

發明專利說明書

(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： 97104708

C07D 239/44 (2006.01)

※申請日期： 97.2.5

※IPC 分類： ~~A61K; C07D~~ (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

雙環雜環化合物，含彼等化合物之醫藥組合物，與彼等之用途及製備方法

BICYCLIC HETEROCYCLES, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS
CONTAINING THESE COMPOUNDS, THE USE THEREOF AND
PROCESSES FOR THE PREPARATION THEREOF

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

代表人：(中文/英文)

1. 漢茲 哈蒙

HAMMANN, HEINZ

2. 麥可 康特

KOMPTER, MICHAEL

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國萊茵區英格翰市賓格街173號

BINGER STRASSE 173 D-55216 INGELHEIM AM RHEIN GERMANY

國 籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 法蘭克 欣梅爾斯巴齊
HIMMELSBACH, FRANK
2. 拉弗 臘茲
LOTZ, RALF
3. 巴吉特 強
JUNG, BIRGIT
4. 馬克斯 奧斯特米爾
OSTERMEIER, MARKUS

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY
2. 德國 GERMANY
3. 德國 GERMANY
4. 德國 GERMANY

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. 歐洲專利機構；2007年02月06日；07101785.9
2. 歐洲專利機構；2007年10月17日；07118700.9

☐ 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】

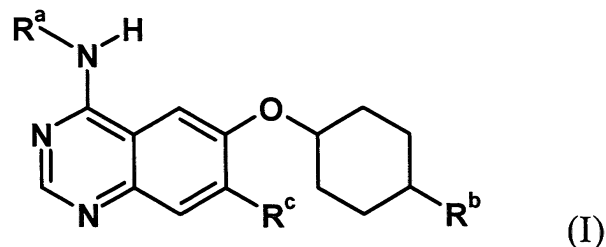
☐ 不須寄存生物材料者：

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】

本發明關於下列通式之雙環雜環化合物：



其互變體、其立體異構物、其混合物及其鹽，尤其是該化合物與無機或有機酸及鹼之醫藥可接受性鹽，其具有有價值之醫藥性質，尤其是對經由酪胺酸激酶介導之訊號傳導之抑制作用；亦有關該等化合物在治療疾病之用途，尤其是治療腫瘤疾病及良性前列腺肥大(BPH)、肺部疾病及呼吸道疾病之用途；及有關其製備方法。

【發明內容】

前述通式(I)中，

R^a 代表苯基、1-苯基乙基或茚滿-4-基，其中該苯基核在各情況下係經基團 R^1 至 R^3 取代，其中

R^1 及 R^2 可相同或不同，各代表氫、氟、氯、溴或碘原子，

C_{1-4} 烷基、羥基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-3} 烯基或 C_{2-3} 炔基，

芳基、芳基氧基、芳基甲基或芳基甲氧基，

雜芳基、雜芳基氧基、雜芳基甲基或雜芳基甲氧基，

經1至3個氟原子取代之甲基或甲氧基，或
 氰基、硝基或胺基，且

R^3 代表氫、氟、氯或溴原子，或

甲基或三氟甲基，

R^b 代表吡啶-1-基、吡咯啉-1-基、哌啶-1-基、均哌啶-1-基、嗎啉-4-基、均嗎啉-4-基、哌嗪-1-基、4-(C_{1-4} -烷基-羰基)-哌嗪-1-基、4-(C_{1-4} -烷基-磺醯基)-哌嗪-1-基、均哌嗪-1-基、4-(C_{1-4} -烷基-羰基)-均哌嗪-1-基或4-(C_{1-4} -烷基-磺醯基)-均哌嗪-1-基，各情況下中該等基團可經 R^4 單-、二-或三取代，而該等取代基可相同或不同，及

R^4 代表氟、氯、溴或碘原子，

C_{1-4} -烷基、 C_{2-4} -烯基或 C_{2-4} -炔基，

經1至3個氟原子取代之甲基或甲氧基，

胺基、 C_{1-4} -烷基胺基、二-(C_{1-4} -烷基)胺基、 C_{1-4} -烷基-羰基胺基、N-(C_{1-4} -烷基)- C_{1-4} -烷基-羰基胺基、 C_{1-4} -烷基-磺醯基胺基或

N-(C_{1-4} -烷基)- C_{1-4} -烷基-磺醯基胺基，

胺基- C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基胺基- C_{1-4} -烷基、二-(C_{1-4} -烷基)胺基- C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基-羰基胺基- C_{1-4} -烷基、N-(C_{1-4} -烷基)- C_{1-4} -烷基-羰基胺基- C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基-磺醯基胺基- C_{1-4} -烷基或N-(C_{1-4} -烷基)- C_{1-4} -烷基-磺醯基胺基- C_{1-4} -烷基，

羥基、 C_{1-4} -烷基氧基或 C_{1-4} -烷基-羰基氧基，

羥基- C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基氧基- C_{1-4} -烷基或 C_{1-4} -烷

基-羰基氧基- C_{1-4} -烷基，

C_{1-4} -烷基-羰基、氰基、 C_{1-4} -烷基-氧基羰基、羧基，氨基羰基、 C_{1-4} -烷基-氨基羰基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)氨基-羰基、吡咯啉-1-基-羰基、哌啶-1-基-羰基、哌嗪-1-基-羰基、4- C_{1-4} -烷基-哌嗪-1-基-羰基或嗎啉-4-基-羰基，

C_{1-4} -烷基羰基- C_{1-4} -烷基、氰基- C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基氧基羰基- C_{1-4} -烷基、氨基羰基- C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基氨基羰基- C_{1-4} -烷基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)氨基羰基- C_{1-4} -烷基、吡咯啉-1-基羰基- C_{1-4} -烷基、哌啶-1-基-羰基- C_{1-4} -烷基、哌嗪-1-基-羰基- C_{1-4} -烷基、4- C_{1-4} -烷基-哌嗪-1-基-羰基- C_{1-4} -烷基或嗎啉-4-基-羰基- C_{1-4} -烷基，

C_{1-4} -烷基硫烷基、 C_{1-4} -烷基亞磺醯基、 C_{1-4} -烷基磺醯基、氨基磺醯基、 C_{1-4} -烷基-氨基磺醯基或二- $(C_{1-4}$ -烷基)氨基-磺醯基，

C_{1-4} -烷基硫烷基- C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基亞磺醯基- C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基磺醯基- C_{1-4} -烷基、氨基磺醯基- C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基-氨基磺醯基- C_{1-4} -烷基或二- $(C_{1-4}$ -烷基)氨基-磺醯基- C_{1-4} -烷基，

且其中以前述 R^b 所述及之雜環可又經氧代基取代，

R^c 代表氫原子，

氟、氯、溴或碘原子，

C₁₋₄-烷基，

經R⁵基取代之C₁₋₄-烷基，其中

R⁵代表羥基、C₁₋₃-烷基氧基、C₃₋₆-環烷基氧基、
 胺基、C₁₋₃-烷基胺基、二-(C₁₋₃-烷基)胺基、雙-(2-
 甲氧基乙基)-胺基、吡咯啉-1-基、哌啉-1-基、均
 哌啉-1-基、嗎啉-4-基、均嗎啉-4-基、2-氧雜-5-氮
 雜-雙環[2,2,1]庚-5-基、3-氧雜-8-氮雜-雙環[3.2.1]
 辛-8-基、8-氧雜-3-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基、哌
 嗪-1-基、4-C₁₋₃-烷基-哌嗪-1-基、均哌嗪-1-基或
 C₁₋₃-烷基-均哌嗪-1-基，或

甲醯基胺基、C₁₋₄-烷基羰基胺基、C₁₋₃-烷基氧基-
 C₁₋₃-烷基-羰基胺基、C₁₋₄-烷基氧基羰基胺基、胺
 基羰基胺基、C₁₋₃-烷基胺基羰基胺基、二-(C₁₋₃-烷
 基)胺基羰基胺基、吡咯啉-1-基羰基胺基、哌啉-1-
 基羰基胺基、哌嗪-1-基羰基胺基、4-C₁₋₃-烷基-哌
 嗪-1-基羰基胺基、嗎啉-4-基羰基胺基或C₁₋₄-烷基
 磺醯基胺基，

羥基，

C₁₋₄-烷基氧基，

經1至3個氟原子取代之甲氧基或乙氧基，

經R⁵基取代之C₂₋₄-烷基氧基，其中R⁵係如前述定義，

C₃₋₇-環烷基氧基或C₃₋₇-環烷基-C₁₋₄-烷基氧基，

四氫呋喃-3-基氧基、四氫吡喃-3-基氧基或四氫吡喃-4-
 基氧基，

四氫呋喃-C₁₋₄-烷基氧基或四氫吡喃-C₁₋₄-烷基氧基，

經在1位置經R⁶基取代之吡咯啉基、哌啉基或均哌啉基取代之C₁₋₄-烷基氧基，其中

R⁶代表氫原子或C₁₋₃-烷基，

或經在4個位置處經R⁶基取代之嗎啉基取代之C₁₋₄-烷基，其中R⁶係如前述定義，且其中前述R⁶基定義中之吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基及嗎啉基各可經一或二個C₁₋₃-烷基取代，且

其中前述基團定義中述及之芳基在各情況中意指經R⁷基單-或二取代之苯基，其中該等取代基可相同或不同，且

R⁷代表氫原子、氟、氯、溴或碘原子或C₁₋₃-烷基、羥基、C₁₋₃-烷基氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或氰基，且

前述基團定義中述及之雜芳基意指吡啉基、噻吩基、噁啉基或吡嗪基，其中前述雜芳基係經R⁷基單-或二取代，其中該等取代基可相同或不同，且R⁷係如前述定義，且除非另有說明，前述烷基可為直鏈或分支。

較佳之前述通式I化合物為其中：

R^a代表苯基、1-苯基乙基或茚滿-4-基，其中苯基核在各情況下係經基團R¹至R³取代，其中

R¹代表氫、氟、氯或溴原子，

甲基、三氟甲基或乙炔基，

苯基氧基或苯基甲氧基，其中前述基之苯基基團可視情況經氟或氯原子取代，或

吡啶基氧基或吡啶基甲氧基，其中前述基之吡啶基基團係視情況經甲基或三氟甲基取代，

R^2 代表氫、氟或氯原子或甲基，且

R^3 代表氫原子，

R^b 代表吡啶-1-基、吡咯啉-1-基、哌啶-1-基、均哌啶-1-基、嗎啉-4-基、均嗎啉-4-基、哌嗪-1-基、4-(C_{1-3} -烷基-羰基)-哌嗪-1-基、4-(C_{1-3} -烷基-磺醯基)-哌嗪-1-基、均哌嗪-1-基、4-(C_{1-3} -烷基-羰基)-均哌嗪-1-基或4-(C_{1-3} -烷基-磺醯基)-均哌嗪-1-基，各情況下該等基團可經 R^4 單-或二取代，其中該等取代基可相同或不同，而且

R^4 代表氟原子，

C_{1-3} -烷基，

胺基、 C_{1-3} -烷基胺基、二-(C_{1-3} -烷基)胺基、 C_{1-3} -烷基-羰基胺基、N-(C_{1-3} -烷基)- C_{1-3} -烷基-羰基胺基、 C_{1-3} -烷基-磺醯基胺基或

N-(C_{1-3} -烷基)- C_{1-3} -烷基-磺醯基胺基，

胺基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-3} -烷基胺基- C_{1-3} -烷基、二-(C_{1-3} -烷基)胺基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-3} -烷基-羰基胺基- C_{1-3} -烷基、N-(C_{1-3} -烷基)- C_{1-3} -烷基-羰基胺基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-3} -烷基-磺醯基胺基- C_{1-3} -烷基或N-(C_{1-3} -烷基)- C_{1-3} -烷基-磺醯基胺基- C_{1-3} -烷基，

羥基、 C_{1-3} -烷基氧基或 C_{1-3} -烷基-羰基氧基，

羥基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-3} -烷基氧基- C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -烷基-羰基氧基- C_{1-3} -烷基，

C₁₋₃-烷基-羰基、氰基、C₁₋₄-烷基-氧基羰基、羧基，胺基羰基、C₁₋₃-烷基-胺基羰基或二-(C₁₋₃-烷基)胺基-羰基，

C₁₋₃-烷基羰基-C₁₋₃-烷基、氰基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₄-烷基氧基羰基-C₁₋₃-烷基、胺基羰基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₃-烷基胺基羰基-C₁₋₃-烷基或二-(C₁₋₃-烷基)胺基羰基-C₁₋₃-烷基，

C₁₋₄-烷基硫烷基、C₁₋₄-烷基亞磺醯基、C₁₋₄-烷基磺醯基、胺基磺醯基、C₁₋₃-烷基-胺基磺醯基或二-(C₁₋₃-烷基)胺基-磺醯基，

C₁₋₄-烷基硫烷基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₄-烷基亞磺醯基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₄-烷基磺醯基-C₁₋₃-烷基、胺基磺醯基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₃-烷基-胺基磺醯基-C₁₋₃-烷基或二-(C₁₋₃-烷基)胺基-磺醯基-C₁₋₃-烷基，

且其中前述R⁶所述及之雜環可又經氧代基取代，

R^c代表氫原子，

羥基，

C₁₋₃-烷基氧基，

經一至三個氟原子取代之甲氧基，

在2位置經R⁵基取代之乙氧基，其中

R⁵代表羥基、C₁₋₃-烷基氧基、胺基、C₁₋₃-烷基胺基、二-(C₁₋₃-烷基)胺基、雙-(2-甲氧基乙基)-胺基、吡咯啉-1-基、哌啉-1-基、嗎啉-4-基、均嗎啉-4-基、哌嗪-1-基或4-C₁₋₃-烷基-哌嗪-1-基，

在3位置經 R^5 基取代之丙氧基，其中 R^5 係如前述定義，或

在4位置處經 R^5 基取代之丁氧基，其中 R^5 係如前述定義，且

其中，除非另有說明，否則前述烷基可為直鏈或分支，其互變體、立體異構物、其混合物及其鹽。

最佳之前述通式I化合物為如下之化合物，其中

R^a 代表1-苯基乙基、3-乙炔基苯基、3-溴-2-氟-苯基、3-溴-4-氟-苯基、3-氯-2-氟-苯基、3-氯-4-氟-苯基、5-氯-2-氟-苯基、2-氟-3-甲基-苯基、2-氟-5-甲基-苯基、3-氟-5-甲基-苯基、4-氟-3-甲基-苯基、2,4-二氟-3-甲基-苯基、2,5-二氟-3-甲基-苯基、3-氯-2-甲基-苯基或茚滿-4-基，

3-氯-4-苄基氧基-苯基、3-氯-4-[(3-氟-苄基)氧基]-苯基、4-(吡啶-3-基氧基)-苯基、4-[(6-甲基-吡啶-3-基)氧基]-苯基、3-甲基-4-(吡啶-3-基氧基)-苯基、3-甲基-4-[(6-甲基-吡啶-3-基)氧基]-苯基、3-氯-4-(吡啶-3-基氧基)-苯基或3-氯-4-[(6-甲基-吡啶-3-基)氧基]-苯基，

R^b 代表吡啶-1-基、吡咯啉-1-基、哌啶-1-基、嗎啉-4-基、哌嗪-1-基、4-(C_{1-3} -烷基-羰基)-哌嗪-1-基或4-(C_{1-3} -烷基-磺基)-哌嗪-1-基，該等基在各情況下可經 R^4 單-或二取代，其中該等取代基可相同或不同，且

R^4 代表氟原子，

C_{1-3} -烷基，

胺基、 C_{1-3} -烷基胺基、二-(C_{1-3} -烷基)胺基、 C_{1-3} -

烷基-羰基胺基、N-(C₁₋₃-烷基)-C₁₋₃-烷基-羰基胺基、C₁₋₃-烷基-磺醯基胺基或

N-(C₁₋₃-烷基)-C₁₋₃-烷基-磺醯基胺基，

胺基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₃-烷基胺基-C₁₋₃-烷基、二-(C₁₋₃-烷基)胺基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₃-烷基-羰基胺基-C₁₋₃-烷基、N-(C₁₋₃-烷基)-C₁₋₃-烷基-羰基胺基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₃-烷基-磺醯基胺基-C₁₋₃-烷基或N-(C₁₋₃-烷基)-C₁₋₃-烷基-磺醯基胺基-C₁₋₃-烷基，

羥基、C₁₋₃-烷基氧基或C₁₋₃-烷基-羰基氧基，

羥基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₃-烷基氧基-C₁₋₃-烷基或C₁₋₃-烷基-羰基氧基-C₁₋₃-烷基，

C₁₋₃-烷基-羰基、氰基、C₁₋₄-烷基-氧基羰基、羧基，胺基羰基、C₁₋₃-烷基-胺基羰基或二-(C₁₋₃-烷基)胺基-羰基，

C₁₋₃-烷基羰基-C₁₋₃-烷基、氰基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₄-烷基氧基羰基-C₁₋₃-烷基、胺基羰基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₃-烷基胺基羰基-C₁₋₃-烷基或二-(C₁₋₃-烷基)胺基羰基-C₁₋₃-烷基，

C₁₋₄-烷基硫烷基、C₁₋₄-烷基亞磺醯基、C₁₋₄-烷基磺醯基、胺基磺醯基、C₁₋₃-烷基-胺基磺醯基或二-(C₁₋₃-烷基)胺基-磺醯基，

C₁₋₄-烷基硫烷基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₄-烷基亞磺醯基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₄-烷基磺醯基-C₁₋₃-烷基、胺基磺醯基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₃-烷基-胺基磺醯基-C₁₋₃-烷基或

二-(C₁₋₃-烷基)胺基-磺醯基-C₁₋₃-烷基，

且其中前述R⁶所述及之雜環可又經氧代基取代，

R^c代表氫原子，

甲氧基或乙氧基，

在2位置經R⁵基取代之乙氧基，其中

R⁵代表羥基、甲氧基、乙氧基、胺基、二甲胺基、二乙胺基、雙-(2-甲氧基乙基)-胺基、吡咯啉-1-基、哌啉-1-基、嗎啉-4-基、均嗎啉-4-基、哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基或4-乙基哌嗪-1-基，

在3位置經R⁵基取代之丙氧基，其中R⁵係如前述定義，或

在4位置經R⁵基取代之丁氧基，其中R⁵係如前述定義，且

其中，除非另有說明，否則前述烷基可為直鏈或分支，其互變體、立體異構物、其混合物及其鹽。

最佳之前述通式I化合物為如下之化合物，其中

R^a代表1-苯基乙基、3-乙炔基苯基、3-氯-2-氟-苯基、3-氯-4-氟-苯基、5-氯-2-氟-苯基、2-氟-3-甲基-苯基、2-氟-5-甲基-苯基、3-氟-5-甲基-苯基、4-氟-3-甲基-苯基、2,4-二氟-3-甲基-苯基、2,5-二氟-3-甲基-苯基、3-氯-2-甲基-苯基或茚滿-4-基，

R^b代表吡啶-1-基、吡咯啉-1-基、哌啉-1-基、嗎啉-4-基、哌嗪-1-基、4-(C₁₋₃-烷基-羰基)-哌嗪-1-基或4-(C₁₋₃-烷基-磺醯基)-哌嗪-1-基，該等基在各情況下可經R⁴單-或二

取代，其中該等取代基可相同或不同，且

R^4 代表氟原子，

C_{1-3} -烷基，

胺基、 C_{1-2} -烷基胺基、二- $(C_{1-2}$ -烷基)胺基、 C_{1-2} -烷基-羰基胺基、N- $(C_{1-2}$ -烷基)- C_{1-2} -烷基-羰基胺基、 C_{1-2} -烷基-磺醯基胺基或N- $(C_{1-2}$ -烷基)- C_{1-2} -烷基-磺醯基胺基，

胺基- C_{1-2} -烷基、 C_{1-2} -烷基胺基- C_{1-2} -烷基、二- $(C_{1-2}$ -烷基)胺基- C_{1-2} -烷基、 C_{1-2} -烷基-羰基胺基- C_{1-2} -烷基、N- $(C_{1-2}$ -烷基)- C_{1-2} -烷基-羰基胺基- C_{1-2} -烷基、 C_{1-2} -烷基-磺醯基胺基- C_{1-2} -烷基或N- $(C_{1-2}$ -烷基)- C_{1-2} -烷基-磺醯基胺基- C_{1-2} -烷基，

羥基、 C_{1-2} -烷基氧基或 C_{1-2} -烷基-羰基氧基，

羥基- C_{1-2} -烷基、 C_{1-2} -烷基氧基- C_{1-2} -烷基或 C_{1-2} -烷基-羰基氧基- C_{1-2} -烷基，

C_{1-2} -烷基-羰基、氰基、 C_{1-2} -烷基-氧基羰基、羧基，胺基羰基、 C_{1-2} -烷基-胺基羰基或二- $(C_{1-2}$ -烷基)胺基-羰基，

C_{1-2} -烷基羰基- C_{1-2} -烷基、氰基- C_{1-2} -烷基、 C_{1-2} -烷基氧基羰基- C_{1-2} -烷基、胺基羰基- C_{1-2} -烷基、 C_{1-2} -烷基胺基羰基- C_{1-2} -烷基或二- $(C_{1-2}$ -烷基)胺基羰基- C_{1-2} -烷基，

C_{1-2} -烷基硫烷基、 C_{1-2} -烷基亞磺醯基或 C_{1-2} -烷基磺醯基，

C_{1-2} -烷基硫烷基- C_{1-2} -烷基、 C_{1-2} -烷基亞磺基-

C_{1-2} -烷基或 C_{1-2} -烷基磺基- C_{1-2} -烷基，

且其中前述 R^6 所述及之雜環可又經氧代基取代，

R^c 代表氮原子，

甲氧基、乙氧基或2-(甲氧基)-乙氧基，

2-(嗎啉-4-基)乙氧基、3-(嗎啉-4-基)丙氧基或4-(嗎啉-4-基)丁氧基，

其互變體、立體異構物、其混合物及其鹽。

最佳之前述通式I化合物為如下之化合物，其中

R^a 代表1-苯基乙基、3-氯-2-氟-苯基、3-氯-4-氟-苯基、5-氯-2-氟-苯基、2-氟-3-甲基-苯基、2-氟-5-甲基-苯基、3-氟-5-甲基-苯基、4-氟-3-甲基-苯基、2,4-二氟-3-甲基-苯基、3-氯-2-甲基-苯基或茚滿-4-基，

R^b 代表吡啶-1-基、吡咯啉-1-基、哌啶-1-基、嗎啉-4-基或3-氧代-哌嗪-1-基，該等基在各情況下可經 R^4 單-或二取代，其中該等取代基可相同或不同，且

R^4 代表甲基、羥基、氟基、胺基羰基、甲基胺基-羰基或二甲胺基-羰基，且

R^c 代表甲氧基，

其互變體、立體異構物、其混合物及其鹽。

前述所示之通式I之雙環雜環且為較佳、特佳、最特佳及尤其佳之各情況下指定之子基團中，特別被強調者在各情況下應為下述之化合物，其中

R^a 代表3-氯-2-氟-苯基，

2-氟-3-甲基-苯基，

2-氟-5-甲基-苯基，或

3-氟-2-甲基-苯基，

R^b 代表3-氧代-哌嗪-1-基，或

4-甲基-3-氧代-哌嗪-1-基，且

R^c 代表甲氧基，

其中對 R^a 尤其可述及3-氟-2-氟-苯基，對 R^b 尤其可述及3-氧代-哌嗪-1-基或4-甲基-3-氧代-哌嗪-1-基，且對 R^c 尤其可述及甲氧基，且

其中各情況中較佳者為環己烷之1,4位置之取代基為反式排列者。

特別值得提及者為下列通式I之最佳化合物：

(a) 4-[(3-氟-2-氟-苯基)胺基]-6-[順式-4-(嗎啉-4-基)-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，

(b) 4-[(3-氟-2-氟-苯基)胺基]-6-[反式-4-(嗎啉-4-基)-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，

(c) 4-[(3-氟-2-氟-苯基)胺基]-6-[(R)-順式-4-(3-羥基-吡咯啉-1-基)-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，

(d) 4-[(3-氟-2-氟-苯基)胺基]-6-[(R)-反式-4-(3-羥基-吡咯啉-1-基)-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，

(e) 4-[(3-氟-2-氟-苯基)胺基]-6-[(S)-順式-4-(3-羥基-吡咯啉-1-基)-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，

(f) 4-[(3-氟-2-氟-苯基)胺基]-6-[(S)-反式-4-(3-羥基-吡咯啉-1-基)-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，

(g) 4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[順式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，

(h) 4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[反式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，

(i) 4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[(S)-順式-4-[2-(N,N-二甲基胺基羰基)-吡咯啉-1-基]-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，

(j) 4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[(S)-反式-4-[2-(N,N-二甲基胺基羰基)-吡咯啉-1-基]-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，

(k) 4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[(S)-順式-4-[2-(胺基羰基)-吡咯啉-1-基]-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，

(l) 4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[(S)-反式-4-[2-(胺基羰基)-吡咯啉-1-基]-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，

(m) 4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[反式-4-(4-甲基-3-氧代-哌嗪-1-基)-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，

(n) 4-[(2-氟-3-甲基-苯基)胺基]-6-[反式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，

(o) 4-[(2-氟-5-甲基-苯基)胺基]-6-[反式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，

(p) 4-[(2,4-二氟-3-甲基-苯基)胺基]-6-[反式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，及

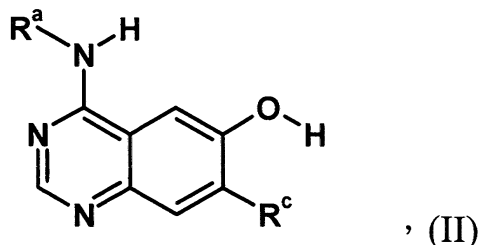
(q) 4-[(3-氯-2-甲基-苯基)胺基]-6-[反式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，

及其鹽。

【實施方式】

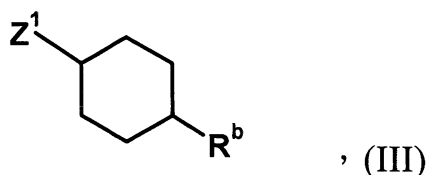
通式I之化合物可以例如下列之方法製備：

a) 使下列通式之化合物：



其中

R^a 及 R^c 如前述定義，與下列通式之化合物反應：



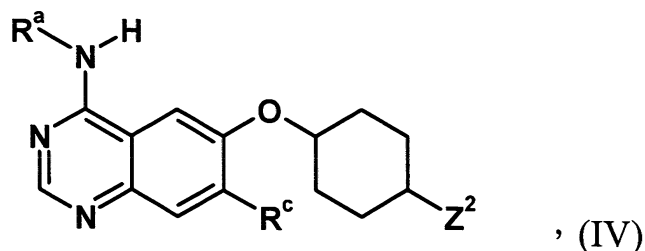
其中

R^b 如前述定義且 Z^1 代表離去基如鹵素原子，例如氯或溴原子、磺醯基氧基如甲烷磺醯基氧基或對-甲苯磺醯基氧基或羥基。

與其中 Z^1 代表鹵素原子或磺醯基氧基之通式(III)化合物之反應較適當係在溶劑如乙醇、異丙醇、乙腈、甲苯、四氫呋喃、二噁烷、二甲基甲醯胺、二甲基亞砷或N-甲基吡咯啉酮中，較好在鹼如碳酸鉀、第三丁氧基鉀、氫化鈉或N-乙基-二異丙基胺存在下，於20至160°C之溫度下，例如在80°C至140°C之溫度下進行。與其中 Z^1 代表羥基之通式III化合物之反應係在脫水劑存在下，較好在膦及偶氮二甲酸衍生物例如三苯基膦/偶氮二甲酸二乙酯存在下，較好

在溶劑如二氯甲烷、乙腈、四氫呋喃、二噁烷、甲苯或乙二醇二乙醚中，在 -50 至 150°C 間之溫度下，但較好在 -20 至 80°C 間之溫度下進行。

b) 使下列通式之化合物：



其中

R^a 及 R^c 如前述定義，且 Z^2 代表離去基如鹵素原子例如氯或溴原子或磺醯基氧基如甲烷磺醯基氧基或對-甲苯磺醯基氧基，與下列通式之化合物反應：

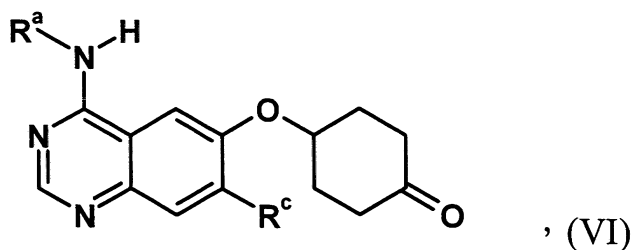


其中

R^b 如前述定義。

該反應較好在有機或無機鹼如碳酸鉀或N-乙基-二異丙基胺存在下，例如在溶劑如乙醇、異丙醇、乙腈、甲苯、四氫呋喃、二噁烷、二甲基甲醯胺、二甲基亞砷或N-甲基吡咯啉酮中，在 0°C 至 150°C 之溫度下進行。

c) 使下列通式之化合物：



其中

R^a 及 R^c 如前述定義，與下列通式之化合物在還原劑存在下反應：

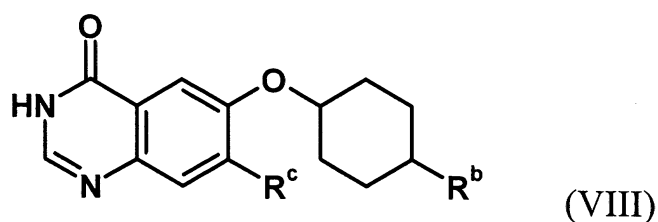


其中

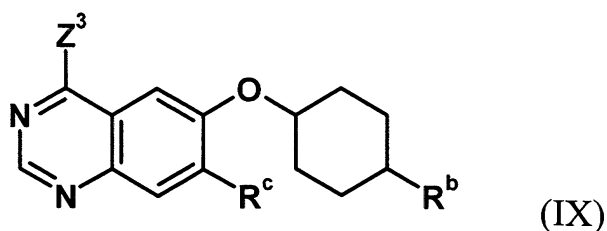
R^b 如前述定義。

該還原性胺化係在溶劑如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、甲醇、乙醇、四氫呋喃或二噁烷中，在還原劑如三乙醯氧基硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉存在下，視情況在乙酸存在下，在0℃至80℃間之溫度下進行。該還原性胺化亦可在觸媒如鈀/活性碳或氧化鉑存在下與氫氣進行。另一可能性為自通式VI之酮及通式VII之胺以例如異丙氧化鈦(IV)使脫除水後形成烯胺，且接著以例如硼氫化鈉或氫/鈀/活性碳使之還原。

d) 使下列通式(VIII)之化合物：



其中 R^b 及 R^c 如前述定義，與鹵化劑例如醯鹵如亞磺醯氯、亞磺醯溴、三氯化磷、五氯化磷或磷醯氯反應，獲得通式(IX)之中間化合物，



其中 R^b 及 R^c 如前述定義且 Z^3 代表鹵素原子如氯或溴原子，
且接著與通式 (X) 之化合物反應，

R^a-NH_2 (X)，其中 R^a 如前述定義，或其鹽。

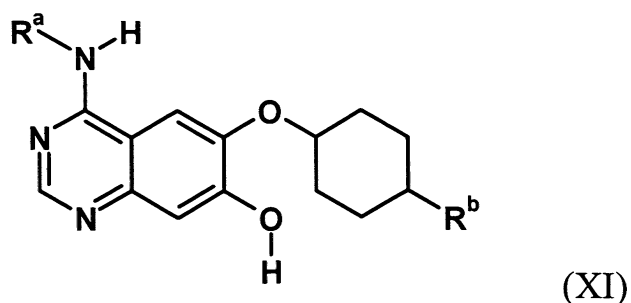
與鹵化劑之反應係視情況在溶劑如二氯甲烷、氯仿、乙腈或甲苯中，且視情況在鹼如 N,N-二乙基苯胺、三乙胺或 N-乙基-二異丙基胺存在下，於 $20^\circ C$ 至 $160^\circ C$ ，較好 $40^\circ C$ 至 $120^\circ C$ 之溫度下進行。然而，該反應較好以亞磺醯醯氯及催化量之二甲基甲醯胺，在反應混合物之沸騰溫度下進行或與磷醯氯在三乙胺存在下，於反應混合物之沸騰溫度下進行。

通式 (IX) 化合物與通式 (X) 化合物或其鹽之反應較好在溶劑如乙醇、異丙醇、乙腈、二噁烷或二甲基甲醯胺中，視情況在鹼如碳酸鉀、三乙胺或 N-乙基-二異丙基胺存在下，在 $20^\circ C$ 至 $160^\circ C$ ，較好在 $60^\circ C$ 至 $120^\circ C$ 之溫度下進行。然而，該反應較好在異丙醇中，於反應混合物之沸騰溫度下進行。

通式 (VIII) 化合物反應形成通式 (I) 之化合物亦可如單槽反應般，例如於乙腈中在三乙胺存在下進行。

e) 為了製備其中 R^c 代表如前述之視情況經烷氧基取代之一之通式 I 化合物：

使下列通式之化合物：



其中 R^a 及 R^b 如前述定義，與下列通式之化合物反應：



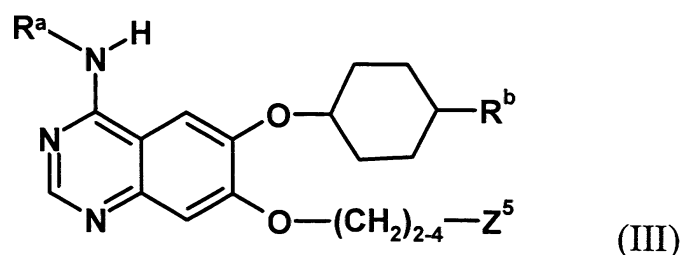
其中 $R^{c'}$ 代表 C_{1-4} -烷基、經 1 至 3 個氟原子取代之甲基或乙基、 C_{3-7} -環烷基或 C_{3-7} -環烷基- C_{1-4} -烷基、四氫呋喃-3-基、四氫吡喃-3-基或四氫吡喃-4-基、四氫呋喃基- C_{1-4} -烷基或四氫吡喃基- C_{1-4} -烷基、經 R^7 取代之 C_{2-4} -烷基(其中 R^7 如前述定義)、經在 1 位置經 R^8 取代之吡咯啉基、哌啉基或均哌啉基取代之 C_{1-4} -烷基、或經在 4 位置經 R^8 (其中各情況中之 R^8 係如前述定義)取代之嗎啉基取代之 C_{1-4} -烷基，且

Z^4 代表離去基如鹵素原子、烷基磺醯基氧基、芳基磺醯基氧基或羥基。

若離去基為鹵素原子如氯、溴或碘原子、或烷基磺醯基氧基或芳基磺醯基氧基如甲烷磺醯基氧基或對-甲苯磺醯基氧基，則該反應較好在有機或無機鹼如碳酸鉀、氫化鈉或 N-乙基-二異丙基胺存在下進行。若離去基為羥基，則反應係在脫水劑存在下進行，較好在膦及偶氮二羧酸衍生物例如三苯基膦/偶氮二甲酸二乙酯存在下進行。

f) 為了製備通其中 R^c 代表經視情況取代之胺基、烷基胺基或二烷基胺基或經由亞胺基氮原子鍵結之視情況取代之雜環基取代之前述烷基氧基之一之通式 I 之化合物：

使下列通式之化合物：

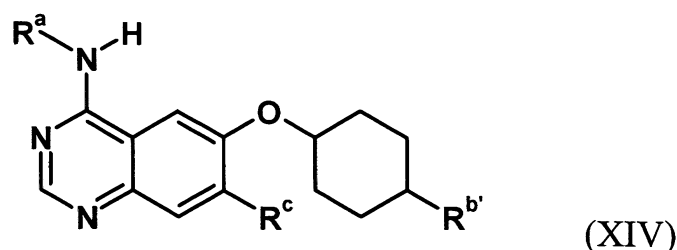


其中 R^a 及 R^b 如前述定義且 Z^5 代表離去基如鹵素原子，例如氯或溴原子或磺醯基氧基如甲烷磺醯基氧基或對-甲苯磺醯基氧基，與

氨、對應之視情況取代之烷基胺、二烷基胺或亞胺基化合物或其適宜之鹽或衍生物例如嗎啉反應。

g) 為了製備其中 R^b 含有一或多個羥基之通式 I 化合物：

使保護基自下列通式之化合物斷鍵：



其中 R^a 及 R^c 如前述定義，且 $R^{b'}$ 含一或多個可轉化成羥基之基，例如視情況取代之苄基氧基、矽烷基氧基、乙醯基氧基、苯甲醯基氧基、甲氧基、乙氧基、第三丁氧基或三苯甲基氧基。

保護基在水性溶劑中，例如於水、異丙醇/水、乙酸/水、四氫呋喃/水或二噁烷/水中，在酸如三氟乙酸、鹽酸或硫酸存在下，或在鹼金屬鹼如氫氧化鈉或氫氧化鉀存在下經水解斷鍵，或例如在碘三甲基矽烷存在下，於 0 至 120 °C 之溫度下，較好在 10 至 100 °C 之溫度下經非質子性斷

鍵。

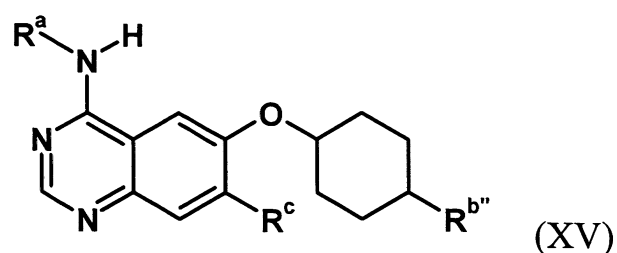
苄基或甲氧基苄基係在觸媒如鈀/碳存在下，在適宜溶劑如甲醇、乙醇、乙酸乙酯或冰醋酸中，視情況添加酸如鹽酸，在0至100℃之溫度下，但較好在20至60℃間之周圍溫度下，且在1至7巴，但較好在3至5巴之氫氣壓下以氫氣氫解性斷鍵。然而，2,4-二甲氧基苄基較好在苯甲醚存在下於三氟乙酸中斷鍵。

第三丁基或苄基係以例如酸如三氟乙酸、鹽酸或氫溴酸處理，或以碘三甲基矽烷處理，視情況使用溶劑如二氯甲烷、二噁烷、甲醇或乙醚斷鍵。

矽烷氧基例如第三丁基-二甲基矽烷基係經例如以氟化物如第三丁基氟化銨處理，視情況使用溶劑如四氫呋喃或二噁烷斷鍵。

h) 為了製備其中 R^b 含-NH-基之通式I化合物：

使保護基自下列通式之化合物斷鍵：



其中 R^a 及 R^c 如前述定義，且 $R^{b''}$ 具有前述 R^b 定義之意，先決條件為 $R^{b''}$ 含有經保護之氮原子。

胺基、烷基胺基或亞胺基之習知保護基包含例如甲醯基、乙醯基、三氟乙醯基、乙氧基羰基、第三丁氧基羰基、苄基氧基羰基、苄基、甲氧基苄基或2,4-二甲氧基苄

基，但對於胺基而言亦可使用酞基。

保護基係藉由例如在水性溶劑中，例如在水、異丙醇/水、乙酸/水、四氫呋喃/水或二噁烷/水中，在酸如三氟乙酸、鹽酸或硫酸存在下，或在鹼金屬鹼如氫氧化鈉或氫氧化鉀存在下水解斷鍵，或例如在碘三甲基矽烷存在下，在0至120℃之溫度下，較好在10至100℃之溫度下非質子性斷鍵。

然而，苄基、甲氧基苄基或苄基氧基羰基係經由例如在觸媒如鈀/碳存在下，於適宜溶劑如甲醇、乙醇、乙酸乙酯或冰醋酸中，視情況添加酸如鹽酸，在0至100℃之溫度下，但較好在20至60℃間之周圍溫度下，且在1至7巴，較好3至5巴之氫氣壓下氫解斷鍵。

然而，2,4-二甲氧基苄基較好在三氟乙酸中，於苯甲醚存在下斷鍵。

第三丁基或第三丁氧基羰基較好係經由以酸如三氟乙酸或鹽酸處理，或以碘三甲基矽烷處理，視情況使用溶劑如二氯甲烷、二噁烷、甲醇或乙醚斷鍵。

三氟乙醯基較好視情況在溶劑如乙酸存在下，在50至120℃之溫度下，以酸例如鹽酸處理而進行，或視情況在溶劑如四氫呋喃存在下，在0至50℃之溫度下，以氫氧化鈉溶液處理而進行。

酞基較好在聯胺或一級胺如甲胺、乙胺、正丁胺或乙醇胺存在下，在溶劑如甲醇、乙醇、異丙醇、甲苯/水或二噁烷中，在20至50℃之溫度下斷鍵。

若依據本發明，係獲得含有胺基、烷基胺基或亞胺基之通式I之化合物，則可藉由醯化作用或磺醯化作用將該化合物轉化成通式I之對應醯基或磺醯基化合物，其中所用之醯化劑可為例如羧醯鹵化物、羧酸酐及羧酸與活化劑如N,N'-羰基二咪唑、N,N'-二環己基碳二醯亞胺或O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗四氟硼酸鹽，且所用之磺醯化作用可為磺醯鹵化物，及/或

若獲得含胺基、烷基胺基或亞胺基之通式I化合物，則可經由烷化或還原性烷化作用將該化合物轉化成通式I之對應烷基化合物，及/或

若獲得含烷氧基羰基之通式I化合物，則可經由酯斷鍵將該化合物轉化成羧酸，及/或

若獲得含烷氧基羰基之通式I化合物，則可藉由與胺反應使該化合物轉化成羧酸醯胺衍生物，及/或

若獲得含羰基之通式I化合物，則可藉由與胺反應將該化合物轉化成羧酸醯胺衍生物。

前文所述反應中，存在之任何反應基如羥基、胺基、烷基胺基或亞胺基在反應期間均可藉由可在反應後再度斷鍵之習知保護基保護。

例如羥基之保護基可為三甲基矽烷基、乙醯基、三苯甲基、苄基或四氫吡喃基。

胺基、烷基胺基或亞胺基之保護基可為例如甲醯基、乙醯基、三氟乙醯基、乙氧基羰基、第三丁氧基羰基、苄基氧基羰基、苄基、甲氧基苄基或2,4-二甲氧基苄基。

使用之任何保護基可接著視情況藉由例如在水性溶劑，例如水、異丙醇/水、乙酸/水、四氫呋喃/水或二噁烷/水中，在酸如三氟乙酸、鹽酸或硫酸存在下，或在鹼金屬鹼如氫氧化鈉或氫氧化鉀存在下水解斷鍵，或例如在碘三甲基矽烷存在下，在0至120℃之溫度下，較好在10至100℃之溫度下非質子性斷鍵。

然而，苄基、甲氧基苄基或苄基氧基羰基係經由例如在觸媒如鈀/碳存在下，於適宜溶劑如甲醇、乙醇、乙酸乙酯或冰醋酸中，視情況添加酸如鹽酸，在0至100℃之溫度下，但較好在20至60℃間之周圍溫度下，且在1至7巴，但較好3至5巴之氫氣壓下以氫氣氫解斷鍵。然而，2,4-二甲氧基苄基較好在三氟乙酸中，於苯甲醚存在下斷鍵。

第三丁基或第三丁氧基羰基較好係經由以酸如三氟乙酸或鹽酸處理，或以碘三甲基矽烷處理，視情況使用溶劑如二氯甲烷、二噁烷、甲醇或乙醚而斷鍵。

三氟乙醯基較好視情況在溶劑如乙酸存在下，在50至120℃之溫度下以酸如鹽酸處理斷鍵，或在溶劑如四氫呋喃存在下，在0至50℃之溫度下以氫氧化鈉溶液處理而斷鍵。

其他適宜之保護基及使之導入或斷鍵之可能方法敘述於例如Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts之"有機合成之保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)"，Wiley-VCH中。

再者，所得之通式I化合物可解析成其對映異構物及/或

非對映異構物，如前文所述。因此，例如順式/反式混合物可解析成其順式及反式異構物，且可將具有至少一個光學活性之碳原子之化合物分離成其對映異構物。

因此，例如所得之順式/反式混合物可藉由層析解析成其順式及反式異構物，所得之以消旋體出現之通式I化合物可經由先前已知之方法(參考Allinger N. L. and Eliel E. L. In "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971)分離成其光學對映體，且具有至少2個不對稱碳原子之通式I化合物可使用先前已知之方法，例如層析及/或分段結晶，以其物理-化學差異為準解析成其非對映異構物，且若獲得之此等化合物為消旋形式，則可接著解析成如前述之對映異構物。

對映異構物較好以基於對掌相之管柱分離或自光學活性溶劑再結晶，或藉由與消旋化合物形成鹽或衍生物例如酯或醃胺、尤其是酸及活化之衍生物或其醇之光學活性物質反應，且例如基於其溶解度差異而分離因此獲得之鹽或衍生物之非對映異構混合物，同時可藉由適宜藥劑之作用，自純的非對映異構鹽或衍生物釋出游離對映體。常用之光學活性酸為例如D-及L-形式之酒石酸或二苯甲醃基酒石酸、二-鄰-甲苯基酒石酸、蘋果酸、扁桃酸、樟腦磺酸、麩胺酸、門冬胺酸或奎寧酸。光學活性醇可為例如(+)或(-)-薄荷腦且醃胺中光學活性醃基可為例如(+)-或(-)-薄荷基氧基羰基。

此外，所得之式I化合物可與無機或有機酸或鹼轉化成

其鹽，尤其是針對醫藥用途轉化成生理上可接受性鹽。可就該目地使用之酸包含例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、對-甲苯磺酸、磷酸、富馬酸、琥珀酸、苯甲酸、水楊酸、扁桃酸、乳酸、丙二酸、檸檬酸、L-蘋果酸、L-酒石酸或馬來酸。就該目地適宜之鹼包含例如氫氧化鈉溶液、氫氧化鉀溶液、氫氧化鈣、二乙醇胺或N-甲基-D-葡萄糖胺。

名詞" C_{1-4} -烷基"(包含其為其他基團之成分時)意指分支及未分支之具有1至4個碳原子之烷基。實例包含：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基。針對前述基亦可視情況使用簡寫Me、Et、*n*-Pr、*i*-Pr、*n*-Bu、*i*-Bu、*t*-Bu、等。除非另有說明，否則定義之丙基及丁基包含該等基之所有可能異構型式。因此例如丙基包含正丙基及異丙基，丁基包含異丁基、第二丁基及第三丁基。

名詞" C_{2-3} -烯基"(包含為其他基團之成分時)意指具有2至3個碳原子之分支及未分支烯基，條件為其具有至少一個雙鍵。實例包含：乙烯基或烯丙基。

名詞" C_{2-3} -炔基"(包含為其他基團之成分時)意指具有2至3個碳原子之炔基，條件為具有至少一個三鍵。實例包含：乙炔基或炔丙基。

名詞" C_{3-7} -環烷基"(包含為其他基團之成分時)意指具有3至7個碳原子之環狀烷基。實例包含：環丙基、環戊基或環己基。除非另有說明，環狀烷基可經一或多個選自甲

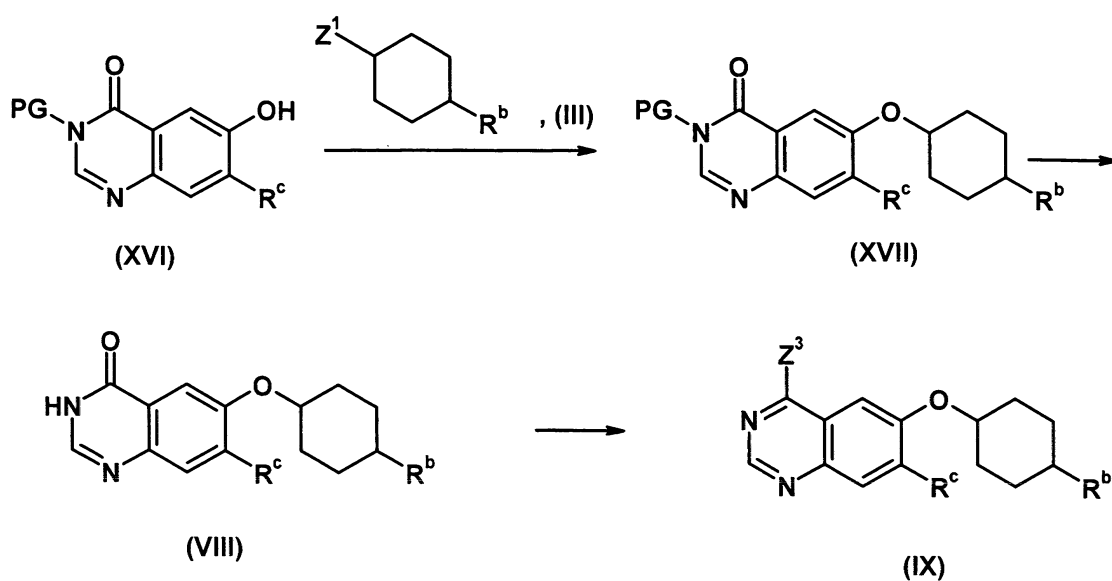
基、乙基、異丙基、第三丁基、羥基、氟、氯、溴及碘之基取代。

名詞"芳基"(包含為其他基團之成分時)意指具有6、10或14個碳原子之芳族環系統。實例包含：苯基或萘基，較佳之芳基為苯基。除非另有說明，該芳基可經一或多個選自甲基、乙基、異丙基、第三丁基、羥基、氟、氯、溴及碘之基取代。

作為起始物質之通式II至XV之化合物可自文獻獲知至某種程度，或可經由文獻已知之方法製備(參考實例I至XVIII)，視情況額外導入保護基。

製備起始物質之標準方法敘述於例如"March's Advanced Organic Chemistry" by Michael B. Smith及Jerry March, Wiley-VCH or in "Science of Synthesis/Houben-Weyl" published by Thieme中。

例如通式(IX)之化合物可如下列般製備：



反應程序 1

自通式(XVI)之化合物起始，其中PG代表保護基如苄基、4-甲氧基苄基或2,4-二甲氧基苄基，例如，該反應係如前文所述之製程a)般與通式(III)之化合物進行，獲得通式(XVII)之化合物。通式(XVI)之化合物為文獻已知(參閱WO 2004/108664或WO 2007/003486)或可經由文獻中已知之方法製備。

使保護基自通式(XVII)之化合物斷鍵，獲得通式(VIII)之化合物，若PG代表苄基，則在觸媒如鈀/碳存在下與氫氣進行(例如，類似實例IV)。若PG代表4-甲氧基苄基或2,4-二甲氧基苄基則保護基之斷鍵亦可氧化性地進行(例如，與銨(IV)-硝酸銨或與2,3-二氯-5,6-二氯基-1,4-苯醌)或與酸(例如，在苯甲醚存在下與三氯乙酸)進行。

通式(VIII)之化合物可接著轉化成通式(IX)之化合物，如先前製程d)中所述。反應程序1之化合物中 R^b 、 R^c 、 Z^1 及 Z^3 之意係如前文所述。

如前文已經提及，本發明之通式(I)化合物及其生理上可接受性鹽具有有價值之醫藥性質，尤其是對因表皮生長因子受體(EGF-R)介導之訊號傳導之抑制效果，而且該作用可藉由例如抑制配位體結合、受體二聚化作用或酪胺酸激酶本身而達成。亦可阻斷訊號傳送至位在更下游之成分。

新穎化合物之生物性質研究如下：

抑制EGF-R-介導之訊號傳送可藉由可表現人類EGF-R且其存活及增生係倚賴EGF或TGF- α 刺激之細胞加以證明。對嚙鼠類造血組織細胞株經基因改質因而表現功能性人類

EGF-R。因此，此細胞株之增生可藉EGF刺激。

此試驗如下般進行：

於RPMI/1640培養基中培育細胞。以20 ng/ml人類EGF(Promega)刺激增生。爲了研究本發明化合物之抑制活性，使該等化合物溶於100%二甲基亞砷中並以各種稀釋度添加至該培養物中，最大DMSO濃度為1%。該培養物在37°C培育48小時。

爲了測定本發明化合物之抑制活性，使用Cell Titer 96TM水性非放射活性細胞增生分析(AQueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay, Promega)以O.D.單位測量相對細胞數。該相對細胞數計算為與對照組之百分比並由此百分比演算出可抑制細胞50%增生之活性物質濃度(IC₅₀)。

依據本發明化合物展現出例如IC₅₀<10 mM，較好<1 μM。

獲得例如下列之結果：

化合物(實例編號)	EGFR-相關增生之抑制 IC ₅₀ [nM]
1 (反式化合物)	1
1(1) (反式化合物)	1
1(3) (反式化合物)	1
1(5) (反式化合物)	1
(36)	1
(44)	1

因此本發明通式I之化合物可抑制經酪胺酸激酶之訊號傳導，如以人類EGF受體之實例所證明，且因此可用於治

療因酪胺酸激酶之功能亢進造成之生理病理過程。有例如良性或惡性腫瘤，尤其是上皮及神經上皮源之腫瘤，血管內皮細胞之轉移及不正常增生(新血管增生)。

本發明化合物亦可用於預防及治療因刺激酪胺酸激酶造成黏膜產生增加或改變而伴隨之呼吸道及肺部疾病，例如呼吸道之發炎疾病如慢性支氣管炎、慢性窘迫性支氣管炎(COPD)、氣喘、支氣管擴張症、過敏性或非過敏性鼻炎或鼻竇炎、囊狀纖維化、 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症或咳嗽、肺氣腫、肺部纖維化及呼吸道過度反應。

該等化合物亦適用於治療因酪胺酸激酶之活性瓦解造成之腸胃道及膽管與膽囊之發炎性疾病，該等疾病可見於例如慢性發炎性改變如膽囊炎、克隆氏症(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、腸胃道潰瘍或息肉，或該等疾病可能出現於因分泌增加造成之腸胃道疾病中，如Ménétrier's疾病、分泌腺瘤及蛋白質流失徵候群。

此外，通式I之化合物及其生理上可接受性鹽可用於治療因酪胺酸激酶之功能不正常造成之其他疾病，如表皮過度增生(牛皮癬)、良性攝護腺肥大(BPH)、發炎過程、免疫系統之疾病、造血細胞之過度增生、鼻息肉之治療、等。

由於其生物性質之理由，本發明之化合物可以本身使用或與其他藥理活性化合物配合使用於例如腫瘤之治療，以單一療法或搭配其他抗腫瘤治療劑使用，例如與拓撲異構酶抑制劑(例如妥普苷(etoposide))、有絲分裂抑制劑(例

如，長春花鹼(vinblastine))、與核酸相互作用之化合物(例如，順氯胺鉑(Cis-platin)、環磷醯胺、阿黴素(adriamycin))、荷爾蒙拮抗劑(例如，坦莫西芬(tamoxifen))、代謝過程之抑制劑(例如，5-FU等)、細胞激素(例如，干擾素)、抗體等。就呼吸道疾病之治療而言，此等化合物可以本身使用或配合呼吸道用之其他治療劑使用，如具有黏痰溶解劑(例如，安伯希醇(ambroxol)、N-乙醯基半胱胺酸)、支氣管清除劑(broncholytic)(例如，噻托鉍(tiotropium)或異丙托(ipratropium)或酚諾妥醇(fenoterol)、沙美妥醇(salmeterol)、沙布塔莫(salbutamol))及/或消炎活性劑(例如，茶鹼或糖皮質激素)之物質。就治療腸胃道區域之疾病而言，此等化合物亦可以本身投藥或配合具有能動性或分泌作用之物質而投藥。此等結合物可同時或依序投藥。

此等化合物可以本身或配合其他活性物質，經由靜脈內、皮下、肌肉內、腹膜內或鼻內路徑投藥，經吸入或經皮或口服投藥，而氣溶膠調配物對於吸入而言最適當。

就醫藥用途而言，本發明之化合物通常以0.01-100毫克/公斤體重，較好以0.1-15毫克/公斤之劑量用於溫血脊椎動物，尤其是人類。就投藥而言，其係與一或多種習知之情性載劑及/或稀釋劑調配，例如與玉米澱粉、乳糖、葡萄糖、微結晶纖維素、硬脂酸鎂、聚乙烷基吡咯啉酮、檸檬酸、酒石酸、水、水/乙醇、水/甘油、水/山梨糖醇、水/聚乙二醇、丙二醇、硬脂基醇、羧基甲基纖維素或脂肪物質如硬質脂肪或其適宜之混合物調配，以獲得習知之醫藥

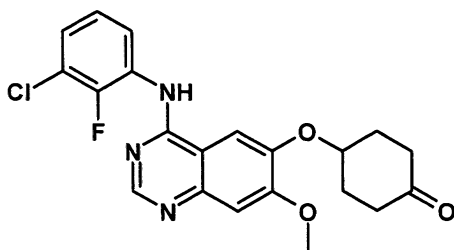
製劑如未包衣或包衣錠、膠囊、粉劑、懸浮液、溶液、糖漿或栓劑。

下列實例將更詳細的說明本發明，但並不用以限制本發明：

起始化合物之製備：

實例 I

4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-(4-氧代-環己基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉



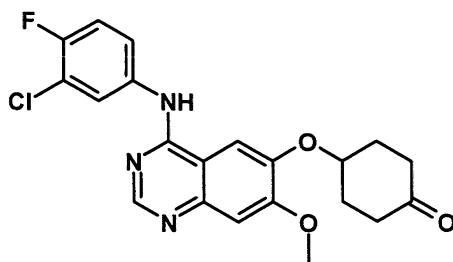
將 25 毫升之 4 M 硫酸添加於含 9.0 克 4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基-氧基)-7-甲氧基-喹唑啉之 110 毫升四氫呋喃中，且使混合物在周圍溫度下攪拌 18 小時。以 4 M 氫氧化鈉溶液使混合物成為鹼性，且以乙酸乙酯萃取數次。合併之有機相經脫水、蒸發且與二乙醚攪拌。抽氣過濾固體並乾燥。

產量：7.4 克(理論之 90%)

質譜 (ESI⁺): m/z=416, 418 [M+H]⁺

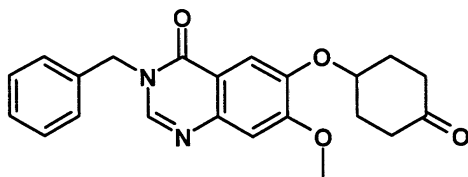
下列化合物係如實例 I 般製備：

(1) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(4-氧代-環己基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉



質譜 (ESI⁺): m/z=416, 418 [M+H]⁺

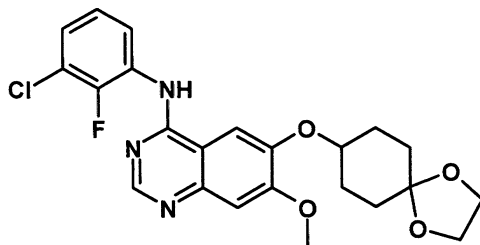
(2) 3-苄基-3,4-二氫-4-氧代-6-(4-氧代-環己基氧基)-7-甲氧基-喹啉



質譜 (ESI⁺): m/z=379 [M+H]⁺

實例 II

4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基-氧基)-7-甲氧基-喹啉



在 50°C 下將 12.5 克碳酸鉀及 16 克 8-甲烷磺醯基氧基-1,4-二氧雜-螺[4,5]癸烷 (參閱例如 Journal of Medicinal Chemistry (1992), 35(12), 2243-7) 添加於 18.1 克 4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-羥基-7-甲氧基-喹啉 (參閱例如 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters(2006), 16(18), 4908-4912) 之 125 毫升二甲基甲醯胺中，且使混合物在 80°C 下攪拌 18 小時。添加另一份 4.7 克之碳酸鉀及 4.0 克 8-甲烷

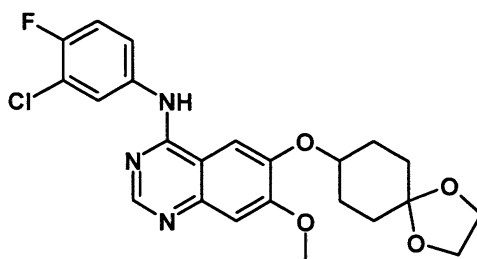
磺醯基氧基-1,4-二氧雜-螺[4,5]癸烷，且使混合物在80℃下再攪拌7小時。使反應混合物冷卻，以水及乙酸乙酯稀釋且抽氣過濾所形成之沉澱物並乾燥。

產量：12.2克(理論之47%)

質譜(ESI^+): $m/z=460, 462 [\text{M}+\text{H}]^+$

下列化合物係如實例II般製備：

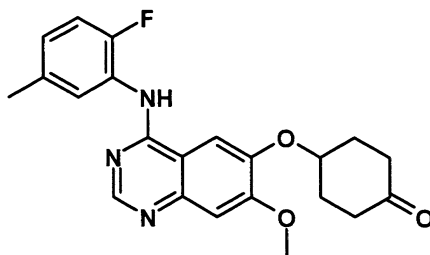
4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基-氧基)-7-甲氧基-喹唑啉



質譜(ESI^+): $m/z=460, 462 [\text{M}+\text{H}]^+$

實例 III

4-[(2-氟-5-甲基-苯基)胺基]-6-(4-氧代-環己基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉



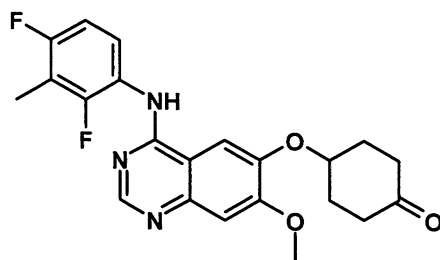
將6毫升磺醯氯滴加於含12.1克3,4-二氫-4-氧代-6-(1,4-二氧雜-螺[4,5]癸-8-基-氧基)-7-甲氧基-喹唑啉之120毫升乙腈中，且使混合物加熱至內溫為40℃。接著滴加9.3毫升三乙胺，且使反應混合物回流3小時。使混合物冷卻至周圍溫度，且於靜置隔夜後，將一半之中間產物溶液(4-

氯-6-(1,4-二氧雜-螺[4,5]癸-8-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉，參閱實例 IX) 與 2.7 毫升 2-氟-5-甲基苯胺於 5 毫升乙腈中逐滴組合。使反應混合物加熱至 40°C 歷時 3 小時，再經冷卻且蒸發。使殘留物與水混合並經攪拌。抽氣過濾所形成之沉澱物且分溶於 1 M 氫氧化鈉溶液及二氯甲烷中。分離有機相，經脫水、蒸發且與二異丙醚攪拌。抽氣過濾固體並乾燥。

質譜 (ESI⁺): m/z=396 [M+H]⁺

下列化合物係如實例 III 般製備：

(1) 4-[(2,4-二氟-3-甲基-苯基)胺基]-6-(4-氧代-環己基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

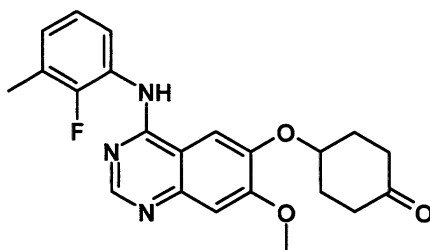


就 2,4-二氟-3-甲基-苯胺之合成，參閱 EP 28698。

為使縮醛全數斷鍵，亦使粗製產物與鹽酸水溶液攪拌。

質譜 (ESI⁺): m/z=414 [M+H]⁺

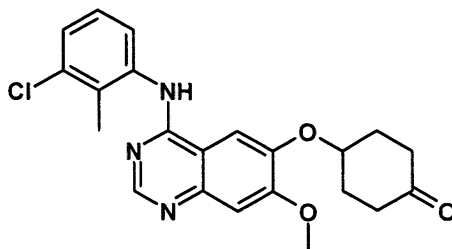
(2) 4-[(2-氟-3-甲基-苯基)胺基]-6-(4-氧代-環己基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉



為使縮醛全數斷鍵，亦使粗製產物與鹽酸水溶液攪拌。

質譜(ESI^+): $m/z=396$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

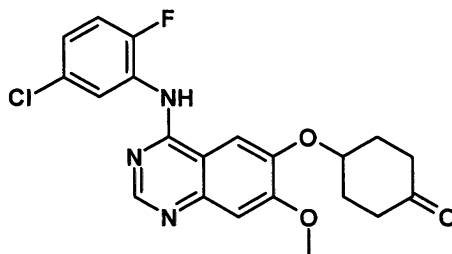
(3) 4-[(3-氯-2-甲基-苯基)胺基]-6-(4-氧代-環己基氧基)-7-甲氧基-喹啉



為使縮醛全數斷鍵，亦使粗製產物與鹽酸水溶液攪拌。

質譜(ESI^+): $m/z=412, 414$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

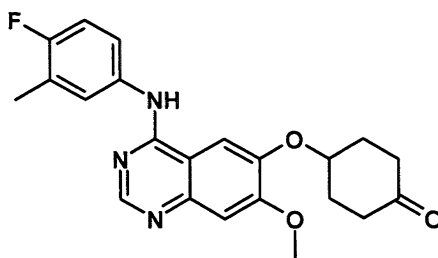
(4) 4-[(5-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-(4-氧代-環己基氧基)-7-甲氧基-喹啉



為使縮醛全數斷鍵，亦使粗製產物與鹽酸水溶液攪拌。

質譜(ESI^+): $m/z=416, 418$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

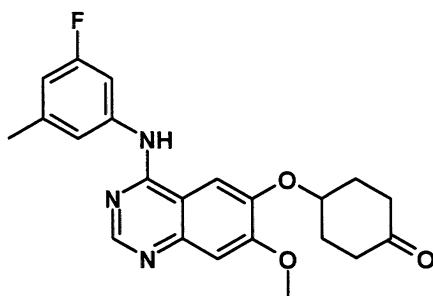
(5) 4-[(4-氟-3-甲基-苯基)胺基]-6-(4-氧代-環己基氧基)-7-甲氧基-喹啉



為使縮醛全數斷鍵，亦使粗製產物與鹽酸水溶液攪拌。

質譜(ESI^+): $m/z=396$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

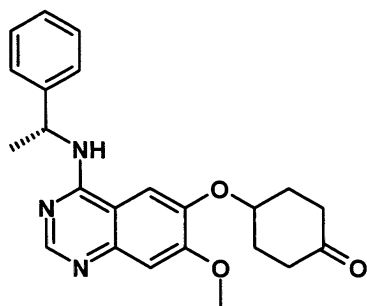
(6) 4-[(3-氟-5-甲基-苯基)胺基]-6-(4-氧代-環己基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉



為使縮醛全數斷鍵，亦使粗製產物與鹽酸水溶液攪拌。

質譜(ESI^+): $m/z=396$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

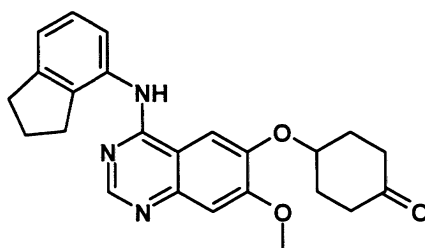
(7)(R)-4-[(1-苯基乙基)胺基]-6-(4-氧代-環己基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉



為使縮醛全數斷鍵，亦使粗製產物與鹽酸水溶液攪拌。

質譜(ESI^+): $m/z=392$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

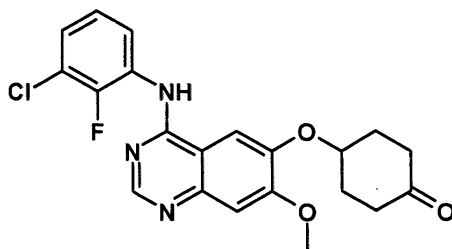
(8) 4-[(4-茚滿基)胺基]-6-(4-氧代-環己基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉



為使縮醛全數斷鍵，亦使粗製產物與鹽酸水溶液攪拌。

質譜(ESI^+): $m/z=404$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

(9) 4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-(4-氧代-環己基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

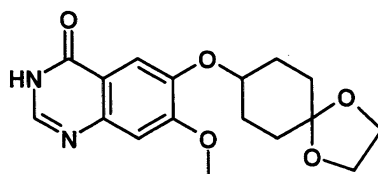


為使縮醛全數斷鍵，亦使粗製產物與鹽酸水溶液攪拌。

質譜(ESI^+): $m/z=416, 418$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 IV

3,4-二氫-4-氧代-6-(1,4-二氧雜-螺[4,5]癸-8-基-氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

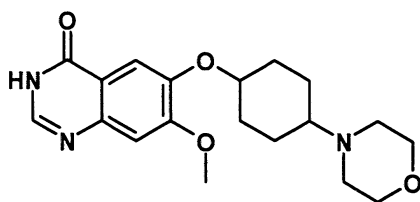


使含 16.0 克 3-苄基-3,4-二氫-4-氧代-6-(1,4-二氧雜-螺[4,5]癸-8-基-氧基)-7-甲氧基-喹唑啉之 150 毫升冰醋酸在 1.6 克鈀/碳(10% Pd)存在下，於 60°C 及 50 psi 之氫氣壓力下氫化。濾除觸媒且蒸發濾液，與甲苯合併且再度蒸發。使殘留物與水混合且以飽和碳酸氫鈉溶液使之呈弱鹼性。抽氣過濾沉澱物並經乾燥。

質譜(ESI^+): $m/z=333$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

下列化合物可如實例 IV 般製備：

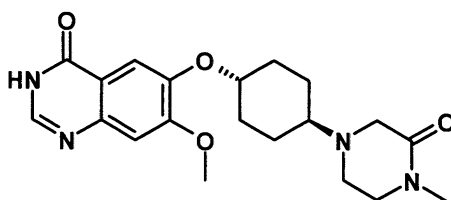
(1) 3,4-二氫-4-氧代-6-[順式-4-(嗎啉-4-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉



在周圍溫度下進行

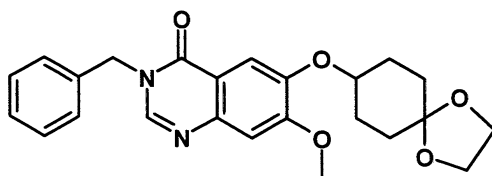
質譜 (ESI⁺): m/z=360 [M+H]⁺

(2) 3,4-二氫-4-氧代-6-[反式-4-(4-甲基-3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉



實例 V

3-苄基-3,4-二氫-4-氧代-6-(1,4-二氧雜-螺[4,5]癸-8-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

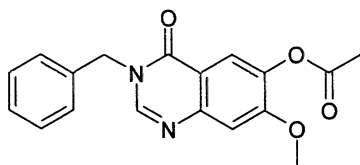


在 50℃ 下將 16.0 克碳酸鉀及 20.0 克 8-甲烷磺醯基氧基-1,4-二氧雜-螺[4,5]癸烷添加於含 20.0 克 3-苄基-3,4-二氫-4-氧代-6-羥基-7-甲氧基-喹唑啉之 150 毫升 N,N-二甲基甲醯胺中，且使混合物在 80℃ 下劇烈攪拌 18 小時。為使反應完全，各再添加三次之碳酸鉀及 8-甲烷磺醯基氧基-1,4-二氧雜-螺[4,5]癸烷，且各情況下均使混合物在 80℃ 下攪拌數

小時。使反應混合物冷卻，且與總計500毫升之水緩慢合併。抽氣過濾沉澱物，以水洗滌並乾燥。

質譜 (ESI⁺): m/z=423 [M+H]⁺

實例 VI



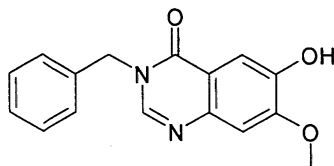
3-苄基-3,4-二氫-4-氧代-6-乙醯基氧基-7-甲氧基-喹啉

使169克3,4-二氫-4-氧代-6-乙醯基氧基-7-甲氧基-喹啉、118.8毫升苄基溴及138.2克碳酸鉀在1600毫升丙酮中加熱至35-40℃歷時8小時。使混合物在周圍溫度下攪拌15小時，且再與2000毫升水合併。使懸浮液冷卻至0℃，抽氣過濾沉澱物，以400毫升水及400毫升第三丁基甲基醚洗滌，且在50℃下乾燥。使固體溶於4000毫升二氯甲烷中，經過濾且蒸發。使殘留物懸浮於第三丁基甲基醚中，經抽氣過濾且在50℃下乾燥。產量203克(理論之86%)。

R_f值：0.80(矽膠，二氯甲烷/乙醇=9:1)

質譜 (ESI⁺): m/z=325 [M+H]⁺

實例 VII



3-苄基-3,4-二氫-4-氧代-6-羥基-7-甲氧基-喹啉

方法 A：

將 168.5 克 6-羥基-7-甲氧基-苯并[d][1,3]噁嗪-4-酮溶於 1200 毫升甲苯中且添加 74.7 毫升苄基胺。使混合物回流 15 小時且接著冷卻至周圍溫度。過濾沉澱物且以第三丁基甲基醚洗滌。

產量 124 克 (理論之 72%)

方法 B：

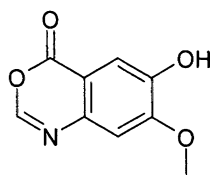
使 200 克 3-苄基-3,4-二氫-4-氧代-6-乙醯基氧基-7-甲氧基-喹啉懸浮於 200 毫升水及 1000 毫升乙醇中。在周圍溫度下添加 300 毫升 10 N 氫氧化鈉溶液，且使混合物加熱至 30°C 歷時 1 小時。添加 172 毫升乙酸及 2000 毫升水後，使混合物在周圍溫度下攪拌 20 小時。抽氣過濾沉澱物，以水及丙酮洗滌且在 60°C 下乾燥。

產量 172.2 克 (理論之 98%)

R_f 值：0.25 (矽膠，二氯甲烷/乙醇=19:1)

質譜 (ESI⁺): m/z=283 [M+H]⁺

實例 VIII



6-羥基-7-甲氧基-苯并[d][1,3]噁嗪-4-酮

使 1 克 2-胺基-5-羥基-4-甲氧基-苯甲酸 (使 2-硝基-4,5-二甲氧基-苯甲酸甲酯與氫氧化鉀溶液反應，獲得 2-硝基-5-羥基-4-甲氧基-苯甲酸之鉀鹽，且接著在鈰/活性碳存在下經催化性氫化製備) 及 20 毫升原甲酸三乙酯加熱至 100°C 歷

時2.5小時。冷卻至周圍溫度後，抽氣過濾沉澱物且以二乙醚洗滌。

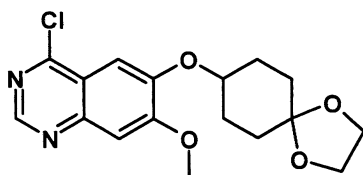
產量：0.97克(理論之93%)

R_f值：0.86(矽膠，二氯甲烷/甲醇/乙酸=90:10:1)

質譜(ESI⁺): m/z=194 [M+H]⁺

實例 IX

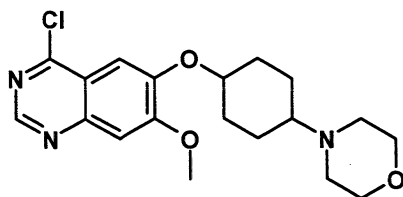
4-氯-6-(1,4-二氧雜-螺[4,5]癸-8-基-氧基)-7-甲氧基-喹啉



將6毫升磷醯氯滴加於含12.1克3,4-二氫-4-氧代-6-(1,4-二氧雜-螺[4,5]癸-8-基-氧基)-7-甲氧基-喹啉之120毫升乙腈中，且使混合物加熱至內溫為40℃。接著滴加9.3毫升三乙胺，且使反應混合物回流3小時。使混合物冷卻至周圍溫度，且使之靜置隔夜。使產物之溶液未經任何純化進一步反應(參閱實例III)。

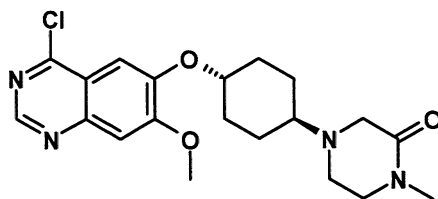
下列化合物可如實例IV般製備：

(1) 4-氯-6-[順式/反式-4-(嗎啉-4-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹啉



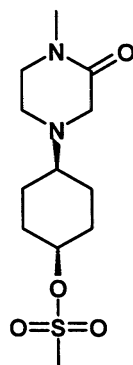
(2) 4-氯-6-[反式-4-(4-甲基-3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹啉

基]-7-甲氧基-喹唑啉



實例 X

(順式)-1-甲磺醯基氧基-4-(4-甲基-3-氧代-哌嗪-1-基)-
環己烷

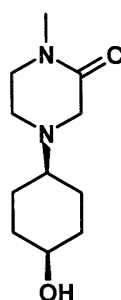


在 0℃ 下將 0.24 毫升甲磺醯氯滴加於含 500 毫克 (順式)-1-羥基-4-(4-甲基-3-氧代-哌嗪-1-基)-環己烷及 0.52 毫升 N,N-二異丙基-乙基胺之 10 毫升二氯甲烷中，且在周圍溫度下攪拌 1.5 小時。使產物經管柱層析純化。

質譜 (ESI⁺): m/z=291 [M+H]⁺

實例 XI

(順式)-1-羥基-4-(4-甲基-3-氧代-哌嗪-1-基)-環己烷

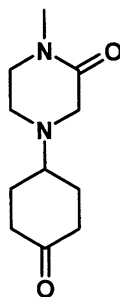


在 -78°C 下將 17 毫升 1 M L-Selctride 溶液 (於四氫呋喃中) 滴加於含 3.3 克 4-(4-甲基-3-氧代-哌嗪-1-基)-環己烷-1-酮之 100 毫升無水四氫呋喃中。5.5 小時後，添加 20 毫升甲醇且蒸發溶液。使殘留物經管柱層析純化。以製備性 HPLC 分離順式-及反式-化合物之混合物。

質譜 (ESI^+): $m/z=213$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 XII

4-(4-甲基-3-氧代-哌嗪-1-基)-環己烷-1-酮

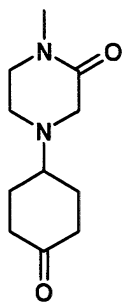


在 -60°C 下及 2 分鐘內，將含 0.55 毫升二甲基亞碲之 2 毫升二氯甲烷滴加於含 0.46 毫升草醯氯之 10 毫升二氯甲烷中。5 分鐘後，於 5 分鐘內添加含 1.0 克 (反式)-1-羥基-4-(4-甲基-3-氧代-哌嗪-1-基)-環己烷之 8 毫升二氯甲烷。20 分鐘後，添加 3.3 毫升三乙胺，且使混合物在周圍溫度下攪拌 70 分鐘。添加 15 毫升之水，且以二氯甲烷萃取混合物。蒸發溶劑後獲得含產物之殘留物。

質譜 (ESI^+): $m/z=211$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 XIII

4-(4-甲基-3-氧代-哌嗪-1-基)-環己烷-1-酮

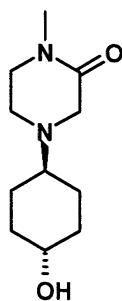


使 2.3 克 8-(4-甲基-3-氧代-哌嗪-1-基)-1,4-二氧雜-螺[4,5]癸烷在 20 毫升 4 M HCl 中，於周圍溫度下攪拌 48 小時，在 50°C 下攪拌 7 小時且在 70°C 下攪拌 2 小時。以 4 M 氫氧化鈉溶液使混合物成為鹼性，且以 40 毫升二氯甲烷萃取五次。蒸發有機相且以管柱層析純化產物。

質譜 (ESI⁺): m/z=211 [M+H]⁺

實例 XIV

(反式)-1-羥基-4-(4-甲基-3-氧代-哌嗪-1-基)-環己烷

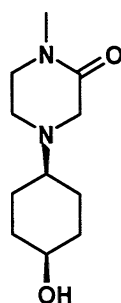


使 10.0 克 (反式)-1-羥基-4-{[N-(2,2-二甲氧基-乙基)-N-甲基-胺基]-羰基甲基胺基}-環己烷，在 50°C 下，於含 60 毫升水、140 毫升甲醇及 10.5 克甲烷磺酸之溶液中以 3.25 克鈀/碳 (5% Pt) 氫化 24 小時。以 50% 氫氧化鈉溶液使溶液成為鹼性並經蒸發。以二氯甲烷萃取殘留物。有機相以硫酸鎂脫水並蒸發。

質譜 (ESI⁺): m/z=213 [M+H]⁺

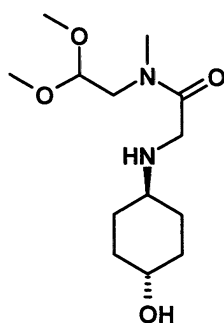
下列化合物可如實例XIV般製備：

(順式)-1-羥基-4-(4-甲基-3-氧代-哌嗪-1-基)-環己烷



實例 XV

(反式)-1-羥基-4-{[N-(2,2-二甲氧基-乙基)-N-甲基-胺基]-羰基甲基胺基}-環己烷



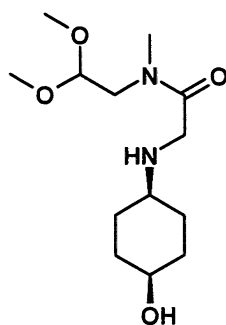
使含 15.0 克 2-氯-N-(2,2-二甲氧基-乙基)-N-甲基-乙醯胺之 80 毫升乙腈在一小時內滴加於已升溫至 85°C 之含 10.6 克 (反式)-4-胺基環己醇、16.25 克碳酸鈉及 0.64 克碘化鉀之 220 毫升乙腈懸浮液中。使混合物在 85°C 下攪拌一小時，且在周圍溫度下攪拌 16.5 小時。經過濾且蒸發濾液。使殘留物經層析，且接著自甲基-第三丁基醚及環己烷再結晶。

質譜 (ESI⁺): m/z=275 [M+H]⁺

下列化合物可如實例 XV 般製備：

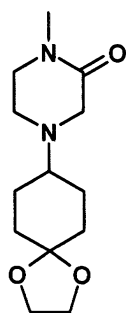
(順式)-1-羥基-4-{[N-(2,2-二甲氧基-乙基)-N-甲基-胺基]-羰基甲基胺基}-環己烷

基]-羧基甲基胺基}-環己烷



實例 XVI

8-(4-甲基-3-氧代-哌嗪-1-基)-1,4-二氧雜-螺[4,5]癸烷

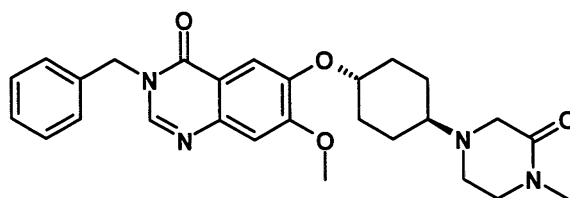


在 5°C 下將 26.18 克三乙醯氧基硼氫化鈉添加於含 10.0 克 4-甲基-3-氧代-哌嗪、13.51 克 1,4-二氧雜-螺[4,5]癸烷-8-酮、5.65 毫升乙酸及 200 毫升二氯甲烷之溶液中。在周圍溫度下攪拌 23 小時後，添加 100 毫升二氯甲烷及 100 毫升 4 N 氫氧化鈉溶液。使相分離且蒸發有機相。使殘留物經層析純化。

質譜 (ESI⁺): m/z=255 [M+H]⁺

實例 XVII

3-苄基-3,4-二氫-4-氧代-6-[反式-4-(4-甲基-3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

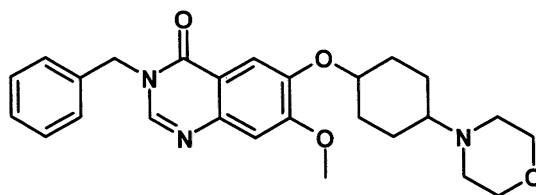


在 120°C 下及 2 小時內，將含 650 毫克 (順式)-1-甲烷磺鹽基氧基-4-(4-甲基-3-氧代-哌嗪-1-基)-環己烷之 3 毫升 N-甲基-2-吡咯啉酮滴加於含 632 毫克 3-苄基-3,4-二氫-4-氧代-6-羥基-7-甲氧基-喹唑啉及 1.09 克碳酸鉍之 4 毫升 N-甲基-2-吡咯啉酮中。使產物經製備性 HPLC 單離。

質譜 (ESI⁺): m/z=477 [M+H]⁺

實例 XVIII

3-苄基-3,4-二氫-4-氧代-6-[順式/反式-4-(4-嗎啉-4-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉



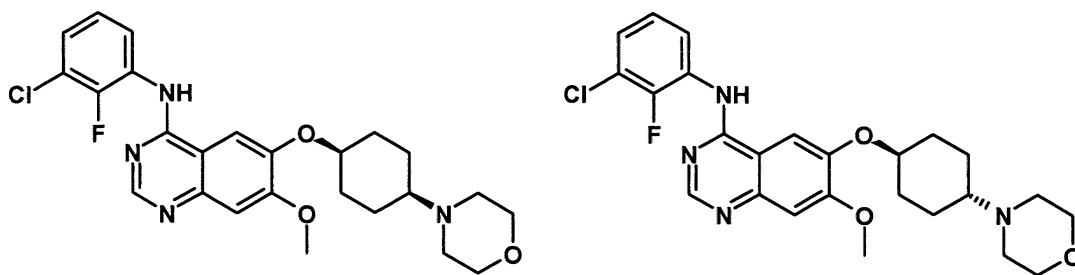
如實例 1 般使 3-苄基-3,4-二氫-4-氧代-6-(4-氧代-環己基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉與嗎啉反應而製備。

質譜 (ESI⁺): m/z=450 [M+H]⁺

終產物之製備：

實例 1

4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[順式-4-(嗎啉-4-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉及 4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[反式-4-(嗎啉-4-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉



將 175 微升嗎啉、600 毫克三乙鹽氧基硼氫化鈉及 115 微升冰醋酸添加於含 800 毫克 4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-(4-氧代-環己基氧基)-7-甲氧基-喹啉之 25 毫升 1,2-二氯乙烷中，且使混合物在周圍溫度下於氫氣中攪拌 18 小時。添加更多的三乙鹽氧基硼氫化鈉，且再持續攪拌 3 小時。使反應混合物與 1 M 氫氧化鈉溶液合併且簡單攪拌，接著以二氯甲烷萃取數次。合併之有機相以硫酸鎂脫水並經蒸發。經矽膠管柱以二氯甲烷/甲醇(99:1 至 80:20)純化，獲得二種標題化合物之混合物。以製備性 HPLC(Messrs, Waters 之 xBridge™ C18，乙腈，水，氨水)分離順式/反式混合物。異構物以 $^1\text{H-NMR}$ 光譜儀確認。

4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[順式-4-(嗎啉-4-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹啉：

產量：250 毫克(理論之 25%)

質譜(ESI^+): $m/z=487, 489$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

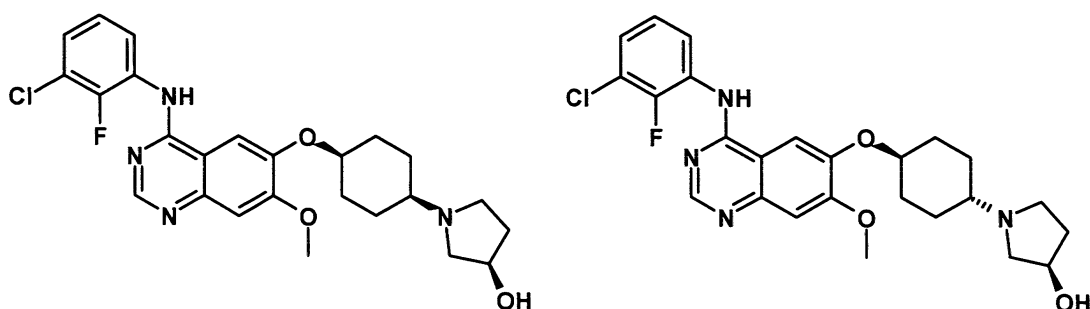
4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[反式-4-(嗎啉-4-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹啉：

產量：320 毫克(理論之 33%)

質譜(ESI^+): $m/z=487, 489$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

下列化合物係如實例 1 般製備：

(1) 4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[(R)-順式-4-(3-羥基-吡咯啶-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉及4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[(R)-反式-4-(3-羥基-吡咯啶-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉



該反應係在四氫呋喃中進行。

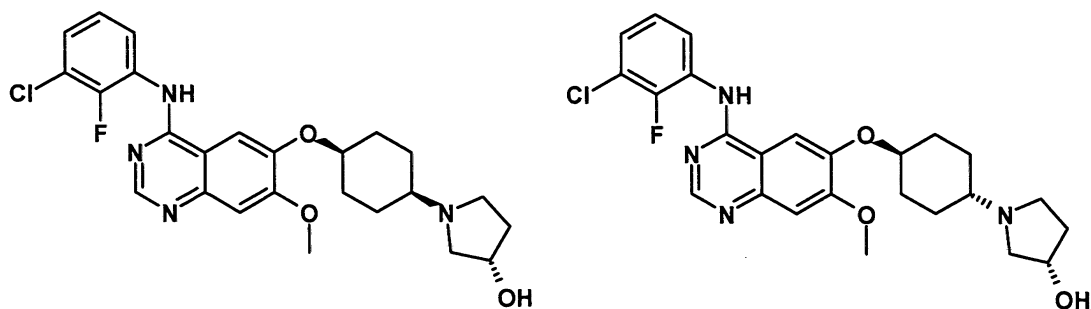
4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[(R)-順式-4-(3-羥基-吡咯啶-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

質譜(ESI^+): $m/z=487, 489$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[(R)-反式-4-(3-羥基-吡咯啶-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

質譜(ESI^+): $m/z=487, 489$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

(2) 4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[(S)-順式-4-(3-羥基-吡咯啶-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉及4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[(S)-反式-4-(3-羥基-吡咯啶-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉



該反應係在四氫呋喃中進行。

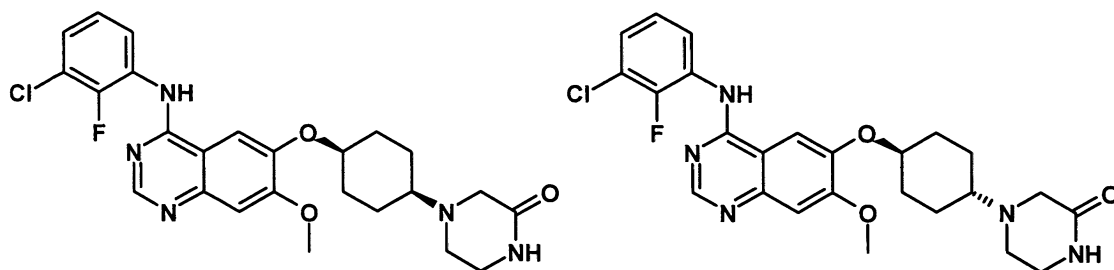
4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[(S)-順式-4-(3-羥基-吡咯啉-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

質譜(ESI^+): $m/z=487, 489 [\text{M}+\text{H}]^+$

4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[(S)-反式-4-(3-羥基-吡咯啉-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

質譜(ESI^+): $m/z=487, 489 [\text{M}+\text{H}]^+$

(3) 4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[順式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉及4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[反式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉



該反應係在1,2-二氯乙烷中進行。

4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[順式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

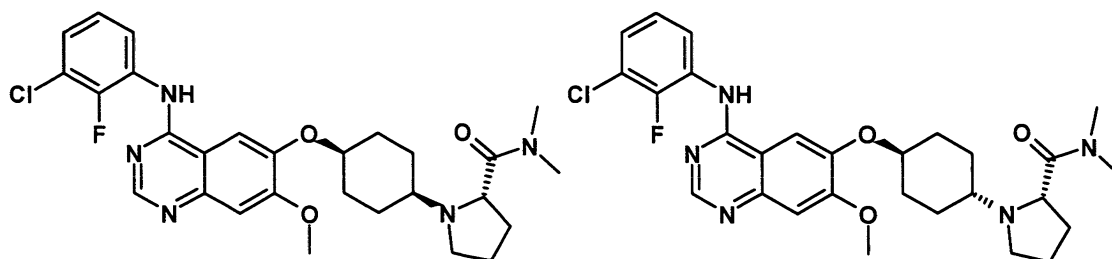
質譜(ESI^+): $m/z=500, 502 [\text{M}+\text{H}]^+$

4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[反式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

質譜(ESI^+): $m/z=500, 502 [\text{M}+\text{H}]^+$

(4) 4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-{(S)-順式-4-[2-(N,N-二甲基胺基羰基)-吡咯啉-1-基]-環己基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉

啉及 4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[(S)-反式-4-[2-(N,N-二甲基胺基羰基)-吡咯啉-1-基]-環己基氧基]-7-甲氧基-喹啉



該反應係在四氫呋喃中進行。

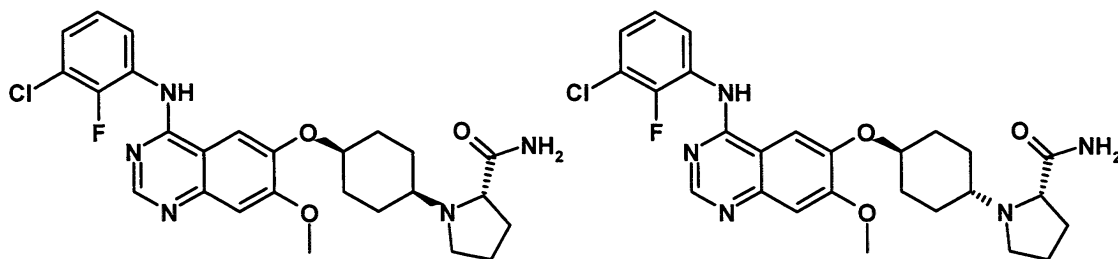
4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[(S)-順式-4-[2-(N,N-二甲基胺基羰基)-吡咯啉-1-基]-環己基氧基]-7-甲氧基-喹啉

質譜 (ESI⁺): m/z=542, 544 [M+H]⁺

4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[(S)-反式-4-[2-(N,N-二甲基胺基羰基)-吡咯啉-1-基]-環己基氧基]-7-甲氧基-喹啉

質譜 (ESI⁺): m/z=542, 544 [M+H]⁺

(5) 4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[(S)-順式-4-[2-(胺基羰基)-吡咯啉-1-基]-環己基氧基]-7-甲氧基-喹啉及 4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[(S)-反式-4-[2-(胺基羰基)-吡咯啉-1-基]-環己基氧基]-7-甲氧基-喹啉



該反應係在四氫呋喃中進行。

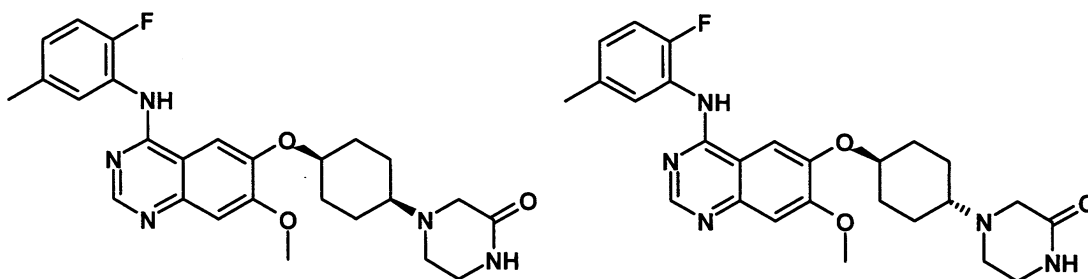
4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[(S)-順式-4-[2-(胺基羰基)-吡咯啉-1-基]-環己基氧基]-7-甲氧基-喹啉

質譜 (ESI⁺): m/z=514, 516 [M+H]⁺

4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[(S)-反式-4-[2-(胺基羰基)-吡咯啉-1-基]-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

質譜 (ESI⁺): m/z=514, 516 [M+H]⁺

(6) 4-[(2-氟-5-甲基-苯基)胺基]-6-[順式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉及4-[(2-氟-5-甲基-苯基)胺基]-6-[反式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉



該反應係在四氫呋喃中進行。

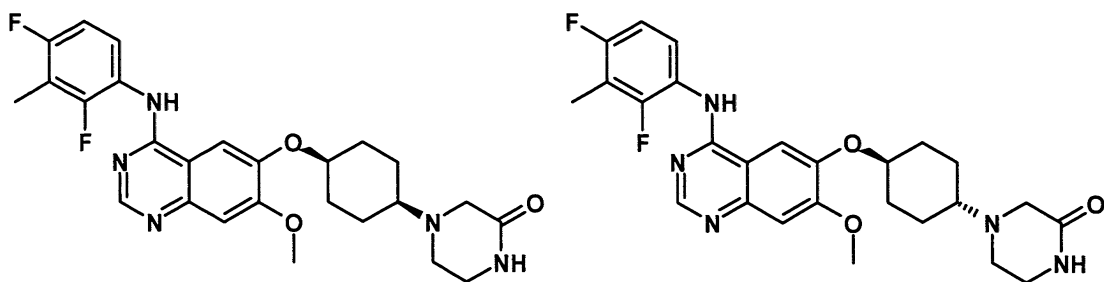
4-[(2-氟-5-甲基-苯基)胺基]-6-[順式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

質譜 (ESI⁺): m/z=480 [M+H]⁺

4-[(2-氟-5-甲基-苯基)胺基]-6-[反式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

質譜 (ESI⁺): m/z=480 [M+H]⁺

(7) 4-[(2,4-二氟-3-甲基-苯基)胺基]-6-[順式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉及4-[(2,4-二氟-3-甲基-苯基)胺基]-6-[反式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉



該反應係在四氫呋喃中進行。

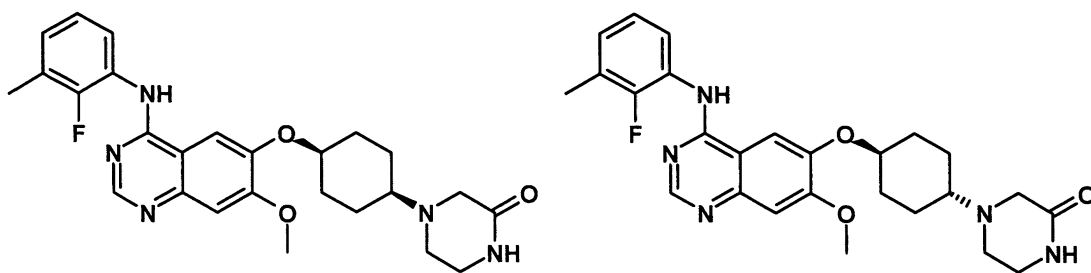
4-[(2,4-二氟-3-甲基-苯基)胺基]-6-[順式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹啉

質譜(ESI^+): $m/z=498$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

4-[(2,4-二氟-3-甲基-苯基)胺基]-6-[反式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹啉

質譜(ESI^+): $m/z=498$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

(8) 4-[(2-氟-3-甲基-苯基)胺基]-6-[順式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹啉及4-[(2-氟-3-甲基-苯基)胺基]-6-[反式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹啉



該反應係在四氫呋喃中進行。

4-[(2-氟-3-甲基-苯基)胺基]-6-[順式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹啉

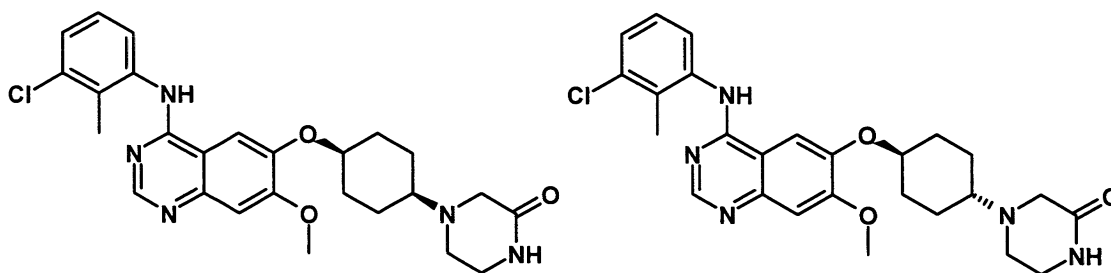
質譜(ESI^+): $m/z=480$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

4-[(2-氟-3-甲基-苯基)胺基]-6-[反式-4-(3-氧代-哌嗪-1-

基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

質譜(ESI^+): $m/z=480$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

(9) 4-[(3-氯-2-甲基-苯基)胺基]-6-[順式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉及4-[(3-氯-2-甲基-苯基)胺基]-6-[反式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉



該反應係在四氫呋喃中進行。

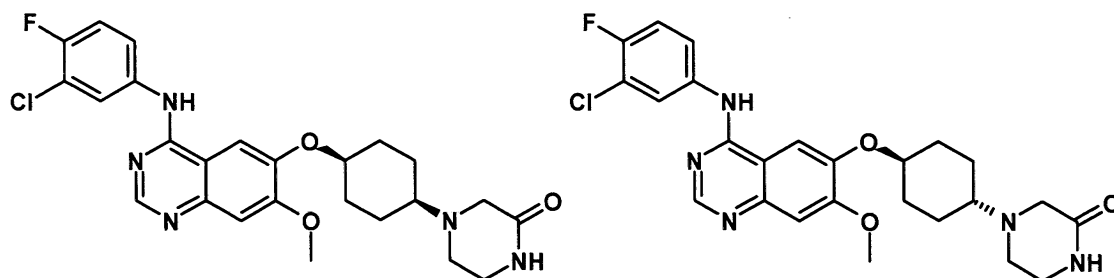
4-[(3-氯-2-甲基-苯基)胺基]-6-[順式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

質譜(ESI^+): $m/z=496, 498$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

4-[(3-氯-2-甲基-苯基)胺基]-6-[反式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

質譜(ESI^+): $m/z=496, 498$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

(10) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[順式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉及4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[反式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉



該反應係在四氫呋喃中進行。

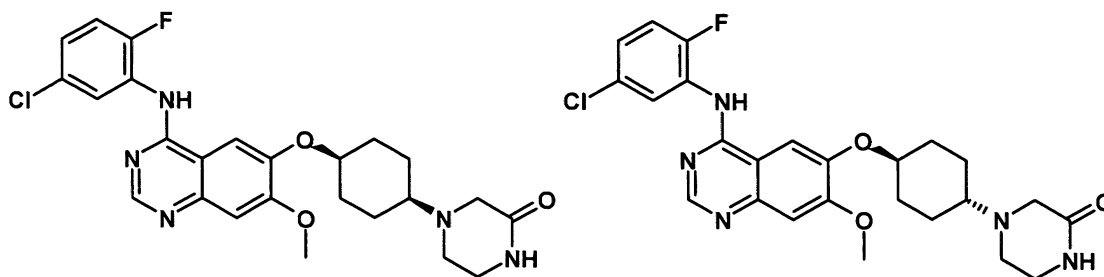
4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[順式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

質譜(ESI^+): $m/z=500, 502 [\text{M}+\text{H}]^+$

4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[反式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

質譜(ESI^+): $m/z=500, 502 [\text{M}+\text{H}]^+$

(11) 4-[(5-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[順式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉及4-[(5-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[反式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉



該反應係在四氫呋喃中進行。

4-[(5-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[順式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

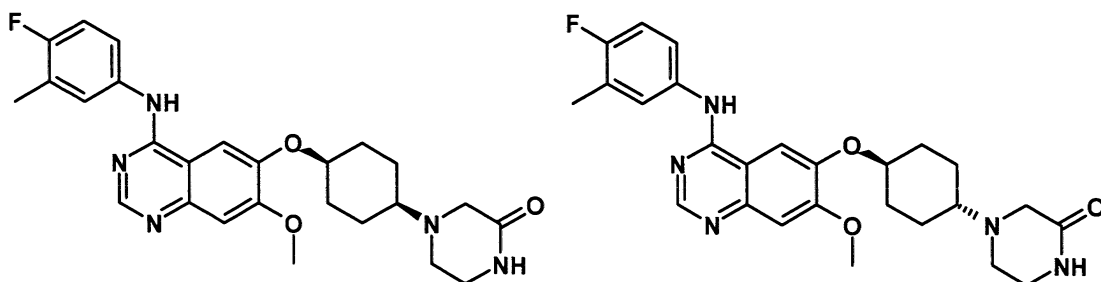
質譜(ESI^+): $m/z=500, 502 [\text{M}+\text{H}]^+$

4-[(5-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[反式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

質譜(ESI^+): $m/z=500, 502 [\text{M}+\text{H}]^+$

(12) 4-[(4-氯-3-甲基-苯基)胺基]-6-[順式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉及4-[(4-氯-3-甲基-苯基)胺基]-6-[反式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

苯基)胺基]-6-[反式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉



該反應係在四氫呋喃中進行。

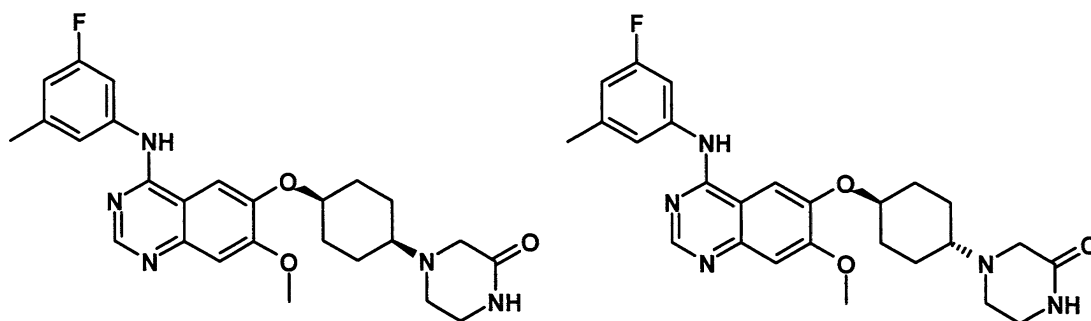
4-[(4-氟-3-甲基-苯基)胺基]-6-[順式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

質譜 (ESI⁺): m/z=480 [M+H]⁺

4-[(4-氟-3-甲基-苯基)胺基]-6-[反式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

質譜 (ESI⁺): m/z=480 [M+H]⁺

(13) 4-[(3-氟-5-甲基-苯基)胺基]-6-[順式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉及4-[(3-氟-5-甲基-苯基)胺基]-6-[反式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉



該反應係在四氫呋喃中進行。

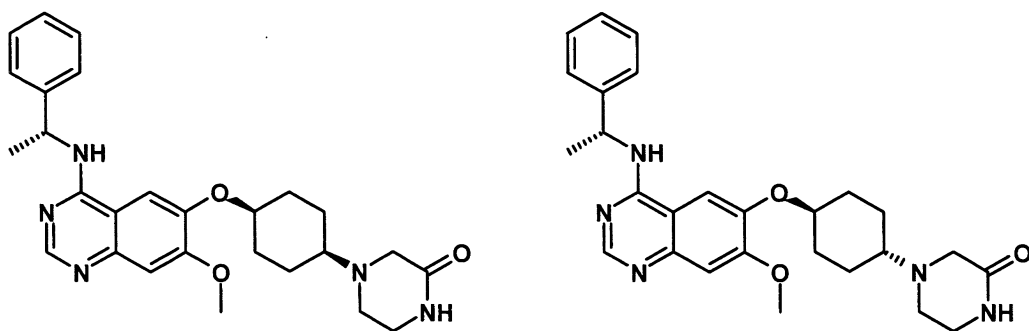
4-[(3-氟-5-甲基-苯基)胺基]-6-[順式-4-(3-氧代-哌嗪-1-

基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

質譜(ESI^+): $m/z=480$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

4-[(3-氟-5-甲基-苯基)胺基]-6-[反式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

(14)(R)-4-[(1-苯基乙基)胺基]-6-[順式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉及(R)-4-[(1-苯基乙基)胺基]-6-[反式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉



該反應係在四氫呋喃中進行。

(R)-4-[(1-苯基乙基)胺基]-6-[順式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

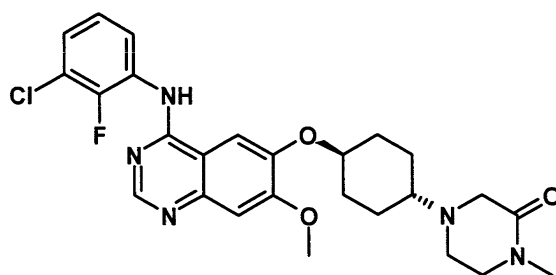
質譜(ESI^+): $m/z=476$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

(R)-4-[(1-苯基乙基)胺基]-6-[反式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

質譜(ESI^+): $m/z=476$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 2

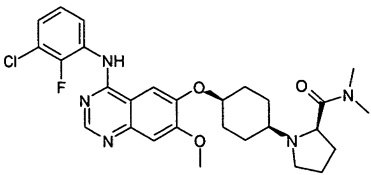
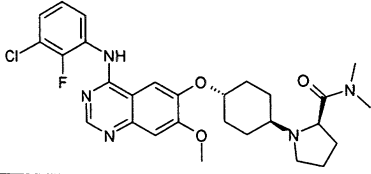
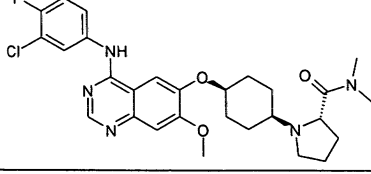
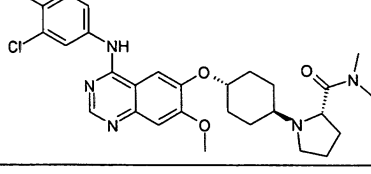
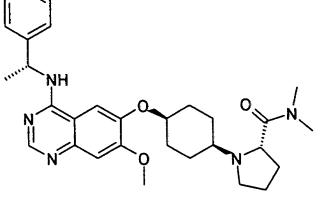
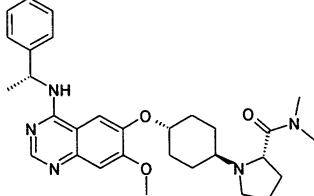
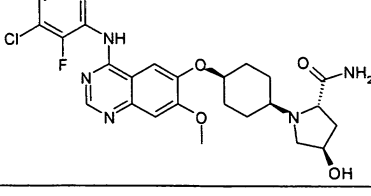
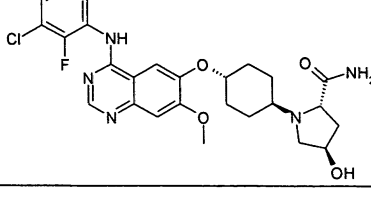
4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[反式-4-(4-甲基-3-氧代-哌嗪-1-基)-環己基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

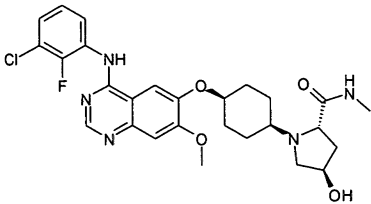
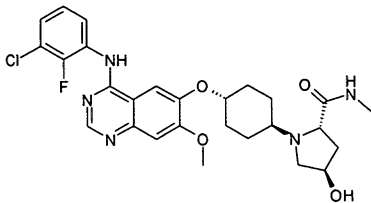
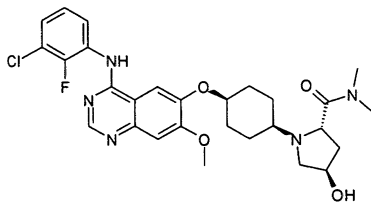
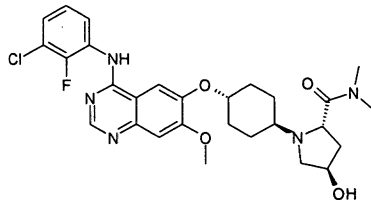
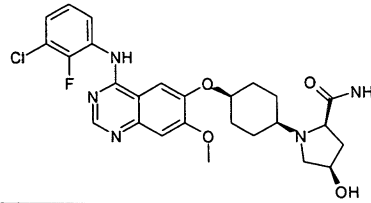
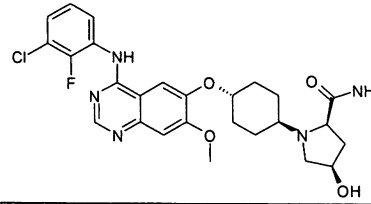
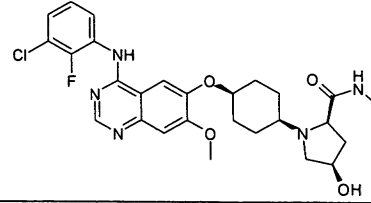
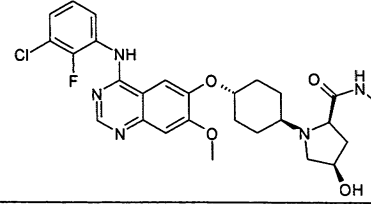


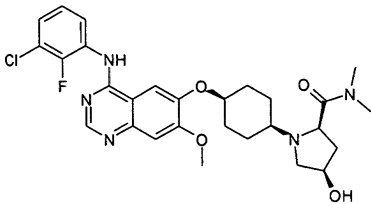
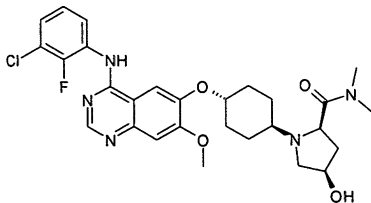
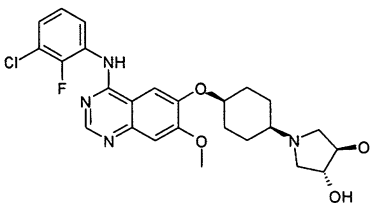
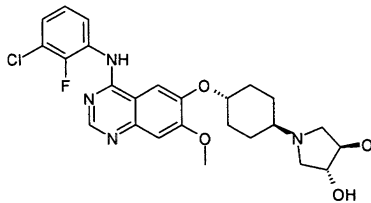
在 125℃ 下及碳酸鉀存在下，使 4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-羥基-7-甲氧基-喹唑啉與(順式)-1-甲烷磺醯基氧基-4-(4-甲基-3-氧代-哌嗪-1-基)-環己烷在 N-甲基-2-吡咯啉酮中反應而製備。

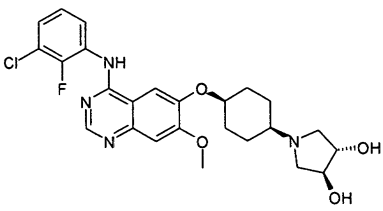
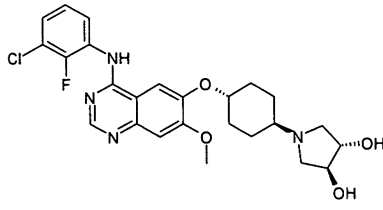
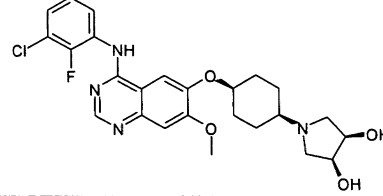
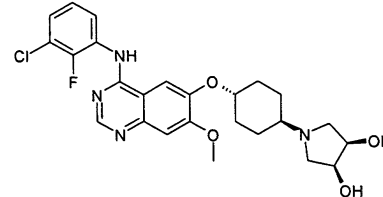
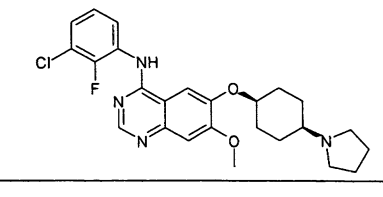
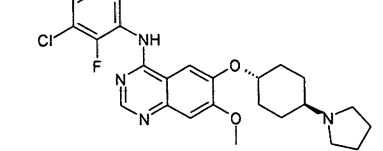
下列化合物亦可如前述實例般及文獻已知之其他方法製備：

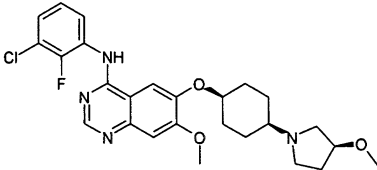
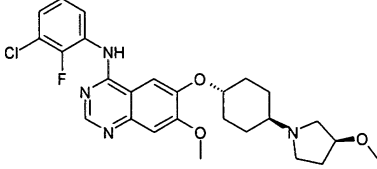
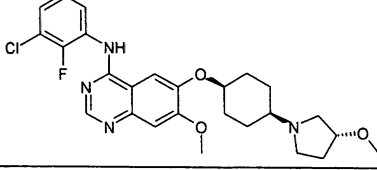
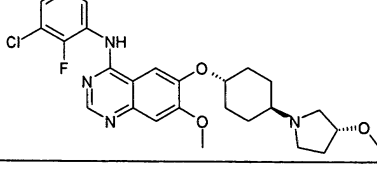
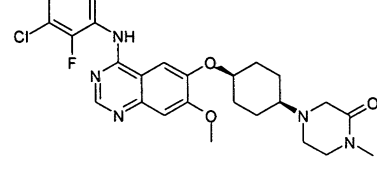
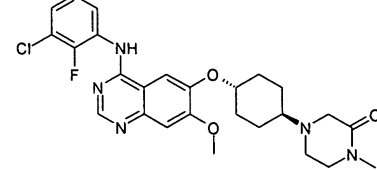
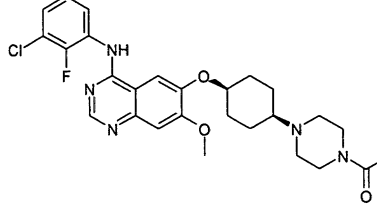
實例編號	結構
(1)	
(2)	
(3)	 依據實例 1 在四氫呋喃中進行 質譜 (ESI ⁺): m/z=528, 530 [M+H] ⁺
(4)	 依據實例 1 在四氫呋喃中進行 質譜 (ESI ⁺): m/z=528, 530 [M+H] ⁺

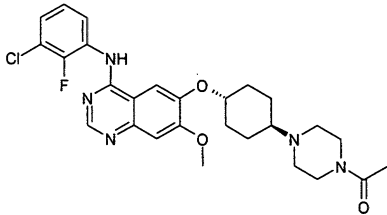
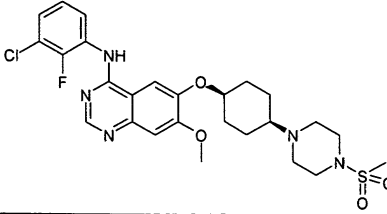
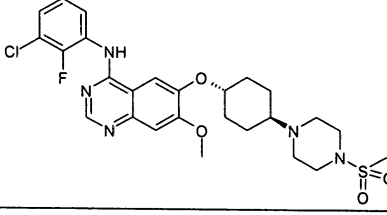
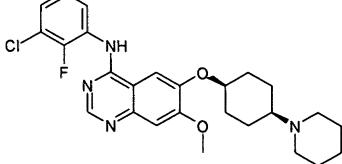
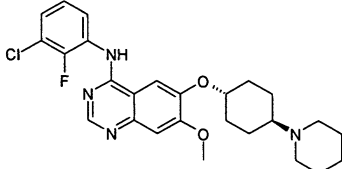
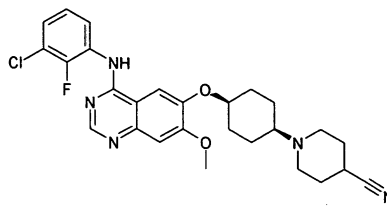
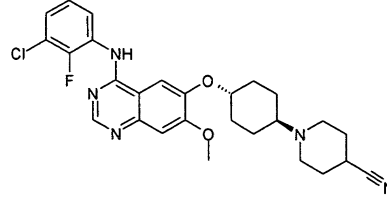
實例編號	結構
(5)	
(6)	
(7)	
(8)	
(9)	
(10)	
(11)	
(12)	

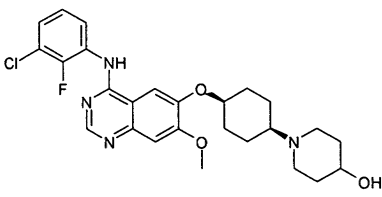
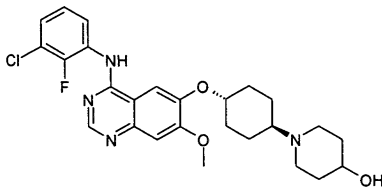
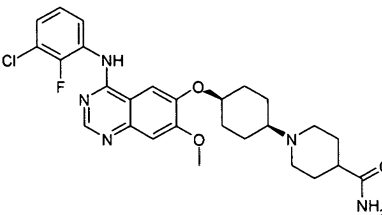
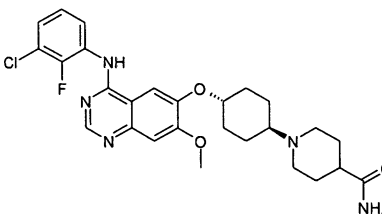
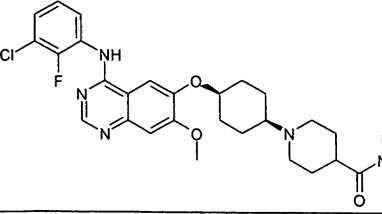
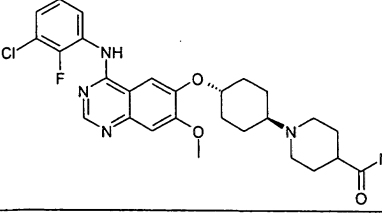
實例編號	結構
(13)	
(14)	
(15)	
(16)	
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	

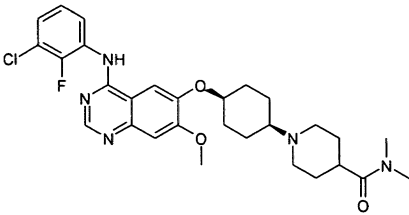
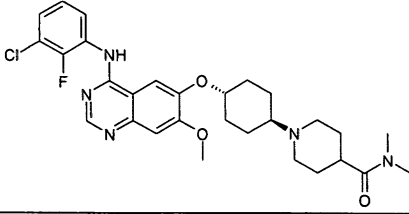
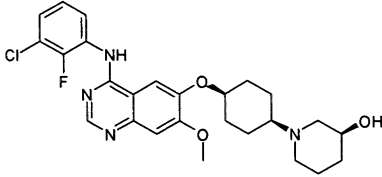
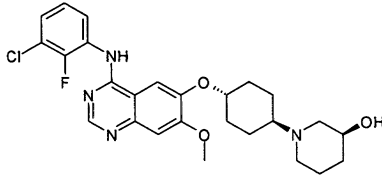
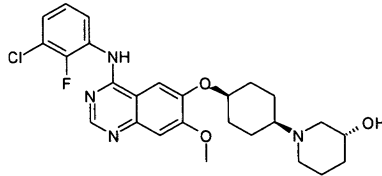
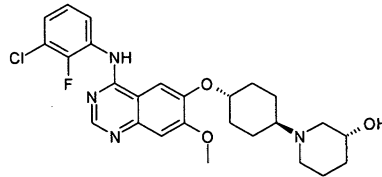
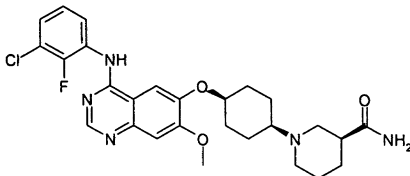
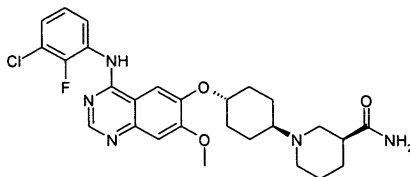
實例編號	結構
(21)	
(22)	
(23)	 依據實例1在四氫呋喃中進行 質譜(ESI⁺): m/z=503, 505 [M+H]⁺ (3R,4R)-3,4-二羥基吡咯啉，參閱例 如 Tetrahedron, 63(5), 1243-1253; 2006
(24)	 依據實例1在四氫呋喃中進行 質譜(ESI⁺): m/z=503, 505 [M+H]⁺ (3R,4R)-3,4-二羥基吡咯啉：參閱例 如 Tetrahedron, 63(5), 1243-1253; 2006

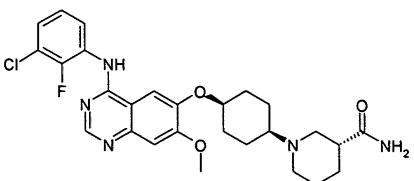
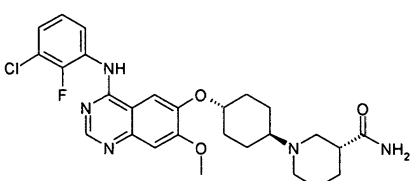
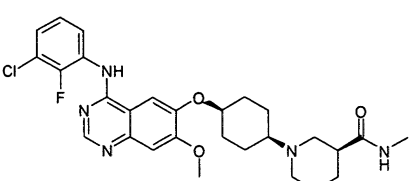
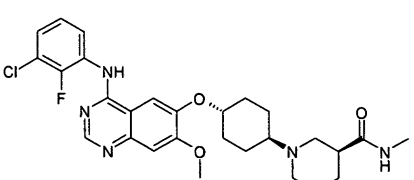
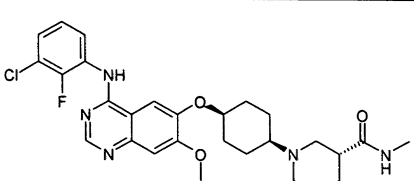
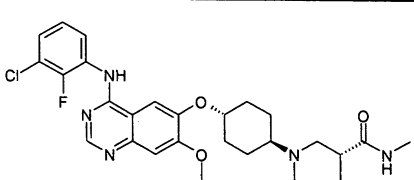
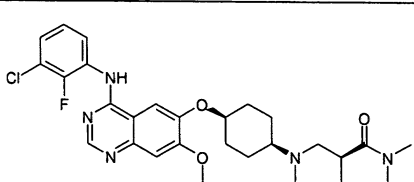
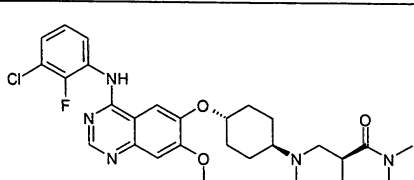
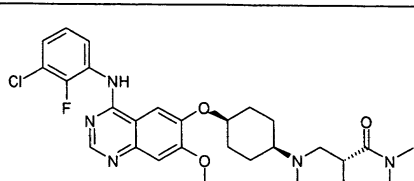
實例編號	結構
(25)	 依據實例1在四氫呋喃中進行 質譜 (ESI+): $m/z=503, 505$ $[M+H]^+$ (3S,4S)-3,4-二羥基吡咯啉：參閱例 如 Helvetica Chimica Acta, 87(12), 3167-3181; 2004
(26)	 依據實例1在四氫呋喃中進行 質譜 (ESI+): $m/z=503, 505$ $[M+H]^+$ (3S,4S)-3,4-二羥基吡咯啉：參閱例 如 Helvetica Chimica Acta, 87(12), 3167-3181; 2004
(27)	
(28)	
(29)	
(30)	

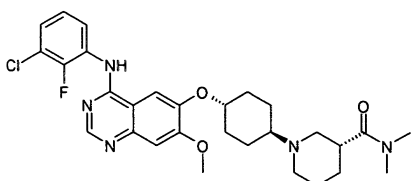
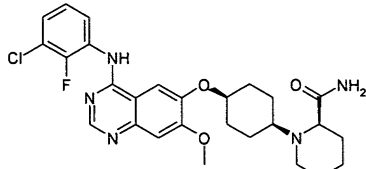
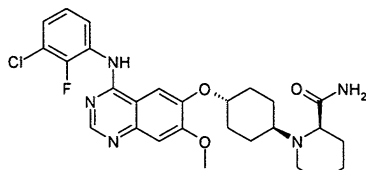
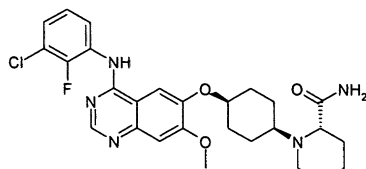
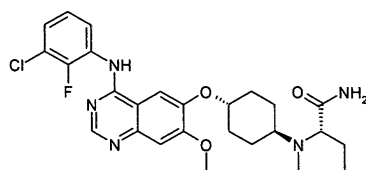
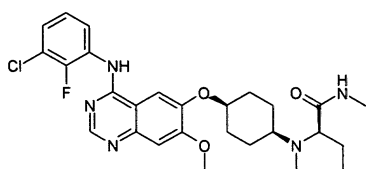
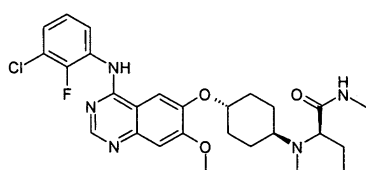
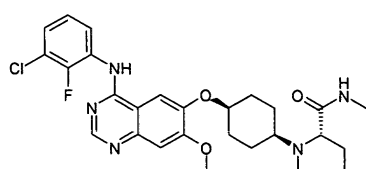
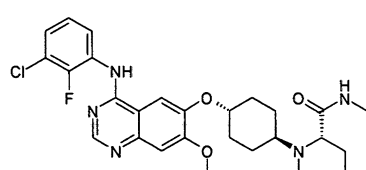
實例編號	結構
(31)	
(32)	
(33)	
(34)	
(35)	 依據實例1在四氫呋喃或1,2-二氯乙烷中進行 質譜 (ESI⁺): m/z=514, 516 [M+H]⁺
(36)	 依據實例1在四氫呋喃或1,2-二氯乙烷中進行 質譜 (ESI⁺): m/z=514, 516 [M+H]⁺
(37)	

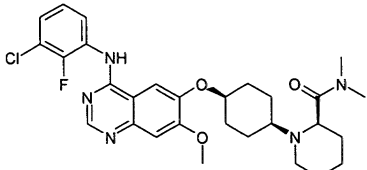
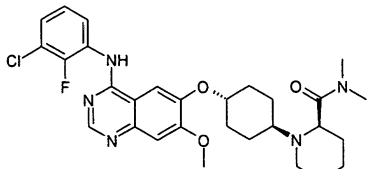
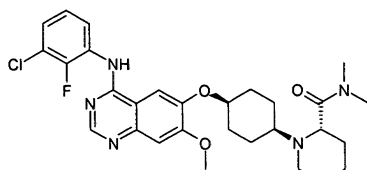
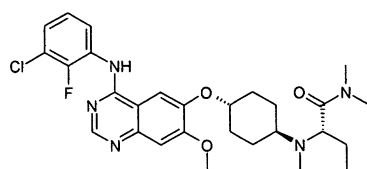
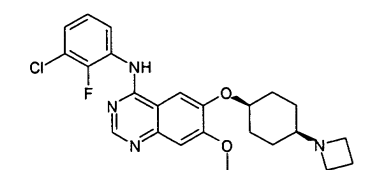
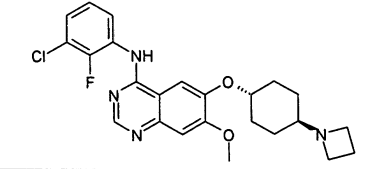
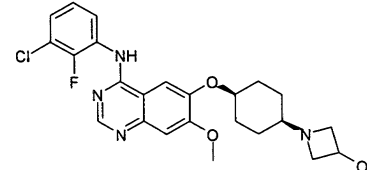
實例編號	結構
(38)	
(39)	
(40)	
(41)	
(42)	
(43)	 依據實例1在四氫呋喃中進行 質譜 (ESI⁺): m/z=510, 512 [M+H]⁺
(44)	 依據實例1在四氫呋喃中進行 質譜 (ESI⁺): m/z=510, 512 [M+H]⁺

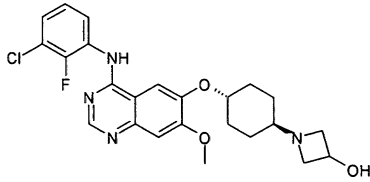
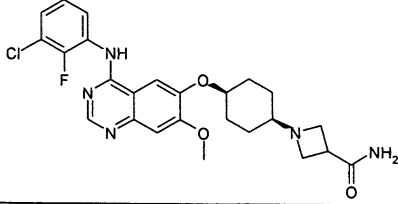
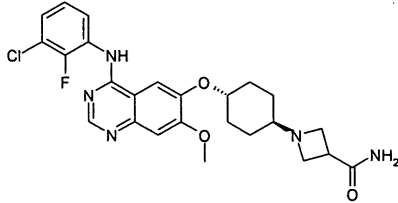
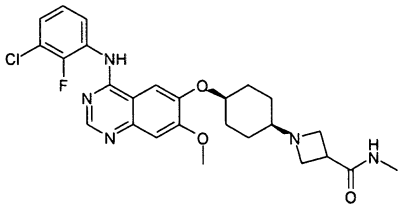
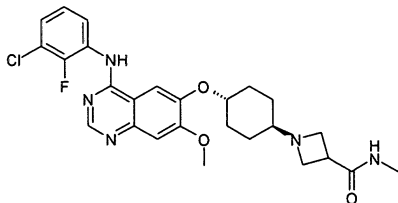
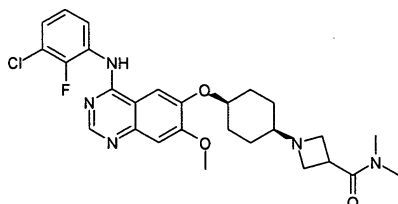
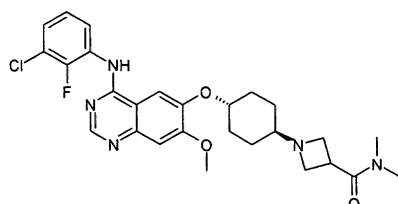
實例編號	結構
(45)	 依據實例1在四氫呋喃中進行 質譜 (ESI⁺): m/z=501, 503 [M+H]⁺
(46)	 依據實例1在四氫呋喃中進行 質譜 (ESI⁺): m/z=501, 503 [M+H]⁺
(47)	
(48)	
(49)	
(50)	

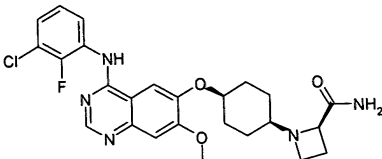
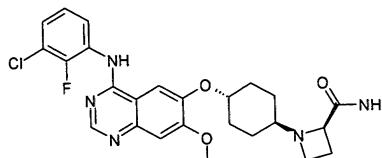
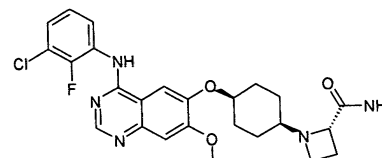
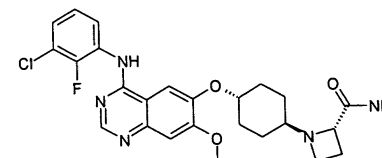
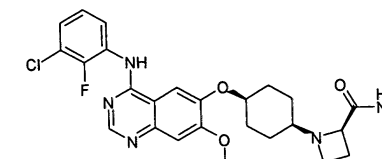
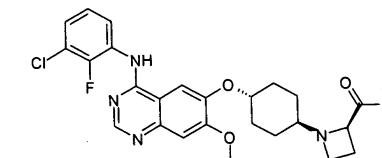
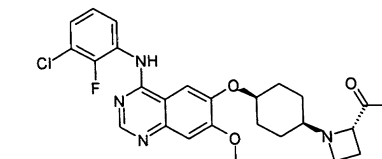
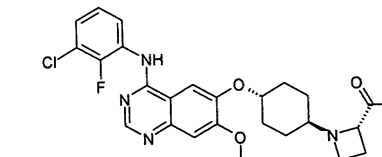
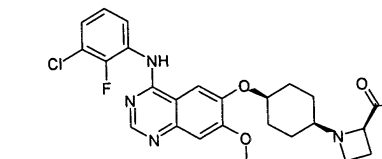
實例編號	結構
(51)	
(52)	
(53)	
(54)	
(55)	
(56)	
(57)	
(58)	

實例編號	結構
(59)	
(60)	
(61)	
(62)	
(63)	
(64)	
(65)	
(66)	
(67)	

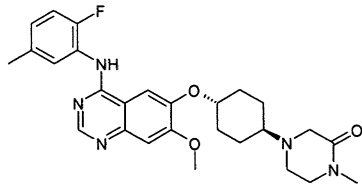
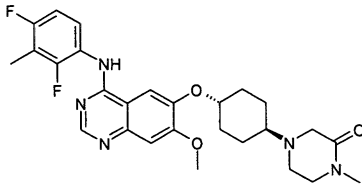
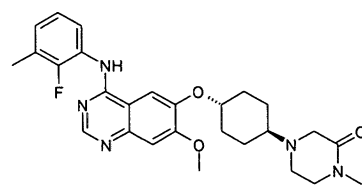
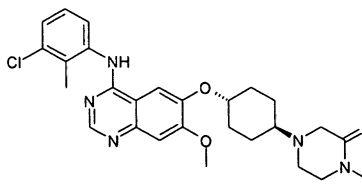
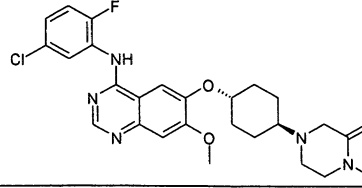
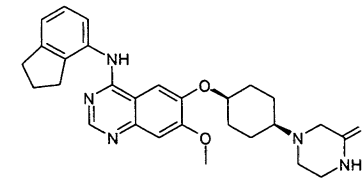
實例編號	結構
(68)	
(69)	
(70)	
(71)	
(72)	
(73)	
(74)	
(75)	
(76)	

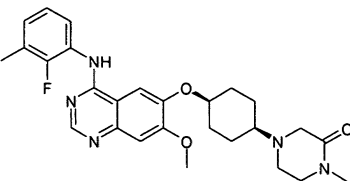
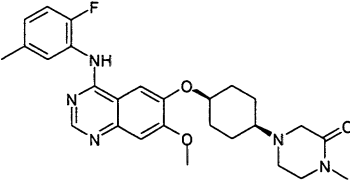
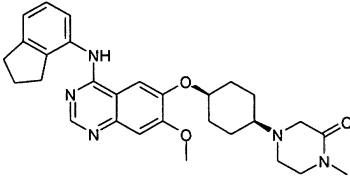
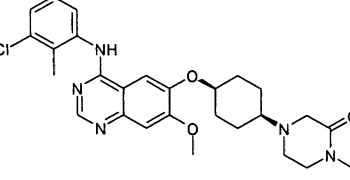
實例編號	結構
(77)	
(78)	
(79)	
(80)	
(81)	
(82)	
(83)	 依據實例1在四氫呋喃中進行 質譜 (ESI⁺): m/z=473, 475 [M+H]⁺

實例編號	結構
(84)	 依據實例1在四氫呋喃中進行 質譜 (ESI⁺): m/z=473, 475 [M+H]⁺
(85)	
(86)	
(87)	
(88)	
(89)	
(90)	

實例編號	結構
(91)	
(92)	
(93)	
(94)	
(95)	
(96)	
(97)	
(98)	
(99)	

實例編號	結構
(100)	
(101)	
(102)	
(103)	
(104)	
(105)	 依據實例1在四氫呋喃中進行 質譜(ESI^+): $m/z=488$ $[\text{M}+\text{H}]^+$
(106)	 依據實例1在二氯甲烷中進行 質譜(ESI^+): $m/z=502$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例編號	結構
(107)	 依據實例1在二氯甲烷中進行 質譜 (ESI⁺): m/z=494 [M+H]⁺
(108)	
(109)	 依據實例1在1,2-二氯乙烷中進行 質譜 (ESI⁺): m/z=494 [M+H]⁺
(110)	 依據實例1在二氯甲烷中進行 質譜 (ESI⁺): m/z=510, 512 [M+H]⁺
(111)	
(112)	 依據實例1在四氫呋喃中進行 質譜 (ESI⁺): m/z=488 [M+H]⁺

實例編號	結構
(113)	 依據實例1在1,2-二氯乙烷中進行 質譜 (ESI⁺): m/z=494 [M+H]⁺
(114)	 依據實例1在二氯甲烷中進行 質譜 (ESI⁺): m/z=494 [M+H]⁺
(115)	 依據實例1在二氯甲烷中進行 質譜 (ESI⁺): m/z=502 [M+H]⁺
(116)	 依據實例1在二氯甲烷中進行 質譜 (ESI⁺): m/z=510, 512 [M+H]⁺

實例2

含75毫克活性物質之包衣錠

1錠蕊包含：

活性物質

75.0毫克

磷酸鈣

93.0毫克

玉米澱粉	35.5 毫克
聚乙烯基吡咯啉酮	10.0 毫克
羥基丙基甲基纖維素	15.0 毫克
硬脂酸鎂	<u>1.5 毫克</u>
	230.0 毫克

製備：

使活性物質與磷酸鈣、玉米澱粉、聚乙烯基吡咯啉酮、羥基丙基甲基纖維素及一半之該特定量之硬脂酸鎂混合。在製錠機中製造直徑 13 mm 之素錠(blanks)，接著使用適宜之機器使該等通過以 1.5 mm 網目尺寸之篩網，且與其餘硬脂酸鎂混合。於製錠機中壓製該等細顆粒，形成所需形狀之錠劑。

蕊重量：230 毫克

粒錠： 9 mm，凸圓

因此製得之錠劑蕊以基本上由羥基丙基甲基纖維素組成之薄膜包衣。最終經薄膜包衣之錠劑以蜜蠟拋光。

包衣錠重量：245 毫克

實例 3**含 100 毫克活性物質之錠劑**

組成：

每一錠含有：

活性物質	100.0 毫克
乳糖	80.0 毫克
玉米澱粉	34.0 毫克

聚乙烯基吡咯啉酮	4.0毫克
硬脂酸鎂	<u>2.0毫克</u>
	220.0毫克

製法：

將活性物質、乳糖及澱粉混合在一起，且以聚乙烯基吡咯啉酮之水容易均勻潤濕。濕潤之組合物經過篩(2.0 mm 網目尺寸)且在50℃下於棚架型乾燥機中乾燥後，再經過篩(1.5 mm網目尺寸)且添加潤滑劑。使最終之混合物壓縮形成錠劑。

錠劑重量：220毫克

直徑：10 mm，雙平面，兩面經雕刻且一面上有凹痕。

實例4**含150毫克活性物質之錠劑**

組成：

每一錠含有：

活性物質	50.0毫克
粉末狀乳糖	89.0毫克
玉米澱粉	40.0毫克
膠體氧化矽	10.0毫克
聚乙烯基吡咯啉酮	10.0毫克
硬脂酸鎂	<u>1.0毫克</u>
	300.0毫克

製法：

以20%聚乙烯基吡咯啉酮水溶液使與乳糖、玉米澱粉及

氧化矽混合之活性物質潤濕，且使之通過網目尺寸1.5 mm之篩網。再度使已在45℃下乾燥之細顆粒通過相同之篩網，且與該特定量之硬脂酸鎂混合。自混合物壓製錠劑。

錠劑重量：300毫克

粒錠： 10 mm，平板狀

實例5

含150毫克活性物質之硬質明膠膠囊

每一膠囊含有：

活性物質		50.0毫克
玉米澱粉(乾燥)	約	80.0毫克
乳糖(粉末狀)	約	87.0毫克
硬脂酸鎂		<u>3.0毫克</u>
	約	420.0毫克

製法：

使活性物質與賦形劑混合，通過網目尺寸0.75 mm之篩網，且使用適宜裝置均勻混合。將最終混合物充填於1號硬質明膠膠囊中。

膠囊充填：約320毫克

膠囊殼：1號硬質明膠膠囊

實例6

含150毫克活性物質之栓劑

每一栓劑含有：

活性物質	150.0毫克
------	---------

聚乙二醇1500	550.0毫克
聚乙二醇600	460.0毫克
聚氧乙烯山梨糖醇單硬脂酸酯	<u>840.0毫克</u>
	2,000.0毫克

製法：

使栓劑塊體融化後，使活性物質均勻的分布於其中，且熔融倒入冷卻之模具中。

實例7**含50毫克活性物質之懸浮液**

每100毫升懸浮液含有：

活性物質	1.00克
羧基甲基纖維素-Na-鹽	0.10克
對-羥基苯甲酸甲酯	0.05克
對-羥基苯甲酸丙酯	0.01克
葡萄糖	10.00克
甘油	5.00克
70%山梨糖醇溶液	20.00克
調味劑	0.30克
蒸餾水	添加至 100毫升

製法：

將蒸餾水加熱至70℃。攪拌下使對-羥基苯甲酸甲酯及對-羥基苯甲酸丙酯與甘油及羧基甲基纖維素之鈉鹽一起溶於其中。使溶液冷卻至周圍溫度，且添加活性物質同時以攪拌使之均勻分散於其中。添加糖後，添加並溶解山梨

糖醇溶液及調味劑，以攪拌使懸浮液抽真空以驅除空氣。

5毫升懸浮液含有50毫克活性物質。

實例8

含10毫克活性物質之安瓿

組成：

活性物質 10.0毫克

0.01 N鹽酸，適量

雙次蒸餾水 添加至 2.0毫升

製法：

將活性物質溶於必要量之0.01 N HCl中，以普通鹽使之等張，經過濾殺菌且移到2毫升安瓿中。

實例9

含50毫克活性物質之安瓿

組成：

活性物質 50.0毫克

0.01 N鹽酸，適量

雙次蒸餾水 添加至 10.0毫升

製法：

將活性物質溶於必要量之0.01 N HCl中，以普通鹽使之等張，經過濾殺菌且移到10毫升安瓿中。

實例10

含5毫克活性物質之粉劑吸入用膠囊

每一膠囊含有：

活性物質 5.0毫克

吸入用乳糖

5.0毫克

20.0毫克

製法：

使活性物質與吸入用乳糖混合。以膠囊製造機將混合物
 充填於膠囊中(空膠囊重量約50毫克)

膠囊重量：70.0毫克

膠囊尺寸 =3

實例11**含2.5毫克活性物質之手持式霧化器用之吸入溶液**

每次噴霧含有：

活性物質 2.500毫克

氯化苯二甲羥銨 0.001毫克

1 N鹽酸，適量

乙醇/水(50/50) 添加至15.000毫克

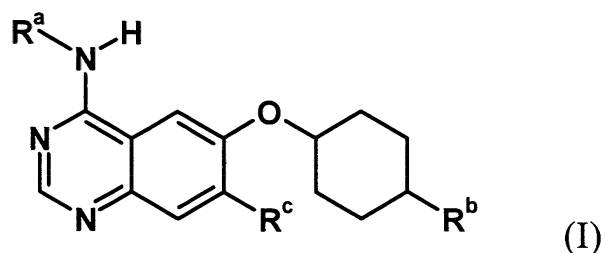
製法：

將活性物質及氯化苯二甲羥銨溶於乙醇/水(50/50)中。
 以1 N鹽酸調整溶液之pH。過濾所得溶液且移到手持式噴
 霧器之適宜容器(匣)中。

容器內容物：4.5克

五、中文發明摘要：

本發明關於下列通式之雙環雜環化合物：

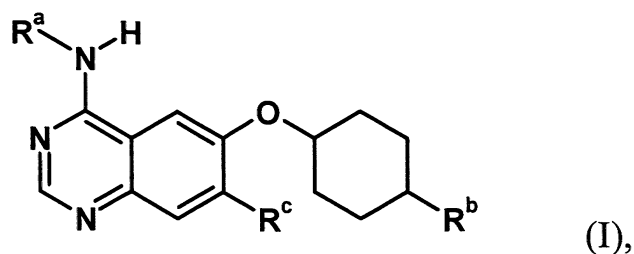


其中

R^a 、 R^b 及 R^c 如請求項1之定義；其互變體、其立體異構物、其混合物及其鹽，尤其是該化合物與無機或有機酸及鹼之醫藥可接受性鹽，其具有有價值之醫藥性質，尤其是對經由酪胺酸激酶介導之訊號傳導之抑制作用；亦有關該等化合物在治療疾病之用途，尤其是治療腫瘤疾病及良性前列腺肥大(BPH)、肺部疾病及呼吸道疾病之用途；及有關其製備方法。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to bicyclic heterocycles of general formula

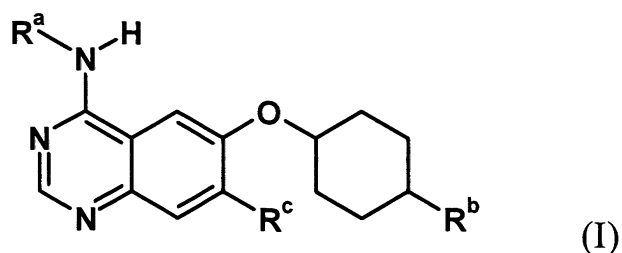


wherein

R^a , R^b and R^c are defined as in claim 1, their tautomers, their stereoisomers, their mixtures and their salts, in particular their physiologically acceptable salts with inorganic or organic acids and bases, which have valuable pharmacological properties, in particular an inhibitory action on the signal transduction mediated by tyrosine kinases, their use for the treatment of illnesses, in particular of tumoral diseases and of benign prostatic hyperplasia (BPH), of diseases of the lung and of the airways, and the preparation thereof.

十、申請專利範圍：

1. 一種通式I之雙環雜環化合物，



其中：

R^a 代表苯基、1-苯基乙基或茚滿-4-基，其中該苯基核在各情況下係經基團 R^1 至 R^3 取代，其中

R^1 及 R^2 可相同或不同，各代表氫、氟、氯、溴或碘原子，

C_{1-4} 烷基、羥基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-3} 烯基或 C_{2-3} 炔基，

芳基、芳基氧基、芳基甲基或芳基甲氧基，

雜芳基、雜芳基氧基、雜芳基甲基或雜芳基甲氧基，

經1至3個氟原子取代之甲基或甲氧基，或

氰基、硝基或胺基，且

R^3 代表氫、氟、氯或溴原子，或

甲基或三氟甲基，

R^b 代表吡啶-1-基、吡咯-1-基、哌啶-1-基、均哌啶-1-基、嗎啉-4-基、均嗎啉-4-基、哌嗪-1-基、4-(C_{1-4} -烷基-羰基)-哌嗪-1-基、4-(C_{1-4} -烷基-磺基)-哌嗪-1-基、均哌嗪-1-基、4-(C_{1-4} -烷基-羰基)-均哌嗪-1-基或4-

(C₁₋₄-烷基-磺醯基)-均哌嗪-1-基，各情況下中該等基團可經R⁴單-、二-或三取代，而該等取代基可相同或不同，及

R⁴代表氟、氯、溴或碘原子，

C₁₋₄-烷基、C₂₋₄-烯基或C₂₋₄-炔基，

經1至3個氟原子取代之甲基或甲氧基，

胺基、C₁₋₄-烷基胺基、二-(C₁₋₄-烷基)胺基、C₁₋₄-烷基-羰基胺基、N-(C₁₋₄-烷基)-C₁₋₄-烷基-羰基胺基、C₁₋₄-烷基-磺醯基胺基或

N-(C₁₋₄-烷基)-C₁₋₄-烷基-磺醯基胺基，

胺基-C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷基胺基-C₁₋₄-烷基、二-(C₁₋₄-烷基)胺基-C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷基-羰基胺基-C₁₋₄-烷基、N-(C₁₋₄-烷基)-C₁₋₄-烷基-羰基胺基-C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷基-磺醯基胺基-C₁₋₄-烷基或N-(C₁₋₄-烷基)-C₁₋₄-烷基-磺醯基胺基-C₁₋₄-烷基，

羥基、C₁₋₄-烷基氧基或C₁₋₄-烷基-羰基氧基，

羥基-C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷基氧基-C₁₋₄-烷基或C₁₋₄-烷基-羰基氧基-C₁₋₄-烷基，

C₁₋₄-烷基-羰基、氰基、C₁₋₄-烷基-氧基羰基、羧基、胺基羰基、C₁₋₄-烷基-胺基羰基、二-(C₁₋₄-烷基)胺基-羰基、吡咯啉-1-基-羰基、哌啶-1-基-羰基、哌嗪-1-基-羰基、4-C₁₋₄-烷基-哌嗪-1-基-羰基或嗎啉-4-基-羰基，

C₁₋₄-烷基羰基-C₁₋₄-烷基、氰基-C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-

烷基氧基羰基- C_{1-4} -烷基、胺基羰基- C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基胺基羰基- C_{1-4} -烷基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)胺基羰基- C_{1-4} -烷基、吡咯啉-1-基羰基- C_{1-4} -烷基、哌啉-1-基-羰基- C_{1-4} -烷基、哌嗪-1-基-羰基- C_{1-4} -烷基、4- C_{1-4} -烷基-哌嗪-1-基-羰基- C_{1-4} -烷基或嗎啉-4-基-羰基- C_{1-4} -烷基，

C_{1-4} -烷基硫烷基、 C_{1-4} -烷基亞磺醯基、 C_{1-4} -烷基磺醯基、胺基磺醯基、 C_{1-4} -烷基-胺基磺醯基或二- $(C_{1-4}$ -烷基)胺基-磺醯基，

C_{1-4} -烷基硫烷基- C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基亞磺醯基- C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基磺醯基- C_{1-4} -烷基、胺基磺醯基- C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基-胺基磺醯基- C_{1-4} -烷基或二- $(C_{1-4}$ -烷基)胺基-磺醯基- C_{1-4} -烷基，

且其中以前述 R^b 所述及之雜環可又經氧代基取代，

R^c 代表氮原子，

氟、氯、溴或碘原子，

C_{1-4} -烷基，

經 R^5 基取代之 C_{1-4} -烷基，其中

R^5 代表羥基、 C_{1-3} -烷基氧基、 C_{3-6} -環烷基氧基、胺基、 C_{1-3} -烷基胺基、二- $(C_{1-3}$ -烷基)胺基、雙-(2-甲氧基乙基)-胺基、吡咯啉-1-基、哌啉-1-基、均哌啉-1-基、嗎啉-4-基、均嗎啉-4-基、2-氧雜-5-氮雜-雙環[2,2,1]庚-5-基、3-氧雜-8-氮雜-

雙環[3.2.1]辛-8-基、8-氧雜-3-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基、哌嗪-1-基、4- C_{1-3} -烷基-哌嗪-1-基、均哌嗪-1-基或 C_{1-3} -烷基-均哌嗪-1-基，或
 甲醯基胺基、 C_{1-4} -烷基羰基胺基、 C_{1-3} -烷基氧基- C_{1-3} -烷基-羰基胺基、 C_{1-4} -烷基氧基羰基胺基、胺基羰基胺基、 C_{1-3} -烷基胺基羰基胺基、二- $(C_{1-3}$ -烷基)胺基羰基胺基、吡咯啉-1-基羰基胺基、哌啉-1-基羰基胺基、哌嗪-1-基羰基胺基、4- C_{1-3} -烷基-哌嗪-1-基羰基胺基、嗎啉-4-基羰基胺基或 C_{1-4} -烷基磺醯基胺基，

羥基，

C_{1-4} -烷基氧基，

經1至3個氟原子取代之甲氧基或乙氧基，

經 R^5 基取代之 C_{2-4} -烷基氧基，其中 R^5 係如前述定義，

C_{3-7} -環烷基氧基或 C_{3-7} -環烷基- C_{1-4} -烷基氧基，

四氫呋喃-3-基氧基、四氫吡喃-3-基氧基或四氫吡喃-4-基氧基，

四氫呋喃- C_{1-4} -烷基氧基或四氫吡喃- C_{1-4} -烷基氧基，

經在1位置經 R^6 基取代之吡咯啉基、哌啉基或均哌啉基取代之 C_{1-4} -烷氧基，其中

R^6 代表氫原子或 C_{1-3} -烷基，

或經在4個位置處經 R^6 基取代之嗎啉基取代之 C_{1-4} -烷基，其中 R^6 係如前述定義，且其中前述 R^6 基定義中之吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基及嗎啉基各可經一或二個 C_{1-3} -

烷基取代，且

其中前述基團定義中述及之芳基在各情況中意指經 R^7 基單-或二取代之苯基，其中該等取代基可相同或不同，且

R^7 代表氫原子、氟、氯、溴或碘原子或 C_{1-3} -烷基、羥基、 C_{1-3} -烷基氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或氰基，且

前述基團定義中述及之雜芳基意指吡啶基、噻吩基、嘧啶基或吡嗪基，其中前述雜芳基係經 R^7 基單-或二取代，其中該等取代基可相同或不同，且 R^7 係如前述定義，且

除非另有說明，前述烷基可為直鏈或分支；

其互變體、立體異構物、混合物及其鹽。

2. 如請求項1之通式I之雙環雜環化合物，其中

R^a 代表苯基、1-苯基乙基或茚滿-4-基，其中苯基核在各情況下係經基團 R^1 至 R^3 取代，其中

R^1 代表氫、氟、氯或溴原子，

甲基、三氟甲基或乙炔基，

苯基氧基或苯基甲氧基，其中前述基之苯基基團可視情況經氟或氯原子取代，或

吡啶基氧基或吡啶基甲氧基，其中前述基之吡啶基基團係視情況經甲基或三氟甲基取代，

R^2 代表氫、氟或氯原子或甲基，且

R^3 代表氫原子，

R^b 代表 吡啶-1-基、吡咯啉-1-基、哌啶-1-基、均哌啶-1-基、嗎啉-4-基、均嗎啉-4-基、哌嗪-1-基、4-(C_{1-3} -烷基-羰基)-哌嗪-1-基、4-(C_{1-3} -烷基-磺醯基)-哌嗪-1-基、均哌嗪-1-基、4-(C_{1-3} -烷基-羰基)-均哌嗪-1-基或 4-(C_{1-3} -烷基-磺醯基)-均哌嗪-1-基，各情況下該等基團可經 R^4 單-或二取代，其中該等取代基可相同或不同，且

R^4 代表 氟原子，

C_{1-3} -烷基，

胺基、 C_{1-3} -烷基胺基、二-(C_{1-3} -烷基)胺基、 C_{1-3} -烷基-羰基胺基、N-(C_{1-3} -烷基)- C_{1-3} -烷基-羰基胺基、 C_{1-3} -烷基-磺醯基胺基或

N-(C_{1-3} -烷基)- C_{1-3} -烷基-磺醯基胺基，

胺基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-3} -烷基胺基- C_{1-3} -烷基、二-(C_{1-3} -烷基)胺基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-3} -烷基-羰基胺基- C_{1-3} -烷基、N-(C_{1-3} -烷基)- C_{1-3} -烷基-羰基胺基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-3} -烷基-磺醯基胺基- C_{1-3} -烷基或 N-(C_{1-3} -烷基)- C_{1-3} -烷基-磺醯基胺基- C_{1-3} -烷基，

羥基、 C_{1-3} -烷基氧基或 C_{1-3} -烷基-羰基氧基，

羥基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-3} -烷基氧基- C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -烷基-羰基氧基- C_{1-3} -烷基，

C_{1-3} -烷基-羰基、氰基、 C_{1-4} -烷基-氧基羰基、羧基、胺基羰基、 C_{1-3} -烷基-胺基羰基或二-(C_{1-3} -烷基)胺基-羰基，

C_{1-3} -烷基羰基- C_{1-3} -烷基、氰基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -

烷基氧基羰基- C_{1-3} -烷基、胺基羰基- C_{1-3} -烷基、
 C_{1-3} -烷基胺基羰基- C_{1-3} -烷基或二- $(C_{1-3}$ -烷基)胺
 基羰基- C_{1-3} -烷基，

C_{1-4} -烷基硫烷基、 C_{1-4} -烷基亞磺醯基、 C_{1-4} -烷基
 磺醯基、胺基磺醯基、 C_{1-3} -烷基-胺基磺醯基或
 二- $(C_{1-3}$ -烷基)胺基-磺醯基，

C_{1-4} -烷基硫烷基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷基亞磺醯基-
 C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷基磺醯基- C_{1-3} -烷基、胺基磺醯
 基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-3} -烷基-胺基磺醯基- C_{1-3} -烷基或
 二- $(C_{1-3}$ -烷基)胺基-磺醯基- C_{1-3} -烷基，

且其中前述 R^6 所述及之雜環可又經氧代基取代，

R^c 代表氫原子，

羥基，

C_{1-3} -烷基氧基，

經一至三個氟原子取代之甲氧基，

在2位置經 R^5 基取代之乙氧基，其中

R^5 代表羥基、 C_{1-3} -烷基氧基、胺基、 C_{1-3} -烷基胺
 基、二- $(C_{1-3}$ -烷基)胺基、雙-(2-甲氧基乙基)-胺
 基、吡咯啉-1-基、哌啉-1-基、嗎啉-4-基、均嗎
 啉-4-基、哌嗪-1-基或4- C_{1-3} -烷基-哌嗪-1-基，

在3位置經 R^5 基取代之丙氧基，其中 R^5 係如前述定
 義，或

在4位置處經 R^5 基取代之丁氧基，其中 R^5 係如前述定
 義，且

其中，除非另有說明，否則前述烷基可為直鏈或分支，

其互變體、立體異構物、混合物及其鹽。

3. 如請求項1之通式I之雙環雜環化合物，其中

R^a 代表1-苯基乙基、3-乙炔基苯基、3-溴-2-氟-苯基、3-溴-4-氟-苯基、3-氯-2-氟-苯基、3-氯-4-氟-苯基、5-氯-2-氟-苯基、2-氟-3-甲基-苯基、2-氟-5-甲基-苯基、3-氟-5-甲基-苯基、4-氟-3-甲基-苯基、2,4-二氟-3-甲基-苯基、2,5-二氟-3-甲基-苯基、3-氯-2-甲基-苯基或茚滿-4-基，

3-氯-4-苄基氧基-苯基、3-氯-4-[(3-氟-苄基)氧基]-苯基、4-(吡啶-3-基氧基)-苯基、4-[(6-甲基-吡啶-3-基)氧基]-苯基、3-甲基-4-(吡啶-3-基氧基)-苯基、3-甲基-4-[(6-甲基-吡啶-3-基)氧基]-苯基、3-氯-4-(吡啶-3-基氧基)-苯基或3-氯-4-[(6-甲基-吡啶-3-基)氧基]-苯基，

R^b 代表吡啶-1-基、吡咯啉-1-基、哌啶-1-基、嗎啉-4-基、哌嗪-1-基、4-(C_{1-3} -烷基-羰基)-哌嗪-1-基或4-(C_{1-3} -烷基-磺基)-哌嗪-1-基，該等基在各情況下可經 R^4 單-或二取代，其中該等取代基可相同或不同，且

R^4 代表氟原子，

C_{1-3} -烷基，

胺基、 C_{1-3} -烷基胺基、二-(C_{1-3} -烷基)胺基、 C_{1-3} -烷基-羰基胺基、N-(C_{1-3} -烷基)- C_{1-3} -烷基-羰基胺基、 C_{1-3} -烷基-磺基胺基或

N-(C₁₋₃-烷基)-C₁₋₃-烷基-磺醯基胺基，

胺基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₃-烷基胺基-C₁₋₃-烷基、二-(C₁₋₃-烷基)胺基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₃-烷基-羰基胺基-C₁₋₃-烷基、N-(C₁₋₃-烷基)-C₁₋₃-烷基-羰基胺基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₃-烷基-磺醯基胺基-C₁₋₃-烷基或N-(C₁₋₃-烷基)-C₁₋₃-烷基-磺醯基胺基-C₁₋₃-烷基，

羥基、C₁₋₃-烷基氧基或C₁₋₃-烷基-羰基氧基，

羥基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₃-烷基氧基-C₁₋₃-烷基或C₁₋₃-烷基-羰基氧基-C₁₋₃-烷基，

C₁₋₃-烷基-羰基、氰基、C₁₋₄-烷基-氧基羰基、羧基，胺基羰基、C₁₋₃-烷基-胺基羰基或二-(C₁₋₃-烷基)胺基-羰基，

C₁₋₃-烷基羰基-C₁₋₃-烷基、氰基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₄-烷基氧基羰基-C₁₋₃-烷基、胺基羰基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₃-烷基胺基羰基-C₁₋₃-烷基或二-(C₁₋₃-烷基)胺基羰基-C₁₋₃-烷基，

C₁₋₄-烷基硫烷基、C₁₋₄-烷基亞磺醯基、C₁₋₄-烷基磺醯基、胺基磺醯基、C₁₋₃-烷基-胺基磺醯基或二-(C₁₋₃-烷基)胺基-磺醯基，

C₁₋₄-烷基硫烷基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₄-烷基亞磺醯基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₄-烷基磺醯基-C₁₋₃-烷基、胺基磺醯基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₃-烷基-胺基磺醯基-C₁₋₃-烷基或二-(C₁₋₃-烷基)胺基-磺醯基-C₁₋₃-烷基，

且其中前述R⁶所述及之雜環可又經氧代基取代，

R^c 代表氫原子，

甲氧基或乙氧基，

在2位置經 R^5 基取代之乙氧基，其中

R^5 代表羥基、甲氧基、乙氧基、胺基、二甲胺基、二乙胺基、雙-(2-甲氧基乙基)-胺基、吡咯啉-1-基、哌啉-1-基、嗎啉-4-基、均嗎啉-4-基、哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基或4-乙基哌嗪-1-基，

在3位置經 R^5 基取代之丙氧基，其中 R^5 係如前述定義，或

在4位置經 R^5 基取代之丁氧基，其中 R^5 係如前述定義，且

其中，除非另有說明，否則前述烷基可為直鏈或分支，

其互變體、立體異構物、混合物及其鹽。

4. 如請求項1之通式I之雙環雜環化合物，其中

R^a 代表1-苯基乙基、3-乙炔基苯基、3-氯-2-氟-苯基、3-氯-4-氟-苯基、5-氯-2-氟-苯基、2-氟-3-甲基-苯基、2-氟-5-甲基-苯基、3-氟-5-甲基-苯基、4-氟-3-甲基-苯基、2,4-二氟-3-甲基-苯基、2,5-二氟-3-甲基-苯基、3-氯-2-甲基-苯基或茚滿-4-基，

R^b 代表吡啶-1-基、吡咯啉-1-基、哌啉-1-基、嗎啉-4-基、哌嗪-1-基、4-(C_{1-3} -烷基-羰基)-哌嗪-1-基或4-(C_{1-3} -烷基-磺基)-哌嗪-1-基，該等基在各情況下可經

R^4 單-或二取代，其中該等取代基可相同或不同，且

R^4 代表氟原子，

C_{1-3} -烷基，

胺基、 C_{1-2} -烷基胺基、二- $(C_{1-2}$ -烷基)胺基、 C_{1-2} -
烷基-羰基胺基、 N - $(C_{1-2}$ -烷基)- C_{1-2} -烷基-羰基胺
基、 C_{1-2} -烷基-磺醯基胺基或

N - $(C_{1-2}$ -烷基)- C_{1-2} -烷基-磺醯基胺基，

胺基- C_{1-2} -烷基、 C_{1-2} -烷基胺基- C_{1-2} -烷基、二-
 $(C_{1-2}$ -烷基)胺基- C_{1-2} -烷基、 C_{1-2} -烷基-羰基胺基-
 C_{1-2} -烷基、 N - $(C_{1-2}$ -烷基)- C_{1-2} -烷基-羰基胺基-
 C_{1-2} -烷基、 C_{1-2} -烷基-磺醯基胺基- C_{1-2} -烷基或 N -
 $(C_{1-2}$ -烷基)- C_{1-2} -烷基-磺醯基胺基- C_{1-2} -烷基，

羥基、 C_{1-2} -烷基氧基或 C_{1-2} -烷基-羰基氧基，

羥基- C_{1-2} -烷基、 C_{1-2} -烷基氧基- C_{1-2} -烷基或 C_{1-2} -
烷基-羰基氧基- C_{1-2} -烷基，

C_{1-2} -烷基-羰基、氰基、 C_{1-2} -烷基-氧基羰基、羧
基，胺基羰基、 C_{1-2} -烷基-胺基羰基或二- $(C_{1-2}$ -烷
基)胺基-羰基，

C_{1-2} -烷基羰基- C_{1-2} -烷基、氰基- C_{1-2} -烷基、 C_{1-2} -
烷基氧基羰基- C_{1-2} -烷基、胺基羰基- C_{1-2} -烷基、
 C_{1-2} -烷基胺基羰基- C_{1-2} -烷基或二- $(C_{1-2}$ -烷基)胺
基羰基- C_{1-2} -烷基，

C_{1-2} -烷基硫烷基、 C_{1-2} -烷基亞磺醯基或 C_{1-2} -烷基
磺醯基，

C₁₋₂-烷基硫烷基-C₁₋₂-烷基、C₁₋₂-烷基亞磺醯基-

C₁₋₂-烷基或C₁₋₂-烷基磺醯基-C₁₋₂-烷基，

且其中前述R⁶所述及之雜環可又經氧代基取代，

R^c代表氮原子，

甲氧基、乙氧基或2-(甲氧基)-乙氧基，

2-(嗎啉-4-基)乙氧基、3-(嗎啉-4-基)丙氧基或4-(嗎啉-4-基)丁氧基，

其互變體、立體異構物、混合物及其鹽。

5. 如請求項1之通式I之雙環雜環化合物，其中

R^a代表1-苯基乙基、3-氯-2-氟-苯基、3-氯-4-氟-苯基、5-氯-2-氟-苯基、2-氟-3-甲基-苯基、2-氟-5-甲基-苯基、3-氟-5-甲基-苯基、4-氟-3-甲基-苯基、2,4-二氟-3-甲基-苯基、3-氯-2-甲基-苯基或茚滿-4-基，

R^b代表吡啶-1-基、吡咯啉-1-基、哌啶-1-基、嗎啉-4-基或3-氧代-哌嗪-1-基，該等基在各情況下可經R⁴單-或二取代，其中該等取代基可相同或不同，且

R⁴代表甲基、羥基、氰基、胺基羰基、甲基胺基-羰基或二甲胺基-羰基，且

R^c代表甲氧基，

其互變體、立體異構物、混合物及其鹽。

6. 如請求項1之通式I之雙環雜環化合物，係下列之化合物：

(a) 4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[順式-4-(嗎啉-4-基)-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，

(b) 4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[反式-4-(嗎啉-4-基)-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，

(c) 4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[(R)-順式-4-(3-羥基-吡咯啉-1-基)-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，

(d) 4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[(R)-反式-4-(3-羥基-吡咯啉-1-基)-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，

(e) 4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[(S)-順式-4-(3-羥基-吡咯啉-1-基)-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，

(f) 4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[(S)-反式-4-(3-羥基-吡咯啉-1-基)-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，

(g) 4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[順式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，

(h) 4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[反式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，

(i) 4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[(S)-順式-4-[2-(N,N-二甲基胺基羰基)-吡咯啉-1-基]-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，

(j) 4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[(S)-反式-4-[2-(N,N-二甲基胺基羰基)-吡咯啉-1-基]-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，

(k) 4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[(S)-順式-4-[2-(胺基羰基)-吡咯啉-1-基]-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，

(l) 4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[(S)-反式-4-[2-(胺基羰基)-吡咯啉-1-基]-環己氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，

(m) 4-[(3-氯-2-氟-苯基)胺基]-6-[反式-4-(4-甲基-3-氧代-哌嗪-1-基)-環己氧基]-7-甲氧基-喹啉，

(n) 4-[(2-氟-3-甲基-苯基)胺基]-6-[反式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己氧基]-7-甲氧基-喹啉，

(o) 4-[(2-氟-5-甲基-苯基)胺基]-6-[反式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己氧基]-7-甲氧基-喹啉，

(p) 4-[(2,4-二氟-3-甲基-苯基)胺基]-6-[反式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己氧基]-7-甲氧基-喹啉，及

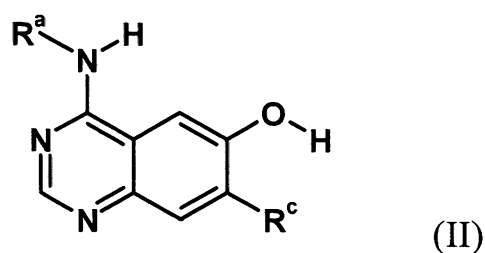
(q) 4-[(3-氯-2-甲基-苯基)胺基]-6-[反式-4-(3-氧代-哌嗪-1-基)-環己氧基]-7-甲氧基-喹啉，

及其鹽。

7. 一種如請求項1至6中至少一項之化合物與無機或有機酸或鹼之生理上可接受性鹽。
8. 一種醫藥組合物，包括如請求項1至6中至少一項之化合物或如請求項7之生理上可接受性鹽以及視情況之一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。
9. 一種如請求項1至7中至少一項之化合物之用途，係用於製備適於下列之醫藥組合物：治療良性或惡性腫瘤、用於預防及治療呼吸道及肺部疾病、以及用於治療胃腸道及膽管及膽囊之疾病。
10. 一種製備如請求項8之醫藥組合物之方法，其特徵為使如請求項1至7中至少一項之化合物藉非化學方法併入一或多種惰性載劑及/或稀釋劑中。
11. 一種製備如請求項1至6之通式I化合物之方法，其特徵

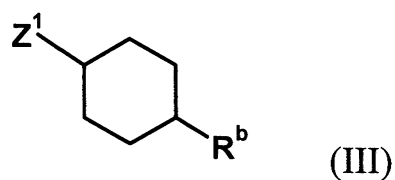
為：

a) 使下列通式之化合物：



其中

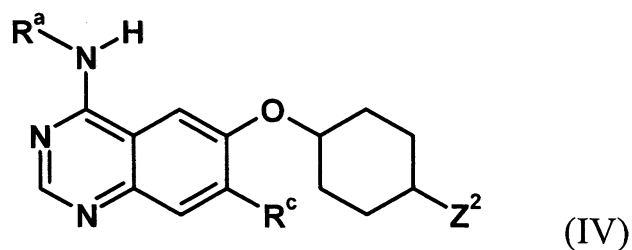
R^a 及 R^c 如前述定義；與下列通式之化合物反應：



其中

R^b 如前述定義且 Z^1 代表離去基如鹵素原子；或

b) 使下列通式之化合物：



其中

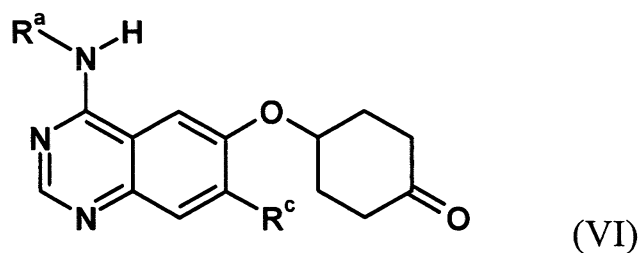
R^a 及 R^c 如前述定義，且 Z^2 代表離去基；與下列通式之化合物反應：



其中

R^b 如前述定義；或

c) 使下列通式之化合物：



其中

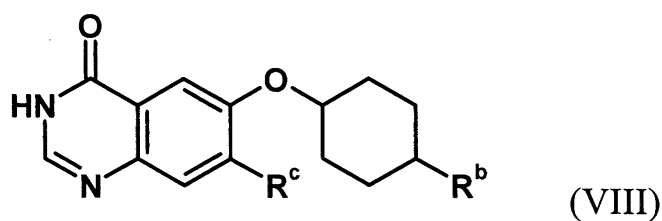
R^a 及 R^c 如前述定義；與下列通式之化合物反應：



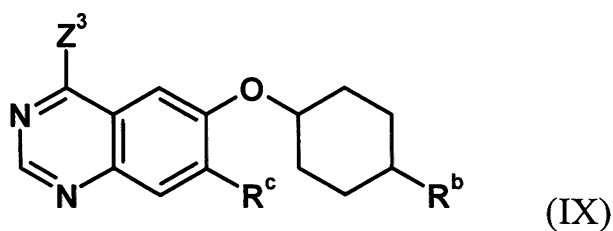
其中

R^b 如前述定義；或

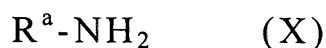
d) 使下列通式(VIII)之化合物：



其中 R^b 及 R^c 如前述定義，與鹵化劑反應，獲得通式(IX)之中間化合物：



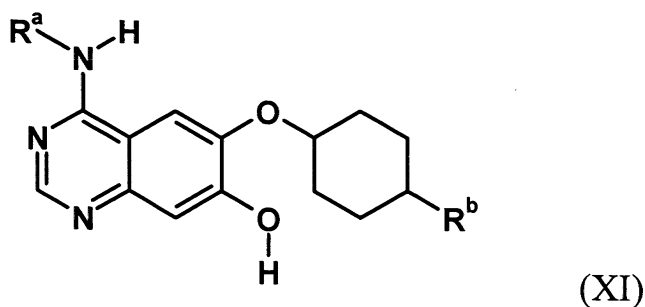
其中 R^b 及 R^c 如前述定義且 Z^3 代表鹵素原子；且接著與通式(X)之化合物反應：



其中 R^a 如前述定義；

e) 為了製備其中 R^c 代表如前述之視情況經烷氧基取代之一之通式I化合物：

使下列通式之化合物：



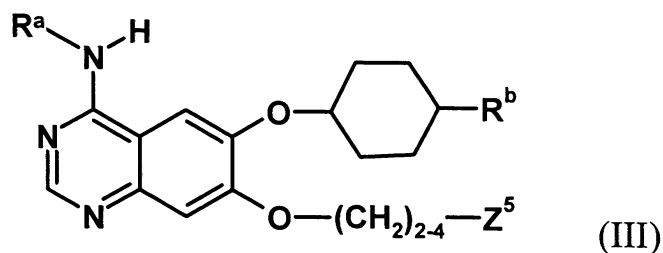
其中 R^a 及 R^b 如前述定義；與下列通式之化合物反應：



其中 $R^{c'}$ 如前述定義且 Z^4 代表離去基；或

f) 為了製備通其中 R^c 代表經視情況取代之胺基、烷基胺基或二烷基胺基或經由亞胺基氮原子鍵結之視情況取代之雜環基取代之前述烷基氧基之一之通式 I 之化合物：

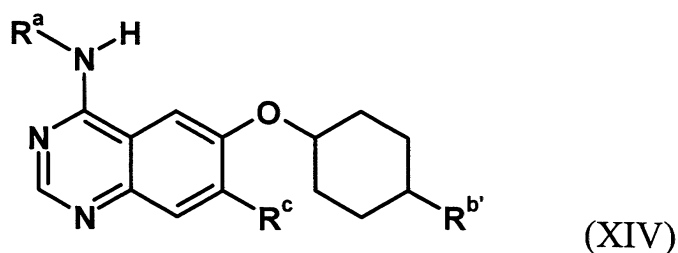
使下列通式之化合物：



其中 R^a 及 R^b 如前述定義且 Z^5 代表離去基；與氨、對應之視情況取代之烷基胺、二烷基胺或亞胺基化合物或其適宜之鹽或衍生物反應；或

g) 為了製備其中 R^b 含有一或多個羥基之通式 I 化合物：

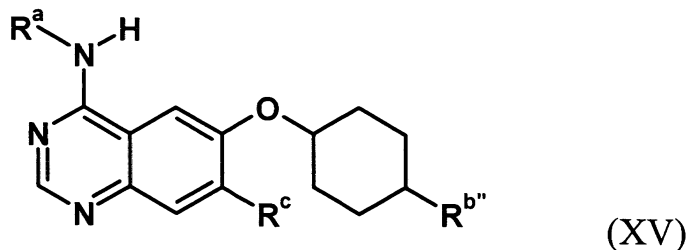
使保護基自下列通式之化合物斷鍵：



其中 R^a 及 R^c 如前述定義且 $R^{b'}$ 含一或多個可轉化成羥基之基；或

h) 為了製備其中 R^b 含 $-NH-$ 基之通式 I 化合物：

使保護基自下列通式之化合物斷鍵：



其中 R^a 及 R^c 如前述定義，且 $R^{b''}$ 具有前述 R^b 定義之意，先決條件為 $R^{b''}$ 含有經保護之氮原子；且

若需要，因而所獲得之含有胺基、烷基胺基或亞胺基之通式 I 之化合物，係藉由醯化作用或磺醯化作用轉化成通式 I 之對應醯基或磺醯基化合物，及/或

使含胺基、烷基胺基或亞胺基之通式 I 化合物，經由烷化或還原性烷化作用轉化成通式 I 之對應烷基化合物，及/或

使含烷氧基羰基之通式 I 化合物，經由酯斷鍵轉化成羧酸，及/或

使含烷氧基羰基之通式 I 化合物，藉由與胺反應轉化成羧酸醯胺衍生物，及/或

使含羧基之通式 I 化合物，藉由與胺反應轉化成羧酸醯胺衍生物，及/或

若需要，使上述反應期間使用之任何保護基再度斷鍵，及/或

若需要，使因而獲得之通式I化合物解析成其立體異構物，及/或

使因而獲得之通式I化合物轉化成其鹽，尤其是就醫藥用途而鹽，轉化成其生理學上可接受性鹽。

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：