（由本局填寫）

承辦人代碼：	A6 B6
大　　類：	
ＩＰＣ分類：	

本案已向：

國（地區）	申請專利，申請日期：	案號：	，□有　□無主張優先權
EP	1996.3.5	96400468.3	
EP	1996.7.8	96401499.7	

有關微生物已寄存於：　　，寄存日期：　　，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝　訂　線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（1　）

本發明係關於喹唑啉衍生物，其製備方法，含此等化合物作爲活性成分的醫藥組合物，治療伴有血管生成及/或血管滲透性增加的疾病的方法，也關於其作爲藥物的用途，其用於製造藥物的用途，此等藥物係用於在哺乳動物，如人，產生抗血管生成及/或減少血管滲透性作用。

正常的血管生成在多種過程中扮演重要角色，包括胚胎發育，傷口修復及幾種女性生殖功能方面。不需要的或病理性的血管生成常伴生疾病狀態，包括糖尿病性視網膜病變，牛皮癬，類風濕性關節炎，粉瘤病，卡普西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)及血管瘤(Fan et al, 1995, Trends Pharmacol. Sci. 16: 57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1: 27-31)。一般認爲血管滲透性的改變在正常及病理生理過程中有一定作用(Cullinan-Bove et al, 1993, Endocrinology 133: 829-837; Senger et al, 1993, Cancer and Metastasis Reviews, 12: 303-324)。現已確定幾種多肽具活體外內皮細胞生長促進活性，此類多肽包括酸性及鹼性纖維細胞生長因子(aFGF及bFGF)及血管內皮生長因子(VEGF)。藉了其受體的限制性表現，VEGF的生長因子活性與FGFs生長因子活性相較，對內皮細胞較具特異性。最近的證據顯示，VEGF是正常的及病理的血管生成重要的刺激劑(Jakeman et al, 1993, Endocrinology, 133: 848-859; Kolech et al, 1995, Breast Cancer Research and Treatment, 36: 139-155)，也是血管滲透刺激劑(Connolly et al, 1989, J. Biol. Chem. 264: 20017-20024)。分離VEGF與抗體所導致的

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（2 ）

VEGF激動作用會引起對腫瘤生長的抑制(Kim et al, 1993, Nature 362: 841-844)。

受體酪胺酸激酶(RTKs)在生物信號通過細胞漿膜的轉移上是重要的。此等越膜分子(transmembrane molecules)的特徵是由細胞外配位體結合區經漿膜內的一段聯於細胞內酪胺酸激酶區構成。配位體結合於受體上導致對聯結有受體的酪胺酸激酶活性的刺激，此一刺激又導致受體上的及其他細胞內分子的酪胺酸殘基的磷酸化。此等酪胺酸磷酸化的變化引發一聯串信號，導致各種細胞反應。以胺基酸排序同源界定，現在至少已確定有十九種不同的RTK次系。此等次系之一係由fms狀酪胺酸激酶受體(Flt或Flt1，含激酶插入區的受體)及另一fms狀酪胺酸激酶受體(Flt4)構成。此等相關的RTKs之二，Flt及KDR對結合VEGF上有強親合性(De Vries et al, 1992, Science 255: 989-991; Terman et al, 1992, Biochem. Biophys. Res. Comm. 1992, 187: 1579-1586)。於異種細胞(heterologous cells)所表現的VEGF與此等受體的結合伴有細胞蛋白質酪胺酸磷酸化情況的改變與鈣流的改變。

歐洲專利公告0326330號揭示特定的喹啉，喹唑啉及肉桂(cinnoline)植物殺眞菌劑。有些此等植物殺眞菌劑據稱也有殺昆蟲及殺蟎活性。但並未揭示或建議此等揭示的化合物可使用於動物，如人。特別是，此歐洲專利公告未述及由生長因子，如VEGF，所導致的血管生成及/或血管滲透性的增加。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

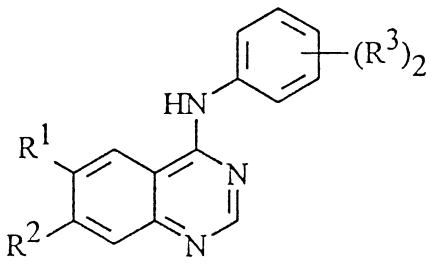
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（3 ）

歐洲專利公告0566226述及有對抗上皮生長因子(EGF)受體酪胺酸激酶活性的化合物。雖則本發明化合物屬於EP0566226廣範圍的一般揭示，但發明人等驚奇地發現，本發明化合物具有對VEGF具良好的抑制活性，此一性質是EP 0566226從未揭示的。而且，EP0566226化合物不屬本發明範圍，其試驗也不顯示對VEGF受體酪胺激酶有明顯的抑制活性。

是以，本發明係以此類化合物的發現爲基礎，此類化合物明顯地抑制VEGF的作用，這一性質對治療伴有血管生成及/或血管滲透性增加的疾病是有價值的，此類疾病包括癌，糖尿病，牛皮癬，類風濕性關節炎，卡普西氏肉瘤，血管瘤，急性及慢性腎病，粉瘤，動脈再狹窄，自體免疫疾病，急性發炎，及有視網膜血管增生的眼科疾病。本發明化合物具有對抗VEGF受體酪酸激酶有高效，對EGF受體酪酸激酶只有少許活性。此外，本發明化合物對VEGF受體酪酸激酶較對EGF受體酪酸激酶FGF R1受體酪酸激酶有實質上較高的效力。

根據本發明的一方面，提供一種式I之喹唑啉衍生物：



(I)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（4　）

（其中：

R^1代表氫或甲氧基；

R^2代表甲氧基，乙氧基，2-甲氧基乙氧基，3-甲氧基丙氧基，2-乙氧基乙氧基，三氟甲氧基，2,2,2-三氟乙氧基，2-羥基乙氧基，3-羥基丙氧基，2-(N,N-二甲基胺基)乙氧基，3-(N,N-二甲基胺基)丙氧基，2-嗎啉基乙氧基，3-嗎啉基丙氧基，4-嗎啉基丁氧基，2-六氫吡啶基乙氧基，3-六氫吡啶基乙氧基，4-六氫吡啶基丁氧基，2-(六氫吡咯-1-基)乙氧基，3-(六氫吡咯-1-基)丙氧基，4-(六氫吡咯-1-基)丁氧基，2-(4-甲基六氫吡咯-1-基)乙氧基，3-(4-甲基六氫吡咯-1-基)丙氧基或4-(4-甲基六氫吡咯-1-基)丙氧基；

帶有$(R^3)_2$的苯基係選自：2-氟-5-羥基苯基，4-溴-2-氟苯基，2,4-二氟苯基，4-氯-2-氟苯基，2-氟-4-甲基苯基，2-氟-4-甲氧基苯基，4-溴-3-羥基苯基，4-氟-3-羥基苯基，4-氯-3-羥基苯基，3-羥基-4-甲基苯基，3-羥基-4-甲氧基苯基及4-氰基-2-氟苯基)；

及其鹽。

R^1較佳是甲氧基。

較有利是R^2代表甲氧基，乙氧基，2-甲氧基乙氧基，3-甲氧基丙氧基，三氟甲氧基，2,2,2-三氟乙氧基，2-羥基乙氧基，3-羥基丙氧基，2-(N,N-二甲基胺基)乙氧基，3-(N,N-二甲基胺基)丙氧基，2-嗎啉基乙氧基，3-嗎啉基丙氧基，2-六氫吡啶基乙氧基，3-六氫吡啶基丙氧基，2-(六

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（5　）

氫吡咯-1-基）乙氧基或3-(六氫吡咯-1-基）丙氧基。R^2另外較佳是2-(4-甲基六氫吡咯-1-基）乙氧基及3-(4-甲基六氫吡咯-1-基）丙氧基。

R^2較佳是甲氧基，乙氧基，2-甲氧基乙氧基，3-甲氧基丙氧基，2,2,2-三氟乙氧基，2-羥基乙氧基，3-羥基丙氧基，2-(N,N-二甲基胺基）乙氧基，3-(N,N-二甲基胺基）丙氧基，2-嗎啉基乙氧基，3-嗎啉基丙氧基，2-六氫吡啶基乙氧基，3-六氫吡啶基丙氧基，2-(六氫吡咯-1-基）乙氧基或3-(六氫吡咯-1-基）丙氧基。其他R^2較佳的值是2-(4-甲基六氫吡咯-1-基）乙氧基及3-(4-甲基六氫吡咯-1-基）丙氧基。

R^2更佳是2-甲氧基乙氧基，2-羥基乙氧基，3-(N,N-二甲基胺基）丙氧基，2-嗎啉基乙氧基，3-嗎啉基丙氧基，或3-(六氫吡咯-1-基）丙氧基，R^2其他更佳的值是2-(4-甲基六氫吡咯-1-基）乙氧基及3-(4-甲基六氫吡咯-1-基）乙氧基及3-(4-甲基六氫吡咯-1-基）丙氧基。

R^2特佳的值是2-甲氧基乙氧基，2-嗎啉基乙氧基，3-嗎啉基丙氧基，及2-(4-甲基六氫吡咯-1-基）乙氧基。

R^2尤佳的值是2-甲氧基乙氧基及3-嗎啉基丙氧基。

於本發明特定方面中，帶有$(R^3)_2$的苯基係選自2-氟-5-羥基苯基，4-溴-2-氟苯基，2,4-二氟苯基，4-氯-2-氟苯基，2-氟-4-甲基苯基，2-氟-4-甲氧基苯基，4-溴-3-羥基苯基，4-氟-3-羥基苯基，4-氯-3-羥基苯基，3-羥基-4-甲基苯基，及3-羥基-4-甲氧基苯基。

帶有$(R^3)_2$的苯基較佳是3-羥基-4-甲基苯基或4-氯-2-氟苯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（6 ）

基，特別是4-氯-2-氟苯基。另外帶有$(R^3)_2$的苯基較佳值是4-溴-2-氟苯基。

較佳的化合物是：

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉，

6,7-二甲氧基-4-(2-氟-5-羥基苯胺基)喹唑啉，

4-(4-氯-3-羥基苯胺基)-6,7-二甲氧基喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6,7-二甲氧基喹唑啉，

4-(3-羥基-4-甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-6-甲氧基喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-嗎啉基乙氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉，

4-(3-羥基-4-甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉，

及其鹽，特別是其鹽酸鹽。

其他較佳的化合物是

4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6,7-二甲氧基喹唑啉，

4-(2-氟-4-甲基苯胺基)-6,7-二甲氧基喹唑啉，

6,7-二甲氧基-4-(3-羥基-4-甲基苯胺基)喹唑啉，

4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（7　）

啉，

4-(2-氟-4-甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉，

4-(3-羥基-4-甲基苯胺基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-(4-甲基六氫吡呯-1-基)乙氧基)喹唑啉，

4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉，

4-(4-氰基-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-甲氧基丙氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-6-甲氧基喹唑啉，

4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-(4-甲基六氫吡呯-1-基)乙氧基)喹唑啉，

4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-嗎啉基乙氧基)喹唑啉，

4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(4-嗎啉基丁氧基)喹唑啉，

4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-(4-甲基六氫吡呯-1-基)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（8 ）

丙氧基)喹唑啉，

及其鹽，特別是其鹽酸鹽。

更佳的化合物是

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6,7-二甲氧基喹唑啉，

4-(3-羥基-4-甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-甲氧基丙氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-6-甲氧基喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-嗎啉基乙氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉，

4-(3-羥基-4-甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉，

4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉，

4-(2-氟-4-甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉，

4-(3-羥基-4-甲基苯胺基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-(4-甲基六氫吡呯-1-基)乙氧基)喹唑啉，

4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（9　）

啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉，

4-(4-氰基-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-甲氧基丙氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基丙氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-(2-羥基乙氧基)-6-甲氧基喹唑啉，

4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-(4-甲基六氫吡呯-1-基)乙氧基)喹唑啉，

4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-嗎啉基乙氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(4-嗎啉基丁氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-(4-甲基六氫吡呯-1-基)丙氧基)喹唑啉，

及其鹽，特別是其鹽酸鹽。

特佳的化合物是

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6,7-二甲氧基喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-6-甲氧基喹唑啉，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（10）

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-嗎啉基乙氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-嗎啉基乙氧基)喹唑啉，

及其鹽，特別是其鹽酸鹽，其他特佳的化合物是

4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-(4-甲基六氫吡呯-1-基)乙氧基)喹唑啉，

4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉，

4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-(4-甲基六氫吡呯-1-基)乙氧基)喹唑啉，

4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-嗎啉基乙氧基)喹唑啉，

及其鹽，特別是其鹽酸鹽。

尤佳的化合物是：

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-6-甲氧基喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-嗎啉基乙氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（11）

啉，

4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-(4-甲基六氫吡呯-1-基)乙氧基)喹唑啉，

4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉，

4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-(4-甲基六氫吡呯-1-基)乙氧基)喹唑啉，

4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-嗎啉基乙氧基)喹唑啉，

及其鹽，特別是其鹽酸鹽。

更特佳的化合物是

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-嗎啉基乙氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉，

4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-(4-甲基六氫吡呯-1-基)乙氧基)喹唑啉，

4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（12）

啉，

4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-(4-甲基六氫吡咔-1-基)乙氧基)喹唑啉，

4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-嗎啉基乙氧基)喹唑啉，

及其鹽，特別是其鹽酸鹽。

尤特佳的化合物是

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-嗎啉基乙氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-(4-甲基六氫吡咔-1-基)乙氧基)喹唑啉，

4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉，及其鹽，特別是其鹽酸鹽，其中尤以

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉，

及其鹽，特別是其鹽酸鹽，爲最佳。

爲避免產生疑問，應了解到，本說明中以"前所界定的"或"如前界定的"基團意謂該基團爲第一次出現的最廣義

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（13）

的定義以及所有每一較佳定義的基團。

於此說明中，"烷基"一詞包括直鏈及支鏈的烷基，但在提及個別烷基如"丙基"時，只意爲直鏈。類似習用法也適用於其他屬名。除非另有說明，"烷基"一詞較有利是只指1-6個碳原子的鏈，較佳是1-4個碳原子的鏈。

於此說明中，"烷氧基"一詞意爲聯於氧原子的前所界定的烷基。

於此說明中，"芳基"一詞包括C_{6-10}芳香基團，此等芳香基，如有必要，帶有一或多個選自鹵基，烷基，烷氧基，氰基，硝基或三氟甲基的取代基(其中烷基及烷氧基的定義如前所界定)。"芳基氧基"一詞意爲聯於氧原子的前所界定的芳基。

於此說明中，"磺醯基氧基"一詞包括烷基磺醯基氧基及芳基磺醯基氧基，其中"烷基"及"芳基"之定義如前所界定。

於式I中，如前所定義，氫可在喹唑啉基團的2，5及8位。

於本發明中，應了解到式I之喹唑啉或其鹽可以互變異構現象存在，本發明說明內所畫的式只能代表一種可能的互變異構形式。應了解到，本發明包括任何互變異構形式，此等形式展現抑制VEGF受體酪胺酸激酶活性，並不只限於本說明所畫的任何一種互變異構形式。

也應瞭解到，有些式I喹唑啉及其鹽可以溶劑化物的形式及未溶劑化的形式，例如水合物形式，存在。應了解

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（14）

到，本發明包括所有此等抑制VEGF受體酪胺酸激酶活性的溶劑化物的形式。

本發明係關於前述式I化合物及其鹽。用於醫藥組合物中的鹽是醫藥上可接受的鹽，但其他的鹽可用於製備式I化合物及其醫藥上可接受的鹽。本發明醫藥上可接受的鹽可包括，例如，前述式I化合物的酸加成鹽，此等式I化合物的鹼性足以生成此種酸加成鹽。此等酸加成鹽包括，例如，與能提供醫藥上可接受的陰離子的無機或有機酸所成的鹽，例如鹵素化氫(特別是鹽酸或氫溴酸，其中尤以鹽酸較佳)所成的鹽，與硫酸或磷酸所成的鹽，與三氟醋酸所成的鹽，與檸檬酸或馬來酸所成的鹽。此外，在式I化合物有足夠的酸性時，可與無機或有機鹼生成醫藥上可接受的鹽，此等鹼能提供醫藥上可接受的陽離子。此等與無機或有機鹼所成的鹽包括，例如，鹼金屬鹽，如鈉或鉀鹽，鹼土金屬鹽，如鈣鹽或鎂鹽，銨鹽，例如與甲基胺，二甲基胺，三甲基胺，六氫吡啶，嗎啉或叁(2-羥基乙基)胺所成的鹽。

式I化合物，或其鹽，及其他本發明化合物(如後述者)可用任何已知的製備化學上有關的化合物的方法製備。此等製法，包括，例如，於歐洲專利申請案公告0520722，0566226，0602851，及0635498所揭示方法。此等方法爲本發明的又一特點，將於後邊述及。所需起始物質可以標準有機化學方法製備。此等起始物質的製備於所附非限制性實例內敘述。或者，也可用類似所述方法製備，此等方

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

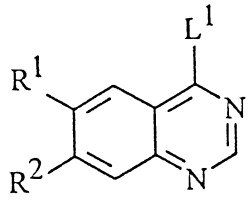
五、發明說明（15）

法是有機化學的一般技藝。

下述製法(a)至(e)及(i)至(v)構成本發明又一特點。

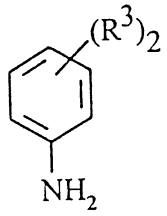
式I化合物之合成

(a) 式I化合物及其鹽可以式III化合物：



(III)

(其中R^1及R^2之定義如前述，L^1是可取代的基團)與式IV化合物



(IV)

(其中R^3之定義如前述)反應，以製得式I化合物及其鹽。較佳的可取代的基L^1是，例如，鹵基，烷氧基(較佳是C_{1-4}烷氧基)，芳基氧基或磺醯基氧基，例如，氯，溴，甲氧基，苯氧基，甲烷磺醯基氧基或甲苯-4-磺醯基氧基。

此反應較佳是在有酸或鹼之存在下進行。此種酸是，例如，無水無機酸，如鹽酸。此種鹼是，例如，有機胺鹼，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

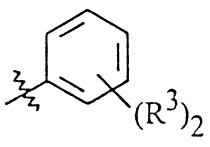
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（16）

例如吡啶，2,6-盧惕啶，可力丁，4-二甲基胺基吡啶，三乙基胺，嗎啉，N-甲基嗎啉或二氮雙環[5.4.0]十一碳-7-烯，或者是，例如，碳酸或氫氧化鹼金屬或鹼土金屬，例如碳酸鈉，碳酸鉀，碳酸鈣，氫氧化鈉，或氫氧化鉀。或者此種鹼是，例如，氫化鹼金屬，如氫化鈉，或是胺基化鹼金屬或鹼土金屬，例如胺基鈉，或雙(三甲基甲矽烷基)胺基鈉。反應較佳是在惰性溶劑或稀釋劑之存在下進行，例如烷醇或酯，如甲醇，乙醇，異丙醇或醋酸乙酯，鹵素化溶劑，如二氯甲烷，三氯甲烷或四氯化碳，醚如四氫呋喃，或1,4-二噁烷，芳香族烴屬溶劑，如甲苯，或二極性質子惰性溶劑，如N,N-二甲基甲醯胺，N,N-二甲基乙醯胺，N-甲基吡咯烷-2-酮或二甲基亞碸。反應較佳是在，例如，10-150℃範圍內進行，較佳是20至80℃。

以此法製得的本發明化合物可以是自由態鹼的形式，或者用式H-L的酸製成鹽的形式，於式H-L^1中，L^1之定義如前述。在需要用鹽製成自由態的鹼時，可用前述的鹼以習用方法處理鹽製備。

(b) 在式II基團



(II)

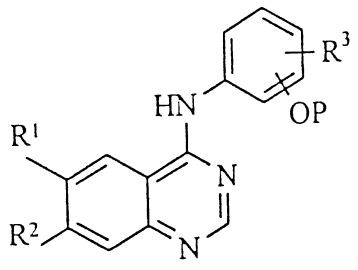
(其中R^3之定義如前述)代表帶有羥基的苯基時，式I化合

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（17）

物及其鹽可用式V化合物去保護製備：



(V)

（其中R^1，R^2及R^3之定義如前述，P代表酚式羥基保護基）。酚式羥基保護基P的選擇是有機化學工作者的標準知識，例如標準教科書"Protective Groups in Organic Synthesis" T.W. Greene and R.G.M. Wuts, 2nd Ed. Wiley 1991所列舉者，包括醚（例如，甲基，甲氧基甲基，烯丙基及苄基），甲矽烷基醚（例如，t-丁基二苯基甲矽烷基及t-丁基二甲基甲矽烷基），酯（例如醋酸酯及苯甲酸酯）及碳酸酯（例如甲基及苄基）。此酚式羥基保護基之除去可用已知轉化方法進行，包括上述教科書所述之反應條件，或用相似方法除去。反應條件較佳是能使起始化合物或終產化合物其他部位不發生反應，只生成羥基化合物。例如，在保護基P是醋酸酯時，可用前述的鹼，包括氨，及其單及二烷基化衍生物處理喹唑啉衍生物，較佳是在有質子溶劑或共溶劑如水或醇，例如甲醇或乙醇，之存在下處理。此反應可在另外的前述惰性溶劑或稀釋劑之存在下於0-50℃下進行，較佳是約20℃。

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

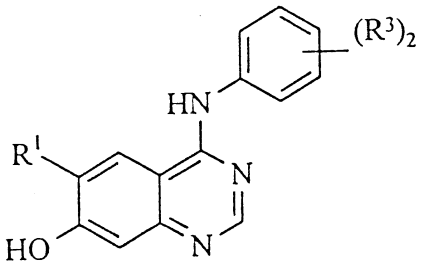
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明（18）

（c）式I化合物及其鹽之製備可在有前述鹼之存在下用式VI化合物：



(VI)

（其中R^1及R^3之定義如前述）與式VII化合物反應：

$$R^4\text{-}L^1 \qquad \text{(VII)}$$

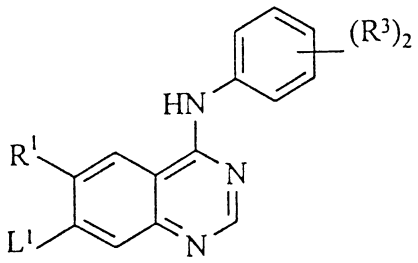
（其中L^1之定義如前述，R^4是甲基，乙基，2-甲氧基乙基，3-甲氧基丙基，2-乙氧基乙基，三氟甲基，2,2,2-三氟乙基，2-羥基乙基，3-羥基丙基，2-(N,N-二甲基胺基)乙基，3-(N,N-二甲基胺基)丙基，2-嗎啉基乙基，3-嗎啉基丙基，4-嗎啉基丁基，2-六氫吡啶基乙基，3-六氫吡啶基丙基，4-六氫吡啶基丁基，2-(六氫吡咯-1-基)乙基，3-(六氫吡咯-1-基)丙基，4-(六氫吡咯-1-基)丁基，2-(4-甲基六氫吡咯-1-基)乙基，3-(4-甲基六氫吡咯-1-基)丙基或4-(4-甲基六氫吡咯-1-基)丁基）；L^1是可取代的基團，例如鹵基或磺醯基氧基，如溴或甲烷磺醯基氧基。此反應較佳是在有鹼（如方法(a)中所述的鹼）之存在下進行，且較佳是在有惰性溶劑或稀釋劑（如方法(a)中所述者）存在下進行，反應溫度較佳是10至150℃，較方便是約50℃。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（19）

（d）式I化合物及其鹽可以式VIII化合物：



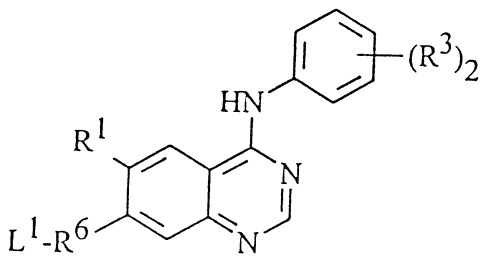
(VIII)

與式IX化合物反應製得：

$$R^2\text{-}H \qquad (IX)$$

（其中L^1，R^1，R^2及R^3之定義如前述）。此反應可方便地在有鹼（如方法（a）中所述的鹼）之存在下進行，且較佳是在有惰性溶劑或稀釋劑（如方法（a）中所述者）存在下進行，反應溫度較佳是10至150℃，較方便是約100℃。

（e）式I化合物及其鹽，其中R^2是R^5C_{1-4}烷氧基，特別是R^5C_{1-3}烷氧基，（其中R^5係選自甲氧基，乙氧基，羥基，N,N-二甲基胺基，嗎啉基，六氫吡啶基，六氫吡咔-1-基或4-甲基六氫吡咔-1-基）可以式X化合物：



(X)

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明（20）

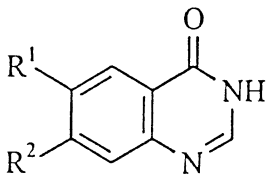
（其中L^1，R^1及R^3之定義如前述，而R^6是C_{1-4}烷氧基，特別是C_{1-3}烷氧基）與式XI化合物反應：

$$R^5\text{-}H \qquad (XI)$$

（其中R^5之定義如前述）製成式I化合物。此反應可方便地在有鹼（如方法（a）中所述的鹼）之存在下進行，且較佳是在有惰性溶劑或稀釋劑（如方法（a）中所述者）存在下進行，反應溫度較佳是0至150℃，較方便是約50℃。

中間體之合成

（i） 式III化合物及其鹽構成本發明又一特點。此類化合物，其中L^1是鹵基，可用，例如，式XII化合物鹵素化製備：



(XII)

（其中R^1及R^2之定義如前述）。

方便的鹵素化劑包括無基酸鹵素化物，例如亞硫醯氯，氯化磷（III），磷（V）醯氯及氯化磷（V）。鹵素化反應較佳是在有惰性溶劑或稀釋劑，如鹵素化溶劑，例如二氯甲烷，三氯甲烷或四氯化碳，或芳香族烴屬溶劑，如苯或甲苯，之存在下進行。反應進行溫度以10至150℃爲有利，較佳是40至100℃。

構成本發明又一特點的式XII化合物及其鹽可用，例

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

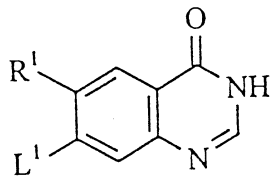
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明（21 ）

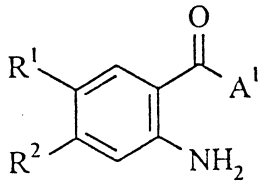
如，式XIII化合物：



(XIII)

（其中R^1及L^1之定義如前述）與式IX化合物以前述反應方法製備。反應可方便地在有鹼（如方法(a)中所述的鹼）之存在下進行，且較佳是在有惰性溶劑或稀釋劑（如方法(a)中所述者）存在下進行，反應溫度較佳是10至150℃，較佳是約100℃範圍內。

式XII化合物及其鹽也可以藉環化式XIV化合物：



(XIV)

（其中R^1及R^2之定義如前述，A^1是羥基，烷氧基（較佳是C_{1-4}烷氧基）或胺基）製備成式XII化合物或其鹽。環化可用式XIV化合物，其中A^1是羥基或烷氧基，與甲醯胺或其相當物進行，環化成式XII化合物或其鹽，如氯化[3-(二甲基胺基)-2-氮丙-2-亞烯基]二甲基銨。環化較佳是在有甲醯胺作爲溶劑之存在下或有如醚之惰性溶劑或稀釋劑，例如1,4-二㗁烷，之存在下進行。環化較方便是在高溫，較佳

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

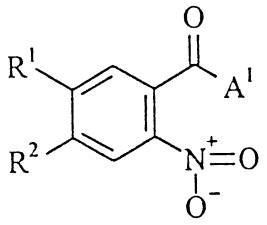
裝

訂

五、發明說明（22）

是80至200℃進行。式XII化合物也可用式XIV化合物，其中A^1是胺基，與甲酸或其相當物行環化，製成式XII化合物或其鹽。能引起環化的甲酸的相當物包括，例如，三-C_{1-4}烷氧基甲烷，如三乙氧基甲烷及三甲氧基甲烷。環化較方便是在有催化量的無水的酸，如磺酸，例如對-甲苯磺酸，及惰性溶劑或稀釋劑，例如鹵素化溶劑，如二氯甲烷，三氯甲烷或四氯化碳，醚如二乙醚或四氫呋喃之存在下進行，或在有芳香族烴屬溶劑，如甲苯，之存在下進行。環化較方便在10到100℃範圍內進行，較佳是在20至50℃範圍內。

構成本發明又一特點的式XIV化合物及其鹽可以，例如，還原式XV化之硝基製備：



(XV)

（其中R^1，R^2及A^1之定義如前述）生成前述之式XIV化合物。硝基之還原可用任何已知之轉化方法進行。此還原可，例如，在有前述惰性溶劑或稀釋劑之存在下及在有有效的催化金屬，如鈀或鉑，之存在下氫化硝基化合物的溶液進行。另外的氫化劑是，例如，活化金屬，如活化的鐵（例如以稀酸溶液，如鹽酸，洗鐵粉製成的）。是以，例

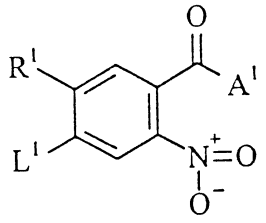
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（23）

如，此還原可藉在有溶劑或稀釋劑，如水及醇，例如甲醇或乙醇，的混合物之存在下，加熱硝基化合物及活化金屬至50至100℃的溫度範圍內進行，較佳是約70℃。

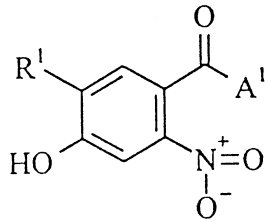
構成本發明又一特點的式XV化合物及其鹽可以，例如，用式XVI化合物：



(XVI)

（其中R^1，L^1及A^1之定義如前述）與前述之式IX化合物反應製成式XV化合物。式XVI及IX化合的反應較方便地是在前述(d)法條件下進行。

式XV化合物及其鹽也可用，例如，式XVII化合物：



(XVII)

（其中R^1及A^1之定義如前述）與前述之式VII化合物反應生成前述之式XV化合物。式XVII及VII化合的反應較方便地是在前述(c)法條件下進行。

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

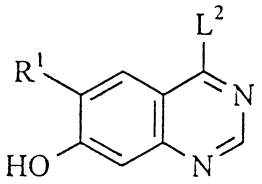
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明（24 ）

式III化合物及其鹽也可用，例如，式XVIII化合物：

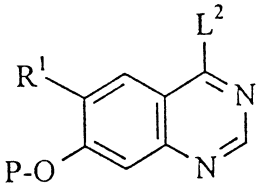


(XVIII)

（其中R^1之定義如前述，而L^2代表可取代的保護基）與前述式VII化合物反應製備，以製得式III化合物，其中L^1由L^2代表。

習慣上常使用式XVIII化合物，其中L^2代表苯氧基，此苯氧基可帶有達5個取代基，較佳是達2個取代基，此等取代基係選自鹵基，硝基及氰基。反應可在前述方法(c)之條件下進行。

前述之式XVIII化合物及其鹽可，例如，以式XIX化合物去保護製劑：



(XIX)

（其中R^1，P及L^2之定義如前述）。去保護可用文獻中已知方法進行，例如，在P代表苄基時，去保護可用加氫分解或用三氟醋酸行處理完成。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

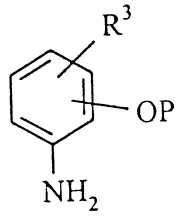
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（25）

式III化合物之一，如有必要，可轉化成另一L^1不同的式III化合物。例如，L^1不是鹵基的而是視需要取代的苯氧基的式III化合物，可藉使式III化合物（其中L^1不是鹵基）水解成L^1是鹵基的式III化合物，生成前述的式XII化合物，然後再於式XII化合物內引入鹵基，即生成L^1代表鹵基的式III化合物。

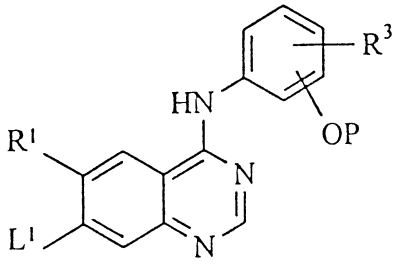
（ii）構成本發明又一特點的式V化合物，可以，例如，前述式III化合物與式XX化合物反應製備：



(XX)

（其中R^3及P之定義如前述）。此反應可以前述方法（a）完成。

式V化合物及其鹽也可用式XXI化合物：



(XXI)

（其中R^1，L^1，R^3及P之定義如前述）與前述式IX化合物反

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

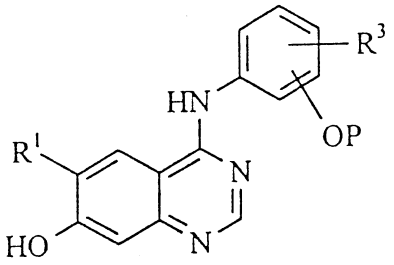
裝

訂

五、發明說明（26 ）

應製備。此反應可以，例如，前述方法(d)完成。

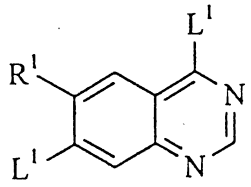
式V化合物及其鹽也可用式XXII化合物：



(XXII)

(其中R^1，R^3及P之定義如前述)與前述式VII化合物反應製備。此反應可以，例如，前述方法(c)完成。

式XXI化合物及其鹽也可用式XXIII化合物：



(XXIII)

(其中R^1及L^1之定義如前述，4-及7-位的L^1可相同或相異)與前述式XX化合物反應製備。此反應可以，例如，前述方法(a)完成。

式XXII化合物及其鹽之製備可用前述式XIX及XX化合物在方法(a)所述條件下反應，製得式XXIV化合物：

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

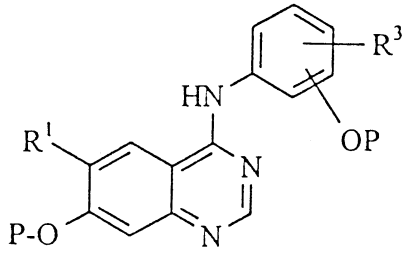
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

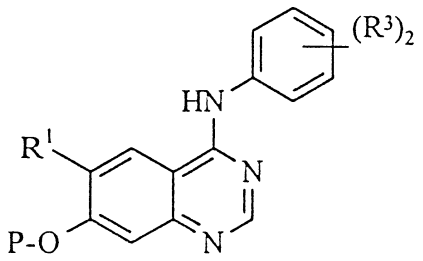
五、發明說明（27 ）



(XXIV)

（其中R^1，R^3及P之定義如前述），然後再將式XXIV化合物以，例如，前述方法(i)去保護。

(iii) 前述式VI化合物及其鹽可用式XXV化合物取保護製劑：



(XXV)

（其中R^1，R^3及P之定義如前述），反應方法如前(i)所述。

式XXV化合物及其鹽可用前述(a)條件用式XIX及IV反應製備。

(iv) 前述式VIII化合物及其鹽可用前述式XXIII及IV化合物反應製備，反應可用，例如，上述(a)方法完成。

(v) 前述式X化合物及其鹽可，例如，用前述式VI化合物與式XXVI化合物反應：

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

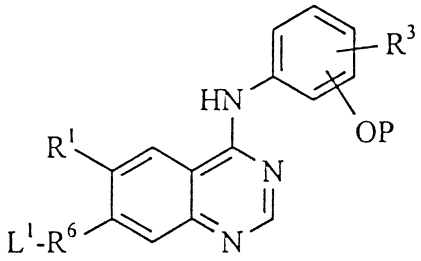
五、發明說明（28）

$$L^1\text{-}R^6\text{-}L^1$$

(XXVI)

（其中L^1及R^6之定義如前述）製成式X化合物。反應可用，例如，上述(c)方法完成。

式X化合物及其鹽也可，例如，以式XXVII化合物取保護製備：



(XXVII)

（其中L^1，R^6，R^1，R^3及P之定義如前述），反應方法如前(b)所述。

式XXVII化合物及其鹽可，例如，用式XXII及XXVI化合物反應製備，反應可在上述(c)條件下完成。

在需要式I化合物的醫藥上可接受的鹽時，此鹽可，例如，以該化合物與酸用習用方法製得，此酸具醫藥上可接受的陰離子。

前述多種中間體，如式III，V，XII，XIV，及XV化合物，是新穎的，構成本發明又一特點。

式VI，VIII，X，XXI，XXII，XXIV，XXV及XXVII中間體也是本發明的特點。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（29）

確證此等能抑制發生於VEGF受體，如Flt及/或KDR，的酪胺酸激酶活性的及抑制血管生成及/或增加血管滲透性的化合物是本發明的主題。此等性質可用，例如，一或多種下述方法評估：

(a)活體外受體酪胺酸激酶抑制試驗

此鑑定測定試驗化合物抑制酪胺酸激酶活性的能力。DNA編碼的VEGF或上皮生長因子(EGF)受體胞漿區可以總基因合成(Edwards M, International Biotechnology Lab 5(3), 19-25, 1987)或無性系化(cloning)取得。然後用適宜的表現系統表現，取得有酪胺酸激酶活性的多肽。例如，發現VEGF及EGF受體胞漿區，此係藉昆蟲細胞內的重組蛋白質的表現取得，展現內生性酪胺酸激酶活性。於VEGF受體Flt (Genbank accession number X51602)的情形，有大部分胞漿區編碼的1.7kb DNA片，以甲硫胺酸783開始，並包括末端密碼子，如Shibuya等所述(Oncogene 1990, 5: 519-524)，由cDNA分離出，再複製於桿狀病毒置換型載體(例如pAcYM1 (見The Baculovirus Expression System: A Laboratory Guide, L.A. King and R.D. Possee, Chapman and Hall, 1992)或pAc360或pBlueBacHis(可由Invitrogen Corporation購得))。將此重組構造共轉染(co-transfect)給有病毒DNA (例如Pharmingen Bacilo Gold)的昆蟲細胞(例如Spodoptera frugiperda 21 (Sf21))以製備重組桿狀病毒。(有關重組DNA分子的組合方法及重組桿狀病毒的製備於使用詳細情形見標準教科書，例如Sambrook

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（30）

et al, 1989, Molecular cloning - A Laboratory Manual, 2nd edition, Cold Spring Harbour Laboratory Press and O'Reilly et al, 1992, Baculovirus Expression Vectors - A Laboratory Manual, W.H. Freeman and Co. New York)。用於鑑定的其他酪胺酸激酶，由甲硫胺酸806 (KDR, Genbank accession number L04947) 及甲硫胺酸668 (EGF受體，Genbank accession number X00588)起始的胞漿片也可複製並以類似方法表現。

爲表現cFlt酪胺酸激酶活性，將Sf21細胞用噬斑純的(plaque-pure) cFlt重組病毒於3處感染，48小時後收穫。收穫的細胞用冰冷的磷酸鹽緩衝的食鹽溶液(PBS)(10 mM的磷酸鈉溶液，pH 7.4，138 mM的氯化鈉，2.7 mM的氯化鉀)洗，然後再懸浮於冰冷的HNTG/PMSF (20 mM的Hepes pH 7.5，150 mM的氯化鈉，10%容積/容積甘油，1%容積/容積的Triton X100，1.5 mM的氯化鎂，1 mM的乙二醇-雙(β胺基乙基醚) N,N,N',N'-四醋酸(EGTA)，1 mM的PMSF(苯基甲基磺醯氟)；PMSF係臨用前由新製備的100 mM的甲醇溶液加進，每1千萬細胞使用1毫升HNTG/PMSF。此懸浮液於4℃以13,000轉/分鐘離心10分鐘，取出上清液(酶原種(enzyme stock))，以整數份存於-70℃。於鑑定中，每一新批種酶(stock enzyme)用酶稀釋劑(100 mM的Hepes pH 7.4，0.2 mM的原釩酸鈉，0.1%容積/容積Triton X100，0.2 mM的二硫蘇糖醇)稀釋滴定。於典型批，種酶以酶稀釋劑作1:2000的稀釋，用於每一鑑定凹。

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明（31）

用含酪胺酸的無規共聚物，例如，Poly (Glu，Ala，Tyr) 6:3:1 (Sigma P3899)，製成基質溶液，以每份1毫克/毫升於-20℃儲於PBS內，以1:500比例用PBS稀釋供碟塗覆。

於鑑定前一天，將100微升稀釋過的溶液分散於鑑定碟所有的凹內(Nunc maxisorp 96-well immunoplates)，然後密封置於4℃過夜。

於鑑定的那一天，棄去基質溶液，用PBST（含0.05%容積/容積吐溫20的PBS)洗一次，再用50 mM的Hepes pH 7.4洗一次。

用10%二甲基亞碸(DMSO)稀釋試驗化合物，將25微升稀釋過的化合加於洗過的鑑定碟凹內。"總"對照凹內只含10% DMSO，不含化合物。將5微生含8μ腺苷-5'-三磷酸(ATP)的氯化鎂(II)加於所有試驗凹內，但對照"空白"凹內不加，對照凹內只含$MnCl_2$，不含ATP。反應開始時，將50微升新稀釋過的酶加於每一凹內，將碟於室溫培養20分鐘。然後棄去液體，用PBST洗凹二次。將100微升鼠IgG抗磷酸酪胺酸抗體(Upstate Biotechnology Inc. product 05-321)，以PBST作1:6000稀釋，含0.5%重量/容積牛血清白蛋白(BSA)，加於每一凹內，將碟於室溫培養1小時，然後棄去液體，用PBST洗凹二次。加100微升聯馬紅蘿蔔(HRP)的羊抗鼠Ig抗體(Amersham product NXA931)，以PBST作1:500稀釋，含0.5%重量/容積BSA，將碟於室溫培養1小時，然後棄去液體，用PBST洗凹二次。每一凹內加100微升2,2'-連氮基-雙(3-乙基苯幷噻

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（34）

供局部給予的形式，例如膏或霜，供直腸內給予的形式，例如塞劑。一般而言，上述組合物可用習用的賦形劑以習用方式製備。

本發明組合物較有利是製成單位劑形。化合物一般可以5-5000毫克/平方米動物體表面積單位劑量給予溫血動物，即近0.1-100毫克/公斤。單位劑量可用，例如1-100毫克/公斤，較佳是1-50毫克/公斤，此劑量一般是治療有效劑量。單位劑量，如錠或膠囊一般含，例如，1-250毫克活性成分。

根據本發明又一方面，提供一種前述式I化合物或其醫藥上可接受的鹽供用於治療人或動物身體的方法。

發明人等發現，本發明化合物抑制VEGF受體酪胺酸激酶活性，所以其抗血管生成作用及/或其減少血管滲透性的能力是有利的。

本發明另一特點是供用作藥物的式I化合物或其醫藥上可接受的鹽，供用於製造於溫血動物，如人，產生抗血管生成及/或減少血管滲透作用的藥物的式I化合物或其醫藥上可接受的鹽。

本發明另一方面是提供式I化合物或其醫藥上可接受的鹽在製造藥物上的用途，此藥物於溫血動物，如人，產生抗血管生成及/或減少血管滲透作用。

本發明另一特點是提供於需要治療的溫血動物，如人，產生抗血管生成及/或減少血管作用的方法，此法包括給予該動物治療有效量的前述式I化合物或其醫藥上可接受

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（35）

的鹽。

如前所述，治療或預防特定疾病所需劑量的大小，因要治療的病主、給予途徑、及要治的疾病的嚴重性而異。較佳是所用每日劑量在1-50毫克/公斤範圍內。但每日劑量須視要治療的病主、給予途徑、及要治的疾病的嚴重性而異。因之，適宜的劑量須由病人的主治醫生決定。

前述之抗血管生成及/或減低血管滲透性治療可作爲唯一治療，也可除本發明化合物還包括一或多種其他物質及/或治療。此種混合治療可藉同時、相繼或分別給予個別的治療藥物。於腫瘤學方面，一般是結合不同形式的治療以治療每一癌症病人。於腫瘤學方面，此種混合治療的其他方法，除了前述的抗血管生成及/或減低血管滲透性治療外，還可有：外科治療，放射治療或化學治療。此種化學治療可包括三類主要治療劑：

(i) 其他不同於前述機轉的抗血管生成劑(例如林諾邁得(linomide)，同化素αvβ3功能抑制劑，安吉斯他停(angiostatin)，拉唑新(razoxin)，他利多邁(thalidomide)；

(ii) 細胞生長繁殖抑制劑(cytostatic agents)，如抗雌激素(例如他莫西芬(tamoxifen)，脫來米芬(toremifene)，拉樂西芬(raloxifene)，多樂西芬(droloxifene)，碘西芬(iodoxyfene))，孕激素(例如甲地孕酮醋酸鹽)，芳香酶抑制劑(例如安那斯唑(anastrozole)，來特唑(letrazole)，哦拉唑(vorazole)，伊克斯美坦(exemestane))，抗孕激素，抗雄激素(例如富樂他邁得(flutamide)，尼魯他邁得

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（36）

(nilutamide)，拜卡魯他邁得(bicalutamide)，環丙氯地孕酮醋酸鹽)，LHRH激動劑及拮抗劑(例如格斯雷林醋酸鹽(goserelin acetate)，魯普來得(luprolide)，睪丸酮5α-二氫還原酶抑制劑(例如分那斯特來得(finasteride))及抗侵襲劑(例如金屬蛋白酶抑制劑，如瑪里瑪斯特(marimastat)，尿激素前纖維蛋白溶酶致活劑受體功能抑制劑)生長因子功能抑制劑(生長因子，包括例如，血小板衍化的生長因子及肝細胞生長因子，此類抑制劑包括生長因子抗體，生長因子受體抗體，酪胺酸激酶抑制劑及絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑)；及

(iii)抗增生/抗腫瘤藥物及其複合物，如腫瘤醫學所用的，如抗代謝物(如類葉酸拮抗劑甲胺喋呤，類氟嘧啶5-氟尿嘧啶，嘌呤及腺苷同類物，阿糖胞苷)；抗腫瘤抗生素(例如類蒽環類抗生素阿黴素，紅比黴素，艾匹黴素(epirubicin)及伊達黴素(idarubicin)，絲裂黴素-C，更生黴素，光輝黴素)；鉑衍生物(例如順鉑酸，碳鉑酸)；烷基化劑(例如氮芥，滅發藍(melphalan)，苯丁酸氮芥，白消安(busulphan)，環磷醯胺，異環磷醯胺，亞硝基脲，塞替派(thiotepa))；抗有絲分裂劑(例如常春花生物鹼如常春新鹼，及紫杉鹼(taxoids)如紫杉醇(taxol)，紫杉特(taxotere)；拓普異構酶(topoisomerase)抑制劑(例如鬼白乙叉毒素類(epipodophyllotoxins)，如鬼白乙叉苷及鬼白毒素，安撒克藍(amsacrine)，拓普特坎(topotecan)。

如上所述，本發明化合物的抗血管生成及/或降低血管

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（37 ）

滲透的作用是有利的。本發明此類化合物可期望用於多種疾病情況，包括癌，糖尿病，牛皮癬，類風濕性關節炎，卡普斯氏肉瘤，血管瘤，急性及慢性腎病，粉瘤，動脈再狹窄，自體免疫疾病，急性發炎及具視網膜血管增生的眼科疾病。特定地說，本發明此等化合物可期望有利地減緩原發性及再發性實體腫瘤，如結腸癌，乳癌，前列腺癌，肺癌，及皮膚癌，的生長。更特定地說，本發明此等化合物可期望用於抑制此等伴發VEGF的原發性及再發性腫瘤的生長，特別是明顯依賴VEGF而生長及擴散的腫瘤，包括，例如，某些結腸、乳房、前列腺、肺、外陰及皮膚的腫瘤。

本發明另外的化合物對治療上述的疾病，如VEGF爲重要血管生成因的癌及EGF較VEGF在血管生成上不重要的癌，的治療上特別有用。

除了用於治療醫藥外，式I化合物及其醫藥上可接受的鹽，在以活體外及活體內試驗系統評估實驗室動物，如貓、狗、兔、猴、鼠(rats)及鼠(mice)之VEGF受體酪胺酸激酶活性抑制劑的效果的發展及標準化上，可用作藥理學工具，以找尋新治療劑。

應了解到，此說明中任何處所用"醚"一詞指乙醚。

今以下述非限制性實例說明本發明，其中除非另有說明：-

[(i) 蒸發係以眞空迴轉蒸發完成，收取過程係於以過濾除去殘餘固體，如乾燥劑，後完成；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（38）

(ii) 各操作係於週邊溫度(即18-25℃範圍內)在惰性氣體(如氬氣)下進行；

(iii) 柱色譜分析(以閃方法)及中壓液體色譜分析(MPLC)係於由E. Merck, Darmstadt, Germany，購得的merck Kieselgel二氧化矽(Art. 9385)或Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303)反相二氧化矽上進行；

(iv) 所示產出率僅供說明，並非必須是最大產出率；

(v) 熔點並未校對，係用Mettler SP62自動熔點儀，油浴儀或Koffler熱盤儀測定；

(vi) 式I終產物之構造係以核(一般是質子)磁共振(NMR)及質譜技術確定；質子磁共振化學位移值係於δ標尺測定，峰數以如下表示：s，單峰；d，雙峰；t，三峰；m，多峰；br，廣峰；q，四峰；

(vii) 中間體並未充分定性，除度係以薄層色譜分析(TLC)，高效液體色譜分析(HPLC)，紅外線(IR)或NMR分析測估；

(viii) 使用下列縮寫：-

DMF = N,N-二甲基甲醯胺

DMSO = 二甲基亞碸

THF = 四氫呋喃

NMP = 1-甲基-2-吡咯烷酮

TFA = 三氟醋酸]

實例1

將4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉鹽酸鹽(624毫克，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（39）

2.27毫莫耳）及4-氯-2-氟苯胺（305微升，2.6毫莫耳）於異丙醇（20毫升）內之溶液於回流加熱30分鐘。蒸發去溶劑，殘餘物於醋酸乙酯及水間分開。分離有機層，用碳酸氫鈉水溶液洗，再用水洗，乾燥（$MgSO_4$），蒸發去溶劑。殘餘物用醚研磨，製得4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉（662毫克，84%），爲白色固體。

熔點140-141℃

^{1}H NMR 譜：($DMSOd_6$) 3.35(s, 3H); 3.74(t, 2H); 4.29(t, 2H); 7.21(s, 1H); 7.28(d, 1H); 7.35(d, 1H); 7.6(m, 2H); 8.36(d, 1H); 8.43(s,1H); 9.75(s,1H)

MS-ESI: 347 $[MH]^+$

元素分析：	實例	C 58.49	H 4.41	N 12.08
$C_{17}H_{15}N_3O_2FCl$	需	C 58.70	H 4.31	N 12.08%

起始物質如下製備：

將2-胺基-4-氟苯甲酸（3克，19.3毫莫耳）於甲醯胺（30毫升）內之溶液於150℃加熱6小時。將反應混合物倒於冰/水（1/1）（250毫升）上。過濾收取沉澱之固體，用水洗，乾燥，製得7-氟-3,4-二氫喹唑啉-4-酮（2.6克，82%）。

將鈉（400毫克，17毫莫耳）小心加於2-甲氧基乙醇（10毫升）內，此混合物於回流加熱30分鐘。於此生成之溶液內加7-氟-3,4-二氫喹唑啉-4-酮（750毫克，4.57毫莫耳），此混合物於回流加熱15小時。將混合物冷卻，倒入水（250毫升）內。混合物用濃鹽酸調整至pH 4。過濾收取生成之固體產物，用水洗，再用醚洗，眞空乾燥，製得7-(2-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（40）

甲氧基乙氧基)-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(580毫克，58%)，

將7-(2-甲氧基乙氧基)-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(500毫克，2.2毫莫耳)於亞硫醯氯(15毫升)及DMF(0.1毫升)內之溶液於回流加熱3小時。蒸發去揮發性物質，製得4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉鹽酸鹽，爲乳白固體(520毫克，83%)。

實例2

將4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉鹽酸鹽(342毫克，1.3毫莫耳)，及2-氟-5-羥基苯胺(183毫克，1.4毫莫耳)於異丙醇(10毫升)內於回流加熱2小時。任反應混合物冷卻，過濾收取沉澱產物，用異丙醇洗並乾燥，製得6,7-二甲氧基-4-(2-氟-5-羥基苯胺基)喹唑啉鹽酸鹽(66毫克，15%)，爲固體。

熔點219-220℃

^{1}H NMR 譜：(DMSOd_6) 3.99(s, 3H); 4.01(s, 3H); 6.81(dd, 1H), 6.90(dd, 1H); 7.20(t,1H), 7.31(s, 1H); 8.15(s,1H); 8.81(s, 1H); 9.72(s, 1H); 11.28(s, 1H)

MS-ESI: 316 $[MH]^+$

元素分析：　　實例　C 53.5　H 5.3　N 9.9

$C_{16}H_{14}N_3O_3F$ HCl $0.5H_2O$ $0.5C_3H_8O$　需　C 53.8　H 5.1　N 10.7%

起始物質如下製備：

將4,5-二甲氧基胺茴酸(19.7克)及甲醯胺(10毫升)之混合物於190℃攪拌並加熱5小時。任反應混合物冷卻至近80℃，加水(50毫升)。此混合物於過濾溫度存放3小時。分

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（41）

離沉澱物，用水洗，乾燥，製得6,7-二甲氧基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮（3.65克）。

將部分所得物質（2.06克），亞硫醯氯（20毫升）及DMF（1滴）之混合物於回流攪拌並加熱2小時。蒸發去揮發性物質，製得4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉鹽酸鹽。

將4-氯-5-甲氧基羰基氧基-2-氟硝基苯（1.2克，4.8毫莫耳）（如EP 61741 A2所述）及10%的鈀/碳催化劑（500毫克）於乙醇（100毫升）內在1氣壓氫下攪拌18小時。再加10%的鈀/碳催化劑（500毫克），此混合物於氫下攪拌3小時。用矽藻土過濾除去催化劑，蒸發去濾過物中的溶劑。殘餘物作閃色譜分析純化，用二氯甲烷/己烷（1/4）洗離，製得2-氟-5-甲氧基羰基氧基苯胺（0.42克，47%），爲油體。

^{1}H NMR 譜：($DMSOd_6$) 3.82(s, 3H); 5.33(s, 2H); 6.32(dt, 1H); 6.57(dd, 1H); 6.98(dd, 1H)

MS - ESI: 186 $[MH]^+$

將濃氨水（15毫升）加於2-氟-5-甲氧基羰基氧基苯胺（400毫克，2.16毫莫耳）於甲醇（10毫升）內之溶液中。將此混合物攪拌2小時，蒸發去大部分溶劑。所得懸浮液用水稀釋，酸化至pH 7，用醋酸乙酯萃取。有機萃取物用水洗，乾燥（$MgSO_4$），蒸發去溶劑，製得2-氟-5-羥基苯胺（200毫克，73%）。

^{1}H NMR 譜：($DMSOd_6$) 4.90(s, 2H); 5.84(dd, 1H); 6.17(dd, 1H); 6.65 (ddd, 1H); 8.80(s, 1H)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（42）

實例3

將4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉鹽酸鹽（500毫克，1.916毫莫耳）（如實例2製備起始物質所述製備）及4-氯-3-羥基苯胺（300毫克，2.09毫莫耳）（如英國專利1427658所述）於異丙醇（10毫升）內之混合物於回流加熱2小時。任反應混合物冷卻，過濾收取沉澱產物，用異丙醇洗並乾燥，製得4-(4-氯-3-羥基苯胺基)-6,7-二甲氧基喹唑啉鹽酸鹽（605毫克，86%）。

熔點>250℃

^{1}H NMR 譜：(DMSOd_6) 4.02(s, 3H); 4.04(s, 3H); 7.15 (dd, 1H); 7.34-7.44(m, 3H); 8.28(s,1H); 8.82(s,1H); 10.52(s, 1H); 11.24(s, 1H)

MS: 332 $[MH]^+$

元素分析：	實例	C 52.4	H 4.2	N 11.3
$C_{16}H_{14}N_3O_3Cl$ 1HCl	需	C 52.2	H 4.1	N 11.4%

實例4

將2-溴乙基甲基醚（712微升，7.56毫莫耳）滴加於4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-羥基-6-甲氧基喹唑啉（2.2克，6.88毫莫耳）及碳酸鉀（2.84克，20.6毫莫耳）於DMF（110毫升）內之溶液中。此混合物於60℃攪拌10小時，再於週邊溫度攪拌2天，蒸發去溶劑，粗製產物作閃色譜分析純化，用醋酸乙酯/石油醚(4/1)洗離。將所得固體溶於熱乙醇內，加乙醇氯化氫。冷卻後過濾生成之固體，用乙醇洗，眞空乾燥，製得4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（43）

唑啉鹽酸鹽（1.74克，62%）。

熔點255-257℃

^{1}H NMR譜：(DMSOd_6; CD_3COOD) 3.36(s, 3H); 3.79(t, 2H); 4.02(s, 3H); 4.34(t, 2H); 7.33(s, 1H); 7.46(dd, 1H); 7.60-7.68 (m, 2H); 8.15(s, 1H); 8.79(s, 1H)

MS-ESI: 378-380 $[MH]^+$

元素分析：	實例	C 52.1	H 4.6	N 10.1
$C_{18}H_{17}N_3O_3ClF$ 1HCl	需	C 52.19	H 4.38	N 10.14%

起始物質係如下製備：

將2-胺基-4-苄基氧基-5-甲氧基苯甲醯胺（J. Med. Chem. 1977, vol. 20, 146-149, 10克，0.04莫耳）及Gold氏試劑（7.4克，0.05莫耳）於二噁烷（100毫升）內之混合物於回流攪拌並加熱24小時。於此反應混合物內加醋酸鈉（3.02克，0.037莫耳）及醋酸（1.65毫升，0.029莫耳），再加熱3小時。蒸發去揮發性物質，殘餘物內加水，過濾收取固體，用水洗，乾燥。用醋酸重結晶，製得7-苄基氧基-6-甲氧基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮（8.7克，84%）。

將7-苄基氧基-6-甲氧基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮（2.82克，0.01毫莫耳），亞硫醯氯（40毫升）及DMF（0.28毫升）之混合物於回流攪拌並加熱1小時。蒸發去揮發性物質，殘餘物與甲苯共沸，製得7-苄基氧基-4-氯-6-甲氧基喹唑啉鹽酸鹽（3.45克）。

將7-苄基氧基-4-氯-6-甲氧基喹唑啉鹽酸鹽（1.2克，3.5毫莫耳）及4-氯-2-氟苯胺（444微升，4毫莫耳）於異丙醇

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（44 ）

（40毫升）內之溶液回流1.5小時。冷卻後過濾收取沉澱物，用異丙醇洗，再用醚洗，眞空乾燥，製得7-苄基氧基-4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹唑啉鹽酸鹽（1.13克，71%）。

熔點239-242℃

^{1}H NMR譜：($DMSOd_6$) 4.0(s, 3H); 5.36(s, 2H); 7.39-7.52(m, 9H); 8.1(s, 1H); 8.75(s, 1H)

MS-ESI: 410 $[MH]^+$

元素分析：　實例　C 59.2　H 4.3　N 9.4

$C_{22}H_{17}N_3O_2ClF$ 1HCl 需　C 59.21　H 4.07　N 9.41%

將7-苄基氧基-4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹唑啉鹽酸鹽（892毫克，2毫莫耳）於TFA（10毫升）內之溶液回流50分鐘。冷卻後將混合物倒於冰上。過濾收取沉澱物，溶於甲醇（10毫升）內，用氨水鹼化至pH 11。蒸發濃縮後，過濾收取沉澱產物，用異丙醇洗，再用醚洗，眞空乾燥，製得4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-羥基-6-甲氧基喹唑啉，爲黃色固體（460毫克，72%）。

熔點141-143℃

^{1}H NMR譜：($DMSOd_6$) 3.95(s, 3H); 7.05(s, 1H); 7.35(d, 1H); 7.54-7.59(m, 2H); 7.78(s, 1H); 8.29(s, 1H)

MS-ESI: 320-322 $[MH]^+$

實例5

將4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉鹽酸鹽（147毫克，0.56毫莫耳）（如實例2製備起始物質所述製備）及4-氯-2-氟苯胺（82

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（45）

毫克，0.56毫莫耳）於異丙醇（7毫升）內之混合物於回流加熱2小時。任此混合物冷卻，過濾收取沉澱產物，用異丙醇洗，乾燥，製得4-(4-氟-2-氟苯胺基)-6,7-二甲氧基喹唑啉鹽酸鹽（102毫克，49%）。

^{1}H NMR譜：(DMSOd_6) 4.00(s, 6H); 7.37(s, 1H); 7.42(d, 1H); 7.60(t, 2H); 7.67(dd, 1H); 8.27(s, 1H); 8.80(s, 1H)

MS-ESI: 334 $[MH]^+$

實例6

將DMF（0.5毫升）內的4-(3-氯丙基）嗎啉（J. Am. Chem. Soc. 1945, 67, 736, 174毫克，1.06毫莫耳）加於攪拌的4-(3-三級-丁基二苯基甲矽烷基氧基-4-甲基苯胺基)-7-羥基-6-甲氧基喹唑啉（471毫克，0.88毫莫耳）及碳酸鉀（200毫克，1.45毫莫耳）於DMF（5毫升）內之懸浮液內。此混合物於100℃加熱2.5小時。蒸發去溶劑，殘餘物於二氯甲烷及水間分開。用二氯甲烷萃取產物，合併之萃取物用相分離紙過濾。蒸發去溶劑，得黃色油體。將此油體溶於THF（4毫升）內，加氟化四-正丁基銨（2毫升，於THF內的1M的溶液，2毫莫耳）。此混合物於週邊溫度攪拌72小時。蒸發去溶劑，殘餘物於二氯甲烷及飽和碳酸氫鈉水溶液間分開。水相用二氯甲烷（3x20毫升）萃取，合併之萃取物用相分離紙過濾，蒸發去溶劑。殘餘物作閃色譜分析純化，用甲醇/二氯甲烷（1/9）洗離，製得4-(3-羥基-4-甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉，爲灰黃色固體（225毫克，60%，二步驟）。

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明（46）

^{1}H NMR譜：(DMSOd_6) 2.0(m, 2H); 2.15(s, 3H); 2.4(m, 4H); 3.6(t, 4H); 3.95(s, 3H); 4.20(t, 2H); 7.05(s, 2H); 7.15(s, 1H); 7.35(s, 1H); 7.85(s, 1H); 8.40(s, 1H); 9.25(s, 2H)

MS-ESI: 425 $[MH]^+$

起始物質係如下製備：

將7-苄基氧基-6-甲氧基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(5.18克，18.4毫莫耳)(如實例4所述製備起始物質製備)，DMF(1毫升)及亞硫醯氯(70毫升)之混合物在氬氣下於回流加熱2小時。任混合物冷卻，蒸發去過多的亞硫醯氯，殘餘物與甲苯共沸至乾。將生成之粗製7-苄基氧基-4-氯-6-甲氧基喹唑啉鹽酸鹽懸浮於異丙醇(50毫升)內，加3-羥基-4-甲基苯胺(2.60克，21.1毫莫耳)。此混合物於回流加熱3小時，然後任其冷卻。過濾收取沉澱產物，用異丙醇洗，乾燥，製得7-苄氧基-4-(3-羥基-4-甲基苯胺基)-6-甲氧基喹唑啉(4.7克，60%)。

^{1}H NMR譜：(DMSOd_6) 2.15(s, 3H); 4.0(s, 3H); 5.35(s, 2H); 6.95(dd, 1H); 7.15(m, 2H); 7.35-7.55(m, 5H); 8.25(s,1H); 8.75(s, 1H); 9.6(s, 1H); 11.2(s, 1H)

將咪唑(1.45克，21.6毫莫耳)加於DMF(50毫升)內，此混合物於週邊溫度攪拌至完全溶解。滴加三級丁基二苯基甲矽烷基氯(2.5毫升，9.6毫莫耳)，此反應混合物於週邊溫度攪拌72小時。加飽和碳酸氫鈉水溶液，用二氯甲烷萃取產物。蒸發去溶劑，得濕固體，再溶於DMF(40毫升)，甲醇(40毫升)及醋酸乙酯(40毫升)之混合物內。加

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（47）

10%的鈀/碳催化劑(500毫克)，此混合物於1氣壓下攪拌36小時。用矽藻土過濾除去催化劑，蒸發去濾過物中的溶劑。此粗製產物作閃色譜分析純化，用甲/二氯甲烷(1/9)洗離，製得4-(3-三級-丁基二苯基甲矽烷基氧基-4-甲基苯胺基)-7-羥基-6-甲氧基喹唑啉(2.2克，42%，二步驟製得)，爲黃色固體。

^{1}H NMR譜：(DMSOd_6) 1.1 (s, 9H); 2.35(s, 3H); 3.90(s, 3H); 6.9(m, 2H); 7.1(d, 1H); 7.4(m, 6H); 7.5(d, 1H); 7.7(m, 5H); 7.85(s, 1H); 9.05(s, 1H); 10.2(s, 1H)

MS-ESI: 536 $[MH]^+$

實例7

將7-(3-苄基氧基丙氧基)-4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹唑啉鹽酸鹽(180毫克，0.4毫莫耳)及5%鈀/碳催化劑(50毫克)於甲醇(5毫升)，三氯甲烷(5毫升)及DMF(1毫升)內之混合物在1氣壓氫下攪拌2小時。用矽藻土過濾除去催化劑，蒸發去溶劑。殘餘物於醋酸乙酯及碳酸氫鈉水溶液間分開，分離有機層，乾燥($MgSO_4$)，蒸發溶劑。殘餘物用醋酸乙酯/己烷重結晶，製得4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-(3-羥基丙氧基)-6-甲氧基喹唑啉(48毫克，33%)。

熔點199-201℃

^{1}H NMR譜：(DMSOd_6) 1.92(t, 2H); 3.60(t, 2H); 3.95(s, 3H); 4.20(t, 2H); 4.55(t, 1H); 7.18(s, 1H); 7.33(dd, 1H); 7.51(dd, 1H); 7.55(td, 1H); 7.78(s, 1H); 8.38(s, 1H); 8.32(s, 1H); 9.50 (s, 1H)

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明（48）

MS-ESI: 378 $[MH]^+$

元素分析：　實例　C 57.2　H 4.6　N 11.0

$C_{18}H_{17}N_3O_3FCl$　需　C 57.2　H 4.5　N 11.1%

起始物質係如下製備：

將3-苄基氧基-1-丙醇溶液(150微升，0.9毫莫耳)於5℃加於二氯甲烷(20毫升)內之三丁基膦(376毫克，1.9毫莫耳)及4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-羥基-6-甲氧基喹唑啉(200毫克，0.63毫莫耳)(如實例4所述製備起始物質製備)內。於此反應混合物內加1,1'-偶氮二羰基二六氫吡啶(480毫克，1.9毫莫耳)，此混合物於5℃攪拌1小時，任其升至週邊溫度並攪拌過夜。加醚(10毫升)，將混合物攪拌15分鐘，過濾除去沉澱固體。蒸發去濾過物中的溶劑，殘餘物於醋酸乙酯及水間分開。分離有機層，乾燥($MgSO_4$)，蒸發溶劑。殘餘物溶於丙酮內，加醚內之氯化氫(0.6毫升1M的溶液，0.6毫莫耳)。過濾收取生成之沉澱產物，乾燥，製得7-(3-苄基氧基丙氧基)-4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹唑啉鹽酸鹽(90毫克，31%)。

^1H NMR譜：($DMSOd_6$) 2.22(t, 2H); 3.74(t, 2H); 4.10(s, 3H); 4.37 (t, 2H); 4.60(s, 2H); 7.34-7.56(m, 7H); 7.68(t, 1H); 7.76 (dd, 1H); 8.38(s, 1H); 8.90(s, 1H); 11.73(s, 1H)

實例8

將4-(2-氯乙基)嗎啉鹽酸鹽(40毫克，2.1毫莫耳)加於DMF(3毫升)內之4-(4-氯-2-氟苯基)-7-羥基-6-甲氧基喹唑啉(63毫克，0.2毫莫耳)(如實例4所述製備起始物質製備)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（49）

及碳酸鉀(95毫克，0.69毫莫耳)中，此混合物於100℃加熱3小時。任混合物冷卻，蒸發去揮發性物質，殘餘物於水及二氯甲烷間分開。分離有機相，用相分離紙過濾，蒸發去溶劑。殘餘物溶於丙酮內，加醚內之氯化氫(0.2毫升1M的溶液，0.2毫莫耳)。過濾收取生成之沉澱產物，乾燥，製得4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-嗎啉基乙氧基)喹唑啉鹽酸鹽(50毫克，50%)。

^{1}H NMR譜：(DMSOd_6) 3.6(m, 2H); 3.85(m,4H); 3.95(s, 3H); 4.6(m, 2H); 7.35(m, 2H); 7.6(m, 2H); 8.05(s, 1H); 8.55(s, 1H)

MS-ESI: 433 $[MH]^+$

元素分析：	實例	C 50.5	H 4.9	N 10.9
$C_{21}H_{22}N_4O_3FCl$ 2HCl	需	C 49.9	H 4.8	N 11.1%

實例9

將4-(3-氯丙基)嗎啉(J. Am. Chem. Soc. 1945, 67, 736, 2.26克，13.8毫莫耳)加於DMF(100毫升)內之4-(4-氯-2-氟苯基)-7-羥基-6-甲氧基喹唑啉(2.21克，6.9毫莫耳)(如實例4所述製備起始物質製備)及碳酸鉀(6.5克，47毫莫耳)中。此混合物於110℃加熱4小時，然後任其冷卻。蒸發去揮發性物質，殘餘物於水及二氯甲烷間分開。分離有機相，用鹽水洗，用相分離紙過濾，蒸發去溶劑。殘餘物作柱色譜分析純化，用二氯甲烷/甲醇/氨水(100/8/1)洗離。將產物溶於丙酮內，加醚內之氯化氫(4.8毫升1M的溶液，4.8毫莫耳)。過濾收取沉澱產物，用丙酮洗，用醚洗，製得4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-嗎啉基丙氧基)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（50）

喹唑啉鹽酸鹽（2.16克，65%）。

^{1}H NMR譜：(DMSOd_6) 2.25(m, 2H), 3.7-3.9(br s, 4H); 3.95(s, 3H); 4.25(t, 2H); 7.2(t, 1H); 7.3(dt, 1H); 7.55(m, 2H); 7.95(s,1H); 8.40(s, 1H); 9.85(br s, 1H); 11.0(br s, 1H)

MS-ESI: 447 $[MH]^+$

元素分析：	實例	C 54.7	H 5.6	N 10.8
$C_{22}H_{24}N_4O_3FCl$ 1HCl 0.5C_3H_6O	需	C 55.1	H 5.5	N 10.9%

實例10

將濃氨水（8毫升）加於4-(3-乙醯氧基-4-甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉（2.38克，6毫莫耳）於三氯甲烷（24毫升）及甲醇（24毫升）會合物內之溶液中。此混合物於回流加熱8小時，蒸發去揮發性物質。殘餘物用水研磨，過濾收取所得固體，再溶於二氯甲烷/乙醇混合物內，加氯化氫於乙醇內之飽和溶液。蒸發去部分溶劑，將混合物冷卻。過濾收取生成之沉澱產物，用醚洗，真空乾燥，製4-(3-羥基-4-甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉鹽酸鹽（1.68克，80%）。

熔點270℃（分解）。

^{1}H NMR譜：(DMSOd_6; CF_3COOD) 2.17(s, 3H); 3.35(s, 3H); 3.78 (t, 2H); 4.00(s, 3H); 4.33(t, 2H); 6.96(d, 1H); 7.08(s, 1H); 7.16(d, 1H); 7.3(s, 1H); 8.09(s, 1H); 8.81(s, 1H)

MS-ESI: 378 $[MNa]^+$

元素分析：	實例	C 58.0	H 5.9	N 10.7
$C_{19}H_{21}N_3O_4$ 1HCl	需	C 58.2	H 5.7	N 10.7%

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（51）

起始物質係如下製備：

將醋酸酐（1.9毫升，20.3毫莫耳）於週邊溫度加於2-甲基-5-硝基酚（2.5克，16.3毫莫耳）及1M的氫氧化鈉（24.5毫升）水溶液混合物內。將混合物攪拌40分鐘，過濾除去固體，濾過物用醋酸乙酯萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗，乾燥（$MgSO_4$），蒸發去溶劑，製得2-乙醯氧基-4-硝基甲苯（3.1克，100%）。將此物質（3.1克，15.9毫莫耳）及10%鈀/碳催化劑（0.12克）之混合物於週邊溫度在1氣壓氫下攪拌2小時。用矽藻土過濾除去催化劑，蒸發去濾過物中的溶劑，得3-乙醯氧基-4-甲基苯胺2.45克，94%）。

將7-苄基氧基-4-氯-6-甲氧基喹唑啉（2.18克，7.25毫莫耳）（如實例4所述製備起始物質製備），3-乙醯氧基-4-甲基苯胺（1.32克，8毫莫耳）及異丙醇（50毫升）之混合物於回流攪拌並加熱1小時。將混合物冷卻至週邊溫度。過濾收取沉澱物，用異丙醇及醚洗，製得4-(3-乙醯氧基-4-甲基苯胺基)-7-苄基氧基-6-甲氧基喹唑啉。

將4-(3-乙醯氧基-4-甲基苯胺基)-7-苄基氧基-6-甲氧基喹唑啉（2.68克，5.75毫莫耳）及10%鈀/碳催化劑（0.27克）於甲醇（50毫升），DMF（12毫升）及三氯甲烷（50毫升）內之混合物於週邊溫度在1.5氣壓氫下攪拌30分鐘。用矽藻土過濾除去催化劑，蒸發去濾過物中的溶劑，殘餘物用醚研磨，過濾收取，於50℃真空乾燥，製得4-(3-乙醯氧基-4-甲基苯胺基)-7-羥基-6-甲氧基喹唑啉（2.1克，100%）。

將碳酸鉀（2.2克，16毫莫耳）加於4-(3-乙醯氧基-4-甲基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (52)

苯胺基)-7-羥基-6-甲氧基喹唑啉(1.51克，4毫莫耳)於DMF (30毫升)內之溶液中，將此混合物攪拌15分鐘。然後滴加2-溴乙基甲基醚(667毫克，4.8毫莫耳)。此混合物於週邊溫度攪拌1小時，然後於60℃加熱17小時，最後任其冷卻。過濾除去不溶解物質，用DMF洗過濾墊。濾過物於醋酸乙酯及水間分開，分離有機層，用鹽水洗，乾燥($MgSO_4$)，蒸發去溶劑。殘餘物作柱色譜分析純化，用二氯甲烷/甲醇(95/5，然後93/7)洗離。純化的產物再用醚研磨，製得4-(3-乙醯氧基-4-甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉(1.34克，84%)，爲白色粉。

熔點180-183℃

^{1}H NMR譜：($CDCl_3$) 2.16(s, 3H); 2.34 (s, 3H); 3.47 (s, 3H); 3.87 (t, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.31(t, 2H); 6.98(s, 1H); 7.21(d, 1H); 7.24(d, 1H); 7.42(d, 1H); 7.50(s, 1H); 8.64(s, 1H)

MS-ESI: 420 $[MNa]^+$

元素分析：	實例	C 63.1	H 6.1	N 10.4
$C_{21}H_{23}N_3O_5$	需	C 63.5	H 5.8	N 10.6%

實例11

將4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉鹽酸鹽(130毫克，0.5毫莫耳)(如實例2所述製備起始物質製備)，及4-溴-2-氟苯胺(95毫克，0.5毫莫耳)於異丙醇(7毫升)內之混合物於回流加熱2小時。任混合物冷至週邊溫度，過濾收取沉澱固體，用異丙醇及醚洗，乾燥，製得4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6,7-二甲氧基喹唑啉鹽酸鹽(124毫克，60%)，爲灰白色固

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（53 ）

體 。

HPLC 定 性 ：

柱：- 200 x 4.6 毫 米 C18 ODS Hypersil (Shandon 商 標) 反 相 5 微 米

溶 劑：- 流 1.5 毫 升 / 分 鐘

0-3 分 鐘：- H_2O/CH_3CN (95/5) 0.03M 三 乙 基 胺

3-17 分 鐘：- 梯 度 H_2O/CH_3CN (95/5 至 5/95) ； 恒 定 0.03M 三 乙 基 胺

滯 留 時：- 13.01 分 鐘

實 例 12

將 4-氯 -6,7-二 甲 氧 基 喹 唑 啉 鹽 酸 鹽 (130 毫 克 ， 0.5 毫 莫 耳) (如 實 例 2 所 述 製 備 起 始 物 質 製 備) ， 及 2-氟 -4-甲 基 苯 胺 (63 毫 克 ， 0.5 毫 莫 耳) 於 異 丙 醇 (7 毫 升) 內 之 混 合 物 於 回 流 加 熱 2 小 時 。 任 混 合 物 冷 至 週 邊 溫 度 ， 過 濾 收 取 沉 澱 固 體 ， 用 異 丙 醇 及 醚 洗 ， 乾 燥 ， 製 得 4-(2-氟 -4-氟 苯 胺 基)-6,7-二 甲 氧 基 喹 唑 啉 鹽 酸 鹽 (87 毫 克 ， 50%) ， 爲 灰 白 色 固 體 。

HPLC 定 性 ：

柱：- 200 x 4.6 毫 米 C18 ODS Hypersil (Shandon 商 標) 反 相 5 微 米

溶 劑：- 流 1.5 毫 升 / 分 鐘

0-3 分 鐘：- H_2O/CH_3CN (95/5) 0.03M 三 乙 基 胺

3-17 分 鐘：- 梯 度 H_2O/CH_3CN (95/5 至 5/95) ； 恒 定 0.03M 三 乙 基 胺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（54 ）

滯留時:- 12.32分鐘

實例13

將4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉鹽酸鹽(130毫克，0.5毫莫耳)(如實例2所述製備起始物質製備)，及3-羥基-4-甲基苯胺(62毫克，0.5毫莫耳)於異丙醇(7毫升)內之混合物於回流加熱2小時。任混合物冷至週邊溫度，過濾收取沉澱固體，用異丙醇及醚洗，乾燥，製得6,7-二甲氧基-4-(3-羥基-4-甲基苯胺基)喹唑啉鹽酸鹽(98毫克，56%)，爲灰白色固體。

^{1}H NMR譜：(DMSOd_6) 2.14(s, 3H); 3.98 (s, 3H); 4.00(s, 3H); 6.97(d, 1H); 7.12(s, 1H); 7.14(d, 1H); 7.38(s, 1H); 8.27(s, 1H); 8.77 (s, 1H); 9.65 (br s, 1H)

MS-ESI: 312 $[MH]^+$

元素分析：	實例	C 59.1	H 5.4	N 11.8
$C_{17}H_{17}N_3O_3$ 1HCl	需	C 58.6	H 5.2	N 12.1%

實例14

將4-氯-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉(107毫克，0.4毫莫耳)及4-溴-2-氟苯胺(76毫克，0.4毫莫耳)於異丙醇(7毫升)內之混合物於回流加熱2小時。任混合物冷至週邊溫度，過濾收取沉澱固體，用異丙醇及醚洗，乾燥，製得4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉鹽酸鹽(151毫克，82%)，爲灰白色固體。

熔點200-204℃

^{1}H NMR譜：(DMSOd_6; TFA) 3.36(s, 3H); 3.79(t, 2H); 4.02(s,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（55 ）

3H); 4.39(t, 2H); 7.37(s, 1H); 7.54-7.61(m, 2H); 7.81(dd, 1H); 8.16(s, 1H); 8.86(s, 1H)

MS-ESI: 422 $[MH]^+$

元素分析：　　實例　C 47.56　H 4.01　N 9.29

$C_{20}H_{21}N_3O_4BrF$ 0.95HCl　需　　C 47.32　H 3.96　N 9.20%

起始物質係如下製備：

將4-羥基-3-甲氧基苯甲酸乙酯(9.8克，50毫莫耳)，2-溴乙基甲基醚(8.46毫升，90毫莫耳)及碳酸鉀(12.42克，90毫莫耳)於丙酮(60毫升)內之混合物於回流加熱30小時。任混合物冷卻，過濾除去固體。蒸發去濾過物內的揮發性物質，殘餘物用己烷研磨，製得3-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯(11.3克，89%)，爲白色固體。

熔點57-60℃

^1H NMR譜：($DMSOd_6$) 1.31(t, 3H); 3.29(s, 3H); 3.32(s, 3H); 3.68(m, 2H); 4.16(m, 2H); 4.28(q, 2H); 7.06(d, 1H); 7.45(d, 1H); 7.56(dd, 1H)

MS-FAB: 255 $[MH]^+$

將3-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯(9.5克，37毫莫耳)分批於0℃加於攪拌的濃硝酸(75毫升)內。任此混合物升至週邊溫度，繼續攪拌90分鐘。此混合物用水稀釋，用二氯甲烷萃取，乾燥($MgSO_4$)，蒸發去溶劑。殘餘物用己烷研磨，製得5-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)-2-苯甲酸乙酯(10.6克，95%)，爲橘色固體。

熔點68-69℃

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（56 ）

^{1}H NMR譜：(DMSOd_6) 1.27(t, 3H); 3.30(s, 3H); 3.69(m, 2H); 3.92(s, 3H); 4.25(m, 2H); 4.29(q, 2H); 7.30(s, 1H); 7.65(s, 1H)

MS-CI: 300 $[MH]^+$

將5-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)-2-苯甲酸乙酯(10.24克，34毫莫耳)，環己烯(30毫升)及10%鈀/碳催化劑(2.0毫克)於甲醇(150毫升)內之混合物於回流加熱5小時。任反應混合物冷卻，用二氯甲烷稀釋。過濾除去催化劑，蒸發去濾過物內的揮發性物質，殘餘物用醋酸乙酯/己烷重結晶，製得2-胺基-5-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯(8.0克)，爲牛皮色固體。此產物內加甲醯胺(80毫升)，此混合物於170℃加熱18小時。在高眞空下蒸發去約半量溶劑後，將殘餘物靜置過夜。過濾收取固體產物，用醚洗，乾燥，製得6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(5.3克，62%二步驟得)，爲灰色固體。

^{1}H NMR譜：(DMSOd_6) 3.35(s, 3H); 3.74(m, 2H); 3.89(s, 3H); 4.26(m, 2H); 7.15(s, 1H); 7.47(s, 1H); 7.98(s, 1H); 12.03(br s, 1H)

MS-CI: 251 $[MH]^+$

將DMF(0.5毫升)加於6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(5.1克，20毫莫耳)於亞硫醯氯(50毫升)內之混合物中。此混合物於回流加熱3小時，任其冷卻，蒸發去過多的亞硫醯氯。將殘餘物懸浮於二氯甲烷內，用碳酸氫鈉水溶液洗。水相用二氯甲烷萃取，將合併之萃取

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（57）

物乾燥（$MgSO_4$）。粗製產物用二氯甲烷/己烷重結晶，製得4-氯-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉（2.8克，51%），爲細白色固體。

^1H NMR譜：($DMSOd_6$) 3.37(s, 3H); 3.77(m, 2H); 4.01(s, 3H); 4.37(m, 2H); 7.40(s, 1H); 7.49(s, 1H); 8.88(s, 1H)

MS-CI: 269 $[MH]^+$

實例15

將4-氯-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉（107毫克，0.4毫莫耳）（如實例14所述製備起始物質製備），及2-氟-4-甲基苯胺（50毫克，0.4毫莫耳）於異丙醇（7毫升）內之混合物於回流加熱2小時。任混合物冷卻至週邊溫度，過濾收取沉澱固體，用異丙醇及醚洗，乾燥，製得4-(2-氟-4-甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉鹽酸鹽（95毫克，60%），爲灰白色固體。

HPLC定性：

柱：- 200 x 4.6毫米C18 ODS Hypersil (Shandon商標)反相5微米

溶劑：- 流1.5毫升/分鐘

0-3分鐘：- H_2O/CH_3CN (95/5) 0.001M三乙基胺

3-17分鐘：- 梯度H_2O/CH_3CN (95/5至5/95)；恒定0.001M三乙基胺

滯留時：- 10.46分鐘

實例16

將4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉鹽酸鹽（450毫克，1.6

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（58 ）

毫莫耳)(如實例1所述製備起始物質製備)，及3-羥基-4-甲基苯胺(280毫克，2.27毫莫耳)於異丙醇(20毫升)內之混合物於回流加熱30分鐘。蒸發去溶劑，殘餘物用異丙醇研磨，過濾收取生成之固體，用異丙醇洗，眞空乾燥，製得4-(3-羥基-4-甲基苯胺基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉鹽酸鹽(428毫克，74%)。

^{1}H NMR譜：(DMSOd_6) 2.18 (s, 3H); 3.38 (s, 3H); 3.8 (s, 2H); 4.35 (t, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.15 (m, 2H); 7.35 (s, 1H); 7.52 (d, 1H); 8.75 (d, 1H); 8.85 (s, 1H); 9.7 (br s, 1H)

MS-ESI: 326 $[MH]^+$

元素分析：	實例	C 59.6	H 5.8	N 11.7
$C_{18}H_{19}N_3O_3$ 1HCl	需	C 59.7	H 5.5	N 11.6%

實例17

將1-(2-羥基乙基)-4-甲基六氫吡呯(112毫克，0.78毫莫耳)於二氯甲烷(1毫升)內之溶液加於4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-羥基-6-甲氧基喹唑啉(225毫克，0.7毫莫耳)(如實例4所述製備起始物質製備)及三丁基膦(420毫克，2.1毫莫耳)於二氯甲烷(10毫升)內之攪拌的懸浮液中。然後分批加1,1'-(偶氮二羰基)二六氫吡啶(525毫克，2.1毫莫耳)於混合物中。將生成之澄清灰黃色溶液攪拌3.5小時，然後靜置過夜。此反應混合物用醚(8毫升)使停止反應，過濾除去沉澱物。蒸發去濾過物中的溶劑，將殘餘物溶於丙酮內，用1M的醚氯化氫處理至鹽酸鹽沉澱。過濾收取沉澱物，再溶於甲醇內，以過量之三乙基胺鹼化。蒸發去揮發

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（59 ）

性物質，殘餘物作柱色譜分析純化，用二氯甲烷/甲醇/0.88氨水(100/8/1)洗離。生成之純化的油體用醚研磨，過濾收取，乾燥，製得4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-(4-甲基六氫吡咔-1-基)乙氧基)喹唑啉(79毫克，25%)，爲白色固體。

熔點173-175℃

^{1}H NMR譜：(DMSOd_6) 2.10(s, 3H); 2.3(m, 4H); 2.5(m, 4H); 2.75(t, 2H); 3.95(s, 3H); 4.25(t, 2H); 7.21(s, 1H); 7.30(dd, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.55 (dd, 1H); 7.75(s, 1H); 8.30(s, 1H); 9.50(s, 1H)

MS-ESI: 446 $[MH]^+$

元素分析：	實例	C 59.1	H 5.8	N 15.5
$C_{22}H_{25}N_5O_2FCl$	需	C 59.3	H 5.7	N 15.7%

起始物質係如下製備：

將2-溴乙醇(2.36克，19毫莫耳)滴加1-甲基六氫吡咔(1.26克，13毫莫耳)及碳酸鉀(5.0毫克，36毫莫耳)於無水乙醇(150毫升)內之混合物中，此混合物於回流加熱18小時。任混合物冷卻，過濾除去沉澱物，蒸發去溶劑揮發物。殘餘物用丙酮/二氯甲烷處理，過濾除去不溶解物質，蒸發去濾過物中的溶劑，製得1-(2-羥基乙基)-4-甲基六氫吡咔(870毫克，48%)，爲淺棕色油體。

^{1}H NMR譜：($CDCl_3$) 2.18(s, 3H); 2.3-2.7(br m, 8H), 2.56(t, 2H); 3.61(t, 2H)

MS-ESI: 145 $[M+H]^+$

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明(60)

實例18

將4-氯-6-甲氧基-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉(2.5克，7.41毫莫耳)及4-溴-2-氟苯胺(1.55克，8.15毫莫耳)於DMF(20毫升)內之溶液於150℃加熱4小時。此混合物用醚(200毫升)稀釋，過濾收取生成之沉澱物。將固體於二氯甲烷及水間分開，水相用1M氫氧化鈉水溶液縮調整至pH 8.5。分離有機層，用鹽水洗，乾燥($MgSO_4$)，蒸發去溶劑。殘餘物作閃色譜分析純化，用二氯甲烷/甲醇(9/1)洗離。將純化的固體溶於甲醇及二氯甲烷內，加2.2M的醚氯化氫(3毫升)。蒸發去揮發性物質，將殘餘物再懸浮於醚內，過濾收取，眞空乾燥，製得4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉鹽酸鹽(1.61克，26%)。

^{1}H NMR譜：(DMSOd_6; CF_3COOD) 2.3-2.4 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.34 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.76 (t, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.04 (m, 2H); 4.33 (t, 2H); 7.41 (s, 1H); 7.5-7.65 (m, 2H); 7.80 (dd, 1H); 8.20 (s, 1H); 8.9 (s, 1H)

元素分析：	實例	C 46.5	H 5.0	N 9.9
$C_{22}H_{24}N_4O_4BrF$ 0.4H_2O 1.9HCl	需	C 46.5	H 4.7	N 9.9%

起始物質係如下製備：

將4-羥基-3-甲氧基苯甲酸(4.5克，26.8毫莫耳)，3-嗎啉基丙基氯(9.5克，58.0毫莫耳)(根據J. Am. Chem. Soc. 1945, 67, 736製備)，碳酸鉀(8.0克，58毫莫耳)，碘化鉀(1.0克，0.22毫莫耳)及DMF(80毫升)之混合物於100℃攪

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明 (61)

拌並加熱3小時。過濾除去固體，蒸發濾過物。將殘餘物溶於乙醇(50毫升)內，加2M的氫氧化鈉(50毫升)，此混合物於90℃加熱2小時。部分蒸發後，混合物用濃鹽酸酸化，用醚洗，再以Diaion (Mitsubishi商品名) HP20SS樹脂柱純化，用水洗離，然後用鹽酸(pH 2)內的梯度甲醇(0至25%)洗離。蒸發去部分溶劑並凍晶，製得3-甲氧基-4-(3-嗎啉基丙氧基)苯甲酸(8.65克，97%)。

^{1}H NMR譜：(DMSOd_6; TFA) 2.17-2.24(m, 2H); 3.10-3.16(m, 2H); 3.30(t, 2H); 3.52(d, 2H); 3.71(t, 2H); 3.82(s, 3H); 4.01 (br d, 2H); 4.14(t, 2H); 7.08(d, 1H); 7.48(d, 1H); 7.59(dd, 1H)

MS-ESI: 296 $[MH]^+$

將發煙硝酸(1.5毫升，36.2毫莫耳)於0℃緩慢加於3-甲氧基-4-(3-嗎啉基丙氧基)苯甲酸(7.78克，23.5毫莫耳)於TFA(25毫升)內之溶液中。移除冷浴，反應混合物於週邊溫度攪拌1小時。蒸發去TFA，將冰加於殘餘物內。過濾收取沉澱物，用少量水洗，再用甲苯及醚洗。固體於真空下在五氧化磷上乾燥，製得5-甲氧基-4-(3-嗎啉基丙氧基)-2-硝基苯甲酸(7.54克)，不必純化即使用。

^{1}H NMR譜：(DMSOd_6; TFA) 2.16-2.23(m, 2H); 3.10-3.17(m, 2H); 3.30(t, 2H); 3.52(d, 2H); 3.66(t, 2H); 3.93(s, 3H); 4.02 (br d, 2H); 4.23(t, 2H); 7.34(s, 1H); 7.61(s, 1H)

MS-EI: 340 $[MH]^+$

將亞硫醯氯(15毫升)及DMF(0.05毫升)加於5-甲氧基-4-(3-嗎啉基丙氧基)-2-硝基苯甲酸(7.54克)內。此混合物

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（62 ）

於50℃加熱1小時，蒸發及與甲苯(x2)共沸除去亞硫醯氯。將生成固體懸浮於THF(200毫升)內，混合物內通入氨30分鐘。過濾除去沉澱物，用THF洗。濾過物經蒸發濃縮後，產物結晶，過濾收取，製得5-甲氧基-4-(3-嗎啉基丙氧基)-2-硝基苯甲醯胺(5.25克)，爲淺黃色結晶，不必純化即使用。

^{1}H NMR譜：(DMSOd_6; TFA) 2.17-2.24(m, 2H); 3.11-3.18(m, 2H); 3.31(t, 2H); 3.53(d, 2H); 3.67(t, 2H); 3.93(s, 3H); 4.03 (br d, 2H); 4.21(t, 2H); 7.17(s, 1H); 7.62(s, 1H)

MS-EI: 339 $[MH]^+$

將濃鹽酸(30毫升)加於5-甲氧基-4-(3-嗎啉基丙氧基)-2-硝基苯甲醯胺(5.67克)於甲醇(150毫升)內之懸浮液中，將此混合物加熱至60℃。在5-甲氧基-4-(3-嗎啉基丙氧基)-2-硝基苯甲醯胺溶解後，此反應混合物內分批加入鐵粉(5.6克，100毫莫耳)，再將此混合物加熱90分鐘。冷卻後，用矽藻土過濾除去不溶解物質，蒸發去濾過物中的揮發性物質，殘餘物以Diaion (Mitsubishi商品名) HP20SS樹脂柱純化，用水洗離，然後用鹽酸(pH 2)洗離。蒸發濃縮各部分，得沉澱物，過濾收取，於眞空下在五氧化磷上乾燥，製得2-胺基-5-甲氧基-4-(3-嗎啉基丙氧基)苯甲醯胺，爲鹽酸鹽(4.67克，75%)，米色結晶。

^{1}H NMR譜：(DMSOd_6; TFA) 2.22-2.28(m, 2H); 3.12 (br t, 2H);3.29 (t, 2H); 3.51 (d, 2H); 3.75 (t, 2H); 3.87 (s, 3H); 4.00 (br d, 2H); 4.12 (t, 2H); 7.06 (s, 1H); 7.53 (s, 1H)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（63）

MS-EI: 309 $[MH]^+$

將2-胺基-5-甲氧基-4-(3嗎啉基丙氧基)苯甲醯胺(4.57克，12.25毫莫耳)及Gold氏試劑(2.6克，15.89毫莫耳)於二噁烷(35毫升)內之混合物於回流加熱5小時。反應混合物內加醋酸(0.55毫升)及醋酸鈉(1.0克)然後再加熱3小時。將混合物冷至週邊溫度，蒸發去揮發性物質。將2M的氫氧化鈉調整pH至7，然後以Diaion (Mitsubishi商品名) HP20SS樹脂柱純化，用水內的甲醇(梯度0至60%)洗離。蒸發濃縮各部分，得沉澱物，過濾收取，於眞空下在五氧化磷上乾燥，製得6-甲氧基-7-(3-嗎啉基丙氧基)-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(3.04克，78%)，爲白色固體。

^1H NMR譜：($CDCl_3$) 2.10(q, 2H); 2.48(m, 4H); 2.56(t, 2H); 3.72(t, 4H); 4.00(s, 3H); 4.24(t, 2H); 7.18(s, 1H); 7.60(s, 1H); 8.00(s, 1H); 10.86(br s, 1H)

MS-EI: 319 $[MH]^+$

將6-甲氧基-7-(3-嗎啉基丙氧基)-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(638毫克，2毫莫耳)及亞硫醯氯(8毫升)之混合物於回流加熱30分鐘。蒸發並與甲苯(x2)共沸除去過多的亞硫醯氯。殘餘物懸浮於二氯甲烷內，此混合物內加10%的碳酸氫鈉水溶液。分離有機層，乾燥($MgSO_4$)，蒸發去溶劑。殘餘物用醚研磨，過濾收取固體，用醚洗，眞空乾燥，製得4-氯-6-甲氧基-7-(3-嗎啉基丙氧基)-二氫喹唑啉(590毫克，87%)。

^1H NMR譜：($CDCl_3$) 2.10-2.16(m, 2H); 2.48(br s, 4H); 2.57(t,

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明（64 ）

2H); 3.73(t, 4H); 4.05(s, 3H); 4.29 (t, 2H); 7.36(s, 1H); 7.39 (s, 1H); 8.86(s, 1H)

MS-ESI: 337 $[MH]^+$

實例19

將4-氯-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉鹽酸鹽(238毫克，0.69毫莫耳)及4-氯-2-氟苯胺(145毫克，1莫耳)於異丙醇(5毫升)內的混合物於回流加熱1小時。蒸發去溶劑，殘餘物於水及醋酸乙酯間分開，水層用碳酸氫鈉調整至pH 8。分離有機層，用鹽水洗，乾燥($MgSO_4$)，蒸發去溶劑。殘餘物作閃色譜分析純化，用二氯甲烷/乙腈/甲醇(60/30/10，然後60/20/20)洗離。所得半純化固體再於中性氧化鋁上作色譜分析重純化，用二氯甲烷/甲醇(95/5)洗離。將生成的白色固體溶於二氯甲烷內，加4M的醚氯化氫(0.5毫升)。蒸發去揮發性物質，加二氯甲烷研磨，再加甲醇及醚研磨。過濾收取沉澱固體，眞空乾燥，製得4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉鹽酸鹽(35毫克，10%)。

^1H NMR譜：(DMSOd_6; CF_3COOD) 2.3 (m, 2H); 3.13 (t, 2H); 3.34 (t, 2H); 3.52 (d, 2H); 3.68 (t, 2H); 4.01 (d, 2H); 4.34 (t, 2H); 4.37 (s, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.54 (dd, 1H); 7.61 (t, 1H); 7.71(d, 1H); 8.71(d, 1H); 8.93(s, 1H)

MS-ESI: 417 $[MH]^+$

元素分析：　　實例　C 50.9　H 5.2　N 11.5

$C_{21}H_{22}N_4O_2ClF$ 0.8H_2O 1.75HCl　需　C 50.9　H 5.2　N 11.3%

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（65）

起始物質係如下製備：

於週邊溫度小心將鈉金屬(2.2克，95毫莫耳)加於苄基醇(50毫升)內。此混合物於週邊溫度攪拌30分鐘，然後於80℃攪拌1小時。任混合物冷至40℃，加7-氟-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(3.9克，24毫莫耳)(如實例1所述製備起始物質製備)。然後將反應混合物於130℃加熱4小時，任其冷至週邊溫度過夜。此混合物以水停止反應，生成之沉澱物加醚(150毫升)研磨，過濾收取，於60℃高眞空下乾燥4小時，製得7-苄基氧基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(5.33克，89%)。

將7-苄基氧基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(5.3克，21毫莫耳)懸浮於無水DMF(5毫升)內，加氫化鈉(1克60%的於礦物油內的懸浮液)。待氫氣停止排出後，任反應物冷至週邊溫度，然後用10分鐘滴加新戊酸氯甲酯(4.1克，27毫莫耳)。將混合物攪拌30分鐘，倒於檸檬酸水溶液(pH 5)(250毫升)內，用醚(3x300毫升)萃取。合併之萃取物用鹽水洗，乾燥($MgSO_4$)，蒸發去溶劑。所得固體用異己烷研磨，過濾收取，眞空乾燥，製得7-苄基氧基-3-甲基新戊醯基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(6.9克，90%)。

將5%的鈀/碳催化劑(0.7克，50%於水內)加於7-苄基氧基-3-甲基新戊醯基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(6.85克，18.7毫莫耳)於醋酸乙酯(300毫升)，甲醇(40毫升)，DMF(40毫升)及醋酸(0.7毫升)內之溶液中。此混合物於1大氣氫壓下強烈攪拌4.5小時。用矽藻土過濾除去催化劑，將濾過

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（68 ）

嗎啉基丙氧基）喹唑啉（202毫克，0.6毫莫耳）（如實例18所述製備起始物質製備）及4-氰基-2-氟苯胺（100毫克，0.72毫莫耳）（美國專利4,120,693號）於異丙醇（5毫升）內之加熱至50℃的溶液中。然後將此混合物於80℃加熱2小時，任其冷至週邊溫度，靜置過夜。過濾收取生成之沉澱物，然後將固體於二氯甲烷及水間分開，加1M的氫氧化鈉水溶液（0.8毫升）。分離有機層，用鹽水洗，乾燥（$MgSO_4$），蒸發去溶劑。殘餘物作閃色譜分析純化，用二氯甲烷/甲醇（94/6）洗離。將純化過的固體溶於二氯甲烷內，加2.2M的醚氯化氫。過濾收取沉澱產物，用醚洗，眞空乾燥，製得4-(4-氰基-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉鹽酸鹽（125毫克，39%）。

^{1}H NMR譜：(DMSOd_6; CF_3COOD) 2.3-2.4 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.36 (t, 2H); 3.54 (d, 2H); 3.75 (t, 2H); 4.02 (d, 2H); 4.04 (s, 3H); 4.34 (t, 2H); 7.44 (s, 1H); 7.8-7.9 (m, 2H); 8.11 (d, 1H); 8.25(s, 1H); 8.94(s, 1H)

元素分析：　　實例　C 52.7　H 5.4　N 12.9

$C_{23}H_{24}N_5O_3F$ 0.5H_2O 0.19HCl　需　C 52.7　H 5.3　N 13.1%

0.07醚0.15二氯甲烷

實例21

將偶氮二羧酸二乙酯（123微升，0.88毫莫耳）分批加於4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-羥基-6-甲氧基喹唑啉（250毫克，0.8毫莫耳）（如實例4所述製備起始物質製備），三苯基膦（228毫克，0.96毫莫耳）及3-甲氧基-1-丙醇（71毫克，0.8

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（69 ）

毫莫耳）於二氯甲烷（20毫升）內之0℃的混合物內。然後任混合物升至週邊溫度並攪拌18小時。過濾除去生成之沉澱物，蒸發去濾過物中的溶劑。殘餘物作柱色譜分析純化，用二氯甲烷/甲醇/濃氨水（100/8/1）洗離。純化過的油體用醚氯化氫處理，蒸發去揮發性物質。殘餘物用醚研磨，過濾收取固體，製得4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-甲氧基丙氧基)喹唑啉鹽酸鹽（100毫克，32%），爲黃色固體。

^{1}H NMR譜：(DMSOd_6) 2.10(m, 2H); 3.25(s, 3H); 3.5(t, 2H); 4.00(s, 3H); 4.25(t, 2H); 7.4(s, 1H); 7.45(dd, 1H); 7.60(m, 2H); 8.25(s, 1H); 8.8(s, 1H); 11.5(s, 1H)

MS-ESI: 392 $[MH]^+$

元素分析：	實例	C 52.7	H 4.4	N 10.1
$C_{19}H_{19}N_3O_3FCl$ 0.1H_2O 1HCl	需	C 53.1	H 4.7	N 9.8%

實例22

將偶氮二羧酸二乙酯（123微升，0.88毫莫耳）分批加於4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-羥基-6-甲氧基喹唑啉（250毫克，0.8毫莫耳）（如實例4所述製備起始物質製備），三苯基膦（228毫克，0.96毫莫耳）及2-乙氧基乙醇（71微升，0.8毫莫耳）於二氯甲烷（20毫升）內之0℃的混合物內。然後任混合物升至週邊溫度並攪拌18小時。過濾除去生成之沉澱物，蒸發去濾過物中的溶劑。殘餘物作色譜分析純化，用二氯甲烷/甲醇（96/4）洗離。生成的純化的油體溶於丙酮內，用水（80微升）處理，然後用醚氯化氫處理，過濾

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（72 ）

7.55(m, 1H); 7.56(s, 1H); 7.75(d, 1H); 8.29(s, 1H); 8.84(s, 1H)

MS-EI: 490 $[M]^+$

元素分析：　　實例 C 43.9　H 5.1　N 11.0

$C_{22}H_{25}N_5O_2BrF$ $1H_2O$ 2.7HCl 0.2醚　需　C 44.0　H 5.1　N 11.3%

起始物質係如下製備：

將7-苄基氧基-4-氯-6-甲氧基喹唑啉鹽酸鹽(8.35克，24.8毫莫耳)(如實例4所述製備起始物質製備)及4-溴-2-氟苯胺(5.65克，29.7毫莫耳)於異丙醇(200毫升)內之溶液於回流加熱4小時。過濾收取生成之沉澱固體，用異丙醇洗，然後用醚洗，眞空乾燥，製得7-苄基氧基-4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹唑啉鹽酸鹽(9.46克，78%)。

^1H NMR譜：(DMSOd_6; CD_3COOD) 4.0(s, 3H); 5.37(s, 2H); 7.35-7.5(m, 4H); 7.52-7.62(m, 4H); 7.8(d, 1H); 8.14(9s, 1H); 8.79(s, 1H)

MS-ESI: 456 $[MH]^+$

元素分析：　　實例　C 54.0　H 3.7　N 8.7

$C_{22}H_{17}O_2N_3BrF$ 0.9HCl　需　C 54.2　H 3.7　N 8.6%

將7-苄基氧基-4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹唑啉鹽酸鹽(9.4克，19.1毫莫耳)於TFA(90毫升)內之溶液於回流加熱50分鐘。任此混合物冷卻，倒於冰上。過濾收取生成之沉澱物，再溶於甲醇(70毫升)內。此溶液用濃氨水調整pH至9-10。蒸發將此混合物濃縮至原始之半容積。過濾收取生成之沉澱物，用水洗，再用醚洗，眞空乾燥，製得4-(4-溴-2-氟苯胺基)-7-羥基-6-甲氧基喹唑啉(5.66

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（73 ）

克，82%）。

^{1}H NMR譜：(DMSOd_6; CD_3COOD) 3.95(s, 3H); 7.09(s, 1H); 7.48(s, 1H); 7.54(t, 1H); 7.64(d, 1H); 7.79(s, 1H); 8.31(s, 1H)

MS-ESI: 366 $[MH]^+$

元素分析：	實例	C 49.5	H 3.1	N 11.3
$C_{15}H_{11}O_2N_3BrF$	需	C 49.5	H 3.0	N 11.5%

實例25

將偶氮二羧酸二乙酯（209毫克，1.2毫莫耳）滴加於4-(4-溴-2-氟苯胺基)-7-羥基-6-甲氧基喹唑啉（146毫克，0.4毫莫耳），（如實例24所述製備起始物質製備），三苯基膦（314毫克，1.2毫莫耳）及4-(2-羥基乙基)嗎啉（79毫克，0.6毫莫耳）於二氯甲烷（5毫升）內懸浮液中。此混合物於週邊溫度並攪拌1小時，混合物以柱色譜分析純化，用二氯甲烷/甲醇（95/5，然後90/10）洗離，得白色固體。將此固體溶於二氯甲烷/甲醇內，加2M的醚氯化氫（0.5毫升）。此混合物作蒸發濃縮，過濾收取生成之沉澱物，用醚洗，眞空乾燥，製得4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-嗎啉基乙氧基)喹唑啉鹽酸鹽（155毫克，70%）。

^{1}H NMR譜：(DMSOd_6; CF_3COOD) 3.3(t, 2H); 3.6(d, 2H); 3.75(m, 2H); 3.8(m, 2H); 4.0(m,2H); 4.03(s, 3H); 4.7(t, 2H); 7.5(s, 1H); 7.55-7.65(m, 2H); 7.8(d, 1H); 8.26(s, 1H); 8.9(s, 1H)

MS-EI: 477 $[M]^+$

元素分析：	實例	C 45.3	H 4.5	N 9.8

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（74）

$C_{21}H_{22}N_4O_3BrF$ $0.4H_2O$ 2.0HCl 需 C 45.2 H 4.5 N 10.0%

實例26

將7-(4-氯丁氧基)-4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹唑啉(3.64克，8.87毫莫耳)於嗎啉(70毫升)內之溶液於110℃加熱2小時。任混合物冷卻，於醋酸乙酯及水間分開。分離有機層，用鹽水洗，乾燥($MgSO_4$)，蒸發去揮發性物質。殘餘物以柱色譜分析純化，用二氯甲烷/甲醇(92/8)洗離。將此純化過的固體溶於二氯甲烷內，加3M的醚氯化氫。蒸發去揮發性物質，殘餘物用醚研磨。過濾收取固體，用醚洗，於60℃眞空下乾燥，製得4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(4-嗎啉基丁氧基)喹唑啉鹽酸鹽(3.8克，78%)。

熔點140-141℃

^{1}H NMR譜：(DMSOd_6; CF_3COOD) 1.85-2.0(m, 4H); 3.09(t, 2H); 3.2-3.3(t, 2H); 3.46(d, 2H); 3.74(t, 2H); 4.0(d, 2H); 4.03(s, 3H); 4.27(s, 2H); 7.42(s, 1H); 7.46(d, 1H); 7.63(t, 1H); 7.68(d, 1H); 8.21(s, 1H); 8.88(s, 1H)

MS-ESI: 461 $[MH]^+$

元素分析： 實例 C 50.8 H 5.3 N 10.0

$C_{23}H_{26}N_4O_3ClF$ 1.95HCl $0.6H_2O$ 需 C 51.0 H 5.5 N 10.2%

0.08醚

起始物質係如下製備：

將4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-羥基-6-甲氧基喹唑啉(3.6克，11.3毫莫耳)(如實例4所述製備起始物質備)，1-溴-4-氯丁

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（76 ）

1H)

MS-EI: 460 $[M]^+$

元素分析：　　實例　C 48.6　H 5.6　N 11.9

$C_{23}H_{27}N_5O_2FCl\ 0.7H_2O\ 2.75HCl$　需　C 48.2　H 5.5　N 12.2%

起始物質係如下製備：

將4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-羥基-6-甲氧基喹唑啉(957毫克，3毫莫耳)(如實例4所述製備起始物質製備)，1-溴-3-氯丙烷(2.36毫升，15毫莫耳)及碳酸鉀(2.1克，15毫莫耳)於DMF(20毫升)內之混合物於40℃加熱1.5小時。任混合物冷卻，用水稀釋，用醋酸乙酯(3x50毫升)萃取。合併有機萃取物，用鹽水洗，乾燥($MgSO_4$)，蒸發去揮發性物質。殘餘物用己烷/醋酸乙酯研磨，過濾收取並眞空乾燥，製備4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基喹唑啉(650毫克，55%)。

^1H NMR譜：($DMSOd_6$) 2.26(m, 2H); 3.82(t, 2H); 3.95(s, 3H); 4.26(t, 2H); 7.20(s, 1H); 7.32(dd, 1H); 7.48-7.60(m, 2H); 7.80(s, 1H); 8.35(s, 1H); 9.52(s, 1H)

MS-EI: 396 $[MH]^+$

實例28

下面說明供用於人作治療或預防的含式I化合物或其醫藥上可接受的鹽(後稱化合物X)的代表性醫藥劑形：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（77 ）

(a)	錠 I	毫克/錠
	化合物X	100
	乳糖，歐洲藥典	182.75
	交鏈羧甲基纖維素鈉	12.0
	玉米澱粉糊(5%重量/容積糊)	2.25
	硬脂酸鎂	3.0

(b)	錠 II	毫克/錠
	化合物X	50
	乳糖，歐洲藥典	223.75
	交鏈羧甲基纖維素鈉	6.0
	玉米澱粉	15.0
	聚乙烯吡咯烷酮(5%重量/容積糊)	2.25
	硬脂酸鎂	3.0

(c)	錠 III	毫克/錠
	化合物X	10
	乳糖，歐洲藥典	93.25
	交鏈羧甲基纖維素鈉	4.0
	玉米澱粉糊(5%重量/容積糊)	0.75
	硬脂酸鎂	1.0

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（78 ）

(d) 膠囊 毫克/膠囊

化合物X 10

乳糖，歐洲藥典 488.5

硬脂酸鎂 1.5

(e) 注射液I (50毫克/毫升)

化合物X 5.0%重量/容積

1當量氫氧化鈉溶液 15.0%容積/容積

0.1當量鹽酸

(調整pH至7.6)

聚乙烯二醇400 ..... 4.5%重量/容積

注射用水加至100%

(f) 注射液II (10毫克/毫升)

化合物X 1.0%重量/容積

磷酸鈉，英國藥典 3.6%重量/容積

0.1當量氫氧化鈉溶液 15.0%容積/容積

注射用水加至100%

(g) 注射液III (1毫克/毫升，緩衝至pH 6)

化合物X 0.1%重量/容積

磷酸鈉，英國藥典 2.26%重量/容積

檸檬酸 0.38%重量/容積

聚乙烯二醇400 ..... 3.5%重量/容積

注射用水加至100%

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（79 ）

註

上述調配物可用醫藥技藝熟知的習用方法製得，錠(a)-(c)可用習用手段作腸塗覆，例如作鄰苯二甲酸醋酸纖維素塗覆。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

89.10.13修正
年 月 日
補充

公告本

申請日期	86. 3. 04
案號	86102593
類別	C07D 239/94, A61K 31/505

A4
C4

中文說明書修正頁(89年10月)

542826

（以上各欄由本局填註）

發明 ~~新型~~ 專利說明書

一、發明 ~~新型~~ 名稱	中文	喹唑啉衍生物，其製法及含彼等醫藥組合物
	英文	"QUINAZOLINE DERIVERTIVES, THEIR PREPARATION PROCESSES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM"
二、發明 ~~創作~~ 人	姓名	1.安卓 比特 湯瑪斯 2.可瑞格 約翰史東 3.羅倫 法蘭可斯 安卓 罕尼昆
	國籍	1.2.英國 3.法國
	住、居所	1.英國赤郡麥克樂斯福市安德里公園 2.英國赤郡麥克樂斯福市安德里公園 3.法國瑞斯西迪可斯市坎迷普里區S.1.龐培拉路研究中心
三、申請人	姓名（名稱）	1.英商捷利康公司 2.法商季內卡-法莫公司
	國籍	1.英國 2.法國
	住、居所（事務所）	1.英國倫敦市史丹霍普路15號 2.法國西吉龐拓伊斯市考佛斯路1號加立安大樓
	代表人姓名	1.威廉・羅伯・麥艾倫・史賓塞 2.格拉漢・多納・阿諾

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（32）

唑啉-6-磺酸)(ABTS)溶液，此溶液是用50毫克ABTS錠(Boehringer 1204 521)於50毫升新製備的50 mM磷酸鹽-檸檬酸鹽緩衝液pH 5.0 + 0.03%過硼酸鈉(每100毫升蒸餾水用1磷酸鹽檸檬酸液緩衝液加過硼酸鈉(PCSB)膠囊(Sigma P4922)製成。然後將碟於室溫培養20-60分鐘直至以碟讀光譜計於405毫微米測出"總"對照凹的光密度值為約1.0。用"空白"(無ATP)及"總"(無化合物)對照值測定試驗化合物的稀釋值，此值對酶活性產生50%抑制。

(b)活體外HUVEC增生鑑定

此鑑定測定試驗化合物抑制由生長因子刺激的人臍靜脈內皮細胞(HUVEC)增生的能力。

將HUVEC分離於MCDB 131 (Gibco BRL) + 7.5%容積/容積胎牛血清(FCS)內，並加入MCDB 131 + 2%容積/容積FCS + 3微克/毫升肝素 + 1微克氫化可體松內，置(於通路2至8)於碟凹內，每凹內的濃度為1000細胞/凹，碟有96個凹。經至少4小時後，給以適宜的生長因子(即VEGF 3毫微克/毫升，EGF 3毫微克/毫升或b-FGF 0.3毫微克/毫升)及化合物。然後將培養物於37℃在有7.5%二氧化碳下培養4天。於第4天用1微居里/凹的氚化胸苷(Amersham product TRA 61)脈衝，再培養4小時。用96凹的碟收穫器(Tomtek)收穫細胞，然後用β碟計數器測定氚以作鑑定。以細胞內的放射性，以每分鐘計數(cpm)表示，測定化合物對生長因子刺激的細胞的生長的抑制。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（33）

(c)活體內鼠子宮水腫鑑定

此試驗測定化合物減低鼠子宮重量急性增加的能力，鼠子宮重量的增加發生於以雌激素刺激後4-6小時。此種子宮重量的早期增加已知是由於子宮血管系統滲透性增加所致，最近Cullinan-Bove and Koos (Endocrinology, 1993, 133: 829-837)並示出與子宮內VEGF mRNA增加的暫時性密切關係。發明人等發現，以中和VEGF的單克隆抗體治療，明顯地減少子宮重量的急性增加，證明重量的增加係由VEGF所致。

以溶劑內的雌二醇苯甲酸鹽(2.5微克/鼠)或單獨溶劑給數組20至22天大的鼠作單一皮下給予。只給予溶劑的鼠用作未受刺激的對照。在給予雌二醇苯甲酸鹽之前，於不同時間經口給予試驗化合物。給予雌二醇苯甲酸鹽5小時以後，以人道方式將鼠殺死，剝離其子宮，吸乾並稱其重量。以Student T試驗比較用試驗化合物與雌二醇苯甲酸鹽治療的組的子宮重量的增加及只用雌二醇苯甲酸癌治療的組的子宮重量的增加。$p<0.05$時認作雌二醇苯甲酸鹽的抑制效果明顯。

根據本發明另一方面，提供一種一醫藥組合物，其包括前述式I化合物或其醫藥上可接受的鹽，以及醫藥上可接受的賦形劑或載劑。

此組合物可以是適於經口給予的形式，例如錠或膠囊，也可是非經口的可注射(包括靜脈內、皮下、肌肉內、血管內或輸液)的形式，例如滅菌溶液，懸浮液或乳液，及

經濟部中央標準局員工消費合作社印製
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 66）

物蒸發濃縮至約60毫升，用水(300毫升)稀釋，用醚(3x300毫升)萃取。合併之萃取物用鹽水洗，蒸發去揮發性物質。將生成之粗製固體溶於丙醇(200毫升)及醋酸(0.2毫升)內，冷至0℃。加過錳酸鉀(1.8克)，將此混合物攪拌10分鐘。將反應混合物倒入水(250毫升)內，加醋酸乙酯(250毫升)。過濾除去沉澱物，分離有機相，水相再用醋酸乙酯(2x100毫升)重萃取。合併之萃取物用水及鹽水洗，乾燥($MgSO_4$)，蒸發去揮發性物質，製得7-羥基-3-甲基新戊醯基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(4.05克，78%)，為乳色固體。

將7-羥基-3-甲基新戊醯基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(750毫克，2.7毫莫耳)懸浮於二氯甲烷(40毫升)內，於5℃加4-(3-羥基甲基)嗎啉(490毫克，3.4毫莫耳)及三苯基膦(890毫克，3.4毫莫耳)。此混合物於5℃攪拌5分鐘，用5分鐘時間加偶氮二羧酸二乙酯(590毫克，3.4毫莫耳)。此反應混合物於5℃攪拌30分鐘，然後於週邊溫度攪拌1小時。此反應混合物直接柱色譜分析純化，用二氯甲烷洗離，再用醋酸乙酯洗離，再用乙腈/醋酸酯(1/5)洗離，最後用乙腈/醋酸乙酯/氨水(50/50/0.5)洗離。純化過的產物用醚/異己烷研磨，過濾收取，製得3-甲基新戊醯基-7-(3-嗎啉基丙氧基)-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(745毫克，68%)。

將3-甲基新戊醯基-7-(3-嗎啉基丙氧基)-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(680毫克，1.6毫莫耳)於飽和甲遄氨(20毫升)內之溶液於40℃攪拌6小時，然後於週邊溫度攪拌18小時。蒸發

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 67）

去溶劑，殘餘物用醚/異己烷研磨。過濾收取生成之固體，製得7-(3-嗎啉基丙氧基)-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(450毫克，92%)，為白色固體。

^{1}H NMR譜：(DMSOd_6) 1.9(m, 2H); 2.35(t, 4H); 2.4(t, 2H); 3.55(t, 4H); 4.15(t, 2H); 7.05(m, 2H); 7.97(d, 1H); 8.02(s, 1H)

MS-ESI: 290 $[MH]^+$

將7-(3-嗎啉基丙氧基)-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(200毫克，0.69毫莫耳)於亞硫醯氯(5毫升)及DMF (0.1毫升)內之混合物於回流加熱1小時。此溶液用甲苯稀釋，蒸發去揮發性物質。將殘餘物溶於二氯甲烷內，加醚。過濾收取生成之沉澱物，用醚洗，真空乾燥，製得4-氯-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉鹽酸鹽(238毫克，100%)。

4-(3-羥基丙基)嗎啉係如下製備：

將嗎啉(94克，1.08毫莫耳)滴加於3-溴-1-丙醇(75克，0.54莫耳)於甲苯(750毫升)內之溶液中，然後於80℃加熱4小時。任混合物冷至週邊溫度，過濾除去沉澱固體。除去濾過物中的揮發性物質，生成之黃色油體於0.4-0.7毫米汞柱作蒸餾純化，製得4-(3-羥基丙基)嗎啉(40克，50%)，為無色油體。

沸點68-70℃(於約0.5毫米汞柱)

^{1}H NMR譜：(DMSOd_6) 1.65-1.78(m, 2H); 2.50(t, 4H); 2.60(t, 2H); 3.68(t, 4H); 3.78 (t, 2H); 4.90 (br d, 1H)

實例20

將5M的異丙醇氯化氫(1.5毫升)加於4-氯-6-甲氧基-7-(3-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（70）

收取顆粒狀固體，製得4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-乙氧基乙氧基)喹唑啉鹽酸鹽(96毫克，31%)。

^{1}H NMR譜：(DMSOd_6) 1.15(t, 3H); 3.50(q, 2H); 3.8(t, 2H); 4.00(s, 3H); 4.30(t, 2H); 7.35(s, 1H); 7.40(dd, 1H); 7.60(dd, 1H); 7.65(dd, 1H); 8.25(s, 1H); 8.8(s, 1H); 11.53(s, 1H)

MS-ESI: 392 $[MH]^+$

元素分析：	實例	C 53.2	H 4.6	N 10.1
$C_{19}H_{19}N_3O_3FCl$ 1HCl	需	C 53.28	H 4.71	N 9.81%

實例23

將硼氫化鋰(150微升2M的於THF內的溶液，0.15毫莫耳)加於4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-(乙氧基羰基甲氧基)-6-甲氧基喹唑啉(150毫克，0.3毫莫耳)於THF (1毫升)內之溶液中，將此混合物攪拌1.5小時。此反應混合物以氯化銨水溶液停止反應，用醋酸乙酯萃取。合併之萃取物用水洗，乾燥($MgSO_4$)，蒸發濃縮。加己烷，將混合物冷卻，過濾收取沉澱固體，製得4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-(2-羥基乙氧基)-6-甲氧基喹唑啉(30毫克，23%)。

^{1}H NMR譜：(DMSOd_6) 3.82(t, 2H); 3.98(s, 3H); 4.18(t, 2H); 4.92(t, 1H); 7.20(dd, 1H); 7.54-7.63(m, 2H); 7.72(s, 1H); 7.92 (s, 1H); 8.60(s, 1H)

MS-ESI: 364 $[MH]^+$

起始物質係如下製備：

將4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-羥基-6-甲氧基喹唑啉(3.0克，9毫莫耳)(如實例4所述製備起始物質製備)，溴醋酸乙酯

經濟部中央標準局員工消費合作社印製
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（71）

(1.11毫升，10毫莫耳)及碳酸鉀(2.84克，20.6毫莫耳)於NMP(60毫升)內之混合物於90℃加熱3小時。任混合物冷卻，用水稀釋，用醋酸乙酯萃取。合併之萃取物用水洗，乾燥($MgSO_4$)，蒸發濃縮。加己烷，將混合物冷卻，過濾收取沉澱固體，製得4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-(乙氧基羰基甲氧基)-6-甲氧基喹唑啉(1.75克，48%)。

^{1}H NMR譜：($DMSOd_6$) 1.20(t, 3H); 3.95(s, 3H); 4.18(q, 2H); 4.98(s, 2H); 7.08(s, 1H); 7.30(dd, 1H); 7.48-7.58(m, 2H); 7.82(s, 1H); 8.34(s, 1H); 9.57(s, 1H)

實例24

將偶氮二羧酸二乙酯(209毫克，1.2毫莫耳)滴加於4-(4-溴-2-氟苯胺基)-7-羥基-6-甲氧基喹唑啉(146毫克，0.4毫莫耳)，三苯基膦(314毫克，1.2毫莫耳)及1-(2-羥基乙基)-4-甲基六氫吡呯(86毫克，0.6毫莫耳)(如實例17所述製備起始物質製備)於二氯甲烷(5毫升)內懸浮液中。此混合物於週邊溫度並攪拌1小時，混合物以柱色譜分析純化，用二氯甲烷/甲醇(90/10，然後80/20)洗離。純化的產物用醚研磨，過濾收取並真空乾燥。將此固體溶於二氯甲烷內，加3M的醚氯化氫(0.5毫升)。蒸發去揮發性物質，所得油體用醚研磨，過濾收取固體，用醚洗，真空乾燥，製得4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-(4-甲基六氫吡呯-1-基)乙氧基)喹唑啉鹽酸鹽(100毫克，41%)。

^{1}H NMR譜：($DMSOd_6$; CF_3COOD; 60℃) 2.89(s, 3H); 3.55-3.7 (m, 8H); 3.74(t, 2H); 4.04(s, 3H); 4.68(t, 2H); 7.49(s, 1H);

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

修正
補充
A7
B7

五、發明說明（75）

烷(1.95毫升，16.9毫莫耳)及碳酸鉀(4.66克，33.8毫莫耳)於DMF(75毫升)內之混合物於40℃加熱4小時。任混合物冷卻，於二氯甲烷及水間分開。用2M鹽酸將水相調整至pH 7。分離有機層，用鹽水洗，乾燥($MgSO_4$)，蒸發去揮發性物質。殘餘物以柱色譜分析純化，用二氯甲烷/醋酸乙酯(1/1)洗離。純化的固體產物用戊烷研磨，過濾收取並真空乾燥，製得7-(4-氯丁氧基)-4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹唑啉(3.64克，79%)。

^{1}H NMR譜：(DMSOd_6; CF_3COOD) 1.9-2.1(m, 4H), 3.76(t, 2H); 4.01(s, 3H); 4.28(t, 2H); 7.33(s, 1H); 7.46(d, 1H); 7.63(t, 1H); 7.70(d, 1H); 8.08(s, 1H); 8.88(s, 1H)

實例27

將4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基喹唑啉(150毫克，0.38毫莫耳)於1-甲基六氫吡呯(2毫升)內之混合物於100℃加熱3小時。任混合物冷卻，於碳酸鈉水溶液(pH 11.5)及醋酸乙酯間分開。分離有機層，用鹽水洗，乾燥($MgSO_4$)，蒸發去揮發性物質。殘餘物溶於二氯甲烷內，加2.2M的醚氯化氫(1毫升)。蒸發濃縮至原始之半容積後，過濾收取生成之沉澱物，用醚洗，真空乾燥，製得4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-(4-甲基六氫吡呯-1-基)丙氧基)喹啉啉塩酸塩(158毫克，75%)。

^{1}H NMR譜：(DMSOd_6; CF_3COOD; 60℃) 2.35(m, 2H); 2.95(s, 3H); 3.43(t, 2H); 3.52-3.7(m,8H); 4.03(s, 3H); 4.34(t, 2H); 7.41(s, 1H); 7.45(d, 1H); 7.6-7.7(m, 2H); 8.11(s, 1H); 8.8 (s,

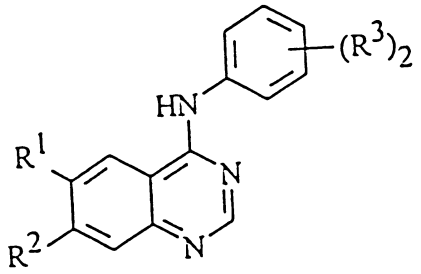
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

89.10.13 修正補充

B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：喹唑啉衍生物，其製法及含彼等醫藥組合物）

本發明係關於式I之喹唑啉衍生物：



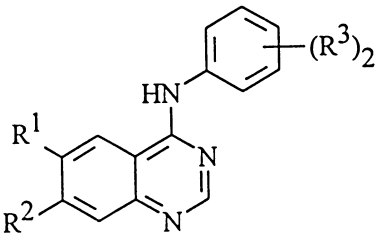
(I)

（其中：

R^1代表氫或甲氧基；R^2代表甲氧基，乙氧基，2-甲氧基乙氧基，3-甲氧基丙氧基，2-乙氧基乙氧基，

英文發明摘要（發明之名稱："QUINAZOLINE DERIVERTIVES, THEIR PREPARATION PROCESSES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM"）

The invention relates to quinazoline derivatives of the formula I:



(I)

(wherein:

R^1 represents hydrogen or methoxy; R^2 represents methoxy, ethoxy, 2-methoxyethoxy, 3-methoxypropoxy, 2-ethoxyethoxy, 2-hydroxyethoxy, 3-hydroxypropoxy, 2-morpholinoethoxy, 3-morpholinopropoxy, 4-morpholinobutoxy, 2-piperidinoethoxy, 3-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

四、中文發明摘要（發明之名稱：　　）

2-羥基乙氧基，3-羥基丙氧基，2-嗎啉基乙氧基，3-嗎啉基丙氧基，4-嗎啉基丁氧基，2-六氫吡啶基乙氧基，3-六氫吡啶基丙氧基，4-六氫吡啶基丁氧基，2-(六氫吡咔-1-基)乙氧基，3-(六氫吡咔-1-基)丙氧基，4-(六氫吡咔-1-基)丁氧基，2-(4-甲基六氫吡咔-1-基)乙氧基，3-(4-甲基六氫吡咔-1-基)丙氧基，或4-(4-甲基六氫吡咔-1-基)丁氧基；帶有$(R^3)_2$的苯基係選自：2-氟-5-羥基苯基，4-溴-2-氟苯基，2,4-二氟苯基，4-氯-2-氟苯基，2-氟-4-甲基苯基，4-溴-3-羥基苯基，4-氟-3-羥基苯基，4-氯-3-羥基苯基，3-羥基-4-甲基苯基，3-羥基-4-甲氧基苯基及4-氰基-2-氟苯基)；

英文發明摘要（發明之名稱：　　）

piperidinopropoxy, 4-piperidinobutoxy, 2-(piperazin-1-yl)ethoxy, 3-(piperazin-1-yl)propoxy, 4-(piperazin-1-yl)butoxy, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy or 4-(4-methylpiperazin-1-yl)butoxy; the phenyl group bearing $(R^3)_2$ is selected from: 2-fluoro-5-hydroxyphenyl, 4-bromo-2-fluorophenyl, 2,4-difluorophenyl, 4-chloro-2-fluorophenyl, 2-fluoro-4-methylphenyl, 4-bromo-3-hydroxyphenyl, 4-fluoro-3-hydroxyphenyl, 4-chloro-3-hydroxyphenyl, 3-hydroxy-4-methylphenyl, 3-hydroxy-4-methoxyphenyl and 4-cyano-2-fluorophenyl);

and salts thereof, processes for their preparation and pharmaceutical compositions containing a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof as active ingredient.

The compounds of formula I and the pharmaceutically acceptable salts thereof inhibit the effects of VEGF, a property of value in the treatment of a number of disease states including cancer and rheumatoid arthritis.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝　訂　線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

89.10.13 修正 補充
A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：　　）

及其鹽，其製備方法及含式I化合物或其醫藥上可接受的鹽作為活性成分的醫藥組合物。

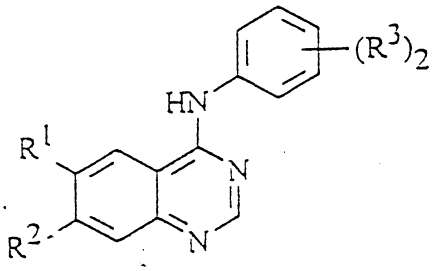
式I化合物或其醫藥上可接受的鹽抑制VEGF的作用，在治療多種疾病(包括癌及類風濕性關節炎)上具有價值的性質。

英文發明摘要（發明之名稱：　　）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

六、申請專利範圍

1. 一種式I之喹唑啉衍生物：



(I)

(其中：

R^1代表氫或甲氧基；

R^2代表甲氧基，乙氧基，2-甲氧基乙氧基，3-甲氧基丙氧基，2-乙氧基乙氧基， 2-羥基乙氧基，3-羥基丙氧基，2-嗎啉基乙氧基，3-嗎啉基丙氧基，4-嗎啉基丁氧基，2-六氫吡啶基乙氧基，3-六氫吡啶基乙氧基，4-六氫吡啶基丁氧基，2-(六氫吡咯-1-基)乙氧基，3-(六氫吡咯-1-基)丙氧基，4-(六氫吡咯-1-基)丁氧基，2-(4-甲基六氫吡咯-1-基)乙氧基，3-(4-甲基六氫吡咯-1-基)丙氧基或4-(4-甲基六氫吡咯-1-基)丙氧基；

帶有$(R^3)_2$的苯基係選自：2-氟-5-羥基苯基，4-溴-2-氟苯基，2,4-二氟苯基，4-氯-2-氟苯基，2-氟-4-甲基苯基，4-溴-3-羥基苯基，4-氟-3-羥基苯基，4-氯-3-羥基苯基，3-羥基-4-甲基苯基，3-羥基-4-甲氧基苯基及4-氰基-2-氟苯基)；

及其鹽。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

六、申請專利範圍

2. 根據申請專利範圍第1項之喹唑啉衍生物，其中R^1是甲氧基。

3. 根據申請專利範圍第1或第2項之喹唑啉衍生物，其中帶有$(R^3)_2$的苯基是4-氯-2-氟苯胺基或4-溴-2-氟苯胺基。

4. 根據申請專利範圍第1或2項之喹唑啉衍生物，其中R^2是甲氧基，乙氧基，2-甲氧基乙氧基，3-甲氧基丙氧基，2-羥基乙氧基，3-羥基丙氧基，2-嗎啉基乙氧基，3-嗎啉基丙氧基，2-六氫吡啶基乙氧基，3-六氫吡啶基丙氧基，2-(六氫吡咯-1-基)乙氧基，3-(六氫吡咯-1-基)丙氧基，2-(4-甲基六氫吡咯-1-基)乙氧基，或3-(4-甲基六氫吡咯-1-基)丙氧基。

5. 根據申請專利範圍第4項之喹唑啉衍生物，其中R^2是2-甲氧基乙氧基，2-嗎啉基乙氧基，3-嗎啉基丙氧基或2-(4-甲基六氫吡咯-1-基)乙氧基。

6. 根據申請專利範圍第5項之喹唑啉衍生物，其中R^2是2-甲氧基乙氧基或3-嗎啉基丙氧基。

7. 根據申請專利範圍第1項之喹唑啉衍生物係選自：

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-嗎啉基乙氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉，

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-(4-甲基六氫吡咯-1-

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

六、申請專利範圍

基)乙氧基)喹唑啉，

4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉，

及其鹽。

8. 根據申請專利範圍第1項之喹唑啉衍生物係選自：

4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉，

4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-(4-甲基六氫吡哄-1-基)乙氧基)喹唑啉，

4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-嗎啉基乙氧基)喹唑啉，

及其鹽

9. 根據申請專利範圍第1或2項之喹唑啉衍生物，其為醫藥上可接受的鹽的形式。

10. 一種使需治療的溫血動物產生抗血管生成及/或減少血管滲透性之醫藥組合物，其含有作為活性成分的根據申請專利範圍第1或2項之式I喹唑啉衍生物或其醫藥上可接受的鹽，及醫藥上可接受的賦形劑或載劑。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂

修正

第86102593號專利申請案
中文補充說明書(89年11月)

測試本發明 27 個例示化合物以決定彼等當作 VEGF 受體 Flt 與 KDR 之酪胺酸激酶活性之抑制劑及當作 EGF 受體之酪胺酸激酶活性之抑制劑之活體外活性，以及決定其於 HUVEC 增生分析之對應活性。並非所有化合物均測試於全部分析模式。可用測試數據見下表 1。

酶及 HUVEC 分析係依中文說明書第 32 至 36 頁所載程序進行。

上述測試程序所得結果見下表 1：

1 欄：列出實例編號；

2 欄：鑑定說明書及申請專利範圍中式 I 喹唑啉環 6 及 7 位置之取代基，接著鑑定喹啉環第 4 位置上苯胺基之取代基；

酶分析：結果係以各化合物系 IC_{50} 之微莫耳範圍表示，詳言之，化合物之濃度藉於 2μM 腺嘌呤-5'-三磷酸鹽(ATP)存在下及缺乏 2μM ATP 下活性差異之一半定出減少酶活性。其中若所予數據超過一列數據表示該化合物係以特定酶分析做一次以上試驗。排中用「*」表示者係用 1μM ATP 而非 2 μM ATP 測試而產生數據。若相同化合物在上述二種 ATP 濃度下測試，結果不會有顯著差異。

3 及 4 欄：報導有關 cFlt 及 cKDR (其分別為 VEGF 受體 Flt 與 KDR 之細胞質功能部位之"酶分析"之測試結果)

5 欄：報導有關 cEGFR 受體(其係 EGF 受體之細胞質功能部位)之"酶分析"之測試結果。

HUVEC 分析：

結果以微莫耳範圍報導，其中各化合物之 IC_{50} 詳言之係以氚化胸腺嘧啶合併量測抑制人類臍帶靜脈內皮細胞(HUVEC)增生之化合物濃度，其係藉刺激生長因子增生及在無生長因子劑量歷經分析期所產生背景無刺激增生間差異之一半而定。就各化合物而言，進行一或多個 HUVEC 分析。一致值見於表 1。

6 欄：報導有關 VEGF 之 HUVEC 分析之試驗結果；

7 欄：報導有關 EGF 之 HUVEC 分析之試驗結果；

8 欄：報導"基本"濃度係關於化合物之濃度，其抑制氚化胸腺嘧啶之生長因子刺激合併至低於氚化胸腺嘧啶合併程度，其在分析期間未用生長因子或化合物處理細胞觀察，可指示 DNA 合成上化合物之非特異性作用。

結論：

有關酶分析，數據指示所有化合物，其中數據顯示 cKDR 之良好抑制與 cFlt 之適宜至良好抑制。

比較 cEGFR 及 cKDR，大部份化合物選用供 cKDR，大體上剩下化合物對這些酶約有等同效用。有關 cKDR 及 cEGFR 酶之活性型式廣泛反映於分別具 VEGF 及 EGF 之 HUVEC 圖。

這些結果與中文說明書第 6 頁 14 至 17 行敘述相符。

表 1

1 欄	2 欄	3 欄	4 欄	5 欄	6 欄	7 欄	8 欄
實例編號	QZ.取代基　苯胺取代基	(a) 酶分析			(b) HUVEC 分析		
		cFlt	cKDR	cEGFR	VEGF	EGF	Basal
1	7-OCH2CH2OMe o-F p-Cl	1.2-3.7	0.14-0.4	0.14-0.4	-0.3	0.1-0.3	10-30
2	6,7-二甲氧基 o-F m'-OH	0.05-0.14	0.005-0.015	0.015-0.05	0.01-0.03	0.1-1	1-10
3	6,7-二甲氧基 m-OH p-Cl	0.14-0.4	0.002-0.005	0.005-0.015	-0.01	0.03-0.1	1-10
4	6-OMe 7-OCH2CH2OMe o-F p-Cl	0.4-1.2	0.005-0.015	0.05-0.14	0.03-0.1	0.03-0.1	1-10
	*	0.14-0.4	0.015				
		0.14-0.4	0.015-0.05	0.015-0.05			
5	6,7-二甲氧基 o-F p-Cl *	1.2-3.7	0.05-0.14		-0.3	0.03-0.1	1-10
	*	1.2-3.7		<0.015			
6	6-OMe 7-(3-嗎啉丙氧基) m-OH p-Me	0.002-0.005	<0.002	0.015	-0.013	0.1-1	1-10
7	6-OMe 7-OCH2CH2CH2OH o-F p-Cl	0.4-1.2	0.015-0.05	0.05-0.14	0.1-0.3		>1
8	6-OMe 7-(2-嗎啉丙氧基) o-F p-Cl	0.4-1.2	0.05-0.14	0.4	-0.3	-0.3	1-10
9	6-OMe 7-(3-嗎啉丙氧基) o-F p-Cl	0.14-0.4	0.005-0.015	0.05-0.14	0.03-0.1	0.1-0.3	1-10
		0.05-0.14	0.015-0.05	0.015			
		0.14-0.4	0.005-0.015	0.05-0.14			
10	6-OMe 7-OCH2CH2OMe m-OH p-Me	<0.015	<0.002	0.005-0.05	0.003-0.01	0.03-0.1	1-10
	*	<0.005	<0.005				
	*	<0.015		<0.015			
11	6,7-二甲氧基 o-F p-Br *	1.2-3.7		<0.015	-0.1	0.01-1	1-10
	*	3.7-11					
	*	0.14					
12	6,7-二甲氧基 o-F p-Me *	1.2-3.7	0.05-0.14			0.1-10	1-10
	*	0.4-1.2		0.05-0.14			
	*	1.2-3.7					
13	6,7-二甲氧基 m-OH p-Me	0.05-0.14	0.005-0.015	0.015-0.05	0.0001-0.01	0.01-0.1	-1
	*	<0.05					
14	6-OMe 7-OCH2CH2OMe o-F p-Br *	0.4-1.2	<0.015		-0.1	-0.1	1-10
	*	0.015-0.05	<0.005				
		0.4-1.2	0.05-0.14	0.14-0.4			
15	6-OMe 7-OCH2CH2OMe o-F p-Me *	0.14-0.4		0.015-0.05	0.1-0.3	0.1-0.3	1-10
		0.14	0.005-0.015				
16	7-OCH2CH2OMe m-OH p-Me	0.05-0.14	0.005	0.14-0.4	0.01-0.03	0.1-1	-10
		0.015-0.05					
17	6-OMe 7-(2-(4-甲六氫吡咔-1-基)乙氧基) o-F p-Cl	0.4	0.015-0.05	0.14-0.4	-0.1	0.1-0.3	-10
18	6-OMe 7-(3-嗎啉丙氧基) o-F p-Br	0.4-1.2	0.015-0.05	0.14-0.4	0.03-0.1	0.1-0.3	1-10
19	7-(3-嗎啉丙氧基) o-F p-Cl	1.2-3.7	0.14	0.4-1.2	0.1-1	0.1-1	1-10
20	6-OMe 7-(3-嗎啉丙氧基) o-F p-CN	1.2-3.7	0.14-0.4	1.2-3.7	0.1-0.3	1-10	1-10
21	6-OMe 7-OCH2CH2CH2OMe o-F p-Cl	0.4-1.2	0.015-0.05	0.14	0.1-1	0.01-0.1	1-10
22	6-OMe 7-OCH2CH2OEt o-F p-Cl	0.4-1.2	0.14-0.4	0.14-0.4	0.03-0.1	0.03-1	1-10
23	6-OMe 7-OCH2CH2OH o-F p-Cl	0.4-1.2	0.14	0.14-0.4	0.01-0.1	0.01-0.1	1-10
24	6-OMe 7-(2-(4-甲六氫吡咔-1-基)乙氧基) o-F p-Br	0.4-1.2	0.015-0.05	0.14-0.4	-0.1	0.1-0.3	1-10
25	6-OMe 7-(2-嗎啉乙氧基) o-F p-Br	1.2-3.7	0.05-0.14	0.4-1.2	0.1-0.3	0.1-0.3	1-10
26	6-OMe 7-(4-嗎啉丁氧基) o-F p-Cl	0.14-0.4	0.05	0.05-0.14	0.03-0.1	-0.1	0.3-1
27	6-OMe 7-(3-(4-甲六氫吡咔-1-基)丙氧基) o-F p-Cl	0.14-0.4	0.14	0.05-0.14	0.03-0.1	0.07-0.1	>1

* 如分析描敘意指用 1 微莫耳 ATP 替代 2 微莫耳 ATP

表 1 本發明實例化合物

1 欄	2 欄		3 欄	4 欄	5 欄	6 欄	7 欄	8 欄
實例編號	QZ.取代基 苯胺取代基		(a) 酶分析			(b) HUVEC 分析		
			cFlt	cKDR	cEGFR	VEGF	EGF	Basal
1	7-OCH2CH2OMe o-F p-Cl		1.2-3.7	0.14-0.4	0.14-0.4	-0.3	0.1-0.3	10-30
2	6,7-二甲氧基 o-F m'-OH		0.05-0.14	0.005-0.015	0.015-0.05	0.01-0.03	0.1-1	1-10
3	6,7-二甲氧基 m-OH p-Cl		0.14-0.4	0.002-0.005	0.005-0.015	-0.01	0.03-0.1	1-10
4	6-OMe 7-OCH2CH2OMe o-F p-Cl		0.4-1.2	0.005-0.015	0.05-0.14	0.03-0.1	0.03-0.1	1-10
		*	0.14-0.4	0.015				
			0.14-0.4	0.015-0.05	0.015-0.05			
5	6,7-二甲氧基 o-F p-Cl	*	1.2-3.7	0.05-0.14		-0.3	0.03-0.1	1-10
		*	1.2-3.7		<0.015			
6	6-OMe 7-(3-嗎啉丙氧基) m-OH p-Me		0.002-0.005	<0.002	0.015	-0.013	0.1-1	1-10
7	6-OMe 7-OCH2CH2CH2OH o-F p-Cl		0.4-1.2	0.015-0.05	0.05-0.14	0.1-0.3		>1
8	6-OMe 7-(2-嗎啉丙氧基) o-F p-Cl		0.4-1.2	0.05-0.14	0.4	-0.3	-0.3	1-10
9	6-OMe 7-(3-嗎啉丙氧基) o-F p-Cl		0.14-0.4	0.005-0.015	0.05-0.14	0.03-0.1	0.1-0.3	1-10
			0.05-0.14	0.015-0.05	0.015			
			0.14-0.4	0.005-0.015	0.05-0.14			
10	6-OMe 7-OCH2CH2OMe m-OH p-Me		<0.015	<0.002	0.005-0.05	0.003-0.01	0.03-0.1	1-10
		*	<0.005	<0.005				
		*	<0.015		<0.015			
11	6,7-二甲氧基 o-F p-Br	*	1.2-3.7		<0.015	-0.1	0.01-1	1-10
		*	3.7-11					
		*	0.14					
12	6,7-二甲氧基 o-F p-Me	*	1.2-3.7	0.05-0.14			0.1-10	1-10
		*	0.4-1.2		0.05-0.14			
		*	1.2-3.7					
13	6,7-二甲氧基 m-OH p-Me		0.05-0.14	0.005-0.015	0.015-0.05	0.0001-0.01	0.01-0.1	-1
		*	<0.05					
14	6-OMe 7-OCH2CH2OMe o-F p-Br	*	0.4-1.2	<0.015		-0.1	-0.1	1-10
		*	0.015-0.05	<0.005				
			0.4-1.2	0.05-0.14	0.14-0.4			
15	6-OMe 7-OCH2CH2OMe o-F p-Me	*	0.14-0.4		0.015-0.05	0.1-0.3	0.1-0.3	1-10
			0.14	0.005-0.015				
16	7-OCH2CH2OMe m-OH p-Me		0.05-0.14	0.005	0.14-0.4	0.01-0.03	0.1-1	-10
			0.015-0.05					
17	6-OMe 7-(2-(4-甲六氫吡啡-1-基)乙氧基) o-F p-Cl		0.4	0.015-0.05	0.14-0.4	-0.1	0.1-0.3	-10
18	6-OMe 7-(3-嗎啉丙氧基) o-F p-Br		0.4-1.2	0.015-0.05	0.14-0.4	0.03-0.1	0.1-0.3	1-10
19	7-(3-嗎啉丙氧基) o-F p-Cl		1.2-3.7	0.14	0.4-1.2	0.1-1	0.1-1	1-10
20	6-OMe 7-(3-嗎啉丙氧基) o-F p-CN		1.2-3.7	0.14-0.4	1.2-3.7	0.1-0.3	1-10	1-10
21	6-OMe 7-OCH2CH2CH2OMe o-F p-Cl		0.4-1.2	0.015-0.05	0.14	0.1-1	0.01-0.1	1-10
22	6-OMe 7-OCH2CH2OEt o-F p-Cl		0.4-1.2	0.14-0.4	0.14-0.4	0.03-0.1	0.03-1	1-10
23	6-OMe 7-OCH2CH2OH o-F p-Cl		0.4-1.2	0.14	0.14-0.4	0.01-0.1	0.01-0.1	1-10
24	6-OMe 7-(2-(4-甲六氫吡啡-1-基)乙氧基) o-F p-Br		0.4-1.2	0.015-0.05	0.14-0.4	-0.1	0.1-0.3	1-10
25	6-OMe 7-(2-嗎啉乙氧基) o-F p-Br		1.2-3.7	0.05-0.14	0.4-1.2	0.1-0.3	0.1-0.3	1-10
26	6-OMe 7-(4-嗎啉丁氧基) o-F p-Cl		0.14-0.4	0.05	0.05-0.14	0.03-0.1	-0.1	0.3-1
27	6-OMe 7-(3-(4-甲六氫吡啡-1-基)丙氧基) o-F p-Cl		0.14-0.4	0.14	0.05-0.14	0.03-0.1	0.07-0.1	>1

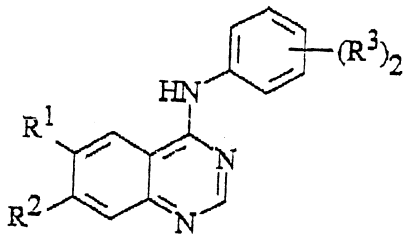
* 如分析描敘意指用 1 微莫耳 ATP 替代 2 微莫耳 ATP

表2-EP 566 226之苯胺喹唑啉實例化合物

1 欄	2 欄	3 欄	4 欄	5 欄	6 欄	7 欄	8 欄
		(a)酶分析			(b)HUVEC分析		
實例編號	QZ.取代基 苯胺取代基	cFlt	cKDR	cEGFR	VEGF	EGF	Basal
8	6-NH2 m-Me	>3.7		0.14-1.2	>1	0.1-1	>10
15	7- 苯磺胺 m-Me	100	>100	11-33	1-10	1-10	>10
18	6-NH2 7-(3-*N,N*- 二甲基胺基丙胺基) m-Me	33-100		0.05-0.14	>1	0.1-1	>10
21	6-OMe 7-乙氧基羰基甲氧基 m-Me	>100	>100	0.14-0.4	1-10	0.1-1	>10
22	6-OMe 7- 胺羰基甲氧基 m-Me	>100	11-33	0.05-0.14	>1	~0.1	>1
24	6-OMe 7-OCH2CH2OMe m-Me	11-33	1.2-3.7	0.14-0.4	1-3	~0.1	>10
25	6-OMe 7- 羰基甲氧基 m-Me	>100	>100	0.14-0.4	~10	~10	>10
34.5	6,7-(OMe)2 m-Cl p-F	>100	0.4-1.2	<0.05	~1	0.01-0.03	>1
34.7	6,7-(OMe)2 m-Cl p-Cl	>3.7		<0.0017			
36	5-NH2 6,7-(OMe)2 m-Me	>33	0.4-1.2	<0.05	0.1-1	0.01-0.1	1-10
41	6-OMe 7-(2- 嗎啉乙氧基) m-Me	>100	11-33	3.7-11	3-10	0.3-1	>10
44	6-(3- 甲氧基羰基丙胺基) m-Me	>100	11-33	0.14-0.4	1-10	0.1-1	>10
46	6- 苯基脲基 m-Me	>100	>100	0.14-0.4	>10	1-10	>10
51	6,7-(OCH2CH2OMe)2 m-Me	>100	>100	1.2-3.7	1-10	~0.1	1-10
53	6- 嗎啉甲基 m-Me	33-100	3.7-11	0.14	1-10	~0.1	>10
54	6-苯胺甲基 m-Me	>100	>100	3.7-11	>10	0.1-1	>10
58	6- 苯磺胺甲基 m-Me	>100	>100	1.2-3.7	1-10	1-10	>10
68	6,7-(OMe)2 m-NH2	>100	>100	3.7-11	1-10	1-10	>10
69	6,7-(OMe)2 m-OH	33-100	1.2-3.7	0.05-0.14	1-3	<1	>10
72	7- 嗎啉基 m-Me	0.14-0.4	0.015-0.05		0.01-0.1	0.01-1	1-10
73.3	6,7-(OMe)2 o-F o'-F	0.05		<0.05			
		>100	11-33	0.4-1.2	>10	0.1-1	>10
		11-33		0.14-0.4	1-10	~0.1	>10
		0.4-1.2	0.4-1.2	0.14-0.4			
77	6-苯胺基 m-Me	33	0.4-1.2	0.14-0.4			
		>100	>100	0.05-0.14	1-10	0.1-1	1-10

92.5.69

第086102593號專利申請案
中文補充說明書(92年5月)



化學式'

基團	本發明化合物	EP 566 226	WO 95/15758
R^1	氫	氫	氫
	甲氧基	C_{1-4}烷氧基	烷氧基
R^2	甲氧基 乙氧基	C_{1-4}烷氧基	烷氧基
	2-甲氧基乙氧基, 3-甲氧基丙氧基, 2-乙氧基乙氧基	C_{1-4}烷氧基C_{2-4}烷氧基	-
	三氟甲氧基	三氟甲氧基	-
	2,2,2-三氟乙基	鹵C_{1-4}烷基	鹵烷基
	2-羥基乙氧基, 3-羥基丙氧基	羥基C_{1-4}烷氧基	-
	2-(N,N-二甲基胺基)乙氧基 3-(N,N-二甲基胺基)丙氧基	二-C_{1-4}烷基胺基C_{2-4}烷氧基	-
	2-嗎啉乙氧基, 3-嗎啉丙氧基 4-嗎啉丁氧基	嗎啉C_{2-4}烷氧基	-
	2-哌啶子乙氧基, 3-哌啶子丙氧基, 4-哌啶子丁氧基	哌啶子C_{2-4}烷氧基	-
	2-(六氫吡咯-1-基)乙氧基, 3-(六氫吡咯-1-基)丙氧基, 4-(六氫吡咯-1-基)丁氧基	六氫吡咯-1-基C_{2-4}烷氧基	-

	2-(4-甲基六氫吡咔-1-基)乙氧基, 3-(4-甲基六氫吡咔-1-基)丙氧基 4-(4-甲基六氫吡咔-1-基)丁氧基	C_{1-4}烷基六氫吡咔-1-基C_{2-4}烷氧基	
$(R^3)_2$	2-氟-5-羥基苯基 4-溴-3-羥基苯基, 4-氟-3-羥基苯基, 4-氯-3-羥基苯基, 3-羥基-4-甲基苯基, 3-羥基-4-甲氧基苯基	$(R^2)_n$其中n為1或2及R^2係選自羥基及鹵素	$(R)_{0-3}$其中R係選自羥基及鹵素
	4-溴-2-氟苯基 2,4-二氟苯基, 4-氯-2-氟苯基	$(R^2)_n$其中n為1或2及R^2係選自鹵素	$(R)_{0-3}$其中R係選自鹵素
	2-氟-4-甲基苯基	$(R^2)_n$其中n為1或2及R^2係選自C_{1-4}烷基及鹵素	$(R)_{0-3}$其中R係選自烷基及鹵素
	2-氟-4-甲氧基苯基	$(R^2)_n$其中n為1或2及R^2係選自C_{1-4}烷氧基及鹵素	$(R)_{0-3}$其中R係選自烷氧基及鹵素
	4-氰-2-氟苯基	$(R^2)_n$其中n為1或2及R^2係選自氰基及鹵素	$(R)_{0-3}$其中R係選自氰基及鹵素

[1]化學式及基團係根據目前申請專利範圍所編序