

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C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 1999 年 3 月 31 日 60/127,072 有主張優先權

有關微生物已寄存於: , 寄存日期: , 寄存號碼:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

發明背景

本發明係有關製備可用以治療哺乳動物過度增生性疾病例如癌症的化合物所用之方法與中間體。

1998年五月五日核發，且以其全文併於本文作為參考的美國專利第5,747,498號係有關一新穎系列的喹啉衍生物，包括〔6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-喹啉-4-基〕-(3-乙炔基苯基)胺鹽酸鹽，其為致癌性與原致癌性(protooncogenic)蛋白質酪胺酸激酶的erbB族，例如上皮生長因子受體(EGFR)的抑制劑，因而可用來治療人類增生性疾病，例如癌症。

1998年四月29日提出申請的美國臨時專利申請案，名稱爲“N-(3-ethynylphenylamino)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinamine Mesylate Anhydrate And Monohydrate,”具名發明人爲T. Norris, D. Santafianos, D.J.M. Allen, R. M. Shanker, and J.W. Raggon, Attorney docket PC 10074，其以其全文併於本文作為參考，其中係有關N-(3-乙炔基苯胺基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉胺甲烷磺酸鹽非水合物與水合物形式，其具有與上文所指的對應鹽酸鹽相同之抗癌用途。本發明係有關製備上引美國專利與專利申請案中所述抗癌化合物所用方法與中間體。

發明概述

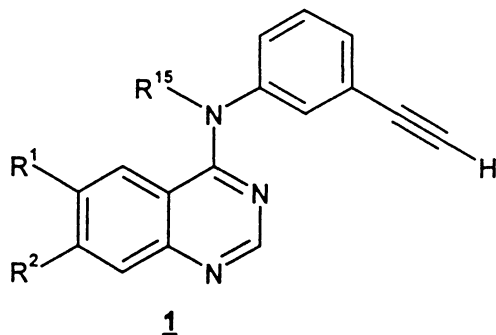
本發明係有關一種製備式1化合物及該化合物的醫藥

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

五、發明說明(2)

可接受鹽與溶劑合物之方法：

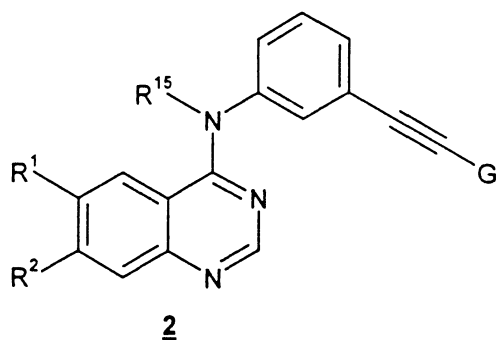


其中：

R^1 與 R^2 各為獨立地選自 $C_1 - C_{10}$ 烷基和 $C_1 - C_{10}$ 烷氧基之中者其中該烷基與烷氧基視情況含有多達 2 個獨立地選自羥基與 $C_1 - C_6$ 烷氧基之中的取代基；

R^{15} 為 H, $C_1 - C_{10}$ 烷基, 或 $-(CH_2)_q$ ($C_6 - C_{10}$ 芳基), 其中 q 為 0 至 4 之整數；

該方法包括對式 2 化合物



其中 R^{15} , R^1 與 R^2 皆為上文所定義者, 且 G 為選自 $-C(OH)R^3R^4$ 和 $-SiR^3R^4R^5$ 之中的封阻基；

R^3 , R^4 和 R^5 各獨立地為 $C_1 - C_6$ 烷基；

用 (a) 鹼金屬或鹼金屬氫氧化物在包括羥基 - 取代 $C_1 - C_{10}$ 烷基的溶劑內處理, 此處 G 為 $-C(OH)R^3R^4$, 或 (b) 氟化四 - ($C_1 - C_6$ 烷基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

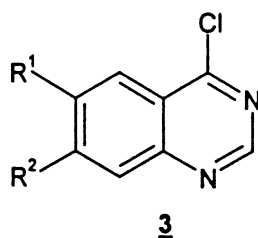
五、發明說明 (3)

) 鉍在非質子性溶劑內處理，此處 G 為 $-SiR^3R^4R^5$ 。

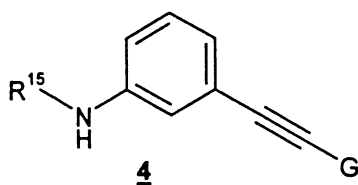
於一較佳實施例中，G 為 $-C(OH)R^3R^4$ 時，該溶劑為第二醇，例如丁-2-醇或異丙醇，且該鹼金屬或鹼金屬氫氧化物係選自下列之中者：氫氧化鈉，氫氧化鋰，氫氧化銻，氫氧化鈣，氫氧化鎂和氫氧化鉀，最佳者為氫氧化鈉。

於另一較佳實施例中，G 為 $-SiR^3R^4R^5$ 時，該氟化四- (C_1-C_6) 烷基鉍化合物為氟化四正丁基鉍且該非質子性溶劑係選自下列之中者：四氫呋喃 (THF)，乙醚，二甲氧基乙烷 (DME)，甲苯，二氯甲烷，氯仿，與二或更多種前述溶劑的混合物，最佳者為 THF。

本發明也有關上述式 2 化合物之製備，其包括對式 3 化合物



其中 R^1 與 R^2 皆為上文所定義者；用式 4 化合物予以處理



其中 G 與 R^{15} 皆為對式 2 化合物所定義者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

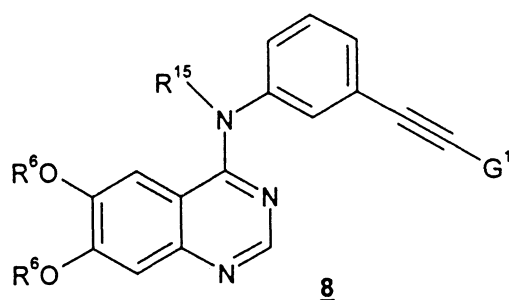
裝 · 訂 · 線

五、發明說明(5)

基) 磺醯基, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_1 - C_6$ 烷氧基, $C_6 - C_{10}$ 芳氧基與 $C_6 - C_{10}$ 芳基磺醯基之中的取代基;

各 m 獨立地為 1 至 6 之整數, 且 n 為 0 至 3 之整數;

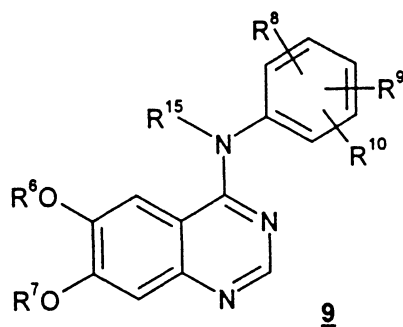
其包括對式 8 化合物



其中 G^1 為 $-C(OH)R^3R^4$, 且 R^{15} , R^6 , R^3 與 R^4 皆為上文所定義者; 用一第一或第二式 R^7-OH 醇其中 R^7 為上文所定義者, 在鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物, 例如氫氧化鈉, 氫氧化鋰, 氫氧化鈹, 氫氧化鈣, 氫氧化鎂和氫氧化鉀, 最佳者為氫氧化鈉的存在中予以處理。

於上述反應的一較佳實施例中, R^6 為 2-甲氧基乙氧基且該式 R^7-OH 醇較佳者為一第二醇。

本發明也有關一種製備式 9 化合物及其醫藥可接受鹽和溶劑合物之方法,



其中 R^{15} , R^6 與 R^7 皆為上文所定義者;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(6)

R^8 , R^9 和 R^{10} 各為獨立地選自下列之中者：H ,
 $C_1 - C_{10}$ 烷基，鹵基，氰基，硝基，三氟甲基，二氟甲
 氧基，三氟甲氧基，疊氮基， $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$
 , $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{12}C(O)OR^{14}$,
 $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{12}SO_2R^{14}$,
 $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{11}$,
 $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$,
 $-S(O)_j(CH_2)_q(C_6 - C_{10} \text{ 芳基})$,
 $-S(O)_j(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$, 其中 j 為 0 至 2 的整數
 , $-(CH_2)_q(C_6 - C_{10} \text{ 芳基})$,
 $-O(CH_2)_q(C_6 - C_{10} \text{ 芳基})$,
 $-NR^{12}(CH_2)_q(C_6 - C_{10} \text{ 芳基})$ 與 ,
 $(CH_2)_q(4 - 10 \text{ 員雜環})$, 其中 q 為 0 至 4 的整數
 ; 該烷基可視情況含有 1 或 2 個選自 O , $-S(O)_j -$ 其
 中 j 為 0 至 2 的整數 , 與 $-N(R^{12}) -$ 之中的雜部份體
 , 但其限制條件為不會有兩個 O 原子 , 兩個 S 原子 , 或一
 O 與一 S 原子彼此直接相連接 , 該芳基與雜環基皆視情況
 稠合到 $-C_6 - C_{10}$ 芳基 , $C_5 - C_8$ 飽和環狀基 , 或 -4
 -10 員雜環基 , 且該烷基 , 芳基和雜環基皆視情況含有
 1 至 5 個獨立地選自下列之中的取代基 , 鹵基 , 氰基 , 硝
 基 , 三氟甲基 , 二氟甲氧基 , 三氟甲氧基 , 疊氮基 ,
 $-NR^{12}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$,
 $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$,
 $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{12}C(O)OR^{14}$,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明(7)

$-NR^{12}C(O)R^{11}$ ， $-C(O)NR^{11}R^{12}$ ，
 $-NR^{11}R^{12}$ ， $-OR^{11}$ ， C_1-C_{10} 烷基，
 $-(CH_2)_q(C_6-C_{10}$ 芳基)，與 $-(CH_2)_q(4-10$ 員雜環)，其中 q 為 0 至 4 之整數；

各 R^{11} 為獨立地選自 H， C_1-C_{10} 烷基， $-(CH_2)_q(C_6-C_{10}$ 芳基)，與 $-(CH_2)_q(4-10$ 員雜環)，其中 q 為 0 至 4 之整數；該烷基視情況包括 1 或 2 個選自 O， $-S(O)_j$ —其中 j 為 0 至 2 的整數，與 $-N(R^{12})-$ 之中的雜部份體但其限制條件為不會有兩個 O 原子，兩個 S 原子，或一個 O 與一個 S 原子彼此直接相連在一起；該芳基與雜環基 R^{11} 皆視情況經稠合到一 C_6-C_{10} 芳基， C_5-C_8 飽和環狀基，或 $4-10$ 員雜環基；且前述 R^{11} 取代基，除 H 之外，皆視情況含有 1 至 5 個獨立地選自下列之中的取代基：鹵基，氰基，硝基，三氟甲基，二氟甲氧基，三氟甲氧基，疊氮基，
 $-C(O)R^{12}$ ， $-C(O)OR^{12}$ ，
 $-OC(O)R^{12}$ ， $-NR^{12}C(O)R^{13}$ ，
 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ， $-NR^{12}R^{13}$ ，羥基， C_1-C_6 烷基，與 C_1-C_6 烷氧基；

R^{12} 與 R^{13} 各獨立地為 H 或 C_1-C_6 烷基；且，

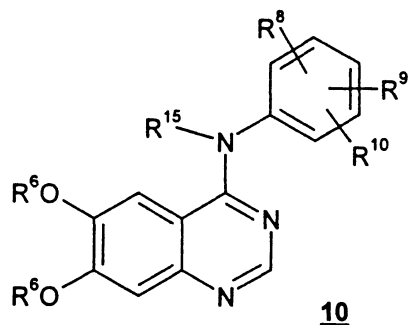
R^{14} 為選自在 R^{11} 的定義中提出的取代基但 R^{14} 不為 H；

其包括對式 10 化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明(8)



其中 R^{15} ， R^6 ， R^8 ， R^9 和 R^{10} 皆為上文所定義者；用式 $R^7 - OH$ 第一或第二醇其中 R^7 為上文所定義者，較佳者用第一醇，在鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物，例如氫氧化鈉，氫氧化鋰，氫氧化鈉，氫氧化鈣，氫氧化鎂或氫氧化鉀，最佳者為氫氧化鈉之存在中予以處理

上述式 1，6，7 和 9 諸化合物可用來治療哺乳動物的過度增生性疾病，例如癌症。

本發明也有關上文對式 1 化合物的製備中所述式 2 中間體。

“鹵基”一詞，如本文所用者，除非另外指明，否則包括氟，氯，溴或碘。較佳的鹵基為氟，氯和溴。

“烷基”一詞，如本文所用者，除非另外指明，否則包括具有直鏈，分枝或環狀部份體，或前述諸部份體的組合之飽和單價烴基。要了解者，包括環狀部份體的該烷基需要在該烷基中有至少三個碳原子。

“芳基”一詞，如本文所用者，除非另外指明，否則包括經由從一芳烴脫除一個氫所衍生的有機基，例如苯基或萘基。

“4-10員雜環”一詞如本文所用者，除非另外指

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(9)

明，否則包括芳族和非芳族雜環基其含有一或多個分別選自 O，S 和 N 之中的雜原子，其中各雜環基在其環中具有 4 - 10 個原子。非芳族雜環基包括在彼等的環系統中只有 4 個原子的基，但芳族雜環基在其環系統內必須具有至少 5 個原子。雜環基包括苯稠合環系統及經一或多個氧基部份體取代之環系統。4 員雜環基的一例子為 2 - 氮雜環丁烷基 (azetidiny) (衍生自 2 - 氮雜環丁烷)。5 員雜環基的一例子為噻唑基而 10 員雜環基的一例子為喹啉基。非芳族雜環基的例子為吡咯啉基，四氫呋喃基，四氫噻吩基，四氫呋喃基，四氫硫哌喃基，哌啉基，嗎啉基，硫嗎啉基，硫氧環己烷基 (thioxanyl)，哌啶基，2 - 氮雜環丁烷基，oxetanyl，thietanyl，高哌啉基，oxetanyl，thietanyl，氧氮雜草基，二氮雜草基，硫氮雜草基，1，2，3，6 - 四氫吡啶基，2 - 吡咯啉基，3 - 吡咯啉基，吲哚基，2H - 哌喃基，4H - 哌喃基，二氧雜環己烷基，1，3 - 二氧雜環戊烷基，吡啶基，二噻環己烷基，二硫雜環戊烷基，二氫哌喃基，二氫噻吩基，二氫呋喃基，吡啶啉基，咪啶基，咪啶啉基，3 - 氮雜環 [3.1.0] 己烷基，3 - 氮雜雙環 [4.1.0] 庚烷基，3H - 吲哚基和喹啶基。芳族雜環基的例子為吡啶基，咪啶基，嘧啶基，吡啶基，三啶基，吡啶基，四啶基，呋喃基，噻吩基，異噻唑基，噻唑基，噻唑基，異噻唑基，吡咯基，喹啉基，異喹啉基，吲哚基，苯并咪啶基，苯并呋喃基，嘧啶基，吲哚基，吲哚基，吲哚基，吲哚基，吲哚基，三

五、發明說明 (10)

吡基，異吡啶基，喋啶基，嘌呤基，嘔二唑基，噻二唑基，呋咕基，苯并呋咕基，苯并噻吩基，苯并噻唑基，苯并嘔唑基，喹啉基，喹啉基，嘍啶基，和呋喃并吡啶基。前述諸基，於衍生自上列化合物時，在可能處可為 C - 接或 N - 接者。例如，衍生自吡咯的基可為吡咯 - 1 - 基 (N - 接者) 或吡咯 - 3 - 基 (C - 接者)。

“醫藥可接受鹽”一語在本文中，除非另外指明，否則係用以包括可能存在於本發明化合物中的酸基或鹼基之鹽。根據本發明所製在本質上呈鹼性的化合物能夠與各種無機酸和有機酸形成廣多種鹽。可用來製備彼等鹼性化合物的醫藥可接受酸加成鹽之酸類為可形成無毒性酸加成鹽者，亦即，含有醫藥可接受性陰離子的鹽，例如鹽酸鹽，氫溴酸鹽，氫碘酸鹽，硝酸鹽，硫酸鹽，硫酸氫鹽，磷酸鹽，酸式磷酸鹽，異菸鹼酸鹽，乙酸鹽，乳酸鹽，柳酸鹽，檸檬酸鹽，酸式檸檬酸鹽，酒石酸鹽，泛酸鹽，酒石酸氫鹽，抗壞血酸鹽，丁二酸鹽，順丁烯二酸鹽，龍膽酸鹽，反丁烯二酸鹽，葡萄糖酸鹽，葡萄糖醛酸鹽，葡萄糖二酸鹽，甲酸鹽，苯甲酸鹽，穀胺酸鹽，甲烷磺酸鹽，乙烷磺酸鹽，苯磺酸鹽，對 - 甲苯磺酸鹽和雙羥萘酸鹽 (亦即，1, 1' - 亞甲基 - 雙 - (2 - 羥基 - 3 - 萘甲酸)) 鹽。根據本發明製得包括鹼性部份體，例如胺基，的化合物可與除了上述諸酸以外的各種胺基酸形成醫藥可接受性鹽。

根據本發明所製在本質上呈酸性的彼等化合物能夠與

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

五、發明說明（11）

各種醫藥可接受的陽離子形成鹼鹽。彼等鹽的例子包括鹼金屬或鹼土金屬鹽且，特別者為本發明化合物的鈣，鎂，鈉和鉀鹽。

根據本發明所製化合物具有不對稱中心因而可存在成不同的鏡像異構物和非鏡像異構物形式。本發明係有關根據本發明製得的化合物之全部光學異構物與立體異構物，及彼等的混合物。式1化合物也可呈互變異構物形式。本發明亦有關所有彼等互變異構物和其混合物之用途。

本發明也包括經同位素標記的根據本發明所製化合物，及其醫藥可接受鹽，彼等係相同於式1所引述者，而在事實上其一或更多個原子係經具有不同於自然界中常發現的原子質量或質量數的原子質量或質量數之原子所置換者。可摻加到本發明化合物中的同位素之例子包括氫，碳，氮，氧，磷，氟和氫的同位素，例如分別為 ^2H ， ^3H ， ^{13}C ， ^{14}C ， ^{15}N ， ^{18}O ， ^{17}O ， ^{35}S ， ^{18}F 和 ^{36}Cl 。含有前述同位素及／或其它原子的其它同位素之根據本發明所製化合物，其前體藥物，和該等化合物或該等前體藥物的醫藥可接受鹽，都涵蓋在本發明範圍之內。某些本發明經同位素標記化合物，例如摻加放射性同位素如 ^3H 和 ^{14}C 者，可用於藥物及／或受質的組織分佈檢定中。氫， ^3H 和碳- 14 ， ^{14}C ，諸同位素以彼等的容易製備性和可偵檢性而言係特別較佳者。再者，用較重的同位素取代，例如用氫， ^2H ，可提供因較大的代謝安定性所致某些治療優點，例如活體內（in vivo）半生期的增加或

五、發明說明 (12)

減低的劑量要求，因而，於某些情況中係較佳者。經同位素標記的本發明式 1 化合物及其前體藥物通常可經由實施在下文程序及／或實施例和製備例中所揭示的程序用可順利取得的經同位素標記藥劑取代未經同位素標記的藥劑而製備得。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

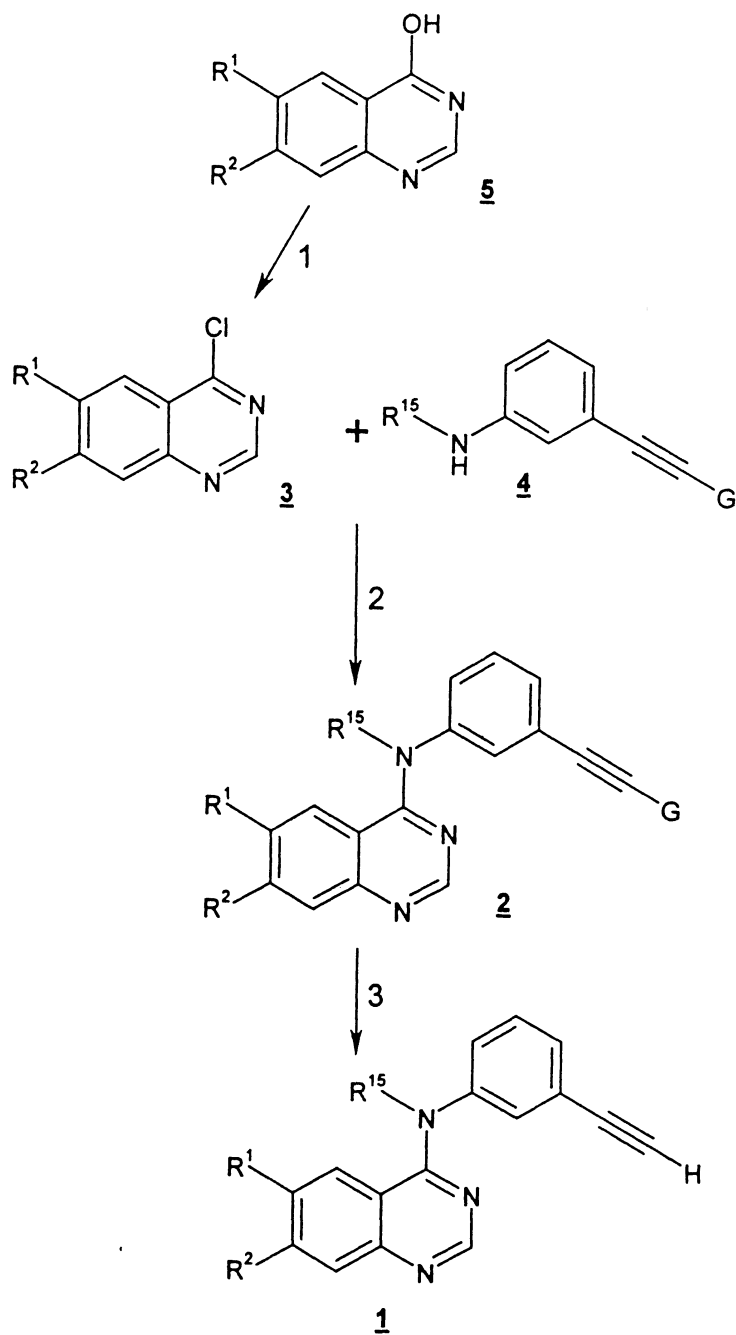
裝

訂

線

五、發明說明 (13)

程序 1



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

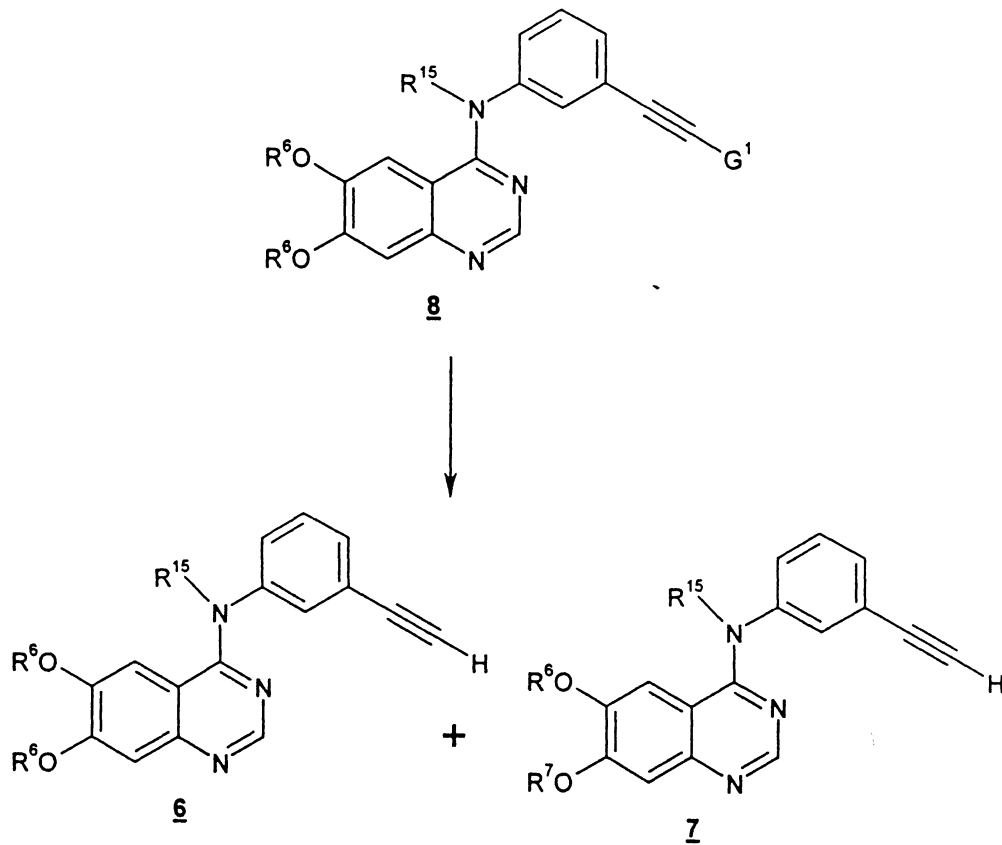
裝

訂

線

五、發明說明(14)

程序 2



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

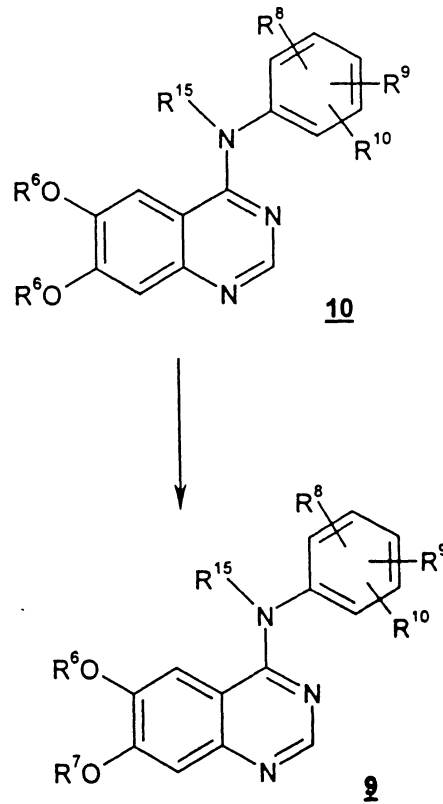
裝

訂

線

五、發明說明 (15)

程序 3



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (16)

本發明方法可參照上文的程序 1 至 3 予以說明。於下述諸反應中，除非有載明其它條件，否則所有反應都是在大氣壓與室溫（約 20 - 25 °C）下進行。再者，除非另外提出，否則取代基 $R^1 - R^{10}$ ， R^{15} ，G 和 G^1 皆為上文所述者。

於程序 1 中，式 1 化合物可經由先對起始式 5 化合物 - 其可根據語於此技者所熟悉的方法製得 - 用亞磺醯氯在無水二氯甲烷內於回流溫度（在大氣壓下約 38 - 42 °C）下予以處理而得式 3 化合物。式 2 化合物可經由對式 3 化合物用式 4 化合物在有機溶劑，例如 DMF，DMSO，THF，MeCN，或兩種或更多種前述溶劑的混合物之內予以處理而得。前述頭字語皆為上文“發明概述”中所定義者，式 1 化合物可經由對式 2 化合物在 G 為 - C(OH)R³R⁴ 時用鹼金屬或鹼土金屬化合物在包括經至少一個羥基取代的 C₁ - C₁₀ 烷基之溶劑內予以處理，或在 G 為 - SiR³R⁴R⁵ 時用氟化四（C₁ - C₆ 烷基）鉍化合物處理而製得。在 G 為 - C(OH)R³R⁴ 時，該溶劑較佳者為第二醇，例如丁 - 2 - 醇或異丙醇，該鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物可選自氫氧化鈉，氫氧化鋰，氫氧化鉍，氫氧化鈣，氫氧化鎂和氫氧化鉀之中，最佳者為氫氧化鈉，且該反應較佳者係在約 100 °C 至約 150 °C 的溫度下運作。在 G 為 - SiR³R⁴R⁵ 之情況中，該氟化四 - （C₁ - C₆ 烷基）鉍化合物較佳者為氟化四 - （正丁基）鉍，該非質子型溶劑可選自 THF，乙醚，DME

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (17)

， 甲 苯 ， 二 氯 甲 烷 ， 氯 仿 ， 和 兩 種 或 更 多 種 前 述 溶 劑 的 混 合 物 ， 較 佳 者 為 T H F ， 且 該 反 應 較 佳 者 係 在 約 室 溫 至 約 7 0 ° C 的 溫 度 下 進 行 。 該 抗 癌 性 式 1 化 合 物 可 依 下 述 轉 化 成 醫 藥 可 接 受 性 鹽 。

於 程 序 2 中 ， 抗 癌 性 式 6 和 7 化 合 物 可 經 由 對 式 8 中 間 體 用 式 $R^7 - OH$ ， 其 中 R^7 為 上 文 所 定 義 者 ， 之 第 一 或 第 二 醇 ， 在 鹼 金 屬 或 鹼 土 金 屬 氫 氧 化 物 例 如 氫 氧 化 鈉 ， 氫 氧 化 鋰 ， 氫 氧 化 鉍 ， 氫 氧 化 鈣 ， 氫 氧 化 鎂 和 氫 氧 化 鉀 ， 較 佳 者 為 氫 氧 化 鈉 的 存 在 中 ， 於 約 1 0 0 ° C 至 約 1 5 0 ° C 溫 度 下 予 以 處 理 而 製 備 。 使 用 式 $R^7 - OH$ 第 二 醇 時 可 減 少 變 成 式 7 非 對 稱 性 類 似 物 之 轉 化 ， 而 使 用 式 $R^7 - OH$ 第 一 醇 時 可 增 加 式 7 非 對 稱 性 類 似 物 之 相 對 濃 度 。 因 此 ， 依 較 佳 類 似 物 而 定 ， 可 優 先 使 用 第 二 醇 或 第 一 醇 。 式 6 與 7 化 合 物 可 用 多 種 方 法 ， 例 如 層 析 術 ， 等 為 諳 於 此 技 者 所 熟 悉 者 予 以 分 離 。 式 6 和 7 化 合 物 可 依 下 述 轉 化 成 醫 藥 可 接 受 鹽 。

於 程 序 3 中 ， 式 9 化 合 物 可 經 由 對 式 10 化 合 物 用 上 文 參 照 程 序 2 中 所 述 式 $R^7 - OH$ 第 一 或 第 二 醇 予 以 處 理 而 製 備 。 由 於 程 序 3 反 應 的 目 標 為 不 對 稱 類 似 物 之 製 備 ， 因 此 較 佳 者 為 使 用 $R^7 - OH$ 第 一 醇 。 式 9 化 合 物 可 依 下 述 轉 化 成 醫 藥 可 接 受 鹽 。

上 述 某 些 根 據 本 發 明 製 得 之 化 合 物 可 具 有 非 對 稱 性 碳 原 子 。 具 有 在 一 或 多 個 中 心 的 異 構 物 混 合 物 之 化 合 物 可 呈 非 鏡 像 異 構 物 混 合 物 之 形 式 存 在 ， 彼 等 可 根 據 其 物 理 化 學

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (18)

差異以諳於此技者所知方法，例如，層析術或分部結晶，予以分離成彼等的個別非鏡像異構物。所有彼等異構物，包括非鏡像異構物的混合物，皆視為本發明的部份。

上述於本質上為鹼性的化合物皆能夠與各種無機酸與有機酸形成廣多種不同的鹼。雖對彼等鹽對於給哺乳動物服用必須為醫藥可接受者，不過實用上常合意地先從反應混合物以醫藥可接受鹽形式分離出本發明化合物後，單純地經由用鹼性藥劑處理後者將其標化成自由鹼化合物再將後述自由鹼轉化成醫藥可接受性酸成鹽。本發明鹼性化合物的酸加成鹽可經由用實質等量的所選礦物酸或有機酸在水性溶劑介質或在適當有機溶劑，例如甲醇或乙醇之中處理該鹼性化合物順利地製得。在小心地蒸發掉溶劑後，即可順利地得到所欲固體鹽。合意的酸鹽也可經由用恰當的礦物酸或有機酸添加到自由鹼在有機溶劑內的溶液沈澱出來。

上述在本質中呈酸性的彼等化合物皆能夠與各種醫藥可接受的陽離子形成鹼鹽。彼等鹽的例子包括鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽且特別者，鈉鹽與鉀鹽。彼等鹽全都可用習用技術製備。製備本發明醫藥可接受性鹼鹽所用的化學鹼為可與本發明酸性化合物形成無毒性鹼鹽者。彼等無毒性鹼鹽包括從彼等醫藥可接受性陽離子例如鈉，鉀，鈣，和鎂，等衍生而得者。彼等鹽可以經由用含有合意鹼金屬烷氧化物或氫氧化物的水溶液處理對應的酸性化合物後，將所得溶液蒸乾，較佳者在減壓下，而容易地製得。另外，彼

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (19)

等也可以經由將該酸性化合物的低碳數烷醇溶液與合意的鹼金屬烷氧化物或金屬氫氧化物混合在一起，然後將所得溶液以上述相同方式蒸乾而製得。於任一情況中，較佳者係採用化學計算量的藥劑以確保反應的完全性及合意最終產物之最大產率。

下面提出的諸實施例進一步舉例說明本發明方法與中間體，不過要了解者，本發明範圍不受下面的實施例所限制。

實施例 1

3 - [(三 甲 基 矽 烷 基) 乙 炔 基] 硝 基 苯 之 製 備

將 1 - 溴 - 3 - 硝基苯 (10 . 0 克 , 49 . 45 毫莫耳) 和 三 甲 基 矽 烷 基 乙 炔 (8 . 4 毫 升 , 59 . 34 毫莫耳) 的 混 合 物 用 三 乙 胺 (33 毫 升) 予 以 處 理 , 得 到 少 量 白 色 沈 澱 物 。 用 二 氯 雙 (三 苯 基 膦) 鈀 11 (7 毫 克 , 0 . 01 毫 莫 耳) 和 碘 化 銅 (I) (8 . 5 毫 克 , 0 . 04 毫 莫 耳) 處 理 並 於 80 - 85 °C (溶 液 溫 度) 下 加 熱 4 小 時 。 使 所 得 淡 黃 色 混 合 物 冷 卻 到 室 溫 並 藉 助 三 乙 胺 (33 毫 升) 過 濾 脫 除 該 固 體 。 將 透 明 黃 色 溶 液 蒸 發 濃 縮 且 在 室 溫 真 空 中 乾 燥 整 個 晚 上 而 得 深 棕 色 油 狀 標 題 產 物 (11 . 11 克 , 102%) 。 g c / 質 譜 術 指 出 最 後 化 合 物 有 100% 純 度 , m / e 219 (M + H)⁺。

實施例 2

五、發明說明 (20)

3 - [(三 甲 基 矽 烷 基) 乙 炔 基] 苯 胺 之 製 備

將上面所製硝基化合物，3 - [(二 甲 基 矽 烷 基) 乙 炔 基] 硝 基 苯 (0 . 8 6 克 ， 3 . 9 2 毫 莫 耳) 在 2 - 丙 醇 (3 0 毫 升) 中 的 混 合 物 用 氮 氣 除 氣 並 用 5 % P t / A 1 (2 6 8 毫 克) 處 理 。 將 混 合 物 置 於 Parr 搖 動 器 裝 置 上 於 氫 氣 圍 下 搖 動 2 2 小 時 。 將 反 應 混 合 物 濾 經 一 短 Celite™ (矽 藻 土) 墊 後 蒸 發 濃 縮 而 得 一 油 狀 物 ， 將 其 真 空 乾 燥 整 個 晚 上 而 得 標 題 產 物 (6 9 2 毫 克 ， 9 3 %) 為 黃 棕 色 油 狀 物 。

δ_H (3 0 0 M H z ; C D C 1 3)

0 . 2 4 (9 H , s) , 3 . 5 6 (2 H , b s) ,

6 . 6 2 (1 H , d d d , J = 1 . 0 , 2 . 3 & 8 . 0

) , 6 . 7 8 (1 H , t , J = 2 . 2) ,

6 . 8 7 (1 H , d t , J = 7 . 7 & 1 . 2) ,

7 . 0 7 (1 H , t , J = 7 . 8) ;

δ_C (7 5 . 5 M H z ; C D C 1 3)

9 3 . 4 , 1 0 5 . 4 , 1 1 5 . 6 , 1 1 8 . 2 ,

1 2 2 . 4 , 1 2 3 . 8 , 1 2 9 . 2 , 1 4 6 . 2 ;

m / e 1 9 0 (M + H) ⁺

實 施 例 3

6 , 7 - 雙 (2 - 甲 氧 基 乙 氧 基) - N - [3 - [(三 甲 基 矽 烷 基) 乙 炔 基] 苯 基] - 4 - 喹 啉 胺 ， 一 鹽 酸 鹽 之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (21)

製備

對 4 - 氯 - 6 , 7 - 雙 (2 - 甲氧基乙氧基) 喹啉
 (9 4 2 毫克 , 3 . 0 1 毫莫耳) 用 苯胺 (6 4 5 毫克 ,
 3 . 4 1 毫莫耳) / 2 - 丙醇 (1 4 毫升) 溶液處理並回
 流加熱 2 . 5 小時。該混合物冷卻到室溫並攪拌 1 小時。
 過濾收集固體 , 用 2 - 丙醇 (5 毫升) 洗再真空乾燥整個
 晚上而得白色固體標題產物 (1 . 3 3 克 , 8 8 %) 。

δ_H (4 0 0 M H z ; C D C l 3)

0 . 2 1 (9 H , s) , 3 . 3 8 (3 H , s) ,

3 . 4 1 (3 H , s) , 3 . 7 2 (2 H , m) ,

3 . 7 7 (2 H , m) , 4 . 1 0 (2 H , s) ,

4 . 5 3 (2 H , s) ,

7 . 2 0 (1 H , t , J = 7 . 8) ,

7 . 2 3 - 7 . 2 8 (2 H , m) ,

7 . 7 5 (1 H , d , J = 7 . 8) ,

7 . 8 8 (1 H , s) , 8 . 2 0 (1 H , s) ,

8 . 4 2 (1 H , s) ;

m / e 4 6 6 (M + H) ⁺

實施例 4

N - (3 - 乙炔基苯基) - 6 , 7 - 雙 (2 - 甲氧基乙氧基) - 4 - 喹啉胺 , 一鹽酸鹽之製備

對上面所製矽烷基化合物 , 6 , 7 - 雙 (2 - 甲氧基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (22)

乙氧基) - N - [3 - [(三 甲 基 矽 烷 基) 乙 炔 基] 苯 基] - 4 - 喹 啉 胺 ， 一 鹽 酸 鹽 (1 . 2 2 克 ， 2 . 4 3 毫 莫 耳) / 四 氫 呋 喃 (6 . 1 毫 升) 漿 液 用 1 M 氟 化 四 正 丁 銨 / 四 氫 呋 喃 溶 液 (2 . 6 毫 升 ， 2 . 5 5 毫 莫 耳) 予 以 處 理 並 在 室 溫 下 攪 拌 一 小 時 。 該 溶 液 經 用 2 - 丙 醇 (1 2 . 2 毫 升) 處 理 後 蒸 發 濃 縮 。 用 濃 鹽 酸 (0 . 2 毫 升) 處 理 所 得 油 狀 物 在 2 - 丙 醇 (2 0 毫 升) 中 的 溶 液 而 得 沈 澱 物 。 將 該 混 合 物 在 室 溫 下 攪 拌 1 小 時 。 過 濾 收 集 固 體 ， 用 2 - 丙 醇 (2 毫 升) 洗 再 真 空 乾 燥 而 得 蒼 白 色 固 體 標 題 產 物 (7 4 7 毫 克 ， 7 2 %) (m p 2 2 6 - 2 2 9 ° C) 。

δ_H (3 0 0 M H z ; d_6 - D M S O)

3 . 3 6 (6 H , s) ,

3 . 7 7 - 3 . 8 0 (4 H , m) ,

4 . 3 0 (1 H , s) , 7 . 3 9 (1 H , s) ,

7 . 4 1 (1 H , d , J = 7 . 8) ,

7 . 5 0 (1 H , t , J = 7 . 9) ,

7 . 7 9 (1 H , d , J = 8 . 1) ,

7 . 8 8 (1 H , s) , 8 . 4 0 (1 H , s) ,

8 . 8 6 (1 H , s) , 1 1 . 4 8 (1 H , b s) ;

δ_C (1 0 0 M H z ; d_6 - D M S O) 5 8 . 4 ,

5 8 . 5 , 6 8 . 7 , 6 9 . 2 , 6 9 . 7 , 6 7 . 0 ,

8 1 . 3 , 8 3 . 0 , 1 0 0 . 3 , 1 0 5 . 2 ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (23)

1 0 7 . 2 , 1 2 1 . 9 , 1 2 5 . 4 , 1 2 7 . 6 ,
 1 2 8 . 9 , 1 2 9 . 2 , 1 3 5 . 2 , 1 3 7 . 7 ,
 1 4 8 . 3 , 1 4 9 . 2 , 1 5 5 . 4 , 1 5 8 . 0 ;
 m / e 3 9 4 (M + H) ⁺

實施例 5

4 - [3 - [[6 , 7 - 雙 (2 - 甲氧基乙氧基) - 4 - 喹啉基] 胺基] 苯基] - 2 - 甲基 - 3 - 丁炔 - 2 - 醇
，一鹽酸鹽之製備

將 4 - 氯 - 6 , 7 - 雙 (2 - 甲氧基乙氧基) 喹啉
 (1 5 克 , 4 8 毫莫耳) , 4 - (3 - 胺基苯基) - 2 -
 甲基 - 3 - 丁炔 - 2 - 醇 (9 . 2 克 , 5 2 . 8 毫莫耳)
 和乙腈 (2 2 5 毫升) 回流加熱 5 小時。將混合物冷卻至
 5 - 1 0 °C 後攪拌 1 小時。過濾收集固體 , 用乙腈 (1 5
 毫升) 洗後真空乾燥整個晚上而得白色固體標題產物 (2 3 . 4 克 , 1 0 0 %) 。

δ_H (4 0 0 M H z ; d₆ - D M S O)

1 . 4 4 (6 H , s) , 3 . 3 1 - 3 . 3 2 (6 H , m) ,
 3 . 6 9 - 3 . 7 5 (4 H , m) , 4 . 2 4 - 4 .
 3 0 (2 H , m) , 4 . 3 5 - 4 . 3 7 (2 H , m) ,
 7 . 2 5 (1 H , m) , 7 . 3 9 (2 H , m) ,
 7 . 7 2 - 7 . 7 4 (2 H , m) ijio ,
 8 . 4 7 (1 H , s) , 8 . 7 9 (1 H , s) ,

(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)

1 1 . 6 4 (1 H , s) ;
m / e 4 5 2 (M + H) +

實施例 6

4 - [3 - [[6 , 7 - 雙 (2 - 甲氧基乙氧基) - 4 - 喹啉基] 胺基] 苯基] - 2 - 甲基 - 3 - 丁炔 - 2 - 醇
之製備

將上面所製 4 - [3 - [[6 , 7 - 雙 (2 - 甲氧基乙氧基) - 4 - 喹啉基] 胺基] 苯基] - 2 - 甲基 - 3 - 丁炔 - 2 - 醇，一鹽酸鹽 (1 9 . 0 克，3 9 . 7 毫莫耳)，水 (9 5 毫升) 和乙酸乙酯 (3 8 0 毫升) 置於室溫下一起攪拌形成混合物。用 5 0 % 氫氧化鈉水溶液將該混合物的 p H 調到 p H 1 0 - 1 2 而得到兩透明層。將有機層從水層分出並真空濃縮而得 ~ 1 9 0 毫升之體積。於冰浴中一段造粒期之後，形成標題產物晶體，濾出並乾燥而得產物 (1 5 . 1 3 克，8 6 %)。

δ_{H} (4 0 0 M H z ; C D C 1 3)

1 . 5 6 (6 H , s) , 3 . 3 5 (3 H , s) ,
3 . 3 7 (3 H , s) , 3 . 7 - 3 . 7 1 (4 H , m)
, 4 . 1 3 - 4 . 1 9 (4 H , m) ,
7 . 0 (1 H , m) , 7 . 1 3 - 7 . 1 7 (2 H , m)
, 7 . 3 (1 H , m) , 7 . 6 (2 H , m) ,
8 . 5 5 (1 H , s) ;

(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)

m / e 4 5 2 (M + H) ⁺

實施例 7

N - (3 - 乙炔基苯基) - 6 , 7 - 雙 (2 - 甲氧基乙氧基) - 4 - 喹啉胺 , 一鹽酸鹽之製備

將依上述製得的 4 - [3 - [[6 , 7 - 雙 (2 - 甲氧基乙氧基) - 4 - 喹啉基] 胺基] 苯基] - 2 - 甲基 - 3 - 丁炔 - 2 - 醇 , 一鹽酸鹽 (3 2 . 3 4 克 , 6 6 . 3 毫莫耳) , 水 (3 0 0 毫升) 與丁 - 1 - 醇 (6 0 0 毫升) 置於室溫下攪拌形成一混合物。用 5 0 % 氫氧化鈉水溶液將混合物的 p H 調到 p H 1 0 - 1 2 而得到兩透明層。從水層分離出有機層並在大氣壓下濃縮 , 使得水從丁 - 1 - 醇溶液共沸脫除掉。丁 - 1 - 醇溶液的最後體積為 ~ 3 0 0 毫升。將無水固體氫氧化鈉 (0 . 1 3 克 , 3 . 3 毫莫耳) 加到經共沸脫水的丁 - 1 - 醇溶液內並將所得混合物置於 1 1 5 - 1 2 0 ° C 下回流加熱 2 4 小時。蒸餾脫除掉丁 - 1 - 醇 (1 5 0 毫升) 並將經濃縮的反應混合物冷卻到 1 5 - 2 5 ° C 。於經冷卻的濃縮物中加入濃鹽酸 (6 . 1 毫升) 與丁 - 1 - 醇 (6 0 毫升) 並將混合物置於 2 0 - 2 5 ° C 下結晶整個晚上以確定結晶。過濾分離出標題產物晶體並在 4 5 - 5 0 ° C 下真空乾燥脫除丁 - 1 - 醇。產率 (2 1 . 0 克 , 7 3 . 7 %) 。 H P L C 純度 9 6 . 5 % 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

五、發明說明 (26)

實施例 8

N - (3 - 乙炔基苯基) - 6 , 7 - 雙 (2 - 甲氧基乙氧基) - 4 - 喹啉胺，甲烷磺酸鹽之製備

將上面所製 4 - [3 - [[6 , 7 - 雙 (2 - 甲氧基乙氧基) - 4 - 喹啉基] 胺基] 苯基] - 2 - 甲基 - 3 - 丁炔 - 2 - 醇，一鹽酸鹽 (3 2 . 3 4 克，6 6 . 3 毫莫耳)，水 (3 0 0 毫升) 和丁 - 1 - 醇 (6 0 0 毫升) 置於室溫下一起攪拌形成一混合物。用 5 0 % 氫氧化鈉水溶液將混合物的 pH 調到 pH 1 0 - 1 2 而得兩透明液層。從水層分出有機層並在大氣壓下濃縮使得水從丁 - 1 - 醇溶液共沸脫除掉。丁 - 1 - 醇溶液的最後體積為 ~ 3 0 0 毫升。將無水固體氫氧化鈉 (0 . 1 3 克，3 . 3 毫莫耳) 加到經共沸脫水的丁 - 1 - 醇溶液中並將所得混合物置於 1 1 5 - 1 2 0 °C 下回流加熱 2 4 小時。將反應混合物冷卻到 1 5 - 2 5 °C 後，加入甲烷磺酸 (4 . 6 毫升)，再將混合物置於 2 0 - 2 5 °C 下結晶整個晚上以確定結晶作用。過濾分離出標題產物晶體，用丁 - 1 - 醇 (2 5 毫升) 洗並在 4 5 - 5 0 °C 下真空乾燥脫除丁 - 1 - 醇。產率 (2 9 . 1 6 克，9 0 %)。H P L C 純度 9 6 . 7 %。

實施例 9

N - (3 - 乙炔基苯基) - 6 , 7 - 雙 (2 - 甲氧基乙氧基) - 4 - 喹啉胺，一鹽酸鹽之製備

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (27)

將上製 4 - [3 - [[6 , 7 - 雙 (2 - 甲氧基乙氧基) - 4 - 喹啉基] 胺基] 苯基] - 2 - 甲基 - 3 - 丁炔 - 2 - 醇 (20 . 0 克 , 44 . 3 毫莫耳) , 無水固體氫氧化鈉 (0 . 09 克 , 2 . 2 毫莫耳) 和丁 - 2 - 醇 (400 毫升) 一起攪拌並在 100 - 102 °C 下回流加熱 36 小時。將反應混合物冷卻到 15 - 25 °C 並加入濃鹽酸 (4 . 1 毫升) 。將所得混合物置於 20 - 25 °C 下造粒整個晚上以確定結晶。過濾分離出標題產物晶體 , 用丁 - 2 - 醇 (25 毫升) 洗並在 45 - 50 °C 下真空乾燥脫除掉丁 - 2 - 醇。產率 (17 . 7 克 , 93 %) 。

HPLC 純度 99 . 1 % 。

實施例 10

N - (3 - 乙炔基苯基) - 6 , 7 - 雙 (2 - 甲氧基乙氧基) - 4 - 喹啉胺 , 一鹽酸鹽之製備

將上製 4 - [3 - [[6 , 7 - 雙 (2 - 甲氧基乙氧基) - 4 - 喹啉基] 胺基] 苯基] - 2 - 甲基 - 3 - 丁炔 - 2 - 醇 (20 . 0 克 , 44 . 3 毫莫耳) , 無水固體氫氧化鈉 (260 毫克 , 6 . 5 毫莫耳) , 和丙 - 2 - 醇 (200 毫升) 一起攪拌並在壓力容器內於 135 - 140 °C 下加熱 23 小時。將反應混合物冷卻到 60 - 65 °C 後加入濃鹽酸 (4 . 8 毫升) 。將所得混合物置在 20 - 25 °C 下結晶粒整個晚上以確定結晶作用。用水 (10 毫升) 處理該混合物並在 58 - 60 °C 下攪拌 21 小

(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）

時後，冷卻到 15 - 20 °C 並再結晶粒 2 小時。過濾分離出標題產物晶體，用丙 - 2 - 醇洗（2 × 30 毫升）並在 45 - 50 °C 下真空乾燥以脫除掉丙 - 2 - 醇。產率（17.6 克，92 %）。

實施例 1 1

N - (3 - 乙炔基苯基) - 6, 7 - 雙(2 - 甲氧基乙氧基) - 4 - 喹啉胺，一鹽酸鹽之製備

將上製 4 - [3 - [[6, 7 - 雙(2 - 甲氧基乙氧基) - 4 - 喹啉基] 胺基] 苯基] - 2 - 甲基 - 3 - 丁炔 - 2 - 醇（5.0 克，11 毫莫耳），無水固體氫氧化鈉（44 毫克，11 毫莫耳），和 2 - 甲氧基乙醇（50 毫升）一起攪拌並回流加熱 4.7 小時。將反應混合物冷卻到 20 - 25 °C 後加入濃鹽酸（1.1 毫升）。將所得混合物置於 20 - 25 °C 下結晶粒一小時以確定結晶作用。過濾分離出標題產物晶體，用 2 - 甲氧基乙醇（10 毫升）洗並在 45 - 50 °C 真空下乾燥脫除掉 2 - 甲氧基乙醇。產率（3.73 克，78 %）。

實施例 1 2

N - (3 - 乙炔基苯基) - 6, 7 - 雙(2 - 甲氧基乙氧基) - 4 - 喹啉胺，一甲烷磺酸鹽之製備

將上製 4 - [3 - [[6, 7 - 雙(2 - 甲氧基乙氧基) - 4 - 喹啉基] 胺基] 苯基] - 2 - 甲基 - 3 - 丁

五、發明說明 (29)

炔 - 2 - 醇 (20 . 0 克 , 44 . 3 毫莫耳) , 無水固體氫氧化鈉 (0 . 09 毫克 , 2 . 2 毫莫耳) , 和丁 - 2 - 醇 (400 毫升) 一起攪拌並在 100 - 102 °C 下回流加熱 36 小時。將反應混合物冷卻到 15 - 25 °C 後加入甲烷磺酸 (5 . 1 克 , 53 . 2 毫毫升) 。將所得混合物置於 20 - 25 °C 下結晶粒整個晚上以確定結晶作用。過濾分離出標題產物晶體 , 用丁 - 2 - 醇 (25 毫升) 洗並在 45 - 50 °C 下真空乾燥脫除掉丁 - 2 - 醇。產率 (19 . 45 克 , 90 %) 。HPLC 純度 98 . 5 % 。

實施例 13

N - (3 - 乙炔基苯基) - 6 , 7 - 雙 (2 - 甲氧基乙氧基) - 4 - 喹啉胺之製備

將 4 - 氯 - 6 , 7 - 雙 (2 - 甲氧基乙氧基) 喹啉 (50 克 , 160 毫莫耳) , 3 - 乙基苯胺 (21 . 34 克 , 176 毫莫耳) 和丙 - 2 - 醇 (500 毫升) 置於 78 - 82 °C 下加熱 16 小時。將混合物冷卻到 5 - 10 °C 並攪拌 1 小時。過濾收集固體 , 與水 (200 毫升) 和乙酸乙酯 (500 毫升) 混合。用 50 % 氫氧化鈉水溶液將混合物調整到 pH 10 - 12 而得透明液層。分出有機層並用水 (200 毫升) , 食鹽水 (200 毫升) 萃洗並在無水硫酸鎂上脫水 , 過濾與濃縮成油狀物。使該油固化並在 20 - 25 °C 真空下乾燥而得白色固體標題產物 (57 . 2 克 , 90 %) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(30)

m_p 72 - 74 °C

δ_H (300 MHz ; CDC13)

1.16 (3H, t, J = 7.6),

2.58 (2H, q, J = 7.6),

3.32 (3H, s), 3.34 (3H, s),

2.01 - 2.47 (2H, m),

2.08 - 2.54 (2H, m),

4.07 - 4.12 (4H, m),

6.91 (1H, d, J = 7.6),

7.11 (1H, s),

7.21 (1H, t, J = 7.8),

7.35 (1H, s), 7.42 (1H, s),

7.48 (1H, d, J = 8.0),

8.13 (1H, bs), 8.58 (1H, s);

δ_c (75.5 MHz ; CDC13)

15.4, 28.8, 59.1, 68.2, 68.9,

70.4, 70.8, 103.0, 108.3,

109.3, 119.7, 121.7, 123.9,

128.8, 138.6, 145.1, 147.0,

148.6, 153.6, 154.4, 156.9;

ν_{max} (KBr) cm^{-1} 3136 (s),

1624 (s), 1575 (s), 1535 (s),

1487 (s);

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (31)

m/z 398 (M + H)⁺ (實測值: C, 65.64; H, 6.96; N, 10.32。C₂₂H₂₇N₃O₄ · 0.25 H₂O 理論值: C, 65.73; H, 6.90; N, 10.45%)

實施例 14

N - (3 - 乙炔基苯基) - 6 - (2 - 甲氧基乙氧基) - 7 - 苄氧基 - 4 - 喹啉胺之製備

將上製 N - (3 - 乙炔基苯基) - 6 , 7 - 雙 (2 - 甲氧基乙氧基) - 4 - 喹啉胺 (4 . 0 克 , 1 0 毫莫耳) , 固體無水氫氧化鈉 (1 0 4 毫克 , 2 . 6 毫莫耳) 和 苄醇 (2 0 毫升) 在 1 5 0 - 1 5 2 ° C 下加熱 2 3 小時 。 該反應混合物冷卻到室溫並在氧化矽凝膠上使用乙酸乙酯 / 己烷梯度系統作為洗提劑以管柱層析術純化而得白色固體 , 將其在 4 5 - 5 0 ° C 真空下乾燥而得標題產物 (2 . 5 2 克 , 5 8 %) , m p 1 5 6 - 1 5 7 ° C 。

δ_H (3 0 0 M H z ; C D C 1 3)

1 . 1 7 (3 H , t , J 7 . 6) ,

2 . 5 8 (2 H , q , J 7 . 6) ,

3 . 3 3 (3 H , s) ,

3 . 6 5 - 3 . 6 8 (2 H , m) ,

4 . 0 7 - 4 . 1 1 (2 H , m) ,

5 . 1 1 (2 H , s) ,

(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)

6 . 9 3 (1 H , d , J 7 . 7) ,

7 . 1 8 - 7 . 2 9 (5 H , m) ,

7 . 3 5 - 7 . 4 2 (4 H , m) ,

7 . 5 0 (1 H , d , J 8 . 0) ,

8 . 2 0 (1 H , b s) , 8 . 6 1 (1 H , s) ;

δ_c (7 5 . 5 M H z ; C D C l 3)

1 4 . 2 , 1 5 . 4 , 2 8 . 8 , 5 9 . 2 , 6 9 . 2 ,

7 0 . 7 , 7 0 . 8 , 1 0 3 . 2 , 1 0 9 . 1 ,

1 0 9 . 4 , 1 1 9 . 7 , 1 2 1 . 7 , 1 2 4 . 0 ,

1 2 7 . 3 , 1 2 8 . 1 , 1 2 8 . 5 , 1 2 8 . 8 ,

1 3 5 . 8 , 1 3 8 . 6 , 1 4 5 . 1 , 1 4 7 . 0 ,

1 4 8 . 9 , 1 5 3 . 7 , 1 5 4 . 2 , 1 5 6 . 9 ;

ν_{max} (K B r) cm^{-1} 1 6 2 5 , 1 6 1 1 , 1 5 7 6

; m/z 4 3 0 (M + H) ⁺ ; (實測值 : C , 7 1 . 4 2

; H , 6 . 5 0 ; N , 9 . 4 8 . C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₃ 理論

值 C , 7 2 . 7 0 ; H , 6 . 3 4 ; N , 9 . 7 8 %) 。

實施例 1 5

N - (3 - 乙炔基苯基) - 6 - (2 - 甲氧基乙氧基) - 7 - 丁氧基 - 4 - 喹啉胺之製備

將上製 N - (3 - 乙炔基苯基) - 6 , 7 - 雙 (2 - 甲氧基乙氧基) - 4 - 喹啉胺 (4 . 0 克 , 1 0 毫莫耳) , 固體無水氫氧化鈉 (9 4 毫克 , 2 . 3 6 毫莫耳) 與 丁 - 1 - 醇 (2 0 毫升) 回流加熱 1 2 天。使反應混合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (33)

冷卻到室溫並在氧化矽凝膠上用乙酸乙酯／己烷梯度系統作為洗提劑以管柱層析術純化而得白色固體，將其在 45 - 50 °C 真空下乾燥而得標題產物。2.57 克，65 %，m p 90 - 92 °C。

δ_{H} (300 MHz ; CDCl₃)

0.93 (3 H , t , J 7.4) ,

1.19 (3 H , t , J 7.6) ,

1.45 (2 H , 六重線 , j 7.5) ,

1.79 (2 H , 五重線 , j 6.9) ,

2.61 (2 H , q , J 7.6) ,

3.39 (3 H , s) ,

3.70 - 3.74 (2 H , m) ,

4.00 (2 H , t , J 6.6) ,

4.12 - 4.15 (2 H , m) ,

6.94 (1 H , d , J 7.7) ,

7.15 (1 H , s) ,

7.24 (1 H , t , J 7.8) ,

7.34 (1 H , s) , 7.44 (1 H , s) ,

7.51 (1 H , d , J 8.0) ,

7.95 (1 H , b s) , 8.60 (1 H , s) ;

δ_{C} (75.5 MHz ; CDCl₃) 13.8 , 15.4

, 19.2 , 28.8 , 30.8 , 59.3 , 68.7

, 69.3 , 70.9 , 103.2 , 108.2 ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (34)

1 0 8 . 9 , 1 1 9 . 6 , 1 2 1 . 6 , 1 2 4 . 0 ,
 1 2 8 . 9 , 1 3 8 . 6 , 1 4 5 . 2 , 1 4 7 . 2 ,
 1 4 8 . 8 , 1 5 3 . 6 , 1 5 4 . 9 , 1 5 6 . 8 ;
 $\nu_{max} (KBr) \text{ cm}^{-1}$ 1 6 1 8 , 1 5 7 6 , 1 5 1 9 ;
 m/z 3 9 6 $(M+H)^+$; (實測值 : C , 7 0 . 9 0
 ; H , 7 . 5 6 ; N , 1 0 . 6 6 . $C_{23}H_{29}N_3O_3$ 理
 論值 : C , 6 9 . 8 5 ; H , 7 . 3 9 ; N , 1 0 . 6 3
 %) 。

實施例 1 6

N - (4 - 甲氧基苯基) - 6 , 7 - 雙 (甲氧基乙氧基)
- 4 - 喹啉胺之製備

將 4 - 氯 - 6 , 7 - 雙 (2 - 甲氧基乙氧基) 喹啉
 (2 5 克 , 7 9 . 9 毫莫耳) , 4 - 甲氧基苯胺 (9 . 8
 克 , 7 9 . 9 毫莫耳) 和 丙 - 2 - 醇 (2 5 0 毫升) 在
 7 8 - 8 2 °C 下加熱 1 6 小時。將混合物冷卻到 5 - 1 0
 °C 並攪拌一小時。過濾收集固體 , 並用 丙 - 2 - 醇洗 (2 5
 毫升) 。將分離出的固體用 乙醇 / 水 結晶後 , 在 4 0
 - 4 5 °C 真空烘箱內乾燥整個晚上。將再結晶固體與水 (1 0 0
 毫升) 與 乙酸乙酯 (2 5 0 毫升) 混合。用 5 0 %
 氫氧化鈉水溶液將混合物調整到 pH 1 0 - 1 2 而得透明
 液層。分出有機層並用水 (2 0 0 毫升) , 食鹽水 (2 0 0
 毫升) 予以萃洗後 , 於無水硫酸鎂上脫水 , 過濾再
 濃縮而得白色固體 , 將其 在 4 0 - 4 5 °C 真空下乾燥而得

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明 (35)

產物。20.86克，65%，mp 186-187℃

。

δ_{H} (300 MHz ; CDCl₃)

3.31 (3H, s), 3.35 (3H, s),

3.62-3.65 (2H, m),

3.70-3.72 (2H, m),

3.74 (3H, s),

4.04-4.11 (4H, m),

6.83 (2H, d, J 9.0),

7.09 (1H, s), 7.33 (1H, s),

7.46 (2H, d, J 9.0),

8.12 (1H, bs), 1H, s) ;

δ_{C} (75.5 MHz ; CDCl₃) 55.4, 59.2

, 68.2, 69.0, 70.4, 70.8,

103.1, 108.3, 109.1, 114.2,

124.7, 131.4, 146.8, 148.6,

153.7, 154.3, 156.7, 157.3 ;

ν_{max} (KBr) cm⁻¹ 1619, 1590, 1582

, 1511 ; m/z 400 (M+H)⁺ ; 實測值 : C,

63.30 ; H, 6.37 ; N, 10.47 .

C₂₁H₂₅N₃O₅ 理論值 C, 63.42 ; H, 6.31

; N, 10.52%) 。

(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)

實施例 1 7N - (4 - 甲氧基苯基) - 6 - (2 - 甲氧基乙氧基) - 7 - 苄氧基 - 4 - 喹啉胺之製備

將上製 N - (4 - 甲氧基苯基) - 6 , 7 - 雙 (甲氧基乙氧基) - 4 - 喹啉胺 (2 . 0 克 , 4 . 6 毫莫耳) , 固體無水氫氧化鈉 (1 0 4 毫克 , 2 . 6 毫莫耳) 和苄醇 (2 0 毫升) 置於 1 4 5 - 1 5 0 ° C 下加熱 1 8 小時。使反應混合物冷卻到室溫並在氧化矽凝膠上用乙酸乙酯 / 己烷梯度系統作為洗提劑以管柱層析術純化而得白色固體將其置於 4 5 - 5 0 ° C 真空下乾燥而得產物。 0 . 9 1 5 克 , 4 2 % , m p 2 0 8 - 2 0 9 ° C 。

δ_{H} (3 0 0 M H z ; C D C 1 3)

3 . 3 4 (3 H , s) ,

3 . 9 1 (2 H , t , J 4 . 2) ,

3 . 7 4 (3 H , s) , 4 . 1 0 (2 H , b s) ,

5 . 1 3 (2 H , s) ,

6 . 8 3 (2 H , d , J 8 . 9) ,

7 . 2 0 - 7 . 3 0 (5 H , m) ,

7 . 3 6 - 7 . 3 8 (3 H , m) ,

7 . 4 7 (2 H , d , J 8 . 9) ,

8 . 1 0 (1 H , b s) , 8 . 5 4 (1 H , s) ;

δ_{C} (7 5 . 5 M H z ; C D C 1 3) 5 5 . 5 , 5 9 . 3

, 6 9 . 2 , 7 0 . 7 , 7 0 . 9 , 1 0 3 . 3 ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (37)

1 0 9 . 0 , 1 0 9 . 1 , 1 1 4 . 2 , 1 2 4 . 6 ,
 1 2 7 . 3 , 1 2 8 . 1 , 1 2 8 . 5 , 1 3 1 . 3 ,
 1 3 5 . 8 , 1 4 6 . 8 , 1 4 8 . 8 , 1 5 3 . 7 ,
 1 5 4 . 2 , 1 5 4 . 2 , 1 5 6 . 8 , 1 5 7 . 2 ;
 $\nu_{\max} (\text{KBr}) \text{ cm}^{-1}$ 1 6 1 9 , 1 5 8 0 , 1 5 1 1
 ; m/z 4 3 2 (M + H) ⁺ ; (實測值 :
 C , 6 9 . 4 8 ; H , 5 . 8 5 ; N , 9 . 6 8 .
 C₂₅H₂₅N₃O₄ 理論值 C , 6 9 . 5 9 ; H , 5 . 8 4
 ; N , 9 . 7 4 %) 。

實施例 1 8

N - 苯基 - N - 甲基 - 6 , 7 - 雙 (2 - 甲氧基乙氧基) - 4 - 喹啉胺之製備

將 4 - 氯 - 6 , 7 - 雙 (2 - 甲氧基乙氧基) - 4 - 喹啉基 (1 0 克 , 3 1 . 9 7 毫莫耳) , N - 甲基苯胺 (3 . 5 毫升 , 3 1 . 9 7 毫莫耳) 和乙腈 (1 0 0 毫升) 置於 7 8 - 8 2 °C 加熱 2 4 小時。將混合物冷卻到 5 - 1 0 °C 並再攪拌 0 . 5 小時。過濾收集固體 , 置於 5 0 - 5 5 °C 真空烘箱內乾燥 5 小時。將分離出的固體與水 (5 0 毫升) 與乙酸乙酯 (2 0 0 毫升) 混合。用 5 0 % 氫氧化鈉水溶液將混合物調到 pH 1 0 - 1 2 而得透明液層。分出有機層並用水 (5 0 毫升) , 食鹽水 (5 0 毫升) 萃洗再於無水硫酸鎂上脫水 , 過濾並濃縮而得白色固體 , 將其於 5 0 - 5 5 °C 真空下乾燥而得產物。 8 . 5 5 克 ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (38)

70% , mp 109 - 111 °C 。

δ_H (300 MHz ; CDCl₃)

3.33 (3H , s) , 3.39 (3H , s) ,

3.42 - 3.45 (2H , m) ,

3.48 - 3.51 (2H , m) ,

3.58 (3H , s) ,

3.74 - 3.78 (2H , m) ,

4.16 - 4.20 (2H , m) ,

6.33 (1H , s) ,

7.11 - 7.20 (4H , m) ,

7.83 (2H , t , j 7.8) ,

8.68 (1H , s) ;

δ_C (75.5 MHz ; CDCl₃) 42.0 , 59.2

, 59.3 , 67.6 , 68.2 , 70.3 , 70.4

, 106.5 , 107.9 , 110.9 , 125.8 ,

126.0 , 129.9 , 147.0 , 148.4 ,

148.7 , 153.0 , 153.4 , 160.4 ;

ν_{max} (KBr) cm^{-1} 1615 , 1571 , 1497 ;

m/z 384 (M + H)⁺ ; (實測值 : C , 65.85

; H , 6.52 ; N , 11.01 . C₂₁H₂₅N₃O₄ 理

論值 C , 65.78 ; H , 6.57 ; N , 10.96 %

) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明 (39)

實施例 19

N - 苯基 - N - 甲基 - 6 - (2 - 甲氧基乙氧基) - 7 - 丁氧基 - 4 - 喹啉胺之製備

將依上述製得之 N - 苯基 - N - 甲基 - 6 , 7 - 雙 (2 - 甲氧基乙氧基) - 4 - 喹啉胺 (1 . 0 克 , 2 . 6 1 毫莫耳) , 固體無水氫氧化鈉 (9 7 . 5 毫克 , 2 . 4 3 毫莫耳) 和丁 - 1 - 醇 (1 0 毫升) 回流加熱 2 4 小時。使反應混合物冷卻到室溫並在氧化矽凝膠上用乙酸乙酯 / 己烷梯度系統作為洗提劑以管柱層析術純化而得白色固體, 將其於 4 5 - 5 0 °C 真空下乾燥而得產物。 5 1 7 毫克, 5 2 % , m p 6 2 - 6 3 °C 。

δ_{H} (3 0 0 M H z ; C D C l 3)

0 . 9 3 (3 H , t , J 7 . 4) ,

1 . 4 5 (2 H , sextet , J 7 . 4) ,

1 . 8 0 (2 H , pentet , J 6 . 7) ,

3 . 3 5 (3 H , s) ,

3 . 4 4 - 3 . 5 2 (4 H , m) ,

3 . 5 9 (3 H , s) ,

4 . 0 5 (2 H , t , J 6 . 7) ,

6 . 3 4 (1 H , s) ,

7 . 1 2 - 7 . 2 1 (4 H , m) ,

7 . 3 4 (2 H , t , J 7 . 7) ,

8 . 6 9 (1 H , s) ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(40)

δ 。(75.5 MHz; CDC13) 13.8, 19.2
 , 30.7, 42.0, 59.2, 67.8, 68.6
 , 70.4, 106.5, 107.7, 110.6,
 125.8, 125.9, 129.9, 147.0,
 148.6, 153.0, 153.8, 160.4;
 ν_{max} (KBr) cm^{-1} 1616, 1572, 1543
 ; m/z 382 (M+H)⁺; (實測值:
 C, 69.39; H, 7.38; N, 10.86.
 C₂₂H₂₇N₃O₃ 理論值 C, 69.27; H, 7.14
 ; N, 11.02%)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

民國 91 年 8 月 12 日修正



申請日期	89 年 3 月 27 日
案 號	89105605
類 別	C07D 239/44, C07F 7/08

A4
C4

553939

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	用於製備 N-乙炔基苯基-4-喹啉胺類抗癌化合物之方法及中間體化合物
	英 文	Processes and intermediates for preparing N-ethynylphenyl-4-quinazolinamine anti-cancer compounds
二、發明 創作人	姓 名	(1) 理查·理納 Lehner, Richard S. (2) 堤摩西·諾里斯 Norris, Timothy (3) 狄諾斯·山塔菲諾斯 Santafianos, Dinos P.
	國 籍	(1) 美國 (2) 英國 (3) 英國
	住、居所	(1) 美國康乃狄格州·雷德雅得·文德沃得巷十二號 12 Windward Lane, Ledyard, Connecticut, U.S.A. (2) 美國康乃狄克州·蓋爾斯菲利·菲爾塔克大道 二十七號 27 Friar Tuck Drive, Gales Ferry, Connecticut 06335, USA (3) 美國康乃狄格州格洛頓貝培瑞路四十五號 45 Bayberry Lane, Groton, CT 06340, U.S.A.
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 輝瑞製品股份有限公司 Pfizer Products Inc.
	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路 Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	(1) 艾倫·史匹戈爾 Spiegel, Allen J.

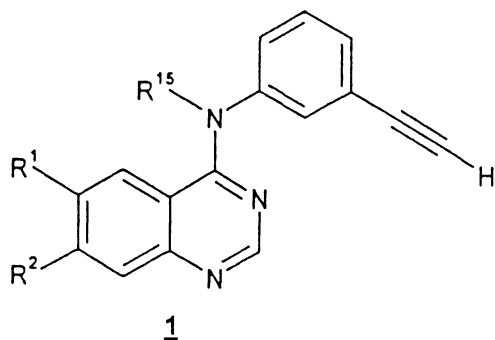
裝

USA
訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱：用於製備 N - 乙炔基苯基 - 4 - 喹啉
啉胺類抗癌化合物之方法及中間體化
合物)

本發明係有關對於製備式 I 化合物及其醫藥可接受鹽
和溶劑合物，以及其構造相關性化合物所用方法及中間體

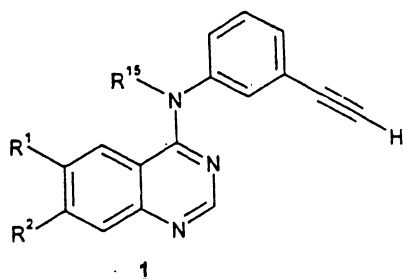


式中 R¹，R² 與 R³ 皆為本文所定義者。前述化合物可用
來治療哺乳動物的過度增生性疾病，例如癌症。

英文發明摘要(發明之名稱：)

**PROCESSES AND INTERMEDIATES FOR PREPARING
N-ETHYNYLPHENYL-4-QUINAZOLINAMINE ANTI-CANCER COMPOUNDS**

The present invention relates to methods and intermediates for preparing compounds
of the formula 1



and the pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof, as well as structurally
related compounds, wherein R¹, R² and R¹⁵ are as defined herein. The foregoing compounds
are useful in the treatment of hyperproliferative disorders, such as cancers, in mammals.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

錄

六、申請專利範圍

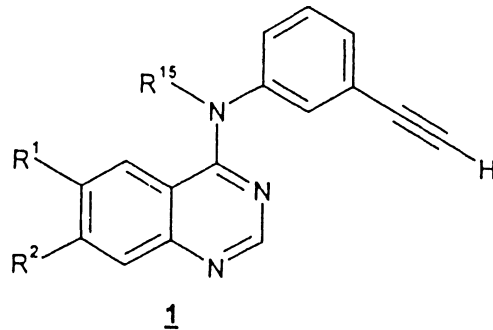
附件一(A)：

第 89105605 號 專利 申請 案

中文 申請 專利 範圍 修正 本

民國 91 年 8 月 12 日 修正

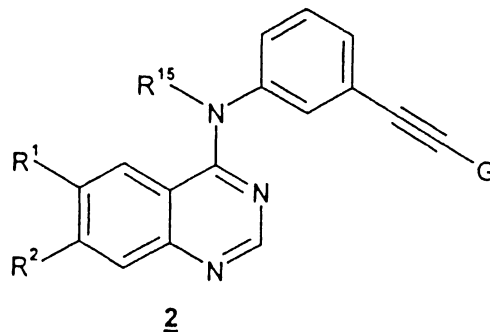
1. 一種 製備 式 1 化合物 或 該 化合物 的 醫藥 可 接受 鹽 或 溶劑 合物 之 方法：



R^1 與 R^2 各自 獨立 地 為 $C_1 - C_6$ 烷 氧 基，其 可 隨意 為 $C_1 - C_6$ 烷 氧 基 所 取 代；

R^{15} 為 H；

該 方法 包 括 對 式 2 化合物



其中 R^{15} ， R^1 與 R^2 皆 為 上 文 所 定 義 者，且 G 為 選 自 $-C(OH)R^3R^4$ 和 $-SiR^3R^4R^5$ 之 中 的 封 阻 基；

R^3 ， R^4 和 R^5 各 獨 立 地 為 $C_1 - C_6$ 烷 基；

用 (a) 鹼 金屬 或 鹼 金屬 氫 氧化 物 在 包 括 羥 基 - 取 代

(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

C₁ - C₁₀ 烷基的溶劑內處理，此處 G 爲
- C (O H) R³ R⁴，或 (b) 氟化四 - (C₁ - C₆ 烷基) 鉍在非質子性溶劑內處理，此處 G 爲 - S i R³ R⁴ R⁵。
。

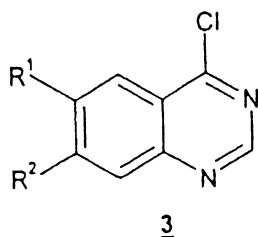
2 . 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中在 G 爲
- C (O H) R³ R⁴ 時，該溶劑爲一第二醇，且該鹼金屬或鹼金屬氫氧化物係選自下列之中者：氫氧化鈉，氫氧化鋰，氫氧化銻，氫氧化鈣，氫氧化鎂和氫氧化鉀。

3 . 如申請專利範圍第 2 項之方法，其中該溶劑爲丁 - 2 - 醇或異丙醇，或兩種溶劑的混合物，且該鹼金屬或鹼金屬氫氧化物爲爲氫氧化鈉。

4 . 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中在 G 爲
- S i R³ R⁴ R⁵ 時，該氟化四 - (C₁ - C₆ 烷基) 鉍化合物爲氟化四正丁基鉍且該非質子性溶劑係選自下列之中者：四氫呋喃，乙醚，二甲氧基乙烷，甲苯，二氯甲烷，氯仿，與二或更多種前述溶劑的混合物。

5 . 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中 R¹ 與 R² 兩者皆爲 2 - 甲氧基乙氧基。

6 . 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該式 2 化合物係經由對式 3 化合物



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

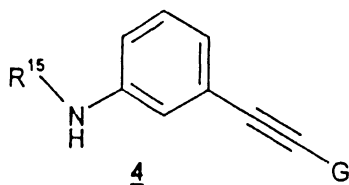
裝

訂

線

六、申請專利範圍

其中 R^1 與 R^2 皆為如申請專利範圍第 1 項所定義者；用式 4 化合物予以處理而製備的：

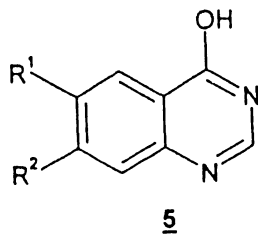


其中 G 與 R^{15} 皆為如申請專利範圍第 1 項所定義者。

7. 如申請專利範圍第 6 項之方法，其中該式 3 化合物係用式 4 化合物在選自下列之中的有機溶劑內予以處理：二甲基甲醯胺，二甲亞砷，四氫呋喃，乙腈，或兩種或更多種前述溶劑的混合物。

8. 如申請專利範圍第 7 項之方法，其中該溶劑為乙腈， R^1 與 R^2 兩者皆為 2-甲氧基乙氧基。

9. 如申請專利範圍第 6 項之方法，其中該式 3 化合物係經由用亞磺醯氯在無水二氯甲烷內處理式 5 化合物而製備成者



10. 如申請專利範圍第 9 項之方法，其中 R^1 與 R^2 兩者皆為 2-甲氧基乙氧基。

11. 一種製備式 6 或 7 化合物或其醫藥可接受鹽或溶劑合物之方法

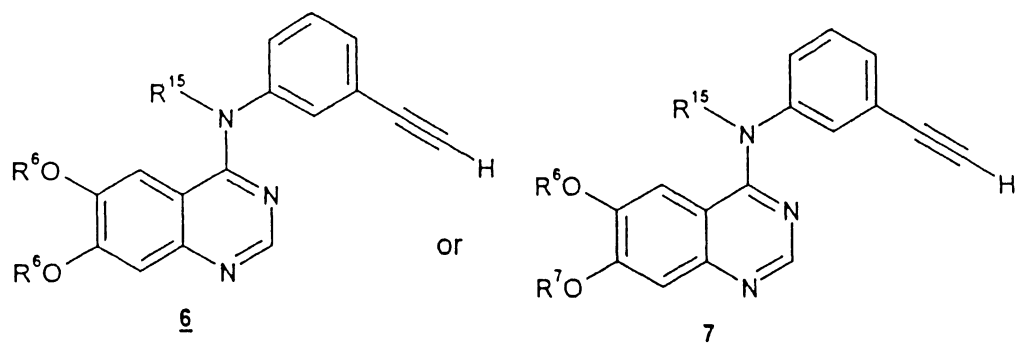
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍



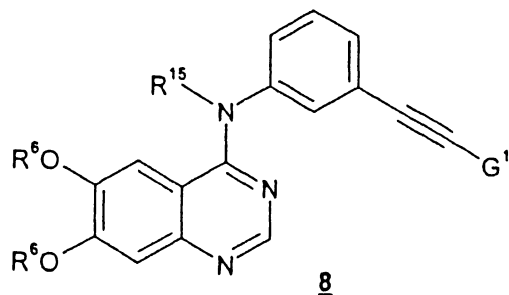
其中 R^6 為 $-(CH_2)_mO(CH_2)_nCH_3$;

R^7 為 $C_1 - C_6$ 烷基或 $-(C_1 - C_6 \text{ 烷基}) (C_6 - C_{10} \text{ 芳基})$;

各 m 獨立地為 1 至 6 之整數，且 n 為 0 至 3 之整數；

R^{15} 為 H ；

其包括對式 8 化合物



其中 R^6 與 R^{15} 皆為上面所定義者，

G^1 為 $-C(OH)R^3R^4$ ，且 R^3 與 R^4 各獨立地為 $C_1 - C_6$ 烷基；

用式 $R^7 - OH$ 其中 R^7 為 $C_1 - C_6$ 烷基或 $-(C_1 - C_6 \text{ 烷基}) (C_6 - C_{10} \text{ 芳基})$ ；

在鹼金屬或鹼金屬氫氧化物存在中予以處理。

12. 如申請專利範圍第 11 項之方法，其中該鹼金屬或鹼金屬氫氧化物係選自下列之中者：氫氧化鈉，氫氧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

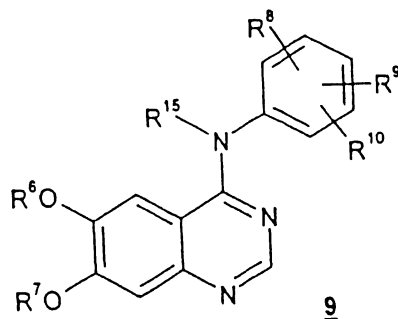
線

六、申請專利範圍

化鋰，氫氧化鈉，氫氧化鈣，氫氧化鎂或氫氧化鉀。

1 3 . 如申請專利範圍第 1 2 項之方法其中該鹼金屬或鹼金屬氫氧化物為氫氧化鈉， R^6 為 2-甲氧基乙氧基， R^{1-5} 為 H，且該式 R^7-OH 醇為一第二醇。

1 4 . 一種製備式 9 化合物或其醫藥可接受鹽或溶劑合物之方法



其中 R^6 為 $(CH_2)_m O (CH_2)_n CH_3$ ；

R^7 為 $C_1 - C_6$ 烷基或 $-(C_1 - C_6 \text{ 烷基}) (C_1 - C_{10} \text{ 芳基})$ ；

各 m 獨立地為 1 至 6 的整數，且 n 為 0 至 3 的整數；

R^8 ， R^9 和 R^{10} 各為獨立地選自下列之中者：H， $C_1 - C_6$ 烷基及 $C_1 - C_6$ 烷氧基；

各 R^{11} 為獨立地選自 H， $C_1 - C_{10}$ 烷基， $-(CH_2)_q (C_6 - C_{10} \text{ 芳基})$ ，與 $-(CH_2)_q (4 - 10 \text{ 員雜環})$ ，其中 q 為 0 至 4 之整數；該烷基視情況包括 1 或 2 個選自 O， $-S(O)_j$ ，其中 j 為 0 至 2 的整數，與 $-N(R^{12})-$ 之中的雜部份體但其限制條件為不會有兩個 O 原子，兩個 S 原子，或一個 O 與一個 S 原子彼此直接相連在一起；該芳基與雜環基 R^{11} 皆視情況經稠合

(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

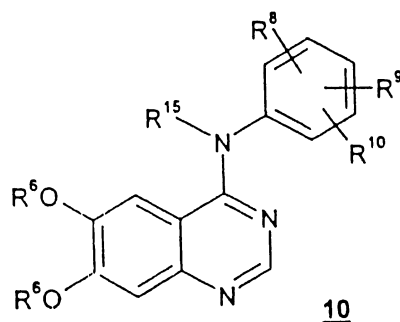
到一 $C_6 - C_{10}$ 芳基， $C_5 - C_8$ 飽和環狀基，或 $-4 - 10$ 員雜環基；且前述 R^{11} 取代基，除 H 之外，皆視情況含有 1 至 5 個獨立地選自下列之中的取代基：鹵基，氰基，硝基，三氟甲基，二氟甲氧基，三氟甲氧基，疊氮基， $-C(O)R^{12}$ ， $-C(O)OR^{12}$ ， $-OC(O)R^{12}$ ， $-NR^{12}C(O)R^{13}$ ， $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ， $-NR^{12}R^{13}$ ，羥基， $C_1 - C_6$ 烷基，與 $C_1 - C_6$ 烷氧基；

R^{12} 與 R^{13} 各獨立地為 H 或 $C_1 - C_6$ 烷基；且，

R^{14} 為選自在 R^{11} 的定義中提出的取代基但 R^{14} 不為 H；

R^{15} 為 H 或 $C_1 - C_6$ 烷基；

其包括對式 10 化合物



其中 R^{15} ， R^6 ， R^8 ， R^9 和 R^{10} 皆為上文所定義者；用式 $R^7 - OH$ 第一或第二醇其中 R^7 為 $C_1 - C_6$ 烷基或 $-(C_1 - C_6 \text{ 烷基})(C_6 - C_{10} \text{ 芳基})$ ；

在鹼金屬或鹼土金屬的氫氧化物存在中予以處理。

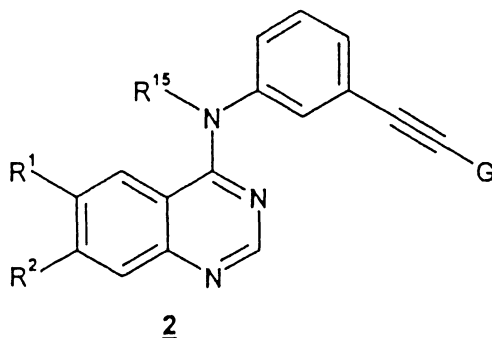
15. 如申請專利範圍第 14 項之方法，其中該鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物係選自下列之中者：氫氧化鈉，氫

六、申請專利範圍

氧化鋰，氫氧化銻，氫氧化鈣，氫氧化鎂和氫氧化鉀。

1 6 . 如申請專利範圍第 1 5 項之方法，其中該鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物為氫氧化鈉，且該式 $R^7 - OH$ 醇為一第一醇。

1 7 . 一種式 2 化合物



其中 R^1 與 R^2 各為獨立地選自 $C_1 - C_{10}$ 烷基和 $C_1 - C_{10}$ 烷氧基之中者，其中該烷基和烷氧基視情況含有多達 2 個獨立地選自羥基和 $C_1 - C_6$ 烷氧基之中的取代基；

G 為選自 $-C(OH)R^3R^4$ 和 $-SiR^3R^4R^5$ 之中的封阻基；

R^3 ， R^4 和 R^5 各獨立地為 $C_1 - C_6$ 烷基；且

R^{15} 為 H ， $C_1 - C_{10}$ 烷基，或 $-(CH_2)_q(C_6 - C_{10} \text{ 芳基})$ ，其中 q 為 0 至 4 之整數。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線