

公告本

申請日期	85 年 3 月 5 日
案 號	85102699
類 別	B7D 239/94, B6/K 21/100

A4  
C4

454000

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	喹唑啉衍生物
	英 文	Quinazoline derivatives
二、發明 創作人	姓 名	(1) 羅尼·可倫·舒紐爾 Schnur, Rodney Caughren (2) 李·亞諾 Arnold, Lee Daniel
	國 籍	(1) 美國                      (2) 加拿大
三、申請人	住、居所	(1) 美國康乃狄格州諾克普羅斯派特街四號 4 Prospect Street, Noank, CT 06340, U.S.A. (2) 美國麻省偉斯特波若福魯傑斯街二一六號 216 Ruggles Street, Westborough, MA 01581, U.S.A.
	姓 名 (名稱)	(1) 輝瑞股份有限公司 Pfizer Inc.
代 表 人 姓 名	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國紐約州·紐約·東四二街二三五號 235 East 42nd Street, New York NY, U.S.A.
		(1) 艾倫·史匹戈爾 Spiegel, Allen J.

裝 訂 線

(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

美國	1995年3月30日	08/413,300	<input checked="" type="checkbox"/> 無主張優先權
PCT	1995年6月6日	PCT/IB95/00436	<input checked="" type="checkbox"/> 無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

## 五、發明說明(1)

### 發明背景

本發明係關於 4 - ( 經取代苯胺基 ) 喹啉衍生物其可用於治療哺乳動物之增殖過度疾病，如癌症。

許多目前處理癌症之攝生法為利用抑制 DNA 合成之化合物。此類化合物通常對細胞有毒性但其毒性作用於快速分裂之腫瘤細胞乃為有利的。另外提議以不同於 DNA 合成抑制作用機制以增強對於癌細胞作用之選擇性的抗癌劑已被開發。

已知細胞可藉由其 DNA 部分轉形至致癌基因 ( 即，一基因，其於活化上，引導惡性腫瘤形成 ) 而變成癌細胞。許多致癌基因編碼蛋白質其為可導致細胞轉形之異常酪胺酸激酶。選擇性地，正常的原一致癌基因性酪胺酸激酶之過度表現亦可造成增殖性疾病，有時造成惡性表現型。

細胞受體酪胺酸激酶為大的酵素，其跨過細胞膜並具有生長因素如上皮生長因素之細胞外結合功能部位，穿透膜功能部位，和一個細胞內部分其對於位於蛋白質中之磷酸化專一酪胺酸作用為一激酶且因此影響細胞增殖。已知此類激酶經常於一般人類癌症如乳癌，腸胃癌如結腸、直腸或胃癌，白血病，和卵巢、支氣管或胰癌中惡性地表現。亦已顯示出具有酪胺酸激酶活性的上皮生長因素細胞受體 ( E G F R ) 於許多人類癌症如腦、肺、鱗狀細胞、膽、胃、乳房、頭和頸、食道、婦科或甲狀腺癌中突變和 / 或過度表現。

依此，已確認細胞受體酪胺酸激酶之抑制劑可用於作

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(2)

為哺乳動物癌細胞生長之選擇性抑制劑。例如，  
 erbstatin (一種酪胺酸激酶抑制劑) 選擇性地減弱表現  
 上皮生長因素細胞受體酪胺酸激酶 (EGFR) 之移植人  
 類乳腺癌的無胸腺裸鼠中的生長，但對於不表現EGF細  
 胞受體之另外癌的生長則無影響。

其他各種化合物，如苯乙烯，亦顯示具有酪胺酸激酶  
 抑制劑特性。更接近的五個歐洲專利公報，即

EP 0 566 226 A1，

EP 0 602 851 A1，

EP 0 635 507 A1，

EP 0 635 498 A1 和

EP 0 520 722 A1 已揭示某些喹啉衍生  
 物由於其酪胺酸激酶抑制特性而具有抗癌特性。另外

PCT公報WO 92/20642 揭示雙一單和雙環狀  
 芳基和雜芳基化合物作為酪胺酸激酶抑制劑。

雖然上述抗癌化合物於此藝有顯著貢獻，但於此技藝  
 領域中仍繼續研究改善的抗癌藥劑。

### 發明概述

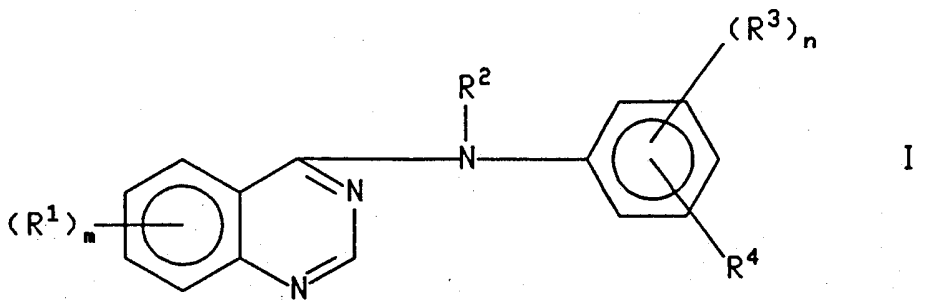
本發明為針對下式之4-(經取代苯胺基)喹啉衍  
 生物及其製藥容許鹽和前體藥物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(3)



其中

$m$  為 1, 2 或 3 ;

各  $R^1$  為獨立選自氫, 鹵基, 羥基, 胺基, 羧基, 羧基,  $(C_1 - C_4)$  烷氧羰基, 硝基, 胍基, 脲基, 胺甲鹽, 氰基, 三氟甲基,  $(R^6)_2N -$  羰基, 和苯基 -  $W -$  烷基其中  $W$  為選自單鍵,  $O$ ,  $S$  和  $NH$  ;

或各  $R^1$  為獨立選自氰 -  $(C_1 - C_4)$  - 烷基和  $R^9$  其中  $R^9$  為選自  $R^5$ ,  $R^5O$ ,  $(R^6)_2N$ ,  $R^7C(=O)$ ,  $R^5ONH$ ,  $A$  和  $R^5Y$  ;  $R^5$  為  $(C_1 - C_4)$  烷基 ;  $R^6$  為氫或  $R^5$  其中  $R^5$  為相同或不同 ;  $R^7$  為  $R^5$ ,  $R^5O$  或  $(R^6)_2N$  ;  $A$  為選自哌啶基, 嗎福啉基, 吡咯烷基和 4 -  $R^6$  - 哌啶 - 1 - 基, 咪唑 - 1 - 基, 4 - 吡啶酮 - 1 - 基, 羧 -  $(C_1 - C_4)$  - 烷基, 苯氧基, 苯基, 苯胺磺鹽,  $(C_2 - C_4)$  烯基,  $(R^6)_2 - N -$  羰基 -  $(C_1 - C_4)$  - 烷基 ; 和  $Y$  為選自  $S$ ,  $SO$ ,  $SO_2$  ;

$(R^6)_2N$  中之烷基部分為任意取代以鹵基或  $R^9$  其中  $R^9$  為定義如上, 而  $R^5$  和  $R^5O$  中之烷基部分為任意取代以鹵基,  $R^6O$  或  $R^9$  其中  $R^9$  和  $R^6$  為定義如上, 且其中所得基為任意取代以鹵基或  $R^9$  規定氮, 氧或硫原子和另外之雜

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(4)

原子不能連接至相同的碳原子，且再規定不超過三個“ $R^9$ ”單位可包括 $R^1$ ；

或各 $R^1$ 為獨立選自 $R^5$ -磺醯胺基，酞醯亞胺基-( $C_1-C_4$ )-烷磺醯胺基，苄醯胺基，苯磺醯胺基，3-苯脲基，2-氧基吡咯烷-1-基，2,5-二氧基吡咯烷-1-基，和 $R^{10}$ -( $C_2-C_4$ )-烷醯胺基其中 $R^{10}$ 為選自鹵基， $R^6O$ ，( $C_2-C_4$ )烷醯氧基，

$R^7C(=O)$ ，和 $(R^6)_2N$ ；且其中 $R^1$ 中之該苄醯胺基或苯磺醯胺基或苯基或苯氧基或苯胺基或苯胺磺醯取代基可任意具有一或二個鹵基，( $C_1-C_4$ )烷基，氰基，甲烷磺醯或( $C_1-C_4$ )-烷氧基取代基；

或任意兩個 $R^1$ 與其連接之碳原子共同包括一5-8員環其包括至少一或二個雜原子選自氧，硫或氮；且其中烷氧基或烷胺基之烷基和烷基部分可為直鏈或若包括至少三個碳可為分支或環狀；

$R^2$ 為選自氫和任意經取代( $C_1-C_6$ )-烷基；

$n$ 為1或2且各 $R^3$ 為獨立選自氫，任意經取代( $C_1-C_6$ )烷基，任意經取代胺基，鹵基，羥基，任意經取代羥基；

$R^4$ 為疊氮基或 $R^{11}$ -乙炔基其中 $R^{11}$ 為選自氫，任意經取代( $C_1-C_6$ )烷基其中取代基為選自氫，胺基，羥基， $R^5O$ ， $R^5NH$ 和 $(R^5)_2N$ 。

更特別地本發明係關於式I化合物其中 $m$ ， $n$ ， $R^1$ 和 $R^3$ 為如上定義且 $R^2$ 為氫而 $R^4$ 為 $R^{11}$ -乙炔基其中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(5)

$R^{11}$  為選自氫，任意經取代 ( $C_1 - C_6$ ) - 烷基其中取代基為選自氫，胺基，羥基， $R^5O$ ， $R^5NH$  和  $(R^5)_2N$  或  $R^4$  為疊氮基。

本發明亦關於式 I 化合物其中  $n$  為如上定義且  $m$  為 1 或 2，各  $R^1$  為獨立選自氫，羥基，胺基，羥胺基，羧基，硝基，胺甲醯，脲基；

$R^5$  任意經取代以鹵基， $R^6O$ ， $HOC(=O)$ ， $(R^6)_2NC(=O)$ ， $A$  和  $(R^6)_2N$ ；

$R^{12}O$ ，其中  $R^{12}$  為  $HK$  和  $K$  為 ( $C_2 - C_4$ ) 烷基，任意經取代以鹵基， $R^6O$ ，( $C_2 - C_4$ ) - 烷醯氧基， $HOC(=O)$ ， $A$  和  $(R^6)_2N$ ， $R^6OKO$ ， $R^6OKNH$ ， $CN$  和 苯基； $R^5NH$  任意經取代以鹵基，( $C_2 - C_4$ ) - 烷醯氧基， $R^6O$ ， $R^7C(=O)$ ， $(R^6)_2N$ ， $A$ ， $R^6OKO$ ， $R^6OKNH$ ， $C_6H_5Y$ ， $CN$ ；

$(R^6)_2N(C=O)$ ， $R^5ONH$ ， $R^5S$ ，( $C_1 - C_4$ ) 烷磺醯胺基，酞醯亞胺基 - ( $C_1 - C_4$ ) - 烷磺醯胺基，3 - 苯脲基，2 - 氰基吡咯烷 - 1 - 基，2, 5 - 二氧基吡咯烷 - 1 - 基，鹵基 - ( $C_2 - C_4$ ) - 烷醯胺基，羥基 - ( $C_2 - C_4$ ) 烷醯胺基，( $C_2 - C_4$ ) 烷醯氧基 - ( $C_2 - C_4$ ) 烷醯胺基，( $C_1 - C_4$ ) 烷氧基 - ( $C_2 - C_4$ ) 烷醯胺基，羧基 - ( $C_2 - C_4$ ) - 烷醯胺基，( $C_1 - C_4$ ) 烷氧羰基 - ( $C_2 - C_4$ ) - 烷醯胺基，胺甲醯 - ( $C_2 - C_4$ ) - 烷醯胺基， $N - (C_1 - C_4) -$  烷胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(6)

甲醯 - (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) 烷醯胺基，N，N - 二 - [(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - 烷基] 胺甲醯 - (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) 烷醯胺基，胺基 - (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) - 烷醯胺基，(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - 烷胺基 - (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) - 烷醯胺基，二 - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - 烷胺基 - (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) - 烷醯胺基，和其中在 R<sup>1</sup> 中之該苯基或苯氧基或苯胺基取代基可任意具有一或二個鹵基，(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - 烷基或 (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - 烷氧基取代基；或任何兩個 R<sup>1</sup> 與其連接之碳共同包括一 5 - 8 員環其包括至少一或二個雜原子選自氧，硫或氮；且其中烷氧基或烷胺基之烷基和烷基部分可為直鏈或若包括至少三個碳可為分支或環狀；

各 R<sup>3</sup> 為獨立選自氫，甲基，乙基，胺基，鹵基或羥基；

R<sup>4</sup> 為 R<sup>11</sup> - 乙炔基其中 R<sup>11</sup> 為氫。

最特別地本發明係關於式 I 化合物其中 m，n，R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 為如上定義且各 R<sup>1</sup> 為獨立選自氫，羥基，胺基，羥胺基，硝基，胺甲醯，脲基，R<sup>5</sup> 任意經取代以鹵基，R<sup>6</sup>O，HOC(=O)，H<sub>2</sub>NC(=O)；

R<sup>5</sup>O 任意經取代以鹵基，R<sup>6</sup>O，(C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) - 烷醯氧基，HOC(=O)，(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N，A，苯基；

R<sup>5</sup>NH，(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N，R<sup>5</sup>NH<sub>2</sub>，(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>NH，R<sup>5</sup>NHC(=O)，(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>NC(=O)，R<sup>5</sup>S，苯基 - (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) - 烷氧基，且其中於 R<sup>1</sup> 中之該苯基取代基可任意具有一或二個鹵基，R<sup>5</sup> 或 R<sup>5</sup>O 取代基；或任

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂



## 五、發明說明(7)

何兩個 R<sup>1</sup> 與其連接之碳共同包括一 5 - 8 員環其包括至少一或二個雜原子選自氧，硫或氮；且其中烷氧基或烷胺基之烷基和烷基部分可為直鏈或若包括至少三個碳可為分支或環狀。

本發明最特別關於選自下群之式 I 化合物：

(6, 7 - 二甲氧基喹啉 - 4 - 基) - (3 - 乙炔苯基) - 胺；

(6, 7 - 二甲氧基喹啉 - 4 - 基) - [3 - (3 - 羥丙炔 - 1 - 基) 苯基] - 胺；

(6, 7 - 二甲氧基喹啉 - 4 - 基) - [(3 - (2 - (胺甲基) - 乙炔基) 苯基)] - 胺；

[(3 - 乙炔苯基) - (6 - 硝基喹啉 - 4 - 基)] - 胺；

(6, 7 - 二甲氧基喹啉 - 4 - 基) - (4 - 乙炔苯基) - 胺；

(6, 7 - 二甲氧基喹啉 - 4 - 基) - (3 - 乙炔基 - 2 - 甲基苯基) - 胺；

(6 - 胺基喹啉 - 4 - 基) - (3 - 乙炔苯基) - 胺；

(3 - 乙炔苯基) - (6 - 甲磺醯胺基喹啉 - 4 - 基) - 胺；

(3 - 乙炔苯基) - (6, 7 - 甲二氧基喹啉 - 4 - 基) - 胺；

(6, 7 - 二甲氧基喹啉 - 4 - 基) - (3 - 乙炔

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(8)

基 - 6 - 甲基苯基) - 胺 ;

( 3 - 乙炔苯基 ) - ( 7 - 硝基喹啉 - 4 - 基 ) -  
胺 ;

( 3 - 乙炔苯基 ) - [ 6 - ( 4 - 甲 苯 磺 醯 胺 基 )  
- 喹 啉 - 4 - 基 ] - 胺 ;

( 3 - 乙炔苯基 ) - { 6 - [ 2 - 酞 醯 亞 胺 基 - 乙  
烷 - 1 - 基 - 磺 醯 胺 基 ] 喹 啉 - 4 - 基 } - 胺 ;

( 3 - 乙炔苯基 ) - ( 6 - 胍 基 喹 啉 - 4 - 基 ) -  
胺 ;

( 7 - 胺 基 喹 啉 - 4 - 基 ) - ( 3 - 乙 炔 苯 基 ) -  
胺 ;

( 3 - 乙 炔 苯 基 ) - ( 7 - 甲 氧 基 喹 啉 - 4 - 基 )  
- 胺 ;

( 6 - 甲 酯 基 喹 啉 - 4 - 基 ) - ( 3 - 乙 炔 苯 基 )  
- 胺 ;

( 7 - 甲 酯 基 喹 啉 - 4 - 基 ) - ( 3 - 乙 炔 苯 基 )  
- 胺 ;

[ 6 , 7 - 雙 ( 2 - 甲 氧 乙 氧 基 ) 喹 啉 - 4 - 基 ]  
- ( 3 - 乙 炔 苯 基 ) 胺 ;

( 3 - 疊 氮 苯 基 - ( 6 , 7 - 二 甲 氧 基 喹 啉 - 4 -  
基 ) 胺 ;

( 4 - 疊 氮 苯 基 - ( 6 , 7 - 二 甲 氧 基 喹 啉 - 4 -  
基 ) 胺 ;

( 3 - 疊 氧 基 - 5 - 氯 苯 基 ) - ( 6 , 7 - 二 甲 氧 基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(9)

喹啉 - 4 - 基) 胺 ;

( 3 - 乙炔苯基 ) - ( 6 - 甲炔磺醯 - 喹啉 - 4 - 基 ) - 胺 ;

( 6 - 乙炔胺磺醯 - 喹啉 - 4 - 基 ) - ( 3 - 乙炔苯基 ) - 胺 ;

( 6 , 7 - 二甲氧基 - 喹啉 - 4 - 基 ) - ( 3 - 乙炔基 - 4 - 氟苯基 ) - 胺 ;

( 6 , 7 - 二甲氧基 - 喹啉 - 4 - 基 ) - [ 3 - ( 丙炔 - 1 - 基 - 苯基 ) ] - 胺 ;

[ 6 , 7 - 雙 ( 2 - 甲氧乙氧基 ) - 喹啉 - 4 - 基 ] - ( 5 - 乙炔基 - 2 - 甲基苯基 ) - 胺 ;

[ 6 , 7 - 雙 - ( 2 - 甲氧乙氧基 ) - 喹啉 - 4 - 基 ] - ( 3 - 乙炔基 - 4 - 氟苯基 ) - 胺 ;

[ 6 , 7 - 雙 - ( 2 - 氯乙氧基 ) - 喹啉 - 4 - 基 ] - ( 3 - 乙炔苯基 ) - 胺 ;

[ 6 - ( 2 - 氯乙氧基 ) - 7 - ( 2 - 甲氧乙氧基 ) - 喹啉 - 4 - 基 ] - ( 3 - 乙炔苯基 ) - 胺 ;

[ 6 , 7 - 雙 ( 2 - 乙醯氧基乙氧基 ) - 喹啉 - 4 - 基 ] - ( 3 - 乙炔苯基 ) - 胺 ;

2 - [ 4 - ( 3 - 乙炔基苯胺基 ) - 7 - ( 2 - 羥乙氧基 ) - 喹啉 - 6 - 基氧基 ] - 乙醇 ;

[ 6 - ( 2 - 乙醯氧基乙氧基 ) - 7 - ( 2 - 甲氧乙氧基 ) 喹啉 - 4 - 基 ] - ( 3 - 乙炔苯基 ) - 胺 ;

[ 7 - ( 2 - 氯乙氧基 ) - 6 - ( 2 - 甲氧乙氧基 )

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 10 )

噻唑啉 - 4 - 基 } - ( 3 - 乙炔苯基 ) - 胺 ;

{ 7 - ( 2 - 乙醯氧基乙氧基 ) - 6 - ( 2 - 甲氧乙  
氧基 ) - 噻唑啉 - 4 - 基 } - ( 3 - 乙炔苯基 ) - 胺 ;

2 - { 4 - ( 3 - 乙炔基苯胺基 ) - 6 - ( 2 - 羥乙  
氧基 ) - 噻唑啉 - 7 - 基氧基 } - 乙醇 ;

2 - { 4 - ( 3 - 乙炔基苯胺基 ) - 7 - ( 2 - 甲氧  
乙氧基 ) - 噻唑啉 - 6 - 基氧基 } - 乙醇 ;

2 - { 4 - ( 3 - 乙炔基苯胺基 ) - 6 - ( 2 - 甲氧  
乙氧基 ) - 噻唑啉 - 7 - 基氧基 } - 乙醇 ;

{ 6 - ( 2 - 乙醯氧基乙氧基 ) - 7 - ( 2 - 甲氧乙  
氧基 ) - 噻唑啉 - 4 - 基 } - ( 3 - 乙炔苯基 ) - 胺 ;

( 3 - 乙炔苯基 ) - { 6 - ( 2 - 甲氧乙氧基 ) - 7  
- { 2 - ( 4 - 甲基吡啶 - 1 - 基 ) 乙氧基 } 噻唑啉 - 4  
- 基 } - 胺 ;

( 3 - 乙炔苯基 ) - { 7 - ( 2 - 甲氧乙氧基 ) - 6  
- ( 2 - 嗎福啉 - 4 - 基 ) - 乙氧基 } - 噻唑啉 - 4 - 基  
} - 胺 ;

( 6 , 7 - 二乙氧基噻唑啉 - 1 - 基 ) - ( 3 - 乙炔  
苯基 ) - 胺 ;

( 6 , 7 - 二丁氧基噻唑啉 - 1 - 基 ) - ( 3 - 乙炔  
苯基 ) - 胺 ;

( 6 , 7 - 二異丙氧基噻唑啉 - 1 - 基 ) - ( 3 - 乙  
炔苯基 ) - 胺 ;

( 6 , 7 - 二乙氧基噻唑啉 - 1 - 基 ) - ( 3 - 乙炔

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 11 )

苯基 - 2 - 甲基苯基 ) - 胺 ;

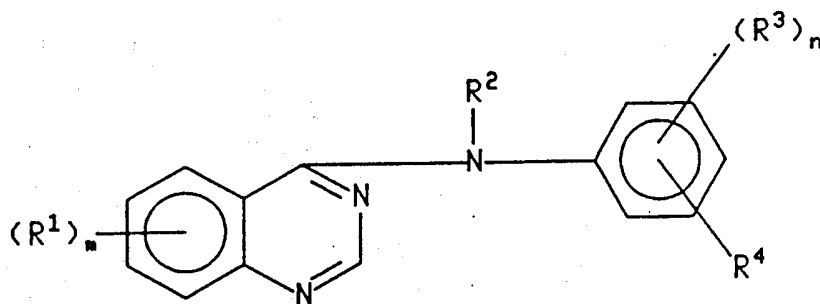
[ 6 , 7 - 雙 - ( 2 - 甲氧乙氧基 ) - 喹啉 - 1 - 基 ] - ( 3 - 乙炔基 - 2 - 甲基苯基 ) - 胺 ;

( 3 - 乙炔基 ) - [ 6 - ( 2 - 羥乙氧基 ) - 7 - ( 2 - 甲氧乙氧基 ) 喹啉 - 1 - 基 ] - 胺 ;

[ 6 , 7 - 雙 ( 2 - 羥乙氧基 ) - 喹啉 - 1 - 基 ] - ( 3 - 乙炔基 - 2 - 甲基苯基 ) - 胺 ; 和

2 - [ 4 - ( 3 - 乙炔基 ) - 6 - ( 2 - 甲氧乙氧基 ) - 喹啉 - 7 - 基氧基 ] - 乙醇。

本發明之另一態樣為提供一種製備下式化合物之方法



其中

m 為 1 , 2 或 3 ;

各  $R^1$  為獨立選自氫 , 鹵基 , 羥基 , 胺基 , 羥胺基 , 羧基 , (  $C_1 - C_4$  ) 烷氧羰基 , 硝基 , 胍基 , 脲基 , 胺甲醯 , 氰基 , 三氟甲基 , (  $R^6$  )<sub>2</sub>N - 羰基 , 和苯基 - W - 烷基其中 W 為選自單鍵 , O , S 和 NH ;

或各  $R^1$  為獨立選自氫 - (  $C_1 - C_4$  ) - 烷基和  $R^9$  其中  $R^9$  為選自  $R^5$  ,  $R^5O$  , (  $R^6$  )<sub>2</sub>N ,  $R^7C(=O)$  ,  $R^5ONH$  , A 和  $R^5Y$  ;  $R^5$  為 (  $C_1 - C_4$  ) 烷基 ;  $R^6$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 12 )

為氫或  $R^5$  其中  $R^5$  為相同或不同；  $R^7$  為  $R^5$ ，  $R^5O$  或 ( $R^6$ )<sub>2</sub>N； A 為選自哌啶基，嗎福啉基，吡咯烷基和 4- $R^6$ -哌啶-1-基，咪唑-1-基，4-吡啶酮-1-基，羧-( $C_1-C_4$ )-烷基，苯氧基，苯基，苯胺磺醯，( $C_2-C_4$ ) 烯基，( $R^6$ )<sub>2</sub>-N-羰基-( $C_1-C_4$ )-烷基；和 Y 為選自 S，SO，SO<sub>2</sub>；

( $R^6$ )<sub>2</sub>N 中之烷基部分為任意取代以鹵基或  $R^9$  其中  $R^9$  為定義如上，而  $R^5$  和  $R^5O$  中之烷基部分為任意取代以鹵基， $R^6O$  或  $R^9$  其中  $R^9$  和  $R^6$  為定義如上，且其中所得基為任意取代以鹵基或  $R^9$  規定氮，氧或硫原子和另外之雜原子不能連接至相同的碳原子，且再規定不超過三個 " $R^9$ " 單位可包括  $R^1$ ；

或各  $R^1$  為獨立選自  $R^5$ -磺醯胺基，酞醯亞胺基-( $C_1-C_4$ )-烷磺醯胺基，苄醯胺基，苯磺醯胺基，3-苯脲基，2-氧基吡咯烷-1-基，2,5-二氧基吡咯烷-1-基，和  $R^{10}$ -( $C_2-C_4$ )-烷磺醯胺基其中  $R^{10}$  為選自鹵基， $R^6O$ ，( $C_2-C_4$ ) 烷磺醯氧基，

$R^7C(=O)$ ，和 ( $R^6$ )<sub>2</sub>N；且其中  $R^1$  中之該苄醯胺基或苯磺醯胺基或苯基或苯氧基或苯胺基或苯胺磺醯取代基可任意具有一或二個鹵基，( $C_1-C_4$ ) 烷基，氰基，甲烷磺醯或 ( $C_1-C_4$ )-烷氧基取代基；

或任意兩個  $R^1$  與其連接之碳原子共同包括 5-8 員環其包括至少一或二個雜原子選自氧，硫或氮；且其中烷氧基或烷胺基之烷基和烷基部分可為直鏈或若包括至少

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(13)

三個碳可為分支或環狀；

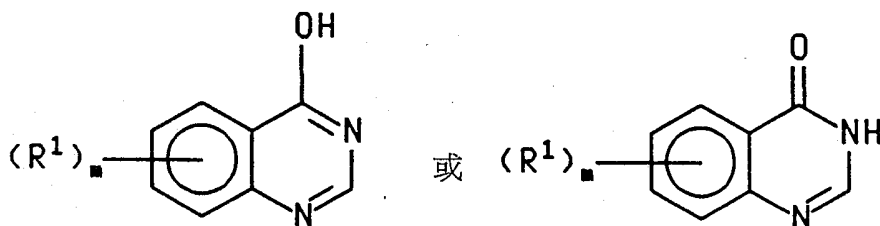
$R^2$  為選自氫和任意經取代 ( $C_1 - C_6$ ) - 烷基；

$n$  為 1 或 2 且各  $R^3$  為獨立選自氫，任意經取代 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基，任意經取代胺基，鹵基，羥基，任意經取代羥基；

$R^4$  為疊氮基或  $R^{11}$ -乙炔基其中  $R^{11}$  為選自氫，任意經取代 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基其中取代基為選自氫，胺基，羥基， $R^5O$ ， $R^5NH$  和  $(R^5)_2N$ 。

其包括

a) 令下式化合物



其中  $R^1$  和  $m$  為如上定義，

以  $CCQ_4$  與式  $Ar_3P$  之任意經取代三芳磷處理（其任意支持於惰性聚合物上）其中各  $Ar$  為任意經取代以 ( $C_6 - C_{10}$ ) 芳基且各取代基為獨立選自 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基；

和

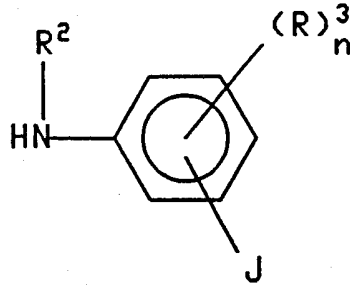
b) 令步驟 a) 產物以下式化合物處理

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 14 )



其中  $R^2$ ， $R^3$  和  $n$  為如上定義，且  $J$  為  $Y$  或  $R^4$ ，其中  $R^4$  為如上定義，規定當  $J$  為  $Y$  時則步驟 b) 之產物必須再以快處理。

本發明之又一態樣為針對一種治療哺乳動物之增殖過度疾病之方法，係對若於增殖過度疾病之哺乳動物投予式 I 化合物之增殖過度疾病治療量。

本發明亦針對治療哺乳動物增殖過度疾病之藥學組成物，其包括式 I 化合物之增殖過度疾病治療量和製藥容許載體。

鹵基意指氨基，溴基，碘基或氟基。

烷基係指直鏈，環狀或分支飽和或不飽和烴基部分規定該烷基若為分支或環狀則其必須包括三個或以上之碳原子。

至於此處所使用之措辭“反應惰性溶劑”意指不與起始物質，試劑，中間產物或產物以一不良影響所欲產物產率之方式交互作用的溶劑。

其他特徵和優點將由描述本發明之說明書及申請專利範圍所顯明。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

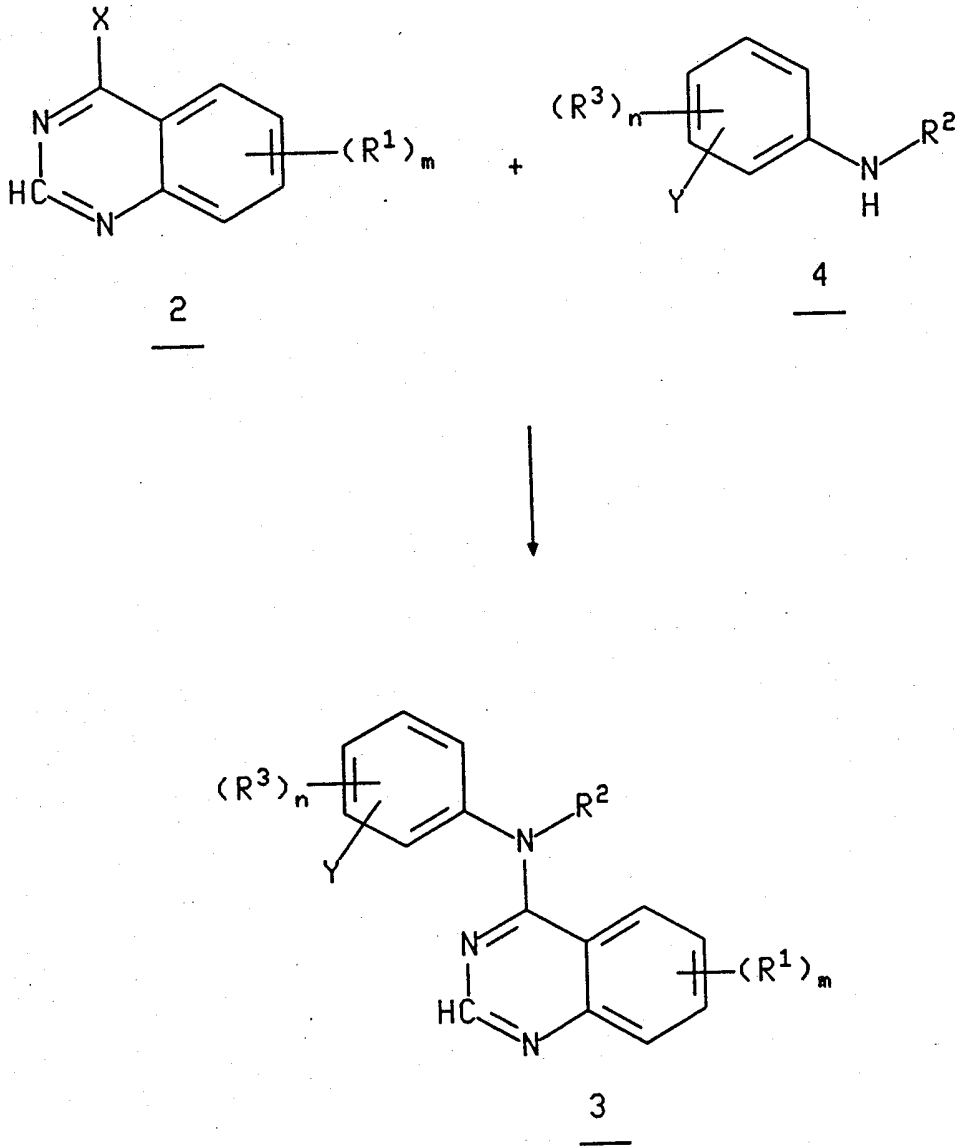
裝

訂



五、發明說明 ( 15 )

流程



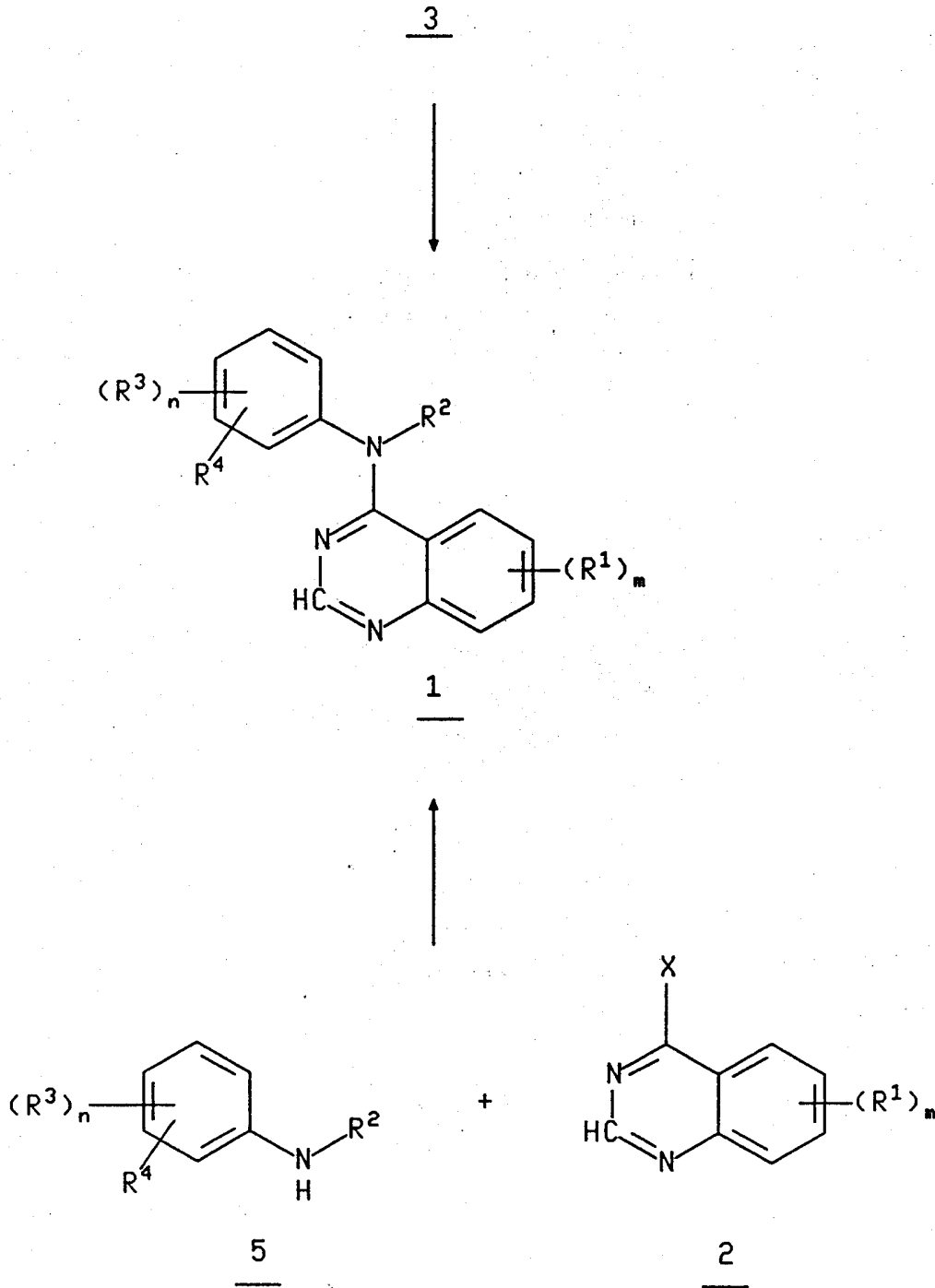
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ( 16 )

流程 ( 續 )



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 17 )

發明之詳細說明

式 I 化合物，其製藥容許鹽和前體藥物（此後稱活性化合物）可使用任何已知可應用於製備化學相關化合物之製法製備。

通常活性化合物可使用適當地經取代胺由適當地經取代喹啉製備。

如流程所示，適當的 4 - 經取代喹啉 2 其中 X 為適當的可置換離去基如鹵基，芳氧基，烷亞磺醯，烷磺醯，如三氟甲烷磺醯氧基，芳亞磺醯，芳磺醯，甲矽烷氧基，氰基，吡啶並，三唑並或四唑並，較佳為 4 - 氯喹啉，為與適當的胺或胺氫氯化物 4 或 5，其中 R<sup>4</sup> 為如上定義且 Y 為 Br，I，或三氟甲烷磺醯氧基於溶劑如（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）醇，二甲基甲醯胺（DMF），N - 甲基吡咯烷 - 2 - 酮，氯仿，乙腈，四氫呋喃（THF），1，4 - 二噁烷，吡啶或其他質子惰性溶劑中反應。此反應可在鹼，較佳為鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽或氫氧化物或三級胺鹼，如吡啶，2，6 - 盧剔啶，可力丁，N - 甲基 - 嗎福啉，三乙胺，4 - 二甲胺基 - 吡啶或 N，N - 二甲基苯胺存在中進行。此些鹼類此後稱為適當鹼類。反應混合物於約周圍至約溶劑之迴流溫度，較佳為於約 35 °C 至約迴流之溫度下保持直到實質上無剩餘的 4 - 鹵喹啉可被偵測，典型約 2 至約 24 小時。較佳地，反應為在惰性氛圍如乾燥氮氣下進行。

通常反應物為以化學計量地混合。當胺鹼為用於使用

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

## 五、發明說明 ( 18 )

胺 4 或 5 之鹽 ( 典型為 H C l 鹽 ) 之化合物時，其較佳使用過量的胺鹼，通常為額外當量之胺鹼。(選擇性地，若未使用胺鹼則可使用過量的胺 4 或 5。

於使用立體障礙胺 4 ( 如 2 - 烷基 - 3 - 乙炔苯胺 ) 或非常反應性之 4 - 鹵喹啉之化合物，其較佳使用第三丁醇或極性質子惰性溶劑如 D M F 或 N - 甲基吡咯烷 - 2 - 酮作為溶劑。

選擇性地，經取代喹啉 2 其中 X 為羥基或氧基 ( 且 2 - 氮為被氫化 ) 為與四氯化碳和任意經取代三芳磷，其任意支撐於惰性聚合物上 ( 如三苯磷，聚合物支撐，Aldrich Cat. No. 36,645-5，其為每克樹脂中內含 3 m m o l 磷之 2 % 二乙烯基苯交聯聚苯乙烯 ) 於溶劑如四氯化碳，氯仿，二氯乙烷，四氫呋喃，乙腈或其他質子惰性溶劑或其混合物中反應。反應混合物約周圍至約迴流，較佳約 3 5 ° C 至迴流溫度下保持 2 至 2 4 小時。此混合物為與適當的胺或胺氫氯化物 4 或 5 直接或於例如以真空蒸發移除溶劑後反應，並加入適當的選擇性溶劑如 ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) 醇，D M F，N - 甲基吡咯烷 - 2 - 酮，吡啶或 1,4 - 二噁烷。其次，將反應混合物於約周圍至溶劑迴流溫度，較佳約 3 5 ° C 至約迴流之溫度下保持，直到達成產物之實質地完全形成，典型約 2 至約 2 4 小時。較佳反應為在惰性氛圍如乾燥氮氣下進行。

當於與喹啉 2 之反應中使用化合物 4，其中 Y 為 B r，I，或三氟甲烷磺醯氧基，作為起始物質時，可形

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 19 )

成式 3 化合物，其中  $R^1$ ， $R^2$ ， $R^3$  和 Y 爲如上定義。化合物 3 爲藉由與適當鈀試劑如四（三苯膦）鈀或雙（三苯膦）二氯化鈀於適當路易士酸如氯化亞銅和適當炔如三甲基甲矽烷基乙炔，炔丙醇或 3 -（N，N - 二甲胺基） - 丙炔存在中於溶劑如二乙胺或三乙胺中轉變成式 1 化合物，其中  $R^4$  爲  $R^{11}$  乙炔基，而  $R^{11}$  爲如上定義。化合物 3，其中 Y 爲  $NH_2$ ，可藉令化合物 3 與二偶氮化劑，如酸或亞硝酸鹽（如醋酸和  $NaNO_2$ ）處理後將所得產物以疊氮化物，如  $NaN_3$  處理而轉變成化合物 1，其中  $R^4$  爲疊氮化物。

爲了製備式 I 化合物，其中  $R^1$  爲胺基或羥胺基，乃使用對應於式 I 化合物其中  $R^1$  爲硝基之還原作用。

還原作用可便利地以任何已知用於此類轉變之許多步驟進行。還原作用例如可藉由硝基化合物於反應惰性溶劑中適當金屬觸媒如鈀，鉑或鎳存在中之氫化作用進行。再適當之還原劑例如爲活化金屬如活化鐵（藉由將鐵粉以酸如氫氯酸之稀釋溶液清洗而製備）。因此，例如，還原作用可藉由將硝基化合物與活化金屬之混合物與濃鹽酸於溶劑如水與醇，例如，甲醇或乙醇之混合物中加熱至例如，50 至 150 °C，利於或接近 70 °C 之溫度下進行。另一適當的還原劑種類爲鹼金屬連二亞硫酸鹽，如連二亞硫酸鈉，其可用於（ $C_1 - C_4$ ）烷酸，（ $C_1 - C_6$ ）烷醇，水或其混合物。

爲了製備此些式 I 化合物其中  $R^2$  或  $R^3$  加入一初級

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

## 五、發明說明 ( 20 )

或二級胺基部分 ( 欲與喹啉反應之胺基以外 ) ，此類游離胺基較佳於上述反應前予以保護其後去保護，續為上述與 4 - ( 經取代 ) 喹啉 2 反應。

可使用數種熟知的氮保護基。此類基包括 ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) 烷氧羰基，任意經取代苄氧羰基，芳氧羰基，三苯甲基，乙烯氧羰基，O - 硝苯基磺醯，二苯磷基，對 - 甲苯磺醯，和苄基。氮保護基的添加可於氯化烴溶劑如二氯甲烷或 1, 2 - 二氯乙烷，或醚溶劑如乙二醇 - 甲醚，乙二醇二甲醚或 T H F 中，三乙胺鹼如三乙胺，二異丙基乙胺或吡啶，較佳為三乙胺存在與否下，於約 0 °C 至約 50 °C 之溫度下，較佳約周圍溫度下進行。選擇性地，保護基便於使用 Schotten-Baumann 條件連接。

續為上述之化合物 2 和 5 之偶合反應，保護基可由此藝術家熟知之去保護方法如於第三丁氧羰基保護產物以三氟醋酸於二氯甲烷中處理而移除。

保護基之說明及其用法，參見 T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 第 2 版，John Wiley & Sons, 紐約，1991。

於製造式 I 化合物其中 R<sup>1</sup> 或 R<sup>2</sup> 為羥基中，式 I 化合物其中 R<sup>1</sup> 或 R<sup>2</sup> 為 ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) 烷氧基之切割為較佳。

切割反應便於以此類轉變所知之許多步驟進行。經保護式 I 衍生物以熔融吡啶氫氯化物 ( 20 - 30 eq. ) 於 150 至 175 °C 下處理可用於 O - 去烷基作用。選擇

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 21 )

性地，切割反應可例如令經保護噻唑啉衍生物以鹼金屬 (  $C_1 - C_4$  ) 烷基硫化物，如乙烷硫醇鈉處理，或以鹼金屬二芳基磷化物如二苯磷化鋰處理而進行。切割反應亦便於令經保護噻唑啉衍生物以三鹵化硼或鋁如三溴化硼處理而進行。此類反應較佳於反應惰性溶劑存在中適當溫度下進行。

式 I 化合物，其中  $R^1$  或  $R^2$  為 (  $C_1 - C_4$  ) 烷亞磺醯或 (  $C_1 - C_4$  ) 烷磺醯基較佳為由氧化式 I 化合物其中  $R^1$  或  $R^2$  為 (  $C_1 - C_4$  ) 烷胺磺醯基所製備。適當的氧化劑為此藝熟知用於胺磺醯至亞磺醯和 / 或磺醯之氧化作用如過氧化氫，過酸 ( 如 3 - 氯過氧基苯酸或過氧基醋酸 )，鹼金屬過氧基硫酸鹽 ( 如過氧基 - 硫酸鉀 )，三氧化鉻或氣體氧於鉑存在中。氧化作用通常使用化學計量份量之氧化劑於儘可能在溫和條件下進行以降低過度氧化的危險及對其他官能基的損害。通常，反應為在適當溶劑如二氯甲烷，氯仿，丙酮，四氫呋喃或第三丁基甲醚中及在約 - 25 至 50 °C 溫度，較佳在接近周圍溫度下，即在 15 至 35 °C 之範圍中進行。當化合物帶有一亞磺醯基時乃欲使用較溫和之氧化劑如偏高碘酸鈉或鉀，便於一極性溶劑如醋酸或乙醇中進行。內含 (  $C_1 - C_4$  ) 烷磺醯基之式 I 化合物可藉由對應之 (  $C_1 - C_4$  ) 烷亞磺醯化合物及對應之 (  $C_1 - C_4$  ) 烷胺磺醯化合物之氧化作用而取得。

式 I 化合物其中  $R^1$  為任意經取代 (  $C_2 - C_4$  ) 烷醯胺基，脲基，3 - 苯脲基，苄醯胺基或磺醯胺基可藉由對

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(22)

應化合物其中  $R^1$  為胺基之醯化作用或磺醯化作用而製得。適當的醯化劑為任何此藝熟知將胺基醯化成醯胺基之試劑，例如，醯基鹵，如  $(C_2 - C_4)$  烷醯氯或溴或苄醯氯或溴，烷酸酐或混合酸酐（如由烷酸和  $(C_1 - C_4)$  烷氧羰基鹵，例如  $(C_1 - C_4)$  烷氧羰基氯，於適當鹼存在中反應所形成之醋酸酐或混合酸酐。）。於製造式 I 化合物其中  $R^1$  為脲基或 3-苯脲基，適當的醯化劑例如為氰酸鹽，如鹼金屬氰酸鹽如氰酸鈉，或異氰酸酯如異氰酸苯酯。N-磺醯化作用可以適當的磺醯鹵或磺醯酐於三級胺鹼存在中進行。通常醯化作用或磺醯化作用為在反應惰性溶劑中及在約  $-30$  至  $120^\circ C$  之溫度範圍下，便於在接近周圍溫度下進行。

式 I 化合物其中  $R^1$  為  $(C_1 - C_4)$  烷氧基或經取代  $(C_1 - C_4)$  烷氧基或  $R^1$  為  $(C_1 - C_4)$  烷胺基或經取代單-N-或二-N，N- $(C_1 - C_4)$  烷胺基，為由對應化合物其中  $R^1$  為羥基或胺基，較佳於適當鹼存在中以烷基化作用而製備。適當的烷基化劑包括烷基或經取代烷基鹵，例如，任意經取代  $(C_1 - C_4)$  烷基氯、溴或碘，於適當鹼存在中反應惰性溶劑中並於約  $10$  至  $140^\circ C$  之溫度範圍中，便於接近周圍溫度下。

於製造式 I 化合物其中  $R^1$  為胺基，氧基-或氰基-經取代  $(C_1 - C_4)$  烷基取代基，為將對應之化合物其中  $R^1$  為  $(C_1 - C_4)$  烷基取代基具有一可被胺基-，烷氧基-，或氰基-置換之基與適當的胺，醇或氰化物，較佳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄



## 五、發明說明(23)

於適當鹼存在中反應。反應較佳於反應惰性溶劑或稀釋劑中及在約10至100℃之溫度範圍中，較佳於在或接近周圍溫度下進行。

式I化合物，其中R<sup>1</sup>為羧基取代基或包括羧基之取代基，為藉由水解對應之化合物其中R<sup>1</sup>為(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧羰基取代基或包括(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧羰基之取代基而製備。水解便於例如在鹼性條件下，如於後述實施例中所說明之鹼金屬氫氧化物存在中進行。

式I化合物其中R<sup>1</sup>為胺基，(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷胺基，二-[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基]胺基，吡咯烷-1-基，哌啶基，嗎福啉代，哌啶-1-基，4-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基哌啶-1-基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷胺磺鹽，可藉由對應化合物其中R<sup>1</sup>為胺或硫醇可置換基與適當的胺或硫醇於適當的鹼存在下反應而製備。反應較佳於反應惰性溶劑或稀釋劑中及在約10至180℃之溫度範圍中，便於在100至150℃之範圍中進行。

式I化合物其中R<sup>1</sup>為2-氧基吡咯烷-1-基或2-氧基吡咯烷-1-基為藉由將對應化合物其中R<sup>1</sup>為鹵-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)烷磺胺基，於適當鹼存在中環化作用而製備。反應較佳於反應惰性溶劑或稀釋劑中及在約10至100℃之溫度範圍中，便於在或接近周圍溫度下進行。

於製造式I化合物其中R<sup>1</sup>為胺甲鹽，經取代胺甲鹽，烷磺氧基或經取代烷磺氧基，乃以對應化合物其中R<sup>1</sup>為羥基之胺甲鹽化作用或磺化作用為便利。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

### 五、發明說明(24)

此藝熟知將羥芳基部分醯化成烷醯氧芳基之適當醯化劑例如包括(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)烷醯鹵，(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)烷醯酐和如上述之混合酸酐，且可使用其適當的經取代衍生物，典型於適當鹼之存在中。選擇性地(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)烷酸或其適當地經取代衍生物可以冷凝劑如碳化二亞胺之助與式I化合物其中R<sup>1</sup>為羥基偶合。於製造式I化合物其中R<sup>1</sup>為胺甲醯或經取代胺甲醯，適當的胺甲醯化劑例如為氰酸鹽或異氰酸烷酯或芳酯，典型於適當鹼存在中。選擇性地，適當的中間產物如式I化合物其中R<sup>1</sup>為羥基之氯甲酸酯或羧基咪唑基衍生物可藉由令該衍生物與光氣(或光氣相等物)或羧基二咪唑處理而產生。所得之中間產物其後可與適當的胺或經取代胺反應產生所欲的胺甲醯衍生物。

式I化合物其中R<sup>1</sup>為胺羧基或經取代胺羧基可藉由將適當的中間產物其中R<sup>1</sup>為羧基予以胺基分解而製備。

式I化合物其中R<sup>1</sup>為羧基之活化作用和偶合可以此藝人士熟知之各種方法進行。適當的方法包括羧基活化為醯基鹵，對構或混合酸酐，或適當反應性以與所欲胺偶合之活性酯。此類中間產物和其製備和用於與胺類偶合之實例可於文獻，例如M. Bodansky and A. Bodansky, "The Practice of Peptide Synthesis", Springer, -Verlag, 紐約, 1984中深入得知。所得之式I化合物可由標準方法，如溶劑移除和再結晶作用或層析予以單離及純化。

上述反應流程之起始物質(如胺類，噁唑啉類和胺基保護基)為容易獲得或可由此藝人士使用有機合成之傳統

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(25)

方法輕易地合成。例如，2,3-二氫-1,4-苯並噁吡啉衍生物的製備為由R. C. Elderfield, W.H. Todd, S. Gerber, Ch. 12述於“Heterocyclic Compounds”，第6冊，R.C. Elderfield ed., John Wiley and Sons, Inc., N.Y., 1957。經取代2,3-二氫苯並噁吡啉基化合物為由R.C. Elderfield和E.E. Harris述於Elderfield “Heterocyclic Compounds”書之第6冊第13章。

某些式I噻唑啉可以溶劑化物及非溶劑化物型式如水合物型式存在。需明瞭本發明包括所有此類具有對抗增殖過度疾病活性之溶劑化物及非溶劑化物型式。

式I化合物之適當的製藥容許鹽例如為充分鹼性之對應化合物的酸加成鹽，如與例如無機或有機酸如氫氯酸，氫溴酸，硫酸，磷酸，甲烷磺酸，苯磺酸，三氟醋酸，檸檬酸，乳酸或順丁烯二酸之酸加成鹽。式I化合物（其為酸性）之適當的製藥容許鹼加成鹽為鹼金屬鹽，例如，鋰、鈉或鉀鹽；鹼土金屬鹽，例如，鈣或鎂鹽；鉍鹽；或與取得生理容許陽離子之有機鹼的鹽例如與甲胺、二甲胺、三甲胺、吡啶、嗎福啉或三-(2-經乙基)胺之鹽。所有此類鹽為在本發明之範圍中且其可以傳統方法製備。例如，其可藉由簡單地將酸性和鹼性本質，通常以化學計量比例，於含水，非含水或部分含水介質中接觸而製備。鹽類為以過濾；以非溶劑，較佳為醚或烴溶劑沈澱，隨後以過濾或以蒸發溶劑，或於含水溶液之情形中，以冷凍乾燥予以回收。

(請先閱讀背面之注意事項(填寫本頁))

裝

訂

錄

## 五、發明說明(26)

部分之式 I 化合物具有不對稱碳原子。此類非對映異構混合物可以本身已知之方法，例如以層析和 / 或分步結晶基於其物理化學差異而分離成其各別的非對映異構物。對映結構物可藉由與適當的光學活性化合物（如醇）反應而將對映結構混合物轉變成非對映異構混合物，將非對映異構物分離並將各非對映異構物轉變（如水解）成對應的純對映結構物。所有此類異構物，包括非對映異構混合物和純對映結構物被視為本發明之部分。

本發明之活性化合物為致癌基因性和原致癌基因性蛋白質酪胺酸激酶如上皮細胞生長因子（EGFR）之 erbB 族，erbB2，HER3，或 HER4 之強力抑制劑且因此其所有可適於治療性用於作為哺乳動物，特別是人類之抗增殖劑（如抗癌劑）。特別是，本發明之化合物為治療人類各種腫瘤（腎，肝，膽，乳房，胃，卵巢，結腸，前列腺，胰，肺，陰部，甲狀腺，肝癌，肉瘤，神經膠母細胞瘤，各種頭和頸瘤），及其他增殖狀況如皮膚（如牛皮癬）或前列腺（如 BPH），之良性增殖的治療劑或預防劑。此外，可期望本發明之喹啉具有對抗白血病和淋巴惡性範圍之活性。

活性化合物亦可期望用於含有迷走表現配體 / 細胞受體交互作用，關於各種蛋白質酪胺酸激酶之活化作用或訊號結果，其活性為受式 I 藥劑所抑制之另外疾病的治療。

此類疾病可包括神經單位、神經膠、星細胞、視丘下部及其他腺體之疾病，巨噬細胞、上皮細胞、幹細胞和囊

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

象

## 五、發明說明(27)

胚腔性質其中包含迷走功能，表現，erbB酪胺酸激酶之活化或訊號之疾病。此外，式I化合物於包括可被式I化合物抑制之已鑑定及未鑑定酪胺酸激酶兩者之發炎性、血管性和免疫性疾病中具有治療用途。

活性化合物於抑制細胞受體酪胺酸激酶（及後續之增殖性反應，如癌症）之生體外活性可依下列詳細步驟測定。

活性化合物於生體外之活性可依外源性受質（如 L y S s - Gastrin或聚 G l u T y r ( 4 : 1 ) 無規共聚物（I. Posner等人，J. Biol. Chem. 267 (29), 20638-47 (1992)）於酪胺酸上經上皮細胞生長因子細胞受體激酶之磷酸化作用之受試驗化合物相對於對照組之抑制量所決定。親和性純化、可溶性人類EGF細胞受體（96 ng）為依G. N. Gill, W. Weber, Methods in Enzymology 146, 82-88 (1987)之步驟由A431細胞（美國菌種培養收集，Rockville, MD）取得並於微離心管中與EGF（2 μg / ml）於磷酸化緩衝液+釩酸鹽（P B V : 50 mM H E P E S , p H 7 . 4 ; 125 mM N a C l ; 24 mM M g C l <sub>2</sub> ; 100 μM原釩酸鈉）中，以10 μl總體積，於室溫下預培養20-30分鐘。溶液於二甲基亞砷（DMSO）中之試驗化合物為於PBV中稀釋，並將10 μl與EGF細胞受體 / EGF混合物混合，且在30℃下培養10-30分鐘。磷酸化作用反應為藉由加入20 μl <sup>33</sup>P - A T P / 受

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

## 五、發明說明(28)

質混合物 (1210  $\mu$ M Lys<sub>3</sub>-Gastrin (胺基酸單一文字密碼序列, KKKGPWLEEEEEAYGWLDF), 50 mM Hepes pH 7.4, 40  $\mu$ M ATP, 2  $\mu$ Ci  $\gamma$ - [<sup>33</sup>P]-ATP) 至 EGF<sub>r</sub>/EGF 混合物並在室溫下培養 20 分鐘而啟動。反應為藉由加入 10  $\mu$ l 之停止溶液 (0.5 M EDTA, pH 8; 2 mM ATP) 和 6  $\mu$ l 2 N HCl 而停止。試管於 14,000 RPM, 4 °C 下離心 10 分鐘。來自各管之 35  $\mu$ l 上清液為移液至 2.5 cm 圓周之 Whatman P81 紙上, 於 5% 醋酸中大量清洗四次, 每次以 1 公升清洗, 且其後風乾。此造成受質結合至紙而游離之 ATP 於清洗中流失。偶合之 [<sup>33</sup>P] 以液體閃爍計數器測量。受質 (如 lys<sub>3</sub>-gastrin) 不存在中之偶合作用由所有值減去作為一背景值且抑制百分比為由相對於無試驗化合物存在之對照組計算。

此類分析為以一範圍劑量之試驗化合物進行, 以測定 EGF<sub>R</sub> 激酶活性之生體外抑制的近約 IC<sub>50</sub> 值。雖然可期待式 I 化合物之抑制性質隨著結構改變而不同, 但此些試劑通常展現之活性 (以上述方式測定) 為在 IC<sub>50</sub> = 0.0001 - 3.0  $\mu$ M 之範圍。

活性化合物之生體內活性可依試驗化合物相對於對照組之腫瘤生長抑制量測定。各種化合物之腫瘤生長抑制功效為依 Corbett T. H. 等人 "Tumor Induction Relationships in Development of Transplantable

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明(29)

Cancers of the Colon in Mice for Chemotherapy Assays, with a Note on Carcinogen Structure", Cancer Res., 35, 2434-2439 (1975) Corbett, T. H., et al., "A Mouse Colon-tumor Model for Experimental Therapy", Cancer Chemother. Rep. (Part 2)", 5, 169-186 (1975)之方法，以部分修飾而測定。腫瘤為藉由在左翼皮下注射以懸浮於 0.10 ml P R M I 1640 中之  $1 \times 10^6$  指數期培養腫瘤細胞（人類 M D A - M B - 468 胸或人類 H N 5 頭和頸致癌細胞）予以誘發。於經過充分時間腫瘤變得可察覺後（直徑 2 - 3 mm），將試驗動物（無胸腺鼠）以活性化合物（由溶解於 D M S O 中典型配方成 50 至 100 mg / ml 濃度後以 1 : 9 稀釋至食鹽水中，或選擇性地 1 : 9 稀釋至 0.1% Pluronic<sup>®</sup> P105 / 0.9% 食鹽水中）經由腹膜內（i p）或經口（p o）途徑每次投予兩次（即各 12 小時）連續治療 5 天。為測定抗腫瘤功效，腫瘤為以游標彎腳規於橫跨兩個直徑以毫米測量且腫瘤大小（mg）為使用式：腫瘤重量 = (長度 × [寬度]<sup>2</sup> / 2，依 Geran, R.I. 等人 "Protocols for Screening Chemical Agents and Natural Products Against Animal Tumors and Other Biological Systems", 第 3 版, Cancer Chemother. Rep., 3, 1-104 (1972) 之方法計算。結果為以抑制百分比，依式：抑制 (%) =  $\frac{T u W_{\text{對照}} - T u W_{\text{試驗}}}{T u W_{\text{對照}}} \times 100\%$  表示。翼部位

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

### 五、發明說明(30)

的腫瘤植入法提供對各種化學治療藥劑之可複製劑量／回應功效，而測得方法（腫瘤直徑）為評估腫瘤生長速率的可信賴方法。

活性化合物的投予可以任何可傳送化合物至作用部位（如癌細胞）之方法進行。此些方法包括經口途徑、十二指腸途徑、非經腸注射（包括靜脈內、皮下、肌肉內、血管內或注入）、局部投予等。

投予活性化合物之份量當然視處理的固體，痛苦之嚴重性，投予方式和醫生配方的判斷而定。然而有效劑量為在約 0.001 - 100 mg / kg，較佳於 1 至 35 mg / kg 之範圍，以單一或分開劑量。對於平均 70 kg 的人，其可為 0.05 至 7 克 / 天，較佳為 0.2 至 2.5 克 / 天之份量。

組成物可例如於適於經口投予以錠劑、膠囊、藥片、粉末、續放性配方、溶液、懸浮液型式，於非經腸注射以無菌溶液、懸浮液或乳劑型式，於局部投予以藥膏或乳霜型式或於直腸投予以栓劑型式。藥學組成物可以適於精確劑量單一投予之單位劑量型式。藥學組成物將包含傳統的製藥載體或賦形劑並以依據本發明之化合物作為活性成分。此外，其可包括其他醫藥或製藥藥劑、載體、佐劑等。

依據本發明之藥學組成物可內含 0.1% - 95% 之化合物，較佳為 1% - 70%。於任何情形中，投予之組成物或配方將內含有效在治療過程內減輕或降低治療個體症狀，即增殖過度疾病份量之活性化合物。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

象



## 五、發明說明 (31 )

典型的非經腸投予型式包括活性化合物於無菌水溶液，例如丙二醇或葡萄糖水溶液中之溶液或懸浮液。若需要，此類劑量型式可適當地緩衝。

適當的製藥載體包括惰性稀釋劑或填充劑，水和各種有機溶劑。若需要，藥學組成物可內含額外的成分如香料、黏合劑、賦形劑等。因此於經口投予，內含各種賦形劑如檸檬酸之錠劑可與各種崩散劑如澱粉、藻酸和某些複合矽酸鹽及與黏合劑如蔗糖、明膠和阿拉伯膠共同使用。額外地，潤滑劑如硬脂酸鎂、十二烷基硫酸鈉和滑石通常可用於打錠目的。類似型式之固體組成物亦可使用於軟及硬充填明膠殼。其較佳之物質包括乳糖或牛乳糖及高分子量聚乙烯。當含水懸浮液或醃劑為欲用於經口投予活性化合物時，其中可混合以各種增甜或香味劑，色料或染料，且若需要，乳化劑或懸浮劑，共同以稀釋劑如水、乙醇、丙二醇、甘油，或其組合。

以特定量之活性化合物製備各種藥學組成物的方法為已知，或為此藝人士所熟知。例如，參見 Remington's Pharmaceutical Sciences., Mack Publishing Company, Easter, Pa., 第15版 (1975)。

上述之增殖過度疾病治療可應用為一主要治療或除了活性成分外可包含一種或以上之其他抗腫瘤物質。此類共同治療可以同時、後續、循環或分開的服用以治療的個別成分之方式所達成。

下列實施例和製備例中所使用的高效能液體層析 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

### 五、發明說明(32)

H P L C ) 爲依下列方法進行除非於特殊例中被修飾。  
 Perkin-Elmer Pecosphere<sup>®</sup> 3X3C筒狀圓柱 ( 3 mm ×  
 3 c m , C 1 8 ; 取自Perkin Elmer Corp., Norwalk,  
 CT 06859) 具有Brownlee ( 商標 ) RP-8 Newguard  
 precolumn ( 7 micron , 3 . 2 mm × 1 5 mm , 取自  
 Applied Biosystems Inc. San Jose, CA 95134) 其已事  
 先於 p H 4 . 5 0 , 2 0 0 m M 醋酸銨緩衝液中平衡。樣  
 品以 0 - 1 0 0 % 乙腈 / p H 4 . 5 0 , 2 0 0 m M  
 N H <sub>4</sub> 醋酸鹽之直線梯度洗提 1 0 分鐘以 3 . 0 毫升 / 分  
 鐘之流速。色層譜爲以使用兩極真空管排列偵測器於  
 2 4 0 - 4 0 0 n m 範圍內產生。

需明瞭本發明並不被限定於此處所示及所述之特定具  
 體例，而在不偏離申請專利範圍所定義之本發明精神和範  
 疇可作各種改變和修飾。

#### 實施例 1

( 4 - 疊氮苯基 ) - ( 6 , 7 - 二甲氧喹啉 - 4 - 基 )  
- 胺鹽酸化物

將 4 - 氯 - 6 , 7 - 二甲氧喹啉 ( 2 5 0 毫克 ,  
 1 . 1 2 毫莫耳 ) 和 4 - 疊氮基苯胺鹽酸化物 ( 2 0 0 毫  
 克 , 1 . 1 1 毫莫耳 ) 於 1 0 毫升之異丙醇中迴流 0 . 5  
 小時，冷卻並過濾以 1 0 毫升異丙醇清洗且於真空中，  
 7 0 ° C 下乾燥可得固體之標題產物，3 9 2 毫克 ( 9 8 %  
 ) ; 熔點 2 0 0 - 2 0 5 ° C ( 分解 ) 。

(請先閱讀背面之注意事項)(填寫本頁)

裝

訂

象

## 五、發明說明(33)

實施例 2

( 6 , 7 - 二甲氧喹啉 - 4 - 基 ) - ( 3 - 乙炔苯基 )

- 胺鹽酸化物

將 4 - 氯 - 6 , 7 - 二甲氧基喹啉 ( 250 毫克 , 1 . 12 毫莫耳 ) 和 3 - 乙炔基苯胺 ( 137 毫克 , 1 . 17 毫莫耳 ) 於 10 毫升之異丙醇中迴流 0 . 5 小時 , 冷卻並過濾以 10 毫升之異丙醇清洗並於真空中 , 70 °C 下乾燥可得固體的標題產物 , 338 毫克 ( 99 % ) ; 熔點 269 - 270 °C 。

實施例 3

( 6 , 7 - 二甲氧基喹啉 - 4 - 基 ) - [ 3 - ( 3 -

經丙炔 - 1 - 基 ) 苯基 ] - 胺

將 ( 3 - 溴苯基 ) - ( 6 , 7 - 二甲氧基喹啉 - 4 - 基 ) - 胺氫氯化物 ( 250 毫克 , 0 . 591 毫莫耳 ) , 四 ( 三苯膦 ) 鈀 ( 100 毫克 ) , 炔丙醇 ( 600  $\mu$  L ) , 7 毫升之無水、氮氣清洗的二乙胺和碘化亞銅 ( 10 毫克 ) 混合物迴流 5 小時 , 冷卻並過濾以 2 毫升之 50 % 二乙胺 : 甲醇清洗兩次可得固體標題產物 136 毫克。此固體由甲醇再結晶 , 於真空中 , 70 °C 下乾燥後可得純的標題產物 , 73 毫克 ( 37 % ) ; 熔點 267 - 268 °C 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

## 五、發明說明(34)

實施例 4

[ ( 3 - ( 2 ' - 胺 甲 基 - 乙 炔 基 ) 苯 基 ) - ( 6 , 7 - 二 甲 氧 基 喹 啉 - 4 - 基 ) - 胺 鹽 酸 化 物

將實施例 3 之標題產物 ( 5 0 毫克, 0 . 1 4 9 毫莫耳), 三苯膦 ( 6 0 毫克, 0 . 2 2 5 毫莫耳, 酞醯亞胺 ( 1 6 5 毫克, 1 . 1 2 毫莫耳) 和偶氮二羧酸二乙酯 ( 3 6  $\mu$  L, 0 . 2 2 8 毫莫耳) 於室溫下 3 毫升之無水四氫呋喃中攪拌 1 6 小時。反應混合物濃縮成固體並於矽膠上以 1 5 % 丙酮 : 二氯甲烷洗提之快速層析可得純的固體 [ 3 - ( 2 ' - { 酞醯亞胺 甲 基 } - 乙 炔 基 ) 苯 基 ] - ( 6 , 7 - 二 甲 氧 基 喹 啉 - 4 - 基 ) 胺 其 藉 由 加 入 1 毫 升 之 無 水 1 M H C l / 甲 醇 隨 後 以 3 毫 升 之 異 丙 醇 而 轉 變 成 其 鹽 酸 化 物。此鹽以過濾收集, 乾燥並立即用於下列步驟: 1 5 毫克。此 1 5 毫克, 0 . 0 3 2 3 毫莫耳為以 0 . 5 毫升之胼水合物和 1 毫升之甲醇處理 0 . 5 小時。反應混合物於真空中蒸發, 並將產物經快速層析以 1 0 % 甲醇 . 二氯甲烷洗提而單離。純的標題產物於以 1 毫升之 1 M H C l / 甲 醇 轉 變 成 其 鹽 酸 鹽, 以 異 丙 醇 及 乙 醚 沈 澱 並 於 真 空 中 乾 燥 後 而 單 離; 5 . 6 毫 克 ( 4 7 % ) 熔 點 2 7 5  $^{\circ}$ C 分 解。

實施例 5

( 3 - 乙 炔 苯 基 ) - ( 6 - 硝 基 喹 啉 - 4 - 基 ) - 胺 鹽 酸 化 物

## 五、發明說明(35)

將 4 - 氯 - 6 - 硝基喹啉 ( 1 . 0 6 克 , 5 . 0 0 毫莫耳 ) 和 3 - 乙炔基苯胺 ( 1 . 0 0 克 , 5 . 3 0 毫莫耳 ) 於 1 0 毫升之異丙醇中迴流 3 小時 , 冷卻並於室溫下 1 6 小時後 , 過濾以 1 0 毫升之異丙醇清洗並於真空中 , 7 0 °C 下乾燥可得固體的標題產物 , 1 . 2 7 克 ( 7 8 % ) ; 熔點 2 5 5 - 2 5 6 °C 。

實施例 6

( 6 , 7 - 二甲氧基喹啉 - 4 - 基 ) - ( 4 - 乙炔苯基 ) - 胺

標題化合物以下列三個步驟順序但未純化中間產物而製備。4 - 氯 - 6 , 7 - 二甲氧基喹啉 ( 2 5 0 毫克 , 1 . 1 1 3 毫莫耳 ) 和 4 - 碘基苯胺 ( 2 6 8 毫克 , 1 . 2 2 4 毫莫耳 ) 於 1 0 毫升之異丙醇中迴流 3 小時 , 冷卻至室溫並過濾其以 1 0 毫升之異丙醇清洗並於真空中 7 0 °C 下乾燥 , 可得固體 ( 4 - 碘苯基 ) - ( 6 , 7 - 二甲氧基喹啉 - 4 - 基 ) 胺鹽酸化物 , 3 9 6 毫克 ( 7 6 % ) 。 將 ( 4 - 碘苯基 ) - ( 6 , 7 - 二甲氧基喹啉 - 4 - 基 ) 胺鹽酸化物 ( 2 5 0 毫克 , 0 . 5 6 4 毫莫耳 ) , 四 ( 三苯膦 ) 鈀 ( 5 0 毫克 ) , 三甲基甲矽烷基乙炔 ( 1 6 0  $\mu$  L , 1 . 1 3 毫莫耳 ) , 4 毫升之乾燥、氮氣清洗的二乙胺和碘化亞銅 ( 1 0 毫克 ) 所組成之混合物迴流 2 小時 , 冷卻並於真空中濃縮 , 可得分佈於氯仿與 1 N H C l 之間之殘渣。固體 [ 4 - ( 2 - { 三甲基甲矽烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(36)

基)乙炔基)苯基)-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)胺於兩個液相的界面形成並過濾且於真空中乾燥；  
170毫克(80%)。

[4-(2'-{三甲基甲矽烷基}乙炔基)苯基)-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)胺(100毫克, 0.265毫莫耳)和無水碳酸鉀(125毫克, 0.906毫莫耳)於3毫升之甲醇和1毫升之水中室溫下攪拌2.5小時。反應混合物於真空中濃縮,並分布於20毫升之氯仿與20毫升之1N鹽酸之間。將有機層以硫酸鎂乾燥,過濾並真空蒸發可得標題產物其以乙醚碾製並於真空中70°C下乾燥;81毫克(90%)熔點239°C分解。

## 實施例7

(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)-(3-乙炔基-2-甲基苯基)-胺

標題產物以下列三個步驟順序但未純化中間產物而製備。3-溴-2-甲基苯胺(1.00克,5.37毫莫耳),四(三苯膦)鈀(200毫克),三甲基甲矽烷基乙炔(1.053克,10.75毫莫耳),10毫升之乾燥、氮氣清洗之二乙胺和碘化亞銅(910毫克)所組成之混合物迴流16小時,冷卻並於真空中濃縮可得分布於氯仿與1N HCl之間的殘渣。有機層以鹽水清洗,以硫酸鎂乾燥並真空蒸發可得一殘渣,3-[2'-{三

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

## 五、發明說明(37)

甲基甲矽烷基)乙炔基]-2-甲基苯胺其於矽膠上以快速層析予以純化，以1:1己烷:二氯甲烷洗提;200毫克(18%)。

4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(104毫克,0.466毫莫耳)和3-[2'-(三甲基甲矽烷基)乙炔基]-2-甲基苯胺(100毫克,0.491毫莫耳)於3毫升之異丙醇中迴流16小時，冷卻至室溫並過濾可得固體{3-[2'-(三甲基甲矽烷基)乙炔基]-2'-甲基苯基}- (6,7-二甲氧基喹啉-4-基)胺鹽酸化物之殘渣，其以10毫升之異丙醚清洗並以乙醚碾製16小時。於矽膠上之薄層層析且以9:1氯仿:甲醇洗提顯示此殘渣為不純產物。殘渣於矽膠上以9:1二氯甲烷:甲醇洗提之快速層析予以純化，於真空中濃縮和乾燥後可得純的產物，64毫克(33%)。將產物溶於3毫升之甲醇中並以64毫克之無水碳酸鉀於室溫下處理3小時。反應混合物於真空中濃縮並分布於1N HCl與氯仿之間。固體標題於兩液相之界面形成並過濾且於真空中乾燥;40毫克(84%)熔點225°C分解。

## 實施例 8

(6-胺基喹啉-4-基)-(3-乙炔苯基)-胺

將(3-乙炔苯基)-(6-硝基喹啉-4-基)-胺鹽酸化物(500毫克,1.50毫莫耳)溶於10

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

### 五、發明說明 (38)

毫升之甲酸並以連二亞硫酸鈉 ( 1 . 1 0 克 , 6 . 2 8 毫莫耳 ) 於室溫下逐份處理。2 小時後混合物以 1 2 0 毫升水驟冷並過濾。過濾物於真空中蒸發成一殘渣，將其溶於 1 0 0 毫升之 1 : 1 甲醇 : 氯仿中，過濾並於真空中蒸發成第二殘渣。其以 2 0 0 毫升之 5 % 重碳酸鈉碾製 3 0 分鐘，過濾，以水清洗並於真空中乾燥 1 6 小時。於矽膠上以醋酸乙酯洗提之快速層析可得純的 ( 6 - 胺基喹啉 - 4 - 基 ) - ( 3 - 乙炔苯基 ) - 胺 ; 1 4 0 毫克 ( 3 4 % ) ; 熔點 1 6 5 °C 分解。

#### 實施例 9

( 3 - 乙炔苯基 ) - ( 6 - 甲烷磺醯胺基喹啉 - 4 - 基 ) - 胺

實施例 8 之標題產物 ( 1 0 0 毫克 , 0 . 3 8 4 毫莫耳 ) , 吡啶 ( 1 4 0  $\mu$  l , 1 . 6 8 毫莫耳 ) 和甲烷磺醯氯 ( 9 9  $\mu$  L , 1 . 2 6 毫莫耳 ) 於 1 0 毫升之 1 , 2 - 二氯乙烷中迴流 7 小時。將反應混合物冷卻並於真空中蒸發成一殘渣，其於 1 0 毫升之 1 N H C l 中碾製，過濾並於真空中乾燥可得 ( 3 - 乙炔苯基 ) - ( 6 - 甲烷磺醯胺基喹啉 - 4 - 基 ) 胺 ; 1 0 2 毫克 ( 7 8 % ) 熔點 2 4 8 °C 分解。

#### 實施例 1 0

( 3 - 乙炔苯基 ) - ( 6 , 7 - 甲二氧基喹啉 - 4 - 基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象



## 五、發明說明(39)

)-胺鹽酸化物

4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(200毫克, 1.04毫莫耳)和3-乙炔基苯胺(127毫克, 1.09毫莫耳)於5毫升之異丙醇中迴流16小時, 冷卻並過濾可得固體標題產物, 其以10毫升之異丙醇清洗並於真空中70°C下乾燥, 266毫克(79%); 熔點 > 350°C。

實施例 1 1((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)-3-乙炔基-6-甲基苯基)-胺鹽酸化物

標題產物以下列三個步驟順序但未純化中間產物而製備。4-溴-2-硝基甲苯(1.50克, 6.94毫莫耳), 四(三苯膦)鈀(750毫克), 三甲基甲矽烷基乙炔(3.00毫升, 21.21毫莫耳)和碘化亞銅(20毫克)所組成之混合物於20毫升之氮氣清洗、乾燥二乙胺中迴流2小時, 冷卻並於真空中濃縮, 可得一殘渣其為分布於100毫升之醋酸乙酯與100毫升之1N HCl之間。有機層以50毫升之1N HCl其後以鹽水清洗兩次, 以硫酸鎂乾燥並真空蒸發成一殘渣。殘渣溶於10毫升之醋酸乙酯中並以200毫升之石油醚稀釋。濾除固體並將過濾物真空蒸發可得一油, 固化可得4-[2-(三甲基甲矽烷基)乙炔基]-2-硝基甲苯。此產物以鐵粉(1.76克, 98.5毫莫耳)於30毫升

(請先閱讀背面之注意事項, 填寫本頁)

裝

訂

象

## 五、發明說明(40)

之甲醇和5毫升之濃鹽酸中80℃下處理2小時還原成胺基產物。冷卻的反應混合物經由Celite<sup>®</sup>過濾且過濾物於真空中蒸發。殘渣分布於醋酸乙酯與5%重碳酸鈉水溶液之間。有機層以鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，過濾並真空蒸發可得一油，5 - [ 2 ' - (三甲基甲矽烷基) 乙炔基 ) - 2 - 甲基苯胺其以靜置固化：1.37克。

上述產物(185毫克，0.909毫莫耳)和4 - 氯 - 6,7 - 二甲氧基喹啉(200毫克，0.890毫莫耳)於第三丁醇中迴流16小時。反應混合物冷卻後過濾，於以乙醚清洗並於真空中乾燥後可得純的 [ 2 - 甲基 - 5 - ( 2 ' - { 三甲基甲矽烷基 } 乙炔基 ) 苯基 ) - ( 6,7 - 二甲氧基喹啉 - 4 - 基 - 胺鹽酸化物；

326毫克(85%)。上述產物溶於5毫升之甲醇和1毫升之水中並以碳酸鉀(320毫克)處理以移除三甲基甲矽烷基。攪拌1小時後將混合物過濾並於真空中濃縮。由此所得之殘渣為分布於100毫升之二氯甲烷與100毫升之1N HCl之間。水層以額外的100毫升之二氯甲烷萃取。合併的有機層以硫酸鎂乾燥，過濾並真空蒸發成一殘渣，將其溶於無水1N HCl / 甲醇中，濃縮並以醚沈澱。固體標題產物以過濾收集並以乙醚清洗其後於真空中70℃下乾燥；236毫克(88%)熔點266 - 267℃。

## 實施例 1 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明(41)

(3-乙炔苯基) - (7-硝基喹啉-4-基) - 胺鹽  
酸化物

4-氯-7-硝基喹啉(7.97克, 38.0毫莫耳)和3-乙炔基苯胺(4.54克, 38.8毫莫耳)於125毫升之第三丁醇中迴流3小時, 冷卻至室溫並過濾可得標題產物為一固體, 其以10毫升之異丙醇清洗並於真空中70°C下乾燥, 9.95克(80%); 熔點209-210°C分解。

實施例13(3-乙炔苯基) - [6-(4'-甲苯磺醯胺基) - 喹  
啉-4-基] - 胺鹽酸化物

實施例8之標題產物(0.201毫克, 0.774毫莫耳)和4-甲苯磺醯氯(0.441毫克, 2.31毫莫耳)於3毫升之1,2-二氯乙烷和0.5毫升之吡啶中迴流5分鐘。反應混合物冷卻至室溫, 以75毫升之醋酸乙酯稀釋並以75毫升水清洗兩次, 以75毫升之3%重碳酸鈉清洗一次且以75毫升鹽水清洗一次。有機層以硫酸鎂乾燥, 過濾並真空蒸發成一殘渣, 其以使用Chromatotron(商標)以醋酸乙酯洗提之層析純化, 可得固體標題產物; 86.7毫克(27%)熔點220-222°C。

實施例14

(請先閱讀背面之注意事項, 填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明(42)

(3-乙炔苯基) - { 6 - [ 2 - 酞醯亞胺基 - 乙烷 - 1 - 基磺醯胺基 ] 喹啉 - 4 - 基 } - 胺鹽酸化物

實施例 8 之標題產物 ( 0 . 2 0 毫克 , 0 . 7 6 8 毫莫耳 ) 和 2 - 酞醯亞胺基 - 1 - 乙烷磺醯氯 ( 0 . 6 1 5 毫克 , 2 . 2 5 毫莫耳 ) 於 2 毫升之 1 , 2 - 二氯乙烷和 0 . 5 毫升之吡啶中迴流 1 6 小時 , 冷卻至室溫 , 以 1 0 0 毫升之氯仿稀釋並以 5 0 毫升之 3 % 重碳酸鈉和 5 0 毫升之鹽水清洗。有機層以硫酸鎂乾燥 , 過濾並真空蒸發成一殘渣 , 將其溶於最小量的二氯甲烷中並以石油醚沈澱 , 1 8 8 毫克。沈澱物以使用 Chromatotron® 以醋酸乙酯洗提之層析純化 , 可得標題產物為一固體 ; 5 3 . 4 毫克 ( 1 4 % ) 熔點 1 9 7 - 2 0 0 °C 。

實施例 1 5

(3-乙炔苯基) - (6-胍基喹啉-4-基) - 胺鹽酸化物

實施例 8 之標題產物 ( 0 . 3 0 2 毫克 , 1 . 1 6 毫莫耳 ) 和 3 , 5 - 二甲基吡啶 - 1 - 脒 ( 0 . 3 2 8 毫克 , 2 . 3 6 毫莫耳 ) 於 1 0 毫升之 1 , 2 - 二氯乙烷和 0 . 9 7 毫升之醋酸中迴流 2 4 小時 , 冷卻至室溫並過濾可得標題產物之粗製醋酸鹽。產物溶於 3 5 毫升之甲醇中並以 1 5 毫升之無水 1 N H C l / 甲醇處理 1 5 分鐘且其後以 7 5 毫升之乙醚沈澱。固體標題產物以過濾收集並於真空中 7 0 °C 下乾燥 ; 9 1 . 2 毫克 ( 2 3 % ) 熔點

(請先閱讀背面之注意事項)  
裝  
填寫本頁)

裝

訂

象

## 五、發明說明(43)

> 400 °C。

實施例 1 6

(7-胺基喹啉-4-基) - (3-乙炔苯基) - 胺

實施例 1 2 之標題產物 (1.039 克, 3.18 毫莫耳) 於 50 °C 下溶於 50 毫升之四氫呋喃, 10 毫升之甲醇和 5 毫升之氯仿中。加入亞磷酸二氫鈉 ( $\text{NaH}_2\text{PO}_2$ , 3.822 克, 36 毫莫耳) 和 10% Pd/C (0.19 克) 其後逐滴加入 10 毫升水。當加入 3 毫升水時混合物變得更為均質。1 小時後混合物經由 Celite 過濾。Celite 以甲醇和氯仿充分清洗。合併之有機溶液以真空蒸發成一殘渣, 其以水, 3% 重碳酸鈉水溶液碾製並過濾。固體標題產物以水清洗其後以乙醚清洗並於真空中乾燥, 1.054 克 (127%, 濕)。上述產物由最小量之熱乙醇和水再結晶, 於移除少量第一群之不純物質後, 可得純的標題產物 (43%), 熔點 180 (分解)。

實施例 1 7

(3-乙炔苯基) - (7-甲氧基喹啉-4-基) - 胺

鹽酸化物

4-氯-7-甲氧基喹啉 (274 毫克, 3.72 毫莫耳) 和 3-乙炔基苯胺 (436 毫克, 3.72 毫莫耳) 於 15 毫升之第三丁醇中迴流 3 小時, 冷卻並過濾可

(請先閱讀背面之注意事項(填寫本頁))

訂

號

### 五、發明說明(44)

得固體標題產物，其以 10 毫升之異丙醇清洗並於真空中 70 °C 下乾燥，977 毫克 (84%)；熔點 229 - 231 °C。

#### 實施例 18

(6-甲酯基喹啉-4-基)-(3-乙炔苯基)-胺  
鹽酸化物

4-氯-6-甲酯基喹啉 (100 毫克，0.450 毫莫耳) 和 3-乙炔基苯胺鹽酸化物 (53.4 毫克，0.456 毫莫耳) 於 2 毫升之第三丁醇中迴流 2 小時，冷卻，以 2 毫升之異丙醇稀釋並過濾可得固體標題產物，其以 10 毫升之乙醚清洗並於真空中，70 °C 下乾燥，122 毫克 (80%)；熔點 232 - 233 °C (分解)。

#### 實施例 19

(7-甲酯基喹啉-4-基)-(3-乙炔苯基)-胺  
鹽酸化物

4-氯-7-甲酯基喹啉 (202 毫克，0.907 毫莫耳) 和 3-乙炔基苯胺 (110 毫克，0.939 毫莫耳) 於 4 毫升之第三丁醇中迴流 2 小時，冷卻，以 4 毫升之異丙醇稀釋並過濾可得固體標題產物，其以 10 毫升之乙醚清洗並於真空中，70 °C 下乾燥，248 毫克 (80%)；熔點 219.5 - 221 °C。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(45)

實施例 2 0

[ 6 , 7 - 雙 - ( 2 - 甲氧乙氧基 ) 喹啉 - 4 - 基 ] -  
( 3 - 乙炔苯基 ) 胺鹽酸化物

3 - 乙炔基苯胺 ( 3 7 毫克 , 0 . 3 2 毫莫耳 ) , 和  
4 - 氯 - 6 , 7 - 雙 - ( 2 - 甲氧乙氧基 ) 喹啉 ( 9 0  
毫克 , 0 . 2 9 毫莫耳 ) 加至內含吡啶 ( 2 5  $\mu$  L ,  
0 . 3 2 毫莫耳 ) 之異丙醇 ( 1 . 5 毫升 ) 中並將混合物  
於乾燥氮氣氛圍下迴流 4 小時。於真空中移除溶劑, 並將  
殘渣分布於 1 0 % 甲醇 /  $\text{CHCl}_3$  與  $\text{NaHCO}_3$  飽和  
水溶液之間。有機層以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥, 過濾並於真空中  
濃縮。殘渣於矽石上使用 3 0 % 丙酮 / 己烷之快速層析可  
得 8 1 毫克之標題產物的游離鹼, 為一淡黃色固體。游離  
鹼溶於最小量之  $\text{CHCl}_3$ , 以數倍體積之醚稀釋, 並以  
1 M  $\text{HCl}$  / 醚碾製以沈澱標題產物為其鹽酸鹽; 9 0  
毫克; 7 1 % ; 熔點 2 2 8 - 2 3 0  $^{\circ}\text{C}$ 。

實施例 2 1

( 3 - 疊氮苯基 ) - ( 6 , 7 - 二甲氧基喹啉 - 4 - 基 )  
胺

4 - 氯 - 6 , 7 - 二甲氧喹啉 ( 5 . 0 1 克 ,  
2 2 . 3 毫莫耳 ) 於乾燥氮氣氛圍下以 1 . 5 小時逐份加  
至於迴流異丙醇 ( 1 0 0 毫升 ) 中之間 - 苯二胺 ( 2 . 6 6 克 , 2 4 . 6 毫莫耳 ) 。加入完成後混合物於迴

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明(46)

流下加熱 4 小時。混合物冷卻至 20 °C，並過濾沈澱物，以冷的異丙醇清洗並於真空中乾燥可得 6.97 克 (93%) 之 (3-胺苯基) - (6, 7-二甲氧基喹啉-4-基) 胺鹽酸化物 (LC-MS: 297 (MH<sup>+</sup>))。於上述產物 (50 毫克, 0.169 毫莫耳) 之 80% 醋酸 / H<sub>2</sub>O (2 毫升) 溶液中, 0 °C 下, 加入 NaNO<sub>2</sub> (18.4 毫克, 0.186 毫莫耳) 之 H<sub>2</sub>O (100 μL) 溶液。於 0 °C 下攪拌 10 分鐘後加入 NaN<sub>3</sub> (12 毫克, 0.185 毫莫耳) 之 H<sub>2</sub>O (100 μL) 溶液。令混合物溫熱至 20 °C 並攪拌 1.5 小時。將反應混合物冷凍乾燥並將殘渣分布於醋酸乙酯與 NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液之間。有機層再以鹽水清洗, 以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾並於真空中濃縮。由 CHCl<sub>3</sub> / 己烷再結晶可得 36 毫克之標題產物為一白色固體; 熔點 110 - 113 °C。

## 實施例 22

(3-疊氮基-5-氯苯基) - (6, 7-二甲氧基喹啉-4-基) 胺

4-氯-6, 7-二甲氧基喹啉 (200 毫克, 0.89 毫莫耳) 和 5-胺基-3-氯苯胺 (253 毫克, 1.78 毫莫耳) 混合於異丙醇 (3 毫升) 中並於乾燥氮氣氛圍下加熱迴流 16 小時。冷卻至 20 °C 後混合物以甲醇 (5 毫升) 稀釋並將所得之沈澱物過濾且於真空中乾

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線



## 五、發明說明(47)

燥，可得 252 毫克 (77%) 之 (3-胺基-5-氯苯基) - (6,7-二甲氧基喹啉-4-基) 胺鹽酸化物 (熔點 298 - 301 °C; LC-MS: 331 (MH<sup>+</sup>))。將此產物之部分 (175 毫克, 0.476 毫莫耳) 溶於 80% 醋酸 / H<sub>2</sub>O (12 毫升) 中，冷卻至 0 °C，並加入 NaNO<sub>2</sub> (36 毫克, 0.516 毫莫耳) 之 H<sub>2</sub>O (300 μL) 溶液。溶液於 0 °C 下攪拌 10 分鐘並加入 NaN<sub>3</sub> (33 毫克, 0.50 毫莫耳) 之 H<sub>2</sub>O (300 μL) 溶液。令反應混合物溫熱至 20 °C 並攪拌 16 小時。將所得之沈澱物過濾並溶於 10% 甲醇 / CHCl<sub>3</sub> 中且將溶液以 NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液，和鹽水清洗，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並於真空中濃縮可得 59 毫克 (35%) 之標題產物為一黃色固體；熔點 205 - 206 °C。

實施例 23

(3-乙炔苯基) - (6-甲炔磺醯喹啉-4-基) - 胺鹽酸化物

6-甲炔磺醯喹啉-4-酮 (200 毫克, 0.89 毫莫耳)，三苯膦 (566 毫克, 2.15 毫莫耳) 和四氯化碳 (815 μL, 8.92 毫莫耳) 於 3 毫升之氯仿中迴流 3.5 小時。將溶劑真空蒸發可得一殘渣。其溶於 5 毫升之異丙醇和 3-乙炔基苯胺 (156 毫克, 1.33 毫莫耳) 中並於迴流下加熱 16 小時。將冷卻

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

88-110  
修正  
補充

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

### 五、發明說明 ( 48 )

的反應混合物過濾，以最小量的冷異丙醇清洗並於真空中 70 °C 下乾燥 16 小時可得純的標題產物；63 毫克 ( 20 % ) 熔點 281 - 282 °C。

#### 實施例 24

( 6 - 乙烷胺磺醯嗉啞啞 - 4 - 基 ) - ( 3 - 乙炔苯基 ) - 胺鹽酸化物

將 6 - 乙烷胺磺醯嗉啞啞 - 4 - 酮 ( 100 毫克，0.48 毫莫耳 )，三苯膦 ( 305 毫克，1.16 毫莫耳 ) 和 3 毫升之四氯化碳迴流 16 小時。溶劑真空蒸發可得一殘渣。其溶於 5 毫升之異丙醇和 3 - 乙炔基苯胺 ( 68 毫克，0.58 毫莫耳 ) 並於迴流下加熱 1 小時。將冷卻的反應混合物過濾，以最小量的冷異丙醇清洗並於真空中 70 °C 下乾燥 16 小時可得純的標題產物；70 毫克 ( 42 % ) 熔點 239 - 40 °C。

#### 實施例 25

( 6 , 7 - 二甲氧基 - 嗉啞啞 - 4 - 基 ) - ( 3 - 乙炔基 - 4 - 氟苯基 ) - 胺鹽酸化物

4 - 氟 - 6 , 7 - 二甲氧基嗉啞啞 ( 500 毫克，2.23 毫莫耳 ) 和 3 - ( 2 ' - 三甲基甲矽烷基乙炔基 ) - 4 - 氟苯胺 ( 507 毫克，2.44 毫莫耳 ) 於 5 毫升之第三丁醇中迴流 16 小時，冷卻並過濾可得固體 ( 6 , 7 - 二甲氧基 - 嗉啞啞 - 4 - 基 ) - ( 3 ' - 乙炔基 - 4 - 氟苯基

訂  
線

## 五、發明說明(49)

) - 胺鹽酸化物，其以 10 毫升之異丙醇清洗並於真空中 70 °C 下乾燥，832 毫克 (83%)。其於 10 毫升之甲醇與內含 250 毫克碳酸鉀之 1 滴水中反應 3 小時。將混合物過濾並將過濾物真空蒸發。此殘渣以 1 N 鹽酸碾製 1 小時，過濾並以最小量的水其後以甲醇清洗並於真空中乾燥；506 毫克 (63%) 熔點 229 °C 分解。

上述使用之 3 - (2' - 三甲基甲矽烷基乙炔基) - 4 - 氟苯胺，為由 3 - 溴 - 4 - 氟苯胺 (7.0 克，36.8 毫莫耳)，四 (三苯膦) 鈀 (1.4 克)，三甲基甲矽烷基乙炔 (7.2 克，74 毫莫耳) 和碘化亞銅 (40 毫克) 於 140 毫升之氮氣清洗乾燥之二乙胺中迴流 16 小時而製備。將冷卻的反應混合物以經由 Celite 過濾並將 Celite 以醚清洗。合併的過濾物以真空蒸發成一殘渣，其於矽膠上以 35% 己烷 / 二氯甲烷洗提之快速層析予以純化。將內含純的 3 - (2' - 三甲基甲矽烷基乙炔基) - 4 - 氟苯胺之餾分真空蒸發成一殘渣並未經進一步純化而供使用。

實施例 26

(6, 7 - 二甲氧基喹啉 - 4 - 基) - (3 - 丙炔 - 1 - 基) 苯基) - 胺鹽酸化物

4 - 氟 - 6, 7 - 二甲氧基喹啉 (585 毫克，2.60 毫莫耳) 和 3 - (丙炔 - 1 - 基) 苯胺 (361 毫克，2.74 毫莫耳) 於 5 毫升之第三丁醇中迴流 16

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(50)

小時，冷卻並過濾可得固體（6，7-二甲氧基喹啉-4-基）-〔3-（丙炔-1-基）苯基〕-胺鹽酸化物，其以5毫升之異丙醇和25毫升醚清洗後於真空中70℃下乾燥，869毫克（94%）；熔點260-261℃。

上述使用之3-（丙炔-1-基）苯胺，為由3-溴-硝基苯以四個步驟製備。3-溴-硝基苯（5.0克，24.7毫莫耳），四（三苯膦）鈀（1.0克），三甲基甲矽烷基-乙炔（3.6克，37毫莫耳）和碘化亞銅（20毫克）於20毫升之氮氣清洗、乾燥的二乙胺中迴流16小時。將冷卻的反應混合物真空蒸發，以50毫升之二氯甲烷和50毫升之1N鹽酸稀釋並過濾。收集有機層並以硫酸鎂乾燥且真空蒸發成一殘渣。3-三甲基甲矽烷基乙炔基硝基苯於矽膠上以2：1己烷：二氯甲烷洗提之快速層析予以純化。將內含純物質之餾分真空蒸發可得純的3-三甲基甲矽烷基乙炔基硝基苯（4.6克）。將其4.0克溶於30毫升之甲醇及內含1.16克碳酸鉀之1滴水中。一小時後將混合物真空蒸發並以100毫升之二氯甲烷稀釋。有機層以100毫升之1N鹽酸清洗，以硫酸鎂乾燥，過濾並真空蒸發成一殘渣（2.96克）。將其7.90毫克溶於10毫升之苯中並以精細磨粉之87%氫氧化鉀（377毫克，5.91毫莫耳），甲基碘（2毫升）和10毫克之18-冠-6（Aldrich）於迴流下處理16小時。加入額外0.5毫升之甲基碘並繼

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

## 五、發明說明 (51 )

續迴流額外的 2 小時。將冷卻的反應混合物真空蒸發成一殘渣，其以 100 毫升之二氯甲烷稀釋並以 100 毫升之 1 N 鹽酸清洗，以硫酸鎂乾燥，過濾並真空蒸發成一油。其於矽膠上以 1 : 1 己烷 : 二氯甲烷洗提之快速層析純化。內含純 3 - ( 丙炔 - 1 - 基 ) - 硝基苯之餾分真空蒸發成一油，其未進一步純化而供使用；530 毫克 ( 61 % )。3 - ( 丙炔 - 1 - 基 ) - 硝基苯 ( 530 毫克，3.3 毫莫耳 )，鐵粉 ( 400 毫克，7.27 毫莫耳 )，3 毫升之濃鹽酸和 10 毫升之甲醇迴流 1 小時。將反應混合物過濾並真空蒸發成一固體其為分布於 100 毫升之二氯甲烷與 100 毫升之 1 N 氫氧化鈉之間。將兩相過濾且其後分離有機相，以硫酸鎂乾燥，過濾並真空蒸發成一油其為直接用於標題產物之製備；321 毫克 ( 78 % )。

## 實施例 27

[ 6, 7 - 雙 - ( 2 - 甲氧乙氧基 ) - 喹啉 - 4 - 基 ]  
- ( 3 - 乙炔基 - 4 - 氟苯基 ) - 胺鹽酸化物

4 - 氯 - 6, 7 - 雙 - ( 2 - 甲氧乙氧基 ) - 喹啉 ( 140 毫克，0.446 毫莫耳 ) 和 3 - 乙炔基 - 4 - 氟苯胺 ( 66 毫克，0.452 毫莫耳 ) 於迴流之異丙醇 ( 3 毫升 ) 中  $N_2$  氛圍下反應 16 小時。真空移除溶劑並將殘渣分布於  $CHCl_3$  與  $NaHCO_3$  飽和水溶液之間。有機萃取物以鹽水清洗，以  $Na_2SO_4$  乾燥，過濾並

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明(52)

於真空中濃縮。粗製產物於矽石上使用40%丙酮/  
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 層析可得116毫克之純的標題產物為其游離  
 鹼。將此由溶於最小量之 $\text{CHCl}_3$ 中，以數倍體積之醚  
 稀釋並以1M  $\text{HCl}$  / 醚碾製沈澱標題產物為一白色固  
 體(99毫克; 50%; 熔點 $170 - 190^\circ\text{C}$  (分解)  
 ; LC-MS: 412 (MH<sup>+</sup>); ana $\ell$ . RP18  
 - HPLC (RT: 4.33分鐘)。

## 實施例28

[ 6, 7 - 雙(2 - 甲氧乙氧基) - 喹啉 - 4 - 基 ] -  
 ( 5 - 乙炔基 - 2 - 甲基苯基 ) - 胺鹽酸化物

4 - 氯 - 6, 7 - 雙(2 - 甲氧乙氧基) - 喹啉 ( 153 毫克, 0.49 毫莫耳), 吡啶 ( 40  $\mu\text{L}$  ) 和 3 - 乙炔基 - 6 - 甲基苯胺 ( 71 毫克, 0.54 毫莫耳 ) 為於 DMF ( 3 毫升 ) 中  $110^\circ\text{C}$  下  $\text{N}_2$  氛圍下反應 36 小時。溶劑於真空中移除並將殘渣分布於  $\text{CHCl}_3$  與  $\text{NaHCO}_3$  飽和水溶液之間。有機萃取物以鹽水清洗, 以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥, 過濾並於真空中濃縮。粗製產物於矽石上使用 40% 丙酮 /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  層析可得 40 毫克 ( 19% ) 之純的產物為其游離鹼。將此油溶於最小量之  $\text{CHCl}_3$  中, 以數倍體積之醚稀釋, 並以 1M  $\text{HCl}$  / 醚碾製沈澱標題產物為一白色固體 ( 熔點  $170 - 185^\circ\text{C}$  (分解) ; LC-MS: 408 (M-H<sup>+</sup>); ana $\ell$ . RP18 - HPLC (RT: 3.93 分鐘) )

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明(53)

實施例 29

[ 6, 7 - 雙 - ( 2 - 氯乙氧基 ) - 喹啉 - 4 - 基 ] -  
( 3 - 乙炔基苯基 ) - 胺鹽酸化物

4 - 氯 - 6, 7 - 雙 - ( 2 - 氯乙氧基 ) - 喹啉 ( 600 毫克, 1.87 毫莫耳 ) 和 3 - 乙炔基苯胺 ( 219 毫克, 1.87 毫莫耳 ) 於迴流之異丙醇 ( 15 毫升 ) 中 N<sub>2</sub> 氛圍下反應 2.5 小時。混合物冷卻至 20 °C 並將沈澱產物過濾, 以異丙醇和醚清洗並於真空中乾燥 ( 707 毫克; 86%; 熔點 ~~230-240 °C~~ ( 分解 ); LC-MS: 402 ( MH<sup>+</sup> ); ana l . RP / - 18 - HPLC RT: 5.35 分鐘 ) 。

實施例 30

[ 6 - ( 2 - 氯乙氧基 ) - 7 - ( 2 - 甲氧乙氧基 ) - 喹  
啉 - 4 - 基 ] - ( 3 - 乙炔基苯基 ) - 胺鹽酸化物

標題產物為由 4 - 氯 - 6 - ( 2 - 氯乙氧基 ) - 7 - ( 2 - 甲氧乙氧基 ) - 喹啉 ( 399 毫克, 1.26 毫莫耳 ) 和 3 - 乙炔基苯胺 ( 147 毫克, 1.26 毫莫耳 ) 如實施例 29 製備。 ( 515 毫克; 94%; 熔點 215 - 225 °C ( 分解 ); LC-MS: 398 ( MH<sup>+</sup> ); ana l . RP 18 - HPLC RT: 4.85 分鐘 ) 。

## 五、發明說明(54)

實施例 3 1

6, 7 - 雙 ( 2 - 乙醯氧基 - 乙氧基 ) - 4 - ( 3 - 乙炔基 - 苯胺基 ) - 喹啉

實施例 2 9 之標題產物 ( 2 0 0 毫克, 0 . 4 5 6 毫莫耳 ) 以醋酸鈮 ( 1 . 7 5 克, 9 . 1 2 毫莫耳 ) 於 D M F ( 3 毫升 ) 中 1 2 0 ° C 下 N<sub>2</sub> 氛圍下處理 1 6 小時。反應混合物分布於鹽水與 C H C l<sub>3</sub> 之間, 並將有機萃取物以鹽水清洗, 以 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> 乾燥, 過濾並於真空中濃縮可得油 ( 2 7 7 毫克 ) 其由 C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> / 己烷再結晶。 ( 1 8 4 毫克; 9 0 % ; 熔點 1 3 7 - 1 3 8 ° C ; L C - M S : 4 5 0 ( M H<sup>+</sup> ) ; a n a l . R P 1 8 - H P L C R T : 4 . 6 4 分鐘 ) 。

實施例 3 2

2 - [ 4 - ( 3 - 乙炔基 - 苯胺基 ) - 7 - ( 2 - 羥乙氧基 ) - 喹啉 - 6 - 基氧基 ] - 乙醇鹽酸化物

6, 7 - 雙 - ( 2 - 乙醯氧基 - 乙氧基 ) - 4 - ( 3 - 乙炔基 - 苯胺基 ) - 喹啉 ( 1 9 9 毫克, 0 . 4 4 3 毫莫耳 ) 於甲醇 ( 3 毫升 ) 中以 7 M K O H 水溶液 ( 0 . 2 5 毫升 ) 處理。混合物於真空中移除溶劑前於 2 0 ° C 下攪拌 2 小時。固體殘渣以水清洗以移除鹽類, 並溶解於兩倍乙腈中共沸地乾燥且於真空中濃縮可得 1 1 6 毫克之標題產物為其游離鹼。此物質為依實施例 2 8 所使用之



## 五、發明說明(55)

方法轉變成其 H C l 鹽 ( 1 1 5 毫克 ; 6 5 % ; 熔點  
2 1 5 - 2 1 8 ° C ( 分解 ) ; L C - M S : 3 6 6 (   
M H + ) ; a n a l . R P 1 8 - H P L C R T :   
3 . 0 8 分鐘 ) 。

## 實施例 3 3

6 - ( 2 - 乙醯氧基 - 乙氧基 ) - 4 - ( 3 - 乙炔基 - 苯  
胺基 ) - 7 - ( 2 - 甲氧乙氧基 ) - 喹啉

實施例 3 0 之標題產物 ( 1 6 0 毫克 , 0 . 3 6 8 毫  
莫耳 ) 以醋酸鈉 ( 7 0 7 毫克 , 3 . 6 8 毫莫耳 ) 於  
D M F ( 3 毫升 ) 中 1 2 0 ° C 下 N<sub>2</sub> 氛圍下處理 1 6 小時  
。反應混合物為分布於鹽水與 C H C l<sub>3</sub> 之間 , 並將有機  
萃取物以鹽水清洗 , 以 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> 乾燥 , 過濾並於真空中  
濃縮可得一殘渣 ( 2 8 5 毫克 ) 其為由醋酸乙酯 / 己烷再  
結晶 ( 1 3 4 毫克 ; 熔點 8 4 - 8 7 ° C ; L C - M S :   
4 2 2 ( M H + ) ; a n a l . R P 1 8 - H P L C   
R T : 4 . 3 8 分鐘 ) 。

## 實施例 3 4

[ 7 - ( 2 - 氯乙氧基 ) - 6 - ( 2 - 甲氧乙氧基 ) 喹啉  
啉 - 4 - 基 ] - ( 3 - 乙炔苯基 ) - 胺鹽酸化物

此產物為由 4 - 氯 - 7 - ( 2 - 氯乙氧基 ) - 6 - (   
2 - 甲氧乙氧基 ) - 喹啉 ( 6 0 0 毫克 , 1 . 8 9 毫莫  
耳 ) 和 3 - 乙炔基苯胺 ( 1 4 7 毫克 , 1 . 2 6 毫莫耳 )

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

東

## 五、發明說明(56)

如實施例 29 所述製備 (737 毫克; 90%; 熔點  
225 - 235 °C (分解); LC-MS: 398 (MH<sup>+</sup>);  
anal. RP18-HPLC RT: 4.89 分鐘)。

## 實施例 35

7 - (2 - 乙醯氧基 - 乙氧基) - 4 - (3 - 乙炔基 - 苯  
胺基) - 6 - (2 - 甲氧乙氧基) - 喹啉

實施例 34 之標題產物 (160 毫克, 0.368 毫  
莫耳) 以醋酸鈮 (707 毫克, 3.68 毫莫耳) 於  
DMF (3 毫升) 中 120 °C 下 N<sub>2</sub> 氛圍下處理 16 小時  
。反應混合物為分布於鹽水與 CHCl<sub>3</sub> 之間, 並將有機  
萃取物以鹽水清洗, 以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾並於真空中  
濃縮可得一殘渣 (288 毫克) 其為由醋酸乙酯/己烷再  
結晶。(134 毫克; 熔點 134 - 135 °C; LC -  
MS: 422 (MH<sup>+</sup>); anal. RP18 -  
HPLC RT: 4.43 分鐘)。

## 實施例 36

2 - [4 - (3 - 乙炔基 - 苯胺基) - 6 - (2 - 甲氧乙  
氧基) - 喹啉 - 7 - 基氧基] - 乙醇鹽酸化物

於甲醇 (3 毫升) 中之實施例 35 標題產物 (149  
毫克, 0.354 毫莫耳) 以 5 M KOH 水溶液 (  
0.25 毫升) 處理。混合物於真空中移除溶劑前於 20

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(57)

℃下攪拌30分鐘。固體殘渣以水清洗以移除鹽類，並以溶於兩倍乙腈中共沸地乾燥並於真空中濃縮可得100毫克之標題產物，為其游離鹼。此物質依實施例28中所使用之方法轉變成其HCl鹽(87毫克；59%；熔點230-235℃(分解)；LC-MS：380(MH<sup>+</sup>)；ana $\lambda$ . RP18-HPLC RT：3.42分鐘)。

## 實施例37

(3-乙炔苯基) - { 6 - ( 2 - 甲氧乙氧基 ) - 7 - [ 2 - ( 4 - 甲基 - 哌咩 - 1 - 基 ) - 乙氧基 ] - 喹啉 - 4 - 基 } - 胺二鹽酸化物

於DMF(2毫升)中之實施例34標題產物(110毫克，0.253毫莫耳)以N-甲基-哌咩(281 $\mu$ L，2.53毫莫耳)於110℃下處理16小時。反應混合物為分布於CHCl<sub>3</sub>與NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液之間。有機萃取物以鹽水清洗，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並於真空中濃縮。粗製產物為於矽石上使用15%甲醇/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>層析可得56毫克之純產物，以其游離鹼。將此白色固體溶於最小量的CHCl<sub>3</sub>中，並以2當量之1M HCl/醚碾製以沈澱標題產物為一白色固體(65毫克；48%；熔點130-142℃(分解)；LC-MS：462(MH<sup>+</sup>)；ana $\lambda$ . RP18-HPLC RT：3.69分鐘)。

## 五、發明說明(58)

實施例 3 8

(3-乙炔苯基) - [7 - (2-咪唑-1-基-乙氧基)  
- 6 - (2-甲氧乙氧基) 噁唑啉-4-基] - 胺二鹽

酸化物

於 DMF (2 毫升) 中之實施例 3 4 標題產物 (110 毫克, 0.253 毫莫耳) 以咪唑 (172 毫克, 2.53 毫莫耳) 於 110 °C 下處理 48 小時。反應混合物為分布於 CHCl<sub>3</sub> 與 NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液之間。有機萃取物以鹽水清洗, 以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾並於真空中濃縮。粗製產物 (119 毫克) 於矽石上使用 10% 甲醇 / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 層析可得 85 毫克之純的標題產物, 以其游離鹼。將此白色固體溶於最小量的 CHCl<sub>3</sub> 中, 並以 2 當量之 1 M HCl / 醚碾製以沈澱標題產物為一白色固體 (95 毫克; 75%; 熔點 220 - 227 °C (分解); LC-MS: 430 (MH<sup>+</sup>); anal. RP18-HPLC RT: 3.75 分鐘)。

實施例 3 9

(3-乙炔苯基) - [6 - (2-咪唑-1-基-乙氧基)  
- 7 - (2-甲氧乙氧基) - 噁唑啉-4-基] - 胺二

鹽酸化物

於 DMF (2 毫升) 中之實施例 3 0 標題產物 (110 毫克, 0.253 毫莫耳) 以咪唑 (172

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明(59)

毫克，2.53毫莫耳)於110°C下處理48小時。反應混合物為分布於 $\text{CHCl}_3$ 與 $\text{NaHCO}_3$ 飽和水溶液之間。有機萃取物以鹽水清洗，以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾並於真空中濃縮。粗製產物(115毫克)於矽石上使用10%甲醇/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 層析可得86毫克之純的標題產物，以其游離鹼。將此白色固體溶於最小量的 $\text{CHCl}_3$ 中，並以2當量之1M  $\text{HCl}$ /醚碾製以沈澱標題產物為一白色固體二鹽酸鹽(95毫克；78%；~~熔點85-100°C(分解)~~；LC-MS: 430(MH<sup>+</sup>)；  
~~anna~~  $\lambda$ . RP18-HPLC RT: 4.13分鐘)

## 實施例40

(3-乙炔苯基)-[7-(2-甲氧乙氧基)-6-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-喹啉-4-基]-胺二鹽酸化物

於DMF(2毫升)中之實施例30標題產物(107毫克，0.245毫莫耳)以嗎福啉(214 $\mu$ L，2.45毫莫耳)於80°C下處理24小時。反應混合物為分布於 $\text{CHCl}_3$ 與 $\text{NaHCO}_3$ 飽和水溶液之間。有機萃取物以鹽水清洗，以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾並於真空中濃縮。粗製產物(168毫克)於矽石上使用7.5%甲醇/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 層析可得65毫克之純的標題產物，以其游離鹼。將此白色固體溶於最小量的 $\text{CHCl}_3$ 中，並

(請先閱讀背面之注意事項(填寫本頁))

裝

訂

錄

## 五、發明說明(60)

以 2 當量之 1 M H C l / 醚碾製以沈澱標題產物為一白色固體 ( 8 8 毫克 ; 5 9 % ; 熔點 1 1 5 - 1 3 0 ° C ( 分解 ) ; L C - M S : 4 4 9 ( M H + ) ; a n a l . R P 1 8 - H P L C R T ; 4 . 0 0 分鐘 ) 。

實施例 4 1

2 - [ 4 - ( 3 - 乙炔基 - 苯胺基 ) - 7 - ( 2 - 甲氧乙氧基 ) - 喹啉 - 6 - 基氧基 ] - 乙醇鹽酸化物

於甲醇 ( 3 毫升 ) 中之實施例 3 3 標題產物 ( 1 4 9 毫克 , 0 . 3 5 4 毫莫耳 ) 以 5 M K O H 水溶液 ( 0 . 2 5 毫升 ) 處理。混合物於真空中移除溶劑前於 2 0 ° C 下攪拌 3 0 分鐘。固體殘渣以水清洗以移除鹽類，並以溶於兩倍乙腈中共沸地乾燥且於真空中濃縮可得 9 5 毫克之標題產物，以其游離鹼。此物質為依實施例 2 8 所使用之方法轉變成其 H C l 鹽 ( 8 9 毫克 ; 6 1 % ; 熔點 1 9 0 - 2 1 5 ° C ( 分解 ) ; L C - M S : 3 8 0 ( M H + ) ; a n a l . R P 1 8 - H P L C R T : 3 . 6 6 分鐘 ) 。

實施例 4 2

( 6 , 7 - 二乙氧基 - 喹啉 - 4 - 基 ) - ( 3 - 乙炔苯基 ) - 胺鹽酸化物

6 , 7 - 二乙氧基喹啉 - 4 - 酮 ( 1 2 0 毫克 , 0 . 5 1 2 毫莫耳 ) , 三苯膦 ( 2 9 5 毫克 , 1 . 1 2 6

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

原

## 五、發明說明(61)

毫莫耳)和3毫升之四氯化碳迴流16小時。反應混合物於真空中濃縮成一殘渣其以3毫升之異丙醇和3-乙炔基苯胺(66毫克, 0.563毫莫耳)稀釋並迴流3小時。將冷卻的反應混合物過濾可得固體標題產物,其以10毫升之異丙醇清洗並於真空中70°C下乾燥,140毫克(75%);熔點269-270°C。

實施例 4 3

(6, 7-二乙氧基-喹啉-4-基) - (3-乙炔基-2-甲基苯基) - 胺鹽酸化物

4-氯-6, 7-二乙氧基喹啉(200毫克, 0.792毫莫耳)和3-(2'-三甲基甲矽烷基乙炔基-2-甲基苯胺(168毫克, 0.871毫莫耳)於4毫升之第三丁醇中迴流16小時。冷卻的反應混合物以5毫升之乙醚稀釋並過濾可得固體(6, 7-二乙氧基-喹啉-4-基) - (3-(2'-三甲基甲矽烷基-乙炔基)-2-甲基苯基) - 胺鹽酸化物以10毫升之乙醚清洗並於真空中70°C下乾燥。此物質以內含1滴水與100毫克之碳酸鉀之2毫升甲醇處理0.5小時以直接脫矽化。不均勻的反應混合物為經由Celite過濾並真空蒸發成一殘渣,其為溶於過量之1N HCl/甲醇中,以乙醚沈澱,過濾並於真空中70°C下乾燥可得標題產物;160毫克(75%);熔點258-259.5°C。

## 五、發明說明 ( 62 )

實施例 4 4

( 3 - 乙炔苯基 ) - ( 6 - 甲基喹啉 - 4 - 基 ) - 胺鹽  
酸化物

將 6 - 甲基 - 喹啉 - 4 - 酮 ( 3 5 0 毫克 ,  
2 . 1 8 毫莫耳 ) 加至一聚合物 - 支持之三苯膦 ( 取自  
Fluka , 3 . 6 3 克之約 3 毫莫耳 P / g 樹脂 ; 1 0 . 9  
毫莫耳 ) 於 C C l<sub>4</sub> ( 3 . 3 5 克 , 2 1 . 8 0 毫莫耳 )  
與 1 , 2 - 二氯乙烷 ( 1 0 毫升 ) 之混合物中的懸浮液。  
混合物於 6 0 °C 下加熱 2 小時且其後以過濾移除聚合物並  
以二氯乙烷清洗。將過濾物收集於一內含 3 - 乙炔基苯胺  
( 0 . 6 4 4 克 , 2 . 1 8 毫莫耳 ) 之燒瓶中並以蒸發至  
5 毫升。於 N<sub>2</sub> 迴流 4 小時後 , 冷卻至 2 0 °C , 標題產物  
以過濾收集 ( 5 5 1 毫克 ; 8 6 % ; 熔點 2 5 6 - 2 5 7  
°C ; L C - M S : 2 6 0 ( M H<sup>+</sup> ) ; a n a l .  
R P - H P L C ( R T : 4 . 4 1 分鐘 ) 。

實施例 4 5

2 - { 2 - [ 4 - ( 3 - 乙炔基 - 苯胺基 ) - 6 - ( 2 -  
甲氧乙氧基 ) - 喹啉 - 7 - 基氧基 ] 硫乙基 } - 丙酸鈹  
鹽

實施例 3 4 之標題產物 ( 1 5 0 毫克 , 0 . 3 4 毫莫  
耳 ) 加至硫代乳酸 ( 1 0 0 μ L , 1 . 1 4 毫莫耳 ) 和  
K O H ( 1 5 0 毫克 , 2 . 7 毫莫耳 ) 脫氣 D M F ( 5 毫  
升 ) / H<sub>2</sub>O ( 0 . 5 毫升 ) 溶液中。反應混合物於 5 0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線



## 五、發明說明 ( 63 )

°C 下  $N_2$  氛圍下攪拌 72 小時且其後冷卻至室溫。混合物之 pH 以醋酸調整至約 4.0 且其後分布  $CHCl_3$  與鹽水之間。有機萃取物以鹽水清洗，以  $Na_2SO_4$  乾燥，過濾並於真空中濃縮。粗製產物利用 15% 至 100%

$CH_3CN$  / pH 4.5, 50 mM 醋酸銨梯度之製備性 RP18-HPLC 純化，隨後將適當的純餾分冷凍乾燥可得標題產物 (28 毫克; 18%; 熔點 95-103°C (分解); LC-MS: 468 ( $MH^+$ ); anal. RP-HPLC RT: 3.57 分鐘)。

實施例 46

{ 2 - [ 4 - ( 3 - 乙炔基 - 苯胺基 ) - 6 - ( 2 - 甲氧乙氧基 ) - 噻啞啞 - 7 - 基氧基 ] 硫乙基 } - 醋酸銨鹽

標題產物為由實施例 34 之標題產物和氫硫基醋酸依實施例 45 之方法製備 (3%; LC-MS: 454 ( $MH^+$ ); anal. RP-HPLC RT: 3.37 分鐘)。

實施例 47

4 - ( 3 - 乙炔基 - 苯胺基 ) - 6 - ( 2 - 甲氧乙氧基 ) - 噻啞啞 - 7 - 醇

此產物為由用以產生實施例 46 標題產物之反應以一個更親脂性產物單離 (5%; LC-MS: 336 ( $MH^+$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂  
線

## 五、發明說明 (64)

) ; a n a l . R P - H P L C R T : 3 . 6 0 分鐘)

實施例 4 8

( 3 - 乙炔苯基 ) - [ 7 - ( 2 - 甲氧乙氧基 ) - 6 - 乙  
烯氧基 - 喹啉 - 4 - 基 ] - 胺與 [ 6 - ( 2 - 乙氧乙氧  
基 ) - 7 - [ 2 - 甲氧乙氧基 ] - 喹啉 - 4 - 基 ] - (  
3 - 乙炔苯基) - 胺鹽酸化物

實施例 3 0 之標題產物 ( 1 0 7 毫克 , 0 . 2 4 5 毫  
莫耳 ) 以乙醇鈉 ( 0 . 5 8 2 毫莫耳 ) 於迴流乙醇 ( 3 毫  
升 ) 中處理 2 4 小時。溶劑於真空中移除並將產物以於矽  
石上使用 1 0 % 丙酮 /  $C H_2 C l_2$  之快速層析單離可得  
3 0 毫克之 6 - 乙炔氧基產物 ( 3 3 % ; 熔點 1 1 3 -  
1 1 4 ° C ; L C - M S : 3 6 2 ( M H + ) ; a n a l .  
R P - H P L C R T : 4 . 8 4 分鐘 ) 。此 6 - ( 2 -  
乙氧乙氧基 ) 衍生物以一較極性產物 ( 4 5 毫克 ) 被洗提  
並依實施例 2 8 所述步驟轉變成其 H C l 鹽 ( 4 3 % ; 熔  
點 2 2 0 - 2 2 5 ° C ( 分解 ) ; L C - M S : 4 0 8 ( M H + ) ;  
a n a l . R P - H P L C R T : 4 . 3 5  
分鐘 ) 。

實施例 4 9

4 - ( 3 - 乙炔基 - 苯胺基 ) - 7 - ( 2 - 甲氧乙氧基 )  
喹啉 - 6 - 醇鹽酸化物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂  
線

## 五、發明說明(65)

(3-乙炔苯基) - { 7 - ( 2 - 甲氧乙氧基 ) - 6 - 乙炔氧基 - 喹啉 - 4 - 基 } - 胺 ( 20 毫克 ; 取自實施例 48 ) 為以 6 M HCl / 甲醇 ( 30 : 70 ; 3 毫升 ) 於 50 °C 下處理 5 天而水解。溶液於真空中濃縮，並將殘渣分布於 CHCl<sub>3</sub> 與 pH 約 7 之鹽水之間。有機萃取物以鹽水清洗，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並於真空中濃縮可得標題產物，以其游離鹼 ( 15 毫克 )，其依實施例 28 所述步驟轉變成其 HCl 鹽 ( 熔點 135 - 150 °C ( 分解 ) ; LS - MS : 336 ( MH<sup>+</sup> ) ; ana<sub>l</sub>. RP - HPLC RT : 3.77 分鐘 )。

實施例 50

1 - { 2 - { 4 - ( 3 - 乙炔基 - 苯胺基 ) - 6 - ( 2 - 甲氧乙氧基 ) - 喹啉 - 7 - 基氧基 } - 乙基 } - 吡啶 - 4 - 酮鹽酸化物

NaH ( 30 毫克之 60 % 於礦油中，0.77 毫莫耳 ) 加至無水 DMF ( 2.0 毫升 ) 隨後以吡啶 - 4 - 酮 ( 79 毫克，0.83 毫莫耳 )。混合物於 22 °C 下攪拌 40 分鐘直到所有固體溶解並且 H<sub>2</sub> 停止放出。加入實施例 34 之標題產物 ( 120 毫克，0.28 毫莫耳 ) 和四丁基碘化銨 ( 15 毫克 ) 並將反應混合物於 N<sub>2</sub> 下 22 °C 下攪拌 7 天。將額外的吡啶 - 4 - 酮 ( 79 毫克 ) 和 NaH ( 30 毫克之 60 % ) 溶於 DMF ( 2 毫升 ) 中並將溶液加至反應混合物。另外攪拌 4 天後混合物為分布於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

## 五、發明說明(66)

CHCl<sub>3</sub> 與鹽水之間。有機萃取物以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並於真空中濃縮。粗製產物以於矽石上利用 10% 甲醇 / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 之快速層析予以純化可得 65 毫克之標題產物的游離鹼，其依實施例 28 所述步驟轉變成單一鹽酸鹽 (66 毫克；熔點 240 - 248 °C (分解)；LC-MS: 457 (MH<sup>+</sup>)；ana $\lambda$ . RP-HPLC RT: 3.23 分鐘)。

## 實施例 5 1

1 - { 2 - [ 4 - ( 3 - 乙炔基 - 苯胺基 ) - 7 - ( 2 - 甲氧乙氧基 ) - 喹啉 - 6 - 基氧基 ] - 乙基 } - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮鹽酸化物

此產物之游離鹼為由實施例 30 之標題產物和吡啶 - 4 - 酮之鈉鹽如實施例 50 所述製備。游離鹼為以 15% 甲醇 / CHCl<sub>3</sub> 之快速層析予以單離並依實施例 28 所述步驟轉變成標題產物 (32%；熔點 155 - 168 °C (分解)；LC-MS: 457 (MH<sup>+</sup>)；ana $\lambda$ . RP-HPLC RT: 3.45 分鐘)。

## 實施例 5 2

( 3 - 乙炔基 ) - ( 6 - 甲氧基 - 喹啉 - 4 - 基 ) - 胺鹽酸化物

將 6 - 甲氧基 - 3 H - 喹啉 - 4 - 酮於 1, 2 - 二氯乙烷中之 25 mM 溶液加至聚合物 - 支持之三苯膦 (取

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明(67)

自Fluka，約3毫莫耳P / g 聚合物；2.5莫耳當量)和四氯化碳(100莫耳當量)。將反應混合物以振盪於60℃下加熱21小時，冷卻至22℃，並加入3-乙炔基苯胺(1.5莫耳當量之30mM第三丁醇溶液。所得混合物其後以振盪於60℃下加熱18小時隨後冷卻至22℃。濾除聚合物並以甲醇清洗兩次。將甲醇清洗物加至過濾物中並將溶液於真空中濃縮可得標題產物(73%；LC-MS：276(MH+)；ana Q . RP-HPLC RT：5.82分鐘)。於此些情形中分析性RP18-HPLC系統由Waters 717(商標)自動採樣機，Waters 996 Photodiode Array Detector(商標)，和Waters 600四級溶劑傳送系統，且由Millennium(商標)軟體控制所組成。樣品之整數液分為使用0%至100%乙腈 / 0.2M醋酸銨緩衝液(pH4.5)之直線梯度於10分鐘之3毫升 / 分鐘流速下使用Perkin-Elmer Pecosphere(商標)(3mm × 3cm) C18柱層析。

實施例53-94之化合物，以其鹽酸鹽，為由適當的3H-喹啉-4-酮衍生物和3-乙炔基苯胺以類似實施例52之方式製備

## 五、發明說明(68)

實施例	產物	產率 %	LC-MS (MH+)	HPLC RT (分鐘)
53	6-(氯-噁唑啉-4-基)-(3-乙炔苯基)-胺	60	280, 282	6.44
54	[7-氯-6-(2,5-二氯-苯胺磺醯)-噁唑啉-4-基]-(3-乙炔苯基)-胺	51	456, 458	8.74
55	7-氯-4-(3-乙炔基-苯胺基)-噁唑啉-6-睛	12	305, 307	6.51
56	[6-溴-7-(4-氯-苯氧基)-噁唑啉-4-基]-(3-乙炔苯基)-胺	28	450, 452	8.05
57	[6-(4-溴苯胺磺醯)-噁唑啉-4-基]-(3-乙炔苯基)-胺	50	446, 448	7.99
58	(7-溴-6-甲基胺磺醯-噁唑啉-4-基)-(3-乙炔苯基)-胺	46	370, 372	6.99
59	[7-氯-6-[4-(4-氯苯基胺磺醯)苯氧基]-噁唑啉-4-基]-(3-乙炔苯基)-胺	82	514, 516	9.45

(請先閱讀背面之注意事項(填寫本頁))

裝

訂

## 五、發明說明(69)

實施例	產物	產率 %	LC-MS (MH+)	HPLC RT (分鐘)
60	(3-乙炔苯基)-(7-苯基胺磺醯-噁唑啉-4-基)-胺	88	354	7.40
61	(3-乙炔苯基)-(6-碘-噁唑啉-4-基)-胺	64	372	6.81
62	3-(乙炔苯基)-(6-三氟甲基噁唑啉-4-基)-胺	53	314	6.73
63	[7-氯-6-(4-氯-苯氧基)-噁唑啉-4-基]-3-乙炔苯基)-胺	78	406, 408	8.06
64	[7-氯-6-(4-氯-苯基胺磺醯)-噁唑啉-4-基]-3-乙炔苯基)-胺	68	422, 424	8.45
65	[7-氯-6-(4-甲氧基)-噁唑啉-4-基]-3-乙炔苯基)-胺	88	402, 404	7.55
66	[7-氯-6-(4-氟基)-噁唑啉-4-基]-3-乙炔苯基)-胺	80	390	7.61

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

東

## 五、發明說明(70)

實施例	產物	產率 %	LC-MS (MH+)	HPLC RT (分鐘)
67	[6-(4-氯苯氧基)-噁唑啉-4-基]- (3-乙炔苯胺)-胺	79	372, 374	7.66
68	7-溴-4-(3-乙炔基苯胺基)-噁唑啉- 6-磺酸	61	431, 433	6.44
69	(6-溴-7-氯-噁唑啉-4-基)-(3- 乙炔苯基)-胺	80	358, 360	7.17
70	4-(3-乙炔基-苯胺基)-噁唑啉-6- 睛	72	271	5.84
71	[6-(4-溴-苯基胺磺醯)-7-氯噁唑啉 -4-基]-(3-乙炔苯基)-胺	70	466, 468	8.56
72	{6-[2-(4-溴苯氧基)乙基胺磺醯] -噁唑啉-4-基}-(3-乙炔苯基)-胺	79	476, 478	8.11
73	4-[7-氯-4-(3-乙炔基-苯胺基) -噁唑啉-6-基胺磺醯甲基]-吡睛	85	427, 429	7.56

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

表



## 五、發明說明(71)

實施例	產物	產率 %	LC-MS (MH+)	HPLC RT (分鐘)
74	[7-氯-6-(3-氯-苯氧基)-喹啉-4-基]-(3-乙炔苯基)-胺	80	406,408	8.10
75	[6-(3-溴苯氧基)-7-氯-喹啉-4-基]-(3-乙炔苯基)-胺	82	450,452	8.22
76	(7-氯-6-苯氧基-喹啉-4-基)-(3-乙炔苯基)-胺	83	372,374	7.59
77	[7-氯-6-(4-甲基胺磺醯苯基)-喹啉-4-基]-(3-乙炔苯基)-胺	86	418,420	8.02
78	[7-氯-6-(4-甲硫磺醯苯氧基)-喹啉-4-基]-(3-乙炔苯基)-胺	73	450,452	6.73
79	(7-氯-6-對-甲苯氧基-喹啉-4-基)-(3-乙炔苯基)-胺	85	386,388	7.95
80	(3-乙炔苯基)-[6-(4-苯氧基)-喹啉-4-基]-胺	81	430	8.29

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(72)

實施例	產物	產率 %	LC-MS (MH+)	HPLC RT (分鐘)
81	(7-氯-6-苯基胺磺醯-噻唑啉-4-基) -(3-乙炔苯基)胺	80	388,390	7.96
82	[6-(3-氯苯基)-噻唑啉-4-基]- (3-乙炔苯基)胺	77	372,374	7.71
83	[6-(3,5-二氯苯氧基)-噻唑啉-4 -基]-(3-乙炔苯基)胺	61	406,408	8.30
84	[6-(2-氯苯氧基)-噻唑啉-4-基]- (3-乙炔苯基)胺	70	372,374	7.38
85	(7-氯-6-甲炔磺醯-噻唑啉-4-基)- (3-乙炔苯基)胺	74	358,360	5.74
86	[6-(3,4-二氯苯氧基)-噻唑啉-4- 基]-(3-乙炔苯基)胺	62	406,408	8.14
87	[6-(4-溴苯氧基)-噻唑啉-4-基]- (3-乙炔苯基)胺	68	416,418	7.81

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明(73)

實施例	產物	產率 %	LC-MS (MH+)	HPLC RT (分鐘)
88	{6-(4-氯-2-甲基苯氧基)-喹啉-4-基}-(3-乙炔苯基)-胺	73	386, 388	8.02
89	{7-氯-4-(3-乙炔基-苯胺基)-喹啉-6-基胺磺醯}-乙睛**	70	351	6.44
90	(6-烯丙基胺磺醯-喹啉-4-基)-(3-乙炔苯基)-胺	72	318	6.93
91	(7-氯-6-丙基胺磺醯-喹啉-4-基)-(3-乙炔苯基)-胺	69	354, 356	7.79
92	(7-氯-6-甲基胺磺醯-喹啉-4-基)-(3-乙炔苯基)-胺	72	326, 328	6.94
93	{7-氯-6-(2-甲基-胺磺醯-乙基胺磺醯)-喹啉-4-基}-(3-乙炔苯基)-胺	71	386, 388	7.56
94	(6-氯-7-甲氧基-喹啉-4-基)-(3-乙炔苯基)-胺	87	310, 312	6.65

\*\* {7-氯-4-(3-乙炔基-苯胺基)-喹啉-6-基胺磺醯} 乙睛為由 2-(7-氯-4-氧-3,4-二氫-喹啉-6-基胺磺醯) 乙醯胺於此些條件下取得。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明(74)

實施例 9 5

( 6 , 7 - 二丁氧基 - 喹啉 - 4 - 基 ) - ( 3 - 乙炔基 - 苯胺基 ) - 胺鹽酸化物

6 , 7 - 二丁氧基喹啉 - 4 - 酮 ( 1 0 5 毫克 , 0 . 3 6 2 毫莫耳 ) , 三苯膦 ( 2 0 . 8 毫克 , 0 . 7 9 6 毫莫耳 ) 和 5 毫升之四氯化碳迴流 1 6 小時並將反應混合物於真空中濃縮成一殘渣 , 其以 3 毫升之異丙醇和 3 - 乙炔基苯胺 ( 4 7 毫克 , 0 . 3 9 8 毫莫耳 ) 稀釋並迴流 3 小時。將冷卻的反應混合物過濾可得固體 ( 6 , 7 - 二丁氧基 - 喹啉 - 4 - 基 ) - ( 3 - 乙炔苯基 ) - 胺鹽酸化物 , 其以 1 0 毫升之異丙醇清洗並於真空中 7 0 ° C 乾燥 , 9 2 毫克 ( 6 0 % ) ; 熔點 2 4 7 - 2 4 8 ° C 。

實施例 9 6

( 6 , 7 - 二異丙氧基 - 喹啉 - 4 - 基 ) - ( 3 - 乙炔苯基 ) - 胺鹽酸化物

6 , 7 - 二異丙氧基喹啉 - 4 - 酮 ( 5 5 毫克 , 0 . 2 1 0 毫莫耳 ) , 三苯膦 ( 1 2 1 毫克 , 0 . 4 6 2 毫莫耳 ) 和 3 毫升之四氯化碳迴流 1 6 小時並將反應混合物於真空中濃縮成一殘渣 , 其以 3 毫升之異丙醇和 3 - 乙炔基苯胺 ( 3 0 毫克 , 0 . 2 5 7 毫莫耳 ) 稀釋並迴流 3 小時。將冷卻的反應混合物真空蒸發可得固體標題產物 , 其於矽膠上以內含 0 . 2 5 % 三乙胺之 5 % 丙酮 / 二氯甲烷洗提層析。內含純產物之餾分於真空中濃縮可得一固體

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (75 )

，將其溶於 2 毫升之 1 N HCl / 甲醇中，以乙醚沈澱，過濾並於真空中 70 °C 下乾燥可得標題產物；140 毫克 (75 %)；熔點 241 - 242 °C。

## 實施例 97

(6 - 氯 - 7 - (2 - 甲氧基乙基胺磺醯) - 喹啉 - 4 - 基) (3 - 乙炔苯基) - 胺鹽酸化物

6 - 氯 - 7 - (2 - 甲氧基乙基胺磺醯) - 喹啉 - 4 - 酮 (200 毫克, 0.739 毫莫耳), 三苯膦 (427 毫克, 1.63 毫莫耳) 和 0.7 毫升之四氯化碳於 4 毫升之 1, 2 - 二氯乙烷中迴流 4 小時, 於真空中濃縮成一殘渣, 以 4 毫升之異丙醇和 3 - 乙炔基苯胺 (129 毫克, 1.104 毫莫耳) 稀釋並迴流 16 小時。將熱的反應混合物過濾以單離粗製產物, 其於矽膠上以 5 % 丙酮 / 氯仿洗提之柱層析。內含純產物之餾分於真空中濃縮可得標題產物為一固體; 23 毫克 (8.4 %) ; 熔點 230 - 232 °C。

## 實施例 98

(6, 7 - 雙 - (2 - 甲氧乙氧基) - 喹啉 - 4 - 基) - (3 - 乙炔基 - 2 - 甲基苯基) - 胺

6, 7 - 雙 (2 - 甲氧乙氧基) - 4 - 氯 - 喹啉 (90 毫克, 0.288 毫莫耳) 和 3 - (2 - 三甲基甲矽烷基乙炔基 - 2 - 甲基苯基) - 胺 (62 毫克, 0.317 毫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明(76)

莫耳)於4毫升之第三丁醇中迴流16小時。將冷卻的反應混合物以1毫升之異丙醇稀釋並過濾可得固體(6,7-雙-(甲氧乙氧基)-喹啉-4-基)-(3-(2'-三甲基甲矽烷基-乙炔-1-基)-2-甲基苯基)-胺鹽酸化物,其以10毫升之乙醚清洗並於真空中70°C下乾燥;70毫克。此物質51毫克經由以內含1滴水與50毫克碳酸鉀之3毫升甲醇中於室溫下處理0.5小時而脫矽化。不均勻的反應混合物經由Celite過濾並真空蒸發成一殘渣,其於真空中70°C下乾燥可得標題產物,為一乾燥泡沫;38毫克(75%);熔點232°C。

## 實施例99

(6,7-雙-[2-甲氧乙氧基]-喹啉-4-基)-  
(3-乙炔基-5'-氟苯基)-胺鹽酸化物

6,7-雙[2-甲氧乙氧基]-4-氯-喹啉(90毫克,0.288毫莫耳)和3-(2'-三甲基甲矽烷基乙炔基-5-氟-苯胺(69毫克,0.317毫莫耳)於3毫升之第三丁醇中迴流5小時。冷卻的反應混合物以2毫升之異丙醇稀釋並過濾可得固體(6,7-雙-甲氧乙氧基-喹啉-4-基)-(3-(2'-三甲基甲矽烷基-乙炔基)-5'-氟苯基)-胺鹽酸化物,其以10毫升之乙醚清洗並於真空中70°C下乾燥;

131毫克。所有此物質經由溶於內容1滴水與35毫克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明(77)

碳酸鉀之 3 毫升甲醇中於室溫下 0.5 小時而脫矽化。反應混合物以 1 N 鹽酸調整至 pH 2.5 並過濾。固體為於真空中 70 °C 下乾燥可得標題產物；92 毫克 (78%)；熔點 249 - 250 °C。

實施例 100

(7-丙基胺磺醯-喹啉-4-基) - (3-乙炔苯基)  
) - 胺鹽酸化物

7-丙基胺磺醯-喹啉-4-酮 (300 毫克，1.36 毫莫耳)，三苯膦 (785 毫克，2.99 毫莫耳)，1.31 毫升之四氯化碳和 5 毫升之氯仿迴流 16 小時並將反應混合物於真空中濃縮成一殘渣，其為以 5 毫升之異丙醇與 3-乙炔基苯胺 (175 毫克，1.49 毫莫耳) 稀釋並迴流 3 小時。冷卻的反應混合物於真空中濃縮並將殘渣於矽膠上以 10% 甲醇 / 氯仿洗提之層析予以純化。內含純的標題產物 (為游離胺) 之餾分於真空中濃縮可得固體，將其加至 3 毫升之 1 N HCl / 甲醇。此溶液於真空中蒸發成一殘渣，其以 4 毫升之熱異丙醇碾製，冷卻並過濾。由此所得之固體於真空中 70 °C 下乾燥可得純的標題產物；239 毫克 (55%)；熔點 229 - 230 °C。

實施例 101

[7 - (2 - 甲氧基乙基胺磺醯) - 喹啉 - 4 - 基] -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

## 五、發明說明(78)

(3-乙炔苯基)-胺鹽酸化物

同實施例42之方式〔7-(2-甲氧基乙基胺磺醯)-喹啉-4-基〕-(3-乙炔苯基)-胺鹽酸化物為由7-(2-甲氧基乙基胺磺醯)-喹啉-4-酮(200毫克, 0.847毫莫耳), 三苯膦(535毫克, 2.03毫莫耳)和3毫升之四氯化碳以74%產率製備; 233毫克; 熔點208-209°C。

實施例102(7-氯-6-硝基-喹啉-4-基)-(3-乙炔苯基)-胺鹽酸化物

7-氯-6-硝基-喹啉-4-酮(1.002克, 4.44毫莫耳), 磷醯氯(11.5克, 7.51毫莫耳)和五氯化磷(1.62克, 7.74毫莫耳)迴流2小時並將反應混合物於真空中濃縮成一殘渣, 其為以甲苯並再以氯仿碾製且於真空中乾燥可得粗製4,7-二氯-6-硝基-喹啉。將其溶於35毫升之異丙醇與3-乙炔基苯胺(639毫克, 5.45毫莫耳)並迴流3小時。將冷卻的反應混合物過濾可得標題產物為一固體, 其以10毫升之異丙醇清洗並於真空中70°C下乾燥, 1.065克(66%); 熔點230.8-232.6°C。

實施例103

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄



## 五、發明說明(79)

(6-胺基-7-氯-喹啉-4-基)-(3-乙炔苯基)-胺鹽酸化物

(7-氯-6-硝基-喹啉-4-基)-(3-乙炔苯基)-胺鹽酸化物(166毫克, 0.295毫莫耳)和連二亞硫酸鈉(207毫克, 1.19毫莫耳)於1.5毫升之甲酸中室溫下攪拌4小時。將45毫升之甲醇加至反應混合物, 其於室溫下放置16小時。將所得之沈澱物過濾, 以3%重碳酸鈉碾製0.5小時並再過濾。固體溶於20毫升之1N HCl/甲醇中並以200毫升之乙醚沈澱。將其過濾並於真空中70°C下乾燥可得標題產物, 72毫克(83%); 熔點26.0-26.5°C。

實施例104

(3-乙炔苯基)-(7-甲氧基-6-硝基-喹啉-4-基)-胺

(7-氯-6-硝基-喹啉-4-基)-(3-乙炔苯基)-胺鹽酸化物(100毫克, 0.306毫莫耳)和無水甲醇鈉(120毫克, 2.22毫莫耳)於2毫升之無水2-甲基吡咯烷-1-酮中30°C下攪拌8小時。於冷卻的反應混合物加入0.93毫升之3N和1毫升之水。混合物以60毫升水稀釋並以60毫升之醋酸乙酯萃取兩次。合併的有機層以50毫升水和50毫升鹽水清洗三次, 以硫酸鎂乾燥, 過濾並真空蒸發可得標題產物為一固體; 80毫克(82%); 熔點21.3-21.8°C分

## 五、發明說明 ( 80 )

解。

實施例 105

{ 2 - [ 4 - ( 3 - 乙炔基苯胺基 ) - 7 - ( 2 - 甲氧乙  
氧基 ) - 喹啉 - 6 - 基氧基 ] - 乙基胺磺鹽 } - 醋酸銨  
鹽

此產物為由實施例 30 之標題產物與氫硫基醋酸於  
22 °C 10 天依實施例 45 所述之方法製備。( 16 % ;  
熔點 98 - 113 °C ( 分解 ) ; LC - MS : 454 (   
MH<sup>+</sup> ) ; ana l . RP - HPLC ( 3 . 24 分鐘 )

製備例 1

6 , 7 - 雙 ( 2 - 甲氧乙氧基 ) - 喹啉酮

於 3 , 4 - 二羥基苯甲酸乙酯 ( 36 . 4 克 ,  
0 . 200 毫莫耳 ) , K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 60 . 8 克 , 0 . 44  
毫耳 ) 和碘化四丁基銨 ( 750 毫克 ) / 脫氣丙酮 (   
400 毫升 ) 加入 2 - 溴乙基甲醚 ( 69 . 5 克 , 47 毫  
升 ) 。混合物於 N<sub>2</sub> 下攪拌迴流 64 小時。將醚 ( 600  
毫升 ) 加至混合物並於 20 °C 下攪拌 30 分鐘後以過濾移  
除沈澱的鹽類。過濾物於真空中濃縮並將殘渣以己烷 (   
500 毫升 ) 碾製 30 分鐘並將白色固體 3 , 4 - 雙 ( 2  
- 甲氧乙氧基 ) 苯甲酸乙酯過濾且於真空中乾燥 (   
55 . 5 克 ; 93 % ; 熔點 50 - 51 °C ) 。此部分產物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂  
線

## 五、發明說明(81)

(45.7克, 0.158莫耳) 於醋酸(150毫升)中逐滴以濃  $\text{HNO}_3$  (40毫升) 於  $5^\circ\text{C}$  下處理並將溶液於倒入水  $\text{H}_2\text{O}$  (1.6公升) 前攪拌24小時。混合物以醋酸乙酯(1.1公升) 萃取, 並將有機層以200毫升  $\text{H}_2\text{O}$ , 和鹽水清洗三次, 以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥, 過濾並於真空中濃縮可得4,5-雙-(2-甲氧乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯(54.3克) 為一棕色油。將此硝基產物(52.0克, 0.15莫耳) 溶於內含1當量  $\text{HCl}$  (於加入11毫升乙醯氯前在乙醇中產生) 之乙醇(1000毫升) 中, 加入  $\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (1.0克), 並將混合物於45 p s i  $\text{H}_2$  下氫化6小時。觸媒以經由 Celite 過濾移除, 並將過濾物於真空中濃縮成一厚淤漿, 其為以醚(400毫升) 稀釋。將2-胺基-4,5-雙-(2-甲氧乙氧基) 苯甲酸乙酯之固體白色鹽酸鹽過濾並於真空中乾燥(44.7克; 88%)。此部分產物(42克, 0.12莫耳) 和甲酸銨(7.6克, 0.12莫耳) 為溶於甲醯胺(63毫升) 並將攪拌的混合物於  $\text{N}_2$  氛圍下加熱至  $160-165^\circ\text{C}$  3小時。加入  $\text{H}_2\text{O}$  (200毫升) 並於冷卻沈澱物後粗製標題產物為以過濾回收, 以冷  $\text{H}_2\text{O}$  清洗, 並於真空中乾燥。過濾物以  $\text{CHCl}_3$  萃取五次, 且合併之有機萃取物以鹽水清洗, 以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥, 並於真空中濃縮。將殘渣與粗製喹啉酮沈澱物合併, 於熱乙腈(250毫升) 中碾製30分鐘, 冷卻至  $20^\circ\text{C}$  並以醚(250毫升) 處理。冷卻至4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明(82)

°C 後，將白色固體過濾且於真空中乾燥（30.4克，86%；GC-MS m/z 294 (M<sup>+</sup>)）。

製備例 24-氯-6,7-雙(2-甲氧乙氧基)-喹啉

於 6,7-雙(2-甲氧乙氧基)-喹啉酮(500毫克，1.7毫莫耳)(取自製備例1)於內含1滴DMF之CHCl<sub>3</sub>(10毫升)中，將草醯氯(490μL，5.6毫莫耳)以數部分於5分鐘內加入。一旦發泡停止則將溶液迴流1.5小時。真空移除溶劑並將殘渣溶於1,2-二氯乙烷(20毫升)中且以80毫升Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>飽和水溶液清洗兩次。有機層以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，並於真空中濃縮可得固體標題產物(520毫克，92%；熔點108-109°C)。

製備例 3

4-氯-6,7-雙(2-氯乙氧基)-喹啉，4-氯-6-(2-氯乙氧基)-7-(2-甲氧乙氧基)-喹啉和4-氯-6,7-雙(2-甲氧乙氧基)-喹啉和4-氯-7-(2-氯乙氧基)-6-(2-甲氧乙氧基)-喹啉

6,7-雙(2-甲氧乙氧基)-喹啉酮(5.4克，18.3毫莫耳)(取自製備例1)和吡啶(3.0毫升，37毫莫耳)於迴流之POCl<sub>3</sub>(22毫升)中乾

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(83)

燥氮氣氛圍下加熱 2.5 小時。混合物於真空中 60°C 下濃縮後將殘渣溶於  $\text{CHCl}_3$  (150 毫升) 並以攪拌仔細地逐分加至冷的  $\text{NaHCO}_3$  飽和水溶液 (100 毫升)。將混合物於加入完成後攪拌 10 分鐘並分離有機層，以鹽水清洗，以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，並於真空中濃縮。殘渣於矽石上使用 20% 至 60% 醋酸乙酯/己烷梯度之快速層析可得 3.41 克之 4-氯-6,7-雙-(2-甲氧乙氧基)-喹啉，234 毫克之 4-氯-6-(2-氯乙氧基)-7-(2-甲氧乙氧基)-喹啉，532 毫克之 4-氯-7-(2-氯乙氧基)-6-(2-甲氧乙氧基)-喹啉，和 330 毫克之 4-氯-6,7-雙(2-氯乙氧基)-喹啉。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

附件：1 (A) 第 85102699 號專利申請案中文補充資料

民國 89 年 2 月呈

實施例化合物之 IC<sub>50</sub> 數據

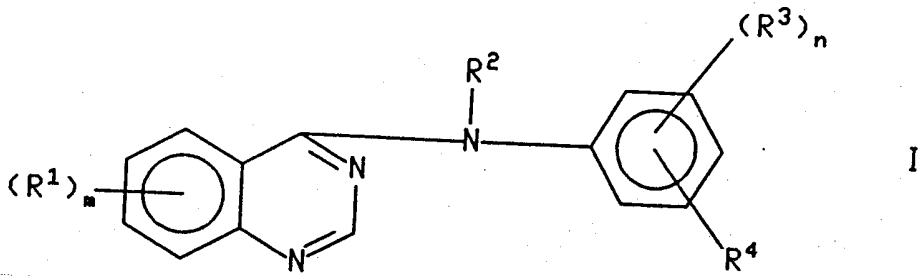
實施例編號	化合物	IC <sub>50</sub> 值(μM)
1	(4-疊氮苯基)-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)胺鹽酸鹽	0.015
2	(3-乙炔苯基)-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)胺鹽酸鹽	0.09
3	(3-(3'-羥丙炔-1-基)苯基)-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)胺鹽酸鹽	0.013
4	(3-(2'-(胺甲基)-乙炔基)苯基)-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)胺鹽酸鹽	8.0
5	(3-乙炔苯基)-(6-硝基喹啉-4-基)胺鹽酸鹽	0.025
6	(4-乙炔苯基)-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)胺	0.011
8	(3-乙炔苯基)-(6-胺基喹啉-4-基)胺	0.0005
9	(3-乙炔苯基)-(6-甲磺醯胺基喹啉-4-基)胺	0.008
10	(3-乙炔苯基)-(6-伸甲二氧基喹啉-4-基)胺	0.011
11	(3-乙炔基-6-甲基苯基)-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)胺鹽酸鹽	0.028
12	(3-乙炔苯基)-(7-硝基喹啉-4-基)胺鹽酸鹽	3.2
13	(3-乙炔苯基)-(6-(4'-甲磺醯胺基)喹啉-4-基)胺鹽酸鹽	0.45
14	(3-乙炔苯基)-(6-(2'-酞醯亞胺基-乙烷-1'-基磺醯胺基)喹啉-4-基)胺鹽酸鹽	0.24
15	(3-乙炔苯基)-(6-胍基喹啉-4-基)胺鹽酸鹽	0.45
16	(3-乙炔苯基)-(7-胺基喹啉-4-基)胺	0.06
17	(3-乙炔苯基)-(7-甲氧基喹啉-4-基)胺鹽酸鹽	0.015
18	(3-乙炔苯基)-(6-甲酯基喹啉-4-基)胺鹽酸鹽	0.1
19	(3-乙炔苯基)-(7-甲酯基喹啉-4-基)胺鹽酸鹽	0.023
20	(3-乙炔苯基)-(6,7-雙(2-甲氧乙氧基)喹啉-4-基)胺鹽酸鹽	0.002
21	(3-疊氮苯基)-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)胺鹽酸鹽	0.0006
25	(3-乙炔-4-氟苯基)-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)胺鹽酸鹽	0.004
26	(3-(丙炔-1-基)苯基)-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)胺鹽酸鹽	0.013

28	(5-乙炔-2-甲苯基)-(6,7-雙(2-甲氧乙氧基)喹啉-4-基)胺鹽酸鹽	0.084
29	(3-乙炔苯基)-(6,7-雙(2-氯乙氧基)喹啉-4-基)胺鹽酸鹽	0.0007
30	(3-乙炔苯基)-(6-(2-氯乙氧基)-7-(2-甲氧乙氧基)喹啉-4-基)胺鹽酸鹽	0.0052
31	(3-乙炔苯基)-(6,7-雙(2-乙醯氧基-乙氧基)喹啉-4-基)胺鹽酸鹽	0.0003
32	2-[4-(3-乙炔苯胺基)-7-(2-羥基乙氧基)-喹啉-6-基氧基]乙醇鹽酸鹽	0.0004
36	2-[4-(3-乙炔苯胺基)-6-(2-羥基乙氧基)-喹啉-7-基氧基]乙醇鹽酸鹽	0.0014
37	(3-乙炔苯基)-(6-(2-甲氧乙氧基)-7-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-喹啉-4-基)胺二鹽酸鹽	0.01
40	(3-乙炔苯基)-(7-(2-甲氧乙氧基)-6-(2-嗎啉-4-基乙氧基)喹啉-4-基)胺二鹽酸鹽	0.024
41	2-[4-(3-乙炔苯胺基)-7-(2-甲氧乙氧基)-喹啉-6-基氧基]乙醇鹽酸鹽	0.0025
42	(3-乙炔苯基)-(6,7-二乙氧基喹啉-4-基)胺	0.0003

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

喹唑啉衍生物 )

本發明係關於特定之下式之 4 - (經取代苯胺基) 喹唑啉衍生物，其前體藥物和製藥容許鹽



其中 R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>，R<sup>3</sup>，R<sup>4</sup>，m 和 n 為述於下。式 I 化合物，其前體藥物和製藥容許鹽可用於治療增殖過度疾病。

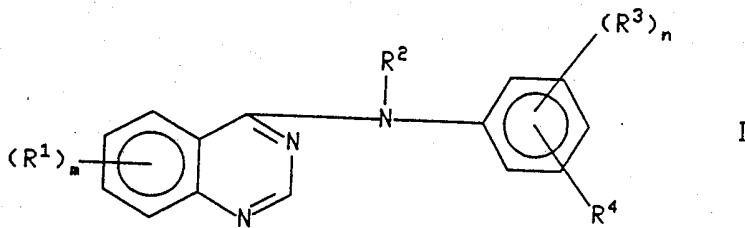
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要 (發明之名稱：

QUINAZOLINE DERIVATIVES )

This invention relates to certain 4-(substitutedphenylamino)quinazoline derivatives of the formula



their prodrugs and pharmaceutically acceptable salts wherein R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>，R<sup>3</sup>，R<sup>4</sup>，m and n are described below. The compounds of formula I, their prodrugs and pharmaceutically acceptable salts are useful for the treatment of hyperproliferative diseases.

訂

線



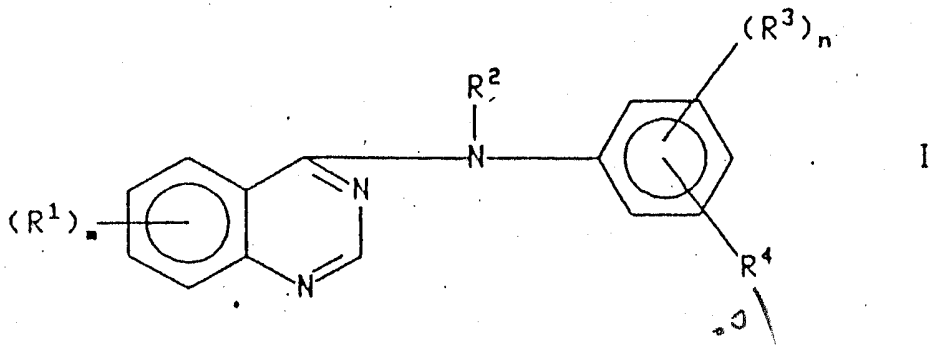
六、申請專利範圍

附件：1 (A) 第 85102699 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 90 年 5 月 呈

1. 一種如下式所示之化合物



及其藥學上可接受之鹽，其中：

m 是 1 或 2；

n 是 1；

各個 R<sup>1</sup> 分別選自氫；胺基；鹵素；硝基；(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) 烷氧基而其可任意地為選自下列的取代基所取代：  
 (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) 烷氧基、羥基、鹵素、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) 烷醯氧基、嗎啉基、4-取代的哌嗪基、咪唑基、4-酮吡啶基或羧基 (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) 烷硫基；(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) 烷氧羰基；(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) 烷磺醯基；酞醯亞胺基 - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) 烷基 - 磺醯胺；苯磺醯基而其是意地經 (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) 烷基所取代；胍基；(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) 烷磺醯胺基；(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) 烷胺磺醯基；(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) 烷基；(C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) 烯氧基；(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) 烷氧基 - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) 烷胺磺醯基；

或者，二個 R<sup>1</sup> 與所相連的碳原子一起形成甲二氧基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

## 六、申請專利範圍

R<sup>2</sup>是氫；

各個 R<sup>3</sup>分別是氫、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或鹵基；及

R<sup>4</sup>是疊氮基或 R<sup>11</sup>-乙炔基，其中 R<sup>11</sup>是氫，或任意經取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，其中取代基是氫、胺基或羥基。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R<sup>3</sup>是鹵基，及 R<sup>1</sup>是氫或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基。

3. 如申請專利範圍第2項之化合物，其中 R<sup>1</sup>是甲氧基。

4. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係選自下列化合物：

(6, 7-二甲氧基喹啉-4-基) - (3-乙炔苯基) - 胺；

(6, 7-二甲氧基喹啉-4-基) - [3 - (3'-羥丙炔-1-基) 苯基] - 胺；

[3 - (2' - (胺甲基) - 乙炔基) 苯基] - (6, 7 - (二甲氧基喹啉-4-基) - 胺；

[(3-乙炔苯基) - (6-硝基喹啉-4-基) - 胺；

(6, 7-二甲氧基喹啉-4-基) - (4-乙炔苯基) - 胺；

(6, 7-二甲氧基喹啉-4-基) - (3-乙炔基-2-甲基苯基) - 胺；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

## 六、申請專利範圍

(6-胺基喹啉啉-4-基) - (3-乙炔苯基) - 胺；

(3-乙炔苯基) - (6-甲烷磺醯胺基喹啉啉-4-基) - 胺；

(3-乙炔苯基) - (6,7-甲二氧基喹啉啉-4-基) - 胺；

(6,7-二甲氧基喹啉啉-4-基) - (3-乙炔基-6-甲基苯基) - 胺；

(3-乙炔苯基) - (7-硝基喹啉啉-4-基) - 胺；

(3-乙炔苯基) - { 6 - (4'-甲苯磺醯胺基) - 喹啉啉-4-基 } - 胺；

(3-乙炔苯基) - { 6 - [ 2' - 酞醯亞胺基 - 乙烷-1'-基 - 磺醯胺基 ] 喹啉啉-4-基 } - 胺；

(3-乙炔苯基) - (6-胍基喹啉啉-4-基) - 胺；

(7-胺基喹啉啉-4-基) - (3-乙炔苯基) - 胺；

(3-乙炔苯基) - (7-甲氧基喹啉啉-4-基) - 胺；

(6-甲酯基喹啉啉-4-基) - (3-乙炔苯基) - 胺；

(7-甲酯基喹啉啉-4-基) - (3-乙炔苯基) - 胺；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 六、申請專利範圍

( 6 , 7 - 雙 ( 2 - 甲氧乙氧基 ) 喹啉 - 4 - 基 )  
- ( 3 - 乙炔苯基 ) 胺 ;

( 3 - 疊氮苯基 - ( 6 , 7 - 二甲氧基喹啉 - 4 -  
基 ) 胺 ;

( 4 - 疊氮苯基 - ( 6 , 7 - 二甲氧基喹啉 - 4 -  
基 ) 胺 ;

( 3 - 乙炔苯基 ) - ( 6 - 甲硫磺醯 - 喹啉 - 4 -  
基 ) - 胺 ;

( 6 - 乙硫胺磺醯 - 喹啉 - 4 - 基 ) - ( 3 - 乙炔  
苯基 ) - 胺 ;

( 6 , 7 - 二甲氧基 - 喹啉 - 4 - 基 ) - ( 3 - 乙  
炔基 - 4 - 氟苯基 ) - 胺 ;

( 6 , 7 - 二甲氧基 - 喹啉 - 4 - 基 ) - [ 3 - ( 丙  
炔 - 1 - 基 - 苯基 ) ] - 胺 ;

[ 6 , 7 - 雙 ( 2 - 甲氧乙氧基 ) - 喹啉 - 4 - 基  
] - ( 5 - 乙炔基 - 2 - 甲基苯胺 ) - 胺 ;

[ 6 , 7 - 雙 - ( 2 - 甲氧乙氧基 ) - 喹啉 - 4 -  
基 ] - ( 3 - 乙炔基 - 4 - 氟苯基 ) - 胺 ;

[ 6 , 7 - 雙 - ( 2 - 氯乙氧基 ) - 喹啉 - 4 - 基  
] - ( 3 - 乙炔苯基 ) - 胺 ;

[ 6 - ( 2 - 氯乙氧基 ) - 7 - ( 2 - 甲氧乙氧基 )  
- 喹啉 - 4 - 基 ] - ( 3 - 乙炔苯基 ) - 胺 ;

[ 6 , 7 - 雙 ( 2 - 乙醯氧基乙氧基 ) - 喹啉 - 4  
- 基 ] - ( 3 - 乙炔苯基 ) - 胺 ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 六、申請專利範圍

2 - [ 4 - ( 3 - 乙炔基苯胺基 ) - 7 - ( 2 - 羥乙氧基 ) - 喹啉 - 6 - 基氧基 ] - 乙醇 ;

[ 6 - ( 2 - 乙醯氧基乙氧基 ) - 7 - ( 2 - 甲氧乙氧基 ) 喹啉 - 4 - 基 ] - ( 3 - 乙炔苯基 ) - 胺 ;

[ 7 - ( 2 - 羥乙氧基 ) - 6 - ( 2 - 甲氧乙氧基 ) 喹啉 - 4 - 基 ] - ( 3 - 乙炔苯基 ) - 胺 ;

[ 7 - ( 2 - 乙醯氧基乙氧基 ) - 6 - ( 2 - 甲氧乙氧基 ) - 喹啉 - 4 - 基 ] - ( 3 - 乙炔苯基 ) - 胺 ;

2 - [ 4 - ( 3 - 乙炔基苯胺基 ) - 6 - ( 2 - 羥乙氧基 ) - 喹啉 - 7 - 基氧基 ] - 乙醇 ;

2 - [ 4 - ( 3 - 乙炔基苯胺基 ) - 7 - ( 2 - 甲氧乙氧基 ) - 喹啉 - 6 - 基氧基 ] - 乙醇 ;

2 - [ 4 - ( 3 - 乙炔基苯胺基 ) - 6 - ( 2 - 甲氧乙氧基 ) - 喹啉 - 7 - 基氧基 ] - 乙醇 ;

[ 6 - ( 2 - 乙醯氧基乙氧基 ) - 7 - ( 2 - 甲氧乙氧基 ) - 喹啉 - 4 - 基 ] - ( 3 - 乙炔苯基 ) - 胺 ;

( 3 - 乙炔苯基 ) - [ 6 - ( 2 - 甲氧乙氧基 ) - 7 - [ 2 - ( 4 - 甲基哌啶 - 1 - 基 ) 乙氧基 ] 喹啉 - 4 - 基 ] - 胺 ;

( 3 - 乙炔苯基 ) - [ 7 - ( 2 - 甲氧乙氧基 ) - 6 - ( 2 - 嗎福啉 - 4 - 基 ) 乙氧基 ] - 喹啉 - 4 - 基 ] - 胺 ;

( 6 , 7 - 二乙氧基喹啉 - 1 - 基 ) - ( 3 - 乙炔苯基 ) - 胺 ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 六、申請專利範圍

(6, 7-二丁氧基喹啉-1-基) - (3-乙炔苯基) - 胺;

(6, 7-二異丙氧基喹啉-1-基) - (3-乙炔苯基) - 胺;

(6, 7-二乙氧基喹啉-1-基) - (3-乙炔苯基-2-甲基苯基) - 胺;

[6, 7-雙-(2-甲氧乙氧基)-喹啉-1-基] - (3-乙炔基-2-甲基苯基) - 胺;

(3-乙炔苯基) - [6-(2-羥乙氧基)-7-(2-甲氧乙氧基)喹啉-1-基] - 胺;

[6, 7-雙(2-羥乙氧基)-喹啉-1-基] - (3-乙炔苯基) - 胺; 和

2-[4-(3-乙炔基-苯胺基)-6-(2-甲氧乙氧基)-喹啉-7-基氧基]-乙醇。

5. 如申請專利範圍第1項之化合物, 係選自:

(6, 7-(二丙氧基-喹啉-4-基) - (3-乙炔苯基) - 胺;

(6, 7-(二乙氧基-喹啉-4-基) - (3-乙炔基-5-氟苯基) - 胺;

(6, 7-(二乙氧基-喹啉-4-基) - (3-乙炔基-4-氟苯基) - 胺;

(6, 7-(二乙氧基-喹啉-4-基) - (5-乙炔基-2-甲基苯基) - 胺;

(6, 7-(二乙氧基-喹啉-4-基) - (3-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 六、申請專利範圍

乙炔基 - 4 - 甲基苯基) - 胺 ;

( 6 - 胺甲基 - 7 - 甲氧基 - 喹啉 - 4 - 基 ) - ( 3 - 乙炔苯基 ) - 胺 ;

( 6 - 胺羰甲基 - 7 - 甲氧基 - 喹啉 - 4 - 基 ) - ( 3 - 乙炔苯基 ) - 胺 ;

( 6 - 胺羰乙基 - 7 - 甲氧基 - 喹啉 - 4 - 基 ) - ( 3 - 乙炔苯基 ) - 胺 ;

( 6 - 胺羰甲基 - 7 - 乙氧基 - 喹啉 - 4 - 基 ) - ( 3 - 乙炔苯基 ) - 胺 ;

( 6 - 胺羰乙基 - 7 - 乙氧基 - 喹啉 - 4 - 基 ) - ( 3 - 乙炔苯基 ) - 胺 ;

( 6 - 胺羰甲基 - 7 - 異丙氧基 - 喹啉 - 4 - 基 ) - ( 3 - 乙炔苯基 ) - 胺 ;

( 6 - 胺羰甲基 - 7 - 丙氧基 - 喹啉 - 4 - 基 ) - ( 3 - 乙炔苯基 ) - 胺 ;

( 6 - 胺羰甲基 - 7 - 甲氧基 - 喹啉 - 4 - 基 ) - ( 3 - 乙炔苯基 ) - 胺 ;

( 6 - 胺羰乙基 - 7 - 異丙氧基 - 喹啉 - 4 - 基 ) - ( 3 - 乙炔苯基 ) - 胺 ; 和

( 6 - 胺羰乙基 - 7 - 丙氧基 - 喹啉 - 4 - 基 ) - ( 3 - 乙炔苯基 ) - 胺。

6 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物，係選自

( 6 , 7 - 二乙氧基喹啉 - 1 - 基 ) - ( 3 - 乙炔苯基 ) - 胺 ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

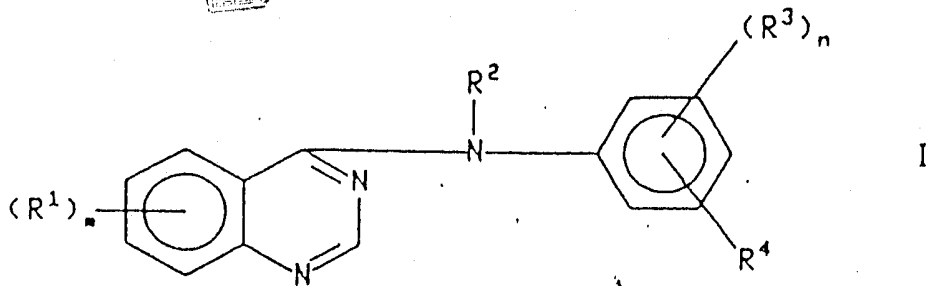
訂

線

## 六、申請專利範圍

- (3-乙炔苯基) - [6 - (2-羥乙氧基) - 7 - (2-甲氧乙氧基) - 喹啉 - 1 - 基] - 胺；
- [6, 7 - 雙 - (2-羥乙氧基) - 喹啉 - 1 - 基] - (3-乙炔苯基) - 胺；
- [6, 7 - 雙 - (2-甲氧乙氧基) - 喹啉 - 1 - 基] - (3-乙炔苯基) - 胺；
- (6, 7 - 二甲氧基喹啉 - 1 - 基) - (3-乙炔苯基) - 胺；
- (3-乙炔苯基) - (6-甲磺醯胺基 - 喹啉 - 1 - 基) - 胺；
- (6-胺基 - 喹啉 - 1 - 基) - (3-乙炔苯基) - 胺。

7. 一種製如下式所示之化合物的方法



其中：

m 是 1 或 2；

n 是 1；

R<sup>1</sup> 分別選自氫；胺基；鹵素；硝基；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基而其可任意地為選自下列的取代基所取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、羥基、鹵素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷醯氧基、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 六、申請專利範圍

嗎啉基、4-取代的哌嗪基、咪唑基、4-酮吡啶基或羧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷硫基；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧羰基；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷磺醯基；酞醯亞胺基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基 - 磺醯胺；苯磺醯基而其是意地經 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基所取代；胍基；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷磺醯胺基；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷胺磺醯基；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 烯氧基；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷胺磺醯基；

或者，二個 R<sup>1</sup> 與所相連的碳原子一起形成甲二氧基

；

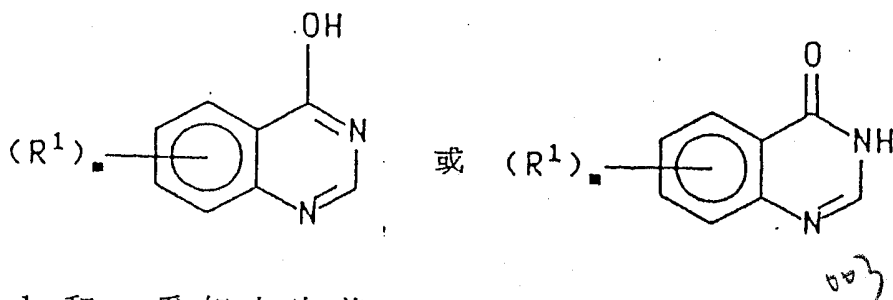
R<sup>2</sup> 是氫；

各個 R<sup>3</sup> 分別是氫、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或鹵基；及

R<sup>4</sup> 是疊氮基或 R<sup>11</sup>-乙炔基，其中 R<sup>11</sup> 是氫，或任意經取代的 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，其中取代基是氫、胺基或羥基，

該方法包含：

a) 令下式化合物



其中 R<sup>1</sup> 和 m 為如上定義，

以 C C Q<sub>4</sub> 與式 A r<sub>3</sub>P 之任意經取代三芳磷處理 (其任意支持於惰性聚合物上) 其中各 A r 為任意經取代以 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基且各取代基為獨立選自 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

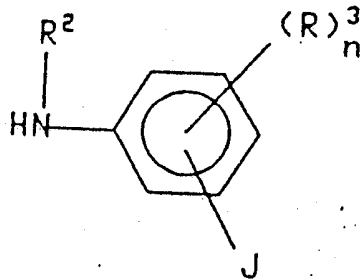
線

## 六、申請專利範圍

基；

和

b) 令步驟 a) 產物以下式化合物處理



其中  $R^2$ 、 $R^3$  和  $n$  為如上定義，且  $J$  為  $Y$  或  $R^4$ ，其中  $R^4$  為如上定義，規定當  $J$  為  $Y$  時則步驟 b) 之產物必須再以快處理。

8. 如申請專利範圍第 7 項之方法，其中各芳基為選自苯基、萘-1-基和萘-2-基。

9. 如申請專利範圍第 8 項之方法，其中各芳基為獨立經取代以 0 至最大數目之 ( $C_1 - C_6$ ) 烷基。

10. 如申請專利範圍第 8 項之方法，其中各  $A_r$  為苯基。

11. 如申請專利範圍第 7 項之方法，其中該三芳膈為被支撐於惰性聚合物上。

12. 如申請專利範圍第 11 項之方法，其中該聚合物為苯乙炔之二乙烯基苯-交聯聚合物。

13. 一種用於治療哺乳動物增殖過度疾病之藥學組成物，其包括治療有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物和製藥容許載體。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

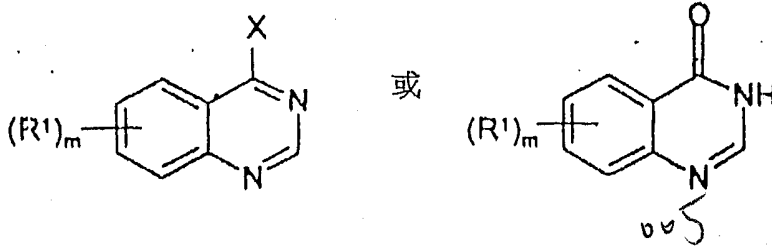
裝

訂

線

## 六、申請專利範圍

1 4 . 一種如下式所示之化合物



或其藥學上可接受之鹽，其中：

X 是鹵基或羥基；

m 是 1 或 2；

各個  $R^1$  分別選自氫；胺基；鹵素；硝基；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基而其可任意地為選自下列的取代基所取代：  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、羥基、鹵素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷醯氧基、嗎啉基、4-取代的哌嗪基、咪唑基、4-酮吡啶基或羧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷硫基；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧羰基；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷磺醯基；酞醯亞胺基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基 - 磺醯胺；苯磺醯基而其是意地經 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基所取代；胍基；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷磺醯胺基；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷胺磺醯基；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 烯氧基；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷胺磺醯基；

或者，二個  $R^1$  與所相連的碳原子一起形成甲二氧基。

1 5 . 如申請專利範圍第 1 4 項之化合物，其中該化合物是選自 4-羥基 - 6, 7-雙 - (2-甲氧基乙氧基) - 喹啉、4-氯 - 6, 7-雙 (2-甲氧基乙氧基) - 喹啉、6, 7-雙 - (2-甲氧基乙氧基) - 喹啉酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

六、申請專利範圍  
及其藥學上可接受之鹽。

16. 一種化合物，其係選自 2-胺基-4,5-雙(2-甲氧基乙氧基)-苯甲酸乙酯、2-硝基-4,5-雙(2-甲氧基乙氧基)-苯甲酸乙酯、4,5-雙(2-甲氧基乙氧基)-苯甲酸乙酯，及其藥學上可接受之鹽。

17. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其是〔6-，7-雙-(2-甲氧基乙氧基)-喹啉-4-基〕-(3-乙炔基苯基)胺鹽酸鹽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

88-110  
修正  
補充

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

### 五、發明說明 ( 48 )

的反應混合物過濾，以最小量的冷異丙醇清洗並於真空中 70 °C 下乾燥 16 小時可得純的標題產物；63 毫克 ( 20 % ) 熔點 281 - 282 °C。

#### 實施例 24

( 6 - 乙烷胺磺醯嗪啞啞 - 4 - 基 ) - ( 3 - 乙炔苯基 ) - 胺鹽酸化物

將 6 - 乙烷胺磺醯嗪啞啞 - 4 - 酮 ( 100 毫克，0.48 毫莫耳 )，三苯膦 ( 305 毫克，1.16 毫莫耳 ) 和 3 毫升之四氯化碳迴流 16 小時。溶劑真空蒸發可得一殘渣。其溶於 5 毫升之異丙醇和 3 - 乙炔基苯胺 ( 68 毫克，0.58 毫莫耳 ) 並於迴流下加熱 1 小時。將冷卻的反應混合物過濾，以最小量的冷異丙醇清洗並於真空中 70 °C 下乾燥 16 小時可得純的標題產物；70 毫克 ( 42 % ) 熔點 239 - 40 °C。

#### 實施例 25

( 6 , 7 - 二甲氧基 - 嗪啞啞 - 4 - 基 ) - ( 3 - 乙炔基 - 4 - 氟苯基 ) - 胺鹽酸化物

4 - 氟 - 6 , 7 - 二甲氧基嗪啞啞 ( 500 毫克，2.23 毫莫耳 ) 和 3 - ( 2 ' - 三甲基甲矽烷基乙炔基 ) - 4 - 氟苯胺 ( 507 毫克，2.44 毫莫耳 ) 於 5 毫升之第三丁醇中迴流 16 小時，冷卻並過濾可得固體 ( 6 , 7 - 二甲氧基 - 嗪啞啞 - 4 - 基 ) - ( 3 ' - 乙炔基 - 4 - 氟苯基

訂  
線

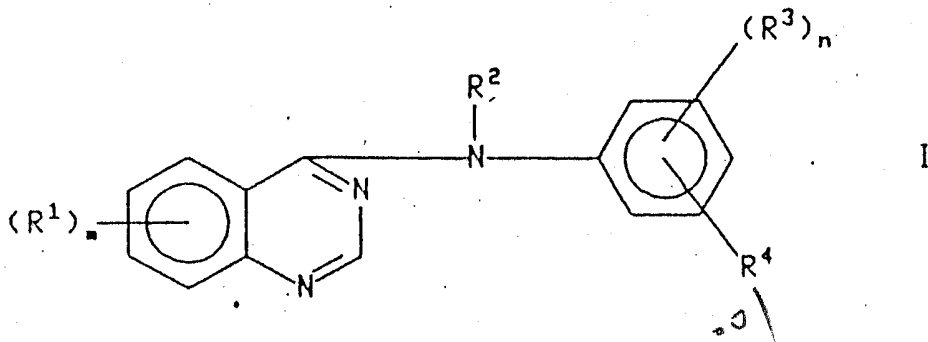
六、申請專利範圍

附件：1 (A) 第 85102699 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 90 年 5 月 呈

1. 一種如下式所示之化合物



及其藥學上可接受之鹽，其中：

m 是 1 或 2；

n 是 1；

各個 R<sup>1</sup> 分別選自氫；胺基；鹵素；硝基；(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) 烷氧基而其可任意地為選自下列的取代基所取代：  
 (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) 烷氧基、羥基、鹵素、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) 烷醯氧基、嗎啉基、4-取代的哌嗪基、咪唑基、4-酮吡啶基或羧基 (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) 烷硫基；(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) 烷氧羰基；(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) 烷磺醯基；酞醯亞胺基 - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) 烷基 - 磺醯胺；苯磺醯基而其是意地經 (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) 烷基所取代；胍基；(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) 烷磺醯胺基；(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) 烷胺磺醯基；(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) 烷基；(C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) 烯氧基；(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) 烷氧基 - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) 烷胺磺醯基；

或者，二個 R<sup>1</sup> 與所相連的碳原子一起形成甲二氧基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線