



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103003262 A

(43) 申请公布日 2013. 03. 27

(21) 申请号 201180035144. 5

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 07. 15

C07D 401/12 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/4709 (2006. 01)

2010-161272 2010. 07. 16 JP

A61P 35/00 (2006. 01)

A61P 43/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

C07D 401/14 (2006. 01)

2013. 01. 16

C07D 413/14 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

C07D 417/14 (2006. 01)

PCT/JP2011/066185 2011. 07. 15

C07D 495/04 (2006. 01)

(87) PCT申请的公布数据

W02012/008563 JA 2012. 01. 19

(71) 申请人 协和发酵麒麟株式会社

地址 日本东京都

(72) 发明人 古田孝之 久保和生 渥美敏幸

山内真麻

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 杨宏军 王大方

权利要求书 3 页 说明书 52 页

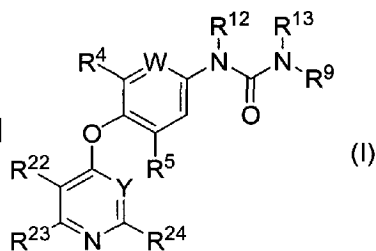
(54) 发明名称

含氮芳香族杂环衍生物

(57) 摘要

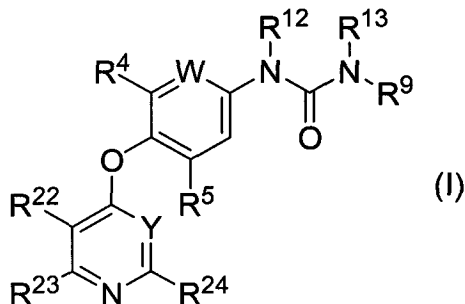
本发明提供一种式 (I) 表示的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐、及含有其作为有效成分的 FGFR 抑制剂等。[式中, W 表示 CR<sup>3</sup>(其中, R<sup>3</sup>表示氢原子等)等, R<sup>4</sup>表示氢原子等, R<sup>5</sup>表示氢原子等, R<sup>9</sup>表示取代咪唑基, R<sup>12</sup>及 R<sup>13</sup>相同或不同, 表示氢原子等, R<sup>22</sup>及 R<sup>23</sup>相同或不同, 表示氢原子等, R<sup>24</sup>表示氢原子等, Y 表示 C-R<sup>25</sup>(其中, R<sup>25</sup>表

示氢原子等)等。]



(I)

1. 式 (I) 表示的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐,



式中, W 表示  $CR^3$  或氮原子,  $CR^3$  中,  $R^3$  表示氢原子、低级烷基、低级烷氧基或卤素;

$R^4$  表示氢原子、低级烷基或卤素;

$R^5$  表示氢原子或低级烷基;

$R^9$  表示取代咪唑基;

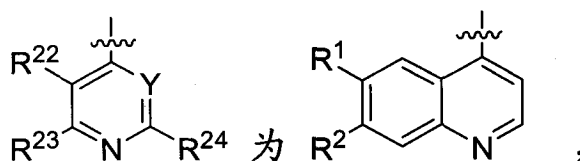
$R^{12}$  及  $R^{13}$  相同或不同, 表示氢原子或低级烷基;

$R^{22}$  及  $R^{23}$  相同或不同, 表示氢原子、可以具有取代基的芳基、可以具有取代基的芳香族杂环基或  $-C(=O)NR^{26}R^{27}$ , 式  $-C(=O)NR^{26}R^{27}$  中,  $R^{26}$  及  $R^{27}$  相同或不同, 表示氢原子、低级烷基或芳香族杂环基, 或者  $R^{22}$  及  $R^{23}$  分别与相邻的碳原子一起形成可以具有取代基的苯环、或可以具有取代基的噻吩环;

$R^{24}$  表示氢原子或低级烷基;

Y 表示  $C-R^{25}$  或氮原子, 式  $C-R^{25}$  中,  $R^{25}$  表示氢原子或低级烷基。

2. 如权利要求 1 所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐, 其中, 式 (I) 中的

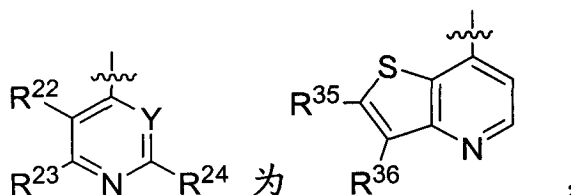


式中,  $R^1$  及  $R^2$  相同或不同, 表示氢原子、卤素、羟基、可以具有取代基的低级烷基磺酰基氧基、可以具有取代基的低级烷氧基、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{33}R^{34}$ 、或可以具有取代基的低级烷氧基羰基, 式  $-NR^{31}R^{32}$  中,  $R^{31}$  及  $R^{32}$  相同或不同, 表示氢原子、或可以具有取代基的低级烷基, 式  $-C(=O)NR^{33}R^{34}$  中,  $R^{33}$  及  $R^{34}$  相同或不同, 表示氢原子、或可以具有取代基的低级烷基。

3. 如权利要求 2 所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐, 其中,  $R^1$  及  $R^2$  相同或不同, 为氢原子、羟基、可以具有取代基的低级烷基磺酰基氧基、可以具有取代基的低级烷氧基、或  $-NR^{31}R^{32}$ , 式  $-NR^{31}R^{32}$  中,  $R^{31}$  及  $R^{32}$  相同或不同, 表示氢原子、或可以具有取代基的低级烷基。

4. 如权利要求 2 所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐, 其中,  $R^1$  及  $R^2$  相同或不同, 为可以具有取代基的低级烷氧基。

5. 如权利要求 1 所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐, 其中, 式 (I) 中的



式中,  $R^{35}$  及  $R^{36}$  相同或不同, 表示氢原子、卤素、可以具有取代基的芳基、可以具有取代基的芳香族杂环基、或  $-(C=O)R^{37}$ , 式  $-(C=O)R^{37}$  中,  $R^{37}$  表示可以具有取代基的脂肪族杂环基。

6. 如权利要求 5 所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐, 其中,  $R^{35}$  为可以具有取代基的芳基或可以具有取代基的芳香族杂环基,  $R^{36}$  为氢原子。

7. 如权利要求 1~6 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐, 其中, W 为  $CR^{3A}$  或氮原子, 式  $CR^{3A}$  中,  $R^{3A}$  表示氢原子、低级烷氧基或卤素。

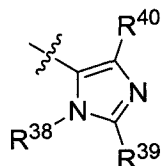
8. 如权利要求 1~6 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐, 其中, W 为  $CR^{3A}$ , 式中,  $R^{3A}$  与上述定义相同。

9. 如权利要求 1~8 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐, 其中,  $R^4$  为氢原子或卤素。

10. 如权利要求 1~9 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐, 其中,  $R^5$  为氢原子。

11. 如权利要求 1~10 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐, 其中,

$R^9$  为下式表示的基团,



式中,  $R^{38}$  表示氢原子、或低级烷基,  $R^{39}$  表示低级烷基,  $R^{40}$  表示氢原子、可以具有取代基的低级烷基、可以具有取代基的低级链烯基、可以具有取代基的低级炔基、可以具有取代基的芳基、可以具有取代基的芳香族杂环基或  $-C(=O)NR^{41}R^{42}$ , 式  $-C(=O)NR^{41}R^{42}$  中,  $R^{41}$  及  $R^{42}$  相同或不同, 表示氢原子或芳香族杂环基。

12. 如权利要求 11 所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐, 其中,  $R^{40}$  为可以具有取代基的芳基或可以具有取代基的芳香族杂环基。

13. 如权利要求 1~10 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐, 其中,  $R^9$  为下式表示的基团,



式中,  $R^{43}$  表示氢原子或低级烷基,  $R^{44}$  表示低级烷基,  $R^{45}$  表示氢原子或低级烷基。

14. 如权利要求 13 所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐, 其中,  $R^{43}$  为氢原子,  $R^{44}$  为低级烷基,  $R^{45}$  为氢原子。

15. 如权利要求 1 ~ 14 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐, 其中,  $R^{12}$  及  $R^{13}$  为氢原子。

16. 一种药物, 含有权利要求 1 ~ 15 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐作为有效成分。

17. 一种成纤维细胞生长因子受体抑制剂, 含有权利要求 1 ~ 15 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐作为有效成分。

18. 一种成纤维细胞生长因子受体相关疾病的治疗剂及 / 或预防剂, 含有权利要求 1 ~ 15 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐作为有效成分。

19. 一种抗肿瘤剂, 含有权利要求 1 ~ 15 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐作为有效成分。

20. 一种胃癌的治疗剂及 / 或预防剂, 含有权利要求 1 ~ 15 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐作为有效成分。

21. 一种成纤维细胞生长因子受体抑制方法, 包括给与有效量的权利要求 1 ~ 15 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐的步骤。

22. 一种成纤维细胞生长因子受体相关疾病的治疗方法及 / 或预防方法, 包括给与有效量的权利要求 1 ~ 15 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐的步骤。

23. 一种癌的治疗方法及 / 或预防方法, 包括给与有效量的权利要求 1 ~ 15 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐的步骤。

24. 一种胃癌的治疗方法及 / 或预防方法, 包括给与有效量的权利要求 1 ~ 15 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐的步骤。

25. 权利要求 1 ~ 15 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐在制备成纤维细胞生长因子受体抑制剂中的应用。

26. 权利要求 1 ~ 15 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐在制备成纤维细胞生长因子受体相关疾病的治疗剂及 / 或预防剂中的应用。

27. 权利要求 1 ~ 15 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐在制备抗肿瘤剂中的应用。

28. 权利要求 1 ~ 15 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐在制备胃癌的治疗剂及 / 或预防剂中的应用。

29. 用于抑制成纤维细胞生长因子受体的权利要求 1 ~ 15 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐。

30. 用于成纤维细胞生长因子受体相关疾病的治疗及 / 或预防的权利要求 1 ~ 15 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐。

31. 用于癌症的治疗及 / 或预防的权利要求 1 ~ 15 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐。

32. 用于胃癌的治疗及 / 或预防的权利要求 1 ~ 15 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐。

## 含氮芳香族杂环衍生物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及具有成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制作用的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐等。

### 背景技术

[0002] FGFR 是受体型的蛋白酪氨酸激酶, 通过与作为其配体的成纤维细胞生长因子 (Fibroblast growth factor ;FGF) 结合而活化。FGF 信号担负着血管新生及创伤修复等多种生理学功能, 另一方面, FGFR 在很多组织的细胞内表达, 对增殖、分化、生存等的细胞表现形式进行控制, 因此, 一般认为 FGF 信号的异常促进癌细胞的增殖及生存, 由此参与肿瘤的生长。在哺乳类中, FGFR 由 4 种亚型、即 FGFR1、FGFR2、FGFR3 及 FGFR4 构成 [Nature Reviews Cancer、10 卷、116 ~ 129 页 (2010 年)]。

[0003] 近年来, 有报道指出 FGF 信号的控制异常与癌相关。例如, 有报道指出约 10% 的雌激素受体阳性乳腺癌患者存在 FGFR1 增加 [Cancer Res.、57 卷、4360 ~ 4367 页 (1997 年)]; 约 50% 的恶性低分化型胃癌患者存在 FGFR2 高表达, 是预后不良因子 [Clin. Cancer Res.、13 卷、3051 ~ 3057 页 (2007 年)]; 12% 的子宫内膜癌患者存在 FGFR2 的体细胞变异, 具有变异的细胞株对 FGFR 抑制剂具有很高的感受性 [Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (Proc. Natl. Acad. Sci. USA)、105 卷、8713 ~ 8717 页 (2008 年)]; 约 50% 的膀胱癌患者存在 FGFR3 的活化变异 [Nature Genetics、23 卷、18 ~ 19 页 (1999 年)]; 及 FGFR4 的 Arg388 等位基因与癌症患者的预后及转移相关等 [Cancer Res.、62 卷、840 ~ 847 页 (2002 年)]。

[0004] 并且, 有报道指出在多数癌症 (例如, 下垂体肿瘤、骨髓增殖性疾病、肾癌、膀胱癌、大肠癌、头颈部癌、皮肤癌、非霍奇金淋巴瘤、脑肿瘤、乳腺癌、卵巢癌、多发性骨髓瘤、骨肉瘤等) 中存在 FGF 或 FGFR 的过量表达或活化型变异 [Expert Opinion on Therapeutic Targets、6 卷、469 ~ 482 页 (2002 年); Nature、411 卷、355 ~ 365 页 (2001 年)]。

[0005] 另外, 作为 FGFR 抑制剂的 AZD2171 [Clin. Cancer Res.、13 卷、3051 ~ 3057 页 (2007 年)] 及 4-[3- 氯 -4-( 环丙基氨基羰基 ) 氨基苯氧基 ]-7- 甲氧基 -6- 喹啉甲酰胺 ( 参见专利文献 8 ) 在人胃癌肿瘤模型中显示出抗肿瘤活性。

[0006] 进而, 有报道指出抑制 FGFR 时其下游的信号被抑制, 由此使多聚 ADP 核糖聚合酶 (PARP) 被切断 [Journal of Hepatology、50 卷、118 ~ 127 页 (2009 年)], 还有报道指出: 通过切断 PARP 可诱导细胞凋亡 [THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY、273 卷、50 号、33533-33539 页 (1998 年)]。因此, 一般认为细胞凋亡的诱导与癌、病毒感染、系统性红斑狼疮等自身免疫疾病、类风湿性关节炎、肝炎、肾疾病等的治疗相关。[ 蛋白质核酸酶, 38 卷, 2 号, 102-108 页 (1993 年), 蛋白质核酸酶, 44 卷, 10 号, 1477-1486 页 (1999 年)]

[0007] 因此, 一般认为 FGFR 抑制剂作为多种癌症 (例如, 胃癌、子宫内膜癌、下垂体肿瘤、骨髓增殖性疾病、肾癌、膀胱癌、大肠癌、头颈部癌、皮肤癌、非霍奇金淋巴瘤、脑肿瘤、乳腺癌、卵巢癌、多发性骨髓瘤、骨肉瘤等)、病毒感染、系统性红斑狼疮等自身免疫疾病、类风湿

性关节炎、肝炎、肾疾病等的治疗剂及 / 或预防剂有用。

[0008] 另一方面,已知含有具有芳香族杂环脲结构的喹啉衍生物的激酶抑制剂(参见专利文献 1~9)。

[0009] 另外,已知含有具有咪唑基脲结构的喹啉衍生物的 VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂(参见非专利文献 1)。

[0010] 【专利文献 1】国际公开第 97/17329 号说明书

[0011] 【专利文献 2】国际公开第 00/43366 号说明书

[0012] 【专利文献 3】国际公开第 02/088110 号说明书

[0013] 【专利文献 4】美国专利第 7329670 号说明书

[0014] 【专利文献 5】国际公开第 99/32106 号说明书

[0015] 【专利文献 6】国际公开第 99/32455 号说明书

[0016] 【专利文献 7】国际公开第 02/32872 号说明书

[0017] 【专利文献 8】国际公开第 2008/026748 号说明书

[0018] 【专利文献 9】国际公开第 2007/061127 号说明书

[0019] 【非专利文献 1】

[0020] American Association for Cancer Research(AACR)2003 年 7 月 11-14 日,“#36 Azolyl Quinoline-Urea Derivatives :A Novel Series of Potent Orally Active VEGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors”

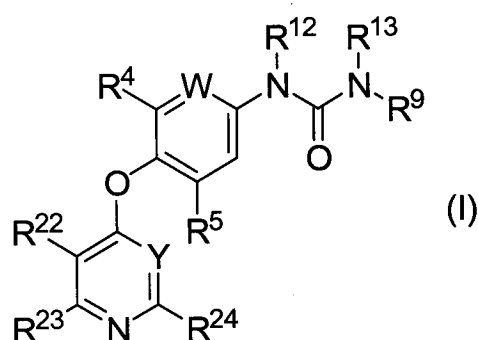
## 发明内容

[0021] 本发明的目的在于提供具有 FGFR 抑制作用的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐等。

[0022] 本发明涉及以下 (1)~(32)。

[0023] (1) 式 (I) 表示的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐。

[0024]



[0025] [ 式中, W 表示 CR<sup>3</sup>( 式中, R<sup>3</sup> 表示氢原子、低级烷基、低级烷氧基、或卤素)、或氮原子,

[0026] R<sup>4</sup> 表示氢原子、低级烷基、或卤素,

[0027] R<sup>5</sup> 表示氢原子、或低级烷基,

[0028] R<sup>9</sup> 表示取代咪唑基,

[0029] R<sup>12</sup> 及 R<sup>13</sup> 相同或不同,表示氢原子、或低级烷基,

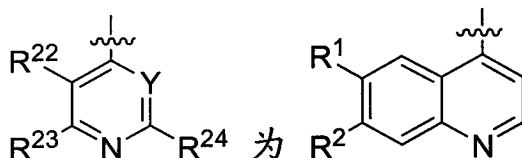
[0030] R<sup>22</sup> 及 R<sup>23</sup> 相同或不同,表示氢原子、可以具有取代基的芳基、可以具有取代基的芳

香族杂环基、或  $-C(=O)NR^{26}R^{27}$  (式中,  $R^{26}$  及  $R^{27}$  相同或不同, 表示氢原子、低级烷基、或芳香族杂环基)、或  $R^{22}$  及  $R^{23}$  分别与相邻的碳原子一起形成可以具有取代基的苯环、或可以具有取代基的噻吩环,

[0031]  $R^{24}$  表示氢原子、或低级烷基,

[0032] Y 表示  $C-R^{25}$  (式中,  $R^{25}$  表示氢原子、或低级烷基) 或氮原子。]

[0033] (2) 如 (1) 所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐, 其中, 式 (I) 中的  
[0034]

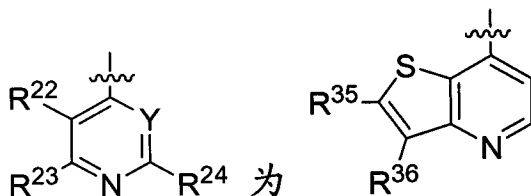


[0035] [式中,  $R^1$  及  $R^2$  相同或不同, 表示氢原子、卤素、羟基、可以具有取代基的低级烷基磺酰基氧基、可以具有取代基的低级烷氧基、 $-NR^{31}R^{32}$  (式中,  $R^{31}$  及  $R^{32}$  相同或不同, 表示氢原子、或可以具有取代基的低级烷基)、 $-C(=O)NR^{33}R^{34}$  (式中,  $R^{33}$  及  $R^{34}$  相同或不同, 表示氢原子、或可以具有取代基的低级烷基)、或可以具有取代基的低级烷氧基羰基。]。

[0036] (3) 如 (2) 所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐, 其中,  $R^1$  及  $R^2$  相同或不同, 为氢原子、羟基、可以具有取代基的低级烷基磺酰基氧基、可以具有取代基的低级烷氧基、或  $-NR^{31}R^{32}$  (式中,  $R^{31}$  及  $R^{32}$  相同或不同, 表示氢原子、或可以具有取代基的低级烷基)。

[0037] (4) 如 (2) 所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐, 其中,  $R^1$  及  $R^2$  相同或不同, 为可以具有取代基的低级烷氧基。

[0038] (5) 如 (1) 所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐, 其中, 式 (I) 中的  
[0039]



[0040] [式中,  $R^{35}$  及  $R^{36}$  相同或不同, 表示氢原子、卤素、可以具有取代基的芳基、可以具有取代基的芳香族杂环基、或  $-C(=O)R^{37}$  (式中,  $R^{37}$  表示可以具有取代基的脂肪族杂环基)。]。

[0041] (6) 如 (5) 所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐, 其中,  $R^{35}$  为可以具有取代基的芳基、或可以具有取代基的芳香族杂环基,  $R^{36}$  为氢原子。

[0042] (7) 如 (1) ~ (6) 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐, 其中, W 为  $CR^{3A}$  (式中,  $R^{3A}$  表示氢原子、低级烷氧基、或卤素)、或氮原子。

[0043] (8) 如 (1) ~ (6) 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐, 其中, W 为  $CR^{3A}$  (式中,  $R^{3A}$  与上述定义相同)。

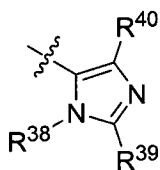
[0044] (9) 如 (1) ~ (8) 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐, 其中,  $R^4$  为氢原子、或卤素。

[0045] (10) 如 (1) ~ (9) 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐,

其中,  $R^5$  为氢原子。

[0046] (11) 如 (1) ~ (10) 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐, 其中,  $R^9$  为下式表示的基团。

[0047]

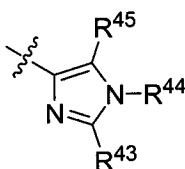


[0048] [ 式中,  $R^{38}$  表示氢原子、或低级烷基,  $R^{39}$  表示低级烷基,  $R^{40}$  表示氢原子、可以具有取代基的低级烷基、可以具有取代基的低级链烯基、可以具有取代基的低级炔基、可以具有取代基的芳基、可以具有取代基的芳香族杂环基、或  $-C(=O)NR^{41}R^{42}$  (式中,  $R^{41}$  及  $R^{42}$  相同或不同, 表示氢原子、或芳香族杂环基) 。 ]

[0049] (12) 如 (11) 所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐, 其中,  $R^{40}$  为可以具有取代基的芳基、或可以具有取代基的芳香族杂环基。

[0050] (13) 如 (1) ~ (10) 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐, 其中,  $R^9$  为下式表示的基团,

[0051]



[0052] ( 式中,  $R^{43}$  表示氢原子、或低级烷基,  $R^{44}$  表示低级烷基,  $R^{45}$  表示氢原子、或低级烷基) 。

[0053] (14) 如 (13) 所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐, 其中,  $R^{43}$  为氢原子,  $R^{44}$  为低级烷基,  $R^{45}$  为氢原子。

[0054] (15) 如 (1) ~ (14) 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐, 其中,  $R^{12}$  及  $R^{13}$  为氢原子。

[0055] (16) 一种药物, 含有 (1) ~ (15) 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐作为有效成分。

[0056] (17) 一种 FGFR 抑制剂, 含有 (1) ~ (15) 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐作为有效成分。

[0057] (18) 一种 FGFR 相关疾病的治疗剂及 / 或预防剂, 含有 (1) ~ (15) 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐作为有效成分。

[0058] (19) 一种抗肿瘤剂, 含有 (1) ~ (15) 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐作为有效成分。

[0059] (20) 一种胃癌的治疗剂及 / 或预防剂, 含有 (1) ~ (15) 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐作为有效成分。

[0060] (21) 一种 FGFR 抑制方法, 包括给与有效量的 (1) ~ (15) 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐的步骤。

[0061] (22) 一种 FGFR 相关疾病的治疗方法及 / 或预防方法, 包括给与有效量的 (1) ~



(15) 中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐的步骤。

[0062] (23) 一种癌的治疗方法及/或预防方法,包括给与有效量的(1)~(15)中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐的步骤。

[0063] (24) 一种胃癌的治疗方法及/或预防方法,包括给与有效量的(1)~(15)中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐的步骤。

[0064] (25) (1)~(15)中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐在制备 FGFR 抑制剂中的应用。

[0065] (26) (1)~(15)中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐在制备 FGFR 相关疾病的治疗剂及/或预防剂中的应用。

[0066] (27) (1)~(15)中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐在制备抗肿瘤剂中的应用。

[0067] (28) (1)~(15)中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐在制备胃癌的治疗剂及/或预防剂中的应用。

[0068] (29) 用于抑制 FGFR 的(1)~(15)中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐。

[0069] (30) 用于 FGFR 相关疾病的治疗及/或预防的(1)~(15)中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐。

[0070] (31) 用于癌症的治疗及/或预防的(1)~(15)中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐。

[0071] (32) 用于胃癌的治疗及/或预防的(1)~(15)中任一项所述的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐。

[0072] 根据本发明可以提供例如具有 FGFR 抑制作用等、且在 FGFR 相关疾病(例如、胃癌、子宫内膜癌、下垂体肿瘤、骨髓增殖性疾病、肾癌、膀胱癌、大肠癌、头颈部癌、皮肤癌、非霍奇金淋巴瘤、脑肿瘤、乳腺癌、卵巢癌、多发性骨髓瘤、骨肉瘤、病毒感染、系统性红斑狼疮等自身免疫疾病、类风湿性关节炎、肝炎、肾疾病等)的治疗及/或预防中有用的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐等。

## 具体实施方式

[0073] 以下,将式(I)表示的化合物称为化合物(I)。对于其他式编号的化合物也相同。

[0074] 在式(I)的各基团的定义中,

[0075] 作为低级烷基、以及低级烷氧基、低级烷氧基羰基、及低级烷基磺酰基氧基的低级烷基部分,例如可以举出直链或支链状的碳原子数1~10的烷基,更具体而言可以举出甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等。

[0076] 作为低级链烯基,例如可以举出碳原子数2~10的直链或支链状的链烯基,更具体而言可以举出乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、1-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、5-己烯基、2-癸烯基、9-癸烯基等。优选举出碳原子数2~3的直链或支链状的链烯基等,其中优选举出乙烯基等。

[0077] 作为低级炔基,例如可以举出碳原子数2~10的直链或支链状的炔基,更具体而

言可以举出乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、3-丁炔基、4-戊炔基、5-己炔基、9-癸炔基等。优选举出碳原子数 2 ~ 3 的直链或支链状的炔基等,其中优选举出乙炔基等。

[0078] 作为芳基,例如可以举出单环性或 2 个以上的环稠合形成的稠环性的芳基,更具体而言可以举出构成环的碳原子数为 6 ~ 14 的芳基,例如苯基、萘基、萘基 (azulenylyl)、蒽基等。优选举出碳原子数 6 ~ 10 的芳基等,其中优选举出苯基等。

[0079] 作为芳香族杂环基,例如可以举出含有选自氮原子、氧原子及硫原子中的至少 1 个原子的 5 元或 6 元的单环性芳香族杂环基、为 3 ~ 8 元环稠合的二环或三环性且含有选自氮原子、氧原子及硫原子中的至少 1 个杂原子的稠环性芳香族杂环基等,更具体而言,可以举出咪唑基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、异吡啶基、吡啶基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、噁唑并嘧啶基、噻唑并嘧啶基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、咪唑并吡啶基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、肉喹啉基、2,3-二氮杂萘基、喹啉基、喹啉基、1,5-二氮杂萘基等。

[0080] 作为脂肪族杂环基,例如可以举出含有选自氮原子、氧原子及硫原子中的至少 1 个原子的 5 元或 6 元的单环性脂肪族杂环基、为 3 ~ 8 元环稠合的二环或三环性且含有选自氮原子、氧原子及硫原子中的至少 1 个原子的稠环性脂肪族杂环基等,更具体而言可以举出吡丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶基、氮杂环庚烷基、1,2,5,6-四氢吡啶基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌嗪基、高哌嗪基、吡唑啉基、环氧乙烷基、四氢咪唑基、四氢-2H-吡喃基、5,6-二氢-2H-吡喃基、噁唑烷基、吗啉代、吗啉基、噁噁唑烷基、硫代吗啉基、2H-噁唑基、2H-噁噁唑基、二氢吡啶基、二氢异吡啶基、二氢苯并咪唑基、苯并咪唑烷基、二氢苯并噁唑基、二氢苯并噻噁唑基、苯并二氧杂戊烷基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、二氢-2H-苯并二氢吡喃基、二氢-1H-苯并二氢吡喃基、二氢-2H-苯并二氢噻喃基、二氢-1H-苯并二氢噻喃基、四氢喹啉基、四氢喹啉基、二氢苯并二噁烷基等。

[0081] 卤素是指氟、氯、溴、碘各原子。

[0082] (i) 作为可以具有取代基的低级烷基、可以具有取代基的低级链烯基、可以具有取代基的低级炔基、可以具有取代基的低级烷氧基、可以具有取代基的低级烷氧基羰基、及可以具有取代基的低级烷基磺酰基氧基中的取代基,相同或不同,例如可以举出取代数 1 ~ 3 的选自下述基团中的取代基:

[0083] 卤素、羟基、硫烷基 (sulfanyl)、硝基、氰基、羧基、氨基甲酰基、 $C_{3-8}$  环烷基、 $C_{6-14}$  芳基、可以具有取代基的脂肪族杂环基 (作为该可以具有取代基的脂肪族杂环基中的取代基,例如可以举出  $C_{1-10}$  烷基等)、脂肪族杂环氧基、芳香族杂环基、

[0084]  $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{3-8}$  环烷氧基、 $C_{6-14}$  芳基氧基、 $C_{7-16}$  芳烷基氧基、 $C_{2-11}$  烷酰基氧基、 $C_{7-15}$  芳酰基氧基、

[0085]  $C_{1-10}$  烷基硫烷基、

[0086]  $-NR^xR^y$  (式中,  $R^x$  及  $R^y$  相同或不同,表示氢原子、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、 $C_{6-14}$  芳基、芳香族杂环基、 $C_{7-16}$  芳烷基、 $C_{2-11}$  烷酰基、 $C_{7-15}$  芳酰基、 $C_{1-10}$  烷氧基羰基或  $C_{7-16}$  芳烷基氧基羰基)、

[0087]  $C_{2-11}$  烷酰基、 $C_{7-15}$  芳酰基、 $C_{1-10}$  烷氧基羰基、 $C_{6-14}$  芳基氧基羰基、 $C_{1-10}$  烷基氨基甲酰基、二  $C_{1-10}$  烷基氨基甲酰基及三  $C_{1-10}$  烷基甲硅烷基氧基。

[0088] (ii) 作为取代咪唑基、可以具有取代基的芳基、可以具有取代基的芳香族杂环基、可以具有取代基的苯环、及可以具有取代基的噁吩环中的取代基,相同或不同,例如可以举出取代数 1 ~ 3 的选自下述基团的取代基:

[0089] 卤素、羟基、硫烷基、硝基、氰基、羧基、氨基甲酰基、可以具有取代基的  $C_{1-10}$  烷基 [作为该可以具有取代基的  $C_{1-10}$  烷基中的取代基,例如可以举出在上述可以具有取代基的低级烷基等中的取代基 (i) 的示例中举出的基团等]、

[0090] 可以具有取代基的  $C_{2-10}$  链烯基 [作为该可以具有取代基的  $C_{2-10}$  链烯基中的取代基,例如可以举出在上述可以具有取代基的低级烷基等中的取代基 (i) 的示例中举出的基团等]、

[0091] 可以具有取代基的  $C_{2-10}$  炔基 [作为该可以具有取代基的  $C_{2-10}$  炔基中的取代基,例如可以举出在上述可以具有取代基的低级烷基等中的取代基 (i) 的示例中举出的基团等]、

[0092] 可以具有取代基的  $C_{3-8}$  环烷基 [作为该可以具有取代基的  $C_{3-8}$  环烷基中的取代基 (a),例如可以举出在上述可以具有取代基的低级烷基等中的取代基 (i) 的示例中举出的基团,除此之外还可以举出  $C_{1-10}$  烷基、三氟甲基等]、

[0093] 可以具有取代基的  $C_{6-14}$  芳基 [作为该可以具有取代基的  $C_{6-14}$  芳基中的取代基,例如可以举出在上述可以具有取代基的  $C_{3-8}$  环烷基中的取代基 (a) 等]、

[0094] 脂肪族杂环基、

[0095] 可以具有取代基的芳香族杂环基 [作为该可以具有取代基的芳香族杂环基中的取代基,例如可以举出上述可以具有取代基的  $C_{3-8}$  环烷基中的取代基 (a) 等]、

[0096] 可以具有取代基的  $C_{1-10}$  烷氧基 [作为该可以具有取代基的  $C_{1-10}$  烷氧基中的取代基,例如可以举出上述可以具有取代基的  $C_{3-8}$  环烷基中的取代基 (a) 等]、

[0097]  $C_{3-8}$  环烷氧基、 $C_{6-14}$  芳基氧基、 $C_{7-16}$  芳烷基氧基、 $C_{2-11}$  烷酰基氧基、 $C_{7-15}$  芳酰基氧基、

[0098]  $C_{1-10}$  烷基硫烷基、 $C_{1-10}$  烷基磺酰基、

[0099]  $-NR^{X1}R^{Y1}$  (式中,  $R^{X1}$  及  $R^{Y1}$  相同或不同,表示氢原子、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、 $C_{6-14}$  芳基、芳香族杂环基、 $C_{7-16}$  芳烷基、 $C_{2-11}$  烷酰基、 $C_{7-15}$  芳酰基、 $C_{1-10}$  烷氧基羰基或  $C_{7-16}$  芳烷基氧基羰基)、

[0100]  $C_{2-11}$  烷酰基、 $C_{7-15}$  芳酰基、 $C_{1-10}$  烷氧基羰基、 $C_{6-14}$  芳基氧基羰基、可以具有取代基的  $C_{1-10}$  烷基氨基甲酰基 [作为该可以具有取代基的  $C_{1-10}$  烷基氨基甲酰基中的取代基,例如可以举出在上述可以具有取代基的低级烷基等中的取代基 (i) 的示例中举出的基团等]、二  $C_{1-10}$  烷基氨基甲酰基、及  $-(C=O)NHR^{X2}$  (式中,  $R^{X2}$  表示  $C_{6-14}$  芳基或芳香族杂环基)。

[0101] (iii) 作为可以具有取代基的脂肪族杂环基中的取代基,相同或不同,例如可以举出取代数 1 ~ 3 的选自下述基团的取代基:

[0102] 氧代、卤素、羟基、硫烷基、硝基、氰基、羧基、氨基甲酰基、 $C_{1-10}$  烷基、三氟甲基、 $C_{3-8}$  环烷基、 $C_{6-14}$  芳基、脂肪族杂环基、芳香族杂环基、

[0103]  $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{3-8}$  环烷氧基、 $C_{6-14}$  芳基氧基、 $C_{7-16}$  芳烷基氧基、 $C_{2-11}$  烷酰基氧基、 $C_{7-15}$  芳酰基氧基、

[0104]  $C_{1-10}$  烷基硫烷基、

[0105]  $-NR^{X3}R^{Y3}$  (式中,  $R^{X3}$  及  $R^{Y3}$  相同或不同,表示氢原子、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、 $C_{6-14}$  芳

基、芳香族杂环基、 $C_{7-16}$  芳烷基、 $C_{2-11}$  烷酰基、 $C_{7-15}$  芳酰基、 $C_{1-10}$  烷氧基羰基或  $C_{7-16}$  芳烷基氧基羰基)、

[0106]  $C_{2-11}$  烷酰基、 $C_{7-15}$  芳酰基、 $C_{1-10}$  烷氧基羰基、 $C_{6-14}$  芳基氧基羰基、 $C_{1-10}$  烷基氨基甲酰基及二  $C_{1-10}$  烷基氨基甲酰基。

[0107] 此处给出的  $C_{1-10}$  烷基以及  $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{2-11}$  烷酰基氧基、 $C_{1-10}$  烷基硫烷基、 $C_{1-10}$  烷基磺酰基、 $C_{2-11}$  烷酰基、 $C_{1-10}$  烷氧基羰基、 $C_{1-10}$  烷基氨基甲酰基、二  $C_{1-10}$  烷基氨基甲酰基及三  $C_{1-10}$  烷基甲硅烷基氧基的  $C_{1-10}$  烷基部分,例如可以举出在上述低级烷基的示例中举出的基团。二  $C_{1-10}$  烷基氨基甲酰基中的 2 个  $C_{1-10}$  烷基可以相同也可以不同。三  $C_{1-10}$  烷基甲硅烷基氧基中的 3 个  $C_{1-10}$  烷基可以相同也可以不同。

[0108] 作为  $C_{3-8}$  环烷基及  $C_{3-8}$  环烷氧基的环烷基部分,例如可以举出碳原子数 3 ~ 8 的环烷基,更具体而言可以举出环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。

[0109] 作为  $C_{6-14}$  芳基以及  $C_{6-14}$  芳基氧基、 $C_{7-15}$  芳酰基、 $C_{7-15}$  芳酰基氧基及  $C_{6-14}$  芳基氧基羰基的芳基部分,例如可以举出在上述芳基的示例中举出的基团,更具体而言可以举出苯基、萘基、蒽基、蒽基等。

[0110] 作为  $C_{7-16}$  芳烷基氧基、 $C_{7-16}$  芳烷基及  $C_{7-16}$  芳烷基氧基羰基的芳基部分,例如可以举出在上述  $C_{6-14}$  芳基的示例中举出的基团,作为亚烷基部分,例如可以举出  $C_{1-10}$  的亚烷基,更具体而言可以举出从在上述低级烷基的示例中举出的基团中除去 1 个氢原子得到的基团。

[0111] 作为脂肪族杂环基及脂肪族杂环氧基的脂肪族杂环基部分,与上述脂肪族杂环基的定义相同。

[0112] 芳香族杂环基与上述芳香族杂环基的定义相同。

[0113] 卤素与上述卤素的定义相同。

[0114] 化合物 (I) 的药学上允许的盐,例如包括药学上允许的酸加成盐、金属盐、铵盐、有机胺加成盐、氨基酸加成盐等。作为化合物 (I) 的药学上允许的酸加成盐,例如可以举出盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、硫酸盐、磷酸盐等无机酸盐、乙酸盐、乙二酸盐、马来酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐等有机酸盐等,作为药学上允许的金属盐,例如可以举出钠盐、钾盐等碱金属盐、镁盐、钙盐等碱土金属盐、铝盐、锌盐等,作为药学上允许的铵盐,例如可以举出铵、四甲基铵等盐,作为药学上允许的有机胺加成盐,例如可以举出吗啉、哌啶等的加成盐,作为药学上允许的氨基酸加成盐,例如可以举出赖氨酸、甘氨酸、苯丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸等的加成盐。

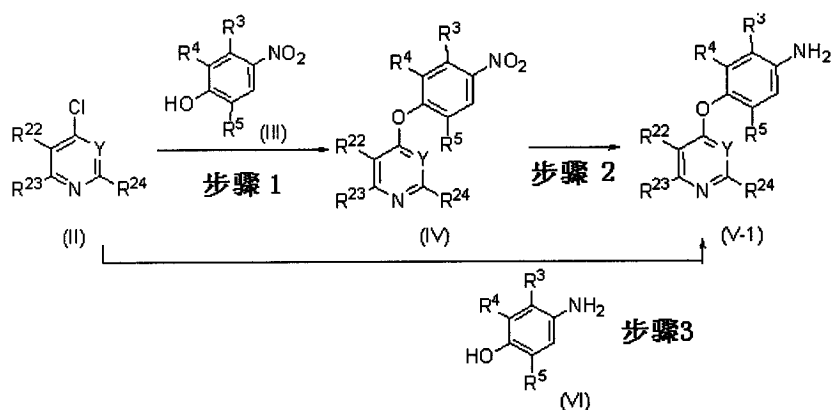
[0115] 接下来,对化合物 (I) 的制备方法进行说明。

[0116] 需要说明的是,在以下所示的制备方法中,定义的基团在该制备方法的条件下发生变化或不适合实施该制备方法时,可以用有机合成化学中常用的导入及除去保护基团的方法 [例如 Protective Groups in Organic Synthesis, third edition, T. W. Greene 著, John Wiley & Sons Inc. (1999 年) 等中记载的方法] 等,制备目标化合物。另外,也可以根据需要改变导入取代基等反应步骤的顺序。

[0117] 化合物 (I) 中, W 为  $CR^3$  (式中,  $R^3$  与上述的定义相同) 的化合物 (I-2) 的中间体 (V-1) 例如可以通过以下制备方法 1 制备。

[0118] 制备方法 1

[0119]



[0120] (式中, R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup>、R<sup>24</sup> 及 Y 分别与上述定义相同。)

[0121] 步骤 1

[0122] 化合物 (IV) 可以如下制备:在溶剂中,根据需要在优选 1 ~ 100 当量的碱的存在下、在 -10℃ 与所用溶剂的沸点之间的温度下、使化合物 (II) 与优选 1 ~ 100 当量的化合物 (III) 反应 5 分钟 ~ 72 小时,从而得到化合物 (IV)。

[0123] 作为碱,例如可以举出碳酸钾、碳酸钠、二异丙基乙基胺、2,6-二甲基吡啶等,上述碱可以单独或混合使用。

[0124] 作为溶剂,例如可以举出 N-甲基吡咯烷酮 (NMP)、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、N,N-二甲基乙酰胺 (DMA)、二甲基亚砜 (DMSO)、氯苯等,上述溶剂可以单独或混合使用。

[0125] 化合物 (III) 例如能够作为市售品得到。

[0126] 化合物 (II) 例如能够作为市售品得到、或根据 W097/017329、日本特开平 11-158149、W099/24440、W000/41698、W000/42012、W000/43366、W001/47890、W002/088110、W003/000194、W003/000660、W003/033472、W02004/018430、W02004/039782、W02006/010264、US5773449A、Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 2005, 48(5), 1359-1366、Journal of Medicinal Chemistry, 2006, 49(8), 2440-2455 等记载的方法、或以它们为基准制备。

[0127] 需要说明的是,化合物 (IV) 也可以根据例如 W003/000194、W02006010264 等记载的方法、或以它们为基准制备。

[0128] 步骤 2

[0129] 化合物 (V-1) 可以如下制备:在溶剂中、在相对于化合物 (IV) 为 0.1 ~ 100 重量%的金属催化剂存在下、优选 0.1 ~ 50 重量%的催化剂存在下、在 -10℃ 与所用溶剂的沸点之间的温度下、优选在 20℃ 与所用溶剂的沸点之间的温度下、在常压或加压下的氢气氛下、或在 1 当量 ~ 大大过量的适当的氢源的存在下,将化合物 (IV) 处理 5 分钟 ~ 72 小时,由此制备得到化合物 (V-1)。

[0130] 此时,也可以加入 0.01 ~ 30 当量的适当的酸,促进反应进行。

[0131] 作为溶剂,例如可以举出乙醇、甲醇、乙酸乙酯、THF、乙醚、水、乙腈等,上述溶剂可以单独或混合使用。

[0132] 作为金属催化剂,例如可以举出钨碳、钨氧化铝、氢氧化钨、氢氧化钨碳、氯化钨、Wilkinson 催化剂等。

[0133] 作为氢源,例如可以举出甲酸、甲酸铵、甲酸钠等。

[0134] 作为酸,例如可以举出盐酸、硫酸、硝酸、乙酸、三氟乙酸、三氟甲磺酸等。

[0135] 另外,化合物(V-1)也可以如下制备:在溶剂中、在 $-10^{\circ}\text{C}$ 与所用溶剂的沸点之间的温度下、优选在 $20^{\circ}\text{C}$ 与所用溶剂的沸点之间的温度下、在相对于化合物(IV)优选为1~10当量的还原剂的存在下将化合物(IV)处理5分钟~72小时,由此制备化合物(V-1)。

[0136] 作为溶剂,例如可以举出乙醇、甲醇、乙酸乙酯、THF、乙醚、水、乙腈等,上述溶剂可以单独或混合使用。

[0137] 作为还原剂,例如可以举出连二亚硫酸钠、锡、二氯化锡、铁、锌、硼氢化镍(Nickel Borohydride)、氢化铝锂等。

[0138] 步骤3

[0139] 化合物(V-1)也可以如下制备:在溶剂中、在相对于化合物(II)优选为1~10当量的碱存在下、在 $-10^{\circ}\text{C}$ 与所用溶剂的沸点之间的温度下、使化合物(II)与优选1~10当量的化合物(VI)反应5分钟~72小时,由此制备化合物(V-1)。此时,也可以添加0.01~30当量的适当的添加剂。

[0140] 作为溶剂,例如可以举出DMF、DMA、DMSO、氯仿、丙酮、甲基乙基酮、水等,上述溶剂可以单独或混合使用。

[0141] 作为碱,例如可以举出氢氧化钠、氢化钠等。

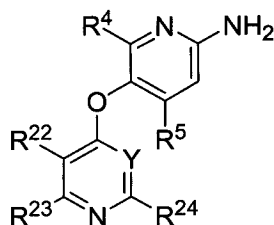
[0142] 作为添加剂,例如可以举出溴化四丁基铵等。

[0143] 化合物(VI)例如可以作为市售品得到。

[0144] 制备方法2

[0145] 化合物(I)中、W为氮原子的化合物(I-3)的中间体(V-2)可以根据例如US20080312232(特别是合成途径10)、W02005121125等中记载的方法、或以它们为基准进行制备。

[0146]



(V-2)

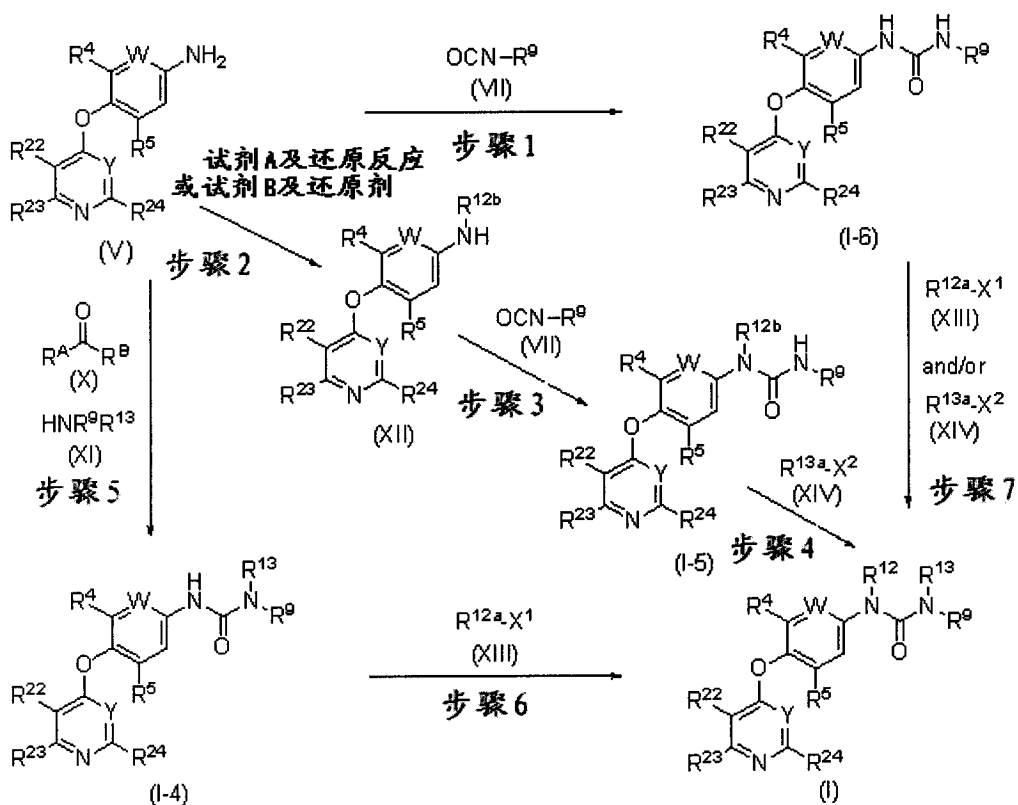
[0147] (式中, $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$ 及Y分别与上述定义相同。)

[0148] 制备方法3

[0149] 化合物(I)可以使用通过制备方法1得到的化合物(V-1)或通过制备方法2得到的化合物(V-2)[统称为化合物(V)]、根据W000/43366或W002/088110中记载的脲部分的制备方法、或以它们为基准进行制备。

[0150] 具体而言例如可以根据下述制备方法、或以它们为基准制备。

[0151]



试剂 A R<sup>14</sup>COX (VIII) or (R<sup>14</sup>CO)<sub>2</sub>O (IX-1)

试剂 B  $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^{15}-\text{C}-\text{R}^{16} \end{matrix}$  (IX-2)

[0152] (式中, X<sup>1</sup> 及 X<sup>2</sup> 相同或不同, 表示氯原子、溴原子、碘原子、对甲苯磺酰基氧基、甲磺酰基氧基、或三氟甲磺酰基氧基, X 表示卤素, R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup>、R<sup>24</sup>、Y 及 W 分别表示与上述相同的含义, R<sup>12a</sup> 及 R<sup>13a</sup> 相同或不同, 在 R<sup>12</sup> 及 R<sup>13</sup> 的定义中表示低级烷基, 在 R<sup>12b</sup>, 在 R<sup>12</sup> 的定义中表示伯或仲低级烷基, 对于 R<sup>14</sup>, 在 R<sup>12</sup> 的定义中表示从末端具有亚甲基的低级烷基中除去该亚甲基所形成的基团或表示氢原子, R<sup>15</sup> 及 R<sup>16</sup> 与相邻的碳原子一起表示从与 R<sup>12b</sup> 的氮原子键合的碳原子上除去 1 个氢原子得到的基团, R<sup>A</sup> 及 R<sup>B</sup> 相同或不同, 表示氯原子、溴原子、或三氯甲基氧基。)

[0153] 步骤 1

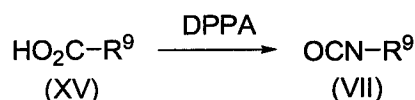
[0154] 化合物 (I-6) 可以如下制备: 在溶剂中、在 -10℃ 与所用溶剂的沸点之间的温度下、使化合物 (V) 与优选 1 ~ 10 当量的化合物 (VII) 反应 5 分钟 ~ 72 小时。

[0155] 作为溶剂, 例如可以举出二氯甲烷、氯仿、1, 2- 二氯乙烷、甲苯、乙酸乙酯、乙腈、乙醚、THF、1, 2- 二甲氧基乙烷 (DME)、二氧杂环己烷、NMP、DMF、DMA、吡啶等, 上述溶剂可以单独或混合使用。

[0156] 化合物 (VII) 例如可以作为市售品获得, 或者根据公知的方法 [ 例如、“第 4 版实验化学讲座 20 有机合成 II”, p. 473、丸善 (2001 年) ] 或以它们为基准制备、或者按照下述制备方法 A 制备。

[0157] 制备方法 A

[0158]



[0159] (式中,  $\text{R}^9$  与上述定义相同)

[0160] 化合物 (VII) 例如可以根据“Synthetic Communications 1993, 23(3), 335”中记载的方法、或以其为基准制备。

[0161] 具体而言, 化合物 (VII) 可以如下制备: 在溶剂中、在  $-10^\circ\text{C}$  与所用溶剂的沸点之间的温度下、使化合物 (XV) 与优选 1 ~ 10 当量的叠氮磷酸二苯酯 (DPPA) 反应 5 分钟 ~ 72 小时。

[0162] 作为溶剂, 例如可以举出甲苯、乙酸乙酯、乙腈、乙醚、THF、DME、二氧杂环己烷、NMP、DMF、DMA、吡啶等, 上述溶剂可以单独或混合使用。

[0163] 化合物 (XV) 中吡唑甲酸 (XV-1) 例如可以根据 1) “实验化学讲座”第 5 版、第 16 卷、第 1 章、羧酸的合成法 (1 ~ 34 页)、丸善、2)、Journal of Heterocyclic Chemistry, 26(5), 1389-1392(1989) 等中记载的方法等制备。咪唑甲酸 (XV-2) 例如可以根据 1) Journal of Organic Chemistry, 1977, 42(7), 1153-1159、2) Heterocycles, 2006, 68(6), 1149-1162、3) Tetrahedron Lett. 35(11), 1635-1638(1994) 等中记载的方法等制备。异噁唑甲酸 (XV-3) 例如可以根据 US20100048545 等中记载的方法等制备。

[0164] 步骤 2

[0165] 化合物 (XII) 可以如下制备: 在溶剂中、优选在 1 ~ 5 当量的碱存在下、在  $-10^\circ\text{C}$  与所用溶剂的沸点之间的温度下、优选在  $0^\circ\text{C}$  与所用溶剂的沸点之间的温度下、使化合物 (V) 与优选 1 ~ 10 当量的化合物 (VIII)、或优选 1 ~ 10 当量的化合物 (IX-1) 反应 5 分钟 ~ 72 小时, 之后, 在  $-10^\circ\text{C}$  与所用溶剂的沸点之间的温度下、优选在  $0^\circ\text{C}$  与所用溶剂的沸点之间的温度下用优选 1 ~ 10 当量的还原剂处理 5 分钟 ~ 72 小时, 由此得到化合物 (XII)。

[0166] 作为溶剂, 例如可以举出 NMP、DMF、DMA、苯、甲苯、己烷、乙酸乙酯、THF、二氧杂环己烷、乙醚、二氯甲烷、氯仿等, 上述溶剂可以单独或混合使用。

[0167] 作为碱, 例如可以举出二甲基氨基吡啶 (DMAP)、1,4-二氮杂二环 [2.2.2] 辛烷 (DABCO)、三乙基胺、二异丙基乙基胺等。

[0168] 作为还原剂, 例如可以举出氢化锂铝、二异丁基氢化铝 (DIBAL)、硼氢化锂等。

[0169] 化合物 (VIII) 及化合物 (IX-1) 分别例如可以作为市售品得到。

[0170] 另外, 化合物 (XII) 可以如下制备: 在溶剂中、根据需要优选在 1 ~ 10 当量的添加物的存在下、使化合物 (V) 与优选 1 ~ 10 当量的还原剂、及优选 1 ~ 10 当量的化合物 (IX-2) 反应 5 分钟 ~ 72 小时。

[0171] 作为溶剂, 例如可以举出甲醇、乙醇、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、甲苯、乙酸乙酯、乙腈、乙醚、THF、DME、二氧杂环己烷、DMF、DMA、NMP、水等, 上述溶剂可以单独或混合使用。

[0172] 作为添加物, 例如可以举出盐酸、硫酸、甲酸、乙酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸、四异丙醇钛等。

[0173] 作为还原剂, 例如可以举出氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠、吡啶硼烷、2-甲基吡啶硼烷等。

[0174] 化合物 (IX-2) 例如可以作为市售品获得。



[0175] 步骤 3

[0176] 化合物 (I-5) 可以使用化合物 (XII) 根据步骤 1 中记载的方法、或以其为基准制备。

[0177] 步骤 4

[0178]  $R^{12}$  为伯或仲低级烷基、 $R^{13}$  为低级烷基的化合物 (I) 可以如下制备：在溶剂中、优选在 1 ~ 10 当量的碱存在下、优选在 0°C 与所用溶剂的沸点之间的温度下使化合物 (I-5) 与优选 1 ~ 10 当量的化合物 (XIV) 反应 5 分钟 ~ 72 小时。

[0179] 作为碱，例如可以举出碳酸钾、氢氧化钾、氢氧化钠、甲醇钠、叔丁醇钾、1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳 -7- 烯 (DBU)、氢化钠等。

[0180] 作为溶剂，例如可以举出 DMF、DMA、NMP、苯、甲苯、己烷、乙酸乙酯、DME、THF、二氧杂环己烷、乙醚等，上述溶剂可以单独或混合使用。

[0181] 化合物 (XIV) 例如可以作为市售品获得。

[0182] 步骤 5

[0183] 化合物 (I-4) 可以如下制备：在溶剂中、优选在 1 ~ 10 当量的碱存在下、在 -10°C 与所用溶剂的沸点之间的温度下、优选在 0°C 与所用溶剂的沸点之间的温度下、使化合物 (V) 与优选 1 ~ 10 当量的化合物 (X) 反应 5 分钟 ~ 72 小时，之后，在溶剂中、优选在 1 ~ 10 当量的碱存在下、在 -10°C 与所用溶剂的沸点之间的温度下、优选在 0°C 与所用溶剂的沸点之间的温度下，优选与 1 ~ 10 当量的化合物 (XI) 反应 5 分钟 ~ 72 小时，由此制备化合物 (I-4)。

[0184] 作为溶剂，例如可以举出二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、甲苯、乙酸乙酯、乙腈、乙醚、THF、DME、DMF、DMA、NMP、吡啶等，上述溶剂可以单独或混合使用。

[0185] 化合物 (X) 例如可以作为市售品获得。

[0186] 化合物 (XI) 例如可以作为市售品获得，或者可以根据 W01999/032106 或上述制备方法 3 的步骤 2 中记载的方法、或以它们为基准制备。

[0187] 步骤 6

[0188]  $R^{12}$  为低级烷基的化合物 (I) 可以使用化合物 (I-4) 及化合物 (XIII)、根据步骤 4 中记载的方法、或以其为基准制备。

[0189] 化合物 (XIII) 例如可以作为市售品获得。

[0190] 步骤 7

[0191]  $R^{12}$  及  $R^{13}$  的至少一者为低级烷基的化合物 (I) 可以使用化合物 (I-6)、化合物 (XIII) 及 / 或化合物 (XIV) 根据步骤 4 中记载的方法、或以其为基准制备。

[0192] 化合物 (XIII) 及化合物 (XIV) 例如可以分别作为市售品获得。

[0193] 上述各制备方法中的中间体及目标化合物可以通过有机合成化学中常用的分离纯化法、例如过滤、萃取、洗涤、干燥、浓缩、重结晶、各种色谱法等进行分离纯化。另外，中间体也可以不特别纯化地供给于后续反应。

[0194] 化合物 (I) 中也能存在几何异构体、光学异构体等立体异构体、互变异构体等，包含上述异构体在内，全部的可能的异构体及它们的混合物能够在本发明中使用或包含在本发明中。

[0195] 化合物 (I) 中也包括化合物 (I) 中的 1 个或 1 个以上的氢原子被氘原子取代得到

的化合物,它们及它们的混合物可用于本发明或者包含在本发明中。

[0196] 欲要获得化合物(I)的盐时,当化合物(I)以盐的形式得到时,直接纯化即可,另外,当以游离的形式得到时,将化合物(I)溶解或混悬在适当的溶剂中加入酸或碱,由此形成盐,进行分离、纯化即可。

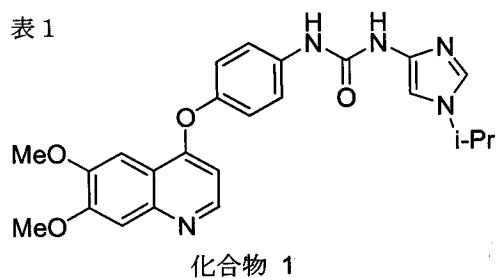
[0197] 另外,化合物(I)或其药学上允许的盐也有时以与水或各种溶剂的加成物的形式存在,上述加成物也可用于本发明或包含在本发明中。

[0198] 化合物(I)的具体例如表1~表10所示。但是本发明的化合物(I)并不限于于此。

[0199] 表中,Me表示甲基,Et表示乙基,i-Pr表示异丙基,t-Bu表示叔丁基。

[0200] [表1]

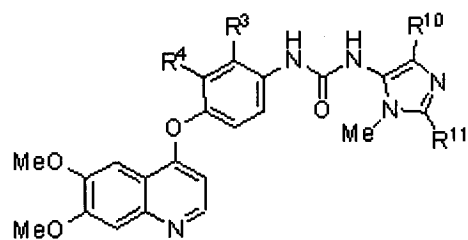
[0201]



[0202] [表2]

[0203]

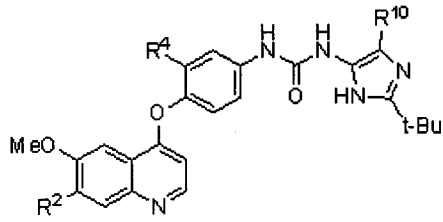
表 2



化合物编号	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>	化合物编号	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>
2	H	H		t-Bu	11	H	H		t-Bu
3	H	H		i-Pr	12	H	F		t-Bu
4	H	F		i-Pr	13	H	F		i-Pr
5	F	H		t-Bu	14	F	H		i-Pr
6	F	H		t-Bu	15	H	F		t-Bu
7	F	H		t-Bu	16	F	H		i-Pr
8	H	F		t-Bu	17	H	H		t-Bu
9	H	F		i-Pr	18	H	F		t-Bu
10	H	F		i-Pr	19	H	H		t-Bu

[0204] [表 3]

表 3

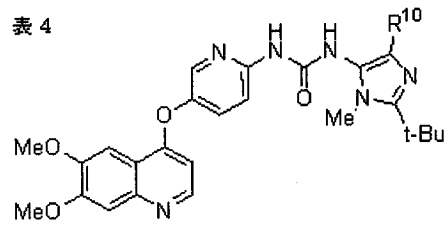


化合物编号	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>10</sup>
20	MeO	H	
21	MeO	H	
22	MeO	H	
23	MeO	F	
24	MeO	H	
25	MeO	H	
26	MeO	H	
27		H	
28		H	

[0205]

[0206] [表 4]

表 4

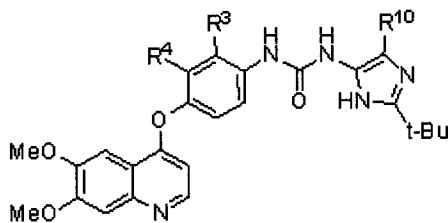


化合物编号	R <sup>10</sup>
29	
30	
31	
32	

[0207]

[0208] [表 5]

表 5

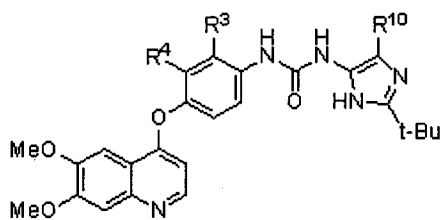


[0209]

化合物编号	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>10</sup>	化合物编号	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>10</sup>
33	H	H		41	H	F	
34	H	H		42	H	H	
35	H	H		43	H	H	
36	H	H		44	Cl	H	
37	H	H		45	Me	H	
38	H	H		46	H	Cl	
39	H	H		47	H	F	
40	H	H		48	Cl	H	

[0210] [表 6]

表 6

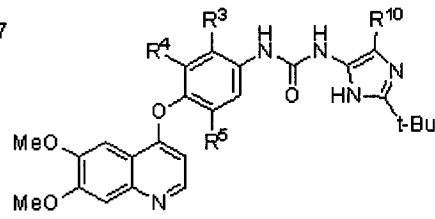


[0211]

化合物编号	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>10</sup>	化合物编号	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>10</sup>
49	F	H		58	H	Cl	
50	H	H		59	H	H	
51	H	H		60	OMe	H	
52	H	H		61	Me	H	
53	H	H		62	F	H	
54	H	H		63	H	H	
55	H	H		64	H	H	
56	H	H		65	H	H	
57	H	H		66	H	H	H

[0212] [表 7]

表 7



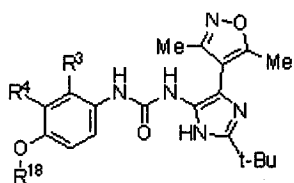
化合物编号	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>10</sup>
67	Me	H	Me	
68	Me	Me	H	
69	H	H	H	
70	H	H	H	

[0213]

[0214] [表 8]



表 8

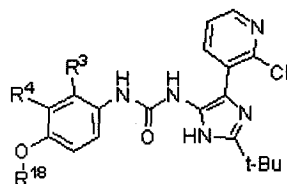


[0215]

化合物编号	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>18</sup>	化合物编号	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>18</sup>
71	H	H		77	H	F	
72	Cl	H		78	H	H	
73	H	F		79	H	H	
74	H	F		80	H	H	
75	H	H		81	H	H	
76	H	H		82	H	H	

[0216] [表 9]

表 9



[0217]

化合物编号	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>18</sup>
83	Cl	H	
84	OMe	H	
85	H	F	

[0218] 接下来,通过试验例具体说明代表性化合物 (I) 的药理作用。

[0219] 试验例 1 人 FGFR2 的酶抑制活性的测定

[0220] 向 384 孔聚丙烯培养板 (3657、Corning) 中添加用分析缓冲液 [100mmol/L 4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙磺酸 (HEPES)、10mmol/L 氯化镁、10mmol/L 氯化锰、0.003vol%]

Brij-35[BRIJ(注册商标)35Detergent,30%水溶液,Calbiochem公司]、0.004vol% Tween20[PlusOne™ Tween™ 20(商品名)、Amershambiosciences公司]及1mmol/L二硫代苏糖醇、pH 7.5]稀释过的FGFR2(FGFR2,active、14-617、Millipore公司)、荧光标记基质(FL-Peptide 22、760366、Caliper Life Sciences公司)、ATP(A7699、Sigma-Aldrich公司)及溶解于DMSO的受试物,使总量为25μL,在28℃下反应240分钟。FGFR2、荧光标记基质、ATP及DMSO的最终浓度分别为2nmol/L、1.5μmol/L、84μmol/L及1%。然后,向该培养板中添加45μL终止缓冲液[100mmol/L HEPES、15mmol/L乙二胺四乙酸(EDTA)、0.022vol%Brij-35、0.17%涂布剂3[LabChip Coating Reagent 3、Caliper Life Sciences社]及7.2%DMSO、pH 7.5],使酶反应停止。然后,用迁移率分析装置(LabChip EZ Reader II、Caliper Life Sciences公司)抽吸反应溶液,对流路施加电压和压力,由此利用电荷差分离经酶反应被磷酸化的荧光标记基质和未变化体的荧光标记基质,对其分别测定在488nm下激发时的530nm处的荧光强度。对于酶活性,首先基于下式1算出在此条件下的变化率,

[0221]

式1

$$\text{变化率 (\%)} = \frac{\text{被磷酸化的荧光标记基质的峰}}{\text{被磷酸化的荧光标记基质的峰} + \text{未变化体的荧光标记基质的峰}} \times 100$$

[0222] 以所得的变化率为基础,根据下式2求出FGFR2磷酸化抑制率,由此进行评价。

[0223] 式2

[0224]

$$\text{FGFR2磷酸化抑制率(\%)} = \frac{\left\{ \begin{array}{l} \text{含有FGFR2、FL-Peptide22、ATP及} \\ \text{1\%DMSO的反应溶液的变化率} \end{array} \right\} - \left\{ \begin{array}{l} \text{含有FGFR2、FL-Peptide22、ATP、化合物} \\ \text{及1\%DMSO的反应溶液的变化率} \end{array} \right\}}{\left\{ \begin{array}{l} \text{含有FGFR2、FL-Peptide22、ATP及} \\ \text{1\%DMSO的反应溶液的变化率} \end{array} \right\} - \left\{ \begin{array}{l} \text{含有FL-Peptide22、ATP及} \\ \text{1\%DMSO的反应溶液的变化率} \end{array} \right\}} \times 100$$

[0225] 多个阶段地改变受试物的浓度,求出各个浓度时的FGFR2磷酸化抑制率,以其为基础,计算受试物的FGFR2磷酸化50%抑制浓度(IC<sub>50</sub>)。结果,化合物2~26、28~70、72~74、78~80及83~85的IC<sub>50</sub>值小于100nmol/L。

[0226] 由上述试验结果可以确认,化合物(I)具有FGFR2磷酸化抑制活性。因此,一般认为化合物(I)或其药学上允许的盐抑制FGFR,作为FGFR相关疾病、例如各种癌(例如、胃癌、子宫内膜癌、下垂体肿瘤、骨髓增殖性疾病、肾癌、膀胱癌、大肠癌、头颈部癌、皮肤癌、非霍奇金淋巴瘤、脑肿瘤、乳腺癌、卵巢癌、多发性骨髓瘤、骨肉瘤等)、病毒感染、系统性红斑狼疮等自身免疫疾病、类风湿性关节炎、肝炎、肾疾病等的治疗剂及/或预防剂有用。

[0227] 试验例2使用人胃硬癌细胞株的增殖抑制试验

[0228] OCUM-2MD3细胞(人胃硬癌细胞株)的培养,使用在Dulbecco's modified Eagle medium(DMEM)1640培养基(Invitrogen公司、产品编号11995-065)中添加10%胎牛血清(Invitrogen公司、产品编号10091-148)、及青霉素-链霉素(Invitrogen公司、产品编号15140-122)得到的培养基。

[0229] 进行配制使每1mL上述培养基中OCUM-2MD3细胞为1.25×10<sup>4</sup>个,在Nunc 96微孔

培养板 (Thermo Scientific 公司、产品编号 167008) 的每 1 孔中接种 80  $\mu$  L, 在 37°C 下在 5% 二氧化碳培养箱内培养 24 小时。每 1 孔内分别加入试验化合物的稀释液 20  $\mu$  L (使培养板内 DMSO 的终浓度为 0.1 vol%), 在 5% 二氧化碳培养箱内在 37°C 下培养 72 小时。每 1 孔内分别加入 20  $\mu$  L 用上述培养基稀释至 50% 的 WST-1 试剂 {4-[3-(4-碘苯基)-2-(4-硝基苯基)-2H-5-四唑]-1,3-苯二磺酸钠盐} {4-[3-(4-Iodophenyl)-2-(4-nitrophenyl)-2H-5-tetrazolio]-1,3-benzene disulfonate sodium salt} (Roche Diagnostics 公司、产品编号 11644807), 在 37°C 下培养 2 小时后, 使用微孔板分光光度计 SPECTRA max 340PC (Molecular Devices 公司) 对各孔测定 450nm (对照波长 690nm) 处的吸光度, 根据以下所示的式 3 计算增殖抑制率。

[0230] 式 3

[0231]

$$\text{增殖抑制率(\%)} = 100 - \frac{C-B}{A-B} \times 100$$

[0232] A : 在 OCUM-2MD3 细胞、DMEM 培养基及 DMSO 存在下培养 72 小时后的孔的吸光度

[0233] B : 在 DMEM 培养基及 DMSO 存在下培养 72 小时后的孔的吸光度

[0234] C : 在 OCUM-2MD3 细胞、DMEM 培养基及试验化合物 (DMSO 溶液) 存在下培养 72 小时后的孔的吸光度

[0235] 通过 3 次实验求出增殖抑制率, 计算平均值。以试验化合物的浓度为 X 轴、以各浓度下的抑制率的平均值为 Y 轴制成曲线, 用 Xlfit3 ver. 4. 2. 1 (ID Business Solutions Ltd.、Surrey、UK) 的 Model 205 式模拟该曲线, 计算 IC<sub>50</sub> 值, 作为显示 50% 增殖抑制率的浓度。

[0236] 其结果, 化合物 22、24、26、37 ~ 44 及 47 的 IC<sub>50</sub> 值小于 30nmol/L。因此, 一般认为化合物 (I) 或其药学上允许的盐具有 OCUM-2MD3 细胞的增殖抑制活性, 作为胃癌的治疗剂及 / 或预防剂有用。

[0237] 另外, 化合物 (I) 或其药学上允许的盐中的一些化合物, 实际上具有口服活性。

[0238] 化合物 (I) 或其药学上允许的盐也可以直接单独给药, 但优选通常以各种药物制剂的形式提供。另外, 该药物制剂用于动物或人。

[0239] 本发明的药物制剂, 作为活性成分可以单独含有化合物 (I) 或其药学上允许的盐、或者也能够以与任意的其他用于治疗的有效成分的混合物的形式含有。另外, 上述药物制剂如下制备: 将活性成分与药学上允许的一种或一种以上载体 (例如稀释剂、溶剂、赋形剂等) 一起混合, 通过制剂学的技术领域普遍已知的任意方法来制备。

[0240] 作为给药途径, 优选使用治疗时最有效的途径, 可以举出口服或例如静脉内等非口服途径。

[0241] 作为给药形态, 例如可以举出片剂、注射剂等。

[0242] 适合口服给药的、例如片剂等, 可以使用乳糖等赋形剂、淀粉等崩解剂、硬脂酸镁等润滑剂、羟丙基纤维素等粘合剂等来进行制备。

[0243] 适合非口服给药的、例如注射剂等, 可以使用盐溶液、葡萄糖溶液或盐水和葡萄糖溶液的混合液等稀释剂或溶剂等来进行制备。

[0244] 化合物 (I) 或其药学上允许的盐的给药量及给药次数根据给药形态、患者的年

龄、体重、待治疗的症状的性质或危重程度等而不同,通常口服的情况下,每一个成人在 0.01 ~ 1000mg、优选在 0.05 ~ 100mg 的范围 1 日 1 次或多次给药。静脉内给药等非口服给药的情况下,每一个成人 1 日 1 次或多次给与 0.001 ~ 1000mg、优选 0.01 ~ 100mg。但是,关于上述给药量及给药次数,根据上述各种条件而变化。

[0245] 以下,通过实施例和参考例更具体地说明本发明,但本发明的范围并不限于这些实施例。

[0246] 需要说明的是,实施例及参考例中所用的质子核磁共振光谱 ( $^1\text{H-NMR}$ ) 是在 270MHz、300MHz 或 400MHz 下测得的,有时因化合物及测定条件,不能清楚地观察到交换性质子。另外,作为信号多重度的表述,使用通常所用的表述方式,但 br 表示表观上的宽信号。

[0247] 另外,各化合物使用 ChemBioDraw Ultra Ver. 11.0 (Cambridge Soft 公司) 进行命名。

[0248] 实施例 1

[0249] 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(1-异丙基-1H-咪唑-4-基)脲(化合物 1)

[0250] 将按照参考例 1 得到的化合物 A2(66mg) 溶解于氯仿(5mL),加入三乙基胺(66mg)、叠氮磷酸二苯酯(179mg) 及按照 W097/17329 的实施例 49 制备得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺(127mg),在加热回流下彻夜搅拌。向所得的反应混合物中加入水,用氯仿提取,用无水硫酸钠干燥有机层后,进行过滤,在减压下从滤液中蒸馏除去溶剂,采用以氯仿及甲醇为展开剂的硅胶柱色谱法对所得残渣进行纯化,得到标题化合物 1(24mg、收率 13%)。

[0251] ESI-MS :m/z 446 [M-H]<sup>-</sup>, 470 [M+H]<sup>+</sup>

[0252] 实施例 2

[0253] 1-(2-叔丁基-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物 2)

[0254] 将按照参考例 2 制备得到的化合物 A6(30mg) 溶解于氯仿(2mL) 中,加入三乙基胺(17.6mg) 及叠氮磷酸二苯酯(48mg),加热回流下搅拌 1 小时。进一步向所得的反应混合物中加入按照 W097/17329 的实施例 49 制备得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺(31mg),加热回流下彻夜搅拌。向所得的反应混合物中加入水,用氯仿提取,用无水硫酸钠干燥有机层后,进行过滤,在减压下从滤液中蒸馏除去溶剂,采用以氯仿及甲醇为展开剂的硅胶柱色谱法对所得残渣进行纯化,得到标题化合物 2(38mg、收率 66%)。

[0255]  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :8.45(1H, d, J = 5.4Hz), 7.92(2H, d, J = 7.3Hz), 7.52(1H, s), 7.38(3H, dd, J = 12.8, 5.2Hz), 7.30-7.23(3H, m), 7.06(2H, dt, J = 9.6, 2.7Hz), 6.79(1H, s), 6.40(2H, d, J = 5.1Hz), 4.03(6H, s), 3.67(3H, s), 1.51(9H, s)。

[0256] ESI-MS :m/z 552 [M+H]<sup>+</sup>

[0257] 实施例 3

[0258] 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[4-(3-氟苯基)-2-异丙基-1-甲基-1H-咪唑-5-基]脲(化合物 3)

[0259] 由根据参考例 2 得到的 4-(3-氟苯基)-2-异丙基-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A6-1) 及按照 W097/17329 的实施例 49 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)

苯胺,根据实施例 1(其中,将溶剂的氯仿变为甲苯)得到标题化合物 3。

[0260]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 8.45(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 7.67(2H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 7.52(1H, s), 7.41(1H, s), 7.34(3H, dt,  $J = 11.0, 4.9\text{Hz}$ ), 7.09(2H, dd,  $J = 6.8, 2.2\text{Hz}$ ), 6.96(1H, dt,  $J = 14.1, 5.0\text{Hz}$ ), 6.63(1H, s), 6.42(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 6.14(1H, s), 4.04(3H, s), 4.03(3H, s), 3.55(3H, s), 3.09-3.02(1H, m), 1.41(6H, d,  $J = 7.1\text{Hz}$ ).

[0261] ESI-MS :m/z 556[M+H]<sup>+</sup>

[0262] 实施例 4

[0263] 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-[4-(3-氟苯基)-2-异丙基-1-甲基-1H-咪唑-5-基]脲(化合物 4)

[0264] 由根据参考例 2 得到的 4-(3-氟苯基)-2-异丙基-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A6-1)及按照 W001/47890 的制备例 2 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 4。

[0265]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 8.46(1H, d,  $J = 5.1\text{Hz}$ ), 7.66(2H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 7.55(1H, s), 7.49(1H, dd,  $J = 12.4, 10.0\text{Hz}$ ), 7.41(1H, s), 7.34(1H, dd,  $J = 14.0, 7.7\text{Hz}$ ), 7.12(1H, t,  $J = 8.7\text{Hz}$ ), 6.96(2H, dt,  $J = 15.7, 6.7\text{Hz}$ ), 6.76(1H, s), 6.36(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 6.26(1H, s), 4.05(3H, s), 4.03(3H, s), 3.54(3H, s), 3.09-3.02(1H, m), 1.41(6H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ).

[0266] ESI-MS :m/z 574[M+H]<sup>+</sup>

[0267] 实施例 5

[0268] 1-(2-叔丁基-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]脲(化合物 5)

[0269] 由按照参考例 2 得到的化合物 A6 及按照 Journal of Medicinal Chemistry, 2005, 48(5), 1359-1366 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 5。

[0270]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 8.49(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 8.06(1H, t,  $J = 8.9\text{Hz}$ ), 7.91(2H, d,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 7.47-7.37(4H, m), 7.26(1H, s), 7.00-6.86(2H, m), 6.66(1H, s), 6.47(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 6.13(1H, s), 4.04(3H, s), 4.03(3H, s), 3.70(3H, s), 1.52(9H, s).

[0271] ESI-MS :m/z 570[M+H]<sup>+</sup>

[0272] 实施例 6

[0273] 1-[2-叔丁基-4-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]脲(化合物 6)

[0274] 由根据参考例 2 得到的 2-叔丁基-4-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A6-2)及按照 Journal of Medicinal Chemistry, 2005, 48(5), 1359-1366 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 6。

[0275]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 8.49(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 8.10-8.04(1H, m), 7.67(2H, t,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 7.44(2H, d,  $J = 20.5\text{Hz}$ ), 7.36-7.31(1H, m), 6.98-6.87(3H, m), 6.70(1H, s), 6.47(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 6.35(1H, s), 4.04(3H, s), 4.03(3H, s), 3.70(3H, s), 1.51(9H, s).

[0276] ESI-MS :m/z 588[M+H]<sup>+</sup>

[0277] 实施例 7

[0278] 1-[2-叔丁基-4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基

喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]脲(化合物7)

[0279] 由根据参考例2得到的2-叔丁基-4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A6-3)及按照Journal of Medicinal Chemistry, 2005, 48(5), 1359-1366得到的4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯胺, 根据实施例3得到标题化合物7。

[0280]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 8.49(1H, d,  $J = 5.1\text{Hz}$ ), 8.09(1H, td,  $J = 9.0, 4.2\text{Hz}$ ), 7.81(1H, td,  $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$ ), 7.48(1H, s), 7.42(1H, s), 7.30-7.20(2H, m), 7.11-7.06(1H, m), 7.00-6.89(2H, m), 6.62(1H, s), 6.46(1H, d,  $J = 5.1\text{Hz}$ ), 6.25(1H, s), 4.04(3H, s), 4.03(3H, s), 3.72(3H, s), 1.50(9H, s).

[0281] ESI-MS :m/z 588[M+H]<sup>+</sup>

[0282] 实施例8

[0283] 1-[2-叔丁基-4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]脲(化合物8)

[0284] 由根据参考例2得到的2-叔丁基-4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A6-3)及按照W001/47890的制备例2得到的4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯胺, 根据实施例3得到标题化合物8。

[0285]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 8.46(1H, d,  $J = 5.1\text{Hz}$ ), 7.80(1H, td,  $J = 7.6, 1.9\text{Hz}$ ), 7.56(1H, s), 7.47-7.42(2H, m), 7.31-7.21(4H, m), 7.06(3H, tt,  $J = 30.2, 8.3\text{Hz}$ ), 6.37(1H, d,  $J = 5.1\text{Hz}$ ), 4.05(3H, s), 4.04(3H, s), 3.72(3H, s), 1.52(9H, s).

[0286] ESI-MS :m/z 588[M+H]<sup>+</sup>

[0287] 实施例9

[0288] 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-(2-异丙基-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)脲(化合物9)

[0289] 由根据参考例2得到的2-异丙基-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A6-4)及按照W001/47890的制备例2得到的4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯胺, 根据实施例3得到标题化合物9(收率73%)。

[0290] ESI-MS :m/z 554[M-H]<sup>-</sup>, 578[M+H]<sup>+</sup>

[0291] 实施例10

[0292] 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-[4-(4-氟苯基)-2-异丙基-1-甲基-1H-咪唑-5-基]脲(化合物10)

[0293] 由根据参考例2得到的4-(4-氟苯基)-2-异丙基-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A6-5)及按照W001/47890的制备例2得到的4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯胺, 根据实施例3得到标题化合物10(收率64%)。

[0294] ESI-MS :m/z 574[M-H]<sup>-</sup>

[0295] 实施例11

[0296] 1-[2-叔丁基-4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物11)

[0297] 由根据参考例2得到的2-叔丁基-4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A6-6)及按照W097/17329的实施例49得到的4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺, 根据实施例3得到标题化合物11(收率72%)。

[0298] ESI-MS :m/z 570[M+H]<sup>+</sup>

[0299] 实施例 12

[0300] 1-[2-叔丁基-4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]脲(化合物 12)

[0301] 由根据参考例 2 得到的 2-叔丁基-4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A6-6)及按照 W001/47890 的制备例 2 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 12(收率 46%)。

[0302] ESI-MS :m/z 588[M+H]<sup>+</sup>

[0303] 实施例 13

[0304] 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-[4-(2-氟苯基)-2-异丙基-1-甲基-1H-咪唑-5-基]脲(化合物 13)

[0305] 由根据参考例 7 得到的 4-(2-氟苯基)-2-异丙基-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A6-7)及按照 W001/47890 的制备例 2 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 13(收率 50%)。

[0306] ESI-MS :m/z 574[M+H]<sup>+</sup>

[0307] 实施例 14

[0308] 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-[4-(2-氟苯基)-2-异丙基-1-甲基-1H-咪唑-5-基]脲(化合物 14)

[0309] 由根据参考例 7 得到的 4-(2-氟苯基)-2-异丙基-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A6-7)及按照 Journal of Medicinal Chemistry, 2005, 48(5), 1359-1366 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 14(收率 64%)。

[0310] ESI-MS :m/z 574[M+H]<sup>+</sup>

[0311] 实施例 15

[0312] 1-(2-叔丁基-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]脲(化合物 15)

[0313] 由根据参考例 2 得到的化合物 A6 及按照 W001/47890 的制备例 2 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 15(收率 55%)。

[0314] ESI-MS :m/z 570[M+H]<sup>+</sup>

[0315] 实施例 16

[0316] 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-[4-(3-氟苯基)-2-异丙基-1-甲基-1H-咪唑-5-基]脲(化合物 16)

[0317] 由根据参考例 2 得到的 4-(3-氟苯基)-2-异丙基-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A6-1)及按照 Journal of Medicinal Chemistry, 2005, 48(5), 1359-1366 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 16(收率 55%)。

[0318] ESI-MS :m/z 574[M+H]<sup>+</sup>

[0319] 实施例 17

[0320] 1-[2-叔丁基-4-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基

喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物 17)

[0321] 由根据参考例 2 得到的 2-叔丁基-4-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A6-2)及按照 W097/17329 的实施例 49 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 17(收率 79%)。

[0322] ESI-MS :m/z 570[M+H]<sup>+</sup>

[0323] 实施例 18

[0324] 1-[2-叔丁基-4-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]脲(化合物 18)

[0325] 由根据参考例 2 得到的 2-叔丁基-4-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A6-2)及按照 W001/47890 的制备例 2 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 18(收率 66%)。

[0326] ESI-MS :m/z 588[M+H]<sup>+</sup>

[0327] 实施例 19

[0328] 1-[2-叔丁基-4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物 19)

[0329] 由根据参考例 2 得到的 2-叔丁基-4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A6-3)及按照 W097/17329 的实施例 49 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 19(收率 88%)。

[0330] ESI-MS :m/z 570[M+H]<sup>+</sup>

[0331] 实施例 20

[0332] 1-[2-叔丁基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物 20)

[0333] 将根据参考例 3 得到的化合物 A13(41.7mg)溶解于 1,4-二氧杂环己烷(2mL),加入三乙基胺(0.047mL)及叠氮磷酸二苯酯(0.072mL),在 60℃下搅拌 1 小时。在室温下向所得的反应混合物中加入按照 W097/17329 的实施例 49 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺(42.0mg,0.142mmol),在 100℃下搅拌 10 小时。向所得的反应混合物中加入碳酸氢钠水溶液,用乙酸乙酯提取,用饱和食盐水溶液洗涤有机层后,用无水硫酸镁干燥,过滤后,在减压下从滤液中蒸馏除去溶剂,将残渣用硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:甲醇 = 95 : 5-80 : 20)纯化,由此得到标题化合物 20(12.5mg、收率 16%)。

[0334] <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,270MHz) δ :11.02(s,1H),8.47(d, J = 5.3Hz,1H),7.68-7.62(m,2H),7.62-7.54(m,3H),7.49(s,1H),7.18-7.12(m,2H),6.49(d, J = 5.3Hz,1H),4.07(s,3H),4.06(s,3H),3.97(s,3H),1.46(s,9H).

[0335] ESI-MS :m/z 542[M+H]<sup>+</sup>

[0336] 实施例 21

[0337] 1-[2-叔丁基-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物 21)

[0338] 由根据参考例 3 得到的 2-叔丁基-4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A13-1)及按照 W097/17329 的实施例 49 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 21(收率 44%)。



[0339]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz)  $\delta$  :11.31 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.65-8.50 (m, 2H), 8.47 (d,  $J = 5.3\text{Hz}$ , 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.40-7.25 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 2H), 6.47 (d,  $J = 5.3\text{Hz}$ , 1H), 4.07 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

[0340] ESI-MS :m/z 539  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0341] 实施例 22

[0342] 1-[2-叔丁基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物 22)

[0343] 由根据参考例 3 得到的 2-叔丁基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A13-2)及按照 W097/17329 的实施例 49 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 22(收率 44%)。

[0344]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  :11.28 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.47 (d,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.58 (d,  $J = 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (s, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 6.47 (d,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 1H), 6.38 (d,  $J = 1.7\text{Hz}$ , 1H), 6.34 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

[0345] ESI-MS :m/z 542  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0346] 实施例 23

[0347] 1-[2-叔丁基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]脲(化合物 23)

[0348] 由根据参考例 3 得到的 2-叔丁基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A13-2)及按照 W001/47890 的制备例 2 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 23(收率 28%)。

[0349] ESI-MS :m/z 560  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0350] 实施例 24

[0351] 1-[2-叔丁基-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物 24)

[0352] 由根据参考例 3 得到的 2-叔丁基-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A13-3)及按照 W097/17329 的实施例 49 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 24(收率 43%)。

[0353]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300MHz)  $\delta$  :11.51 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.45 (d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (s, 1H), 7.58-7.48 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.18-7.08 (m, 2H), 6.48 (d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).

[0354] ESI-MS :m/z 557  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0355] 实施例 25

[0356] 1-[2-叔丁基-4-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物 25)

[0357] 由根据参考例 3 得到的 2-叔丁基-4-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A13-4)及按照 W097/17329 的实施例 49 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 25(收率 74%)。

[0358]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300MHz)  $\delta$  :11.65 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.50-8.30 (m, 2H),

8.20-7.90 (m, 2H), 7.65-7.43 (m, 3H), 7.45-7.25 (m, 2H), 7.20-7.06 (m, 2H), 6.48 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

[0359] ESI-MS :m/z 539[M+H]<sup>+</sup>

[0360] 实施例 26

[0361] 1-[2-叔丁基-4-(2-氯吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物 26)

[0362] 由根据参考例 3 的 2-叔丁基-4-(2-氯吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A13-5)及按照 W097/17329 的实施例 49 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 26(收率 65%)。

[0363] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ :11.68 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.1Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95-7.82 (m, 2H), 7.56-7.46 (m, 3H), 7.43 (dd, J = 4.2, 7.5Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 6.48 (d, J = 5.1Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

[0364] ESI-MS :m/z 573[M+H]<sup>+</sup>

[0365] 实施例 27

[0366] 2-[4-(4-{3-[2-叔丁基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑-5-基]脲基}苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基氧基]乙酸乙酯(化合物 27)

[0367] 将根据参考例 3 得到的 2-叔丁基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A13-2, 30mg)溶解于氯仿(3mL)中,加入三乙基胺(0.016mL)及叠氮磷酸二苯酯(0.026mL),在 50℃下搅拌 1 小时后,加入按照参考例 4 得到的化合物 A15(30mg),在 50℃下彻夜搅拌。向所得的反应混合物中加入水,用氯仿提取后,用水及饱和食盐水洗涤有机层,用无水硫酸镁干燥后,进行过滤,在减压下从滤液中蒸馏除去溶剂,将所得的残渣用硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇=97:3-93:7)纯化,得到标题化合物 27(8mg、收率 16%)。

[0368] 实施例 28

[0369] 1-[2-叔丁基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑-5-基]-3-{4-[7-(2-羟基乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基]苯基}脲(化合物 28)

[0370] 使硼氢化钠(0.8mg)混悬在 THF(1mL)中,加入根据实施例 27 得到的化合物 27(8mg),在室温下彻夜搅拌后,进一步加入水(0.1mL)及硼氢化钠(0.8mg),在室温下搅拌。向所得的反应混合物中加入水,用乙酸乙酯提取,用饱和食盐水洗涤有机层后,用无水硫酸镁干燥,过滤后,在减压下从滤液中蒸馏除去溶剂,将所得残渣用硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇=20:1)纯化,得到标题化合物 28(1.3mg、收率 18%)。

[0371] <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ :11.32 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.3Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 17.3, 7.1Hz, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 6.8, 2.1Hz, 2H), 6.47 (d, J = 5.3Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.30 (t, J = 4.5Hz, 2H), 4.09 (t, J = 4.6Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.25 (s, 3H)

[0372] ESI-MS :m/z 572[M+H]<sup>+</sup>

[0373] 实施例 29

[0374] 1-[2-叔丁基-4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-3-[5-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)吡啶-2-基]脲(化合物 29)

[0375] 由根据参考例 5 得到的化合物 A17 及根据参考例 2 得到的 2-叔丁基-4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A6-6), 根据实施例 3 得到标题化合物 29(收率 23%)。

[0376] ESI-MS :m/z 571[M+H]<sup>+</sup>

[0377] 实施例 30

[0378] 1-[2-叔丁基-4-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-3-[5-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)吡啶-2-基]脲(化合物 30)

[0379] 由根据参考例 5 得到的化合物 A17 及根据参考例 2 得到的 2-叔丁基-4-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A6-2), 根据实施例 3 得到标题化合物 30(收率 50%)。

[0380] ESI-MS :m/z 571[M+H]<sup>+</sup>

[0381] 实施例 31

[0382] 1-(2-叔丁基-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-3-[5-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)吡啶-2-基]脲(化合物 31)

[0383] 由根据参考例 5 得到的化合物 A17 及根据参考例 2 得到的化合物 A6, 根据实施例 3 得到标题化合物 31(收率 34%)。

[0384] ESI-MS :m/z 553[M+H]<sup>+</sup>

[0385] 实施例 32

[0386] 1-[2-叔丁基-4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]-3-[5-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)吡啶-2-基]脲(化合物 32)

[0387] 由根据参考例 5 得到的化合物 A17 及根据参考例 2 得到的 2-叔丁基-4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A6-3), 根据实施例 3 得到标题化合物 32(收率 84%)。

[0388] ESI-MS :m/z 571[M+H]<sup>+</sup>

[0389] 实施例 33

[0390] (E)-1-{2-叔丁基-4-[2-(吡啶-4-基)乙烯基]-1H-咪唑-5-基}-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物 33)

[0391] 将根据参考例 7 得到的化合物 A20(38.0mg)、根据 W097/17329 的实施例 49 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺(62.9mg) 混悬在氯仿(1.5mL) 中, 在 50℃ 下彻夜搅拌。将反应混合物冷却至室温后, 减压下蒸馏除去溶剂, 用以氯仿及甲醇为展开剂的制备型薄层色谱法(Preparative Thin-Layer Chromatography) 纯化, 得到标题化合物 33(28.3mg, 收率 35%)。

[0392] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 270MHz) : δ 11.92(s, 1H), 11.48(s, 1H), 9.40(s, 1H), 8.52-8.42(m, 3H), 7.81(d, J = 16.5Hz, 1H), 7.69-7.61(m, 2H), 7.53(s, 1H), 7.43-7.38(m, 3H), 7.30-7.22(m, 2H), 6.78(d, J = 16.1Hz, 1H), 6.46(dd, J = 1.0, 5.3Hz, 1H), 3.95(s, 3H), 3.95(s, 3H), 1.41(s, 9H)

[0393] ESI-MS :m/z 565[M+H]<sup>+</sup>

[0394] 实施例 34

[0395] 1-[2-叔丁基-4-(苯基乙炔基)-1H-咪唑-4-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹

啉-5-基氧基)苯基]脲(化合物 34)

[0396] 将根据参考例 8 得到的化合物 A23 (64.5mg)、根据 W097/17329 的实施例 49 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺 (86mg) 混悬在氯仿 (1.4mL) 中,在 50°C 下彻夜搅拌。将反应混合物冷却至室温后,减压下蒸馏除去溶剂,用以己烷及丙酮为展开剂的制备型薄层色谱法纯化,得到标题化合物 34 (15.1mg, 收率 11%)。

[0397]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  11.34 (br s, 1H), 9.90-9.60 (m, 1H), 8.48 (d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 1H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.42-7.26 (m, 5H), 7.19-7.10 (m, 2H), 6.88 (br s, 1H), 6.47 (d,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 1H), 4.06 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)

[0398] ESI-MS :  $m/z$  562  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0399] 实施例 35

[0400] 1-[2-叔丁基-4-(4-甲基噻唑-5-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物 35)

[0401] 由根据参考例 9 得到的 2-叔丁基-5-(4-甲基噻唑-5-基)-1H-咪唑-4-甲酸盐 (化合物 A26-1) 及根据 W097/17329 的实施例 49 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 35 (收率 34%)。

[0402]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  11.30 (s, 1H), 8.87 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.47 (d,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.19-7.12 (m, 2H), 6.47 (d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 1H), 6.28 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)

[0403] ESI-MS :  $m/z$  559  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0404] 实施例 36

[0405] 1-[2-叔丁基-4-(2,6-二氟吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物 36)

[0406] 由根据参考例 3 得到的 2-叔丁基-5-(2,6-二氟吡啶-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸 (化合物 A13-6) 及根据 W097/17329 的实施例 49 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 36 (收率 33%)。

[0407]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz) :  $\delta$  11.10 (br s, 1H), 9.09 (br s, 1H), 8.48 (d,  $J = 5.3\text{Hz}$ , 1H), 8.18-8.04 (m, 1H), 7.63-7.54 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.20-7.11 (m, 2H), 7.06 (br s, 1H), 6.95 (dd,  $J = 2.6, 8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.47 (d,  $J = 4.9\text{Hz}$ , 1H), 4.06 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)

[0408] ESI-MS :  $m/z$  575  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0409] 实施例 37

[0410] 1-[2-叔丁基-4-(2,6-二氯吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物 37)

[0411] 由根据参考例 3 得到的 2-叔丁基-5-(2,6-二氯吡啶-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸 (化合物 A13-7) 及根据 W097/17329 的实施例 49 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 37 (收率 11%)。

[0412]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz) :  $\delta$  11.23 (br s, 1H), 9.08 (br s, 1H), 8.48 (d,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.65-7.57 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.21-7.12 (m, 2H), 6.70 (br s, 1H), 6.47 (d,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 1H), 4.06 (s, 3H), 4.05 (s, 3H),

1. 49(s, 9H)

[0413] ESI-MS :m/z 607 [M+H]<sup>+</sup>

[0414] 实施例 38

[0415] 1-[2-叔丁基-4-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物 38)

[0416] 由根据参考例 3 得到的 2-叔丁基-5-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸(化合物 A13-8)及根据 W097/17329 的实施例 49 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 38(收率 18%)。

[0417] <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) : δ 11.35(br s, 1H), 9.08(br s, 1H), 8.48(d, J = 5.3Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 7.69-7.56(m, 4H), 7.42(s, 1H), 7.20-7.11(m, 2H), 6.59(br s, 1H), 6.48(d, J = 5.3Hz, 1H), 4.07(s, 3H), 4.05(s, 3H), 2.38(s, 3H), 1.49(s, 9H)

[0418] ESI-MS :m/z 587 [M+H]<sup>+</sup>

[0419] 实施例 39

[0420] 1-[2-叔丁基-4-(2-氯-6-甲基吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物 39)

[0421] 由根据参考例 3 得到的 2-叔丁基-5-(2-氯-6-甲基吡啶-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸(化合物 A13-9)及根据 W097/17329 的实施例 49 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 39(收率 36%)。

[0422] <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) : δ 11.29(br s, 1H), 9.09(br s, 1H), 8.48(d, J = 5.3Hz, 1H), 7.72(d, J = 7.9Hz, 1H), 7.68-7.56(m, 3H), 7.42(s, 1H), 7.23-7.11(m, 3H), 6.54(s, 1H), 6.47(d, J = 5.3Hz, 1H), 4.06(s, 3H), 4.05(s, 3H), 2.58(s, 3H), 1.48(s, 9H)

[0423] ESI-MS :m/z 587 [M+H]<sup>+</sup>

[0424] 实施例 40

[0425] 1-[2-叔丁基-4-(2-氟吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物 40)

[0426] 由根据参考例 3 得到的 2-叔丁基-5-(2-氟吡啶-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸(化合物 A13-10)及根据 W097/17329 的实施例 49 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 40(收率 54%)。

[0427] <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) : δ 11.19(br s, 1H), 9.12(br s, 1H), 8.48(d, J = 5.3Hz, 1H), 8.16-7.92(m, 2H), 7.68-7.57(m, 3H), 7.43(s, 1H), 7.35-7.25(m, 1H), 7.20-7.12(m, 2H), 6.82(br s, 1H), 6.47(d, J = 5.3Hz, 1H), 4.06(s, 3H), 4.05(s, 3H), 1.49(s, 9H)

[0428] ESI-MS :m/z 557 [M+H]<sup>+</sup>

[0429] 实施例 41

[0430] 1-[2-叔丁基-4-(2-氯吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]脲(化合物 41)

[0431] 由根据参考例 3 得到的 2-叔丁基-4-(2-氯吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A13-5)及按照 W001/47890 的制备例 2 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 41(收率 26%)。

[0432] <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ : 11.46(br s, 1H), 9.09(br s, 1H), 8.49(d, J = 5.1Hz,

1H), 8.39(dd, J = 4.6, 2.0Hz, 1H), 7.83(dd, J = 7.5, 2.0Hz, 1H), 7.72(dd, J = 12.5, 2.2Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.37(dd, J = 7.7, 4.8Hz, 1H), 7.25-7.20(m, 2H), 6.60(br s, 1H), 6.44(dd, J = 5.1, 1.1Hz, 1H), 4.08(s, 3H), 4.05(s, 3H), 1.50(s, 9H).

[0433] ESI-MS :m/z 591[M+H]<sup>+</sup>

[0434] 实施例 42

[0435] 1-[2-叔丁基-4-(3-甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物 42)

[0436] 由根据参考例 9 得到的 2-叔丁基-5-(3-甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-4-甲酸盐(化合物 A26-2) 及根据 W097/17329 的实施例 49 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺, 根据实施例 3 得到标题化合物 42(收率 22%)。

[0437] <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) : δ 11.20(br s, 1H), 8.99(br s, 1H), 8.50-8.43(m, 2H), 7.63-7.54(m, 3H), 7.40(s, 1H), 7.20-7.11(m, 2H), 6.94-6.76(m, 1H), 6.47(d, J = 5.3Hz, 1H), 4.06(s, 3H), 4.04(s, 3H), 2.30(s, 3H), 1.46(s, 3H)

[0438] ESI-MS :m/z 543[M+H]<sup>+</sup>

[0439] 实施例 43

[0440] 1-[2-叔丁基-4-(6-氟吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物 43)

[0441] 由根据参考例 3 得到的 2-叔丁基-5-(6-氟吡啶-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸(化合物 A13-11) 及根据 W097/17329 的实施例 49 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺, 根据实施例 3 得到标题化合物 43(收率 26%)。

[0442] <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) : δ 11.19(br s, 1H), 9.88(br s, 1H), 8.44(d, J = 5.3Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 7.98-7.85(m, 1H), 7.62-7.34(m, 5H), 7.16-7.08(m, 2H), 6.90(dd, J = 2.6, 8.2Hz, 1H), 6.44(d, J = 5.3Hz, 1H), 4.05(s, 3H), 4.01(s, 3H), 1.47(s, 9H)

[0443] ESI-MS :m/z 557[M+H]<sup>+</sup>

[0444] 实施例 44

[0445] 1-[2-叔丁基-4-(2-氯吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[2-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物 44)

[0446] 由根据参考例 3 得到的 2-叔丁基-4-(2-氯吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A13-5) 及根据 W000/43366 的制备例 1 得到的 2-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺, 根据实施例 3 得到标题化合物 44(收率 5%)。

[0447] <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ :11.16(br s, 1H), 9.07(br s, 1H), 8.51(d, J = 5.5Hz, 1H), 8.44-8.38(m, 2H), 7.86(dd, J = 7.7, 1.8Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.37(dd, J = 7.7, 4.8Hz, 1H), 7.27(m, 1H), 7.13(dd, J = 9.0, 2.7Hz, 1H), 6.62(s, 1H), 6.53(d, J = 5.5Hz, 1H), 4.06(s, 6H), 1.48(s, 9H).

[0448] ESI-MS :m/z 607[M+H]<sup>+</sup>

[0449] 实施例 45

[0450] 1-[2-叔丁基-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-甲基苯基]脲(化合物 45)

[0451] 由根据参考例 3 得到的 2-叔丁基-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-甲

酸（化合物 A13-3）及根据日本特开平 11-158149 的制备例 6 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-甲基苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 45(收率 28%)。

[0452]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 10.60(br s, 1H), 8.83(br s, 1H), 8.47(d,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 1H), 8.12(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.58(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.11-7.03(m, 2H), 6.50(d,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 1H), 6.26(s, 1H), 4.06(s, 3H), 4.05(s, 3H), 2.48(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.20(s, 3H), 1.44(s, 9H).

[0453] ESI-MS :m/z 572[M+H]<sup>+</sup>

[0454] 实施例 46

[0455] 1-[2-叔丁基-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物 46)

[0456] 由根据参考例 3 得到的 2-叔丁基-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A13-3)及根据参考例 6 得到的化合物 A18,根据实施例 3 得到标题化合物 46(收率 9%)。

[0457]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 11.43(br s, 1H), 8.47(d,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.89(d,  $J = 2.6\text{Hz}$ , 1H), 7.64(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.50(dd,  $J = 8.8, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.29-7.20(m, 2H), 6.40(d,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 1H), 6.27(br s, 1H), 4.09(s, 3H), 4.07(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.20(s, 3H), 1.47(s, 9H).

[0458] ESI-MS :m/z 591[M+H]<sup>+</sup>

[0459] 实施例 47

[0460] 1-[2-叔丁基-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]脲(化合物 47)

[0461] 由根据参考例 3 得到的 2-叔丁基-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A13-3)及按照 W001/47890 的制备例 2 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 47(收率 15%)。

[0462]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 8.47(d,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.72(dd,  $J = 12.2, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.63(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.31-7.22(m, 2H), 6.53(d,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 1H), 4.09(s, 3H), 4.08(s, 3H), 2.37(s, 3H), 2.19(s, 3H), 1.48(s, 9H).

[0463] ESI-MS :m/z 575[M+H]<sup>+</sup>

[0464] 实施例 48

[0465] 1-[2-叔丁基-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[2-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物 48)

[0466] 由根据参考例 3 得到的 2-叔丁基-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A13-3)及根据 W000/43366 的制备例 1 得到的 2-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 48(收率 6%)。

[0467]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 11.14(br s, 1H), 8.71(br s, 1H), 8.51(d,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 1H), 8.42(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.54(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.27-7.26(m, 1H), 7.13(dd,  $J = 8.8, 2.6\text{Hz}$ , 1H), 6.51(d,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 1H), 6.35(br s, 1H), 4.05(s, 6H), 2.38(s, 3H), 2.20(s, 3H), 1.46(s, 9H).

[0468] ESI-MS :m/z 591[M+H]<sup>+</sup>

**[0469] 实施例 49**

**[0470]** 1-[2-叔丁基-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]脲(化合物 49)

**[0471]** 由根据参考例 3 得到的 2-叔丁基-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A13-3)及根据 J. Med. Chem., 2005, 48(5), 1359-1366 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯胺, 根据实施例 3 得到标题化合物 49(收率 6%)。

**[0472]**  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 11.56(br s, 1H), 8.77(br s, 1H), 8.50(d, J = 5.3Hz, 1H), 8.41(t, J = 9.3Hz, 1H), 7.55(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.04-6.96(m, 2H), 6.54(br s, 1H), 6.52(d, J = 5.3Hz, 1H), 4.06(s, 3H), 4.05(s, 3H), 2.37(s, 3H), 2.19(s, 3H), 1.45(s, 9H).

**[0473]** ESI-MS :m/z 575[M+H]<sup>+</sup>

**[0474] 实施例 50**

**[0475]** 1-[2-叔丁基-4-(2-甲基噁唑-5-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物 50)

**[0476]** 由根据参考例 9 得到的 2-叔丁基-5-(2-甲基噁唑-5-基)-1H-咪唑-4-甲酸盐(化合物 A26-3)及根据 W097/17329 的实施例 49 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺, 根据实施例 3 得到标题化合物 50(收率 15%)。

**[0477]**  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ :  $\delta$  11.11(br s, 1H), 9.75-9.25(m, 1H), 8.47(d, J = 5.5Hz, 1H), 7.67-7.55(m, 4H), 7.41(s, 1H), 7.18-7.11(m, 2H), 6.65(br s, 1H), 6.47(d, J = 5.1Hz, 1H), 4.06(s, 3H), 4.04(s, 3H), 2.71(s, 3H), 1.45(s, 9H)

**[0478]** ESI-MS :m/z 559[M+H]<sup>+</sup>

**[0479] 实施例 51**

**[0480]** 1-[2-叔丁基-4-(噁唑-5-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物 51)

**[0481]** 向根据参考例 9 得到的化合物 A26(33.0mg)中加入 3mol/L 盐酸, 在 70°C 下搅拌 1 小时。将反应混合物冷却至室温后, 减压下蒸馏除去溶剂, 将所得的残渣溶解于无水 DMF(2mL)中, 加入三乙基胺(27.1mg)及叠氮磷酸二苯酯(73.6mg), 氩气氛下、在 50°C 下搅拌 1 小时。向混合物中加入根据 W097/17329 的实施例 49 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺(47.6mg), 进一步在 50°C 下彻夜搅拌。将反应混合物冷却至室温, 加入水, 用乙酸乙酯提取后, 依次用水及饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。进行过滤, 在减压下从滤液中蒸馏除去溶剂, 将所得残渣用以氯仿及甲醇为展开剂的制备型薄层色谱法纯化, 将所得的粗纯化物溶解于乙酸乙酯中, 用 10% 柠檬酸水溶液提取。用乙酸乙酯洗涤水层, 加入碳酸钠, 成碱性后, 用乙酸乙酯提取, 用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 进行过滤, 在减压下从滤液中蒸馏除去溶剂, 得到标题化合物 51(9.8mg, 2 阶段收率 17%)。

**[0482]**  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ :  $\delta$  10.22(br s, 1H), 8.74(br s, 1H), 8.46(d, J = 5.5Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 7.65-7.56(m, 3H), 7.39(s, 1H), 7.19-7.11(m, 2H), 7.00-6.60(m, 1H), 6.46(d, J = 5.1Hz, 1H), 4.05(s, 3H), 4.02(s, 3H), 1.46(s, 9H)

**[0483]** ESI-MS :m/z 545[M+H]<sup>+</sup>

**[0484] 实施例 52**

**[0485]** 1-[2-叔丁基-4-(4-甲基噁唑-5-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基



喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物 52)

[0486] 由根据参考例 9 得到的 2-叔丁基-5-(4-甲基噁唑-5-基)-1H-咪唑-4-甲酸盐(化合物 A26-4)及根据 W097/17329 的实施例 49 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 52(收率 19%)。

[0487]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz})$ :  $\delta$  11.35(br s, 1H), 9.51(br s, 1H), 8.46(d,  $J = 5.3\text{Hz}$ , 1H), 7.80(br s, 1H), 7.70-7.56(m, 3H), 7.40(s, 1H), 7.21-7.12(m, 2H), 6.78(br s, 1H), 6.47(d,  $J = 5.3\text{Hz}$ , 1H), 4.06(s, 3H), 4.03(s, 3H), 2.29(s, 3H), 1.47(s, 9H)

[0488] ESI-MS :m/z 543[M+H]<sup>+</sup>

[0489] 实施例 53

[0490] 1-[2-叔丁基-4-(5-氯吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物 53)

[0491] 由根据参考例 3 得到的 2-叔丁基-4-(5-氯吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A13-12)及根据 W097/17329 的实施例 49 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 53(收率 22%)。

[0492]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 11.23(br s, 1H), 8.95(br s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.48(m, 2H), 7.74(s, 1H), 7.65-7.59(m, 3H), 7.45(s, 1H), 7.16(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H), 6.79(br s, 1H), 6.48(d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 1H), 4.06(s, 3H), 4.05(s, 3H), 1.49(s, 9H).

[0493] ESI-MS :m/z 607[M+H]<sup>+</sup>

[0494] 实施例 54

[0495] 1-[2-叔丁基-4-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物 54)

[0496] 由根据参考例 3 得到的 2-叔丁基-4-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A13-13)及根据 W097/17329 的实施例 49 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 54(收率 4%)。

[0497]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 11.33(br s, 1H), 8.91(br s, 1H), 8.52-8.47(m, 2H), 7.65(d,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 2H), 7.59(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.18-7.09(m, 4H), 6.80(br s, 1H), 6.48(d,  $J = 5.3\text{Hz}$ , 1H), 4.06(s, 3H), 4.05(s, 3H), 2.60(s, 3H), 1.49(s, 9H).

[0498] ESI-MS :m/z 573[M+H]<sup>+</sup>

[0499] 实施例 55

[0500] 1-[2-叔丁基-4-(3-氯吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物 55)

[0501] 由根据参考例 3 得到的 2-叔丁基-5-(3-氯吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲酸(化合物 A13-14)及根据 W097/17329 的实施例 49 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 55(收率 32%)。

[0502]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ :  $\delta$  11.39(br s, 1H), 9.75-9.35(m, 1H), 8.68-8.59(m, 1H), 8.54-8.43(m, 2H), 7.66-7.56(m, 3H), 7.44-7.38(m, 1H), 7.20-6.92(m, 3H), 6.47(d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 1H), 4.07(s, 3H), 4.04(s, 3H), 1.49(s, 9H).

[0503] ESI-MS :m/z 573[M+H]<sup>+</sup>

[0504] 实施例 56

[0505] 1-[2-叔丁基-4-(6-氯吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物56)

[0506] 由根据参考例3得到的2-叔丁基-4-(6-氯吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A13-15)及根据W097/17329的实施例49得到的4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺,根据实施例3得到标题化合物56(收率26%)。

[0507]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 11.17(br s, 1H), 9.18(br s, 1H), 8.47(d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 2H), 7.75(br s, 1H), 7.61-7.58(m, 3H), 7.41-7.35(m, 2H), 7.15(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H), 6.96(br s, 1H), 6.46(d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 1H), 4.06(s, 3H), 4.04(s, 3H), 1.48(s, 9H).

[0508] ESI-MS :m/z 573[M+H]<sup>+</sup>

[0509] 实施例57

[0510] 1-{2-叔丁基-4-[2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基]-1H-咪唑-5-基}-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物57)

[0511] 由根据参考例3得到的2-叔丁基-4-[2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基]-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A13-16)及根据W097/17329的实施例49得到的4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺,根据实施例3得到标题化合物57(收率31%)。

[0512] ESI-MS :m/z 583[M+H]<sup>+</sup>

[0513] 实施例58

[0514] 1-[2-叔丁基-4-(2-氯吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物58)

[0515] 由根据参考例3得到的2-叔丁基-4-(2-氯吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A13-5)及根据参考例6得到的化合物A18,根据实施例3得到标题化合物58(收率8%)。

[0516]  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ : 11.93(br s, 1H), 8.61(br s, 1H), 8.46(d,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 1H), 8.37(dd,  $J = 4.8, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.90(dd,  $J = 7.5, 2.0\text{Hz}$ , 2H), 7.53(s, 1H), 7.48(dd,  $J = 7.7, 4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.40(s, 1H), 7.36-7.35(m, 2H), 6.34(d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 1H), 3.95(s, 3H), 3.95(s, 3H), 1.37(s, 9H).

[0517] ESI-MS :m/z 607[M+H]<sup>+</sup>

[0518] 实施例59

[0519] 1-[2-叔丁基-4-(2-氯吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物59)

[0520] 由根据参考例3得到的2-叔丁基-4-(2-氯吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A13-17)及根据W097/17329的实施例49得到的4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺,根据实施例3得到标题化合物59(收率26%)。

[0521]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ : 11.06(s, 1H), 8.74(s, 1H), 8.26(d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 1H), 8.18(d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 1H), 7.43-7.38(m, 3H), 7.20(s, 1H), 7.06-6.94(m, 2H), 6.60(s, 1H), 6.25(d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 1H), 3.84(s, 3H), 3.83(s, 3H), 1.28(s, 9H).

[0522] ESI-MS :m/z 573[M+H]<sup>+</sup>

[0523] 实施例60

[0524] 1-[2-叔丁基-4-(2-氯吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹

啉-4-基氧基)-2-甲氧基苯基]脲(化合物60)

[0525] 由根据参考例3得到的2-叔丁基-4-(2-氯吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A13-5)及根据日本特开平11-158149的制备例5得到的4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-甲氧基苯胺,根据实施例3得到标题化合物60(收率18%)。

[0526]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :11.78(br s, 1H), 8.54(br s, 1H), 8.46(d, J = 5.3Hz, 1H), 8.36(dd, J = 4.8, 1.8Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 7.88(dd, J = 7.6, 2.0Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.45(dd, J = 7.6, 4.6Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 6.97(d, J = 2.6Hz, 1H), 6.76(dd, J = 8.9, 2.6Hz, 1H), 6.51(d, J = 5.3Hz, 1H), 3.95(s, 3H), 3.94(s, 3H), 3.86(s, 3H), 1.39(s, 9H).

[0527] ESI-MS :m/z 603[M+H]<sup>+</sup>

[0528] 实施例61

[0529] 1-[2-叔丁基-4-(2-氯吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-甲基苯基]脲(化合物61)

[0530] 由根据参考例3得到的2-叔丁基-4-(2-氯吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A13-5)及根据日本特开平11-158149的制备例6得到的4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-甲基苯胺,根据实施例3得到标题化合物61(收率26%)。

[0531]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :11.92(br s, 1H), 8.73(br s, 1H), 8.46(d, J = 5.1Hz, 1H), 8.37(dd, J = 4.8, 1.8Hz, 1H), 8.01(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.90(dd, J = 7.3, 1.8Hz, 1H), 7.51-7.45(m, 2H), 7.39(s, 1H), 7.13(d, J = 2.6Hz, 1H), 7.05(dd, J = 8.4, 2.6Hz, 1H), 6.46(d, J = 5.1Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 3.93(s, 3H), 2.33(s, 3H), 1.36(s, 9H).

[0532] ESI-MS :m/z 587[M+H]<sup>+</sup>

[0533] 实施例62

[0534] 1-[2-叔丁基-4-(2-氯吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]脲(化合物62)

[0535] 由根据参考例3得到的2-叔丁基-4-(2-氯吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A13-5)及根据J. Med. Chem., 2005, 48(5), 1359-1366得到的4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯胺,根据实施例3得到标题化合物62(收率29%)。

[0536]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :11.98(br s, 1H), 8.91(br s, 1H), 8.48(d, J = 5.5Hz, 1H), 8.40-8.37(m, 2H), 7.90(d, J = 7.3Hz, 1H), 7.50-7.46(m, 2H), 7.40-7.33(m, 2H), 7.07(d, J = 9.2Hz, 1H), 6.53(d, J = 5.1Hz, 1H), 3.95(s, 3H), 3.94(s, 3H), 1.37(s, 9H).

[0537] ESI-MS :m/z 591[M+H]<sup>+</sup>

[0538] 实施例63

[0539] 1-[2-叔丁基-4-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物63)

[0540] 由根据参考例3得到的2-叔丁基-4-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A13-18)及根据W097/17329的实施例49得到的4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺,根据实施例3得到标题化合物63(收率5%)。

[0541]  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  :11.41(s, 1H), 9.21(s, 1H), 8.49(d, J = 5.1Hz, 1H), 7.67(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.60(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.17(d, J = 8.8Hz, 2H), 6.95(s, 2H), 6.81(s, 1H), 6.48(d, J = 5.1Hz, 1H), 4.08(s, 3H), 4.05(s, 3H), 2.54(s, 6H), 1.50(s, 9H).

[0542] ESI-MS :m/z 567[M+H]<sup>+</sup>

[0543] 实施例 64

[0544] 1-[2-叔丁基-4-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物 64)

[0545] 由根据参考例 3 得到的 2-叔丁基-4-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A13-19)及根据 W097/17329 的实施例 49 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 64(收率 23%)。

[0546] <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,270MHz) δ :11.25(s,1H),8.83(s,1H),8.48(d,J = 5.3Hz,1H),7.71-7.62(m,2H),7.60(s,1H),7.44(s,1H),7.34(s,1H),7.20-7.12(m,3H),7.01(m,1H),6.51(s,1H),6.48(d,J = 5.3Hz,1H),4.07(s,3H),4.06(s,3H),1.48(s,9H).

[0547] ESI-MS :m/z 574[M+H]<sup>+</sup>

[0548] 实施例 65

[0549] 1-[2-叔丁基-4-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物 65)

[0550] 由根据参考例 3 得到的 2-叔丁基-4-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A13-20)及根据 W097/17329 的实施例 49 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 65(收率 49%)。

[0551] <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,270MHz) δ :11.32(s,1H),8.93(s,1H),8.48(d,J = 5.3Hz,1H),7.70-7.63(m,2H),7.60(s,1H),7.53-7.42(m,2H),7.34(s,1H),7.29(m,1H),7.22-7.12(m,3H),6.62(s,1H),6.48(d,J = 5.3Hz,1H),4.07(s,3H),4.06(s,3H),1.49(s,9H).

[0552] ESI-MS :m/z 556[M+H]<sup>+</sup>

[0553] 实施例 66

[0554] 1-(2-叔丁基-1H-咪唑-5-基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物 66)

[0555] 采用常用方法将在参考例 3 的步骤 4 中得到的 2-叔丁基-1H-咪唑-5-甲酸甲酯(化合物 A10)水解得到 2-叔丁基-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A10-1),由上述所得的化合物 A10-1 及根据 W097/17329 的实施例 49 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 66(收率 27%)。

[0556] <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ :10.85(s,1H),8.47(d,J = 5.5Hz,1H),7.68-7.60(m,2H),7.59(s,1H),7.43(s,1H),7.18-7.10(m,2H),6.79(s,1H),6.51(s,1H),6.47(d,J = 5.5Hz,1H),4.06(s,3H),4.05(s,3H),1.42(s,9H).

[0557] ESI-MS :m/z 462[M+H]<sup>+</sup>

[0558] 实施例 67

[0559] 1-[2-叔丁基-4-(2-氯吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2,5-二甲基苯基]脲(化合物 67)

[0560] 由根据参考例 3 得到的 2-叔丁基-4-(2-氯吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A13-5)及根据 W000/43366 的制备例 3 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2,5-二甲基苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 67(收率 74%)。

[0561] <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ :10.54(s,1H),9.08(s,1H),8.45(d,J = 5.5Hz,1H),

8.40(dd, J = 4.8, 1.8Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.88(dd, J = 5.5, 1.8Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.41-7.38(m, 1H), 6.95(s, 1H), 6.50(s, 1H), 6.34(d, J = 5.1Hz, 1H), 4.07(s, 3H), 4.06(s, 3H), 2.43(s, 3H), 2.17(s, 3H), 1.46(s, 9H).

[0562] ESI-MS :m/z 601[M+H]<sup>+</sup>

[0563] 实施例 68

[0564] 1-[2-叔丁基-4-(2-氯吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2,3-二甲基苯基]脲(化合物 68)

[0565] 由根据参考例 3 得到的 2-叔丁基-4-(2-氯吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A13-5)及根据 W000/43366 的制备例 2 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2,3-二甲基苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 68(收率 72%)。

[0566] <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ :10.65(s, 1H), 9.08(s, 1H), 8.44(d, J = 5.1Hz, 1H), 8.39(dd, J = 4.6, 2.0Hz, 1H), 7.88-7.87(m, 2H), 7.64(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.38(dd, J = 8.1, 5.1Hz, 1H), 7.02(d, J = 9.2Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 6.32(d, J = 5.1Hz, 1H), 4.08(s, 3H), 4.06(s, 3H), 2.43(s, 3H), 2.15(s, 3H), 1.47(s, 9H).

[0567] ESI-MS :m/z 601[M+H]<sup>+</sup>

[0568] 实施例 69

[0569] 2-叔丁基-5-{3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲基}-N-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-4-甲酰胺(化合物 69)

[0570] 由根据参考例 10 得到的 2-叔丁基-4-(吡啶-3-基氨基甲酰基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A29)及根据 W097/17329 的实施例 49 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 69(收率 13%)。

[0571] <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ :11.00(s, 1H), 9.51(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.78(s, 1H), 8.49(d, J = 5.1Hz, 1H), 8.33-8.24(m, 2H), 8.04(d, J = 7.3Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.46(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.43(s, 1H), 7.15(d, J = 8.8Hz, 2H), 6.47(d, J = 5.1Hz, 1H), 4.05(s, 3H), 4.05(s, 3H), 1.40(s, 9H).

[0572] ESI-MS :m/z 582[M+H]<sup>+</sup>

[0573] 实施例 70

[0574] 2-叔丁基-5-{3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲基}-N-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-4-甲酰胺(化合物 70)

[0575] 由根据参考例 10 得到的 2-叔丁基-4-(吡啶-2-基氨基甲酰基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A29-1)及根据 W097/17329 的实施例 49 得到的 4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 70(收率 13%)。

[0576] <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ :10.99(s, 1H), 9.57(s, 1H), 9.36(s, 1H), 8.47(d, J = 5.1Hz, 1H), 8.36-8.31(m, 2H), 8.16(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.45(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.43(s, 1H), 7.14(d, J = 8.8Hz, 2H), 6.44(d, J = 5.1Hz, 1H), 4.05(s, 3H), 4.05(s, 3H), 1.38(s, 9H).

[0577] ESI-MS :m/z 582[M+H]<sup>+</sup>

[0578] 实施例 71

[0579] 1-[2-叔丁基-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-基]-3-[4-(7-氯喹

啉-4-基氧基)苯基]脲(化合物71)

[0580] 由根据参考例3得到的2-叔丁基-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A13-3)及根据Eur. J. Med. Chem., 1986, 21, 5-8得到的4-(7-氯喹啉-4-基氧基)苯胺,根据实施例3得到标题化合物71(收率44%)。

[0581]  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$ : 11.73(s, 1H), 8.71(d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 1H), 8.38(s, 1H), 8.36(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.08(d,  $J = 2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.69(dd,  $J = 8.8, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.58(d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 2H), 7.24(d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 2H), 6.61(d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 1H), 2.29(s, 3H), 2.13(s, 3H), 1.36(s, 9H).

[0582] ESI-MS :m/z 531[M+H] $^+$

[0583] 实施例72

[0584] 4-(4-{3-[2-叔丁基-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-基]脲基}-3-氯苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺(化合物72)

[0585] 由根据参考例3得到的2-叔丁基-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A13-3)及根据W002/32872的制备方法366-1得到的4-(4-氨基-3-氯苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺,根据实施例3得到标题化合物72(收率26%)。

[0586]  $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$ , 300MHz)  $\delta$ : 8.62(d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 1H), 8.34(d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.51(s, 1H), 7.30(d,  $J = 2.9\text{Hz}$ , 1H), 7.26(s, 1H), 7.14(dd,  $J = 9.2, 2.9\text{Hz}$ , 1H), 6.57(d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 1H), 4.16(s, 3H), 2.40(s, 3H), 2.24(s, 3H), 1.43(s, 9H).

[0587] ESI-MS :m/z 604[M+H] $^+$

[0588] 实施例73

[0589] 4-(4-{3-[2-叔丁基-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-基]脲基}-2-氟苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-甲酸甲酯(化合物73)

[0590] 由根据参考例3得到的2-叔丁基-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A13-3)及根据W02009/125597的实施例39b得到的4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-甲酸甲酯,根据实施例3得到标题化合物73(收率75%)。

[0591]  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$ : 11.76(s, 1H), 8.70(d,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 1H), 8.61(s, 1H), 8.50(s, 1H), 7.77(dd,  $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.55(s, 1H), 7.42(t,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.20(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.53(dd,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 1H), 3.99(s, 3H), 3.88(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.14(s, 3H), 1.36(s, 9H).

[0592] ESI-MS :m/z 603[M+H] $^+$

[0593] 实施例74

[0594] 4-(4-{3-[2-叔丁基-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-基]脲基}-2-氟苯氧基)-7-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)喹啉-6-甲酰胺(化合物74)

[0595] 将根据实施例73得到的化合物73(30mg)溶解于THF(0.66mL)及水(0.33mL)的混合溶剂中,加入氢氧化钾(97mg),在80°C下彻夜搅拌。向反应混合物中加入乙酸乙酯,用水提取,向水层中加入2mol/L盐酸,使pH为4。在减压下从所得的水溶液中蒸馏除去溶剂,将所得残渣用硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇=8:2)纯化。向所得残渣中加入THF(1mL)、2-吗啉代乙胺(14mg)、4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉-4-鎓盐酸盐(18mg)及甲醇(0.5mL),在室温下搅拌2小时。减压下从反应混合物中蒸馏除去溶剂,

向所得残渣中加入水,滤取析出的固体。向所得的固体中加入异丙基醇(1mL),再次浆化(reslurry)进行纯化,得到标题化合物74(12mg、2步骤收率30%)。

[0596]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$  :  $\text{CD}_3\text{OD} = 2 : 1$ , 270MHz)  $\delta$  : 9.19(s, 1H), 8.61(d,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.71(d,  $J = 12.5\text{Hz}$ , 1H), 7.51(s, 1H), 7.22(m, 2H), 6.51(d,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 1H), 4.17(s, 3H), 3.80(t,  $J = 4.3\text{Hz}$ , 4H), 3.65(t,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 2H), 2.69(t,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 2H), 2.60(t,  $J = 4.3\text{Hz}$ , 4H), 2.39(s, 3H), 2.24(s, 3H), 1.44(s, 9H).

[0597] ESI-MS :m/z 701[M+H]<sup>+</sup>

[0598] 实施例75

[0599] 1-[2-叔丁基-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-基]-3-{4-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基氧基]苯基}脲(化合物75)

[0600] 由根据参考例3得到的2-叔丁基-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A13-3)及根据参考例11得到的4-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基氧基]苯胺(化合物A31),根据实施例3得到标题化合物75(收率53%)。

[0601]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  : 11.35(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.22(d,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 1H), 7.97(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.59(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.09(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H), 6.66(d,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 1H), 6.55(s, 1H), 3.97(s, 3H), 2.37(s, 3H), 2.16(s, 3H), 1.47(s, 9H).

[0602] ESI-MS :m/z 527[M+H]<sup>+</sup>

[0603] 实施例76

[0604] 4-(4-{3-[2-叔丁基-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-基]脲基}苯氧基)-N-(吡啶-4-基)吡啶酰胺(化合物76)

[0605] 由根据参考例3得到的2-叔丁基-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A13-3)及根据参考例12得到的4-(4-氨基苯氧基)-N-(吡啶-4-基)吡啶酰胺(化合物A33),根据实施例3得到标题化合物76(收率65%)。

[0606]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300MHz)  $\delta$  : 11.74(s, 1H), 11.03(s, 1H), 8.63(d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 1H), 8.48(d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 7.92(d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 7.57(d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 2H), 7.52(d,  $J = 2.9\text{Hz}$ , 1H), 7.25(dd,  $J = 5.5, 2.9\text{Hz}$ , 1H), 7.19(d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 2H), 2.30(s, 3H), 2.14(s, 3H), 1.36(s, 9H).

[0607] ESI-MS :m/z 567[M+H]<sup>+</sup>

[0608] 实施例77

[0609] 4-(4-{3-[2-叔丁基-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-基]脲基}-2-氟苯氧基)-N-甲基吡啶酰胺(化合物77)

[0610] 由根据参考例3得到的2-叔丁基-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A13-3)及根据US2008/0090856的实施例A1得到的4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-N-甲基吡啶酰胺,根据实施例3得到标题化合物77(收率15%)。

[0611]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz)  $\delta$  : 11.43(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.39(d,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.02(s, 1H), 7.66(t,  $J = 4.6\text{Hz}$ , 2H), 7.22(s, 1H), 7.12(t,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.99-6.97(m, 1H), 6.16(s, 1H), 3.00(d,  $J = 5.3\text{Hz}$ , 3H), 2.38(s, 3H), 2.20(s, 3H), 1.46(s, 9H).

[0612] ESI-MS :m/z 522[M+H]<sup>+</sup>

[0613] 实施例78

[0614] 1-[2-叔丁基-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-基]-3-(4-{2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)噁吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基}苯基)脲(化合物78)

[0615] 由根据参考例3得到的2-叔丁基-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A13-3)及根据W02006/010264的实施例194(化合物219)得到的4-{2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)噁吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基}苯胺,根据实施例3得到标题化合物78(收率40%)。

[0616]  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,300MHz)  $\delta$ :11.73(s,1H),8.50(d, J = 5.3Hz,1H),8.39(s,1H),7.88(s,1H),7.56(d, J = 8.9Hz,2H),7.41(s,1H),7.23(d, J = 8.9Hz,2H),7.05(s,1H),6.65(d, J = 5.3Hz,1H),3.99(s,3H),2.29(s,3H),2.13(s,3H),1.36(s,9H).

[0617] ESI-MS :m/z 583[M+H]<sup>+</sup>

[0618] 实施例79

[0619] (R)-1-{2-叔丁基-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-基}-3-(4-[2-{3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基}噁吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基}苯基)脲(化合物79)

[0620] 由根据参考例3得到的2-叔丁基-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A13-3)及根据US2007/0004675的实施例7(化合物26)得到的(R)-{7-(4-氨基苯氧基)噁吩并[3,2-b]吡啶-2-基}{3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基}甲酮,根据实施例3得到标题化合物79(收率30%)。

[0621]  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,300MHz)  $\delta$ :11.73(s,1H),8.57(d, J = 5.1Hz,1H),8.39(s,1H),7.56(d, J = 8.8Hz,2H),7.23(d, J = 8.8Hz,2H),6.70(d, J = 5.1Hz,1H),4.06-3.45(m,4H),2.83-2.71(m,1H),2.29(s,3H),2.20(s,3H),2.19(s,3H),2.13(s,3H),1.91-1.72(m,2H),1.35(s,9H).

[0622] ESI-MS :m/z 643[M+H]<sup>+</sup>

[0623] 实施例80

[0624] 1-{2-叔丁基-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-基}-3-[4-{2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)噁吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基}苯基]脲(化合物80)

[0625] 由根据参考例3得到的2-叔丁基-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A13-3)及根据W02006/010264的实施例201(化合物226)得到的4-{2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)噁吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基}苯胺,根据实施例3得到标题化合物80(收率44%)。

[0626]  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $D_6$ ,300MHz)  $\delta$ :8.41(d, J = 5.5Hz,1H),8.38(s,1H),7.85(s,1H),7.72(s,1H),7.66(s,1H),7.55(d, J = 8.8Hz,2H),7.21(d, J = 8.8Hz,2H),6.54(d, J = 5.5Hz,1H),3.73(s,3H),2.30(s,3H),2.14(s,3H),1.35(s,9H).

[0627] ESI-MS :m/z 583[M+H]<sup>+</sup>

[0628] 实施例81

[0629] 1-{2-叔丁基-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-基}-3-[4-{2-(4-甲氧基苯基)噁吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基}苯基]脲(化合物81)

[0630] 由根据参考例3得到的2-叔丁基-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A13-3)及根据W02006/010264的实施例109(化合物154)得到的4-{2-(4-甲



氧基苯基) 噻吩并 [3,2-b] 吡啶 -7- 基氧基 } 苯胺, 根据实施例 3 得到标题化合物 81 (收率 79%)。

[0631]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-D<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$  : 11.73 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.9Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8Hz, 2H), 6.57 (d, J = 5.9Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

[0632] ESI-MS :m/z 609 [M+H]<sup>+</sup>

[0633] 实施例 82

[0634] 1-{2-叔丁基-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-基}-3-[4-{2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噻吩并 [3,2-b] 吡啶-7-基氧基}苯基]脲 (化合物 82)

[0635] 由根据参考例 3 得到的 2-叔丁基-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-5-甲酸 (化合物 A13-3) 及根据 W02006/010264 的实施例 49 (化合物 46) 得到的 4-{2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噻吩并 [3,2-b] 吡啶-7-基氧基}苯胺, 根据实施例 3 得到标题化合物 82 (收率 44%)。

[0636]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-D<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$  : 11.73 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.9Hz, 1H), 8.49 (d, J = 4.9Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 8.8, 2.9Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.8Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.59 (d, J = 4.9Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).

[0637] ESI-MS :m/z 610 [M+H]<sup>+</sup>

[0638] 实施例 83

[0639] 4-(4-{3-[2-叔丁基-4-(2-氯吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-基]脲基}-3-氯苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺 (化合物 83)

[0640] 由根据参考例 3 得到的 2-叔丁基-4-(2-氯吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸 (化合物 A13-5) 及根据 W002/32872 的制备例 366-1 得到的 4-(4-氨基-3-氯苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺, 根据实施例 3 得到标题化合物 83 (收率 35%)。

[0641]  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz)  $\delta$  : 9.21 (s, 1H), 8.62 (d, J = 5.3Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40-7.35 (m, 4H), 7.27 (d, J = 3.0Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 9.0, 2.8Hz, 1H), 6.54 (d, J = 5.3Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

[0642] ESI-MS :m/z 620 [M+H]<sup>+</sup>

[0643] 实施例 84

[0644] 1-[2-叔丁基-4-(2-氯吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-基]-3-(2-甲氧基-4-{2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)噻吩并 [3,2-b] 吡啶-7-基氧基}苯基)脲 (化合物 84)

[0645] 由根据参考例 3 得到的 2-叔丁基-4-(2-氯吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸 (化合物 A13-5) 及根据 W02006/10264 的实施例 194 (化合物 219) 得到的 2-甲氧基-4-{2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)噻吩并 [3,2-b] 吡啶-7-基氧基}苯胺, 根据实施例 3 得到标题化合物 84 (收率 51%)。

[0646]  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz)  $\delta$  : 10.99 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.3Hz, 1H), 8.40-8.37 (m, 2H), 7.87 (dd, J = 7.6, 2.0Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.17 (d, J = 1.0Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.80-6.79 (m, 2H), 6.62 (d, J = 5.6Hz, 1H), 6.50 (s, 1H),

3. 97 (s, 3H), 3. 92 (s, 3H), 1. 51 (s, 9H).

[0647] ESI-MS :m/z 629[M+H]<sup>+</sup>

[0648] 实施例 85

[0649] 1-[2-叔丁基-4-(2-氯吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-基]-3-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基]苯基}脲(化合物 85)

[0650] 由根据参考例 3 得到的 2-叔丁基-4-(2-氯吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A13-5)及根据 W003/000660 的制备例 12 得到的 3-氟-4-{6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基氧基}苯胺,根据实施例 3 得到标题化合物 85(收率 39%)。

[0651] <sup>1</sup>H-NMR(CDC13, 270MHz) δ :11. 47 (s, 1H), 9. 07 (s, 1H), 8. 48 (d, J = 5. 3Hz, 1H), 8. 40 (dd, J = 4. 6, 1. 3Hz, 1H), 7. 83 (dd, J = 7. 7, 1. 8Hz, 1H), 7. 73 (t, J = 6. 3Hz, 1H), 7. 60 (s, 1H), 7. 44 (s, 1H), 7. 38 (dd, J = 7. 6, 4. 6Hz, 1H), 6. 54 (s, 1H), 6. 42 (d, J = 4. 9Hz, 1H), 4. 28 (t, J = 6. 9Hz, 2H), 4. 05 (s, 3H), 3. 74-3. 72 (m, 4H), 2. 58 (t, J = 7. 1Hz, 2H), 2. 51-2. 49 (m, 4H), 2. 14 (dd, J = 11. 8, 4. 6Hz, 2H), 1. 50 (s, 9H).

[0652] ESI-MS :m/z 704[M+H]<sup>+</sup>

[0653] 参考例 1

[0654] 步骤 1

[0655] 1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸甲酯(化合物 A1)

[0656] 将 2-异氰基乙酸甲酯(198mg)及 1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲酰胺(286mg)的混合物在 0℃下搅拌 1 小时。向混合物中加入异丙胺(591mg),在回流下搅拌 2 小时。反应结束后,在减压下从所得的反应混合物中蒸馏除去溶剂,采用以氯仿及甲醇为展开剂的硅胶柱色谱法对所得残渣进行纯化,得到标题化合物 A1(210mg、收率 63%)。

[0657] 步骤 2

[0658] 1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酸(化合物 A2)

[0659] 将按照步骤 1 得到的化合物 A1(168mg)溶解于 THF(5mL)中,加入水(5mL)及氢氧化锂一水合物(84mg),在室温下彻夜搅拌。反应结束后,在减压下从所得的反应混合物中蒸馏除去溶剂,将所得的残渣采用以氯仿及甲醇为展开剂的硅胶柱色谱法进行纯化,由此得到标题化合物 A2(66mg、收率 43%)。

[0660] 参考例 2

[0661] 步骤 1

[0662] 2,3-二氧代-3-苯基丙酸乙酯(化合物 A3)

[0663] 将 3-氧代-3-苯基丙酸乙酯(1.9g)溶解于二氯甲烷(100mL)中,加入吡啶(2.4g)及戴斯-马丁试剂(Dess-Martin Periodinane)(6.4g),在室温下彻夜搅拌。向所得的反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液及饱和硫代硫酸钠水溶液的混合溶液(体积比 1 : 1),在室温下搅拌 1 小时,用氯仿提取后,用水及饱和食盐水洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥后,进行过滤,在减压下从滤液中蒸馏除去溶剂,将残渣用以己烷及乙酸乙酯为展开剂的硅胶柱色谱法纯化,得到标题化合物 A3(1.3g、收率 65%)。

[0664] 步骤 2

[0665] 2-叔丁基-5-苯基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯(化合物 A4)

[0666] 将乙酸铵(770mg)、乙酸(4mL)、按照步骤 1 得到的化合物 A3(206mg)及新戊醛

(130mg) 加入微波反应装置 [Personal Chemistry 公司制、Emrys Optimizer (注册商标)] 用的反应容器中,在微波照射下,在 150℃ 下搅拌 15 分钟。在减压下从反应混合物中蒸馏除去溶剂后,加入乙酸乙酯,用水及饱和食盐水洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥后,进行过滤,在减压下从滤液中蒸馏除去溶剂,将所得的残渣用以己烷及乙酸乙酯为展开剂的硅胶柱色谱法纯化,得到标题化合物 A4(469mg、收率 57%)。

[0667] 步骤 3

[0668] 2-叔丁基-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-甲酸乙酯(化合物 A5)

[0669] 向氢化钠(82mg)中加入 DMF(50mL)及按照步骤 2 得到的化合物 A4(469mg),在室温下搅拌 10 分钟。进而加入碘甲烷(292mg),在室温下彻夜搅拌。加入水使反应停止,用乙酸乙酯提取,用水及饱和食盐水洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥后,进行过滤,在减压下从滤液中蒸馏除去溶剂,将所得的残渣用以己烷及乙酸乙酯为展开剂的硅胶柱色谱法纯化,得到标题化合物 A5(267mg、收率 54%)。

[0670] 步骤 4

[0671] 2-叔丁基-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-甲酸(化合物 A6)

[0672] 将按照步骤 3 得到的化合物 A5(267mg)溶解于 THF(1.6mL)、水(0.8mL)及甲醇(0.4mL)中,加入氢氧化锂一水合物(79mg),在 50℃ 下彻夜搅拌。向反应混合物中加入 1mol/L 盐酸,使其为中性,在减压下蒸馏除去溶剂后,将所得残渣用以氯仿及甲醇为展开剂的硅胶柱色谱法纯化,得到标题化合物 A6(199mg、收率 82%)。

[0673] 参考例 3

[0674] 步骤 1

[0675] 特戊酰亚氨酸甲酯(methyl pival imidate)盐酸盐(化合物 A7)

[0676] 向 4mol/L 氯化氢-二氧杂环己烷溶液(200mL)中加入甲醇(29.0mL)及特戊腈(15.0g),在室温下搅拌 26 小时。在减压下从反应混合物中蒸馏除去溶剂,将残渣用己烷进行浆化(slurry)纯化,由此得到标题化合物 A7(13.87g,收率 51%)。

[0677] 步骤 2

[0678] 2,3-二氨基丙酸甲酯二盐酸盐(化合物 A8)

[0679] 将 2,3-二氨基丙酸盐盐酸盐(10.5g)混悬在甲醇中,在 0℃ 下加入亚硫酸氯(6.50mL),在回流下搅拌 15 小时。将所得的反应混合物冰浴冷却,滤取析出的固体,得到标题化合物 A8(10.41g、收率 73%)。

[0680] 步骤 3

[0681] 2-叔丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-5-甲酸甲酯(化合物 A9)

[0682] 将按照步骤 1 得到的化合物 A7(500mg)及按照步骤 2 得到的化合物 A8(694mg)混悬在乙腈(20mL)中,加入三乙基胺(1.52mL),在 80℃ 下搅拌 3 小时。在减压下从所得反应混合物中蒸馏除去溶剂后,加入碳酸氢钠水溶液,用氯仿提取,用饱和食盐水溶液洗涤有机层后,用无水硫酸镁干燥,进行过滤,在减压下从滤液中蒸馏除去溶剂,得到标题化合物 A9(448mg、收率 74%)。

[0683] 步骤 4

[0684] 2-叔丁基-1H-咪唑-5-甲酸甲酯(化合物 A10)

[0685] 将按照步骤 3 得到的化合物 A9(448mg)溶解于乙腈(10mL)中,加入

DBU(0.509mL),在0℃下加入1,3,5-三氯-1,3,5-三嗪-2,4,6-三酮(226mg),在0℃下搅拌45分钟。将所得反应混合物过滤后,在减压下从滤液中蒸馏除去溶剂,将残渣用硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=70:30-50:50)纯化,由此得到标题化合物A10(325mg、收率73%)。

[0686] 步骤5

[0687] 2-叔丁基-4-碘-1H-咪唑-5-甲酸甲酯(化合物A11)

[0688] 将按照步骤4得到的化合物A10(325mg)溶解于乙酸(5mL)中,加入三氟乙酸(0.140mL)及N-碘琥珀酰亚胺(602mg),在室温下搅拌30小时。将所得反应混合物加入水中,加入碳酸钠,将pH调至9后,用乙酸乙酯提取,将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和硫代硫酸钠水溶液及饱和食盐水溶液洗涤后,用无水硫酸镁干燥,进行过滤,在减压下从滤液中蒸馏除去溶剂,将残渣用硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=90:10-70:30)纯化,得到标题化合物A11(390mg、收率71%)。

[0689] 步骤6

[0690] 2-叔丁基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑-5-甲酸甲酯(化合物A12)

[0691] 将按照步骤5得到的化合物A11(100mg)及1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(135mg)溶解于DME(3mL)中,加入水(0.5mL)、碳酸钾(90.0mg)及[双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨(27.0mg),在氮气氛下在90℃下搅拌4小时。向所得的反应混合物中加入水,用乙酸乙酯提取,将有机层用饱和食盐水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,进行过滤,在减压下从滤液中蒸馏除去溶剂,用硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=80:20-20:80)纯化,由此得到标题化合物A12(76.0mg、收率89%)。

[0692] 步骤7

[0693] 2-叔丁基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A13)

[0694] 将按照步骤6得到的化合物A12(75.0mg)溶解于THF(1mL)中,加入2mol/L氢氧化钾水溶液(1.0mL),在60℃下搅拌7小时。向所得的反应混合物中加入1mol/L盐酸,将pH调至7后,在减压下蒸馏除去溶剂。将所得残渣通过HP-20树脂柱色谱法(水:甲醇=100:0-0:100)进行纯化,由此得到标题化合物A13(70.4mg、收率99%)。

[0695] 参考例4

[0696] 步骤1

[0697] 4-(4-氨基苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-醇(化合物A14)

[0698] 向根据W003/033472的制备例1得到的4-(7-苄基氧基-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺(20g)中加入三氟乙酸(200mL)及甲磺酸(10mL),在加热回流下搅拌1.5小时。在减压下从所得反应混合物中蒸馏除去溶剂,向所得的残渣中加入饱和碳酸氢钠水溶液,使pH为9,滤取析出的固体,在减压下干燥,得到标题化合物A14(7.2g、收率47%)。

[0699] 步骤2

[0700] 2-[4-(4-氨基苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基氧基]乙酸乙酯(化合物A15)

[0701] 使氢化钠(106mg)混悬在DMF(17mL)中,加入按照步骤1得到的化合物A14(500mg),在室温下搅拌30分钟。进而加入溴乙酸乙酯(0.295mL),在室温下搅拌1小时。向所得的反应混合物中加入水,用乙酸乙酯提取,用水及饱和食盐水洗涤有机层,用无水硫酸镁干燥后,进行过滤,在减压下从滤液中蒸馏除去溶剂,将所得残渣采用制备型薄层色谱

法（氯仿：甲醇 = 100 : 0-93 : 7）纯化，由此得到标题化合物 A15（165mg、收率 25%）。

[0702] 参考例 5

[0703] 步骤 1

[0704] 4-(6-溴吡啶-3-基氧基)-6,7-二甲氧基喹啉（化合物 A 16）

[0705] 将按照 Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.) 2006, 49, 2186-2192 得到的 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉（1.12g）溶解于氯苯（50mL）中，加入 6-溴吡啶-3-醇（1.74g）及二甲基氨基吡啶（1.83g），在 100℃ 下彻夜搅拌。反应结束后，在减压下从所得的反应混合物中蒸馏除去溶剂，将所得残渣用以氯仿及甲醇为展开剂的硅胶柱色谱法纯化，由此得到标题化合物 A16（1.57g、收率 87%）。

[0706] 步骤 2

[0707] 5-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)吡啶-2-胺（化合物 A17）

[0708] 向按照步骤 1 得到的化合物 A16（1.57g）、二亚苄基丙酮钡（201mg）及二苯基-2-基二环己基膦（182mg）中加入六甲基二硅氮烷锂盐（1.0mol/LTHF 溶液、6.5mL），在 65℃ 下搅拌 2 小时。向所得的反应混合物中加入 1mol/L 盐酸（25mL），在室温下搅拌 5 分钟使反应停止，接着加入 1mol/L 氢氧化钠水溶液，使其为中性，用氯仿提取，用无水硫酸钠干燥有机层后，进行过滤，在减压下从滤液中蒸馏除去溶剂，将所得的残渣用以氯仿及甲醇为展开剂的硅胶柱色谱法纯化，得到标题化合物 A17（1.29g、收率 100%）。

[0709] 参考例 6

[0710] 3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺（化合物 A 18）

[0711] 向 DMSO（10mL）中加入氢化钠（60 重量%，0.72g），在 50℃ 下搅拌 20 分钟后，加入 4-氨基-2-氯苯酚盐酸盐（1.61g），在室温下搅拌 10 分钟。向所得的反应混合物中加入 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉（1.00g），在 100℃ 下搅拌一晚，加入水，用氯仿提取后，用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤有机层，用无水硫酸钠干燥后，进行过滤，在减压下从滤液中蒸馏除去溶剂。向所得的残渣中加入甲醇，滤取析出的固体，得到标题化合物 A18（0.80g、收率 60%）。

[0712] ESI-MS :m/z 332[M+H]<sup>+</sup>

[0713] 参考例 7

[0714] 步骤 1

[0715] (E)-2-叔丁基-4-苯乙烯基-1H-咪唑-5-甲酸乙酯（化合物 A19）

[0716] 将 2-叔丁基-4-碘-1H-咪唑-5-甲酸乙酯（200mg）、乙酸钡（II）（4.2mg）、及三(2-甲苯基)膦（11.3mg）溶解在 DMF（6mL）中，进一步加入 4-乙烯基吡啶（98.0mg）及三乙基胺（94.0mg），在氩气氛下在 120℃ 下搅拌 3 小时。将混合物冷却至室温后，加入水，用乙酸乙酯提取，用饱和食盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥。进行过滤，在减压下从滤液中蒸馏除去溶剂，将所得残渣用以己烷及乙酸乙酯为展开剂的硅胶柱色谱法纯化，得到标题化合物 A19（68.7mg、收率 37%）。

[0717] 步骤 2

[0718] (E)-4-(2-(2-叔丁基-5-异氰酸酯基-1H-咪唑-4-基)乙烯基)吡啶（化合物 A20）

[0719] 将按照步骤 1 得到的化合物 A19（65.0mg）溶解于 THF（2mL）中，加入将氢氧化钠（87.0mg）溶解于水（2mL）所形成的水溶液，在 60℃ 下彻夜搅拌。将混合物冷却至室温，加

入 3mol/L 盐酸,将 pH 调至 4。在减压下从混合物中蒸馏除去溶剂,将所得残渣混悬于氯仿:甲醇=10:1 的混合溶剂(约 20mL)中,过滤并除去不溶物,在减压下从滤液中蒸馏除去溶剂,将所得残渣溶解于无水 DME(2.5mL)中,加入 N,N-二异丙基乙基胺(97.0mg)及叠氮磷酸二苯酯(138mg),在 50℃下搅拌 2 小时。将混合物冷却至室温后,在减压下蒸馏除去溶剂,将所得残渣用以己烷及乙酸乙酯为展开剂的硅胶柱色谱法纯化,得到标题化合物 A20(38.3mg,2 阶段收率 69%)。

[0720] 参考例 8

[0721] 步骤 1

[0722] 2-叔丁基-5-(苯基乙炔基)-1H-咪唑-4-甲酸乙酯(化合物 A21)

[0723] 将 2-叔丁基-4-碘-1H-咪唑-5-甲酸乙酯(200mg)溶解于 THF(6mL)中,加入乙炔基苯(317g)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(43.6mg)及碘化铜(I)(11.8mg),在氩气氛下、在室温下搅拌 5 小时。将混合物冷却至室温后,加入饱和食盐水,用乙酸乙酯提取,用无水硫酸钠干燥,进行过滤,在减压下从滤液中蒸馏除去溶剂,将所得残渣用以己烷及乙酸乙酯为展开剂的硅胶柱色谱法纯化,得到标题化合物 A21(139.4mg,收率 76%)。

[0724] 步骤 2

[0725] 2-叔丁基-5-(苯基乙炔基)-1H-咪唑-4-甲酸(化合物 A22)

[0726] 向水(4mL)中加入氢氧化钠(147mg)、2-丙醇(2mL)及按照步骤 1 得到的化合物 A21(109mg),在 70℃下搅拌 8 小时。将混合物冷却至室温后,加入水,用乙酸乙酯洗涤,向水层中加入 3mol/L 盐酸,调节 pH 为 4 后,用乙酸乙酯提取。在减压下蒸馏除去溶剂,得到标题化合物 A22(76.0mg,收率 77%)。

[0727] 步骤 3

[0728] 2-叔丁基-4-异氰酸酯基-5-(苯基乙炔基)-1H-咪唑(化合物 A23)

[0729] 将按照步骤 2 得到的化合物 A22(76.0mg)混悬在 DME(3mL)中,加入 N,N-二异丙基乙基胺(110mg)及叠氮磷酸二苯酯(156mg),在 50℃下搅拌 2 小时。将混合物冷却至室温后,在减压下蒸馏除去溶剂,将所得残渣用以己烷及乙酸乙酯为展开剂的硅胶柱色谱法纯化,得到标题化合物 A23(64.9mg,收率 86%)。

[0730] 参考例 9

[0731] 步骤 1

[0732] 3-氧代-3-(噻唑-5-基)丙酸叔丁基酯(化合物 A24)

[0733] 将噻唑-5-甲酸(500mg)混悬在 THF(4mL)中,加入 N,N'-羰基二咪唑(816mg),在室温下搅拌 1 小时,调制活性羰基中间体。在另外的反应容器中将氧化钡(890mg)混悬在 THF(1mL)中,在室温下滴入乙酸叔丁基酯(1.84g),搅拌 1 小时后,向混合物中滴入含有上述活性羰基中间体的 THF 溶液,在室温下搅拌 5 小时,加入甲醇(2mL),在室温下彻夜搅拌。向反应混合物中加入 10%柠檬酸水溶液至 pH4 后,过滤不溶物,用氯仿提取,依次用饱和碳酸氢钠水溶液及食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,进行过滤,在减压下从滤液中蒸馏除去溶剂。将所得残渣用以己烷及乙酸乙酯为展开剂的硅胶柱色谱法纯化,进而用以己烷及乙酸乙酯为展开剂的氨基丙基硅胶柱色谱法纯化,得到标题化合物 A24(338mg,收率 38%)。

[0734] 步骤 2

[0735] 2-溴-3-氧代-3-(噻唑-5-基)丙酸叔丁基酯(化合物 A25)

[0736] 将按照步骤 1 得到的化合物 A24 (300mg) 溶解于 THF (6mL) 中, 在 0℃ 下加入氧化钡 (304mg), 在室温下搅拌 30 分钟。将混合物冷却至 0℃, 加入 N- 溴代琥珀酰亚胺 (247mg), 在室温下搅拌 1 小时后, 冷却至 0℃, 加入 1mol/L 盐酸, 调节至 pH 为 4。过滤不溶物后, 用二氯甲烷提取, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液及饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 进行过滤, 在减压下从滤液中蒸馏除去溶剂, 得到标题化合物 A25 (297mg, 收率 74%)。

[0737] 步骤 3

[0738] 2-叔丁基-5-(噻唑-5-基)-1H-咪唑-4-甲酸叔丁基酯 (化合物 A26)

[0739] 将叔丁基胍盐酸盐 (178mg) 溶解于 DMF (1mL) 中, 加入碳酸氢钠 (110mg), 在 100℃ 下搅拌 30 分钟。将混合物冷却至 50℃ 后, 加入按照步骤 2 得到的化合物 A25 (200mg), 在 50℃ 下搅拌 2 小时。将混合物冷却至室温, 加入乙酸乙酯, 用 1mol/L 盐酸提取, 用乙酸乙酯洗涤水层。向所得水层中加入碳酸钠使其为碱性后, 用乙酸乙酯提取, 用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 进行过滤, 在减压下从滤液中蒸馏除去溶剂, 将所得残渣用以己烷及乙酸乙酯为展开剂的硅胶柱色谱法纯化, 得到标题化合物 A26 (33.0mg, 收率 16%)。

[0740] 参考例 10

[0741] 步骤 1

[0742] 2-叔丁基-5-(乙氧基羰基)-1H-咪唑-4-甲酸 (化合物 A27)

[0743] 将 2-叔丁基-4-碘-1H-咪唑-5-甲酸乙酯 (2.00g, 6.21mmol) 溶解于 DMF (25mL) 中, 加入水 (6.2mL)、三乙基胺 (3.14g, 31.0mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨(II)二氯甲烷络合物 (254mg, 0.31mmol) 及 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁 (344mg, 0.621mmol), 在一氧化碳气氛下、在 60℃ 下搅拌 14 小时。将混合物冷却至室温, 加入饱和碳酸氢钠水溶液及乙酸乙酯, 用硅藻土过滤。用水提取滤液, 向水层中加入 1mol/L 盐酸, 使 pH 为 2 后, 用乙酸乙酯提取, 用无水硫酸钠干燥, 进行过滤, 在减压下从滤液中蒸馏除去溶剂, 得到标题化合物 A27 (1.14g, 收率 76%)。

[0744] 步骤 2

[0745] 2-叔丁基-4-(吡啶-3-基氨基甲酰基)-1H-咪唑-5-甲酸乙酯 (化合物 A28)

[0746] 将按照步骤 1 得到的化合物 A27 (75mg) 溶解于 DMF (1.5mL) 中, 加入 N<sup>1</sup>-{(乙基亚氨基)亚甲基}-N<sup>3</sup>, N<sup>3</sup>-二甲基丙烷-1,3-二胺盐酸盐 (90mg)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇 (72mg) 及 3-氨基吡啶 (44mg), 在 50℃ 下搅拌 14 小时。将混合物冷却至室温后, 加入水、及乙酸乙酯, 用乙酸乙酯提取, 用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。进行过滤, 在减压下从滤液中蒸馏除去溶剂, 将残渣用硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯 = 80 : 20-60 : 40) 纯化, 得到标题化合物 A28 (80mg, 收率 81%)。

[0747] 步骤 3

[0748] 2-叔丁基-4-(吡啶-3-基氨基甲酰基)-1H-咪唑-5-甲酸 (化合物 A29)

[0749] 使按照步骤 2 得到的化合物 A28 (81mg) 混悬在 THF (1.3mL) 及水 (1.3mL) 中, 加入氢氧化钾 (284mg), 在 60℃ 下搅拌 2 小时。将混合物冷却至室温后, 加入乙酸乙酯、水及 1mol/L 盐酸, 调节 pH 为 2, 用水提取。在减压下从混合物中蒸馏除去水, 向干固的固体中加入氯仿: 甲醇 = 4 : 1 的混合溶剂, 过滤除去不要物, 在减压下从滤液中蒸馏除去溶剂, 得到标题化合物 A29 (75mg, 收率 100%)。

[0750] 参考例 11

**[0751] 步骤 1**

**[0752]** 4-氯-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶(化合物 A30)

**[0753]** 将 3-溴-4-氯吡啶(962mg)溶解于甲苯(40mL)及乙醇(10mL)中,加入四(三苯基膦)钯(578mg)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(1.2g)及溶解于水(20mL)中的碳酸钠(3.7g),加热回流 4 小时。向混合物中加入水,用乙酸乙酯提取,依次用水及饱和食盐水洗涤后,用无水硫酸钠干燥。进行过滤,在减压下从滤液中蒸馏除去溶剂,将所得的残渣用硅胶柱色谱法(氯仿:丙酮=98:2-84:16)纯化,得到标题化合物 A30(443mg、收率 46%)。

**[0754] 步骤 2**

**[0755]** 4-{3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基氧基}苯胺(化合物 A31)

**[0756]** 使 60 重量%氢氧化钠(182g)混悬在 DMSO(30mL)中,加入 4-氨基苯酚(499mg),在室温下搅拌 10 分钟后,加入按照步骤 1 得到的化合物 A30(443mg),在 100°C 下彻夜搅拌。向混合物中加入水,用氯仿提取,用 1mol/L 氢氧化钠水溶液、水及饱和食盐水洗涤后,用无水硫酸钠干燥。进行过滤,在减压下从滤液中蒸馏除去溶剂,将所得的残渣用制备型薄层色谱法(氯仿:丙酮=1:1)纯化,得到标题化合物 A31(223mg、收率 37%)。

**[0757] 参考例 12****[0758] 步骤 1**

**[0759]** 4-氯-N-(吡啶-4-基)吡啶酰胺(化合物 A32)

**[0760]** 将 4-氯吡啶甲酸(1.58g)溶解于 DMF(100mL)中,加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(2.88g)及 1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇一水合物(2.3g),在室温下搅拌 30 分钟,加入三乙基胺(1.52g)及吡啶-4-胺(1.41g),在 50°C 下彻夜搅拌。向混合物中加入水,用乙酸乙酯提取,用水及饱和食盐水洗涤后,用无水硫酸钠干燥。进行过滤,在减压下从滤液中蒸馏除去溶剂,向所得的残渣中加入甲醇(约 5mL)及乙醚(约 20mL)的混合溶剂,过滤析出的固体,在减压下干燥,得到标题化合物 A32(1.06g、收率 45%)。

**[0761] 步骤 2**

**[0762]** 4-(4-氨基苯氧基)-N-(吡啶-4-基)吡啶酰胺(化合物 A33)

**[0763]** 使 60 重量%氢氧化钠(368mg)混悬在 DMSO(50mL)中,加入 4-氨基苯酚(1.0g),在室温下搅拌 10 分钟,加入按照步骤 1 得到的化合物 A32(1.07g),在 100°C 下彻夜搅拌。向混合物中加入水,用氯仿提取,用 1mol/L 氢氧化钠水溶液、水及饱和食盐水洗涤后,用无水硫酸钠干燥。进行过滤,在减压下从滤液中蒸馏除去溶剂,向所得残渣中加入乙酸乙酯(约 10mL)及己烷(约 30mL)的混合溶剂,搅拌后,过滤析出的固体,在减压下干燥,得到标题化合物 A33(873mg、收率 62%)。

**[0764] 产业上的可利用性**

**[0765]** 根据本发明可以提供具有例如 FGFR 抑制作用等、对 FGFR 相关疾病(例如、胃癌、子宫内膜癌、下垂体肿瘤、骨髓增殖性疾病、肾癌、膀胱癌、大肠癌、头颈部癌、皮肤癌、非霍奇金淋巴瘤、脑肿瘤、乳腺癌、卵巢癌、多发性骨髓瘤、骨肉瘤、病毒感染、系统性红斑狼疮等自身免疫疾病、类风湿性关节炎、肝炎、肾疾病等)的治疗及/或预防有用的含氮芳香族杂环衍生物或其药学上允许的盐等。