

發明專利說明書 200423938

(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： P3103P01

※申請日期： 93.2.18 ※IPC 分類： A61K ³¹/₄₉₆

壹、發明名稱：(中文/英文)

治療絕血傷害之 4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-烷氧基-3-喹啉甲腈
4-[(2,4-DICHLORO-5-METHOXYPHENYL)AMINO]-6-ALKOXY-3-
QUINOLINECARBONITRILES FOR THE TREATMENT OF ISCHEMIC INJURY

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

惠氏公司

WYETH

代表人：(中文/英文)

威廉 H. 卡南

William H. Calnan

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐澤西州 07940 曼迪森 5 吉拉德農場

Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940, USA

國 籍：(中文/英文)

美國/USA

參、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 戴安哈瑞斯伯斯奇利/BOSCHELLI, DIANE HARRIS

2. 瑪格麗特馬瑞拉薩雷斯卡/ZALESKA, MARGARET MARIA

3. 法蘭克查理斯伯斯奇利/BOSCHELLI, FRANK CHARLES

4. 金堤蒙西安特/ARNDT, KIM TIMOTHY

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國紐約州 10956 新城艾利舍道 3A 號

3A Elyse Drive, New City, New York, 10956, U.S.A.

2. 美國賓州 19072 納伯斯伯恩莫道 843 號

843 Byrn Mawr Avenue, Narberth, Pennsylvania, 19072, U.S.A.

3. 美國紐約州 10956 新城艾利舍道 3A 號

3A Elyse Drive, New City, New York, 10956, U.S.A.

4. 美國紐澤西州 07082 托瓦寇碟道 3 號

3 Dey Court, Towaco, New Jersey, 07802, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

1. ~ 4. 美國/USA

肆、聲明事項：

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

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☒ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 2003.02.21 60/449,316

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權（專利法第二十五條之一）：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

(一)發明所屬之技術領域

本發明係關於可用於治療缺血傷害之 4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-烷氧基-3-喹啉甲腈。

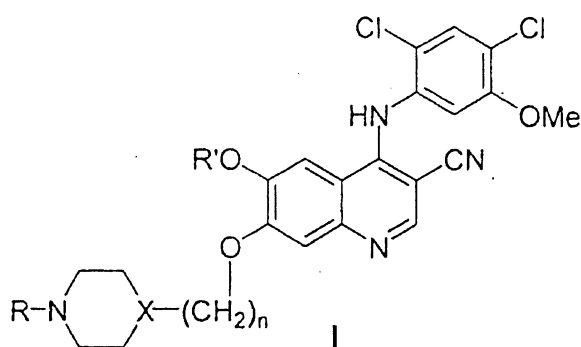
(二)先前技術

在美國中風為死亡的第三主要導因且多造成殘疾，而每年發生將近 750,000 中風案例。此數字中缺血性中風約佔 80%，以及原發性大腦內出血性中風約佔 15%。至今對於急性缺血性大腦梗塞的有效治療，經證實僅有藉由靜脈內投與重組之組織血纖維蛋白溶酶原活化劑 t-PA 之血栓溶解治療。此治療的有效性極為有限。該治療必須在症狀開始後三小時內進行，然而大多數病患大體上在延遲之後才尋求及/或接受治療。此外，使用 t-PA 治療帶有增加大腦內出血的風險，一種潛在的毀滅性併發症。治療之前必須排除出血的出現，且在 t-PA 治療的期間及之後必須小心控制及監測血壓。現在對於缺血性中風，出血性中風或腦部創傷的治療沒有神經保護性治療。對於中風及其他血管滲透性具關連性狀況的新治療是極需要的。

(三)發明內容

發明說明

根據本發明提供下列構造式之化合物，



其中：

X 為 N，CH；

n 為 1 至 3 之整數；以及

R' 及 R 獨立為 C₁-C₃ 烷基；

及其醫藥可接受鹽；

但 n 為 1 時，X 不為 N。

本發明部分較佳具體例中 R' 為甲基。

本發明其他較佳具體例中 R 為甲基或乙基。

又本發明其他較佳具體例中 n 為 2 或 3。

本發明部分較佳具體例中 X 為 N。

然而於本發明其他較佳具體例中 X 為 CH。

醫藥可接受鹽為衍生自有機及無機酸者，例如乙酸，乳酸，羧酸，檸檬酸，肉桂酸，酒石酸鹽，琥珀酸，反-丁烯二酸鹽，順-丁烯二酸鹽，丙二酸，扁桃酸，蘋果酸，草酸，丙酸，氫氯酸，氫溴酸，磷酸，硝酸，硫酸，葡萄糖酸，丙酮酸，甲磺酸，乙磺酸，甲苯磺酸，柳酸，苯甲酸，以及類似已知之可接受酸。

本發明之具體化合物包括：

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-六氢吡啶基)丙氧基]-3-喹啉甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-7-[3-(4-乙基-1-六氢吡啶基)丙氧基]-6-甲氧基-3-喹啉甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[2-(4-甲基-1-六氢吡啶基)乙氧基]-3-喹啉甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-7-[2-(4-乙基-1-六氢吡啶基)乙氧基]-6-甲氧基-3-喹啉甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[(1-甲基六氢吡啶-4-基)甲氧基]-3-喹啉甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[2-(1-甲基六氢吡啶-4-基)乙氧基]-3-喹啉甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[3-(1-甲基六氢吡啶-4-基)丙氧基]喹啉-3-甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-7-[(1-乙基六氢吡啶-4-基)甲氧基]-6-甲氧基喹啉-3-甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[3-(4-甲基六氢吡啶-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[(1-甲基六氢吡啶-4-基)甲氧基]喹啉-3-甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[3-(4-乙基六氢吡啶-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[3-(1-甲基六氢吡啶-4-基)丙氧基]喹啉-3-甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[2-(4-甲基-1-六氫吡啶基)乙氧基]喹啉-3-甲脒；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[2-(1-甲基六氫吡啶-4-基)乙氧基]喹啉-3-甲脒；以及

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[3-(4-丙基六氫吡啶基)丙氧基]-3-喹啉甲脒；及其醫藥可接受鹽。

(四)實施方式

本發明化合物之製備舉例說明如下。本發明之化合物是製備自：(a)市售之開始材料，(b)可如文獻步驟所述製備之已知開始材料，或(c)如本文流程圖及實驗步驟所述之新穎中間物。

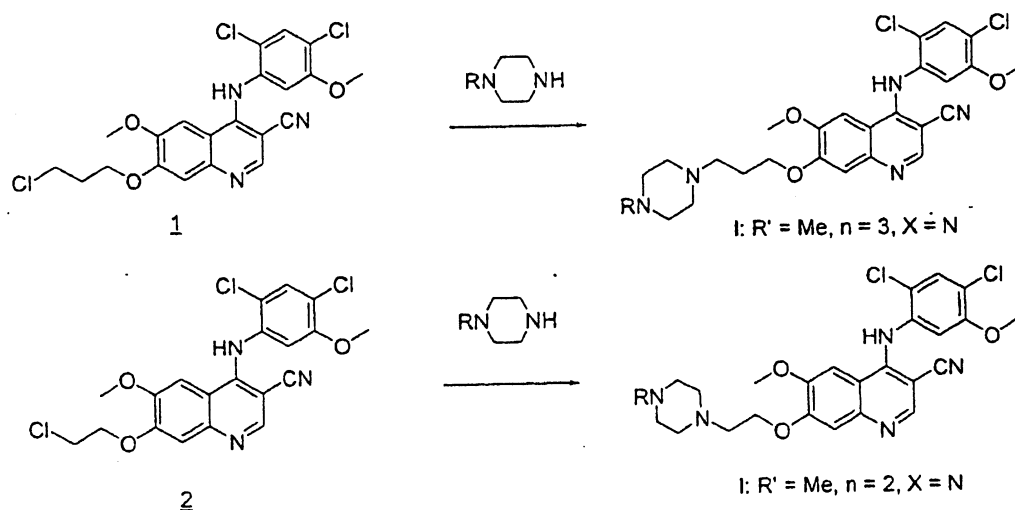
反應是在適於試劑及所用開始材料且適於達到轉化之溶劑中進行。熟習有機合成之技藝者瞭解呈現於分子之各種功能必須符合所提議之化學轉化。未具體指明時，對熟習該技藝者而言，合成步驟之順序、保護基的選擇以及去保護條件是可立即顯而易知的。此外，於某些情況下，開始材料之取代基可與某些反應條件不相容。適切於既有取代基之限制對熟習該技藝者是顯而易見的。惰性氣氛下進行之反應是適當的。

式 I 化合物之製備如流程圖 1 所述。式 I 化合物中 R' 為甲基，X 為 N 以及 n 為 3 之化合物，可輕易獲自以 N-烷基六氫吡啶(例如 N-甲基六氫吡啶，N-乙基六氫吡啶，或 N-丙基六氫吡啶)於單純碘化鈉存在下或碘化鈉於溶劑如乙二醇二甲基醚存在下處理 7-(3-氯丙氧基)-4-[(2,4-二

氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-3-喹啉甲腈 1。此等化合物之製備已發表於文獻 [Boschelli, D. H., et al., J. Med. Chem., 44, 3965(2001)]。

類似地，式 I 化合物中 R' 為甲基，X 為 N 以及 n 為 2 之化合物，可輕易獲自以 N-甲基六氫吡啶或 N-乙基六氫吡啶於單純碘化鈉存在下或碘化鈉於溶劑如乙二醇二甲基醚存在下處理 7-(2-氯乙氧基)-4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-3-喹啉甲腈 2。此等化合物之製備已發表於文獻 [Ye, F. et al., 221th National Meeting of the American Chemical Society, San Diego, California (April, 2001)]。

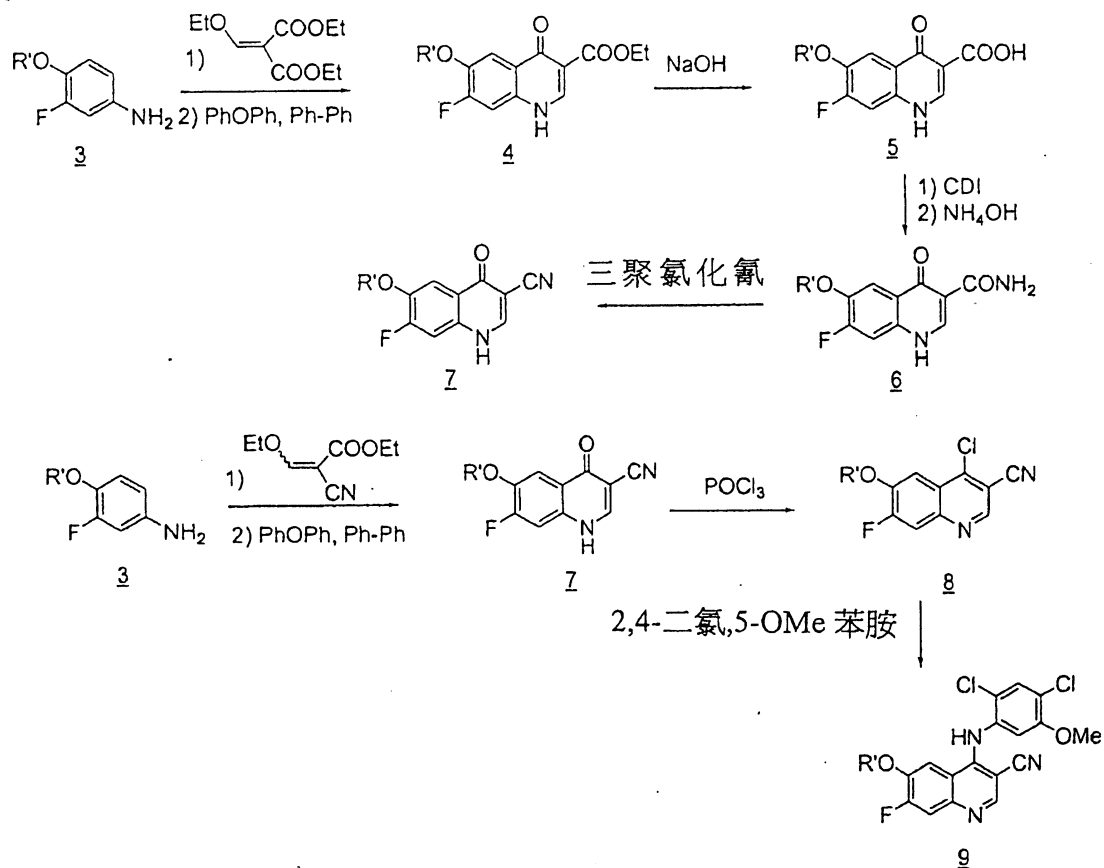
流程圖 1



另外，式 I 化合物可製備自 7-氟-3-喹啉甲腈中間物。此關鍵中間物之製備示於流程圖 2。式 3 苯胺類可在約 60 至 120℃ 之溫度範圍，單純或於助溶劑如甲苯存在下與(乙

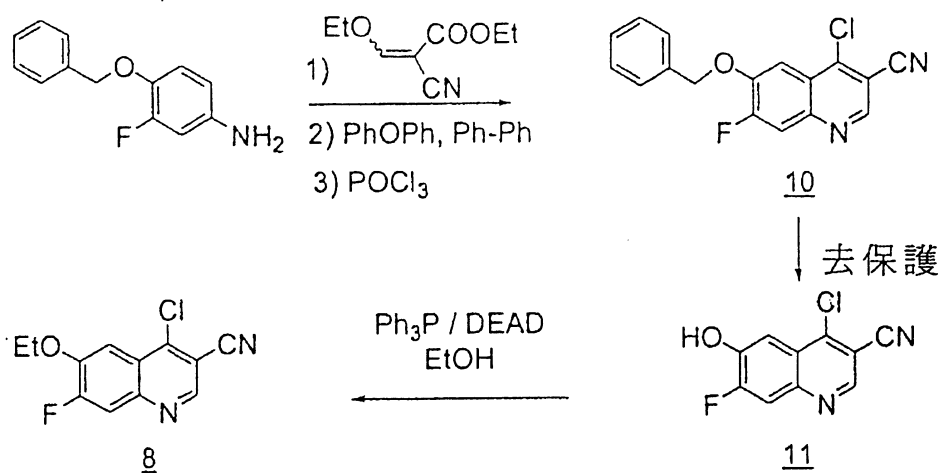
氧基亞甲基)丙二酸二乙酯反應。連續熱循環，較佳於溶劑系統中(例如 3:1 之二苯基醚及二苯基之混合物)在升高之溫度如 260℃得到式 4 化合物。較佳於鹼性條件，例如氫氧化鈉於醇性溶劑如乙醇中，在升高之溫度水解酯基得到式 5 化合物。轉換酸基為一級醯胺，可經由處以活化劑，例如 1,1-羰基二咪唑，隨後添加氨氣或較佳為氫氧化銨水溶液完成。以試劑如三聚氰化氰於溶劑如 N,N-二甲基甲醯胺將一級醯胺脫水得到式 7 化合物。另外，式 3 苯胺類可在約 60 至 120℃之溫度範圍，單純或於助溶劑如甲苯存在下處以(乙氧基亞甲基)氰基乙酸乙酯。連續熱循環，較佳於溶劑系統中(例如 3:1 之二苯基醚及二苯基之混合物)在升高之溫度如 260℃得到式 7 化合物。以氯化劑如氧氯化磷反應 7 得到式 8 化合物。以 2,4-二氯-5-甲氧基苯胺於吡啶氯化氫存在下反應式 8 化合物得到關鍵 7-氟中間物 9。

流程圖 2



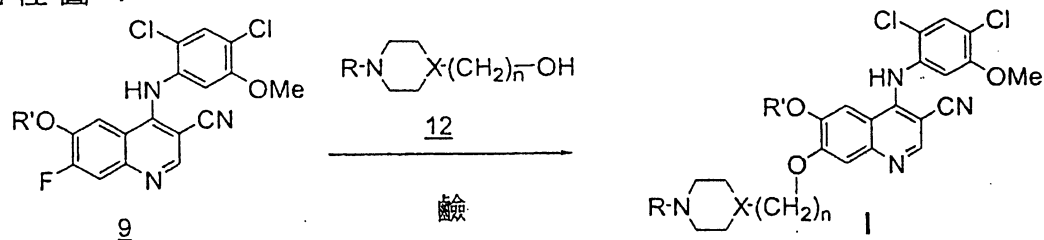
式 8 化合物中 R' 為 Et 之另一路徑示於流程圖 3。使用流程圖 2 之條件將 2,4-苄氧基-3-氟轉換為式 10 化合物。以硫基茴香醚及三氟乙酸移除苄基得到式 11 之 6-羥基衍生物。以三苯基磷，二乙基偶氮二羧酸鹽及乙醇處理式 11 得到式 8 化合物中 R' 為乙基。

流程圖 3



如流程圖 4 所示，以式 **12** 醇與式 **9** 化合物於鹼如鈉或氫化鈉存在下反應得到本發明之式 **I** 化合物。此反應可於助溶劑如二甲基甲醯胺或二甲亞砜存在下，在最理想溫度 120°C 至 140°C 進行。

流程圖 4



本發明之化合物可以顯示本發明化合物抑制 Src 激酶 (Src kinase) 以及可用於預防血管滲透性之數種標準藥理試驗來評估。

Src 激酶分析

Src (採購自 Upstate Biotechnologies, Lake Placid, NY 之部分純化酵素製備物) 酪胺酸激酶活性抑制劑是在 ELISA 格式中分析。使用酪胺酸激酶分析套組 Boehringer

Mannheim Tyrosine Kinase Assay Kit(Roche Diagnostics, Basel, Switzerland)與含有 Tyr15 之 cdc2 受質胜肽於此分析。使用結合蕁菜過氧化酶(HRP)之抗-磷酸酪胺酸透過顏色反應偵測磷酸化胜肽。

反應條件：欲進行分析時才剛製備之 $5\mu\text{l}$ 份量各化合物，以於 10mM HEPES pH 7.5， 10% DMSO 之溶液添加到反應井內。 $25\mu\text{l}$ 含有 Src、緩衝液及胜肽/牛血清白蛋白混合之反應混合物，添加到此化合物井內並在 30°C 培育 10 分鐘(反應緩衝液： 50mM TrisHCl pH 7.5， 10mM MgCl_2 ， 0.5M EGTA， 0.5mM Na_3VO_4)。經由添加 $10\mu\text{l}$ 之 ATP($500\mu\text{M}$)開始此反應，在 30°C 培育 1 小時，然後經由添加 $20\mu\text{l}$ 之 0.5M EDTA 停止反應。然後轉移此反應混合物及磷酸化胜肽至已塗層鏈抗生物素蛋白(streptoavidin)之微力價平板，並使結合 20 分鐘。輕輕倒出未結合之胜肽及反應混合物，然後以 PBS 清洗平板 6 次。將套組提供之結合 HRP 之磷酸酪胺酸抗體於平板中培育 1 小時，然後輕輕倒出。再次以 PBS 清洗平板 6 次。添加受質並測量在 405nm 之吸光率。

另外，當使用 Delfia 格式(Perkin-Elmer)時，本質上如上述進行此分析，但使用結合 Europium 之磷酸酪胺酸抗體代替結合 HRP 之磷酸酪胺酸抗體，以及使用 Pierce Superblock 取代牛血清白蛋白，並在激酶反應及抗體結合之後清洗 6 次。使用 Europium 螢光偵測反應程度。

活性測定是以抑制作用百分比表示，經由公式計算：

$(1 - \text{Abs}/\text{Abs}(\text{max})) \times 100 = \% \text{抑制作用}$ 。於此使用受試劑之多數濃度，可測定 IC_{50} （具有 50% 抑制作用之濃度）。如表 1 所示，本發明之化合物於活體外可抑制 Src 激酶。

固定獨立 Src 轉形之纖維母細胞增殖分析

以含有 CMV 啟動子控制 v-Src/Hu c-Src 接合基因之質體穩定轉形 Rat2 纖維母細胞，其中人類 c-Src 的催化區域如下所述插入取代 v-Src 基因的 v-Src 催化區域：

選殖及質體構築：

來自 pSrcHis 之 Prague C v-Src 基因 (Wendler and Boschelli, Oncogene 4: 231-236; 1989)，以 NcoI 及 BamHI 切出，處以 T4 DNA 聚合酶，然後選殖到經 T4 DNA 酶處理之 pTRE(Clontech)的 RI 位置。PrC v-Src::hu c-Src 接合是產生自以含有 v-Src::hu c-Src 接合片段之 BglII-XbaI 片段取代編碼 v-Src 之羧基末端 ~250 胺基酸之 BglII-XbaI 片段(如下)。使用寡核苷酸對：

5'-CGCCTGGCCAACGTCTGCCCCACGTCCAAGCCGCAGACTCAGGGCCTG-3'(SEQ ID NO:1)，以及

5'-CCAACACACAAGCAGGGAGCAGCTGGGGCCTGCAGGTACTCGAAGGTGGGC-3'(SEQ ID NO:2)

從乳房 cDNA 資料庫 (InVitrogen) 增幅人類 c-Src 之部分選殖株，然後選殖到 pCRScript(Stratagene)。以這些寡核苷酸增幅此選殖株中人類 c-Src 的催化區域(在 v-Src 中接合 v-src 核苷酸 734 至人類 c-Src 核苷酸 742 與人類 c-Src 核苷酸 1551 至 v-src 核苷酸 1543，以及人類 c-Src ORFs)。

兩種 *v-Src* 序列經由 PCR 增幅 (198 鹼基對 *v-src* 5' 片段 : 5'-GTGCCTATTGCCTCTCCGTTTCTGAC-3'(SEQ ID NO:3)(引子 1) 至 5'-ACGTGGGGCAGACGTTGGCCAGGCG-3'(SEQ ID NO:4) (252 鹼基對 3'*v-src* 片段 : 5'-CAGCTGCTCCCTGCTTGTGTG TTGG-3'(SEQ ID NO:5) (*v-src* ORF 中殘基 1543-1567)至 5'-ATGAAT TCTCTAGAGGAAGACGCCATCATATTCCAAGCAG-3'(SEQ ID NO:6) 從 *v-src* ATG 之殘基 1769-1794 添加以 *Xba*I 及 *Eco*RI 限制位制 (引子 4))。引子 1 及 4 被用於產生一 3-片段 PCR 增幅產物，以及接合 *v-Src::hu c-Src* 接合片段與增幅自 Prague C *v-Src* 基因之 5' 及 3' 片段和 Rous 肉瘤病毒 3' 未轉譯區域。此反應產生架構內 *v-Src::hu c-Src* 基因接合 (*v-Src* 之胺基酸殘基 V244 至人類 *c-Src* 胺基末端側之 C248 以及人類 *c-Src* 之 A517 至 *v-Src* 之 Q515)。此基因接合片段編碼 *v-Src* SH2 區域的 1/3 羧基末端以及 SH2-催化區域交聯劑接合至連著 *v-Src* 羧基末端尾部之人類 *c-Src* 催化區域。鄰近該接合片段 5' 末端之天然存在的 *Bgl*II 位置以及經設計位於該片段 3' 末端之 *Xba*I 位置，可用於切出片段以產生如上所述之全長 *v-Src::hu c-Src* 接合基因。經由 DNA 定序確認構築的完整性。使用類似方法選殖此基因到可用於這些研究的其他表現質體中，例如 pIRES(Clontech)。

這些經轉形 Rat2 纖維母細胞可用於 *src* 依賴型懸浮生長的測量。

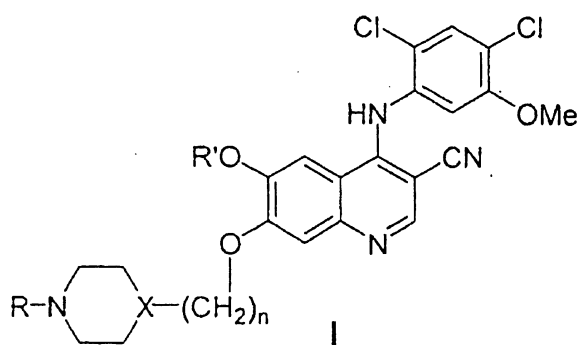
在第 1 天播種 10,000 細胞於超低群集平板(Corning

Costar, Acton, MA)的每一井中。另外，超低群集平板(Costar3474)處以 Sigmacote(Sigma, St. Louis, MO)，以 70% 乙醇沖洗，於加罩操作台中風乾，然後播種 5,000 細胞。第 2 天添加以連續兩倍稀釋之 $10\ \mu\text{M}$ 至 $0.009\ \mu\text{M}$ 的化合物，以及在第 5 天添加 MTS 試劑(Promega, Madison, WI)($100\ \mu\text{l}$ 之 MTS/培養基混合已存在於細胞之 $100\ \mu\text{l}$ 之培養基，並在 490nm 測量吸光率)。如下分析結果產生增殖作用(μM 單位)之 IC_{50} 如下：

%抑制作用 = $(\text{Abs}_{490\text{nm}} \text{ 樣品} - \text{空白}) / (\text{Abs}_{490\text{nm}} \text{ 無化合物對照組} - \text{空白}) \times 100\%$

如表 1 所示，本發明之式 I 化合物可抑制 src 依賴型增殖。

表 1：Src 酵素及細胞活性之抑制作用



實施例	X	R	n	R'	Src 酵素 IC_{50}nM	Src 細胞 IC_{50}nM
1	N	Me	3	Me	1.2	100
2	N	Et	3	Me	0.77	130
3	N	Me	2	Me	4.0	380
4	N	Et	2	Me	3.6	600

5	CH	Me	1	Me	2.0	320
6	CH	Me	2	Me	1.9	210
7	CH	Me	3	Me	1.4	100
8	CH	Et	1	Me	2.1	170
9	N	Me	3	Et	NT	86
10	CH	Me	1	Et	2.1	176
11	N	Et	3	Et	0.85	160
12	CH	Me	3	Et	1.4	96
13	N	Me	2	Et	1.5	146
14	CH	Me	2	Et	1.9	267
15	N	n-Pr	3	Me	1.1	160

局部性缺血短暫模式中 IP 投與實施例 1 提供之神經保護作用

於短暫局部性缺血之大鼠模式中測試實施例 1。如 *Longa et al., Stroke 1989, 20: 84* 所述，使用管腔內縫合法對 Wistar 大鼠進行中腦動脈(MCA)閉塞 90 分鐘，隨後再灌流 48 小時。開始初次缺血後 85 分鐘，動物得到實施例 1 之化合物(1.5, 5, 15 或 45mg/kg ip)。再灌流後，評估動物之神經學方面功能不足及體重減少/增加達 48 小時。在 MCA 閉塞後 48 小時犧牲大鼠，隨後測量梗塞大小。實施例 1 劑量為 5 及 45mg/kg 時顯著改善中風引起之神經學方面不足的復元。實施例 1 之大部分劑量可觀察到梗塞腦組織的體積減少，但只有 45mg/kg ip 劑量時達到具統

計意義。處以實施例 1 之動物可觀察到體重恢復的改善情形。

局部性缺血短暫模式中 IV 投與實施例 1 提供之神經保護作用

如 Longa et al., *Stroke* 1989, 20:84 所述，使用管腔內縫合法對 Wistar 大鼠進行中腦動脈(MCA)閉塞 90 分鐘，隨後再灌流 48 小時。MCA 閉塞後 30 分鐘，投與實施例 1 以 3、10 及 30 mg/kg(iv)劑量於 20mM 檸檬酸 / 0.85% 鹽水，pH3 之靜脈內配方。再灌流後，評估動物之神經學方面功能不足及體重減少 / 增加達 48 小時。腦組織梗塞的體積分別減少 22%、53% 及 42%。中風後的體重流失也顯著的降低。此外，如表 2 所示，中風引起之神經學方面不足在全部 3 劑量方面皆顯著地降低。因此，本發明之化合物在局部性缺血後提供神經保護作用。

表 2

處理	在 24 小時之平均運動不足計分	P 值(來自對照組)	在 48 小時之平均運動不足計分	P 值(來自對照組)
賦形劑-對照組	4.55± 0.16	N/A	4.27± 0.14	N/A
3mg/kg	3.83± 0.3*	p=0.007	3.25± 0.37*	p=0.0001
10mg/kg	4.08± 0.08	p=0.09	3.67± 0.22*	p=0.016
30mg/kg	4.08± 0.23	p=0.09	3.67± 0.28*	p=0.016

治療空窗

於此短暫局部性缺血模式中進行 3 研究以審查治療空窗。如上所述 Wistar 大鼠進行 MCA 閉塞 90 分鐘後再灌

流。10mg/kg 實施例 1 之單一藥丸在中風後 30 分鐘、90 分鐘、3 小時、4 小時、5 小時以及 6 小時投與。經由組織學染色測量梗塞組織的體積。在缺血傷害後 30 分鐘與 4 小時之間投與單一 10mg/kg 劑量之實施例 1 可顯著降低腦組織梗塞(如同處以賦形劑之%)。在中風後至多 5 小時內投與單一 10mg/kg 劑量之實施例 1 可達具統計意義免於神經學方面不足(如同處以賦形劑之%)，以及在中風後至多 5 小時內投與單一 10mg/kg 劑量之實施例 1 可達具統計意義免於缺血引起之體重流失(如同處以賦形劑之%)。因此，本發明之化合物相較於目前可得之治療可展現更優異的治療空窗。

缺血後之血管滲透性

如 Longa et al., *Stroke* 1989, 20:84 所述，使用管腔內縫合法對 Wistar 大鼠進行中腦動脈(MCA)閉塞 90 分鐘，隨後再灌流 24 小時。缺血開始後 30 分鐘以單一 IV 藥丸投與 3、10 及 30mg/kg(iv)之實施例 1 化合物。動物被犧牲前 2 小時接受 2% Evans Blue 於鹽水之 IV 注射液。以鹽水灌流大腦並解剖紋狀體。萃取 Evans Blue 並經由氟分光光度計依據外部標準定量。缺血紋狀體之血管滲透性降低可經由 Evans Blue 外滲物減少 60%證明之。因此，本發明之化合物可降低與缺血傷害具關連之血管滲透性。

永久的局部性缺血

實施例 1 亦於永久的局部性缺血之兩大鼠模式進行評估。在極度嚴重(內頸動脈管腔內縫合閉塞)及相當短暫結

果 (28 小時) 中顯示短暫效力或無效力。

在感覺及運動皮質產生廣泛梗塞之模式中，中風後定量評估神經學方面不足達 21 天，實施例 1 之化合物在中風後之神經學結果提供顯著改善。進行局部性缺血中風模式之 Wistar 大鼠 (每組 $n=5$) 導致感覺及運動皮質廣泛梗塞，大致如 Chen 等人所述 (*Stroke* 17:738, 1986)。誘發中風後 90 分鐘，之後 4 小時，以及之後 24 小時及 28 小時，以 10mg/kg 單一 IV 藥丸投與實施例 1 或賦形劑 (全部劑量 40mg/kg)。在誘發缺血後第 1、2、4、7、9、11、14、16、18 及 21 天評估動物的感覺及運動不足 (位置反射，視覺及觸覺前肢定位及後肢定位測試)。經由廣義回歸模式評估結果，決定斜率間差異的統計意義並比較 21 天後的最終神經學結果。第 21 天之前相較於對照組，處以實施例 1 之受試者在行為計分中有統計意義的改善。因此，本發明之化合物提供神經學方面不足之長期改善。

因疾病，受傷，或其他創傷所致之血管滲透性可在許多組織及器官出現，包括中樞神經系統、心肺系統、胃腸道系統以及腎臟系統之器官。本發明之化合物可用於抑制因疾病，受傷，或其他創傷所致之血管滲透性。尤其可抑制腦血管發生狀況後的大腦以及脊髓組織的血管滲透性。血管滲透性是腦血管發生狀況後血管漏損及/或水腫的主因，且常造成神經失調及殘疾。腦血管發生狀況包括但不限制為暫時及急性缺血情形，可根據本發明處理之。急性情形包括但不限制為中風，頭部創傷，脊髓創傷，一般性

缺氧症，組織缺氧(包括致死性組織缺氧)，低血糖，低血壓以及脫位回復、過度灌流以及組織缺氧過程中見到的類似傷害。中風包括但不限制為局部及整體缺血，暫時性大腦缺血發作，以及其他腦血管問題所伴隨之大腦缺血。本發明亦可用於腦血管發生狀況之範圍內，包括腦出血，栓塞或內-或外-頭顱動脈血栓造成之梗塞，出生前後窒息，心跳停止，連續癲癇狀態，特別是血液流到大腦中終止一段時間。與血管漏損具有關連之腦血管發生狀況也包括感染，包括但不限制為腦炎及腦膜炎有關之神經發炎，其透過血管漏損散播傷害到周圍組織。全身性疾病，例如糖尿病，多發性硬化症，腎臟病以及粥樣硬化，亦可造成血管漏損增加。本發明之化合物亦可用於抑制由中樞神經系統以外任何局部組織/器官缺血(組織缺氧)情形引起之血管滲透性，包括但不限制為心肌缺血以及缺血性腸疾。

本發明之化合物可提供病人神經保護作用。文中使用之「神經保護作用」是指神經細胞對抗細胞死亡或凋零之保護作用。細胞死亡或凋零程度之一測量為梗塞體積：細胞壞死或死亡腦組織的體積。造像技術以及病人臨床狀態可用於評估缺血發生後之梗塞體積。相較於經歷類似缺血情形但缺乏本發明試劑時之典型梗塞體積，本發明之化合物可減少病人梗塞體積。

本發明之化合物可預防，降低或抑制與血管滲透性具關連性之神經退化作用及/或神經毒性造成之症狀，包括但不限制為視力損傷，語言能力損傷，記憶力損傷，認知

方面損傷或機能障礙，以及運動損傷，包括但不限制為麻痺。上述傷害或疾病導致之神經學方面不足，可根據本發明抑制或預防。因此，本發明提供哺乳動物(特別是人類)治療，預防，抑制或減輕上述與血管漏損或血管滲透性有關狀況之方法，該方法包括對有其需要之哺乳動物(特別是人類病患)提供醫藥有效量，特別是血管滲透性抑制有效量之本發明之化合物。

本發明亦包括用於治療或調節血管滲透性之醫藥組成物，其含有至少一種式 I 之化合物，其混合物，及/或其醫藥性鹽類，及其醫藥可接受載劑。此等組成物可根據適當的藥理製法製備，例如說明於 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985)。醫藥可接受載體為可於配方中與其他活性成分相容且生物可接受者。

液體載劑可用於製備溶液，懸浮液，乳液，糖漿以及酏劑，包括靜脈內溶液。本發明之活性成分可溶解或懸浮於醫藥可接受液體載劑，例如水，有機溶劑，或二者混合物。該液體載劑可含有其他適當醫藥添加劑，例如助溶劑，乳化劑，緩衝液，防腐劑，增甜劑，調味劑，懸浮劑，增稠劑，染料，黏性調節劑，穩定劑，滲透調節劑，抗氧化劑以及抗泡劑等等。

用於口服，靜脈內及非經腸投與之液體載劑適當實例包括水(特別含有上述添加劑，例如纖維素衍生物，以鈉

羧甲基纖維素溶液為佳)，鹽水，右旋糖溶液，右旋糖-鹽水以及右旋糖-水溶液，醇(包括單元醇及多元醇，例如二醇)及其衍生物。液體載劑以無菌形式用於非經腸及靜脈內投與。液體配方的 pH 在某些情形可添加 HCl，氫氧化鈉以磷酸及調整。本發明之較佳組成物為液體醫藥組成物形式，其為無菌溶液或於等滲透壓、生理可相容緩衝液系統之懸浮液。

舉例而言，本發明之液體醫藥組成物可經由肌肉，腹膜腔，靜脈內或皮下注射投與。本發明之醫藥組成物較佳經由腹膜腔或靜脈內注射投與至病患。最佳為組成物經由靜脈內投與，例如經由靜脈內藥丸注射，靜脈內 i.v. 點滴，反覆緩慢藥丸投與或灌入。

口服投與可為液體或固體組成物形式。本發明之化合物可單獨或組合慣用醫藥載劑口服或非經腸投與。適合之固體載劑可包括一種或多種物質作為調味劑，潤滑劑，助溶劑，懸浮劑，填裝劑，滑動劑，助壓劑，結合劑，藥錠崩散劑或包被膠囊物質。於粉末中，載劑為細微分割固體，其混與細微分割之活性成分。於藥錠中，活性成分與載劑混合，該載劑具有適當比例之所需壓縮部份並緊壓為預定形狀及大小。該粉末及藥錠可含有高達重量 99% 之活性成分。適合之固體載劑，例如包括磷酸鈣，硬脂酸鎂，滑石，糖，乳糖，糊精，澱粉，明膠，纖維素，甲基纖維素，鈉羧甲基纖維素，聚乙烯吡咯酮，低熔點蠟，以及離子交換樹脂。

較佳為醫藥組成物是以單位劑量形式，例如錠劑，膠囊，粉末，溶液，懸浮液，乳劑，顆粒，栓劑，安瓿或藥丸。於此等形式中，組成物是細分於含有適當量活性成分之單位劑量中；單位劑量形式可為包裝之組成物，例如小包粉末，凍乾粉末或藥塊於安瓿或藥水瓶中，安瓿，預填充針筒或含有液體之藥囊。舉例而言，單位劑量形式可為膠囊或錠劑本身，或適當數目之任何此等組成物於包裝形式中。

提供予病人之劑量隨所欲投與者，投與目的，例如預防或治療，以及病人狀況，投與方法而定。“治療有效量”是指足以治癒或減輕疾病或傷害症狀的量。通常單一劑量(或劑型)含有約 1 mg/kg 至約 30 mg/kg ，更佳約 1 mg/kg 至約 10 mg/kg 之本發明之化合物。可預期的某些病患將收到多劑。治療之特殊案例中所使用的劑量必須由負責醫師決定。變化因素包括病患的特殊狀態，體重，年齡，以及反應型態。

本發明之化合物提供優於先前已知之中風及其他與血管滲透性具關連性狀況之治療。特佳為缺血傷害後盡快治療病人，某些病人甚至延至缺血傷害後 18-24 小時投與本發明之化合物，亦可有效於預防神經退化作用及神經學方面不足的進展。再者，治療可繼續進行並可在缺血傷害後約高達 72 小時或更長時間繼續或反覆投與本發明之化合物則可改善病人的預後情形。

文中使用之“提供”意指直接投與本發明之化合物或

物質，或投與前藥，衍生物或類似物，他們將於體內形成相當量之活性化合物或物質。

本發明包括式 I 化合物之前藥。文中使用之“前藥”意指一化合物在活體內可經由代謝方法(例如水解)轉換為括式 I 化合物。前藥之各種形式為技藝已知，例如敘述於 Bundgaard, (ed.), Design of Prodrug, Elsevier(1985); Widder, et al. (ed.). Method in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed). Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Chapter 5, 113-191 (1991), Bundgaard, et al., Journal of Drug Deliver Reviews, 8:1-38 (1992), Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 et seq. (1988); and Higuchi and Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975)。

本發明以下列關聯之特殊實施例充分說明，但不因此構成本發明的範圍限制。

參考實施例 1

7-氟-6-甲氧基-4-酮基-1,4-二氫-3-喹啉羧酸乙酯

3-氟-4-甲氧基苯胺 (3.00g, 21.26mmol) 及乙氧基亞甲基丙二酸二乙酯 (4.59g, 21.26mmol) 之混合物在 110°C 加熱 1 小時，然後冷卻至室溫。添加己烷並經由過濾收集固體。此物懸浮於 45mL 之 3:1 之二苯基醚：二苯基混合物，並在回留加熱混合物 2 小時得到棕色溶液。冷

卻反應混合物至室溫，並添加己烷。經由過濾收集所得固體，以己烷清洗得到 2.62 g 白色固體之 7-氟-6-甲氧基-4-酮基-1,4-二氫-3-喹啉羧酸乙酯， $mp > 300^{\circ}\text{C}$ 。

MS 265.9 (M+H)⁺

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{FNO}_4$ 之分析：

計算值：C: 58.87； H: 4.56； N: 5.28

實測值：C: 58.66； H: 4.16； N: 5.14

參考實施例 2

7-氟-6-甲氧基-4-酮基-1,4-二氫-3-喹啉羧酸

7-氟-6-甲氧基-4-酮基-1,4-二氫-3-喹啉羧酸乙酯 (2.2 g, 8.30 mmol) 及 13.2 mL 之 1N 氫氧化鈉及 40 mL 乙醇之混合物在回流加熱 3 小時，然後冷卻至室溫。添加水並以醋酸酸化混合物。經由過濾收集所得固體，以水清洗得到 1.90 g 白色固體之 7-氟-6-甲氧基-4-酮基-1,4-二氫-3-喹啉羧酸， $mp\ 265-267^{\circ}\text{C}$ 。

MS 238.1 (M+H)⁺

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{FNO}_4 \cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$ 之分析：

計算值：C: 51.04； H: 4.03； N: 5.41

實測值：C: 50.98； H: 3.95； N: 5.33

參考實施例 3

7-氟-6-甲氧基-4-酮基-1,4-二氫-3-喹啉甲醯胺

7-氟-6-甲氧基-4-酮基-1,4-二氫-3-喹啉羧酸 (1.0 g, 4.21 mmol) 及 1,1'-羰基二咪唑 (1.51 g, 9.28 mmol) 於 14 mL N,N-二甲基甲醯胺之混合物在 65°C 加熱 2 小時，然後冷

卻至室溫，並倒至 200 mL 於冰浴中之氫氧化銨水溶液。在室溫攪拌該溶液隔夜，然後濃縮至小體積。添加冰水，隨後以乙酸酸化。經由過濾收集所得固體，以水清洗得到 821 mg 白色固體之 7-氟-6-甲氧基-4-酮基-1,4-二氫-3-喹啉甲醯胺，mp > 300 °C。

MS 236.8 (M+H)+

C₁₁H₉FN₂O₃·0.2H₂O 之分析：

計算值：C: 55.09； H: 3.94； N: 11.68

實測值：C: 55.00； H: 3.63； N: 11.49

參考實施例 4

7-氟-6-甲氧基-4-酮基-1,4-二氫-3-喹啉甲腈

7-氟-6-甲氧基-4-酮基-1,4-二氫-3-喹啉甲醯胺 (700 mg, 3.0 mmol) 及三聚氰化氰 (341 mg, 1.65 mmol) 於 15 mL N,N-二甲基甲醯胺之混合物在 65 °C 加熱 6 小時，然後冷卻至室溫，並添加額外 206 mg 三聚氰化氰。在 65 °C 加熱 4 小時，然後在室溫攪拌該溶液隔夜。反應混合物倒入冰水中並以飽和碳酸氫鈉中和。經由過濾收集固體，以水及己烷清洗得到 610 mg 粗產物。經由快速色層分析純化，以 3% 甲醇於二氯甲烷至 10% 甲醇於二氯甲烷之梯度溶析得到 272 mg 之 7-氟-6-甲氧基-4-酮基-1,4-二氫-3-喹啉甲腈，mp 147-149 °C。

MS 216.8 (M-H)-

C₁₁H₇FN₂O₂·0.1 二氯甲烷之分析：

計算值：C: 58.80； H: 3.19； N: 12.36

實測值：C: 59.06； H: 2.96； N: 11.97

參考實施例 4

7-氟-6-甲氧基-4-酮基-1,4-二氫-3-喹啉甲腈之替代製備

3-氟-4-甲氧基苯胺 (15.31g, 108mmol) 及 (乙氧基亞甲基)氰基乙酸乙酯 (18.36g, 108mmol) 於甲苯之混合物在 100-110℃加熱 4.5 小時，然後冷卻至室溫。添加己烷及乙酸乙酯之 1:1 混合物，並於冰浴冷卻混合物。收集固體，以己烷清洗得到第一批產物 26.10g 及第二批產物 1.24g 粗產物。將此物一部分 2.0g 添加到 18mL 經加熱至回流之二苯基醚：二苯基之 3:1 混合物。在回流加熱此混合物 4 小時，然後冷卻並倒入己烷中。經由過濾收集固體，以乙酸乙酯及己烷清洗得到 624mg 棕色固體之 7-氟-6-甲氧基-4-酮基-1,4-二氫-3-喹啉甲腈。濃縮濾液，殘留物溶解於乙酸乙酯並添加己烷。經由過濾收集所得固體得到 1.07g 黃色固體之 7-氟-6-甲氧基-4-酮基-1,4-二氫-3-喹啉甲腈。

參考實施例 5

4-氯-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈

7-氟-6-甲氧基-4-酮基-1,4-二氫-3-喹啉甲腈 (1.0g, 4.59mmol) 及 14g 氧氯化磷之混合物在回流下加熱 30 分鐘，然後在真空中濃縮。殘留物分隔於碳酸氫鈉水溶液及乙酸乙酯之間。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並於二氧化矽凝膠濃縮。經由快速色層分析純化，以 1:5 乙酸乙酯：己烷至 1:1 乙酸乙酯：己烷之梯度溶析得到 631mg 之 4-氯-

7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈，mp 160-162℃。

MS 236.9(M+H)+

C₁₁H₆ClFN₂O 之分析：

計算值：C: 55.83； H: 2.56； N: 11.84

實測值：C: 55.66； H: 2.84； N: 11.91

參考實施例 6

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)胺基]-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈

4-氯-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈 (4.12g, 18mmol)，2,4-二氯-5-甲氧基苯胺 (4.56g, 24mmol) (Theodoridis, G.; *Pestic. Sci.* 1990, 30, 259) 以及吡啶氯化氫 (2.31g, 19.9mmol) 於 45mL 2-乙氧基乙醇之混合物在 120℃ 加熱 3 小時，然後冷卻至室溫。添加反應混合物至碳酸氫鈉水溶液並攪拌 20 分鐘。經由過濾收集固體得到 4.89g 之 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)胺基]-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈，mp>260℃。

HRMS 理論值 392.03634；實測值 392.03556(M+H)+

C₁₈H₁₂Cl₂FN₃O₂·2.0H₂O 之分析：

計算值：C: 50.48； H: 3.72； N: 9.81

實測值：C: 50.41； H: 2.82； N: 9.78

參考實施例 7

6-甲氧基-7-氟-4-酮基-1,4-二氯-3-喹啉甲腈

4-甲氧基-3-氟苯胺 (6.06g, 27.9mmol) (US 5,622,967) 及 (乙氧基亞甲基)氰基乙酸乙酯 (5.08g, 30.0mmol) 之

混合物在 120℃加熱 45 分鐘，然後冷卻至室溫。在 245℃分份添加此固體至二苯基醚：二苯基之 3:1 混合物。在 245℃加熱此混合物 3 小時，然後冷卻並經由過濾收集固體，以己烷及二乙基醚清洗得到 2.60g 之 6-苄氧基-7-氟-4-酮基-1,4-二氫-3-喹啉甲腈，mp>250℃。

MS 293.1(M-H)-

參考實施例 8

6-苄氧基-4-氯-7-氟-3-喹啉甲腈

6-苄氧基-7-氟-4-酮基-1,4-二氫-3-喹啉甲腈(645mg, 2.19mmol) 及 10mL 氧氯化磷之混合物在 115℃加熱 1.5 小時，然後在真空中濃縮。殘留物處以冰冷氫氧化銨並過濾收集所得固體。經由快速色層分析純化，以 1%乙酸乙酯於己烷至 6%乙酸乙酯於己烷之梯度溶析得到 284mg 之 6-苄氧基-4-氯-7-氟-3-喹啉甲腈，mp 159-160℃。

MS 313.13(M+H)+

C₁₇H₁₀ClFN₂O 之分析：

計算值：C: 65.15； H: 3.06； N: 8.82

實測值：C: 62.59； H: 3.22； N: 8.96

參考實施例 9

4-氯-7-氟-6-羥基-3-喹啉甲腈

6-苄氧基-4-氯-7-氟-3-喹啉甲腈(733mg, 2.34mmol) 及 1mL 硫代茴香醚於 12mL 三氟乙酸之混合物在回流下加熱 9 小時，然後在真空中濃縮。殘留物處以冰水，然後添加氫氧化銨水溶液鹼化至 pH9-10。經由過濾收集所得固

體並以二乙基醚清洗。以 10% 甲醇於乙酸乙酯萃取濾液。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並於真空濃縮。殘留物與最初得到之固體合併，然後將此物溶解於 5% 甲醇於乙酸乙酯，並吸附於二氧化矽凝膠上。經由快速管柱色層分析純化，以己烷對增加量乙酸乙酯至己烷對 5% 甲醇於乙酸乙酯之梯度溶析得到 260 mg 之 4-氯-7-氟-6-羥基-3-喹啉甲腈， $mp > 250^{\circ}\text{C}$ 。

MS 220.9 (M-H)-

$\text{C}_{10}\text{H}_4\text{ClFN}_2\text{O}$ 之分析：

計算值：C: 53.96； H: 1.81； N: 12.58

實測值：C: 54.23； H: 2.02； N: 12.6

參考實施例 10

4-氯-6-乙氧基-7-氟-3-喹啉甲腈

對 0°C 之 4-氯-7-氟-6-羥基-3-喹啉甲腈 (185 mg, 0.83 mmol)，三苯基磷 (392 mg, 1.49 mmol) 及乙醇 (153 mg, 3.32 mmol) 於 15 mL 四氫呋喃之混合物添加二乙基偶氮二羧酸鹽 (260 mg, 1.80 mmol)。反應混合物保持在 0°C 45 分鐘，然後在室溫攪拌隔夜。真空中濃縮反應混合物並經由快速管柱色層分析純化，以 1% 乙酸乙酯於己烷至 5% 乙酸乙酯於己烷之梯度溶析得到 4-氯-6-乙氧基-7-氟-3-喹啉甲腈， $mp\ 165-166^{\circ}\text{C}$ 。

MS 251.0 (M+H)+

$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClFN}_2\text{O}$ 之分析：

計算值：C: 57.50； H: 3.22； N: 11.18

實測值：C: 57.24； H: 3.41； N: 11.09

參考實施例 11

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)胺基]-6-乙氧基-7-氟-3-喹啉甲腈

依照參考實施例 6 之步驟，由 4-氯-6-乙氧基-7-氟-3-喹啉甲腈 (197mg, 0.78mmol)，2,4-二氯-5-甲氧基苯胺 (220mg, 1.14mmol) 以及吡啶氯化氫 (120mg, 1.04mmol) 之混合物經快速色層分析管柱，以二氯甲烷至 1% 甲醇於二氯甲烷之梯度溶析得到 183mg 之 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)胺基]-6-乙氧基-7-氟-3-喹啉甲腈，mp184-186℃。

MS 406.0(M+H)+

C₁₉H₁₄Cl₂FN₃O₂·0.5H₂O 之分析：

計算值：C: 54.96； H: 3.64； N: 10.12

實測值：C: 54.98； H: 3.59； N: 10.05

實施例 1

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-六氫吡啶基)丙氧基]-3-喹啉甲腈

7-[3-氯丙氧基]-4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)胺基]-6-甲氧基-3-喹啉甲腈 (656mg, 1.40mmol)，碘化鈉 (210mg, 1.40mmol) 以及 4mL 之 N-甲基六氫吡啶之混合物在 80℃ 加熱 20 小時。真空中濃縮反應混合物，然後分配於乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液之間。以鹽水清洗有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘留物經由管柱色層分析純化，使用 30% 甲醇於二氯甲烷溶析。收集含有產物

之分層，然後在真空中濃縮。添加二乙基醚至殘留物並經由過濾收集淺粉紅色固體得到 560mg (75%) 之 4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-六氫吡啶基)丙氧基]-3-喹啉甲腈，mp 116-120 °C；MS(ES) m/z 530.2, 532.2 (M+1)。

實施例 2

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-7-[3-(4-乙基-1-六氫吡啶基)丙氧基]-6-甲氧基-喹啉-3-甲腈

7-[3-氯丙氧基]-4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)胺基]-6-甲氧基-3-喹啉甲腈 (3.50g, 7.50mmol)，碘化鈉 (1.12g, 7.50mmol) 以及 4.8mL 之 N-乙基六氫吡啶於 5mL 乙二醇二甲基醚之混合物在 95°C 加熱 20 小時。真空中濃縮反應混合物隔夜，然後冷卻至室溫。(656mg, 1.40mmol)，碘化鈉 (210mg, 1.40mmol) 以及 4mL 之 N-甲基六氫吡啶之混合物在 80°C 加熱 20 小時。真空中濃縮反應混合物，然後分配於乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液之間。以飽和碳酸氫鈉水溶液，隨後以鹽水清洗有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。添加二乙基醚至殘留物並經由過濾收集白色固體得到 1.80g (44%) 之 4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-7-[3-(4-乙基-1-六氫吡啶基)丙氧基]-6-乙氧基-3-喹啉甲腈，mp 102-104 °C；MS(ES) m/z 544.3, 546.4 (M+1)。

實施例 3

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[2-(4-甲基-1-六氫吡啶基)乙氧基]-3-喹啉甲腈

依照實施例 1 所用之方法，經由 7-[2-氯乙氧基]-4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)胺基]-6-甲氧基-3-喹啉甲腈以及 N-甲基六氫吡啶反應製備：mp 165-167°C；MS(ES) m/z 516.0，518.2(M+1)。

MS 493.26(M+H)+

實施例 4

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)胺基]-7-[2-(4-乙基-1-六氫吡啶基)乙氧基]-6-甲氧基-3-喹啉甲腈

依照實施例 1 所用之方法，經由 7-[2-氯乙氧基]-4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)胺基]-6-甲氧基-3-喹啉甲腈以及 N-乙基六氫吡啶反應製備：mp 101-105°C；MS(ES) m/z 530.4，532.4(M+1)。

實施例 5

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基]-3-喹啉甲腈

對 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)胺基]-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉 (600mg, 1.53mmol) 以及 1-甲基六氫吡啶-4-甲醇 (395mg, 3.06mmol) 於 10mL N,N'-二甲基甲醯胺之溶液，在 135°C 逐份添加氫化鈉 (362mg, 9.06mmol)。45 分鐘後將反應混合物倒入飽和碳酸氫鈉。攪拌 15 分鐘後經由過濾收集固體。殘留物經由快速管柱色層分析純化，使用 5% 甲醇於二氯甲烷至 25% 甲醇於二氯甲烷之梯度溶析。以二乙基醚研製得到 369mg 之 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基]-3-喹啉

甲脞，mp 200-202℃；MS(ES) 501.3(M+H)+

$C_{25}H_{26}Cl_2N_4O_3 \cdot 0.8H_2O$ 之分析：

計算值：C: 58.21； H: 5.39； N: 10.86

實測值：C: 58.19； H: 5.23； N: 10.67。

實施例 6

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[2-(1-甲基六氫吡啶-4-基)乙氧基]-3-喹啉甲脞

氫化鈉 (128mg, 3.2mmol)，1-甲基-4-六氫吡啶乙醇 (180mg, 1.25mmol) [EP 0581538]於 5mL N,N'-二甲基甲醯胺之混合物在 110℃加熱 1 小時。添加 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)胺基]-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲脞 (200mg, 0.51mmol)，並在 130℃加熱反應混合物 5 小時。在 130℃添加額外 128mg 氫化鈉到反應混合物經另 4 小時。反應混合物分配於乙酸乙酯及水之間。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘留物經由預備薄層色層分析純化，以 20%甲醇於二氯甲烷溶析得到 105mg 之 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[2-(1-甲基六氫吡啶-4-基)乙氧基]-3-喹啉甲脞，mp 190-191℃。

MS 515.19(M+H)+

$C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_3 \cdot 1.0H_2O$ 之分析：

計算值：C: 58.53； H: 5.67； N: 10.50

實測值：C: 58.65； H: 5.57； N: 10.34

實施例 7 及 8 可經由類似實施例 5 之方法及對應醇獲取。

實施例 7

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[3-(1-甲基六
氫吡啶-4-基)丙氧基]喹啉-3-甲腈

MP 144-145℃ ; MS 529.2(ES+)

實施例 8

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-7-[(1-乙基六氫吡啶-4-基)
甲氧基]-6-甲氧基喹啉-3-甲腈

MP 192-195℃ ; MS 515.2(ES+)

實施例 9

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[3-(4-甲基六
氫吡啶-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲腈

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)胺基]-6-乙氧基-7-氟-3-
喹啉甲腈 (200mg, 0.49mmol), 3-(4-甲基-六氫吡啶-1-
基)丙醇 (155mg, 0.98mmol) (WO 20047212)以及氫化鈉
(196mg, 4.6mmol) 於 5mL N,N-二甲基甲醯胺之混合物
在 125℃加熱 3 小時。反應混合物倒入飽和碳酸氫鈉中並
攪拌 1 小時。以 10%甲醇於二氯甲烷萃取水溶液。以鹽水
清洗有機層, 經硫酸鎂乾燥並在真空中濃縮。殘留物經由
預備薄層色層分析純化, 以 15%甲醇於二氯甲烷溶析得到
116mg 之 4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[3-
(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲腈, mp 137-138℃。

MS 542.0(M-H)-

C₂₇H₃₁Cl₂N₅O₃·0.6H₂O 之分析:

計算值: C: 58.40; H: 5.84; N: 12.61

實測值：C: 58.31； H: 5.71； N: 12.43

實施例 10

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基]喹啉-3-甲腈

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)胺基]-6-乙氧基-7-氟-3-喹啉甲腈 (200mg, 0.49mmol), 1-甲基吡啶-4-甲醇 (188mg, 0.98mmol) (WO 20047212) 以及氫化鈉 (196mg, 4.6mmol) 於 5mL N,N-二甲基甲醯胺之混合物在 125°C 加熱 3 小時。反應混合物倒入飽和碳酸氫鈉中並攪拌 1 小時。經由過濾收集固體，以水清洗並在真空中濃縮。該固體經由預備薄層色層分析純化，以 15% 甲醇於二氯甲烷溶析。以二乙基醚研製得到 67mg 淺棕色固體之 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基)胺基]-6-乙氧基-7-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基]喹啉-3-甲腈，mp 182-186°C。

MS 513.0 (M-H)-

C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₃·1.4H₂O 之分析：

計算值：C: 57.76； H: 5.74； N: 10.36

實測值：C: 57.65； H: 5.43； N: 10.15

實施例 11

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[3-(4-乙基六氫吡啶-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲腈

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)胺基]-6-乙氧基-7-氟-3-喹啉甲腈 (200mg, 0.49mmol) 以及 3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)丙醇 (241mg, 0.98mmol) 於 5mL N,N-二甲基甲醯

胺之混合物在 125℃ 加熱 5 分鐘。添加氫化鈉 (60%) (98 mg, 2.45 mmol), 然後在 125℃ 加熱混合物 1 小時。添加額外氫化鈉 (98 mg, 2.45 mmol), 然後在 125℃ 加熱混合物 2 小時。冷卻反應混合物至室溫, 然後倒入飽和碳酸氫鈉中並攪拌 1 小時。以 10% 甲醇於二氯甲烷萃取水溶液。有機層經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。殘留物經由預備薄層色層分析純化, 於 12% 甲醇於二氯甲烷中進行。以二乙基醚及己烷研製得到 146 mg 淺棕色固體之 4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[3-(4-乙基六氫吡啶-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲腈, mp 127-130℃。

MS 558.3 (M+H)+

C₂₈H₃₃Cl₂N₅O₃·1.5H₂O 之分析:

計算值: C: 57.44; H: 6.20; N: 11.96

實測值: C: 57.44; H: 6.24; N: 11.79

實施例 12

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[3-(1-甲基六氫吡啶-4-基)丙氧基]喹啉-3-甲腈

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)胺基]-6-乙氧基-7-氟-3-喹啉甲腈 (200 mg, 0.49 mmol) 以及 3-(1-甲基-4-六氫吡啶基)丙醇 (154 mg, 0.98 mmol) 於 5 mL N,N-二甲基甲醯胺之混合物在 125℃ 加熱 5 分鐘。添加氫化鈉 (60%) (98 mg, 2.45 mmol), 然後在 125℃ 加熱混合物 1 小時。添加額外氫化鈉 (98 mg, 2.45 mmol), 然後在 125℃ 加熱混合物 2 小時。冷卻反應混合物至室溫, 然後倒入飽和碳酸氫鈉中

並攪拌 1 小時。收集沉澱物，以水清洗然後在真空中濃縮。
 殘留物經由預備薄層色層分析純化，於 15% 甲醇於二氯甲烷中進行。以二乙基醚研製得到 146 mg 灰白色固體之 4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[3-(1-甲基六氫吡啶-4-基)丙氧基]喹啉-3-甲腈，mp 148-151°C。

MS 543.2 (M+H)+

$C_{28}H_{32}Cl_2N_4O_3 \cdot 1.8H_2O$ 之分析：

計算值：C: 58.39； H: 6.23； N: 9.73

實測值：C: 58.40； H: 6.16； N: 9.64

實施例 13

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[2-(4-甲基-1-六氫吡啶基)乙氧基]喹啉-3-甲腈

加熱 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)胺基]-6-乙氧基-7-氟-3-喹啉甲腈 (200 mg, 0.49 mmol) 以及 2-(4-甲基-1-六氫吡啶基)乙醇 (141 mg, 0.98 mmol) 於 5 mL N,N-二甲基甲醯胺之混合物至 100°C。逐份添加氫化鈉 (60%) (196 mg, 4.9 mmol)，然後在 125°C 加熱混合物 3 小時。冷卻反應混合物至室溫並處以 25 mL 水。攪拌混合物 2 小時。收集沉澱物，以水清洗然後在真空中濃縮。殘留物經由快速管柱色層分析純化，使用 5% 甲醇於二氯甲烷至 15% 甲醇於二氯甲烷之梯度溶析。以二乙基醚研製得到 123 mg 灰白色固體之 4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[2-(4-甲基-1-六氫吡啶基)乙氧基]喹啉-3-甲腈，mp 141-143°C。

MS 530.2 (M+H)+

$C_{26}H_{29}Cl_2N_5O_3$ 之分析：

計算值：C: 58.87； H: 5.51； N: 13.20

實測值：C: 58.48； H: 5.45； N: 12.95

實施例 14

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基)胺基]-6-乙氧基-7-[2-(1-甲基六
氫吡啶-4-基)乙氧基]喹啉-3-甲脒

加熱 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基)胺基]-6-乙氧基-7-
氟-3-喹啉甲脒 (200mg, 0.49mmol) 以及 1-甲基-4-六
氫吡啶乙醇 (140mg, 0.98mmol) 於 5mL N,N-二甲基甲
酰胺之混合物至 100℃。逐份添加氫化鈉 (60%) (162mg,
4.05mmol), 然後在 125℃加熱混合物 3 小時。冷卻反應
混合物至室溫並處以 25mL 水。攪拌混合物 2 小時。收集
沉澱物, 以水清洗然後在真空中濃縮。殘留物經由快速管
柱色層分析純化, 使用 5%甲醇於二氯甲烷至 30%甲醇於
二氯甲烷之梯度溶析。以二乙基醚研製得到 121mg 灰白
色固體之 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基)胺基]-6-乙氧基-7-[2-
(1-甲基六氫吡啶-4-基)乙氧基]喹啉-3-甲脒, mp 174-176℃。

MS 529.1(M+H)+

$C_{27}H_{30}Cl_2N_4O_3$ 之分析：

計算值：C: 61.25； H: 5.71； N: 10.58

實測值：C: 61.40； H: 5.84； N: 10.35

實施例 15

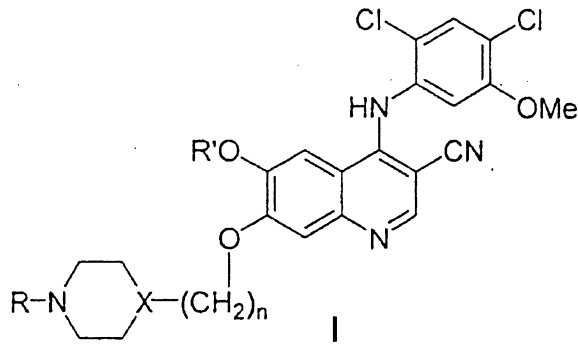
4-[(2,4-二氯-5-甲氧基)胺基]-6-甲氧基-7-[3-(4-丙基六
氫吡啶基)丙氧基]-3-喹啉甲脒

依照實施例 1 所用之方法，經由 7-[3-氯乙氧基]-4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)胺基]-6-甲氧基-3-喹啉甲腈以及 N-丙基六氫吡啶反應製備：mp 97-101℃；MS(ES) m/z 558.2，560.2(M+1)。

(五)圖式簡單說明：無

伍、中文發明摘要：

本發明係關於下式之化合物：



其中：

X 為 N，CH；

n 為 1 至 3 之整數；以及

R' 及 R 獨立為 C₁-C₃ 烷基；

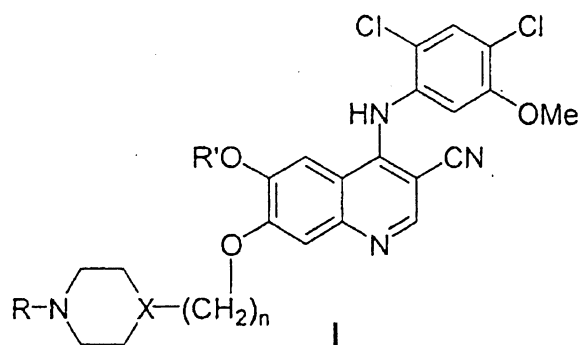
及其醫藥可接受鹽；

但 n 為 1 時，X 不為 N；

該化合物可用於抑制因疾病，傷害或其他外傷導致之血管滲透性。

陸、英文發明摘要：

Compounds of the formula:



wherein:

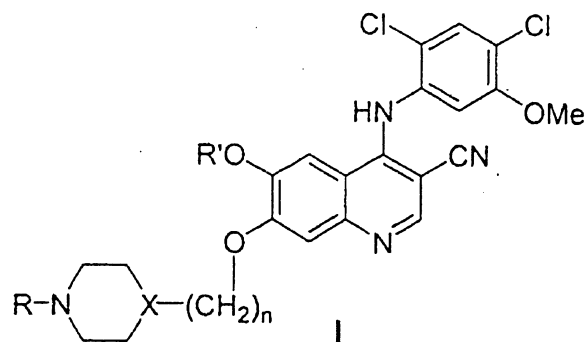
X is N, CH

n is an integer from 1-3; and

R' and R are independently, alkyl of 1 to 3 carbon atoms, and pharmaceutically acceptable salts thereof, with the proviso that when n is 1, X is not N; are useful for inhibiting vascular permeability caused by disease, injury, or other trauma.

六、申請專利範圍

1. 一種於病患腦血管缺血狀況後提供神經保護之方法，其包括提供治療有效量之下式化合物，



其中：

X 為 N，CH；

n 為 1 至 3 之整數；以及

R' 及 R 獨立為 C₁-C₃ 烷基；

及其醫藥可接受鹽；

但 n 為 1 時，X 不為 N。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中 R' 為甲基。
3. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中 R 為甲基或乙基。
4. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中 X 為 N。
5. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中 X 為 CH。
6. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該化合物為：
 - 4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-六氫吡咩基)丙氧基]-3-喹啉甲腈；
 - 4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-7-[3-(4-乙基-1-六氫吡咩基)丙氧基]-6-甲氧基-3-喹啉甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[2-(4-甲基-1-六氢吡啶基)乙氧基]-3-喹啉甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-7-[2-(4-乙基-1-六氢吡啶基)乙氧基]-6-甲氧基-3-喹啉甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[(1-甲基六氢吡啶-4-基)甲氧基]-3-喹啉甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[2-(1-甲基六氢吡啶-4-基)乙氧基]-3-喹啉甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[3-(1-甲基六氢吡啶-4-基)丙氧基]喹啉-3-甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-7-[(1-乙基六氢吡啶-4-基)甲氧基]-6-甲氧基喹啉-3-甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[3-(4-甲基六氢吡啶-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[(1-甲基六氢吡啶-4-基)甲氧基]喹啉-3-甲腈；

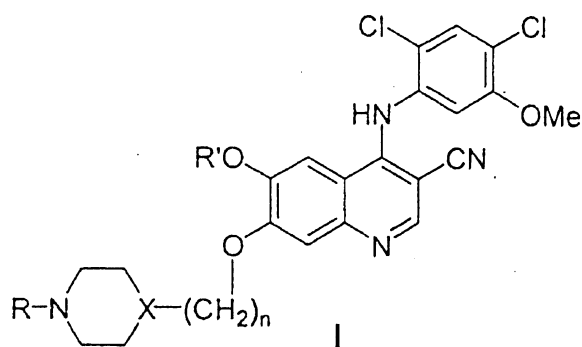
4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[3-(4-乙基六氢吡啶-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[3-(1-甲基六氢吡啶-4-基)丙氧基]喹啉-3-甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[2-(4-甲基-1-六氢吡啶基)乙氧基]喹啉-3-甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[2-(1-甲基六氢吡啶-4-基)乙氧基]喹啉-3-甲腈；或

- 4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[3-(4-丙基六氫吡咩基)丙氧基]-3-喹啉甲脒；及其醫藥可接受鹽。
- 7.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中化合物是在缺血狀況後約 6 至約 24 小時間投與。
- 8.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中治療有效量為約 1mg/kg 至約 30mg/kg。
- 9.如申請專利範圍第 1 項之方法，其包括靜脈內投與式 I 化合物。
- 10.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中病患為人類。
- 11.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該缺血狀況是暫時性的。
- 12.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該缺血性狀況是急性的。
- 13.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該缺血性狀況為中風，中風，頭部創傷，脊髓創傷，一般性缺氧症，或組織缺氧。
- 14.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該缺血性狀況發生在腦出血，出生前後窒息，心跳停止或連續癲癇狀態期間。
- 15.一種於病患腦血管缺血狀況後抑制神經學方面不足之方法，其包括提供治療有效量之下式化合物，



其中：

X 為 N，CH；

n 為 1 至 3 之整數；以及

R' 及 R 獨立為 C₁-C₃ 烷基；

及其醫藥可接受鹽；

但 n 為 1 時，X 不為 N。

16. 如申請專利範圍第 15 項之方法，其中 R' 為甲基。

17. 如申請專利範圍第 15 項之方法，其中 R 為甲基或乙基。

18. 如申請專利範圍第 15 項之方法，其中 X 為 N。

19. 如申請專利範圍第 15 項之方法，其中 X 為 CH。

20. 如申請專利範圍第 15 項之方法，其中該化合物為：

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-六氫吡咩基)丙氧基]-3-喹啉甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-7-[3-(4-乙基-1-六氫吡咩基)丙氧基]-6-甲氧基-3-喹啉甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[2-(4-甲基-1-六氫吡咩基)乙氧基]-3-喹啉甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-7-[2-(4-乙基-1-六氫吡

吡啶基)乙氧基]-6-甲氧基-3-喹啉甲脒；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[(1-甲基六
氫吡啶-4-基)甲氧基]-3-喹啉甲脒；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[2-(1-甲基
六氫吡啶-4-基)乙氧基]-3-喹啉甲脒；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[3-(1-甲基
六氫吡啶-4-基)丙氧基]喹啉-3-甲脒；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-7-[(1-乙基六氫吡啶-4-
基)甲氧基]-6-甲氧基喹啉-3-甲脒；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[3-(4-甲基
六氫吡啶-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲脒；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[(1-甲基六
氫吡啶-4-基)甲氧基]喹啉-3-甲脒；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[3-(4-乙基
六氫吡啶-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲脒；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[3-(1-甲基
六氫吡啶-4-基)丙氧基]喹啉-3-甲脒；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[2-(4-甲基-
1-六氫吡啶基)乙氧基]喹啉-3-甲脒；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[2-(1-甲基
六氫吡啶-4-基)乙氧基]喹啉-3-甲脒；或

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[3-(4-丙基
六氫吡啶基)丙氧基]-3-喹啉甲脒；及其醫藥可接受鹽。

21.如申請專利範圍第 15 項之方法，其中化合物是在缺血

狀況後約 6 至約 24 小時間投與。

22.如申請專利範圍第 15 項之方法，其中治療有效量為約 1mg/kg 至約 30mg/kg。

23.如申請專利範圍第 15 項之方法，其包括靜脈內投與式 I 化合物。

24.如申請專利範圍第 15 項之方法，其中病患為人類。

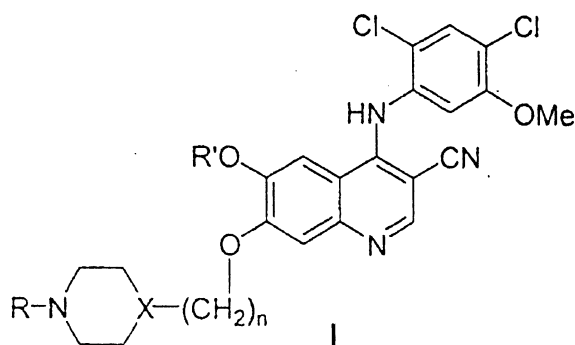
25.如申請專利範圍第 15 項之方法，其中該缺血狀況是暫時性的。

26.如申請專利範圍第 15 項之方法，其中該缺血性狀況是急性的。

27.如申請專利範圍第 15 項之方法，其中該缺血性狀況為中風，中風，頭部創傷，脊髓創傷，一般性缺氧症，或組織缺氧。

28.如申請專利範圍第 15 項之方法，其中該缺血性狀況發生在腦出血，出生前後窒息，心跳停止或連續癲癇狀態期間。

29.一種於病患腦血管缺血狀況後降低梗塞體積之方法，其包括提供治療有效量之下式化合物，



其中：

X 爲 N，CH；

n 爲 1 至 3 之整數；以及

R'及 R 獨立爲 C₁-C₃ 烷基；

及其醫藥可接受鹽；

但 n 爲 1 時，X 不爲 N。

30.如申請專利範圍第 29 項之方法，其中 R'爲甲基。

31.如申請專利範圍第 29 項之方法，其中 R 爲甲基或乙基。

32.如申請專利範圍第 29 項之方法，其中 X 爲 N。

33.如申請專利範圍第 29 項之方法，其中 X 爲 CH。

34.如申請專利範圍第 29 項之方法，其中該化合物爲：

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-六氫吡咩基)丙氧基]-3-喹啉甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-7-[3-(4-乙基-1-六氫吡咩基)丙氧基]-6-甲氧基-3-喹啉甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[2-(4-甲基-1-六氫吡咩基)乙氧基]-3-喹啉甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-7-[2-(4-乙基-1-六氫吡咩基)乙氧基]-6-甲氧基-3-喹啉甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[(1-甲基六氫吡咩-4-基)甲氧基]-3-喹啉甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[2-(1-甲基六氫吡咩-4-基)乙氧基]-3-喹啉甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[3-(1-甲基

六氫吡啶-4-基)丙氧基]喹啉-3-甲脒；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-7-[(1-乙基六氫吡啶-4-基)甲氧基]-6-甲氧基喹啉-3-甲脒；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲脒；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基]喹啉-3-甲脒；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[3-(4-乙基六氫吡啶-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲脒；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[3-(1-甲基六氫吡啶-4-基)丙氧基]喹啉-3-甲脒；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[2-(4-甲基-1-六氫吡啶基)乙氧基]喹啉-3-甲脒；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[2-(1-甲基六氫吡啶-4-基)乙氧基]喹啉-3-甲脒；或

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[3-(4-丙基六氫吡啶基)丙氧基]-3-喹啉甲脒；及其醫藥可接受鹽。

35.如申請專利範圍第 29 項之方法，其中化合物是在缺血狀況後約 6 至約 24 小時間投與。

36.如申請專利範圍第 29 項之方法，其中治療有效量為約 1mg/kg 至約 30mg/kg。

37.如申請專利範圍第 29 項之方法，其包括靜脈內投與式 I 化合物。

38.如申請專利範圍第 29 項之方法，其中病患為人類。

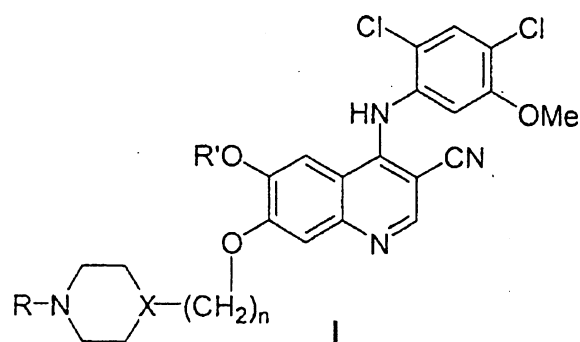
39.如申請專利範圍第 29 項之方法，其中該缺血狀況是暫時性的。

40.如申請專利範圍第 29 項之方法，其中該缺血性狀況是急性的。

41.如申請專利範圍第 29 項之方法，其中該缺血性狀況為中風，中風，頭部創傷，脊髓創傷，一般性缺氧症，或組織缺氧。

42.如申請專利範圍第 29 項之方法，其中該缺血性狀況發生在腦出血，出生前後窒息，心跳停止或連續癲癇狀態期間。

43.一種於病患腦血管發生狀況後抑制腦血管之缺血後血管滲透性之方法，其包括提供治療有效量之下式化合物，



其中：

X 為 N，CH；

n 為 1 至 3 之整數；以及

R'及 R 獨立為 C₁-C₃ 烷基；

及其醫藥可接受鹽；

但 n 為 1 時，X 不為 N。

- 44.如申請專利範圍第 43 項之方法，其中 R' 爲甲基。
- 45.如申請專利範圍第 43 項之方法，其中 R 爲甲基或乙基。
- 46.如申請專利範圍第 43 項之方法，其中 X 爲 N。
- 47.如申請專利範圍第 43 項之方法，其中 X 爲 CH。
- 48.如申請專利範圍第 43 項之方法，其中該化合物爲：
- 4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-六氫吡咩基)丙氧基]-3-喹啉甲脒；
- 4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-7-[3-(4-乙基-1-六氫吡咩基)丙氧基]-6-甲氧基-3-喹啉甲脒；
- 4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[2-(4-甲基-1-六氫吡咩基)乙氧基]-3-喹啉甲脒；
- 4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-7-[2-(4-乙基-1-六氫吡咩基)乙氧基]-6-甲氧基-3-喹啉甲脒；
- 4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[(1-甲基六氫吡咩-4-基)甲氧基]-3-喹啉甲脒；
- 4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[2-(1-甲基六氫吡咩-4-基)乙氧基]-3-喹啉甲脒；
- 4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[3-(1-甲基六氫吡咩-4-基)丙氧基]喹啉-3-甲脒；
- 4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-7-[(1-乙基六氫吡咩-4-基)甲氧基]-6-甲氧基喹啉-3-甲脒；
- 4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[3-(4-甲基六氫吡咩-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲脒；
- 4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[(1-甲基六

氫吡啶-4-基)甲氧基]喹啉-3-甲脒；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[3-(4-乙基六氫吡啶-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲脒；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[3-(1-甲基六氫吡啶-4-基)丙氧基]喹啉-3-甲脒；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[2-(4-甲基-1-六氫吡啶基)乙氧基]喹啉-3-甲脒；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[2-(1-甲基六氫吡啶-4-基)乙氧基]喹啉-3-甲脒；或

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[3-(4-丙基六氫吡啶基)丙氧基]-3-喹啉甲脒；及其醫藥可接受鹽。

49.如申請專利範圍第 43 項之方法，其中化合物是在缺血狀況後約 6 至約 24 小時間投與。

50.如申請專利範圍第 43 項之方法，其中治療有效量為約 1mg/kg 至約 30mg/kg。

51.如申請專利範圍第 43 項之方法，其包括靜脈內投與式 I 化合物。

52.如申請專利範圍第 43 項之方法，其中病患為人類。

53.如申請專利範圍第 43 項之方法，其中該缺血狀況是暫時性的。

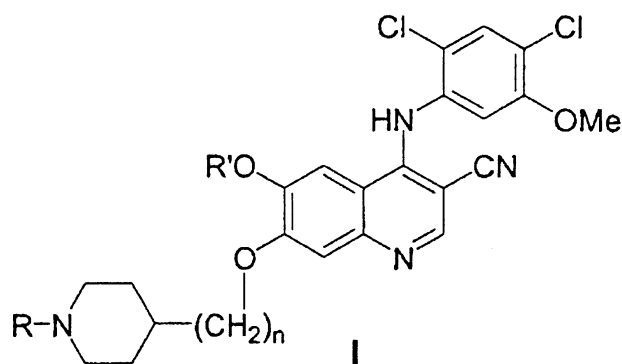
54.如申請專利範圍第 43 項之方法，其中該缺血性狀況是急性的。

55.如申請專利範圍第 43 項之方法，其中該缺血性狀況為中風，中風，頭部創傷，脊髓創傷，一般性缺氧症，或

組織缺氧。

56. 如申請專利範圍第 43 項之方法，其中該缺血性狀況發生在腦出血，出生前後窒息，心跳停止或連續癲癇狀態期間。

57. 一種具有下式結構之化合物，



其中：

n 為 1 至 3 之整數；以及

R' 及 R 獨立為 C_1 - C_3 烷基；

及其醫藥可接受鹽。

58. 如申請專利範圍第 57 項之化合物，其中 R' 為甲基。

59. 如申請專利範圍第 57 項之化合物，其中 R 為甲基或乙基。

60. 一種化合物，其為：

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基]-3-喹啉甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[2-(1-甲基六氫吡啶-4-基)乙氧基]-3-喹啉甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[3-(1-甲基

2

2

2

2



氫吡啶-4-基)甲氧基]-3-喹啉甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[2-(1-甲基六氫吡啶-4-基)乙氧基]-3-喹啉甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[3-(1-甲基六氫吡啶-4-基)丙氧基]喹啉-3-甲腈；

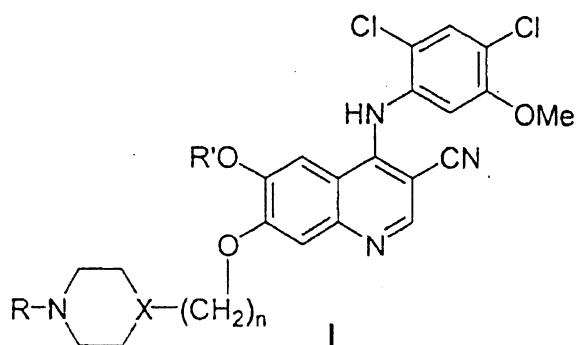
4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-7-[(1-乙基六氫吡啶-4-基)甲氧基]-6-甲氧基喹啉-3-甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基]喹啉-3-甲腈；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[3-(1-甲基六氫吡啶-4-基)丙氧基]-喹啉-3-甲腈；或

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[2-(1-甲基六氫吡啶-4-基)乙氧基]喹啉-3-甲腈；及其醫藥可接受鹽。

63. 一種含有血管滲透性抑制量之下式結構化合物之醫藥組成物，其包括下式化合物以及醫藥可接受載劑或賦形劑，



其中：

X 爲 N，CH；

n 爲 1 至 3 之整數；以及

R' 及 R 獨立爲 C₁-C₃ 烷基；

及其醫藥可接受鹽；

但 n 爲 1 時，X 不爲 N。

64. 如申請專利範圍第 63 項之醫藥組成物，其中該化合物爲：

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-六氫吡咩基)丙氧基]-3-喹啉甲脒；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-7-[3-(4-乙基-1-六氫吡咩基)丙氧基]-6-甲氧基-3-喹啉甲脒；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[2-(4-甲基-1-六氫吡咩基)乙氧基]-3-喹啉甲脒；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-7-[2-(4-乙基-1-六氫吡咩基)乙氧基]-6-甲氧基-3-喹啉甲脒；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[(1-甲基六氫吡咩-4-基)甲氧基]-3-喹啉甲脒；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[2-(1-甲基六氫吡咩-4-基)乙氧基]-3-喹啉甲脒；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[3-(1-甲基六氫吡咩-4-基)丙氧基]喹啉-3-甲脒；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-7-[(1-乙基六氫吡咩-4-基)甲氧基]-6-甲氧基喹啉-3-甲脒；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[3-(4-甲基

六氫吡咩-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲脒；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[(1-甲基六氫吡咩-4-基)甲氧基]喹啉-3-甲脒；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[3-(4-乙基六氫吡咩-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲脒；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[3-(1-甲基六氫吡咩-4-基)丙氧基]喹啉-3-甲脒；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[2-(4-甲基-1-六氫吡咩基)乙氧基]喹啉-3-甲脒；

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-乙氧基-7-[2-(1-甲基六氫吡咩-4-基)乙氧基]喹啉-3-甲脒；或

4-[(2,4-二氯-5-甲氧苯基)胺基]-6-甲氧基-7-[3-(4-丙基六氫吡咩基)丙氧基]-3-喹啉甲脒；及其醫藥可接受鹽。

65.如申請專利範圍第 63 項之醫藥組成物，其為靜脈內劑型。

柒、指定代表圖：無

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

