇中，將其用己烷稀釋後濾取結晶，用己烷洗淨結晶，及吸引乾燥後，得到為薄紫色結晶之標題化合物(21.00 g, 84.26 mmol, 85.80%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.05-7.12 (1H, m), 7.19 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.24 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.33 (1H, m), 7.41 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.59-7.68 (1H, m), 9.91 (1H, br s)。

實施例311

6-胺甲醯基-4-[1-(4-二氟苯基胺甲醯基)-1H-吡啶-5-基氧]-7-甲氧基喹啉

使用6-胺甲醯基-4-(1H-吡啶-5-基氧)-7-甲氧基喹啉(100 mg, 0.3 mmol)及N-(4-氟苯基)胺基甲酸苯酯(86 mg)，進行與實施例310同樣之反應，得到為無色結晶之標題化合物(60 mg, 0.1275 mmol, 42.51%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.03 (3H, s), 6.45 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.79 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.21-7.26 (3H, m), 7.51 (1H, s), 7.57 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.67 (2H, dd,  $J=5.2$  Hz, 8.8 Hz), 7.73 (1H, br s), 7.85 (1H, br s), 8.13 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.33 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.62 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.73 (1H, s), 10.16 (1H, s)。

## 五、發明說明 ( 413 )

如下述合成起始原料。

製造例 311-1N-(4-二氟苯基)胺基甲酸苯酯

使用 4-氟苯胺 (5 ml, 52.78 mmol)，藉由與製造例 310-1 同樣之方法，得到為薄紫色結晶之標題化合物 (10.031 g, 43.38 mmol, 82.19%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.13-7.27 (5H, m), 7.39-7.44 (2H, m), 7.48-7.52 (2H, m), 10.26 (1H, s)。

實施例 3126-胺甲醯基-4-[1-(2-噻唑基胺甲醯基)-1H-吡啶-5-基氧]-7-甲氧基喹啉

將氫化鈉 (50 mg, 1.2524 mmol) 懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺 (0.5 ml) 中，在其中，於室溫加入 N-(2,4-二氟苯基)胺基甲酸苯酯 (79 mg, 0.3150 mmol)，繼而加入 6-胺甲醯基-4-(1H-吡啶-5-基氧)-7-甲氧基喹啉 (200 mg, 0.5964 mmol)，然後，在室溫攪拌 10 小時。在其中加入水及飽和食鹽水，用乙酸乙酯及四氫呋喃萃取，用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥並將濾液減壓蒸餾。使殘餘物吸著於矽凝膠，然後付諸於矽凝膠管柱層析 (己烷-四氫呋喃)。將得到之結晶用 1 滴二甲基亞砷濕潤後，懸浮於乙醇及濾取結晶，用乙醇洗淨結晶及吸引乾燥後，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (138 mg, 0.3003 mmol, 50.36%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.03 (3H, s), 6.46 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.69 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.09 (1H, d,  $J=4.4$  Hz),

## 五、發明說明 ( 414 )

7.20 (1H, dd, J=2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.47 (1H, d, J=4.4 Hz), 7.51 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.73 (1H, br s), 7.86 (1H, br s), 8.08 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.62 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.67 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.74 (1H, s), 13.16 (1H, s)。

實施例 3136-胺甲醯基-4-(1-環丙基胺甲醯基-1H-吡啶-5-基氧)-7-甲氧喹啉

使用 6-胺甲醯基-4-(1H-吡啶-5-基氧)-7-甲氧喹啉 (100 g, 0.3 mmol) 及 N-(4-氟苯基)胺基甲酸苯酯 (56 mg)，進行與實施例 310 同樣之反應，得到為無色結晶之標題化合物 (35 mg, 0.0840 mmol, 28.02%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.62 (2H, m), 0.73 (2H, m), 2.78 (1H, m), 4.02 (3H, s), 6.42 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.68 (1H, d, J=3.2 Hz), 7.18 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.50 (2H, m), 7.73 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=3.2 Hz), 8.30 (1H, s), 8.34 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.61 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.72 (1H, s)。

如下述合成起始原料。

製造例 313-1N-環丙基胺基甲酸苯酯

使用環丙胺 (3 ml, 43.29 mmol) 進行與製造例 310-1 同樣之反應，將得到之結晶懸浮於乙醚：己烷=1：2，濾取結晶，用乙醚：己烷=1：2 洗淨，藉由吸引乾燥，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (5.832 g, 32.91 mmol, 76.03%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.60-0.65 (2H, m), 0.76-0.80

## 五、發明說明 ( 415 )

(2H, m), 2.69 (1H, br s), 5.23 (1H, br s), 7.13 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.19 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.35 (2H, t, J=7.6 Hz)。

實施例 314

6-胺甲醯基-4-[1-(2-氟乙基胺甲醯基)-1H-吡啶-5-基氧]-7-甲氧基喹啉

實施例 315

4-[1-(2-氟乙基胺甲醯基)-1H-吡啶-5-基氧]-6-(2-氟乙基脲胺甲醯基)-7-甲氧基喹啉

使用 6-胺甲醯基-4-(1H-吡啶-5-基氧)-7-甲氧基喹啉 (800 mg, 2.3998 mmol), 氫化鈉 (104 mg, 2.5918 mmol) 及 N-(2-氟乙基)胺基甲酸苯酯 (483 mg, 2.6398 mmol), 進行與實施例 310 同樣之反應, 用乙酸乙酯及四氫呋喃萃取, 用飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鎂乾燥並減壓餾去溶媒。使殘餘物吸著於矽凝膠, 然後付諸於矽凝膠管柱層析 (乙酸乙酯・四氫呋喃・甲醇), 除去原料後, 再使所得者吸著於 NH 型矽凝膠, 及付諸於 NH 型矽凝膠管柱層析 (乙酸乙酯・四氫呋喃・甲醇系), 得到分別為低極性及高極性之化合物。將其分別懸浮於乙醇, 並用己烷稀釋。濾取結晶, 用己烷洗淨結晶及吸引乾燥後, 得到為無色結晶之低極性化合物 4-[1-(2-氟乙基胺甲醯基)-1H-吡啶-5-基氧]-6-(2-氟乙基脲胺甲醯基)-7-甲氧基喹啉 (49 mg, 0.0958 mmol, 3.99%); 以及為淡黃色結晶之高極性化合物 6-胺甲醯基-4-[1-(2-氟乙基胺甲醯基)-1H-吡啶-5-基氧]-7-甲氧基喹啉 (632 mg, 1.4961 mmol, 62.34%)。



## 五、發明說明 ( 416 )

低極性(實施例315)

$^1\text{H}$ -NMR光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.59 (4H, m), 4.01 (3H, s), 4.47 (1H, m), 4.53 (1H, m), 4.59 (1H, m), 4.65 (1H, m), 6.46 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 6.73 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.19 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.53 (2H, s), 7.97 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.35 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.50 (1H, m), 8.51 (1H, s), 8.63 (1H, m), 8.64 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 10.62 (1H, s)。

高極性(實施例314)

$^1\text{H}$ -NMR光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.56 (1H, dt,  $J=5.0$  Hz, 5.0 Hz), 3.63 (1H, dt,  $J=5.0$  Hz, 5.0 Hz), 4.02 (3H, s), 4.53 (1H, t,  $J=5.0$  Hz), 4.65 (1H, t,  $J=5.0$  Hz), 6.43 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.73 (1H, d,  $J=3.8$  Hz), 7.19 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz, 8.8 Hz), 7.50 (1H, s), 7.52 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.72 (1H, br s), 7.85 (1H, br s), 7.98 (1H, d,  $J=3.8$  Hz), 8.35 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.49 (1H, t,  $J=5.0$  Hz), 8.61 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.72 (1H, s)。

如下述合成起始原料。

製造例314-1

N-(2-氟乙基)胺基甲酸苯酯

將2-氟乙胺(0.5 g, 5.0321 mmol)溶於二甲基甲醯胺(10 ml)，於室溫加入吡啶(0.87 ml, 10.5674 mmol)並攪拌。將其冰冷，滴入氯甲酸苯酯(0.67 ml, 5.2837 mmol)，滴入終了後於室溫攪拌2.5小時。在反應液中加入水，用乙酸乙酯萃取，用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥及減壓餾去溶媒。殘餘物用矽凝膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=2：1)精

## 五、發明說明 ( 417 )

製，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (0.797 g, 4.3509 mmol, 86.46%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.55 (1H, q,  $J=4.8$  Hz), 3.62 (1H, q,  $J=4.8$  Hz), 4.51 (1H, t,  $J=4.8$  Hz), 4.62 (1H, t,  $J=4.8$  Hz), 5.39 (1H, br s), 7.13 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.21 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.37 (2H, t,  $J=7.6$  Hz)。

實施例 316

6-胺甲鹽基-4-(1-乙基胺甲鹽基-1H-吡啶-5-基氧)-7-甲氧基喹啉

實施例 317

4-(1-乙基胺甲鹽基-1H-吡啶-5-基氧)-6-乙基脲胺甲鹽基-7-甲氧基喹啉

將 6-胺甲鹽基-4-(1H-吡啶-5-基氧)-7-甲氧基喹啉 (1.2 g, 3.6141 mmol), N-4-乙基胺基甲酸苯酯 (822 mg, 4.9761 mmol) 及氫化鈉 (195 mg, 4.8799 mmol) 進行與實施例 310 同樣之反應，得到各為無色結晶之低極性化合物 4-(1-乙基胺甲鹽基-1H-吡啶-5-基氧)-6-乙基脲胺甲鹽基-7-甲氧基喹啉 (105 mg, 0.2208 mmol, 6.11%) 以及高極性化合物 6-胺甲鹽基-4-(1-乙基胺甲鹽基-1H-吡啶-5-基氧)-7-甲氧基喹啉 (506 mg, 1.2511 mmol, 34.62%)。

低極性 (實施例 317)

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.11 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.77 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.23 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 3.29 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 4.01 (3H, s), 6.45 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.70 (1H, d,

## 五、發明說明 ( 418 )

$J=3.6$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz, 8.8 Hz), 7.51 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.52 (1H, s), 7.93 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.24 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 8.35 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.44 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.64 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 10.46 (1H, s)。

高極性(實施例316)

$^1\text{H-NMR}$  光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.18 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.32 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 4.02 (3H, s), 6.42 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.70 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz, 8.8 Hz), 7.50 (1H, s), 7.51 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.71 (1H, br s), 7.84 (1H, br s), 7.93 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.23 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.61 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.72 (1H, s)。

如下述合成起始原料。

製造例316-1N-乙基胺基甲酸苯酯

使用乙胺鹽酸鹽(20.3 g, 0.25 mol)進行與製造例310-1同樣之反應，將得到之結晶懸浮於己烷中，濾取結晶，用己烷洗淨及吸引乾燥，得到為無色結晶之標題化合物(33.33 g, 0.2018 mol, 80.71%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.21 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.31 (2H, m), 5.02 (1H, br s), 7.12 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.19 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.35 (2H, t,  $J=7.6$  Hz)。

實施例318

6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-(1-丙基胺甲醯基-1H-吡啶-5-基氧)喹啉

## 五、發明說明 ( 419 )

實施例 3197-甲氧基-4-(1-丙基胺甲鹽基-1H-吡啶-5-基氧)-6-丙基脲  
胺甲鹽基喹啉

將 6-胺甲鹽基-4-(1H-吡啶-5-基氧)-7-甲氧基喹啉 (400 mg, 1.2 mmol), N-正丙基胺基甲酸苯酯 (237 mg, 1.3199 mmol) 及氫化鈉 (55 mg, 1.3199 mmol) 進行與實施例 310 同樣之反應, 得到各為淡黃色結晶之低極性化合物 7-甲氧基-4-(1-丙基胺甲鹽基-1H-吡啶-5-基氧)-6-丙基脲胺甲鹽基喹啉 (49 mg, 0.0973 mmol, 8.11%) 以及高極性化合物 6-胺甲鹽基-7-甲氧基-4-(1-正丙基胺甲鹽基-1H-吡啶-5-基氧)喹啉 (218 mg, 0.5210 mmol, 43.41%)。

低極性(實施例 319)

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.89 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 0.91 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.51 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 1.59 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 3.18 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.25 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.02 (3H, s), 6.45 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.70 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.27 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz, 8.8 Hz), 7.51 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.52 (1H, s), 7.95 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.22 (1H, m), 8.34 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.47 (1H, br s), 8.54 (1H, s), 8.64 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 10.45 (1H, s)。

高極性(實施例 318)

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.92 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.58 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 3.24 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 4.02 (3H, s), 6.42 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.70 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.17 (1H, dd,

## 五、發明說明 ( 420 )

J=2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.50 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.72 (1H, br s), 7.49 (1H, br s), 7.95 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.23 (1H, t, J=5.2 Hz), 8.34 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.61 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.72 (1H, s)。

如下述合成起始原料。

製造例318-1N-(正丙基)胺基甲酸苯酯

使用正丙胺(4.1 ml, 50 mmol)進行與製造例310-1同樣之反應，將得到之結晶懸浮於己烷中，濾取結晶，用己烷洗淨及吸引乾燥，得到為無色結晶之標題化合物(4.502 g, 25.12 mmol, 50.24%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.86 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.41-1.50 (2H, m), 3.00 (2H, q, J=6.8 Hz), 7.06 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.17 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.36 (2H, t, J=8.0 Hz), 7.72 (1H, m)。

實施例3206-胺甲醯基-7-甲氧基-4-[1-(1-甲基)乙基胺甲醯基-1H-吡啶-5-基氧]喹啉實施例3217-甲氧基-4-[1-(1-甲基)乙基胺甲醯基-1H-吡啶-5-基氧]-6-(1-甲基)乙基脲胺甲醯基喹啉

使用6-胺甲醯基-4-(1H-吡啶-5-基氧)-7-甲氧基喹啉(400 mg, 1.2 mmol)，N-(1-甲基)乙基胺基甲酸苯酯(237 mg)及氫化鈉(55 mg, 1.3199 mmol)，藉由與實施例310同樣之方

## 五、發明說明 ( 421 )

法，得到為淡黃色結晶之低極性化合物7-甲氧基-4-[1-(1-甲基)乙基胺甲鹽基-1H-吡啶-5-基氧]-6-(1-甲基)乙基脲胺甲鹽基喹啉 (62 mg, 0.1231 mmol, 10.26%) 以及為無色結晶之高極性化合物6-胺甲鹽基-7-甲氧基-4-[1-(1-甲基)乙基胺甲鹽基-1H-吡啶-5-基氧]喹啉 (309 mg, 0.7384 mmol, 43.41%)。

可得標題化合物之無色結晶 (60 mg, 0.1275 mmol, 61.54%)。

低極性(實施例321)

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (6H, d,  $J=5.8$  Hz), 1.22 (6H, d,  $J=5.8$  Hz), 3.88 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.03 (1H, m), 6.45 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 6.69 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.16 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz, 8.6 Hz), 7.50 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.52 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.99 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 8.33 (2H, m), 8.52 (1H, s), 8.64 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 10.46 (1H, s)。

高極性(實施例320)

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.23 (6H, d,  $J=6.4$  Hz), 4.00 (1H, m), 4.33 (3H, s), 6.42 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 6.69 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz, 8.8 Hz), 7.50 (1H, s), 7.51 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.72 (1H, br s), 7.85 (1H, br s), 7.97 (1H, s), 7.99 (1H, d,  $J=3.5$  Hz), 8.33 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.61 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.72 (1H, s)。

如下述合成起始原料。

製造例320-1

## 五、發明說明 ( 422 )

N-(異丙基)胺基甲酸苯酯

使用異丙胺(4.3 ml, 50 mmol)進行與製造例310-1同樣之反應，將得到之結晶懸浮於己烷中，濾取結晶，用己烷洗淨及吸引乾燥，得到為無色結晶之標題化合物(5.105 g, 28.48 mol, 56.97%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.01 (6H, d,  $J=6.4$  Hz), 3.58-3.67 (1H, m), 7.07 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.17 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.35 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.65 (1H, m)。

實施例3224-(1-正丁基胺甲醯基-1H-吡啶-5-基氧)-6-胺甲醯基-7-甲氧基喹啉

使用6-胺甲醯基-4-(1H-吡啶-5-基氧)-7-甲氧基喹啉(335 g, 1.0 mmol)，N-正丁基胺基甲酸苯酯(213 mg, 1.1 mmol)及氫化鈉(44 mg, 1.1 mmol)，藉由與實施例310同樣之反應，得到為無色結晶之標題化合物(203 mg, 0.4694 mmol, 46.94%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.92 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.36 (2H, m), 1.55 (2H, m), 3.29 (2H, m), 4.02 (3H, s), 6.42 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 6.70 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz, 8.8 Hz), 7.50-7.52 (2H, m), 7.73 (1H, br s), 7.85 (1H, br s), 7.94 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.22 (1H, t,  $J=5.4$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.61 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.72 (1H, s)。

起始原料如下述合成。

## 五、發明說明 ( 423 )

製造例 322-1N-(正丁基)胺基甲酸苯酯

使用正丁胺(4.9 ml, 50 mmol)進行與製造例310-1同樣之反應，用矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=4：1)精製，得到為無色油狀物之標題化合物(8.11 g, 41.97 mmol, 71.97%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.95 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.35-1.45 (2H, m), 1.52-1.60 (2H, m), 3.27 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.01 (1H, br s), 7.12 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.19 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.35 (2H, t, J=7.2 Hz)。

實施例 3236-胺甲醯基-4-[1-(1,1-二甲基乙基胺甲醯基)-1H-吡啶-5-基氧]-7-甲氧基喹啉

使用6-胺甲醯基-4-(1H-吡啶-5-基氧)-7-甲氧基喹啉(335 mg, 1.0 mmol)，N-(1,1-二甲基乙基)胺基甲酸苯酯(213 mg, 1.1 mmol)及氫化鈉(44 mg, 1.1 mmol)，藉由與實施例310同樣之方法，得到為無色結晶之標題化合物(225 mg, 0.5203 mmol, 52.03%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.42 (9H, s), 4.02 (3H, s), 6.41 (1H, d, J=5.0 Hz), 6.65 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.15 (1H, dd, J=2.4 Hz, 9.2 Hz), 7.50 (2H, s), 7.63 (1H, s), 7.72 (1H, br s), 7.85 (1H, br s), 7.95 (1H, d, J=3.8 Hz), 8.26 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.61 (1H, d, J=5.0 Hz), 8.73 (1H, s)。

出發原料如下述合成。



## 五、發明說明 ( 424 )

製造例 323-1N-(第三丁基)胺基甲酸苯酯

使用第三丁胺 (5.3 ml, 50 mmol)，藉由與製造例 310-1 同樣之方法，得到為粉紅色結晶之標題化合物 (3.910 g, 20.23 mol, 40.46%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.26 (9H, s), 7.05 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.16 (1H, t,  $J=8.0$  Hz), 7.35 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 7.53 (1H, s)。

實施例 3246-胺甲醯基-4-[1-(3-氟丙基胺甲醯基)-1H-吡啶-5-基氧]-7-甲氧基喹啉

使用 6-胺甲醯基-4-(1H-吡啶-5-基氧)-7-甲氧基喹啉 (280 mg, 0.8349 mmol)，N-(3-氟丙基)胺基甲酸苯酯 (181 mg, 0.9184 mmol) 及氫化鈉 (37 mg, 0.9184 mmol)，藉由與實施例 310 同樣之方法，得到為無色結晶之標題化合物 (105 mg, 0.2406 mmol, 28.82%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.89-2.03 (2H, m), 3.39 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.49 (1H, t,  $J=6.0$  Hz), 4.61 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 6.42 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.71 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.18 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz, 8.8 Hz), 7.50 (1H, s), 7.52 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.72 (1H, br s), 7.85 (1H, br s), 7.94 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.32 (1H, t,  $J=5.4$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.61 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.72 (1H, s)。

如下述合成起始原料。

## 五、發明說明 ( 425 )

製造例 324-1N-(3-氯丙基)胺基甲酸苯酯

使用 3-氯丙胺鹽酸鹽 (0.92 g (濕重), 8.10 mmol), 進行與製造例 310-1 同樣之反應, 藉由矽凝膠管柱層析 (己烷-乙酸乙酯系) 精製, 得到為粉紅色結晶之標題化合物 (0.470 g, 2.3832 mmol, 29.42%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.96 (1H, m), 2.03 (1H, m), 3.44 (2H, q,  $J=6.4$  Hz), 4.54 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 4.65 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 5.22 (1H, br s), 7.12 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.20 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.36 (2H, t,  $J=7.6$  Hz)。

實施例 3256-胺甲醯基-4-[1-(3-氯丙基胺甲醯基)-1H-吡啶-5-基氧]-7-甲氧基喹啉

使用 6-胺甲醯基-4-(1H-吡啶-5-基氧)-7-甲氧基喹啉 (280 mg, 0.8349 mmol), N-(3-氯丙基)胺基甲酸苯酯 (197 mg, 0.9184 mmol) 及氫化鈉 (37 mg, 0.9184 mmol), 藉由與實施例 310 同樣之方法, 得到為無色結晶之標題化合物 (136 mg, 0.3003 mmol, 35.97%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.03 (2H, q,  $J=6.4$  Hz), 3.42 (2H, q,  $J=6.4$  Hz), 3.74 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 4.02 (3H, s), 6.42 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.71 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.18 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz, 8.8 Hz), 7.50 (1H, s), 7.52 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.72 (1H, br s), 7.85 (1H, br s), 7.94 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.30 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.61 (1H, d,  $J=5.2$  Hz),

## 五、發明說明 ( 426 )

8.72 (1H, s)。

如下述合成起始原料。

製造例 325-1

N-(3-氯丙基)胺基甲酸苯酯

使用 3-氯丙胺鹽酸鹽 (6.5 g, 50 mmol)，進行與製造例 310-1 同樣之反應，用矽凝膠管柱層析 (己烷・乙酸乙酯系) 精製，將得到之結晶懸浮於乙醚中，用己烷稀釋，濾取結晶，用己烷洗淨及吸引乾燥，得到為無色結晶之標題化合物 (4.316 g, 20.20 mmol, 40.40%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.91 (2H, quintet,  $J=6.0$  Hz), 3.18 (2H, q,  $J=6.0$  Hz), 3.68 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 7.08 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.18 (1H, t,  $J=8.0$  Hz), 7.35 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 7.81 (1H, t,  $J=6.0$  Hz)。

實施例 326

6-胺甲醯基-4-[1-(3-乙氧丙基胺甲醯基)-1H-吡啶-5-基氧]-7-甲氧基喹啉

使用 6-胺甲醯基-4-(1H-吡啶-5-基氧)-7-甲氧基喹啉 (280 mg, 0.8349 mmol)，N-(3-乙氧丙基)胺基甲酸苯酯 (197 mg, 0.9184 mmol) 及氫化鈉 (37 mg, 0.9184 mmol)，藉由與實施例 310 同樣之方法，得到為無色結晶之標題化合物 (103 mg, 0.2227 mmol, 26.67%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.01 (3H, t,  $J=6.8$  Hz), 1.80 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.34 (2H, q,  $J=6.8$  Hz), 3.39-3.46 (4H, m), 4.02 (3H, s), 6.24 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.70 (1H, d,  $J=3.6$

## 五、發明說明 ( 427 )

Hz), 7.18 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz, 8.8 Hz), 7.50 (1H, s), 7.51 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.72 (1H, br s), 7.85 (1H, br s), 7.93 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.22 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.61 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.72 (1H, s)。

如下述合成起始原料。

製造例 326-1N-(3-乙氧基丙基)胺基甲酸苯酯

將 3-乙氧基丙胺 (6.0 ml, 50 mmol) 溶於二甲基甲醯胺 (100 ml), 進行與製造例 310-1 同樣之反應, 用 NH 型矽凝膠管柱層析 (己烷・乙酸乙酯系) 精製, 得到為淡黃色油狀物之標題化合物 (10.76 g, 48.19 mmol, 96.39%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.22 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.85 (2H, quintet,  $J=6.0$  Hz), 3.40 (2H, q,  $J=6.0$  Hz), 3.51 (2H, q,  $J=7.0$  Hz), 3.56 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 5.58 (1H, br s), 7.12 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.18 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.32 (2H, t,  $J=7.6$  Hz)。

實施例 3276-胺甲醯基-4-[1-(3-二乙胺基丙基胺甲醯基)-1H-吡啶-5-基氧]-7-甲氧基喹啉

使用 6-胺甲醯基-4-(1H-吡啶-5-基氧)-7-甲氧基喹啉 (240 mg, 0.7157 mmol), N-(3-二乙胺丙基)胺基甲酸苯酯 (197 mg, 0.7872 mmol) 及氫化鈉 (31 mg, 0.7872 mmol), 進行與實施例 310 同樣之反應, 得到為無色結晶之標題化合物 (65 mg, 0.1328 mmol, 18.55%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.94 (6H, t,  $J=7.2$  Hz),

## 五、發明說明 ( 428 )

1.69 (2H, m), 2.42-2.48 (6H, m), 3.27-3.30 (2H, m), 4.02 (3H, s), 6.42 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 6.70 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz, 8.8 Hz), 7.50 (1H, s), 7.51 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.72 (1H, br s), 7.84 (1H, br s), 7.91 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.26 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 8.33 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.61 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.72 (1H, s)。

製造例327-1N-(3-二乙胺基丙基)胺基甲酸苯酯

將3-二乙胺基丙胺(7.9 ml, 50 mmol)溶於二甲基甲醯胺(100 ml)，進行與製造例310-1同樣之反應，用NH型矽凝膠管柱層析(己烷·乙酸乙酯系)精製，得到為淡黃色油狀物之標題化合物(7.21 g, 28.80 mmol, 57.60%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.06 (6H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.71 (2H, quintet,  $J=6.0$  Hz), 2.49-2.57 (6H, m), 3.36 (2H, q,  $J=6$  Hz), 6.83 (1H, br s), 7.12 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.17 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.34 (2H, t,  $J=7.6$  Hz)。

實施例3286-胺甲醯基-7-甲氧基-4-[1-(3-甲硫基丙基)-1H-吡啶-5-基氧]喹啉

使用6-胺甲醯基-4-(1H-吡啶-5-基氧)-7-甲氧基喹啉(280 mg, 0.8349 mmol)，N-(3-甲硫基丙基)胺基甲酸苯酯(207 mg, 0.9184 mmol)及氫化鈉(37 mg, 0.9184 mmol)，藉由與實施例310同樣之方法，得到為無色結晶之標題化合物(177 mg, 0.3810 mmol, 45.64%)。

## 五、發明說明 ( 429 )

$^1\text{H}$ -NMR光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.84 (2H, tt,  $J=6.8$  Hz, 6.8 Hz), 2.48 (3H, s), 2.55 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.57 (2H, m), 4.02 (3H, s), 6.42 (1H, d,  $J=5.0$  Hz), 6.70 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.50 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.94 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 8.27 (1H, br s), 8.34 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.61 (1H, d,  $J=5.0$  Hz), 8.72 (1H, s)。

製造例 328-1N-(3-甲硫基丙基)胺基甲酸苯酯

使用 3-甲硫基丙胺 (5.5 ml, 50 mmol)，進行與製造例 310-1 同樣之反應，用矽凝膠管柱層析(己烷·乙酸乙酯系)精製，得到為黃色油狀物之標題化合物 (10.486 g, 46.54 mmol, 93.08%)。

$^1\text{H}$ -NMR光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.89 (2H, quintet,  $J=6.8$  Hz), 2.12 (3H, s), 2.58 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.38 (2H, q,  $J=6.8$  Hz), 5.21 (1H, br s), 7.12 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.19 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.35 (2H, t,  $J=7.6$  Hz)。

實施例 3296-胺甲醯基-4-[1-(2-氯乙基胺甲醯基)-1H-吡啶-5-基氧]-7-甲氧基喹啉

使用 6-胺甲醯基-4-(1H-吡啶-5-基氧)-7-甲氧基喹啉 (280 mg, 0.8349 mmol)，N-(2-氯乙基)胺基甲酸苯酯 (184 mg, 0.9184 mmol) 及氫化鈉 (37 mg, 0.9184 mmol)，藉由與實施例 310 同樣之方法，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (36 mg, 0.0820 mmol, 9.82%)。

## 五、發明說明 ( 430 )

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.02 (3H, s), 4.03 (2H, t,  $J=9.2$  Hz), 4.59 (2H, t,  $J=9.2$  Hz), 6.44 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.75 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.24 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz, 8.8 Hz), 7.51 (1H, s), 7.57 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.72 (1H, br s), 7.76 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.85 (1H, br s), 8.38 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.62 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.72 (1H, s)。

製造例 329-1N-(2-氯乙基)胺基甲酸苯酯

使用 2-氯乙胺鹽酸鹽 (5.8 g, 50 mmol)，進行與製造例 310-1 同樣之反應，用矽凝膠管柱層析 (己烷・乙酸乙酯系) 精製，將得到之結晶懸浮於乙醚・己烷中，濾取結晶，用己烷稀釋，藉由吸引乾燥，得到為無色結晶之標題化合物 (6.088 g, 30.49 mmol, 60.99%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.38 (2H, q,  $J=6.0$  Hz), 3.66 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 7.09 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.19 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.36 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 8.01 (1H, t,  $J=6.0$  Hz)。

實施例 3304-[1-(2,4-二氯苯基胺甲醯基)-1H-吡啶-5-基氧]-6,7-二甲氧基喹啉

4-(1H-吡啶-5-基氧)-6,7-二甲氧基喹啉 (40 mg, 0.1249 mmol, 在 WO 9717329 中記載者) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (0.7 ml) 中，加入氫化鈉 (10 mg)，並於室溫攪拌 15 分鐘。在其中加入異氰酸 2,4-二氯苯酯 (0.018 ml, 0.1561 mmol)，並於室溫攪拌 2 小時。在反應溶液中加入水，用乙酸乙酯萃

## 五、發明說明 ( 431 )

取，用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，及將濾液減壓蒸餾。將得到之結晶懸浮於乙醚：乙醇=10：1中，將其用己烷稀釋後濾取結晶，將結晶用乙醚：乙醇=10：1洗淨，吸引乾燥後，得到為無色結晶之標題化合物(35 mg，0.0736 mmol，58.94%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.06 (3H, s), 4.07 (3H, s), 6.44 (1H, J, J=5.2 Hz), 6.75 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.94-7.20 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.42-7.48 (3H, m), 7.63 (1H, s), 8.14-8.22 (1H, m), 8.29 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.47 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 331-14-[1-(苯基胺甲醯基)-1H-吡啶-5-基氧]-6,7-二甲氧基喹啉

使用 4-(1H-吡啶-5-基氧)-6,7-二甲氧基喹啉(25 mg，0.0780 mmol)及異氰酸苯酯(0.013 ml，0.117 mmol)進行與實施例 330 同樣之反應，將得到之結晶懸浮於乙醚：乙醇=10：1 中，濾取結晶，將結晶用乙醚洗淨及吸引乾燥後，得到為無色結晶之標題化合物(11 mg，0.0250 mmol，32.09%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.03 (3H, s), 4.12 (3H, s), 6.45 (1H, m), 6.73 (1H, m), 7.16-7.27 (2H, m), 7.38-7.43 (3H, m), 7.65-7.69 (3H, m), 7.97 (2H, m), 8.08 (1H, m), 8.43 (1H, br s), 8.38 (1H, d, J=8.8 Hz)。

實施例 331-24-[1-(2-噻唑基胺甲醯基)-1H-吡啶-5-基氧]-6,7-二甲氧基



## 五、發明說明 ( 432 )

喹啉

將 4-(1H-吡啶-5-基氧)-6,7-二甲氧基喹啉 (25 mg, 0.0780 mmol) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (0.4 ml) 中，加入氫化鈉 (6 mg) 並於室溫攪拌 15 分鐘。在其中加入 N-(2-噻唑基) 胺基甲酸苯酯 (30 mg, 0.1362 mmol) 並於 80°C 攪拌 2 小時。在反應液中加入水，用乙酸乙酯萃取，用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥並將濾液減壓蒸餾。將殘餘物付諸於矽凝膠管柱層析 (己烷·乙酸乙酯·乙醇系)，將得到之結晶懸浮於乙醇，將其用己烷稀釋後濾取結晶，將結晶用己烷洗淨及吸引乾燥後，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (23 mg, 0.0515 mmol, 66.04%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.94 (6H, s), 6.42 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.68 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.08 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 7.17 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.38 (1H, s), 7.46-7.48 (2H, m), 7.56 (1H, s), 8.07 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 8.43 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.65 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 13.13 (1H, br s)。

實施例 3324-(1-環丙基胺甲醯基-1H-吡啶-5-基氧)-6,7-二甲氧基喹啉

使用 4-(1H-吡啶-5-基氧)-6,7-二甲氧基喹啉 (50 mg, 0.1560 mmol)，氫化鈉 (8 mg, 0.1873 mmol) 及 N-環丙基胺基甲酸苯酯 (30 mg, 0.1716 mmol) 進行與實施例 310 同樣之反應，得到為淡紅色結晶之標題化合物 (30 mg, 0.0744 mmol, 47.64%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.71 (2H, m), 0.94 (2H, m),

## 五、發明說明 ( 433 )

2.91 (1H, m), 4.06 (3H, s), 4.07 (3H, s), 5.79 (1H, br s), 6.41 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.63 (1H, d, J=3.2 Hz), 7.16 (1H, dd, J=2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.26 (1H, s), 7.39-7.43 (2H, m), 7.63 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.45 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 333

4-[1-(2-氟乙基胺甲鹽基)-1H-吡啶-5-基氧]-6,7-二甲氧基喹啉

使用 4-(1H-吡啶-5-基氧)-6,7-二甲氧基喹啉 (75 mg, 0.3122 mmol), 氫化鈉 (13 mg, 0.3278 mmol) 及 N-(2-氟乙基)胺基甲酸苯酯 (45 mg, 0.3278 mmol) 進行與實施例 310 同樣之反應, 用乙酸乙酯及四氫呋萃取, 用飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鎂乾燥並減壓餾去溶媒。使殘餘物吸著於矽凝膠, 然後付諸於矽凝膠管柱層析 (己烷・乙酸乙酯系), 得到為無色結晶之標題化合物 (24 mg, 0.0586 mmol, 18.78%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.56 (1H, q, J=5.0 Hz), 3.63 (1H, q, J=5.0 Hz), 3.92 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.53 (1H, t, J=5.0 Hz), 4.65 (1H, t, J=5.0 Hz), 6.39 (1H, d, J=5.0 Hz), 6.71 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.17 (1H, dd, J=2.0 Hz, 8.8 Hz), 7.40 (1H, s), 7.49 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.55 (1H, s), 7.96 (1H, d, J=3.8 Hz), 8.34 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.42 (1H, d, J=5.0 Hz), 8.48 (1H, t, J=5.0 Hz)。

實施例 334

6,7-二甲氧基-4-(5-(1-(4-氟苯羰基)-吡啶)氧)喹啉

## 五、發明說明 ( 434 )

將 6,7-二甲氧基-4-(5-吡啶氧)喹啉 (25 mg, 0.0780 mmol, 記載於 WO 9717329, P.52) 溶解於甲苯 (1.6 ml), 加入異氰酸 4-氟苯酯 (22 ml, 0.1951 mmol, 2.5 eqM), 並於氮蒙氣下加熱回流 5 小時 30 分鐘。放冷後將反應液用乙酸乙酯稀釋, 用飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鎂乾燥並減壓餾去溶媒, 然後藉由矽凝膠管柱層析 (己烷-乙酸乙酯系) 精製。將得到之結晶懸浮於乙醇中, 將其用己烷稀釋, 濾取結晶, 用己烷洗淨及吸引乾燥, 得到為無色結晶之標題化合物 (18 mg, 0.0393 mmol, 50.44%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.05 (3H, s), 4.07 (3H, s), 6.43 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.72 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.12 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.22 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8$  Hz), 7.43 (3H, m), 7.53 (2H, m), 7.62 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.63 (1H, s), 8.29 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.46 (1H, d,  $J=5.6$  Hz)。

實施例 3356,7-二甲氧基-4-[5-(1-(4-氟苯胺甲醯基)-吡啶)氧]喹啉

藉由使用 6,7-二甲氧基-4-(5-吡啶氧)喹啉 (20 mg, 0.0620 mmol) 進行與實施例 334 同樣之反應, 得到為淡黃色結晶之標題化合物 (18 mg, 0.0392 mmol, 63.19%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.30 (2H, t,  $J=8.4$  Hz), 4.05 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.12 (2H, t,  $J=8.4$  Hz), 6.45 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.47 (1H, br s), 7.01-7.07 (4H, m), 7.42 (2H, dd,  $J=9.2, 13.2$  Hz), 7.43 (1H, s), 7.57 (1H, s), 8.04 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.48 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

## 五、發明說明 ( 435 )

如下述合成中間體。

製造例 335-16,7-二甲氧基-4-(5-吡啶基)喹啉

將 6,7-二甲氧基-4-(5-吡啶基)喹啉 (30 mg, 0.0780 mmol, 記載於 WO 9717329, P.52) 溶於三氟乙酸 (0.9 ml), 於冰冷下加入三乙矽烷 (45 ml, 0.2808 mmol, 3.0 eqM), 並於氮蒙氣及室溫下攪拌 4 小時 30 分鐘。放冷後, 將反應液用乙酸乙酯稀釋, 用飽和碳酸氫鈉水溶液中中和, 用乙酸乙酯萃取, 用飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鎂乾燥並減壓餾去溶媒。將殘餘物用矽凝膠管柱層析 (乙酸乙酯-乙醇系) 精製, 得到為淡黃色結晶之標題化合物 (20 mg, 0.0620 mmol, 66.28%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.08 (2H, t,  $J=8.4$  Hz), 3.65 (2H, t,  $J=8.4$  Hz), 4.06 (6H, s), 6.48 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 6.69 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.84 (1H, dd,  $J=1.6, 8.4$  Hz), 6.95 (1H, d,  $J=1.6$  Hz), 7.49 (1H, s), 7.60 (1H, s), 8.48 (1H, d,  $J=5.4$  Hz)。

實施例 336N-(4-(6-氨基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(3-甲硫丙基)脲

藉由與實施例 11 同樣之手法, 從 N-(4-(6-氨基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)胺基甲酸苯酯 (40 mg, 0.088 mmol) 及 3-(甲硫基)丙胺得到為白色結晶之標題化合物 (35.7 mg, 0.077 mmol, 87.1%)。

## 五、發明說明 ( 436 )

$^1\text{H}$ -NMR光譜(DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.68 (2H, m), 2.04 (3H, s), 3.16 (2H, m), 3.18-3.35 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.42 (2H, m), 6.23 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 6.48 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.16 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.52 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.61 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.70 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 8.75 (1H, s)。

實施例337

N-(4-(6-氯基-7-(2-甲氧乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(3-甲磺醯基丙基)脲

藉由與實施例11同樣之手法，從N-(4-(6-氯基-7-(2-甲氧乙氧基)-4-喹啉)氧苯基)胺基甲酸苯酯(50 mg, 0.11 mmol)及3-(甲磺醯基)丙胺得到為白色結晶之標題化合物(32.4 mg, 0.065 mmol, 59.2%)。

$^1\text{H}$ -NMR光譜(DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.85 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.11 (2H, m), 3.21 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.77 (2H, m), 4.41 (2H, m), 6.30 (1H, m), 6.48 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.16 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.53 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.61 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.70 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.75 (1H, s)。

實施例338

N-(4-(6-氯基-7-(2-甲氧乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(甲磺醯基)脲

於氮蒙氣下，將氫化鈉(11 mg, 0.275 mmol)懸浮於四氫呋喃(8 ml)中，於冰水冷卻下加入甲磺醯胺(31.4 mg, 0.330 mmol)後，於室溫攪拌10分鐘。加入N-(4-(6-氯基-

## 五、發明說明 ( 437 )

7-(2-甲氧乙氧基)-4-喹啉)氧苯基)胺基甲酸苯酯(50 mg, 0.110 mmol)並於60°C攪拌1小時。濾去不溶物及減壓濃縮後，加入四氫呋喃-己烷(1:2)使之結晶化，得到為灰白色結晶之標題化合物(37.6 mg, 0.082 mmol, 75.0%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.75 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.77 (2H, m), 4.41 (2H, m), 6.47 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.05 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.61 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.69 (2H, d, J=5.2 Hz), 8.75 (1H, s)。

實施例3394-(4-(((4-氟苯胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸甲酯

藉由與實施例10同樣之手法，從4-(4-胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-甲氧羰基喹啉(486 mg, 1.5 mmol)及異氰酸4-氟苯酯，得到為淡褐色結晶之標題化合物(600 mg, 1.3 mmol, 86.8%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.85 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.46 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.12 (2H, m), 7.23 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.46 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.59 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.73 (1H, s), 8.82 (1H, s)。

藉由下述方法合成起始物質。

製造例339-17-甲氧基-6-甲氧羰基-4-(4-硝基苯氧基)喹啉

從WO 0050405記載之4-氟-7-甲氧基-6-甲氧羰基喹啉鹽酸鹽(5.19g, 18.0 mmol)，藉由與製造例11同樣之手法得到

## 五、發明說明 ( 438 )

為淡褐色結晶之標題化合物 (1.743 g, 4.91 mmol, 27.2%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.97 (3H, s), 4.07 (3H, s), 6.62 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.32 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.55 (1H, s), 8.36 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.69 (1H, s), 8.76 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

製造例 339-24-(4-胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-甲氧羰基喹啉

從與製造例 10 同樣之方法，從 7-甲氧基-6-甲氧羰基-4-(4-硝基苯氧基)喹啉 (1.73 g, 4.88 mmol)，得到為淡褐色結晶之標題化合物 (1.053 g, 3.25 mmol, 66.5%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.97 (3H, s), 4.04 (3H, s), 6.42 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.76 (2H, m), 6.98 (2H, m), 7.48 (1H, s), 8.61 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.83 (1H, s)。

實施例 3407-甲氧基-4-(4-(((1,3-噻唑-2-基胺基)羰基)胺基)苯氧基)-6-喹啉羧酸甲酯

藉由與實施例 131 同樣之手法，從 4-(4-胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-甲氧羰基喹啉 (486 mg, 1.5 mmol) 及 N-(1,3-噻唑-2-基)胺基甲酸苯酯，得到為淡褐色結晶之標題化合物 (306 mg, 0.68 mmol, 45.3%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.85 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.47 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.11 (1H, br), 7.27 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.37 (1H, br), 7.52 (1H, s), 7.61 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.59 (1H,

## 五、發明說明 ( 439 )

s), 8.67 (1H, d, J=5.2 Hz), 9.11 (1H, br), 10.53 (1H, br)。

實施例 3414-(4-(((4-氟苯胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸

在 4-(4-(((4-氟苯胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸甲酯 (300 mg, 0.65 mmol) 中加入甲醇 (9 ml) 及 2 當量氫氧化鈉水溶液 (3 ml)，於室溫攪拌 2 小時及於 60°C 攪拌 20 分鐘。將反應液放冷至室溫，加入 1 當量鹽酸及中和後，加入甲醇 (6 ml) 及水 (6 ml) 並攪拌一夜，濾取析出之淡褐色結晶及減壓乾燥，得到標題化合物 (227 mg, 0.51 mmol, 78.0%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.97 (3H, s), 6.49 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.11 (2H, m), 7.23 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.46 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.57 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.75 (1H, s), 8.84 (1H, s)。

實施例 3427-甲氧基-4-(4-(((1,3-噁唑-2-基胺基)羰基)胺基)苯氧基)-6-喹啉羧酸

藉由與實施例 341 同樣之手法，從 7-甲氧基-4-(4-(((1,3-噁唑-2-基胺基)羰基)胺基)苯氧基)-6-喹啉羧酸甲酯 (263 mg, 0.58 mmol)，得到為淡褐色結晶之標題化合物 (243 mg, 0.56 mmol, 95.4%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.00 (3H, s), 6.63 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.10 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.8 Hz),



## 五、發明說明 ( 440 )

7.36 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.57 (1H, s), 7.65 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.62 (1H, s), 8.78 (1H, d, J=5.2 Hz), 9.64 (1H, s)。

實施例 343

4-(4-(((4-氟苯胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉  
羧酸 2-丙酯

將 4-(4-(((4-氟苯胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (84 mg, 0.19 mmol) 溶於二甲基甲醯胺 (1 ml) 後，於冰冷攪拌下加入 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽 (54 mg, 0.28 mmol)，1-羥基-1H-苯并三唑 1 水和物 (38 mg, 0.28 mmol)，三乙胺 (0.079 ml, 0.56 mmol) 及 2-丙醇 (0.15 ml) 並於室溫攪拌一夜。將反應液本身付諸於矽凝膠管柱層析 (溶出液；乙酸乙酯)，將包含目的物之溶出部分濃縮，懸浮於乙酸乙酯中，將其用己烷稀釋及濾取結晶，藉由通風乾燥，得到為白色結晶之標題化合物 (15.0 mg, 0.03 mmol, 16%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.32 (6H, d, J=6.4 Hz), 3.95 (3H, s), 5.15 (1H, m), 6.45 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.11 (2H, m), 7.23 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.46 (2H, m), 7.50 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=9.2 Hz), 8.48 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.73 (1H, s), 8.82 (1H, s)。

實施例 344

4-(4-(((4-氟苯胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉  
羧酸 2-甲氧基乙酯

將 4-(4-(((4-氟苯胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-

## 五、發明說明 ( 441 )

喹啉羧酸(84 mg, 0.19 mmol)溶於二甲基甲醯胺(1 ml)後，於冰冷攪拌下加入1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽(54 mg, 0.28 mmol)，1-羥基-1H-苯并三唑1水和物(38 mg, 0.28 mmol)，三乙胺(0.079 ml, 0.56 mmol)及2-甲氧基乙醇(0.15 ml)並於室溫攪拌一夜。將反應液本身付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液；乙酸乙酯)，將包含目的物之溶出部分濃縮，懸浮於乙酸乙酯中，將其用己烷稀釋及濾取結晶，藉由通風乾燥，得到為白色結晶之標題化合物(47.1 mg, 0.093 mmol, 49.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.29 (3H, s), 3.65 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.40 (2H, m), 6.46 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.11 (2H, m), 7.24 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.46 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.58 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.56 (1H, s), 8.67 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.73 (1H, s), 8.81 (1H, s)。

實施例 3457-甲氧基-4-(4-(((1,3-噻唑-2-基胺基)羰基)胺基)苯氧基)-6-喹啉羧酸2-甲氧基乙酯

將7-甲氧基-4-(4-(((1,3-噻唑-2-基胺基)羰基)胺基)苯氧基)-6-喹啉羧酸(87.3 mg, 0.20 mmol)溶於二甲基甲醯胺(1 ml)後，於冰冷攪拌下加入1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽(58 mg, 0.30 mmol)，1-羥基-1H-苯并三唑1水和物(41 mg, 0.30 mmol)，三乙胺(0.084 ml, 0.60 mmol)及2-甲氧基乙胺(0.052 ml, 0.60 mmol)並於室溫攪拌5小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，將有機層用水洗淨及用

## 五、發明說明 ( 442 )

無水硫酸鎂乾燥。餾去溶媒後，接續加入乙酸乙酯及己烷以使結晶析出，濾取及減壓乾燥，得到為白色結晶之標題化合物(24.4 mg, 0.049 mmol, 24.7%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.29 (3H, s), 3.48 (4H, s), 4.02 (3H, s), 6.47 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.11 (1H, br), 7.26 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.37 (1H, br), 7.51 (1H, s), 7.61 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.44 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.65 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 9.11 (1H, s), 10.54 (1H, s)。

實施例346

N6-甲氧基-7-甲氧基-4-(4-(((1,3-噻唑-2-基胺基)羰基)胺基)苯氧基)-6-噻啉羧醯胺

藉由與實施例345同樣之手法，從7-甲氧基-4-(4-(((1,3-噻唑-2-基胺基)羰基)胺基)苯氧基)-6-噻啉羧酸(55 mg, 0.13 mmol)及甲氧胺鹽酸鹽，得到為淡黃色結晶之標題化合物(36.1 mg, 0.078 mmol, 61.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.73 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.47 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.11 (1H, br), 7.25 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.37 (1H, br), 7.48 (1H, s), 7.62 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.44 (1H, s), 8.65 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 9.11 (1H, s), 11.44 (1H, s)。

實施例347

4-(4-(2,4-二氟苯胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-噻啉羧醯胺

藉由與實施例10同樣之方法，從4-(4-胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-噻啉羧醯胺(50 mg, 0.16 mmol)及異氰酸2,4-二氟

## 五、發明說明 ( 443 )

苯酯，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (59.9 mg, 0.13 mmol, 79.8%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.00 (3H, s), 6.46 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.03 (1H, m), 7.23 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.33 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.58 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.07 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.64 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.67 (1H, s), 9.16 (1H, s)。

以下述方法合成起始物質。

製造例 347-14-(4-胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

從製造例 14 記載之 4-(4-胺基苯氧基)-6-氟基-7-甲氧基喹啉 (4.76 g, 11.6 mmol)，藉由與實施例 112 同樣之手法得到為淡黃色結晶之標題化合物 (1.56 g, 5.0 mmol, 43.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.00 (3H, s), 5.15 (2H, m), 6.39 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.65 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.92 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.46 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.60 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.66 (1H, s)。

實施例 3484-(4-(4-氟苯胺基)羰基)-4-甲胺苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 10 同樣之方法，從 7-甲氧基-4-(4-甲胺基苯氧基)-6-喹啉羧醯胺 (288 mg, 0.89 mmol) 及異氰酸 4-氟苯酯，得到為白色結晶之標題化合物 (265 mg, 0.58 mmol, 64.6%)。

## 五、發明說明 ( 444 )

$^1\text{H}$ -NMR光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.29 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.65 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.06 (2H, m), 7.32 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.41-7.48 (4H, m), 7.51 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.69 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

如下述合成起始物質。

製造例 348-17-甲氧基-4-(4-甲胺基苯氧基)-6-喹啉羧醯胺

將4-甲胺基酚(1.04 g, 8.45 mmol)溶於二甲基亞砜(10 ml)，然後於室溫慢慢加入氫化鈉(290 mg, 8.45 mmol)並攪拌20分鐘。加入製造例152-3得到之7-甲氧基-4-氯-6-喹啉羧醯胺(1.00g, 4.23 mmol)並於100°C加熱攪拌3小時。冷卻至室溫，將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒，然後付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液；乙酸乙酯)，將包含目的物之溶出部分濃縮，懸浮於乙酸乙酯中，將其用己烷稀釋及濾取結晶，藉由通風乾燥，得到為白色結晶之標題化合物(815 mg, 2.52 mmol, 59.6%)。

$^1\text{H}$ -NMR光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.88 (3H, s), 4.09-4.16 (4H, m), 5.88 (1H, br), 6.45 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.68 (2H, m), 7.01 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.80 (1H, br), 8.61 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.31 (1H, s)。

實施例 3497-甲氧基-4-(4-((2-噻唑胺基)羧基)-4-甲胺苯氧基)-6-喹啉羧醯胺

## 五、發明說明 ( 445 )

藉由與實施例131同樣之方法，從6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-(4-甲胺基苯氧基)喹啉(50 mg, 0.16 mmol)及N-(1,3-噁唑-2-基)胺基甲酸苯酯，得到為白色結晶之標題化合物(33.0 mg, 0.073 mmol, 47.5%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.37 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.64 (1H, br), 7.02 (1H, br), 7.30-7.33 (3H, m), 7.47 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.51 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例3504-(4-(環丙胺羧基)-4-甲胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例11同樣之手法，從N-(4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧苯基)-N-甲基胺基甲酸4-硝基苯酯(73 mg, 0.15 mmol)及環丙胺，得到為白色結晶之標題化合物(30.0 mg, 0.073 mmol, 49.4%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.54 (2H, m), 2.50 (1H, m), 3.16 (3H, s), 4.03 (3H, s), 6.27 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.60 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.27 (2H, m), 7.36 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=5.6 Hz)。

藉由下述方法合成起始物質。

製造例350-1N-(4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧苯基)-N-甲基胺基甲酸4-硝基苯酯

## 五、發明說明 ( 446 )

藉由與製造例17同樣之方法，從6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-(4-甲胺基苯氧基)喹啉(323 mg, 1.00 mmol)及氯甲酸4-硝基苯酯，得到為淡黃色結晶之標題化合物(373 mg, 0.076 mmol, 76.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.47 (3H, s), 4.15 (3H, s), 5.89 (1H, br), 6.56 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.23-7.45 (6H, m), 7.56 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.27 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.69 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.29 (1H, s)。

實施例351

7-甲氧基-4-(4-((3-甲硫基丙胺基)羰基)-4-甲胺基苯氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例11同樣之手法，從N-(4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧苯基)-N-甲基胺基甲酸4-硝基苯酯(73 mg, 0.15 mmol)及3-(甲硫基)環丙胺，得到為白色結晶之標題化合物(44.8 mg, 0.099 mmol, 65.9%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.64 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.42 (2H, m), 3.09 (2H, m), 3.16 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.17 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 6.59 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.28 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.37 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.67 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例352

4-(4-((3-甲磺醯基丙胺基)羰基)-4-甲胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例11同樣之手法，從N-(4-(6-胺甲醯基-7-甲

## 五、發明說明 ( 447 )

氧基-4-喹啉基)氧苯基)-N-甲基胺基甲酸4-硝基苯酯 (73 mg, 0.15 mmol) 及 3-(甲磺醯基)丙胺, 得到為白色結晶之標題化合物 (42.7 mg, 0.088 mmol, 58.7%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.81 (2H, m), 2.94 (3H, s), 3.06 (2H, m), 3.12 (2H, m), 3.17 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.26 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 6.60 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.28 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.39 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.51 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.68 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 353

4-(3-氟-4-((3-甲硫基丙胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 11 同樣之手法, 從 N-(4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)胺基甲酸4-苯酯 (89.5 mg, 0.20 mmol) 及 3-(甲硫基)丙胺, 得到為淡褐色結晶之標題化合物 (71.1 mg, 0.155 mmol, 77.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.69 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.04-2.05 (2H, m), 3.17 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.65 (1H, t,  $J=6.0$  Hz), 7.05 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 7.30 (1H, dd,  $J=2.8, 11.6$  Hz), 7.49 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.21 (1H, m), 8.33 (1H, s), 8.64-8.65 (2H, m)。

用下述方法合成起始物質。

製造例 353-1

N-(4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)胺基甲酸苯酯



## 五、發明說明 ( 448 )

藉由與製造例17同樣之方法，從6-胺甲鹽基-7-甲氧基-4-(3-氟-4-胺基苯氧基)喹啉(752 mg, 2.30 mmol)，得到為淡黃色結晶之標題化合物(391.5 mg, 0.875 mmol, 38.1%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.14 (3H, s), 5.92 (1H, s), 6.52 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.02 (2H, m), 7.21-7.31 (4H, m), 7.43 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.23 (1H, br), 8.68 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.27 (1H, s)。

實施例354

4-(3-氟-4-((3-甲磺鹽基丙胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧鹽胺

藉由與實施例11同樣之手法，從N-(4-(6-胺甲鹽基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)胺基甲酸4-苯酯(89.5 mg, 0.20 mmol)及3-(甲磺鹽基)丙胺，得到為白色結晶之標題化合物(41.3 mg, 0.084 mmol, 42.1%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.85 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.12 (2H, m), 3.21 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.73 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 7.05 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 7.31 (1H, dd,  $J=2.8, 11.6$  Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.20 (1H, m), 8.40 (1H, s), 8.64-8.66 (2H, m)。

實施例355

4-(3-氟-4-((2,2,2-三氟乙胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧鹽胺

藉由與實施例11同樣之手法，從N-(4-(6-胺甲鹽基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)胺基甲酸苯酯(67 mg, 0.15

## 五、發明說明 ( 449 )

mmol) 及 2,2,2-三氟乙胺，得到為淡褐色結晶之標題化合物 (47.4 mg, 0.105 mmol, 69.9%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.96 (2H, m), 4.02 (3H, s), 6.53 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.09 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.17 (1H, t,  $J=6.4$  Hz), 7.35 (1H, dd,  $J=2.8, 11.6$  Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.16 (1H, m), 8.51 (1H, s), 8.64-8.67 (2H, m)。

實施例 3564-(4-((3-乙氧基丙胺基)羰基)胺基-3-氟苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 11 同樣之手法，從 N-(4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)胺基甲酸苯酯 (67 mg, 0.15 mmol) 及 3-乙氧基丙胺，得到為淡褐色結晶之標題化合物 (45.2 mg, 0.099 mmol, 66.0%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.10 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.65 (2H, m), 3.14 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 3.35-3.44 (4H, m), 4.01 (3H, s), 6.52 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.61 (1H, m), 7.05 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.31 (1H, dd,  $J=2.8, 11.6$  Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.64-8.67 (2H, m)。

實施例 3574-(3-氟-4-((2-氟乙胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 11 同樣之手法，從 N-(4-(6-胺甲醯基-7-甲

## 五、發明說明 ( 450 )

氧基-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)胺基甲酸苯酯 (33 mg, 0.074 mmol)及2-氟乙胺鹽酸鹽，得到為淡褐色結晶之標題化合物 (23.9 mg, 0.057 mmol, 77.8%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.08 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.40 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 4.52 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 6.55 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.88 (1H, m), 7.08 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.33 (1H, dd,  $J=2.8, 11.6$  Hz), 7.51 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.21 (1H, m), 8.51 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.67 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 358

4-(4-((3-氯丙胺基)羰基)胺基-3-氟苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 11 同樣之手法，從 N-(4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)胺基甲酸苯酯 (33 mg, 0.074 mmol)及3-氯丙胺，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (22.0 mg, 0.049 mmol, 66.8%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.89 (2H, m), 3.22 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.52 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.71 (1H, m), 7.06 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.31 (1H, dd,  $J=2.8, 11.6$  Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.20 (1H, m), 8.37 (1H, s), 8.64-8.66 (2H, m)。

實施例 359

4-(3-氟-4-((3-氯丙胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

## 五、發明說明 ( 451 )

藉由與實施例11同樣之手法，從N-(4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)胺基甲酸苯酯 (67 mg, 0.15 mmol)及3-氟丙胺鹽酸鹽，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (7.9 mg, 0.018 mmol, 12.2%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.82 (2H, m), 3.20 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.44 (1H, t,  $J=6.0$  Hz), 4.55 (1H, t,  $J=6.0$  Hz), 6.52 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.69 (1H, m), 7.06 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.31 (1H, dd,  $J=2.8, 11.6$  Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.21 (1H, m), 8.38 (1H, s), 8.64-8.66 (2H, m)。

實施例360

7-(2-甲氧乙氧基)-4-(4-((3-甲氧基丙胺基)羰基)胺基苯氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例11同樣之手法，從N-(4-(6-胺甲醯基-7-(2-甲氧乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)胺基甲酸苯酯 (50 mg, 0.106 mmol)及3-甲氧丙胺，得到為白色結晶之標題化合物 (35.2 mg, 0.075 mmol, 71.1%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.66 (2H, m), 3.13 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.28-3.34 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.79 (2H, m), 4.40 (2H, m), 6.16 (1H, m), 6.43 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.51 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.54 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.63 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.77 (1H, s)。

用下述方法合成起始物質。

製造例360-1

## 五、發明說明 ( 452 )

4-(4-胺基苯氧基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例112相同之手法，從製造例10記載之4-(4-胺基苯氧基)-6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉(3.448 g, 9.67 mmol)得到為褐色結晶之標題化合物(1.303 g)。將其直接用於下述反應。

製造例360-2N-(4-(6-胺甲醯基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)胺基甲酸4-苯酯

藉由與製造例17相同之手法，從4-(4-胺基苯氧基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-6-喹啉羧醯胺(1.303 g, 3.69 mmol)得到為淡黃色結晶之標題化合物(1.462 g, 3.09 mmol, 83.7%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.48 (3H, s), 3.89 (2H, m), 4.44 (2H, m), 5.87 (1H, s), 6.50 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.16-7.29 (7H, m), 7.42 (2H, m), 7.58 (1H, s), 7.60 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.64 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.31 (1H, s)。

實施例3614-(4-((2-氟乙胺基)羧基)胺基苯氧基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例11同樣之手法，從N-(4-(6-胺甲醯基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)胺基甲酸苯酯(47.3 mg, 0.10 mmol)及2-氟乙胺鹽酸鹽，得到為淡褐色結晶之標題化合物(33.1 mg, 0.075 mmol, 74.8%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.26-3.38 (5H, m), 3.79 (2H, m), 4.38-4.41 (3H, m), 4.51 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 6.39 (1H,

## 五、發明說明 ( 453 )

m), 6.43 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.50-7.54 (3H, m), 7.79 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.71 (1H, s), 8.77 (1H, s)。

實施例 3624-(4-((3-氟丙胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-(2-甲氧乙氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 11 同樣之手法，從 N-(4-(6-胺甲醯基-7-(2-甲氧乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)胺基甲酸苯酯 (47.3 mg, 0.10 mmol) 及 3-氟丙胺鹽酸鹽，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (8.0 mg, 0.018 mmol, 17.5%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.76-1.87 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.79 (2H, m), 4.38-4.45 (3H, m), 4.55 (1H, m), 6.24 (1H, m), 6.43 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.51 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.53 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.62-8.64 (2H, m), 8.77 (1H, s)。

實施例 3634-(3-氟-4-((3-甲氧丙胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-(2-甲氧乙氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 11 同樣之手法，從 N-(4-(6-胺甲醯基-7-(2-甲氧乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)胺基甲酸苯酯 (50 mg, 0.102 mmol) 及 3-甲氧基丙胺，得到為白色結晶之標題化合物 (37.2 mg, 0.076 mmol, 75.2%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.66 (2H, m), 3.16 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.28-3.34 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.79 (2H, m),

## 五、發明說明 ( 454 )

4.40 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.62 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=11.2 Hz), 7.31 (1H, dd, J=2.8, 11.6 Hz), 7.55 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.22 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.75 (1H, s)。

如下述合成起始物質。

製造例 363-14-(4-胺基-3-氟苯氧基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 112 相同之手法，從製造例 12 記載之 4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉(6.368 g, 18.0 mmol) 得到為淡黃色結晶之標題化合物(991 mg)。

將其直接用於下述反應。

製造例 363-2N-(4-(6-胺甲醯基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)胺基甲酸苯酯

藉由與製造例 17 相同之手法，從 4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-6-喹啉羧醯胺(991 mg, 2.67 mmol) 得到為淡褐色結晶之標題化合物(1.074 g, 2.19 mmol, 81.9%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.48 (3H, s), 3.90 (2H, m), 4.46 (2H, m), 5.88 (1H, s), 6.58 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.02-7.06 (2H, m), 7.21-7.30 (4H, m), 7.43 (2H, m), 7.71 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.27 (1H, br), 8.68 (1H, d, J=5.2 Hz), 9.29 (1H, s)。

實施例 364

## 五、發明說明 ( 455 )

4-(4-(3-氟-(2-氟乙胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-(2-甲氧乙氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例11同樣之手法，從N-(4-(6-胺甲醯基-7-(2-甲氧乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)胺基甲酸苯酯 (49.1 mg, 0.10 mmol) 及2-氟乙胺鹽酸鹽，得到為白色結晶之標題化合物 (35.4 mg, 0.077 mmol, 76.9%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.45 (2H, m), 3.79 (2H, m), 4.38-4.41 (3H, m), 4.52 (1H, t, J=4.8 Hz), 6.52 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.87 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.33 (1H, dd, J=2.8, 11.6 Hz), 7.55 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.20 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.75 (1H, s)。

實施例3654-(4-(3-氟-(2-氟丙胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-(2-甲氧乙氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例11同樣之手法，從N-(4-(6-胺甲醯基-7-(2-甲氧乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)胺基甲酸苯酯 (49.1 mg, 0.10 mmol) 及3-氟丙胺鹽酸鹽，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (6.8 mg, 0.014 mmol, 14.3%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.76-1.87 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.79 (2H, m), 4.38-4.45 (3H, m), 4.55 (1H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.69 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.32 (1H, dd, J=2.8, 11.6 Hz), 7.55 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.21 (1H, m), 8.39 (1H, s), 8.65 (1H, d,



## 五、發明說明 ( 456 )

$J=5.2$  Hz), 8.75 (1H, s)。

實施例 3664-(3-氯-4-((4-氯苯胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 10 同樣之方法，從 4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺 (50 mg, 0.145 mmol) 及異氰酸 4-氯苯酯，得到為淡褐色結晶之標題化合物 (53.6 mg, 0.111 mmol, 76.9%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.01 (3H, s), 6.55 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.14 (2H, m), 7.28 (1H, dd,  $J=2.4, 9.2$  Hz), 7.47 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.55 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.73 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.38 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.67 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 9.43 (1H, s)。

用下述方法合成起始物質。

製造例 366-14-(4-胺基-3-氯苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

將 4-胺基-3-氯酚 (1.213 g, 8.45 mmol) 溶於二甲基亞碲 (10 ml)，於室溫下慢慢加入氫化鈉 (290 mg, 8.45 mmol) 並攪拌 30 分鐘。加入製造例 152-3 得到之 7-甲氧基-4-氯喹啉-6-羧醯胺 (1.00 g, 4.23 mmol)，並於  $100^\circ\text{C}$  加熱攪拌 2 小時。放冷至室溫，將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒，然後付諸於矽凝膠管柱層析 (溶出液；乙酸乙酯/甲醇 = 9:1)，將包含目的物之溶出部分濃縮，懸浮於四氫呋喃中，

## 五、發明說明 ( 457 )

將其用己烷稀釋及濾取結晶，藉由通風乾燥，得到為淡褐色結晶之標題化合物(1.216 g, 3.54 mmol, 83.7%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.10 (2H, s), 4.13 (3H, s), 5.90 (1H, br), 6.46 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.86 (1H, m), 6.93 (1H, dd,  $J=2.4, 8.4$  Hz), 7.13 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.53 (1H, s), 7.80 (1H, br), 8.64 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.27 (1H, s)。

實施例 3674-(3-氯-4-((2-噻唑胺基)羧基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 131 同樣之方法，從 4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺 (50 mg, 0.145 mmol) 及 N-(1,3-噻唑-2-基)胺基甲酸苯酯，得到為淡褐色結晶之標題化合物 (38.3 mg, 0.082 mmol, 56.2%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.02 (3H, s), 6.56 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.15 (1H, s), 7.31 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.40 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.65 (1H, s), 8.67 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 11.19 (1H, s)。

實施例 3684-(3-氯-4-(環丙胺羧基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 11 同樣之方法，從 N-(4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-氯苯基)胺基甲酸苯酯 (70 mg, 0.15 mmol) 及環丙胺，得到為白色結晶之標題化合物 (22.4 mg,

## 五、發明說明 ( 458 )

0.052 mmol, 34.8%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.41 (2H, m), 0.66 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.01 (3H, s), 6.51 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.23 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.64 (1H, s), 8.65 (1H, d,  $J=5.6$  Hz)。

用下述方法合成起始物質。

製造例 368-1N-(4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-氯苯基)胺基甲酸苯酯

藉由與製造例 17 相同之方法，從 4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺 (600 mg, 1.745 mmol) 得到為淡褐色結晶之標題化合物 (708 mg, 1.526 mmol, 87.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.14 (3H, s), 5.89 (1H, br), 6.50 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.16 (2H, dd,  $J=2.4, 8.8$  Hz), 7.22-7.30 (4H, m), 7.44 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.81 (1H, br), 8.31 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.68 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.27 (1H, s)。

實施例 3694-(3-氯-4-(2-氯乙胺羧基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 11 同樣之方法，從 N-(4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-氯苯基)胺基甲酸苯酯 (200 mg, 0.431 mmol) 及 2-氯乙胺鹽酸鹽，得到為淡褐色結晶之標題

## 五、發明說明 ( 459 )

化合物 (95.8 mg, 0.221 mmol, 51.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.98 (1H, m), 3.46 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.42 (1H, t,  $J=4.8$  Hz), 4.53 (1H, dd,  $J=4.8, 5.6$  Hz), 6.52 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.23 (1H, d,  $J=2.4, 8.8$  Hz), 7.29 (1H, m), 7.48 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.22-8.25 (2H, m), 8.64-8.66 (2H, m)。

實施例3707-苄氧基-4-(4-(環丙胺羰基)胺基-3-氟苯氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例11同樣之方法，從N-(4-(7-苄氧基-6-胺甲醯基-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)胺基甲酸苯酯 (760 mg, 1.452 mmol) 及環丙胺，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (663 mg, 1.363 mmol, 93.9%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 5.44 (2H, s), 6.54 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.82 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.08 (1H, m), 7.33 (1H, dd,  $J=2.8, 12.0$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.44 (2H, m), 7.58 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.61 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.20-8.24 (2H, m), 8.63 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J=5.6$  Hz)。

藉由下述方法合成起始物質。

製造例370-14-(4-胺基-3-氟苯氧基)-7-(苄氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例112相同之手法，從製造例8記載之4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-7-苄氧基-6-氟基喹啉 (2.27 g, 5.89 mmol)

## 五、發明說明 ( 460 )

可得到淡褐色結晶(752 mg, 1.86 mmol, 31.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.77 (2H, s), 5.34 (2H, s), 5.78 (1H, br), 6.47 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.79-6.91 (3H, m), 7.41-7.54 (5H, m), 7.62 (1H, s), 7.81 (1H, br), 8.65 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 9.31 (1H, s)。

製造例 370-2

N-(4-(7-苄氧基-6-胺甲醯基-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)胺基甲酸苯酯

藉由與製造例 17 相同之方法，從 4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-7-(苄氧基)-6-喹啉羧醯胺(752 mg, 1.864 mmol) 得到為淡黃色結晶之標題化合物(760 mg, 1.452 mmol, 77.9%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.35 (2H, s), 5.80 (1H, br), 6.52 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.03 (2H, m), 7.22-7.30 (4H, m), 7.41-7.49 (5H, m), 7.53 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 7.64 (1H, s), 7.82 (1H, br), 8.24 (1H, br), 8.69 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 9.30 (1H, s)。

實施例 371

4-(4-(環丙胺羰基)胺基-3-氟苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 83 同樣之手法，從 7-苄氧基-4-(4-(環丙胺羰基)胺基-3-氟苯氧基)-6-喹啉羧醯胺(640 mg, 1.316 mmol)，得到為淡黃色結晶之標題化合物(498 mg, 1.256 mmol, 95.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.41 (2H, m), 0.66 (2H, m),

## 五、發明說明 ( 461 )

2.57 (1H, m), 6.42 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.83 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.30 (1H, s), 7.34 (1H, dd, J=2.8, 11.6 Hz), 8.08 (1H, s), 8.21-8.26 (2H, m), 8.61 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.91 (1H, br), 8.96 (1H, s)。

實施例 3724-(4-(環丙胺羰基)胺基-3-氟苯氧基)-7-(3-(N,N-二乙胺基)丙氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 7 同樣之手法，從 4-(4-(環丙胺羰基)胺基-3-氟苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺 (50 mg, 0.126 mmol) 及 N-(3-氯丙基)-N,N-二乙胺鹽酸鹽，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (34.2 mg, 0.067 mmol, 53.2%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 0.95 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.96 (2H, m), 2.44-2.49 (4H, m), 2.57-2.59 (3H, m), 4.30 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.70 (1H, s), 7.09 (1H, d, J=10.8 Hz), 7.32 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.19-8.22 (2H, m), 8.66 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.69 (1H, s)。

實施例 3734-(4-(環丙胺羰基)胺基-3-氟苯氧基)-7-(2-(N,N-二乙胺基)乙氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 7 同樣之手法，從 4-(4-(環丙胺羰基)胺基-3-氟苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺 (50 mg, 0.126 mmol) 及 N-(2-溴乙基)-N,N-二乙胺氫溴酸鹽，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (20.6 mg, 0.042 mmol, 33.0%)。

## 五、發明說明 ( 462 )

$^1\text{H}$ -NMR光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 0.97 (6H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.50-2.58 (5H, m), 2.85 (2H, m), 4.36 (2H, m), 6.52 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.81 (1H, s), 7.09 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J=11.6$  Hz), 7.57 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.19-8.22 (2H, m), 8.31 (1H, s), 8.67 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.80 (1H, s)。

實施例 3744-(4-(環丙胺羰基)胺基-3-氟苯氧基)-7-(3-(4-嗎福啉基)丙氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 7 同樣之手法，從 4-(4-(環丙胺羰基)胺基-3-氟苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺 (50 mg, 0.126 mmol) 及 N-(3-氟丙基)嗎福啉，得到為黃色結晶之標題化合物 (35.0 mg, 0.067 mmol, 53.0%)。

$^1\text{H}$ -NMR光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.01 (2H, m), 2.39 (4H, br), 2.46-2.50 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.59 (4H, m), 4.31 (2H, m), 6.52 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.82 (1H, s), 7.08 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.31 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.78 (2H, s), 8.19-8.24 (2H, m), 8.65-8.67 (2H, m)。

實施例 3754-(4-(環丙胺羰基)胺基-3-氟苯氧基)-7-(2-(4-嗎福啉基)乙氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 7 同樣之手法，從 4-(4-(環丙胺羰基)胺基-3-氟苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺 (50 mg, 0.126 mmol) 及 N-(2-氟乙基)嗎福啉鹽酸鹽，得到為黃色結晶之標題化合

## 五、發明說明 ( 463 )

物 (35.1 mg, 0.069 mmol, 54.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.50-2.56 (5H, m), 2.79 (2H, m), 3.60 (4H, br), 4.41 (2H, m), 6.53 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.81 (1H, s), 7.08 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J=12.8$  Hz), 7.58 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.19-8.23 (2H, m), 8.39 (1H, s), 8.67 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.82 (1H, s)。

實施例 376

4-(4-(環丙胺羰基)胺基-3-氟苯氧基)-7-((2-吡啶基)甲氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 7 同樣之手法，從 4-(4-(環丙胺羰基)胺基-3-氟苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺 (50 mg, 0.126 mmol) 及 2-氯甲基吡啶鹽酸鹽，得到為淡褐色結晶之標題化合物 (20.2 mg, 0.041 mmol, 32.8%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 5.53 (2H, s), 6.54 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.80 (1H, s), 7.08 (1H, d,  $J=10.4$  Hz), 7.30-7.40 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.62 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.79 (1H, s), 7.86 (1H, dd,  $J=2.0, 7.6$  Hz), 8.19-8.23 (3H, m), 8.61-8.68 (3H, m)。

實施例 377

4-(4-(環丙胺羰基)胺基-3-氟苯氧基)-7-((3-吡啶基)甲氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 7 同樣之手法，從 4-(4-(環丙胺羰基)胺基-3-氟苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺 (50 mg, 0.126 mmol) 及 3-氯甲基吡啶鹽酸鹽，得到為淡黃色結晶之標題化合物



## 五、發明說明 ( 464 )

(20.2 mg, 0.041 mmol, 32.8%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 5.47 (2H, s), 6.55 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.81 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=10.0 Hz), 7.32 (1H, d, J=12.4 Hz), 7.45 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.98 (1H, m), 8.23 (2H, br), 8.57 (2H, br), 8.66 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.80 (1H, s)。

實施例 3784-(4-(環丙胺羰基)胺基-3-氟苯氧基)-7-((4-吡啶基)甲氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 7 同樣之手法，從 4-(4-(環丙胺羰基)胺基-3-氟苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺 (50 mg, 0.126 mmol) 及 4-氯甲基吡啶鹽酸鹽，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (29.8 mg, 0.061 mmol, 48.5%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 5.50 (2H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.80 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.32 (1H, d, J=11.6 Hz), 7.53-7.55 (3H, m), 7.76 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.19-8.22 (2H, m), 8.55 (1H, s), 8.60-8.66 (3H, m)。

實施例 3797-苄氧基-4-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺基苯氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 11 同樣之手法，從 N-(4-(7-苄氧基-6-胺甲醯基-4-喹啉基)氧-2-氯苯基)胺基甲酸苯酯 (2.97 g, 5.50

## 五、發明說明 ( 465 )

mmol) 及環丙胺，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (2.433 g, 4.84 mmol, 87.9%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 5.41 (2H, s), 6.51 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.22 (1H, m), 7.35 (1H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.42 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.55 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.59 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.60 (1H, s), 8.64 (1H, d,  $J=5.6$  Hz)。

用下述方法合成起始物質。

製造例 379-14-(4-胺基-3-氯苯氧基)-7-苄氧基-6-氟基喹啉

將 4-胺基-3-氯酚 (10.77 g, 75.0 mmol) 溶於二甲基亞砜 (150 ml)，然後於室溫慢慢加入氫化鈉 (3.00 g, 75.0 mmol) 及攪拌 30 分鐘。加入用公知方法合成之 7-苄氧基-4-氯-6-氟基喹啉 (14.737 g, 50.0 mmol)，並於  $100^\circ\text{C}$  加熱攪拌 2 小時。放冷至室溫，將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒，然後付諸於矽凝膠管柱層析 (溶出液；乙酸乙酯)，將包含目的物之溶出部分濃縮，懸浮於乙酸乙酯中，將其用己烷稀釋及濾取結晶，藉由通風乾燥，得到為淡褐色結晶之標題化合物 (11.777 g, 29.3 mmol, 58.6%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.13 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.47 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.85 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.92 (1H, dd,  $J=2.4, 9.2$  Hz), 7.13 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J=7.6$

## 五、發明說明 ( 466 )

Hz), 7.42 (2H, m), 7.51-7.55 (3H, m), 8.65 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.69 (1H, s)。

製造例 379-24-(4-胺基-3-氯苯氧基)-7-(苄氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 112 相同之手法，從 4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-7-苄氧基-6-氯基喹啉 (14.55 g, 36.2 mmol) 得到淡褐色之標題化合物 (5.74 g, 13.7 mmol, 37.8%) 結晶。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.10 (2H, s), 5.34 (2H, s), 5.78 (1H, br), 6.47 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.85 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.92 (1H, dd,  $J=2.4, 8.4$  Hz), 7.13 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.38-7.53 (4H, m), 7.62 (1H, s), 7.82 (1H, br), 8.62 (1H, s), 8.64 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 9.30 (1H, s)。

製造例 379-3N-(4-(7-苄氧基-6-胺甲醯基-4-喹啉基)氧-2-氯苯基)胺基甲酸苯酯

藉由與製造例 17 同樣之方法，從 4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-7-(苄氧基)-6-喹啉羧醯胺 (4.20 g, 10.0 mmol)，得到為淡褐色結晶之標題化合物 (2.97 g, 5.50 mmol, 55.0%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.35 (2H, s), 5.81 (1H, br), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.16 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.22-7.30 (4H, m), 7.41-7.54 (8H, m), 7.64 (1H, s), 7.81 (1H, br), 8.32 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.69 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 9.30 (1H, s)。

實施例 380

## 五、發明說明 ( 467 )

4-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺基苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例83同樣之手法，從7-苄氧基-4-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺基苯氧基)-6-喹啉羧醯胺(1.016 g, 2.02 mmol)，得到為黃色結晶之標題化合物(697 mg, 1.69 mmol, 83.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.43 (2H, m), 0.68 (2H, m), 2.58 (1H, m), 6.56 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.23 (1H, s), 7.30 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.55 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.01 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.33 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.72 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.82 (1H, s), 9.01 (1H, s)。

實施例3814-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺基苯氧基)-7-(2-甲氧乙氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例7同樣之手法，從4-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺基苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺(50 mg, 0.121 mmol)及2-甲氧基乙基溴化物，得到為淡黃色結晶之標題化合物(29.9 mg, 0.063 mmol, 52.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.57 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.81 (2H, m), 4.41 (2H, m), 6.53 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.25 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.57 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.68 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.77 (1H, s)。

## 五、發明說明 ( 468 )

實施例 3824-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺基苯氧基)-7-(3-(4-嗎福啉基)丙氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 7 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺基苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺 (50 mg, 0.121 mmol) 及 N-(3-氯丙基)嗎福啉，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (30.5 mg, 0.056 mmol, 46.6%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.02 (2H, m), 2.39 (4H, br), 2.46-2.59 (3H, m), 3.59 (4H, m), 4.31 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.52 (1H, s), 7.78 (2H, s), 7.98 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.65 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 3834-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺基苯氧基)-7-(2-(4-嗎福啉基)乙氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 7 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺基苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺 (50 mg, 0.121 mmol) 及 N-(2-氯乙基)嗎福啉鹽酸鹽，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (29.8 mg, 0.057 mmol, 46.8%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.50-2.56 (5H, m), 2.80 (2H, m), 3.60 (4H, br), 4.41 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.58 (1H, s), 7.87

## 五、發明說明 ( 469 )

(1H, s), 7.99 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.38 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.82 (1H, s)。

實施例 384

4-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺基苯氧基)-7-(3-(1-六氫吡啶基)丙氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 7 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺基苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺 (50 mg, 0.121 mmol) 及 1-(氯丙基)六氫吡啶鹽酸鹽，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (27.3 mg, 0.051 mmol, 41.9%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.36 (2H, m), 1.47 (4H, m), 1.99 (2H, m), 2.33 (4H, br), 2.42 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.27 (2H, m), 6.50 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.49 (1H, s), 7.76 (2H, br), 7.96 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.64 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.65 (1H, s)。

實施例 385

4-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺基苯氧基)-7-(2-(1-吡咯啶)乙氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 7 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺基苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺 (50 mg, 0.121 mmol) 及 1-(氯乙基)吡咯啶鹽酸鹽，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (24.6 mg, 0.048 mmol, 39.8%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m),

## 五、發明說明 ( 470 )

1.67 (4H, br), 2.49-2.58 (5H, m), 2.89 (2H, m), 4.38 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.56 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.33 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.76 (1H, s)。

實施例 3864-(3-氯-4-(環丙胺羧基)胺基苯氧基)-7-(2-羥基乙氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 7 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(環丙胺羧基)胺基苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺 (206 mg, 0.499 mmol) 及 2-溴乙醇，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (63.7 mg, 0.139 mmol, 27.9%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.84 (2H, m), 4.30 (2H, m), 5.12 (1H, t, J=5.2 Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.54 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.66 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.80 (1H, s)。

實施例 3874-(3-氯-4-(環丙胺羧基)胺基苯氧基)-7-(3-羥基丙氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 7 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(環丙胺羧基)胺基苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺 (206 mg, 0.499 mmol) 及 3-溴丙醇，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (67.0 mg,

## 五、發明說明 ( 471 )

0.142 mmol, 28.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.62 (2H, m), 4.32 (2H, m), 4.69 (1H, m), 6.50 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.18-7.24 (2H, m), 7.48-7.50 (2H, m), 7.73 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.64 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.67 (1H, s)。

實施例 388

4-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺基苯氧基)-7-((4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 7 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺基苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺(413 mg, 1.00 mmol)及 4-甲苯磺酸((4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲酯，得到為淡黃色結晶之標題化合物(234.4 mg, 0.445 mmol, 44.5%)

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.33 (3H, s), 1.40 (3H, s), 2.56 (1H, m), 3.99 (1H, m), 4.14 (1H, m), 4.27 (1H, m), 4.41 (1H, m), 4.58 (1H, m), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.25 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.57 (1H, s), 7.84 (2H, br), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.67 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.80 (1H, s)。

實施例 389

4-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺基苯氧基)-7-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲氧基)-6-喹啉羧醯胺



## 五、發明說明 ( 472 )

藉由與實施例7同樣之手法，從4-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺基苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺(413 mg, 1.00 mmol)及4-甲苯磺酸((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲酯，得到為淡黃色結晶之標題化合物(253 mg, 0.480 mmol, 48.0%)。

實施例3904-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺基苯氧基)-7-((2R)-2,3-二羥基丙基)氧-6-喹啉羧醯胺

將4-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺基苯氧基)-7-((4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲氧基)-6-喹啉羧醯胺(219 mg, 0.416 mmol)於室溫溶於三氟乙酸(2 ml)-四氫呋喃(2 ml)-水(1 ml)後，攪拌1小時。將反應液用水(30 ml)稀釋，在其中慢慢加入碳酸氫鈉(3 g)及中和後，用乙酸乙酯萃取，有機層用飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒，懸浮於四氫呋喃，濾取析出之結晶，用少量乙酸乙酯洗淨及通風乾燥，得到為白色結晶之標題化合物(121.4 mg, 0.249 mmol, 60.0%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.53 (2H, m), 3.94 (1H, m), 4.24 (1H, m), 4.33 (1H, m), 4.83 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 5.26 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.53 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.26 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.54 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.99 (2H, br), 8.28 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.67 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.81 (1H, s)。

## 五、發明說明 ( 473 )

實施例 391-14-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺基苯氧基)-7-((2S)-2,3-二羥基丙基)氧-6-喹啉羧醯胺

將 4-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺基苯氧基)-7-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲氧基)-6-喹啉羧醯胺 (236 mg, 0.448 mmol) 於室溫溶於三氯乙酸 (2 ml)-四氫呋喃 (2 ml)-水 (1 ml) 後，並攪拌 1 小時。將反應液用水 (30 ml) 稀釋，在其中慢慢加入碳酸氫鈉 (3 g) 及中和後，用乙酸乙酯萃取，將有機層用飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒，懸浮於四氫呋喃中，濾取析出之結晶，用少量乙酸乙酯洗淨及通風乾燥，得到為白色結晶之標題化合物 (115.6 mg, 0.237 mmol, 53.0%)

實施例 391-24-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺基苯氧基)-7-(1,3-二氧戊環-2-基)甲氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 7 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺基苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺 (310 mg, 0.75 mmol) 及 2-(溴甲基)-1,3-二氧戊環) 得到為白色結晶之標題化合物 (71.2 mg, 0.143 mmol, 19.0%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.92-4.02 (4H, m), 4.36 (2H, m), 5.36 (1H, m), 6.53 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.26 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.58 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, d,  $J=8.8$  Hz),

## 五、發明說明 ( 474 )

8.68 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.75 (1H, s)。

實施例 392

4-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺基苯氧基)-7-(3-(N,N-二乙胺基)丙基)氧)-6-喹啉羧酸鹽胺

藉由與實施例 7 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺基苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧酸鹽胺 (250 mg, 0.606 mmol) 及 N-(3-氯丙基)-N,N-二乙胺鹽酸鹽得到為淡黃色結晶之標題化合物 (119.6 mg, 0.227 mmol, 37.5%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 0.95 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.96 (2H, m), 2.45-2.59 (7H, m), 4.30 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.50 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.66 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.69 (1H, s)。

實施例 393

4-(((6-(胺羰基)-4-(3-氯-4-((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-喹啉基)氧)甲基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯

藉由與實施例 7 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺基苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧酸鹽胺 (700 mg, 1.696 mmol) 及 4-(溴甲基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯得到為白色結晶之標題化合物 (460 mg, 0.754 mmol, 44.5%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.17-1.25 (3H, m), 1.39 (9H, s), 1.79 (2H, m), 2.10 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.74 (1H, m), 4.01 (2H, m), 4.12 (2H, m), 6.51

## 五、發明說明 ( 475 )

(1H, d, J=5.2 Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.50 (1H, s), 7.70 (1H, br), 7.71 (1H, br), 7.97 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.55 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 3944-(3-氯-4-(環丙胺基羰基)胺基苯氧基)-7-((1-甲基-4-六氫吡啶基)甲氧基)-6-喹啉羧醯胺

將4-(((6-(胺羰基)-4-(3-氯-4-(環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-喹啉基)氧)甲基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯(460 mg, 0.754 mmol)於室溫溶於三氟乙酸(2.3 ml)後，並攪拌2小時。將反應液減壓濃縮，慢慢加入飽和碳酸氫鈉水溶液並中和，用乙酸乙酯萃取及用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒，得到為粗生成物之4-(3-氯-4-(環丙胺基羰基)胺基苯氧基)-7-((4-六氫吡啶基)甲氧基)-6-喹啉羧醯胺。將其溶於四氫呋喃(10 ml)-水(10 ml)後，於室溫加入37%甲醛水溶液(1 ml)，乙酸(0.086 ml, 1.51 mmol)及氰基硼氫鈉(95 mg, 1.51 mmol)並攪拌20分鐘。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，將有機層用飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒，然後付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液：乙酸乙酯)，將包含目的物之溶出部分濃縮，懸浮於乙酸乙酯中，將其用己烷稀釋及濾取結晶，藉由通風乾燥，得到為白色結晶之標題化合物(226.1 mg, 0.431 mmol, 2步驟：57.2%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m),

## 五、發明說明 ( 476 )

1.37 (2H, m), 1.74-1.89 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.79 (2H, m), 4.11 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.49 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.59 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 3954-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-噻啉羧酸甲酯

藉由與實施例 11 同樣之手法，從 N-(2-氯-4-(7-甲氧基-6-甲氧羰基-4-噻啉基)氧苯基)胺基甲酸苯酯 (3.184 g, 6.65 mmol) 及環丙胺得到為淡褐色結晶之標題化合物 (2.894 g, 6.55 mmol, 98.5%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.52 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.56 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2 Hz)。

用下述方法合成起始物質。

製造例 395-14-(4-胺基-3-氯苯氧基)-7-甲氧基-6-噻啉羧酸甲酯

將 4-胺基-3-氯酚 (3.17 g, 22.05 mmol) 溶於二甲基亞砜 (50 ml)，然後於室溫徐徐加入氫化鈉 (882 mg, 22.05 mmol) 並於 30 分鐘攪拌。加入 WO 0050405 記載之 4-氯-7-甲氧基-

## 五、發明說明 ( 477 )

6-甲氧羰基喹啉(3.70 g, 14.7 mmol)，並於100℃加熱攪拌3小時。放冷至室溫，將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒，然後付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液：乙酸乙酯)，將包含目的物之溶出部分濃縮，懸浮於乙酸乙酯中，將其用己烷稀釋及濾取結晶，藉由通風乾燥，得到為淡褐色結晶之標題化合物(3.092 g, 8.62 mmol, 57.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.98 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.12 (2H, s), 6.44 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.86 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.95 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.16 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.49 (1H, s), 8.64 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.80 (1H, s)。

製造例395-2

N-(2-氯-4-(7-甲氧基-6-甲氧羰基-4-喹啉基)氧苯基)胺基甲酸苯酯

藉由與製造例17同樣之手法，從4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸甲酯(3.09 g, 8.61 mmol)，得到為淡褐色結晶之標題化合物(3.184 g, 6.65 mmol, 77.2%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.98 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.48 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 7.21-7.31 (4H, m), 7.41-7.46 (2H, m), 7.50 (2H, br), 8.32 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.67 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.77 (1H, s)。

實施例396

4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸

## 五、發明說明 ( 478 )

在4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸甲酯(2.87 g, 6.50 mmol)中,加入甲醇(48 ml)及2當量氫氧化鈉水溶液(16 ml),然後於室溫攪拌1.5小時及於60°C攪拌15分鐘。將反應液放冷至室溫,加入1當量鹽酸及中和後,餾去甲醇,濾取析出之淡褐色結晶及充分水洗後,於70°C乾燥得到標題化合物(2.628 g, 6.14 mmol, 94.6%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.96 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.17-7.26 (2H, m), 7.49 (2H, s), 7.96 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.52 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.2 Hz), 13.08 (1H, br)。

實施例397N6-環丙基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸

將4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸(86 mg, 0.20 mmol)溶於二甲基甲醯胺(2 ml)後,於冰冷攪拌下加入1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(77 mg, 0.40 mmol), 1-羥基-1H-苯并三唑1水合物(61 mg, 0.40 mmol), 三乙胺(0.112 ml, 0.80 mmol)及環丙胺(0.055 ml)並於室溫攪拌一夜。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中,將有機層用水及飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒後,懸浮於乙酸乙酯中,將其用己烷稀釋及濾取結晶,藉由通風乾燥,得到為白色結晶之標題化合物(40.0 mg, 0.086 mmol, 42.6%)。

## 五、發明說明 ( 479 )

$^1\text{H}$ -NMR光譜(DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.41 (2H, m), 0.57 (2H, m), 0.65 (2H, m), 0.69 (2H, m), 2.57 (1H, m), 2.86 (1H, m), 3.97 (3H, s), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.21 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 7.46 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.47 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.33 (1H, m), 8.40 (1H, s), 8.64 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 398

N6-(2-甲氧基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸

藉由與實施例397同樣之手法，從4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸(86 mg, 0.20 mmol)及2-甲氧基乙胺，得到為白色結晶之標題化合物(17.8 mg, 0.037 mmol, 18.3%)。

$^1\text{H}$ -NMR光譜(DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.57 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.47 (4H, s), 4.01 (3H, s), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.22 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.51 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.43 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.65 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 399

N6-(2-(4-嗎福啉基)乙基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例397同樣之手法，從4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸(86 mg, 0.20



## 五、發明說明 ( 480 )

mmol) 及 N-(2-氨基乙基)嗎福啉，得到為淡褐色結晶之標題化合物 (62.9 mg, 0.116 mmol, 57.9%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.43 (4H, br), 2.47-2.51 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.43 (2H, m), 3.60 (4H, m), 4.04 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.52 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.48 (1H, m), 8.66 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.67 (1H, s)。

實施例 400

N6-(3-(4-嗎福啉基)丙基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 397 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (86 mg, 0.20 mmol) 及 N-(3-氨基丙基)嗎福啉，得到為淡褐色結晶之標題化合物 (84.7 mg, 0.153 mmol, 76.1%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.69 (2H, m), 2.33-2.37 (6H, m), 2.56 (1H, m), 3.30-3.37 (2H, m), 3.56 (4H, m), 4.02 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.52 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.40 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.6 Hz)。

實施例 401

N6-(2-(二乙胺基)乙基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺

## 五、發明說明 ( 481 )

基) 苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例397同樣之手法，從4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羧基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸(86 mg, 0.20 mmol)及N-(2-胺基乙基)-N,N-二乙胺，得到為淡褐色結晶之標題化合物(67.7 mg, 0.129 mmol, 64.0%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 0.98 (6H, t, J=7.2 Hz), 2.47-2.59 (7H, m), 3.37 (2H, m), 4.03 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.52 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.48 (1H, m), 8.65 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.69 (1H, s)。

實施例402N6-(3-(1-吡咯啉基)丙基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羧基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例397同樣之手法，從4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羧基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸(86 mg, 0.20 mmol)及1-(3-胺基丙基)吡咯啉，得到為淡褐色結晶之標題化合物(87.0 mg, 0.162 mmol, 80.4%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.65-1.72 (6H, m), 2.41-2.49 (6H, m), 2.56 (1H, m), 3.28-3.36 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.18 (1H, m), 7.22 (1H, m), 7.47 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.50 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.25 (1H, dd, J=1.2, 9.2 Hz), 8.41 (1H, m), 8.51 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2 Hz)。

## 五、發明說明 ( 482 )

實施例 403

N6-(2-(2-吡啶基)乙基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 397 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (86 mg, 0.20 mmol) 及 2-(2-胺基乙基)吡啶，得到為淡褐色結晶之標題化合物 (78.4 mg, 0.147 mmol, 73.7%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.02 (2H, m), 3.68 (2H, m), 3.97 (3H, s), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.21-7.24 (2H, m), 7.32 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.47-7.49 (2H, m), 7.72 (1H, m), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.53-8.59 (3H, m), 8.65 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 404

N6-(2-(甲磺醯基)乙基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 397 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (86 mg, 0.20 mmol) 及 2-(甲磺醯基)乙胺，得到為淡褐色結晶之標題化合物 (58.8 mg, 0.110 mmol, 55.2%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.06 (3H, s), 3.41 (2H, m), 3.75 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.22 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.52 (1H, s),

## 五、發明說明 ( 483 )

7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.66 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.67 (1H, s), 8.75 (1H, m)。

實施例 405

N6-(1H-2-咪唑基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 397 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (86 mg, 0.20 mmol) 及 2-胺基咪唑，得到為淡褐色結晶之標題化合物 (27.0 mg, 0.055 mmol, 27.3%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.03 (3H, s), 6.55 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.72 (1H, m), 6.85 (1H, m), 7.18 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.55 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.52 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2 Hz), 11.21 (1H, br), 11.80 (1H, m)。

實施例 406

N6-(1,3-噁唑-2-基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 397 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (86 mg, 0.20 mmol) 及 2-胺基噁唑，得到為淡褐色結晶之標題化合物 (83.7 mg, 0.164 mmol, 81.7%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.03 (3H, s), 6.56 (1H, dd, J=1.6, 5.2 Hz), 7.18

## 五、發明說明 ( 484 )

(1H, s), 7.23 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.47-7.57 (3H, m), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, dd, J=1.6, 8.8 Hz), 8.53 (1H, s), 8.69 (1H, dd, J=1.6, 5.2 Hz), 12.28 (1H, s)。

實施例 407

N6-(2-吡啶基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 397 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (43 mg, 0.10 mmol) 及 2-胺基吡啶，得到為淡褐色結晶之標題化合物 (17.0 mg, 0.034 mmol, 33.6%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.09 (3H, s), 6.55 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.15-7.26 (3H, m), 7.50 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.86 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.26 (2H, d, J=9.2 Hz), 8.36 (1H, m), 8.68-8.70 (2H, m), 10.70 (1H, s)。

實施例 408

N6-(3-吡啶基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 397 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (43 mg, 0.10 mmol) 及 3-胺基吡啶，得到為淡褐色結晶之標題化合物 (46.4 mg, 0.092 mmol, 92.1%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.09 (3H, s), 6.56 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.23-7.41

## 五、發明說明 ( 485 )

(3H, m), 7.46 (1H, s), 7.57 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.18-8.31 (3H, m), 8.48 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.80 (1H, s), 10.58 (1H, s)。

實施例 409

N6-(4-吡啶基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 397 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (43 mg, 0.10 mmol) 及 4-胺基吡啶，得到為淡褐色結晶之標題化合物 (31.1 mg, 0.062 mmol, 61.7%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.01 (3H, s), 6.56 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.21-7.24 (2H, m), 7.47 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.57 (1H, s), 7.71 (2H, d, J=5.6 Hz), 7.99 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.44-8.48 (3H, m), 8.69 (1H, d, J=5.2 Hz), 10.73 (1H, s)。

實施例 410

N6-(2-羥乙基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 397 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (86 mg, 0.20 mmol) 及 2-胺基乙醇，得到為白色結晶之標題化合物 (34.4 mg, 0.073 mmol, 36.3%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.40 (2H, m), 3.55 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.80

## 五、發明說明 ( 486 )

(1H, t, J=5.6 Hz), 6.56 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.53 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.42 (1H, m), 8.65 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 411

N6-(3-羥基丙基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 397 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (86 mg, 0.20 mmol) 及 3-胺基丙醇，得到為白色結晶之標題化合物 (51.2 mg, 0.106 mmol, 52.5%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.67 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.36 (2H, m), 3.50 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.56 (1H, t, J=5.2 Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.50 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.48 (1H, m), 8.57 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 412

N6-((2-羥基-1-(羥甲基)乙基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

將 4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (86 mg, 0.20 mmol) 於氮蒙氣下溶於二甲基甲醯胺 (4 ml)，於室溫下依次加入蛇床醇 (37 mg, 0.40 mmol)，三乙胺 (0.2 ml) 及 (1H-1,2,3-苯并三唑-1-基氧)(三

## 五、發明說明 ( 487 )

(二甲胺基)) 鎘六氟磷酸鹽 (177 mg, 0.40 mmol) 後，攪拌 8 小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，並將有機層用水及飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒，然後藉由矽凝膠管柱層析(溶出液：乙酸乙酯/甲醇=9/1)精製。將包含目的物之溶出部分減壓濃縮後，懸浮於乙酸乙酯中，將其用己烷稀釋及濾取結晶，藉由通風乾燥，得到為白色結晶之標題化合物 (75.8 mg, 0.151 mmol, 75.3%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.50 (2H, m), 3.56 (2H, m), 3.96 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.80 (2H, t,  $J=5.2$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.19 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.23 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.53 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.29 (1H, m), 8.66 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.72 (1H, s)。

實施例 413

N6-(1,3-二氧戊環-2-基甲基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 412 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (200 mg, 0.467 mmol) 及 2-胺基甲基-1,3-二氧戊環，得到為白色結晶之標題化合物 (190.3 mg, 0.371 mmol, 79.4%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.51 (2H, m), 3.85 (2H, m), 3.96 (2H, m), 4.04 (3H, s), 5.04 (1H, m), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.25 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J=2.8$



## 五、發明說明 ( 488 )

Hz), 7.54 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.48 (1H, m), 8.64 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 414

N6-(第三丁氧基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 412 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (428 mg, 1.00 mmol) 及第三丁氧胺鹽酸鹽，得到為白色結晶之標題化合物 (360 mg, 0.722 mmol, 72.2%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.25 (9H, s), 2.56 (1H, m), 3.97 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.49 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.65 (1H, d, J=5.2 Hz), 10.75 (1H, s)。

實施例 415

N6-(2-氟乙基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 412 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (171 mg, 0.40 mmol) 及 2-氟乙胺鹽酸鹽，得到為白色結晶之標題化合物 (130.7 mg, 0.276 mmol, 69.1%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.59 (1H, m), 3.67 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.50

## 五、發明說明 ( 489 )

(1H, m), 4.62 (1H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.53 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.58-8.62 (2H, m), 8.67 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 416

N6-(2-(甲硫基)乙基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 412 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (171 mg, 0.40 mmol) 及 2-(甲硫基)乙胺，得到為白色結晶之標題化合物 (146.2 mg, 0.292 mmol, 73.0%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.67 (2H, m), 3.50 (2H, m), 4.02 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.51 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.56 (1H, m), 8.61 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 417

N6-甲氧基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 412 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (171 mg, 0.40 mmol) 及 甲氧胺鹽酸鹽，得到為白色結晶之標題化合物 (109.3 mg, 0.239 mmol, 59.9%)。

## 五、發明說明 ( 490 )

$^1\text{H}$ -NMR光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.54 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.25 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.49 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.43 (1H, s), 8.67 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 11.46 (1H, s)。

實施例 418

N-(4-((7-(苄氧基)-6-氯基-4-喹啉基))氧-2-氯苯基)-N'-環丙基脲

將4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-7-苄氧基-6-氯基喹啉(8.037 g, 20.0 mmol)於氮蒙氣下溶於二甲基甲醯胺(40 ml)，於室溫下滴入吡啶(1.94 ml, 24.0 mmol)及氯甲酸苯酯(3.01 ml, 24.0 mmol)並攪拌1小時。滴入環丙胺(3.46 ml, 50 mmol)，並再攪拌3小時。在反應液中加入水(400 ml)及乙醚(400 ml)並攪拌一夜，然後濾取析出之結晶，用水及乙醚洗淨及藉由70°C乾燥，得到為淡褐色結晶之標題化合物(8.570 g, 17.7 mmol, 88.4%)。

$^1\text{H}$ -NMR光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 5.45 (2H, s), 6.58 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.19 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.25 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 7.36 (1H, m), 7.44 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.54 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.71 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.73 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.77 (1H, s)。

實施例 419

## 五、發明說明 ( 491 )

N-(2-氯-4-((6-氟基-7-(3-(二乙胺基)丙氧基)-4-喹啉基)氧)苯基)-N'-環丙基脲

藉由與實施例83同樣之手法，從N-(4-((7-(苄氧基)-6-氟基-4-喹啉基))氧-2-氯苯基)-N'-環丙基脲 (8.53 g, 17.6 mmol)，得到為淡褐色結晶之N-(4-(6-氟基-7-羥基-4-喹啉基)氧-2-氯苯基)-N'-環丙基脲粗生成物 (5.67 g)。然後藉由與實施例7同樣之手法，從該粗生成物 (500 mg, 1.60 mmol) 及N-(3-氯丙基)-N,N-二乙胺鹽酸鹽，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (200 mg, 0.394 mmol, 24.6%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.79 (2H, m), 0.96 (2H, m), 1.05 (6H, t, J=7.2 Hz), 2.06 (2H, m), 2.52-2.60 (5H, m), 2.67-2.73 (3H, m), 4.29 (2H, t, J=6.0 Hz), 5.00 (1H, s), 6.49 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.12 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.48 (1H, s), 7.72 (1H, s), 8.44 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.66 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例4204-(((4-(3-氯-4-((環丙胺基)羰基)胺基苯氧基)-6-氟基-7-喹啉基)氧)甲基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯

藉由與實施例7同樣之手法，從N-(4-(6-氟基-7-羥基-4-喹啉基)氧-2-氯苯基)-N'-環丙基脲粗生成物 (1.00 g, 3.20 mmol) 及4-(溴甲基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯，得到為白色結晶之標題化合物 (275.8 mg, 0.466 mmol, 14.6%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.79 (2H, m), 0.96 (2H, m), 1.33 (3H, m), 1.48 (9H, s), 1.93 (2H, m), 2.16 (1H, m), 2.68

## 五、發明說明 ( 492 )

(1H, m), 2.79 (2H, m), 4.06 (2H, d, J=6.8 Hz), 4.20 (2H, m), 4.99 (1H, s), 6.50 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.12 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 7.43 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.72 (1H, s), 8.44 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.66 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 421

N-(2-氯-4-((6-氯基-7-(4-六氫吡啶甲氧基)-4-喹啉基)氧)苯基)-N'-環丙基脲

在 4-(((4-(3-氯-4-((環丙胺基)羰基)胺基苯氧基)-6-氯基-7-喹啉基)氧)甲基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯(501 mg, 0.846 mmol)中，於室溫加入三氟乙酸(2.5 ml)並攪拌1小時。將反應液在冰水浴冷卻下，用水(35 ml)稀釋，慢慢加入碳酸氫鈉(3.5 g)及中和，以及用乙酸乙酯萃取。將有機層用水及飽和食鹽水洗淨並用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒，懸浮於乙酸乙酯中，濾取藉由用己烷稀釋而析出之結晶，然後通風乾燥，得到為白色結晶之標題化合物(414.4 mg, 0.842 mmol, 99.6%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.49 (2H, m), 1.92-1.97 (3H, m), 2.48 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.86-2.93 (3H, m), 4.19 (2H, d, J=6.0 Hz), 6.58 (1H, dd, J=1.2, 5.2 Hz), 7.20 (1H, s), 7.24 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.63 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.72-8.75 (2H, m)。

實施例 422

N-(2-氯-4-((6-氯基-7-((1-甲基-4-六氫吡啶基)甲氧基)-

## 五、發明說明 ( 493 )

4-噻啉基)氧)苯基)-N'-環丙基脲

將N-(2-氯-4-((6-氟基-7-(4-六氫吡啶甲氧基)-4-噻啉基)氧)苯基)-N'-環丙基脲(540 mg, 0.846 mmol)溶解於四氫呋喃(20 ml)-甲醇(20 ml)後,於室溫加入37%甲醛水溶液(1 ml),乙酸(0.10 ml, 1.69 mmol)及氟基硼氫鈉(106 mg, 1.69 mmol)並攪拌1小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液中,將有機層用飽和食鹽水洗淨並用無水硫酸鈉乾燥。藉由餾去溶媒,懸浮於乙酸乙酯中,用己烷稀釋,濾取結晶,然後通風乾燥,得到為白色結晶之標題化合物(282 mg, 0.557 mmol, 65.9%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.41 (2H, m), 0.66 (2H, m), 1.39 (2H, m), 1.75-1.90 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.79 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 4.14 (2H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.57 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.19 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.24 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.58 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.71-8.75 (2H, m)。

實施例423N-(4-((7-(3-溴丙氧基)-6-氟基-4-噻啉基)氧)-2-氯苯基)-N'-環丙基脲

藉由與實施例7同樣之手法,從N-(4-(6-氟基-7-羥基-4-噻啉基)氧)-2-氯苯基)-N'-環丙基脲粗生成物(500 mg, 1.60 mmol)及1,3-二溴丙烷,得到為淡褐色結晶之標題化合物(129 mg, 0.250 mmol, 15.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.43 (2H, m), 0.65 (2H, m),

## 五、發明說明 ( 494 )

2.37 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.65 (2H, m), 4.41 (2H, m), 6.60 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.26 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.65 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.73-8.78 (2H, m)。

實施例 424

N-(2-氯-4-(6-氰基-7-(3-(1-吡咯啶基)丙氧基)-4-喹啉基)氧)苯基)-N'-環丙基脲

將 N-(4-((7-(3-溴丙氧基)-6-氰基-4-喹啉基)氧)-2-氯苯基)-N'-環丙基脲 (116 mg, 0.225 mmol) 溶於二甲基甲醯胺 (1.2 ml) 及加入吡咯啶 (0.2 ml) 並於室溫攪拌 4 小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，將有機層用飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒，然後付諸於矽凝膠管柱層析 (溶出液：乙酸乙酯)，將包含目的物之溶出部分濃縮，懸浮於乙酸乙酯中，將其用己烷稀釋及濾取結晶，藉由通風乾燥，得到為白色結晶之標題化合物 (57.3 mg, 0.113 mmol, 50.3%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.68 (4H, br), 1.99 (2H, m), 2.45-2.61 (7H, m), 4.33 (2H, m), 6.56 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.19 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.24 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.59 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.72 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.73 (1H, s)。

實施例 425

N-(2-氯-4-((6-氰基-7-((1-甲基-3-六氫吡啶基)甲氧基)-

## 五、發明說明 ( 495 )

4-(噻啉基)氧)苯基)-N'-環丙基脲

將4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-6-氟基-7-((1-甲基-3-六氫吡啶基)甲氧基)噻啉(246 mg, 0.582 mmol)於氮蒙氣下溶於二甲基甲醯胺(6 ml)，然後於室溫滴入吡啶(0.19 ml, 2.33 mmol)及氯甲酸苯酯(0.15ml, 1.16 mmol)並攪拌1小時。滴入環丙胺(0.20ml, 2.91 mmol)，再攪拌3小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液中，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒，懸浮於甲醇中，將其用水稀釋及濾取結晶，藉由在70°C乾燥，得到為淡黃色結晶之標題化合物(198.7 mg, 0.393 mmol, 67.5%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.18 (1H, m), 1.54 (1H, m), 1.68 (1H, m), 1.79 (1H, m), 1.90 (2H, m), 2.11 (1H, m), 2.17 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.85 (1H, m), 4.18 (2H, d, J=6.4 Hz), 6.59 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.26 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 7.51 (1H, s), 7.60 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.74-8.76 (2H, m)。

如下述合成起始物質。

製造例425-14-(4-胺基-3-氯苯氧基)-6-氟基-7-((1-甲基-3-六氫吡啶基)甲氧基)噻啉

藉由與實施例83同樣之手法，從4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-7-苄氧基-6-氟基噻啉(3.728 g, 9.28 mmol)得到為淡褐色



## 五、發明說明 ( 496 )

結晶之4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-6-氯基-7-羥基喹啉粗生成物(3.306 g)。然後藉由與實施例7同樣之手法，從該粗生成物(500 mg, 1.60 mmol)及3-氯甲基-1-甲基六氫吡啶鹽酸鹽，得到為淡褐色結晶之標題化合物(246 mg, 0.581 mmol, 36.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.25 (1H, m), 1.62-2.01 (5H, m), 2.27 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.33 (1H, m), 2.76 (1H, m), 4.05-4.15 (4H, m), 6.46 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.86 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.93 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.14 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.43 (1H, s), 8.65-8.67 (2H, m)。

實施例4264-(2-((4-(3-氯-4-((環丙胺基)羰基)胺基苯氧基)-6-氯基-7-喹啉基)氧)乙基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯

將4-(((4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-6-氯基-7-喹啉基)氧)乙基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯(486.5 mg, 0.930 mmol)於氮蒙氣下溶於二甲基甲醯胺(5 ml)，然後於室溫滴入吡啶(0.170 ml, 2.09 mmol)及氯甲酸苯酯(0.175 ml, 1.34 mmol)並攪拌1小時。滴入環丙胺(0.322 ml, 4.65 mmol)，並再攪拌一夜。將反應液分溶於乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液中，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒，然後付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液：乙酸乙酯)，將包含目的物之溶出部分濃縮，懸浮於乙酸乙酯中，將其用己烷稀釋及濾取結晶，藉由通風乾燥，得到為淡黃色結晶之標題化合物(343 mg, 0.566 mmol, 60.8%)。

## 五、發明說明 ( 497 )

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.80 (2H, m), 0.95 (2H, m), 1.21-1.28 (3H, m), 1.47 (9H, s), 1.77 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.67 (1H, m), 2.75 (2H, m), 4.12 (2H, m), 4.28 (2H, m), 4.97 (1H, s), 6.50 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.12 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.25 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.45 (1H, s), 7.72 (1H, s), 8.44 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.66 (1H, s), 8.68 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

如下述合成起始物質。

製造例 426-1

4-(2-(((4-胺基-3-氯苯氧基)-6-氟基-7-喹啉基)氧)乙基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯

藉由與實施例 7 同樣之手法，從 4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-6-氟基-7-羥基喹啉粗生成物 (742 mg, 2.38 mmol) 及 4-(溴乙基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯，得到為淡褐色結晶之標題化合物 (492.6 mg, 0.942 mmol, 39.6%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.11-1.31 (4H, m), 1.46 (9H, s), 1.77 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.52-2.56 (3H, m), 4.11 (2H, m), 4.27 (2H, m), 6.48 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.86 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 6.93 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 7.14 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.44 (1H, s), 8.66-8.68 (2H, m)。

實施例 427

N-(2-氯-4-((6-氟基-7-(2-(4-六氫吡啶基)乙氧基)-4-喹啉基)氧)苯基)-N'-環丙基脲

在 4-(((4-(3-氯-4-((環丙胺基)羰基)胺基苯氧基)-6-氟基-7-喹啉基)氧)乙基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯 (343 mg,

## 五、發明說明 ( 498 )

0.566 mmol) 中，於室溫加入三氟乙酸 (3.0 ml) 並攪拌 1 小時。將反應液在冰水浴冷卻下，用水 (40 ml) 稀釋，慢慢加入碳酸氫鈉 (4.0 g) 及中和，以及用乙酸乙酯萃取。將有機層用水及飽和食鹽水洗淨並用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒，懸浮於乙酸乙酯中，濾取藉由用己烷稀釋而析出之結晶，然後通風乾燥，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (286 mg, 0.566 mmol, 定量的)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.78 (2H, m), 0.95 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.96-2.05 (5H, m), 2.66 (1H, m), 2.90 (2H, m), 3.41 (2H, m), 4.27-4.30 (3H, m), 5.10 (1H, s), 6.50 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.12 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.27 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.46 (1H, s), 7.73 (1H, s), 8.44 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.66 (1H, s), 8.68 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 428

N-(2-氯-4-((6-氟基-7-(2-(1-甲基-4-六氫吡啶基)乙氧基))-4-喹啉基)氧)苯基)-N'-環丙基脲

將 N-(2-氯-4-((6-氟基-7-(2-(4-六氫吡啶乙氧基))-4-喹啉基)氧)苯基)-N'-環丙基脲 (286 mg, 0.566 mmol) 溶解於四氫呋喃 (5 ml)-甲醇 (5 ml) 後，於室溫加入 37% 甲醛水溶液 (0.5 ml)，乙酸 (0.065 ml, 1.13 mmol) 及氟基硼氫鈉 (71 mg, 1.13 mmol) 並攪拌 1 小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液中，將有機層用飽和食鹽水洗淨並用無水硫酸鈉乾燥。藉由餾去溶媒，懸浮於乙酸乙酯中，用己烷稀釋，濾取結晶，然後通風乾燥，得到為淡黃

## 五、發明說明 ( 499 )

色結晶之標題化合物(218.2 mg, 0.420 mmol, 74.1%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.23 (2H, m), 1.50 (1H, m), 1.71-1.88 (6H, m), 2.15 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.75 (2H, m), 4.33 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.58 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.26 (1H, dd,  $J=2.8$ , 9.2 Hz), 7.50 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.62 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.28 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.73-8.75 (2H, m)。

實施例 429

N-(2-氯-4-((6-氯基-7-(((2R)-3-(二乙胺基)-2-羥基丙基)氧)-4-喹啉基)氧)苯基)-N'-環丙脲

將(4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-6-氯基-7-(((2R)-3-(二乙胺基)-2-羥基丙基)氧)喹啉)(96.9 mg, 0.22 mmol)於氮蒙氣下溶於二甲基甲醯胺(1 ml)，然後於室溫滴入吡啶(0.027 ml, 0.33 mmol)及氯甲酸苯酯(0.035 ml, 0.28 mmol)並攪拌1小時。滴入環丙胺(0.10 ml)，並再攪拌一夜。將反應液分溶於乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液中，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒，然後付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液：乙酸乙酯)，將包含目的物之溶出部分濃縮，懸浮於乙酸乙酯中，將其用己烷稀釋及濾取結晶，藉由通風乾燥，得到為淡黃色結晶之標題化合物(61.6 mg, 0.118 mmol, 53.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 0.96 (6H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.42-2.67 (7H, m), 3.95 (1H, m), 4.21 (1H, m), 4.30 (1H, m), 4.91 (1H, m), 6.57 (1H, d,  $J=5.2$  Hz),

## 五、發明說明 ( 500 )

7.19 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.61 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.70 (1H, s), 8.72 (1H, d, J=5.2 Hz)。

如下述合成起始物質。

製造例 429-1

(4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-6-氟基-7-((2R)-環氧乙烷-2-基)甲氧喹啉

藉由與實施例 7 同樣之手法，從 4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-6-氟基-7-羥基喹啉粗生成物 (1.00g, 3.21 mmol) 及 4-甲基-1-苯磺酸 [ (2R)-環氧乙烷-2-基甲基 ] 酯，得到為淡褐色結晶之標題化合物 (198 mg, 0.538 mmol, 16.8%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.93 (1H, m), 2.98 (1H, m), 3.50 (1H, m), 4.12 (2H, m), 4.24 (1H, dd, J=5.2, 11.2 Hz), 4.49 (1H, dd, J=2.8, 11.2 Hz), 6.49 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.14 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.48 (1H, s), 8.66-8.68 (2H, m)。

製造例 429-2

4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-6-氟基-7-(((2R)-3-(二乙胺基)-2-羥基丙基)氧)喹啉

將 4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-6-氟基-7-((2R)-環氧乙烷-2-基)甲氧喹啉 (96 mg, 0.261 mmol) 於氮蒙氣下溶於四氫呋喃 (2.6 ml)，加入二乙胺 (0.5 ml)，並於 50°C 攪拌 5 日。將反應液減壓濃縮，然後付諸於矽凝膠管柱層析 (溶出液：乙酸乙酯)，將包含目的物之溶出部分濃縮，懸浮於乙酸乙酯

## 五、發明說明 ( 501 )

中，將其用己烷稀釋及濾取結晶，藉由通風乾燥，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (96.9 mg, 0.220 mmol, 84.2%)。

$^1\text{H}$ -NMR 光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.09 (6H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.57-2.74 (8H, m), 4.12 (2H, m), 4.25 (2H, d,  $J=4.8$  Hz), 6.48 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.85 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.93 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.14 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.49 (1H, s), 8.66-8.68 (2H, m)。

實施例 430

N-(2-氯-4-((6-氯基-7-(((2S)-3-(二乙胺基)-2-羥基丙基)氧)-4-喹啉基)氧)苯基)-N'-環丙脲

將 4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-6-氯基-7-(((2S)-3-(二乙胺基)-2-羥基丙基)氧)喹啉 (78.6 mg, 0.18 mmol) 於氮蒙氣下溶於二甲基甲醯胺 (1 ml)，然後於室溫滴入吡啶 (0.022 ml, 0.27 mmol) 及氯甲酸苯酯 (0.028 ml, 0.22 mmol) 並攪拌 1 小時。滴入環丙胺 (0.10 ml)，並再攪拌一夜。將反應液分溶於乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液中，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒，然後付諸於矽凝膠管柱層析 (溶出液：乙酸乙酯)，將包含目的物之溶出部分濃縮，懸浮於乙酸乙酯中，將其用己烷稀釋及濾取結晶，藉由通風乾燥，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (37.8 mg, 0.072 mmol, 40.5%)。

藉由下述方法合成起始物質。

製造例 430-1

## 五、發明說明 ( 502 )

(4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-6-氟基-7-((2S)-環氧乙烷-2-基)甲氧喹啉

藉由與實施例7同樣之手法，從4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-6-氟基-7-羥基喹啉粗生成物(1.00g, 3.21 mmol)及4-甲基-1-苯磺酸[(2S)-環氧乙烷-2-基甲基]酯，得到為淡褐色結晶之標題化合物(147 mg, 0.400 mmol, 12.5%)。

製造例430-2

(4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-6-氟基-7-(((2S)-3-(二乙胺基)-2-羥基丙基)氧)喹啉

將4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-6-氟基-7-((2S)-環氧乙烷-2-基)甲氧喹啉(72 mg, 0.196 mmol)於氮蒙氣下溶於四氫呋喃(2.0 ml)，加入二乙胺(0.4 ml)，並於50°C攪拌5日。將反應液減壓濃縮，然後付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液：乙酸乙酯)，將包含目的物之溶出部分濃縮，懸浮於乙酸乙酯中，將其用己烷稀釋及濾取結晶，藉由通風乾燥，得到為淡黃色結晶之標題化合物(78.6 mg, 0.178 mmol, 91.1%)。

實施例431

N-(2-氯-4-((6-氟基-7-(((2R)-2-羥基-3-(1-吡咯啶基)丙基)氧)-4-喹啉基)氧)苯基)-N'-環丙脲

將4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-6-氟基-7-(((2R)-2-羥基-3-(1-吡咯啶)丙基)氧)喹啉(95.1 mg, 0.217 mmol)於氮蒙氣下溶於二甲基甲醯胺(1 ml)，然後於室溫滴入吡啶(0.026 ml, 0.33 mmol)及氯甲酸苯酯(0.034 ml, 0.27 mmol)並攪

## 五、發明說明 ( 503 )

拌1小時。滴入環丙胺(0.10 ml)，並再攪拌一夜。將反應液分溶於乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液中，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒，然後付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液：乙酸乙酯)，將包含目的物之溶出部分濃縮，懸浮於乙酸乙酯中，將其用己烷稀釋及濾取結晶，藉由通風乾燥，得到為淡黃色結晶之標題化合物(40.3 mg, 0.077 mmol, 35.6%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.44 (2H, m), 0.68 (2H, m), 1.69 (4H, br), 2.50-2.75 (7H, m), 4.02 (1H, m), 4.22 (1H, dd, J=5.6, 10.4 Hz), 4.31 (1H, dd, J=3.6, 10.4 Hz), 5.04 (1H, m), 6.59 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.21 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.27 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 7.52 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.63 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.72-8.74 (2H, m)。

製造例 431-1

4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-6-氟基-7-(((2R)-2-羥基-3-(1-吡咯啶基)丙基)氧)喹啉

將4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-6-氟基-7-((2R)-環氧乙烷-2-基)甲氧喹啉(96 mg, 0.261 mmol)於氮蒙氣下溶於四氫呋喃(2.0 ml)，加入吡咯啶(0.2 ml)，並於室溫攪拌5日。將反應液減壓濃縮，然後付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液：乙酸乙酯)，將包含目的物之溶出部分濃縮，懸浮於乙酸乙酯中，將其用己烷稀釋及濾取結晶，藉由通風乾燥，得到為淡黃色結晶之標題化合物(95.5 mg, 0.218 mmol, 83.4%)。



## 五、發明說明 ( 504 )

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.26 (2H, m), 1.82 (4H, br), 2.58-2.76 (5H, m), 2.94 (1H, m), 4.11 (2H, m), 4.20-4.45 (2H, m), 6.48 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.85 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.93 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.14 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.49 (1H, s), 8.66-8.68 (2H, m)。

實施例 432

N-(2-氯-4-((6-氯基-7-(((2S)-2-羥基-3-(1-吡咯啶基)丙基)氧)-4-喹啉基)氧)苯基)-N'-環丙脲

將 4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-6-氯基-7-(((2R)-2-羥基-3-(1-吡咯啶基)丙基)氧)喹啉 (82.0 mg, 0.187 mmol) 於氮蒙氣下溶於二甲基甲醯胺 (1 ml)，然後於室溫滴入吡啶 (0.023 ml, 0.28 mmol) 及氯甲酸苯酯 (0.029 ml, 0.23 mmol) 並攪拌 1 小時，滴入環丙胺 (0.10 ml) 並攪拌一晚。將反應液分溶於乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液中，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒，然後付諸於矽凝膠管柱層析 (溶出液：乙酸乙酯)，將包含目的物之溶出部分濃縮，懸浮於乙酸乙酯中，將其用己烷稀釋及濾取結晶，藉由通風乾燥，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (25.0 mg, 0.048 mmol, 25.6%)。

製造例 432-1

4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-6-氯基-7-(((2S)-2-羥基-3-(1-吡咯啶基)丙基)氧)喹啉

將 4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-6-氯基-7-((2S)-環氧乙烷-2-基)甲氧喹啉 (72 mg, 0.196 mmol) 於氮蒙氣下溶於四氫呋

## 五、發明說明 ( 505 )

喃(1.5 ml)，加入吡咯啉(0.15 ml)，並於室溫攪拌5日。將反應液減壓濃縮，然後付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液：乙酸乙酯)，將包含目的物之溶出部分濃縮，懸浮於乙酸乙酯中，將其用己烷稀釋及濾取結晶，藉由通風乾燥，得到為淡黃色結晶之標題化合物(82.0 mg，0.187 mmol，95.4%)。

實施例4334-(4-(((4-氯苯胺基)羰基)(甲基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸甲酯

藉由與實施例10同樣之手法，從7-甲氧基-4-(4-(甲胺基)苯氧基)喹啉羧酸甲酯(828 mg，2.45 mmol)及異氰酸4-氯苯酯，得到為白色結晶之標題化合物(1.078 g，2.27 mmol，92.6%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.39 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.20 (1H, s), 6.57 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.97 (2H, m), 7.24-7.34 (4H, m), 7.46 (2H, m), 7.52 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.78 (1H, s)。

藉由下述方法合成起始物質。

製造例433-17-甲氧基-4-(4-甲胺基)苯氧基)-6-喹啉羧酸甲酯

將4-甲胺基酚(1.11 g，9.00 mmol)溶於二甲基亞砜(15 ml)，然後於室溫慢慢加入氫化鈉(360 mg，9.00 mmol)並攪拌20分鐘。加入藉由公知方法得到之4-氯-7-甲氧基-6-甲氧羰基喹啉(1.51 g，6.00 mmol)，並於100℃加熱攪拌2

## 五、發明說明 ( 506 )

小時。放冷至室溫，將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒，然後付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液：乙酸乙酯)，將包含目的物之溶出部分濃縮，懸浮於乙酸乙酯中，將其用己烷稀釋及濾取結晶，藉由通風乾燥，得到為淡黃色結晶之標題化合物(830 mg, 2.45 mmol, 40.9%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.88 (3H, s), 3.83 (1H, br), 3.97 (3H, s), 4.04 (3H, s), 6.42 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.68 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.01 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.45 (1H, s), 8.60 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.84 (1H, s)。

實施例 4344-(4-(((4-氟苯胺基)羰基)(甲基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸

在4-(4-(((4-氟苯胺基)羰基)(甲基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸甲酯(1.042 g, 2.19 mmol)中，加入甲醇(20 ml)及2當量氫氧化鈉水溶液(5 ml)，並於室溫攪拌3小時。在反應液中加入2當量鹽酸及中和後，減壓餾去甲醇，濾取析出之白色結晶及於70°C乾燥，得到標題化合物(1.01 g, 2.19 mmol, 定量的)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.29 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.64 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.06 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.33 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.42-7.50 (5H, m), 8.23 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.70 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 13.09 (1H, br)。

實施例 435

## 五、發明說明 ( 507 )

N6-環丙基-4-(4-(((4-氟苯胺基)羰基)(甲基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

將4-(4-(((4-氟苯胺基)羰基)(甲基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸(115 mg, 0.25 mmol)於氮蒙氣下溶於二甲基甲醯胺(2 ml)，然後於室溫依次加入三乙胺(0.2 ml)，(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基氧)(三(二甲胺基))磷六氟磷酸鹽(221 mg, 0.50 mmol)及環丙胺(0.10 ml)後並攪拌一夜。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒，然後藉由矽凝膠管柱層析(溶出液：乙酸乙酯)而精製，將包含目的物之溶出部分減壓濃縮後，懸浮於乙酸乙酯中，將其用己烷稀釋及濾取結晶，藉由通風乾燥，得到為白色結晶之標題化合物(78.7 mg, 0.157 mmol, 63.1%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.57 (2H, m), 0.70 (2H, m), 2.86 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.64 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.06 (2H, t, J=8.8 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.42-7.49 (5H, m), 8.23 (1H, s), 8.34 (1H, d, J=4.0 Hz), 8.43 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例436N6-(2-甲氧基)-4-(4-(((4-氟苯胺基)羰基)(甲基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例435同樣之方法，從4-(4-(((4-氟苯胺基)羰基)(甲基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸(115 mg, 0.25 mmol)及2-甲氧基乙胺，得到為白色結晶之標題化合物。

## 五、發明說明 ( 508 )

物 (97.0 mg, 0.187 mmol, 75.1%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.29 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.48 (4H, br), 4.02 (3H, s), 6.65 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.06 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.32 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.43-7.48 (4H, m), 7.52 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.45 (1H, br), 8.62 (1H, s), 8.69 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 437

N6-甲氧基-4-(4-(((4-氟苯胺基)羰基)(甲基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 435 同樣之手法，從 4-(4-(((4-氟苯胺基)羰基)(甲基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (115 mg, 0.25 mmol) 及甲氧胺鹽酸鹽，得到為白色結晶之標題化合物 (79.2 mg, 0.161 mmol, 64.8%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.29 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.65 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.06 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.32 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.42-7.50 (5H, m), 8.23 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.69 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 11.45 (1H, s)。

實施例 438

N6-(2-乙氧乙基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

將 4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (86 mg, 0.20 mmol) 於氮蒙氣下溶於二甲基甲醯胺 (2 ml)，然後於室溫依次加入 2-乙氧基乙胺 (0.042 ml, 0.40 mmol)，三乙胺 (0.2 ml) 及 ((1H-1,2,3-苯并三唑-

## 五、發明說明 ( 509 )

1-基氧)(三(二甲胺基))鎘六氟磷酸鹽)(133 mg, 0.20 mmol) 後並攪拌一夜。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒，懸浮於乙酸乙酯中，將其用己烷稀釋及濾取結晶，藉由通風乾燥，得到為白色結晶之標題化合物(87.7 mg, 0.176 mmol, 87.9%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.64 (2H, m), 1.13 (3H, t, J=6.8 Hz), 2.56 (1H, m), 3.44-3.53 (6H, m), 4.02 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.52 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.26 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 8.46 (1H, m), 8.62 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例439

N6-(2-(2-丙氧基)乙基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例438同樣之手法，從4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸(86 mg, 0.20 mmol)及2-(2-丙氧基)乙胺，得到為白色結晶之標題化合物(90.0 mg, 0.175 mmol, 87.7%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.11 (6H, d, J=6.4 Hz), 2.56 (1H, m), 3.43-3.53 (4H, m), 3.60 (1H, m), 4.02 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.52 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8 Hz),

## 五、發明說明 ( 510 )

8.43 (1H, m), 8.46 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 440

N6-(2-氰基乙基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 438 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (86 mg, 0.20 mmol) 及 3-胺基丙腈，得到為白色結晶之標題化合物 (73.8 mg, 0.154 mmol, 76.5%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.81 (2H, m), 3.56 (2H, m), 4.02 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.53 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.61 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.74 (1H, m)。

實施例 441

N6-氰基甲基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 438 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (86 mg, 0.20 mmol) 及 2-胺基乙腈鹽酸鹽，得到為白色結晶之標題化合物 (82.7 mg, 0.178 mmol, 88.8%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.35 (2H, d, J=5.6 Hz), 6.54 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8,

## 五、發明說明 ( 511 )

9.2 Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.56 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.69 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.71 (1H, s), 9.05 (1H, m)。

實施例 442N6-甲基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 438 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (43 mg, 0.10 mmol) 及 40% 甲胺 (甲醇溶液)，得到為白色結晶之標題化合物 (31.6 mg, 0.072 mmol, 71.7%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.82 (3H, d, J=4.8 Hz), 4.00 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.50 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.34 (1H, m), 8.57 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 443N6-乙基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 438 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (43 mg, 0.10 mmol) 及 2.0M 乙胺 (四氫呋喃溶液)，得到為白色結晶之標題化合物 (29.6 mg, 0.065 mmol, 65.1%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m),



## 五、發明說明 ( 512 )

1.13 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.56 (1H, m), 3.25-3.35 (2H, m), 4.00 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 7.46 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.49 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.37 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 444

N6-丙基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 438 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (43 mg, 0.10 mmol) 及 丙胺，得到為白色結晶之標題化合物 (21.6 mg, 0.046 mmol, 46.1%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 0.90 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.54 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.22-3.28 (2H, m), 4.00 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 7.46 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.49 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.35 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 445

N6-丙炔基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 438 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (43 mg, 0.10 mmol) 及 丙炔胺，得到為白色粉末之標題化合物 (25.4 mg,

## 五、發明說明 ( 513 )

0.055 mmol, 54.6%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.13 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.10 (2H, m), 6.53 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.19 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.24 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.53 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.59 (1H, s), 8.67 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.79 (1H, m)。

實施例 446

N6-環丙甲基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 438 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (43 mg, 0.10 mmol) 及 (胺甲基)環丙烷鹽酸鹽，得到為白色結晶之標題化合物 (25.6 mg, 0.053 mmol, 53.2%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.26 (2H, m), 0.41-0.47 (4H, m), 0.65 (2H, m), 1.06 (1H, m), 2.56 (1H, m), 3.22 (2H, m), 4.03 (3H, s), 6.53 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.19 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.24 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.52 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.45 (1H, m), 8.56 (1H, s), 8.67 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 447

N6-(順式-2-氯環丙基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 438 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(((環丙胺基)

## 五、發明說明 ( 514 )

羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸(43 mg, 0.10 mmol)及順式-2-氟環丙胺甲苯磺酸鹽, 得到為白色結晶之標題化合物(38.4 mg, 0.079 mmol, 79.2%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.03-1.17 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.91 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.79 (1H, m), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.24 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.51 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.45 (1H, m), 8.50 (1H, s), 8.65 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 448

N6-(3-甲氧丙基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 438 同樣之手法, 從 4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸(43 mg, 0.10 mmol)及 3-甲氧丙胺, 得到為白色結晶之標題化合物(30.3 mg, 0.061 mmol, 60.7%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.77 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.34-3.42 (4H, m), 4.00 (3H, s), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.24 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.50 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.27 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 8.41 (1H, m), 8.54 (1H, s), 8.65 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 449

N6-(2-胺基-2-酮基乙基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

## 五、發明說明 ( 515 )

基) 苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例438同樣之手法，從4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羧基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸(43 mg, 0.10 mmol)及甘胺醯胺鹽酸鹽，得到為白色結晶之標題化合物(37.4 mg, 0.077 mmol, 77.3%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.94 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.07 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.14 (1H, s), 7.20 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 7.44 (1H, s), 7.50 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.56 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.67-8.71 (2H, m), 8.77 (1H, s)。

實施例450N6-((2R)四氫-2-呋喃甲基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羧基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例438同樣之手法，從4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羧基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸(43 mg, 0.10 mmol)及R-四氫糠基胺，得到為白色粉末之標題化合物(31.8 mg, 0.062 mmol, 62.2%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.62 (1H, m), 1.78-1.93 (3H, m), 2.57 (1H, m), 3.38 (2H, m), 3.64 (1H, dd, J=3.6, 14.0 Hz), 3.79 (1H, dd, J=4.0, 14.0 Hz), 3.99 (1H, m), 4.02 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.18 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.52 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.41 (1H, m),

## 五、發明說明 ( 516 )

8.59 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 451

N6-((2S)四氫-2-呋喃甲基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 438 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (43 mg, 0.10 mmol) 及 S-四氫糠基胺，得到為白色粉末之標題化合物 (36.4 mg, 0.071 mmol, 71.2%)。

實施例 452

N-(4-(6-氟基-7-羥基-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

將 N-(4-(7-苄氧基)-6-氟基-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-氟苯基)脲 (6.20 g, 12.3 mmol) 於氮蒙氣下溶解於三氟乙酸 (60 ml) 及硫代苯甲醚 (3.6 ml, 30.7 mmol) 後，於 60°C 攪拌一夜。將反應液減壓濃縮，在得到之殘餘物中加入水 (100 ml) 後，加入碳酸氫鈉使之中和，然後再加入乙醚 (200 ml) 並攪拌，濾取析出之結晶，用水及乙醚洗淨，於 70°C 乾燥，得到為黃色結晶之標題化合物 (4.816 g, 11.6 mmol, 94.8%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.42 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.11 (2H, m), 7.22 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.46 (2H, m), 7.58 (2H, m), 8.64 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.67 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.82 (1H, s)。

實施例 453

N-4-(6-氟基-7-((2R)-環氧乙烷-2-基)甲氧基-4-喹啉基)氧

## 五、發明說明 ( 517 )

苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

藉由與實施例7同樣之手法，從N-(4-(6-氟基-7-羥基-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-氟苯基)脲(1.24 g, 3.0 mmol)及4-甲基-1-苯磺酸[(2R)-環氧乙烷-2-基甲基]酯，得到為淡黃色結晶之標題化合物(713 mg, 1.52 mmol, 50.5%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.81 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.46 (1H, m), 4.17 (1H, dd, J=6.8, 11.6 Hz), 4.71 (1H, dd, J=2.4, 11.6 Hz), 6.53 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.12 (2H, m), 7.24 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.58 (2H, m), 7.63 (1H, s), 8.71-8.73 (2H, m), 8.78 (1H, s), 8.83 (1H, s)。

實施例454N-(4-((6-氟基-7-(((2R)-2-羥基-3-(1-吡咯啉基)丙基)氧)-4-喹啉基)氧)苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

將N-(4-(6-氟基-7-((2R)-環氧乙烷-2-基)甲氧基-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-氟苯基)脲(200 mg, 0.425 mmol)於氮蒙氣下溶解於四氫呋喃(5.0 ml)中，加入吡咯啉(0.5ml)並於室溫攪拌一夜。將反應液減壓濃縮，付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液：乙酸乙酯-甲醇=9：1)，將包含目的物之溶出部分濃縮，加入甲醇(5 ml)並使之結晶，濾取結晶並藉由通風乾燥，得到為淡黃色結晶之標題化合物(157.7 mg, 0.291 mmol, 68.5%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.67 (4H, br), 2.47-2.52 (5H, m), 2.69 (1H, m), 4.01 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J=5.6, 10.8 Hz), 4.30 (1H, dd, J=3.6, 10.8 Hz), 5.02 (1H, d, J=4.4

## 五、發明說明 ( 518 )

Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.11 (2H, m), 7.23 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.57-7.61 (3H, m), 8.70-8.75 (3H, m), 8.83 (1H, s)。

實施例 455

N-(4-((6-氨基-7-(((2R)-3-(二乙氨基)-2-羥丙基)氧)-4-噻啉基)氧)苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

將 N-(4-(6-氟基-7-((2R)-環氧乙烷-2-基)甲氧基-4-噻啉基)氧苯基)-N'-(4-氟苯基)脲 (200 mg, 0.425 mmol) 於氮蒙氣下溶解於四氫呋喃 (5.0 ml)，加入二乙胺 (1.0 ml) 並於 60 °C 攪拌一夜。將反應液減壓濃縮，付諸於矽凝膠管柱層析 (溶出液：乙酸乙酯-甲醇=9：1)，將包含目的物之溶出部分濃縮，加入甲醇 (5 ml) 並使之結晶，濾取結晶並藉由通風乾燥，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (126.4 mg, 0.233 mmol, 54.7%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.96 (6H, t, J=7.2 Hz), 2.42-2.57 (5H, m), 2.64 (1H, m), 3.95 (1H, m), 4.21 (1H, dd, J=5.6, 10.4 Hz), 4.30 (1H, dd, J=3.6, 10.4 Hz), 4.91 (1H, d, J=4.4 Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.11 (2H, m), 7.23 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.56-7.60 (3H, m), 8.70-8.75 (3H, m), 8.82 (1H, s)。

實施例 456

N-(4-((6-氟基-7-(((2R)-2-羥基-3-(1-六氫吡啶基)丙基)氧)-4-噻啉基)氧)苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

將 N-(4-(6-氟基-7-((2R)-環氧乙烷-2-基)甲氧基-4-噻啉

## 五、發明說明 ( 519 )

基)氧苯基)-N'-(4-氯苯基)脲(200 mg, 0.425 mmol)於氮蒙氣下溶解於四氫呋喃(5.0 ml)，加入六氫吡啶(0.5 ml)並於60℃攪拌一夜。將反應液減壓濃縮，付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液：乙酸乙酯-甲醇=9：1)，將包含目的物之溶出部分濃縮，加入甲醇(5 ml)並使之結晶，濾取結晶並藉由通風乾燥，得到為淡黃色結晶之標題化合物(169.8 mg, 0.306 mmol, 71.9%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.36 (2H, m), 1.47 (4H, m), 2.34-2.51 (6H, m), 4.02 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J=5.6, 10.4 Hz), 4.30 (1H, dd, J=3.2, 10.4 Hz), 4.93 (1H, d, J=4.4 Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.11 (2H, m), 7.23 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.57-7.62 (3H, m), 8.70-8.75 (3H, m), 8.83 (1H, s)。

實施例4577-(苄氧基)-4-(3-氯-(4-((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-6-喹啉羧酸甲酯

將4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-7-(苄氧基)-6-喹啉羧酸甲酯(3.938 g, 9.06 mmol)於氮蒙氣下溶於二甲基甲醯胺(40 ml)，然後於室溫滴入吡啶(1.10 ml, 13.6 mmol)及氯甲酸苄酯(1.70 ml, 13.6 mmol)並攪拌1小時。滴入環丙胺(1.88 ml, 27.2 mmol)，再攪拌一夜。將反應液分溶於乙酸乙酯(400 ml)及水(200 ml)中，將有機層用水洗淨後，減壓濃縮，加入乙酸乙酯(40 ml)及濾取析出之結晶，藉由通風乾燥，得到為淡褐色結晶之標題化合物(2.225 g, 4.30 mmol, 47.4%)。



## 五、發明說明 ( 520 )

$^1\text{H}$ -NMR 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.87 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.24 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 7.32 (1H, m), 7.41 (2H, m), 7.49 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.54 (2H, m), 7.61 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.60 (1H, s), 8.67 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

藉下述方法合成起始物質。

製造例 457-1

4-(((2,2-二甲基-4,6-二酮基-1,3-亞二氧六園-5-基)甲基)胺基)-2-羥基苄酸甲酯

在為公知化合物之4-胺基-2-羥基苄酸甲酯(7.59 g, 45.4 mmol)中加入酸(7.2 g, 50 mmol), 原甲酸三乙酯(50 ml)及2-丙醇(50 ml), 並於100°C攪拌1小時。放冷至室溫, 濾取析出之結晶, 用乙醚洗淨及通風乾燥, 得到為白色結晶之標題化合物(13.98 g, 43.5 mmol, 95.8%)。

$^1\text{H}$ -NMR 光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.76 (6H, s), 3.97 (3H, s), 6.75 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8$  Hz), 6.83 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.65 (1H, m), 11.0 (1H, s), 11.20 (1H, m)。

製造例 457-2

2-(苄氧基)-4-(((2,2-二甲基-4,6-二酮基-1,3-亞二氧六園-5-基)甲基)胺基)苄酸甲酯

在氮蒙氣及室溫下, 將4-(((2,2-二甲基-4,6-二酮基-1,3-亞二氧六園-5-基)甲基)胺基)-2-羥基苄酸甲酯(13.975 g,

## 五、發明說明 ( 521 )

43.5 mmol)懸浮於二甲基甲醯胺(140 ml)中，並慢慢加入氫化鈉(1.87 g, 46.8 mmol)。1.5小時後，滴入苄基溴化物(5.7 ml, 47.9 mmol)並攪拌2日。將反應液用水(700 ml)稀釋，攪拌一夜後，濾取析出之結晶，用乙醚洗淨，藉由於70℃乾燥，得到為白色結晶之標題化合物(15.477 g, 37.6 mmol; 86.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.76 (6H, s), 3.91 (3H, s), 5.23 (2H, s), 6.83 (1H, s), 6.88 (1H, m), 7.26-7.54 (5H, m), 7.95 (1H, m), 8.62 (1H, m), 11.24 (1H, m)。

製造例457-37-(苄氧基)-4-酮基-1,4-二氫-6-喹啉羧酸甲酯

在2-(苄氧基)-4-(((2,2-二甲基-4,6-二酮基-1,3-亞二氧六園-5-基)甲基)胺基)苄酸甲酯(15.477 g, 37.6 mmol)中加入Dowtherm A(160 ml)，並於200℃攪拌1小時。放冷至室溫，濾取析出之結晶，用乙醚洗淨，藉由通風乾燥得到標題化合物(7.19 g, 23.2 mmol, 61.8%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.81 (3H, s), 5.26 (2H, s), 5.97 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.09 (1H, s), 7.30-7.53 (5H, m), 7.84 (1H, m), 8.46 (1H, s), 11.69 (1H, m)。

製造例457-47-(苄氧基)-4-氯-6-喹啉羧酸甲酯

在7-(苄氧基)-4-酮基-1,4-二氫-6-喹啉羧酸甲酯(7.19 g, 23.2 mmol)中，加入硫醯氯(70 ml)及觸媒量之二甲基甲醯胺，在攪拌下加熱回流3小時。將反應液減壓濃縮，慢慢加

## 五、發明說明 ( 522 )

入2當量氫氧化鈉溶液中中和後，用乙酸乙酯萃取，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨，以及用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒，加入乙醚使之結晶化，濾取結晶及通風乾燥，得到為淡褐色結晶之標題化合物(4.067 g, 12.4 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.00 (3H, s), 5.33 (2H, s), 7.31-7.58 (7H, m), 8.66 (1H, s), 8.75 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

製造例 457-54-(4-胺基-3-氯苯氧基)-7-(苄氧基)-6-喹啉羧酸甲酯

將4-胺基-3-氯酚(2.22 g, 15.45 mmol)溶於二甲基亞碲(40 ml)，於室溫下慢慢加入氫化鈉(618 mg, 15.45 mmol)並攪拌30分鐘。加入7-(苄氧基)-4-氯-6-喹啉羧酸甲酯(4.05 g, 12.36 mmol)，並於 $100^\circ\text{C}$ 及攪拌下加熱2小時。放冷至室溫，將反應液分溶於乙酸乙酯與水中，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒，然後付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液：乙酸乙酯)，將包含目的物之溶出部分濃縮，懸浮於乙酸乙酯中，將其用己烷稀釋及濾取結晶，藉由通風乾燥，得到為淡褐色結晶之標題化合物(3.938 g, 9.06 mmol, 73.3%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.98 (3H, s), 4.11 (2H, m), 5.34 (2H, s), 6.43 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.85 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.93 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.14 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.30-7.57 (6H, m), 8.62 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.82 (1H, s)。

實施例 458N6-(2-氟乙基)-4-(4-((環丙胺基)羰基)胺基)-3-甲基苯氧

## 五、發明說明 ( 523 )

基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

將4-(4-胺基-3-甲基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸甲酯(30 mg, 0.0736 mmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(1.4 ml), 加入三乙胺(0.071 ml), 苯并三唑-1-基參(二甲胺基)磷六氟磷酸鹽(63 mg), 在其中加入2-氟乙胺鹽酸鹽(14 mg), 並在室溫攪拌5小時。在反應溶液中加入水, 用乙酸乙酯・四氫呋喃萃取, 用飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鎂乾燥以及將濾液減壓餾去。將得到之結晶懸浮於乙醇中, 用乙醚稀釋後濾取結晶, 用乙醚洗淨結晶及吸引乾燥後, 得到為淡黃色結晶之標題化合物(22 mg, 0.0486 mmol, 66.03%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.41-0.45 (2H, m), 0.63-0.69 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.52-2.60 (1H, m), 3.61 (1H, q,  $J=5.2$  Hz), 3.67 (1H, q,  $J=5.2$  Hz), 4.03 (3H, s), 4.52 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 4.64 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 6.47 (1H, d,  $J=5.0$  Hz), 6.78 (1H, m), 7.05 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz, 8.8 Hz), 7.11 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.52 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.94 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.59-8.62 (2H, m), 8.66 (1H, d,  $J=5.0$  Hz)。

如下述合成起始原料。

製造例458-14-(4-胺基-3-甲基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸甲酯

使用WO 0050405記載之4-氯-7-甲氧基-6-喹啉羧酸甲酯(1.5 g, 5.9127 mmol)及4-胺基-3-甲酚(1.46 g, 11.8254 mmol), 藉由與製造例395-1同樣之方法, 得到為褐色結晶之標題化合物(158 mg, 0.4669 mmol, 7.90%)。

## 五、發明說明 ( 524 )

$^1\text{H}$ -NMR 光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.06 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.93 (2H, s), 6.40 (1H, d,  $J=5.0$  Hz), 6.69 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.82 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.86 (1H, s), 7.47 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.62 (1H, d,  $J=5.0$  Hz)。

製造例 458-2

4-(4-((環丙胺基)羰基)胺基-3-甲基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸甲酯

使用 4-(4-胺基-3-甲基苯氧基)-7-甲氧基-6-甲氧羰基喹啉 (158 mg, 0.4669 mmol)，藉由與製造例 17 同樣之操作將其胺基甲酸苯酯化，然後在未精製下藉由與實施例 11 同樣之操作使環丙胺作用，得到為淡褐色結晶之標題化合物 (173 mg, 0.4105 mmol, 87.92%)。

$^1\text{H}$ -NMR 光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.40-0.43 (2H, m), 0.61-0.66 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.52-2.57 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.45 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 6.75 (1H, s), 7.04 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz, 8.8 Hz), 7.10 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.51 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.92 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.57 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J=5.4$  Hz)。

製造例 458-3

4-(4-((環丙胺基)羰基)胺基-3-甲基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸

將 N-環丙基-N'-[2-甲基-4-(6-羧基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧苯基]脲 (173 mg, 0.3972 mmol) 溶於甲醇 (3 ml) 中，加入 2N 氫氧化鈉水溶液 (1 ml)，並於 60°C 加熱攪拌 45 分鐘。減

## 五、發明說明 ( 525 )

壓餾去溶媒，將析出之結晶再溶於甲醇，在其中加入1N鹽酸，直至pH為4，然後在其中加入飽和食鹽水。用乙酸乙酯·四氫呋喃萃取，用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥以及將溶媒減壓餾去。將得到之結晶懸浮於丙酮·乙醚中，濾取結晶及吸引乾燥，得到為褐色結晶之標題化合物(95 mg, 0.2332 mmol, 56.80%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.42 (2H, m), 0.66 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.57 (1H, m), 3.51 (1H, br s), 4.05 (3H, s), 6.84 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 7.12 (1H, br s), 7.16 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz, 8.8 Hz), 7.21 (1H, br s), 7.74 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.06 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.70 (1H, s), 8.95 (1H, d,  $J=6.8$  Hz)。

實施例459

N6-(2-甲氧乙基)-4-(4-((環丙胺基)羰基)胺基-3-甲基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

使用4-(4-((環丙胺基)羰基)胺基-3-甲基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸(30 mg, 0.0736 mmol)及2-甲氧基乙胺(0.0123 ml)，進行與實施例458同樣之反應，然後藉由NH矽凝膠管柱層析(乙酸乙酯：甲醇=10:1)精製，將得到之結晶懸浮於丙酮：乙醚=1：5中，濾取，用乙醚洗淨結晶及吸引乾燥後，得到為淡黃色結晶之標題化合物(17 mg, 0.0366 mmol, 49.73%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.41-0.45 (2H, m), 0.63-0.69 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.54-2.60 (1H, s), 3.30 (3H, s), 3.50 (4H, m), 4.04 (3H, s), 6.47 (1H, d,  $J=5.0$  Hz), 6.78 (1H,

## 五、發明說明 ( 526 )

m), 7.05 (1H, dd, J=2.4 Hz, 8.4 Hz), 7.12 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.52 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.45 (1H, br s), 8.63 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.0 Hz)。

實施例 460

N6-甲氧基-4-(4-((環丙胺基)羰基)胺基-3-甲基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

使用 4-(4-((環丙胺基)羰基)胺基-3-甲基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (30 mg, 0.0736 mmol) 及甲氧胺鹽酸鹽 (0.0123 ml) 進行與實施例 458 同樣之反應，然後用 NH 型矽凝膠層析 (乙酸乙酯：甲醇=10：1) 精製，將得到之結晶懸浮於乙醇中及用己烷稀釋，濾取，然後用己烷洗淨結晶及吸引乾燥後，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (7 mg, 0.0160 mmol, 21.74%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.40-0.45 (2H, m), 0.63-0.68 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.53-2.59 (1H, m), 3.94 (3H, s), 6.46 (1H, d, J=5.0 Hz), 6.79 (1H, s), 7.04 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.09 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.92 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.04 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=5.0 Hz), 9.86 (1H, s)。

實施例 461

N-[4-(2-環丙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-4-基)氧苯基]-N'-(4-氟苯基)脲

將 2-環丙基-7-(4-胺基苯氧基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 130 mg，異氰酸對氟苯酯 0.06 ml，四氫呋喃 5 ml 及二甲基

## 五、發明說明 ( 527 )

甲醯胺 0.5 ml 於室溫下攪拌 35 分鐘。在反應液中加入 NH 型矽凝膠，然後減壓餾去溶媒以使反應生成物吸著於矽凝膠上。將該矽凝膠饋入充填有 NH 型矽凝膠之乾燥管柱中，然後進行管柱精製（乙酸乙酯，繼而乙酸乙酯：甲醇=10：1）。將得到之殘餘物從乙酸乙酯-甲醇-己烷中固體化，得到為灰色固體之目的物 38 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.02-1.12 (4H, m), 2.04-2.14 (1H, m), 6.34 (0.75H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.35 (0.25H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.05-7.18 (4H, m), 7.40-7.55 (4H, m), 7.98 (0.75H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.07 (0.25H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.69 (0.75H, s), 8.70 (0.25H, s), 8.73 (0.75H, s), 8.76 (0.25H, s)。

如下述得到原料。

製造例 461-12-環丙基-7-(4-胺基苯氧基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

將 4-氯-2-硝基胺基吡啶 9.3 g 每次以少許量加至濃硫酸 60 ml 中。加入終了後立刻除去冷浴並於室溫攪拌 2.5 小時。將反應溶液展開在冰上，加入濃氨水以使 pH 值成為 5。濾取析出之固體，於 60°C 風乾，得到黃色之固體 11.2 g。將如此得到之固體 11.2 g 加至對硝基酚 10.8 g，修尼鹼 17 ml 及 1-甲基-2-吡咯啉酮 34 ml 之混合物中並於 120°C 加熱攪拌 3 小時。回到室溫後加入水 50 ml，以及濾取析出之固體。於 60°C 風乾得到 4.77 g 固體。將該固體 4.77 g 溶於四氫呋喃 100 ml，加入鈀/碳 (Pd-C (10%，濕重)) 2.0 g 並於常壓下還原 24 小時。濾去 Pd-C 後，減壓餾去溶媒，得到為紅褐色油狀物



## 五、發明說明 ( 528 )

5.2 g。將該油狀物 5.2 g 加至環丙烷羧酸 4.6 g 與磷酸 50 ml 之混合物中並於 160°C 加熱攪拌 5 小時。將反應溶液展開在冰上，加入 5N 氫氧化鈉水溶液及中和，然後用乙酸乙酯萃取。將萃取液用硫酸鎂乾燥，繼而減壓餾去溶媒。將得到之殘餘物用 NH 型矽凝膠(氯仿：甲醇=10：1)精製。減壓餾去溶媒，將得到之殘餘物溶於少量乙酸乙酯中及放置，濾取析出之固體，得到為目的物之黑紫色固體 130 mg。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.00-1.12 (4H, m), 2.05-2.14 (1H, m), 5.08 (2H, bs), 6.23 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.61 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.83 (1.5H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.90 (0.5H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.92 (0.75H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.01 (0.25H, d,  $J=5.6$  Hz), 12.75 (0.75H, s), 12.85 (0.25H, s)。

實施例 462

N-[4-(2-環丁烷羰胺基吡啶-4-基)氧苯基]-N'-(4-氟苯基)脲

在 N-[4-(2-胺基吡啶-4-基)氧苯基]-N'-(4-氟苯基)脲 100 mg，三乙胺 0.12 ml 及四氫呋喃 10 ml 於室溫攪拌之溶液中，加入環丁烷羰基氯 70 mg 並攪拌 15 分鐘。在反應溶液中加入 NH 型矽凝膠，減壓餾去溶媒，以使反應生成物吸著於矽凝膠上。將該矽凝膠饋入充填有 NH 型矽凝膠之乾燥管柱中，然後進行管柱精製(氯仿：甲醇=40：1)。將得到之殘餘物從乙酸乙酯-甲醇-己烷中固體化，得到為白色固體之目的物 64 mg。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.68-1.78 (1H, m), 1.80-1.92

## 五、發明說明 ( 529 )

(1H, m), 1.95-2.18 (4H, m), 3.24-3.34 (4H, m), 6.63 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz,  $J=2.4$  Hz), 7.05-7.15 (4H, m), 7.42-7.49 (2H, m), 7.52 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.71 (1H, s), 8.77 (1H, s), 10.29 (1H, s)。

如下述得到原料。

製造例 462-12-胺基-4-(4-硝基苯氧基)吡啶

將 2-胺基-4-氯吡啶 15.88 g，對-硝基酚 34.5 g，修尼鹼 52 ml 及 1-甲基-2-吡咯啶酮 100 ml 於 160°C 攪拌 15 小時。加入水，用乙酸乙酯萃取及於減壓下餾去溶媒。將得到之殘餘物以使用 NH 型矽凝膠之管柱層析(己烷：乙酸乙酯=1：1)精製，得到為淡黃色固體之目的物 3.24g。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.04 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 6.12 (2H, br s), 6.26 (1H, dd,  $J=6.0$  Hz,  $J=2.4$  Hz), 7.32 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.31 (2H, d,  $J=8.8$  Hz)。

製造例 462-22-胺基-4-(4-胺基苯氧基)吡啶

將 2-胺基-4-(4-硝基苯氧基)吡啶 1 g 加至鐵粉 2.0 g，氯化銨 4.0 g，乙醇 30 ml，二甲基甲醯胺 30 ml 及水 15 ml 之混合物中，以及於 100°C 劇烈攪拌 10 分鐘。將反應液經矽藻土過濾，減壓餾去溶媒，得到為固體之目的物 0.53 g。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.04 (2H, bs), 5.72 (1H, d,  $J=1.6$  Hz), 5.81 (2H, br s), 6.05 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz,  $J=1.6$  Hz), 6.57 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.75 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.70 (1H, d,

## 五、發明說明 ( 530 )

$J=5.6$  Hz)。

製造例 462-3N-[4-(2-氨基吡啶-4-基)氧苯基]-N'-(4-氟苯基)脲

將 2-氨基-4-(4-氨基苯氧基)吡啶 0.53 g 溶於四氫呋喃 20 ml 及二甲基甲醯胺 10 ml 之混合溶媒中，然後於室溫下加入異氰酸對-氟苯酯 0.36 ml 並攪拌 1 小時。在反應溶液中加入 NH 型矽凝膠，減壓餾去溶媒，以使反應生成物吸著於矽凝膠上。將該矽凝膠鑽入充填有 NH 型矽凝膠之乾燥管柱中，然後進行管柱精製(氯仿：甲醇=20：1，繼而 10：1)。減壓餾去溶媒，得到為白色粉末之目的物 610 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.78 (1H, s), 5.87 (1H, s), 5.89 (1H, s), 6.09-6.13 (1H, m), 7.00-7.15 (4H, m), 7.42-7.52 (4H, m), 7.77 (1H, dd,  $J=6.0$  Hz,  $J=1.6$  Hz), 8.69 (1H, s), 8.73 (1H, s)。

進行與實施例 462 同樣之操作，合成以下之檢體。

實施例 463N-[4-(2-丁醯胺基吡啶-4-基)氧苯基]-N'-(4-氟苯基)脲

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.85 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.52 (2H, tq,  $J=7.2$  Hz,  $J=7.2$  Hz), 2.30 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 6.63 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz,  $J=2.0$  Hz), 7.06-7.16 (4H, m), 7.42-7.50 (2H, m), 7.52 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.65 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.14 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.72 (1H, s), 8.77 (1H, s), 10.45 (1H, s)。

實施例 464N-{4-[2-(4-乙氧羰基丁醯基)胺基吡啶-4-基]氧苯基}-N'-

## 五、發明說明 ( 531 )

(4-氟苯基)脲

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.14 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.74 (2H, tt,  $J=7.2$  Hz,  $J=7.2$  Hz), 2.26 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.35 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.01 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 6.62 (1H, dd,  $J=6.0$  Hz,  $J=2.4$  Hz), 7.05-7.14 (4H, m), 7.41-7.49 (2H, m), 7.51 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.14 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.70 (1H, s), 8.76 (1H, s)。

實施例 465

N-[4-(2-菸鹼鹽胺基吡啶-4-基)氧苯基]-N'-(4-氟苯基)脲

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.75 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz,  $J=2.4$  Hz), 7.06-7.18 (4H, m), 7.42-7.58 (5H, m), 7.75 (1H, 2.4 Hz), 8.22 (2H, m), 8.72 (2H, br s), 8.78 (1H, s), 9.06 (1H, s)。

實施例 466

N-{4-[2-(4-羧基丁鹽基)胺基吡啶-4-基]氧苯基}-N'-(4-氟苯基)脲

將 N-{4-[2-(4-乙氧羰基丁鹽基)胺基吡啶-4-基]氧苯基}-N'-(4-氟苯基)脲 22 mg, 2N 氫氧化鈉水溶液 1 ml, 甲醇 2 ml 及二甲基甲醯胺 1 ml 於  $80^\circ\text{C}$  攪拌 20 分鐘。回到室溫後, 加入 5N 鹽酸水溶液 0.4 ml, 濾取析出之固體, 得到為白色固體之目的物 16 mg。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.72 (2H, tt,  $J=7.2$  Hz,  $J=7.2$  Hz), 2.20 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.36 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 6.62 (1H, dd,  $J=6.0$  Hz,  $J=2.0$  Hz), 7.05-7.15 (4H, m), 7.41-7.49 (2H, m), 7.52 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.14 (1H,

## 五、發明說明 ( 532 )

d, J=6.0 Hz), 8.71 (1H, s), 8.76 (1H, s), 10.46 (1H, s), 12.03 (1H, s)。

實施例 467

N-(4-{2-[(環丙基甲基)胺羰基]吡啶-4-基}氧苯基)-N'-(4-氯苯基)脲

將 4-(4-胺基苯氧基)-2-[(環丙基甲基)胺羰基]吡啶 100 mg 溶於四氫呋喃 5 ml，然後於室溫下加入異氰酸對-氯苯酯 0.075 ml 並攪拌 1 小時。在反應溶液中加入 NH 型矽凝膠，減壓餾去溶媒，以使反應生成物吸著於矽凝膠上。將該矽凝膠饋入充填有 NH 型矽凝膠之乾燥管柱中，然後進行管柱精製(己烷：乙酸乙酯=1：1，繼而乙酸乙酯，繼而乙酸乙酯：甲醇=10：1)。減壓餾去溶媒，在殘餘物中加入乙酸乙酯及己烷以及濾取析出之固體，得到為淡黃色粉末之目的物 25 mg。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.21 (2H, bs), 0.38 (2H, bs), 1.02 (1H, bs), 3.12 (2H, dd, J=6.0 Hz, 6.0 Hz), 7.07-7.21 (5H, m), 7.37 (1H, s), 7.43-7.51 (2H, m), 7.56 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.49 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.74 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.83 (1H, t, J=6.0 Hz)。

如下述得到原料。

製造例 467-1

4-氯-2-[(環丙基甲基)胺羰基]吡啶

將 4-氯-2-羧基吡啶 2.0 g，(胺甲基)環丙烷鹽酸鹽 1.7 g，1-乙基-3-(3-二乙胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(WSC) 2.9 g，

## 五、發明說明 ( 533 )

1-羥基苯并三唑(HOBt) 2.3 g, 三乙胺 2.1 ml及四氫呋喃 30 ml於室溫攪拌2小時。加入水及用乙酸乙酯萃取, 繼而將矽凝膠加至萃取液中及減壓餾去溶媒。將該矽凝膠饋入充填有矽凝膠之乾燥管柱中, 然後藉由管柱層析(己烷: 乙酸乙酯=4: 1, 繼而2: 1)精製。得到為黃色油狀物之目的物 1.5 g。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.19-0.30 (2H, m), 0.36-0.43 (2H, m), 0.99-1.09 (1H, m), 3.15 (2H, dd,  $J=6.4$  Hz,  $J=6.4$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.01 (1H, s), 8.62 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.90 (1H, t,  $J=6.4$  Hz)。

製造例 467-22-[(環丙甲基)胺羰基]-4-(4-硝基苯氧基)吡啶

將4-氯-2-[(環丙甲基)胺羰基]吡啶 1.5 g, 對-硝基酚 2.0 g, 修尼鹼 3.1 ml及1-甲基-2-吡咯啉酮 6.2 ml於160°C攪拌3小時。加入水, 用乙酸乙酯萃取及於減壓下餾去溶媒。將得到之殘餘物以使用NH型矽凝膠之管柱層析(己烷: 乙酸乙酯=4: 1, 繼而2: 1)精製, 得到為無色油狀物之目的物 0.35 g。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.19-0.24 (2H, m), 0.36-0.41 (2H, m), 1.02 (1H, bs), 3.13 (2H, dd,  $J=6.4$  Hz,  $J=6.4$  Hz), 7.34 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz,  $J=1.6$  Hz), 7.44 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=1.6$  Hz), 8.33 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.61 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.90 (1H, t,  $J=6.4$  Hz)。

製造例 467-3

## 五、發明說明 ( 534 )

4-(4-胺基苯氧基)-2-[(環丙甲基)胺羰基]吡啶

將2-[(環丙甲基)胺羰基]-4-(4-硝基苯氧基)吡啶0.35 g加至鐵粉0.7 g，氯化銨1.4 g，乙醇10 ml，二甲基甲醯胺10 ml及水5 ml之混合物中，於100°C劇烈攪拌20分鐘。將反應液經矽藻土過濾，減壓餾去溶媒，得到為淡褐色油狀物之目的物0.37 g。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.20-0.30 (2H, m), 0.38-0.44 (2H, m), 0.99-1.10 (1H, m), 3.13 (2H, dd,  $J=6.4$  Hz,  $J=6.4$  Hz), 5.14-5.19 (2H, m), 6.65 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.87 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.10 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz,  $J=2.8$  Hz), 7.35 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 8.47 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.81 (1H, t,  $J=6.4$  Hz)。

實施例468N-{4-[2-(丁醯胺基)吡啶-4-基]氧苯基}-N'-環丙脲

將N-{4-[2-(丁醯胺基)吡啶-4-基]氧苯基}胺基甲酸苯酯0.116 g，環丙胺0.034 g，三乙胺0.041 ml及四氫呋喃10 ml在封管中於100°C加熱1小時。在反應溶液中加入NH型矽凝膠，減壓餾去溶媒，以使反應生成物吸著於矽凝膠上。將該矽凝膠鑽入充填有NH型矽凝膠之乾燥管柱中，然後進行管柱精製(乙酸乙酯)。減壓餾去溶媒，在殘餘物中加入乙酸乙酯-己烷中以及濾取析出之固體，得到為白色固體之目的物20 mg。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.38-0.45 (2H, m), 0.61-0.67 (2H, m), 0.86 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.54 (2H, tq,  $J=7.2$  Hz,  $J=7.2$  Hz), 2.31 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.48-2.58 (1H, m), 6.42

## 五、發明說明 ( 535 )

(1H, s), 6.62 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz,  $J=2.0$  Hz), 7.05 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.49 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.41 (1H, s), 10.82 (1H, s)。

如下述得到原料。

製造例 468-12-丁醯胺基-4-(4-硝基苯氧基)吡啶

在 2-胺基-4-(4-硝基苯氧基)吡啶 1.0 g, 三乙胺 1.8 ml 及四氫呋喃 20 ml 之攪拌溶液中, 於室溫下滴入丁醯氯 0.93 ml。攪拌 1 小時後, 加入水及用乙酸乙酯萃取, 用硫酸鎂乾燥後減壓餾去溶媒。將殘餘物用矽凝膠層析(己烷: 乙酸乙酯=2: 1)精製, 得到為無色油狀物之目的物 0.6 g。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.99 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.73 (2H, tq,  $J=7.2$  Hz,  $J=7.2$  Hz), 2.36 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 6.72 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz, 2.4 Hz), 7.21 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.95 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.25 (1H, br s), 8.30 (2H, d,  $J=8.8$  Hz)。

製造例 468-24-(4-胺基苯氧基)-2-(丁醯胺基)吡啶

將 2-丁醯胺基-4-(4-硝基苯氧基)吡啶 0.6 g, 鐵粉 1.2 g, 氯化銨 2.8 g, 乙醇 10 ml, 二甲基甲醯胺 10 ml 及水 5 ml 之混合物於  $100^\circ\text{C}$  劇烈攪拌 10 分鐘。將反應液經矽藻土過濾, 減壓餾去溶媒, 繼而在濾液中加入水及用乙酸乙酯萃取。用硫酸鎂乾燥, 繼而減壓餾去溶媒, 得到為淡黃色固體之目的物 0.6 g。



## 五、發明說明 ( 536 )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.86 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.54 (2H, tq,  $J=7.2$  Hz,  $J=7.2$  Hz), 2.30 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 5.06-5.15 (2H, m), 6.56 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz,  $J=2.4$  Hz), 6.61 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.81 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 10.38 (1H, s)。

製造例 468-3N-{4-[2-(丁醯胺基)吡啶-4-基]氧苯基}胺基甲酸苯酯

在 4-(4-胺基苯氧基)-2-(丁醯胺基)吡啶 0.3 g, 三乙胺 0.14 ml 及四氫呋喃 10 ml 之冰冷攪拌溶液中, 滴入氯甲酸苯酯 0.14 ml。去除冷浴及於室溫下攪拌一夜。在反應溶液中加入矽凝膠, 減壓餾去溶媒, 以使反應生成物吸著於矽凝膠上。將該矽凝膠饋入充填有矽凝膠之乾燥管柱中, 然後進行管柱精製(己烷: 乙酸乙酯=2: 1, 繼而 1: 1)。減壓餾去溶媒, 得到為無色固體之目的物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.86 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.54 (2H, tq,  $J=7.2$  Hz,  $J=7.2$  Hz), 2.31 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 6.64-6.80 (1H, m), 7.16 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.22-7.31 (3H, m), 7.41-7.48 (2H, m), 7.60 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.17 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz,  $J=2.0$  Hz), 10.72 (1H, s), 10.90 (1H, s)。

實施例 4691-[4-(5-二甲胺甲基-6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基]-(3-氟苯基)脲

在 1-(3-氟苯基)-3-[4-(6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-

## 五、發明說明 ( 537 )

基氧) 苯基] 脲 50 mg 中，加入 N,N-二甲基亞甲銨碘化物 (Eschenmoser 氏鹽) 29.5 mg 及二甲基甲醯胺 1.5 ml，並於 100°C 攪拌整夜後，加入水，及用乙酸乙酯分液萃取。將有機層濃縮，減壓乾燥及付諸於 NH 矽凝膠管柱層析 (乙酸乙酯-甲醇)，得到標題化合物 20 mg。

MS 光譜 (ESI): 497 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR 光譜: (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.26 (6H, s), 3.64 (2H, s), 6.73-6.80 (1H, m), 6.85 (1H, s), 7.08-7.58 (10H, m), 8.00 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.26 (1H, d, J=0.9 Hz), 8.82 (1H, s), 8.92 (1H, s), 12.54 (1H, br s)。

實施例 470

1-{4-[6-(4-苄氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]-2-氯苯基}-3-環丙脲

將 1-{4-[6-(4-苄氧基苯基)-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]-2-氯苯基}-3-環丙脲 38 mg 溶於 0.8 ml 四氫呋喃中，然後滴下四丁銨氟化物 (四氫呋喃 1 M 溶液) 0.2 ml 並回流 2 小時。回到室溫後，加入水，用乙酸乙酯-四氫呋喃分液萃取。將有機層用水及飽和食鹽水洗淨，濃縮及減壓乾燥，得到標題化合物 26 mg。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜: (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.39-0.44 (2H, m), 0.60-0.70 (2H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 5.18 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.09-7.50 (10H, m), 7.89 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.92 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.28 (1H, d, J=1.0 Hz), 12.60 (1H, br s)。

實施例 471

## 五、發明說明 ( 538 )

1-{2-氯-4-[6-(4-羥基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基  
氧]-苯基}-3-環丙脲

在1-{4-[6-(4-苄氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基  
氧]-2-氯苯基}-3-環丙脲24 mg中，加入三氟乙酸2 ml及硫  
苯醚0.1 ml，並於45°C攪拌30分鐘。將反應系減壓濃縮後，  
加入飽和碳酸氫鈉水溶液及調成鹼性後，用乙酸乙酯-四氫  
呋喃分液萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸  
鈉乾燥後，濃縮及減壓乾燥，得到標題化合物15 mg。

<sup>1</sup>H-NMR光譜:(DMSO-d<sub>6</sub>) 0.39-0.44 (2H, m), 0.60-0.67 (2H,  
m), 2.52-2.60 (1H, m), 6.80-6.88 (3H, m), 7.12 (1H, d, J=2.0  
Hz), 7.27 (1H, dd, J=9.0 Hz, J'=2.0 Hz), 7.40 (1H, d, J=2.0  
Hz), 7.76 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.91 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=9.0  
Hz), 8.25 (1H, d, J=1.0 Hz), 9.77 (1H, br s), 12.50 (1H, br  
s)。

實施例4721-{4-[6-(4-苄氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]  
苯基}-3-(3-氯苯基)脲

在6-(4-苄氧基苯基)-4-(4-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]  
嘧啶550 mg中，加入鐵粉600 mg，氯化銨1.1 g，乙醇10  
ml，四氫呋喃20 ml及水10 ml，並於80-85°C攪拌1.5小  
時。回到室溫後，經矽藻土過濾，在濾液中加入乙酸乙酯  
及水，並分液萃取。將有機層用無水硫酸鈉乾燥，經綿栓  
過濾及濃縮乾固，得到含胺基體之粗製物493 mg。將該粗  
製物490 mg於90°C溶於甲苯10 ml及乙腈10 ml，然後加入

## 五、發明說明 ( 539 )

異氰酸 3- 氟苯酯 0.3 ml 並攪拌 1 小時。放置於室溫，濾取析出之結晶及乾燥，得到標題化合物 450 mg。

$^1\text{H-NMR}$  光譜: (DMSO- $d_6$ ) 5.17 (2H, s), 6.77 (1H, dt,  $J=2.9$ , 7.8 Hz), 6.88 (1H, d,  $J=1.2$  Hz), 7.08-7.53 (14H, m), 7.88 (2H, d,  $J=9.1$  Hz), 8.25 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.98 (1H, s), 12.56 (1H, br s)。

實施例 473

1-(3- 氟苯基)-3-{4-[6-(4- 羥基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-4-基氧]苯基}脲

將 1-{4-[6-(4- 苄氧苯基)-7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-4-基氧]苯基}-3-(3- 氟苯基)脲 377 mg 溶於三氟乙酸 4 ml 及硫代苯甲醚 0.4 ml 中，然後於 45°C 攪拌 40 分鐘。其後，回到室溫，加入碳酸鉀調成鹼性，用乙酸乙酯-四氫呋喃(5:1)混合溶媒分液萃取。將有機層濃縮乾固，得到標題化合物 310 mg。

$^1\text{H-NMR}$  光譜: (DMSO- $d_6$ ) 6.70-6.80 (2H, m), 6.82 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.10-7.52 (7H, m), 7.75 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.23 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.98 (1H, s), 8.98 (1H, s), 12.48 (1H, br s)。

實施例 474

1-(4-{6-[4-(2- 二乙胺基乙氧基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-4-基氧}苯基)-3-(3- 氟苯基)脲

將 1-(3- 氟苯基)-3-{4-[6-(4- 羥基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-4-基氧]苯基}脲 114 mg 溶於二甲基甲醯胺 2 ml，加

## 五、發明說明 ( 540 )

入2-氯乙基二乙胺鹽酸鹽44 mg(約1當量)及碳酸氫鉀63 mg(2.5當量)，並於50-60°C攪拌16小時。之後，加入2-氯乙基二乙胺鹽酸鹽17 mg，碳酸氫鉀20 mg及二甲基甲醯胺1 ml，並於同溫度攪拌整夜。之後，回到室溫，加入水，用乙酸乙酯·四氫呋喃分液萃取。將有機層用水及飽和食鹽水洗淨，濃縮，付諸於NH型矽凝膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)。得到包含標題化合物之粗製固體33 mg。將其用乙酸乙酯洗淨，得到標題化合物5 mg。

MS光譜(ESI): 555(M+1)，

<sup>1</sup>H-NMR光譜:(DMSO-d<sub>6</sub>) 0.96 (6H, t, J=7.4 Hz), 2.53 (4H, q, J=7.4 Hz), 2.78 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.06 (2H, t, J=6.2 Hz), 6.74-6.88 (2H, m), 7.02 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.09-7.54 (7H, m), 7.86 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.25 (1H, s), 8.83 (1H, br s), 8.96 (1H, br s), 12.50 (1H, br s)。

如下述合成中間體。

製造例474-16-(4-苄氧苯基)-4-(4-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

在4-硝基酚3.09 g中，加入碳酸鉀2.97 g及二甲基甲醯胺30 ml並於130°C攪拌10分鐘後，加入6-(4-苄氧苯基)-4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶2.49 g，於130°C攪拌5小時及於135°C攪拌整夜。回到室溫後，加入水，濾取析出之固體，然後付諸於NH型矽凝膠管柱層析(乙酸乙酯)，之後加入乙醚及乙酸乙酯，以及進行超音波處理。濾取固體，得到標題化合物1.2 g。

## 五、發明說明 ( 541 )

$^1\text{H-NMR}$  光譜 : (DMSO- $d_6$ ) 5.18 (2H, s), 6.99 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 7.08-7.13 (2H, m), 7.28-7.48 (5H, m), 7.53-7.60 (2H, m), 7.88-7.93 (2H, m), 8.30-8.35 (3H, m), 12.71 (1H, br s)。

實施例 475

1-(3-氯苯基)-3-{4-[6-(4-吡咯啉-1-基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]苯基}脲

在 4-氯-6-(4-吡咯啉-1-基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 630 mg 中，加入 4-硝基酚 646 mg，碳酸鉀 817 mg 及二甲基甲醯胺 6.3 ml，並於  $130^\circ\text{C}$  攪拌整夜。加入水，用乙酸乙酯分液萃取，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨及濃縮乾固，得到 510 mg 固體。在該固體中，加入鐵粉 500 mg，氯化銨 1 g，乙醇 20 ml，四氫呋喃 10 ml 及水 3 ml，並於  $80^\circ\text{C}$  攪拌 2 小時。回到室溫後，經矽藻土過濾，在濾液中加入乙酸乙酯，四氫呋喃及水，並分液萃取，將有機層用無水硫酸鈉乾燥，經綿栓過濾及濃縮乾固，得到 380 mg 之粗製物。在其中加入甲苯 5 ml，乙腈 5 ml 及四氫呋喃 5 ml 並於  $100^\circ\text{C}$  溶解，然後加入異氰酸 3-氯苯酯 0.19 ml 並攪拌 1 小時。放置於室溫，濾取析出之結晶，用乙醚洗淨及減壓乾燥，得到標題化合物 40 mg。

MS 光譜 (ESI; nega): 509 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$  光譜 : (DMSO- $d_6$ ) 1.85-2.02 (4H, m), 3.10-3.32 (4H, m), 6.42 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 6.60 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 6.70-6.80 (2H, m), 7.02-7.53 (9H, m), 8.00 (1H, s), 8.99 (1H, s), 9.17 (1H, s), 11.81 (1H, br s)。

## 五、發明說明 ( 542 )

如下述合成中間體。

製造例 475-12-胺基-5-(4-吡咯啉-1-苯基)-1H-吡咯-3-羧酸乙酯

在 2-脛基-乙酸乙酯鹽酸鹽 13.8 g (Liebig's Ann. Chem., 1895 (1977) 記載之公知化合物) 中，加入乙醇 150 ml，並於 0°C 加入乙氧化鈉 5.94 g (相對於 2-脛基-乙酸乙酯鹽酸鹽為 0.97 當量)，然後於氮蒙氣下，攪拌 10 分鐘。此時加入 2-溴-1-(4-吡咯啉-1-苯基)-乙酮 (Lancaster) 12 g，然後於室溫攪拌 48 小時。加入乙酸乙酯，經超音波處理，過濾固體及濃縮濾液，然後付諸於矽凝膠管柱層析 (乙酸乙酯)，得到標題化合物 4.82 g。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.22 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.88-1.98 (4H, m), 3.16-3.24 (4H, m), 4.06-4.14 (2H, m), 5.52 (2H, s), 6.13 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.48 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.8 Hz), 10.48 (1H, s)。

製造例 475-26-(4-吡咯啉-1-基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啉-4-醇

在 2-胺基-5-(4-吡咯啉-1-苯基)-1H-吡咯-3-羧酸乙酯 4.80 g 中，加入甲酸 8 ml，甲醯胺 31.8 ml 及二甲基甲醯胺 15.9 ml，以及於 140°C 攪拌 48 小時後，放置於室溫 24 小時。濾取析出之固體及減壓乾燥後，得到標題化合物 3.0 g。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.86-2.00 (4H, m), 3.08-3.13 (4H, m), 6.54 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.62 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.78 (1H, s), 12.40 (1H, br s)。

## 五、發明說明 ( 543 )

製造例 475-34-氯-6-(4-吡咯啉-1-基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

在 6-(4-吡咯啉-1-基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-醇 1.9 g 中，加入氧氯化磷 20 ml 及於 140°C 攪拌 3 小時後，回到室溫及濃縮反應系。在殘餘物中加入冰水，用碳酸氫鈉中和，然後用乙酸乙酯分液萃取。將有機層用硫酸鈉乾燥及濃縮乾固，得到包含標題化合物之粗製物 12 g。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜:(DMSO-d<sub>6</sub>) 1.86-2.02 (4H, m), 3.10-3.32 (4H, m), 6.60 (2H, d, J=8.9 Hz), 6.77 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.81 (2H, d, J=8.9 Hz), 8.46 (1H, s), 12.70 (1H, br s)。

實施例 476N-{4-[6-(甲胺基)羧基-7-甲氧基-4-喹啉基]氧苯基}-N'-(4-氟苯基)脲

藉由實施例 10 之方法，從 4-(4-胺基-苯氧基)-7-甲氧基-喹啉-6-羧酸甲酯胺 (65 mg) 及異氰酸 4-氟苯酯 (0.05 ml)，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (85 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.81-2.84 (3H, m), 4.00 (3H, s), 6.46 (1H, s), 7.07-7.24 (4H, m), 7.43-7.61 (5H, m), 8.32-8.38 (1H, m), 8.59-8.65 (2H, m), 8.80 (1H, br s), 8.89 (1H, br s)。

以下述 3 步驟合成起始原料。

製造例 476-14-氯-7-甲氧基喹啉-6-羧酸甲酯胺

將藉由製造例 152-2 之方法從 7-甲氧基-4-酮基-1,4-二氫



## 五、發明說明 ( 544 )

喹啉-6-羧酸(947 mg)合成之7-甲氧基-4-氯-喹啉-6-羧基氯溶解於四氫呋喃(70 ml)中，並冷卻至0°C。在其中加入40%甲胺水溶液(0.4 ml)，並於室溫攪拌30分鐘。加入水及用乙酸乙酯萃取3次後，將有機層合併，用水及飽和食鹽水洗淨及用硫酸鈉乾燥後，減壓乾燥，得到標題化合物(710 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.07-3.10 (3H, m), 4.12 (3H, s), 7.40-7.43 (1H, m), 7.56 (1H, s), 7.83 (1H, br s), 8.73-8.77 (1H, m), 9.13 (1H, s)。

製造例 476-27-甲氧基-4-(4-硝基苯氧基)喹啉-6-羧酸甲醯胺

藉由製造例7之方法，從4-氯-7-甲氧基喹啉-6-羧酸甲醯胺(492 mg)及4-硝基酚(492 mg)，得到為淡黃色結晶之標題化合物(736 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.76-2.82 (3H, m), 4.02 (3H, s), 6.86 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.45-7.51 (2H, m), 7.56 (1H, s), 8.32-8.38 (2H, m), 8.45 (1H, s), 8.76-8.79 (1H, m)。

製造例 476-34-(4-胺基苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-羧酸甲醯胺

藉由製造例10之方法，從7-甲氧基-4-(4-硝基苯氧基)喹啉-6-羧酸甲醯胺(736 mg)，得到標題化合物(250 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.81-2.84 (3H, m), 3.99 (3H, s), 5.14-5.19 (2H, m), 6.39 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.45 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.92 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.46 (1H, s), 8.30-8.38 (1H, m),

## 五、發明說明 ( 545 )

8.57-8.61 (2H, m)。

實施例 477

N-{4-[6-(甲胺基)羧基-7-甲氧基-4-喹啉基]氧苯基}-N'-(2-噻唑基)脲

藉由實施例 11 之方法，從 4-(4-胺基-苯氧基)-7-甲氧喹啉-6-羧酸甲醯胺 (65 mg) 及 N-(2-噻唑基)胺基甲酸苯酯 (49 mg)，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (32 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.80-2.85 (3H, m), 4.00 (3H, s), 6.47 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.05-7.15 (1H, m), 7.25 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.35-7.40 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.62 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.58-8.66 (2H, m)。

實施例 478

N-{4-[6-(二甲胺基)羧基-7-甲氧基-4-喹啉基]氧苯基}-N'-(2-噻唑基)脲

藉由實施例 11 之方法，從 4-(4-胺基苯氧基)-7-甲氧喹啉-6-羧酸二甲醯胺 (100 mg) 及 N-(2-噻唑基)胺基甲酸苯酯 (60 mg)，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (60 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.78 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.47 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.05-7.15 (1H, m), 7.24 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.35-7.39 (1H, m), 7.48 (1H, s), 7.60 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.04 (1H, s), 8.62 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

以下述 3 步驟合成起始物質。

製造例 478-1

4-氯-7-甲氧-喹啉-6-羧酸二甲醯胺

## 五、發明說明 ( 546 )

將藉由製造例152-2之方法從7-甲氧基-4-酮基-1,4-二氫喹啉-6-羧酸(1.0 g)合成之7-甲氧基-4-氯-喹啉-6-羧基氯溶解於四氫呋喃(60 ml)及2.0 M二甲胺四氫呋喃溶液(3 ml)中，並冷卻至0°C。在其中加入二異丙基乙胺(1.6 ml)，並於室溫攪拌一夜。加入水及用乙酸乙酯萃取3次後，將有機層合併，用水及飽和食鹽水洗淨及用硫酸鈉乾燥後，減壓乾燥，得到標題化合物(933 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.75 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.97 (3H, s), 7.57 (1H, s), 7.63 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 7.93 (1H, s), 8.78 (1H, d,  $J=4.8$  Hz)。

製造例478-27-甲氧基-4-(4-硝基苯氧基)-喹啉-6-羧酸二甲醯胺

藉由製造例10之方法，從4-氯-7-甲氧基喹啉-6-羧酸二甲醯胺(933 mg)及4-硝基酚(737 mg)得到為淡黃色結晶之標題化合物(904 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.75 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.87 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.46 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.55 (1H, s), 7.94 (1H, s), 8.33 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 8.76 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

製造例478-34-(4-胺基苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-羧酸二甲醯胺

藉由製造例10之方法，從7-甲氧基-4-(4-硝基苯氧基)喹啉-6-羧酸二甲醯胺(904 mg)，得到標題化合物(511 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.90 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.98

## 五、發明說明 ( 547 )

(3H, s), 6.43 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.75 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.95 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.45 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.57 (1H, d, J=5.6 Hz)。

實施例 479

N-[4-(6-(環丙胺基)羧基-7-甲氧基-4-喹啉基]氧苯基]-N'-(4-氟苯基)脲

將實施例 341 合成之 N-[4-(6-羧基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧苯基]-N'-(4-氟苯基)脲 (60 mg) 溶於二甲基甲醯胺 (1.5 ml) 後，加入 1-乙基-3-(3-二乙胺基丙基)-碳化二亞胺鹽酸鹽 (39 mg)，1-羥基-1H-苯并三唑單水合物 (31 mg)，三乙胺 (30  $\mu$ l) 及環丙胺 (0.05 ml)，並於室溫攪拌一夜。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，將有機層用水洗淨，以及用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒後，用乙酸乙酯析出結晶，濾取及減壓乾燥，得到為白色結晶之標題化合物 (29 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.45-0.59 (2H, m), 0.67-0.73 (2H, m), 2.82-2.89 (1H, m), 3.97 (3H, s), 6.45 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.08-7.23 (4H, m), 7.43-7.50 (3H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 8.32-8.35 (1H, m), 8.42 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.75 (1H, br s), 8.84 (1H, br s)。

實施例 480

N-[4-(6-胺甲基-7-甲氧基喹啉-4-基氧)-苯基]-N'-苯基脲三氟乙酸鹽

將實施例 37 合成之 N-[4-(6-氟基-7-甲氧基喹啉-4-基氧)苯基]-N'-苯基脲 (100 mg) 溶於乙醇 (5 ml) 與四氫呋喃 (5 ml)

## 五、發明說明 ( 548 )

之混合溶媒中，加入三氟乙酸 (0.5 ml) 及 50% 鈹 / 碳 (50 mg)，並於氫氣流下攪拌一夜。濾取鈹 / 碳後，濃縮濾液。將得到之殘餘物用四氫呋喃洗淨，得到標題化合物 (70 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.02 (3H, s), 4.24 (2H, s), 6.64 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.94-6.99 (1H, m), 7.21-7.31 (4H, m), 7.44-7.49 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.62-7.66 (2H, m), 8.25 (2H, br s), 8.48 (1H, s), 8.76 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.87 (1H, br s), 9.04 (1H, br s)。

實施例 481

N-[4-(6-乙醯胺甲基-7-甲氧基喹啉-4-基氧)苯基]-N'-苯基脲

將 N-[4-(6-胺甲基-7-甲氧基喹啉-4-基氧)苯基]-N'-苯基脲三氟乙酸鹽 (40 mg) 溶於吡啶 (1.0 ml) 及無水乙酸 (1.0 ml)，並於室溫攪拌一夜。將反應溶液減壓濃縮，將得到之粗生成物用乙酸乙酯結晶化，得到標題化合物 (13 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.90 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.37-4.40 (2H, m), 6.46 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.93-6.99 (1H, m), 7.18-7.30 (4H, m), 7.40 (1H, s), 7.45 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.06 (1H, s), 8.38-8.44 (1H, m), 8.59 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.70 (1H, s), 8.83 (1H, s)。

實施例 482

N-(2-氟-4-[(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基)-N'-環丙基脲

## 五、發明說明 ( 549 )

將環丙胺(0.10 ml)加至二甲基亞砜(0.8 ml)中，然後將[4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基喹啉-4-基氧)-2-氟苯基]胺基甲酸苯酯(80 mg)溶於其中並攪拌10分鐘。在該反應溶液中加入水及乙酸乙酯，然後濾取析出之結晶，得到標題化合物(33 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.38-0.41 (2H, m), 0.62-0.66 (2H, m), 2.51-2.59 (1H, m), 4.01 (3H, s), 6.52 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.78-6.81 (1H, m), 7.04-7.09 (1H, m), 7.28-7.34 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, br s), 7.84 (1H, br s), 8.16-8.23 (2H, m), 8.63-8.67 (2H, m)。

如下述合成起始物質。

製造例482-1

[4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基喹啉-4-基氧)-2-氟苯基]胺基甲酸苯酯

藉由製造例17記載之方法，從製造例152-5合成之6-胺甲醯基-4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-7-甲氧基喹啉得到標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.13 (3H, s), 5.90 (1H, br s), 6.53 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.99-7.06 (2H, m), 7.20-7.30 (4H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.80 (1H, br s), 8.24 (1H, br s), 8.68 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.27 (1H, s)。

實施例483

N-(2-氟-4-[(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基)-N'-(2-噻唑基)脲

## 五、發明說明 ( 550 )

藉由實施例224記載之方法，從實施例152-5合成之6-胺甲醯基-4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-7-甲氧喹啉(60 mg)及N-(2-噻唑基)胺基甲酸苯酯(60 mg)，得到為淡黃色結晶之標題化合物(24 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.02 (3H, s), 6.57 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.12-7.18 (2H, m), 7.37-7.45 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.73 (1H, br s), 7.85 (1H, br s), 8.18-8.26 (1H, m), 8.64-8.69 (2H, m)。

實施例484

N-{4-[6-(甲胺基)羰基-7-甲氧基-4-喹啉基]氧苯基}-N'-環丙基脲

藉由實施例11記載之方法，從N-[4-(7-甲氧基-6-甲胺甲醯基喹啉-4-基氧)苯基]胺基甲酸苯酯(80 mg)及環丙胺(20 mg)，得到為淡黃色結晶之標題化合物(33 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.39-0.43 (2H, m), 0.62-0.68 (2H, m), 2.50-2.58 (1H, m), 2.84 (3H, d,  $J=4.8$  Hz), 4.02 (3H, s), 6.43-6.46 (2H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.50 (1H, s), 7.53-7.57 (2H, m), 8.35-8.38 (1H, m), 8.47 (1H, br s), 8.61 (1H, s), 8.64 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

以下述方法合成起始物質。

製造例484-1

N-[4-(7-甲氧基-6-甲基胺甲醯基喹啉-4-基氧)苯基]胺基甲酸苯酯

藉由製造例17記載之方法，從4-(4-胺基苯氧基)-7-甲氧

## 五、發明說明 ( 551 )

基喹啉-6-羧酸甲醯胺(53 mg)，得到標題化合物(60 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.08 (3H, d,  $J=4.8$  Hz), 4.12 (3H, s), 6.48 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.14-7.29 (6H, m), 7.37-7.45 (2H, m), 7.55-7.63 (3H, m), 7.89 (1H, br s), 8.63 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 9.28 (1H, s)。

實施例 485

N-(2-氟-4-[(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基)-N'-環丁基脲

藉由實施例 11 記載之方法，從[4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基喹啉-4-基氧)-2-氟苯基]胺基甲酸苯酯(73 mg)及環丁胺(28 mg)，得到標題化合物(28 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.52-2.67 (2H, m), 2.72-2.87 (2H, m), 2.14-2.26 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.04-4.18 (1H, m), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.88 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.02-7.08 (1H, m), 7.27-7.34 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, br s), 7.84 (1H, br s), 8.15-8.26 (2H, m), 8.63-8.67 (2H, m)。

實施例 486

N-(2-氟-4-[(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基)-N'-環戊基脲

藉由實施例 11 記載之方法，從[4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基喹啉-4-基氧)-2-氟苯基]胺基甲酸苯酯(80 mg)及環戊胺(38 mg)，得到標題化合物(68 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.30-1.40 (2H, m), 1.49-1.59 (4H, m), 1.78-1.88 (2H, m), 3.88-3.98 (1H, m), 4.01 (3H, s),



## 五、發明說明 ( 552 )

6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.67 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.02-7.07 (1H, m), 7.27-7.33 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, br s), 7.84 (1H, br s), 8.20-8.28 (2H, m), 8.63-8.67 (2H, m)。

實施例 487

N-(2-氟-4-[(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基)-N'-(2-丙基)脲

藉由實施例 11 記載之方法，從 [4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基喹啉-4-基氧)-2-氟苯基]胺甲酸苯酯 (60 mg) 及異丙胺 (25 mg)，得到標題化合物 (39 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.09 (6H, d, J=6.4 Hz), 3.70-3.80 (1H, m), 4.01 (3H, s), 6.50-6.55 (2H, m), 7.03-7.07 (1H, m), 7.27-7.34 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, br s), 7.84 (1H, br s), 8.20-8.27 (2H, m), 8.63-8.66 (2H, m)。

實施例 488

N-[4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉)氧]-2-甲基-苯基]-N'-環丙基脲

將環丙胺 (0.10 ml) 加至二甲基亞砷 (0.8 ml) 中，然後將 [4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧]-2-甲基苯基]胺基甲酸苯酯 (136 mg) 溶於其中並攪拌 10 分鐘。在該反應溶液中加入水及乙酸乙酯，然後濾取析出之結晶，得到標題化合物 (90 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.38-0.44 (2H, m), 0.62-0.69 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.53-2.60 (1H, m), 4.03 (3H, s), 6.46 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.75-6.79 (1H, m), 7.01-7.12 (2H, m),

## 五、發明說明 ( 553)

7.50 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.73 (1H, br s), 7.85 (1H, br s), 7.90-7.96 (1H, m), 8.62-8.69 (2H, m)。

以下述3步驟合成起始物質。

製造例488-16-胺甲醯基-4-(3-甲基-4-硝基苯氧基)-7-甲氧基喹啉

藉由與製造例7同樣之方法，從7-甲氧基-4-氯喹啉-6-羧醯胺(1.0 g)及4-硝基-3-甲基酚(810 mg)，得到標題化合物(1.2 g)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.54 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.80 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.28-7.32 (1H, m), 7.41-7.43 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.72 (1H, br s), 7.83 (1H, br s), 8.13-8.16 (1H, m), 8.55 (1H, s), 8.72-8.76 (1H, m)。

製造例488-24-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-甲基-苯胺

藉由與製造例8同樣之方法，從6-胺甲醯基-4-(3-甲基-4-硝基苯氧基)-7-甲氧基喹啉(1.2 g)，得到標題化合物(0.22 g)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.07 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.88-4.94 (2H, m), 6.39 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.70-6.71 (1H, m), 6.77-6.88 (2H, m), 7.46 (1H, s), 7.70 (1H, br s), 7.83 (1H, br s), 8.59 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.66 (1H, s)。

製造例488-3[4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-甲基苯基]胺基甲酸苯酯

## 五、發明說明 ( 554 )

藉由與製造例 141-1 記載之方法，從 4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉)氧-2-甲基苯基胺，得到標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.38 (3H, s), 4.12 (3H, s), 5.88 (1H, br s), 6.49 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.76 (1H, br s), 7.04-7.09 (2H, m), 7.20-7.29 (3H, m), 7.38-7.45 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.80 (1H, br s), 7.94 (1H, br s), 8.64 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.29 (1H, s)。

實施例 489

N-[4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-三氟甲基-苯基]-N'-環丙基脲

將環丙胺 (0.10 ml) 加至二甲基亞砷 (0.8 ml) 中，然後將 [4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-三氟甲基苯基] 胺基甲酸苯酯 (140 mg) 溶於其中並攪拌 10 分鐘。在該反應溶液中加入水及乙酸乙酯，然後濾取析出之結晶，得到標題化合物 (103 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.38-0.44 (2H, m), 0.62-0.68 (2H, m), 2.51-2.59 (1H, m), 4.02 (3H, s), 6.52 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.18-7.24 (1H, m), 7.50-7.62 (3H, m), 7.70-7.77 (2H, m), 7.84 (1H, br s), 8.07-8.14 (1H, m), 8.64-8.69 (2H, m)

用下述 3 步驟合成起始物質。

製造例 489-1

6-胺甲醯基-4-(3-三氟甲基-4-硝基苯氧基)-7-甲氧基喹啉

藉由與製造例 7 同樣之方法，從 7-甲氧基-4-氯喹啉-6-羧酸 (900 mg) 及 4-硝基-3-(三氟甲基)酚，得到標題化合物

## 五、發明說明 ( 555 )

(1.2 g)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.03 (3H, s), 6.91 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.57 (1H, s), 7.72-7.87 (3H, m), 8.01-8.05 (1H, m), 8.27-8.32 (1H, m), 8.58 (1H, s), 8.75-8.79 (1H, m)

製造例 489-2

4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-三氟甲基苯胺

將 6-胺甲醯基-4-(3-三氟甲基-4-硝基苯氧基)-7-甲氧基喹啉 (0.60 g) 溶於四氫呋喃 (10 ml) 及甲醇 (10 ml)，用鈀/碳 (600 mg) 在氫氣蒙氣下，進行接觸還原 10 小時。得到標題化合物 (0.60 g)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.00 (3H, s), 5.71 (2H, br s), 6.42 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.93-6.98 (1H, m), 7.23-7.30 (2H, m), 7.46-7.52 (1H, m), 7.71 (1H, br s), 7.83 (1H, br s), 8.60-8.69 (2H, m)。

製造例 489-3

[4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-三氟甲基苯基]胺基甲酸苯酯

藉由製造例 141-1 記載之方法，從 4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-三氟甲基苯胺得到標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.12 (3H, s), 5.90 (1H, br s), 6.48 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.20-7.30 (4H, m), 7.38-7.51 (3H, m), 7.56 (1H, s), 7.80 (1H, br s), 8.27-8.31 (1H, m), 8.70 (1H, d,  $J=5.2$  Hz); 9.26 (1H, s)。

實施例 490

## 五、發明說明 ( 556 )

N-[4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧]-2,3-二甲苯基]-N'-環丙基脲

將環丙胺(0.10 ml)加至二甲基亞砷(3.0 ml)中，然後將[4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧]-2,3-二甲苯基]胺基甲酸苯酯(120 mg)溶於其中並攪拌10分鐘。在該反應溶液中加入水及乙酸乙酯，然後濾取析出之結晶，得到標題化合物(60 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.37-0.44 (2H, m), 0.60-0.65 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.14 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.23 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.64-6.69 (1H, m), 6.98 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.50 (1H, s), 7.60-7.69 (2H, m), 7.73 (1H, br s), 7.85 (1H, br s), 8.60 (1H, d, 5.2 Hz), 8.71 (1H, s)。

用下述2步驟合成起始物質。

製造例490-14-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2,3-二甲苯胺基

藉由與製造例7同樣之方法，從7-甲氧基-4-氯喹啉-6-羧酸(890 mg)及4-硝基-2,3-二甲基酚(940 mg)得到標題化合物(840 mg)。繼而將6-胺甲醯基-4-(2,3-二甲基-4-硝基苯氧基)-7-甲氧喹啉(840 mg)溶於四氫呋喃(25 ml)及甲醇(25 ml)，用鈀/碳(840 mg)在氫氣蒙氣下進行接觸還原10小時。得到標題化合物(639 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.92 (3H, s), 2.02 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.82-4.88 (2H, m), 6.22 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.60 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.75 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.47 (1H, s), 7.71 (1H,

## 五、發明說明 ( 557 )

br s), 7.84 (1H, br s), 8.57 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.70 (1H, s)。

製造例 490-2

[4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2,3-二甲基苯基]  
胺基甲酸苯酯

藉由製造例 141-1 記載之方法，從 4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2,3-二甲苯胺得到標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.13 (3H, s), 2.33 (3H, s), 4.13 (3H, s), 5.88 (1H, br s), 6.29 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.98-7.01 (1H, m), 7.20-7.25 (4H, m), 7.38-7.42 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.70 (1H, br s), 7.80 (1H, br s), 8.60 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.36 (1H, s)

實施例 491

N-[4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2,5-二甲苯基]-  
N'-環丙基脲

將環丙胺 (0.06 ml) 加至二甲基亞砷 (2.0 ml) 中，然後將 [4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2,5-二甲苯基]胺基甲酸苯酯 (100 mg) 溶於其中並攪拌 10 分鐘。在該反應溶液中加入水及乙酸乙酯，然後濾取析出之結晶，得到標題化合物 (60 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.40-0.44 (2H, m), 0.63-0.67 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.53-2.60 (1H, m), 4.03 (3H, s), 6.29 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.75-6.78 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.74 (1H, br s), 7.83-7.88 (2H, m), 8.62 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.72 (1H, s)。

## 五、發明說明 ( 558 )

用下述2步驟合成起始物質。

製造例 491-14-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2,5-二甲苯胺

將 4-胺基-2,5-二甲基酚 (1.0 g) 溶於二甲基甲醯胺 (5 ml)，加入 60% 氫化鈉 (1.0 g) 並攪拌一會。在其中加入 7-甲氧基-4-氯喹啉-6-羧醯胺 (900 mg) 並於 100°C 加熱 6 小時。在該反應溶液中加入水，用乙酸乙酯萃取，將有機層用水及飽和食鹽水依次洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥及減壓餾去溶媒。將得到之粗生成物用乙酸乙酯洗淨，得到標題化合物 (135 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.91 (3H, s), 2.03 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.26 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.57 (1H, s), 6.77 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.70 (1H, br s), 7.83 (1H, br s), 8.57 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.69 (1H, s)。

製造例 491-2[4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2,5-二甲基苯基]胺基甲酸苯酯

藉由製造例 141-1 記載之方法，從 4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2,5-二甲苯胺得到標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.13 (3H, s), 2.33 (3H, s), 4.13 (3H, s), 5.88 (1H, br s), 6.30 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.75 (1H, br s), 6.94 (1H, s), 7.18-7.32 (3H, m), 7.38-7.45 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.82 (2H, br s), 8.62 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.32 (1H, s)。

## 五、發明說明 ( 559 )

實施例 492

N-[4-(6-氟基-7-(2-羥基-3-(吡咯啉-1-基)丙氧基)喹啉-4-基氧)-2-氟苯基]-N'-(4-氟苯基)脲

在 N-[4-(6-氟基-7-環氧乙烷甲氧基喹啉-4-基氧)-2-氟苯基]-N'-(4-氟苯基)脲 (100 mg) 中，加入四氫呋喃 1 ml 及吡咯啉 0.1 ml，並於 50°C 加熱 30 分鐘。將該反應溶液用 NH 矽凝膠管柱層析 (乙酸乙酯-甲醇系) 精製，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (45 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.60-1.70 (4H, m), 2.40-2.75 (6H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.20 (1H, dd,  $J=10, 6.0$  Hz), 4.30 (1H, dd,  $J=10, 4$  Hz), 5.02 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 6.61 (1H, d,  $J=5.2$ ), 7.10-7.17 (3H, m), 7.35-7.50 (3H, m), 7.62 (1H, s), 8.21-8.27 (1H, m), 8.62-8.64 (1H, m), 8.72-8.75 (2H, m), 9.09 (1H, br s)。

用下述 2 步驟合成起始物質。

製造例 492-1

4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-7-環氧乙烷甲氧基喹啉-6-甲腈

在 4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-6-氟基-7-羥基喹啉 (400 mg) 中，加入二甲基甲醯胺 6 ml，表溴醇 1.3 ml 及碳酸鉀 380 mg，並於室溫攪拌一夜。在該反應溶液中加入水及用乙酸乙酯萃取，將有機層用水及飽和食鹽水依次洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥及減壓餾去溶媒，得到標題化合物 (400 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.79-2.93 (2H, m), 3.42-3.49



## 五、發明說明 ( 560 )

(1H, m), 4.15 (1H, dd, J=12, 7.2 Hz), 4.69 (1H, dd, J=12, 2.4 Hz), 5.25 (2H, br s), 6.53 (1H, d, J=5.2), 6.83-6.89 (2H, m), 7.07-7.15 (1H, m), 7.61 (1H, s), 8.69-8.74 (2H, m)。

製造例 492-2

N-[4-(6-氟基-7-環氧乙烷基甲氧基喹啉-4-基氧)-2-氟苯基]-N'-(4-氟苯基)脲

在 4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-7-環氧乙烷甲氧基喹啉-6-甲腈 (400 mg) 中，加入二甲基甲醯胺 (2 ml) 及異氰酸 4-氟苯酯 (0.15 ml)，並於室溫攪拌一夜。在該反應溶液中加入水及濾取析出之結晶，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (480 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.79-2.95 (2H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.10-4.20 (1H, m), 4.65-4.76 (1H, m), 6.62 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.05-7.18 (3H, m), 7.36-7.50 (3H, m), 7.62 (1H, s), 8.20-8.28 (1H, m), 8.60-8.68 (1H, m), 8.73-8.80 (2H, m), 9.10 (1H, br s)。

實施例 493

N-{4-[6-氟基-7-(3-二乙胺基-2-羥基丙氧基)喹啉-4-基氧]-2-氟苯基}-N'-(4-氟苯基)脲

在 N-[4-(6-氟基-7-環氧乙烷甲氧基喹啉-4-基氧)-2-氟苯基]-N'-(4-氟苯基)脲 (100 mg) 中，加入四氫呋喃 1 ml 及二乙胺 (0.1 ml)，並於 50°C 加熱 30 分鐘。將該反應溶液用 NH 矽凝膠管柱層析 (乙酸乙酯-甲醇系) 精製，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (32 mg)。

## 五、發明說明 ( 561 )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.958 (6H, t,  $J=7$  Hz), 2.40-2.68 (6H, m), 3.91-3.99 (1H, m), 4.20 (1H, dd,  $J=10, 5.2$  Hz), 4.31 (1H, dd,  $J=10, 3.6$  Hz), 4.91 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 6.61 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.10-7.17 (3H, m), 7.37-7.49 (3H, m), 7.62 (1H, s), 8.21-8.27 (1H, m), 8.63 (1H, br s), 8.72-8.75 (2H, m), 9.10 (1H, br s)。

實施例 494

N-{4-[6-氟基-7-(2-羥基-(3-嗎福啉-4-基)丙氧基)喹啉-4-基氧]-2-氟苯基}-N'-(4-氟苯基)脲

在 N-[4-(6-氟基-7-環氧乙烷甲氧基喹啉-4-基氧)-2-氟苯基]-N'-(4-氟苯基)脲 (100 mg) 中，加入四氫呋喃 1 ml 及嗎福啉 0.1 ml，並於 50°C 加熱 30 分鐘。將該反應溶液用 NH 矽凝膠管柱層析 (乙酸乙酯-甲醇系) 精製，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (32 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.38-2.58 (6H, m), 3.53-3.59 (4H, m), 4.03-4.09 (1H, m), 4.22 (1H, dd,  $J=10, 6.0$  Hz), 4.31 (1H, dd,  $J=10, 4.0$  Hz), 5.03 (1H, d,  $J=4.8$ ), 6.61 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.10-7.17 (3H, m), 7.36-7.49 (3H, m), 7.64 (1H, s), 8.20-8.27 (1H, m), 8.60-8.64 (1H, m), 8.73-8.75 (2H, m), 9.10 (1H, br s)。

實施例 495

N-{4-[6-氟基-7-(2-羥基-3-(吡咯啉-1-基)丙氧基)喹啉-4-基氧]-2-氟苯基}-N'-(噻唑-2-基)脲

在 N-[4-(6-氟基-7-環氧乙烷甲氧基喹啉-4-基氧)-2-氟苯

## 五、發明說明 ( 562 )

基]-N'-(噻唑-2-基)脲(120 mg)中，加入四氫呋喃1 ml及吡咯啉0.1 ml，並於50°C加熱40分鐘。將該反應溶液用NH<sub>4</sub>矽凝膠管柱層析(乙酸乙酯-甲醇系)精製，得到為淡黃色結晶之標題化合物(70 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.60-1.70 (4H, m), 2.40-2.75 (6H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J=10, 6.0 Hz), 4.31 (1H, dd, J=10, 4 Hz), 5.02 (1H, br s), 6.62 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.85 (1H, s), 7.10-7.20 (2H, m), 7.37-7.47 (2H, m), 7.62 (1H, s), 8.20-8.26 (1H, m), 8.71-8.76 (2H, m), 9.05 (1H, br s)。

以下述方法合成起始物質。

製造例495-1

N-[4-(6-氟基-7-環氧乙烷甲氧基喹啉-4-基氧)-2-氟苯基]-N'-(噻唑-2-基)脲

在4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-7-環氧乙烷甲氧基喹啉-6-甲腈(100 mg)中，加入二甲基亞砷1 ml及N-(2-噻唑基)胺基甲酸苯酯(94 mg)，然後於80°C加熱90分鐘。在其中加入水及濾取析出之結晶，得到為淡黃色結晶之標題化合物(16 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.78-2.94 (2H, m), 3.41-3.49 (1H, m), 4.17 (1H, dd, J=12, 6.4 Hz), 4.71 (1H, dd, J=12, 2.0), 6.64 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.08-7.20 (3H, m), 7.36-7.48 (2H, m), 7.65 (1H, s), 8.20-8.27 (1H, m), 8.73-8.79 (2H, m), 9.07 (1H, br s)。

## 五、發明說明 ( 563 )

實施例 496

N-{4-[6-氟基-7-(2-羥基-3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基)喹啉-4-基氧]-2-氟苯基}-N'-(4-氟苯基)脲

在 N-[4-(6-氟基-7-環氧乙烷甲氧基喹啉-4-基氧)-2-氟苯基]-N'-(4-氟苯基)脲 (78 mg) 中，加入四氫呋喃 1.5 ml 及六氫吡啶 (0.08 ml)，並於 50°C 加熱 30 分鐘。將該反應溶液用 NH 矽凝膠管柱層析 (乙酸乙酯-甲醇系) 精製，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (32 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.30-1.55 (6H, m), 2.35-2.55 (6H, m), 4.00-4.08 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J=10, 6.0 Hz), 4.30 (1H, dd, J=10, 4.0 Hz), 4.94 (1H, d, J=4.8 Hz), 6.61 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.10-7.17 (3H, m), 7.36-7.50 (3H, m), 7.63 (1H, m), 8.20-8.23 (1H, m), 8.62-8.64 (1H, m), 8.72-8.75 (2H, m), 9.10 (1H, m)。

實施例 497

N-(4-{6-氟基-7-[(2R)-2-羥基-(3-六氫吡啶-1-基)丙氧基]喹啉-4-基氧}-2-氟苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

藉由實施例 496 之方法，從 N-(4-{6-氟基-7-[(2R)-環氧乙烷-2-基]甲氧基喹啉-4-基氧}-2-氟苯基)-N'-(4-氟苯基)脲 (345 mg)，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (115 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.30-1.55 (6H, m), 2.35-2.55 (6H, m), 4.00-4.08 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J=10, 6.0 Hz), 4.30 (1H, dd, J=10, 4.0 Hz), 4.94 (1H, d, J=4.8 Hz), 6.61 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.10-7.17

## 五、發明說明 ( 564 )

(3H, m), 7.36-7.50 (3H, m), 7.63 (1H, m), 8.20-8.23 (1H, m), 8.62-8.64 (1H, m), 8.72-8.75 (2H, m), 9.10 (1H, m)。

藉下述2步驟合成起始物質。

製造例 497-1

4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-7-[(2R)-環氧乙烷-2-基]甲氧喹啉-6-甲腈

在4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-6-氟基-7-羥基喹啉(1000 mg)中，加入二甲基甲醯胺8 ml，對甲苯磺酸(2R)-縮水甘油酯(1000 mg)及碳酸鉀(940 mg)，並於50°C加熱4小時。在該反應溶液中加入水及用乙酸乙酯萃取，將有機層用水及飽和食鹽水依次洗淨後用無水硫酸鈉乾燥及減壓餾去溶媒。將得到之粗生成物用矽凝膠管柱層析(乙酸乙酯)精製，得到為淡黃色結晶之標題化合物(659 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.79-2.93 (2H, m), 3.42-3.49 (1H, m), 4.15 (1H, dd,  $J=12$ , 7.2 Hz), 4.69 (1H, dd,  $J=12$ , 2.4 Hz), 5.25 (2H, br s), 6.53 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.83-6.89 (2H, m), 7.07-7.15 (1H, m), 7.61 (1H, s), 8.69-8.74 (2H, m)。

製造例 497-2

N-(4-{6-氟基-7-[(2R)-環氧乙烷-2-基]甲氧基喹啉-4-基氧}-2-氟苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

依照製造例 492-1 記載之方法，從4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-7-[(2R)-環氧乙烷-2-基]甲氧喹啉-6-甲腈(150 mg)得到標題化合物(200 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.79-2.95 (2H, m), 3.40-3.50

## 五、發明說明 ( 565 )

(1H, m), 4.10-4.20 (1H, m), 4.65-4.76 (1H, m), 6.62 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.05-7.18 (3H, m), 7.36-7.50 (3H, m), 7.62 (1H, s), 8.20-8.28 (1H, m), 8.60-8.68 (1H, m), 8.73-8.80 (2H, m), 9.10 (1H, br s)。

實施例 498

N-(4-{6-氟基-7-[3-二乙胺基-(2R)-2-羥基丙氧基]-喹啉-4-基氧}-2-氟苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

藉由實施例 493 之方法，從 N-(4-{6-氟基-7-[(2R)-環氧乙烷-2-基]甲氧基喹啉-4-基氧}-2-氟苯基)-N'-(4-氟苯基)脲 (200 mg)，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (120 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.96 (6H, t, J=7 Hz), 2.40-2.68 (6H, m), 3.91-3.99 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J=10, 5.2 Hz), 4.31 (1H, dd, J=10, 3.6 Hz), 4.91 (1H, d, J=4.4 Hz), 6.61 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.10-7.17 (3H, m), 7.37-7.49 (3H, m), 7.62 (1H, s), 8.21-8.27 (1H, m), 8.63 (1H, br s), 8.72-8.75 (2H, m), 9.10 (1H, br s)。

實施例 499

N-(4-{6-氟基-7-[3-二甲胺基-(2R)-2-羥基-丙氧基]-喹啉-4-基氧}-2-氟苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

在 N-(4-{6-氟基-7-[(2R)-環氧乙烷-2-基]甲氧基喹啉-4-基氧}-2-氟苯基)-N'-(4-氟苯基)脲 (40 mg) 中，加入四氫呋喃 0.5 ml 及二甲胺 2N 四氫呋喃溶液 (Aldrich 公司製) 0.2 ml，並於室溫攪拌一夜。將該反應溶液用 NH 矽凝膠管柱層析 (乙酸乙酯-甲醇系) 精製，得到為淡黃色結晶之標題化合

## 五、發明說明 ( 566 )

物 (45 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.20 (6H, m), 2.30-2.58 (2H, m), 3.95-4.95 (1H, m), 4.19 (1H, dd,  $J=10$ , 5.6 Hz), 4.29 (1H, dd,  $J=10$ , 4.0 Hz), 4.99 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 6.61 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.10-7.17 (3H, m), 7.37-7.50 (3H, m), 7.62 (1H, s), 8.20-8.30 (1H, m), 8.64 (1H, br s), 8.70-8.76 (2H, m), 9.11 (1H, br s)。

實施例 500

N-(4-{6-氟基-7-[3-二乙胺基-(2R)-2-羥基-丙氧基]-喹啉-4-基氧}-2-氟苯基)-N'-(噻唑-2-基)脲

在 N-(4-{6-氟基-7-[(2R)-環氧乙烷-2-基]甲氧基喹啉-4-基氧}-2-氟苯基)-N'-(噻唑-2-基)脲 (200 mg) 中，加入四氫呋喃 4 ml 及二乙胺 0.2 ml，並於 50°C 加熱 2 小時。將該反應溶液用 NH 矽凝膠管柱層析 (乙酸乙酯-甲醇系) 精製，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (60 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.96 (6H, t,  $J=7.0$  Hz), 2.40-2.70 (6H, m), 3.90-3.98 (1H, m), 4.21 (1H, dd,  $J=10$ , 5.2 Hz), 4.31 (1H, dd,  $J=10$ , 3.2 Hz), 4.90-4.95 (1H, m), 6.62 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.11-7.20 (2H, m), 7.36-7.47 (2H, m), 7.62 (1H, s), 8.20-8.27 (1H, m), 8.72-8.76 (2H, m)。

如下述合成起始物質。

製造例 500-1

N-(4-{6-氟基-7-[(2R)-環氧乙烷-2-基]甲氧基喹啉-4-基氧}-2-氟苯基)-N'-(噻唑-2-基)脲

## 五、發明說明 ( 567 )

藉由實施例495記載之方法，從4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-7-[(2R)-環氧乙烷-2-基]甲氧喹啉-6-甲腈(300 mg)得到為淡黃色結晶之標題化合物(370 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.78-2.94 (2H, m), 3.41-3.49 (1H, s), 4.17 (1H, d,  $J=12$ , 6.4 Hz), 4.71 (1H, dd,  $J=12$ , 2.0 Hz), 6.64 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.08-7.20 (2H, m), 7.36-7.48 (2H, m), 7.65 (1H, s), 8.20-8.27 (1H, m), 8.73-8.79 (2H, m), 9.07 (1H, br s)。

實施例501

N-(2-氟-4-{[6-氟基-7-(4-六氫吡啶甲氧基)-4-喹啉基]氧}苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

將4-(6-氟基-4-{3-氟-4-[3-(4-氟苯基)脲基]苯氧基}喹啉-7-基氧甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(395 mg)溶於三氟乙酸(2 ml)，並於室溫攪拌10分鐘。在其中加入20 ml水及用碳酸氫鈉中和，濾取析出之結晶，得到標題化合物(260 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.15-1.30 (2H, m), 1.69-1.76 (2H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.44-2.70 (2H, m), 2.90-2.99 (2H, m), 4.09-4.25 (3H, m), 6.61 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.05-7.14 (3H, m), 7.34-7.40 (1H, m), 7.48-7.55 (2H, m), 7.59 (1H, s), 8.10-8.17 (1H, m), 8.70-8.76 (2H, m)。

用下述2步驟合成起始物質。

製造例501-1

4-[4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-6-氟基喹啉-7-基氧甲基]-六氫



## 五、發明說明 ( 568 )

吡啶-1-羧酸第三丁酯

在4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-6-氟基-7-羥基喹啉(500 mg)中，加入二甲基甲醯胺4 ml，4-(溴甲基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯(708 mg)及碳酸鉀(467 mg)，並於50℃加熱4小時。在該反應溶液中加入水及用乙酸乙酯萃取，將有機層用水及飽和食鹽水依次洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥及減壓餾去溶媒。將得到之粗生成物用矽凝膠管柱層析(正己烷：乙酸乙酯)精製，得到標題化合物(398 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.16-1.31 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.72-1.82 (2H, m), 2.00-2.08 (1H, m), 2.65-2.83 (2H, m), 3.93-4.03 (2H, m), 4.11-4.18 (2H, m), 5.20-5.26 (2H, m), 6.50 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.82-6.85 (2H, m), 7.02-7.10 (1H, m), 7.56 (1H, s), 8.65-8.72 (2H, m)。

製造例501-24-(6-氟基-4-{3-氟-4-[3-(4-氟苯基)脲基]苯氧基}喹啉-7-基氧甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

以與實施例492同樣之方法，從4-[4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-6-氟基喹啉-7-基氧甲基]六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(619 mg)及異氰酸4-氟苯酯(0.22 ml)，得到為淡黃色結晶之標題化合物(500 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.20-1.35 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.73-1.85 (2H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.63-2.86 (2H, m), 3.92-4.06 (2H, m), 4.13-4.20 (2H, m), 6.61 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.10-7.16 (3H, m), 7.36-7.50 (3H, m), 7.60 (1H, s), 8.20-

## 五、發明說明 ( 569 )

8.28 (1H, m), 8.68-8.76 (2H, m), 9.27 (1H, br s)。

實施例 502

N-{4-[6-氟基-7-(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基喹啉-4-基氧]-2-氟苯基}-N'-(4-氟苯基)脲

將 N-(2-氟-4-{[6-氟基-7-(4-六氫吡啶基甲氧基)-4-喹啉基]氧}苯基)-N'-(4-氟苯基)脲 (180 mg) 溶於四氫呋喃 (10 ml)-甲醇 (10 ml) 後，於室溫加入 37% 甲醛水溶液 (0.5 ml)，乙酸 (0.04 ml) 及 氰基硼氫化鈉 (43 mg)，並攪拌 1 小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液中，將有機層用飽和食鹽水洗淨，以及用無水硫酸鈉乾燥。藉由餾去溶媒，懸浮於乙酸乙酯中，將其用己烷稀釋，濾取結晶及通風乾燥，得到為白色結晶之標題化合物 (130 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.13-1.47 (2H, m), 1.73-1.92 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.77-2.85 (2H, m), 4.13-4.16 (2H, m), 6.61 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.10-7.16 (3H, m), 7.36-7.49 (3H, m), 7.59 (1H, s), 8.20-8.26 (1H, m), 8.62-8.68 (1H, m), 8.72-8.76 (2H, m), 9.08-9.15 (1H, m)。

實施例 503

N-{4-[6-氟基-7-(六氫吡啶-4-基甲氧基)喹啉-4-基氧]-2-氟苯基}-N'-(2-噻唑基)脲

藉由實施例 501 之方法，從 4-{6-氟基-4-[3-氟-4-(3-(噻唑-2-基)脲)苯氧基]喹啉-7-基氧甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯 (370 mg)，得到標題化合物 (240 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.45-1.56 (2H, m), 1.92-2.00

## 五、發明說明 ( 570 )

(2H, m), 2.13-2.23 (1H, m), 2.45-2.50 (2H, m), 2.85-2.98 (2H, m), 4.18-4.23 (2H, m), 6.64 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.14-7.19 (2H, m), 7.37-7.47 (2H, m), 7.65 (1H, s), 8.21-8.28 (1H, m), 8.74-8.79 (2H, m), 9.06 (1H, br s)。

藉由下述方法合成起始物質。

製造例 503-1

4-{6-氟基-4-[3-氟-4-(3-(噻唑-2-基)脲)苯氧基]喹啉-7-基氧甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

藉由實施例 495 記載之中間體合成方法，從 4-[4-(4-氨基-3-氟苯氧基)-6-氟基喹啉-7-基氧甲基]六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯合成。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.18-1.32 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.73-1.83 (2H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.63-2.86 (2H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 4.13-4.20 (2H, m), 6.62 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.10-7.20 (2H, m), 7.36-7.47 (2H, m), 7.61 (1H, s), 8.20-8.27 (1H, m), 8.72-8.77 (2H, m)。

實施例 504

N-{4-[6-氟基-7-(1-甲基六氫吡啶-4-基甲氧基)喹啉-4-基氧]-2-氟苯基}-N'-(2-噻唑基)脲

藉由實施例 502 記載之方法，從 N-{4-[6-氟基-7-(六氫吡啶-4-基甲氧基)喹啉-4-基氧]-2-氟苯基}-N'-(2-噻唑基)脲，得到標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.30-1.46 (2H, m), 1.70-1.93 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.77-2.85 (2H, m), 4.13-4.17 (2H, m),

## 五、發明說明 ( 571 )

6.62 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.12-7.19 (2H, m), 7.37-7.47 (2H, m), 7.60 (1H, s), 8.20-8.30 (1H, m), 8.73-8.76 (2H, m)。

實施例 505

N-{4-[6-氟基-7-(1-甲基六氫吡啶-3-基甲氧基)喹啉-4-基氧]-2-氟苯基}-N'-(2-噻唑基)脲

用實施例 495 記載之中間體合成方法，從 4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-7-(1-甲基六氫吡啶-3-基甲氧基)喹啉-6-甲腈，得到標題化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.10-1.20 (1H, m), 1.43-1.95 (5H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.16 (3H, s), 2.61-2.67 (1H, m), 2.80-2.87 (1H, m), 4.15-4.19 (2H, m), 6.62 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.12-7.20 (2H, m), 7.37-7.47 (2H, m), 7.60 (1H, s), 8.20-8.26 (1H, m), 8.72-8.77 (2H, m)。

用下述方法合成起始物質。

製造例 505-1

4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-7-(1-甲基六氫吡啶-3-基甲氧基)喹啉-6-甲腈

在 4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-6-氟基-7-羥基喹啉 (400 mg) 中，加入二甲基甲醯胺 4 ml，3-氟甲基-1-甲基六氫吡啶鹽酸鹽 621 mg 及碳酸鉀 840 mg，並於 120°C 攪拌 3 小時。在該反應溶液中加入水及用乙酸乙酯萃取，將有機層用水及飽和食鹽水依次洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥及減壓餾去溶媒。將得到之粗生成物用 NH 矽凝膠管柱層析 (乙酸乙酯) 精製，得到標題化合物 (60 mg)。

## 五、發明說明 ( 572 )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 1.10-1.20 (1H, m), 1.45-1.95 (5H, m), 2.03-2.14 (1H, m), 2.14 (3H, s), 2.56-2.68 (1H, m), 2.78-2.88 (1H, m), 4.12-4.18 (2H, m), 5.23-5.28 (2H, m), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.83-6.89 (2H, m), 7.03-7.10 (1H, m), 7.56 (1H, s), 8.65-8.72 (2H, m)。

實施例 506N-(4-[(7-氟基-6-甲氧基-4-喹啉)氧]苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

在 4-(4-胺基苯氧基)-6-甲氧喹啉-7-甲腈 (180 mg) 中加入甲苯 (5 ml), 乙腈 (1.5 ml) 及異氰酸 4-氟苯酯 (0.105 ml), 並加熱回流 30 分鐘。放冷後濾取析出之結晶, 用甲苯洗淨, 得到為淡黃色結晶之標題化合物 (230 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.05 (3H, m), 6.66 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.08-7.14 (2H, m), 7.24 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.43-7.48 (2H, m), 7.59 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.76 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.64 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.74 (1H, br s), 8.84 (1H, br s)。

用下述 4 步驟合成起始物質。

製造例 506-16-甲氧基-4-(4-硝基苯氧基)喹啉-7-醇

在 7-苄氧基-6-甲氧基-4-(4-硝基苯氧基)喹啉 (4.0 g) 中, 加入三氟乙酸 (30 ml) 及硫代苯甲醚 (3 ml), 然後於  $70^\circ\text{C}$  加熱攪拌 2 小時。冷卻後, 將反應溶液減壓濃縮, 在其中加入重碳酸氫鈉水溶液及甲醇, 以及過濾析出之結晶。將其用乙醚洗淨, 得到標題化合物 4.0 g。

## 五、發明說明 ( 573 )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.94 (3H, s), 6.93 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.42 (1H, s), 7.55-7.60 (3H, m), 8.40 (2H, d,  $J=10$  Hz), 8.71 (1H, d,  $J=6$  Hz)。

製造例 506-2三氟甲磺酸[6-甲氧基-4-(4-硝基苯氧基)喹啉-7-基]酯

將6-甲氧基-4-(4-硝基苯氧基)喹啉-7-醇(1.0 g)溶於二甲基甲醯胺(10 ml)，加入三氟甲磺酸4-硝基苯酯(640 mg)及碳酸鉀(1.3 g)並於室溫攪拌5小時。加入水及用乙酸乙酯萃取，將有機層用水及飽和食鹽水依次洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥及減壓餾去溶媒。將其用乙酸乙酯再結晶，得到標題化合物(1.0 g)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.04 (3H, s), 7.01 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 7.52-7.57 (2H, m), 7.80 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.34-8.39 (2H, m), 8.72-8.76 (1H, m)。

製造例 506-36-甲氧基-4-(4-硝基苯氧基)喹啉-7-甲腈

將三氟甲磺酸[6-甲氧基-4-(4-硝基苯氧基)喹啉-7-基]酯(500 mg)溶於二甲基甲醯胺(5 ml)，加入氰化鋅(260 mg)及肆(三苯膦)鈀(0價)(130 mg)，然後於氮蒙氣及 $110^\circ\text{C}$ 下加熱攪拌2小時。加入水及用乙酸乙酯萃取，將有機層用水及飽和食鹽水依次洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥及減壓餾去溶媒。將其用乙酸乙酯再結晶，得到標題化合物(300 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.03 (3H, s), 7.05 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.51-7.56 (2H, m), 7.68 (1H, s), 8.34-8.39 (2H,

## 五、發明說明 ( 574 )

m), 8.62 (1H, s), 8.76 (1H, d, J=5.2 Hz)。

製造例 506-44-(4-胺基苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-甲腈

用製造例 10 之方法，將 6-甲氧基-4-(4-硝基苯氧基)喹啉-7-甲腈 (290 mg) 進行鐵還原，得到標題化合物 (180 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.05 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.59 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.66 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.94 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.73 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 507N-(4-[(7-胺甲醯基-6-甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

將 N-(4-[(7-氟基-6-甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基)-N'-(4-氟苯基)脲 (43 mg) 於 80°C 溶於二甲基亞碲 1.5 ml 中，在其中加入 5N NaOH 水溶液及加熱攪拌 2 小時。將反應液用 1N HCl 中和後，濾取析出之結晶，然後用乙醇洗淨，得到標題化合物 17 mg。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.00 (3H, s), 6.58 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.06-7.14 (2H, m), 7.17-7.24 (2H, m), 7.45-7.53 (2H, m), 7.55-7.67 (3H, m), 7.70 (1H, br s), 7.86 (1H, br s), 8.22 (1H, s), 8.56 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 508N-(4-[(7-胺甲基-6-甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基)-N'-(4-氟苯基)脲三氟乙酸鹽

藉由實施例 480 之方法，從 N-(4-[(7-氟基-6-甲氧基-4-喹

## 五、發明說明 ( 575 )

啉基)氧]苯基)-N'-(4-氟苯基)脲(50 mg)，得到標題化合物(52 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.01 (3H, s), 4.21-4.26 (2H, m), 6.66 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.08-7.15 (2H, m), 7.23 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.43-7.50 (2H, m), 7.61 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.67 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.85 (1H, br s), 8.95 (1H, br s)。

實施例 509

N-(4-[(7-乙醯胺甲基-6-甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

藉由在實施例 481 中記載之方法，從 N-(4-[(7-胺甲基-6-甲氧基-4-喹啉基)氧]苯基)-N'-(4-氟苯基)脲三氟乙酸鹽(30 mg)，得到標題化合物(5 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.94 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.37-4.40 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.08-7.14 (2H, m), 7.20 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.43-7.50 (2H, m), 7.50-7.60 (3H, m), 7.74 (1H, s), 8.39-8.45 (1H, m), 8.50 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.80 (1H, br s), 8.88 (1H, br s)。

實施例 510

4-{4-[3-(4-氟苯基)脲基]苯氧基}呋喃并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯

在 4-(4-胺基苯氧基)呋喃并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(28 mg)中加入甲苯(1 ml)，乙腈(0.5 ml)及異氰酸 4-氟苯酯(0.02 ml)，並加熱回流 30 分鐘。放冷後濾取析出之結晶，



## 五、發明說明 ( 576 )

用甲苯洗淨，得到為淡黃色結晶之標題化合物(24 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.87 (3H, s), 6.75 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.08-7.14 (2H, m), 7.21-7.25 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.43-7.48 (2H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 8.35 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.79 (1H, br s), 8.89 (1H, br s)。

起始物質用下述5步驟合成。

製造例 510-1

5-[(2,2-二甲基-4,6-二酮基-[1,3]亞二氧六環-5-基甲基)胺基]呋喃-2-羧酸甲酯

將蘭卡斯特公司製之5-胺基-2-呋喃甲酸甲酯(4 g)加至原甲酸三乙酯(20 ml)與異丙醇(20 ml)之混合溶液中，然後加入麥爾多拉姆酸(4.5 g)並於100℃加熱攪拌1小時。放冷後，濾取析出之結晶，將其用異丙醇洗淨，得到標題化合物(7.8 g)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.75 (6H, s), 3.89 (3H, s), 6.04-6.09 (1H, m), 7.08-7.12 (1H, m), 8.56-8.64 (1H, m), 11.4-11.6 (1H, m)。

製造例 510-2

4-酮基-4,7-二氫-呋喃并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯

將5-[(2,2-二甲基-4,6-二酮基-[1,3]亞二氧六環-5-基甲基)胺基]呋喃-2-羧酸甲酯(4.0 g)加至(Dowtherm A)(30 ml)中，並於200℃加熱攪拌1小時。放冷後，濾取析出之結晶，將其用乙醚洗淨，得到標題化合物(2.0 g)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.86 (3H, s), 6.77 (1H, d,

## 五、發明說明 ( 577 )

$J=5.6$  Hz), 7.71 (1H, s), 8.18 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 11.85 (1H, br s)。

製造例 510-224-氯-呋喃并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯

在 4-酮基-4,7-二氫-呋喃并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯 (2.0 g) 中，加入亞硫醯氯 (8.0 ml) 及二甲基甲醯胺 (0.08 ml)，並加熱回流 1 小時。放冷後，於減壓下濃縮，濾取析出之結晶，將其用四氫呋喃及乙酸乙酯洗淨，得到標題化合物 (2.1 g)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.92 (3H, s), 7.66 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.86 (1H, s), 8.49 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

製造例 510-34-(4-硝基苯氧基)-呋喃并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯

在 4-氯-呋喃并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯 (1.0 g) 中，加入 N-甲基吡咯啶酮 (4.0 ml)，二異丙基乙胺 (1.3 ml) 及對-硝基酚 (822 mg)，並於  $140^\circ\text{C}$  加熱攪拌 5 小時。放冷後，加入水及用乙酸乙酯萃取，將有機層用水及飽和食鹽水依次洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥及減壓餾去溶媒。將其用四氫呋喃再結晶，得到標題化合物 (70 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.87 (3H, s), 7.04 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.48-7.53 (2H, m), 7.59 (1H, s), 8.32-8.37 (2H, m), 8.47 (1H, d,  $J=5.6$  Hz)。

製造例 510-44-(4-胺基苯氧基)-呋喃并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯

## 五、發明說明 ( 578 )

將4-(4-硝基苯氧基)呋喃并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(70 mg)用製造例10之方法進行鐵還原，得到標題化合物(55 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.86 (3H, s), 5.23 (2H, br s), 6.64 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.72 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 6.93 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.23 (1H, s), 8.31 (1H, d,  $J=6.0$  Hz)。

實施例 511

N-(4-氟苯氧基)-N'-[4-(2-羧甲基-呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基氧)苯基]脲

將4-{4-[3-(4-氟苯基)脲基]苯氧基}呋喃并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(13 mg)溶於四氫呋喃(3 ml)中，在其中加入硼氫化鋰(10 mg)並於室溫攪拌一夜。加入少量丙酮後加入水，用乙酸乙酯萃取，將有機層用水及飽和食鹽水依次洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥，減壓餾去溶媒，得到標題化合物(10 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.52 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 5.52 (1H, t,  $J=6.0$  Hz), 6.38 (1H, s), 6.69 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.07-7.19 (4H, m), 7.43-7.49 (2H, m), 7.51-7.57 (2H, m), 8.11 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.11 (1H, br s), 8.81 (1H, br s)。

實施例 512

N-(4-氟苯氧基)-N'-[4-(6-苯基-呋喃并[2,3-b]嘧啶-4-基氧)苯基]脲

在4-(6-苯基-呋喃并[2,3-b]嘧啶-4-基氧)苯胺(40 mg)中，加入甲苯(1 ml)，乙腈(0.5 ml)及異氰酸4-氟苯酯(0.03

## 五、發明說明 ( 579 )

ml)，並加熱回流30分鐘。放冷後濾取析出之結晶，用甲苯洗淨，得到為淡黃色結晶之標題化合物(42 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.08-7.15 (2H, m), 7.23 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.43-7.57 (7H, m), 7.65 (1H, s), 7.97 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.50 (1H, s), 8.74-8.81 (2H, m)。

起始原料以下述4步驟合成。

製造例 512-16-苯基-呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基胺

在用 J. Heterocyclic Chem., 35, 1313 (1998) 記載之方法合成之2-胺基-5-苯基-3-呋喃甲腈(1.8 g)中，加入甲醯胺(10 ml)及2滴無水乙酸，並於200°C加熱攪拌2小時。放冷後，濾取析出之結晶及用乙醚洗淨，得到標題化合物(1.3 g)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.30 (1H, s), 7.35-7.41 (1H, m), 7.46-7.53 (2H, m), 7.74-7.79 (2H, m), 8.16 (1H, m)。

製造例 512-24-(4-硝基苯氧基-6-苯基-呋喃并[2,3-d]嘧啶

在6-苯基-呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基胺(211 mg)中，加入二溴甲烷(1.2 ml)及亞硝酸異戊酯(1.2 ml)，並於80°C加熱攪拌30分鐘。將反應溶液於減壓下濃縮，加入水，用乙酸乙酯萃取，將有機層用水及飽和食鹽水依次洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥及減壓餾去溶媒。在其中加入二甲基甲醯胺(10 ml)，對-硝基苯(222 mg)及碳酸鉀(414 mg)，然後於80°C加熱攪拌1小時。在該反應溶液中加入水，用乙酸乙酯萃取，將有機層用水及飽和食鹽水依次洗淨後，用無水硫酸

## 五、發明說明 ( 580 )

鈉乾燥及減壓餾去溶媒。將其用乙酸乙酯再結晶，得到標題化合物(150 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.43-7.67 (5H, m), 7.76 (1H, s), 7.98-8.03 (2H, m), 8.34-8.39 (2H, m), 8.56 (1H, s)。

製造例 512-34-(6-苯基-呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯胺

將4-(4-硝基苯氧基-6-苯基-呋喃并[2,3-d]嘧啶(150 mg)用製造例6之方法進行鐵還原，得到標題化合物(50 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.10 (2H, br s), 6.59-6.63 (2H, m), 6.91-6.96 (2H, m), 7.42-7.56 (4H, m), 7.91-7.95 (2H, m), 8.47 (1H, s)。

實施例 5136-羧基-7-甲氧基-4-(吡啶-5-基氧)喹啉

將6-甲氧羧基-7-甲氧基-4-(吡啶-5-基氧)喹啉(400 mg)溶於四氫呋喃(5 ml)，在其中加入1.5當量氫氧化鋰水溶液(2.5 ml)並於室溫攪拌3小時。將該反應溶液用1當量鹽酸水溶液調成pH 4，濾取析出之結晶及用乙酸乙酯洗淨，得到標題化合物(280 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.94 (3H, s), 6.37 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.43-6.47 (1H, m), 6.95-7.01 (1H, m), 7.40-7.55 (4H, m), 8.55-8.61 (2H, m), 11.3 (1H, br s)。

如下述合成中間體。

製造例 513-16-甲氧羧基-7-甲氧基-4-(吡啶-5-基氧)喹啉

## 五、發明說明 ( 581 )

將 4-氯-7-甲氧喹啉-6-羧酸甲酯 (WO 0050405, P.34, 8.5 g, 33.77 mmol), 5-羥基吡啶 (7 g), 二異丙基乙胺 (8.9 ml) 與 N-甲基吡咯啉酮 (8.9 ml) 混合, 並於 130°C 攪拌 5 小時, 繼而於 150°C 加熱攪拌 8 小時。將放冷後之溶液吸著於矽凝膠, 用矽凝膠管柱 (己烷-乙酸乙酯系) 生成, 在得到之黃色油狀物中加入乙醇, 乙醚及己烷, 放置使結晶析出。將其濾取, 用乙醚及己烷洗淨及吸引乾燥, 得到淡黃色結晶 (3.506 g, 10.06 mmol, 29.80%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.86 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.38 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.46 (1H, s), 6.98 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.44-7.52 (4H, m), 8.60-8.65 (2H, m), 11.29 (1H, s)。

實施例 5146-(2-甲氧乙基胺甲醯基)-7-甲氧基-4-(吡啶-5-基氧)喹啉

將 6-羧基-7-甲氧基-4-(吡啶-5-基氧)喹啉 (100 mg) 溶於二甲基甲醯胺 (4.0 ml), 加入甲氧乙胺 (0.04 ml), 三乙胺 (0.08 ml), 苯并三唑-1-基氧參(二甲胺基)磷六氟磷酸鹽 (198 mg) 並於室溫攪拌 5 小時。在反應溶液中加入水及用乙酸乙酯萃取, 有機層用水及飽和食鹽水依次洗淨後, 用無水硫酸鈉乾燥及減壓餾去溶媒。將其用乙酸乙酯再結晶, 得到標題化合物 (86 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.29 (3H, s), 3.46-3.49 (4H, m), 4.02 (3H, s), 6.37 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.45-6.47 (1H, m), 6.95-7.00 (1H, m), 7.41-7.54 (4H, m), 8.42-8.45 (1H, m), 8.59 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.68 (1H, s), 11.3 (1H, br s)。

## 五、發明說明 ( 582 )

實施例 515

6-(2-甲氧乙羰基)-7-甲氧基-4-(1-乙基胺甲醯基)吡啶-5-基  
氧)喹啉

將 60% 氫化鈉 (10 mg) 加至二甲基甲醯胺 (1 ml) 中，於室溫攪拌，在其中加入 6-(2-甲氧乙基胺甲醯基)-7-甲氧基-4-(吡啶-5-基氧)喹啉 (10 mg)，然後攪拌 15 分鐘。在其中加入乙基胺基甲酸苯酯 (43 mg) 並攪拌 1 小時。在反應溶液中加入水及用乙酸乙酯萃取，有機層用水及飽和食鹽水依次洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥及減壓餾去溶媒。將其用乙酸乙酯再結晶，得到標題化合物 (27 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.18 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.27-3.29 (5H, m), 3.47-3.49 (4H, m), 4.02 (3H, s), 6.42 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.70 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.15-7.20 (1H, m), 7.50-7.52 (2H, m), 7.93 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.20-8.50 (3H, m), 8.61 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.67 (1H, s)。

實施例 516

6-(2-甲氧基乙羰基)-7-甲氧基-4-[1-(2-氟乙基胺甲醯基)吡啶-5-基氧]喹啉

以與實施例 515 同樣之方法，使用 2-氟乙基胺甲酸苯酯從 6-(2-甲氧基乙基胺甲醯基)-7-甲氧基-4-(吡啶-5-基氧)喹啉，得到標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.24 (3H, s), 3.45-3.67 (6H, m), 4.02 (3H, s), 4.50-4.68 (2H, m), 6.43 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.72 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.16-7.21 (1H, m), 7.50-7.54 (2H, m),

## 五、發明說明 ( 583 )

7.98 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.35 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.42-8.53 (2H, m), 8.61 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.76 (1H, s)。

實施例 5176-(2-氟乙胺甲鹽基)-7-甲氧基-4-(吡啶-5-基氧)喹啉

以與實施例 514 同樣之方法，使用 2-氟乙胺鹽酸鹽從 6-羧基-7-甲氧基-4-(吡啶-5-基氧)喹啉，得到標題化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.53-3.71 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.48-4.63 (2H, m), 6.37 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.45-6.47 (1H, m), 6.95-7.00 (1H, m), 7.42-7.46 (2H, m), 7.48-7.53 (2H, m), 8.57-8.63 (2H, m), 8.66 (1H, s), 11.6 (1H, br s)。

實施例 5186-(2-氟乙胺基)-7-甲氧基-4-((1-乙基胺甲鹽基)吡啶-5-基氧)喹啉

以與實施例 515 同樣之方法，從 6-(2-氟乙胺甲鹽基)-7-甲氧基-4-(吡啶-5-基氧)喹啉，得到標題化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.18 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.27-3.32 (2H, m), 3.56-3.68 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.47-4.65 (2H, m), 6.42 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.70 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.15-7.20 (1H, m), 7.50-7.52 (2H, m), 7.93 (1H, d, J=4.0 Hz), 8.22-8.27 (1H, m), 8.34 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.57-8.66 (3H, m)。

實施例 5196-甲氧胺甲鹽基-7-甲氧基-4-(吡啶-5-基氧)喹啉

以與實施例 514 同樣之方法，使用甲基脛胺鹽酸鹽，從 6-羧基-7-甲氧基-4-(吡啶-5-基氧)喹啉，得到標題化合物。



## 五、發明說明 ( 584 )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.73 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.38 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.44-6.48 (1H, m), 6.95-7.00 (1H, m), 7.40-7.54 (4H, m), 8.49 (1H, s), 8.59 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 11.29 (1H, br s), 11.45 (1H, br s)。

實施例 520

6-甲氧胺甲鹽基-7-甲氧基-4-((1-乙基胺甲鹽基)吡啶-5-基氧)喹啉

以與實施例 515 之方法，從 6-甲氧胺甲鹽基-7-甲氧基-4-(吡啶-5-基氧)喹啉，得到標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.16 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.27-3.30 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.43 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.70 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 7.15-7.20 (1H, m), 7.45-7.53 (2H, m), 7.93 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.21-8.26 (1H, m), 8.35 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.48 (1H, s), 8.61 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 11.45 (1H, br s)。

實施例 521

6-甲氧胺甲鹽基-7-甲氧基-4-((1-環丙基胺甲鹽基)吡啶-5-基氧)喹啉

以與實施例 515 同樣之方法，用環丙基胺基甲酸苯酯從 6-甲氧胺甲鹽基-7-甲氧基-4-(吡啶-5-基氧)喹啉，得到標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.58-0.65 (2H, m), 0.70-0.77 (2H, m), 2.73-2.82 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.42 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.68 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.15-7.20 (1H, m),

## 五、發明說明 ( 585 )

7.47-7.52 (2H, m), 7.89 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.28-8.36 (2H, m), 8.48 (1H, s), 8.61 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 11.44 (1H, br s)。

實施例 5226-(吡啶-2-基胺甲醯基)-7-甲氧基-4-(吡啶-5-基氧)喹啉

以與實施例 514 同樣之方法，用 2-胺基吡啶，從 6-羧基-7-甲氧基-4-(吡啶-5-基氧)喹啉，得到標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.08 (3H, s), 6.39-6.48 (2H, m), 6.97-7.02 (1H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.43-7.60 (4H, m), 7.83-7.89 (1H, m), 8.25-8.38 (2H, m), 8.60-8.80 (2H, m), 10.70 (1H, br s), 11.30 (1H, br s)。

實施例 5236-(吡啶-2-基胺甲醯基)-7-甲氧基-4-((1-乙基胺甲醯基)吡啶-5-基氧)喹啉

以與實施例 515 同樣之方法，從 6-(吡啶-2-基胺甲醯基)-7-甲氧基-4-(吡啶-5-基氧)喹啉，得到標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.18 (3H, t,  $J=7.6$  Hz), 3.27-3.30 (2H, m), 4.10 (3H, s), 6.46 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.71 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.15-7.21 (2H, m), 7.53 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.60 (1H, s), 7.83-7.89 (1H, m), 7.93 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.22-8.38 (4H, m), 8.65 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.76 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 10.70 (1H, br s)。

實施例 5246-甲氧羧基-7-甲氧基-4-[1-(2-氟乙基胺甲醯基)吡啶-5-基氧]喹啉

## 五、發明說明 ( 586 )

以與實施例515同樣之方法，用2-氟乙基胺基甲酸苯酯，從6-甲氧羰基-7-甲氧基-4-(吡啶-5-基氧)喹啉，得到標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.50-3.68 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.48-4.70 (2H, m), 6.42 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.72 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.17-7.22 (1H, m), 7.45-7.56 (2H, m), 7.98 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.35 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.46-8.53 (1H, m), 8.58-8.64 (2H, m)。

實施例525

6-羧基-7-甲氧基-4-[1-(2-氟乙基胺甲酯基)吡啶-5-基氧]喹啉

以與實施例513同樣之方法，用2-苯基胺基甲酸苯酯，從6-甲氧羰基-7-甲氧基-4-[1-(2-氟乙基胺甲酯基)吡啶-5-基氧]喹啉，得到標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.50-3.70 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.48-4.70 (2H, m), 6.42 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.72 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.18-7.22 (1H, m), 7.42-7.55 (2H, m), 7.98 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.35 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.46-8.52 (1H, m), 8.54-8.64 (2H, m)。

實施例526

6-甲氧基胺甲酯基-7-甲氧基-4-[1-(2-氟乙基胺甲酯基)吡啶-5-基氧]喹啉

以與實施例514同樣之方法，用甲基脛胺鹽酸鹽，從6-羧基-7-甲氧基-4-[1-(2-氟乙基胺甲酯基)吡啶-5-基氧]喹

## 五、發明說明 ( 587 )

啉，得到標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.53-3.66 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.50-4.68 (2H, m), 6.43 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.73 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.15-7.21 (1H, m), 7.47-7.54 (2H, m), 7.98 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.35 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.46-8.53 (2H, m), 8.61 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 11.5 (1H, br s)。

實施例527

6-異丁氧基胺甲鹽基-7-甲氧基-4-[1-(2-氟乙基胺甲鹽基)吡啶-5-基氧]喹啉

以與實施例514同樣之方法，用異丁基羥胺鹽酸鹽，從6-羧基-7-甲氧基-4-[1-(2-氟乙基胺甲鹽基)吡啶-5-基氧]喹啉，得到標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.93 (6H, d), 1.90-2.00 (1H, m), 3.52-3.67 (2H, m), 3.70 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 3.97 (3H, s), 4.50-4.69 (2H, m), 6.43 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.73 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 7.15-7.21 (1H, m), 7.47-7.54 (2H, m), 7.98 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 8.35 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.41 (1H, s), 8.45-8.55 (1H, m), 8.61 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 11.84 (1H, br s)。

實施例528

N-[2-氟-4-([6-氟基-7-[(2R)-2-羥基-3-(1-吡咯啶基)丙基]氧)-4-喹啉基]氧)苯基]-N'-(2-噻唑基)脲

用實施例495記載之方法，從N-(4-{6-氟基-7-[(2R)-環氧乙烷-2-基]甲氧喹啉-4-基氧}-2-氟苯基)-N'-(噻唑-2-基)脲，得到標題化合物。

## 五、發明說明 ( 588 )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.60-1.70 (4H, m), 2.40-2.75 (6H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.20 (1H, dd,  $J=10$ , 6.0 Hz), 4.31 (1H, dd,  $J=10$ , 4 Hz), 5.02 (1H, br s), 6.62 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.10-7.20 (2H, m), 7.37-7.47 (2H, m), 7.62 (1H, s), 8.20-8.26 (1H, m), 8.71-8.76 (2H, m), 9.05 (1H, br s)。

實施例 529

N-[2-氟-4-([6-氟基-7-[(2R)-2-羥基-3-(1-六氫吡啶基)丙基]氧)-4-喹啉基]氧]苯基]-N'-(2-噻唑基)脲

用實施例 496 記載之方法，從 N-(4-{6-氟基-7-[(2R)-環氧乙烷-2-基]甲氧喹啉-4-基氧}-2-氟苯基)-N'-噻唑-2-基-脲，得到標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.30-1.55 (6H, m), 2.32-2.55 (6H, m), 3.97-4.16 (1H, m), 4.20 (1H, dd,  $J=10$ , 6 Hz), 4.30 (1H, dd,  $J=10$ , 4.0 Hz), 4.44 (1H, br s), 6.62 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.11-7.21 (2H, m), 7.37-7.47 (2H, m), 7.64 (1H, s), 8.20-8.27 (1H, m), 8.72-8.76 (2H, m)。

實施例 530

N-[2-氟-4-([6-氟基-7-[(2R)-2-羥基-3-(1-吡咯啶基)丙基]氧)-4-喹啉基]氧]苯基]-N'-環丙基脲

用實施例 492 記載之方法，從 N-(2-氟-4-[(6-氟基-7-[(2R)-(環氧乙烷-2-基)甲氧]-4-喹啉基)氧]苯基)-N'-環丙脲，得到標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.37-0.44 (2H, m), 0.62-0.69 (2H, m), 1.63-1.75 (4H, m), 2.45-2.60 (6H, m), 2.65-2.77

## 五、發明說明 ( 589 )

(1H, m), 3.98-4.08 (1H, m), 4.22 (1H, dd, J=10, 5.2 Hz), 4.31 (1H, dd, J=10, 3.6 Hz), 5.04 (1H, br s), 6.59 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.82-6.85 (1H, m), 7.08-7.13 (1H, m), 7.32-7.38 (1H, m), 7.63 (1H, s), 8.20-8.28 (2H, m), 8.72-8.76 (2H, m)。

起始物質用下述2步驟合成。

製造例 530-1

[2-氟-4-([6-氟基-7-((2R)-(環氧乙烷-2-基甲氧))-4-喹啉基]氧)苯基]胺基甲酸苯酯

用製造例 141-1 記載之方法，從 4-(4-胺基-3-氟-苯氧基)-7-[(2R)-環氧乙烷-2-基]甲氧喹啉-6-甲腈合成。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.90-3.01 (2H, m), 3.44-3.55 (1H, m), 4.21-4.28 (1H, m), 4.47-4.54 (1H, m), 6.53 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.00-7.06 (2H, m), 7.19-7.30 (4H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 8.27 (1H, br s), 8.65-8.73 (2H, m)。

製造例 530-2

N-(2-氟-4-([6-氟基-7-((2R)-(環氧乙烷-2-基)甲氧])-4-喹啉基]氧)苯基)-N'-環丙脲

將環丙胺 (0.04 ml) 加至二甲基亞碲 (3 ml) 中，然後將 [2-氟-4-([6-氟基-7-((2R)-(環氧乙烷-2-基甲氧))-4-喹啉基]氧)苯基]胺基甲酸苯酯 (212 mg) 溶解於其中並攪拌 10 分鐘。在該反應溶液中加入水及乙酸乙酯以及濾取析出之結晶，得到標題化合物 (150 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.37-0.44 (2H, m), 0.61-0.69

## 五、發明說明 ( 590 )

(2H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.78-2.79 (2H, m), 3.45-3.50 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J=12, 6.0 Hz), 4.73 (1H, dd, J=12, 2.4 Hz), 6.59 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.82-6.85 (1H, m), 7.08-7.13 (1H, m), 7.32-7.38 (1H, m), 7.63 (1H, s), 8.20-8.28 (2H, m), 8.72-8.78 (2H, m)。

實施例 531

N-[2-氟-4-([6-氟基-7-([(2R)-2-羥基-3-(1-六氫吡啶基)丙基]氧)-4-喹啉基]氧)苯基]-N'-環丙基脲

用實施例 496 記載之方法，從 N-(2-氟-4-[(6-氟基-7-[(2R)-(環氧乙烷-2-基)甲氧]-4-喹啉基)氧]苯基)-N'-環丙基脲，得到標題化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.38-0.44 (2H, m), 0.62-0.69 (2H, m), 1.33-1.54 (6H, m), 2.30-2.70 (7H, m), 4.00-4.09 (1H, m), 4.21 (1H, dd, J=10.4, 5.6 Hz), 4.32 (1H, dd, J=10.4, 3.2 Hz), 4.95 (1H, d, J=4.4 Hz), 6.59 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.83-6.85 (1H, m), 7.08-7.13 (1H, m), 7.32-7.38 (1H, m), 7.64 (1H, s), 8.20-8.28 (2H, m), 8.72-8.78 (2H, m)。

實施例 532

N-[2-氟-4-([6-氟基-7-([3-(1-六氫吡啶基)丙基]氧)-4-喹啉基]氧)苯基]-N'-(2-噻唑基)脲

用實施例 495 記載之方法，從 2-氟-4-([6-氟基-7-([3-(1-六氫吡啶基)丙基]氧)-4-喹啉基]氧)苯胺，得到標題化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.30-1.53 (6H, m), 1.92-2.00

## 五、發明說明 ( 591 )

(2H, m), 2.30-2.50 (6H, m), 4.28-4.35 (2H, m), 6.62 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.12-7.20 (2H, m), 7.36-7.47 (2H, m), 7.60 (1H, s), 8.20-8.28 (1H, m), 8.72-8.77 (2H, m)。

起始物質用下述方法合成。

製造例 532-1

2- 氟 -4-([6- 氟基 -7-([3-(1- 六 氫 吡 啶 基) 丙 基] 氧) -4- 喹 啉 基] 氧) 苯 胺

在 4-(4- 胺 基 -3- 氟 苯 氧 基) -6- 氟 基 -7- 羥 基 喹 啉 (200 mg) 中 加 入 二 甲 基 甲 醯 胺 (4 ml), 1-(3- 氟 丙 基 六 氫 吡 啶) 鹽 酸 鹽 (268 mg) 及 碳 酸 鉀 (374 mg), 並 於 60°C 加 熱 8 小 時。在 該 反 應 溶 液 中 加 入 水 及 用 乙 酸 乙 酯 萃 取, 將 有 機 層 用 水 及 飽 和 食 鹽 水 依 次 洗 淨 後, 用 無 水 硫 酸 鈉 乾 燥 及 減 壓 餾 去 溶 媒。將 得 到 之 粗 生 成 物 用 矽 凝 膠 管 柱 層 析 (乙 酸 乙 酯) 精 製, 得 到 為 淡 黃 色 結 晶 之 標 題 化 合 物 (80 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.38-1.64 (6H, m), 2.07-2.18 (2H, m), 2.37-2.48 (6H, m), 3.79 (2H, br s), 4.24-4.34 (2H, m), 6.47 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.77-6.92 (3H, m), 7.46 (1H, s), 8.63-8.67 (2H, m)。

實施例 533

N-[2- 氟 -4-([6- 氟 基 -7-([3-(1- 吡 咯 啶 基) 丙 基] 氧) -4- 喹 啉 基] 氧) 苯 基] -N'-(2- 噻 唑 基) 脲

用 實 施 例 495 記 載 之 方 法, 從 2- 氟 -4-([6- 氟 基 -7-([3-(1- 吡 咯 啶 基) 丙 基] 氧) -4- 喹 啉 基] 氧) 苯 胺, 得 到 標 題 化 合 物。



## 五、發明說明 ( 592 )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.65-1.72 (4H, m), 1.94-2.02 (2H, m), 2.40-2.50 (4H, m), 2.56-2.62 (2H, m), 4.30-4.36 (2H, m), 6.63 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.13-7.20 (2H, m), 7.37-7.47 (2H, m), 7.60 (1H, s), 8.20-8.27 (1H, m), 8.72-8.76 (2H, m)。

起始物質用下述方法合成。

製造例 533-1

2-氯-4-([6-氯基-7-([3-(1-吡咯啶基)丙基]氧)-4-喹啉基]氧)苯胺

在 4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-6-氯基-7-羥基喹啉 (300 mg) 中加入二甲基甲醯胺 (4 ml), 1-(3-氯丙基吡咯啶)鹽酸鹽 (376 mg) 及碳酸鉀 (553 mg), 並於  $60^\circ\text{C}$  加熱 8 小時。在該反應溶液中加入水及用乙酸乙酯萃取, 將有機層用水及飽和食鹽水依次洗淨後, 用無水硫酸鈉乾燥及減壓餾去溶媒。將得到之粗生成物用矽凝膠管柱層析 (乙酸乙酯) 精製, 得到為淡黃色結晶之標題化合物 (200 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.62-1.72 (4H, m), 1.93-2.03 (2H, m), 2.40-2.49 (4H, m), 2.55-2.61 (2H, m), 4.28-4.35 (2H, m), 5.22-5.25 (2H, m), 6.51 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 6.82-6.90 (2H, m), 7.06-7.12 (1H, m), 7.56 (1H, s), 8.68-8.72 (2H, m)。

實施例 534

N-(2-氯-5-((6-氯基-7-(2-(1-吡咯啶基)乙氧)-4-喹啉基]氧)苯基)-N'-苯基脲

## 五、發明說明 ( 593 )

用與實施例11同樣之方法，從4-(3-胺基-4-氯苯氧基)-6-氯基-7-(2-(1-吡咯啉基)乙氧基)喹啉(44.5 mg, 0.109 mmol)及異氰酸苯酯，得到為白色結晶之標題化合物(19.8 mg, 0.038 mmol, 34.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.69 (4H, m), 2.59 (4H, m), 2.91 (2H, t,  $J=5.6$  Hz), 4.38 (2H, t,  $J=5.6$  Hz), 6.66 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.97-7.01 (2H, m), 7.24-7.28 (2H, m), 7.41 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.60-7.63 (2H, m), 8.20 (1H, m), 8.51 (1H, s), 8.74-8.76 (2H, m), 9.53 (1H, d,  $J=4.4$  Hz)。

起始物質用下述方法合成。

製造例 534-17-(苄氧基)-4-(4-氯-3-硝基苯氧基)-6-氯基喹啉

藉由與製造例11同樣之手法，從7-(苄氧基)-4-氯-6-氯基喹啉(5.462 g, 18.53 mmol)及4-氯-3-硝基酚，得到為淡褐色結晶之標題化合物(4.794 g, 11.10 mmol, 59.9%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.74 (2H, s), 6.57 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.34-7.55 (6H, m), 7.58 (1H, s), 7.70 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.76 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 8.64 (1H, s), 8.76 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

製造例 534-24-(4-氯-3-硝基苯氧基)-6-氯基-7-羥基喹啉

藉由與實施例83同樣之手法，從7-(苄氧基)-4-(4-氯-3-硝基苯氧基)-6-氯基喹啉(1.00 g, 2.32 mmol)，得到為淡黃色結晶之標題化合物(743 mg, 2.17 mmol, 93.9%)。

## 五、發明說明 ( 594 )

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.73 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.45 (1H, s), 7.69 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.91 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.14 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 8.67 (1H, s), 8.71 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 11.71 (1H, br)。

製造例 534-34-(3-胺基-4-氯苯氧基)-6-氟基-7-羥基喹啉

藉由與製造例 6 同樣之手法，從 4-(4-氯-3-硝基苯氧基)-6-氟基-7-羥基喹啉 (743 mg, 2.17 mmol)，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (464 mg, 1.49 mmol, 68.5%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.62-5.65 (2H, m), 6.43 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 6.54 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.63 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.30 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.41 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.65 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

製造例 534-44-(3-胺基-4-氯苯氧基)-6-氟基-7-(2-(1-吡咯啶)乙氧基)喹啉

藉由與實施例 7 同樣之手法，從 4-(3-胺基-4-氯苯氧基)-6-氟基-7-羥基喹啉 (200 mg, 0.642 mmol) 及 1-(2-氯乙基)吡咯啶鹽酸鹽，得到為白色結晶之標題化合物 (143 mg, 0.350 mmol, 54.5%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.84 (4H, m), 2.74 (4H, m), 3.08 (2H, t,  $J=5.6$  Hz), 4.20-4.24 (2H, m), 4.37 (2H, t,  $J=5.6$  Hz), 6.50 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 6.54 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.59 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.46 (1H, s),

## 五、發明說明 ( 595 )

8.64 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 535

N-(2-氯-5-((6-氟基-7-(2-(1-吡咯啶基)乙氧基)-4-喹啉基)-  
氧)苯基)-N'-(1,3-噁唑-2-基)脲

用與實施例 131 同樣之方法，從 4-(3-胺基-4-氯苯氧基)-6-氟基-7-(2-(1-吡咯啶)乙氧基)喹啉 (46.6 mg, 0.114 mmol) 及 N-(1,3-噁唑-2-基)胺基甲酸苯酯，得到為白色結晶之標題化合物 (5.7 mg, 0.011 mmol, 9.35%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.69 (4H, m), 2.61 (4H, m), 2.93 (2H, m), 4.39 (2H, m), 6.65 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.06 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.13-7.14 (2H, m), 7.38-7.40 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.19 (1H, d, J=3.2 Hz), 8.75 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.77 (1H, s)。

實施例 536

N-(2-氯-5-((6-氟基-7-(2-(1-吡咯啶基)乙氧基)-4-喹啉基)-  
氧)苯基)-N'-環丙基脲

將 4-(3-胺基-4-氯苯氧基)-6-氟基-7-(2-(1-吡咯啶)乙氧基)喹啉 (47.9 mg, 0.117 mmol) 於氮蒙氣下溶於二甲基甲醯胺 (1 ml)，以及於室溫下滴入吡啶 (0.019 ml, 0.234 mmol) 及氯甲酸苯酯 (0.030 ml, 0.234 mmol)，並攪拌 1 小時。滴入環丙胺 (0.1 ml)，然後再攪拌一夜。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，用飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒後，濾取從乙酸乙酯中析出之結晶，然後藉由通風乾燥，得到為淡褐色結晶之標題化合物 (12.6 mg, 0.026

## 五、發明說明 ( 596 )

mmol, 21.9%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.39 (2H, m), 0.63 (2H, m), 1.70 (4H, m), 2.49-2.53 (1H, m), 2.60 (4H, m), 2.91 (2H, m), 4.40 (2H, m), 6.64 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.33 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.57 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.19 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.75-8.77 (2H, m)。

實施例 537

N-(2-氯-5-((6-氰基-7-((2R)-2-羥基-3-(1-吡咯啶基)丙氧基)-4-喹啉基)氧)苯基)-N'-環丙基脲

藉由與實施例 11 同樣之手法，從 N-(2-氯-5-((6-氰基-7-((2R)-2-羥基-3-(1-吡咯啶基)丙氧基)-4-喹啉基)氧)苯基)胺基甲酸苯酯)(107 mg, 0.191 mmol) 及環丙胺，得到為白色粉末之標題化合物(20.7 mg, 0.040 mmol, 20.7%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.40 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.69 (4H, m), 2.49-2.68 (6H, m), 2.72 (1H, m), 4.03 (1H, m), 4.23 (1H, dd, J=5.6, 10.4 Hz), 4.33 (1H, dd, J=4.4, 10.4 Hz), 5.03 (1H, m), 6.64 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.94 (1H, dd, J=2.8, 8.4 Hz), 7.33 (1H, m), 7.56-7.93 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.20 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.71-8.77 (2H, m)。

起始物質用下述方法合成。

製造例 537-1

4-(3-胺基-4-氯苯氧基)-6-氰基-7-((2R)環氧乙烷-2-基)甲  
氧喹啉

## 五、發明說明 ( 597 )

藉由與實施例7同樣之手法，從4-(3-胺基-4-氯苯氧基)-6-氯基-7-羥基喹啉(264 mg, 0.847 mmol)及4-甲基-1-苯磺酸(2R)環氧乙烷-2-基甲酯，得到為淡黃色結晶之標題化合物(201 mg, 0.547 mmol, 64.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.93 (1H, dd,  $J=2.4, 4.8$  Hz), 2.98 (1H, dd,  $J=4.0, 4.8$  Hz), 3.50 (1H, m), 4.21-4.24 (3H, m), 4.50 (1H, dd,  $J=3.2, 11.2$  Hz), 6.50 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 6.56 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.59 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.48 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.69 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

製造例537-24-(3-胺基-4-氯苯氧基)-6-氯基-7-(((2R)-2-羥基-3-(1-吡咯啶基)丙基)氧)喹啉

將4-(3-胺基-4-氯苯氧基)-6-氯基-7-(((2R)-環氧乙烷-2-基)甲氧喹啉)(201 mg, 0.547 mmol)於氮蒙氣下溶於四氫呋喃(5.0 ml)，加入吡咯啶(0.456 ml)並於室溫攪拌一夜。將反應液減壓濃縮，付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液：乙酸乙酯)，將包含目的物之溶出份濃縮，懸浮於乙酸乙酯，將其用己烷稀釋，濾取結晶及通風乾燥，得到為淡黃色結晶之標題化合物(235 mg, 0.535 mmol, 98.0%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.82 (4H, m), 2.59 (2H, m), 2.65 (1H, dd,  $J=4.0, 12.0$  Hz), 2.74 (2H, m), 2.94 (1H, dd,  $J=5.2, 12.0$  Hz), 4.19-4.27 (5H, m), 6.50 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 6.55 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.59 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.33 (1H,

## 五、發明說明 ( 598 )

d,  $J=8.8$  Hz), 7.50 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.68 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 537-3

N-(2-氯-5-((6-氟基-7-((2R)-2-羥基-3-(1-吡咯啉基)丙基)氧)喹啉基)-4-喹啉基)氧)苯基)胺基甲酸苯酯

藉由與製造例 17 同樣之手法，從 4-(3-胺基-4-氯苯氧基)-6-氟基-7-(((2R)-2-羥基-3-(1-吡咯啉基)丙基)氧)喹啉 (235 mg, 0.535 mmol)，得到為白色結晶之標題化合物 (107 mg, 0.191 mmol, 35.7%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.20 (4H, m), 3.39-3.48 (5H, m), 4.11 (1H, m), 4.25 (1H, m), 4.44 (1H, dd,  $J=4.8, 9.2$  Hz), 4.67 (1H, m), 6.50 (1H, m), 6.57-6.60 (2H, m), 6.91 (1H, m), 7.17-7.49 (6H, m), 8.17 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.71 (1H, d,  $J=5.6$  Hz)。

實施例 538

N6-甲基-4-(4-氯-3-(((4-氟苯胺基)羧基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉基羧醯胺

藉由與實施例 11 同樣之手法，從 N6-甲基-4-(3-胺基-4-氯苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉基羧醯胺 (72 mg, 0.2 mmol) 及異氰酸 4-氟苯酯，得到為白色結晶之標題化合物 (77.6 mg, 0.157 mmol, 77.9%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.82 (3H, d,  $J=4.4$  Hz), 4.01 (3H, s), 6.62 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.96 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.10 (2H, m), 7.40 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.60 (1H, d,

## 五、發明說明 ( 599 )

J=8.8 Hz), 8.15 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.35 (1H, d, J=4.4 Hz), 8.47 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2 Hz), 9.56 (1H, s)。

起始物質用下述方法合成。

製造例 538-14-(4-氯-3-硝基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸甲酯

藉由與製造例 11 同樣之手法，從 4-氯-7-甲氧基-6-喹啉羧酸甲酯 (2.517 g, 10.0 mmol) 及 4-氯-3-硝基酚，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (2.114 g, 5.44 mmol, 54.4%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.97 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.38 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.53 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.75 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.70 (1H, s), 8.73 (1H, d, J=8.8 Hz)。

製造例 538-24-(4-氯-3-硝基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸

在 4-(4-氯-3-硝基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸甲酯 (1.00 g, 2.57 mmol) 中，加入甲醇 (30 ml) 及 2 當量氫氧化鈉水溶液 (10 ml)，並於 60℃ 攪拌 1 小時。將反應液放冷至室溫，加入 2N 鹽酸中和後，餾去甲醇，濾取析出之淡褐色結晶，用水充分洗淨後，於 70℃ 乾燥，得到標題化合物 (897 mg, 2.39 mmol, 93.1%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.97 (3H, s), 6.76 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.53 (1H, s), 7.70 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.16 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.49 (1H, s), 8.73



## 五、發明說明 ( 600 )

(1H, d, J=5.2 Hz), 13.13 (1H, br)。

製造例 538-3N6-甲基-4-(4-氯-3-硝基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

將 4-(4-氯-3-硝基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (897 mg, 2.39 mmol) 於氮蒙氣下溶於二甲基甲醯胺 (10 ml)，以及於室溫下依次加入 40% 甲胺-甲醇溶液 (2.0 ml)，三乙胺 (1.0 ml)，(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基氧)(三(二甲胺基))鎘六氟磷酸鹽 (1.27 g, 2.87 mmol) 後，攪拌 4 小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒後，懸浮於乙酸乙酯中，將其用己烷稀釋，然後濾取結晶及通風乾燥，得到為白色結晶之標題化合物 (928 mg, 定量的)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.82 (3H, d, J=4.4 Hz), 4.01 (3H, s), 6.77 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.54 (1H, s), 7.68 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.13 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.35 (1H, d, J=4.4 Hz), 8.53 (1H, s), 8.72 (1H, d, J=5.2 Hz)。

製造例 538-4N6-甲基-4-(3-胺基-4-氯苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉基羧醯胺

藉由與製造例 6 同樣之手法，從 N6-甲基-4-(4-氯-3-硝基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺 (928 mg, 2.39 mmol)，得到為灰色結晶之標題化合物 (614 mg, 1.72 mmol, 71.7%)。

## 五、發明說明 ( 601 )

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.08 (3H, d,  $J=5.2$  Hz), 4.12 (3H, s), 4.17-4.21 (2H, m), 6.49-6.54 (2H, m), 6.59 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.30 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.51 (1H, s), 7.86 (1H, br), 8.64 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 9.23 (1H, s)。

實施例 539

N6-甲基-4-(4-氯-3-(((1,3-噻唑-2-基氨基)羰基)氨基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉基羧醯胺

藉由與實施例 131 同樣之手法，從 N6-甲基-4-(3-氨基-4-氯苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉基羧醯胺 (143 mg, 0.4 mmol) 及 N-(1,3-噻唑-2-基)氨基甲酸苯酯，得到為白色結晶之標題化合物 (170.4 mg, 0.352 mmol, 88.0%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.82 (3H, d,  $J=4.8$  Hz), 4.01 (3H, s), 6.62 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.03 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.13 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.39 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.52 (1H, s), 7.64 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 8.35 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 8.55 (1H, s), 8.68 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 11.30 (1H, br)。

實施例 540

N6-甲基-4-(4-氯-3-(((環丙胺基)羰基)氨基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉基羧醯胺

將 N6-甲基-4-(3-氨基-4-氯苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉基羧醯胺 (179 mg, 0.50 mmol) 於氮蒙氣下溶於二甲基甲醯胺 (2 ml)，以及於室溫下滴入吡啶 (0.061 ml, 0.75 mmol) 及氯甲酸苯酯 (0.094 ml, 0.75 mmol)，並攪拌 1 小時。滴入環丙胺

## 五、發明說明 ( 602 )

(0.2 ml)，並再攪拌一夜。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，用飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒後，濾取從乙酸乙酯析出之結晶及通風乾燥，得到為白色結晶之標題化合物(163.9 mg, 0.372 mmol, 74.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.39 (2H, m), 0.62 (2H, m), 2.49-2.53 (1H, m), 2.83 (3H, d,  $J=4.8$  Hz), 4.02 (3H, s), 6.60 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.90 (1H, dd,  $J=3.2, 8.8$  Hz), 7.32 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.52-7.56 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.16 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 8.37 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 8.54 (1H, s), 8.67 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 541

N6-甲基-4-(4-氯-3-(((甲胺基)羧基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉基羧醯胺

藉由與實施例 540 同樣之手法，從 N6-甲基-4-(3-胺基-4-氯苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉基羧醯胺(108 mg, 0.30 mmol)，得到為白色結晶之標題化合物(71.9 mg, 0.173 mmol, 57.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.60 (3H, d,  $J=4.4$  Hz), 2.81 (3H, d,  $J=4.8$  Hz), 4.00 (3H, s), 6.59 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.87 (1H, dd,  $J=2.8, 8.4$  Hz), 7.14 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.50-7.54 (2H, m), 8.13 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 8.19 (1H, s), 8.35 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 8.53 (1H, s), 8.67 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 542

N6-甲基-4-(4-氯-3-(((乙胺基)羧基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉基羧醯胺

## 五、發明說明 ( 603 )

基-6-喹啉基羧醯胺

藉由與實施例540同樣之手法，從N6-甲基-4-(3-胺基-4-氯苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉基羧醯胺(107 mg, 0.30 mmol)，得到為白色結晶之標題化合物(90.6 mg, 0.211 mmol, 70.6%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.02 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.81 (3H, t, J=4.4 Hz), 3.06 (2H, m), 4.00 (3H, s), 6.58 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.87 (1H, dd, J=3.2, 8.8 Hz), 7.13 (1H, m), 7.50-7.54 (2H, m), 8.14-8.15 (2H, m), 8.35 (1H, d, J=4.4 Hz), 8.53 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例543

N-(2-氯-4-(6-氯基-7-(((2R)環氧乙烷-2-基甲氧基)-4-喹啉基)氧)苯基)-N'-環丙基脲

藉由與實施例7同樣之手法，從N-(4-(6-氯基-7-羥基-4-喹啉基)氧-2-氯苯基)-N'-環丙基脲(873 mg, 2.21 mmol)及4-甲基-1-苯磺酸[(2R)環氧乙烷-2-基甲基]酯，得到為淡黃色結晶之標題化合物(663 mg, 1.47 mmol, 66.5%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.83 (1H, m), 2.93 (1H, m), 3.48 (1H, m), 4.18 (1H, dd, J=6.4, 12.0 Hz), 4.72 (1H, m), 6.61 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.27 (1H, dd, J=2.4, 9.2 Hz), 7.51 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.65 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.29 (1H, dd, J=4.0, 9.2 Hz), 8.75 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.78 (1H, s)。

實施例544

## 五、發明說明 ( 604 )

N-(2-氯-4-((6-氟基-7-(((2R)-2-羥基-3-(1-六氫吡啶基)丙基)氧)-4-喹啉基)氧)苯基)-N'-環丙基脲

在 N-(2-氯-4-(6-氟基-7-(((2R)環氧乙烷-2-基甲氧基)-4-喹啉基)氧)苯基)-N'-環丙基脲(113 mg, 0.25 mmol) 中，加入四氫呋喃(2.5 ml)及六氫吡啶(0.25 ml)，並於室溫攪拌一夜。將反應液減壓濃縮，付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液：乙酸乙酯)，將包含目的物之溶出部分濃縮，懸浮於乙酸乙酯中，將其用己烷稀釋，濾取結晶及通風乾燥，得到為白色結晶之標題化合物(57.7 mg, 0.108 mmol, 43.1%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.35 (2H, m), 1.48 (4H, m), 2.34-2.51 (6H, m), 2.56 (1H, m), 4.02 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=6.0, 10.4 Hz), 4.29 (1H, dd, J=3.6, 10.4 Hz), 4.93 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.57 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.62 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.71-8.73 (2H, m)。

實施例 545

N6-甲基-4-(4-(((4-氟苯胺基)羰基)(甲基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉基羧醯胺

藉由與實施例 435 同樣之手法，從 4-(4-(((4-氟苯胺基)羰基)(甲基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉基羧酸(115 mg, 0.25 mmol) 及 40% 甲胺-甲醇溶液，得到為白色結晶之標題化合物(89.4 mg, 0.188 mmol, 75.6%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.83 (3H, d, J=4.8 Hz),

## 五、發明說明 ( 605 )

3.28 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.65 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.08 (2H, m), 7.32 (2H, m), 7.42-7.48 (4H, m), 7.51 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.35 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.60 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 546

N6-乙基-4-(4-(((4-氯苯胺基)羰基)(甲基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉基羧醯胺

藉由與實施例 435 同樣之手法，從 4-(4-(((4-氯苯胺基)羰基)(甲基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉基羧酸 (115 mg, 0.25 mmol) 及 2.0M 乙胺-四氫呋喃溶液，得到為白色結晶之標題化合物 (87.0 mg, 0.178 mmol, 71.5%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.13 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.28 (3H, s), 3.28-3.36 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.64 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.06 (2H, m), 7.31 (2H, m), 7.42-7.48 (4H, m), 7.51 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.39 (1H, t, J=5.2 Hz), 8.55 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 547

N6-(2-(1-吡咯啉)乙基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉基羧醯胺

藉由與實施例 438 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉基羧酸 (43 mg, 0.10 mmol) 及 1-(2-胺基乙基)吡咯啉，得到為白色結晶之標題化合物 (42.9 mg, 0.082 mmol, 81.9%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m),

## 五、發明說明 ( 606 )

1.70 (4H, m), 2.48-2.61 (7H, m), 3.43 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.18 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.47 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.51 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.50 (1H, m), 8.64 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 548

N6-(2-(1-六氫吡啶基)乙基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉基羧醯胺

藉由與實施例 438 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉基羧酸 (43 mg, 0.10 mmol) 及 1-(2-胺基乙基)六氫吡啶，得到為白色結晶之標題化合物 (44.6 mg, 0.083 mmol, 82.9%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.39 (2H, m), 1.51 (4H, m), 2.39 (4H, m), 2.43-2.49 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.39 (2H, m), 4.05 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.18 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.53 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.48 (1H, m), 8.66 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.70 (1H, s)。

實施例 549

N6-(2-丙基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉基羧醯胺

藉由與實施例 438 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉基羧酸 (43 mg, 0.10 mmol) 及 2-丙胺，得到為白色結晶之標題化合物 (15.2

## 五、發明說明 ( 607 )

mg, 0.032 mmol, 32.4%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.17 (6H, d, J=6.8 Hz), 2.56 (1H, m), 3.99 (3H, s), 4.08 (1H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.19 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.46 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.49 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.15 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.26 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.43 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 550

N6-環戊基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉基羧醯胺

藉由與實施例 438 同樣之手法，從 4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉基羧酸 (43 mg, 0.10 mmol) 及環戊胺，得到為白色結晶之標題化合物 (34.3 mg, 0.069 mmol, 69.3%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.53 (4H, m), 1.67 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.23 (1H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.18 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.46 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.48 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.23-8.27 (2H, m), 8.41 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 551

N-(4-(6-胺基嘧啶-4-基氧)苯基)-N'-苯基脲

將 6-(4-胺基苯氧基)嘧啶-4-基胺 (88.9 mg, 0.440 mmol) 及異氰酸苯酯 (52.4 mg, 0.440 mmol) 在二甲基甲醯胺 (2 ml)



## 五、發明說明 ( 608 )

中，於室溫攪拌3小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，然後將有機層用水及飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鎂乾燥。濾去乾燥劑及將濾液減壓蒸餾。將得到之粗生成物懸浮於乙酸乙酯中，將其用己烷稀釋，濾取結晶及用己烷洗淨後，通風乾燥，得到為無色結晶之標題化合物(98.0 mg, 0.305 mmol, 69%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.66 (1H, s), 6.81 (2H, br s), 6.94-6.99 (1H, m), 7.03-7.08 (2H, m), 7.25-7.32 (2H, m), 7.43-7.52 (4H, m), 8.07 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.80 (1H, s)。

中間體如下述合成。

製造例551-14-氯-6-(4-硝基苯氧基)嘧啶

將2,4-二氯嘧啶(2.98 g, 20.0 mmol)，4-硝基酚(2.78 g, 20.0 mmol)及碳酸鉀(4.15 g, 30.0 mmol)在二甲基甲醯胺(20 ml)中，於室溫攪拌15小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鎂乾燥。濾去乾燥劑及將濾液減壓蒸餾。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液，乙酸乙酯：己烷=1：4)，將包含目的物之溶出部分濃縮，得到為無色結晶之標題化合物(3.89 g, 15.5 mmol, 77%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.08 (1H, d,  $J=0.6$  Hz), 7.32-7.37 (2H, m), 8.32-8.37 (2H, m), 8.60 (1H, d,  $J=0.6$  Hz)。

製造例551-26-(4-硝基苯氧基)嘧啶-4-基胺

## 五、發明說明 ( 609 )

將4-氯-6-(4-硝基苯氧基)嘧啶(1.04 g, 4.00 mmol)在氨-乙醇溶液(14%, 10 ml)中, 用壓熱器於110°C加熱攪拌15小時。將反應液分配於乙酸乙酯及水中, 將有機層用1N氫氧化鈉水溶液, 水及飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鎂乾燥, 濾除乾燥劑及減壓蒸餾濾液。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液, 乙酸乙酯: 己烷=1: 1), 將包含目的物之溶出部分濃縮, 得到為無色結晶之標題化合物(306 mg, 1.32 mmol, 33%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.00 (2H, br s), 6.03 (1H, s), 7.25-7.32 (2H, m), 8.26-8.33 (3H, m)。

製造例551-36-(4-胺基苯氧基)嘧啶-4-基胺

將6-(4-硝基苯氧基)嘧啶-4-基胺(306 mg, 1.32 mmol), 鐵粉(369 mg, 6.60 mmol)及氯化銨(706 mg, 13.2 mmol)懸浮於乙醇(20 ml)-水(5 ml)之混合溶媒中, 並於80°C加熱攪拌20分鐘。反應終了後, 將反應混合物經矽藻土過濾, 及用乙酸乙酯沖洗。將有機層用飽和食鹽水沖洗, 用無水硫酸鎂乾燥, 濾除乾燥劑, 將濾液濃縮, 得到為淡黃色結晶之標題化合物(266 mg, 1.32 mmol, 100%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.05 (2H, br s), 5.55 (1H, s), 6.57-6.62 (2H, m), 6.73 (2H, br s), 6.77-6.82 (2H, m), 8.04 (1H, s)。

實施例552N-(6-(4-(3-苯基脲)苯氧基)嘧啶-4-基)乙醯胺

## 五、發明說明 ( 610 )

將 N-(4-(6-胺基嘧啶-4-基氧)苯基)-N'-苯基脲 (60.0 mg, 0.187 mmol) 在無水乙酸 (1 ml)-吡啶 (1 ml) 之混合溶媒中，於 60°C 加熱攪拌 18 小時。使反應液回到室溫後，注入水中，濾取析出之結晶，用水及甲醇洗淨後，藉由通風乾燥得到微無色結晶之標題化合物 (35.0 mg, 0.096 mmol, 52%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.11 (3H, s), 6.94-7.00 (1H, m), 7.10-7.15 (2H, m), 7.25-7.31 (2H, m), 7.44-7.54 (5H, m), 8.49 (1H, d, J=0.4 Hz), 8.72 (1H, s), 8.80 (1H, s), 10.94 (1H, s)。

實施例 553N-(4-(6-胺基嘧啶-4-基氧)苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

藉由與實施例 551 同樣之手法，從 6-(4-胺基苯氧基)嘧啶-4-基胺 (88.9 mg, 0.440 mmol) 及異氰酸 4-氟苯酯 (60.3 mg, 0.440 mmol)，得到為無色結晶之標題化合物 (100 mg, 0.295 mmol, 65%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5.66 (1H, d, J=0.6 Hz), 6.81 (2H, br s), 7.04-7.15 (4H, m), 7.44-7.52 (4H, m), 8.07 (1H, d, J=0.6 Hz), 8.84 (1H, s), 8.85 (1H, s)。

實施例 554N-(6-(4-(3-(4-氟苯基)脲)苯氧基)嘧啶-4-基)乙醯胺

藉由與實施例 552 同樣之手法，從 N-(4-(6-胺基嘧啶-4-基氧)苯基)-N'-(4-氟苯基)脲 (60.0 mg, 0.176 mmol)，得到為無色結晶之標題化合物 (56 mg, 0.147 mmol, 79%)。

## 五、發明說明 ( 611 )

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.11 (3H, s), 7.09-7.16 (4H, m), 7.44-7.54 (5H, m), 8.49 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.94 (1H, s)。

實施例 555

N-(4-(6-胺基嘧啶-4-基氧)苯基)-N'-(3-甲磺醯苯基)脲

將 6-(4-胺基苯氧基)嘧啶-4-基胺(88.9 mg, 0.440 mmol)及(3-甲磺醯苯基)胺基甲酸苯酯(128 mg, 0.440 mmol)在二甲基亞砜(2 ml)中, 於 85°C 攪拌 18 小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中, 將有機層用 1 當量氫氧化鈉水溶液, 水及飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鎂乾燥, 然後濾去乾燥劑及將濾液減壓蒸餾。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液, 乙酸乙酯: 甲醇=30: 1), 將包含目的物之溶出部分濃縮, 懸浮於乙酸乙酯中, 將其用己烷稀釋, 濾取結晶及用己烷洗淨後, 通風乾燥, 得到為無色結晶之標題化合物(75.0 mg, 0.188 mmol, 43%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.20 (3H, s), 5.67 (1H, s), 6.82 (2H, br s), 7.04-7.12 (2H, m), 7.44-7.59 (4H, m), 7.65-7.70 (1H, m), 8.07 (1H, s), 8.16-8.19 (1H, m), 8.92 (1H, br s), 9.19 (1H, br s)。

實施例 556

N-(6-(4-(3-(3-甲磺醯苯基)脲)苯氧基)嘧啶-4-基)乙醯胺

藉由與實施例 552 同樣之手法, 從 N-(4-(6-胺基嘧啶-4-基氧)苯基)-N'-(3-甲磺醯苯基)脲(50.0 mg, 0.125 mmol), 得到為無色結晶之標題化合物(13 mg, 0.029

## 五、發明說明 ( 612)

mmol, 24%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.11 (3H, s), 3.20 (3H, s), 7.11-7.17 (2H, m), 7.50-7.59 (5H, m), 7.66-7.70 (1H, m), 8.16-8.19 (1H, m), 8.50 (1H, s), 9.01 (1H, br s), 9.28 (1H, br s), 10.95 (1H, s)。

實施例 557N-(4-(2-氨基嘧啶-4-基氧)苯基)-N'-苯基脲

藉由與實施例 551 同樣之手法，從 4-(4-氨基苯氧基)嘧啶-2-基胺 (101 mg, 0.500 mmol) 及異氰酸苯酯 (59.6 mg, 0.500 mmol)，得到為無色結晶之標題化合物 (105 mg, 0.327 mmol, 65%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.07 (1H, d,  $J=5.8$  Hz), 6.61 (2H, br s), 6.94-6.99 (1H, m), 7.05-7.10 (2H, m), 7.25-7.31 (2H, m), 7.43-7.51 (4H, m), 8.08 (1H, d,  $J=5.8$  Hz), 8.74 (1H, br s), 8.79 (1H, br s)。

中間體如下述合成。

製造例 557-14-氯-6-(4-硝基苯氧基)嘧啶-2-基胺

將 2-氨基-4,6-二氯嘧啶 (3.28 g, 20.0 mmol)，4-硝基酚 (2.78 g, 20.0 mmol) 及碳酸鉀 (4.15 g, 30.0 mmol) 在二甲基甲醯胺 (20 ml) 中，於  $100^\circ\text{C}$  加熱攪拌 3 小時。使反應液回到室溫後，注入冰水 (100 ml)，濾取析出之結晶及用水洗淨後，藉由通風乾燥，得到為無色結晶之標題化合物 (4.93 g, 18.5 mmol, 92%)。

## 五、發明說明 ( 613 )

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.43 (1H, s), 7.25 (2H, br s), 7.46-7.52 (2H, m), 8.28-8.34 (2H, m)。

製造例 557-24-(4-胺基苯氧基)嘧啶-2-基胺

將 4-氯-6-(4-硝基苯氧基)嘧啶-2-基胺 (1.60 g, 1.32 mmol) 懸浮於甲醇 (30 ml)-四氫呋喃 (30 ml) 之混合溶媒中，加入氫氧化鈉/碳 (300 mg)，並於氫氣氛圍及室溫下攪拌 18 小時。經由矽藻土過濾濾去觸媒，用乙醇洗淨後，減壓餾去濾液。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液：乙酸乙酯：己烷=3：1)，然後將包含目的物之溶出部分濃縮，得到為無色結晶之標題化合物 (910 mg, 4.50 mmol, 75%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.01 (2H, br s), 5.93 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 6.50-6.60 (4H, m), 6.76-6.82 (2H, m), 8.03 (1H, d,  $J=5.4$  Hz)。

實施例 558N-(4-(2-胺基嘧啶-4-基氧)苯基)-N'-(4-氟苯基)脲

藉由與實施例 551 同樣之手法，從 4-(4-胺基苯氧基)嘧啶-2-基胺 (101 mg, 0.500 mmol) 及異氰酸-4-氟苯酯 (68.6 mg, 0.500 mmol)，得到為無色結晶之標題化合物 (105 mg, 0.309 mmol, 62%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.06 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.61 (2H, br s), 7.05-7.15 (4H, m), 7.44-7.52 (4H, m), 8.08 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.75-8.79 (2H, m)。

## 五、發明說明 ( 614 )

實施例 559N-(4-(2-胺基嘧啶-4-基氧)苯基)-N'-(3-甲磺醯苯基)脲

藉由與實施例 555 同樣之手法，從 4-(4-胺基苯氧基)嘧啶-2-基胺 (101 mg, 0.500 mmol) 及 (3-甲磺醯苯基)胺基甲酸苯酯 (146 mg, 0.500 mmol)，得到為無色結晶之標題化合物 (96 mg, 0.240 mmol, 48%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.20 (3H, s), 6.07 (1H, d,  $J=5.8$  Hz), 6.61 (2H, br s), 7.06-7.12 (2H, m), 7.46-7.59 (4H, m), 7.65-7.70 (1H, m), 8.09 (1H, d,  $J=5.8$  Hz), 8.16-8.19 (1H, m), 8.89 (1H, br s), 9.18 (1H, br s)。

實施例 5604-(3-氟-4-(環丙胺羰基)胺基苯氧基)-7-(2-甲氧乙氧基)-6-喹啉羧醯胺

從以與實施例 11 同樣之手法由 4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-7-(2-甲氧乙氧基)-6-喹啉羧醯胺 (100 mg) 得到之 N-(4-(6-胺甲醯基-7-(2-甲氧乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)胺基甲酸苯酯及環丙胺，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (22 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.39 (2H, m), 0.63 (2H, m), 2.49 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.79 (2H, m), 4.39 (2H, m), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.79 (1H, s), 7.06 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.18-8.22 (2H, m), 8.65 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.74 (1H, s)。

實施例 561

## 五、發明說明 ( 615 )

1-[4-(7-苄氧基-6-氯基喹啉-4-基氧)-2-甲基苯基]-3-環丙脲

以與製造例17同樣地，從4-(4-胺基-2-甲基苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-羧醯胺(2g)及氯碳酸苯酯，得到為固體之胺基甲酸酯(1.73 g)。繼而，以與實施例11同樣地，將胺基甲酸酯(1.7 g)在二甲基亞砷中，於室溫用環丙胺處理，得到為固體之標題化合物(1.4 g)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.37-0.41 (2H, m), 0.59-0.64 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.50-2.56 (1H, m), 5.42 (2H, s), 6.49 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.73-6.75 (1H, m), 7.02 (1H, dd, J=2.8 Hz, J=8.8 Hz), 7.08 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.32-7.53 (5H, m), 7.60 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.68 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.73 (1H, s)。

中間體如下述合成。

製造例561-14-(4-胺基-3-甲基苯氧基)-7-苄氧喹啉-6-甲腈

以與製造例395-1同樣之方法，從7-苄氧基-4-氯喹啉-6-甲腈(5 g)及4-胺基-3-甲基酚，得到為固體之標題化合物(3.6 g)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.07 (3H, s), 4.94 (2H, s), 5.43 (2H, s), 6.46 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.69 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.82 (1H, dd, J=2.8 Hz, J=8.8 Hz), 6.87 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.36 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.44 (2H, t, J=7.2 Hz), 7.53 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.66 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.73 (1H,



## 五、發明說明 ( 616 )

s)。

實施例 5621-[4-(6-氟基-7-羥基喹啉-4-基氧)-2-甲基苯基]-3-環丙脲

以與製造例 301-2 同樣之方式，將 1-[4-(7-苄氧基-6-氟基喹啉-4-基氧)-2-甲基苯基]-3-環丙脲 (0.8 g) 在四氫呋喃中，用鈹/碳脫苄基化，得到為固體之標題化合物 (0.5 g)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.36-0.41 (2H, m), 0.59-0.65 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.49-2.56 (1H, m), 6.32 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.74 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.01 (1H, dd, J=2.4 Hz, J=8.8 Hz), 7.07 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.30 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.56 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.57 (1H, s)。

實施例 5631-[4-(6-氟基-(2R)-7-環氧乙烷基甲氧基喹啉-4-基氧)-2-甲基苯基]-3-環丙脲

以與製造例 284-1 同樣之方式，從 1-[4-(6-氟基-7-羥基喹啉-4-基氧)-2-甲基苯基]-3-環丙脲 (500 mg)，得到為固體之標題化合物 (312 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.37-0.42 (2H, m), 0.59-0.65 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.49-2.56 (1H, m), 2.78-2.81 (1H, m), 2.89 (1H, t, J=4.8 Hz), 3.42-3.47 (1H, m), 4.14 (1H, dd, J=6.4 Hz, J=11.6 Hz), 4.68 (1H, dd, J=2.4 Hz, J=11.6 Hz), 6.49 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.74 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4 Hz, J=8.4 Hz), 7.09 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.59 (1H, s),

## 五、發明說明 ( 617 )

7.61 (1H, s), 7.92 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.70 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.74 (1H, s)。

實施例 564

1-{4-[6-氟基-7-((2R)-2-羥基-3-吡咯啉-1-基丙氧基)喹啉-4-基氧]-2-甲基苯基}-3-環丙脲

以與實施例 284 同樣之方式，從 1-[4-(6-氟基-7-(2R)-環氧乙烷甲氧基喹啉-4-基氧)-2-甲基苯基]-3-環丙脲 (55 mg)，得到為固體之標題化合物 (11 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.37-0.41 (2H, m), 0.58-0.65 (2H, m), 2.26 (3H, s), 1.62-1.69 (4H, m), 2.44-2.56 (6H, m), 2.68 (1H, dd, J=6.4 Hz, J=12 Hz), 3.96-4.03 (1H, m), 4.18 (1H, dd, J=5.6 Hz, J=10.4 Hz), 4.28 (1H, dd, J=3.6 Hz, J=10.4 Hz), 5.00 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.48 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.75 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4 Hz, J=8.8 Hz), 7.09 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.58 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.68 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.71 (1H, s)。

實施例 565

1-{4-[6-氟基-7-((2R)-2-羥基-3-六氫吡啶-1-基丙氧基)喹啉-4-基氧]-2-甲基苯基}-3-環丙脲

以與實施例 284 同樣之方式，從 [1-[4-(6-氟基-(2R)-7-環氧乙烷甲氧基喹啉-4-基氧)-2-甲基苯基]-3-環丙脲 (100 mg) 及六氫吡啶，得到為固體之標題化合物 (8 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.37-0.41 (2H, m), 0.59-0.66 (2H, m), 1.31-1.38 (2H, m), 1.43-1.53 (4H, m), 2.20

## 五、發明說明 ( 618 )

(3H, s), 2.33-2.58 (7H, m), 3.99-4.06 (1H, m), 4.19 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz,  $J=10.4$  Hz), 4.29 (1H, dd,  $J=3.2$  Hz,  $J=10.4$  Hz), 4.94 (1H, br), 6.49 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.75-6.79 (1H, m), 7.02-7.08 (1H, m), 7.09-7.13 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.93 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.70 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.71 (1H, s)。

實施例 566

1-{4-[6-氟基-7-(3-二乙胺基-(2R)-2-羥基-丙氧基)喹啉-4-基氧]-2-甲基苯基}-3-環丙脲

以與實施例 284 同樣之方式，從 [1-[4-(6-氟基-(2R)-7-環氧乙烷甲氧基喹啉-4-基氧)-2-甲基苯基]-3-環丙脲 (55 mg) 及二乙胺，得到為固體之標題化合物 (21 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.37-0.41 (2H, m), 0.59-0.65 (2H, m), 0.91-1.00 (6H, m), 2.18 (3H, s), 2.43-2.69 (7H, m), 3.91-4.00 (1H, m), 4.17-4.22 (1H, m), 4.26-4.31 (1H, m), 6.48 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.76 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.03 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz,  $J=8.8$  Hz), 7.09 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.58 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.91 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.68 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.71 (1H, s)。

實施例 567

1-{4-[6-氟基-7-(3-吡咯啶-1-基丙氧基)喹啉-4-基氧]-2-甲基苯基}-3-環丙脲

以與實施例 7 同樣之方式，從 1-[4-(6-氟基-7-羥基喹啉-4-基氧)-2-甲基苯基]-3-環丙脲 (60 mg) 及 1-(3-氟丙基)吡

## 五、發明說明 ( 619 )

咯啉，得到為固體之標題化合物(23 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.37-0.41 (2H, m), 0.59-0.65 (2H, m), 1.62-1.69 (4H, m), 1.93-2.01 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.39-2.45 (4H, m), 2.49-2.55 (1H, m), 2.57 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.30 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.48 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.75 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.03 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz,  $J=8.8$  Hz), 7.08 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.55 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.91 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.68 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.71 (1H, s)。

實施例 568N-苯基-N'-(4-(6-苯胺基嘧啶-4-基氧)苯基)脲

將 N-(6-(4-胺基苯氧基)嘧啶-4-基)苯胺 (55.6 mg, 0.200 mmol) 及 異氰酸苯酯 (26.1 mg, 0.220 mmol) 在二甲基甲醯胺 (1 ml) 中，於室溫攪拌 12 小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鎂乾燥，然後濾去乾燥劑及將濾液減壓蒸餾。將得到之粗生成物懸浮於乙酸乙酯中，將其用己烷稀釋，濾取結晶及用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到為無色結晶之標題化合物 (69.0 mg, 0.174 mmol, 87%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.06 (1H, d,  $J=1.6$  Hz), 6.95-7.02 (2H, m), 7.11-7.16 (2H, m), 7.25-7.34 (4H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.58-7.63 (2H, m), 8.35 (1H, d,  $J=1.6$  Hz), 8.71 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.54 (1H, s)。

中間體如下述合成。

## 五、發明說明 ( 620 )

製造例 568-1N-(6-(4-硝基苯氧基)嘧啶-4-基)苯胺

將 4-氯-6-(4-硝基苯氧基)嘧啶 (508 mg, 2.00 mmol) 及苯胺 (559 mg, 6.00 mmol) 在 1-甲基吡咯啉 (5 ml) 中，於 90℃ 加熱攪拌 3 小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鎂乾燥，然後濾去乾燥劑及將濾液減壓蒸餾。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析 (溶出液：乙酸乙酯：己烷 = 1 : 3)，然後將包含目的物之溶出部分濃縮，得到為無色結晶之標題化合物 (508 mg, 1.65 mmol, 82 %)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 6.34 (1H, s), 7.03 (1H, br s), 7.21-7.35 (5H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 8.26-8.32 (2H, m), 8.35 (1H, s)。

製造例 568-2N-(6-(4-胺基苯氧基)嘧啶-4-基)苯胺

將 N-(6-(4-硝基苯氧基)嘧啶-4-基)苯胺 (508 mg, 1.65 mmol)，鐵粉 (461 mg, 8.25 mmol) 及氯化銨 (882 mg, 16.5 mmol) 懸浮於乙醇 (16 ml)-水 (4 ml) 之混合溶媒中，並於 80℃ 加熱攪拌 20 分鐘。反應終了後，將反應混合物經矽藻土過濾及用乙酸乙酯沖洗。將有機層用飽和食鹽水沖洗，用無水硫酸鎂乾燥，濾除乾燥劑，將濾液減壓蒸餾，然後將得到之粗生成物懸浮於乙酸乙酯中，將其用己烷稀釋，濾取結晶及用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到為無色結晶之標題化合物 (387 mg, 1.39 mmol, 84%)。

## 五、發明說明 ( 621 )

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.64 (2H, br s), 6.17 (1H, d,  $J=0.8$  Hz), 6.67-6.73 (2H, m), 6.77 (1H, br s), 6.89-6.95 (2H, m), 7.14-7.20 (1H, m), 7.26-7.32 (2H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 8.37 (1H, d,  $J=0.8$  Hz)。

實施例 569N-(3-甲磺醯苯基)-N'-(4-(6-苯胺基嘧啶-4-基氧)苯基)脲

將N-(6-(4-胺基苯氧基)嘧啶-4-基)苯胺(55.6 mg, 0.200 mmol)及(3-甲基磺醯苯基)胺基甲酸苯酯(63.8 mg, 0.220 mmol)在二甲基亞碸(1 ml)中, 於85°C加熱攪拌2小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中, 將有機層用1N氫氧化鈉水溶液, 水及飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鎂乾燥, 然後濾去乾燥劑及將濾液減壓蒸餾。將得到之粗生成物懸浮於乙酸乙酯中, 將其用己烷稀釋, 濾取結晶及用己烷洗淨後, 藉由通風乾燥, 得到為無色結晶之標題化合物(77.0 mg, 0.162 mmol, 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.20 (3H, s), 6.07 (1H, s), 6.98-7.03 (1H, m), 7.12-7.17 (2H, m), 7.28-7.34 (2H, m), 7.50-7.63 (6H, m), 7.66-7.72 (1H, m), 8.17-8.20 (1H, m), 8.34 (1H, s), 8.93 (1H, br s), 9.19 (1H, br s), 9.54 (1H, s)。

實施例 570N-(4-(6-(4-甲硫基苯胺基)嘧啶-4-基氧)苯基)-N'-苯基脲

將N-(6-(4-胺基苯氧基)嘧啶-4-基)-4-甲硫基苯胺(194 mg, 0.600 mmol)及異氰酸苯酯(78.6 mg, 0.660 mmol)在二甲基甲醯胺(2 ml)中, 於室溫攪拌18小時。將反應液分溶

## 五、發明說明 ( 622 )

於乙酸乙酯及水中，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鎂乾燥，然後濾去乾燥劑及將濾液減壓蒸餾。將得到之粗生成物懸浮於乙酸乙酯中，將其用己烷稀釋，濾取結晶及用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到為無色結晶之標題化合物 (250 mg, 0.564 mmol, 94%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.44 (3H, s), 6.03 (1H, d,  $J=1.6$  Hz), 6.95-7.00 (1H, m), 7.10-7.15 (2H, m), 7.22-7.32 (4H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.50-7.60 (4H, m), 8.34 (1H, d,  $J=1.6$  Hz), 8.73 (1H, br s), 8.81 (1H, br s), 9.56 (1H, s)。

中間體如下述合成。

製造例 570-1N-(6-(4-硝基苯氧基)嘧啶-4-基)-4-甲硫基苯胺

將 4-氯-6-(4-硝基苯氧基)嘧啶 (2.33 g, 9.25 mmol)，4-(甲硫基)苯胺 (1.29 g, 9.25 mmol) 及二異丙基乙胺 (1.79 g, 13.9 mmol) 在 1-甲基吡咯啉酮 (10 ml) 中，於  $80^\circ\text{C}$  加熱攪拌 18 小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，將有機層用 1N 氫氧化鈉水溶液，水及飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鎂乾燥，然後濾去乾燥劑及將濾液減壓蒸餾。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析 (溶出液：乙酸乙酯：己烷 = 1 : 3)，然後將包含目的物之溶出部分濃縮，懸浮於乙酸乙酯中，用己烷稀釋，濾取結晶及用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到為無色結晶之標題化合物 (620 mg, 1.75 mmol, 19%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.51 (3H, s), 6.28 (1H, d,

## 五、發明說明 ( 623 )

J=1.0 Hz), 6.99 (1H, br s), 7.23-7.34 (6H, m), 8.26-8.32 (2H, m), 8.34 (1H, d, J=1.0 Hz)。

製造例 570-2N-(6-(4-氨基苯氧基)嘧啶-4-基)-4-甲硫基苯胺

將 N-(6-(4-硝基苯氧基)嘧啶-4-基)-4-甲硫基苯胺 (620 mg, 1.75 mmol), 鐵粉 (489 mg, 8.75 mmol) 及氯化銨 (936 mg, 17.5 mmol) 懸浮於乙醇 (16 ml)-水 (4 ml) 之混合溶媒中, 並於 80°C 加熱攪拌 1 小時。反應終了後, 將反應混合物經矽藻土過濾及用乙酸乙酯-四氫呋喃之混合溶媒沖洗。將有機層用水及飽和食鹽水沖洗, 用無水硫酸鎂乾燥, 濾除乾燥劑, 將濾液減壓蒸餾, 然後將得到之粗生成物懸浮於乙酸乙酯中, 然後將其用己烷稀釋, 濾取結晶及用己烷洗淨後, 藉由通風乾燥, 得到為無色結晶之標題化合物 (392 mg, 1.21 mmol, 69%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.49 (3H, s), 3.65 (2H, br s), 6.10 (1H, d, J=1.0 Hz), 6.66-6.72 (2H, m), 6.76 (1H, br s), 6.88-6.94 (2H, m), 7.21-7.30 (4H, m), 8.35 (1H, d, J=1.0 Hz)。

實施例 571N-(3-甲磺醯苯基)-N'-(4-(6-(4-甲硫基苯胺基)嘧啶-4-基氧)苯基)脲

將 N-(6-(4-氨基苯氧基)嘧啶-4-基)-4-甲硫基苯胺 (194 mg, 0.600 mmol) 及 (3-甲基磺醯苯基)胺基甲酸苯酯 (192 mg, 0.660 mmol) 在二甲基亞砜 (2 ml) 中, 於 85°C 加熱攪拌



## 五、發明說明 ( 624 )

18小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鎂乾燥，然後濾去乾燥劑及將濾液減壓蒸餾。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液：乙酸乙酯)，然後將包含目的物之溶出部分濃縮，懸浮於乙酸乙酯中，將其用己烷稀釋，濾取結晶及用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到為無色結晶之標題化合物(297 mg, 0.569 mmol, 95%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.44 (3H, s), 3.20 (3H, s), 6.04 (1H, d,  $J=0.8$  Hz), 7.12-7.17 (2H, m), 7.22-7.27 (2H, m), 7.50-7.63 (6H, m), 7.67-7.71 (1H, m), 8.17-8.20 (1H, m), 8.34 (1H, d,  $J=0.8$  Hz), 8.92 (1H, s), 9.17 (1H, s), 9.56 (1H, s)。

實施例 572N-(4-(6-(4-甲磺醯基苯胺基)嘧啶-4-基氧)苯基)-N'-苯基脲

將N-(4-(6-(4-甲磺基苯胺基)嘧啶-4-基氧)苯基)-N'-苯基脲(180 mg, 0.406 mmol)及3-氯過苯甲酸(200 mg, 0.812 mmol)在二氯甲烷(6 ml)中，於室溫攪拌12小時。加入飽和硫代硫酸鈉水溶液使反應停止後，將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，將有機層用1N氫氧化鈉水溶液，水及飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鎂乾燥，然後濾去乾燥劑及將濾液減壓蒸餾。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液，乙酸乙酯：己烷=3：1)，然後將包含目的物之溶出部分濃縮，懸浮於乙酸乙酯中，將其用己烷稀釋，濾取結晶

## 五、發明說明 ( 625 )

及用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到為無色結晶之標題化合物(137 mg, 0.288 mmol, 71%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.16 (3H, s), 6.18 (1H, s), 6.97-7.02 (1H, m), 7.13-7.19 (2H, m), 7.27-7.33 (2H, m), 7.46-7.51 (2H, m), 7.53-7.59 (2H, m), 7.81-7.87 (2H, m), 7.89-7.94 (2H, m), 8.47 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.81 (1H, s), 10.06 (1H, s)。

實施例 573

N-(3-甲磺醯苯基)-N'-(4-(6-(4-甲磺醯苯胺基)嘧啶-4-基氧)苯基)脲

藉由與實施例 572 同樣之手法，從 N-(3-甲磺醯苯基)-N'-(4-(6-(4-甲磺苯胺基)嘧啶-4-基氧苯基)脲(230 mg, 0.441 mmol)，得到為無色結晶之標題化合物(157 mg, 0.284 mmol, 64%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.16 (3H, s), 3.20 (3H, s), 6.19 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.04-7.10 (2H, m), 7.50-7.60 (4H, m), 7.66-7.70 (1H, m), 7.82-7.88 (2H, m), 7.88-7.94 (2H, m), 8.17-8.20 (1H, m), 8.47 (1H, d, J=1.0 Hz), 8.95 (1H, s), 9.19 (1H, s), 10.06 (1H, s)。

實施例 574

N-(4-(6-(4-氯苯胺基)嘧啶-4-基氧基)苯基)-N'-苯基脲

將 N-(4-(6-氯嘧啶-4-基氧)苯基)-N'-苯基脲(68.0 mg, 0.200 mmol)及 4-氯苯胺(111 mg, 1.00 mmol)在 1-甲基吡咯啉酮(1 ml)中，於 130℃ 下加熱攪拌 3 小時。將反應液分溶

## 五、發明說明 ( 626 )

於乙酸乙酯及水中，有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液、水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，濾除乾燥劑，以及將濾液減壓餾去。將得到之粗生成物懸浮於乙酸乙酯中，再將其以己烷稀釋，濾取結晶及用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到為無色結晶之標題化合物 (33.0 mg, 0.079 mmol, 40%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.00 (1H, d,  $J=0.8$  Hz), 6.95-7.00 (1H, m), 7.10-7.19 (4H, m), 7.26-7.32 (2H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.57-7.63 (2H, m), 8.33 (1H, d,  $J=0.8$  Hz), 8.68 (1H, s), 8.76 (1H, s), 9.56 (1H, s)。

中間體係以下述方法合成。

製造例 574-14-(6-氯嘧啶-4-基氧基)苯胺

將 4-氯-6-(4-硝基氧基)嘧啶 (2.52 g, 10.0 mmol)、鐵粉 (2.79 g, 50.0 mmol) 及氯化銨 (5.35 g, 100 mmol) 懸浮於乙醇 (100 ml)-水 (25 ml) 之混合溶媒中，在  $80^\circ\text{C}$  加熱攪拌 1 小時。反應終了後，以矽藻土過濾反應混合物，用乙醇-乙酸乙酯之混合溶媒清洗。將有機層用水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，濾除乾燥劑，以及將濾液減壓餾去。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析 (溶出液為乙酸乙酯：己烷 = 2：3)，再將含有目的物之溶出份濃縮，得到為無色結晶之標題化合物 (1.74 mg, 7.85 mmol, 79%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.71 (2H, br s), 6.70-6.75 (2H,

## 五、發明說明 ( 627 )

m), 6.84 (1H, s), 6.90-6.95 (2H, m), 8.60 (1H, s)。

製造例 574-2N-(4-(6-氯嘧啶-4-基氧)苯基)-N'-苯基脲

將 4-(6-氯嘧啶-4-基氧)苯胺 (663 mg, 3.00 mmol) 及 異氰酸苯酯 (393 mg, 3.30 mmol) 在 二甲基甲醯胺 (5 ml) 中，於室溫下攪拌 18 小時。將反應液注入水中，濾取析出之結晶，用水及乙醇洗淨後，藉由通風乾燥，得到為無色結晶之標題化合物 (988 mg, 2.91 mmol, 97%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.94-7.00 (1H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.25-7.32 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=0.8 Hz), 7.43-7.49 (2H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 8.65 (1H, d, J=0.8 Hz), 8.70 (1H, s), 8.78 (1H, s)。

實施例 575N-(4-(6-(3-氯苯胺基)嘧啶-4-基氧)苯基)-N'-苯基脲

將 N-(4-(6-氯嘧啶-4-基氧)苯基)-N'-苯基脲 (68.0 mg, 0.200 mmol) 及 3-氯苯胺 (111 mg, 1.00 mmol) 在 1-甲基吡咯啉酮 (1 ml) 中，於 150°C 下加熱攪拌 90 分鐘。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液、水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，濾除乾燥劑，以及將濾液減壓餾去。將得到之粗生成物懸浮於乙酸乙酯中，再將其以己烷稀釋，濾取結晶及用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到為無色結晶之標題化合物 (43.0 mg, 0.104 mmol, 52%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.09 (1H, s), 6.77-6.83 (1H,

## 五、發明說明 ( 628 )

m), 6.95-7.00 (1H, m), 7.11-7.17 (2H, m), 7.26-7.36 (4H, m), 7.45-7.50 (2H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.71-7.77 (1H, m), 8.42 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.77 (1H, s), 9.76 (1H, s)。

實施例 576N-(4-(6-(2-氟苯胺基)嘧啶-4-基氧基)苯基)-N'-苯基脲

將 N-(4-(6-氯嘧啶-4-基氧基)苯基)-N'-苯基脲 (68.0 mg, 0.200 mmol) 及 2-氟苯胺 (111 mg, 1.00 mmol) 在 1-甲基吡咯啉酮 (1 ml) 中，於 170°C 下加熱攪拌 3 小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液、水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，濾除乾燥劑，以及將濾液減壓餾去。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析 (溶出液為乙酸乙酯：己烷=3：2)，再將含有目的物之溶出份濃縮，懸浮於乙酸乙酯中，再將其以己烷稀釋，濾取結晶及用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到為無色結晶之標題化合物 (26.0 mg, 0.062 mmol, 31%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.17 (1H, d, J=0.8 Hz), 6.95-7.00 (1H, m), 7.10-7.19 (4H, m), 7.22-7.32 (3H, m), 7.45-7.50 (2H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.86-7.93 (1H, m), 8.29 (1H, d, J=0.8 Hz), 8.60 (1H, s), 8.76 (1H, s), 9.32 (1H, s)。

實施例 577N-(4-(6-(3,5-二氟苯胺基)嘧啶-4-基氧基)苯基)-N'-苯基脲

將 N-(4-(6-氯嘧啶-4-基氧基)苯基)-N'-苯基脲 (68.0 mg, 0.200 mmol) 及 3,5-二氟苯胺 (129 mg, 1.00 mmol) 在 1-甲基

## 五、發明說明 ( 629 )

吡咯啉酮(1 ml)中，於170℃下加熱攪拌3小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液、水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，濾除乾燥劑，以及將濾液減壓餾去。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液為乙酸乙酯：己烷=1：1)，再將含有目的物之溶出份濃縮，懸浮於乙酸乙酯中，再將其以己烷稀釋，濾取結晶及用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到為無色結晶之標題化合物(17.5 mg, 0.040 mmol, 20%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.09 (1H, s), 6.77-6.85 (1H, m), 6.95-7.00 (1H, m), 7.13-7.19 (2H, m), 7.27-7.33 (2H, m), 7.38-7.50 (4H, m), 7.50-7.58 (2H, m), 8.46 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.78 (1H, s), 9.94 (1H, s)。

實施例 578

N-苯基-N'-(4-(6-(3,4,5-三甲氧基苯胺基)嘧啶-4-基氧)苯基)脲鹽酸鹽

將N-(4-(6-氯嘧啶-4-基氧基)苯基)-N'-苯基脲(68.0 mg, 0.200 mmol)及3,4,5-三甲氧基苯胺(183 mg, 1.00 mmol)在1-甲基吡咯啉酮(1 ml)中，於150℃下加熱攪拌2小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液、水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，濾除乾燥劑，以及將濾液減壓餾去。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液為乙酸乙酯：己烷=3：1)，再將含有目的物之溶出份濃縮，使用1N-鹽酸製成鹽酸鹽後，懸浮於甲醇中，再將其以乙酸乙酯稀釋，濾取結晶及用乙

## 五、發明說明 ( 630 )

酸乙酯洗淨後，藉由通風乾燥，得到為淡綠色結晶之標題化合物 (50.0 mg, 0.095 mmol, 48%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.61 (3H, s), 3.74 (6H, s), 6.03 (1H, s), 6.90 (2H, s), 6.95-7.00 (1H, m), 7.10-7.16 (2H, m), 7.27-7.33 (2H, m), 7.45-7.50 (2H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 8.36 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.55 (1H, s)。

實施例 5791-(4-(6-(N-甲基-N-苯胺基)嘧啶-4-基氧)苯基)-3-苯基脲

將 N-(4-(6-氯嘧啶-4-基氧)苯基)-N'-苯基脲 (68.0 mg, 0.200 mmol) 及 N-甲基苯胺 (107 mg, 1.00 mmol) 在 1-甲基吡咯啉酮 (1 ml) 中，於 130°C 下加熱攪拌 36 小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，有機層用水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，濾除乾燥劑，以及將濾液減壓餾去。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析 (溶出液為乙酸乙酯：己烷 = 1 : 1)，再將含有目的物之溶出份濃縮，懸浮於乙酸乙酯中，再將其以己烷稀釋，濾取結晶及用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到為無色結晶之標題化合物 (38 mg, 0.092 mmol, 46%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.42 (3H, s), 5.75 (1H, s), 6.95-7.03 (3H, m), 7.25-7.38 (5H, m), 7.41-7.50 (6H, m), 8.27 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.68 (1H, s)。

實施例 580N-(5-氯-2-噻唑基)-N'-(4-(6-氯基-7-(2-甲氧乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氯苯基)脲

## 五、發明說明 ( 631 )

藉由實施例145同樣之方法，從4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-6-氟基-7-(2-甲氧乙氧基)喹啉(71.0 mg, 0.200 mmol)，以及由2-胺基-5-氟噻唑及氯甲酸苯酯調製之5-氟-2-噻唑基胺甲酸苯酯，得到為白色結晶之標題化合物(66.0 mg, 0.128 mmol, 64%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.38 (3H, s), 3.80 (2H, m), 4.43 (2H, m), 6.65 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.20 (1H, m), 7.44 (1H, s), 7.47 (1H, m), 7.66 (1H, s), 8.20 (1H, m), 8.76 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.77 (1H, s), 9.02 (1H, s), 11.01 (1H, s)。

實施例581

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(4-環丙基-2-噻唑基)脲

藉由與實施例145同樣之方法，從4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-6-氟基-7-(2-甲氧乙氧基)喹啉(71.0 mg, 0.200 mmol)，以及由2-胺基-4-環丙基噻唑及氯甲酸苯酯調製之4-環丙基-2-噻唑基胺甲酸苯酯，得到為白色結晶之標題化合物(88.0 mg, 0.169 mmol, 85%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.75 (2H, m), 0.84 (2H, m), 1.95 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.80 (2H, m), 4.44 (2H, m), 6.64 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.72 (1H, s), 7.19 (1H, m), 7.46 (1H, m), 7.66 (1H, s), 8.25 (1H, m), 8.76 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.77 (1H, s), 10.84 (1H, br s)。

實施例582

4-(3-氟-4-(甲胺羰基)胺苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺



## 五、發明說明 ( 632 )

藉由與實施例11同樣之方法，從N-(4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-氯苯基)胺甲酸苯酯(150 mg, 0.324 mmol)及40%甲胺(甲醇溶液)，得到為白色結晶之標題化合物(65.0 mg, 0.162 mmol, 50%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.68 (3H, d,  $J=4.4$  Hz), 4.03 (3H, s), 6.53 (1H, d,  $J=5.0$  Hz), 6.88 (1H, q,  $J=4.4$  Hz), 7.23 (1H, dd,  $J=2.8, 8.2$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.52 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 8.67 (1H, s), 8.68 (1H, d,  $J=5.0$  Hz)。

實施例 5834-(3-氯-4-(乙胺羰基)胺苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例11同樣之方法，從N-(4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-氯苯基)胺甲酸苯酯(150 mg, 0.324 mmol)，及2M乙胺(四氫呋喃溶液)，得到為白色結晶之標題化合物(92.0 mg, 0.221 mmol, 68%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.08 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.14 (2H, m), 4.03 (3H, s), 6.53 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.99 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 7.23 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.52 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.66 (1H, s), 8.67 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 5844-(3-氯-4-(1-丙胺羰基)胺苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

## 五、發明說明 ( 633 )

藉由與實施例11同樣之方法，從N-(4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-氯苯基)胺甲酸苯酯(150 mg, 0.324 mmol)及丙胺，得到為白色結晶之標題化合物(111 mg, 0.258 mmol, 80%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.91 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.47 (2H, m), 3.08 (2H, m), 4.03 (3H, s), 6.53 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.03 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 7.23 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.52 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.28 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.66 (1H, s), 8.67 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 5854-(3-氯-4-(氰甲胺羰基)胺苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例11同樣之方法，從N-(4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-氯苯基)胺甲酸苯酯(150 mg, 0.324 mmol)，及2-胺基乙腈鹽酸鹽，得到為白色結晶之標題化合物(107 mg, 0.251 mmol, 77%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.03 (3H, s), 4.22 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 6.56 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.28 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.50 (1H, t,  $J=6.0$  Hz), 7.53 (1H, s), 7.54 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.74 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.17 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.51 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.68 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 5864-(3-氯-4-(2-氯乙胺羰基)胺苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧

## 五、發明說明 ( 634 )

醯胺

藉由與實施例11同樣之方法，從N-(4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-氯苯基)胺甲酸苯酯(150 mg, 0.324 mmol)及3-胺基丙腈，得到為白色結晶之標題化合物(109 mg, 0.248 mmol, 76%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.72 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.41 (2H, m), 4.03 (3H, s), 6.54 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.25 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.37 (1H, t,  $J=6.0$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.52 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.24 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.31 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.67 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例5894-(3-氯-4-(順式-2-氯-環丙胺羰基)胺苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例11同樣之方法，從N-(4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-氯苯基)胺甲酸苯酯(150 mg, 0.324 mmol)，及順式-2-氯環丙胺甲苯磺酸鹽，得到為白色結晶之標題化合物(39.0 mg, 0.088 mmol, 27%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.82 (1H, m), 1.11 (1H, m), 2.68 (1H, m), 4.04 (3H, s), 4.78 (1H, m), 6.54 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.25 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.32 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.52 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.29 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.66 (1H, s), 8.67 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

## 五、發明說明 ( 635 )

實施例 5904-(3-氯-4-(胺羰基)胺苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 11 同樣之方法，從 N-(4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-氯苯基)胺甲酸苯酯 (100 mg, 0.22 mmol)，及氨水 (2 毫升)，得到為淡紅色結晶之標題化合物 (61.0 mg, 79%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.01 (3H, s), 6.41 (2H, s), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.21 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.50 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.65 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.66 (1H, s)。

實施例 591N-(4-(6,7-二甲氧喹啉-4-基氧)苯基)-N'-噻唑-2-基脲

將 4-(6,7-二甲氧喹啉-4-基氧)苯基胺甲酸苯酯 (208 mg, 0.500 mmol) 及 2-胺基噻唑 (100 mg, 1.00 mmol) 在二甲基亞碲 (1 ml) 中，於 85°C 下加熱攪拌 1 小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，有機層用 1N 氫氧化鈉水溶液、水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，濾除乾燥劑，以及將濾液減壓餾去。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析 (溶出液為乙酸乙酯：甲醇 = 20：1)，再將含有目的物之溶出份濃縮，懸浮於乙酸乙酯中，再將其以己烷稀釋，濾取結晶及用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到為無色結晶之標題化合物 (150-mg, 0.355 mmol, 71%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.02-4.05 (6H, m), 6.46 (1H,

## 五、發明說明 ( 636 )

d,  $J=5.2$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.16-7.22 (2H, m), 7.40-7.44 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.61-7.67 (2H, m), 8.48 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

中間體係依以下述方法合成。

製造例 591-14-(6,7-二甲氧喹啉-4-基氧基)苯基胺甲酸苯酯

將藉由 WO 97/17329 之方法得到之 4-(6,7-二甲氧喹啉-4-基氧基)苯胺 (2.96 g, 10.0 mmol) 及三乙胺 (1.21 g, 12.0 mmol) 溶於二甲基甲醯胺 (30 ml) 中，冰冷下添加氯甲酸苯酯 (1.72 g, 11.0 mmol) 後，在室溫攪拌 1 小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，有機層用水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，濾除乾燥劑，以及將濾液減壓餾去。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析 (溶出液為乙酸乙酯：己烷 = 3 : 1)，再將含有目的物之溶出份濃縮，懸浮於乙酸乙酯中，再將其以己烷稀釋，濾取結晶及用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到為無色結晶之標題化合物 (2.50 g, 6.00 mmol, 60%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.05 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.46 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.12 (1H, br s), 7.16-7.28 (5H, m), 7.38-7.44 (3H, m), 7.53-7.60 (3H, m), 8.49 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 592N-環丙基-N'-(4-(6,7-二甲氧喹啉-4-基氧基)苯基)脲

將 4-(6,7-二甲氧喹啉-4-基氧基)苯基胺甲酸苯酯 (104 mg,

## 五、發明說明 ( 637 )

0.250 mmol)及環丙胺(28.5 mg, 0.500 mmol)在二甲基亞砜(1 ml)中,於室溫下攪拌2小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中,有機層用1N氫氧化鈉水溶液、水及飽和食鹽水洗淨,用無水硫酸鎂乾燥,濾除乾燥劑,以及將濾液減壓餾去。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液為乙酸乙酯:甲醇=15:1),再將含有目的物之溶出份濃縮,懸浮於乙酸乙酯中,再將其以己烷稀釋,濾取結晶及用己烷洗淨後,藉由通風乾燥,得到為無色結晶之標題化合物(76 mg, 0.200 mmol, 80%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.70-0.75 (2H, m), 0.87-0.92 (2H, m), 2.60-2.66 (1H, m), 4.04-4.07 (6H, m), 4.93 (1H, s), 6.45 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.99 (1H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.50-7.56 (2H, m), 7.57 (1H, s), 8.48 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 593N-(4-(6,7-二甲氧喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基)-N'-噻唑-2-基脲

將4-(6,7-二甲氧喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基胺甲酸苯酯(109 mg, 0.250 mmol)及2-胺基噻唑(50.0 mg, 0.500 mmol)在二甲基亞砜(1 ml)中,於85°C下加熱攪拌2小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中,有機層用1N氫氧化鈉水溶液、水及飽和食鹽水洗淨,用無水硫酸鎂乾燥,濾除乾燥劑,以及將濾液減壓餾去。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液為乙酸乙酯:甲醇=30:1),再將含有目的

## 五、發明說明 ( 638 )

物之溶出份濃縮，懸浮於乙酸乙酯中，再將其以己烷稀釋，濾取結晶及用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到為無色結晶之標題化合物(95.0 mg, 0.216 mmol, 86%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.05 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.52 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 6.96-7.04 (2H, m), 7.36 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.40 (1H, s), 7.53 (1H, s), 8.30-8.36 (1H, m), 8.47 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

中間體係以下述方法合成。

製造例 593-14-(6,7-二甲氧喹啉-4-基氧)-2-氟-苯基胺甲酸苯酯

將藉由特開平 11-158149 之方法得到之 4-(6,7-二甲氧喹啉-4-基氧)-2-氟苯胺(3.55 g, 9.17 mmol)及吡啶(3.63 g, 45.8 mmol)溶於二甲基甲醯胺(30 ml)中，冰冷下添加氯甲酸苯酯(1.51 g, 9.64 mmol)後，在室溫攪拌 1 小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，有機層用水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，濾除乾燥劑，以及將濾液減壓餾去。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液為乙酸乙酯：己烷=2：1)，再將含有目的物之溶出份濃縮，懸浮於乙酸乙酯中，再將其以己烷稀釋，濾取結晶及用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到為無色結晶之標題化合物(2.30 g, 5.29 mmol, 58%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.05 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.52 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.00-7.05 (2H, m), 7.18-7.30 (4H, m), 7.40-7.46 (4H, m), 7.50 (1H, s), 8.21 (1H, br s), 8.53 (1H, d,

## 五、發明說明 ( 639 )

$J=5.2\text{ Hz}$ )。

實施例 594N-環丙基-N'-(4-(6,7-二甲氧喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基)脲

將 4-(6,7-二甲氧喹啉-4-基氧)-2-氟苯基胺甲酸苯酯 (109 mg, 0.250 mmol) 及環丙胺 (28.5 mg, 0.500 mmol) 在二甲基亞砜 (1 ml) 中，於室溫下攪拌 2 小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，有機層用 1N 氫氧化鈉水溶液、水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，濾除乾燥劑，以及將濾液減壓餾去。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析 (溶出液為乙酸乙酯：甲醇 = 50：1)，再將含有目的物之溶出份濃縮，懸浮於乙酸乙酯中，再將其以己烷稀釋，濾取結晶及用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到為無色結晶之標題化合物 (73 mg, 0.183 mmol, 73%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.71-0.76 (2H, m), 0.90-0.95 (2H, m), 2.60-2.66 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.06 (3H, s), 5.00 (1H, s), 6.50 (1H, d,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 6.95-7.02 (2H, m), 7.23 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.52 (1H, s), 8.25-8.32 (1H, m), 8.51 (1H, d,  $J=5.2\text{ Hz}$ )。

實施例 5954-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺苯氧基)-7-(2-乙氧乙氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 7 同樣之方法，從 4-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺 (206 mg, 0.499 mmol)，及 2-乙氧乙基溴化物，得到為淡黃色結晶之標題化合物



## 五、發明說明 ( 640 )

(96.0 mg, 0.198 mmol, 39.7%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.16 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.56 (1H, m), 3.53 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 3.83 (2H, m), 4.40 (2H, m), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.24 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.56 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.66 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.78 (1H, s)。

實施例 5964-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺苯氧基)-7-環丙甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 7 同樣之方法，從 4-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺 (206 mg, 0.499 mmol)，及溴甲基環丙烷，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (61.4 mg, 0.132 mmol, 26.4%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.41-0.47 (4H, m), 0.60-0.69 (4H, m), 1.39 (1H, m), 2.56 (1H, m), 4.14 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 6.52 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.25 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.49-7.50 (2H, m), 7.83 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.28 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.66 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.72 (1H, s)。

實施例 5974-(3-氯-4-(甲胺羰基)胺苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 11 同樣之方法，從 N-(4-(6-胺甲醯基-7-甲

## 五、發明說明 ( 641 )

氧基-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)胺甲酸苯酯(73 mg)及甲胺(2M四氫呋喃溶液)，得到為黃色結晶之標題化合物(37 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.65 (3H, d,  $J=4.4$  Hz), 4.01 (3H, s), 6.45-6.46 (1H, m), 6.51-6.52 (1H, m), 7.04-7.06 (1H, m), 7.28-7.31 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.17-8.22 (1H, m), 8.40 (1H, s), 8.64-8.65 (2H, m)。

實施例 5984-(3-氟-4-(乙胺羰基)胺苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 11 同樣之方法，從 N-(4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)胺甲酸苯酯(69 mg)，及乙胺(2M四氫呋喃溶液)，得到為黃色結晶之標題化合物(38 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.05 (3H, t,  $J=7$  Hz), 3.11 (2H, q,  $J=7$  Hz), 4.01 (3H, s), 6.50-6.52 (1H, m), 6.57-6.58 (1H, m), 7.04-7.06 (1H, m), 7.28-7.32 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.19-8.24 (1H, m), 8.33 (1H, s), 8.64-8.65 (2H, m)。

實施例 5994-(((4-(3-氟-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉基)羰基)胺基)甲基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯

將 4-(3-氟-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸(171 mg, 0.40 mmol) 於氮氣蒙氣下溶解在

## 五、發明說明 ( 642 )

二甲基甲醯胺(4 ml)中，於室溫依序添加4-胺甲基-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯(171 mg, 0.80 mmol)、三乙胺(0.2毫升)及1H-1,2,3-苯并三唑-1-基氧)(三(二甲胺基))鎂六氟磷酸鹽(265 mg, 0.60 mmol)後，攪拌一整夜。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨及用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒，懸浮於乙酸乙酯中，再將其以己烷稀釋，濾取結晶及藉由通風乾燥，得到為白色結晶之標題化合物(249 mg, 定量產出)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.05 (2H, m), 1.22 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.66 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.67 (2H, m), 3.20 (2H, m), 3.93 (2H, m), 3.99 (3H, s), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.17-7.24 (2H, m), 7.46 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.49 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 8.39 (1H, m), 8.46 (1H, s), 8.64 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 600

N6-(1-甲基-4-六氫吡啶甲基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

在4-(((4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉基)羰基)胺基)甲基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯(249 mg, 0.40 mmol)中，於室溫下添加三氟醋酸(1毫升)並攪拌2小時。將反應液注入飽和碳酸氫鈉水溶液中予以中和，以乙酸乙酯萃取3回，再將有機層用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒後，將殘餘物溶於四氫呋喃(5 ml)-甲醇(5 ml)中，於室溫依序添加37%甲醛水溶液(0.5 ml)、乙酸(0.05

## 五、發明說明 ( 643 )

ml) 及氰基硼氫鈉 (50 mg, 0.8 mmol) 後，攪拌 1 小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液中，有機層用碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒，從乙酸乙酯中使其結晶化，再將其過濾及通風乾燥，得到為白色結晶之標題化合物 (125.6 mg, 0.233 mmol, 58.4%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.18 (2H, m), 1.49 (1H, m), 1.64 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.73 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.99 (3H, s), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.22 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.46 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.49 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 8.35 (1H, m), 8.47 (1H, s), 8.64 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 601

4-(((4-(3-氯-4-((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-6-(甲胺羰基)-7-喹啉基)氧)甲基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯

藉由與實施例 7 同樣之方法，從 N6-甲基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺 (225.5 mg, 0.528 mmol)，及 4-(溴甲基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯，得到為白色結晶之標題化合物 (188.4 mg, 0.302 mmol, 57.1%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.13-1.26 (3H, m), 1.39 (9H, s), 1.75 (2H, m), 2.06 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.81 (3H, d,  $J=4.8$  Hz), 3.99 (2H,

## 五、發明說明 ( 644 )

m), 4.10 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 7.45 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.48 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.18 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.25 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.43 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.8 Hz)。

實施例 602

4-(((4-(3-氯-4-((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-6-(乙胺羰基)-7-喹啉基)氧)甲基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯

藉由與實施例 7 同樣之方法，從 N6-乙基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺 (170.5 mg, 0.387 mmol)，及 4-(溴甲基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (155.4 mg, 0.244 mmol, 63.0%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.10-1.16 (4H, m), 1.27 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.76 (2H, m), 2.05 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.75 (1H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 4.01 (2H, m), 4.11 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.17-7.23 (2H, m), 7.45 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.48 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.20-8.27 (2H, m), 8.44 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 603

N6-甲基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-((1-甲基-4-六氫吡啶基)甲氧基)-6-喹啉羧醯胺

在 4-(((4-(3-氯-4-((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-6-(甲胺羰基)-7-喹啉基)氧)甲基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯 (179.0 mg, 0.287 mmol) 中，於室溫下添加三氟醋酸 (1 毫

## 五、發明說明 ( 645 )

升)，攪拌2小時。將反應液注入飽和碳酸氫鈉水溶液中予以中和，以乙酸乙酯-四氫呋喃(1:1)萃取5回，再將有機層用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒後，將殘餘物溶於四氫呋喃(5 ml)-甲醇(5 ml)中，於室溫依序添加37%甲醛水溶液(0.3 ml)、乙酸(0.05 ml)及氰基硼氫鈉(36 mg, 0.57 mmol)後，攪拌1小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液中，有機層用碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒後，從乙酸乙酯中使其結晶化，再將其過濾及通風乾燥，得到為白色結晶之標題化合物(101.0 mg, 0.188 mmol, 65.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.34 (2H, m), 1.72-1.89 (5H, m), 2.14 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.78 (2H, m), 2.82 (3H, d,  $J=4.4$  Hz), 4.08 (2H, d,  $J=6.4$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.19-7.23 (2H, m), 7.45 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.48 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.20 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 8.25 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.45 (1H, s), 8.63 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 604

N6-乙基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-((1-甲基-4-六氫吡啶基)甲氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由實施例603同樣之方法，從4-(((4-(3-氯-4-((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-6-(乙胺羰基)-7-喹啉基)氧)甲基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯(147.2 mg, 0.231 mmol)，得到為淡黃色結晶之標題化合物(82.6 mg, 0.150 mmol, 64.8%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m),

## 五、發明說明 ( 646 )

1.14 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.36 (2H, m), 1.75-1.89 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.79 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 4.08 (2H, d, J=6.4 Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.20-7.23 (2H, m), 7.46 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.48 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.22-8.27 (2H, m), 8.47 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 6051-[4-(7-苄氧基-6-氟喹啉-4-基氧)-2-氯苯基]-3-乙基脲

藉由與製造例 17 同樣之操作，從 4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-7-苄氧基-喹啉-6-甲腈 (1.78 g) 及氯碳酸苯酯，得到為固體之胺甲酸酯 (1.51 g)。繼而，以實施例 1 同樣之方式，將胺甲酸酯 (1.5 g) 於二甲基亞砷中，室溫下藉由乙胺處理，得到為固體之標題化合物 (1.4 g)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.06 (3H, t, J=7.6 Hz), 3.08-3.16 (2H, m), 5.45 (2H, s), 6.58 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.99 (1H, t, J=5.2 Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.8 Hz, J=9.2 Hz), 7.36 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.44 (2H, t, J=7.2 Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.54 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.70 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.72 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.76 (1H, s)。

實施例 6061-(2-氯-4-(6-氟基-(2R)-7-環氧乙烷甲氧喹啉-4-基氧)-苯基)-3-乙基脲

以與製造例 21 同樣之方式，將 1-(4-(7-苄氧基-6-氟喹啉-4-基氧)-2-氯苯基)-3-乙基脲 (1 g) 藉由三氟乙酸及硫代苯甲醚處理以脫保護，將得到之羥基體 (0.48 g) 以與實施例

## 五、發明說明 ( 647 )

543同樣之方式處理，得到為固體之標題化合物(0.31 g)。

$^1\text{H}$ -NMR 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.06 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.81 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz,  $J=5.2$  Hz), 2.91 (1H, t,  $J=4.8$  Hz), 3.80-3.16 (2H, m), 3.44-3.48 (1H, m), 4.17 (1H, dd,  $J=6.4$  Hz,  $J=11.6$  Hz), 4.71 (1H, dd,  $J=2$  Hz,  $J=11.6$  Hz), 6.59 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.99 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 7.24 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz,  $J=9.2$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.64 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.73 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.76 (1H, s)。

實施例 607

1-(2-氯-4-(6-氟基-7-((2R)-2-羥基-3-吡咯啉-1-基丙氧基)喹啉-4-基氧基)苯基)-3-乙基脲

以與實施例 544 同樣之方式，從 1-(2-氯-4-(6-氟基-(2R)-7-環氧乙烷甲氧喹啉-4-基氧基)-苯基)-3-乙基脲(110 mg)及吡咯啉，得到為固體之標題化合物(38 mg)。

$^1\text{H}$ -NMR 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.07 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.62-1.72 (4H, m), 2.44-2.56 (5H, m), 2.67-2.73 (1H, m), 3.08-3.16 (2H, m), 3.97-4.04 (1H, m), 4.17-4.23 (1H, m), 4.25-4.32 (1H, m), 5.02 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 6.57 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.97-7.03 (1H, m), 7.23 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz,  $J=9.2$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.61 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.72 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.73 (1H, s)。

實施例 608

1-(2-氯-4-(6-氟基-7-((2R)-3-二乙胺基-2-羥丙氧基)喹



## 五、發明說明 ( 648 )

啉-4-基氧)苯基)-3-乙基脲

以與實施例544同樣之方式，從1-(2-氯-4-(6-氰基-(2R)-7-環氧乙烷甲氧喹啉-4-基氧基)苯基)-3-乙基脲(100 mg)及二乙胺，得到為固體之標題化合物(12 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.96 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.06 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.42-2.57 (5H, m), 2.64 (1H, dd, J=7.6 Hz, J=13.2 Hz), 3.08-3.16 (2H, m), 3.91-4.00 (1H, m), 4.21 (1H, dd, J=5.2 Hz, J=10 Hz), 4.30 (1H, dd, J=3.6 Hz, J=10 Hz), 4.88-4.93 (1H, m), 6.57 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.99 (1H, t, J=4.8 Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.8 Hz, J=9.2 Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.61 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.72 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.73 (1H, s)。

實施例6091-(2-氯-4-(6-氰基-7-((2R)-2-羥基-3-六氫吡啶-1-基丙氧基)喹啉-4-基氧)苯基)-3-乙基脲

以與實施例544同樣之方式，從1-(2-氯-4-(6-氰基-(2R)-7-環氧乙烷甲氧喹啉-4-基氧)苯基)-3-乙基脲(100 mg)及六氫吡啶，得到為固體之標題化合物(46 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.06 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.32-1.39 (2H, m), 1.44-1.53 (4H, m), 2.34-2.51 (6H, m), 3.08-3.16 (2H, m), 3.99-4.07 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=5.6 Hz, J=10.4 Hz), 4.30 (1H, dd, J=3.2 Hz, J=10.4 Hz), 4.93 (1H, d, J=4.4 Hz), 6.57 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.99 (1H, t, J=5.2 Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.8 Hz, J=9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8 Hz),

## 五、發明說明 ( 649 )

7.62 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.72 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.72 (1H, s)。

實施例 610

1-(2-氯-4-(6-(4-(六氫吡啶-4-基甲氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)-3-環丙基脲

將4-(4-(4-(3-氯-4-(3-環丙基脲基)苯基)-7-(2-三甲矽烷乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯37 mg溶於三氟乙酸1 ml中，在室溫下攪拌2小時。將反應系減壓濃縮後，添加飽和小蘇打水，調成鹼性，再用乙酸乙酯分液萃取。將有機層用硫酸鈉乾燥，且濃縮至乾，得到標題化合物25 mg。

MS光譜(ESI)：533(M+1)

實施例 611

1-(2-氯-4-{6-(4-(1-甲六氫吡啶-4-基甲氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基}苯基)-3-環丙基脲

於1-(2-氯-4-{6-[4-(六氫吡啶-4-基甲氧基)苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧}-2-苯基)-3-環丙基脲24 mg中，添加甲醇2 ml、二氯甲烷2 ml、37%甲醛水溶液0.05 ml及乙酸4.4  $\mu$ l，且在攪拌下添加三乙醯氧基硼氫化物30 mg，於室溫下攪拌40分鐘。加水，藉由乙酸乙酯-四氫呋喃5：1混合溶媒萃取後，濃縮，付諸於NH矽凝膠管柱層析，得到標題化合物12 mg。

MS光譜(ESI)：547(M+1)

實施例 612

## 五、發明說明 ( 650 )

4-{4-[4-[3-氯-4-(3-環丙基脲基)苯氧基]-7-(2-三甲矽烷乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯氧基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

於1-{2-氯-4-[6-(4-羥苯基)-7-(2-三甲矽烷乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基]-2-苯基}-3-環丙基脲60 mg中，添加4-溴甲基六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯38 mg、碳酸鉀59 mg及二甲基甲醯胺1 ml，在70-75°C攪拌6小時。然後，讓其回到室溫並加水，再用乙酸乙酯分液萃取。將有機層用硫酸鈉乾燥，且濃縮至乾涸，得到標題化合物63 mg。

MS光譜(ESI)：766(M+23)

實施例613

4-(2,3-二甲基-4-(甲胺羰基)胺苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例11同樣之方法，從N-(4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2,3-二甲苯基)胺甲酸苯酯(56 mg)及甲胺(2M四氫呋喃溶液)，得到為無色結晶之標題化合物(30 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.01 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.64 (3H, d, J=3.2 Hz), 4.01 (3H, s), 6.24 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.28 (1H, d, J=4.4 Hz), 6.97 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.49 (1H, s), 7.60 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.73-7.85 (3H, m), 8.59 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.71 (1H, s)。

實施例614

## 五、發明說明 ( 651 )

4-(2,3-二甲基-4-(乙胺羰基)胺苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉  
羧醯胺

藉由與實施例11同樣之方法，從N-(4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2,3-二甲苯基)胺甲酸苯酯(55 mg)及乙胺(2M四氫呋喃溶液)，得到為無色結晶之標題化合物(33 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.54 (3H, t, J=7 Hz), 2.01 (3H, s), 2.14 (3H, s), 3.07-3.12 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.24 (1H, d, J=4.8 Hz), 6.41 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.49 (1H, s), 7.64 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.73 (2H, br s), 7.85 (1H, s), 8.59 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.71 (1H, s)。

實施例6154-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-((2R)-2-羥  
基-3-(1-吡咯啉基)丙氧基)-6-喹啉羧醯胺

在4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺(372.0 mg, 0.90 mmol)中，添加4-甲基-1-苯磺酸(2R)環氧乙烷-2-基甲酯(308 mg, 1.35 mmol)、碳酸鉀(149 mg, 1.08 mmol)及二甲基甲醯胺(9 ml)，於60°C攪拌7小時。將反應液放冷至室溫後，添加吡咯啉(1 ml)，進一步攪拌一整晚。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥。將溶媒餾去，付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液為乙酸乙酯：甲醇=95：5)，再將含有目的物之溶出份濃縮後，濾取從乙酸乙酯中析出之結晶，藉由通風乾燥，得到為白色結晶之標題

## 五、發明說明 ( 652 )

化合物 (133.3 mg, 0.247 mmol, 27.4%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.67 (4H, m), 2.45-2.59 (6H, m), 2.69 (1H, m), 4.05 (1H, m), 4.19 (1H, dd,  $J=6.0, 10.0$  Hz), 4.32 (1H, dd,  $J=3.6, 10.0$  Hz), 5.19 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.24 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.53 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.66 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.80 (1H, s)。

實施例 616

N- {[4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉)氧]-2-甲苯基}-N'-(4-氟苯基)-N-甲基脲

將 6-胺甲醯基-4-氯-7-甲氧基喹啉 (100 mg, 0.2982 mmol)、N-(4-氟苯基)-N'-(4-羥基-2-甲苯基)-N'-甲基脲 (100 mg, 0.2917 mmol) 及二異丙基乙胺 (0.1 ml, 0.4375 mmol) 溶於 N-甲基吡咯啉酮 (0.1 ml) 中，在  $150^\circ\text{C}$  加熱攪拌 3 小時。冷卻至室溫後，於反應溶液中加入水，用乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，以及將溶媒減壓餾去。將殘餘物藉由矽凝膠管柱層析法 (己烷・乙酸乙酯・乙醇) 繼而 NH 矽凝膠管柱層析法 (己烷・乙酸乙酯・乙醇) 精製，於得到之無定形物中添加乙醚並使之懸浮，再將其以己烷稀釋，濾取結晶及用乙醚：己烷 = 1：1 洗淨，抽氣乾燥後，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (11 mg, 0.023 mmol, 7.95%)

## 五、發明說明 ( 653 )

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.21 (3H, s), 3.16 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.71 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.05 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.18 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz, 8.4 Hz), 7.28 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.39-7.44 (3H, m), 7.51 (1H, s), 7.72 (1H, br s), 7.84 (1H, br s), 7.89 (1H, br s), 8.66 (1H, s), 8.70 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

起始原料係以下述之方法合成。

製造例 616-14-苄氧基-2-甲基苯胺

將4-胺基-3-甲酚(10 g, 81.20 mmol)溶於二甲基亞砜(80 ml)中，再添加氫化鈉(3.25 g, 81.20 mmol, 60%於油中)，在氮氣蒙氣及室溫下攪拌15分鐘。於其中添加苄基溴化物(4.83 ml, 40.60 mmol)，在氮氣蒙氣及室溫下攪拌一整夜。於反應溶液中加水，用乙醚及四氫呋喃萃取，以飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，以及將溶媒減壓餾去。將殘餘物用矽凝膠吸附，藉由矽凝膠管柱層析(以己烷・乙酸乙酯・乙醇溶析)繼而NH矽凝膠管柱層析(己烷・乙酸乙酯)精製，得到為紫色油狀物之標題化合物(6.55 g, 30.72 mmol, 75.64%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.16 (3H, s), 3.36 (2H, br s), 4.99 (2H, s), 6.61 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.69 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz, 8.4 Hz), 6.75 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.30 (1H, t,  $J=6.8$  Hz), 7.37 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 7.42 (2H, d,  $J=6.8$  Hz)。

製造例 616-2N-甲基-4-苄氧基-2-甲基苯胺

## 五、發明說明 ( 654 )

將4-苄氧基-2-甲基苯胺(6.55 g, 30.72 mmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(10 ml)及甲醇(60 ml)中，再添加1H-苯并三唑-1-甲醇(4.58 g, 30.72 mmol)，在室溫下攪拌0.5小時。於其中添加N,N-二甲基甲醯胺(20 ml)，將析出之結晶完全溶解，在室溫下逐次添加少量氫化硼鈉(2.32 g, 61.44 mmol)(內溫上升)，以原樣攪拌0.5小時。於反應溶液中加入水，用乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，以及將溶媒減壓餾去。將殘餘物用矽凝膠吸附，藉由矽凝膠管柱層析(以己烷・乙酸乙酯溶析)精製，得到為褐色油狀物之標題化合物(4.364 g, 19.20 mmol, 62.49%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.13 (3H, s), 2.86 (3H, s), 4.99 (2H, s), 6.24 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 6.79-6.81 (2H, m), 7.30 (1H, t,  $J=6.8$  Hz), 7.37 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 7.43 (2H, d,  $J=6.8$  Hz)。

製造例 616-3N-(4-氟苯基)-N'-(4-羥基-2-甲基苯基)-N'-甲基脲

將N-甲基-4-苄氧基-2-甲基苯胺(2.64 g, 11.61 mmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(20 ml)中，再添加氫化鈉(1.16 g, 29.00 mmol, 60%於油中)，以及在氮氣蒙氣及85°C下攪拌45分鐘。於其中添加N-(4-氟苯基)胺甲酸苯酯(3.50 g, 12.76 mmol)，進而在氮氣蒙氣及85°C下攪拌1小時。冷卻至室溫後，於反應溶液中加入水，用乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，以及將溶媒減壓餾去。

## 五、發明說明 ( 655)

將殘餘物用NH矽凝膠吸附，藉由NH矽凝膠管柱層析(以己烷・乙酸乙酯・乙醇溶析)精製，得到為黃色油狀物之N'-(4-苄氧基-2-甲苯基)-N-(4-氟苯基)-N'-甲基脲(2.66 g)。將其溶於甲醇(50 ml)，添加10%鈀/碳(0.2 g)，並在氬氣蒙氣及室溫下攪拌2小時。濾去觸媒，用乙醇洗淨後，減壓餾去溶媒。將析出之結晶於乙醇中懸浮，用乙醚及己烷稀釋後，濾取結晶，用己烷洗淨，再抽氣乾燥，得到為褐色結晶之標題化合物(0.83 g, 3.0258 mmol, 41.86%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.07 (3H, s), 3.04 (3H, s), 6.63 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 6.67 (1H, s), 6.97-7.03 (3H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.54 (1H, br s), 9.46 (1H, s)。

實施例 617

N-{[4-(7-苄氧基-6-氟基-4-喹啉基)氧]-2-甲苯基}-N'-(4-氟苯基)-N-甲基脲

將6-氟基-4-氯-7-甲氧基喹啉(90 mg, 0.3038 mmol)及N-(4-氟苯基)-N'-(4-羥基-2-甲苯基)-N'-甲基脲(100 mg, 0.3646 mmol)溶於二甲基甲醯胺(3 ml)中，再添加氫化鈉(15 mg, 0.3646 mmol)，在氬氣蒙氣及85°C下攪拌1小時。冷卻至室溫後，於反應溶液中加水，用乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，以及將溶媒減壓餾去。將殘餘物藉由NH矽凝膠管柱層析(乙酸乙酯)精製，將得到之結晶懸浮於乙醚中，濾取且用乙醚洗淨，再抽氣乾燥後，得到為粉紅色結晶之標題化合物(80 mg, 0.1502 mmol, 49.44%)。



## 五、發明說明 ( 656 )

$^1\text{H}$ -NMR光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.21 (3H, s), 3.16 (3H, s), 5.46 (2H, s), 6.76 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 7.05 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.20 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz, 8.4 Hz), 7.29 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.34-7.46 (6H, m), 7.54 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 7.72 (1H, s), 7.91 (1H, br s), 8.75 (1H, s), 8.77 (1H, d,  $J=5.4$  Hz)。

實施例 618

N-{[4-(6-胺甲鹽基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧]-2-氟苯基}-N'-(4-氟苯基)-N-甲基脲

將6-胺甲鹽基-4-氟-7-甲氧基喹啉(41 mg, 0.1744 mmol)及N-(2-氟-4-羥苯基)-N'-(4-氟苯基)-N-甲基脲(57 mg, 0.2048 mmol)溶於二甲基亞砜(1.0 ml)中，再添加氫化鈉(8.4 mg, 0.2093 mmol)，在85°C下加熱攪拌0.5小時。將反應溶液冷卻至室溫後，於反應溶液中加水，濾取析出之結晶。將該結晶進一步懸浮於丙酮：乙醚=1：2中，再度濾取結晶且用乙醚洗淨，抽氣乾燥後，得到為黃色結晶之標題化合物(46 mg, 0.0961 mmol, 55.13%)。

$^1\text{H}$ -NMR光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.44 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.44 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 6.99 (1H, br s), 7.10 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz, 8.4 Hz), 7.34 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.47 (1H, s), 7.59 (2H, dd,  $J=5.0$  Hz, 8.8 Hz), 7.69 (1H, br s), 7.81 (1H, br s), 8.59 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.69 (1H, s)。

起始原料係以下述方法合成。

製造例 618-I

4-苄氧基-2-氟硝基苯

## 五、發明說明 ( 657 )

將 3- 氟 -4- 硝基酚 (10 g, 63.65 mmol) 溶於 N,N- 二甲基甲醯胺 (120 ml) 中，再添加氫化鈉 (2.68 g, 67.00 mmol, 60% 於油中)，在氮氣蒙氣及室溫下攪拌 15 分鐘。於其中添加苄基溴化物 (7.6 ml, 63.65 mmol)，在氮氣蒙氣及室溫下攪拌一整夜。於反應溶液中加入水，濾取析出之結晶，以水洗淨，抽氣乾燥後，得到為淡黃色結晶之標題化合物之粗結晶 (16.06 g, 定量產出)。不需更進一步精製，直接使用於以下之反應。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.25 (2H, s), 7.04 (1H, dd,  $J=1.6$  Hz, 9.2 Hz), 7.27 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz, 14.0 Hz), 7.32-7.42 (3H, m), 7.46 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 8.15 (1H, t,  $J=9.2$  Hz)。

製造例 618-24- 苄氧基 -2- 氟苯胺

將 4- 苄氧基 -2- 氟硝基苯粗結晶 (16.06 g, 63.65 mmol) 溶於乙醇 (1000 ml) 及水 (200 ml) 中，添加電解鐵粉 (14.0 g, 254.60 mmol) 及氯化銨 (27.2 g, 509.20 mmol)，並加熱回流 4.5 小時。將反應溶液冷卻至室溫附近，濾去不溶物，以乙醇洗淨後，將濾液之溶媒減壓餾去。殘餘物於乙酸乙酯中溶解，以飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，以及將溶媒減壓餾去。將殘餘物用矽凝膠吸附，且藉由矽凝膠管柱層析法 (己烷 • 乙酸乙酯) 精製，得到為褐色油狀物之標題化合物 (11.25 g, 51.78 mmol, 81.35%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.44 (2H, br s), 4.98 (2H, s),

## 五、發明說明 ( 658 )

6.10 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz, 8.8 Hz), 6.68-6.74 (2H, m), 7.30-7.43 (5H, m)。

製造例 618-3N-{1-(1H-苯并三唑基)甲基}-4-苄氧基-2-氟苯胺

將 4-苄氧基-2-氟苯胺 (11.25 g, 51.78 mmol) 溶於甲醇 (300 ml) 中，再添加 1H-苯并三唑基-1-甲醇 (8.11 g, 54.37 mmol)，在室溫下攪拌 10 小時。濾取析出之結晶，將結晶以乙醇洗淨，藉由抽氣乾燥，得到為無色結晶之標題化合物 (12.01 g, 34.47 mmol, 66.57%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.92 (2H, s), 6.07 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 6.64 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz, 9.2 Hz), 6.78 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz, 9.2 Hz), 6.82 (1H, m), 6.99 (1H, t,  $J=9.2$  Hz), 7.24-7.38 (6H, m), 7.53 (1H, t,  $J=8.4$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J=8.4$  Hz)。

製造例 618-4N-甲基-4-苄氧基-2-氟苯胺

將 N-{1-(1H-苯并三唑基)甲基}-4-苄氧基-2-氟苯胺 (14.13 g, 40.56 mmol) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (200 ml)、甲醇 (150 ml) 及乙醇 (50 ml) 中，再添加 氫硼化鈉 (3.06 g, 81.12 mmol)，在室溫下攪拌 2.5 小時。進一步添加 氫硼化鈉 (0.78 g, 20.28 mmol)，並在室溫下攪拌 13.5 小時。於反應溶液中加水，用乙酸乙酯及四氫呋喃萃取，以飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，以及將溶媒減壓餾去。將殘餘物用矽凝膠吸附，且藉由矽凝膠管柱層析 (己烷/乙酸乙酯)

## 五、發明說明 ( 659 )

精製，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (5.98 g, 26.31 mmol, 64.87%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.64 (3H, d,  $J=4.8$  Hz), 4.97 (2H, s), 5.02 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 6.55 (1H, t,  $J=9.2$  Hz), 6.68 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 6.79 (1H,  $J=13.2$  Hz), 7.25-7.50 (5H, m)。

製造例 618-5N-(4-苄氧基-2-氟苯基)-N'-(4-氟苯基)-N-甲基脛

將 N-甲基-4-苄氧基-2-氟苯胺 (250 mg, 1.0805 mmol) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (5.0 ml) 中，再添加氫化鈉 (65 mg, 1.6207 mmol, 60% 於油中)，在氮氣蒙氣及  $95^\circ\text{C}$  下攪拌 45 分鐘。於其中添加異氰酸 4-氟苯酯 (0.14 ml, 1.1836 mmol)，並在氮氣蒙氣及  $85^\circ\text{C}$  下攪拌 0.75 小時。更進一步添加異氰酸 4-氟苯酯 (0.14 ml, 0.5094 mmol)，在氮氣蒙氣及  $85^\circ\text{C}$  下攪拌 0.5 小時。冷卻至室溫後，於反應溶液中加水，用乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，且將溶媒減壓餾去。將殘餘物用 NH 矽凝膠吸附，且藉由 NH 矽凝膠管柱層析 (以己烷・乙酸乙酯溶析) 精製，得到為淡黃色油狀物之標題化合物 (0.105 g, 0.2881 mmol, 21.67%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.16 (3H, s), 3.44 (3H, s), 5.01 (2H, s), 6.90 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 6.78 (1H, dd,  $J=2.0$  Hz, 8.4 Hz), 6.91 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.19 (2H, t,  $J=8.4$  Hz), 7.30-7.46 (5H, m)。

製造例 618-6

## 五、發明說明 ( 660 )

N-(2-氟-4-羥苯基)-N'-(4-氟苯基)-N-甲基脲

將N-(4-苄氧基-2-氟苯基)-N'-(4-氟苯基)-N-甲基脲(105 mg, 0.2881 mmol)溶於甲醇(10 ml)中，然後添加10%鈀/碳(20 mg)，並在氬氣蒙氣及室溫下攪拌0.75小時。濾去觸媒，用乙醇洗淨後，減壓餾去溶媒。將析出之結晶懸浮於乙醚中，濾取結晶，用乙醚洗淨，再抽氣乾燥，得到為無色結晶之標題化合物(57 mg, 0.2048 mmol, 71.10%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.07 (3H, s), 6.41 (1H, d,  $J=1.6$  Hz), 6.54 (1H, dd,  $J=1.6$  Hz, 8.4 Hz), 7.00 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.38 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.53 (2H, dd,  $J=4.8$  Hz, 8.8 Hz)。

實施例 619N-環丙基-N'-{[4-(6-(甲氧基)胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧]-2-氟苯基}脲

使用N-{[4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧]-2-氟苯基}-N'-環丙基脲(40 mg, 0.0972 mmol)及O-甲基羥胺(16 mg, 0.1945 mmol)進行與實施例412同樣之反應。反應終了後，於反應溶液中加入水，用乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，以及將溶媒減壓餾去。將得到之結晶懸浮於丙酮中，用乙醚稀釋後，濾取結晶，用乙醚洗淨，再抽氣乾燥後，得到為淡黃色結晶之標題化合物(20 mg, 0.0454 mmol, 46.71%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.41 (2H, m), 0.66 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.54 (1H, d,  $J=5.0$

## 五、發明說明 ( 661)

Hz), 6.82 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.32 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.50 (1H, s), 8.19-8.24 (2H, m), 8.43 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.0 Hz), 11.46 (1H, s)。

實施例 620

N-環丙基-N'-{[4-(6-(2-乙氧乙基)胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧]-2-氟苯基}脲

使用 N-{[4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧]-2-氟苯基}-N'-環丙基脲 (40 mg, 0.0972 mmol) 及 2-乙氧基乙胺 (17 mg, 0.1945 mmol) 進行與實施例 412 同樣之反應。反應終了後，於反應溶液中加入水，並濾取析出之結晶。將其懸浮於丙酮中，用乙醚稀釋，濾取結晶，用乙醚洗淨，再抽氣乾燥後，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (33 mg, 0.0684 mmol, 70.93%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.39-0.44 (2H, m), 0.63-0.68 (2H, m), 1.14 (3H, t, J=6.6 Hz), 2.57 (1H, m), 3.46-3.55 (6H, m), 4.04 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.81 (1H, m), 7.08 (1H, m), 7.33 (1H, dd, J=2.4 Hz, 11.6 Hz), 7.53 (1H, s), 8.19-8.24 (2H, m), 8.46 (1H, t, J=5.2 Hz), 8.63 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 621

N-環丙基-N'-{[4-(6-(2-氟環丙基)胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧]-2-氟苯基}脲

使用 N-{[4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧]-2-氟苯基}-N'-環丙基脲 (40 mg, 0.0972 mmol) 及 2-氟環丙胺甲苯

## 五、發明說明 ( 662 )

磺酸鹽 (39 mg, 0.1945 mmol) 進行與實施例 412 同樣之反應。反應終了後，於反應溶液中加入水，用乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，以及將溶媒減壓餾去。將殘餘物用矽凝膠吸附，且藉由矽凝膠管柱層析法 (以乙酸乙酯・乙醇溶析) 精製，將得到之結晶懸浮於丙酮：乙醚 (1：3) 中，濾取結晶，用乙醚洗淨，再抽氣乾燥後，得到為無色結晶之標題化合物 (12 mg, 0.0256 mmol, 26.35%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.05-1.18 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.93 (1H, m), 4.01 (3H, m), 4.54-4.93 (1H, m), 6.54 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.80 (1H, m), 7.08 (1H, m), 7.32 (1H, dd,  $J=2.0$  Hz, 11.6 Hz), 7.53 (1H, s), 8.22 (2H, m), 8.45 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.67 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 622

N- {[4-(6-(2-氯乙基)胺甲鹽基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧基]-2-氯苯基}-N'-環丙基脲

使用 N- {[4-(6-胺甲鹽基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧]-2-氯苯基}-N'-環丙基脲 (40 mg, 0.0972 mmol) 及 2-氯基乙胺 (14 mg, 0.1945 mmol) 進行與實施例 412 同樣之反應。反應終了後，於反應溶液中加入水，用乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，以及將溶媒減壓餾去。將得到之結晶懸浮於丙酮中，用乙醚稀釋，濾取結晶，用乙醚洗淨，再抽氣乾燥後，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (18

## 五、發明說明 ( 663 )

mg, 0.0684 mmol, 39.96%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.41 (2H, m), 0.63-0.66 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.82 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.57 (2H, q,  $J=6.4$  Hz), 4.03 (3H, s), 6.54 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.81 (1H, m), 7.08 (1H, m), 7.32 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz, 11.6 Hz), 7.54 (1H, s), 8.18-8.26 (2H, m), 8.61 (1H, s), 8.68 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.73 (1H, m)。

實施例 623

N-[4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-甲苯基]-N'-甲基脲

將 [4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-甲苯基] 胺甲酸苯酯 (70 mg) 加入二甲基亞砷 (0.8 ml) 中。於其中加入甲胺之 2N 四氫呋喃溶液 (0.4 ml) 並攪拌 5 分鐘。於反應溶液中加入水及乙酸乙酯，濾取析出之結晶，得到標題化合物 (48 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.20 (3H, s), 2.65 (3H, d,  $J=4.8$  Hz), 4.01 (3H, s), 6.38-6.47 (2H, m), 7.00-7.05 (1H, m), 7.09 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.49 (1H, s), 7.71 (1H, br s), 7.74 (1H, s), 7.84 (1H, br s), 7.86-7.92 (1H, m), 8.63 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.66 (1H, s)。

實施例 624

N-[4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-甲苯基]-N'-乙基脲

將 [4-(6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-甲苯基]-



## 五、發明說明 ( 664 )

胺甲酸苯酯(65 mg)加入二甲基亞碲(1.0 ml)中。於其中加入乙胺之2N四氫呋喃溶液(0.37 ml)，並攪拌5分鐘。於反應溶液中加入水及乙酸乙酯，濾取析出之結晶，得到標題化合物(38 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.06 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.20 (3H, s), 3.06-3.16 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.44 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.49-6.45 (1H, m), 7.00-7.04 (1H, m), 7.09 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.49 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.71 (1H, br s), 7.84 (1H, br s), 7.88-7.95 (1H, m), 8.63 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.66 (1H, s)。

實施例 625

N-[2-氟-4-([6-氟基-7-([3-(1-六氫吡啶基)丙基]氧)-4-喹啉基]氧)苯基]-N'-環丙基脲

將環丙胺(0.05 ml)加入二甲基亞碲(0.5 ml)中，於其中溶解[2-氟-4-([6-氟基-7-([3-(1-六氫吡啶基)丙基]氧基)-4-喹啉基]氧)苯基]胺甲酸苯酯(66 mg)，且攪拌10分鐘。於反應溶液中加入水及乙酸乙酯，濾取析出之結晶，得到標題化合物(33 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.38-0.45 (2H, m), 0.61-0.69 (2H, m), 1.30-1.55 (6H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 2.30-2.50 (6H, m), 2.53-2.59 (1H, m), 4.33 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 6.59 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.82-6.86 (1H, m), 7.07-7.013 (1H, m), 7.31-7.37 (1H, m), 7.61 (1H, s), 8.20-8.29 (2H, m), 8.72-8.77 (2H, m)。

## 五、發明說明 ( 665 )

起始原料係以下述方法合成。

製造例 625-1

[2-氟-4-([6-氟基-7-([3-(1-六氫吡啶基)丙基]氧)-4-喹啉基]氧)苯基]胺甲酸苯酯

從2-氟-4-([6-氟基-7-([3-(1-六氫吡啶基)丙基]氧)-4-喹啉基]氧)苯胺(66 mg)，藉由製造例141-1記載之方法，得到標題化合物(33 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.40-1.75 (6H, m), 1.90-2.15 (4H, m), 2.50-2.67 (2H, m), 3.13-3.27 (2H, m), 4.30-4.38 (2H, m), 6.54 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.97-7.06 (2H, m), 7.20-7.30 (6H, m), 8.01 (1H, s), 8.27 (1H, br s), 8.66 (1H, s), 8.72 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 626

N-[4-(7-苄氧基-6-氟基喹啉-4-基氧)-2-氯苯基]-N'-甲基脲

將[4-(7-苄氧基-6-氟基喹啉-4-基氧)-2-氯苯基]胺甲酸苯酯(1.17 g)加入二甲基甲醯胺(6 ml)中，於其中加入甲胺之2N四氫呋喃溶液(0.4 ml)，且攪拌10分鐘。於其中加入水(15 ml)，濾取析出之結晶，將其以乙醚洗淨，得到標題化合物(968 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.66 (3H, d,  $J=4.0$  Hz), 5.45 (2H, s), 6.59 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.86-6.92 (1H, m), 7.24 (1H, dd,  $J=8.8, 4.8$  Hz), 7.32-7.57 (6H, m), 7.71 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.21-8.28 (1H, m), 8.73 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.76 (1H, s)。

起始原料係以下述方法合成。

## 五、發明說明 ( 666 )

製造例 626-1[4-(7-苄氧基-6-氟基喹啉-4-基氧)-2-氯苯基]-胺甲酸苯酯

從4-(4-胺基-3-氯苯基)-7-苄氧基-6-氟基喹啉(1.68 g)，藉由製造例 141-1 記載之方法，得到標題化合物(1.69 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.28 (2H, s), 6.44 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.09 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 7.13-7.50 (13H, m), 8.24-8.30 (1H, m), 8.60-8.65 (2H, m)。

實施例 627N-[2-氯-4-(6-氟基-7-羥喹啉-4-基氧)-苯基]-N'-甲基脲

於三氟乙酸(10 ml)中添加N-[4-(7-苄氧基-6-氟基喹啉-4-基氧)-2-氯苯基]-N'-甲基脲(968 mg)及硫代苯甲醚(3.7 ml)，並在50°C攪拌一整夜。將其於減壓下濃縮後，添加乙酸乙酯及碳酸氫鈉水溶液，濾取析出之結晶，且用乙酸乙酯洗淨，得到標題化合物(849 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.66 (3H, d,  $J=4.0$  Hz), 5.30 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.37 (1H, s), 6.83-6.90 (1H, m), 7.12-7.16 (1H, m), 7.33-7.35 (1H, m), 8.00 (1H, s), 8.08 (1H, br s), 8.14-8.19 (2H, m)。

實施例 628N-(4-{6-氟基-7-[(2R)-環氧乙烷-2-基]甲氧喹啉-4-基氧}-2-氯苯基)-N'-甲基脲

將N-[2-氯-4-(6-氟基-7-羥喹啉-4-基氧)苯基]-N'-甲基脲(600 mg)加入二甲基甲醯胺(4 ml)中，於其中加入對甲

## 五、發明說明 ( 667 )

苯磺酸(2R)-縮水甘油酯(484 mg)及碳酸鉀(450 mg)，在50℃加熱4小時。於反應液中加入水且用乙酸乙酯萃取。將有機層用水及飽和食鹽水依順序洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥，並減壓餾去溶媒。將得到之粗生成物用乙酸乙酯再結晶，得到為淡黃色結晶之標題化合物(650 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.68 (3H, d,  $J=4.8$  Hz), 2.80-2.96 (2H, m), 3.45-3.51 (1H, m), 4.18 (1H, dd,  $J=11.6, 6.4$  Hz), 4.73 (1H, dd,  $J=11.6, 2.0$  Hz), 6.61 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.86-6.93 (1H, m), 7.26 (1H, dd,  $J=9.2, 2.8$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.66 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.75 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.78 (1H, s)。

實施例 629

N-(4-{6-氯基-7-[(2R)-2-羥基-3-吡咯啉-1-基丙氧基]喹啉-4-基氧}-2-氯苯基)-N'-甲基脲

於N-(4-{6-氯基-7-[(2R)-環氧乙烷-2-基]甲氧喹啉-4-基氧}-2-氯苯基)-N'-甲基脲(110 mg)中添加四氫呋喃1.0 ml及吡咯啉(0.10 ml)，並在60℃加熱2小時。將此反應溶液藉由NH矽凝膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇)精製，得到為淡黃色結晶之標題化合物(65 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.55-1.73 (4H, m), 2.45-2.58 (5H, m), 2.68-2.77 (4H, m), 4.00-4.06 (1H, m), 4.22 (1H, dd,  $J=10.4, 5.6$  Hz), 4.32 (1H, dd,  $J=10.4, 3.2$  Hz), 5.00-5.05 (1H, m), 6.59 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.86-6.93 (1H, m), 7.26 (1H, dd,  $J=9.2$  Hz, 2.8 Hz), 7.51 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.63 (1H, s),

## 五、發明說明 ( 668 )

8.14 (1H, br s), 8.27 (1H, dd, J=9.2, 2.8 Hz), 8.72-8.76 (2H, m)。

實施例 630

N-(4-{6-氟基-7-[(2R)-2-羥基-3-六氫吡啶-1-基丙氧基]喹啉-4-基氧}-2-氯苯基)-N'-甲基脲

於N-(4-{6-氟基-7-[(2R)-環氧乙烷-2-基]甲氧喹啉-4-基氧}-2-氯苯基)-N'-甲基脲(110 mg)中添加四氫呋喃2.0 ml及六氫吡啶(0.20 ml)，然後在60°C加熱3小時。將此反應溶液藉由NH矽凝膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇)精製，得到為淡黃色結晶之標題化合物(80 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.30-1.42 (2H, m), 1.45-1.57 (4H, m), 2.35-2.50 (6H, m), 2.68 (3H, d, J=4.4 Hz), 4.00-4.08 (1H, m), 4.22 (1H, dd, J=10.4, 6.0 Hz), 4.32 (1H, dd, J=10.4, 3.2 Hz), 4.93-4.97 (1H, m), 6.59 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.86-6.93 (1H, m), 7.26 (1H, dd, J=9.2, 2.8 Hz), 7.51 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.64 (1H, s), 8.14 (1H, br s), 8.27 (1H, dd, J=9.2, 2.8 Hz), 8.72-8.76 (2H, m)。

實施例 631

N-(4-{6-氟基-7-[3-二乙胺基-(2R)-2-羥丙氧基]喹啉-4-基氧}-2-氯苯基)-N'-甲基脲

於N-(4-{6-氟基-7-[(2R)-環氧乙烷-2-基]甲氧喹啉-4-基氧}-2-氯苯基)-N'-甲基脲(100 mg)中添加四氫呋喃3.0 ml及二乙胺(1.50 ml)，並在60°C加熱5小時。將此反應溶液藉由NH矽凝膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇)精製，得到為淡黃色

## 五、發明說明 ( 669 )

結晶之標題化合物 (75 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.98 (6H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.40-2.70 (9H, m), 3.93-4.00 (1H, m), 4.23 (1H, dd,  $J=10.4$ , 5.6 Hz), 4.32 (1H, dd,  $J=10.4$ , 3.6 Hz), 4.93 (1H, br s), 6.59 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.86-6.93 (1H, m), 7.26 (1H, dd,  $J=9.2$ , 2.8 Hz), 7.51 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.63 (1H, s), 8.14 (1H, br s), 8.27 (1H, dd,  $J=9.2$ , 2.8 Hz), 8.72-8.76 (2H, m)。

實施例 6324-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸甲酯

將 N-(2-氯-4-(7-甲氧基)-6-甲氧羰基-4-喹啉基)氧苯基)胺甲酸苯酯 (1.92 g, 4.00 mmol) 及 40% 甲胺 (甲醇溶液) (2 ml) 於二甲基甲醯胺 (8 ml) 中，於室溫攪拌 30 分鐘。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，有機層用水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，再濾去乾燥劑，將濾液減壓餾去。將得到之粗生成物懸浮於乙酸乙酯中，再將其以己烷稀釋，濾取結晶及用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到為白色結晶之標題化合物 (1.41 g, 3.39 mmol, 85%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.68 (3H, d,  $J=4.4$  Hz), 3.87 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.54 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.89 (1H, q,  $J=4.4$  Hz), 7.25 (1H, dd,  $J=2.8$ , 9.0 Hz), 7.50 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.54 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.58 (1H, s), 8.69 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 633

## 五、發明說明 ( 670 )

4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸

於4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸甲酯(1.31 g, 3.15 mmol)中添加甲醇(14 ml)及2當量濃度氫氧化鈉水溶液(7 ml)，然後於60℃攪拌30分鐘。將反應液放冷至室溫，添加2當量濃度鹽酸中和後，餾去甲醇，濾取析出之白色結晶，充分水洗後，於60℃乾燥，得到標題化合物(1.26 g, 3.15 mmol, 100%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.68 (3H, d, J=4.4 Hz), 3.98 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=5.0 Hz), 6.89 (1H, q, J=4.4 Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 9.0 Hz), 7.48-7.53 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.54 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=5.0 Hz), 13.12 (1H, br s)。

實施例 634N6-甲基-4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

將4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸(100 mg, 0.250 mmol)溶於二甲基甲醯胺(3 ml)中，於室溫依序添加40%甲胺-甲醇溶液(0.100 ml)、三乙胺(0.250毫升)及1H-1,2,3-苯并三唑-1-基氧)(三(二甲胺基))磷六氟磷酸鹽(221 mg, 0.500 mmol)後，攪拌15小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒後，懸浮於乙酸乙酯中，再將其以己烷稀釋，濾取結晶及藉由通風乾燥，得

## 五、發明說明 ( 671 )

到為白色結晶之標題化合物 (85.0 mg, 0.204 mmol, 82%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.68 (3H, d,  $J=4.2$  Hz), 2.84 (3H, d,  $J=4.2$  Hz), 4.02 (3H, s), 6.53 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.88 (1H, q,  $J=4.2$  Hz), 7.22 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 7.45 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.52 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.24 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.36 (1H, q,  $J=4.2$  Hz), 8.59 (1H, s), 8.67 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 635

N6-乙基-4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

從 4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (100 mg, 0.250 mmol) 及 2.0M 乙胺 (四氫呋喃溶液)，藉由實施例 634 同樣之方法，得到為白色結晶之標題化合物 (93.0 mg, 0.217 mmol, 87%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.15 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.68 (3H, d,  $J=4.4$  Hz), 3.28-3.38 (2H, m), 4.02 (3H, s), 6.53 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.87 (1H, q,  $J=4.4$  Hz), 7.21 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.51 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.38 (1H, m), 8.54 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 636

N6-環丙基-4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺



## 五、發明說明 ( 672 )

從 4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (100 mg, 0.250 mmol) 及環丙胺，藉由實施例 634 同樣之方法，得到為白色結晶之標題化合物 (66.0 mg, 0.150 mmol, 60%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.59 (2H, m), 0.69 (2H, m), 2.68 (3H, d,  $J=4.8$  Hz), 2.87 (1H, m), 3.99 (3H, s), 6.53 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.88 (1H, q,  $J=4.8$  Hz), 7.22 (1H, dd,  $J=2.8$ , 9.2 Hz), 7.47 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.49 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 8.41 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 637N6-甲氧基-4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸鹽

從 4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (100 mg, 0.250 mmol) 及甲氧基胺鹽酸鹽，藉由與實施例 634 同樣之方法，得到為白色結晶之標題化合物 (51.0 mg, 0.118 mmol, 47%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.56 (3H, d,  $J=4.4$  Hz), 3.74 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.54 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.88 (1H, q,  $J=4.4$  Hz), 7.24 (1H, dd,  $J=2.8$ , 9.2 Hz), 7.48 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.50 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.43 (1H, s), 8.67 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 11.46 (1H, s)。

實施例 638N6-(2-甲氧乙基)-4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸鹽

## 五、發明說明 ( 673 )

基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

從4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸(100 mg, 0.250 mmol)及2-甲氧乙胺, 藉由實施例634同樣之方法, 得到為白色結晶之標題化合物(71.0 mg, 0.154 mmol, 62%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.68 (3H, d, J=4.4 Hz), 3.30 (3H, s), 3.46-3.52 (4H, m), 4.03 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.88 (1H, q, J=4.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.53 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.46 (1H, m), 8.61 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例639N6-(2-氯乙基)-4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

從4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸(100 mg, 0.250 mmol)及2-氯乙胺鹽酸鹽, 藉由與實施例634同樣之方法, 得到為白色結晶之標題化合物(86.0 mg, 0.192 mmol, 77%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.68 (3H, d, J=4.4 Hz), 3.59 (1H, m), 3.67 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.50 (1H, m), 4.62 (1H, m), 6.54 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.88 (1H, q, J=4.4 Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.53 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.24 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.58-8.62 (2H, m), 8.67 (1H, d, J=5.2 Hz)。

## 五、發明說明 ( 674 )

實施例 640

N6-((2R)四氫-2-呋喃甲基)-4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

從 4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (100 mg, 0.250 mmol) 及 R-四氫糠胺，藉由與實施例 634 同樣之方法，得到為白色粉末之標題化合物 (81.0 mg, 0.167 mmol, 67%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.62 (1H, m), 1.80-2.00 (3H, m), 2.68 (3H, d, J=4.4 Hz), 3.40 (2H, m), 3.66 (1H, dd, J=3.6, 14.0 Hz), 3.81 (1H, dd, J=4.0, 14.0 Hz), 3.99 (1H, m), 4.02 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.88 (1H, q, J=4.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.54 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.24 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.43 (1H, m), 8.61 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 641

N6-((2S)四氫-2-呋喃甲基)-4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

從 4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (100 mg, 0.250 mmol) 及 S-四氫糠胺，藉由實施例 634 同樣之方法，得到為白色粉末之標題化合物 (85.0 mg, 0.175 mmol, 70%)。

實施例 642

N6-(2-乙氧乙基)-4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

## 五、發明說明 ( 675 )

從 4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (100 mg, 0.250 mmol) 及 2-乙氧乙胺，藉由與實施例 634 同樣之方法，得到為白色粉末之標題化合物 (94.0 mg, 0.199 mmol, 80%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.15 (3H, t,  $J=6.8$  Hz), 2.68 (3H, d,  $J=4.4$  Hz), 3.45-3.56 (6H, m), 4.04 (3H, s), 6.54 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.89 (1H, q,  $J=4.4$  Hz), 7.23 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.54 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.25 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 8.46 (1H, m), 8.64 (1H, s), 8.67 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 643N6-異丁氧基-4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸鹽胺

從 4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (100 mg, 0.250 mmol) 及異丁氧胺鹽酸鹽，藉由與實施例 634 同樣之方法，得到為白色粉末之標題化合物 (72.0 mg, 0.152 mmol, 61%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.95 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.97 (1H, m), 2.68 (3H, d,  $J=4.4$  Hz), 3.71 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 3.99 (3H, s), 6.54 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.89 (1H, q,  $J=4.4$  Hz), 7.23 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.50 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.25 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 8.36 (1H, s), 8.67 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 11.35 (1H, br s)。

實施例 644

## 五、發明說明 ( 676 )

4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-((2R)-3-二乙胺基-2-羥丙氧基)-6-喹啉羧醯胺

於4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺(372.0 mg, 0.90 mmol)中添加4-甲基-1-苯磺酸(2R)環氧乙烷-2-基甲酯(308 mg, 1.35 mmol)、碳酸鉀(149 mg, 1.08 mmol)及二甲基甲醯胺(9 ml), 並在60°C攪拌6小時。繼而添加二乙胺(2 ml)且更進而在50°C攪拌一整晚。將反應液分溶於乙酸乙酯及水, 有機層用水及飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒, 且付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液為乙酸乙酯: 甲醇=95: 5), 將含有目的物之溶出份濃縮後, 濾取從乙醚中析出之結晶, 藉由通風乾燥, 得到為白色結晶之標題化合物(177.5 mg, 0.327 mmol, 36.3%)。

<sup>1</sup>H-NMR光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 0.94 (6H, t, J=7.2 Hz), 2.44-2.60 (7H, m), 3.98 (1H, m), 4.21 (1H, dd, J=5.6, 10.0 Hz), 4.31 (1H, dd, J=3.2, 10.0 Hz), 5.09 (1H, d, J=4.4 Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.52 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.65 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.81 (1H, s)。

實施例 645N6-甲基-7-(苄氧基)-4-(3-氯-(4-((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例11同樣之方法, 從N-(4-(7-(苄氧基)-6-(甲

## 五、發明說明 ( 677 )

胺基)羧基-4-噻啉基)氧-2-氯苯基)胺甲酸苯酯(645 mg, 1.16 mmol)及2M甲胺-四氫呋喃溶液,得到為淡褐色結晶之標題化合物(466 mg, 0.950 mmol, 81.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.66 (3H, d,  $J=4.4$  Hz), 2.81 (3H, d,  $J=4.4$  Hz), 5.42 (2H, s), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.86 (1H, q,  $J=4.4$  Hz), 7.21 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 7.30-7.45 (4H, m), 7.52-7.55 (3H, m), 8.10 (1H, s), 8.22 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.38 (1H, q,  $J=4.4$  Hz), 8.49 (1H, s), 8.62 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

起始原料係以下述方法合成。

製造例 645-14-(((2,2-二甲基-4,6-二酮基-1,3-亞二氧六環-5-基)甲基)胺基)-2-羧基苄酸苯酯

在4-胺基水楊酸苯酯(42.2 g, 184 mmol)中添加麥爾多拉姆酸(29.2 g, 202 mmol)、原甲酸三乙酯(200 ml)及異丙醇(200 ml),於 $100^\circ\text{C}$ 加熱攪拌1小時。將反應液放冷至室溫後,進一步攪拌一整晚。濾取析出之結晶,用異丙醇及乙醚洗淨後,藉由通風乾燥,得到為白色結晶之標題化合物(69.5 mg, 181 mmol, 99%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.69 (6H, s), 7.21-7.28 (2H, m), 7.29-7.36 (3H, m), 7.44-7.52 (2H, m), 8.04 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.64 (1H, s), 10.52 (1H, br s), 11.24 (1H, br s)。

製造例 645-27-(苄氧基)-4-酮基-1,4-二氫-6-噻啉羧酸苯酯

## 五、發明說明 ( 678 )

將4-(((2,2-二甲基-4,6-二酮基-1,3-亞二氧六園-5-基)甲基)胺基)-2-羥基苄酸苯酯(11.5 g, 0.030 mmol)、苄基溴化物(5.64 g, 0.033 mmol)及碳酸鉀(4.56 g, 0.033 mmol)添加於二甲基甲醯胺(45 ml)中，並在80℃攪拌3小時。將反應液分溶於乙酸乙酯-四氫呋喃混合溶媒及水中，有機層用水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，濾除乾燥劑，以及將濾液減壓餾去。將得到之粗生成物懸浮於乙醇，再將其以己烷稀釋，濾取結晶及用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到白色結晶。將得到之粗結晶在Dowtherm A(50 ml)中，於200℃加熱攪拌1小時。將反應液放冷至室溫後，添加乙醚(25 ml)，進一步攪拌一整晚。濾取析出之結晶，用乙醚洗淨後，藉由通風乾燥，得到為白色結晶之標題化合物(1.20 g, 3.23 mmol, 11%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.33 (2H, s), 6.03 (1H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.19 (1H, s), 7.21-7.27 (2H, m), 7.28-7.36 (2H, m), 7.36-7.43 (2H, m), 7.43-7.50 (2H, m), 7.52-7.58 (2H, m), 7.90 (1H, d,  $J=7.4$  Hz), 8.71 (1H, s), 11.79 (1H, br s)。

製造例 645-3N6-甲基-7-(苄氧基)-4-氯-6-喹啉羧醯胺

於7-(苄氧基)-4-酮基-1,4-二氫-6-喹啉羧酸苯酯(1.20 g, 3.23 mmol)中添加亞硫醯氯(12 ml)及觸媒量之二甲基甲醯胺，並於攪拌下加熱回流2小時。將反應液減壓濃縮，與甲苯共沸2次後，將殘餘物懸浮於二甲基甲醯胺(20 ml)中，在冰水浴冷卻下，慢慢地添加40%甲胺-甲醇溶液(5

## 五、發明說明 ( 679 )

ml)，且攪拌1小時。將反應液分溶於乙酸乙酯-四氫呋喃混合溶媒(1:1)及水中，有機層用飽和氯化銨水溶液、水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒，添加乙醚繼而添加己烷，以使之結晶化，濾取結晶且通風乾燥，得到為淡黃色結晶之標題化合物(947 mg, 2.90 mmol, 89.7%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.97 (3H, d,  $J=4.8$  Hz), 5.35 (2H, s), 7.40-7.52 (6H, m), 7.64 (1H, s), 7.91 (1H, m), 8.75 (1H, q,  $J=4.8$  Hz), 9.16 (1H, s)。

製造例 645-4N6-甲基-4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-7-(苄氧基)-6-喹啉羧醯胺

將4-胺基-3-氯酚(624 mg, 4.35 mmol)溶於二甲基亞砜(15 ml)中，在室溫慢慢地添加氫化鈉(174 mg, 4.35 mmol)且攪拌30分鐘。添加N6-甲基-7-(苄氧基)-4-氯-6-喹啉羧醯胺(947 mg, 2.90 mmol)，然後在100℃攪拌下加熱2小時。放冷至室溫，將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，有機層用1N氫氧化鈉水溶液、水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥。餾去溶媒，懸浮於乙酸乙酯中，再將其以己烷稀釋，濾取結晶，藉由通風乾燥，得到為淡褐色結晶之標題化合物(1.098 g, 2.53 mmol, 87.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.96 (3H, d,  $J=4.8$  Hz), 4.10 (2H, m), 5.35 (2H, s), 6.46 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.84 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.93 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.14 (1H, d,  $J=2.8$



## 五、發明說明 ( 680 )

Hz), 7.39-7.54 (5H, m), 7.58 (1H, s), 7.95 (1H, br), 8.62 (1H, d, J=5.2 Hz), 9.28 (1H, s)。

製造例 645-5

N-(4-(7-(苄氧基)-6-(甲胺基)羰基-4-喹啉基)氧-2-氯苯基)胺甲酸苯酯

藉由與製造例 17 同樣之方法，從 N6-甲基-4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-7-(苄氧基)-6-喹啉羧醯胺 (1.098 g, 2.53 mmol)，得到為淡褐色結晶之標題化合物 (1.291 g, 2.33 mmol, 92.1%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.96 (3H, d, J=4.8 Hz), 5.35 (2H, s), 6.50 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.15 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.19-7.30 (6H, m), 7.40-7.52 (6H, m), 7.61 (1H, s), 7.95 (1H, m), 8.30 (1H, q, J=4.8 Hz), 8.67 (1H, d, J=5.2 Hz), 9.27 (1H, s)。

實施例 646

N6-甲基-7-(苄氧基)-4-(3-氯-(4-((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 11 同樣之方法，從 N-(4-(7-(苄氧基)-6-(甲胺基)羰基-4-喹啉基)氧-2-氯苯基)胺甲酸苯酯 (645 mg, 1.16 mmol) 及 2M 乙胺-四氫呋喃溶液，得到為淡褐色結晶之標題化合物 (579 mg, 1.15 mmol, 98.4%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.06 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.81 (3H, d, J=4.8 Hz), 3.11 (2H, m), 5.42 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.99 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz),

## 五、發明說明 ( 681 )

7.30-7.45 (4H, m), 7.52-7.55 (3H, m), 8.06 (1H, s), 8.24 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.37 (1H, q, J=4.8 Hz), 8.49 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 647N6-甲基-4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺

從 N6-甲基-7-(苄氧基)-4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-6-喹啉羧醯胺 (466.3 mg, 0.95 mmol)，藉由與實施例 83 同樣之方法，得到為黃色結晶之標題化合物 (365.7 mg, 0.91 mmol, 96.1%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.66 (3H, br s), 2.85 (3H, br s), 6.37 (1H, m), 6.86 (1H, m), 7.10-7.30 (2H, m), 7.45 (1H, m), 8.09 (1H, br s), 8.22 (1H, m), 8.56 (1H, m), 8.84 (1H, br s)。

實施例 648N6-甲基-4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 83 同樣之方法，從 N6-甲基-7-(苄氧基)-4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-6-喹啉羧醯胺 (578.5 mg, 1.15 mmol)，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (431.4 mg, 1.04 mmol, 90.8%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.06 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.85 (3H, br s), 3.12 (2H, m), 6.36 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.20-7.24 (2H, m), 7.45 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.05 (1H, s), 8.25

## 五、發明說明 ( 682)

(1H, d, J=9.2 Hz), 8.55 (1H, m), 8.84 (1H, s)。

實施例 649

4-(((4-(3-氯-4-((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-6-(甲胺羰基)-7-喹啉基)氧)甲基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯

藉由與實施例 7 同樣之方法，從 N6-甲基-4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺 (120 mg, 0.299 mmol) 及 4-(溴甲基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯，得到為淡褐色結晶之標題化合物 (98.4 mg, 0.165 mmol, 55.0%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.17-1.33 (3H, m), 1.39 (9H, s), 1.75 (2H, m), 2.06 (1H, m), 2.66 (3H, d, J=4.4 Hz), 2.77 (1H, m), 2.81 (3H, d, J=4.8 Hz), 3.97 (2H, m), 4.10 (2H, d, J=6.0 Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.85 (1H, q, J=4.4 Hz), 7.20 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.48 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.18 (1H, q, J=4.8 Hz), 8.22 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.43 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 650

4-(((4-(3-氯-4-((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-6-(甲胺羰基)-7-喹啉基)氧)甲基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯

藉由與實施例 7 同樣之方法，從 N6-甲基-4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺 (143 mg, 0.345 mmol) 及 4-(溴甲基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯，得到為淡褐色結晶之標題化合物 (119.5 mg, 0.195 mmol, 56.6%)。

## 五、發明說明 ( 683 )

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.06 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.18-1.26 (3H, m), 1.39 (9H, s), 1.76 (2H, m), 2.06 (1H, m), 2.77 (1H, m), 2.81 (3H, d,  $J=4.8$  Hz), 3.12 (2H, m), 3.98 (2H, m), 4.10 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.97 (1H, m), 7.19 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.44 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.48 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.18 (1H, q,  $J=4.8$  Hz), 8.24 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.43 (1H, s), 8.63 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 651

N6-甲基-4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-((1-甲基-4-六氫吡啶基)甲氧基)-6-喹啉羧醯胺

在 4-(((4-(3-氯-4-((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-6-(甲胺羰基)-7-喹啉基)氧基)甲基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯 (98.4 mg, 0.165 mmol) 中於室溫添加三氟乙酸 (1 ml)，攪拌 2 小時。將反應液減壓濃縮後，將殘餘物溶於甲醇中，將三乙胺滴入以中和。餾去溶媒，將殘餘物溶於四氫呋喃 (2 ml)-甲醇 (2 ml) 中，於室溫下依序添加 37% 甲醛水溶液 (0.3 ml)、乙酸 (0.05 ml) 及氰基硼氫鈉 (21 mg, 0.33 mmol)，並攪拌 30 分鐘。將反應液分溶於乙酸乙酯-四氫呋喃 (1:1) 及飽和碳酸氫鈉水溶液中，將有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，及用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒後，付諸於矽凝膠管柱層析，將目的物溶出份減壓濃縮，從乙酸乙酯-己烷 (1:5) 中結晶化，濾取結晶且通風乾燥，得到為白色結晶之標題化合物 (64.2 mg, 0.125 mmol, 76.2%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.34 (2H, m), 1.72-1.89

## 五、發明說明 ( 684 )

(5H, m), 2.15 (3H, s), 2.66 (3H, d,  $J=4.4$  Hz), 2.77-2.83 (5H, m), 4.08 (2H, d,  $J=6.4$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.85 (1H, q,  $J=4.8$  Hz), 7.20 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.44 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.48 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.20 (1H, q,  $J=4.4$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.45 (1H, s), 8.63 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 652N6-甲基-4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-((1-甲基-4-六氫吡啶基)甲氧基)-6-喹啉羧醯胺

在4-(((4-(3-氯-4-((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-6-(甲胺羰基)-7-喹啉基)氧)甲基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯(119.5 mg, 0.195 mmol)中，於室溫添加三氟乙酸(1 ml)，並攪拌2小時。將反應液減壓濃縮後，將殘餘物溶於甲醇中，將三乙胺滴入以中和。餾去溶媒，將殘餘物溶於四氫呋喃(2 ml)-甲醇(2 ml)中，然後於室溫下依序添加37%甲醛水溶液(0.3 ml)、乙酸(0.05 ml)及氟基硼氫鈉(25 mg, 0.39 mmol)，並攪拌30分鐘。將反應液分溶於乙酸乙酯-四氫呋喃(1:1)及飽和碳酸氫鈉水溶液中，將有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒後，付諸於矽凝膠管柱層析，將目的物溶出份減壓濃縮，從乙酸乙酯-己烷(1:5)中結晶化，濾取結晶且通風乾燥，得到為白色結晶之標題化合物(78.3 mg, 0.149 mmol, 76.2%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.06 (3H, t,  $J=7.2$  Hz),

## 五、發明說明 ( 685 )

1.34 (2H, m), 1.72-1.89 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.76-2.82 (5H, m), 3.12 (2H, m), 4.08 (2H, d, J=6.4 Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.97 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.48 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.19 (1H, q, J=4.4 Hz), 8.24 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.45 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 653

N6-甲基-4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-((2R)-3-二乙胺基-2-羥基丙氧基)-6-喹啉羧醯胺

在 N6-甲基-4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺 (120 mg, 0.299 mmol) 中，添加 4-甲基-1-苯磺酸 (2R) 環氧乙烷-2-基甲酯 (103 mg, 0.499 mmol)、碳酸鉀 (50 mg, 0.359 mmol) 及二甲基甲醯胺 (3 ml)，於 60℃ 攪拌 7 小時。繼而添加二乙胺 (1.5 ml)，進一步於 60℃ 攪拌一整晚。將反應液分溶於乙酸乙酯-四氫呋喃 (1:1) 及水中，有機層用水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥。將溶媒餾去，付諸於矽凝膠管柱層析 (溶出液為乙酸乙酯：甲醇=95:5)，再將含有目的物之溶出份濃縮後，濾取從乙酸乙酯-己烷 (1:1) 中析出之結晶，藉由通風乾燥，得到為白色結晶之標題化合物 (71.8 mg, 0.135 mmol, 45.2%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.95 (6H, t, J=7.2 Hz), 2.40-2.60 (6H, m), 2.66 (3H, d, J=4.8 Hz), 2.85 (3H, d, J=4.8 Hz), 4.00 (1H, m), 4.18 (1H, dd, J=6.0, 10.0 Hz), 4.32 (1H, dd, J=3.2, 10.0 Hz), 5.12 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.52 (1H, d,

## 五、發明說明 ( 686 )

J=5.2 Hz), 6.86 (1H, q, J=4.8 Hz), 7.22 (1H, d, J=2.8, 9.2 Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.53 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.50 (1H, q, J=4.8 Hz), 8.65 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.71 (1H, s)。

實施例 654

N6-甲基-4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-((2R)-3-二乙胺基-2-羥基丙氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 653 同樣之方法，從 N6-甲基-4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺 (143 mg, 0.345 mmol)，得到為白色結晶之標題化合物 (92.4 mg, 0.170 mmol, 49.3%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.95 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.06 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.40-2.60 (6H, m), 2.85 (3H, d, J=4.8 Hz), 3.12 (2H, m), 4.00 (1H, m), 4.18 (1H, dd, J=6.0, 9.6 Hz), 4.32 (1H, dd, J=3.2, 9.6 Hz), 5.12 (1H, d, J=4.4 Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.98 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.53 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.50 (1H, q, J=4.8 Hz), 8.65 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.72 (1H, s)。

實施例 655

N6-甲基-4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-((2R)-2-羥基-3-(1-吡咯啉基)丙氧基)-6-喹啉羧醯胺

在 N6-甲基-4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺 (120 mg, 0.299 mmol) 中，添加 4-甲基-

## 五、發明說明 ( 687 )

1- 苯磺酸 (2R) 環氧乙烷-2-基甲酯 (103 mg, 0.499 mmol)、碳酸鉀 (50 mg, 0.359 mmol) 及二甲基甲醯胺 (3 ml), 於 60 °C 攪拌 7 小時。將反應液放冷至室溫後, 添加吡咯啉 (0.5 ml), 並進一步攪拌一整晚。將反應液分溶於乙酸乙酯-四氫呋喃 (1:1) 及水中, 將有機層用水及飽和食鹽水洗淨, 然後用無水硫酸鈉乾燥。將溶媒餾去, 付諸於矽凝膠管柱層析 (溶出液為乙酸乙酯: 甲醇=95:5), 再將含有目的物之溶出份濃縮後, 濾取從乙酸乙酯-己烷 (1:1) 中析出之結晶, 藉由通風乾燥, 得到為白色結晶之標題化合物 (79.3 mg, 0.150 mmol, 50.2%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.67 (4H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.64-2.69 (4H, m), 2.85 (3H, d, J=4.8 Hz), 4.06 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.33 (1H, dd, J=3.6, 10.4 Hz), 5.23 (1H, d, J=4.8 Hz), 6.52 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.86 (1H, q, J=4.8 Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.54 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.50 (1H, q, J=4.8 Hz), 8.65 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.71 (1H, s)。

實施例 656

N6- 甲基-4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-((2R)-2-羥基-3-(1-吡咯啉基)丙氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 655 同樣之方法, 從 N6- 甲基-4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺 (143 mg, 0.345 mmol), 得到為白色結晶之標題化合物 (94.8 mg, 0.175 mmol, 50.7%)。



## 五、發明說明 ( 688 )

$^1\text{H}$ -NMR 光譜 (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.06 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.67 (4H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.66 (1H, dd,  $J=6.4, 12.4$  Hz), 2.85 (3H, d,  $J=4.8$  Hz), 3.12 (2H, m), 4.06 (1H, m), 4.16 (1H, dd,  $J=6.0, 10.0$  Hz), 4.33 (1H, dd,  $J=3.2, 10.0$  Hz), 5.23 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.98 (1H, m), 7.21 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.53 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.50 (1H, q,  $J=4.8$  Hz), 8.65 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.71 (1H, s)。

實施例 657

N-環丙基-N'-(4-(6-(4-(2-二乙胺乙氧基)-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-2-氟苯基)脲

將 N-環丙基-N'-(4-(6-(4-(2-二乙胺乙氧基)-苯基)-7-(2-三甲矽烷乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-2-氟苯基)脲 65 mg 溶於四氫呋喃 2 ml 中，滴入四丁基銨氟化物 (四氫呋喃 1M 溶液) 0.5 ml，然後回流 3 小時。讓其回至室溫且加水攪拌，濾取析出之結晶，並用乙醚-己烷=1:1 清洗及減壓乾燥，得到標題化合物 25 mg。

$^1\text{H}$ -NMR 光譜: (DMSO- $\text{d}_6$ ) 0.38-0.43 (2H, m), 0.62-0.68 (2H, m), 0.99 (6H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.53-2.61 (5H, m), 2.80 (2H, t,  $J=6.9$  Hz), 4.08 (2H, t,  $J=6.9$  Hz), 6.79-6.84 (1H, m), 6.91 (1H, s), 7.01-7.07 (3H, m), 7.26 (1H, dd,  $J=2.9, 11.2$  Hz), 7.28 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.05-8.16 (1H, m), 8.18 (1H, br s), 8.28 (1H, s), 12.68 (1H, br s)。

中間體係以下述方法合成。

## 五、發明說明 ( 689 )

製造例 657-1

6-(4-苄氧苯基)-4-(3-氟-4-硝苯氧基)-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

於6-(4-苄氧苯基)-4-氟-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶490 mg中，添加3-氟-4-硝基酚248 mg、2,6-二甲基吡啶0.208 ml及N-甲基吡咯啉1 ml，在130℃攪拌24小時。然後，讓其回至室溫，加水並用乙酸乙酯-四氫呋喃混合溶媒分液萃取，有機層用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥，濃縮且付諸於NH矽凝膠管柱層析(乙酸乙酯)，得到標題化合物472 mg。

<sup>1</sup>H-NMR光譜:(DMSO-d<sub>6</sub>) -0.08 (9H, s), 0.87 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.63 (2H, t, J=7.4 Hz), 5.20 (2H, s), 5.61 (2H, s), 6.83 (1H, s), 7.00-7.80 (11H, m), 8.30 (1H, t, J=8.6 Hz), 8.40 (1H, s)。

製造例 657-2

4-(6-(4-苄氧苯基)-7-(三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-2-氟苯胺

於6-(4-苄氧苯基)-4-(3-氟-4-硝苯氧基)-7-(三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶470 mg中，添加鐵粉400 mg、氯化銨1 g、乙醇20 ml、四氫呋喃10 ml及水10 ml，然後在85℃攪拌3小時。讓其回至室溫後，用矽藻土過濾，於濾液中加乙酸乙酯及水並分液萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥，以棉栓過濾，濃縮且付諸於NH矽凝膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)，得到標題化合物263

## 五、發明說明 ( 690 )

mg。

MS 光譜 (ESI): 557(M+1)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜:(DMSO-d<sub>6</sub>) -0.09 (9H, s), 0.85 (2H, t, J=8.9 Hz), 3.61 (2H, t, J=8.9 Hz), 5.09-5.13 (2H, m), 5.19 (2H, s), 5.59 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.79-6.73 (2H, m), 7.03 (1H, d, J=11.5 Hz), 7.16 (2H, d, J=9.6 Hz), 7.32-7.50 (5H, m), 7.70 (2H, d, J=9.6 Hz), 8.40 (1H, s)。

製造例 657-3

N-(4-(6-(4-苄氧苯基)-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)-2-氟苯基)-N'-環丙基脲

將 4-[6-(4-苄氧苯基)-7-(三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧]-2-氟苯胺 261 mg 溶於二甲基甲醯胺 3 ml 中，添加吡啶 0.053 ml 及氯碳酸苯酯 0.082 ml，在室溫攪拌 2 小時後，添加環丙胺 0.081 ml 且攪拌一整夜。加水並用乙酸乙酯分液萃取，有機層用飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉乾燥，濃縮且付諸於矽凝膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)，得到標題化合物 265 mg。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜:(DMSO-d<sub>6</sub>) -0.09 (9H, s), 0.38-0.43 (2H, m), 0.60-0.70 (2H, m), 0.87 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.50-2.60 (1H, m), 3.61 (2H, t, J=7.5 Hz), 5.20 (2H, s), 5.60 (2H, s), 6.61 (1H, s), 6.68-6.72 (1H, m), 7.04 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.18 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.28 (1H, dd, J=3.4, 11.7 Hz), 7.32-7.53 (5H, m), 7.72 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.10 (1H, t, J=8.2 Hz), 8.18 (1H, br s), 8.40 (1H, s)。

## 五、發明說明 ( 691 )

製造例 657-4

N-環丙基-N'-(2-氟-4-(6-(4-羥苯基)-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基)脲

將 1-(4-(6-(4-羥苯基)-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-2-氟苯基)-3-環丙基脲 263 mg 溶於乙醇 7 ml 及四氫呋喃 3 ml 中，添加氧化鉑 30 mg，在室溫常壓下及氫氣蒙氣下攪拌一整夜後，用矽藻土過濾，且減壓濃縮。將殘餘物付諸於矽凝膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)，得到標題化合物 160 mg。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜:(DMSO-d<sub>6</sub>) -0.08 (9H, s), 0.39-0.43 (2H, m), 0.61-0.68 (2H, m), 0.86 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.50-2.60 (1H, m), 3.61 (2H, t, J=7.5 Hz), 5.58 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.78-6.82 (1H, m), 6.90 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.01-7.07 (1H, m), 7.28 (1H, dd, J=3.3, 11.9 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.06-8.13 (1H, m), 8.19 (1H, br s), 8.40 (1H, s)。

製造例 657-5

N-環丙基-N'-(4-(6-(4-(2-二乙胺乙氧基)-苯基)-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-2-氟苯基)脲

將 N-環丙基-N'-(2-氟-4-(6-(4-羥苯基)-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)-2-苯基)脲 100 mg 溶於二甲基甲醯胺 1 ml 中，添加 2-氟乙基二乙胺鹽酸鹽 110 mg 及碳酸鉀 126 mg，並在 80°C 攪拌 15 小時。然後，讓其回至室溫，加水並用乙酸乙酯-四氫呋喃混合溶媒分液萃

## 五、發明說明 ( 692 )

取。將有機層用飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉乾燥，濃縮且付諸於NH矽凝膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)，得到標題化合物67 mg。

MS光譜(ESI)：649(M+1)。

實施例658

N-環丙基-N'-(2-氟-4-(6-(4-((2R)-2-羥基-3-吡咯啉-1-基丙氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基)脲

藉由與實施例657同樣之方法，從N-環丙基-N'-(2-氟-4-(6-(4-((2R)-2-羥基-3-吡咯啉丙氧基)-苯基)-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)-苯基)脲63 mg，得到標題化合物30 mg。

MS光譜(ESI)：547(M+1)，

<sup>1</sup>H-NMR光譜：(DMSO-d<sub>6</sub>) 0.38-0.43 (2H, m), 0.60-0.69 (2H, m), 1.65-1.72 (4H, m), 2.45-2.70 (7H, m, covered by DMSO peak), 3.90-4.10 (3H, m), 4.96 (1H, br s), 6.91 (1H, s), 6.76-6.80 (1H, m), 7.01-7.07 (3H, m), 7.26 (1H, dd, J=10.9, 2.4 Hz), 7.88 (2H, d, J=9.1 Hz), 8.06-8.14 (1H, m), 8.15 (1H, br s), 8.28 (1H, s), 12.60 (1H, br s)。

中間體係以下述方法合成。

製造例658-1

N-環丙基-N'-(2-氟-4-(6-(4-((2R)-2-羥基-3-吡咯啉丙氧基)苯基)-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基)脲

將N-環丙基-N'-(2-氟-4-(6-(4-羥基)-7-(2-三甲矽烷

## 五、發明說明 ( 693 )

乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基)脲89 mg溶於二甲基甲醯胺2 ml中，添加對甲苯磺酸(2R)-(-)-縮水甘油酯111 mg(3當量)及碳酸鉀112 mg(5當量)，在65°C攪拌一整夜。然後，靜置讓其回至室溫，並傾出上清液(二甲基甲醯胺1.8 ml)。於其中添加加吡咯啉0.1 ml，在65°C攪拌3小時。然後加水並用乙酸乙酯-四氫呋喃分液萃取。將有機層濃縮且付諸於NH矽凝膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)，得到標題化合物63 mg。

MS光譜(ESI)：677(M+1)。

實施例659

N-環丙基-N'-(4-(6-(4-(3-二乙胺基-(2R)-2-羥丙氧基)-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)-2-氟苯基)脲

藉由與實施例657同樣之方法，從N-環丙基-N'-(4-(6-(4-(3-二乙胺基-(2R)-2-羥丙氧基)-苯基)-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)-2-氟苯基)脲5 mg，得到標題化合物1 mg。

MS光譜(ESI)：549(M+1)。

中間體係以下述方法合成。

製造例659-1

N-環丙基-N'-(4-(6-(4-(3-二乙胺基-(2R)-2-羥丙氧基)-苯基)-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)-2-氟苯基)脲

將N-環丙基-N'-(2-氟-4-(6-(4-羥苯基)-7-(2-三甲矽烷乙氧甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)-2-苯基)脲89

## 五、發明說明 ( 694 )

mg 溶於二甲基甲醯胺 2 ml 中，添加對甲苯磺酸(2R)-(-)-縮水甘油酯 111 mg(3 當量)及碳酸鉀 112 mg(5 當量)，並在 65 °C 攪拌一整夜。然後，靜置讓其回至室溫，並傾出上清液(二甲基甲醯胺 0.2 ml)。於其中添加四氫呋喃 1 ml 及二乙胺 0.4 ml，並在 65 °C 攪拌 30 分鐘。然後加水並用乙酸乙酯-四氫呋喃分液萃取。將有機層濃縮且付諸於 NH 矽凝膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)，得到標題化合物 5 mg。

MS 光譜(ESI)：679(M+1)。

實施例 6607-(苄氧基)-4-(3-氯-(4-((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-6-喹啉羧酸

於 7-(苄氧基)-4-(3-氯-(4-((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-6-喹啉羧酸甲酯(2.218 g, 4.28 mmol)中添加甲醇(30 ml)及 2 當量濃度氫氧化鈉水溶液(10 ml)，然後於 60 °C 攪拌 1 小時。將反應液放冷至室溫，添加 1 當量濃度鹽酸中和後，餾去甲醇，濾取析出之淡褐色結晶，充分水洗後，於 70 °C 乾燥，得到標題化合物(2.121 g, 4.21 mmol, 98.3%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.43 (2H, m), 0.67 (2H, m), 2.57 (1H, m), 5.40 (2H, s), 6.56 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.21 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.26 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.32-7.44 (3H, m), 7.51 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.56 (2H, d, J=6.8 Hz), 7.60 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.28 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 8.57 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=5.2 Hz)。

## 五、發明說明 ( 695 )

實施例 661N6-甲基-7-(苄氧基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-6-喹啉羧醯胺

將 7-(苄氧基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-6-喹啉羧酸 (1.056 g, 2.10 mmol) 於氮氣蒙氣下溶解在二甲基甲醯胺 (10 ml) 中，於室溫依序添加 40% 甲胺-甲醇溶液 (2 ml)、三乙胺 (1 ml) 及 (1H-1,2,3-苯并三唑-1-基氧)(三(二甲胺基))鎘六氟磷酸鹽 (1.11 g, 2.52 mmol) 後，攪拌 6 小時。將反應液加水使析出結晶，過濾且充分水洗後，藉由於 70°C 乾燥，得到為白色結晶之標題化合物 (988 mg, 1.91 mmol, 91.2%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.82 (3H, d, J=4.4 Hz), 5.42 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.30-7.55 (7H, m), 7.96 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.38 (1H, q, J=4.4 Hz), 8.49 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 662N6-乙基-7-(苄氧基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-6-喹啉羧醯胺

從 7-(苄氧基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-6-喹啉羧酸 (1.056 g, 2.10 mmol) 及 2M 乙胺-四氫呋喃溶液，藉由實施例 661 同樣之方法，得到為白色結晶之標題化合物 (1.022 g, 1.92 mmol, 91.8%)。



## 五、發明說明 ( 696 )

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.04 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.56 (1H, m), 3.25-3.31 (2H, m), 5.39 (2H, s), 6.52 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.22 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.32-7.44 (3H, m), 7.47 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.56 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.59 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.34 (1H, t,  $J=7.2$  Hz), 8.49 (1H, s), 8.64 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 663N6-甲基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 83 同樣之方法，從 N6-甲基-7-(苄氧基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-6-喹啉羧醯胺 (983 mg, 1.90 mmol)，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (811 mg, 1.90 mmol, 定量產出)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.85 (3H, s), 6.32 (1H, br), 7.18-7.24 (4H, m), 7.45 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.51 (1H, m), 8.81 (1H, s)。

實施例 664N6-乙基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 83 同樣之方法，從 N6-乙基-7-(苄氧基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-6-喹啉羧醯胺 (1.016 g, 1.91 mmol)，得到為淡黃色結晶之標題化合物

## 五、發明說明 ( 697 )

(845 mg, 1.91 mmol, 定量產出)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.16 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.56 (1H, m), 3.36 (2H, m), 6.41 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.15-7.35 (4H, m), 7.49 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.97 (1H, s), 8.27 (1H, dd,  $J=4.0, 9.2$  Hz), 8.60 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.88 (1H, s), 12.68 (1H, br)。

實施例 665

N6-甲基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-(3-(1-吡咯啉基)丙氧基)-6-喹啉羧醯胺

從 N6-甲基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺 (213.4 mg, 0.50 mmol) 及 1-(3-氯丙基)吡咯啉鹽酸鹽，藉由實施例 7 同樣之方法，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (78.4 mg, 0.146 mmol, 29.1%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.68 (4H, m), 1.99 (2H, m), 2.44 (4H, m), 2.54-2.59 (3H, m), 2.83 (3H, d,  $J=4.8$  Hz), 4.28 (2H, m), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.22 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.49 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.24-8.27 (2H, m), 8.53 (1H, s), 8.64 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 666

N6-乙基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-(3-(1-吡咯啉基)丙氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 7 同樣之方法，從 N6-乙基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺 (213.4

## 五、發明說明 ( 698 )

mg, 0.50 mmol) 及 1-(3-氯丙基)吡咯啶鹽酸鹽, 得到為淡黃色結晶之標題化合物 (85.0 mg, 0.154 mmol, 30.8%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.16 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.68 (4H, m), 2.00 (2H, m), 2.44 (4H, m), 2.53-2.60 (3H, m), 3.32-3.36 (2H, m), 4.27 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.48 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.24-8.27 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 667

N6-甲基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-(((2R)環氧乙烷-2-基)甲氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 7 同樣之方法, 從 N6-甲基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺 (426.9 mg, 1.00 mmol) 及 4-甲基-1-苯磺酸 (2R) 環氧乙烷-2-基甲酯, 得到為淡黃色結晶之標題化合物 (230.0 mg, 0.476 mmol, 47.6%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.79-2.90 (2H, m), 2.84 (3H, d, J=4.4 Hz), 3.47 (1H, m), 4.16 (1H, dd, J=6.0, 11.6 Hz), 4.63 (1H, dd, J=2.4, 11.6 Hz), 6.52 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.54 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.24-8.28 (2H, m), 8.53 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2 Hz)。

## 五、發明說明 ( 699 )

實施例 668

N6-乙基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-((2R)環氧乙烷-2-基)甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 7 同樣之方法，從 N6-乙基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺 (440.9 mg, 1.00 mmol) 及 4-甲基-1-苯磺酸 (2R) 環氧乙烷-2-基甲酯，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (235.4 mg, 0.474 mmol, 47.4%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.15 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.56 (1H, m), 2.82 (1H, m), 2.89 (1H, m), 3.28-3.36 (2H, m), 3.48 (1H, m), 4.17 (1H, dd,  $J=2.0$ , 11.2 Hz), 4.62 (1H, dd,  $J=2.4$ , 11.2 Hz), 6.52 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.22 (1H, dd,  $J=2.8$ , 9.2 Hz), 7.47 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.53 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.24-8.30 (2H, m), 8.52 (1H, s), 8.65 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 669

N6-甲基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-((2R)-2-羥基-3-(1-吡咯啉基)丙氧基)-6-喹啉羧醯胺

將 N6-甲基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-((2R)環氧乙烷-2-基)甲氧基-6-喹啉羧醯胺 (225 mg, 0.466 mmol)，在氮氣蒙氣下溶於四氫呋喃 (5.0 ml) 中，添加吡咯啉 (1.0 ml)，並於室溫攪拌一整晚。將反應液減壓濃縮，且付諸於矽凝膠管柱層析 (溶出液為乙酸乙酯：甲醇 = 95 : 5)，再將含有目的物之溶出份濃縮，濾取從乙酸乙酯

## 五、發明說明 ( 700 )

中析出之結晶，藉由通風乾燥，得到為淡黃色結晶之標題化合物(164.5 mg, 0.297 mmol, 63.7%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.67 (4H, m), 2.48-2.59 (6H, m), 2.66 (1H, dd,  $J=6.4, 12.0$  Hz), 2.85 (3H, d,  $J=4.8$  Hz), 4.05 (1H, m), 4.16 (1H, dd,  $J=6.0, 10.0$  Hz), 4.34 (1H, dd,  $J=3.2, 10.0$  Hz), 5.24 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.18-7.25 (2H, m), 7.48 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.54 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.50 (1H, q,  $J=4.8$  Hz), 8.65 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.71 (1H, s)。

實施例 670

N6-乙基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-((2R)-2-羥基-3-(1-吡咯啉基)丙氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 669 同樣之方法，從 N6-乙基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-((2R)環氧乙烷-2-基)甲氧基-6-喹啉羧醯胺(230 mg, 0.463 mmol)，得到為淡黃色結晶之標題化合物(146.0 mg, 0.257 mmol, 55.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.16 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.67 (4H, m), 2.47-2.58 (6H, m), 2.68 (1H, dd,  $J=6.8, 12.0$  Hz), 3.30-3.40 (2H, m), 4.04 (1H, m), 4.19 (1H, dd,  $J=5.6, 9.6$  Hz), 4.33 (1H, dd,  $J=3.2, 9.6$  Hz), 5.18 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.18-7.25 (2H, m), 7.48 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.52 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.53 (1H, m), 8.65 (1H, d,  $J=5.2$  Hz),

## 五、發明說明 ( 701 )

8.71 (1H, s)。

實施例 670-1

N-(4-((6-氟基-7-((1-甲基-4-六氫吡啶)甲氧基)-4-喹啉基)氧)-2-氟苯基)-N'-環丙基脲

將 N-(4-((6-氟基-7-(4-六氫吡啶甲氧基)-4-喹啉基)氧)-2-氟苯基)-N'-環丙基脲 320 mg 懸浮於四氫呋喃 20 ml 中，然後於室溫攪拌下添加甲醛 (37% 水溶液) 1 ml，乙酸 80 mg，繼而三乙醯氧基硼氫化鈉 280 mg。攪拌 20 分鐘後，添加 2N 氫氧化鈉水溶液及乙酸乙酯並萃取。將萃取液通過鋪上 NH 型矽凝膠之玻璃過濾器，藉由乙酸乙酯：甲醇 = 20：1 之混合溶媒將矽凝膠充分清洗。將有機溶媒合併且減壓餾去。於殘餘物中添加乙酸乙酯且過濾，得到 130 mg 淡黃色固體。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.35-0.45 (2H, m), 0.59-0.69 (2H, m), 1.32-1.46 (2H, m), 1.71-1.89 (5H, m), 2.14 (3H, s), 2.49-2.59 (1H, m), 2.74-2.84 (2H, m), 4.12 (2H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.56 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.80 (1H, s), 7.07 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J=11.2$  Hz), 7.55 (1H, s), 8.16-8.27 (2H, m), 8.69 (1H, s), 8.70 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

中間體係以下述方法合成。

製造例 670-1-1

4-(((4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-6-氟基-7-喹啉基)氧)甲基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯

將 4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-7-羥基-6-喹啉甲腈 500 mg、

## 五、發明說明 ( 702 )

4-(溴甲基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯 550 mg、碳酸鉀 700 mg 及二甲基甲醯胺 5 ml，在 60°C 攪拌 2 小時。加水及乙酸乙酯萃取，萃取液用硫酸鎂乾燥。濾去乾燥劑，於濾液中添加矽凝膠，減壓餾去溶媒以吸著於矽凝膠上。將吸著反應液之矽凝膠充填入裝有矽凝膠之乾燥管柱中並進行管柱層析(己烷：乙酸乙酯=1：1，然後 1：2，然後 1：3，然後純乙酸乙酯)。得到 423 mg 之褐色油狀物。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.20-1.32 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.75-1.83 (2H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 2.67-2.88 (2H, m), 3.94-4.05 (2H, m), 4.15 (2H, d,  $J=6.4$  Hz), 5.25 (2H, bs), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.83-6.88 (2H, m), 7.06-7.11 (1H, m), 7.55 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.70 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

製造例 670-1-2

4-(((6-氟基-4-(3-氟-4-((苯氧羰基)氨基)苯氧基)-7-喹啉基)氧)甲基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯

將 4-(((4-(4-氨基-3-氟苯氧基)-6-氟基-7-喹啉基)氧)甲基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯 523 mg、吡啶 0.17 ml 及四氫呋喃 10 ml 在冰冷下攪拌，且滴入氯甲酸苯酯。滴入終了後立即移開冷浴，使回到室溫。攪拌 15 分鐘後，加水及乙酸乙酯萃取。於萃取液中添加矽凝膠，減壓餾去溶媒以吸著於矽凝膠上。將吸著反應液之矽凝膠充填入裝有矽凝膠之乾燥管柱中並進行管柱層析(己烷：乙酸乙酯=1：1，然後 1：2，然後純乙酸乙酯)精製。得到 490 mg 之黃色粉末。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.20-1.32 (2H, m), 1.39 (9H, s),

## 五、發明說明 ( 703 )

1.75-1.83 (2H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 2.70-2.85 (2H, m), 3.95-4.04 (2H, m), 4.16 (2H, d, J=6.0 Hz), 6.64 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.16-7.28 (4H, m), 7.38-7.46 (3H, m), 7.59 (1H, s), 7.80 (1H, dd, J=8.8 Hz, 8.8 Hz), 8.72 (1H, s), 8.75 (1H, d, J=5.2 Hz), 10.02 (1H, br s)。

製造例 670-1-3

4-(((6-氟基-4-(4-(((環丙胺基)羰基)胺基)-3-氟苯氧基)-7-喹啉基)氧)甲基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯

將4-(((6-氟基-4-(3-氟-4-((苯氧羰基)胺基)苯氧基)-7-喹啉基)氧)甲基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯490 mg、環丙胺0.72 ml及四氫呋喃5 ml在60°C攪拌35分鐘。於反應溶液中添加矽凝膠，減壓餾去溶媒以吸著於矽凝膠上。將吸著反應液之矽凝膠充填入裝有矽凝膠之乾燥管柱中並進行管柱層析(乙酸乙酯，然後乙酸乙酯：甲醇=20：1)精製。得到340 mg之淡黃色固體。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.37-0.44 (2H, m), 0.59-0.69 (2H, m), 1.29-1.32 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.77-1.84 (2H, m), 1.99-2.11 (1H, m), 2.39-2.59 (1H, m), 2.59-2.87 (2H, m), 3.96-4.04 (2H, m), 4.16 (2H, d, J=6.4 Hz), 6.57 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.80 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.05-7.11 (1H, m), 7.31 (1H, dd, J=12.0 Hz, 2.8 Hz), 7.58 (1H, s), 8.19-8.27 (2H, m), 8.71 (1H, s), 8.73 (1H, d, J=5.2 Hz)。

製造例 670-1-4

N-(4-((6-氟基-7-(4-六氫吡啶甲氧基)-4-喹啉基)氧)-2-氟



## 五、發明說明 ( 704 )

苯基)-N'-環丙基脲

於4-(((6-氟基-4-(4-(((環丙胺基)羰基)胺基)-3-氟苯氧基)-7-喹啉基)氧)甲基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯340 mg中  
添加三氟乙酸5 ml，並在室溫攪拌7分鐘。於反應溶液中添  
加飽和小蘇打水及乙酸乙酯以萃取。將乙酸乙酯層用食鹽  
水洗淨，以硫酸鈉乾燥。濾去乾燥劑，減壓餾去溶媒，得  
到320 mg之淡黃色固體。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.37-0.44 (2H, m), 0.59-0.69  
(2H, m), 1.47-1.59 (2H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 2.14-2.25  
(1H, m), 2.47-2.57 (3H, m), 2.87-2.98 (2H, m), 4.19 (2H, d,  
 $J=6.4$  Hz), 6.59 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.88 (1H, d,  $J=2.8$  Hz),  
7.05-7.10 (1H, m), 7.31 (1H, dd,  $J=12.0$  Hz, 2.8 Hz), 7.63  
(1H, s), 8.11 (1H, dd,  $J=9.2$  Hz, 9.2 Hz), 8.28 (1H, s), 8.73  
(1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.74 (1H, s)。

實施例6714-(4-(3-乙脲基)-3-氟苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-羧酸甲酯

以與實施例11同樣之方法，將N-(2-氟-4-(7-甲氧基-6-甲  
氧羰基-4-喹啉基)氧苯基)胺甲酸苯酯(0.9 g)於二甲基亞砷  
中，在室溫下用乙胺處理，得到為固體之標題化合物(0.6  
g)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.05 (3H, t,  $J=7.2$  Hz),  
3.07-3.15 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.52 (1H, d,  
 $J=5.2$  Hz), 6.58 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 7.04-7.08 (1H, m), 7.31  
(1H, dd,  $J=2.8$  Hz,  $J=12$  Hz), 7.51 (1H, s), 8.21 (1H, t,  $J=9.2$

## 五、發明說明 ( 705 )

Hz), 8.33 (1H, br s), 8.55 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2 Hz)。

中間體係以下述方法合成。

製造例 671-14-(4-硝基-3-氟苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸甲酯

藉由與製造例 7 同樣之操作，從 4-氯-7-甲氧基-6-甲氧羰基喹啉 (2.51 g)，得到 4-(4-硝基-3-氟苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸甲酯 (2.44 g)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.83 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.93 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.30-7.33 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.65-7.69 (1H, m), 8.27-8.1 (1H, m), 8.44 (1H, s), 8.81 (1H, d, J=5.1 Hz)。

製造例 671-24-(4-胺基-3-氟苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸甲酯

藉由與製造例 8 同樣之操作，從 4-(4-硝基-3-氟苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸甲酯 (2.40 g)，得到 4-(4-胺基-3-氟苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸甲酯 (1.54 g)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.84 (3H, s), 3.95 (3H, s), 5.21 (2H, br d), 6.46 (1H, d, J=5.1 Hz), 6.85-6.86 (2H, m), 7.09 (1H, d, J=11.9 Hz), 7.49 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.1 Hz)。

製造例 671-3N-(2-氟-4-(7-甲氧基-6-甲氧羰基-4-喹啉基)氧苯基)胺甲酸苯酯

藉由與製造例 17 同樣之操作，從 4-(4-胺基-3-氟苯氧

## 五、發明說明 ( 706 )

基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸甲酯(1.50 g)，得到N-(2-氟-4-(7-甲氧基-6-甲氧羰基-4-喹啉基)氧苯基)胺甲酸苯酯(1.87 g)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.98 (3H, s), 4.05 (3H, s), 6.49 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 7.03-7.05 (2H, m), 7.22-7.28 (4H, m), 7.50 (1H, s), 8.25 (1H, br s), 8.67 (1H, d,  $J=5.1$  Hz), 8.77 (1H, s)。

實施例 6724-(4-(3-環丙脲基)-3-氟苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-羧酸甲酯

以與實施例 11 同樣之方法，將N-(2-氟-4-(7-甲氧基-6-甲氧羰基-4-喹啉基)氧苯基)胺甲酸苯酯(0.9 g)於二甲基亞砜中，在室溫下用環丙胺處理，得到為固體之標題化合物(0.5 g)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.37-0.41 (2H, m), 0.60-0.66 (2H, m), 2.51-2.57 (1H, m), 3.47 (3H, s), 3.59 (3H, s), 6.52 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.79-6.82 (1H, m), 7.05-7.10 (1H, m), 7.32 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz,  $J=11.6$  Hz), 7.51 (1H, s), 8.17-8.24 (2H, m), 8.55 (1H, s), 8.30 (1H, d,  $J=5.6$  Hz)。

實施例 6734-(4-(3-乙脲基)-3-氟苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-羧酸

以與實施例 633 同樣之方法，將4-(4-(3-乙脲基)-3-氟苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-羧酸甲酯(600 mg)加水分解，得到為固體之標題化合物(210 mg)。

## 五、發明說明 ( 707 )

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.05 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.07-3.15 (2H, m), 3.96 (3H, s), 6.54 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.77 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 7.03-7.09 (1H, m), 7.31 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz,  $J=11.6$  Hz), 7.50 (1H, s), 8.21 (1H, t,  $J=9.2$  Hz), 8.45 (1H, br s), 8.56 (1H, s), 8.67 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 6744-(4-(3-環丙脲基)-3-氟苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-羧酸

以與實施例 633 同樣之方法，將 4-(4-(3-環丙脲基)-3-氟苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-羧酸甲酯 (500 mg) 加水分解，得到為固體之標題化合物 (220 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.38-0.43 (2H, m), 0.61-0.67 (2H, m), 2.51-2.58 (1H, m), 3.95 (3H, s), 6.52 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.83 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.05-7.09 (1H, m), 7.31 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz,  $J=11.6$  Hz), 7.47 (1H, s), 8.20 (1H, t,  $J=9.2$  Hz), 8.22-8.26 (1H, m), 8.46 (1H, s), 8.65 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 6754-(4-(3-乙脲基)-3-氟苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-羧酸甲氧鹽胺

以與實施例 634 同樣之方法，將 4-(4-(3-乙脲基)-3-氟苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-羧酸 (65 mg)，以甲氧基胺、三乙胺及苯并三唑-1-基氧參(二甲胺基)鎂六氟磷酸鹽處理，得到為固體之標題化合物 (21 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.05 (3H, t,  $J=7.2$  Hz),

## 五、發明說明 ( 708 )

3.08-3.15 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.52 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.56-6.61 (1H, m), 7.02-7.07 (1H, m), 7.30 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz,  $J=11.6$  Hz), 7.48 (1H, s), 8.22 (1H, t,  $J=9.2$  Hz), 8.33 (1H, br s), 8.41 (1H, s), 8.65 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 11.44 (1H, br s)。

實施例 6764-(4-(3-乙脲基)-3-氟苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-羧酸順式-(2-氟環丙基)鹽胺

以與實施例 634 同樣之方法，將 4-(4-(3-乙脲基)-3-氟苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-羧酸 (20 mg)，以順式-2-氟環丙胺、三乙胺、苯并三唑-1-基氧參(二甲胺基)鱗六氟磷酸鹽處理，得到為固體之標題化合物 (9 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.05 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.04-1.18 (2H, m), 2.87-2.95 (1H, m), 3.08-3.15 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.69-4.74 (0.5H, m), 4.86-4.90 (0.5H, m), 6.52 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.58 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 7.02-7.07 (1H, m), 7.30 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz,  $J=11.6$  Hz), 7.51 (1H, s), 8.21 (1H, t,  $J=9.2$  Hz), 8.31-8.35 (1H, m), 8.45 (1H, d,  $J=4$  Hz), 8.50 (1H, s), 8.65 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 6774-(4-(3-乙脲基)-3-氟苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-羧酸(2-乙氧基)鹽胺

以與實施例 634 同樣之方法，將 4-(4-(3-乙脲基)-3-氟苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-羧酸 (50 mg)，以乙氧基乙胺、三

## 五、發明說明 ( 709 )

乙胺、苯并三唑-1-基氧參(二甲胺基)鎘六氟磷酸鹽處理，得到為固體之標題化合物(18 mg)。

$^1\text{H}$ -NMR 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.05 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.13 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.07-3.15 (2H, m), 3.46-3.57 (6H, m), 4.02 (3H, s), 6.52 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.58 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 7.02-7.07 (1H, m), 7.30 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz,  $J=11.6$  Hz), 7.51 (1H, s), 8.21 (1H, t,  $J=9.2$  Hz), 8.31-8.35 (1H, m), 8.44 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 8.61 (1H, s), 8.65 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 6784-(4-(3-乙脲基)-3-氟苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-羧酸(2-氟乙基)鹽胺

以與實施例 634 同樣之方法，將 4-(4-(3-乙脲基)-3-氟苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-羧酸(40 mg)，以氟基乙胺、三乙胺及苯并三唑-1-基氧參(二甲胺基)鎘六氟磷酸鹽處理，得到為固體之標題化合物(29 mg)。

$^1\text{H}$ -NMR 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.05 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.78 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.07-3.15 (2H, m), 3.52-3.58 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.52 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.56-6.61 (1H, m), 7.02-7.07 (1H, m), 7.30 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz,  $J=11.6$  Hz), 7.52 (1H, s), 8.21 (1H, t,  $J=9.2$  Hz), 8.33 (1H, br s), 8.59 (1H, s), 8.65 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.72 (1H, t,  $J=6$  Hz)。

實施例 6791-(4-(7-苄氧基-6-氟基喹啉-4-基氧)-2-甲基)-3-乙脲

以與製造例 17 同樣之方法，從 4-(4-胺基-3-甲基氧基)-7-

## 五、發明說明 ( 710 )

苄氧基喹啉-6-甲腈(2 g)及氯碳酸苯酯，得到為固體之胺甲酸酯(2.1 g)。繼而，以與實施例11同樣之方法，將胺甲酸酯(1 g)於二甲基亞砷中，於室溫用乙胺處理，得到為固體之標題化合物(0.87 g)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.57 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.20 (3H, s), 3.07-3.15 (2H, m), 5.43 (2H, s), 6.48-6.55 (2H, m), 7.02 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz,  $J=8.8$  Hz), 7.08 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.34-7.55 (5H, m), 7.68 (2H, s), 7.92 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.70 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.74 (1H, s)。

實施例680N-(4-(6-氯基-7-羥基喹啉-4-基氧)-2-甲苯基)-N'-乙脲

以與製造例301-2同樣之方法，將N-(4-(7-苄氧基-6-氯喹啉-4-基氧)-2-甲苯基)-N'-乙脲(0.8 g)於四氫呋喃中，使用鈹-碳脫苄基化，得到為固體之標題化合物(0.42 g)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.06 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.20 (3H, s), 3.07-3.15 (2H, m), 6.37 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.52 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 7.01 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz,  $J=8.8$  Hz), 7.08 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.35 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.93 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.59 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.61 (1H, s)。

實施例681N-(4-(6-氯基-7-(六氫吡啶-4-基甲氧基)喹啉-4-基氧)-2-甲苯基)-N'-環丙脲

以與實施例7同樣之方法，從N-(4-(6-氯基-7-羥基喹啉-4-基氧)-2-甲苯基)-N'-環丙基脲(410 mg)及4-溴乙基-六氫

## 五、發明說明 ( 711 )

吡啶-1-羧酸第三丁酯得到目的物後，再脫保護，得到為固體之標題化合物(15 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.37-0.43 (2H, m), 0.63-0.66 (2H, m), 1.44-1.56 (2H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.11-2.20 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.51-2.58 (1H, m), 2.85-2.94 (2H, m), 3.15-3.45 (2H, m), 4.19 (2H, d,  $J=6.4$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.79 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.04 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz,  $J=8.8$  Hz), 7.10 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.62 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.93 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.71 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.75 (1H, s)。

實施例682

N-(4-(6-氟基-7-(1-甲基-六氫吡啶-4-基甲氧基)喹啉-4-基氧)-2-甲苯基)-N'-環丙基脲

以與實施例670同樣之方法，從N-(4-(6-氟基-7-(六氫吡啶-4-基甲氧基)喹啉-4-基氧)-2-甲苯基)-N'-環丙基脲(10 mg)，得到為固體之標題化合物(3 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.38-0.44 (2H, m), 0.61-0.67 (2H, m), 1.38-1.50 (2H, m), 1.78-1.85 (2H, m), 2.04-2.13 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.26 (3H, br s), 2.48-2.58 (1H, m), 2.84-2.99 (2H, m), 3.04-3.54 (2H, m), 4.15 (2H, d,  $J=6$  Hz), 6.50 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.82 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.04 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz,  $J=8.8$  Hz), 7.10 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.58 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.93 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.71 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.73 (1H, s)。



## 五、發明說明 ( 712 )

實施例 683

N-(4-(6-氟基-7-(六氫吡啶-4-基甲氧基)喹啉-4-基氧)-2-甲苯基)-N'-乙脲

以與實施例 7 同樣之方法，從 N-(4-(6-氟基-7-羥基喹啉-4-基氧)-2-甲苯基)-N'-乙脲 (410 mg) 及 4-溴乙基-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯得到目的物後，再脫保護，得到為固體之標題化合物 (15 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.06 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.44-1.57 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.11-2.20 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.88-2.98 (2H, m), 3.07-3.14 (2H, m), 3.15-3.45 (2H, m), 4.19 (2H, d,  $J=6$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.57 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 7.02 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz,  $J=8.8$  Hz), 7.09 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.62 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.94 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.71 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.74 (1H, s)。

實施例 684

N-(4-(6-氟基-7-(1-甲基-六氫吡啶-4-基甲氧基)喹啉-4-基氧)-2-甲苯基)-N'-乙基脲

以與實施例 670 同樣之方法，從 N-(4-(6-氟基-7-(六氫吡啶-4-基甲氧基)喹啉-4-基氧)-2-甲苯基)-N'-乙脲 (15 mg)，得到為固體之標題化合物 (5 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.06 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.38-1.51 (2H, m), 1.78-1.86 (2H, m), 2.07-2.18 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.28 (3H, br s), 2.89-2.97 (2H, m), 3.07-3.15 (2H, m), 3.15-3.41 (2H, m), 4.15 (2H, d,  $J=6$  Hz), 6.50 (1H,

## 五、發明說明 ( 713 )

d, J=5.2 Hz), 6.58 (1H, t, J=5.6 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.8 Hz, J=8.8 Hz), 7.09 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.58 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.79 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.73 (1H, s)。

實施例 6974-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸甲酯

將 N-(2-氯-4-(7-甲氧基-6-甲氧羰基-4-喹啉基)氧苯基)胺甲酸苯酯 (1.92 mg, 4.00 mmol)，及 2M 乙胺 (四氫呋喃溶液) (4 ml)，於二甲基甲醯胺中，於室溫攪拌 30 分鐘。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，有機層用水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，濾除乾燥劑，以及將濾液減壓餾去。將得到之粗生成物懸浮於乙酸乙酯中，再將其以己烷稀釋，濾取結晶及用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到為白色結晶之標題化合物 (1.60 g, 3.72 mmol, 93%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.09 (3H, t, J=7.4 Hz), 3.15 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.01 (1H, t, J=5.4 Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 9.0 Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.54 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.58 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 6984-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸

於 4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-

## 五、發明說明 ( 714 )

6-噻啉羧酸甲酯(1.50 g, 3.49 mmol)中添加甲醇(14 ml)及2當量濃度氫氧化鈉水溶液(7 ml),並於60°C攪拌90分鐘。將反應液放冷至室溫,添加2當量濃度鹽酸中和後,餾去甲醇,濾取析出之白色結晶,充分水洗後,於60°C乾燥,得到標題化合物(1.36 g, 3.27 mmol, 94%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.09 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.15 (2H, m), 3.98 (3H, s), 6.53 (1H, d,  $J=5.0$  Hz), 7.00 (1H, t,  $J=5.4$  Hz), 7.25 (1H, dd,  $J=2.8, 9.0$  Hz), 7.48-7.53 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.54 (1H, s), 8.68 (1H, d,  $J=5.0$  Hz), 13.12 (1H, br s)。

實施例699N6-甲基-4-(3-氯-4-(((乙胺基)羧基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-噻啉羧醯胺

將4-(3-氯-4-(((乙胺基)羧基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-噻啉羧酸(104 mg, 0.250 mmol)溶於二甲基甲醯胺(3 ml)中,於室溫依序添加40%甲胺-甲醇溶液(0.100 ml)、三乙胺(0.250 ml)及(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基氧)(三(二甲胺基))鎂六氟磷酸鹽(221 mg, 0.500 mmol)後,攪拌15小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中,有機層用水及飽和食鹽水洗淨,用無水硫酸鎂乾燥。餾去溶媒後,懸浮於乙酸乙酯中,再將其以己烷稀釋,濾取結晶後,藉由通風乾燥,得到為白色結晶之標題化合物(79.0 g, 0.184 mmol, 74%)

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.08 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.85 (3H, d,  $J=4.2$  Hz), 3.15 (2H, m), 4.02 (3H, s), 6.53 (1H,

## 五、發明說明 ( 715 )

d, J=5.2 Hz), 7.00 (1H, t, J=5.2 Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.52 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.36 (1H, q, J=4.2 Hz), 8.59 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 700

N6-乙基-4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 699 同樣之方法，從 4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (104 mg, 0.250 mmol) 及 2.0M 乙胺 (四氫呋喃溶液)，得到為白色結晶之標題化合物 (90.0 mg, 0.203 mmol, 81%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.09 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.15 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.15 (2H, m), 3.28-3.38 (2H, m), 4.02 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.00 (1H, t, J=5.4 Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.51 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.40 (1H, t, J=5.4 Hz), 8.54 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 701

N6-環丙基-4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 699 同樣之方法，從 4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (104 mg, 0.250 mmol) 及環丙胺，得到為白色結晶之標題化合物 (83.0 mg, 0.182 mmol, 73%)。

## 五、發明說明 ( 716 )

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.58 (2H, m), 0.71 (2H, m), 1.08 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.87 (1H, m), 3.14 (2H, m), 3.99 (3H, s), 6.53 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.00 (1H, t,  $J=4.8$  Hz), 7.21 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.49 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 8.42 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 702

N6-甲氧基-4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 699 同樣之方法，從 4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (104 mg, 0.250 mmol) 及甲氧基胺鹽酸鹽，得到為白色結晶之標題化合物 (52.0 mg, 0.117 mmol, 47%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.09 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.15 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.54 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.00 (1H, t,  $J=5.4$  Hz), 7.23 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.50 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.43 (1H, s), 8.67 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 11.45 (1H, s)。

實施例 703

N6-(2-甲氧乙基)-4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 699 同樣之方法，從 4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (104 mg, 0.250

## 五、發明說明 ( 717 )

mmol) 及 2-甲氧基乙胺，得到為白色結晶之標題化合物 (71.0 mg, 0.150 mmol, 60%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.08 (3H, t, J=7.4 Hz), 3.15 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.47-3.52 (4H, m), 4.03 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.00 (1H, t, J=5.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.53 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.44 (1H, m), 8.62 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 704

N6-(2-氟乙基)-4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 699 同樣之方法，從 4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (104 mg, 0.250 mmol) 及 2-氟乙胺鹽酸鹽，得到為白色結晶之標題化合物 (80.0 mg, 0.174 mmol, 69%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.08 (3H, t, J=7.4 Hz), 3.15 (2H, m), 3.59 (1H, m), 3.67 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.51 (1H, m), 4.63 (1H, m), 6.54 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.00 (1H, t, J=5.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.53 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.58-8.62 (2H, m), 8.67 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 705

N6-((2R)-四氫-2-呋喃甲基)-4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

## 五、發明說明 ( 718 )

藉由與實施例699同樣之方法，從4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸(104 mg, 0.250 mmol)及R-四氫糠胺，得到為白色粉末之標題化合物(99.0 mg, 0.198 mmol, 79%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.08 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.62 (1H, m), 1.80-2.00 (3H, m), 3.15 (2H, m), 3.40 (2H, m), 3.66 (1H, dd, J=3.6, 14.0 Hz), 3.81 (1H, dd, J=4.0, 14.0 Hz), 3.99 (1H, m), 4.04 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.00 (1H, t, J=5.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.54 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.43 (1H, t, J=5.6 Hz), 8.61 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例706

N6-((2S)四氫-2-呋喃甲基)-4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例699同樣之方法，從4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸(104 mg, 0.250 mmol)及S-四氫糠胺，得到為白色粉末之標題化合物(87.0 mg, 0.174 mmol, 70%)。

實施例707

N6-(2-乙氧乙基)-4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例699同樣之方法，從4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸(104 mg, 0.250 mmol)及2-乙氧基乙胺，得到為白色粉末之標題化合物(112

## 五、發明說明 ( 719 )

mg, 0.239 mmol, 95%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.08 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.16 (3H, t, J=6.8 Hz), 3.15 (2H, m), 3.45-3.56 (6H, m), 4.03 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.01 (1H, m), 7.23 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.54 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.27 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 8.46 (1H, m), 8.64 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.68 (1H, d, J=5.2 Hz)。

實施例 708N6-異丁氧基-4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 699 同樣之方法，從 4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸 (104 mg, 0.250 mmol) 及異丁氧基胺鹽酸鹽，得到為白色粉末之標題化合物 (64.0 mg, 0.131 mmol, 53%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.95 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.08 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.97 (1H, m), 3.15 (2H, m), 3.71 (2H, d, J=6.8 Hz), 3.99 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.00 (1H, m), 7.23 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.50 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.27 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 8.36 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2 Hz), 11.36 (1H, br s)。

實施例 709N6-乙基-4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-((2R)-3-二乙胺基-2-羥基丙氧基)-6-喹啉羧醯胺

在 N6-乙基-4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-



## 五、發明說明 ( 720 )

羥基-6-喹啉羧醯胺(80.0 mg, 0.193 mmol)中, 添加4-甲基-1-苯磺酸(2R)環氧乙烷-2-基甲酯(66 mg, 0.290 mmol)、碳酸鉀(32 mg, 0.231 mmol)及二甲基甲醯胺(2 ml), 並於60°C攪拌7小時。繼而添加二乙胺(1 ml), 進一步於60°C攪拌一整晚。將反應液分溶於乙酸乙酯-四氫呋喃(1:1)及水中, 有機層用水及飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥。將溶媒餾去, 付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液為乙酸乙酯: 甲醇=95:5), 再將含有目的物之溶出份濃縮後, 濾取從乙酸乙酯-己烷(1:1)中析出之結晶, 藉由通風乾燥, 得到為白色結晶之標題化合物(51.7 mg, 0.095 mmol, 49.3%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.94 (6H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.16 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.40-2.60 (6H, m), 2.66 (3H, d,  $J=4.8$  Hz), 3.20-3.40 (2H, m), 3.98 (1H, m), 4.19 (1H, dd,  $J=5.2$ , 10.0 Hz), 4.31 (1H, dd,  $J=3.2$ , 10.0 Hz), 5.09 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.86 (1H, q,  $J=4.8$  Hz), 7.22 (1H, dd,  $J=2.8$ , 9.2 Hz), 7.47 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.52 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.23 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.54 (1H, m), 8.65 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.73 (1H, s)。

實施例 710

N6-乙基-4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-((2R)-3-二乙胺基-2-羥基丙氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 709 同樣之方法, 從 N6-乙基-4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺(78.0

## 五、發明說明 ( 721 )

mg, 0.182 mmol), 得到為白色結晶之標題化合物 (44.5 mg, 0.080 mmol, 43.8%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.94 (6H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.06 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.16 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.40-2.60 (6H, m), 3.12 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.98 (1H, m), 4.22 (1H, dd,  $J=5.6, 9.6$  Hz), 4.31 (1H, dd,  $J=3.2, 9.6$  Hz), 5.08 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.98 (1H, m), 7.22 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.52 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.54 (1H, m), 8.65 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.73 (1H, s)。

實施例 711

N6-乙基-4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-((2R)-2-羥基-3-(1-吡咯啉基)丙氧基)-6-喹啉羧醯胺

在 N6-乙基-4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺 (80.0 mg, 0.193 mmol) 中, 添加 4-甲基-1-苯磺酸 (2R) 環氧乙烷-2-基甲酯 (66 mg, 0.290 mmol)、碳酸鉀 (32 mg, 0.231 mmol) 及二甲基甲醯胺 (2 ml), 並於  $60^\circ\text{C}$  攪拌 7 小時。將反應液放冷至室溫後, 添加吡咯啉 (0.5 ml), 然後攪拌一整晚。將反應液分溶於乙酸乙酯-四氫呋喃 (1:1) 及水中, 將有機層用水及飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥。將溶媒餾去, 付諸於矽凝膠管柱層析 (溶出液為乙酸乙酯: 甲醇 = 95:5), 再將含有目的物之溶出份濃縮後, 濾取從乙酸乙酯-己烷 (1:1) 中析出之結晶, 藉由通風乾燥, 得到為白色結晶之標題化合物 (54.8

## 五、發明說明 ( 722 )

mg, 0.101 mmol, 52.4%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.16 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.67 (4H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.65-2.71 (4H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 4.05 (1H, m), 4.19 (1H, dd,  $J=6.0, 10.0$  Hz), 4.32 (1H, dd,  $J=3.6, 10.0$  Hz), 5.18 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 6.52 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 6.86 (1H, q,  $J=4.8$  Hz), 7.22 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.47 (1H, s), 7.52 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.23 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.53 (1H, m), 8.65 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 8.71 (1H, s)。

實施例 712

N6-乙基-4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-((2R)-2-羥基-3-(1-吡咯啉基)丙氧基)-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 711 同樣之方法，從 N6-乙基-4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺 (78.0 mg, 0.182 mmol)，得到為白色結晶之標題化合物 (47.3 mg, 0.085 mmol, 46.8%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.06 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.16 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.67 (4H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.68 (1H, dd,  $J=6.4, 12.0$  Hz), 3.12 (2H, m), 3.35 (2H, m), 4.05 (1H, m), 4.19 (1H, dd,  $J=6.4, 10.0$  Hz), 4.32 (1H, dd,  $J=3.6, 10.0$  Hz), 5.18 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.98 (1H, m), 7.21 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.52 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.53 (1H, m), 8.65 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.71 (1H, s)。

## 五、發明說明 ( 723 )

實施例 713

N-(4-((6-氯基-7-(((2R)-3-(二乙胺基)-2-羥丙基)氧)-4-喹啉基)氧)苯基)-N'-(噻唑-2-基)脲

將 4-(4-胺苯氧基)-6-氯基-7-(((2R)-3-(二乙胺基)-2-羥丙基)氧)喹啉 (105 mg, 0.2583 mmol) 溶於二甲基亞砜 (1 ml) 中，添加 (噻唑-2-基) 胺甲酸苯酯 (60 mg, 0.2712 mmol)，於 85℃ 下加熱攪拌 40 分鐘。放冷至室溫後，於反應液中加水，用乙酸乙酯-四氫呋喃萃取，以飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥。將餾去溶媒之殘餘物溶於丙酮中，用乙醚稀釋，濾取析出之沉澱物，以乙醚洗淨後，藉由通風乾燥，得到為淡黃色粉末之標題化合物 (75 mg, 0.1408 mmol, 54.51%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.96 (6H, t, J=7.0 Hz), 2.41-2.68 (6H, m), 3.96 (1H, m), 4.21 (1H, dd, J=5.2, 10.0 Hz), 4.31 (1H, dd, J=3.2, 10.0 Hz), 4.92 (1H, br s), 6.52 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.10 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.27 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.37 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.61 (1H, s), 7.63 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.72 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.76 (1H, s), 9.15 (1H, br s)。

起始物質係以下述方法合成。

製造例 713-1

4-(4-胺苯氧基)-6-氯基-7-羥基喹啉

使用從製造例 5 得到之 7-苄氧基-6-氯基-4-(4-硝基氧基)喹啉，依照製造例 21 之方法，將苄基脫保護得到之 6-氯基-7-羥基-4-(4-硝基氧基)喹啉 (1.23 g, 4.00 mmol)，以製造

## 五、發明說明 ( 724 )

例21同樣地將硝基還原，得到為黃褐色結晶之標題化合物 (0.864 g, 3.1160 mmol, 77.90%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.18 (2H, br s), 6.36 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.65 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.92 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.38 (1H, s), 8.60 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.62 (1H, s)。

製造例 713-24-(4-胺苯氧基)-6-氟基-7-((2R)-環氧乙烷-2-基)甲氧基喹啉

將4-(4-胺苯氧基)-6-氟基-7-羥基喹啉 (277 mg, 1.00 mmol) 溶於二甲基甲醯胺 (3.0 ml) 中，在室溫下添加氫化鈉 (40 mg, 1.00 mmol, 60%於油中) 且攪拌。於其中添加4-甲氧基-1-苯磺酸 (2R)-環氧乙烷-2-基甲酯 (228 mg, 1.00 mmol)，在60°C下加熱攪拌5小時。放冷至室溫後，將反應液分溶於乙酸乙酯及水中。將有機層以飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥，藉由將溶媒餾去，得到為黃褐色固體之標題化合物 (322 mg, 0.97 mmol, 97%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.82 (1H, dd,  $J=2.8, 4.8$  Hz), 2.93 (1H, dd,  $J=4.8, 4.8$  Hz), 3.48 (1H, m), 4.17 (1H, dd,  $J=6.6, 12.0$  Hz), 4.71 (1H, dd,  $J=2.0, 12.0$  Hz), 5.20 (2H, m), 6.49 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.68 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.96 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.62 (1H, s), 8.71 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.76 (1H, s)。

製造例 713-34-(4-胺苯氧基)-6-氟基-7-(((2R)-3-(二乙胺基)-2-羥丙基)

## 五、發明說明 ( 725 )

氧) 喹啉

使用 4-(4-胺苯氧基)-6-氰基-7-((2R)-環氧乙烷-2-基)甲氧喹啉(297 mg, 0.8900 mmol), 以與製造例 429-2 同樣之方法, 得到為淡黃色油狀物之標題化合物(105 mg, 0.2583 mmol, 29.02%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.08 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.50-2.50 (1H, br s), 2.55-2.76 (6H, m), 3.79 (2H, br s), 4.15 (1H, m), 4.24 (2H, d, J=4.8 Hz), 6.46 (1H, d, J=5.4 Hz), 6.77 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.48 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.69 (1H, s)。

實施例 714N-(4-((6-氰基-7-(((2R)-2-羥基-3-(吡咯啉-1-基)丙基)氧)-4-喹啉基)氧)苯基)-N'-(噻唑-2-基)脲

將 4-(4-胺苯氧基)-6-氰基-7-((2R)-環氧乙烷-2-基)甲氧基喹啉(322 mg, 0.966 mmol)及噻唑-2-基胺甲酸苯酯(255 mg, 1.26 mmol)於二甲基亞砜(2 ml)中及 85°C 攪拌 4 小時。將反應液分溶於乙酸乙酯-四氫呋喃混合溶媒及水中, 有機層用水及飽和食鹽水洗淨後, 用無水硫酸鎂乾燥。濾除乾燥劑, 將濾液減壓餾去。於室溫下將所得之生成物及四氫吡咯(343 mg, 4.83 mmol)於二甲基甲醯胺(3 ml)中攪拌 15 分鐘, 將反應液分溶於乙酸乙酯與水中、有機層以水、飽和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鎂乾燥之。濾除乾燥劑後減壓餾去濾液。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液為乙酸乙酯: 甲醇=15: 1), 再將含有目的物之溶出份

## 五、發明說明 ( 726 )

濃縮，懸浮於乙酸乙酯中，再將其以己烷稀釋，濾取結晶及用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (45 mg, 0.085 mmol, 9%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.67 (4H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.73 (1H, dd,  $J=6.4, 12.4$  Hz), 4.03 (1H, m), 4.22 (1H, dd,  $J=6.0, 10.0$  Hz), 4.33 (1H, dd,  $J=3.2, 10.0$  Hz), 5.04 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.54 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.12 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.27-7.32 (2H, m), 7.38 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.62-7.69 (3H, m), 8.74 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.77 (1H, s), 9.25 (1H, br s), 10.73 (1H, br s)。

實施例 715

4-{6-氟基-4-[4-(3-噻唑-2-基脲基)苯氧基]喹啉-7-基氧甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

以與實施例 713 同樣地，將 4-(4-(4-胺苯氧基)-6-氟基-喹啉-7-基氧甲基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯 (225 mg) 在二甲基亞砜中，與噻唑-2-基胺甲酸苯酯一起於  $80^\circ\text{C}$  加熱，得到為固體之標題化合物 (240 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.19-1.32 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.75-1.84 (2H, m), 2.01-2.11 (1H, m), 2.66-2.87 (2H, m), 3.94-4.04 (2H, m), 4.17 (2H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.52 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.11 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 7.27 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 7.58 (1H, s), 7.62 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.71 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.75 (1H, s), 9.14 (1H, br s)。

中間體係以下述方法合成。

## 五、發明說明 ( 727 )

製造例 715-14-(4-(4-胺苯氧基)-6-氰喹啉-7-基氧甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

以與實施例 713-2 同樣地，將 4-(4-胺苯氧基)-7-羥喹啉-6-甲腈 (0.32g) 在二甲基甲醯胺中，用氫化鈉處理後，與 4-溴乙基-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯反應，得到為固體之標題化合物 (225 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.18-1.32 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.75-1.82 (2H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 2.62-2.92 (2H, m), 3.94-4.03 (2H, m), 4.15 (2H, d,  $J=6$  Hz), 5.16-5.21 (2H, m), 6.45 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.65 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.93 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.55 (1H, s), 8.68 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.70 (1H, s)。

實施例 7161-(4-(6-氰基-7-(六氫吡啶-4-基甲氧基)喹啉-4-基氧)苯基)-3-(噻唑-2-基)脲

以與實施例 670-4 同樣地，將 4-(6-氰基-4-(4-(3-噻唑-2-基脲基)-苯氧基)-喹啉-7-基氧甲基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯 (240 mg) 在三氟乙酸中脫保護，得到為固體之標題化合物 (220 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.46-1.59 (2H, m), 1.87-1.96 (2H, m), 2.06-2.18 (1H, m), 2.78-2.89 (2H, m), 3.08-3.38 (2H, m), 4.13 (2H, d,  $J=6$  Hz), 6.43 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.07 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 7.20 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.36 (1H, d,



## 五、發明說明 ( 728 )

$J=3.2$  Hz), 7.57 (1H, s), 7.68 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.63 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.71 (1H, s), 9.82 (1H, br)。

實施例 717

1-(4-(6-氟基-7-(1-甲六氫吡啶-4-基甲氧基)喹啉-4-基氧)苯基)-3-(噻唑-2-基)脲

以與實施例 670 同樣地，從 1-(4-(6-氟基-7-(六氫吡啶-4-基甲氧基)喹啉-4-基氧)苯基)-3-(噻唑-2-基)脲 (220 mg)，得到為固體之標題化合物 (51 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.35-1.48 (2H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 1.89-1.96 (1H, m), 2.18 (3H, br s), 2.79-2.86 (2H, m), 3.18-3.38 (2H, m), 4.15 (2H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.52 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.10 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 7.27 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 7.58 (1H, s), 7.63 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.72 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.76 (1H, s), 9.20 (1H, br)。

實施例 718

N-(4-(6-胺甲鹽基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-三氟甲基)-N'-乙基脲

將乙胺 2N 四氫呋喃溶液 (0.10 ml) 加入二甲基亞碲 (0.5 ml) 中，於其中溶解 (4-(6-胺甲鹽基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧-2-三氟甲基)胺甲酸苯酯 (25 mg) 且攪拌 10 分鐘。於此反應溶液中添加水及乙酸乙酯，濾取析出之結晶，得到標題化合物 (5.0 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.08 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.10-3.18 (2H, m), 4.04 (3H, s), 6.54 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.00-7.07

## 五、發明說明 ( 729 )

(1H, m), 7.51-7.63 (3H, m), 7.74 (1H, br s), 7.82-7.88 (2H, m), 8.06-8.13 (1H, m), 8.66-8.70 (2H, m)。

實施例 719

N-[4-(6-胺甲噻基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧基-2-三氟甲基苯基]-N'-甲基脲

於甲胺 2N 四氫呋喃溶液 (1.00 ml) 中添加 [4-(6-胺甲噻基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧基-2-三氟甲基苯基] 胺甲酸苯酯 (25 mg) 且攪拌 10 分鐘。濾取析出之結晶，用四氫呋喃洗淨，得到標題化合物 (10 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.68 (3H, d,  $J=4.0$  Hz), 4.04 (3H, s), 6.54 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.87-6.94 (1H, m), 7.51-7.63 (3H, m), 7.75 (1H, br s), 7.86 (1H, br s), 7.90 (1H, br s), 8.03-8.09 (1H, m), 8.66-8.70 (2H, m)。

實施例 720

N-(4-(7-苄氧基-6-氰基-喹啉-4-基氧)-2,3-二甲苯基)-N'-環丙脲

於二甲基甲噻胺 (10 ml) 中添加環丙胺 (1 ml)，再於其中添加 (4-(7-苄氧基-6-氰基-喹啉-4-基氧)-2,3-二甲苯基) 胺甲酸苯酯 (1.99g) 且在室溫攪拌 10 分鐘。於其中加入水 (30 ml) 及乙酸乙酯 (30 ml)，濾取析出之結晶，將其用乙酸乙酯洗淨，得到標題化合物 (1660 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.40-0.45 (2H, m), 0.62-0.67 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.52-2.59 (1H, m), 5.47 (2H, s), 6.33 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.68-6.74 (1H, m), 7.00 (1H,

## 五、發明說明 ( 730 )

d, J=8.8 Hz), 7.35-7.49 (3H, m), 7.52-7.73 (5H, m), 8.69 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.76 (1H, s)

起始物係以下述2個步驟合成。

製造例 720-14-(4-胺基-2,3-二甲苯氧基)-7-苄氧基-6-氰基喹啉

將從東京化成購入之4-胺基-2,3-二甲酚(2.80 g)溶於二甲基亞砜(15 ml)中，然後在室溫下緩慢加入60%氫化鈉(816 mg)並攪拌20分鐘。添加7-苄氧基-4-氯-6-氰基喹啉(3.0 g)，在100℃攪拌下加熱4小時。放冷至室溫，將反應液分溶於乙酸乙酯及水，將有機層以水、1N氫氧化鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥。將溶媒餾去，得到之粗生成物用乙酸乙酯洗淨，得到為淡褐色結晶之標題化合物(1.72 g)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.91 (3H, s), 2.01 (3H, s), 4.83-4.90 (2H, m), 5.44 (2H, s), 6.30 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.60 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.73-6.79 (1H, m), 7.33-7.47 (3H, m), 7.51-7.58 (2H, m), 7.67 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.80 (1H, s)

製造例 720-2[4-(7-苄氧基-6-氰基喹啉-4-基氧)-2,3-二甲苯基]胺甲酸苯酯

藉由實施例 141-1 記載之方法，從4-(4-胺基-2,3-二甲苯氧基)-7-苄氧基-6-氰基喹啉(1.72 g)得到為淡褐色結晶之標題化合物(1.99 g)。

## 五、發明說明 ( 731 )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.02 (3H, s), 2.13 (3H, s), 5.36 (2H, s), 6.32 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.78 (1H, br s), 7.00 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.20-7.80 (12H, m), 8.62 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.78 (1H, s)

實施例 721

N-[2,3-二甲基-4-(6-氟基-7-羥喹啉-4-基氧)苯基]-N'-環丙脲

將 N-[4-(7-苄氧基-6-氟基喹啉-4-基氧)-2,3-二甲苯基]-N'-環丙脲 (1600 mg) 加入四氫呋喃 (400 ml) 中，進一步添加鈹-碳 (2000 mg)，在氫氣氣流下於室溫攪拌一整夜。藉由過濾除去鈹-碳，用二甲基甲醯胺洗淨後，將濾液減壓濃縮，得到標題化合物 (827 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.40-0.46 (2H, m), 0.62-0.67 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.54-2.60 (1H, m), 6.20 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.68 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 7.00 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.39 (1H, br s), 7.65 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.69 (1H, s), 8.59 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.71 (1H, s)。

實施例 722

N-(4-(6-氟基-7-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)喹啉-4-基氧基)-2,3-二甲苯基)-N'-環丙脲

於二甲基甲醯胺 (2 ml) 中添加以實施例 721 合成之 N-[2,3-二甲基-4-(6-氟基-7-羥喹啉-4-基氧)苯基]-N'-環丙脲 (100 mg)、1-(3-氯丙基)吡啶鹽酸鹽 (95 mg) 及碳酸鉀 (150 mg)，在  $60^\circ\text{C}$  加熱 7 小時。在該反應液中加入水且以乙酸乙

## 五、發明說明 ( 732 )

酯萃取，有機層依序以水及飽和食鹽水洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥，且減壓餾去溶媒。將得到之粗生成物用乙酸乙酯洗淨，得到為淡黃色結晶之標題化合物(49 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.38-0.44 (2H, m), 0.59-0.66 (2H, m), 1.64-1.71 (4H, m), 1.94-2.00 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.40-2.60 (7H, m), 4.33 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.30 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.82 (1H, br s), 6.99 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.58 (1H, s), 7.64 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.69 (1H, br s), 8.67 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.80 (1H, s)。

實施例 723

N-(4-(6-氟基-7-((2R)-2-羥基-3-吡咯啉-1-基丙氧基)喹啉-4-基氧)-2,3-二甲苯基)-N'-環丙脲

於 N-(4-(6-氟基-7-((2R)-環氧乙烷-2-基)甲氧基-喹啉-4-基氧)-2,3-二甲苯基)-N'-環丙脲(110 mg)中添加四氫呋喃(2.0 ml)及吡咯啉(0.20 ml)並在  $60^\circ\text{C}$  加熱2小時。將此反應溶液放冷後，濾取析出之結晶，得到為淡褐色結晶之標題化合物(18 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.40-0.46 (2H, m), 0.62-0.68 (2H, m), 1.65-1.73 (4H, m), 2.03 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.45-2.70 (7H, m), 4.00-4.08 (1H, m), 4.22 (1H, dd,  $J=10.4, 5.6$  Hz), 4.32 (1H, dd,  $J=10.4, 3.6$  Hz), 5.04 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 6.32 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.67-6.72 (1H, m), 7.02 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.61-7.72 (3H, m), 8.69 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.82 (1H, s)。

## 五、發明說明 ( 733 )

起始物係以下述方法合成。

製造例 723-1

N-(4-(6-氟基-7-((2R)-環氧乙烷-2-基)甲氧基-喹啉-4-基氧)-2,3-二甲苯基)-N'-環丙脲

將 N-(2,3-二甲基-4-(6-氟基-7-羥基-喹啉-4-基氧)-苯基)-N'-環丙基脲 (476 mg) 加入二甲基甲醯胺 (4 ml) 中。於其中添加對甲苯磺酸 (2R)-縮水甘油酯 (365 mg) 及碳酸鉀 (340 mg)，然後在 50°C 加熱 4 小時。於此反應溶液中加入水且用乙酸乙酯萃取。將有機層用水及飽和食鹽水依序洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥，並減壓餾去溶媒。將得到之粗生成物用乙酸乙酯洗淨，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (270 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.40-0.46 (2H, m), 0.62-0.68 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.52-2.60 (1H, m), 2.80-2.96 (2H, m), 3.45-3.52 (1H, m), 4.18 (1H, dd, J=11.6, 6.4 Hz), 4.73 (1H, dd, J=11.6, 2.0 Hz), 6.34 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.69-6.74 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.61-7.75 (2H, m), 7.95 (1H, br s), 8.70 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.85 (1H, s)。

實施例 724

N-(4-(6-氟基-7-((2R)-2-羥基-3-六氫吡啶-1-基丙氧基)喹啉-4-基氧)-2,3-二甲苯基)-N'-環丙脲

於 N-(4-(6-氟基-7-((2R)-環氧乙烷-2-基)甲氧基-喹啉-4-基氧)-2,3-二甲苯基)-N'-環丙脲 (80 mg) 中添加四氫呋喃 (2.0 ml) 及六氫吡啶 (0.20 ml)，並在 60°C 加熱 4 小時。將此

## 五、發明說明 ( 734 )

反應溶液放冷後，濾取析出之結晶，得到為淡褐色結晶之標題化合物(50 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.40-0.46 (2H, m), 0.62-0.68 (2H, m), 1.30-1.55 (6H, m), 2.03 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.30-2.70 (7H, m), 4.00-4.09 (1H, m), 4.22 (1H, dd,  $J=10.4$ , 5.6 Hz), 4.32 (1H, dd,  $J=10.4$ , 3.6 Hz), 4.95 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 6.32 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.71-6.74 (1H, m), 7.02 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.62-7.70 (2H, m), 7.73 (1H, br s), 8.69 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.82 (1H, s)。

實施例 725

N-(4-(6-氟基-7-(3-二乙胺基-(2R)-2-羥基-丙氧基)喹啉-4-基氧)-2,3-二甲苯基)-N'-環丙基脲

於N-(4-(6-氟基-7-((2R)-環氧乙烷-2-基)甲氧基-喹啉-4-基氧)-2,3-二甲苯基)-N'-環丙基脲(80 mg)中添加四氫呋喃(2.0 ml)及二乙胺(0.50 ml)，在60°C加熱6小時。將此反應溶液放冷後，濾取析出之結晶，得到為淡褐色結晶之標題化合物(32 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.40-0.46 (2H, m), 0.62-0.69 (2H, m), 0.98 (6H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.03 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.40-2.70 (7H, m), 3.90-4.02 (1H, m), 4.22 (1H, dd,  $J=10.4$ , 5.6 Hz), 4.32 (1H, dd,  $J=10.4$ , 3.6 Hz), 4.93 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 6.32 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.71-6.74 (1H, m), 7.02 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.61-7.70 (2H, m), 7.72 (1H, br s), 8.69 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.82 (1H, s)。

## 五、發明說明 ( 735 )

實施例 726N6-乙基-7-苄氧基-4-(3-氯-(4-((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-6-喹啉羧醯胺

將 N6-乙基-4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-7-苄氧基-6-喹啉羧醯胺 (870 mg, 1.94 mmol) 及吡啶 (460 mg, 5.82 mmol) 溶於二甲基甲醯胺 (10 ml) 中，於冰冷下添加氯甲酸苯酯 (456 mg, 2.91 mmol) 並於室溫攪拌 18 小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，有機層用水及飽和食鹽水洗淨後，用無水硫酸鎂乾燥。濾除乾燥劑，將濾液減壓餾去。將得到之粗生成物一部份 (460 mg, 0.810 mmol) 及 40% 甲胺-甲醇溶液 (0.810 ml) 於二甲基甲醯胺 (5 ml) 中，於室溫攪拌 30 分鐘。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨後，用無水硫酸鎂乾燥。濾除乾燥劑，將濾液減壓餾去。將得到之粗生成物懸浮於乙酸乙酯中，再將其以己烷稀釋，濾取結晶及用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到為白色結晶之標題化合物 (359 mg, 0.711 mmol, 74%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.07 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.68 (3H, d,  $J=4.0$  Hz), 3.30 (2H, m), 5.41 (2H, s), 6.54 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.89 (1H, m), 7.23 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 7.34-7.40 (1H, m), 7.40-7.49 (3H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 7.61 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.25 (1H, dd,  $J=3.2, 9.2$  Hz), 8.36 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 8.51 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

起始物係以下述方法合成。

製造例 726-1



## 五、發明說明 ( 736 )

N6-乙基-7-苄氧基-4-氯-6-喹啉羧醯胺

於7-苄氧基-4-酮基-1,4-二氫-6-喹啉羧酸苯酯(2.32 g, 6.25 mmol)中添加亞硫醯氯(10 ml)及觸媒量之二甲基甲醯胺，並於攪拌下加熱回流2小時。將反應液減壓濃縮，以甲苯共沸2次後，將殘餘物溶於二甲基甲醯胺(10 ml)及三乙胺(5 ml)之混合溶媒中，在冰水浴冷卻下，慢慢地添加2M乙胺(四氫呋喃溶液)(6.25 ml, 12.5 mmol)，且於室溫攪拌3小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，有機層用氨水、水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥。餾去溶媒，添加乙酸乙酯繼而添加乙醚使結晶化，濾取結晶且通風乾燥，得到為黃色結晶之標題化合物(723 mg, 2.12 mmol, 34%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.08 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.30 (2H, m), 5.41 (2H, s), 7.34-7.39 (1H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 7.54-7.59 (2H, m), 7.66 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 7.70 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.42 (1H, m), 8.81 (1H, d,  $J=4.8$  Hz)。

製造例 726-2N6-乙基-4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-7-苄氧基-6-喹啉羧醯胺

將4-胺基-3-氯酚(379 mg, 2.64 mmol)溶於二甲基亞砜(10 ml)中，然後在室溫慢慢地添加氫化鈉(106 mg, 2.64 mmol)且攪拌30分鐘。添加N6-乙基-7-苄氧基-4-氯-6-喹啉羧醯胺(720 mg, 2.11 mmol)，在100°C攪拌下加熱2小時。放冷至室溫，將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，有機層用氨水溶液、水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥。餾

## 五、發明說明 ( 737 )

去溶媒，懸浮於乙酸乙酯中，再將其以己烷稀釋，濾取結晶，藉由通風乾燥，得到為褐色結晶之標題化合物(870 mg, 1.94 mmol, 92%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.07 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.30 (2H, m), 5.40 (2H, s), 5.43-5.49 (2H, m), 6.47 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.91 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.01 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.24 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.34-7.39 (1H, m), 7.41-7.46 (2H, m), 7.55-7.60 (3H, m), 8.36 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 8.52 (1H, s), 8.62 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 727

N6-乙基-7-苄氧基-4-(3-氯-(4-((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-6-喹啉羧醯胺

將 N6-乙基-4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-7-苄氧基-6-喹啉羧醯胺 (870 mg, 1.94 mmol) 及吡啶 (460 mg, 5.82 mmol) 溶於二甲基甲醯胺 (10 ml) 中，冰冷下添加氯甲酸苯酯 (456 mg, 2.91 mmol)，於室溫攪拌 18 小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，有機層用水及飽和食鹽水洗淨後，用無水硫酸鎂乾燥，濾除乾燥劑，將濾液減壓餾去。將得到之粗生成物一部份 (460 mg, 0.810 mmol) 及 2M 乙胺-四氫呋喃溶液 (4.05 ml) 於二甲基甲醯胺 (5 ml) 中及室溫下攪拌 30 分鐘。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，有機層用水及飽和食鹽水洗淨後，用無水硫酸鎂乾燥，濾除乾燥劑，將濾液減壓餾去。將得到之粗生成物懸浮於乙酸乙酯中，再將其以己烷稀釋，濾取結晶及用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到

## 五、發明說明 ( 738 )

為白色結晶之標題化合物(347 mg, 0.669 mmol, 83%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.03-1.11 (6H, m), 3.14 (2H, m), 3.30 (2H, m), 5.41 (2H, s), 6.54 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.01 (1H, m), 7.23 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 7.34-7.40 (1H, m), 7.41-7.49 (3H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 7.61 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, dd,  $J=3.2, 9.2$  Hz), 8.36 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 8.51 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 728

N6-乙基-4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 83 同樣之方法，從 N6-乙基-7-苄氧基-4-(3-氯-(4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-6-喹啉羧醯胺(344 mg, 0.681 mmol)，得到為黃色結晶之標題化合物(253 mg, 0.609 mmol, 90%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.18 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.68 (3H, d,  $J=4.4$  Hz), 3.38 (2H, m), 6.42 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.88 (1H, q,  $J=4.4$  Hz), 7.25 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 7.31 (1H, s), 7.49 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 8.13 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.61 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.89 (1H, s)。

實施例 729

N6-乙基-4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例 83 同樣之方法，從 N6-乙基-7-苄氧基-4-(3-氯-(4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-6-喹啉羧醯胺(332

## 五、發明說明 ( 739 )

mg, 0.640 mmol), 得到為黃色結晶之標題化合物(247 mg, 0.576 mmol, 90%)。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.08 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.18 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.14 (2H, m), 3.39 (2H, m), 6.42 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.00 (1H, t, J=5.2 Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 9.2 Hz), 7.30 (1H, s), 7.49 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.08 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.61 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.90 (1H, s)。

實施例 730

N6-乙基-4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-((1-甲基-4-六氫吡啶基)甲氧基)-6-喹啉羧醯胺

將 N6-乙基-4-(3-氯-4-(((甲胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺(80.0 mg, 0.193 mmol)、4-(溴甲基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯(80.5 mg, 0.289 mmol)及碳酸鉀(33.3 mg, 0.241 mmol)於二甲基甲醯胺(1 ml)中, 在 60°C 加熱攪拌 15 小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中, 有機層用水及飽和食鹽水洗淨後, 用無水硫酸鎂乾燥, 濾除乾燥劑, 將濾液減壓餾去。將得到之生成物溶於三氟乙酸(1 ml), 在室溫攪拌 1 小時後, 將反應液減壓濃縮, 將殘餘物溶於甲醇中, 將三乙胺滴入以中和。餾去溶媒, 將殘餘物於四氫呋喃(2 ml)-甲醇(2 ml)之混合溶媒中, 於室溫下依序添加 37% 甲醛水溶液(0.360 ml)、乙酸(0.070 ml)及氟基硼氫鈉(36.3 mg, 0.579 mmol), 攪拌 15 分鐘。於反應液中添加鹼性矽凝膠且濃縮後, 付諸於矽凝膠管柱層析, 將目的物溶出份減壓濃縮, 將得到之粗生成物懸浮於乙酸乙酯

## 五、發明說明 ( 740 )

中，再將其以己烷稀釋，濾取結晶及用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到為白色結晶之標題化合物(57.5 mg, 0.109 mmol, 57%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.16 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.38 (2H, m), 1.72-1.92 (5H, m), 2.17 (3H, s), 2.68 (3H, d,  $J=4.4$  Hz), 2.81 (2H, m), 3.36 (2H, m), 4.11 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 6.53 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.87 (1H, m), 7.22 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.46 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.49 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.20-8.28 (2H, m), 8.50 (1H, s), 8.65 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 731

N6-乙基-4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-((1-甲基-4-六氫吡啶基)甲氧基)-6-喹啉羧醯胺

將 N6-乙基-4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-羥基-6-喹啉羧醯胺 (78.0 mg, 0.182 mmol)、4-(溴甲基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯 (75.9 mg, 0.273 mmol) 及碳酸鉀 (31.4 mg, 0.228 mmol) 於二甲基甲醯胺 (1 ml) 中，在  $60^\circ\text{C}$  加熱攪拌 15 小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，有機層用水及飽和食鹽水洗淨後，用無水硫酸鎂乾燥，濾除乾燥劑，將濾液減壓餾去。將得到之生成物溶於三氟乙酸 (1 ml) 中，在室溫攪拌 1 小時後，將反應液減壓濃縮，將殘餘物溶於甲醇中，並滴入三乙胺以中和。餾去溶媒，將殘餘物溶於四氫呋喃 (2 ml)-甲醇 (2 ml) 之混合溶媒中，於室溫下依序添加 37% 甲醛水溶液 (0.340 ml)、乙酸 (0.070 ml) 及

## 五、發明說明 ( 741 )

氟基硼氫鈉 (34.3 mg, 0.546 mmol), 並攪拌 15 分鐘。於反應液中添加鹼性矽凝膠且濃縮後, 付諸於矽凝膠管柱層析, 將目的物溶出份減壓濃縮, 將得到之粗生成物懸浮於乙酸乙酯中, 再將其以己烷稀釋, 濾取結晶及用己烷洗淨後, 藉由通風乾燥, 得到為白色結晶之標題化合物 (58.1 mg, 0.108 mmol, 59%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.08 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.16 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.38 (2H, m), 1.72-1.92 (5H, m), 2.17 (3H, s), 2.81 (2H, m), 3.14 (2H, m), 3.35 (2H, m), 4.10 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 6.53 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.00 (1H, m), 7.22 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.49 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.22-8.29 (2H, m), 8.50 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 732N6-甲氧基-7-苄氧基-4-(3-氯-(4-((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-6-喹啉羧醯胺

將 N6-甲氧基-4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-7-苄氧基-6-喹啉羧醯胺 (81.0 mg, 0.180 mmol) 及吡啶 (32.0 mg, 0.404 mmol) 溶於二甲基甲醯胺 (2 ml) 中, 於冰冷下添加氯甲酸苯酯 (42.3 mg, 0.270 mmol) 後, 於室溫攪拌 30 分鐘。於反應液中添加 2M 乙胺-四氫呋喃溶液 (0.270 ml), 進一步於室溫下攪拌 30 分鐘。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中, 有機層用水及飽和食鹽水洗淨後, 用無水硫酸鎂乾燥, 濾除乾燥劑, 將濾液減壓餾去。將得到之粗生成物懸浮於乙醚中,

## 五、發明說明 ( 742 )

再將其以己烷稀釋，濾取結晶及用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到為白色結晶之標題化合物 (68.5 mg, 0.131 mmol, 73%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.08 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.15 (2H, m), 3.72 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.54 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.01 (1H, m), 7.22 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 7.32-7.37 (1H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 7.47 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.53-7.60 (3H, m), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, dd,  $J=3.2, 9.2$  Hz), 8.34 (1H, s), 8.65 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 11.53 (1H, br s)。

起始物質係以下述方法合成。

製造例 732-1N6-甲氧基-7-苄氧基-4-氯-6-喹啉羧醯胺

於7-苄氧基-4-酮基-1,4-二氫-6-喹啉羧酸苯酯 (2.32 g, 6.25 mmol) 中添加亞硫醯氯 (10 ml) 及觸媒量之二甲基甲醯胺，然後於攪拌下加熱回流2小時。將反應液減壓濃縮，以甲苯共沸2次後，將殘餘物溶於二甲基甲醯胺 (20 ml) 及三乙胺 (20 ml) 之混合溶媒中，在冰水浴冷卻下，添加甲氧胺鹽酸鹽 (10.4 g, 125 mmol)，且於室溫攪拌18小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，將有機層用水及飽和食鹽水洗淨後，用無水硫酸鎂乾燥。餾去溶媒後，付諸於矽凝膠管柱層析，將目的物溶出份減壓濃縮，然後將得到之粗生成物懸浮於乙酸乙酯中，再將其以己烷稀釋，濾取結晶及用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到為白色結晶之標題化合物 (392 mg, 1.14 mmol, 18%)。

## 五、發明說明 ( 743 )

$^1\text{H}$ -NMR光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.72 (3H, s), 5.41 (2H, s), 7.32-7.38 (1H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 7.64-7.70 (2H, m), 8.22 (1H, s), 8.82 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 11.60 (1H, br s)。

製造例 732-2N6-甲氧基-4-(4-胺基-3-氯苯氧基)-7-苄氧基-6-喹啉羧醯胺

將4-胺基-3-氯酚(408 mg, 2.84 mmol)溶於二甲基亞砜(10 ml)中，在室溫慢慢地添加氫化鈉(114 mg, 2.84 mmol)且攪拌30分鐘。添加N6-甲氧基-7-苄氧基-4-氯-6-喹啉羧醯胺(388 mg, 1.14 mmol)，在100℃及攪拌下加熱18小時。放冷至室溫，將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，有機層用水及飽和食鹽水洗淨，然後用無水硫酸鎂乾燥。餾去溶媒後，付諸於矽凝膠管柱層析，將目的物溶出份減壓濃縮，將得到之粗生成物懸浮於乙酸乙酯中，再將其以己烷稀釋，濾取結晶及用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到為白色結晶之標題化合物(81.0 mg, 0.180 mmol, 16%)。

$^1\text{H}$ -NMR光譜( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.81 (3H, s), 4.22 (2H, br s), 5.43 (2H, s), 6.68 (1H, d,  $J=6.2$  Hz), 6.88 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.94 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.16 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.41-7.58 (5H, m), 8.14 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J=6.2$  Hz), 9.35 (1H, s), 10.19 (1H, s)。

實施例 733N6-甲氧基-4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-羥



## 五、發明說明 ( 744 )

基-6-喹啉羧醯胺

藉由與實施例83同樣之方法，從N6-甲氧基-7-苄氧基-4-(3-氯-(4-((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-6-喹啉羧醯胺 (68.3 mg, 0.131 mmol)，得到為黃色結晶之標題化合物 (43.3 mg, 0.101 mmol, 77%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.08 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.14 (2H, m), 3.76 (3H, s), 6.43 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.00 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 7.25 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 7.34 (1H, br s), 7.48 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.60 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.64 (1H, s)。

實施例 734N6-甲基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-(2-甲氧乙氧基)-6-喹啉羧醯胺

使用甲胺之甲醇溶液，以與實施例249同樣之方式，得到目的物。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.38-0.44 (2H, m), 2.62-2.68 (2H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.85 (3H, d,  $J=4.8$  Hz), 3.37 (3H, s), 3.79 (2H, t,  $J=4.4$  Hz), 4.39 (2H, t,  $J=4.4$  Hz), 6.52 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.23 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.4 Hz), 7.48 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.55 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.35 (1H, q,  $J=4.8$  Hz), 8.65 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.66 (1H, s)。

實施例 735N6-乙基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-

## 五、發明說明 ( 745 )

(2-甲氧乙氧基)-6-喹啉羧醯胺

使用乙胺之四氫呋喃溶液，以與實施例249同樣之方式，得到目的物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.38-0.44 (2H, m), 2.62-2.68 (2H, m), 1.15 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.50-2.60 (1H, m), 3.27-3.40 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.79 (2H, t,  $J=4.4$  Hz), 4.39 (2H, t,  $J=4.4$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.23 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.8 Hz), 7.48 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.54 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.34 (1H, t,  $J=4.8$  Hz), 8.65 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.68 (1H, s)。

實施例736N-(2-氯-4-(6-氰基-7-(3-(1-六氫吡啶基)丙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-環丙脲

藉由與實施例7同樣之方法，從N-(4-(6-氰基-7-羥基-4-喹啉基)氧-2-氯苯基)-N'-環丙脲(500 mg, 1.60 mmol)及1-(3-氯丙基)六氫吡啶鹽酸鹽，得到為淡黃色結晶之標題化合物(102.2 mg, 0.197 mmol, 12.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.37 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.96 (2H, m), 2.34 (4H, m), 2.43-2.49 (4H, m), 2.56 (1H, m), 4.31 (2H, m), 6.57 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.19 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.25 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.59 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.71-8.74 (2H, m)。

實施例737

## 五、發明說明 ( 746)

N-(3-氯苯基)-N'-(4-(噁吩并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基)脲

於4-(4-硝基氧基)噁吩并[2,3-d]嘧啶250 mg中，添加鐵粉370 mg、氯化銨750 mg、乙醇30 ml及水3 ml，在80-85°C攪拌2.5小時。讓其回至室溫後，添加四氫呋喃，用矽藻土過濾，於濾液中加乙酸乙酯及水並分液萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥，以棉栓過濾，濃縮至乾，得到胺化合物182 mg。將其之70 mg於甲苯4 ml及乙腈4 ml中回流使溶解，添加異氰酸3-氯苯酯(90  $\mu$ l)且攪拌1小時。放置至室溫，濾取析出之結晶，乾燥後，得到標題化合物73 mg。

$^1\text{H-NMR}$  光譜(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.72-6.80 (1H, m), 7.12 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J=7.7$  Hz), 7.28 (1H, dd,  $J=14.2$  Hz, 7.1 Hz), 7.49 (1H, d,  $J=14.2$  Hz), 7.52 (2H, d,  $J=7.7$  Hz), 7.64 (1H, dd,  $J=6.5$  Hz, 1.5 Hz), 7.84 (1H, d,  $J=6.5$  Hz), 8.60 (1H, s), 9.00 (1H, s), 9.10 (1H, s)。

中間體係以下述方法合成。

製造例737-14-(4-硝基氧基)噁吩并[2,3-d]嘧啶

於Seans Acad. Sci., Ser, C(1967)264(2)207中記載之化合物4-氯噁吩并[2,3-d]嘧啶302 mg中，添加4-硝基酚600 mg、碳酸鉀1.2g及二甲基甲醯胺2 ml，在130°C攪拌30小時後，回至室溫，加水並用乙酸乙酯-四氫呋喃混合溶液分液萃取，濃縮至乾，將得到之固體以乙醚洗淨，得到標題化合物250 mg。

## 五、發明說明 ( 747 )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.63 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J=6.1$  Hz), 8.00 (1H, d,  $J=6.1$  Hz), 8.35 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.65 (1H, s)。

實施例 738

N-(4-氟苯基)-N'-(4-(噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)脲

從實施例 737 記載之胺化合物 90 mg，使用異氰酸 4-氟苯酯 (90  $\mu\text{l}$ )，藉由實施例 737 同樣之方法，得到標題化合物 92 mg。

$^1\text{H-NMR}$  光譜: ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 7.12 (2H, t,  $J=9.6$  Hz), 7.20 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.46 (2H, dd,  $J=9.6$  Hz, 5.2 Hz), 7.52 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J=6.2$  Hz), 7.94 (1H, d,  $J=6.2$  Hz), 8.59 (1H, s), 8.89 (1H, s), 8.94 (1H, s)。

實施例 739

N-(3-氟苯基)-N'-(4-(噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)脲

以實施例 737 記載之方法同樣地，從 4-(4-硝基氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶 375 mg，得到胺化合物 310 mg。從該胺化合物 135 mg，藉由實施例 737 同樣之方法，使用異氰酸 3-氟苯酯 (90  $\mu\text{l}$ )，得到標題化合物 250 mg。

$^1\text{H-NMR}$  光譜: ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 6.72-7.56 (8H, m), 7.65 (1H, d,  $J=6.2$  Hz), 8.44 (1H, d,  $J=6.2$  Hz), 8.68 (1H, s), 8.86 (1H, s), 8.95 (1H, s)。

中間體係以以下之方法合成。

## 五、發明說明 ( 748)

製造例 739-14-(4-硝苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶

藉由實施例 737-1 記載之方法，從 Seans Acad. Sci., Ser, C(1967)264(1)100 中記載之化合物 4-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶 315 mg，得到標題化合物 382 mg。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜:(DMSO-d<sub>6</sub>) 7.63-7.69 (2H, m), 7.70 (1H, d, J=6.1 Hz), 8.32-8.38 (2H, m), 8.51 (1H, d, J=6.1 Hz), 8.73 (1H, s)。

實施例 740N-(4-氯苯基)-N'-(4-(噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧)苯基)脲

藉由與實施例 737 同樣之方法，使用異氰酸 4-氯苯酯 (94 μl) 從實施例 739 記載之胺化合物 150 mg，得到標題化合物 135 mg。

<sup>1</sup>H-NMR 光譜:(DMSO-d<sub>6</sub>) 7.00-7.56 (8H, m), 7.65 (1H, d, J=6.1 Hz), 8.44 (1H, d, J=6.1 Hz), 8.67 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.78 (1H, s)。

實施例 741N-(4-(6,7-二甲氧喹啉-4-基氧)苯基)-N'-(3-甲磺醯苯基)脲

將藉由 WO 97/17329 之方法得到之 4-(6,7-二甲氧喹啉-4-基氧)苯胺 (296 mg, 1.00 mmol) 及 (3-甲磺醯苯基)胺甲酸苯酯 (291 mg, 1.00 mmol) 在二甲基亞砷 (3 ml) 中，在 85°C 加熱攪拌 2 小時。將反應液分溶於乙酸乙酯及水中，有機層用 1N 氫氧化鈉水溶液、水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂

## 五、發明說明 ( 749 )

乾燥，濾除乾燥劑，以及將濾液減壓餾去。將得到之粗生成物付諸於矽凝膠管柱層析(溶出液為乙酸乙酯：甲醇=30：1)，再將含有目的物之溶出份濃縮，懸浮於乙酸乙酯中，再將其以己烷稀釋，濾取結晶及用己烷洗淨後，藉由通風乾燥，得到為無色結晶之標題化合物(430 mg, 0.871 mmol, 87%)。

$^1\text{H-NMR}$  光譜 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.16 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.05 (3H, s), 6.46 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.12-7.18 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.50-7.62 (6H, m), 7.81 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.11-8.15 (1H, m), 8.48 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

實施例 742

N-(2-氯-4-((6-氟基-7-(4-六氫吡啶甲氧基)-4-喹啉基)氧基)苯基)-N'-甲基脲

將 N-(2-氯-4-(6-氟基-7-羥喹啉-4-基氧)苯基)-N'-甲基脲 (125 mg) 加入二甲基甲醯胺 (1.5 ml) 中，於其中添加 4-(溴甲基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯 (141 mg) 及碳酸鉀 (93 mg)，在  $60^\circ\text{C}$  加熱 3 小時。於此反應液中加水且用乙酸乙酯萃取，有機層依序用水及飽和食鹽水洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥，且減壓餾去溶媒。將得到之粗生成物於乙酸乙酯中再結晶，得到為淡黃色結晶之 4-(((4-(3-氯-4-((甲胺基)羧基)胺苯氧基)-6-氟基-7-喹啉基)氧基)甲基)-1-六氫吡啶羧酸第三丁酯 (21 mg)。將其溶於三氟乙酸 (1.0 ml)，在室溫攪拌 10 分鐘，於其中加水 2 ml 並藉碳酸氫鈉中和，濾取析出之結晶，得到標題化合物 (16 mg)。

## 五、發明說明 ( 750)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.20-1.35 (4H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 1.90-2.01 (1H, m), 2.66 (3H, d,  $J=4.4$  Hz), 2.95-3.05 (2H, m), 4.12 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 6.58 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.84-6.92 (1H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 7.48 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.59 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.22-8.28 (1H, m), 8.71-8.78 (2H, m)。

實施例 743

N-(2-氯-4-((6-氯基-7-((1-甲基-4-六氫吡啶基)甲氧基)-4-喹啉基)氧基)苯基)-N'-甲基脲

將 N-(2-氯-4-((6-氯基-7-(4-六氫吡啶甲氧基)-4-喹啉基)氧基)苯基)-N'-甲基脲 (15 mg) 溶於四氫呋喃 (0.5 ml) 及甲醇 (0.5 ml) 中後，於室溫添加 37% 甲醛水溶液 (0.03 ml)、乙酸 (0.06 ml) 及氰基硼氫鈉 (5.0 mg) 後，攪拌 1 小時。在反應液中加入水且用飽和碳酸氫鈉水溶液中和，並藉由乙酸乙酯萃取。將有機層用水洗淨，餾去溶媒，得到粗生成物。將其從乙酸乙酯中再結晶，得到為白色結晶之標題化合物 (10 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.13-1.47 (2H, m), 1.75-1.95 (5H, m), 2.17 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.78-2.87 (2H, m), 4.17 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 6.59 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.95 (1H, br s), 7.22-7.28 (1H, m), 7.48 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.61 (1H, s), 8.18 (1H, br s), 8.22-8.29 (1H, m), 8.72-8.77 (2H, m)。

以上之製造例及實施例中所得化合物之構造式，如以下表 4~表 51 所示。

## 五、發明說明 ( 751 )

【表 4】

製造例 1-A 	製造例 1-B 	製造例 2 	製造例 3 	製造例 4 	製造例 5 
製造例 6 	製造例 7 	製造例 8 	製造例 9 	製造例 10 	
製造例 11 	製造例 12 	製造例 13 	製造例 14 	製造例 15 	
製造例 16 	製造例 17 	製造例 18 	製造例 19 		
製造例 20 	製造例 21 	製造例 22 	製造例 23 		
製造例 24 	製造例 25 	製造例 26 	製造例 122-1 		
製造例 122-2 	製造例 123-1 	製造例 123-2 	製造例 123-3 		
製造例 124-1 	製造例 125-1 	製造例 126-1 	製造例 128-1 		



## 五、發明說明 ( 752 )

【表 5】

製造例 128-2 	製造例 129-1 	製造例 129-2 	製造例 132-1 
製造例 132-2 	製造例 141-1 	製造例 142-1 	製造例 144-1 
製造例 145-1 	製造例 152-1 	製造例 152-2 	製造例 152-3 
製造例 152-4 	製造例 152-5 	製造例 153-1 	製造例 153-2 
製造例 153-3 	製造例 153-4 	製造例 153-5 	
製造例 153-6 	製造例 153-7 	製造例 153-8 	
製造例 154-1 	製造例 155-1 	製造例 156-1 	

## 五、發明說明 ( 753 )

【表6】

製造例 157-1 	製造例 158-1 	製造例 159-1 
製造例 160-1 	製造例 160-2 	製造例 160-3 
製造例 161-1 	製造例 161-2 	製造例 162-1 
製造例 162-2 	製造例 163-1 	製造例 163-2 
製造例 171-1 	製造例 171-2 	製造例 175-1 
製造例 171-2 	製造例 179-1 	製造例 179-2 
製造例 181-1 	製造例 182-1 	製造例 182-2 

## 五、發明說明 ( 754 )

【表 7】

製造例 182-3 	製造例 182-4 	製造例 183-1 
製造例 183-2 	製造例 184-1 	製造例 184-2 
製造例 185-1 	製造例 185-2 	製造例 185-3 
製造例 186-1 	製造例 186-2 	製造例 186-3 
製造例 190-1 	製造例 192-1 	製造例 193-1 
製造例 195-1 	製造例 197-1 	製造例 197-2 
製造例 197-3 	製造例 199-1 	製造例 199-2 

## 五、發明說明 ( 755 )

【表 8】

製造例 199-3	製造例 200-1	製造例 201-1
製造例 203-1	製造例 203-2	製造例 204-1
製造例 205-1	製造例 205-2	製造例 205-3
製造例 206-1	製造例 206-2	製造例 207-1
製造例 207-2	製造例 208-1	製造例 209-1
製造例 209-2	製造例 210-1	製造例 210-2
製造例 211-1	製造例 211-2	製造例 215-1

## 五、發明說明 ( 756 )

【表 9】

製造例 216-1 	製造例 217-1 	製造例 217-2 
製造例 219-1 	製造例 219-2 	製造例 222-1 
製造例 222-2 	製造例 222-3 	製造例 222-4 
製造例 224-1 	製造例 228-1 	製造例 228-2 
製造例 226-3 	製造例 232-1 	製造例 235-1 
製造例 235-2 	製造例 244-1 	製造例 244-2 
製造例 247-1 	製造例 247-2 	製造例 247-3 

## 五、發明說明 ( 757 )

【表 10】

製造例 247-4	製造例 247-5	製造例 248-1
製造例 248-2	製造例 248-3	製造例 249-1
製造例 249-2	製造例 249-3	製造例 249-4
製造例 249-5	製造例 252-1	製造例 252-2
製造例 252-3	製造例 262-1	製造例 263-1
製造例 263-2	製造例 263-3	製造例 267-1
製造例 267-2	製造例 276-1	製造例 276-2

## 五、發明說明 ( 758 )

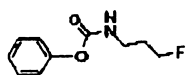
【表 1 1】

製造例 277-1	製造例 277-2	製造例 280-1
製造例 280-2	製造例 284-1	製造例 287-1
製造例 301-1	製造例 302-2	製造例 302-3
製造例 303-1	製造例 305-1	製造例 307-1
製造例 310-1	製造例 311-1	製造例 313-1
製造例 314-1	製造例 316-1	製造例 318-1
製造例 320-1	製造例 322-1	製造例 323-1

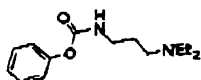
## 五、發明說明 ( 759 )

【表 12】

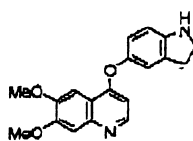
製造例 324-1



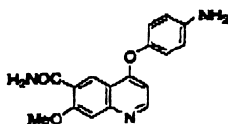
製造例 327-1



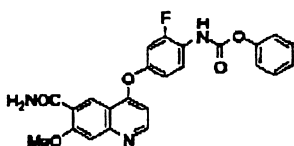
製造例 335-1



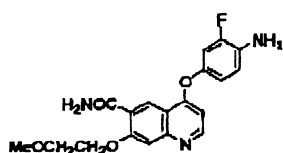
製造例 347-1



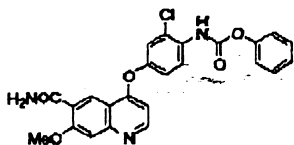
製造例 353-1



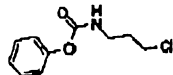
製造例 363-1



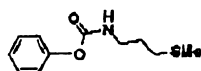
製造例 368-1



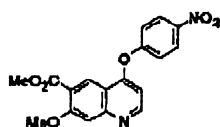
製造例 325-1



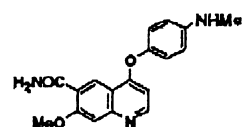
製造例 328-1



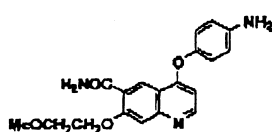
製造例 339-1



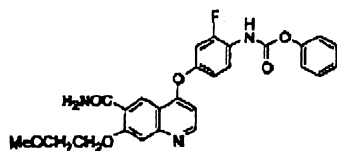
製造例 348-1



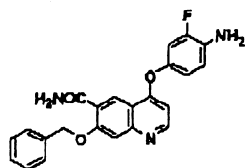
製造例 360-1



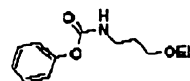
製造例 383-2



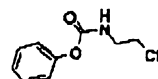
製造例 370-1



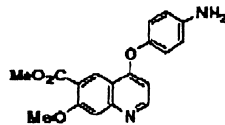
製造例 328-1



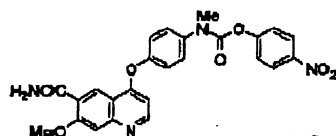
製造例 329-1



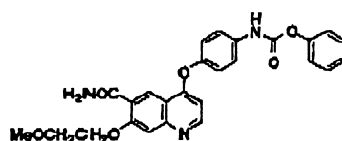
製造例 339-2



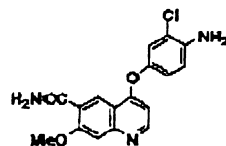
製造例 350-1



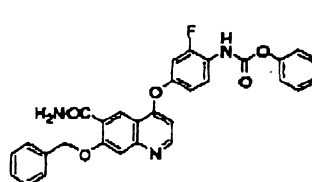
製造例 360-2



製造例 366-1



製造例 370-2

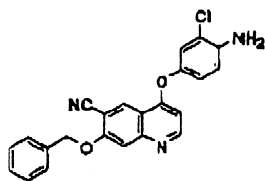




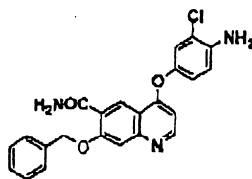
## 五、發明說明 ( 760 )

【表 13】

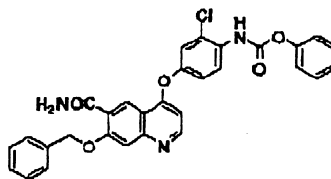
製造例 379-1



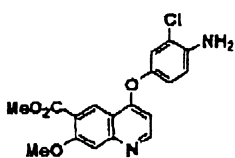
製造例 379-2



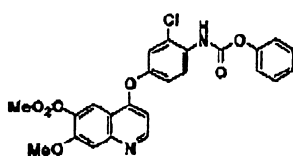
製造例 379-3



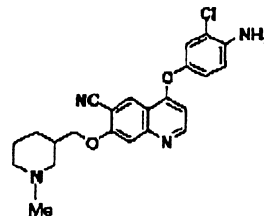
製造例 395-1



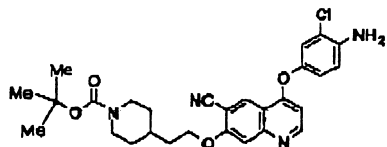
製造例 395-2



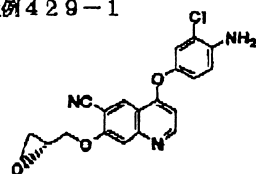
製造例 425-1



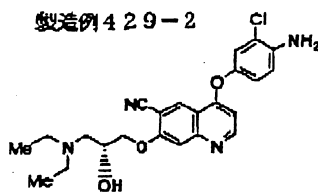
製造例 426-1



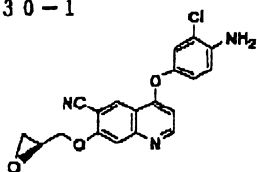
製造例 429-1



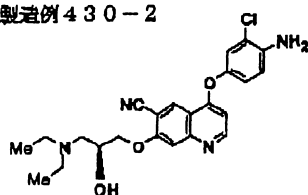
製造例 429-2



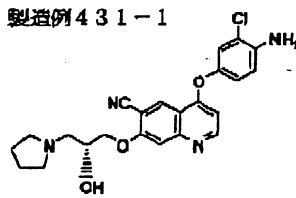
製造例 430-1



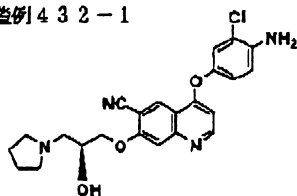
製造例 430-2



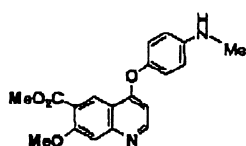
製造例 431-1



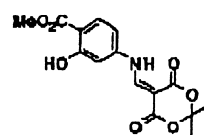
製造例 432-1



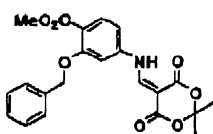
製造例 433-1



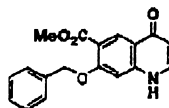
製造例 457-1



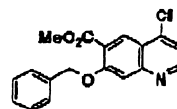
製造例 457-2



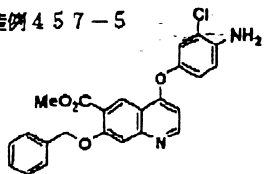
製造例 457-3



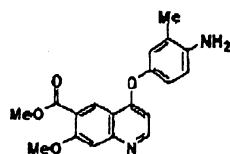
製造例 457-4



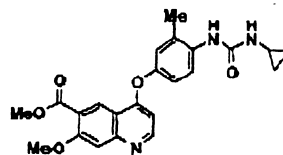
製造例 457-5



製造例 458-1



製造例 458-2



## 五、發明說明 ( 761 )

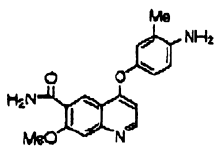
【表 14】

製造例 458-3	製造例 461-1	製造例 462-1
製造例 462-2	製造例 462-3	製造例 467-1
製造例 467-2	製造例 467-3	製造例 468-1
製造例 468-2	製造例 468-3	製造例 474-1
製造例 475-1	製造例 475-2	製造例 475-3
製造例 476-1	製造例 476-2	製造例 476-3
製造例 478-1	製造例 478-2	製造例 478-3
製造例 482-1	製造例 484-1	製造例 488-1

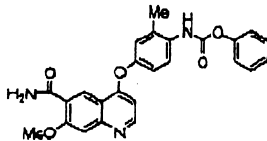
## 五、發明說明 ( 762 )

【表 15】

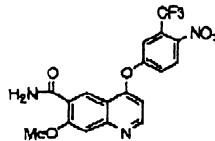
製造例 488-2



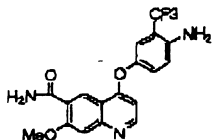
製造例 488-3



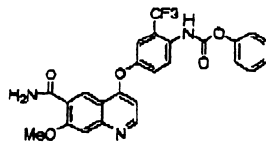
製造例 489-1



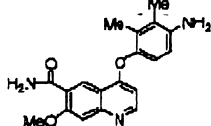
製造例 489-2



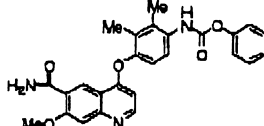
製造例 489-3



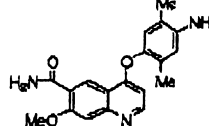
製造例 490-1



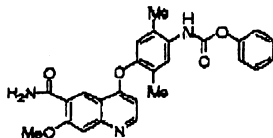
製造例 490-2



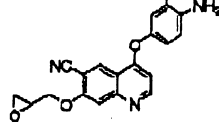
製造例 491-1



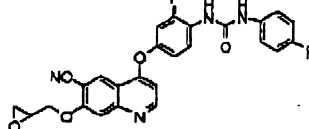
製造例 491-2



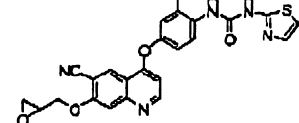
製造例 492-1



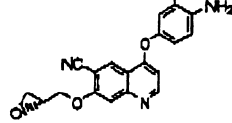
製造例 492-2



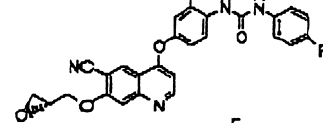
製造例 495-1



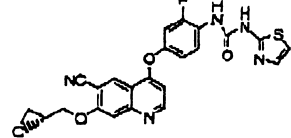
製造例 497-1



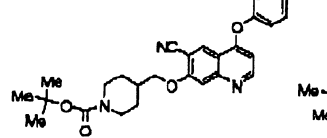
製造例 497-2



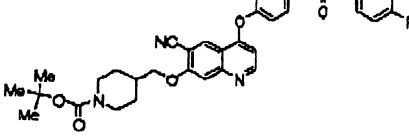
製造例 500-1



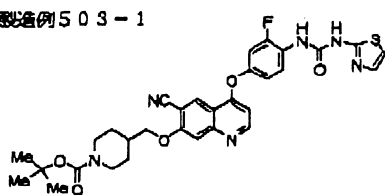
製造例 501-1



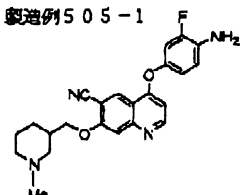
製造例 501-2



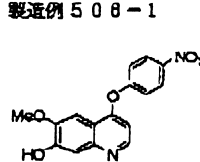
製造例 503-1



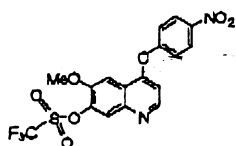
製造例 505-1



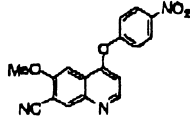
製造例 508-1



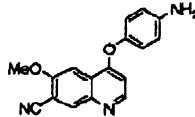
製造例 506-2



製造例 506-3



製造例 506-4



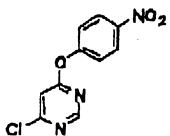
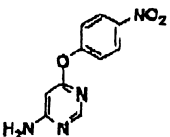
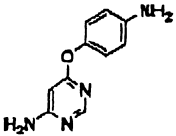
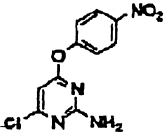
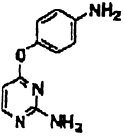
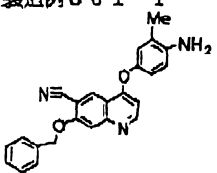
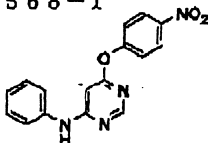
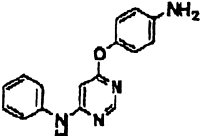
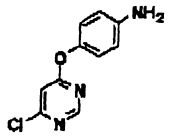
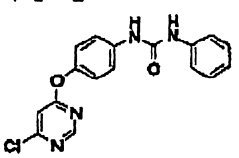
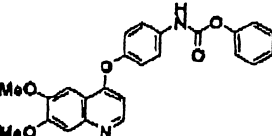
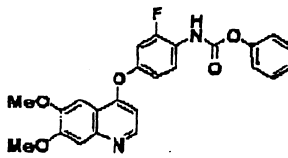
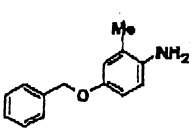
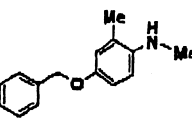
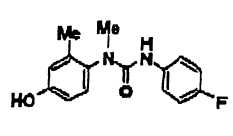
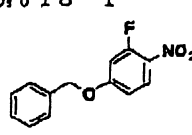
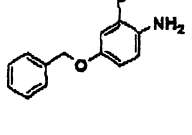
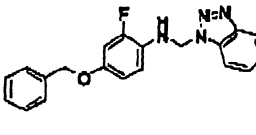
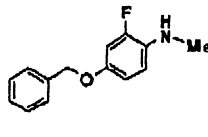
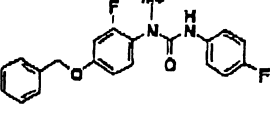
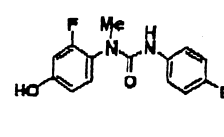
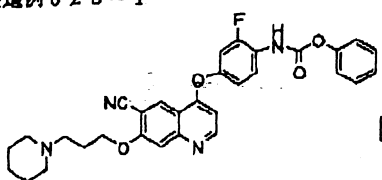
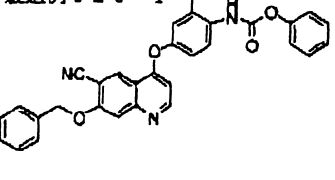
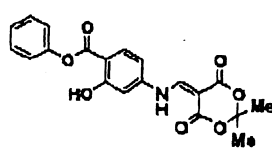
## 五、發明說明 ( 763 )

【表 16】

製造例 510-1 	製造例 510-2 	製造例 510-22 
製造例 510-3 	製造例 510-4 	製造例 512-1 
製造例 512-2 	製造例 512-3 	製造例 513-1 
製造例 530-1 	製造例 530-2 	製造例 532-1 
製造例 533-1 	製造例 534-1 	製造例 534-2 
製造例 534-3 	製造例 534-4 	製造例 537-1 
製造例 537-2 	製造例 537-3 	製造例 538-1 
製造例 538-2 	製造例 538-3 	製造例 538-4 

## 五、發明說明 ( 764 )

【表 17】

製造例 551-1 	製造例 551-2 	製造例 551-3 
製造例 557-1 	製造例 557-2 	製造例 561-1 
製造例 568-1 	製造例 568-2 	製造例 574-1 
製造例 574-2 	製造例 591-1 	製造例 593-1 
製造例 616-1 	製造例 616-2 	製造例 616-3 
製造例 618-1 	製造例 618-2 	製造例 618-3 
製造例 618-4 	製造例 618-5 	製造例 618-6 
製造例 625-1 	製造例 626-1 	製造例 645-1 

## 五、發明說明 ( 765 )

【表 18】

製造例 645-2 	製造例 645-3 	製造例 645-4 
製造例 645-5 	製造例 657-1 	製造例 657-2 
製造例 657-3 	製造例 657-4 	製造例 657-5 
製造例 658-1 	製造例 659-1 	製造例 670-1-1 
製造例 670-1-2 	製造例 670-1-3 	製造例 670-1-4 
製造例 671-1 	製造例 671-2 	製造例 671-3 

## 五、發明說明 ( 766 )

【表 19】

製造例 713-1	製造例 713-2	製造例 713-3
製造例 715-1	製造例 720-1	製造例 720-2
製造例 723-1	製造例 726-1	製造例 726-2
製造例 732-1	製造例 732-2	製造例 737-1
製造例 739-1		

## 五、發明說明 ( 767 )

【表 20】

實施例 1	實施例 2	實施例 3
實施例 4-A	實施例 4-B	實施例 5-A
實施例 5-B	實施例 6-A	實施例 6-B
實施例 7	實施例 8	實施例 9
實施例 10	實施例 11	實施例 12
實施例 13	實施例 14	實施例 15
實施例 16	實施例 17	實施例 18
實施例 19	實施例 20	實施例 21



## 五、發明說明 ( 768 )

【表 2 1】

<p>實施例 2 2</p>	<p>實施例 2 3</p>	<p>實施例 2 4</p>
<p>實施例 2 5</p>	<p>實施例 2 6</p>	<p>實施例 2 7</p>
<p>實施例 2 8</p>	<p>實施例 2 9</p>	<p>實施例 3 0</p>
<p>實施例 3 1</p>	<p>實施例 3 2</p>	<p>實施例 3 3</p>
<p>實施例 3 4</p>	<p>實施例 3 5</p>	<p>實施例 3 6</p>
<p>實施例 3 7</p>	<p>實施例 3 8</p>	<p>實施例 3 9</p>
<p>實施例 4 0</p>	<p>實施例 4 1</p>	<p>實施例 4 2</p>
<p>實施例 4 3</p>	<p>實施例 4 4</p>	<p>實施例 4 5</p>

## 五、發明說明 ( 769 )

【表 2 2】

實施例 4 6	實施例 4 7	實施例 4 8
實施例 4 9	實施例 5 0	實施例 5 1
實施例 5 2	實施例 5 3	實施例 5 4
實施例 5 5	實施例 5 6	實施例 5 7
實施例 5 8	實施例 5 9	實施例 6 0
實施例 6 1	實施例 6 2	實施例 6 3
實施例 6 4	實施例 6 5	實施例 6 6
實施例 6 7	實施例 6 8	實施例 6 9

## 五、發明說明 ( 770 )

【表 2 3】

實施例 7 0	實施例 7 1	實施例 7 2
實施例 7 3	實施例 7 4	實施例 7 5
實施例 7 6	實施例 7 7	實施例 7 8
實施例 7 9	實施例 8 0	實施例 8 1
實施例 8 2	實施例 8 3	實施例 8 4
實施例 8 5	實施例 8 6	實施例 8 7
實施例 8 8	實施例 8 9	實施例 8 0
實施例 9 1	實施例 9 2	實施例 9 3

## 五、發明說明 ( 771 )

【表 2 4】

實施例 94	實施例 95	實施例 96
實施例 97	實施例 98	實施例 99
實施例 100	實施例 101-B	實施例 101-A
實施例 102	實施例 103	實施例 104
實施例 105	實施例 106	實施例 107
實施例 108	實施例 109	實施例 110
實施例 111	實施例 112	實施例 113
實施例 114	實施例 115	實施例 116

## 五、發明說明 ( 772 )

【表 2 5】

實施例 117	實施例 118	實施例 119
實施例 120	實施例 121	實施例 122
實施例 123	實施例 124	實施例 125
實施例 126	實施例 127	實施例 128
實施例 129	實施例 130	實施例 131
實施例 132	實施例 133	實施例 134
實施例 135	實施例 136	實施例 137
實施例 138	實施例 139	實施例 140

## 五、發明說明 ( 773 )

【表 26】

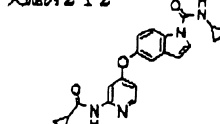
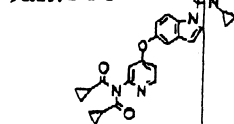
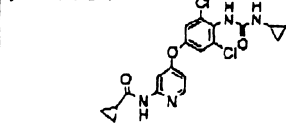
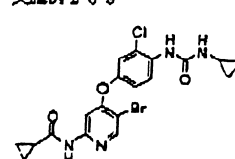
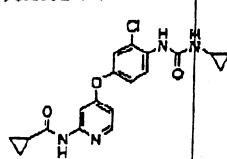
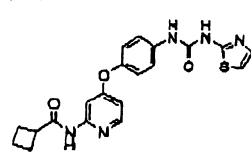
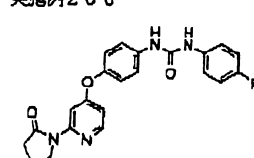
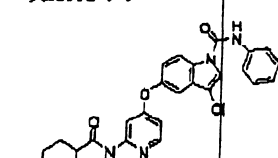
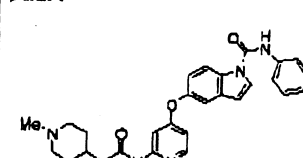
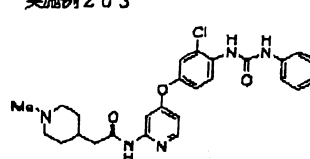
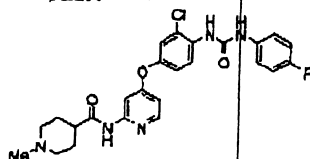
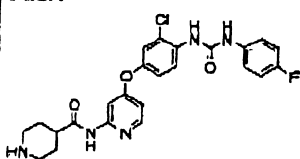
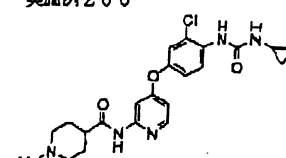
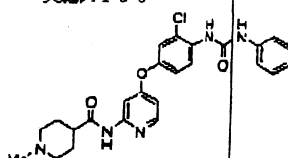
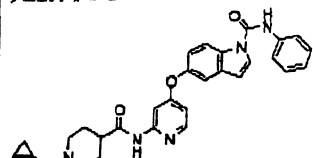
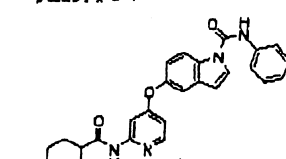
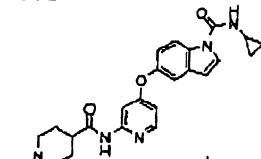
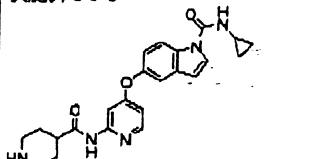
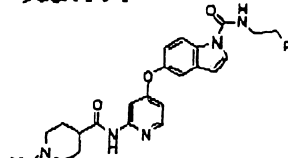
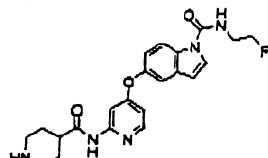
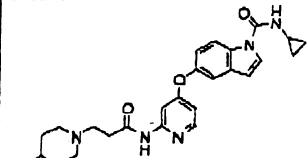
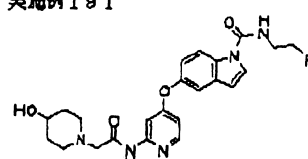
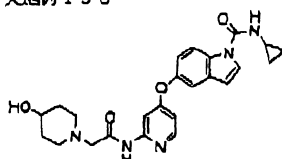
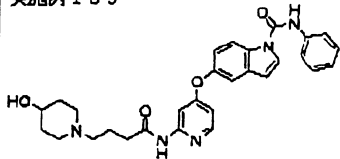
實施例 141	實施例 142	實施例 143
實施例 144	實施例 145	實施例 146
實施例 147	實施例 148	實施例 149
實施例 150	實施例 151	實施例 152
實施例 153	實施例 154	實施例 155
實施例 156	實施例 157	實施例 158
實施例 159	實施例 160	實施例 161
實施例 162	實施例 163	實施例 164

## 五、發明說明 ( 774 )

【表 27】

實施例 165	實施例 166	實施例 167
實施例 168	實施例 169	實施例 170
實施例 171	實施例 172	實施例 173
實施例 174	實施例 175	實施例 176
實施例 177	實施例 178	實施例 179
實施例 180	實施例 181	實施例 182
實施例 183	實施例 184	實施例 185
實施例 186	實施例 187	實施例 188

## 【表 28】





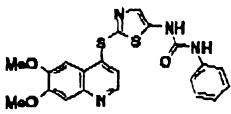
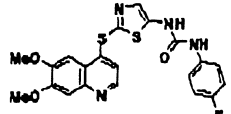
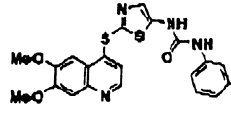
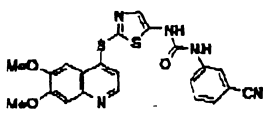
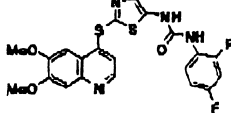
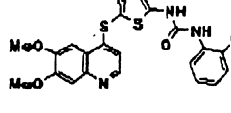
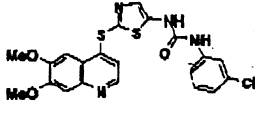
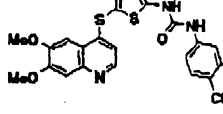
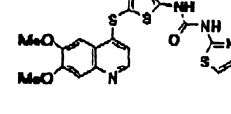
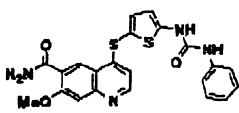
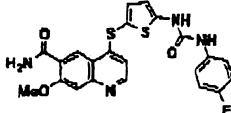
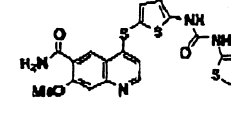
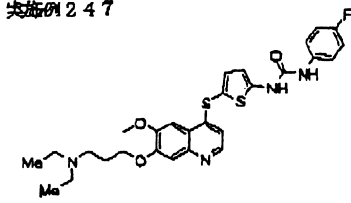
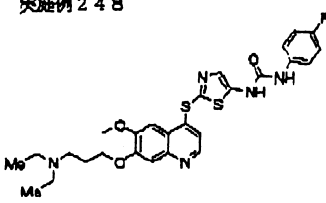
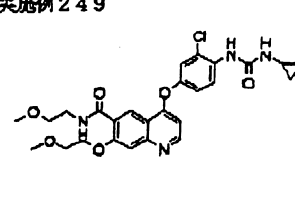
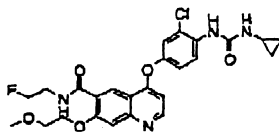
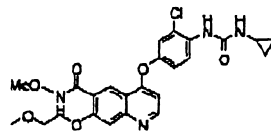
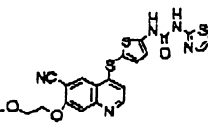
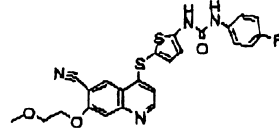
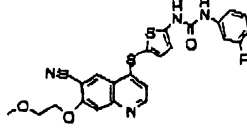
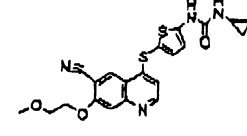
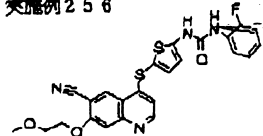
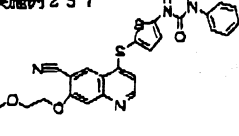
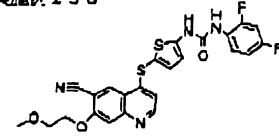
## 五、發明說明 ( 776 )

【表 29】

實施例 213-A	實施例 213-B	實施例 213-C
實施例 214	實施例 215	實施例 216
實施例 217	實施例 218	實施例 219
實施例 220	實施例 221	實施例 222
實施例 223	實施例 224	實施例 225
實施例 226	實施例 227	實施例 228
實施例 229	實施例 230	實施例 231
實施例 232	實施例 233	實施例 234

## 五、發明說明 ( 777 )

【表 30】

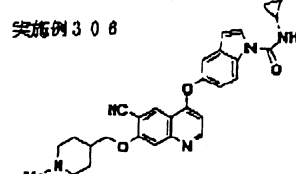
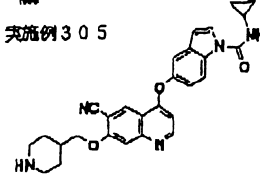
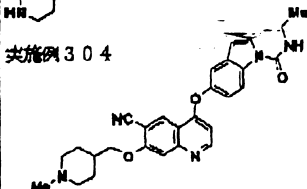
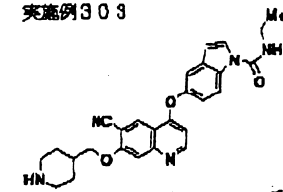
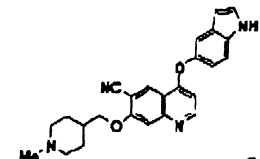
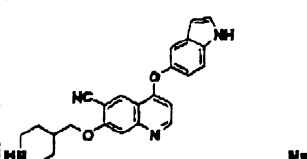
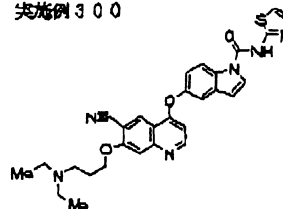
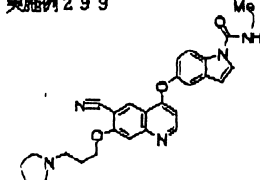
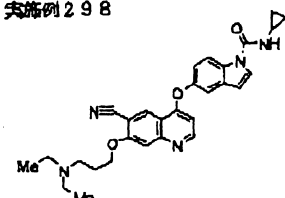
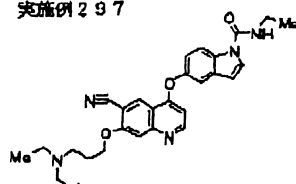
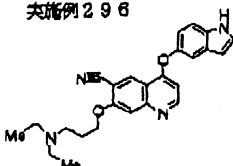
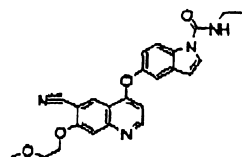
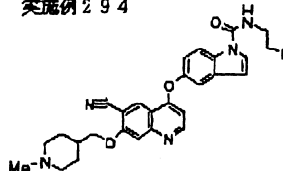
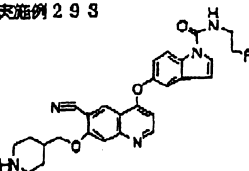
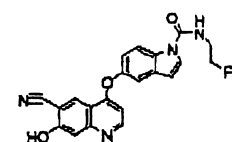
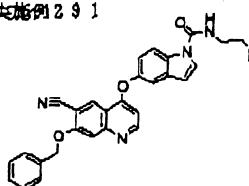
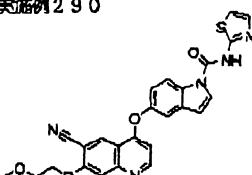
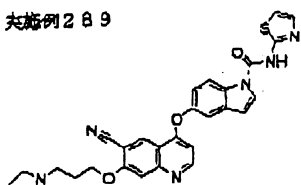
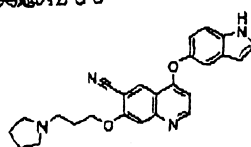
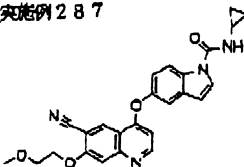
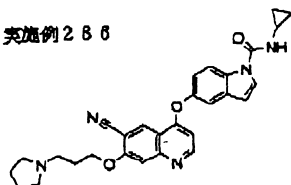
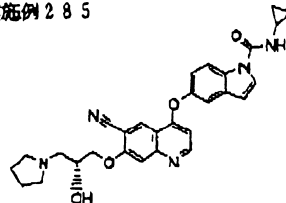
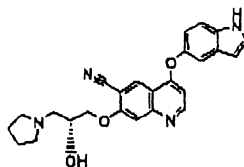
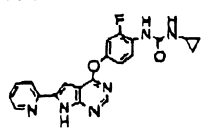
<p>實施例 235</p> 	<p>實施例 236</p> 	<p>實施例 237</p> 
<p>實施例 238</p> 	<p>實施例 239</p> 	<p>實施例 240</p> 
<p>實施例 241</p> 	<p>實施例 242</p> 	<p>實施例 243</p> 
<p>實施例 244</p> 	<p>實施例 245</p> 	<p>實施例 246</p> 
<p>實施例 247</p> 	<p>實施例 248</p> 	<p>實施例 249</p> 
<p>實施例 250</p> 	<p>實施例 251</p> 	<p>實施例 252</p> 
<p>實施例 253</p> 	<p>實施例 254</p> 	<p>實施例 255</p> 
<p>實施例 256</p> 	<p>實施例 257</p> 	<p>實施例 258</p> 

## 五、發明說明 ( 778 )

【表 3 1】

實施例 268	實施例 260	實施例 261
實施例 262	實施例 263	實施例 264
實施例 265	實施例 266	實施例 267
實施例 268	實施例 269	實施例 270
實施例 271	實施例 272	實施例 273
實施例 274	實施例 275	實施例 276
實施例 277	實施例 278	實施例 279
實施例 280	實施例 281	實施例 282

## 【表 3 2】

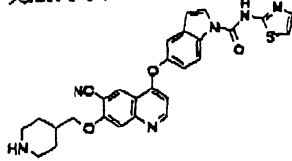


裝訂線

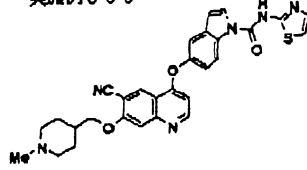
## 五、發明說明 ( 780 )

【表 3 3】

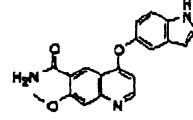
實施例 307



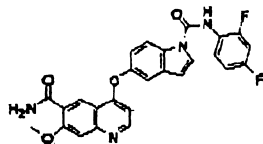
實施例 308



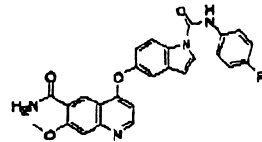
實施例 309



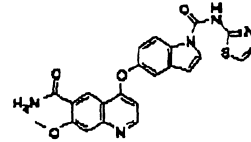
實施例 310



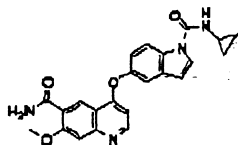
實施例 311



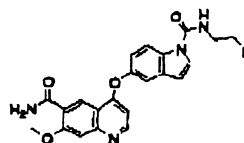
實施例 312



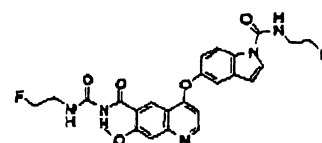
實施例 313



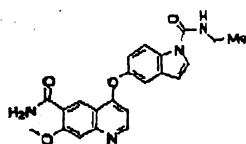
實施例 314



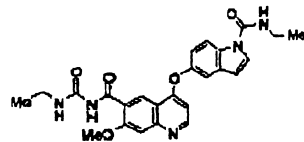
實施例 315



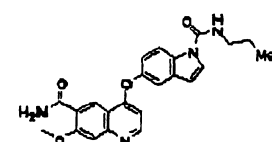
實施例 316



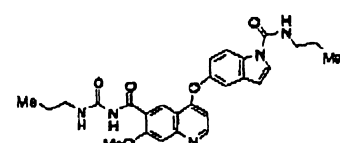
實施例 317



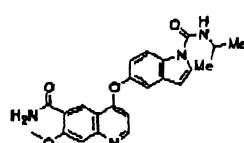
實施例 318



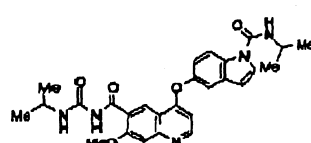
實施例 319



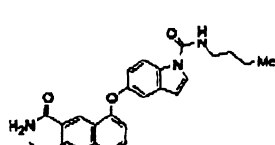
實施例 320



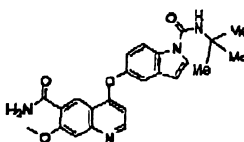
實施例 321



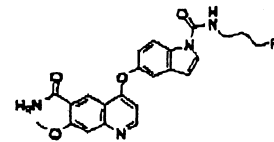
實施例 322



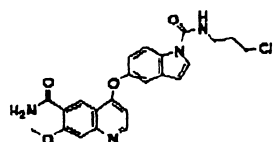
實施例 323



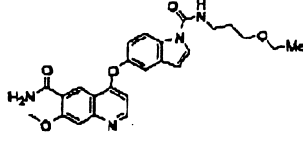
實施例 324



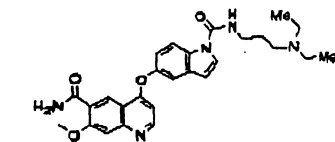
實施例 325



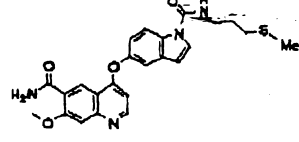
實施例 326



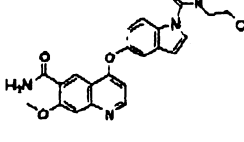
實施例 327



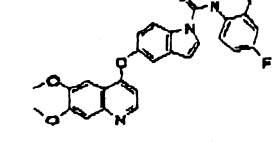
實施例 328



實施例 329



實施例 330



## 五、發明說明 ( 781 )

【表 3 4】

實施例 331-1	實施例 331-2	實施例 332	實施例 333
實施例 334	實施例 335	實施例 336	
實施例 337	實施例 338	實施例 339	
實施例 340	實施例 341	實施例 342	
實施例 343	實施例 344	實施例 345	
實施例 346	實施例 347	實施例 348	
實施例 349	實施例 350	實施例 351	
實施例 352	實施例 353	實施例 354	

## 五、發明說明 ( 782 )

【表 3 5】

<p>實施例 3 5 6</p>	<p>實施例 3 5 8</p>	<p>實施例 3 5 7</p>
<p>實施例 3 5 8</p>	<p>實施例 3 5 9</p>	<p>實施例 3 6 0</p>
<p>實施例 3 6 1</p>	<p>實施例 3 6 2</p>	<p>實施例 3 6 3</p>
<p>實施例 3 6 4</p>	<p>實施例 3 6 5</p>	<p>實施例 3 6 6</p>
<p>實施例 3 6 7</p>	<p>實施例 3 6 8</p>	<p>實施例 3 6 9</p>
<p>實施例 3 7 0</p>	<p>實施例 3 7 1</p>	<p>實施例 3 7 2</p>
<p>實施例 3 7 3</p>	<p>實施例 3 7 4</p>	<p>實施例 3 7 5</p>
<p>實施例 3 7 6</p>	<p>實施例 3 7 7</p>	<p>實施例 3 7 8</p>

## 五、發明說明 ( 783 )

【表 3 6】

<p>實施例 379</p>	<p>實施例 380</p>	<p>實施例 381</p>
<p>實施例 382</p>	<p>實施例 383</p>	<p>實施例 384</p>
<p>實施例 385</p>	<p>實施例 386</p>	<p>實施例 387</p>
<p>實施例 388</p>	<p>實施例 389</p>	<p>實施例 390</p>
<p>實施例 391-1</p>	<p>實施例 391-2</p>	<p>實施例 392</p>
<p>實施例 393</p>	<p>實施例 394</p>	<p>實施例 395</p>
<p>實施例 396</p>	<p>實施例 397</p>	<p>實施例 398</p>
<p>實施例 399</p>	<p>實施例 400</p>	<p>實施例 401</p>
<p>實施例 402</p>		



## 五、發明說明 ( 784 )

【表 37】

實施例 403	實施例 404	實施例 405
實施例 408	實施例 407	實施例 408
實施例 409	實施例 410	實施例 411
實施例 412	實施例 413	實施例 414
實施例 415	實施例 418	實施例 417
實施例 418	實施例 419	實施例 420
實施例 421	實施例 422	實施例 423
實施例 424	實施例 425	實施例 426

## 五、發明說明 ( 785 )

【表 38】

實施例 427	實施例 428	實施例 429
實施例 430	實施例 431	實施例 432
實施例 433	實施例 434	實施例 435
實施例 436	實施例 437	實施例 438
實施例 439	實施例 440	實施例 441
實施例 442	實施例 443	實施例 444
實施例 445	實施例 446	實施例 447
實施例 448	實施例 449	實施例 450

## 五、發明說明 ( 786 )

【表 3 9】

實施例 451	實施例 452	實施例 453
實施例 454	實施例 455	實施例 456
實施例 457	實施例 458	實施例 459
實施例 460	實施例 461	實施例 462
實施例 463	實施例 464	實施例 465
實施例 466	實施例 467	實施例 468
實施例 469	實施例 470	實施例 471
實施例 472	實施例 473	實施例 474

## 五、發明說明 ( 787 )

【表 40】

實施例 475	實施例 476	實施例 477
實施例 478	實施例 479	實施例 480
實施例 481	實施例 482	實施例 483
實施例 484	實施例 485	實施例 486
實施例 487	實施例 488	實施例 489
實施例 490	實施例 491	實施例 492
實施例 493	實施例 494	實施例 495
實施例 496	實施例 497	實施例 498

## 五、發明說明 ( 788 )

【表 4 1】

<p>實施例 499</p>	<p>實施例 500</p>	<p>實施例 501</p>
<p>實施例 502</p>	<p>實施例 503</p>	<p>實施例 504</p>
<p>實施例 505</p>	<p>實施例 506</p>	<p>實施例 507</p>
<p>實施例 508</p>	<p>實施例 509</p>	<p>實施例 510</p>
<p>實施例 511</p>	<p>實施例 512</p>	<p>實施例 513</p>
<p>實施例 514</p>	<p>實施例 515</p>	<p>實施例 516</p>
<p>實施例 517</p>	<p>實施例 518</p>	<p>實施例 519</p>
<p>實施例 520</p>	<p>實施例 521</p>	<p>實施例 522</p>

## 五、發明說明 ( 789 )

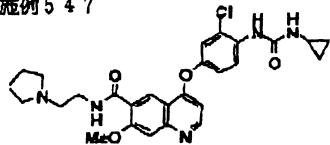
【表 4 2】

<p>實施例 5 2 3</p>	<p>實施例 5 2 4</p>	<p>實施例 5 2 5</p>
<p>實施例 5 2 6</p>	<p>實施例 5 2 7</p>	<p>實施例 5 2 8</p>
<p>實施例 5 2 9</p>	<p>實施例 5 3 0</p>	<p>實施例 5 3 1</p>
<p>實施例 5 3 2</p>	<p>實施例 5 3 3</p>	<p>實施例 5 3 4</p>
<p>實施例 5 3 5</p>	<p>實施例 5 3 6</p>	<p>實施例 5 3 7</p>
<p>實施例 5 3 8</p>	<p>實施例 5 3 9</p>	<p>實施例 5 4 0</p>
<p>實施例 5 4 1</p>	<p>實施例 5 4 2</p>	<p>實施例 5 4 3</p>
<p>實施例 5 4 4</p>	<p>實施例 5 4 5</p>	<p>實施例 5 4 6</p>

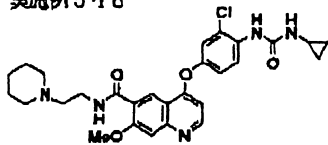
## 五、發明說明 ( 790 )

【表 4 3】

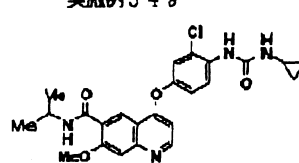
實施例 5 4 7



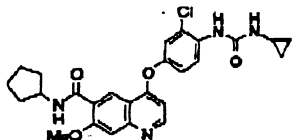
實施例 5 4 8



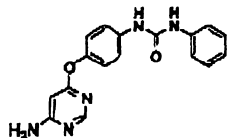
實施例 5 4 9



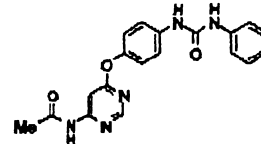
實施例 5 5 0



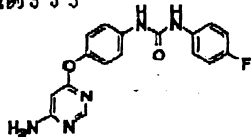
實施例 5 5 1



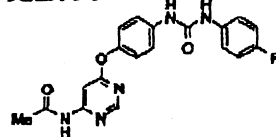
實施例 5 5 2



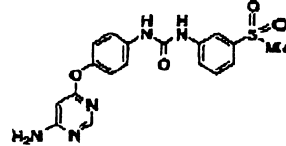
實施例 5 5 3



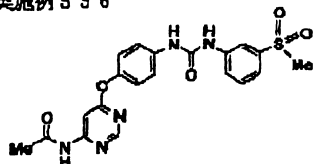
實施例 5 5 4



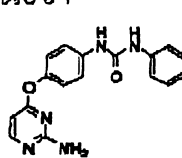
實施例 5 5 5



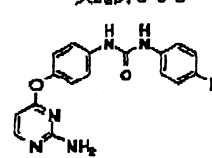
實施例 5 5 6



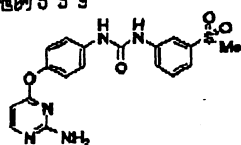
實施例 5 5 7



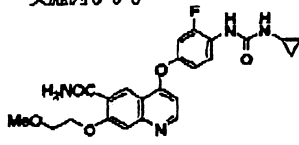
實施例 5 5 8



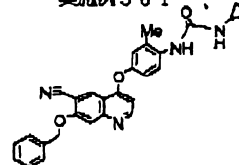
實施例 5 5 9



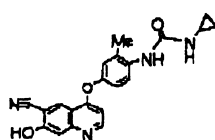
實施例 5 6 0



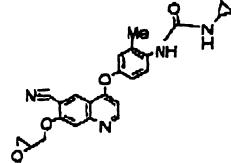
實施例 5 6 1



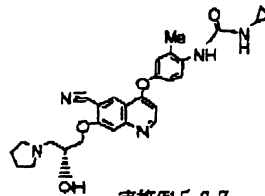
實施例 5 6 2



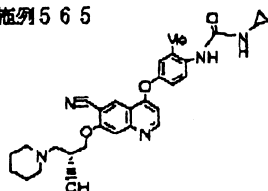
實施例 5 6 3



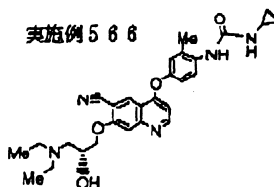
實施例 5 6 4



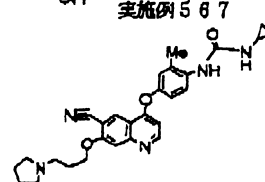
實施例 5 6 5



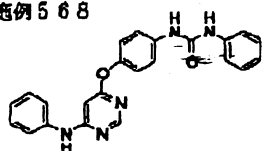
實施例 5 6 6



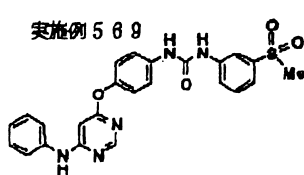
實施例 5 6 7



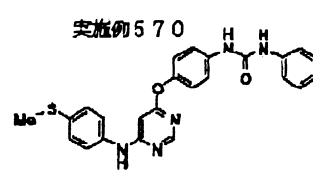
實施例 5 6 8



實施例 5 6 9



實施例 5 7 0



## 五、發明說明 ( 791 )

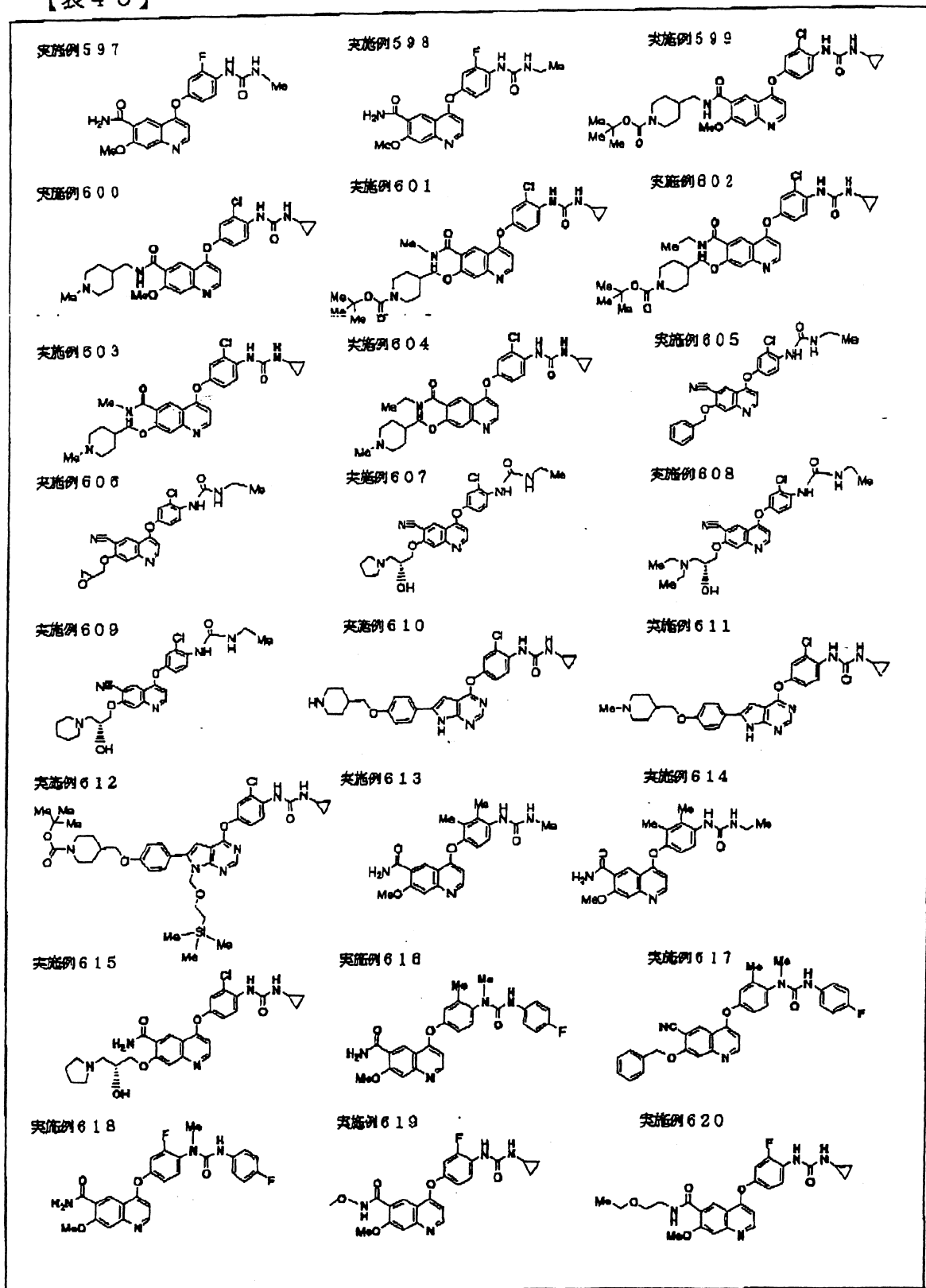
【表 4 4】

<p>實施例 571</p>	<p>實施例 572</p>	<p>實施例 573</p>
<p>實施例 574</p>	<p>實施例 575</p>	<p>實施例 576</p>
<p>實施例 577</p>	<p>實施例 578</p>	<p>實施例 579</p>
<p>實施例 580</p>	<p>實施例 581</p>	<p>實施例 582</p>
<p>實施例 583</p>	<p>實施例 584</p>	<p>實施例 585</p>
<p>實施例 586</p>	<p>實施例 589</p>	<p>實施例 590</p>
<p>實施例 591</p>	<p>實施例 592</p>	<p>實施例 593</p>
<p>實施例 594</p>	<p>實施例 595</p>	<p>實施例 596</p>



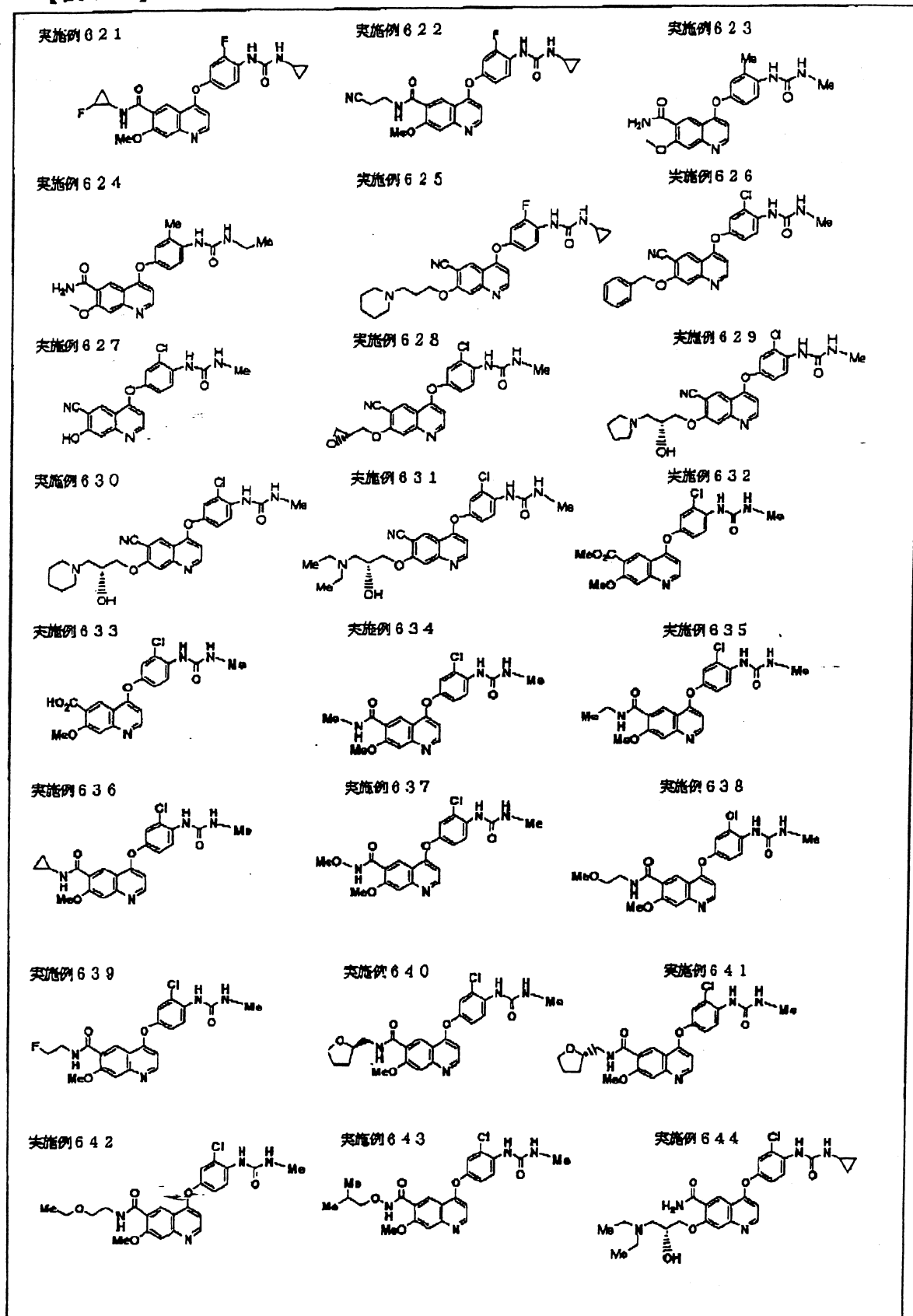
## 五、發明說明 ( 792 )

【表 4 5】



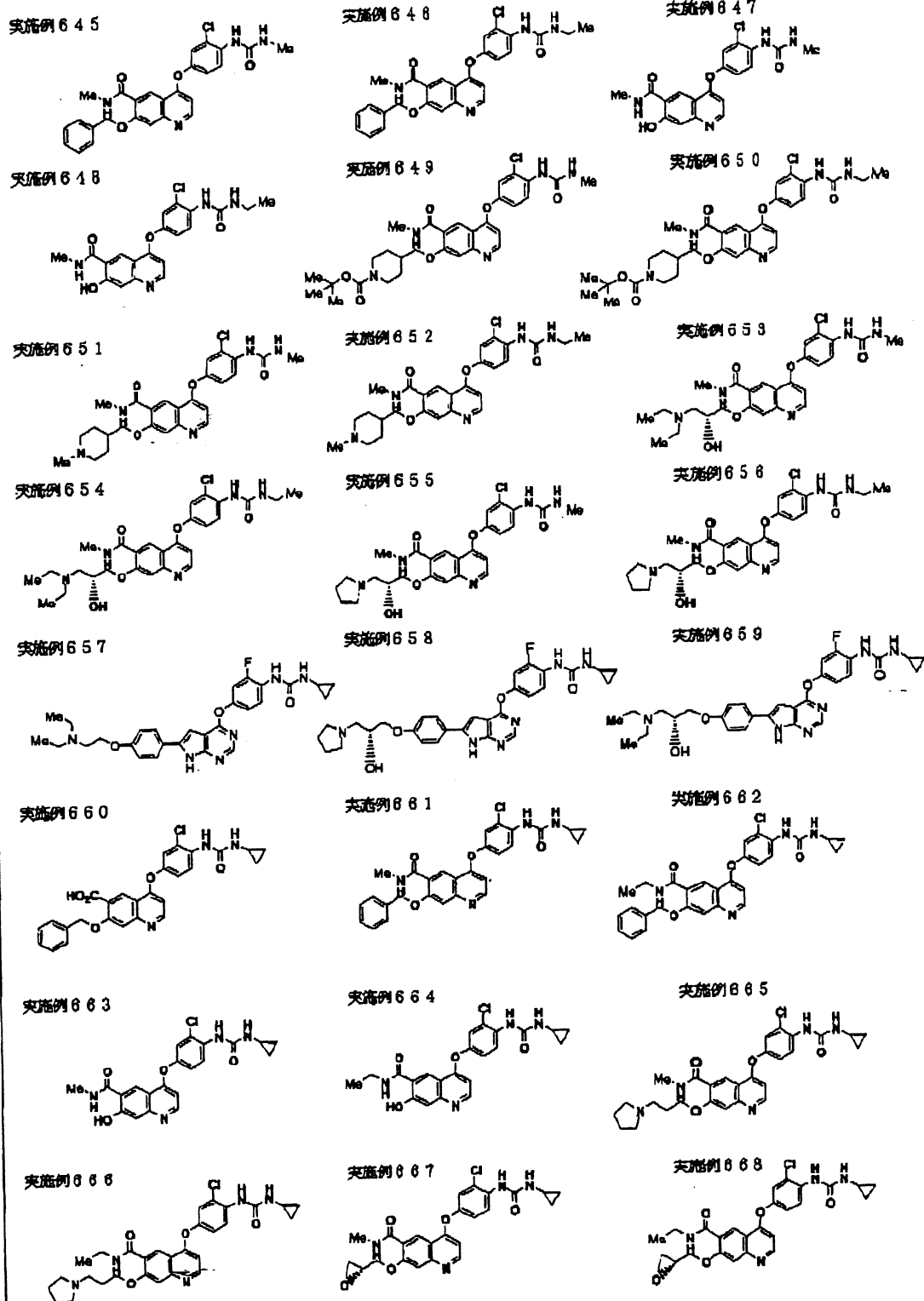
## 五、發明說明 ( 793 )

【表 4 6】



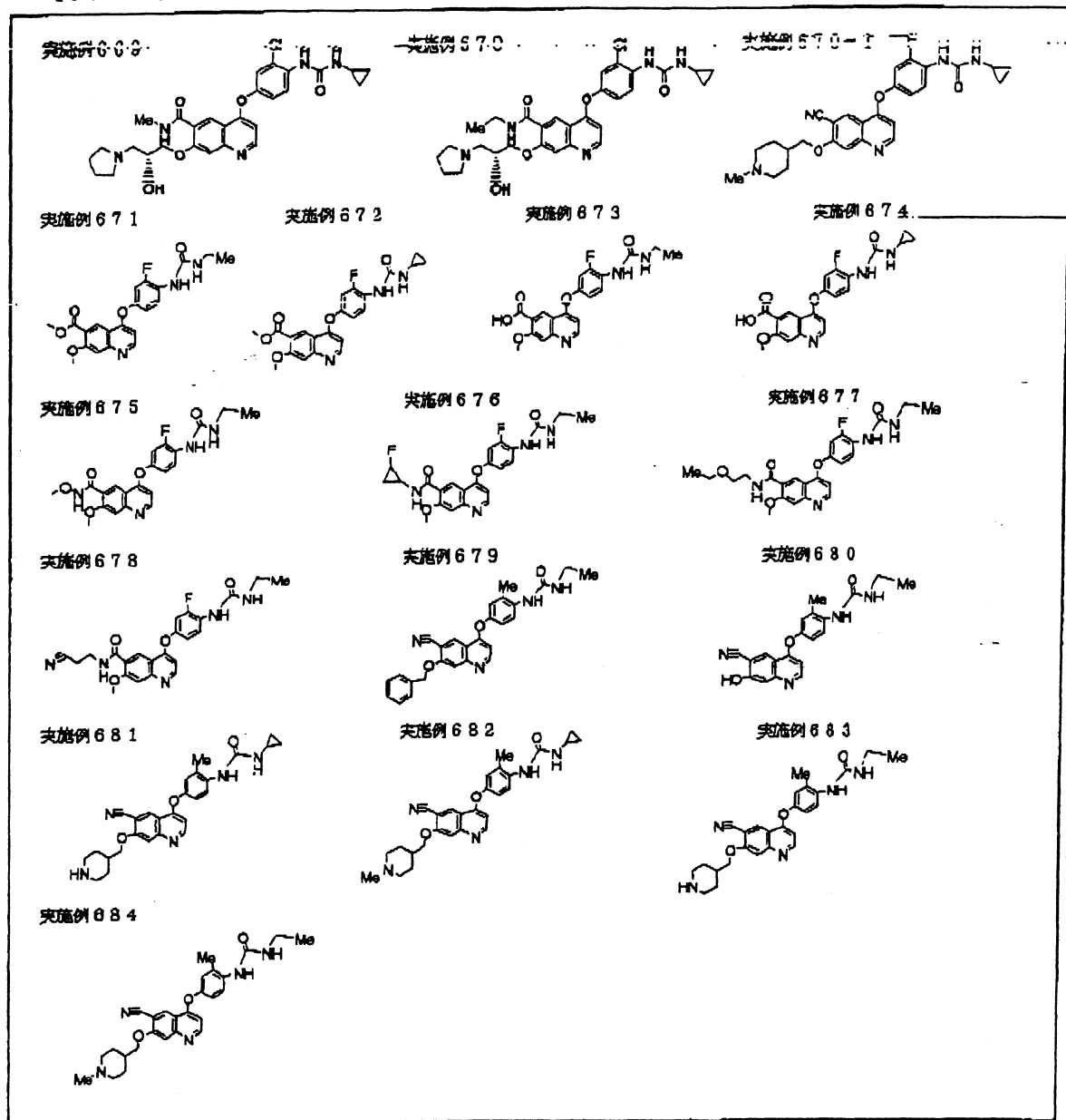
## 五、發明說明( 794)

【表 4 7】



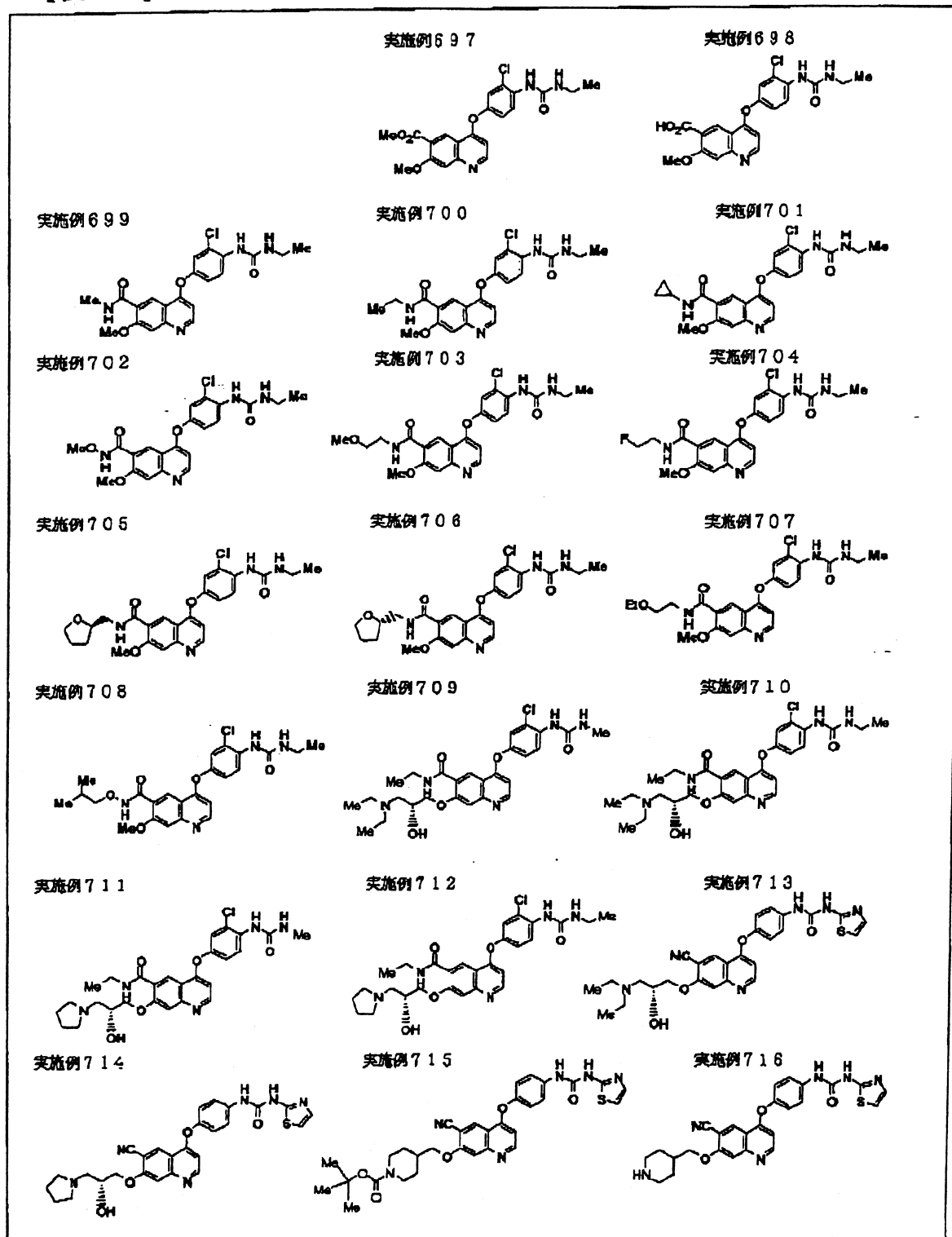
## 五、發明說明 ( 795 )

【表 48】



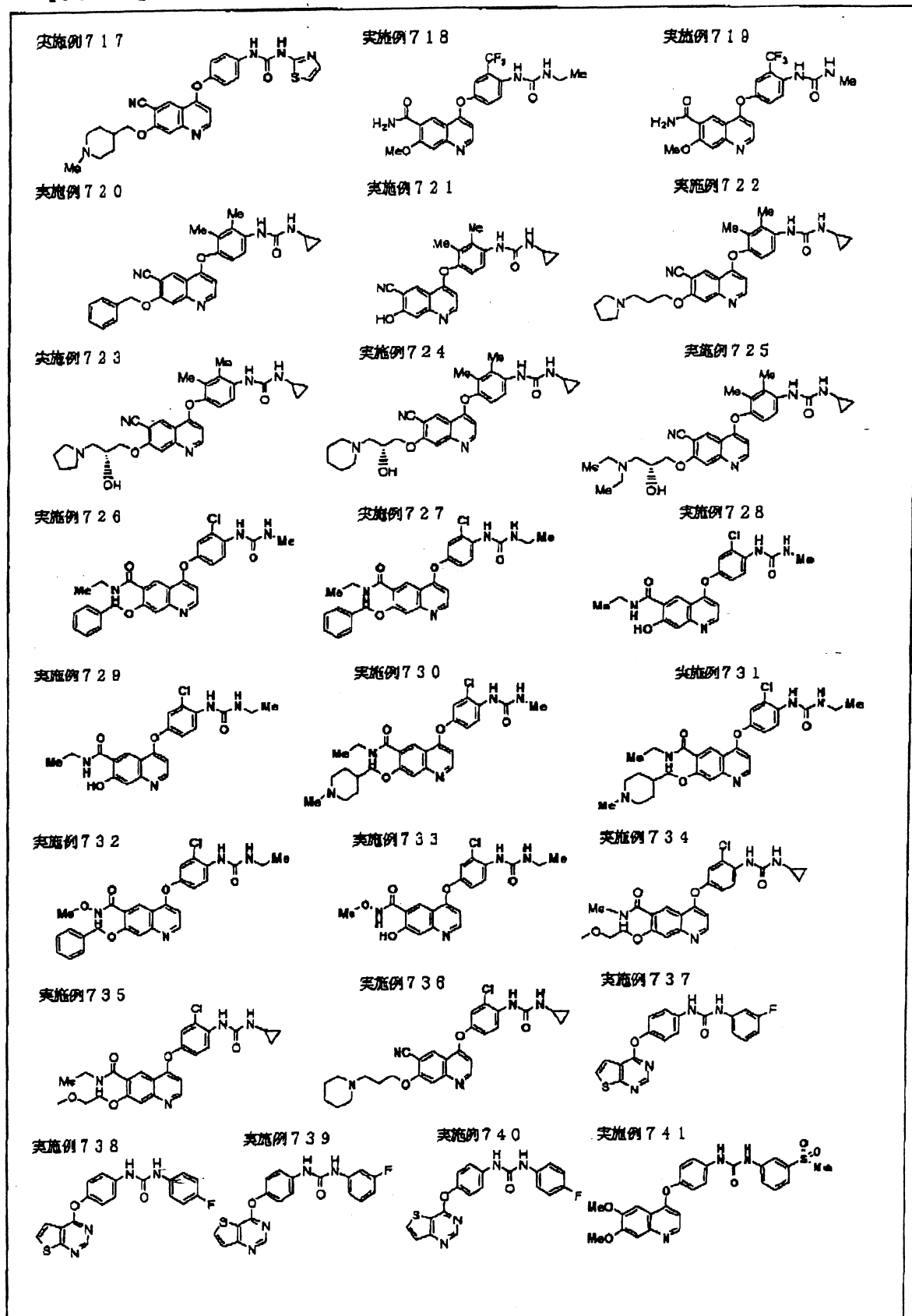
## 五、發明說明 ( 796 )

【表 4 9】



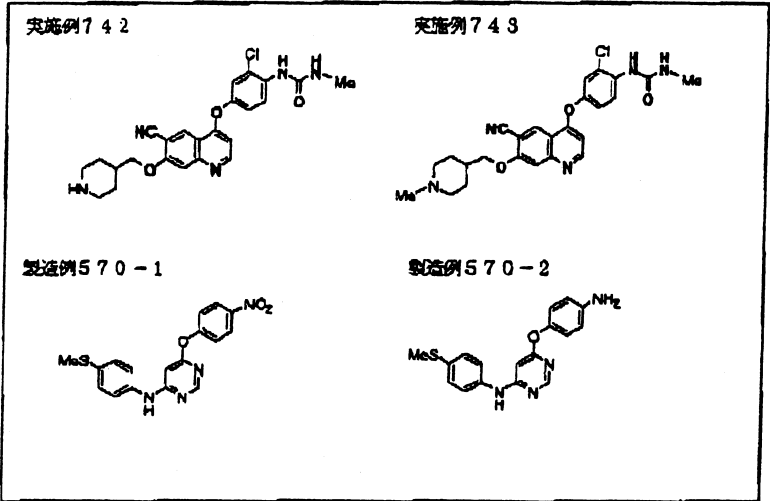
## 五、發明說明 ( 797 )

【表 50】



五、發明說明 ( 798 )

【表 5 1】



裝  
訂  
線

95年12月15日修正補充

申請日期	90.10.19
案 號	090125928
類 別	C01Y 213/74, 213/75, 213/48, 239/47

A4  
C4

中文說明書替換頁(95年12月)

(以上各欄由本局填註) A61K 31/4909, 31/5317, A61P 9/00, 35/00, 28/00

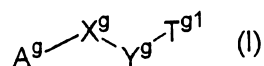
## 發明專利說明書

一、發明名稱	中 文	含氮芳香環衍生物
	英 文	NITROGEN-CONTAINING AROMATIC RING DERIVATIVES
二、發明人	姓 名	1. 鶴岡 明彦 AKIHIKO TSURUOKA 3. 羽田 融 TORU HANEDA 5. 鎌田 淳一 JUNICHI KAMATA 7. 松島 知廣 TOMOHIRO MATSUSHIMA 均日本
	國 籍	2. 松倉 正幸 MASAYUKI MATSUKURA 4. 福田 吉男 YOSHIO FUKUDA 6. 高橋 惠子 KEIKO TAKAHASHI 8. 宮崎 和城 KAZUKI MIYAZAKI
三、申請人	住、居所	1. 日本國茨城縣筑波市吾妻3丁目19-1, 2-203 2. 日本國茨城縣筑波市東光台2丁目9-10 3. 日本國茨城縣牛久市神谷2丁目4-8 4. 日本國茨城縣筑波市松代2丁目25-3-403 5. 日本國茨城縣筑波市天久保2丁目23-5-306 6. 日本國茨城縣牛久市田宮3丁目10-7-512 7. 日本國茨城縣牛久市田宮2丁目10-2 8. 日本國茨城縣筑波市稻荷前9-7, 2-211
	姓 名 (名 稱)	日商衛材R&D企管股份有限公司 EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.
三、申請人	國 籍	日本 JAPAN
	住、居所 (事務所)	日本國東京都文京區小石川四丁目6番10號 6-10, KOISHIKAWA 4-CHOME, BUNKYO-KU, TOKYO 112-8088, JAPAN
三、申請人	代 表 人 姓 名	吉松 賢太郎 YOSHIMATSU, KENTARO



## 四、中文發明摘要(發明之名稱：含氮芳香環衍生物)

本發明係關於一種通式(1)表示之化合物或其鹽或彼等之水合物：



[式中：

$A^g$ 表示可具有取代基之5至14員雜環基等；

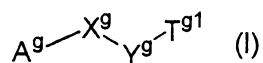
$X^g$ 表示-O-或-S-等；

$Y^g$ 表示可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基或5至14員雜環基等；以及

$T^{g1}$ 表示下式代表之基：

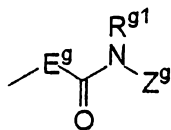
## 英文發明摘要(發明之名稱：NITROGEN-CONTAINING AROMATIC RING DERIVATIVES)

Compounds represented by the following general formula:



[wherein  $A^g$  is an optionally substituted 5- to 14-membered heterocyclic group, etc.;  $X^g$  is -O-, -S-, etc.;  $Y^g$  is an optionally substituted  $C_{6-14}$  aryl group, an optionally substituted 5- to 14-membered heterocyclic group, etc.; and  $T^{g1}$  is a group represented by the following general formula:

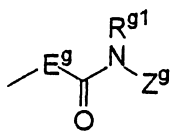
## 四、中文發明摘要(發明之名稱：)



(式中：

 $\text{E}^g$ 表示單鍵或式 $-\text{N}(\text{R}^{g2})$ 等； $\text{R}^{g1}$ 及 $\text{R}^{g2}$ 分別獨立為氫原子或可有取代基之 $\text{C}_{1-6}$ 烷基等；以及 $\text{Z}^g$ 表示 $\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $\text{C}_{3-8}$ 脂環族烴基及 $\text{C}_{6-14}$ 芳基等)]。

## 英文發明摘要(發明之名稱：)

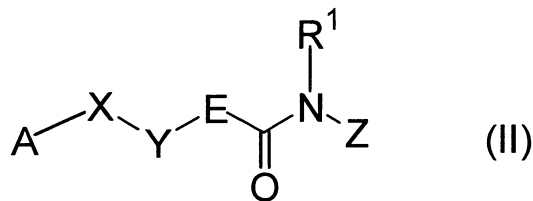


(wherein  $\text{E}^g$  is a single bond or  $-\text{N}(\text{R}^{g2})-$ ,  $\text{R}^{g1}$  and  $\text{R}^{g2}$  each independently represent a hydrogen atom, an optionally substituted  $\text{C}_{1-6}$  alkyl group, etc. and  $\text{Z}^g$  represents a  $\text{C}_{1-8}$  alkyl group, a  $\text{C}_{3-8}$  alicyclic hydrocarbon group, a  $\text{C}_{6-14}$  aryl group, etc.)],

salts thereof or hydrates of the foregoing.

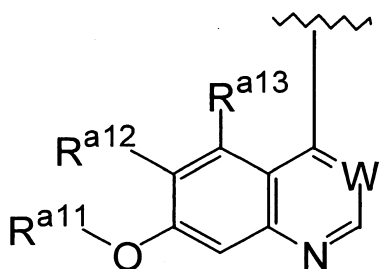
## 六、申請專利範圍

1. 一種通式(II)所示之化合物或其鹽或彼等之水合物，

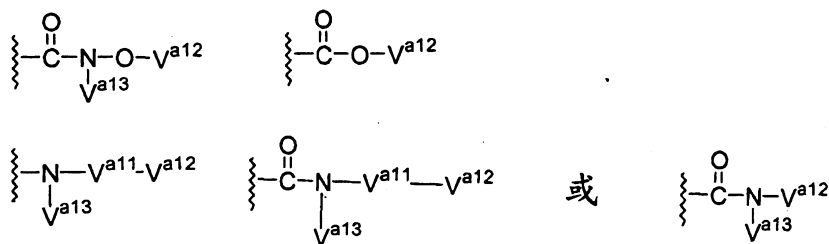


式中，A為以下式1)、式2)或式3)所示基團：

1) 式



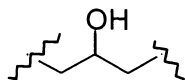
[式中，W為碳原子； $\text{R}^{\text{a}13}$ 為氫原子； $\text{R}^{\text{a}12}$ 為氰基或下式所示之基團：



(式中 $\text{V}^{\text{a}11}$ 為 $-\text{CO}-$ ； $\text{V}^{\text{a}12}$ 及 $\text{V}^{\text{a}13}$ 各獨立為氫原子、可有由取代基群A選出之1個以上取代基之 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、可有由取代基群A選出之1個以上取代基之 $\text{C}_{3-8}$ 脂環式烴基、吡咯啉基、可有由取代基群A選出之1個以上取代基之哌啉基、嗎福啉基、1,3-二氧雜戊環-2-基、四氫呋喃基、吡啉基、咪唑基或噻唑基)； $\text{R}^{\text{a}11}$ 為式 $-\text{V}^{\text{a}21}-\text{V}^{\text{a}22}-\text{V}^{\text{a}23}$ (式中， $\text{V}^{\text{a}21}$ 為 $\text{C}_{1-6}$ 伸烷基、單鍵或下式所示

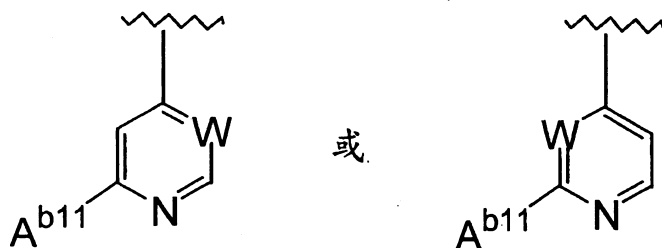
## 六、申請專利範圍

之基團：

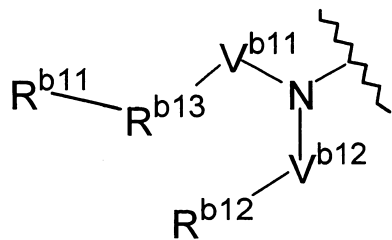


$V^{a22}$  為單鍵、氧原子、硫原子、 $-\text{SO}_2-$ 、式  $-\text{CONR}^{a14}-$ 、式  $-\text{SO}_2\text{NR}^{a14}-$ 、式  $-\text{NR}^{a14}\text{SO}_2-$  或式  $-\text{NR}^{a14}-$  (式中， $R^{a14}$  為氫原子、 $\text{C}_{1-6}$  烷基或  $\text{C}_{3-8}$  脂環式烴基)； $V^{a23}$  為氫原子、可有由取代基群 A 選出之 1 個以上取代基之  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-8}$  脂環式烴基、苯基、可有由取代基群 A 選出之 1 個以上取代基之吡咯啉基、可有由取代基群 A 選出之 1 個以上取代基之哌啉基、可有由取代基群 A 選出之 1 個以上取代基之哌嗪基、三唑基或吡啶基)]]；

2) 式



[式中，W 為可有由取代基群 A 選出之 1 個以上取代基之碳原子或氮原子； $A^{b11}$  為 (1) 可有由取代基群 A 選出之 1 個以上取代基之吡咯啉基、或為 (2) 下式所示之基團：

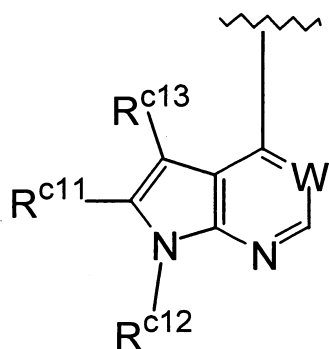


(式中， $V^{b11}$  及  $V^{b12}$  各獨立為單鍵、 $-\text{NHCO}-$  或式  $-(\text{CH}_2)_b-\text{CO}-$  (式中，b 為 0 至 6 之整數)； $R^{b13}$  為單鍵、

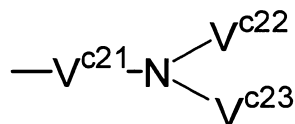
## 六、申請專利範圍

C<sub>1-6</sub> 伸烷基、C<sub>3-8</sub> 脂環式烴基或可有由取代基群A選出之1個以上取代基之吡咯啉基；R<sup>b11</sup>及R<sup>b12</sup>各獨立為氫原子、羥基、鹵素原子、可有由取代基群A選出之1個以上取代基之C<sub>1-6</sub> 烷基、可有由取代基群A選出之1個以上取代基之C<sub>3-8</sub> 脂環式烴基、可有由取代基群A選出之1個以上取代基之苯基、吡啉基或可有由取代基群A選出之1個以上取代基之吡咯啉基)]]；

3) 式



[式中，W為氮原子；R<sup>c13</sup>為(1)氫原子、(2)C<sub>1-6</sub> 烷基或(3)下式所示之基團：



(式中，V<sup>c21</sup>為亞甲基；V<sup>c22</sup>及V<sup>c23</sup>各獨立為C<sub>1-6</sub> 烷基)；R<sup>c12</sup>為氫原子或可有由取代基群A選出之1個以上取代基之C<sub>1-6</sub> 烷基；R<sup>c11</sup>為式-V<sup>c11</sup>-V<sup>c12</sup>-V<sup>c13</sup>所示基團(式中，V<sup>c11</sup>為單鍵、可有由取代基群A選出之1個以上取代基之苯環、吡啉基或-CO-；V<sup>c12</sup>為單鍵或氧原子；V<sup>c13</sup>為(1)可有由取代基群A選出之1個以上取代基之C<sub>1-6</sub> 烷基、(2)羥基、(3)羧基、(4)吡咯啉基、(5)可

## 六、申請專利範圍

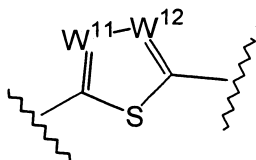
有由取代基群A選出之1個以上取代基之哌嗪基、(6)嗎福啉基或(7)氮原子)]；

X為氧原子或硫原子；

$R^1$ 及 $R^2$ 各獨立為氫原子或 $C_{1-6}$ 烷基；

E及Y係表示如下：

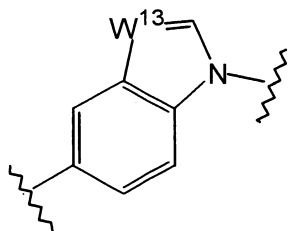
(1) E為式- $NR^2$ -(式中， $R^2$ 之意義與前述定義相同)所示基團，且Y為可有由取代基群A選出之1個以上取代基之苯基、可有由取代基群A選出之1個以上取代基之吡啶基或下式所示基團：



(式中， $W^{11}$ 及 $W^{12}$ 各獨立為碳原子或氮原子)；

或者為

(2) E為單鍵，且Y為下式所示基團：



(式中， $W^{13}$ 為可有由取代基群A選出之1個以上取代基之碳原子)；

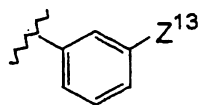
Z為式- $Z^{11}$ - $Z^{12}$ 所示基團(式中， $Z^{11}$ 為單鍵、氧原子、硫原子、-CO-、-SO<sub>2</sub>-或 $C_{1-6}$ 伸烷基； $Z^{12}$ 為氫原子、可有由取代基群A選出之1個以上取代基之

## 六、申請專利範圍

C<sub>1-6</sub>烷基、可有由取代基群A選出之1個以上取代基之可有取代基之C<sub>3-8</sub>脂環式烴基、可有由取代基群A選出之1個以上取代基之苯基、可有由取代基群A選出之1個以上取代基之噻唑基、可有由取代基群A選出之1個以上取代基之異噁唑基、吡啶基、苯并咪唑基、2-羥喹啉基、1,3-二氫苯并咪唑-2-酮基、苯并噁唑-2-酮基或1,3-二氫吲哚-2-酮基)；

其中，上述取代基群A為以下之基團：

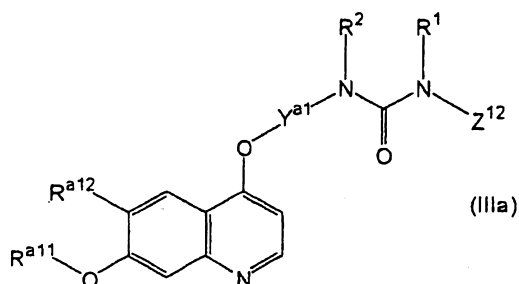
- (1) 鹵素原子、(2)羥基、(3)腈基、(4)側氧(oxo)基、(5)脲基、(6)甲醯基、(7)可各經鹵化或氫氧化之C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>環烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷硫基或C<sub>1-6</sub>仲烷二氧基、(8)苯基、(9)吡咯啶基、(10)哌啶基、(11)嗎福啉基、(12)1,3-二氧雜戊環-2-基、(13)四氫呋喃基、(14)哌嗪基、(15)羧基、(16)三氟甲基、(17)C<sub>2-7</sub>烷氧羰基、(18)胺基、(19)烷胺基、(20)二烷胺基、(21)烷磺醯基、(22)C<sub>2-7</sub>醯胺基。
2. 如申請專利範圍第1項之化合物或其鹽或彼等之水合物，其中Z為可有由取代基群A選出之1個以上取代基之環丙基、可有由取代基群A選出之1個以上取代基之2-噻唑基或下式表示之基：



(式中Z<sup>13</sup>為腈基、甲磺醯基或-NHCOCH<sub>3</sub>基)。

## 六、申請專利範圍

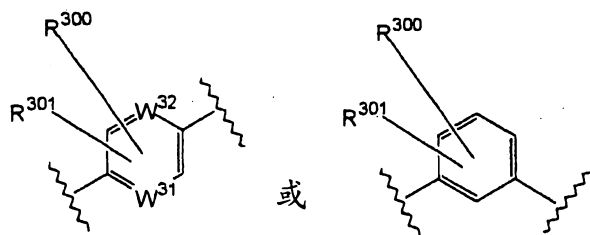
3. 如申請專利範圍第1項之化合物或其鹽或彼等之水合物，其係以通式(IIIa)表示：



[式中：

$R^1$ 、 $R^2$ 及 $Z^{12}$ 與申請專利範圍第1項中之 $R^1$ 、 $R^2$ 及 $Z^{12}$ 具有相同意義(但 $Z^{12}$ 為吡啶基之情況除外)；

$Y^{a1}$ 為下式表示之基：



{式中，

$W^{31}$ 及 $W^{32}$ 各獨立為碳原子或氮原子；

$R^{300}$ 及 $R^{301}$ 各獨立為氫原子、鹵素原子或可有由取代基群A選出之1個以上取代基之 $C_{1-6}$ 烷基}；

$R^{a11}$ 及 $R^{a12}$ 具有與在申請專利範圍第1項中之 $R^{a11}$ 及 $R^{a12}$ 相同之意義；

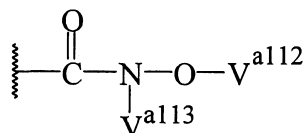
限制條件為，在上述定義中，下述(1)或(2)之化合



## 六、申請專利範圍

物除外：

(1)  $R^{a12}$  為下式表示之基：

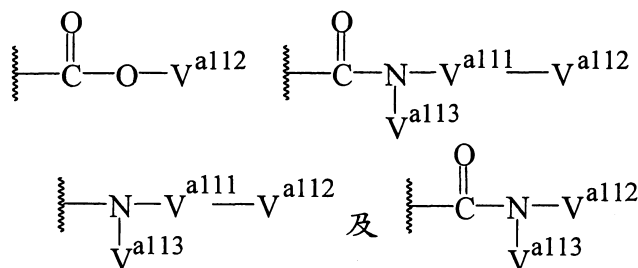


(式中  $V^{a112}$  及  $V^{a113}$  各獨立為氫原子、可有取代基之  $C_{1-6}$  烷基、可有取代基之  $C_{2-6}$  烯基、可有取代基之  $C_{2-6}$  炔基、可有取代基之  $C_{3-8}$  脂環式烴基、可有取代基之  $C_{6-14}$  芳基、可有取代基之 5 至 14 員雜環基或可有取代基之 5 至 14 員芳香族雜環基)，

$R^1$  及  $R^2$  為氫原子，而且

$Z^{12}$  為  $C_{6-14}$  芳基、6 至 14 員雜環基或 6 至 14 員芳香族雜環基；

(2)  $R^{a12}$  為選自下式表示之基：



(式中  $V^{a111}$  為  $-\text{CO}-$  或  $-\text{SO}_2-$ ； $V^{a112}$  及  $V^{a113}$  之意義分別與前述定義相同)，

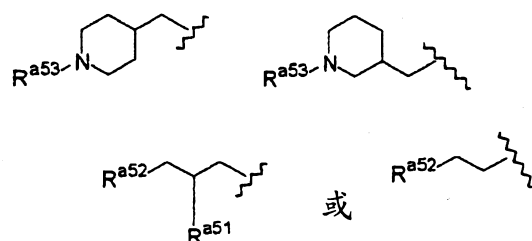
$R^2$  為氫原子，而且

$Z^{12}$  為 (a)  $C_{6-14}$  芳基，(b) 5 至 14 員雜環基，(c) 5 至 14 員芳香族雜環基，(d) 被 5 至 10 員雜環基

## 六、申請專利範圍

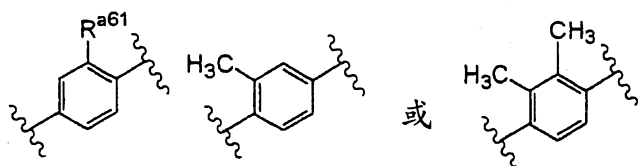
或  $C_{5-10}$  脂環式烴基取代之  $C_{1-6}$  烷基，(e) 被 5 至 10 員雜環基或  $C_{5-10}$  脂環式烴基取代之  $C_{2-6}$  烯基，(f) 被 5 至 10 員雜環基或  $C_{5-10}$  脂環式烴基取代之  $C_{2-6}$  炔基或者 (g) 被 5 至 10 員雜環基或  $C_{5-10}$  脂環式烴基取代之  $C_{3-8}$  脂環式烴基]。

4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物或其鹽或彼等之水合物，其中  $R^{a11}$  為甲基、2-甲氧乙基或下式表示之基：



(式中  $R^{a53}$  為甲基； $R^{a51}$  為氫原子或羥基； $R^{a52}$  為 1-吡咯啶基、1-六氫吡啶基、4-嗎福啉基、二甲胺基或二乙胺基)。

5. 如申請專利範圍第 3 或 4 項之化合物或其鹽或彼等之水合物，其中  $Z^{12}$  為甲基、乙基、環丙基、2-噻唑基或 4-氟苯基。
6. 如申請專利範圍第 3 或 4 項之化合物或其鹽或彼等之水合物，其中  $Y^{a1}$  為下式表示之基：

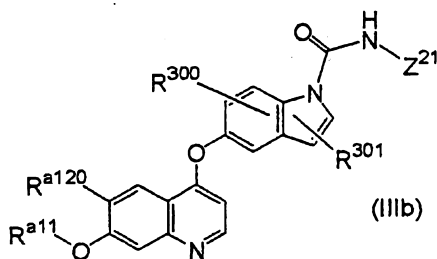


(式中  $R^{a61}$  為氫原子、甲基、三氟甲基、氯原子或氟原

## 六、申請專利範圍

子)。

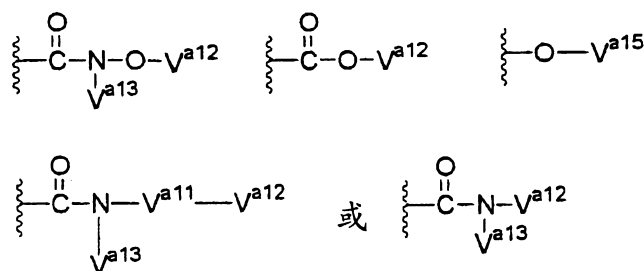
7. 如申請專利範圍第3或4項之化合物或其鹽或彼等之水合物，其中  $R^{a12}$  為氰基或式  $-CONHR^{a62}$  表示之基(式中  $R^{a62}$  為氫原子、可有由如申請專利範圍第1項所述取代基A選出1個以上取代基之  $C_{1-6}$  烷基、可有由如申請專利範圍第1項所述取代基A選出1個以上取代基之  $C_{3-8}$  脂環式烴基或  $C_{1-6}$  烷氧基)。
8. 如申請專利範圍第1項之化合物或其鹽或彼等之水合物，其係以通式(IIIb)表示：



[式中：

$Z^{21}$  為可有由如申請專利範圍第1項所述取代基A選出1個以上取代基之  $C_{1-6}$  烷基、或  $C_{3-8}$  脂環式烴基；

$R^{a120}$  為氰基或下式表示之基：



(式中， $V^{a15}$  為  $C_{1-6}$  烷基， $V^{a11}$ ， $V^{a12}$  及  $V^{a13}$  具有與在

裝訂線

附帶條件為 $R^{a120}$ 及 $Z^{21}$ 具下列意義者被排除在外：

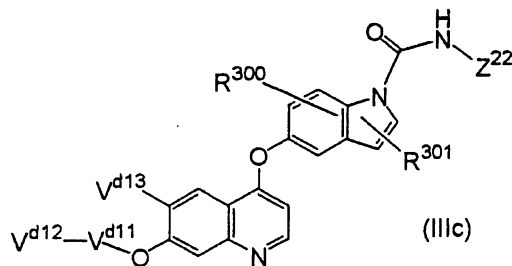
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---C---O---V}^{a112} \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---C---N---V}^{a111}\text{---V}^{a112} \\ | \\ \text{V}^{a113} \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{---O---V}^{a115} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$$

及

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---C---N---V}^{a112} \\ | \\ \text{V}^{a113} \end{array}$$

9. 一種通式(IIIc)表示之化合物或其鹽或彼等之水合物，

## 六、申請專利範圍

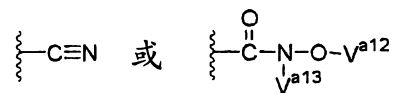


[式中：

$Z^{22}$  為可有由如申請專利範圍第1項所述取代基A選出1個以上取代基之苯基或噻唑基；

$R^{300}$  及  $R^{301}$  具有與在申請專利範圍第3項中之  $R^{300}$  及  $R^{301}$  相同之意義；

$V^{d13}$  為下列式表示之基：

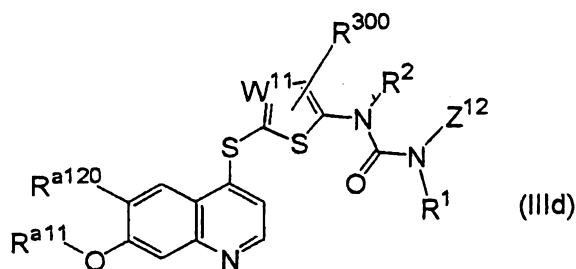


(式中  $V^{a12}$  及  $V^{a13}$  具有與在申請專利範圍第1項中之  $V^{a12}$  及  $V^{a13}$  相同之意義)；

$V^{d11}$  為  $C_{1-6}$  伸烷基；  $V^{d12}$  為(1)式  $-\text{NR}^{d11}\text{R}^{d12}$  (式中  $R^{d11}$  及  $R^{d12}$  為氫原子或  $C_{1-6}$  烷基)；(2)吡咯啉基；或(3)可有由如申請專利範圍第1項所述取代基A選出1個以上取代基之哌啶基]。

10. 如申請專利範圍第1項之化合物或其鹽或彼等之水合物，其係以通式(IIId)表示：

## 六、申請專利範圍



[式 中：

$R^1$ ， $R^2$  及  $Z^{12}$  具有與在申請專利範圍第 1 項中之  $R^1$ ， $R^2$  及  $Z^{12}$  相同之意義；

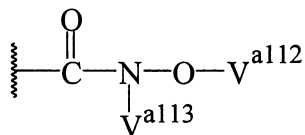
$W^{11}$  為碳原子或氮原子；

$R^{300}$  具有與在申請專利範圍第 3 項中之  $R^{300}$  相同之意義；

$R^{a11}$  具有與在申請專利範圍第 1 項中之  $R^{a11}$  相同之意義； $R^{a120}$  具有與在申請專利範圍第 8 項中之  $R^{a120}$  相同之意義；

限制條件為上述定義中，下述(1)或(2)之化合物被除外：

(1)  $R^{a120}$  為下式表示之基：



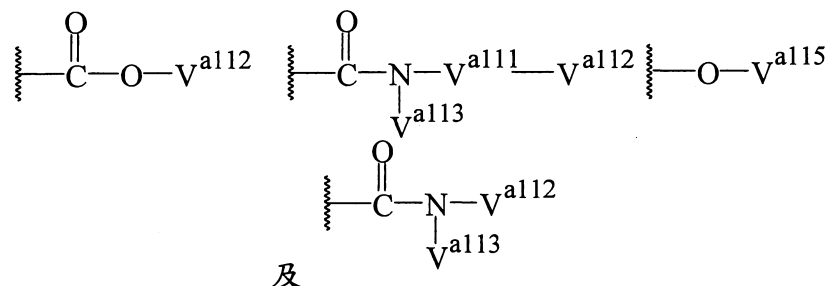
(式中  $V^{a112}$  及  $V^{a113}$  具有與在申請專利範圍第 3 項中之  $V^{a112}$  及  $V^{a113}$  相同之意義)，

$R^1$  及  $R^2$  為氫原子，而且

$Z^{12}$  為  $C_{6-14}$  芳基、6 至 14 員雜環基或 6 至 14 員芳香族雜環基；

## 六、申請專利範圍

(2)  $R^{a120}$  為選自下式表示之基：

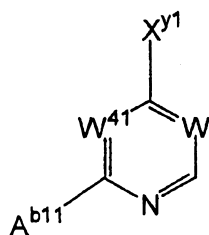


(式中  $V^{a111}$  ,  $V^{a112}$  及  $V^{a113}$  具有與在申請專利範圍第3項中之  $V^{a111}$  ,  $V^{a112}$  及  $V^{a113}$  相同之意義,  $V^{a115}$  具有與在申請專利範圍第8項中之  $V^{a115}$  相同之意義);

$R^2$  為氫原子；而且

Z<sup>12</sup> 為 (a) C<sub>6-14</sub> 芳基，(b) 5 至 14 員雜環基，(c) 5 至 14 員芳香族雜環基，(d) 被 5 至 10 員雜環基或 C<sub>5-10</sub> 脂環式烴基取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基，(e) 被 5 至 10 員雜環基或 C<sub>5-10</sub> 脂環式烴基取代之 C<sub>2-6</sub> 烯基，(f) 被 5 至 10 員雜環基或 C<sub>5-10</sub> 脂環式烴基取代之 C<sub>2-6</sub> 炔基或者 (g) 被 5 至 10 員雜環基或 C<sub>5-10</sub> 脂環式烴基取代之 C<sub>3-8</sub> 脂環式烴基]。

11. 如申請專利範圍第1項之化合物或其鹽或彼等之水合物，其係以下列通式表示：

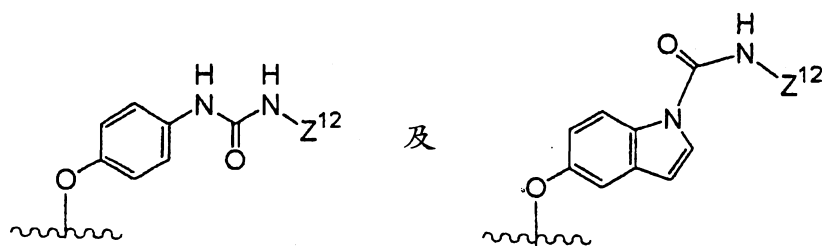


## 六、申請專利範圍

[式中：

$W^{41}$  及  $W$  各獨立為可有如申請專利範圍第1項所述取代基  $A$  選出1個以上取代基之碳原子或氮原子；限制條件為  $W^{41}$  及  $W$  不可同時為氮原子；

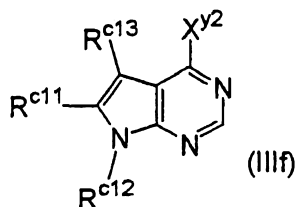
$X^{y1}$  為各可有由如申請專利範圍第1項所述取代基群  $A$  選出1個以上取代基之下列式表示之基：



(式中， $Z^{12}$  具有與在申請專利範圍第1項中之  $Z^{12}$  相同之意義；)；以及

$A^{b11}$  具有與在申請專利範圍第1項中之  $A^{b11}$  相同之意義]。

12. 如申請專利範圍第1項之化合物或其鹽或彼等之水合物，其係以通式(III f)表示：



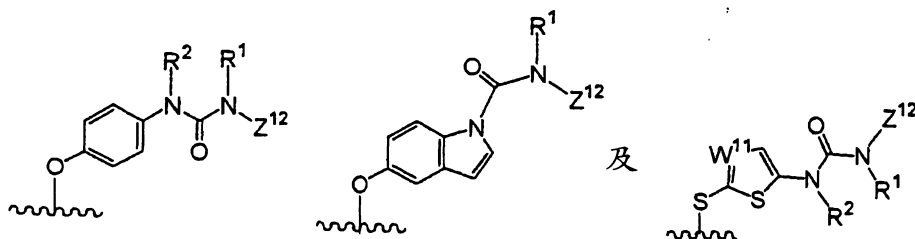
[式中：

$R^{c13}$  具有與在申請專利範圍第1項中之  $R^{c13}$  相同之意義；

$X^{y2}$  為各可有由如申請專利範圍第1項所述取代基  $A$  群選出1個以上取代基之下列式表示之基：



## 六、申請專利範圍



(式中， $Z^{12}$ ， $R^1$ 及 $R^2$ 各具有與在申請專利範圍第1項中之 $Z^{12}$ ， $R^1$ 及 $R^2$ 相同之意義，以及 $W^{11}$ 為碳原子或氮原子)；

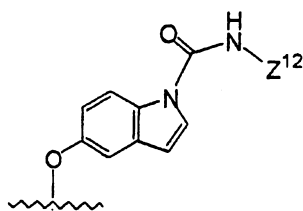
$R^{c11}$ 及 $R^{c12}$ 各具有與在申請專利範圍第1項中之 $R^{c11}$ 及 $R^{c12}$ 相同之意義；

限制條件為上述定義中，下述(1)或(2)之化合物除外：

(1)  $R^1$ 及 $R^2$ 為氫原子，而且

$Z^{12}$ 為(a)  $C_{6-14}$ 芳基，(b) 5至14員雜環基，(c) 被5至14員芳香族雜環基、5至10員雜環基或 $C_{5-10}$ 脂環式烴基取代之 $C_{1-6}$ 烷基，(d) 被5至10員雜環基或 $C_{5-10}$ 脂環式烴基取代之 $C_{2-6}$ 烯基，(e) 被5至10員雜環基或 $C_{5-10}$ 脂環式烴基取代之 $C_{2-6}$ 炔基或(f) 被5至10員雜環基或 $C_{5-10}$ 脂環式烴基取代之 $C_{3-8}$ 脂環式烴基；

(2)  $X^{y2}$ 為下式表示之基：

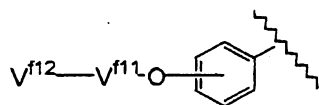


(式中， $Z^{12}$ 為(a)  $C_{6-14}$ 芳基，(b) 5至14員雜環基，

## 六、申請專利範圍

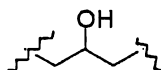
(c) 5至14員芳香族雜環基，(d)被5至10員雜環基或C<sub>5-10</sub>脂環式烴基取代之C<sub>1-6</sub>烷基，(e)被5至10員雜環基或C<sub>5-10</sub>脂環式烴基取代之C<sub>2-6</sub>烯基，(f)被5至10員雜環基或C<sub>5-10</sub>脂環式烴基取代之C<sub>2-6</sub>炔基或(g) C<sub>3-8</sub>脂環式烴基)]]。

13. 如申請專利範圍第1或12項之化合物或其鹽或彼等之水合物，其中R<sup>c11</sup>為下式表示之基：



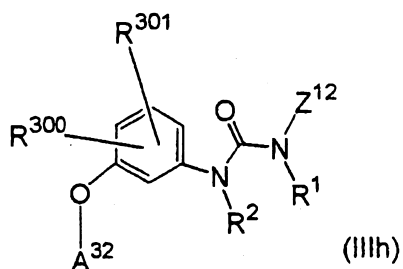
[式中：

V<sup>f11</sup>為單鍵、C<sub>1-6</sub>伸烷基或下式表示之基：



V<sup>f12</sup>表示(1)氫原子，(2)吡咯啶基，(3)可有如申請專利範圍第1項所述取代基A選出1個以上取代基之哌啶基，(4)式-NR<sup>f21</sup>R<sup>f22</sup>(式中R<sup>f21</sup>及R<sup>f22</sup>各獨立為氫原子或C<sub>1-6</sub>烷基)]]。

14. 如申請專利範圍第1項之化合物或其鹽或彼等之水合物，其係以通式(IIIh)表示：



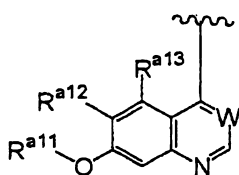
## 六、申請專利範圍

[式中：

$Z^{12}$ ， $R^1$ 及 $R^2$ 各具有與在申請專利範圍第1項中之 $Z^{12}$ ， $R^1$ 及 $R^2$ 相同之意義；

$R^{300}$ 及 $R^{301}$ 各具有與在申請專利範圍第3項中之 $R^{300}$ 及 $R^{301}$ 相同之意義；

$A^{32}$ 為下式表示之基：



(式中：

$W$ ， $R^{a11}$ ， $R^{a12}$ 及 $R^{a13}$ 分別具有與在申請專利範圍第1項中之 $W$ ， $R^{a11}$ ， $R^{a12}$ 及 $R^{a13}$ 相同之意義)]。

15. 如申請專利範圍第1項之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物，其選自下列化合物中之任一種：

N-(4-(6-氟基-7-(3-(4-吡啶基)丙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(2-(1,2,3-三唑-2-基)乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-氟苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(2-(1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-氟苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(2-(1,2,3-三唑-2-基)乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(2-(1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲，

## 六、申請專利範圍

N-(4-(6-氰基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-氟苯基)脲，

N-(4-(6-氰基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(1,3-噻唑-2-基)脲，

N-(4-(6-氰基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(3-氰基苯基)脲，

N-(4-(6-氰基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(2-(甲磺醯基)苯基)脲，

N-(4-(6-氰基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-環丙脲，

N-(4-(6-氰基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(1,3-噻唑-2-基)脲，

N-(4-(6-氰基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-環丙基脲，

N-(4-(6-氰基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-環丙甲基脲，

N-(4-(6-氰基-7-(3-(嗎福啉-4-基)丙氧基)喹啉-4-基氧)-2-氟苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲，

N-(4-(6-氰基-7-(3-(二乙胺)丙氧基)-4-喹啉氧基)苯基)-N'-(4-氟苯基)脲，

N-(4-(6-氰基-7-(3-(4-嗎福啉基)丙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-氟苯基)脲，

N-(4-(6-氰基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(3-(甲磺醯基)苯基)脲，

## 六、申請專利範圍

N-(4-(6-氟基-7-(3-(二乙胺基)丙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(3-(1-(4-乙基六氫吡啶基))丙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(3-氟基丙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(2-(甲磺醯基)乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(2-(甲磺醯基)乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-氟苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-苯基脲，

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(3-甲氧羰基丙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(3-羧基丙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(2-(2-羥基乙氧基)乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(4-甲氧苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(3-(二乙胺基)丙氧基)-4-喹啉氧基)苯基)-N'-(3-(甲磺醯)苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(3-(4-嗎福啉基)丙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(3-(甲磺醯基)苯基)脲，

## 六、申請專利範圍

N-(4-(6-氟基-7-(3-二乙胺基)丙氧基)-4-喹啉氧基)苯基)-N'-苯基脲，

N-(4-(6-氟基-7-(3-(4-嗎福啉基)丙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-苯基脲，

N-(4-(6-氟基-7-(3-(4-嗎福啉基)丙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(2-酮基-1,2,3,4-四氫-6-喹啉基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧乙氧基)-4-喹啉基)氧苯基)-N'-(3-乙醯胺苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-苄氧基-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(2,4-二氟苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(4-氟苯基)脲，

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-苯基脲，

4-(4-((4-氟苯胺基)羰基)胺基)-7-(2-甲氧乙氧基)-6-喹啉羧醯胺，

7-(2-甲氧乙氧基)-4-(4-((1,3-噻唑-2-基胺基)羰基)胺基)-6-喹啉羧醯胺，

4-(4-((苯胺羰基)胺基)-3-氟苯氧基)-7-(2-甲氧乙氧基)-6-喹啉羧醯胺，

4-(4-((4-氟苯胺基)羰基)胺基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺，

4-(4-((環丙胺基)羰基)胺基)-7-(2-甲氧乙氧基)-6-喹啉羧醯胺，

## 六、申請專利範圍

7-甲氧基-4-(4-((1,3-噻唑-2-基胺基)羰基)胺基苯氧基)-6-喹啉羧醯胺，

4-(4-((2,4-二氟苯胺基)羰基)胺基-3-氟苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺，

4-(4-((環丙胺基)羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺，

4-(5-((苯胺羰基)胺基)-2-吡啶氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺，

4-(4-(苯胺羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺，

4-(4-(苯胺羰基)胺基苯氧基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-6-喹啉羧醯胺，

4-(4-((2,4-二氟苯胺基)羰基)胺基-3-氟苯氧基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-6-喹啉羧醯胺，

4-(4-((4-氟苯胺基)羰基)胺基-3-氟苯氧基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-6-喹啉羧醯胺，

7-(2-甲氧基乙氧基)-4-(4-((1,3-噻唑-2-基胺基)羰基)胺基-3-氟苯氧基)-6-喹啉羧醯胺，及

4-(4-((4-氟苯胺基)羰基)胺基-3-氟苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺。

16. 如申請專利範圍第1項之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物，其選自下列化合物中之任一種：

N-(4-(6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉基)氧-2-氟苯基)-N'-(4-氟苯基)脲，

## 六、申請專利範圍

N-(2-氯-4-((6-氟基-7-((1-甲基-4-六氫吡啶基)甲氧基)-4-喹啉基)氧)苯基)-N'-環丙基脲，

N-(4-((6-氟基-7-(((2R)-3-(二乙胺基)-2-羥基丙基)氧)-4-喹啉基)氧)苯基)-N'-(4-氟苯基)脲，

N-(4-((6-氟基-7-(((2R)-2-羥基-3-(1-吡咯啶基)丙基)氧)-4-喹啉基)氧)苯基)-N'-(4-氟苯基)脲，

N-{4-[6-氟基-7-(2-羥基-3-吡咯啶-1-基丙氧基)-喹啉-4-基氧]-2-甲基苯基}-N'-環丙基脲，

4-(4-(4-氟苯胺基)羰基)-4-甲胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺，

4-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺，

4-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺苯氧基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-6-喹啉羧醯胺，

N6-環丙基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺，

N6-(2-甲氧乙基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺，

N6-(2-吡啶基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺，

N6-(2-氟乙基)-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺，

N6-甲氧基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺，



## 六、申請專利範圍

N6-甲基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺，

N6-乙基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺，

6-胺甲醯基-4-(1-乙基胺甲醯基-1H-吡啶-5-基氧)-7-甲氧基喹啉，

6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-[1-丙基胺甲醯基-1H-吡啶-5-基氧]-喹啉，

6-胺甲醯基-7-甲氧基-4-[1-(1-甲基)乙基胺甲醯基-1H-吡啶-5-基氧]喹啉，

N4-(4-{4-[(苯胺羰基)胺基]-3-氯苯氧基}-2-吡啶基)-1-甲基-4-六氫吡啶羧醯胺，

N1-苯基-3-氯-5-[(2-{[(1-甲基-4-六氫吡啶基)羰基]胺基}-4-吡啶基)氧]-1H-1-吡啶羧醯胺，

N4-[4-(3-氯-4-{[(4-氯苯胺基)羰基]胺基}苯氧基)-2-吡啶基]-1-甲基-4-六氫吡啶羧醯胺，

1-(2-氯-4-{6-[4-(2-二乙胺基乙氧基)苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧}苯基)-3-環丙基脲，

1-{2-氯-4-[6-[4-((2R)-2-羥基-3-二乙胺基丙氧基)苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧}苯基}-3-環丙基脲，

1-(2-氯-4-{6-[4-((2R)-2-羥基-3-吡咯啶丙氧基)苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧}苯基)-3-環丙基脲，以及

## 六、申請專利範圍

1-(2-氯-4-{6-[4-(2-二乙胺丙氧基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧}苯基)-3-環丙基脲。

17. 如申請專利範圍第1項之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物，其選自下列化合物中之任一種：

4-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺，

4-(3-氯-4-(乙胺羰基)胺苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺，

N6-甲氧基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺，

4-(3-氯-4-(甲胺羰基)胺苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺，以及

N6-甲氧基-4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺。

18. 如申請專利範圍第1項之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物，該化合物為：4-(3-氯-4-(環丙胺羰基)胺苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺。

19. 如申請專利範圍第1項之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物，該化合物為：4-(3-氯-4-(乙胺羰基)胺苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺。

20. 如申請專利範圍第1項之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物，該化合物為：N6-甲氧基-4-(3-氯-4-(((環丙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧醯胺。

## 六、申請專利範圍

21. 如申請專利範圍第1項之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物，該化合物為：N6-甲氧基-4-(3-氯-4-(((乙胺基)羰基)胺基)苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸鹽胺。
22. 一種醫藥組合物，其係用於血管新生抑制作用能發揮效用之疾病，其包含申請專利範圍第1項之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物作為有效成份。
23. 一種醫藥組合物，其係用於血管新生抑制，其包含申請專利範圍第1項之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物作為有效成份。
24. 一種醫藥組合物，其係用於抗腫瘤，其包含申請專利範圍第1項之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物作為有效成份。
25. 一種醫藥組合物，其係用於血管瘤，其包含申請專利範圍第1項之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物作為有效成份。
26. 一種醫藥組合物，其係用於癌轉移抑制，其包含申請專利範圍第1項之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物作為有效成份。
27. 一種醫藥組合物，其係用於網膜血管新生症或糖尿病性網膜症，其包含申請專利範圍第1項之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物作為有效成份。
28. 一種醫藥組合物，其係用於發炎性疾病，其包含申請專利範圍第1項之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之

## 六、申請專利範圍

水合物作為有效成份。

29. 一種醫藥組合物，其係用於包含變形性關節炎、風濕性關節炎、乾癬或延遲性過敏反應之發炎性疾病，其包含申請專利範圍第1項之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物作為有效成份。
30. 一種醫藥組合物，其係用於粥腫性動脈硬化症，其包含申請專利範圍第1項之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物作為有效成份。
31. 一種醫藥組合物，其係用於胰臟癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、腎癌、腦腫瘤、血癌、或卵巢癌，其包含申請專利範圍第1項之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物作為有效成份。
32. 一種醫藥組合物，其係用於基於血管新生抑制作用之腫瘤，其包含申請專利範圍第1項之化合物或其藥理學上容許之鹽或彼等之水合物作為有效成份。