

發明專利說明書

200526636

(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：9312777P

※ 申請日期：93-9-14

※IPC 分類：C07D 403/06, 239/94,

一、發明名稱：(中文/英文)

喹唑啉衍生物

QUINAZOLINE DERIVATIVES

413/06, 413/14, 401/06,

417/06, A61K 31/517,

A61P 35/00

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞典商阿斯特捷利康公司

ASTRAZENECA AB

代表人：(中文/英文)

凱文 比爾

BILL, KEVIN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典賽得特來SE-15185

SE-151 85 SODERTALJE, SWEDEN

國 籍：(中文/英文)

瑞典 SWEDEN

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 克里斯多夫 湯瑪斯 豪塞爾

HALSALL, CHRISTOPHER THOMAS

2. 羅倫特 法蘭寇斯 安德 漢尼克英

HENNEQUIN, LAURENT FRANCOIS ANDRE

國 籍：(中文/英文)

1. 英國 UNITED KINGDOM

2. 法國 FRANCE

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：

1. 英國；2003年09月16日；0321621.5

2. 英國；2003年09月25日；0322458.1

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

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】

本發明有關新穎之喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽，其帶有抗腫瘤活性且據此可用於治療人類或動物體之方法中。本發明又有關製造該喹唑啉衍生物之方法、有關含其之醫藥組合物及有關其於治療方法之用途，例如用於製造可用以預防或治療溫血動物如人類之實心腫瘤疾病之醫藥。

【先前技術】

許多對源自於細胞增生之異常調節作用如牛皮癬及癌症之現有治療療程係利用可抑制DNA合成及細胞增生之化合物。迄今，用於此治療之化合物通常對細胞具毒性但其對快速分化細胞如腫瘤細胞之增強效果可能有利。該等細胞毒性抗腫瘤劑之其他方法目前正在研發，例如細胞發訊路徑之選擇性抑制劑。該等類型之抑制劑似乎具有展現抗腫瘤細胞作用之增進選擇性之潛力且類似地可降低帶有不利副作用之治療可能性。

真核細胞對許多各式各樣之細胞外訊號持續具有反應，該等訊號使器官內細胞間保有通訊。該等訊號可調節細胞廣泛種類之物理反應包含增生作用、分化作用、細胞凋亡及運動性。該細胞外訊號採取各式各樣類型之可解釋因素包含生長因素及副分泌及內分泌因素。藉由結合至特定轉膜受體，該等配位體整合該細胞外訊號至細胞內發訊路徑中，因此使訊號轉導通過胞漿膜並使個別細胞對其細胞外

訊號產生反應。許多該等訊號轉導過程利用蛋白質磷醯化之可逆過程，該蛋白質涉及促進該等多樣細胞反應。標的蛋白質之磷醯化狀態受特定激酶及受負責調節受哺乳類基因組所編碼之所有蛋白質之約三分之一之磷酸酯酶所調節。由於磷醯化作用為訊號轉導過程中之重要調節機制，因此為該等細胞內路徑導致異常細胞生長及分化且因而促進細胞轉化生長之原因並不意外(回顧於Cohen等人，**Curr Opin Chem Biol**, 1999, 3, 459-465)。

已廣泛顯示數種該等酪胺酸激酶突變成組成性之活性態及/或當過度表現時將導致多種人類細胞轉化生長。激酶之該等突變及過度表現型態存在於高比例之人類腫瘤中(回顧於Kolibaba等人，**Biochimica et Biophysica Acta**, 1997, 133, F217-F248)。由於酪胺酸激酶在各種組織增生及分化中扮演基本角色，因此更多焦點著眼於該等酵素在新穎抗腫瘤療法中之發展。此酵素族群可分為兩類-受體及非受體酪胺酸激酶分別如EGF受體及SRC族群。由包含人類基因組計畫之大量研究結果，已於人類基因組合鑑定出約有90種酪胺酸激酶，其中有58種為受體類型及32種為非受體類型。在20種受體酪胺酸激酶及10種非受體酪胺酸激酶亞族之中可能有區分(Robinson等人，**Oncogene**, 2000, 19, 5548-5557)。

受體酪胺酸激酶在起始細胞複製之促細胞分裂訊號之傳遞中尤其重要。跨過細胞胞漿膜之該等大的糖蛋白質帶有對其特異配位體之細胞外結合區域(如對EGF受體之表皮生

長因子(EGF))。配位體結合導致受體激酶酵素活性之活化，該活性受受體之細胞內部分所編碼。此活性使標的蛋白質內之主要酪胺酸胺基酸磷酸酯化，導致通過細胞胞漿膜之增生訊號傳導。

已知包含EGFR、erbB2、erbB3及erbB4之受體酪胺酸激酶之erbB族群經常涉及驅動腫瘤細胞之增生及存活(回顧於Olayioye等人，**EMBO J.**, 2000, **19**, 3159)。其中可藉蛋白質之受體過度表現而完成之一機制一般為基因擴增之結果。此在許多普遍人類腫瘤中已觀察到(回顧於Klapper等人，**Adv. Cancer Res.**, 2000, **77**, 25)如乳癌(Sainsbury等人，**Brit. J. Cancer**, 1988, **58**, 458；Guerin等人，**Oncogene Res.**, 1988, **3**, 21；Slamon等人，**Science**, 1989, **244**, 707；Klijn等人，**Breast Cancer Res. Treat.**, 1994, **29**, 73及回顧於Salomon等人，**Crit. Rev. Oncol. Hematol.**, 1995, **19**, 183)、非小細胞肺癌(NSCLCs)包含腺癌(Cerny等人，**Brit. J. Cancer**, 1986, **54**, 265；Reubi等人，**Int. J. Cancer**, 1990, **45**, 269；Rusch等人，**Cancer Research**, 1993, **53**, 2379；Brabender等人，**Clin. Cancer Res.**, 2001, **7**, 1850)以及其他肺癌(Hendler等人，**Cancer Cells**, 1989, **7**, 347；Ohsaki等人，**Oncol. Rep.**, 2000, **7**, 603)、膀胱癌(Neal等人，**Lancet**, 1985, 366；Chow等人，**Clin. Cancer Res.**, 2001, **7**, 1957；Zhou等人，**Mol Carcinog.**, **3**, 254)、食道癌(Mukaida等人，**Cancer**, 1991, **68**, 142)、胃腸癌如結腸癌、直腸癌或胃癌(Bolen等人，**Oncogene Res.**, 1987,

1, 149 ; Kapitanovic 等人 , **Gastroenterology**, 2000, 112, 1103 ; Ross 等人 , **Cancer Invest.**, 2001, 19, 554) 、 前列腺癌 (Visakorpi 等人 , **Histochem. J.**, 1992, 24, 481 ; Kumar 等人 , 2000, 32, 73 ; Scher 等人 , **J. Natl. Cancer Inst.**, 2000, 92, 1866) 、 白血癌 (Konaka 等人 , **Cell**, 1984, 37, 1035 ; Martin-Subero 等人 , **Cancer Genet Cytogenet.**, 2001, 127, 174) 、 卵巢瘤 (Hellstrom 等人 , **Cancer Res.**, 2001, 61, 2420) 、 頭頸癌 (Shiga 等人 , **Head Neck**, 2000, 22, 599) 或胰癌 (Ovotny 等人 , **Neoplasma**, 2001, 48, 188) 。 由於更多人類腫瘤已被試驗受體酪胺酸激酶之 erbB 族群之表現 , 因此預期未來其將更廣為流行且更具重要性 。

由於一或多種該等受體錯調節之結果 , 廣泛相信許多腫瘤在臨床上變得更聚集且因此與病患之不良預後狀況有關 (Brabender 等人 , **Clin. Cancer Res.**, 2001, 7, 1850 ; Ross 等人 , **Cancer Investigation**, 2001, 19, 554 ; Yu 等人 , **Bioessays**, 2000, 22.7, 673) 。 除了該等臨床發現以外 , 臨床前健康資訊提示受體酪胺酸激酶之 erbB 族群與細胞轉化生長有關 。 此包含發現許多腫瘤細胞株使一或多種 erbB 受體過度表現且 EGFR 或 erbB2 當轉染成非腫瘤細胞時具有使該等細胞轉化生長之能力 。 此腫瘤發生潛力誘因使 erbB2 過度表現之轉基因小鼠自發性地在乳腺中發展腫瘤而加以證實 。 此外 , 數種臨床前研究已證明抗增生效果可藉小分子抑制劑、優勢負面或抑制抗體而敲除一或多種 erbB 活性予以誘發 (回顧於 Mendelsohn 等人 , **Oncogene**, 2000, 19,

6550)。因此，已體認該等受體酪胺酸激酶之抑制劑應具有作為哺乳類癌細胞增生之選擇性抑制劑之價值(Yaish等人，*Science*, 1988, **242**, 933；Kolibaba等人，*Biochimica et Biophysica Acta*, 1997, **133**, F217-F248；Al-Obeidi等人，2000, *Oncogene*, **19**, 5690-5701；Mendelsohn等人，2000, *Oncogene*, **19**, 6550-6565)。除了此臨床前數據以外，發現使用抑制性抗體抗EGFR及erbB2(分別為c-225及trastuzumab)已證明在臨床上治療經選擇之實心腫瘤具有效益(回顧於Mendelsohn等人，2000, *Oncogene*, **19**, 6550-6565)。

erbB型受體酪胺酸激酶成員之擴增作用及/或活性已被偵測且因此與數種非惡性增生障害中扮演之角色有關聯如牛皮癬(Ben-Bassat, *Curr. Pharm. Des.*, 2000, **6**, 933；Elder等人，*Science*, 1989, **243**, 811)、良性前列腺肥大(BPH)(Kumar等人，*Int. Urol. Nephrol.*, 2000, **32**, 73)、動脈硬化及再阻塞(Bokemeyer等人，*Kidney Int.*, 2000, **58**, 549)。因此預期erbB型受體酪胺酸激酶之抑制劑將可用於治療過度細胞增生之該等及其他非惡性障害。

歐洲專利申請號EP 566 226揭示某種4-苯胺基喹啉，其為受體酪胺酸激酶抑制劑。

國際專利申請號WO 96/33977、WO 96/33978、WO 96/33979、WO 96/33980、WO 96/33981、WO 97/30034及WO 97/38994揭示在4-位置帶有苯胺基取代基及在6-及/或7-位置帶有取代基之某種喹啉衍生物，其帶有受體酪胺

酸激酶抑制活性。

歐洲專利申請號EP 837 063揭示在喹唑啉環上帶有含芳基或雜芳基基團之芳基取代之4-胺基喹唑啉衍生物。該等化合物據陳述可用以治療過度增生障害。

國際專利申請公告號WO 97/30035及WO 98/13354揭示在7-位置經取代之某種4-苯胺基喹唑啉為血管表皮生長因子受體酪胺酸激酶抑制劑。

國際專利申請公告號WO 00/55141、WO 00/51191及WO 02/18372揭示6,7-取代之4-苯胺基喹唑啉化合物，其特徵為在6-及/或7-位置之取代基帶有酯鍵聯基團(RO-CO)或內酯環。

國際專利申請公告號WO 00/56720揭示6,7-二烷氧基-4-苯胺基喹唑啉化合物用於治療癌症或過敏反應。

國際專利申請公告號WO 02/41882揭示在6-及/或7-位置被經取代之吡咯啶基-烷氧基或哌啶基-烷氧基取代之4-苯胺基喹唑啉化合物。

國際專利申請公告號WO 98/02434、WO 99/35132、WO 00/44728及WO 01/98277揭示4-苯胺基喹唑啉，其中該苯胺基經含芳基或雜芳基之基團取代。

【發明內容】

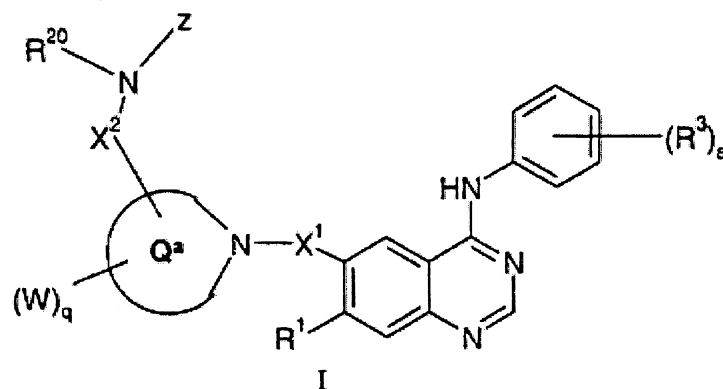
吾人現已發現其他4-苯胺基喹唑啉衍生物帶有強效之抗腫瘤活性。不欲暗示本申請案所揭示之化合物僅因對單一生物過程之效果而帶有藥理活性，相信該化合物可藉由抑制受體酪胺酸激酶之一或多種erbB族群而提供抗腫瘤效

果，該受體酪胺酸激酶涉及引起腫瘤細胞增生之訊號傳導步驟。尤其，相信本發明化合物藉由抑制EGFR及/或erbB2受體酪胺酸激酶而提供抗腫瘤活性。

通常本發明化合物帶有抗erbB受體酪胺酸激酶族群之抑制活性，例如藉抑制EGFR及/或erbB2及/或erbB4受體酪胺酸激酶，但帶有較低效之對其他激酶之抑制活性。再者，本發明某種化合物實質上帶有對EGFR比對erbB2酪胺酸激酶更強效之作用。本發明亦包含對所有或EGFR、erbB2及erbB4受體酪胺酸激酶之組合具有活性，因此潛在地可提供受一或多種該等受體酪胺酸激酶調節之病況之治療。

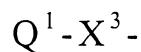
通常本發明化合物展現有利之物理性質如高溶解度但仍保留高的抗增生活性。許多本發明化合物帶有有利之DMPK性質，例如高生體利用性及/或高血漿游離量及/或有利之半生期且此等性質預期可提供改良之體內效果，且相較於其他EGFR酪胺酸激酶抑制劑如葛非替尼(gefitinib)，本發明化合物可降低病患間暴露於該化合物之變化性。再者，許多本發明之化合物在hERG分析中不具活性或僅具弱的活性。

依據本發明第一目的，提供式I之喹唑啉衍生物：



其中：

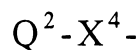
R^1 係選自氫、羥基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、或下式基：



其中 X^3 為 O 或 S，及 Q^1 為 (3-7C)環烷基、(3-7C)環烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)環烯基、(3-7C)環烯基-(1-6C)烷基、雜環基或雜環基-(1-6C)烷基，

且其中 R^1 取代基中任何 (2-6C) 伸烷基鏈上之相鄰碳原子係視情況藉於鏈中插入選自 O、S、SO、SO₂、N(R⁴)、CO、CH(OR⁴)、CON(R⁴)、N(R⁴)CO、SO₂N(R⁴)、N(R⁴)SO₂、CH=CH 及 C≡C 之基而予以分隔，其中 R⁴ 為氫或 (1-6C) 烷基，

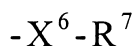
且其中 R^1 取代基內之任何 CH₂=CH- 或 HC≡C- 基係視情況在端基 CH₂= 或 HC≡ 位置帶有選自鹵素、羧基、胺甲醯基、(1-6C) 烷氧基羧基、N-(1-6C) 烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-6C) 烷基] 胺甲醯基、胺基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷基胺基-(1-6C) 烷基及二-[(1-6C) 烷基] 胺基-(1-6C) 烷基或選自下式基之取代基：



其中 X^4 為化學鍵或係選自 CO 及 N(R⁵)CO，其中 R⁵ 為氫或 (1-6C) 烷基，且 Q^2 為雜環基或雜環基-(1-6C) 烷基，

且其中 R^1 取代基內之任何烷基或伸烷基係視情況帶有一或多個鹵素、(1-6C) 烷基、羥基、氰基、胺基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷硫基、(1-6C)

基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基及N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基，或形成下式基：



其中 X^6 為化學鍵或選自O、N(R^8)及C(O)，其中 R^8 為氫或(1-6C)烷基，且 R^7 為鹵基-(1-6C)烷基、羥基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、胺基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基胺基-(1-6C)烷基、二-[(1-6C)烷基]胺基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷醯基胺基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基胺基-(1-6C)烷基、胺甲醯基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基胺甲醯基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷醯基-(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基，

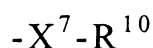
且其中 R^1 上取代基內之任何雜環基視情況帶有1或2個氧代基或硫代基取代基；

X^1 為 $(C(R^9)_2)_n$ ，其中各 R^9 可相同或不同且選自氫、羥基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基、鹵基(1-4C)烷基、羥基(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基、(3-7C)環烷基及(3-7C)環烷基-(1-4C)烷基、或兩個 R^9 基與其所鍵結之碳原子一起形成(3-7C)環烷基環，且n為1或2，但當 R^9 基為羥基或(1-4C)烷氧基時，n為2且羥基或(1-4C)烷氧基所鍵結之碳原子亦不鍵結至另一氧或氮原子；

Q^a 為含有1個氮雜原子且視情況含1、2或3個選自O、S及N之額外雜原子之非芳族飽和或部分不飽和雜環基，且該環係經環氮鍵結至式I之 X^1 ；

q 為 0、1、2、3 或 4；

各 W 可相同或不同且係選自鹵素、三氟甲基、氰基、硝基、羥基、氧代基、胺基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、甲醯基、氫硫基、(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷氧基羰基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、N-(1-6C)烷基胺基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基、N-(1-6C)烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基及 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基，或形成下式基：



其中 X^7 為化學鍵或選自 O、CO 及 $N(R^{11})$ ，其中 R^{11} 為氫或 (1-6C)烷基，且 R^{10} 係選自視情況經一或多個選自鹵素、羥基、(1-6C)烷氧基、氰基、胺基、N-(1-6C)烷基胺基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基、(2-6C)烷醯基胺基、胺甲醯基、N-(1-6C)烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基、(2-6C)烷醯基及 (2-6C)烷醯基氧基取代之 (1-6C)烷基，

或兩個 W 基形成 (1-4C)伸烷基橋，該 (1-4C)伸烷基橋視情況帶有 1、2 或 3 個取代基，其可相同或不同且係選自鹵素、羥基、氧代基、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、胺基、N-(1-6C)烷基胺基及 N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基；

X^2 係選自 $CH_2C(O)$ 、 CH_2SO_2 、 $C(O)$ 及 SO_2 ；

Z係選自氫、(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基、(3-7C)環烷基、(3-7C)環烷基-(1-4C)烷基、雜環基、雜環基-(1-4C)烷基、芳基及芳基-(1-4C)烷基；

且其中Z取代基中任何(2-6C)伸烷基鏈之相鄰碳原子視情況藉於鏈中插入選自O、S、SO、SO₂、N(R¹²)及CO之基而予以分隔，其中R¹²係選自氫及(1-6C)烷基；

且其中Z取代基內之任何CH₂=CH-或HC≡C-基視情況在端基CH₂=或HC≡位置帶有選自鹵素、羧基、胺甲醯基之取代基，

且其中Z取代基內之任何烷基、伸烷基或(3-7C)環烷基視情況帶有一或多個鹵素或(1-6C)烷基取代基或選自羥基、氰基、胺基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基、(2-6C)烷醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基、(3-7C)環烷基及雜環基之取代基，

且其中Z取代基內之任何芳基或雜環基視情況帶有一或多個選自鹵素、氰基、硝基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、三氟甲基、(1-4C)烷基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(1-3C)烷氧基、(1-4C)烷硫基、(1-4C)烷基亞磺

醯基、(1-4C)烷基磺醯基、(2-6C)烷醯基、(1-4C)烷基胺基、二-[(1-4C)烷基]胺基、(1-4C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺甲醯基及N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基之取代基，

且其中Z取代基內之任何雜環基視情況帶有1或2個氧代基或硫代基取代基，但任一該氧代基取代基不位於與雜環基中之環氧相鄰之碳原子上；

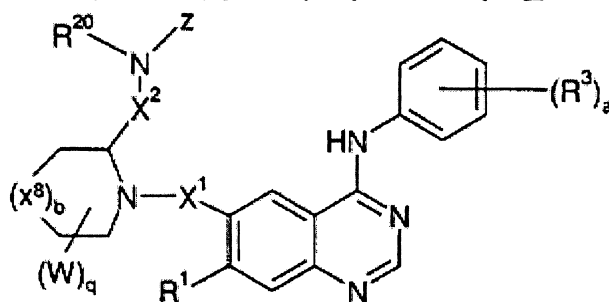
R^{20} 為氫、(1-6C)烷基、羥基-(2-6C)烷基或(1-6C)烷氧基(2-6C)烷基；

a為1、2、3、4或5；

各 R^3 可相同或不同且選自鹵素、氰基、硝基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、三氟甲基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基及N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基；

或其醫藥可接受性鹽。

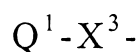
依據本發明另一目的，係提供為式IA之式I喹啉衍生物：



IA

其中：

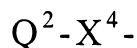
R^1 係選自氫、羥基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、或下式基：



其中 X^3 為 O 或 S，及 Q^1 為 (3-7C)環烷基、(3-7C)環烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)環烯基、(3-7C)環烯基-(1-6C)烷基、雜環基或雜環基-(1-6C)烷基，

且其中 R^1 取代基中任何 (2-6C) 伸烷基鏈上之相鄰碳原子係視情況藉於鏈中插入選自 O、S、SO、SO₂、N(R⁴)、CO、CH(OR⁴)、CON(R⁴)、N(R⁴)CO、SO₂N(R⁴)、N(R⁴)SO₂、CH=CH 及 C≡C 之基而予以分隔，其中 R⁴ 為氫或 (1-6C) 烷基，

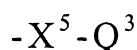
且其中 R^1 取代基內之 CH₂=CH- 或 HC≡C- 基係視情況在端基 CH₂= 或 HC≡ 位置帶有選自鹵素、羧基、胺甲醯基、(1-6C) 烷氧基羰基、N-(1-6C) 烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-6C) 烷基] 胺甲醯基、胺基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷基胺基-(1-6C) 烷基及二-[(1-6C) 烷基] 胺基-(1-6C) 烷基或選自下式基之取代基：



其中 X^4 為化學鍵或係選自 CO 及 N(R⁵)CO，其中 R⁵ 為氫或 (1-6C) 烷基，且 Q^2 為雜環基或雜環基-(1-6C) 烷基，

且其中 R^1 取代基內之任何烷基或伸烷基視情況帶有一或多個鹵素、(1-6C) 烷基、羥基、氰基、胺基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷硫基、(1-6C) 烷

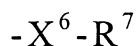
基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基、(2-6C)烷醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基胺基及N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基或選自下式之基：



其中 X^5 為化學鍵或選自 O、S、SO、SO₂、N(R⁶)、CO、CH(OR⁶)、CON(R⁶)、N(R⁶)CO、SO₂N(R⁶)、N(R⁶)SO₂、C(R⁶)₂O、C(R⁶)₂S 及 C(R⁶)₂N(R⁶)，其中 R⁶ 為氫或 (1-6C) 烷基，且 Q³ 為 (3-7C) 環烷基、(3-7C) 環烷基-(1-6C) 烷基、(3-7C) 環烯基、(3-7C) 環烯基-(1-6C) 烷基、雜環基或雜環基-(1-6C) 烷基，

且其中 R¹ 上取代基內之任何雜環基視情況帶有 1、2 或 3 個取代基，其可為相同或不同且選自鹵素、三氟甲基、氰基、硝基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、甲醯基、氫硫基、(1-6C) 烷基、(2-8C) 烯基、(2-8C) 炔基、(1-6C) 烷氧基、(2-6C) 烯氧基、(2-6C) 炔氧基、(1-6C) 烷硫基、(1-6C) 烷基亞磺醯基、(1-6C) 烷基磺醯基、(1-6C) 烷基胺基、二-[(1-6C) 烷基] 胺基、(1-6C) 烷氧基羰基、N-(1-6C) 烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-6C) 烷基] 胺甲醯基、(2-6C) 烷醯基、(2-6C) 烷醯基氧基、(2-6C) 烷醯基胺基、N-(1-6C) 烷基-(2-6C) 烷醯基胺基、N-(1-6C) 烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C) 烷

基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基及N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基，或形成下式基：



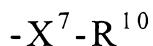
其中 X^6 為化學鍵或選自 O、N(R^8)及 C(O)，其中 R^8 為氫或(1-6C)烷基，且 R^7 為鹵基-(1-6C)烷基、羥基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、胺基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基胺基-(1-6C)烷基、二-[(1-6C)烷基]胺基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷磺醯基胺基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基胺基-(1-6C)烷基、胺甲磺醯基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基胺甲磺醯基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲磺醯基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷磺醯基-(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基，

且其中 R^1 上取代基內之任何雜環基視情況帶有1或2個氧代基或硫代基取代基；

X^1 為 $(C(R^9)_2)_n$ ，其中各 R^9 可相同或不同且選自氫、羥基、(1-4C)烷基、鹵基(1-4C)烷基、羥基(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基且 n 為1或2，或兩個 R^9 基與其所鍵結之碳原子一起形成(3-7C)環烷基環，但當 R^9 基為羥基時， n 為2；

各 W 可相同或不同且係選自鹵素、三氟甲基、氰基、硝基、羥基、氧代基、胺基、羧基、胺甲磺醯基、胺磺醯基、甲磺醯基、氫硫基、(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷氧基羰基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、N-(1-

6C)烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基及N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基，或形成下式基：



其中 X^7 為化學鍵或選自 O、CO 及 $N(R^{11})$ ，其中 R^{11} 為氫或 (1-6C) 烷基，且 R^{10} 係視情況經一或多個選自鹵素、羥基、(1-6C) 烷氧基、氰基、胺基、N-(1-6C) 烷基胺基、N,N-二-[(1-6C) 烷基] 胺基、(2-6C) 烷醯基胺基、胺甲醯基、N-(1-6C) 烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-6C) 烷基] 胺甲醯基、(2-6C) 烷醯基及 (2-6C) 烷醯基氧基取代之 (1-6C) 烷基，

X^2 係選自 C(O) 及 SO_2 ；

Z 係選自氫、(1-6C) 烷基、(2-6C) 烯基及 (2-6C) 炔基；

且其中 Z 取代基中任何 (2-6C) 伸烷基鏈上之相鄰碳原子視情況藉於鏈中插入選自 O、S、SO、 SO_2 、 $N(R^{12})$ 及 CO 之基而予以分隔，其中 R^{12} 係選自氫及 (1-6C) 烷基；

且其中 Z 取代基內之任何 $CH_2=CH-$ 或 $HC \equiv C-$ 基視情況在端基 $CH_2=$ 或 $HC \equiv$ 位置帶有選自鹵素、羧基、胺甲醯基之取代基，

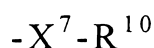
且其中 Z 取代基內之任何烷基或伸烷基視情況帶有一或多個鹵素或 (1-6C) 烷基取代基或選自羥基、氰基、胺基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷硫基、(1-6C) 烷基亞磺醯基、(1-6C) 烷基磺醯基、(1-6C) 烷基

胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基、(2-6C)烷醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基及N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基或(3-8C)環烷基或雜環基之取代基，其任一者可視情況經一或多個選自鹵素、氰基、硝基、胺基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、三氟甲基、(1-4C)烷基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(1-3C)烷氧基、(2-4C)烯氧基、(2-4C)炔氧基、(1-4C)烷硫基、(1-4C)烷基亞磺醯基、(1-4C)烷基磺醯基、(1-4C)烷基胺基、二-[(1-4C)烷基]胺基、(1-4C)烷氧基羰基取代；

各R³可相同或不同且選自鹵素、氰基、硝基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、三氟甲基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基及N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基；

X⁸係選自CH₂、O或NR¹³，其中R¹³為氫、鹵素、三氟甲基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、甲醯基、氫硫基、(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基

亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、N-(1-6C)烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基及N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基或形成下式基：



其中 X^7 及 R^{10} 如前述定義；

a為1、2、3、4或5；

b為0或1；

q為0、1、2、3或4；及

R^{20} 為氫、(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基(2-6C)烷基；

或其醫藥可接受性鹽。

較好式IA之喹唑啉中，當 R^9 基為羥基時，n為2且羥基或(1-4C)烷氧基附接之碳原子亦未附接至另一氧或氮原子。

此說明書中，通用名詞"烷基"包含直鏈及分支鏈烷基兩者，如丙基、異丙基及第三丁基，及(3-8C)環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。然而有關個別烷基如"丙基"係僅特定指為直鏈體，有關個別分支鏈烷基如"異丙基"僅特定指為分支鏈體且有關個別環烷基如"環戊基"僅特定指為5-員環。類似約定應用於其他通用名詞，例如(1-6C)烷氧基包含甲氧基、乙氧基、環丙氧基及環戊氧基，(1-6C)烷基胺基包含甲基胺基、乙基胺基、環丁基胺基及環己基胺基，且二-[(1-6C)烷基]胺基包含二甲胺

基、二乙胺基、N-環丁基-N-甲基胺基及N-環己基-N-乙基胺基。

"芳基"一詞代表芳族烴環如苯基或萘基，尤其是苯基。"雜環狀基"或"雜環基"包含可為單-或雙環且含3至15個原子且其至少一個且最好其1至4個原子係雜原子如氧、硫或氮之環結構。除非另有說明，否則雜環基內之環可為芳族、非芳族或部分芳族，在某種意義上稠合環系統之一個環可為芳族且另一者為非芳族。此環系統之特定實例包含呋喃基、苯并呋喃基、四氫呋喃基、色滿基、噻吩基、苯并噻吩基、吡啶基、哌啶基、喹啉基、1,2,3,4-四氫喹啉基、異喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、吡嗪基、哌嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、喹喏啉基、喹啉基、嘓啉基、吡咯基、吡咯啶基、吲哚基、吲哚啉基、咪唑基、苯并咪唑基、吡唑基、吲唑基、喹唑基、苯并喹唑基、異喹唑基、噻唑基、苯并噻唑基、異噻唑基、嗎啉基、4H-1,4-苯并喹啉基、4H-1,4-苯并噻啉基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、喹二唑基、呋咕基、噻二唑基、四唑基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、氧雜環乙基、氧雜環丁基、吡啶基、四氫吡喃基、氧雜環庚基、氧雜氮雜環庚基、1,3-噻唑啶基、四氫-1,4-噻啉基、1,1-二氧代四氫-1,4-噻啉基、高哌啶基、高哌啉基、二氫吡啶基、四氫吡啶基、二氫嘧啶基、四氫嘧啶基、四氫噻吩基、四氫噻喃基或硫嗎啉基。

當環包含氮原子時，若需要符合氮之鍵結需求時，其可帶有氮原子或取代基如(1-6C)烷基，或其可藉由該氮原子

鍵結至剩餘結構。雜環基內之氮原子可經氧化獲得對應之N氧化物。

本文所用之"雜芳基"一詞代表性質上可為完全芳族之雜環基。此環系統之特定實例包含呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吡嗪基、哌嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、喹喏啉基、喹啉基、嘓啉基、吡咯基、吡啶基、吡啶啉基、咪唑基、苯并咪唑基、吡唑基、吡嗪基、喹啉基、苯并喹啉基、異喹啉基、噻唑基、苯并噻唑基、異噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、喹二唑基、呋咕基、噻二唑基、四唑基、二苯并呋喃基或二苯并噻吩基。

例如當Z為雜芳基或含雜芳基時，該雜芳基宜為含一或多個選自氧、氮或硫之雜原子之5-或6-員雜芳基。特定之5或6員雜芳基包含選自呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、喹啉基、異喹啉基、噻啉基、苯并噻啉基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、喹二唑基、呋咕基、噻二唑基、四唑基者。該雜芳基亦可為9或10員雙環雜芳基環系統如喹啉基、異喹啉基、嘓啉基、喹啉基、酞嗪基、喹啉基、吡啶基、異吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基或嘌呤基。

雜芳基特定實例包含5-員環如呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、喹啉基、異喹啉基、噻啉基、異噻啉基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、喹二唑基、呋咕基、

噻二唑基或四唑基。

雜芳基其他實例包含9-或10-員雙環系統如吡啶基、喹啉基、苯并咪唑基或苯并噻吩基。

更特定之雜芳基係選自異呋唑基、咪唑基、噻吩基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、吡啶基、喹啉基、苯并咪唑基及苯并噻吩基。

本發明特定實例中，當式(I)中定義之任兩個Q基(例如 Q^1 、 Q^a 、 Q^2 或 Q^3)為雜芳基時，其為非芳族飽和(亦即最大飽和度)或部分飽和(亦即留有某些程度不飽和度但並非完全不飽和之環系統)之含達5個選自氧、氮及硫之雜原子之3至10員單環(但不含有任何O-O、O-S或S-S鍵)並經由環碳原子或環氮原子(但該環不因此而四級化)鍵結。對 Q^1 、 Q^2 或 Q^3 之適宜值包含例如氧雜環乙基、氧雜環丁基、吡啶基、四氫咪唑基、四氫吡啶基、氧雜環庚基、氧雜氮雜環庚基、吡咯啉基、吡咯啉基、嗎啉基、四氫-1,4-噻吡基、1,1-二氧代四氫-1,4-噻吡基、哌啶基、高哌啶基、哌吡基、高哌吡基、二氫吡啶基、四氫吡啶基、二氫嘧啶基、四氫嘧啶基、四氫噻吩基、1,3-噻唑啉基、四氫噻唑基、硫嗎啉基，更特別包含例如四氫咪唑-3-基、四氫咪唑-2-基、四氫吡啶-4-基、四氫噻吩-3-基、1,3-噻唑啉-3-基、四氫噻唑-4-基、吡咯啉-3-基、吡咯啉-2-基、3-吡咯啉-3-基、嗎啉基、1,1-二氧代四氫-4H-1,4-噻吡-4-基、哌啶-1-基、哌啶-4-基、哌啶-3-基、哌啶-2-基、高哌啶-3-基、高哌啶-4-基、哌吡-1-基、1,4-氧雜氮雜環庚基或1,2,3,6-四

氫吡啶-4-基。雜環基內之氮或硫原子可經氧化獲得對應之N或S氧化物，例如1,1-二氧代四氫噻吩基、1-氧代四氫噻吩基、1,1-二氧代噻喃基或1-氧代四氫噻喃基。帶有1或2個氧代基或硫代基取代基之適宜值為例如2-氧代吡咯啶基、2-氧代哌啶基、2-硫代吡咯啶基、2-氧代哌啶基、2,5-二氧代吡咯啶基或2,6-二氧代哌啶基。

對 Q^1 、 Q^2 及 Q^3 之特定值包含例如含1個環氮或硫雜原子及視情況之1或2個選自氮、氧及硫之雜原子之非芳族飽和或部分飽和3至7員單環雜環基環。此環實例包含吡啶基、氧雜氮雜環庚基、吡咯啶基、吡咯啶基、嗎啶基、1,3-噻唑啶基、四氫-1,4-噻吡啶基、哌啶基、高哌啶基、哌啶基、高哌啶基、二氫吡啶基、四氫吡啶基、二氫噻啶基、四氫噻啶基、四氫噻吩基、四氫噻喃基或硫嗎啶基。

Q^1 、 Q^2 或 Q^3 之特定值包含例如嗎啶-1-基或含1個氮原子及視情況之1或2個選自氮及硫之雜原子之4、5或6員雜環基環，如吡啶基、1,3-噻唑啶基、哌啶基、吡咯啶基、哌啶基，特別是吡啶-1-基、吡咯啶-1-基、吡咯啶-2-基、哌啶-1-基或哌啶-1-基。對 Q^1 、 Q^2 或 Q^3 之更特別適宜之值包含例如嗎啶基、吡咯啶-1-基、吡咯啶-2-基、哌啶-1-基、哌啶-1-基、哌啶-3-基或哌啶-4-基。

Q^a 之特定值為含1個氮雜原子及視情況之1或2個選自氧、氮及硫之雜原子之4、5、6或7員單環狀雜環基，該雜環基可為完全飽和或部分飽和且以氮鍵結至式I之 X^1 基。更特別是 Q^a 為含1個氮雜原子及視情況之1個選自氧、氮及

硫之雜原子之非芳族氮鍵結之4、5或6員單環雜環基，該雜環基可為部分飽和或較好為完全飽和。又特佳， Q^a 為含1個氮原子之氮鍵結之單環完全飽和之4、5或6員單環雜環基。由 Q^a 所示之此基適宜值包含上述之適宜非芳族雜環基，更佳為吡啶基、1,3-噻唑啶基、吡咯啶基、哌啶基、哌啶基、高哌啶基或高哌啶基(所有均藉環氮鍵結至式I之 X^1)。更佳 Q^a 係選自吡啶-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、1,3-噻唑啶-3-基、嗎啉基及哌啶-1-基。又更佳 Q^a 係選自吡啶-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、1,3-噻唑啶-3-基及嗎啉-1-基。較好 Q^a 係選自吡啶-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基及嗎啉-1-基。更好 Q^a 係選自吡咯啶-1-基、哌啶-1-基及嗎啉-1-基。特佳為 Q^a 係吡咯啶-1-基。

說明書中前述或後文定義之式I內任何各種基之適宜值包含：

- | | |
|------------|--------------------------|
| 鹵素： | 氟、氯、溴及碘； |
| (1-6C)烷基： | 甲基、乙基、丙基、異丙基、第三丁基、戊基及己基； |
| (1-4C)烷基： | 甲基、乙基、丙基、異丙基及第三丁基； |
| (1-6C)烷氧基： | 甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基及丁氧基； |
| (2-8C)烯基： | 乙烯基、異丙烯基、烯丙基及丁-2-烯基； |
| (2-8C)炔基： | 乙炔基、2-丙炔基及丁-2-炔基； |

- (2-6C)烯氧基： 乙烯氧基及烯丙氧基；
- (2-6C)炔氧基： 乙炔氧基及2-丙炔氧基；
- (1-6C)烷硫基： 甲硫基、乙硫基及丙硫基；
- (2-6C)烯硫基： 乙烯硫基及烯丙硫基；
- (2-6C)炔硫基： 乙炔硫基及2-丙炔硫基；
- (1-6C)烷基亞磺醯基： 甲基亞磺醯基及乙基亞磺醯基；
- (2-6C)烯基亞磺醯基： 乙烯基亞磺醯基及烯丙基亞磺醯基；
- (2-6C)炔基亞磺醯基： 乙炔基亞磺醯基及2-丙炔基亞磺醯基；
- (1-6C)烷基磺醯基： 甲基磺醯基及乙基磺醯基；
- (2-6C)烯基磺醯基： 乙烯基磺醯基及烯丙基磺醯基；
- (2-6C)炔基磺醯基： 乙炔基磺醯基及2-丙炔基磺醯基；
- (1-6C)烷基胺基： 甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基及丁基胺基；
- 二-[(1-6C)烷基]胺基： 二甲基胺基、二乙基胺基、N-乙基-N-甲基胺基及二異丙基胺基；
- (1-6C)烷氧基羰基： 甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基及第三丁氧基羰基；
- N-(1-6C)烷基胺甲醯基： N-甲基胺甲醯基、N-乙基胺甲醯基、N-丙基胺甲醯基及N-異丙基胺甲醯基；
- N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基： N,N-二甲基胺甲醯基、N-乙基-N-甲基胺甲醯基及N,N-二乙基胺甲醯基；

- (2-6C)烷醯基：乙醯基、丙醯基及異丁醯基；
- (2-6C)烷醯基氧基：乙醯氧基及丙醯氧基；
- (2-6C)烷醯基胺基：乙醯胺基及丙醯胺基；
- N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基：N-甲基乙醯胺基及N-甲基丙醯胺基；
- N-(1-6C)烷基胺磺醯基：N-甲基胺磺醯基、N-乙基胺磺醯基及N-異丙基胺磺醯基；
- N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基：N,N-二甲基胺磺醯基及N-甲基-N-乙基胺磺醯基；
- (1-6C)烷磺醯基胺基：甲烷磺醯基胺基及乙烷磺醯基胺基；
- N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基：N-甲基甲烷磺醯基胺基及N-甲基乙烷磺醯基胺基；
- 胺基-(1-6C)烷基：胺基甲基、2-胺基乙基、1-胺基乙基及3-胺基丙基；
- (1-6C)烷基胺基-(1-6C)烷基：甲基胺基甲基、乙基胺基甲基、1-甲基胺基乙基、2-甲基胺基乙基、2-乙基胺基乙基及3-甲基胺基丙基；
- 二-[(1-6C)烷基]胺基-(1-6C)烷基：二烷基胺基甲基、二乙基胺基甲基、1-二甲基胺基乙基、2-二甲基胺基乙基、及3-二甲基胺基丙基；
- 鹵基-(1-6C)烷基：氯甲基、2-氯乙基、1-氯乙基及3-氯

丙基；

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

羥基-(1-6C)烷氧基：羥基甲氧基、2-羥基乙氧基、1-羥基乙氧基及3-羥基丙氧基；

(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基：甲氧基甲基、乙氧基甲基、1-甲氧基乙基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基及3-甲氧基丙基；

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

胺基(2-6C)烷醯基：胺基乙醯基及2-胺基丙醯基；

(1-6C)烷基胺基-(2-6C)烷醯基：甲基胺基乙醯基及3-(甲基胺基)丙醯基；

N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基-(2-6C)烷醯基：二-甲基胺基乙醯基及3-(二-甲基胺基)丙醯基；

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

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

(1-6C)烷氧基羰基胺基-(1-6C)烷基：甲氧基羰基胺基甲基、乙氧基羰基胺基甲基、第三丁氧基羰基胺基甲基及2-甲氧基羰基胺基

基乙基；

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

N-(1-6C)烷基胺甲醯基(1-6C)烷基：N-甲基胺甲醯基甲
基、N-乙基胺甲醯基甲基、N-丙基
胺甲醯基甲基、1-(N-甲基胺甲醯基)
乙基、2-(N-甲基胺甲醯基)乙基及3-
(N-甲基胺甲醯基)丙基；

N,N-二-(1-6C)烷基胺甲醯基(1-6C)烷基：N,N-二甲基胺甲
醯基甲基、N,N-二乙基胺甲醯基甲
基、N-甲基-N-乙基胺甲醯基甲
基、1-(N,N-二甲基胺甲醯基)乙基、1-
(N,N-二乙基胺甲醯基)乙基、2-
(N,N-二甲基胺甲醯基)乙基、2-
(N,N-二乙基胺甲醯基)乙基及3-
(N,N-二甲基胺甲醯基)丙基；

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

N-(1-6C)烷基胺磺醯基(1-6C)烷基：N-甲基胺磺醯基甲
基、N-乙基胺磺醯基甲基、N-丙基
胺磺醯基甲基、1-(N-甲基胺磺醯基)
乙基、2-(N-甲基胺磺醯基)乙基及3-
(N-甲基胺磺醯基)丙基；

N,N-二-(1-6C)烷基胺磺醯基(1-6C)烷基：N,N-二甲基胺磺

醯基甲基、N,N-二乙基胺磺醯基甲基、N-甲基-N-乙基胺磺醯基甲基、1-(N,N-二甲基胺磺醯基)乙基、1-(N,N-二乙基胺磺醯基)乙基、2-(N,N-二甲基胺磺醯基)乙基、2-(N,N-二乙基胺磺醯基)乙基及3-(N,N-二甲基胺磺醯基)丙基；

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

(2-6C)烷醯基氧基(1-6C)烷基：乙醯氧基甲基、丙醯氧基甲基、2-乙醯氧基乙基及3-乙醯氧基丙基；

(1-6C)烷氧基(1-6C)烷基S(O)_q：2-甲氧基乙基磺醯基、2-甲氧基乙基亞磺醯基及2-甲氧基乙硫基；

胺基(1-6C)烷基S(O)_q：2-胺基乙基磺醯基、2-胺基乙基亞磺醯基及2-胺基乙硫基；

N-(1-6C)烷基胺基(1-6C)烷基S(O)_q：2-(甲基胺基)乙基磺醯基、2-(乙基胺基)乙基亞磺醯基及2-(甲基胺基)乙硫基；及

N,N-二[(1-6C)烷基]胺基(1-6C)烷基S(O)_q：2-(二甲基胺基)乙基磺醯基、3-(二甲基胺基)丙基磺醯基、2-(二乙基胺基)乙基亞磺醯基及2-(N-甲基-N-乙基胺基)乙硫基。

須了解當 R^1 為經例如胺基取代之(1-6C)烷氧基而變為例如2-胺基乙氧基時，其為鍵結至喹啉環之(1-6C)烷氧基。類似約定應用於本文定義之其他基。

如前所述，例如 R^1 取代基內之任何(2-6C)伸烷基鏈中相鄰碳原子可視情況藉於鏈中插入如O、 $CON(R^4)$ 、 $N(R^4)$ 或 $C\equiv C$ 而分隔。例如於2-嗎啉基乙氧基之伸乙基鏈中插入 $C\equiv C$ 變成4-嗎啉基丁-2-炔基氧基且例如於3-甲氧基丙氧基之伸乙基鏈中插入CONH獲得例如2-(2-甲氧基乙醯胺基)乙氧基。須了解名詞(2-6C)伸烷基代表任何 CH_2CH_2 基(例如 R^1 內)且包含例如(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、(2-8C)烯基、(2-8C)烯氧基、(2-8C)炔基及(2-8C)炔氧基內之伸烷基鏈。例如在 R^1 中之己-5-烯氧基中之第三及第四個碳原子間插入 $N(CH_3)$ 基，獲得3-(N-甲基-N-烯丙基胺基)丙氧基。

如前述定義，當 R^1 取代基內之 $CH_2=CH-$ 或 $HC\equiv C-$ 基視情況在 $CH_2=$ 或 $HC\equiv$ 位置帶有取代基如式 Q^4-X^4- 之基，其中 X^4 為例如NHCO及 Q^4 為雜環基-(1-6C)烷基時，所形成之適宜 R^1 取代基包含例如N-[雜環基-(1-6C)烷基]胺甲醯基乙烯基如N-(2-吡咯啉-1-基乙基)胺甲醯基乙烯基或N-[雜環基-(1-6C)烷基]胺甲醯基乙炔基如N-(2-吡咯啉-1-基乙基)胺甲醯基乙炔基。

當有關視情況帶有一或多個取代基之任何烷基或伸烷基時，該烷基或伸烷基內之 CH_2 或 CH_3 基視情況在各該 CH_2 或 CH_3 基上帶有一或多個取代基。在各該 CH_2 基上宜有1或2個取代基且在各該 CH_3 基上宜有1、2或3個此等取代基。須

了解可經取代之烷基或伸烷基包含環烷基環內之碳原子及含烷基或伸烷基鏈之複合基如(1-6C)烷氧基內之碳原子。所形成之適宜取代基包含例如羥基-取代之雜環基-(1-6C)烷氧基如2-羥基-3-哌啶基丙氧基及2-羥基-3-嗎啉基丙氧基。

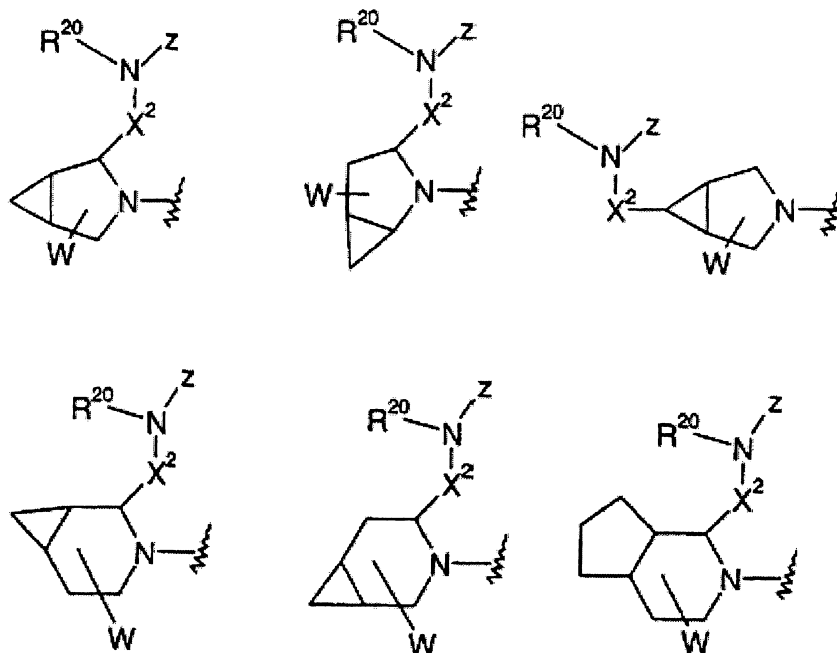
有關視情況帶有"一或多個"取代基之基(例如雜環基)時，該特定基宜視情況帶有1、2或3個可相同或不同之取代基。

須了解當 X^2 為CO時，其為羰基。亦須了解 X^2 為 $CH_2C(O)$ 或 CH_2SO_2 時，該 CH_2 基係鍵結至 Q^a 且羰基或磺醯基係鍵結至式I之 $NR^{20}Z$ 基之氮原子上。

當此說明書中有關(1-4C)烷基時，須了解此基代表含高達4個碳原子之烷基。熟知本技藝者將了解此基之代表例為於上述(1-6C)烷基所列之含高達4個碳原子者，如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基及第三丁基。類似地，有關(1-3C)烷基代表含高達3個碳原子之烷基如甲基、乙基、丙基及異丙基。類似約定採用於上述其他基如(1-4C)烷氧基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基及(2-4C)烷醯基。

當兩個W基形成(1-4C)伸烷基橋時，較好該伸烷基橋鍵結至 Q^a 環中之相鄰原子上。可由兩個W基所形成之(1-4C)伸烷基橋實例包含亞甲基(- CH_2 -)、伸乙基(- CH_2CH_2 -)及伸丙基(- $CH_2CH_2CH_2$ -)。當兩個W基形成(1-4C)伸烷基橋時，該基- X^2NZR^{20} 可在環 Q^a 上或在(1-4C)伸烷基橋之碳上。例如當 Q^a 為吡咯啉-1-基或哌啶-1-基時，可由 Q^a 上形成(1-4C)

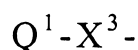
伸烷基橋之兩個W基所形成之基實例包含：



式I化合物中，氮原子存在於喹啉環之2、5及8位置。

R¹具體例

本發明具體例中，R¹係選自氫、羥基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基或形成下式基：



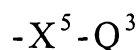
其中X³為O且Q¹為雜環基或雜環基-(1-6C)烷基，

且其中R¹取代基中任何(2-6C)伸烷基鏈之相鄰碳原子視情況藉於鏈中插入選自O、N(R⁴)、CON(R⁴)、N(R⁴)CO、CH=CH及C≡C之基而予以分隔，其中R⁴為氫或(1-6C)烷基，

且其中R¹取代基內之任何CH₂=CH-或HC≡C-基視情況在端基CH₂=或HC≡位置帶有選自胺甲醯基、N-(1-6C)烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基、胺基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基胺基-(1-6C)烷基及二-[(1-6C)烷基]胺基-(1-

6C)烷基之取代基，

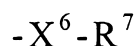
且其中R¹取代基內之任何烷基或伸烷基視情況帶有一或多個(例如1、2或3個)選自鹵素、(1-6C)烷基、羥基、胺基、氰基、胺甲醯基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、N-(1-6C)烷基胺甲醯基及N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基取代基或選自下式之基：



其中X⁵為化學鍵或選自O、N(R⁶)、CON(R⁶)、N(R⁶)CO及C(R⁶)₂O，其中R⁶為氫或(1-6C)烷基，且Q³為雜環基或雜環基-(1-6C)烷基，

且其中R¹上取代基內之任何雜環基為4、5、6或7員非芳族飽和或部分飽和雜環基(較好為4、5、6或7員單環非芳族雜環基)，

且其中R¹上取代基內之任何雜環基視情況帶有1、2或3個取代基，其可為相同或不同且選自鹵素、三氟甲基、羥基、胺基、胺甲醯基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、N-(1-6C)烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基、(2-6C)烷醯基或形成下式基：

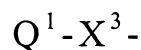


其中X⁶為化學鍵或選自O及N(R⁸)，其中R⁸為氫或(1-6C)烷基，且R⁷為鹵基-(1-6C)烷基、羥基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、胺基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基胺基-(1-6C)烷基及二-[(1-6C)烷基]胺基-(1-6C)

烷基，

且其中R¹上取代基內之任何雜環基視情況帶有1或2個氧代基取代基。

本發明另一具體例中，R¹係選自氫、羥基、(1-6C)烷氧基或形成下式基：



其中X³為O且Q¹為(3-7C)環烷基、(3-7C)環烷基-(1-6C)烷基、雜環基或雜環基-(1-6C)烷基，

且其中R¹上取代基內之任何雜環基為4、5或6員單環飽和或部分飽和雜環基，

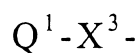
且其中R¹取代基中任何(2-6C)伸烷基之相鄰碳原子視情況藉於鏈中插入選自O及N(R⁴)之基而予以分隔，其中R⁴為氫或(1-6C)烷基，

且其中R¹取代基內之任何烷基或伸烷基視情況帶有一或多個選自鹵素、(1-6C)烷基、羥基、胺基、氰基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基胺基及二-[(1-6C)烷基]胺基之基，

且其中R¹上取代基內之任何雜環基視情況帶有1、2或3個取代基，其可為相同或不同且選自鹵素、三氟甲基、氰基、硝基、羥基、胺基、胺甲醯基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、N-(1-6C)烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基及(2-6C)烷醯基，

且其中R¹上取代基內之任何雜環基視情況帶有1或2個氧代基取代基。

本發明另一具體例中， R^1 係選自羥基、(1-6C)烷氧基或形成下式基：



其中 X^3 為O且 Q^1 為吡啶-3-基-(1-4C)烷基、吡啶-1-基-(2-4C)烷基、吡咯啉-2-基-(1-4C)烷基、吡咯啉-3-基-(1-4C)烷基、吡咯啉-1-基-(2-4C)烷基、哌啶-2-基-(1-4C)烷基、哌啶-3-基-(1-4C)烷基、哌啶-4-基-(1-4C)烷基、哌啶-1-基-(2-4C)烷基、哌啶-1-基-(2-4C)烷基或嗎啉-1-基-(2-4C)烷基，

且其中 R^1 取代基中任何(2-6C)伸烷基之相鄰碳原子視情況藉於鏈中插入選自O及N(R^4)之基而予以分隔，其中 R^4 為氫或(1-4C)烷基，

且其中 R^1 取代基內之任何烷基或伸烷基視情況帶有一或多個選自氟、氯、羥基、(1-4C)烷氧基、胺基、(1-4C)烷基胺基及二-[(1-4C)烷基]胺基之基，

且其中 R^1 上取代基內之任何雜環基視情況帶有1、2或3個取代基，其可為相同或不同且選自鹵素、羥基、胺基、胺甲醯基、(1-4C)烷基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基磺醯基、(1-4C)烷基胺基、二-[(1-4C)烷基]胺基、N-(1-4C)烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-4C)烷基]胺甲醯基及(2-4C)烷醯基，

且其中 R^1 上取代基內之任何雜環基視情況帶有1個氧代基取代基(較好該氧代基取代基不位於與雜環基中之環氧相鄰之碳原子上)。

喃-2-基)丙氧基、2-(四氫呋喃-3-基)乙氧基、3-(四氫呋喃-3-基)丙氧基、四氫吡喃基甲氧基、2-四氫吡喃基乙氧基、3-四氫吡喃基丙氧基、2-吡咯啉-1-基乙氧基、3-吡咯啉-1-基丙氧基、吡咯啉-3-基氧基、吡咯啉-2-基甲氧基、2-吡咯啉-2-基乙氧基、3-吡咯啉-2-基丙氧基、2-嗎啉-1-基乙氧基、3-嗎啉-1-基丙氧基、2-(1,1-二氧代四氫-4H-1,4-噻吡-4-基)乙氧基、3-(1,1-二氧代四氫-4H-1,4-噻吡-4-基)丙氧基、2-哌啉-1-基乙氧基、3-哌啉-1-基丙氧基、哌啉-3-基氧基、哌啉-4-基氧基、哌啉-3-基甲氧基、2-哌啉-3-基乙氧基、哌啉-4-基甲氧基、2-哌啉-4-基乙氧基、2-高哌啉-1-基乙氧基、3-高哌啉-1-基丙氧基、2-哌吡-1-基乙氧基、3-哌吡-1-基丙氧基、2-高哌吡-1-基乙氧基、3-高哌吡-1-基丙氧基、吡咯啉-1-基、嗎啉-1-基、哌啉-1-基及哌吡-1-基，

且其中R¹取代基中任何(2-6C)伸烷基鏈之相鄰碳原子視情況藉於鏈中插入選自O、NH、N(CH₃)、CH=CH及C≡C之基而予以分隔，

且其中R¹取代基內之任何烷基或伸烷基中鍵結至2個碳原子上之任何CH₂基或鍵結至一個碳原子上之任何CH₃基在各該CH₂或CH₃基視情況帶有1、2或3個氟取代基或選自羥基、胺基、甲氧基、乙氧基、甲基磺醯基、甲基胺基及二甲基胺基之取代基，

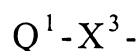
且其中R¹上取代基內之任何雜環基視情況帶有1或2個取代基，其可為相同或不同且選自氟、氯、三氟甲基、羥

基、胺基、甲基胺基、乙基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、胺甲醯基、甲基、乙基、正丙基、異丙基及甲氧基，且R¹取代基內之任何哌啶-3-基甲基、哌啶-4-基甲基、2-哌啶-1-基乙基、3-哌啶-1-基丙基或哌啶-1-基視情況經2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、2-胺基乙基、3-胺基丙基、2-甲基胺基乙基、3-甲基胺基丙基、2-二甲胺基乙基、3-二甲胺基丙基、乙醯基或丙醯基予以N-取代，

且其中R¹上取代基內之任何雜環基視情況帶有1個氧代基取代基(較好該氧代基取代基不位於與雜環基中之環氧相鄰之碳原子上，更好R¹中任何雜環基不帶有氧代基取代基)。

本發明又另一具體例中，R¹係選自甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、環丙基甲氧基、2-羥基乙氧基、2-氟乙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-乙氧基乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2-(吡咯啶-1-基)乙基、3-(吡咯啶-1-基)丙基、2-哌啶-1-基乙基、3-哌啶-1-基丙基、2-哌啶-1-基乙基、3-哌啶-1-基丙基、2-嗎啉-1-基乙基及3-嗎啉-1-基丙基。

本發明又另一具體例中，R¹係選自氫、羥基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基或下式基：



其中X³為O且Q¹為(3-7C)環烷基、(3-7C)環烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)環烯基、(3-7C)環烯基-(1-6C)烷基、雜環基或雜環基-(1-6C)烷基，

且其中R¹取代基內之任何烷基或伸烷基視情況帶有一或多個鹵素、(1-6C)烷基、羥基、氟基、胺基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基、(2-6C)烷醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基及N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基。

尤其R¹係選自氫、(1-6C)烷氧基及(1-6C)烷氧基(1-6C)烷氧基，且R¹中之任何(1-6C)烷氧基視情況帶有一或多個羥基取代基(宜1或2個)及/或選自胺基、(1-4C)烷基胺基、二-[(1-4C)烷基]胺基、胺甲醯基、N-(1-4C)烷基胺甲醯基及N,N-二-[(1-4C)烷基]胺甲醯基、胺磺醯基、N-(1-4C)烷基胺磺醯基及N,N-二-[(1-4C)烷基]胺磺醯基之取代基。

例如，R¹係選自氫、(1-6C)烷氧基及(1-4C)烷氧基(1-6C)烷氧基，且R¹中之任何(1-6C)烷氧基視情況帶有1、2或3個取代基，其可相同或不同且選自羥基、氟及氯，例如R¹係選自甲氧基、乙氧基、異丙氧基、環丙基甲氧基、2-羥基乙氧基、2-氟乙氧基、2-甲氧基乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基或3-羥基-3-甲基丁氧基。

尤其R¹係選自氫、(1-4C)烷氧基及(1-4C)烷氧基(2-4C)烷氧基，更尤其R¹係選自(1-4C)烷氧基、羥基(2-4C)烷氧基

及(1-3C)烷氧基(2-4C)烷氧基，更尤其 R^1 係選自(1-3C)烷氧基及(1-3C)烷氧基(2-3C)烷氧基。較好 R^1 為(1-3C)烷氧基。例如 R^1 係選自氫、甲氧基、乙氧基及2-甲氧基乙氧基或2-羥基乙氧基。 R^1 基特定實例為甲氧基。

X^1 之具體例

一具體例中， X^1 為 $(C(R^9)_2)_n$ ，其中各 R^9 可相同或不同且選自氫、(1-4C)烷基、鹵基(1-4C)烷基、羥基(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基、(3-6C)環烷基及(3-6C)環烷基-(1-2C)烷基、或兩個 R^9 基與其所鍵結之(諸)碳原子一起形成(3-6C)環烷基環，且 n 為1或2(較好為1)。較好此具體例中，一個 R^9 為氫。

一具體例中， X^1 為 $C(R^9)_2$ ，其中一個 R^9 為氫且另一個 R^9 係選自氫、(1-4C)烷基、環丙基及環丙基甲基、或兩個 R^9 基與其所鍵結之碳原子一起形成(3-6C)環烷基環(例如環丙基環)。

較好 X^1 為 $(C(R^9)_2)_n$ ，其中 n 為1或2且各 R^9 可相同或不同且選自氫、(1-4C)烷基、羥基甲基、羥基乙基或鹵基(1-2C)烷基如 CH_2CH_2F 、 CH_2CHF_2 或 CH_2CF_3 。特定具體例中，各 R^9 可相同或不同且選自氫及(1-4C)烷基。

當兩個 R^9 基與其所鍵結之(諸)碳原子一起形成(3-7C)環烷基環，較好兩個 R^9 基位在相同碳原子上。因此此基之特定實例包含環丙基、環戊基或環己基，尤其是環丙基。

尤其，至少一個且較好各 R^9 為氫。

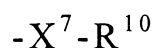
較好 n 為1。

據此，一特定具體例中， X^1 為 CHR^9 ，其中 R^9 係選自氫、(1-4C)烷基、羥基(1-4C)烷基(1-3C)烷氧基-(1-3C)烷基。

另一特定具體例中， X^1 為 CHR^9 ，其中 R^9 係選自氫及(1-4C)烷基(例如 R^9 係選自氫、甲基、乙基及異丙基，尤其 R^9 為氫或甲基)。較好 X^1 為 CH_2 。

W具體例

一具體例中，各W可相同或不同且係選自鹵素、三氟甲基、氰基、硝基、羥基、氧代基、胺基、胺甲醯基、胺磺醯基、甲醯基、氫硫基、(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、N-(1-6C)烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基、(2-6C)烷醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基及N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基，或形成下式基：



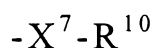
其中 X^7 為化學鍵或選自O、CO及 $N(R^{11})$ ，其中 R^{11} 為氫或(1-6C)烷基，且 R^{10} 為鹵素-(1-6C)烷基、羥基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、胺基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基胺基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷醯基胺基-(1-6C)烷

基、胺甲醯基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基胺甲醯基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷醯基-(1-6C)烷基及(2-6C)烷醯基氧基-(1-6C)烷基，

或兩個W基形成(1-3C)伸烷基橋，該(1-3C)伸烷基橋視情況帶有1、2或3個取代基，其可相同或不同且係選自鹵素、羥基、氧代基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、胺基、N-(1-4C)烷基胺基及N,N-二-[(1-4C)烷基]胺基。

較好q為0、1或2。尤其q為0。或者q為1。

較佳之W基包含鹵素、三氟甲基、氰基、硝基、羥基、氧代基、胺基、胺甲醯基、胺磺醯基、甲醯基、氫硫基、(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、N-(1-6C)烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基、(2-6C)烷醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基及N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基，或下式基：



其中 X^7 為化學鍵或選自O、CO及 $N(R^{11})$ ，其中 R^{11} 為氫或(1-6C)烷基，且 R^{10} 為鹵素-(1-6C)烷基、羥基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、胺基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基胺基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷醯基胺基-(1-6C)烷

基、胺甲醯基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基胺甲醯基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷醯基-(1-6C)烷基及(2-6C)烷醯基氧基-(1-6C)烷基。

另一具體例中，q為0、1、2或3(較好為0或1，更好為0)且各W可相同或不同且選自羥基、胺基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基胺基、二-[(1-4C)烷基]胺基、羥基-(1-4C)烷基及(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基，

或在 Q^a 中相鄰環碳原子上之兩個W基形成(1-3C)伸烷基橋，該(1-3C)伸烷基橋視情況帶有1或2個取代基，其可相同或不同且選自鹵素、羥基、氧代基、(1-3C)烷基及(1-3C)烷氧基。

另一具體例中，q為0、1或2(較好為0或1，更好為0)且各W可相同或不同且選自羥基、胺基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基胺基、二-[(1-4C)烷基]胺基、羥基-(1-4C)烷基及(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基。

另一具體例中，q為0、1或2(較好為0或1，更好為0)且各W可相同或不同且選自羥基、胺基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基胺基、二-[(1-4C)烷基]胺基、羥基-(1-4C)烷基及(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基，

或在 Q^a 中相鄰環碳原子上之兩個W基形成(1-3C)伸烷基橋，該(1-3C)伸烷基橋視情況帶有1或2個取代基，其可相同或不同且選自羥基、(1-3C)烷基及(1-3C)烷氧基。

另一具體例中，q為0、1、2或3(較好為0或1，更好為0)且各W可相同或不同且選自羥基、(1-4C)烷基、(1-4C)

烷氧基、羥基-(1-4C)烷基及(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基，

或在 Q^a 中相鄰環碳原子上之兩個W基形成(1-3C)伸烷基橋。

另一具體例中，q為2且在 Q^a 中相鄰環碳原子上之兩個W基形成(1-3C)伸烷基橋，該(1-3C)伸烷基橋視情況帶有1或2個取代基，其可相同或不同且選自羥基、(1-3C)烷基及(1-3C)烷氧基，例如兩個W基形成亞甲基橋。

另一具體例中，q為0、1或2(較好為0或1，更好為0)且各W可相同或不同且選自羥基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、羥基-(1-4C)烷基及(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基。

另一具體例中，q為0或1，更好為0且W係選自羥基及(1-4C)烷氧基。

W特佳值為式-OR²²基，其中R²²為氫、(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基、(2-6C)烷醯基，或為R¹⁰基，其中R¹⁰如上述有關式(I)之定義。

R²²特佳實例包含氫、(1-6C)烷基如甲基、乙基、丙基、正丁基、鹵基-(1-6C)烷基、羥基-(2-6C)烷基或(1-6C)烷氧基-(2-6C)烷基。

更佳R²²係選自(1-4C)烷基如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、鹵基-(1-6C)烷基、羥基-(2-6C)烷基或(1-6C)烷氧基-(2-6C)烷基。

更特別地，R²²可為氫或(1-6C)烷基。更好R²²為(1-4C)烷基如甲基。

另一具體例中，q為0、1或2(較好為0或1)且各W可相同

或不同且選自羥基、胺基、甲基、乙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、甲基胺基、乙基胺基、二甲基胺基及二乙基胺基。

另一具體例中， q 為0、1或2(較好為0或1)且各 W 可相同或不同且選自羥基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基、羥基-(1-4C)烷基及(1-3C)烷氧基-(2-3C)烷基。例如 q 為0或1且 W 係選自甲基、乙基、羥基、甲氧基、乙氧基、2-甲氧基乙基及2-羥基乙基。更特別是 q 為0或1且 W 係選自甲基、乙基、甲氧基及乙氧基。

X^2 之具體例

較好 X^2 係選自 $C(O)$ 、 SO_2 及 $CH_2C(O)$ 。特定具體例中， X^2 為 $C(O)$ 。另一具體例中， X^2 為 SO_2 。

R^{20} 之具體例

一具體例中， R^{20} 係選自氫、(1-4C)烷基及(1-3C)烷氧基-(2-4C)烷基。更尤其 R^{20} 係選自氫及(1-4C)烷基。例如 R^{20} 為氫、甲基、乙基或異丙基。

R^{20} 宜為氫、甲基、乙基或丙基。

較好 R^{20} 為氫。

Z 之具體例

Z 係選自氫、(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基，

且其中 Z 取代基中任何(2-6C)伸烷基鏈之相鄰碳原子視情況藉於鏈中插入選自 O 、 S 、 SO 、 SO_2 及 CO 之基而予以分隔，

且其中 Z 取代基內之任何 $CH_2=CH-$ 或 $HC\equiv C-$ 基視情況在

端基 $\text{CH}_2=$ 或 $\text{HC}\equiv$ 位置帶有選自鹵素、羧基、胺甲醯基之取代基，

且其中 Z 取代基內之任何烷基或伸烷基視情況帶有一或多個鹵素或 (1-6C) 烷基取代基或選自羥基、氰基、胺基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷硫基、(1-6C) 烷基亞磺醯基、(1-6C) 烷基磺醯基、(1-6C) 烷基胺基、二-[(1-6C) 烷基] 胺基、(1-6C) 烷氧基羰基、N-(1-6C) 烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-6C) 烷基] 胺甲醯基、(2-6C) 烷醯基、(2-6C) 烷醯基氧基、(2-6C) 烷醯基胺基、N-(1-6C) 烷基-(2-6C) 烷醯基胺基、N-(1-6C) 烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C) 烷基] 胺磺醯基、(1-6C) 烷磺醯基胺基及 N-(1-6C) 烷基-(1-6C) 烷磺醯基胺基或 (3-8C) 環烷基或雜環基之取代基，其各可視情況經一或多個選自鹵素、氰基、硝基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、三氟甲基、(1-4C) 烷基、(2-4C) 烯基、(2-4C) 炔基、(1-3C) 烷氧基、(2-4C) 烯氧基、(2-4C) 炔氧基、(1-4C) 烷硫基、(1-4C) 烷基亞磺醯基、(1-4C) 烷基磺醯基、(1-4C) 烷基胺基、二-[(1-4C) 烷基] 胺基、(1-4C) 烷氧基羰基之基取代。

另一具體例中，Z 係選自氫、(1-6C) 烷基、(2-6C) 烯基、(2-6C) 炔基、(3-6C) 環烷基、(3-6C) 環烷基-(1-4C) 烷基、雜芳基、雜芳基-(1-4C) 烷基、吡啶基、吡啶-(1-4C) 烷基、吡咯啉基、吡咯啉基-(1-4C) 烷基、吡咯啉基、吡咯啉基-(1-4C) 烷基、嗎啉基、嗎啉基-(1-4C) 烷基、哌啶基、哌啶基-(1-4C) 烷基、哌啶基、哌啶基-(1-4C) 烷基、苯基及苯

基-(1-4C)烷基，

且其中Z內之任何雜芳基係選自異噁唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、吲哚基、喹啉基、苯并呋喃基及苯并噻吩基，

且其中Z取代基中任何(2-6C)伸烷基鏈之相鄰碳原子視情況藉於鏈中插入選自O及N(R¹²)之基而予以分隔，其中R¹²係選自氫及(1-3C)烷基，

且其中Z取代基內之任何烷基、(3-6C)環烷基或伸烷基視情況帶有一或多個鹵素或(1-4C)烷基取代基或選自羥基、氰基、胺基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基胺基及二-[(1-4C)烷基]胺基之取代基，

且其中Z取代基內之任何苯基、雜芳基或雜環基視情況帶有一或多個選自鹵素(較好為溴、氯或氟)、胺基、硝基、氰基、羥基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烷醯基、(1-4C)烷基磺醯基、胺甲醯基、[(1-4C)烷基]胺基、二-[(1-4C)烷基]胺基如二甲基胺基、N-[(1-4C)烷基]胺甲醯基及N,N-二-[(1-4C)烷基]胺甲醯基如N,N-二甲基胺甲醯基之取代基。

另一具體例中，Z係選自氫、(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基、(3-6C)環烷基、(3-6C)環烷基-(1-4C)烷基、雜芳基、雜芳基-(1-4C)烷基、吡啶基、吡啶-(1-4C)烷基、吡咯基、吡咯基-(1-4C)烷基、吡咯啶基、吡咯啶基-(1-4C)烷基、哌啶基、哌啶基-(1-4C)烷基、哌啶基及哌啶基-(1-4C)烷基，

且其中Z內之任何雜芳基係選自異噁唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、吲哚基、喹啉基、苯并呋喃基及苯并噻吩基，

且其中Z取代基中任何(2-6C)伸烷基鏈之相鄰碳原子視情況藉於鏈中插入選自O、NH及N(Me)之基而予以分隔，

且其中Z取代基內之任何烷基、(3-6C)環烷基或伸烷基視情況帶有一或多個鹵素或(1-4C)烷基取代基或選自羥基、氰基、胺基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基胺基及二-[(1-4C)烷基]胺基之取代基，

且其中Z取代基內之任何雜芳基或雜環基視情況帶有一或多個選自鹵素(較好為溴、氯或氟)、胺基、硝基、氰基、羥基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烷醯基、(1-4C)烷基磺醯基、胺甲醯基、[(1-4C)烷基]胺基、二-[(1-4C)烷基]胺基如二甲基胺基、N-[(1-4C)烷基]胺甲醯基及N,N-二-[(1-4C)烷基]胺甲醯基如N,N-二甲基胺甲醯基之取代基，

且其中Z取代基內之任何吡咯啉基、吡咯啶基、哌啶基或哌啉基視情況帶有1或2個氧代基取代基。

另一具體例中，Z係選自氫、(1-4C)烷基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、雜芳基及雜芳基-(1-4C)烷基，

且其中Z內之任何雜芳基係選自異噁唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡唑基、吡咯基及吲哚基，

且其中Z取代基內之任何烷基或伸烷基視情況帶有一或多個鹵素(如氟或氯)或(1-4C)烷基取代基或選自羥基、氰

基、胺基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基胺基及二-[(1-4C)烷基]胺基之取代基，

且其中Z取代基內之任何雜芳基或雜環基視情況帶有一或多個選自鹵素(尤其為溴、氯或氟)、胺基、硝基、氰基、羥基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、[(1-4C)烷基]胺基及二-[(1-4C)烷基]胺基如二甲基胺基之取代基。

另一具體例中，Z係選自氫、(1-4C)烷基、(2-4C)烯基及(2-4C)炔基，

且其中Z取代基內之任何烷基或伸烷基視情況帶有一或多個選自氟及氯之取代基或選自羥基、氰基、胺基、(1-3C)烷氧基、(1-3C)烷基胺基及二-[(1-3C)烷基]胺基之取代基。

另一具體例中，Z係選自氫、(1-4C)烷基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、羥基-(2-4C)烷基、(1-3C)烷氧基-(2-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、胺基-(2-4C)烷基、(1-3C)烷基胺基-(2-4C)烷基及二-[(1-3C)烷基]胺基-(2-4C)烷基。

另一具體例中，Z係選自氫、(1-3C)烷基、(2-3C)烯基、(2-3C)炔基、羥基-(2-3C)烷基、(1-3C)烷氧基-(2-3C)烷基及氰基-(1-3C)烷基。

尤其，Z係選自氫、(1-6C)烷基、(2-6C)烯基或(2-6C)炔基。

另一具體例中，Z係選自氫、甲基、乙基、異丙基、烯丙基、2-丙炔基及氰基甲基。

又其他具體例中，Z係選自氫及(1-3C)烷基(例如Z係選

自氫、甲基及乙基)。

較好Z為氫。

本發明另一具體例中， R^{20} 為氫且Z係選自氫及(1-3C)烷基。較好Z及 R^{20} 均為氫。

本發明之其他具體例中， $-X^2NZR^{20}$ 基係位於相對於鍵結至式I中 X^1 之 Q^a 中之環氮原子之鄰(2-)位上。更尤其是 $-X^2NZR^{20}$ 基為 $-C(O)NZR^{20}$ 且位於相對於鍵結至式I中 X^1 之 Q^a 中之環氮原子之鄰(2-)位上，其中Z及 R^{20} 具有本文定義之任何值。

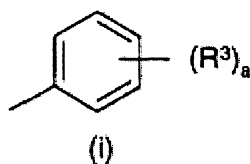
式I中苯胺基之具體例

本發明具體例中，a為1、2或3。

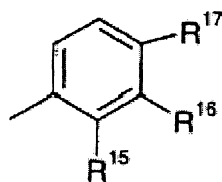
特定具體例中，當 R^3 在苯胺環之對位時，其係選自鹵素、氰基、硝基、羥基、胺基、三氟甲基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷基硫基、(1-6C)烷基胺基及二-[(1-6C)烷基]胺基。

適宜 R^3 取代基實例為鹵素、胺甲醯基、三氟甲基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、N-(1-6C)烷基胺甲醯基或N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基。特定具體例中，至少一個 R^3 基且較好所有 R^3 基為鹵素，如氯或氟。

式(I)中下式(i)之基：



之特定實例為下式(ii)之基：



(ii)

其中 R^{15} 或 R^{17} 之一為氫且另一者為鹵素如氯或氟，且較好為氟，且 R^{16} 為鹵素如溴、氯或氟，較好為氯或氟，且又更特別為氯或溴。較好 R^{16} 為氯。

此基特定實例為3-氯-2-氟苯基、3-溴-2-氟苯基或3-氯-4-氟苯基。

又特定具體例中， a 為1或2。一具體例中 a 為1。又一具體例中， a 為2，一個 R^3 為氟且另一者為氯或溴。

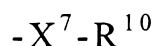
另一具體例中， a 為1或2且各 R^3 可相同或不同且選自氟、氯、溴及乙炔基。此具體例中，較好一個 R^3 基在式I之苯胺基之間(3-)位且係選自氯、溴及乙炔基(較好為氯或溴)且當 a 為2時，另一個 R^3 位在鄰(2-)位且為氟。較好當 a 為1時， R^3 位於式I之苯胺基之間(3-)位且為溴或乙炔基。

另一具體例中，式I中喹唑啉環上4-位置之苯胺基係選自3-氯-4-氟苯胺基、3-溴-2-氟苯胺基、3-氯-2-氟苯胺基、2-氟-5-氯苯胺基、3-溴苯胺基及3-乙炔基苯胺基。

更特別是在式I中喹唑啉環之4-位置上之苯胺基係選自3-氯-4-氟苯胺基、3-溴-2-氟苯胺基及3-氯-2-氟苯胺基。又更特別該苯胺基係3-溴-2-氟苯胺基或較好為3-氯-2-氟苯胺基。

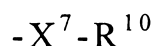
式IA中 X^8 之具體例

一具體例中， X^8 係選自 CH_2 、 O 或 NR^{13} 。當 X^8 為式 NR^{13} 基時，其中 R^{13} 為氫、胺甲醯基、胺磺醯基、甲醯基、(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷基磺醯基、N-(1-6C)烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基及N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基或形成下式基：



其中 X^7 為化學鍵或為 CO 且 R^{10} 如前述定義，例如 R^{10} 為視情況經鹵素、羥基、(1-6C)烷氧基、胺基、(1-4C)烷基胺基及N,N-二[(1-6C)烷基]胺基取代之(1-6C)烷基。

一具體例中， X^8 係選自 CH_2 、 O 或 NR^{13} 。當 X^8 為式 NR^{13} 基時， R^{13} 基之特定實例包含氫、羧基、胺甲醯基、N-(1-6C)烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基、(2-6C)烷醯基或下式基：



其中 X^7 及 R^{10} 如前述定義。

尤其，此例中 X^7 為化學鍵或 $C(O)$ 基。 R^{10} 宜選自視情況經一或多個基例如1至3個選自鹵素、羥基或(1-6C)烷氧基之基取代之(1-6C)烷基。此 $-X^7-R^{10}$ 基實例包含 CH_3 ； $COCH_3$ ； $COCH_2OH$ ； $COCH_2OCH_3$ ； $COCH(OH)CH_2OH$ ； $COCH(OCH_3)CH_2(OCH_3)$ ； $COCH(OH)CH_2OCH_3$ ； $COCH(OCH_3)CH_2OH$ ； $COCH_2CH_2OCH_3$ ； $COCH_2CH_3$ ； $COCH(OH)CH_3$ ；或 $COCH(OCH_3)CH_3$ 。

一具體例中 X^8 為 NR^{13} 其中 R^{13} 係選自氫、(1-4C)烷基、羥

基-(2-4C)烷基及(1-3C)烷氧基-(2-4C)烷基。例如 R^{13} 係選自氫、甲基、乙基及2-甲氧基乙基。

R^{13} 宜為氫或甲基。

特定具體例中，式IA中 X^8 為O或 CH_2 。

但特定具體例中，式IA中之b為0。

式I之特定具體例

較佳具體例中，式I之喹啉中， $-X^2ZR^{20}$ 基係位於相對於鍵結至式I中 X^1 之 Q^a 中之環氮原子之鄰(2-)位上。

本發明具體例中，係提供前述定義之式I之喹啉衍生物，其中：

R^1 係選自氫、羥基、(1-4C)烷氧基、羥基-(2-4C)烷氧基及(1-3C)烷氧基-(2-4C)烷氧基(尤其 R^1 係選自(1-4C)烷氧基、羥基-(2-4C)烷氧基及(1-3C)烷氧基-(2-4C)烷氧基)；

X^1 為 $C(R^9)_2$ ，其中一個 R^9 為氫且另一個 R^9 係選自氫、(1-4C)烷基、羥基-(1-4C)烷基、(1-3C)烷氧基-(1-3C)烷基(尤其 R^9 為氫或(1-3C)烷基，更好 R^9 為氫)，

或兩個 R^9 基與其所鍵結之碳原子一起形成(3-6C)環烷基環(例如環丙基環)；

Q^a 係選自吡啶-1-基、吡咯啉-1-基、哌啶-1-基、1,3-噻啶-3-基及嗎啉-1-基；

q 為0、1、2或3(尤其為0、1或2)；

各W可相同或不同且選自羥基、胺基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基胺基、二-[(1-4C)烷基]胺基、羥基-(1-4C)烷基及(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基，

或在 Q^a 中相鄰環碳原子上之兩個W基形成(1-3C)伸烷基橋，該(1-3C)伸烷基橋視情況帶有1或2個取代基，其可相同或不同且選自羥基、(1-3C)烷基及(1-3C)烷氧基；

X^2 係選自 $CH_2C(O)$ 及 $C(O)$ (較好 X^2 為 $C(O)$)；

Z係選自氫、(1-4C)烷基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、羥基-(2-4C)烷基、(1-3C)烷氧基-(2-4C)烷基、氟基-(1-4C)烷基、胺基-(2-4C)烷基、(1-3C)烷基胺基-(2-4C)烷基及二-[(1-3C)烷基]胺基-(2-4C)烷基；

R^{20} 為氫；

a為1、2或3(較好a為1或2)；

各 R^3 可相同或不同且選自氟、氯、溴及乙炔基；

或其醫藥可接受性鹽。

此具體例中，較好 $-X^2ZR^{20}$ 基係位於相對於鍵結至式I中 X^1 之 Q^a 中之環氮原子之鄰(2-)位上。

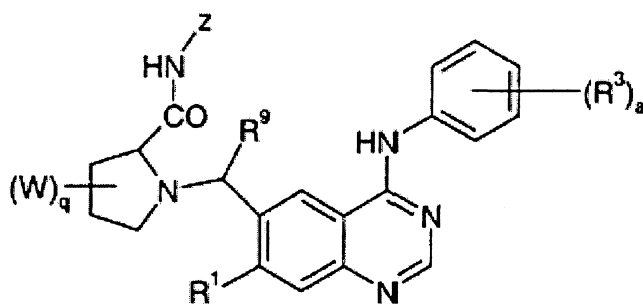
此具體例中，Z之特定值為選自氫、(1-3C)烷基、(2-3C)烯基及(2-3C)炔基之基。更特別是Z係選自氫、甲基及乙基。較好Z為氫。

此具體例中，q之特定值為0或1且W係選自羥基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基、羥基-(1-3C)烷基及(1-3C)烷基-(1-3C)烷基。

此具體例中，較好a為1或2且一個 R^3 基係在苯胺基之間(3-)位上且係選自氟、溴及乙炔基(尤其氟或溴)且另一 R^3 基係在苯胺基之鄰(2-)或對(4-)位上且係選自氟及氯(尤其是氟)。

此具體例中，在式I中喹啉環之4-位上之特定苯胺基係選自3-氯-4-氟苯胺基、3-溴-2-氟苯胺基、3-氯-2-氟苯胺基、3-溴苯胺基及3-乙炔基苯胺基。又更特別是苯胺基為3-溴-2-氟苯胺基或較好為3-氯-2-氟苯胺基。

本發明另一具體例中，提供一種式IB之式I喹啉衍生物：



IB

其中 R^1 、 R^3 、 Z 、 W 及 q 具有式I中相關定義之任何值；

R^9 係選自氫及(1-3C)烷基(例如 R^9 為氫或甲基，較好 R^9 為氫)；及

a 為1、2或3(較好為1或2)且各 R^3 可相同或不同且選自氟、氯、溴及乙炔基(較好一個 R^3 位於式IB之苯胺基之間(3-)位上且係選自氯、溴及乙炔基且當 a 為2時，另一個 R^3 為氟)；

或其醫藥可接受性鹽。

式IB之喹啉衍生物中， R^1 之特定值為(1-4C)烷氧基、羥基-(2-4C)烷氧基及(1-3C)烷氧基-(2-4C)烷氧基。更特別是 R^1 為(1-4C)烷氧基如甲氧基、乙氧基或異丙氧基。

式IB之喹啉衍生物中， q 之特定值為0或1且 W 係選自羥基、胺基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基胺

基、二-[(1-4C)烷基]胺基、羥基-(1-4C)烷基及(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基。尤其W係選自羥基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基、羥基-(1-3C)烷基及(1-3C)烷氧基-(1-3C)烷基，

或q為2且在吡咯啉-1-基環中之相鄰環碳原子上之兩個W基形成(1-3C)伸烷基橋，該(1-3C)伸烷基橋視情況帶有1或2個取代基，其可相同或不同且選自羥基、(1-3C)烷基及(1-3C)烷氧基。

式IB中Z之特定值係選自氫及(1-3C)烷基之基。但較好Z為氫。

此具體例中，在式IB中喹啉環上4-位之特定苯胺基係選自3-氯-4-氟苯胺基、3-溴-2-氟苯胺基、3-氯-2-氟苯胺基、3-溴苯胺基及3-乙炔基苯胺基。又更特別是苯胺基為3-溴-2-氟苯胺基或較好為3-氯-2-氟苯胺基。

依據特定喹啉衍生物為前述定義之式IB，其中：

R¹為(1-4C)烷氧基；

R⁹為氫或甲基(較好為氫)；

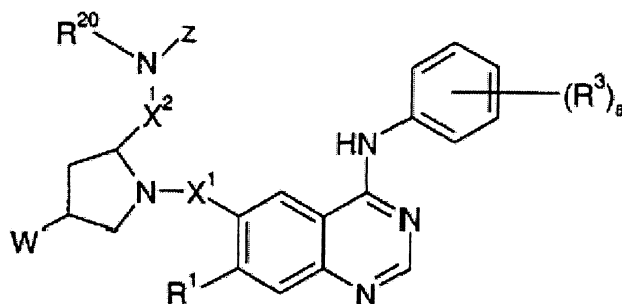
q為0、1或2(較好為0或1)且W具有前述有關式I之喹啉衍生物對W定義之任何值(尤其W係選自羥基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基、羥基-(1-3C)烷基及(1-3C)烷氧基-(1-3C)烷基，例如W為羥基、甲氧基或乙氧基)；

Z係選自氫及(1-3C)烷基(較好Z為氫)；及

喹啉環4-位上之苯胺基係選自3-氯-4-氟苯胺基、3-溴-2-氟苯胺基且尤其3-氯-2-氟苯胺基；

或其醫藥可接受性鹽。

本發明另一具體例為式IA化合物，其中q為1且W位在吡咯啉-1-基環之4-位上，因而式I之喹唑啉衍生物表示為式IC或其醫藥可接受性鹽：



IC

其中W、R¹、R³、X¹、X²、R²⁰及Z如式IA相關之定義。

式IC之喹唑啉衍生物中，X²宜為C(O)。

本發明具體例中，提供前述定義之式IC化合物或其醫藥可接受性鹽，其中：

R¹為(1-4C)烷氧基；

X¹為CH₂或CH(CH₃)(較好X¹為CH₂)；

X²為C(O)；

R²⁰為氫；

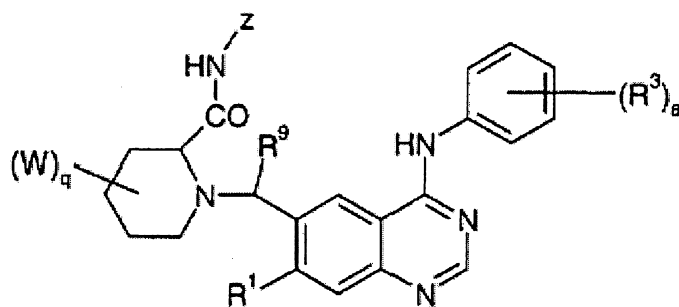
Z為氫或(1-3C)烷基；

W具有式I之喹唑啉衍生物中W相關之定義之任何值；及在式IC中4-位之苯胺基係選自3-氯-4-氟苯胺基、3-溴-2-氟苯胺基、3-氯-2-氟苯胺基、3-溴苯胺基及3-乙炔基苯胺基(特別是苯胺基為3-溴-2-氟苯胺基或較好為3-氯-2-氟苯胺基)。

此具體例中，q為0或1且W係選自羥基、胺基、(1-4C)烷

基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基胺基、二-[(1-4C)烷基]胺基、羥基-(1-4C)烷基及(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基。尤其W係選自羥基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基、羥基-(1-3C)烷基及(1-3C)烷氧基-(1-3C)烷基，例如W為羥基、甲氧基或乙氧基。

本發明另一具體例係提供式ID之式I喹唑啉衍生物：



ID

其中 R^1 、 R^3 、Z、W及q具有式I中相關定義之任何值；

R^9 係選自氫及(1-3C)烷基(例如 R^9 為氫或甲基，較好 R^9 為氫)；及

a為1、2或3(較好為1或2)且各 R^3 可相同或不同且選自氟、氯、溴及乙炔基；

或其醫藥可接受性鹽。

式ID之喹唑啉衍生物中， R^1 之特定值為(1-4C)烷氧基、羥基-(2-4C)烷氧基及(1-3C)烷氧基-(2-4C)烷氧基。更特別是 R^1 為(1-4C)烷氧基如甲氧基、乙氧基或異丙氧基。

式ID之喹唑啉衍生物中，q之特定值為0或1且W係選自羥基、胺基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基胺基、二-[(1-4C)烷基]胺基、羥基-(1-4C)烷基及(1-4C)烷氧

基-(1-4C)烷基。尤其W係選自羥基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基、羥基-(1-3C)烷基及(1-3C)烷氧基-(1-3C)烷基。

式ID中Z之特定值係選自氫及(1-3C)烷基之基。但較好Z為氫。

此具體例中，在式ID中喹啉環上4-位之特定苯胺基係選自3-氯-4-氟苯胺基、3-溴-2-氟苯胺基、3-氯-2-氟苯胺基、3-溴苯胺基及3-乙炔基苯胺基。又更特別是苯胺基為3-溴-2-氟苯胺基或較好為3-氯-2-氟苯胺基。

依據特定喹啉衍生物為前述定義之式ID，其中：

R¹為(1-4C)烷氧基；

R⁹係選自氫及甲基(較好為甲基)；

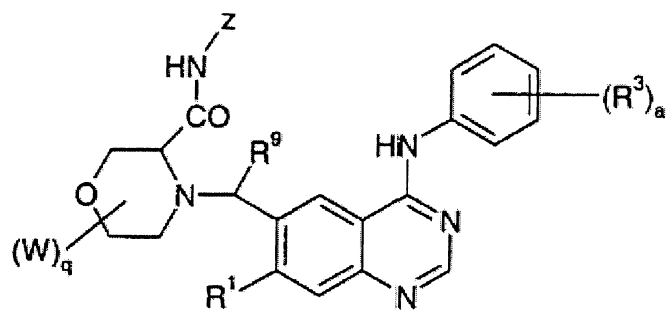
q為0、1或2(較好為0或1)且W具有前述有關式I之喹啉衍生物對W定義之任何值(尤其W係選自羥基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基、羥基-(1-3C)烷基及(1-3C)烷氧基-(1-3C)烷基，例如W為羥基、甲氧基或乙氧基)；

Z係選自氫及(1-3C)烷基(較好Z為氫)；及

喹啉環4-位上之苯胺基係選自3-氯-4-氟苯胺基、3-溴-2-氟苯胺基且尤其3-氯-2-氟苯胺基；

或其醫藥可接受性鹽。

本發明另一具體例係提供式IE之式I喹啉衍生物：



IE

其中 R^1 、 R^3 、 Z 、 W 及 q 具有式 I 中相關定義之任何值；

R^9 係選自氫及 (1-3C) 烷基 (例如 R^9 為氫或甲基，較好 R^9 為氫)；及

a 為 1、2 或 3 (較好為 1 或 2) 且各 R^3 可相同或不同且選自氟、氯、溴及乙炔基；

或其醫藥可接受性鹽。

式 IE 之喹唑啉衍生物中， R^1 之特定值為 (1-4C) 烷氧基、羥基-(2-4C) 烷氧基及 (1-3C) 烷氧基-(2-4C) 烷氧基。更特別是 R^1 為 (1-4C) 烷氧基如甲氧基、乙氧基或異丙氧基。

式 IE 之喹唑啉衍生物中， q 之特定值為 0 或 1 且 W 係選自鹵素、(1-4C) 烷基、羥基-(1-4C) 烷基及 (1-4C) 烷氧基-(1-4C) 烷基。尤其 W 係選自 (1-3C) 烷基、羥基-(1-3C) 烷基及 (1-3C) 烷氧基-(1-3C) 烷基。

式 IE 中 Z 之特定值係選自氫及 (1-3C) 烷基之基。但較好 Z 為氫。

此具體例中，在式 IE 中喹唑啉環上 4-位之特定苯胺基係選自 3-氯-4-氟苯胺基、3-溴-2-氟苯胺基、3-氯-2-氟苯胺基、3-溴苯胺基及 3-乙炔基苯胺基。又更特別是苯胺基為

3-溴-2-氟苯胺基或較好為3-氯-2-氟苯胺基。

依據特定喹啉衍生物為前述定義之式IE，其中：

R^1 為(1-4C)烷氧基；

R^9 為氫或甲基(較好為氫)；

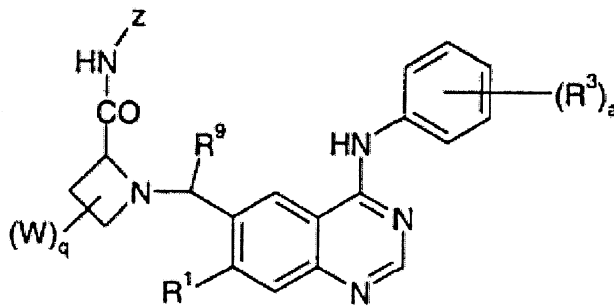
q 為0、1或2(較好為0或1)且 W 具有前述有關式I之喹啉衍生物對 W 定義之任何值(尤其 W 係選自(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基、羥基-(1-3C)烷基及(1-3C)烷氧基-(1-3C)烷基)；

Z 係選自氫及(1-3C)烷基(較好 Z 為氫)；及

喹啉環4-位上之苯胺基係選自3-氯-4-氟苯胺基、3-溴-2-氟苯胺基且尤其3-氯-2-氟苯胺基；

或其醫藥可接受性鹽。

本發明另一具體例係提供式IF之式I喹啉衍生物：



IF

其中 R^1 、 R^3 、 W 、 q 及 Z 具有式I中相關定義之任何值；

R^9 係選自氫及(1-3C)烷基(例如 R^9 為氫或甲基，較好 R^9 為氫)；及

a 為1、2或3(較好為1或2)且各 R^3 可相同或不同且選自氟、氯、溴及乙炔基；

或其醫藥可接受性鹽。

式IF之喹唑啉衍生物中， R^1 之特定值為(1-4C)烷氧基、羥基-(2-4C)烷氧基及(1-3C)烷氧基-(2-4C)烷氧基。更特別是 R^1 為(1-4C)烷氧基如甲氧基、乙氧基或異丙氧基。

式IF之喹唑啉衍生物中， q 之特定值為0或1且 W 係選自鹵素、羥基、(1-4C)烷基、羥基-(1-4C)烷基及(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基。尤其 W 係選自羥基、(1-3C)烷基、羥基-(1-3C)烷基及(1-3C)烷氧基-(1-3C)烷基。較好 q 為0或1且 W 若存在時係位於式IF中吡啶-1-基環之3-位置。

式IF中 Z 之特定值係選自氫及(1-3C)烷基之基。但較好 Z 為氫。

此具體例中，在式IF中喹唑啉環上4-位之特定苯胺基係選自3-氯-4-氟苯胺基、3-溴-2-氟苯胺基、3-氯-2-氟苯胺基、3-溴苯胺基及3-乙炔基苯胺基。又更特別是苯胺基為3-溴-2-氟苯胺基或較好為3-氯-2-氟苯胺基。

依據特定喹唑啉衍生物為前述定義之式IF，其中：

R^1 為(1-4C)烷氧基；

R^9 為氫或甲基(較好為氫)；

q 為0、1或2(較好為0或1)， W 位在吡啶-1-基環之3-位置且具有前述有關式I之喹唑啉衍生物對 W 定義之任何值(尤其 W 係選自羥基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基、羥基-(1-3C)烷基及(1-3C)烷氧基-(1-3C)烷基，例如 W 為羥基、甲氧基或乙氧基)；

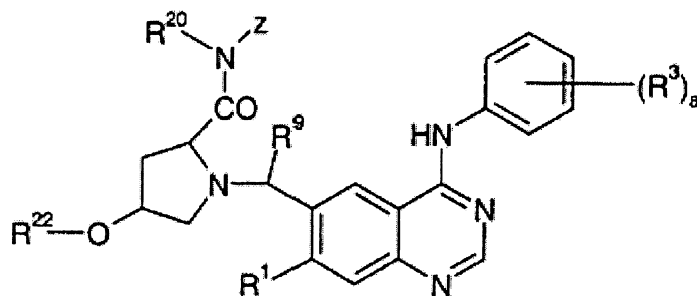
Z 係選自氫及(1-3C)烷基(較好 Z 為氫)；及

喹唑啉環4-位上之苯胺基係選自3-氯-4-氟苯胺基、3-溴-

2-氟苯胺基且尤其3-氯-2-氟苯胺基；

或其醫藥可接受性鹽。

本發明另一具體例係提供式IG之式I喹啉衍生物：



IG

其中 R^1 、 R^3 、 R^{20} 、 a 及 Z 具有式I中相關定義之任何值；

R^9 為氫或甲基(較好為氫)；及

R^{22} 係選自氫、(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基、(2-6C)烷醯基及 R^{10} 基，其中 R^{10} 如前述式I中相關定義。

R^{22} 特定實例包含氫、(1-6C)烷基如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、鹵基-(1-6C)烷基、羥基-(2-6C)烷基或(1-6C)烷氧基-(2-6C)烷基；

或其醫藥可接受性鹽。

R^{22} 之又其他實例包含氫、(1-4C)烷基、鹵基-(1-4C)烷基、羥基-(2-4C)烷基或(1-3C)烷氧基-(2-4C)烷基。

更尤其， R^{22} 可為氫或(1-6C)烷基)，又更好 R^{22} 為(1-4C)烷基如甲基或乙基。

本發明式IG之此具體例中， Z 及 R^{20} 宜為氫。

據此特定之喹啉衍生物為前述定義之式IG，其中：

R^1 為(1-4C)烷氧基；

R^9 為氫或甲基(較好為甲基)；

R^{20} 為氫；

Z係選自氫及(1-3C)烷基(較好為氫)；

喹啉環4-位上之苯胺基係選自3-氯-4-氟苯胺基、3-溴-2-氟苯胺基且尤其3-氯-2-氟苯胺基；及

R^{22} 為本文定義之任何值，尤其是氫或(1-3C)烷基；

或其醫藥可接受性鹽。

需了解上述定義之某些式I化合物可因一或多個不對稱取代之碳及/或硫原子而存在有光學活性或消旋態，且據此可存在並單離為對映異構上純物、非對映異構物之混合物或消旋物。本發明包含其定義中之任何消旋物、光學活性、對映異構純物、非對映異構物之混合物、式(I)化合物之立體異構物、或其混合物，其帶有上述活性。光學活性態之合成可藉本技藝已知之標準有機化學進行，例如自光學活性起始物合成或藉消旋態解析而獲得。類似地，上述活性可使用後文所述之標準實驗室技術評估。

本發明有關帶有抗增生活性之所有式I化合物之互變態。

亦需了解某些式I化合物可存在為溶劑化物以及非溶劑化態，例如水合態。需了解本發明包含帶有抗增生活性之所有此溶劑化物。

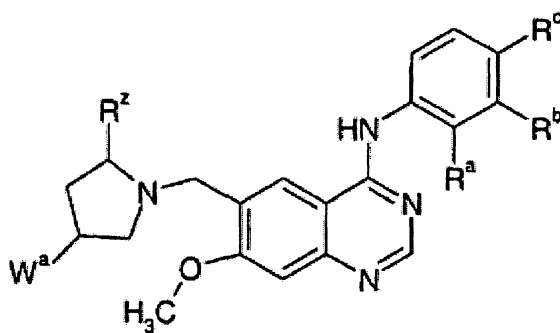
亦需了解某些式I化合物展現多晶態，且本發明包含帶有抗增生活性之所有此多晶態。

式I化合物之適宜醫藥可接受性鹽為例如式I化合物之酸加成鹽，例如與無機酸或有機酸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、

三氟乙酸、檸檬酸或丙二酸之酸加成鹽；或例如帶有足夠酸性之式I化合物之鹽，例如鹼或鹼土金屬鹽如鈣鹽或鎂鹽或銨鹽，或與有機鹼如甲基胺、二甲基胺、三甲基胺、吡啶、嗎啉或三-(2-羥基乙基)胺之鹽。

本發明化合物為例如選自表I及II所說明之化合物之式I
噻唑啉衍生物：

表 I



化合物編號	R ^z	R ^a	R ^b	R ^c	W ^a
1		F	Cl	H	H
2		F	Cl	H	H
3		H	Cl	F	H
4		F	Cl	H	HO ^{.....}
5		F	Cl	H	HO ^{.....}
6		F	Cl	H	HO ^{.....}
7		F	Cl	H	HO ^{.....}

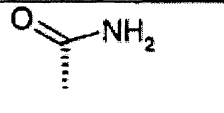
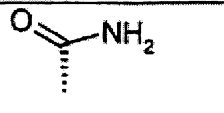
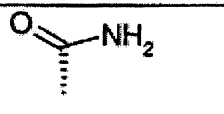

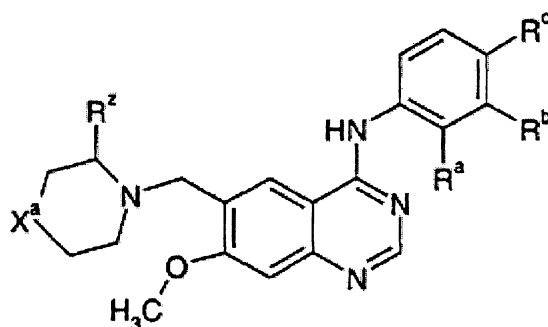
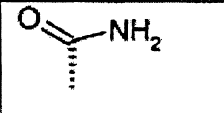
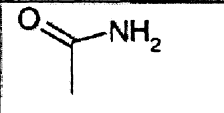
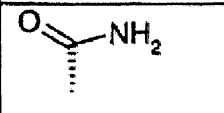
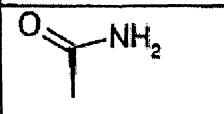
化合物編號	R ^z	R ^a	R ^b	R ^c	W ^a
8		H	Cl	F	H
9		H	Cl	F	HO ^{.....}
13		F	Cl	H	MeO ^{.....}
14		F	Cl	H	H

表 II



化合物編號	R ^z	R ^a	R ^b	R ^c	X ^a
10		F	Cl	H	CH ₂
11		F	Cl	H	O
12		H	Cl	F	CH ₂
15		F	Cl	H	CH ₂

本發明特定化合物為例如選自下列之式 I 之喹唑啉衍生物：

1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}甲基)-

L-脯胺醯胺；

1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-

D-脯胺醯胺；

(4R)-1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}

甲基)-4-羥基-L-脯胺醯胺；

(4S)-1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲

基)-4-羥基-L-脯胺醯胺；

(4S)-1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲

基)-4-羥基-D-脯胺醯胺；

(4R)-1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}

甲基)-4-羥基-D-脯胺醯胺；

1-({4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-

L-脯胺醯胺；

1-({4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-

D-脯胺醯胺；

(4R)-1-({4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}

甲基)-4-羥基-D-脯胺醯胺；

(4R)-1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}

甲基)-4-氫過氧基-D-脯胺醯胺；

1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-

D-脯胺醯胺；及

1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-

N,N-二甲基-L-脯胺醯胺；

或其醫藥可接受性鹽。

本發明另一特定化合物為例如選自下列之式I之喹啉
衍生物：

(4R)-3-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}
甲基)-1,3-噻唑啉-4-羧醯胺；

(3S)-1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲
基)-3-羥基-L-脯胺醯胺；

(4R)-1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}
甲基)-4-乙氧基-D-脯胺醯胺；

1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-
2-甲基脯胺醯胺；及

(1S,5R)-3-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-
基}甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧醯胺；

或其醫藥可接受性鹽。

本發明又一目的係提供一種製備式I之喹啉衍生物或
其醫藥可接受性鹽之方法。將了解某些下列製程期間，某
些取代基可能需要保護以避免其不利反應。熟知本技藝者
將了解何時需要此保護反應及如何進行此保護且隨後移
除。

保護基實例參見許多普通參考書之一，例如'有機合成
保護基'，Theodora Green(出版社：John Wiley & Sons)。
保護基可藉文獻中所述之任何習知方法或化學領域者所習
知之適用於移除相關保護基之方法移除，此等方法係選擇
成可對分子其他基有最小干擾之下進行保護基移除。

因此，若反應物包含例如胺基、羧基或羥基之基，其宜

在本文所述之有些反應中保護該等基。

胺基或烷基胺基之適宜保護基為例如醯基例如烷醯基如乙醯基、烷氧基羰基例如甲氧基羰基、乙氧基羰基或第三丁氧基羰基、芳基甲氧基羰基例如苄氧基羰基、或芳醯基例如苯甲醯基。上述保護基之去保護條件勢必隨所選之保護基而異。因此，例如醯基如烷醯基或烷氧基羰基或芳醯基可藉例如以適宜鹼如鹼金屬氫氧化物例如氫氧化鋰或氫氧化鈉水解而移除。或者醯基如第三丁氧基羰基可藉例如以適宜酸如鹽酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸處理而移除，及芳基甲氧基羰基如苄氧基羰基可藉例如在觸媒如鈀/碳上氫化或藉路易士酸例如參(三氟乙酸)硼處理而移除。對一級胺基之另一適宜保護基為例如可藉烷基胺例如二甲基胺基丙基胺處理或以聯胺處理而移除之酞醯基。

羥基之適宜保護基為例如醯基例如烷醯基如乙醯基、芳醯基例如苯甲醯基、或芳基甲基例如苄基。上述保護基之去保護條件勢必隨所選之保護基而異。因此，例如醯基如烷醯基或芳醯基可藉例如以適宜鹼如鹼金屬氫氧化物例如氫氧化鋰、氫氧化鈉或氨水解而移除。或者芳基甲基如苄基可藉例如在觸媒如鈀/碳上氫化而移除。

羧基之適宜保護基為例如酯化基例如可藉例如鹼如氫氧化鈉水解而移除之甲基或乙基，或例如可藉例如酸例如有機酸如三氟乙酸處理而移除之第三丁基，或例如可藉例如在觸媒如鈀/碳上氫化而移除之苄基。樹脂亦可使用作為保護基。

該等保護基可在合成任何階段使用化學領域悉知之習知技術移除。

式I之喹啉衍生物或其醫藥可接受性鹽可藉已知可應用於製備化學相關化合物之任何方法製備。此方法當用以製備本發明之式I之喹啉衍生物或其醫藥可接受性鹽時，將提供作為本發明之又一特徵並藉下列代表性實例加以說明。必要之起始物可藉有機化學之標準程序獲得(例如參見高等有機化學(Wiley-Interscience)，Jerry March)。此起始物之製備描述於隨附之非限制性實例中。或者，必要起始物可藉熟知有機化學領域中所說明之類似程序獲得。製備必要起始物或相關化合物(其可採用以形成必要起始物)之資訊亦可見於下列專利及申請公報，其相關製程段落併入本文供參考：WO 94/27965、WO 95/03283、WO 96/33977、WO 96/33978、WO 96/33979、WO 96/33980、WO 96/33981、WO 97/30034、WO 97/38994、WO 01/66099、US 5,252,586、EP 520 722、EP 566 226、EP 602 851及EP 635 507。

本發明亦提供式I之喹啉衍生物或其醫藥可接受性鹽，其可藉下列方法製備(其中各變數如本文定義，除非另有說明)：

本發明亦提供下述之製備式I之喹啉衍生物或其醫藥可接受性鹽之方法。

將了解某些下列製程期間，某些取代基可能需要保護以避免其不利反應。熟知本技藝者將了解何時需要此保護反

應及如何進行此保護且隨後移除。

保護基實例參見許多普通參考書之一，例如‘有機合成保護基’，Theodora Green(出版社：John Wiley & Sons)。保護基可藉文獻中所述之任何習知方法或化學領域者所習知之適用於移除相關保護基之方法移除，此等方法係選擇成可對分子其他基有最小干擾之下進行保護基移除。

因此，若反應物包含例如胺基、羧基或羥基之基，其宜在本文所述之有些反應中保護該等基。

胺基或烷基胺基之適宜保護基為例如醯基例如烷醯基如乙醯基、烷氧基羰基例如甲氧基羰基、乙氧基羰基或第三丁氧基羰基、芳基甲氧基羰基例如苄氧基羰基、或芳醯基例如苯甲醯基。上述保護基之去保護條件勢必隨所選之保護基而異。因此，例如醯基如烷醯基或烷氧基羰基或芳醯基可藉例如以適宜鹼如鹼金屬氫氧化物例如氫氧化鋰或氫氧化鈉水解而移除。或者醯基如第三丁氧基羰基可藉例如以適宜酸如鹽酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸處理而移除，及芳基甲氧基羰基如苄氧基羰基可藉例如在觸媒如鈮/碳上氫化或藉路易斯酸例如參(三氟乙酸)硼處理而移除。對一級胺基之另一適宜保護基為例如可藉烷基胺例如二甲基胺基丙基胺處理或以聯胺處理而移除之酞醯基。

羥基之適宜保護基為例如醯基例如烷醯基如乙醯基、芳醯基例如苯甲醯基、或芳基甲基例如苄基。上述保護基之去保護條件勢必隨所選之保護基而異。因此，例如醯基如烷醯基或芳醯基可藉例如以適宜鹼如鹼金屬氫氧化物例如

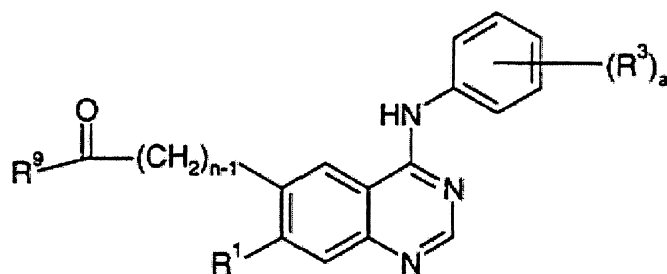
氫氧化鋰、氫氧化鈉或氨水解而移除。或者芳基甲基如苄基可藉例如在觸媒如鈀/碳上氫化而移除。

羧基之適宜保護基為例如酯化基例如可藉例如鹼如氫氧化鈉水解而移除之甲基或乙基，或例如可藉例如酸例如有機酸如三氟乙酸處理而移除之第三丁基，或例如可藉例如在觸媒如鈀/碳上氫化而移除之苄基。樹脂亦可使用作為保護基。

該等保護基可在合成任何階段使用化學領域悉知之習知技術移除。

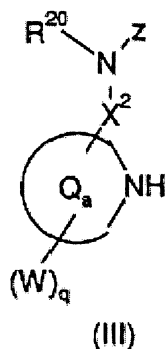
方法(a)

使式(II)之化合物：



II

(其中 n 、 a 、 R^1 、 R^3 及 R^9 如式 I 之相關定義，但若需要則使任何官能基予以保護)，與式(III)化合物反應：



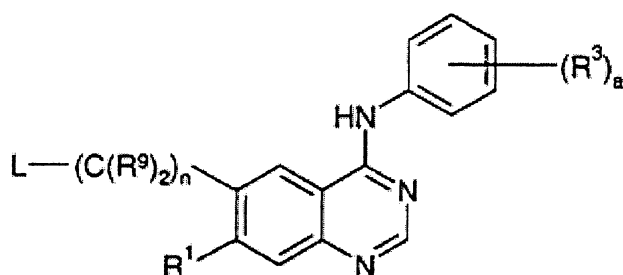
(III)

(其中 X^2 、 W 、 Z 、 R^{20} 、 b 及 Q^a 如式 I 之相關定義，但若需要

則使任何官能基予以保護)；或

方法(b)：

使式(XX)化合物：

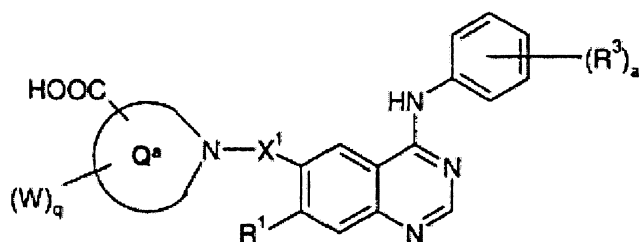


(XX)

(其中 R^1 、 R^3 、 R^9 、 n 及 a 如式 I 之相關定義，但若需要則使任何官能基予以保護，且 L 為離去基如甲磺酸根、甲苯磺酸根或鹵基)，與方法(a)中相關定義之式(III)化合物反應；或

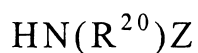
方法(c)：

對製備其中 X^2 為 $C(O)$ 之式 I 喹唑啉衍生物而言，宜在適宜鹼存在下使式(XXI)之喹唑啉或其反應性衍生物：



XXI

(其中 R^1 、 R^3 、 W 、 a 、 q 、 X^1 及 Q^a 前述任何定義，但若需要則使任何官能基予以保護)，與式 XXII 化合物或其鹽偶合：



XXII

(其中 R^{20} 及 Z 具有前述任何定義，但若需要則使任何官能基予以保護)；

方法(d)：

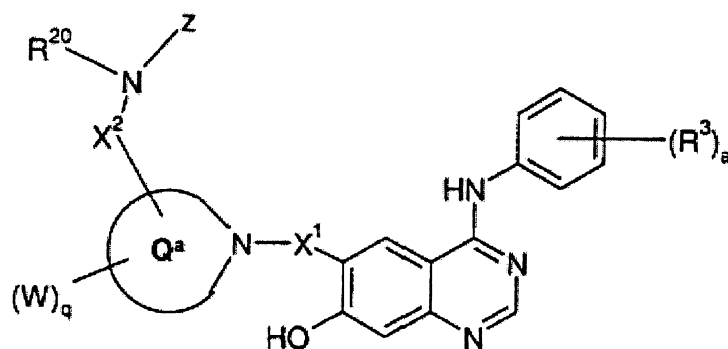
含有NH基之對應式I之喹啉衍生物以適當之醛進行還原性胺化；或

方法(e)：

對製備其中 R^1 為羥基之式I喹啉衍生物而言，使其中 R^1 為(1-6C)烷氧基之式I喹啉衍生物斷裂；或

方法(f)：

對製備其中 R^1 係藉氧原子鍵結至喹啉環之式I喹啉衍生物而言，使式(XXIII)之化合物：



XXIII

(其中 R^3 、 R^{20} 、 Z 、 W 、 a 、 q 、 X^1 、 X^2 及 Q^a 如前述任何定義，但若需要則使任何官能基予以保護)，與式 $R^{1'}OH$ 之化合物偶合(其中 $R^{1'}$ 為前述對 R^1 定義之氧鍵聯基團(例如 Q^1-O-)，但若需要則使任何官能基予以保護)；

且隨後，若需要(以任何順序)：

(i)使式I之喹啉衍生物轉化成另一式I之喹啉衍生物；

(ii)藉習知方式移除存在之任何保護基；及

(iii)形成醫藥可接受性鹽。

上述反應之特定條件如下：

方法(a)之反應條件

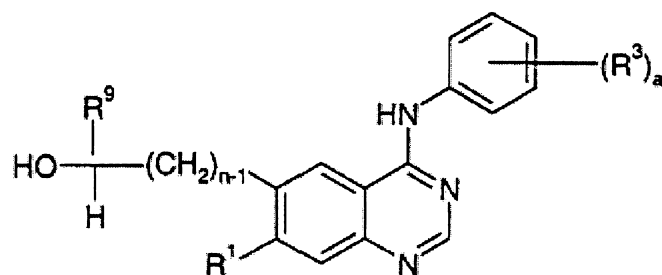
此反應宜在下述有關方法(d)所述之還原性胺化條件下進行。較好該反應係在還原劑尤其是路易士酸如硼化合物或在氫存在下進行。特定實例為三乙醯氧基硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉、硼氫化鈉或聚合物擔持之硼氫化物。該反應宜在有機溶劑如四氫呋喃(THF)、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或烷醇如甲醇或乙醇中進行。宜利用適度溫度例如自0-60°C且較好為周圍溫度。該反應亦可在乾燥劑或脫水劑存在下進行，一般為硫酸鎂或分子篩，因為其有助於驅動往前之反應。

若需要，可利用光學活性或解析態之式(III)化合物，以製造光學活性態之式I化合物。

方法(a)尤其適用於製備其中n為1之式I喹啉衍生物。

方法(a)之起始物製備

式(II)化合物宜藉由使式(IV)化合物氧化而製備：



IV

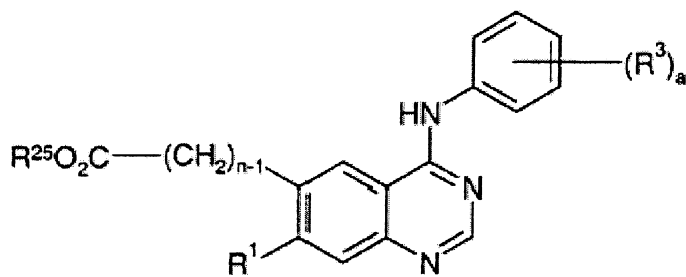
其中R⁹、R¹、R³、n及a如式I相關定義，但其中任何官能基若需要時予以保護。氧化宜使用氧化劑如氧化錳、四-

正-丙基銨過鈳酸鹽 (TPAP)/N-甲基嗎啉N-氧化物進行或利用史旺 (Swern) 條件 (如藉添加鹼如三乙胺藉二甲基亞砜 (DMSO) 之草醯氯活化而促進之氧化反應) 進行。於有機溶劑如二氯甲烷、甲醇、二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或 THF 中進行。且宜利用適度溫度例如自 0-50°C 且較好為周圍溫度。該反應係持續足以發生氧化之時間。若需要，產物可使用管柱層析例如在矽膠管柱上分離。

或者，其中 n 為 1 且 R^9 為氫之式 (II) 化合物係藉例如下列定義之式 (VII) 化合物氫甲醯化而製備。此例中，該反應宜藉使式 (VII) 化合物與一氧化碳及還原劑如三辛基矽烷或三乙基矽烷，在鈹觸媒如乙酸鈹存在下，宜與強電子供給體如二苯基膦醯丙烷及鹼如三乙胺組合下反應而進行。該反應宜在惰性溶劑或稀釋劑例如 N,N-二甲基甲醯胺存在下進行。該反應宜在升溫下例如 40 至 100°C，如約 70°C 進行。

其中 n 為 1 且 R^9 為甲基之式 (II) 化合物可藉例如使下述定義之式 (VII) 化合物與 (1-6C) 烷基乙烯醚如正丁基乙烯醚，在鈹觸媒如乙酸鈹存在下，宜與強電子供給體如二苯基膦醯丙烷及鹼如三乙胺組合下反應而進行。該反應後，所得醚以酸處理獲得式 II 化合物。該反應宜在惰性溶劑或稀釋劑存在下及以類似上述氫甲醯化之條件進行。

其中 R^9 為氫之式 (IV) 化合物宜藉式 (V) 化合物還原而製備：



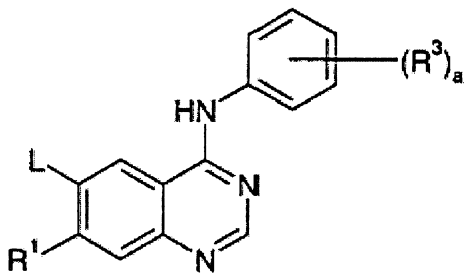
V

其中 R^1 、 R^3 、 n 及 a 如式 I 相關定義，但若需要任何官能基予以保護，且 R^{25} 為酸保護基如 (1-6C) 烷基。該還原反應宜使用還原劑如氫化鋰鋁 (LiAlH_4)、氫化二異丁基鋁 (DIBAL-H)、硼氫化鈉 (NaBH_4) 或 $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ 進行。可用於此方法之特定還原劑為 Red-Al，一種式 (VI) 之化合物：



其係以溶液獲得例如 65-70% w/w 於有機溶劑如己烷或甲苯中之溶液。此反應宜在有機溶劑如 THF 中，在低溫或適度溫度例如自 -100 至 60°C 進行。與 Red-AL 反應結束後，該反應可藉例如酒石酸氫鈉在水中淬冷。

其中 n 為 1 之式 (V) 化合物可藉使式 (VII) 化合物氫羧酸化而製備：



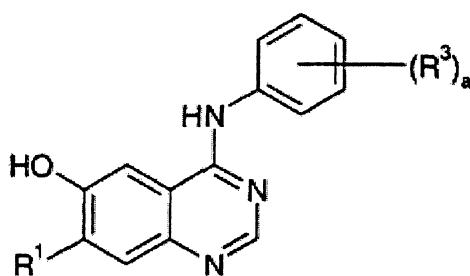
VII

其中 R^1 、 R^3 及 a 如式 I 相關定義，但若需要任何官能基經保護，且 L 代表離去基。尤其此反應係使式 (VII) 化合物與

一氧化碳及式 $R^{25}OH$ 之醇 (其中 R^{25} 如前述式 (V) 有關之定義), 在鈀觸媒如乙酸鈀存在下, 宜與強電子供給體如二苯基膦醯丙烷及鹼如三乙胺組合下反應而進行。該反應宜在惰性溶劑或稀釋劑例如 N,N -二甲基甲醯胺存在下進行。該反應宜在升溫下例如 40 至 $100^{\circ}C$, 如約 $70^{\circ}C$ 進行。

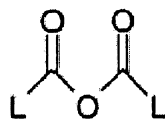
式 V 中離去基 L 之特定實例包含三氟甲烷磺醯氧基或鹵基如氯、溴或碘。

式 (VII) 化合物之製備宜使式 (VIII) 化合物:



(VIII)

(其中 R^1 、 R^3 及 a 如式 I 相關定義, 但若需要任何官能基經保護), 與鹵化劑或式 (IX) 化合物反應:

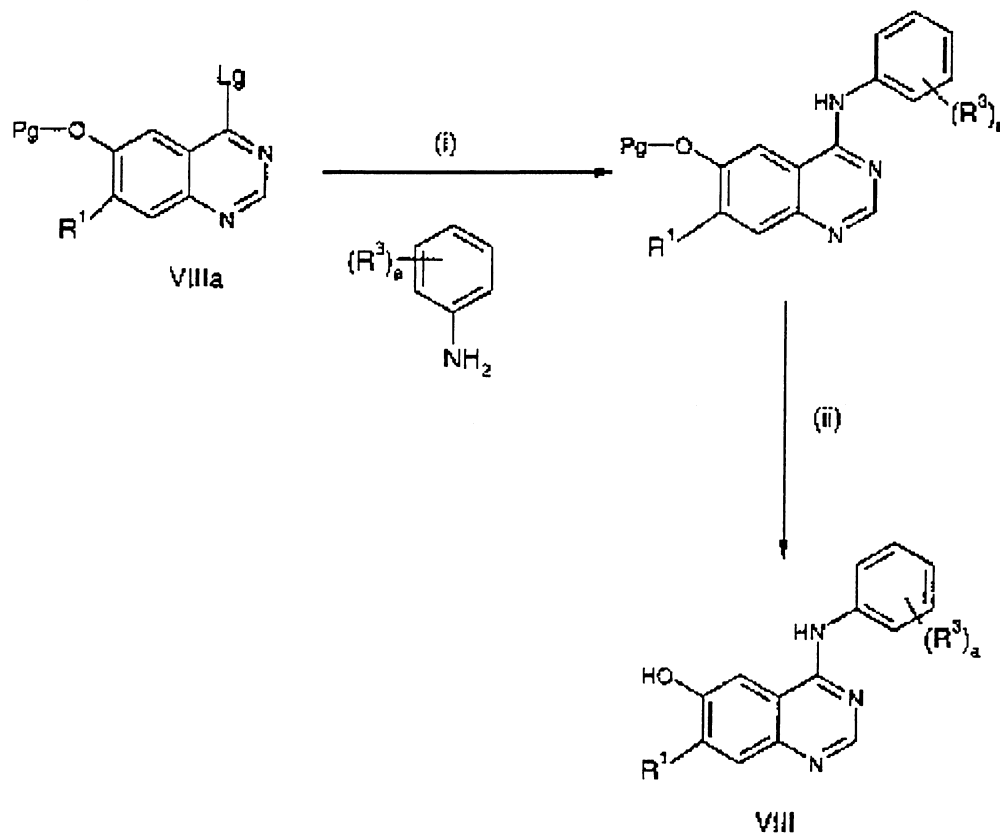


(IX)

其中 L 為鹵基以外之離去基。此反應宜在惰性有機溶劑如二氯甲烷、THF 或 1,2-二氯乙烷中, 在鹼如吡啶、三乙胺、二異丙基乙胺或 4-二甲胺基吡啶 (4-DMAP) 存在下進行。宜利用低溫例如自 -20 至 $20^{\circ}C$ 之溫度且較好約 $0^{\circ}C$ 。

式 (IX) 化合物之特定實例為三氟甲烷磺酸酐或三氟甲基磺酸酐。

式(VIII)化合物為已知或可使用習知技術或本技藝所述之類似方法製備。尤其前述所列之該等專利及申請案，如WO 96/15118、WO 01/66099及EP 566 226。例如，式(VIII)化合物可依據反應圖1製備：



反應圖 1

其中 R¹、X¹、G¹及 G²如前述定義，Pg為羥基保護基且 Lg為 L所定義之離去基。

反應圖 1 之附註

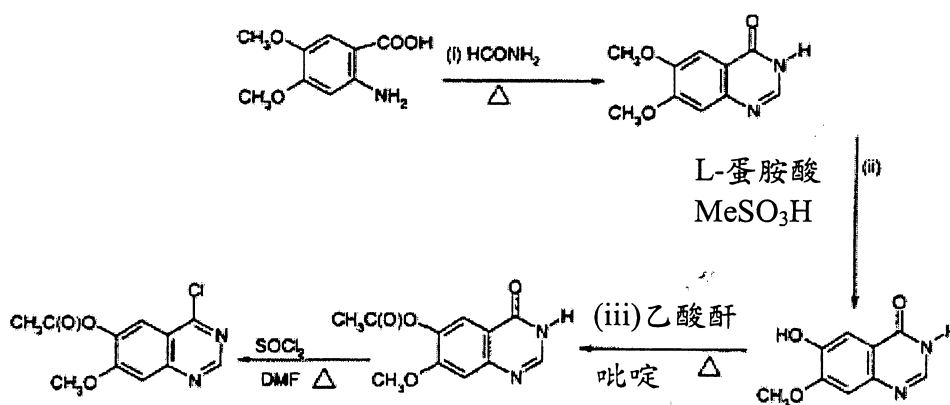
步驟 (i)：反應宜在惰性質子溶劑(如烷醇例如異丙醇)、非質子溶劑(如二噁烷)或雙極性非質子溶劑(如 N,N-二甲基乙醯胺)中，在酸例如氯化氫氣體存在下，在二乙醚或二噁烷中、或以鹽酸，在類似上述方法(a)所述條件進行。

或者，此反應可在上述惰性溶劑之一中，宜在鹼例如碳酸鉀存在下進行。上述反應宜在溫度範圍例如 0 至 150°C 進

行，宜在或接近反應溶劑之回流溫度進行。

步驟(ii)：Pg之斷裂可在此反應之標準條件下進行。例如當Pg為烷醯基如乙醯基時，其可藉由在甲醇氨溶液存在下加熱而斷裂。

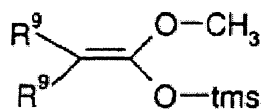
式VIIIa化合物為已知或可使用製備類似化合物之已知方法製備。若非商業可獲得，則式(VIII)化合物可藉由選自標準化學技術、類似於合成已知之結構相似化合物之技術、或類似於實例中所述程序之技術之程序製備。例如，標準化學技術描述於Houben Weyl。舉例而言，其中R¹為甲氧基、Lg為氯且Pg為乙醯基之式VIII化合物可使用反應圖2所說明之方法製備：



反應圖 2

反應圖2可由熟知本技藝者所通則化而應用至本說明書中未特別說明之化合物(例如用以在喹啉環之7-位置導入甲氧基以外之取代基)。

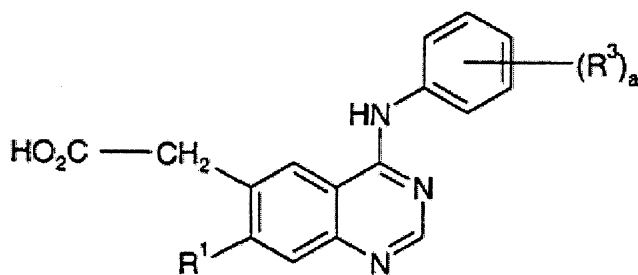
其中n為2之式(V)化合物可藉由使其中L為離去基如OTf其中Tf為三氟甲基磺醯基之式(VII)化合物與式(X)化合物：



(X)

(其中 R^9 如前述定義)，在鈀觸媒存在下使用類似有機化學期刊 1991, 56(1) 第 261 頁之方法反應而製備。

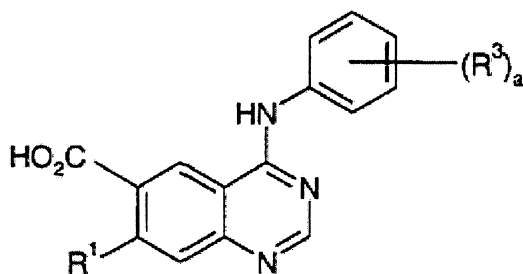
或者，其中 n 為 2 之式 (IV) 化合物可藉由使式 (XI) 化合物還原而製備：



(XI)

其中 R^1 、 R^3 及 a 如式 I 相關定義，但若需要任何官能基予以保護。適宜還原條件將類似於式 (V) 化合物之還原所述者。

式 (XI) 化合物可藉由使式 (XII) 化合物：



(XII)

(其中 R^1 、 R^3 及 a 如式 I 相關定義，但若需要任何官能基予以保護) 進行 Arndt-Eistert 均質化而製備，如 H. Meier 等人，

Chem Int Ed. Engl., 1975, 14, 32所述者。此反應包括：

- i) 醯氯形成(例如使用 $(\text{COCl})_2/\text{DMF}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 在 0°C 至室溫進行)；
- ii) 重氮酮形成(例如使用重氮甲烷或 TMS 重氮甲烷/二乙醚/四氫呋喃在 0°C 至室溫進行)；及
- iii) 使用 H_2O 之 Wolff 重排反應並在 Ag_2O 觸媒存在下加熱。

式 (XII) 化合物宜藉使其中 n 為 1 之式 (V) 化合物水解而製備。水解宜使用烷醇如甲醇，在鹼如氫氧化鈉或氫氧化鋰存在下，在有機溶劑如 THF 中進行。宜利用溫度範圍自周圍溫度至溶劑回流溫度。

式 (III) 化合物為已知或可使用習知技術或類似本技藝所述方法製備。例如當 X^2 為 $\text{C}(\text{O})$ 時，自對應羧酸形成醯胺且若需要使官能基改質獲得另一醯胺及/或 W 基。此轉化為已知且說明於本文實例中。

方法 (b) 之反應條件

適宜反應條件將為熟知化學領域者悉知者。通常該反應在惰性有機溶劑如二氯甲烷、二氯乙烷、DMA、DMF 等中，在鹼如 DIPEA、三乙胺、碳酸鉀、碳酸鈉等存在下進行。宜利用自 0°C 至 200°C 之溫度範圍，且宜在或接近溶劑之沸點。

方法 (b) 之起始物製備

式 (XX) 化合物可藉習知方法例如使上述方法 (a) 相關所述之式 (IV) 化合物與鹵化劑或上述方法 (a) 中製備起始物相關所述之式 (IX) 化合物反應而製備。該反應宜在惰性有機

溶劑如二氯甲烷、THF或1,2-二氯乙烷中，在鹼如吡啶、三乙胺、二異丙基乙胺或4-DMAP存在下進行。宜利用低溫例如自-20至20°C之溫度且較好約0°C。

方法(c)之反應條件

式XXI之酸之偶合反應宜在適宜偶合劑如碳二醯亞胺或1-羥基苯并三唑或脲鎗鹽偶合劑存在下進行。適宜之脲鎗鹽偶合劑包含例如O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗六氟磷酸鹽(HATU)或O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗四氟硼酸鹽(TBTU)。適宜之碳二醯亞胺包含二環己基碳二醯亞胺或1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二醯亞胺。該反應宜在觸媒如二甲胺基吡啶或4-吡咯啶基吡啶存在下反應。

該偶合反應宜在適宜鹼存在下進行。適宜鹼為例如有基胺鹼如吡啶、2,6-二甲基吡啶、可力丁、4-二甲胺基吡啶、三乙胺、二-異丙基乙胺、N-甲基嗎啉或二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯或例如鹼或鹼土金屬碳酸鹽例如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銻或碳酸鈣。

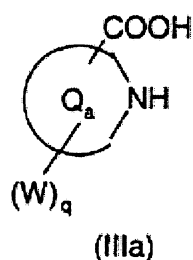
此反應宜在適宜惰性溶劑或稀釋劑例如酯如乙酸乙酯、鹵化溶劑如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳、醚如四氫呋喃或1,4-二噁烷、芳族溶劑如甲苯、或雙極性非質子溶劑如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啶-2-酮或二甲基亞砷存在下進行。此反應宜在例如自-20至120°C之溫度範圍進行，較好在或接近周圍溫度。

式XXI之酸之"反應性衍生物"意指可與式XXII之胺反應

而獲得對應醯胺之羧酸衍生物。式XXI之羧酸之適宜反應性衍生物為例如醯鹵例如由酸與無機酸氯例如亞硫醯氯反應所形成之醯氯；混合酸酐例如由酸與氯甲酸酯如氯甲酸烷酯如氯甲酸乙酯或氯甲酸異丁酯反應所形成之酸酐；活性酯例如由酸與酚如五氟苯酚或N-羥基苯并三唑反應所形成之酯；或疊氮化物例如由酸與疊氮化物如二苯基磷醯疊氮化物反應所形成之疊氮化物；醯基氰化物例如由酸與氰化物如二苯基磷醯疊氮化物反應所形成之氰化物。羧酸之此反應性衍生物與胺(如式XXII之化合物)反應為本技藝悉知，例如其可在鹼如上述之鹼存在下，且在適宜溶劑如上述之溶劑中反應。該反應宜在上述溫度進行。

方法(c)之起始物製備

式(XXI)化合物之製備可使例如式(II)化合物與式(IIIa)反應：



其中W、 Q^a 及q如式I相關定義，且若需要任何官能基予以保護。此反應宜在類似本文方法(a)所用之條件進行。

式(IIIa)及(XXII)化合物為已知或可使用習知技術或本技藝已知之類似方法製備。

方法(d)之反應條件

適宜之還原性胺化條件為本技藝已知例如述於本文方法

(a)者。含有NH基之式I喹啉衍生物(例如Q^a為哌啶-1-基)與適當醛反應，獲得視情況取代之環N(烷基)。適宜之醛對例如製備其中Q^a含有環N-甲基之式I喹啉衍生物而言為顯而易見，含環N-H基之對應化合物可與甲醛在適宜還原劑存在下反應。類似地，為了獲得視情況取代之環N(烷基)，該適宜之醛為對應之視情況取代之(2-6C)烷醛(例如乙醛、丙醛或(1-4C)烷氧基乙醛如甲氧基乙醛)。

適宜還原劑例如氫化物還原劑例如甲酸、鹼金屬氫化鋁如氫化鋰鋁或宜為鹼金屬硼氫化物如硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉、三乙基硼氫化鈉、三甲氧基硼氫化鈉及三乙醯氧基硼氫化鈉。此反應宜在適宜惰性溶劑或稀釋劑中進行，例如對較強之還原劑如氫化鋰鋁而言為四氫呋喃及二乙醚，及例如對較弱之還原劑如三乙醯氧基硼氫化鈉及氰基硼氫化鈉而言為二氯甲烷或電子性溶劑如甲醇及乙醇。該反應宜在酸性條件下在適宜酸如氯化氫或乙酸存在下進行，亦可使用緩衝劑以在反應期間維持pH在所需程度。當還原劑為甲酸時，反應宜使用甲酸之水溶液進行。此反應在例如-10至100°C之溫度範圍，如0至50°C且較好在或接近周圍溫度進行。

方法(e)之反應條件

此斷裂反應宜在此轉化已知之許多程序之任何程序進行。特別適宜之斷裂反應為以吡啶鎘鹽酸鹽或鹼金屬鹵化物如碘化鋰在2,4,6-可力丁(2,4,6-三甲基吡啶)存在下處理，其中R¹為(1-6C)烷氧基之式I之喹啉衍生物。此反應

可在前述定義之適宜惰性溶劑或稀釋劑存在下進行。此反應宜在例如 10 至 170°C 之溫度範圍，較好在例如 120 至 170°C 之升溫下，例如約 130°C 進行。

方法(f)之反應條件

此偶合反應宜在 Mitsunobu 條件下進行。適宜之 Mitsunobu 條件為悉知者且包含例如在適宜三級膦及偶氮二羧酸二-烷基酯存在下，在有機溶劑如 THF 或適宜二氯甲烷中，及在 0°C 至 100°C 之溫度範圍，例如 0°C 至 60°C 進行，但宜在或接近周圍溫度反應。適宜三級膦包含例如三-正丁基膦或三-正丁基膦或特別是三苯膦。適宜之偶氮二羧酸二-烷基酯包含例如偶氮二羧酸二乙酯 (DEAD) 或宜為偶氮二羧酸二-第三丁酯 (DTAD)。Mitsunobu 反應細節包含於四面體通訊 31, 699, (1990)；Mitsunobu 反應，D.L. Hughes，有機反應，1992，卷 42, 335-656 及 Mitsunobu 反應過程，D.L. Hughes, Organic Preparations and Procedures International, 1996，卷 28, 127-164。

使用作為起始物之式 XXIII 化合物可藉例如使其中 R¹ 為例如甲氧基之式 I 喹唑啉衍生物使用前述方法 (e) 斷裂而製備。

式 I 之喹唑啉衍生物可自上述方法以游離鹼獲得或其可獲得為鹽、酸加成鹽。當欲自式 I 化合物獲得游離鹼時，該鹽可藉適宜鹼例如鹼或鹼土金屬碳酸鹽或氫氧化物例如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈹、氫氧化鈉或氫氧化鉀處理，或藉氨例如使用甲醇氨溶液如含 7 N 氨之甲醇處理。

將了解本發明化合物中某些各種環取代基可在上述方法之前或立即在隨後藉標準芳族取代反應導入或藉習知官能基改質，且因此包含於本發明製法目的中。此反應及改質包含例如藉芳族取代反應、取代基之還原、取代基之烷化及取代基之氧化反應而導入取代基。此程序之試劑及反應條件為化學領域悉知者。芳族取代反應之特定實例包含使用濃硝酸導入硝基，使用例如醯鹵及路易士酸(如三氯化鋁)在Friedel Crafts條件下導入醯基；使用烷基鹵及路易士酸(如三氯化鋁)在Friedel Crafts條件下導入烷基；及導入鹵基。

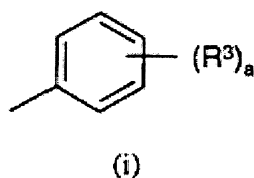
當需要式I之喹唑啉衍生物之醫藥可接受性鹽例如酸加成鹽時，其可藉例如使該喹唑啉衍生物與適宜酸使用習知程序反應而獲得。

如前述，有些本發明化合物可含一個更具對掌中心者且因此存在有立體異構物。立體異構物可使用習知技術如層析法或分段結晶法分離。對映異構物可藉例如分段結晶、解析或HPLC使消旋物分離而單離。非對映異構物可因非對映異構物之不同物理性質而分離單離，例如藉分段結晶或HPLC或快速層析。或者，特定立體異構物可藉對掌性合成自對掌性起始物在不引起消旋化或差向化之條件下製得，或以對掌性試劑衍生化。當單離特定之立體異構物時，宜單離為實質上不含另一立體異構物，例如含少於20%，尤其少於10%且更尤其少於5重量%之另一立體異構物者。

上述有關製備式I噻唑啉衍生物之段落中，"惰性溶劑"代表不與起始物、試劑、中間物或產物以不利地影響所需產物產率之方式反應之溶劑。

熟知本領域者將了解為了以另外及偶爾獲得本發明化合物，前述之個別製程步驟可以不同順序進行及/或個別反應可在整個路徑中在不同階段進行(亦即化學轉化反應可隨前述有關特定反應之不同中間物而進行)。

上述方法中利用之某種新穎中間物及其製備方法一起提供作為本發明又一特徵。因此本發明又提供前述定義之式(II)、(IV)、(V)、(VII)、(XX)及(XXI)之化合物。尤其該等化合物中，下式(i)之基：



為3-氯-2-氟苯基或3-溴-2-氟苯基。

式(IV)、(VIII)、(X)及(IX)之化合物為已知化合物或其可藉習知方法自已知化合物製備。

生物分析

下列分析用以測量本發明化合物作為erb-酪胺酸激酶之抑制劑、作為KB細胞(人類鼻咽癌細胞)增生之體內抑制劑及作為在體內對無毛小鼠中LoVo異體移植腫瘤細胞(結直腸腺癌)生長之抑制劑之效果。

a) 蛋白質酪胺酸激酶磷醯化分析

此試驗測量試驗化合物對抑制含多肽受質之酪胺酸被

EGFR、erbB2或erbB4酪胺酸激酶酵素磷醯化之能力。

EGFR、erbB2或erbB4(寄存編號分別為X0058、X03363及L07868)重組細胞內片段於桿病毒/Sf21系統中選殖並表現。藉冰冷之溶胞液緩衝液(20 mM N-2-羥基乙基哌啶-N'-2-乙烷磺酸(HEPES) pH 7.5, 150 mM NaCl、10%甘油、1% Triton X-100、1.5 mM MgCl₂、1 mM 乙二醇-雙(β-氨基乙基醚)N',N',N',N'-四乙酸(EGTA)加上蛋白酶抑制劑)處理該等細胞而製備溶胞物，接著藉離心澄清化。

此重組蛋白質之結構性激酶活性藉其使合成肽(由穀胺酸、丙胺酸及酪胺酸以6:3:1之比例隨機共聚合而構成)磷醯化之能力而測定。特異地，Maxisorb™ 96-洞免疫盤以合成肽(0.2微克肽於100微升之磷酸鹽緩衝之食鹽水(PBS)溶液並在4°C培育隔夜)塗佈。盤以PBS-T(含0.5% Tween 20之磷酸鹽緩衝之食鹽水)洗滌接著於50 mM HEPES pH 7.4中在室溫洗滌以移除任何過量未結合之合成肽。EGFR、ErbB2或ErbB4酪胺酸激酶活性藉使肽塗佈之盤在22°C於100 mM HEPES pH 7.4、對個別酵素以Km濃度之腺苷三磷酸鹽(ATP)、100 mM MnCl₂、0.1 mM Na₃VO₄、0.2 mM DL-二硫蘇糖醇(DTT)、0.1% Triton X-100以試驗化合物於DMSO(終濃度2.5%)中培育20分鐘而評估。反應藉移除分析之液體成分接著以PBS-T洗滌該盤而終止。

該反應之固定之磷醯-肽產物藉免疫學方法偵測。首先，該等盤在室溫以抗磷醯酪胺酸一級抗體(於小鼠中激發(得自Upstate Biotechnology之4G10))培育90分鐘。接著

過度洗滌，該等盤以辣根過氧酶(HRP)共軛之羊抗-小鼠二級抗體(得自 Amersham 之 NXA931)在室溫處理 60 分鐘。進一步洗滌後，使用 2,2'-偶氮鎂-二-[3-乙基苯并噻唑啉磺酸鹽(6)]二銨鹽結晶(得自 Roche 之 ABTS™)作為受質顯色地測量各洞中之 HRP 活性。

藉由在分子裝置 ThermoMax 微盤讀取機上測量 405 nm 之吸收度達成顯色定量及因此達成酵素活性之定量。對既定化合物之激酶抑制作用表示為 IC₅₀ 值。此係藉計算此分析中獲得磷醯化作用之 50% 抑制時所需之化合物濃度。磷醯化作用之範圍自正對照組(載體加上 ATP)及負對照組(載體減掉 ATP)之值計算。

b) EGFR 驅動之 KB 細胞增生分析

此分析測量試驗化合物抑制 KB 細胞(人類鼻咽癌瘤細胞，得自美國菌種中心(ATCC))增生之能力。

KB 細胞(人類鼻咽癌瘤細胞，得自美國菌種中心(ATCC))在含 10% 胎牛血清、2 mM 穀胺醯胺及非必須胺基酸之杜貝可氏改質之鷹氏培養基(DMEM)中在 37°C 於 7.5% CO₂ 空氣培育機中培養。使用胰蛋白酶/乙胺二胺四乙酸(EDTA)自該原料瓶內收取細胞。使用紅血球細胞計測量細胞密度並使用錐蟲藍溶液計算存活率後，在 37°C 及 7.5% CO₂ 中以每洞 1.25x10³ 個細胞接種於 96 洞盤中，接著使沉降 4 小時，該盤各洞含有含 2.5% 活性碳汽提之血清、1 mM 穀胺醯胺及非必須胺基酸之 DMEM。

黏附至該盤之後，細胞以或不以 EGF(終濃度 1 奈克/毫

升)及含或不含某濃度範圍化合物之二甲基亞砜(DMSO)(0.1%終濃度)處理後，培育4天。培育期後，細胞數藉添加50微升3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑啉鎊溴化物(MTT)(原料5毫克/毫升)測定2小時。接著吸除MTT溶液，且該盤溫和吸乾且細胞藉添加100微升DMSO溶解。

溶解之細胞之吸收度使用分子裝置ThermoMax微盤讀取機在540 nm讀取。增生抑制作用以 IC_{50} 值表示。此係藉計算獲得增生作用之50%抑制時所需之化合物濃度。增生範圍係自正對照組(載體加上EGF)及負對照組(載體減掉EGF)之值計算。

c) 選殖24磷醯-erbB2細胞分析

此免疫螢光終點分析測量試驗化合物於MCF7(乳癌瘤)衍生之細胞株中抑制erbB2磷醯化之能力，該細胞株係藉全長erbB2基因使用標準方法轉染MCF細胞而產生者，獲得可過度表現全長野生型erbB2蛋白質之細胞株(後文稱'選殖24'細胞)。

選殖24細胞於生長培養基(含10%胎牛血清、2 mM穀胺醯胺及1.2毫克/毫升G418之無酚紅之杜貝克氏改質鷹氏培養基(DMEM))中在7.5% CO_2 空氣中於37°C培育機中培養。於PBS(磷酸鹽緩衝之食鹽水，pH 7.4，Gibco編號10010-015)洗滌一次自T75原料瓶中收取細胞並使用2毫升胰蛋白酶(1.25毫克/毫升)乙胺二胺四乙酸(EDTA)(0.8毫克/毫升)溶液收取。細胞懸浮於生長培養基中。使用紅血球計測量細胞密度並使用錐蟲藍溶液計算存活率後，進一步於培養基中稀釋並以每洞(100微升)為 1×10^4 個細胞接種於透明底

部之96洞盤(Packard編號6005182)中。

3天後，自洞中移除生長培養基並以含或不含erbB抑制劑化合物之100微升分析培養基(無酚紅之DMEM，2 mM穀胺醯胺，1.2毫克/毫升G418)置換。使盤回至培育機中4小時接著於各洞中添加20微升20%甲醛之PBS溶液且盤在室溫靜置30分鐘。以多通道滴管移除此固定溶液，於各洞中添加100微升PBS接著以多通道滴管移除且接著於各洞中添加50微升PBS。該等盤接著密封並在4°C儲存達2週。

在室溫進行免疫著色。諸洞以200微升PBS/Tween 20(藉添加1囊袋PBS/Tween乾粉(Sigma編號P3563)至1升雙次稀釋之H₂O中而製得)使用盤洗滌器洗滌，接著添加200微升阻斷溶液(5% Marvel乾燥之脫脂奶粉(雀巢)之PBS/Tween 20)並培育10分鐘。使用盤洗滌器移除阻斷溶液並添加200微升0.5% Triton X-100/PBS使滲透該等細胞。10分鐘後，盤以200微升PBS/Tween 20洗滌接著再度添加200微升阻斷溶液並培育15分鐘。以盤洗滌器移除阻斷溶液後，於各洞中添加以1:250稀釋於阻斷溶液中之30微升兔子多株抗-磷醯ErbB2 IgG抗體(表型磷醯-Try 1248，SantaCruz編號SC-12352-R)並培育2小時。接著使用盤洗滌器自諸洞中移除此一級抗體溶液接著使用盤洗滌器以200微升PBS/Tween 20洗滌2次。接著於各洞中添加以1:750稀釋於阻斷溶液中之30微升Alexa-Fluor 488羊抗-兔子IgG二級抗體(分子探針編號A-11008)。自此時進行之後，無論何處均使諸盤免於照光，在此階段藉黑色襯底之膠帶密封。諸盤培育45分鐘

接著自細胞移除該二級抗體溶液接著使用盤洗滌器以200微升PBS/Tween 20洗滌2次。接著於各盤中添加100微升PBS，培育10分鐘接著使用盤洗滌器移除。接著又於各盤中添加100微升PBS且接著未延長培育期之下，使用盤洗滌器移除。接著於各洞中添加50微升PBS且盤以黑色底襯之膠帶再度密封並在4°C儲存2天後分析。

各洞中之螢光訊號使用Acumen Explorer儀器(Acumen生物科學公司)測量，其為一種盤讀取機可用以藉雷射掃描快速定量所產生之影像特徵。此儀器設定為測量高於預設閾值之標的物螢光值且此提供erbB2蛋白質之磷醯化狀態指標。以各化合物獲得之螢光劑量反應數據輸出至適宜軟體套組(如Origin)中以進行曲線套入分析。erbB2磷醯化之抑制作用表示為IC₅₀值。此藉獲得erbB2磷醯化訊號之50%抑制作用所需之化合物濃度計算而得。

d) 體內異體移植分析

此分析測定試驗化合物抑制LoVo腫瘤(得自ATCC之結直腸腺癌)於雌性瑞士無胸腺小鼠(Alderley Park, nu/nu基因型)中生長之抑制能力。

雌性瑞士無胸腺小鼠(nu/nu基因型)經飼養並保存在Alderley Park之負壓隔離器(PFI系統公司)中。小鼠關在障壁設備中以12小時之亮/暗循環，並提供無菌食物及自由飲水。所有程序均對至少8週齡小鼠進行。藉由對每動物皮下注射含 1×10^7 個新鮮培養細胞之100微升無血清培養基而在捐贈小鼠之後側腹建立LoVo腫瘤細胞(得自ATCC之結

直腸腺瘤)異體移植。移植後第5天，小鼠隨機分成7組後，以化合物或載體對照組處理，每天0.1毫升/10克體重投予一次。藉雙側Vernier測徑儀測量每週兩次估算腫瘤體積，使用方程式(長度x寬度) $\times\sqrt{(長度x寬度)\times(\pi/6)}$ ，其中長度為通過腫瘤最長之直徑且寬度為對應之垂直長度。自研究開始之生長抑制作用藉比較對照組與處理組織腫瘤體積之平均變化，並使用Students t試驗估算兩組之間之統計學意義。

e)hERG-編碼之鉀通道抑制分析

此分析測定試驗化合物抑制尾部電流通入人類醚-a-go-go-相關基因(hERG)-編碼之鉀通道之能力。

表現該hERG-編碼之通道之人類胚胎腎(HEK)細胞在最小必須鷹氏培養基(EMEM；Sigma-Aldrich目錄編號M2279)中生長，該培養基補充有10%胎牛血清(Labtech國際公司；產品編號4-101-500)、10% M1無血清補充物(Egg技術公司；產品編號70916)及0.4毫克/毫升基因素(Geneticin) G418(Sigma-Aldrich；目錄編號G7034)。各實驗前一或兩天，自組織培養瓶以Accutase(TCS生物學)使用標準組織培養方法使細胞脫附。其接著置入載玻片上靜置於12洞盤中並以2毫升生長培養基覆蓋。

對各記錄之洞，將含該細胞之載玻片放置在室溫(約20°C)下之含浴溶液(見下文)Perspex隔室中。此隔室固定至逆轉之相-襯比顯微鏡階段。載玻片放入該隔室後立即將浴溶液自比重饋入儲器，以約2毫升/分鐘灌注入該隔室中歷時

2分鐘。此時之後，停止灌注。

自硼矽酸鹽玻璃管(GC120F, Harvard裝置)使用P-97微滴定管拉引器(Sutter儀器公司)作成之貼片滴定管填入滴定溶液(參見後文)。滴定管經由銀/氯化銀配線連接至貼片夾具增幅器(Axopatch 200B, Axon儀器)之頭端。該頭端接地連接至地面電極。此由包埋於3%瓊膠(以0.85%氯化鈉補足)中之銀/氯化銀配線所構成。

此電池於貼片夾具技術之全電池構型中記錄。"插入"後(在-80 mV固定電位之下進行(由增幅器設定))，並控制適當調整系列電阻及電容，使用電生理學軟體(Clampex, Axon儀器)設定固定電位(-80 mV)並交付一電壓方案。此方案每15秒施加一次並由1秒步進至+40 mV接著以1秒步進至-50 mV所構成。對各強制電壓方案之電流反應藉1 kHz之增幅器低通過濾。接著線上獲取此過濾之訊號，使自此增幅器所得之類比訊號以類比對數位轉換器予以數位化。此數位化之訊號接著輸入電腦以Clampex軟體(Axon儀器)分析。固定電位及步進至+40 mV期間，以1 kHz取樣電流。接著對剩餘電壓方案之取樣速率設定為5 kHz。

浴及滴定溶液之組成及pH及滲透壓表列如下。

鹽	滴定液(mM)	浴(mM)
NaCl	-	137
KCl	130	4
MgCl ₂	1	1
CaCl ₂	-	1.8
HEPES	10	10
葡萄糖	-	10
Na ₂ ATP	5	-
EGTA	5	-

參數	滴定液	浴
pH	7.18-7.22	7.40
pH調整係使用	1M KOH	1M NaOH
滲透壓 (mOsm)	275-285	285-295

自 +40 mV 步進至 -50 mV 後 hERG-編碼之鉀通道尾電流之增幅藉 Clampex 軟體 (Axon 儀器) 線上記錄。尾電流增幅穩定化之後，對該電池施加含有對試驗物質之載體之浴溶液。假定載體施加對尾電流增幅無明顯效果，則接著架構對化合物之累進濃度效果曲線。

試驗化合物之各濃度效果藉由在既定濃度之試驗化合物存在下之尾電流增幅作為對載體存在下之百分比表示。

藉由將構成該濃度效果之百分比抑制值套入一個四參數 Hill 程式使用標準數據套入套組測定試驗化合物效力 (IC_{50})。若在最高試驗濃度所見之抑制程度未超過 50%，則未產生效力值且引用該濃度時之抑制百分比。

雖然式 I 化合物之藥理性質如預期隨結構變化而改變，但通常式 I 化合物所帶有之活性可以上述試驗 (a)、(b)、(c) 及 (d) 之一或多種試驗之下列濃度或劑量加以證明：

試驗 (a):- IC_{50} (對 EGFR) 在例如 0.001-10 μ M 範圍；

試驗 (b):- IC_{50} 在例如 0.001-10 μ M 範圍；

試驗 (c):- IC_{50} 在例如 0.01-10 μ M 範圍；

試驗 (d):- 活性在例如 1-200 毫克/公斤/天範圍。

舉例而言，使用試驗 (a)(對 EGFR 酪胺酸激酶蛋白質磷酸化之抑制作用) 及試驗 (b)(上述之 KB 細胞分析)，本文實例中所述之代表性化合物獲得之 IC_{50} 值示於表 A：

表 A

實例化合物	IC ₅₀ (nM)試驗(a) (對EGFR酪胺酸激 酶蛋白質磷醯化之 抑制作用)	IC ₅₀ (nM)試驗(b) (EGFR驅動之KB細 胞增生分析)
20	64	143
24	20	50
37	67	160
41	52	290

依據本發明之又一目的，提供一種醫藥組合物，其包括前述定義之式I之喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽，以及醫藥可接受性稀釋劑或載劑。

本發明之組合物可作成之劑型為用於口服使用(例如錠劑、錠片、硬或軟膠囊、水性或油性懸浮液、乳液、可分散粉劑或粒劑、糖漿或甘草劑)、用於局部使用(例如乳霜、軟膏、凝膠或水性或油性溶液或懸浮液)，藉吸入投藥(例如以為細分散之粉末或液體氣溶膠)、藉吹入投藥(例如細微粒粉劑)或非經腸道投藥(例如供靜脈內、皮下、肌肉內或肌肉內投藥之無菌水性或油性溶液或為栓劑供直腸投藥)。

本發明組合物可藉習知程序使用本技藝悉知之習知醫藥賦形劑獲得。因此，欲供口服使用之組合物可含有例如一或多種著色劑、甜味劑、矯味劑及/或保存劑。

與一或多種賦形劑組合而產生單一劑型之活性分量勢必隨治療之宿主及特定投藥路徑而異。例如欲對人類口服投藥之調配物一般將含例如自0.5毫克至0.5克活性劑(更宜0.5至100毫克，例如1至30毫克)，其與適宜且便利之量之

賦形劑組合，該賦形劑可自組合物總量之約5至98重量%間變化。

依據醫藥之悉知理論，治療或預防目的之式I化合物之劑量大小自然隨病況之性質及嚴重性、動物或病患之年齡及性別及投藥路徑而異。

使用式I化合物用於治療或預防目的中，一般投藥為使得接受日劑量範圍在例如0.1毫克/公斤至75毫克/公斤體重，若需要可分為數次。通常當利用非經腸道路徑時，將投予較低劑量。因此，例如對靜脈內投藥而言，一般使用例如0.1毫克/公斤至30毫克/公斤體重之劑量範圍。類似地，對吸入投藥而言，將使用0.05毫克/公斤至25毫克/公斤體重之劑量範圍。但以口服投藥較佳，尤其以錠劑投藥。典型上，單位劑型將含有約0.5毫克至0.5克本發明化合物。

已發現本發明化合物帶有抗增生性質如抗癌性質，其相信係源自其erbB族群受體酪胺酸激酶抑制活性，尤其是EGF受體(erbB1)酪胺酸激酶之抑制作用。再者，本發明之某些化合物帶有實質上之抗EGF受體酪胺酸激酶之效力比上其他酪胺酸激酶酵素例如erbB2、VEGF或KDR受體酪胺酸激酶之效力更佳。此等化合物帶有抗EGF受體酪胺酸激酶之充分效力，其可使用足以抑制EGF受體酪胺酸激酶之量，同時證明對其他酪胺酸激酶酵素如erbB2有較少或明顯較低之活性。此等化合物同樣可用於選擇性抑制EGF受體酪胺酸激酶且同樣地可用於有效治療例如EGF驅動之腫

瘤。

據此，本發明化合物預期可用於治療僅由 erbB 受體酪胺酸激酶(尤其 EGF 受體酪胺酸激酶)所調節或部分所調節之疾病或醫藥病況，亦即該等化合物可用以於需治療之溫血動物中產生 erbB 受體酪胺酸激酶抑制效果。因此本發明化合物提供一種治療惡性腫瘤之方法，其特徵為抑制一或多種 erbB 族群之受體酪胺酸激酶。尤其本發明化合物可用以僅藉或部分藉 erbB 受體酪胺酸激酶抑制作用之調節產生抗增生及/或原細胞凋亡及/或抗-侵入效果。尤其，本發明化合物預期可用於預防或治療對抑制一或多種 erbB 受體酪胺酸激酶如 EGF 及/或 erbB2 及/或 erbB4 受體酪胺酸激酶(尤其是 EGF 受體酪胺酸激酶)敏感之該等腫瘤，該等激酶涉及驅動該等腫瘤細胞之增生及存活之訊號傳導步驟。據此本發明化合物預期可藉抗增生效果用於治療牛皮癬、良性前列腺肥大(BPH)、動脈硬化及再阻塞及/或癌症，尤其治療 erbB 受體酪胺酸激酶敏感性癌症。此良性或惡性腫瘤可影響任何組織且包含非實心腫瘤如白血癌、多發性骨髓癌或淋巴癌，亦即實心腫瘤例如膽道、骨骼、膀胱、腦/CNS、乳房、結直腸、子宮內膜、胃、頭頸、肝臟、肺、神經元、食道、卵巢、胰、前列腺、腎、皮膚、睪丸、甲狀腺、尿道及陰道癌症等。

依據本發明之此目的，係提供式 I 之喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽作為醫藥之用途。

依據本發明又一目的，係提供式 I 之喹唑啉衍生物或其

醫藥可接受性鹽用於在溫血動物如人類中產生抗增生效果之用途。

因此依據本發明此目的，係提供前述定義之式I之喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽用於在溫血動物如人類中產生抗增生效果之醫藥用途。

依據本發明又一目的，係提供在需治療之溫血動物如人類中產生抗增生效果之方法，其包括對該動物投予有效量之前述定義之式I之喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽。

依據本發明又一目的，係提供一種前述定義之式I之喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽用以製造用於預防或治療對抑制 erbB 受體酪胺酸激酶如 EGFR 及 / 或 erbB2 及 / 或 erbB4(尤其是 EGFR)酪胺酸激酶敏感之該等腫瘤之醫藥用途，該等激酶涉及導致腫瘤細胞增生之訊號傳導步驟。

依據本發明又一目的，係提供一種前述定義之式I之喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽用於溫血動物如人類中預防或治療對抑制 erbB 族群受體酪胺酸激酶如 EGFR 及 / 或 erbB2 及 / 或 erbB4(尤其是 EGFR)酪胺酸激酶敏感之該等腫瘤之方法，該等激酶涉及導致腫瘤細胞增生及 / 或存活之訊號傳導步驟，該方法包括對該動物投予有效量之前述定義之式I之喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽。

依據本發明又一目的，係提供一種前述定義之式I之喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽用於溫血動物如人類中預防或治療對抑制 erbB 受體酪胺酸激酶如 EGFR 及 / 或 erbB2 及 / 或 erbB4(尤其是 EGFR)酪胺酸激酶敏感之該等腫瘤之用

EGFR酪胺酸激酶抑制效果之用途。

"選擇性EGFR激酶抑制效果"意指式I之喹唑啉衍生物抗EGF受體酪胺酸激酶之效果比抗其他激酶之效果強。尤其本發明有些化合物抗EGF受體酪胺酸激酶之效果比抗其他激酶(如其他erbB受體酪胺酸激酶如erbB2)之效果強。例如依據本發明之選擇性EGFR激酶抑制劑之抗EGF受體酪胺酸激酶比抗erbB2酪胺酸激酶強至少5倍，較好至少10倍以上，如由適宜分析中自相對 IC_{50} 值所測定。例如，對上述既定化合物，藉由比較KB細胞分析(EGFR酪胺酸激酶抑制活性之指標)中之 IC_{50} 值與選殖24磷醯基-erbB2細胞分析(erb-B2酪胺酸激酶抑制活性之指標)之 IC_{50} 值。

依據本發明又一目的，係提供一種前述定義之式I之喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽用以製造可於溫血動物如人類中治療癌症(例如選自白血病、多發性骨髓癌、淋巴瘤、膽道、骨骼、膀胱、腦/CNS、乳房、結直腸、子宮內膜、胃、頭頸、肝臟、肺、神經元、食道、卵巢、胰、前列腺、腎、皮膚、睪丸、甲狀腺、尿道及陰道癌症之癌症)之醫藥用途。

依據本發明又一目的，係提供一種對需治療之溫血動物如人類中治療癌症(例如選自白血病、多發性骨髓癌、淋巴瘤、膽道、骨骼、膀胱、腦/CNS、乳房、結直腸、子宮內膜、胃、頭頸、肝臟、肺、神經元、食道、卵巢、胰、前列腺、腎、皮膚、睪丸、甲狀腺、尿道及陰道癌症之癌症)之方法，其包括對該動物投予有效量之前述定義之式I

之喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽。

依據本發明又一目的，係提供一種式I之喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽用於溫血動物如人類中治療癌症(例如選自白血癌、多發性骨髓癌、淋巴癌、膽道、骨骼、膀胱、腦/CNS、乳房、結直腸、子宮內膜、胃、頭頸、肝臟、肺、神經元、食道、卵巢、胰、前列腺、腎、皮膚、睪丸、甲狀腺、尿道及陰道癌症之癌症)之用途。

如上述，治療或預防性治療特定疾病所需之劑量大小勢必隨欲治療之宿主、投藥路徑及欲治療疾病之嚴重性而異。

前述定義之抗增生治療/酪胺酸激酶抑制效果/抗癌症治療可以單一療法應用或除了本發明化合物以外可包含習知手術或放射療法或化學療法。此化學療法可包含一或多種下列類別之抗腫瘤劑：-

(i) 抗增生/抗贅瘤藥物及其組合，如於醫藥腫瘤學所用者如烷化劑(例如順氯胺鉑、碳氯胺鉑、環磷醯胺、氮芥、馬芬蘭(melphalan)、瘤可寧(chlorambucil)、布芬蘭(busulphan)及亞硝基尿素)；抗代謝劑(例如抗葉酸酯如氟嘧啶如5-氟尿嘧啶及肽葛氟(tegafur)、雷替催塞(raltitrexed)、胺甲喋呤(methotrexate)、胞嘧啶阿糖苷及羥基脲)；抗腫瘤抗生素(例如蒽環素如阿裂黴素(adriamycin)、博來黴素(bleomycin)、多索鹵濱(doxorubicin)、道諾黴素(daunomycin)、艾普鹵濱(epirubicin)、艾多鹵濱(idarubicin)、絲裂黴素-C、達汀黴素

(dactinomycin)及米托黴素(mithramycin))；抗有絲分裂劑(例如類長春鹼如長春新鹼、長春鹼、異常春鹼及異長春新鹼(vinorelbine)及紫杉醇類如紫杉醇及紫杉烯(taxotere))；及拓撲異構酶抑制劑(如表鬼白脂素如依托塞(etoposide)及丹寧苜(teniposide)、胺砂辛(amsacrine)、拓普肯(topotecan)及樟腦肽辛(camptothecin))；

(ii)制細胞劑如抗雌激素(例如坦莫分(tamoxifen)、托雷米分(toremifene)、羅希分(raloxifene)、多羅希分(droloxifene)及艾多析分(iodoxyfene))、雌激素受體降低調節劑(例如氟瓦斯特(fulvestrant))、抗雄激素(例如必卡他麥(bicalutamide)、氟他麥(flutamide)、尼鹵他麥(nilutamide)及環丙氟地孕酮乙酸鹽)、LHRH拮抗劑或LHRH促效劑(例如葛絲啉(goserelin)、盧普啉(leuprorelin)及布絲啉(buserelin))、孕激素(例如乙酸甲地孕酮)、芳族酶抑制劑(例如胺托唑(anastrozole)、雷托唑(letrozole)、瓦拉唑(vorazole)及塞美催(exemestane))及 5α -還原酶抑制劑如非納特(finasteride)；

(iii)抑制癌細胞侵入之藥劑(例如金屬蛋白酶抑制劑如馬力馬特(marimastat)及尿激酶纖維蛋白溶酶原活化劑受體功能之抑制劑)；

(iv)生長因子功能之抑制劑，例如此抑制劑包含生長因子抗體、生長因子受體抗體(例如抗-erbB2抗體妥舒莫(trastuzumab)[HerceptinTM]及抗-erbB1抗體瑟析莫(cetuximab)[C225])、法呢基轉移酶抑制劑、MEK抑制劑、酪胺酸激

酶抑制劑及絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑，例如表皮生長因子家族之抑制劑(例如EGFR家族酪胺酸激酶抑制劑如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-嗎啉基丙氧基)喹啉-4-胺(葛非尼(gefitinib)、AZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-胺(艾羅尼(erlotinib)、OSI-774)及6-丙烯醯胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹啉-4-胺(CI 1033))，例如血小板衍生之生長因子家族抑制劑及例如肝細胞生長因子家族之抑制劑；

(v)抗血管生成劑如可抑制血管表皮生長因子效果者(例如抗血管表皮細胞生長因子抗體貝瓦辛莫(bevacizumab) [AvastinTM]、如揭示於國際專利申請號WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856及WO 98/13354之化合物)及藉其他機制作用之化合物(例如林麥(linomide)、整合素 $\alpha v \beta 3$ 功能之抑制劑及血管素斯達汀(angiotatin))；

(vi)血管損壞劑如可布斯達汀(Combretastatin)A4及揭示於國際專利申請號WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434及WO 02/08213之化合物；

(vii)反意療法例如有關上述標的者，例如ISIS 2503，一種反-ras反意；

(viii)基因療法包含置換異常基因之方法如異常p53或異常BRCA1或BRCA2、GDEPT(基因導向之酵素前藥療法)方法如使用胞嘧啶脫胺酶、胸苷激酶或細菌硝基還原酶酵素者及增加病患對化學療法或放射療法容忍度之方法如多藥物

抗性基因療法；及

(ix) 免疫療法包含例如體外及體內療法以增加病患腫瘤細胞之免疫遺傳學，如以細胞素如介白素2、介白素4或粒細胞-巨噬細胞選殖刺激因子轉染、降低T-細胞活動缺失之方法、使用轉染之免疫細胞之方法如細胞素轉染之樹枝狀細胞、使用細胞素轉染之腫瘤細胞株之方法及使用抗個體基因型抗體之方法；

(x) 細胞循環抑制劑包含例如CDK抑制劑(如氟瓦比多(flavopiridol))及細胞循環檢查點之其他抑制劑(如檢查點激酶)；極光激酶及涉及有絲分裂及胞質分裂調節作用(有絲分裂傳動素)之其他激酶之抑制劑；及組織蛋白脫乙酰酶抑制劑。

此聯合治療可藉同時、依序或分別投予個別治療成分而達成。此組合產物利用前述劑量範圍內之本發明化合物及在核可範圍內之該其他醫藥活性劑。

依據本發明又一目的，係提供一種用以聯合治療癌症之醫藥組合物，包括前述定義之式I之喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽及前述定義之額外抗腫瘤劑。

雖然式I化合物主要價值為用於溫血動物(包含人類)之治療劑，但其亦可用於任何需要抑制erbB受體酪胺酸激酶之效果者。因此，其可作為藥理標準用以發展新的生物試驗及用於研究新的藥理劑。

【實施方式】

本發明現將藉下列非限制實例加以說明，除非另有說

明，否則：

(i)溫度為攝氏度(°C)；操作係在室溫或周圍溫度進行，亦即18至25°C之溫度範圍；

(ii)有機溶液以無水硫酸鎂脫水；溶劑蒸發係使用旋轉蒸發器在減壓(600-4000帕斯卡；4.5-30毫米汞柱)浴溫高達60°C進行；

(iii)層析意指在矽膠上快速層析；薄層層析(TLC)係在矽膠板上進行；

(iv)通常，反應過程藉TLC及/或分析性LCMS追蹤且反應時間僅說明用；

(v)最終產物具有令人滿意之質子核磁共振(NMR)光譜及/或質譜數據；

(vi)產率僅說明用且未必無法藉多次製程發展獲得；若需要更多物質則重複製備；

(vii)當提供NMR數據時，係以主要診斷質子之 δ 值表示，以相對於內標準之四甲基矽烷(TMS)之每百萬份數(ppm)計，在300 MHz或400 MHz上使用氘化二甲基亞砷(DMSO- d_6)作為溶劑測定，除非另有說明；使用下列縮寫：s，單峰；d，雙峰；t，三峰；q，五峰；m，多峰；b，寬峰；

(viii)化學符號具有其一般意義；使用SI單位及符號；

(ix)溶劑比例以體積:體積(v/v)計；且

(x)質譜(MS)係使用Waters或Micromass電噴霧LC-MS於正或負離子模式中進行；m/z之值一般僅為顯示所報導之主要質量之離子；且除非另有說明，否則引用之質量離子為

(MH)⁺;

(xi)除非另有說明，否則含不對稱取代之碳及/或硫原子之化合物並未解析；

(xii)其中合成係描述為類似先前實例時，所用之量為與先前實例所用者相同之毫莫耳比例；

(xiii)當化合物使用質量制約之製備性LCMS時，使用下列條件：

管柱：ThermoHypersil Keystone B-Basic 5 μ 21 mm×100 mm

溶離液：自含20%至95%之乙腈之水(2克/升之(NH₄)₂CO₃之緩衝液，pH 8.9)梯度7.5分鐘。

流速：25毫升/分鐘；

(xvi)使用下列縮寫：

DMSO：二甲基亞砷；

DMF：N,N-二甲基甲醯胺；

DMA：N,N-二甲基乙醯胺；

HATU：O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎔六氟磷酸鹽

THF：四氫呋喃

(xvii)當描述合成獲得酸加成鹽時(如HCl鹽)，並確認此鹽之特定化學計量。

實例1

1-({4-[(3-氯-2-氯苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-L-脯胺醯胺(表I之化合物編號2)

(方法(a))

三乙醯氧基硼氫化鈉(624毫克)在氮氣及在周圍溫度下，添加至4-(3-氯-2-氟苯胺基)-6-羧醛-7-甲氧基喹啉(650毫克)及L-脯胺醯胺(246毫克)之THF(50毫升)攪拌懸浮液中。18小時後，過濾反應混合物並減壓蒸發。殘留物分配於飽和碳酸氫鈉溶液及二氯甲烷之間。有機相經脫水(MgSO₄)，過濾並蒸發。粗產物藉管柱層析以二氯甲烷/甲醇(100/0至90/10)之增加極性混合物溶離純化。合併含所需產物之溶離份並減壓蒸發獲得白色泡沫，其以二乙醚分散獲得白色固體。此藉過濾收集並乾燥獲得標題產物(224.6毫克，27%)；¹H NMR光譜：(DMSO d₆) 1.60-1.85 (m, 3H), 2.0-2.25 (m, 1H), 2.25-2.45 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 1H), 3.00-3.15 (m, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.85-4.05 (m, 4H), 7.17 (bs, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.39 (bs, 1H), 7.42-7.61 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.78 (s, 1H)；質譜：(M+H)⁺ 430.08。

如下製備作為起始物之4-(3-氯-2-氟苯胺基)-6-羧醛-7-甲氧基喹啉：

4-(3-氯-2-氟苯胺基)-6-羥基-7-甲氧基喹啉(800毫克)之二氯甲烷(150毫升)懸浮液冷卻至0°C並於其中添加吡啶(1.5毫升)。接著滴加三氟甲基磺酸酐(507微升)且所得溶液在周圍溫度攪拌。18小時後，反應混合物以水及食鹽水洗滌，以MgSO₄脫水，過濾並減壓蒸發。殘留物接著以二氯甲烷分散獲得白色固體之4-(3-氯-2-氟苯胺基)-6-三氟甲烷磺醯基氧基-7-甲氧基喹啉，其藉過濾收集並乾燥(880

毫克，79%)； $^1\text{H NMR}$ 光譜：(DMSO d_6) 4.13 (s, 3H), 7.37 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 11.7 (bs, 1H)。質譜：(M+H) $^+$ 452。

4-(3-氯-2-氟苯胺基)-6-三氟甲烷磺醯基氧基-7-甲氧基喹啉(883毫克)、乙酸鈹(14毫克)、1,3-雙-二苯基膦醯基丙烷(25毫克)及三乙胺(543微升)於甲醇(120毫升)及DMF(6毫升)中之混合物在70°C及CO(10巴)下加熱2小時。反應混合物減壓蒸發且殘留物藉矽膠快速層析以二氯甲烷/甲醇/飽和NH₃(aq) 100/8/1溶離純化。合併所需產物之溶離份並真空濃縮，獲得白色固體之4-(3-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸甲酯(630毫克，89%)； $^1\text{H NMR}$ 光譜：(DMSO d_6) 3.89 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 10.15 (s, 1H)；質譜：(M+H) $^+$ 362。

Red-Al(65%於己烷中)(245微升)滴加至4-(3-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酸甲酯(200毫克)之THF(5毫升)攪拌冷卻(-70°C)溶液中。2小時後，混合物又以Red-Al(65%於己烷中)處理，接著溫至周圍溫度並攪拌18小時。反應混合物藉滴加酒石酸氫鈉(1克)之水(20毫升)溶液而淬冷。過濾收集所得固體並以水及丙酮洗滌，獲得白色粉末之4-(3-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-喹啉甲醇(220毫克)；質譜：(M+H) $^+$ 334。

4-(3-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-喹啉甲醇(180毫克)及氧化錳(IV)(405毫克)之二氯甲烷(15毫升)混合物在周圍

溫度攪拌18小時。反應混合物接著直接施加至矽膠管柱上並以5%甲醇/二氯甲烷溶離。合併含所需產物之溶離份並真空濃縮，獲得白色固體之4-(3-氯-2-氟苯胺基)-6-羧醛-7-甲氧基喹啉(40毫克)；¹H NMR光譜：(DMSO d₆) 4.07 (s, 3H), 7.29 (t, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.45-7.60 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 10.43 (s, 1H)；質譜：(M+H)⁺ 332。

上述起始物反應中使用作為起始物之4-(3-氯-2-氟苯胺基)-6-羥基-7-甲氧基喹啉可使用習知方法例如使用類似WO 97/30034(其內之實例32)所述之用以製備之4-(3-氯-4-氟苯胺基)-6-羥基-7-甲氧基喹啉方法，使用3-氯-2-氟苯胺替代3-氯-4-氟苯胺而製備，例如如下述：

6-乙醯氧基-4-氯-7-甲氧基喹啉(如WO 01/66099中實例25-5所述般製備，6.00克，23.8毫莫耳)及3-氯-2-氟苯胺(3.46克，23.8毫莫耳)懸浮於異丙醇(200毫升)中。混合物在80°C回流加熱3小時。蒸發溶劑；殘留物自乙腈中結晶獲得淺粉紅色結晶固體之6-乙醯氧基-4-(3-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基喹啉鹽酸鹽(8.16克，92%)；¹H NMR光譜：2.37 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.34 (ddd, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.52 (ddd, 1H), 7.61 (ddd, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.86 (s, 1H)；質譜：362.4, 364.4。

6-乙醯氧基-4-(3-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基喹啉鹽酸鹽(8.72克，21.9毫莫耳)溶於甲醇(200毫升)。添加濃氨水(15毫升)且溶液加熱至50°C攪拌2小時，引起乳色固體沉澱。

過濾收集固體，以二乙醚(3x200毫升)洗滌且在60°C於五氧化二磷上真空乾燥，獲得灰白色固體之4-(3-氯-2-氟苯胺基)-6-羥基-7-甲氧基喹啉(5.40克，77%)；¹H NMR光譜：3.95 (s, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.67 (br.s, 1H)；質譜：320.4, 322.4。

實例2

1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-D-脯胺醯胺(表1之化合物編號1)

(方法(a))

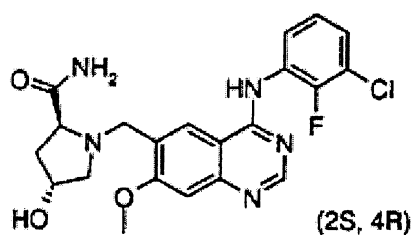
三乙醯氧基硼氫化鈉(480毫克)在氮氣及在周圍溫度下，添加至4-(3-氯-2-氟苯胺基)-6-羧醛-7-甲氧基喹啉(500毫克)及D-脯胺醯胺(190毫克)之THF(50毫升)攪拌懸浮液中。18小時後，過濾反應混合物並減壓蒸發。殘留物分配於飽和碳酸氫鈉溶液及二氯甲烷之間。有機相經脫水(MgSO₄)，過濾並蒸發。粗產物藉管柱層析以二氯甲烷/甲醇(100/0至90/10)之增加極性混合物溶離純化。合併含所需產物之溶離份並減壓蒸發獲得膠體。其接著藉管柱層析以二氯甲烷/甲醇(100/0至90/10)之增加極性混合物溶離再度純化。合併含所需產物之溶離份並減壓蒸發獲得白色泡沫，其以二乙醚分散獲得白色固體。此藉過濾收集並乾燥獲得標題產物(214.3毫克，33%)；¹H NMR光譜：(DMSO d₆) 1.60-1.85 (m, 3H), 2.0-2.20 (m, 1H), 2.20-2.41 (m, 1H), 2.90-3.01 (m, 1H), 3.01-3.10 (m, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.85-

4.05 (m, 4H), 7.15 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.42-7.60 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.78 (s, 1H); 質譜: (M+H)⁺ 429.96。

實例 3

(4R)-1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-4-羥基-L-脯胺醯胺(表 I 之化合物編號 4)

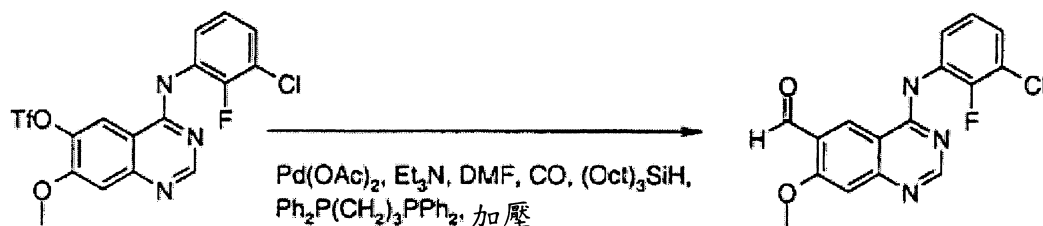
(方法 (a))



4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-羧醛(50毫克, 0.75毫莫耳)及(4R)-4-羥基-L-脯胺醯胺(147毫克, 1.13毫莫耳)於5%乙酸之二氯甲烷(15毫升)中攪拌並以0.5小時滴加三乙醯氧基硼氫化鈉(240毫克, 1.13毫莫耳)。最後添加後, 反應混合物攪拌1小時接著以2 N氫氧化鈉洗滌。水層調整至pH 7-8並以乙酸乙酯萃取且合併之有機層脫水(MgSO₄)並減壓濃縮。殘留物經管柱層析(5% 7 N氫之甲醇/二氯甲烷), 獲得白色粉末之標題產物(216毫克, 64%); ¹H NMR光譜: (DMSO d₆) 1.88 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.33 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 3.32 (t, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.96 (m, 4H), 4.19 (m, 1H), 4.86 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.29 (dt, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.50 (dt, 1H), 7.56 (dt, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.79 (s, 1H); 質譜: (M+H)⁺

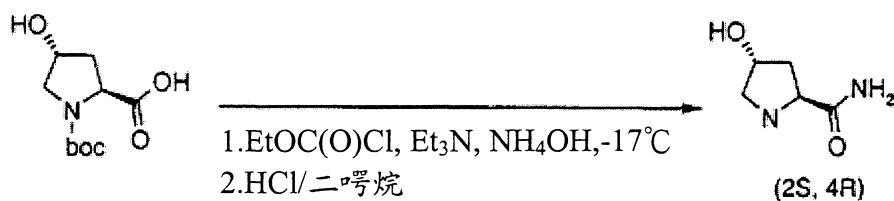
446。

如下製備作為起始物之4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-羧醛：



高壓管中饋入三氟甲烷磺酸4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基酯(如實例1所述)(10克, 22.1毫莫耳)、乙酸鈣(II)(700毫克, 3.12毫莫耳)、三乙胺(7.6毫升, 54.5毫莫耳)、1,3-雙-二苯基膦醯基丙烷(1.46克, 3.54毫莫耳)、三辛基矽烷(13.2毫升, 29.4毫莫耳)及N,N-二甲基甲醯胺(110毫升)。反應混合物在70°C及一氧化碳氣體(13巴)中加熱3小時。混合物冷卻並分離下層之N,N-二甲基甲醯胺, 過濾並減壓濃縮。殘留物懸浮於甲醇中, 過濾, 以異己烷洗滌並在濾紙上乾燥, 獲得淺橘色固體之4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-羧醛(3.0克, 41%); ^1H NMR光譜: (DMSO d_6) 4.07 (s, 3H), 7.29 (t, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.51 (t, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 10.45 (s, 1H); 質譜: $(\text{M}+\text{H})^+$ 332。

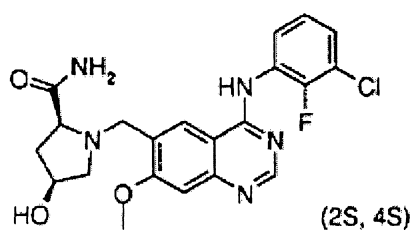
實例3中作為起始物之(4R)-4-羥基-L-脯胺醯胺如下製備：



(4R)-1-(第三丁氧羰基)-4-羥基-L-脯胺酸(1.0克, 4.32毫莫耳)及三乙胺(0.66毫升, 4.76毫莫耳)之四氫呋喃(15毫升)冷卻至-15°C。滴加氯甲酸乙酯(0.45毫升, 4.76毫莫耳)接著添加濃氫氧化銨(1.5毫升)。混合物在0至5°C攪拌2小時。添加飽和氯化銨溶液並分離層。水層以四氫呋喃再度萃取且合併之有機層經脫水(MgSO₄)並減壓濃縮。殘留物以乙醚分散獲得白色固體(610毫克)。固體於4 M氯化氫之二噁烷(10毫升)中攪拌1小時且接著減壓濃縮。殘留物溶於甲醇, 吸附至Isolute® SCX管柱上, 以甲醇洗滌並以7 N氫之甲醇溶離, 獲得白色結晶固體之(4R)-4-羥基-L-脯胺醯胺(320毫克, 55%); ¹H NMR光譜:(DMSO d₆) 1.67 (ddd, 1H) 1.90 (qt, 1H), 2.70 (dt, 1H), 2.86 (dd, 1H), 3.63 (t, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.63 (brs, 1H), 6.94 (brs, 1H), 7.34 (brs, 1H)。

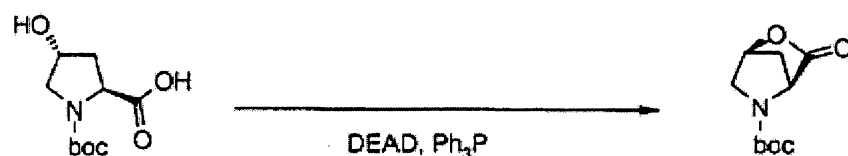
實例 4

(4S)-1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-4-羥基-L-脯胺醯胺(表I之化合物編號5)

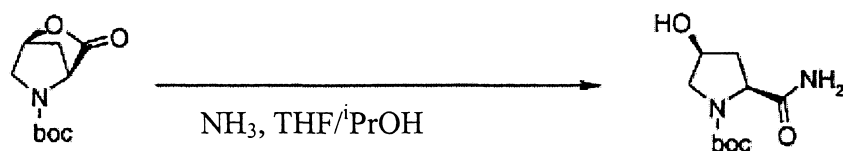


藉由使 4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-羧醛與 (4S)-4-羥基-L-脯胺醯胺使用類似實例 3 所述之方法偶合，製備此化合物；¹H NMR 光譜：(DMSO d₆) 1.69 (ddd, 1H), 2.40 (ddd, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.84 (d, 1H), 3.06 (dd, 1H), 3.57 (d, 1H), 3.97 (m, 4H), 4.19 (m, 1H), 4.69 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.29 (dt, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.50 (dt, 1H), 7.57 (dt, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.77 (s, 1H)；質譜：(M+H)⁺ 446。

(4S)-4-羥基-L-脯胺醯胺起始物如下製備：

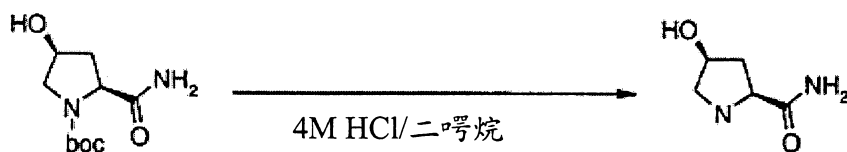


(4R)-1-(第三丁氧羰基)-4-羥基-L-脯胺酸(1.00克，4.32毫莫耳)及三苯膦(1.36克，5.19毫莫耳)於二氯甲烷(50毫升)中攪拌並冷卻至 0°C。緩慢添加偶氮二羧酸二乙酯(0.8毫升，5.19毫莫耳)且使混合物在室溫攪拌隔夜。混合物減壓濃縮。殘留物經管柱層析(20:1二氯甲烷/丙酮)獲得白色結晶固體之(1S,4S)-3-氧代-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-羧酸第三丁酯(615毫克，67%)；¹H NMR 光譜：(CDCl₃) 1.48 (s, 9H), 2.01 (d, 1H), 2.20 (m, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.53 (dd, 1H), 4.55 (brs, 1H), 5.07 (s, 1H)。



(1S,4S)-3-氧代-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-羧酸第

三丁酯(610毫克, 2.86毫莫耳)溶於四氫呋喃(50毫升)及異丙醇(30毫升)並冷卻至0°C。溶液以氨氣飽和, 使溫至室溫並攪拌48小時。混合物減壓濃縮獲得油。以乙醚分散獲得白色結晶固體之(4S)-1-(第三丁氧羰基)-4-羥基-L-脯胺醯胺(495毫克, 75%); ¹H NMR光譜:(DMSO d₆ 100°C) 1.40 (s, 9H), 1.80 (m, 1H), 2.30 (ddd, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.50 (dd, 1H), 4.08 (dd, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.90 (d, 1H), 6.85 (brs, 2H)。

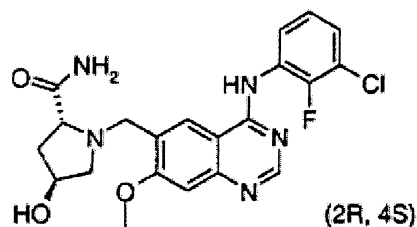


(4S)-1-(第三丁氧羰基)-4-羥基-L-脯胺醯胺(490毫克, 2.13毫莫耳)於4 M氯化氫之二噁烷(10毫升)中攪拌1小時且接著減壓濃縮。殘留物溶於甲醇中, 吸附至Isolute[®] SCX管柱上, 以甲醇洗滌並以7 N氫之甲醇溶離, 獲得白色結晶固體之(4S)-4-羥基-L-脯胺醯胺(270毫克, 98%); ¹H NMR光譜:(DMSO d₆) 1.57 (ddd, 1H), 2.12 (ddd, 1H), 2.65 (dd, 1H), 2.83 (dd, 1H), 3.40 (dd, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.59 (brs, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.35 (brs, 1H)。

實例5

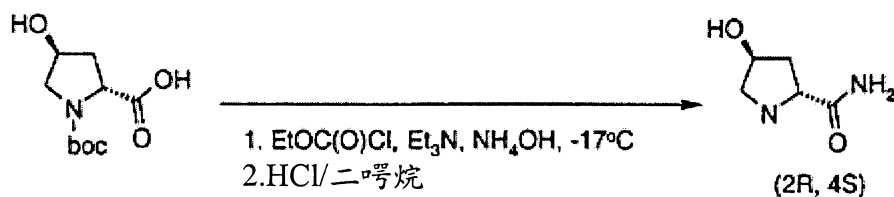
(4S)-1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-4-羥基-D-脯胺醯胺(表I之化合物編號6)

(方法(a))



藉由使 4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-羧醛與 (4S)-4-羥基-D-脯胺醯胺使用類似實例 3 所述之方法偶合，製備此化合物；¹H NMR 光譜：(DMSO d₆) 1.88 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.33 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 3.32 (t, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.96 (m, 4H), 4.19 (m, 1H), 4.86 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.29 (dt, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.50 (dt, 1H), 7.56 (dt, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.79 (s, 1H)；質譜：(M+H)⁺ 446。

使用實例 3 相對步驟中所述之相同方法使用 (4S)-1-(第三丁氧羰基)-4-羥基-D-脯胺酸製備起始物之 (4S)-4-羥基-D-脯胺醯胺。

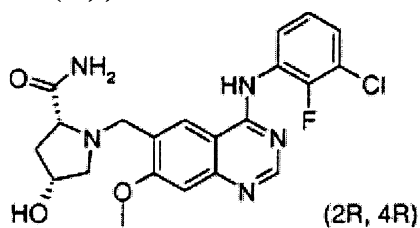


¹H NMR 光譜：(DMSO d₆) 1.67 (ddd, 1H), 1.90 (qt, 1H), 2.70 (dt, 1H), 2.86 (dd, 1H), 3.63 (t, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.63 (brs, 1H), 6.94 (brs, 1H), 7.34 (brs, 1H)。

實例 6

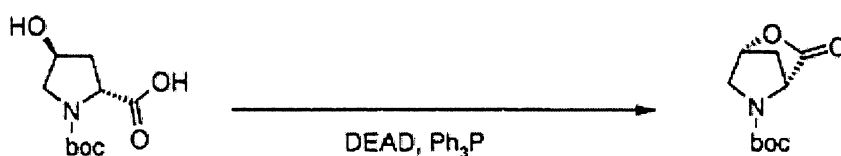
(4R)-1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-4-羥基-D-脯胺醯胺(表 I 之化合物編號 7)

(方法(a))

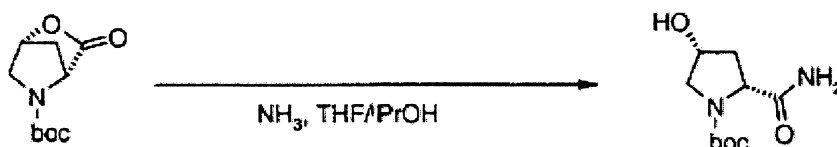


藉由使4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-羧醛與(4R)-4-羥基-D-脯胺醯胺使用類似實例3所述之方法偶合，製備此化合物；¹H NMR光譜：(DMSO d₆) 1.69 (ddd, 1H), 2.40 (ddd, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.84 (d, 1H), 3.06 (dd, 1H), 3.57 (d, 1H), 3.97 (m, 4H), 4.19 (m, 1H), 4.69 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.29 (dt, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.50 (dt, 1H), 7.57 (dt, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 質譜：(M+H)⁺ 446。

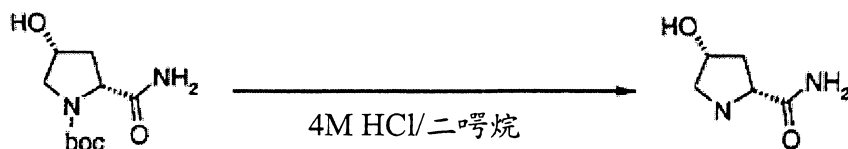
使用實例5相對步驟中所述之相同方法使用(4S)-1-(第三丁氧羰基)-4-羥基-D-脯胺酸製備起始物之(4R)-4-羥基-D-脯胺醯胺。



使用實例5相對步驟中所述之相同方法製備(1R,4R)-3-氧代-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-羧酸酯；¹H NMR光譜：(CDCl₃) 1.48 (s, 9H), 2.01 (d, 1H), 2.20 (m, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.53 (dd, 1H), 4.55 (brs, 1H), 5.07 (s, 1H)。



使用實例5相對步驟中所述之相同方法製備(4R)-1-(第三丁氧羰基)-4-羥基-D-脯胺醯胺； ^1H NMR光譜：(DMSO d_6 100°C) 1.40 (s, 9H), 1.80 (m, 1H), 2.30 (ddd, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.50 (dd, 1H), 4.08 (dd, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.90 (d, 1H), 6.85 (brs, 2H)。

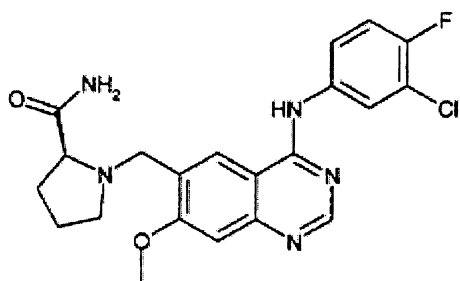


使用實例5相對步驟中所述之相同方法製備(4R)-4-羥基-D-脯胺醯胺； ^1H NMR光譜：(DMSO d_6) 1.57 (ddd, 1H), 2.12 (ddd, 1H), 2.65 (dd, 1H), 2.83 (dd, 1H), 3.40 (dd, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.59 (brs, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.35 (brs, 1H)。

實例7

1-({4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-L-脯胺醯胺(表I之化合物編號3)

(方法(a))



使用實例1所述類似方法使4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-羧醛與L-脯胺醯胺偶合，獲得標題產物； ^1H NMR光譜：(DMSO d_6) 1.55-1.85 (m, 3H), 2.05-2.20 (m,

1H), 2.30-2.50 (m, 1H), 2.85-2.98 (m, 1H), 2.98-3.15 (m, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.85-4.10 (m, 4H), 7.14 (bs, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.38 (bs, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.73-7.88 (m, 1H), 8.05-8.20 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.70 (s, 1H); 質譜: $(M+H)^+$ 430.02。

作為起始物之4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-羧醛如下製備:

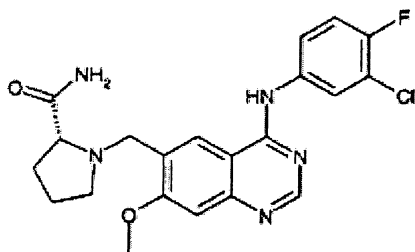
類似實例1所述般(製備起始物), 藉由使4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-醇(WO 97/30034內之實例32)與三氟甲基磺酸酐反應而製備三氟甲烷磺酸4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基酯; NMR光譜: (DMSO d_6) 4.14 (s, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 11.13 (bs, 1H); 質譜: $(M+H)^+$ 452; $(M-H)^-$ 450。

類似實例3對等步驟中所述般自三氟甲烷磺酸4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基酯製備4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-羧醛; NMR光譜: (DMSO d_6) 4.03 (s, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.73-7.90 (m, 1H), 8.08-8.22 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 10.42 (s, 1H); 質譜: $(M+H)^+$ 332.04; $(M-H)^-$ 330.01。

實例8

1-({4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-D-脯胺醯胺(表I之化合物編號8)

方法(a)

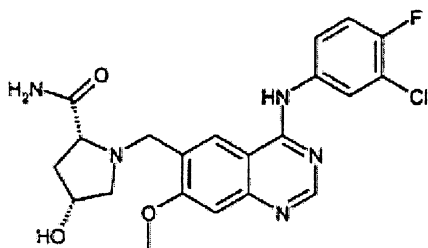


使用實例1所述類似方法使4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-羧醛與D-脯胺醯胺偶合，獲得標題產物；¹H NMR光譜：(DMSO d₆) 1.55-1.85(m, 3H), 2.00-2.25 (m, 1H), 2.28-2.50 (m, 1H), 2.82-2.98 (m, 1H), 2.98-3.11 (m, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.85-4.10 (m, 4H), 7.15 (bs, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.38 (bs, 1H), 7.642 (m, 1H), 7.70-7.90 (m, 1H), 8.05-8.20 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.70 (s, 1H)；質譜：(M+H)⁺ 430.16。

實例9

(4R)-1-({4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲
基)-4-羥基-D-脯胺醯胺(表I之化合物編號9)

(方法(a))



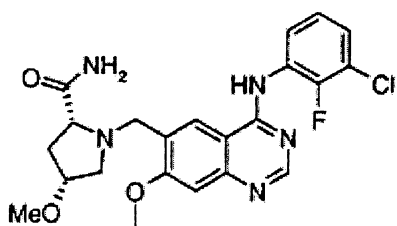
使用實例1所述類似方法使4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-羧醛與(4R)-4-羥基-D-脯胺醯胺(實例7)偶合，獲得標題產物；¹H NMR光譜：(DMSO d₆+CD₃COOD) 1.65-1.80 (m, 1H), 2.3-2.55 (m, 1H), 2.60-2.72 (m, 1H), 2.92 (d, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.05

(d, 1H), 4.18 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.70-7.83 (m, 1H), 8.09 (dd, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.55 (s, 1H); 質譜: $(M+H)^+$ 446.02。

實例 10

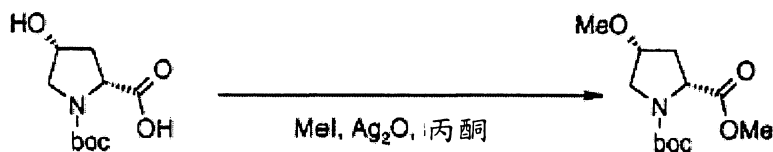
(4R)-1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-4-甲氧基-D-脯胺醯胺(表 I 之化合物編號 13)

(方法 (a))



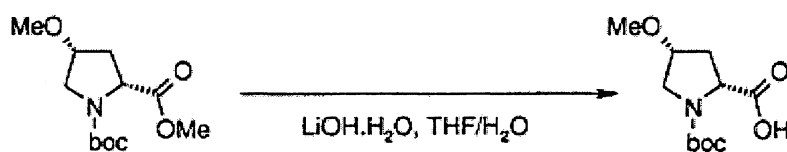
使用實例 3 所述類似方法使 4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-羧醛與 (4R)-4-甲氧基-D-脯胺醯胺偶合，獲得標題產物； ^1H NMR 光譜: (DMSO d_6) 1.81 (ddd, 1H), 2.41 (ddd, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.98 (d, 1H), 3.09 (m, 4H), 3.58 (d, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.97 (m, 4H), 7.14 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.57 (t, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.81 (s, 1H); 質譜: $(M+H)^+$ 460.0。

作為起始物之 (4R)-1-(第三丁氧羰基)-4-羥基-D-脯胺酸如下製備:



(4R)-1-(第三丁氧羰基)-4-羥基-D-脯胺酸(5.0克, 21.6毫莫耳)溶於丙酮(35毫升)並添加氧化銀(I)(16.5克, 71.2毫莫

耳)。又添加丙酮(總計100毫升)以使溶液可攪拌。添加甲基碘(4.7毫升, 75.7毫莫耳)且混合物攪拌隔夜。混合物經過濾並減壓濃縮。仍留有起始物因此重複上述程序。管柱層析(二乙醚/丙酮1:1)獲得透明油之(2R,4R)-4-甲氧基吡咯啉-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲基酯(3.0克, 54%); $^1\text{H NMR}$ 光譜:(DMSO d_6 , 100°C) 1.38 (s, 9H), 2.00 (dt, 1H), 2.38 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.23 (dd, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 4.25 (dd, 1H)



氫氧化鋰單水合物(1.42克, 33.7毫莫耳)添加至(2R,4R)-4-甲氧基吡咯啉-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲基酯(1.75克, 6.75毫莫耳)之四氫呋喃(40毫升)及水(20毫升)中並在室溫攪拌5小時。添加氯化氫(8.5毫升之4 M二噁烷溶液, 34.0毫莫耳)且溶液減壓濃縮移除大部分四氫呋喃。剩餘水溶液以二氯甲烷萃取, 其經脫水(MgSO_4)並減壓濃縮, 獲得白色結晶固體之(4R)-1-(第三丁氧羰基)-4-甲氧基-D-脯胺酸(1.45克, 88%); $^1\text{H NMR}$ 光譜:(DMSO d_6 , 100°C) 1.39 (s, 9H), 1.99 (dt, 1H), 2.38 (m, 1H), 3.20 (m, 4H), 3.58 (t, 1H), 3.93 (m, 1H), 4.15 (dd, 1H)。

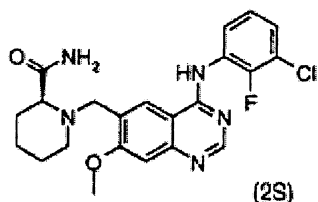
自(4R)-1-(第三丁氧羰基)-4-甲氧基-D-脯胺酸藉由使用實例4對應步驟之類似方法, 移除BOC保護基而製備(4R)-4-甲氧基-D-脯胺醯胺; $^1\text{H NMR}$ 光譜:(DMSO d_6) 1.75 (m,

1H), 2.10 (m, 1H), 2.82 (m, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 6.91 (brs, 1H), 7.28 (brs, 1 H)。

實例 11

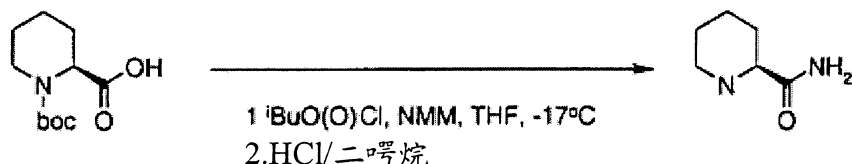
(2S)-1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)哌啶-2-羧醯胺(表 II 之化合物編號 15)

(方法 (a))



4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-羧醛(250毫克, 0.75毫莫耳)及(2S)-哌啶-2-羧醯胺(145毫克, 1.13毫莫耳)於5%乙酸之二氯甲烷(15毫升)中攪拌並以0.5小時滴加三乙醯氧基硼氫化鈉(240毫克, 1.13毫莫耳)。最後添加後, 反應混合物攪拌1小時接著以2 N氫氧化鈉洗滌。水層調整至pH 7-8並以乙酸乙酯萃取且合併之有機層脫水(MgSO₄)並減壓濃縮。殘留物經快速層析以甲醇/二氯甲烷(1-2%)之增加極性混合物溶離純化, 獲得白色粉末之標題產物(106毫克, 32%); ¹H NMR光譜:(DMSO d₆) 1.31 (m, 1H), 1.47-1.72 (m, 4H), 1.86 (m, 1H), 2.01 (dt, 1H), 2.76 (dd, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (dt, 1H), 7.51 (dt, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.73 (s, 1H); 質譜:(M+H)⁺ 444.6。

作為起始物之(2S)-哌啶-2-羧醯胺如下製備:

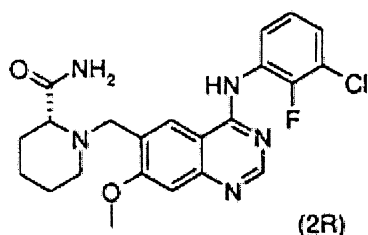


(S)-1-(第三丁氧羰基)-哌啶-2-羧酸(1.0克, 4.36毫莫耳)及N-甲基嗎啉(0.53毫升, 4.79毫莫耳)之四氫呋喃(15毫升)冷卻至 -15°C 。滴加氯甲酸異丁酯(0.44毫升, 4.79毫莫耳)接著添加濃氫氧化銨(1.5毫升)。混合物在0至 5°C 攪拌2小時。混合物減壓濃縮且殘留物分配於乙酸乙酯及10%乙酸之間。有機層以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌, 脫水(MgSO_4)並減壓濃縮, 獲得油, 其靜置後結晶(550毫克, 55%)。其未進一步純化即使用。固體於4 M氯化氫之二噁烷中(10毫升)攪拌1小時接著減壓濃縮。殘留物溶於甲醇, 吸附至Isolute[®] SCX管柱上, 以甲醇洗滌並以7 N氫之甲醇溶離, 獲得白色結晶固體之(2S)-哌啶-2-羧醯胺(291毫克, 96%); ^1H NMR光譜:(DMSO d_6) 1.31 (m, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 2.12 (s, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 6.86 (brs, 1H), 7.04 (brs, 1H)。

實例12

(2R)-1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)哌啶-2-羧醯胺(表II之化合物編號10)

(方法(a))



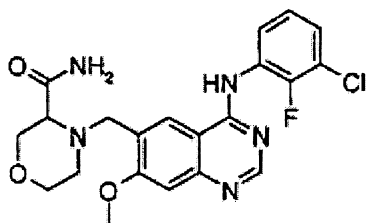
類似於實例1所述般使4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹唑啉-6-羧醛與(2R)-哌啶-2-羧醯胺偶合，獲得標題產物；¹H NMR光譜：(DMSO d₆) 1.31 (m, 1H), 1.47-1.72 (m, 4H), 1.86 (m, 1H), 2.01 (dt, 1H), 2.76 (dd, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (dt, 1H), 7.51 (dt, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.73 (s, 1H)；質譜：(M+H)⁺ 444.6。

作為起始物之(2R)-哌啶-2-羧醯胺類似實例11對應步驟之方法自(2R)-2-(胺基羧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯製備；¹H NMR光譜：(DMSO d₆) 1.31 (m, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 2.12 (s, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 6.86 (brs, 1H), 7.04 (brs, 1H)。

實例13

4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}甲基)嗎啉-3-羧醯胺(表II之化合物編號11)

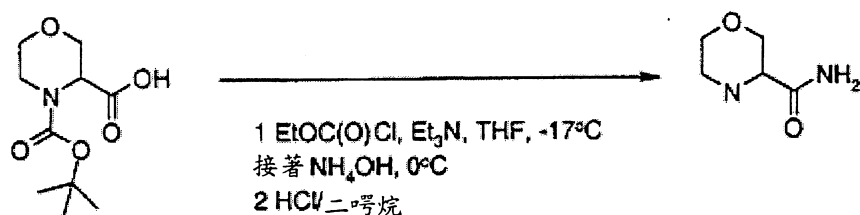
(方法(a))



類似於實例1所述般使4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹唑啉-6-羧醛與嗎啉-3-羧醯胺偶合，獲得標題產物；¹H NMR光譜：(DMSO d₆) 2.20 (m, 1H), 2.77 (d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 3.48 (m, 3H), 3.72 (d, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.95 (s,

3H), 7.21 (s, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.52 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.75 (s, 1H); 質譜:(M+H)⁺ 446.5。

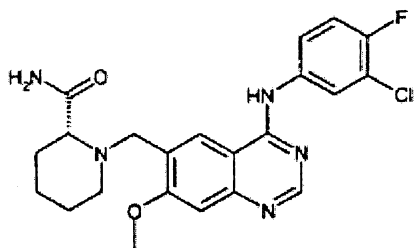
嗎啉-3-羧醯胺起始物類似實例3對應步驟般(製備起始物)使用4-(第三丁氧羰基)嗎啉-3-羧酸製備; ¹H NMR(光譜): (DMSO d₆) 2.71 (m, 2H), 2.89 (brs, 1H), 3.21 (dd, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.58 (dt, 1H), 3.73 (dd, 1H), 7.07 (brs, 1H), 7.21 (brs, 1H)。



實例 14

(2R)-1-({4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)哌啶-2-羧醯胺(表 II 之化合物編號 12)

(方法 (a))

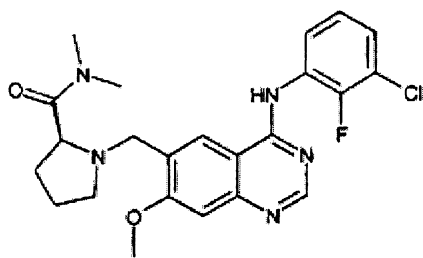


類似於實例 1 所述般使 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-羧醯胺與 (2R)-哌啶-2-羧醯胺(如實例 12 般製備)偶合, 獲得標題產物; ¹H NMR 光譜: (DMSO d₆) 1.17-1.75 (m, 4H), 1.75-1.90 (m, 1H), 1.90-2.10 (m, 1H), 2.65-2.80 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.25-3.33 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.20 (s,

2H), 7.45 (m, 1H), 7.70-7.82 (m, 1H), 8.05-8.15 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.70 (s, 1H); 質譜: (M+H)⁺ 444.16; (M-H)⁻ 446.20。

實例 15

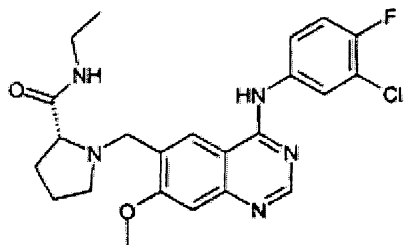
1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-N,N-二甲基-L-脯胺醯胺(表I之化合物編號14)



類似於實例1所述般使4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-羧醛與N,N-二甲基-L-脯胺醯胺偶合，獲得標題產物；¹H NMR光譜: (DMSO d₆) 1.60-1.90 (m, 3H), 1.93-2.12 (m, 1H), 2.35-2.60 (m, 1H+DMSO), 2.75 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.15 (m, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.80 (ABq, 2H), 3.92 (s, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.40-7.60 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.80 (bs, 1H); 質譜: (M+H)⁺ 458.0; (M-H)⁻ 455.97。

實例 16

1-({4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-N-乙基-D-脯胺醯胺
(方法(c))



1-乙基-3-(3-(2-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)氨基)丙基)氨基)丙基)丙烷-1-基)-D-脯胺醯胺(67毫克)添加至1-({4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-D-脯胺醯胺(100毫克)、1-羥基苯并三唑、乙胺鹽酸鹽(21.8毫克)及N-甲基嗎啉(127微升)之DMF(5毫升)攪拌溶液中。反應混合物攪拌18小時並蒸發至乾。殘留物分配於飽和碳酸氫鈉溶液(25毫升)及乙酸乙酯(2x10毫升)之間。合併之有機層以水(10毫升)及食鹽水(10毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水，過濾並蒸發。粗產物接著藉矽膠快速層析，以二氯甲烷/甲醇(100/0-90/10)之增加極性之混合物溶離純化。合併含所需產物之溶離份並蒸發至乾。所得泡沫以二乙醚/異己烷(1/1)分散，獲得白色固體，其藉過濾收集並真空乾燥獲得標題產物(54.2毫克)； $^1\text{H NMR}$ 光譜：(DMSO d_6) 0.93 (t, 3H), 1.50-1.83 (m, 3H), 2.00-2.20 (m, 1H), 2.35-2.60 (m, 1H + DMSO), 2.85-3.00 (m, 1H), 3.00-3.17 (m, 3H), 3.63 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.65-7.75 (m, 1H), 7.75-7.89 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.70 (s, 1H)；質譜：(M+H) $^+$ 458。

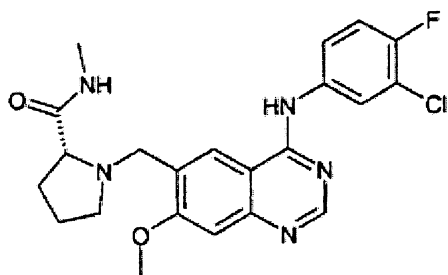
1-({4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-D-脯胺醯胺起始物如下製備：

4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-羧醛(如實例7-製備起始物所述般製備)使用類似實例1之方法與D-脯胺酸偶合,獲得1-({4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-D-脯胺醯胺; $^1\text{H NMR}$ 光譜:(DMSO d_6) 1.60-2.00 (m, 3H), 2.00-2.25 (m, 1H), 2.60-2.80 (m, 1H), 3.10-3.30 (m, 1H), 3.50 (q, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.10 (ABq, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.70-7.90 (m, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.90 (s, 1H); 質譜:(M+H) $^+$ 431。

實例17

1-({4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-N-甲基-D-脯胺醯胺

(方法(c))



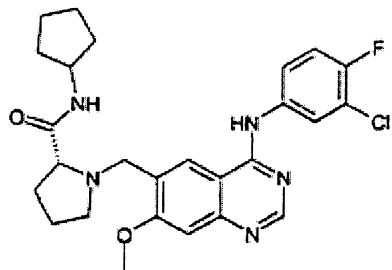
1-({4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-D-脯胺酸使用類似實例16所述方法與甲胺鹽酸鹽偶合,獲得標題產物; $^1\text{H NMR}$ 光譜:(DMSO d_6) 1.50-1.85 (m, 3H), 2.00-2.20 (m, 1H), 2.35-2.55 (m, 1H + DMSO), 2.63 (d, 3H), 2.82-3.00 (m, 1H), 3.00-3.20 (m, 1H), 3.62 (d, 1H) 3.95 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.65-7.76 (m, 1H), 7.76-7.85 (m, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.39

(s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.68 (s, 1H); 質譜: (M+H)⁺ 444。

實例 18

1-({4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-
N-環戊基-D-脯胺醯胺

(方法(c))

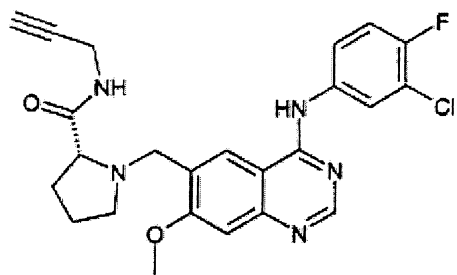


1-({4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-
D-脯胺酸使用類似實例16所述方法與環戊胺偶合，獲
得標題產物；¹H NMR光譜: (DMSO d₆) 1.00-1.90 (m,
7H), 2.00-2.20 (m, 1H), 2.40-2.70 (m, 1H+DMSO), 2.95-
3.08 (m, 1H), 3.08-3.20 (m, 1H), 3.65-4.10 (m, 7H), 3.97
(s, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.32-7.55 (m, 2H), 7.70-7.90 (m, 1H),
8.05-8.22 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.70 (s,
1H); 質譜: (M+H)⁺ 498。

實例 19

1-({4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-
N-丙-2-炔-1-基-D-脯胺醯胺

(方法(c))

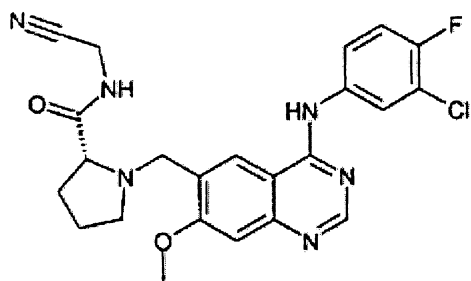


1-({4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-D-脯胺酸使用類似實例16所述方法與丙炔胺偶合，獲得標題產物； ^1H NMR光譜：(DMSO d_6) 1.50-1.85 (m, 3H), 2.00-2.20 (m, 1H), 2.35-2.60 (m, 1H+DMSO), 2.80-2.98 (m, 1H), 3.07 (s, 1H), 3.12-3.23 (m, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.85-4.1 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.75-7.90 (m, 1H), 8.00-8.11 (m, 1H), 8.11-8.22 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.70 (s, 1H)；質譜：(M+H) $^+$ 468。

實例 20

1-({4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-N-(氰基甲基)-D-脯胺醯胺

(方法(c))



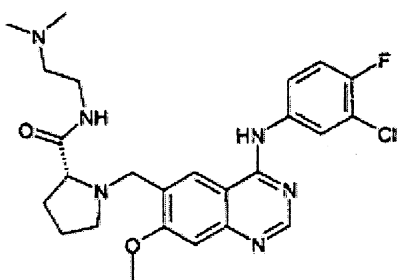
1-({4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-N-(氰基甲基)-D-脯胺酸使用類似實例16所述方法與胺基乙腈偶合，獲得標題產物； ^1H NMR光譜：(DMSO d_6) 1.55-1.85 (m,

3H), 2.03-2.25 (m, 1H), 2.35-2.60(m, 1H+DMSO), 2.85-3.02(m, 1H), 3.15-3.35(m, 1H+H₂O), 3.68 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.16 (d, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.75-7.90 (m, 1H), 8.10-8.23 (m, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.68 (s, 1H); 質譜: (M+H)⁺ 469。

實例 21

1-({4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-N-[2-(二甲胺基)乙基]-D-脯胺醯胺

(方法(c))



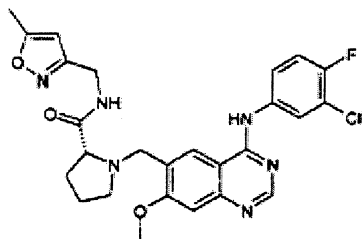
1-({4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-D-脯胺酸使用類似實例16所述方法與N,N-二甲基伸乙二胺偶合，獲得標題產物；¹H NMR光譜: (DMSO d₆+CD₃COOD) 1.60-2.00 (m, 3H+CHD₂COOD), 2.00-2.20 (m, 1H), 2.30-2.60 (m, 1H+DMSO), 2.65 (s, 6H), 2.85-3.12 (m, 3H), 3.12-3.22 (m, 1H), 3.22-3.35 (m, 1H), 3.35-3.60 (m, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.70-7.90 (m, 1H), 8.10 (dd, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.54 (s, 1H); 質譜: (M+H)⁺ 501。

實例 22

1-({4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-

N-[(5-甲基液嘔唑-3-基)甲基]-D-脯胺醯胺

(方法(c))

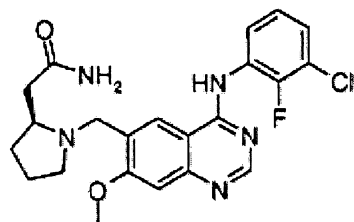


1-({4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-D-脯胺酸使用類似實例16所述方法與N-[(5-甲基-3-異嘔唑基)甲基]胺偶合，獲得標題產物；¹H NMR光譜：(DMSO d₆) 1.55-1.90 (m, 3H), 2.00-2.25 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.35-2.65 (m, 1H+DMSO), 2.83-3.02 (m, 1H), 3.10-3.35 (m, 1H+H₂O), 3.66 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (d, 1H), 4.30 (d, 2H), 5.91 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.70-7.90 (m, 1H), 8.05-8.20 (m, 1H), 8.20-8.33 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.55 (s, 1H)；質譜：(M+H)⁺ 525。

實例23

2-[(2S)-1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)吡咯啉-2-基]乙醯胺

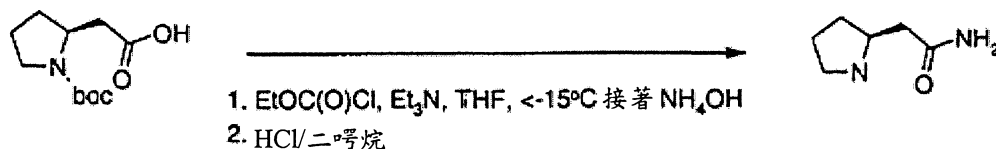
(方法(a))



4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-羧醛(如實例3所述製備)使用實例3對應步驟所述方法與2-[(2S)-吡咯

啉-2-基]乙醯胺偶合，獲得標題產物； ^1H NMR光譜：
 (DMSO d_6) 1.53 (m, 1H); 1.67 (m, 2H); 1.95 (m, 1H); 2.21
 (m, 2H); 2.47 (m, 1H); 2.82 (m, 1H); 2.95 (m, 1H); 3.42 (d,
 1H); 3.95 (s, 3H); 4.10 (d, 1H); 6.79 (brs, 1H); 7.20 (s,
 1H); 7.29 (t, 1H); 7.42 (brs, 1H); 7.51 (m, 2H); 8.30 (s,
 1H); 8.43 (s, 1H); 9.79 (s, 1H)；質譜： $(\text{M}+\text{H})^+$ 444。

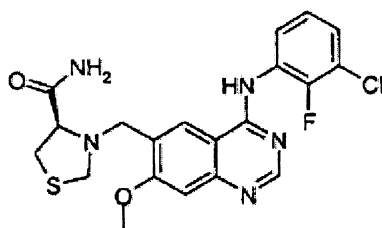
2-[(2S)-吡咯啉-2-基]乙醯胺起始物使用實例3對應步驟
 之相同方法自[(2S)-1-(第三丁氧羰基)吡咯啉-2-基]乙酸製
 備； ^1H NMR光譜：(DMSO d_6) 1.22 (m, 1H); 1.62 (m, 2H);
 1.76 (m, 1H); 2.13 (dd, 2H); 2.71 (m, 1H); 2.81 (m, 1H);
 3.20 (m, 1H); 6.71 (brs, 1H); 7.34 (brs, 1H)。



實例 24

(4R)-3-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲
 基)-1,3-噻唑啉-4-羧醯胺

(方法(a))

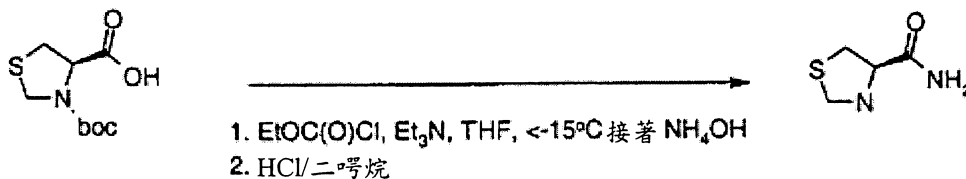


4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-羧醛使用實
 例3對應步驟所述方法與(4R)-1,3-噻唑啉-4-羧醯胺偶合，
 獲得標題產物； ^1H NMR光譜：(DMSO d_6) 3.06 (dd, 1H);

3.46 (dd, 1H); 3.79 (d, 1H); 3.84 (d, 1H); 3.97 (s, 3H); 4.08 (m, 3H); 7.24 (s, 1H); 7.30 (t, 1H); 7.40 (brd, 2H); 7.52 (t, 1H); 7.57 (t, 1H); 8.46 (s, 1H); 8.55 (s, 1H); 9.82 (s, 1H);

質譜：(M+H)⁺ 448。

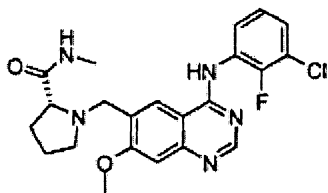
(4R)-1,3-噻唑啉-4-羧醯胺起始物使用實例3對應步驟之相同方法自(4R)-3-(第三丁氧羰基)-1,3-噻唑啉-4-羧酸製備；¹H NMR光譜：(DMSO d₆) 2.85 (dd, 1H); 2.93 (dd, 1H); 3.73 (t, 1H); 4.03 (d, 1H); 4.12 (d, 1H); 7.13 (brs, 1H); 7.44 (brs, 1H)。



實例 25

1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-N-甲基-D-脯胺醯胺

(方法(c))



1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-D-脯胺酸(150毫克, 0.35毫莫耳)、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二醯亞胺鹽酸鹽(100毫克, 0.52毫莫耳)及1-羥基苯并三唑(70毫克, 0.52毫莫耳)於N,N-二甲基甲醯胺(5毫升)中攪拌。添加三乙胺(170微升, 1.22毫莫耳)接著添

加甲胺鹽酸鹽(28毫克, 0.42毫莫耳)且混合物在室溫攪拌隔夜。所得溶液加熱至50°C並再度添加上述量之1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二醯亞胺鹽酸鹽、1-羥基苯并三唑、三乙胺及甲胺鹽酸鹽。1小時後, 混合物經冷卻, 以乙酸乙酯稀釋, 以食鹽水(x2)洗滌, 以硫酸鎂脫水, 過濾並減壓濃縮。殘留物藉SiO₂之快速層析以甲醇/二氯甲烷(2/98)溶離純化, 獲得白色泡沫之標題產物(100毫克, 65%); ¹H NMR光譜: (DMSO d₆) 1.72 (m, 3H); 2.12 (m, 1H); 2.41 (m, 1H); 2.64 (d, 3H); 2.97 (m, 1H); 3.12 (dd, 1H); 3.62 (d, 1H); 3.93 (d, 1H); 4.00 (s, 3H); 7.24 (s, 1H); 7.30 (t, 1H); 7.53 (m, 2H); 7.77 (q, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.45 (s, 1H); 9.80 (s, 1H); 質譜: (M+H)⁺ 444。

1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-D-脯胺酸起始物如下製備:

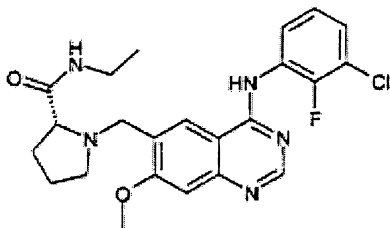
4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-羧醛使用類似實例16所述方法與D-脯胺酸偶合, 獲得1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-D-脯胺酸; ¹H NMR光譜: (DMSO d₆) 1.77 (m, 2H); 1.91 (m, 1H); 2.10 (m, 1H); 2.60 (m, 1H); 3.19 (m, 1H); 3.42 (m, 1H); 3.96 (m, 4H); 4.15 (d, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.26 (t, 1H); 7.46 (t, 1H); 7.52 (brt, 1H); 8.42 (s, 2H); 10.0 (brs, 1H); 質譜: (M+H)⁺ 431。

實例26

1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-

N-乙基-D-脯胺醯胺

(方法(c))

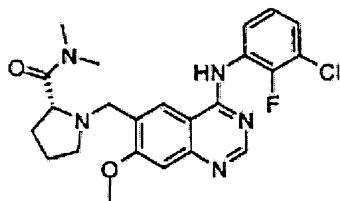


1-({4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-D-脯胺酸使用類似實例16所述方法與乙胺鹽酸鹽偶合，獲得標題產物； ^1H NMR光譜：(DMSO d_6) 0.97 (t, 3H); 1.72 (m, 3H); 2.12 (m, 1H); 2.42 (m, 1H); 2.98 (m, 1H); 3.10 (m, 3H); 3.65 (d, 1H); 3.92 (d, 1H); 3.99 (s, 3H); 7.23 (s, 1H); 7.30 (t, 1H); 7.53 (m, 2H); 7.76 (brt, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.45 (s, 1H); 9.81 (s, 1H)；質譜：(M+H) $^+$ 458。

實例27

1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-N,N-二甲基-D-脯胺醯胺

(方法(c))



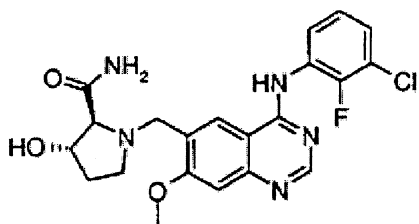
1-({4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-D-脯胺酸使用類似實例16所述方法與二甲胺鹽酸鹽偶合，獲得標題產物； ^1H NMR光譜：(DMSO d_6) 1.75 (m, 3H); 2.09 (m, 1H); 2.45 (q, 1H); 2.77 (s, 3H); 2.97 (s, 3H);

3.07 (m, 1H); 3.55 (m, 1H); 3.77 (d, 1H); 3.86 (d, 1H); 3.93 (s, 3H); 7.19 (s, 1H); 7.28 (t, 1H); 7.51 (m, 2H); 8.28 (s, 1H); 8.43 (s, 1H); 9.86 (s, 1H); 質譜：(M+H)⁺ 458。

實例 28

(3S)-1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-3-羥基-L-脯胺醯胺

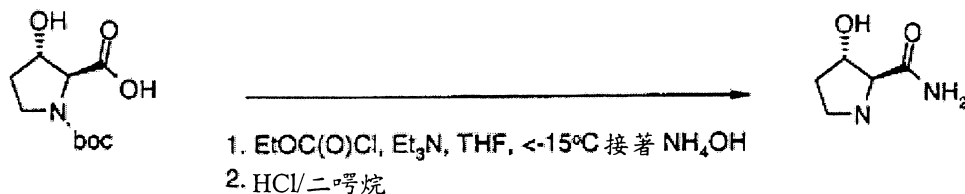
(方法 (a))



4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-羧醛使用類似實例3所述方法與(3S)-3-羥基-L-脯胺酸偶合，獲得標題產物；¹H NMR光譜：(DMSO d₆) 1.64 (dd, 1H); 1.76 (m, 1H); 2.67 (m, 1H); 2.91 (t, 1H); 3.02 (d, 1H); 3.75 (d, 1H); 3.96 (s, 3H); 4.01 (d, 1H); 4.15 (brs, 1H); 5.11 (d, 1H); 7.19 (d, 1H); 7.22 (s, 1H); 7.30 (t, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.50 (t, 1H); 7.56 (t, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.45 (s, 1H); 9.77 (s, 1H); 質譜：(M+H)⁺ 446。

(3S)-3-羥基-L-脯胺酸起始物如下製備：

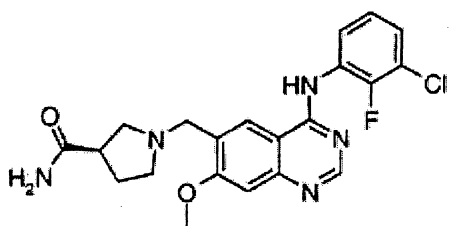
(3S)-1-(第三丁氧羰基)-3-羥基-L-脯胺酸類似實例3對應步驟之方法偶合並去保護獲得(3S)-3-羥基-L-脯胺醯胺；¹H NMR光譜：(DMSO d₆) 1.57 (m, 2H); 2.90 (m, 3H); 4.14 (m, 1H); 4.84 (brs, 1H); 7.00 (brs, 1H); 7.30 (brs, 1H)。



實例 29

(3R)-1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}甲基)吡咯啉-3-羧醯胺

(方法 (a))



4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹唑啉-6-羧醛使用類似實例3所述方法與(3R)-吡咯啉-3-羧醯胺偶合，獲得標題產物；¹H NMR光譜：(DMSO d₆) 1.93 (q, 2H); 2.50 (m, 2H); 2.75 (m, 1H); 2.87 (m, 2H); 3.71 (d, 1H); 3.76 (d, 1H); 3.96 (s, 3H); 6.74 (brs, 1H); 7.21 (s, 1H); 7.24 (brs, 1H); 7.28 (dt, 1H); 7.51 (m, 2H); 8.35 (s, 1H); 8.43 (s, 1H); 9.83 (s, 1H)；質譜：(M+H)⁺ 430。

(3R)-吡咯啉-3-羧醯胺起始物如下製備：

粉末之氟化鈉(550毫克，1.3毫莫耳)添加至(3S)-3-[(甲基磺醯基)氧基]吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(2.0克，7.54毫莫耳)之DMSO(10毫升)溶液中，且反應混合物在80°C加熱4小時。所得黃色混合物經冷卻並添加食鹽水(4毫升)及水(4.5毫升)。混合物以二乙醚(x3)萃取，以硫酸鎂脫水，過濾並減壓濃縮。殘留物藉SiO₂快速層析以二乙醚/異己烷

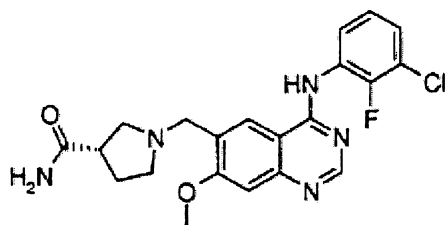
(50/50)溶離純化，獲得無色油之(3R)-3-氟基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(579毫克，39%)；¹H NMR光譜：(DMSO d₆) 1.39 (s, 9H); 2.08 (m, 1H); 2.18 (m, 1H); 3.34 (m, 4H); 3.53 (m, 1H)。

(3R)-3-氟基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(575毫克，2.93毫莫耳)溶於4M HCl之二噁烷(15毫升)中並在室溫攪拌2小時。添加水(0.5毫升)且混合物又攪拌5小時，減壓濃縮且殘留物溶於水。溶液吸附至Isolute[®] SCX管柱上，以甲醇洗滌並以7N氨之甲醇溶離，獲得半結晶固體之(3R)-吡咯啉-3-羧醯胺(285毫克，85%)；¹H NMR光譜：(DMSO d₆) 1.75 (m, 2H); 2.70 (m, 4H); 2.90 (m, 1H); 6.65 (brs, 1H); 7.25 (brs, 1H)。

實例30

(3S)-1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)吡咯啉-3-羧醯胺

(方法(a))



4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-羧醛使用類似實例3所述方法與(3S)-吡咯啉-3-羧醯胺偶合，獲得標題產物；¹H NMR光譜：(DMSO d₆) 1.93 (q, 2H); 2.50 (m, 2H); 2.75 (m, 1H); 2.87 (m, 2H); 3.71 (d, 1H); 3.76 (d, 1H); 3.96 (s, 3H); 6.74 (brs, 1H); 7.21 (s, 1H); 7.24 (brs, 1H);

7.28 (dt, 1H); 7.51 (m, 2H); 8.35 (s, 1H); 8.43 (s, 1H); 9.83 (s, 1H); 質譜：(M+H)⁺ 430。

(3S)-吡咯啉-3-羧醯胺起始物如下製備：

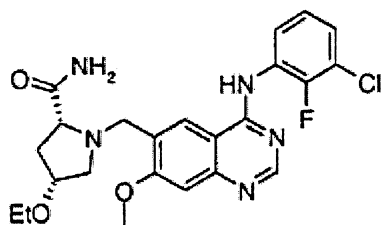
使用前一實例對應步驟所述相同方法自(3R)-3-[(甲基磺醯基)氧基]吡咯啉-1-羧酸第三丁酯製備(3S)-3-氰基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯；¹H NMR光譜：(DMSO d₆) 1.39 (s, 9H); 2.08 (m, 1H); 2.18 (m, 1H); 3.34 (m, 4H); 3.53 (m, 1H)。

使用實例29對應步驟所述相同方法自(3S)-3-氰基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯製備(3S)-吡咯啉-3-羧醯胺；¹H NMR光譜：(DMSO d₆) 1.75 (m, 2H); 2.70 (m, 4H); 2.90 (m, 1H); 6.65 (brs, 1H); 7.25 (brs, 1H)。

實例31

(4R)-1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-4-乙氧基-D-脯胺醯胺

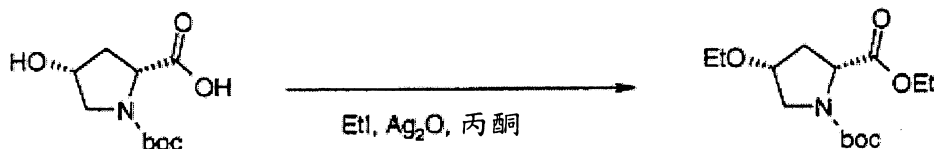
(方法(a))



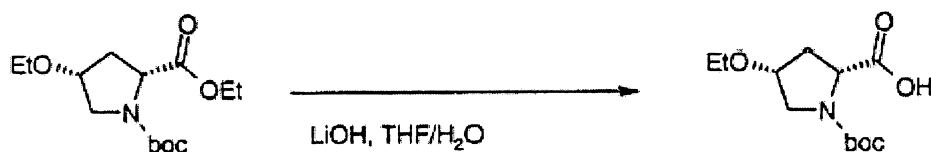
4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-羧醛使用類似實例3所述方法與(4R)-4-乙氧基-D-脯胺醯胺偶合，獲得標題產物；¹H NMR光譜：(DMSO d₆) 1.03 (t, 3H); 1.79 (m, 1H); 2.41 (m, 1H); 2.54 (d, 1H); 2.96 (d, 1H); 3.08 (t,

1H); 3.31 (m, 2H); 3.58 (d, 1H); 3.96 (m, 5H); 7.14 (d, 1H); 7.23 (s, 1H); 7.30 (t, 1H); 7.36 (d, 1H); 7.50 (t, 1H); 7.57 (t, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.45 (s, 1H); 9.80 (s, 1H); 質譜 : (M+H)⁺ 474。

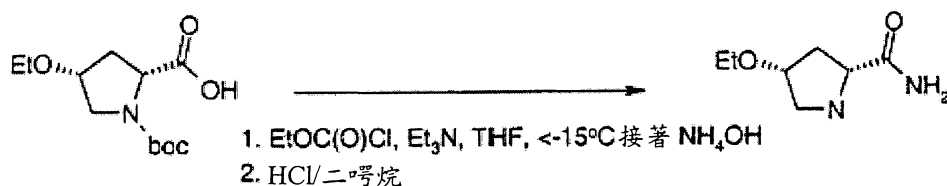
(4R)-4-乙氧基-D-脯胺醯胺起始物如下製備：



(4R)-1-(第三丁氧羰基)-4-羥基-D-脯胺酸如實例10對應步驟所述之相同條件與乙基碘反應，獲得(2R,4R)-4-乙氧基吡咯啉-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-乙基酯；¹H NMR光譜：(DMSO d₆, 100°C) 1.06 (t, 3H); 1.20 (t, 3H); 1.38 (s, 9H); 1.98 (m, 1H); 2.36 (m, 1H); 3.21 (dd, 1H); 3.39 (q, 2H); 3.58 (dd, 1H); 4.09 (m, 3H); 4.21 (dd, 1H)。



(2R,4R)-4-乙氧基吡咯啉-1,2-二羧酸2-乙基酯使用實例10對應步驟所述相同方法水解，獲得(4R)-1-(第三丁氧羰基)-4-乙氧基-D-脯胺酸；¹H NMR光譜：(DMSO d₆, 100°C) 1.08 (t, 3H); 1.39 (s, 9H); 1.93 (m, 1H); 2.38 (m, 1H); 3.18 (dd, 1H); 3.41 (q, 2H); 3.60 (dd, 1H); 4.04 (dd, 1H); 4.13 (dd, 1H)。

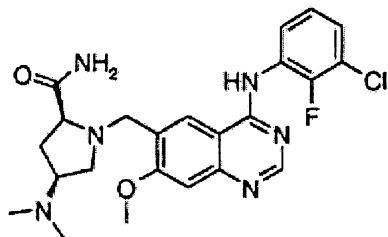


(4R)-1-(第三丁氧羰基)-4-乙氧基-D-脯胺酸如實例3對應步驟所述相同方法偶合及去保護，獲得(4R)-4-乙氧基-D-脯胺醯胺；¹H NMR光譜：(DMSO d₆) 1.05 (t, 3H); 1.69 (m, 1H); 2.13 (m, 1H); 2.75 (dd, 1H); 2.86 (m, 2H); 3.33 (q, 2H); 3.39 (dd, 1H); 3.88 (m, 1H); 6.91 (brs, 1H); 7.28 (brs, 1H)。

實例 32

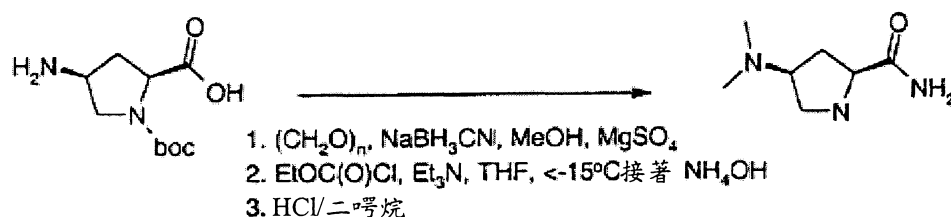
(4S)-1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-4-(二甲胺基)-L-脯胺醯胺

(方法(a))



4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-羧醛使用類似實例3所述方法與(4S)-4-(二甲胺基)-L-脯胺醯胺偶合，獲得標題產物；¹H NMR光譜：(DMSO d₆) 1.66 (m, 1H); 2.06 (s, 6H); 2.26 (m, 1H); 2.54 (m, 1H); 2.81 (m, 1H); 2.92 (dd, 1H); 3.17 (dd, 1H); 3.61 (d, 1H); 3.88 (d, 1H); 3.96 (s, 3H); 7.20 (d, 1H); 7.22 (s, 1H); 7.30 (t, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.51 (t, 1H); 7.58 (t, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.45 (s, 1H); 9.78 (s, 1H)；質譜：(M+H)⁺ 473。

(4S)-4-(二甲氨基)-L-脯氨酸起始物如下製備：



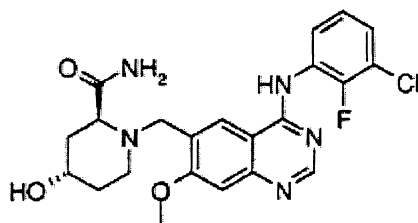
氰基硼氫化鈉(1.0克，17.4毫莫耳)添加至(4S)-4-氨基-1-(第三丁氧基羰基)-L-脯氨酸(1.0克，4.34毫莫耳)、硫酸鎂(1.0克，8.69毫莫耳)及聚甲醛(260毫克，8.68毫莫耳)之甲醇(30毫升)攪拌懸浮液中。所得混合物在 45°C 加熱2小時，冷卻，過濾並減壓濃縮。粗產物溶於甲醇，吸附於Isolute® SCX管柱上，以甲醇洗滌並以7 N氫之甲醇溶離。濾液蒸發至乾且殘留物再溶於四氫呋喃(15毫升)及三乙胺(0.59毫升，4.26毫莫耳)中。所得混合物冷卻至 -15°C 且緩慢添加氯甲酸乙酯(0.41毫升，4.26毫莫耳)之四氫呋喃(3毫升)。10分鐘後，添加濃氫氧化銨溶液(8毫升)且混合物在 0°C 攪拌2小時。添加飽和氯化銨溶液且分配層。水層以乙酸乙酯萃取且合併之有機層以硫酸鎂脫水，過濾並減壓濃縮。殘留物藉由在 SiO_2 上快速層析，以甲醇/二氯甲烷(7.5/92.5-15/85)增加極性之混合物溶離純化。合併含所需產物之溶離份並蒸發獲得白色固體(200毫克)。此溶於4 N HCl之二噁烷，攪拌2小時並減壓濃縮。殘留物溶於甲醇，吸附至Isolute® SCX管柱上，以甲醇洗滌並以7 N氫之甲醇溶離，獲得白色固體之(4S)-4-(二甲氨基)-L-脯氨酸(93毫克)； ^1H NMR光譜： $(\text{DMSO } d_6)$ 1.41 (m, 1H); 2.09 (s,

6H); 2.16 (m, 1H); 2.44 (m, 2H); 2.96 (m, 1H); 3.49 (t, 1H); 6.93 (brs, 1H); 7.31 (brs, 1H)。

實例 33

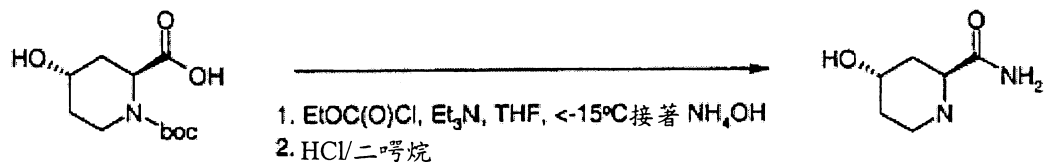
(2S,4S)-1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-4-羥基哌啶-2-羧醯胺

(方法(a))



4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-羧醛使用類似實例3所述方法與(2S,4S)-4-羥基哌啶-2-羧醯胺偶合，獲得標題產物；¹H NMR光譜：(DMSO d₆) 1.51 (m, 1H); 1.63 (m, 1H); 1.74 (m, 1H); 1.86 (m, 1H); 2.47 (m, 1H); 2.70 (m, 1H); 3.16 (dd, 1H); 3.54 (d, 1H); 3.79 (m, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.61 (d, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.21 (s, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.30 (t, 1H); 7.51 (t, 1H); 7.58 (t, 1H); 8.42 (s, 1H); 8.44 (s, 1H); 9.77 (s, 1H)；質譜：(M+H)⁺ 460。

(2S,4S)-4-羥基哌啶-2-羧醯胺起始物如下製備：



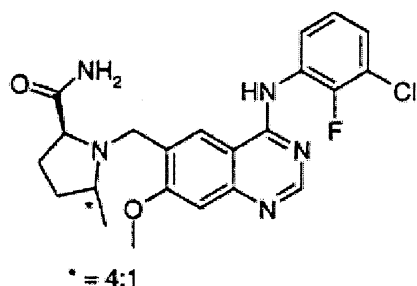
(2S,4S)-1-(第三丁氧羰基)-4-羥基哌啶-2-羧酸使用實例3對應步驟之相同方法偶合及去保護，獲得(2S,4S)-4-羥基哌啶-2-羧醯胺；¹H NMR光譜：(DMSO d₆) 1.32 (m, 1H);

1.52 (m, 2H); 1.67 (m, 1H); 2.61 (m, 1H); 2.75 (brs, 1H);
2.83 (m, 1H); 3.37 (dd, 1H); 3.76 (m, 1H); 4.48 (s, 1H);
6.88 (brs, 1H); 7.13 (brs, 1H)。

實例 34

1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-
5-甲基-L-脯胺醯胺

(方法(c))



1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-5-甲基-L-脯胺酸(585毫克, 1.31毫莫耳, 為5-甲基異構物之4:1混合物)及三乙胺(0.202毫升, 1.45毫莫耳)之四氫呋喃(5毫升)冷卻至 -15°C 並滴加氯甲酸乙酯(0.138毫升, 1.45毫莫耳)之四氫呋喃(3毫升)。10分鐘後, 添加濃氫氧化銨(3毫升)且混合物在 0°C 攪拌2小時。添加飽和氯化銨溶液且分配層。水層以乙酸乙酯萃取且合併之有機層以硫酸鎂脫水, 過濾並蒸發。殘留物藉 SiO_2 快速層析以甲醇/二氯甲烷(3/97)溶離純化, 獲得5-甲基異構物之4:1混合物之標題產物(340毫克, 58%); ^1H NMR光譜: (DMSO d_6) 0.95* (d, 3H); 1.08 (d, 3H); 1.34 (m, 1H); 1.45* (m, 1H); 1.72 (m, 1H); 1.88 (m, 1H); 2.01 (m, 1H); 2.26* (m, 1H); 2.88 (m, 1H); 3.18 (dd, 1H); 3.31* (m, 1H); 3.73 (m, 1H);

3.96 (m, 4H); 6.92 (d, 1H); 7.02* (d, 1H); 7.19-7.36 (m, 3H); 7.49 (m, 1H); 7.57 (m, 1H); 8.36-8.44 (m, 2H); 9.74 (m, 1H) (*=微量異構物峰); 質譜: (M+H)⁺ 444。

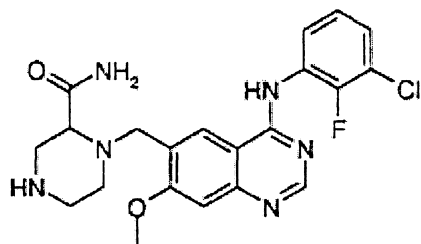
1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-5-甲基-L-脯胺酸起始物如下製備:

4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-羧醛使用實例3對應步驟所述之相同方法與5-甲基-L-脯胺酸偶合, 獲得5-甲基異構物之4:1混合物之1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-5-甲基-L-脯胺酸; ¹H NMR光譜: (DMSO d₆+D₂O) 1.11* (d, 3H); 1.33 (d, 3H); 1.48 (m, 1H); 1.51* (m, 1H); 1.78* (m, 1H); 2.04 (m, 1H); 2.18 (m, 1H); 3.41 (m, 1H); 3.66 (m, 1H); 3.94-4.17 (m, 4H); 4.49(d, 1H); 7.26 (m, 1H); 7.52 (m, 2H); 8.42 (m, 2H) (*=微量異構物峰); 質譜: (M+H)⁺ 445。

實例35

1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)哌啶-2-羧醯胺

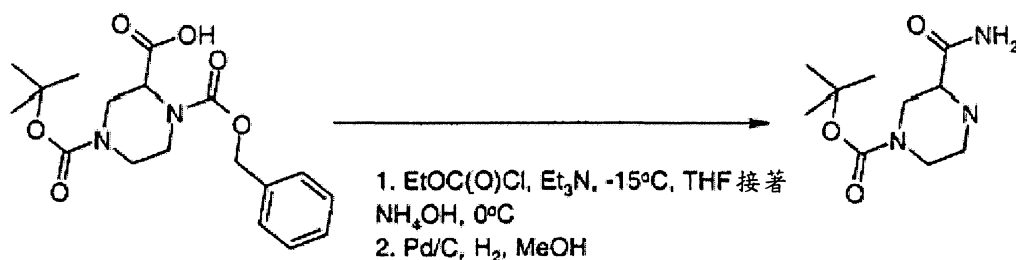
(方法(a))



3-(胺基羧基)-4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(400毫克, 0.73毫莫

耳)之 4 M HCl 之二噁烷(20 毫升)溶液攪拌 3 小時。反應混合物接著蒸發且殘留物再溶於甲醇中。此吸附至 Isolute® SCX 管柱上，以甲醇洗滌並以 7 N 氨之甲醇溶離，獲得白色固體之標題產物 (325 毫克，100%)；¹H NMR 光譜：(DMSO d₆) 2.04 (m, 1H); 2.40 (brs, 1H); 2.73 (m, 5H); 3.01 (d, 1H); 3.41 (d, 1H); 3.79 (d, 1H); 3.96 (s, 3H); 7.23 (m, 3H); 7.30 (t, 1H); 7.51 (t, 1H); 7.59 (t, 1H); 8.41 (s, 1H); 8.44 (s, 1H); 9.74 (s, 1H)；質譜：(M+H)⁺ 445。

3-(胺基羧基)-4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯起始物如下製備：



1-[(苄氧基)羧基]-4-(第三丁氧羧基)哌啶-2-羧酸(2.0 克，5.49 毫莫耳)及三乙胺(0.842 毫升，6.04 毫莫耳)之四氫呋喃(20 毫升)冷卻至 -15°C 並滴加氯甲酸乙酯(0.577 毫升，6.04 毫莫耳)之四氫呋喃(5 毫升)。10 分鐘後，添加濃氫氧化銨溶液(10 毫升)且混合物在 0°C 攪拌 2 小時。接著添加飽和氯化銨溶液且分配層。水層以乙酸乙酯萃取且合併之有機層以硫酸鎂脫水，過濾並蒸發。殘留物再溶於甲醇(50 毫升)且系統吹入氮氣。添加 10% 鈀/碳(0.18 克，殘留物之 10 質量%)且混合物在氮氣中攪拌 3 小時。反應混合物經過濾且減

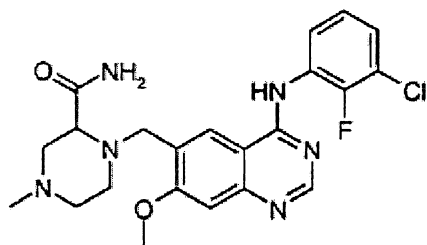
壓濃縮獲得白色固體之3-(胺基羧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(700毫克, 56%); $^1\text{H NMR}$ 光譜: (DMSO d_6) 1.40 (s, 9H); 2.54 (d, 1H); 2.83 (m, 3H); 3.05 (dd, 1H); 3.62 (d, 1H); 3.85 (m, 1H); 7.08 (brs, 1H); 7.24 (brs, 1H)。

4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-羧醛使用實例3對應步驟之相同方法與3-(胺基羧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯偶合, 獲得3-(胺基羧基)-4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯; $^1\text{H NMR}$ 光譜: (DMSO d_6) 1.41 (s, 9H); 2.13 (t, 1H); 2.90 (dd, 2H); 3.08 (t, 1H); 3.18 (m, 1H); 3.49 (d, 1H); 3.65 (d, 1H); 3.86 (d, 2H); 3.95 (s, 3H); 7.22 (s, 1H); 7.32 (m, 3H); 7.51 (t, 1H); 7.58 (t, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.45 (s, 1H); 9.74 (s, 1H); 質譜: $(\text{M}+\text{H})^+$ 545。

實例36

1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-4-甲基哌啶-2-羧醯胺

(方法(d))



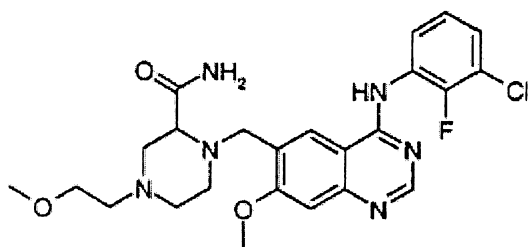
硫酸鎂(73毫克, 0.61毫莫耳)、聚甲醛(76毫克, 0.61毫莫耳)及氰基硼氰化鈉(18毫克, 1.21毫莫耳)添加至1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)哌啶-2-

羧醯胺(135毫克，0.30毫莫耳，實例35)之甲醇(5毫升)溶液中。混合物在50°C加熱1.5小時，冷卻，過濾，吸附至Isolute® SCX管柱上，以甲醇洗滌並以7 N氨之甲醇溶離。濾液合併並蒸發。殘留物藉由在SiO₂上快速層析，以甲醇/二氯甲烷(5/95-10/90)之增加極性混合物溶離純化，獲得白色固體之標題產物(105毫克，76%)；¹H NMR光譜：(DMSO d₆) 2.18 (m, 6H); 2.57 (d, 1H); 2.79 (m, 2H); 2.92 (dd, 1H); 3.44 (d, 1H); 3.84 (d, 1H); 3.96 (s, 3H); 7.22 (s, 1H); 7.30 (m, 3H); 7.51 (t, 1H); 7.58 (t, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.44 (s, 1H); 9.75 (s, 1H)；質譜：(M+H)⁺ 459。

實例37

1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-4-(2-甲氧基乙基)哌啶-2-羧醯胺

(方法(d))



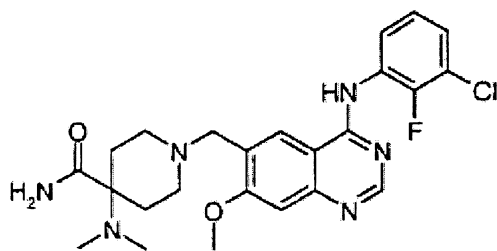
三乙醯氧基硼氫化鈉(79毫克，0.37毫莫耳)添加至1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)哌啶-2-羧醯胺(110毫克，0.25毫莫耳，實例35)、甲氧基乙醛(24毫克之含17%水之溶液，0.37毫莫耳)及3A埃分子篩(250毫克)之5%乙酸/二氯甲烷(10毫升)攪拌懸浮液中。1小時後，未觀察到產物因此又添加10當量之甲氧基乙醛及三乙醯氧

基硼氫化鈉。2小時後，混合物經過濾，減壓濃縮並再溶於甲醇中。此吸附於Isolute® SCX管柱上，以甲醇溶離接著以7 N氨之甲醇溶離。合併含所需產物之溶離份並蒸發。殘留物藉由在SiO₂上快速層析，以甲醇/二氯甲烷(5/95)溶離純化，獲得白色固體之標題產物(30毫克，24%)；¹H NMR光譜：(DMSO d₆ + d₄ AcOH) 2.30-2.41 (m, 3H); 2.66 (m, 2H); 2.82 (d, 2H); 3.04 (m, 2H); 3.24 (s, 3H); 3.49 (m, 3H); 3.84 (d, 1H); 3.95 (s, 3H); 7.22 (s, 1H); 7.28 (t, 1H); 7.48 (t, 1H); 7.56 (t, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.43 (s, 1H)；質譜：(M+H)⁺ 503。

實例38

1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-4-(二甲胺基)哌啶-4-羧醯胺

(方法(a))



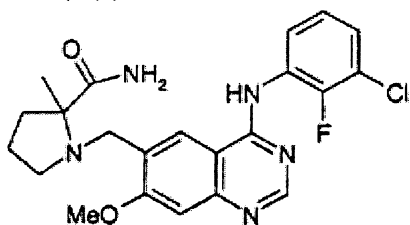
4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-羧醛使用實例3對應步驟所述相同方法，與4-(二甲胺基)哌啶-4-羧醯胺(市售或藉由1-苄基-4-(二甲胺基)哌啶-4-羧醯胺如JP 03188030實例2所述般去苄基化而製備)偶合，獲得標題產物；¹H NMR光譜：(DMSO d₆) 1.65 (t, 2H); 2.03 (d, 2H); 2.16 (m, 8H); 2.69 (m, 2H); 3.58 (s, 2H); 3.95 (s, 3H); 6.96

(d, 2H); 7.20 (s, 1H); 7.28 (t, 1H); 7.49 (t, 1H); 7.54 (t, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.43 (s, 1H); 9.83 (s, 1H); 質譜：487。

實例 39

1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-2-甲基脯胺醯胺

(方法(a))



4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-羧醛使用實例3對應步驟所述相同方法，與2-甲基脯胺醯胺偶合，獲得標題產物；¹H NMR光譜：(DMSO d₆) 1.22 (s, 3H); 1.73 (m, 3H); 2.06 (m, 1H); 2.49 (s, 1H); 2.87 (m, 1H); 3.48 (d, 1H); 3.86 (d, 1H); 3.95 (s, 3H); 7.12 (s, 1H); 7.21 (s, 1H); 7.28 (t, 1H); 7.52 (m, 2H); 7.61 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 8.42 (s, 1H); 9.77 (s, 1H); 質譜：(M+H)⁺ 444。

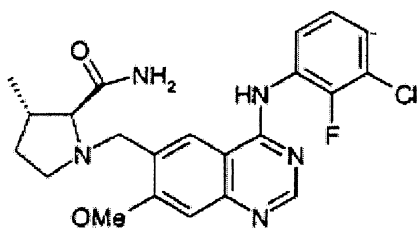
2-甲基脯胺醯胺起始物如下製備：

1-(第三丁氧羰基)-2-甲基脯胺酸使用實例3對應步驟所述相同方法偶合及去保護，獲得2-甲基脯胺醯胺；¹H NMR光譜：(DMSO d₆) 1.22 (s, 3H); 1.40 (m, 1H); 1.58 (m, 2H); 2.02 (m, 1H); 2.70 (m, 1H); 2.92 (m, 1H); 6.86 (s, 1H); 7.41 (s, 1H)。

實例 40

(3S)-1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲

基)-3-甲基-L-脯胺醯胺



(3S)-1-((4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉啶-6-基}甲基)-3-甲基-L-脯胺酸使用實例34對應步驟所述相同方法偶合，獲得標題產物； ^1H NMR光譜：(DMSO d_6) 1.09 (d, 3H); 1.93 (m, 1H); 2.12 (m, 1H); 2.40 (m, 1H); 2.49 (m, 1H); 2.59 (d, 1H); 2.96 (m, 1H); 3.56 (d, 1H); 3.92 (m, 4H); 7.15 (s, 1H); 7.19 (s, 1H); 7.28 (m, 2H); 7.52 (m, 2H); 8.37 (s, 1H); 8.42 (s, 1H); 9.76 (s, 1H)；質譜：(M+H) $^+$ 444。

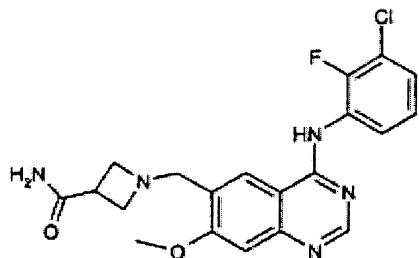
(3S)-1-((4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉啶-6-基}甲基)-3-甲基-L-脯胺酸起始物如下製備：

藉由使4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉啶-6-羧醛與(3S)-3-甲基-L-脯胺酸使用實例3對應步驟所述之相同方法偶合，獲得(3S)-1-((4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉啶-6-基}甲基)-3-甲基-L-脯胺酸； ^1H NMR光譜：(DMSO d_6) 1.08 (d, 3H); 1.41 (m, 1H); 1.99 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 2.63 (q, 1H); 2.92 (d, 1H); 3.14 (m, 1H); 3.91 (m, 4H); 4.06 (d, 1H); 7.18 (s, 1H); 7.25 (m, 1H); 7.48 (m, 2H); 8.39 (m, 2H)；質譜：(M+H) $^+$ 445。

實例41

1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)吡啶-3-羧醯胺

(方法(c))



二異丙基乙胺(0.42毫升, 2.40毫莫耳)添加至1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)吡啶-3-羧酸(200毫克, 0.48毫莫耳)之DMF(2毫升)溶液中, 接著添加HATU(274毫克, 0.72毫莫耳)。10分鐘後, 添加氯化銨(39毫克, 0.72毫莫耳)且混合物在室溫攪拌隔夜。粗產物使用質量制約之製備性HPLC純化, 獲得粉末之標題產物(11毫克, 5%); ^1H NMR光譜: (DMSO d_6) 3.16 (m, 1H), 3.22 (brs, 2H), 3.60 (brs, 2H), 3.81 (brs, 2H), 3.96 (s, 3H), 6.94 (brs, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.36 (brs, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.43 (s, 1H) + NH; 質譜: (M+H) $^+$ 416。

1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)吡啶-3-羧酸起始物如下製備:

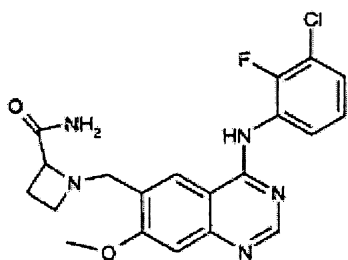
藉由使4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-羧醛與3-羧基吡啶使用實例3對應步驟所述之相同方法偶合, 獲得白色粉末1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)吡啶-3-羧酸(120毫克, 65%); ^1H

NMR光譜：(DMSO d_6) 3.17 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.46 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.41 (s, 1H)；質譜：(M+H)⁺ 417。

實例42

1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)吡啶-2-羧醯胺

(方法(c))



1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)吡啶-2-羧酸(200毫克, 0.48毫莫耳)及三乙胺(74微升, 0.53毫莫耳)之四氫呋喃(9毫升)冷卻至 -15°C 。滴加氯甲酸乙酯(51微升, 0.53毫莫耳)接著10分鐘後添加濃氫氧化銨(0.84毫升)。混合物在 0°C 攪拌2小時。添加飽和氯化銨溶液並分離層。水層以乙酸乙酯萃取且合併之有機層以硫酸鎂脫水, 過濾並減壓蒸發。粗產物藉質量制約之製備性HPLC純化, 獲得粉末之產物(28毫克, 14%)； ^1H NMR光譜：(CDCl_3) 2.01 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.31 (埋藏在溶劑下之訊號, 1H), 3.60-3.67 (m, 2H), 3.80 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 7.20-7.30 (m, 4H), 7.48-7.55 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.82 (brs, 1H)；質譜：

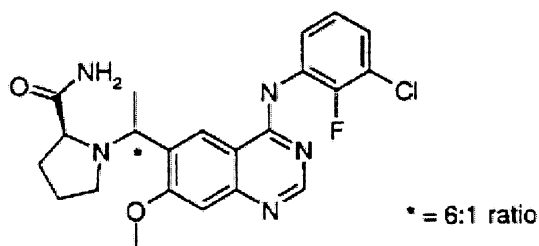
$(M+H)^+$ 416。

1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)吡啶-2-羧酸起始物如下製備：

藉由使4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-羧醛與吡啶-2-羧酸使用實例3對應步驟所述之相同方法偶合，獲得1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)吡啶-2-羧酸； $^1\text{H NMR}$ 光譜：(DMSO d_6) 2.14 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.59 (t, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.65 (s, 1H)；質譜： $(M+H)^+$ 417。

實例 43

1-(1-{4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}乙基)-L-脯胺醯胺



藉由使1-{4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}乙酮與(2S)-脯胺醯胺使用類似實例3所述之方法偶合，獲得異構物之6:1混合物之標題產物； $^1\text{H NMR}$ (光譜)：(DMSO $d_6 + D_2O$) 1.31 (d, 3H); 1.44* (d, 3H); 1.72 (m, 3H); 2.08 (m, 1H); 2.21 (m, 1H); 2.79* (m, 1H); 2.98 (m, 1H); 3.21 (m, 1H); 3.95 (s, 3H); 3.96* (s, 3H); 4.20 (m, 1H);

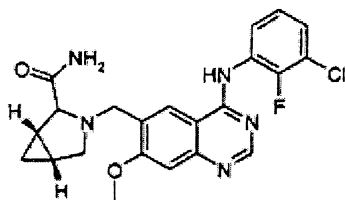
4.39* (m, 1H); 7.19* (s, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.31 (dt, 1H); 7.55 (m, 2H); 8.41 (s, 1H); 8.42* (s, 1H); 8.43* (s, 1H); 8.46 (s, 1H) (*=微量異構物峰); 質譜: (M-H)⁻ 442。

1-{4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}乙酮起始物如下製備:

三氟甲烷磺酸4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基酯(3克, 6.64毫莫耳, 實例1, 起始物製備)溶於DMF(21毫升)中並添加正丁基乙烯基醚(4.3毫升, 33.2毫莫耳)、三乙胺(2.3毫升, 16.6毫莫耳)、1,3-雙(二苯基膦醯基)丙烷(438毫克, 1.06毫莫耳)及乙酸鈣(223毫克, 1毫莫耳)。混合物在80°C加熱2小時, 接著冷卻至室溫並攪拌隔夜。添加2 M鹽酸(24毫升)且混合物攪拌0.5小時。混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液鹼化並以乙酸乙酯萃取。有機萃取液以食鹽水洗滌, 脫水(MgSO₄)並減壓濃縮。所得固體懸浮於甲醇並過濾, 獲得淺黃色固體之1-{4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}乙酮(1.7克, 74%); ¹H NMR(光譜): (DMSO d₆) 2.62 (s, 3H); 4.02 (s, 3H); 7.27 (m, 2H); 7.49 (t, 2H); 8.48 (s, 1H); 8.72 (s, 1H); 10.19 (s, 1H); 質譜: (MH)⁺ 346。

實例44

(1S,5R)-3-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧醯胺



(1S,5R)-3-((4-((3-氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹啉啞-6-基}甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧醯胺使用實例41對應步驟所述相同方法自(1S,5R)-3-((4-((3-氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹啉啞-6-基}甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸合成；¹H NMR光譜：(DMSO d₆) 0.34 (m, 1H); 0.78 (q, 1H); 1.45 (m, 1H); 1.67 (m, 1H); 2.52 (m, 1H); 2.87 (d, 1H); 3.15 (d, 1H); 3.50 (d, 1H); 3.88 (d, 1H); 3.95 (s, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.22 (s, 1H); 7.29 (m, 2H); 7.51 (m, 1H); 7.58 (m, 1H); 8.29 (s, 1H); 8.45 (s, 1H); 9.75 (s, 1H)；質譜：(M+H)⁺ 442。

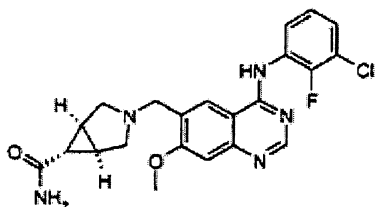
使用作為起始物之(1S,5R)-3-((4-((3-氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹啉啞-6-基}甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸如下製備：

藉由使4-((3-氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹啉啞-6-羧醛與順式-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸(Aldrich)使用實例3對應步驟所述之相同方法偶合，獲得(1S,5R)-3-((4-((3-氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基喹啉啞-6-基}甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸；¹H NMR光譜：(DMSO d₆) 0.30 (m, 1H); 0.89 (q, 1H); 1.37 (m, 1H); 1.63 (m, 1H); 2.59 (dd, 1H); 3.02 (d, 1H); 3.24 (d, 1H); 3.79 (d, 1H); 3.91 (m, 4H); 7.19 (s, 1H); 7.27 (t, 1H); 7.48 (t, 1H); 7.54 (t, 1H); 8.24

(s, 1H); 8.43 (s, 1H); 9.87 (brs, 1H); 質譜：(M+H)⁺ 443。

實例 45

(1R,5S,6r)-3-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-羧醯胺



藉由使 4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-羧醯與 (1R,5S,6r)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-羧醯胺使用實例 3 對應步驟所述之相同方法偶合，獲得 (1R,5S)-3-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-羧酸；¹H NMR 光譜：(DMSO d₆) 1.72 (m, 2H); 1.91 (m, 1H); 2.52 (m, 2H); 3.00 (d, 2H); 3.75 (s, 2H); 3.96 (s, 3H); 6.66 (s, 1H); 7.21 (s, 1H); 7.29 (t, 1H); 7.37 (s, 1H); 7.52 (m, 2H); 8.24 (s, 1H); 8.43 (s, 1H); 9.79 (s, 1H)。質譜：(M+H)⁺ 442。

作為起始物之 (1R,5S,6r)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-羧醯胺如下製備：

(1R,5S)-3-[(苄氧基)羰基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-羧酸使用實例 35 對應步驟所述之相同方法偶合及去保護，獲得 (1R,5S,6r)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-羧醯胺；¹H NMR 光譜：(DMSO d₆) 1.39 (m, 1H); 1.65 (m, 2H); 2.72 (d, 2H); 2.87 (d, 2H); 6.65 (brs, 1H); 7.25 (brs, 1H)。

實例 46

醫藥組合物

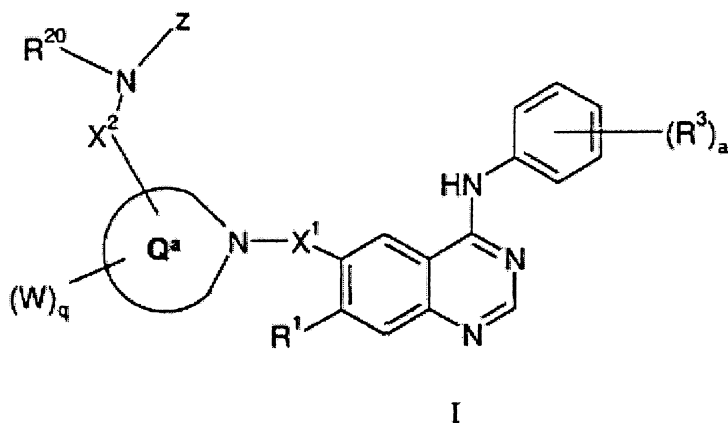
下列說明本發明中定義之代表性醫藥劑型(活性成分稱為"化合物X")，其製備用於人類之治療或預防用途：

(a)錠劑I	毫克/錠
化合物X	100
乳糖 Ph. Eur	182.75
交聯羧甲基纖維素鈉	12.0
玉米澱粉(5% w/v糊膏)	2.25
硬脂酸鎂	3.0
(b)注射液I	(50毫克/毫升)
化合物X	5.0% w/v
1M氫氧化鈉溶液	15.0% v/v
0.1M鹽酸(調整pH至7.6)	
聚乙二醇400	4.5% w/v
注射用水加至100%。	

上述組合物可藉醫藥領域悉知之習知程序製備。例如錠劑I可藉由使諸成分摻合在一起並使混合物壓縮呈錠劑。

五、中文發明摘要：

本發明有關式I之喹啉衍生物：

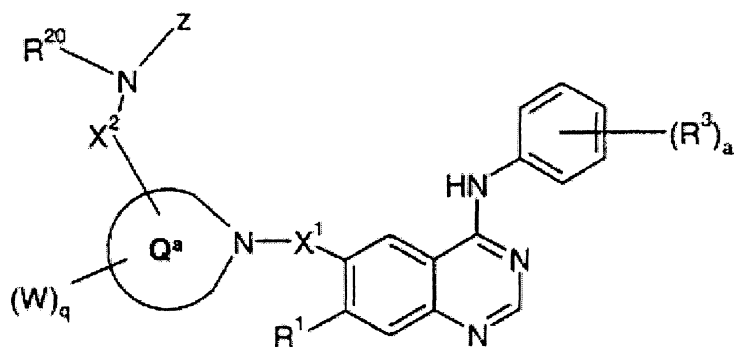


其中各 R^1 、 R^3 、 R^{20} 、 X^1 、 X^2 、 Z 、 W 、 a 及 q 具定義於說明書中之任何意義；其製備方法、含其之醫藥組合物及其用於製造使用作為抗增生劑以預防或治療腫瘤之藥劑之用途，該腫瘤對抑制 erbB 受體酪胺酸激酶敏感，尤其是 EGFR 酪胺酸激酶。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

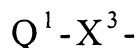
1. 一種式I之喹啉衍生物：



I

其中：

R^1 係選自氫、羥基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、或下式基：

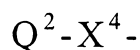


其中 X^3 為 O 或 S，及 Q^1 為 (3-7C)環烷基、(3-7C)環烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)環烯基、(3-7C)環烯基-(1-6C)烷基、雜環基或雜環基-(1-6C)烷基，

且其中 R^1 取代基中任何 (2-6C) 伸烷基鏈上之相鄰碳原子係視情況藉於鏈中插入選自 O、S、SO、SO₂、N(R⁴)、CO、CH(OR⁴)、CON(R⁴)、N(R⁴)CO、SO₂N(R⁴)、N(R⁴)SO₂、CH=CH 及 C≡C 之基而予以分隔，其中 R^4 為氫或 (1-6C) 烷基，

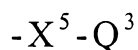
且其中 R^1 取代基內之任何 CH₂=CH- 或 HC≡C- 基係視情況在端基 CH₂= 或 HC≡ 位置帶有選自鹵素、羧基、胺甲醯基、(1-6C) 烷氧基羧基、N-(1-6C) 烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-6C) 烷基]胺甲醯基、胺基-(1-6C) 烷基、(1-

6C) 烷基胺基 -(1-6C) 烷基及二 -[(1-6C) 烷基] 胺基 -(1-6C) 烷基或選自下式基之取代基：



其中 X^4 為化學鍵或係選自 CO 及 $N(R^5)CO$ ，其中 R^5 為氫或 (1-6C) 烷基，且 Q^2 為雜環基或雜環基 -(1-6C) 烷基，

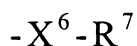
且其中 R^1 取代基內之任何烷基或伸烷基係視情況帶有一或多個鹵素、(1-6C) 烷基、羥基、氰基、胺基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷硫基、(1-6C) 烷基亞磺醯基、(1-6C) 烷基磺醯基、(1-6C) 烷基胺基、二 -[(1-6C) 烷基] 胺基、(1-6C) 烷氧基羰基、N-(1-6C) 烷基胺甲醯基、N,N-二 -[(1-6C) 烷基] 胺甲醯基、(2-6C) 烷醯基、(2-6C) 烷醯基氧基、(2-6C) 烷醯基胺基、N-(1-6C) 烷基 -(2-6C) 烷醯基胺基、N-(1-6C) 烷基胺磺醯基、N,N-二 -[(1-6C) 烷基] 胺磺醯基、(1-6C) 烷基磺醯基胺基及 N-(1-6C) 烷基 -(1-6C) 烷磺醯基胺基或選自下式之基：



其中 X^5 為化學鍵或選自 O、S、SO、SO₂、 $N(R^6)$ 、CO、 $CH(OR^6)$ 、 $CON(R^6)$ 、 $N(R^6)CO$ 、 $SO_2N(R^6)$ 、 $N(R^6)SO_2$ 、 $C(R^6)_2O$ 、 $C(R^6)_2S$ 及 $C(R^6)_2N(R^6)$ ，其中 R^6 為氫或 (1-6C) 烷基，且 Q^3 為 (3-7C) 環烷基、(3-7C) 環烷基 -(1-6C) 烷基、(3-7C) 環烯基、(3-7C) 環烯基 -(1-6C) 烷基、雜環基或雜環基 -(1-6C) 烷基，

且其中 R^1 上取代基內之任何雜環基視情況帶有 1、2 或

3個取代基，其可為相同或不同且選自鹵素、三氟甲基、氰基、硝基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、甲醯基、氫硫基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基、(2-6C)烷醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基及N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基，或形成下式基：



其中 X^6 為化學鍵或選自 O、N(R^8)及 C(O)，其中 R^8 為氫或(1-6C)烷基，且 R^7 為鹵基-(1-6C)烷基、羥基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、胺基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基胺基-(1-6C)烷基、二-[(1-6C)烷基]胺基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷醯基胺基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基胺基-(1-6C)烷基、胺甲醯基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基胺甲醯基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷醯基-(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基，

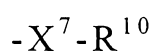
且其中 R^1 上取代基內之任何雜環基視情況帶有1或2個氧代基或硫代基取代基；

X^1 為 $(C(R^9)_2)_n$ ，其中各 R^9 可相同或不同且選自氫、羥基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基、鹵基(1-4C)烷基、羥基(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基、(3-7C)環烷基及(3-7C)環烷基-(1-4C)烷基、或兩個 R^9 基與其所鍵結之碳原子一起形成(3-7C)環烷基環，且 n 為 1 或 2，但當 R^9 基為羥基或(1-4C)烷氧基時， n 為 2 且羥基或(1-4C)烷氧基所鍵結之碳原子亦不鍵結至另一氧或氮原子；

Q^a 為含有 1 個氮雜原子且視情況含 1、2 或 3 個選自 O、S 及 N 之額外雜原子之非芳族飽和或部分不飽和雜環基，且該雜環基係經環氮鍵結至式 I 之 X^1 ；

q 為 0、1、2、3 或 4；

各 W 可相同或不同且係選自鹵素、三氟甲基、氰基、硝基、羥基、氧代基、胺基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、甲醯基、氫硫基、(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷氧基羰基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、N-(1-6C)烷基胺基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基、N-(1-6C)烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基及 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基，或形成下式基：



其中 X^7 為化學鍵或選自 O、CO 及 $N(R^{11})$ ，其中 R^{11} 為氫

或(1-6C)烷基，且 R^{10} 係選自視情況經一或多個選自鹵素、羥基、(1-6C)烷氧基、氰基、胺基、N-(1-6C)烷基胺基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基、(2-6C)烷醯基胺基、胺甲醯基、N-(1-6C)烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基、(2-6C)烷醯基及(2-6C)烷醯基氧基取代之(1-6C)烷基，

或兩個W基形成(1-4C)伸烷基橋，該(1-4C)伸烷基橋視情況帶有1、2或3個取代基，其可相同或不同且係選自鹵素、羥基、氧代基、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、胺基、N-(1-6C)烷基胺基及N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基；

X^2 係選自 $CH_2C(O)$ 、 CH_2SO_2 、 $C(O)$ 及 SO_2 ；

Z係選自氫、(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基、(3-7C)環烷基、(3-7C)環烷基-(1-4C)烷基、雜環基、雜環基-(1-4C)烷基、芳基及芳基-(1-4C)烷基；

且其中Z取代基中任何(2-6C)伸烷基鏈之相鄰碳原子視情況藉於鏈中插入選自O、S、SO、 SO_2 、 $N(R^{12})$ 及CO之基而予以分隔，其中 R^{12} 係選自氫及(1-6C)烷基；

且其中Z取代基內之任何 $CH_2=CH-$ 或 $HC\equiv C-$ 基視情況在端基 $CH_2=$ 或 $HC\equiv$ 位置帶有選自鹵素、羧基、胺甲醯基之取代基，

且其中Z取代基內之任何烷基、伸烷基或(3-7C)環烷基視情況帶有一或多個鹵素或(1-6C)烷基取代基或選自羥基、氰基、胺基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-

6C) 烷基磺醯基、(1-6C) 烷基胺基、二-[(1-6C) 烷基]胺基、(1-6C) 烷氧基羰基、N-(1-6C) 烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-6C) 烷基]胺甲醯基、(2-6C) 烷醯基、(2-6C) 烷醯基氧基、(2-6C) 烷醯基胺基、N-(1-6C) 烷基-(2-6C) 烷醯基胺基、N-(1-6C) 烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C) 烷基]胺磺醯基、(1-6C) 烷磺醯基胺基、N-(1-6C) 烷基-(1-6C) 烷磺醯基胺基、(3-7C) 環烷基及雜環基之取代基，

且其中 Z 取代基內之任何芳基或雜環基視情況帶有一或多個選自鹵素、氰基、硝基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、三氟甲基、(1-4C) 烷基、(2-4C) 烯基、(2-4C) 炔基、(1-3C) 烷氧基、(1-4C) 烷硫基、(1-4C) 烷基亞磺醯基、(1-4C) 烷基磺醯基、(2-6C) 烷醯基、(1-4C) 烷基胺基、二-[(1-4C) 烷基]胺基、(1-4C) 烷氧基羰基、N-(1-6C) 烷基胺甲醯基及 N,N-二-[(1-6C) 烷基]胺甲醯基之取代基，

且其中 Z 取代基內之任何雜環基視情況帶有 1 或 2 個氧代基或硫代基取代基，但任一該氧代基取代基不位於與雜環基中之環氧相鄰之碳原子上；

R^{20} 為氫、(1-6C) 烷基、羥基-(2-6C) 烷基或 (1-6C) 烷氧基(2-6C) 烷基；

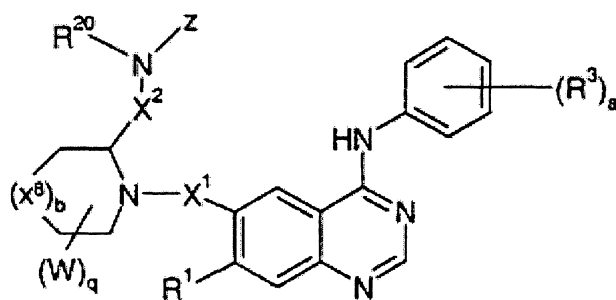
a 為 1、2、3、4 或 5；

各 R^3 可相同或不同且選自鹵素、氰基、硝基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、三氟甲基、(1-6C) 烷基、(2-8C) 烯基、(2-8C) 炔基、(1-6C) 烷氧基、(2-6C)

烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷基硫基、(1-6C)烷基亞磺基、(1-6C)烷基磺基、(1-6C)烷基磺基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺甲磺基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲磺基、N-(1-6C)烷基胺磺基及N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺基；

或其醫藥可接受性鹽。

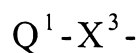
2. 如請求項1之式I之喹啉衍生物，其係式IA之化合物或其醫藥可接受性鹽：



IA

其中：

R^1 係選自氫、羥基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、或下式基：

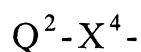


其中 X^3 為 O 或 S，及 Q^1 為 (3-7C)環烷基、(3-7C)環烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)環烯基、(3-7C)環烯基-(1-6C)烷基、雜環基或雜環基-(1-6C)烷基，

且其中 R^1 取代基中任何 (2-6C) 伸烷基鏈上之相鄰碳原子係視情況藉於鏈中插入選自 O、S、SO、SO₂、

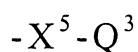
$N(R^4)$ 、 CO 、 $CH(OR^4)$ 、 $CON(R^4)$ 、 $N(R^4)CO$ 、 $SO_2N(R^4)$ 、 $N(R^4)SO_2$ 、 $CH=CH$ 及 $C\equiv C$ 之基而予以分隔，其中 R^4 為氫或(1-6C)烷基，

且其中 R^1 取代基內之 $CH_2=CH-$ 或 $HC\equiv C-$ 基係視情況在端基 $CH_2=$ 或 $HC\equiv$ 位置帶有選自鹵素、羧基、胺甲醯基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基、胺基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基胺基-(1-6C)烷基及二-[(1-6C)烷基]胺基-(1-6C)烷基或選自下式基之取代基：



其中 X^4 為化學鍵或係選自 CO 及 $N(R^5)CO$ ，其中 R^5 為氫或(1-6C)烷基，且 Q^2 為雜環基或雜環基-(1-6C)烷基，

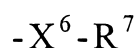
且其中 R^1 取代基內之任何烷基或伸烷基視情況帶有一或多個鹵素、(1-6C)烷基、羥基、氰基、胺基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基、(2-6C)烷醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基胺基及N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基或選自下式之基：



其中 X^5 為化學鍵或選自 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $N(R^6)$ 、 CO 、

CH(OR⁶)、CON(R⁶)、N(R⁶)CO、SO₂N(R⁶)、N(R⁶)SO₂、C(R⁶)₂O、C(R⁶)₂S及C(R⁶)₂N(R⁶)，其中R⁶為氫或(1-6C)烷基，且Q³為(3-7C)環烷基、(3-7C)環烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)環烯基、(3-7C)環烯基-(1-6C)烷基、雜環基或雜環基-(1-6C)烷基，

且其中R¹上取代基內之任何雜環基視情況帶有1、2或3個取代基，其可為相同或不同且選自鹵素、三氟甲基、氰基、硝基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、甲醯基、氫硫基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基、(2-6C)烷醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基及N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基，或形成下式基：



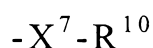
其中X⁶為化學鍵或選自O、N(R⁸)及C(O)，其中R⁸為氫或(1-6C)烷基，且R⁷為鹵基-(1-6C)烷基、羥基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、胺基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基胺基-(1-6C)烷基、二-[(1-6C)烷基]胺基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷醯基

胺基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基胺基-(1-6C)烷基、
 胺甲醯基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基胺甲醯基-(1-6C)烷
 基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基-(1-6C)烷基、(2-6C)
 烷醯基-(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基，

且其中R¹上取代基內之任何雜環基視情況帶有1或2個
 氧代基或硫代基取代基；

X¹為(C(R⁹)₂)_n，其中各R⁹可相同或不同且選自氫、羥
 基、(1-4C)烷基、鹵基(1-4C)烷基、羥基(1-4C)烷基、
 (1-4C)烷氧基(1-4C)烷基且n為1或2，或兩個R⁹基與其所
 鍵結之碳原子一起形成(3-7C)環烷基環，但當R⁹基為羥
 基時，n為2且羥基或(1-4C)烷氧基所鍵結之碳原子亦不
 鍵結至另一氧或氮原子；

各W可相同或不同且係選自鹵素、三氟甲基、氰基、
 硝基、羥基、氧代基、胺基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯
 基、甲醯基、氫硫基、(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(2-6C)
 炔基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷氧基羰
 基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺
 醯基、N-(1-6C)烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺
 甲醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-
 6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、
 N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基及
 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基，或形成下式基：



其中X⁷為化學鍵或選自O、CO及N(R¹¹)，其中R¹¹為氫或

(1-6C)烷基，且 R^{10} 係視情況經一或多個選自鹵素、羥基、(1-6C)烷氧基、氰基、胺基、N-(1-6C)烷基胺基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺基、(2-6C)烷醯基胺基、胺甲醯基、N-(1-6C)烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基、(2-6C)烷醯基及(2-6C)烷醯基氧基取代之(1-6C)烷基，

X^2 係選自C(O)及 SO_2 ；

Z係選自氫、(1-6C)烷基、(2-6C)烯基及(2-6C)炔基；

且其中Z取代基中任何(2-6C)伸烷基鏈上之相鄰碳原子視情況藉於鏈中插入選自O、S、SO、 SO_2 、 $N(R^{12})$ 及CO之基而予以分隔，其中 R^{12} 係選自氫及(1-6C)烷基；

且其中Z取代基內之任何 $CH_2=CH-$ 或 $HC\equiv C-$ 基視情況在端基 $CH_2=$ 或 $HC\equiv$ 位置帶有選自鹵素、羧基、胺甲醯基之取代基，

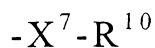
且其中Z取代基內之任何烷基或伸烷基視情況帶有一或多個鹵素或(1-6C)烷基取代基或選自羥基、氰基、胺基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基、(2-6C)烷醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基及N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺醯基胺基或(3-8C)

環烷基或雜環基之取代基，其任一者可視情況經一或多個選自鹵素、氰基、硝基、胺基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、三氟甲基、(1-4C)烷基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(1-3C)烷氧基、(2-4C)烯氧基、(2-4C)炔氧基、(1-4C)烷硫基、(1-4C)烷基亞磺醯基、(1-4C)烷基磺醯基、(1-4C)烷基胺基、二-[(1-4C)烷基]胺基、(1-4C)烷氧基羰基取代；

各R³可相同或不同且選自鹵素、氰基、硝基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、三氟甲基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、(1-6C)烷基胺基、二-[(1-6C)烷基]胺基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基及N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基；

X⁸係選自CH₂、O或NR¹³，其中R¹³為氫、鹵素、三氟甲基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、甲醯基、氫硫基、(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷氧羰基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亞磺醯基、(1-6C)烷基磺醯基、N-(1-6C)烷基胺甲醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺甲醯基、(2-6C)烷醯基氧基、(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷醯基胺基、N-(1-6C)烷基胺磺醯基、N,N-二-[(1-6C)烷基]胺磺醯基、(1-6C)烷磺醯基胺基及N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺

醯基胺基或形成下式基：



其中 X^7 及 R^{10} 如前述定義；

a 為 1、2、3、4 或 5；

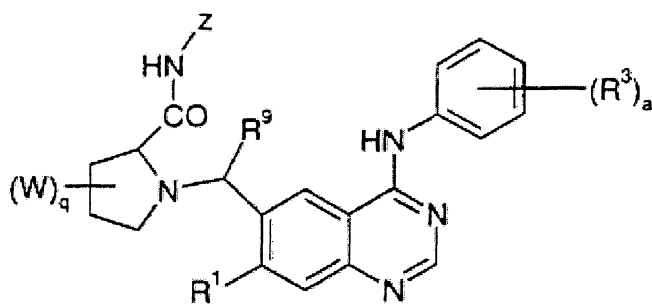
b 為 0 或 1；

q 為 0、1、2、3 或 4；及

R^{20} 為 氫、(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基(2-6C)烷基。

3. 如請求項 1 之喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽，其中 Q^a 係選自吡啶-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、1,3-噻唑啶-3-基、嗎啉-1-基、及哌啶-1-基。
4. 如請求項 1 或 3 之喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽，其中 $-X^2NZR^{20}$ 基係位於相對於鍵結至 X^1 之 Q^a 中之環氮原子之鄰(2-)位上。
5. 如請求項 2 之喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽，其中 b 為 0。
6. 如前述請求項任一項之喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽，其中 R^1 係選自羥基、(1-6C)烷氧基及(1-6C)烷氧基(1-6C)烷氧基。
7. 如前述請求項任一項之喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽，其中 R^1 為(1-3C)烷氧基。
8. 如前述請求項任一項之喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽，其中 X^1 為 CHR^9 ，其中 R^9 係選自氫及(1-4C)烷基。
9. 如前述請求項任一項之喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽，其中 X^1 為 CH_2 。

10. 如前述請求項任一項之喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽，其中q為0、1或2且各W可相同或不同且選自羥基、胺基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基胺基、二-[(1-4C)烷基]胺基、羥基-(1-4C)烷基及(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基。
11. 如前述請求項任一項之喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽，其中 X^2 為C(O)。
12. 如前述請求項任一項之喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽，其中 R^{20} 為氫。
13. 如前述請求項任一項之喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽，其中Z係選自氫、(1-3C)烷基、(2-3C)烯基、(2-3C)炔基、羥基-(2-3C)烷基、(1-3C)烷氧基-(2-3C)烷基及氰基-(1-3C)烷基。
14. 如前述請求項任一項之喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽，其中Z及 R^{20} 均為氫。
15. 如前述請求項任一項之喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽，其中式I中喹唑啉環之4-位置上之苯胺基係選自3-氯-4-氟苯胺基、3-溴-2-氟苯胺基、3-氯-2-氟苯胺基、2-氟-5-氯苯胺基、3-溴苯胺基及3-乙炔基苯胺基。
16. 如前述請求項任一項之喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽，其中式I中喹唑啉環之4-位置上之苯胺基為3-氯-2-氟苯胺基。
17. 如請求項1之式I之喹唑啉衍生物，係式IB化合物或其醫藥可接受性鹽：



IB

其中：

R^1 為 (1-4C) 烷氧基；

R^9 為氫或甲基；

q 為 0、1 或 2；

各 W 可相同或不同且如請求項 1 之定義；

Z 係選自氫及 (1-3C) 烷基；

a 為 1 或 2；及

各 R^3 可相同或不同且係選自氟、氯、溴及乙炔基。

18. 如請求項 17 之式 I 喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽，其中喹唑啉環之 4-位置上之苯胺基係選自 3-氯-4-氟苯胺基及 3-溴-2-氟苯胺基。

19. 如請求項 1 之喹唑啉衍生物，其係選自：

1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}甲基)-L-脯胺醯胺；

1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}甲基)-D-脯胺醯胺；

(4R)-1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}甲基)-4-羥基-L-脯胺醯胺；

(4S)-1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-4-羥基-L-脯胺醯胺；

(4S)-1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-4-羥基-D-脯胺醯胺；

(4R)-1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-4-羥基-D-脯胺醯胺；

1-({4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-L-脯胺醯胺；

1-({4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-D-脯胺醯胺；

(4R)-1-({4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-4-羥基-D-脯胺醯胺；

(4R)-1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-4-氫過氧基-D-脯胺醯胺；

1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-D-脯胺醯胺；及

1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-N,N-二甲基-L-脯胺醯胺；

或其醫藥可接受性鹽。

20. 如請求項1之喹啉衍生物，其係選自：

(4R)-3-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-1,3-噻唑啉-4-羧醯胺；

(3S)-1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-3-羥基-L-脯胺醯胺；

(4R)-1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-4-乙氧基-D-脯胺醯胺；

1-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-2-甲基脯胺醯胺；及

(1S,5R)-3-({4-[(3-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基喹啉-6-基}甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧醯胺；

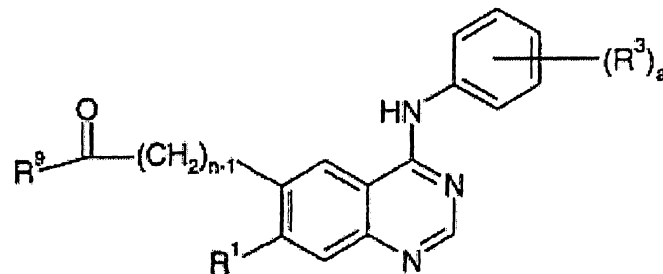
或其醫藥可接受性鹽。

21. 一種醫藥組合物，其包括如前述請求項任一項之式I之喹啉衍生物或其醫藥可接受性鹽，連同醫藥可接受性稀釋劑或載劑。
22. 如請求項1至20中任一項之式I之喹啉衍生物或其醫藥可接受性鹽，其係作為醫藥。
23. 一種如請求項1至20中任一項定義之式I之喹啉衍生物或其醫藥可接受性鹽用於製造在溫血動物如人類中產生抗增生效果之醫藥之用途。
24. 一種如請求項1至20中任一項定義之式I之喹啉衍生物或其醫藥可接受性鹽用於製造用於治療溫血動物如人類之癌症之醫藥之用途。
25. 一種於需治療之溫血動物如人類中產生抗增生效果之方法，其包括對該動物投予有效量之如請求項1至20中任一項定義之式I之喹啉衍生物或其醫藥可接受性鹽。
26. 一種對需治療之溫血動物如人類中治療癌症之方法，其包括對該動物投予有效量之如請求項1至20中任一項定義之式I之喹啉衍生物或其醫藥可接受性鹽。

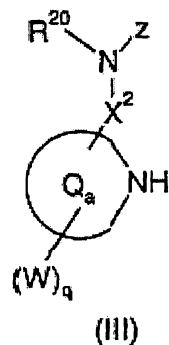
27. 一種製造如請求項1之式I喹啉衍生物之方法，其包括：

方法(a)

使式(II)之化合物：



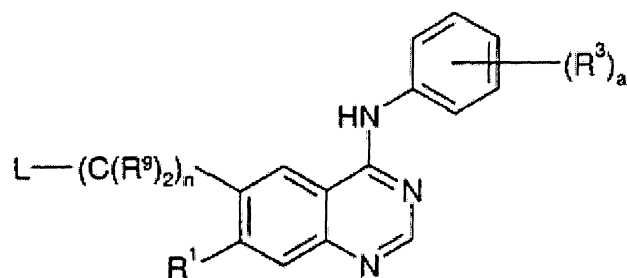
(其中 n 、 a 、 R^1 、 R^3 及 R^9 如請求項1之定義，但需要時則將任何官能基予以保護)，與式(III)化合物反應：



(其中 X^2 、 W 、 Z 、 R^{20} 、 b 及 Q^a 如請求項1之定義，但需要時則將任何官能基予以保護)；或

方法(b)：

使式(XX)化合物：

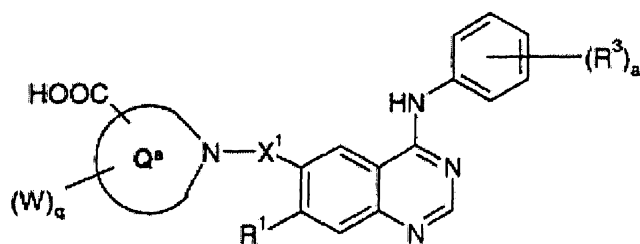


(XX)

(其中 R^1 、 R^3 、 R^9 、 n 及 a 如請求項 1 之定義，但需要時則將任何官能基予以保護，且 L 為離去基)，與方法 (a) 中相關定義之式 (III) 化合物反應；或

方法 (c)：

對製備其中 X^2 為 $C(O)$ 之式 I 喹唑啉衍生物而言，宜在適宜鹼存在下使式 (XXI) 之喹唑啉或其反應性衍生物：



(其中 R^1 、 R^3 、 W 、 a 、 q 、 X^1 及 Q^a 如請求項 1 之定義，但需要時則將任何官能基予以保護)，與式 XXII 化合物或其鹽偶合：



(其中 R^{20} 及 Z 如請求項 1 之定義，但需要時則將任何官能基予以保護)；或

方法 (d)：

含有 NH 基之對應式 I 之喹唑啉衍生物以適當之醛進行

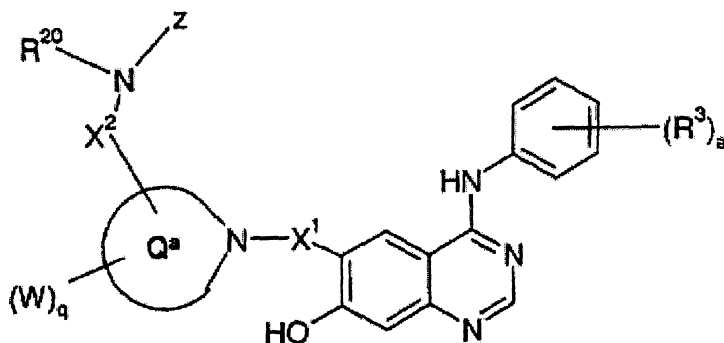
還原性胺化；或

方法(e)：

對製備其中 R^1 為羥基之式I喹唑啉衍生物而言，使其
中 R^1 為(1-6C)烷氧基之式I喹唑啉衍生物斷裂；或

方法(f)：

對製備其中 R^1 係藉氧原子鍵結至喹唑啉環之式I喹唑啉
衍生物而言，使式(XXIII)之化合物：



XXIII

(其中 R^3 、 R^{20} 、 Z 、 W 、 a 、 q 、 X^1 、 X^2 及 Q^a 如請求項1
之定義，但需要時則將任何官能基予以保護)，與式
 $R^{1'}OH$ 之化合物偶合(其中 $R^{1'}$ 為請求項1中對 R^1 定義之氧
鍵聯基團，但需要時則將任何官能基予以保護)；

且隨後，若需要(以任何順序)：

- (i)使式I之喹唑啉衍生物轉化成另一式I之喹唑啉衍生物；
- (ii)藉習知方式移除存在之任何保護基；及
- (iii)形成醫藥可接受性鹽。

七、指定代表圖：

- (一) 本案指定代表圖為：(無)
- (二) 本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

