

299331

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6  
B6

本案已向：

日本國(地區) 申請專利，申請日期： 1995年6月23日 案號： 158168-1995 ， 有 無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

公告 299331

修正 本85年10月1日  
補充

申請日期	84.11.25
案 號	84112565
類 別	C07D403/06

Int. Cl. 6

A4  
C4

299331

(以上各欄由本局填註)

附件三

~~發新~~ 發明專利說明書

一、 <del>發明 名稱</del>	中 文	喹啉衍生物及其中間物之製法
	英 文	PROCESSES FOR PRODUCTION OF QUINOLINE DERIVATIVES AND INTERMEDIATES THEREFOR
二、 <del>發明 人</del>	姓 名	1. 前田祥治 2. 稻垣敦士
	國 籍	日本國
	住、居所	1. 日本國大阪府富田林市高辺台1丁目20番38號 2. 日本國大阪府池田市五月丘5丁目1番3號 武田藥品五月丘寮內
三、申請人	姓 名 (名稱)	日商・武田藥品工業股份有限公司
	國 籍	日本國
	住、居所 (事務所)	日本國大阪府中央區道修町4丁目1番1號
	代 表 人 姓 名	武田國男

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

修正  
本 88 年 10 月 1 日  
補充  
(3)

A7  
B7

五、發明說明

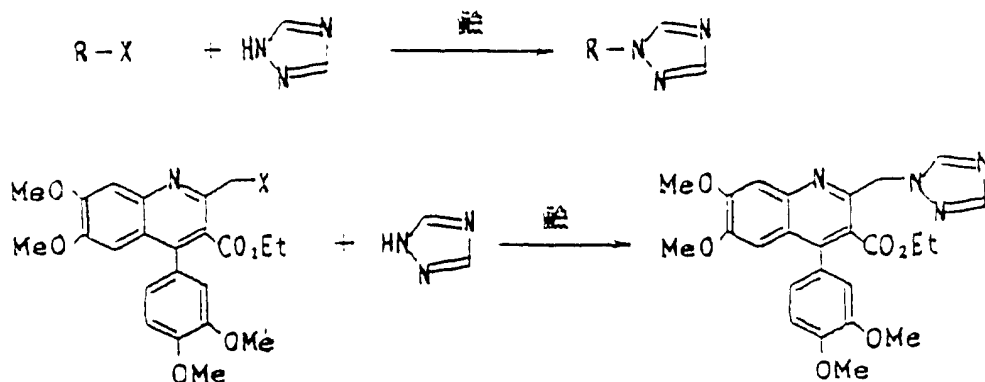
技術領域

本發明為有關用作消炎劑之新穎咪唑衍生物及其鹽之製法，及其中間化合物。

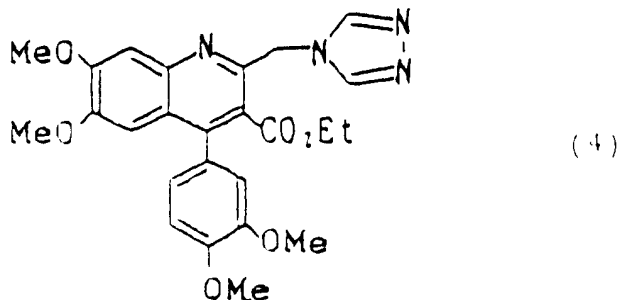
背景技術

本申請人先前曾提出用作消炎劑特別是抗關節炎藥之新穎咪唑或咪唑衍生物之專利申請案 (JP 申請案 206128/93 及 JP 申請案 8232/94)。

關於製造此新穎咪唑或咪唑衍生物之技術，特別是 1,2,4-三唑基之導入，乃依已知反應，於鹼之存在下，進行此步驟。



然而，此反應牽涉到 1,2,4-三唑於鹼性條件下之異構化反應，於是產生副產物 1,3,4-三唑 (4)，佔 10~20% 比例。



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明(4)

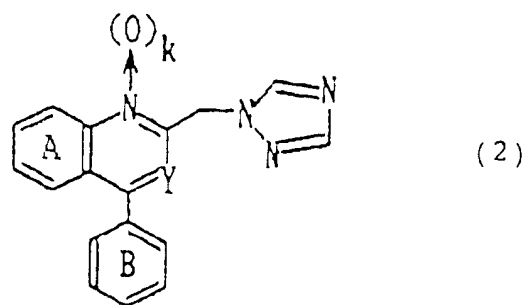
結果，產率低，要之純化過程需要複雜程序，如矽膠層析。

。

發明詳述

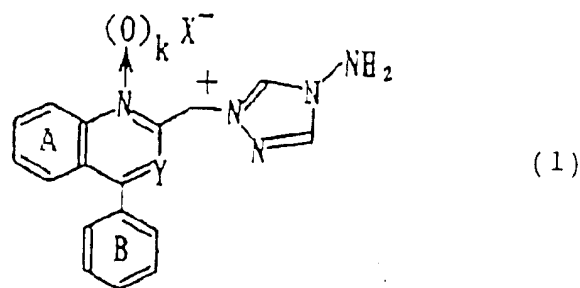
本發明乃有關：

1. 一種製造通式(2)化合物或其鹽之方法：



式中，Y示氮原子或C-G，式中，G示可經酯化或醯胺化之羧基，醯基，可任意經保護之烴烷基，或鹵原子；A環及B環各可任意經取代；k示0或1，

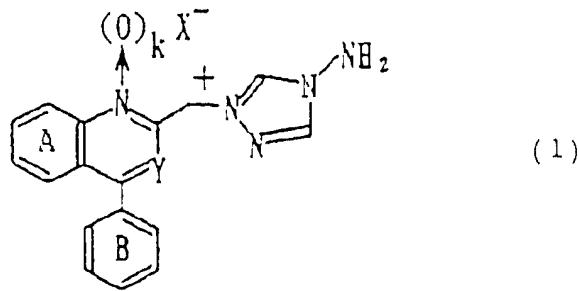
此方法包括使通式(1)化合物或其鹽進行脫胺基反應，



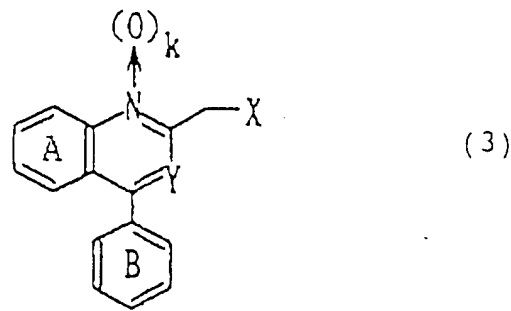
式中，Y，A環，B環，及k之定義悉如上述；X示離去基。

2. 一種製造通式(1)化合物或其鹽之方法：

五、發明說明(5)

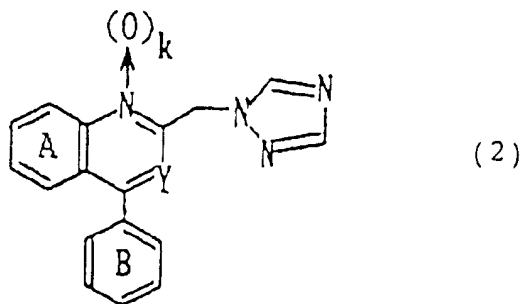


(式中，X，Y，A環，B環，及k之定義悉如上述)，此方法包括使通式(3)化合物或其鹽與4-胺基-1,2,4-三唑相反應，



式中，X，Y，A環，B環及k之定義悉如上述。

3. 一種製造通式(2)化合物或其鹽之方法：

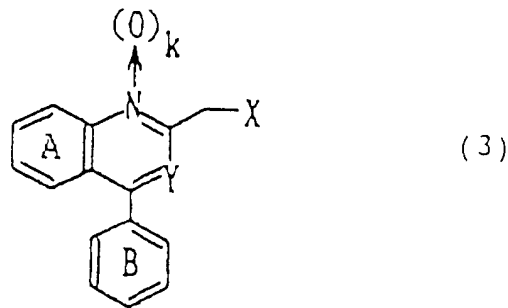


(式中，Y，A環，B環，及k之定義悉如上述)；此方法包括使通式(3)化合物或其鹽與4-胺基-1,2,4-三唑相反應，

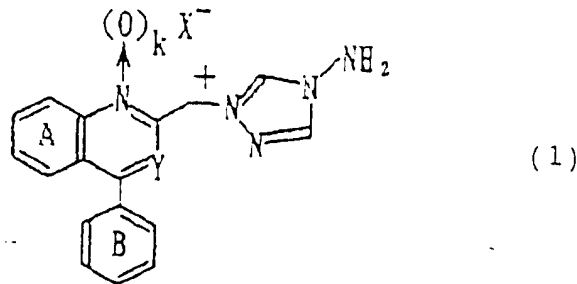
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂

## 五、發明說明(6)



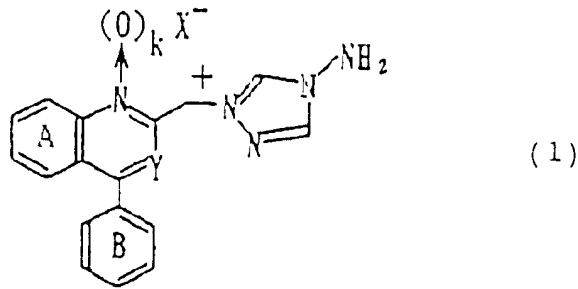
(式中，X，Y，A環，B環及k之定義悉如上述)，獲得通式(1)化合物或其鹽，



(式中，X，Y，A環，B環，及k之定義悉如上述)，使所得之通式(1)化合物或其鹽進行脫胺基反應。

4. 如上第1或3項所述之方法，其中該脫胺基反應乃用亞硝酸進行。
5. 如上第2或3項所述之方法，其中X為鹵原子。
6. 如上第1或3項所述之方法，其中通式(2)化合物為4-(3,4-二甲氧苯基)-6,7-二甲氧基-2-(1,2,4-三唑-1-基甲基)喹啉-3-羧酸乙酯。
7. 一種通式(1)之化合物或其鹽，

五、發明說明(7)



式中，Y示氮原子或C-G，式中，G示可任意經酯化或醯胺化之羧基，醯基，可任意經保護之羥烷基，或鹵原子；A環及B環可任意經取代；k示0或1；X示離去基。

8. 如上第7項之化合物或其塩，其中Y示C-G，而G示C<sub>1-6</sub>烷氧羰基。
9. 如上第8項之化合物或其塩，其中G示乙氧羰基。
10. 如上第7項之化合物或其塩，其中A環係經可相同或不同之二個烷氧基取代。
11. 如上第7項之化合物或其塩，其中A環係經二個甲氧基取代。
12. 如上第7項之化合物或其塩，其中B環係經可相同或不同之二個烷氧基取代。
13. 如上第7項之化合物或其塩，其中B環係經二個甲氧基取代。
14. 如上第7項之通式(1)化合物或其塩，係4-胺基-1-[4-(3,4-二甲氧苯基)-3-乙氧羰基-6,7-二甲氧喹啉-2-基甲基]-4H-1,2,4-三唑鎂溴。

上述通式及落於本發明範圍內之各種定義，及其較宜定義，均陳述如下：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(8)

上述通式(1)，(2)及(3)，若應用於喹啉衍生物時，其中Y示C-G，而G所示之可任意經酯化之羧基，其中包含羧基，烷氧羰基及芳烷氧羰基。

上述烷氧羰基中之烷基，包含C<sub>1-6</sub>烷基，例如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二丁基，第三丁基等，宜為甲基，乙基及丙基，更宜為乙基。

上述芳烷氧羰基中之芳烷基，為具有芳基作為取代基之烷基(芳烷基)。剛述及之芳基，例如可為苯基或萘基而可具有與上述A環類似之取代基。烷基宜為1~6個碳原子之低級烷基。較宜之芳烷基，包含苯甲基，苯乙基，3-苯丙基，(1-萘基)甲基，(2-萘基)甲基，等，以苯甲基及苯乙基尤宜。

若G示經醯胺化之羧基，此經醯胺化之羧基可以式-CON(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)表示(R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>可相同或不同，各示氫，可任意經取代之烴殘基或可任意經取代之雜環基)。

上述R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>所示可任意經取代之烴殘基中之烴基包含脂族烴基，脂環族烴基，脂環族-脂族烴基，芳族環-脂族烴基，及芳族烴基。

上述脂族烴基中，其中可述及1~8個碳原子之飽和脂族烴基，例如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二丁基，第三丁基，戊基，異戊基，新戊基，第三戊基，己基，異己基，庚基，辛基，等，及2~8個碳原子之不飽和脂族烴基，例如乙烯基，1-丙烯基，2-丙烯基，1-丁烯基，2-丁烯基，3-丁烯基，2-甲基-1-丙烯基，1-戊

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(9)

烯基，2-戊烯基，3-戊烯基，4-戊烯基，3-甲基-2-丁烯基，1-己烯基，3-己烯基，2,4-己二烯基，5-己烯基，1-庚烯基，1-辛烯基，乙炔基，1-丙炔基，2-丙炔基，1-丁炔基，2-丁炔基，3-丁炔基，1-戊炔基，2-戊炔基，3-戊炔基，4-戊炔基，1-己炔基，3-己炔基，2,4-己二炔基，5-己炔基，1-庚炔基及1-辛炔基。

上述脂環族烴基，可述及3~7個碳原子之飽和脂環族烴基，例如環丙基，環丁基，環戊基，環己基，環庚基，等，及5~7個碳原子之不飽和脂環族烴基，例如1-環戊烯基，2-環戊烯基，3-環戊烯基，1-環己烯基，2-環己烯基，3-環己烯基，1-環庚烯基，2-環庚烯基，3-環庚烯基，2,4-環庚二烯基等。

上述脂環族-脂族烴殘基，可述及由上述脂環族烴基與上述脂族烴殘基組合成共具有4~9個碳原子者，例如環丙甲基，環丙乙基，環丁甲基，環戊甲基，2-環戊烯甲基，3-環戊烯甲基，環己甲基，2-環己烯甲基，3-環己烯甲基，環己乙基，環己丙基，環庚甲基，環庚乙基等。

上述芳族碳環-脂族烴殘基中，可述及7~9個碳原子之苯烷基，例如苯甲基，苯乙基，1-苯乙基，3-苯丙基，2-苯丙基，1-苯丙基，等，及11~13個碳原子之萘烷基，例如 $\alpha$ -萘甲基， $\alpha$ -萘乙基， $\beta$ -萘甲基， $\beta$ -萘乙基等。

上述芳族烴殘基中，可述及苯基，萘基( $\alpha$ -萘基， $\beta$ -萘基)等。

$R^1$ 及 $R^2$ 所示任意經取代之雜環基中之雜環基，其中包

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(10)

含具有1個硫，氮或氧原子之5~7員雜環基，含有2~4個氮原子之5~6員雜環基，含有1~2個氮原子及1個硫或氧原子之5~6員雜環基，且此等雜環基各可稠合至含有不多於2個氮原子之6員環，苯環，或含有1個硫原子之5員環。

雜環基其中包含2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，2-嘧啶基，4-嘧啶基，5-嘧啶基，6-嘧啶基，3-噁吡基，4-噁吡基，2-吡嗪基，2-吡咯基，3-吡咯基，2-咪唑基，4-咪唑基，5-咪唑基，3-吡唑基，4-吡唑基，異噻唑基，異噁唑基，2-噻唑基，4-噻唑基，5-噻唑基，2-噁唑基，4-噁唑基，5-噁唑基，1,2,4-三唑-3-基，1,3,4-三唑-2-基，1,2,3-三唑-4-基，四唑-5-基，苯并咪唑-2-基，吡啶-3-基，苯并吡啶-3-基，1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基，1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基，1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基，1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基及1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基。

$R^1$ 及 $R^2$ 所示之烴殘基及雜環基，可於環之任何可經取代之位置各具有1至3個取代基。此等取代基中，可述及脂族非環烴基，脂環族烴基，芳基，雜芳族基，非芳族雜環基，鹵素，硝基，可經取代之胺基，可經取代之醯基，可經取代之羥基，可經取代之巰基，及可經酯化之羧基。

上述作為 $R^1$ 及 $R^2$ 所示烴殘基及雜環基上之取代基之脂族非環烴基，可為直鏈或具支鏈之脂族烴基，例如烷基，宜 $C_{1-10}$ 烷基，烯基，特別是 $C_{2-10}$ 碳原子之烯基，及炔基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(11)

較宜之烷基，其中包含甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二丁基，第三丁基，戊基，異戊基，新戊基，第三戊基，1-乙丙基，己基，異己基，1,1-二甲丁基，2,2-二甲丁基，3,3-二甲丁基，2-乙丁基，己基，戊基，辛基，壬基及癸基。

較宜之烯基，其中包含乙烯基，丙烯基，異丙烯基，1-丙烯基，2-甲基-1-丙烯基，1-丁烯基，2-丁烯基，3-丁烯基，2-乙基-1-丁烯基，3-甲基-2-丁烯基，1-戊烯基，2-戊烯基，3-戊烯基，4-戊烯基，4-甲基-3-戊烯基，1-己烯基，2-己烯基，3-己烯基，4-己烯基及5-己烯基。

較宜之炔基，其中包含乙炔基，1-丙炔基，2-丙炔基，1-丁炔基，2-丁炔基，3-丁炔基，1-戊炔基，2-戊炔基，3-戊炔基，4-戊炔基，1-己炔基，2-己炔基，3-己炔基，4-己炔基及5-己炔基。

述及作  $R^1$  及  $R^2$  所示烴殘基及雜環基上之取代基之脂環族烴基，為飽和或不飽和脂環族烴基，例如，環烷基，環烯基，及環烷二烯基。

較宜之環烷基，其中包含環丙基，環丁基，環戊基，環己基，環庚基，環辛基，二環[2.2.1]庚基，二環[2.2.2]辛基，二環[3.2.1]辛基，二環[3.2.2]壬基，二環[3.3.1]壬基，二環[4.2.1]壬基及二環[4.3.1]癸基。

較宜之環烯基，其中包含  $C_{5-7}$  環烯基，例如，2-環戊烯-1-基，3-環戊烯-1-基，2-環己烯-1-基及3-環己烯-1-基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂



## 五、發明說明(13)

述及作  $R^1$  及  $R^2$  所示之烴殘基及雜環基上之取代基之較宜非芳族雜環基，其中包含環氧乙烷基，吡啶基，氧雜環丁烷基，硫雜環丁烷基，吡咯啉基，四氫呋喃基，四氫噻吩基，六氫吡啶基，四氫吡喃基，嗎啉基，硫嗎啉基，及六氫吡啶基。

述及作  $R^1$  及  $R^2$  所示之烴殘基及雜環基上之取代基之鹵素，包含氟，氯，溴及碘。特宜為氟及氯。

述及作  $R^1$  及  $R^2$  所示之烴殘基及雜環基上之取代基之胺基，包含胺基及經  $C_{1-10}$  烷基， $C_{2-10}$  烯基或芳基作單或二取代之經取代之胺基（例如，甲胺基，二甲胺基，乙胺基，二乙胺基，二丁胺基，二烯丙胺基，環己胺基，苯胺基， $N$ -甲基- $N$ -苯胺基，等）。

述及作  $R^1$  及  $R^2$  所示之烴殘基及雜環基上之取代基之醯基，包含甲醯基及由  $C_{1-10}$  烷基， $C_{2-10}$  烯基或芳基與羧基之組合（例如，乙醯基，丙醯基，丁醯基，異丁醯基，戊醯基，異戊醯基，三甲基乙醯基，己醯基，庚醯基，辛醯基，環丁醯基，環戊醯基，環己醯基，環庚醯基，巴豆醯基，2-環己烯羧基，苯甲醯基，菸鹼醯基，等）。

上述作  $R^1$  及  $R^2$  所示之烴殘基及雜環基上之取代基之任意經取代之羥基，包含羥基及經取代之羥基，特別是一般使用用作為羥基之任何保護基所取代者，例如，烷氧基，烯氧基，芳烷氧基，醯氧基及芳氧基。

上述烷氧基，宜為  $C_{1-10}$  烷氧基（例如，甲氧基，乙氧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(14)

基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，異丁氧基，第二丁氧基，第三丁氧基，戊氧基，異戊氧基，新戊氧基，己氧基，庚氧基，壬氧基，環丁氧基，環戊氧基，環己氧基，等)。

烯氧基其中包含2~10個碳原子之烯氧基，例如，烯丙氧基，巴豆氧基，2-戊烯氧基，3-己烯氧基，2-環戊烯甲氧基及2-環己烯甲氧基。

芳烴氧基其中包含苯基-C<sub>1-4</sub>烴氧基(例如，苯甲氧基，苯乙氧基，等)。

醯氧基宜為C<sub>2-4</sub>烴醯氧基(例如，乙醯氧基，丙醯氧基，正丁醯氧基，異丁醯氧基，等)。芳氧基其中包含苯氧基及4-氯苯氧基。

述及作R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>所示之烴殘基及雜環基上之取代基之任意經取代之巰基，包含巰基及經取代之巰基，特別是經巰基常用之任何保護基所取代者。例如，烴硫基，芳烴硫基，醯硫基等。

上述之烴硫基，宜為C<sub>1-10</sub>烴硫基(例如，甲硫基，乙硫基，丙硫基，異丙硫基，丁硫基，異丁硫基，第二丁硫基，第三丁硫基，戊硫基，異戊硫基，新戊硫基，己硫基，庚硫基，壬硫基，環丁硫基，環硫基，環己硫基，等)。

芳烴硫基包含苯基-C<sub>1-4</sub>烴硫基(例如，苯甲硫基，苯乙硫基，等)。

醯硫基宜為C<sub>2-4</sub>烴醯硫基(例如，乙醯硫基，丙醯硫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

### 五、發明說明(15)

基，正丁醯硫基，異丁醯硫基，等)。

述及作  $R^1$  及  $R^2$  所示之烴殘基及雜環基上之取代基之任意經酯化之羧基，包含羧基及由羧基與  $C_{1-6}$  烷基之組合(例如，甲氧羰基，乙氧羰基，丙氧羰基，異丙氧羰基，丁氧羰基，異丁氧羰基，第二丁氧羰基，第三丁氧羰基，戊氧羰基，己氧羰基，等)，由羧基與  $C_{3-6}$  烯基之組合(例如，烯丙氧羰基，巴豆氧羰基，2-戊烯氧羰基，3-己烯氧羰基，等)，及由羧基與芳烷基之組合(例如，苯甲氧羰基，苯乙氧羰基，等)，等。

於  $R^1$  及  $R^2$  所示之烴殘基及雜環基上之取代基，可各具有一或多個，宜 1~3 個合宜之取代基。此等取代基中，可述及低級烷基，低級烯基，低級炔基，環烷基，芳基，雜芳基，非芳族雜環基，芳烷基，胺基，單-N-取代之胺基，二-N,N-取代之胺基，脒基，醯基，胺甲醯基，單-N-取代之胺甲醯基，二-N,N-取代之胺甲醯基，胺磺醯基，單-N-取代之胺磺醯基，二-N,N-取代之胺磺醯基，羧基，低級烷氧羰基，羥基，低級烷氧基，低級烯氧基，環烷氧基，低級烷硫基，芳烷硫基，芳硫基，磺酸基，氰基，疊氮基，鹵素，硝基，亞硝基，等。取代基之實例，可述及  $R^1$  及  $R^2$  所示之烴殘基及雜環基上之取代基。

若 G 示醯基，此醯基可以化學式  $-CO-R^3$  表示 ( $R^3$  為  $C_{1-5}$  烷基或芳基)。  $R^3$  所示之  $C_{1-5}$  烷基，其中包含甲基，乙基，異丙基，丁基，異丁基，第二丁基，第三丁基，戊基，異戊基，新戊基，第三戊基及 1-乙丙基。  $R^3$  所示之芳基，示

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(16)

單環或縮合多環芳族烴基，包含較宜之基，如苯基，萘基及蒽基。

若G示羥烷基，此羥烷基可以化學式 $-CH_2OH$ 或 $-CH(OH)-R^3$ 表示( $R^3$ 之定義如上述)。

若G示經保護之羥烷基，此經保護之羥烷基意指 $-CH_2OCOR^4$ 或 $-CH(OCOR^4)-R^3$ ( $R^3$ 之定義如上述； $R^4$ 示可任意經取代之烷基，芳烷基或芳基)。 $R^4$ 所示之烷基，為 $C_{1-6}$ 烷基，例如，甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二丁基，第三丁基，等。 $R^4$ 所示之芳烷基，為經芳基取代之烷基，例如， $C_{1-4}$ 烷基(芳烷基)。上述剛述及之芳基，其中包含苯基及萘基，而芳烷基其中包含苯甲基，苯乙基，3-苯丙基，(1-萘基)甲基及(2-萘基)甲基。 $R^4$ 所示之芳基，可例如為苯基或萘基。

若G示鹵原子，此鹵原子可為氟，溴，碘或氯，宜為氯或溴。

再則，關於通式(1)，(2)及(3)中，A環及B環可具有取代基。此等取代基，為鹵素，硝基，可經取代之烷基，可經取代之羥基，可經取代之巰基，可經取代之胺基，可經取代之醯基，可經酯化之羧基，及可經取代之芳族基。

作為A環及B環上之取代基之鹵原子，包含氟，氯，溴及碘，以氟及氯特宜。

作為A環及B環上之取代基之可經取代之烷基，其中包含可為直鏈，具支鏈或環狀之 $C_{1-10}$ 烷基，例如，甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二丁基，第三丁

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂

## 五、發明說明(17)

基，戊基，異戊基，新戊基，己基，庚基，辛基，壬基，癸基，環丙基，環丁基，環戊基，環己基及環庚基。

作為A環及B環上之取代基之任意經取代之羥基，其中包含羥基及經取代之羥基，特別是經羥基-保護基所取代者，例如，烷氧基，烯氧基，芳烷氧基，醯氧基及芳氧基。上述剛述及之烷氧基，宜為C<sub>1-10</sub>烷氧基(例如，甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，異丁氧基，第二丁氧基，第三丁氧基，戊氧基，異戊氧基，新戊氧基，己氧基，庚氧基，壬氧基，環丁氧基，環戊氧基，環己氧基，等)。上述之烯氧基，其中包含C<sub>2-10</sub>烯氧基，例如，烯丙氧基，巴豆氧基，2-戊烯氧基，3-己烯氧基，2-環戊烯甲氧基及2-環己烯甲氧基。芳烷氧基包含苯基-C<sub>1-4</sub>烷氧基(例如，苯甲氧基，苯乙氧基，等)。醯氧基宜為C<sub>2-4</sub>烷醯氧基(例如，乙醯氧基，丙醯氧基，正丁醯氧基，異丁醯氧基，等)。上述之芳氧基，其中包含苯氧基及4-氯苯氧基。

作為A環及B環上之取代基之任意經取代之巯基，包含巯基及經取代之巯基，特別是經任何常用作巯基保護基之取代基所取代者，例如，烷硫基，芳烷硫基，醯硫基及其他。上述剛述及之烷硫基，宜為C<sub>1-10</sub>烷硫基(例如，甲硫基，乙硫基，丙硫基，異丙硫基，丁硫基，異丁硫基，第二丁硫基，第三丁硫基，戊硫基，異戊硫基，新戊硫基，己硫基，庚硫基，壬硫基，環丁硫基，環戊硫基，環己硫基，等)。芳烷硫基包含苯基-C<sub>1-4</sub>烷硫基(例如，苯甲硫基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(18)

苯乙硫基，等)。醯硫基宜為C<sub>2-4</sub>烷醯硫基(例如，乙醯硫基，丙醯硫基，正丁醯硫基，異丁醯硫基，等)。

作為A環及B環上之取代基之任意經取代之胺基，包含經取代之胺基，如經一或二個C<sub>1-10</sub>烷基，C<sub>2-10</sub>烯基，芳族基或醯基所取代者(例如，甲胺基，二甲胺基，乙胺基，二乙胺基，二丁胺基，二烯丙胺基，環己胺基，苯胺基，N-甲基-N-苯胺基，乙醯胺基，丙醯胺基，苯甲醯胺基，等)。

作為A環及B環上之取代基之任意取代之醯基，包含甲醯基及C<sub>1-10</sub>烷基，C<sub>2-10</sub>烯基或芳族基與羰基之組合(例如，乙醯基，丙醯基，丁醯基，異丁醯基，戊醯基，異戊醯基，三甲基乙醯基，己醯基，庚醯基，辛醯基，環丁醯基，環戊醯基，環己醯基，環庚醯基，巴豆醯基，2-環己烯羰基，苯甲醯基，菸鹼醯基，等)。

作為A環及B環上之取代基之任意經酯化之羧基，包含羧基，烷氧羰基及芳烷氧羰基。上述烷氧羰基之烷基部分，其中包含C<sub>1-6</sub>烷基，例如，甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二丁基及第三丁基。

上述芳烷氧羰基之芳烷基部分，為芳烷基，及其芳基部分，可例如為苯基或萘基，而可具有與上述R環之芳基處類似之取代基。烷基宜為低級(C<sub>1-6</sub>)烷基。芳烷基包含苯甲基，苯乙基，3-苯丙基，(1-萘基)甲基，(2-萘基)甲基，等，宜為苯甲基或苯乙基。

作為A環及B環上之取代基之任意經取代之芳族基，其

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(19)

中不僅包含C<sub>6-14</sub>芳族烴殘基，例如，苯基，萘基，蒽基，等，亦包含雜芳族殘基，例如，吡啶基，咪喃基，噁吩基，咪唑基及噻唑基。

此等A環及B環上之該等取代基，可位於各別環之任何任意位置。A環上之取代基，宜位於A環之喹啉環之6及/或7位置。B環上之取代基，宜位於B環之3及/或4位置。此等取代基可相同或不同，且可為1~4個，宜1~2個。若A環或B環上之取代基彼此相鄰，則此等相鄰之取代基可彼此連合形成式-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-或-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>l</sub>-O-之環[其中m示3~5整數，l示1~3整數]且此環包含與苯環之碳原子形成之5~7員環。

A環上之取代基具有取代基之較宜實例，其中包含A環之喹啉環之第6，7位置經甲二氧基取代之例；A環經相同或不同之烷氧基，特別是甲氧基取代之例；A環經相同或不同之烷氧基於喹啉環之第6及7位置，特別是甲氧基於喹啉環之第6及7位置進行二取代之例。

B環上之取代基具有取代基之較宜實例，其中包含B環上之取代基為甲二氧基之例；B環上之取代基為烷氧基，特別是甲氧基之例；B環經相同或不同之烷氧基，特別是甲氧基進行二取代之例；B環之第3或4位置經甲氧基取代之例；B環經甲氧基於第3及4位置進行二取代之例。

再則，關於通式(1)，(2)及(3)，Y宜為C-G，式中，G宜為C<sub>1-6</sub>烷氧羰基，最宜為乙氧羰基。

通式(1)，(2)及(3)中，k宜為0。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

### 五、發明說明(20)

式(1)化合物或其鹽之較宜實例為4-胺基-1-[4-(3,4-二甲氧苯基)-3-乙氧羰基-6,7-二甲氧喹啉-2-基甲基]-4H-1,2,4-三唑鎂溴。

式(2)之化合物或其鹽之較宜實例為4-(3,4-二甲氧苯基)-6,7-二甲氧基-2-(1,2,4-三唑-1-基甲基)喹啉-3-羧酸乙酯。

通式(3)中之離去基，包含鹵素，例如，氯，溴，碘及氟；可經1~3個鹵原子，例如，氯，溴，氟等取代之C<sub>1-6</sub>烷磺醯氧基，例如，甲磺醯氧基，乙磺醯氧基，丁磺醯氧基，三氟甲磺醯氧基，等；可經1~4個鹵原子，例如，氯，溴，氟等取代之C<sub>6-10</sub>芳磺醯氧基，例如，苯磺醯氧基，對甲苯磺醯氧基，對溴苯磺醯氧基，甲磺醯氧基，等；可經1~3個鹵原子，例如，氯，溴，氟等取代之C<sub>1-6</sub>醯氧基，例如，乙醯氧基，丙醯氧基，三氟乙醯氧基，等；C<sub>1-6</sub>烷亞磺醯基，例如，甲亞磺醯基，乙亞磺醯基，等；及C<sub>1-6</sub>烷磺醯基，例如，甲磺醯基，乙磺醯基，等。

較好使用鹵原子。

本發明所用上述通式(1)，(2)及(3)之化合物之鹽，宜為醫藥上可接受之鹽，包含與無機鹼形成之鹽，與有機鹼形成之鹽，與無機酸形成之鹽，與有機酸形成之鹽，及與鹼性或酸性胺基酸形成之鹽。較宜之無機鹼鹽，其中包含(但不限於)，鹼金屬鹽例如鈉鹽，鉀鹽，等；鹼土金屬鹽例如鈣鹽，鎂鹽，等；鋁鹽及銻鹽。較宜之有機鹼鹽，包含與三甲胺，三乙胺，吡啶，甲基吡啶，乙醇胺，二乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

修正  
本 年 月 日  
補充 85.10.9

A7  
B7

## 五、發明說明 (21)

醇胺，三乙醇胺，二環己胺，N,N'-二苯甲基伸乙二胺等之塩。與無機酸形成之塩中，較宜為與塩酸，氫溴酸，硝酸，硫酸，磷酸，等形成之塩。與有機酸形成之塩中，較宜為與甲酸，乙酸，三氟乙酸，反丁烯二酸，草酸，酒石酸，順丁烯二酸，檸檬酸，丁二酸，蘋果酸，甲磺酸，苯磺酸，對甲苯磺酸等之塩。與鹼性胺基酸形成之塩，較宜包含與精胺酸，離胺酸，鳥胺酸等形成之塩。與酸性胺基酸形成之塩，較宜包含與天冬胺酸，麩胺酸等形成之塩。

依本發明，式(1)化合物之脫胺基反應，可依已知之技術，例如，用 $I_2O_4$ ， $(CH_3CO_2)_4Pb$ ， $HgO$ ， $KMnO_4$ ， $NaIO_4$ 等之氧化脫胺基反應，用阮尼鎳之氫化反應，於強酸條件下之脫胺基反應，等進行之。

較宜，使用亞硝酸之脫胺基反應。

亞硝酸通常由亞硝酸鈉或亞硝酸鉀及塩酸製備。用亞硝酸之脫胺基反應，典型上可依下列方法進行，包括添加1~10莫耳當量(宜1~5莫耳當量)之亞硝酸鈉或亞硝酸鉀，及2~20莫耳當量(宜2~6莫耳當量)之塩酸，至每莫耳通式1化合物中，於反應溫度 $-10^{\circ}C \sim 50^{\circ}C$ (宜 $-10^{\circ}C \sim 30^{\circ}C$ )下攪拌混合物約10分鐘~24小時(宜30分鐘~5小時)。亞硝酸鈉宜以水溶液形式使用，當量濃度約為0.5~5.5。

反應於溶劑存在下進行。

可使用之溶劑，其中包含水，醇類，例如甲醇，乙醇，正丙醇，異丙醇，等；芳族烴類，例如苯，甲苯，二甲苯，等；鹵化烴類，例如二氯甲烷，氯仿，等；醚類，例

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

修正  
本 年 月 日  
補充 85.10.21

A7  
B7

## 五、發明說明 (22)

如乙醚，四氫呋喃，二噁烷，等；酮類，例如丙酮，甲基乙基酮，等；腈類，例如乙腈；亞砒類，例如二甲亞砒；醯胺類，例如N,N-二甲基甲醯胺；酯類，例如乙酸乙酯；及羧酸類，例如乙酸，丙酸，等。此等溶劑可個別使用，或需要的話，二種以上以例如1:1~1:10比例混合使用。

反應完成後，反應系統以氫氧化鈉或氫氧化鉀水溶液中和，所得之結晶沈澱物經過濾回收，獲得通式(2)之化合物。

本發明所用之通式(1)化合物，可使通式(3)化合物與4-胺基-1,2,4-三唑相反應而合成。

此反應可例如，藉添加1~10莫耳當量(宜1~2莫耳當量)之4-胺基-1,2,4-三唑至1莫耳當量通式(3)化合物中，於50~160℃溫度(宜60~80℃溫度)進行0.2~15小時(宜0.5~5小時)。

此反應於合宜溶劑中進行。溶劑可為上述任何溶劑。特別是極性溶劑，例如，N,N-二甲基甲醯胺或二甲亞砒，如此則較用其他任何溶劑，可於較短反應時間獲得高產率目的化合物。溶劑用量為使得通式(3)化合物濃度為0.1~3.0莫耳/升，宜0.5~1.0莫耳/升。

若通式(3)化合物之離去基X為氯原子，此反應可事先加溴化鹼金屬或碘化鹼金屬，例如，溴化鉀，溴化鈉，碘化鉀或碘化鈉，使作為離去基X之氯原子，轉換成溴原子或碘原子。溴化鹼金屬或碘化鹼金屬之加入量為例如，每莫耳通式(3)化合物加0.5~10莫耳，宜1~5莫耳，可在4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

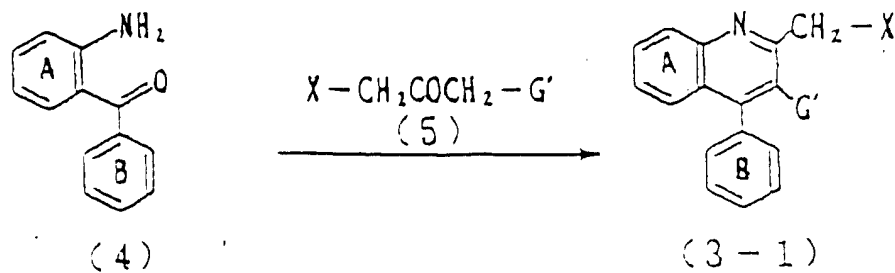
## 五、發明說明(23)

胺基-1,2,4-三唑之前或同時加入。

反應完成後，經分離之通式(1)化合物，可直接進行脫胺基反應，不必事先單離。需要的話，可依已知程序，例如，濃縮，減壓濃縮，蒸餾，分餾，溶劑萃取，pH調整，再分配，層析，結晶及再結晶，予以單離及純化之。

通式(3)化合物，可依例如下述過程製得之。

## 製程 A



[式中，G'示經酯化之羧基；其他符號之定義悉如上述]。

此經酯化之羧基G'，可選自於酯化羧基G處所述者。

依此製程，2-胺基二苯甲酮衍生物(4)與化合物(5)，於酸之存在下反應而製得化合物(3-1)。化合物(4)及(5)間之反應，於合宜溶劑中進行。可使用之溶劑，其中包含芳族烴類，例如，苯，甲苯，二甲苯，等；醚類，例如，二噁烷，四氫呋喃，二甲氧乙烷，等；N,N-二甲基甲醯胺，二甲亞砜，氯仿，二氯甲烷，1,2-二氯乙烷，1,1,2,2-四氯乙烷，及乙酸。化合物(4)及(5)間之反應，於合宜之酸，例如，路易士酸，如氯化鋁，氯化鋅，等，硫酸或三氟乙酸，之存在下進行之。酸之用量，為化合物(4)之約0.01~2.0莫耳當量，宜約0.05~0.5莫耳當量。此反應通

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

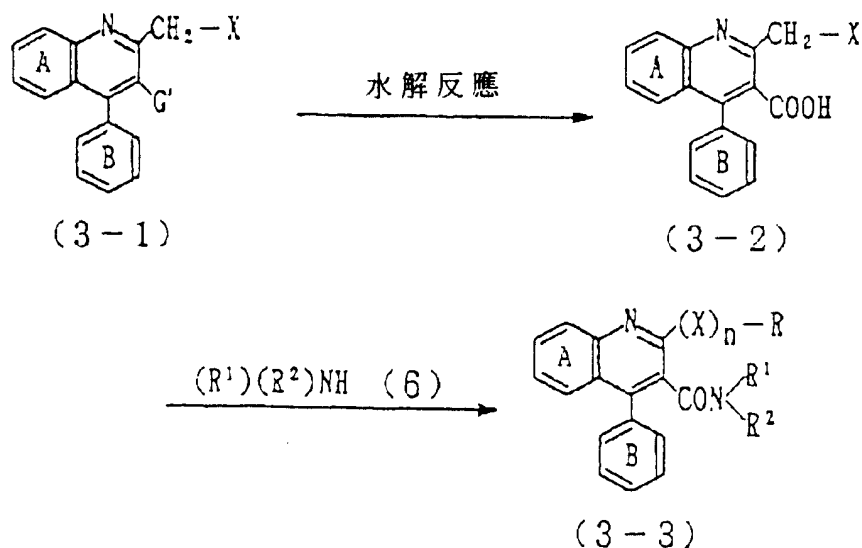
線

### 五、發明說明(24)

常於 20℃ ~ 200℃，宜約 30℃ ~ 150℃ 進行。反應時間為 0.5 ~ 20 小時，宜 1 ~ 10 小時。

所得之化合物 (3-1)，可依一般之分離及純化程序，例如，濃縮，減壓濃縮，溶劑萃取，結晶，再結晶，再分配，層析等，予以單離及純化。

#### 製程 B



[式中，各符號之定義悉如上述]。

依此製程，喹啉酯衍生物 (3-1) 經水解成羧酸衍生物 (3-2)。此水解反應，依一般方式，即於酸或鹼存在之溶劑中進行。可使用之溶劑，可例如為水與醇類如甲醇或乙醇，醚類例如四氫呋喃或二噁烷，N,N-二甲基甲醯胺，二甲亞砜或丙酮之混合液。鹼可例如為碳酸鉀，碳酸鈉，甲醇鈉，乙醇鈉，第三丁醇鉀，氫氧化鈉，氫氧化鉀或氫氧化鋰。酸可例如為塩酸，硫酸，乙酸或氫溴酸。此酸或鹼宜對化合物 (3-1) 為過量使用 (鹼：1.2 ~ 10 當量，酸：2 ~ 50 當量)。此反應通常於 -20℃ ~ 150℃，宜約 -10℃ ~

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

修正  
本 年 月 日  
補充 85.10.21  
A7  
B7

## 五、發明說明 (25)

100℃ 進行之。

然後，化合物(3-2)進行醯胺化反應，獲得化合物(3-3)。此醯胺化反應使用化合物(3-2)及化合物(6)進行。化合物(3-2)及(6)間之縮合反應，可依胜肽合成之一般反應技術進行。於是，胜肽合成反應可依任何已知製程，例如，M. Bodansky及M. A. Ondetti：胜肽合成，紐約 Interscience出版，1966年；F. M. Finn及K. Hofmann：蛋白質，第2卷，H. Nenrath & R. L. Hill(ad.)，學院出版社，紐約，1976年；及N. Izumiya等著：胜肽 Gosei-no-Kiso-to-Jikken，丸善，1985年，所述之製程，或詳言之，疊氮化製程，氯化製程，酸酐製程，混合酸酐製程，DCC製程，活化酯製程，伍德瓦德(Woodwards)試劑K製程，猴二咪唑製程，氧化還原製程，DCC/HONB製程，以及用DEPC(氧磷酸二乙酯)之製程。此縮合反應可於溶劑中進行。溶劑可例如為無水或含水之二甲基甲醯胺，二甲亞砜，吡啶，氯仿，二氯甲烷，四氫呋喃或乙腈，或其合宜混合液。反應溫度通常約為-20℃~50℃，宜為-10℃~30℃。反應時間通常為1~100小時，宜為2~40小時。

由上述程序獲得之喹啉衍生物(3-2)及(3-3)，可依已知之分離及純化程序，例如，濃縮，減壓濃縮，溶劑萃取，結晶，再結晶，再分配，層析等，分別予以單離及純化之。

製程 C

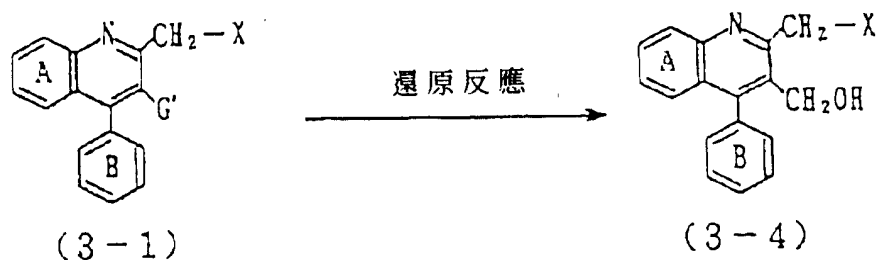
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(26)



[式中，各符號之定義悉如上述]。

依此製程，化合物(3-1)經還原成對應之醇(3-4)。此還原反應可依已知製程進行。可述及例如，用氫化金屬之還原反應，用金屬複合氫化合物之還原反應，用乙硼烷或經取代之硼烷之還原反應，及催化氫化反應。此反應乃使化合物(3-1)以還原劑處理進行之。可使用之還原劑，其中包含鹼金屬硼氫化物(例如，硼氫化鈉，硼氫化鋰，等)；金屬複合氫化合物，例如，氫化鋁鋰；金屬氫化物，例如，氫化鈉；有機錫化合物(如，氫化三苯錫)，及金屬或金屬鹽，如鎳化合物，鋅化合物，等；用氫及過渡金屬，如鈀，鉑，銻，等之催化還原系統，及乙硼烷等。

此反應於對反應無不良影響之有機溶劑中進行。溶劑為芳族烴類，如苯，甲苯，二甲苯等；鹵化烴類，如氯仿，四氯化碳，二氯甲烷，1,2-二氯乙烷，1,1,2,2-四氯乙烷，等；醚類，如乙醚，四氫呋喃，二噁烷，等；醇類，如甲醇，乙醇，丙醇，異丙醇，2-甲氧乙醇，等；醯胺類，如N,N-二甲基甲醯胺，等，及此等溶劑之混合液，可依還原劑種類選用之。反應溫度為 $-20^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ ，宜 $0^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ ，反應時間約為1~24小時。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

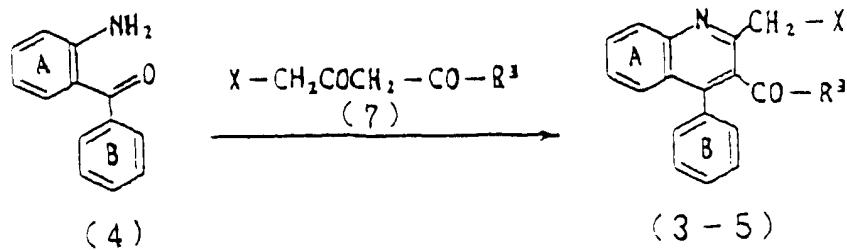
訂

水

五、發明說明 (27)

所得之喹啉衍生物 (3-4)，可依已知之分離及純化程序，例如，濃縮，減壓濃縮，溶劑萃取，結晶，再結晶，再分配，及層析，予以單離及純化之。

製程 D



[式中，各符號之定義悉如上述]。

依此製程，2-胺基二苯甲酮衍生物 (4) 於酸之存在下，與化合物 (7) 反應，獲得化合物 (3-5)。化合物 (4) 及 (7) 間之反應係於合宜溶劑中進行。可使用之溶劑，其中包含芳族烴類，如苯，甲苯，二甲苯，等；醚類，如二噁烷，四氫呋喃，二甲氧乙烷，等；N,N-二甲基甲醯胺，二甲亞砜，氯仿，二氯甲烷，1,2-二氯乙烷，1,1,2,2-四氯乙烷及乙酸。化合物 (4) 及 (7) 間之反應係於合宜之酸，例如路易士酸，如氯化鋁，氯化鋅，等，硫酸，三氟乙酸等之存在下進行。此酸對化合物 (4) 之比例為約 0.01~2.0 莫耳當量，宜約 0.05~0.5 莫耳當量。此反應通常於 20℃~200℃，宜約 30℃~150℃ 進行。反應時間為 0.5~20 小時，宜 1~10 小時。

所得之化合物 (3-5) 可依已知之分離及單離程序，例如，濃縮，減壓濃縮，溶劑萃取，結晶，再結晶，再分配

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

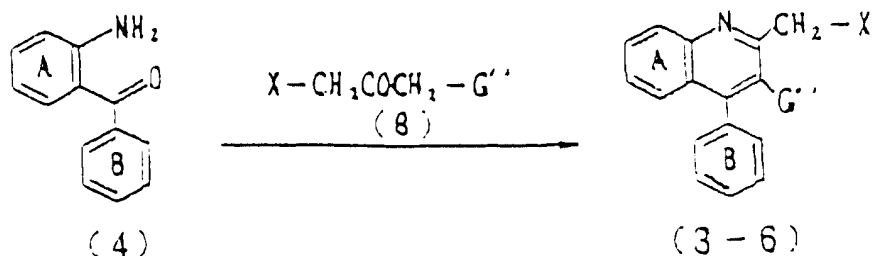
訂

線

五、發明說明 (28)

及層析，予以單離及純化之。

製程 E



[式中，G' 示經酯化之羧基；其他符號之定義悉如上述]。

可使用之經酯化之羧基 G'，包含於酯化羧基處所述之基。

依此製程，使 2-胺基二苯甲酮衍生物 (4)，於酸之存在下，與化合物 (8) 反應而製得化合物 (3-6)。化合物 (4) 及 (8) 間之反應係於合宜溶劑中進行。可使用之溶劑，其中包含芳族烴類，如苯，甲苯，二甲苯，等；醚類，如二噁烷，四氫呋喃，二甲氧乙烷，等；N,N-二甲基甲醯胺，二甲亞砜，氯仿，二氯甲烷，1,2-二氯乙烷，1,1,2,2-四氯乙烷及乙酸。化合物 (4) 及 (8) 間之反應係於合宜之酸，例如，路易士酸，如氯化鋁，氯化鋅，等，硫酸，三氟乙酸等之存在下進行。此酸對化合物 (4) 之比例為約 0.01~2.0 莫耳當量，宜約 0.05~0.5 莫耳當量。此反應通常於 20℃~200℃，宜約 30℃~150℃ 進行。反應時間為 0.5~2 小時，宜 1~10 小時。

所得化合物 (3-6)，可依已知之分離及純化程序，例如，濃縮，減壓濃縮，溶劑萃取，結晶，再結晶，再分配

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

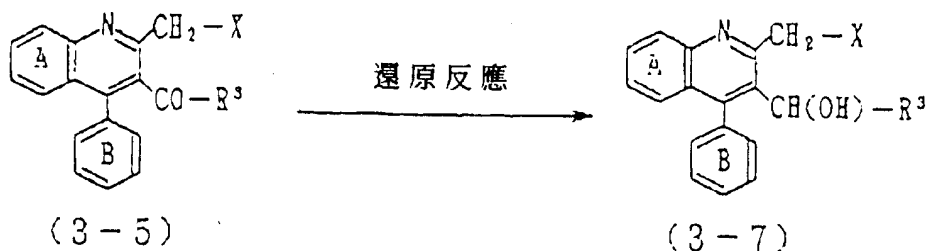
訂

線

## 五、發明說明(29)

及層析，予以單離及純化之。

## 製程 F



[式中，各符號之定義悉如上述]。

依此製程，化合物(3-5)經還原成醇(3-7)。此還原反應依本身已知程序進行。例如，用氫化金屬之還原反應，用金屬複合氫化合物之還原反應，用乙硼烷或經取代之硼烷之還原反應，及催化氫化反應。此反應乃使化合物(3-5)以還原劑處理之。還原劑其中包含鹼金屬硼氫化物(如，硼氫化鈉，硼氫化鋰，等)，鋁複合氫化合物如氫化鋁鋰，氫化金屬如氫化鈉，有機錫化合物(如，氫化三苯錫)，多種金屬，金屬塩如鎳或鋅化合物，及用氫及過渡金屬如鈮，鉑，銻等之催化還原系統，及乙硼烷等。此反應於對反應無不良影響之有機溶劑中進行。溶劑為芳族烴類如苯，甲苯，二甲苯等；鹵化烴類如氯仿，四氯化碳，二氯甲烷，1,2-二氯乙烷，1,1,2,2-四氯乙烷等；醚類如乙醚，四氫呋喃，二噁烷等；醇類如甲醇，乙醇，丙醇，異丙醇，2-甲氧乙醇等；醯胺類如N,N-二甲基甲醯胺等；及此等溶劑之混合液，可依還原劑種類選用之。反應溫度為 $-20^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ ，宜 $0^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ ，反應時間約為1~24小

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

冰

修正  
本頁  
補完

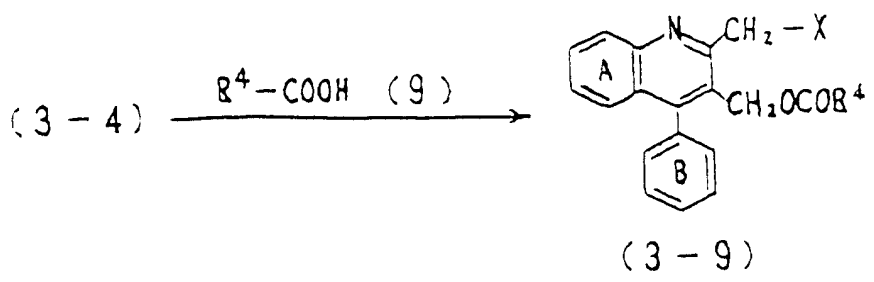
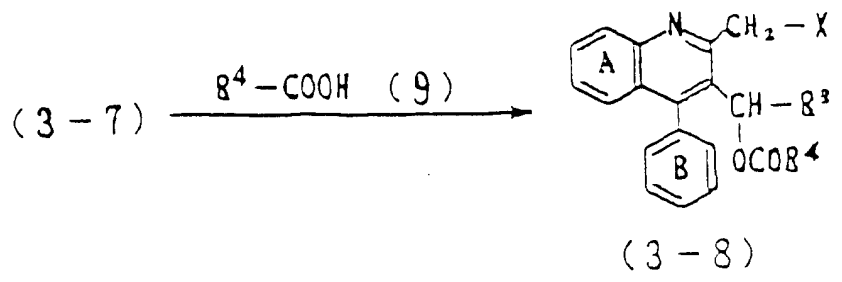
A7  
B7

五、發明說明 (30)

時。

所得之化合物 (3-7)，可依已知之分離及純化程序，例如，濃縮，減壓濃縮，溶劑萃取，結晶，再結晶，再分配，及層析，予以單離及純化之。

製程 G



[式中，各符號之定義悉如上述]。

依此製程，以醇衍生物之醃化技術，使化合物 (3-7) 轉化成 (3-8)，及使化合物 (3-4) 轉化成 (3-9)。

依此製程，化合物 (9) 或其羧基之反應衍生物，與化合物 (3-7) 或 (3-4) 相反應，獲得化合物 (3-8) 或 (3-9)。化合物 (9) 於其羧基之較佳反應性衍生物，包含醃鹵類，酸酐類，活化醃胺類及活化醃類。較宜之反應性衍生物，包含醃氯；醃基疊氮；與經取代之磷酸，如二烷基磷酸，苯基磷酸，二苯基磷酸，二苯甲基磷酸，鹵化磷酸等之混合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

修正  
本 年 月 日  
補充 85.10.21

A7  
B7

## 五、發明說明 (31)

酸酐；二烷基亞磷酸，亞硫酸，硫代磺酸，磺酸，磺酸，如甲磺酸，脂族羧酸，如乙酸，丙酸，丁酸，異丁酸，三甲基乙酸，戊酸，異戊酸，三氯乙酸等；或芳族羧酸，如苯甲酸；對稱酸酐；與咪唑，4-經取代之咪唑，二甲基吡唑，三唑，四唑之活化鹽胺等；活化酯類，如氯甲酯，甲氧甲酯，二甲亞胺甲酯，乙烯酯，炔丙酯，對-硝基苯酯，三氯苯酯，五氯苯酯，甲磺鹽苯酯，苯基偶氮苯酯，苯硫酯，對-硝基苯酯，對-甲苯基硫酯，羧甲硫酯，吡喃酯，吡啶酯，六氫吡啶酯，8-喹啉硫酯，等；與N-經基化合物之酯類，如N,N-二甲經胺，1-經基-2-(1H)-吡啶酮，N-經丁二鹽亞胺，N-經酞鹽亞胺，1-經基-1H-苯并三唑，等。此等反應衍生物可選用之。反應通常於一般溶劑，例如，水，醇，如甲醇，乙醇等，丙酮，二噁烷，乙腈，氯仿，二氯甲烷，氯化乙烯，四氫呋喃，乙酸乙酯，N,N-二甲基甲鹽胺，吡啶等中進行，但反應可於對不干擾反應進行之任何其他有機溶劑中進行。上述一般溶劑可與水混合使用。於此反應中，若化合物(9)以游離酸或其鹽形式使用時，反應宜於一般縮合劑例如N,N'-二環己胺二亞胺，N-環己基-N'-嗎啉乙胺二亞胺，N-環己基-N'-(4-二乙胺環己基)胺二亞胺，N,N'-二乙胺二亞胺，N,N'-二異丙胺二亞胺，N-乙基-N'-(3-二甲胺丙基)胺二亞胺，N,N'-胺基雙(2-甲基咪唑)，五亞甲基烯酮-N-環己亞胺，二苯基烯酮-N-環己亞胺，乙氧乙炔，1-烷氧基-1-氯乙炔，三烷亞磷酸酯，聚磷酸乙酯，聚磷酸異丙酯，磷鹽氣，二苯磷鹽疊氮，亞

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(32)

硫醯氣，草醯氣，鹵甲酸低級烷酯如氯甲酸乙酯，氯甲酸異丙酯等，三苯磷，2-乙基-7-羥苯并異喹銻鹽，2-乙基-5-(間-磺酸苯基)異喹銻氫氧化物內鹽，N-羥苯并三唑，1-(對-氯苯磺醯氧基)-6-氯-1H-苯并三唑，使N,N'-二甲基甲醯胺與亞硫醯氣，硫醯氣，氯甲酸三氯甲酯，磷醯氣等反應製得之Virsmier's試劑。反應亦可於無機鹼或有機鹼，如鹼金屬碳酸氫鹽，三(低級)烷胺，吡啶，N-(低級)烷基嗎啉，N,N-二(低級)烷基苯甲胺等。反應溫度未限定，但反應通常於冷卻至加熱溫度進行。

依上述方式獲得之喹啉衍生物(3-7)及(3-8)，可依已知之分離及單離程序，例如，濃縮，減壓濃縮，溶劑萃取，結晶，再結晶，再分配及層析，予以單離及純化之。

依本發明之製造技術，可以商業規模高產率及高品質經新穎中間化合物，製得具位置特異性之作為消炎劑之新穎喹啉或喹啉衍生物。

參考例 1

2-胺基-3',4,4',5-四甲氧二苯甲酮(6.6g)，4-氯乙酰乙酸乙酯(3.7g)及乙酸(60ml)之混合物中，添加濃硫酸(0.3ml)，混合物於100℃攪拌3小時。然後，反應混合物經減壓濃縮，殘留物倒入水中，以2N氫氧化鈉調成鹼性，以氯仿進行萃取。氯仿層以水洗滌，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，溶劑予以減壓蒸餾去除。殘留物進行矽膠管柱層析，以氯仿-乙酸乙酯(7:3, v/v)溶離，獲得2-氯甲基-4-(3,4-二甲氧苯基)-6,7-二甲氧喹啉-3-羧酸乙酯(53%)。自丙酮-乙醚

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

冰

### 五、發明說明(33)

中再結晶，獲得無色稜晶，熔點 147~148℃。

#### 參考例 2

2-胺基-3',4,4',5-四甲氧二苯甲酮鹽酸鹽(36.0g)及 4-氯乙醯乙酸乙酯(21.4g)於乙醇(350ml)中回流攪拌7小時。反應完成後，於不超過20℃之溫度，滴加三乙胺(10.6g)，混合物於5℃攪拌1小時。結晶經過濾收集，各以50ml乙醇洗2次，減壓乾燥，獲得2-氯甲基-4-(3,4-二甲氧苯基)-6,7-二甲氧喹啉-3-羧酸乙酯(41.0g; 產率92%)。

#### 實施例 1

4-胺基-1-[4-(3,4-二甲氧苯基)-3-乙氧羰基-6,7-二甲氧喹啉-2-基甲基]-4H-1,2,4-三唑鎰溴之製造

2-氯甲基-4-(3,4-二甲氧苯基)-6,7-二甲氧喹啉-3-羧酸乙酯(22.5g, 含量99.1%, 50.0mmol), 溴化鈉(5.81g, 56.5mmol)及4-胺基-1,2,4-三唑(5.47g, 65.1mmol), 懸浮於DMF(50ml)中並於65℃攪拌3小時。

於此反應混合物中，加入乙酸乙酯(100ml)，所得之結晶經過濾收集，使之乾燥，獲得4-胺基-1-[4-(3,4-二甲氧苯基)-3-乙氧羰基-6,7-二甲氧喹啉-2-基甲基]-4H-1,2,4-三唑鎰溴，為白色結晶(31.1g, 含量83.6%, 產率90.6%)。

經構造確認後，化合物以矽膠管柱層析進行純化(移動相CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH=5:1)及再結晶(4.8% EtOH/H<sub>2</sub>O)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

號

## 五、發明說明 (34)

IR (cm<sup>-1</sup>, KBr): 3196, 1706, 1518, 1472<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 90MHz) δ :

0.92 (3H, t, J=6.9Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.72 (3H, s, OMe),  
 3.77 (3H, s, OMe), 3.86 (3H, s, OMe), 3.96 (3H, s, OMe),  
 3.72-4.09 (2H, m, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 5.94 (2H, s, CH<sub>2</sub>N),  
 6.93-7.31 (7H, m), 9.28 (1H, s, CH=N),  
 10.41 (1H, s, NH)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ : 0.91 (3H, t, J=7.0Hz,  
 CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
 3.72 (3H, s, OMe), 3.77 (3H, s, OMe), 3.85 (3H, s, OMe),  
 3.95 (3H, s, OMe), 4.05 (2H, q, J=7.0Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),  
 5.94 (2H, s, CH<sub>2</sub>N), 6.89 (1H, dd, J=8.2, 1.9Hz,  
 芳族 CH), 6.94 (1H, d, J=1.9Hz, 芳族 CH), 6.98 (  
 1H, s, 芳族 CH), 7.14 (1H, d, J=8.2Hz, 芳族 CH), 7.21  
 (2H, brs, 芳族 CH, NH), 7.29 (1H, s, CH=N), 9.29 (1H,  
 s, CH=N), 10.41 (1H, s, NH)。

## 分析

計算值 C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>Br (0.73 H<sub>2</sub>O): C, 51.10; H, 5.05;  
 N, 11.92; Br, 13.60

實測值: C, 51.10; H, 4.91; N, 11.88; Br, 13.55

mp: 183.8-184.4℃

實施例 2~8

重覆實施例 1 之程序，但使用不同種類反應溶劑及添加劑。結果示於表 1 (用各別反應混合物確認 HPLC 面積百分率)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

號

表 1

實施例 編號	反應溶劑 [mol 濃度 (M)]	反應條件			面積百分率		
		添加物	溫度 (°C)	時間 (h)	目的化合物	起始化合物	產率 (%)
2	CH <sub>3</sub> CN [0.5]	-	100	15	87.5	6.6	93.7
3	CH <sub>3</sub> CH [0.6]	NaBr	70	3.0	61.2	34.8	93.9
4	EtOH [0.2]	-	100	15	48.7	46.4	90.9
5	i-PrOH [0.2]	-	80-100	7-12	38.6	58.1	92.1
6	DMF [1.0]	-	80-100	8-12	88.6	0.2	88.8
7	DMF [1.0]	NaI	70	1.5	88.1	-	88.1
8	DMF [1.0]	NaBr	70	3.0	94.1	0.01	94.1

五、發明說明 ( 35 )

A7  
B7

## 五、發明說明(36)

### 實施例 9

4-(3,4-二甲氧苯基)-6,7-二甲氧基-2-(1,2,4-三唑-1-基甲基)喹啉-3-羧酸乙酯之製造

於水(37.5ml)中，懸浮4-胺基-1-[4-(3,4-二甲氧苯基)-3-乙氧羰基-6,7-二甲氧喹啉-2-基甲基]-4H-1,2,4-三唑鎂溴(10.31g, 含量83.6%, 15.0mmol), 接著於冰冷卻下加入濃塩酸(3.8ml, 45mmol)及5.6M NaNO<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O(4.00ml, 22.5mmol), 混合物於室溫攪拌2小時。

於此反應混合物中，加入中和量(8.7ml)之5N-NaOH, 所得之結晶經過濾收集，以水清洗，獲得6.66g(產率92.8%)之4-(3,4-二甲氧苯基)-6,7-二甲氧基-2-(1,2,4-三唑-1-基甲基)喹啉-3-羧酸乙酯，為白色結晶。

IR (cm<sup>-1</sup>, KBr): 1720, 1504, 1468, 1430

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90MHz) δ :

0.89 (3H, t, J=7.1Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.79 (3H, s, OMe),  
3.86 (3H, s, OMe), 3.96 (3H, s, OMe), 4.04 (3H, s, OMe),  
3.86-4.13 (2H, q, J=7.1Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),  
5.72 (2H, s, CH<sub>2</sub>N), 6.86-6.95 (4H, m), 7.41 (1H, s),  
7.93 (1H, s), 8.23 (1H, s)。

mp: 175.4-176.0 °C

### 實施例 10

4-(3,4-二甲氧苯基)-6,7-二甲氧基-2-(1,2,4-三唑-1-基甲基)喹啉-3-羧酸乙酯之製造

於水(5.44l)中，懸浮4-胺基-1-[4-(3,4-二甲氧苯基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明(37)

)-3-乙氧羰基-6,7-二甲氧喹啉-2-基甲基]-4H-1,2,4-三唑鎔溴(503g, 含量: 80.9%, 0.709mol), 接著於冰冷卻下加濃塩酸(159g, 1.56mol)及0.63M NaNO<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O(1.46l, 0.920mol), 混合物於室溫攪拌3小時。

於此反應混合物中, 加中和量(295ml)之5N NaOH, 所得之結晶經過濾收集, 以水清洗, 獲得329g(產率: 97.0%)之4-(3,4-二甲氧苯基)-6,7-二甲氧基-2-(1,2,4-三唑-1-基甲基)喹啉-3-羧酸乙酯, 為白色結晶。

比較例 1

於1H-1,2,4-三唑(0.558g)於N,N-二甲基甲醯胺(30ml)之溶液中, 加入氫化鈉於油中之液體, 混合物於室溫攪拌15分鐘。然後, 添加2-氯甲基-4-(3,4-二甲氧苯基)-6,7-二甲氧喹啉-3-羧酸乙酯(3.0g)。混合物於80℃攪拌1小時, 然後, 倒入水中, 以乙酸乙酯進行萃取。乙酸乙酯層以水洗滌, 乾燥(MgSO<sub>4</sub>), 溶劑經減壓蒸餾去除。殘留物進行矽膠管柱層析。自氯仿-甲醇(40:1, v/v)溶離之第一溶離液, 獲得4-(3,4-二甲氧苯基)-6,7-二甲氧基-2-(1,2,4-三唑-1-基甲基)喹啉-3-羧酸乙酯(1.7g, 53%)。自乙酸乙酯-己烷中再結晶, 獲得無色稜晶, 熔點176~177℃。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

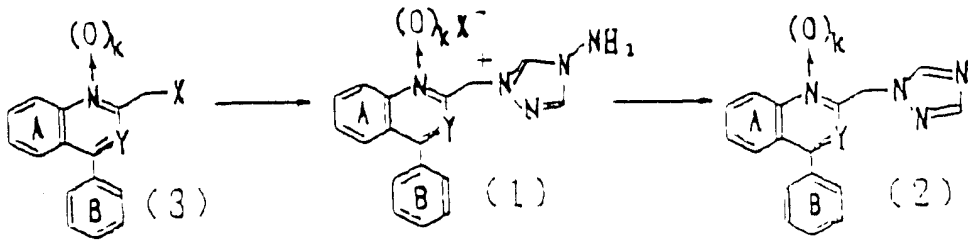
裝

訂

號

修正 本 85 年 10 月 1 日 A5 B5

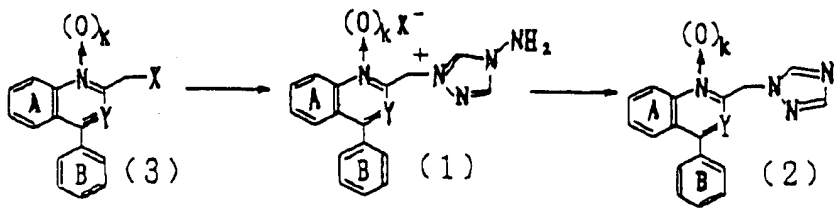
四、中文發明摘要 (發明之名稱: 喹啉衍生物及其中間物之製法)



一種製備作為消炎劑之式 (2) 化合物之方法，包括使式 (3) 化合物或其鹽，與 4-胺基-1,2,4-三唑相反應，獲得式 (1) 化合物或其鹽，然後，使之脫胺基化；以及中間化合物 (1)。

上述化學式中，Y 示 N 或 C-G，式中，G 示可經酯化或醯胺化之羧基，醯基，可經保護之羥烷基，或鹵素；A 環及 B 環各可經取代；k 等於 0 或 1；X 示離去基。

英文發明摘要 (發明之名稱: PROCESSES FOR PRODUCTION OF QUINOLINE DERIVATIVES AND INTERMEDIATES THEREFOR)



A process for producing a compound of formula (2) of value as antiinflammatory agents, which comprises reacting a compound of formula (3) or a salt thereof with 4-amino-1,2,4-triazole to give a compound of formula (1) or a salt thereof and deaminating the same, and an intermediate compound (1).

In the above formulas, Y represents N or C-G in which G represents carboxyl which may be esterified or amidated, acyl, hydroxyalkyl which may be protected, or halogen; ring A and ring B each may be substituted; k is equal to 0 or 1; X represents a leaving group.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

修正  
補充 本 85 年 10 月 21 日

H3

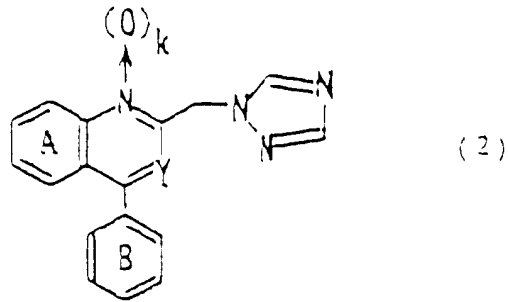
附件一

第 84112565 號 專利 申請 案

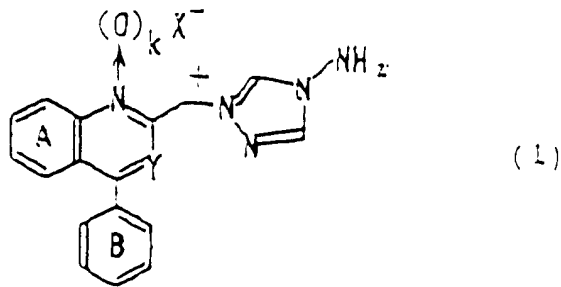
申請 專利 範圍 修正 本

(85 年 10 月 21 日)

1. 一種 製造 通式 (2) 化合物 或其 鹽 之 方法 :



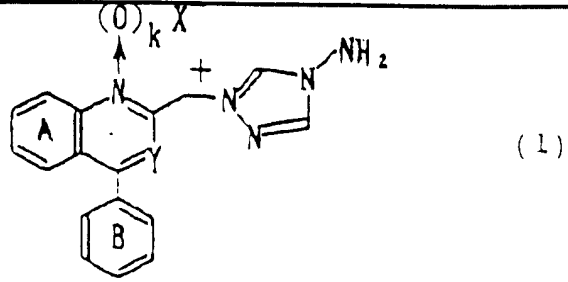
(式中, Y 示 C-G, 式中, G 示 可 任意 經 酯 化 或 鹽 胺 化 之 羧 基, 鹽 基, 可 任意 經 保 護 之 羧 基, 或 鹵 原子; A 環 及 B 環 各 可 任意 經 2 個 可 相 同 或 不 同 之 C<sub>1-4</sub> 烷 氧 基 取 代; k 示 0), 此 方 法 包 括 使 通 式 (1) 化 合 物 或 其 鹽 以 亞 硝 酸 進 行 脫 胺 基 反 應,



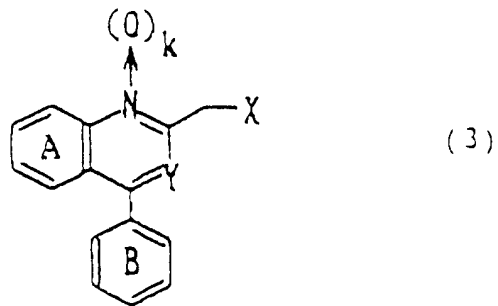
(式中, Y, A 環, B 環, 及 k 之 定 義 悉 如 上 述; X 示 離 去 基)。

2. 一種 製造 通式 (1) 化合物 或其 鹽 之 方法 :

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

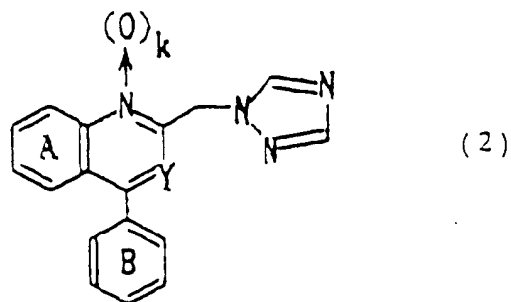


(式中，X，Y，A環，B環及k之定義悉如申請專利範圍第1項之定義)，此方法包括使通式(3)化合物或其塩與4-胺基-1,2,4-三唑相反應，

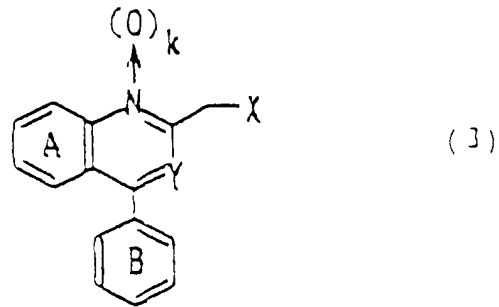


(式中，X，Y，A環，B環及k之定義悉如申請專利範圍第1項之定義)。

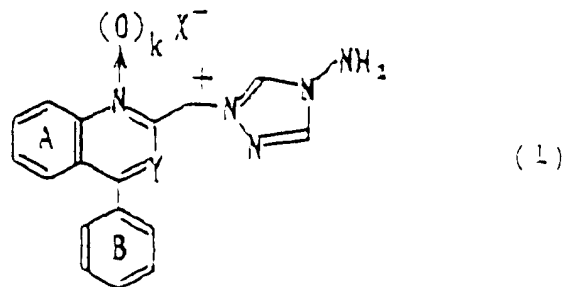
3. 一種製造通式(2)化合物或其塩之方法：



(式中，Y，A環，B環，及k之定義悉如申請專利範圍第1項之定義)，此方法包括使通式(3)化合物或其塩與4-胺基-1,2,4-三唑相反應，

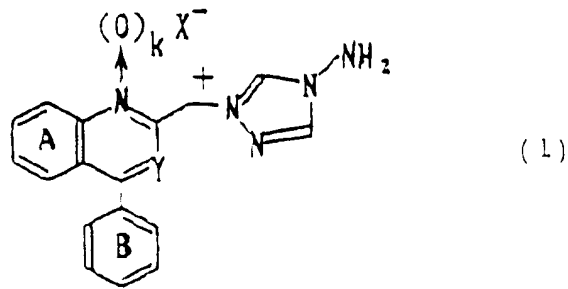


(式中，X，Y，A環，B環及k之定義悉如申請專利範圍第1項之定義)，獲得通式(1)化合物或其鹽：



(式中，X，Y，A環，B環，及k之定義悉如申請專利範圍第1項之定義)，並使所得最後述化合物或其鹽以亞硝酸進行脫胺基反應。

4. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該脫胺基反應係使用亞硝酸進行。
5. 如申請專利範圍第2項之方法，其中X為鹵原子。
6. 如申請專利範圍第1項之方法，其中通式(2)化合物為4-(3,4-二甲氧基苯基)-6,7-二甲氧基-2-(1,2,4-三唑-1-基甲基)喹啉-3-羧酸乙酯。
7. 一種通式(1)化合物或其鹽：



(式中，Y示C-G，式中，G示可任意經酯化或醯胺化之羧基，醯基，可任意經保護之羥烷基，或鹵原子；A環及B環各可任意經2個可相同或不同之C<sub>1</sub>-4烷氧基取代；k示0；X示離去基)。

8. 如申請專利範圍第7項之化合物或其塩，其中Y示C-G，式中，G示C<sub>1</sub>-6烷氧羰基。
9. 如申請專利範圍第8項之化合物或其塩，其中G示乙氧羰基。
10. 如申請專利範圍第7項之化合物或其塩，其中A環係經二個甲氧基取代。
11. 如申請專利範圍第7項之化合物或其塩，其中B環係經二個甲氧基取代。
12. 如申請專利範圍第7項之通式(1)化合物或其塩，係4-胺基-1-[4-(3,4-二甲氧苯基)-3-乙氧羰基-6,7-二甲氧喹啉-2-基甲基]-4H-1,2,4-三唑鎂溴。