

# 發明專利說明書 200406401

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92104671

※申請日期：92-03-05

※IPC 分類：C07D 401/06  
A61K 31/473  
A61P 27/02

壹、發明名稱：(中文/英文)

喹啉衍生物

QUINOLINE DERIVATIVES

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商諾華公司

NOVARTIS AG

代表人：(中文/英文)

1. 漢斯 魯道夫 豪斯

HANS-RUDOLF HAUS

2. 亨里特 布魯諾

HENRIETTE BRUNNER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士巴塞爾市利曲街 35 號

LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

國籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

參、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 彼得 蓋爾  
PETER GULL
2. 艾斯特班 邦柏 維拉  
ESTEBAN POMBO VILLAR

住居所地址：(中文/英文)

1. 瑞士菲芬根市莫賽克街 3 號  
MOOSACKERWEG 3, 4148 PFEFFINGEN, SWITZERLAND
2. 瑞士巴塞爾市聖瓊斯巴克街 5 號  
ST. JOHANNES-PARKWEG 5, 4056 BASEL, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

1. 瑞士 SWITZERLAND
2. 哥倫比亞 COLOMBIA

**肆、聲明事項：**

本案係符合專利法第二十條第一項第一款但書或第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 歐洲專利機構；2002年03月07日；02005117.3
2. 歐洲專利機構；2002年03月07日；02005115.7
- 3.
- 4.
- 5.

主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 歐洲專利機構；2002年03月07日；02005117.3
2. 歐洲專利機構；2002年03月07日；02005115.7
- 3.
- 4.
- 5.

主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

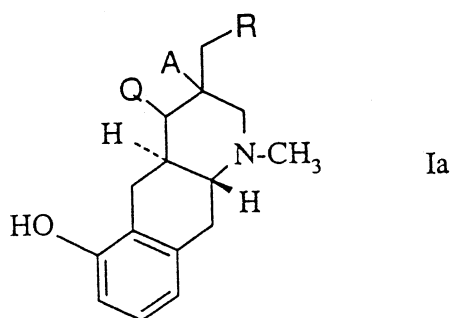
熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

## 玖、發明說明：

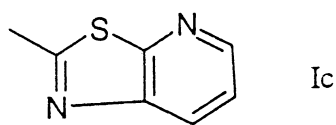
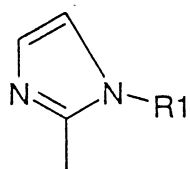
### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎苯并[g]喹啉衍生物，其製備、其作為醫藥之用途及含有其之醫藥組合物。

本發明係關於由式Ia化合物組成之族群選出的化合物，



其中A及Q各為H或一起形成另一鍵結，且其中於位置3的不對稱中心可為消旋性，或以光學活性形式之狀態，及其中R為式Ib或Ic，



及其中R1為烷基，以游離鹼或酸加成鹽形式。

在較佳觀點中，A及Q各為H。在另一較佳觀點中，A及Q一起形成另一鍵結。

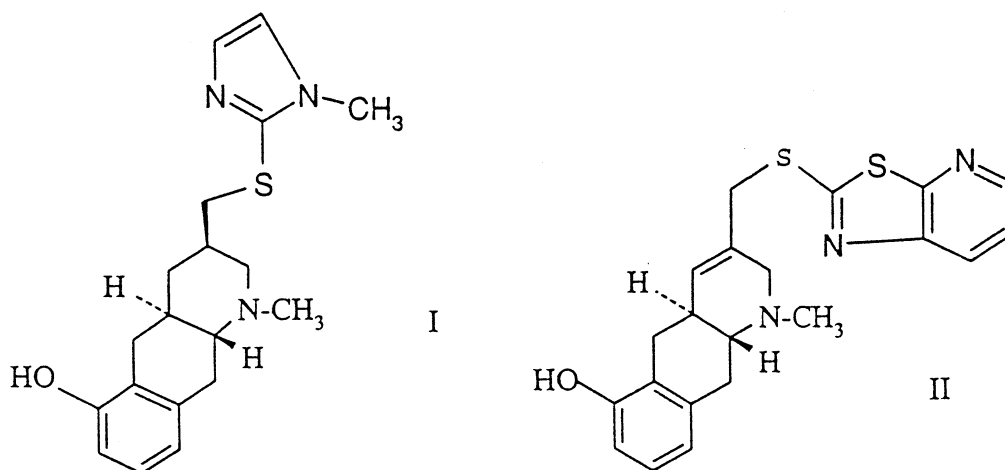
式Ia的位置3中之取代基CH<sub>2</sub>-R較佳為組態3R，其限制條件為A及Q各為H。

R1較佳自具有1至4個碳原子之烷基選出。於是，如用於

本文中，烷基特別為C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，如正丁基、二級丁基、三級丁基、正丙基、異丙基、或特別是甲基或乙基。

於更佳的觀點中，R1為C<sub>1</sub>-烷基，如甲基。

更明確而言，本發明係關於由式I化合物及式II化合物組成之族群選出的化合物，



其中於式I中CH<sub>2</sub>-S-咪唑取代基呈現組態3R，以游離鹼或酸加成鹽形式。

本發明再更佳觀點為如上定義之式I化合物。如上定義之式II化合物也同樣較佳。

酸加成鹽可由游離鹼以已知方式產生，反之亦然。根據本發明適用之適當酸加成鹽包括例如鹽酸鹽。

式Ia、I及II之化合物及其生理上可接受的酸加成鹽(於下文中稱為本發明的化合物)於動物試驗中呈現有價值的藥理學性質，因此有用於作為醫藥。

#### 【先前技術】

本發明的化合物與最相近的先前技術如歐洲專利912'553比較呈現有利的藥理學性質。

## 【發明內容】

明確而言，根據本發明之化合物於10至100  $\mu\text{M}$ 之濃度於兔子產生眼內壓(IOP, intraocular pressure)降低。將約2.5 kg雄兔固定於籠中，留下其頭部可以自由活動。將待測化合物之溶液施予右眼，將安慰劑溶液施予左眼(各2滴，即約40  $\mu\text{l}$ )。首先將眼睛以含有諾佛遜素(Novesine)(0.4%)及螢光素(Fluorescein)(0.05%)之溶液麻醉，於施用後不同間隔(10, 20, 30, 60, 90, 120, 180及240分鐘)測定眼壓，其中使用根據郭德堡(Goldberg)的壓平式眼壓計(applanation tonometer)。

意外地，根據本發明之化合物呈現強力IOP-降低功效、優越耐受性、及作用持久性，所以特別有用於青光眼及近視的治療。於較佳觀點中，其係關於青光眼的治療。

對於上述適應症，當然適當劑量將視例如使用的化合物、受體、施用的形式及治療情況的嚴重性而不同。然而，一般而言，以約0.1至約10 mg/kg動物體重之每日劑量於動物上可得到滿意的結果。於較大的哺乳動物，例如人類，指示每日劑量為約5至約200 mg之範圍內，較佳約10至約100 mg化合物，以分成每天4次或以持續釋放劑型方便地給予。

可將本發明化合物以游離形式或以醫藥上可接受的鹽形式施用。可將此鹽以習見方式製備並呈現如同游離化合物之相同等級活性。

於是本發明提供本發明之化合物用於作為醫藥，如青光

眼及近視的治療。

再者本發明提供一種醫藥組合物，包含有本發明之化合物與至少一種醫藥上可接受的稀釋劑或載體。可將此組合物以習見方法配製。單位劑量形式含有，例如，約0.25至約50 mg之根據本發明化合物。

由任何習見途徑可將根據本發明的化合物施用，例如非經腸胃式，如以可注射的溶液或懸浮液的形式，或經腸胃式，較佳口服式，如以藥片或膠囊形式。

更佳的是，將其以約0.002至0.02%眼科溶液局部施用至眼睛。

眼藥賦形劑為使化合物維持與眼睛表面接觸充分時間而使得化合物得以穿透角膜及眼睛內部區域。

醫藥上可接受的眼藥賦形劑可為如軟膏、植物油、或包埋材料。

根據前述，本發明也提供本發明化合物用於作為治療青光眼及近視的醫藥。

再者，本發明提供本發明化合物之用途，用於治療青光眼及近視的藥劑之製造。

再另一方面，本發明提供治療青光眼及近視的方法於需要此類治療的對象，其包含有施予此對象治療有效量之本發明化合物。

#### 【實施方式】

實例1：

[3R,4aR,10aR]-1-甲基-3 $\beta$ -羥甲基-6-甲氧基-1,2,3,4,4a,5,

10,10a $\beta$ -八氫苯并[g]喹啉

將 12 ml SDBA (二氫-雙-(2-甲氧化乙氧基)鋁酸鈉) (70% 於甲苯, 42 mM) 之溶液於室溫下及氫氣中逐滴於一小時內加至 5.78 g (20 mM) [3R,4aR,10aR]-1-甲基-3 $\beta$ -甲氧化羰基-6-甲氧化-1,2,3,4,4 $\alpha$ ,5,10,10a $\beta$ -八氫苯并[g]喹啉於 100 ml 甲苯之溶液中。而後將 10 ml NaOH (30%) 逐滴加至冰浴中的反應混合物。將沉澱的晶體過濾, 以水及甲苯清洗並乾燥。形成的標題化合物具有熔點 148°C ;  $[\alpha]_D^{20} = -120^\circ$  (c=0.425 於乙醇)。

## 實例 2

[3R,4aR,10aR]-1-甲基-3 $\beta$ -甲磺醯氧甲基-6-甲氧化-1,2,3,4,4 $\alpha$ ,5,10,10a $\beta$ -八氫苯并[g]喹啉

將 12 ml (153 mM) 甲磺醯氯於室溫下逐滴加至 20 g (76.5 mM) 實例 1 所得的化合物於 150 ml 吡啶的溶液中。藉由冰浴冷卻將溫度保持於 45°C 以下。於室溫攪拌 2 小時後, 於 0°C 以飽和 KHCO<sub>3</sub> 溶液將溶液調整至 pH 7-8 並以乙酸乙酯萃取。以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥後, 過濾並由蒸發濃縮, 得到標題化合物為米黃色晶體, 直接用於下步驟中。

## 實例 3

將 2 g (5.9 mmol) 甲磺酸鹽(如實例 2 中所得) 及 1 g (8.8 mM) 1-甲基-2-硫醇-咪唑於 30 ml 二甲基甲醯胺的溶液與 2 ml 10N NaOH 混合並於 60°C 攪拌 3 小時。由真空蒸發將形成的懸浮液濃縮, 而後以乙酸乙酯/異丙醇(9:1) 萃取。以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥後, 過濾並於真空下移除溶劑, 得到式 I 化合物之甲基



醚，而後將其直接用於下步驟中。

實例 4 => 式 I 化合物：

將 25 ml 三溴化硼 (1 莫耳於二氯甲烷) 於  $-50^{\circ}\text{C}$  溫度緩慢逐滴加至 1.76 g (5 mmol) 實例 1 所得的化合物於 10 ml 二氯甲烷的溶液中。於室溫將懸浮液攪拌 3 小時，以氨水中和並以乙酸乙酯/異丙醇 (9:1) 萃取。將萃取液經硫酸鈉乾燥，過濾並於真空下移除溶劑。將過量鹽酸於甲醇加入，直到達到  $\text{pH}=1$ 。而後逐漸將溶劑去除直到結晶產生。將鹽酸鹽自甲醇/乙醇 (1:1) 再結晶，熔點  $272\text{-}274^{\circ}\text{C}$ 。  $\alpha_{\text{D}}^{20} = -38^{\circ}$  ( $c=0.375$  於乙醇/水)。  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OS}$  (2HCl),  $\text{MW}=416.4$ 。

實例 5：

將 1.3 ml (17.9 mM) 亞硫醯氯於  $0^{\circ}\text{C}$  緩慢逐滴加至 4 g (15.4 mM) 1,2,4aS-反-5,10,10a-六氫-6-甲氧基-1-甲基-3-羥甲基-苯并[g]喹啉 (見化學摘要登錄號 201869-32-1) 於 40 ml 甲苯之溶液中。於室溫將懸浮液攪拌 12 小時。形成的氯化物自動結晶。過濾並以甲苯清洗後，直接將產物使用於下步驟中。

實例 6：

將 50.5 ml 1 M 三溴化硼於二氯甲烷於  $-70^{\circ}\text{C}$  緩慢逐滴加至 4 g (17.6 mM) 實例 5 所得的氯化物於 100 ml 二氯甲烷的溶液中。於室溫將懸浮液攪拌 3 小時，以  $\text{NaHCO}_3$  中和並以乙酸乙酯/異丙醇 (9:1) 萃取。經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並藉蒸發濃縮後，直接將相對應的 6-羥-苯并[g]喹啉衍生物用於下步驟中。

## 實例 7 =&gt; 式 II 化合物

將 930 mg (3.5 mM) 實例 6 之 6-羥-苯并[g]喹啉衍生物及 705 mg (4.2 mM) 噻唑[4,5-b]吡啶-2-硫醇於 30 ml 二甲基甲醯胺的溶液與 10N NaOH 混合並於室溫攪拌 1 小時。由真空蒸發將形成的懸浮液濃縮，而後以乙酸乙酯/異丙醇(9:1)萃取。以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並於真空下移除溶劑後，將形成的殘餘物利用二氯甲烷/乙酸乙酯/甲醇比例 40:55:5 以矽膠層析。而後將純化後的材料藉由加入 HCl 於乙醇及隨後蒸發而轉變成鹽酸鹽。自甲醇/乙醇再結晶提供為鹽酸鹽之式 II 化合物，其熔點 240°C (分解)。α<sub>D</sub><sup>20</sup> = -101° (c=0.405 於乙醇/水)。C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub> (HCl), MW=432.01。

**伍、中文發明摘要：**

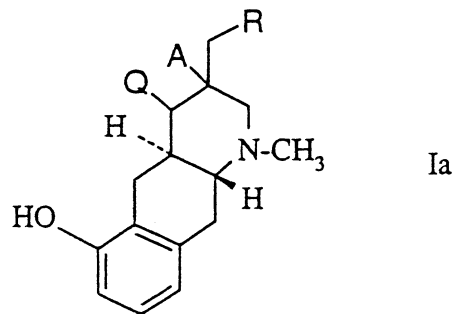
本發明係關於新穎苯并[g]喹啉衍生物，其製備、其作為醫藥之用途及含有其之醫藥組合物。

**陸、英文發明摘要：**

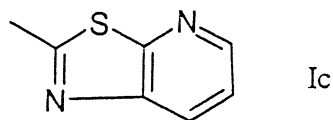
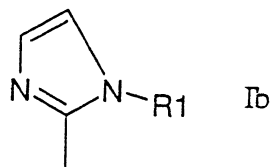
The present invention relates to novel benzo[g]quinoline derivatives, their preparation, their use as pharmaceuticals and pharmaceutical compositions containing them.

## 拾、申請專利範圍：

1. 一種式 Ia 之化合物，

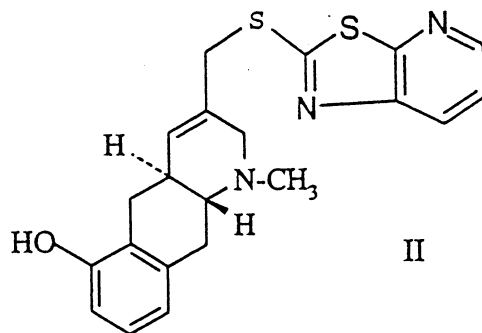
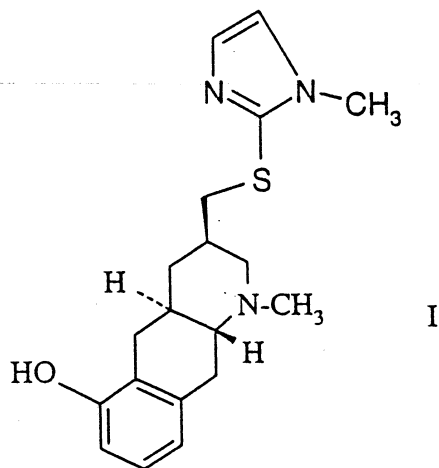


其中 A 及 Q 各為 H 或一起形成另一鍵結，且其中於位置 3 的不對稱中心可為消旋性，或以光學活性形式之狀態，及其中 R 為式 Ib 或 Ic，



及其中 R1 為烷基，以游離鹼或酸加成鹽形式。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物為由根據式 I 之化合物及根據式 II 之化合物組成之族群選出，



其中於式I中CH<sub>2</sub>-S-咪唑取代基呈現組態3R，如上式I顯示，

以游離鹼或酸加成鹽形式。

3. 一種根據申請專利範圍第1項之化合物以游離鹼或醫藥可接受的酸加成鹽形式，用於治療青光眼及近視的藥劑製造。
4. 一種根據申請專利範圍第1項之化合物以游離鹼或醫藥可接受的酸加成鹽形式之用途，於治療青光眼及近視的藥劑製造。
5. 一種治療於需要此類治療的對象青光眼及近視的方法，其包含有施予此對象治療有效量之根據申請專利範圍第1項之化合物以游離鹼或醫藥可接受的酸加成鹽形式。

## 柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 ( ) 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

