（由本局填寫）

| |
|---|
| 承辦人代碼： |
| 大　　類： |
| ＩＰＣ分類： |

A6
B6

本案已向：

| 國（地區） | 申請專利，申請日期： | 案號： | ，□有 □無主張優先權 |
|---|---|---|---|
| 歐洲專利機構 | 2000年08月21日 | 00402320.6 | □有 ☑無主張優先權 |
| 歐洲專利機構 | 2001年04月19日 | 01401006.0 | □有 ☑無主張優先權 |

有關微生物已寄存於：　　寄存日期：　　，寄存號碼：



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 1 ）

本發明係有關新穎喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽，其具有抗腫瘤活性，因此可用於人體或動物體之治療方法。本發明亦係關於該喹唑啉衍生物之製法，含有該等化合物之醫藥組合物及其用於治療方法之用途，例如用於製造藥物用於預防或治療溫血動物例如人類之實體腫瘤病。

多種目前用於細胞增生病如乾癬及癌症之治療計畫係利用可抑制DNA合成的化合物。此種化合物通常對細胞有毒，但其對於快速分裂當中的細胞如腫瘤細胞的毒性效應有裨益。另一種藉抑制DNA合成機轉以外的機轉作用的抗腫瘤劑辦法，顯示作用選擇性增高。

近年來發現細胞由於部分DNA轉形成為致癌基因，換言之，當活化時將導致形成惡性腫瘤細胞的基因而變成帶有癌症(Bradshaw，突變，1986，1，91)。若干致癌基因導致製造肽其為生長因子受體，生長因子受體複體活化隨後導致細胞增生增加。例如已知若干致癌基因編碼酪胺酸激酶，某些生長因子受體亦屬酪胺酸激酶(Yarden等人，生物化學年度綜論，1988，57，443；Larsen等人，醫藥化學年報，1989年，13章)。第一組酪胺酸係起源於病毒致癌基因如$pp60^{v\text{-}Src}$酪胺酸激酶(亦名v-Src)以及對應於正常細胞之酪胺酸激酶例如$pp60^{c\text{-}Src}$酪胺酸激酶(亦名c-Src)。

受體酪胺酸激酶對發送引發細胞增生的生物化學信號相當重要。受體酪胺酸激酶為大型酶，其跨細胞膜且有生長因子之表皮生長因子(EGF)之胞外結合領域，以及胞內部分，胞內部分係作為蛋白質之磷酸鹽酪胺酸胺基酸激酶，因而此



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 2 ）

種酶影響細胞增生。已知數種不同類別基於結合至不同受體酪胺酸激酶之生長因子族群的受體酪胺酸激酶(Wilks，癌症研究進展，1993，60，43-73)。其分類包括第I類受體酪胺酸激酶包含EGF族受體酪胺酸激酶如EGF，TGFα，Neu及erbB受體；第II類受體酪胺酸激酶包含胰島素族受體酪胺酸激酶如胰島素及IGFI受體及胰島素相關受體(IRR)；第III類受體酪胺酸激酶包含血小板衍生生長因子(PDGF)族受體酪胺酸激酶，如PDGFα，PDGFβ及群落-刺激因子1(CSF1)受體。

也已知某些屬於非受體酪胺酸激酶類別之酪胺酸激酶，位在細胞內，藉涉及生物化學信號的傳遞，例如影響腫瘤細胞活動性、散播及入侵以及隨後導致腫瘤轉移生長的生物化學信號的傳遞(Ullrich等人，細胞，1990，61，203-212，Bolen等人，FASEB J.，1992，6，3403-3409，Brickell等人，腫瘤發生之關鍵綜覽，1992，3，401-406，Bohlen等人，腫瘤基因，1993，8，2025-2031，Courtneidge等人，瀰漫性癌症生物學，1994，5，239-246，Lauffenburger等人，細胞，1996，84，359-369，Hanks等人，生物檢定分析，1996，19，137-145，Parsons等人，細胞生物學的目前觀點，1997，9，187-192，Brown等人，生物化學生物物理學期刊，1996，1287，121-149以及Schlaepfer等人，生物物理學及分子生物學進展，1999，71，435-478)。已知多種類別之非受體酪胺酸激酶包括Src族群如Src Lyn及Yes酪胺酸激酶，Abl族群如Abl及Arg及Jak族群如Jak 1及Tyk 2。

已知非受體酪胺酸激酶之Src族群於正常細胞高度受到調解，且於無胞外刺激存在下係維持呈非活性構型。但有些Src



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 3 ）

族群成員例如c-Src酪胺酸激酶於常見人類癌症如胃腸癌如結腸、直腸及胃癌(Cartwright等人，美國國家科學院議事錄，1990，87，558-562及Mao等人，腫瘤基因，1997，15，3083-3090)，及乳癌(Muthuswamy等人，腫瘤基因，1995，11，1801-1810)經常顯著活化(比較正常細胞活化程度)。Src族非受體酪胺酸激酶也位在其它常見人類癌症如非小細胞肺癌(NSCLCs)包括肺臟腺癌及鱗狀細胞癌(Mazurenko等人，歐洲癌症期刊，1992，28，372-7)，膀胱癌(Fanning等人，癌症研究，1992，52，1457-62)，食道癌(Jankowski等人，腸，1992，33，1033-8)，攝護腺癌，卵巢癌(Wiener等人，臨床癌症研究，1999，5，2164-70)以及胰癌(Lutz等人，生物化學及生物物理研究通訊，1998，243，503-8)。當對Src族非受體酪胺酸激酶進行進一步人體腫瘤組織試驗，預期將更了解其存在的普及廣泛。

進一步已知c-Src非受體酪胺酸激酶的主要角色係經由與多種胞質蛋白包括例如局部黏著激酶及帕希林(paxillin)交互作用而調節局部黏著複體的組裝。此外，c-Src偶合至發訊路徑，該發訊路徑調節艾克汀(actin)細胞骨架(cytoskeleton)而輔助細胞的活動性。同理，c-Src，c-Yes及c-Fyn非受體酪胺酸激酶於整合素(integrin)媒介的發訊以及崩解凱德林(cadherin)-相依性細胞-細胞接合上的扮演要角(Owens等人，細胞的分子生物學，2000，11，51-64及Klinghoffer等人，EMBO期刊，1999，18，2459-2471)。局部腫瘤通過擴散階段進入血流、入侵其它組織以及引發轉移腫瘤生長皆必然要求細胞具有活動力。例如結腸腫瘤由侷限性前進至瀰漫性侵入型轉移病係與c-Src非受體酪



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 4 ）

胺酸激酶活性有交互關係(Brunton等人，腫瘤基因，1997，14，283-293，Fincham等人，EMBO期刊，1998，17，81-92以及Verbeek等人，實驗性細胞研究，1999，248，531-537)。

如此了解此種非受體酪胺酸激酶抑制劑作為腫瘤細胞活動性的選擇性抑制劑有其價值，以及作為哺乳動物癌細胞擴散及入侵具有選擇性抑制作用，結果導致抑制轉移腫瘤生長。特別此種非受體酪胺酸激酶抑制劑用於侷限及/或治療實體腫瘤病具有作為抗入侵劑的價值。

發明人今日出乎意外地發現某些喹唑啉衍生物具有強力抗腫瘤活性。不欲暗示本發明揭示之化合物僅具有對單一生物過程發揮效果的藥理活性，相信本發明化合物係經由抑制一或多種非受體酪胺酸特異性蛋白質激肽酶提供抗腫瘤效果，該非受體酪胺酸特異性蛋白質激肽酶涉及信號轉導步驟，結果導致腫瘤細胞的入侵以及轉移腫瘤細胞遷移能力。特別相信本發明化合物經由抑制Src族非受體酪胺酸激酶例如經由抑制c-Src，c-Yes及c-Fyn中之一或多者而提供抗腫瘤效果。

也已知c-Src非受體酪胺酸激酶受及控制蝕骨細胞驅動骨質吸收(Soriano等人，細胞，1991，64，693-702；Boyce等人，臨床研究期刊，1992，90，1622-1627；Yoneda等人，臨床研究期刊，1993，91，2791-2795以及Missbach等人，骨骼，1999，24，437-49)。因此c-Src非受體酪胺酸激酶抑制劑用於預防及治療骨骼病如鬆骨病、巴吉特氏病、骨骼轉移病及腫瘤誘發高血鈣具有價值。



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

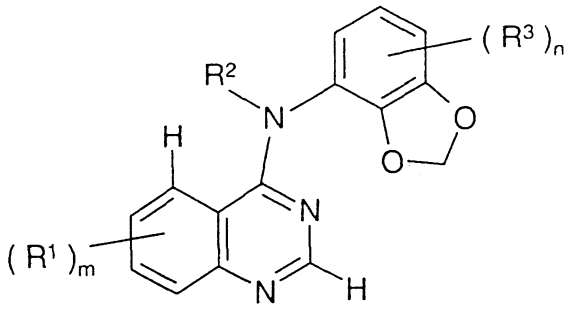
裝 訂 線

五、發明說明（ 5 ）

本發明化合物也可用於已知由於多種非惡性病引發的無法控制的細胞增生，此等疾病例如發炎病(如類風濕性關節炎及發炎性腸病)，纖維化疾病(如肝硬化及肺纖維化)，腎小球腎炎，多發性硬化，乾癬，皮膚過敏反應，血管病(例如動脈粥狀硬化以及血管再度狹窄)，過敏性氣喘，胰島素-依賴型糖尿病，糖尿病性視網膜病變及糖尿病性腎病變。

一般而言，本發明化合物對Src族非受體酪胺酸激酶具有強力抑制活性，例如經由抑制c-Src及/或c-Yes而具有強力抑制活性；同時對其它酪胺酸激酶如受體酪胺酸激酶如EGF受體酪胺酸激酶及/或VEGF受體酪胺酸激酶具有較非強力抑制活性。此外，某些本發明化合物具有對抗Src族非受體酪胺酸激酶如c-Src及/或c-Yes比對抗VEGF受體酪胺酸激酶實質更優異的對抗強度。此種化合物具有對抗Src族非受體酪胺酸激酶如c-Src及/或c-Yes的充分強度，其可使用足夠抑制c-Src及/或c-Yes之數量，同時對VEGF受體酪胺酸激酶極少產生活性。

根據本發明之一特徵方面，提供一種式I喹唑啉衍生物




I

其中m為0、1、2或3；

各個$R^1$基，為相同或相異，且係選自鹵原子，三氟甲基，



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 6 ）

氰基，異氰基，羥基，巯基，胺基，甲醯基，羧基，胺基甲醯基，(1-6C)烷基，(2-8C)烯基，(2-8C)炔基，(1-6C)烷氧基，(2-6C)烯氧基，(2-6C)炔氧基，(1-6C)烷硫基，(1-6C)烷基亞磺醯基，(1-6C)烷基磺醯基，(1-6C)烷基胺基，二-[(1-6C)烷基]胺基，(1-6C)烷氧羰基，N-(1-6C)烷基胺基甲醯基，N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基，(2-6C)烷醯基，(2-6C)烷醯氧基，(2-6C)烷醯基胺基，N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基，(3-6C)烯醯基胺基，N-(1-6C)烷基-(3-6C)烯醯基胺基，(3-6C)炔醯基胺基，N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔醯基胺基，N-(1-6C)烷基胺基磺醯基，N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基磺醯基，(1-6C)烷磺醯基胺基以及N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基，或選自下式基團：

$$Q^1\text{-}X^1\text{-}$$

其中$X^1$為一直接鍵結或選自O、S、SO、$SO_2$、$N(R^4)$、CO、$CH(OR^4)$、$CON(R^4)$、$N(R^4)CO$、$SO_2N(R^4)$、$N(R^4)SO_2$、$OC(R^4)_2$、$SC(R^4)_2$及$N(R^4)C(R^4)_2$其中$R^4$為氫或(1-6C)烷基，以及$Q^1$為芳基，芳基-(1-6C)烷基，(3-7C)環烷基，(3-7C)環烷基-(1-6C)烷基，(3-7C)環烯基，(3-7C)環烯基-(1-6C)烷基，雜芳基，雜芳基-(1-6C)烷基，雜環基或雜環基-(1-6C)烷基或$(R^1)_m$為(1-3C)伸烷基二氧基，

以及其中於$R^1$取代基內部的任何(2-6C)伸烷基鏈的兩毗鄰碳原子可視需要經由於鏈中插入一個選自O、S、SO、$SO_2$、$N(R^5)$、CO、$CH(OR^5)$、$CON(R^5)$、$N(R^5)CO$、$SO_2N(R^5)$、$N(R^5)SO_2$、CH=CH及C≡C之基團分開，其中$R^5$為氫或(1-6C)烷基，或當插入基團為$N(R^5)$時，$R^5$也可為(2-6C)烷醯基，

以及其中$R^1$取代基中之任何$CH_2$=CH-或HC≡C-基可視需要



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 7 ）

於末端$CH_2$=或HC≡位置帶有一個取代基，該取代基係選自鹵原子，羧基，胺基甲醯基，(1-6C)烷氧羰基，N-(1-6C)烷基胺基甲醯基，N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基，胺基-(1-6C)烷基，(1-6C)烷基胺基-(1-6C)烷基及二-[(1-6C)烷基]胺基-(1-6C)烷基或選自下式基團：

$$Q^2\text{-}X^2\text{-}$$

其中$X^2$為一直接鍵結或選自CO及$N(R^6)CO$其中$R^6$為氫或(1-6C)烷基，以及$Q^2$為芳基，芳基-(1-6C)烷基，雜芳基，雜芳基-(1-6C)烷基，雜環基或雜環基-(1-6C)烷基，

以及其中於$R^1$取代基內部的任何$CH_2$或$CH_3$基視需要於各個$CH_2$或$CH_3$基帶有一個或多個鹵原子或(1-6C)烷基取代基或一個取代基，該取代基係選自：羥基，氰基，胺基，羧基，胺基甲醯基，(1-6C)烷氧基，(1-6C)烷硫基，(1-6C)烷基磺醯基，(1-6C)烷基亞磺醯基，(1-6C)烷基胺基，二-[(1-6C)烷基]胺基，(1-6C)烷氧羰基，N-(1-6C)烷基胺基甲醯基，N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基，(2-6C)烷醯基，(2-6C)烷醯基氧基，(2-6C)烷醯基胺基，N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基，N-(1-6C)烷基胺基磺醯基，N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基磺醯基，(1-6C)烷磺醯基胺基及N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基，或選自下式基團：

$$-X^3\text{-}Q^3$$

其中$X^3$為一直接鍵結或選自O、S、SO、$SO_2$、$N(R^7)$、CO、$CH(OR^7)$、$CON(R^7)$、$N(R^7)CO$、$SO_2N(R^7)$、$N(R^7)SO_2$、$C(R^7)_2O$、$C(R^7)_2S$及$N(R^7)C(R^7)_2$，其中$R^7$為氫，(1-6C)烷基，以及$Q^3$為芳基，芳基-(1-6C)烷基，(3-7C)環烷基，(3-7C)環烷基-(1-6C)烷基，(3-7C)環烯



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 8 ）

基，(3-7C)環烯基-(1-6C)烷基，雜芳基，雜芳基-(1-6C)烷基，雜環基或雜環基-(1-6C)烷基，

以及其中於$R^1$取代基內部的任何芳基、雜芳基或雜環基視需要帶有1、2或3個取代基時，該等取代基可相同或相異且係選自：鹵原子，三氟甲基，氰基，硝基，羥基，胺基，羧基，胺基甲醯基，(1-6C)烷基，(2-8C)烯基，(2-8C)炔基，(1-6C)烷氧基，(2-6C)烯氧基，(2-6C)炔氧基，(1-6C)烷硫基，(1-6C)烷基亞磺醯基，(1-6C)烷基磺醯基，(1-6C)烷基胺基，二-[(1-6C)烷基]胺基，(1-6C)烷氧羰基，N-(1-6C)烷基胺基甲醯基，N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基，(2-6C)烷醯基，(2-6C)烷醯基氧基，(2-6C)烷醯基胺基，N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基，N-(1-6C)烷基胺基磺醯基，N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基磺醯基，(1-6C)烷磺醯基胺基以及N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯胺基，或選自下式基團：

$$-X^4-R^8$$

其中$X^4$為一直接鍵結或係選自O及N($R^9$)，其中$R^9$為氫或(1-6C)烷基，以及$R^8$為鹵-(1-6C)烷基，羥-(1-6C)烷基，(1-6C)烷氧-(1-6C)烷基，氰基-(1-6C)烷基，胺基-(1-6C)烷基，(1-6C)烷基胺基-(1-6C)烷基，二-[(1-6C)烷基]胺基-(1-6C)烷基，(2-6C)烷醯基胺基-(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧羰基胺基-(1-6C)烷基，或選自下式基團：

$$-X^5-Q^4$$

其中$X^5$為一直接鍵結或係選自O、N($R^{10}$)及CO，其中$R^{10}$為氫或(1-6C)烷基以及$Q^4$為芳基，芳基-(1-6C)烷基，雜芳基，雜芳基-



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 9 ）

(1-6C)烷基，雜環基或雜環基-(1-6C)烷基其視需要帶有1或2個取代基，取代基可相同或相異，且係選自鹵原子、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基及(1-6C)烷氧基，

以及其中$R^1$取代基內部之任何雜環基視需要帶有1或2個氧基或硫基取代基；

$R^2$為氫或(1-6C)烷基；

n為0、1、2或3；以及

$R^3$為鹵原子，三氟甲基，氰基，硝基，羥基，胺基，羧基，胺基甲醯基，(1-6C)烷基，(2-8C)烯基，(2-8C)炔基，(1-6C)烷氧基，(2-6C)烯氧基，(2-6C)炔氧基，(1-6C)烷硫基，(1-6C)烷基亞磺醯基，(1-6C)烷基磺醯基，(1-6C)烷基胺基，二-[(1-6C)烷基]胺基，(1-6C)烷氧羰基，N-(1-6C)烷基胺基甲醯基，N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基，(2-6C)烷醯基，(2-6C)烷醯基氧基，(2-6C)烷醯基胺基，N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基，(3-6C)烯醯基胺基，N-(1-6C)烷基-(3-6C)烯醯基胺基，(3-6C)炔醯基胺基，N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔醯基胺基，N-(1-6C)烷基胺基磺醯基，N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基磺醯基，(1-6C)烷磺醯基胺基及N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯胺基，或選自下式基團：

$$-X^6-R^{11}$$

其中$X^6$為一直接鍵結或係選自O及$N(R^{12})$，其中$R^{12}$為氫或(1-6C)烷基，以及$R^{11}$為鹵-(1-6C)烷基，羥-(1-6C)烷基，(1-6C)烷氧-(1-6C)烷基，氰基-(1-6C)烷基，胺基-(1-6C)烷基，(1-6C)烷基胺基-(1-6C)烷基或二-[(1-6C)烷基]胺基-(1-6C)烷基或選自下式基團：



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 10 ）

$$-X^7-Q^5$$

其中$X^7$為一直接鍵結或係選自O、S、SO、$SO_2$、$N(R^{13})$、CO、$CH(OR^{13})$、$CON(R^{13})$、$N(R^{13})CO$、$SO_2N(R^{13})$、$N(R^{13})SO_2$、$C(R^{13})_2O$、$C(R^{13})_2S$及$N(R^{13})C(R^{13})_2$，其中$R^{13}$為氫或(1-6C)烷基，以及$Q^5$為芳基，芳基-(1-6C)烷基，雜芳基，雜芳基-(1-6C)烷基，雜環基或雜環基-(1-6C)烷基其視需要帶有1或2個取代基，該等取代基可相同或相異且係選自鹵原子、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基及(1-6C)烷氧基，以及$Q^5$之任何雜環基可視需要帶有1或2個氧基或硫基取代基，

或其醫藥可接受性鹽。

本說明書中俗稱「烷基」一詞包括直鏈及分支鏈烷基如丙基、異丙基及第三-丁基，也包括(3-7C)環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。但述及個別烷基例如「丙基」係特別指直鏈版本，述及個別分支鏈烷基例「異丙基」特別僅指分支鏈版本，以及述及個別環烷基如環戊基特別僅指五員環。類似習慣也適用於其它俗稱例如(1-6C)烷氧基包括甲氧基、乙氧基、環丙氧基及環戊氧基，(1-6C)烷基胺基包括甲基胺基、乙基胺基、環丁基胺基及環己基胺基以及二-[(1-6C)烷基]胺基包括二甲基胺基、二乙基胺基、N-環丁基-N-甲基胺基及N-環己基-N-乙基胺基。

須了解某些如上定義之式I化合物由於具有一或多個非對稱碳原子故可呈旋光形式或外消旋形成存在，本發明之定義包含任何此等具有前述活性之旋光形式或外消旋形式。旋光形式之合成可藉業界眾所周知之有機化學之標準技術



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 11 ）

進行，例如由光學活性起始物料合成、或藉光學分割外消旋形式合成。同理前述活性可使用後述標準實驗室技術評估。

前述俗稱基團之適當值列舉如後。

「Q」基($Q^1$至$Q^5$)之任一者當其為芳基時或「Q」基內部的芳基之適當值例如為苯基或萘基較佳為苯基。

「Q」基之任一者($Q^1$或$Q^3$)當其為(3-7C)環烷基或「Q」基內部之(3-7C)環烷基之適當值為例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或雙環[2.2.1]庚基；以及「Q」基之任一者($Q^1$或$Q^3$)當其為(3-7C)環烯基或「Q」基內部之(3-7C)環烯基之適當值例如為環丁烯基、環戊烯基、環己烯基或環庚烯基。

「Q」基之任一者($Q^1$至$Q^5$)當其為雜芳基或「Q」基內部之雜芳基之適當值例如為芳香族五或六員單環系環或九或十員雙環系環含至多5個選自氧、氮及硫之環雜原子，例如呋喃基、吡咯基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、異噻唑基、二噁唑基、噻噁唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡吡基、1,3,5-三吡基、苯并呋喃基、吲哚基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、吲唑基、苯并呋贊基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、喹噁啉基、噌啉基、或萘啶基。

「Q」基之任一者($Q^1$至$Q^5$)當其為雜環基時或「Q」基內部之雜環基之適當值為例如含至多5個選自氧、氮及硫之雜原子之非芳香族飽和或部分飽和三至十員單環系或雙環系環，例如氧雜環丙烷基、一氧肆圜基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、一氧柒圜基、吡咯啉基、吡咯啶基、嗎啉基、四氫-1,4-



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 12 ）

噻吩基、1,1-二氧基四氫-1,4-噻吩基、哌啶基、高哌啶基、哌吩基、高哌吩基、二氫吡啶基、四氫吡啶基、二氫嘧啶基或四氫嘧啶基，較佳為四氫呋喃基、四氫吡喃基、吡咯啶基、嗎啉基、1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻吩基、哌啶基或哌吩基。帶有1或2個氧基或硫基取代基之此等基之適當值為例如2-氧基吡咯啶基、2-硫基吡咯啶基、2-氧基咪唑啶基、2-硫基咪唑啶基、2-氧基哌啶基、2,5-二氧基吡咯啶基、2,5-二氧基咪唑啶基或2,6-二氧基哌啶基。

「Q」基當其為雜芳基-(1-6C)烷基時之適當值為例如雜芳基甲基、2-雜芳基乙基及3-雜芳基丙基。本發明包含「Q」基例如非為雜芳基-(1-6C)烷基時之對應適當值，存在芳基-(1-6C)烷基、(3-7C)環烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)環烯基-(1-6C)烷基或雜環基-(1-6C)烷基。

於結構式I，有一個氫原子於喹唑啉環之2-及5-位置。須了解$R^1$取代基可僅位於喹唑啉環之6-、7-或8-位置，換言之，2-及5-位置保持未經取代。須了解$R^3$基可存在於結構式I內部之2,3-亞甲基二氧基苯基，可位在苯環或位在2,3-亞甲基二氧基之亞甲基上。較佳存在於結構式I內部之2,3-亞甲基二氧基苯基之任何$R^3$基係位於其苯環。

「R」基($R^1$至$R^{13}$)或$R^1$或$R^3$取代基內部個別基之適當值包括：

| | |
|---|---|
| 鹵原子： | 氟、氯、溴及碘； |
| (1-6C)烷基： | 甲基、乙基、丙基、異丙基及第三-丁基； |



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 13 ）

(2-8C)烯基：　乙烯基、異丙烯基、烯丙基及丁-2-烯基；

(2-8C)炔基：　乙炔基、2-丙炔基及丁-2-炔基；

(1-6C)烷氧基：　甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基及丁氧基；

(2-6C)烯氧基：　乙烯氧基及烯丙氧基；

(2-6C)炔氧基：　乙炔氧基及2-丙炔氧基；

(1-6C)烷硫基：　甲硫基、乙硫基及丙硫基；

(1-6C)烷基亞磺醯基：　甲基亞磺醯基及乙基亞磺醯基；

(1-6C)烷基磺醯基：　甲基磺醯基及乙基磺醯基；

(1-6C)烷基胺基：　甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基及丁基胺基；

二-[(1-6C)烷基]胺基：　二甲基胺基、二乙基胺基、N-乙基-N-甲基胺基及二異丙基胺基；

(1-6C)烷氧羰基：　甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基及第三-丁氧羰基；

N-(1-6C)烷基胺基甲醯基：　N-甲基胺基甲醯基、N-乙基胺基甲醯基及N-丙基胺基甲醯基；

N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基：　N,N-二甲基胺基甲醯基、N-乙基-N-甲基胺基甲醯基、以及N,N-二乙基胺基甲醯基；

(2-6C)烷醯基：　乙醯基及丙醯基；

(2-6C)烷醯氧基：　乙醯氧基及丙醯氧基；



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 14 ）

(2-6C)烷醯基胺基：　乙醯胺基及丙醯胺基；

N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基：　N-甲基乙醯胺基及N-甲基丙醯胺基；

N-(1-6C)烷基胺基磺醯基：　N-甲基胺基磺醯基及N-乙基胺基磺醯基；

N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基磺醯基：　N,N-二甲基胺基磺醯基；

(1-6C)烷磺醯基胺基：　甲烷磺醯基胺基及乙烷磺醯基胺基；

N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯胺基：　N-甲基甲烷磺醯胺基及N-甲基乙烷磺醯胺基；

(3-6C)烯醯基胺基：　丙烯醯胺基、甲基丙烯醯胺基、及巴豆醯胺基；

N-(1-6C)烷基-(3-6C)烯醯胺基胺基：　N-甲基丙烯醯胺基及N-甲基巴豆醯胺基；

(3-6C)炔醯基胺基：　丙炔醯胺基；

N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔醯基胺基：　N-甲基丙炔醯胺基；

胺基-(1-6C)烷基：　胺基甲基、2-胺基乙基、1-胺基乙基及3-胺基丙基；

(1-6C)烷基胺基-(1-6C)烷基：　甲基胺基甲基、乙基胺基甲基、1-甲基胺基乙基、2-甲基胺基乙基、2-乙基胺基乙基、及3-甲基胺基丙基；

二-[(1-6C)烷基]胺基-(1-6C)烷基：　二甲基胺基甲基、二乙基胺基甲基、1-二甲基胺基乙基



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 15 ）

、2-二甲基胺基乙基及3-二甲基胺基丙基；

鹵-(1-6C)烷基：氯甲基、2-氯乙基、1-氯乙基及3-氯丙基；

羥-(1-6C)烷基：羥甲基、2-羥乙基、1-羥乙基及3-羥丙基；

(1-6C)烷氧-(1-6C)烷基：甲氧甲基、乙氧甲基、1-甲氧乙基、2-甲氧乙基、2-乙氧乙基及3-甲氧丙基；

氰-(1-6C)烷基：氰基甲基、2-氰基乙基、1-氰基乙基及3-氰基丙基；

(2-6C)烯烷醯基胺基-(1-6C)烷基：乙醯胺基甲基、丙醯胺基甲基及2-乙醯胺基乙基；以及

(1-6C)烷氧羰基胺基-(1-6C)烷基：甲氧羰基胺基甲基、乙氧羰基胺基甲基、第三-丁氧羰基胺基甲基、及2-甲氧羰基胺基乙基。

$(R^1)_m$當其為(1-3C)伸烷基二氧基時之適當值例如為亞甲基二氧基或伸乙基二氧基及其氧原子佔據毗鄰環位置。

當如前文定義，$R^1$基形成式$Q^1$-$X^1$-基時，以及例如$X^1$為$OC(R^4)_2$鍵聯基時，$OC(R^4)_2$鍵聯基之碳原子而非氧原子附接至喹唑啉環，氧原子附接至$Q^1$基。同理，當例如$R^1$取代基內部之$CH_3$基帶有式-$X^3$-$Q^3$基時，例如$X^3$為$C(R^7)_2O$鍵聯基時，$C(R^7)_2O$鍵聯基之碳原子附接至$CH_3$基而非氧原子，而氧原子



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 16 ）

係鍵聯至$Q^3$基。類似習慣也適用於是$Q^2$-$X^2$-及-$X^7$-$Q^5$基之附接情況。

如前文定義，$R^1$取代基內部之(2-6C)伸烷基鏈之二毗鄰碳原子可視需要經由於鏈中插入例如O、CON($R^5$)或C≡C基隔開。例如C≡C基插入2-嗎啉基乙氧基內部的伸乙基鏈產生4-嗎啉基丁-2-炔氧基；以及例如CONH基插入3-甲氧丙氧基內部之伸乙基鏈例如獲得2-(2-甲氧乙醯胺基)乙氧基。

當如前文定義，$R^1$取代基內部之$CH_2$=CH-或HC≡C-基視需要地於末端$CH_2$=或HC≡位置帶有一個取代基例如式$Q^2$-$X^2$-取代基，其中$X^2$為例如NHCO及$Q^2$為雜環基-(1-6C)烷基，如此形成之適當$R^1$取代基包括例如N-[雜環基-(1-6C)烷基]胺基甲醯基乙烯基例如N-(2-吡咯啶-1-基乙基)胺基甲醯基乙烯基、或N-[雜環基-(1-6C)烷基]胺基甲醯基乙炔基如N-(2-吡咯啶-1-基乙基)胺基甲醯基乙炔基。

如前文定義，當$R^1$取代基內部的任何$CH_2$或$CH_3$基視需要於各個$CH_2$或$CH_3$基帶有一個或多個鹵原子或(1-6C)烷基取代基時，於各個$CH_2$基適合存在1或2個鹵原子或(1-6C)烷基取代基，以及於各個$CH_3$基上適合存在1、2或3個此種取代基。

如前文定義，當$R^1$取代基內部之任何$CH_2$或$CH_3$基視需要於各個$CH_2$或$CH_3$基帶有一個如前文定義之取代基時，如此形成之適當$R^1$取代基包括例如羥-取代之雜環基-(1-6C)烷氧基如2-羥-3-哌啶基丙氧基及2-羥-3-嗎啉基丙氧基、羥-取代之胺基-(2-6C)烷氧基如3-胺基-2-羥丙氧基、羥-取代之(1-6C)烷基胺基-(2-6C)烷氧基如2-羥-3-甲基胺基丙氧基、羥-取代之二-[(1-6C)



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 17 ）

烷基]胺基-(2-6C)烷氧基如3-二甲基胺基-2-羥丙氧基，羥-取代之雜環基-(1-6C)烷基胺基。2-羥-3-哌啶基丙基胺基及2-羥-3-嗎啉基丙基胺基，羥-取代之胺基-(2-6C)烷基胺基例如3-胺基-2-羥丙基胺基，羥-取代之(1-6C)烷基胺基-(2-6C)烷基胺基例如2-羥-3-甲基胺基丙基胺基，羥-取代之二-[(1-6C)烷基]胺基-(2-6C)烷基胺基如3-二甲基胺基-2-羥丙基胺基，羥-取代之(1-6C)烷氧基例如2-羥乙氧基，(1-6C)烷氧基-取代之(1-6C)烷氧基如2-甲氧基乙氧基及3-乙氧基丙氧基，(1-6C)烷基磺醯基-取代之(1-6C)烷氧基如2-甲基磺醯基乙氧基，及雜環基-取代之(1-6C)烷基胺基-(1-6C)烷基如2-嗎啉基乙基胺基甲基，2-哌咔-1-基胺基甲基及3-嗎啉基丙基胺基甲基。

式I化合物之適當醫藥可接受性鹽例如為式I化合物之酸加成鹽如與下列無機或有機酸生成之酸加成鹽，例如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、三氟乙酸、檸檬酸或順丁烯二酸；或例如充分酸性之式I化合物之鹽例如鹼或鹼土金屬鹽或鈣或鎂鹽，或銨鹽，或以下列有機鹼生成之鹽，例如甲基胺、二甲基胺、三甲基胺、哌啶、嗎啉或參-(2-羥乙基)胺。

特別新穎之本發明化合物例如為式I喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽，其中除非另行陳述，否則m，$R^1$，$R^2$，n及$R^3$各自具有前文定義或後文(a)至(k)段定義：

(a) m為1或2以及各個$R^1$基其為相同或相異係選自：鹵原子、三氟甲基、羥基、胺基、胺基甲醯基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、N-(1-6C)烷基胺基甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 18 ）

醯基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、(3-6C)烯醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)烯醯基胺基、(3-6C)炔醯基胺基及N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔醯基胺基或選自下式基團：

$$Q^1\text{-}X^1\text{-}$$

其中$X^1$為一直接鍵結或係選自O、$N(R^4)$、$CON(R^4)$、$N(R^4)CO$及$OC(R^4)_2$其中$R^4$為氫或(1-6C)烷基，及$Q^1$為芳基，芳基-(1-6C)烷基，環烷基-(1-6C)烷基，雜芳基，雜芳基-(1-6C)烷基，雜環基或雜環基-(1-6C)烷基，

以及其中於$R^1$取代基內部之任何(2-6C)伸烷基鏈的二毗鄰碳原子視需要經由於鏈中插入一個選自O、$N(R^5)$、$CON(R^5)$、$N(R^5)CO$、CH=CH及C≡C之基團隔開，其中$R^5$為氫或(1-6C)烷基，或當插入基團為$N(R^5)$時，$R^5$也可為(2-6C)烷醯基，

以及其中$R^1$取代基內部之任何$CH_2$=CH-或HC≡C-基視需要於末端$CH_2$=或HC≡位置帶有一個取代基，該取代基係選自胺基甲醯基，N-(1-6C)烷基胺基甲醯基，N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基，胺基-(1-6C)烷基，(1-6C)烷基胺基-(1-6C)烷基及二-[(1-6C)烷基]胺基-(1-6C)烷基或選自下式基團：

$$Q^2\text{-}X^2\text{-}$$

其中$X^2$為一直接鍵結或為CO或$N(R^6)CO$其中$R^6$為氫或(1-6C)烷基，以及$Q^2$為雜芳基，雜芳基-(1-6C)烷基，雜環基或雜環基-(1-6C)烷基，

以及其中於$R^1$取代基內部的任何$CH_2$或$CH_3$基視需要於各個$CH_2$或$CH_3$基帶有一個取代基，該取代基係選自：羥基，胺基，(1-6C)烷氧基，(1-6C)烷基磺醯基，(1-6C)烷基胺基，二-[(1-6C)



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 19 ）

烷基]胺基，(2-6C)烷醯氧基，(2-6C)烷醯基胺基以及N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基，或選自下式基團：

$$-X^3-Q^3$$

其中$X^3$為一直接鍵結或係選自O、$N(R^6)$、$CON(R^7)$、$N(R^7)CO$、及$C(R^7)_2O$，其中$R^7$為氫或(1-6C)烷基，以及$Q^3$為雜芳基，雜芳基-(1-6C)烷基，雜環基或雜環基-(1-6C)烷基，

以及其中$R^1$之一個取代基內部的任何芳基、雜芳基或雜環基視需要帶有1、2或3個取代基時，其可相同或相異且係選自：鹵原子，三氟甲基，羥基，胺基，胺基甲醯基，(1-6C)烷基，(1-6C)烷氧基，N-(1-6C)烷基胺基甲醯基及N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基或視需要地帶有一個選自下式基團之取代基：

$$-X^4-R^8$$

其中$X^4$為一直接鍵結或係選自O及$N(R^9)$，其中$R^9$為氫或(1-6C)烷基，以及$R^8$為羥-(1-6C)烷基，(1-6C)烷氧-(1-6C)烷基，氰基-(1-6C)烷基，胺基-(1-6C)烷基，(1-6C)烷基胺基-(1-6C)烷基，二-[(1-6C)烷基]胺基-(1-6C)烷基，(2-6C)烷醯基胺基-(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧羰基胺基-(1-6C)烷基，以及選自下式基團：

$$-X^5-Q^4$$

其中$X^5$為一直接鍵結或係選自O、$N(R^{10})$及CO，其中$R^{10}$為氫或(1-6C)烷基以及$Q^4$為雜環基或雜環基-(1-6C)烷基其視需要帶有1個或2個取代基，該等取代基可相同或相異，且係選自鹵原子、(1-6C)烷基及(1-6C)烷氧基，

以及其中$R^1$取代基內部的任何雜環基視需要帶有1或2個氧



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 20 ）

基取代基；

(b) m為1或2，以及各個$R^1$基為相同或相異且係選自：氟、氯、三氟甲基、羥基、胺基、胺基甲醯基、甲基、乙基、丙基、丁基、乙烯基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、二丙基胺基、N-甲基胺基甲醯基、N,N-二甲基胺基甲醯基、乙醯胺基、丙醯胺基、丙烯醯胺基及丙炔醯胺基或係選自下式基團：

$$Q^1\text{-}X^1\text{-}$$

其中$X^1$為一直接鍵結或係選自O、NH、CONH、NHCO及$OCH_2$以及$Q^1$為苯基，苄基，環丙基甲基，2-噻吩基，1-咪唑基，1,2,3-三唑-1-基，1,2,4-三唑-1-基，2-、3-或4-吡啶基，2-咪唑-1-基乙基，3-咪唑-1-基丙基，2-(1,2,3-三唑基)乙基，3-(1,2,3-三唑基)丙基，2-(1,2,4-三唑基)乙基，2-(1,2,4-三唑基)丙基，2-、3-或4-吡啶基甲基，2-(2-、3-或4-吡啶基)乙基，3-(2-、3-或4-吡啶基)丙基，1-、2-或3-吡咯啶基，嗎啉基，1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻呯-4-基，哌啶基，哌啶-3-基，哌啶-4-基，1-、3-或4-高哌啶基，哌呯-1-基，高哌呯-1-基，1-、2-或3-吡咯啶基甲基，嗎啉基甲基，哌啶基甲基，3-或4-哌啶基甲基，1-、3-或4-高哌啶基甲基，2-吡咯啶-1-基乙基，3-吡咯啶-2-基丙基，吡咯啶-2-基甲基，2-吡咯啶-2-基乙基，3-吡咯啶-1-基丙基，4-吡咯啶-1-基丁基，2-嗎啉基乙基，3-嗎啉基丙基，4-嗎啉基丁基，2-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻呯-4-基)乙基，3-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻呯-4-基)丙基，2-哌啶基乙基，3-哌啶基丙基，4-哌啶基丁基



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 21 ）

，2-哌啶-3-基乙基，3-哌啶-3-基丙基，2-哌啶-4-基乙基，3-哌啶-4-基丙基，2-高哌啶-1-基乙基，3-高哌啶-1-基丙基，2-哌咁-1-基乙基，3-哌咁-1-基丙基，4-哌咁-1-基丁基，2-高哌咁-1-基乙基或3-高哌咁-1-基丙基，

以及其中$R^1$取代基內部之任何(2-6C)伸烷基鏈之二毗鄰碳原子視需要經由於鏈中插入一個選自O、NH、CONH、NHCO、CH=CH及C≡C之基團而分開，

以及其中$R^1$取代基內部之任何$CH_2$=CH-或HC≡C-基視需要於末端$CH_2$=或HC≡位置帶有一個取代基選自：胺基甲醯基，N-甲基胺基甲醯基，N-乙基胺基甲醯基，N-丙基胺基甲醯基，N,N-二甲基胺基甲醯基，胺基甲基，2-胺基乙基，3-胺基丙基，4-胺基丁基，甲基胺基甲基，2-甲基胺基乙基，3-甲基胺基丙基，4-甲基胺基丁基，二甲基胺基甲基，2-二甲基胺基乙基，3-二甲基胺基丙基或4-甲基胺基丁基，或選自下式基團：

$$Q^2\text{-}X^2\text{-}$$

其中$X^2$為一直接鍵結或CO、NHCO或N(Me)CO以及$Q^2$為吡啶基，吡啶基甲基，2-吡啶基乙基，吡咯啶-1-基，吡咯啶-2-基，嗎啉基，哌啶基，哌啶-3-基，哌啶-4-基，哌咁-1-基，吡咯啶-1-基甲基，2-吡咯啶-1-基乙基，3-吡咯啶-1-基丙基，4-吡咯啶-1-基丁基，吡咯啶-2-基甲基，2-吡咯啶-2-基乙基，3-吡咯啶-2-基丙基，嗎啉基甲基，2-嗎啉基乙基，3-嗎啉基丙基，4-嗎啉基丁基，哌啶基甲基，2-哌啶基乙基，3-哌啶基丙基，4-哌啶基丁基，哌啶-3-基甲基，2-哌啶-3-基乙基，哌啶-4-基甲基，2-哌



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 22 ）

啶-4-基乙基，哌呾-1-基甲基，2-哌呾-1-基乙基，3-哌呾-1-基丙基或4-哌呾-1-基丁基，

以及其中於$R^1$取代基內部之任何$CH_2$或$CH_3$基視需要於各個$CH_2$或$CH_3$基帶有一個取代基選自：羥基，胺基，甲氧基，甲基磺醯基，甲基胺基，二甲基胺基，二異丙基胺基，N-乙基-N-甲基胺基，N-異丙基-N-甲基胺基，N-甲基-N-丙基胺基，乙醯氧基，乙醯胺基，及N-甲基乙醯胺基或係選自下式基團：

$$-X^3-Q^3$$

其中$X^3$為一直接鍵結或係選自O、NH、CONH、NHCO及$CH_2O$以及$Q^3$為吡啶基，吡啶基甲基，吡咯啶-1-基，吡咯啶-2-基，嗎啉基，哌啶基，哌啶-3-基，哌啶-4-基，哌呾-1-基，2-吡咯啶-1-基乙基，3-吡咯啶-1-基丙基，吡咯啶-2-基甲基，2-吡咯啶-2-基乙基，3-吡咯啶-2-基丙基，2-嗎啉基乙基，3-嗎啉基丙基，2-哌啶基乙基，3-哌啶基丙基，哌啶-3-基甲基，2-哌啶-3-基乙基，哌啶-4-基甲基，2-哌啶-4-基乙基，2-哌呾-1-基乙基或3-哌呾-1-基丙基，

以及其中於$R^1$取代基內部之任何芳基、雜芳基或雜環基視需要帶有1、2或3個取代基，取代基可相同或相異且係選自氟、氯、三氟甲基、羥基、胺基、胺基甲醯基、甲基、乙基、甲氧基、N-甲基胺基甲醯基及N,N-二甲基胺基甲醯基，或視需要地帶有一個選自下式基團之取代基：

$$-X^4-R^8$$

其中$X^4$為一直接鍵結或係選自O及NH以及$R^8$為2-羥乙基，3-羥丙基，2-甲氧乙基，3-甲氧丙基，氟基甲基，胺基甲基，2-胺



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 23 ）

基乙基，3-胺基丙基，甲基胺基甲基，2-甲基胺基乙基，3-甲基胺基丙基，2-乙基胺基乙基，3-乙基胺基丙基，二甲基胺基甲基，2-二甲基胺基乙基，3-二甲基胺基丙基，乙醯胺基甲基，甲氧羰基胺基甲基，乙氧羰基胺基甲基，或第三-丁氧羰基胺基甲基以及選自下式基團：

$$-X^5-Q^4$$

其中$X^5$為一直接鍵結或係選自O、NH及CO以及$Q^4$為吡咯啶-1-基甲基，2-吡咯啶-1-基乙基，3-吡咯啶-1-基丙基，嗎啉基甲基，2-嗎啉基乙基，3-嗎啉基丙基，哌啶基甲基，2-哌啶基乙基，3-哌啶基丙基，哌吡-1-基甲基，2-哌吡-1-基乙基或3-哌吡-1-基丙基，其各自視需要帶有1或2個取代基，取代基可相同或相異且係選自氟、氯、甲基及甲氧基，

以及其中$R^1$取代基內部之任何雜環基視需要帶有1或2個氧基取代基；

(c) m為1或2以及各個$R^1$基可相同或相異且係位在6-及/或7-位置且係選自：羥基，胺基，甲基，乙基，丙基，丁基，乙烯基，乙炔基，甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，甲基胺基，乙基胺基，二甲基胺基，二乙基胺基，乙醯胺基，丙醯胺基，環戊基氧基，環己基氧基，苯氧基，苄氧基，四氫呋喃-3-基氧基，四氫吡喃-3-基氧基，四氫吡喃-4-基氧基，環丙基甲氧基，2-咪唑-1-基乙氧基，3-咪唑-1-基丙氧基，2-(1,2,3-三唑-1-基)乙氧基，3-(1,2,3-三唑-1-基)丙氧基，2-(1,2,4-三唑-1-基)乙氧基，3-(1,2,4-三唑-1-基)丙氧基，吡啶-2-基甲氧基，吡啶-3-基甲氧基，吡啶-4-基甲氧基，2-吡啶-2-基乙氧基，2-



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 24 ）

吡啶-3-基乙氧基，2-吡啶-4-基乙氧基，3-吡啶-2-基丙氧基，3-吡啶-3-基丙氧基，3-吡啶-4-基丙氧基，吡咯啶-1-基，嗎啉基，哌啶基，哌吩-1-基，2-吡咯啶-1-基乙氧基，3-吡咯啶-1-基丙氧基，4-吡咯啶-1-基丁氧基，吡咯啶-3-基氧基，吡咯啶-2-基甲氧基，2-吡咯啶-2-基乙氧基，3-吡咯啶-2-基丙氧基，2-嗎啉基乙氧基，3-嗎啉基丙氧基，4-嗎啉基丁氧基，2-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻吩-4-基)乙氧基，3-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻吩-4-基)丙氧基，2-哌啶基乙氧基，3-哌啶基丙氧基，4-哌啶基丁氧基，哌啶-3-基氧基，哌啶-4-基氧基，哌啶-3-基甲氧基，哌啶-4-基甲氧基，2-哌啶-3-基乙氧基，3-哌啶-3-基丙氧基，2-哌啶-4-基乙氧基，3-哌啶-4-基丙氧基，2-高哌啶-1-基乙氧基，3-高哌啶-1-基丙氧基，2-哌吩-1-基乙氧基，3-哌吩-1-基丙氧基，4-哌吩-1-基丁氧基，2-高哌吩-1-基乙氧基，3-高哌吩-1-基丙氧基，2-吡咯啶-1-基乙基胺基，3-吡咯啶-1-基丙基胺基，4-吡咯啶-1-基丁基胺基，吡咯啶-3-基胺基，吡咯啶-2-基甲基胺基，2-吡咯啶-2-基乙基胺基，3-吡咯啶-2-基丙基胺基，2-嗎啉基乙基胺基，3-嗎啉基丙基胺基，4-嗎啉基丁基胺基，2-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻吩-4-基)乙基胺基，3-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻吩-4-基)丙基胺基，2-哌啶基乙基胺基，3-哌啶基丙基胺基，4-哌啶基丁基胺基，哌啶-3-基胺基，哌啶-4-基胺基，哌啶-3-基甲基胺基，2-哌啶-3-基乙基胺基，哌啶-4-基甲基胺基，2-哌啶-4-基乙基胺基，2-高哌啶-1-基乙基胺基，3-高哌啶-1-基丙基胺基，2-哌吩-1-基乙基胺基，3-哌吩-1-基丙基胺基，4-哌吩-1-基丁基胺基，2-高哌吩-1-基乙基胺基，或3-高哌吩-1-



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 25 ）

基丙基胺基，

以及其中於$R^1$取代基內部之任何(2-6C)伸烷基鏈之二毗鄰碳原子視需要經由於鏈中插入一個選自O、NH、CH=CH及C≡C之基團隔開，

以及當$R^1$為乙烯基或乙炔基時$R^1$取代基視需要於末端$CH_2$=或HC≡位置帶有一個取代基選自：N-(2-二甲基胺基乙基)胺基甲醯基，N-(3-二甲基胺基丙基)胺基甲醯基，甲基胺基甲基，2-甲基胺基乙基，3-甲基胺基丙基，4-甲基胺基丁基，二甲基胺基甲基，2-二甲基胺基乙基，3-二甲基胺基丙基以及4-二甲基胺基丁基或係選自下式基團：

$$Q^2\text{-}X^2\text{-}$$

其中$X^2$為一直接鍵結或為NHCO或N(Me)CO以及$Q^2$為咪唑基甲基，2-咪唑基乙基，3-咪唑基丙基，吡啶基甲基，2-吡啶基乙基，3-吡啶基丙基，吡咯啶-1-基甲基，2-吡咯啶-1-基乙基，3-吡咯啶-1-基丙基，4-吡咯啶-1-基丁基，吡咯啶-2-基甲基，2-吡咯啶-2-基乙基，3-吡咯啶-2-基丙基，嗎啉基甲基，2-嗎啉基乙基，3-嗎啉基丙基，4-嗎啉基丁基，哌啶基甲基，2-哌啶基乙基，3-哌啶基丙基，4-哌啶基丁基，哌啶-3-基甲基，2-哌啶-3-基乙基，哌啶-4-基甲基，2-哌啶-4-基乙基，哌吩-1-基甲基，2-哌吩-1-基乙基，3-哌吩-1-基丙基或4-哌吩-1-基丁基，

以及其中$R^1$取代基內部之任何$CH_2$或$CH_3$基視需要於各個$CH_2$或$CH_3$基帶有一個取代基選自：羥基，胺基，甲氧基，甲基磺醯基，甲基胺基，二甲基胺基，二異丙基胺基，N-乙基-N-甲基胺基，N-異丙基-N-甲基胺基，N-甲基-N-丙基胺基，乙



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 26 ）

醯氧基，乙醯胺基，及N-甲基乙醯胺基，

以及其中於$R^1$取代基內部之任何苯基、咪唑基、三唑基、吡啶基或雜環基帶有1或2個取代基，取代基可相同或相異且係選自：氟，氯，三氟甲基，羥基，胺基，胺基甲醯基，甲基，乙基，N-甲基胺基甲醯基，N,N-二甲基胺基甲醯基及甲氧基；以及$R^1$取代基內部的吡咯啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌吩-1-基或高哌吩-1-基視需要N經以下列基團取代：2-甲氧乙基、3-甲氧丙基、氰基甲基、2-胺基乙基、3-胺基丙基、2-甲基胺基乙基、3-甲基胺基丙基、2-二甲基胺基乙基、3-二甲基胺基丙基、2-吡咯啶-1-基乙基、3-吡咯啶-1-基丙基、2-嗎啉基乙基、3-嗎啉基丙基、2-哌啶基乙基、3-哌啶基丙基、2-哌吩-1-基乙基或3-哌吩-1-基丙基，最末8個取代基各自視需要帶有1或2個取代基，取代基可相同或相異且係選自氟、氯、甲基及甲氧基，

以及其中$R^1$取代基內部之任何雜環基視需要帶有1或2個氧基取代基；

(d) m為1以及$R^1$基係位在6-或7-位置且係選自：羥基，胺基，甲基，乙基，丙基，丁基，甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，甲基胺基，乙基胺基，二甲基胺基，二乙基胺基，乙醯胺基，丙醯胺基，苄氧基，2-咪唑-1-基乙氧基，2-(1,2,3-三唑-1-基)乙氧基，2-(1,2,4-三唑-1-基)乙氧基，2-吡咯啶-1-基乙氧基，3-吡咯啶-1-基丙氧基，4-吡咯啶-1-基丁氧基，吡咯啶-3-基氧基，吡咯啶-2-基甲氧基，2-吡咯啶-2-基乙氧基，3-吡咯啶-2-基丙氧基，2-嗎啉基乙氧基，3-嗎啉基丙氧基，4-



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 27 ）

嗎啉基丁氧基，2-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻呾-4-基)乙氧基，3-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻呾-4-基)丙氧基，2-哌啶基乙氧基，3-哌啶基丙氧基，4-哌啶基丁氧基，哌啶-3-基氧基，哌啶-4-基氧基，哌啶-3-基甲氧基，2-哌啶-3-基乙氧基，哌啶-4-基甲氧基，2-哌啶-4-基乙氧基，2-高哌啶-1-基乙氧基，3-高哌啶-1-基丙氧基，2-哌呾-1-基乙氧基，3-哌呾-1-基丙氧基，2-高哌呾-1-基乙氧基或3-高哌呾-1-基丙氧基，

以及其中於$R^1$取代基內部之任何(2-6C)伸烷基鏈之二毗鄰碳原子可視需要於鏈中經由插入一個選自O、NH、CH=CH及C≡C之基團隔開，

以及其中$R^1$取代基內部之任何$CH_2$或$CH_3$基視需要於各個$CH_2$或$CH_3$基帶有一個選自下列之取代基：羥基，胺基，甲氧基，甲基磺醯基，甲基胺基，二甲基胺基，二異丙基胺基，N-乙基-N-甲基胺基，N-異丙基-N-甲基胺基及乙醯氧基，

以及其中於$R^1$取代基內部之任何苯基或雜環基視需要帶有1或2個取代基，取代基可相同或相異且係選自氟，氯，三氟甲基，羥基，胺基，甲基，乙基及甲氧基，

以及其中$R^1$取代基內部的任何雜環基可視需要帶有1或2個氧基取代基；

(e) $R^2$為氫；

(f) n為1或2以及$R^3$基可相同或相異且係位在2,3-亞甲基二氧苯基之5-及/或6-位置且係選自鹵原子、三氟甲基、氰基、羥基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基及(1-6C)烷氧基；

(g) n為1或2及$R^3$基可相同或相異且係位在2,3-亞甲基二氧苯



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 28 ）

基之5-及/或6-位置且係選自氟、氯、溴、碘、三氟甲基、氰基、羥基、甲基、乙基、乙烯基、烯丙基、異丙烯基、乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、甲氧基及乙氧基；

(h) n為1以及$R^3$基係位在2,3-亞甲基二氧苯基之5-或6-位置，特別為6-位置且係選自氟、溴、三氟甲基、氰基、羥基、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基；

(i) n為1以及$R^3$基係位在2,3-亞甲基二氧苯基之6-位置且係選自氟、溴及三氟甲基；

(j) n為0；以及

(k) m為2以及各個$R^1$基可相同或相異且係位在6-及/或7-位置，$R^1$基係選自：羥基，胺基，甲基，乙基，甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，甲胺基，乙胺基，二甲胺基，二乙胺基，乙醯胺基，丙醯胺基，苄氧基，2-吡咯-1-基乙氧基，3-吡咯-1-基丙氧基，2-咪唑-1-基乙氧基，3-咪唑-1-基丙氧基，2-(1,2,3-三唑-1-基)乙氧基，3-(1,2,3-三唑-1-基)丙氧基，2-(1,2,4-三唑-1-基)乙氧基，3-(1,2,4-三唑-1-基)丙氧基，2-吡啶基甲氧基，3-吡啶基甲氧基，4-吡啶基甲氧基，2-四氫吡喃-4-基乙氧基，3-四氫吡喃-4-基丙氧基，2-吡咯啶-1-基乙氧基，3-吡咯啶-1-基丙氧基，4-吡咯啶-1-基丁氧基，吡咯啶-3-基氧基，吡咯啶-2-基甲氧基，2-吡咯啶-2-基乙氧基，3-吡咯啶-2-基丙氧基，2-嗎啉基乙氧基，3-嗎啉基丙氧基，4-嗎啉基丁氧基，2-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻𠯿-4-基)乙氧基，3-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻𠯿-4-基)丙氧基，2-哌啶基乙氧基，3-哌啶基丙氧基，4-哌啶基丁氧基，哌啶-3-基氧基，哌啶-4-基氧基，哌啶-



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 29 ）

3-基甲氧基，哌啶-4-基甲氧基，2-哌啶-3-基乙氧基，3-哌啶-3-基丙氧基，2-哌啶-4-基乙氧基，3-哌啶-4-基丙氧基，2-高哌啶-1-基乙氧基，3-高哌啶-1-基丙氧基，2-哌咁-1-基乙氧基，3-哌咁-1-基丙氧基，4-哌咁-1-基丁氧基，2-高哌咁-1-基乙氧基或3-高哌咁-1-基丙氧基，

以及其中於$R^1$取代基內部之任何(2-6C)伸烷基鏈之二毗鄰碳原子可視需要經由於鏈中插入一個選自O、NH、CH=CH及C≡C之基而視需要隔開，

以及其中於$R^1$取代基內部的任何$CH_2$或$CH_3$基視需要於各個$CH_2$或$CH_3$基上帶有一個取代基選自：羥基，胺基，甲氧基，甲基磺醯基，甲基胺基，二甲基胺基，二乙基胺基，二異丙基胺基，N-乙基-N-甲基胺基，N-異丙基-N-甲基胺基，N-異丁基-N-甲基胺基，N-烯丙基-N-甲基胺基，乙醯氧基，乙醯胺基，N-甲基乙醯胺基，2-吡咯啶基氧基，3-吡咯啶氧基以及4-吡咯啶氧基，

以及其中$R^1$取代基內部的任何苯基、吡咯基、咪唑基、三唑基、吡啶基或雜環基可視需要帶有1、2或3個取代基，取代基可相同或相異且係選自：氟，氯，三氟甲基，氰基，羥基，胺基，胺基甲醯基，甲基，乙基，N-甲基胺基甲醯基，N,N-二甲基胺基甲醯基，甲氧基，甲氧甲基及嗎啉基甲基；以及$R^1$取代基內部之吡咯啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌咁-1-基或高哌咁-1-基可視需要N-取代以選自下列之取代基：甲基，乙基，2-甲氧乙基，3-甲氧丙基，氰基甲基，2-胺基乙基，3-胺基丙基，2-甲基胺基乙基，3-甲基胺基丙基，2-二甲基胺基



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 30 ）

乙基，3-二甲基胺基丙基，2-吡咯啶-1-基乙基，3-吡咯啶-1-基丙基，2-嗎啉基乙基，3-嗎啉基丙基，2-哌啶基乙基，3-哌啶基丙基，2-哌吩-1-基乙基或3-哌吩-1-基丙基，其中最後8個取代基個別視需要帶有1或2個取代基，取代基可相同或相異且係選自氟、氯、甲基及甲氧基，

以及其中於$R^1$取代基內部的任何雜環基可視需要帶有1或2個氧基取代基。

較佳本發明化合物為式I喹唑啉衍生物其中：

m為1或2以及各個$R^1$基可相同或相異且係位在6-及/或7-位置，$R^1$基係選自：羥基，胺基，甲基，乙基，丙基，丁基，甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，甲基胺基，乙基胺基，二甲基胺基，二乙基胺基，乙醯胺基，丙醯胺基，2-咪唑-1-基乙氧基，2-(1,2,4-三唑-1-基)乙氧基，2-吡咯啶-1-基乙氧基，3-吡咯啶-1-基丙氧基，4-吡咯啶-1-基丁氧基，吡咯啶-3-基氧基，吡咯啶-2-基甲氧基，2-吡咯啶-2-基乙氧基，3-吡咯啶-2-基丙氧基，2-嗎啉基乙氧基，3-嗎啉基丙氧基，4-嗎啉基丁氧基，2-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻吩-4-基)乙氧基，3-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻吩-4-基)丙氧基，2-哌啶基乙氧基，3-哌啶基丙氧基，4-哌啶基丁氧基，哌啶-3-基氧基，哌啶-4-基氧基，哌啶-3-基甲氧基，哌啶-4-基甲氧基，2-哌啶-3-基乙氧基，3-哌啶-3-基丙氧基，2-哌啶-4-基乙氧基，3-哌啶-4-基丙氧基，2-高哌啶-1-基乙氧基，3-高哌啶-1-基丙氧基，2-哌吩-1-基乙氧基，3-哌吩-1-基丙氧基，4-哌吩-1-基丁氧基，2-高哌吩-1-基乙氧基及3-高哌吩-1-基丙氧基，



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 31 ）

以及其中於$R^1$取代基內部之任何(2-6C)伸烷基鏈之二毗鄰碳原子可視需要經由於鏈中插入一個選自O、NH、CH=CH及C≡C之基團隔開，

以及其中於$R^1$取代基內部之任何$CH_2$或$CH_3$基視需要於各個$CH_2$或$CH_3$基帶有一個取代基選自：羥基，胺基，甲氧基，甲基磺醯基，甲基胺基，二甲基胺基，二乙基胺基，N-乙基-N-甲基胺基，N-異丙基-N-甲基胺基，N-甲基-N-丙基胺基及乙醯氧基，

以及其中$R^1$取代基內部之任何雜芳基或雜環基可視需要帶有1或2個取代基，其可相同或相異且係選自：氟，氯，三氟甲基，羥基，胺基，胺基甲醯基，甲基，乙基，甲氧基，N-甲基胺基甲醯基及N,N-二甲基胺基甲醯基；以及$R^1$取代基內部之吡咯啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌吩-1-基或高哌吩-1-基可視需要N-取代以2-甲氧乙基、3-甲氧丙基、氰基甲基、2-胺基乙基、3-胺基丙基、2-甲基胺基乙基、3-甲基胺基丙基、2-二甲基胺基乙基、3-二甲基胺基丙基、2-吡咯啶-1-基乙基、3-吡咯啶-1-基丙基、2-嗎啉基乙基、3-嗎啉基丙基、2-哌啶基乙基、3-哌啶基丙基、2-哌吩-1-基乙基或3-哌吩-1-基丙基，其中最後8個取代基各自視需要帶有1或2個取代基，該等取代基可相同或相異且係選自氟、氯、甲基及甲氧基，

以及其中$R^1$取代基內部之任何雜環基可視需要帶有1或2個氧基取代基；

$R^2$為氫；

n為0或1以及$R^3$基若存在時且係位在2,3-亞甲基二氧苯基之



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 32 ）

5-或6-位置且係選自：氟，氯，三氟甲基，氰基，羥基，甲基，乙基，乙烯基，烯丙基，乙炔基，甲氧基及乙氧基；

或其醫藥可接受性酸加成鹽。

本發明之進一步較佳化合物為式I喹唑啉衍生物其中：

m為2以及各個$R^1$基其可相同或相異且係位在6-及/或7-位置，$R^1$基係選自：羥基，胺基，甲基，乙基，甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，甲基胺基，乙基胺基，二甲基胺基，二乙基胺基，乙醯胺基，丙醯胺基，苄氧基，2-吡咯-1-基乙氧基，3-吡咯-1-基丙氧基，2-咪唑-1-基乙氧基，3-咪唑-1-基丙氧基，2-(1,2,3-三唑-1-基)乙氧基，3-(1,2,3-三唑-1-基)丙氧基，2-(1,2,4-三唑-1-基)乙氧基，3-(1,2,4-三唑-1-基)丙氧基，2-吡啶基甲氧基，3-吡啶基甲氧基，4-吡啶基甲氧基，2-四氫吡喃-4-基乙氧基，3-四氫吡喃-4-基丙氧基，2-吡咯啶-1-基乙氧基，3-吡咯啶-1-基丙氧基，4-吡咯啶-1-基丁氧基，吡咯啶-3-基氧基，吡咯啶-2-基甲氧基，2-吡咯啶-2-基乙氧基，3-吡咯啶-2-基丙氧基，2-嗎啉基乙氧基，3-嗎啉基丙氧基，4-嗎啉基丁氧基，2-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻𠯿-4-基)乙氧基，3-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻𠯿-4-基)丙氧基，2-哌啶基乙氧基，3-哌啶基丙氧基，4-哌啶基丁氧基，哌啶-3-基氧基，哌啶-4-基氧基，哌啶-3-基甲氧基，哌啶-4-基甲氧基，2-哌啶-3-基乙氧基，3-哌啶-3-基丙氧基，2-哌啶-4-基乙氧基，3-哌啶-4-基丙氧基，2-高哌啶-1-基乙氧基，3-高哌啶-1-基丙氧基，2-哌𠯿-1-基乙氧基，3-哌𠯿-1-基丙氧基，4-哌𠯿-1-基丁氧基，2-高哌𠯿-1-基乙氧基或3-高哌𠯿-1-基丙氧基，



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 33 ）

以及其中於$R^1$取代基內部之任何(2-6C)伸烷基鏈之二毗鄰碳原子係經由於鏈中插入一個選自O、NH、CH=CH及C≡C之基團而隔開，

以及其中$R^1$取代基內部之任何$CH_2$或$CH_3$基視需要於各個$CH_2$或$CH_3$基帶有一個取代基係選自：羥基，胺基，甲氧基，甲基磺醯基，甲基胺基，二甲基胺基，二乙基胺基，二異丙基胺基，N-乙基-N-甲基胺基，N-異丙基-N-甲基胺基，N-異丁基-N-甲基胺基，N-烯丙基-N-甲基胺基，乙醯氧基，乙醯胺基，N-甲基乙醯胺基，2-吡啶基氧基，3-吡啶氧基以及4-吡啶氧基，

以及其中於$R^1$取代基內部之任何苯基、吡咯基、咪唑基、三唑基、吡啶基或雜環基帶有1、2或3個取代基，取代基可相同或相異且係選自：氟，氯，三氟甲基，氰基，羥基，胺基，胺基甲醯基，甲基，乙基，N-甲基胺基甲醯基，N,N-二甲基胺基甲醯基，甲氧基，甲氧甲基及嗎啉基甲基；以及$R^1$取代基中之吡咯啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌吩-1-基或高哌吩-1-基視需要經以下列取代基N-取代：甲基，乙基，2-甲氧乙基，3-甲氧丙基，氰基甲基，2-胺基乙基，3-胺基丙基，2-甲基胺基乙基，3-甲基胺基丙基，2-二甲基胺基乙基，3-二甲基胺基丙基，2-吡咯啶-1-基乙基，3-吡咯啶-1-基丙基，2-嗎啉基乙基，3-嗎啉基丙基，2-哌啶基乙基，3-哌啶基丙基，2-哌吩-1-基乙基或3-哌吩-1-基丙基，該等取代基中之最末8個取代基各自視需要帶有1或2個取代基，該等取代基可相同或相異且係選自氟、氯、甲基或甲氧基，



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 34 ）

以及其中$R^1$取代基中之任何雜環基可視需要帶有1或2個氧基取代基；

$R^2$為氫；

n為0或1以及$R^3$基若存在時且係位在2,3-亞甲基二氧苯基之6-位置且係選自：氯、溴及三氟甲基；

或其醫藥可接受性酸加成鹽。

更進一步較佳之本發明化合物為式I喹唑啉衍生物其中：

m為2以及第一個$R^1$基係位在6-位置且係選自：羥基、甲氧基，乙氧基及丙氧基，以及第二個$R^1$基係位在7-位置其係選自：2-二甲基胺基乙氧基，3-二甲基胺基丙氧基，4-二甲基胺基丁氧基，2-二乙基胺基乙氧基，3-二乙基胺基丙氧基，4-二乙基胺基丁氧基，2-二異丙基胺基乙氧基，3-二異丙基胺基丙氧基，4-二異丙基胺基丁氧基，2-(N-異丙基-N-甲基胺基)乙氧基，3-(N-異丙基-N-甲基胺基)丙氧基，4-(N-異丙基-N-甲基胺基)丁氧基，2-吡咯啶-1-基乙氧基，3-吡咯啶-1-基丙氧基，4-吡咯啶-1-基丁氧基，吡咯啶-3-基氧，N-甲基吡咯啶-3-基氧，吡咯啶-2-基甲氧基，2-吡咯啶-2-基乙氧基，3-吡咯啶-2-基丙氧基，2-嗎啉基乙氧基，3-嗎啉基丙氧基，4-嗎啉基丁氧基，2-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻呫-4-基)乙氧基，3-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻呫-4-基)丙氧基，2-哌啶基乙氧基，3-哌啶基丙氧基，4-哌啶基丁氧基，哌啶-3-基氧基，N-甲基哌啶-3-基氧基，哌啶-4-基氧基，N-甲基哌啶-4-基氧基，哌啶-3-基甲氧基，N-甲基哌啶-3-基甲氧基，哌啶-4-基甲氧基，N-甲基哌啶-4-基甲氧基，2-哌啶-3-基乙氧基，2-(N-甲基哌啶-3-基)乙氧基，3-哌



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 35 ）

啶-3-基丙氧基，3-(N-甲基哌啶-3-基)丙氧基，2-哌啶-4-基乙氧基，2-(N-甲基哌啶-4-基)乙氧基，3-哌啶-4-基丙氧基，3-(N-甲基哌啶-4-基)丙氧基，2-(4-甲基哌咁-1-基)乙氧基，3-(4-甲基哌咁-1-基)丙氧基，4-(4-甲基哌咁-1-基)丁氧基，2-(4-氰基甲基哌咁-1-基)乙氧基，3-(4-氰基甲基哌咁-1-基)丙氧基，4-(4-氰基甲基哌咁-1-基)丁氧基，2-[2-(4-甲基哌咁-1-基)乙氧]乙氧基，2-甲基磺醯基乙氧基以及3-甲基磺醯基丙氧基，

以及其中於第二$R^1$基之附著於二個碳原子之任何$CH_2$基視需要帶有一個羥基或乙醯氧基於該$CH_2$基，

以及其中於第二$R^1$基之任何雜環基視需要帶有1或2個氧基取代基；

$R^2$為氫；以及

n為0或n為1以及$R^3$基係位在2,3-亞甲基二氧苯基之5-或6-位置且係選自：氟、氯、三氟甲基、氰基、甲基、乙基、乙炔基、甲氧基及乙氧基；

或其醫藥可接受性酸加成鹽。

進一步較佳本發明化合物為式I喹唑啉衍生物其中：

m為2以及第一個$R^1$基為6-甲氧基，以及第二個$R^1$基係位在7-位置且係選自：2-二甲基胺基乙氧基，3-二甲基胺基丙氧基，4-二甲基胺基丁氧基，2-二乙基胺基乙氧基，3-二乙基胺基丙氧基，4-二乙基胺基丁氧基，2-二異丙基胺基乙氧基，3-二異丙基胺基丙氧基，4-二異丙基胺基丁氧基，2-(N-異丙基-N-甲基胺基)乙氧基，3-(N-異丙基-N-甲基胺基)丙氧基，4-(N-異丙基-N-甲基胺基)丁氧基，2-(N-異丁基-N-甲基胺基)乙氧基，3-



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 36 ）

(N-異丁基-N-甲基胺基)丙氧基，4-(N-異丁基-N-甲基胺基)丁氧基，2-(N-烯丙基-N-甲基胺基)乙氧基，3-(N-烯丙基-N-甲基胺基)丙氧基，4-(N-烯丙基-N-甲基胺基)丁氧基，2-吡咯啶-1-基乙氧基，3-吡咯啶-1-基丙氧基，4-吡咯啶-1-基丁氧基，吡咯啶-3-基氧基，N-甲基吡咯啶-3-基氧基，吡咯啶-2-基甲氧基，2-吡咯啶-2-基乙氧基，3-吡咯啶-2-基丙氧基，2-嗎啉基乙氧基，3-嗎啉基丙氧基，4-嗎啉基丁氧基，2-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻呯-4-基)乙氧基，3-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻呯-4-基)丙氧基，2-哌啶基乙氧基，3-哌啶基丙氧基，4-哌啶基丁氧基，哌啶-3-基氧基，N-甲基哌啶-3-基氧基，哌啶-4-基氧基，N-甲基哌啶-4-基氧基，哌啶-3-基甲氧基，N-甲基哌啶-3-基甲氧基，N-氰基甲基哌啶-3-基甲氧基，哌啶-4-基甲氧基，N-甲基哌啶-4-基甲氧基，N-氰基甲基哌啶-4-基甲氧基，2-哌啶-3-基乙氧基，2-(N-甲基哌啶-3-基)乙氧基，3-哌啶-3-基丙氧基，3-(N-甲基哌啶-3-基)丙氧基，2-哌啶-4-基乙氧基，2-(N-甲基哌啶-4-基)乙氧基，3-哌啶-4-基丙氧基，3-(N-甲基哌啶-4-基)丙氧基，2-高哌啶-1-基乙氧基，3-高哌啶-1-基丙氧基，4-高哌啶-1-基丁氧基，2-哌呯-1-基乙氧基，2-(4-甲基哌呯-1-基)乙氧基，3-哌呯-1-基丙氧基，3-(4-甲基哌呯-1-基)丙氧基，4-哌呯-1-基丁氧基，4-(4-甲基哌呯-1-基)丁氧基，2-(4-氰基甲基哌呯-1-基)乙氧基，3-(4-氰基甲基哌呯-1-基)丙氧基，4-(4-氰基甲基哌呯-1-基)丁氧基，2-(2-哌呯-1-基乙氧)乙氧基，2-[2-(4-甲基哌呯-1-基)乙氧]乙氧基，2-甲基磺醯基乙氧基，3-甲基磺醯基丙氧基，2-四氫吡喃-4-基乙氧，3-四氫吡喃-4-基丙氧，2-吡咯-1-基乙氧基，3-吡



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 37 ）

咯-1-基丙氧基，2-(2-吡啶基氧)乙氧基，3-(2-吡啶基氧)丙氧基，2-(3-吡啶基氧)乙氧基，3-(3-吡啶基氧)丙氧基，2-(4-吡啶基氧)乙氧基，3-(4-吡啶基氧)丙氧基，2-吡啶基甲氧基，3-吡啶基甲氧基及4-吡啶基甲氧基，

以及其中第二$R^1$基中之任何$CH_2$基其係附接至兩個碳原子，該$CH_2$基可視需要帶有一個羥基，

以及其中第二$R^1$基之任何雜芳基可視需要帶有1或2個選自氟、氰基、羥基及甲基之取代基；以及第二個$R^1$基中之任何雜芳基可視需要帶有1或2個選自羥基、甲基及氧基之取代基；

$R^2$為氫；以及

n為0或n為1以及$R^3$基係位在2,3-亞甲基二氧苯基之6-位置且係選自：氯及溴；

或其醫藥可接受性酸加成鹽。

進一步較佳本發明化合物為式I喹唑啉衍生物其中：

m為2以及第一個$R^1$基為6-甲氧基，以及第二個$R^1$基係位於7-位置且係選自：2-吡咯啶-1-基乙氧基，3-吡咯啶-1-基丙氧基，2-嗎啉基乙氧基，3-嗎啉基丙氧基，2-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻呫-4-基)乙氧基，3-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻呫-4-基)丙氧基，2-哌啶基乙氧基，3-哌啶基丙氧基，哌啶-3-基甲氧基，N-甲基哌啶-3-基甲氧基，哌啶-4-基甲氧基，N-甲基哌啶-4-基甲氧基，2-哌啶-3-基乙氧基，2-(N-甲基哌啶-3-基)乙氧基，3-哌啶-3-基丙氧基，3-(N-甲基哌啶-3-基)丙氧基，2-哌啶-4-基乙氧基，2-(N-甲基哌啶-4-基)乙氧基，3-哌啶-4-基丙氧基，3-(N-



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 38 ）

甲基哌啶-4-基)丙氧基，2-(4-甲基哌吽-1-基)乙氧基，3-(4-甲基哌吽-1-基)丙氧基，2-(4-氰基甲基哌吽-1-基)乙氧基，3-(4-氰基甲基哌吽-1-基)丙氧基，2-[2-(4-甲基哌吽-1-基)乙氧]乙氧基，2-甲基磺醯基乙氧基，3-甲基磺醯基丙氧基，2-(4-吡啶基氧)乙氧基，3-吡啶基甲氧基及2-氰基吡啶-4-基甲氧基；

$R^2$為氫；以及

n為0或n為1以及$R^3$基係位於2,3-亞甲基二氧苯基6-位置且係選自氯及溴；

或其醫藥可接受性酸加成鹽。

進一步較佳本發明化合物為式I喹唑啉衍生物其中：

m為2以及第一個$R^1$基為6-亞甲基，以及第二個$R^1$基係位於7-位置且係選自：3-(N-異丙基-N-甲基胺基)丙氧基，3-吡咯啶-1-基丙氧基，3-嗎啉基丙氧基，3-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻吽-4-基)丙氧基，3-哌啶基丙氧基，N-甲基哌啶-4-基甲氧基，2-(4-甲基哌吽-1-基)乙氧基，3-(4-甲基哌吽-1-基)丙氧基，3-(4-氰基甲基哌吽-1-基)丙氧基及2-[2-(4-甲基哌吽-1-基)乙氧]乙氧基，

以及於第二個$R^1$基內部附接至兩個碳原子之任何$CH_2$基可視需要帶有一個羥基於$CH_2$基；

$R^2$為氫；以及

n為0；

或其醫藥可接受性酸加成鹽。

特佳本發明化合物例如為式I喹唑啉衍生物選自：

6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧)喹唑啉，

6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-[3-(1,1-二氧基四氫-4H-



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 39 ）

1,4-噻吩-4-基)丙氧]喹唑啉，

6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-(3-吡咯啶-1-基丙氧)喹唑啉，

6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-[2-(4-甲基哌吩-1-基)乙氧]喹唑啉，

6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-[3-(4-甲基哌吩-1-基)乙氧]喹唑啉，

6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-(3-哌啶基丙氧基)喹唑啉，

6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-(N-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉，

7-(2-羥-3-吡咯啶-1-基丙氧)-6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-喹唑啉，

7-[2-羥-3-(N-異丙基-N-甲基胺基)丙氧]-6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)喹唑啉，

7-[3-(4-氰基甲基哌吩-1-基)-2-羥丙氧]-6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)喹唑啉以及

6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-{2-[2-(4-甲基哌吩-1-基)乙氧]乙氧}喹唑啉；

或其醫藥可接受性酸加成鹽。

進一步特佳本發明化合物例如為式I喹唑啉衍生物選自：

4-(6-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-[3-(4-氰基甲基哌吩-1-基)丙氧]-6-甲氧喹唑啉，

4-(6-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺基)-6-甲氧-7-(3-吡咯啶-1-基丙氧)



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 40 ）

喹唑啉，

4-(6-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺基)-6-甲氧-7-(3-哌啶基丙氧)喹唑啉，

4-(6-溴-2,3-亞甲基二氧苯胺基)-6-甲氧-7-(3-哌啶基丙氧)喹唑啉，

6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-[2-(N-甲基哌啶-4-基)乙氧]喹唑啉，

6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-[2-(4-哌啶基氧)乙氧]喹唑啉，

6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-(3-哌啶基甲氧)喹唑啉，

4-(6-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-(2-氰基吡啶-4-基甲氧)-6-甲氧喹唑啉，以及

4-(6-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺基)-6-甲氧-7-(N-甲基哌啶-4-基甲氧)喹唑啉；

或其醫藥可接受性酸加成鹽。

式I喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽可經由適用於製備化學相關化合物之方法製備。此種方法當用於製備式I喹唑啉衍生物時，提供作為本發明之進一步特色且藉下列代表性方法變化例舉例說明，變化例中除非另行陳述，否則m、$R^1$、$R^2$、n及$R^3$具有前述定義。經由有機化學標準程序可獲得需要的起始物料。此種起始物料之製備係結合下列代表性方法變化例且於附隨之實例範圍說明。其它需要的起始物料可藉有機化學師尋常技巧範圍內說明的類似程序獲得。

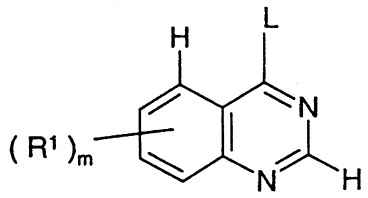
(a) 式II喹唑啉



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

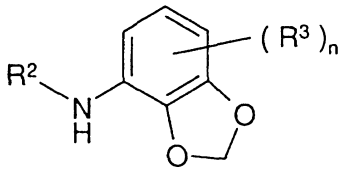
裝 訂 線

五、發明說明（ 41 ）



II

其中L為可置換基以及m及$R^1$定義如前，若有所需任何官能基可經保護，與式III苯胺反應



III

其中$R^2$、n及$R^3$定義如前，但若有所需任何官能基可經保護，隨後任何存在的保護基可藉習知手段去除。

反應可方便地於適當酸存在下或於適當鹼存在下進行。適當酸例如為無機酸例如氯化氫或溴化氫。適當鹼例如為有機鹼，如吡啶、2,6-二甲基吡啶，三甲基吡啶，4-二甲基胺基吡啶、三乙基胺、嗎啉、N-甲基嗎啉或二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯或例如鹼或鹼土金屬碳酸鹽或氫氧化物如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈣、氫氧化鈉或氫氧化鉀或例如鹼金屬氫化物如氫化鈉。

適當可置換基L例如為鹵原子，烷氧基，芳氧基或磺醯氧基，例如氯、溴、甲氧基、苯氧基、五氟苯氧基，甲烷磺醯氧基或甲苯-4-磺醯氧基。反應可方便地於適當惰性溶劑或稀釋劑存在下進行，例如醇或酯如甲醇、乙醇、異丙醇或乙酸乙酯，鹵化溶劑如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳，醚如四氫呋喃或1,4-二噁烷，芳香族溶劑如甲苯或雙極性質子惰性溶劑



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 42 ）

如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啶-2-酮或二甲亞碸。反應方便地於例如10至250℃較佳40至120℃範圍之溫度進行。

典型地，式II喹唑啉可與式III苯胺於質子性溶劑如異丙醇存在下方便地於酸如氯化氫氣於乙醚存在下及於例如25至150℃範圍之溫度較佳於或接近反應溶劑之回流溫度進行。

式I喹唑啉衍生物可由此種方法以自由鹼形式獲得；或另外可與式H-L之酸(其中L定義如前)形成鹽形式獲得。當希望由鹽獲得自由鹼時，鹽可使用適當鹼處理例如吡啶、2,6-二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二甲基胺基吡啶、三乙基胺、嗎啉、N-甲基嗎啉或二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯，或例如鹼或鹼土金屬碳酸鹽或氫氧化物例如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈣、氫氧化鈉或氫氧化鉀。

通常保護基可選自參考文獻所述或熟練化學師認為適合保護該基之任何基且可藉習知方法引進。保護基可藉參考文獻所述任何方便方法或熟練化學師已知之適當去除該保護基之方法去除，此種方法係選擇可執行保護基的去除而對分子之其它基最少產生干擾。

保護基之特例為求方便列舉如後，其中「低碳」例如低碳烷基表示較佳含1至4個碳原子之基。須了解此等實例僅供舉例說明之用。特定保護基之去除方法列舉如後同樣也非羅列盡淨。使用非特別敘述的保護基及脫保護方法當然也屬於本發明之範圍。

羧基保護基可為酯生成性脂肪族或芳脂族醇或屬於酯生



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 43 ）

成性矽烷醇(該醇或矽烷醇較佳含1-20個碳原子)。羧基保護基例如包括直鏈或分支鏈(1-12C)烷基(例如異丙基以及第三-丁基)；低碳烷氧-低碳烷基(例如甲氧甲基、乙氧乙基及異丁氧甲基)；低碳醯氧-低碳烷基(例如乙醯胺甲基，丙醯胺甲基，丁醯胺甲基及特戊醯胺甲基)；低碳烷氧羰基氧-低碳烷基(例如1-甲氧羰基氧乙基及1-乙氧羰基氧乙基)；芳基-低碳烷基(例如苄基、4-甲氧苄基、2-硝基苄基、4-硝基苄基、二苯甲基及酞基)；三(低碳烷基)矽烷基(例如三甲基矽烷基以及第三-丁基二甲基矽烷基)；三(低碳烷基)矽烷基-低碳烷基(例如三甲基矽烷基乙基)；及(2-6C)烯基(例如烯丙基)。特別適合去除羧基保護基之方法包括例如酸-、鹼-、金屬-或酶-催化割斷。

羥基保護基例如包括低碳烷基(如第三-丁基)；低碳烯基(如烯丙基)；低碳烷醯基(如乙醯基)；低碳烷氧羰基(第三-丁氧羰基)；低碳烯氧羰基(如烯丙基氧羰基)；芳基-低碳烷氧羰基(例如苄基氧羰基，4-甲氧苄基氧羰基，2-硝基苄基氧羰基及4-硝基苄基氧羰基)；三(低碳烷基)矽烷基(如三甲基矽烷基以及第三-丁基二甲基矽烷基)及芳基-低碳烷基(例如苄基)。

胺基保護基例如包括甲醯基，芳基-低碳烷基(例如苄基及經取代之苄基，4-甲氧苄基，2-硝基苄基以及2,4-二甲氧苄基及三苯基甲基)；二-4-茴香基甲基及呋喃基甲基；低碳烷氧羰基(例如第三-丁氧羰基)；低碳烯氧羰基(例如烯丙基氧羰基)；芳基-低碳烷氧羰基(例如苄氧羰基，4-甲氧苄基氧羰基，2-硝基苄基氧羰基及4-硝基苄基氧羰基)；三烷基矽烷基(例



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

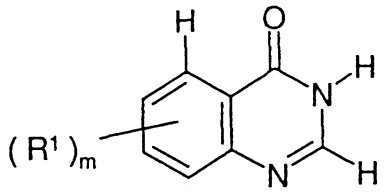
五、發明說明（ 44 ）

如三甲基矽烷基及第三-丁基二甲基矽烷基）；亞烷基(例如亞甲基)及亞苄基以及經取代之亞苄基。

適合去除羥基及胺基保護基之方法包括例如酸-、鹼-、金屬-或酶催化例如2-硝基苄基氧羰基之水解，例如苄基等基團之氫化，以及例如2-硝基苄基氧羰基等基團之光分解。

讀者可參考先進有機化學第4版，作者J. March，約翰威利父子公司出版，1992年，有關反應條件及反應劑之一般指南；以及參考有機合成保護基第2版，作者T. Green等人也由約翰威利父子公司出版有關保護基的一般指南。

式II喹唑啉起始物料可經由習知程序獲得。例如式IV 3,4-二氫喹唑啉-4-酮



IV

(其中m及$R^1$定義如前，但若有所需任何官能基皆經保護)可與鹵化劑例如亞磺醯氯、磷醯氯或四氯化碳與三苯基膦混合物反應，隨後藉習知手段去除任何存在的保護基。

若有所需如此所得之4-氯喹唑啉可方便地經由與五氟酚於適當鹼如碳酸鉀存在下以及於適當溶劑如N,N-二甲基甲醯胺存在下反應而轉成4-五氟苯氧喹唑啉。

式III 2,3-亞甲基二氧苯胺起始物料可藉如實例所述習知程序獲得。



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

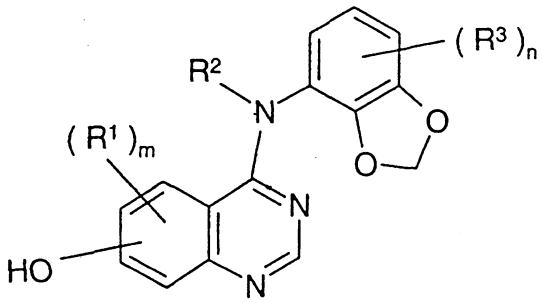
裝 訂 線

五、發明說明（ 45 ）

(b) 用於製造式I化合物，其中至少一個$R^1$基為下式基

$$Q^1\text{-}X^1\text{-}$$

其中$Q^1$為芳基-(1-6C)烷基，(3-7C)環烷基-(1-6C)烷基，(3-7C)環烯基-(1-6C)烷基，雜芳基-(1-6C)烷基或雜環基-(1-6C)烷基或視需要經取代之烷基以及$X^1$為氧原子，偶合反應可方便地於適當脫水劑存在下進行式V喹唑啉




V

其中m、$R^1$、$R^2$、n及$R^3$定義如前，但若有所需任何官能基可經保護，與適當醇(其中若有所需任何官能基可經保護)偶合，隨後任何存在的保護基可藉習知手段去除。

適當脫水劑例如為甲二醯亞胺反應劑如二環己基甲二醯亞胺或1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基甲二醯亞胺或偶氮化合物如偶氮二羧酸二乙酯或二-第三-丁酯與膦如三苯基膦之混合物。反應可方便地於適當惰性溶劑或稀釋劑例如鹵化溶劑如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳存在下以及於例如10至150℃範圍之溫度較佳於或接近周圍溫度進行。

反應方便地係於惰性有機溶劑或稀釋劑如鹵化溶劑如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳存在下以及於例如10至150℃範圍之溫度較佳於或接近周圍溫度進行。



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 46 ）

(c) 用於製造其中$R^1$為胺基經保護之(1-6C)烷氧基(如2-高哌啶-1-基乙氧基或3-二甲基胺基丙氧基)之式I化合物，式I化合物其中$R^1$為鹵基經取代之(1-6C)烷氧基與雜環基化合物或適當胺反應。

反應方便地於前述適當惰性稀釋劑或載劑存在下以及於10至150℃範圍之溫度較佳於或接近周圍溫度進行。

(d) 用於製造其中$R^1$為羥基之式I化合物，割斷其中$R^1$為(1-6C)烷氧基或芳基甲氧基之式I喹唑啉衍生物。

割斷反應可方便地藉多種稱做轉形之程序進行。式I化合物其中$R^1$為(1-6C)烷氧基之割斷反應例如可經由使用鹼金屬(1-6C)烷基硫化物如乙烷硫醇酸鈉處理喹唑啉衍生物或例如經由使用鹼金屬二芳基磷化物如二苯基磷化鋰處理喹唑啉衍生物進行。另外割斷反應可方便地例如經由使用硼或鋁三鹵化物如三溴化硼喹唑啉衍生物進行。式I化合物其中$R^1$為芳基甲氧基之割斷反應例如可經由於適當金屬催化劑如鈀存在下氫化喹唑啉衍生物進行，或經由與有機或無機酸如三氟乙酸反應進行。此等反應較佳係於前文定義之適當惰性溶劑或稀釋劑存在下以及於例如10至150℃之溫度較佳於或接近周圍溫度進行。

(e) 用於製造式I化合物其中$R^1$基含有第一或第二級胺基，割斷對應式I化合物，其中$R^1$基含有經保護之第一或第二級胺基。

適當胺基保護基例如為前文對胺基揭示之任何保護基。適當割斷此種胺基保護基之方法也揭示如前。特別適當保



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 47 ）

護基為低碳烷氧羰基如第三-丁氧羰基，其可於習知反應條件下例如酸催化水解條件下例如於三氟乙酸存在下進行。

(f) 用於製造其中$R^1$基含有(1-6C)烷氧基或經取代之(1-6C)烷氧基或(1-6C)烷基胺基或經取代之(1-6C)烷基胺基之式I化合物，適合烷化方便地係於前文定義之適當鹼存在下烷化式I喹唑啉衍生物，其中$R^1$基含有羥基或第一或第二級胺基。

適當烷化劑例如為業界已知用於烷化羥基成為烷氧基或經取代之烷氧基，或用於烷化胺基成為烷基胺基或經取代之烷基胺基之反應劑，例如烷基或經取代之烷基鹵例如(1-6C)烷基氯、溴或碘或經取代之(1-6C)烷基氯、溴化碘，方便地於前文定義之適當鹼存在下，於前文定義之適當惰性溶劑或稀釋劑於例如10至140℃範圍之溫度方便地於或接近周圍溫度進行。

方便地用於製造其中$R^1$含有(1-6C)烷基胺基或經取代之(1-6C)烷基胺基之式I化合物，可採用還原胺化反應。例如用於製造其中$R^1$含有N-甲基之式I化合物，含N-H基之對應化合物可與甲醛於適當還原劑存在下反應。適當還原劑例如為氫化物還原劑如鹼金屬鋁氫化物如鋁氫化鋰或較佳鹼金屬硼氫化物如硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉、三乙基硼氫化鈉、三甲氧硼氫化鈉或三乙醯氧硼氫化鈉。反應方便地於適當惰性溶劑或稀釋劑如四氫呋喃及乙醚用於較為強力還原劑如鋁氫化鋰進行；以及例如二氯甲烷或質子性溶劑如甲醇及乙醇用於較非強力還原劑如三乙醯氧硼氫化鈉及氰基硼氫化鈉進行。反應係於例如10至80℃範圍之溫度方便於或接近周



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 48 ）

圍溫度進行。

(g) 用於製造其中$R^1$為胺基羥-二取代之(1-6C)烷氧基(例如2-羥-3-吡咯啶-1-基丙氧或3-[N-烯丙基-N-甲基胺基]-2-羥丙氧基)之式I化合物，其中$R^1$基含有環氧基-取代基(1-6C)烷氧基之式I化合物與雜環基化合物或適當胺反應。

反應可方便地於前文定義之適當惰性稀釋劑或載劑存在下以及於10至150℃之溫度較佳於或接近周圍溫度進行。

(h) 用於製造其中$R^1$基含有羥基之式I化合物，割裂其中$R^1$基含有經保護之羥基對應式I化合物。

適當羥基保護基例如為前文揭示之任何保護基。適當割斷此種羥基保護基之方法也揭示如前。特別適當保護基為低碳烷醯基如乙醯基，其可與習知反應條件下如鹼催化條件如氨存在下割斷。

當需要式I喹唑啉衍生物之醫藥可接受性鹽如酸加成鹽時，例如可經由該喹唑啉衍生物與適當酸使用習知程序反應獲得。

生物檢定分析

下列檢定分析可用於測量本發明化合物作為c-Src酪胺酸激酶抑制劑、作為於試管試驗c-Src轉移感染纖維母細胞增生抑制劑、作為試管試驗A549人肺癌細胞遷移抑制劑、以及作為活體試驗於裸鼠之A549組織異種移植片生長抑制劑的效果。

(a) 試管試驗內檢定分析

試驗化合物抑制藉酶c-Src激酶磷酸化含酪胺酸多肽基質之能力係使用習知Elisa檢定分析評估。



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 49 ）

基質溶液[100微升20微克/毫升多胺基酸Poly(Glu, Tyr) 4：1(希格瑪公司型錄編號P0275)於含有0.2毫克/毫升疊氮化鈉磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)溶液]添加至努克(Nunc) 96孔免疫平板(型錄編號439454)之各孔，平板經密封及儲存於4℃經歷16小時。拋棄過量基質溶液，一份牛血清白蛋白(BSA；150微升5%於PBS溶液)移至各個經基質塗覆的檢定分析孔，以及於周圍溫度培育1小時俾封阻非特異性結合。於吸漬乾燥前，檢定分析平板各孔又以含0.05% v/v吞恩(Tween) 20之PBS (PBST)洗滌以及使用海沛士(Hepes) pH 7.4緩衝液(50 mM，300微升/孔)洗滌。

各試驗化合物溶解於二甲亞碸，以蒸餾水稀釋獲得一系列稀釋液(由100 μM至0.001 μM)。各試驗化合物稀釋液部分(25微升)移至洗滌後檢定分析平板的各孔。「全」對照孔含稀DMSO替代化合物。一份(25微升)含腺苷-5'-三磷酸(ATP；40 μM)之氯化鎂水溶液(80 mM)添加至各試驗孔，但不含ATP之含氯化鈉之「空白」對照孔除外。

活性人類c-Src激酶(重組酶於Sf9感染細胞表現：得自阿普史代(Upstate)生技公司產品14-117)恰在使用前使用酶稀釋劑以1：10,000比例稀釋，稀釋劑包含100 mM海沛士pH 7.4緩衝液，0.2 mM正釩酸鈉，2 mM二硫赤絲醇及0.02% BSA。為了引發反應，一份(50微升)新鮮稀釋酶添加至各孔，平板於周圍溫度培育20分鐘。拋棄各孔之上清液，孔以PBST洗兩次。小鼠IgG抗磷酸酪胺酸抗體(阿普史代生技公司產品05-321；100微升)使用含0.5% w/v BSA之PBST以1：6000比例稀釋且添加至



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 50 ）

各孔。平板於周圍溫度培育1小時。拋棄上清液及各孔以PBST洗滌(x4)。辣根過氧化酶(HRP)-聯結羊抗小鼠Ig抗體(阿莫森(Amersham)公司型錄編號NXA 931；100微升)使用含0.5% w/v BSA之PBST以1：500之倍數稀釋且添加至各孔。平板於周圍溫度培育1小時。拋棄上清液及各孔使用PBST洗滌(4次)。

PCSB膠囊(希格瑪公司型錄編號P4922)溶解於蒸餾水(100毫升)獲得含0.03%過硼酸鈉之磷酸鹽-檸檬酸鹽pH 5緩衝液(50 mM)。1份(50毫升)緩衝液混合50毫克2,2'-吖基貳(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)錠(ABTS；百靈佳(Boehringer)公司型錄編號1204 521)。一份(100微升)所得溶液添加至各孔。平板於周圍溫度培育20至60分鐘直至「全」對照孔之光密度值使用平板讀取分光光度計於405毫微米測量為約1.0為止。「空白」(不含ATP)及「全」(不含化合物)對照值用以決定可獲得50%酶活性抑制之試驗化合物稀釋範圍。

(b) 試管試驗c-Src轉移感染NIH 3T3 (c-src 3T3)纖維母細胞增生檢定分析

本檢定分析測定試驗化合物抑制美國國家衛生院(NIH)小鼠3T3纖維母細胞(已經穩定轉移感染人類c-Src活化變異株(Y530F))之增生能力。

使用類似Shalloway等人，細胞，1987，49，65-73，所述類似程序，NIH 3T3細胞轉移感染人類c-Src活化變異株(Y530F)。結果所得c-Src 3T3細胞典型以每孔1.5 x $10^4$細胞播種於96孔組織培養處理後，澄清檢定分析平板(柯斯達(Costar)公司)，平板各孔各自含有檢定分析介質含杜別克(Dulbecco's)氏改質依格



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 51 ）

(Eagle)氏培養基(DMEM；希格瑪公司)加0.5%胎牛血清(FCS)、2 mM麩胺、100單位/毫升青黴素及0.1毫克/毫升鏈黴素於0.9%氯化鈉水溶液。平板於37℃於濕化(7.5%二氧化碳：95%空氣)培育器培育隔夜。

試驗化合物於DMSO溶解形成10 mM備用溶液。一份備用溶液以前述DMEM培養基稀釋及添加至適當孔。進行一系列稀釋獲得一定範圍之試驗濃度。其中未添加試驗化合物之對照孔包含於各平板。平板於37℃於濕化(7.5%二氧化碳：95%空氣)培育器培育隔夜。

BrdU標示劑(百靈佳曼漢(Boehringer Mannheim)公司型錄編號647 229)於含0.5% FCS之DMEM培養基以1：100之倍數稀釋，一份(20微升)加至各孔而獲得終濃度10 μM。平板於37℃培育2小時。將培養基傾析。變性溶液(菲士迪奈(FixDenat)溶液，百靈佳曼漢公司型錄編號647 229；50微升)添加至各孔，平板於平板振搖機於周圍溫度放置45分鐘。傾析去除上清液，各孔以PBS(每孔200微升)洗滌。抗-BrdU-過氧化酶溶液(百靈佳曼漢公司型錄編號647 229)於含1% BSA及0.025%乾脫脂乳(馬佛(Marvel)(註冊商標)，波米爾(Premier)飲料公司，大布列顛史塔芙)之PBS以1：100之倍數稀釋，一份(100微升)所得溶液添加至各孔。平板放置於平板振搖器於周圍溫度90分鐘。各孔以PBS洗滌(5次)確保去除未結合的抗體軛合物。平板經吸漬乾燥，四甲基聯苯胺基質溶液(百靈佳曼漢公司型錄編號647 229；100微升)添加至各孔。平板於平板振搖機溫熱攪動同時以10至20分鐘時間顯色。孔之吸收比係於690毫微米測量測定



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 52 ）

於各試驗化合物濃度範圍抑制細胞增生程度，演算得抗增生$IC_{50}$值。

(c) 試管試驗微小滴遷移檢定分析

此種檢定分析測定試驗化合物抑制附著的哺乳類細胞系遷移能力，例如人類腫瘤細胞系A549遷移能力。

含10% FCS、1% L-麩胺及0.3%瓊脂糖(迪膚可(Difco)公司型錄編號0142-01)之RPMI培養基(希格瑪公司)於水浴中溫熱至37℃。2%瓊脂備用水溶液經高壓消毒且儲存於42℃。一份(1.5毫升)瓊脂溶液恰於使用前添加至RPMI培養基(10毫升)。A549細胞(存取編號ATCC CCL185)以2 x $10^7$細胞/毫升懸浮於培養基且維持於37℃溫度。

一小滴(2微升)細胞/瓊脂糖混合物藉滴管移至96孔平底未經組織培養處理微力價平板(碧彼史林(Bibby Sterilin)公司型錄編號642000)之多孔的各孔中心。平板簡短放置於冰上加速含瓊脂糖小滴之膠凝。已經冷卻至4℃之一份(90微升)培養基移至各孔，小心不干擾微小滴。試驗化合物使用前述RPMI培養基由10 mM備用溶液於DMSO稀釋。一份(10微升)稀釋後的試驗化合物移至各孔，再度小心不干擾微小滴。平板於37℃於濕化(7.5%二氧化碳：95%空氣)培育器培育約48小時。

視覺評估遷移，遷移距離係測量其距瓊脂小滴邊緣距離。遷移抑制$IC_{50}$係經由將平均遷移測量值對試驗化合物濃度作圖導出。

(d) 活體試驗A549液體移植片生長檢定分析

本試驗測量化合物抑制A549人類腫瘤於無胸腺裸小鼠(亞



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 53 ）

得力帕克(Alderley Park)公司nu/nu種系)生長成為腫瘤之生長能力。共約5.x $10^6$ A549細胞於美崔膠(貝克敦迪金森(Beckton Dickinson)型錄編號40234)皮下注射至各試驗小鼠的左脅腹，讓形成的腫瘤生長約14日。使用卡規每週兩次測量腫瘤大小，算出理論容積。動物係選擇提供約略相等平均腫瘤容積的對照組及處理組。試驗化合物準備成於1%波利索貝(polysorbate)媒劑之經過球磨懸浮液，每日經口投藥一次，經歷一段約28日時間。評估對腫瘤生長的影響。

雖然預期試驗化合物之藥理性質隨結構之變化而變更，但通常式I化合物具有之活性可於如下濃度或劑量於前述試驗(a)、(b)、(c)及(d)中之一或多種試驗證實：

試驗(a)： $IC_{50}$例如於0.001-10 μM之範圍；

試驗(b)： $IC_{50}$例如於0.01-20 μM之範圍；

試驗(c)： 活性於例如0.01-25 μM之範圍；

試驗(d)： 活性於例如1-200毫克/千克/日之範圍。

於試驗(d)於本發明試驗化合物之有效劑量未觀察得生理無法接受的毒性。如此當式I化合物或其醫藥可接受性鹽(定義如前)係以後述界定之劑量範圍投藥時與其不會產生非期望的毒性效應。

根據本發明之又一特徵方面，提供一種醫藥組合物其包含式I喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽(定義如前)結合一種醫藥可接受性稀釋劑或載劑。

本發明組合物可呈適合口服劑型(例如錠劑、口含錠、硬或軟膠囊劑、水性或油性懸浮液劑、乳液劑、分散性散劑或



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 54 ）

粒劑、糖漿劑或酏劑），局部投藥用劑型（例如乳膏劑、軟膏劑、凝膠劑或水性或油性溶液劑或懸浮液劑），吸入投藥劑型（例如細分散劑或液體氣霧劑），吹入投藥劑型（例如細分散劑）或注射投藥劑型（例如無菌水性或油性靜脈、皮下、肌肉用溶液劑，或肌肉內投藥或直腸投藥用栓劑劑型）。

本發明組合物可經由使用業界眾所周知之習知醫藥賦形劑藉習知程序獲得。如此意圖供經口使用的組合物含有例如一或多種著色劑、甜味劑、矯味劑及/或保藏劑。

組合一或多種賦形劑而產生單一劑型之活性成分用量通常必然係依據接受治療的宿主以及特定投藥途徑改變。例如意圖經口投予人類的調配劑通常含有0.5毫克至0.5克活性劑（更適合0.5至100毫克，例如1至30毫克）混料適當且方便用量的賦形劑，賦形劑含量可占總組合物約5至約98%重量比。

式I化合物供治療或預防目的用之劑量大小當然係根據性質及病情嚴重程度、動物或病人年齡及性別、以及投藥途徑根據眾所周知的用藥原則改變。

使用式I化合物用於治療或預防目的時通常每日劑量係接受0.1毫克/千克至75毫克/千克劑量，若有所需以平分劑量給藥。通常於採用腸外途徑時可投予較低劑量。如此例如用於靜脈投藥，通常使用例如0.1毫克/千克至30毫克/千克體重範圍之劑量。同理，經吸入投藥將使用例如0.05毫克/千克至25毫克/千克體重範圍之劑量。但以經口投藥特別以錠劑劑型投藥為佳。典型單位劑型含有約0.5毫克至0.5克本發明化合物。



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 55 ）

根據本發明之又一特徵方面，提供一種式I喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽(定義如前)用於藉療法治療人體或動物體之方法。

如前述已知c-Src非受體酪胺酸激酶之主要角色係調節細胞活動力，細胞活動力為侷限性腫瘤經由傳播入血流、入侵其它組織以及引發轉移腫瘤生長各階段的進展所必須。發明人發現本發明喹唑啉衍生物具有強力抗腫瘤活性，相信係經由抑制一或多種非受體酪胺酸特異性蛋白質激肽酶如c-Src激酶獲得，該激酶係涉及信號轉導步驟結果導致轉移腫瘤細胞的入侵及遷移能力。

如此本發明喹唑啉衍生物具有用作為抗腫瘤劑，特別作為哺乳類癌細胞之活動、散佈及入侵之選擇性抑制劑，結果導致抑制轉移腫瘤生長。特別本發明之喹唑啉衍生物具有用於實體腫瘤病侷限及/或治療作為抗入侵基的價值。特別本發明化合物預期可用於預防或治療對一或多種涉及信號轉導步驟及結果導致轉移腫瘤細胞入侵之遷移能力相關的多種非受體酪胺酸激酶如c-Src激酶敏感的該等腫瘤。又本發明化合物預期可用於預防或治療單獨或部分經由抑制酶c-Src媒介之腫瘤，換言之，該化合物可用以於需要此種治療的溫血動物產生c-Src酶抑制效果。特別本發明化合物預期可用於預防或治療實體腫瘤病。

如此根據本發明之此一特徵方面，提供使用如前文定義之式I喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽製造藥物用以作為侷限及/或治療實體腫瘤病之抗入侵劑。



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 56 ）

根據本發明之此一特徵方面之又一特色，提供一種製造經由於需要此種治療的溫血動物如人類及侷限及/或治療實體腫瘤病而產生抗入侵效果之方法，包含對該動物投予有效量之如前文定義之式I化合物或其醫藥可接受性鹽。

根據本發明之又一特徵方面，提供一種如前文定義之式I喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽用於製造溫血動物如人類之實體腫瘤病預防或治療用藥之用途。

根據本發明之此一特徵方面之又一特色，提供一種於需要此種治療之溫血動物例如人類預防或治療實體腫瘤病之方法，包含對該動物投予有效量之如前文定義之式I喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽。

根據本發明之又一特徵方面，提供如前文定義之式I喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽用於製造腫瘤預防或治療用藥之用途，該等腫瘤係對涉及信號轉導步驟結果導致轉移腫瘤細胞入侵及遷移能力之非受體酪胺酸激酶如c-Src激酶之抑制作用敏感。

根據本發明之此一特徵方面之又一特色，提供一種預防或治療腫瘤之方法，該等腫瘤係對涉及信號轉導步驟結果導致轉移腫瘤細胞入侵之遷移能力之非受體酪胺酸激酶如c-Src激酶的抑制作用敏感，該方法包含對動物投予有效量之如前文定義之式I喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽。

根據本發明之又一特徵方面，提供一種如前文定義之式I喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽用於製造提供c-Src激酶抑制效果用藥之用途。



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 57 ）

根據本發明之此一特徵方面之又一特色，提供一種提供c-Src激酶抑制效果之方法，包含對該動物投予有效量之如前文定義之式I喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽。

前文定義之抗入侵治療可應用作為唯一治療，或除了本發明之喹唑啉衍生物外可利用習知手術或放射線治療或化學治療。此種化學治療包括一或多種下列抗腫瘤劑類別：

(i) 其它抗入侵劑(例如金屬蛋白酶抑制劑如馬里馬斯黛(marimastat)及尿激酶胞質素原活化劑受體功能抑制劑)；

(ii) 抗增生/抗腫瘤藥物及其組合如腫瘤科使用藥物如烷化劑(例如希伯汀(cis-platin)，卡波普拉汀(carboplatin)，賽可佛發麥(cyclophosphamide)，氮芥子氣，梅發蘭(melphalan)，克蘭布席(chlorambucil)，布薩方(busulphan)及亞硝基脲類)；抗代謝劑(例如抗葉酸鹽如氟嘧啶類例如5-氟脲嘧啶以及推佳佛(tegafur)，拉堤吹士(raltitrexed)，美索吹塞(methotrexate)，胞嘧啶阿拉伯糖苷及羥脲或例如歐洲專利申請案第562734號揭示之較佳抗代謝劑之一例如(2S)-2-{鄰-氟-對-[N-(2,7-二甲基-4-氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基甲基)}-N-(丙-2-炔基)胺基]苯甲醯胺基}-4-(四唑-5-基)丁酸)；抗腫瘤抗生素(例如蒽環素類例如亞利亞黴素(adriamycin)，布里歐黴素(bleomycin)，朵索如比辛(doxorubicin)，島諾黴素(daunomycin)，伊皮如比辛(epirubicin)，伊達如比辛(idarubicin)，米托黴素(mitomycin)-C，達堤諾黴素(dactinomycin)及米梭黴素(mithramycin))；抗有絲分裂劑(例如長春花生物鹼如文克里斯汀(vincristine)，文布拉斯汀(vinblastine)，文得辛(vindesine)以及文歐瑞彬(vinorelbine)及類毒素例如紫杉酚(taxol)及紫杉萜



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 58 ）

(taxotere))；以及拓樸異構酶抑制劑(例如鬼臼毒例如伊托波賽(etoposide)及推尼波賽(teniposide)，安薩克林(amsacrine)，托波推肯(topotecan)以及喜樹鹼)；

(iii) 細胞抑制劑例如抗雌激素(例如塔莫西芬(tamoxifen)，托瑞米芬(toremifene)，拉洛西芬(raloxifene)，卓洛西芬(droloxifene)及伊歐多西芬(iodoxyfene))，抗雄激素(例如比卡盧他麥(bicalutamide)，芙盧他麥(flutamide)，尼盧他麥(nilutamide)及希波特隆(cyproterone)乙酸鹽)，LHRH拮抗劑或LHRH促效劑(例如葛索瑞林(goserelin)，盧波瑞林(leuprorelin)及布隋瑞林(buserelin))，孕激素(例如美哲斯綽(megestrol)乙酸鹽)，芳香酶抑制劑(例如阿納卓佐(anastrozole)，雷卓佐(letrazole)，佛拉佐(vorazole)及伊色美坦(exemestane)以及5α-還原酶抑制劑如斐納特萊(finasteride)；

(iv) 生長因子功能抑制劑例如包括生長因子抗體、生長因子受體抗體、酪胺酸激酶抑制劑以及絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑例如上皮生長因子族群(如EGFR酪胺酸激酶抑制劑N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧-6-(3-嗎啉基丙氧)喹唑啉-4-胺(ZD1839)，N-(3-乙炔基苯基)-6,7-貳(2-甲氧乙氧)喹唑啉-4-胺(CP 358774)以及6-丙烯醯胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-嗎啉基丙氧)喹唑啉-4-胺(CI 1033))，例如血小板衍生生長因子族群抑制劑以及例如肝細胞生長因子族群抑制劑；以及

(v) 抗血管生成劑例如已知血管內皮生長因子藥劑，例如揭示於國際專利申請案WO 97/22596，WO 97/30035，WO 97/32856及WO 98/13354之化合物以及藉其它機轉發揮效果之化合物(例如里諾麥(linomide)，整合素(integrin) αvβ3功能及血管靜止素



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 59 ）

(angiostatin)抑制劑)。

此等合併治療可經由同時、循序或分開投予治療的個別組成進行。此種組合產物採用於此處所述劑量範圍之本發明化合物及於核准劑量範圍之其它醫藥活性劑。

根據本發明之此一方面提供一種醫藥產物包含如前文定義之式I喹唑啉衍生物以及其它如前文定義之抗腫瘤劑用於組合治療癌症。

雖然式I化合物主要的價值係用於溫血動物(包括人類)，但也可用於任何需要抑制c-Src的影響之處。如此式I化合物可用作為藥理標準品用於開發新生物試驗以及用於研究新藥劑。

現在於下列實例舉例說明本發明，實例中概略言之：

(i) 操作係於周圍溫度換言之17至25℃以及於惰性氣體氣氛下進行，除非有其它陳述；

(ii) 蒸發係經由真空旋轉蒸發進行，以及後續處理程序係於藉過濾去除殘餘固體後進行；

(iii) 管柱層析術(藉急速程序進行)以及中壓液相層析術(MPLC)係於默克(Merck)公司基索膠(Kieselgel)矽膠(Art. 9385)或默克公司里克羅沛(Lichroprep) RP-18 (Art. 9303)反相矽膠(得自E. 默克公司，丹麥，德國)進行；或高壓液相層析術(HPLC)係於C18反相矽膠例如戴納麥士(Dynamax) C-18 60埃製備性反相管柱進行；

(iv) 產率(當存在時)不一定為最高可達成的產率；

(v) 通常式I終產物具有滿意的微分析，其結構式係經由核



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 60 ）

磁共振(NMR)及/或質譜技術證實；快速原子撞擊(FAB)質譜資料係使用普類豐(Platform)光譜儀獲得，以及若屬適當收集正離子資料或負離子資料；NMR化學移位值係於δ尺度測量[質子核磁共振光譜係使用吉珥(Jeol) JNM EX 400光譜儀於400百萬赫場強度操作測量，維里恩吉母尼(Varian Gemini) 2000光譜儀於300百萬赫場強度測量或布魯克(Bruker) AM300光譜儀於300百萬赫場強度操作測量]；使用下列縮寫：s，單峰；d，雙峰；t，三峰；q，四峰；m，多峰；br，寬；

(vi) 中間物通常並未完全決定其特徵，純度係藉薄層層析術、HPLC、紅外光譜(IR)及/或NMR分析評估；

(vii) 熔點係未經校正且係使用梅特樂(Mettler) SP62自動熔點裝置或由浴槽裝置測定；式I終點化合物之熔點係於由習知有機溶劑如乙醇、甲醇、丙酮、醚或己烷(單獨或混合)結晶後測定；

(viii) 使用下列縮寫：

| | |
|---|---|
| DMF | N,N-二甲基甲醯胺 |
| DMSO | 二甲亞碸 |
| THF | 四氫呋喃 |

實例1

6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧)喹唑啉

4-氯-6-甲氧-7-(3-嗎啉基丙氧)喹唑啉(0.1克)，2,3-亞甲基二氧苯胺(0.048克)，戊-2-醇(5毫升)以及氯化氫於異丙醇溶液(6M，4滴)之混合物經攪拌及加熱至100℃歷5小時。結果所得混合物冷卻至周圍溫度，藉過濾分離沈澱，以戊-2-醇洗滌及真空



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 61 ）

脫水。如此獲得標題化合物(0.138克)呈二鹽酸鹽；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3COOD$) 2.35 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 3.15 (m,2H), 3.3 (m, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.8 (t, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.85 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 439；元素分析：實測值C, 52.8; H, 5.56; N, 10.68; $C_{23}H_{26}N_4O_5$ 2HCl 0.5$H_2O$要求值C, 53.08; H, 5.62; N, 10.77%。

作為起始物料之4-氯-6-甲氧-7-(3-嗎啉基丙氧)喹唑啉製備如後：

2-胺基-4-苄基氧-5-甲氧苯甲醯胺(醫藥化學期刊，1977，20，146-149；10克)，(3-二甲基胺基-2-氮雜丙-2-烯-1-亞基)二甲基銨氯化物(金氏劑，7.4克)及二噁烷(100毫升)之混合物經攪拌及加熱至回流歷24小時。加入乙酸鈉(3.02克)及乙酸(1.65毫升)及反應混合物又加熱3小時。混合物經蒸發及加水至殘餘物。結果所得固體藉過濾收集，以水洗滌及脫水。材料由乙酸再結晶獲得7-苄基氧-6-甲氧-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(8.7克)。

重複所述反應後，7-苄基氧-6-甲氧-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(35克)，亞磺醯氯(440毫升)及DMF (1.75毫升)之混合物加熱至回流歷4小時。真空蒸發去除亞磺醯氯及殘餘物於甲苯共沸蒸餾三次。殘餘物溶解於N-甲基吡咯啶-2-酮(250毫升)獲得7-苄基氧-4-氯-6-甲氧喹唑啉溶液。

酚(29.05克)溶解於N-甲基吡咯啶-2-酮(210毫升)，以冷卻分成數份加入氫化鈉(60%於礦油分散液；11.025克)。結果所得混合物於周圍溫度攪拌3小時。所得黏性懸浮液以N-甲基吡咯啶-2-酮(180毫升)稀釋及攪拌隔夜。加入前述7-苄基氧-4-氯-



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 62 ）

6-甲氧喹唑啉溶液，結果所得懸浮液經攪拌及加熱至100℃歷2.5小時。讓混合物冷卻至周圍溫度及倒入水中(1.5毫升)伴以激烈攪拌。過濾收集沈澱，以水洗滌及真空脫水。如此所得物質溶解於二氯甲烷及溶液以鹽水洗滌及經相分離紙過濾。溶液經真空蒸發及結果所得產物使用乙醚濕磨。如此獲得7-苄基氧-6-甲氧-4-苯氧喹唑啉(87.8克)；NMR光譜：($CDCl_3$) 4.09 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 7.42 (m, 12H), 7.63 (s, 1H)。

部分(36.95克)如此所得物質與三氟乙酸(420毫升)之混合物加熱至回流歷3小時。讓反應混合物冷卻及真空蒸發。殘餘物於水下以機械方式攪拌，藉加入飽和碳酸氫鈉水溶液鹼化及攪拌隔夜。水經傾析去除，殘餘固體懸浮於丙酮。攪拌後過濾收集白色固體，以丙酮洗滌及脫水獲得7-羥-6-甲氧-4-苯氧喹唑啉(26.61克)；NMR光譜：($DMSOd_6$) 3.97 (s, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.47 (t, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 10.7 (s, 1H)。

7-羥-6-甲氧-4-苯氧喹唑啉(25.27克)，3-嗎啉基丙基氯(18.48克)，碳酸鉀(39.1克)及DMF (750毫升)之混合物經攪拌及加熱至90℃歷3小時。讓混合物冷卻至周圍溫度及過濾。濾液經蒸發及殘餘物使用乙酸乙酯濕磨。如此獲得6-甲氧-7-(3-嗎啉基丙氧)-4-苯氧喹唑啉(31.4克)；NMR光譜：($DMSOd_6$) 1.97 (m, 2H), 2.39 (t, 4H), 2.47 (t, 2H), 3.58 (t, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.23 (t, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.49 (t, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.52 (s, 1H)。

如此所得材料與6N鹽酸水溶液(800毫升)之混合物經攪拌及加熱至回流歷1.5小時。反應混合物經傾析去除及濃縮至250毫升容積。混合物藉加入飽和碳酸氫鈉水溶液鹼化至pH



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 63 ）

9及以二氯甲烷萃取(4x400毫升)。合併萃取物通過相分離紙過濾及濾液經蒸發。結果所得固體以乙酸乙酯濕磨獲得6-甲氧-7-(3-嗎啉基丙氧)-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(23.9克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$) 1.91 (m, 2H), 2.34 (t, 4H), 2.42 (t, 2H), 3.56 (t, 4H), 3.85 (s, 3H), 4.12 (t, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 12.01 (s, 1H)。

如此所得材料，亞磺醯氯(210毫升)及DMF (1.8毫升)之混合物加熱至回流歷1.5小時。於真空下藉蒸發去除亞磺醯氯及殘餘物與甲苯共沸蒸餾三次。殘餘物攝取於水及藉加入飽和碳酸氫鈉水溶液鹼化至pH 8。結果所得水層以二氯甲烷萃取(4x400毫升)。合併萃取物以水及鹽水洗滌及以硫酸鎂脫水。溶液經過濾及蒸發。結果所得固體使用乙酸乙酯濕磨獲得4-氯-6-甲氧-7-(3-嗎啉基丙氧)喹唑啉(17.39克)；NMR光譜：(C$DCl_3$) 2.1-2.16 (m, 2H), 2.48 (br s, 4H), 2.57 (t, 2H), 3.73 (t, 4H), 4.05 (s, 3H), 4.29 (t, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 8.86 (s, 1H)。

用作為反應劑之3-嗎啉基丙基氯係如下獲得：

嗎啉(52.2毫升)，1-溴-3-氯丙烷(30毫升)及甲苯(180毫升)之混合物加熱至70℃歷3小時。固體藉過濾去除及濾液經真空蒸發。結果所得油由沈澱的其它固體傾析出，油藉真空蒸餾純化獲得3-嗎啉基丙基氯(37.91克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$) 1.85 (m, 2H), 2.3 (t, 4H), 2.38 (t, 2H), 3.53 (t, 4H), 3.65 (t, 2H)。

用作為起始物料之2,3-亞甲基二氧苯胺製備如後：

2,3-二羥苯甲酸(5克)，甲醇(50毫升)及濃硫酸(10滴)之混合物經攪拌及加熱至60℃歷24小時。混合物經蒸發及殘餘物攝取於乙酸乙酯。有機溶液以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，以硫酸



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 64 ）

鎂脫水及蒸發獲得2,3-二羥苯甲酸甲酯(2.19克)；NMR光譜：(CDCl$_3$) 3.95 (s, 3H), 5.7 (s, 1H), 6.8 (t, 1H), 7.15 (d, H), 7.35 (d, H)。

重複前述反應後，2,3-二羥苯甲酸甲酯(2.8克)氟化鉀(4.8克)及DMF (45毫升)之混合物於周圍溫度攪拌30分鐘。加入二溴甲烷(1.28毫升)及混合物加熱至120℃歷3小時。混合物冷卻至周圍溫度，倒入水中及以乙醚萃取。有機相以水及鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。殘餘物藉管柱層析術純化，使用石油醚(沸點40-60℃)與乙酸乙酯之9：1混合物作為洗提劑。如此獲得2,3-亞甲基二氧苯甲酸甲酯(2.3克)呈固體；NMR光譜：(CDCl$_3$) 3.95 (s, 3H), 6.1 (s, 2H), 6.85 (t, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.45 (d, 1H)。

如此所得材料，2N氫氧化鈉水溶液(15.5毫升)及甲醇(40毫升)之混合物於周圍溫度攪拌2小時。溶液濃縮至原先容積之約四分之一於冰浴中冷卻。混合物藉加入2N鹽酸水溶液酸化至pH 3.5。結果所得沈澱藉過濾收集及又以水及乙醚洗滌。如此獲得2,3-亞甲基二氧苯甲酸(1.87克)；NMR光譜：(DMSOd$_6$) 6.1 (s, 1H), 6.9 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 13.0 (br s, 1H)。

如此所得材料懸浮於無水二噁烷(30毫升)及加入無水二苯基磷醯疊氮(2.45毫升)，三乙基胺(1.6毫升)及第三-丁醇(9毫升)。混合物加熱至回流歷5小時。混合物冷卻至周圍溫度，藉蒸發濃縮及以乙酸乙酯稀釋。有機相又以5%檸檬酸水溶液、水、碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌及以硫酸鎂脫水。蒸發去除溶劑，殘餘物於矽膠藉管柱層析術純化，使用石油醚(沸點40-60℃)與乙酸乙酯之19：1混合物作為洗提劑。如此獲得2,3-亞甲基二氧苯基胺基甲酸第三-丁酯(1.98克)呈固體；NMR



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 65 ）

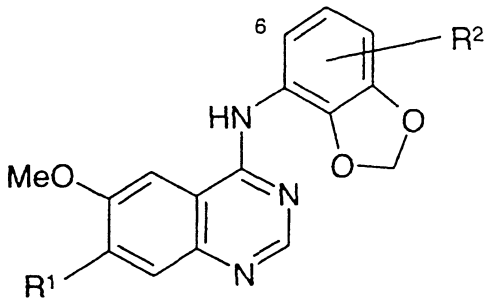
光譜：($CDCl_3$) 1.55 (s, 9H), 5.95 (s, 2H), 6.4 (br s, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.8 (t, 1H), 7.45 (d, 1H)。

5N鹽酸水溶液(30毫升)添加至2,3-亞甲基二氧苯基胺基甲酸第三-丁酯(1.9克)於乙醇(38毫升)之溶液及反應混合物於周圍溫度攪拌20小時。乙醇經蒸發，殘餘水相以乙醚洗滌及藉加入固體氫氧化鉀中和至pH值7。結果所得混合物經過濾，水相以乙醚萃取。有機相以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。如此獲得2,3-亞甲基二氧苯胺(1.0克)呈油；NMR光譜：($CDCl_3$) 3.0 (br s, 2H), 5.9 (s, 2H), 6.3 (m, 2H), 7.25 (t, 1H)。

實例2

使用類似實例1所述程序，適當4-氯喹唑啉與適當2,3-亞甲基二氧苯胺反應獲得表I所述化合物。除非另行陳述，否則表I所述化合物係呈二鹽酸鹽獲得。

表I




| 化合物編號與註明 | $R^1$ | $R^2$ |
|---|---|---|
| [1] | 3-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻吩-4-基)丙氧基 | 氫 |
| [2] | 3-吡咯啶-1-基丙氧基 | 氫 |
| [3] | 3-(4-甲基哌吩-1-基)丙氧基 | 氫 |



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 66 ）

| | | |
|---|---|---|
| [4] | 3-哌啶基丙氧基 | 氫 |
| [5] | N-甲基哌啶-4-基甲氧基 | 氫 |
| [6] | 2-[2-(4-甲基哌呾-1-基)乙氧]乙氧基 | 氫 |
| [7] | 甲氧基 | 氫 |
| [8] | 苄氧基 | 氫 |
| [9] | 3-吡咯啶-1-基丙氧基 | 6-氯 |
| [10] | 3-嗎啉基丙氧基 | 6-氯 |
| [11] | 3-(4-甲基哌呾-1-基)丙氧基 | 6-氯 |
| [12] | N-甲基哌啶-4-基甲氧基 | 6-氯 |
| [13] | 苄氧基 | 6-氯 |
| [14] | 3-嗎啉基丙氧基 | 6-溴 |
| [15] | 3-甲基磺醯基丙氧基 | 6-溴 |
| [16] | 3-嗎啉基丙氧基 | 5-甲氧基 |
| [17] | 2-乙醯氧-3-嗎啉基丙氧基 | 氫 |
| [18] | 2-乙醯氧-3-吡咯啶-1-基丙氧基 | 氫 |
| [19] | 2-乙醯氧-3-哌啶基丙氧基 | 氫 |
| [20] | 2-乙醯氧-3-(4-氰基甲基哌呾-1-基)丙氧基 | 氫 |
| [21] | 2-乙醯氧-3-(N-異丙基-N-甲基胺基)丙氧基 | 氫 |
| [22] | 3-(4-甲基哌呾-1-基)丙氧基 | 5-甲氧基 |
| [23] | 2-(N-甲基哌啶-4-基)乙氧基 | 氫 |
| [24] | 哌啶-4-基甲氧基 | 氫 |
| [25] | 2-哌啶-4-基乙氧基 | 氫 |
| [26] | N-(2-嗎啉基乙基)哌啶-4-基甲氧基 | 氫 |

註

[1] 產物獲得如下特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3COOD$) 2.35 (m, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.75 (br s, 4H), 3.85 (br s, 4H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 487。



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 67 ）

用作為起始物料之4-氯-7-[3-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻呫-4-基)丙氧]-6-甲氧喹唑啉製備如後：

7-苄基氧-6-甲氧-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(20.3克)，亞磺醯氯(440毫升)及DMF (1.75毫升)之混合物加熱至回流歷4小時。亞磺醯氯經真空蒸發去除之殘餘物與甲苯共沸蒸餾三次獲得7-苄基氧-4-氯-6-甲氧喹唑啉。

如此所得7-苄基氧-4-氯-6-甲氧喹唑啉，碳酸鉀(50克)及4-氯-2-氟酚(8.8毫升)及DMF (500毫升)之混合物經攪拌及加熱至100℃歷5小時。讓混合物冷卻至周圍溫度，倒入水(2升)及於周圍溫度攪拌數分鐘。結果所得固體經分離及以水洗滌。固體溶解於二氯甲烷，溶液經過濾及以脫色木炭處理。結果所得溶液經過濾及蒸發獲得固體，固體使用乙醚濕磨。如此獲得7-苄基氧-4-(4-氯-2-氟苯氧)-6-甲氧喹唑啉(23.2克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$) 3.98 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 7.42 (m, 9H), 7.69 (m, 1H), 8.55 (s, 1H)。

如此所得材料與三氟乙酸(15毫升)之混合物加熱至回流歷3小時。讓反應混合物冷卻，加入甲苯及蒸發去除混合物。殘餘物使用乙醚濕磨然後使用丙酮濕磨。結果所得殘餘物經分離及乾燥獲得4-(4-氯-2-氟苯氧)-7-羥-6-甲氧喹唑啉三氟乙酸鹽(21.8克)，其未經進一步純化即供使用。

3-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻呫-4-基)丙-1-醇(4.2克)及1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(11.7克)循序添加至4-(4-氯-2-氟苯氧)-7-羥-6-甲氧喹唑啉(5.0克)，三丁基膦(11.1毫升)及二氯甲烷(150毫升)之混合物。結果所得混合物於周圍溫度攪拌隔夜。混合物以



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 68 ）

乙醚(300毫升)稀釋及沈澱藉過濾去除。濾液經蒸發及殘餘物於矽膠藉管柱層析術純化，使用二氯甲烷及甲醇之19：1混合物作為洗提劑。如此所得材料於乙酸乙酯下濕磨及脫水獲得4-(4-氯-2-氟苯氧)-7-[3-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻呻-4-基)丙氧]-6-甲氧喹唑啉(5.4克)；NMR光譜：($DMSOd_6$) 1.86 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.92 (m, 4H), 3.08 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 4.26 (t, 2H), 7.4 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 8.54 (s, 1H)。

部分3.5克如此所得材料及2N鹽酸水溶液(56毫升)之混合物經攪拌及加熱至95℃歷2小時。反應混合物冷卻至周圍溫度及以固體碳酸氫鈉處理獲得稠厚糊，糊以水稀釋及過濾。固體移至燒瓶且與甲苯共沸蒸餾兩次獲得乾固體。固體於矽膠藉管柱層析術純化，使用二氯甲烷及甲醇之19：1混合物作為洗提劑。如此獲得7-[3-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻呻-4-基)丙氧]-6-甲氧-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(2.26克)呈白色固體；質譜：$M+H^+$ 368。

重複前述反應後，7-[3-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻呻-4-基)丙氧]-6-甲氧-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(4.2克)，亞磺醯氯(45毫升)及DMF (0.1毫升)之混合物加熱至回流歷2.5小時。殘餘物以甲苯稀釋及真空蒸發。殘餘物攝取於水及以飽和碳酸氫鈉水溶液鹼化至pH 8。混合物以二氯甲烷萃取及有機層依次以水及鹽水洗滌。有機溶液通過相分離紙過濾及蒸發獲得橙色固體。固體於矽膠藉管柱層析術純化，使用二氯甲烷及甲醇之19：1混合物作為洗提劑。結果所得固體於乙醚下濕磨及脫水獲得4-氯-7-[3-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻呻-4-基)丙氧]-6-甲



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 69 ）

氧喹唑啉(2.27克)；質譜：M+ $H^+$ 386。

用作為中間物之3-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻呯-4-基)丙-1-醇係如下獲得：

3-胺基丙-1-醇(0.65毫升)及二乙烯基碸(1克)之混合物於110℃加熱45分鐘。讓混合物冷卻至周圍溫度及於矽膠藉管柱層析術純化，使用二氯甲烷及甲醇之19：1混合物作為洗提劑。獲得3-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻呯-4-基)丙-1-醇(0.8克)；NMR光譜：($CDCl_3$) 1.7-1.8 (m, 2H), 2.73 (t, 2H), 3.06 (br s, 8H), 3.25 (s, 1H), 3.78 (t, 2H)；質譜：M+ $H^+$ 194。

[2] 產物獲得如下特徵資料；NMR光譜：($DMSOd_6$及$CF_3COOD$) 1.8 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.3 (m,2H), 3.05 (m, 2H), 3.35 (t, 2H), 3.6 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.3 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 6.95 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.85 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 423。

用作為起始物料之4-氯-7-(3-吡咯啶-1-基丙氧)-6-甲氧喹唑啉製備如後：

4-羥-3-甲氧苯甲酸(8.4克)，3-(吡咯啶-1-基)丙基氯(美國化學會期刊，1955，77，2272；14.75克)，碳酸鉀(13.8克)，碘化鉀(1.66克)及DMF (150毫升)之混合物攪拌及加熱至100℃歷3小時。讓混合物冷卻至周圍溫度，過濾及濾液經蒸發。殘餘物溶解於乙醇(75毫升)，加入2N氫氧化鈉水溶液(75毫升)及混合物加熱至90℃歷2小時。混合物經蒸發濃縮及藉加入濃鹽酸水溶液酸化。結果所得混合物以乙醚洗滌然後使用待艾昂(Diaion)(三菱公司商品名)HP20SS樹脂管柱藉管柱層析術純化，以水洗提然後以甲醇梯度(0至25%)於稀鹽酸(pH 2.2)洗提。



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 70 ）

藉蒸發去除甲醇，水性殘餘物經凍乾獲得3-甲氧-4-(3-吡咯啶-1-基丙氧)苯甲酸鹽酸鹽(12.2克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 2.2 (m, 2H), 3.15 (t, 2H), 3.3 (t,2H), 3.5 (d, 2H), 3.7 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.05 (d, 2H), 4.15 (t, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.59 (d, 1H)。

如此所得材料溶解於三氟乙酸(40毫升)及溶液冷卻至0℃。緩慢加入發煙硝酸(2.4毫升)。移開冷卻浴槽及反應混合物於周圍溫度攪拌1小時。混合物經蒸發及冰與水之混合物添加至殘餘物。混合物經蒸發。固體殘餘物溶解於稀鹽酸(pH 2.2)及使用待艾昂HP20SS樹脂管柱藉管柱層析術純化，使用甲醇(0至50%)於水梯度洗提。藉蒸發濃縮洗提份獲得沈澱，收集沈澱及以五氧化磷真空脫水。如此獲得5-甲氧-2-硝基-4-(3-吡咯啶-1-基丙氧)苯甲酸鹽酸鹽(12.1克，90%)；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.8-1.9 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 2H), 2.1-2.2 (m, 2H), 3.0-3.1 (m, 2H), 3.3 (t, 2H), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.25 (t, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.62 (s, 1H)。

部分(9.63克)如此所得材料，亞磺醯氯(20毫升)及DMF (0.05毫升)加熱至45℃歷1.5小時。使用蒸發去除過量亞磺醯氯，添加甲苯蒸發(兩次)去除最末微量亞磺醯氯。結果所得固體懸浮於THF (250毫升)及二氯甲烷(100毫升)之混合物，通氨氣至混合物歷30分鐘。所得混合物又於周圍溫度攪拌1.5小時。蒸發去除揮發物，殘餘物溶解於水及使用待艾昂HP20SS樹脂管柱藉管柱層析術純化，使用甲醇(0至5%)於水梯度洗提。由含產物之洗提份蒸發去除溶劑。殘餘物溶解於最小量甲醇及溶液以乙醚稀釋。結果所得殘餘物藉過濾收集，以乙醚洗



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 71 ）

滌及真空脫水獲得5-甲氧-2-硝基-4-(3-吡咯啶-1-基丙氧)苯甲醯胺(7.23克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.85-1.95 (m, 2H), 2-2.1 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 2H), 3.0-3.1 (m, 2H), 3.31 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.2 (t, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.6 (s, 1H)。

部分1.5克如此所得材料，濃鹽酸水溶液(5毫升)及甲醇(20毫升)之混合物溫熱至50℃獲得溶液。分成數份加入鐵粉(1.3克)及反應混合物加熱至回流歷1小時。讓混合物冷卻至周圍溫度。通過矽藻土過濾去除不溶性材料及蒸發去除濾液。殘餘物使用待艾昂HP20SS樹脂管柱藉管柱層析術純化，以水然後以稀鹽酸水溶液(pH 2)洗提。含產物洗提份藉蒸發濃縮及結果所得沈澱藉過濾收集及以五氧化磷真空脫水。如此獲得2-胺基-5-甲氧-4-(3-吡咯啶-1-基丙氧)苯甲醯胺鹽酸鹽(1.44克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.9 (br s, 2H), 2.05 (br s, 2H), 2.2 (br s, 2H), 3.05 (br s, 2H), 3.3 (t, 2H), 3.61 (br s, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.11 (t, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.53 (s, 1H)。

重複先前反應後，2-胺基-5-甲氧-4-(3-吡咯啶-1-基丙氧)苯甲醯胺鹽酸鹽(5.92克)，金氏劑(3.5克)及二噁烷(50毫升)之混合物加熱至回流歷5小時。加入乙酸(0.7毫升)及乙酸鈉(1.33克)及反應混合物加熱至回流又經5小時。讓混合物冷卻至周圍溫度及蒸發。殘餘物溶解於水，以2N氫氧化鈉水溶液調整至及於pH 8待艾昂HP20SS樹脂管柱純化，以甲醇(梯度0-50%)於水洗提。含產物之洗提份藉蒸發濃縮然後凍乾獲得6-甲氧-7-(3-吡咯啶-1-基丙氧)-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(4.55克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.9 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 2H), 3.05



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 72 ）

(m, 2H), 3.34 (t, 2H), 3.6-3.7 (br s, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.27 (t, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 9.02 (s, 1H)。

部分(1.7克)如此所得材料，亞磺醯氯(25毫升)及DMF (0.2毫升)之混合物回流加熱3小時。藉蒸發去除過量亞磺醯氯及經由與甲苯共沸蒸餾(兩次)去除。殘餘物懸浮於乙醚及10%碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機層以硫酸鎂脫水及蒸發獲得4-氯-6-甲氧-7-(3-吡咯啶-1-基丙氧)喹唑啉(1.94克)；NMR光譜：($CDCl_3$) 1.8 (br s, 4H), 2.17 (m, 2H), 2.6 (br s, 4H), 2.7 (t, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.3 (t, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 8.86 (s, 1H)。

[3] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：($DMSOd_6$及$CF_3COOD$) 2.35 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 3.3-4.0 (br s, 10H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.85 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 452。

用作為起始物料之4-氯-7-[3-(4-甲基哌啡-1-基)丙氧]-6-甲氧喹唑啉製備如後：

3-溴丙醇(20毫升)，N-甲基哌啡(29毫升)，碳酸鉀(83克)及乙醇(200毫升)之混合物經攪拌及加熱至回流歷20小時。混合物冷卻至周圍溫度及過濾。濾液經蒸發及殘餘物於乙醚下濕磨。結果所得濾液經過濾及濾液經蒸發。殘餘物於約60-70℃於約0.2毫米汞柱蒸餾純化獲得1-(3-羥丙基)-4-甲基哌啡(17克)；NMR光譜：($CDCl_3$) 1.72 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.2-2.8 (m, 8H), 2.6 (t, 2H), 3.8 (t, 2H), 5.3 (br s, 1H)。

4-甲苯磺醯氯(3.2克)添加至1-(3-羥丙基)-4-甲基哌啡(2.4克)，三乙基胺(4.6毫升)及二氯甲烷(60毫升)之經攪拌之混合物內，



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 73 ）

結果所得混合物於周圍溫度攪拌2小時。依次以碳酸氫鈉水溶液及以水洗滌溶液，通過相分離紙過濾。有機濾液經蒸發獲得3-(4-甲基哌呾-1-基)丙基4-甲苯磺酸酯呈油，油於放置時結晶(3.7克)；質譜：M+ $H^+$ 313。

4-(4-氯-2-氟苯氧)-7-羥-6-甲氧喹唑啉(3.2克)，3-(4-甲基哌呾-1-基)丙基4-甲苯磺酸酯(3.0克)，碳酸鉀(6.1克)及DMF (60毫升)於90℃攪拌5小時。結果所得混合物冷卻至周圍溫度，倒入水中(700毫升)及以乙酸乙酯萃取(5次)。合併萃取物依次以水、飽和碳酸氫鈉水溶液、水及鹽水洗滌。乙酸乙酯溶液以硫酸鎂脫水及蒸發。殘餘物於矽膠藉管柱層析術純化，使用二氯甲烷、甲醇及濃氫氧化銨水溶液(0.88克/毫升)之100：8：1混合物作為洗提劑。如此所得材料於乙醚下濕磨。如此獲得4-(4-氯-2-氟苯乙氧)-6-甲氧-7-[3-(4-甲基哌呾-1-基)丙氧]喹唑啉(1.64克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$) 1.95 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.35 (m, 8H), 2.44 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.22 (t, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 8.55 (s, 1H)。

於重複先前反應後，4-(4-氯-2-氟苯乙氧)-6-甲氧-7-[3-(4-甲基哌呾-1-基)丙氧]喹唑啉(2.6克)及2N鹽酸水溶液(45毫升)之混合物經攪拌及加熱至95℃歷2小時。混合物冷卻至周圍溫度及藉加入固體碳酸氫鈉鹼化。混合物經蒸發及殘餘物於矽膠藉管柱層析術純化，使用二氯甲烷、甲醇及濃氫氧化銨水溶液(0.88克/毫升)之50：8：1混合物作為洗提劑。如此獲得6-甲氧-7-[3-(4-甲基哌呾-1-基)丙氧]-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(1.8克)；質譜：M+ $H^+$ 333。



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 74 ）

重複前述反應後，6-甲氧-7-[3-(4-甲基哌咔-1-基)丙氧]-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(2.15克)，亞磺醯氯(25毫升)及DMF (0.18毫升)之混合物經攪拌及加熱至回流歷2小時。真空蒸發去除亞磺醯氯及殘餘物與甲苯共沸蒸餾兩次。殘餘物攝取於水，及添加飽和碳酸氫鈉水溶液調整為鹼性且以二氯甲烷萃取(4次)。合併萃取物以水及鹽水洗滌及經相分離紙過濾。濾液經真空蒸發及殘餘物於矽膠藉管柱層析術純化，使用二氯甲烷、甲醇及濃氫氧化銨水溶液(0.88克/毫升)之100：8：1混合物作為洗提劑。如此所得固體於丙酮下濕磨，經過濾及乾燥獲得4-氯-6-甲氧-7-[3-(4-甲基哌咔-1-基)丙氧]喹唑啉(1.2克)；質譜：$M+H^+$ 351。

[4] 產物獲得如下特徵資料；NMR光譜：($DMSOd_6$及$CF_3COOD$) 1.4 (m, 1H), 1.7-1.9 (m, 5H), 2.35 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.3 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.85 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 437。

用作為起始物料之4-氯-7-(3-哌啶基丙氧)-6-甲氧喹唑啉製備如後：

氫化鈉(60%於礦油懸浮液，1.44克)以20分鐘時間分成數份添加至7-苄基氧-6-甲氧-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(國際專利申請案WO 97/22596，實例1；8.46克)於DMF (70毫升)之溶液。混合物於周圍溫度攪拌1.5小時。逐滴加入特戊酸氯甲酯(5.65克)及混合物於周圍溫度攪拌2小時。混合物以乙酸乙酯(100毫升)稀釋及倒入冰與含2N鹽酸(4毫升)之水之混合物(400毫升)。有機層經分離及水層以乙酸乙酯萃取。合併萃取物以鹽水洗



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 75 ）

滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。殘餘物於乙醚及石油醚(沸點60-80℃)之混合物下濕磨，結果所得固體經收集及真空脫水。如此獲得7-苄基氧-6-甲氧-3-特戊醯氧甲基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(10克)；NMR光譜：($DMSOd_6$) 1.11 (s, 9H), 3.89 (s, 3H), 5.3 (s, 2H), 5.9 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.47 (t, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.51 (s, 1H), 8.34 (s, 1H)。

部分(7克)如此所得材料，10%鈀/木炭催化劑(0.7克)，DMF(50毫升)，甲醇(50毫升)，乙酸(0.7毫升)及乙酸乙酯(250毫升)之混合物於一大氣壓氫氣下攪拌40分鐘。過濾去除催化劑及蒸發去除溶劑。殘餘物於乙醚下濕磨及結果所得固體經收集及真空脫水。如此獲得7-羥-6-甲氧-3-特戊醯氧甲基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(4.36克)；NMR光譜：($DMSOd_6$) 1.1 (s, 9H), 3.89 (s, 3H), 5.89 (s, 2H), 7.0 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.5 (s, 1H)。

偶氮二羧酸二乙酯(3.9毫升)逐滴添加至7-羥-6-甲氧-3-特戊醯氧甲基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(5克)，3-溴丙醇(2.21毫升)，三苯基膦(6.42克)及二氯甲烷(50毫升)之經攪拌之混合物內及混合物於周圍溫度攪拌2小時。混合物經蒸發及殘餘物於矽膠藉管柱層析術純化，使用二氯甲烷及甲醇之19：1混合物做洗提劑。如此獲得7-(3-溴丙氧)-6-甲氧-3-特戊醯氧甲基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(6克)；NMR光譜：($DMSOd_6$) 1.12 (s, 9H), 2.32 (t, 2H), 3.7 (t, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.25 (t, 2H), 5.9 (s, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.36 (s, 1H)。

部分(2.89克)如此所得材料及哌啶(10毫升)之混合物經攪拌及加熱至100℃歷1小時。混合物經蒸發及殘餘物分溶於二氯



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 76 ）

甲烷及飽和氯化銨水溶液。有機相以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。如此獲得6-甲氧-7-(3-哌啶基丙氧)-3-特戊醯氧甲基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(2.4克)；NMR光譜：($DMSOd_6$) 1.15 (s, 9H), 1.35-1.5 (m, 1H), 1.6-1.8 (m, 3H), 1.8-1.9 (d, 2H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.25 (t, 2H), 5.94 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.36 (s, 1H)。

如此所得材料及7N氨於甲醇溶液(50毫升)及混合物於周圍溫度攪拌16小時。蒸發去除混合物及殘餘物於乙醚下濕磨。結果所得固體經分離，依次以乙醚及乙醚及二氯甲烷之1：1混合物洗滌，及真空脫水。如此獲得6-甲氧-7-(3-哌啶基丙氧)-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(1.65克)；NMR光譜：($DMSOd_6$) 1.3-1.4 (m, 2H), 1.4-1.55 (m, 4H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.35 (br s, 4H), 2.4 (t, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.15 (t, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.9 (s, 1H)。

如此所得材料，亞磺醯氯(15毫升)及DMF (1.5毫升)之混合物加熱至回流歷3小時。混合物經蒸發。加入甲烷及混合物再度蒸發。殘餘物分溶於二氯甲烷及飽和碳酸氫鈉水溶液(其鹼度藉加入6N氫氧化鈉水溶液調整至pH 10)。分離有機層，以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。如此獲得4-氯-6-甲氧-7-(3-哌啶基丙氧)喹唑啉(1.2克)；NMR光譜：($DMSOd_6$) 1.35-1.45 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 4H), 1.9-2.05 (m, 2H), 2.4 (br s, 4H), 2.45 (t, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.29 (t, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)。

[5] 產物獲得如下特徵資料；NMR光譜：($DMSOd_6$及$CF_3COOD$) 1.6 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.15 (d, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 8.2 (s, 1H),



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 77 ）

8.85 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 423。

用作為起始物料之4-氯-7-(N-甲基哌啶-4-基甲氧)-6-甲氧喹唑啉製備如後：

二碳酸二-第三-丁酯(41.7克)於乙酸乙酯(75毫升)之溶液逐滴添加至已經於冰浴中冷卻至0至5℃之哌啶-4-羧酸乙酯(30克)於乙酸乙酯(150毫升)之經攪拌的溶液。結果所得混合物於周圍溫度攪拌48小時。混合物倒入水(300毫升)。有機層經分離，依次以水(200毫升)，0.1N鹽酸水溶液(200毫升)，飽和碳酸氫鈉水溶液(200毫升)及鹽水(200毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。如此獲得N-第三-丁氧羰基哌啶-4-羧酸乙酯(48克)；NMR光譜：($CDCl_3$) 1.25 (t, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.55-1.7 (m, 2H), 1.8-2.0 (d, 2H), 2.35-2.5 (m, 1H), 2.7-2.95 (t, 2H), 3.9-4.1 (br s, 2H), 4.15 (q, 2H)。

如此所得材料於THF (180毫升)之溶液冷卻於0℃及逐滴加入鋁氫化鋰(1M於THF溶液；133毫升)。混合物於0℃攪拌2小時。依次加水(30毫升)及2N氫氧化鈉水溶液(10毫升)及混合物攪拌15分鐘。結果所得混合物經矽藻土過濾，固體以乙酸乙酯洗滌。濾液依次以水及鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。如此獲得N-第三-丁氧羰基-4-羥甲基哌啶(36.3克)；NMR光譜：($CDCl_3$) 1.05-1.2 (m, 2H), 1.35-1.55 (m, 10H), 1.6-1.8 (m,2H), 2.6-2.8 (t, 2H), 3.4-3.6 (t, 2H), 4.0-4.2 (br s, 2H)。

1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(42.4克)添加至N-第三-丁氧羰基-4-羥甲基哌啶(52.5克)於第三-丁基甲基醚(525毫升)之溶液及混合物於周圍溫度攪拌15分鐘。然後混合物於冰浴冷卻至5℃及以2小時時間逐滴加入4-甲苯磺醯氯(62.8克)於第三-丁基甲



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 78 ）

基醚(525毫升)之溶液，同時維持反應溫度於約0℃。讓結果所得混合物溫熱至周圍溫度及攪拌1小時。加入石油醚(沸點60-80℃，1升)及藉過濾去除沈澱。濾液經蒸發獲得固體殘餘物，殘餘物溶解於乙醚。有機溶液依次以0.5N鹽酸水溶液，水，飽和氯化鈉水溶液及鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。如此獲得N-第三-丁氧羰基-4-(4-甲苯磺醯氧甲基)哌啶(76.7克)；NMR光譜：($CDCl_3$) 1.0-1.2 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.65 (d, 2H), 1.75-1.9 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.55-2.75 (m, 2H), 3.85 (d, 1H), 4.0-4.2 (br s, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.8 (d, 2H)。

部分(40克)如此所得材料添加至4-羥-3-甲氧苯甲酸乙酯(19.6克)及碳酸鉀(28克)於DMF (200毫升)之懸浮液，結果所得混合物經攪拌及加熱至95℃歷2.5小時。混合物冷卻至周圍溫度及分溶於水與乙酸乙酯及乙醚之混合物。有機層依次以水及鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。結果所得油由石油醚(沸點60-80℃)結晶及懸浮液於5℃儲存隔夜。結果所得固體藉過濾收集，以石油醚洗滌及真空脫水。如此獲得4-(N-第三-丁氧羰基哌啶-4-基甲氧)-3-甲氧苯甲酸乙酯(35克)，熔點81-83℃；NMR光譜：($CDCl_3$) 1.2-1.35 (m, 2H), 1.4 (t, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.8-1.9 (d, 2H), 2.0-2.15 (m, 2H), 2.75 (t, 2H), 3.9 (d, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.05-4.25 (br s, 2H), 4.35 (q, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.65 (d, 1H)。

如此所得材料溶解於甲酸(35毫升)，加入甲醛(12 M，37%於水，35毫升)及混合物經攪拌及加熱至95℃歷3小時。結果所得混合物經蒸發。殘餘物溶解於二氯甲烷及加入氯化氫(3M於乙醚溶液；40毫升)。混合物以乙醚稀釋及混合物濕磨



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 79 ）

至形成固體為止。固體經收集，以乙醚洗滌及於50℃真空脫水隔夜。如此獲得3-甲氧-4-(N-甲基哌啶-4-基甲氧)苯甲酸乙酯(30.6克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$) 1.29 (t, 3H), 1.5-1.7 (m, 2H), 1.95 (d, 2H), 2.0-2.15 (br s, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.9-3.1 (m, 2H), 3.35-3.5 (br s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.9-4.05 (br s , 2H), 4.3 (q, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.6 (d, 1H)。

如此所得材料溶解於二氯甲烷(75毫升)及溶液於冰浴冷卻至0-5℃。加入三氟乙酸(37.5毫升)接著以15分鐘時間逐滴加入發煙硝酸(24M；7.42毫升)於二氯甲烷(15毫升)之溶液。讓結果所得溶液溫熱至周圍溫度及攪拌2小時。蒸發去除揮發性物質。殘餘物溶解於二氯甲烷(50毫升)及溶液於冰浴冷卻至0-5℃。加入乙醚及所得沈澱經收集及於50℃真空脫水。固體溶解於二氯甲烷(500毫升)及加入鹽酸(3M於乙醚溶液；30毫升)接著加入乙醚(500毫升)。結果所得固體經收集及於50℃真空脫水。如此獲得5-甲氧-4-(N-甲基哌啶-4-基甲氧)-2-硝基苯甲酸乙酯(28.4克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$) 1.3 (t, 3H), 1.45-1.65 (m, 2H), 1.75-2.1 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.9-3.05 (m, 2H), 3.4-3.5 (d, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.05 (d, 2H), 4.3 (q, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.66 (s, 1H)。

部分(3.89克)如此所得材料，10%鈀/活性炭(50%濕，0.389克)及甲醇(80毫升)之混合物於1.8大氣壓氫氣下攪拌至氫氣的攝取停止為止。混合物經過濾及濾液經蒸發。殘餘物溶解於水(30毫升)及藉加入飽和碳酸氫鈉水溶液鹼化至pH 10。混合物以乙酸乙酯及乙醚之1：1混合物稀釋及分離有機層。水層進一步以乙酸乙酯及乙醚之1：1混合物萃取，合併有機萃取物



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 80 ）

，依次以水及鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。殘餘物於石油醚(沸點60-80℃)與乙醚之混合物下濕磨。如此所得固體經分離，以石油醚洗滌及於60℃真空脫水。如此獲得2-胺基-5-甲氧-4-(N-甲基哌啶-4-基甲氧)苯甲酸乙酯(2.58克)，熔點111-112℃；NMR光譜：($CDCl_3$) 1.35 (t, 3H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.85 (m, 3H), 1.95 (t, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.9 (d, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.85 (d, 2H), 4.3 (q, 2H), 5.55 (br s, 2H), 6.13 (s, 1H), 7.33 (s, 1H)。

2-胺基-5-甲氧-4-(N-甲基哌啶-4-基甲氧)苯甲酸乙酯(16.1克)，甲脒乙酸鹽(5.2克)及2-甲氧乙醇(160毫升)之混合物經攪拌及於115℃加熱2小時。以4小時時間每隔30分鐘分成數份加入甲脒乙酸鹽(10.4克)及於末次添加後加熱30分鐘。結果所得混合物經蒸發。固體殘餘物於二氯甲烷(50毫升)及乙醇(100毫升)混合物下攪拌。藉過濾去除沈澱及濾液經濃縮至終容積100毫升。結果所得懸浮液冷卻至5℃。如此所得固體經收集，以冷乙醇及以乙醚洗滌，及於60℃真空脫水。如此獲得6-甲氧-7-(N-甲基哌啶-4-基甲氧)-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(12.7克)；NMR光譜：($DMSOd_6$) 1.25-1.4 (m, 2H), 1.75 (d, 2H), 1.9 (t, 1H), 1.9 (s, 3H), 2.16 (s, 2H), 2.8 (d, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.0 (d, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.97 (s, 1H)。

部分(2.8克)如此所得材料，亞磺醯氯(28毫升)及DMF (0.28毫升)之混合物加熱至回流歷1小時。蒸發去除混合物及殘餘物於乙醚下濕磨。結果所得固體經分離及以乙醚洗滌。然後固體溶解於二氯甲烷及溶液以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機層依次以水及鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。如此獲得



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 81 ）

4-氯-6-甲氧-7-(N-甲基哌啶-4-基甲氧)喹唑啉(2.9克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$) 1.3-1.5 (m, 2H), 1.75-1.9 (m, 4H), 2.0 (t, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.85 (d, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.12 (d, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 8.9 (s,1H)。

[6] 產物獲得如下特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3COOD$) 2.9 (s, 3H), 3.5-3.95 (br s, 14H), 4.05 (s, 3H), 4.4 (br s, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.85 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 482。

用作為起始物料之4-氯-6-甲氧-7-{2-[2-(4-甲基哌啡-1-基)乙氧]乙氧}喹唑啉製備如後：

偶氮二羧酸二異丙酯(5.78毫升)逐滴添加至7-羥-6-甲氧-3-特戊醯氧甲基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(6.0克)，2-(2-氯乙氧)乙醇(2.5毫升)，三苯基膦(7.7克)及二氯甲烷(150毫升)之經攪拌之混合物，反應混合物於周圍溫度攪拌2小時。蒸發去除溶劑及殘餘物於矽膠藉管柱層析術純化，使用石油醚(沸點40-60℃)及乙酸乙酯之4：1混合物作為洗提劑。如此獲得7-[2-(2-氯乙氧)乙氧]-6-甲氧-3-特戊醯氧甲基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(6.32克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$) 1.15 (s, 9H), 3.8 (m, 4H), 3.85 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.3 (m, 2H), 5.9 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 8.4 (s, 1H)，質譜：M+ $H^+$ 413。

部分(4.0克)如此所得材料藉N-甲基哌啡(60毫升)之混合物經攪拌及加熱至80℃歷5小時。混合物經蒸發及殘餘物分溶於二氯甲烷與飽和氯化銨水溶液。有機相以硫酸鎂脫水及蒸發。如此獲得6-甲氧-7-{2-[2-(4-甲基哌啡-1-基)乙氧]乙氧}-3-特戊醯氧甲基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(3.91克)；質譜：M+ $H^+$



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 82 ）

477。

如此所得材料，2N氫氧化鈉水溶液(7.95毫升)及甲醇(20毫升)之混合物於周圍溫度攪拌2小時。溶液鹼度藉加入2N鹽酸水溶液調整至pH 10。混合物經蒸發及殘餘物於二氯甲烷下濕磨。結果所得混合物經過濾及濾液經蒸發。所得殘餘物於乙醚與甲醇之混合物下濕磨。如此獲得6-甲氧-7-{2-[2-(4-甲基哌咔-1-基)乙氧]乙氧}-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(2.24克)；質譜：M+ $H^+$ 363。

如此所得材料，亞磺醯氯(22毫升)及DMF (0.2毫升)之混合物經攪拌及加熱至80℃歷1.5小時。混合物經蒸發，加入甲苯及混合物再度蒸發。二氯甲烷及水添加至殘餘物，結果所得混合物冷卻至0℃及藉循序添加固體碳酸氫鈉及2N氫氧化鈉水溶液調整至pH 12。有機相以水及鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。結果所得黃色固體於戊烷與乙醚之混合物下濕磨。如此獲得4-氯-6-甲氧-7-{2-[2-(4-甲基哌咔-1-基)乙氧]乙氧}喹唑啉(1.19克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$) 2.15 (s, 3H), 2.2-2.45 (br s, 8H), 2.5 (t, 2H), 3.6 (t, 2H), 3.85 (t, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.4 (t, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)，質譜：M+ $H^+$ 381。

[7] 用作為起始物料之4-氯-6,7-二甲氧喹唑啉述於歐洲專利申請案第0566226號(實例1)。產物呈一鹽酸鹽獲得且具下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$) 4.0 (s, 6H), 6.05 (s, 2H), 6.95 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.8 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 326。

[8] 異丙醇用於替代戊-2-醇作為反應溶劑，反應混合物加熱至80℃歷30分鐘。產物獲得如下特徵資料；NMR光譜：



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 83 ）

(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 4.0 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 6.1 (s, 2H), 6.95 (m, 3H), 7.45 (m, 4H), 7.55 (d, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.85 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 402。

[9] 產物獲得如下特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 2.35 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：$M-H^-$ 455及457。

用作為起始物料之6-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺製備如後：

磺醯氯(72.5毫升)以1.7小時時間逐滴添加至苯并二氧伍圜(100克)，三氯化鋁(0.43克)及二苯基硫(0.55毫升)之經攪拌之混合物。一旦反應開始伴以二氧化硫之逸出，反應混合物於水浴冷卻至約22℃溫度。添加完成後，反應混合物於周圍溫度攪拌45分鐘。反應混合物於經真空除氣及過濾，濾液於大氣壓下使用維格羅(Vigreux)蒸餾管柱蒸餾。如此獲得5-氯-1,3-苯并二氧伍圜；沸點185-187℃；NMR光譜：($CDCl_3$) 6.0 (s, 2H)； 6.7 (d, 1H)； 6.75-6.9 (m, 2H)。

二異丙基胺(4.92毫升)及THF (100毫升)之混合物冷卻至-78℃及逐滴加入正-丁基鋰(2.5M於己烷，14毫升)。混合物於-78℃攪拌15分鐘。逐滴加入5-氯-1,3-苯并二氧伍圜(3.73毫升)及反應混合物於-78℃攪拌30分鐘。無水二氧化碳氣體通入反應混合物內30分鐘。結果所得反應混合物溫熱至周圍溫度及又攪拌1小時。加水及蒸發去除有機溶劑。殘餘物藉加入2N鹽酸水溶液酸化至pH 2。結果所得固體經分離及依次以水及乙醚洗滌。如此獲得5-氯-1,3-苯并二氧伍圜-4-羧酸(5.4克)；NMR光



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 84 ）

譜：(DMSO$d_6$) 6.15 (s, 2H), 7.0 (m, 2H), 13.7 (br s, 1H)。

部分(1克)如此所得材料溶解於1,4-二噁烷(15毫升)及依次加入無水第三-丁醇(4毫升)，二苯基磷醯疊氮(1.12毫升)及三乙基胺(0.73毫升)。結果所得混合物經攪拌及加熱至100℃歷4小時。混合物經蒸發及殘餘物分溶於乙酸乙酯與5%檸檬酸水溶液。有機相依次以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。殘餘物於矽膠藉管柱層析術純化使用石油醚(沸點40-60℃)及乙酸乙酯之9：1混合物作為洗提劑。如此獲得5-氯-1,3-苯并二氧伍圜-4-基胺基甲酸第三-丁酯(1.1克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$) 1.45 (s, 9H), 6.1 (s, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 8.75 (s, 1H)。

如此所得材料(1.1克)，三氟乙酸(6毫升)及二氯甲烷(20毫升)之混合物於周圍溫度攪拌3小時。蒸發去除溶劑及殘餘物分溶於乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液。有機相以水及鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。如此獲得6-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺(0.642克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$) 5.15 (s, 2H), 6.0 (s, 2H), 6.25 (d, 1H), 6.75 (d, 1H)。

[10] 產物獲得如下特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 2.35 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：M+$H^+$ 473及475。

[11] 反應產物於矽膠藉管柱層析術純化，使用二氯甲烷及甲醇之4：1混合物作為洗提劑。如此所得材料溶解於二氯甲烷及甲醇之混合物，及加入6M鹽酸於乙醚溶液。如此獲得



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 85 ）

二鹽酸鹽經分離及脫水獲得如下特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 2.65 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 3.35-3.55 (br m, 6H), 3.7-3.9 (br m, 4H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.85 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 486及488。

[12] 反應產物於矽膠藉管柱層析術純化，使用二氯甲烷、甲醇及飽和甲醇系氨溶液之9：8：2混合物作為洗提劑。如此所得材料溶解於二氯甲烷及甲醇之混合物，及加入6M鹽酸於乙醚溶液。如此獲得二鹽酸鹽經分離及脫水獲得如下特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$K_2CO_3$) 1.55 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 2.5 (m, 5H), 3.15 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.05 (m, 2H), 6.1 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.55 (s, 1H)；質譜：$M-H^-$ 455及457。

[13] 使用下列反應程序變化：

7-苄基氧-4-氯-6-甲氧喹唑啉(3克)，5-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺(1.88克)，6M氯化鈉於異丙醇溶液(0.166毫升)及異丙醇(60毫升)之混合物經攪拌及加熱至80℃歷3小時。讓反應混合物冷卻至周圍溫度，固體經分離，以異丙醇及以乙醚洗滌。如此獲得所需產物呈二鹽酸鹽(4.18克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$) 4.0 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.45 (m, 4H), 7.55 (d, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.8 (s, 1H)。

[14] 反應產物於矽膠使用遞增極性的二氯甲烷及飽和甲醇系氨溶液混合物作為洗提劑藉管柱層析術純化。獲得產物呈自由態鹼，獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 2.3 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.35 (t, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.7 (t, 2H),



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 86 ）

4.0 (s, 3H), 4.05 (m, 2H), 4.35 (t, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 517及519。

用作為起始物料之6-溴-2,3-亞甲基二氧苯胺係使用類似前文備註[9]用於製備6-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺說明之程序而由5-溴-1,3-苯并二氧伍圜(亞利須化學公司)製備。如此獲得：

5-溴-1,3-苯并二氧伍圜-4-羧酸；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 6.15 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.1 (d, 1H)；質譜：[M-H]$^-$ 243；

5-溴-1,3-苯并二氧伍圜-4-基胺基甲酸第三-丁酯；NMR光譜：(DMSO$d_6$) 1.45 (s, 9H), 6.1 (s, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 8.70 (s, 1H)；以及

6-溴-2,3-亞甲基二氧苯胺；(DMSO$d_6$) 5.05 (s, 2H), 6.0 (s, 2H), 6.25 (d, 1H), 6.9 (d, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 216及218。

[15] 反應產物係於矽膠使用遞增極性之二氯甲烷及飽和甲醇系氨溶液混合物作為洗提劑，藉管柱層析術純化。獲得產物呈自由態鹼以及獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 2.3 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.35 (t, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 510及512；元素分析：實測值C, 47.44; H, 4.24; N, 7.92; $C_{20}H_{20}BrN_3O_6S$要求值C, 47.07; H, 3.95; N, 8.23%。

用作為起始物料之4-氯-6-甲氧-7-(3-甲基磺醯基丙氧)喹唑啉係述於國際專利申請案WO 00/47212(其實例50)。

[16] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 2.35 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.8 (m, 2H), 4.0 (br s, 5H), 4.35 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.4



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 87 ）

(s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 469；元素分析：實測值 C, 51.59; H, 6.01; N, 9.46; $C_{24}H_{28}N_4O_6$ 2.1HCl 0.8$H_2O$要求值 C, 51.52; H, 5.71; N, 10.01%。

用作為起始物料之5-甲氧-2,3-亞甲基二氧苯胺係使用類似前文備註[9]對製備6-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺所述程序而由4-溴-6-甲氧-1,3-苯并二氧伍圜(有機化學期刊，1985，50，5077)製備。如此又獲得：

6-甲氧-1,3-苯并二氧伍圜-4-羧酸；NMR光譜：(DMSO$d_6$) 3.75 (s, 3H), 6.1 (s, 2H), 6.7 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 13.0 (br s, 1H)；

6-甲氧-1,3-苯并二氧伍圜-4-基胺基甲酸第三-丁酯；NMR光譜：(DMSO$d_6$) 1.45 (s, 9H), 3.7 (s, 3H), 5.95 (s, 2H), 6.4 (s, 1H), 6.55 (br s, 1H), 8.85 (br s, 1H)；質譜：M+ $Na^+$ 290；以及

5-甲氧-2,3-亞甲基二氧苯胺；NMR光譜：(DMSO$d_6$) 3.6 (s, 3H), 4.95 (br s, 2H), 5.85 (s, 2H), 5.9 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 168。

[17] 產物獲得下列特徵資料；質譜：M+ $H^+$ 497。

用作為起始物料之7-(2-乙醯氧-3-嗎啉基丙氧)-4-氯-6-甲氧喹唑啉製備如後：

7-羥-6-甲氧-3-特戊醯氧甲基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(40克)，2,3-環氧丙基溴(16.8毫升)，碳酸鉀(36克)及DMF (400毫升)之混合物經攪拌及加熱至70℃歷1.5小時。混合物倒入冰水混合物(1.5升)，結果所得沈澱經分離，依次以水及以乙醚洗滌及以五氧化磷真空脫水。如此獲得7-(2,3-環氧丙氧)-6-甲氧-3-特戊醯氧甲基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(46.7克)。

部分(8克)如此所得材料、嗎啉(5.8毫升)及氯仿(120毫升)之



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 88 ）

混合物回流加熱16小時。混合物經蒸發，殘餘物於矽膠使用二氯甲烷及甲醇之19：1混合物作為洗提劑藉管柱層析術純化。如此獲得7-(2-羥-3-嗎啉基丙氧)-6-甲氧-3-特戊醯氧甲基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮呈發泡體(8.2克)；NMR光譜：($CDCl_3$) 1.2 (s, 9H), 2.5 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 3.5 (br s, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.15 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 5.95 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.2 (s, 1H)。

如此所得材料與飽和甲醇系氨溶液混合物於周圍溫度攪拌24小時。混合物經蒸發，結果所得固體以乙醚及乙醚與二氯甲烷之19：1混合物洗提。如此獲得7-(2-羥-3-嗎啉基丙氧)-6-甲氧-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(6.34克)；NMR光譜：($DMSOd_6$) 2.4 (m, 6H), 3.55 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 4.0 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.95 (br s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.95 (s, 1H)。

一份(5.2克)如此所得材料，乙酐(20毫升)及吡啶(1毫升)之混合物於周圍溫度攪拌30分鐘。所得混合物倒入冰-水混合物及攪拌30分鐘。然後混合物於冰浴槽冷卻及緩慢加入飽和碳酸氫鈉溶液而調整pH至9。混合物使用二氯甲烷萃取，有機相以水及以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。殘餘物於矽膠使用二氯甲烷及甲醇之93：7混合物作為洗提劑藉管柱層析術純化。如此獲得7-(2-乙醯氧-3-嗎啉基丙氧)-6-甲氧-3,4-二氫喹唑啉-4-酮呈固體(5克)。NMR光譜：($DMSOd_6$) 2.05 (s, 3H), 2.4 (m, 4H), 2.6 (m, 2H), 3.55 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 5.25 (m, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.0 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 378。

如此所得材料、亞磺醯氯(60毫升)及DMF (0.5毫升)之混合物



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 89 ）

加熱至回流歷1小時。混合物經蒸發，加入甲苯及蒸發混合物。冰與水之混合物添加至殘餘物，混合物藉加入飽和碳酸氫鈉水溶液鹼化至pH 8.5。混合物以二氯甲烷萃取。有機相以水及以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。殘餘物於矽膠使用二氯甲烷及甲醇之97：3混合物作為洗提劑藉管柱層析術純化。如此獲得7-(2-乙醯氧-3-嗎啉基丙氧)-4-氯-6-甲氧喹唑啉呈發泡體(4.56克)；NMR光譜：($CDCl_3$) 2.1 (s, 3H), 2.55 (m,4H), 2.7 (d, 2H), 3.7 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 7.4 (d, 2H), 8.85 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 396及398。

[18] 產物獲得下列特徵資料；質譜：$M+H^+$ 481。

用作為起始物料之7-(2-乙醯氧-3-吡咯啶-1-基丙氧)-4-氯-6-甲氧喹唑啉製備如後：

7-(2,3-環氧丙氧)-6-甲氧-3-特戊醯氧甲基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮使用類似前文備註[17]第二段所述有關起始物料製備之程序而與吡咯啶反應。如此獲得7-(2-羥-3-吡咯啶-1-基丙氧)-6-甲氧-3-特戊醯氧甲基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮。

如此所得材料經由前文備註[17]第三至第五段有關起始物料製備說明之類似程序處理。如此獲得7-(2-乙醯氧-3-吡咯啶-1-基丙氧)-4-氯-6-甲氧喹唑啉；NMR光譜：($CDCl_3$及$CD_3CO_2D$) 2.05 (s, 4H), 2.15 (s, 3H), 3.45 (br s, 4H), 3.65 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.4 (d, 2H), 5.65 (m, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)。

[19] 產物獲得下列特徵資料；質譜：$M+H^+$ 495。

用作為起始物料之7-(2-乙醯氧-3-哌啶基丙氧)-4-氯-6-甲氧喹唑啉製備如後：



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 90 ）

7-(2,3-環氧丙氧)-6-甲氧-3-特戊醯氧甲基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮使用類似前文備註[17]第二段所述有關起始物料製備之程序而與哌啶反應。如此獲得7-(2-羥-3-哌啶基丙氧)-6-甲氧-3-特戊醯氧甲基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮。

如此所得材料經由前文備註[17]第三至第五段有關起始物料製備說明之類似程序處理。如此獲得7-(2-乙醯氧-3-哌啶基丙氧)-4-氯-6-甲氧喹唑啉；NMR光譜：($CDCl_3$及$CD_3CO_2D$) 1.6 (m, 2H), 1.9 (m, 4H), 2.1 (s, 3H), 3.2 (br s, 4H), 3.5 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 5.7 (m, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)。

[20] 產物獲得下列特徵資料；質譜：$M+H^+$ 535。

用作為起始物料之7-[2-乙醯氧-3-(4-氰基甲基哌吡-1-基)丙氧]-4-氯-6-甲氧喹唑啉製備如後：

7-(2,3-環氧丙氧)-6-甲氧-3-特戊醯氧甲基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮使用類似前文備註[17]第二段所述有關起始物料製備之程序而與1-氰基甲基哌吡反應。如此獲得7-[3-(4-氰基甲基哌吡-1-基)-2-羥丙氧]-6-甲氧-3-特戊醯氧甲基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮。

如此所得材料經由前文備註[17]第三至第五段有關起始物料製備說明之類似程序處理。如此獲得7-[2-乙醯氧-3-(4-氰基甲基哌吡-1-基)丙氧]-4-氯-6-甲氧喹唑啉；NMR光譜：($CDCl_3$) 2.1 (s, 3H), 2.65 (br s, 10H), 3.5 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.4 (m, 2H), 5.45 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 8.85 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 434及436。

用作為起始物料之1-氰基哌吡製備如後：

1-(第三-丁氧羰基)哌吡(5克)，2-氯乙腈(1.9毫升)，碳酸鉀(4



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 91 ）

克)及DMF (20毫升)之混合物於周圍溫度攪拌16小時。加入飽和氯化銨水溶液及混合物以乙酸乙酯萃取。有機相以硫酸鎂脫水及蒸發。殘餘物於矽膠使用乙醚作洗提劑藉管柱層析術純化。如此獲得1-(第三-丁氧羰基)-4-氰基甲基哌咁呈固體(5.7克)；NMR光譜：($CDCl_3$) 1.45 (s, 9H), 2.5 (m, 4H), 3.45 (m, 4H), 3.55 (s, 2H)。

如此所得材料，三氟乙酸(20毫升)及二氯甲烷(25毫升)之混合物於周圍溫度攪拌4小時。混合物經蒸發，加入甲苯，混合物再度蒸發。殘餘物於矽膠使用二氯甲烷及甲醇之9：1混合物作為洗提劑藉管柱層析術純化。如此獲得1-氰基甲基哌咁三氟乙酸鹽，其使用固體碳酸氫鈉於二氯甲烷、乙酸乙酯及甲醇混合物處理獲得自由態鹼形式(2.9克)；NMR光譜：($CDCl_3$及$DMSOd_6$) 2.7 (m, 4H), 3.2 (m, 4H), 3.6 (s, 2H), 6.2 (br s, 1H)。

[21] 產物獲得下列特徵資料；質譜：$M+H^+$ 483。

用作為起始物料之7-[2-乙醯氧-3-(N-異丙基-N-甲基胺基)丙氧]-4-氯-6-甲氧喹唑啉之製備如後：

7-(2,3-環氧丙氧)-6-甲氧-3-特戊醯氧甲基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮與N-異丙基-N-甲基胺使用類似前文備註[17]所述有關起始物料之製備程序反應。如此獲得7-[2-羥-3-(N-異丙基-N-甲基胺基)丙氧]-6-甲氧-3-特戊醯氧甲基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮。

如此所得材料經由前文備註[17]第三至第五段所述有關製備起始物料之反應程序處理。如此獲得7-[2-乙醯氧-3-(N-異丙基-N-甲基胺基)丙氧]-4-氯-6-甲氧喹唑啉；NMR光譜：($CDCl_3$) 1.0 (d, 6H), 2.1 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.6 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.85 (m, 1H),



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 92 ）

4.05 (s, 3H), 4.35 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 8.85 (s, 1H)。

[22] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.3 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.9-2.2 (m, 4H), 2.8 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.1 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.7 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.85 (s, 1H)。

[23] 異丙醇用於替代戊-2-醇作為反應溶劑，反應混合物加熱至80℃歷1.5小時。反應混合物冷卻至周圍溫度及蒸發。殘餘物與二氯甲烷(5毫升)之混合物以1 N氫氧化鈉水溶液(2毫升)稀釋及以二氯甲烷萃取。有機相經蒸發及殘餘物使用二氯甲烷、乙酸乙酯及飽和甲醇系氨溶液之9：10：1混合物作為洗提劑，於矽膠藉管柱層析純化。如此所得材料溶解於乙醚，加入6M鹽酸於異丙醇溶液。如此所得二鹽酸鹽經分離及乾燥，獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.4-1.5 (m, 2H), 1.7-1.9 (m, 3H), 2.0 (d, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 3.45 (d, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.3 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 437。

用作為起始物料之4-氯-6-甲氧-7-[2-(N-甲基哌啶-4-基)乙氧]喹唑啉述於國際專利申請案WO 00/47212(實例241)。

[24] 使用7-(N-第三-丁氧羰基哌啶-4-基甲氧)-4-氯-6-甲氧喹唑啉作為適當4-氯喹唑啉，使用異丙醇替代戊-2-醇作為反應溶劑，加入6M鹽酸於異丙醇(0.02毫升)溶液，反應混合物加熱至80℃歷1小時。獲得產物呈一鹽酸鹽且獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.5-1.65 (m, 2H), 2.0 (d, 2H), 2.15-2.3



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 93 ）

(m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.3-3.4 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.1 (d, 2H), 6.07 (s, 2H), 7.0 (s, 3H), 7.4 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.95 (m, 1H)；質譜：$M+H^+$ 409。

用作為起始物料之7-(N-第三-丁氧羰基哌啶-4-基甲氧)-4-氟-6-甲氧喹唑啉製備如後：

氫化鈉(60%於礦油懸浮液，1.44克)以20分鐘時間逐份添加至7-苄基氧-6-甲氧-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(國際專利申請案WO 97/22596，實例1；8.46克)於DMF (70毫升)之溶液。混合物於周圍溫度攪拌1.5小時。逐滴加入特戊酸氯甲酯(5.65克)及混合物於周圍溫度攪拌2小時。混合物以乙酸乙酯(100毫升)稀釋及倒入含2N鹽酸水溶液(4毫升)之冰與水之混合物(400毫升)。有機層經分離及水層以乙酸乙酯萃取。合併萃取物以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。殘餘物於乙醚及石油醚(沸點60-80℃)混合物下濕磨，所得固體經收集及真空脫水。如此獲得7-苄基氧-6-甲氧-3-特戊醯氧甲基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(10克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$) 1.11 (s, 9H), 3.89 (s, 3H), 5.3 (s, 2H), 5.9 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.47 (t, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.51 (s, 1H), 8.34 (s, 1H)。

部分(7克)如此所得材料，10%鈀/碳催化劑(0.7克)，DMF (50毫升)，甲醇(50毫升)，乙酸(0.7毫升)及乙酸乙酯(250毫升)之混合物一大氣壓氫氣壓力下攪拌40分鐘。過濾去除催化劑，蒸發去除溶劑。殘餘物於乙醚下濕磨，結果所得固體經收集及真空脫水。如此獲得7-羥-6-甲氧-3-特戊醯氧甲基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(4.36克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$) 1.1 (s, 9H), 3.89 (s, 3H),



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 94 ）

5.89 (s, 2H), 7.0 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.5 (s, 1H)。

7-羥-6-甲氧-3-特戊醯氧甲基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(4克)，N-第三-丁氧羰基-4-(4-甲苯磺醯氧甲基)哌啶(10克)，碳酸鉀(7克)於DMF (50毫升)之混合物經攪拌及加熱至95℃歷2.5小時。混合物冷卻至周圍溫度及分溶於水與乙酸乙酯及乙醚混合物。有機層又以水及鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。結果所得油由石油醚(沸點60-80℃)結晶，懸浮液於5℃儲存隔夜。過濾收集結果所得固體，以石油醚洗滌及真空脫水。如此獲得7-(N-第三-丁氧羰基哌啶-4-基甲氧)-6-甲氧-3-特戊醯氧甲基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮，其未經進一步純化即供使用。

7-(N-第三-丁氧羰基哌啶-4-基甲氧)-6-甲氧-3-特戊醯氧甲基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(6克)及飽和甲醇系氨溶液(100毫升)之混合物於周圍溫度攪拌16小時。結果所得混合物經蒸發及殘餘物於乙醚下濕磨。如此所得固體經分離，以乙醚及二氯甲烷之49：1混合物洗滌及真空脫水。如此獲得7-(N-第三-丁氧羰基哌啶-4-基甲氧)-6-甲氧-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(3.3克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$) 1.12-1.3 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.8 (d, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.7-2.9 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.02 (m, 4H), 7.15 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.0 (s, 1H)。

部分(0.2克)如此所得材料，四氯化碳(0.15毫升)，三苯基膦(0.25克)及1,2-二氯乙烷(10毫升)之混合物經攪拌及加熱至70℃歷2小時。混合物經蒸發，殘餘物使用二氯甲烷，乙酸乙酯及甲醇之5：4：1混合物作為洗提劑於矽膠藉管柱層析術純化。如此獲得7-(N-第三-丁氧羰基哌啶-4-基甲氧)-4-氯-6-甲氧



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 95 ）

喹唑啉(0.07克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$) 1.15-1.3 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.8 (d, 2H), 2.08 (m, 1H), 2.7-2.9 (m, 2H), 4.02 (m, 5H), 4.12 (d, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 408。

用作為起始物料之N-第三-丁氧羰基-4-(4-甲苯磺醯氧甲基)哌啶製備如後：

二碳酸二-第三-丁酯(41.7克)於乙酸乙酯(75毫升)之溶液逐滴添加至已經於冰浴槽冷卻至0至5℃之哌啶-4-羧酸乙酯(30克)於乙酸乙酯(150毫升)之經攪拌溶液。所得混合物於周圍溫度攪拌48小時。混合物倒入水(300毫升)中。有機層經分離，又以水(200毫升)、0.1N鹽酸水溶液(200毫升)、飽和碳酸氫鈉水溶液(200毫升)及鹽水(200毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。如此獲得N-第三-丁氧羰基哌啶-4-羧酸乙酯(48克)；NMR光譜：($CDCl_3$) 1.25 (t, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.55-1.7 (m, 2H), 1.8-2.0 (d, 2H), 2.35-2.5 (m, 1H), 2.7-2.95 (t, 2H), 3.9-4.1 (br s, 2H), 4.15 (q, 2H)。

如此所得材料於THF (180毫升)之溶液冷卻至0℃及逐滴加入鋁氫化鋰(1M於THF溶液；133毫升)。混合物於0℃攪拌2小時。依次加水(30毫升)及2N氫氧化鈉水溶液(10毫升)及混合物攪拌15分鐘。結果所得混合物經矽藻土過濾，固體以乙酸乙酯洗滌。濾液又以水及以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。如此獲得N-第三-丁氧羰基-4-羥甲基哌啶(36.3克)；NMR光譜：($CDCl_3$) 1.05-1.2 (m, 2H), 1.35-1.55 (m, 10H), 1.6-1.8 (m, 2H), 2.6-2.8 (t, 2H), 3.4-3.6 (t, 2H), 4.0-4.2 (br s, 2H)。

1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(42.4克)加至N-第三-丁氧羰基-4-羥甲基哌啶(52.5克)於第三-丁基甲基醚(525毫升)之溶液，混



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 96 ）

合物於周圍溫度攪拌15分鐘。然後混合物於冰浴槽中冷卻至5℃，以兩小時時間逐滴加入4-甲苯磺醯氯(62.8克)於第三-丁基甲基醚(525毫升)溶液同時將反應溫度維持於約0℃。結果所得混合物任其溫熱至周圍溫度及攪拌1小時。加入石油醚(沸點60-80℃，1升)及藉過濾去除沈澱。濾液經蒸發獲得固體殘餘物，殘餘物溶解於乙醚。有機溶液依次以0.5N鹽酸水溶液、水、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。如此獲得N-第三-丁氧羰基-4-(4-甲苯磺醯氧甲基)哌啶(76.7克)；NMR光譜：($CDCl_3$) 1.0-1.2 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.65 (d, 2H), 1.75-1.9 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.55-2.75 (m, 2H), 3.85 (d, 1H), 4.0-4.2 (br s, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.8 (d, 2H)。

[25] 使用7-[2-(N-第三-丁氧羰基哌啶-4-基)乙氧]-4-氯-6-甲氧喹唑啉作為適當4-氯喹唑啉，使用異丙醇替代戊-2-醇作為反應溶劑，加入6M鹽酸於異丙醇溶液(0.02毫升)及反應混合物加熱至80℃歷1小時。獲得產物呈一鹽酸鹽且獲得如下特徵資料；NMR光譜：($DMSOd_6$及$CF_3CO_2D$) 1.4-1.55 (m, 2H), 1.9 (br s, 2H), 1.95 (d, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.4 (d, 2H), 4.1 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.0 (s, 3H), 7.4 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 423。

用作為原料之7-[2-(N-第三-丁氧羰基哌啶-4-基)乙氧]-4-氯-6-甲氧喹唑啉獲得如後：

7-羥-6-甲氧-3-特戊醯氧甲基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(2克)，N-第三-丁氧羰基-4-[2-(4-甲苯磺醯氧)乙基]哌啶(2.84克)，碳酸鉀(1.8克)及DMF (20毫升)之混合物經攪拌及加熱至95℃歷2.5



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 97 ）

小時。結果所得混合物冷卻至周圍溫度及倒入冰與水之混合物上。混合物以二氯甲烷萃取。有機層以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。如此獲得7-[2-(N-第三-丁氧羰基哌啶-4-基)乙氧]-6-甲氧-3-特戊醯氧甲基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(2克)；NMR光譜：($DMSOd_6$) 1.0-1.15 (m, 2H), 1.15 (s, 9H), 1.4 (s, 9H), 1.6-1.8 (m, 3H), 2.6-2.8 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.9-4.0 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 5.92 (s, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 8.3 (s, 1H)。

7-[2-(N-第三-丁氧羰基哌啶-4-基)乙氧]-6-甲氧-3-特戊醯氧甲基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(2克)及飽和甲醇系氨溶液(30毫升)之混合物於周圍溫度攪拌16小時。結果所得混合物經蒸發，殘餘物於乙醚下濕磨。如此所得固體經分離，以乙醚及二氯甲烷之49：1混合物洗滌及真空脫水。如此獲得7-[2-(N-第三-丁氧羰基哌啶-4-基)乙氧]-6-甲氧-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(1.3克)；NMR光譜：($DMSOd_6$) 1.0-1.15 (m, 2H), 1.4 (s, 9H), 1.6-1.8 (m, 3H), 2.6-2.8 (m, 2H), 3.3-3.5 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.9-4.0 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.0 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 404。

使用類似前述備註[24]末段部分有關7-(N-第三-丁氧羰基哌啶-4-基甲氧)-4-氯-6-甲氧喹唑啉之製備之程序，7-[2-(N-第三-丁氧羰基哌啶-4-基)乙氧]-6-甲氧-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(0.2克)與四氯化碳及三苯基膦反應獲得7-[2-(N-第三-丁氧羰基哌啶-4-基)乙氧]-4-氯-6-甲氧喹唑啉(0.03克)；NMR光譜：($DMSOd_6$) 1.0-1.2 (m, 2H), 1.4 (s, 9H), 1.6-1.8 (m, 5H), 2.6-2.8 (m, 2H), 3.92 (d, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.3 (m, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)。

用作為起始物料之N-第三-丁氧羰基-4-[2-(4-甲苯磺醯氧)乙



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 98 ）

基]哌啶係經由使用類似前文備註[24]末段部分有關N-第三-丁氧羰基-4-(4-甲苯磺醯氧甲基)哌啶之製備說明的程序，經由4-甲苯磺醯氯與N-第三-丁氧羰基-4-(2-羥乙基)哌啶(國際專利申請案WO 00/47212，實例126)反應製備。

[26] 異丙醇用於替代戊-2-醇作為反應溶劑，加入6M鹽酸於異丙醇溶液，反應混合物加熱至80℃歷3小時。反應混合物經蒸發，殘餘物使用遞增極性的二氯甲烷與飽和甲醇系氨溶液混合物作為洗提劑，於矽膠藉管柱層析術純化。如此所得材料溶解於乙醚及加入3M鹽酸於乙醚溶液。分離沈澱及脫水。結果所得產物呈一鹽酸鹽獲得且具有下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.7-1.9 (m, 2H), 2.15 (d, 2H), 2.37 (m, 1H), 3.1-3.35 (m, 6H), 3.6-3.7 (m, 6H), 3.8 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 4.2 (br s, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.02 (s, 3H), 7.4 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 522。

用作為起始物料之4-氯-6-甲氧-7-[N-2-(嗎啉乙基)哌啶-4-基甲氧]喹唑啉製備如後：

7-(N-第三-丁氧羰基哌啶-4-基甲氧)-6-甲氧-3-特戊醯氧甲基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(12克)，三氟乙酸(25毫升)及二氯甲烷(100毫升)之混合物於周圍溫度攪拌1.5小時。混合物經蒸發及殘餘物分溶於二氯甲烷與稀碳酸氫鈉水溶液。有機層以水及鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。殘餘物於乙醚及戊烷混合物下濕磨。結果所得固體經分離及真空脫水。如此獲得6-甲氧-7-哌啶-4-基甲氧-3-特戊醯氧甲基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(9.1克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$) 1.15 (s, 9H), 1.2-1.35 (m, 2H), 1.78 (d, 2H),



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 99 ）

1.95 (m, 1H), 2.6 (m, 2H), 3.05 (d, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.0 (d, 2H), 5.92 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 8.34 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 404。

部分(1克)如此所得材料2-嗎啉基乙基氯鹽酸鹽(0.55克)，碘化鉀(0.21克)，碳酸氫鈉(0.625克)及甲醇(23毫升)之混合物經攪拌及回流加熱2.5小時。混合物經蒸發，殘餘物分溶於二氯甲烷與水。有機層以水及以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。殘餘物使用二氯甲烷及飽和甲醇系氨溶液之9：1混合物作為洗提劑，於矽膠藉管柱層析術純化。殘餘物於乙醚與戊烷混合物下濕磨。結果所得固體經分離及真空脫水。如此獲得6-甲氧-7-[N-(2-嗎啉基乙基)哌啶-4-基甲氧]-3-特戊醯氧甲基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(0.42克)；NMR光譜：($DMSOd_6$) 1.15 (s, 9H), 1.25-1.4 (m, 2H), 1.7-1.9 (m, 3H), 1.9-2.1 (m, 2H), 2.4 (m, 8H), 2.95 (br s, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.9 (s. 3H), 4.01 (d, 2H), 5.9 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 8.38 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 517。

如此所得材料與飽和甲醇系氨溶液(10毫升)之混合物於周圍溫度攪拌16小時。混合物經蒸發及殘餘物於乙醚與二氯甲烷之4：1混合物下濕磨。結果所得固體經分離，以乙醚洗滌及真空脫水。如此獲得6-甲氧-7-[N-(2-嗎啉基乙基)哌啶-4-基甲氧]-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(0.29克)；NMR光譜：($DMSOd_6$) 1.25-1.4 (m, 2H), 1.7-1.85 (m, 3H), 1.9-2.1 (m, 2H), 2.4 (d, 8H), 2.92 (br s, 2H), 3.55 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.98 (d, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.98 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 403。

如此所得材料，亞磺醯氯(5毫升)及DMF(0.05毫升)之混合物加熱至回流歷1.5小時。混合物經蒸發，加入甲苯及混合物經



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 100 ）

蒸發。殘餘物分溶於二氯甲烷與冷2N氫氧化鈉水溶液。有機層經分離，以水及鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。如此獲得4-氯-6-甲氧-7-[N-(2-嗎啉基乙基)哌啶-4-基甲氧]喹唑啉(0.115克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$) 1.25-1.4 (m, 2H), 1.7-1.9 (m, 3H), 1.98 (m, 2H), 2.4 (d, 8H), 2.92 (d, 2H), 3.55 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.1 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.88 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 421及423。

實例3

7-羥-6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)喹唑啉

7-苄基氧-6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)喹唑啉鹽酸鹽(21克)、甲酸銨(30.2克)、10%鈀/碳催化劑(4.8克)、水(26毫升)及DMF (350毫升)之混合物於周圍溫度攪拌2小時。混合物經過濾及濾液經蒸發。殘餘油於乙醚下濕磨。如此所得固體於水下濕磨，藉過濾收集，以水及以乙醚洗滌，使用五氧化磷真空脫水。如此所得材料使用二氯甲烷及甲醇9：1混合物作為洗提劑，於矽膠藉管柱層析術純化。如此獲得標題化合物(15克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$) 3.95 (s, 3H), 6.0 (s, 2H), 6.85 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.4 (s, 1H), 10.3 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 312。

實例4

4-(6-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-羥-6-甲氧喹唑啉

7-苄基氧-4-(6-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺基)-6-甲氧喹唑啉二鹽酸鹽(3.3克)及三氟乙酸(60毫升)之混合物加熱至回流歷4小時。混合物經蒸發。殘餘物以水及甲醇稀釋，混合物藉加入飽和碳酸鈉溶液鹼化至pH 7.5。甲醇經蒸發去除，結果所得固



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 101 ）

體經分離及以水洗滌。如此獲得標題化合物呈固體(2.5克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 3.95 (s, 3H), 6.1 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.1 (m, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 9.85 (br s, 1H), 10.7 (br s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 346及348。

實例5

6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-(3-甲基磺醯基丙氧)喹唑啉一鹽酸鹽

偶氮二羧酸二乙酯(0.101毫升)逐滴添加至7-羥-6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)喹唑啉(0.1克)，3-甲基磺醯基丙-1-醇(0.057克)，三苯基膦(0.168克)及二氯甲烷(5毫升)之經攪拌之混合物，反應混合物於周圍溫度攪拌。經數分鐘後又加入數份三苯基膦(0.084克)及3-甲基磺醯基丙-1-醇(0.022克)，接著逐滴加入偶氮二羧酸二乙酯(0.050毫升)。又經數分鐘後加入三份等量反應劑。反應混合物經蒸發，殘餘物使用二氯甲烷、乙酸乙酯及甲醇之10：6：1混合物作為洗提劑，於矽膠藉管柱層析術純化。如此所得材料於6M鹽酸於乙醚溶液下濕磨。如此獲得標題化合物(0.108克)呈白色固體；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 2.3 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.3 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.15 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 432。

用作為起始物料之3-甲基磺醯基丙-1-醇係如下獲得：

3-氯過氧苯甲酸(67%，25克)逐份添加至3-甲基流丙-1-醇(5毫升)與二氯甲烷之經攪拌之混合物內，所得混合物於周圍溫度攪拌1小時。所得混合物經過濾及濾液經蒸發。殘餘物



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 102 ）

使用二氯甲烷及甲醇之19：1混合物作為洗提劑於氧化鋁藉管柱層析術純化，獲得所需起始物料呈油(4.18克)；NMR光譜：($CDCl_3$) 2.1 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.2 (t, 2H), 3.8 (t, 2H)；質譜：$M+H^+$ 139。

實例6

6,7-二-(2-甲氧乙氧)-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)喹唑啉單氯化氫

使用類似實例1所述程序，1,4-氯-6,7-二-(2-甲氧乙氧)喹唑啉(美國專利第5,747,498號；0.1克)與2,3-亞甲基二氧苯胺(0.048克)反應獲得標題化合物(0.121克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 3.5 (s, 6H), 3.8 (m, 4H), 4.35 (m, 4H), 6.05 (s, 2H), 6.95 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.85 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 414。

實例7

4-(6-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺基)-6-甲氧-7-(2-吡咯啶-1-基乙氧)喹唑啉

偶氮二羧酸二乙酯(0.182毫升)逐滴添加至4-(6-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-羥-6-甲氧喹唑啉(0.2克)，N-(2-羥乙基)吡咯啶(0.086克)，三苯基膦(0.303克)及二氯甲烷(3毫升)之經攪拌之混合物內，反應混合物於周圍溫度攪拌15分鐘。反應混合物經蒸發，殘餘物使用二氯甲烷、甲醇及飽和甲醇系氨溶液之45：4：1混合物作為洗提劑，於矽膠藉管柱層析術純化。如此獲得標題化合物(0.033克)呈白色固體；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.9 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.6 (m, 2H), 6.2 (s, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 8.2



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

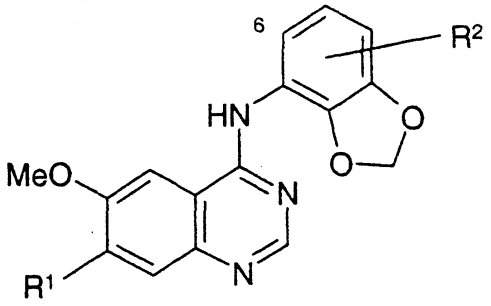
五、發明說明（ 103 ）

(s, 1H), 8.95 (s, 1H)；質譜：M-H⁻ 441及443。

實例8

使用類似實例7所述程序，適當7-羥喹唑啉與適當醇反應獲得表II所述化合物。除非另行陳述，否則表II所述各化合物係呈自由態鹼獲得。

表II




| 化合物編號與備註 | $R^1$ | $R^2$ |
|---|---|---|
| [1] | 3-二異丙基胺基丙氧基 | 氫 |
| [2] | 3-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻呯-4-基)丙氧基 | 6-氯 |
| [3] | 3-哌啶基丙氧基 | 6-氯 |
| [4] | 3-甲基磺醯基丙氧基 | 6-氯 |
| [5] | 3-二異丙基胺基丙氧基 | 6-氯 |
| [6] | 2-(4-甲基哌呯-1-基)乙氧基 | 氫 |
| [7] | 2-哌啶基乙氧基 | 6-氯 |
| [8] | 2-(4-甲基哌呯-1-基)乙氧基 | 6-氯 |
| [9] | 2-吡咯-1-基乙氧基 | 6-氯 |
| [10] | 2-(2-氧基吡咯啶-1-基)乙氧基 | 6-氯 |
| [11] | 2-(4-吡啶基氧)乙氧基 | 6-氯 |
| [12] | 3-(4-吡啶基氧)丙氧基 | 6-氯 |
| [13] | 3-(4-吡啶基氧)丙氧基 | 氫 |



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 104 ）

| | | |
|---|---|---|
| [14] | 3-(6-甲基吡啶-2-基氧)丙氧基 | 氫 |
| [15] | 3-(6-甲基吡啶-2-基氧)丙氧基 | 6-氯 |
| [16] | 3-(2-吡啶基氧)丙氧基 | 氫 |
| [17] | 3-(2-吡啶基氧)丙氧基 | 6-氯 |
| [18] | 2-(6-氯吡啶-2-基氧)乙氧基 | 氫 |
| [19] | 2-(6-氯吡啶-2-基氧)乙氧基 | 6-氯 |
| [20] | 2-氰基吡啶-4-基甲氧基 | 6-氯 |
| [21] | 2-氰基吡啶-4-基甲氧基 | 氫 |
| [22] | 2-(N-第三-丁氧羰基-4-羥哌啶-4-基)乙氧基 | 氫 |
| [23] | 2-(4-羥四氫吡喃-4-基)乙氧基 | 氫 |
| [24] | 2-(4-羥四氫吡喃-4-基)乙氧基 | 6-氯 |
| [25] | 乙氧基 | 氫 |
| [26] | 3-(4-第三-丁氧羰基哌畊-1-基)丙氧基 | 6-氯 |
| [27] | 3-(4-第三-丁氧羰基哌畊-1-基)丙氧基 | 氫 |
| [28] | 2-(4-吡啶基氧)乙氧基 | 氫 |
| [29] | N-第三-丁氧羰基哌啶-4-基甲氧基 | 6-氯 |
| [30] | 3-(順-4-氰基甲基-3,5-二甲基哌畊-1-基)丙氧基 | 氫 |
| [31] | 3-(順-3,5-二甲基哌畊-1-基)丙氧基 | 氫 |
| [32] | 3-(4-甲烷磺醯基哌畊-1-基)丙氧基 | 6-氯 |
| [33] | 3-[4-(2-氰基乙基)哌畊-1-基]丙氧基 | 6-氯 |
| [34] | 3-(4-異丁醯基哌畊-1-基)丙氧基 | 6-氯 |

備註

[1] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.3 (m, 12H), 2.25 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.3 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 453。

用作為起始物料之3-二異丙基胺基丙-1-醇係如四面體函件



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 105 ）

，1994，35，761所述製備。

[2] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 2.35 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.85 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 521及523。

[3] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.4 (m, 1H), 1.7 (m, 3H), 1.85 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.3 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.95 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 471及473。

[4] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 2.3 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 466及468。

[5] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$) 0.95 (d, 12H), 1.85 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.15 (m, 2H), 6.1 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.45 (s, 1H)；質譜：$M-H^-$ 485及487。

[6] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 2.9 (s, 3H), 3.3-3.9 (br s, 8H), 3.8 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.6 (m, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 438；元素分析：實測值C, 61.75; H, 6.24; N, 15.6; $C_{23}H_{27}N_5O_4$ $0.5H_2O$ 要求值C, 61.87; H, 6.32; N, 15.68%。

用作為起始物料之1-(2-羥乙基)-4-甲基哌咔製備如後：

2-溴乙醇(2.36克)，N-甲基哌咔(1.26克)，碳酸鉀(5.0克)及乙醇



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 106 ）

(150毫升)之混合物經攪拌及加熱至回流歷18小時。混合物冷卻至周圍溫度及過濾。濾液經蒸發及殘餘物於二氯甲烷與丙酮之混合物下濕磨。結果所得混合物經過濾及濾液經蒸發獲得所需起始物料呈油(0.87克)；NMR光譜：($CDCl_3$) 2.18 (s, 3H), 2.3-2.7 (br m, 8H), 2.56 (t, 2H), 3.61 (t, 2H)。

[7] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：($DMSOd_6$及$CF_3CO_2D$) 1.4 (m, 1H), 1.7 (m, 3H), 1.85 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.6 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.95 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 455及457。

[8] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：($DMSOd_6$及$CF_3CO_2D$) 2.9 (s, 3H), 3.3-3.9 (br s, 8H), 3.75 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.6 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 472及474。

[9] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：($DMSOd_6$及$CF_3CO_2D$) 4.05 (s, 3H), 4.4 (m, 2H), 4.5 (m, 2H), 6.05 (d, 2H), 6.15 (s, 2H), 6.9 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 439及441。

用作為起始物料之2-吡咯-1-基乙醇係使用類似J.C.S.化學通訊，1974，931之程序製備。

[10] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：($DMSOd_6$及$CF_3CO_2D$) 1.95 (m, 2H), 2.25 (t, 2H), 3.5 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.25 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.45 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 457及459。

[11] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：($DMSOd_6$) 3.95 (s, 3H),



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 107 ）

4.5 (m, 4H), 6.05 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.05 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.4 (d, 2H), 9.5 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 467及469。

用作為起始物料之4-(2-羥乙氧)吡啶係根據化學會期刊柏金II，1987，1867揭示的程序製備。

[12] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：($DMSOd_6$) 2.3 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.3 (m, 4H), 6.05 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.4 (d, 2H), 9.45 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 481及483。

用作為起始物料之4-(3-羥丙氧)吡啶製備如後：

氫氧化鈉(6.66克)添加至4-氯吡啶鹽酸鹽(10克)，1,3-丙二醇(24毫升)及DMSO (100毫升)之混合物，混合物經攪拌及加熱至100℃歷20小時。混合物於真空下蒸發去除DMSO(約80毫升)濃縮，殘餘混合物以冰水稀釋及以乙酸乙酯萃取(4次)。有機相經合併，以硫酸鎂脫水及蒸發。殘餘物使用二氯甲烷、乙酸乙酯及甲醇之12：7：1混合物作為洗提劑於矽膠藉管柱層析術純化。如此獲得4-(3-羥丙氧)吡啶(3.13克)呈油；NMR光譜：($CDCl_3$) 2.05 (m, 2H), 3.0 (br s, 1H), 3.85 (m, 2H), 4.15 (t, 2H), 6.75 (d, 2H), 8.35 (d, 2H)；質譜：$M+H^+$ 154。

[13] DMF用於替代二氯甲烷作為反應溶劑。產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：($DMSOd_6$) 2.3 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.3 (m, 4H), 6.05 (s, 2H), 6.85 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.4 (d, 2H), 9.5 (s, 1H)；質譜：$M-H^-$ 445。

[14] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：($DMSOd_6$) 2.25 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.3 (t, 2H), 4.45 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 6.65 (d,



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 108 ）

1H), 6.85 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.6 (t, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.5 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 461。

用作為起始物料之2-(3-羥丙氧)-6-甲基吡啶製備如後：

氫氧化鈉(3克)添加至6-氯-2-甲基吡啶(3.3毫升)，1,3-丙二醇(11毫升)及DMSO (35毫升)之混合物，混合物經攪拌及加熱至100℃歷20小時。混合物冷卻至周圍溫度，以冰水稀釋，以乙酸乙酯萃取(3次)。有機相經合併，以硫酸鎂脫水及蒸發。殘餘物使用二氯甲烷及乙酸乙酯之4：1混合物作為洗提劑，於矽膠藉管柱層析術純化。如此獲得2-(3-羥丙氧)-6-甲基吡啶(3.5克)呈油；NMR光譜：($CDCl_3$) 1.95 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.7 (m, 2H), 4.1 (br s, 1H), 4.5 (t, 2H), 6.55 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.45 (t, 1H)。

[15] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：($DMSOd_6$) 2.25 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.3 (t, 2H), 4.45 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.6 (t, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.5 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 495及497。

[16] 使用DMF替代二氯甲烷作為反應溶劑。產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：($DMSOd_6$) 2.2 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.1 (t, 2H), 4.2 (t, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.2 (t, 1H), 6.4 (d, 1H), 6.9 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 9.6 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 447。

用作為起始物料之2-(3-羥丙氧)吡啶係經由2-氯吡啶與1,3-丙二醇使用類似前文備註[14]所述程序製備。

[17] 使用DMF替代二氯甲烷作為反應溶劑。產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：($DMSOd_6$) 2.2 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.1 (t, 2H),



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 109 ）

4.2 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 6.2 (t, 1H), 6.4 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.5 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 481及483。

[18] 使用DMF替代二氯甲烷作為反應溶劑。反應產物使用二氯甲烷及飽和甲醇系氨溶液之18：1混合物作為洗提劑，於矽膠(埃索陸(Isolute) SCX管柱)藉管柱層析術純化。如此所得產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$) 3.95 (s, 3H), 4.5 (m, 2H), 4.65 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.9 (m, 4H), 7.15 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.8 (m, 2H), 8.4 (s, 1H), 9.5 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 467及469。

用作為起始物料之6-氯-2-(2-羥乙氧)吡啶製備如後：

氫化鈉(50%於礦油分散液；0.48克)逐份添加至2-四氫吡喃-2-基氧乙醇(1.36毫升)及DMF (5毫升)之經攪拌之混合物，混合物於周圍溫度攪拌30分鐘然後加熱至80℃歷15分鐘。混合物冷卻至周圍溫度。加入2,6-二氯吡啶(1.48克)，結果所得混合物加熱至80℃歷16小時。混合物冷卻至周圍溫度及分溶於乙酸乙酯與水。有機相以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。殘餘物使用二氯甲烷作為洗提劑，於矽膠藉管柱層析術純化。如此獲得2-氯-6-(2-四氫吡喃-2-基氧乙氧)吡啶(2克)呈油；NMR光譜：($CDCl_3$) 1.4-1.9 (m, 6H), 3.5 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.5 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.5 (t, 1H)。

如此所得材料，乙酸(20毫升)，水(4毫升)及THF (8毫升)之混合物經攪拌及加熱至80℃歷5小時。蒸發去除溶劑，殘餘物使用石油醚(沸點40-60℃)及乙醚之3：2混合物作為洗提劑，於矽膠藉管柱層析術純化。如此獲得6-氯-2-(2-羥乙氧)吡啶



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 110 ）

(0.98克)呈油；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 2.5 (br s, 1H), 3.9 (m, 2H), 4.45 (m, 2H), 6.7 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.5 (t, 1H)；質譜：M+$H^+$ 174及176。

[19] 反應產物使用二氯甲烷及飽和甲醇系氨溶液之18：1混合物作為洗提劑，於矽膠(埃索陸SCX管柱)藉管柱層析術純化。如此所得產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$) 4.05 (s, 3H), 4.5 (m, 2H), 4.65 (m, 2H), 6.1 (s, 2H), 6.9 (t, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.8 (t, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.5 (br s, 1H)；質譜：M+$H^+$ 501及503。

[20] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 4.05 (s, 3H), 5.55 (s, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：M+$H^+$ 462及464。

用作為起始物料之2-氰基-4-羥甲基吡啶製備如後：

使用類似雜環化學期刊，1993，30，631揭示之程序，4-羥甲基吡啶被轉成4-(第三-丁基二甲基矽烷基氧甲基)吡啶-2-甲腈。

如此所得材料(3.37克)，氟化第三-丁基銨(1M於THF溶液；24毫升)及THF (20毫升)之混合物於周圍溫度攪拌1小時。混合物經蒸發，殘餘物分溶於乙酸乙酯與飽和氯化銨水溶液。有機相以水洗滌及以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。殘餘物使用遞增極性之石油醚(沸點40-60℃)與乙酸乙酯之混合物作為洗提劑，於矽膠藉管柱層析術純化。如此獲得2-氰基-4-嵌甲基吡啶呈固體(1.37克)；NMR光譜：($CDCl_3$) 2.25 (br s, 1H), 4.85 (s,



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 111 ）

2H), 7.55 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.7 (d, 1H)。

[21] 使用DMF替代二氯甲烷作為反應溶劑。產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 4.0 (s, 3H), 5.45 (s, 2H), 6.0 (s, 2H), 6.85-7.0 (m, 3H), 7.3 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (s. 1H), 8.8 (d, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 428。

[22] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：($CDCl_3$) 1.45 (s, 9H), 1.6 (m, 4H), 2.1 (m, 2H), 3.2 (s, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.4 (t, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.7 (d, 1H), 6.9 (t, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.7 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 539。

用作為起始物料之N-第三-丁氧羰基-4-羥-4-(2-羥乙基)哌啶製備如後：

4-氧基哌啶-1-羧酸第三-丁酯(5克)，溴乙酸乙酯(4.17毫升)，鋅粉(2.46克)及THF (40毫升)之混合物經攪拌及加熱至回流而引發反應。一旦開始反應，反應混合物溫度係藉偶爾將混合物浸沒於冰浴槽內控制。經2小時後反應混合物經蒸發，殘餘物分溶於乙酸乙酯與水。有機相以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。殘餘物使用二氯甲烷及乙酸乙酯之6：1混合物作為洗提劑，於矽膠藉管柱層析術純化。如此獲得4-乙氧羰基甲基-4-羥哌啶-1-羧酸第三-丁酯呈油(6.5克)：NMR光譜：($CDCl_3$) 1.3 (t, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.5 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 2.5 (s, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.6 (s, 1H), 3.85 (br s, 2H), 4.2 (m, 2H)。

如此所得材料於THF (30毫升)之溶液添加至鋁氫化鋰(0.86克)於THF (45毫升)之經攪拌之懸浮液，該懸浮液係於冰浴槽冷卻至0℃。添加完成後反應混合物加熱至回流歷2小時。混



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 112 ）

合物冷卻至0℃及加入濃(40%)氫氧化鈉水溶液。混合物經過濾及濾液藉部分蒸發濃縮。殘餘物以乙酸乙酯萃取及萃取物以硫酸鎂脫水及蒸發。如此獲得N-第三-丁氧羰基-4-羥-4-(2-羥乙基)哌啶呈油；NMR光譜：($CDCl_3$) 1.45 (s, 9H), 1.5 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 2.2 (br s, 1H), 2.9 (s, 1H), 3.2 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.95 (m, 2H)。

[23] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：($DMSOd_6$及$CF_3CO_2D$) 1.5 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 4.0 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 6.05 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.85 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 440。

用作為起始物料之4-羥-4-(2-羥乙基)四氫吡喃製備如後：

使用前文備註[22]所述用以將4-氧基哌啶-1-羧酸第三-丁酯轉成N-第三-丁氧羰基-4-羥-4-(2-羥乙基)哌啶之類似程序，四氫吡喃-4-酮與溴乙酸乙酯反應獲得2-(4-羥四氫吡喃-4-基)乙酸乙酯；NMR光譜：($CDCl_3$) 1.3 (t, 3H), 1.65 (m, 4H), 2.5 (s, 2H), 4.6 (s, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.2 (q, 2H)；其又經還原而獲得4-羥-4-(2-羥乙基)四氫吡喃；NMR光譜：($CDCl_3$) 1.7 (m, 4H), 1.8 (m, 2H), 2.25 (br s 1H), 2.9 (br s, 1H), 3.8 (m, 4H), 3.95 (m, 2H)。

[24] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：($DMSOd_6$及$CF_3CO_2D$) 1.5 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 3.6 (m, 4H), 4.0 (m, 5H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 474及476。

[25] 使用氯仿替代二氯甲烷作為反應溶劑。產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：($DMSOd_6$) 1.45 (t, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.2 (q, 2H),



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 113 ）

6.05 (s, 2H), 6.9 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.5 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 340。

[26] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.4 (s, 9H), 2.05 (m, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.6 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.2 (m, 2H), 6.1 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.3 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 572及574。

用作為起始物料之1-(第三-丁氧羰基)-4-(3-羥丙基)哌啡使用類似歐洲專利申請案第0388309號所述程序製備：

3-溴丙醇(25毫升)，1-(第三-丁氧羰基)哌啡(29毫升)，碳酸鉀(83克)及乙醇(200毫升)之混合物經攪拌及回流加熱20小時。混合物冷卻至周圍溫度及過濾。濾液經蒸發，殘餘物於乙醚下濕磨。所得混合物經過濾及濾液經蒸發。殘餘物藉蒸餾純化獲得所需起始物料呈油。

[27] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$) 1.4 (s, 9H), 1.95 (m, 2H), 2.35 (m, 4H), 2.45-2.6 (m, 6H), 3.95 (s, 3H), 4.2 (t, 2H), 6.05 (s, 2H), \6.8-7.0 (m, 3H), 7.2 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.5 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 538。

[28] 反應產物之自由態鹼形式使用6M鹽酸於乙醚溶液處理獲得二鹽酸鹽，其獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 4.0 (s, 3H), 4.68 (br s, 2H), 4.9 (br s, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (2s, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.7 (d, 2H), 8.2 (s, 1H), 8.85 (d, 2H), 8.9 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 433。

[29] 使用DMF替代二氯甲烷作為反應溶劑。產物獲得下列特徵資料；質譜：$M+H^+$ 543及545。



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 114 ）

[30] 使用DMF替代二氯甲烷作為反應溶劑，反應混合物於周圍溫度攪拌16小時。產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.12 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 2.3 (m, 2H), 2.8 (m, 4H), 3.3 (m, 2H), 3.65 (d, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 4.35 (m, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 505。

用作為起始物料之順-3,5-二甲基-4-氰基甲基-1-(3-羥丙基)哌啉製備如後：

順-2,6-二甲基哌啉(4.3克)，3-溴丙醇(5.2克)，碳酸鉀(15.6克)及乙腈(30毫升)之混合物經攪拌及加熱至80℃歷2.5小時。混合物經過濾及濾液經蒸發。殘餘物使用二氯甲烷及飽和甲醇系氨溶液之21：1混合物作為洗提劑，於矽膠藉管柱層析術純化。如此獲得順-3,5-二甲基-1-(3-羥丙基)哌啉(5.84克)。

部分(2.5克)如此所得材料，三苯甲基氯(4.25克)，4-二甲基胺基吡啶(0.018克)，三乙基胺(2.2毫升)及DMF (40毫升)之混合物經攪拌及加熱至40℃歷5小時。混合物經蒸發及殘餘物分溶於乙酸乙酯與水。有機相以水及以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發獲得順-3,5-二甲基-1-(3-三苯甲基氧丙基)哌啉呈發泡體(5克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CD_3CO_2D$) 1.18 (s, 3H), 1.2 (s, 3H), 1.7 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.05 (t, 2H), 3.15 (m, 2H), 7.2-7.5 (m, 15H)。

如此所得材料2-溴乙腈(0.925毫升)，碳酸鉀(5克)，碘化三-正-丁基銨(0.44克)及DMF (12毫升)之混合物經攪拌及加熱至40℃歷6小時。混合物經過濾及濾液經蒸發。殘餘物分溶於乙酸乙酯與水。有機相以水及以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 115 ）

發。所得物質使用二氯甲烷及甲醇之17：3混合物作為洗提劑，於矽膠藉管柱層析術純化。如此獲得順-3,5-二甲基-4-氰基甲基-1-(3-三苯甲基氧丙基)哌啡(2.7克)呈膠狀物。

順-3,5-二甲基-4-氰基甲基-1-(3-三苯甲基氧丙基)哌啡(3克)，1 N鹽酸水溶液(20毫升)及甲醇(100毫升)之混合物於周圍溫度攪拌17小時。蒸發去除溶劑及殘餘水溶液藉加入飽和碳酸鈉水溶液鹼化至pH 11。混合物以乙酸乙酯萃取，有機相以水及以鹽水洗滌，脫水及蒸發。如此所得物料使用二氯甲烷及甲醇之9：1混合物作為洗提劑，於矽膠藉管柱層析術純化。如此獲得順-3,5-二甲基-4-氰基甲基-1-(3-羥丙基)哌啡呈膠狀物(0.4克)；NMR光譜：($CDCl_3$) 1.07 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.9 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.7 (m, 2H), 2.95 (d, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.8 (t, 2H)。

[31] 反應混合物於周圍溫度攪拌5小時。產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：($DMSOd_6$及$CF_3CO_2D$) 1.28 (s, 3H), 1.3 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 3.05 (t, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.9 (d, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.3 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 466。

[32] 反應混合物於周圍溫度攪拌1小時。產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：($DMSOd_6$及$CF_3CO_2D$) 2.3 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.1-3.3 (m, 4H), 3.4 (t, 2H), 3.6-3.9 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 550。

用作為起始物料之1-(3-羥丙基)-4-甲烷磺醯基哌啡製備如後：



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 116 ）

甲烷磺醯氯(0.966毫升)逐滴添加至1-苄基哌啡(2克)，三乙基胺(1.74毫升)及二氯甲烷(30毫升)之冷卻至0℃且經攪拌之混合物。讓反應混合物溫熱至周圍溫度及攪拌1小時。混合物分溶於二氯甲烷與水。有機相以水及以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。殘餘物使用二氯甲烷及乙酸乙酯之7：3混合物作為洗提劑，於矽膠藉管柱層析術純化。如此獲得1-苄基-4-甲烷磺醯基哌啡(2.5克)呈固體；NMR光譜：($CDCl_3$) 2.6 (m, 4H), 2.8 (s, 3H), 3.3 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 7.3 (m, 5H)；質譜：$M+H^+$ 255。

如此所得材料環己烯(30毫升)，氧化鈀/木炭催化劑(20%；0.5克)及乙醇(70毫升)之混合物經攪拌及加熱至80℃歷4小時。過濾去除催化劑，溶劑經蒸發獲得1-甲苯磺醯基哌啡(1.58克)呈固體；NMR光譜：($CDCl_3$) 2.8 (s, 3H), 3.0 (m, 4H), 3.2 (m, 4H)；質譜：$M+H^+$ 165。

如此所得材料，3-溴丙醇(1.13毫升)，碳酸鉀(1.73克)及乙腈(10毫升)之混合物經攪拌及加熱至40℃歷4小時然後加熱至70℃歷2小時。過濾去除過量碳酸鉀及濾液經蒸發。殘餘物使用遞增極性之二氯甲烷及甲醇混合物作為洗提劑於矽膠藉管柱層析術純化。如此獲得1-(3-羥丙基)-4-甲烷磺醯基哌啡(1.95克)呈固體；NMR光譜：($CDCl_3$) 1.8 (m, 2H), 2.6-2.7 (m, 6H), 2.8 (s, 3H), 3.3 (m, 4H), 3.8 (t, 2H), 4.5 (br s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 223。

[33] 反應混合物於周圍溫度攪拌5小時。產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：($DMSOd_6$及$CF_3CO_2D$) 2.3 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 3.2 (t, 2H), 3.4 (t, 2H), 2.9-3.7 (br m, 8H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 6.2 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 117 ）

M+ $H^+$ 525。

用作為起始物料之3-[4-(3-羥丙基)哌啡-1-基]丙腈製備如後：

丙烯腈(0.827毫升)添加至1-苄基哌啡(2克)，二氯甲烷(20毫升)及甲醇(20毫升)之混合物，反應混合物於周圍溫度攪拌24小時。混合物經蒸發，殘餘物使用二氯甲烷及甲醇之97：3混合物作為洗提劑於矽膠藉管柱層析術純化。如此獲得3-(4-苄基哌啡-1-基)丙腈(2.63克)呈液體；NMR光譜：($CDCl_3$) 2.5 (m, 10H), 2.7 (t, 2H), 3.55 (s, 2H), 7.3 (m, 5H)；質譜：M+ $H^+$ 230。

如此所得材料根據前述備註[32]末二段就起始物料的製備敘述程序處理。如此獲得3-[4-(3-羥丙基)哌啡-1-基]丙腈呈液體(1.36克)；NMR光譜：($CDCl_3$) 1.7 (m, 2H), 2.3-2.7 (m, 14H), 3.8 (t, 2H)；質譜：M+ $H^+$ 198。

[34] 反應混合物於周圍溫度攪拌5小時。產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：($DMSOd_6$及 $CF_3CO_2D$) 0.95 (d, 6H), 2.05 (t, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.6 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.5 (m, 4H), 3.95 (s. 3H), 4.2 (t, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.9 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.3 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 542及544。

用作為起始物料之1-(3-羥丙基)-4-異丁醯基哌啡製備如後：

異丁醯氯(1.3毫升)逐滴添加至1-苄基哌啡(2克)，三乙基胺(1.74毫升)及二氯甲烷(30毫升)之冷卻至0℃之經攪拌的混合物。讓反應混合物溫熱至周圍溫度及攪拌1小時。混合物分溶於二氯甲烷及水。有機相以水及以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。殘餘物使用二氯甲烷及乙酸乙酯之3：2混合物作為



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 118 ）

洗提劑於矽膠藉管柱層析術純化。如此獲得1-苄基-4-異丁醯基哌啡(2.6克)呈油；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.15 (d, 6H), 2.45 (m, 4H), 2.8 (m, 1H), 3.5 (m, 4H), 3.65 (m, 2H), 7.3 (m, 5H)；質譜：M+ $H^+$ 247。

如此所得材料根據前文備註[32]末二段有關起始物料之製備所述程序處理。如此獲得1-(3-羥丙基)-4-異丁醯基哌啡呈液體(1.7克)；NMR光譜：($CDCl_3$) 1.1 (d, 6H), 1.7 (m, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.6 (t, 2H), 2.75 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.8 (t, 2H), 4.7 (br s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 215。

實例9

7-(2-高哌啶-1-基乙氧)-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-6-甲氧喹唑啉

7-(2-溴乙氧)-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-6-甲氧喹唑啉(0.48克)，高哌啶(0.322毫升)，碘化鈉(0.002克)，DMF (5毫升)及乙腈(6毫升)之混合物經攪拌及加熱至45℃歷5小時。混合物經蒸發及殘餘物分溶於乙酸乙酯與水。有機相以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。殘餘物使用二氯甲烷及飽和甲醇系氨溶液之19：1混合物作為洗提劑，於矽膠藉管柱層析術純化。如此所得材料於乙醚下濕磨獲得標題化合物呈固體(0.4克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.65 (m, 4H), 1.9 (m, 4H), 3.35 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.6 (m, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 437。

用作為起始物料之7-(2-溴乙氧)-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-6-甲氧喹唑啉製備如後：



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

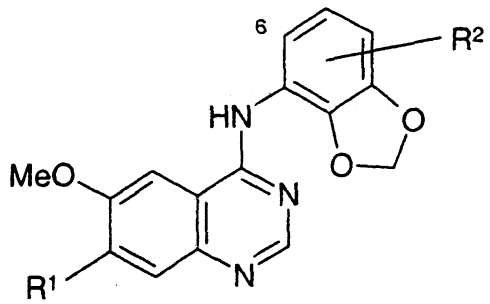
五、發明說明（ 119 ）

1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(6克)添加至7-羥-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-6-甲氧喹唑啉(3克)，2-溴乙醇(1毫升)，三丁基膦(5.9毫升)及氯仿(300毫升)經加熱至40℃之經攪拌之混合物。混合物加熱至40℃歷10分鐘，然後於周圍溫度攪拌2小時。混合物經蒸發，殘餘物使用二氯甲烷及乙腈之11：9混合物作為洗提劑於矽膠藉管柱層析術純化。如此獲得7-(2-溴乙氧)-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-6-甲氧喹唑啉(1.8克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$) 3.9 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.55 (t, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.9 (m, 3H), 7.2 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 9.65 (br s, 1H)。

實例10

使用類似實例9所述程序，適當7-鹵烷氧喹唑啉與適當胺反應獲得表III所述化合物。除非另行陳述，否則表III所述各化合物獲得呈自由態鹼。

表III




| 化合物編號及註 | $R^1$ | $R^2$ |
|---|---|---|
| [1] | 2-吡咯啶-1-基乙氧 | 氫 |
| [2] | 2-哌啶基乙氧 | 氫 |



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 120 ）

| | | |
|---|---|---|
| [3] | 3-高哌啶-1-基丙氧 | 氫 |
| [4] | 3-(順-3,5-二甲基哌咁-1-基)丙氧 | 6-氯 |
| [5] | 3-(4-羥哌啶-1-基)丙氧 | 6-氯 |
| [6] | 3-[N,N-二-(2-羥乙基)胺基]丙氧 | 6-氯 |

註

[1] 7-(2-溴乙氧)-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-6-甲氧喹唑啉用作為起始物料，DMF用作為唯一反應溶劑以及反應混合物溫熱至27℃歷4小時。產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.9 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.7 (m 2H), 3.75 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.55 (m, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (d, 1H)；質譜：M-$H^-$ 407。

[2] 7-(2-溴乙氧)-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-6-甲氧喹唑啉用作為起始物料，DMF用作為唯一反應溶劑以及反應混合物溫熱至30℃歷3.5小時。產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.4 (m, 1H), 1.7 (m, 3H), 1.9 (m, 2H), 3.1 (t, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.6 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 423。

[3] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.6 (m, 4H), 1.8 (m, 4H), 2.3 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.3 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 451。

用作為起始物料之7-(3-氯丙氧)-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-6-甲氧喹唑啉製備如後：

7-羥-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-6-甲氧喹唑啉(2克)及DMF (40



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 121 ）

毫升)之混合物溫熱至起始物料完全溶解為止。溶液冷卻至周圍溫度，依序加入3-氯丙基溴(0.826毫升)，碘化四丁基銨(0.237克)及碳酸銫(4.2克)。所得混合物於周圍溫度攪拌20小時。加水及混合物以乙酸乙酯萃取(兩次)。組合有機相以水及以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。殘餘物使用二氯甲烷及甲醇之24：1混合物作為洗提劑於矽膠藉管柱層析術純化。如此獲得7-(3-氯丙氧)-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-6-甲氧喹唑啉(1.8克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 2.3 (m, 2H), 3.85 (t, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.85 (s, 1H)；質譜：M+$H^+$ 388及390。

[4] 乙腈用作為唯一反應溶劑以及反應混合物溫熱至60℃歷5小時。產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.29 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：M-$H^-$ 498及500。

用作為起始物料之7-(3-溴丙氧)-4-(6-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺基)-6-甲氧喹唑啉製備如後：

1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(0.725克)添加至4-(6-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-羥-6-甲氧喹唑啉(0.5克)，3-溴丙醇(0.234毫升)，三丁基膦(0.715毫升)，二氯甲烷(50毫升)及THF (20毫升)之經攪拌混合物，反應混合物於周圍溫度攪拌1小時。加入第二份三丁基膦(0.357毫升)及1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(0.362克)及反應混合物又攪拌2小時。結果所得混合物經蒸發，殘餘物使



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 122 ）

用二氯甲烷及乙腈之7：3混合物作為洗提劑於矽膠藉管柱層析術純化。如此獲得7-(3-溴丙氧)-4-(6-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺基)-6-甲氧喹唑啉呈固體(0.3克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$) 2.35 (m, 2H), 3.7 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.25 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.5 (s, 1H)；質譜：M+$H^+$ 466。

[5] 反應混合物回流加熱16小時。產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$) 1.4 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.4 (t, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.5 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.2 (t, 2H), 4.55 (s, 1H), 6.1 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.5 (s, 1H)；質譜：M+$H^+$ 487。

用作為起始物料之4-(6-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-(3-氯丙氧)-6-甲氧喹唑啉製備如後：

4-(6-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-羥-6-甲氧喹唑啉(1.5克)，3氯丙基溴(0.54毫升)，碳酸鉀(1.5克)及DMF (20毫升)之混合物於周圍溫度攪拌16小時。混合物分溶於乙酸乙酯及水。有機相以水及以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。殘餘物於乙醚下濕磨及結果所得固體經分離，以乙醚洗滌及真空脫水。如此獲得4-(6-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-(3-氯丙氧)-6-甲氧喹唑啉(1.34克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$) 2.25 (m, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.95 (t, 3H), 4.3 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.5 (br s, 1H)。

[6] 4-(6-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-(3-氯丙氧)-6-甲氧喹唑啉用作為起始物料及反應混合物回流加熱16小時。產物獲得



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 123 ）

下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$) 1.9 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 3.35-3.5 (m, 8H), 3.95 (s, 3H), 4.2 (t, 2H), 4.35 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.5 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 491。

實例11

4-(6-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺基)-6-甲氧-7-(3-哌啉-1-基丙氧)喹唑啉二鹽酸鹽

7-[3-(4-第三-丁氧羰基哌啉-1-基)丙氧]-4-(6-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺基)-6-甲氧喹唑啉(0.286克)，三氟乙酸(0.5毫升)及二氯甲烷(6毫升)之混合物於周圍溫度攪拌3小時。蒸發去除溶劑，殘餘物分溶於二氯甲烷與飽和碳酸氫鈉水溶液。有機相以水及以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。如此所得材料於6M鹽酸於乙醚溶液下濕磨。如此獲得標題化合物(0.205克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 2.35 (m, 2H), 3.2-3.9 (m, 10H), 4.0 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 6.12 (s, 2H), 7.0 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.85 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 472及474。

實例12

4-(6-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-[3-(4-氰基甲基哌啉-1-基)丙氧]-6-甲氧喹唑啉

4-(6-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺基)-6-甲氧-7-(3-哌啉-1-基丙氧)喹唑啉(0.19克)，2-氯乙腈(0.038毫升)，碘化鉀(0.02克)，碳酸鉀(0.139克)及DMF (2.5毫升)之混合物於周圍溫度加熱16小時。反應混合物分溶於乙酸乙酯與水。有機相以水及以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。粗產物使用二氯甲烷及甲醇之93：7



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 124 ）

混合物作為洗提劑於矽膠藉管柱層析術純化。如此獲得標題化合物(0.13克)呈固體；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 2.3 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.9 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：[M-H]$^-$ 509及511；元素分析：實測值C, 58.41; H, 5.62; N, 15.93; $C_{25}H_{27}ClN_6O_4$ 0.2$H_2O$要求值C, 58.35; H, 5.37; N, 16.33%。

實例13

6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-(3-哌咁-1-基丙氧)喹唑啉二鹽酸鹽

使用類似實例11所述程序，7-[3-(4-第三-丁氧羰基哌咁-1-基)丙氧]-6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)喹唑啉與三氟乙酸反應獲得標題化合物；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 2.3-2.4 (m, 2H), 3.2-3.95 (m, 10H), 4.05 (s, 3H), 4.38 (m, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (s, 3H), 7.4 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：M+$H^+$ 438。

實例14

7-[3-(4-氰基甲基哌咁-1-基)丙氧]-6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)喹唑啉

使用類似實例12所述程序，6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-(3-哌咁-1-基丙氧)喹唑啉與2-氯乙腈反應獲得標題化合物呈固體；NMR光譜：(DMSO$d_6$) 2.1 (m, 2H), 2.45-2.7 (m, 11H), 3.5 (s, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.25 (t, 2H), 6.0 (s, 2H), 6.7 (d, 1H), 6.9 (t, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 8.7 (s, 1H)；質譜：M+$H^+$ 477。

實例15



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 125 ）

4-(6-溴-2,3-亞甲基二氧苯胺基)-6-甲氧-7-(3-哌啶基丙氧)喹唑啉

六甲基二矽胺烷鈉(1M於THF溶液；0.626毫升)添加至6-溴-2,3-亞甲基二氧苯胺(0.135克)於DMF (2毫升)之溶液，混合物於周圍溫度攪拌30分鐘。加入4-氯-6-甲氧-7-(3-哌啶基丙氧)喹唑啉(0.1克)於DMF (3.5毫升)之溶液，結果所得混合物於周圍溫度攪拌3小時。反應混合物以水稀釋及以乙酸乙酯萃取(兩次)。有機相以水及以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。殘餘物使用二氯甲烷、甲醇及飽和甲醇系氨溶液之80：17：3混合物作為洗提劑於矽膠藉管柱層析術純化。如此獲得標題化合物呈固體(0.045克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.4 (m, 1H), 1.7 (m, 3H), 1.85 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.3 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：M+$H^+$ 515及517；元素分析：實測值C, 55.74; H, 5.30; N, 10.76; $C_{24}H_{27}BrN_4O_4$要求值C, 55.93; H, 5.28; N, 10.87%。

實例16

4-(6-溴-2,3-亞甲基二氧苯胺基)-6-甲氧-7-[3-(4-甲基哌吩-1-基)丙氧]喹唑啉

使用類似實例15所述程序，4-氯-6-甲氧-7-[3-(4-甲基哌吩-1-基)丙氧]喹唑啉與6-溴-2,3-亞甲基二氧苯胺反應獲得標題化合物呈固體；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 2.3 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.2-3.9 (br s, 8H), 3. 4(m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 126 ）

M+H$^+$ 530及532；元素分析：實測值C, 54.25; H, 5.54; N, 12.8; $C_{24}H_{28}BrN_5O_4$要求值C, 54.35; H, 5.32; N, 13.2%。

實例17

7-[2-(4-羥哌啶-4-基)乙氧]-6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)喹唑啉

7-[2-(N-第三-丁氧羰基-4-羥哌啶-4-基)乙氧]-6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)喹唑啉(0.067克)，三氟乙酸(0.5毫升)及二氯甲烷(3毫升)之混合物於周圍溫度攪拌1小時。蒸發去除溶劑及殘餘物分溶於二氯甲烷及飽和碳酸氫鈉水溶液。有機相以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。如此獲得標題化合物(0.015克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.75 (m, 4H), 2.05 (t, 2H), 3.1 (m, 4H), 4.0 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 6.1 (s, 2H), 6.95 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.85 (s, 1H)；質譜：M+H$^+$ 439。

實例18

7-[2-(4-羥-N-甲基哌啶-4-基)乙氧]-6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)喹唑啉

7-[2-(4-羥哌啶-4-基)乙氧]-6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)喹唑啉(0.065克)，甲醛(40%水溶液；0.2毫升)及甲酸(2毫升)之混合物經攪拌及加熱至100℃歷1.5小時。混合物藉加入2N氫氧化鈉水溶液鹼化至pH 9.5及以乙酸乙酯萃取。有機相以水及以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。殘餘物使用二氯甲烷、甲醇及飽和甲醇系氨溶液之80：17：3混合物作為洗提劑，於矽膠藉管柱層析術純化。如此獲得標題化合物呈固體(0.021克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.8 (m, 4H), 2.05 (m, 2H),



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 127 ）

2.8 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 4 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.95 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.85 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 453。

實例19

4-(6-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺基)-6-甲氧-7-(吡啶-4-基甲氧)喹唑啉二鹽酸鹽

使用類似實例11所述程序，7-(N-第三-丁氧羰基哌啶-4-基甲氧)-4-(6-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺基)-6-甲氧喹唑啉與三氟乙酸反應。所得材料於6M鹽酸於乙醚溶液濕磨。如此獲得標題化合物；NMR光譜：($DMSOd_6$) 1.5-1.65 (m, 2H), 2.0 (d, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.2-3.4 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.12 (d, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.8 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 443及445。

實例20

4-(6-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-(N-氰基甲基哌啶-4-基甲氧)-6-甲氧喹唑啉

使用類似實例12所述程序，4-(6-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺基)-6-甲氧-7-(吡啶-4-基甲氧)喹唑啉與2-氯乙腈反應獲得標題化合物呈固體；NMR光譜：($DMSOd_6$) 1.65 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.15 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：$M-H^-$ 480及482。

實例21

7-(2-羥-3-嗎啉基丙氧)-6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)喹唑啉二鹽酸鹽



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

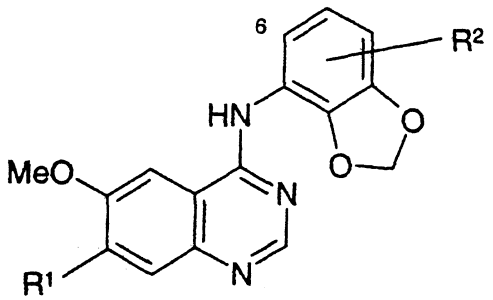
五、發明說明（ 128 ）

7-(2-乙醯氧-3-嗎啉基丙氧)-6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)喹唑啉二鹽酸鹽(0.104克)及飽和甲醇系氨溶液(3毫升)之混合物於周圍溫度攪拌16小時。混合物經蒸發及殘餘物使用二氯甲烷及甲醇之19：1混合物作為洗提劑。於矽膠(埃索陸經氨處理矽膠，得自國際吸附劑技術公司，型錄參考編號9470-0100)藉管柱層析術純化。如此所得材料溶解於二氯甲烷(3毫升)及以攪拌加入6M鹽酸於異丙醇之溶液(0.3毫升)。加入乙醚(10毫升)及所得沈澱經分離，以乙醚洗滌及真空脫水。如此獲得標題化合物(0.095克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 3.15-3.45 (m, 4H), 3.54 (d, 2H), 3.74-3.91 (d, 2H), 3.97 (d, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.24 (d, 2H), 4.49-4.58 (m, 1H), 6.08 (s, 2H), 6.96-7.04 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.88 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 455。

實例22

使用類似實例21所述程序，適當7-(2-乙醯氧丙氧)喹唑啉經割裂獲得表IV所述化合物。除非另行陳述，否則表IV所示各化合物係呈鹽酸鹽獲得。

表IV




| 化合物編號及註 | $R^1$ | $R^2$ |
|---|---|---|



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 129 ）

| | | |
|---|---|---|
| [1] | 2-羥-3-吡咯啶-1-基丙氧基 | 氫 |
| [2] | 2-羥-3-哌啶基丙氧基 | 氫 |
| [3] | 3-(4-氰基甲基哌咔-1-基)-2-羥丙氧基 | 氫 |
| [4] | 2-羥-3-(N-異丙基-N-甲基胺基)丙氧基 | 氫 |

註

[1] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.85-1.98 (m, 2H), 1.99-2.1 (m, 2H), 3.07-3.2 (m, 2H), 3.33-3.42 (m, 2H), 3.57-3.68 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.22 (d, 2H), 4.34-4.43 (m, 1H), 6.08 (s, 2H), 6.94-7.04 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.87 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 439。

[2] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.36-1.51 (m, 1H), 1.65-1.78 (m, 2H), 1.79-1.92 (m, 3H), 2.93-3.11 (m, 2H), 3.2-3.74 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.24 (d, 2H), 4.46-4.54 (m, 1H), 6.08 (s, 2H), 6.95-7.03 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.88 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 453。

[3] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 2.54-3.12 (m, 4H), 3.13-3.48 (m, 3H), 3.55-3.73 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.22-4.3 (m, 2H), 4.46-4.59 (m, 1H), 6.08 (s, 2H), 7.95-7.03 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.87 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 493。

[4] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.2-1.36 (m, 6H), 2.78 (d, 3H), 3.04-3.71 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.24 (d, 2H), 4.41-4.55 (m, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.88-6.06 (m, 3H), 7.48 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.5-10.1 (m, 1H), 11.65 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 441。

實例23



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 130 ）

7-[(2R)-2-羥-3-吡咯啶-1-基丙氧]-6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)喹唑啉二鹽酸鹽

吡咯啶(0.016毫升)，7-[(2R)-2,3-環氧丙氧]-6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)喹唑啉(0.03克)，氯仿(0.5毫升)及乙醇(0.5毫升)之混合物經攪拌及加熱至40℃歷7小時。混合物經蒸發及殘餘物溶解於二氯甲烷(4毫升)。加入聚苯乙烯異氰酸酯樹脂(根據美國化學會期刊，1997，119，4882製備；負載：1毫莫耳/克；0.3克)及混合物於周圍溫度振搖1.5小時。樹脂藉過濾去除及以二氯甲烷洗滌。濾液經蒸發及如此所得粗產物使用遞增極性的二氯甲烷及飽和甲醇系氨溶液混合物作為洗提劑，於矽膠藉管柱層析術純化。所得材料溶解於亞甲基氯及甲醇9：1混合物(3毫升)及加入2.2 M鹽酸於乙醚溶液(1毫升)。沈澱經分離及真空脫水。如此獲得標題化合物(0.026克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.85-2.15 (m, 4H), 3.06-3.25 (m, 2H), 3.31-3.47 (m, 2H), 3.6-3.74 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.8 (d, 2H), 4.38-4.46 (m, 1H), 6.1 (s, 2H), 6.94-7.05 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.88 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 439。

用作為起始物料之7-[(2R)-2,3-環氧丙烷氧基]-6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)喹唑啉製備如後：

甲苯磺酸(2R)-(-)-縮水甘油酯(3.2克)添加至7-羥-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-6-甲氧喹唑啉(4克)，碳酸鉀(8.8克)及DMF (80毫升)之混合物，混合物於周圍溫度攪拌16小時。結果所得沈澱經分離，濾液經蒸發獲得第一批反應產物。沈澱於乙酸乙酯與5%氫氧化銨水溶液之混合物下濕磨。混合物經過濾及濾



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

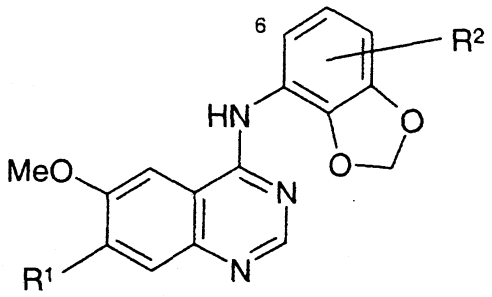
五、發明說明（ 131 ）

液以水及以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發獲得又一批反應產物。合併兩批產物及使用二氯甲烷、乙酸乙酯及甲醇之12：7：1混合物作為洗提劑，於矽膠藉管柱層析術純化。如此獲得7-[(2R)-2,3-環氧丙烷氧基]-6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)喹唑啉呈固體(3.11克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 2.85 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 4.1 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.85 (s, 1H)。

實例24

使用類似實例22所述程序，7-[(2R)-2,3-環氧丙烷氧基]-6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)喹唑啉與適當胺反應獲得表V所示化合物。除非另行陳述，否則表V所述各化合物係呈二鹽酸鹽獲得。

表V




| 化合物編號及註 | $R^1$ | $R^2$ |
|---|---|---|
| [1] | (2R)-2-羥-3-哌啶基丙氧基 | 氫 |
| [2] | (2R)-3-高哌啶-1-基-2-羥丙氧基 | 氫 |
| [3] | (2R)-2-羥-3-(N-異丙基-N-甲基胺基)丙氧基 | 氫 |
| [4] | (2R)-2-羥-3-(N-異丁基-N-甲基胺基)丙氧基 | 氫 |



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 132 ）

| | | |
|---|---|---|
| [5] | 3-[(2S)-2-(N,N-二甲基胺基甲醯基)吡咯啶-1-基]-(2R)-2-羥丙氧基 | 氫 |
| [6] | (2R)-3-(N-烯丙基-N-環戊基胺基)-2-羥丙氧基 | 氫 |
| [7] | (2R)-3-(N-烯丙基-N-甲基胺基)-2-羥丙氧基 | 氫 |
| [8] | (2R)-2-羥-3-吡咯啶-1-基丙氧基 | 6-氯 |
| [9] | (2R)-2-羥-3-哌啶基丙氧基 | 6-氯 |
| [10] | (2R)-3-高哌啶-1-基-2-羥丙氧基 | 6-氯 |
| [11] | (2R)-2-羥-3-(N-異丙基-N-甲基胺基)丙氧基 | 6-氯 |
| [12] | (2R)-2-羥-3-(N-異丁基-N-甲基胺基)丙氧基 | 6-氯 |
| [13] | 3-[(2S)-2-(N,N-二甲基胺基甲醯基)吡咯啶-1-基]-(2R)-2-羥丙氧基 | 6-氯 |
| [14] | (2R)-3-(N-烯丙基-N-甲基胺基)-2-羥丙氧基 | 6-氯 |

註

[1] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.35-1.5 (m, 1H), 1.65-1.94 (m, 5H), 2.93-3.13 (m, 2H), 3.2-3.4 (m, 2H), 3.49-3.61 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.24 (d, 2H), 4.47-4.57 (m, 1H), 6.08 (s, 2H), 6.94-7.05 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.88 (s, 1H)；質譜：M-$H^-$ 451。

[2] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.55-1.75 (m, 4H), 1.76-1.96 (m, 4H), 3.2-3.34 (m, 3H), 3.38-3.57 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.24 (d, 2H), 4.42-4.52 (m, 1H), 6.09 (s, 2H), 6.94-7.04 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.88 (s, 1H)；質譜：M+$H^+$ 467。

[3] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.21-1.39 (m, 6H), 2.81 (s, 3H), 3.08-3.77 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.26 (d, 2H), 4.39-4.53 (m, 1H), 6.08 (s, 2H), 6.92-7.05 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.83 (s, 1H)；質譜：M-$H^-$ 439。



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 133 ）

[4] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSOd$_6$及$CF_3CO_2D$) 0.91-1.1 (m, 6H), 2.05-2.22 (s, 1H), 2.91 (br s, 3H), 2.92-3.04 (m, 1H), 3.08-3.48 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.17-4.34 (m, 2H), 4.45-4.59 (m, 1H), 6.08 (s. 2H), 6.92-7.06 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 455。

[5] 胺起始物料為N,N-二甲基-L-脯胺醯胺。產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSOd$_6$及$CF_3CO_2D$) 1.78-2.0 (m, 2H), 2.09-2.2 (m, 1H), 2.52-2.63 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.02 (m, 3H), 3.23-3.36 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.86-3.96 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.16-4.3 (m, 2H), 4.39-4.48 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 6.09 (s, 2H), 6.93-7.06 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.88 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 510。

[6] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSOd$_6$及$CF_3CO_2D$) 1.5-2.16 (m, 8H), 3.25-3.44 (m, 2H), 3.65-4.02 (m, 2H), 3.92 (d, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.19-4.33 (m, 2H), 4.42-4.57 (m, 1H), 5.55-5.73 (m, 2H), 6.02-6.17 (m, 3H), 6.96-7.03 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.89 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 493。

[7] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSOd$_6$及$CF_3CO_2D$) 2.86 (br s, 3H), 3.19-3.46 (m, 2H), 3.76-3.98 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.25 (d, 2H), 4.42-4.53 (m, 1H), 5.52-5.65 (m, 2H), 5.94-6.06 (m, 1H), 6.08 (s. 2H), 6.94-7.05 (m, 3H), 7.43 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.89 (s, 1H)；質譜：M-$H^-$ 437。

[8] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSOd$_6$及$CF_3CO_2D$) 1.8-1.99 (m, 2H), 2.0-2.11 (m, 2H), 3.08-3.22 (m, 2H), 3.33-3.46 (m, 2H), 3.59-3.71 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.25 (d, 2H), 4.36-4.45 (m, 1H), 6.16 (d, 2H),



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 134 ）

7.07 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.91 (s, 1H)；質譜：M-H⁻ 471及473。

用作為起始物料之4-(6-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-[(2R)-2,3-環氧丙氧]-6-甲氧喹唑啉係經由4-(6-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-羥-6-甲氧喹唑啉與甲苯磺酸(2R)-(-)-縮水甘油酯，使用類似實例23有關製備起始物料該部分所述程序反應製備。如此所得材料獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 2.85 (m, 1H), 2.95 (t, 1H), 3.45 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.65 (m, 1H), 6.15 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：M-H⁻ 400及402。

[9] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.31-1.52 (m, 1H), 1.65-1.97 (m, 5H), 2.9-3.13 (m, 2H), 3.19-3.42 (m, 2H), 3.47-3.61 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.26 (d, 2H), 4.45-4.59 (m, 1H), 6.16 (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.91 (s, 1H)；質譜：M-H⁻ 485及487。

[10] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.52-1.76 (m, 4H), 1.77-2.02 (m, 4H), 3.15-3.34 (m, 3H), 3.36-3.59 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.26 (d, 2H), 4.42-4.57 (m, 1H), 6.52 (s, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：M-H⁻ 499及501。

[11] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.2-1.4 (m, 6H), 2.81 (s, 3H), 3.07-3.74 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.27 (d, 2H), 4.4-4.54 (m, 1H), 6.16 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.51 (br s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：M-H⁻ 473及475。

[12] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$)



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 135 ）

0.91-1.13 (m, 6H), 2.06-2.22 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.92-3.04 (m, 1H), 3.06-3.47 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.26 (d, 2H), 4.44-4.61 (m, 1H), 6.16 (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：$M-H^-$ 487及489。

[13] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.77-2.01 (m, 2H), 2.08-2.22 (m, 1H), 2.53-2.63 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.22-3.56 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.85-3.96 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.17-4.3 (m, 2H), 4.39-4.49 (m, 1H), 4.84 (t, 1H), 6.16 (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.91 (s, 1H)；質譜：$M-H^-$ 542及544。

[14] 產物獲得下列特徵資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 2.83 (br s, 3H), 3.16-3.44 (m, 2H), 3.73-4.0 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.26 (d, 2H), 4.42-4.55 (m, 1H), 5.51-5.64 (m, 2H), 5.91-6.02 (m, 1H), 6.16 (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.50 (br s,1H), 8.27 (br s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：$M-H^-$ 471及473。

實例25

4-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧伍圜-4-基胺基)-6-甲氧-7-(3-嗎啉基丙氧)喹唑啉二鹽酸鹽

使用類似實例1所述程序，但使用異丙醇替代戊-2-醇作為反應溶劑以及反應混合物係加熱至80℃歷3.5小時，4-氯-6-甲氧-7-(3-嗎啉基丙氧)喹唑啉(0.15克)與2,2-二氟-1,3-苯并二氧伍圜-4-基胺(0.092克)反應。如此所得沈澱使用二氯甲烷及飽和甲醇系氨溶液之19：1混合物作為洗提劑，於矽膠藉管柱層析術純化。如此所得材料溶解於二氯甲烷及加入6M鹽酸於乙醚溶液。如此所得二鹽酸鹽經分離及脫水獲得標題化合



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 136 ）

物(0.045克)；NMR光譜：(DMSOd$_6$及$CF_3CO_2D$) 2.35 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.8 (t, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 8.3 (s, 1H), 8.95 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 475。

實例26

6-甲氧-7-[2-(5-甲基-2-嗎啉基甲基咪唑-1-基)乙氧]-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)喹唑啉

偶氮二羧酸二-第三-丁酯(0.063克)逐滴添加至7-羥-6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)喹唑啉(0.055克)，1-(2-羥乙基)-5-甲基-2-嗎啉基甲基咪唑(0.046克)，三苯基膦(0.072克)及二氯甲烷(1毫升)之經攪拌之混合物。反應混合物於周圍溫度攪拌2小時。結果形成的沈澱經分離，以乙酸乙酯洗滌及真空脫水獲得標題化合物(0.052克)；NMR光譜：(DMSOd$_6$及$CF_3CO_2D$) 2.55 (s, 3H), 3.1 (br s, 4H), 3.8 (br s, 4H), 4.05 (s, 3H), 4.6 (s, 2H), 4.9 (m, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.3 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 519。

用作為起始物料之1-(2-羥乙基)-5-甲基-2-嗎啉基甲基咪唑製備如後：

4-甲基-1-三苯甲基咪唑(雜環化學期刊，1982，19，253；32.5克)，溴乙酸甲酯(11.4毫升)及丙酮(500毫升)之混合物回流加熱2小時。蒸發去除溶劑及殘餘物溶解於甲醇(100毫升)及回流加熱45分鐘。混合物經蒸發及殘餘物於乙醚下濕磨。結果形成的沈澱經分離及於乙醚(200毫升)及飽和甲醇系氨溶液(20毫升)之混合物內於周圍溫度攪拌1小時。混合物經過濾及



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 137 ）

濾液經蒸發。殘餘物使用二氯甲烷及甲醇之49：1混合物作為洗提劑於矽膠藉管柱層析術純化。如此獲得2-(5-甲基咪唑-1-基)乙酸甲酯(6克)；NMR光譜：($CDCl_3$) 2.16 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.61 (s, 3H), 6.8 (s, 1H), 7.42 (s, 1H)。

部分(1.7克)如此所得材料於乙醚(20毫升)之溶液逐滴添加至鋁氫化鋰(0.76克)於乙醚(70毫升)冷卻至0℃之經攪拌的懸浮液。所得混合物於周圍溫度攪拌1小時。混合物冷卻至0℃，依序逐滴加入6N氫氧化鈉水溶液(0.8毫升)及水(2.4毫升)。混合物於周圍溫度攪拌30分鐘然後蒸發。殘餘物溶解於二氯甲烷，以硫酸鎂脫水及蒸發獲得1-(2-羥乙基)-5-甲基咪唑(1.1克)；NMR光譜：($CDCl_3$) 2.17 (s, 3H), 3.81 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 6.6 (s, 1H), 7.24 (s, 1H)。

第三-丁基二甲基矽烷基氯(9.05克)添加至1-(2-羥乙基)-5-甲基咪唑(6.4克)，咪唑(7.5克)及二氯甲烷(30毫升)冷卻至0℃經攪拌之混合物。反應混合物於周圍溫度攪拌4小時。混合物倒入水中。有機層以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發獲得1-(2-第三-丁基二甲基矽烷基氧乙基)-5-甲基咪唑(11.7克)；NMR光譜：($CDCl_3$) –0.04 (s, 6H), 0.85 (s, 6H), 2.2 (s, 3H), 3.8 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.43 (s, 1H)。

如此所得材料溶解於THF (400毫升)及溶液於-60℃冷卻。逐滴加入正-丁基鋰(2.5M於己烷，40毫升)，混合物於-50℃攪拌1小時。混合物冷卻至-60℃及逐滴加入DMF (12.5毫升)。結果所得混合物任其溫熱至周圍溫度及攪拌2小時。加入乙醚(500毫升)及反應混合物倒入飽和氯化銨水溶液內。有機層經分離



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 138 ）

以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。如此所得材料使用二氯甲烷及飽和甲醇系氨溶液之遞增極性的混合物作為洗提劑，於矽膠藉管柱層析術純化。如此獲得1-(2-第三-丁基二甲基矽烷基氧乙基)-2-甲醯基-5-甲基咪唑(11克)；NMR光譜：($CDCl_3$) –0.1 (s, 6H), 0.79 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 3.91 (t, 2H), 4.4 (t, 2H), 7.07 (s, 1H), 9.71 (s, 1H)。

部分(0.79克)如此所得材料溶解於二氯甲烷(24毫升)及加入嗎啉(0.263毫升)及乙酸(0.175毫升)。逐份加入硼氫化鈉三乙酸鹽(0.8克)及混合物於周圍溫度攪拌16小時。混合物經蒸發及殘餘物使用二氯甲烷及飽和甲醇系氨溶液之49：1混合物作為洗提劑於矽膠藉管柱層析術純化。如此獲得1-(2-第三-丁基二甲基矽烷基氧乙基)-5-甲基-2-嗎啉基甲基咪唑(0.5克)；NMR光譜：($CDCl_3$) 0 (s, 6H), 0.82 (s, 9H), 2.25 (s, 3H), 2.45 (m, 4H), 3.6 (s, 2H), 3.68 (m, 4H), 3.85 (t, 2H), 4.1 (t, 2H), 6.7 (s, 1H)。

如此所得材料，12N鹽酸水溶液(0.26毫升)及甲醇(10毫升)之混合物於周圍溫度攪拌5小時。混合物經蒸發及殘餘物於戊烷下濕磨。結果所得固體經分離及真空脫水。固體於周圍溫度於二氯甲烷及飽和甲醇系氨溶液之混合物攪拌1小時。混合物經過濾及濾液經蒸發。殘餘物使用二氯甲烷及飽和甲醇系氨溶液之19：1混合物作為洗提劑於矽膠藉管柱層析術純化。如此獲得1-(2-羥乙基)-5-甲基-2-嗎啉基甲基咪唑(0.25克)；NMR光譜：($CDCl_3$) 2.2 (s, 3H), 2.6 (br s, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.7 (m, 4H), 3.85 (t, 2H), 4.1 (t, 2H), 6.5-6.9 (br s, 1H), 6.65 (s, 1H)。

實例27



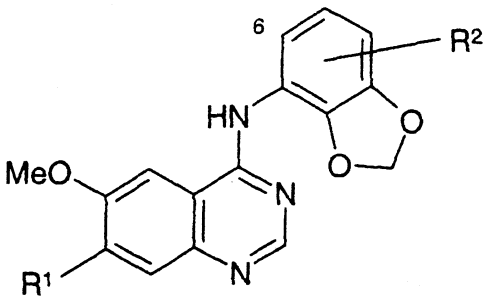
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 139 ）

使用類似實例26所述程序，但反應混合物於周圍溫度攪拌16小時，適當7-羥喹唑啉與適當醇反應獲得表VI所述化合物。各反應完成時，反應混合物經蒸發及殘餘物使用二氯甲烷及飽和甲醇系氨溶液之遞增極性的混合物作為洗提劑，於矽膠藉管柱層析術純化。層析純化後所得產物溶解於乙醚及加入6.3M鹽酸於異丙醇溶液。結果所得二鹽酸鹽經分離，以乙醚洗滌及真空脫水。除非另行陳述，否則表VI所示各化合物係呈二鹽酸鹽獲得。

表 VI




| 化合物編號及註 | $R^1$ | $R^2$ |
|---|---|---|
| [1] | 2-[2-(N,N-二甲基胺基甲醯基)吡咯啶-1-基]乙氧基 | 氫 |
| [2] | 2-[2-(N-甲基胺基甲醯基)吡咯啶-1-基]乙氧基 | 氫 |
| [3] | 2-(2-胺基甲醯基吡咯啶-1-基)乙氧基 | 氫 |
| [4] | 2-(2-哌啶基羰基吡咯啶-1-基)乙氧基 | 氫 |
| [5] | 2-(2-嗎啉基羰基吡咯啶-1-基)乙氧基 | 氫 |
| [6] | 2-[2-(4-甲基哌呾-1-基羰基)吡咯啶-1-基]乙氧基 | 氫 |
| [7] | 2-[2-(吡咯啶-1-基羰基)吡咯啶-1-基]乙氧基 | 氫 |



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 140 ）

| | | |
|---|---|---|
| [8] | 2-(2-甲基吡咯啶-1-基)乙氧基 | 氫 |
| [9] | 2-(2-甲氧甲基吡咯啶-1-基)乙氧基 | 氫 |
| [10] | 3-吡啶基甲氧基 | 氫 |
| [11] | 4-吡啶基甲氧基 | 氫 |

註

[1] 自由態鹼係經由層析術純化獲得且獲得下列資料；NMR光譜：($DMSOd_6$及$CF_3CO_2D$) 1.8-1.95 (m, 3H), 2.05-2.2 (m, 1H), 2.7 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.5 (m, 2H), 4.8 (m, 2H), 6.06 (s, 2H), 6.96 (s, 3H), 7.35 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 480。

用作為起始物料之(2S)-1-(2-羥乙基)-N,N-二甲基吡咯啶-2-羧醯胺製備如後：

1-(第三-丁氧羰基)-L-脯胺酸(10.75克)，1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基甲二醯亞胺鹽酸鹽(10.6克)，二甲基胺鹽酸鹽(5.33克)，4-二甲基胺基吡啶(6.1克)及二氯甲烷(200毫升)之混合物於周圍溫度攪拌4小時。混合物傾倒入水中。有機層經分離，依次以1 N硫酸氫鉀水溶液、5%碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發獲得1-(第三-丁氧羰基)-N,N-二甲基-L-脯胺醯胺(11.2克)；NMR光譜：($CDCl_3$) 1.4及1.5 (2s, 9H), 1.8-1.9 (m, 2H), 1.95-2.2 (m, 2H), 3.0及3.1 (2d, 6H), 3.35-3.6 (m, 2H), 4.55及4.7 (2m, 1H)。

部分(0.24克)如此所得材料與三氟乙酸(3毫升)之混合物於周圍溫度攪拌2小時。混合物經蒸發及殘餘物於乙醚下濕磨。加入略微過量之2 M鹽酸於乙醚溶液，沈澱經分離及真空



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 141 ）

脫水獲得N,N-二甲基-L-脯胺醯胺鹽酸鹽(0.25克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.7-2.0 (m, 3H), 2.3-2.5 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.1-3.4 (m, 2H), 4.6 (m, 1H)。

N,N-二甲基-L-脯胺醯胺鹽酸鹽(6.3克)，2-溴乙醇(3.8毫升)，碳酸鉀(14克)及乙腈(70毫升)之混合物經攪拌及加熱至回流歷16小時。混合物經過濾及濾液經蒸發。殘餘物使用二氯甲烷及飽和甲醇系氨溶液之24：1混合物作為洗提劑於矽膠藉管柱層析術純化。如此獲得(2S)-1-(2-羥乙基)-N,N-二甲基吡咯啶-2-羧醯胺(3.4克)；NMR光譜：($CDCl_3$) 1.6 (m, 1H), 1.6-2.0 (m, 4H), 2.1-2.3 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 3.0 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.25-3.4 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 5.1 (br s ,1H)；質譜：M+ $H^+$ 187。

[2] 使用(2S)-1-(2-羥乙基)-N-甲基脯胺醯胺作為起始物料。二鹽酸鹽獲得下列資料；質譜：M+ $H^+$ 466。

用作為起始物料之(2S)-1-(2-羥乙基)-N-甲基脯胺醯胺係如後述獲得。

1-(第三-丁氧羰基)-L-脯胺酸(5.4克)，1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基甲二醯亞胺(5.3克)，甲基胺鹽酸鹽(2.2克)，4-二甲基胺基吡啶(3克)及二氯甲烷(50毫升)之混合物於周圍溫度攪拌16小時。所得混合物倒入水中，有機經分離，依次以1M硫酸氫鉀水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液、及鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。如此獲得1-(第三-丁氧羰基)-N-甲基-L-脯胺醯胺(5.6克)；質譜：M+ $H^+$ 229。

部分(4.4克)如此所得材料及三氟乙酸(10毫升)之混合物於周圍溫度攪拌2小時。混合物經蒸發及殘餘物於乙醚下濕磨



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 142 ）

。結果所得固體經分離，以乙醚洗滌及真空脫水。如此獲得N-甲基-L-脯胺醯胺三氟乙酸鹽(3.7克)；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.85-2.05 (m, 3H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 3.2-3.4 (m, 2H), 4.2 (m, 1H)。

部分(2.5克)如此所得材料，2-溴乙醇(2.15毫升)，碳酸鉀(5.5克)及乙腈(20毫升)之混合物經攪拌及回流加熱18小時。混合物冷卻至周圍溫度，經過濾及蒸發，殘餘物使用二氯甲烷及飽和甲醇系氨溶液之49：1混合物作為洗提劑於矽膠藉管柱層析術純化。如此獲得(2S)-1-(2-羥乙基)-N-甲基脯胺醯胺(0.5克)；NMR光譜：($CDCl_3$) 1.6-2.0 (m, 4H), 2.1-2.3 (m, 1H), 2.3-2.45 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 1H), 2.85 (d, 3H), 2.8-2.9 (m, 1H), 3.1-3.2 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 2H)；質譜：$M+H^+$ 173。

[3] 使用(2S)-1-(2-羥乙基)脯胺醯胺作起始物料。二鹽酸鹽獲得下列資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.75-2.02 (m, 2H), 2.03-2.19 (m, 1H), 2.56-2.67 (m, 1H), 3.3-3.43 (m, 1H), 3.7-3.91 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.28-4.43 (m, 1H), 4.45-4.65 (m, 2H), 6.08 (s, 2H), 6.94-7.04 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.88 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 452。

用作為起始物料之(2S)-1-(2-羥乙基)脯胺醯胺係經由L-脯胺醯胺與2-溴乙醇使用類似前文註[2]所述程序反應製備。如此獲得所需起始物料；NMR光譜：($CDCl_3$) 1.6-2.0 (m, 4H), 2.1-2.25 (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 1H), 2.8-3.0 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 2H), 5.6 (br s, 1H), 7.4 (br s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 159。

[4] 使用(2S)-1-(2-羥乙基)-2-哌啶基羰基吡咯啶作起始物料。



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 143 ）

二鹽酸鹽獲得下列資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.28-1.75 (m, 7H), 1.76-1.99 (m, 2H), 2.02-2.25 (m, 1H), 3.02-3.19 (m, 1H), 3.22-3.5 (m, 3H), 3.53-3.65 (m, 1H), 3.68-3.9 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.44-4.63 (m, 2H), 4.74-4.89 (m, 1H), 6.36 (s, 2H), 6.91-7.07 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.89 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 520。

用作為起始物料之(2S)-1-(2-羥乙基)-2-哌啶基羰基吡咯啶製備如後：

使用類似前文註[2]所述程序，1-(第三-丁氧羰基)-L-脯胺酸與哌啶反應獲得(2S)-1-(第三-丁氧羰基)-2-哌啶基羰基吡咯啶，其經脫保護且與2-溴乙醇反應。如此獲得所需起始物料；NMR光譜：($CDCl_3$) 1.5-1.9 (m, 10H), 1.9-2.0 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.8-2.9 (m, 1H), 3.3-3.7 (m, 6H), 4.3 (br s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 227。

[5] 使用(2S)-1-(2-羥乙基)-2-嗎啉基羰基吡咯啶作起始物料。二鹽酸鹽獲得下列資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.3-1.5 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 3H), 2.15 (m, 2H), 3.2 (m, 1H), 3.3-3.9 (m, 8H), 4.05 (s, 3H), 4.55 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 522。

用作為起始物料之(2S)-1-(2-羥乙基)-2-嗎啉基羰基吡咯啶製備如後：

使用類似前文註[2]所述程序，1-(第三-丁氧羰基)-L-脯胺酸與嗎啉反應獲得(2S)-1-(第三-丁氧羰基)-2-嗎啉基羰基吡咯啶，其經脫保護且與2-溴乙醇反應。如此獲得所需起始物料；NMR光譜：($CDCl_3$) 1.7-2.0 (m, 4H), 2.1-2.2 (m, 1H), 2.4–2.5 (m, 1H), 2.6-



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 144 ）

2.7 (m, 1H), 2.8-2.9 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.4-3.8 (m, 10H)；質譜：M+ $H^+$ 229。

[6] 使用(2S)-1-(2-羥乙基)-2-(4-甲基哌呾-1-基羰基)吡咯啶作起始物料。自由態鹼係由層析分離獲得且獲得下列資料；NMR光譜：($CDCl_3$) 1.41-1.49 (m, 2H), 1.81-1.91 (m, 2H), 1.92-2.02 (m, 1H), 2.09-2.2 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.29-2.36 (m, 2H), 2.37-2.48 (m, 2H), 2.49-2.57 (m, 1H), 2.93-3.03 (m, 1H), 3.19-3.28 (m, 1H), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.56-3.77 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.25-4.38 (m, 2H), 6.03 (s, 2H), 6.4-6.45 (m, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.91 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.52 (d, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 535。

用作為起始物料之(2S)-1-(2-羥乙基)-2-(4-甲基哌呾-1-基羰基)吡咯啶製備如後：

使用類似前文註[2]所述程序，1-(第三-丁氧羰基)-L-脯胺酸與1-甲基哌呾反應獲得(2S)-1-(第三-丁氧羰基)-2-(4-甲基哌呾-1-基羰基)吡咯啶，其經脫保護且與2-溴乙醇反應。如此獲得所需起始物料；NMR光譜：($CDCl_3$) 1.7-2.05 (m, 4H), 2.1-2.25 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.35-2.5 (m 4H), 2.6-2.7 (m, 1H), 2.8-2.9 (m, 1H), 3.3-3.7 (m, 8H), 4.15 (br s, 1H)；質譜：M+ $H^+$ 242。

[7] 使用(2S)-1-(2-羥乙基)-2-(吡咯啶-1-基羰基)吡咯啶作起始物料。二鹽酸鹽獲得下列資料；NMR光譜：($DMSOd_6$及 $CF_3CO_2D$) 1.29-1.52 (m, 2H), 1.55-2.03 (m, 5H), 2.07-2.23 (m, 1H), 2.93-3.08 (m, 1H), 3.18-3.45 (m, 3H), 3.46-3.59 (m, 1H), 3.72-3.93 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.43-4.71 (m, 3H), 6.09 (s, 2H), 7.94-7.06 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.89 (s, 1H)；質譜：M-$H^-$ 504。



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 145 ）

用作為起始物料之(2S)-1-(2-羥乙基)-2-(吡咯啶-1-基羰基)吡咯啶製備如後：

使用類似前文註[2]所述程序，1-(第三-丁氧羰基)-L-脯胺酸與吡咯啶反應獲得(2S)-1-(第三-丁氧羰基)-2-(吡咯啶-1-基羰基)吡咯啶，其經脫保護且與2-溴乙醇反應。如此獲得所需起始物料；NMR光譜：($CDCl_3$) 1.7-2.05 (m, 8H), 2.1-2.3 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.55-2.7 (m, 1H), 2.8-2.9 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 2H), 3.4-3.7 (m, 5H), 4.1 (br s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 213。

[8] 使用(2R)-1-(2-羥乙基)-2-甲基吡咯啶作起始物料。二鹽酸鹽獲得下列資料；NMR光譜：($DMSOd_6$及$CF_3CO_2D$) 1.45 (d, 3H), 1.6-1.7 (m, 1H), 1.9-2.1 (m, 2H), 2.1-2.3 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.5-3.7 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.6 (br s, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (s, 3H), 7.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 423。。

用作為起始物料之(2R)-1-(2-羥乙基)-2-甲基吡咯啶獲得如後：

(2R)-2-甲基吡咯啶(0.853克)，2-溴乙醇(1.1毫升)，碳酸鉀(2.8克)及乙腈(10毫升)之混合物經攪拌及回流加熱18小時。混合物經過濾及濾液經蒸發。結果所得殘餘物使用二氯甲烷及飽和甲醇系氨溶液之49：1混合物作為洗提劑於矽膠藉管柱層析術純化。如此獲得(2R)-1-(2-羥乙基)-2-甲基吡咯啶(0.35克)；NMR光譜：($CDCl_3$) 1.1 (d, 3H), 1.3-1.5 (m, 1H), 1.6-1.8 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.95-3.05 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.5-3.8 (m, 2H)；質譜：$M+H^+$ 130。

[9] 使用(2S)-1-(2-羥乙基)-2-甲氧甲基吡咯啶作起始物料。二



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 146 ）

鹽酸鹽獲得下列資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 1.4-1.5 (m, 1H), 1.65-1.8 (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 1H), 2.0-2.12 (m, 1H), 2.12-2.25 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.7 (m, 4H), 3.8-4.0 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.6 (m, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 453。

用作為起始物料之(2S)-1-(2-羥乙基)-2-甲氧甲基吡咯啶獲得如後：

使用類似前文註[8]所述程序，(2S)-2-甲氧甲基吡咯啶與2-溴乙醇反應獲得(2S)-1-(2-羥乙基)-2-甲氧甲基吡咯啶；NMR光譜：($CDCl_3$) 1.5-1.65 (m, 1H), 1.65-1.8 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.95-3.05 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.3 (t, 1H), 3.35 (t, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.5-3.7 (m, 2H)。

[10] 二鹽酸鹽獲得下列資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 4.05 (s, 3H), 5.6 (s, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (s, 3H), 7.6 (s, 1H), 8.2 (m, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.8 (d, 1H), 8.9 (s, 1H), 9.05 (d, 1H), 9.2 (s, 1H)；質譜：$M+H^+$ 403。

[11] 二鹽酸鹽獲得下列資料；NMR光譜：(DMSO$d_6$及$CF_3CO_2D$) 4.1 (s, 3H), 5.75 (s, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.0 (s, 3H), 7.5 (s, 1H), 8.2 (d, 2H), 8.3 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 9.05 (d, 2H)；質譜：$M+H^+$ 403。

實例28

醫藥組合物

以下舉例說明如此處定義(活性成分標示為「化合物X」)供於人體用作治療或預防目的之本發明之代表性醫藥劑型：



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 147 ）

| | |
|---|---|
| (a) 錠劑 I | 毫克/錠 |
| 化合物 X | 100 |
| 乳糖歐洲藥典 | 182.75 |
| 克羅卡米洛 (Croscarmellose) 鈉 | 12.0 |
| 玉米澱粉糊 (5% w/v 糊) | 2.25 |
| 硬脂酸鎂 | 3.0 |
| (b) 錠劑 II | 毫克/錠 |
| 化合物 X | 50 |
| 乳糖歐洲藥典 | 223.75 |
| 克羅卡米洛鈉 | 6.0 |
| 玉米澱粉 | 15.0 |
| 聚乙烯基吡咯啶酮 (5% w/v 糊) | 2.25 |
| 硬脂酸鎂 | 3.0 |
| (c) 錠劑 III | 毫克/錠 |
| 化合物 X | 1.0 |
| 乳糖歐洲藥典 | 93.25 |
| 克羅卡米洛鈉 | 4.0 |
| 玉米澱粉糊 (5% w/v 糊) | 0.75 |
| 硬脂酸鎂 | 1.0 |
| (d) 膠囊劑 | 毫克/膠囊 |
| 化合物 X | 10 |
| 乳糖歐洲藥典 | 488.5 |
| 鎂 | 1.5 |
| (e) 注射劑 I | (50毫克/毫升) |



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 148 ）

化合物X..... 5.0% w/v

1M氫氧化鈉溶液 ..... 15.0% v/v

0.1M鹽酸(調整pH至7.6)

聚乙二醇400..... 4.5% w/v

注射用水加至100%

(f) 注射劑II (10毫克/毫升)

化合物X..... 1.0% w/v

磷酸鈉BP..... 3.6% w/v

0.1M氫氧化鈉溶液 ..... 15.0% v/v

注射用水加至100%

(g) 注射劑III (1毫克/毫升，緩衝至pH 6)

化合物X..... 0.1% w/v

磷酸鈉BP..... 2.26% w/v

檸檬酸 ..... 0.38% w/v

聚乙二醇400..... 3.5% w/v

注射用水加至100%

(h) 噴霧劑I 毫克/毫升

化合物X..... 10.0

三油酸聚山梨糖醇酯 ..... 13.5

三氯氟甲烷 ..... 910.0

二氯二氟甲烷 ..... 490.0

(i) 噴霧劑II 毫克/毫升

化合物X..... 0.2

三油酸聚山梨糖醇酯 ..... 0.27



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 149 ）

| | |
|---|---|
| 三氯氟甲烷 | 70.0 |
| 二氯二氟甲烷 | 280.0 |
| 二氯四氟乙烷 | 1094.0 |

(j) 噴霧劑III　　毫克/毫升

| | |
|---|---|
| 化合物X | 2.5 |
| 三油酸聚山梨糖醇酯 | 3.38 |
| 三氯氟甲烷 | 67.5 |
| 二氯二氟甲烷 | 1086.0 |
| 二氯四氟乙烷 | 191.6 |

(k) 噴霧劑IV　　毫克/毫升

| | |
|---|---|
| 化合物X | 2.5 |
| 大豆卵磷脂 | 2.7 |
| 三氯氟甲烷 | 67.5 |
| 二氯二氟甲烷 | 1086.0 |
| 二氯四氟乙烷 | 191.6 |

(l) 軟膏劑　　毫升

| | |
|---|---|
| 化合物X | 40毫克 |
| 乙醇 | 300微升 |
| 水 | 300微升 |
| 1-十二基氮雜雙環庚烷-2-酮 | 50微升 |
| 丙二醇 | 至1毫升 |

註

前述調配劑可藉製藥業界眾所周知的習知程序獲得。錠劑(a)-(c)可藉習知手段包腸衣，例如提供乙酸酞酸纖維素包



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 150 ）

衣。噴霧劑配方(h)-(k)可結合標準經計量劑量的噴霧劑配送器使用，以及懸浮劑三油酸聚山梨糖醇酯及大豆卵磷脂可由其它懸浮劑如一油酸聚山梨糖醇酯、倍半油酸聚山梨糖醇酯，波利索貝80，油酸聚甘油酯或油酸替代。



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

公告本

修正補充 93年5月26日

280960

| | |
|---|---|
| 申請日期 | 90、9、14 |
| 案號 | 090122895 |
| 類別 | C07D405/12, 405/14, 237/04, 317/68 |

A4
C4

中文說明書替換頁(93年5月)

（以上各欄由本局填註）A61K31/517, A61P35/00

# 發明 ~~新型~~ 專利說明書

| | | |
|---|---|---|
| 一、發明 ~~新型~~ 名稱 | 中文 | 喹唑啉衍生物，製備彼等之方法及包含彼等之醫藥組合物 |
| | 英文 | QUINAZOLINE DERIVATIVES, PROCESS FOR PREPARING THE SAME AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME |
| 二、發明 ~~創作~~ 人 | 姓名 | 1.羅倫特 富蘭可伊斯 艾德 海那崑<br>LAURENT FRANCOIS ANDRE HENNEQUIN<br>2.克里斯汀 馬利 保羅 萊柏特<br>CHRISTINE MARIE PAUL LAMBERT<br>3.派屈克 波萊<br>PATRICK PLE |
| | 國籍 | 1.法國 2.法國 3.法國 |
| | 住、居所 | 1.法國瑞姆斯市Z. I.拉波佩爾街<br>2.法國瑞姆斯市Z. I.拉波佩爾街<br>3.法國瑞姆斯市Z. I.拉波佩爾街 |
| 三、申請人 | 姓名（名稱） | 瑞典商阿斯特捷利康公司<br>ASTRAZENECA AB |
| | 國籍 | 瑞典 |
| | 住、居所（事務所） | 瑞典賽得特來S-15185 |
| | 代表人姓名 | 喬安 瑪格莉特 馬歇爾<br>JOANNE MARGARET MARSHALL |

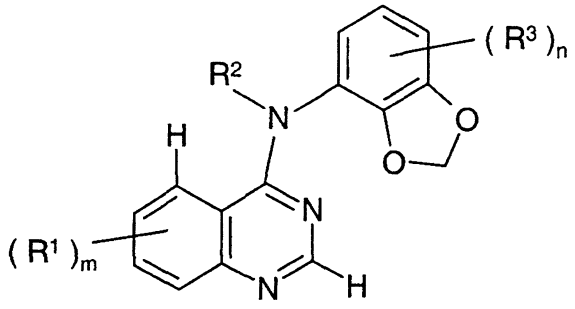


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

四、中文發明摘要（發明之名稱：喹唑啉衍生物，製備彼等之方法及包含彼等之醫藥組合物）

本發明係關於式I喹唑啉衍生物

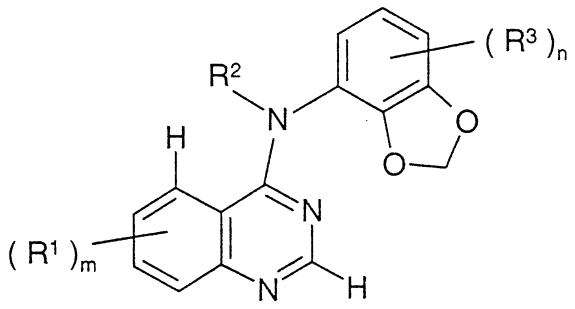


I

其中m，$R^1$，n，$R^2$及$R^3$各自如說明書敘述定義；並關於其製法、含有該等化合物之醫藥組合物及其用於製造藥物用作侷限及/或治療實體腫瘤病的抗入侵劑之用途。

英文發明摘要（發明之名稱：QUINAZOLINE DERIVATIVES, PROCESS FOR PREPARING THE SAME AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME）

The invention concerns quinazoline derivatives of Formula I



I

wherein each of m, $R^1$, n, $R^2$ and $R^3$ have any of the meanings defined in the description; processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in the manufacture of a medicament for use as an anti-invasive agent in the containment and/or treatment of solid tumour disease.



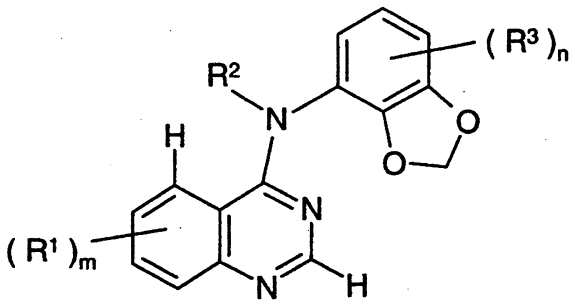
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

## 六、申請專利範圍

公告本
修正 補充 本94年9月29日

1. 一種式I喹唑啉衍生物，



I

其中m為0、1、2或3；

各個$R^1$基，為相同或相異，且係選自鹵原子，三氟甲基，羥基，胺基，(1-6C)烷基，(2-8C)烯基，(2-8C)炔基，(1-6C)烷氧基，(2-6C)烯氧基，(2-6C)炔氧基，(1-6C)烷基胺基，二-[(1-6C)烷基]胺基及(2-6C)烷醯基胺基或形成下式基團：

$$Q^1\text{-}X^1\text{-}$$

其中$X^1$為O以及$Q^1$為芳基-(1-6C)烷基，雜芳基，雜芳基-(1-6C)烷基，雜環基或雜環基-(1-6C)烷基，

以及其中於$R^1$取代基內部的任何(2-6C)伸烷基鏈的兩毗鄰碳原子可視需要經由於鏈中插入一個選自O及$N(R^5)$之基團分開，其中$R^5$為氫或(1-6C)烷基，或當插入基團為$N(R^5)$時，$R^5$也可為(2-6C)烷醯基，

以及其中於$R^1$取代基內部的任何$CH_2$或$CH_3$基視需要於各個$CH_2$或$CH_3$基帶有一個或多個鹵原子或(1-6C)烷基取代基或一個取代基，該取代基係選自：羥基，胺基，(1-6C)烷氧基，(1-6C)烷硫基，(1-6C)烷基磺醯基，(1-6C)烷基亞磺醯基，(1-6C)烷基胺基，二-[(1-6C)烷基]胺基，(2-6C)烷醯基氧基



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

六、申請專利範圍

，(2-6C)烷醯基胺基，及N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基，N-(1-6C)烷基胺基磺醯基，N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基磺醯基或形成下式基團：

$$-X^3-Q^3$$

其中$X^3$為O以及$Q^3$為雜芳基，

以及其中於$R^1$取代基內部的任何芳基、雜芳基或雜環基視需要帶有1、2或3個取代基時，該等取代基可相同或相異且係選自：鹵原子，三氟甲基，氰基，羥基，胺基，胺基甲醯基，(1-6C)烷基，(2-8C)烯基，(2-8C)炔基，(1-6C)烷氧基，(2-6C)烯氧基，(2-6C)炔氧基，(1-6C)烷硫基，(1-6C)烷基亞磺醯基，(1-6C)烷基磺醯基，(1-6C)烷基胺基，二-[(1-6C)烷基]胺基，(1-6C)烷氧羰基，N-(1-6C)烷基胺基甲醯基，N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基，(2-6C)烷醯基，(2-6C)烷醯基氧基，(2-6C)烷醯基胺基，及N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基或形成下式基團：

$$-X^4-R^8$$

其中$X^4$為一直接鍵結以及$R^8$為羥-(1-6C)烷基，(1-6C)烷氧-(1-6C)烷基，氰基-(1-6C)烷基，胺基-(1-6C)烷基，(1-6C)烷基胺基-(1-6C)烷基或二-[(1-6C)烷基]胺基-(1-6C)烷基或形成下式基團：

$$-X^5-Q^4$$

其中$X^5$為一直接鍵結或CO，以及$Q^4$為雜環基或雜環基-(1-6C)烷基其視需要帶有1或2個取代基，取代基可相同或相異，且係選自鹵原子、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

六、申請專利範圍

及(1-6C)烷氧基，

以及其中$R^1$取代基內部之任何雜環基視需要帶有1或2個氧基取代基；

且其中$R^1$取代基內部之任何芳基為苯基，$R^1$取代基內部之任何雜芳基係選自吡咯基、咪唑基、四唑基及吡啶基，$R^1$取代基內部之任何雜環基係選自環氧乙烷基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、吡咯啶基、嗎啉基、1,1-二氧四氫-1,4-噻吩基、六氫吡啶基、高六氫吡啶基、六氫吡吩基及高六氫吡吩基；

$R^2$為氫；

n為0、1或2；以及

$R^3$為鹵原子，三氟甲基，氰基，羥基，(1-6C)烷基，(2-8C)烯基，(2-8C)炔基或(1-6C)烷氧基；

或其醫藥可接受性鹽。

2. 如申請專利範圍第1項之式I喹唑啉衍生物，其中$R^2$、n及$R^3$各自具有如申請專利範圍第1項界定的任一項定義，

m為1或2以及各個$R^1$基其為相同或相異係選自：鹵原子、三氟甲基、羥基、胺基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、及(2-6C)烷醯基胺基或形成下式基團：

$$Q^1\text{-}X^1\text{-}$$

其中$X^1$為O及$Q^1$為芳基-(1-6C)烷基，雜芳基，雜芳基-(1-6C)烷基，雜環基或雜環基-(1-6C)烷基，

以及其中於$R^1$取代基內部之任何(2-6C)伸烷基鏈的二毗



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

六、申請專利範圍

鄰碳原子視需要經由於鏈中插入一個選自O及N($R^5$)，其中$R^5$為氫或(1-6C)烷基，或當插入基團為N($R^5$)時，$R^5$也可為(2-6C)烷醯基，

以及其中於$R^1$取代基內部的任何$CH_2$或$CH_3$基視需要於各個$CH_2$或$CH_3$基帶有一個取代基，該取代基係選自：羥基，胺基，(1-6C)烷氧基，(1-6C)烷基磺醯基，(1-6C)烷基胺基，二-[(1-6C)烷基]胺基，(2-6C)烷醯氧基，(2-6C)烷醯基胺基以及N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基，或選自下式基團：

$$-X^3-Q^3$$

其中$X^3$為以及$Q^3$為雜芳基，

以及其中$R^1$之一個取代基內部的任何芳基、雜芳基或雜環基視需要帶有1、2或3個取代基時，其可相同或相異且係選自：鹵原子，三氟甲基，羥基，胺基，胺基甲醯基，(1-6C)烷基，(1-6C)烷氧基，N-(1-6C)烷基胺基甲醯基及N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基甲醯基或視需要地帶有一個選自下式基團之取代基：

$$-X^4-R^8$$

其中$X^4$為一直接鍵結以及$R^8$為羥-(1-6C)烷基，(1-6C)烷氧-(1-6C)烷基，氰基-(1-6C)烷基，胺基-(1-6C)烷基，(1-6C)烷基胺基-(1-6C)烷基或二-[(1-6C)烷基]胺基-(1-6C)烷基以及形成下式基團：

$$-X^5-Q^4$$

其中$X^5$為一直接鍵結或CO以及$Q^4$為雜環基或雜環基-(1-6C)烷基其視需要帶有1個或2個取代基，該等取代基可相同或



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

六、申請專利範圍

相異，且係選自鹵原子、(1-6C)烷基及(1-6C)烷氧基，

以及其中$R^1$取代基內部的任何雜環基視需要帶有1或2個氧基取代基；或其醫藥可接受性鹽。

3. 如申請專利範圍第1項之式I喹唑啉衍生物，其中$R^2$、n及$R^3$各自具有如申請專利範圍第1項界定的任一項定義，

m為2以及各個$R^1$基可相同或相異且係位在6-及/或7-位置，$R^1$基係選自：羥基，胺基，甲基，乙基，甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，甲胺基，乙胺基，二甲胺基，二乙胺基，乙醯胺基，丙醯胺基，苄氧基，2-吡咯-1-基乙氧基，3-吡咯-1-基丙氧基，2-咪唑-1-基乙氧基，3-咪唑-1-基丙氧基，2-(1,2,3-三唑-1-基)乙氧基，3-(1,2,3-三唑-1-基)丙氧基，2-(1,2,4-三唑-1-基)乙氧基，3-(1,2,4-三唑-1-基)丙氧基，2-吡啶基甲氧基，3-吡啶基甲氧基，4-吡啶基甲氧基，2-四氫吡喃-4-基乙氧基，3-四氫吡喃-4-基丙氧基，2-吡咯啶-1-基乙氧基，3-吡咯啶-1-基丙氧基，4-吡咯啶-1-基丁氧基，吡咯啶-3-基氧基，吡咯啶-2-基甲氧基，2-吡咯啶-2-基乙氧基，3-吡咯啶-2-基丙氧基，2-嗎啉基乙氧基，3-嗎啉基丙氧基，4-嗎啉基丁氧基，2-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻吩-4-基)乙氧基，3-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻吩-4-基)丙氧基，2-哌啶基乙氧基，3-哌啶基丙氧基，4-哌啶基丁氧基，哌啶-3-基氧基，哌啶-4-基氧基，哌啶-3-基甲氧基，哌啶-4-基甲氧基，2-哌啶-3-基乙氧基，3-哌啶-3-基丙氧基，2-哌啶-4-基乙氧基，3-哌啶-4-基丙氧基，2-高哌啶-1-基乙氧基，3-高哌啶-1-基丙氧基，2-哌吩-1-基乙氧基，3-哌吩-1-基丙氧基，4-哌



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

六、申請專利範圍

咯-1-基丁氧基，2-高哌咯-1-基乙氧基或3-高哌咯-1-基丙氧基，

以及其中於$R^1$取代基內部之任何(2-6C)伸烷基鏈之二毗鄰碳原子可視需要經由於鏈中插入一個選自O及NH之基而視需要隔開，

以及其中於$R^1$取代基內部的任何$CH_2$或$CH_3$基視需要於各個$CH_2$或$CH_3$基上帶有一個取代基選自：羥基，胺基，甲氧基，甲基磺醯基，甲基胺基，二甲基胺基，二乙基胺基，二異丙基胺基，N-乙基-N-甲基胺基，N-異丙基-N-甲基胺基，N-異丁基-N-甲基胺基，N-烯丙基-N-甲基胺基，乙醯氧基，乙醯胺基，N-甲基乙醯胺基，2-吡咯啶基氧基，3-吡咯啶氧基以及4-吡咯啶氧基，

以及其中$R^1$取代基內部的任何苯基、吡咯基、咪唑基、三唑基、吡啶基或雜環基可視需要帶有1、2或3個取代基，取代基可相同或相異且係選自：氟，氯，三氟甲基，氰基，羥基，胺基，胺基甲醯基，甲基，乙基，N-甲基胺基甲醯基，N,N-二甲基胺基甲醯基，甲氧基，甲氧甲基及嗎啉基甲基；以及$R^1$取代基內部之吡咯啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌咯-1-基或高哌咯-1-基可視需要N-取代以選自下列之取代基：甲基，乙基，2-甲氧乙基，3-甲氧丙基，氰基甲基，2-胺基乙基，3-胺基丙基，2-甲基胺基乙基，3-甲基胺基丙基，2-二甲基胺基乙基，3-二甲基胺基丙基，2-吡咯啶-1-基乙基，3-吡咯啶-1-基丙基，2-嗎啉基乙基，3-嗎啉基丙基，2-哌啶基乙基，3-哌啶基丙基，2-哌咯-1-基乙基或3-



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

六、申請專利範圍

哌啡-1-基丙基，其中最後8個取代基個別視需要帶有1或2個取代基，取代基可相同或相異且係選自氟、氯、甲基及甲氧基，

以及其中於$R^1$取代基內部的任何雜環基可視需要帶有1或2個氧基取代基；或其醫藥可接受性鹽。

4. 如申請專利範圍第1項之式I喹唑啉衍生物，其中m、$R^1$及$R^2$各自具有如申請專利範圍第1項界定之任一項定義，

n為1或2以及$R^3$基可相同或相異，$R^3$基係位在2,3-亞甲基二氧苯基之5-及/或6-位置且係選自鹵原子、三氟甲基、氰基、羥基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基及(1-6C)烷氧基；或其醫藥可接受性鹽。

5. 如申請專利範圍第1項之式I喹唑啉衍生物，其中m、$R^1$及$R^2$各自具有如申請專利範圍第1項界定之任一項定義以及n為0；或其醫藥可接受性鹽。

6. 如申請專利範圍第1項之式I喹唑啉衍生物，其中：

m為1或2以及各個$R^1$基可相同或相異且係位在6-及/或7-位置，$R^1$基係選自：羥基，胺基，甲基，乙基，丙基，丁基，甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，甲基胺基，乙基胺基，二甲基胺基，二乙基胺基，乙醯胺基，丙醯胺基，2-咪唑-1-基乙氧基，2-(1,2,4-三唑-1-基)乙氧基，2-吡咯啶-1-基乙氧基，3-吡咯啶-1-基丙氧基，4-吡咯啶-1-基丁氧基，吡咯啶-3-基氧基，吡咯啶-2-基甲氧基，2-吡咯啶-2-基乙氧基，3-吡咯啶-2-基丙氧基，2-嗎啉基乙氧基，3-嗎啉基丙氧基，4-嗎啉基丁氧基，2-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

六、申請專利範圍

噻吩-4-基)乙氧基，3-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻吩-4-基)丙氧基，2-哌啶基乙氧基，3-哌啶基丙氧基，4-哌啶基丁氧基，哌啶-3-基氧基，哌啶-4-基氧基，哌啶-3-基甲氧基，哌啶-4-基甲氧基，2-哌啶-3-基乙氧基，3-哌啶-3-基丙氧基，2-哌啶-4-基乙氧基，3-哌啶-4-基丙氧基，2-高哌啶-1-基乙氧基，3-高哌啶-1-基丙氧基，2-哌吩-1-基乙氧基，3-哌吩-1-基丙氧基，4-哌吩-1-基丁氧基，2-高哌吩-1-基乙氧基及3-高哌吩-1-基丙氧基，

以及其中於$R^1$取代基內部之任何(2-6C)伸烷基鏈之二毗鄰碳原子可視需要經由於鏈中插入一個選自O及NH之基團隔開，

以及其中於$R^1$取代基內部之任何$CH_2$或$CH_3$基視需要於各個$CH_2$或$CH_3$基帶有一個取代基選自：羥基，胺基，甲氧基，甲基磺醯基，甲基胺基，二甲基胺基，二乙基胺基，N-乙基-N-甲基胺基，N-異丙基-N-甲基胺基，N-甲基-N-丙基胺基及乙醯氧基，

以及其中$R^1$取代基內部之任何雜芳基或雜環基可視需要帶有1或2個取代基，其可相同或相異且係選自：氟，氯，三氟甲基，羥基，胺基，胺基甲醯基，甲基，乙基，甲氧基，N-甲基胺基甲醯基及N,N-二甲基胺基甲醯基；以及$R^1$取代基內部之吡咯啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌吩-1-基或高哌吩-1-基可視需要N-取代以2-甲氧乙基、3-甲氧丙基、氰基甲基、2-胺基乙基、3-胺基丙基、2-甲基胺基乙基、3-甲基胺基丙基、2-二甲基胺基乙基、3-二甲基胺基丙基



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

六、申請專利範圍

、2-吡咯啶-1-基乙基、3-吡咯啶-1-基丙基、2-嗎啉基乙基、3-嗎啉基丙基、2-哌啶基乙基、3-哌啶基丙基、2-哌吩-1-基乙基或3-哌吩-1-基丙基，其中最後8個取代基各自視需要帶有1或2個取代基，該等取代基可相同或相異且係選自氟、氯、甲基及甲氧基，

以及其中$R^1$取代基內部之任何雜環基可視需要帶有1或2個氧基取代基；

n為0或1以及$R^3$基若存在時且係位在2,3-亞甲基二氧苯基之5-或6-位置且係選自：氟，氯，三氟甲基，氰基，羥基，甲基，乙基，乙烯基，烯丙基，乙炔基，甲氧基及乙氧基；或其醫藥可接受性酸加成鹽。

7. 如申請專利範圍第1項之式I喹唑啉衍生物，其中：

m為2以及各個$R^1$基其可相同或相異且係位在6-及/或7-位置，$R^1$基係選自：羥基，胺基，甲基，乙基，甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，甲基胺基，乙基胺基，二甲基胺基，二乙基胺基，乙醯胺基，丙醯胺基，苄氧基，2-吡咯-1-基乙氧基，3-吡咯-1-基丙氧基，2-咪唑-1-基乙氧基，3-咪唑-1-基丙氧基，2-(1,2,3-三唑-1-基)乙氧基，3-(1,2,3-三唑-1-基)丙氧基，2-(1,2,4-三唑-1-基)乙氧基，3-(1,2,4-三唑-1-基)丙氧基，2-吡啶基甲氧基，3-吡啶基甲氧基，4-吡啶基甲氧基，2-四氫吡喃-4-基乙氧基，3-四氫吡喃-4-基丙氧基，2-吡咯啶-1-基乙氧基，3-吡咯啶-1-基丙氧基，4-吡咯啶-1-基丁氧基，吡咯啶-3-基氧基，吡咯啶-2-基甲氧基，2-吡咯啶-2-基乙氧基，3-吡咯啶-2-基丙氧基，2-嗎啉基乙氧基，3-嗎



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

六、申請專利範圍

啉基丙氧基，4-嗎啉基丁氧基，2-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻呻-4-基)乙氧基，3-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻呻-4-基)丙氧基，2-哌啶基乙氧基，3-哌啶基丙氧基，4-哌啶基丁氧基，哌啶-3-基氧基，哌啶-4-基氧基，哌啶-3-基甲氧基，哌啶-4-基甲氧基，2-哌啶-3-基乙氧基，3-哌啶-3-基丙氧基，2-哌啶-4-基乙氧基，3-哌啶-4-基丙氧基，2-高哌啶-1-基乙氧基，3-高哌啶-1-基丙氧基，2-哌呻-1-基乙氧基，3-哌呻-1-基丙氧基，4-哌呻-1-基丁氧基，2-高哌呻-1-基乙氧基或3-高哌呻-1-基丙氧基，

以及其中於$R^1$取代基內部之任何(2-6C)伸烷基鏈之二毗鄰碳原子係經由於鏈中插入一個選自O及NH之基團而隔開，

以及其中$R^1$取代基內部之任何$CH_2$或$CH_3$基視需要於各個$CH_2$或$CH_3$基帶有一個取代基係選自：羥基，胺基，甲氧基，甲基磺醯基，甲基胺基，二甲基胺基，二乙基胺基，二異丙基胺基，N-乙基-N-甲基胺基，N-異丙基-N-甲基胺基，N-異丁基-N-甲基胺基，N-烯丙基-N-甲基胺基，乙醯氧基，乙醯胺基，N-甲基乙醯胺基，2-吡啶基氧基，3-吡啶氧基以及4-吡啶氧基，

以及其中於$R^1$取代基內部之任何苯基、吡咯基、咪唑基、三唑基、吡啶基或雜環基帶有1、2或3個取代基，取代基可相同或相異且係選自：氟，氯，三氟甲基，氰基，羥基，胺基，胺基甲醯基，甲基，乙基，N-甲基胺基甲醯基，N,N-二甲基胺基甲醯基，甲氧基，甲氧甲基及嗎啉基甲基



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

六、申請專利範圍

；以及$R^1$取代基中之吡咯啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌咔-1-基或高哌咔-1-基視需要經以下列取代基N-取代：甲基，乙基，2-甲氧乙基，3-甲氧丙基，氰基甲基，2-胺基乙基，3-胺基丙基，2-甲基胺基乙基，3-甲基胺基丙基，2-二甲基胺基乙基，3-二甲基胺基丙基，2-吡咯啶-1-基乙基，3-吡咯啶-1-基丙基，2-嗎啉基乙基，3-嗎啉基丙基，2-哌啶基乙基，3-哌啶基丙基，2-哌咔-1-基乙基或3-哌咔-1-基丙基，該等取代基中之最末8個取代基各自視需要帶有1或2個取代基，該等取代基可相同或相異且係選自氟、氯、甲基或甲氧基，

以及其中$R^1$取代基中之任何雜環基可視需要帶有1或2個氧基取代基；

n為0或1以及$R^3$基若存在時且係位在2,3-亞甲基二氧苯基之6-位置且係選自：氯、溴及三氟甲基；

或其醫藥可接受性酸加成鹽。

8. 如申請專利範圍第1項之式I喹唑啉衍生物，其中：

m為2以及第一個$R^1$基係位在6-位置且係選自：羥基、甲氧基，乙氧基及丙氧基，以及第二個$R^1$基係位在7-位置其係選自：2-二甲基胺基乙氧基，3-二甲基胺基丙氧基，4-二甲基胺基丁氧基，2-二乙基胺基乙氧基，3-二乙基胺基丙氧基，4-二乙基胺基丁氧基，2-二異丙基胺基乙氧基，3-二異丙基胺基丙氧基，4-二異丙基胺基丁氧基，2-(N-異丙基-N-甲基胺基)乙氧基，3-(N-異丙基-N-甲基胺基)丙氧基，4-(N-異丙基-N-甲基胺基)丁氧基，2-吡咯啶-1-基乙氧基，3-吡



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

六、申請專利範圍

咯啶-1-基丙氧基，4-吡咯啶-1-基丁氧基，吡咯啶-3-基氧，N-甲基吡咯啶-3-基氧，吡咯啶-2-基甲氧基，2-吡咯啶-2-基乙氧基，3-吡咯啶-2-基丙氧基，2-嗎啉基乙氧基，3-嗎啉基丙氧基，4-嗎啉基丁氧基，2-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻呾-4-基)乙氧基，3-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻呾-4-基)丙氧基，2-哌啶基乙氧基，3-哌啶基丙氧基，4-哌啶基丁氧基，哌啶-3-基氧基，N-甲基哌啶-3-基氧基，哌啶-4-基氧基，N-甲基哌啶-4-基氧基，哌啶-3-基甲氧基，N-甲基哌啶-3-基甲氧基，哌啶-4-基甲氧基，N-甲基哌啶-4-基甲氧基，2-哌啶-3-基乙氧基，2-(N-甲基哌啶-3-基)乙氧基，3-哌啶-3-基丙氧基，3-(N-甲基哌啶-3-基)丙氧基，2-哌啶-4-基乙氧基，2-(N-甲基哌啶-4-基)乙氧基，3-哌啶-4-基丙氧基，3-(N-甲基哌啶-4-基)丙氧基，2-(4-甲基哌呾-1-基)乙氧基，3-(4-甲基哌呾-1-基)丙氧基，4-(4-甲基哌呾-1-基)丁氧基，2-(4-氰基甲基哌呾-1-基)乙氧基，3-(4-氰基甲基哌呾-1-基)丙氧基，4-(4-氰基甲基哌呾-1-基)丁氧基，2-[2-(4-甲基哌呾-1-基)乙氧]乙氧基，2-甲基磺醯基乙氧基以及3-甲基磺醯基丙氧基，

以及其中於第二$R^1$基之附著於二個碳原子之任何$CH_2$基視需要帶有一個羥基或乙醯氧基於該$CH_2$基，

以及其中於第二$R^1$基之任何雜環基視需要帶有1或2個氧基取代基；

n為0或n為1以及$R^3$基係位在2,3-亞甲基二氧苯基之5-或6-位置且係選自：氟、氯、三氟甲基、氰基、甲基、乙基、乙炔基、甲氧基及乙氧基；



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

六、申請專利範圍

或其醫藥可接受性酸加成鹽。

9. 如申請專利範圍第1項之式I喹唑啉衍生物，其中：

m為2以及第一個$R^1$基為6-甲氧基，以及第二個$R^1$基係位在7-位置且係選自：2-二甲基胺基乙氧基，3-二甲基胺基丙氧基，4-二甲基胺基丁氧基，2-二乙基胺基乙氧基，3-二乙基胺基丙氧基，4-二乙基胺基丁氧基，2-二異丙基胺基乙氧基，3-二異丙基胺基丙氧基，4-二異丙基胺基丁氧基，2-(N-異丙基-N-甲基胺基)乙氧基，3-(N-異丙基-N-甲基胺基)丙氧基，4-(N-異丙基-N-甲基胺基)丁氧基，2-(N-異丁基-N-甲基胺基)乙氧基，3-(N-異丁基-N-甲基胺基)丙氧基，4-(N-異丁基-N-甲基胺基)丁氧基，2-(N-烯丙基-N-甲基胺基)乙氧基，3-(N-烯丙基-N-甲基胺基)丙氧基，4-(N-烯丙基-N-甲基胺基)丁氧基，2-吡咯啶-1-基乙氧基，3-吡咯啶-1-基丙氧基，4-吡咯啶-1-基丁氧基，吡咯啶-3-基氧基，N-甲基吡咯啶-3-基氧基，吡咯啶-2-基甲氧基，2-吡咯啶-2-基乙氧基，3-吡咯啶-2-基丙氧基，2-嗎啉基乙氧基，3-嗎啉基丙氧基，4-嗎啉基丁氧基，2-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻呫-4-基)乙氧基，3-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻呫-4-基)丙氧基，2-哌啶基乙氧基，3-哌啶基丙氧基，4-哌啶基丁氧基，哌啶-3-基氧基，N-甲基哌啶-3-基氧基，哌啶-4-基氧基，N-甲基哌啶-4-基氧基，哌啶-3-基甲氧基，N-甲基哌啶-3-基甲氧基，N-氰基甲基哌啶-3-基甲氧基，哌啶-4-基甲氧基，N-甲基哌啶-4-基甲氧基，N-氰基甲基哌啶-4-基甲氧基，2-哌啶-3-基乙氧基，2-(N-甲基哌啶-3-基)乙氧基，3-哌啶-3-基丙氧基，3-(N-甲基哌啶-3-



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

六、申請專利範圍

基)丙氧基，2-哌啶-4-基乙氧基，2-(N-甲基哌啶-4-基)乙氧基，3-哌啶-4-基丙氧基，3-(N-甲基哌啶-4-基)丙氧基，2-高哌啶-1-基乙氧基，3-高哌啶-1-基丙氧基，4-高哌啶-1-基丁氧基，2-哌咔-1-基乙氧基，2-(4-甲基哌咔-1-基)乙氧基，3-哌咔-1-基丙氧基，3-(4-甲基哌咔-1-基)丙氧基，4-哌咔-1-基丁氧基，4-(4-甲基哌咔-1-基)丁氧基，2-(4-氰基甲基哌咔-1-基)乙氧基，3-(4-氰基甲基哌咔-1-基)丙氧基，4-(4-氰基甲基哌咔-1-基)丁氧基，2-(2-哌咔-1-基乙氧)乙氧基，2-[2-(4-甲基哌咔-1-基)乙氧]乙氧基，2-甲基磺醯基乙氧基，3-甲基磺醯基丙氧基，2-四氫吡喃-4-基乙氧，3-四氫吡喃-4-基丙氧，2-吡咯-1-基乙氧基，3-吡咯-1-基丙氧基，2-(2-吡啶基氧)乙氧基，3-(2-吡啶基氧)丙氧基，2-(3-吡啶基氧)乙氧基，3-(3-吡啶基氧)丙氧基，2-(4-吡啶基氧)乙氧基，3-(4-吡啶基氧)丙氧基，2-吡啶基甲氧基，3-吡啶基甲氧基及4-吡啶基甲氧基，

以及其中第二$R^1$基中之任何$CH_2$基其係附接至兩個碳原子，該$CH_2$基可視需要帶有一個羥基，

以及其中第二$R^1$基之任何雜芳基可視需要帶有1或2個選自氯、氰基、羥基及甲基之取代基；以及第二個$R^1$基中之任何雜芳基可視需要帶有1或2個選自羥基、甲基及氧基之取代基；

n為0或n為1以及$R^3$基係位在2,3-亞甲基二氧苯基之6-位置且係選自：氯及溴；

或其醫藥可接受性酸加成鹽。

10. 如申請專利範圍第1項之式I喹唑啉衍生物，其中：



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

六、申請專利範圍

m為2以及第一個$R^1$基為6-甲氧基，以及第二個$R^1$基係位於7-位置且係選自：2-吡咯啶-1-基乙氧基，3-吡咯啶-1-基丙氧基，2-嗎啉基乙氧基，3-嗎啉基丙氧基，2-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻吡-4-基)乙氧基，3-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻吡-4-基)丙氧基，2-哌啶基乙氧基，3-哌啶基丙氧基，哌啶-3-基甲氧基，N-甲基哌啶-3-基甲氧基，哌啶-4-基甲氧基，N-甲基哌啶-4-基甲氧基，2-哌啶-3-基乙氧基，2-(N-甲基哌啶-3-基)乙氧基，3-哌啶-3-基丙氧基，3-(N-甲基哌啶-3-基)丙氧基，2-哌啶-4-基乙氧基，2-(N-甲基哌啶-4-基)乙氧基，3-哌啶-4-基丙氧基，3-(N-甲基哌啶-4-基)丙氧基，2-(4-甲基哌吡-1-基)乙氧基，3-(4-甲基哌吡-1-基)丙氧基，2-(4-氰基甲基哌吡-1-基)乙氧基，3-(4-氰基甲基哌吡-1-基)丙氧基，2-[2-(4-甲基哌吡-1-基)乙氧]乙氧基，2-甲基磺醯基乙氧基，3-甲基磺醯基丙氧基，2-(4-吡啶基氧)乙氧基，3-吡啶基甲氧基及2-氰基吡啶-4-基甲氧基；

為0或n為1以及$R^3$基係位於2,3-亞甲基二氧苯基6-位置且係選自氯及溴；

或其醫藥可接受性酸加成鹽。

11. 如申請專利範圍第1項之式I喹唑啉衍生物，其中：

m為2以及第一個$R^1$基為6-亞甲基，以及第二個$R^1$基係位於7-位置且係選自：3-(N-異丙基-N-甲基胺基)丙氧基，3-吡咯啶-1-基丙氧基，3-嗎啉基丙氧基，3-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻吡-4-基)丙氧基，3-哌啶基丙氧基，N-甲基哌啶-4-基甲氧基，2-(4-甲基哌吡-1-基)乙氧基，3-(4-甲基哌吡-1-基)丙



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

六、申請專利範圍

氧基，3-(4-氰基甲基哌呾-1-基)丙氧基及2-[2-(4-甲基哌呾-1-基)乙氧]乙氧基，

以及於第二個$R^1$基內部附接至兩個碳原子之任何$CH_2$基可視需要帶有一個羥基於$CH_2$基；

n為0；

或其醫藥可接受性酸加成鹽。

12. 如申請專利範圍第1項之式I喹唑啉衍生物，其中：

6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-(3-嗎啉基丙氧)喹唑啉，

6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-[3-(1,1-二氧基四氫-4H-1,4-噻呾-4-基)丙氧]喹唑啉，

6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-(3-吡咯啶-1-基丙氧)喹唑啉，

6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-[2-(4-甲基哌呾-1-基)乙氧]喹唑啉，

6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-[3-(4-甲基哌呾-1-基)乙氧]喹唑啉，

6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-(3-哌啶基丙氧基)喹唑啉，

6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-(N-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉，

7-(2-羥-3-吡咯啶-1-基丙氧)-6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-喹唑啉，

7-[2-羥-3-(N-異丙基-N-甲基胺基)丙氧]-6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)喹唑啉，



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

六、申請專利範圍

7-[3-(4-氰基甲基哌啡-1-基)-2-羥丙氧]-6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)喹唑啉

6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-{2-[2-(4-甲基哌啡-1-基)乙氧]乙氧}喹唑啉，

4-(6-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-[3-(4-氰基甲基哌啡-1-基)丙氧]-6-甲氧喹唑啉，

4-(6-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺基)-6-甲氧-7-(3-吡咯啶-1-基丙氧)喹唑啉，

4-(6-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺基)-6-甲氧-7-(3-哌啶基丙氧)喹唑啉，

4-(6-溴-2,3-亞甲基二氧苯胺基)-6-甲氧-7-(3-哌啶基丙氧)喹唑啉，

6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-[2-(N-甲基哌啶-4-基)乙氧]喹唑啉，

6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-[2-(4-哌啶基氧)乙氧]喹唑啉，

6-甲氧-4-(2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-(3-哌啶基甲氧)喹唑啉，

4-(6-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺基)-7-(2-氰基吡啶-4-基甲氧)-6-甲氧喹唑啉，以及

4-(6-氯-2,3-亞甲基二氧苯胺基)-6-甲氧-7-(N-甲基哌啶-4-基甲氧)喹唑啉；

或其醫藥可接受性酸加成鹽。

13. 一種製備如申請專利範圍第1項之式I喹唑啉衍生物、或其醫藥可接受性鹽之方法，該方法包含：

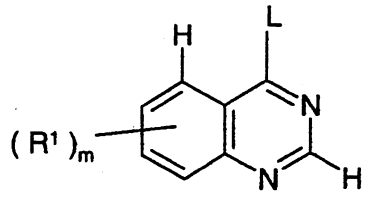


本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

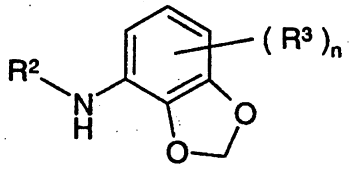
## 六、申請專利範圍

(a) 式II喹唑啉



II

其中L為可置換基以及m及$R^1$定義如申請專利範圍第1項，但若有所需任何官能基可經保護，與式III苯胺反應



III

其中$R^2$、n及$R^3$具有如申請專利範圍第1項界定的任何定義，但若有所需任何官能基可經保護，隨後藉習知手段去除任何存在的保護基；

(b) 用於製備其中至少一個$R^1$為下述基之式I化合物

$$Q^1\text{-}X^1\text{-}$$

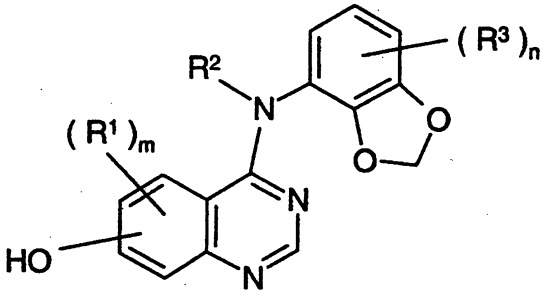
其中$Q^1$為芳基-(1-6C)烷基，(3-7C)環烷基-(1-6C)烷基，(3-7C)環烯基-(1-6C)烷基，雜芳基-(1-6C)烷基或雜環基-(1-6C)烷基或視需要經取代之烷基以及$X^1$為氧原子，式V喹唑啉



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

六、申請專利範圍



V

其中m、$R^1$、$R^2$、n及$R^3$具有如申請專利範圍第1項界定的任何定義，但若有所需任何官能基可經保護，與適當醇偶合反應，其中任何官能基若有所需可經保護，及隨後藉習知手段去除任何存在的保護基；

(c) 用於製造其中$R^1$為胺基經取代之(1-6C)烷氧基之式I化合物，式I化合物其中$R^1$為經鹵原子取代之(1-6C)烷氧基與雜環基化合物或適當胺反應；

(d) 用於製造其中$R^1$為羥基之式I化合物，割裂式I喹唑啉衍生物其中$R^1$為(1-6C)烷氧基或芳基甲氧基；

(e) 用於製造其中$R^1$基含有第一或第二級胺基之式I化合物，割裂對應式I化合物，其中$R^1$基含有一個經保護之第一或第二級胺基；

(f) 用於製造其中$R^1$基含有一個(1-6C)烷氧基或經取代之(1-6C)烷氧基或(1-6C)烷基胺基或經取代之(1-6C)烷基胺基之式I化合物，烷化式I喹唑啉衍生物，其中$R^1$基若屬適當含有羥基或第一或第二級胺基；

(g) 用於製造其中$R^1$為胺基-羥基-二取代(1-6C)烷氧基之式I化合物，其中$R^1$基含有經環氧基-取代之(1-6C)烷氧基之式



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

六、申請專利範圍

I化合物與雜環基化合物或適當胺反應；或

(h) 用於製造其中$R^1$基含有羥基之式I化合物，割裂對應式I化合物其中$R^1$基含有經保護之羥基；

以及當需要式I喹唑啉衍生物之醫藥可接受性鹽時，可使用習知程序獲得。

14. 一種作為抗入侵劑以侷限及/或治療實體腫瘤病之醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第1項定義之式I喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽組合醫藥可接受性稀釋劑或載劑。

15. 一種如申請專利範圍第1項之式I喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽之用途，其係用於製造用作為侷限及/或治療實體腫瘤病之抗侵入劑之藥物。



本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線