

101年9月5日修(更)正替換頁第1~2項  
**發明專利說明書**

**公告本**

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：97125278

※ 申請日期：97.7.4

※IPC 分類：C07D 405/12,

A61K 31/4909

**一、發明名稱：(中文/英文)**

喹唑啉衍生物

QUINAZOLINE DERIVATIVES

**二、申請人：(共 1 人)**

**姓名或名稱：(中文/英文)**

和記黃埔醫藥企業有限公司 / HUTCHISON MEDIPHARMA ENTERPRISES LIMITED

**代表人：(中文/英文)**

杜莎曼莎 / DU, SAMANTHA

**住居所或營業所地址：(中文/英文)**

巴哈馬拿梭郵政信箱第 CB-12751 號境外集團會所

Offshore Group Chambers, P.O. Box CB-12751, Nassau, Bahamas

**國 籍：(中文/英文)**

巴哈馬 / BAHAMAS

**三、發明人：(共 6 人)**

**姓 名：(中文/英文)**

1. 蘇慰國 / SU, WEI-GUO
2. 張維漢 / ZHANG, WEIHAN
3. 嚴孝強 / YAN, XIAOQIANG
4. 崔玉敏 / CUI, YUMIN
5. 任永欣 / REN, YONGXIN
6. 段繼峰 / DUAN, JIFENG

**國 籍：(中文/英文)**

- 1.、3.、6. 美國 / U. S. A.
- 2.、4.、5. 中國 / CHINA

#### 四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項  第一款或  第二款規定之事實，其事實發生日期為：。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國、 2008/05/09、 12/118,019

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

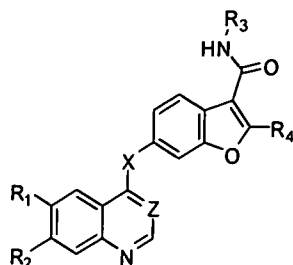
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

**五、中文發明摘要：**

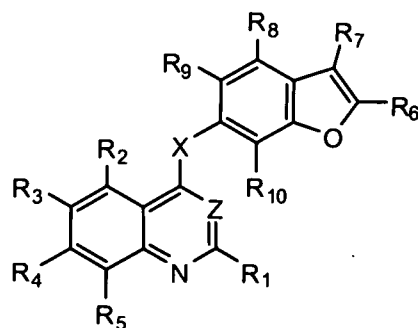
本發明公開了如下結構式的喹唑啉衍生物：



其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $X$  和  $Z$  在此有所定義。本發明還公開了一種應用上述任一種化合物治療與血管生成相關疾病的方法。

**六、英文發明摘要：**

Quinazoline derivatives of the following formula:

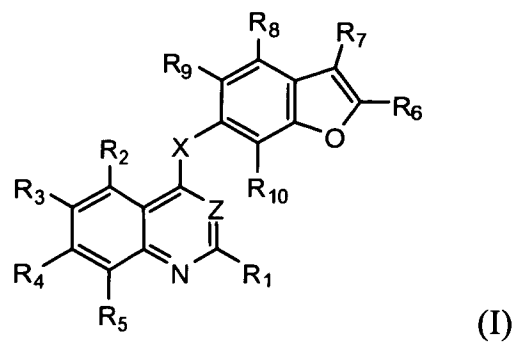


wherein  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $X$ , and  $Z$  are defined herein. It also discloses a method of treating an angiogenesis-related disorder with one of these compounds.

**七、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：第 ( ) 圖。 (無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

**八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明是有關於一種喹唑啉化合物，以及一種用喹唑啉化合物治療與血管生成相關疾病的方法。

### 5 【先前技術】

血管生成(Angiogenesis)是一個從先前已存在的血管上長出新血管的物理過程，它往往發生於健康機體用於恢復傷口時，如恢復受損傷組織的血流。

過量的血管增生可被一些特定的病理狀況所啓動，如  
10 腫瘤、老年黃斑病變(Age-related Macular Degeneration, AMD)、慢性炎症性疾病。因此在這些狀況下，新生的血管往往營養病理組織而破壞正常組織，如在腫瘤中，新生血管可使腫瘤細胞進入到血循環，從而侵入其他正常組織。

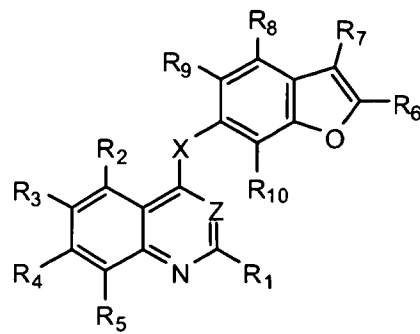
血管內皮生長因數(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)，及其受體，如含激酶插入區受體(Kinase insert  
15 Domain-containing Receptor, KDR)一起形成了一個很重要的血管生成途徑。研究表明，通過抑制KDR可導致內皮細胞的凋亡，從而抑制血管的形成(Rubin M. Tuder, Chest, 2000；117：281)。因此KDR抑制劑可作為治療與血管發生  
20 相關的疾病的候選藥物。

### 【發明內容】

#### 發明概要

本發明是基於一發現，一些喹唑啉化合物能夠抑制KDR活性。

本發明一方面是有關於下列結構式(I)的喹啉化合物：



(I),

其中， $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 和 $R_{10}$ 獨立地選自：H、鹵素、硝基、氨基、氰基、羥基、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基、烷氧基、烷硫基、烷羰基、羧基、烷氧基羰基、羰基氨基、磺醯基氨基、氨基羰基、或氨基磺醯基；或者 $R_3$ 和 $R_4$ 一起與和它們相連的碳原子組成一個飽和的或不飽和的4-7員環或芳香環，該環選擇性包含1-3個選自N、O或S的雜原子；X為O、S或NR，其中R為H、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基、烷羰基、烷氧基羰基、氨基羰基或氨基磺醯基；以及Z為N或C-CN。

上述化合物可以有一個或多個下列特徵：

X為O、NH或N-CH<sub>3</sub>； $R_7$ 為-C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>， $R_a$ 和 $R_b$ 獨立地選自H、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、雜環烷基或雜芳基，或者 $R_a$ 和 $R_b$ 與和它們相連的N原子一起形成一個含有1-3個雜原子的3-8員環； $R_6$ 為烷基(如甲基)；或 $R_3$ 和 $R_4$ 分別為烷氧基(如甲氧基)。在上述化合物的一個子集中， $R_a$ 和 $R_b$ 獨立地選自H、烷基(如甲基)或環烷基(如環丙基)，

術語“烷基”，指的是含有 1-10 個碳原子的直鏈或支鏈烴基。烷基基團的例子包括但不限於甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，異丁基和叔丁基。術語“烷氧基”指的是含氧的烷基。

- 5           術語“烯基”指得是含有一個或多個碳碳雙鍵的 2-10 個碳原子的直鏈或支鏈烴基。烯基的例子包括但不限於乙烯基、2-丙烯基和 2-丁烯基。

- 術語“炔基”指得是含有一個或多個碳碳三鍵的 2-10 個碳原子的直鏈或支鏈烴基。炔基的例子包括但不限於乙炔基、2-丙炔基和 2-丁炔基。
- 10

術語“芳基”，指的是含有 6 個碳原子的單環芳烴，10 個碳原子的雙環芳烴，14 個碳原子的三環芳烴，其中每個環上可以有 1-4 個取代基。芳基的例子包括但不限於苯基，萘基和蒽基。

- 15           術語“環烷基”，指的是含有 3-12 個碳原子的飽和或者部分不飽和的環狀烴。“環烷基”的例子包括但不限於環丙基，環丁基，環戊基，環戊烯基，環己基，環己烯基，環庚基和環辛基。

- 術語“雜芳基”，指的是含有 1 個或多個雜原子(例如 N，O，S)的 5-8 個原子的單環芳烴、8-12 個原子的雙環芳烴或 11-14 個原子的三環芳烴。“雜芳基”的例子包括但不限於吡啶基，呋喃基，咪唑基，苯並咪唑基，嘧啶基，噻吩基，喹啉基，吲哚基和噻唑基。術語“雜芳烷基”指的是被一雜芳基所取代的烷基基團。
- 20

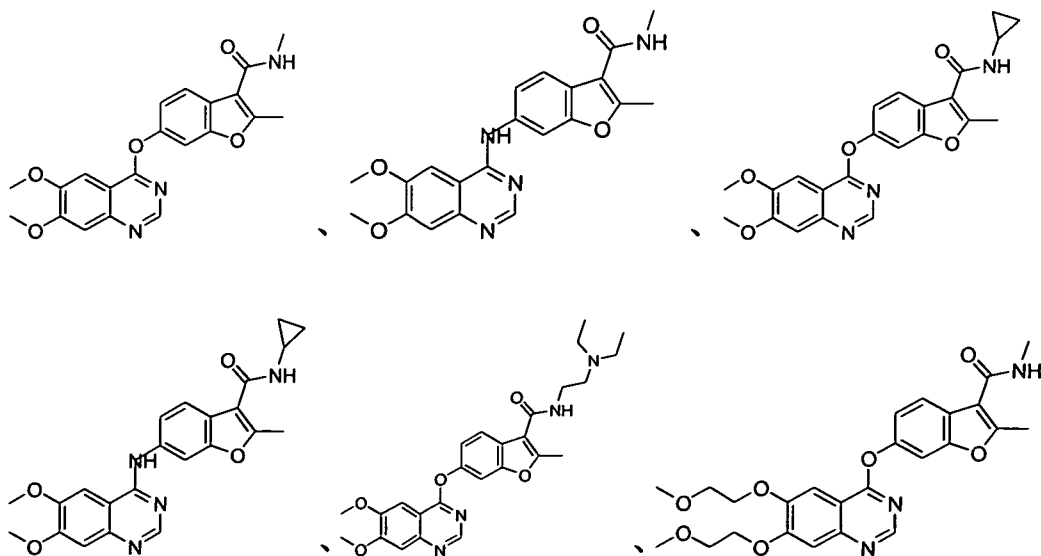
術語“雜環烷基”，指的是含有1個或多個雜原子(例如 N, O, S)的3-8個原子的單環非芳烴烷基、8-12個原子的雙環或11-14個原子的三環烴基。雜環烷基的例子包括但不限於哌啶基、吡咯烷基、二噁烷基、嗎啉基和四氫呋喃基。

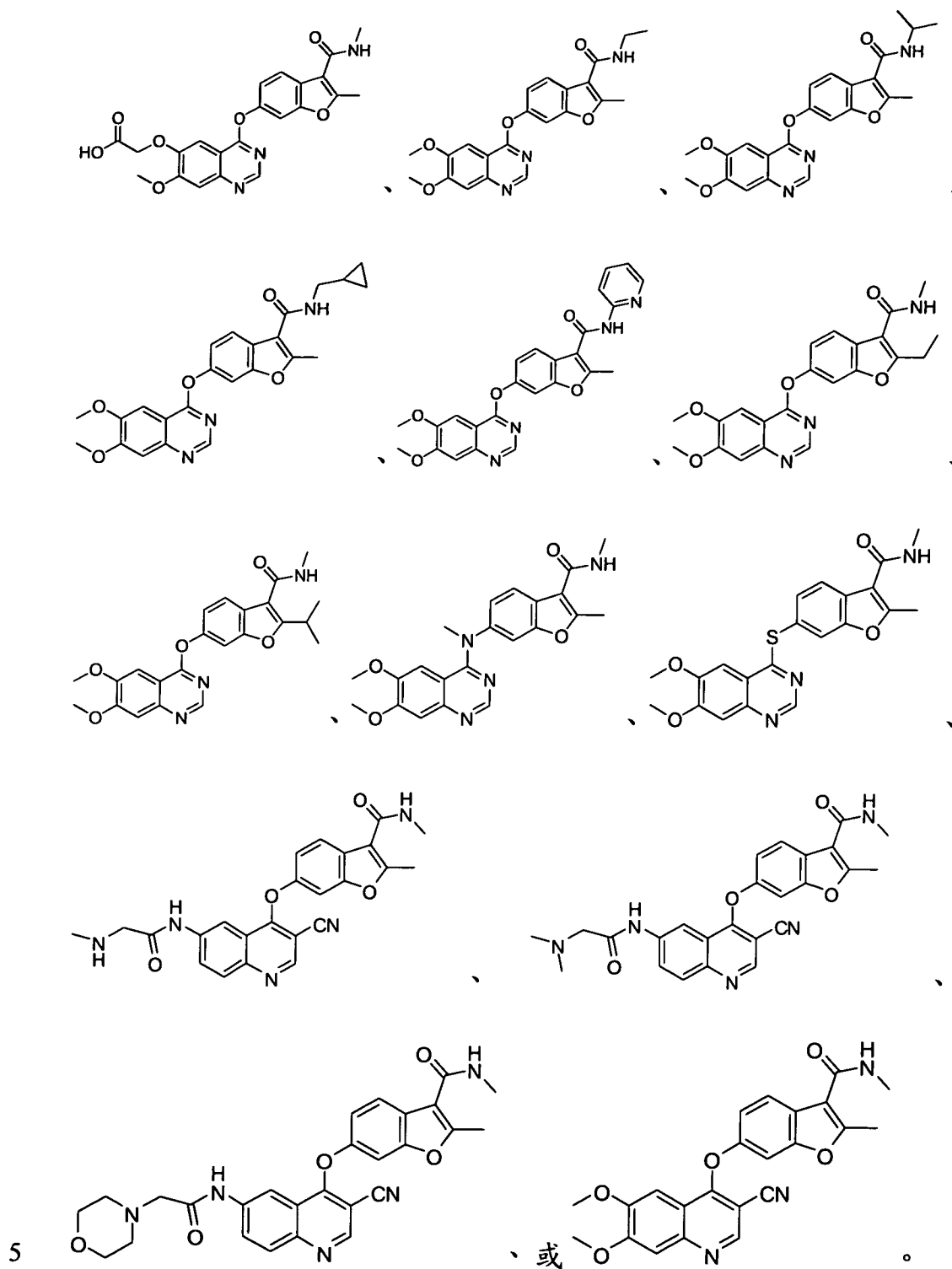
5 雜環烷基可以為糖環，如葡糖基。

所述的烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、烷氧基均可以含有或不含有取代基。取代基的例子包括但不限於鹵素、羥基、氨基、氰基、硝基、巰基、烷氧羰基、醯胺基、羧基、烷磺醯基、烷羰基、脲基、氨基甲醯基、羧基、硫脲基、異硫氰基、磺醯胺基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基、雜芳基、環烷基和雜環烷基，其中烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基、雜芳基、環烷基和雜環烷基可以被進一步取代。

15 上述喹唑啉化合物還包括它們藥學上可接受的鹽、溶劑化物和前藥。

本發明的化合物的例子如下：





本發明的另一方面是有關於一種抑制血管生成的方法，通過給予需要的個體有效劑量的上述結構式(I)的噻唑啉化合物。

本發明的另外一方面是關於一種治療與血管生成相關疾病(如腫瘤、老年黃斑病變、或慢性炎症性疾病)的方法，該方法包括給予具有血管生成相關疾病的個體治療有效量的一種或多種本發明的喹唑啉化合物。腫瘤包括，但不限於，肺癌、結腸癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、胃癌、腎癌、肝癌、腦瘤、骨癌或白血病；慢性炎症性疾病包括，但不限於炎性腸病(如Crohn's 疾病或潰瘍性結腸炎)、風濕性關節炎、紅斑狼瘡、牛皮癬或糖尿病。

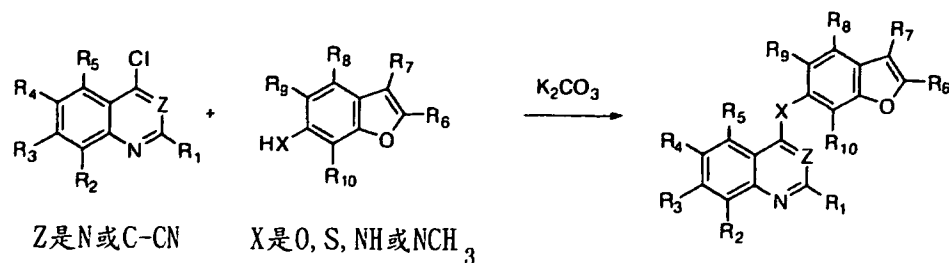
同樣在本發明範圍內的是(1)一種用於治療與血管生成相關疾病(如腫瘤、老年黃斑病變或慢性炎症性疾病)的組合物，包含一種或多種上述喹唑啉化合物和一種藥學上可接受的載體，和(2)應用一種或多種喹唑啉化合物製備用於治療上述疾病的製劑。

關於本發明之一個或更多實施例的內容，將揭示於以下的說明書中。本發明之其他特點、目的以及優點將可明顯見於說明書及權利要求書中。

### **【實施方式】**

較佳實施例之詳細說明

本發明的喹唑啉化合物可通過市場上可得到的起始原料、現有技術中公知的方法合成。例如，如下列反應式1所示，下列反應式通過可通過偶合一合適的取代4-氯-的喹唑啉衍生物與一與苯並咪唑化合物，得到本發明的化合物。在鹼或酸的存在下反應生成本發明的化合物：



合成的化合物可通過外周位置的進一步修飾得到本發明的其他化合物。

對合成預期的喹唑啉化合物有幫助的合成化學改造為  
 5 現有技術中公知的，如 R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989)；T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Ed., John Wiley and Sons (1999)；L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and  
 10 Sons (1994)；and L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)以及以後的版本。

化合物在使用前可進一步通過柱色譜法、高效液相色譜法、結晶或其他合適的方法進一步純化。

15 本發明的喹唑啉化合物，當接觸到KDR時，可以抑制該受體的活性。因此，有效量的一種或多種本發明的化合物可以用來抑制血管生成、治療有血管生成相關疾病的個體。

術語“有效劑量”指得是使個體足以達到預想功效所需  
 20 要的喹唑啉化合物的用量。其中，有效劑量的可有所差異，可經由熟悉本技術領域之通常知識者所推知，而取決於服

藥的方式、賦形劑的使用、以及同時使用其他治療用藥物的可能下，加以考量其使用量。術語“治療”指得是應用或給予一具有上述疾病、具有疾病的症狀、或易患病體制之個體一種或多種上述的喹唑啉化合物，從而治癒、治療、  
5 緩和、抒解、修改、醫治、改善、改良或是影響疾病、疾病的症狀、或是易患病的個體。

爲了實施本發明的治療方法，可將一種或多種上述化合物與一醫藥學上可接受的載體，以口服、非經腸道式、吸入劑噴霧、或是植入式貯器等方式給藥。在此，非經腸  
10 道式給藥，指的是包括皮下注射、皮內注射、靜脈注射、肌肉注射、關節內、動脈內、滑膜內、胸骨內、脊椎內、患處內、以及顱內注射或輸注技術。

口服用的組合物可以是任何一種可接受口服之方式，包括但不限於：片劑、膠囊、乳劑、以及液體狀的懸浮劑、  
15 分散劑以及溶液等。常用的片劑載體可包括乳糖以及玉米澱粉。片劑中也常加入如硬脂酸鎂之類的潤滑劑。以膠囊形式口服時，有效的稀釋劑可包括乳糖以及乾燥的玉米澱粉。當口服液體懸浮液或乳劑提供口服時，可利用乳化法或懸浮劑使活性成分懸浮或溶解於一油相中。若有需要，  
20 還可添加特定的甜味、香料、或色素。

一無菌之可注射組合物(如水狀或油狀懸浮液)可依任一種已知技術，使用適合的分散劑或溶劑(如：Tween 80)以及懸浮劑來完成製備。無菌可注射組合物的製備亦可將一無菌之可注射溶液或懸浮液，溶於一無毒性之非腸道式

可接受之稀釋劑或溶劑中，例如，1,3-丁二醇溶液。在可接受的載體與溶劑中，可使用的是甘露糖醇、水、林格爾氏液、以及等張的氯化鈉溶液。此外，無菌且固定油，如合成的單-或雙-酸甘油酯，已知通常為溶劑或懸浮液。脂肪

5 酸，例如油酸以及甘油酯衍生物，有助於製備可注射溶液，其為天然的藥理可接受油脂，例如橄欖油或蓖麻油，尤其是聚乙氧基化的形態。這些油脂溶液或懸浮液亦可含有一長鏈的醇類稀釋劑、分散劑、或羧甲基纖維素、或其類似的分散劑。

10 一吸入劑組合物可依相關已知的藥物配方技術而制得，且可製備於生理鹽水中，再添加苯乙醇或其他合適的防腐劑、增加生物利用度之吸收促進劑、氟碳、以及/或本技術領域中其他已知之增溶劑或分散劑。

用於皮膚的組合物可配方為油脂、乳液、化妝水、軟

15 膏、以及類似的產品。用於組合物的合適載體可包括：蔬菜或礦物油、白礦脂(一種白色軟石蠟)、支鏈脂肪或油脂、動物脂肪、以及高分子量的醇類(大於12個碳)。較佳的載體可以為活性成分能溶解於其中者。此外，在添加增加顏色或香味成分之外，亦可依需要加入乳化劑、增溶劑、稀釋

20 劑、以及抗氧化劑。而外皮滲透促進劑也可添加於這些典型配方中。這類促進劑的例子可見於美國專利號第3,989,816以及第4,444,762。較佳的乳液配方是將礦物油、自體乳化之蜂蠟、以及水混合後之混合物，其中混合之活性成分系溶解於一小量的油脂中，例如杏仁油，再摻雜於

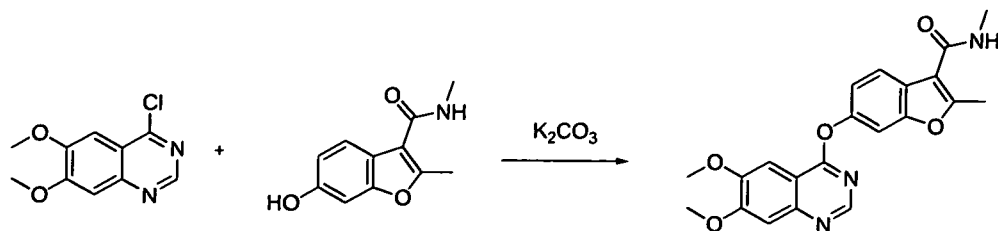
其中。此類乳液的一範例是包括約40重量份的水、約20重量份的蜂蠟、約40重量份的礦物油、以及約1重量份的杏仁油。軟膏可混合一活性成分溶於一植物油中(例如杏仁油)、以及溫的軟石蠟，並讓混合物冷卻而製備。這類軟膏的一範例，依照重量比裏包括有約3成的杏仁油以及約7成的白軟石蠟。

用於藥物組合物之載體，必須為“可接受”，系指能與配方中的活性成分相容，甚至能穩定活性成分，而且不能對於欲治療的個體產生危害。例如，環糊精之類的增溶劑，會與活性化合物形成專一、更為穩定的複合物，可作為醫藥用的載體來傳送活性化合物。其他載體的例子可包括膠態二氧化矽、硬脂酸鎂、纖維素、十二烷基硫酸鈉、以及D&C黃色10號色素(D&C Yellow # 10)。

合適的體外實驗可用於初步評價上述喹唑啉化合物抑制KDR活性或抑制VEGFR活性的效果，這些化合物可進一步通過體內實驗檢測其治療與血管生成相關疾病的效果。例如，化合物可給予一有腫瘤的動物(如小鼠模型)，然後檢測其治療效果。根據上述結果，還可以決定其適合的劑量和給藥方式。

無須進一步說明，可確信上述描述可使本發明能充分實施。以下的實施例僅為本發明之例示，而非用以限定其他以任何形式結露本發明者。

實施例1：6-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-氧代)-N,2-二甲基苯並咪喃-3-甲醯胺

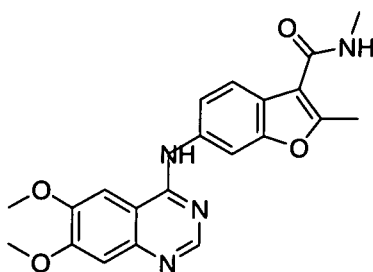


將4-氯-6,7-二甲氧基咪唑啉(1毫摩爾)溶於2毫升乙腈，然後加入6-羥基-N,2-二甲基苯並咪喃-3-甲醯胺(1毫摩爾)和碳酸鉀(1.5毫摩爾)。反應混合液升溫回流10小時，濃縮蒸乾，水洗，純化得目標產物，收率85%。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,400MHz)  $\delta$  ppm: 2.49(s, 3H); 2.81(d,  $J=8.4\text{Hz}$ ; 3H,10); 3.97(s; 3H); 3.98(s, 3H); 7.24(dd,  $J=2.0,8.4\text{Hz}$ ; 1H); 7.38(s,1H); 7.58(s,1H); 7.61(d,  $J=2.0\text{Hz}$ ; 1H); 7.79(d,  $J=8.4\text{Hz}$ ; 1H); 7.96(m,1H); 8.52(s,1H)。

MS(m/e): 394.1(M+1)。

實施例2：6-(6,7-二甲氧基咪唑啉-4-氨基)-N,2-二甲基苯並咪喃-3-甲醯胺

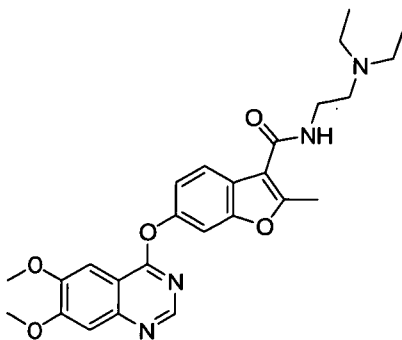


實施例2採用實施例1類似的方法得到。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,400MHz)  $\delta$  ppm: 2.74(s; 3H; ); 2.83(d;  $J=8.4\text{Hz}$ ; 3H); 3.95(s; 3H); 3.98(s; 3H; ); 7.20(s; ; 1H); 7.60(dd;  $J=8.4,2.0\text{Hz}$  1H; ); 7.75(d;  $J=8.4\text{Hz}$ ; 1H; ); 7.89(s; 2H); 8.22(d;  $J=2\text{Hz}$ ; 1H); 8.50(s; 1H); 9.65(s; 1H)。

MS(m/e) : 393.15(M+1)。

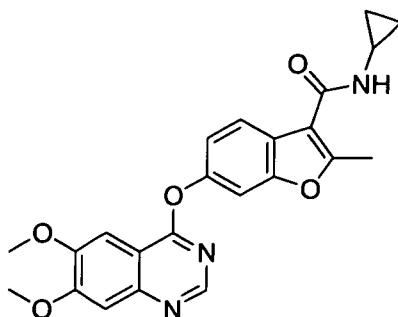
實施例3：6-(6,7-二甲氧基喹啉-4-氧代)-N-(2-(二甲基乙基)-2-甲基苯並呋喃-3-甲醯胺



5 實施例3採用實施例1類似的方法得到。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) : 8.54 (s, 1H), 7.85 (bs, 1H), 7.84-7.83 (d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.29-7.27 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 4.00 (d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 6H), 2.67 (s, 3H), 2.64-2.51 (m, 8H), 1.02 (bs, 6H); MS  
10 (m/e) : 479.5 (M+1)。

實施例4：6-(6,7-二甲氧基喹啉-4-氧代)-N-環丙基, 2-甲基苯並呋喃-3-甲醯胺：



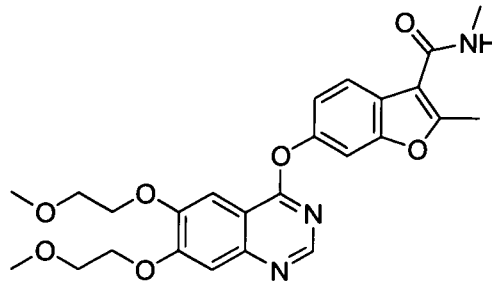
實施例4採用實施例1類似的方法得到。

15  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) : 8.53 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.72-7.70 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.63-7.61 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ ,

1H), 7.41 (s, 1H), 7.26-7.24 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.00((d, J = 2.8Hz, 6H), 2.88 (bs, 1H), 2.61 (s, 3H), 0.74-0.73 ((d, J = 5.6Hz, 2H), 0.63 (bs, 2H) ;

MS (m/e) : 420.4 (M+1)。

- 5 實施例5：6-(6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-氧代)-N, 2-二甲基苯並咪喃-3-甲醯胺的合成：



實施例5採用實施例1類似的方法得到。

MS (m/e) : 482.2 (M+1)。

- 10 實施例6：KDR酶活性檢測方法

Invitrogen公司生產的z'-LYTE™ Tyr1 peptide試劑盒 (Cat. PV3190) 用於檢測化合物對KDR酶活性的抑制，檢測依照廠商推薦的方法進行。

- 簡述如下：將待測化合物按1：4梯度稀釋到含有  
 15 8%DMSO的去離子H<sub>2</sub>O中。取2.5 μL加入到黑色384孔板中 (Thermo labsystems, Cat.7805)，對照孔C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>中加入不含化合物的8% DMSO。z'-LYTE™ Tyr1 peptide是香豆素-螢光素雙標記的肽底物，在實驗中與KDR酶催化區段 (Invitrogen, Cat. PV3660) 混合後，取5 μL加入到待測化  
 20 合物孔和C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>孔 (KDR酶的終濃度為0.3 μg/mL，肽段底

物終濃度為2  $\mu\text{M}$ )。C<sub>3</sub>孔中加入5  $\mu\text{L}$  phospho-Tyr1 peptide 作為100%磷酸化對照。取2.5  $\mu\text{L}$ 的40  $\mu\text{M}$  ATP加入到C<sub>2</sub>孔和待測化合物孔中，C<sub>1</sub>和C<sub>3</sub>中則加入2.5  $\mu\text{L}$  1.33 倍的酶反應緩衝液(1倍緩衝液的成分為：50 mM HEPES/pH7.5，0.01% Brij-35，5 mM MgCl<sub>2</sub>，5 mM MnCl<sub>2</sub>，1 mM EGTA)。將384孔反應板在離心機上以1000rpm短暫離心，使反應各項組分在板底充分混合。用封板膜封好後在25°C、250rpm的溫箱中反應1小時。

按說明書將發色試劑(development reagent)以1:128的比例稀釋，取5 $\mu\text{L}$ 加入各個反應孔中，將384孔板在離心機上以1000rpm短暫離心，使反應各項組分在板底充分混合，封板後在25°C、250rpm的溫箱中反應1小時。

取5  $\mu\text{L}$ 反應終止試劑(stop reagent)加入各孔中，將384孔反應板在離心機上以1000rpm短暫離心，使反應各項組分在板底充分混合，封好後放入25°C、250rpm的溫箱中，震盪2分鐘後檢測螢光強度。

在Victor TM<sup>3</sup>上讀取螢光信號，其中激發光波長為400nm，發射光波長為445nm和520nm。發射比和磷酸化率按如下公式分別進行計算：

$$\text{發射比} = \frac{\text{香豆素發射光信號 (445nm)}}{\text{螢光素發射光信號 (520nm)}}$$

$$\text{磷酸化率}(\%) = 1 - \frac{(\text{發射比} \times F_{100\%}) - C_{100\%}}{(C_{0\%} - C_{100\%}) + [\text{發射比} \times (F_{100\%} - F_{0\%})]}$$

5

其中：

$C_{100\%}$  = 100%磷酸化對照孔的香豆素發射光平均信號強度

$C_{0\%}$  = 0%磷酸化對照孔的香豆素發射光平均信號強度

$F_{100\%}$  = 100%磷酸化對照孔的螢光素發射光平均信號強度

10  $F_{0\%}$  = 0%磷酸化對照孔的螢光素發射光平均信號強度

抑制率按以下公式計算：

$$15 \quad \text{抑制率}(\%) = \frac{C_2\text{孔的磷酸化率} - \text{待測化合物孔的磷酸化率}}{C_2\text{孔的磷酸化率}} \times 100\%$$

20  $IC_{50}$ 為抑制KDR激酶活性達到50%時的化合物濃度。實驗結果表明，化合物1-5能夠抑制KDR的酶活性， $IC_{50}$ 在0.001  $\mu\text{M}$ 和10  $\mu\text{M}$ 之間。

所有於本說明書中所揭示之特徵均可能以任何形式加以組合。於本說明書中所揭示的每個特徵，可能被提供相同的、均等或相似功能之變化的特徵所替換。因此，除非特別聲明，所揭示的每個特徵僅為一般性均等或相似特徵

之例示。

由上述可知，熟悉此項技術的人員可輕易掌握本發明之特徵，在不脫離本發明之精神和範圍內，可做不同更動與潤飾，以符合不同之使用與條件。例如，可製備結構上  
5 與結構式 I 化合物相似的化合物，篩選其對細胞因數(如 TNF $\alpha$  或 IL-1  $\beta$ )生長的抑制活性，以及其治療由細胞因數過度生長相關疾病，以此實施本發明。因此，其他的實施例亦在本發明之申請專利範圍內。

### **【圖式簡單說明】**

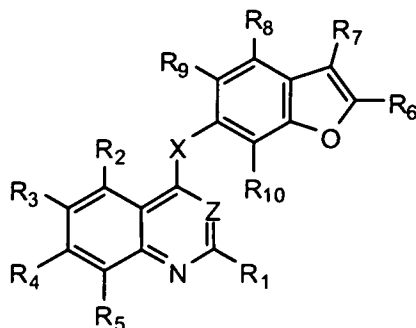
10 (無)

### **【主要元件符號說明】**

(無)

## 十、申請專利範圍：

1. 一種如下結構式的化合物，



其中， $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 和 $R_{10}$ 獨立地選  
 5 自：H、鹵素、氨基、羥基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、  
 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 烷硫基、羧基、 $C_1$ - $C_6$   
 烷氧基-羰基、羰基氨基或磺醯基氨基；

$R_6$ 為 $C_1$ - $C_6$ 烷基；

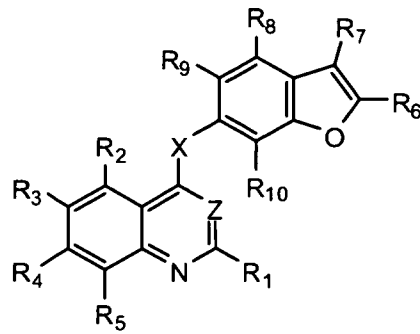
$R_7$ 為 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基-羰基、氨基羰基或氨基磺醯基；

10  $X$ 為O；以及

$Z$ 為N；

其中， $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基和 $C_1$ - $C_6$   
 烷氧基可選擇性地被取代以至少一個選自於下列的取  
 代基：鹵素、羥基、氨基、氰基、硝基、巰基、 $C_1$ - $C_6$   
 15 烷氧基-羰基、 $C_1$ - $C_6$ 烷醯胺基、羧基、 $C_1$ - $C_6$ 烷-磺醯基、  
 $C_1$ - $C_6$ 烷-羰基、脲基、氨基甲醯基、羧基、硫脲基、異  
 硫氰基、磺醯胺基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、  
 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基及 $C_3$ - $C_6$ 環烷基。

2. 一種如下結構式的化合物，



其中， $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 和 $R_{10}$ 獨立地選  
 自：H、鹵素、氨基、羥基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、  
 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 烷硫基、羧基、 $C_1$ - $C_6$   
 5 烷氧基-羰基、羰基氨基或磺醯基氨基；

$R_6$ 為 $C_1$ - $C_6$ 烷基；

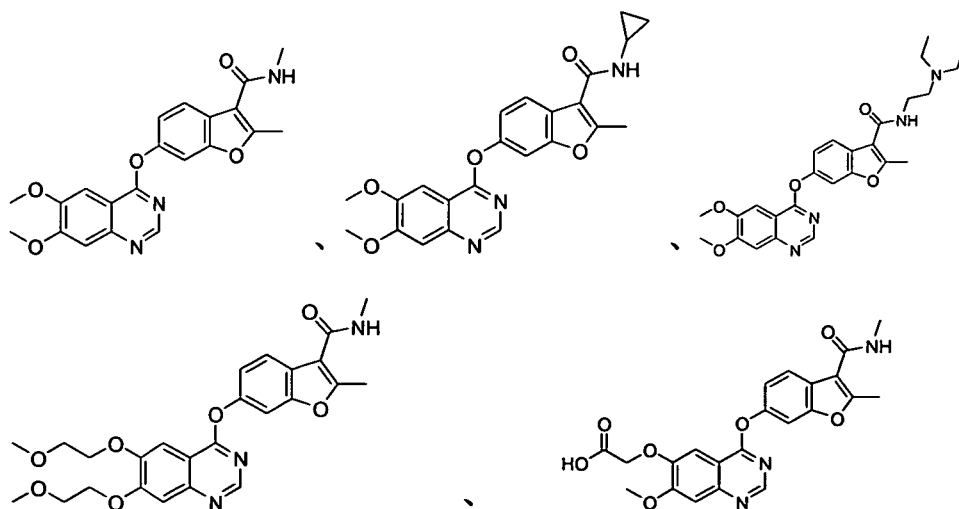
$R_7$ 為 $-C(O)NR_aR_b$ ， $R_a$ 和 $R_b$ 獨立地選自 H、 $C_1$ - $C_6$   
 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基或 $C_3$ - $C_6$ 環烷  
 基，或者， $R_a$ 和 $R_b$ 與和它們相連的N原子一起形成一個  
 10 含有1-3個雜原子的3-8員環；

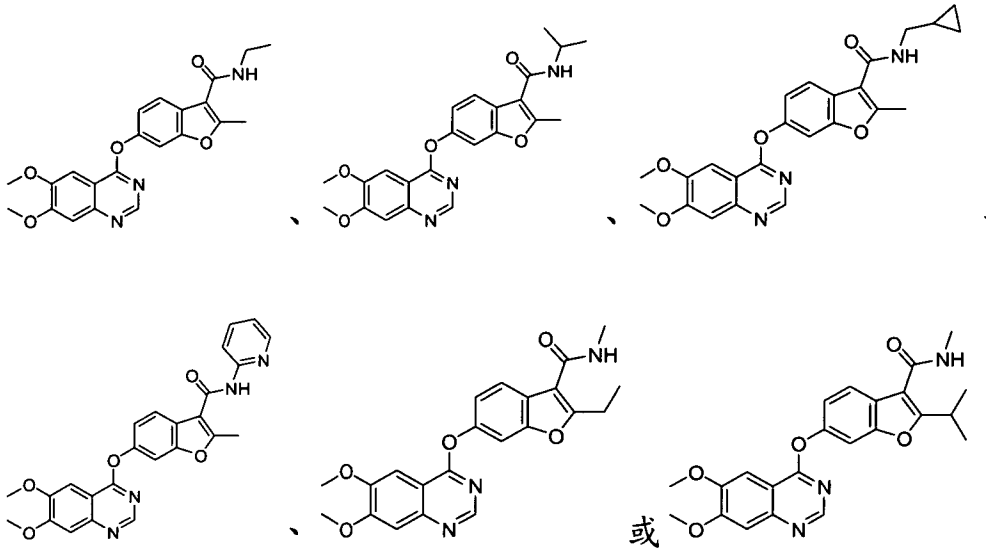
X為O；以及

Z為N；

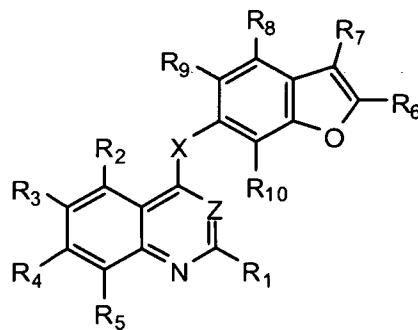
其中， $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_3$ - $C_6$   
 環烷基、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基和 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基可選擇性地被取代以  
 15 至少一個選自於下列的取代基：鹵素、羥基、氨基、氰  
 基、硝基、巰基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基-羰基、 $C_1$ - $C_6$ 烷醯胺基、  
 羧基、 $C_1$ - $C_6$ 烷-磺醯基、 $C_1$ - $C_6$ 烷-羰基、脲基、氨基甲  
 醯基、羧基、硫脲基、異硫氰基、磺醯胺基、 $C_1$ - $C_6$ 烷  
 基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基  
 20 和 $C_3$ - $C_6$ 環烷基。

3. 如申請專利範圍第1項的化合物，其中R<sub>6</sub>為選擇性地經取代的甲基。
4. 如申請專利範圍第3項的化合物，其中R<sub>6</sub>為甲基。
5. 如申請專利範圍第1項的化合物，其中R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>分別為選擇性地經取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基。
6. 如申請專利範圍第2項的化合物，其中R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>分別為選擇性地經取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基。
7. 如申請專利範圍第2項的化合物，其中R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>獨立地選自H、選擇性地經取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或選擇性地經取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基。
8. 如申請專利範圍第7項的化合物，其中R<sub>a</sub>為H，R<sub>b</sub>為選擇性地經取代的甲基。
9. 如申請專利範圍第7項的化合物，其中R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>分別為甲氧基。
10. 一種如下結構式的化合物，





11. 一種藥學組合物，包含一如下結構式的化合物，



5           其中， $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 和 $R_{10}$ 獨立地選  
自：H、鹵素、氨基、羥基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、  
 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 烷硫基、羧基、 $C_1$ - $C_6$   
烷氧基-羰基、羰基氨基或磺醯基氨基；

$R_6$ 為 $C_1$ - $C_6$ 烷基；

10            $R_7$ 為 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基-羰基、氨基羰基或氨基磺醯基；

$X$ 為O；以及

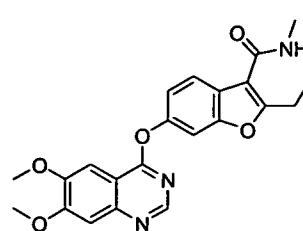
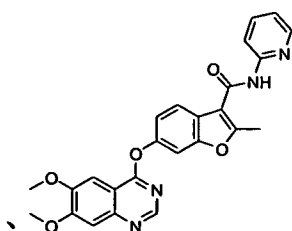
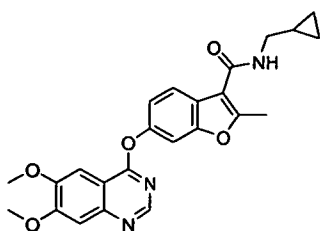
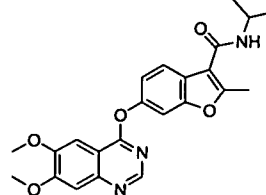
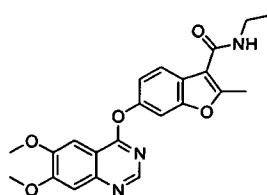
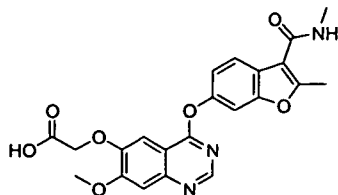
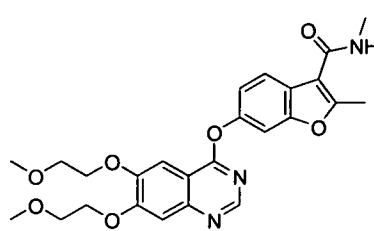
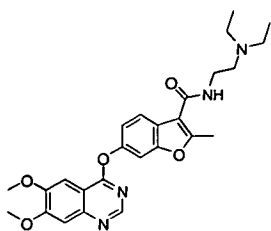
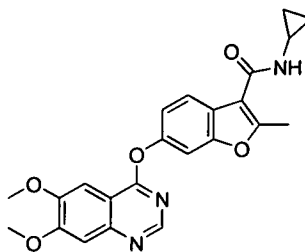
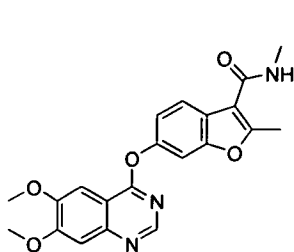
$Z$ 為N；

其中， $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基和 $C_1$ - $C_6$   
烷氧基可選擇性地被取代以至少一個選自於下列的取

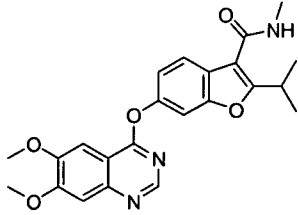
代基：鹵素、羥基、氨基、氰基、硝基、巰基、 $C_1-C_6$  烷氧基-羰基、 $C_1-C_6$  烷醯胺基、羧基、 $C_1-C_6$  烷-磺醯基、 $C_1-C_6$  烷-羰基、脲基、氨基甲醯基、羧基、硫脲基、異硫氰基、磺醯胺基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_2-C_6$  炔基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_6-C_{10}$  芳基和  $C_3-C_6$  環烷基；以及

一種藥學上可接受的載體。

12. 一種藥學組合物，包含一如下結構式的化合物，



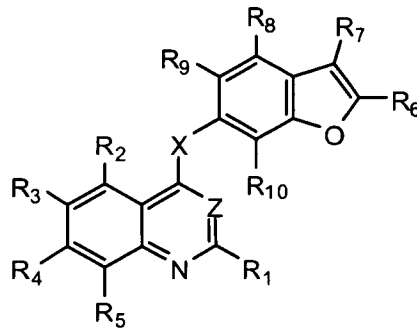
或



；以及

一種藥學上可接受的載體。

13. 一種藥學組合物，包含一如下結構式的化合物，



5                    其中， $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 和 $R_{10}$ 獨立地選自：H、鹵素、氨基、羥基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 烷硫基、羧基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基-羰基、羰基氨基或磺醯基氨基；

$R_6$ 為 $C_1$ - $C_6$ 烷基；

10                     $R_7$ 為 $-C(O)NR_aR_b$ ， $R_a$ 和 $R_b$ 獨立地選自 H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基或 $C_3$ - $C_6$ 環烷基，或者， $R_a$ 和 $R_b$ 與和它們相連的N原子一起形成一個含有1-3個雜原子的3-8員環；

X為O；以及

15                    Z為N；

其中， $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基和 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基可選擇性地被取代以至少一個選自於下列的取代基：鹵素、羥基、氨基、氬

基、硝基、巰基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基-羰基、 $C_1$ - $C_6$ 烷醯胺基、  
 羧基、 $C_1$ - $C_6$ 烷-磺醯基、 $C_1$ - $C_6$ 烷-羰基、脲基、氨基甲  
 醯基、羧基、硫脲基、異硫氰基、磺醯胺基、 $C_1$ - $C_6$ 烷  
 基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基  
 和  $C_3$ - $C_6$ 環烷基；以及

一種藥學上可接受的載體。

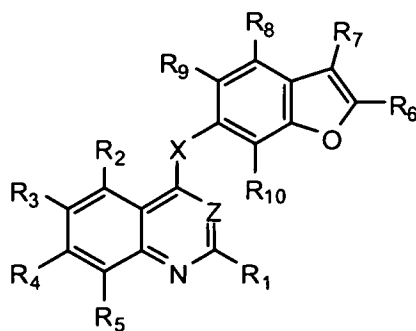
14. 如申請專利範圍第 2 項的化合物，其中  $R_6$  為選擇性地經  
 取代的甲基。

15. 如申請專利範圍第 14 項的化合物，其中  $R_6$  為甲基。

10 16. 如申請專利範圍第 7 項的化合物，其中  $R_6$  為選擇性地經  
 取代的甲基。

17. 如申請專利範圍第 16 項的化合物，其中  $R_6$  為甲基。

18. 一種將如下結構式的化合物使用於製造一用來調節激  
 酶插入區受體活性之試劑的用途，



15 其中， $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 和 $R_{10}$ 獨立地選  
 自：H、鹵素、氨基、羥基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、  
 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 烷硫基、羧基、 $C_1$ - $C_6$   
 烷氧基-羰基、羰基氨基或磺醯基氨基；

20  $R_6$ 為 $C_1$ - $C_6$ 烷基；

$R_7$  為  $C_1$ - $C_6$  烷氧基-羰基、氨基羰基或氨基磺醯基；

X 為 O；以及

Z 為 N；

其中， $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_2$ - $C_6$  烯基、 $C_2$ - $C_6$  炔基和  $C_1$ - $C_6$  烷氧基可選擇性地被取代以至少一個選自於下列的取代基：鹵素、羥基、氨基、氰基、硝基、巰基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基-羰基、 $C_1$ - $C_6$  烷醯胺基、羧基、 $C_1$ - $C_6$  烷-磺醯基、 $C_1$ - $C_6$  烷-羰基、脲基、氨基甲醯基、硫脲基、異硫氰基、磺醯胺基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_2$ - $C_6$  烯基、 $C_2$ - $C_6$  炔基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_6$ - $C_{10}$  芳基和  $C_3$ - $C_6$  環烷基。

19. 如申請專利範圍第 18 項的用途，其中  $R_3$  和  $R_4$  分別為選擇性地經取代的  $C_1$ - $C_6$  烷氧基。

20. 如申請專利範圍第 18 項的用途，其中  $R_6$  為選擇性地經取代的甲基。

15 21. 如申請專利範圍第 20 項的用途，其中  $R_6$  為甲基。

22. 如申請專利範圍第 18 項的用途，其中  $R_7$  為  $-C(O)NR_aR_b$ ， $R_a$  和  $R_b$  獨立地選自 H、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_2$ - $C_6$  烯基、 $C_2$ - $C_6$  炔基、 $C_3$ - $C_6$  環烷基或  $C_6$ - $C_{10}$  芳基，或者， $R_a$  和  $R_b$  與和它們相連的 N 原子一起形成一個含有 1-3 個雜原子的 3-8 員環；

其中，關於  $R_a$  和  $R_b$  之  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_2$ - $C_6$  烯基、 $C_2$ - $C_6$  炔基、 $C_3$ - $C_6$  環烷基及  $C_6$ - $C_{10}$  芳基可選擇性地被取代以至少一個選自於下列的取代基：鹵素、羥基、氨基、氰基、硝基、巰基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基-羰基、 $C_1$ - $C_6$  烷醯胺基、羧基、

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷-磺醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷-羰基、脲基、氨基甲醯基、  
 硫脲基、異硫氰基、磺醯胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、  
 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基和C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基。

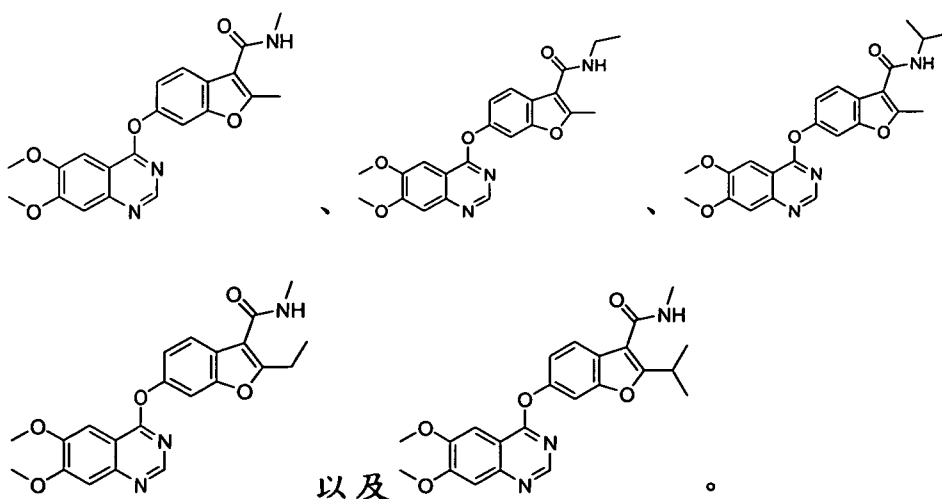
23. 如申請專利範圍第22項的用途，其中R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>獨立地選自  
 5 H、選擇性地經取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或選擇性地經取代的  
 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基。

24. 如申請專利範圍第23項的用途，其中R<sub>6</sub>為選擇性地經取  
 代的甲基。

25. 如申請專利範圍第23項的用途，其中R<sub>a</sub>為H，R<sub>b</sub>為選擇  
 10 性地經取代的甲基。

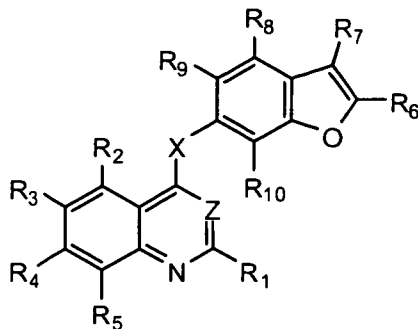
26. 如申請專利範圍第23項的用途，其中R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>分別為甲  
 氧基。

27. 一種將選自於下列的化合物使用於製造一用來治療為  
 15 激酶插入區受體活性所調節之固態腫瘤之醫藥品的用  
 途，



28. 一種將如下結構式的化合物使用於製造一用來治療為  
 激酶插入區受體活性所調節之老年性黃斑病變之醫藥

品的用途，



其中， $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 和 $R_{10}$ 獨立地選  
自：H、鹵素、氨基、羥基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、  
5  $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 烷硫基、羧基、 $C_1$ - $C_6$   
烷氧基-羰基、羰基氨基或磺醯基氨基；

$R_6$ 為 $C_1$ - $C_6$ 烷基；

$R_7$ 為 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基-羰基、氨基羰基或氨基磺醯基；

X為O；以及

10 Z為N；

其中， $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基和 $C_1$ - $C_6$   
烷氧基可選擇性地被取代以至少一個選自於下列的取  
代基：鹵素、羥基、氨基、氰基、硝基、巰基、 $C_1$ - $C_6$   
烷氧基-羰基、 $C_1$ - $C_6$ 烷醯胺基、羧基、 $C_1$ - $C_6$ 烷-磺醯基、  
15  $C_1$ - $C_6$ 烷-羰基、脲基、氨基甲醯基、硫脲基、異硫氰基、  
磺醯胺基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_1$ - $C_6$   
烷氧基、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基和 $C_3$ - $C_6$ 環烷基。

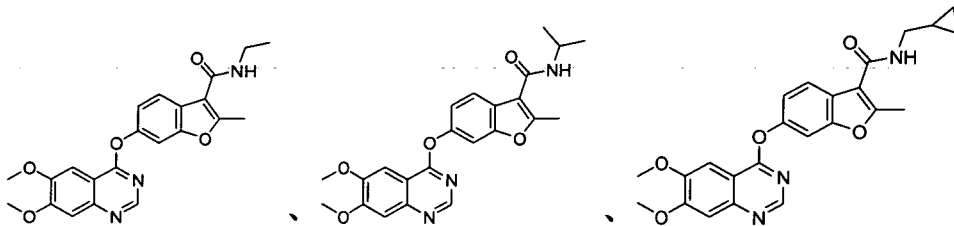
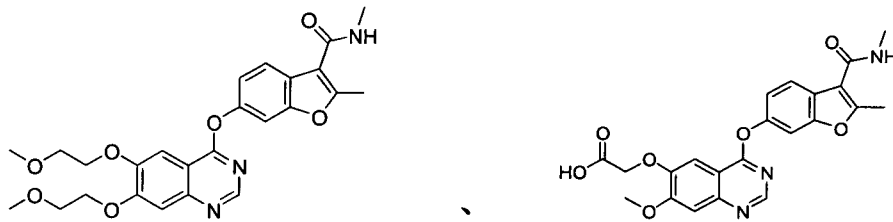
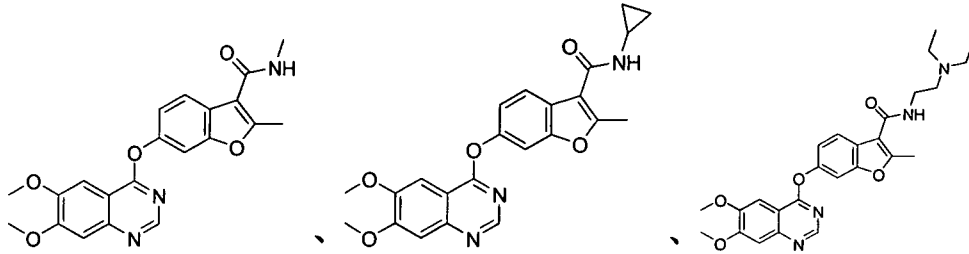
29. 如申請專利範圍第 28 項的用途，其中  $R_7$   
為 $-C(O)NR_aR_b$ ， $R_a$ 和 $R_b$ 獨立地選自 H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$   
20 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基或 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基，或者，

$R_a$ 和 $R_b$ 與和它們相連的N原子一起形成一個含有1-3個雜原子的3-8員環；

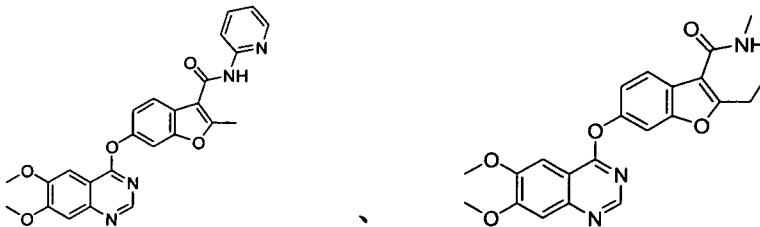
其中，關於 $R_a$ 和 $R_b$ 之 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基及 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基可選擇性地被取代以至少一個選自於下列的取代基：鹵素、羥基、氨基、氰基、硝基、巰基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基-羰基、 $C_1$ - $C_6$ 烷醯胺基、羧基、 $C_1$ - $C_6$ 烷-磺醯基、 $C_1$ - $C_6$ 烷-羰基、脲基、氨基甲醯基、硫脲基、異硫氰基、磺醯胺基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基。

- 5
- 10 30. 如申請專利範圍第29項的用途，其中 $R_a$ 和 $R_b$ 獨立地選自H、選擇性地經取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基或選擇性地經取代的 $C_3$ - $C_6$ 環烷基。
- 15 31. 如申請專利範圍第30項的用途，其中 $R_6$ 為選擇性地經取代的甲基。
32. 如申請專利範圍第30項的用途，其中 $R_a$ 為H， $R_b$ 為選擇性地經取代的甲基。
33. 如申請專利範圍第30項的用途，其中 $R_3$ 和 $R_4$ 分別為甲氧基。
- 20 34. 如申請專利範圍第28項的用途，其中 $R_6$ 為選擇性地經取代的甲基。
35. 如申請專利範圍第34項的用途，其中 $R_6$ 為甲基。
36. 如申請專利範圍第28項的用途，其中 $R_3$ 和 $R_4$ 分別為選擇性地經取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基。
37. 一種將選自於下列的化合物使用於製造一用來治療為

激酶插入區受體活性所調節之老年性黃斑病變之醫藥  
品的用途，



5



以 及

