申請日期	88 年 11 月 23 日
案號	88120466
類別	C07D 239/94, A61K 31/495

（以上各欄由本局填註）

公告本 A4 C4

519541

發明 新型 專利說明書

一、發明 新型 名稱	中文	作為抗癌劑之經取代的雙環衍生物
	英文	Substituted bicyclic derivatives useful as anticancer agents
二、發明 創作 人	姓名	(1) 約翰・凱斯 Kath, John Charles (2) 諾瑪・湯姆 Tom, Norma Jacqueline (3) 劉正宇 Liu, Zhengyu
	國籍	(1) 美國 (2) 美國 (3) 美國
	住、居所	(1) 美國康乃狄克州水灘海岸路二五二號 252 Shore Road, Waterford, CT 06385, U.S.A. (2) 美國康乃狄格州瓦特佛約克郡道四十三號 43 Yorkshire Drive, Waterford, CT 06385, U.S.A. (3) 美國康乃狄格州瓦特佛佳拉普巷四十六號 46 Gallup Lane, Waterford, CT 06385, U.S.A.
三、申請人	姓名（名稱）	(1) 輝瑞製品股份有限公司 Pfizer Products Inc.
	國籍	(1) 美國
	住、居所（事務所）	(1) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路 Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U.S.A.
	代表人姓名	(1) 艾倫・史匹戈爾 Spiegel, Allen J.

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

申請日期	88 年 11 月 23 日
案號	88120466
類別	

A4
C4

（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	
	英文	
二、發明 創作 人	姓名	(4) 艾瑞克・寇克斯 Cox, Eric David (5) 沙米特・巴特卡亞 Bhattacharya, Samit Kumar (6) 喬伊・莫里斯 Morris, Joel
	國籍	(4) 美國 (5) 印度 (6) 美國
	住、居所	(4) 美國康乃狄格州米斯提克茱森街五〇七號 507 Judson Avenue, Mystic, CT 06355, U.S.A. (5) 美國康乃狄格州格羅頓米歇爾巷二〇〇號一一二號公寓 200 Michelle Lane, Apt. 112, Groton, CT 06340, U.S.A. (6) 美國康乃狄格州東林春石路二十四號 24 Spring Rock Road, East Lyme, CT 06333, U.S.A.
三、申請人	姓名（名稱）	
	國籍	
	住、居所（事務所）	
	代表人姓名	

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

519541

（由本局填寫）

承辦人代碼：	A6
大　　類：	B6
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
美國	1999 年 1 月 27 日	60/117,346	☑有主張優先權

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

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（1）

發明之背景

本發明係關於可用於治療哺乳動物體內之異常細胞生長（諸如，癌症）的新穎雙環衍生物。本發明亦關於將如是化合物用於治療哺乳動物（尤指人類）體內之異常細胞生長的方法，以及含有如是化合物的藥學組成物。

已知細胞會因爲其部分ＤＮＡ轉化爲致癌基因（亦即，在活化後會導致形成惡性腫瘤細胞的基因），而變成具有癌性。許多致癌基因係編碼能夠造成細胞轉形之畸形酪氨酸激酶蛋白質。另外，正常之原致癌性酪氨酸激酶的過度表現亦會造成增生性病症，有時會導致惡性表現型的產生。

受體酪氨酸激酶係跨越細胞膜的酶，其具有針對於生長因子（諸如，上皮細胞生長因子）之胞外結合功能部位（一種穿透膜功能部位）以及作爲蛋白質內之磷酸酯專一性酪氨酸殘基之激酶的細胞內部分，因此會影響細胞的增生。其他受體酪氨酸激酶包括ｃ－ｅｒＢ－２、ｃ－ｍｅｔ、ｔｉｅ－２、ＰＤＧＦｒ、ＦＧＦｒ及ＶＥＧＦＲ。如是之激酶已知常在一般人類的癌症，諸如，乳癌、胃腸癌（諸如，結腸、直腸或胃癌）、白血病及卵巢、枝氣管或胰臟癌，畸形地表現。亦爲已知的是，具有酪氨酸激酶活性的上皮細胞生長因子受體（ＥＧＦＲ）在許多人類癌症中，諸如，腦、肺、鱗狀細胞、膀胱、胃、乳房、頭及頸、食道、婦科及甲狀腺腫瘤，突變及／或過度表現。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（2）

因此，受體酪氨酸激酶的抑制劑已被認定爲可作爲哺乳動物癌細胞的選擇性抑制劑。例如，erbstatin（一種酪氨酸激酶抑制劑）能夠選擇性地減弱移植在無胸腺無毛鼠身上之人類乳房癌瘤（其表現出上皮細胞生長因子受體酪氨酸激酶（ＥＧＦＲ）的生長，但對於不表現出ＥＧＦ受體之其他癌瘤的生長卻毫無效果。因此，本發明的化合物（其爲某些受體酪氨酸激酶的選擇性抑制劑）係用於治療人體內不正常細胞的生長，尤指癌症。除了受體酪氨酸激酶之外，本發明的化合物亦對於多種其他非受體酪氨酸激酶（例如，ｌｃｋ、ｓｒｃ、ａｂｌ）或絲氨酸／蘇氨酸激酶（例如，環素（cyclin）依存性激酶），呈現出抑制活性。

各種其他化合物，諸如，苯乙烯衍生物，已知具有酪氨酸激酶抑制性質。最近，有五份歐洲專利公告案，即ＥＰ　０　５６６　２２６　Ａ１（１９９３年１０月２０號公告）、ＥＰ　０　６０２　８５１　Ａ１（１９９４年６月２２公告）、ＥＰ　０　６３５　５０７　Ａ１（１９９５年１月２５日）、ＥＰ　０　６３５　４９８　Ａ１（１９９５年１月２５日公告）及ＥＰ　０　５２０　７２２　Ａ１（１９９２年１２月３０日公告），係關於雙環衍生物，尤其是喹唑啉衍生物，彼等因具有酪氨酸激酶抑制性質，而具有抗癌性質。此外，世界專利申請案ＷＯ　９２／２０６４２（１９９２年１１月２６日公告

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝　訂　線

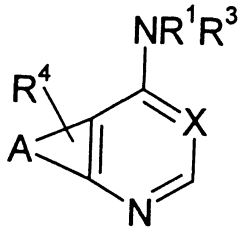
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（3）

）係關於某些作爲酪氨酸激酶抑制劑的二－單及雙環芳基及雜芳基化合物，彼等可用於抑制不正常細胞增生。世界專利申請案WO 96／16960（1996年6月6日公告）、WO 96／09294（1996年3月6日公告）、WO 97／30034（1997年8月21日公告）、WO 98／02434（1998年1月22日公告）、WO 98／02437（1998年1月22日公告）及WO 98／02438（1998年1月22日公告）亦係關於經取代的雙環雜芳族衍生物，彼等可作爲酪氨酸激酶抑制劑，用於相同的目的。

發明總論

本發明係關於式1所示的化合物及其藥學上可接受之鹽類及溶劑化物



1

式中：

X爲N或CH；

A示稠合的5、6或7－員環，任意含有1至4個相同或互異且選自－N－（R1）、O及S（O）j的雜原子，其中j爲0至2的整數，該稠合環總共含有1、2或3

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

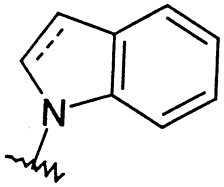
五、發明說明（4）

個雙鍵（包括與之稠合之吡啶或嘧啶內的鍵），若雙鍵包括前述任意的氮原子團－N－（R^1），則該接在氮上的R^1基不存在，但先決條件爲：該稠合環不形成噁唑的一部分且該稠合環不含有二個相鄰的O或S（O）$_j$，且其中A原子團的碳原子可任意經1至3個R^5基團所取代；

各R^1及R^2係獨立爲H或C_1－C_6烷基；

R^3爲－（CR^1R^2）$_m$$R^8$，其中m爲0或1；

或是R^1及R^3一起形成下式所示的基團



其中該基團係任意經1至3個R^5基團所取代；

R^4爲－（CR^1R^2）$_m$－C≡C－（CR^1R^2）$_t$$R^9$、－（$CR^1R^2$）$_m$－C＝C－（$CR^1R^2$）$_t$－$R^9$、－C＝NO$R^{12}$、或－$X^1$－$R^{12}$，其中m爲0至3的整數，t爲0至5的整數，且$X^1$係由氮雜環丁二烯、氧雜環丁烷或$C_3$－$C_4$碳環基團所衍生得的二價基團；

或是R^4爲－（CR^1R^2）$_m$－C≡C－（CR^1R^2）$_k$$R^{13}$或－（$CR^1R^2$）$_m$－C＝C－（$CR^1R^2$）$_k$$R^{13}$，其中k爲1至3的整數，且m爲0至3的整數；

或是R^4爲－（CR^1R^2）$_t$$R^9$，其中t爲0至5的

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（5）

整數且與R^9的接點係經過R^9基團的碳原子；

各R^5獨立選自鹵基、羥基、$-NR^1R^2$、C_1-C_6烷基、三氟甲基、C_1-C_6烷氧基、三氟甲氧基、$-C(O)R^6$、$-CO_2R^6$、$-NR^6C(O)R^1$、$-C(O)NR^6R^7$、$-SO_2NR^6R^7$、$-NR^6C(O)NR^7R^1$及$-NR^6C(O)OR^7$；

R^6及R^7各自獨立選自H、C_1-C_6烷基、$-(CR^1R^2)_t(C_6-C_{10}$芳基）以及$-(CR^1R^2)_t$（4－10員雜環），其中t爲0至5的整數，該雜環基團的1或2個碳原子可任意經酮基（＝O）原子團所取代，且前述R^6及R^7基團之烷基、芳基及雜環原子團部分可任意經1至3個獨立選自下列的取代基所取代：鹵基、氰基、硝基、$-NR^1R^2$、三氟甲氧基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、羥基及C_1-C_6烷氧基；

R^8係獨立選自$-(CR^1R^2)_t(C_6-C_{10}$芳基）及$-(CR^1R^2)_t$（4－10員雜環），其中t爲0至5的整數，該雜環基團的1或2個碳原子可任意經酮基（＝O）原子團所取代，且前述R^8各可任意經1至5個R^{10}基團所取代；

R^9爲非芳族的單環、稠合的或橋接的雙環或是螺環，其中該環含有3至12個碳原子，在此等碳原子中有0至3個碳原子可任意經獨立選自N、O、$S(O)_j$（其中j爲0至2的整數）的雜原子團所置換，但先決條件爲：該

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（6）

環中的二個O原子、二個S（O）$_j$原子團、一個O原子及一個S（O）$_j$原子團、一個N原子及一個S原子，或一個N原子及一個O原子不互相直接相連接，且其中該環的碳原子可任意經1至2個R^{11}基團所取代；

R^{10}各自獨立選自鹵基、氰基、硝基、三氟甲氧基、三氟甲基、疊氮基、羥基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_{10}烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^6C(O)R^7$、$-NR^6C(O)NR^1R^7$、$-NR^6C(O)OR^7$、$-C(O)NR^6R^7$，$-NR^6R^7$、NR^6OR^7、$-SO_2NR^6R^7$、$-S(O)_j(C_1-C_6$烷基）〔其中j爲0至2的整數〕、$-(CR^1R^2)_t(C_6-C_{10}$芳基）、$-(CR^1R^2)_t$（4－10員雜環）、$-(CR^1R^2)_qC(O)(CR^1R^2)_t(C_6-C_{10}$芳基）、$-(CR^1R^2)_qC(O)(CR^1R^2)_t$（4－10員雜環）、$-(CR^1R^2)_tC(O)(CR^1R^2)_q(C_6-C_{10}$芳基）、$-(CR^1R^2)_tO(CR^1R^2)_q$（4－10員雜環）、$-(CR^1R^2)_qS(O)_j(CR^1R^2)_j(C_6-C_{10}$芳基）、以及$-(CR^1R^2)_qS(O)_j(CR^1R^2)_t$（4－10員雜環），其中j爲0、1或2，q及t各自獨立爲0至5的整數，該R^{10}基團之雜環部分的1或2個環碳原子可任意經酮基（＝O）所取代，該R^{10}基團的烷基、烯基、炔

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（7）

基、芳基及雜環原子團可任意經1至3個選自獨立選自下列的取代基所取代：鹵基、氰基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、疊氮基、$-OR^6$、$-C(O)R^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^6C(O)R^7$、$-C(O)NR^6R^7$、$-NR^6R^7$、$-NR^6OR^7$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、$-(CR^1R^2)_t(C_6-C_{10}$芳基）以及$-(CR^1R^2)_t$（4－10員雜環），其中t爲0至5的整數；

R^{11}各自獨立選自$-R^{12}$、$-OR^1$、$-NR^1R^2$、$-NR^6C(O)R^7$、$-NR^6C(O)NR^7R^1$、$-NR^6C(O)OR^7$、以及$-NR^6SO_2NR^7R^1$，或是R^{11}取代一個碳上的二個氫原子而形成酮基（＝O）；

R^{12}爲R^6、$-C(O)R^6$或$-SO_2R^6$、$-C(O)NR^6R^7$、$-SO_2NR^6R^7$、或是$-CO_2R^6$；

R^{13}爲$-NR^1R^{12}$或$-OR^{12}$；

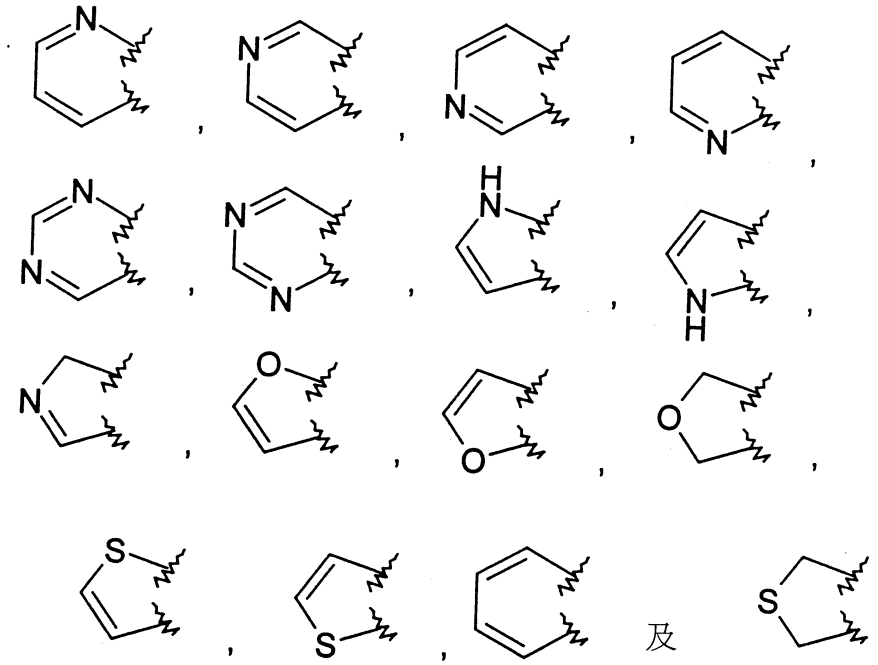
且其中在前述基團中，任何含有非連接於鹵基、SO或SO_2基團或非連接於N、O或S原子之CH_3（甲基）、CH_2（亞甲基）或CH（次甲基）的取代基皆可於該基團上任意帶有選自下列的取代基：羥基、鹵基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基及$-NR^1R^2$。

在本發明之一特定的體系中，式1化合物的A原子團

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

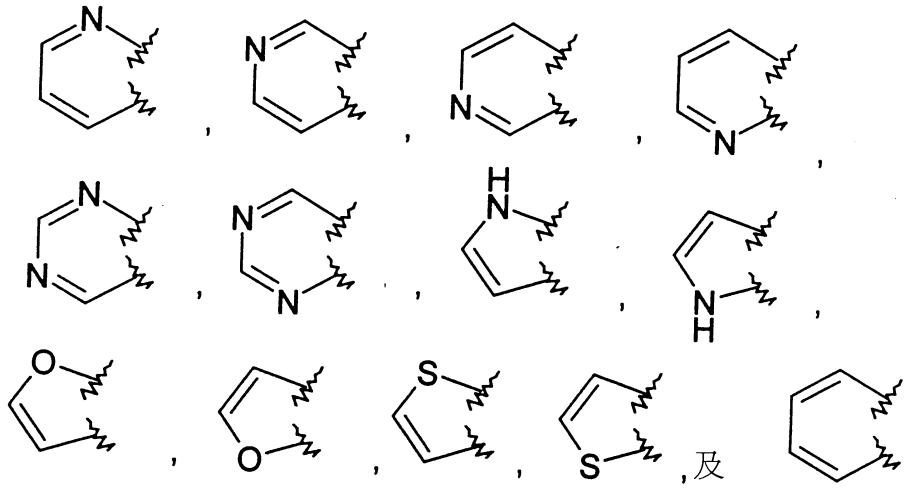
五、發明說明（8）

係選自下列：



其中前述A原子團帶有R^4基團作爲取代基且任意帶有1至3個R^5基團作爲取代基。

式1化合物之其他特定體系包括其A係選自下列者



其中前述A原子團帶有R^4基團作爲取代基且任意帶有1至3個R^5基團作爲取代基。

式1化合物之其他特定體系包括其A係選自下列者

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

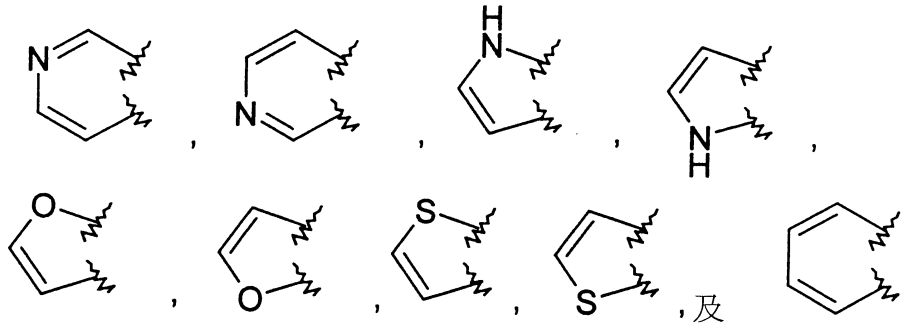
裝

訂

線

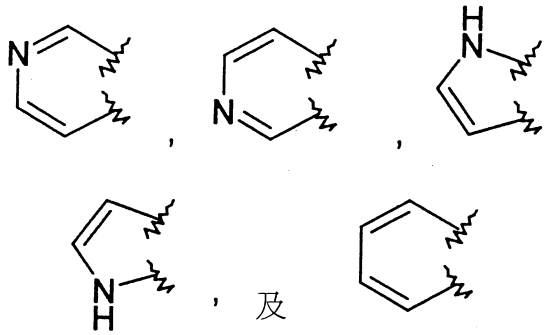
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（9）



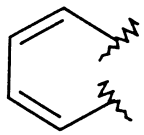
其中前述A原子團帶有R^4基團作爲取代基且任意帶有1至3個R^5基團作爲取代基。

式1化合物之其他特定體系包括其A係選自下列者



其中前述A原子團帶有R^4基團作爲取代基且任意帶有1至3個R^5基團作爲取代基。

式1化合物之其他特定體系包括其A係選自下列者



其中前述A原子團帶有R^4基團作爲取代基且任意帶有1至3個R^5基團作爲取代基。

式1化合物之其他特定體系包括其R^4爲$-(CR^1R^2)_m-C\equiv C-(CR^1R^2)_tR^9$者，其中m爲0至3的整數且t爲0至5的整數。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（10）

式1化合物之其他特定體系包括其R^4爲$-(CR^1R^2)_m-C=C-(CR^1R^2)_tR^9$者，其中m爲0至3的整數且t爲0至5的整數。

式1化合物之其他特定體系包括其R^4爲$-(CR^1R^2)_m-C\equiv C-(CR^1R^2)_kR^{13}$或$-(CR^1R^2)_m-C=C-(CR^1R^2)_tR^{13}$者，其中m爲0至3的整數且k爲0至5的整數。

式1之其他特定體系包括其R^4爲$-C=NOR^{12}$或$-X^1-R^{12}$者（其中X^1爲衍生自氮雜環丁烯、氮雜環丁烷或C_3-C_4碳環基團的二價基團）或其R^4爲$-(CR^1R^2)_tR^9$者（其中與R^9之連接點係R^9的碳原子）。

式1化合物之其他特定體系包括其R^8係選自$-(CR^1R^2)_r$（苯基）、$-(CR^1R^2)_t$（吡啶基）、$-(CR^1R^2)_t$（嘧啶基）、$-(CR^1R^2)_t$（吲哚基）、$-(CR^1R^2)_t$（吲唑基）及$-(CR^1R^2)_t$（苯并咪唑基）者，其中t爲0至5的整數，且前述R^8基團各可任意經1至5個R^{10}基團所取代。

式1化合物之其他特定體系包括其R^9爲式1中所示之含有1至3個雜原子的4至10員雜環且該R^9可任意經1至2個R^{11}基團所取代者。

較佳的化合物係選自下列化合物：

乙酸3－〔4－（1－苯磺醯基－1H－吲哚－5－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（11）

基胺基）－喹唑啉－6－基〕－烯丙酯；

（1－苯磺醯基－1H－吲哚－5－基）－｛6－〔3－（4－甲基－六氫吡呯－1－基）－丙－1－炔基〕－喹唑啉－4－基｝－胺；

（1－苯磺醯基－1H－吲哚－5－基）－〔6－（3－吡咯啶－1－基－丙－1－炔基）－喹唑啉－4－基〕－胺；

4－〔4－（1－苯磺醯基－1H－吲哚－5－基胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－六氫吡啶－4－醇；

（1－苯磺醯基－1H－吲哚－5－基）－（6－六氫吡啶－4－基乙炔基－喹唑啉－4－基）－胺；

〔6－（4－胺基－四氫哌喃－4－基乙炔基）－喹唑啉－4－基〕－（1－苯磺醯基－1H－吲哚－5－基）－胺；

1－甲基－4－｛4－〔3－甲基－4－（吡啶－2－基甲氧基）－苯胺基〕－喹唑啉－6－基乙炔基｝－六氫吡啶－4－醇

1－〔4－（1－苯磺醯基－1H－吲哚－5－基胺基）－喹唑啉－6－基〕－4－甲基－戊－1－炔－3－醇；

4－｛4－〔4－（1－苯基乙氧基）－苯胺基〕－喹唑啉－6－基乙炔基｝－四氫－哌喃－4－醇；

1－〔4－（1－苯磺醯基－1H－吲哚－5－基胺基）－喹唑啉－6－基〕－4，4－二甲基－戊－1－炔

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（12）

－3－醇；

4，4－二甲基－1－{4－〔4－（1－苯基－乙氧基）－苯胺基〕－喹唑啉－6－基}－戊－1－炔－3－醇；

3－{4－〔1－（丙烷－2－磺醯基）－1H－吲哚－5－基胺基〕－喹唑啉－6－基乙炔基}－六氫吡啶－3－醇；

1－甲基－3－〔4－（4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－六氫吡啶－3－醇；

3－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－六氫吡啶－3－醇；

3－〔4－（3－氯－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－1－吡咯啶－2－基－丙－2－炔－1－醇；

5－〔4－（1－苯甲基－1H－吲唑－5－基胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－4，4－二甲基－噁唑啶－2－酮；

4－胺基－1－〔4－（3－氯－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－戊－1－炔－3－醇；

4－胺基－1－〔4－（3－氯－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－4－甲基－戊－1－炔－3－醇；

3－{2－4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基}－乙基}－六氫吡啶－3－醇；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（13）

以及前述化合物之藥學上可接受之鹽類及溶劑化物。

依本發明，最佳的化合物包括選自下列者：

（＋）－（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－（6－六氫吡啶－3（R）－基乙炔基－喹唑啉－4－基）－胺；

（－）－（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－（6－六氫吡啶－3（S）－基乙炔基－喹唑啉－4－基）－胺；

3－（S）－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－六氫吡啶－1－羧酸甲基醯胺；

3－（S）－〔4－（3－甲氧基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－六氫吡啶－1－羧酸甲基醯胺；

（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－（6－吡咯啶－3－基乙炔基－喹唑啉－4－基）－胺；

3－〔4－（5－甲基－6－苯氧基－吡啶－3－基胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－六氫吡啶－3－醇；

（－）－3－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－六氫吡啶－3－醇；

（＋）－3－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－六氫吡啶－3－醇；

4－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－四氫－哌喃－4－醇；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（14）

{6－〔1－（2－甲氧基－乙基）－六氫吡啶－3－基乙炔基〕－喹唑啉－4－基}－（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－胺；

〔4－（2－氟－苯氧基）－3－甲基－苯基〕－（6－六氫吡啶－3－基乙炔基－喹唑啉－4－基）－胺；

〔4－（3－氟－苯氧基）－3－甲基－苯基〕－（6－六氫吡啶－3－基乙炔基－喹唑啉－4－基）－胺；

（6－氮雜環丁烯－3－基乙炔基－喹唑啉－4－基）－（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－胺；

3－{4－〔4－（2－氟－苯氧基）－3－甲基－苯胺基〕－喹唑啉－6－基乙炔基}－六氫吡啶－3－醇；

3－{4－〔4－（3－氟－苯氧基）－3－甲基－苯胺基〕－喹唑啉－6－基乙炔基}－六氫吡啶－3－醇；

4－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－六氫吡啶－4－醇；

（3－氯－4－苯氧基－苯基）－（6－六氫吡啶－3－基乙炔基－喹唑啉－4－基）－胺；

3－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－8－氮雜雙環〔3．2．1〕辛－3－醇；

（3－氯－4－苯氧基－苯基）－（6－六氫吡啶－4－基乙炔基－喹唑啉－4－基）－胺；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（15）

3－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－吡咯啶－3－醇；

3－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－7－基乙炔基〕－六氫吡啶－3－醇；

以及前述化合物之藥學上可接受的鹽類及溶劑化物。

其他之較佳化合物係選自下列者：

N－{3－〔4－（3－氯－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－丙－2－炔基}－乙醯胺；

N－{3－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－丙－2－炔基}－乙醯胺；

（3－{3－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－丙－2－炔基}－3－氮雜雙環〔3．1．0〕己－6－基）－甲醇；

4－{3－〔4－（3－甲氧基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－丙－2－炔基}－六氫吡呯－1－羧酸甲基醯胺；

{6－〔3－（1，1－二酮基－1－硫嗎福啉－4－基）－丙－1－炔基〕－喹唑啉－4－基}－（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－胺；

1－{3－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－丙－2－炔基}－六氫吡啶－4－醇；

N－{1－甲基－3－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－丙－2－炔基}－乙

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（16）

醯胺；

N－{3－〔4－（3－氯－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－1－甲基－丙－2－炔基}－乙醯胺；

N－{1，1－二甲基－3－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－丙－2－炔基}－乙醯胺；

4－〔4－（1－苯磺醯基－1H－吲哚－5－基胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－1－甲基－六氫吡啶－4－醇；

3－〔4－（1－苯磺醯基－1H－吲哚－5－基胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－六氫吡啶－3－醇；

3－〔4－（3－溴－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－六氫吡啶－3－醇；

3－〔4－（4－苯磺醯基－3－甲基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－六氫吡啶－3－醇；

3－〔4－（4－環己氧基－3－甲基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－六氫吡啶－3－醇；

2－甲基－4－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－丁－3－炔－2－醇；

2－胺基－4－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－丁－3－炔－1－醇；

3－〔4－（3－甲基－4－苯基硫烷基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－六氫吡啶－3－醇；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（17）

以及前述化合物之藥學上可接受之鹽類及溶劑化物。

本發明之其他較佳化合物包括選自下列者：

3－〔4－（3－氯－4－氟－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－六氫吡啶－3－醇；

3－〔4－（3－乙炔基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－六氫吡啶－3－醇；

（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－〔6－（1－甲基－六氫吡啶－3－基乙炔基）－喹唑啉－4－基〕－胺；

（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－〔6－（2－六氫吡啶－3－基乙基）－喹唑啉－4－基〕－胺；

3－{2－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－乙基}－六氫吡啶－3－醇；

3－〔4－（4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－六氫吡啶－3－醇；

3－酮基－5－（4－吡咯啶－1－基－丁基）－1，2，3，5－四氫－苯并〔4，5〕咪唑并〔1，2－a〕吡啶－4－羧酸苯甲基醯胺，

以及前述化合物之藥學上可接受的鹽類及溶劑化物。

本發明亦關於一種供治療哺乳動物（包括人類）體內之異常細胞生長的方法，其包含將可有效治療異長細胞生長之量的前文所定義式1化合物投予該哺乳動物。在此方法的一體系中，該異長細胞生長係爲癌症，包括（但非侷限於下文所列舉者）：肺癌、骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（18）

或頸部的癌症、皮膚或眼內黑瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門部位的癌症、胃癌、結腸癌、乳癌、輸卵管的癌瘤、子宮內膜的癌瘤、子宮頸的癌瘤、陰道的癌瘤、女陰的癌瘤、惡性肉芽腫、食道的癌瘤、小腸的癌症、內分泌系統的癌症、甲狀腺的癌症、副甲狀腺的癌症、腎上腺的癌症、軟組織的肉瘤、尿道的癌症、陰莖的癌症、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴球的淋巴瘤、膀胱的癌症、腎或輸尿管的癌症、腎細胞癌瘤、腎盂的癌瘤、中樞神經系統（ＣＮＳ）的贅瘤、原發性ＣＮＳ淋巴瘤、脊椎腫瘤、腦幹神經膠瘤、垂體腺瘤或是前述一或多種癌症的組合。在該方法的另一體系中，該異常細胞生長係爲良性增生性疾病，包括（但不侷限於下爲所列舉者）：牛皮癬、良性前列腺肥大或再狹窄。

本發明亦關於一種供治療哺乳動物體內之異常細胞生長的方法，其包含將可有效治療異長細胞生長之量的前文所定義式1化合物連同選自下列之抗腫瘤劑：絲狀分裂抑制劑、烷化劑、抗新陳代謝物、嵌入抗生素、生長因子抑制劑、細胞周期抑制劑、酶、拓樸異構酶抑制劑、生物反應調節物、抗體、細胞毒素、抗激素及抗雄激素，投予該哺乳動物。

本發明亦關於一種供治療哺乳動物（包括人類）體內之異常細胞生長的藥學組成物，其包含可有效治療異常細胞生長之一定量的前文所定義式1化合物或其藥學上可接受的鹽類或溶劑化物以及藥學上可接受之載體。在該組成

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（19）

物的體系之一中該異常細胞生長係癌症，包括（但非侷限於下文所列舉者）：肺癌、骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭或頸部的癌症、皮膚或眼內黑瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門部位的癌症、胃癌、結腸癌、乳癌、輸卵管的癌瘤、子宮內膜的癌瘤、子宮頸的癌瘤、陰道的癌瘤、女陰的癌瘤、惡性肉芽腫、食道的癌瘤、小腸的癌症、內分泌系統的癌症、甲狀腺的癌症、副甲狀腺的癌症、腎上腺的癌症、軟組織的肉瘤、尿道的癌症、陰莖的癌症、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴球的淋巴瘤、膀胱的癌症、腎或輸尿管的癌症、腎細胞癌瘤、腎盂的癌瘤、中樞神經系統（ＣＮＳ）的贅瘤、原發性ＣＮＳ淋巴瘤、脊椎腫瘤、腦幹神經膠瘤、垂體腺瘤或是前述一或多種癌症的組合。在該藥學組成物的另一體系中，該異常細胞生長係爲良性增生性疾病，包括（但不侷限於下爲所列舉者）：牛皮癬、良性前列腺肥大或再狹窄。

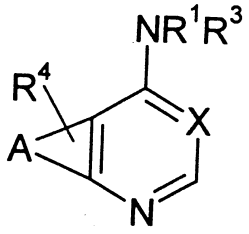
本發明還關於一種供治療哺乳動物（包括人類）體內之異常細胞生長的藥學組成物，其包含可有效治療異常細胞生長之一定量的前文所定義式1化合物或其藥學上可接受的鹽類或溶劑化物以及藥學上可接受之載體，還有選自下列的抗腫瘤劑：絲狀分裂抑制劑、烷化劑、抗新陳代謝物、嵌入抗生素、生長因子抑制劑、細胞周期抑制劑、酶、拓樸異構酶抑制劑、生物反應調節物、抗體、細胞毒素、抗激素及抗雄激素。

本發明亦關於供製備式1化合物及其藥學上可接受之

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（20）

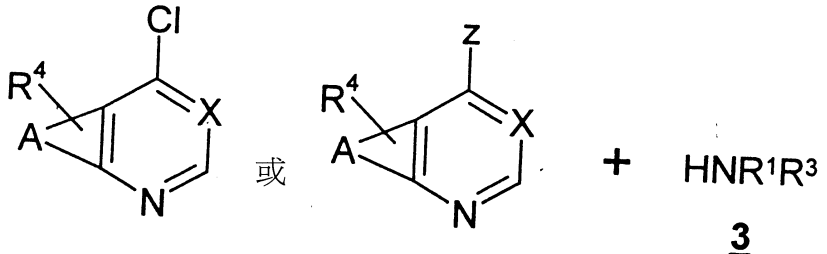
鹽類及溶劑化物的方法



1

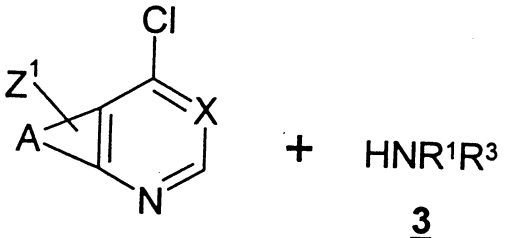
式中，A、X、R^1、R^4及R^3係如前文所定義

此方法包含：（a）令式11或2之化合物與式3化合物反應



11　　2　　3

式中，Z為離去基且A、X、R^1、R^4及R^3如前文所定義，或是（b）令式7化合物與式3化合物反應

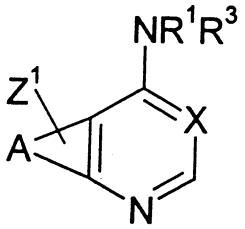


7　　3

式中，X、R^1、A、R^4及R^3如前文所定義且Z^1係活化基團，以得到式5之中間產物

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（21）



5

式中，Z^1、X、R^1、A及R^3如前文所定義且Z^1係轉化爲R^4基團。

除非另有說明，本文所用的「異常細胞生長」一詞係指獨立於正常調節機構之外的細胞生長（例如，接觸抑制的喪失）。這包括了下列細胞的異常生長：（1）藉由突變之酪氨酸激酶的表現或受體酪氨酸激酶之過度表現而增生的腫瘤細胞（腫瘤）；（2）有畸型酪氨酸激酶活化作用發生之其他增生性疾病的良性及惡性細胞；（4）藉由受體酪氨酸激酶增生之任何腫瘤；（5）藉由畸型絲氨酸／蘇氨酸激酶活化而增生之任何腫瘤；以及（6）有畸型絲氨酸／蘇氨酸激酶活化作用發生之其他增生性疾病的良性及惡性細胞。

本文所用的「治療」一詞，除非另有說明，係指此詞所應用之病症或狀況或如是病症或狀況之一或多種徵候的反轉、減緩、進展的抑制或預防。除非另有說明，本文所用的「治療處理」係指前文所定義之「治療」的治療動作。

除非另有說明，本文所用的「鹵基」一詞係指氟基、氯基、溴基或碘基。較佳的鹵基爲氟基、氯基及溴基。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（22）

除非另有說明，本文所用的「烷基」一詞係包括具有直鏈、支鏈或環狀部分（包括稠合的及橋接的雙環及螺環部分）或前述部分之組合的飽和單價烴類原子團。若一烷基團含有環狀部分，則該基團必須至少具有3個碳原子。

除非另有說明，本文所用的「烯基」一詞係包括具有至少一個碳－碳雙鍵的烷基原子團（其中該烷基係如前文所定義者），包括該烯基原子團的E及Z異構物。

除非另有說明，本文所用之「炔基」一詞係包括具有至少一個碳－碳叁鍵的烷基原子團，其中該烷基係如前文所定義。

除非另有說明，本文所用之「烷氧基」一詞係包括O－烷基原子團，其中該烷基係如前文所定義者。

除非另有說明，本文所用之「芳基」一詞係包括由芳基烴類去除一個氫所衍生得的有機原子團，諸如，苯基或萘基。

除非另有說明，本文所用之「4－10員雜環」係包括芳族及非芳族之含有1至4個選自O、S及N之雜原子的雜環基團，其中各雜環基團在其環系統中含有4至10個原子，但先決條爲：彼等基團之環不含有相鄰的O或S原子。非芳族雜環基團包括在其環系中只含有4個原子的基團，但芳族基團則在其環系統中必須含有至少5個原子。該雜環基團包括與苯稠合的環系統。4員雜環基團的例子之一爲氮雜環丁烯基（衍生自氮雜環丁烯）。5員雜環基團的例子之一爲噻唑基，而10員雜環的例子之一爲喹

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（23）

唑啉基。非芳族雜環基團的例子有：吡咯啶基四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫硫哌喃基、N－六氫吡啶基、嗎福啉基、硫嗎福啉基、氧硫雜苯烷基（thioxanyl）、六氫吡呯基、氮雜環丁烯基、氧雜環丁烷基、硫雜環丁烷基、高六氫吡啶基、氧雜環丙烷基（oxepanyl）、硫雜環丙烷基（thiepanyl）、氧氮雜草基、二氮雜草基、硫氮雜草基、1，2，3，6－四氫吡啶基、2－吡咯啉基、3－吡咯啉基、吲哚啉基、2H－哌喃基、4H－哌喃基、二噁烷基、1，3－二噁茂酮基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫茂環基、二氫哌喃基、二氫噻吩基、二氫呋喃基、吡唑啶基、咪唑啉基、咪唑啶基、3－氮雜雙環〔3．1．0〕己基、3－氮雜雙環〔4．1．0〕庚基、氮雜雙環〔2．2．2〕己基、3H－吲哚基及噻呯基。芳族雜環基團的例子有：吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡呯基、四唑基、呋喃基、噻吩基、異噁唑基、噻唑基、噁唑基、異噻唑基、吡咯基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、啡啉基、吲唑基、吲呯基、呔呯基、嗒呯基、三呯基、異吲哚基、喋啶基、嘌呤基、噁二唑基、噻二唑基、呋呫基、苯并呋呫基、苯并硫苯基、苯并噻唑基、喹唑啉基、喹喏啉基、萘啶基及呋喃并吡啶基。由前文所列出基團的基團在可能的範圍內，可爲C－連接或N－連接者。例如，衍生自吡咯的基團可爲吡咯－1－基（N－連接者）或吡咯－3－基（C－連接者）。此外，衍生自咪

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（24）

唑的基團可爲咪唑－1－基（N－連接者）或咪唑－3－基（C－連接者）。其中2個環碳原子被酮基（＝O）原子團所取代之雜環基團的一例爲1，1－二酮基－硫嗎福啉基。

除非另有說明，本文所用的「藥學上可接受之鹽（類）」包括可能出現於式1化合物中之酸或鹼基的鹽類。本質爲鹼性之式1化合物能夠和各種無機及有機酸形成各種鹽類。可用於形成如是式1鹼性化合物之藥學上可接受酸加成鹽類的酸類爲可形成無毒性酸加成鹽類者，即含有藥學上可接受之陰離子的鹽類，諸如，乙酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、艾得特酸鈣（calcium edetate）、卡姆夕酸鹽（camsylate）、碳酸鹽、氯化物、卡拉烏藍酸鹽（clavulanate）、檸檬酸鹽、二氫氯化物、艾得特酸鹽（edetate）、艾迪斯酸鹽（edislyate）、艾斯托酸鹽（estolate）、艾夕酸鹽（esylate）、乙基琥珀酸鹽、富馬酸鹽、格魯瑟普特酸鹽（gluceptate）、葡萄糖酸鹽、穀胺酸鹽、乙醇醯對氨苯基胂酸鹽、己基間苯二酚化物、海得拉伯胺（hydrabamine）、氫溴化物、氫氯化物、碘化物、異硫逐酸鹽、乳酸鹽、乳糖醛酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、棕櫚酸鹽、泛酸鹽、磷酸鹽／二磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、柳酸鹽、硬脂酸鹽、鹼式乙酸鹽、琥珀酸鹽、單寧酸鹽、酒

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（25）

石酸鹽、堤歐克酸鹽（teoclate）、甲苯磺酸鹽、翠頁塞歐豆得（triethiodode）、以及戊酸鹽。由於本發明之單一化合物可能包括一個以上的酸性或鹼性原子團，所以本發明之化合物在一單一化合物中可能包括單－、二－或三－鹽類。

本發明之化合物中本質爲酸性者能夠與各種藥理上可接受的陽離子形成鹼式鹽類。如是鹽類的例子包括本發明化合物的鹼金屬或鹼土金屬鹽類，尤指鈣、鎂、鈉及鉀鹽類。

在使用了諸如$(CR^1R^2)_q$或$(CR^1R^2)_t$等術語之式1化合物中，R^1及R^2係隨著大於1之q或t之重覆而變化。例如，當q或t爲2時，$(CR^1R^2)_q$或$(CR^1R^2)_t$可等於$-CH_2CH_2$或$-CH(CH_3)C(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$或是任何數目之在$R^1$及$R^2$定義範圍內的類似原子團。此外，如前文曾提及者，任何包含CH_3（甲基）、CH_2（亞甲基）或CH（次甲基）基團且彼等基團不連接於鹵基、SO或SO_2基團或不連接於N、O或S原子之取代基可任意在前述基團上帶有選自羥基、C_1-C_4烷氧基及$-NR^1R^2$的取代基。

在R^4係$-(-CR^1R^2)_t-CR^1R^{11}R^{12}$的前述式1化合物中，若其爲單環，則該$R^{12}$基團宜經由一碳原子；若其爲雙環，則該$R^{12}$基團可經由一碳原子或氮原子來連接。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（26）

某些式1化合物可具有不對稱中心，因此可以各種不同的鏡像異構形式存在。式1化合物之所有旋光異構物及立體異構物以及彼等之混合物都視爲在本發明的範圍內。關於式1化合物，本發明包括了消旋混合物、一或多種鏡像異構形式、一或多種非鏡像異構形式或彼等之混合物的用途。式1化合物亦可以互變異構物的形式存在。本發明係關於所有如是互變異構物及彼等混合物的用途。

本發明之標的亦包括了同位素標幟化合物，彼等係與式1所定義之化合物相同，但其中有一或多個原子被原子質量或質量數與自然界常見之原子質量或質量數不同的原子所取代。可併入本發明化合物的同位素例子包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯的同位素，分別諸如，^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F及^{36}Cl。含有前述同位素及或其他原子之其他同位素的本發明化合物、其前驅藥物以及該化合物或該前驅藥物之藥學上可接受的鹽類皆在本發明的範圍內。某些本發明之同位素標幟化合物，例如，併有諸如^{3}H及^{14}C之放射性同位素的化合物可用於藥物及／或受質組織分佈的分析。由於易於製備及可偵測性，經氚化（即^{3}H）及碳－14（即^{14}C）同位素係特別較佳者。此外，由於新陳代謝安定性較高，以較重的同位素，諸如，氘（即^{2}H），來取代，可提供某些治療上的優點，例如，增加活體內半衰期或減少劑量的需求，因此，在某些情況下，係較佳者。同位素標幟之本發明式1化合物及彼等之前驅藥物通常可

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（27）

藉由下文所述之流程及或實施例所示之程序，用易於取得之同位素標幟試劑來取代非同位素標幟的試劑，來製備。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

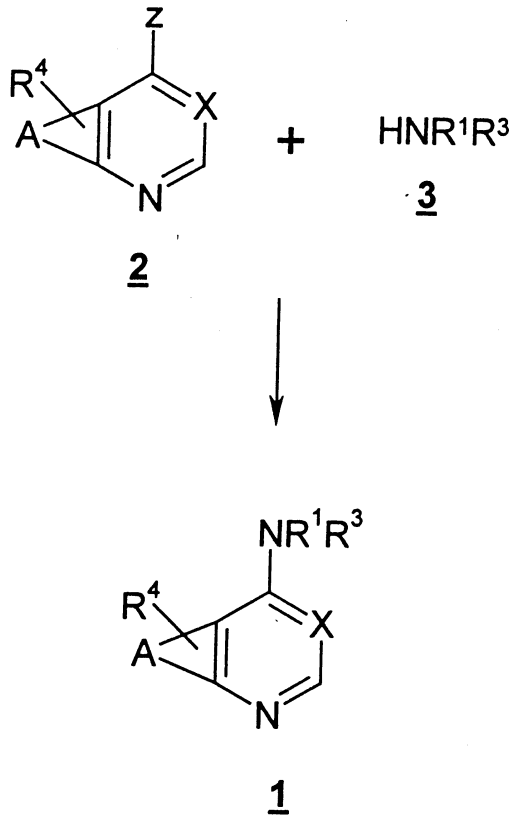
訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 28 ）

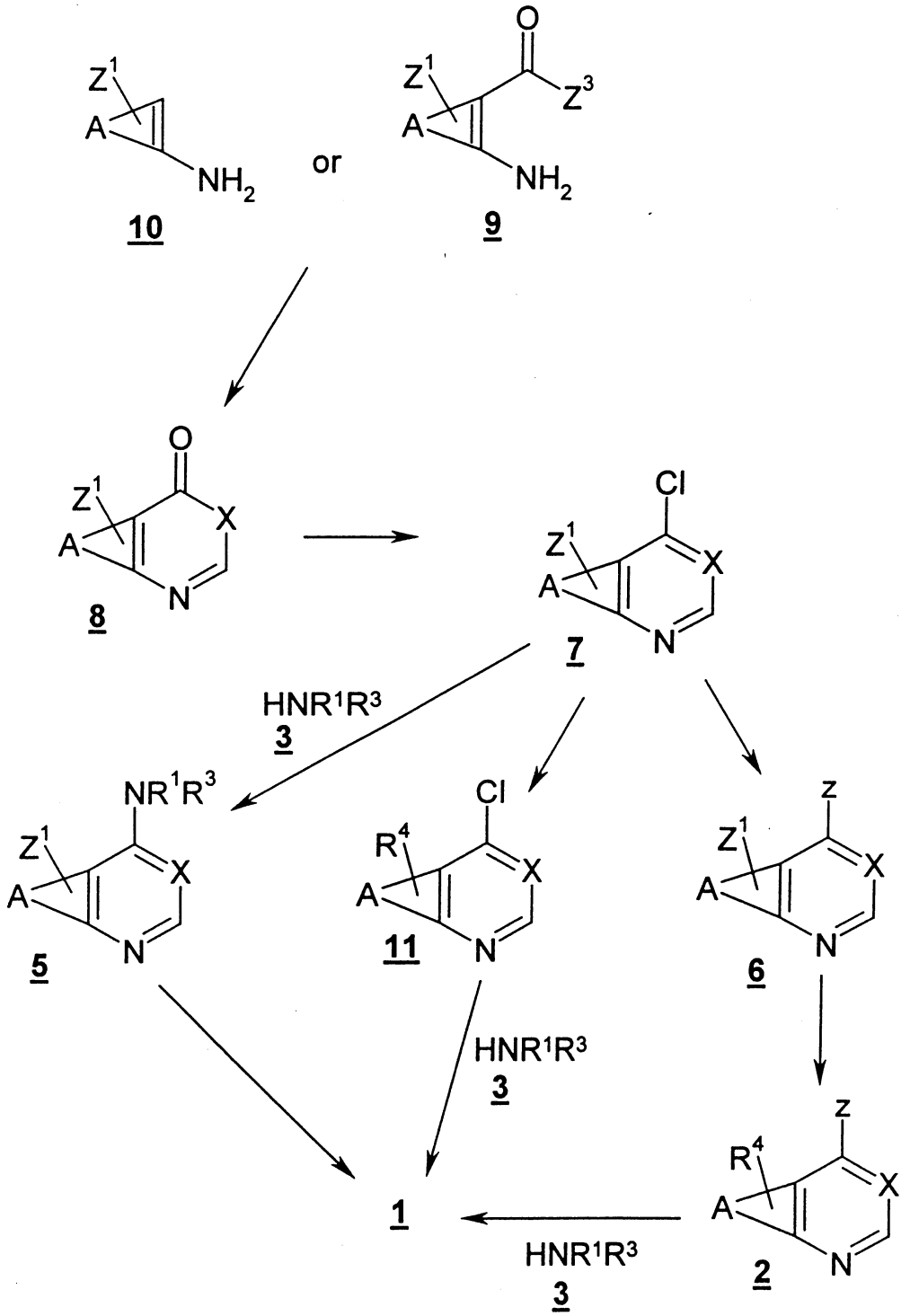
流程 1



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（29）

流程 2



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（30）

發明之詳述

可供參照之製備本發明化合物的一般合成方法係提供於美國專利第5，747，498號（1998年5月5日授予專利）、美國專利申請案第08／953078號（1997年10月17號申請）、WO 98／02434（1998年1月22日公告）、WO 98／02438（1998年1月22日公告）、WO 96／40142（1996年12月19日公告）、WO 96／09294（1996年3月6日公告）、WO 97／03069（1997年1月30日公告）、WO 95／19774（1995年7月27日）及WO 97／13771（1997年4月17日公告）。前述專利及專利申請案係以整體併入本文作爲參考。某些起始物可藉由習於此藝之士所熟悉的方法製得，且某些合成上的變更係根據習於此藝之士所熟悉的方法來進行的。供製備6－碘基喹唑啉酮的標準程序可見於 Stevenson, T.M., Kazmierczack, F., Leonard, N. J., J. Org. Chem. 1986, 51, 5, p. 616。經鈀催化之硼酸偶合係記載於 Miyaura, N., Yanagi, T., Suzuki, A. Syn. Comm. 1981, 11, 7, p. 513。鈀催化之海克偶合(Heck couplings）係記載於 Hect et. al. Organic Reactions, 1982, 27, 345或是 Cabri et al., Acc. Chem. Res. 1995, 28, 2。至於經鈀催化之將端炔化合物偶合爲芳基鹵化物的反應可見於：Castro et. al. J. Org. Chem. 1963, 28, 3136,或 Sonogashira et. al. Synthesis, 1977,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（31）

777。至於烷基及環烷基鋅試劑的形成，習於此藝之士會參照 Rieke, R.D., Hanson, M. V., Brown, J.D., Niu, Q. J., J. Org. Chem., 1996, 61, 8, p. 2726。氮雜環丁烯基鋅化學可採用 Billotte, S. Synlett, 1998, 379的方法來進行。端炔化合物的合成則可如下列文獻所記載者，使用經適當取代／保護的醛化合物來進行：Colvin, E.W. J. et. al., Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1977, 869; Gilbert, J. C. et. al. J. Org. Chem., 47, 10, 1982; Hauske, J. R. et. al., Tet. Lett., 33, 26, 1992, 3715; Ohira, S. et. al., J. Chem. Soc. Chem. Commun., 9, 1992, 721; Trost, B. M. J. Amer. Chem. Soc., 119, 4, 1997, 698;或 Marshall, J. A. et. al., J. Org. Chem., 62, 13, 1997, 4313。

另外，端炔化合物亦可藉由二步程序來製備。首先，如下列文獻所示者，將ＴＭＳ（三甲基單矽烷基）之鋰陰離子加成至經適當取代的酮或醛：Nakatani, K. et. al., Tetrahedron, 49, 9, 1993, 1901。然後,如下列文獻所述者,採用以鹼來去保護的方法,將中間產物之端炔化合物分離出來:Malacria, M., Tetrahedron, 33, 1977, 2813;或 White, J. D. et. al., Tel. Lett., 31, 1. 1990, 59。芳基胺(諸如,苯氧基苯胺、苯甲氧基苯胺、苯基磺醯基吲哚、苯甲基吲哚或苯甲基吲唑）之製備可藉由將對應的硝基中間產物還原，來進行。芳族硝基的還原可藉由下列文獻所概述的方法來進行：Brown, R. K., Nelson, N. A., J. Org. Chem. 1954, p. 5149; Yuste, R., Saldana, M, Walls, F., Tet. Lett. 1982, 23, 2, p.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（32）

147或前文曾提及之WO 96/09294。經硝基取代之N1－苯基磺醯基吲哚／吲唑化合物可藉由在下列文獻中所發現到的方法製備：Sundberg, R. J., Bloom, J. D., J. Org. Chem. 1980, 45, 17, p. 3382; Ottoni, O. et. al., Tetrahedron, 1998, 54, 13915;或 Dale L. et. al., J. Org. Chem. 55, 4, 1990, 1379。經取代之硝基N1－苯甲基吲哚／吲唑藉由下列文獻中的方法來製備：Makosza, M.; Owczarczyk, Z., J. Org. Chem., 54, 21, 1989, 5094; Adebayo, Adelaide T. O. M. et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1989, 1415；或前文曾提及之WO 98／02434。苯甲氧基－硝基苯中間產物可藉由前文曾提及之WO 98／02434所揭示的方法製備。另外，芳基甲氧基－或芳氧基－硝基苯衍生物可如下列文獻所述者，鹵基硝基苯衍生物先質爲起始物，藉由鹵化物與適當醇之親核置換反應製備：Dinsmore, C.J. et. al., Biorg. Med. Chem. Lett., 7, 10, 1997, 1345; Loupy, A. et. al., synth. Commun., 20, 18, 1990, 2855;或 Brunelle, D. J., Tet. Lett., 25, 32, 1984, 3383。

其合成方法未於前文特別說明之起始物係在市面上可購得者或是可藉由習於此藝之士所熟知的方法製得。

在前文之流程中所討論到或例示的各反應中，除非另有特別說明，壓力並無特別要求。由0.5大氣壓至約5大氣壓的壓力一般都可接受，且以方便的觀點而言，較佳者爲周圍壓力，即約1大氣壓。

當式HNR^1R^3所示之化合物爲經任意取代之吲哚或

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（33）

吲哚啉時，如是之化合物可依習於此藝之士已知的一或多種方法製得。如是之方法係揭示於ＰＣＴ國際專利申請公開案號ＷＯ　９５／２３１４１及W.C. Sumpter 及 F.M. Miller, "Heterocyclic Compounds with Indole and Carbazole Systems", volume 8 of "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Interscience publishers Inc., New York (1954)。在流程１所示的偶合步驟之前或之後，視需要，可導入任意的取代基。在偶合步驟之前，宜使用習於此藝之士已知的氮保護基將一級及二級胺基原子團（非前述式 HNR^1R^2 所示之胺）保護起來。如是之保護基及彼等之用途係揭示於 T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Second Edition, John Wiley & Sons, New York, 1991。

參照前文之流程１，式1化合物可藉令式2化合物〔其中，Ｘ、Ａ及 R^4 係如前文所定義且Ｚ爲離去基，諸如，經取代的苯氧基衍生物（該取代基可爲鹵基、氰基硝基及／或 C_1-C_6 烷基）或氯基〕與式3之胺（其中 R^1 及 R^3 如前文所定義），在無水溶劑中〔尤指選自ＤＭＦ（Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺）、ＤＭＥ（乙二醇二甲醚）、ＤＣＥ（二氯乙烷）、第三丁醇及酚的溶劑〕或彼等溶劑之混合物中、約５０－１５０℃的溫度下，進行偶合反應１小時至４８小時而製得。式3化合物可藉由習於此藝之士已知的方法製得，諸如，腈的還原、亞胺類或烯胺類的還原、肟類、一級及二級醯胺類的還原、硝基的還原或是

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（34）

R^1NH_2及$R^3CH(O)$或R^3NH_2及$R^1CH(O)$之還原性胺化。式2化合物可藉由以一偶合夥伴，諸如端炔化合物、端烯化合物、乙烯基鹵化物、乙烯基錫烷、乙烯基硼烷、烷基硼烷或是烷基或烯基鋅試劑，處理式4化合物（參見流程2）〔其中Z^1爲活化基團，諸如，溴基、碘基、$-N_2$或$-OTF$（其爲$-OSO_2CF_3$）或活化基的前體，諸如，NO_2、NH_2或OH〕而製得。

在另一可採行的方式中，式1化合物係藉依循流程2所示的合成方法製備。在流程2中，式8化合物（其中X爲NH）可依前文曾提級之WO 95／19774所揭示的程序，由式9化合物（其中A及Z^1係如前文所定義且Z^3係NH_2、C_1-C_6烷氧基或OH）製得，且式8化合物（其中X爲CH）可依前文曾提及之WO 95／19774所記載的程序，由式10化合物（其中A及Z^1如前文所定義）製得。式8化合物可藉由下列方法轉化爲式7化合物：在鹵化溶劑中、約60℃至150℃範圍內的溫度下，用氯化劑來處理該起始物約2至24小時。而該式7化合物可藉由下列程序轉化爲式6化合物：在溶劑中（諸如，DMF或酚）、約0℃至100℃範圍內的溫度下，用適當的金屬苯氧化物（諸如，苯氧化鈉）處理該起始物約2至24小時。式6化合物可與一偶合夥伴（諸如，端炔化合物、端烯化合物、乙烯基鹵化物、乙烯基錫烷、乙烯基硼烷、烷基硼烷或是烷基或烯基鋅試劑）反應，以提供式2化合物。然後，式2化

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（35）

合物可藉由與式3化合物偶合而轉化爲式1化合物。另外，式1化合物可藉由端炔化合物、端烯化合物、乙烯基鹵化物、乙烯基錫烷、乙烯基硼烷、烷基硼烷或是烷基或烯基鋅試劑與式7化合物反應而形成式11之中間產物的反應製得。式11中間產物接著可與式3之胺偶合而形成式1化合物。還有另一個可供選用之合成式1衍生物的方式係令氯基喹唑啉7與胺3偶合，接著令中間產物5與端炔化合物、端烯化合物、乙烯基鹵化物、乙烯基錫烷、乙烯基硼烷、烷基硼烷或是烷基或烯基鋅試劑偶合。

本發明之化合物具有不對稱碳原子。藉由習於此藝之士已知的方法，例如，層析法或分晶法，基於物化性質的差異，可將非鏡像異構混合物分離爲各別的非鏡像異構物。鏡像異構物的單離方法爲：藉由與適當之具有旋光性的化合物（例如，醇類）的反應，將鏡像混合物轉化爲非鏡像混合物、分離出非鏡像物並將各別的非鏡像異構物轉化（例如，水解）爲對應的鏡像異構物。所有的如是異構物（包括非鏡像異構混合物及純鏡像異構物）皆被視爲本發明的一部分。

本質爲鹼性的式1化合物能夠與各種無機及有機酸類形成範圍廣泛的各種不同鹽類。雖然如是之鹽類必須是藥學上可接受的以供動物的投服，然而在實務上，通常較佳的是，先由反應混合物，將式1化合物以藥學上無法接受之鹽類的形式單離出來，然後，藉由鹼性試劑的處理，簡單地將該藥學上無法接受之鹽類轉化回自由鹼並接著將該

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（36）

自由鹼轉化爲藥學上可接受之酸加成鹽類。本發明之鹼化合物的酸加成鹽類可藉由在含水的溶劑介質中或在適當的有機溶劑中（諸如，甲醇或乙醇），以實質上等量的之選定的無機或有機酸處理該鹼化合物，而輕易製得。在小心地蒸發掉溶劑後，即可輕易獲得所要的固體鹽類。所要的酸加成鹽亦可藉由添加適當的無機或有機酸至該自由鹼於有機溶劑所形成的溶液，而沉澱析出。

本質爲酸性之式1化合物能夠與各種藥理上可接受之陽離子形成鹼式鹽類。如是鹽類的例子包括鹼金屬或鹼土金屬鹽類，尤指鈉及鉀鹽類。此等鹽類皆係由習知技術製得。可用於製備本發明之藥學上可接受之鹼式鹽類的化學鹼係與式1之酸性化合物形成無毒性鹼式鹽者。如是之無毒性鹼式鹽類包括衍生自諸如鈉、鉀、鈣及鎂等藥理上可接受之陽離子者。此等鹽類可輕易地藉由下列方法製得：用含有所要之藥理上可接受之陽離子的水溶液處理對應的酸性化合物，然後，將所得之溶液蒸發至乾（宜於減壓下進行）。另外，彼等鹽類亦可藉由下列方法製得：將該酸性化合物之低級醇溶液與所要之鹼金屬烷氧化物混合在一起，然後，依前述方法相同的方式，將所得之溶液蒸發至乾。在前述任一情況下，所用之試劑的化學計量皆以能夠確保反應完全且所要之最終產物的產量達最大者爲宜。由於本發明之單一化合物可包括一個以上的酸性或鹼性部分，因此，本發明之化合物可在單一化合物中包括單一、二一或三一鹽類。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（37）

本發明之化合物爲ｅｒＢ系列之致癌及原致癌性蛋白質酪氨酸激酶〔諸如，上皮細胞生長因子受體（ＥＧＦＲ）、ｅｒｂＢ２、ＨＥＲ３或ＨＥＲ４〕的強力抑制劑，因此，皆適於治療用途，作爲哺乳動物（尤指人類）體的抗增生劑（例如，抗癌劑）。詳而言之，本發明之化合物可用於預房及治療多種人類的增生過度性疾病，諸如，肝、腎、膀胱、乳房、胃、卵巢、結腸直腸、前列腺、胰臟、肺、女陰、甲狀腺、肝癌、肉瘤、神經膠母細胞瘤、頭部及頸部的惡性及良性腫瘤，以及其增殖性狀況，諸如，皮膚之良性增殖（例如，牛皮癬）以及前列腺的良性增殖（例如，ＢＰＨ）。此外，本發明之化合物還預期具有對抗多種白血病及淋巴惡性的活性。

本發明之化合物還可用於治療涉及與各種蛋白質酪氨酸激酶相關之畸形表現配體／受體相互作用或活化或發訊息事件的其他疾病。如是之疾病包括涉及ｅｒｂＢ酪氨酸激酶之畸形功能、表現、活化或發訊息之神經單位、神經膠、星細胞、及其他淋巴腺、巨噬細胞、上皮、基質及胚囊腔性質的疾病。此外，本發明之化合物在炎性、血管性及免疫性及疾病上亦具有治療上的利用性，彼等疾病涉及已經鑑定出及未鑑定出之可被本發明之化所抑制的酪氨酸激酶。

式１化合物的體外活性可藉由下列程序予以測定。

ｃ－ｅｒｂＢ２酪氨酸激酶係與前文曾提及之 Schrang et. al., Anal. Biochem. 211, 1993, p233-239 所述者相類似。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（38）

藉由在37℃下的隔夜培養，將100ml／孔之0.25mg／ml在PBS（經磷酸鹽緩衝的鹽水）中的Poly(Glu,Tyr) 4:1 (PGT)(Sigma Chemical Co., St. Louis, MO）塗覆於Nunc MaxiSorp 96孔培養平盤中。用抽吸法，去除過多的PGT，並用清洗緩衝液（0.1% Tween 20，於PBS中），清洗平盤三次。於50ml之含有125mM氯化鈉、10mM氯化鎂、0.1mM鄰釩酸鈉、1mM ATP、0.48mg／ml（24ng／孔）之c－erbB2細胞內功能部位的50mM HEPES（pH7.5）中，進行激酶反應。該erbB2酪氨酸激酶的細胞內功能部位（胺基酸674－1255）係於桿病毒內，表現爲GST融合蛋白質且藉由結合至經穀胱甘肽塗覆的球粒及洗提，而予以純化。添加在DMSO（二甲亞碸）中的化合物，以產生約0.25%之最終DMSO濃度。藉由添加ATP來起始磷酸化反應，並在室溫下進行6分鐘，同時持續地搖晃。藉由反應混合物的抽吸，來終止該激酶反應並接著用清洗緩衝液（參見前文）來進行清洗。藉由以50ml／孔之HRP－結合的PY54（Oncogene Science Inc. Uniondale, NY）抗磷酸酪氨酸抗體〔於封阻緩衝液（3% BSA及0.05% Tween 20，於PBS中）中稀釋爲0.2mg／ml〕，進行25分鐘的培養，以測量磷酸化的PGT。藉由抽吸法，去除抗體，並用清洗緩衝液清洗平盤4次。藉由添加TMB Microwell 過氧酶基質（

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（39）

Kirkegaard and Perry, Gaithersburg, MD）（每孔５０ｍｌ）來展現出比色訊號，而以添加０．０９Ｍ之硫酸（５０ｍｌ／孔）來予以終止。藉由測量在４５０ｎｍ之吸收來評估磷酸酪氨酸。對照組的訊號在孔內實質上爲無背景值以及無ＰＧＴ的情況下，一般爲０．６－１．２吸收單位，且與１０分鐘培養的時間成比例。藉由降低無抑制劑之孔的訊號來鑑定抑制劑且測量相當於達到５０％抑制所需之化合物濃度的ＩＣ$_{50}$值。

式１化合物在活體內的活性可藉由測定受試化合物相對於對照組之抑制腫瘤生長的量來決定。依 Corbett T.H., et. al., “Tumor Induction Relationships in Development of Transplantable Cancers of the Colon in Mice for Chemotherapy Assay, with a Note on Carcinogen Struture”, Cancer Res., 35, 2434-2439(1975)及 Corbett T.H., et al., “A Mouse Colon-tumor Model for Experimental Therapy”, Cancer Chemother. Rep. (Part 2)”, 5, 169-186(1975)的方法，稍加修飾，以測量各種化合物之抑制腫瘤生長的效果。藉由在左脇腹，經皮下注射１－５百萬指數期（million log phase）之經培養的腫瘤細胞（鼠ＦＲＥ－ＥｒｂＢ２細胞或人類ＳＫ－ＯＶ３卵巢癌瘤細胞）（懸浮於０．１ｍｌ之ＲＰＭＩ　１６４０培養基中），以誘發腫瘤。在經過足以使腫瘤變成可觸知者（１００－１５０ｍＭ^{3}的大小，直徑爲５－６ｍｍ）的時間後，用受試化合物（調配爲在Gelucire中之１０至１５ｍｇ／ｍｌ的濃度），經腹膜內（

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（40）

ｉｐ）或經口（ｐｏ）的投服途徑，來治療受試的動物（無胸腺的雌鼠），每天投藥一或二次，連續投服７至１０天。爲了測定抗腫瘤的效果，用 Vernier 彎腳規，橫跨二個直徑來射測量腫瘤（以ｍｍ爲單位）並用下列算式來計算腫瘤的大小（mm^3）：腫瘤大小（mm^3）＝（長ｘ〔寬〕^{2}）／２，此乃根據 Geran, R.I., et. al., "Protocols for Screening Chemical Agents and Natural Products Against Animal Tumors and Other Biological Systems", Third Edition, Cancer Chemother. Rep., 3, 1-104(1972)的方法。結果依下式，以抑制％來表示：抑制（％）＝（$TuW_{對照組}$－$TuW_{受試組}$）／$TuW_{對照組}$ｘ１００％。植入腫瘤的腹脇部位對於各種化學治療劑提供了可再現的劑量／反應效果，且該測量方法（腫脹直徑的測量）爲評估腫瘤生長速率之可信賴的方法。

本發明之化合物（下文稱爲活性化合物）的投服可藉由任何可將化合物傳遞至作用部位的方法來進行。此等方法包括有：口服途徑、經十二指腸的途徑、非經腸注射（包括有靜脈、皮下、肌下、血管內或浸入）、局部、及直腸投藥法。

所投服之活性化合物的量將取決於接受治療的患者、疾病或狀況的嚴重性、投服的途徑、化合物的素因及開處方之醫師的判斷。然而，有效的劑量（單一劑量或攤分劑量）係在約０．００１至約１００ｍｇ／ｋｇ（體重）／天的範圍內，以約１至３５ｍｇ／ｋｇ／天較佳。對７０

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（41）

kg的人而言，該劑量係相當於約0.05至約7g／天，以約0.2至約2.5g／天較佳。在某些情況下，在前述範圍之下限以下的劑量可能已足夠，而在其他情況下，可能使用更高的劑量，也不致於造成任何副作用，但前提爲：如是之較高劑量係在一天中攤分爲多個低劑量來投服。

本發明之活性化合物可應用於單一活性化合物的治療法或是可和一或多種其他抗腫瘤物質一起使用，例如，選自下列者：絲狀分裂抑制劑（例如，長春鹼）；烷化劑（例如，順式－網素、碳網素（carboplatin）及環磷醯胺）；抗新陳代謝物（例如，5－氟脲嘧啶、阿拉伯糖苷化胞嘧啶及羥基脲或是，例如，歐洲專利申請案所揭示之較佳抗新陳代謝物中的一者，諸如，N－（5－〔N－（3，4－二氫－2－甲基－4－酮基喹唑啉－6－基甲基）－N－甲基胺〕－2－噻吩甲醯基）－L－穀胺酸）；生長因子抑制劑；細胞周期抑制劑；嵌入抗生素（例如，阿霉素及博霉素）；酶（例如，干擾素）；以及抗激素（例如，抗雌激素，諸如，Nolvadex™（它眸汐芬（tamoxifen））或是，例如，抗雄激素，諸如，Casodex™（4'－氰基－3－（4－氟苯磺醯基）－2－羥基－2－甲基－3'－（三氟甲基）丙醯替苯胺）。如是之合生治療可藉由同時、相繼或分別投用治療法之各別成份來達成。

藥學組成物可，例如，呈適於口服的形式（諸如，片劑、囊劑、丸劑、粉劑、緩釋配方、溶液、懸浮液）、非

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（42）

經腸注射的形式（如無菌溶液、懸浮液或乳液）、局部投藥的形式（如軟膏或乳油）或直腸投藥的形式（如坐劑）。藥學組成物可爲確切劑量之供單一次投藥的單位劑量形式。藥學組成物將包括習用的藥用載體或賦形劑以及作爲活性成份之本發明化合物。此外，藥學組成物還可包括其他醫用或藥用劑、載體、佐劑等。

非經腸投服形式的例子包括活性化合物於無菌水溶液（例如，含水丙二醇或葡萄糖溶液）所形成的溶液或懸浮液。視需要，該劑量形式可予以適當地緩衝。

適當的藥用載體包括惰性稀釋劑或填充劑、水及各種有機溶劑。視需要，藥學組成物可含有額外的成份，諸如，調味劑、黏合劑等等。因此，就口服而言，所使用的片劑可含有各種賦形劑（諸如，檸檬酸）以及各種崩解劑（諸如，澱粉、褐藻酸及某些錯合的矽酸鹽類），還有黏合劑（諸如，蔗糖、明膠及阿拉伯膠）。此外，潤滑劑（諸如，硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石）常用於壓片。類似形式的固體組成物亦可用於軟或硬的填充膠囊。就此方面而言，較佳的物質包括乳糖及高分子量的聚乙二醇類。當欲使用含水的懸浮液或酏劑於口服時，其中的活性成份可和各種增甜劑或調味劑、染色物質或染料以及視需要採用之乳化劑或懸浮劑，連同稀釋劑（諸如，水、乙醇、丙二醇、甘油或彼等之組合）併用。

供製備各種含有特定用量之活性化合物的藥學組成物的方法係已知的，或爲習於此藝之士所顯然易知者。例如

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（43）

，參見 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th Edition (1975)。

下文之實施例及製備例進一步說明及例示本發明的化合物及製備如是化合物的方法。本發明之範圍當然不侷限於下文之實施例及製備例的範圍。在下面的實施例中，除非另有說明，帶有單一對掌中心的分子係以消旋混合物的形式存在。帶有二或更多個對掌中心的分子，除非另有說明，係以非鏡像異構物的消旋混合物形式存在。單一鏡像異構物／非鏡像異構物可藉由習於此藝之士已知的方法獲得。

當下文之製備例及實施例提及ＨＰＬＣ色層分析時，除非另有說明，其所用的一般條件如下。所用的層柱爲 ZORBAX™ ＲＸＣ１８層柱（Hewlett Packard製造），長１５０ｍＭ，內徑爲４．６ｍＭ。試樣係通過 Hewlett Packard-1100系統。所採用的溶劑梯度法係以１００％之乙酸胺／乙酸緩衝液（０．２Ｍ）至１００％之乙腈來進行１０分鐘。然後，該系統進行以１００％乙腈（１．５分鐘），然後爲１００％緩衝液（３分鐘）來清洗的清洗循環。在該段期間的流速恆定爲３ｍｌ／分鐘。

在下文的實施例及製備例中，"Ｅｔ"係示乙基、"Ａｃ"係示乙醯基，"Ｍｅ"示甲基，且"Ｂｕ"示丁基。

３－甲基－４－苯氧基硝基苯的製備

在氮氣氛下，將氫化鈉（９５％乾粉）（８３．６２

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（44）

g，3.31moles，1.3當量）裝入乾淨且乾燥之裝備有冷凝器、滴液漏斗、機械攪拌子及二個氮氣入口－出口鼓泡器的12L四頸瓶中（注意：氫化鈉具有自燃性，應避免與水或濕氣接觸）。將反應瓶冷卻只0℃（冰浴），然後使用滴液漏斗，小心地添加無水DMF（1280ml）。在0℃下，將反應混合物攪拌30分鐘；然後，使用滴液漏斗，以2小時的期間內，添加苯酚（263.5g，2.8moles，1.1當量）在無水DMF（1280ml）中所形成的溶液（注意：放熱，有激烈的氫氣釋出）。在完成添加後，在0℃下，將反應混合物攪拌40分鐘（反應混合物轉變爲白色漿狀物），在1小時期間，逐滴添加3－甲基－4－氟基硝基苯（390.0g，2.51moles，1.0當量）於無水DMF（二甲基甲醯胺）（1280ml）所形成的溶液。將反應混合物緩慢地溫熱至室溫並於室溫下攪拌15－22小時（黑棕色黏稠溶液），直至所有的起始物皆轉化爲苯氧基硝基甲苯爲止（TLC，2%在己烷中的乙酸乙酯）。再次將反應混合物冷卻至0℃（冰浴），然後，於2小時期間，用冷水（5000ml）小心地猝熄（注意：放熱，氫釋出；第一個100ml的水在90分鐘的期間內加入）。將反應混合物攪拌1小時，然後，將其移至二個各含有40L水的玻璃罈中。將玻璃罈的內容物攪拌並令其靜置於室溫下24小時，以產生呈黃色固體的苯氧基硝基苯。過濾出該黃色固體、用過量的水予以清洗並

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（45）

予以空氣乾燥，可得3－甲基－4－苯氧基硝基苯（552g，產率96%）。由^{1}H及^{13}C NMR光譜，發現該粗製的3－甲基－4－苯氧基硝基苯係爲純的，而將其直接用於下一個反應；m.p.51－52℃；FT－IR（cm^{-1}）：1582，1509，1480，1339，1242，1204，1091及796；

^{1}H NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ

2.41（s，3H），

6.78（d，1H，J＝8.7Hz），

7.02－7.08（m，2H），

7.19－7.29（m，1H），

7.38－7.46（m，2H），

7.99（dd，1H，J＝9.15Hz，2.7Hz）；

^{13}C NMR（75.45MHz，$CDCl_3$）

16.22，115.93，119.11，

123.17，124.9，126.79，

129.53，130.28，142.66，

155.44及161.4。

<u>3－甲基－4－苯氧基硝基苯氫氯酸鹽的製備</u>

將10%之Pd／C（100g，50%濕度，46.98mmol，0.02當量）添加至3－甲基－4－苯氧基硝基苯（2）（548g，2.39 mmoles，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（46）

１．０當量）於甲醇（５Ｌ）所形成之經過攪拌的溶液中。然後，於氫氣氛中（６０－８０ｐｓｉ）、室溫下，在２加倫的帕爾氫化器（Parr hydrogenator）中，將反應混合物攪拌１５－１６小時。用ＴＬＣ（５０％於己烷中的乙酸乙酯，ｓｍ　Ｒｆ＝０．６９，ｐｒ　Ｒｆ＝０．４７，ＵＶ可見光），來追蹤反應的進展。然後，令反應混合物過濾通過矽藻土並用過量的甲醇來清洗固體。於減壓下，將濾液濃縮，可得呈淡棕黏稠固體的３－甲基－４－苯氧基苯胺（４５１．０ｇ，９５％）。由^{1}Ｈ及^{13}Ｃ ＮＭＲ光譜，可得知該３－甲基－４－苯氧基苯胺係純的，而可直接用於下一個反應。

將乾燥的ＨＣｌ氣體通入由３－甲基－４－苯氧基苯胺（４５１．０ｇ，２．２６ｍｏｌｅｓ，１．０當量）於無水乙醚（１２Ｌ）所形成之已冷卻（０℃）及已攪拌過的溶液中，歷時４０－９０分鐘，直至所有的起始物皆轉化爲苯胺氫氯酸鹽爲止。過濾出雜白色的固體，用乙醚予以清洗並令其於真空烤箱中，以６０℃乾燥６小時，可得３－甲基－４－苯氧基氫氯酸鹽（５１１．８ｇ，９６％）；ｍ．ｐ．１７３－１７４℃；

ＦＴ－ＩＲ（ｃｍ$^{-1}$）：３０５８，３０１９，２８４０，２５７３，１４８５，１２５３，１２２３及６９１；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

２．２２（ｓ，３Ｈ），

６．８１－６．９（ｍ，３Ｈ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（47）

7.04－7.11（m，1H），
7.25－7.37（m，3H），
7.43（d，1H，J＝2.4Hz），
10.45（s，2H）；
^{13}C NMR（75.45MHz，$CDCl_3$）
16.03，118.01，119.9，122.12
，123.35，124.78，126.13，
129.93，131.89，155.5及
156.96；
APCI（－FAB）20.3（100％）；
$C_{13}H_{14}ClNO$之元素分析：理論值－C，66.24
；H，5.99；N，5.94；實測值－C，
60.05；H，6.01；N，5.98。

藉由前述方法所製得之其他胺類的例子有：

3－氯－4－苯氧基苯胺
3－甲氧基－4－苯氧基苯胺
4－苯氧基－3－三氟甲基苯胺
3－氟－4－苯氧基苯胺
5－胺基－2－苯氧基苯腈
4－（2－甲氧基－苯氧基）－3－甲基－苯胺
4－（3－甲氧基－苯氧基）－3－甲基－苯胺
4－（4－甲氧基－苯氧基）－3－甲基－苯胺
4－（2－氟－苯氧基）－3－甲基－苯胺
4－（3－氟－苯氧基）－3－甲基－苯胺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（48）

4－（4－氟－苯氧基）－3－甲基－苯胺

4－（2－甲基－苯氧基）－3－甲基－苯胺

4－（3－甲基－苯氧基）－3－甲基－苯胺

4－（4－甲基－苯氧基）－3－甲基－苯胺

4－（2，6－二氟－苯氧基）－3－甲基－苯胺

3，5－二氯－4－苯氧基－苯胺

3－甲基－4－苯基硫烷基－苯胺

4－苯基硫烷基－苯胺

4－環己氧基－3－甲基－苯胺

4－環戊氧基－3－甲基－苯胺

4－環丁氧基－3－甲基－苯胺

2－氟－4－苯氧基苯胺

4－氟－2－苯氧基苯胺

3－溴－4－苯氧基－苯胺

4－（2－氯－苯氧基）－3－甲基－苯胺

4－（2－甲氧基－苯氧基）－3－甲基－苯胺

4－（2－乙基－苯氧基）－3－甲基－苯胺

4－（2－三氟甲基－苯氧基）－3－甲基－苯胺

1－（5－胺基－2－苯氧基－苯基）－乙酮

（＋／－）－4－苯亞磺醯基－3－甲基－苯胺、（＋／－）4－苯亞磺醯基－苯胺、4－苯磺醯基－3－甲基－苯胺、4－苯磺醯基－苯胺係以3－甲基－4－苯基硫烷基－苯胺及4－苯基硫烷基苯胺爲起始物，藉由習於此藝之士已知的氧化方法製得。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（49）

3－乙基－4－苯氧基－苯胺

在氮氣氛下，將硼氫化鈉（0.4g，10.5mmol）及$AlCl_3$（無水）（0.803g，6.02mmol）添加至1－（5－胺基－2－苯氧基－苯基）－乙酮（0.5g，2.20mmol）於THF（15ml）所形成的溶液中。將所得的反應混合物回流加熱4小時。然後，將該混合物冷卻並添加冰水。用乙酸乙酯萃取所得之混合物並令其經硫酸鈉乾燥。去除溶劑後，可得帶棕色的殘留物，用4：1　己烷／乙酸乙酯，對其進行層析，可得產物3－乙基－4－苯氧基－苯胺（15mg，10%）。

3－羥基－4－苯氧基－苯胺

用48%之HBr（20ml）及HOAc（20ml）來處理3－甲氧基－4－苯氧基硝基苯（2g，8.15mmol）。在110℃下，將反應混合物加熱24小時，然後，將反應混合物倒入冰中並用乙酸乙酯予以萃取，用鹽水清洗有機層並令其經硫酸鈉乾燥。將溶劑去除後，可得帶棕的殘留物，5－硝基－2－苯氧基－苯酚，其無需進一步純化，即可用於下一步驟（幾乎爲定量產量）。

^1H NMR（$CDCl_3$）：δ

7.91（d，1H，2.7Hz），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（50）

7.72（dd，1H，J1＝8.8Hz，J2＝2.4Hz），
7.43（t，2H，J＝7.9Hz），
7.28（d，1H，7.9Hz），
7.10（d，1H，J＝8.3Hz），
6.78（d，2H，J＝8.9Hz）。

乙氧基－4－苯氧基－苯胺

將溴基乙烷（0.353g，3.26mmol）及碳酸鉀（0.447g，3.26mmol）添加至5－硝基－2－苯氧基－苯胺（500mg，2.16mmol）於丙酮（20ml）所形成的溶液。在室溫下，將該反應混合物攪拌2小時，然後，在50℃下，將反應混合物加熱4小時。添加水並用乙酸乙酯（3x30ml）萃取水層，用鹽水清洗有機層並令其經硫酸鈉乾燥。去除溶劑後，可得2－乙氧基－4－苯氧基－硝基苯。以%Pd－C（於甲醇中），對該產物進行氫化，可得0.1 g（38%）之3－乙氧基－4－苯氧基－苯胺。M／z，230.0，

^{1}H NMR（$CDCl_3$）：
7.91（d，1H，2.7Hz），
7.72（dd，1H，J1＝8.8Hz，J2＝2.4Hz），
7.43（appt，2H，J＝7.9Hz），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（51）

7.28（d，1H，7.9Hz），
7.10（d，1H，J＝8.3Hz），
6.78（d，2H，J＝8.9Hz），
4.17（dd，2H，J1＝13.9Hz，J2＝7.1Hz），
1.42（t，3H，J＝7.1Hz）。

3－異丙氧基－4－苯氧基－苯胺亦可藉由前述烷基化程序製得。

3－苯基－1H－吲唑－6－基胺

將無水的肼（120mg）添加至2－氯－5－硝基－二苯甲酮（1.0g）在THF（四氫呋喃）（15ml）中的溶液。將所得之反應混合物保持於室溫下2－4小時。於真空下去除溶劑並將殘留物溶於乙酸乙酯中，用水及鹽水予以清洗，並令其經硫酸鈉乾燥。去除溶劑後，可得0.8g（88%）產物，6－硝基－3－苯基－1H－吲唑（5）。以H_2／Pd，將6－硝基－3－苯基－1H－吲唑氫化，可得0.5g之3－苯基－1H－吲唑－6－基胺（71.5%）。M／z：210.0。

^{1}H NMR（CD_3OD）：
7.86（d，2H，J＝7.9Hz），
7.47（t，J＝8.1Hz），
7.35（t，3H，J＝8.7Hz），
7.01（d，1H，J＝8.7Hz）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（52）

將１－鋰硫基－２－三甲基單矽烷基乙炔添加至羰基上的一般程序

在氮氣氛下，用正丁基鋰（１．２當量）處理（三甲基單矽烷基）乙炔（１．２當量）在無水ＴＨＦ中所形成之冷卻（－７８℃）、已攪拌過的溶液中（在含有自由ＮＨ基之經ＢＯＣ－保護的胺基醛類的情況下，（三甲基單矽烷基）乙炔及正丁基鋰的量要加倍）。將該無色的溶液攪拌３０－４０分鐘，接著添加在無水ＴＨＦ中的羰基化合物（１．０當量）。將反應液溫熱至室溫，予以攪拌２至４小時，並用水予以猝熄。在去除ＴＨＦ後，令殘留物分溶於乙醚或乙酸乙酯及水中，用鹽水清洗分離出的有機層，令其經硫酸鈉乾燥並予以濃縮，可得粗製之ＴＭＳ經保護的炔丙醇。接著，在室溫下，將粗製炔丙醇（１．０當量）及碳酸鉀（２．０當量）於甲醇中的混合物攪拌０．５至１小時。過濾出固體並用乙醚予以清洗。將濾液濃縮，溶於乙醚中並用水及鹽水予以清洗，且經硫酸鈉乾燥。去除溶劑後，可得粗製的端乙炔產物，其可藉由蒸餾法或層析法（乙酸乙酯／己烷）來純化。此程序之總產率係在６２－９７％的範圍內。

藉由前述方法製得之端炔化合物的例子有：

３－乙炔基－３－羥基－六氫吡啶－１－羧酸第三丁酯

４－乙炔基－４－羥基－六氫吡啶－１－羧酸第三丁

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（53）

酯

3－乙炔基－3－羥基－吡咯啶－1－羧酸第三丁酯

內向－α－3－乙炔基－3－羥基－8－氮雜－二環〔3．2．1〕辛烷－8－羧酸第三丁酯

外向－β－乙炔基－3－羥基－8－氮雜－二環〔3．2．1〕辛烷－8－羧酸第三丁酯

2－（1－羥基－丙－2－炔基）－吡咯啶－1－羧酸第三丁酯

1－環丁基－丙－2－炔－1－醇

戊－1－炔－3－醇

4－胺基－戊－1－炔－3－醇

1－（3－氮雜－二環〔3．1．0〕己－6－基）－丙－2－炔－1－醇

4－乙炔基－四氫哌喃－4－醇

（4－乙炔基－四氫哌喃－4－基）－胺甲酸第三丁酯

2－（1－羥基－丙－2－炔基）－六氫吡啶－1－羧酸第三丁酯

3－（1－羥基－丙－2－炔基）－六氫吡啶－1－羧酸第三丁酯

4－乙炔基－1－甲基－六氫吡啶－4－醇

（2－羥基－丁－3－炔基）－甲基－胺甲酸第三丁酯

（2－乙炔基－2－羥基－環己基）－胺甲酸第三丁

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（54）

酯

R及S－3－乙炔基－1－氮雜－二環〔2．2．2〕辛－3－醇。

將醛類同族化（homologating）爲端炔化合物的一般程序

於氮氣氛下，將（三甲基單矽烷基）重氮甲烷於己烷（1．3當量中的溶液逐滴地添加至由LDA（二異丙醯胺鋰）（1．3當量）於無水THF所形成之冷卻（－78℃）、已攪拌過的溶液中（在含有自由NH基之經BOC－保護之胺基醛類的情況下，（三甲基單矽烷基）重氮甲烷及LDB的量要加倍）。1小時後，導入在THF中的醛（1．0當量）並移除冷卻浴。在室溫下，將反應液攪拌1至2小時，用水猝熄，予以濃縮並令其分溶於乙醚及水中。用鹽水清洗分離出的有機層，令其經硫酸鈉乾燥並予以濃縮，可得一粗製產物，其可用蒸餾法或層析法（乙酸乙酯／己烷）進行純化。此程序的總產率係在37－72％的範圍內。

藉由此方法可製得之端炔化合物的例子有：

4－乙炔基－六氫吡啶－1－羧酸第三丁酯

3（S）－乙炔基－六氫吡啶－1－羧酸第三丁酯

3（R）－乙炔基－六氫吡啶－1－羧酸第三丁酯

2－乙炔基－六氫吡啶－1－羧酸第三丁酯

3－乙炔基－吡咯啶－1－羧酸第三丁酯

3－乙炔基－氮雜環丁烯－1－羧酸第三丁酯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（55）

（４－乙炔基－四氫哌喃－４－基）－胺甲酸第三丁酯

〔１－（第三丁基二甲基單矽烷氧基甲基）－丙－２－炔基〕－胺甲酸第三丁酯

４－丙－２－炔基－六氫吡咽－１－羧酸第三丁酯

將碳酸鉀（３．７０ｇ，２６．８ｍｍｏｌ）添加至Ｎ－第三丁氧羰基六氫吡咽（５．０ｇ，２６．８ｍｍｏｌ）於丙酮（４０ｍｌ）中所形成的溶液。將在丙酮（１０ｍｌ）中之炔丙基溴（２．３９ｍｌ，２６．８ｍｍｏｌ）逐滴添加至前述反應混合物中。於室溫下，將所得之反應混合物攪拌一整夜。添加水，用乙醚萃取水層並用鹽水清洗合併的有機層，令其經硫酸鈉乾燥並於真空濃縮，可得４－丙－２－炔基－六氫吡咽－１－羧酸第三丁酯，其爲一粗製產物，可與適當的苯胺基喹唑啉進行Ｐｄ偶合反應。

藉由此方法所製得之端炔化合物的例子有：

１－丙－２－炔基－吡咯啶

３－甲基－４－丙－２－炔基－六氫吡咽－１－羧酸第三丁酯

３，５－二甲基－４－丙－２－炔基－六氫吡咽－１－羧酸第三丁酯

１－甲基－４－丙－２－炔基－六氫吡咽

４－丙－２－炔基－嗎福啉

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（56）

（3－丙－2－炔基－3－氮雜二環〔3．1．0〕己－6－基）－甲醇

1－丙－2－炔基－六氫吡啶－4－醇

1－丙－2－炔基－六氫吡啶－3－醇

1－丙－2－炔基－吡咯啶－3－醇

（1－丙－2－炔基－六氫吡啶－4－基）－甲醇

（1－丙－2－炔基－六氫吡啶－3－基）－甲醇

（1－丙－2－炔基－六氫吡啶－2－基）－甲醇

（1－丙－2－炔基－吡咯啶－2－基）－甲醇

2－（1－丙－2－炔基－六氫吡啶－4－基）－乙醇

2－（4－丙－2－炔基－六氫吡咔－1－基）－乙醇

4，4－二甲氧基－1－丙－2－炔基－六氫吡啶

1－丙－2－炔基－六氫吡啶－4－基胺

2－（甲基－丙－2－炔基－胺基）－乙醇

4－丙－2－炔基－六氫吡咔－1－羧酸甲基醯胺

1－（4－丙－2－炔基－六氫吡咔－1－基）－乙酮

4－丙－2－炔基－六氫吡咔－1－甲醯胺

1－甲烷磺醯基－4－丙－2－炔基－六氫吡咔

<u>2－氯－N－丙－2－炔基－乙醯胺</u>

將炔丙基胺（250mg，0．34ml，4．6

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（57）

mmol）溶於二氯甲烷（10ml）中並冷卻至0℃。將氯基乙醯氯（256mg，0.18mo，2.3mmol）突逐滴地添加至該溶液中並予以攪拌30分鐘，然後令其溫熱至室溫。用2xH$_2$O清洗該溶液，令其經硫酸鈉乾燥並去除溶劑。可得呈白色晶體的2－氯－N－丙－2－炔基－乙醯胺（385mg）。

^{1}H NMR（400 MHz；CDCl$_3$）

2.27（1H，M），4.07（2H，s），

4.09（2H，q，J＝2.5Hz），

6.78（1H，brs）。

藉由前述方法所製得之端乙炔化合物有：

N－丙－2－炔基－乙醯胺

N－丙－2－炔基－丙醯胺

環丙烷羧酸丙－2－炔基醯胺

2，2－二甲基－N－丙－2－炔基丙醯胺

N－丙－2－炔基－甲烷磺醯胺

N－甲基－N－丙－2－炔基乙醯胺

N－（1－甲基－丙－2－炔基）乙醯胺

N－（1，1－二甲基－丙－2－炔基）－乙醯胺

2－甲氧基－N－丙－2－炔基乙醯胺

2－（第三丁氧羰基胺基）－2－甲基－1－丙醇

將2－胺基－2－甲基－1－丙醇（8.9g，0.1mol）、二碳酸二第三丁酯（22.0g，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（58）

０．１ｍｏｌ）以及碳酸鈉（２１．０ｇ，０．２ｍｏｌ）於水／ＴＨＦ（１５０／１５０ｍｌ）所形成之混合物回流加熱１小時。在去除ＴＨＦ後，將令殘留物分溶於乙醚（２００ｍｌ）及水（１５０ｍｌ）中。用鹽水清洗分離出的有機層，令其經硫酸鈉乾燥並予以濃縮，可得呈蠟狀、白色固體之２－（第三丁氧羰基胺基）－２－甲基－１－丙醇（１７．９７ｇ，９５％）：

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

１．２３（ｓ，６Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），

３．５６（ｓ，２Ｈ）。

<u>２－（第三丁氧羰基胺基）－２－甲基丙醛</u>

在室溫下，將三氧化硫吡啶錯合物（１４．３ｇ，９０．０ｍｍｏｌ）於無水ＤＭＳＯ（二甲亞碸）（５０ｍｌ）之混合物添加至（２－第三丁氧羰基胺基）－２－甲基－１－丙醇（５．７ｇ，３０．０ｍｍｏｌ）於三乙胺（４２ｍｌ）所形成的溶液中。在氮氣氛下，將該反應液攪拌１小時，然後，予以濃縮。將殘留物溶於乙酸乙酯（２００ｍｌ）中，用水（１００ｍｌ）及鹽水（１００ｍｌ）予以清洗，令其經硫酸鈉乾燥並進行濃縮，可得呈黃色油狀物之粗製的２－（第三丁氧羰基胺基）－２－甲基丙醛。以蒸餾法純化後，可得４．９０ｇ（８７％）蠟狀白色固體：

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（59）

1.30（s，6H），1.41（s，9H），4.97（br，1H），9.40（s，1H）。

4，4－二甲基－5－三甲基單矽烷基乙炔基－2－噁唑烷酮

在氮氣氛下，用正丁基鋰（18ml，45.0mmol）處理（三甲基單矽烷基）乙炔（4.42g，45.0mmol）於無水THF（20ml）所形成之冷卻（－78℃）、已攪拌過的溶液。將該無色的溶液攪拌30分鐘，接著添在無水THF（20ml）中的2－（第三丁氧羰基胺基）－2－甲基丙醛（2.80g，15mmol）。將反應液溫熱至室溫，予以攪拌2小時並用水猝熄。在去除THF後，令殘留物分溶於乙醚（150ml）及水（100ml）中。用鹽水（100ml）清洗分離出的有機層，令其經硫酸鈉乾燥並進行濃縮，可得呈黃色油狀物之粗製4，4－二甲基－5－三甲基單矽烷基乙炔基－2－噁唑烷酮（100%），其可用下一步驟。

4，4－二甲基－5－乙炔基－2－噁唑烷酮

在室溫下，將4，4－二甲基－5－三甲基單矽烷基乙炔基－2－噁唑烷酮（15.0mmol）及碳酸鉀（4.1g，30.0mmol）於甲醇（30.0ml）中所形成的混合物攪拌30分鐘。過濾出固體並用乙醚予

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（60）

以清洗。將濾液濃縮，溶於乙醚（100ml）中，用水（50ml）及鹽水（50ml）清洗，並令其經硫酸鈉乾燥。去除溶劑後，可得呈黃色油狀物之1.10g（53%）4，4－二甲基－5－乙炔基－2－噁唑烷酮：

^{1}H NMR（$CDCl_3$）δ

1.37（s，3H），1.39（s，3H），

2.68（s，1H），4.82（s，1H），

6.00（brs，1H）。

<u>4－乙炔基－4－羥基－四氫哌喃－2－羧酸醯胺</u>

4－酮基－3，4－二氫－2H－哌喃－2－羧酸乙酯

將ZnCl（0.63g，4.6mmol）溶於無水THF（15ml）中並於室溫下，將其添加至1－甲氧基－3－（三甲基單矽烷氧基）－1，3－丁二烯（7.94g，46.0mmol）及乙醛酸乙酯（7.05g，69.0mmol）於甲苯（30ml）中所形成的溶液。在攪拌30分鐘後，添加水（30ml）及TFA（三氟乙酸（2ml）並將混合物激烈地攪拌20分鐘。用鹽水清洗分離出的有機層，令其經硫酸鈉乾燥並予以濃縮，可得8.0g（100%）之棕色油狀物，其無需進一步純化，即可用於下一個步驟。

^{1}H NMR（$CDCl_3$）δ

1.30（t，3H），2.85（d，2H），

4.26（q，2H），5.00（t，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（61）

5.48（d，1H），7.39（d，1H）。

4－酮基－四氫哌嗪－2－羧酸乙酯

將4－酮基－3，4－二氫－2H－哌嗪－2－羧酸乙酯（8.0g，46.0mmol）及Pd／C（10%，0.20g）於乙酸乙酯（70ml）所形成的混合物置於內有50psi氫氣的帕爾瓶中搖晃一整夜並令其通過矽藻土濾墊過濾。將濾液濃縮並將殘留物蒸餾，可得2.62g（33%）帶黃色的油狀物：

^{1}H NMR（$CDCl_3$）δ

1.29（t，3H），2.40（d，1H），

2.58－2.75（m，3H），

3.79（tt，1H），4.23（q，2H），

4.28（m，1H），4.40（m，1H）。

4－羥基－4－三甲基單矽烷基乙炔基－四氫哌嗪－2－羧酸乙酯

於氮氣氛中，用正丁基鋰（7.3ml，於己烷中，18.24mmol）處理（三甲基單矽烷基）乙炔（1.80g，18.24mmol）於無水THF（30ml）所形成之冷卻（－78℃）、已攪拌過的溶液。將該無色的溶液攪拌30分鐘，接著添加在無水THF（30ml）中的4－酮基－四氫－哌嗪－2－羧酸乙酯（2.62g，15.2mmol）。將反應液溫熱至室溫

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（62）

，予以攪拌2小時，然後用水（30ml）猝熄。在去除THF後，用乙酸乙酯（2x60ml）萃取產物。用鹽水清洗合併的有機層，令其經硫酸鈉乾燥並予以濃縮，可得2.50g（61%）黃色油狀物：

^{1}H NMR（$CDCl_3$）δ

0.17（s，9H），1.30（t，3H），

1.76－1.90（m，3H），

2.25（m，1H），3.66（tt，1H），

4.11－4.21（m，2H），

4.24（q，2H）。

4－乙炔基－4－羥基－四氫哌喃－2－羧酸醯胺

於壓力反應管中，將4－羥基－4－三甲基單矽烷基乙炔基－四氫哌喃－2－羧酸乙酯（2.50g，9.25mmol）溶於甲醇（20ml）並在攪拌的同時，將NH_3氣體通入該溶液。將該反應管緊緊蓋住並將反應液攪拌三天。在去除溶劑後，可得1.53g（97%）黃色油狀物：

^{1}H NMR（CD_3OD）δ

1.48（t，1H），1.70（td，1H），

1.85（d，1H），2.30（d，1H），

3.04（s，1H），3.29（s，1H），

3.71（t，1H），3.98（d，1H），

4.06（dt，1H）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（63）

2－（第三丁基－二甲基單矽烷氧基甲基）－4－乙炔基－四氫哌喃－4－醇

2－羥基甲基－四氫哌喃－4－醇

將4－酮基－四氫哌喃－2－羧酸乙酯（5.17g，30.0mmol）的溶液逐滴地添加至$LiAH_4$（3.42g，90.0mmol）於無水THF（50ml）所形之冷卻（0℃）、已攪拌過的懸浮液中。在攪拌1小時後，藉由緩慢地依序添加水（3.4ml）、15%氫氧化鈉（3.4ml）及水（10.0ml），將反應猝熄。過濾出無機鹽，由於產物係吸附於該固體上，因此用乙酸乙酯反覆萃取。去除溶劑後，可得2.42g（61%）黃色油狀物。此粗製混合物可直接用於下一步驟，無需純化。

2－（第三丁基－二甲基－單矽烷氧基甲基）－四氫哌喃－4－醇

於室溫下，將第三丁基二甲基單矽烷基氯（2.76g，18.3mmol）添加至由2－羥基甲基－四氫哌喃－4－醇（2.42g，18.3mmol）、DMAP（4－二甲基胺基吡啶）（90mg，0.74mmol）及Et_3N（2.04g，20.1mmol）於無水二氯甲烷（50ml）所形成的溶液中。在攪拌一整夜後，用鹽水（30ml）猝熄反應溶液並用二氯甲烷

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（64）

（40ml）萃取分離出的水層。令合併的有機層經硫酸鈉乾燥並進行濃縮。利用矽膠層柱，採用30%乙酸乙酯／己烷，進行純化，可得2.27g（50%）無色油狀物：

^{1}H NMR（$CDCl_3$）δ

0.04（s，6H），0.88（s，9H），

1.21（m，1H），1.43（m，1H），

1.82（dt，1H），2.00（dt，1H），

3.35（m，1H），3.51（q，1H），

3.66（q，1H），3.79（m，1H），

4.01（m，1H）。

2－（第三丁基－二甲基－單矽烷氧基甲基）－四氫哌喃－4－酮

於室溫下，以三氧化硫吡啶錯合物（7.33g，46.1mmol），逐份地處理2－（第三丁基二甲基－單矽烷氧基甲基）－四氫哌喃－4－醇（2.27g，9.21mmol）於無水DMSO／Et_3N（15／13ml）所形成之溶液。在攪拌1小時後，將反應液濃縮並令殘留物分溶於乙酸乙酯（100ml）及水（50ml）中。用鹽水（70ml）清洗分離出的有機層，令其經硫酸鈉乾燥並予以濃縮。利用矽膠層柱進行純化，使用10－20%之乙酸乙酯／己烷，可得1.48g（66%）之無色油狀物：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（65）

^{1}H NMR（CDCl$_{3}$）δ

0.05（s，6H），0.88（s，9H），

2.32（dt，1H），2.41（m，2H），

2.58（m，1H），3.62（m，2H），

3.70（d，2H），4.31（m，1H）。

2－（第三丁基－二甲基單矽烷氧基）－4－三甲基單矽烷基乙炔基－四氫－哌喃－4－醇

在氮氣氛下，用正丁基鋰（4.12ml，於已烷中，10.3mmol）處理（三甲基單矽烷基）乙炔（1.01g，10.3mmol）於無水THF（25ml）所形成之冷卻（－78℃）已攪拌過的溶液中。將該無色溶液攪拌30分鐘，接著添加在無水THF（25ml）中的2－（第三丁基－二甲基－單矽烷氧基甲基）－四氫－哌喃－4－酮（1.48g，6.06mmol）。將反應液溫熱至室溫，予以攪拌2小時並用水（30ml）予以猝熄。在去除THF後，用乙酸乙酯（2x 50ml）萃取產物。用鹽水萃取合併的有機層，令其經硫酸鈉乾燥並予以濃縮，可得1.75g（84%）黃色油狀物：

^{1}H NMR（CDCl$_{3}$）δ

0.05（s，6H），0.16（s，9H），

0.89（s，9H），1.43（m，1H），

1.78（td，1H），1.83（d，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（66）

1.94（d，1H），
3.52－3.70（m，4H），
4.00（m，1H）。

2－（第三丁基－二甲基－單矽烷氧基甲基）－4－乙炔基－四氫－哌喃－4－醇

在室溫下，將（2－第三丁基－二甲基－單矽烷氧基甲基）－4－三甲基單矽烷基乙炔基－四氫－哌喃－4－醇（1.75g，5.1mmol）及K_2CO_3（1.4g，10.2mmol）之混合物攪拌30分鐘。在濃縮後，令殘留物分溶於乙酸乙酯（50ml）及水（30ml），並用乙酸乙酯萃取分離出的水層。令合併的有機萃出物經硫酸鈉乾燥並予以濃縮，可得1.33g（96%）淡黃色油狀物：

^{1}H NMR（$CDCl_3$）δ
0.05（s，6H），0.88（s，9H），
1.50（m，1H），1.78（m，1H），
1.84（d，1H），2.01（m，1H），
2.55（s，1H），
3.55－3.70（m，4H），
4.00（m，1H）。

6－碘基－4－喹唑啉酮

將2－胺基－5－碘基苯甲酸（26.3g，100

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（67）

mmol）及甲脒乙酸酯（13.5g，130mmol）於乙醇（400ml）之溶液回流20小時。在冷卻至0℃後，過濾收集固體產物。進一步於真空中乾燥後，可得呈灰色晶狀固體的6－碘基－4－喹唑啉酮（22.0g，81%）。

^{1}H NMR（400MHz；DMSO－d_6）δ：
12.38（br.s，1H），
8.35（d，1H），
8.05－8.10（m，2H），
7.43（dd，1H），
LRMS：272.9（MH^+）。

6－碘基－4－氯基喹唑啉（12）：

將草醯氯的溶液（60ml之於DCE中的2M溶液）逐滴地添加DMF（6.3ml）於DCE（20ml）所形成之冷卻至0℃的已攪拌溶液中。在完成添加後，去除冷卻浴並添加呈固態之6－碘基－3H－喹唑啉酮（10g，36.8mmol）。於氮氣氛下，將所得之混合物加熱回流3小時。在冷卻至室溫後，小心地用水猝熄反應。添加二氯甲烷並將所得之雙層物移置於分液漏斗。用二氯甲烷（2x50ml）萃取水層，並將合併的有機層乾燥（硫酸鈉）。於真空中去除溶劑，可得一黃色固體，用乙醚予以碾製，可去除任何剩餘的雜質。過濾後所得之黃色固體經NMR顯示爲純的。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（68）

^{1}H NMR（CDCl$_3$，400MHz）：δ：
9.05（s，1H），8.65（d，1H），
8.21（dd，1H），7.78（d，1H）。

6－碘基－4－苯氧基喹唑啉（13）：

將NaH（經過清洗，不含油）於DMF（40ml）之懸浮液冷卻至0℃並逐滴地添加苯酚（5.65g，60mmol）於DMF（20ml）中的溶液。在添加完成後，將呈固態之6－碘基－4－氯基喹唑啉（14.6g，50.3mmol）分成小份，逐份地添加。去除冷卻浴，於室溫下，將反應混合物攪拌2小時。然後，用水（200ml）猝熄混合物，用乙酸乙酯（300ml）予以稀釋並將其轉置於分液漏斗。用稀釋的含水氫氧化鈉、水及鹽水清洗有機層並令其經硫酸鈉乾燥。過濾出固體並去除溶劑後，可得呈黃色固體之喹唑啉13（17.2g，98%）。

^{1}H NMR（400MHz；CDCl$_3$）：δ：
8.74（d，1H），8.14（s，1H），
8.12（dd，1H），7.71（d，1H），
7.49（dd，2H），7.32（t，1H），
7.22（m，2H）。

方法A：（1－苯磺醯基－1H－吲哚－5－基）－〔6－（3－咪唑－1－基丙－1－炔基）－喹唑啉－4－基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（69）

〕－胺（１５）

（１－苯磺醯基－１Ｈ－吲哚－５－基）－（６－碘基－喹唑啉－４－基）－胺（１４）

令６－碘基－４－氯基喹唑啉（２．３８，８．２０ｍｍｏｌ）及５－胺基－１－苯磺醯基吲哚（２．４６ｇ，９．００ｍｍｏｌ）於ＤＣＥ（２０ｍｌ）及第三丁醇（２０ｍｌ）中併合。在氮氣氛中，將如是所得之混合物加熱回流１８小時，而形成亮黃色的懸浮液。在冷卻後，過濾出固體並用二氯甲烷予以漂洗，然後將其置於高真空下，以移除任何過量的溶劑。可得成黃色固體之喹唑啉１４（３．２３ｇ，７５％）。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ ｄ６；４００ＭＨｚ）：δ：
９．２４（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），
８．８４（ｓ，１Ｈ），
８．３３（ｄｄ，１Ｈ，８．９Ｈｚ，１．７Ｈｚ），
８．０１（ｍ，４Ｈ），７．９０（ｍ，２Ｈ），
７．７０（ｍ，２Ｈ），７．６０（ｍ，３Ｈ），
６．９２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，０．６Ｈｚ）
。

（１－苯磺醯基－１Ｈ－吲哚－５－基）－〔６－（３－咪唑－１－基－丙－１－炔基）－喹唑啉－４－基〕－胺（１５）

令喹唑啉１４（１５０ｍｇ，０．２８ｍｍｏｌ）、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（70）

1－N－丙炔基咪唑（200mg，1.89mmol）、Pd（OAc）$_2$（4mg，0.016mmol）及PPh$_3$（9mg，0.033mmol）於Net$_3$（1.25ml）及DMF（0.5ml）中混合。於氮氣氛中，在80℃下，將該混合物攪拌16小時。在冷卻後，於減壓下，將所得的黑色懸浮液濃縮並將殘留物溶於甲醇中。添加矽膠（1g）並於真空中去除甲醇。將如是所得之矽膠放在一矽膠（40g）層柱的最上端，然後，先後用200ml 50：1 CH$_2$Cl$_2$：MeOH及300ml之25：1 CH$_2$Cl$_2$：MeOH來洗提該層柱，可得呈黃色泡沫狀之炔化合物15（72mg，51%）。

^{1}H NMR（CDCl$_3$；400MHz）：δ：
8.95（br，1H，NH），
8.63（s，1H），8.62（s，1H），
8.24（s，1H），
7.96（d，1H，J＝1.7Hz），
7，84（m，3H），7.71（m，2H），
7.51（m，3H），7.41（m，2H），
7.14（s，1H），7.10（s，1H），
6.55（d，1H，J＝3.5Hz），
5.01（s，2H）。

方法A'：（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－〔6－（3

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（71）

－六氫吡呻－1－基－丙－1－炔基）－喹唑啉－4－基〕－胺

（6－碘基－喹唑啉－4－基）－（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－胺

在1：1的二氯乙烷級第三丁醇（50ml）中，將4－氯－6－碘基喹唑啉（5.0g，17.2mmol）及3－甲基－4－苯氧基苯胺（17.2mmol）混合在一起。在30℃下，將該反應混合物加熱4小時，於是可觀察到黃色沉澱物產生。將反應液冷卻並收集沉澱物，可得到（6－碘基－喹唑啉－4－基）－（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－胺（8.0g，94%）。M／z，454。

^{1}H NMR（CD_3OD）：δ：

9.12（s，1H），8.83（s，1H），

8.39（d，1H，J＝8.8Hz），

7.63（d，1H，J＝8.8Hz），

7.55（d，1H，J＝2.1Hz），

7，35（dd，1H，J1＝J2＝8.5Hz），

7.28（t，2H，J＝8.1Hz），

7.05（t，J＝8.5Hz），

6.87（d，1H，J＝8.1Hz），

3.81（s，3H）。

（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－〔6－（3－六氫吡

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（72）

咽－１－基－丙－１－炔基）－喹唑啉－４－基〕－胺

將４－丙－２－炔基－六氫吡咽－１－羧酸第三丁酯（２．３７ｇ，粗製）及（６－碘基－喹唑啉－４－基）－（３－甲基－４－苯氧基－苯基）－胺（８００ｍｇ，１．７６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（２３．７ｍｇ，０．１０５ｍｍｏｌ）、於Ｅｔ$_3$Ｎ中之ＰＰｈ$_3$（５．５３ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）及ＤＭＦ（３ｍｌ）混合在一起。在８０℃下，將所得之反應混合物加熱一整夜。在冷卻後，將二氯甲烷添加至反應混合物中並用鹽水來清洗所形成的深色混合物並令其經硫酸鈉乾燥。去除溶劑並用矽膠層析法（１：１　己烷＋乙酸乙酯）來層析殘留物，可得產物２。將２溶於二氯甲烷中並通入ＨＣｌ氣５分鐘，收集沉澱物，可得產物（３－甲基－４－苯氧基－苯基）－〔６－（３－六氫吡咽－１－基－丙－１－炔基）－喹唑啉－４－基〕－胺。

Ｍ／ｚ，４５０。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ），δ（ｐｐｍ），

９．５２（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），

８．２０（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ１＝８．７Ｈｚ，Ｊ２＝１．３Ｈｚ），

７．９９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．５Ｈｚ），

７．６０（ｄｄ，Ｊ１＝８．７Ｈｚ，Ｊ２＝２．７Ｈｚ），７．３６（ａｐｐｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），

７．１１（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（73）

6.92（d，1H，J＝8.8Hz），
6.91（d，1H，J＝7.9Hz），
3.55（br，4H），3.44（br，4H），
3.30（s，2H），2.19（s，3H）。

方法B：（6－環丁基－喹唑啉－4－基）－（4－苯氧基－苯基）胺（17）

6－環丁基－4－苯氧基喹唑啉（16）

將切碎的鋰金屬（0.21g，30mmol）分成小份，逐份地添加至萘（3.85g，30mmol）於無水THF（四氫呋喃）（20ml）中之已攪拌過的溶液中。混合物變成深綠色並予以持續攪拌2小時。然後，經由注射器，逐滴地添加$ZnCl_2$溶液（33ml之在THF中的0.5M溶液，16.5mmol），賦予黑色的顏色。在3小時後，中斷攪拌並令細碎的Zn粉沉澱。用乾的吸管將上清液移出並用新鮮的THF（10ml）予以置換。然後，添加環丁基溴（2.0g，14.8mmol）並在室溫下，將所得之深色混合物攪拌16小時。再次停止攪拌，並將上清的有機鋅試劑立即用於下一個反應。

將前述所製得之環丁基鋅添加至6－碘基－4－苯氧基喹唑啉（1.75g，5.03mmol）、$Pd_2(dba)_3$〔叁（二亞苯甲基乙醯胺）二鈀（0）〕（90mg，0.1mmol）及三呋喃基膦（185

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（74）

mg，0.8mmol）於THF（10ml）所形成的溶液。將所得之混合物攪拌6小時，然後用THF（30ml）予以稀釋並用飽和的NH_4Cl溶液（40ml）予以猝熄。將二層分離並用水及鹽水清洗有機層，然後，予以乾燥（硫酸鈉）。移出固體並於真空中去除溶劑，可得一棕色油狀物。使用矽膠層析，以1：1　乙酸乙酯：己烷洗提，來進行純化，可得呈黃色油狀物之6－環丁基－4－苯氧基喹唑啉（0.78g，56%）。

^{1}H　NMR（400　MHz，$CDCl_3$）：δ：
8.71（s，1H），8.14（s，1H），
7.92（d，1H），7.78（d，1H），
7.50（t，2H），7.31（t，1H），
7.25（d，2H），3.78（m，1H），
2.43（m，2H），2.25（m，2H），
2.11（m，1H0，1.92（m，1H）。

（6－環丁基－喹唑啉－4－基）－（4－苯氧基－苯基）胺

令喹唑啉16（50mg，0.18mmol）及4－苯氧基苯胺（67mg，0.36mmol）於苯酚中（0.45g）混合。在100℃下，將該混合整整加熱17小時。利用減壓蒸發，將過多的苯酚去除，可得一殘留物，用二氯甲烷予以碾製，可得呈黃色固體之所要的喹唑啉17（20mg，30%）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（75）

^{1}H NMR（DMSO d6，400MHz）：δ：
9.76（s，1H），8.47（s，1H），
8.31（s，1H），7.77（d，2H），
7.69（m，2H），7.36（t，2H），
7.11（t，1H），7.03（d，2H），
6.98（d，2H），3.69（m，1H），
2.35（m，2H），2.23（m，2H），
2.01（m，1H），1.86（m，1H）。

方法C：順式－及反式－3－〔4－（1－苯磺醯基－1H－吲哚－5－基胺基）－喹唑啉－6－基〕－環丁烷羧酸乙酯（19a／19b）

順式－及反式－3－（4－苯氧基－喹唑啉－6－基）－環丁烷羧酸乙酯（18a，b）

於氮氣氛下，將切碎的鋰金屬（104mg，15mmol）分成小份，逐份地添加至萘（1.92g，15mmol）於無水THF所形成之溶液中，產生一綠色混合物，將該混合物攪拌2小時。然後，經由注射器，逐滴添加氯化鋅（16ml之在THF中的0.5M溶液，8mmol），在室溫下，將該混合物攪拌3小時。停止攪拌，並移出上清液，用3－碘基環丁烷－1－羧酸乙酯溶液（790mg，3mmol）予以置換。將所得之懸浮液攪拌20小時，當攪拌停止時，令剩餘的鋅金屬沉澱析出。然後，將剩餘的溶液轉置於含有喹唑啉13（

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（76）

520mg，1.5mmol）、$Pd_2(dba)_3$（27mg，0.03mmol）及三－2－呋喃基膦（56mg，0.24mmol）的乾燥燒瓶中。在室溫下，將該混合物攪拌16小時。將該混合物濃縮，並將殘留物納入乙酸乙酯（30ml）並用飽和的氯化銨水溶液、鹽水及水予以清洗並予以乾燥（硫酸鈉）。於真空中去除溶劑並用矽膠層析法來純化所得的殘留物，可得呈順式及反式異構物之混合物的環丁酯18a及18b（300mg，57%）。LRMS：349.2（MH^+）。HPLC：7.31分鐘（27%）；7.44分鐘（72%）。

順式－及反式－{3－〔4－（1－苯磺醯基－1H－吲哚－5－基胺基）－喹唑啉－6－基〕－環丁烷羧酸乙酯（19a，b）

將酯類18a及18b（300mg，0.86mmol）與5－胺基－1－苯基磺醯基吲哚（270mg，1.0mmol）及苯酚（1.0g）混合。在100℃下，將該混合物加熱48小時。用蒸餾法去除過多的苯酚並將殘留物溶於二氯甲烷中，然後將其轉置於分液漏斗並用水及鹽水予以清洗。將有機層乾燥（硫酸鈉）並去除溶劑，可得一深色殘留物，用製備TLC（以乙酸乙酯洗提），對其進行純話，可得呈蠟狀固體的酯類19a及19b（0.20g，44%）。LRMS：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（77）

527.2（MH^+）。HPLC：7.54分鐘（16%）；7.64分鐘（84%）。

方法D：順式－及反式－{3－〔4－（1－苯磺醯基－1H－5－基胺基）－喹唑啉－6－基〕－環丁基}－甲醇（20a，b）

經由注射器，將0.78ml之DIBAL－H（氫化二異丁基鋁）（1M，於甲苯中）逐滴地添加至乙酯19a／19b（70mg，0.13mmol）於無水甲苯（5ml）所形成之冷卻（－78℃）、已攪拌過的溶液中。將該反應液溫熱至℃，予以攪拌3小時，然後藉由含水氯化銨的稀釋，予以猝熄。將該混合物轉置於分液漏斗並用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥（硫酸鈉），去除固體並將剩餘的濾液濃縮，可得一油狀物，藉由製備TLC（以乙酸乙酯洗提），予以純化，可得7mg（11%）呈黃色固體之20a／20b：MS m／z（MH^+）485.2；HPLC 5.97分鐘。

方法E：順式及反式－{3－〔4－（1－苯磺醯基－1H－吲哚－5－基胺基）－喹唑啉－6－基〕－環丁基}－吡咯啶－1－基甲烷酮（21a，b）

將該乙酯（19a／19b）（60mg，0.11mmol）溶於甲醇（5ml）中並予以回流1小時，以將該乙酯轉化爲甲酯。在去除甲醇後，將殘留物溶於吡咯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（78）

啶（５ｍｌ）並予以加熱回流２０小時。去除吡咯啶後，可得油狀、棕色的產物混合物，用製備ＴＬＣ（乙酸乙酯洗提）予以純化，可得２２ｍｇ（３６％）呈蠟狀、黃色固體之醯胺２１ａ／２１ｂ：ＭＳ　ｍ／ｚ（ＭＨ$^{+}$）５５２．２；ＨＰＬＣ　６．４４７分鐘。

方法Ｆ：４－〔４－（１－苯甲基－１Ｈ－吲哚－５－基胺基）－喹唑啉－６－基乙炔基〕－１－甲基－六氫吡啶－４－醇（２３）

１－甲基－４－（４－苯氧基－喹唑啉－６－基乙炔基）－六氫吡啶－４－醇（２２）

將喹唑啉１３（１．３２ｇ，３．８０ｍｍｏｌ）、４－乙炔基－１－甲基－六氫吡啶－４－醇（１．０６ｇ，７．６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（５１ｍｇ，０．２３ｍｍｏｌ）、ＰＰｈ$_3$（１２０ｍｇ，０．４６ｍｍｏｌ）及三乙胺（１８ｍｌ）添加至在氮氣氛內的１００ｍｌ圓底瓶中。將該燒瓶裝備上回流冷凝器，並在１００℃下，將該混合物加熱１６小時。然後，將該深色溶液冷卻並在減壓下去除三乙胺。用乙酸乙酯（７５ｍｌ）及水（２５ｍｌ）稀釋所得之殘留物並將其轉置於分液漏斗。連續用水（２ｘ２５ｍｌ）清洗有機層並用乙酸乙酯（２５ｍｌ）來反萃取含水的洗液。將合併的有機層乾燥（硫酸鎂）並於減壓下去除溶劑。在矽膠（５０ｇ）上，先後以２５０ｍｌ之３０：１　二氯甲烷：甲醇及

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（79）

400ml之30：1：1 二氯甲烷：甲醇：Net_3洗提，以純化所得的黑色泡沫狀物，可得呈黃色泡沫狀物的所要產物（930mg，68%）。

^{1}H NMR（$CDCl_3$；400MHz）：δ：
8.71（s，1H），
8.36（d，1H，J＝1.9Hz），
7.89（d，1H，J＝8.7Hz），
7.80（dd，1H，J＝8.7Hz，1.9Hz），7.45（t，2H，J＝8.3Hz），
7.31（m，1H），7.21（m，2H），
2.72（br，2H），2.47（br，2H），
2.31（s，3H），2.09（m，2H），
2.00（m，2H）。

4－〔4－（1－苯甲基－1H－吲哚－5－基胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－1－甲基－六氫吡啶－4－醇（23）

於1ml之惠頓（Wheaton）玻璃小瓶中，令喹唑啉22（80mg，0.22mmol）與5－胺基－1－苯甲基吲哚（54mg，0.24mmol）、氯化鉲錠（pyridium hydrochloride）（5mg，0.04mmol）及苯酚（104mg，1.11mmol）併合。將該小瓶蓋住並在100℃下，加熱16小時。在將惠頓玻璃小瓶內容物冷卻後，以最少量的乙酸乙酯予以溶

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（81）

4）

於一壓力瓶中，裝入喹唑啉13（3.5g，10.0mmol）、丙烯酸甲酯（6.0g，70.0mmol）、Pd（OAc）$_2$（140mg，0.62mmol）、PPh$_3$（320mg，1.22mmol）、DMF（4ml）及NEt$_3$（15m）用氮氣清洗該反應瓶、予以密封並在110℃加熱且攪拌3小時。將混合物冷卻並用乙酸乙酯予以稀釋，然後將其移至分液漏斗，用水及鹽水清洗，並予以乾燥（硫酸鎂）。在過濾後，在減壓下，將濾液濃縮，可得一黃色固體，將其再結晶（乙酸乙酯），可得呈淺黃色固體之酯24（2.2g，72%）。

^{1}H NMR（CDCl$_3$；400MHz）：δ：
8.76（s，1H），8.47（s，1H），
8.08（d，1H），8.06（d，1H），
7.87（dd，J＝16Hz，1Hz），
7.48（t，2H），7.35（t，1H），
7.25（m，2H），
6.60（d，J＝16Hz，1Hz），
3.83（s，3H）。

3－（4－苯氧基－喹唑啉－6－基）－丙－2－烯－1－醇（25）

將DIBAL－H（8.8ml，1M之在甲苯中的

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（82）

溶液，8.8mmol）逐滴地添加至在氮氣氛中、－78℃之酯24（1.35g，4.41mmol）於甲苯（60ml）的溶液。然後，將反應液溫熱至0℃並予以攪拌30分鐘，接著用30ml之飽和的Rochelle's鹽猝熄，並將混合物攪拌一整夜。將雙層物移至分液漏斗並用水及鹽水清洗有機層，然後予以乾燥（硫酸鎂）。在過濾後，於減壓下，將有機層濃縮，可得一黃色油狀物，用矽膠層析法（先後用1：1　己烷：乙酸乙酯及乙酸乙酯洗提），將該油狀物純化。烯丙醇25可以淺黃色油狀物的形式被分離出來（900mg，73%）。

^{1}H　NMR（$CDCl_3$；400MHz）：δ：
8.72（s，1H），8.27（s，1H），
7.66（m，2H），7.62（m，1H），
7.47（m，3H），7.34（m，1H），
7.24（m，2H），6.82（dd，1H），
6.56（m，1H），4.41（dd，1H）。

乙酸3－（4－苯氧基喹唑啉－6－基）－烯丙酯（26）

將乙醯氯（0.3ml，4.2mmol）添加至醇25（900mg，3.23mmol）及吡啶（0.8ml，10mmol）於無水二氯甲烷（15ml）所形成之0℃溶液中。將所得的混合物攪拌2小時，用二氯甲烷（10ml）及5%　HCl（10ml）予以稀釋。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（83）

將該混合物移至分液漏斗並用水及鹽水清洗有機層。將有機層乾燥（硫酸鈉），過濾出固體並於真空下去除溶劑，可得呈黃色蠟狀固體之所要的乙酸酯26（1.04g，100%）。

^{1}H NMR（$CDCl_3$；400MHz）：δ：
8.72（s，1H），
8.30（d，1H，J＝1.7Hz），
7.98（m，2H），7.49（m，2H），
7.30（m，1H），7.25（m，2H），
6.84（d，1H，J＝16.0Hz），
6.46（m，1H），
4.79（dd，2H，J＝6.2Hz，1.2Hz），2.22（s，3H）。

乙酸3－〔4－（1－苯磺醯基－1H－吲哚－5－基胺基）－喹唑啉－6－基〕－烯丙酯（27）

在100℃下，將酯26（630mg，1.97mmol）及5－胺基－1－苯基磺醯基吲哚於苯酚（3.0g）所形成的混合物加熱20小時。利用蒸餾，將過多的苯酚去除，並用矽膠層析法（先後用1：1 乙酸乙酯：己烷及乙酸乙酯洗提），將所得的棕色油狀物純化。可得呈雜白色蠟狀固體之喹唑啉27（430mg，43%）。

^{1}H NMR（$CDCl_3$；400MHz）：δ：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（84）

8.61（s，1H），7.92（m，3H），7.82（m，4H），7.51（m，2H），7.43（m，3H），6.74（d，1H），6.62（d，1H），6.45（dt，1H），4.74（dd，2H），2.09（s，3H）。

方法G'：3－〔4－（1－苯甲基－1H－吲唑－5－基胺基）－喹唑啉－6－基〕－丙烯酸甲酯（28）及3－〔4－（4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－丙－2－烯－1－醇（29）

使用與將中間物26轉化爲27所用者相同的程序，將4－苯氧基喹唑啉中間物24及25分別轉化爲彼等之4－芳胺基喹唑啉衍生物28及29。

方法H：{6－〔3－（6－胺基－3－氮雜－雙環〔3.1.0〕己－3－基）－丙烯基〕－喹唑啉－4－基}－（1－苯磺醯基－1H－吲哚－5－基）－胺（30）

在室溫下，將乙酸鈀（6mg，0.027mmol）及P（C_6H_4－m－SO_3Na）$_3$（30mg，0.053mmol）於水（0.3ml）中所形成之混合物攪拌1小時，接著添加乙酸烯丙酯16（150mg，0.30mmol）及在CH_3CN（3ml）中的（1a，5a，6a）－6－第三丁氧羰基胺基－3－氮雜雙環〔3.1.0〕己烷（如Brighty, et. al. synlett 1996,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（85）

pp. 1097-1099所述者製備）（71mg，0.36 mmol）。在50℃下，將所得的混合物攪拌1.5小時，然後，將其納入乙酸乙酯（10ml）中並用含水的氯化銨及水清洗。令分離出的有機層經硫酸鈉乾燥並予以濃縮，可得一棕色油狀物。用製備TLC（乙酸乙酯洗提）進行純化，可得31mg的黃色固體。將所得之經BOC－保護的產物溶於甲醇（5ml）並藉由在攪拌的同時，將HCl氣通入溶液，而予以去保護。在濃縮及於高真空中乾燥後，可得呈HCl鹽形式之胺30（18mg，11%）：MS m／z（MH^+）537.2；HPLC 4.423分鐘。

方法I：4－〔4－（4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－四氫哌喃－4－醇氫氯酸鹽（32）

4－（4－氯－喹唑啉－6－基乙炔基）－四氫－哌喃－4－醇（31）

用N_2漂洗4－乙炔基－4－羥基四氫哌喃（70mg，0.55mmol）、4－氯－6－碘基喹唑啉（145mg，0.50mmol）、氯化雙（三苯基膦）鈀（II）（24mg，7莫耳%）、碘化銅（I）（6.6mg，7莫耳%）及二異丙胺（56mg，0.55mmol）於無水THF（5ml）所形成的混合物並於氮氣氛中，攪拌2小時。在用乙酸乙酯（30ml）稀釋後，用含水的氯化銨、水及鹽水清洗該混合物

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（86）

、令其經硫酸鈉乾燥並予以濃縮，可得呈黃色固體的產物。令該產物自乙酸乙酯／己烷再結晶析出，可得0.13g（90%）的黃褐色固體：

^{1}H NMR（CD_3OD）δ

1.88（m，2H），2.04（m，2H），

3.73（m，2H），3.91（m，2H），

8.04（s，1H），8.05（s，1H），

8.36（s，1H），9.00（s，1H）。

4－〔4－（4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－四氫哌喃－4－醇氫氯酸鹽（32）

在反應瓶中，於90℃下，在攪拌的同時，將4－（4－氯－喹唑啉－6－基乙炔基）－四氫哌喃－4－醇（43mg，0.15mmol）及4－苯氧基苯胺（28mg，0.15mmol）於2ml第三丁醇／1，2－二氯甲烷（1：1）中的混合物加熱1小時。將反應液冷卻，用二氯甲烷予以稀釋並過濾收集產物，可得呈黃色固體之52mg（73%）32：

^{1}H NMR（CD_3OD）δ

1.86（m，2H），2.02（m，2H），

3.74（m，2H），3.92（m，2H），

7.05（m，4H），

7.15（t，J＝7.6Hz，1H），

7.38（t，J＝7.6Hz，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（87）

769（d，J＝6.8Hz，2H），
7.81（d，J＝7.2Hz，1H），
8.07（d，J＝7.2Hz，1H），
8.75（s，2H）；
HPLC：6.36分鐘。

方法J：（3－甲氧基－4－苯氧基－苯基）－（6－六氫吡啶－4－基乙炔基－喹唑啉－4－基）－胺

4－（4－氯－喹唑啉－6－基乙炔基）－六氫吡啶－1－羧酸第三丁酯

於氮氣氛中，在室溫下，將4－乙炔基－六氫吡啶－1－羧酸第三丁酯（1.12g，5.35mmol）、4－氯－6－碘基喹唑啉（1.35g，4.65mmol）、二氯基雙（三苯基膦）鈀（II）（0.16g，0.23mmol）、碘化銅（I）（0.044g，0.23mmol）及二異丙胺（0.47g，4.65mmol）於無水THF（20ml）所形成的混合物攪拌2小時。在濃縮後，將殘留物溶於二氯甲烷（100ml），用含水的氯化銨及鹽水予以清洗，令其經硫酸鈉乾燥並予以濃縮，可得呈棕色油狀物的粗製產物。用矽膠層柱（採用20%乙酸乙酯／己烷），進行純化，可得1.63g（94%）之黏稠、黃色油狀物：

^{1}H NMR（$CDCl_3$）
1.45（s，9H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（88）

1.67－1.75（m，2H），
1.7－1.92（m，2H），
2.84（m，1H），
3.20－3.26（m，2H），
3.78（brd，2H），7.88（dd，1H），
7.97（d，1H），8.26（d，1H），
9.00（s，1H）。

（3－甲氧基－4－苯氧基－苯基）－（6－六氫吡啶－4－基乙炔基－喹唑啉－4－基）－胺

於頂部緊緊蓋住的反應瓶內，在90℃下，將4－（4－氯－喹唑啉－6－基乙炔基）－六氫吡啶－1－羧酸第三丁酯（131mg，0.304mmol）及3－甲氧基－4－苯氧基苯胺氫氯酸鹽（77mg，0.306mmol）於第三丁醇／$ClCH_2CH_2Cl$（1.0／1.0ml）所形成的溶液加熱30分鐘。在冷卻後，用甲醇稀釋該黃色混合物並將HCl氣通入該混合物10分鐘。在攪拌2小時後，添加乙酸乙酯以沉澱析出更多的固體，用抽氣過濾法來收集固體，用乙酸乙酯予以清洗並進一步予以乾燥，可得105mg（66%）之黃色固體：

^{1}H NMR（CD_3OD）δ
1.93－2.02（m，2H），
2.18－2.24（m，2H），
3.12－3.21（m，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（89）

3.41－3.47（m，2H），
3.81（s，3H），6.87（d，2H），
7.02（t，1H），7.06（d，1H），
7.27（t，2H），7.33（dd，1H），
7.56（d，1H），7.80（d，1H），
8.06（d，1H），8.79（s，1H），
8.83（s，1H）；
MSm／z（MH^+）451.3。

方法K：（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－〔6－（1－丙基－六氫吡啶－3－基乙炔基）－喹唑啉－4－基〕－胺

（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－〔6－（1－丙基－六氫吡啶－3－基乙炔基）－喹唑啉－4－基〕－胺

將（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－（6－六氫吡啶－3－基乙炔基－喹唑啉－4－基）－胺（114mg，0.2mmol）及丙醛（116mg，2.0mmol）溶於甲醇／水（5／0.5ml）中並用乙酸將pH調至5。在室溫下，將反應液攪拌一整夜，然後，在1小時期間，添加$NaBH_3CN$（13mg，0.2mmol）。在又攪拌了1小時後，將反應液濃縮並令殘留物分溶於二氯甲烷（30ml）及飽和的碳酸鈉（20ml）中。令分離出的有機層經硫酸鈉乾燥並予以濃縮。利用製備TLC（採用10％甲醇／乙酸乙酯），進行純

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（90）

化，可得自由鹼產物，將其轉化爲氫氯酸鹽，可得42mg（38%）的黃色固體：

^{1}H NMR（CD_3OD）δ

1.03（t，3H），

1.78－1.87（m，4H），

2.01－2.08（m，2H），

2.28（s，3H），2.96（t，1H），

3.07－3.19（m，3H），

3.31（br，1H），3.59（d，1H），

3.80（d，1H），6.94（m，3H），

7.09（t，1H），7.34（t，2H），

7.53（d，1H），7.63（s，1H），

7.80（d，1H），8.05（dd，1H），

8.73（s，1H），8.75（s，1H）；

MS m／z（MH^+）477.1。

方法K'：{6－〔1－（2－胺基－乙基）－六氫吡啶－3－基乙炔基〕－喹唑啉－4－基}－（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－胺

{6－〔1－（2－胺基－乙基）－六氫吡啶－3－基乙炔基〕－喹唑啉－4－基}－（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－胺

將（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－（6－六氫吡啶－3－基乙炔基－喹唑啉－4－基）－胺（114mg

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（91）

，0.2mmol）及N－（2－酮基乙基）胺甲酸第三丁酯（320mg，2.0mmol）溶於甲醇／水（5／0.5ml）中並用乙酸將pH調爲5。在室溫下，將該反應液攪拌一整夜，然後，以1小時的時間，添加$NaBH_3CN$（13mg，0.2mmol）。在又攪拌了1小時後，將反應液濃縮並令殘留物分溶於二氯甲烷（30ml）及飽和的碳酸鈉（20ml）中。令分離出的有機層經硫酸鈉乾燥並進行濃縮。利用矽膠層柱（採用5%甲醇／乙酸乙酯），進行純化，可得自由鹼，將該自由鹼溶於甲醇。將HCl氣體通入該溶液5分鐘，經保護的產物會以氫氯酸鹽的形式沉澱析出。用乙酸乙酯稀釋該混合物並利用抽氣過濾法來收集固體，用乙酸乙酯予以清洗並進一步予以乾燥，可得83mg（71%）的黃色固體：

^1H NMR（CD_3OD）δ

1.71－1.82（br，2H），

2.0－2.12（br，2H），

2.27（s，3H），3.00（t，1H），

3.03－3.19（br，2H），

3.40（br，1H），3.50（s，2H），

3.62（brd，1H），3.70（m，1H），

3.89（brd，1H），6.93（m，3H），

7.08（t，1H），7.33（t，2H），

7.52（d，1H），7.64（s，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（92）

7.79（d，1H），8.05（d，1H），
8.75（s，1H），8.77（s，1H）；
MS m／z（MH^+）476.1。

方法L：3－{2－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－乙基}－六氫吡啶－3－醇

3－{2－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－乙基}－六氫吡啶－3－醇

在內有50psi之氫氣的帕爾瓶中，將3－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－〔苯胺基〕－喹唑啉－6－基乙炔基）－六氫吡啶－3－醇氫氯酸鹽（100mg，0.19mmol）及Pd／C（10%，6mg）的混合物搖晃一整夜並令其過濾通過矽藻土過濾墊。將濾液濃縮至小體積並在攪拌的同時，將其逐滴地添加至乙酸乙酯中。利用抽氣過濾法來收集固體，用乙酸乙酯予以清洗並進一步予以乾燥，可得89mg（89%）之黃色固體：

^{1}H NMR（CD_3OD）δ
1.69（dt，1H），1.81（brd，1H），
1.95（t，3H），2.15（m，1H），
2.28（t，3H），2.93（t，1H），
3.02（m，3H），3.18（d，1H），
3.31（br，1H），6.94（m，3H），
7.08（t，1H），7.34（t，2H），
7.55（d，1H），7.66（d，1H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（93）

7.78（d，1H），8.02（d，1H），8.58（s，1H），8.73（s，1H）；MS m／z（MH^+）455.2。

方法M：N{3－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－丙－2－炔基}－2－嗎福啉－4－基－乙醯胺

2－氯－N－〔3－（4－氯－喹唑啉－6－基）－丙－2－炔基〕－乙醯胺

將2－氯－N－丙－2－炔基－乙醯胺（385mg，2.93mmol）及4－氯－6－碘基喹唑啉（850mg，1當量）溶於無水THF及二異丙胺（296mg；0.41ml；1當量）中。將0.04當量的碘化銅（22mg）及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（82mg）添加至該混合物中。於氮氣氛中，室溫下，將該反應液攪拌一整夜（～20小時）。然後，於真空中取去除溶劑並將殘留物溶於二氯甲烷中。將該溶液移至分液漏斗並用1x飽和的氯化銨及鹽水予以清洗，令其經硫酸鈉乾燥並於真空中去除溶劑。利用矽膠層析法（以1：1己烷／乙酸乙酯洗提）進行純化，收集R_f＝0.25的部份。如此可得呈雜白色固體的2－氯－N－〔3－（4－氯－喹唑啉－6－基）－丙－2－炔基〕－乙醯胺（454mg，53%）。

^1H NMR（400MHz；$CDCl_3$）δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（94）

4.12（2H，s），
4.40（2H，d，J＝5.2Hz），
7.91－7.93（1H，dd，J＝2，6.8Hz），8.00（1H，d，J＝8.4Hz），
8.34（1H，d，J＝1.6Hz），
9.03（1H，s）。
LRMS（M^+）：294.0，296.0，298.1。

2－氯－N－{3－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－丙－2－炔基}－乙醯胺

在87℃下，將2－氯－N－〔3－（4－氯－喹唑啉－6－基）－丙－2－炔基〕－乙醯胺（50mg，0.17mmol）及3－甲基－4－苯氧基苯胺（36mg，0.9當量）於1，2－二氯乙烷（1ml）及第三丁醇（1ml）中所形成的溶液加熱30分鐘。然後，將該混合物冷卻至室溫並用乙酸乙酯予以稀釋以進一步加速沉澱析出。然後將該溶液過濾以得到呈黃色粉末之偶合的產物（73mg，90％）。
2.28（3H，s），4.10（2H，s），
4.30（2H，s），6.93（3H，d），
7.09（1H，t），7.34（2H，t），
7.50－7.53（1H，dd，J＝2.6，6Hz），7.63（1H，d，J＝2.4Hz），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（95）

7.78（1H，d，J＝8Hz），
8.06－8.08（1H，dd，J＝1.4，
7.2Hz），
8.68（1H，d，J＝1.2Hz），
8.75（1H，s）。
LRMS（M^+）：457.0，459.1；（M^-）：
455.7，419.6。

N－{3－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－丙－2－炔基}－2－嗎福啉－4－基乙醯胺

將3當量之嗎福啉（31mg）添加至2－氯－N－{3－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－丙－2－炔基}－乙醯胺（63mg，0.12mmol）於甲苯（10ml）所形成的溶液中，並將如是所得之混合物加熱回流一整夜。將該反應液冷卻至室溫，過濾出嗎福啉鹽並將濾液中的溶劑移除。將殘留物再溶於二氯甲烷（帶有小量的甲醇）並將HCl氣體通入該溶液2－3分鐘。然後，將該溶液濃縮至2－3ml，用乙酸乙酯予以稀釋並過濾，可得呈黃色／棕色固體之N－{3－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－丙－2－炔基}－2－嗎福啉－4－基乙醯胺（65mg，94%）。

^{1}H NMR（400MHz；CD_3OD）δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（96）

2.27（3H，s），3.21（2H，m），
3.56（2H，m），3.87（2H，m），
4.04（2H，m），4.09（2H，s），
4.36（2H，s），
6.93（3H，d，J＝8.4），
7.09（1H，t，J＝7.4Hz），
7.34（2H，t，J＝8Hz），
7.54（1H，dd），7.65（1H，s），
7，82（1H，d，J＝8.8Hz），
8.06（1H，d，J＝8.4Hz），
8.76（1H，s），8.80（1H，s）。
LRMS（M^+）：508.0；（M^-）：506.0。

方法N：（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－（6－六氫吡啶－4－基乙炔基－吡啶并〔3，4－d〕嘧啶－4－基）－胺

4，6－二氯－吡啶并〔3，4－d〕嘧啶－4－酮

將DMF（0.1ml）添加至6－氯－3H－吡啶并〔3，4－d〕嘧啶－4－酮（1.82g，10mmol）中，接著逐滴添加亞磺醯氯（10ml）。將燒瓶裝上冷凝器及乾燥試管並將內容物加熱回流～20分鐘，因而使固體溶解。將加熱再持續1小時，然後冷卻。添加甲苯以清洗燒瓶的側面並於真空中，將溶劑蒸發。重覆與甲苯的共沸二次並將所是所得之粗製產物直接用於下

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（97）

一步驟。

（6－氯－吡啶并〔3，4－d〕嘧啶－4－基）－（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－胺

將前述反應所得的4，6－二氯－吡啶并〔3，4－d〕嘧啶納入二噁烷（50ml）中，添加3－甲基－4－苯氧基苯胺氫氯酸鹽（2.8g，12mmol）並並將內容物加熱至～80℃的外部浴溫度3小時，因而有黃色沉澱發生。再添加二噁烷（20ml）並在～75℃下，將內容物加熱12小時。將該溶液過濾並將所得的黃色固體置於真空中，可得所要的（6－氯－吡啶并〔3，4－d〕嘧啶－4－基）－（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－胺氫氯酸鹽（3.6g，～100％）。

^{1}H NMR（CD_3OD；400MHz）：δ：

9.05（s，1H），8.87（s，1H），

8.4（s，1H），

7.69（d，J＝2.5Hz，1H），

7.58（dd，J＝8.7，2.5Hz，1H），

7.35（dd，J＝8.7，7.5Hz，2H），

7.10（t，J＝7.2Hz，1H），

6.94（d，J＝8.7Hz，3H），

2.29（s，3H）。

MSm／z（MH^+）：363.2。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（98）

（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－（6－六氫吡啶－4－基乙炔基－吡啶并〔3，4－d〕嘧啶－4－基）－胺

將（6－氯－吡啶并〔3，4－d〕嘧啶－4－基）－（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－胺氫氯酸鹽（200mg，0.5mmol）、4－乙炔基－六氫吡啶－1－羧酸第三丁酯（314mg，1.5mmol）、$Pd(PhCN)_2Cl_2$（19mg，0.05mmol）、1，4－雙（二苯基膦基）丁烷（32mg，0.075mmol）及CuI（4.8mg，0.025mmol）裝入經火焰乾燥過的西洋梨形燒瓶中。添加二噁烷並在氬氣氛下，將二異丙胺（0.32ml，2.28mmol）添加至該已攪拌過的懸浮液中，因而，有許多固體溶解。然後將該燒瓶（裝有冷凝器）置於已預熱過的油浴中並於104℃的浴溫下，加熱14小時，在該時點，LC／MS顯出起始物已消失了。然後，令該反應混合物過濾通過矽石過濾墊，予以濃縮及對其進行層析（使用20－80％　乙酸乙酯－己烷的梯度洗提），可得呈固體之所要的偶合產物（165mg，62％）。將該固體納入二氯甲烷（及極小量的甲醇以助於溶解），通入HCl氣體，接著添加乙醚，因而有固體沉澱析出，過濾出固體並將其置於真空中，可得呈氫氯酸鹽形式之所要的（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－（6－六氫吡啶－4－基乙炔基－吡啶并〔3，4－d〕嘧啶－4－基）－胺。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（99）

^{1}H NMR（$CDCl_3$；400MHz）：δ 9.12（s，1H），8.85（s，1H），8.68（s，1H），7.70（d，J＝2.5Hz，1H），7.58（dd，J＝8.7，2.5Hz），7.34（dd，J＝8.3，7.5Hz），7.10（appt，J＝7.2Hz，1H），6.94（d，J＝8.7Hz，3H），3.42（m，2H），3.19（m，3H），2.29（s，3H），2.22（m，2H），2.0（m，2H）。

MSm／z（MH^+）：436.3。

方法O：4－胺基－4－甲基－1－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－戊－1－炔－3－醇

5－（4－氯－喹唑啉－6－基乙炔基）－4，4－二甲基－噁唑啶－2－酮

於氮氣氛中，室溫下，將4，4－二甲基－5－乙炔基－2－噁唑啶酮（1.10g，7.90mmol）、4－氯－6－碘基喹唑啉（1.63g，5.60mmol）、二氯雙（三苯基膦）鈀（II）（200mg，0.28mmol）、碘化銅（53mg，0.28mmol）及二異丙胺（0.57g，5.60

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（100）

mmol）於無水THF（30ml）所形成的混合物攪拌4小時。在濃縮後，將殘留物溶於二氯甲烷（80ml），用含水的氯化銨及鹽水予以清洗，令其經硫酸鈉乾燥並予以濃縮，可得呈棕色油狀物之粗製產物。用矽膠層柱（使50－70％　乙酸乙酯／己烷）進行純化，可得1.22g（72％）黃色固體：

^{1}H　NMR（$CDCl_3$）δ

1.49（s，3H），1.53（s，3H），

5.14（s，1H），5.57（brs，1H），

7.95（dd，1H），

8.04（d，1H，J＝8.8Hz），

8.38（d，1H，J＝2.0Hz），

9.05（s，1H）。

4－胺基－4－甲基－1－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－戊－1－炔－3－醇

於頂部緊緊蓋住的反應瓶中，在90℃下，將5－（4－氯－喹唑啉－6－基乙炔基）－4，4－二甲基－噁唑啶－2－酮（151mg，0.5mmol）及3－甲基－4－苯氧基苯胺氫氯酸鹽（130mg，0.55mmol）於第三丁醇／$ClCH_2CH_2Cl$（1：1，2.0ml）所形成的溶液加熱30分鐘。冷卻後，用乙酸乙酯稀釋該黃色混合物，以沉澱析出更多的固體，以抽氣過濾法來收集固體，用乙酸乙酯予以清洗並進一步予以

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（101）

乾燥，可得215mg（86%）之黃色固體。立即將該物質（215mg，0.43mmol）與KOH（0.51g，9.0mmol）併合於甲醇／水（9／3ml）中並回流20小時。在冷卻後，用0.60g（10.0mmol）乙酸中和該反應液並予以濃縮。將殘留物懸浮於二氯甲烷中並於矽膠上進行純化（使用20%甲醇／二氯甲烷）。將純化的自由鹼轉化爲氫氯酸鹽，可得46mg（22%）之黃色固體：

^{1}H NMR（CD_3OD）δ

1.49（s，3H），1.52（s，3H），2.28（s，3H），4.64（s，1H），6.93（m，3H），7.09（t，1H），7.34（m，2H），7.55（dd，1H），7.65（dd，1H），7.65（d，1H），7.65（d，1H），7.83（d，1H），8.13（dd，1H），8.77（s，1H），8.87（s，1H）；

MS m／z（MH^+）439.2。

下文的實施例係使用前文所述的方法製得。在下表中的實施例編號不等於前文之實驗部所提到的化合物編號。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（103）

		胺		
9	G'	3-[4-(4-苯甲基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-(E)-丙-2-烯-1-醇	368.2	6.20
10	G'	N,N-二乙基-3-[6-(3-羥基-(E)-丙烯基)-喹唑啉-4-基胺基]-苯甲醯胺	377.2	4.28
11	I'	4-[4-(1-苯甲基氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-1-甲基-六氫吡啶-4-醇	465.1	4.88
12	I	4-[4-(4-苯磺醯基-1H-吲哚-5-基胺基)喹唑啉-6-基乙炔基]-1-甲基-六氫吡啶-4-醇	538.2, 445.0	4.86
13	I	4-[4-(4-苯甲基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-1-甲基-六氫吡啶-4-醇	449.2, 356.2	5.11
14	I	1-甲基-4-[4-(4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-4-醇	451.2, 143.2	4.89
15	B	3-(6-環丁基-喹唑啉-4-基胺基)-N,N-二乙基-苯甲醯胺	375.3	6.24
16	B	(4-苯甲基-苯基)-(6-環丁基-喹唑啉-4-基)-胺	366.3	8.49
17	B	(6-環丁基-喹唑啉-4-基)-(1H-吲哚-5-基)-胺	315.2	5.63

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（104）

18	B	(4-苯甲基氧基-苯基)-(6-環丁基-喹唑啉-4-基)-胺	382.2	7.98
19	G'	3-[4-(1H-吲哚-5-基胺基)-喹唑啉-6-基]-(E)-丙-2-烯-1-醇	317.3	3.66
20	G'	3-[4-(4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-(E)-丙-2-烯-1-醇	384.3	5.85
21	I	4-[4-(4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-四氫-哌喃-4-醇	438.1	6.34
22	I	4-[4-(1-苯磺醯基-1H-吲哚-5基胺基)-喹唑啉-6-基]-2-甲基-丁-3-炔-2-醇	483.2	6.55
23	I	4-[4-(1H-吲哚-5-基胺基)-喹唑啉-6-基]-2-甲基-丁-3-炔-2-醇	343.2	4.61
24	I	4-[4-(4-苯甲基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-2-甲基-丁-3-炔-2-醇	394.2	7.06
25	C	3-[4-(4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-環丁烷羧酸乙酯	440.2	7.93/7.83
26	B	(1-苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)-(6-環丁基-喹唑啉-4-基)-胺	455.2	7.80
27	I	4-[4-(4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-2-吡啶-3-基-丁-	459.2	6.64

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（105）

		3-炔-2-醇		
28	I	4-[4-(1-苯磺醯基-1H-吲哚-5-基胺基)-喹唑啉-6-基]-2-吡啶-3-基-丁-3-炔-2-醇	546.2	6.27
29	G'	3-[4-(1-苯磺醯基-1H-吲哚-5-基胺基)-喹唑啉-6-基]-(E)-丙-2-烯-1-醇	457.2	5.80
30	G'	3-[4-(1-苯甲基-1H-吲哚-5-基胺基)-喹唑啉-6-基]-(E)-丙-2-烯-1-醇	407.3	5372
31	G'	3-[4-(1-苯甲基-1H-5-吲唑-5-基胺基)-喹唑啉-6-基]-(E)-丙-2-烯-1-醇	408.2	5.15
32	I	4-[4-(1-苯甲基-1H-吲哚-5-基胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-1-甲基-六氫吡啶-4-醇	488.2	4.84
33	I	4-[4-(4-苯甲基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-四氫-哌喃-4-醇	525.1	6.11
34	I	4-[4-(1-苯磺醯基-1H-吲哚-5-基胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-四氫-哌喃-4-醇	436.2	6.56
35	A	(1-苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)-[6-(3-咪唑-1-基-丙-1-炔基)-	505.2	5.80

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（106）

		喹唑啉-4-基]-胺		
36	I	5-甲氧基-3,5-二甲基-1-[4-(4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-己-1-炔-3-醇	468.3	8.01
37	I	1-[4-(4-苯甲基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-5-甲氧基-3,5-二甲基-己-1-炔-3-醇	466.3	8.21
38	I	1-[4-(1-苯磺醯基-1H-吲哚-5-基胺基)-喹唑啉-6-基]-5-甲氧基-3,5-二甲基-己-1-炔-3-醇	555.2	7.55
39	I	4-[4-(4-苯甲基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-2-吡啶-3-基-丁-3-炔-2-醇	457.4	6.79
40	I	4-[(4-(4-苯甲基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-2-吡啶-4-基-丁-3-炔-2-醇	457.3	6.71
41	A	(1-苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)-[6-(3-二甲基胺基-丙-1-炔基)-喹唑啉-4-基]-胺	482.2	5.16
42	G	乙酸 3-[4-(1-苯磺醯基-1H-吲哚-5-基胺基)-喹唑啉-6-基]-(E)-烯丙酯	499.2	7.01
43	C	3-[4-(1-苯磺醯基-1H-吲哚-	527.2	7.54/7.64

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（107）

		5-基胺基)-喹唑啉-6-基]-環丁烷羧酸乙酯		
44	I	1-甲基-4-{4-[1-(丙烷-2-磺醯基)-1H-吲哚-5-基胺基]-喹唑啉-6-基乙炔基}-六氫吡啶-4-醇	504.3	4.41
45	H	{6-[3-(6-胺基-3-氮雜-雙環[3.1.0]己-3-基(1a,5a,6a))-丙烯基]-喹唑啉-4-基}(1-苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)-胺	537.2	4.42
46	I	2-甲基-4-{4-[1-(丙烷-2-磺醯基)-1H-吲哚-5-基胺基]-喹唑啉-6-基}-丁-3-炔-2-醇	449.2	6.11
47	I	4-[4-(4-苯甲基氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-2-甲基-丁-3-炔-2-醇	410.3	6.63
48	I	N,N-二乙基-3-[6-(3-羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-喹唑啉-4-基胺基]-苯甲醯胺	403.3	5.06
49	I	4-[4-(1-苯磺醯基-1H-吲哚-5-基胺基)-喹唑啉-6-基]-2-吡啶-4-基-丁-3-炔-2-醇	546.3	6.26
50	D	{3-[4-(1-苯磺醯基-1H-吲哚-5-基胺基)-喹唑啉-6-基]-環	485.2	5.97

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（108）

		丁基)-甲醇		
51	A	(1-苯磺醯基-1H-吲哚-5-[3-(2-甲氧基-乙基胺基)-丙-1-炔基]-喹唑啉-4-基}-胺	512.2	5.11
52	A	(1-苯磺醯基-1H-吲哚-5-{6-[3-(2-六氫吡啶-1-基-乙胺基)-丙-1-炔基]-喹唑啉-4-基}-胺	563.2	5.23
53	E	{3-[(4-(1-苯磺醯基-1H-吲哚-5-基胺基)-喹唑啉-6-基]-環丁基}-吡咯啶-1-基-甲酮	552.2	6.45/6.64
54	A	(1-苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)-[6-3-嗎福啉-4-基-丙-1-炔基)-喹唑啉-4-基]-胺	524.2	6.45
55	A	(1-苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)-{6-[3-(1,1-二酮基-1&硫嗎福啉-4-基)-丙-1-炔基]-喹唑啉-4-基}-胺	572.2	6.36
56	A	(1-苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)-[6-(3-甲胺基-丙-1-炔基)-喹唑啉-4-基]-胺	468.2	4.89
57	A	(1-苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)-{6-[3-(2-嗎福啉-4-基-乙胺基)-丙-1-炔基]-喹唑啉-4-基	567.2	5.05

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（109）

		}-胺		
58	A	(1-苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)-[6-{3-[3-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-丙基胺基]-丙-1-炔基)-喹唑啉-4-基)-胺	594.2	4.41
59	A	(1-苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)-{6-(3-吡咯啶-1-基-丙-1-炔基)-喹唑啉-4-基]-胺	508.3	5.21
60	I	4-[4-(1-苯甲基-1H-吲唑-5-基胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-四氫-哌喃-4-醇	476.2	5.55
61	I	4-[4-(1-苯甲基-1H-吲哚-5-基胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-四氫-哌喃-4-o	475.2	6.16
62	I	4-[4-(1-環丙基甲基-1H-吲哚-5-基胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-四氫-哌喃-4-醇	439.3	5.82
63	I	4-[4-(1-乙烷磺醯基-1H-吲哚-5-基胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-四氫-哌喃-4-醇	477.2	5.34
64	I	4-[4-(1-甲烷磺醯基-1H-吲哚-5-基胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-四氫-哌喃-4-醇	463.2	4.99
65	G'	3-[4-(1-苯甲基-1H-吲哚-5-	436.2	6.59

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（110）

		基胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-環己醇		
66	I	1-[4-(1-苯甲基-1H-吲唑-5-基胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-環己醇	473.3	7.51
67	I	1-[4-(1-苯磺醯基-1H-吲唑-5-基胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-環己醇	523.3	7.37
68	I	4-[4-(1-苯磺醯基-1H-吲唑-5-基胺基)-喹唑啉-6-基]-1-甲氧基-2-甲基-丁-3-炔-2-醇	513.3	6.37
69	I	4-[4-(1-苯甲基-1H-吲唑-5-基胺基)-喹唑啉-6-基]-1-甲氧基-2-甲基-丁-3-炔-2-醇	463.3	6.43
70	I	4-[4-(1-苯甲基-1H-吲唑-5-基胺基)-喹唑啉-6-基]-2-吡啶-3-基-丁-3-炔-2-醇	496.2	6.38
71	J	4-[4-(1-苯磺醯基-1H-吲唑-5-基胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-4-醇	524.2	4.78
72	J	(1-苯磺醯基-1H-吲唑-5-基)-(6-六氫吡啶-4-基乙炔基-喹唑啉-4-基)-胺	508.1	5.67
73	J	[6-(4-胺基-四氫-哌喃-4-基	524.3	5.00

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（111）

		乙炔基)-喹唑啉-4-基]-(1-苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)-胺		
74	I	4-[4-(4-苯甲基氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-四氫-哌喃-4-醇	452.3	6.26
75	I	4-{4-[3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯胺基]-喹唑啉-6-基乙炔基)-四氫-哌喃-4-醇	467.3	5.24
76	I	1-甲基-4-{4-[3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯胺基]-喹唑啉-6-基乙炔基}-六氫吡啶-4-醇	480.3	4.07
77	J	3-[4-(1-苯磺醯基-1H-吲哚-5-基胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	524.2	5.6
78	I	1-環丙基-3-{4-[1-(丙烷-2-磺醯基)-1H-吲哚-5-基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙-2-炔-1-醇	461.1	6.23
79	I	1-環丙基-3-[4-(4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔-1-醇	408.2	7.00
80	I	4-甲基-1-[4-(4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-]-戊-1-炔-3-	410.3	7.48

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（112）

		醇		
81	I	1-[4-(1-苯磺醯基-1H-吲哚-5-基胺基)-喹唑啉-6-基]-4-甲基-戊-1-炔-3-醇	497.2	7.09
82	I	1-[4-(1-苯甲基-1H-吲唑-5-基胺基)-喹唑啉-6-基]-4-甲基-戊-1-炔-3-醇	448.3	6.58
83	I	4-甲基-1-{4-[1-(丙烷-2-磺醯基)-1H-吲哚-5-基胺基]-喹唑啉-6-基}-戊-1-炔-3-醇	463.2	6.69
84	I	1-[4-(4-苯甲基氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基}-4-甲基-戊-1-炔-3-醇	424.2	7.31
85	I	4-[4-(4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-4-醇	437.2	4.81
86	I	4-{4-[4-(1-苯基-乙氧基)-苯胺基]-喹唑啉-6-基乙炔基}-四氫-哌喃-4-醇	466.2	6.46
87	I	1-[4-(1-苯甲基-1H-吲唑-5-基胺基)-喹唑啉-6-基]-4,4-二甲基-戊-1-炔-3-醇	462.3	7.00
88	I	4,4-二甲基-1-[4-(4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-戊-1-	424.2	7.89

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（113）

		炔-3-醇		
89	I	4,4-二甲基-1-{4-[1-(丙烷-2-磺醯基)-1H-吲哚-5-基胺基]-喹唑啉-6-基}-戊-1-炔-3-醇	477.2	7.12
90	I	1-[4-(1-苯磺醯基-1H-吲哚-5-基胺基)-喹唑啉-6-基]-4,4-二甲基-戊-1-炔-3-醇	511.2	7.51
91	I	1-[4-(4-苯甲基氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-4,4-二甲基-戊-1-炔-3-醇	438.2	7.74
92	I	4,4-二甲基-1-{4-[4-(1-苯基-乙氧基)-苯胺基]-喹唑啉-6-基]-戊-1-炔-3-醇	452.3	7.95
93	J	3-[4-(1-苯甲基-1H-吲唑-5-基胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	475.2	4.42
94	J	N,N-二乙基-3-[6-(3-羥基-六氫吡啶-3-基乙炔基)-喹唑啉-4-基胺基]-苯甲醯胺	444.3	3.74
95	J	3-[4-(4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	437.2	4.97
96	J	3-[4-(4-苯甲基氧基-苯胺基	451.3	4.94

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（114）

		)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇		
97	J	3-[4-(3-氯-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	471.2	5.38
98	J	3-[4-(4-苯甲基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	435.2	5.16
99	J	3-[4-(1H-吲唑-5-基胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	384.2	3.22
100	I	3-[4-(1-苯磺醯基-1H-吲唑-5-基胺基)-喹唑啉-6-基]-1-環丁基-丙-2-炔-1-醇	509.1	7.21
101	I	1-環丁基-3-{4-[1-(丙烷-2-磺醯基)-1H-吲唑-5-基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙-2-炔-1-醇	475.2	6.81
102	I	3-[4-(3-氯-1-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-1-環丁基-丙-2-炔-1-醇	456.2	8.11
103	I	1-環丁基-3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔-1-醇	436.2	7.95

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（115）

104	I	3-[4-(1-苯甲基-1H-吲唑-5-基胺基)-喹唑啉-6-基]-1-環丁基-丙-2-炔-1-醇	460.2	6.69
105	I	1-環丁基-3-[4-(4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔-1-醇	422.2	7.59
106	J	3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔-1-醇	451.2	5.26
107	I	3-[4-(1-苯磺醯基-1H-吲哚-5-基胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-1-甲基-六氫吡啶-3-醇	538.2	4.92
108	J	3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-吡咯啶-3-醇	437.2	5.08
109	J	3-[4-(1-苯甲基-1H-吲哚-5-基胺基)-喹唑啉-6-基]-1-吡咯啶-2-基-丙 2-炔-1-醇	474.2	5.00
110	I	5-[4-(4-苯甲基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-4,4-二甲基-噁唑啶-2-酮	449.2	7.03
111	I	4,4-二甲基-5-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-噁唑啶-2-酮	465.2	7.17

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（116）

112	I	5-[4-(3-氯-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-4,4-二甲基-嘌唑啶-2-酮	485.1	7.34
113	I	5-[4-(1-苯甲基-1H-吲唑-5-基胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-4,4-二甲基-嘌唑啶-2-酮	489.2	6.00
114	I	5-[4-(1-苯甲基-1H-吲哚-5-基胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-4,4-二甲基-嘌唑啶-2-酮	488.2	6.58
115	I	5-[4-(1-苯磺醯基-1H-吲哚-5-基胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-4,4-二甲基-嘌唑啶-2-酮	538.1	6.21
116	J	3-[4-(3-氯-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-吡咯啶-3-醇	457.1	5.27
117	J	3-[4-(1-苯甲基-1H-吲唑-5-基胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-吡咯啶-3-醇	461.2	4.31
118	J	3-{4-[1-丙烷-2-磺醯基]-1H-吲哚-5-基胺基]-喹唑啉-6-基乙炔基)-吡咯啶-3-醇	476.1	4.35
119	J	3-[4-(3-苯甲基氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-吡咯啶-3-醇	437.2	4.85

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（117）

120	J	3-[4-(3-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-吡咯啶-3-醇	423.2	4.87
121	J	3-[4-(1-苯甲基-1H-吲哚-5-基胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-吡咯啶-3-醇	460.0	4.81
123	J	3-[4-(1-苯磺醯基-1H-吲哚-5-基胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-吡咯啶-3-醇	510.2	4.82
124	J	3-[4-(1-苯甲基-1H-吲哚-5-基胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	474.2	4.92
125	J	3-{4-[3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯胺基]-喹唑啉-6J-基乙炔基}-六氫吡啶-3-醇	466.2	4.14
126	J	3-{4-[1-(丙烷-2-磺醯基)-1H-吲哚-5-基胺基]-喹唑啉-6-基乙炔基}-六氫吡啶-3-醇	490.1	4.46
127	J	3-[4-(4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-1-吡咯啶-2-基-丙-2-炔-1-醇	437.2	5.08
128	J	3-[4-(1-苯甲基-1H-吲唑-5-基胺基)-喹唑啉-6-基]-1-吡	475.2	4.45

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（119）

		3-甲基-苯胺基]-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇		
137	J	3-[4-(3-甲基-4-間甲苯基氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	465.1	5.56
138	J	3-{4-[4-(2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-苯胺基]-喹唑啉-6-基乙炔基}-六氫吡啶-3-醇	481.1	4.94
139	J	3-[4-(3-甲基-4-鄰甲苯基氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	465.2	5.50
140	L	3-{2-[4-(3-甲基-4-苯氧基-py烯基胺基)-喹唑啉-6-基]-乙基}-六氫吡啶-3-醇	455.2	4.93
141	J	3-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯胺基]-喹唑啉-6-基乙炔基}-六氫吡啶-3-醇	486.0	4.38
142	J	3-[4-(5-甲基-6-苯氧基-吡啶-3-基胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	452.0	4.70
143	L	3-{2-[4-(4-苯甲基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-乙基}-六氫吡啶-3-醇	439.2	4.81
144	I	5-[4-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯	481.2	6.64

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（120）

		胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-4,4-二甲基-喔唑啶-2-酮		
145	I	1-甲基-3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	465.2	5.34
146	L	3-{2-[4-(1H-吲哚-5-基胺基)-喹唑啉-6-基]-乙基}-六氫吡啶-3-醇	388.3	2.86
147	I	3-[4-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-1-甲基-六氫吡啶-3-醇	481.1	4.96
148	I	3-[4-(3-氯-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-1-甲基-六氫吡啶-3-醇	485.1	5.48
149	J	內向-α-3-[4-(3-氯-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-醇	497.1	5.47
150	J	內向-α-3-[4-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-醇	493.2	4.95
151	J	內向-α-3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基	477.2	5.29

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（121）

		乙炔基]-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-醇		
152	J	外向-β-3-[4-(3-氯-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-醇	497.2	5.35
153	J	外向-β-3-[4-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-醇	493.2	4.86
154	J	外向-β-3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-醇	477.2	5.21
155	J	外向-β-3-[4-(4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-醇	463.2	4.96
156	J	(-)-3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	451.2	5.22
157	J	(+)-3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	451.2	5.22
158	J	內向-α-3-[4-(4-苯氧基-苯	463.2	5.02

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（122）

		胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-醇		
159	J	4-[4-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-4-醇	467.2	4.77
160	J	4-[4-(3-氯-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-4-醇	471.1	5.26
161	J	4-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-4-醇	451.2	5.09
162	I	4-[4-(1-苯磺醯基-1H-吲哚-5-基胺基)-喹唑啉-7-基乙炔基]-四氫-哌喃-4-醇	525.1	6.02
163	I	4-[4-(4-苯氧基-苯胺基)_喹唑啉-7-基乙炔基]-四氫-哌喃-4-醇	438.1	6.25
164	J	1-(3-氮雜-雙環[3.1.0]己-6-基(1α,5α,6α))-3-[4-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔-1-醇	479.1	5.73
165	J	1-(3-氮雜-雙環[3.1.0]己-6-基(1α,5α,6α))-3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹	463.1	5.16

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（123）

		唑啉-6-基]-丙-2-炔-1-醇		
166	J	1-(3-氮雜-雙環[3.1.0]己-6-(1α,5α,6α))-3-[4-(4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔-1-醇	449.0	4.89
167	J	3-[4-(4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-7-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	437.2	5.09
168	J	3-[4-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-7-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	467.2	4.97
169	J	3-[4-(3-氯-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-7-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	471.1	5.48
170	J	3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-7-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	451.2	5.35
171	O	4-胺基-1-[4-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-4-甲基-p烯t-1-炔-3-醇	455.2	4.91
172	O	4-胺基-4-甲基-1-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-戊-1-炔-3-醇	439.2	5.26

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（124）

173	J	3-[4-(3乙炔基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	369.2	4.11
174	J	3-[4-(3-氯-4-氟-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	397.1	4.43
175	J	[6-(4-胺基-四氫-哌喃-4-基乙炔基)-喹唑啉-4-基)-(3-甲基-4-苯氧基-苯基)-胺	451.2	5.43
176	J	[6-(4-胺基-四氫-哌喃-4-基乙炔基)-喹唑啉-4-基]-(4-苯氧基-苯基)-胺	437.2	5.15
177	J	[6-(4-胺基-四氫-哌喃-4-基乙炔基)-喹唑啉-4-基]-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯基)-胺	467.2	5.00
178	J	(3-甲氧基-4-苯氧基-苯基)-(6-六氫吡啶-2-基乙炔基-喹唑啉-4-基)-胺	451.0	5.25
179	J	(3-甲基-4-苯氧基-苯基)-(6-六氫吡啶-2-基乙炔基-喹唑啉-4-基)-胺	435.0	5.71
180	J	(4-苯氧基-苯基)-(6-六氫吡啶-2-基乙炔基-喹唑啉-4-基)-胺	421.2	5.32

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（125）

181	J	(3-氯-4-苯氧基-苯基)-(6-六氫吡啶-2-基乙炔基-喹唑啉-4-基)-胺	455.0	5.84
182	J	3-[4-(4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-1-六氫吡啶-2-基-丙 2-炔-1-醇	451.2	5.16
183	J	3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-1-六氫吡啶-2-基-丙-2-炔-1-醇	465.2	5.44
184	J	3-[4-(3-氯-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-]-1-六氫吡啶-2-基-丙-2-炔-1-醇	485.1	5.58
185	J	3-[4-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-1-六氫吡啶-2-基-丙-2-炔-1-醇	481.2	5.05
186	J	(4-苯氧基-苯基)-(6-六氫吡啶-3-基乙炔基-喹唑啉-4-基)-胺	421.2	5.27
187	J	(3-甲氧基-4-苯氧基-苯基)-(6-六氫吡啶-3-基乙炔基-喹唑啉-4-基)-胺	451.2	5.21
188	J	(3-氯-4-苯氧基-苯基)-(6-六氫吡啶-3-基乙炔基-喹唑啉-4-基)-胺	455.0	5.79

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（126）

189	J	3-[4-(4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-1-六氫吡啶-3-基-丙-2-炔-1-醇	451.0	5.00
190	J	3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-1-六氫吡啶-3-基-丙-2-炔-1-醇	465.0	5.26
191	J	3-[4-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-1-六氫吡啶-3-基-丙-2-炔-1-醇	481.0	4.86
192	J	3-[4-(3-氯-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-1-六氫吡啶-3-基-丙-2-炔-1-醇	485.0	5.34
193	I	1-甲基-4-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-4-醇	465.0	5.18
194	I	4-[4-(3-氯-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-1-甲基-六氫吡啶-4-醇	485.0	5.34
195	I	4-[4-(3-甲氧基-4-苯氧基苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-1-甲基-六氫吡啶-4-醇	481.0	4.81
196	I	N,N-二乙基-3-[6-(4-羥基-四氫-哌喃-4-基乙炔基)-喹唑啉-4-基胺基]-苯甲醯胺	445.3	4.66

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（127）

197	A	(3-{3-[4-(1-苯磺醯基-1H-吲哚-5-基胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-3-氮雜-雙環[3.1.0]己-6-基)-甲醇	550.3	5.38
198	I	4-{4-[1-(丙烷-2-磺醯基)-1H-吲哚-5-基胺基]-喹唑啉-6-基乙炔基}-四氫-哌喃-4-醇	491.2	5.66
199	I	4-[4-(1H-吲哚-5-基胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-四氫-哌喃-4-醇	385.2	4.22
200	A	1-甲基-3-[4-(4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	451.3	5.04
201	J	3-[4-(3-氯-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-1-吡咯啶-2-基-丙-2-炔-1-醇	471.0	5.40
202	I	1-[4-(1-苯磺醯基-1H-吲哚-5-基胺基)-喹唑啉-6-基]-戊-1-炔-3-醇	430.1	7.57
203	I	1-{4-{1-丙烷-2-磺醯基}-1H-吲哚-5-基胺基]-喹唑啉-6-基}-戊-1-炔-3-醇	449.2	6.28
204	I	1-[4-(3-氯-4-苯氧基-苯胺基	430.1	7.57

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（128）

		)-喹唑啉-6-基]-戊-1-炔-3-醇		
205	I	1-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-戊-1-炔-3-醇	410.2	7.39
206	I	1-[4-(1-苯甲基-1H-吲唑-5-基胺基)-喹唑啉-6-基]-戊-1-炔-3-醇	434.2	6.16
207	I	1-[4-(4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-戊-1-炔-3-醇	396.2	7.04
208	I	3-{4-[4-(3-氟-苯氧基)-3-甲基-苯胺基]-喹唑啉-6-基乙炔基}-六氫吡啶-3-醇	469.1	5.32
209	J	3-{4-[4-(4-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-苯胺基]-喹唑啉-6-基乙炔基)-六氫吡啶-3-醇	481.2	5.10
210	J	4-胺基-1-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-戊-1-炔-3-醇	425.2	5.13
211	J	4-胺基-[4-(4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-戊-1-炔-3-醇	410.3	4.86
212	J	4-胺基-1-[4-(3-氯-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-戊-1-	445.2	5.27

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（129）

		炔-3-醇		
213	J	4-胺基-1-{4-[1-(丙烷-2-磺醯基)-1H-吲哚-5-基胺基]-喹唑啉-6-}-戊-1-炔-3-醇	464.1	4.37
214	J	4-胺基-1-{4-[4-(3-氟-苯氧基)-3-甲基-苯胺基]-喹唑啉-6-基}-戊-1-炔-3-醇	443.2	5.25
215	J	3-{4-[4-(4-氟-苯氧基)-3-甲基-苯胺基]-喹唑啉-6-基乙炔基}-六氫吡啶-3-醇	469.2	5.28
216	J	3-{4-[4-(2-氟-苯氧基)-3-甲基-苯胺基]-喹唑啉-6-基乙炔基}-六氫吡啶-3-醇	469.2	5.22
217	J	3-[4-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	467.2	4.85
218	J	3-{4-[1-(3-氟-苯甲基)-1H-吲唑-5-基胺基]-喹唑啉-6-基乙炔基}-六氫吡啶-3-醇	493.2	4.23
219	J	3-{4-[1-(3-甲氧基-苯甲基)-1H-吲唑-5-基胺基]-喹唑啉-6-基乙炔基}-六氫吡啶-3-醇	505.11	4041
220	J	3-{4-[1-(3-甲基-苯甲基)-1H-吲唑-5-基胺基]-喹唑啉-	489.2	4.70

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（130）

		6-基乙炔基}-六氫吡啶-3-醇		
221	J	3-{4-[1-(2-氟-苯甲基)-1H-吲唑-5-基胺基]-喹唑啉-6-基乙炔基}-六氫吡啶-3-醇	493.2	4.47
222	J	2-氯-N,N-二乙基-4-[6-(3-羥基-六氫吡啶-3-基乙炔基)-喹唑啉-4-]基胺基]-苯甲醯胺	478.2	4.08
223	J	3-[4-(3-溴-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	516.0	5.41
224	J	3-[4-(3,5-二氯-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	506.1	5.64
225	J	3-[4-(3-甲基-4-苯基硫烷基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	467.2	5.64
226	J	3-[4-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-吡咯啶 3-醇	453.2	4.76
227	J	4-胺基-1-[4-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-戊-1-炔-3-醇	441.2	4.78
228	J	1-[4-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯	426.2	6.83

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（131）

		胺基)-喹唑啉-6-基]-戊-1-炔-3-醇		
229	J	3-[4-(4-苯磺醯基-3-甲基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	483.1	4.08
230	J	3-[4-(4-苯磺醯基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	485.1	4.49
231	J	3-[4-(4-苯磺醯基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	469.1	3.89
232	J	3-[4-(4-苯磺醯基-3-甲基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	499.1	4.65
233	J	3-[4-(4-環戊氧基-3-甲基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	443.2	5.30
234	J	3-[4-(4-環丁氧基-3-甲基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	429.2	4.97
235	J	5-[6-(3-羥基-六氫吡啶-3-基乙炔基)-喹唑啉-4-基胺基]-2-苯氧基-苄腈	462.2	4.86
236	J	3-[4-]4-環己基氧基-3-甲基-	457.3	5.62

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（132）

		苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇		
237	J	3-[4-(4-苯胺基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	436.2	4.58
238	J	3-[4-(3-苯基-1H-吲唑-6-基胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	461.2	3.86
239	I	4-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-2-甲基-丁-3-炔-2-醇	410.2	7.22
240	I	4-[4-(3-氯-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-2-甲基-丁-3-炔-2-醇	430.1	7.39
241	I	4-[4-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-2-甲基-丁-3-炔-2-醇	426.2	6.67
242	I	[6-(3-甲基-丁-1-炔基)-喹唑啉-4-基]-(3-甲基-4-苯氧基-苯基)-胺	394.2	9.08
243	I	(3-甲氧基-4-苯氧基-苯基)-[6-(3-甲基-丁-1-炔基)-喹唑啉-4-基]-胺	410.2	8.47
244	I	(3-氯-4-苯氧基-苯基)-[6-(3-	414.1	9.21

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（133）

		甲基-丁-1-炔基)-喹唑啉-4-基]-胺		
245	J	3-[4-(4-苯甲基-3-甲基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	449.2	5.37
246	J	[6-(3-胺基-3-甲基-丁-1-炔基)-喹唑啉-4-基]-(3-甲基-4-苯氧基-苯基)-胺	395.2	5.13
247	J	[6-(3-胺基-3-甲基-丁-1-炔基)-喹唑啉-4-基]-(4-苯氧基-苯基)-胺	409.2	5.45
248	J	[6-(3-胺基-3-甲基-丁-1-炔基)-喹唑啉-4-基]-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯基)-胺	425.2	5.04
249	J	[6-(3-胺基-3-甲基-丁-1-炔基)-喹唑啉-4-基]-(3-氯-4-苯氧基-苯基)-胺	429.1	5.56
250	J	[6-(3-胺基-丙-1-炔基)-喹唑啉-4-基]-(4-苯氧基-苯基)-胺	367.2	4.78
251	J	[6-(3-胺基-丙-1-炔基)-喹唑啉-4-基]-(3-甲基-4-苯氧基-苯基)-胺	381.2	5.09
252	J	[6-(3-胺基-丙-1-炔基)-喹唑	397.2	4.72

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 134）

		啉-4-基]-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯基)-胺		
253	J	[6-(3-胺基-丙-1-炔基)-喹唑啉-4-基]-(3-氯-4-苯氧基-苯基)-胺	401.1	5.28
254	J	[6-(3-甲基胺基-丙-1-炔基)-喹唑啉-4-基]-(4-苯氧基-苯基)-胺	381.2	5.05
255	J	[6-(3-甲基胺基-丙-1-炔基)-喹唑啉-4-基]-(3-甲基-1-苯氧基-苯基)-胺	395.2	5.32
256	J	(3-甲氧基-4-苯氧基-苯基)-[6-(3-甲基胺基-丙-1-炔基)-喹唑啉-4-基]-胺	411.2	4.87
257	J	(3-氯-4-苯氧基-苯基)-[6-(3-甲基胺基-丙-1-炔基)-喹唑啉-4-基]-胺	415.1	5.45
258	A	[6-(3-二甲基胺基-丙-1-炔基)-喹唑啉-4-基]-(3-甲基-4-苯氧基-苯基)-胺	409.3	5.94
259	J	3-[4-(3-乙基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	465.2	5.54
260	J	3-[4-(3-甲基-4-對甲苯氧基-	465.2	5.52

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（135）

		苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇		
261	J	3-[4-(3-羥基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	453.1	4.34
262	J	2-胺基-4-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丁-3-炔-1-醇	411.2	4.95
263	J	2-胺基-4-[4-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-]丁-3-炔-1-醇	427.1	4.60
264	J	3-[4-(3-乙氧基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	481.1	5.59
265	J	3-[4-(3-異丙氧基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	495.2	5.40
266	J	3-[4-(2-氟-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	455.2	4.9
267	J	3-[4-(4-氟-2-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	455.2	4.61
268	J	3-[4-(4-吡啶-2-基甲基-苯胺	436.2	3.59

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（136）

		基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇		
269	J	2-胺基-1-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-環己醇	465.1	5.45
270	J	2-胺基-1-[4-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-環己醇	481.2	5.10
271	J	1-甲基胺基-4-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]丁-3-炔-2-醇	425.2	5.08
272	J	4-[4-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-1-甲基胺基-丁-3-炔-2-醇	441.2	4.76
273	A'	(3-甲基-4-苯氧基-苯基)-[6-(3-六氫吡呯-1-基-丙-1-炔基)-喹唑啉-4-基]-胺	450.0	5.25
274	A	(3-甲基-4-苯氧基-苯基)-[6-(3-吡咯啶-1-基-丙-1-炔基)-喹唑啉-4-基]-胺	435.0	5.95
275	A'	(3-甲氧基-4-苯氧基-苯基)-[6-(3-六氫吡呯-1-基-丙-1-炔基)-喹唑啉-4-基]-胺	466.3	4.95
276	I	3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺	477.2	5.31

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（137）

		基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-1-氮雜-雙環[2.2.2]辛-3-醇		
277	J	3-{4-[4-(2,6-二氟-苯氧基)-3-甲基-苯胺基]-喹唑啉-6-基乙炔基}-六氫吡啶-3-醇	487.0	5.22
278	A'	{6-[3-(6-胺基-3-氮雜-雙環[3.1.0]己-3-基(1α,5α,6α))-丙-1-炔基]-喹唑啉-4-基}-(3-甲基-4-苯氧基-苯基)-胺	462.3	5.38
279	A	(3-甲基-4-苯氧基-苯基)-[6-(3-嗎福啉-4-基-丙-1-炔基)-喹唑啉-4-基]-胺	451.0	7.27
280	A	(3-{3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-3-氮雜-雙環[3.1.0]己-6-基(1α,5α,6α)-甲醇	477.3	5.70
281	A'	(3-甲基-4-苯氧基-苯基)-{6-[3-(2-甲基-六氫吡呯-1-基)-丙-1-炔基]-喹唑啉-4-基}-胺	464.1	5.49
282	A'	{6-[3-(2,6-二甲基-六氫吡呯-1-基)-丙-1-炔基]-喹唑啉-4-基}-(3-甲基-4-苯氧基-苯基)-胺	478.3	5.57

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（138）

283	A	(3-甲基-4-苯氧基-苯基)-{6-[3-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-丙-1-炔基]-喹唑啉-4-基}-胺	464.0	5.60
284	A	1-{3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-六氫吡啶-4-醇	465.0	5.45
285	A	1-{3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2炔基}-吡咯啶-3-醇	451.3	5.38
286	K	(3-甲基-4-苯氧基-苯基)-[6-(1-甲基-六氫吡啶-3-基乙炔基)-喹唑啉-4-基}-胺	449.5	5.86
287	A	(1-{3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-吡咯啶-2-基)-甲醇	465.3	5.51
288	A	(1-{3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-六氫吡啶-2-基)-甲醇	479.1	5.58
289	A	1-(3-{4-[3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-六氫吡啶-3-基)-甲醇	478.9	5.59
290	A	2-(甲基-{3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-胺基)-乙醇	439.1	5.45

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（139）

291	A'	3-甲基-2-{3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基胺基}-丁烷-1-醇	467.4	5.72
292	A	(3-甲基-4-苯氧基-苯基)-[6-(2-六氫吡啶-3-基乙基)-喹唑啉-4-基]-胺	439.3	5.33
293	A	4-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-四氫-哌喃-4-醇	452.1	6.76
294	A	4-[4-(3-氯-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-四氫-哌喃-4-醇	471.9	6.94
295	K	4-甲基-2-{3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-四氫-哌喃-4-醇	467.9	6.23
296	A	4-甲基-2-{3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基胺基}-戊烷-1-醇	481.0	5.99
297	A'	3-{3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基胺基}-丙烷-1,2-二醇	495.0	4.94
298	A	1-{3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-吡咯啶-2-羧酸甲酯	493.3	7.90

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（141）

		基)-胺		
306	A	{6-[3-(3-二甲基胺基-吡咯啶-1-基)-丙-1-炔基]-喹唑啉-4-基]-(3-甲基-4-苯氧基-苯基)-胺	478.3	5.85
307	A	2-(1-{3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-六氫吡啶-4-基)-乙醇	493.1	5.50
308	K'	{6-[1-(2-胺基-丙基)-六氫吡啶-3-基乙炔基]-喹唑啉-4-基}-(3-甲基-4-苯氧基-苯基)-胺	492.4	6.28
309	K	2-{3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-1-基}-乙醇	479.3	5.66
310	J	3-[4-(4-溴-2-氟-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	442.9, 440.9	4.26
311	J	3-[4-(4-溴-2,6-二氟-苯胺基-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	460.9, 459.1	4.24
312	K	{6-[1-(2-甲氧基-乙基)-六氫吡啶-3-基乙炔基]-喹唑啉-	493.1	6.05

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（142）

		4-基}-(3-甲基-4-苯氧基-苯基)-胺		
314	J	6-羥基甲基-3-{4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	424.2	8.64
315	A'	{6-[3-(2,5-二氮雜-雙環[2.21]庚-2-基)-丙-1-炔基]-喹唑啉-4-基}-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯基)-胺	478.2	4.92
316	A	{6-[3-(6-二甲基胺基-3-氮雜-雙環[3.1.0]己-3-基(1α,5α,6α))-丙-1-炔基]-喹唑啉-4-基}-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯基)-胺	506.1	5.28
317	J	5-羥基-5-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-2-羧酸醯胺	494.0	5.11
318	A	2-(4-{3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-六氫吡咽-1-基)-乙醇	494.4	5.17
319	A	2-(4-{3-[4-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-六氫吡咽-1-基)-乙	510.1	4.89

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（143）

		醇		
320	J	3-羥基甲基-4-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-4-醇	481.0	4.94
321	J	3-羥基甲基-4-[4-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-y乙炔基]-六氫吡啶-4-醇	497.0	4.63
322	A	1-{3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-六氫吡啶-4-酮	463.0	7.17
323	J	(3-甲基-4-苯氧基-苯基)-[6-(3-硫嗎福啉-4-基-丙-1-炔基)-喹唑啉-4-基]-胺	467.3	8.06
324	J	5-羥基甲基-3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-吡咯啶-3-醇	466.9	5.04
325	J	5-羥基甲基-3-[4-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-吡咯啶-3-醇	482.9	4.72
326	A	1-{3-[4-{3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-六氫吡啶-4-酮肟	478.3	6.43
327	J	2-羥基甲基-3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-	482.0	6.13

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（144）

		基乙炔基]-四氫-哌嗪-3-醇		
328	A	4-{3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-六氫吡咯-1-羧酸乙酯	522.1	7.78
329	A	4-{3-[4-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-六氫吡咯-1-羧酸乙酯	538.3	7.16
330	J	4-羥基-4-[4-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-吡咯啶-2-羧酸醯胺	496.1	4.70
331	J	4-[4-(3-氯-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-4-羥基-吡咯啶-2-羧酸醯胺	500.2	5.21
332	J	4-羥基-4-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-吡咯啶-2-羧酸醯胺	480.3	50.3
333	A	N-{3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-甲烷磺醯胺	459.0	6.85
334	A	1-(4-{3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-六氫吡咯-1-)-乙酮	492.3	6.39
335	I	4-羥基-4-[4-(3-甲基-4-苯氧	495.3	5.90

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（145）

		基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-四氫-哌嗪-2-吡咯啶-2-羧酸醯胺		
336	J	4-羥基-4-[4-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-四氫-哌嗪-2-吡咯啶-2-羧酸醯胺	511.1	5.49
337	J	4-[4-(3-氯-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-4-羥基-四氫-哌嗪-2-吡咯啶-2-羧酸醯胺	515.2	6.09
338	A	N-{3-[4-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-甲烷磺醯胺	475.1	6.40
339	A	{6-[3-(4-甲烷磺醯基-六氫吡呯-1-基)-丙-1-炔基]-喹唑啉-4-基}-(3-甲基-4-苯氧基-苯基)-胺	528.1	7.08
340	A	4-{3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-六氫吡呯-1-羧酸甲基醯胺	507.3	6.12
341	A	4-{3-[4-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-	523.2	5.64

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（146）

		2-炔基}-六氫吡咽-1-羧酸甲基醯胺		
342	A	{6-[3-(4-甲烷磺醯基-六氫吡咽-1-基)-丙-1-炔基]-喹唑啉-4-}-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯基)-胺	544.1	6.54
343	J	2-羥基甲基-4-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-四氫-哌喃-4-醇	482.3	5.85
344	J	2-羥基甲基-4-[4-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-四氫-哌喃-4-醇	498.3	5.43
345	J	4-[4-(3-氯-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-2-羥基甲基-四氫-哌喃-4-醇	502.2	6.04
346	A	{6-[3-(1,1-二酮基-1&-異噻唑啶-2-基)-丙-1-炔基]-喹唑啉-4-基}-(3-甲基-4-苯氧基-苯基)-胺	485.3	7.30
347	A	{6-[3-(1,1二酮基-1-&-異噻唑啶-2-基)-丙-1-炔基]-喹唑啉-4-基}-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯基)-胺	501.3	6.69

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（147）

348	I	N-{3-[4-(4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-乙醯胺	409.0	6.03
349	I	N-{3-[4-(3-氯-4-苯氧基-苯胺基)-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-乙醯胺	442.9	6.55
350	A	{6-[3-(1,1二酮基-1-&-硫嗎福啉-4-基)-丙-1-炔基]-喹唑啉-4-基}-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯基)-胺	515.2	6.40
351	A	4-{3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基胺基}-六氫吡啶-1-羧酸乙酯	536.6	6.04
352	A	4-{3-[4-{3-甲氧基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基1胺基}-六氫吡啶-1-羧酸乙酯	552.3	5.97
353	J	N-{3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-丁醯胺	451.3	7.09
354	J	[4-(2-氟-苯氧基)-3-甲基-苯基]-(6-六氫吡啶-3-基乙炔基-喹唑啉-4-基)-胺	453.4	5.55

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（148）

355	J	[4-(3-氟-苯氧基)-3-甲基-苯基]-(6-六氫吡啶-3-基乙炔基-喹唑啉-4-基)-胺	453.4	5.75
356	I	N-甲基-N-{3-[4-(4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-乙醯胺	423.3	6.53
357	I	N-甲基-N-{3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6基]-丙-2-炔基}-乙醯胺	437.3	6.86
358	I	N-{3-[4-(3-氯-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-N-甲基1-乙醯胺	457.3	7.05
359	I	2,2-二甲基-N-{3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-丙醯胺	465.0	7.57
360	J	(3-甲基-4-苯氧基-苯基)-(6-吡咯啶-3-基乙炔基-喹唑啉-4-基)-胺	421.3	5.43
361	J	[4-(2-氟-苯氧基)-3-甲基-苯基]-(6-吡咯啶-3-基乙炔基-喹唑啉-4-基)-胺	439.0	5.39
362	J	(3-氯-4-苯氧基-苯基)-(6-吡咯啶-3-基乙炔基-喹唑啉-4-基)-胺	441.0	5.61

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（149）

363	J	(3-甲氧基-4-苯氧基-苯基)-(6-吡咯啶-3-基乙炔基-喹唑啉—4-基)-胺	437.1	5.06
364	I	2-氯-N{3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-乙醯胺	457.0	7.00
365	I	環丙烷羧酸{3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-醯胺	449.1	6.97
366	I	N-{3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-丙醯胺	437.1	6.74
367	I	2-甲氧基-N-{3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-乙醯胺	453.2	6.69
368	M	N-{3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-2-嗎福啉-4-基-乙醯胺	508.0	6.49
369	A'	1-{3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-六氫吡咯-2-羧酸甲酯	508.0	5.66
370	A	4-{3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)_喹唑啉-6-基]-丙-2-	493.5	5.87

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（150）

		炔基}-六氫吡咽-1-羧酸甲基醯胺		
371	J	(-)-(3-甲基-4-苯氧基-苯基)-(6-六氫吡啶-3(S)-基乙炔基-喹唑啉-4-基)-胺	435.1	5.61
372	A'	4-胺基甲基-1-{3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-吡咯啶-3-醇	480.3	4.95
373	J	4-羥基-4-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-吡咯啶-2-羧酸甲基醯胺	494.0	5.18
374	N	(3-甲基-4-苯氧基-苯基)-(6-六氫吡啶-3-基乙炔基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-胺	436.3	5.40
375	N	(3-甲基-4-苯氧基-苯基)-(6-六氫吡啶-4-基乙炔基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-胺	436.3	5.32
376	J	(3-甲氧基-4-苯氧基-苯基)-(6-六氫吡啶-4-基乙炔基-喹唑啉-4-基)-胺	451.3	5.17
377	J	(3-氯-4-苯氧基-苯基)-(6-六氫吡啶-4-基乙炔基-喹唑啉-	455.0	5.73

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（151）

		4-基)-胺		
378	J	(3-甲基-4-苯氧基-苯基)-(6-六氫吡啶-4-基乙炔基-喹唑啉-4-基)-胺	435.1	5.56
379	A	3(S)-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-1-羧酸甲基醯胺	492.3	7.15
380	I	3(S)-[4-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-1-羧酸甲基醯胺	509.4	6.65
381	I	N-{1,1-二甲基-3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-2,2,2-三氟-乙醯胺	505.0	8.15
382	J	(+)-(3-甲基-4-苯氧基-苯基)-(6-六氫吡啶-3(R)-基乙炔基-喹唑啉-4-基)-醯胺	435.3	5.61
383	I	N-{1,1-二甲基—3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-乙醯胺	451.2	7.00
384	I	N-{3-[4-(3-氯-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-1,1-二甲基-丙-2-炔基}-乙醯胺	471.1	7.22

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（152）

385	J	[4-(2-氯-苯氧基)-3-甲基-苯基]-(6-六氫吡啶-3-基乙炔基-喹唑啉-4-基)-胺	469.0	5.97
386	J	[4-(2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-苯基]-(6-六氫吡啶-3-基乙炔基-喹唑啉-4-基)-胺	465.1	5.31
387	J	[3-甲基-4-(2-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-(6-六氫吡啶-3-基乙炔基-喹唑啉-4-基)-胺	503.0	6.17
388	J	[4-(2-乙基-苯氧基)-3-甲基-苯基]-(6-六氫吡啶-3-基乙炔基-喹唑啉-4-基)-胺	463.0	6.38
389	J	(6-氮雜環丁二烯-3-基乙炔基-喹唑啉-4-基)-(3-甲基-4-苯氧基-苯基)-胺	407.3	5.31
390	I	N-{1-甲基-3-[4-(3-氯-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-乙醯胺	456.9	6.84
391	I	N-{1-甲基-3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-乙醯胺	437.1	6.36
392	I	N-{3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-乙醯胺	422.8	

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（153）

使用方法I及適當的起始物（依技藝上已知的方法製得），可製得下列化合物（及彼等之藥學上可接受之鹽類及溶劑化物），彼等爲本發明的一部分：

1－{3－〔4－{3－甲基－4－苯氧基－苯胺基}－喹唑啉－6－基乙炔基〕－氮雜環丁二烯－1－基}－乙酮

1－{3－〔4－{3－甲氧基1－4－苯氧基－苯胺基}－喹唑啉－6－基乙炔基〕－氮雜環丁二烯－1－基}－乙酮

1－{3－〔4－{3－氯－4－苯氧基－苯胺基}－喹唑啉－6－基乙炔基〕－氮雜環丁二烯－1－基}－乙酮

〔6－（1－甲烷磺醯基－氮雜環丁二烯－3－基乙炔基）－喹唑啉－4－基〕－（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－胺

〔6－（1－甲烷磺醯基－氮雜環丁二烯－3－基乙炔基）－喹唑啉－4－基〕－（3－甲氧基－4－苯氧基－苯基）－胺

〔6－（1－甲烷磺醯基－氮雜環丁二烯－3－基乙炔基）－喹唑啉－4－基〕－（3－氯－4－苯氧基－苯基）－胺

〔6－（1－甲烷磺醯基－吡咯啶－3－基乙炔基）－喹唑啉－4－基〕－（3－甲基－4－苯氧基－苯基）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（154）

－胺

〔6－（1－甲烷磺醯基－吡咯啶－3－基乙炔基）－喹唑啉－4－基〕－（3－甲氧基－4－苯氧基－苯基）－胺

〔6－（1－甲烷磺醯基－吡咯啶－3－基乙炔基）－喹唑啉－4－基〕－（3－氯－4－苯氧基－苯基）－胺

1－{3－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－吡咯啶－1－基}－乙酮

1－{3－〔4－（3－甲氧基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－吡咯啶－1－基}－乙酮

1－{3－〔4－（3－氯－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－吡咯啶－1－基}－乙酮

1－{3－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－六氫吡啶－1－基}－乙酮

1－{3－〔4－（3－甲氧基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－六氫吡啶－1－基}－乙酮

1－{3－〔4－（3－氯－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－六氫吡啶－1－基}－乙酮

〔6－（1－甲烷磺醯基－六氫吡啶－3－基乙炔基）－喹唑啉－4－基〕－（3－甲基－4－苯氧基－苯基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（155）

）－胺

〔6－（1－甲烷磺醯基－六氫吡啶－3－基乙炔基）－喹唑啉－4－基〕－（3－甲氧基－4－苯氧基－苯基）－胺

〔6－（1－甲烷磺醯基－六氫吡啶－3－基乙炔基）－喹唑啉－4－基〕－（3－氯－4－苯氧基－苯基）－胺

5－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－六氫吡啶－2－酮

5－〔4－（3－甲氧基1－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－六氫吡啶－2－酮

5－〔4－（3－氯－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－六氫吡啶－2－酮

4－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－吡咯啶－2－酮

4－〔4－（3－甲氧基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－吡咯啶－2－酮

4－〔4－（3－氯－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－吡咯啶－2－酮

1－{2－〔4－（3－甲氧基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－嗎福啉－4－基}－乙酮

1－{2－〔4－（3－氯－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－嗎福啉－4－基}－乙酮

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（156）

〔6－（4－甲烷磺醯基－嗎福啉－2－基乙炔基）－喹唑啉－4－基〕－（3－甲基－苯氧基－苯基）－胺

〔6－（4－甲烷磺醯基－嗎福啉－2－基乙炔基）－喹唑啉－4－基〕－（3－甲氧基1－苯氧基－苯基）－胺

〔6－（4－甲烷磺醯基－嗎福啉－2－基乙炔基）－喹唑啉－4－基〕－（3－氯－苯氧基－苯基）－胺

6－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－嗎福啉－3－酮

6－〔4－（3－甲氧基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－嗎福啉－3－酮

6－〔4－（3－氯－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－嗎福啉－3－酮

5－〔4－{3－甲基－4－苯氧基－苯胺基}－喹唑啉－6－基乙炔基〕－六氫吡呯－2－酮

5－〔4－{3－甲氧基－4－苯氧基－苯胺基}－喹唑啉－6－基乙炔基〕－六氫吡呯－2－酮

5－〔4－{3－氯－4－苯氧基－苯胺基}－喹唑啉－6－基乙炔基〕－六氫吡呯－2－酮

6－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－六氫吡呯－2－酮

6－〔4－（3－甲氧基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－六氫吡呯－2－酮

6－〔4－（3－氯－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（157）

啉－6－基乙炔基〕－六氫吡呯－2－酮

1－{5－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－3，4－二氫－2H－吡啶－1－基}－乙酮

1－{5－〔4－（3－甲氧基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－3，4－二氫－2H－吡啶－1－基}－乙酮

1－{5－〔4－（3－氯－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－3，4－二氫－2H－吡啶－1－基}－乙酮

〔6－（1－甲烷磺醯基－1，4，5，6－四氫－吡啶－3－基乙炔基）－喹唑啉－4－基〕－（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－胺

〔6－（1－甲烷磺醯基－1，4，5，6－四氫－吡啶－3－基乙炔基）－喹唑啉－4－基〕－（3－甲氧基－4－苯氧基－苯基）－胺

〔6－（1－甲烷磺醯基－1，4，5，6－四氫－吡啶－3－基乙炔基）－喹唑啉－4－基〕－（3－氯－4－苯氧基－苯基）－胺

1－{5－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－3，6－二氫－2H－吡啶－1－基}－乙酮

1－{5－〔4－（3－甲氧基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－3，6－二氫－2H－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（158）

吡啶－1－基}－乙酮

1－{5－〔4－（3－氯－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－3，6－二氫－2H－吡啶－1－基}－乙酮

〔6－（1－甲烷磺醯基－1，2，5，6－四氫－吡啶－3－基乙炔基）－喹唑啉－4－基〕－（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－胺

〔6－（1－甲烷磺醯基－1，2，5，6－四氫－吡啶－3－基乙炔基）－喹唑啉－4－基〕－（3－甲氧基－4－苯氧基－苯基）－胺

〔6－（1－甲烷磺醯基－1，2，5，6－四氫－吡啶－3－基乙炔基）－喹唑啉－4－基〕－（3－氯－4－苯氧基－苯基）－胺

1－{4－〔4－{3－甲基－4－苯氧基－苯胺基}－喹唑啉－6－基乙炔基〕－3，6－二氫－2H－吡啶－1－基}－乙酮

1－{4－〔4－{3－甲氧基1－4－苯氧基－苯胺基}－喹唑啉－6－基乙炔基〕－3，6－二氫－2H－吡啶－1－基}－乙酮

1－{4－〔4－{3－氯1－4－苯氧基－苯胺基}－喹唑啉－6－基乙炔基〕－3，6－二氫－2H－吡啶－1－基}－乙酮

〔6－（1－甲烷磺醯基－1，2，3，6－四氫－吡啶－4－基乙炔基）－喹唑啉－4－基〕－（3－甲基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（159）

－4－苯氧基－苯基）－胺

〔6－（1－甲烷磺醯基－1，2，3，6－四氫－吡啶－4－基乙炔基）－喹唑啉－4－基〕－（3－甲氧基1－4－苯氧基－苯基）－胺

〔6－（1－甲烷磺醯基－1，2，3，6－四氫－吡啶－4－基乙炔基）－喹唑啉－4－基〕－（3－氯－4－苯氧基－苯基）－胺

N－{1，1－二甲基－3－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－〕－丙－2－炔基}－乙醯胺

N－{1，1－二甲基－3－〔4－（3－甲氧基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－〕－丙－2－炔基}－乙醯胺

N－{1，1－二甲基－3－〔4－（3－氯－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－〕－丙－2－炔基}－乙醯胺

N－{1，1－二甲基－3－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－〕－丙－2－炔基}－甲烷磺醯胺

N－{1，1－二甲基－3－〔4－（3－甲氧基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－〕－丙－2－炔基}－甲烷磺醯胺

N－{1，1－二甲基－3－〔4－（3－氯－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－〕－丙－2－炔基}－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（160）

甲烷磺醯胺

N－{1－甲基－3－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－丙－2－炔基}－乙醯胺

N－{1－甲基－3－〔4－（3－甲氧基1－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－丙－2－炔基}－乙醯胺

N－{1－甲基－3－〔4－（3－氯－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－丙－2－炔基}－乙醯胺

N－{1－甲基－3－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－丙－2－炔基}－甲烷磺醯胺

N－{1－甲基－3－〔4－（3－甲氧基1－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－丙－2－炔基}－甲烷磺醯胺

N－{1－甲基－3－〔4－（3－氯－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－丙－2－炔基}－甲烷磺醯胺

1－{3－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－丙－2－炔基}－六氫吡啶－2－酮

1－{3－〔4－（3－甲氧基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－丙－2－炔基}－六氫吡啶－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（161）

2－酮

1－{3－〔4－（3－氯－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－丙－2－炔基}－六氫吡啶－2－酮

1－{3－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－丙－2－炔基}－吡咯啶－2－酮

1－{3－〔4－（3－甲氧基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－丙－2－炔基}－吡咯啶－2－酮

1－{3－〔4－（3－氯－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基〕－丙－2－炔基}－吡咯啶－2－酮。

使用方法J及適當的起始物（依技藝上已知的方法製得者），可製得下列化合物（及彼等之藥學上可接受之鹽類及溶劑化物），彼等爲本發明的一部分：

（7－甲氧基－6－六氫吡啶－3－基乙炔基－喹唑啉－4－基）－（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－胺

（3－氯－4－苯氧基－苯基）－（7－甲氧基－6－六氫吡啶－3－基乙炔基－喹唑啉－4－基）－胺

（3－甲氧基－4－苯氧基－苯基）－（7－甲氧基－6－六氫吡啶－3－基乙炔基－喹唑啉－4－基）－胺

〔7－（2－甲氧基－乙氧基）－6－六氫吡啶－3

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（162）

－基乙炔基－喹唑啉－4－基〕－（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－胺

（3－氯－4－苯氧基－苯基）－〔7－（2－甲氧基－乙氧基）－6－六氫吡啶－3－基乙炔基－喹唑啉－4－基〕－胺

〔7－（2－甲氧基－乙氧基）－6－六氫吡啶－3－基乙炔基－喹唑啉－4－基〕－（3－甲氧基－4－苯氧基－苯基）－胺

3－〔7－（2－甲氧基－乙氧基）－4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－六氫吡啶－3－醇

3－〔7－（2－甲氧基－乙氧基）－4－（3－氯－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－六氫吡啶－3－醇

3－〔7－（2－甲氧基－乙氧基）－4－（3－甲氧基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－六氫吡啶－3－醇

3－〔7－甲氧基－4－（3－甲基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－六氫吡啶－3－醇

3－〔7－甲氧基－4－（3－氯－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－六氫吡啶－3－醇

3－〔7－甲氧基－4－（3－甲氧基－4－苯氧基－苯胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－六氫吡啶－3－醇

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（163）

（6－氮雜環丁二烯－3－基乙炔基－喹唑啉－4－基）－（3－甲氧基－4－苯氧基－苯基）－胺

（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－（6－嗎福啉－2－基乙炔基－喹唑啉－4－基）－胺

（3－甲氧基－4－苯氧基－苯基）－（6－嗎福啉－2－基乙炔基－喹唑啉－4－基）－胺

（3－氯－4－苯氧基－苯基）－（6－嗎福啉－2－基乙炔基－喹唑啉－4－基）－胺

（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－〔6－（1，4，5，6－四氫－吡啶－3－基乙炔基）－喹唑啉－4－基〕－胺

（3－甲氧基－4－苯氧基－苯基）－〔6－（1，4，5，6－四氫－吡啶－3－基乙炔基）－喹唑啉－4－基〕－胺

（3－氯－4－苯氧基－苯基）－〔6－（1，4，5，6－四氫－吡啶－3－基乙炔基）－喹唑啉－4－基〕－胺

（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－〔6－（1，2，5，6－四氫－吡啶－3－基乙炔基）－喹唑啉－4－基〕－胺

（3－甲氧基－4－苯氧基－苯基）－〔6－（1，2，5，6－四氫－吡啶－3－基乙炔基）－喹唑啉－4－基〕－胺

（3－氯－4－苯氧基－苯基）－〔6－（1，2，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（164）

5，6－四氫－吡啶－3－基乙炔基）－喹唑啉－4－基〕－胺

（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－〔6－（1，2，3，6－四氫－吡啶－3－基乙炔基）－喹唑啉－4－基〕－胺

（3－甲氧基－4－苯氧基－苯基）－〔6－（1，2，3，6－四氫－吡啶－3－基乙炔基）－喹唑啉－4－基〕－胺

（3－氯－4－苯氧基－苯基）－〔6－（1，2，3，6－四氫－吡啶－3－基乙炔基）－喹唑啉－4－基〕－胺

〔6－（3－胺基－3－甲基－丁－1－炔基）－喹唑啉－4－基〕－（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－胺

〔6－（3－胺基－3－甲基－丁－1－炔基）－喹唑啉－4－基〕－（3－甲氧基－4－苯氧基－苯基）－胺

〔6－（3－胺基－3－甲基－丁－1－炔基）－喹唑啉－4－基〕－（3－氯－4－苯氧基－苯基）－胺

〔6－（3－胺基－丁－1－炔基）－喹唑啉－4－基〕－（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－胺

〔6－（3－胺基－丁－1－炔基）－喹唑啉－4－基〕－（3－甲氧基－4－苯氧基－苯基）－胺

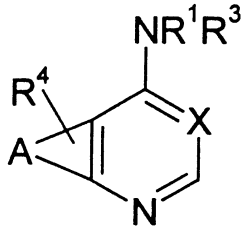
〔6－（3－胺基－丁－1－炔基）－喹唑啉－4－基〕－（3－氯－4－苯氧基－苯基）－胺。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：作爲抗癌劑之經取代的雙環衍生物）

本發明係關於式1所示的化合物及其藥學上可接受之鹽類及溶劑化物

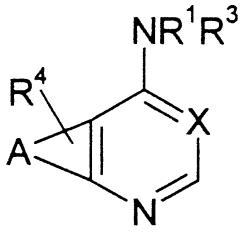


1

其中，A、X、R^1、R^3及R^4如說明書中所定義。本發明亦關於以投服式1化合物來治療異常細胞生長的方法以及含有式1化合物之用於治療如是病症的藥學組成物。本發明還關於式1化合物的製備方法。

英文發明摘要（發明之名稱：Substituted bicyclic derivatives useful as anticancer agents）

The invention relates to compounds of the formula 1



1

and to pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof, wherein A, X, R^1, R^3 and R^4 are as defined herein. The invention also relates to methods of treating abnormal cell growth in mammals with administering the compounds of formula 1 and to pharmaceutical compositions for treating such disorders which contain the compounds of formula 1. The invention also relates to methods of preparing the compounds of formula 1.

（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

五、發明說明（ 80）

修正補充 91年8月9日

化並將其置於矽膠（5g）層柱的最上端。用1：1：0.1 己烷：乙酸乙酯／Net_3洗提層柱，去除高R_f雜質。用10：1 二氯甲烷：甲醇洗提所要的產物23（R_f 0.05，10：1 二氯甲烷：甲醇），可得一黃色固體（65mg，60%）。

^{1}H NMR（DMSO d6；400MHz）：δ：
9.88（s，1H，NH），
8.67（s，1H），8.45（s，1H），
7.92（d，1.7Hz），
7.76（d，1H，J＝8.5Hz），
7.67（d，1H，J＝8.5Hz），
7.50（d，1H，J＝3.1Hz），
7.42（d，1H，J＝8.9Hz），
7.35（dd，1H，J＝8.9Hz，1.9Hz），7.31－7.18（m，6H），
6.48（dd，1H，J＋3.1Hz，0.8Hz），5.41（s，2H），2.97（br，2H），
2.67（br，2H），2.47（s，3H），
1.92（br，2H），1.82（br，2H）。
LRMS：488.2（MH^+），126.1。

方法G：乙酸3－〔4－（1－苯磺醯基－1H－吲哚－5－基胺基）－喹唑啉－6－基〕－烯丙酯（27）

3－（4－苯氧基－喹唑啉－6－基）－丙烯酸甲酯（2

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 102）

修正補充本91年8月9日

表

實施例	製備方法	IUPAC 名	LRMS (MH^+)	HPLC 保留時間（分鐘）
1	I	2-甲基-4-[4-(4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丁-3-炔-2-醇	396.1	6.88
2	G'	3-[4-(4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-(E)-丙-2-烯-1-醇	370.1	6.06
3	B	(6-環丁基-喹唑啉-4-基)-(4-苯氧基-苯基)-胺	368.2	8.35
4	B	(6-環丙基-喹唑啉-4-基)-(4-苯氧基-苯基)-胺	354.2	7.62
5	I	1-甲氧基-2-甲基-4-[4-(4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丁-3-炔-2-醇	426.1	6.66
6	I	4-[4-(4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-2-吡啶-4-基-丁-3-炔-2-醇	459.0	6.56
7	I	1-[4-(4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-環己醇	436.1	7.80
8	G	N-甲基-3-[4-(4-苯氧基-苯基-胺基)-喹唑啉-6-基]-丙烯	397.2	5.81

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

A7
B7

修正補充 91年8月9日

五、發明說明（ 118 ）

		咯啶-2-基-丙-2-炔-1-醇		
129	J	3-{4-[1-(丙烷-2-磺醯基)-1H-吲哚-5-基胺基]-喹唑啉-6-基}-1-吡咯啶-2-基-丙-2-炔-1-醇	490.2	4.52
130	J	3-[4-(4-苯甲基氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-1-吡咯啶-2-基-丙-2-炔-1-醇	451.2	4.99
131	J	3-[4-(1-苯磺醯基-1H-吲哚-5-基胺基)-喹唑啉-6-基]-1-吡咯啶-2-基-丙-2-炔-1-醇	524.2	4.94
132	O	4-胺基-1-[4-(3-氯-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-4-甲基-戊-1-炔-3-醇	459.1	5.41
133	J	3-[4-(3-氟-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	455.2	5.19
134	J	3-[4-(4-苯氧基-3-三氟甲基-苯胺基)-喹唑啉-6-基乙炔基]-六氫吡啶-3-醇	505.1	5.61
135	J	4-胺基-1-[4-(1-苯磺醯基-1H-吲哚-5-基胺基)-喹唑啉-6-基]-戊-1-炔-3-醇	498.1	4.82
136	J	3-{4-[4-(3-甲氧基-苯氧基)-	481.2	5.15

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

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）

A7 修正 補充 本91年8月9日

五、發明說明（ 140）

299	K	(3-甲基-4-苯氧基-苯基)-[6-(1-丙基-六氫吡啶-3-基乙炔基)-喹唑啉-4-基]-胺	477.1	6.24
300	A'	{6-[3-(4-胺基-六氫吡啶-1-基)-丙-1-炔基]-喹唑啉-4-基}-(3-甲基-4-苯氧基-苯基)-胺	464.3	5.10
301	K'	{6-[1-(2-胺基-乙基)-六氫吡啶-3-基乙炔基]-喹唑啉-4-基}-(3-甲基-4-苯氧基-苯基)-胺	478.1	5.84
302	A	1-{3-[4-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-吡咯啶-2-羧酸甲酯	509.0	7.37
303	A	(1-{3-[4-(3-甲基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-六氫吡啶-4-基)-甲醇	479.3	5.40
304	A	(1-{3-[4-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯胺基)-喹唑啉-6-基]-丙-2-炔基}-六氫吡啶-4-基)-甲醇	495.3	4.99
305	A	{6-[3(4,4-二甲氧基-六氫吡啶-1-基)-丙-1-炔基]-喹唑	509.2	7.33

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

91 8 16

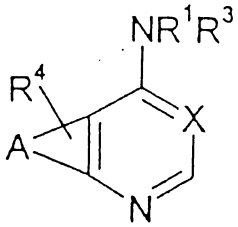
附件一 A:

公告本 第 88120466 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 91 年 8 月 16 日修正

1．一種式1所示的化合物或其藥學上可接受之鹽類或溶劑化物，



1

其中：

X 爲 N；

A 爲 及

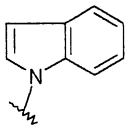
其中前述 A 部分帶有作爲取代基之 R^4 基團；

R^1 爲 H；

R^2 係獨立爲 H 或 C_1-C_6 烷基；

R^3 爲 $-(CR^1R^2)_mR^8$，其中 m 爲 0 或 1；

或是 R^1 及 R^3 一起形成下式所示的基團



其中該基團係任意經 1 至 3 個選自苯並磺醯基及苯甲基之取代基所取代；

R^4 爲 $-(CR^1R^2)_m-C\equiv C-$

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

$(CR^1R^2)_tR^9$、$-X^1-R^{12}$、$-(CR^1R^2)_m-C\equiv C-(CR^1R^2)_kR^{13}$、$-(CR^1R^2)_m-C=C-(CR^1R^2)_kR^{13}$及$-(CR^1R^2)_t-R^9$，其中m爲0至3的整數，t爲0至5的整數，及k爲1至3的整數，且與R^9的接點係經過R^9基團的碳原子；

R^8爲經1至3個選自苯氧基及C_{1-6}烷基之取代基所取代的苯基；

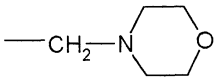
R^9爲咪唑基、1－六氫吡啶基、六氫吡啶基及四氫哌嗪基，其可任意地被1或2個選自羥基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基胺基之取代基所取代；

X^1爲C_3-C_4碳環基團；

R^{12}爲R^6或$-C(O)R^6$；

R^{13}爲$-NR^1R^{12}$或$-OR^{12}$；

R^6爲H、任意地經鹵素取代的C_{1-6}烷基及



。

2．如申請專利範圍第1項之化合物，其中A部分爲

其中A部分帶有作爲取代基之R^4基團。

3．如申請專利範圍第1項之化合物，其中R^4爲$-(CR^1R^2)_m-C\equiv C-(CR^1R^2)_tR^9$，其中m爲0至3的整數且t爲0至5的整數。

4．如申請專利範圍第2項之化合物，其中R^4爲

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

$-(CR^1R^2)_m-C\equiv C-(CR^1R^2)_tR^9$，其中m爲0至3的整數且t爲0至5的整數。

5．如申請專利範圍第1項之化合物，其中R^4爲$-(CR^1R^2)_m-C\equiv C-(CR^1R^2)_kR^{13}$或$-(CR^1R^2)_m-C=C-(CR^1R^2)_kR^{13}$，其中m爲0至3的整數及k爲1至3的整數。

6．如申請專利範圍第2項之化合物，其中R^4爲$-(CR^1R^2)_m-C\equiv C-(CR^1R^2)_kR^{13}$或$-(CR^1R^2)_m-C=C-(CR^1R^2)_kR^{13}$，其中m爲0至3的整數且k爲1至3的整數。

7．如申請專利範圍第1項之化合物，其中R^4爲$-X^1-R^{12}$，其中X^1爲C_3-C_4碳環基團；或是R^4爲$-(CR^1R^2)_tR^9$，其中與R^9的接點係經過R^9的碳原子。

8．如申請專利範圍第2項之化合物，其中R^4爲$-X^1-R^{12}$，其中X^1爲C_3-C_4碳環基團；或是R^4爲$-(CR^1R^2)_tR^9$，其中與R^9的接點係經過R^9的碳原子。

9．如申請專利範圍第3項之化合物，其中R^8爲經1至3個選自苯氧基及C_{1-6}烷基之取代基所取代的苯基。

10．如申請專利範圍第4項之化合物，其中R^8爲經1至3個選自苯氧基及C_{1-6}烷基之取代基所取代的苯基。

11．如申請專利範圍第5項之化合物，其中R^8爲經

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

1至3個選自苯氧基及C_{1-6}烷基之取代基所取代的苯基。

12．如申請專利範圍第6項之化合物，其中R^8爲經1至3個選自苯氧基及C_{1-6}烷基之取代基所取代的苯基。

13．如申請專利範圍第7項之化合物，其中R^8爲經1至3個選自苯氧基及C_{1-6}烷基之取代基所取代的苯基。

14．如申請專利範圍第8項之化合物，其中R^8爲經1至3個選自苯氧基及C_{1-6}烷基之取代基所取代的苯基。

15．如申請專利範圍第10項之化合物，其中R^4基團中的m變數爲0，R^8基團中的t爲0至2的整數，及R^9爲咪唑基、1－六氫吡啶基、六氫吡啶基及四氫哌喃基，其可任意地被1或2個選自羥基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基胺基之取代基所取代。

16．如申請專利範圍第12項之化合物，其中R^4爲$-(CR^1R^2)_{-m}-C\equiv C-(CR^1R^2)_kR^{13}$，其中m爲0且k爲1或2的整數。

17．如申請專利範圍第14項之化合物，其中R^4爲$-(CR^1R^2)_tR^9$，其中與R^9的接點係經過R^9的碳原子；t爲0至2的整數，且R^9爲爲咪唑基、1－六氫吡啶基、六氫吡啶基及四氫哌喃基，其可任意地被1或2個選自羥基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基胺基之取代基所取代

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

。

18．如申請專利範圍第1項之化合物，其係選自：

（1－苯磺醯基－1H－吲哚－5－基）－〔6－（3－咪唑－1－基－丙－1－炔基）－喹唑啉－4－基〕－胺；

（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－〔6－（3－六氫吡咔－1－基－丙－1－炔基）－喹唑啉－4－基〕－胺；

（6－環丁基－喹唑啉－4－基）－（4－苯氧基－苯基）－胺；

4－〔4－（1－苯甲基－1H－吲哚－5－基胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－1－甲基－六氫吡啶－4－醇；

乙酸3－〔4－（1－苯磺醯基－1H－吲哚－5－基胺基）－喹唑啉－6－基〕－烯丙酯；

4－〔4－（4－苯氧基－苯基胺基）－喹唑啉－6－基乙炔基〕－四氫－哌喃－4－醇氫氯酸鹽；

（3－甲氧基－4－苯氧基－苯基）－（6－六氫吡啶－4－基乙炔基－喹唑啉－4－基）－胺；

（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－〔6－（1－丙基－六氫吡啶－3－基乙炔基）－喹唑啉－4－基〕－胺；

｛6－〔1－（2－胺基－乙基）－六氫吡啶－3－基乙炔基〕－喹唑啉－4－基｝－（3－甲基－4－苯氧

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

基－苯基）－胺；

3－{2－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯基胺基）－喹唑啉－6－基〕－乙基}－六氫吡啶－3－醇；

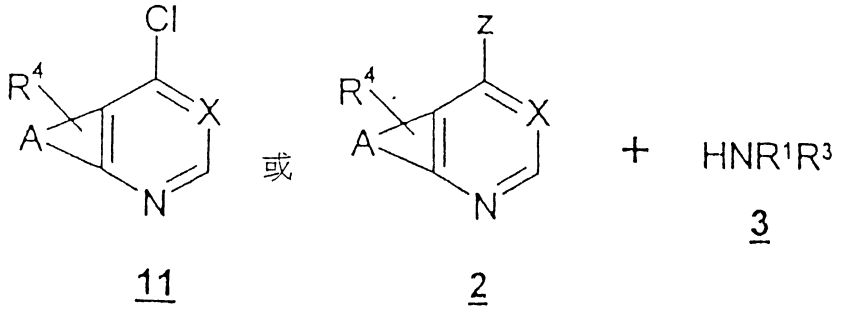
2－氯－N－{3－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯基胺基）－喹唑啉－6－基〕－丙－2－炔基}－乙醯胺；

N－{3－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯基胺基）－喹唑啉－6－基〕－丙－2－炔基}－2－嗎福啉－4－基－乙醯胺；

（3－甲基－4－苯氧基－苯基）－（6－六氫吡啶－4－基乙炔基－吡啶並〔3，4－d〕嘧啶－4－基）－胺；

4－胺基－4－甲基－1－〔4－（3－甲基－4－苯氧基－苯基胺基）－喹唑啉－6－基〕－戊－1－基－3－醇。

19．一種製備如申請專利範圍第1項之化合物的方法，其包含（a）令式11或2之化合物與式3化合物反應



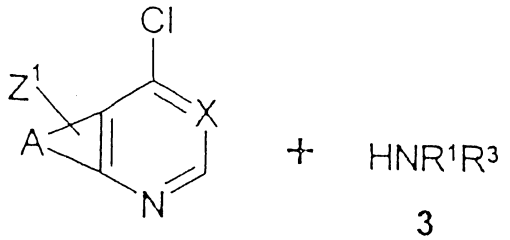
式中，Z為離去基，且A、X、R^1，R^4及R^3如前

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

文所定義，

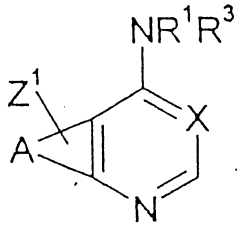
或是（b）令式7化合物與式3化合物反應



7　　3

式中，X、R^1、A、R^4及R^3如前文所定義且Z^1係活化基團，

以得到式5之中間產物



5

式中，Z^1、X、R^1、A及R^3如前文所定義且Z^1係轉化爲R^4基團，而該R^4基團可任意轉化爲另一個R^4基團。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製