

發明專利說明書 200533360

(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：941001P

※申請日期：94.1.5

※IPC 分類：A61K^{31/5377},^{31/498}C07D^{487/02},^{413/02}**一、發明名稱：(中文/英文)**

喹啉酮類

QUINOXALINONES

二、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

比商健生藥品公司

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

代表人：(中文/英文)

寇菲立/DE CORTE, FILIP

住居所或營業所地址：(中文/英文)

比利時國 B-2340 比爾斯市賓河街 30 號

Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

國 籍：(中文/英文)

比利時/Belgium

三、發明人：(共3人)

姓 名：(中文/英文)

1. 貝瑪麗/BEAVERS, MARY PAT

2. 杜約瑟/DUDASH, JOSEPH

3. 張永政/ZHANG, YONGZHENG

國 籍：(中文/英文)

1. 和 2. 為美國/U.S.A.

3. 為中國大陸/China

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國；西元 2004 年 01 月 06 日；60/534,534

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

相關申請案之交互參考

本申請案申請在 2004 年 1 月 6 日提出的美國臨時專利申請案 60/534,534 之優先權，其併於本文供參考。

【先前技術】

發明背景

非胰島素依賴性的糖尿病(NIDDM)是一種多基因性疾病，其特徵是欠缺胰島素在多個器官組織的作用，包括肌肉、脂肪及肝臟，熟知正常的葡萄糖穩態必須精確代謝控制全部胰島素回應的組織，但是，各這些組織對 NIDDM 的發病原理之相對正要性仍不清楚。

更確定地說，維持正常的葡萄糖穩態牽涉一系列經由許多細胞蛋白質仲介的高度精心安排的事件，包括彼等其催化 1)葡萄糖之輸送及磷酸化作用，2)從磷酸化的葡萄糖單糖組合糖原，及 3)糖原分解及肝葡萄糖製造，各這些歷程代表一個可能的部位供治療介入，調節肝葡萄糖製造(HGP)之數個通道與在 NIDDM 中調節循環血糖值相關，因為相對於沒有糖尿病者，在第 II 型糖尿病病人中明顯增加肝葡萄糖製造，Consoli, A. (1992) Diabetes Care 15:430-44, Gerich J.E. (1992) Horm. Metab. Res. 26: 18-21，降低肝葡萄糖輸出之藥劑應該有利於治療糖尿病，而且，經證實在用餐後，在第 II 型糖尿病中沒有觀察到平常的 HGP 抑制(Gerich, 1992)，因此，其顯示在糖尿病病人中，未經調節的肝葡萄糖製造導致增加血糖值。

糖原及胰島素在肝仲介的葡萄糖代謝中各扮演主要的調節角色，在回應降低血糖時，胰臟之 α 細胞分泌糖原，其隨後在肝尚結合至其細胞表面受體，糖原受體活化作用促進磷酸化酶激酶之蛋白激酶 A 依賴性磷酸化作用，此隨後造成磷酸化酶 b 之磷酸化作用，因而將糖原磷酸化酶轉化成其活性 a 形式，糖原轉化成 Glc-1-P 及最終的葡萄糖，恢復血糖至正常值，當血糖值增加時，胰島素促進在骨骼肌肉及脂肪中的葡萄糖攝取，及在肝臟中的糖原合成，此外，磷酸化酶依賴型糖原分解也經由胰島素阻止(Bollen, M., and Stalmans) (1992) Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 27:227-281)，因此，肝是血糖值之重要緩衝且糖原磷酸化酶是位在關鍵的接合點用於相互調節葡萄糖代謝。

糖原磷酸化酶存在兩種可以相互轉化的形式：去磷酸化的減活化形式(磷酸化酶 b)及磷酸化的活化形式(磷酸化酶 a)(Newgard et al. (1989) Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 24: 69-99)，在休息的肌肉中，糖原磷酸化酶是減活化(a 形式)且可經由 AMP 之非共價性協力結合或共價性磷酸化作用而活化，磷酸化酶 a 不需要 AMP 用於活化，雖然加入 AMP 可產生 10-20%之活性增加(Oikonomakos et al., 1999) Protein Sci. 8: 1930-1945，兩種形式都可存在為較不活化的 T-狀態及較活化的 R-狀態(Monod et al., (1965) J. Mol. Biol. 12: 88-118)，T-狀態是經由鍵結 ATP、G 1-1-P、葡萄糖及咖啡因而安定化，R-狀態是經由 AMP 基質及類似物誘發(Johnson et al., (1989), 在 Allosteric enzymes. Boca Raton, FL: CRC Press, 81-127; Oikonomakos et al., 1992 及 Johnson, L.N. (1992) FASEB J. 6: 2274-2282)。

咖啡因也經證實經由鍵結至嘌呤抑制性(I)位置而調節糖原磷酸化酶(Kasvinsky et al., (1978) J. Biol. Chem. 253: 3343-3351), Ercan-Fang et al., (1997) (J. Pharmacol. Exp. Ther. 280: 1312-1318), 雖然部份葡萄糖及嘌呤核苷磷酸化酶抑制劑經報導在鼠類細胞及組織中抑制糖原分解, 這些化合物沒有一種可以在活體內保持口服活性(Kasvinsky et al., (1981) Can. J. Biochem. 59: 387-395; Board, M. et al., (1995a) Eur. J. Biochem. 228: 753-761; Board, et al., (1995b) Biochem. J. 311: 845-852)。

嘗試用糖原分解抑制劑調節肝葡萄糖製造(HGP)得到有限的成功, 在試管內或在有糖尿病的老鼠中抑制糖原分解的藥劑在人類尚未有臨床功效或安全性(Yki-Javinen, (1994) Diabetes Nutr. Metab. 7: 109-119; Bressler and Johnson, (1992) Diabetes Care 15: 792-805), 這些化合物經由降低糖原分解的基質或脂肪酸代謝而抑制糖原分解(Bressler and Johnson, 1992), 二甲雙胍除外, 其係具有多種效應之抗糖尿病藥劑, 包括糖原分解抑制作用, 大部分抑制劑無法在人類中降低經由肝自動調節造成的 HGP 及血糖值, 代償性增加肝糖原分解其維持高速率之 HGP (Yki-Javinen, 1994), 抑制糖原分解而降低 HGP 之替代方法尚未經充分探討, 從糖原之分解性磷酸分解成為葡萄糖-1-磷酸鹽(Glc-1-P)的葡萄糖製造之速率限制步驟是經由糖原磷酸化酶(GP)催化。

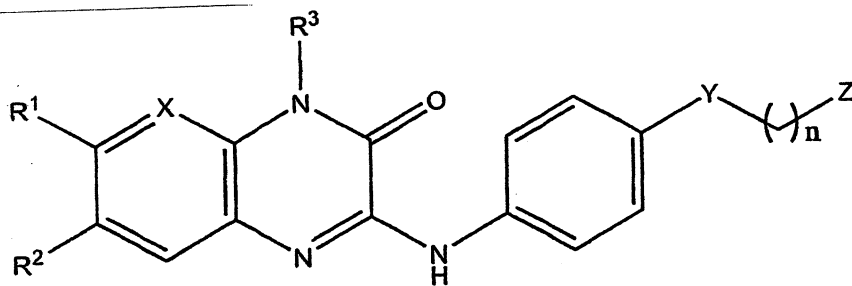
簡要地說, 糖原磷酸化酶與明顯導致糖尿病性高脂血症的過度肝葡萄糖製造之調節相關, 專一性抑制糖原磷酸化酶之化合物在吸收後狀態中應該可以降低血糖值, 因而可以提供輔助醫療用於第 II (2) 型糖尿病, 用藥專一性抑制糖原磷酸化酶之選擇性藥劑應

該可以導致減少肝葡萄糖製造並增加糖原沈積在骨骼肌肉而伴隨著血糖降低，專一性糖原磷酸化酶抑制劑之降脂血效應有利於結合醫療。

【發明內容】

發明概述

本發明係關於式(I)之藥學活性喹啉酮類，含彼之組成物，及其製造及使用方法。



式(I)

其中 R^1 是 H、 C_{1-6} 烷基或鹵基；

R^2 是 H 或鹵基；

R^3 是 H、 C_{1-6} 烷基；

X 是 N 或 CH；

Y 是一個共價鍵、-NHCO-或-CONH；

Z 是苯基或含 1 至 12 個獨立選自 N、O 及 S 的雜原子之 5 或 6-員雜環基；且

n 是 0、1 或 2；

或其藥學上可接受的鹽、酯、鹽胺、水合物或溶劑化物。

本發明也關於含一或多種式(I)化合物及藥學上可接受的載劑或媒劑之醫藥組成物。

本發明之另一個方面是一種治療經由糖原磷酸化酶仲介的疾病或情形之方法，該方法包括將有效量含式(I)化合物的醫藥組成物用藥至需要治療的病人，該疾病或情形包括第 II 型糖尿病及肥胖症。

本發明之其他特徵及優點從下列說明及附隨的申請專利範圍將變得更明顯。

詳細說明

A. 名詞

下列名詞是經由下文及在整份說明書之用途定義。

“烷基”包括視需要經取代之直鏈及支鏈烴其中至少一個氫原子經去除而形成一個基，烷基包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、1-甲基丙基、戊基、異戊基、第二戊基、己基、庚基、辛基等，烷基包括環烷基例如環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

“烷氧基”包括視需要經取代之直鏈或支鏈烷基其中末端氧連接烷基至分子之其他部份，烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、第三丁氧基、戊氧基等，“胺基烷基”、“硫烷基”及“磺醯基烷基”是類似於烷氧基，分別用 NH (或 SR)、S 及 SO₂ 取代末端氧原子，雜烷基包括烷氧基、胺基烷基、硫烷基等。

“芳基”包括苯基、萘基、聯苯基、四氫萘基、茚基等，任何其可視需要經取代，芳基也包括芳烷基例如苄基、苯乙基及苯丙基，芳基包括一個含視需要經取代的 6-員碳環芳族環之環系統，該系統可以是二環、橋及/或稠合，該系統可包括芳族、部份或完全飽和的環，環系統之實例包括茚基、茂冷基、1,4-二氫萘基、氫茚基、

苯並咪唑基、苯並噻吩基、吲哚基、苯並呋喃基、異喹啉基等。

“雜環基”包括視需要經取代之芳族及非芳族環，在環中含碳原子及至少一個雜原子(O、S、N)或雜原子基(SO₂、CO、CONH、COO)，除非另外說明，雜環基有一個價經由碳原子將其連接至分子之其他部份，例如 3-呋喃基或 2-咪唑基，或經由雜原子，例如 N-六氫吡啶基或 1-吡啶基，較佳的單環雜環基含 5 至 7 個環原子，例如 5 及 6 個環原子，其在環中可以有 1 至 5 個雜原子或雜原子基，且較宜有 1 至 3 個，或 1 至 2 個，或 1 個雜原子或雜原子基，雜環基可以是飽和、不飽和、芳族(例如雜芳基)、非芳族或稠合。

雜環基也包括稠合例如二環的環，例如視需要與視需要經取代之碳環或雜環五-或六-員芳族環縮合，例如“雜芳基”包括含 1、2 或 3 個氮原子之視需要經取代之六-員雜芳族環與視需要經取代之五-或六-員碳環或雜環芳族環縮合，與該五-或六-員芳族環縮合之該雜環五-或六-員芳族環，當其是六-員環時可含 1、2 或 3 個氮原子，或當其是五-員環時，可含 1、2 或 3 個選字氧、氮及硫之雜原子。

雜環基之實例包括噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡喃基、異苯並呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、異噻唑基、異呋喃基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、吲哚基、異吲哚基、吲哚基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、吡嗪基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、吲哚基及嗎福啉基，例如，較佳的雜環基或雜環族基包括嗎福啉基、六氫吡嗪基、吡咯啶基、吡啶基、環己基亞胺基、噻吩基，且更宜是六氫吡啶基或嗎福啉基。

雜芳基之說明實例是噻噁基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、異噁唑基、呋唑基、噻唑基、苯並噻噁基、苯並呋喃基、苯並咪唑基、苯並噁唑基、苯並噻唑基。

“鹽基”係指羰基連接至氮原子(也就是甲鹽基)或視需要經取代之烷基或烯基鏈或雜環基。

“鹵基”或“鹵素”是包括氟、氯、溴及碘，且較宜是氟或氯作為含一或多個鹵基原子之烷基上的取代基，例如三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、二氟甲氧基或氟甲硫基。

“藥學上可接受的鹽類、酯類及鹽胺類”或“鹽類、酯類、鹽胺類、水合物及溶劑化物”包括羧酸鹽、氨基酸加成鹽、酯及鹽胺，其係在合理的益處/風險比例內，具有藥理有效性且合適與病人的組織接觸而無不可逆的毒性、刺激或過敏回應，這些鹽類(或酯類及/或鹽胺類)可以是例如 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、芳基、 C_{2-10} 雜芳基或 C_{2-10} 非芳族雜環基鹽類(或酯類及/或鹽胺類)，代表性的鹽類包括溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、硝酸鹽、醋酸鹽、草酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、硼酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、甲苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、茶酸鹽、甲磺酸鹽、葡庚糖酸鹽、乳糖醛酸鹽及月桂基磺酸鹽，這些可包括鹼金屬及鹼土金屬陽離子例如鈉、鉀、鈣及鎂，以及無毒的銨、四級銨、及胺陽離子例如四甲銨、甲胺、三乙胺及乙胺，見例如 S.M. Berge, et al., “Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19，其併於本文供參考，本發明代表性的藥學上可接受的鹽胺類包括從氮、一級 C_{1-6} 烷基胺及二級二(C_{1-6} 烷基)胺衍生者，二級胺類包括 5-或 6-

員雜環族或雜芳族環基含至少一個氮原子及視需要選用的 1 至 2 個其他雜原子，較佳的醯胺是衍生自氨、 C_{1-3} 烷基一級胺及二(C_{1-2} 烷基)胺，本發明代表性的藥學上可接受的酯類包括 C_{1-7} 烷基、 C_{5-7} 環烷基、苯基、及苯基(C_{1-6})烷基酯類，較佳的酯類包括甲酯及乙酯。

“病人”或“受治療者”包括需要觀察、實驗、治療或預防與相關的疾病或情形關連的哺乳動物例如人類及動物(狗、貓、馬、大鼠、兔子、小鼠、不是人類的靈長類)，病人或受治療者較宜是人類。

“組成物”包括含特定量的特定成份之產品以及從特定量的特定成份之組合所得的任何產品。

“有效醫療量”或“有效量”係指研究人員、獸醫、醫生或其他臨床者追求的活性化合物或藥劑在組織系統、動物或人類產生生物或醫學回應之量，其包括減輕被治療的疾病或情形之症狀。

關於在此說明及申請專利範圍中的各種基，有三種一般性標示，第一種標示是關於價數，對於全部的烴基，不論是飽和、不飽和或芳族，且不論是環狀、直鏈或支鏈，且也類似於全部的雜環基，各基包括該種形式之經取代的基及申請專利範圍內所指的單價、二價及多價基，文中將指出取代基是去除至少兩個氫原子(二價)或去除更多氫原子(多價)之伸烷基或烴基，連接分子兩個部份的二價基實例是在式(I)中的 Y，其連接苯基至 $-(CH_2)_n-Z$ 基。

其次，本文定義之烷基及雜環基當然是包括經取代之烷基及雜環基，烴基包括含碳及氫的單價基例如烷基、烯基、炔基、環烷基及環烯基(不論是芳族或不飽和)，以及對應的二價(或多價)基例如伸烷基、伸烯基、伸苯基等，烴基包括含碳、視需要含氫及至

少一個雜原子之單價及二價(或多價)基,單價雜烴基之實例包括醯基、醯氧基、烷氧基醯基、雜環基、雜芳基、芳醯基、苯甲醯基、二烷胺基、羥基烷基等,使用"烷基"作為實例,"烷基"必須知道是包括含一或多個取代之經取代的烷基,例如 1 至 5 個,1 至 3 個,或 2 至 4 個取代基,較宜烷基含 1 至 3 個取代基,取代基可以相同(二羥基-或二甲基-取代)、類似(氯氟-取代)或不同(氯-或胺基甲基-取代),經取代之烷基實例包括鹵基烷基(例如氯甲基、氯甲基、二氯甲基、全氯甲基、2-溴乙基、三氯甲基及 3-碘環戊基)、羥基烷基(例如羥基甲基、羥基乙基、2-羥基丙基)、胺基烷基(例如胺基甲基、2-胺基乙基、3-胺基丙基及 2-胺基丙基)、硝基烷基、烷基烷基等,二(C_{1-6} 烷基)胺基包括獨立選擇的烷基,形成例如甲基丙基胺基及異丙基甲基胺基,除了二烷基胺基有兩個相同的烷基例如二甲基胺基或二乙基胺基,同樣地,"雜環基"是經取代。

第三,只有指安定的化合物。

本發明化合物將在下節中進一步說明。

B. 化合物

本發明之特徵是式(I)化合物,此化合物之實例包括彼等式(I)化合物,其中:(a) R^1 是 H; (b) R^2 是 H; (c) R^3 是 H 或 C_{1-3} 烷基; (d) n 是 0 或 1; (e) Y 是 -CONH-; (f) R^3 是經羥基、羧基、二甲基胺基、六氫吡啶基、吡啶基或嗎福啉基取代之烷基; (g) Z 是選自苯基、呋喃基、噻吩基、異呋唑基、噻吩基、吡唑基、N-甲基-吡唑基、噻唑基、吡咯基、N-甲基-吡咯基、咪唑基、吡啶基、呋唑基及噻唑基; (h) Z 是選自呋喃基、噻吩基、異呋唑基及吡唑基; (i) R^1 是 H; R^2 是 H; 且 R^3 是 H 或 C_{1-2} 烷基; (j) n 是 0 或 1; 且 Y

是-CONH-; (k) Z 是選自呋喃基、噻吩基、異呋唑基、噻吡基、吡唑基、嘧啶基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、呋唑基及噻唑基; (l) (k) 之限制且 n 是 0 或 1; (m) (i) 及 (j) 之限制; (n) (g)、(i) 及 (j) 之限制; (o) (e) 及 (i) 之限制; 及上述之組合。

其中 Y=CONH 之較佳化合物之實例包括：

N-異呋唑-3-基-4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-苄醯胺;

4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-噻吩-2-基甲基-苄醯胺;

N-異呋唑-5-基-4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-苄醯胺;

4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-呋喃-2-基甲基-苄醯胺;

N-異呋唑-3-基-4-(4-乙基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-苄醯胺;

4-(7-氟-4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-噻吩-2-基甲基-苄醯胺;

4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-吡啶並[2,3-b]吡啶-2-基胺基)-N-噻吩-2-基甲基-苄醯胺;

4-(4-乙基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-噻吩-2-基甲基-苄醯胺;

4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-(1H-吡唑-3-基)-苄醯胺;

N-異呋唑-3-基-4-[4-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-3-酮基-3,4-二氫-喹啉

-2-基胺基]-苄醯胺；

4-(4,6-二甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-噻吩-2-基甲基-苄醯胺；

4-[4-(2-羥基-乙基)-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基]]-N-噻吩-2-基甲基-苄醯胺；

N-異喹啉-3-基-4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-吡啶並[2,3-b]吡啶-2-基胺基)-苄醯胺；

4-[4-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基]-N-噻吩-2-基甲基-苄醯胺；及

4-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基]-N-噻吩-2-基甲基-苄醯胺。

其中 Y=NHCO 之較佳化合物之實例包括：

異喹啉-5-羧酸[4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-苯基]-醯胺；

異喹啉-3-羧酸[4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-苯基]-醯胺；及

N-[4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-苯基]-菸鹼醯胺。

其中 Y 是共價鍵之更佳化合物包括：

1-甲基-3-[4-(1H-吡咯-2-基)-苯基胺基]-1H-喹啉-2-酮；及

3-(4-咪唑-1-基-苯基胺基)-1-甲基-1H-喹啉-2-酮。

其他較佳的化合物包括：

N-異喹啉-3-基-4-(7-氟-4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-苄醯胺；

4-(6-氟-4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-噻吩-2-基甲

基-苧醯胺；

N-異喹啉-3-基-4-(6-氟-4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-
苧醯胺；

N-異喹啉-3-基-4-(6-氯-4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-
苧醯胺；

N-異喹啉-3-基-4-(7-氯-4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-
苧醯胺；

4-(6-氯-4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-噻吩-2-基甲
基-苧醯胺；

4-(7-氯-4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-噻吩-2-基甲
基-苧醯胺；

N-異喹啉-3-基-4-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-3-酮基-3,4-二氫-喹
啉-2-基胺基]-苧醯胺；

4-(4-乙基-3-酮基-3,4-二氫-吡啶並[2,3-b]吡啶-2-基胺基)-N-噻吩-2-
基甲基-苧醯胺；

N-異喹啉-3-基-4-(4-乙基-3-酮基-3,4-二氫-吡啶並[2,3-b]吡啶-2-基
胺基)-苧醯胺；

N-異喹啉-3-基-4-[7-氟-4-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-3-酮基-3,4-二氫-喹
啉-2-基胺基]-苧醯胺；

4-[7-氟-4-(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺
基]-N-噻吩-2-基甲基-苧醯胺；

4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-喹啉-2-基-苧醯
胺；

N-呋喃-2-基-4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-苧醯

胺；

4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-噻吩-2-基-苄醯胺；

4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-(1H-吡咯-3-基)-苄醯胺；

4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)-苄醯胺；

4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-(嘧啶-2-基)-苄醯胺；

N-(1H-咪唑-2-基)-4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-苄醯胺；

4-[4-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基]-N-噻吩-2-基-苄醯胺；及

N-異噁唑-3-基甲基-4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-苄醯胺。

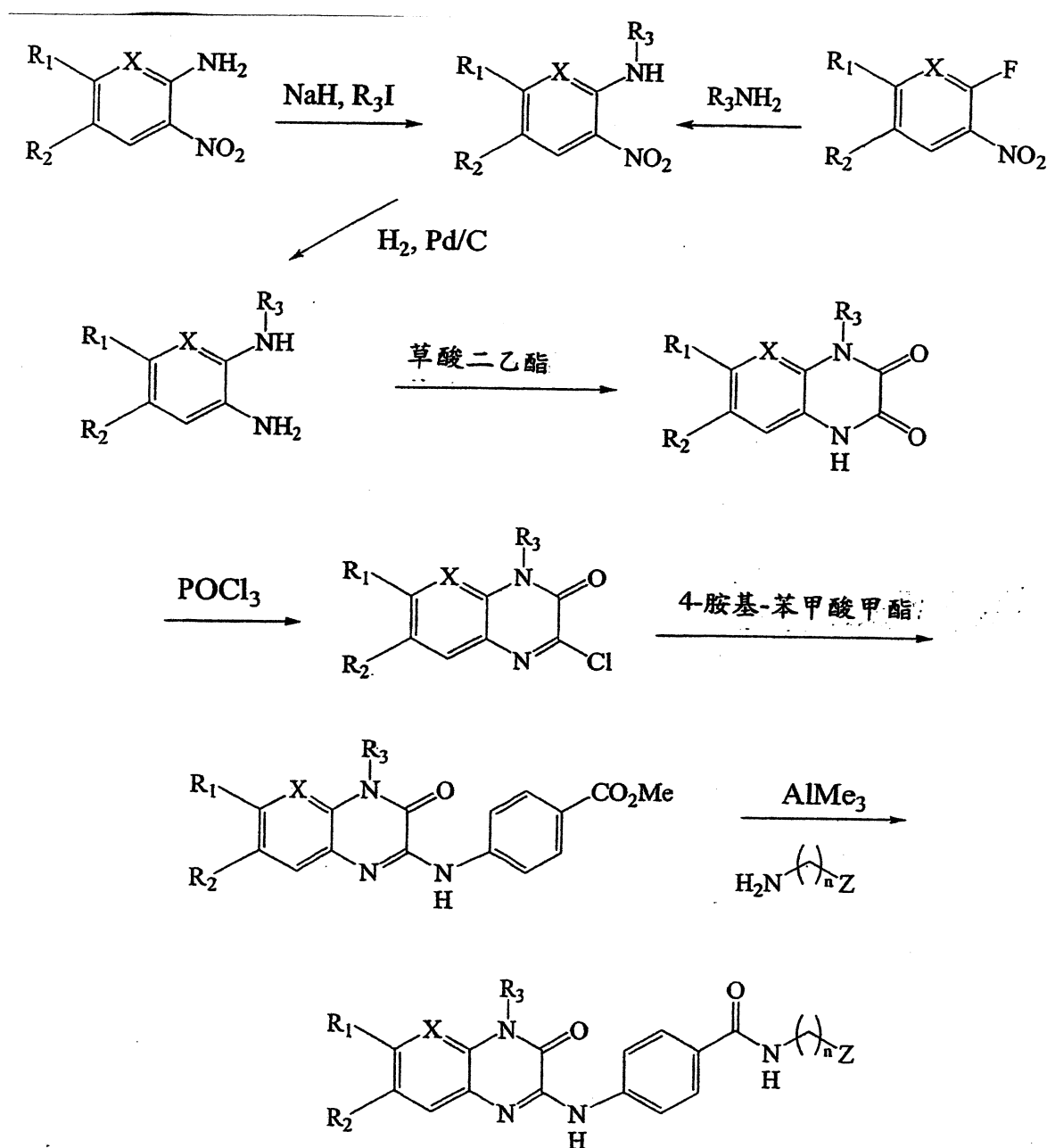
C. 合成

本發明化合物可以根據傳統有機合成方法以及組合或陣列的合成方法製造，下列這些圖示及指引是舉例在實例 1-78。

其中 Y=CONH 的喹啉酮類之一般合成圖示

其中 Y=CONH 的同系物之合成是起始自烷基化適當取代之 2-硝基-苯胺或將經取代的胺加入適當取代之 2-氟-硝基苯，將硝基還原成胺，並將二胺用草酸二乙酯處理而得到喹啉酮，使二酮與磷酰氯反應而得到氯酰亞酸酯，添加 4-胺基-苯甲酸甲酯至氯酰亞酸酯且隨後與適當的胺形成醯胺而得到所要的化合物。

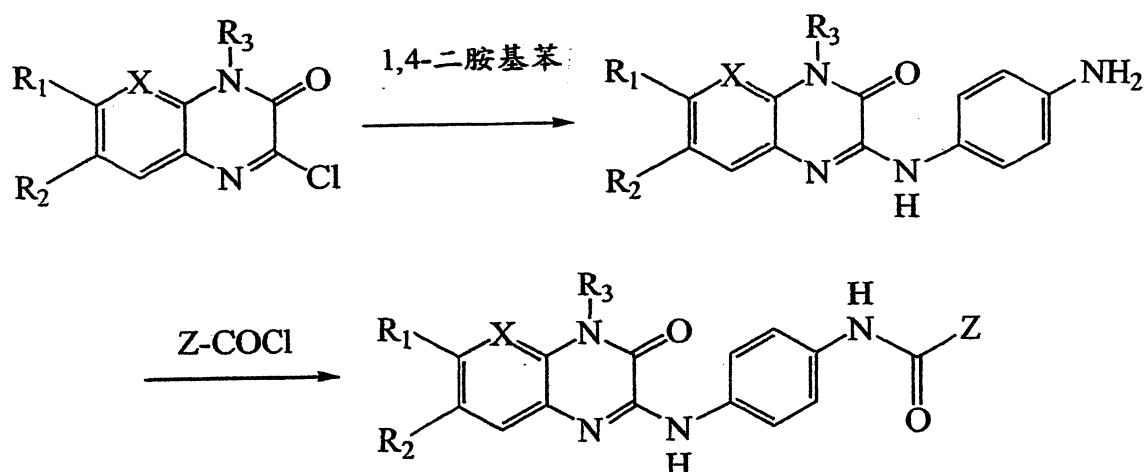
圖示 1



其中 $Y=NHCO$ 的喹啉酮類之一般合成圖示

類似於先前敘述之方法，合成氯醯亞酸酯用於其中 $Y=NHCO$ 之同系物，添加 1,4-二氨基-苯至氯醯亞酸酯且隨後與適當的醯基氯反應而得到所要的化合物，如圖示 2 所示。

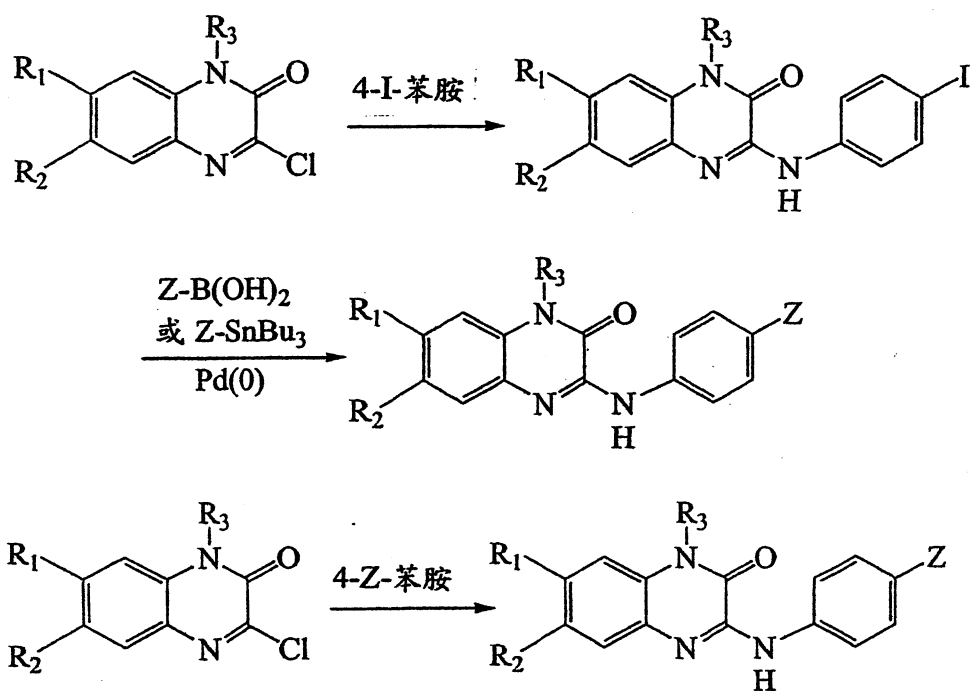
圖示 2



其中 Y=共價鍵的噻嘧啶酮類之一般合成圖示

類似於先前敘述之方法，合成氯鹽亞酸酯用於其中 $Y=\text{NHCO}$ 之同系物，加入 4-碘-苯胺且隨後與適當的硼酸或錫烷經由鈀催化的偶合而得到所要的化合物，或者是，適當 4-取代之苯胺可添加至氯鹽亞酸酯而在單一操作中得到所要的化合物(圖示 3)。

圖示 3



D. 調製及用藥

本發明化合物可調製成不同的藥劑形式用於用藥目的，為了製備這些醫藥組成物，將作為活性成份之有效量特定化合物，以鹼或酸加成鹽之形式，與藥學上可接受的載劑密切混合。

決定於需要用藥的製劑之形式，載劑可有多種不同的形式，這些醫藥組成物較宜是單元性的給藥形式，合適供口服用藥或不經腸道注射，例如，在製備口服給藥形式之組成物時，可以使用任何常見的醫藥介質，這些包括水、二醇類、油類、醇類等用於口服液體製劑之情形例如懸浮液、漿劑、酏劑及溶液；或固體載劑例如澱粉類、糖類、高嶺土、潤滑劑、黏著劑、分解劑等用於粉劑、丸劑、膠囊劑及片劑之情形，鑑於其用藥之方便性，片劑及膠囊劑代表最合適的口服給藥單元形式，在此情形下一般是使用固體醫藥載劑，對於不經腸道的組成物，載劑通常包括無菌的水，至少是大部分，雖然也包括其他成份例如幫助溶解，例如可以製備注射用的溶液其中載劑包括鹽水溶液、葡萄糖溶液或鹽水與葡萄糖溶液之混合物，也可製備注射用的懸浮液，其中使用合適的液體載劑、懸浮劑等，在合適用於皮下用藥之組成物中，載劑視需要含強化穿透劑及/或合適的溼化劑，視需要結合少量任何本質的合適添加劑，該添加劑對皮膚不會造成明顯的破壞效應，此添加劑可促進用藥至皮膚及/或有助於製備所要的組成物，這些組成物可在不同的方式下用藥，例如作為經皮貼布、作為點劑或作為軟膏，式 I 化合物之酸加成鹽，因為可增加水溶解度超越對應的鹼形式，更合適用於製備水性組成物。

為了用藥方便及給藥一致性，特別合適調製給藥單元形式之上述醫藥組成物，在本說明書中使用的給藥單元形式，係指合適

作為單元性劑量之物理上分開的單元，各單元含經計算可產生所要的醫療效應之預先決定量之活性成份及所要的醫藥載劑，此給藥單元形式之實例是片劑(包括刻痕或包衣片劑)、膠囊劑、丸劑、粉劑、藥包、糯米紙劑、注射用的溶液或懸浮液、茶匙劑、湯匙劑等及其分開的多重量。

藥學上可接受的酸加成鹽包括揭示的化合物之醫療活性無毒的酸加成鹽，後者可方便地用合適的酸處理鹼形式，合適的酸包括例如無機酸例如氫鹵酸，例如氫氯酸或氫溴酸；硫酸；硝酸；磷酸等酸類；或有機酸例如醋酸、丙酸、羥基醋酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、馬來酸、富馬酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對-甲苯磺酸、環己胺基磺酸、水楊酸、對-胺基水楊酸、巴莫酸等酸類，名詞加成鹽也包括揭示的化合物及其鹽類可形成的溶劑化物，此溶劑化物是例如水合物、醇鹽等，相反地，鹽形式可用鹼處理而轉化成自由態鹼形式。

立體異構物形式定義式(I)化合物可有的全部可能的異構物形式，除非另外說明或指出，化合物之化學命名代表全部可能的異構物形式之混合物，該混合物含鹼性分子結構之全部非對掌異構物及對掌異構物，更確定地說，立體中心可有(R)-或(S)-組態；在二價環狀飽和基上的取代基可有順-或反-組態，本發明包括立體化學異構物形式，包括非對掌異構物以及其在任何比例揭示的化合物之混合物，揭示的化合物也可存在為其互變異構物形式，此種形式雖然沒有明確指出於上文及下式，但是也包括在本發明之範圍內。

從事治療經由糖原磷酸化酶仲介的疾病或情形者，從呈現在下文之測試結果及其他資訊，可以很容易地決定有效的每日劑量，一般的有效醫療劑量是從 0.001 毫克/公斤至 5 毫克/公斤體重，更宜從 0.01 毫克/公斤至 0.5 毫克/公斤體重，合適在一天中的合適間隔下，將有效醫療劑量分成二、三、四或多次副劑量用藥，該副劑量可調製成單元給藥形式，例如含 0.05 毫克至 250 毫克或 750 毫克，且特別是每個單元劑量形式含 0.5 至 50 毫克之活性成份，實例包括 2 毫克、4 毫克、7 毫克、10 毫克、15 毫克、25 毫克及 35 毫克之劑量形式，本發明化合物也可製備成時間-釋放或皮下或經皮貼布調製物，揭示的化合物也可調製成噴霧或其他局部或吸入的調製物。

用藥之確實劑量及頻率是決定在使用的特定式(I)化合物、治療的特定情形、治療情形之嚴重度、特定病人之年齡、體重及一般身體情形以及病人可能使用的其他藥劑，且為從事此藝者所熟知，另外，明顯地該有效每日量可以降低或增加，決定在受治療的病人之回應及/或決定在開立本發明化合物的醫生之評估，本文提到的有效每日量範圍因此只是作為參考。

下節包括揭示的化合物及組成物的用途之細節資訊。

E. 用途

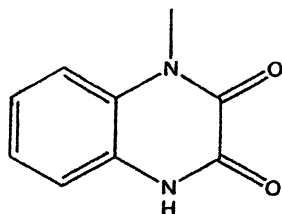
本發明化合物及組成物具有醫藥活性，例如其可用於治療糖原磷酸化酶仲介的疾病或情形，這些疾病包括 NIDDM 或第 II (2) 型糖尿病、高脂血症(特別是吸收後的狀態)。

【實施方式】

F. 實例

化合物 1：

1-甲基-1,4-二氫-喹啉-2,3-二酮

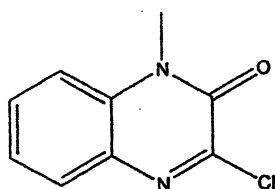


方法 A：

在 N-甲基-1,2-苯二胺(5 克, 41 毫莫耳)於二氯甲烷(80 毫升)在 0°C 之溶液中加入三乙胺(11.4 毫升, 82 毫莫耳), 隨後逐滴加入氯酮基醋酸乙酯(4.6 毫升, 41 毫莫耳), 將混合物在室溫攪拌 2 小時, 然後在 60°C 經 2 小時, 使混合物冷卻並經由真空過濾收集形成的沈澱物, 用己烷清洗並乾燥後得到淡粉紅色固體。

化合物 2：

3-氯-1-甲基-1H-喹啉-2-酮

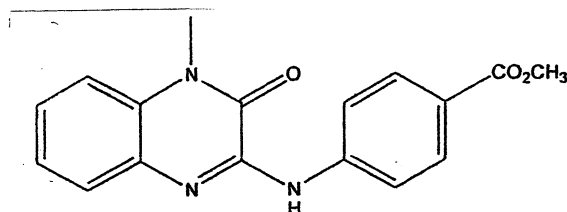


方法 B：

在化合物 1 (3 克, 17 毫莫耳)於甲苯(30 毫升)之懸浮液中加入二異丙基乙基胺(2.4 毫升, 13.6 毫莫耳), 隨後加入磷醯氯(2.4 毫升, 25.6 毫莫耳), 將混合物在 110°C 攪拌 3 小時, 在真空將溶劑去除, 並將所得的深色殘留物溶解在二氯甲烷, 用冷卻的飽和碳酸氫鈉溶液清洗, 乾燥(硫酸鎂)並通過短柱矽膠, 在真空將溶液濃縮後得到白色固體。

化合物 3：

4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-苯甲酸甲酯

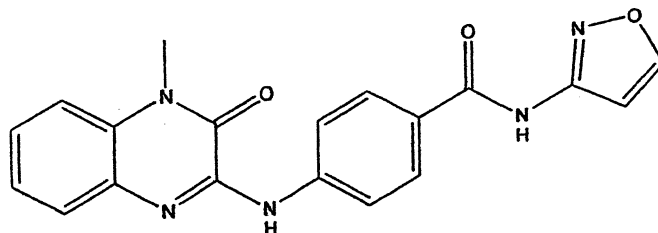


方法 C：

在化合物 2 (1.4 克, 7.3 毫莫耳) 於乙腈 (20 毫升) 之溶液中加入 4-胺基苯甲酸甲酯 (1 克, 6.6 毫莫耳), 將反應在 80°C 攪拌過夜, 經由真空過濾收集沈澱的固體, 用飽和碳酸氫鈉溶液清洗, 且在真空乾燥後得到白色固體。

化合物 4：

N-異呋唑-3-基-4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-苄醯胺



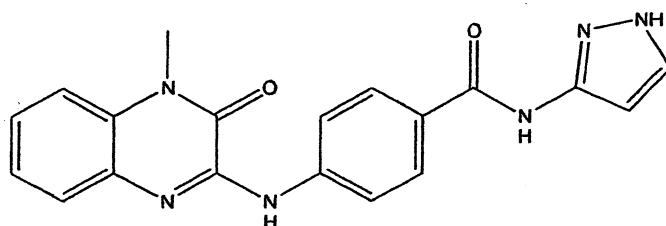
方法 D：

在三甲基鋁 (2 莫耳濃度於己烷, 0.62 毫莫耳, 0.31 毫升) 於甲苯 (1.5 毫升) 在室溫之溶液中經由注射針逐滴加入在甲苯 (0.5 毫升) 中的 3-胺基異呋唑 (0.31 毫莫耳, 26 毫克), 經 30 分鐘後, 加入化合物 3 並將反應加熱至迴流經 5 小時, 使混合物冷卻, 用 1N 氫氯酸溶液淬火, 並將混合物用醋酸乙酯萃取, 將合併的有機層用鹽水清洗並乾燥 (硫酸鎂), 在真空將溶劑去除後, 在矽膠上純化所得的固體 (15% 醋酸乙酯/二氯甲烷), 得到白色固體, $^1\text{H NMR}$ (DMSO)

δ 11.29 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.85 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.43-7.31 (m, 2H), 7.07 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H)。

化合物 5：

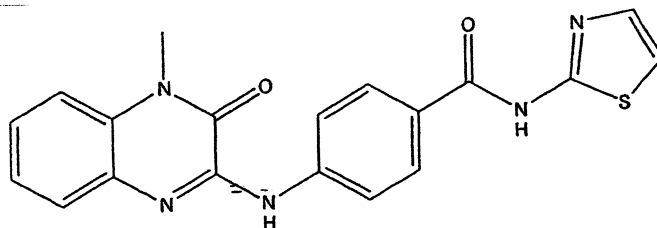
4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-(1H-吡唑-3-基)-苄醯胺



化合物 5 是經由方法 D 從 3-胺基吡唑及化合物 3 得到為黃色固體， ^1H NMR (DMSO) δ 12.41 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.30 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.43-7.30 (m, 2H), 6.65 (bs, 1H), 3.72 (s, 3H)。

化合物 6：

4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-噻唑-2-基-苄醯胺

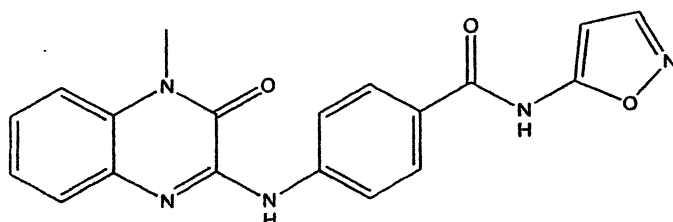


化合物 6 是經由方法 D 從 3-胺基噻唑及化合物 3 得到為黃色固體， ^1H NMR (DMSO) δ 12.48 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.35 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.13 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.65 (dd, $J=7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.44-7.31 (m, 2H), 7.27 (d, $J=3.4$ Hz,

1H), 3.72 (s, 3H)。

化合物 7：

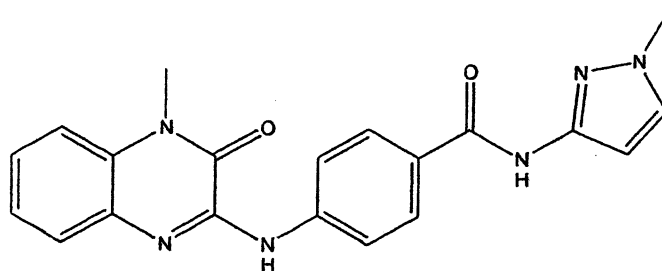
N-異噁唑-5-基-4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-苄醯
胺



化合物 7 是經由方法 D 從 5-胺基異噁唑及化合物 3 得到為黃色固體， ^1H NMR (DMSO) δ 11.89 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.51 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.64 (dd, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.43-7.31 (m, 2H), 6.43 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H)。

化合物 8：

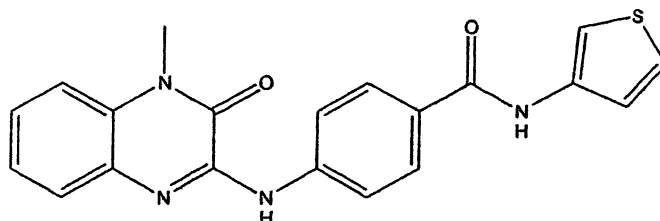
4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-(1H-吡唑-3-基)-苄
醯胺



化合物 8 是經由方法 D 從 3-胺基-1-甲基吡唑及化合物 3 得到為白色固體， ^1H NMR (DMSO) δ 10.66 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.28 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.02 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.42-7.31 (m, 2H), 6.60 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H)。

化合物 9：

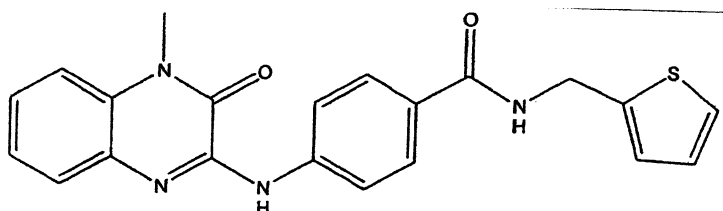
4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-噻吩-3-基-苄醯胺



化合物 9 是經由方法 D 從 3-胺基噻吩及化合物 3 得到為黃色固體(37 毫克), ^1H NMR (DMSO) δ 10.53 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.30 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.71 (dd, $J=3.2, 1.2$, 1H), 7.60 (dd, $J=7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.49-7.30 (m, 5H), 3.7 (s, 3H)。

化合物 10：

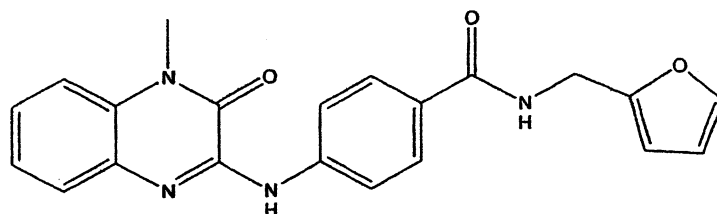
4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-噻吩-2-基-苄醯胺



化合物 10 是經由方法 D 從 2-胺基噻吩及化合物 3 得到為白色固體, ^1H NMR (DMSO) δ 9.70 (s, 1H), 9.01 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J=8.77$ Hz, 2H), 7.61 (dd, $J=7.7, 1.5$, 1H), 7.49 (dd, $J=8.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.41-7.29 (m, 3H), 7.03 (m, 1H), 6.97 (dd, $J=5.0, 3.4$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H)。

化合物 11：

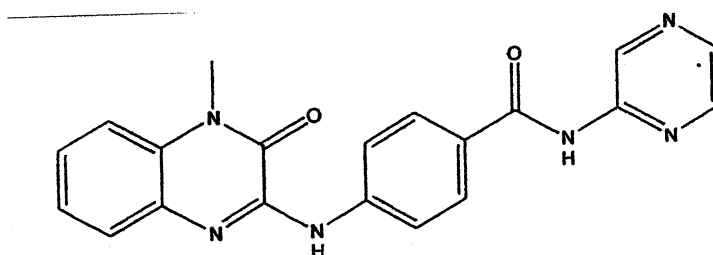
4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-呋喃-2-基甲基-苄醯胺



化合物 11 是經由方法 D 從 2-胺基甲基-呋喃及化合物 3 得到為白色固體, ^1H NMR (DMSO) δ 9.69 (s, 1H), 8.84 (t, $J=6.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.49 (dd, $J=8.2, 1.2$, 1H), 7.41-7.29 (m, 2H), 6.40 (dd, $J=3.2, 1.9$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J=3.2, 0.7$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H)。

化合物 12：

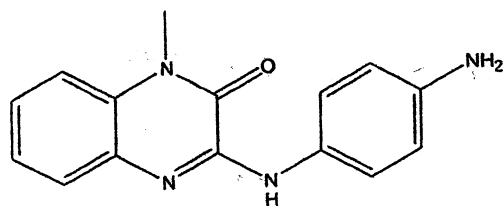
4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-吡啶-2-基-苄醯胺



化合物 12 是經由方法 D 從胺基吡啶及化合物 3 得到為白色固體, ^1H NMR (DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.44 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.41 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.09 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.64 (dd, $J=7.7, 1.7$, 1H), 7.51 (dd, $J=8.2, 1.2$, 1H), 7.43-7.31 (m, 2H), 3.72 (s, 3H)。

化合物 13：

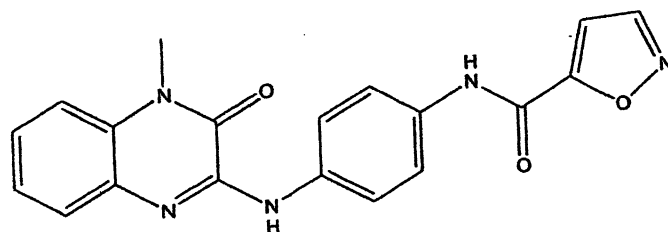
3-(4-胺基-苯基胺基)-1-甲基-1H-喹啉-2-酮



化合物 13 是經由方法 C 從 1,4-二胺基苯及化合物 2 得到為白色固體。

化合物 14：

異呋唑-5-羧酸[4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-苯基]-醯胺

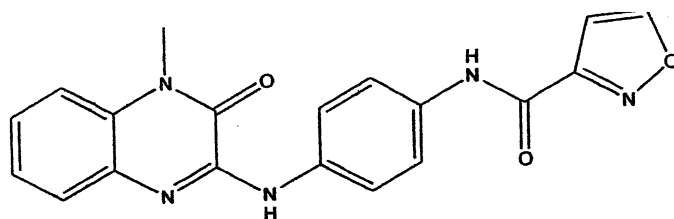


方法 E：

在化合物 13 (50 毫克, 0.19 毫莫耳)於二氯甲烷(2 毫升)在室溫之懸浮液中加入吡啶(23 微升, 0.28 毫莫耳), 隨後加入異呋唑-5-羧醯氯(25 毫克, 0.19 毫莫耳), 經 30 分鐘後, 經由真空過濾收集沈澱的固體, 用水及二氯甲烷清洗, 並在真空乾燥後得到化合物 14 之白色固體, ^1H NMR (DMSO) δ 10.73 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.82 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.59 (dd, $J=7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.38-7.27 (m, 2H), 7.25 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H)。

化合物 15：

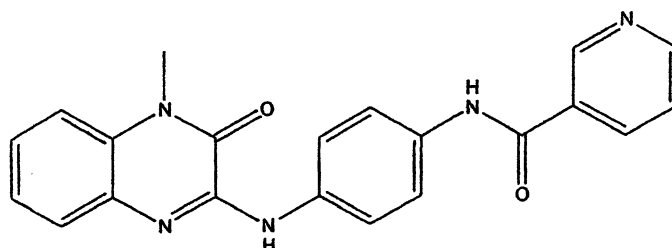
異呋唑-3-羧酸[4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-苯基]-醯胺



化合物 15 是經由方法 E 從化合物 13 及異噁唑-3-羧醯氯得到為白色固體， ^1H NMR (DMSO) δ 10.69 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.16 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 7.59 (dd, $J=8.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.38-7.27 (m, 2H), 7.03 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H)。

化合物 16：

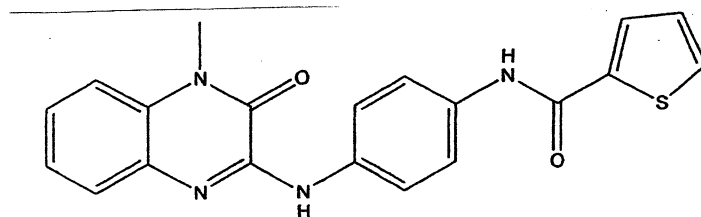
N-[4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-苯基]-菸鹼醯胺



化合物 16 是經由方法 E 從化合物 13 及菸鹼醯氯得到為白色固體， ^1H NMR (DMSO) δ 10.66 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.27 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.89 (dd, $J=5.1, 1.5$ Hz, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.17 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.83 (m, 1H), 7.79 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.59 (dd, $J=7.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.38-7.27 (m, 2H), 3.71 (s, 3H)。

化合物 17：

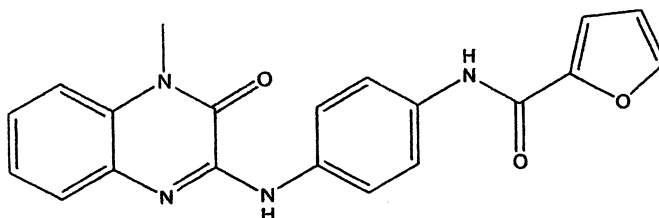
噻吩-2-羧酸[4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-苯基]-醯胺



化合物 17 是經由方法 E 從化合物 13 及噻吩-2-羧醯氯得到為白色固體, ^1H NMR (DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.14 (d, $J=9$ Hz, 2H), 8.02 (dd, $J=3.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J=5.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.58 (dd, $J=7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=8.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 2H), 7.23 (dd, $J=4.9, 3.8$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H)。

化合物 18 :

呋喃-2-羧酸[4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啶-2-基胺基)-苯基]-醯胺

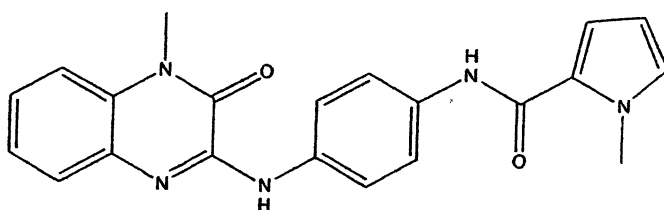


化合物 18 是經由方法 E 從化合物 13 及呋喃-2-羧醯氯得到為白色固體, ^1H NMR (DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.12 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=1.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.58 (dd, $J=7.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 3H), 6.71 (dd, $J=3.4, 1.7$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H)。

化合物 19 :

1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸[4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啶-2-基胺

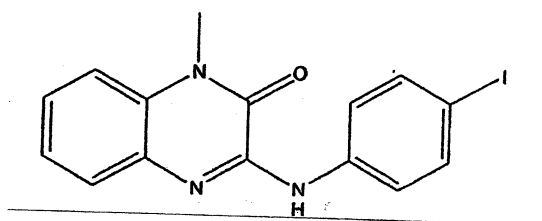
基)-苯基]-醯胺



化合物 19 是經由方法 E 從化合物 13 及 1-甲基吡咯-2-羧醯氯得到為白色固體, ^1H NMR (DMSO) δ 8.43 (s, 1H), 7.96 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.59 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 7.33-7.24 (m, 3H), 6.79 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.16 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)。

化合物 20：

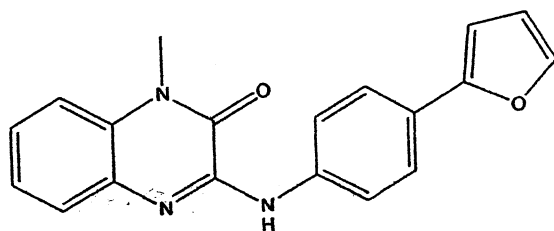
3-(4-碘-苯基胺基)-1-甲基-1H-喹啉-2-酮



化合物 20 是經由方法 C 從化合物 2 及 4-碘-苯胺得到為黃色固體。

化合物 21：

3-(4-(呋喃-3-基)-苯基胺基)-1-甲基-1H-喹啉-2-酮

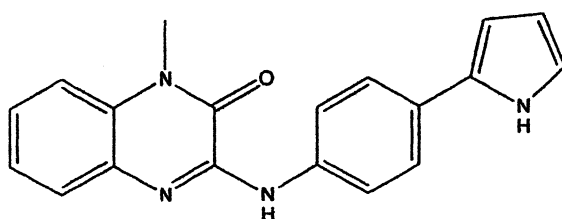


在化合物 20 (100 毫克, 0.27 毫莫耳)、呋喃-3-硼酸(45 毫克,

0.4 毫莫耳)及肆(三苯基膦)鈀(31 毫克, 0.027 毫莫耳)於二甲氧基乙烷(1.5 毫升)在室溫之脫氣溶液中加入 2N 碳酸鈉水溶液(1.5 毫升), 將反應在 95°C 及氮氣壓下攪拌過夜, 使混合物冷卻並用醋酸乙酯稀釋, 將混合物用飽和的碳酸氫鈉溶液、水及鹽水清洗, 經由硫酸鈉乾燥並在真空濃縮, 在矽膠上純化(50%己烷/二氯甲烷), 得到化合物 21 之黃色固體, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.49 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.52 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.36-7.24 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 3.76 (s, 3H)。

化合物 22:

1-甲基-3-[4-(1H-吡咯-2-基)-苯基氨基]-1H-喹啉-2-酮

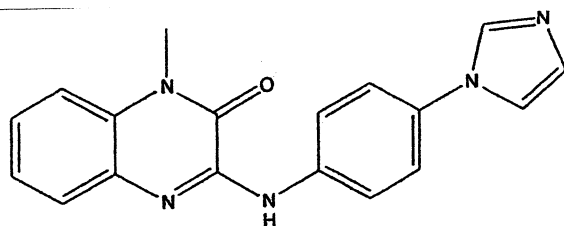


在化合物 20 (50 毫克, 0.13 毫莫耳)、1-(第三丁酯基)吡咯-2-硼酸(42 毫克, 0.2 毫莫耳)及肆(三苯基膦)鈀(16 毫克, 0.013 毫莫耳)於二甲氧基乙烷(1 毫升)在室溫之脫氣溶液中加入 2N 碳酸鈉水溶液(1 毫升), 將反應在 95°C 及氮氣壓下攪拌過夜, 使混合物冷卻並用醋酸乙酯稀釋, 將混合物用飽和的碳酸氫鈉溶液、水及鹽水清洗, 經由硫酸鈉乾燥並在真空濃縮, 在矽膠上純化(50%己烷/二氯甲烷), 將所得的黃色固體在 185°C 加熱 20 分鐘, 將殘留物在矽膠上純化(10%醋酸乙酯/二氯甲烷), 得到化合物 22 之黃色固體, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.48 (s, 1H), 8.43 (bs, 1H), 7.99 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.51 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J=8.6$ Hz, 1H),

7.36-7.24 (m, 3H), 6.87 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.31 (m, 1H), 3.78 (s, 3H)。

化合物 23：

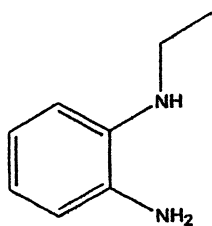
3-(4-咪唑-1-基-苯基胺基)-1-甲基-1H-喹啉-2-酮



化合物 23 是經由方法 C 從化合物 2 及 4-(1H-咪唑-1-基)苯胺得到為黃色固體， ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.55 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.85 (bs, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.42 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.38-7.26 (m, 4H), 7.22 (bs, 1H), 3.80 (s, 3H)。

化合物 24：

N-乙基-1,2-苯二胺

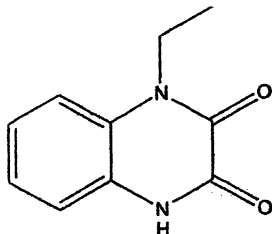


方法 F：

在 1-乙基-2-硝基-苯胺(2 克, 12.1 毫莫耳)於乙醇(40 毫升)之溶液中加入 10% Pd/C (500 毫克)，將混合物在 50 psi 氫氣下之 Parr 裝置中反應 2 小時，將混合物經由矽藻土過濾，將矽藻土用醋酸乙酯清洗，並將合併的有機溶劑在真空濃縮，得到化合物 24 之黃色油。

化合物 25：

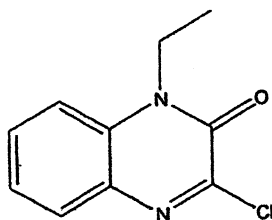
1-乙基-1,4-二氫-喹啉-2,3-二酮



化合物 25 是經由方法 A 從化合物 24 得到為白色固體。

化合物 26：

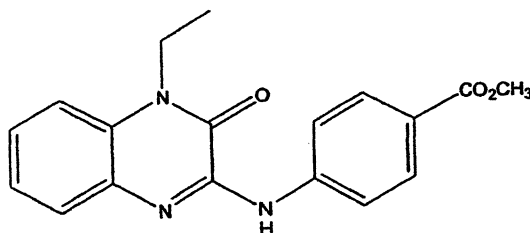
3-氯-1-乙基-1H-喹啉-2-酮



化合物 26 是經由方法 B 從化合物 25 得到為灰色固體。

化合物 27：

4-(4-乙基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-苯甲酸甲酯

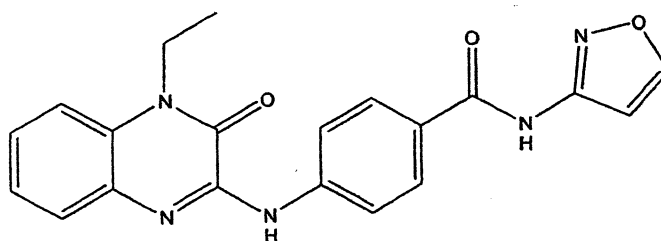


化合物 27 是經由方法 C 從化合物 26 及 4-胺基苯甲酸甲酯得到為白色固體。

化合物 28：

N-異喹啉-3-基-4-(4-乙基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-苄醯

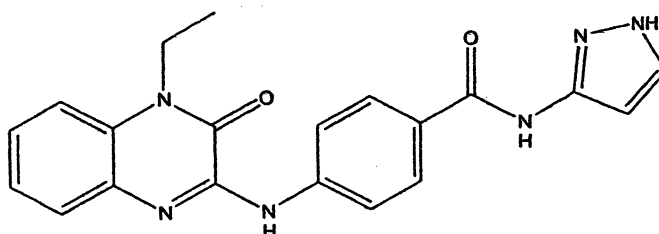
胺



化合物 28 是經由方法 D 從化合物 27 得到為黃色固體, ^1H NMR (DMSO) δ 11.29 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.85 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.66-7.30 (m, 4H), 7.07 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 4.36 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

化合物 29：

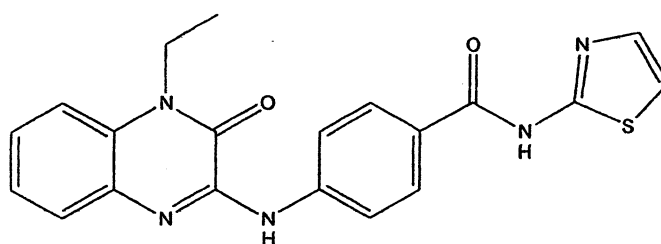
4-(4-乙基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-(1H-吡唑-3-基)-苄醯胺



化合物 29 是經由方法 D 從化合物 27 得到為黃色固體, ^1H NMR (DMSO) δ 12.4 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.28 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.42-7.29 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.36 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

化合物 30：

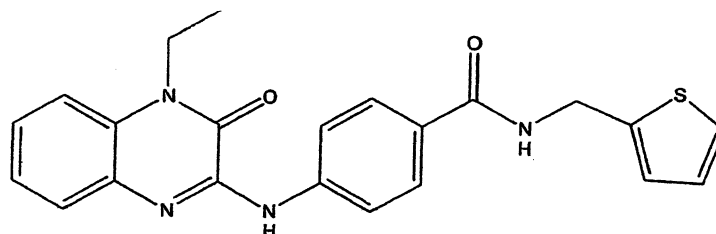
4-(4-乙基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-噁唑-2-基-苄醯胺



化合物 30 是經由方法 D 從化合物 27 得到為白色固體, ^1H NMR (DMSO) δ 12.47 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.34 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.12 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.66 (dd, $J=7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.44-7.30 (m, 2H), 7.27 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 4.36 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J=6.9$ Hz, 3H)。

化合物 31 :

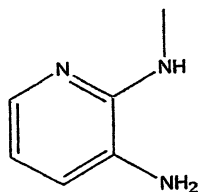
4-(4-乙基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-噻吩-2-基甲基-苄
醯胺



化合物 31 是經由方法 D 從化合物 27 得到為白色固體, ^1H NMR (DMSO) δ 9.69 (s, 1H), 9.02 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.62 (dd, $J=7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.41-7.28 (m, 3H), 7.03 (dd, $J=3.4, 1.0$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J=5.1, 3.4$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.35 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J=6.9$ Hz, 3H)。

化合物 32 :

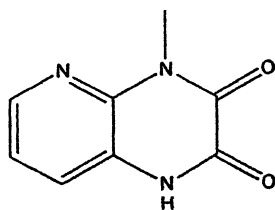
N^2 -甲基-吡啶-2,3-二胺



化合物 32 是經由方法 F 從 2-甲基氨基-3-硝基-吡啶得到為油。

化合物 33：

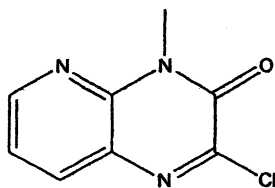
4-甲基-1,4-二氫-吡啶並[2,3-b]吡啶-2,3-二酮



化合物 33 是經由方法 A 從化合物 32 得到為白色固體。

化合物 34：

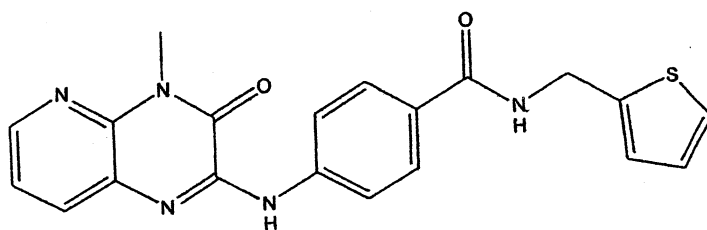
2-氯-4-甲基-4H-吡啶並[2,3-b]吡啶-3-酮



化合物 34 是經由方法 A 從化合物 33 得到為白色固體。

化合物 35：

4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-吡啶並[2,3-b]吡啶-2-基氨基)-N-噻吩-2-基甲基-苄醯胺

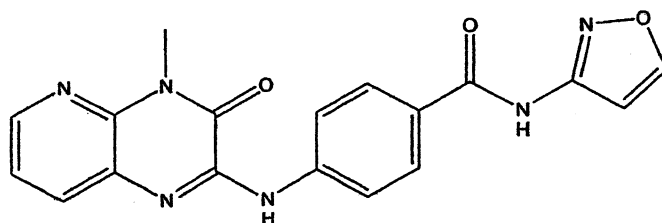


化合物 35 是經由方法 C 從化合物 34 及 4-氨基-N-噻吩-2-基

甲基-苄醯胺得到為黃色固體， ^1H NMR (DMSO) δ 9.86 (s, 1H), 9.04 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.27 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.99 (m, 1H), 7.90 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 4.64 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H)。

化合物 36：

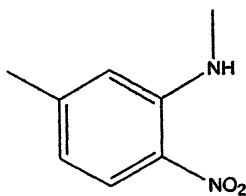
N-異喹啉-3-基-4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-吡啶並[2,3-b]吡啶-2-基胺基)-苄醯胺



化合物 36 是經由方法 C 從化合物 34 及 4-胺基-N-異喹啉-3-基-苄醯胺得到為黃色固體， ^1H NMR (DMSO) δ 11.31 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.85 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.40 (dd, $J=4.7, 1.7$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 8.02 (dd, $J=7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J=7.8, 4.8$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H)。

化合物 37：

甲基-(5-甲基-2-硝基-苯基)-胺



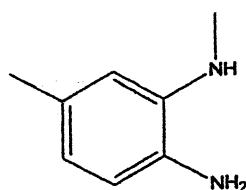
方法 G：

在氫化鈉(95%，684 毫克，27.1 毫莫耳)於 DMF (50 毫升)在 0

°C 之懸浮液中加入 5-甲基-2-硝基-苯胺(4 克, 26.3 毫莫耳)於 DMF (40 毫升)之溶液, 攪拌 10 分鐘後, 逐滴加入甲基碘(7.2 毫升, 114.8 毫莫耳)歷時 20 分鐘, 將反應在 0°C 攪拌 1 小時後在室溫經 1 小時, 將反應用水稀釋, 攪拌 10 分鐘, 經由真空過濾收集, 得到化合物 37 之紅色固體。

化合物 38 :

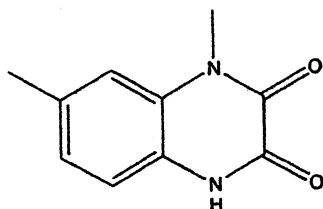
4,N²-二甲基-苯-1,2-二胺



化合物 38 是經由方法 F 從化合物 37 得到為油。

化合物 39 :

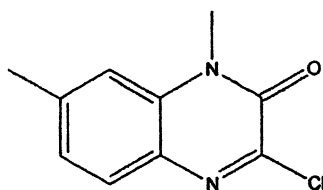
1,7-二甲基-1,4-二氫-喹啉-2,3-二酮



化合物 39 是經由方法 A 從化合物 38 得到為灰色固體。

化合物 40 :

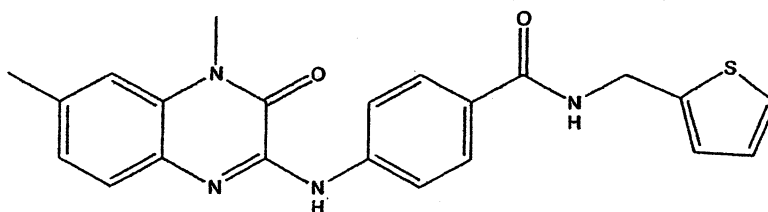
3-氯-1,7-二甲基-1H-喹啉-2-酮



化合物 40 是經由方法 B 從化合物 39 得到為棕色固體。

化合物 41：

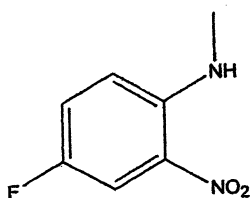
4-(4,6-二甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-噻吩-2-基甲基
-苄醯胺



化合物 41 是經由方法 C 從化合物 40 及 4-胺基-N-噻吩-2-基
甲基-苄醯胺得到為白色固體，¹H NMR (DMSO) δ 9.63 (s, 1H), 9.03
(t, J=5.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.89 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.52
(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=5.21, 1.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.16
(dd, J=8, 1 Hz, 1H), 7.03 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=5.2, 3.5 Hz,
1H), 4.64 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)。

化合物 42：

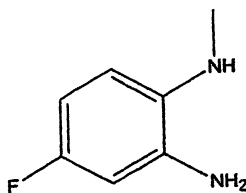
(4-氟-2-硝基-苯基)-甲基-胺



化合物 42 是經由方法 G 從 4-氟-2-硝基-苯胺得到為紅色固體。

化合物 43：

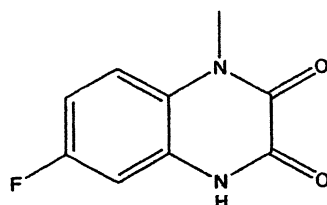
4-氟-N¹-甲基-苯-1,2-二胺



化合物 43 是經由方法 F 從化合物 42 得到為油。

化合物 44：

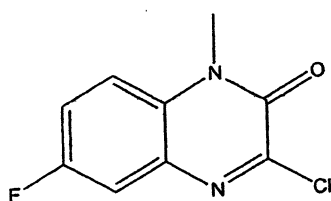
6-氟-1-甲基-1,4-二氫-喹啉-2,3-二酮



化合物 44 是經由方法 A 從化合物 43 得到為灰色固體。

化合物 45：

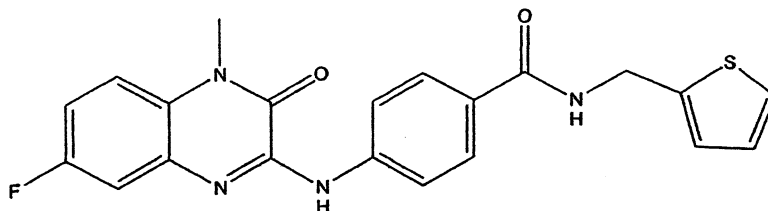
3-氯-6-氟-1-甲基-1H-喹啉-2-酮



化合物 45 是經由方法 B 從化合物 44 得到為棕色固體。

化合物 46：

4-(7-氟-4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-噻吩-2-基甲基-苄醯胺

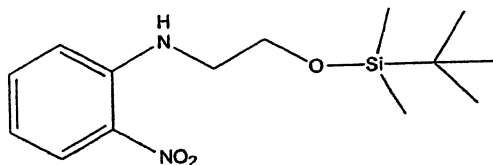


化合物 46 是經由方法 C 從化合物 45 及 4-胺基-N-噻吩-2-基甲基-苄醯胺得到為白色固體，¹H NMR (DMSO) δ 9.82 (s, 1H), 9.05 (t, J=5.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.89 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.67 (m, 1H),

4.64 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H)。

化合物 47：

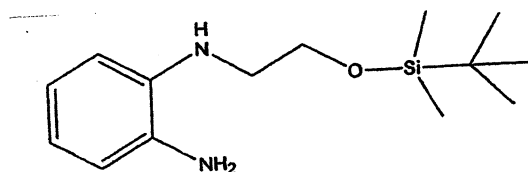
[2-(第三丁基-二甲基-矽氧烷基)-乙基]-(2-硝基-苯基)-胺



化合物 47 是經由方法 G 從 2-硝基-苯胺及 2-溴乙氧基第三丁基二甲基矽烷得到。

化合物 48：

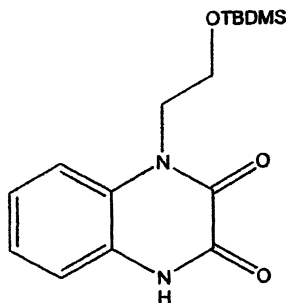
N-[(2-第三丁基-二甲基-矽氧烷基)-乙基]-苯-1,2-二胺



化合物 48 是經由方法 F 從化合物 47 得到為深色固體。

化合物 49：

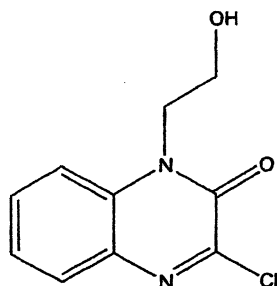
1-[(2-第三丁基-二甲基-矽氧烷基)-乙基]-1,4-二氫-喹啉-2,3-二酮



化合物 49 是經由方法 A 從化合物 48 得到為灰色固體。

化合物 50：

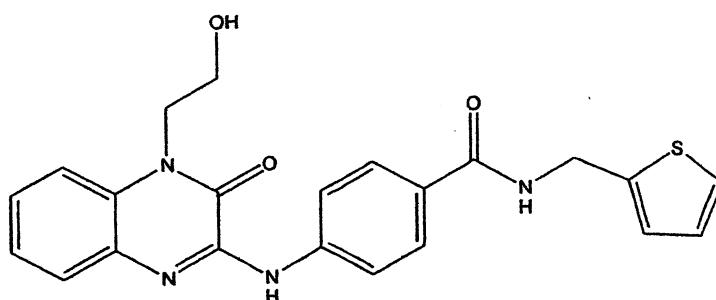
3-氯-1-(2-羥基-乙基)-1H-喹啉-2-酮



化合物 50 是經由方法 B 從化合物 49 得到為深色固體。

化合物 51：

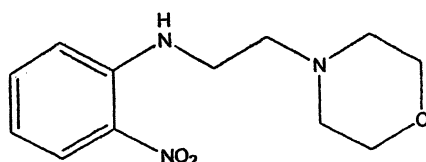
4-[4-(2-羥基-乙基)-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基]-N-噻吩-2-基
甲基-苄醯胺



化合物 51 是經由方法 C 從化合物 50 及 4-胺基-N-噻吩-2-基
甲基-苄醯胺得到為白色固體，¹H NMR (DMSO) δ 9.69 (s, 1H), 9.02
(t, J=5.7 Hz, 1H), 8.26 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.88 (d, J=8.9 Hz, 2H),
7.62-7.57 (m, 2H), 7.40-7.27 (m, 3H), 7.03 (dd, J=3.5, 1 Hz, 1H), 6.97
(dd, J=5.1, 3.5 Hz, 1H), 4.92 (t, J=5.9 Hz, 1H), 4.64 (d, J=5.7 Hz, 2H),
4.40 (t, J=6.1 Hz, 1H), 3.75 (appq, J=6.1 Hz, 2H)。

化合物 52：

(2-嗎福啉-4-基-乙基)-(2-硝基-苯基)-胺

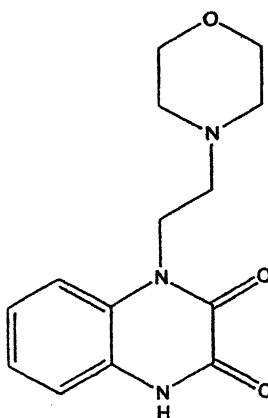


方法 H：

在 2-氟硝基苯(6.3 毫升, 59.3 毫莫耳)及醋酸鈉(138 毫克, 1.68 毫莫耳)在室溫之混合物中逐滴加入 4-(胺基乙基)-嗎福啉(7.4 毫升, 56.1 毫莫耳), 將反應在 80°C 攪拌 1 小時, 使反應冷卻至室溫, 加入水, 並用醋酸乙酯(x2)萃取, 將合併的有機層用鹽水清洗, 經由硫酸鈉乾燥, 並在真空濃縮, 在矽膠上管柱層析(5%-15% 甲醇於二氯甲烷中), 得到化合物 52 之橙色油。

化合物 53：

1-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-1,4-二氫-喹啉-2,3-二酮



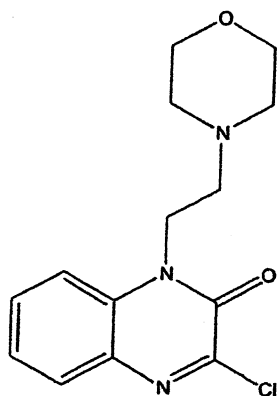
方法 I：

在化合物 52 (8.1 克, 32.3 毫莫耳)於乙醇(55 毫升)之溶液中加入 Pd/C (10%, 750 毫克), 將反應在 50 psi 氫氣壓之 Parr 裝置內反應 2 小時, 將混合物經由矽藻土過濾, 將矽藻土用乙醇清洗, 將溶液在真空濃縮至總體積約 50 毫升, 在此溶液中加入草酸二乙酯(20 毫升)並將混合物迴流加熱經由 Dean-Stark 阱去除乙醇,

經 3 小時後，使混合物冷卻至室溫，經由真空過濾收集沈澱物，得到化合物 53 之棕色固體。

化合物 54：

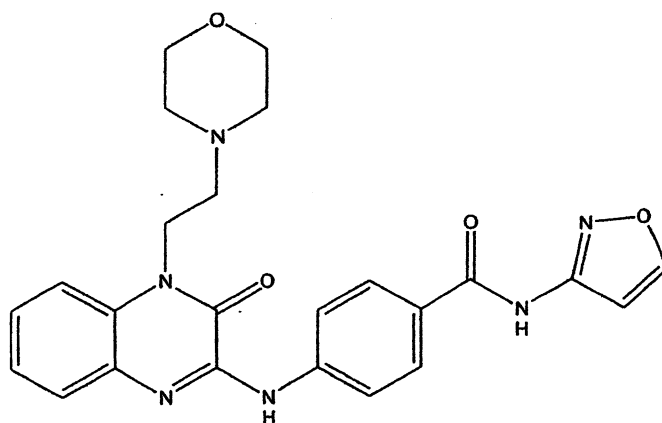
3-氯-1-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-1H-喹啉-2-酮



化合物 54 是經由方法 B 從化合物 53 得到為鹽酸鹽。

化合物 55：

N-異噁唑-3-基-4-[4-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基]-苄醯胺

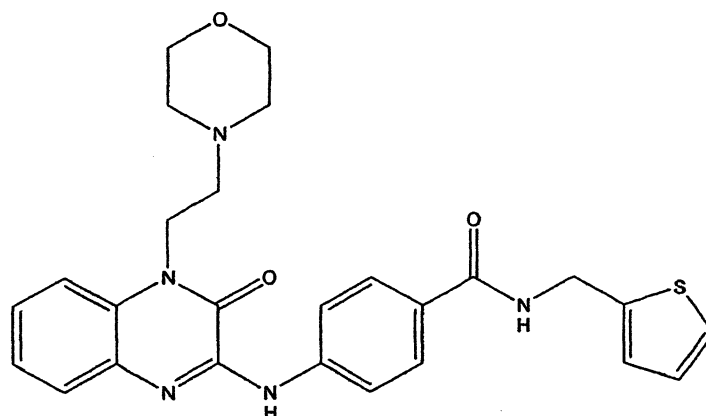


化合物 55 是經由方法 C 從化合物 54 及 4-胺基-N-異噁唑-3-基-苄醯胺經逆相 HPLC 純化後得到為三氟醋酸鹽，¹H NMR

(DMSO) δ 11.30 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.86 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 8.07 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.71 (dd, $J=7.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.48-7.37 (m, 2H), 7.08 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 4.73 (m, 2H), 4.15-3.92 (m, 4H), 3.89-3.57 (m, 4H), 3.51-3.21 (m, 2H)。

化合物 56：

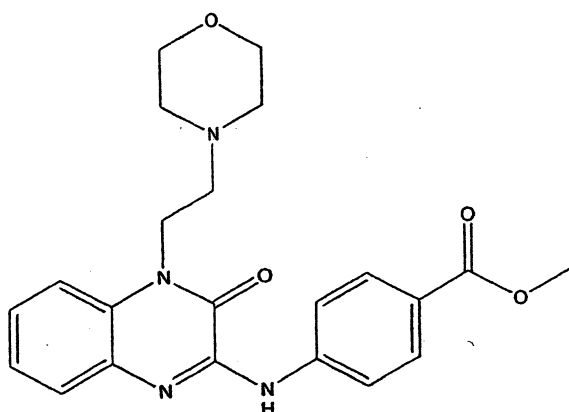
4-[4-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基]-N-噻吩-2-基甲基-苄醯胺



化合物 56 是經由方法 C 從化合物 54 及 4-胺基-N-噻吩-2-基甲基-苄醯胺得到為鹽酸鹽， ^1H NMR (DMSO) δ 10.68 (bs, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.07 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J=8.58$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J=8.58$ Hz, 2H), 7.67 (appt, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.43-7.35 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 4.77-4.72 (m, 2H), 4.65 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.78-3.64 (m, 4H), 3.61-3.53 (m, 2H), 3.31-3.24 (m, 2H)。

化合物 57：

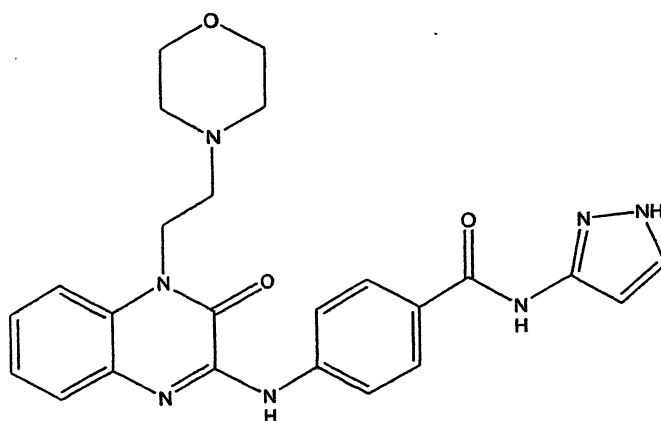
4-[4-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基]-苯甲酸甲酯



化合物 57 是經由方法 C 從化合物 54 及 4-胺基-苯甲酸甲酯得到為鹽酸鹽。

化合物 58：

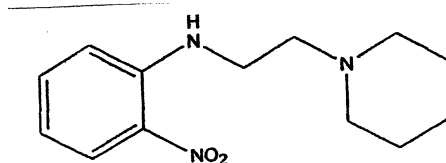
4-[4-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基]-N-吡唑-3-基-苄醯胺



化合物 58 是經由方法 D 從化合物 57 及 3-胺基吡唑得到為鹽酸鹽，¹H NMR (DMSO) δ 10.7 (s, 1H), 10.34 (bs, 1H), 9.8 (s, 1H), 8.31 (d, J=8.9 Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.70-7.66 (m, 3H), 7.45-7.35 (m, 2H), 6.62 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.76 (appt, J=5.8 Hz, 2H), 4.10-4.03 (m, 4H), 3.76-3.54 (m, 4H), 3.51-3.32 (m, 2H)。

化合物 59：

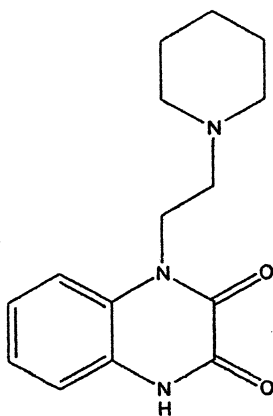
(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-(2-硝基-苯基)-胺



化合物 59 是經由方法 H 從 2-氟硝基苯及 1-(胺基乙基)-六氫吡啶得到為橙色油。

化合物 60：

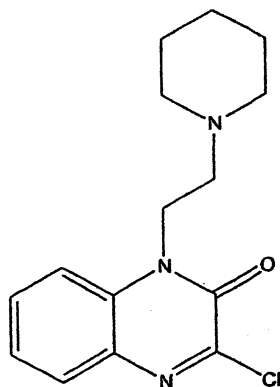
1-(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-(2-硝基-苯基)-1,4-二氫-喹啉-2,3-二酮



化合物 60 是經由方法 I 從化合物 59 得到為灰色固體。

化合物 61：

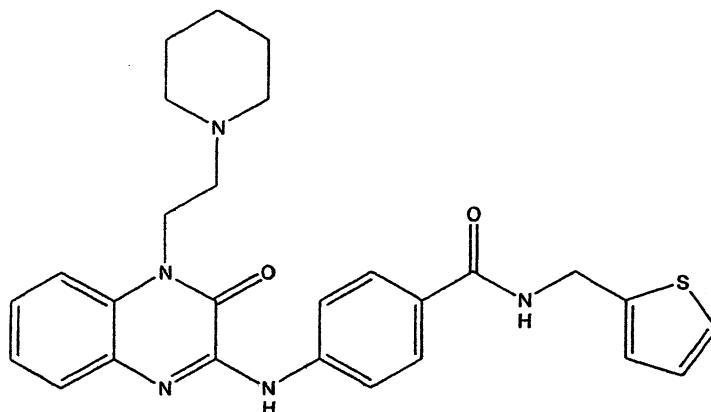
3-氯-1-(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-1H-喹啉-2-酮



化合物 61 是經由方法 B 從化合物 60 得到為鹽酸鹽。

化合物 62：

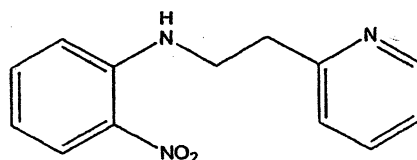
4-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基]-N-噻吩-2-基甲基-苄醯胺



化合物 62 是經由方法 C 從化合物 61 及 4-胺基-N-噻吩-2-基甲基-苄醯胺得到為鹽酸鹽, ^1H NMR (DMSO) δ 10.38 (bs, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.08 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J=7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.42-7.33 (m, 3H), 7.03 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J=4.9, 3.5$ Hz, 1H), 4.76 (appt, $J=6.5$ Hz, 2H), 4.64 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.67 (d, $J=11.5$ Hz, 2H), 3.39 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.02 (d, $J=10.6$ Hz, 2H), 1.85-1.7 (m, 5H), 1.43-1.38 (m, 1H)。

化合物 63：

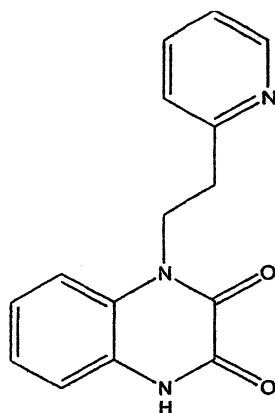
(2-硝基-苯基)-(2-吡啶-2-基-乙基)-胺



化合物 63 是經由方法 H 從 2-(2-胺基乙基)-吡啶及 2-硝基苯得到為橙色油。

化合物 64：

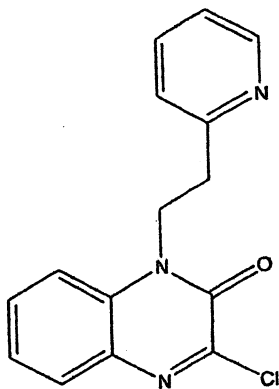
1-(2-吡啶-2-基-乙基)-1,4-二氫-喹啉-2,3-二酮



化合物 64 是經由方法 I 從化合物 63 得到為灰色固體。

化合物 65：

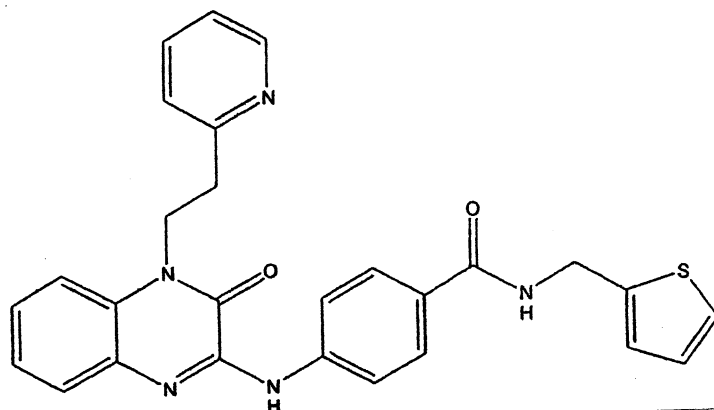
3-氯-1-(2-吡啶-2-基-乙基)-1H-喹啉-2-酮



化合物 65 是經由方法 B 從化合物 64 得到為深色固體。

化合物 66：

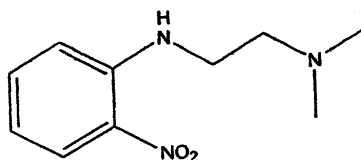
4-[4-(2-吡啶-2-基-乙基)-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基]-N-噻吩-2-基甲基-苄醯胺



化合物 66 是經由方法 C 從化合物 65 及 4-胺基-N-噻吩-2-基甲基-苄醯胺得到為白色固體, ^1H NMR (DMSO) δ 9.68 (s, 1H), 9.02 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.26 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.40-7.23 (m, 5H), 7.03 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 4.66 (m, 4H), 3.17 (t, $J=7.3$ Hz, 2H)。

化合物 67 :

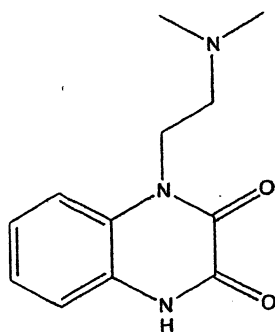
N,N-二甲基-N-(2-硝基-苯基)-乙-1,2-二胺



化合物 67 是經由方法 H 從 2-氟硝基苯及 N,N-二甲基-乙二胺得到為橙色油。

化合物 68 :

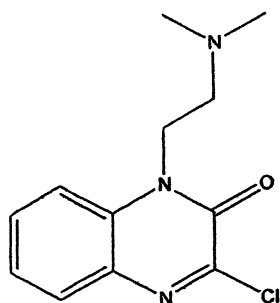
1-(2-二甲基胺基-乙基)-1,4-二氫-噻啉-2,3-二酮



化合物 68 是經由方法 I 從化合物 67 得到為灰色固體。

化合物 69：

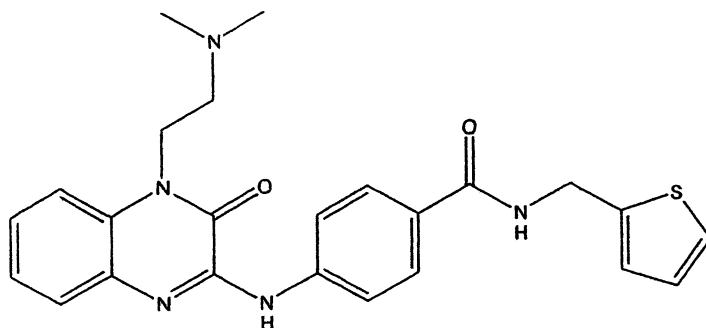
3-氯-1-(2-二甲基氨基-乙基)-1H-喹啉-2-酮



化合物 69 是經由方法 B 從化合物 68 得到為鹽酸鹽。

化合物 70：

4-[4-(2-二甲基氨基-乙基)-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基氨基]-N-噻吩-2-基甲基-苄醯胺

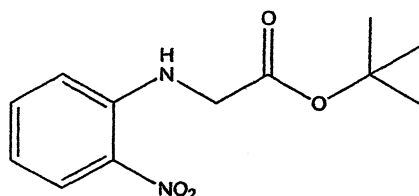


化合物 70 是經由方法 C 從化合物 69 及 4-氨基-N-噻吩-2-基甲基-苄醯胺經逆相 HPLC 純化後得到為三氟醋酸鹽，¹H NMR

(DMSO) δ 9.67 (s, 1H), 9.20 (bs, 1H), 9.02 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.65 (dd, $J=7.48, 1.9$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=7.89$ Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 3H), 7.03 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J=5, 3.5$ Hz, 1H), 4.70 (appt, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.64 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.50 (d, $J=4.6$ Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.95 (s, 3H)。

化合物 71：

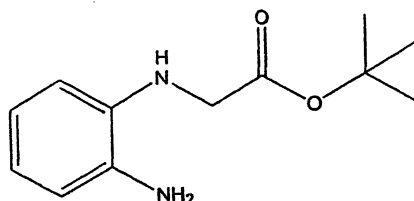
(2-硝基-苯基胺基)-醋酸第三丁酯



化合物 71 是經由方法 H 從 2-硝基苯及甘胺酸第三丁酯得到為橙色油。

化合物 72：

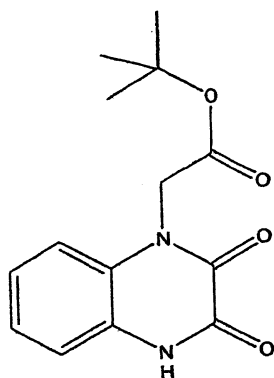
(2-氨基-苯基胺基)-醋酸第三丁酯



化合物 72 是經由方法 F 從化合物 71 得到為深色固體。

化合物 73：

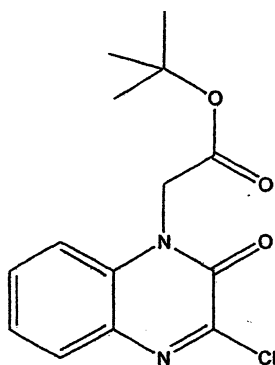
(2,3-二酮基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基)-醋酸第三丁酯



化合物 73 是經由方法 A 從化合物 72 得到為白色固體。

化合物 74：

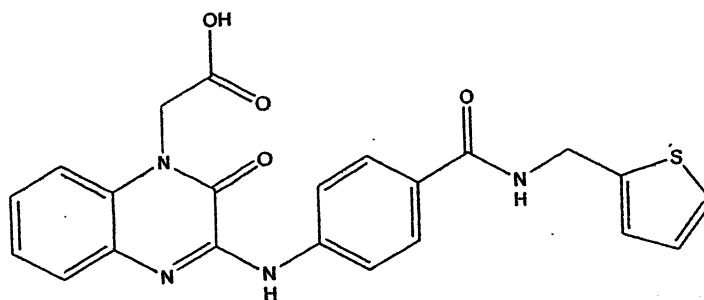
(3-氯-2-酮基-2H-喹啉-1-基)-醋酸第三丁酯



化合物 74 是經由方法 B 從化合物 73 得到為深色固體。

化合物 75：

(2-酮基-3-{4-[(噻吩-2-基甲基)-胺基甲醯基]-苯基胺基}-2H-喹啉-1-基)-醋酸

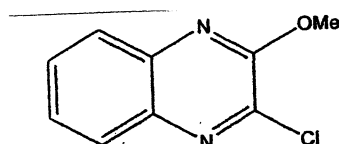


化合物 75 是經由方法 C 從化合物 74 及 4-胺基-N-噻吩-2-基甲

基-苄醯胺，且隨後在室溫用三氟醋酸處理過夜後得到為白色固體，¹H NMR (DMSO) δ 9.77 (s, 1H), 9.04 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=8.78$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J=8.78$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J=11.49$ Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 4H), 7.04 (appt, $J=2.4$, 1 Hz, 1H), 6.97 (dd, $J=5.1, 3.6$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.65 (d, $J=5.75$ Hz, 2H)。

化合物 76：

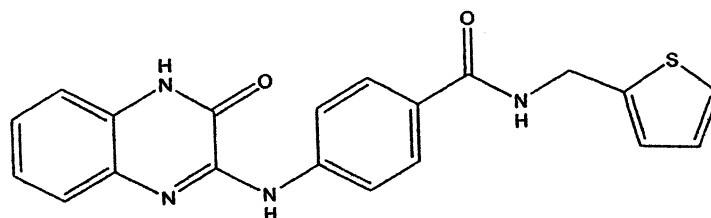
2-氯-3-甲氧基-喹啉



在 2,3-二氯-喹啉(500 毫克，2.51 毫莫耳)於 THF (5 毫升)在 0°C 之溶液中逐滴加入甲醇鈉(0.57 毫升在甲醇中的 25%溶液，2.51 毫莫耳)，將反應在 0°C 攪拌 30 分鐘後溫熱至室溫經 1 小時，將反應混合物用二氯甲烷稀釋，用鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，在真空濃縮後得到化合物 76 之黃色固體。

化合物 77：

4-(3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-噻吩-2-基甲基-苄醯胺

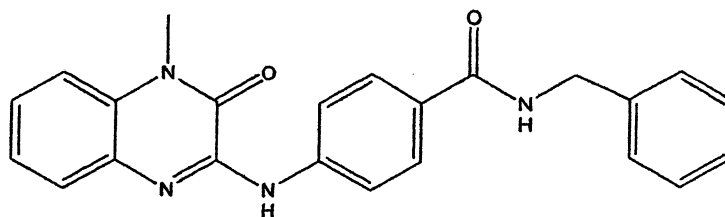


化合物 77 是經由方法 D 從化合物 76 得到為白色固體，¹H NMR (DMSO) δ 12.49 (bs, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.01 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.38 (m,

1H), 7.28-7.20 (m, 3H), 7.02 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 4.63 (d, J=5.8 Hz, 2H)。

化合物 78：

N-苄基-4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基氨基)-苄醯胺



化合物 78 是經由方法 D 從苄基胺及化合物 3 得到為白色固體，¹H NMR (DMSO) δ 9.70 (s, 1H), 8.93 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.92 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.52-7.21 (m, 8H), 4.49 (d, J=5.9 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H)。

生物實例 1

酶抑制測試法：

在 96 槽透明培養盤中，將糖原磷酸化酶(從兔子肌肉，Sigma P1261)在室溫下在含 1 毫克/毫升糖原、0.25 毫莫耳濃度 1-磷酸葡萄糖酯及測試化合物之緩衝液(50 毫莫耳濃度 HEPES, pH 7.2、100 毫莫耳濃度 KCl、2.5 毫莫耳濃度 EGTA、及 2.5 毫莫耳濃度 MgCl₂)培養 15-30 分鐘(總體積是 100 毫升)，全部樣本含 2% DMSO，且背景除了酶之外含全部的作用物，經由加入含 10 毫克/毫升鉬酸銨及 0.38 毫克/毫升孔雀石綠之 150 毫升 1N HCl 溶液將反應停止，培養 15 分鐘使進行顏色反應(定量測量無機磷酸鹽)，在 650 奈米讀取有顏色的槽，數據是以酶活性在特定濃度之抑制百分比(+/- 10%)表示。

化合物	抑制%	IC50 (微莫耳濃度, +/- .05)
4	98%@20 微莫耳濃度	0.1
10	100%@20 微莫耳濃度	0.11
7	92%@20 微莫耳濃度	0.12
11	99%@20 微莫耳濃度	0.12
28	100%@20 微莫耳濃度	0.12
46	72%@20 微莫耳濃度	0.14
77	98%@20 微莫耳濃度	0.165
35	94%@20 微莫耳濃度	0.19
31	99%@20 微莫耳濃度	0.19
5	93%@20 微莫耳濃度	0.2
55	97%@20 微莫耳濃度	0.26
41	70%@20 微莫耳濃度	0.28
51	99%@20 微莫耳濃度	0.3
36	96%@20 微莫耳濃度	0.32
56	99%@20 微莫耳濃度	0.35
62	95%@20 微莫耳濃度	0.42
29	100%@20 微莫耳濃度	0.46
6	86%@20 微莫耳濃度	0.48
66	74%@20 微莫耳濃度	0.58
78	96%@20 微莫耳濃度	0.69
14	65%@20 微莫耳濃度	0.7
70	99%@20 微莫耳濃度	0.7
9	93%@20 微莫耳濃度	0.71

15	92%@20 微莫耳濃度	0.73
16	97%@20 微莫耳濃度	0.8
30	90%@20 微莫耳濃度	0.83
8	95%@20 微莫耳濃度	0.89
12	68%@20 微莫耳濃度	1.3
17	70%@20 微莫耳濃度	1.5
57	89%@20 微莫耳濃度	1.8
23	82%@20 微莫耳濃度	2.5
22	92%@20 微莫耳濃度	2.5
18	80%@20 微莫耳濃度	2.5
21	40%@20 微莫耳濃度	5
19	77%@20 微莫耳濃度	5
75	7%@20 微莫耳濃度	5.7

G. 其他具體實施例

一般從事此藝者從本文及下列申請專利範圍之說明將清楚本發明之優點及特性，在一般從事此藝者之能力內已知的其他變化、修改、及調整都包含在本發明之範圍內。

五、中文發明摘要：

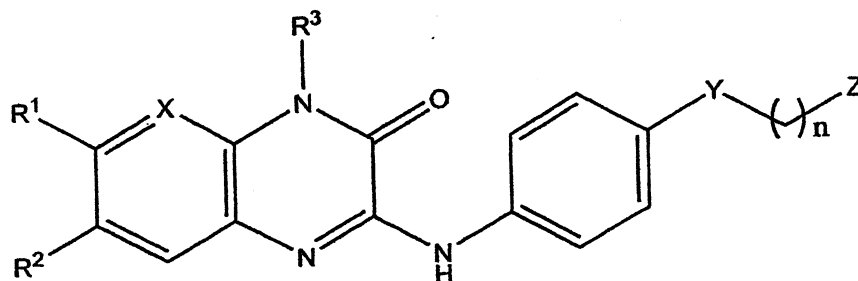
本發明係關於喹啉酮類，含彼之醫藥組成物，及使用其用於治療例如糖尿病之方法。

六、英文發明摘要：

The invention features quinoxalinones, pharmaceutical compositions containing them and methods of using them to treat, for example, diabetes.

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)之化合物：



其中 R^1 是 H、 C_{1-6} 烷基或鹵基；

R^2 是 H 或鹵基；

R^3 是 H、 C_{1-6} 烷基；

X 是 N 或 CH；

Y 是一個共價鍵、-NHCO-或-CONH；

Z 是苯基或含 1 至 12 個獨立選自 N、O 及 S 的雜原子之 5 或 6-員雜環基；且

n 是 0、1 或 2；

或其藥學上可接受的鹽、酯、醯胺、水合物或溶劑化物。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 是 H。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^2 是 H。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^3 是 H 或 C_{1-3} 烷基。

5. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 n 是 0 或 1。

6. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Y 是-CONH。

7. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^3 是經羥基、羧基、二甲基胺基、六氫吡啶基、吡啶基或嗎福啉基取代之烷基。

8. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Z 是選自苯基、呋喃基、

噻吩基、異喹啉基、嗒咭基、吡啶基、N-甲基-吡啶基、嘧啶基、吡咯基、N-甲基-吡咯基、咪唑基、吡啶基、喹啉基及噻唑基。

9.根據申請專利範圍第 8 項之化合物，其中 Z 是選自呋喃基、噻吩基、異喹啉基及吡啶基。

10.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 是 H； R^2 是 H；且 R^3 是 H 或 C_{1-2} 烷基。

11.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 n 是 0 或 1；且 Y 是 -CONH-。

12.根據申請專利範圍第 10 項之化合物，其中 Z 是選自呋喃基、噻吩基、異喹啉基、嗒咭基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、喹啉基及噻唑基。

13.根據申請專利範圍第 12 項之化合物，其中 n 為 0 或 1。

14.一種化合物，其係選自：

4-(4-乙基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-噻吩-2-基甲基-苄醯胺；

4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-(1H-吡啶-3-基)-苄醯胺；

N-異喹啉-3-基-4-[4-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基]-苄醯胺；

4-(4,6-二甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-噻吩-2-基甲基-苄醯胺；

4-[4-(2-羥基-乙基)-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基]]-N-噻吩-2-基甲基-苄醯胺；

N-異喹啉-3-基-4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-吡啶並[2,3-b]吡啶-2-基胺基)-苄醯胺；

4-[4-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基]-N-噻吩-2-基甲基-苄醯胺；及

4-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基]-N-噻吩-2-基甲基-苄醯胺。

15.一種化合物，其係選自：

N-異喹啉-3-基-4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-苄醯胺；

4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-噻吩-2-基甲基-苄醯胺；

N-異喹啉-5-基-4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-苄醯胺；

4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-呋喃-2-基甲基-苄醯胺；

N-異喹啉-3-基-4-(4-乙基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-苄醯胺；

4-(7-氟-4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-噻吩-2-基甲基-苄醯胺；及

4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-吡啶並[2,3-b]吡啶-2-基胺基)-N-噻吩-2-基甲基-苄醯胺。

16.一種化合物，其係選自：

異喹啉-5-羧酸[4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-苯基]-醯胺；

異喹啉-3-羧酸[4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-苯基]-醯胺；及

N-[4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-苯基]-菸鹼醯胺。

17. 一種化合物，其係選自：

1-甲基-3-[4-(1H-吡咯-2-基)-苯基胺基]-1H-喹啉-2-酮；及

3-(4-咪唑-1-基-苯基胺基)-1-甲基-1H-喹啉-2-酮。

18. 一種化合物，其係選自：

N-異喹啉-3-基-4-(7-氟-4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-苄醯胺；

4-(6-氟-4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-噻吩-2-基甲基-苄醯胺；

N-異喹啉-3-基-4-(6-氟-4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-苄醯胺；

N-異喹啉-3-基-4-(6-氯-4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-苄醯胺；

N-異喹啉-3-基-4-(7-氯-4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-苄醯胺；

4-(6-氯-4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-噻吩-2-基甲基-苄醯胺；

4-(7-氯-4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-噻吩-2-基甲基-苄醯胺；

N-異喹啉-3-基-4-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基]-苄醯胺；

4-(4-乙基-3-酮基-3,4-二氫-吡啶並[2,3-b]吡啶-2-基胺基)-N-噻吩-2-

基甲基-苄醯胺；

N-異喹啉-3-基-4-(4-乙基-3-酮基-3,4-二氫-吡啶並[2,3-b]吡啶-2-基胺基)-苄醯胺；

N-異喹啉-3-基-4-[7-氟-4-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基]-苄醯胺；

4-[7-氟-4-(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基]-N-噻吩-2-基甲基-苄醯胺；

4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-喹啉-2-基-苄醯胺；

N-呋喃-2-基-4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-苄醯胺；

4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-噻吩-2-基-苄醯胺；

4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-(1H-吡咯-3-基)-苄醯胺；

4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)-苄醯胺；

4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-N-(嘧啶-2-基)-苄醯胺；

N-(1H-咪唑-2-基)-4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-苄醯胺；

4-[4-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基]-N-噻吩-2-基-苄醯胺； 及

N-異喹啉-3-基甲基-4-(4-甲基-3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基胺基)-

苺醯胺。

19.一種醫藥組成物，其含申請專利範圍第 1、14、15、16、17 或 18 項之化合物及藥學上可接受的載劑。

20.一種用於治療糖尿病之方法，該方法包括將有效量的醫藥組成物用藥至需要治療的病人，該組成物含申請專利範圍第 1 項之化合物及藥學上可接受的載劑。

21.根據申請專利範圍第 20 項之方法，其中該糖尿病是第 I 或第 II 型糖尿病。

22.一種用於治療肥胖症之方法，該方法包括將有效量的醫藥組成物用藥至需要治療的病人，該組成物含申請專利範圍第 1 項之化合物及藥學上可接受的載劑。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。無

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無