



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I472525 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 02 月 11 日

(21)申請案號：098141152

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 02 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/14 (2006.01)

C07D215/233(2006.01)

C07D413/12 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

C07D471/02 (2006.01)

C07D491/02 (2006.01)

A61K31/4709(2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

(30)優先權：2008/12/05 日本

2008-310739

(71)申請人：大塚製藥股份有限公司 (日本) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：大坪健兒 OTSUBO, KENJI (JP)；山內孝仁 YAMAUCHI, TAKAHITO (JP)；越智祐司 OCHI, YUJI (JP)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

(56)參考文獻：

EP 1886996A1

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 324 頁

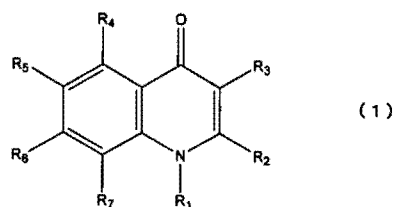
(54)名稱

喹啉酮化合物及藥學組成物

QUINOLONE COMPOUND AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION

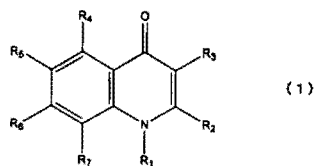
(57)摘要

本發明提供一喹啉酮化合物，且該化合物抑制帕金森氏病慢性進展或保護多巴胺神經元免於疾病病因，因此壓抑神經性功能異常的進展，以使得延長時間期間直到 L-多巴被投藥，同時亦改善神經性官能；本發明之喹啉酮化合物係藉由式(1)所代表：

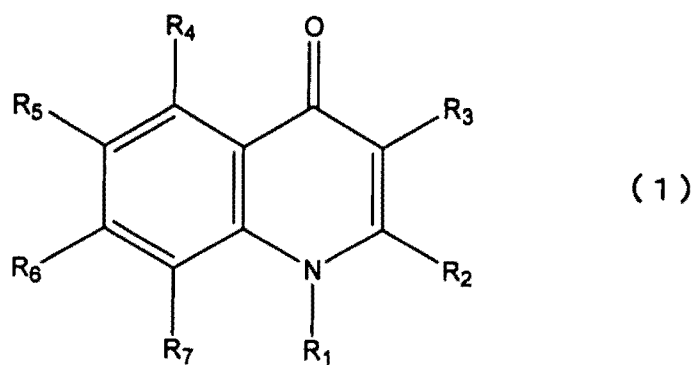


其中：R₁ 代表氫或其類似物；R₂ 代表氫或其類似物；R₃ 代表經取代或未經取代之苯基或其類似物；R₄ 代表鹵素或其類似物；R₅ 代表氫或其類似物；R₆ 代表氫或其類似物；以及 R₇ 代表氫或其類似物。

The present invention provides a quinolone compound that inhibits the chronic progression of Parkinson's disease or protects dopamine neurons from disease etiology, thereby suppressing the progression of neurological dysfunction, so as to prolong the period of time until L-dopa is administered while also improving neuronal function; the quinolone compound of the invention is represented by Formula (1):



wherein: R₁ represents hydrogen or the like; R₂ represents hydrogen or the like; R₃ represents substituted or unsubstituted phenyl or the like; R₄ represents halogen or the like; R₅ represents hydrogen or the like; R₆ represents hydrogen or the like; and R₇ represents hydrogen or the like.



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 98/14/152

※申請日： 98-12-02

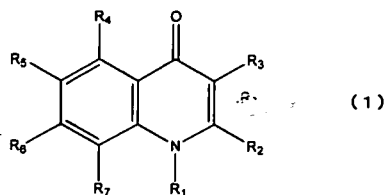
※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

喹啉酮化合物及藥學組成物/ QUINOLONE COMPOUND AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION

二、中文發明摘要：

本發明提供一喹啉酮化合物，且該化合物抑制帕金森氏病慢性進展或保護多巴胺神經元免於疾病病因，因此壓抑神經性功能異常的進展，以使得延長時間期間直到 L-多巴被投藥，同時亦改善神經性官能；本發明之喹啉酮化合物係藉由式(1)所代表：

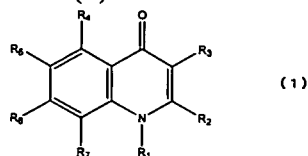


其中：

- R₁ 代表氫或其類似物；
- R₂ 代表氫或其類似物；
- R₃ 代表經取代或未經取代之苯基或其類似物；
- R₄ 代表鹵素或其類似物；
- R₅ 代表氫或其類似物；
- R₆ 代表氫或其類似物；以及
- R₇ 代表氫或其類似物。

三、英文發明摘要：

The present invention provides a quinolone compound that inhibits the chronic progression of Parkinson's disease or protects dopamine neurons from disease etiology, thereby suppressing the progression of neurological dysfunction, so as to prolong the period of time until L-dopa is administered while also improving neuronal function; the quinolone compound of the invention is represented by Formula (1):



wherein:

- R₁ represents hydrogen or the like;
- R₂ represents hydrogen or the like;
- R₃ represents substituted or unsubstituted phenyl or the like;
- R₄ represents halogen or the like;
- R₅ represents hydrogen or the like;
- R₆ represents hydrogen or the like; and
- R₇ represents hydrogen or the like.

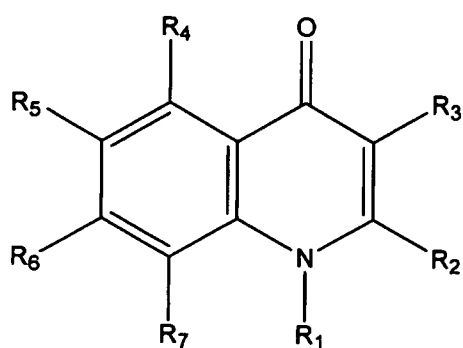
C07D	401/14	2006.01
C07D	215/233	2006.01
C07D	413/12	2006.01
C07D	413/14	2006.01
C07D	471/02	2006.01
C07D	491/02	2006.01
A61K	31/4709	2006.01
A61K	31/496	2006.01
A61K	31/5377	2006.01

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(1)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明係關於喹啉酮化合物及藥學組成物。

5 【先前技術】

發明背景

帕金森氏病是一慢性的、漸進式的神經變性疾病，且其一般於中年後發展。初期症狀包括偏側休息震顫、運動不能及僵硬。震顫、運動不能、及僵硬是被稱為帕金森氏病的三個主要症狀，且各主要症狀係經由自黑質(substantia nigra)突出至紋狀體的多巴胺神經原細胞的選擇性死亡所造成。此病症的病原學係尚未被知悉；然而，累積的證據暗示了一伴隨著黑質紋狀體(nigrostriatal)多巴胺神經原細胞之不正常粒腺體功能的受損產生能量系統係觸發該疾病的神經變性異常。粒腺體功能異常係已被認為係隨後導致體內鈣平衡之氧化壓力及失敗，因此造成神經退化（非專利文件 1）。

10

15

帕金森氏病的治療係粗略地分類為醫療處理(藥療法)及外科處理（立體定位手術(stereotaxic operation)）。其中，藥療法是一已建立的療法且被視為是一基礎治療。在該藥療法中，症候治療藥劑係被使用來補償一被帕金森氏病便性的黑質紋狀體多巴胺神經原細胞功能。L-多巴顯示出最顯著的治療效果。據說，沒有藥劑超過 L-多巴的效力。現今，L-多巴是與多巴脫羧酶抑制劑一起使用來防止其在末

20

梢的新陳代謝，且已獲得所欲的臨床療效。

然而，L-多巴治療具有缺點在於，在多年使用之後，有運動異常的復發，諸如運動異常，以及喪失藥物效力的永續性與穩定性，造成每一天的變異。再者，包括下列的副作用係已為令人關注的，該等副作用為：經由過度釋放多巴胺所招致之諸如噁心及嘔吐之消化問題、諸如姿勢性低血壓、心跳過速與心律不整之循環器官問題、以及諸如幻覺、妄想與分心之神經表現。

因此，為了減少 L-多巴之製備劑量以及從而減少副作用，多藥物治療係被採用，其中組合使用了多巴胺受器激動劑、多巴胺新陳代謝酶抑制劑、多巴胺引發劑、中樞抗膽素激導性藥劑(central anticholinergic agents)及其類似物。儘管此類治療發展顯著地改善了病狀之預斷，仍沒有對帕金森氏病及其他神經變性疾病的基礎治療。病人的餘生必須使用藥療法，且如前述的缺點，亦即，在長期投藥期間效用降低、副作用、以及不可控制的疾病進展狀態，可肇因於 L-多巴的單藥治療(monotherapy)。除此之外，預期有引人注目的效果是困難的，甚至是採用多重藥物治療。

阿茲海默症(Alzheimer's disease)是一漸進式的神經變性疾病且其影響不同的認知機能，主要造成記憶的損傷。病理學上，阿茲海默症的特徵在於海馬體及大腦皮層內突觸或神經元之退化，以及兩種不正常原纖維的累積，亦即，老年斑與神經纖維的改變。儘管疾病病原學並未被完全了解，類澱粉 β 蛋白質 ($A\beta$)，其係藉由不同機制而衍生自

類澱粉前驅物蛋白質(APP)，且其係被了解為扮演重要的角色。目前，膽鹼酯酶抑制劑(他克林(tacrine)、愛憶欣(Aricept)、卡巴拉汀(rivastigmine)、及利憶靈(galant 胺))是使用於治療阿茲海默症以供改善症狀，因為大腦內的乙醯膽鹼能神經系統涉及認知功能，且於阿茲海默症有觀察到乙醯膽鹼能系統內的明顯缺陷。亦係實際使用 N-甲基-D-天冬胺酸麩胺酸受器拮抗劑(美金剛(memantine))，因為麩胺酸神經傳遞機制的過度興奮係與神經退化或損傷相關聯。單藥治療或組合療法皆無法使用此等藥物，然而，已產生足夠的治療效用，其等亦不能夠終止疾病的進展狀態。再者，腸胃症狀，諸如，噁心及腹瀉係被觀察到為膽鹼酯酶的副作用。

關於經由腦血管栓塞誘導的缺血性神經變性異常，諸如，腦動脈腦血管栓塞、隙窩狀腦梗塞、心臟性腦血管栓塞，等等，相當早期之使用組織纖維蛋白溶酶原活化物(tPA)的血栓溶解治療的應用是快速地增加。然而，此治療具有很多問題，包括在疾病發生之後三小時內的窗、出血性併發症、等等。在日本，自由基捕捉劑、依達拉奉(edaravone)，是供腦保護治療所使用。儘管依達拉奉可附隨與 tPA 使用，足夠的臨床結果係尚未被獲知。

因此，對具有作用新穎機制之藥學藥劑，或用於保護神經退化或損傷的神經保護劑有一強大的需求，該等神經退化或損傷係來自其諸如不正常粒腺體功能，等等之病原學。

[非專利文件 1] Ann. N.Y. Acad. Sci. 991: 111-119
(2003)

【發明內容】

發明概要

5 [本發明內容]

[欲藉由本發明所解決之問題]

本發明的目的為提供一新穎化合物且該化合物抑制帕金森氏病的慢性進展狀態或保護多巴胺神經元免於其疾病，因此抑制神經性功能異常的發展狀態，以致使延長時間期間直到 L-多巴被投藥且亦改善神經性功能。

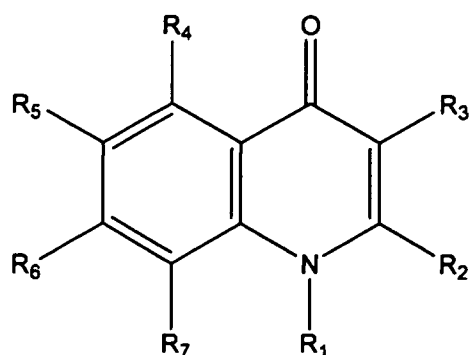
本發明的另一目的為提供一藥劑且該藥劑係有效於治療誘導細胞死亡的疾病，且更特定地，提供一具有用於治療阿茲海默症之效力的藥劑，或改善經由腦溢血所誘導的功能異常或神經缺陷。

15 [用於解決問題的手段]

本發明實施了廣泛的研究以完成前述的目的。因此，其成功的製備一顯示於下列之由式(1)所代表的化合物，其保護且改善粒腺體功能、及/或保護神經元及修護神經元功能。基於上述發現，係已完成本發明。

20 本發明提供一喹啉酮化合物、一製備該喹啉酮化合物的方法、及一如列於下列項目 1 至 23 的藥學組成物。

項目 1. 藉由式(1)所代表的喹啉酮化合物：



(1)

或其鹽類，

其中 R_1 代表：

- 5 (1) 氫，
- (2) 低級烷基，
- (3) 經鹵素所取代之低級烷基，
- (4) 低級烯基，
- (5) 低級烷醯基，
- 10 (6) 經鹵素所取代之低級烷醯基，
- (7) 羥基低級烷基，
- (8) 經保護之羥基低級烷基，
- (9) 羥基低級烷醯基，
- (10) 經保護之羥基低級烷醯基，
- 15 (11) 低級烷基硫基低級烷基，
- (12) 胺基低級烷基硫基低級烷基，選擇性具有一或多個低級烷基基團，
- (13) 羥基低級烷基硫基低級烷基，
- (14) 羧基低級烷基硫基低級烷基，
- 20 (15) 低級烷氧基羰基低級烷基硫基低級烷基，

- (16) 胺基低級烷基硫基羰基低級烷基，其選擇性具有一或多個低級烷基基團，
- (17) 羥基低級烷基磺醯基低級烷基，
- (18) 羧基低級烷基磺醯基低級烷基，
- 5 (19) 低級烷氧基羰基低級烷基磺醯基低級烷基，
- (20) 低級烷醯基低級烷基磺醯基低級烷基，
- (21) 哌啶基低級烷基磺醯基低級烷基，其選擇性在哌啶環上具有一或多個低級烷基基團，
- (22) 哌啶基羰基低級烷基磺醯基低級烷基，其選擇性在哌
- 10 啶環上具有一或多個低級烷基基團，
- (23) 低級烷醯基低級烷基，
- (24) 羧基低級烷基，
- (25) 低級烷氧基羰基低級烷基，
- (26) 哌啶基低級烷氧基羰基低級烷基，其選擇性在哌啶環
- 15 上具有一或多個低級烷基基團，
- (27) 哌啶基(morpholinyl)低級烷基，
- (28) 哌啶雜環庚烷基低級烷基，
- (29) 胺基低級烷基，其選擇性具有一或多個低級烷基基團，
- (30) (piperazyl)低級烷基，其選擇性在哌啶環上具有一或多
- 20 個選自下列構成群組的取代基：低級烷基、低級烷氧基低級烷基、及吡啶基，
- (31) 哌啶基低級烷基，其選擇性具有一或多個哌啶基基團，
- (32) 氮雜環丁烷基低級烷基，其選擇性在三亞甲亞胺環上具有一或多個羥基基團，

- (33) 異吡啶基低級烷基，其選擇性具有一或多個側氧基基團，
- (34) 胺基低級烷酯基氧基低級烷基，其選擇性具有一或多個選自下列構成群組的取代基：低級烷基及低級烷氧基羰基，
- 5 (35) 胺甲酯基低級烷基，其選擇性具有一或多個選自下列的取代基：低級烷基；咪啉基低級烷基；哌啶基，其選擇性具有一或多個選自下列構成群組的取代基：低級烷基及低級烷氧基羰基；及哌啶基低級烷基，其選擇性具有一或多個低級烷基基團，
- 10 (36) 膦酯基低級烷基，其選擇性具有一或多個羥基-保護基團，
- (37) 膦酯基低級烷酯基氧基低級烷基，其選擇性具有一或多個羥基-保護基團，
- 15 (38) 苯甲酯基氧基低級烷基，其選擇性在苯環上具有一或多個選自下列構成群組的取代基：羥基、經保護羥基、及選擇性具有一或多個羥基 1-保護基團的膦酯基，
- (39) 四氫吡喃，其選擇性具有一或多個選自下列構成群組的取代基：羥基、羥基低級烷基及羧基 1，或
- 20 (40) 低級烷酯基胺基低級烷基，其選擇性在低級烷酯基基團上具有一或多個選自下列構成群組的取代基：鹵素；羥基；胺基；低級烷氧基羰基胺基；哌啶基，其選擇性具有一或多個低級烷氧基低級烷基基團；咪唑基；及咪啉基哌啶基；

R_2 代表：

- (1) 氫，
- (2) 低級烷基，
- (3) 低級烷醯基，
- 5 (4) 羥基低級烷基，
- (5) 羧基，
- (6) 低級烷氧基羰基，
- (7) 胺甲醯基，其選擇性具有一或多個選自下列構成群組的
取代基：低級烷基；經鹵素-取代之低級烷基；羥基低級烷
10 基；哌啶基低級烷基，其選擇性具有一或多個低級烷基基
團；及咪啉基低級烷基，
- (8) 胺甲醯基低級烷基，其選擇性具有一或多個低級烷基基
團，
- (9) 咪啉基低級烷基，
- 15 (10) 哌啶基低級烷基，其選擇性具有一或多個選自下列構
成群組的取代基：低級烷基及吡啶基，其選擇性具有一或
多個低級烷基基團，
- (11) 二氮雜環庚烷基(diazepanyl)低級烷基，
- (12) 胺基低級烷基，其選擇性具有一或多個選自下列構成
20 群組的取代基：低級烷基、經鹵素-取代之低級烷基、羥基
低級烷基、及咪啉基低級烷基，
- (13) 低級烷氧基羰基低級烷基，或
- (14) 羧基低級烷基；

R_3 代表苯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、或嘧啶基，

其中：

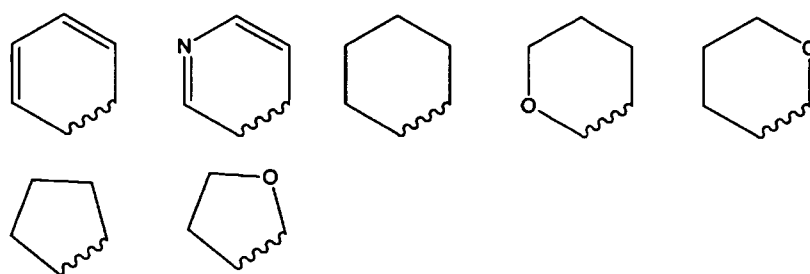
藉由 R_3 所代表之芳香類或雜環類環係可經一或多個選自於下列取代基(1)至(14)所構成群組的取代基所取代：

- (1) 低級烷基，
- 5 (2) 低級烷氧基，
- (3) 低級烷醯基，
- (4) 鹵素，
- (5) 羥基，
- (6) 羥基低級烷基，
- 10 (7) 羥基低級烷氧基，
- (8) 經保護之羥基低級烷氧基，
- (9) 羧基低級烷氧基，
- (10) 低級烷氧基羰基低級烷氧基，
- (11) 吡咯啉基羰基，
- 15 (12) 胺甲醯基低級烷氧基，其選擇性具有一或多個低級烷基基團，
- (13) 胺甲醯基，其選擇性具有一或多個咪啉基低級烷基基團，及
- (14) 咪啉基哌啉基羰基；

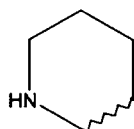
20 R_4 代表鹵素、低級烷基、或低級烷氧基；

R_5 代表氫或鹵素；

R_4 及 R_5 係可連接形成一藉由下列式中之任一者所代表之基團：



或一藉由下列式所代表的基團：



該基團，其選擇性具有一或多個選自由低級烷基及側氧基

5 基團所構成群組的取代基；

R_6 代表氫或低級烷氧基；

R_7 代表下列基團(1)至(11)中之任一者：

- (1) 氫，
- (2) 低級烷氧基，
- 10 (3) 羥基低級烷氧基，
- (4) 經保護之羥基低級烷氧基，
- (5) 低級烷氧基低級烷氧基，
- (6) 胺甲鹽基低級烷氧基，其選擇性具有一或多個選自下列構成群組之取代基：低級烷基及咪啉基低級烷基，
- 15 (7) 胺基，其選擇性具有一或多個選自下列構成群組的取代基：低級烷基及環 C_3 - C_8 烷基，
- (8) 環 C_3 - C_8 烷氧基，
- (9) 羧基低級烷氧基，
- (10) 低級烷氧基羧基低級烷氧基，以及
- 20 (11) 吡咯啉基；以及

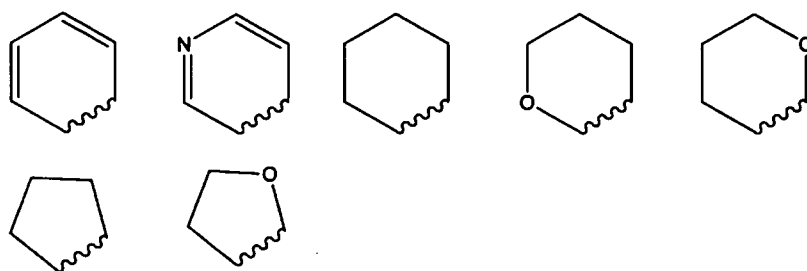
R_6 及 R_7 係可連接形成一藉由下列式中之任一者所代表之基團：



項目 2. 如項目 1 之通式(1)的喹啉酮化合物或其鹽

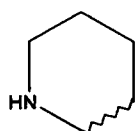
5 類，其中：

R_4 及 R_5 係可連接形成一藉由下列式中之任一者所代表之基團：



或一藉由下列式所代表之基團：

10



該基團系選擇性具有一或二個選自由低級烷基或側氧基基團所構成群組的取代基。

項目 3. 如項目 2 之通式(1)的喹啉酮化合物或其鹽

15 類，其中：

R_1 代表：

(1) 氫，

(2) 低級烷基，

- (3) 經鹵素-取代之低級烷基，
- (4) 低級烯基，
- (5) 低級烷醯基，
- (6) 經鹵素-取代之低級烷醯基，
- 5 (7) 羥基低級烷基，
- (8) 苯基低級烷氧基低級烷基，
- (9) 羥基低級烷醯基，
- (10) 苯基低級烷氧基低級烷醯基，
- (11) 低級烷基硫基低級烷基，
- 10 (12) 胺基低級烷基硫基低級烷基，其選擇性在胺基基團上具有二個低級烷基基團，
- (13) 羥基低級烷基硫基低級烷基，
- (14) 羧基低級烷基硫基低級烷基，
- (15) 低級烷氧基羰基低級烷基硫基低級烷基，
- 15 (16) 胺基低級烷基硫基羰基低級烷基，其選擇性在胺基基團上具有二個低級烷基基團，
- (17) 羥基低級烷基磺醯基低級烷基，
- (18) 羧基低級烷基磺醯基低級烷基，
- (19) 低級烷氧基羰基低級烷基磺醯基低級烷基，
- 20 (20) 低級烷醯基低級烷基磺醯基低級烷基，
- (21) 哌啶基低級烷基磺醯基低級烷基，其選擇性在哌啶環上具有一低級烷基基團，
- (22) 哌啶基羰基低級烷基磺醯基低級烷基，其選擇性在哌啶環上具有一低級烷基基團，

- (23) 低級烷醯基 低級烷基，
- (24) 羧基 低級烷基，
- (25) 低級 烷氧基羰基 低級烷基，
- (26) 哌啶基低級烷氧基羰基低級烷基，其選擇性在哌啶環
- 5 上具有一低級烷基基團，
- (27) 咪啉基低級烷基，
- (28) 噁氮雜環庚烷基低級烷基，
- (29) 胺基低級烷基，其選擇性在胺基基團上具有一低級烷基基團，
- 10 (30) 哌啶基低級烷基，其選擇性在哌啶環上具有一選自下列構成群組之取代基：低級烷基、低級烷氧基低級烷基、及吡啶基，
- (31) 哌啶基低級烷基，其選擇性在環上具有一咪啉基基團，
- (32) 氮雜環丁烷基低級烷基，其選擇性在三亞甲亞胺環上
- 15 具有一羰基基團，
- (33) 異吡啶基低級烷基，其選擇性在異吡啶環上具有二個側氧基基團，
- (34) 胺基低級烷醯基氧基低級烷基，其選擇性在胺基基團上具有選自由低級烷基及低級烷氧基羰基所構成基團之一
- 20 或二個取代基，
- (35) 胺甲醯基低級烷基，其選擇性在胺甲醯基基團上具有一選自低級烷基之取代基；咪啉基低級烷基；哌啶基，其選擇性具有一選自下列構成群組之取代基：低級烷基及低級 烷氧基羰基；以及哌啶基低級烷基，其選擇性具有一低

級烷基基團，

(36) 膦醯基低級烷基，其選擇性在膦醯基基團上具有一或二個低級烷基基團，

(37) 膦醯基低級烷醯基氧基低級烷基，其選擇性在膦醯基基團上具有一或二個低級烷基基團，

(38) 苯甲醯基氧基低級烷基，其選擇性在苯環上具有一選自下列構成群組的取代基：羥基、苄基氧基、以及選擇性具有一或二個低級烷基基團之膦醯基，

(39) 四氫吡喃，其選擇性具有三個羥基基團以及一羥基低級烷基基團，或

(40) 低級烷醯基胺基低級烷基，其選擇性在低級烷醯基基團上具有一或二個選自下列構成群組之取代基：鹵素；羥基；胺基；低級烷氧基羰基胺基；哌啶基，選擇性具有一低級烷氧基低級烷基基團；咪唑基；以及咪唑基哌啶基；

15 R_2 代表：

(1) 氫，

(2) 低級烷基，

(3) 低級烷醯基，

(4) 羥基低級烷基，

20 (5) 羧基，

(6) 低級烷氧基羰基，

(7) 胺甲醯基，其選擇性具有一或二個選自下列構成群組的取代基：低級烷基；經鹵素-取代之低級烷基；羥基；低級烷基；哌啶基低級烷基，其選擇性在哌啶環上具有一低級

烷基基團；以及咪啉基低級烷基，

(8) 胺甲醯基低級烷基，其選擇性在胺甲醯基基團上具有一低級烷基基團，

(9) 咪啉基低級烷基，

5 (10) 哌啶基低級烷基，其選擇性在哌啶環上具有一選自低級烷基之構成群組的取代基，以及吡啶基係選擇性具有一低級烷基基團，

(11) 二氮雜環庚烷基低級烷基，或

(12) 胺基低級烷基，選擇性在胺基基團上具有一或二個選

10 自下列構成群組的取代基：低級烷基、經鹵素-取代之低級烷基、羥基低級烷基、以及咪啉基低級烷基；

R_3 代表苯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、或嘧啶基，其中：

藉由 R_3 所代表之芳香類或雜環類的環係可以一或二個

15 選自下列取代基(1)至(14)所構成群組之取代基所取代：

(1) 低級烷基，

(2) 低級烷氧基，

(3) 低級烷醯基，

(4) 鹵素，

20 (5) 羥基，

(6) 羥基低級烷基，

(7) 羥基低級烷氧基，

(8) 四氫呋喃氧基低級烷氧基，

(9) 羧基低級烷氧基，

- (10) 低級烷氧基羰基低級烷氧基，
- (11) 吡咯啉基羰基，
- (12) 胺甲醯基低級烷氧基，選擇性在胺甲醯基基團上具有一低級烷基基團，
- 5 (13) 胺甲醯基，選擇性具有一咪啉基低級烷基基團，以及
- (14) 咪啉基哌啉基羰基；
- R_6 代表氫或低級烷氧基；以及
- R_7 代表下列基團(1)至(11)中之任一者：
- (1) 氫，
- 10 (2) 低級烷氧基，
- (3) 羥基低級烷氧基，
- (4) 苄基氧基低級烷氧基，
- (5) 低級烷氧基低級烷氧基，
- (6) 胺甲醯基低級烷氧基，其選擇性在胺甲醯基基團上具有一
- 15 一選自由低級烷基及咪啉基 低級烷基所構成群組的取代基，
- (7) 胺基，其選擇性具有二個選自由低級烷基及環 C_3-C_8 烷基所構成群組的取代基，
- (8) 環 C_3-C_8 烷氧基，
- 20 (9) 羧基低級烷氧基，
- (10) 低級烷氧基羰基低級烷氧基，以及
- (11) 吡咯啉基。

項目 4. 如項目 3 之通式(1)的喹啉酮化合物或其鹽類，其中

R_1 代表：

- (1) 氫，
- (2) 低級烷基，
- (3) 經鹵素-取代之低級烷基，
- 5 (24) 羧基低級烷基，
- (25) 低級烷氧基羰基低級烷基，
- (27) 咪啉基低級烷基，
- (28) 嘔氮雜環庚烷基低級烷基，
- (30) 哌啶低級烷基，其選擇性在哌啶環上具有一低級烷氧
- 10 基低級烷基，
- (31) 哌啶基低級烷基，
- (35) 胺甲醯基低級烷基，其選擇性具有一咪啉基低級烷
- 基，或
- (36) 膦醯基低級烷基，其選擇性具有一或二個低級烷基基
- 15 團；

R_2 代表：

- (1) 氫，或
- (2) 低級烷基，

R_3 代表苯基、噻吩基、或呋喃基，其中：

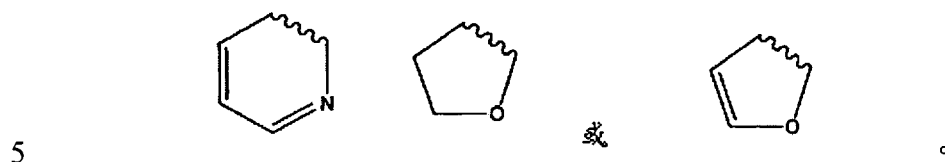
- 20 藉由 R_3 所代表之芳香類或雜環類的環係以一低級烷
- 氧基基團所取代，

R_6 代表氫；以及

R_7 代表低級烷氧基。

項目 5. 如項目 1 之通式(1)的喹啉酮化合物或其鹽類，其中

R_6 及 R_7 係可連接形成一藉由下列式中任一者所代表之基團：



項目 6. 如項目 5 之通式(1)的喹啉酮化合物或其鹽類，其中

R_1 代表：

- (1) 氫，
- 10 (2) 低級烷基，或
- (36) 膦醯基低級烷基，其選擇性具有一或二個低級烷基基團；

R_2 代表氫，

R_3 代表苯基，其中藉由 R_3 所代表之芳香類或雜環類的環係可以一低級烷氧基基團所取代；

15

R_4 代表低級烷基、或低級烷氧基；以及

R_5 代表氫。

項目 7. 如項目 1 之通式(1)的喹啉酮化合物或其鹽類，其中

20 R_1 代表：

- (3) 經鹵素-取代之低級烷基，
- (4) 低級烯基，

- (5) 低級烷醯基，
- (6) 經鹵素-取代之低級烷醯基，
- (7) 羥基低級烷基，
- (8) 苯基低級烷氧基低級烷基，
- 5 (9) 羥基低級烷醯基，
- (10) 苯基低級烷氧基低級烷醯基，
- (11) 低級烷基硫基低級烷基，
- (12) 胺基低級烷基硫基低級烷基，其選擇性具有一或二個低級烷基基團，
- 10 (13) 羥基低級烷基硫基低級烷基，
- (14) 羧基低級烷基硫基低級烷基，
- (15) 低級烷氧基羰基低級烷基硫基低級烷基，
- (16) 胺基低級烷基硫基羰基低級烷基，其選擇性具有一或二個低級烷基基團，
- 15 (17) 羥基低級烷基磺醯基低級烷基，
- (18) 羧基低級烷基磺醯基低級烷基，
- (19) 低級烷氧基羰基低級烷基磺醯基低級烷基，
- (20) 低級烷醯基低級烷基磺醯基低級烷基，
- (21) 哌啶基低級烷基磺醯基低級烷基，其選擇性在哌啶環
- 20 上具有一低級烷基基團，
- (22) 哌啶基羰基低級烷基磺醯基低級烷基，其選擇性在哌啶環上具有一低級烷基基團，
- (23) 低級烷醯基低級烷基，
- (24) 羧基低級烷基，

- (25) 低級烷氧基羰基低級烷基，
- (26) 哌啶基低級烷氧基羰基低級烷基，其選擇性在哌啶環上具有一低級烷基基團，
- (27) 咪啉基低級烷基，
- 5 (28) 噁氮雜環庚烷基 低級烷基，
- (29) 胺基低級烷基，其選擇性具有一或二個低級烷基基團，
- (30) 哌啶基低級烷基，其選擇性在哌啶環上具有一選自下列構成群組的取代基：低級烷基、低級烷氧基低級烷基、及吡啶基，
- 10 (31) 哌啶基低級烷基，其選擇性具有一咪啉基基團，
- (32) 氮雜環丁烷基低級烷基，其選擇性在三亞甲亞胺環上具有一羰基基團，
- (33) 異吲哚啉基低級烷基，其選擇性具有一或二個側氧基基團，
- 15 (34) 胺基低級烷酯基氧基低級烷基，其選擇性具有一或二個選自由低級烷基及低級烷氧基羰基所構成群組的取代基，
- (35) 胺甲酯基低級烷基，其選擇性具有一或二個選自低級烷基的取代基；咪啉基低級烷基；哌啶基，其選擇性具有一選自由低級烷基及低級烷氧基羰基所構成群組的取代
- 20 基；以及哌啶基低級烷基，其選擇性具有一低級烷基基團，
- (36) 膦酯基低級烷基，其選擇性在膦酯基基團上具有一或二個低級烷基基團，
- (37) 膦酯基低級烷酯基氧基低級烷基，其選擇性在膦酯基

基團上具有一或二個低級烷基基團，

(38) 苯甲醯基氧基低級烷基，其選擇性在苯上具有一選自下列構成群組的取代基：羥基、苄基氧基，以及磷醯基，其選擇性具有一或二個低級烷基基團，

5 (39) 四氫吡喃，其選擇性具有一至四個選自下列構成群組的取代基：羥基、羥基低級烷基以及羧基 1，或

(40) 低級烷醯基胺基低級烷基，其選擇性在低級烷醯基基團上具有一或二個選自下列構成群組的取代基：鹵素；羥基；胺基；低級烷氧基羰基胺基；哌啶基，其選擇性具有

10 一低級烷氧基低級烷基基團；咪唑基；以及咪啉基哌啶基；

R_2 代表：

(1) 氫，

(2) 低級烷基，

(3) 低級烷醯基，

15 (4) 羥基 低級烷基，

(5) 羧基，

(6) 低級烷氧基羰基，

(7) 胺甲醯基，其選擇性具有一或二個選自下列構成群組的取代基低級烷基；經鹵素-取代之低級烷基；羥基低級烷

20 基；哌啶基低級烷基，其選擇性具有一在哌啶環上的低級烷基基團；以及咪啉基低級烷基，

(8) 胺甲醯基低級烷基，其選擇性在胺甲醯基基團上具有一低級烷基基團，

(9) 咪啉基低級烷基，

(10) 哌啶基低級烷基，其選擇性在哌啶環上具有一選自由低級烷基所構成群組的取代基以及吡啶基，其選擇性具有一低級烷基基團，

(11) 二氮雜環庚烷基低級烷基，或

- 5 (12) 胺基低級烷基，其選擇性在胺基基團上具有一或二個選自下列構成群組的取代基：低級烷基、經鹵素-保護之低級烷基、羥基低級烷基、以及咪啉基低級烷基；

R_3 代表苯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、或嘧啶基，其中：

- 10 藉由 R_3 所代表之芳香類或雜環類的環係可以一或二個選自由下列取代基(1)至(14)所構成群組的取代基所取代：

(1) 低級烷基，

(2) 低級烷氧基，

(3) 低級烷醯基，

- 15 (4) 鹵素，

(5) 羥基，

(6) 羥基低級烷基，

(7) 羥基低級烷氧基，

(8) 四氫嘧啶氧基低級烷氧基，

- 20 (9) 羧基低級烷氧基，

(10) 低級烷氧基羧基低級烷氧基，

(11) 吡咯啶基羧基，

(12) 胺甲醯基低級烷氧基，其選擇性具有一或二個低級烷基基團，

(13) 胺甲醯基，其選擇性具有一咪啉基低級烷基基團，以及

(14) 咪啉基哌啶基羰基；

R_4 代表鹵素、低級烷基、或低級烷氧基；

5 R_5 代表氫或鹵素；

R_6 代表氫或低級烷氧基；以及

R_7 代表下列基團(1)至(11)中之任一者：

(1) 氫，

(2) 低級烷氧基，

10 (3) 羥基低級烷氧基，

(4) 苄基氧基低級烷氧基，

(5) 低級烷氧基低級烷氧基，

(6) 胺甲醯基低級烷氧基，其選擇性具有一選自由低級烷基及咪啉基低級烷基所構成群組的取代基，

15 (7) 胺基，其選擇性具有一或二個選自由低級烷基及環 C_3-C_8 烷基所構成群組的取代基，

(8) 環 C_3-C_8 烷氧基，

(9) 羧基低級烷氧基，

(10) 低級烷氧基羰基低級烷氧基，以及

20 (11) 吡咯啶基。

項目 8. 如項目 7 之通式(1)的喹啉酮化合物或其鹽類，其中

R_1 代表：

(3) 經鹵素-取代之低級烷基，

- (4) 低級烯基，
- (5) 低級烷醯基，
- (6) 經鹵素-取代低級烷醯基，
- (8) 苄基氧基低級烷基，
- 5 (10) 苄基氧基低級烷醯基，
- (11) 低級烷基硫基低級烷基，
- (12) 胺基低級烷基硫基低級烷基，其選擇性具有一或二個低級烷基基團，
- (13) 羥基低級烷基硫基低級烷基，
- 10 (14) 羧基低級烷基硫基低級烷基，
- (15) 低級烷氧基羰基低級烷基硫基低級烷基，
- (16) 胺基低級烷基硫基羰基低級烷基，其選擇性具有一或二個低級烷基基團，
- (17) 羥基低級烷基磺醯基低級烷基，
- 15 (18) 羧基低級烷基磺醯基低級烷基，
- (19) 低級烷氧基羰基低級烷基磺醯基低級烷基，
- (20) 低級烷醯基低級烷基磺醯基低級烷基，
- (21) 哌啶基低級烷基磺醯基低級烷基，其選擇性在哌啶環上具有一低級烷基基團，
- 20 (22) 哌啶基羰基低級烷基磺醯基低級烷基，其選擇性在哌啶環上具有一低級烷基基團，
- (24) 羧基低級烷基，
- (25) 低級烷氧基羰基低級烷基，
- (26) 哌啶基低級烷氧基羰基低級烷基，其選擇性在哌啶環

上具有一低級烷基基團，

(27) 咪啉基低級烷基，

(29) 胺基低級烷基，其選擇性具有一或二個低級烷基基團，

(30) 哌啶基低級烷基，其選擇性在哌啶環上具有一選自下

5 列構成群組之取代基：低級烷基、低級烷氧基低級烷基、
以及吡啶基，

(31) 哌啶基低級烷基，其選擇性具有一咪啉基基團，

(32) 氮雜環丁烷基低級烷基，其選擇性在三亞甲亞胺環上
具有一羥基基團，

10 (33) 異吲哚啉基低級烷基，其選擇性具有一或二個側氧基
基團，

(34) 胺基低級烷醯基氧基低級烷基，其選擇性具有一或二
個選自由低級烷基及低級烷氧基羰基所構成群組的取代
基，

15 (35) 胺甲醯基低級烷基，其選擇性具有一或二個選自低級
烷基的取代基；咪啉基低級烷基；哌啶基，其選擇性具有一
選自由低級烷基及低級烷氧基羰基所構成群組的取代
基；以及哌啶基低級烷基，其選擇性具有一低級烷基基團，

(36) 膦醯基低級烷基，其選擇性在膦醯基基團上具有一或

20 二個低級烷基基團，

(37) 膦醯基低級烷醯基氧基低級烷基，其選擇性在膦醯基
基團上具有一或二個低級烷基基團，

(38) 苯甲醯基氧基低級烷基，其選擇性在苯上具有一選自
下列構成群組的取代基：羥基、苄基氧基，以及膦醯基，

其選擇性具有一或二個低級烷基基團，

(39) 四氫吡喃，其選擇性具有一或四個選自下列構成群組的取代基：羥基、羥基低級烷基及羧基1，或

(40) 低級烷醯基胺基低級烷基，其選擇性在低級烷醯基基團上具有一或二個選自下列構成群組的取代基：鹵素；羥基；胺基；低級烷氧基羰基胺基；哌啶基，其選擇性具有一低級烷氧基低級烷基基團；咪唑基；以及咪唑基哌啶基；

R_2 代表氫；

R_3 代表苯基、吡啶基、或嘧啶基，

10 其中：

藉由 R_3 所代表之芳香類或雜環類的環係可以一或二個選自由下列取代基(1)、(2)、(4)、(5)、(7)、(8)、(10)、(11)、以及(12)所構成群組的取代基所取代：

(1) 低級烷基，

15 (2) 低級烷氧基，

(4) 鹵素，

(5) 羥基，

(7) 羥基低級烷氧基，

(8) 四氫嘧啶氧基低級烷氧基，

20 (10) 低級烷氧基羰基低級烷氧基，

(11) 吡咯啶基羰基，以及

(12) 胺甲醯基低級烷氧基；

R_4 代表鹵素；

R_5 代表氫或 鹵素；

R_6 代表氫；以及

R_7 代表下列基團(2)、(7)、(8)及(11)中之任一者：

(2) 低級烷氧基，

(7) 胺基，其選擇性具有一或二個選自由低級烷基及環

5 C_3-C_8 烷基所構成群組的取代基，

(8) 環 C_3-C_8 烷氧基，以及

(11) 吡咯啉基。

項目 9. 如項目 1 之通式(1)的喹啉酮化合物或其鹽類，其中

10 R_1 代表：

(1) 氫，或

(2) 低級烷基；

R_2 代表：

(3) 低級烷醯基，

15 (4) 羥基低級烷基，

(5) 羧基，

(6) 低級烷氧基羰基，

(7) 胺甲醯基，其選擇性具有一或二個選自下列構成群組的取代基：低級烷基；經鹵素-取代之低級烷基；羥基低級烷

20 基；哌啶基低級烷基，其選擇性具有一低級烷基基團；以及咪啉基低級烷基，

(8) 胺甲醯基低級烷基，其選擇性具有一低級烷基基團，

(9) 咪啉基低級烷基，

(10) 哌啶基低級烷基，其選擇性具有一選自由低級烷基所

構成群組的取代基以及吡啶基，其選擇性具有一低級烷基基團，

(11) 二氮雜環庚烷基低級烷基，

(12) 胺基低級烷基，其選擇性具有一或二個選自下列構成

5 群組之取代基：級烷基、經鹵素-取代之低級烷基、羥基低級烷基、以及咪啉基低級烷基，

(13) 低級烷氧基羰基低級烷基，或

(14) 羧基低級烷基；

R_3 代表苯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、或嘧啶基，

10 其中：

藉由 R_3 所代表之芳香類或雜環類的環係可以下列由取代基(1)至(14)所構成群組之取代基所取代：

(1) 低級烷基，

(2) 低級烷氧基，

15 (3) 低級烷醯基，

(4) 鹵素，

(5) 羥基，

(6) 羥基低級烷基，

(7) 羥基低級烷氧基，

20 (8) 經保護之羥基低級烷氧基，

(9) 羧基低級烷氧基，

(10) 低級烷氧基羰基低級烷氧基，

(11) 吡咯啶基羰基，

(12) 胺甲醯基低級烷氧基，其選擇性具有一低級烷基基團，

(13) 胺甲醯基，其選擇性具有一咪啉基低級烷基基團，以及

(14) 咪啉基哌啶基羰基；

R_4 代表鹵素、低級烷基、或低級烷氧基；

5 R_5 代表氫或鹵素；

R_6 代表氫或低級烷氧基；以及

R_7 代表下列基團(1)至(11)中之任一者：

(1) 氫，

(2) 低級烷氧基，

10 (3) 羥基低級烷氧基，

(4) 苄基氧基低級烷氧基，

(5) 低級烷氧基低級烷氧基，

(6) 胺甲醯基低級烷氧基，其選擇性具有一選自由低級烷基及咪啉基低級烷基所構成群組之取代基，

15 (7) 胺基，其選擇性具有一或二個選自由低級烷基及環 C_3 - C_8 烷基所構成群組之取代基，

(8) 環 C_3 - C_8 烷氧基，

(9) 羧基低級烷氧基，

(10) 低級烷氧基羰基低級烷氧基，以及

20 (11) 吡咯啶基。

項目 10. 如項目 9 之通式(1)的喹啉酮化合物或其鹽類，其中

R_1 代表氫；

R_2 代表：

- (3) 低級烷醯基，
 - (4) 羥基 低級烷基，
 - (5) 羧基，
 - (6) 低級 烷氧基羰基，
 - 5 (7) 胺甲醯基，其選擇性具有一或二個選自下列構成群組之取代基：低級烷基；經鹵素-取代之低級烷基；羥基低級烷基；哌啶基低級烷基，其選擇性具有一低級烷基基團；以及咪啉基低級烷基，
 - (8) 胺甲醯基低級烷基，其選擇性具有一低級烷基基團，
 - 10 (9) 咪啉基低級烷基，
 - (10) 哌啶基低級烷基，其選擇性具有一選自由低級烷基所構成群組的取代基以及吡啶基，其選擇性具有一低級烷基基團，
 - (11) 二氮雜環庚烷基低級烷基，
 - 15 (12) 胺基低級烷基，其選擇性具有一或二個選自下列構成群組之取代基：低級烷基、經鹵素-取代之低級烷基、羥基低級烷基、以及咪啉基低級烷基，或
 - (14) 羧基低級烷基；
- R₃ 代表苯基，其中：
- 20 藉由 R₃ 所代表之苯基係以一低級烷氧基基團所取代，
 - R₄ 代表鹵素；
 - R₅ 代表氫；
 - R₆ 代表氫；以及
 - R₇ 代表低級烷氧基。

項目 11. 如項目 1 之通式(1)的喹啉酮化合物，其中

R_1 代表：

- (1) 氫，或
- (2) 低級烷基；

5 R_2 代表氫；

R_3 代表苯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、或嘧啶基，
其中：

藉由 R_3 所代表之芳香類或雜環類的環係可以一選自由
下列取代基(7)、(8)、(9)、(10)、(12)、(13)以及(14)所構成

10 群組之取代基所取代：

- (7) 羥基低級烷氧基，
- (8) 苄基氧基低級烷氧基，
- (9) 羧基低級烷氧基，
- (10) 低級烷氧基羰基低級烷氧基，
- 15 (12) 胺甲醯基低級烷氧基，其選擇性具有一低級烷基基團，
- (13) 胺甲醯基，其選擇性具有一咪啉基低級烷基基團，以
及
- (14) 咪啉基哌啶基羰基；

R_4 代表鹵素、低級烷基、或低級烷氧基；

20 R_5 代表氫或鹵素；

R_6 代表氫或低級烷氧基；以及

R_7 代表下列基團(1)至(11)中之任一者：

- (1) 氫，
- (2) 低級烷氧基，

- (3) 羥基低級烷氧基，
- (4) 苄基氧基低級烷氧基，
- (5) 低級烷氧基低級烷氧基，
- (6) 胺甲醯基低級烷氧基，其選擇性具有一選自由低級烷基
- 5 及咪啉基低級烷基所構成群組之取代基，
- (7) 胺基，其選擇性具有一或二個選自由低級烷基及環
C₃-C₈ 烷基所構成群組之取代基，
- (8) 環 C₃-C₈ 烷氧基，
- (9) 羧基低級烷氧基，
- 10 (10) 低級烷氧基羧基低級烷氧基，以及
- (11) 吡咯啉基。

項目 12. 如項目 11 之通式(1)的喹啉酮化合物或其鹽類，其中

R₁ 代表氫；

- 15 R₃ 代表苯基，其中：

藉由 R₃ 所代表之苯基係可以一選自由下列取代基(7)

至(14)所構成群組之取代基所取代：

- (7) 羥基低級烷氧基，
- (8) 苄基氧基低級烷氧基，
- 20 (9) 羧基低級烷氧基，
- (10) 低級烷氧基羧基低級烷氧基，
- (11) 吡咯啉基羧基，
- (12) 胺甲醯基低級烷氧基，其選擇性具有一低級烷基基團，
- (13) 胺甲醯基，其選擇性具有一咪啉基低級烷基基團，以

及

(14) 咪啉基哌啶基羰基；

R_4 代表鹵素；

R_5 代表氫；

5 R_6 代表氫；以及

R_7 代表下列基團(2)及(11)中之任一者：

(2) 低級烷氧基；以及

(11) 吡咯啉基。

項目 13. 如項目 1 之通式(1)的喹啉酮化合物或其鹽

10 類，其中

R_1 代表：

(1) 氫，或

(2) 低級烷基；

R_2 代表氫；

15 R_3 代表苯基，其中：

藉由所 R_3 代表之苯基係可以一低級烷氧基所取代，

R_4 代表鹵素、低級烷基、或低級烷氧基；

R_5 代表氫或鹵素；

R_6 代表氫或低級烷氧基；以及

20 R_7 代表下列基團(4)、(6)、(9)及(10)中之任一者：

(4) 苄基氧基低級烷氧基，

(6) 胺甲醯基低級烷氧基，其選擇性具有一選自由低級烷基及咪啉基低級烷基所構成群組的取代基，

(9) 羧基低級烷氧基，以及

(10) 低級烷氧基羰基低級烷氧基。

項目 14. 如項目 13 之通式(1)的喹啉酮化合物或其鹽類，其中

R_1 代表氫；

5 R_3 代表苯基，其中：

藉由 R_3 所代表之苯基係可以一低級烷氧基所取代，

R_4 代表鹵素；

R_5 代表氫；

R_6 代表氫；以及

10 R_7 代表下列基團(4)、(6)、(9)、(10)及(11)中之任一者：

(4) 苄基氧基低級烷氧基，

(6) 胺甲醯基低級烷氧基，其選擇性具有一選自由低級烷基及咪啉基低級烷基所構成群組的取代基，

(9) 羧基低級烷氧基，

15 (10) 低級烷氧基羰基低級烷氧基，以及

(11) 吡咯啉基。

項目 15. 藥學組成物包含一如項目 1 至 14 之通式(1)的喹啉酮 化合物或其鹽類來作為一活性成分；以及一藥學可接受載劑。

20 項目 16. 一預防的及/或治療的藥劑以用於神經變性、經由神經性功能異常所誘導的疾病、或經由粒腺體功能劣變所誘導之疾病，該藥劑包含一作為活性成分之如項目 1 至 14 通式(1)之喹啉酮化合物或其鹽類。

- 項目 17. 如項目 16 之預防的及/或治療的藥劑，其中神經變性疾病係選自下列構成群組：帕金森氏病、帕金森氏症、少年巴金森症候群、紋狀體與黑質體退化症、進行性上核型退化症、單純運動不能、阿茲海默症、匹克氏病、
- 5 普昂疾病(prion disease)、皮質基底核退化症、泛發性路易體疾病(diffuse Lewy body disease)、亨丁頓舞蹈症、舞蹈症-棘型紅血球症(chorea-acanthocytosis)、良性遺傳性舞蹈症、陣發性舞蹈指痙攣、原發性顫抖症、原發性肌陣攣、妥瑞症(Gilles de la Tourette's syndrome)、雷特氏症候群
- 10 (Rett's syndrome)、退化性跳躍症、肌張力不全肌肉萎縮扭曲症(dystonia musculorum deformance)、趾徐動症、痙攣性斜頸、梅及氏症(Meige syndrome)、腦性麻痺、威爾森氏症(Wilson's disease)、瀨川氏病(Segawa's disease)、遺傳性神經系統退化疾病(Hallervorden-Spatz syndrome)、神經軸突
- 15 發育不全、蒼白球萎縮症(pallidal atrophy)、脊髓小腦變性症、大腦皮層萎縮、福爾摩斯型小腦萎縮(Holmes-type cerebellar atrophy)、橄欖核橋腦小腦萎縮症(olivopontocerebellar atrophy)、遺傳性橄欖核橋腦小腦萎縮症、約瑟夫病(Joseph disease)、齒狀核紅核蒼白球萎縮症、
- 20 格斯特曼氏綜合征(Gerstmann-Straussler-Scheinker disease)、佛萊德雷運動失調症(Friedreich's Ataxia)、羅-雷二氏綜合征(Roussy-Levy syndrome)、梅懷特症候群(May-white syndrome)、先天性小腦運動失調、遺傳性陣發性不協調、共濟失調微血管擴張症候群、肌萎縮性脊髓側索硬

化症、漸進式的延腦麻痺、脊髓漸進式的肌肉萎縮、脊髓延腦肌肉萎縮、沃尼克-霍夫曼症(Werdnig-Hoffmann disease)、庫格柏-偉蘭德症(Kugelberg-Welander disease)、遺傳性痙攣性截癱、脊髓空洞症、延髓空洞, 阿奇二氏變形(Arnold-Chiari malformation)、僵體症候群、克利佩爾-費爾病(Klippel-Feil syndrome)、法齊奧-隆德綜合征(Fazio-Londe syndrome)、低級脊髓病、丹迪-沃克綜合症(Dandy-Walker syndrome)、脊柱裂、鳩拉二氏症候群(Sjogren-Larsson syndrome)、放射性脊髓病、老年性黃斑部病變、以及選自由腦血管栓塞及顱內出血及/或相關的功能異常或神經性缺陷所構成群組之腦溢血。

項目 18. 如項目 16 之預防的及/或治療的藥劑, 其中藉由神經性功能異常所誘導的疾病係選自由脊椎傷害、化學治療引發之神經病變、糖尿病神經病變、輻射傷害所構成之群組, 以及選自由多發性硬化症、急性播散性腦脊髓炎、橫貫性脊髓炎、漸進性多病灶腦白質病、亞急性硬化泛腦炎、慢性發炎性脫鞘性多發神經病變以及格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)所構成群組之髓鞘脫失病。

項目 19. 如項目 16 之預防的及/或治療的藥劑, 其中藉由粒腺體功能劣變所引發之疾病係選自下列構成群組: 皮爾森症候群(Pearson's syndrome)、糖尿病、耳聾、惡性偏頭痛、萊伯氏疾病(Leber's disease)、MELAS、MERRF、MERRF/MELAS 重疊綜合症、NARP、單純肌病變、粒腺體心肌病、肌病變、癡呆症、腸胃失調、後天性鐵粒幼紅

細胞性貧血(acquired sideroblastic anemia)、經胺基糖苷所
 引發之聽力喪失、肇因於細胞色素 b 之遺傳變種的複合體
 III 缺乏症、多發性對稱性脂肪過多症(multiple symmetrical
 lipomatosis)、運動失調、肌痙攣、視網膜病、MNGIE、ANTI
 5 症、汀可症(Twinkle disease)、POLG 症、反復性肌球蛋白
 尿、SANDO、ARCO、複合體 I 缺乏症、複合體 II 缺乏症、
 視神經萎縮、致命嬰兒複合體 IV 缺乏症、粒腺體 DNA 缺
 乏症、粒腺體 DNA 缺乏症候群、萊氏腦脊髓病(Leigh's
 encephalomyelopathy)、慢性的-漸進式的-外-眼肌麻痺症候
 10 群 (CPEO)、凱塞症候群(Kearns-Sayre syndrome)、腦病變、
 乳酸血症、肌球蛋白尿、經藥物誘導之粒腺體疾病、精神
 分裂症、重度憂鬱症、躁鬱症 I、躁鬱症 II、混合型發作、
 低落性情感疾患、非典型憂鬱症、季節性情緒失調、產後
 憂鬱症、輕度憂鬱症、再發性短期憂鬱性疾患、難治性憂
 15 鬱症(intractable depression)/慢性憂鬱症、雙重憂鬱症、以
 及急性腎衰竭。

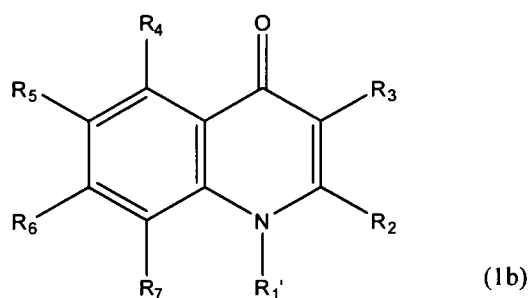
項目 20. 預防的及/或治療的藥劑，其包含作為活性成
 分之如項目 1 至 14 中任一項的化合物或其鹽類，該預防的
 及/或治療的藥劑係被使用於治療或預防缺血性心臟病及/
 20 或相關的功能異常、心衰竭、心肌變性病、主動脈剝離、
 免疫缺陷、自體免疫疾病、胰腺不全、糖尿病、粥狀栓塞
 性腎疾病、多囊腎(polycystic kidney)、髓質囊腫疾病、腎皮
 質壞死、惡性腎硬化、腎衰竭、肝性腦病變、肝臟衰竭、
 慢性阻塞性肺病、肺栓塞、支氣管擴張症、矽肺病、黑肺

病、特發性肺纖維化、史蒂芬強森氏症候群(Stevens-Johnson syndrome)、毒性表皮壞死溶解、肌肉萎縮、梭菌肌肉壞死症、及股骨髁壞死症。

項目 21. 項目 1 至 20 之通式(1)之喹啉酮化合物或一
5 鹽類作為藥物之用途。

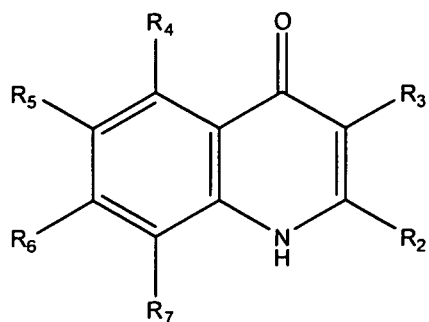
項目 22. 一種用於治療或預防神經變性疾病、由神經性功能異常所誘導之疾病、或由粒腺體功能劣變所誘導之疾病的方法，該方法包含將如項目 1 或其鹽類之通式(1)的喹啉酮 化合物投藥至人類或動物。

10 項目 23. 一種製備式(1b)所代表的喹啉酮化合物的方法：



其中 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、及 R_7 係如項目 1 中所界
15 定，且 R_1' 係一如項目 1 中所界定之由 R_1 所代表的除了氫
之外的基團或其鹽類；該方法包含將一藉由式 $R_1'-X_2$ 所
代表的化合物，其中 X_2 代表經過如鹵素或鹵素原子取代
反應之相同取代反應的機團，與藉由一下列式所代表的化
合物反應，該式為：

20

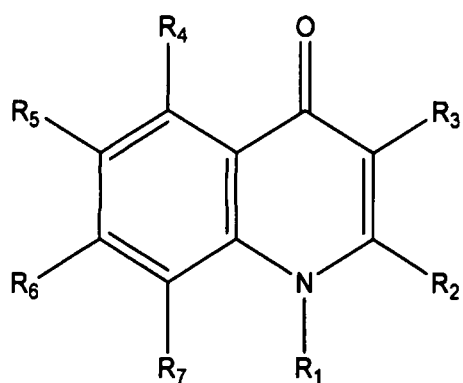


其中 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 係如項目 1 中所界定。

一藉由式(1)所代表之喹啉酮化合物的進一步實施例係如下述：

5 式(1):

[化學式 5]



(1)

其中 R_1 代表：

- 10 (1) 氫，
- (2) 低級烷基，
- (3) 經鹵素取代之低級烷基，
- (4) 低級烯基，
- (5) 低級烷醯基，
- 15 (6) 經鹵素所取代之低級烷醯基，

- (7) 羥基低級烷基，
- (8) 苯基低級烷氧基低級烷基，
- (9) 羥基低級烷醯基，
- (10) 苯基低級烷氧基低級烷醯基，
- 5 (11) 低級烷基硫基 低級烷基，
- (12) 胺基低級烷基硫基低級烷基，其在胺基基團上選擇性
具有一或二個，且較佳為二個的低級烷基基團；
- (13) 羥基低級烷基硫基低級烷基，
- (14) 羧基低級烷基硫基低級烷基，
- 10 (15) 低級烷氧基羰基低級烷基硫基低級烷基，
- (16) 胺基低級烷基硫基羰基低級烷基，其在胺基基團上選
擇性具有一或二個，且較佳為二個的低級烷基基團，
- (17) 羥基低級烷基磺醯基低級烷基，
- (18) 羧基低級烷基磺醯基低級烷基，
- 15 (19) 低級烷氧基羰基低級烷基磺醯基低級烷基，
- (20) 低級烷醯基低級烷基磺醯基低級烷基，
- (21) 哌咭基低級烷基磺醯基低級烷基，其在哌咭環上選擇
性具有一低級烷基基團，
- (22) 哌咭基羰基低級烷基磺醯基低級烷基，其在哌咭環上
20 選擇性具有一低級烷基基團，
- (23) 低級烷醯基低級烷基，
- (24) 羧基低級烷基，
- (25) 低級烷氧基羰基低級烷基，
- (26) 哌咭基低級烷氧基羰基低級烷基，其在哌咭環上選擇

性具有一低級烷基基團，

(27) 咪啉基低級烷基，

(28) 噁氮雜環庚烷基 低級烷基，

(29) 胺基低級烷基，其在胺基基團上選擇性具有一低級烷基基團，

(30) 哌啶基低級烷基，其在哌啶環上選擇性具有一選自由低級烷基、低級烷氧基低級烷基、及吡啶基所構成群組之取代基，

(31) 哌啶基低級烷基，其在哌啶環上選擇性具有一咪啉基基團，

(32) 氮雜環丁烷基低級烷基，其在三亞甲亞胺環上選擇性具有一羰基 基團三亞甲亞胺，

(33) 異吲哚啉基低級烷基，其在異吲哚啉環上選擇性具有二個側氧基團，

(34) 胺基低級烷醯基氧基低級烷基，其在胺基基團上選擇性具有一或二個選自由低級烷基及低級烷氧基羰基所構成群組之取代基，

(35) 胺甲醯基低級烷基，其在胺甲醯基基團上選擇性具有一或二個選自下列之取代基：低級烷基；咪啉基低級烷基；哌啶基，其選擇性具有一選自由低級烷基及低級烷氧基羰基所構成群組之取代；以及哌啶基低級烷基，其選擇性具有一低級烷基基團，

(36) 脒基低級烷基，其在脒基基團上選擇性具有一或二個低級烷基基團，

- (37) 膦醯基低級烷醯基氧基低級烷基，其在膦醯基基團上選擇性具有一或二個低級烷基基團，
- (38) 苯甲醯基氧基低級烷基，其在苯環上選擇性具有一選
5 擇性具有一或二個低級烷基基團之膦醯基，
- (39) 四氫吡喃選擇性具有一至四個，且較佳為四個之選自下列構成群組的取代基：羥基、羥基低級烷基及羧基；且，更較佳地為，四氫吡喃具有三個羥基基團與一個羥基低級烷基基團，或
- 10 (40) 低級烷醯基胺基低級烷基，其在低級烷醯基基團上選擇性具有一或二個選自下列構成群組之取代基：鹵素；羥基；胺基；低級烷氧基羰基胺基；選擇性具有一個低級烷氧基低級烷基基團之哌啶基；咪唑基；以及咪唑基哌啶基；

R_2 代表：

- 15 (1) 氫，
- (2) 低級烷基，
- (3) 低級烷醯基，
- (4) 羥基低級烷基，
- (5) 羧基；
- 20 (6) 低級烷氧基羰基，
- (7) 胺甲醯基，其選擇性具有一或二個選自下列構成群組之取代基：低級烷基；經鹵素所取代之低級烷基；羥基低級烷基；哌啶基低級烷基，其在哌啶環上選擇性具有一個低級烷基基團；以及咪唑基低級烷基，

(8) 胺甲醯基低級烷基，其在胺甲醯基基團上選擇性具有一個低級烷基基團，

(9) 咪啉基低級烷基，

(10) 哌啶基低級烷基，其在哌啶環上選擇性具有一選自由

5 下列構成群組之取代基：低級烷基以及選擇性具有一低級烷基基團之吡啶基，

(11) 二氮雜環庚烷基低級烷基，或

(12) 胺基低級烷基，其在胺基基團上選擇性具有一或二個選自下列構成群組之取代基：低級烷基、經鹵素所取代之

10 低級烷基、羥基低級烷基、及咪啉基 低級烷基；

R_3 代表苯基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、或噻啶基，其中：

藉由 R_3 代表之芳香環或雜環基環係可經一或二個選自下列取代基(1)至(14)所構成群組之取代基：

15 (1) 低級烷基，

(2) 低級烷氧基，

(3) 低級烷醯基，

(4) 鹵素，

(5) 羥基，

20 (6) 羥基低級烷基，

(7) 羥基低級烷氧基，

(8) 經保護之羥基低級烷氧基，

(9) 羧基低級烷氧基，

(10) 低級烷氧基羰基低級烷氧基，

(11) 吡咯啉基羰基，

(12) 胺甲醯基低級烷氧基，其在胺甲醯基 基團上選擇性具有一低級烷基基團，

(13) 胺甲醯基，其選擇性具有一 咪啉基低級烷基基團，以

5 及

(14) 咪啉基哌啶基羰基；

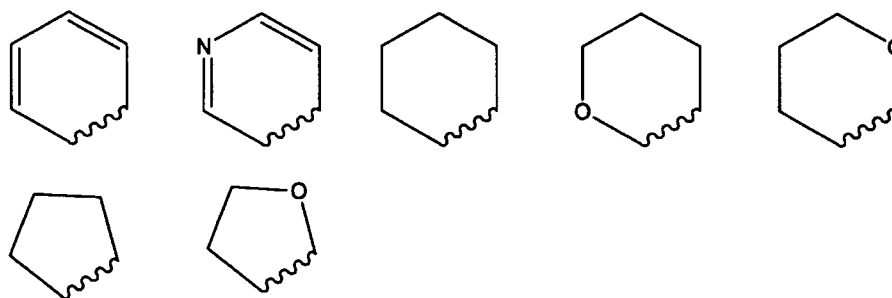
R_4 代表鹵素、低級烷基、或低級烷氧基；

R_5 代表氫或鹵素；

R_4 及 R_5 係可被連接以形成一藉由下列式中之任一者

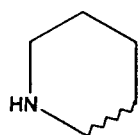
10 所代表的基團，該等式為：

[化學式 6]



或一藉由下列式所代表之基團：

15 [式 7]



該基團係選擇性具有一或二個選自由低級烷基或側氧基所構成群組之取代基；

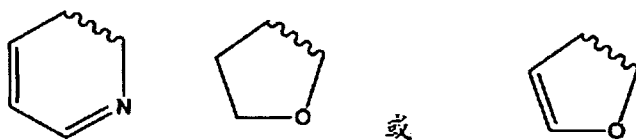
R_6 代表氫或低級烷氧基；

R_7 代表下列基團(1)至(11)中之任一者：

- (1) 氫，
- (2) 低級烷氧基，
- (3) 羥基低級烷氧基，
- 5 (4) 經保護之羥基低級烷氧基，
- (5) 低級烷氧基低級烷氧基，
- (6) 胺甲醯基低級烷氧基，其在胺甲醯基基團上選擇性具有一選自由低級烷基及咪啉基低級烷基所構成群組之取代基，
- 10 (7) 胺基，其選擇性具有二個選自由低級烷基及環 C_3-C_8 烷基所構成群組的取代基，
- (8) 環 C_3-C_8 烷氧基，
- (9) 羧基低級烷氧基，
- (10) 低級烷氧基羰基低級烷氧基，以及
- 15 (11) 吡咯啉基；以及

R_6 及 R_7 係可被連接以形成一藉由下列式之任一者所代表的基團，該等式為：

[化學式 8]



20

於此處所使用且被包括在本發明範圍內之不同界定的較佳實施例係如下所述。

名稱“低級”意指一具有 1 至 6 個碳的基團(較佳為 1 至 4 碳)，除非另有所指。

低級烷基基團之範例包括直的或分枝的 C_{1-6} (較佳為 C_{1-4})烷基基團，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、三級丁基、二級丁基、正戊基、1-乙基丙基、異戊基、新戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基、3,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、異己基、3-甲基戊基，等等。

級烯基基團之範例包括直的或分枝之具有 1-3 個雙鍵的 C_{2-6} 烯基基團，包括順式與反式。其範例包括 乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-甲基-1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、1-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、1-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1,3-丁二烯基、1,3-戊二烯基、2-戊烯-4-基、2-己烯基、1-己烯基、5-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、3,3-二甲基-1-丙烯基、2-乙基-1-丙烯基、1,3,5-己三烯基、1,3-己二烯基、1,4-己二烯基，等等。

C_3-C_8 環烷基基團之範例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基，等等。

C_3-C_8 環烷氧基基團之 C_3-C_8 環烷基部分係如上所述。

C_3-C_8 環烷基低級烷基基團之範例包括具有一至三個(較佳為一個)之 C_3-C_8 環烷基基團之如上所述的低級烷基基團。

低級烷氧基基團之範例包括直的或分枝的 C_{1-6} (較佳為

C₁₋₄)烷氧基基團，諸如，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、三級丁氧基、二級丁氧基、正戊基氧基、異戊基氧基、新戊基氧基、正己基氧基、異己基氧基、3-甲基戊基氧基，等等。

- 5 低級烷氧基低級烷基基團之範例包括一具有一至三個低級烷基基團(較佳為一個)之如上所述的低級烷氧基基團。

鹵素原子之範例包括氟、氯、溴、及碘。

- 經鹵素鹵素所取代之低級烷基基團之範例包括具有一至七個鹵素原子，較佳為一至三個鹵素原子之低級烷基基團。其範例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、溴甲基、二溴甲基、二氯氟甲基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、戊氟乙基、2-氟乙基、2-溴乙基、2-氯乙基、3-溴丙基、3-氯丙基、3,3,3-三氟丙基、庚氟丙基、2,2,3,3,3-戊氟丙基、庚氟異丙基、3-氯丙基、2-氯丙基、3-溴丙基、4,4,4-三氟丁基、4,4,4,3,3-戊氟丁基、4-氯丁基、4-溴丁基、2-氯丁基、5,5,5-三氟戊基、5-氯戊基、6,6,6-三氟己基、6-氯己基、全氟己基，等等。

- 經鹵素鹵素所取代之低級烷氧基基團之範例包括具有一至七個鹵素原子，較佳為一至三個鹵素原子之低級烷氧基基團。其範例包括氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基、三氯甲氧基、溴甲氧基、二溴甲氧基、二氯氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、戊氟乙氧基、2-氯乙氧基、3,3,3-三氟丙氧基、庚氟丙氧基、庚氟異丙氧基、3-氯丙氧基、2-氯丙氧基、3-溴丙氧基、4,4,4-三氟丁氧基、

4,4,4,3,3-戊氟丁氧基、4-氯丁氧基、4-溴丁氧基、2-氯丁氧基、5,5,5-三氟戊氧基、5-氯戊氧基、6,6,6-三氟己基氧基、6-氯己基氧基，等等。

低級烷基硫基基團之範例包括烷基硫基基團，其中該
5 烷基部分係為如上所述之低級烷基基團。

低級烷酯基基團之範例包括直的或分枝的 C_{1-6} (較佳為 C_{1-4})烷酯基基團係諸如，甲酯基、乙酯基、丙酯基、丁酯基、異丁酯基、戊酯基、三級丁基羰基、己酯基，等等。

經鹵素所取代之低級烷酯基基團之範例包括具有一至
10 七個鹵素原子，較佳為一至三個鹵素原子之低級烷酯基基團。其範例包括氟乙酯基、二氟乙酯基、三氟乙酯基、氯乙酯基、二氯乙酯基、溴乙酯基、二溴乙酯基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟丙酯基、戊氟丙酯基、3-氯丁酯基、3,3,3-三氯丁酯基、4-氯丁酯基，等等。

15 經保護之羥基基團之範例包括如上所述之低級烷基基團、如上所述之低級烷酯基基團、苯基(低級)烷基基團(諸如，苄基、4-甲氧基苄基、三苯甲基，等等。)、四氫吡喃基團，等等。

羥基低級烷基基團之範例包括具有一至三個(較佳為
20 一個)羥基基團之低級烷基基團。

經保護之羥基低級烷基基團之範例包括具有一至三個(較佳為一個)如上所述經保護之羥基基團的低級烷基基團。

胺基低級烷酯基基團之範例包括具有一至三個(較佳為一個)胺基基團的低級烷酯基基團。

羥基低級烷醯基基團之範例包括低級烷醯基基團具有一至三個(較佳為一個)之羥基基團。

經保護之羥基低級烷醯基基團之範例包括具有一至三個(較佳為一個)低級烷醯基基團的如上所述經保護之羥基基團。

膦醯基低級烷醯基基團之範例包括低級烷醯基基團，該低級烷醯基基團具有一至三個(較佳為一個)的經保護之膦醯基基團。

膦醯基低級烷醯基氧基基團之膦醯基低級烷醯基部分係如上所述。

膦醯基低級烷醯基氧基低級烷基基團之範例包括低級烷基基團，該低級烷基基團具有一至三個(較佳為一個)的如上所述之膦醯基低級烷醯基氧基基團。

胺基低級烷基基團之範例包括低級烷基基團，該低級烷基基團具有一至三個(較佳為一個)胺基基團。

羧基低級烷基基團之範例包括低級烷基基團，該低級烷基基團具有一至三個(較佳為一個)羧基基團。

胺甲醯基低級烷基基團之範例包括低級烷基基團，該低級烷基基團具有一至三個(較佳為一個)胺甲醯基基團。

低級烷醯基低級烷基基團之範例包括低級烷基基團，該低級烷基基團具有一至三個(較佳為一個)低級烷醯基基團。

低級烷氧基低級烷基基團之範例包括低級烷基基團，該低級烷基基團具有一至三個(較佳為一個)低級烷氧基

基團。

磷醯基低級烷基基團之範例包括低級烷基基團，該低級烷基基團具有一至三個(較佳為一個)磷醯基基團。

低級烷基硫基低級烷基基團之範例包括低級烷基基團，該低級烷基基團具有一至三個(較佳為一個)如上所述之低級烷基硫基基團。

低級烷醯基胺基基團之低級烷醯基部分係如上所述。

低級烷醯基胺基低級烷基基團之範例包括低級烷基基團，該低級烷基基團具有一至三個(較佳為一個)如上所述之低級烷醯基胺基基團。

胺基低級烷基硫基基團之胺基低級烷基部分係如上所述。

胺基低級烷基硫基低級烷基基團之範例包括低級烷基基團，該低級烷基基團具有一至三個(較佳為一個)如上所述之胺基低級烷基硫基基團。

羥基低級烷基硫基基團之羥基低級烷基部分係如上所述。

羥基低級烷基硫基低級烷基基團之範例包括低級烷基基團，該低級烷基基團具有一至三個(較佳為一個)如上所述之羥基低級烷基硫基基團。

羧基低級烷基硫基基團之羧基低級烷基部分係如上所述。

羧基低級烷基硫基低級烷基基團之範例包括低級烷基基團，該低級烷基基團具有一至三個(較佳為一個)如上所

述之羧基低級烷基硫基基團。

低級烷氧基羰基基團之低級烷氧基部分係如上所述。

低級烷氧基羰基胺基基團之低級烷氧基羰基部分係如上所述。

- 5 低級烷氧基羰基低級烷基基團之範例包括低級烷基基團，該低級烷基基團具有一至三個(較佳為一個)如上所述之低級烷氧基羰基基團。

低級烷氧基羰基低級烷基硫基基團之低級烷氧基羰基低級烷基部分係如上所述。

- 10 低級烷氧基羰基低級烷基硫基低級烷基基團之範例包括低級烷基基團，該低級烷基基團具有一至三個(較佳為一個)如上所述之低級烷氧基羰基低級烷基硫基基團。

低級烷基硫基羰基基團之低級烷基部分係如上所述。

- 15 胺基低級烷醯基氧基基團之胺基低級烷醯基部分係如上所述。

胺基低級烷醯基氧基低級烷基基團之範例包括低級烷基基團，該低級烷基基團具有一至三個(較佳為一個)胺基低級烷醯基氧基基團。

- 20 胺基低級烷基硫基羰基基團之範例包括低級烷基硫基羰基基團，該低級烷基硫基羰基基團具有一至三個(較佳為一個)胺基基團。

胺基低級烷基硫基羰基低級烷基基團之範例包括低級烷基基團，該低級烷基基團具有一至三個(較佳為一個)如上所述之胺基低級烷基硫基羰基基團。

苯甲醯基氧基低級烷基基團之範例包括低級烷基基團，該低級烷基基團具有一至三個(較佳為一個) 苯甲醯基氧基基團。

5 羥基低級烷基磺醯基基團之羥基低級烷基部分係如上所述。

羥基低級烷基磺醯基低級烷基基團之範例包括低級烷基基團，該低級烷基基團具有一至三個(較佳為一個) 如上所述之羥基低級烷基磺醯基基團。

10 羧基低級烷基磺醯基基團之羧基低級烷基部分係如上所述。

羧基低級烷基磺醯基低級烷基基團之範例包括低級烷基基團，該低級烷基基團具有一至三個(較佳為一個) 如上所述之羧基低級烷基磺醯基基團。

15 低級烷氧基羰基低級烷基磺醯基基團之低級烷氧基羰基低級烷基 部分係如上所述。

低級烷氧基羰基低級烷基磺醯基低級烷基基團之範例包括低級烷基，該低級烷基具有一至三個(較佳為一個) 如上所述之低級烷氧基羰基低級烷基磺醯基基團。

20 低級烷醯基低級烷基磺醯基基團之低級烷醯基低級烷基部分係如上所述。

低級烷醯基低級烷基磺醯基低級烷基基團之範例包括低級烷基基團，該低級烷基基團具有一至三個(較佳為一個) 如上所述之低級烷醯基低級烷基磺醯基基團。

羥基低級烷氧基基團之範例包括低級烷氧基基團，該

哌啶基羰基低級烷基磺醯基低級烷基基團之範例包括低級烷基基團，該低級烷基基團具有一至三個(較佳為一個)如上所述之哌啶基 羰基低級烷基磺醯基基團。

- 5 哌啶基低級烷氧基羰基基團之範例包括低級烷氧基羰基基團，該低級烷氧基羰基基團具有一至三個(較佳為一個)哌啶基基團。

哌啶基低級烷氧基羰基低級烷基基團之範例包括低級烷基 基團，該低級烷基基團具有一至三個(較佳為一個)哌啶基低級烷氧基羰基基團。

- 10 咪啶基低級烷基基團之範例包括低級烷基基團，該低級烷基基團具有一至三個(較佳為一個)咪啶基基團。

哌啶基低級烷基基團之範例包括低級烷基基團，該低級烷基基團具有一至三個(較佳為一個)哌啶基低級烷基基團。

- 15 哌啶基低級烷基基團之範例包括低級烷基基團，該低級烷基基團具有一至三個(較佳為一個)哌啶基基團。

哌啶基低級烷基基團之範例包括低級烷基基團，該低級烷基基團具有一至三個(較佳為一個)三亞甲亞胺基基團。

- 20 異吡啶基低級烷基基團之範例包括低級烷基基團，該低級烷基基團具有一至三個(較佳為一個)異吡啶基基團。

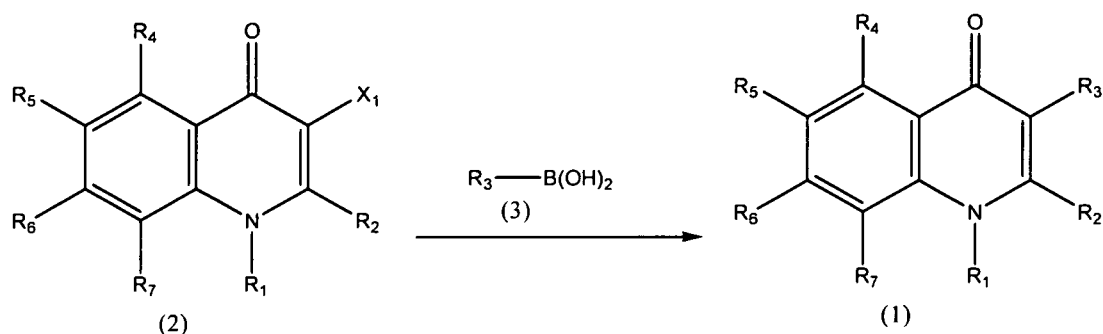
二氮雜環庚烷基低級烷基基團之範例包括低級烷基基團，該低級烷基基團具有一至三個(較佳為一個)二氮雜環庚烷基基團。

本發明之製備化合物之方法係如下詳細敘述。

藉由通式(1)所代表之喹啉酮化合物 (於下亦稱之為化合物 (1)) 可藉由不同方法而被製備；例如，藉由一依據下列反應圖解 1 或 2 之方法。

5 反應圖解 1

[化學式 9]



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、及 R_7 係如上所界定，且 X_1 代表一 鹵素原子。

10 藉由 X_1 所代表之鹵素原子範例包括氟、氯、溴、及碘。

反應中之較佳離去基團包括鹵素。在該等鹵素中，特別較佳的為碘。

化合物 (1)係可藉由通式(2)所代表之化合物與藉由通式(3) 所代表之化合物在一惰性溶劑或沒有使用任何溶劑
15 下，在鹼性化合物的存在或不存在下，在鈀催化劑的存在下反應而被製備。

惰性溶劑之範例包括水； 乙醚，諸如二噁烷、四氫呋喃、二乙基乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、二乙二醇二甲基乙醚、及乙二醇二甲基乙醚；芳香烴，諸如苯、甲苯基、及二甲
20 苯基；低級醇類，諸如甲醇、乙醇、及異丙醇；酮類，諸

如丙酮及甲基乙基酮；以及極性溶劑，諸如 N,N-二甲基甲醯胺 (DMF)、二甲基亞砜 (DMSO)、六甲基磷酸三醯胺、以及乙腈。該等惰性溶劑係可被單獨使用或以二者或更多者結合使用。

- 5 在反應中所使用的鈀化合物係不被特定限制，但包括，例如，四價鈀催化劑，諸如六氯鈀(IV)酸鈉四水合物 (sodium hexachloropalladate(IV) tetrahydrate) 及六氯鈀(IV)酸鉀 (potassium hexachloropalladate(IV))；二價鈀催化劑，諸如氯化鈀(II)、溴化鈀(II)、乙酸鈀(II)、鈀(II) 乙醯基 acetonato、二氯雙(苯甲腈)鈀(II)、二氯雙(乙腈)鈀(II)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)、二氯四胺鈀(II)、二氯(環辛-1,5-二烯)鈀(II)、三氯乙酸鈀(II)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵二氯鈀(II)-二氯甲烷錯合物；零價鈀催化劑，諸如三(二苯亞甲基丙酮)2 鈀(0)、三(二苯亞甲基丙酮)2 鈀(0) 三氯甲烷錯合物、及四(三苯基膦)鈀(0)，等等。該等鈀化合物係被
- 10 單獨使用或以二者或更多者結合使用。
- 15

在反應中，鈀催化劑的量並沒有特定被限制，但典型地依據鈀在自 0.000001 至 20 莫耳的範圍內，相對於 1 莫耳之通式 (2) 化合物。鈀催化劑的量係較佳為依據鈀在自

20 0.0001 至 5 莫耳的範圍內，相對於 1 莫耳之通式 (2) 化合物。

此反應在適合的配位基存在下係有效地進行。鈀催化劑之配位基的範例包括 2,2'-雙(二苯基膦)-1,1'-聯萘 (BINAP)、三鄰甲苯基膦、雙(二苯基膦)二茂鐵、三苯基膦、三-三級丁基膦、以及 9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦)[口+

星](XANTPHOS)。該等配位基係被單獨使用或以二者或多者結合使用。

鈀催化劑及配位基的比例係不被特定限制。每莫耳之鈀催化劑中，配位基之量係約 0.1 至約 100 莫耳，較佳為約 0.5 至約 15 莫耳。

不同已知的無機及有機鹼係可被使用如一鹼性化合物。

無機鹼包括，例如，鹼金屬氫氧化物，諸如，氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈹、及氫氧化鋰；鹼金屬碳酸鹽，諸如，碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈹、以及碳酸鋰；鹼金屬碳酸氫鹽，諸如，碳酸氫鋰、碳酸氫鈉、以及碳酸氫鉀；鹼金屬，諸如，鈉與鉀；磷酸鹽，諸如，磷酸鈉及磷酸鉀；醯胺鹽，諸如，胺化鈉；以及鹼金屬氫化物，諸如，氫化鈉及氫化鉀。

有機鹼包括，例如，鹼金屬低級烷氧化物，諸如，甲氧鈉、乙氧鈉、正丁氧鈉、甲氧鉀、乙氧鉀、以及正丁氧鉀，以及醯胺鹽，諸如，三乙胺、三丙胺、吡啶、喹啉、哌啶、咪唑、N-乙基二異丙胺、二甲基胺基吡啶、三甲基胺、二甲苯胺、N-甲基咪、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(DABCO)，等等。

此類鹼性化合物係可被單獨使用或以二或多者結合使用。在反應中更較佳的鹼性化合物包括鹼金屬碳酸鹽，諸如，碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈹、以及碳酸鋰。

每莫耳的通式(2)化合物中，鹼性化合物係經常以 0.5 至 10 莫耳的量被使用，較佳為 0.5 至 6 莫耳。

在上列反應圖解 1 中，每莫耳的通式(2)化合物中，通式(3)化合物係經常以至少約 1 莫耳的量被使用，較佳為約 1 至約 5 莫耳。

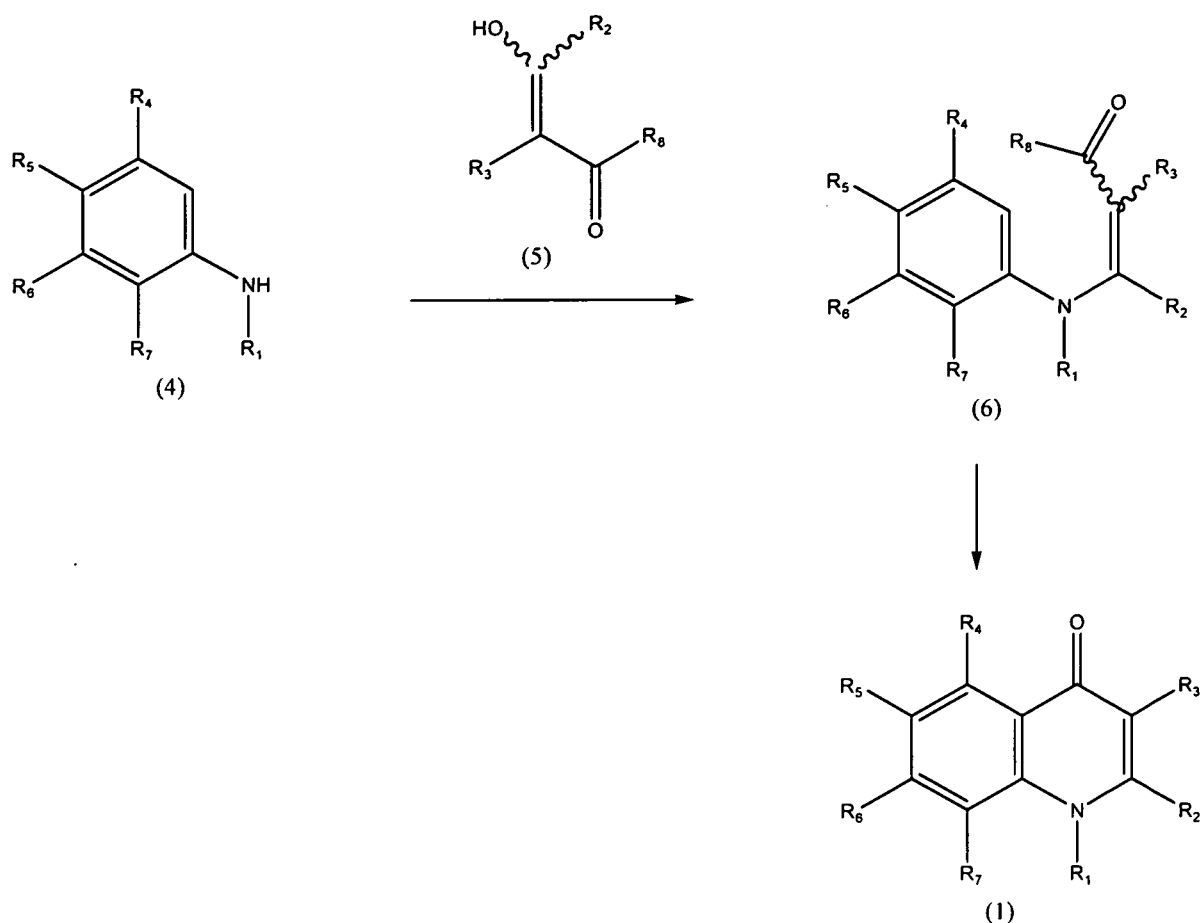
反應可在常壓下、在包括氮、氫、等等之惰性氣體環境之下、或在增壓下被進行。

反應經常在常溫至 200°C 下進行，且較佳為在室溫至 150°C 下，且經常在約 1 至約 30 小時內完成。反應係亦藉由使用微波器在 100 至 200°C 下加熱 5 分鐘 1 小時而被達成。

藉由通式(3)所代表之化合物係在反應圖解 1 內被使用如一起始材料且該化合物係一容易獲得的已知化合物。藉由通式(2)所代表之化合物包括一新穎化合物，且該化合物係根據如下所示的反應圖解 6 所製備。

反應圖解 2

[化學式 10]



其中 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、及 R₇ 係如上所界定，
 且 R₈ 代表一低級烷氧基基團。

在通式(5)中藉由 R₈ 所代表之低級烷氧基基團具有如
 5 上所述之相同界定。

藉由通式(4)所代表之化合物係與藉由通式(5)所代表
 之化合物在惰性溶劑中或不使用任何溶劑、在酸性催化劑
 的存在或不存在下反應，因此產生一藉由通式(6)所代表之
 中間產物化合物。接續著，產生的化合物係被環化以製備
 10 由通式(1)所代表的化合物。

惰性溶劑之範例包括水；乙醚，諸如，二噁烷、四氫
 呋喃、二乙基乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、二乙二醇二甲基 乙
 醚、以及乙二醇二甲基乙醚；芳香烴，諸如，苯、甲苯基、

以及二甲苯基；低級醇類，諸如，甲醇、乙醇、以及異丙醇；以及極性溶劑，諸如 N,N-二甲基甲醯胺 (DMF)、二甲基亞砜(DMSO)、六甲基磷酸三醯胺、以及乙腈。該等惰性溶劑係可被單獨使用或以二或多者結合使用。

- 5 不同種類的習知酸催化劑係可被使用，包括甲苯基磺酸、甲烷基磺酸、二甲苯基磺酸、硫酸、冰醋酸、三氟化硼、酸性離子交換劑，等等。該等酸性催化劑係可被單獨使用或以二或多者結合使用。

- 在所有的該等酸類中，酸性離子交換劑是較佳被使用的。
- 10 酸性離子交換劑之範例包括可自市場獲得的聚合性陽離子交換劑，諸如，Lewatit S100、Zeo-karb 225、Dowex 50、Amberlite IR120、或 Amberlyst 15 以及類似苯乙烯磺酸聚合物；Lewatit PN、Zeo-karb 215 或 315、以及類似聚磺酸濃縮物；Lewatit CNO、Duolite CS100、以及類似間酚羧酸
- 15 樹脂；或 Permutit C、Zeo-karb 226 或 Amberlite IRC 50、以及類似聚丙烯酸酯。其中，Amberlyst 15 係特別較佳的。

 每莫耳之通式(4)之化合物中，一酸性催化劑係經常以 0.0001 至 100 莫耳之量被使用，較佳為 0.5 至 6 莫耳。

- 在反應圖解 2 中，每莫耳之通式(4)之化合物中，通式
- 20 (5)之化合物係經常以至少 1 莫耳之量被使用，較佳為約 1 至約 5 莫耳。

 反應可在常壓下、在包含氮、氫、等等之惰性氣體環境下、或在增壓下被進行。

 反應經常在常溫至 200°C 下進行，且較佳為在室溫至

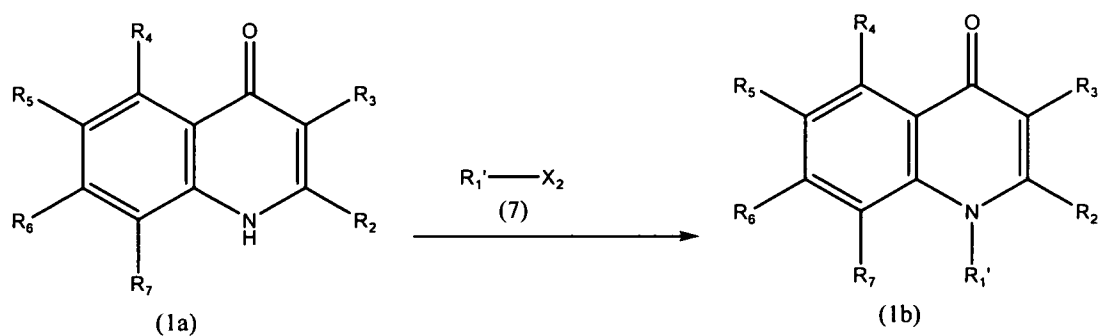
150°C 下。在反應中，水的共沸移除係被進行直到反應水產生係被完成。反應係經常在約 1 至約 30 小時內完成。

經由藉由通式(6)所代表之中間產物化合物的環化反應以製備通式(1)之化合物的方法係可藉由在溶劑中加熱化合物而被實行，該等溶劑係諸如二苯基 乙醚、或藉由在溶劑不存在下加熱化合物而被實行。反應係在 150 to 300°C 下被進行 5 分鐘至 2 小時。

在上述反應圖解 2 中被使用作為起始材料之藉由通式(4)所代表之化合物係一習知化合物或可使用一習知化合物而被輕易製備。藉由通式(5)所代表之化合物包括一新穎化合物，且該化合物係根據，例如，如下所示之反應圖解 4 及反應圖解 5 而被製備。

反應圖解 3

[化學式 11]



其中 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、及 R_7 係如上所界定，且 R_1' 係藉由 R_1 所代表之除了氫之外的基團，且 X_2 代表一經過如鹵素或鹵素原子之取代反應之相同取代反應的基團。

在通式(7)中藉由 X_2 所代表之鹵素包括上述之鹵素原子。經過如藉由 X_2 所代表之鹵素原子之取代反應之相同取

20

代反應的基團包括低級烷磺醯基氧基基團、芳基磺醯基氧基基團、芳烷基磺醯基氧基基團，等等。

低級烷磺醯基氧基基團之範例包括直的或分枝的 C_{1-6} 烷磺醯基氧基，諸如甲烷磺醯基氧基、乙烷磺醯基氧基、
5 正丙烷磺醯基氧基、異丙烷磺醯基氧基、正丁烷磺醯基氧基、三級丁烷磺醯基氧基、正戊烷磺醯基氧基、以及正己烷磺醯基氧基。

芳磺醯基氧基基團之範例包括萘基磺醯基氧基以及苯基磺醯基氧基，其在苯環上選擇性經一至三個選自下列構
10 成群組之取代基所取代：直的或分枝的 C_{1-6} 烷基基團、直的或分枝的 C_{1-6} 烷氧基基團、硝基基團、以及作為取代基之鹵素原子。苯基磺醯基氧基基團之範例係選擇性經上述取代基所取代，該等取代基包括：苯基磺醯基氧基、4-甲
15 基苯基磺醯基氧基、2-甲基苯基磺醯基氧基、4-硝基苯基磺醯基氧基、4-甲氧基苯基磺醯基氧基、2-硝基苯基磺醯基氧基、3-氯苯基磺醯基氧基，等等。萘基磺醯基氧基基團之範例包括 α -萘基磺醯基氧基、 β -萘基磺醯基氧基，等等。

芳烷基磺醯基氧基基團之範例包括經苯基所取代之直的或分枝的 C_{1-6} 烷磺醯基氧基基團，且該 C_{1-6} 烷磺醯基
20 氧基基團在苯基環上可具有一至三個選自下列構成群組之取代基：直的或分枝的 C_{1-6} 烷基基團、直的或分枝的 C_{1-6} 烷氧基基團、硝基基團及鹵素原子以作為取代基；以及經萘所取代之直的或分枝的 C_{1-6} 烷磺醯基氧基基團。經上述苯基基團所取代之烷磺醯基氧基基團之範例包括苄基磺醯

基氧基、2-苯基乙基磺醯基氧基、4-苯基丁基磺醯基氧基、
 4-甲基苄基磺醯基氧基、2-甲基苄基磺醯基氧基、4-硝基
 苄基磺醯基氧基、4-甲氧基苄基磺醯基氧基、3-氯苄基磺醯
 基氧基、等等。經上述萘基基團所取代之烷磺醯基氧基基
 5 團的範例包括 α -萘基甲基磺醯基氧基、 β -萘基甲基磺醯基
 氧基，等等。

藉由通式(1b)所代表之化合物係可藉由以通式(1a)所
 代表之化合物與以通式(7)所代表之化合物反應而被製備，
 該反應係在惰性溶劑內或沒有使用任何溶劑、在鹼性化合
 10 物的存在或不存在下進行。

惰性溶劑之範例包括水；乙醚，諸如 二噁烷、四氫呋
 喃、二乙基乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、二乙二醇二甲基乙醚、
 以及乙二醇二甲基乙醚；芳香烴，諸如苯、甲苯基、以及
 二甲苯基；低級醇類，諸如甲醇、乙醇、以及異丙醇；酮
 15 類，諸如丙酮以及甲基乙基酮；以及極性溶劑，諸如 N,N-
 二甲基甲醯胺 (DMF)、二甲基亞砷 (DMSO)、六甲基磷酸
 三醯胺、以及乙腈。該等惰性溶劑係可被單獨使用或以二
 或更多者結合使用。

關於鹼性化合物，許多習知的無機鹼與有機鹼係可被
 20 使用。

無機鹼包括，例如，鹼金屬氫氧化物，諸如，氫氧化
 鈉、氫氧化鉀、氫氧化銻、以及氫氧化鋰；鹼金屬碳酸鹽，
 諸如，碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銻、以及碳酸鋰；鹼金屬碳
 酸氫鹽，諸如，碳酸氫鋰、碳酸氫鈉、以及碳酸氫鉀；鹼

金屬，諸如，鈉與鉀； 鹼胺類，諸如胺化鈉；以及鹼金屬
氫化物 諸如， 氫化鈉及氫化鉀。

有機鹼包括，例如，鹼金屬低級烷氧化物，諸如，甲
氧鈉、乙氧鈉、正丁氧鈉、甲氧鉀、乙氧鉀，以及正丁氧
5 鉀；以及鹼胺類，諸如，三乙胺、三丙胺、吡啶、喹啉、
哌啶、咪唑、N-乙基二異丙基胺、二甲基胺基吡啶、三甲
基胺、二甲苯胺、N-甲基哌、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-
烯 (DBN)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU)、1,4-
二氮雜雙環[2.2.2]辛烷 (DABCO)，等等。

10 此類鹼性化合物係可被單獨使用或以二或多者結合使
用。在反應中被使用的更較佳的鹼性化合物包括諸如氫化
鈉及氫化鉀的無機鹼。

每莫耳之通式(1a)化合物，鹼性化合物係經常以 0.5 至
10 莫耳之量被使用，較佳為 0.5 至 6 莫耳。

15 在反應圖解 1 中，每莫耳之通式(1a)化合物，通式(7)
之化合物係經常以至少 1 莫耳之量被使用，較佳為 1 至 5
莫耳。

反應可在常壓下、在包含氮、氫、等等之惰性氣體環
境下、或在增壓下被進行。

20 反應係經常在 0°C 至 200°C 下進行，且較佳為室溫至
150°C，且係經常在約 1 至 30 小時內被完成。

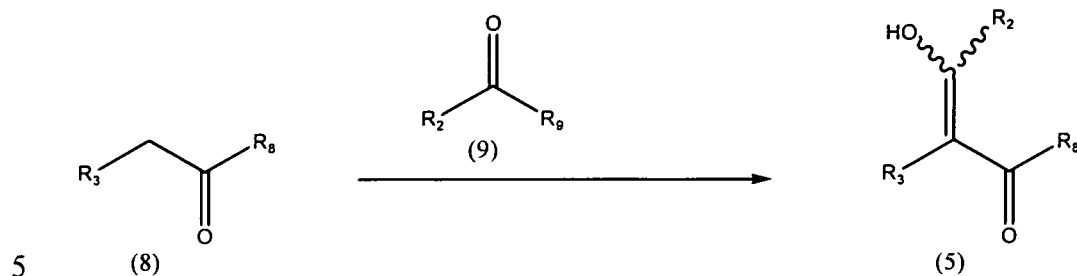
藉由通式(7)所代表之化合物係在反應圖解 3 中被使
用作為起始材料，且係一可被輕易獲得之習知化合物。

化合物 (5)及化合物 (2)係為本發明化合物之起始材

料，且包括新穎化合物，且可藉由不同的方法而被製備；
例如，藉由如下列反應圖解 4 至 6 之方法。

反應圖解 4

[化學式 12]



其中 R_2 、 R_3 、且 R_8 係如上所界定，且 R_9 代表一低級烷氧基基團。

在通式(9)中藉由 R_9 所代表之低級烷氧基基團具有如上所述之相同界定。

10 藉由通式(5)所代表之化合物係可藉由以通式(8)所代表之化合物與通式(9)所代表之化合物反應而被製備，該反應係在惰性溶劑中或不使用任何溶劑、在鹼性化合物的存在或不存在下進行。

15 惰性溶劑之範例包括水；乙醚、諸如，二噁烷、四氫呋喃、二乙基乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、二乙二醇二甲基乙醚、以及乙二醇二甲基乙醚；芳香烴，諸如，苯、甲苯基、以及二甲苯基；低級醇類，諸如，甲醇、乙醇、以及異丙醇；酮類，諸如，丙酮以及甲基乙基酮；以及極性溶劑，諸如 N,N -二甲基甲醯胺(DMF)、二甲基亞砜(DMSO)、
20 六甲基磷酸三醯胺、以及乙腈。該等惰性溶劑係可被單獨使用或以二或多者結合使用。

關於鹼性化合物，許多習知的無機鹼與有機鹼係可被使用。

無機鹼包括，例如，鹼金屬氫氧化物，諸如，氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銻、以及氫氧化鋰；鹼金屬碳酸鹽，
5 諸如，碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銻、以及碳酸鋰；鹼金屬碳酸氫鹽，諸如，碳酸氫鋰、碳酸氫鈉、以及碳酸氫鉀；鹼金屬，諸如，鈉與鉀； 醯胺類，諸如胺化鈉；以及鹼金屬氫化物 諸如， 氫化鈉及氫化鉀。

有機鹼包括，例如，鹼金屬低級烷氧化物，諸如，甲
10 氧鈉、乙氧鈉、正丁氧鈉、甲氧鉀、乙氧鉀，以及正丁氧鉀；以及醯胺類，諸如，三乙胺、三丙胺、吡啶、喹啉、哌啶、咪唑、N-乙基二異丙基胺、二甲基胺基吡啶、三甲基胺、二甲苯胺、N-甲基咪 、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯 (DBN)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU)、1,4-
15 二氮雜雙環[2.2.2]辛烷 (DABCO) ，等等。

該等鹼性化合物係可被單獨使用或以二或多者結合使用。該等在反應中被使用的鹼性化合物之更較佳的範例包括諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀，等等之無機鹼。

每莫耳之通式(8)化合物，鹼性化合物係經常以約 1 至
20 約 10 莫耳之量被使用，較佳為 1 至 6 莫耳。

在反應圖解 4 中，每莫耳之通式(8)化合物，通式(9)之化合物係經常以至少 1 之量被使用，較佳為約 1 至約 5 莫耳。

反應可在常壓下、在包含氮、氫、等等之惰性氣體環



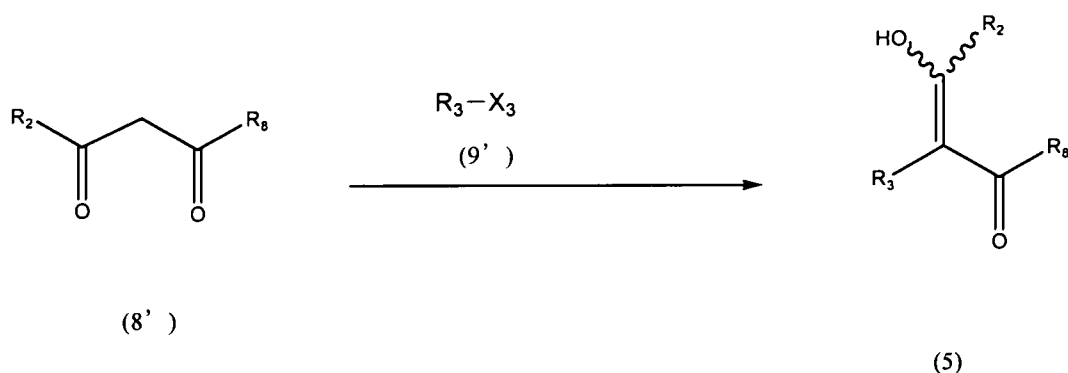
境下、或在增壓下被進行。

反應係經常在室溫至 200°C 下進行，且較佳為在室溫至 150°C 下，且係經常在約 1 至約 30 小時內完成。

藉由通式(8)及(9)所代表之化合物係在反應圖解 4 中被
5 使用如一起始材料，且係為輕易獲得之習知化合物。

反應圖解 5

[化學式 13]



其中 R₂、R₃、及 R₈ 係如上所界定，且 X₃ 代表一鹵
10 素原子。

在通式(9')中藉由 X₃ 所代表之鹵素原子具有如上所述之界定。

藉由通式(5) 所代表之化合物係可經由以通式(8')所代表之化合物與以通式(9') 所代表之化合物反應而被製備，
15 該反應係在惰性溶劑內或不使用任何溶劑、在諸如碳酸鉍之鹼性化合物與諸如碘化銅之銅催化劑的存在之下進行。

惰性溶劑之較佳範例包括極性溶劑，諸如，N,N-二甲基甲醯胺 (DMF)、二甲基亞砜 (DMSO)、六甲基磷酸三醯胺、以及乙腈。該等惰性溶劑係可被單獨使用或以二或多
20 者結合使用。

該反應係可在諸如 L-脯氨酸之胺基酸的存在下被進行。

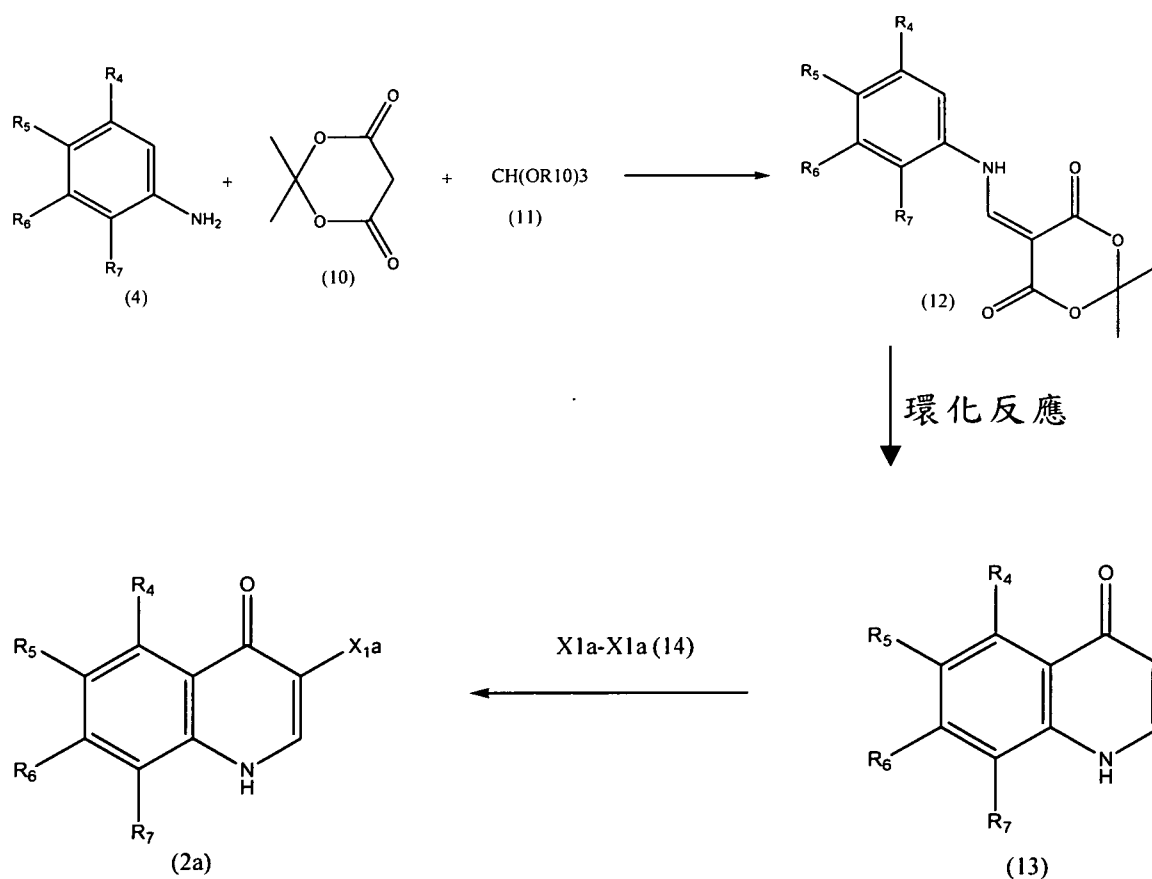
反應可在常壓下、在包含氮、氬、等等之惰性氣體環境下、或在增壓下被進行。

- 5 反應係經常在室溫至 200°C 下進行，且較佳為在室溫至 150°C 下，且係較佳在約 1 至約 30 小時內被完成。

在上述反應圖解 5 中被使用作為起始材料之藉由通式 (8') 及 (9') 所代表之化合物係習知化合物，或可使用習知化合物而被輕易製備。

10 反應圖解 6

[化學式 14]



15

其中 R₄、R₅、R₆、及 R₇ 係如上所界定，且 X_{1a} 代表

一鹵素原子。 R_{10} 代表一低級烷基基團。

藉由 R_{10} 所代表之低級烷基基團以及藉由 X_{1a} 所代表之鹵素原子具有如上所述之相同界定。

藉由通式(12)所代表之化合物係可藉由以通式(4)、
5 (10)、及(11)所代表之化合物的縮合反應而被製備，該反應係在惰性溶劑中或不使用任何溶劑。

惰性溶劑之範例包括水；乙醚，諸如，二噁烷、四氫呋喃、二乙基乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、二乙二醇二甲基乙醚、以及乙二醇二甲基乙醚；鹵化之烴類，諸如，二氯甲
10 烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、以及四氯化碳；芳香烴，諸如，苯、甲苯基、以及二甲苯基；低級醇類，諸如，甲醇、乙醇、以及異丙醇；以及極性溶劑，諸如 N,N-二甲基甲醯胺 (DMF)、二甲基亞砷 (DMSO)、六甲基磷酸三醯胺、以及乙腈。藉由通式(11)所代表之化合物係可被使用如一溶劑
15 以取代上述的溶劑。該等惰性溶劑係可被單獨使用或以二或多者結合使用。

在反應圖解 6 中，每莫耳之通式(4)化合物，通式(10)之化合物係經常以至少 1 莫耳之量被使用，較佳為約 1 至約 5 莫耳。

20 藉由通式(11) 代表之化合物的量係以超過通式(10)化合物的量而被使用。

反應可在常壓下、在包含氮、氫、等等之惰性氣體環境下、或在增壓下被進行。

反應係經常在室溫至 200°C 下進行，且較佳為在室溫

至 150°C 下，且係較佳在約 1 至約 30 小時內被完成。

藉由通式(13)所代表之化合物係可藉由以通式(12)所代表之化合物在惰性溶劑或不使用任何溶劑下的環化反應而被製備。

5 惰性溶劑之範例包括乙醚，諸如二苯基乙醚。

反應可在常壓下、在包含氮、氬、等等之惰性氣體環境下、或在增壓下被進行。

反應係經常在室溫至 300°C 下進行，且係在約 1 至約 30 小時內被完成。

10 藉由通式(2a) 所代表之化合物係可藉由以通式(13)所代表之化合物與以通式(14)所代表之化合物反應而被製備，且該反應係在惰性溶劑內或不使用任何溶劑，在鹼性化合物的存在或不存在下。

15 惰性溶劑之範例包括水；乙醚，諸如，二噁烷、四氫呋喃、二乙基乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、二乙二醇二甲基乙醚、乙級乙二醇二甲基乙醚；芳香烴，諸如，苯、甲苯基、以及二甲苯基；低級醇類，諸如甲醇、乙醇、以及異丙醇；酮類，諸如丙酮以及甲基乙基酮；極性溶劑，諸如 N,N-二
20 甲基甲醯胺 (DMF)、二甲基 亞砜 (DMSO)、六甲基磷酸三醯胺、以及乙腈。該等惰性溶劑係可被單獨使用或以二或多者結合使用。

關於鹼性化合物，許多習知的無機鹼與有機鹼係可被使用。

無機鹼包括，例如，鹼金屬氫氧化物，諸如，氫氧化

鈉、氫氧化鉀、氫氧化銻、以及氫氧化鋰；鹼金屬碳酸鹽，
 諸如，碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銻、以及碳酸鋰；鹼金屬碳
 酸氫鹽，諸如，碳酸氫鋰、碳酸氫鈉、以及碳酸氫鉀；鹼
 金屬，諸如，鈉與鉀； 醯胺類，諸如胺化鈉；以及鹼金屬
 5 氫化物 諸如， 氫化鈉及氫化鉀。

有機鹼包括，例如，鹼金屬低級烷氧化物，諸如，甲
 氧鈉、乙氧鈉、正丁氧鈉、甲氧鉀、乙氧鉀，以及正丁氧
 鉀；以及醯胺類，諸如，三乙胺、三丙胺、吡啶、喹啉、
 哌啶、咪唑、N-乙基二異丙基胺、二甲基胺基吡啶、三甲
 10 基胺、二甲苯胺、N-甲基哌、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-
 烯 (DBN)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU)、1,4-
 二氮雜雙環[2.2.2]辛烷 (DABCO)，等等。

該等鹼性化合物係可被單獨使用或以二或多者結合使
 用。該等在反應中被使用的鹼性化合物之更較佳的範例包
 15 括鹼金屬碳酸鹽，諸如，碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銻、以及
 碳酸鋰、等等。

每莫耳之通式(13)化合物，鹼性化合物係經常以 0.5 至
 10 莫耳之量被使用，較佳為 0.5 至 6。

在反應圖解 6 中，每莫耳之通式(13)化合物，通式(14)
 20 之化合物係經常以至少 0.5 莫耳之量被使用，較佳為約 0.5
 至約 5 莫耳。

反應可在常壓下、在包含氮、氫、等等之惰性氣體環
 境下、或在增壓下被進行。

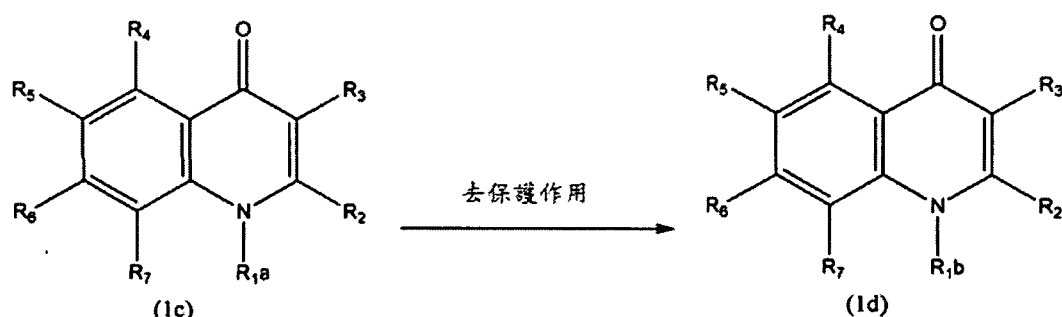
反應係經常在室溫至 200°C 下進行，且較佳為在室溫

至 150°C 下，且係較佳在約 1 至約 30 小時內被完成。

藉由式(10)、(11)及(14)所代表之化合物係在反應圖解 6 中被使用作為起始材料，且係為可輕易獲得之習知化合物。

5 反應圖解 7

[化學式 15]



其中 R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、及 R₇ 係如上所界定；R_{1a} 代表一具有一或多個羥基保護基團之膦醯基低級烷基基團、一具有一或多個羥基保護基團之膦醯基低級烷醯基氧基低級烷基基團、或一具有一或多個膦醯基基團之苯甲醯基氧基低級烷基基團，且其在苯環上係經一或多個羥基保護基團所取代；且 R_{1b} 代表一膦醯基低級烷基基團、一膦醯基低級烷醯基氧基低級烷基基團、或一在苯環上具有一或多個膦醯基基團之苯甲醯基氧基低級烷基基團。

化合物 (1d) 係可在惰性溶劑或沒有使用任何溶劑下藉由羥基保護基團之去保護自化合物 (1c) 而被製備。

惰性溶劑範例包括水；乙醚，諸如，二噁烷、四氫呋喃、二乙基乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、二乙二醇二甲基乙醚、以及乙二醇二甲基乙醚；鹵化烴，諸如，二氯甲烷、

三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、以及四氯化碳；芳香烴，諸如，
 苯、甲苯基、以及二甲苯基；低級醇類，諸如甲醇、乙醇、
 以及異丙醇；以及極性溶劑，諸如 N,N-二甲基甲醯胺
 (DMF)、二甲基亞砷 (DMSO)、六甲基磷酸三醯胺、以及
 5 乙腈。藉由通式(1c)所代表之化合物係可被使用作為溶劑以
 替代上述溶劑。惰性溶劑係可被單獨使用或以二或多者結
 合使用。

該反應係藉由諸如之水解作用或還原反應之傳統方法
 而被完成。

10 水解作用係較佳在鹼或包括路易士(Lewis)酸之酸的存在
 在下被完成。

鹼的適合範例包括無機鹼，諸如，鹼金屬氫氧化物(例
 如，氫氧化鈉、氫氧化鉀)、鹼土金屬氫氧化物(例如，氫氧
 化鎂、氫氧化鈣)、鹼金屬碳酸鹽(例如，碳酸鈉，碳酸鉀)、
 15 碳酸鹼土金屬(例如，碳酸鎂、碳酸鈣)、鹼金屬碳酸氫鹽(例
 如，碳酸氫鈉、碳酸氫鉀)；以及有機鹼，諸如，三烷基胺
 (例如，三甲基胺、三乙胺)、甲吡啶、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]
 壬-5-烯、以及 1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷、以及 1,8-二氮雜
 雙環[5.4.0]十一-7-烯。

20 適合的酸的範例包括有機酸(例如，甲酸、乙酸、丙酸、
 三氯乙酸、三氟乙酸)以及無機酸(例如，氫氯酸、氫溴酸、
 硫酸)。使用諸如，三鹵乙酸(例如，三氯乙酸、三氟乙酸)
 之路易士酸的去保護作用係較佳在陽離子捕捉劑(例如，苯
 甲醚、酚)的存在下被完成。在還原反應中，水鹼或酸係可

被使用作為溶劑。

反應溫度係不被限制，且該反應係經常在冷卻或溫熱下被完成。

可適用到脫去反應之還原反應方法包括化學還原反應
5 以及催化還原反應。

適合用於化學還原反應之還原劑係金屬(例如，錫、鋅、鐵)之結合或金屬化合物(例如，氯化鉻、乙酸鉻)以及有機或無機酸(例如，甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、對甲苯基磺酸、氫氯酸、氫溴酸)。

10 適合用於催化還原反應之催化劑係傳統催化劑，諸如，鉑催化劑(例如，鉑板、多孔鉑，鉑黑、膠體鉑、鉑氧化物、鉑線)、鈀催化劑(例如，多孔鈀、鈀黑、鈀氧化物、鈀-碳、膠體鈀、硫酸鈀-鋇、碳酸鈀-鋇)、鎳催化劑(例如，經還原之鎳、鎳氧化物、雷氏鎳(Raney nickel))、鈷催化劑
15 (例如，經還原之鈷、雷氏鈷(Raney cobalt))、鐵催化劑(例如，經還原之鐵、雷氏鐵(Raney iron))、銅催化劑(例如，經還原之銅、雷氏銅(Raney copper)，烏爾曼銅(Ullman copper))、及類似物。

反應係經常在一傳統溶劑中備完成，且該溶劑對該反
20 應不具有負面影響，該溶劑為，諸如，水；醇類，諸如，甲醇、乙醇、三氟乙醇、或乙二醇；乙醚，諸如，丙酮、二乙基乙醚、二噁烷、或四氫呋喃；鹵化烴，諸如，三氯甲烷、二氯甲烷、或二氯乙烷；酯類，諸如，乙酸甲酯或乙酸乙酯；乙腈；N,N-二甲基甲醯胺；吡啶；任何其他有

機溶劑；或該等溶劑之混合戊。該反應係在室溫至 200°C 下進行，且較佳為室溫至 150°C，且係經常在約 1 至約 30 小時內被完成。

再者，羥基保護基團之去保護反應的條件係不被限制於上述之反應條件。例如，由 T. W. Green 及 P. G. M. Wuts 所述之反應 (Protective Groups in Organic Synthesis, 4th edition) 與 John Wiley & Sons (New York, 1991, P.309) 亦可被應用於該反應製程。

在上述各反應圖解中被使用的原料化合物可包括適合的鹽類，以及經由各反應所獲得之目標化合物可形成適合的鹽類。該等較佳的鹽類包括下列化合物(1)之較佳鹽類。

化合物(1)之適合的鹽類係藥理學上可允許之鹽類，且其包括，例如，無機鹼之鹽類，諸如，包括鹼金屬鹽類 (例如，鈉鹽、鉀鹽、等等) 以及鹼土金屬鹽類 (例如，鈣鹽、鎂鹽、等等) 之金屬鹽類、銨鹽、鹼金屬碳酸鹽 (例如，碳酸鋰、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銨，等等)、鹼金屬碳酸氫鹽 (例如，碳酸氫鋰、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、等等)，以及鹼性金屬氫氧化物 (例如，氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銨、等等)；有機鹼之鹽類，諸如，三(低級)烷基胺 (例如，三甲基胺、三乙胺、N-乙基二異丙基胺、等等)、吡啶、喹啉、哌啶、咪唑、甲吡啶、二甲基胺基吡啶、二甲苯胺、N-(低級)烷基-咪 (例如，N-甲基咪，等等)、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯 (DBN)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU)、1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷 (DABCO)、以及三

羥基甲基胺基甲烷；無機酸鹽，諸如，氫氯酸、氫溴酸、
 氫碘酸、硫酸、硝酸以及磷酸鹽；以及有機酸鹽，諸如，
 甲酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、
 反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、檸檬
 5 酸鹽、酒石酸鹽、碳酸鹽、苦味酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷
 磺酸鹽、對甲苯基磺酸鹽、以及麩胺酸。

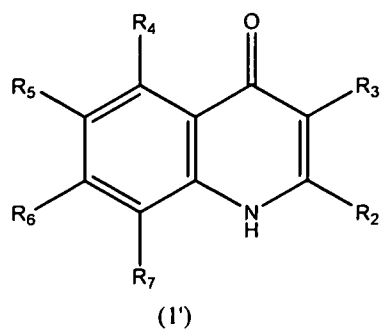
除此之外，化合物係以一形式存在且其中溶劑(例如，
 水合物、醇化物(ethanolate))係被添加入至起始材料且在各
 反應圖解中所示之目標化合物係亦被包括在各通式中。水
 10 合物係可被論為一較佳的溶劑。

根據上列反應圖解所被獲得之各目標化合物係可自反
 應混合物被分離且被純化，藉由，例如，先冷卻反應混合
 物、進行一諸如過濾、濃縮、萃取、等等之分離步驟，以
 分離一粗反應產物，接著使該粗反應產物進行一般純化步
 15 驟，諸如管柱層析、再結晶、等等。

根據本發明之藉由通式(1)所代表之化合物係理所當
 然地包括幾何異構物、鏡相異構物、光學異構物、及類似
 物。

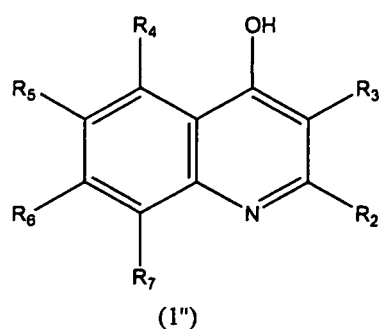
下列關於如上所示之通式(1)化合物的要點係應被注
 20 意。特定地，當通式(1)之 R_1 代表氫原子時，化合物包括喹
 啉酮環之互變異構物。亦即，當 R_1 代表氫原子(1')時，互
 變異構物係在通式(1)之喹啉酮化合物中。

[化學式 16]



其中 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、以及 R_7 係如上所界定，
互變異構物之化合物係可藉由式(I'')所代表，

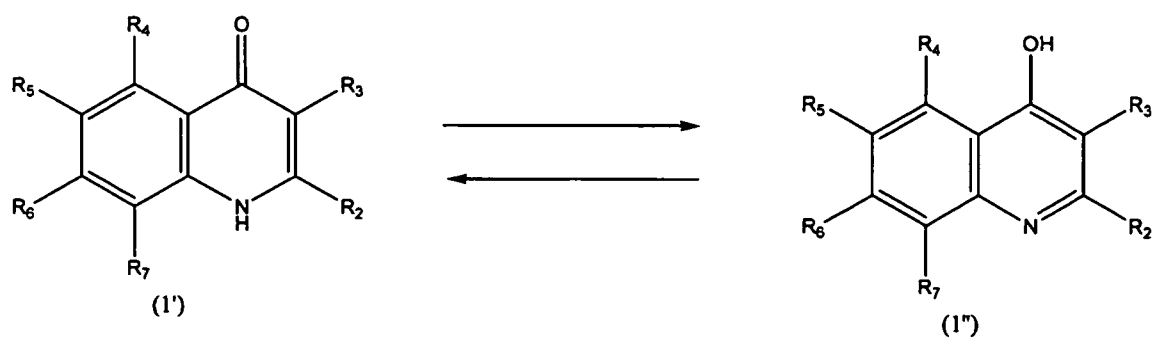
[化學式 17]



5

其中 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、及 R_7 係如上所界定。亦
即，藉由式(I')及(I'')所代表之化合物係在藉由下列平衡式
所表示之互變異構物之平衡狀態。

[化學式 18]



10

其中 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、及 R_7 係如上所界定。
此介於 4-喹啉酮化合物與 4-羥基喹啉化合物之互變異構物

性係技術上為人所知，且對熟悉此技藝者而言該等上述之互變異構物係平衡的且相互可交換的是顯而易見的。

因此，根據本案發明之藉由通式(1)所代表之化合物係理所當然地包括上述之互變異構物。

5 在說明書中，4-喹啉酮化合物之組成配方係適合使用作為該包括互變異構物之化合物的目標或起始材料的組成配方。

本發明亦包括經同位素標定之化合物，且該等化合物係與藉由式(1)所代表之化合物相同，除了一或多個原子係
10 被一或多個具有特定原子量或原子數之原子所替代。可被併入本發明之化合物的同位素之範例包括氫、碳、氮、氧、硫、氟、以及氯，諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{18}F 、以及 ^{36}Cl 。本發明之此類同位素標定化合物包括上述的同位素及/或其他原子之其他同位素，例如，該等諸如 ^3H
15 及 ^{14}C 之同位素係被併入至上述同位素，該等同位素在藥物及/或受質組織分佈分析方法(substrate tissue distribution assay)上係有用的。氚(亦即， ^3H)，以及碳-14(亦即， ^{14}C) 同位素係特別較佳的，因為其等在製備及可檢測性上的簡易性。再者，以諸如氘(亦即， ^2H)之較重的同位素取代可提供
20 些許治療上的優點，而該等優點係肇因於該同位素之較佳的代謝穩定性，例如，在活體內增長的半生期或減低劑量上的需求。根據上列圖解所述之方法及/或下列之範例，本發明經同位素標定之化合物係一般可藉由以未經同位素標定之試劑來取代一易於使用、經同位素標定之試劑。

通式(1)之化合物及其鹽類係以一般藥學上製劑的型式而被使用。該等製劑係典型地使用經施用之稀釋劑或賦形劑而被獲得，該等稀釋劑或賦形劑係諸如填料、稀釋劑、黏合劑、潤濕劑、散解劑、介面活性劑、潤滑劑、等等。

- 5 此類藥學上製劑之型式係可根據治療的目的而選擇。典型的範例包括錠劑、丸粒、粉末、溶液、懸浮劑、乳劑、顆粒、膠囊、栓劑、注射劑、(溶液、懸浮劑、等等)、及其類似物。

- 為了形成錠劑，此項技藝中傳統上習知的不同載劑中之任一者係可被使用。其範例包括乳糖、白糖、氯化鈉、葡萄糖、尿素、澱粉、碳酸鈣、高嶺土、結晶型纖維素、矽酸、及其他賦形劑；水、乙醇、丙醇、簡單糖漿、葡萄糖溶液、澱粉溶液、明膠溶液、羧基甲基纖維素、蟲膠、甲基纖維素、磷酸鉀、聚乙烷基吡咯啉酮及其他黏合劑；
15 乾燥澱粉、藻酸鈉、瓊脂粉末、昆布糖粉末、碳酸氫鈉、碳酸鈣、聚氧基乙烯山梨糖醇之脂肪酸酯、月桂硫酸鈉、硬脂酸單甘油酯、澱粉、乳糖及其他散解劑；白糖、硬酯、可可脂、氫化油及其他分散抑制劑；四級銨鹼、月桂硫酸鈉及其他吸收促進劑；甘油、澱粉及其他潤濕劑；
20 乳糖、高嶺土、皂土、膠體矽酸及其他吸附劑；經純化之滑石、硬脂酸鹽、硼酸粉末、聚乙二醇及其他潤滑劑；等等。再者，此類錠劑係可經所需的典型塗覆材料而被塗覆，以製備，例如，經糖所塗覆之錠劑、經明膠所塗覆之錠劑、腸道塗覆之錠劑、經薄膜所塗覆之錠劑、雙-或多層錠劑、

等等。

為了形成丸粒，此項技藝中傳統上習知的不同載劑中之任一者係可被使用。其範例包括葡萄糖、乳糖、澱粉、可可脂、氫化植物油、高嶺土、滑石及其他賦形劑；阿拉伯樹膠粉末、膠黃耆樹膠粉末、明膠、乙醇及其他黏合劑；
5 昆布醣、瓊脂及其他散解劑；等等。

為了形成栓劑，此項技藝中傳統上習知的不同載劑中之任一者係可被使用。其範例包括範例聚乙二醇、可可脂、高醇類、高醇類之酯類、明膠、半合成之甘油酯，等等。

10 膠囊係可藉由混合活性主要化合物與上述載劑且包封前述者在一硬明膠膠囊、軟明膠膠囊或類似物內而被製備。

為了形成注射劑，溶液、乳劑或懸浮劑係被消毒且較佳為與血液室等滲透壓的。在此項技藝中被廣泛使用於此型式之稀釋劑的任一者係可被應用於形成注射劑。此類稀
15 釋劑之範例包括水、乙醇、聚乙二醇(macrogol)、丙二醇、乙氧基化異硬脂醇、聚氧基化異硬脂醇、聚氧基乙烯山梨糖醇之脂肪酸酯、等等。

在此情況中，藥學上製劑可包含足量的氯化鈉，葡萄糖或甘油以製備同位素溶液，且可包含典型的助溶劑、緩
20 衝劑、鎮痛劑、等等。再者，若有需要，藥學上製劑可包含著色劑、防腐劑、香料、甜味劑、等等，及/或其他藥劑。

被包括在本發明藥學上製劑的藉由通式(1)所代表之化合物及其鹽類的量係不被限制，且可被適合地選自一廣大的範圍。比例係通常約 0.1 至約 70 wt.%，較佳為約 0.1 至

約 30 wt.% 之藥學上製劑。

本發明之藥學上製劑的投藥路徑，且製劑係藉由一適合製劑形式、病患年紀、性別及其他狀況與病症嚴重性的路徑而被投藥。例如，錠劑、丸粒、溶液、懸浮劑、乳劑、
5 顆粒及膠囊係被口部投藥的。注射劑係單獨以靜脈內投藥或與典型注射劑輸液混合投藥，諸如，葡萄糖溶液、胺基酸溶液或類似物，或單獨地肌內、皮內、皮下或腹膜內被投藥，若有需要。栓劑係為直腸內投藥。

本發明之藥學上製劑的劑量係適合依據使用方法、病患年紀、性別及其他條件與疾病的嚴重性來被選用。活性
10 主要化合物之量係通常約 0.1 至約 10 mg/kg 人體重量/日。再者，在投藥形式之各單位中的藥學上製劑包含有約 1 至約 200 mg 之量的活性主要化合物是所需的。

本發明化合物與 L-多巴製劑、多巴胺受器激動劑、多巴胺代謝酶抑制劑，多巴胺釋放率提升製劑、中央抗膽鹼
15 激性劑、以及類似物結合之用途，其係可達至諸如劑量減低、改良副作用、增加治療效能、等等之效果，而該等效果係無法被習知療法所獲得。

[本發明之效果]

20 本發明之化合物保護且改善粒腺體功能，且/或保護神經元及修復神經性功能，因此在治療或預防神經變性疾病、由神經性功能異常所誘導之疾病、以及由粒腺體功能劣變所誘導之疾病上是有效的。

神經變性疾病之範例包括：帕金森氏病、帕金森氏症、

少年巴金森症候群、紋狀體與黑質體退化症、進行性上核型退化症、單純運動不能、阿茲海默症、匹克氏病、普昂疾病、皮質基底核退化症、泛發性路易體疾病、亨丁頓舞蹈症、舞蹈症-棘型紅血球症、良性遺傳性舞蹈症、陣發性舞蹈指痙病、原發性顫抖症、原發性肌陣攣、妥瑞症、雷特氏症候群、退化性跳躍症、肌張力不全肌肉萎縮扭曲症 (dystonia musculorum deformance)、趾徐動症、痙攣性斜頸、梅及氏症、腦性麻痺、威爾森氏症、瀨川氏病、遺傳性神經系統退化疾病、神經軸突發育不全、蒼白球萎縮症、

10 脊髓小腦變性症、大腦皮層萎縮、福爾摩斯型小腦萎縮、橄欖核橋腦小腦萎縮症、遺傳性橄欖核橋腦小腦萎縮症、約瑟夫病、齒狀核紅核蒼白球萎縮症、格斯特曼氏綜合征、佛萊德雷運動失調症、羅-雷二氏綜合征、梅懷特症候群、先天性小腦運動失調、遺傳性陣發性不協調、共濟失調微

15 血管擴張症候群、肌萎縮性脊髓側索硬化症、漸進式的延腦麻痺、脊髓漸進式肌肉萎縮、脊髓延腦肌肉萎縮、沃尼克-霍夫曼症、庫格柏-偉蘭德症、遺傳性痙攣性截癱、脊髓空洞症、延髓空洞、阿奇二氏變形、僵體症候群、克利佩爾-費爾病、法齊奧-隆德綜合征、低級脊髓病、丹迪-沃克

20 綜合症、脊柱裂、鳩拉二氏症候群、放射性脊髓病、老年性黃斑部病變、以及腦溢血(例如，腦血管栓塞及顱內出血)及/或功能異常或與腦溢血相關之神經性缺陷。

藉由神經性功能異常所誘導之疾病範例包括：脊椎傷害、化學治療引發之神經病變、糖尿病神經病變、輻射傷

害、以及髓鞘脫失病(例如，多發性硬化症、急性播散性腦脊髓炎、橫貫性脊髓炎、漸進性多病灶腦白質病、亞急性硬化泛腦炎、慢性發炎性脫鞘性多發神經病變及格林-巴利症候群)。

- 5 藉由粒腺體功能劣變所誘導之疾病範例包括：皮爾森症候群、糖尿病、耳聾、惡性偏頭痛、萊伯氏疾病、MELAS、MERRF、MERRF/MELAS 重疊綜合症、NARP、單純肌病變、粒腺體心肌病、肌病變、癡呆症、腸胃失調、後天性鐵粒幼紅細胞性貧血、經胺基醣苷所引發之聽力喪失、
- 10 因於細胞色素 b 之遺傳變種的複合體 III 缺乏症、多發性對稱性脂肪過多症、運動失調、肌痙攣、視網膜病、MNGIE、ANT1 疾病、汀可症、POLG 疾病、反復性肌球蛋白尿、SANDO、ARCO、複合體 I 缺乏症、複合體 II 缺乏症、視神經萎縮、致命嬰兒複合體 IV 缺乏症、粒腺體 DNA 不
- 15 足、粒腺體 DNA 不足症候群、萊氏腦脊髓病、慢性的-漸進式的-外-眼肌麻痺症候群 (CPEO)、凱塞症候群、腦病變、乳酸血症、肌球蛋白尿、經藥物誘導之粒腺體疾病、精神分裂症、重度憂鬱症、躁鬱症 I、躁鬱症 II、混合型發作、低落性情感疾患、非典型憂鬱症、季節性情緒失調、
- 20 產後憂鬱症、輕度憂鬱症、再發性短期憂鬱性疾患、難治性憂鬱症/慢性憂鬱症、雙重憂鬱症及急性腎衰竭。

再者，本發明之化合物係有效用於治療或預防下列疾病，諸如，缺血性心臟病(例如，心肌梗塞及/或相關的功能異常、心律不整、心絞痛、PTCA 後之閉塞、等等。)及/或

相關的功能異常、心衰竭、心肌變性病、主動脈剝離、免疫缺陷、自體免疫疾病、胰腺不全、糖尿病、粥狀栓塞性腎疾病、多囊腎病(polycystic kidney disease)、髓質囊腫疾病、腎皮質壞死、惡性腎硬化、腎衰竭、肝性腦病變、肝臟衰竭、慢性阻塞性肺病、肺栓塞、支氣管擴張症、矽肺病、黑肺病、特發性肺纖維化、史蒂芬強森氏症候群、毒性表皮壞死溶解、肌肉萎縮、梭菌肌肉壞死症、以及股骨髁壞死症。

當其與下列各者結合而被投藥時，本發明之化合物可達成迄今藉由習知療法未能達成之效果，諸如，減低劑量、減少副作用、以及潛在的治療效果：L-多巴製劑，多巴胺受器激動劑、多巴胺代謝酶抑制劑、多巴胺釋放率提升製劑、中央抗膽鹼激性劑、膽鹼酯酶抑制劑、N-甲基-D-天冬胺酸酯麩胺酸受器拮抗劑、或其他使用在血栓溶解治療、腦水腫治療、大腦保護治療、抗血栓治療、以及血漿稀釋治療之試劑。

本發明之化合物(1)或其鹽類具有顯著高的穩定性在於，例如，水。

特別地，化合物(1d)或其鹽類具有一顯著的穩定性在於，例如，水。

【實施方式】

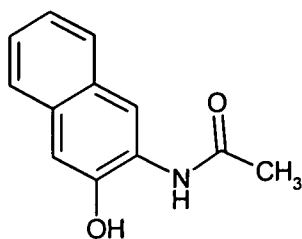
較佳實施例之詳細說明

[實施例之敘述]

於下文，針對參考實施例、範例及藥學上測試範例，

本發明係被更詳加敘述。

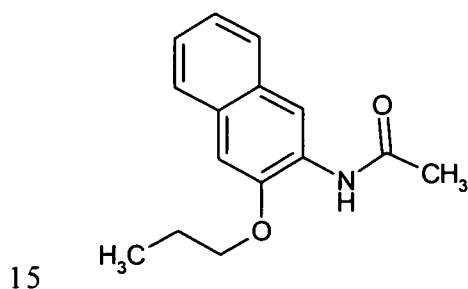
參考實施例 1



N-(3-羥基苯-2-基)乙醯胺之製備

- 5 3-胺基-2-萘酚 (5.0 g, 31.4 mmol)之丙酮溶液(60 ml)係被添加至一碳酸鈉(4.77 g, 34.5 mmol)之水溶液(20 ml)。該混合物係在冰-水浴中被冷卻，且接著，乙醯基氯(2.27 ml, 32.0 mmol)係被滴狀添加至混合物超過 5 分鐘。產生之混合物係在 0°C 被攪拌 4 小時，且接著被允許放至在室溫過夜。
- 10 2N 氫氯酸係被添加至反應混合物以調整 pH 至 3。經產生的不可溶物質係被分離、以水沖洗、且接著被乾燥、產生一白色粉末的 N-(3-羥基苯-2-基)乙醯胺 (4.9 g, 產率: 78%)。

參考實施例 2

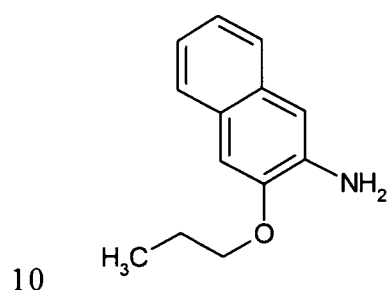


N-(3-丙氧基苯-2-基)乙醯胺之製備

N-(3-羥基苯-2-基)乙醯胺(4.87 g, 24.2 mmol)係被懸浮在乙腈(50 ml)。1-碘丙烷(4.52 g, 26.6 mmol)乙腈溶液(40 ml)

及碳酸鉀(4.35 g, 31.5 mmol)係被加入其中，且產生的混合物係被攪拌 3 小時且同時在回流下加熱。混合物係接著被冷卻至室溫且在減壓下被濃縮至乾燥。水係被加入至殘餘物中，接著藉由使用二氯甲烷來萃取。因此獲得的有機層
 5 係在減壓下被濃縮至乾燥，且殘餘物係接著使用矽膠管柱層析(二氯甲烷:乙酸乙酯 = 20 : 1)而被純化。經純化的產物係在減壓下被濃縮至乾燥，產生一白色粉末之 *N*-(3-丙氧基萘-2-基)乙醯胺(5.64 g, 產率: 96%)。

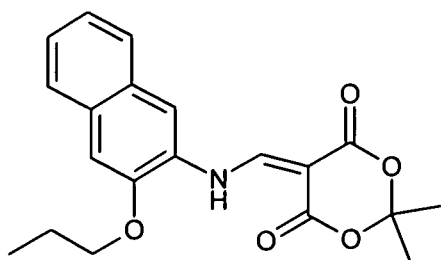
參考實施例 3



3-丙氧基萘-2-基胺之製備

N-(3-丙氧基萘-2-基)乙醯胺(2.5 g, 10.2 mmol)係被溶解在乙醇(10 ml)。經濃縮之氫氯酸(5.2 ml)係被加入至其中，且該產生的混合物係被攪拌 4 小時且同時在回流下加
 15 熱。反應混合物係被冷卻至室溫，且 5N 水氫氧化鈉溶液(12.5 ml)係被加入至其中以調控其 pH 至 11，接著藉由使用二氯甲烷萃取。因此被獲得之有機層係在減壓下被濃縮至乾燥，且該殘餘物係接著使用矽膠管柱層析(二氯甲烷)而被純化。經純化的產物係在減壓下被濃縮至乾燥，產生一白
 20 色粉末之 3-丙氧基萘-2-基胺(2.05 g, 產率: 100%)。

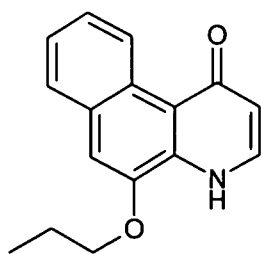
參考實施例 4



2,2-二甲基-5-[(3-丙氧基苯-2-基胺基)亞甲基][1,3] 二
 噁烷-4,6-二酮之製備

米氏酸(Meldrum's acid)(2.59 g, 17.9 mmol)係被添加至
 5 甲基鄰甲酸鹽 (16 ml)，且混合物係被攪拌 2 小時且同時在
 回流下加熱。3-丙氧基苯-2-基胺(2.5 g, 12.4 mmol)係被加入
 至其中，且產生的混合物係被攪拌 4 小時且同時在回流下
 加熱。反應混合物係被冷卻至室溫且接著在減壓下被濃縮
 至乾燥以自甲醇再結晶殘餘物，產生一淡褐色粉末之 2,2-
 10 二甲基-5-[(3-丙氧基苯-2-基胺基)亞甲基][1,3] 二噁烷-4,6-
 二酮 (4.19 g, 產率: 95%)。

參考實施例 5

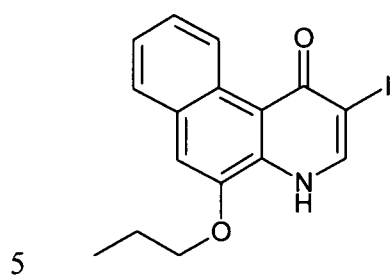


5-丙氧基-4H-苯并[f]喹啉-1-酮之製備

15 2,2-二甲基-5-[(3-丙氧基苯-2-基胺基)亞甲基][1,3] 二
 噁烷-4,6-二酮 (4.19 g, 11.7 mmol)係被加入至二苯基乙醚
 (15 ml)，且混合物係以加熱套而被加熱且接著在回流下維
 持 2 小時。混合物係被冷卻至室溫且使用矽膠管柱層析(二

氯甲烷：甲醇 = 70 : 1 $\rightarrow$ 9 : 1) 純化。經純化的產物係在減壓下被濃縮至乾燥，產生一深褐色粉末之 5-丙氧基-4H-苯并[f]喹啉-1-酮(3.15 g, 產率: 61%)。

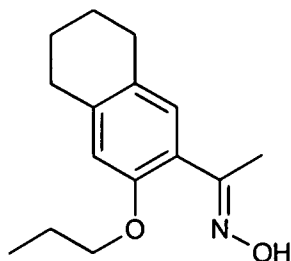
參考實施例 6



2-碘-5-丙氧基-4H-苯并[f]喹啉-1-酮之製備

5-丙氧基-4H-苯并[f]喹啉-1-酮 (2.66 g, 10.5 mmol) 係被懸浮在 DMF (20 ml)。碳酸鉀(1.63 g, 11.8 mmol)與碘(2.95 g, 11.6 mmol)係被添加至懸浮液中，接著在室溫下攪拌 3 小時。反應混合物係被倒入至一水硫基硫酸鈉溶液(9.14 g, 100 ml)，接著攪拌 5 分鐘。乙酸乙酯係被添加至反應混合物且被攪拌。接著，不可溶物質係藉由過濾而被收集，且過濾物係接著被分離。因此被獲得之有機層係以水飽和氯化鈉溶液沖洗，且接著在減壓下被濃縮至乾燥。殘餘物係被添加至經收集的不可溶物質中，接著使用矽膠管柱層析(二氯甲烷：甲醇 = 50 : 1 $\rightarrow$ 20 : 1)純。經純化的產物係在減壓下被濃縮至乾燥，產生一淡褐色粉末之 2-碘-5-丙氧基-4H-苯并[f]喹啉-1-酮(3.48 g, 產率: 87%)。

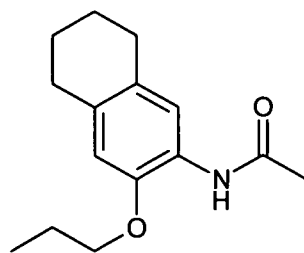
參考實施例 7



1-(3-丙氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)乙酮肟之製備

1-(3-丙氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)乙酮 (8.88 g, 38.2 mmol) 被溶解在三氯甲烷 (20 ml) 及甲醇 (80 ml) 之混和溶劑中。羥基氫氯酸胺 (4.05 g, 58.2 mmol) 及吡啶 (9.46 ml, 117 mmol) 係被添加至溶液且攪拌 16 小時且同時在回流下加熱。反應混合物係被冷卻至室溫，且接著在減壓下被濃縮至乾燥。2N 氫氯酸 (30 ml) 及水係被添加至殘餘物，接著使用二氯甲烷萃取。因此被獲得之有機層係在減壓下被濃縮至乾燥減壓，且殘餘物係接著使用矽膠管柱層析 (正己烷: 乙酸乙酯 = 5 : 1) 而被純化。經純化的產物係在減壓下被濃縮至乾燥，以產生淡黃色粉末之 1-(3-丙氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)乙酮肟 (8.87 g, 產率: 94%)。

參考實施例 8

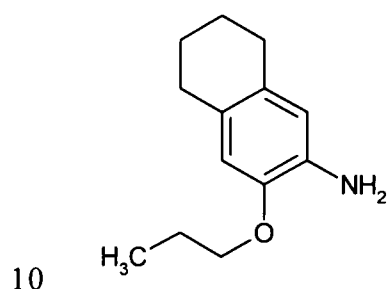


N-(3-丙氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)乙醯胺之製備

氯化銣 (1.19 g, 5.39 mmol) 係被添加至 1-(3-丙氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)乙酮肟 (8.87 g, 35.8 mmol) 之乙腈溶液

(150 ml)且混合物係被攪拌 3 小時且同時在回流下加熱。反應混合物係被冷卻至室溫，接著，在減壓下被濃縮至乾燥。水係被添加至殘餘物，接著藉由使用二氯甲烷來萃取。因此被獲得之有機層係在減壓下被濃縮至乾燥，且殘餘物係
 5 接著使用矽膠管柱層析(正己烷:乙酸乙酯 = 3 : 1)而被純化。經純化的產物係在減壓下被濃縮至乾燥，以產生一白色粉末之 *N*-(3-丙氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)乙醯胺 (8.65 g, 產率: 98%)。

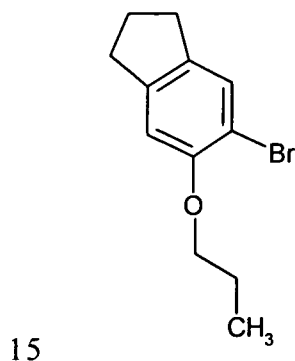
參考實施例 9



3-丙氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基胺之製備

3-丙氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基胺係以參考實施例 3 之相同方法所製備。

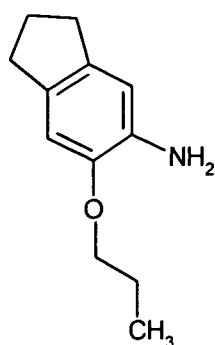
參考實施例 10



5-溴-6-丙氧基萘之製備

5-溴-6-丙氧基萘以參考實施例 2 之相同方法所製備。

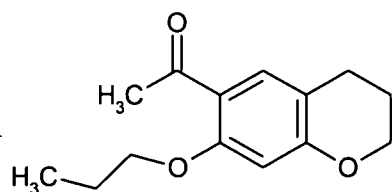
參考實施例 11



6-丙氧基-茛-5-基胺之製備

- 茛并茛酮亞胺(6.40 g, 35.3 mmol) 茛基溶液(40 ml)、
 5 三(二茛亞甲基丙酮)二鈾(742 mg, 0.8 mmol)、9,9-二甲基
 -4,5-雙(二茛基磷)喹(XANTPHOS, 936 mg, 1.6 mmol)、以及
 碳酸鈾(15.72 g, 48.3 mmol)係被添加至 5-溴-6-丙氧基茛
 (8.24 g, 32.2 mmol) 茛基溶液(80 ml)。產生的混合物係
 100°C 及在氮氣下被攪拌 47 小時，且接著冷卻至室溫。水
 10 及飽和氯化銨溶液係被添加至反應混合物，接著使用乙酸
 乙酯萃取。有機層係在無水硫酸鎂上被乾燥，接著，在減
 壓下被濃縮至乾燥。經產生之殘餘物被溶解在二乙基乙醚
 (130 ml)。經濃縮之氫氯酸(25 ml)係被添加至溶液，接著攪
 拌 2 小時。5N 水氫氧化鈉溶液(72 ml)係被添加至反應混合
 15 物 以調控 pH 至 11，接著在減壓下被濃縮。殘餘物被溶解
 在二氯甲烷且以水飽和氯化鈉沖洗。因此被獲得之有機層
 係在減壓下被濃縮至乾燥，且經產生之殘餘物係接著使用
 矽膠管柱層析(二氯甲烷:乙酸乙酯 = 90:1)被純化。經純化
 的產物係在減壓下被濃縮至乾燥，以產生淡褐色油性物質
 20 6-丙氧基-茛-5-基胺 (1.02 g, 產率: 17%)。

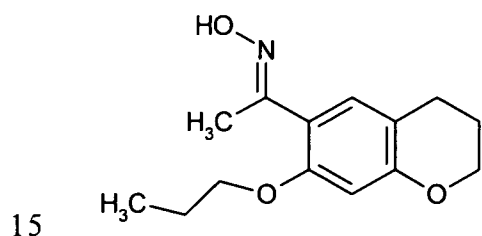
參考實施例 12



1-(7-丙氧基吡喃-6-基)乙酮之製備

1-(7-羥基吡喃-6-基)乙酮(3.0 g, 15.6 mmol)被溶解在
 5 DMF(20 ml)。氫化鈉(60% 油基, 686 mg, 1.1 當量)係被添
 加至其中, 當在冰冷卻時, 且接著攪拌 10 分鐘。1-碘丙烷
 (2.92 g, 1.1 當量)係被添加至混合物, 且接著在室溫下攪拌
 3 小時。水係被添加至反應混合物, 接著使用乙酸乙酯來萃
 取。因此被獲得之有機層在減壓下被濃縮至乾燥, 且殘餘
 10 物係接著使用矽膠管柱層析(正己烷:乙酸乙酯 = 1 : 0 → 0 :
 1)而被純化。經純化的產物係在減壓下被濃縮至乾燥, 產
 生一白色粉末之 1-(7-丙氧基吡喃-6-基)乙酮 (4.2 g, 產率: 定
 量的)。

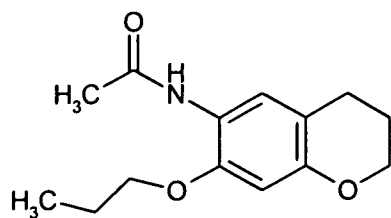
參考實施例 13



1-(7-丙氧基吡喃-6-基)乙酮 肟之製備

1-(7-丙氧基吡喃-6-基)乙酮肟以參考實施例 7 之相同方
 法所製備。

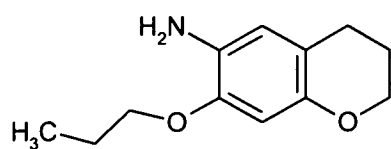
參考實施例 14



N-(7-丙氧基吡-6-基)乙醯胺之製備

N-(7-丙氧基吡-6-基)乙醯胺以參考實施例 8 之相同方法所製備。

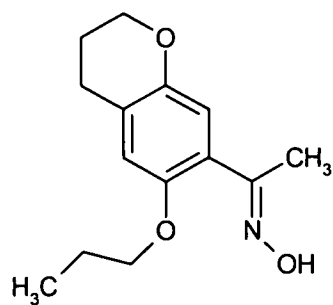
5 參考實施例 15



7-丙氧基吡-6-基胺之製備

7-丙氧基吡-6-基胺以參考實施例 3 之相同方法所製備。

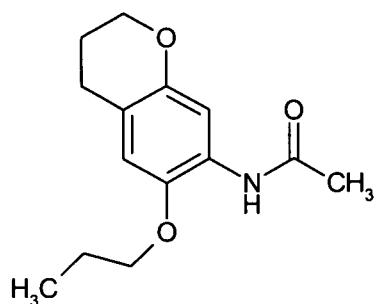
10 參考實施例 16



1-(6-丙氧基吡-7-基)乙酮肟之製備

1-(6-丙氧基吡-7-基)乙酮肟以參考實施例 7 之相同方法所製備。

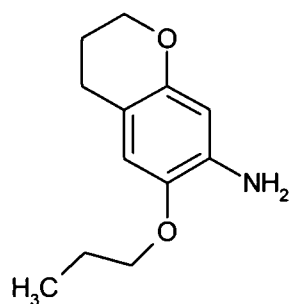
15 參考實施例 17



N-(6-丙氧基吡喃-7-基)乙醯胺之製備

N-(6-丙氧基吡喃-7-基)乙醯胺以參考實施例 8 之相同方法所製備。

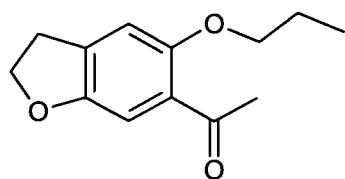
5 參考實施例 18



6-丙氧基吡喃-7-基胺之製備

6-丙氧基吡喃-7-基胺以參考實施例 3 之相同方法所製備。

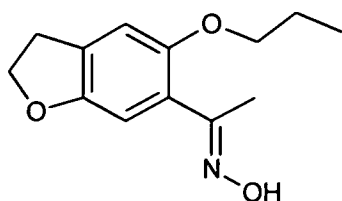
10 參考實施例 19



1-(5-丙氧基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)乙酮之製備

1-(5-丙氧基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)乙酮以參考實施例 12 之相同方法所製備。

參考實施例 20

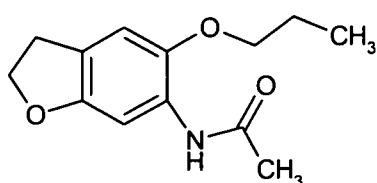


1-(5-丙氧基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)乙酮肟之製備

1-(5-丙氧基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)乙酮肟以參考實

5 施例 7 之相同方法所製備。

參考實施例 21

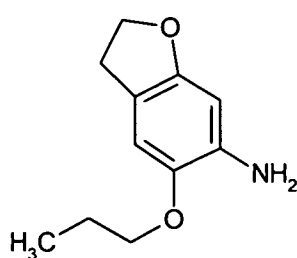


N-(5-丙氧基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)乙醯胺之製備

N-(5-丙氧基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)乙醯胺以參考實

10 施例 8 之相同方法所製備。

參考實施例 22

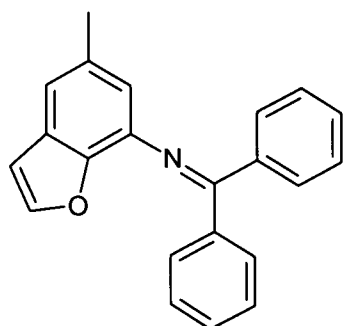


5-丙氧基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基胺之製備

5-丙氧基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基胺以參考實施例 3 之

15 相同方法所製備。

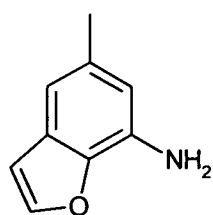
參考實施例 23



二苯亞甲基(5-甲基苯并呋喃-7-基)胺之製備

苯并苯酮亞胺(10.25 g, 56 mmol)甲苯基溶液(55 ml)、
 三(二苯亞甲基丙酮)二鈹(1.1 g, 1 mmol)、2,2'-雙(二苯基
 5 膦)-1,1'-聯萘 (BINAP, 2.1 g, 3.45 mmol)、及正丁氧鈉 (3.1
 g, 31 mmol)係被添加至 7-溴-5-甲基苯并呋喃(9.71 g, 46
 mmol)甲苯基溶液(100 ml)。產生的混合物係被攪拌 4 小
 時，且同時在氮氣環境中回流下加熱。反應混合物係被冷
 卻至室溫，且水與飽和氯化銨溶液係被添加至其中，接著
 10 使用乙酸乙酯萃取。有機層係在無水硫酸鎂上被乾燥且接
 著在減壓下被濃縮至乾燥。殘餘物係使用矽膠管柱層析(正
 己烷:乙酸乙酯 = 10 : 1)而被純化。溶劑係在減壓下被移
 除，產生黃色油性物質之二苯亞甲基(5-甲基苯并呋喃-7-基)
 胺(17.9 g, 產率: 81%)。

15 參考實施例 24

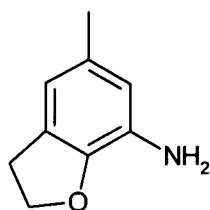


5-甲基苯并呋喃-7-基胺之製備

二苯亞甲基(5-甲基苯并呋喃-7-基)胺(17.9 g, 0.57

mmol) 在 THF(150 ml)中被溶解。5N 氫氯酸(50 ml)係被添加至其中，接著在室溫下被攪拌 2 小時。5N 水氫氧化鈉溶液(40 ml)係被添加至反應混合物，接著使用乙酸乙酯萃取。萃取物係連續以水飽和鈉氫溶液與水飽和氯化鈉溶液沖。有機層係在無水硫酸鎂上被乾燥且接著在減壓下被濃縮至乾燥。殘餘物係使用矽膠管柱層析(正己烷:乙酸乙酯 = 50 : 1 → 10 : 1)而被純化。經純化的產物係在減壓下被濃縮至乾燥，產生一深褐色油性物質之 5-甲基苯并呋喃-7-基胺(2.5 g, 產率: 30%)。

10 參考實施例 25

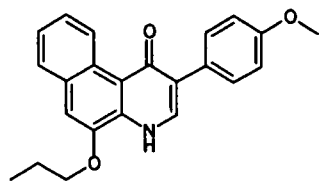


5-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基胺之製備

5-甲基苯并呋喃-7-基胺(1.3 g, 8.8 mmol)及 10%鈀碳(500 mg)係被添加至乙醇(50 ml)，接著在常壓下室溫下來進行催化還原。催化劑係藉由矽鈣石過濾而被移除，且經獲得之過濾物係在減壓下被濃縮。殘餘物被溶解在二氯甲烷中，在無水硫酸鎂上被乾燥，且接著在減壓下被濃縮至乾燥，產生一白色粉末之 5-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基胺(1.15 g, 產率: 87%)。

20 範例 1

[化學式 19]



2-(4-甲氧基苯基)-5-丙氧基-4H-苯并[f]喹啉-1-酮之製備

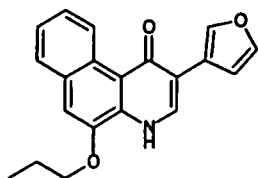
350 mg 之 Amberlyst 15(Sigma-Aldrich)係被添加至苯
 5 溶液 (50 ml)，且該苯溶液含有 3-丙氧基苯-2-基胺(2.05 g, 10.18 mmol)以及乙酸 α -(羥基亞甲基)-4-甲氧基苯基乙酯 (2.29 g, 10.3 mmol)。產生的混合物係使用 Dean-Stark trap 在回流下被加熱 21 小時。反應混合物係接著被冷卻至室溫，過濾以移除樹脂，且接著該過濾物係在減壓下被濃縮。
 10 二苯基 乙醚(2.2 ml)係被添加至殘餘物，且混合物係接著以加熱套加熱且在回流下被攪拌 1.5 小時。產生之反應混合物係被冷卻至室溫，且接著直接使用矽膠管柱層析(二氯甲烷:甲醇 = 100 : 1 $\rightarrow$ 60 : 1)被純化。經純化的產物係在減壓下被濃縮以自乙酸乙酯-正己烷再結晶殘餘物，產生淡黃
 15 色粉末 2-(4-甲氧基苯基)-5-丙氧基-4H-苯并[f]喹啉-1-酮 (1.55 g, 產率: 42%)。

熔點: 172-174°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.08 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.87-1.95 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.22 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 6.97
 20 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.47-7.52 (3H, m), 7.64 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.83-7.87 (1H, m), 7.92 (1H, s), 10.24-10.28 (1H, m), 11.60 (1H, brs)。

範例 2

[化學式 20]



2-呋喃-3-基-5-丙氧基-4H-苯并[f]喹啉-1-酮之製備

- 5 3-碘-5-丙氧基-4H-苯并[f]喹啉-1-酮(1.06 g, 2.79 mmol) 係被懸浮在二甲氧基乙烷(20 ml)。呋喃-3-硼酸(354 mg, 3.16 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈀(II)-二氯甲烷錯合物 ($\text{PdCl}_2(\text{DPPF}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, 123 mg, 0.11 mmol)以及 2N 水碳酸鈉溶液 (4.0 ml)係連續地被添加至懸浮劑。混合
- 10 物係在 90 至 100°C 下在氮氣環境下被攪拌 3 小時。反應混合物係被冷卻至室溫，水係被添加至其中，且使用二氯甲烷以使產生的混合物被萃取。因此被獲得之有機層係在減壓下被濃縮，且殘餘物係使用矽膠管柱層析(二氯甲烷：乙酸乙酯 = 80：1)而被純化。經純化的產物係在減壓下被濃
- 15 縮，殘餘物係以乙酸乙酯沖洗，且接著被乾燥，產生淡褐色粉末之 2-呋喃-3-基-5-丙氧基-4H-苯并[f]喹啉-1-酮 (430 mg, 產率：48%)。

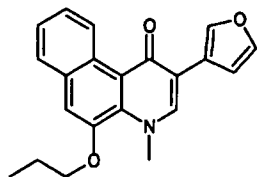
熔點：252-254°C

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.10 (3H, t, $J=7.4$ Hz),
- 20 1.87-1.98 (2H, m), 4.27 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 7.03 (1H, s), 7.48-7.55 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84-7.89 (1H, m), 8.22 (1H, s), 8.71 (1H, s), 10.24-10.30 (1H, m), 11.80

(1H, brs)。

範例 3

[化學式 21]



5 2-呋喃-3-基-4-甲基-5-丙氧基-4H-苯并[f]喹啉-1-酮之
製備

氫化鈉(60% 油基, 61 mg, 1.4 mmol)係被添加至 2-呋喃-3-基-5-丙氧基-4H-苯并[f]喹啉-1-酮(300 mg, 0.94 mmol)之 DMF 溶液 (5 ml), 接著混合物係在室溫下被攪拌 5 分鐘。甲基碘(181 mg, 1.27 mmol)係被添加至其中且產生的混合物係在室溫下被攪拌 62 小時。水與乙酸乙酯係被添加至反應混合物且產生的混合物係被分離。因此被獲得之有機層係以水沖洗, 在無水硫酸鈉上被乾燥, 接著在減壓下被濃縮。殘餘物係使用矽膠管柱層析(二氯甲烷 : 乙酸乙酯 = 10
15 90 : 1 → 80 : 1)而被純化。經純化的產物係在減壓下被濃縮以自乙酸乙酯-正己烷再結晶殘餘物, 產生淡灰色粉末之 2-呋喃-3-基-4-甲基-5-丙氧基-4H-苯并[f]喹啉-1-酮(130 mg, 產率: 42%)。

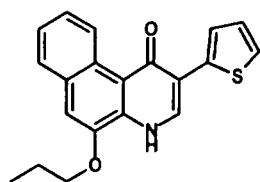
熔點: 165-167°C

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 1.05 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.83-1.92 (2H, m), 4.12 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.21 (3H, s), 7.07 (1H, s), 7.45-7.51 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.70 (1H, s),

7.79-7.83 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.69 (1H, s), 10.34-10.38 (1H, m)。

範例 4

[化學式 22]



5-丙氧基-2-硫基苯-2-基-4H-苯并[f]喹啉-1-酮之製備

上列化合物係以範例 1 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

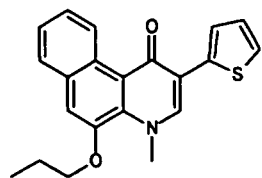
淡褐色粉末 (乙醇)

10 熔點: 298-300°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 1.10 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.87-2.01 (2H, m), 4.27 (2H, t, J=6.5 Hz), 7.12 (1H, dd, J=3.9 Hz, 5.1 Hz), 7.47 (1H, d, J=4.7 Hz), 7.52-7.57 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=3.7 Hz), 7.87-7.91 (1H, m), 8.50 (1H, s), 10.20-10.27 (1H, m), 11.95 (1H, brs)。

範例 5

[化學式 23]



4-甲基-5-丙氧基-2-硫基苯-2-基-4H-苯并[f]喹啉-1-酮

20 之製備

上列化合物係以範例 3 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

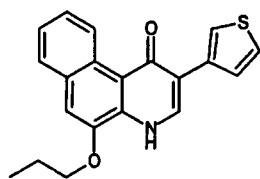
淡黃色粉末 (乙酸乙酯)

熔點: 193-195°C

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.05 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.84-1.92 (2H, m), 4.12 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 4.23 (3H, s), 7.09-7.13 (1H, m), 7.46-7.55 (4H, m), 7.66 (1H, d, $J=3.7$ Hz), 7.80-7.84 (1H, m), 8.63 (1H, s), 10.32-10.36 (1H, m)。

範例 6

10 [化學式 24]



5-丙氧基-2-硫基苯-3-基-4H-苯并[f]喹啉-1-酮之製備

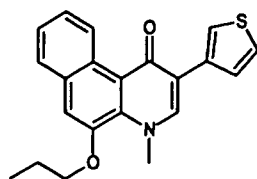
上列化合物係以範例 1 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

15 淡褐色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.10 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.90-1.98 (2H, m), 4.27 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 7.49-7.58 (4H, m), 7.63-7.66 (1H, m), 7.85-8.00 (1H, m), 8.24 (1H, s), 8.34-8.36 (1H, m), 10.23-10.29 (1H, m), 11.71 (1H, brs)。

20 範例 7

[化學式 25]



4-甲基-5-丙氧基-2-硫基苯-3-基-4H-苯并[f]喹啉-1-酮
之製備

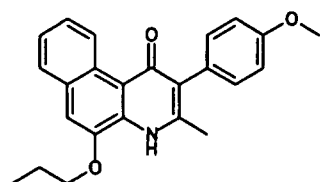
上列化合物係以範例 3 中之相同方式使用適當的起始
5 材料而被製備。

白色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 1.05 (3H, t, J=7.4 Hz),
1.84-1.92 (2H, m), 4.12 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.19 (3H, s),
7.44-7.57 (4H, m), 7.70 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.80-7.84 (1H, m),
10 8.38-8.40 (2H, brs), 10.30-10.34 (1H, m)。

範例 8

[化學式 26]



2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-5-丙氧基-4H-苯并[f]喹啉-1-
15 酮之製備

85 mg 之 Amberlyst 15(Sigma-Aldrich)係被添加至含有
3-丙氧基苯-2-基胺 (600 mg, 2.98 mmol)及乙酸 α-乙醯基
-4-甲氧基苯基乙酯(1.41 g, 5.96 mmol)之苯溶液(38 ml)。產
生的混合物係使用 Dean-Stark trap 在回流下被加熱 20 小
20 時。反應混合物係被冷卻至室溫，被過濾以移除樹脂，接

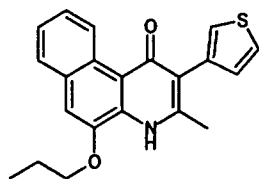
著過濾物係在減壓下被濃縮。二苯基乙醚(2.8 ml)係被添加至殘餘物，且接著混合物係以加熱套被加熱且在回流下被攪拌 70 分鐘。產生的反應混合物係被冷卻至室溫，接著直接使用矽膠管柱層析(二氯甲烷:甲醇 = 80 : 1 → 70 : 1)而被純化。經純化的產物係在減壓下被濃縮，產生油性物質(800 mg, 產率: 72%)。乙酸乙酯及正己烷係被添加至因此被獲得的油性物質以結晶化且接著自乙酸乙酯再結晶，產生淡黃色粉末之 2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-5-丙氧基-4H-苯并[f]喹啉-1-酮(290 mg)。

10 熔點: 204-206°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 1.05 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.90-1.98 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.27 (2H, t, J=6.8 Hz), 6.95 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.39-7.50 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.84 (1H, dd, J=2.2 Hz, 6.5 Hz), 10.09-10.13 (1H, m), 10.79 (1H, brs)。

範例 9

[化學式 27]



3-甲基-5-丙氧基-2-硫基苯-3-基-4H-苯并[f]喹啉-1-酮

20 之製備

上列化合物係以範例 8 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

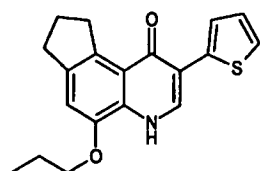
淡灰色粉末 (乙酸乙酯)

熔點: 186-188°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.04 (3H, t, $J=7.3$ Hz),
1.88-1.97 (2H, m), 2.40 (3H, s), 4.26 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 7.14
5 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 7.41-7.54 (5H, m), 7.83 (1H, d, $J=6.6$ Hz),
10.07-10.11 (1H, m), 10.84 (1H, brs) 。

範例 10

[化學式 28]



10 5-丙氧基-8-硫基苯-2-基-1,2,3,6-四氫-6-吡-環戊[a]萘
-9-酮之製備

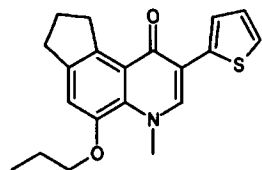
上列化合物係以範例 1 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

黃色粉末

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.04 (3H, t, $J=7.4$ Hz),
1.77-1.88 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J=7.5$ Hz),
3.45 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 4.10 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 7.05 (1H, t,
 $J=3.8$ Hz), 7.13 (1H, s), 7.36 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.53 (1H, d,
 $J=3.6$ Hz), 8.31 (1H, s), 11.39 (1H, brs) 。

20 範例 11

[化學式 29]



6-甲基-5-丙氧基-8-硫基苯-2-基-1,2,3,6-四氫-6-吡-環
戊[a]萘-9-酮之製備

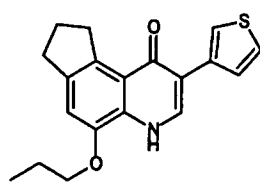
5 上列化合物係以範例 3 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

橘色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.01 (3H, t, $J=7.4$ Hz),
1.77-1.85 (2H, m), 1.97-2.03 (2H, m), 2.84 (2H, t, $J=7.6$ Hz),
3.49 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 4.00 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 4.13 (3H, s),
10 7.05 (1H, t, $J=3.8$ Hz), 7.18 (1H, s), 7.35 (1H, d, $J=4.7$ Hz),
7.54 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 8.48 (1H, s)。

範例 12

[化學式 30]



15 5-丙氧基-8-硫基苯-3-基-1,2,3,6-四氫-6-吡-環戊[a]萘
-9-酮之製備

上列化合物係以範例 1 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

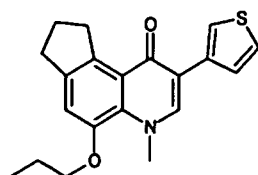
淡褐色粉末

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.03 (3H, t, $J=7.4$ Hz),

1.76-1.87 (2H, m), 1.95-2.07 (2H, m), 2.85 (2H, t, J=7.5 Hz),
3.30-3.55 (2H, m), 4.09 (2H, t, J=6.5 Hz), 7.11 (1H, s),
7.48-7.56 (2H, m), 8.11 (1H, d, J=6.2 Hz), 8.21-8.23 (1H, m),
11.18 (1H, d, J=5.8 Hz)。

5 範例 13

[化學式 31]



6-甲基-5-丙氧基-8-硫基苯-3-基-1,2,3,6-四氫-6-吡-環
戊[a]萘-9-酮之製備

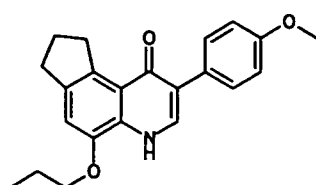
10 上列化合物係以範例 3 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

淡黃色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 1.01 (3H, t, J=7.4 Hz),
1.76-1.85 (2H, m), 1.95-2.01 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=7.6 Hz),
15 3.49 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.99 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.09 (3H, s),
7.15 (1H, s), 7.48-7.52 (1H, m), 7.63-7.65 (1H, m), 8.26-8.28
(2H, m)。

範例 14

[化學式 32]



20

8-(4-甲氧基苯基)-5-丙氧基-1,2,3,6-四氫-6-吡-環戊[a]

萘-9-酮之製備

上列化合物係以範例 1 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

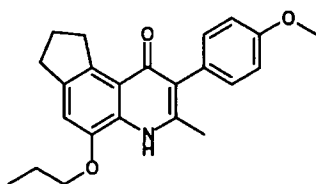
5 淡褐色粉末(乙酸乙酯)

熔點: 206-208°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.02 (3H, t, $J=7.4$ Hz),
1.78-1.86 (2H, m), 1.96-2.02 (2H, m), 2.83 (2H, t, $J=7.5$ Hz),
3.40 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.74 (3H, s), 4.07 (2H, t, $J=6.4$ Hz),
10 6.91 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.09 (1H, s), 7.55 (2H, d, $J=8.8$ Hz),
7.78 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 11.06 (1H, d, $J=5.8$ Hz)。

範例 15

[化學式 33]



15 8-(4-甲氧基苯基)-7-甲基-5-丙氧基-1,2,3,6-四氫-6-吡-環戊[a]萘-9-酮之製備

上列化合物係以範例 8 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

淡黃色粉末 (乙酸乙酯)

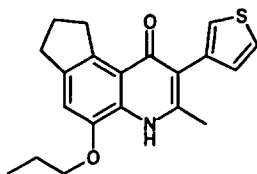
20 熔點: 223-225°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0.99 (3H, t, $J=7.4$ Hz),
1.79-1.87 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.82 (2H,

t, J=7.4 Hz), 3.31 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.75 (3H, s), 4.10 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.90 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.08 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.10 (1H, s), 10.30 (1H, brs)。

範例 16

5 [化學式 34]



7-甲基-5-丙氧基-8-硫基苯-3-基-1,2,3,6-四氫-6-吶-環
戊[a]萘-9-酮之製備

上列化合物係以範例 8 中之相同方式使用適當的起始
10 材料而被製備。

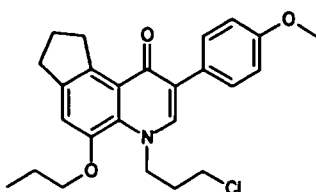
淡褐色粉末 (乙酸乙酯)

熔點: 260-262°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 0.99 (3H, t, J=7.3 Hz),
1.79-1.87 (2H, m), 1.90-1.99 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.82 (2H,
15 t, J=7.5 Hz), 3.32 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.09 (2H, t, J=6.7 Hz),
7.04-7.10 (2H, m), 7.31-7.32 (1H, m), 7.44-7.47 (1H, m),
10.35 (1H, brs)。

範例 17

[化學式 35]



20

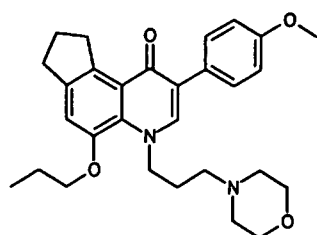
6-(3-氯丙基)-8-(4-甲氧基苯基)-5-丙氧基-1,2,3,6-四氫-6-吡-環戊[a]萘-9-酮之製備

氫化鈉(60% 油基, 189 mg, 4.33 mmol)係被添加至 8-(4-甲氧基苯基)-5-丙氧基-1,2,3,6-四氫-6-吡-環戊[a]萘-9-酮(1.26 g, 3.60 mmol)之 DMF 溶液 (6 ml)。混合物係在室溫下被攪拌 10 分鐘。1-溴-3-氯丙烷(1.70 g, 10.8 mmol)係被添加至產生的混合物, 接著在室溫下被攪拌 16 小時。水與乙酸乙酯係被添加至反應混合物且產生的反應混合物係接著被分離。因此被獲得之有機層係以水飽和氯化鈉沖洗兩次。在無水硫化鈉上被乾燥之後, 有機層係在減壓下被濃縮。殘餘物係使用矽膠管柱層析(二氯甲烷:乙酸乙酯 = 20 : 1 → 12 : 1)而被純化。經純化的產物係在減壓下被濃縮, 產生黃色油性物質之 6-(3-氯丙基)-8-(4-甲氧基苯基)-5-丙氧基-1,2,3,6-四氫-6-吡-環戊[a]萘-9-酮 (365 mg, 產率: 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.07-1.13 (3H, m), 1.90-2.24 (6H, m), 2.91 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.45 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 3.67 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 3.83 (3H, s), 4.04 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 4.71 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 6.92-7.04 (3H, m), 7.58-7.62 (3H, m)。

範例 18

[化學式 36]



8-(4-甲氧基苯基)-6-(3-咪啉-4-基丙基)-5-丙氧基-1,2,3,6-四氫-6-吡-環戊[a]萘-9-酮之製備

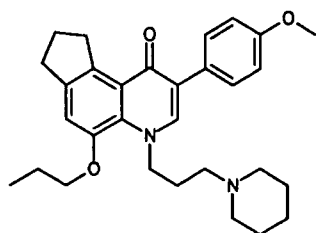
含有 6-(3-氯丙基)-8-(4-甲氧基苯基)-5-丙氧基-1,2,3,6-四氫-6-吡-環戊[a]萘-9-酮(700 mg, 1.64 mmol)、咪 (165 mg, 1.90 mmol)、碳酸鉀(341 mg, 2.47 mmol)、碘化鈉(295 mg, 1.97 mmol)與二甲基甲醯胺(3 ml)之混合物係在 60°C 下被攪拌 7 小時。水與乙酸乙酯係被添加至反應混合物，接著被分離。因此被獲得之有機層係以水飽和氯化鈉溶液沖洗兩次，接著在減壓下被濃縮。殘餘物係使用矽膠管柱層析 (二氯甲烷：甲醇 = 70：1 → 50：1)而被純化。經純化的產物係在減壓下被濃縮以自乙酸乙酯-正己烷再結晶殘餘物，以產生白色粉末之 8-(4-甲氧基苯基)-6-(3-咪啉-4-基丙基)-5-丙氧基-1,2,3,6-四氫-6-吡-環戊[a]萘-9-酮 (295 mg, 產率：38%)。

15 熔點：135-137°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.75-1.85 (4H, m), 1.96 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.04-2.15 (6H, m), 2.83 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.38-3.41 (6H, m), 3.74 (3H, s), 4.02 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.55 (2H, t, J=6.2 Hz), 6.90 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.18 (1H, s), 7.60 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.93 (1H, s)。

範例 19

[化學式 37]



8-(4-甲氧基苯基)-6-(3-吡啶-1-基丙基)-5-丙氧基
-1,2,3,6-四氫-6-吡-環戊[a]萘-9-酮之製備

上列化合物係以範例 18 中之相同方式使用適當的起始

5 材料而被製備。

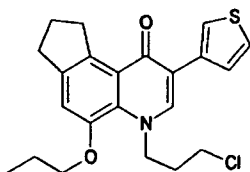
淡黃色粉末 (乙酸乙酯-正己烷)

熔點: 99-101°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.01 (3H, t, $J=7.3$ Hz),
1.20-1.50 (6H, m), 1.74-1.86 (4H, m), 1.96 (2H, t, $J=7.4$ Hz),
10 2.02-2.20 (6H, m), 2.83 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.30-3.40 (2H, m),
3.74 (3H, s), 4.02 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 4.53 (2H, t, $J=5.8$ Hz),
6.90 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.18 (1H, s), 7.60 (2H, d, $J=8.7$ Hz),
7.91 (1H, s)。

範例 20

15 [化學式 38]



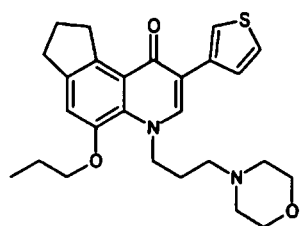
6-(3-氯丙基)-5-丙氧基-8-硫基苯-3-基-1,2,3,6-四氫-6-
吡-環戊[a]萘-9-酮之製備

上列化合物係以範例 17 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.07-1.13 (3H, m), 1.88-2.25 (6H, m), 2.91 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.45 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 3.69 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 4.01-4.04 (2H, m), 4.74 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 7.05 (1H, s), 7.32-7.35 (1H, m), 7.43-7.47 (1H, m), 7.83 (1H, s), 8.08-8.10 (1H, m)。

範例 21

[化學式 39]



6-(3-噻啉-4-基丙基)-5-丙氧基-8-噻基苯-3-基-1,2,3,6-四氫-6-吡-環戊[a]萘-9-酮之製備

上列化合物係以範例 18 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

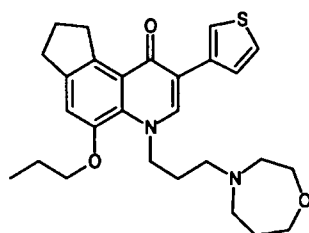
15 淡黃色粉末 (乙酸乙酯)

熔點: 163-165°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.01 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.76-1.86 (4H, m), 1.98 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.03-2.20 (6H, m), 2.84 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 3.41-3.52 (6H, m), 4.02 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 4.60 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 7.18 (1H, s), 7.49-7.52 (1H, m), 7.62-7.64 (1H, m), 8.25-8.27 (1H, m), 8.30 (1H, s)。

範例 22

[化學式 40]



6-(3-[1,4] 噁氮雜環庚烷-4-基丙基)-5-丙氧基-8-硫基苯
5 -3-基-1,2,3,6-四氫-6-吡-環戊[a]萘-9-酮之製備

上列化合物係以範例 18 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

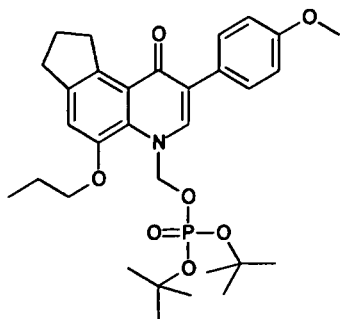
淡褐色粉末 (乙酸乙酯)

熔點: 146-148°C

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.01 (3H, t, $J=7.3$ Hz),
1.60-1.64 (2H, m), 1.74-1.86 (4H, m), 1.98 (2H, t, $J=7.4$ Hz),
2.19 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 2.40-2.45 (4H, m), 2.84 (2H, t, $J=7.4$
Hz), 3.51-3.59 (6H, m), 4.03 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 4.60 (2H, t,
 $J=6.0$ Hz), 7.19 (1H, s), 7.48-7.51 (1H, m), 7.61 (1H, d,
15 $J=4.9$ Hz), 8.23 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.27 (1H, s)。

範例 23

[化學式 41]



二三級丁基 8-(4-甲氧基苯基)-9-側氧基-5-丙氧基
-1,2,3,9-四氫-6-吡-環戊[a]萘-6-基甲基 磷酸鹽之製備

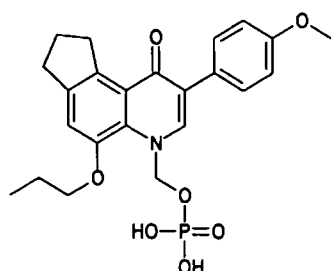
氫化鈉 (60% 油基, 74.9 mg, 1.72 mmol)係被添加至
5 8-(4-甲氧基苯基)-5-丙氧基-1,2,3,6-四氫-6-吡-環戊[a]萘-9-
酮 (400 mg, 1.15 mmol)及碘化鈉(343 mg, 2.29 mmol)之
DMF 溶液 (10 ml), 混合物係接著在室溫下被攪拌 10 分
鐘。二三級丁基氯甲基磷酸鹽(888 mg, 3.43 mmol)之 DMF
溶液 (20 ml)係被添加至產生的混合物, 且混合物係接著在
10 40°C 下被攪拌 4 小時。反應混合物係被冰冷卻, 冰水係被
加入至其中, 且接著 反應混合物係使用乙酸乙酯而被萃
取。因此被獲得之有機層係以水飽和氯化鈉溶液被沖洗兩
次, 在無水硫酸鈉上被乾燥, 且接著在減壓下被濃縮。殘
餘物係使用中壓液體層析(NH 矽膠, 正己烷:乙酸乙酯 =
15 100 : 0 → 0 : 100)而被純化。經純化的產物係在減壓下被濃
縮, 產生白色粉末之二三級丁基 8-(4-甲氧基苯基)-9-側氧
基-5-丙氧基-1,2,3,9-四氫-6-吡-環戊[a]萘-6-基甲基 磷酸鹽
(263 mg, 產率: 40%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.08-1.14 (3H, t, $J=7.4$ Hz),
20 1.35 (18H, s), 1.88-2.16 (4H, m), 2.88-2.95 (2H, t, $J=7.7$ Hz),

3.60-3.66 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 3.82 (3H, s), 4.05-4.10 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 6.30-6.35 (2H, d, $J=12.4$ Hz), 6.90-6.97 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.09 (1H, s), 7.57-7.63 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.76 (1H, s)。

5 範例 24

[化學式 42]



[8-(4-甲氧基苯基)-9-側氧基-5-丙氧基-1,2,3,9-四氫-6-吡-環戊[a]萘-6-基甲基]單磷酸鹽之製備

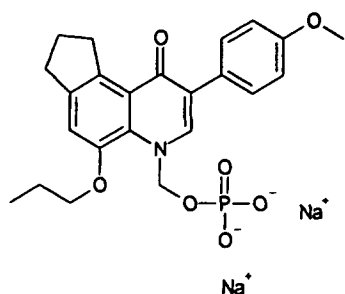
10 二三級丁基 8-(4-甲氧基苯基)-9-側氧基-5-丙氧基-1,2,3,9-四氫-6-吡-環戊[a]萘-6-基甲酯(263 mg, 0.46 mmol)之二氯甲烷溶液(4 ml)係被冰冷卻，三氟乙酸(1.2 ml)及二氯甲烷(4 ml)係在氮氣環境下被添加至其中且產生的混合物係在 0°C 下攪拌一小時。混合物係在減壓下被濃縮。殘
15 餘物係被真空乾燥，產生淡黃色粉末之[8-(4-甲氧基苯基)-9-側氧基-5-丙氧基-1,2,3,9-四氫-6-吡-環戊[a]萘-6-基甲基]單磷酸鹽 (147 mg, 產率: 56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.01-1.04 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.78-1.86 (2H, m), 1.96-2.02 (2H, m), 2.83 (2H, t, $J=7.5$ Hz),
20 3.40 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.74 (3H, s), 4.07 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 6.25-6.30 (2H, d, $J=10.42$ Hz), 6.92-6.95 (2H, m), 7.13 (1H,

s), 7.59-7.63 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.76-7.79 (1H, d, J=5.9 Hz)。

範例 25

[化學式 43]



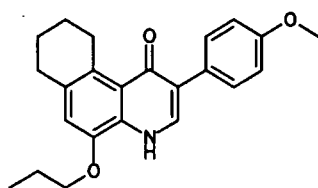
5 [8-(4-甲氧基苯基)-9-側氧基-5-丙氧基-1,2,3,9-四氫-6-吡-環戊[a]萘-6-基甲基]單磷酸二鈉鹽之製備

[8-(4-甲氧基苯基)-9-側氧基-5-丙氧基-1,2,3,9-四氫-6-吡-環戊[a]萘-6-基甲基]單磷酸鹽 (147 mg, 0.32 mmol)係被懸浮在異丙醇 (20 ml)中，且 1N 水氫氧化鈉溶液(0.64 ml, 10 0.64 mmol)係接著在氮氣環境下 0°C 下被添加至其中。產生的混合物係在 0°C 下被攪拌 1 小時。產生的不可溶物質係被分離且以丙酮沖洗與乾燥，產生白色粉末之[8-(4-甲氧基苯基)-9-側氧基-5-丙氧基-1,2,3,9-四氫-6-吡-環戊[a]萘-6-基甲基]單磷酸二鈉鹽(42 mg, 產率: 26%)。

15 ¹H-NMR (D₂O) δppm: 0.91-0.98 (3H, t, J=7.8 Hz), 1.74-1.83 (2H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.75-2.81 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.30-3.36 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.90-3.95 (2H, t, J=6.7 Hz), 5.94-5.99 (2H, d, J=9.5 Hz), 6.89-6.93 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.15 (1H, s), 7.87-7.94 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.58 20 (1H, s)。

範例 26

[化學式 44]



2-(4-甲氧基苯基)-5-丙氧基-7,8,9,10-四氫-4H-苯并[f]

5 喹啉-1-酮之製備

上列化合物係以範例 1 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

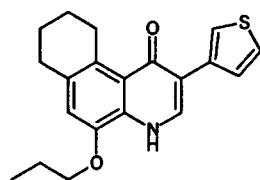
淡黃色粉末(乙酸乙酯)

熔點: 186-187°C

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.02 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.60-1.70 (4H, m), 1.78-1.86 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.05 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 6.85 (1H, s), 6.90 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.50 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.72 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 10.95 (1H, d, $J=4.7$ Hz)。

15 範例 27

[化學式 45]



5-丙氧基-2-硫基苯-3-基-7,8,9,10-四氫-4H-苯并[f]喹啉

-1-酮之製備

上列化合物係以範例 1 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

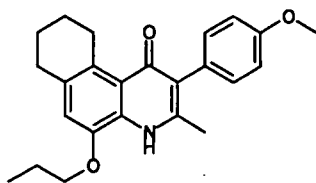
淡褐色粉末 (乙酸乙酯)

熔點: 213-215°C

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.02 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.60-1.70 (4H, m), 1.75-1.86 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 4.05 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 6.85 (1H, s), 7.46-7.52 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.14-8.15 (1H, m), 11.10 (1H, brs)。

10 範例 28

[化學式 46]



2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-5-丙氧基-7,8,9,10-四氫-4H-苯并[f]喹啉-1-酮之製備

15 上列化合物係以範例 8 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

淡黃色粉末 (乙酸乙酯)

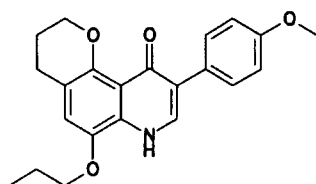
熔點: 199-201°C

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 0.98 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.60-1.70 (4H, m), 1.78-1.87 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.70-2.80 (2H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.07 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 6.84 (1H, s), 6.88 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.06 (2H, d, $J=8.5$

Hz), 10.17 (1H, brs)。

範例 29

[化學式 47]



- 5 3-(4-甲氧基苯基)-10-丙氧基-1,6,7,8-四氫-5-喹-1-吡-
伸丙基菲-4-酮之製備

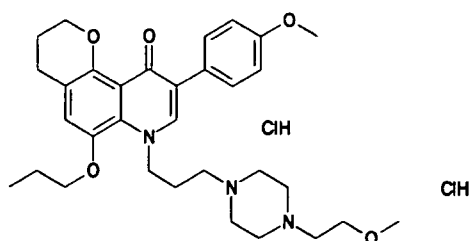
上列化合物係以範例 1 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

熔點: 222-223°C

- 10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 1.00-1.06 (3H, t, J=7.5 Hz),
1.74-1.95 (4H, m), 2.72-2.75 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.75 (3H, s),
4.00-4.10 (4H, m), 6.87-6.93 (3H, m), 7.46-7.52 (2H, d,
J=9.0 Hz), 7.65 (1H, s), 10.70-10.90 (1H, brs)。

範例 30

- 15 [化學式 48]



1-{3-[4-(2-甲氧基乙基)哌咩-1-基]丙基}-3-(4-甲氧基
苯基)-10-丙氧基-1,6,7,8-四氫-5-喹-1-吡-伸丙基菲-4-酮二
氫氯化物之製備

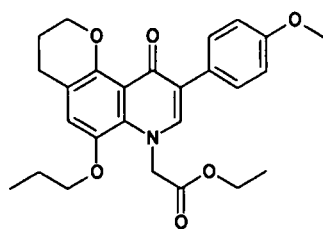
上列化合物係以範例 18 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

熔點: 145-147°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.01-1.06 (3H, t, $J=7.4$ Hz),
 5 1.85-2.02 (4H, m), 2.12-2.33 (2H, m), 2.84-2.89 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 3.02-3.20 (2H, m), 3.28-3.80 (15H, m), 4.08-4.13 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.28-4.31 (2H, t, $J=4.6$ Hz), 4.75-4.95 (2H, m), 7.00-7.03 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.30 (1H, s), 7.63-7.66 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.48 (1H, s)。

10 範例 31

[化學式 49]



乙酸[3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-10-丙氧基-7,8-二氫-4H,6H-5-噁-1-吡-伸丙基菲-1-基]乙酯之製備

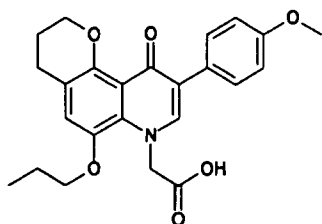
15 氫化鈉(60% 油基, 80 mg, 2.0 mmol)係被添加至 3-(4-甲氧基苯基)-10-丙氧基-1,6,7,8-四氫-5-噁-1-吡-伸丙基菲-4-酮 (600 mg, 1.64 mmol)之 DMF 溶液(10 ml), 產生的混合物係在室溫下被攪拌 5 分鐘。乙酸溴乙酯(330 mg, 2.0 mmol)係被添加至其中且產生的混合物係在室溫下被攪拌
 20 16 小時。水與乙酸乙酯係被添加至反應混合物, 接著被分離。因此被獲得之有機層係以水沖洗, 在無水硫酸鈉上被

乾燥且接著在減壓下被濃縮。殘餘物係使用中壓液體層析 (NH 矽膠、正己烷:乙酸乙酯 = 100 : 0 → 0 : 100) 而被純化。經純化的產物係在減壓下被濃縮，產生無色油性物質
 5 乙酸 [3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-10-丙氧基-7,8-二氫
 -4H,6H-5-噁-1-吡-伸丙基菲-1-基]乙酯 (700 mg, 產率:
 95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.00-1.10 (3H, t, $J=7.5$ Hz),
 1.25-1.28 (3H, t, $J=6.0$), 1.75-1.90 (2H, m), 2.02-2.43 (2H,
 m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.86-3.88 (2H, m),
 10 4.10-4.13 (4H, m), 5.10 (2H, s), 6.75 (1H, s), 6.85-6.90 (2H,
 d, $J=9.0$), 7.24 (1H, s), 7.60-7.75 (2H, d, $J=9.0$)。

範例 32

[化學式 50]



15 [3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-10-丙氧基-7,8-二氫
 -4H,6H-5-噁-1-吡-伸丙基菲-1-基]乙酸之製備

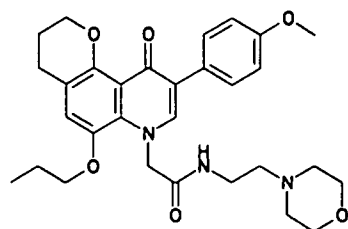
5N 水氫氧化鈉溶液 (10 ml) 係被添加至乙醇溶液 (30 ml)
 of 乙酸 [3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-10-丙氧基-7,8-二氫
 -4H,6H-5-噁-1-吡-伸丙基菲-1-基]乙酯 (700 mg, 1.55 mmol)
 20 且在回流下被加熱 2 小時。混合物係被冷卻至室溫且在減
 壓下被濃縮。當冰冷卻濃縮物時，水與被濃縮的氫氯酸係

被添加至殘餘物以使其為酸性的。接續地，經形成的不可溶物質係被分離且被乾燥，產生黃色粉末之[3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-10-丙氧基-7,8-二氫-4H,6H-5-噁-1-吡-伸丙基菲-1-基]乙酸(580 mg, 產率: 88%)。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 0.94-1.00 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.74-1.82 (2H, m), 1.94-1.98 (2H, m), 2.78-2.83 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 3.77 (3H, s), 3.92-3.98 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 4.21-4.25 (2H, t, $J=4.8$ Hz), 5.35 (2H, s), 6.96-7.00 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.16 (1H, s), 7.56-7.59 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.29 (1H, s)。

10 範例 33

[化學式 51]



2-[3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-10-丙氧基-7,8-二氫-4H,6H-5-噁-1-吡-伸丙基菲-1-基]-N-(2-咪啉-4-基乙基)乙

15 醯胺之製備

- 4-(2-胺基乙基)咪啉(217 mg, 1.7 mmol)係被添加至[3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-10-丙氧基-7,8-二氫-4H,6H-5-噁-1-吡-伸丙基菲-1-基]乙酸(580 mg, 1.39 mmol)、2-(7-吡-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸鹽(HATU, 790 mg, 2.1 mmol)及三乙胺(5 ml)之 DMF 溶液(10 ml)。混合物係在室溫下被過夜攪拌且在減壓下被濃縮。水與乙酸

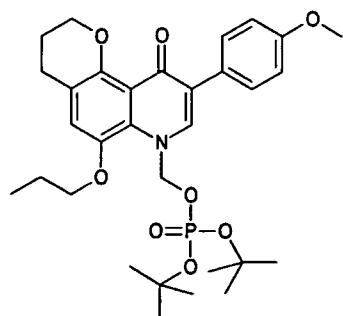
乙酯係被添加至殘餘物，接著被分離。因此被獲得之有機層係以水沖洗且在減壓下被濃縮。殘餘物係使用矽膠管柱層析(二氯甲烷:甲醇 = 10 : 1)被純化。經純化的產物係在減壓下被濃縮，且殘餘物係自乙酸乙酯再結晶，產生淡褐色粉末之 2-[3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-10-丙氧基-7,8-二氫-4H,6H-5-噁-1-吡-伸丙基菲-1-基]-N-(2-咪啉-4-基乙基)乙醯胺 (115 mg, 產率: 16%)。

熔點: 201-203°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 0.94-1.00 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.71-1.77 (2H, m), 1.91-1.93 (2H, m), 2.29-2.34 (4H, m), 2.72-2.75 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.15-3.19 (2H, m), 3.25-3.30 (2H, m), 3.33-3.54 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.85-3.90 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.07-4.11 (2H, m), 5.06 (2H, s), 6.90-6.93 (3H, m), 7.54-7.58 (2H, m), 7.72 (1H, s), 7.80-7.82 (1H, m)。

範例 34

[化學式 52]



二三級丁基 3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-10-丙氧基-7,8-二氫-4H,6H-5-噁-1-吡-伸丙基菲-1-基甲基磷酸鹽之製

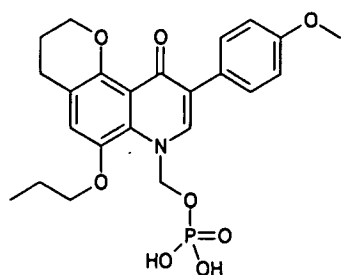
備

上列化合物係以範例 23 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.06-1.12 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.36 (18H, s), 1.88-1.96 (2H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.98-4.03 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 4.28-4.32 (2H, t, $J=5.1$ Hz), 6.25-6.31 (2H, d, $J=12.2$ Hz), 6.85-6.93 (3H, m), 7.60-7.66 (3H, m)。

範例 35

[化學式 53]



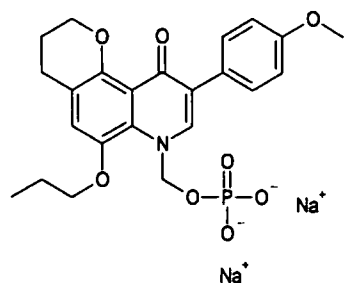
[3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-10-丙氧基-7,8-二氫-4H,6H-5-噶-1-吡-伸丙基菲-1-基甲基]單磷酸鹽之製備

上列化合物係以範例 24 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 0.99-1.04 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.74-1.95 (4H, m), 2.72-2.75 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.75 (3H, s), 4.00-4.10 (4H, m), 6.20-6.24 (2H, d, $J=10.3$ Hz), 6.92-7.10 (3H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.86 (1H, s)。

範例 36

[化學式 54]



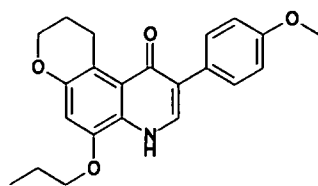
[3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-10-丙氧基-7,8-二氫-4H,6H-5-噤-1-吡-伸丙基菲-1-基甲基]單磷酸二鈉鹽之製備

5 上列化合物係以範例 25 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

¹H-NMR (D₂O) δppm: 0.91-0.97 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.72-1.86 (2H, m), 1.90-1.94 (2H, m), 2.70-2.75 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.74 (3H, s), 3.91-3.97 (3H, t, J=6.8 Hz), 4.11-4.15 (3H, t, J=4.8 Hz), 5.94-5.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.89-6.93 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.03 (1H, s), 7.37-7.41 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.97 (1H, s)。

範例 37

[化學式 55]



15 9-(4-甲氧基苯基)-6-丙氧基-2,3-二氫-1H,7H-吡喃[3,2-f]喹啉-10-酮之製備

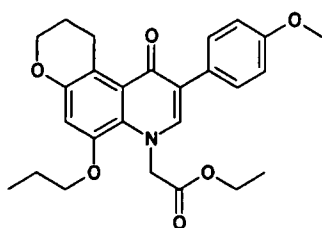
上列化合物係以範例 1 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

熔點: 171-173°C

¹H-NMR (CDCl₃) δppm: 1.03-1.10 (3H, t, J=7.5 Hz),
1.84-2.02 (4H, m), 3.52-3.58 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.81 (3H, s),
4.02-4.07 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.16-4.19 (2H, t, J=5.1 Hz), 6.58
5 (1H, s), 6.91-6.95 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.51-7.55 (2H, d, J=9.0
Hz), 7.61-7.64 (1H, d, J=6.2 Hz), 8.86-8.88 (1H, d, J=5.45
Hz)。

範例 38

[化學式 56]



10

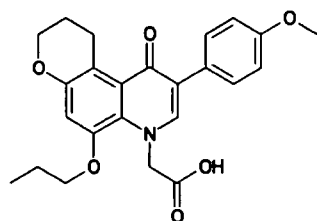
乙酸[9-(4-甲氧基苯基)-10-側氧基-6-丙氧基-1,2,3,10-
四氫吡喃[3,2-f]喹啉-7-基]乙酯之製備

上列化合物係以範例 31 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δppm: 1.01-1.07 (3H, t, J=7.5 Hz),
1.23-1.29 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.79-1.85 (2H, m), 1.95-1.98
(2H, m), 3.49-3.54 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.83 (3H, s), 3.91-3.96
(2H, t, 6.8 Hz), 4.11-4.27 (6H, m), 5.05 (2H, s), 6.62 (1H, s),
6.92-6.95 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.29 (1H, s), 7.54-7.57 (2H, d,
20 J-8.8 Hz)。

範例 39

[化學式 57]



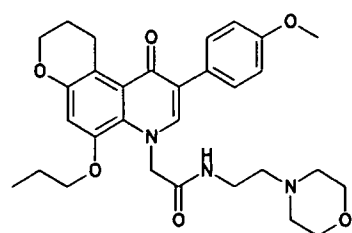
[9-(4-甲氧基苯基)-10-側氧基-6-丙氧基-1,2,3,10-四氫
哌喃[3,2-f]喹啉-7-基]乙酸之製備

5 上列化合物係以範例 32 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 0.94-1.00 (3H, t, J=7.5 Hz),
1.72-1.86 (4H, m), 3.11-3.33 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.90-3.95
(2H, t, J=6.5 Hz), 4.08-4.11 (2H, m), 5.17 (2H, s), 6.70 (1H,
10 s), 6.90-6.95 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.53-7.60 (2H, d, J=8.8 Hz),
8.54 (1H, s), 12.6-12.9 (1H, brs)。

範例 40

[化學式 58]



15 2-[9-(4-甲氧基苯基)-10-側氧基-6-丙氧基-1,2,3,10-四
氫哌喃[3,2-f]喹啉-7-基]-N-(2-咪啉-4-基乙基)乙醯胺之製
備

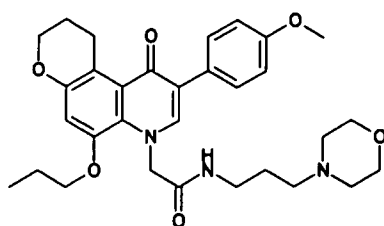
上列化合物係以範例 33 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

熔點: 206-208°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 0.93-0.98 (3H, t, J=7.3 Hz),
 5 1.66-1.90 (4H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.50-3.62 (2H, m),
 3.76 (3H, s), 3.90-3.96 (4H, m), 4.04-4.12 (2H, m), 5.07 (2H,
 s), 6.70 (1H, s), 6.91-6.95 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.56-7.59 (2H,
 d, J=8.8 Hz), 7.77 (1H, s), 8.10-8.25 (1H, m)。

範例 41

10 [化學式 59]



2-[9-(4-甲氧基苯基)-10-側氧基-6-丙氧基-1,2,3,10-四
 氫吡喃[3,2-f]喹啉-7-基]-N-(3-咪啉-4-基丙基)乙醯胺之製
 備

15 上列化合物係以範例 33 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

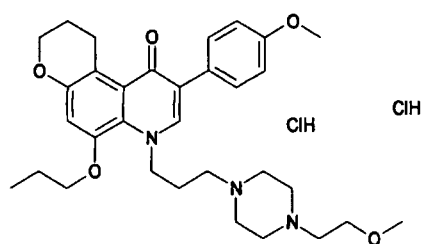
熔點: 185-187°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 0.94-1.00 (3H, t, J=7.4 Hz),
 1.66-1.96 (6H, m), 2.90-3.21 (6H, m), 3.25-3.43 (4H, m),
 20 3.56-3.66 (2H, t, J=11.9 Hz), 3.77 (3H, s), 3.85-4.04 (4H, m),
 4.05-4.18 (2H, m), 5.09 (2H, s), 6.71 (1H, s), 6.92-6.96 (2H,

d, J=8.8 Hz), 7.57-7.61 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.79 (1H, s),
8.09-8.14 (1H, t, J=5.5 Hz)。

範例 42

[化學式 60]



5

7-{3-[4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-基]丙基}-9-(4-甲氧基
苯基)-6-丙氧基-2,3-二氫-1H,7H-哌喃[3,2-f]喹啉-10-酮二
氫氯化物之製備

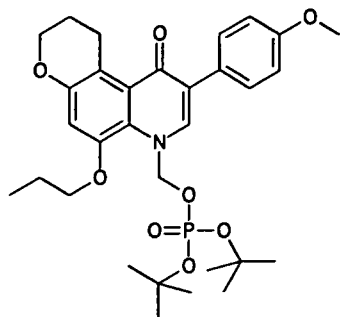
10 上列化合物係以範例 18 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

熔點: 180-182°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 1.00-1.05 (3H, t, J=7.4 Hz),
1.83-1.91 (4H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 3.00-4.50 (20H, m),
4.50-4.70 (2H, m), 6.77 (1H, s), 6.90-6.95 (2H, d, J=8.8 Hz),
15 7.60-7.65 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.94 (1H, s)。

範例 43

[化學式 61]



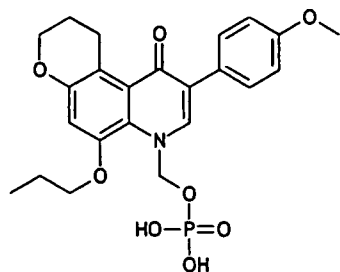
二三級丁基 9-(4-甲氧基苯基)-10-側氧基-6-丙氧基
-1,2,3,10-四氫哌喃[3,2-f]喹啉-7-基甲基磷酸鹽之製備

5 上列化合物係以範例 23 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.07-1.13 (3H, t, $J=7.4$ Hz),
1.35 (18H, s), 1.89-1.98 (4H, m), 3.46-3.51 (2H, t, $J=6.5$ Hz),
3.82 (3H, s), 4.01-4.06 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.16-4.21 (2H, t,
 $J=5.0$ Hz), 6.25-6.30 (2H, d, $J=12.3$ Hz), 6.70 (1H, s),
10 6.91-6.95 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.55-7.59 (2H, d, $J=8.8$ Hz),
7.68 (1H, s)。

範例 44

[化學式 62]



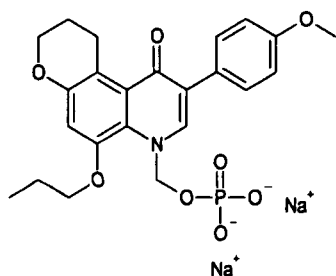
15 [9-(4-甲氧基苯基)-10-側氧基-6-丙氧基-1,2,3,10-四氫
哌喃[3,2-f]喹啉-7-基甲基]單磷酸鹽之製備

上列化合物係以範例 24 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.03-1.10 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.84-2.02 (4H, m), 3.52-3.58 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.81 (3H, s),
 5 4.02-4.07 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.16-4.19 (2H, t, $J=5.1$ Hz), 6.15-6.19 (2H, d, $J=10.8$ Hz), 6.80 (1H, s), 6.94-6.96 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.52-7.56 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.69-7.72 (1H, d, $J=6.2$ Hz)。

範例 45

10 [化學式 63]



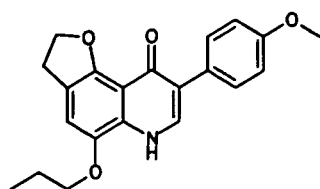
[9-(4-甲氧基苯基)-10-側氧基-6-丙氧基-1,2,3,10-四氫
 哌喃[3,2-f]喹啉-7-基甲基]單磷酸二鈉鹽之製備

15 上列化合物係以範例 25 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δppm : 0.94-0.99 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 1.81-1.88 (2H, m), 3.21-3.23 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.99-4.05
 (2H, m), 4.13-4.15 (2H, m), 6.04-6.14 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.78 (1H, s), 6.96-6.99 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.39-7.45 (2H, m),
 20 8.08 (1H, s)。

範例 46

[化學式 64]



8-(4-甲氧基苯基)-5-丙氧基-3,6-二氫-2H-氟[2,3-f]喹啉
-9-酮之製備

5 上列化合物係以範例 1 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

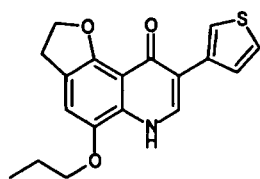
淡褐色粉末 (乙酸乙酯)

熔點: 218-220°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz),
10 1.75-1.83 (2H, m), 3.13 (2H, t, J=8.8 Hz), 3.74 (3H, s), 4.02
(2H, t, J=6.5 Hz), 4.54 (2H, t, J=8.9 Hz), 6.91 (2H, d, J=8.7
Hz), 7.15 (1H, s), 7.51 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.75 (1H, d, J=5.9
Hz), 10.99 (1H, d, J=5.9 Hz)。

範例 47

15 [化學式 65]



5-丙氧基-8-硫基苯-3-基-3,6-二氫-2H-氟[2,3-f]喹啉-9-
酮之製備

上列化合物係以範例 1 中之相同方式使用適當的起始
20 材料而被製備。

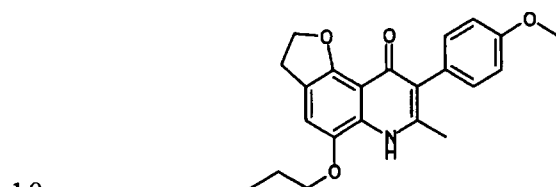
淡褐色粉末 (乙醇)

熔點: 275-277°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.00 (3H, t, $J=7.4$ Hz),
1.72-1.84 (2H, m), 3.14 (2H, t, $J=8.9$ Hz), 4.02 (2H, t, $J=6.5$
5 Hz), 4.55 (2H, t, $J=8.9$ Hz), 7.15 (1H, s), 7.47-7.54 (2H, m),
8.08 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 8.16-8.17 (1H, m), 11.10 (1H, d,
 $J=6.1$ Hz)。

範例 48

[化學式 66]



8-(4-甲氧基苯基)-7-甲基-5-丙氧基-3,6-二氫-2H-氟
[2,3-f]喹啉-9-酮之製備

上列化合物係以範例 8 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

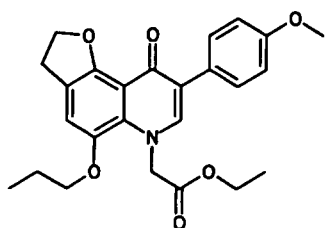
15 淡褐色粉末 (乙酸乙酯-正己烷)

熔點: 216-218°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 0.97 (3H, t, $J=7.4$ Hz),
1.76-1.84 (2H, m), 2.18 (3H, s), 3.11 (2H, t, $J=8.9$ Hz), 3.74
(3H, s), 4.04 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.50 (2H, t, $J=8.9$ Hz), 6.90
20 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.06 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.15 (1H, s), 10.19
(1H, brs)。

範例 49

[化學式 67]



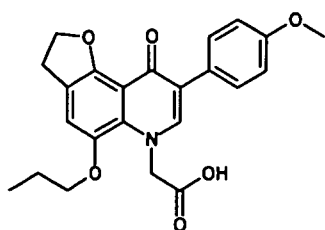
乙酸[8-(4-甲氧基苯基)-9-側氧基-5-丙氧基-2,3-二氫
-9H-氟[2,3-f]喹啉-6-基]乙酯之製備

5 上列化合物係以範例 31 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.04 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.26
(3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.78-1.86 (2H, m), 3.19 (2H, t, $J=8.8$ Hz),
3.82 (3H, s), 3.91 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 4.22 (2H, q, $J=7.2$ Hz),
10 4.75 (2H, t, $J=8.9$ Hz), 5.05 (2H, s), 6.90 (2H, d, $J=8.8$ Hz),
7.01 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.63 (2H, d, $J=8.8$ Hz)。

範例 50

[化學式 68]



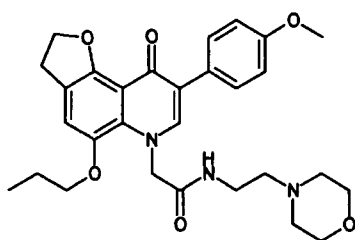
15 [8-(4-甲氧基苯基)-9-側氧基-5-丙氧基-2,3-二氫-9H-氟
[2,3-f]喹啉-6-基]乙酸之製備

上列化合物係以範例 32 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.04 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.26 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.78-1.86 (2H, m), 3.19 (2H, t, $J=8.8$ Hz), 3.82 (3H, s), 3.91 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 4.22 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.75 (2H, t, $J=8.9$ Hz), 5.05 (2H, s), 6.90 (2H, d, $J=8.8$ Hz),
5 7.01 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.63 (2H, d, $J=8.8$ Hz)。

範例 51

[化學式 69]



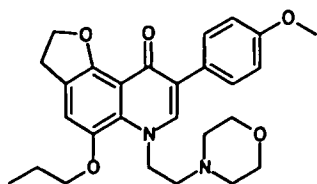
2-[8-(4-甲氧基苯基)-9-側氧基-5-丙氧基-2,3-二氫
10 -9H-flo[2,3-f]喹啉-6-基]-N-(2-咪啉-4-基乙基)乙醯胺之製
備

上列化合物係以範例 33 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 0.92 (3H, t, $J=7.3$ Hz),
15 1.67-1.76 (2H, m), 2.28-2.33 (6H, m), 3.08-3.17 (4H, m),
3.47-3.51 (4H, m), 3.75 (3H, s), 3.86 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 4.53
(2H, t, $J=8.9$ Hz), 5.06 (2H, s), 6.90 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.19
(1H, s), 7.54 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.74 (1H, s), 7.83 (1H, t,
 $J=5.4$ Hz)。

20 範例 52

[化學式 70]



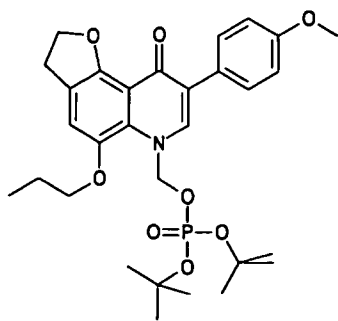
8-(4-甲氧基苯基)-6-(2-咪啉-4-基乙基)-5-丙氧基-3,6-
二氫-2H-氟[2,3-f]喹啉-9-酮之製備

5 上列化合物係以範例 18 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 0.99 (3H, t, $J=7.3$ Hz),
1.74-1.82 (2H, m), 2.30-2.33 (4H, m), 2.54 (2H, t, $J=5.5$ Hz),
3.14 (2H, t, $J=8.8$ Hz), 3.42-3.45 (4H, m), 3.74 (3H, s), 3.97
(2H, t, $J=6.5$ Hz), 4.50-4.61 (4H, m), 6.92 (2H, d, $J=8.8$ Hz),
10 7.25 (1H, s), 7.56 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.81 (1H, s)。

範例 53

[化學式 71]



二三級丁基 8-(4-甲氧基苯基)-9-側氧基-5-丙氧基-2,3-
15 二氫-9H-氟[2,3-f]喹啉-6-基甲基磷酸鹽之製備

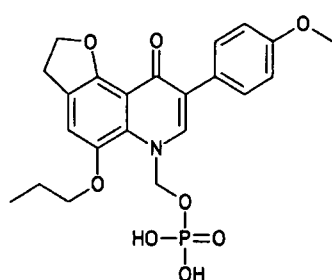
上列化合物係以範例 23 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.06-1.12 (3H, t, $J=7.4$ Hz),

1.36 (18H, s), 1.85-1.97(2H, m), 3.19-3.26 (2H, t, J=9.0 Hz),
3.82 (3H, s), 4.00-4.05 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.73-4.80 (2H, t,
J=9.0 Hz), 6.28-6.34 (2H, d, J=12.6 Hz), 6.88-6.94 (2H, d,
J=8.8 Hz), 7.11 (1H, s), 7.63-7.70 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.74(1H,
5 s)。

範例 54

[化學式 72]



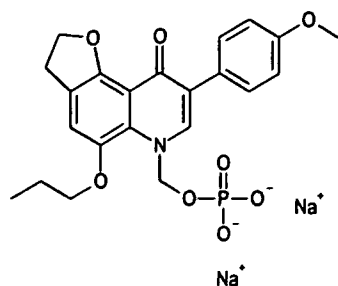
[8-(4-甲氧基苯基)-9-側氧基-5-丙氧基-2,3-二氫-9H-氟
10 [2,3-f]喹啉-6-基甲基]單磷酸鹽之製備

上列化合物係以範例 24 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 1.00-1.05 (3H, t, J=7.4 Hz),
1.79-1.90 (2H, m), 3.15-3.22 (2H, m), 4.00-4.06 (2H, t, J=6.7
15 Hz), 4.53-4.62 (2H, m), 6.21-6.25 (2H, d, J=10.6 Hz),
6.92-6.97 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.56-7.59 (2H, m), 7.90 (1H,
s)。

範例 55

[化學式 73]



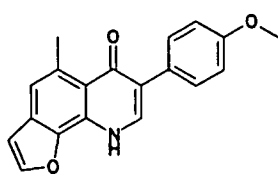
[8-(4-甲氧基苯基)-9-側氧基-5-丙氧基-2,3-二氫-9H-氟
[2,3-f]喹啉-6-基甲基]單磷酸二鈉鹽之製備

上列化合物係以範例 25 中之相同方式使用適當的起始
5 材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δppm : 0.92-0.97 (3H, t, $J=7.4$ Hz),
1.76-1.84 (2H, m), 3.12-3.19 (2H, t, $J=8.9$ Hz), 3.75 (3H, s),
3.93-3.99 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.56-4.59 (2H, m), 5.95-5.99
(2H, d, $J=8.9$ Hz), 6.90-6.94 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.27 (1H, s),
10 7.39-7.43 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.01 (1H, s)。

範例 56

[化學式 74]



7-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-9H-氟[3,2-h]喹啉-6-酮之製
15 備

上列化合物係以範例 1 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

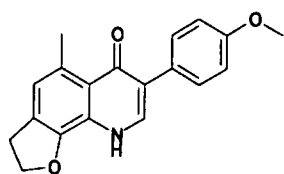
白色粉末 (乙酸乙酯)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 2.84 (3H, s), 3.76 (3H, s),

6.89-7.02 (3H, m), 7.22 (1H, s), 7.52-7.58 (2H, d, J=8.8 Hz),
7.77 (1H, s), 8.21 (1H, s), 12.06 (1H, brs)。

範例 57

[化學式 75]



5

7-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2,3-二氫-9H-氟[3,2-h]喹啉
-6-酮之製備

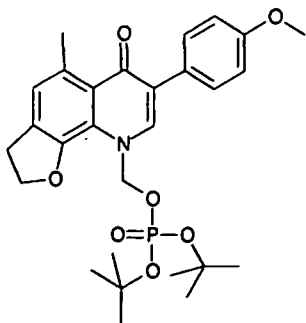
上列化合物係以範例 1 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

10 白色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 2.73(3H, s), 3.26-3.33 (2H,
t, J=8.8 Hz), 3.75 (3H, s), 4.69-4.76 (2H, t, J=8.8 Hz),
6.87-6.93 (3H, m), 7.50-7.53 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.64 (1H, s),
11.30 (1H, brs).

15 範例 58

[化學式 76]



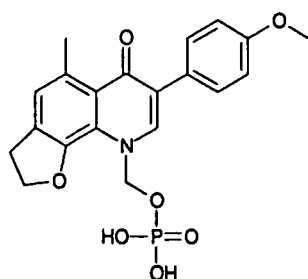
二三級丁基 7-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-6-側氧基-3,6-
二氫-2H-氟[3,2-h]喹啉-9-基甲基磷酸鹽之製備

上列化合物係以範例 23 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.39 (18H, s), 2.86 (3H, s),
3.26-3.33 (2H, t, $J=8.8$ Hz), 3.83 (3H, s), 4.66-4.73 (2H, t,
 $J=8.9$ Hz), 6.21-6.26 (2H, d, $J=11.3$ Hz), 6.92-6.99 (3H, m),
7.52-7.56 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.66 (1H, s)。

範例 59

- 10 [化學式 77]



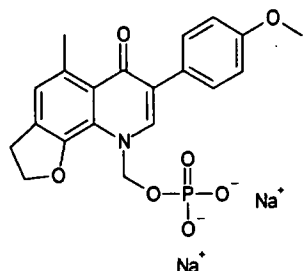
[7-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-6-側氧基-3,6-二氫-2H-氟
[3,2-h]喹啉-9-基甲基]單磷酸鹽之製備

- 15 上列化合物係以範例 24 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 2.75(3H, s), 3.26-3.33 (2H,
t, $J=8.8$ Hz), 3.75 (3H, s), 4.69-4.76 (2H, t, $J=8.8$ Hz),
6.15-6.19 (2H, d, $J=10.8$ Hz), 6.90-6.97 (3H, m), 7.52-7.58
(2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.64 (1H, s)。

- 20 範例 60

[化學式 78]



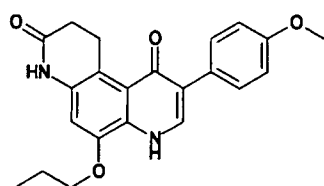
[7-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-6-側氧基-3,6-二氫-2H-氟
[3,2-h]喹啉-9-基甲基]單磷酸二鈉鹽之製備

5 上列化合物係以範例 25 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δppm : 2.57 (3H, s), 3.06-3.13 (2H, t, $J=8.8$ Hz), 3.72 (3H, s), 4.50-4.58 (2H, m), 5.84-5.88 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.84-6.87 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.93 (1H, s), 7.27-7.31 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.75 (1H, s).

10 範例 61

[化學式 79]



2-(4-甲氧基苯基)-5-丙氧基-4,7,9,10-四氫-[4,7]菲
啉-1,8-二酮之製備

15 上列化合物係以範例 1 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

黃色粉末 (乙酸乙酯-甲醇)

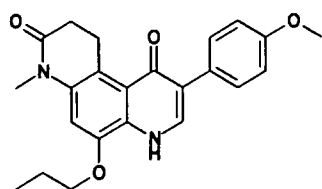
熔點: 132-133°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.03-1.10 (3H, t, $J=7.4$ Hz),

1.80-2.00 (2H, m), 2.33-2.39 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.70-3.80 (5H, m), 4.04-4.09 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.85 (1H, s), 6.91-6.95 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.53-7.56 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.72-7.75 (1H, d, J=6.4 Hz), 9.94 (1H, s), 11.02-11.25 (1H, m)。

5 範例 62

[化學式 80]



2-(4-甲氧基苯基)-7-甲基-5-丙氧基-4,7,9,10-四氫-[4,7]

菲啉-1,8-二酮之製備

10 上列化合物係以範例 1 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

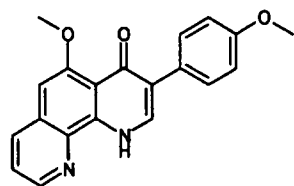
黃色粉末

熔點: 89-91°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 1.03-1.10 (3H, t, J= 7.4 Hz),
15 1.82-2.00 (2H, m), 2.37-2.43 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.32 (3H, s),
3.65-3.95 (5H, m), 4.17-4.22 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.90-6.95 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.05 (1H, s), 7.50-7.55 (2H, d, J=8.8 Hz),
7.76 (1H, s), 11.14 (1H, brs)。

範例 63

20 [化學式 81]



5-甲氧基-3-(4-甲氧基苯基)-1H-[1,10]菲啉--4-酮之製備

上列化合物係以範例 1 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

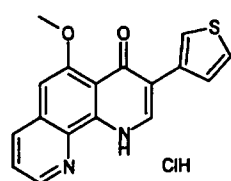
黃色粉末 (乙醇)

熔點: 118-120°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 3.75 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.00 (1H, s), 7.57 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.63-7.68 (1H, m), 7.91 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.78 (1H, d, J=4.2 Hz), 12.23 (1H, brs)。

範例 64

[化學式 82]



5-甲氧基-3-硫基苯-3-基-1H-[1,10]菲啉-4-酮氫氯化物之製備

上列化合物係以範例 1 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

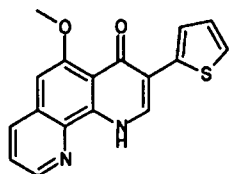
淡褐色粉末 (乙醇)

熔點: 143-145°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 3.98 (3H, s), 7.17 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.70-7.75 (1H, m), 8.20 (1H, brs), 8.33 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.50 (1H, s), 8.81-8.83 (1H, m)。

範例 65

5 [化學式 83]



5-甲氧基-3-硫基苯-2-基-1H-[1,10]菲啉-4-酮之製備

上列化合物係以範例 1 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

10 淡褐色粉末 (乙醇)

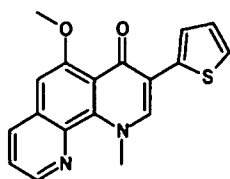
熔點: $265-267^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 3.94 (3H, s), 7.07-7.10 (2H, m), 7.44 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 7.60 (1H, d, $J=3.7$ Hz), 7.61-7.71 (1H, m), 8.29 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.47 (1H, s), 8.80-8.83 (1H, m), 12.60 (1H, brs)。

15

範例 66

[化學式 84]



5-甲氧基-1-甲基-3-硫基苯-2-基-1H-[1,10]菲啉-4-酮之
製備

上列化合物係以範例 3 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

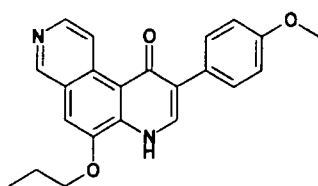
5 褐色粉末 (乙酸乙酯-正己烷)

熔點: 216-218°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 3.90 (3H, s), 4.54 (3H, s),
7.08-7.13 (2H, m), 7.44 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.56-7.61 (1H, m),
7.65 (1H, d, $J=3.7$ Hz), 8.24 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.64 (1H, s),
10 8.75-8.77 (1H, m)。

範例 67

[化學式 85]



9-(4-甲氧基苯基)-6-丙氧基-7H-[3,7]菲啉-10-酮之製備

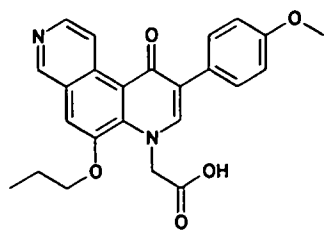
15 上列化合物係以範例 1 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

熔點: 250-251°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.14-1.19 (3H, t, $J=7.4$ Hz),
1.98-2.07 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.26-4.32 (2H, t, $J=6.6$ Hz),
20 6.98-7.02 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.30 (1H, s), 7.61-7.64 (2H, d,
 $J=6.6$ Hz), 8.64-8.66 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 9.10 (1H, s),
9.38-9.40 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 9.97-9.99 (1H, d, $J=5.9$ Hz)。

範例 68

[化學式 86]



[9-(4-甲氧基苯基)-10-側氧基-6-丙氧基-10H-[3,7]菲

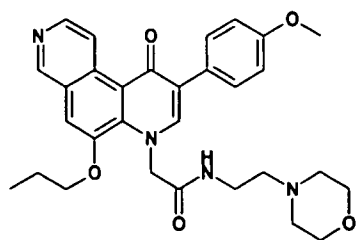
5 啉-7-基]乙酸之製備

上列化合物係以範例 32 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.14-1.19 (3H, t, $J=7.4$ Hz),
1.98-2.07 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.26-4.32 (2H, t, $J=6.6$ Hz),
10 5.47 (2H, s), 6.98-7.02 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.30 (1H, s),
7.61-7.64 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 8.64-8.66 (1H, d, $J=6.0$ Hz),
9.10 (1H, s), 9.38-9.40 (1H, d, $J=4.8$ Hz)。

範例 69

[化學式 87]



15

2-[9-(4-甲氧基苯基)-10-側氧基-6-丙氧基-10H-[3,7]菲

啉-7-基]-N-(2-咪啉-4-基乙基)乙醯胺之製備

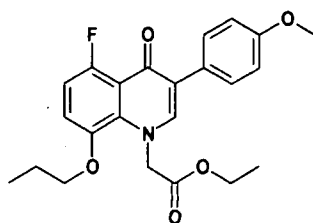
上列化合物係以範例 33 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

熔點: 189-192°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 1.00-1.06 (3H, t, J=7.4 Hz),
 5 1.82-1.91 (2H, m), 2.82-3.12 (8H, m), 3.60-3.80 (4H, m),
 3.81 (3H, s), 4.14-4.20 (2H, t, J=6.8 Hz), 5.32 (2H, s),
 7.00-7.03 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.69-7.72 (2H, d, J=7.8 Hz),
 7.78 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.20-8.30 (1H, m), 8.51-8.53 (1H,
 d, J=6.1 Hz) 9.19 (1H, s), 9.99-10.0 (1H, d, J=6.1 Hz)。

10 範例 70

[化學式 88]



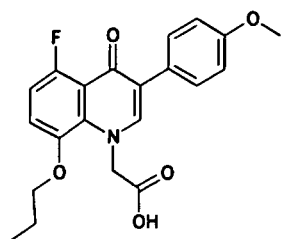
乙酸[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]乙酯之製備

15 上列化合物係以範例 31 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 0.96-1.02 (3H, t, J=7.4 Hz),
 1.18-1.24 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.69-1.80 (2H, m), 3.78 (3H, s),
 3.94-4.00 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.12-4.21 (2H, q, J=7.1 Hz),
 20 5.32 (2H, s), 6.94-7.04 (3H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 7.58-7.62
 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.02 (1H, s)。

範例 71

[化學式 89]



[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉

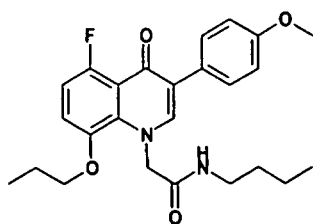
5 -1-基]乙酸之製備

上列化合物係以範例 32 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 0.97-1.03 (3H, t, $J=7.4$ Hz),
1.72-1.87 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.95-4.00 (2H, t, $J=6.7$ Hz),
10 5.24 (2H, s), 6.94-7.03 (3H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 7.59-7.62
(2H, d, $J=8.7$ Hz), 8.02 (1H, s), 12.5-13.3 (1H, br)。

範例 72

[化學式 90]



15

正丁基-2-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]乙醯胺之製備

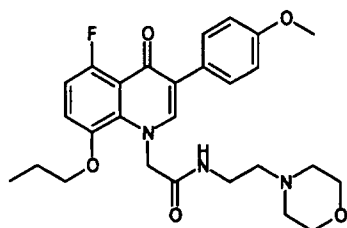
上列化合物係以範例 33 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 0.81-0.87 (3H, t, $J=7.1$ Hz),
 5 0.91-0.98 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.19-1.45 (4H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 3.02-3.09 (2H, q, 6.3 Hz), 3.76(3H, s), 3.90-3.95 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 5.13 (2H, s), 6.90-6.98 (3H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.56-7.60 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.90 (1H, s), 7.97-8.01 (1H, t, $J=5.5$ Hz)。

10 範例 73

[化學式 91]



2-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]-N-(2-咪啉-4-基乙基)乙醯胺之製備

15 4-(2-胺基乙基)咪啉(273 mg)之 DMF 溶液(1 ml)、三乙胺 (506 mg, 5.0 mmol)、二乙基偶磷基氰酸酯 (diethylphosphorocyanidate) (DEPC, 405 mg, 2.48 mmol)與 DMF (1 ml)被連續地添加至[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]乙酸(800 mg, 2.07 mmol)之
 20 DMF 溶液 (2 ml)，同時冰冷卻，接著在室溫下攪拌 23 小時。水係被添加至反應混合物且使用乙酸乙酯萃取。因此

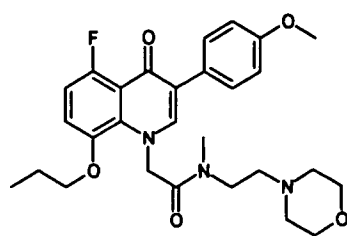
被獲得之有機層係以水飽和氯化鈉溶液沖洗兩次，在無水硫酸鈉上乾燥，且在減壓下被濃縮。殘餘物使用矽膠管柱層析(二氯甲烷：甲醇 = 30 : 1 → 15 : 1)而被純化。經純化的產物係在減壓下被濃縮，且殘餘物係自乙酸乙酯再結晶，產生白色粉末之 2-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]-*N*-(2-咪啉-4-基乙基)乙醯胺(789 mg, 產率：77%)。

熔點：139-141°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 0.95 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.71-1.80 (2H, m), 2.30-2.34 (6H, m), 3.18 (2H, q, J=6.5 Hz), 3.49-3.53 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.93 (2H, t, J=6.8 Hz), 5.14 (2H, s), 6.92-6.99 (3H, m), 7.18 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.0 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90-7.95 (2H, m)。

範例 74

[化學式 92]



2-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]-*N*-甲基-*N*-(2-咪啉-4-基乙基)乙醯胺之製備

氯化鈉(60% 油基, 61 mg, 1.4 mmol)係被添加至 2-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]-*N*-(2-咪啉-4-基乙基)乙醯胺 (580 mg, 1.16 mmol)之

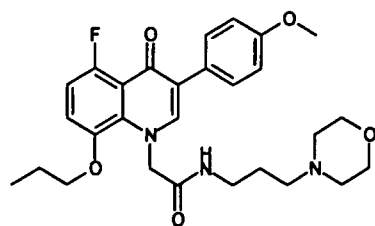
DMF 溶液 (2 ml), 且產生的混合物係在室溫下被攪拌 5 分鐘。甲基碘化物(230 mg, 1.62 mmol)係被添加至其中, 且因此被獲得之混合物係在室溫下被攪拌 15 小時。水與乙酸乙酯係被添加至反應混合物, 接著被分離。因此被獲得之有機層係以水飽和氯化鈉溶液沖洗, 且接著在減壓下被濃縮。殘餘物係使用矽膠管柱層析(二氯甲烷 : 甲醇 = 30 : 1 → 15 : 1)而被純化。經純化的產物係在減壓下被濃縮, 且殘餘物係自乙酸乙酯再結晶, 產生白色粉末之 2-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]-N-甲基-N-(2-咪啉-4-基乙基)乙醯胺(440 mg, 產率: 74%)。

熔點: 218-220°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 0.94 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.64-1.72 (2H, m), 2.33-2.38 (4H, m), 2.43-2.50 (2H, m), 2.85 (1H, s), 2.99 (2H, s), 3.37 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.44-3.48 (4H, m), 3.75 (3H, s), 3.89 (2H, t, J=6.7 Hz), 5.43 (2H, s), 6.89-6.97 (3H, m), 7.12-7.17 (1H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.83 (1H, s)。

範例 75

[化學式 93]



2-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]-*N*-(3-咪啉-4-基丙基)乙醯胺之製備

上列化合物係以範例 73 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

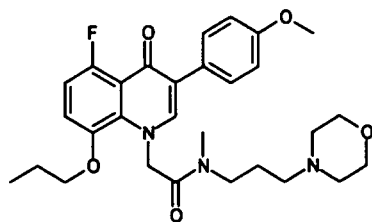
5 白色粉末 (乙酸乙酯-正己烷)

熔點: 117-119°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 0.95 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.52-1.57 (2H, m), 1.71-1.79 (2H, m), 2.21-2.29 (6H, m), 3.09 (2H, q, J=5.8 Hz), 3.49-3.54 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.93 (2H, t, J=6.8 Hz), 5.12 (2H, s), 6.92-6.99 (3H, m), 7.18 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.0 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (1H, s), 8.00 (1H, t, J=5.4 Hz).

範例 76

[化學式 94]



15

2-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]-*N*-甲基-*N*-(3-咪啉-4-基丙基)乙醯胺之製備

上列化合物係以範例 74 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

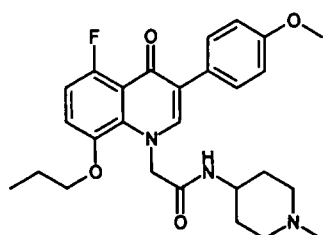
20 白色粉末 (乙酸乙酯-正己烷)

熔點: 166-168°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 0.92-0.98 (3H, m), 1.65-1.71 (4H, m), 2.21-2.36 (6H, m), 2.82 (1H, s), 2.98 (2H, s), 3.20-3.30 (2H, m), 3.48-3.58 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.90 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 5.43-5.45 (2H, m), 6.90-6.98 (3H, m), 7.13-7.18 (1H, m), 7.54-7.59 (2H, m), 7.86 (1H, s)。

範例 77

[化學式 95]



2-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]-*N*-(1-甲基吡啶-4-基)乙醯胺之製備

上列化合物係以範例 73 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

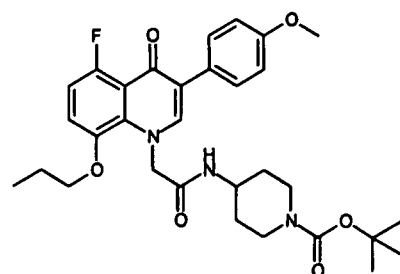
淡黃色粉末 (乙酸乙酯-正己烷)

熔點: 201-203°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 0.95 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.40-1.49 (2H, m), 1.67-1.84 (4H, m), 1.91-2.00 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.69-2.73 (2H, m), 3.55-3.75 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.93 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 5.14 (2H, s), 6.90-6.98 (3H, m), 7.16 (1H, dd, $J=4.4$ Hz, 9.0 Hz), 7.58 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.90 (1H, s), 8.03 (1H, d, $J=7.3$ Hz)。

範例 78

[化學式 96]



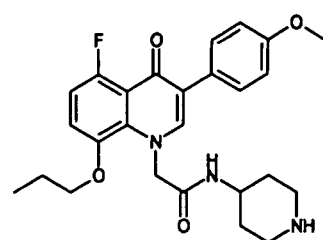
三級丁基 4-{2-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]乙醯基胺基}哌啶-1-羧酯之製備

5 上列化合物係以範例 73 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm: 1.03 (3H, t, J=7.3 Hz),
1.31-1.38 (2H, m), 1.41 (9H, s), 1.80-1.86 (4H, m), 2.70-3.00
(2H, m), 3.79 (3H, s), 3.88-4.13 (5H, m), 4.94 (2H, s), 6.55
10 (1H, brs), 6.77-6.92 (4H, m), 7.31 (1H, s), 7.46 (2H, d, J=8.8 Hz)。

範例 79

[化學式 97]



15 2-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]-N-吡啶-4-基乙醯胺之製備

4N 氫氯酸乙酸乙酯溶液(25 ml)係被添加至三級丁基 4-{2-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉

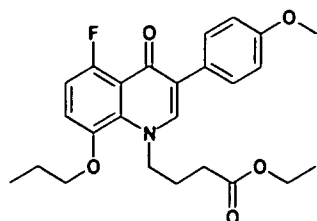
-1-基]乙醯基胺基}哌啶-1-羧酯(820 mg, 1.44 mmol)之乙醇
 溶液(12 ml)，接著在室溫下被攪拌 28 小時。產生的混合物
 係在減壓下被濃縮。在添加水碳酸氫鈉溶液至殘餘物以調
 整 pH 至 8，殘餘物係以乙酸乙酯沖洗。2N 水氫氧化鈉溶
 液係被添加至水層以調整 pH 至 11，接著使用二氯甲烷萃
 取。因此被獲得之有機層係以水飽和氯化鈉溶液沖洗且在
 無水硫酸鎂上被乾燥，接著在減壓下被濃縮。殘餘物係自
 乙醇-乙酸乙酯被再結晶，產生白色粉末之 2-[5-氟-3-(4-甲
 氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]-N-吡啶-4-基
 乙醯胺 (185 mg, 產率: 27%)。

熔點: 226-228°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 0.94 (3H, t, J=7.3 Hz),
 1.22-1.33 (2H, m), 1.62-1.81 (4H, m), 2.36-2.45 (2H, m),
 2.84-2.89 (2H, m), 3.55-3.75 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.92 (2H,
 t, J=6.7 Hz), 5.13 (2H, s), 6.90-6.98 (3H, m), 7.16 (1H, dd,
 J=4.5 Hz, 9.0 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.88 (1H, s), 8.01
 (1H, d, J=7.5 Hz)。

範例 80

[化學式 98]



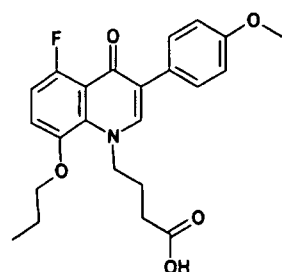
丁酸 4-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]乙酯之製備

上列化合物係以範例 31 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.00-1.06 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.06-1.12 (3H, t, $J=7.13$), 1.80-2.02 (4H, m), 2.24-2.30 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.77 (3H, s), 3.92-4.00 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.03-4.09 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.54-4.60 (2H, t, $J=6.87$ Hz), 6.93-7.04 (3H, m), 7.24-7.29 (1H, m), 7.60-7.63 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.97 (1H, s)。

範例 81

[化學式 99]



4-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]丁酸之製備

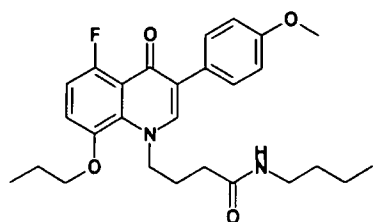
上列化合物係以範例 32 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.00-1.06 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.78-2.00 (4H, m), 2.16-2.22 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.78 (3H, s), 4.04-4.09 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.54-4.60 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 6.93-7.04 (3H, m), 7.24-7.30 (1H, m), 7.60-7.64 (2H, d,

$J=8.8$ Hz), 7.97 (1H, s), 11.80-12.20 (1H, br)。

範例 82

[化學式 100]



- 5 正丁基-4-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]丁基醯胺之製備

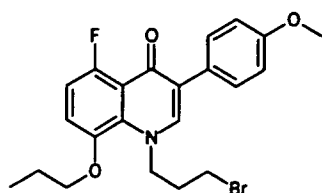
上列化合物係以範例 33 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

黃色非晶形

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0.78-0.84 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 0.99-1.05 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.10-1.42 (4H, m), 1.75-2.01 (6H, m), 2.92-2.97 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.03-4.08 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.53-4.58 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 6.92-7.03 (3H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 7.60-7.63 (2H, t, $J=8.6$ Hz), 7.70-7.75
- 15 (1H, m), 7.93 (1H, s)。

範例 83

[化學式 101]



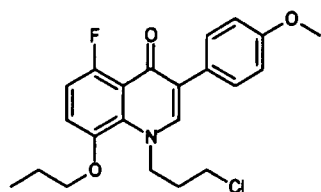
1-(3-溴丙基)-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮之製備

上列化合物係以範例 17 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.05-1.12 (3H, m), 1.85-1.96 (2H, m), 2.30-2.35 (2H, m), 3.33 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 3.83 (3H, s), 3.96-4.05 (2H, m), 4.69 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 6.85-7.03 (4H, m), 7.59-7.64 (3H, m)。

範例 84

10 [化學式 102]



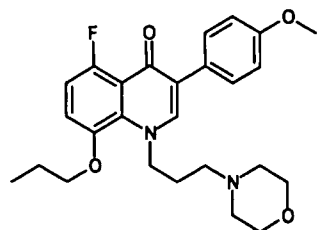
1-(3-氯丙基)-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮之製備

15 上列化合物係以範例 17 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.05-1.13 (3H, m), 1.87-1.96 (2H, m), 2.22-2.27 (2H, m), 3.49 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 3.83 (3H, s), 3.96-4.05 (2H, m), 4.70 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 6.86-7.02 (4H, m), 7.59-7.64 (3H, m).

20 範例 85

[化學式 103]



5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-1-(3-咪啉-4-基丙基)-8-丙氧基
-1H-喹啉-4-酮之製備

上列化合物係以範例 18 中之相同方式使用適當的起始

5 材料而被製備。

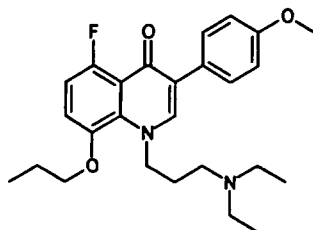
白色粉末 (乙酸乙酯-正己烷)

熔點: 130-132°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 0.99 (3H, t, J=7.3 Hz),
1.73-1.87 (4H, m), 2.07-2.20 (6H, m), 3.36-3.39 (4H, m),
10 3.74 (3H, s), 4.01 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.56 (2H, t, J=6.3 Hz),
6.90-7.00 (3H, m), 7.21 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.0 Hz), 7.57 (2H,
d, J=8.7 Hz), 7.98 (1H, s)。

範例 86

[化學式 104]



15

1-(3-二乙基胺基丙基)-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧
基-1H-喹啉-4-酮之製備

上列化合物係以範例 18 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

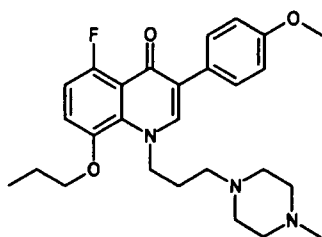
白色粉末 (二乙基乙醚)

熔點: 80-82°C

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 0.81 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 1.01 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.75-1.87 (4H, m), 2.22-2.38 (6H, m), 3.75 (3H, s), 4.03 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.54 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 6.91-7.01 (3H, m), 7.23 (1H, dd, $J=4.5$ Hz, 9.0 Hz), 7.59 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.96 (1H, s)。

10 範例 87

[化學式 105]



5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-1-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙基]-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮之製備

- 15 上列化合物係以範例 18 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

白色粉末 (乙酸乙酯-正己烷)

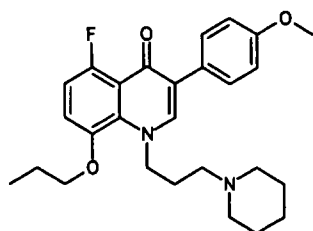
熔點: 152-154°C

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.01 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.78-1.86 (4H, m), 1.96 (3H, s), 2.04-2.14 (10H, m), 3.75 (3H, s), 4.02 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 4.55 (2H, t, $J=6.2$ Hz),

6.90-7.01 (3H, m), 7.23 (1H, dd, $J=4.5$ Hz, 9.0 Hz), 7.58 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.97 (1H, s)。

範例 88

[化學式 106]



5

5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-1-(3-吡啶-1-基丙基)-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮之製備

上列化合物係以範例 18 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

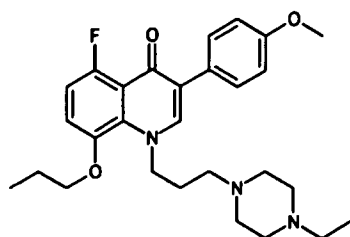
10 白色粉末 (乙酸乙酯-正己烷)

熔點: 132-134°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0.99 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.20-1.40 (6H, m), 1.73-1.84 (4H, m), 2.02-2.10 (6H, m), 3.74 (3H, s), 4.00 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 4.53 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 15 6.89-7.00 (3H, m), 7.20 (1H, dd, $J=4.5$ Hz, 9.0 Hz), 7.57 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.95 (1H, s)。

範例 89

[化學式 107]



1-[3-(4-乙基哌啶-1-基)丙基]-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮之製備

上列化合物係以範例 18 中之相同方式使用適當的起始

5 材料而被製備。

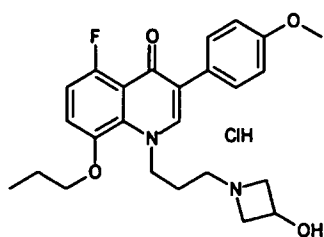
淡黃色粉末 (乙酸乙酯-正己烷)

熔點: 147-149°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 0.80-1.00 (6H, m),
1.70-1.80 (4H, m), 2.00-2.20 (12H, m), 3.75 (3H, s),
10 4.00-4.06 (2H, m), 4.54-4.59 (2H, m), 6.90-7.00 (3H, m),
7.20-7.26 (1H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 7.98 (1H, s)。

範例 90

[化學式 108]



15 5-氟-1-[3-(3-羥基-氮雜環丁烷-1-基)丙基]-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮氫氯化物之製備

上列化合物係以範例 18 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

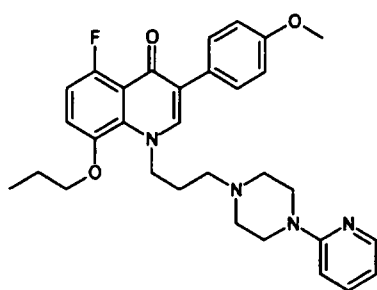
淡黃色粉末 (乙酸乙酯)

熔點: 183-185°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.00 (3H, t, $J=7.3$ Hz),
1.79-1.94 (4H, m), 3.08-3.14 (2H, m), 3.68-3.83 (5H, m),
5 4.05 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 4.19-4.43 (3H, m), 4.54-4.60 (2H, m),
6.23 (1H, brs), 6.92-7.04 (3H, m), 7.27 (1H, dd, $J=4.5$ Hz,
9.0 Hz), 7.61 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.00 (1H, s), 10.30 (1H,
brs)。

範例 91

10 [化學式 109]



5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-1-[3-(4-吡啶-2-基
哌啶-1-基)丙基]-1H-喹啉-4-酮之製備

15 上列化合物係以範例 18 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

白色粉末 (乙酸乙酯-正己烷)

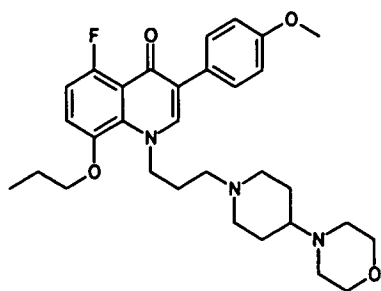
熔點: 123-125°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.01 (3H, t, $J=7.3$ Hz),
1.79-1.89 (4H, m), 2.14-2.27 (6H, m), 3.20-3.30 (4H, m),
20 3.74 (3H, s), 4.03 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 4.60 (2H, t, $J=6.0$ Hz),
6.58 (1H, dd, $J=5.0$ Hz, 6.9 Hz), 6.69 (1H, d, $J=8.6$ Hz),

6.90-7.02 (3H, m), 7.23 (1H, dd, J=4.4 Hz, 9.0 Hz),
7.40-7.50 (1H, m), 7.58-7.61 (2H, m), 8.02-8.06 (2H, m)。

範例 92

[化學式 110]



5

5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-1-[3-(4-咪啉-4-基吡啶-1-基)丙基]-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮之製備

上列化合物係以範例 18 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

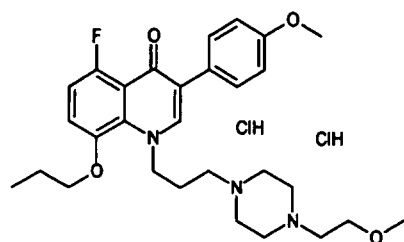
10 淡褐色粉末 (乙酸乙酯)

熔點: 168-170°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 1.01 (3H, t, J=7.3 Hz),
1.12-1.20 (2H, m), 1.50-1.55 (2H, m), 1.68-1.86 (6H, m),
1.90-2.11 (3H, m), 2.30-2.33 (4H, m), 2.62-2.67 (2H, m),
15 3.48-3.51 (4H, m), 3.75 (3H, s), 4.03 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.56
(2H, t, J=5.9 Hz), 6.90-7.01 (3H, m), 7.23 (1H, dd, J=4.5 Hz,
9.0 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.99 (1H, s)。

範例 93

[化學式 111]



5-氟-1-{3-[4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-基]丙基}-3-(4-甲
氧基苯基)-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮 二氫氯化物之製備

上列化合物係以範例 18 中之相同方式使用適當的起始

5 材料而被製備。

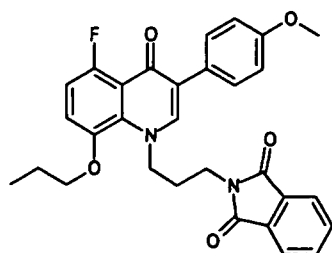
淡米黃色粉末 (乙酸乙酯)

熔點: 184-186°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 1.01 (3H, t, J=7.3 Hz),
1.81-1.89 (2H, m), 2.00-2.25 (2H, m), 2.80-2.97 (2H, m),
10 3.25 (3H, s), 3.20-3.40 (4H, m), 3.60-3.65 (8H, m), 3.75 (3H,
s), 4.06 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.60 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.91-7.04
(3H, m), 7.26 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.0 Hz), 7.61 (2H, d, J=8.8
Hz), 8.03 (1H, s)。

範例 94

15 [化學式 112]



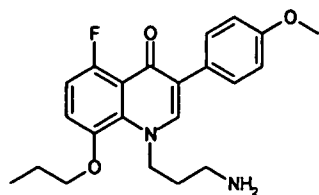
2-{3-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-
喹啉-1-基]丙基}異吲哚-1,3-二酮之製備

氫化鈉 (60% 油基, 800 mg, 18.3 mmol)係被添加至 5-
 氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮 (5.0 g, 15.2
 mmol)之 DMF 溶液 (25 ml)。混合物係在室溫被攪拌 30 分
 鐘。 *N*-溴丙基苯二甲醯亞胺 (4.48 g, 16.7 mmol)係被添加
 5 至混合物且在室溫下攪拌 30 分鐘且在 50°C 下 5 小時。反
 應混合物係被冰冷卻且水與(20 ml)乙酸乙酯係被添加至其
 中，接著攪拌 2 小時。經攪聲之不可溶物質係被分離，以
 水沖洗，且接著被乾燥，產生淡黃色粉末之 2-{3-[5-氟-3-(4-
 甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1 基]丙基}異
 10 吡啶-1,3-二酮 (4.63 g, 產率: 59%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0.94 (3H, t, $J=7.3$ Hz),
 1.74-1.83 (2H, m), 2.03 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.62 (2H, t, $J=6.6$
 Hz), 3.76 (3H, s), 4.01 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 4.61 (2H, t, $J=7.5$
 Hz), 6.91-7.02 (3H, m), 7.25 (1H, dd, $J=4.5$ Hz, 9.0 Hz), 7.58
 15 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.78-7.86 (4H, m), 8.06 (1H, s)。

範例 95

[化學式 113]



1-(3-胺基丙基)-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-1H-
 20 喹啉-4-酮之製備

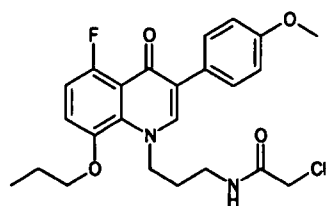
胼水合物(0.62 ml, 12.8 mmol)係被添加至 2-{3-[5-氟
 -3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]丙基}

異吲哚-1,3-二酮(2.0 g, 3.88 mmol)之乙醇溶液 (60 ml)且在回流下加熱 4 小時。產生的混合物係在減壓下被濃縮，5N 水氫氧化鈉溶液係被添加至因此被獲得之殘餘物，且接著產生的混合物係使用二氯甲烷萃取。因此被獲得之有機層係接續著以水與水飽和氯化鈉溶液沖洗，在無水硫酸鎂上被乾燥，接著在減壓下被濃縮，產生黃色油性之 1-(3-氨基丙基)-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮 (1.4 g, 產率: 94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.09 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.23 (2H, brs), 1.84-1.95 (4H, m), 2.69 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.82 (3H, s), 4.01 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 4.61 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 6.83-7.02 (4H, m), 7.59-7.65 (3H, m)。

範例 96

[化學式 114]



2-氯-*N*-{3-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]丙基}乙醯胺之製備

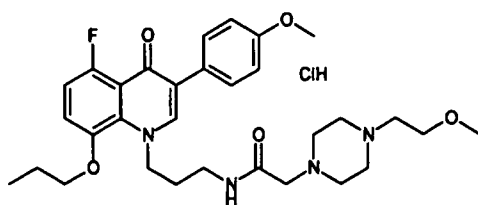
1-(3-氨基丙基)-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮 (645 mg, 1.67 mmol)之二氯甲烷溶液(6 ml)係被冰-冷卻。三乙胺 (253 mg, 2.5 mmol)與氯乙醯基氯(207 mg, 1.83 mmol)係被添加至溶液且在室溫下被攪拌 2 小時。水係被添加至反應混合物，接著使用二氯甲烷萃取。因此被獲

得之有機層係被縮合，且接著，殘餘物使用矽膠管柱層析
(二氯甲烷：乙酸乙酯 = 4 : 1 → 2 : 1)而被純化。經純化的
產物係在減壓下被濃縮至乾燥，產生白色粉末之 2-氯
-*N*-{3-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4*H*-喹啉
5 -1-基]丙基}乙醯胺 (372 mg, 產率: 48%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm: 1.10 (3H, t, *J*=7.3 Hz),
1.86-2.09 (4H, m), 3.33 (2H, q, *J*=6.9 Hz), 3.83 (3H, s), 4.01
(2H, s), 4.04 (2H, t, *J*=6.8 Hz), 4.56 (2H, t, *J*=6.9 Hz), 6.66
(1H, brs), 6.86-6.96 (3H, m), 7.03 (1H, dd, *J*=4.5 Hz, 9.0 Hz),
10 7.52 (1H, s), 7.61 (2H, d, *J*=8.8 Hz)。

範例 97

[化學式 115]



N-{3-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4*H*-
15 喹啉-1-基]丙基}-2-[4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-基]乙醯胺氫
氯化物之製備

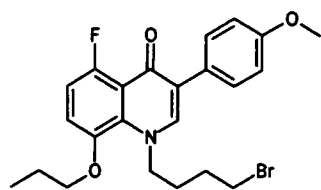
2-氯-*N*-{3-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基
-4*H*-喹啉-1-基]丙基}乙醯胺 (370 mg, 0.8 mmol)係被懸浮
在乙腈(12 ml)中。1-(2-甲氧基乙基)哌啶(138 mg, 0.96
20 mmol)、三乙胺 (162 mg, 1.6 mmol)與乙腈(2 ml)係被添加
至懸浮劑，且在 70 至 80°C 下被攪拌 6 小時。產生的混合
物係在減壓下被濃縮，且殘餘物係使用乙酸乙酯萃取。萃

取物係接著被連續以水、水飽和氯化鈉溶液與水飽和碳酸
 氫鈉溶液沖洗。經沖洗之產物係在減壓下被濃縮，且殘餘
 物係使用矽膠管柱層析（二氯甲烷:甲醇 = 30 : 1 → 10 : 1）
 而被純化。經純化的產物係在減壓下被濃縮，且殘餘物係
 5 接著被溶解在乙酸乙酯（5 ml）。4N 氫氯化物乙酸乙酯溶液
 （0.19 ml）係被添加至其中且被攪拌，接著混合物係在減壓
 下被濃縮，產生淡黃色非晶形固體之 *N*-{3-[5-氟-3-(4-甲氧
 基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]丙基}-2-[4-(2-
 甲氧基乙基)哌咩-1-基]乙醯胺氫氯化物（200 mg）。

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.00 (3H, t, $J=7.3$ Hz),
 1.78-1.89 (4H, m), 2.50-3.00 (4H, m), 2.96-3.20 (8H, m),
 3.25 (3H, s), 3.62-3.66 (4H, m), 3.75 (3H, s), 3.98-4.04 (2H,
 m), 4.56 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 6.91-7.02 (3H, m), 7.24 (1H, dd,
 $J=4.5$ Hz, 9.1 Hz), 7.60 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.00 (1H, s), 8.07
 15 (1H, brs)。

範例 98

[化學式 116]



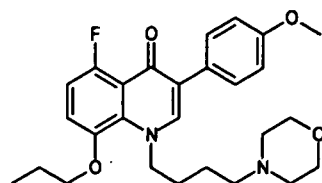
1-(4-溴丁基)-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-1H-喹
 20 啉-4-酮之製備

上列化合物係以範例 17 中之相同方式使用適當的起始
 材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.06-1.13 (3H, m), 1.70-2.00 (6H, m), 3.39 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 3.83 (3H, s), 4.03 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 4.53 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 6.86-7.03 (4H, m), 7.49 (1H, s), 7.57-7.63 (2H, m)。

5 範例 99

[化學式 117]



5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-1-(4-哌啶-4-基丁基)-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮之製備

10 上列化合物係以範例 18 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

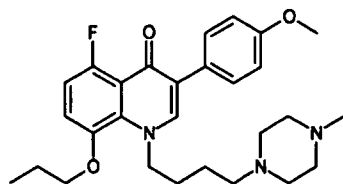
白色粉末(乙酸乙酯-正己烷)

熔點: 118-120°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 0.98 (3H, t, $J=7.3$ Hz),
 15 1.27-1.35 (2H, m), 1.62-1.82 (4H, m), 2.13-2.19 (6H, m),
 3.44-3.47 (4H, m), 3.73 (3H, s), 3.98 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 4.49
 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 6.89-6.99 (3H, m), 7.19 (1H, dd, $J=4.5$ Hz,
 9.0 Hz), 7.57 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.95 (1H, s)。

範例 100

20 [化學式 118]



5- 氟 -3-(4- 甲 氧 基 苯 基)-1-[4-(4- 甲 基 哌 啶 -1- 基) 丁
基]-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮之製備

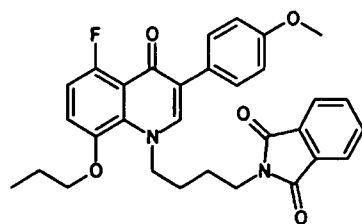
上列化合物係以範例 18 中之相同方式使用適當的起始
5 材料而被製備。

淡黃色非晶形

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 0.99 (3H, t, J=7.3 Hz),
1.27-1.32 (2H, m), 1.62-1.65 (2H, m), 1.79 (2H, q, J=6.9 Hz),
2.07 (3H, s), 2.11-2.21 (10H, m), 3.74 (3H, s), 4.00 (2H, t,
10 J=6.5 Hz), 4.49 (2H, t, J=6.8 Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.21
(1H, dd, J=4.5 Hz, 9.0 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.96 (1H,
s)。

範例 101

[化學式 119]



15

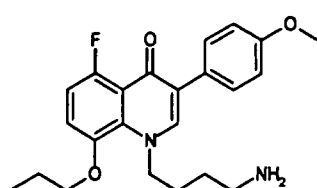
2-{4-[5- 氟 -3-(4- 甲 氧 基 苯 基)-4-側 氧 基 -8-丙 氧 基 -4H-
喹 啉 -1- 基] 丁 基 } 異 吲 哚 -1,3-二 酮 之 製 備

上列化合物係以範例 94 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 0.96 (3H, t, $J=7.3$ Hz),
 1.50-1.80 (6H, m), 3.57 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 3.76 (3H, s), 3.97
 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 4.49 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 6.88-6.95 (3H, m),
 7.18 (1H, dd, $J=4.5$ Hz, 9.1 Hz), 7.60 (2H, d, $J=8.7$ Hz),
 5 7.80-7.90 (4H, m), 8.01 (1H, s)。

範例 102

[化學式 120]



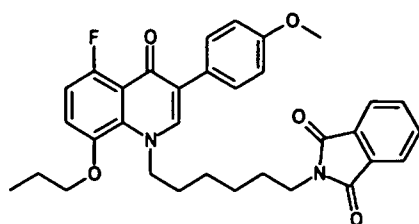
1-(4-氨基丁基)-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-1H-
 10 喹啉-4-酮 之製備

上列化合物係以範例 95 中之相同方式使用適當的起始
 材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.10 (3H, t, $J=7.3$ Hz),
 1.36-1.60 (4H, m), 1.75-1.95 (4H, m), 2.69 (2H, t, $J=6.9$ Hz),
 15 3.82 (3H, s), 4.01 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.50 (2H, t, $J=7.3$ Hz),
 6.83-7.02 (4H, m), 7.50 (1H, s), 7.60 (2H, d, $J=8.5$ Hz).

範例 103

[化學式 121]



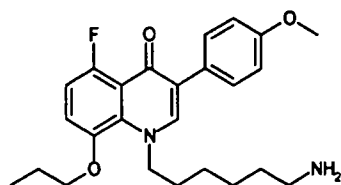
2-{6-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]己基}異吲哚-1,3-二酮之製備

上列化合物係以範例 94 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.08 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.20-1.77 (8H, m), 1.83-1.94 (2H, m), 3.65 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 3.82 (3H, s), 4.01 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 4.46 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 6.83-7.04 (4H, m), 7.49 (1H, s), 7.61 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.68-7.83 (4H, m)。

10 範例 104

[化學式 122]



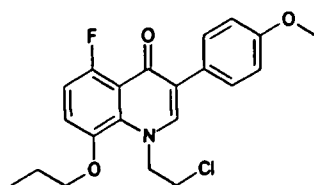
1-(6-胺基己基)-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮之製備

- 15 上列化合物係以範例 95 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.10 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.30-1.80 (10H, m), 1.87-1.95 (2H, m), 2.65 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.83 (3H, s), 4.01 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.47 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 6.88-7.03 (4H, m), 7.50 (1H, s), 7.62 (2H, d, $J=8.7$ Hz)。
- 20

範例 105

[化學式 123]



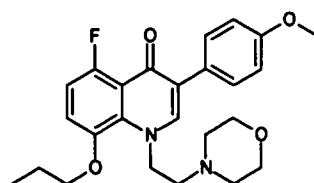
1-(2-氯乙基)-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮之製備

5 上列化合物係以範例 17 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.07-1.13 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.81-2.01 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.84-3.89 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 4.00-4.05 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 4.74-4.79 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 6.89-7.04 (4H, m), 7.54 (1H, s), 7.59-7.62 (2H, d, $J=8.8$ Hz)。

10 範例 106

[化學式 124]



5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-1-(2-嗎啉-4-基乙基)-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮之製備

15 碳酸鉀 (2.1 g, 15.2 mmol)與 4-(2-氯乙基)嗎啉氫氯化物 (1.36 g, 7.31 mmol)係被添加至 5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮 (1.0 g, 3.05 mmol)之 *N*-甲基吡咯啉酮 (NMP)溶液(5 ml)且接著在 50 至 60°C 下被攪拌 45 小時。水與乙酸乙酯係被添加至反應混合物，接著被分
20 離。因此被獲得之有機層係以水飽和氯化鈉溶液沖洗二

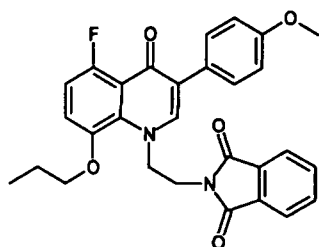
次，且接著在減壓下被濃縮。殘餘物係使用矽膠管柱層析
(二氯甲烷：甲醇 = 50：1 → 30：1)而被純化。經純化的產
物係在減壓下被濃縮，且殘餘物自乙酸乙酯再結晶，產生
白色粉末之 5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-1-(2-咪啉-4-基乙基)-8-
5 丙氧基-1H-喹啉-4-酮 (1.01 g, 產率: 75%)。

熔點: 206-208°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 1.02 (3H, t, J=7.3 Hz),
1.78-1.87 (2H, m), 2.33-2.36 (4H, m), 2.59 (2H, t, J=5.6 Hz),
3.43-3.47 (4H, m), 3.77 (3H, s), 4.05 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.66
10 (2H, t, J=5.7 Hz), 6.94-7.02 (3H, m), 7.25 (1H, dd, J=4.5 Hz,
9.0 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.95 (1H, s)。

範例 107

[化學式 125]



15 2-{2-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-
喹啉-1-基]乙基}異吲哚-1,3-二酮之製備

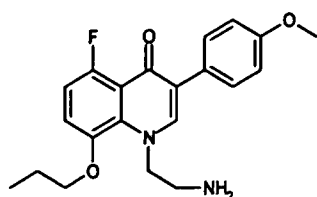
上列化合物係以範例 94 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm: 1.11 (3H, t, J=7.3 Hz),
20 1.85-2.01 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.03-4.12 (4H, m), 4.84 (2H,
t, J=5.6 Hz), 6.84-6.89 (3H, m), 6.92-7.00 (1H, m), 7.56 (2H,

d, J=8.6 Hz), 7.68-7.79 (5H, m)。

範例 108

[化學式 126]



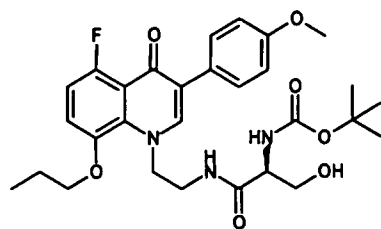
- 5 1-(2-氨基乙基)-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-1H-
喹啉-4-酮之製備

上列化合物係以範例 95 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm: 1.10 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.36
10 (2H, brs), 1.84-1.95 (2H, m), 3.10 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.82
(3H, s), 4.01 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.54 (2H, t, J=6.1 Hz),
6.84-7.02 (4H, m), 7.60-7.64 (3H, m)。

範例 109

[化學式 127]



15

三級丁基 ((S)-1-{2-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基
-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]乙基胺甲酯基}-2-羥基乙基) 氨基
甲酸酯之製備

N-(三級丁氧基羰基)-*L*-絲胺酸(174 mg, 0.85 mmol)、三乙胺(198 mg, 1.96 mmol)、二乙基偶磷基氰酸酯(DEPC, 176 mg, 0.97 mmol)與 DMF(0.5 ml)之 DMF 溶液(0.5 ml)係被連續地添加至 1-(2-胺基乙基)-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙

5 氧基-1*H*-喹啉-4-酮 (300 mg, 0.81 mmol)之 DMF 溶液(1 ml)，且同時冰冷卻，且在室溫下攪拌 20 小時。水係被添加至反應混合物且接著使乙酸乙酯萃取。因此被獲得之有機層係以水飽和氯化鈉溶液沖洗二回。經沖洗之產物係在無水硫酸鈉上被乾燥且接著在減壓下被濃縮。殘餘物係使

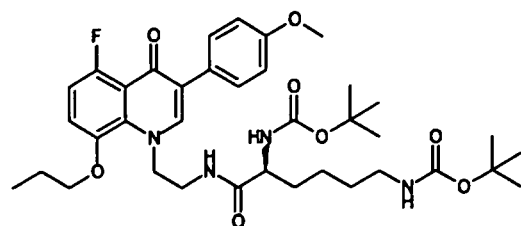
10 用矽膠管柱層析 (二氯甲烷：甲醇 = 40：1 → 30：1)而被純化。經純化的產物係在減壓下被濃縮至乾燥，產生白色非晶形固體之三級丁基((*S*)-1-{2-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4*H*-喹啉-1-基]乙基胺甲鹽基}-2-羥基乙基)氨基甲酸酯 (338 mg, 產率：75%)。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δppm: 1.09 (3H, t, *J*=7.3 Hz), 1.38 (9H, s), 1.87-1.95 (2H, m), 3.08 (1H, brs), 3.45-3.60 (3H, m), 3.69-3.79 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.99 (2H, t, *J*=6.8 Hz), 4.34 (1H, brs), 4.64 (2H, brs), 5.87 (1H, d, *J*=7.9 Hz), 6.56 (1H, dd, *J*=8.9 Hz, 11.7 Hz), 6.73 (2H, d, *J*=8.7 Hz), 6.91 (1H, dd, *J*=4.5 Hz, 9.0 Hz), 7.36 (2H, d, *J*=8.7 Hz), 7.46 (1H, s), 8.26

20 (1H, brs)。

範例 110

[化學式 128]



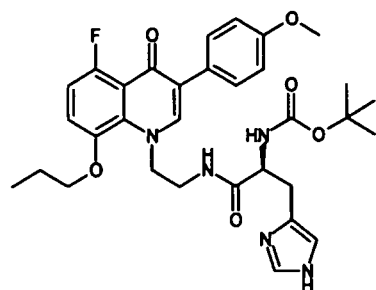
三級丁基((S)-5-三級丁氧基羰基胺基-5-{2-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]乙基胺甲醯基}戊基)氨基甲酸酯之製備

- 5 上列化合物係以範例 109 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm: 0.90-1.05 (4H, m), 1.12 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.37 (9H, s), 1.41 (9H, s), 1.48-1.60 (2H, m), 1.87-1.99 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.91-4.24 (5H, m), 4.53 (1H, brs), 5.27-5.33 (1H, m), 5.75-5.78 (1H, m), 6.43-6.52 (1H, m), 6.84-6.90 (3H, m), 7.39-7.48 (3H, m), 8.09 (1H, brs)。

範例 111

[化學式 129]



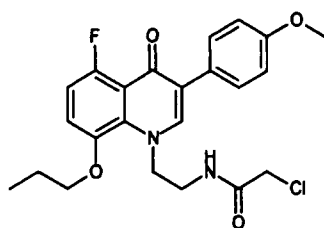
- 15 三級丁基 [(S)-1-{2-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]乙基胺甲醯基}-2-(1H-咪唑基-4-基)乙基]氨基甲酸酯之製備

上列化合物係以範例 109 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.10 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.39 (9H, s), 1.85-2.01 (2H, m), 2.72-2.90 (2H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.77-3.86 (1H, m), 4.02 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 4.30-4.43 (2H, m), 4.82-4.88 (1H, m), 5.82 (1H, brs), 6.57 (1H, s), 6.72-6.84 (3H, m), 6.94-6.99 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.37-7.45 (3H, m), 8.05 (1H, brs)。

範例 112

[化學式 130]



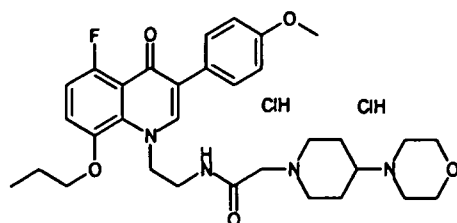
2-氯-N-{2-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]乙基}乙醯胺之製備

上列化合物係以範例 96 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.12 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.90-1.98 (2H, m), 3.64-3.70 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.03 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.72-4.76 (2H, m), 6.51 (1H, dd, $J=9.0$ Hz, 11.7 Hz), 6.78 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.89 (1H, dd, $J=4.5$ Hz, 9.0 Hz), 7.25-7.32 (3H, m), 8.54 (1H, brs)。

範例 113

[化學式 131]



N-{2-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]乙基}-2-(4-咪啉-4-基吡啶-1-基)乙醯胺 二氫氯

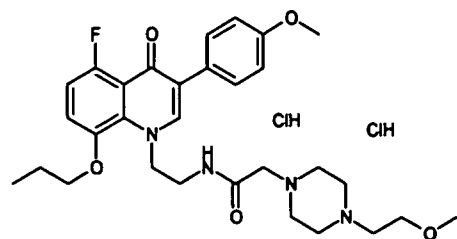
5 化物之製備

上列化合物係以範例 97 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz),
1.75-1.96 (7H, m), 2.50-2.80 (2H, m), 2.85-3.25 (10H, m),
10 3.76 (3H, s), 3.80-3.95 (4H, m), 4.04 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.69
(2H, brs), 6.93-7.02 (3H, m), 7.25 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.1 Hz),
7.64 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.87 (1H, s), 8.69 (1H, brs)。

範例 114

[化學式 132]



15

N-{2-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-

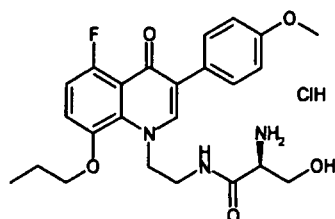
喹啉-1-基]乙基}-2-[4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-基]乙醯胺 二
氫氯化物之製備

上列化合物係以範例 97 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 0.98 (3H, t, $J=7.3$ Hz),
1.76-1.85 (2H, m), 2.95-3.05 (4H, m), 3.25 (3H, s), 3.10-3.30
(2H, m), 3.39-3.64 (10H, m), 3.75 (3H, s), 4.02 (2H, t, $J=6.5$
Hz), 4.68 (2H, brs), 6.91-7.01 (3H, m), 7.23 (1H, dd, $J=4.5$
Hz, 9.1 Hz), 7.59 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.86 (1H, s), 8.57 (1H, t,
10 $J=5.4$ Hz)。

範例 115

[化學式 133]



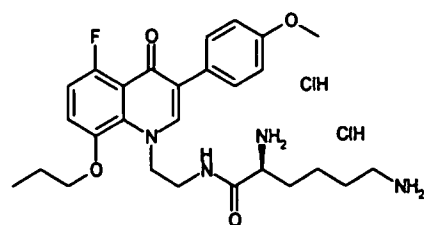
- (S)-2-胺基-N-{2-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-
15 丙氧基-4H-喹啉-1-基]乙基}-3-羥基丙醯胺氫氯化物之製備
4N 乙酸乙酯氫氯化物溶液(5 ml)係被添加至三級丁基
((S)-1-{2-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-
喹啉-1-基]乙基胺甲醯基}-2-羥基乙基)氨基甲酸酯(330 mg,
0.6 mmol)之乙醇溶液(5 ml)且在室溫下攪拌 14 小時。產生
20 的混合物係在減壓下被濃縮。水被添加至殘餘物，其係接
著以乙酸乙酯沖洗。2N 水氫氧化鈉溶液(6 ml)係被添加至

水層以調控其 pH 至 11，接著以二氯甲烷萃取。因此被獲得之有機層係以水飽和氯化鈉溶液沖洗，在無水硫酸鎂上被乾燥，接著在減壓下被濃縮。殘餘物係使用矽膠管柱層析(二氯甲烷:甲醇 = 20 : 1 → 15 : 1) 而被純化。經純化的
 5 產物係在減壓下被濃縮，殘餘物被溶解在乙醇(3 ml)與乙酸乙酯(3 ml)內，且 4N 乙酸乙酯氫氯化物溶液(0.1 ml) 係被添加至其中。混合物係被攪拌且在減壓下被濃縮至乾燥，且自乙酸乙酯再結晶，產生白色粉末之(S)-2-胺基-N-{2-[5-
 10 基}-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]乙基}-3-羥基丙醯胺 氫氯化物 (145 mg, 產率: 50%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.76-1.88 (2H, m), 3.23-3.50 (5H, m), 3.75 (3H, s), 4.05 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.53-4.73 (2H, m), 5.40-5.42 (1H, m), 6.91-7.03 (3H, m), 7.26 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.0 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.7
 15 Hz), 7.80 (1H, s), 8.00 (2H, brs), 8.58 (1H, t, J=5.2 Hz)。

範例 116

[化學式 134]



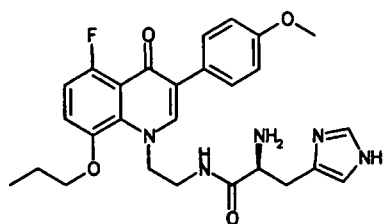
20 (S)-2,6-二胺基己酸{2-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]乙基}醯胺二氫氯化物之製備

上列化合物係以範例 115 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 0.99 (3H, t, $J=7.3$ Hz),
1.00-1.50 (6H, m), 1.77-1.86 (2H, m), 2.57 (2H, t, $J=7.2$ Hz),
5 3.32-3.44 (3H, m), 3.50-3.70 (4H, m), 3.74 (3H, s), 4.00-4.05
(2H, m), 4.53-4.82 (2H, m), 6.91-7.03 (3H, m), 7.24 (1H, dd,
 $J=4.5$ Hz, 9.1 Hz), 7.60 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.86 (1H, s), 8.61
(1H, brs)。

範例 117

10 [化學式 135]



(S)-2-胺基-N-{2-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]乙基}-3-(1H-咪唑基-4-基)丙醯胺之製備

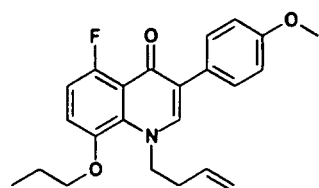
15 上列化合物係以範例 115 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.00 (3H, t, $J=7.3$ Hz),
1.78-1.86 (2H, m), 2.26 (1H, dd, $J=9.3$ Hz, 14.5 Hz), 2.65
(1H, dd, $J=3.8$ Hz, 14.5 Hz), 3.26 (1H, dd, $J=3.8$ Hz, 9.3 Hz),
20 3.30-3.55 (4H, m), 3.73 (3H, s), 3.98-4.05 (2H, m), 4.64 (2H,
brs), 6.61 (1H, s), 6.87-7.01 (3H, m), 7.22 (1H, dd, $J=4.5$ Hz,

9.0 Hz), 7.48 (1H, s), 7.57 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.79 (1H, s), 8.13 (1H, brs)。

範例 118

[化學式 136]



5

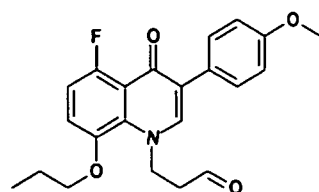
1-丁-3-烯基-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮之製備

上列化合物係以範例 3 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm: 1.09-1.15 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.82-2.03 (2H, m), 2.38-2.64 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.02-4.07 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.55-4.61 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.96-5.15 (2H, m), 5.60-5.89 (1H, m), 6.79-7.08 (4H, m), 7.49 (1H, s), 7.61-7.64 (2H, d, J=8.8 Hz)。

15 範例 119

[化學式 137]



3-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]丙醛之製備

20

1-丁-3-烯基-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮(1.2 g, 3.15 mmol)之二【口+罅】烷(30 ml)-水(10 ml)溶液係被製備。2.6-二甲吡啶(0.674 g, 6.29 mmol)、4%鉞酸溶液(1 ml)與過碘酸鈉(2.69 g, 12.6 mmol)係被添加至溶

5 液，且在室溫下攪拌 30 分鐘。水係被加入至反應混合物，接著該混合物係以二氯甲烷萃取，以水沖洗，且接著在無水硫酸鈉上被乾燥。經乾燥之產物係在減壓下被濃縮，且殘餘物係接著使用矽膠管柱層析(正己烷：乙酸乙酯 = 100 : 0 → 0 : 100)而被純化。經純化的產物係在減壓下被濃

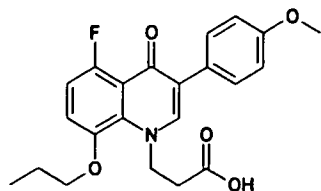
10 縮至乾燥，產生淡黃色粉末之 3-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]丙醛(1.0 g, 產率: 83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.05-1.10 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.75-1.94 (2H, m), 3.04-3.92 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.83 (3H, s), 3.99-4.04 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.76-4.81 (2H, t, $J=6.6$ Hz),

15 6.82-7.06 (4H, m), 7.49-7.68 (3H, m), 9.81 (1H, s)。

範例 120

[化學式 138]



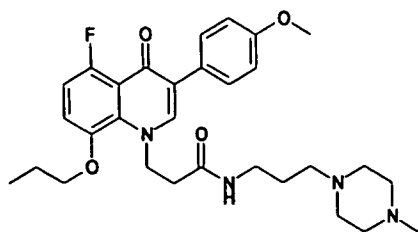
20 3-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]丙酸之製備

3-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]丙醛(1.0 g, 2.61 mmol)被溶解於水 (10 ml)、三級丁醇 (20 ml)與二氯甲烷(20 ml)中。亞氯酸鈉(3.2 g, 35.4 mmol)、2-甲基-2-丁烷(19.86 gm, 283 mmol)與二氫磷酸鈉二水合物 (2 g, 2.61 mmol)係被添加至產生的溶液，且溶液係在室溫下被攪拌 1 小時。水係被添加至反應混合物，混合物係以二氯甲烷萃取，接著以水沖洗且在無水硫酸鈉上被乾燥。經乾燥之產物係在減壓下被濃縮。殘餘物係使用矽膠管柱層析(二氯甲烷：乙酸乙酯 = 50：50 → 0：100)純化。經純化的產物係在減壓下被濃縮至乾燥，產生淡黃色粉末之 3-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]丙酸 (710 mg, 產率: 68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0.96-1.02 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.62-1.91 (2H, m), 2.75-2.80 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 3.76 (3H, s), 4.01-4.07 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.69-4.75 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 6.90-7.03 (3H, m), 7.22-7.29 (1H, m), 7.59-7.63 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.03 (1H, s)。

範例 121

[化學式 139]



3-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]-N-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙基]丙醯胺之製備

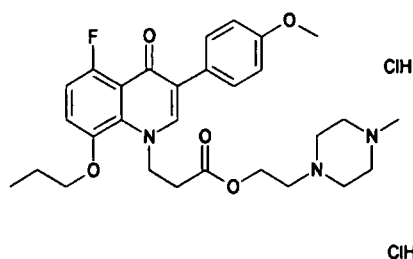
上列化合物係以範例 33 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

5 熔點: 191-192°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 0.99-1.05 (3H, t, J=7.4 Hz),
1.25-1.50 (2H, m), 1.75-1.90 (2H, m), 2.20-2.45 (2H, m),
2.50-3.00 (15H, m), 3.78 (3H, s), 3.98-4.05 (2H, m),
4.75-5.00 (2H, m), 6.94-7.05 (3H, m), 7.26-7.40 (1H, m),
10 7.58-7.62 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.88-7.92 (2H, m).

範例 122

[化學式 140]



2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基 3-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-
15 側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]丙酸酯二氫氯化物之製備

1-(2-羥基乙基)-4-甲基哌啶 (199 mg, 1.38 mmol)、二
環己基碳二亞胺(310 mg, 1.50 mmol)與 4-二甲基氨基吡啶
(168 mg, 1.38 mmol)係被添加至 3-[5-氟-3-(4-甲氧基苯
基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]丙酸 (500 mg, 1.25
20 mmol)之 DMF 溶液 (10 ml)且在室溫下過夜攪拌。水係被
添加至反應混合物，混合物係以二氯甲烷萃取且以水沖

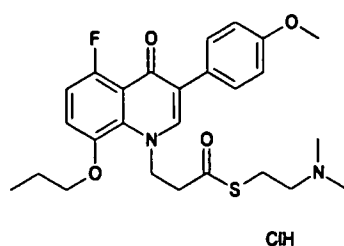
洗，接著在無水硫酸鈉上乾燥。經乾燥之產物係在減壓下被濃縮，且產生的殘餘物係使用矽膠管柱層析(乙酸乙酯 → 二氯甲烷：甲醇 = 10：1)而被純化。殘餘物係被溶解在乙酸乙酯中且 4N 乙酸乙酯氫氯化物溶液係被添加至其中並被攪拌。混合物係在減壓下被濃縮至乾燥，產生淡黃色粉末之 2-(4-甲基 哌啶-1-基)乙基 3-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]丙酸酯二氫氯化物 (110 mg, 產率：17%)。

熔點：150-152°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 0.99-1.05 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.69-1.88 (2H, m), 2.78 (3H, s), 2.87-3.04 (2H, m), 3.10-3.60 (10H, m), 3.77 (3H, s), 4.01-4.11 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.27-4.44 (2H, m), 4.67-4.94 (2H, m), 6.76-7.09 (3H, m), 7.16-7.33 (1H, m), 7.58-7.63 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.07 (1H, s)。

範例 123

[化學式 141]



S-(2-二甲基胺基乙基) 3-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]硫基丙酸酯氫氯化物之製備

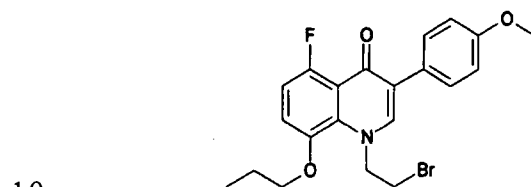
上列化合物係以範例 122 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

熔點: 50-52°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 0.97-1.03 (3H, t, J=7.4 Hz),
1.65-1.88 (2H, m), 2.68 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.93-3.10 (2H,
m), 3.11-3.29 (4H, m), 3.76 (3H, s), 4.04-4.09 (2H, t, J=6.6
5 Hz), 4.68-4.94 (2H, m), 6.90-7.06 (3H, m), 7.26-7.31 (1H, m),
7.61-7.64 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.00 (1H, s), 10.41-10.92 (1H,
br)。

範例 124

[化學式 142]



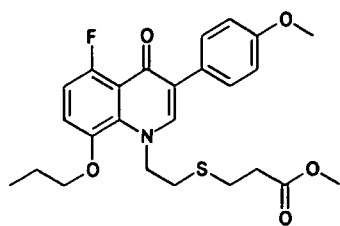
1-(2-溴乙基)-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-1H-喹
啉-4-酮之製備

上列化合物係以範例 17 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δppm: 1.09-1.15 (3H, t, J=7.4 Hz),
1.82-2.03 (2H, m), 3.67-3.72 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.84 (3H, s),
4.01-4.07 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.79-4.85 (2H, t, J=6.8 Hz),
6.88-7.06 (4H, m), 7.53 (1H, s), 7.58-7.63 (2H, m)。

範例 125

20 [化學式 143]



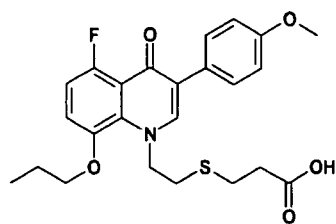
丙酸 3-{2-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]乙基磺基}甲酯之製備

1-(2-氯乙基)-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-1H-喹
 5 啉-4-酮 (3.5 g, 8.98 mmol)、丙酸 3-巰基甲酯(1.19 g, 9.88
 mmol)與碘化鈉(1.48 g, 9.88 mmol)係被添加至 DMF (30 ml)
 且在 80°C 下攪拌 5 小時。水與乙酸乙酯係被添加至反應混
 合物，接著被分離。因此被獲得之有機層係以水沖洗、在
 無水硫酸鎂上乾燥、且接著在減壓下濃縮。殘餘物係使用
 10 矽膠管柱層析(二氯甲烷)而被純化。經純化的產物係在減壓
 下被濃縮至乾燥，產生淡黃色粉末之丙酸 3-{2-[5-氟-3-(4-
 甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]乙基磺基}
 甲酯 (3.2 g, 產率: 75%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 0.99-1.05 (3H, t, J=7.4 Hz),
 15 2.65-2.80 (2H, m), 2.54-2.60 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.70-2.76
 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.88-2.93 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.56 (3H, s),
 3.78 (3H, s), 4.03-4.09 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.68-4.74 (2H, t,
 J=6.9 Hz), 6.85-7.08 (3H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.52-7.67
 (2H, m), 8.06 (1H, s)。

20 範例 126

[化學式 144]



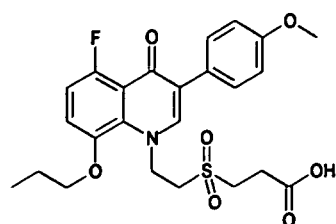
3-{2-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]乙基磺基}丙酸之製備

氮氧化鋰單水合物(31 mg, 0.74 mmol) 與水 (5 ml)係
 5 被添加至甲基 3-{2-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙
 氧基-4H-喹啉-1-基]乙基磺基}丙酸酯 (175 mg, 0.37
 mmol)之乙腈溶液(10 ml)，且混合物係在室溫下攪拌 2 小
 時。反應混合物係以乙酸乙酯沖洗，接著 2N 氫氯酸係被添
 加至水層以使混合物為酸性。經產生的不可溶物質係被分
 10 離，以水沖洗，且接著被乾燥，產生白色粉末之 3-{2-[5-
 氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]乙
 基磺基}丙酸(140 mg, 產率: 82%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 0.96-1.02 (3H, t, J=7.4 Hz),
 1.70-1.90 (2H, m), 2.42-2.47 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.64-2.70
 15 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.85-2.90 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.74 (3H, s),
 3.99-4.04 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.65-4.70 (2H, t, J=6.8 Hz),
 6.91-7.02 (3H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 7.55-7.60 (2H, m),
 8.01 (1H, s), 11.35-12.84 (1H, br)。

範例 127

[化學式 145]



3-{2-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-
喹啉-1-基]乙烷磺醯基}丙酸之製備

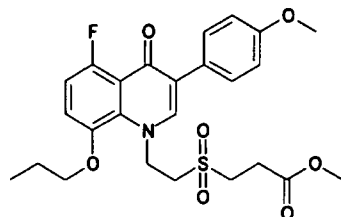
- 5 3-{2-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-
喹啉-1-基]乙基磺醯基}丙酸 (2.26 g, 4.92 mmol) 被溶解在
二氯甲烷 (100 ml)與甲醇(20 ml)的混合溶劑中，間氯過氧
苯甲酸(mCPBA、純度：70%，2.55 g, 10.33 mmol)係被添加
至其中，且混合物係在室溫下被攪拌 1 小時。產生的反應
10 混合物係被冰冷卻。水飽和亞硫酸氫鈉溶液(50 ml)係被添
加至反應混合物，接著以二氯甲烷萃取。因此被獲得之 有
機層係以水沖洗且接著在減壓下濃縮。殘餘物係使用矽膠
管柱層析(二氯甲烷：甲醇 = 100：0 → 100：10) 而被除
化。經純化的產物係在減壓下被濃縮且自乙酸乙酯-正己烷
15 再結晶，產生淡黃色粉末之 3-{2-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-
側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]乙烷磺醯基}丙酸 (2.2 g,
產率：91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0.97-1.03 (3H, t, $J=7.4$ Hz),
1.73-1.96 (2H, m), 2.64-2.70 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 3.37-3.43
20 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 3.66-3.72 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 3.77 (3H, s),
4.05-4.11 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.94-4.99 (2H, t, $J=6.7$ Hz),

6.93-7.06 (3H, m), 7.27-7.30 (1H, m), 7.59-7.63 (2H, m),
8.02 (1H, s)。

範例 128

[化學式 146]



5

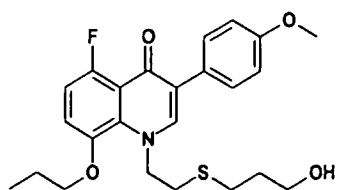
甲基 3-{2-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基
-4H-喹啉-1-基]乙烷磺醯基}丙酸酯之製備

上列化合物係以範例 127 中之相同方式使用適當的起
始材料而被製備。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.07-1.13 (3H, t, $J=7.4$ Hz),
1.84-2.03 (2H, m), 2.84-2.89 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.27-3.33
(2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.51-3.57 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 3.70 (3H, s),
3.83 (3H, s), 4.05-4.09 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.95-5.00 (2H, t,
15 $J=6.9$ Hz), 6.86-6.94 (3H, m), 7.01-7.08 (1H, m), 7.58-7.64
(2H, m), 7.66 (1H, s)。

範例 129

[化學式 147]



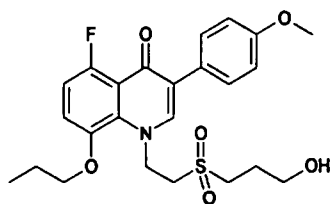
5-氟-1-[2-(3-羥基丙基磺醯基)乙基]-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮之製備

上列化合物係以範例 125 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.07-1.13 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.60-1.75 (2H, m), 1.84-2.03 (2H, m), 2.40-2.60 (2H, m), 2.84-2.89 (2H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.05-4.09 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.62-4.80 (2H, m), 6.86-6.94 (3H, m), 7.01-7.08 (1H, m), 7.58-7.64 (2H, m), 7.66 (1H, s)。

10 範例 130

[化學式 148]



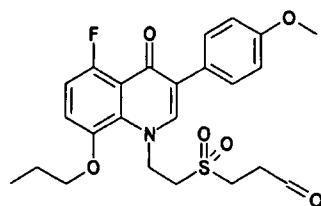
5-氟-1-[2-(3-羥基丙烷-1-磺醯基)乙基]-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮之製備

15 上列化合物係以範例 127 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 0.97-1.03 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.66-1.94 (4H, m), 3.38-3.53 (2H, m), 3.56-3.71 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.03-4.14 (4H, m), 4.67-4.70 (1H, t, $J=5.1$ Hz), 4.93-4.99 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 6.93-7.06 (3H, m), 7.26-7.33 (1H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 8.01 (1H, s)。

範例 131

[化學式 149]



3-{2-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-

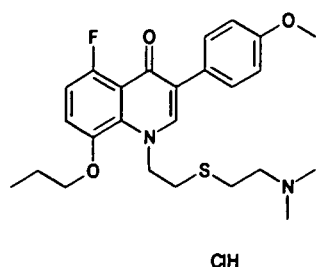
5 喹啉-1-基]乙烷磺基}丙醛之製備

鄰碘氧基苯并酸(IBX, 1.9 g, 6.78 mmol)係被添加至 5-
 氟-1-[2-(3-羥基丙烷-1-磺基)乙基]-3-(4-甲氧基苯基)-8-
 丙氧基-1H-喹啉-4-酮 (2.7 g, 5.65 mmol)之二甲基亞砜
 (DMSO)溶液(3 ml)且在室溫下過夜攪拌。水與乙酸乙酯係
 10 被添加至反應混合物。連續地，不可溶物質係被過濾出，
 且過濾物係接著被分離。因此被獲得之有機層係以水沖洗
 且在減壓下被濃縮。殘餘物係使用矽膠管柱層析(正己烷：
 乙酸乙酯 = 2 : 1 → 0 : 1) 而被純化。經純化之材料係在減
 壓下被濃縮至乾燥，產生白色粉末之 3-{2-[5-氟-3-(4-甲氧
 15 基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]乙烷磺基}丙
 醛(1.8 g, 產率: 67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0.97-1.03 (3H, t, $J=7.4$ Hz),
 1.82-2.03 (2H, m), 2.80-3.01 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m),
 3.60-3.70 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.03-4.09 (2H, t, $J=6.8$ Hz),
 20 4.90-5.10 (2H, m), 6.93-7.06 (3H, m), 7.26-7.33 (1H, m),
 7.59-7.62 (2H, m), 8.01 (1H, s), 9.67 (1H, s)。

範例 132

[化學式 150]



1-[2-(2-二甲基胺基乙基磺基)乙基]-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮氫氯化物之製備

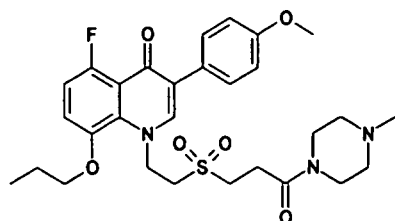
5 上列化合物係以範例 125 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

熔點: 93-95°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 0.99-1.05 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.69-1.94 (2H, m), 2.69 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.85-3.04 (4H, m), 3.11-3.28 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.03-4.08 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.64-4.87 (2H, m), 6.73-7.09 (3H, m), 7.12-7.34 (1H, m), 7.63-7.67 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.14 (1H, s), 10.62-11.04 (1H, br)。

範例 133

15 [化學式 151]



5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[3-(4-甲基哌啶-1-基)-3-側氧基-丙烷-1-磺基]乙基}-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮之製備

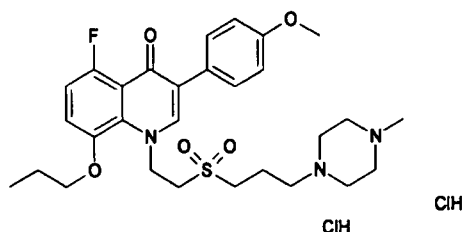
上列化合物係以範例 33 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

熔點: 85-88°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 0.97-1.03 (3H, t, J=7.4 Hz),
 5 1.78-1.96 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.29-2.45 (4H, m), 2.75-2.80
 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.30-3.50 (6H, m), 3.65-3.70 (2H, t, J=6.7
 Hz), 4.05-4.11 (2H, t, J= 6.7 Hz), 4.95-5.00 (2H, t, J=6.7 Hz),
 6.91-7.06 (3H, m), 7.27-7.32 (1H, m), 7.60-7.64 (2H, d,
 J=8.8 Hz), 8.03 (1H, s)。

10 範例 134

[化學式 152]



5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙烷
 -1-磺醯基]乙基}-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮二氫氯化物之製
 15 備

N-甲基哌啶 (0.455 mg, 4.54 mmol) 係被添加至
 3-{2-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉
 -1-基]乙烷磺醯基}丙醛(1.8 g, 3.79 mmol)之甲醇溶液(20
 ml)，且同時冰冷卻，接著產生的混合物係在室溫下被攪拌
 20 1 小時。氰硼氫化鈉(0.238 g, 3.79 mmol)與乙酸(2 ml)係被
 添加至產生的混合物且在室溫下攪拌 3 小時。水係被添加

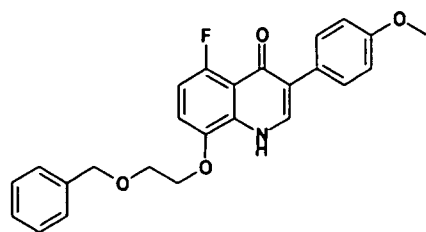
至反應混合物，接著混合物係使用乙酸乙酯萃取。萃取物係以水飽和碳酸氫鈉溶液沖洗且在減壓下被濃縮。殘餘物係使用矽膠管柱層析（二氯甲烷：甲醇 = 100 : 0 → 10 : 1）而被純化。經純化的產物係在減壓下被濃縮，且 4N 乙酸乙酯氫氯化物溶液係被添加至殘餘物之乙酸乙酯溶液。因此而產生的不可溶物質係被懸浮，產生黃色粉末之 5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-1-{2-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙烷-1-磺醯基]乙基}-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮二氫氯化物(360 mg, 產率: 15%)。

10 熔點: 72-74°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 0.98-1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.78-1.96 (2H, m), 2.12-2.34 (2H, m), 2.80 (3H, s), 3.00-3.75 (14H, m), 3.77 (3H, s), 4.06-4.12 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.98-5.03 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.94-7.07 (3H, m), 7.28-7.33 (1H, m), 7.61-7.64 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.05 (1H, s)。

範例 135

[化學式 153]



8-(2-苄基氧基乙氧基)-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-1H-喹啉

20 -4-酮之製備

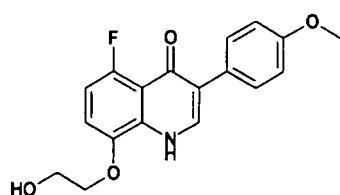
上列化合物係以範例 1 中之相同方式使用適當的起始

材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 3.77 (3H, s), 3.87-3.90 (2H, t, $J=4.3$ Hz), 4.35-4.38 (2H, t, $J=4.3$ Hz), 4.58 (2H, s), 6.80-7.00 (3H, m), 7.10-7.32 (6H, m), 7.54-7.57 (2H, m),
5 7.79-7.82 (1H, d, $J=6.2$ Hz), 11.49 (1H, d, $J=5.2$ Hz)。

範例 136

[化學式 154]



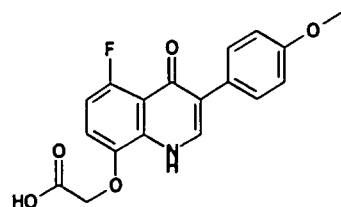
5-氟-8-(2-羥基乙氧基)-3-(4-甲氧基苯基)-1H-喹啉-4-
10 酮之製備

20% 鈹氫氧化物/碳(5.0 g)係被添加至 8-(2-苄基氧基乙氧基)-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-1H-喹啉-4-酮 (6.3 g, 15.0 mmol)之乙醇溶液(50 ml)，接著進行氫取代反應。混合物係在室溫下被攪拌 4 小時。在反應完成後，催化劑係被移除
15 且混合物係在減壓下被濃縮。殘餘物係使用矽膠管柱層析(二氯甲烷：甲醇 = 100：0 $\rightarrow$ 20：1)而被純化。經純化之材料係在減壓下被濃縮至乾燥，產生淡黃色粉末之 5-氟-8-(2-羥基乙氧基)-3-(4-甲氧基苯基)-1H-喹啉-4-酮 (5.2 g, 產率：99%)。

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 3.77 (3H, s), 3.79-3.83 (2H, t, $J=4.7$ Hz), 4.12-4.16 (2H, t, $J=4.7$ Hz), 6.84-6.96 (3H, m), 7.12-7.17 (1H, m), 7.53-7.57 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.85 (1H, s)。

範例 137

[化學式 155]



[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-1,4-二氫-喹啉-8-基

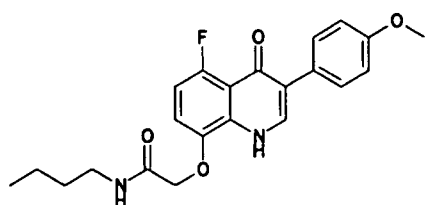
5 氧基]乙酸之製備

上列化合物係以範例 120 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 3.80 (3H, s), 4.92 (2H, s), 6.85-6.92 (3H, m), 7.11-7.16 (1H, m), 7.53-7.57 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.80-7.82 (1H, d, $J=6.2$ Hz), 11.46-11.49 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 13.10-13.30 (1H, br).

範例 138

[化學式 156]



15 正丁基-2-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-8-基氧基]乙醯胺之製備

上列化合物係以範例 33 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

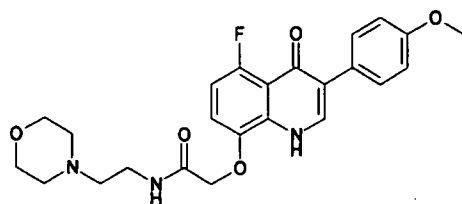
淡褐色粉末

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0.84-0.90 (7.2 Hz),

1.10-1.60 (4H, m), 3.15-3.23 (2H, q, J=6.5 Hz), 3.76 (3H, s),
4.66 (2H, s), 6.87-6.96 (3H, m), 7.11-7.16 (1H, m), 7.55-7.59
(2H, d, J=8.5 Hz), 8.31-8.35 (1H, t, 5.8 Hz), 11.68 (1H, brs).

範例 139

5 [化學式 157]



2-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-1,4-二氫-喹啉-8-
基氧基]-N-(2-咪啉-4-基乙基)乙醯胺之製備

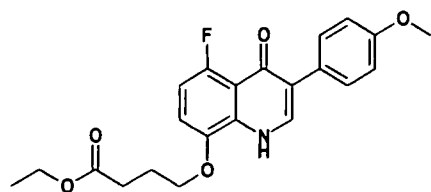
10 上列化合物係以範例 33 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

熔點: 180-182°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 2.40-2.50 (2H, m),
3.10-3.14 (2H, m), 4.45 (2H, s), 3.28-3.54 (4H, m), 3.75 (3H,
s), 3.80-4.21 (4H, m), 6.84-6.95 (3H, m), 7.10-7.15 (1H, m),
15 7.51-7.54 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.20-8.50 (1H, m)。

範例 140

[化學式 158]



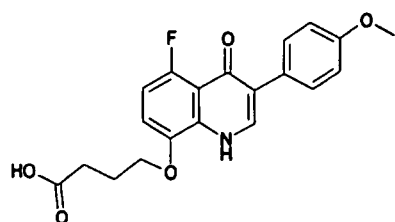
20 丁酸 4-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-1,4-二氫喹啉
-8-基氧基]乙酯之製備

上列化合物係以範例 1 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm: 1.22-1.27 (3H, t, J=7.1 Hz),
2.16-2.26 (2H, m), 2.54-2.59 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.81 (3H, s),
5 4.10-4.20 (4H, m), 6.75-6.94 (4H, m), 7.55-7.72 (2H, m),
7.72-7.75 (1H, d, J=6.1 Hz), 9.49-9.51 (1H, d, J=5.2 Hz)。

範例 141

[化學式 159]



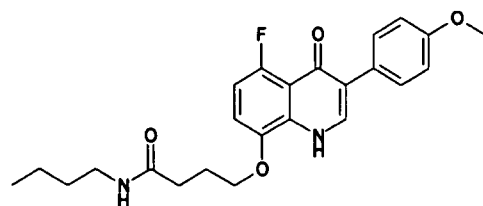
10 4-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-1,4-二氫-喹啉-8-基氧基]丁酸之製備

上列化合物係以範例 32 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 1.89-2.01 (2H, m),
15 2.42-2.45 (2H, m), 3.69 (3H, s), 4.05-4.10 (2H, t, J=6.1 Hz),
6.76-6.89 (3H, m), 7.02-7.07 (1H, m), 7.45-7.49 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.71-7.73 (1H, d, J=5.4 Hz), 11.21-11.23 (1H, d, J=4.9 Hz), 11.6-12.5 (1H, br)。

範例 142

20 [化學式 160]



正丁基-4-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-1,4-二氫
喹啉-8-基氧基]丁基醯胺之製備

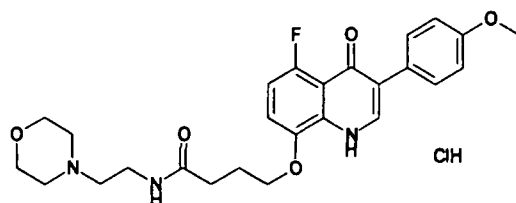
5 上列化合物係以範例 33 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

白色非晶形

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 0.79-0.86 (3H, t, $J=7.1$ Hz),
1.15-1.40 (4H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.29-2.35 (2H, t, $J=7.3$
Hz), 2.99-3.10 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.10-4.15 (2H, t, $J=6.2$
10 Hz), 6.84-6.95 (3H, m), 7.10-7.16 (1H, m), 7.52-7.56 (2H, t,
 $J=8.6$ Hz), 7.70-7.85 (2H, m), 11.27 (1H, brs)。

範例 143

[化學式 161]



15 4-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-1,4-二氫-喹啉-8-
基氧基]-N-(2-咪啉-4-基乙基)丁基醯胺氫氯化物之製備

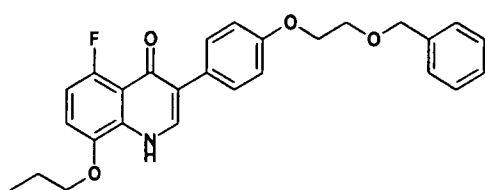
上列化合物係以範例 33 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

熔點: 180-182°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 2.02-2.07 (2H, m),
 2.40-2.43 (2H, m), 2.94-3.26 (6H, m), 3.28-3.54 (4H, m),
 3.75 (3H, s), 3.80-4.21 (4H, m), 6.84-6.95 (3H, m), 7.10-7.15
 (1H, m), 7.51-7.54 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.20-8.50 (1H, m),
 5 10.60-11.10 (1H, br)。

範例 144

[化學式 162]



3-[4-(2-苄基氧基乙氧基)苯基]-5-氟-8-丙氧基-1H-喹啉

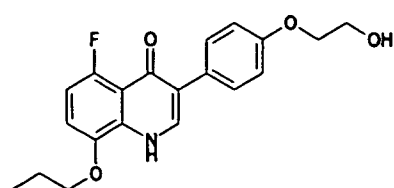
10 -4-酮之製備

上列化合物係以範例 1 中之相同方式使用適當的起始
 材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.03-1.09 (3H, t, $J=7.4$ Hz),
 1.80-1.91 (2H, m), 3.81-3.85 (2H, m), 4.03-4.08 (2H, t, $J=6.6$
 15 Hz), 4.63 (2H, s), 6.79-6.93 (4H, m), 7.30-7.37 (5H, m),
 7.53-7.57 (2H, m), 7.69-7.72 (1H, d, $J=6.1$ Hz), 9.05-9.08
 (1H, d, $J=5.7$ Hz)。

範例 145

[化學式 163]



20

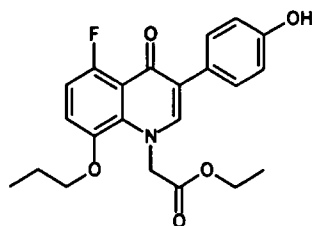
5-氟-3-[4-(2-羥基乙氧基)苯基]-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮之製備

上列化合物係以範例 136 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.06-1.09 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.81-1.90 (2H, m), 3.70-3.75 (2H, m), 3.99-4.03 (2H, m), 4.09-4.14 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 4.80-4.93 (1H, m), 6.86-6.97 (3H, m), 7.13-7.18 (1H, m), 7.53-7.57 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.79-7.87 (1H, m), 11.0-11.5 (1H, m)。

10 範例 146

[化學式 164]



乙酸 [5-氟-3-(4-羥基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]乙酯之製備

15 乙酸 [5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]乙酯 (4.0 g, 9.6 mmol) 被溶解在二氯甲烷 (20 ml)。1M-三溴化硼二氯甲烷溶液 (35 ml, 35 mmol) 係被滴狀添加至在 -10°C 下之溶解。在相同溫度下攪拌 2 小時，水係被加入至反應混合物，接著以二氯甲烷萃取。因此被獲得

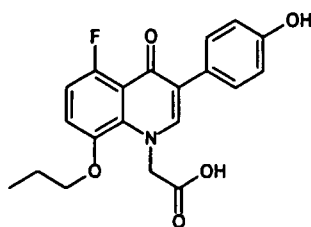
20 之有機層係在減壓下被濃縮。殘餘物係使用矽膠管柱層析 (二氯甲烷：甲醇 = 50：1 $\rightarrow$ 15：1) 而被純化。經純化的產

物係在減壓下被濃縮至乾燥，產生黃色粉末之乙酸[5-氟-3-(4-羥基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]乙酯 (2.7 g, 產率: 57%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 0.97 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.19 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.69-1.77 (2H, m), 3.95 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.14 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.29 (2H, s), 6.76 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J=9.0$ Hz, 11.7 Hz), 7.21 (1H, dd, $J=4.5$ Hz, 9.0 Hz), 7.45 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.95 (1H, s), 9.41 (1H, s)。

範例 147

10 [化學式 165]



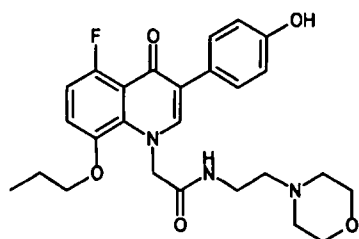
[5-氟-3-(4-羥基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]乙酸之製備

15 上列化合物係以範例 32 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 0.98 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.73-1.82 (2H, m), 3.95 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 5.21 (2H, s), 6.76 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J=9.0$ Hz, 11.6 Hz), 7.20 (1H, dd, $J=4.5$ Hz, 9.0 Hz), 7.45 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.95 (1H, s), 9.40 (1H, s), 12.50 (1H, brs)。

範例 148

[化學式 Chem. 166]



2-[5-氟-3-(4-羥基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]-N-(2-哌啶-4-基乙基)乙醯胺之製備

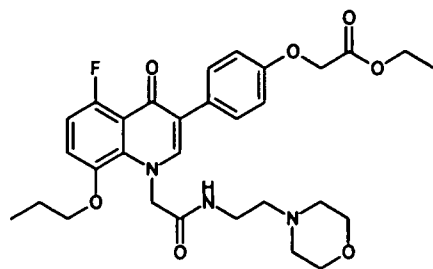
- 5 4-(2-胺基乙基) 哌啶(184 mg, 1.41 mmol), 1-(3-di 甲基
胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺氫氯化物 (WSC, 295 mg, 1.54
mmol)及 1-羥基苯并三唑 (HOBt, 215 mg, 1.41 mmol)係被
添加至[5-氟-3-(4-羥基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-
1-基]乙酸 (500 mg, 1.34 mmol)之 DMF 溶液 (7 ml)且接
10 著混合物係在室溫下被反應 23 小時。水與三乙胺係被添加
至反應混合物以使該反應混合物呈鹼性，接著使用乙酸乙
酯萃取。因此被獲得之有機層係以水飽和氯化鈉溶液沖
洗，且接著在減壓下濃縮減壓。殘餘物係使用矽膠管柱層
析(二氯甲烷：甲醇 = 30：1 → 10：1)而被純化。經純化的
15 產物係在減壓下被濃縮，且殘餘物係自乙酸乙酯再結晶，
產生白色粉末之 2-[5-氟-3-(4-羥基苯基)-4-側氧基-8-丙氧
基-4H-喹啉-1-基]-N-(2-哌啶-4-基乙基)乙醯胺 (157 mg, 產
率：24%)。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 0.94 (3H, t, J=7.3 Hz),
20 1.70-1.78 (2H, m), 2.29-2.33 (6H, m), 3.17 (2H, q, J=6.3 Hz),
3.44-3.52 (4H, m), 3.92 (2H, t, J=6.8 Hz), 5.12 (2H, s), 6.75

(2H, d, $J=8.7$ Hz), 6.94 (1H, dd, $J=8.9$ Hz, 11.6 Hz), 7.16 (1H, dd, $J=4.5$ Hz, 9.0 Hz), 7.44 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.91 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 9.50 (1H, s)。

範例 149

5 [化學式 167]



乙酸 (4-{5-氟-1-[(2-咪啉-4-基乙基胺甲鹽基)甲基]-4-側氧基-8-丙氧基-1,4-二氫喹啉-3-基}苯氧之製備基)乙酯

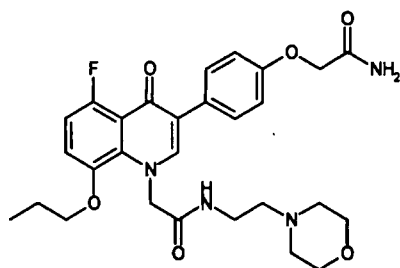
碳酸鉀 (129 mg, 0.93 mmol)及乙酸溴乙酯(114 mg, 10 0.68 mmol)係被添加至 2-[5-氟-3-(4-羥基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基]-N-(2-咪啉-4-基乙基)乙鹽胺 (300 mg, 0.62 mmol)之 DMF 溶液 (4 ml), 接著在室溫下攪拌 87 小時。水與乙酸乙酯係被添加至反應混合物且反應混合物係被分離。因此被獲得之有機層係以水飽和氯化鈉溶液沖 15 洗, 且在減壓下被濃縮。殘餘物係使用矽膠管柱層析 (二氯甲烷 : 甲醇 = 50 : 1 $\rightarrow$ 20 : 1)而被純化。經純化的產物係在減壓下被濃縮, 產生油性物質之乙酸 [(4-{5-氟-1-[(2-咪啉-4-基乙基胺甲鹽基)甲基]-4-側氧基-8-丙氧基-1,4-二氫喹啉-3-基}苯氧基)乙酯 (306 mg, 產率: 87%)。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.02 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.30 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.79-1.88 (2H, m), 2.30-2.43 (6H, m), 3.35 (2H,

q, J=6.0 Hz), 3.48-3.52 (4H, m), 3.91 (2H, t, J=6.9 Hz), 4.26 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.59 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.76-6.96 (5H, m), 7.37 (1H, s), 7.51 (2H, d, J=8.8 Hz)。

範例 150

5 [化學式 168]



2-(4-{5-氟-1-[(2-咪啉-4-基-乙基胺甲鹽基)甲基]-4-側
氧基-8-丙氧基-1,4-二氫喹啉-3-基}苯氧基)乙醯胺之製備

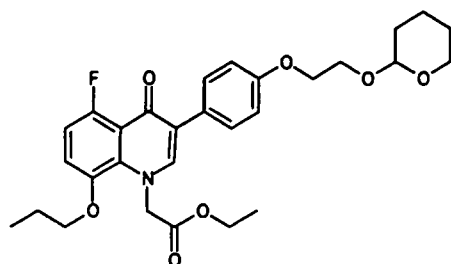
乙 酸 (4-{5-氟-1-[(2-咪啉-4-基-乙基胺甲鹽基)甲
10 基]-4-側氧基-8-丙氧基-1,4-二氫喹啉-3-基}苯氧基)乙酯
(300 mg)係被添加至 7N 氫甲醇溶液(15 ml)且接著在 70°C
下被攪拌 43 小時。混合物係被冷卻至室溫且在減壓下被濃
縮。殘餘物係使用矽膠管柱層析 (二氯甲烷 : 甲醇 = 50 :
1 → 9 : 1 → 乙酸乙酯 : 甲醇 = 10 : 1)而被純化。經純化
15 的產物係在減壓下被濃縮，且殘餘物係自乙酸乙酯-正己烷
再結晶，產生淡黃色粉末之 2-(4-{5-氟-1-[(2-咪啉-4-基-乙
基胺甲鹽基)甲基]-4-側氧基-8-丙氧基-1,4-二氫喹啉-3-
基}phen 氧基)乙醯胺 (100 mg, 產率: 35%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 0.95 (3H, t, J=7.3 Hz),
20 1.72-1.81 (2H, m), 2.32-2.34 (6H, m), 3.18 (2H, q, J=6.5 Hz),
3.50-3.54 (4H, m), 3.94 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.43 (2H, s), 5.14

(2H, s), 6.92-7.00 (3H, m), 7.19 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.0 Hz),
7.39 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.91-7.93
(2H, brs).

範例 151

5 [化學式 169]



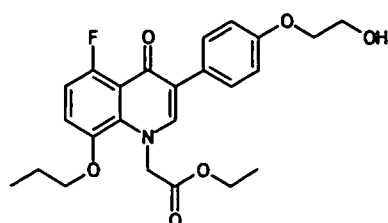
乙酸 (5-氟-4-側氧基-8-丙氧基-3-{4-[2-(四氫吡喃-2-
基氧基)乙氧基]苯基}-4H-喹啉-1-基)乙酯之製備

10 上列化合物係以範例 149 中之相同方式使用適當的起
始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.05 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.27
(3H, t, J=7.1 Hz), 1.53-1.74 (6H, m), 1.80-1.88 (2H, m),
3.50-3.60 (1H, m), 3.83-3.91 (2H, m), 3.95 (2H, t, J=6.8 Hz),
4.03-4.08 (1H, m), 4.16-4.28 (4H, m), 4.72 (1H, brs), 5.10
15 (2H, s), 6.84-7.00 (4H, m), 7.35 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8
Hz)。

範例 152

[化學式 170]



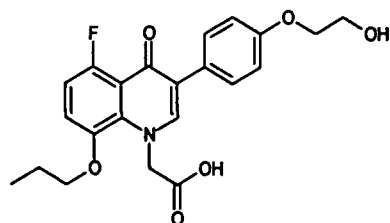
乙酸 {5-氟-3-[4-(2-羥基乙氧基)苯基]-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基} 乙酯之製備

2N 氫氯酸 (6.3 ml) 係被添加至乙酸 (5-氟-4-側氧基-8-丙氧基-3-{4-[2-(四氫 pyran-2-基氧基)乙氧基]苯基}-4H-
 5 喹啉-1-基) 乙酯 (840 mg, 1.59 mmol) 之乙醇溶液 (20 ml) 且在 50°C 下攪拌 2 小時。產生的混合物係被冷卻至室溫且在減壓下被濃縮。乙酸乙酯與水係被添加至殘餘物，接著被分離。因此被獲得之有機層係以水飽和氯化鈉溶液沖洗，且在減壓下被濃縮。殘餘物係使用矽膠管柱層析 (二氯甲
 10 烷：甲醇 = 30 : 1 → 15 : 1) 而被純化。經純化的產物 係在減壓下被濃縮，產生淡黃色油性物質之乙酸 {5-氟-3-[4-(2-羥基乙氧基)苯基]-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基} 乙酯 (627 mg, 產率：89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.05 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.27
 15 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.79-1.88 (3H, m), 3.92-3.98 (4H, m), 4.08-4.12 (2H, m), 4.24 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.10 (2H, s), 6.84-7.00 (4H, m), 7.35 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.8$ Hz).

範例 153

[化學 171]



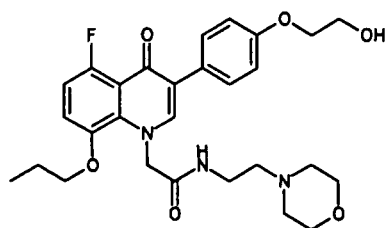
{5-氟-3-[4-(2-羥基乙氧基)苯基]-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基}乙酸之製備

上列化合物係以範例 32 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 0.98 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.71-1.85 (2H, m), 3.72 (2H, m), 3.93-4.02 (4H, m), 4.87 (1H, brs), 5.22 (2H, s), 6.93-7.02 (3H, m), 7.22 (1H, dd, $J=4.5$ Hz, 9.0 Hz), 7.57 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.00 (1H, s), 12.50 (1H, brs)。

10 範例 154

[化學式 172]



2-{5-氟-3-[4-(2-羥基乙氧基)苯基]-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基}-*N*-(2-咪啉-4-基乙基)乙醯胺之製備

15 上列化合物係以範例 148 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

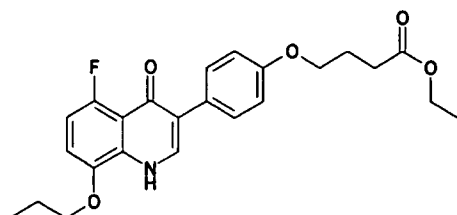
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 0.95 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.72-1.79 (2H, m), 2.30-2.40 (6H, m), 3.18 (2H, q, $J=5.9$ Hz), 3.50-3.53 (4H, m), 3.69-3.74 (2H, m), 3.91-4.00 (4H, m), 4.91 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 5.14 (2H, s), 6.92-6.98 (3H, m), 7.18 (1H, dd, $J=4.4$ Hz, 9.0 Hz), 7.57 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.90-7.93

20

(2H, brs)。

範例 155

[化學式 173]



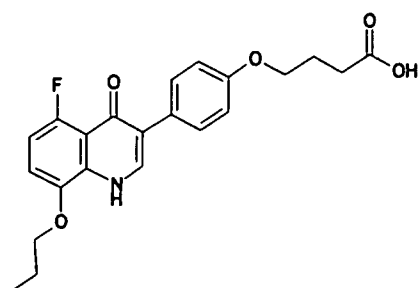
- 5 丁酸 4-[4-(5-氟-4-側氧基-8-丙氧基-1,4-二氫-喹啉-3-基)苯氧基]乙酯之製備

上列化合物係以範例 1 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δppm: 1.07-1.13 (3H, t, J=7.4 Hz),
 10 1.25-1.31 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.87-1.98 (2H, m), 2.10-2.17 (2H, m), 2.51-2.57 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.00-4.21 (6H, m), 6.83-6.93 (4H, m), 7.55-7.59 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.72-7.75 (1H, d, J=6.1 Hz), 8.93 (1H, brs)。

範例 156

- 15 [化學式 174]



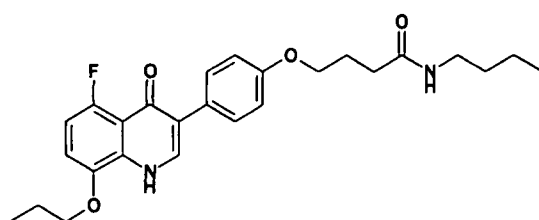
4-[4-(5-氟-4-側氧基-8-丙氧基-1,4-二氫-喹啉-3-基)phen 氧基]丁酸之製備

上列化合物係以範例 32 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 0.93-1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.69-1.91 (4H, m), 2.28-2.34 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.89-3.94 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.00-4.05 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.67-6.87 (3H, m), 7.03-7.08 (1H, m), 7.43-7.47 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.71-7.73 (1H, d, J=6.3 Hz), 11.18-11.20 (1H, d, J=6.0 Hz), 11.5-12.2 (1H, br)。

範例 157

10 [化學式 175]



正丁基-4-[4-(5-氟-4-側氧基-8-丙氧基-1,4-二氫喹啉-3-基)phen 氧基]丁基醯胺之製備

15 上列化合物係以範例 33 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

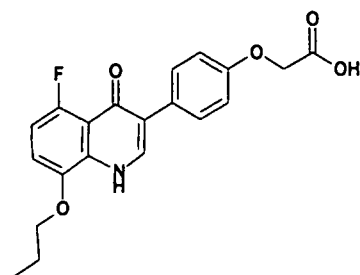
白色非晶形

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 0.81-0.87 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.01-1.08 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.20-1.40 (4H, m), 1.80-1.95 (4H, m), 2.19-2.25 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.00-3.40 (2H, m), 3.93-3.99 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.07-4.13 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.84-6.93 (3H, m), 7.11-7.16 (1H, m), 7.51-7.54 (2H, d,

$J=8.5$ Hz), 7.82 (2H, m), 11.24 (1H, brs)。

範例 158

[化學式 176]



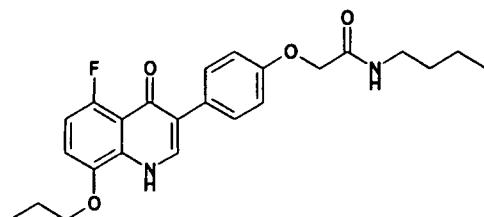
5 [4-(5-氟-4-側氧基-8-丙氧基-1,4-二氫喹啉-3-基)phen
氧基]乙酸之製備

上列化合物係以範例 2 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.03-1.09 (3H, t, $J=7.4$ Hz),
10 1.78-1.92 (2H, m), 4.09-4.14 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 4.70 (2H, s),
6.86-6.97 (3H, m), 7.13-7.18 (1H, m), 7.51-7.56 (2H, m),
7.80-7.83 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 11.27-11.29 (1H, d, $J=6.0$ Hz),
12.99 (1H, brs)。

範例 159

15 [化學式 177]



正丁基-2-[4-(5-氟-4-側氧基-8-丙氧基-1,4-二氫喹啉-3-
基)苯氧基]乙醯胺之製備

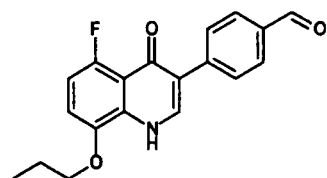
上列化合物係以範例 33 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

白色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 0.83-0.88 (3H, t, J=7.2 Hz),
 5 1.02-1.08 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.23-1.50 (4H, m), 1.80-1.88 (2H, m), 3.08-3.16 (2H, m), 4.08-4.13 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.47 (2H, s), 6.85-6.97 (3H, m), 7.12-7.17 (1H, m), 7.53-7.56 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.80 (1H, s), 8.03-8.08 (1H, t, J=5.5 Hz), 11.24 (1H, brs)。

10 範例 160

[化學式 178]



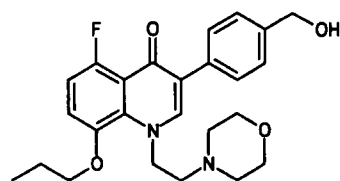
4-(5-氟-4-側氧基-8-丙氧基-1,4-二氫喹啉-3-基)苯醛之製備

15 上列化合物係以範例 2 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm: 1.11 (3H, t, J=7.3 Hz),
 1.86-2.00 (2H, m), 4.12 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.85-6.98 (2H, m),
 7.84-7.93 (5H, m), 8.90 (1H, brs), 10.02 (1H, s).

20 範例 161

[化學式 179]



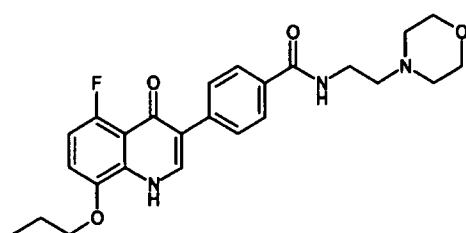
5-氟-3-[4-(4-喹啉-4-基哌啶-1-羰基)苯基]-8-丙氧基
-1H-喹啉-4-酮之製備

上列化合物係以範例 106 中之相同方式使用適當的起
5 始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.01 (3H, t, $J=7.3$ Hz),
1.74-1.86 (2H, m), 2.32-2.35 (4H, m), 2.59 (2H, t, $J=5.4$ Hz),
3.51-3.54 (4H, m), 4.04 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 4.50 (2H, d, $J=4.5$
Hz), 4.66 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 5.22 (1H, brs), 6.99 (1H, dd,
10 $J=8.9$ Hz, 11.6 Hz), 7.22-7.33 (3H, m), 7.61 (2H, d, $J=8.2$
Hz), 7.97 (1H, s)。

範例 162

[化學式 180]



15 4-(5-氟-4-側氧基-8-丙氧基-1,4-二氫喹啉-3-
基)-N-(2-喹啉-4-基乙基)苯醯胺之製備

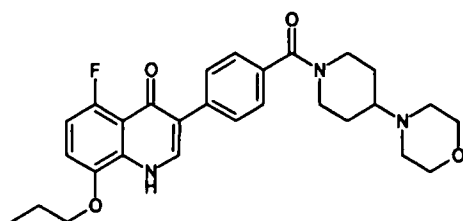
上列化合物係以範例 73 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.02 (3H, t, $J=7.3$ Hz),

1.75-1.89 (2H, m), 2.38-2.50 (6H, m), 3.38 (2H, q, J=6.3 Hz),
3.53-3.61 (4H, m), 4.08 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.92 (1H, dd,
J=8.7 Hz, 12.0 Hz), 7.15 (1H, dd, J=3.9 Hz, 8.8 Hz), 7.71
(2H, d, J=8.5 Hz), 7.89 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.94 (1H, s), 8.41
5 (1H, t, J=5.5 Hz), 11.46 (1H, brs).

範例 163

[化學式 181]



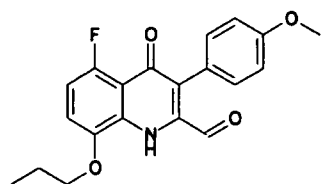
5-氟-3-[4-(4-哌啶-4-基-哌啶-1-羰基)苯基]-8-丙氧基
10 -1H-喹啉-4-酮之製備

上列化合物係以範例 73 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 1.02 (3H, t, J=7.3 Hz),
1.30-1.38 (2H, m), 1.75-1.89 (4H, m), 2.34-2.49 (4H, m),
15 2.79-3.02 (2H, m), 3.61-3.69 (6H, m), 4.08 (2H, t, J=6.4 Hz),
4.42 (1H, brs), 6.92 (1H, dd, J=8.8 Hz, 12.0 Hz), 7.15 (1H,
dd, J=3.9 Hz, 8.8 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.67 (2H, d,
J=8.2 Hz), 7.92 (1H, s), 11.45 (1H, brs).

範例 164

20 [化學式 182]



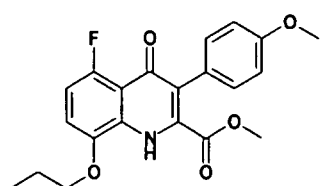
5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-1,4-二氫喹啉-2-甲醛之製備

5 上列化合物係以範例 2 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.10-1.16 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.86-2.00 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.02-4.07 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 6.72-6.91 (1H, m), 6.92-7.05 (3H, m), 7.31-7.43 (2H, m), 9.25 (1H, brs), 9.77 (1H, s)。

10 範例 165

[化學式 183]



甲基 5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-1,4-二氫喹啉-2-羧酸之製備

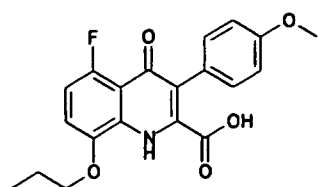
15 上列化合物係以範例 2 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.10-1.16 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.85-2.05 (2H, m), 3.70 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.10-4.15 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 6.75-6.99 (4H, m), 7.12-7.22 (2H, m), 9.36 (1H, brs).

20

範例 166

[化學式 184]



5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-1,4-二氫喹

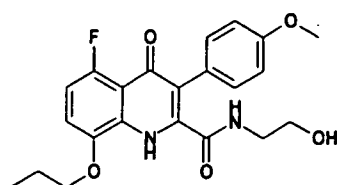
5 啉-2-羧酸之製備

上列化合物係以範例 32 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 1.00-1.06 (3H, t, J=7.4 Hz),
1.69-1.92 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.10-4.15 (2H, t, J=6.5 Hz),
10 6.88-6.97 (3H, m), 7.12-7.23 (3H, m), 10.78 (1H, brs),
13.00-15.00 (1H, br).

範例 167

[化學式 185]



15 2-羥基乙基 5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-1,4-二氫喹啉-2-甲醯胺之製備

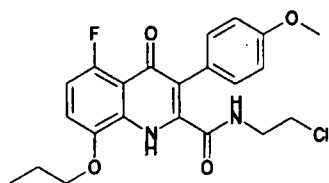
乙醇胺 (10 ml)係被添加至甲基 5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-1,4-二氫喹啉-2-羧酸(3.2 g, 7.78 mmol) 且 100°C 下被攪拌 3 小時。混合物係被冷卻至
20 室溫且使用矽膠管柱層析 (二氯甲烷 : 甲醇 = 100 : 0 →

20 : 1)純化。經純化之材料係在減壓下被濃縮至乾燥，產生淡黃色非晶形固體之 2-羥基乙基 5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-1,4-二氫喹啉-2-甲醯胺(3.0g, 產率：93%)。

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0.99-1.05 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.69-1.95 (2H, m), 2.92-3.17 (4H, m), 3.76 (3H, s), 4.08-4.13 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.32-4.57 (1H, m), 6.86-6.93 (3H, m), 7.15-7.21 (3H, m), 8.13-8.33 (1H, m), 11.09 (1H, brs).

範例 168

10 [化學式 186]



5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-1,4-二氫喹啉-2-羧基-(2-氯乙基)醯胺之製備

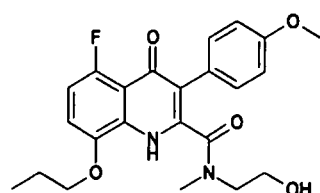
三苯基 膦 (2.47 g, 9.8 mmol) 與四氯化碳 (1.4 g, 9.1 mmol) 係被添加至 5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-1,4-二氫-喹啉-2-羧基-(2-羥基乙基)醯胺 (3.0 g, 7.24 mmol)之 THF 溶液 (30 ml)且在回流下被加熱 2 小時。混合物係被冷卻至室溫且水係被添加至其中，接著以二氯甲烷萃取。因此被獲得之有機層係以水沖洗，在無水硫酸鈉上乾燥，且接著在減壓下被濃縮。殘餘物係使用矽膠管柱層析 (二氯甲烷：甲醇 = 100 : 0 $\rightarrow$ 20 : 1) 純化。經純化之材料係在減壓下被濃縮至乾燥，產生白色粉末之 5-氟

-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-1,4-二氫喹啉-2-羧基-(2-氯乙基)醯胺(1.8 g, 產率: 58%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 0.99-1.04 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.75-1.89 (2H, m), 3.20-3.30 (4H, m), 3.75 (3H, s), 4.08-4.13 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 6.86-6.95 (3H, m), 7.16-7.21 (3H, m), 8.64-8.69 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 11.14 (1H, s).

範例 169

[化學式 187]



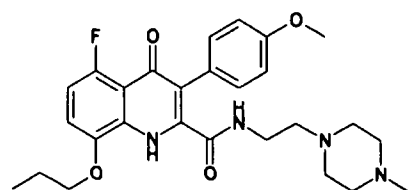
10 5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-1,4-二氫喹啉-2-羧基-(2-羥基乙基)甲基醯胺之製備

上列化合物係以範例 167 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.00-1.10 (3H, m), 1.83-1.95 (2H, m), 3.42-3.54 (5H, m), 3.60-3.65 (2H, m), 3.80 (1.2H, s), 3.82 (1.8H, s), 3.99-4.00 (0.8H, t, $J=6.6$ Hz), 4.06-4.12 (1.2H, t, $J=6.6$ Hz), 6.75-6.96 (4H, m), 7.32-7.45 (2H, m), 8.89 (0.6H, brs), 9.31 (0.4H, brs).

範例 170

20 [化學式 188]



5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-1,4-二氫喹啉-2-羧基-[2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]醯胺之製備

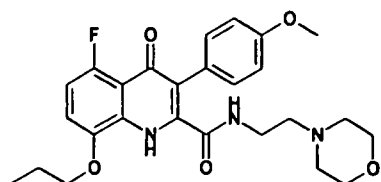
N-甲基哌啶 (276 mg, 2.76 mmol), sodium iodide (440 mg, 2.9 mmol)及碳酸鉀 (572 mg, 4.14 mmol) were added to a DMF 溶液 (8 ml) of 5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-1,4-二氫喹啉-2-羧基-(2-氯乙基) 醯胺(600 mg, 1.38 mmol)且在 80°C 下過夜攪拌。混合物係被冷卻至室溫，且水係接著被添加至其中，接著使用三氯甲烷萃取。因此被獲得之有機層係在減壓下被濃縮，且殘餘物係接著使用中壓液體層析 (NH 矽膠，二氯甲烷：甲醇 = 100：0 → 10：1)純化。經純化的產物係在減壓下被濃縮，產生白色粉末之 5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-1,4-二氫-喹啉-2-羧基-[2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基]醯胺(100 mg, 產率：14%)。

熔點：106-107°C

¹H-NMR (CDCl₃) δppm: 1.10-1.16 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.90-1.99 (2H, m), 2.21-2.80 (13H, m), 3.28-3.35 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.08-4.14 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.25-6.50 (1H, brs), 6.79-7.05 (4H, m), 7.28-7.32 (2H, m), 9.77-10.1 (1H, br).

範例 171

[化學式 189]



5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-1,4-二氫喹
啉-2-羧基-[2-(咪啉-4-基)乙基]醯胺之製備

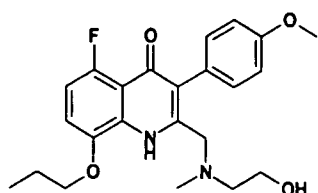
上列化合物係以範例 170 中之相同方式使用適當的起
5 始材料而被製備。

熔點: 111-112°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.10-1.16 (3H, t, $J=7.4$ Hz),
1.88-2.00 (2H, m), 2.17-2.25 (6H, m), 3.29-3.35 (2H, m),
3.54-3.58 (4H, m), 3.84 (3H, s), 4.08-4.14 (2H, t, $J=6.4$ Hz),
10 6.35-6.50 (1H, m), 6.79-7.05 (4H, m), 7.28-7.34 (2H, m),
9.96 (1H, s)。

範例 172

[化學式 190]



15 5-氟-2-([(2-羥基乙基)甲基胺基]甲基)-3-(4-甲氧基苯
基)-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮之製備

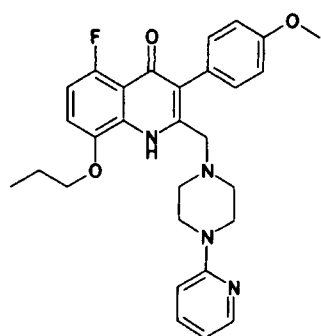
上列化合物係以範例 134 中之相同方式使用適當的起
始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.07-1.13 (3H, t, $J=7.4$ Hz),
20 1.83-1.92 (2H, m), 2.32(3H, s), 2.61-2.65 (2H, t, $J=5.5$ Hz),

3.75-3.80 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.04-4.12 (3H, m), 6.72-6.94 (4H, m), 7.13-7.17 (2H, m), 10.03 (1H, brs).

範例 173

[化學式 191]



5

5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-2-(4-吡啶-2-基-哌啶-1-基甲基)-1H-喹啉-4-酮之製備

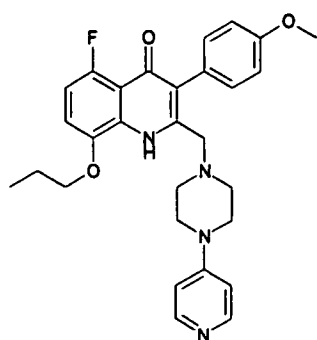
1-(2-吡啶基)哌啶 (551 mg, 3.38 mmol) 係被添加至 5-
 氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-1,4-二氫喹啉-2-
 10 甲醛 (800 mg, 2.25 mmol) 之 1,2-二氯甲烷溶液 (20 ml) 且
 在室溫下被攪拌 1 小時。三乙氧基硼氫化鈉 (670 mg, 3.16
 mmol) 係被添加至產生的混合物且在室溫下攪拌 4 小時。二
 氯甲烷係被添加至產生的反應混合物，以水清洗，接著該
 混合物係在硫酸鈉上被乾燥。此後，溶劑係在低壓下被移
 15 除。殘餘物係接著使用 NH 矽膠管柱層析 (二氯甲烷：乙
 酸乙酯 = 1 : 1) 而被純化。溶劑係在低壓下被移除且殘餘物
 係自乙酸乙酯-正己烷再結晶，產生白色粉末之 5-氟-3-(4-
 甲氧基苯基)-8-丙氧基-2-(4-吡啶-2-基-哌啶-1-基甲基)-1H-
 喹啉-4-酮 (400 mg, 產率: 35%)。

20 熔點: 211-212°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.06-1.13 (3H, t, $J=7.4$ Hz),
 1.84-1.93 (2H, m), 2.63-2.67 (4H, m), 3.50-3.65 (6H, m),
 3.89 (3H, s), 4.06-4.11 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 6.93-6.68 (2H, m),
 6.76-6.98 (4H, m), 7.16-7.20 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.45-7.56
 5 (1H, m), 8.18-8.21 (1H, m), 10.0-10.2 (1H, brs)。

範例 174

[化學式 192]



5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-2-(4-吡啶-4-基
 10 -哌啶-1-基甲基)-1H-喹啉-4-酮之製備

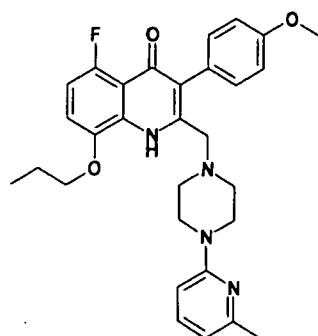
上列化合物係以範例 173 中之相同方式使用適當的起
 始材料而被製備。

熔點: $210-211^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.05-1.11 (3H, t, $J=7.4$ Hz),
 15 1.81-1.95 (2H, m), 2.66-2.70 (4H, m), 3.38-3.42 (4H, m),
 3.56 (2H, s), 3.83 (3H, s), 4.06-4.11 (2H, t, $J=6.3$ Hz),
 6.66-6.69 (2H, d, $J=5.3$ Hz), 6.76-6.97 (4H, m), 7.15-7.19
 (2H, d, $J=7.5$ Hz), 8.28-8.30 (2H, d, $J=5.3$ Hz), 9.90-10.2
 (1H, brs)。

20 範例 175

[化學式 193]



5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-2-[4-(6-甲基吡啶-2-基)哌嗪-1-基甲基]-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮之製備

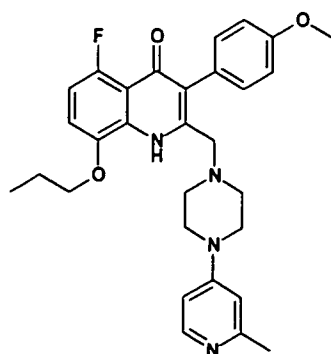
- 5 上列化合物係以範例 173 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

熔點: 205-206°C

¹H-NMR (CDCl₃) δppm: 1.06-1.12 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.85-1.93 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.62-2.64 (4H, m), 3.53 (2H, s), 3.55-3.70 (4H, m), 3.83 (3H, s), 4.05-4.10 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.41-6.44 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.50-6.53 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.75-6.96 (4H, m), 7.16-7.20 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.37-7.41 (1H, m), 10.2 (1H, s)。

範例 176

- 15 [化學式 194]



5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-2-[4-(2-甲基吡啶-4-基)哌啶-1-基甲基]-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮之製備

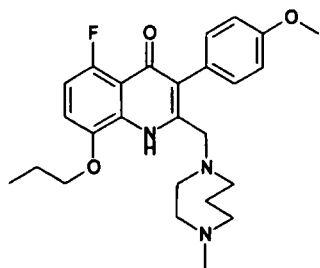
上列化合物係以範例 173 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

5 熔點: 205-207°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.05-1.11 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.81-1.95 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.60-2.70 (4H, m), 3.30-3.40 (4H, m), 3.54 (2H, s), 3.82 (3H, s), 4.05-4.10 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 6.45-6.55 (2H, m), 6.74-6.95 (4H, m), 7.13-7.17 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 8.17-8.19 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 10.04 (1H, s).

範例 177

[化學式 195]



5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-2-(4-甲基-[1,4] 二氮平-1-基甲基)-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮之製備

上列化合物係以範例 173 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

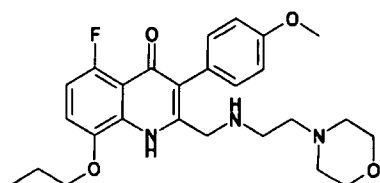
熔點: 243-244°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.13-1.20 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.50-1.70 (2H, m), 2.30-2.60 (3H, m), 2.70-2.90 (6H, m), 3.40-3.77 (4H, m), 3.83 (3H, s), 4.11-4.16 (2H, t, $J=6.3$ Hz),

6.76-6.96 (4H, m), 7.08-7.12 (2H, d, J=8.7 Hz), 9.60 (1H, s).

範例 178

[化學式 196]



- 5 5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-2-[(2-咪啉-4-基乙基胺基)甲基]-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮之製備

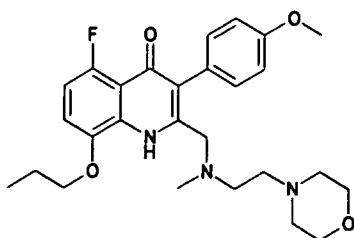
上列化合物係以範例 173 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

熔點: 135-137°C

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.11-1.17 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.87-2.15 (3H, m), 2.39-2.42 (4H, m), 2.46-2.51 (2H, t, J=5.7 Hz), 2.64-2.68 (2H, t, J=5.7 Hz), 3.65-3.68 (4H, t, J=4.6 Hz), 3.74 (2H, s), 3.83 (3H, s), 4.07-4.12 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.74-6.96 (4H, m), 7.16-7.20 (2H, m), 10.35 (1H, s).

- 15 範例 179

[化學式 197]



5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-2-{[甲基-(2-咪啉-4-基乙基)胺基]甲基}-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮之製備

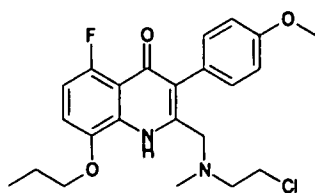
上列化合物係以範例 173 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

熔點: 127-128°C

¹H-NMR (CDCl₃) δppm: 1.10-1.17 (3H, t, J=7.4 Hz),
 1.86-2.00 (2H, m), 2.30-2.42 (7H, m), 2.46-2.52 (2H, m),
 2.58-2.64 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.52-3.63 (4H, t, J=4.6 Hz),
 3.83 (3H, s), 4.08-4.13 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.75-6.96 (4H, m),
 7.13-7.18 (2H, d, J=8.7 Hz), 10.11 (1H, s).

範例 180

[化學式 198]



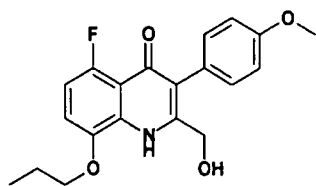
2-([(2-氯乙基)甲基胺基]甲基)-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮之製備

上列化合物係以範例 168 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm: 1.00-1.10 (3H, m), 1.83-1.95 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.64 (2H, m), 3.03 (2H, s), 3.48 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.08-4.13 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.75-6.96 (4H, m), 7.32-7.45 (2H, m), 8.89 (0.6H, brs), 9.31 (0.4H, brs).

範例 181

[化學式 199]



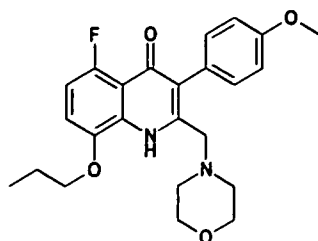
5-氟-2-羥基甲基-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-1H-喹啉
-4-酮之製備

羧酸 5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-1,4-二
5 氫喹啉-2-基甲酯(5.0 g, 13 mmol)之二氯甲烷 溶液(30 ml)
係被冷卻至-78°C，且氫化二異丁基鋁(DIBAL-H, 1M 甲苯
基 溶液, 30 ml) 係在氮氣環境下被滴狀添加至其中。在添
加完成後，混合物係在相同溫度下被攪拌 3 小時。反應混
合物係被加熱至室溫，且 5N 氫氧化鈉係被添加至其中，
10 接著以二氯甲烷萃取。因此被獲得之有機層係以水沖洗，
在硫酸鈉上被乾燥，且接著在減壓下被濃縮。殘餘物係使
用矽膠管柱層析(二氯甲烷：甲醇 = 10：1)純化。經純化之
材料在減壓下被濃縮至乾燥，產生黃色非晶形固體之 5-氟
-2-羥基甲基-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮
15 (4.8 g, 產率：85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.04-1.10 (3H, t, $J=7.4$ Hz),
1.83-1.92 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.02-4.07 (2H, t, $J=6.5$ Hz),
4.39 (2H, s), 4.67 (1H, brs), 6.71-6.83 (4H, m), 6.95-6.98
(2H, m), 9.82 (1H, s).

20 範例 182

[化學式 200]



5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-2-咪啉-4-基甲基-8-丙氧基-1H-
喹啉-4-酮之製備

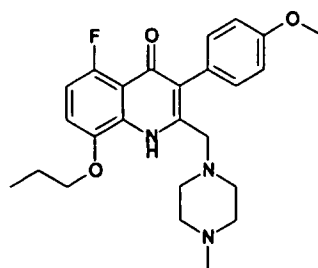
上列化合物係以範例 173 中之相同方式使用適當的起
5 始材料而被製備。

熔點: 175-176°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 1.09-1.14 (3H, t, J=7.4 Hz),
1.78-1.94 (2H, m), 2.32-2.47 (4H, m), 3.47 (2H, s), 3.55-3.68
(4H, m), 3.77 (3H, s), 4.12-4.16 (2H, t, J=6.2 Hz), 6.79-7.00
10 (3H, m), 7.06-7.14 (2H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 10.21 (1H,
brs).

範例 183

[化學式 201]



15 5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基甲基)-8-丙
氧基-1H-喹啉-4-酮之製備

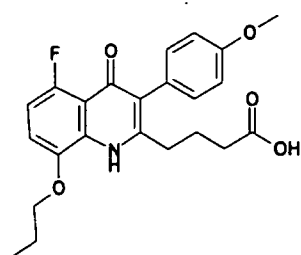
上列化合物係以範例 173 中之相同方式使用適當的起
始材料而被製備。

熔點: 204-205°C

¹H-NMR (CDCl₃) δppm: 1.18-1.24 (3H, t, J=7.4 Hz),
1.86-2.08 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.36-2.79 (8H, m), 3.49 (2H,
s), 3.84 (3H, s), 4.08-4.13 (2H, t, J=6.2 Hz), 6.68-7.00 (4H,
5 m), 7.11-7.22 (2H, m), 10.21 (1H, brs).

範例 184

[化學式 202]



4-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-1,4-二氫
10 喹啉-2-基]丁酸之製備

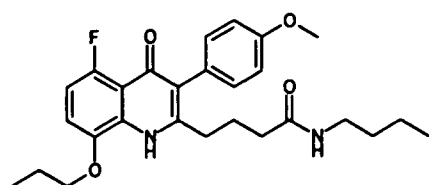
上列化合物係以範例 32 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

熔點: 154-156°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 0.99 (3H, t, J=7.3 Hz),
15 1.65-1.71 (2H, m), 1.79-1.87 (2H, m), 2.09 (2H, t, J=7.4 Hz),
2.57 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.76 (3H, s), 4.13 (2H, t, J=6.6 Hz),
6.81-6.94 (3H, m), 7.06 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.14 (1H, dd,
J=4.0 Hz, 8.8 Hz), 10.40 (1H, brs).

範例 185

20 [化學式 203]



正丁基-4-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基
-1,4-二氫喹啉-2-基]丁基醯胺之製備

上列化合物係以範例 33 中之相同方式使用適當的起始

5 材料而被製備。

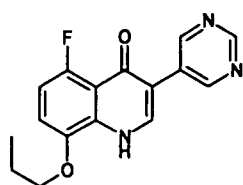
淡黃色粉末 (二乙基 乙醚)

熔點: 134-136°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 0.82 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.00
(3H, t, J=7.3 Hz), 1.19-1.30 (4H, m), 1.64-1.70 (2H, m), 1.84
10 (2H, q, J=6.9 Hz), 1.98-2.03 (2H, m), 2.48-2.56 (2H, m),
2.94-2.99 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.10 (2H, t, J=6.4 Hz),
6.81-6.93 (3H, m), 7.05-7.15 (3H, m), 7.82 (1H, t, J=5.0 Hz),
10.97 (1H, brs).

範例 186

15 [化學式 204]



5-氟-8-丙氧基-3-嘓啶-5-基-1H-喹啉-4-酮之製備

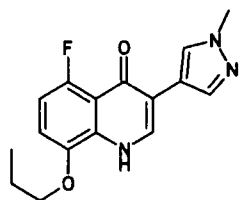
上列化合物係以範例 2 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

20 熔點: > 250°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.06 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.75-2.00 (2H, m), 4.14 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J=8.8, 12.0$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J=3.9, 8.8$ Hz), 8.12 (1H, s), 9.08 (2H, s), 9.10 (1H, s), 11.68 (1H, s).

5 範例 187

[化學式 205]



5-氟-3-(1-甲基-1H-pyrazol-4-基)-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮之製備

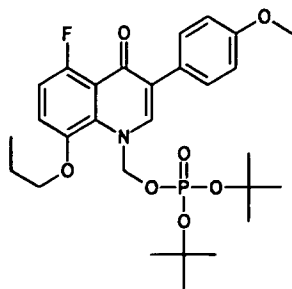
10 上列化合物係以範例 2 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

熔點: 223-225°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.06 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.75-1.95 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.11 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J=8.7, 12.0$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J=3.9, 8.7$ Hz), 7.95 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 8.37 (1H, s), 11.36 (1H, d, $J=5.4$ Hz).

範例 188

[化學式 206]



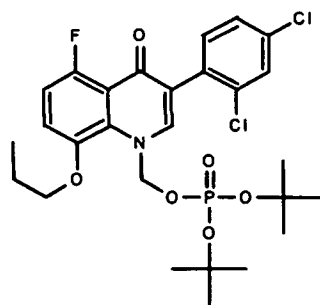
二三級丁基 5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧
基-4H-喹啉-1-基甲基 磷酸鹽之製備

5 上列化合物係以範例 23 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.11 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.36 (18H, s), 1.85-2.05 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.07 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 6.32 (2H, d, $J=13.0$ Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.07 (1H, dd, $J=4.5, 9.0$ Hz), 7.63 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.79 (1H, s).

10 範例 189

[化學式. 207]



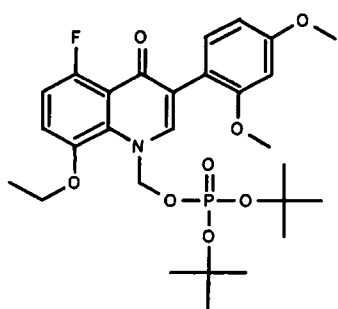
二三級丁基 3-(2,4-二氯苯基)-5-氟-4-側氧基-8-丙氧
基-4H-喹啉-1-基甲基 磷酸鹽之製備

15 上列化合物係以範例 23 中之相同方式使用適當的起始
材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.11 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.37 (18H, s), 1.85-2.05 (2H, m), 4.08 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 6.30 (2H, d, $J=12.6$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J=9.0, 10.7$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J=4.4, 9.0$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J=2.1, 8.3$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.47 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.75 (1H, s).

範例 190

[化學式 208]



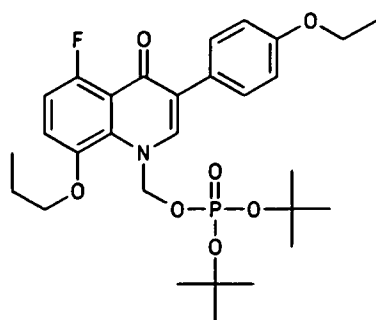
二三級丁基 3-(2,4-二甲氧基苯基)-8-乙氧基-5-氟-4-側氧基-4H-喹啉-1-基甲基 磷酸鹽之製備

上列化合物係以範例 23 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.37 (18H, s), 1.54 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 3.76 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.18 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.28 (2H, d, $J=11.9$ Hz), 6.50-6.60 (2H, m), 6.93 (1H, dd, $J=9.0, 10.9$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J=4.5, 9.0$ Hz), 7.34 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.72 (1H, s).

範例 191

[化學式 209]



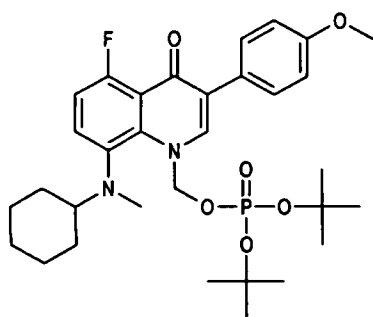
二三級-丁基 3-(4-乙氧基苯基)-5-氟-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基甲基 磷酸鹽之製備

5 上列化合物係以範例 23 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.11 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.36 (18H, s), 1.42 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.85-2.05 (2H, m), 4.00-4.15 (4H, m), 6.32 (2H, d, $J=13.0$ Hz), 6.80-7.00 (3H, m), 7.08 (1H, dd, $J=4.5, 9.0$ Hz), 7.61 (2H, t, $J=8.9$ Hz), 7.78 (1H, s).

10 範例 192

[化學式 210]



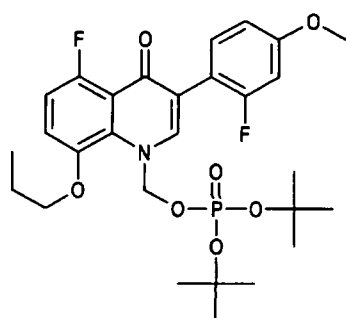
二三級丁基 8-(環己基甲基胺基)-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-4H-喹啉-1-基甲基 磷酸鹽之製備

15 上列化合物係以範例 23 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.02-1.90 (28H, m), 2.50-2.75 (1H, m), 2.78 (3H, s), 3.84 (3H, s), 5.97 (1H, dd, $J=9.4, 10.7$ Hz), 6.80-7.05 (3H, m), 7.42 (1H, dd, $J=5.1, 8.8$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J=9.4, 12.1$ Hz), 7.64 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.71 (1H, s).

5 範例 193

[化學式 211]



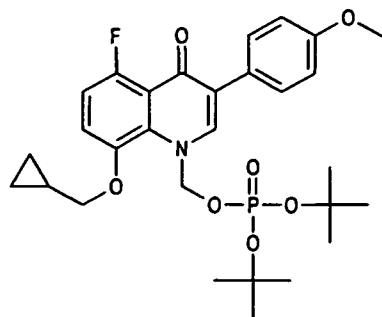
二三級丁基 5-氟-3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基甲基 磷酸鹽之製備

10 上列化合物係以範例 23 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.11 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.36 (18H, s), 1.85-2.05 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.07 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 6.30 (2H, d, $J=12.6$ Hz), 6.60-6.80 (2H, m), 6.96 (1H, dd, $J=9.0, 10.8$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J=4.5, 9.0$ Hz), 7.51 (1H, t, $J=8.4$ Hz), 7.79 (1H, s).

範例 194

[化學式 212]



二三級丁基 8-環丙基甲氧基-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-4H-喹啉-1-基甲基 磷酸鹽之製備

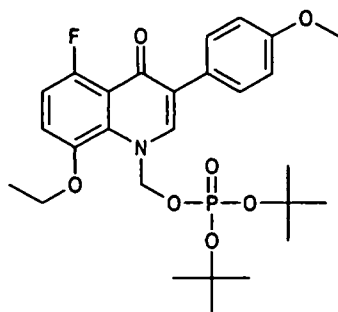
上列化合物係以範例 23 中之相同方式使用適當的起始

5 材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 0.35-0.50 (2H, m), 0.60-0.75 (2H, m), 1.25-1.45 (19H, m), 3.83 (3H, s), 3.95 (2H, d, $J=7.1$ Hz), 6.40 (2H, d, $J=13.1$ Hz), 6.85-7.00 (3H, m), 7.04 (1H, dd, $J=4.6, 9.0$ Hz), 7.63 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.79 (1H, s).

10 範例 195

[化學式 213]



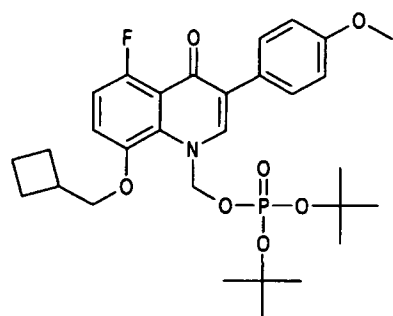
二三級丁基 8-乙氧基-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-4H-喹啉-1-基甲基 磷酸鹽之製備

15 上列化合物係以範例 23 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.36 (18H, s), 1.55 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 3.83 (3H, s), 4.19 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.33 (2H, d, $J=12.8$ Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.08 (1H, dd, $J=4.5, 9.0$ Hz), 7.63 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.77 (1H, s).

5 範例 196

[化學式 214]



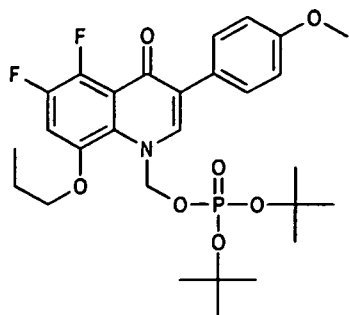
二三級丁基 8-環丁基甲氧基-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-4H-喹啉-1-基甲基 磷酸鹽之製備

10 上列化合物係以範例 23 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.36 (18H, s), 1.85-2.10 (4H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 2.85-3.00 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.07 (2H, d, $J=7.0$ Hz), 6.30 (2H, d, $J=13.2$ Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.07 (1H, dd, $J=4.5, 9.0$ Hz), 7.63 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.79 (1H, s).

範例 197

[化學式 215]



二三級丁基 5,6-二氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基甲基 磷酸鹽之製備

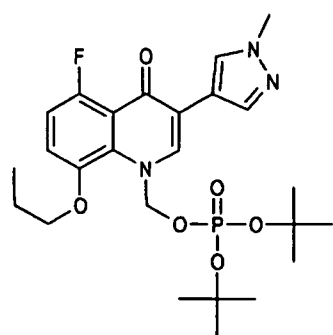
上列化合物係以範例 23 中之相同方式使用適當的起始

5 材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.12 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.36 (18H, s), 1.90-2.05 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.06 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 6.28 (2H, d, $J=13.2$ Hz), 6.94 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J=6.8, 11.6$ Hz), 7.62 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.78 (1H, s).

10 範例 198

[化學式 216]



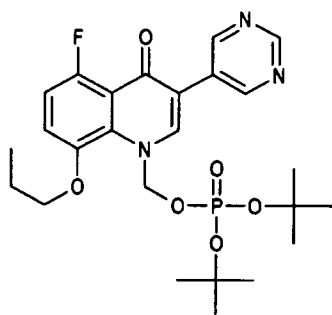
二三級丁基 5-氟-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基甲基 磷酸鹽之製備

15 上列化合物係以範例 23 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.11 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.37 (18H, s), 1.85-2.00 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.06 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 6.34 (2H, d, $J=13.1$ Hz), 6.94 (1H, dd, $J=9.0, 11.1$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J=4.5, 9.0$ Hz), 7.81 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.38 (1H, s).

範例 199

[化學式 217]



二三級丁基 5-氟-4-側氧基-8-丙氧基-3-嘓啶-5-基-4H-

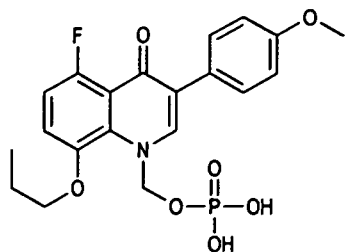
10 喹啉-1-基甲基 磷酸鹽之製備

上列化合物係以範例 23 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.13 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.36 (18H, s), 1.90-2.10 (2H, m), 4.10 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 6.36 (2H, d, $J=13.8$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J=9.0, 10.9$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J=4.5, 9.0$ Hz), 7.96 (1H, s), 9.08 (2H, s), 9.15 (1H, s).

範例 200

[化學式 218]



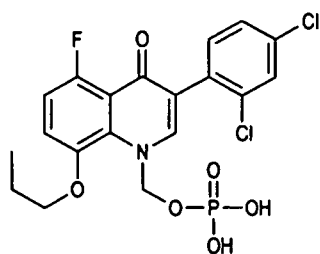
[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基甲基] 單磷酸鹽之製備

5 上列化合物係以範例 24 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.02 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.75-1.90 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.07 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 6.26 (2H, d, $J=11.2$ Hz), 6.96 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J=9.1, 11.6$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J=4.5, 9.1$ Hz), 7.58 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.00 (1H, s).

範例 201

[化學式 219]



15 [3-(2,4-二氯-苯基)-5-氟-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基甲基] 單磷酸鹽之製備

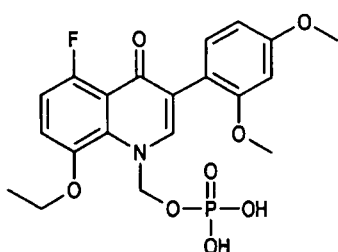
上列化合物係以範例 24 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.04 (3H, t, $J=7.4$ Hz),

1.80-1.95 (2H, m), 4.10 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 6.24 (2H, d, $J=11.2$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J=9.0, 11.4$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J=4.6, 9.0$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J=2.1, 8.2$ Hz), 7.69 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.97 (1H, s).

5 範例 202

[化學式 220]



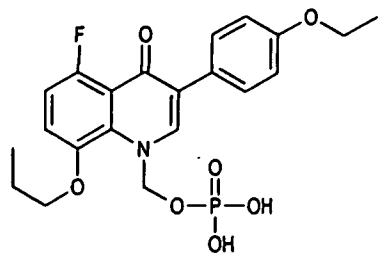
[3-(2,4-二甲氧基苯基)-8-乙氧基-5-氟-4-側氧基-4H-喹啉-1-基甲基] 單磷酸鹽之製備

10 上列化合物係以範例 24 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.45 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 3.69 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.19 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 6.20 (2H, d, $J=9.7$ Hz), 6.56 (1H, dd, $J=2.4, 8.2$ Hz), 6.61 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J=9.0, 11.5$ Hz), 7.16 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J=4.5, 9.0$ Hz), 7.80 (1H, s).

範例 203

[化學式 221]



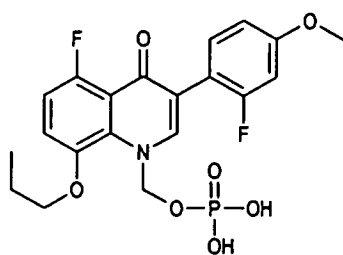
[3-(4-乙氧基苯基)-5-氟-4-側氧基-8-丙氧基-4H-噻啉-1-基甲基] 單磷酸鹽之製備

上列化合物係以範例 24 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.05 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.35 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.75-1.95 (2H, m), 4.00-4.15 (4H, m), 6.28 (2H, d, $J=11.2$ Hz), 6.96 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J=9.0, 11.6$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J=4.5, 9.0$ Hz), 7.59 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.03 (1H, s).

範例 204

[化學式 222]



[5-氟-3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-噻啉-1-基甲基] 單磷酸鹽之製備

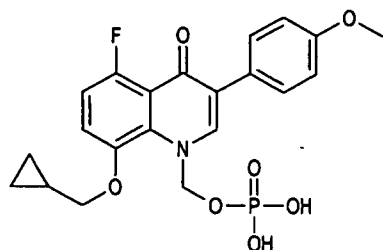
上列化合物係以範例 24 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.04 (3H, t, $J=7.4$ Hz),

1.75-1.95 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.09 (2H, d, J=6.9 Hz), 6.24 (2H, d, J= 10.9 Hz), 6.75-7.00 (2H, m), 7.11 (1H, dd, J=9.0, 11.4 Hz), 7.24-7.50 (2H, m), 7.95 (1H, s).

範例 205

5 [化學式 223]



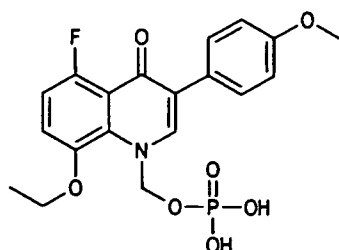
[8-環丙基甲氧基-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-4H-喹啉-1-基甲基]單磷酸鹽之製備

10 上列化合物係以範例 24 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 0.35-0.45 (2H, m), 0.55-0.70 (2H, m), 1.30-1.45 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.99 (2H, d, J=7.2 Hz), 6.36 (2H, d, J= 11.2 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.07 (1H, dd, J=9.0, 11.6 Hz), 7.33 (1H, dd, J=4.5, 9.0 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.9 Hz), 8.03 (1H, s).

範例 206

[化學式 224]



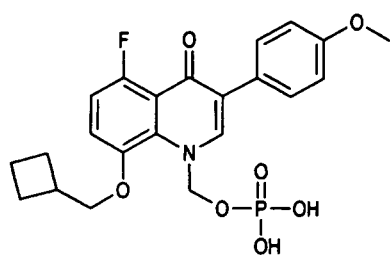
[8-乙氧基-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-4H-喹啉-1-基甲基] 單磷酸鹽之製備

上列化合物係以範例 24 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.45 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 3.79 (3H, s), 4.19 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 6.28 (2H, d, $J=10.8$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J=9.0, 11.6$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J=4.5, 9.0$ Hz), 7.60 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.03 (1H, s).

範例 207

- 10 [化學式 225]



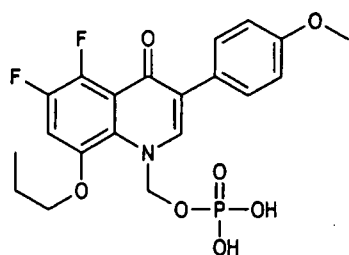
[8-環丁基甲氧基-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-4H-喹啉-1-基甲基]單磷酸鹽之製備

上列化合物係以範例 24 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.60-2.20 (6H, m), 2.70-2.95 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.11 (2H, d, $J=6.9$ Hz), 6.25 (2H, d, $J=11.5$ Hz), 6.97 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J=9.0, 11.5$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J=4.5, 9.0$ Hz), 7.60 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.02 (1H, s).
- 20

範例 208

[化學式 226]



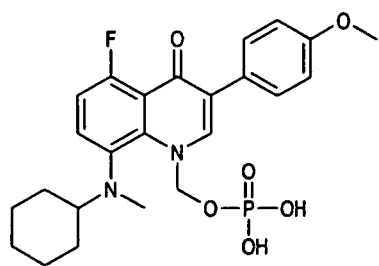
[5,6-二氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基甲基] 單磷酸鹽之製備

5 上列化合物係以範例 24 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 1.04 (3H, t, J=7.4 Hz),
1.705-2.00 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.12 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.25
(2H, d, J= 11.5 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.50-7.70 (3H,
10 m), 8.07 (1H, s).

範例 209

[化學式 227]



[8-(環己基甲基胺基)-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基
15 -4H-喹啉-1-基甲基]單磷酸鹽之製備

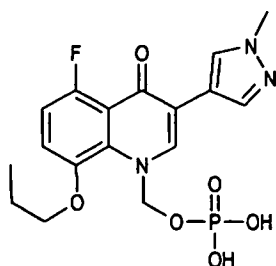
上列化合物係以範例 24 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 0.75-2.00 (10H, m), 3.79

(3H, s), 3.83 (3H, s), 3.90-4.60 (1H, m), 5.85 (1H, d, J=9.5 Hz), 6.48 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.00 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.33 (1H, dd, J=8.6, 11.6 Hz), 7.52 (2H, d, J=8.9 Hz), 8.16 (1H, dd, J=3.2, 8.6 Hz), 8.22 (1H, s).

5 範例 210

[化學式 228]



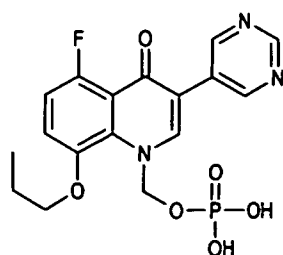
[5-氟-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基甲基]單磷酸鹽之製備

10 上列化合物係以範例 24 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.75-1.95 (2H, m), 3.80-4.15 (5H, m), 6.29 (2H, d, J= 10.5 Hz), 7.07 (1H, dd, J=9.0, 11.6 Hz), 7.32 (1H, dd, J=4.5, 9.0 Hz), 7.87 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.32 (1H, s).

15 範例 211

[化學式 229]



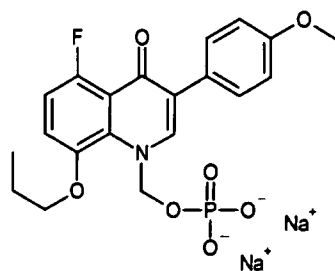
(5-氟-4-側氧基-8-丙氧基-3-嘓啉-5-基-4H-喹啉-1-基甲基) 單磷酸鹽之製備

上列化合物係以範例 24 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.05 (3H, t, $J=6.6$ Hz), 1.75-1.95 (2H, m), 4.11 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 6.32 (2H, d, $J=12.0$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J=9.1, 11.4$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J=4.5, 9.1$ Hz), 8.39 (1H, s), 9.10 (2H, s), 9.13 (1H, s).

範例 212

10 [化學式 230]



[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基甲基] 單磷酸二鈉鹽之製備

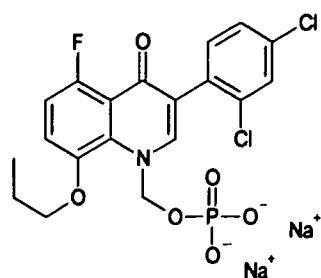
- 15 上列化合物係以範例 25 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

熔點: $204-206^\circ\text{C}$

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δppm : 0.97 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.75-1.85 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.00 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 6.04 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 6.90-7.05 (3H, m), 7.18 (1H, dd, $J=4.6, 9.1$ Hz), 7.42 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 8.14 (1H, s).

範例 213

[化學式 231]



[3-(2,4-二氯苯基)-5-氟-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基甲基]單磷酸二鈉鹽之製備

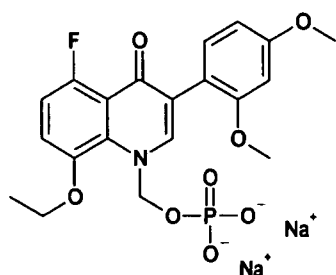
5 熔點: 208-210°C

上列化合物係以範例 25 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

¹H-NMR (D₂O) δppm: 0.96 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.75-1.95 (2H, m), 4.07 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.08 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.05 (1H, dd, J=9.1, 12.2 Hz), 7.30 (1H, dd, J=4.7, 9.1 Hz), 7.32-7.40 (2H, m), 7.50-7.55 (1H, m), 8.21 (1H, s).

範例 214

[化學式 232]



15 [3-(2,4-二甲氧基苯基)-8-乙氧基-5-氟-4-側氧基-4H-喹啉-1-基甲基]單磷酸二鈉鹽之製備

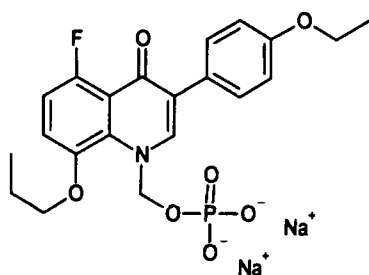
上列化合物係以範例 25 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

熔點: 205-207°C

¹H-NMR (D₂O) δppm: 1.40 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.66 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.16 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.03 (2H, d, J=8.2 Hz), 6.55-6.65 (2H, m), 7.02 (1H, dd, J=9.0, 12.3 Hz), 7.17 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.28 (1H, dd, J=4.7, 9.0 Hz), 8.09 (1H, s).

範例 215

[化學式 233]



[5-氟-3-(4-乙氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基甲基] 單磷酸二鈉鹽之製備

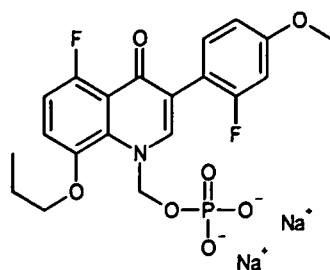
上列化合物係以範例 25 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

熔點: 200-202°C

¹H-NMR (D₂O) δppm: 0.93 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.27 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.70-1.90 (2H, m), 3.95-4.10 (4H, m), 6.03 (2H, d, J=8.9 Hz), 6.90-7.05 (3H, m), 7.20 (1H, dd, J=4.6, 9.1 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.15 (1H, s).

範例 216

[化學式 234]



[5-氟-3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基甲基]單磷酸二鈉鹽之製備

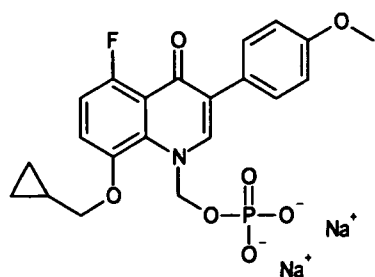
上列化合物係以範例 25 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

熔點: 208-210°C

¹H-NMR (D₂O) δppm: 0.57 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.70-1.85 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.96 (2H, d, J=6.7 Hz), 5.98 (2H, d, J=8.9 Hz), 6.65-6.75 (2H, m), 6.95 (1H, dd, J=8.4, 12.2 Hz), 7.15-7.30 (2H, m), 8.12 (1H, s).

範例 217

[化學式 235]



[8-環丙基甲氧基-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-4H-喹啉-1-基甲基]單磷酸二鈉鹽之製備

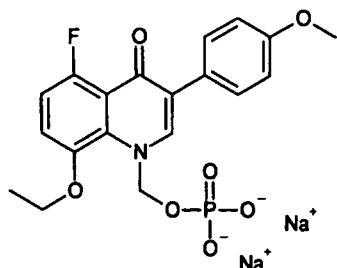
上列化合物係以範例 25 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

熔點: 202-204°C

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δppm : 0.20-0.35 (2H, m), 0.40-0.60 (2H, m), 1.20-1.45 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.90 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 6.09 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 6.80-7.05 (3H, m), 7.21 (1H, dd, $J=4.7, 9.0$ Hz), 7.40 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.15 (1H, s).

5 範例 218

[化學式 236]



[8-乙氧基-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-4H-喹啉-1-基甲基] 單磷酸二鈉鹽之製備

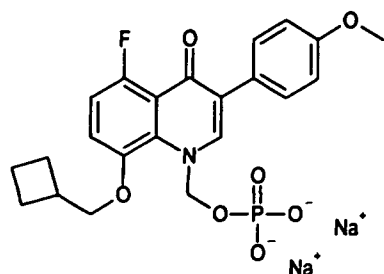
10 上列化合物係以範例 25 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

熔點: $206-208^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δppm : 1.38 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 3.73 (3H, s), 4.10 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.01 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.90-7.05 (3H, m), 7.19 (1H, dd, $J=4.6, 8.9$ Hz), 7.40 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.13 (1H, s).

範例 219

[化學式 237]



[8-環丁基甲氧基-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-4H-喹啉-1-基甲基]單磷酸二鈉鹽之製備

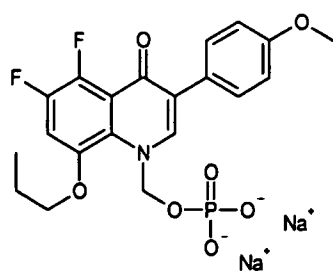
5 上列化合物係以範例 25 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

熔點: 205-207°C

¹H-NMR (D₂O) δppm: 1.63-2.10 (6H, m), 2.75-3.00 (1H, m), 3.72 (3H, s), 4.00 (2H, d, J=7.2 Hz), 5.99 (2H, d, J=9.8 Hz), 6.90-7.05 (3H, m), 7.17 (1H, dd, J=4.7, 9.1 Hz), 7.40
10 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.14 (1H, s).

範例 220

[化學式 238]



15 [5,6-二氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基甲基]單磷酸二鈉鹽之製備

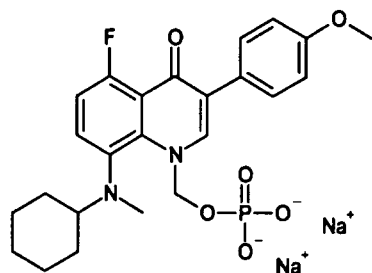
上列化合物係以範例 25 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

熔點: 205-206°C

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δppm : 0.94 (3H, d, $J=7.5$ Hz), 1.70-1.95 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.01 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 6.02 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 6.90-7.50 (5H, m), 8.16 (1H, s).

範例 221

5 [化學式 239]



[8-(環己基甲基胺基)-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-4H-喹啉-1-基甲基] 單磷酸二鈉鹽之製備

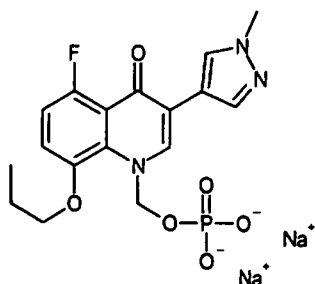
10 上列化合物係以範例 25 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

熔點: 196-198°C

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δppm : 0.60-1.75 (10H, m), 2.40-2.60 (1H, m), 2.66 (3H, s), 3.73 (3H, s), 5.80 (1H, dd, $J=7.7, 7.8$ Hz), 6.80-7.05 (4H, m), 7.35-7.55 (3H, m), 8.18 (1H, s).

15 範例 222

[化學式 240]



[5-氟-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基甲基] 單磷酸二鈉鹽之製備

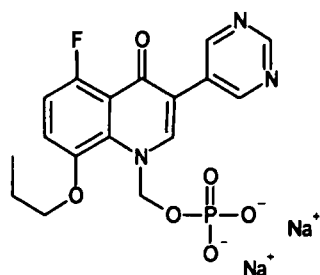
上列化合物係以範例 25 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

5 熔點: 212-214°C

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δppm : 0.94 (3H, d, $J=7.5$ Hz), 1.70-1.90 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.93 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 5.99 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 6.92 (1H, dd, $J=9.0, 12.3$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J=4.7, 9.0$ Hz), 7.86 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.30 (1H, s).

10 範例 223

[化學式 241]



(5-氟-4-側氧基-8-丙氧基-3-嘧啶-5-基-4H-喹啉-1-基甲基) 單磷酸二鈉鹽之製備

15 上列化合物係以範例 25 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

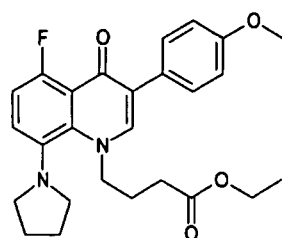
熔點: 205-207°C

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δppm : 0.96 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 1.70-1.95 (2H, m), 4.06 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 6.10 (2H, d, $J=9.6$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J=8.9, 12.1$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J=4.4, 8.9$ Hz), 8.41

(1H, s), 8.94 (2H, s), 8.96 (1H, s).

範例 224

[化學式 242]



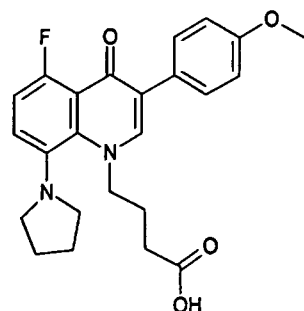
- 5 丁酸 4-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-吡咯啉-1-基-4H-喹啉-1-基]乙酯之製備

上列化合物係以範例 31 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δppm: 1.23-1.29 (3H, t, J=7.1 Hz),
 10 1.70-1.78 (2H, m), 1.91-2.15 (6H, m), 2.52-2.87 (2H, m),
 3.14-3.44 (2H, m), 4.00-4.08 (2H, q, J=6.1 Hz), 4.59-4.64
 (2H, t, J=6.9 Hz), 6.87-7.03 (3H, m), 7.14-7.37 (1H, m), 7.51
 (1H, s), 7.55-7.73 (2H, m).

範例 225

- 15 [化學式 243]



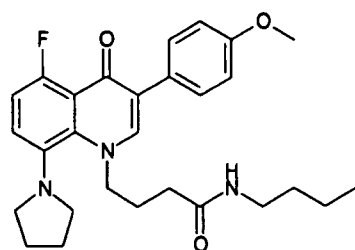
4-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-吡咯啉-1-基-4H-喹啉-1-基]丁酸之製備

上列化合物係以範例 32 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.63-1.81 (2H, m), 1.87-2.14 (6H, m), 2.57-2.81 (2H, m), 3.14-3.39 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.61-4.66 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 6.84-7.01 (3H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.52-7.63 (3H, m).

範例 226

10 [化學式 244]



正丁基-4-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-吡咯啉-1-基-4H-喹啉-1-基]丁基醯胺之製備

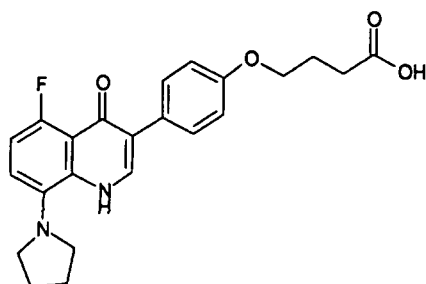
上列化合物係以範例 33 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

15 褐色非晶形

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 0.82-0.88 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.21-1.31 (4H, m), 1.74-1.77 (2H, m), 1.89-2.10 (2H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 3.04-3.12 (2H, m), 3.20-3.45 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.58-4.63 (2H, m), 5.20-5.30 (1H, m), 6.88-6.94 (2H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.61-7.67 (2H, m).

範例 227

[化學式 245]



4-[4-(5-氟-4-側氧基-8-吡咯啉-1-基-1,4-二氫喹啉-3-基)

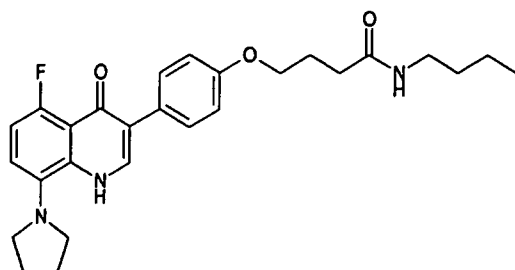
5 苯氧基]丁酸之製備

上列化合物係以範例 32 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.80-2.00 (6H, m),
2.33-2.39 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.00-3.05 (4H, m), 3.96-4.01
10 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 6.84-6.93 (3H, m), 7.32-7.37 (1H, m),
7.50-7.53 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.79 (1H, s), 10.95 (1H, s),
11.80-12.20 (1H, brs).

範例 228

[化學式 246]



15

正丁基-4-[4-(5-氟-4-側氧基-8-吡咯啉-1-基-1,4-二氫喹
啉-3-基)苯氧基]丁基醯胺之製備

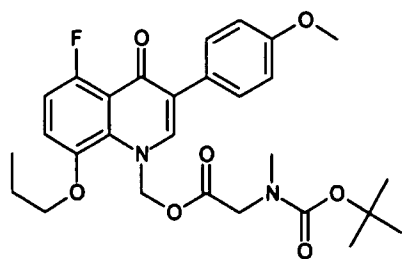
上列化合物係以範例 33 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

淡黃色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 0.81-0.87 (3H, t, $J=7.0$ Hz),
 5 1.19-1.40 (4H, m), 1.85-1.95 (6H, m), 2.19-2.25 (2H, t, $J=7.2$
 Hz), 2.97-3.10 (6H, m), 3.93-3.98 (2H, t, $J=6.3$ Hz),
 6.85-6.93 (3H, m), 7.34-7.39 (1H, m), 7.51-7.54 (2H, d,
 $J=8.3$ Hz), 7.75-7.83 (2H, m), 10.97 (1H, brs).

範例 229

10 [化學式 247]



5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-
 基甲基 (三級丁氧基羰基甲基胺基)乙酸酯之製備

碘化鈉(1.4 g, 0.9 mmol)與氫化鈉 (60% 油基, 220 mg,
 15 5.5 mmol)係被添加至 5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基
 -1H-喹啉-4-酮 (1.0 g, 3.0 mmol)之 DMF 溶液 (15 ml)且在
 室溫下攪拌 10 分鐘。氯甲基(三級丁氧基羰基甲基胺基)乙
 酸酯 (2.52 g, 10.6 mmol)係被添加至反應混合物且同時冰
 冷卻，且接著混合物係在室溫下被攪拌 3 小時。水碳酸氫
 20 鈉係被添加至反應混合物且接著混合物係使用乙酸乙酯而
 受到萃取。因此被獲得之有機層係在硫酸鈉上被乾燥，且

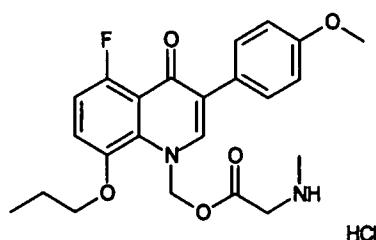
接著在減壓下被濃縮。殘餘物係使用矽膠管柱層析 (正己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1) 純化。經純化之材料係在減壓下被濃縮至乾燥, 產生淡黃色非晶形固體之 5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基甲基 (三級丁氧基羰基甲基胺基)

乙酸酯 (290 mg, 產率: 18%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 100-1.15 (3H, m), 1.29-1.44 (9H, s), 1.85-2.00 (2H, m), 2.88-2.90 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.90-4.15 (4H, m), 6.46-6.51 (2H, s), 6.90-7.15 (4H, m), 7.59 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.74-7.79 (1H, s).

範例 230

[化學式 248]



5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基甲基 甲基胺基乙酸酯氫氯化物之製備

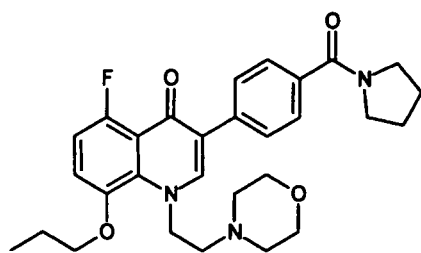
4N 乙酸乙酯氫氯化物溶液 (1 ml) 係被添加至 5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基甲基 (三級丁氧基羰基甲基胺基)乙酸酯 (100 mg, 0.19 mmol) 之乙酸乙酯溶液 (2 ml) 且在室溫下攪拌 3 小時。經沉積的不可溶物質係藉由過濾來收集, 以丙酮沖洗, 且接著被乾燥, 產生白色粉末之 5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基

-4H-喹啉-1-基 甲基 甲基氨基乙酸酯氫化物 (78.3 mg, 產率: 88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.03 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.80-1.90 (2H, m), 2.45-2.60 (3H, m), 3.79 (3H, s), 4.07 (2H, s), 4.10 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 6.61 (2H, s), 6.99 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J=9.1, 11.5$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J=4.5, 9.1$ Hz), 7.60 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.17 (1H, s), 9.14 (2H, br).

範例 231

[化學式 249]



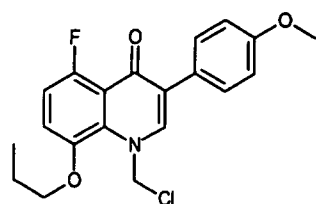
5-氟-1-(2-吡啶-4-基乙基)-8-丙氧基-3-[4-(吡咯啉-1-羰基)苯基]-1H-喹啉-4-酮之製備

上列化合物係以範例 106 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.00 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.77-1.88 (6H, m), 2.31-2.34 (4H, m), 2.58 (2H, t, $J=5.4$ Hz), 3.37-3.44 (8H, m), 4.04 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 4.67 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J=9.0$ Hz, 11.6 Hz), 7.27 (1H, dd, $J=4.5$ Hz, 9.0 Hz), 7.52 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.72 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.05 (1H, s).

範例 232

[化學式 250]



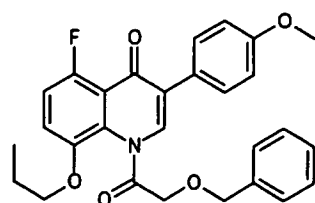
1-氯甲基-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-1H-喹啉-4-
酮之製備

- 5 4N 乙酸乙酯氫氯化物溶液 (2 ml)係被添加至二三級
丁基 5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉
-1-基甲基 磷酸鹽 (300 mg, 0.55 mmol)之乙酸乙酯 溶液(3
ml)且同時冰冷卻且混合物係在室溫下攪拌 2 小時。經沉積
的不可溶物質係藉由過濾且乾燥被收集，以產生白色粉末
10 之 1-氯甲基-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮
(18 mg, 產率: 92%)。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.13 (3H, t, $J=7.5$ Hz),
1.70-2.10 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.11 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 6.40
(2H, s), 6.90-7.05 (3H, m), 7.12 (1H, dd, $J=4.5, 9.0$ Hz), 7.51
15 (1H, s), 8.59 (2H, d, $J=8.8$ Hz).

範例 233

[化學式 251]



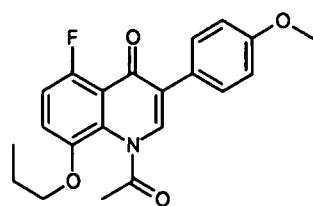
- 1-(2-苄基氧基乙醯基)-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧
20 基-1H-喹啉-4-酮之製備

苄基氧基乙醯基氯 (1.9 ml, 3 當量) 係被添加至 4-(三級丁基二甲基矽基氧基)-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-喹啉 (1.5 g, 3.4 mmol) 之二氯甲烷溶液 (50 ml) 且同時冰冷卻且混合物係在室溫下過夜攪拌。水碳酸氫鈉溶液係被添加至反應混合物，接著使用乙酸乙酯萃取。因此被獲得之有機層係在硫酸鈉上被乾燥且接著在減壓下被濃縮。殘餘物係使用矽膠管柱層析 (正己烷：乙酸乙酯 = 2：1) 純化。經純化的產物係在減壓下被濃縮，產生無色油性物質 of 1-(2-苄基氧基乙醯基)-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮 (250 mg, 產率：15%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.00 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.70-1.90 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.95 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 4.38 (2H, s), 4.52 (2H, s), 6.94 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.95-7.40 (7H, m), 7.57 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.92 (1H, s).

範例 234

[化學式 252]



1-乙醯基-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮之製備

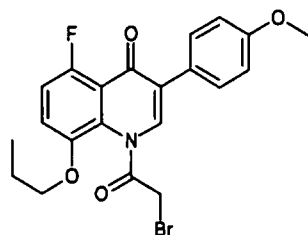
上列化合物係以範例 233 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.05 (3H, t, $J=7.5$ Hz),

1.80-2.00 (2H, m), 2.41 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.02 (2H, t, J=5.7 Hz), 6.95 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.00-7.15 (2H, m), 7.59 (2H, d, J=8.9 Hz), 8.02 (1H, s).

範例 235

5 [化學式 253]



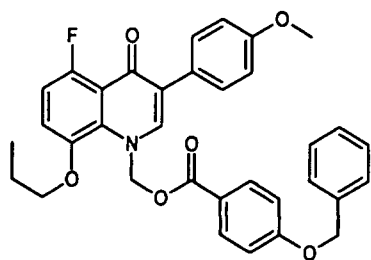
1-(2-溴乙基)-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮之製備

10 上列化合物係以範例 233 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 0.95-1.15 (3H, m), 1.70-2.05 (2H, m), 3.80-4.20 (7H, m), 6.50-8.00 (7H, m).

範例 236

[化學式 254]



15

5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基甲基 4-苄基氧基苯并酸酯之製備

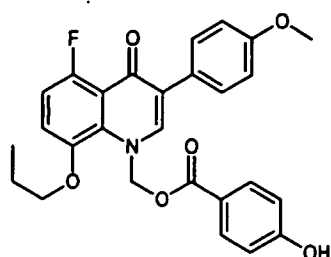
6/11/16

上列化合物係以範例 229 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.06 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.80-2.00 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.08 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 5.11 (2H, s), 6.62 (2H, s), 6.90-7.15 (6H, m), 7.30-7.45 (5H, m), 7.62 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.84 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J=8.9$ Hz).

範例 237

[化學式 255]



10 5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基甲基 4-羥基苯并酸酯之製備

10% 鈹/碳(260 mg)係被添加至 5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基甲基 4-羥基苯并酸酯(2.6 g, 4.6 mmol)之 THF (30 ml) 與乙醇 (15 ml)溶液。

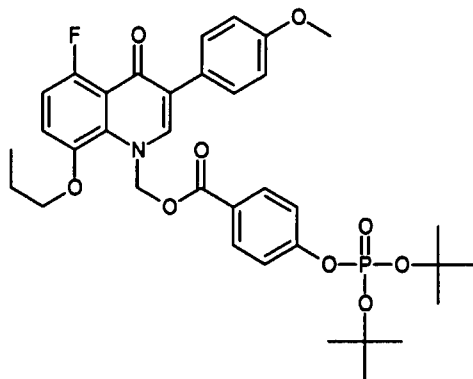
15 混合物係受到氫取代反應且在室溫下攪拌 3 小時。在完全反應後，催化劑係藉由使用矽鈣石來進行過濾而被移除，且混合物係在減壓下被濃縮至乾燥，產生淡黃色粉末之 5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基甲基 4-羥基苯并酸酯 (2.22 g, 產率：定量的)。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.06 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.80-2.00 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.08 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 6.63

(2H, s), 6.42 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.10 (1H, dd, $J=4.4, 9.0$ Hz), 7.22 (1H, br), 7.58 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.83 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.88 (1H, s).

範例 238

5 [化學式 256]



5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基甲基 4-(二三級丁基磷醯基氧基)苯并酸酯之製備

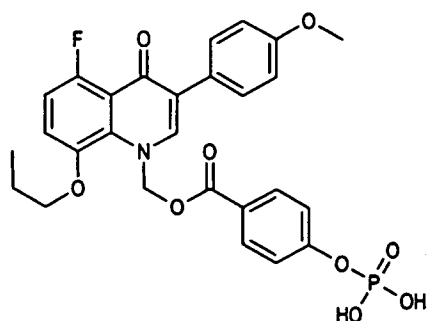
5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基甲基 4-羥基苯并酸酯 (2.2 g, 4.6 mmol) 係被懸浮在丙酮 (50 ml)。四氯化碳(Tetrasol) (420 mg)與二三級丁基二異丙基亞磷醯胺(1.9 ml) 係被添加至其中且產生的懸浮劑係在室溫下被攪拌 2 小時。反應混合物係冰冷卻，且水 30% 氫過氧化物溶液 (2.9 ml)係被添加至其中，接著以相同溫度攪拌 2 小時。水硫基硫酸鈉溶液與水碳酸氫鈉溶液 係被添加至反應混合物。產生的混合物係被攪拌且接著在減壓下被濃縮。水係被添加至殘餘物，接著使用乙酸乙酯萃取。因此被獲得之有機層係以水飽和氯化鈉溶液沖洗，在硫酸鈉上被乾燥，且接著在減壓下被濃縮。殘餘物係使用矽膠

管柱層析 (正己烷 : 乙酸乙酯 = 100 : 1 $\rightarrow$ 2 : 1) 純化。經純化之材料係在減壓下被濃縮至乾燥, 產生白色非晶形固體之 5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基甲基 4-(二三級丁氧基磷醯基) 苯并酸酯 (2.51 g, 產率: 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.06 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.50 (18H, s), 1.80-2.00 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.08 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 6.63 (2H, s), 6.90-7.00 (3H, m), 7.10 (1H, dd, $J=4.4, 9.0$ Hz), 7.26 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.62 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.97 (2H, d, $J=8.5$ Hz).

範例 239

[化學式 257]



5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基甲基 4-磷醯基苯并酸酯之製備

三氟-乙酸 (2 ml) 係被添加至 5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基甲基 4-(二三級丁基-磷醯基氧基) 苯并酸酯 (500 mg) 之二氯甲烷溶液 (10 ml) 且同時冰冷卻, 且接著混合物係以同樣溫度被攪拌 1 小時。產生的混合物係在減壓下被濃縮且是在不高於 30°C 之浴溫

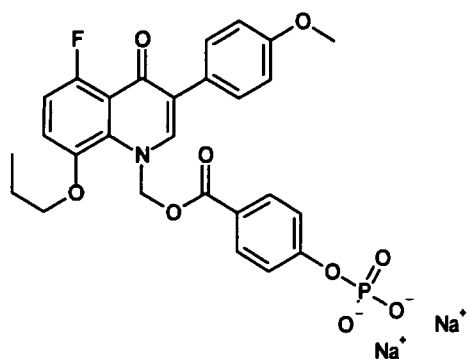
10年11月16日修正替換頁

度。殘餘物係自乙酸乙酯-正己烷再結晶，產生淡黃色粉末之 5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基甲基 4-磷醯基苯并酸酯 (406.7 mg, 產率: 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 0.93 (3H, t, $J=7.4$ Hz),
 5 1.60-1.85 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.06 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 6.64 (2H, s), 6.98 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J=9.1, 11.5$ Hz), 7.27 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J=4.4, 9.1$ Hz), 7.62 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.92 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 8.38 (1H, s).

範例 240

10 [化學式 258]



5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基甲基 4-磷醯基苯并酸二鈉鹽之製備

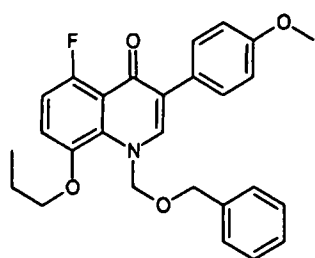
5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基甲基 4-磷醯基苯并酸酯 (397 mg) 係被懸浮在異丙醇中
 15 (10 ml)且同時冰冷卻。1N 水氫氧化鈉溶液(1.5 ml) 係被添加至其中且懸浮劑係以相同溫度被攪拌 1 小時。經沉積的不可容物質係藉由過濾而被收集，且自丙酮-水再結晶，產生白色粉末之 5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基
 20 -4H-喹啉-1-基甲基 4-磷醯基苯并酸二鈉鹽(338.6 mg)。

熔點: 205-207°C

¹H-NMR (D₂O) δppm: 0.81 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.50-2.00
(2H, m), 3.60 (3H, s), 3.89 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.30 (2H, s),
6.68 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.92 (1H, dd, J=9.1, 12.1 Hz),
5 7.05-7.20 (5H, m), 7.75 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.79 (1H, s).

範例 241

[化學式 259]



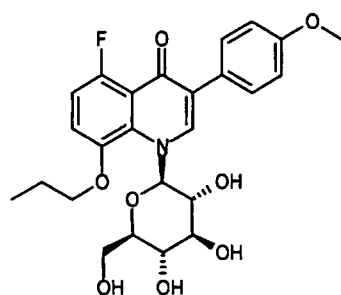
1-苄基氧基甲基-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-1H-
10 喹啉-4-酮之製備

上列化合物係以範例 229 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm: 1.06 (3H, t, J=7.5 Hz),
1.75-2.00 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.00 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.44
15 (2H, s), 5.92 (2H, s), 6.90-7.40 (9H, m), 7.59 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.76 (1H, s).

範例 242

[化學式 260]



5- 氟 -3-(4- 甲 氧 基 苯 基)-8- 丙 氧 基
-1-((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-羥基甲基四氫-吡喃
-2-基)-1H-喹啉-4-酮之製備

- 5 1-溴-2,3,4,6-四-O-乙醯基- α -D-葡萄糖吡喃基 (17.0 g, 41.3 mmol)、苄基三正丁基溴化銨 (1.3 g, 4.16 mmol)、碳酸鉀(14.37 g, 104 mmol)及水(0.45 ml)係被連續地以此順序添加至此以使得 5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮 (6.75 g, 20.6 mmol)之三氯甲烷溶液 (90 ml)。三氯甲
- 10 烷 (27 ml)係被添加至產生的反應混合物且混合物係接著在室溫下被攪拌 39 小時。2N 氫氯酸 (80 ml)係被添加至因此被獲得之混合物且同時冰冷卻，接著以二氯甲烷萃取。因此被獲得之有機層係以水飽和氯化鈉溶液沖洗且接著在減壓下被濃縮。殘餘物係使用矽膠管柱層析 (二氯甲烷：
- 15 乙酸乙酯 = 30 : 1 $\rightarrow$ 4 : 1)純化。經純化的產物係在減壓下被濃縮。殘餘物被溶解在乙醇 (100 ml)且依氫氧化鉀 (5.44 g)之水溶液 (8.16 ml)係被加入至其中，接著在室溫下攪拌 3 小時。產生的反應混合物係在減壓下被濃縮。2N 氫氯酸 (20.4 ml)係被添加至殘餘物，且係使用乙酸乙酯來進行萃
- 20 取。因此被獲得之有機層係以水飽和氯化鈉溶液沖洗且在減壓下被濃縮。殘餘物係使用矽膠管柱層析 (二氯甲烷：

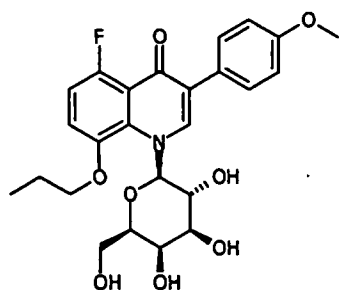
10年11月16日修正替換頁

甲醇 = 50 : 1 $\rightarrow$ 20 : 1 $\rightarrow$ 乙酸乙酯 : 甲醇 = 30 : 1) 純化。經純化的產物係在減壓下被濃縮，且殘餘物係自乙酸乙酯再結晶，產生白色粉末之 5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-1-((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-羥基甲基四氫吡喃-2-基)-1H-喹啉-4-酮 (0.38 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.03 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.79-1.88 (2H, m), 3.24-3.41 (3H, m), 3.54-3.70 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.96-4.11 (2H, m), 4.69 (1H, t, $J=5.5$ Hz), 5.14-5.16 (2H, m), 5.33 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 6.51 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 6.94-7.05 (3H, m), 7.29 (1H, dd, $J=4.5$ Hz, 9.1 Hz), 7.54 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.99 (1H, s).

範例 243

[化學式 261]



5- 氟 -3-(4- 甲 氧 基 苯 基)-8- 丙 氧 基 -1-((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三羥基-6-羥基甲基 四氫吡喃-2-基)-1H-喹啉-4-酮之製備

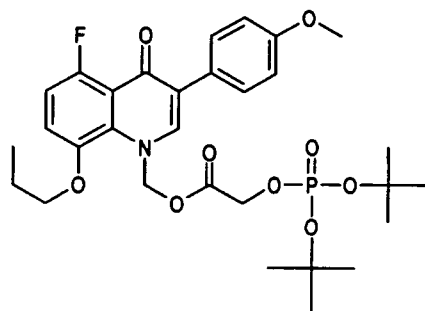
上列化合物係以範例 242 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.03 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.81-1.89 (2H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.57-3.58 (3H, m),

3.71-3.75 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.96-4.12 (2H, m), 4.67-4.76 (2H, m), 4.91 (1H, d, J=5.7 Hz), 5.17 (1H, d, J=5.4 Hz), 6.43 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.96-7.05 (3H, m), 7.28 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.1 Hz), 7.52 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.05 (1H, s).

5 範例 244

[化學式 262]



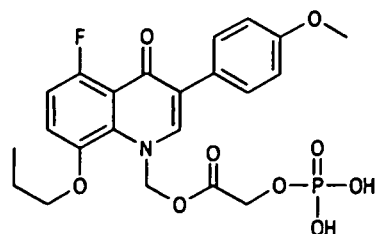
5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基甲基 (二三級丁基磷鹽基氧基)乙酸鹽之製備

10 上列化合物係以範例 23 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.09 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.44 (18H, s), 1.80-2.00 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.06 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.53 (2H, d, J=8.9 Hz), 6.51 (2H, s), 6.90-7.00 (3H, m),
15 7.08 (1H, dd, J=4.5, 9.0 Hz), 7.59 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.73 (1H, s).

範例 245

[化學式 263]



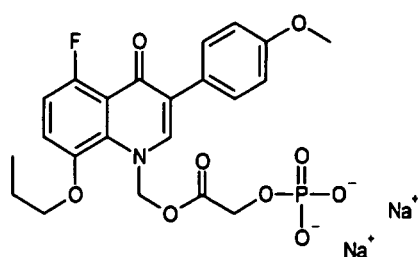
5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基甲基 磷醯基乙酸鹽之製備

上列化合物係以範例 239 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 1.00 (3H, d, J=7.4 Hz), 1.65-1.90 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.07 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.45 (2H, d, J=9.0 Hz), 6.49 (2H, s), 6.98 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.09 (1H, dd, J=9.1, 11.5 Hz), 7.36 (1H, dd, J=4.4, 9.1 Hz), 7.59 (2H, d, J=8.9 Hz), 8.16 (1H, s).

範例 246

[化學式 264]



5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基甲基 磷醯基乙酸二鈉鹽之製備

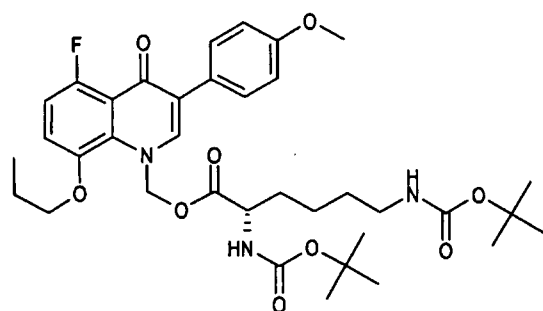
上列化合物係以範例 25 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

熔點: 160-162°C

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δppm : 0.84 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 1.55-1.70 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.86 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.25 (2H, d, $J=6.9$ Hz), 6.26 (2H, s), 6.73 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 6.88 (1H, dd, $J=9.2, 12.1$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J=4.5, 9.2$ Hz), 7.18 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.78 (1H, s).

範例 247

[化學式 265]



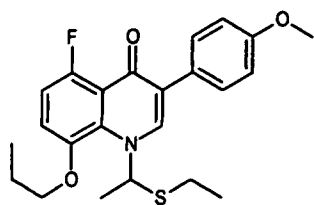
5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基甲基 (S)-2,6-雙-三級丁氧基羰基胺基己烷酯之製備

上列化合物係以範例 229 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.10 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.20-1.75 (24H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.85-3.10 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.07 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.15-4.30 (1H, m), 4.45-4.65 (1H, m), 5.00-5.25 (1H, m), 6.48 (2H, s), 6.90-7.05 (3H, m), 7.10 (1H, dd, $J=4.5, 9.0$ Hz), 7.59 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.74 (1H, s).

範例 248

[化學式 266]



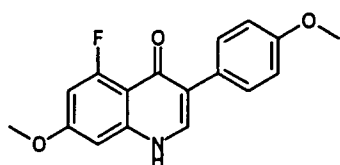
1-(1-乙基磺醯基乙基)-5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-8-丙氧基-1H-喹啉-4-酮之製備

上列化合物係以範例 229 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.08 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.12 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.79 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 1.90-2.00 (2H, m), 2.30 (1H, q, $J=7.3$ Hz), 2.33 (1H, q, $J=7.3$ Hz), 3.85 (3H, s), 4.00 (1H, td, $J=6.7, 8.9$ Hz), 4.12 (1H, td, $J=6.7, 8.9$ Hz), 6.80-7.10 (5H, m), 7.66 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.29 (1H, s).

範例 249

[化學式 267]



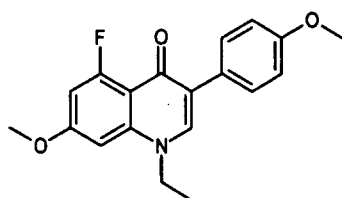
5-氟-7-甲氧基-3-(4-甲氧基苯基)-1H-喹啉-4-酮之製備

上列化合物係以範例 1 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 3.76 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.65 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 6.76 (1H, s), 6.92 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.54 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.90 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 11.75 (1H, brs).

範例 250

[化學式 268]



1-乙基-5-氟-7-甲氧基-3-(4-甲氧基苯基)-1H-喹啉-4-酮

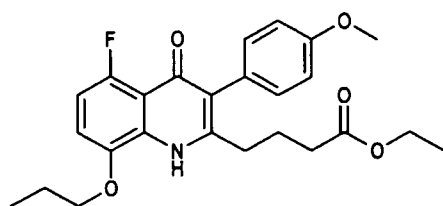
5 之製備

上列化合物係以範例 3 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 1.33 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 3.75 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.27 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.74 (1H, d, $J=$
10 13.7 Hz), 6.82 (1H, s), 6.92 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.55 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 8.04 (1H, s).

範例 251

[化學式 269]



15 丁酸 4-[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-1,4-二氫喹啉-2-基]乙酯之製備

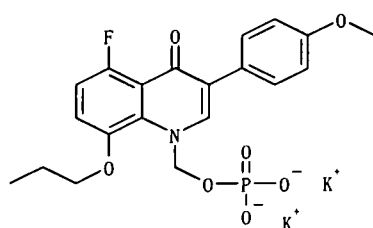
上列化合物係以範例 2 中之相同方式使用適當的起始材料而被製備。

白色粉末 (乙酸乙酯)

20 熔點: 177-179°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.06 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.67-1.88 (4H, m), 2.16 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.58 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.76 (3H, s), 3.90 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.14 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.81-6.94 (3H, m), 7.06 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J=4.0 Hz, 8.8 Hz), 10.40 (1H, brs).

範例 252



10 [5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-噻啉-1-基甲基] 單磷酸二鉀鹽之製備

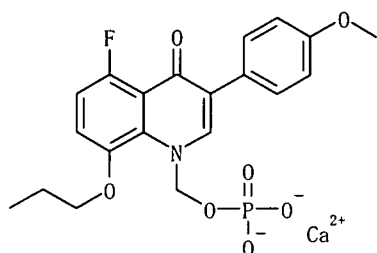
[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-噻啉-1-基甲基] 單磷酸鹽 (800 mg, 1.83 mmol) 係被懸浮在異丙醇 (30 ml)。1N-氫氧化鉀水溶液 (3.66 ml, 3.66 mmol)係
15 在 0°C 下被添加至其中。產生的混合物係在 0°C 下攪拌 1.5 小時。經產生的不可溶物質係藉由過濾被收集，自丙酮-水再結晶且接著被乾燥，產生白色粉末之 [5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-噻啉-1-基甲基]單磷酸二鉀鹽 (445 mg, 產率: 47%)。

20 熔點: 184-186°C

¹H-NMR (D₂O) δppm: 0.97 (3H, t, J=7.4Hz), 1.79-1.88 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.01 (2H, t, J=6.7Hz), 6.05 (2H, d,

J=9.1Hz), 6.93-7.01 (3H, m), 7.19 (1H, dd, J=4.6, 9.1Hz), 7.43 (2H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, s).

範例 253



5

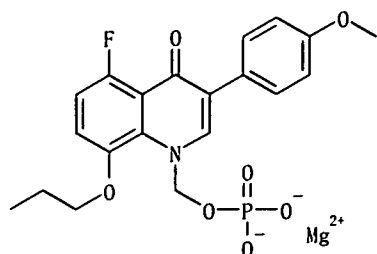
[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H- 喹啉-1-基甲基]單磷酸鈣鹽之製備

[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基甲基] 單磷酸二鈉鹽 (800 mg, 1.66 mmol) 被溶解於水中(4 ml)。氯化鈣(202 mg, 1.82 mmol)水溶液(1 ml)係在室溫下被添加。經沉積的固體係藉由過濾被收集、以水與丙酮沖洗、且接著被乾燥，產生白色粉末之 [5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H- 喹啉-1-基甲基]單磷酸鈣鹽 (690 mg, 產率: 87%)。

15 熔點: 255-258°C (被分解)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 80°C) δppm: 0.79-0.89 (3H, m), 1.68-1.76 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.91-4.01 (2H, m), 6.09-6.16 (2H, m), 6.74-6.90 (3H, m), 7.09-7.15 (1H, m), 7.40-7.70 (2H, m), 8.32 (1H, s).

20 範例 254



[5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基
甲基]單磷酸鹽鎂鹽之製備之製備

- 5 [5-氟-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉
-1-基甲基]單磷酸二鈉鹽(1.0 g, 2.07 mmol)係被懸浮在甲醇
(10 ml)。氯化鎂 (198 mg, 2.08 mmol)之甲醇 溶液(4.3 ml)
係在室溫下被添加至其中。產生的混合物係在室溫下被攪
拌 20 分鐘。在縮合反應後之沉積固體係藉由過濾被收集，
10 以水與丙酮沖洗，且接著被乾燥，產生白色粉末之 [5-氟
-3-(4-甲氧基苯基)-4-側氧基-8-丙氧基-4H-喹啉-1-基甲基]
單磷酸鹽鎂鹽 (845 mg, 產率: 88%)。

熔點: 265-269°C (被分解)

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 80°C) δ ppm: 0.99 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$),
15 1.76-1.86 (2H, m), 3.64 (3H, s), 4.05 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.09
(2H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 6.80-6.98 (3H, m), 7.24 (1H, dd, $J=4.6$,
8.6Hz), 7.58 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.00 (1H, s)。

藥理測試範例 1

- 使用經 1-甲基-4-苯基吡啶鎩(MPP⁺)治療之人類神經母
20 細胞瘤細胞系 SH-SY5Y 以評估粒腺體功能異常的改良性
在人類神經母細胞瘤細胞系 SH-SY5Y 中，其中粒腺體

活性係經 MPP^+ 處理所損傷(Bollimuntha S. et al., J Biol Chem, 280, 2132-2140 (2005) and Shang T. et al., J Biol Chem, 280, 34644-34653 (2005))，評估粒腺體功能異常的改善係基於在添加化合物之後，利用 Alamar Blue 螢光染劑對
5 粒腺體氧化還原活性的測量值(Nakai M. et al, Exp Neurol, 179, 103-110 (2003))。

人類神經母細胞瘤細胞系 SH-SY5Y 係在 Dulbecco's Modified Eagle's 培養基中在 37°C 下 5%二氧化碳存在下被培養，該培養基含有 10%胎牛血清(DMEM 含有作為抗生
10 素之 50 units/ml 盤尼西林與 and 50 $\mu\text{g/ml}$ 鏈黴素)。細胞係以 $3-6 \times 10^4$ cells/ cm^2 (培養基量: 100 $\mu\text{l/well}$)之濃度被分散在經聚-D-離胺酸所塗覆之 96-孔黑盤，且被培養在上述培養基內二天。再者，培養基係被改變為含有 1% N2 補充劑(N2-DMEM)之 DMEM 或為其中溶解有 1.5 mM MPP^+ 之培
15 養基(100 $\mu\text{l/孔}$)。細胞係在此處被培養 39 至 48 小時，接著使其等經受於粒腺體氧化還原活性測試系統。先前已溶解於二甲基亞砷(DMSO)之樣品化合物係以 N2-DMEM 稀釋，且在活性測試 24 小時之前被添加 10 $\mu\text{l/孔}$ 的量(最終化合物濃度：0.01 至 1 $\mu\text{g/ml}$)。

20 在藉由吸引來移除培養基後，含有 10% Alamar Blue (154 mM 氯化鈉、5.6 mM 氯化鉀、2.3 mM 氯化鈣、1.0 mM 氯化鎂、3.6 mM 碳酸氫鈉、5 mM 葡萄糖、5 mM HEPES、pH 7.2)之平衡鹽溶液係被添加 100 $\mu\text{l/孔}$ 的量，且在恆溫器中 37°C 下 1 小時。螢光強度係使用螢光偵測儀來測定

(Hamamatsu Photonics K.K.之產品，激發波長為 530 nm，
測量波長為 580 nm) 以因此測量粒腺體氧化還原活性。

培養在含有 MPP⁺之培養基中的細胞的各孔的螢光強度與各樣品化合物的螢光強度係相對的基於培養在僅含有 DMSO(最終濃度：0.1%)之培養基的各孔細胞的 100%螢光強度來被測量。當經 MPP⁺-誘導細胞群以比僅培養在 DMSO 的細胞群更高螢光強度被激發時，測試化合物係被評估為具有改善粒腺體功能異常的活性的能力。

[表 1]

10 使用經 1-甲基-4-苯基吡啶鎩 (MPP⁺)治療之人類神經母細胞瘤細胞系 SH-SY5Y 以評估粒腺體功能異常的改良性

試驗化合物	螢光強度(%)					
濃度 (μg/ml)	0	0.01	0.03	0.1	0.3	1
範例 7化合物	51	66	71	78	80	75
範例 12化合物	48	80	74	83	82	68
範例 36化合物	46	69	67	86	90	89
範例 48化合物	46	60	81	92	93	80
範例 57化合物	59	64	65	68	74	65
範例 69化合物	48	78	64	68	67	65
範例 139化合物	45	53	58	57	60	55
範例 161化合物	41	59	55	67	71	66
範例 163化合物	43	61	61	63	60	63
範例 171化合物	49	61	61	65	67	68
範例 212化合物	36	46	62	63	70	72

範例	222化 物	46	59	64	66	62	73
----	-----------	----	----	----	----	----	----

藥理測試 2

使用經 1-甲基-4-苯基 1,2,3 ,6-四氫 吡啶 (MPTP)治
療的 C57BL/6 老鼠以評估多巴胺神經原細胞保護活性

- 5 使用具有經 MPTP 又使的多巴胺神經原細胞的老鼠
(Chan P. et al., J Neurochem, 57,348-351 (1991))。多巴胺神
經保護活性係在化合物被投藥之後，基於在大腦本體紋狀
體區多巴胺含量與酪胺酸羥基酶(TH)的蛋白質程度及多巴
胺轉運子 (DAT) (亦即，多巴胺神經原細胞標記蛋白質)來
10 被評估(Mori A. et al., Neurosci Res, 51, 265-274(2005))。
雄性 C57BL/6 老鼠(Japan Charles River Inc.所提供，10 至
12 周)係被使用作為測試動物。MPTP 被溶解在生理食鹽
溶液中以至於濃度成為 4 mg/ml，接著以 10 ml/kg 的量自動
投藥給老鼠。測試化合物係被懸浮在 5% 阿拉伯樹膠/生理
15 食鹽溶液溶液 (w/v)中以至於化合物具有一可被獲得的濃
度 1 mg/ml。各測試化合物或其溶劑係可在 30 分鐘、24 小
時及 48 小時 MPTP 投藥後被口服投藥給老鼠。老鼠係在
MPTP 投藥之 72 小時之後將其斬首，大腦被移除且紋狀體
各側邊係被解剖。
- 20 藉由西方墨點法分析，左紋狀體係被使用作為樣品來
測試蛋白質程度。各組織係在 HEPES 緩衝蔗糖溶液(0.32 M
蔗糖、4 µg/ml 胃蛋白酶抑制劑、5 µg/ml 抑肽酶、20 µg/ml
胰蛋白酶抑制劑、4 µg/ml 亮抑酶肽(leupeptin) 、0.2 mM 苯

基甲烷磺醯基氟化物、2 mM 乙烯二胺四乙酸(EDTA) 、2 mM 乙二醇 雙 (氨 基 乙 基 乙 醚) 四 乙 酸 、 20 mM HEPES、 pH 7.2)中被均質化，且分析蛋白質係使用用於蛋白質分析方法之二金雞納酸套組(由 Pierce Corporation 所提供)。各已均質化的樣品具有一均量的蛋白質，且其係被溶解在 Laemmli 樣品緩衝溶液，其係經由十二烷基硫酸鈉聚丙稀醯胺膠而進行電泳。蛋白質係藉由電泳被分離且係被電傳遞至聚亞乙烯基氟化物膜。該等膜係與特定主要用於 TH、 DAT 以及家務蛋白質(housekeeping protein)之抗體反應，亦即，1 次單元之 Na^+/K^+ -ATPase 與肌動蛋白(Na^+/K^+ -ATPase， UpState Biotechnology Inc.之產品；其他係 Chemi-Con Corporation 之產品)。連續地，用於各一次抗體之經辣根過氧化氫酶(horseradish peroxidase)標定的二次抗體(Amersham K.K.之產品)係被固定，且與過氧化氫酶活性相關的化學發光係使用 X-ray 薄膜來偵測。薄膜上蛋白質帶的強度係使用光密度劑(Bio-rad Laboratories Inc.之產品)來分析已獲得 TH 數值，且該等數值係與 Na^+/K^+ -ATPase 相關以及與肌動蛋白相關之 DAT 數值。

右紋狀體，在解剖後立即被測量其組織重量，係作為一分析樣本以用於測定多巴胺含量。各組織係在含有異丙基腎上腺素之 0.1 N 過氯酸溶液內被均質化已作為一內部標準測量物質，使用超音波均質器且同時藉由冰來冷卻。上清液係自 20000 克之均質物中所獲得且係已在 4°C 被離心 15 分鐘，且將其用於具有逆向管柱之高效能的液體層析

(Eicom Corporation 之產品)。流動相 15% 甲醇 0.1 M 檸檬酸/0.1 M 乙酸钠緩衝溶液(含有 190 mg/L 1-納辛烷磺酸鹽、5 mg/L EDTA, pH 3.5)係以 0.5 ml/min 的速率流動，且各樣本的多巴胺峰係使用電化學檢測器來偵測。(施用電壓+750 mV vs. Ag/AgCl, Eicom Corporation 之產品)。針對已確認的多巴胺峰，每組織重量之多巴胺含量係在各樣本中使用分析軟體來計算(Gilson Inc.之產品)。在兩種分析方法中，衍生自經 MPTP 誘導之老鼠的樣本的數值中，僅有測試化合物或被投藥的溶劑展現出對於衍生自未被 MPTP 處理(100%)的老鼠樣本的數值的關聯性。數值係使用非臨床統計分析系統來進行分析。 < 0.05 之具顯著可能性之數據係被定義為統計顯著的。在經 MPTP 誘導的老鼠中，當測試藥物群有顯示蛋白質在程度上的增加，相較於溶劑群，且一顯著的不同會在 t-測試方法中於該等群之間被觀察到，測試藥物被評估為具有多巴胺神經保護活性。

藥理測試範例 3

在老鼠中大腦動脈阻塞-再灌注模型中神經保護作用之評估

實驗化合物的神經保護作用係在中大腦動脈(MCA)阻塞-再灌注的中風的老鼠模型內被評估[Koizumi J. et al., Jpn J Stroke, 8, 1-8 (1986)]使用腦中風作為一指標[Kitagawa H. et al., Neurol Res, 24, 317-323 (2002)]。

雄性偉思特老鼠(Wistar rats) (12-16 周大, Japan SLC,

Inc.)係被使用作為實驗動物。各老鼠係被維持在 37°C 下在吸入性麻醉劑麻醉狀態，且呈氧臥姿勢停止不動，並同時自發地呼吸。各老鼠係受到在頸部區段之正中切口，且右頸總動脈(CCA)、右外頸總動脈(ECA) 以及右內頸動脈(ICA)係被曝露而沒有損傷到迷走神經。連續地，右 CCA 及右 ECA 係被細綁，右 ICA 係以縫線被控制在其源頭處且一小切口係被形成在右 CCA。右 MCA 在源頭處之阻塞係藉由插入經塗層的 No. 4-0 尼龍細絲的矽，該細絲在直徑上具有 0.30-0.35 mm 且約有 17 mm 長度以進入 ICA。右 ICA 係與細絲一起細綁，皮膚係被暫時縫合，且老鼠係被置回其等籠子。在 1.5 小時之阻塞後，頸部傷口係在吸入性麻醉劑麻醉下被在打開，且細絲被輕巧地抽出以允許再灌注。頸部傷口係被閉合，且老鼠係被置回其等籠子。實驗化合物係被溶解在 Tris 緩衝溶液或生理食鹽溶液中以產生 1.5 至 15 mg/ml 的濃度，且在血管阻塞與再灌注之後，2 ml/kg 之量的經配製的溶液或媒液係被靜脈投藥

再灌注 24 小時之後，老鼠整個大腦細被移除且前腦冠狀切片係被製備為 2-mm 厚度且自大腦及小腦的邊緣。該等薄片係在 37°C 下被培養在 1% 2,3,5-三苯基氯化四唑(TTC) 溶液 30 分鐘，且藉由浸潤在 10%中性福馬林中而被固定。該等薄片的圖片係被掃描，且在表面上 TTC 無色部分的區域係使用圖片-分析軟體來測量 (Win ROOF Ver. 5.6, Mitani Corporation)。經測量的區域數值係藉由 2mm 的厚度來加乘以測定各薄片的體積，且因此被獲得之體積的

總量係被界定為總大腦梗塞量。

經投藥的媒液群(控制組)與被投藥群之化合物之間在大腦梗塞量中統計學上的不同係藉由t-測試(雙尾)使用非臨床統計分析系統來分析。小於0.05的可能性是被界定為統計顯著不同。當在化合物投藥群相對於控制組中有觀察到大腦梗塞量在統計顯著減少，則實驗化合物係被確定為具有一神經保護效用。

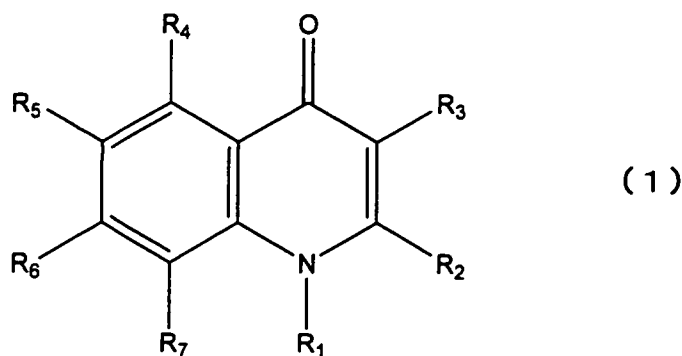
【圖式簡單說明】

10

【主要元件符號說明】

七、申請專利範圍：

1. 一種藉由式(1)所代表之喹啉酮化合物：



或其鹽類，

其中 R_1 代表：

- (1) 氫，
- (2) C_1 - C_6 烷基，
- (3) 經鹵素所取代之 C_1 - C_6 烷基，
- (4) C_2 - C_6 烯基，
- (5) C_1 - C_6 烷醯基，
- (6) 經鹵素所取代之 C_1 - C_6 烷醯基，
- (7) 羥基 C_1 - C_6 烷基，
- (8) 經保護之羥基 C_1 - C_6 烷基，
- (9) 羥基 C_1 - C_6 烷醯基，
- (10) 經保護之羥基 C_1 - C_6 烷醯基，
- (11) C_1 - C_6 烷基硫基 C_1 - C_6 烷基，
- (12) 胺基 C_1 - C_6 烷基硫基 C_1 - C_6 烷基，其選擇性具有一或多個 C_1 - C_6 烷基基團，

- (13) 羥基 C_1-C_6 烷基硫基 C_1-C_6 烷基，
- (14) 羧基 C_1-C_6 烷基硫基 C_1-C_6 烷基，
- (15) C_1-C_6 烷氧基羰基 C_1-C_6 烷基硫基 C_1-C_6 烷基，
- (16) 胺基 C_1-C_6 烷基硫基羰基 C_1-C_6 烷基，其選擇性具有一或多個 C_1-C_6 烷基基團，
- (17) 羥基 C_1-C_6 烷基磺醯基 C_1-C_6 烷基，
- (18) 羧基 C_1-C_6 烷基磺醯基 C_1-C_6 烷基，
- (19) C_1-C_6 烷氧基羰基 C_1-C_6 烷基磺醯基 C_1-C_6 烷基，
- (20) C_1-C_6 烷醯基 C_1-C_6 烷基磺醯基 C_1-C_6 烷基，
- (21) 哌啶基 C_1-C_6 烷基磺醯基 C_1-C_6 烷基，其在哌啶環上選擇性具有一或多個 C_1-C_6 烷基基團，
- (22) 哌啶基羰基 C_1-C_6 烷基磺醯基 C_1-C_6 烷基，其在哌啶環上選擇性具有一或多個 C_1-C_6 烷基基團，
- (23) C_1-C_6 烷醯基 C_1-C_6 烷基，
- (24) 羧基 C_1-C_6 烷基，
- (25) C_1-C_6 烷氧基羰基 C_1-C_6 烷基，
- (26) 哌啶基 C_1-C_6 烷氧基羰基 C_1-C_6 烷基，其在哌啶環上選擇性具有一或多個 C_1-C_6 烷基基團，
- (27) 咪啉基 C_1-C_6 烷基，
- (28) 喹氮雜環庚烷基 C_1-C_6 烷基，
- (29) 胺基 C_1-C_6 烷基，其選擇性具有一或多個 C_1-C_6 烷基基團，
- (30) 哌啶 C_1-C_6 烷基，在哌啶環上選擇性具有一或多個選自下列構成群組之取代基： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基

C₁-C₆ 烷基、及吡啶基，

(31) 哌啶基 C₁-C₆ 烷基，其選擇性具有一或多個咪啉基基團，

(32) 氮雜環丁烷基 C₁-C₆ 烷基，其在氮雜環丁烷環上選擇性具有一或多個羥基基團，

(33) 異吡啶基 C₁-C₆ 烷基，其選擇性具有一或多個側氧基團，

(34) 胺基 C₁-C₆ 烷酯基氧基 C₁-C₆ 烷基，其選擇性具有一或多個選自由 C₁-C₆ 烷基及 C₁-C₆ 烷氧基羰基所構成群組之取代基，

(35) 胺甲酯基 C₁-C₆ 烷基，其選擇性具有一或多個選自 C₁-C₆ 烷基之取代基；咪啉基 C₁-C₆ 烷基；哌啶基，其選擇性具有一或多個選自 C₁-C₆ 烷基及 C₁-C₆ 烷氧基羰基所構成群組之取代基；以及哌啶基 C₁-C₆ 烷基，其選擇性具有一或多個 C₁-C₆ 烷基基團，

(36) 膦酯基氧基 C₁-C₆ 烷基，其選擇性具有一或多個羥基-保護基團，

(37) 膦酯基氧基 C₁-C₆ 烷酯基氧基 C₁-C₆ 烷基，其選擇性具有一或多個羥基-保護基團，

(38) 苯甲酯基氧基 C₁-C₆ 烷基，其在苯環上選擇性具有一或多個選自由下列構成群組之取代基：羥基、經保護之羥基、以及膦酯基氧基，其選擇性具有一或多個羥基-保護基團，

(39) 四氫哌喃，其選擇性具有一或多個選自下列構成群

組之取代基：羥基、羥基 C_1-C_6 烷基及羧基，或

(40) C_1-C_6 烷鹽基胺基 C_1-C_6 烷基，其在 C_1-C_6 烷鹽基基團上選擇性具有一或多個選自下列構成群組之取代基：鹵素；羥基；胺基； C_1-C_6 烷氧基羰基胺基；哌啶基，其選擇性具有一或多個 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基基團；咪唑基；以及咪啉基哌啶基；

R_2 代表：

- (1) 氫，
- (2) C_1-C_6 烷基，
- (3) C_1-C_6 烷鹽基，
- (4) 羥基 C_1-C_6 烷基，
- (5) 羧基，
- (6) C_1-C_6 烷氧基羰基，
- (7) 胺甲鹽基，其選擇性具有一或多個選自下列構成群組之取代基： C_1-C_6 烷基；經鹵素所取代之 C_1-C_6 烷基；羥基 C_1-C_6 烷基；哌啶基 C_1-C_6 烷基，其選擇性具有一或多個 C_1-C_6 烷基基團；以及咪啉基 C_1-C_6 烷基，
- (8) 胺甲鹽基 C_1-C_6 烷基，其選擇性具有一或多個 C_1-C_6 烷基基團，
- (9) 咪啉基 C_1-C_6 烷基，
- (10) 哌啶基 C_1-C_6 烷基，其選擇性具有一或多個選自下列構成群組之取代基： C_1-C_6 烷基及吡啶基，其選擇性具有一或多個 C_1-C_6 烷基基團，
- (11) 二噁氮雜環庚烷基 C_1-C_6 烷基，

(12) 胺基 C_1-C_6 烷基，其選擇性具有一或多個選自下列構成群組之取代基： C_1-C_6 烷基、經鹵素所取代之 C_1-C_6 烷基、羥基 C_1-C_6 烷基、以及咪啉基 C_1-C_6 烷基，

(13) C_1-C_6 烷氧基羰基 C_1-C_6 烷基，或

(14) 羧基 C_1-C_6 烷基；

R_3 代表苯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、或嘧啶基，其中：

藉由 R_3 所代表之芳香環或雜環基環係可經一或多個選自下列取代基(1)至(14)所構成群組之取代基所取代：

(1) C_1-C_6 烷基，

(2) C_1-C_6 烷氧基，

(3) C_1-C_6 烷醯基，

(4) 鹵素，

(5) 羥基，

(6) 羥基 C_1-C_6 烷基，

(7) 羥基 C_1-C_6 烷氧基，

(8) 經保護之羥基 C_1-C_6 烷氧基，

(9) 羧基 C_1-C_6 烷氧基，

(10) C_1-C_6 烷氧基羰基 C_1-C_6 烷氧基，

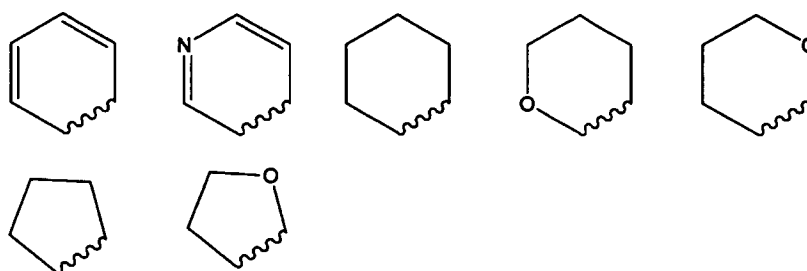
(11) 吡咯啉基羰基，

(12) 胺甲醯基 C_1-C_6 烷氧基，其選擇性具有一或多個 C_1-C_6 烷基基團，

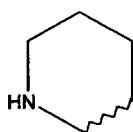
(13) 胺甲醯基，其選擇性具有一或多個咪啉基 C_1-C_6 烷基基團，及

(14) 咪啉基哌啶基羰基；

R_4 及 R_5 係被連接以形成藉由下列式中之任一者所代表之基團，該等式為：



或一藉由下列式所代表之基團：



該基團，其選擇性具有一或多個選自下列構成群組之取代基： C_1 - C_6 烷基及側氧基基團；

R_6 代表氫或 C_1 - C_6 烷氧基；

R_7 代表下列基團(1)至(11)中之任一者：

- (1) 氫，
- (2) C_1 - C_6 烷氧基，
- (3) 羥基 C_1 - C_6 烷氧基，
- (4) 經保護之羥基 C_1 - C_6 烷氧基，
- (5) C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷氧基，
- (6) 胺甲醯基 C_1 - C_6 烷氧基，其選擇性具有一或多個選自下列構成群組之取代基： C_1 - C_6 烷基及咪啉基 C_1 - C_6 烷基，

- (7) 胺基，其選擇性具有一或二個選自下列構成群組之取代基：C₁-C₆ 烷基及環 C₃-C₈ 烷基，
- (8) 環 C₃-C₈ 烷氧基，
- (9) 羧基 C₁-C₆ 烷氧基，
- (10) C₁-C₆ 烷氧基羰基 C₁-C₆ 烷氧基，以及
- (11) 吡咯啉基；或

R₆ 及 R₇ 係可被連接以形成一藉由下列式之任一者所代表的基團：



2. 如申請專利範圍第 1 項之通式(1)之喹啉酮化合物或其鹽類，其中：

R₁ 代表：

- (1) 氫，
- (2) C₁-C₆ 烷基，
- (3) 經鹵素所取代之 C₁-C₆ 烷基，
- (4) C₂-C₆ 烯基，
- (5) C₁-C₆ 烷醯基，
- (6) 經鹵素所取代之 C₁-C₆ 烷醯基，
- (7) 羥基 C₁-C₆ 烷基，
- (8) 苯基 C₁-C₆ 烷氧基 C₁-C₆ 烷基，
- (9) 羥基 C₁-C₆ 烷醯基，
- (10) 苯基 C₁-C₆ 烷氧基 C₁-C₆ 烷醯基，

- (11) C_1 - C_6 烷基硫基 C_1 - C_6 烷基，
- (12) 胺基 C_1 - C_6 烷基硫基 C_1 - C_6 烷基，其在胺基基團上選擇性具有二個 C_1 - C_6 烷基基團，
- (13) 羥基 C_1 - C_6 烷基硫基 C_1 - C_6 烷基，
- (14) 羧基 C_1 - C_6 烷基硫基 C_1 - C_6 烷基，
- (15) C_1 - C_6 烷氧基羰基 C_1 - C_6 烷基硫基 C_1 - C_6 烷基，
- (16) 胺基 C_1 - C_6 烷基硫基羰基 C_1 - C_6 烷基，其在胺基基團上選擇性具有二個 C_1 - C_6 烷基基團，
- (17) 羥基 C_1 - C_6 烷基磺醯基 C_1 - C_6 烷基，
- (18) 羧基 C_1 - C_6 烷基磺醯基 C_1 - C_6 烷基，
- (19) C_1 - C_6 烷氧基羰基 C_1 - C_6 烷基磺醯基 C_1 - C_6 烷基，
- (20) C_1 - C_6 烷醯基 C_1 - C_6 烷基磺醯基 C_1 - C_6 烷基，
- (21) 哌啶基 C_1 - C_6 烷基磺醯基 C_1 - C_6 烷基，其在哌啶環上選擇性具有一 C_1 - C_6 烷基基團，
- (22) 哌啶基羰基 C_1 - C_6 烷基磺醯基 C_1 - C_6 烷基，其在哌啶環上選擇性具有一 C_1 - C_6 烷基基團，
- (23) C_1 - C_6 烷醯基 C_1 - C_6 烷基
- (24) 羧基 C_1 - C_6 烷基，
- (25) C_1 - C_6 烷氧基羰基 C_1 - C_6 烷基，
- (26) 哌啶基 C_1 - C_6 烷氧基羰基 C_1 - C_6 烷基，其在哌啶環上選擇性具有一 C_1 - C_6 烷基基團，
- (27) 咪啉基 C_1 - C_6 烷基，
- (28) 喹氮雜環庚烷基 C_1 - C_6 烷基，
- (29) 胺基，其在胺基基團上選擇性具有一 C_1 - C_6 烷基基

團，

(30) 哌啶基 C_1-C_6 烷基，其在哌啶環上選擇性具有一選自下列構成群組之取代基： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、及吡啶基，

(31) 哌啶基 C_1-C_6 烷基，其在哌啶環上選擇性具有一咪啶基基團，

(32) 氮雜環丁烷基 C_1-C_6 烷基，其在氮雜環丁烷環上選擇性具有一羰基基團，

(33) 異吡啶基 C_1-C_6 烷基，其在異吡啶環上選擇性具有二個側氧基基團，

(34) 胺基 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基，其在胺基基團上選擇性具有一或二個選自下列構成群組之取代基： C_1-C_6 烷基及 C_1-C_6 烷氧基羰基，

(35) 胺甲氧基 C_1-C_6 烷基，其在胺甲氧基基團上選擇性具有一選自下列之取代基： C_1-C_6 烷基；咪啶基 C_1-C_6 烷基；哌啶基，其選擇性具有一選自下列構成群組之取代基： C_1-C_6 烷基及 C_1-C_6 烷氧基羰基；以及哌啶基 C_1-C_6 烷基，其選擇性具有一 C_1-C_6 烷基基團，

(36) 膦氧基 C_1-C_6 烷基，其在膦氧基基團上選擇性具有一或二個 C_1-C_6 烷基基團，

(37) 膦氧基 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基，其在膦氧基基團上選擇性具有一或二個 C_1-C_6 烷基基團，

(38) 苯甲氧基 C_1-C_6 烷基，其苯環上選擇性具有一選自下列構成群組之取代基：羰基、苄基氧基、以及膦

鹽基氧基，其選擇性具有一或二個 C_1-C_6 烷基基團，

(39) 四氫吡喃，其選擇性具有三個羥基基團及一個羥基 C_1-C_6 烷基基團，或

(40) C_1-C_6 烷鹽基胺基 C_1-C_6 烷基，其在 C_1-C_6 烷鹽基基團上選擇性具有一或二個選自下列構成群組之取代基：鹵素；羥基；胺基； C_1-C_6 烷氧基羰基胺基；吡啶基，其選擇性具有一 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基基團；咪唑基；以及咪唑基吡啶基；

R_2 代表：

(1) 氫，

(2) C_1-C_6 烷基，

(3) C_1-C_6 烷鹽基，

(4) 羥基 C_1-C_6 烷基，

(5) 羰基，

(6) C_1-C_6 烷氧基羰基，

(7) 胺甲鹽基，其選擇性具有一或二個選自下列構成群組之取代基： C_1-C_6 烷基；經鹵素所取代之 C_1-C_6 烷基；羥基 C_1-C_6 烷基；吡啶基 C_1-C_6 烷基，其在吡啶環上選擇性具有一 C_1-C_6 烷基基團；以及咪唑基 C_1-C_6 烷基，

(8) 胺甲鹽基 C_1-C_6 烷基，其在胺甲鹽基基團上選擇性具有一 C_1-C_6 烷基基團，

(9) 咪唑基 C_1-C_6 烷基，

(10) 吡啶基 C_1-C_6 烷基，其在吡啶環上選擇性具有一選自下列構成群組之取代基： C_1-C_6 烷基及吡啶基，其選擇

性具有一 C_1 - C_6 烷基 基團，

(11) 二噁氮雜環庚烷基 C_1 - C_6 烷基，或

(12) 胺基 C_1 - C_6 烷基，其在胺基基團上選擇性具有一或二個選自下列構成群組之取代基： C_1 - C_6 烷基、經鹵素所取代之 C_1 - C_6 烷基、羥基 C_1 - C_6 烷基、以及咪啉基 C_1 - C_6 烷基；

R_3 代表苯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、或嘧啶基，其中：

藉由 R_3 所代表之芳香環或雜環基環係可經一或二個選自由下列取代基(1)至(14)所構成群組之取代基所取代，該等取代基(1)至(14)為：

(1) C_1 - C_6 烷基，

(2) C_1 - C_6 烷氧基，

(3) C_1 - C_6 烷酯基，

(4) 鹵素，

(5) 羥基，

(6) 羥基 C_1 - C_6 烷基，

(7) 羥基 C_1 - C_6 烷氧基，

(8) 四氫吡喃氧基 C_1 - C_6 烷氧基，

(9) 羧基 C_1 - C_6 烷氧基，

(10) C_1 - C_6 烷氧基羰基 C_1 - C_6 烷氧基，

(11) 吡咯啶基羰基，

(12) 胺甲酯基 C_1 - C_6 烷氧基，其在胺甲酯基基團上選擇性具有一 C_1 - C_6 烷基基團，

(13) 胺甲醯基，其選擇性具有一咪啉基 C_1-C_6 烷基基團，
以及

(14) 咪啉基哌啶基羰基；

R_6 代表氫或 C_1-C_6 烷氧基；以及

R_7 代表下列基團(1)至(11)中之任一者：

(1) 氫，

(2) C_1-C_6 烷氧基，

(3) 羥基 C_1-C_6 烷氧基，

(4) 苄基氧基 C_1-C_6 烷氧基，

(5) C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷氧基，

(6) 胺甲醯基 C_1-C_6 烷氧基，其在胺甲醯基基團上選擇性
具有一選自由 C_1-C_6 烷基及咪啉基 C_1-C_6 烷基所構成群組
之取代基，

(7) 胺基，其選擇性具有二個選自由 C_1-C_6 烷基及環 C_3-C_8
烷基所構成群組之取代基，

(8) 環 C_3-C_8 烷氧基，

(9) 羧基 C_1-C_6 烷氧基，

(10) C_1-C_6 烷氧基羰基 C_1-C_6 烷氧基，以及

(11) 吡咯啶基。

3. 如申請專利範圍第 2 項之通式(1)之喹啉酮化合物或其鹽
類，其中

R_1 代表：

(1) 氫，

(2) C_1-C_6 烷基，

- (3) 經鹵素取代之 C_1-C_6 烷基，
- (24) 羧基 C_1-C_6 烷基，
- (25) C_1-C_6 烷氧基羰基 C_1-C_6 烷基，
- (27) 咪啉基 C_1-C_6 烷基，
- (28) 呋氮雜環庚烷基 C_1-C_6 烷基，
- (30) 哌啶 C_1-C_6 烷基，其在哌啶環上選擇性具有一 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基，
- (31) 哌啶基 C_1-C_6 烷基，
- (35) 胺甲醯基 C_1-C_6 烷基，其選擇性具有一咪啉基 C_1-C_6 烷基，或
- (36) 膦醯基氧基 C_1-C_6 烷基，其選擇性具有一或二個 C_1-C_6 烷基基團；

R_2 代表：

- (1) 氫，或
- (2) C_1-C_6 烷基，

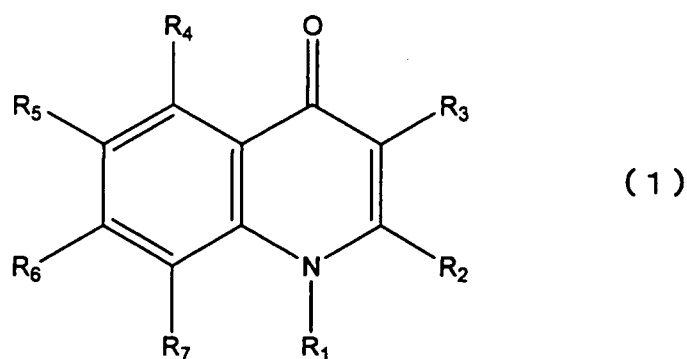
R_3 代表苯基、噻吩基、或呋喃基，其中：

藉由 R_3 代表之芳香環或雜環基環係可經一 C_1-C_6 烷氧基基團所取代，

R_6 代表氫；以及

R_7 代表 C_1-C_6 烷氧基。

4. 一種藉由通式(1)所代表之喹啉酮化合物：



或其鹽類，

其中 R_1 代表：

- (1) 氫，
- (2) C_1 - C_6 烷基，
- (3) 經鹵素所取代之 C_1 - C_6 烷基，
- (4) C_2 - C_6 烯基，
- (5) C_1 - C_6 烷醯基，
- (6) 經鹵素所取代之 C_1 - C_6 烷醯基，
- (7) 羥基 C_1 - C_6 烷基，
- (8) 經保護之羥基 C_1 - C_6 烷基，
- (9) 羥基 C_1 - C_6 烷醯基，
- (10) 經保護之羥基 C_1 - C_6 烷醯基，
- (11) C_1 - C_6 烷基硫基 C_1 - C_6 烷基，
- (12) 胺基 C_1 - C_6 烷基硫基 C_1 - C_6 烷基，其選擇性具有一或多個 C_1 - C_6 烷基基團，
- (13) 羥基 C_1 - C_6 烷基硫基 C_1 - C_6 烷基，
- (14) 羧基 C_1 - C_6 烷基硫基 C_1 - C_6 烷基，
- (15) C_1 - C_6 烷氧基羰基 C_1 - C_6 烷基硫基 C_1 - C_6 烷基，
- (16) 胺基 C_1 - C_6 烷基硫基羰基 C_1 - C_6 烷基，其選擇性具有

一或多個 C_1 - C_6 烷基基團，

(17) 羥基 C_1 - C_6 烷基磺醯基 C_1 - C_6 烷基，

(18) 羧基 C_1 - C_6 烷基磺醯基 C_1 - C_6 烷基，

(19) C_1 - C_6 烷氧基羰基 C_1 - C_6 烷基磺醯基 C_1 - C_6 烷基，

(20) C_1 - C_6 烷醯基 C_1 - C_6 烷基磺醯基 C_1 - C_6 烷基，

(21) 哌啶基 C_1 - C_6 烷基磺醯基 C_1 - C_6 烷基，其在哌啶環上選擇性具有一或多個 C_1 - C_6 烷基基團，

(22) 哌啶基羰基 C_1 - C_6 烷基磺醯基 C_1 - C_6 烷基，其在哌啶環上選擇性具有一或多個 C_1 - C_6 烷基基團，

(23) C_1 - C_6 烷醯基 C_1 - C_6 烷基，

(24) 羧基 C_1 - C_6 烷基，

(25) C_1 - C_6 烷氧基羰基 C_1 - C_6 烷基，

(26) 哌啶基 C_1 - C_6 烷氧基羰基 C_1 - C_6 烷基，其在哌啶環上選擇性具有一或多個 C_1 - C_6 烷基基團，

(27) 咪啉基 C_1 - C_6 烷基，

(28) 噁氮雜環庚烷基 C_1 - C_6 烷基，

(29) 胺基 C_1 - C_6 烷基，其選擇性具有一或多個 C_1 - C_6 烷基基團，

(30) 哌啶 C_1 - C_6 烷基，在哌啶環上選擇性具有一或多個選自下列構成群組之取代基： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、及吡啶基，

(31) 哌啶基 C_1 - C_6 烷基，其選擇性具有一或多個咪啉基基團，

(32) 氮雜環丁烷基 C_1 - C_6 烷基，其在氮雜環丁烷環上選

擇性具有一或多個羥基基團，

(33) 異吡啶基 C_1-C_6 烷基，其選擇性具有一或多個側氧基團，

(34) 胺基 C_1-C_6 烷酯基氧基 C_1-C_6 烷基，其選擇性具有一或多個選自由 C_1-C_6 烷基及 C_1-C_6 烷氧基羰基所構成群組之取代基，

(35) 胺甲酯基 C_1-C_6 烷基，其選擇性具有一或多個選自由 C_1-C_6 烷基之取代基；咪啉基 C_1-C_6 烷基；哌啶基，其選擇性具有一或多個選自由 C_1-C_6 烷基及 C_1-C_6 烷氧基羰基所構成群組之取代基；以及哌嗪基 C_1-C_6 烷基，其選擇性具有一或多個 C_1-C_6 烷基基團，

(36) 膦酯基氧基 C_1-C_6 烷基，其選擇性具有一或多個羥基-保護基團，

(37) 膦酯基氧基 C_1-C_6 烷酯基氧基 C_1-C_6 烷基，其選擇性具有一或多個羥基-保護基團，

(38) 苯甲酯基氧基 C_1-C_6 烷基，其在苯環上選擇性具有一或多個選自由下列構成群組之取代基：羥基、經保護之羥基、以及膦酯基氧基，其選擇性具有一或多個羥基-保護基團，

(39) 四氫吡喃，其選擇性具有一或多個選自由下列構成群組之取代基：羥基、羥基 C_1-C_6 烷基及羧基，或

(40) C_1-C_6 烷酯基胺基 C_1-C_6 烷基，其在 C_1-C_6 烷酯基基團上選擇性具有一或多個選自由下列構成群組之取代基：鹵素；羥基；胺基； C_1-C_6 烷氧基羰基胺基；哌嗪基，其

選擇性具有一或多個 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基基團；咪唑基；以及咪啉基哌啶基；

R_2 代表：

- (1) 氫，
- (2) C_1 - C_6 烷基，
- (3) C_1 - C_6 烷醯基，
- (4) 羥基 C_1 - C_6 烷基，
- (5) 羧基，
- (6) C_1 - C_6 烷氧基羰基，
- (7) 胺甲醯基，其選擇性具有一或多個選自下列構成群組之取代基： C_1 - C_6 烷基；經鹵素所取代之 C_1 - C_6 烷基；羥基 C_1 - C_6 烷基；哌啶基 C_1 - C_6 烷基，其選擇性具有一或多個 C_1 - C_6 烷基基團；以及咪啉基 C_1 - C_6 烷基，
- (8) 胺甲醯基 C_1 - C_6 烷基，其選擇性具有一或多個 C_1 - C_6 烷基基團，
- (9) 咪啉基 C_1 - C_6 烷基，
- (10) 哌啶基 C_1 - C_6 烷基，其選擇性具有一或多個選自下列構成群組之取代基： C_1 - C_6 烷基及吡啶基，其選擇性具有一或多個 C_1 - C_6 烷基基團，
- (11) 二噁氮雜環庚烷基 C_1 - C_6 烷基，
- (12) 胺基 C_1 - C_6 烷基，其選擇性具有一或多個選自下列構成群組之取代基： C_1 - C_6 烷基、經鹵素所取代之 C_1 - C_6 烷基、羥基 C_1 - C_6 烷基、以及咪啉基 C_1 - C_6 烷基，
- (13) C_1 - C_6 烷氧基羰基 C_1 - C_6 烷基，或

(14) 羧基 C_1-C_6 烷基；

R_3 代表苯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、或嘧啶基，
其中：

藉由 R_3 所代表之芳香環或雜環基環係可經一或多個
選自下列取代基(1)至(14)所構成群組之取代基所取代：

(1) C_1-C_6 烷基，

(2) C_1-C_6 烷氧基，

(3) C_1-C_6 烷酯基，

(4) 鹵素，

(5) 羥基，

(6) 羥基 C_1-C_6 烷基，

(7) 羥基 C_1-C_6 烷氧基，

(8) 經保護之羥基 C_1-C_6 烷氧基，

(9) 羧基 C_1-C_6 烷氧基，

(10) C_1-C_6 烷氧基羰基 C_1-C_6 烷氧基，

(11) 吡咯啶基羰基，

(12) 胺甲酯基 C_1-C_6 烷氧基，其選擇性具有一或多個
 C_1-C_6 烷基基團，

(13) 胺甲酯基，其選擇性具有一或多個咪啉基 C_1-C_6 烷
基基團，及

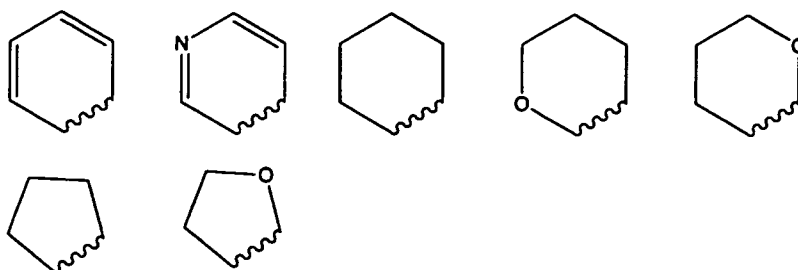
(14) 咪啉基哌啶基羰基；

R_4 代表鹵素、 C_1-C_6 烷基，或 C_1-C_6 烷氧基；

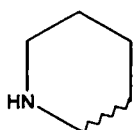
R_5 代表氫或鹵素；或

R_4 及 R_5 係被連接以形成藉由下列式中之任一者所

代表之基團，該等式為：

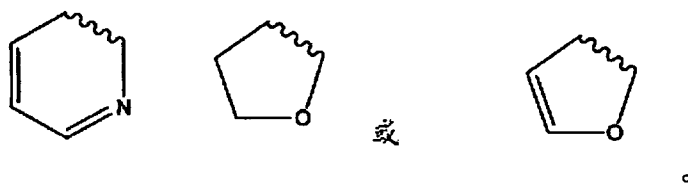


或一藉由下列式所代表之基團：



該基團，其選擇性具有一或多個選自下列構成群組之取代基： C_1 - C_6 烷基及側氧基基團；

R_6 及 R_7 係被連接以形成一藉由下列式中之任一者所代表的基團：



5. 如申請專利範圍第 4 項之通式(1)之喹啉酮化合物或其鹽類，其中

R_1 代表：

(1) 氫，

(2) C_1 - C_6 烷基，或

(36) 膦醯基氧基 C_1 - C_6 烷基，其選擇性具有一或二個 C_1 - C_6 烷基基團；

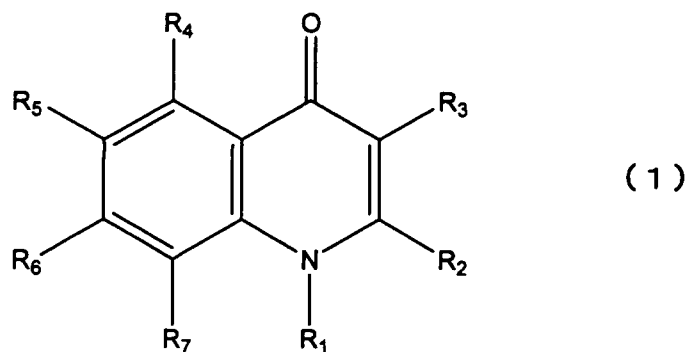
R_2 代表氫，

R_3 代表苯基，其中該藉由 R_3 所代表之芳香環或雜環基環係可經一 C_1 - C_6 烷氧基基團所取代；

R_4 代表 C_1 - C_6 烷基，或 C_1 - C_6 烷氧基；以及

R_5 代表氫。

6. 一種藉由通式(1)所代表之喹啉酮化合物：



或其鹽類，

其中 R_1 代表：

(3) 經鹵素取代之 C_1 - C_6 烷基，

(4) C_2 - C_6 烯基，

(5) C_1 - C_6 烷醯基，

(6) 經鹵素取代之 C_1 - C_6 烷醯基，

(7) 羥基 C_1 - C_6 烷基，

(8) 苯基 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基，

(9) 羥基 C_1 - C_6 烷醯基，

(10) 苯基 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷醯基，

- (11) C_1 - C_6 烷基硫基 C_1 - C_6 烷基，
- (12) 胺基 C_1 - C_6 烷基硫基 C_1 - C_6 烷基，其選擇性具有一或二個 C_1 - C_6 烷基基團，
- (13) 羥基 C_1 - C_6 烷基硫基 C_1 - C_6 烷基，
- (14) 羧基 C_1 - C_6 烷基硫基 C_1 - C_6 烷基，
- (15) C_1 - C_6 烷氧基羰基 C_1 - C_6 烷基硫基 C_1 - C_6 烷基，
- (16) 胺基 C_1 - C_6 烷基硫基羰基 C_1 - C_6 烷基，其選擇性具有一或二個 C_1 - C_6 烷基基團，
- (17) 羥基 C_1 - C_6 烷基磺醯基 C_1 - C_6 烷基，
- (18) 羧基 C_1 - C_6 烷基磺醯基 C_1 - C_6 烷基，
- (19) C_1 - C_6 烷氧基羰基 C_1 - C_6 烷基磺醯基 C_1 - C_6 烷基，
- (20) C_1 - C_6 烷醯基 C_1 - C_6 烷基磺醯基 C_1 - C_6 烷基，
- (21) 哌啶基 C_1 - C_6 烷基磺醯基 C_1 - C_6 烷基，其在哌啶環上選擇性具有一 C_1 - C_6 烷基基團，
- (22) 哌啶基羰基 C_1 - C_6 烷基磺醯基 C_1 - C_6 烷基，其在哌啶環上選擇性具有一 C_1 - C_6 烷基基團，
- (23) C_1 - C_6 烷醯基 C_1 - C_6 烷基，
- (24) 羧基 C_1 - C_6 烷基，
- (25) C_1 - C_6 烷氧基羰基 C_1 - C_6 烷基，
- (26) 哌啶基 C_1 - C_6 烷氧基羰基 C_1 - C_6 烷基，其在哌啶環上選擇性具有一 C_1 - C_6 烷基基團，
- (27) 咪啉基 C_1 - C_6 烷基，
- (28) 噁氮雜環庚烷基 C_1 - C_6 烷基，
- (29) 胺基 C_1 - C_6 烷基，其選擇性具有一或二個 C_1 - C_6 烷基，

(30) 哌咭基 C_1-C_6 烷基，其在哌咭環上選擇性具有一選自下列構成群組之取代基： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、以及吡啶基，

(31) 哌啶基 C_1-C_6 烷基，其選擇性具有一咪啉基基團，

(32) 氮雜環丁烷基 C_1-C_6 烷基，其在氮雜環丁烷環上選擇性具有一羰基基團，

(33) 異吲哚啉基 C_1-C_6 烷基，其選擇性具有一或二個側氧基基團，

(34) 胺基 C_1-C_6 烷醯基氧基 C_1-C_6 烷基，其選擇性具有一或二個選自由 C_1-C_6 烷基及 C_1-C_6 烷氧基羰基所構成群組之取代基，

(35) 胺甲醯基 C_1-C_6 烷基，其選擇性具有一或二個選自下列之取代基： C_1-C_6 烷基；咪啉基 C_1-C_6 烷基；哌啶基，其選擇性具有一選自由 C_1-C_6 烷基及 C_1-C_6 烷氧基羰基所構成群組之取代基；以及哌咭基 C_1-C_6 烷基，其選擇性具有一 C_1-C_6 烷基基團，

(36) 膦醯基氧基 C_1-C_6 烷基，其在膦醯基基團上選擇性具有一或二個 C_1-C_6 烷基基團

(37) 膦醯基氧基 C_1-C_6 烷醯基氧基 C_1-C_6 烷基，其在膦醯基基團上選擇性具有一或二個 C_1-C_6 烷基基團，

(38) 苯甲醯基氧基 C_1-C_6 烷基，其在苯環上選擇性具有一選自下列構成群組之取代基：羰基、苄基氧基、以及膦醯基氧基，其選擇性具有一或二個 C_1-C_6 烷基基團，

(39) 四氫哌喃，其選擇性具有一至四個選自下列構成群

組之取代基：羥基、羥基 C_1-C_6 烷基及羧基，或

(40) C_1-C_6 烷醯基胺基 C_1-C_6 烷基，其在 C_1-C_6 烷醯基基團上選擇性具有一或二個選自下列構成群組之取代基：鹵素；羥基；胺基； C_1-C_6 烷氧基羰基胺基；哌咭基，其選擇性具有一 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基基團；咪唑基；以及咪啉基哌啶基；

R_2 代表：

- (1) 氫，
- (2) C_1-C_6 烷基，
- (3) C_1-C_6 烷醯基，
- (4) 羥基 C_1-C_6 烷基，
- (5) 羧基，
- (6) C_1-C_6 烷氧基羰基，
- (7) 胺甲醯基，其選擇性具有一或二個選自下列構成群組之取代基： C_1-C_6 烷基；經鹵素取代之 C_1-C_6 烷基；羥基 C_1-C_6 烷基；哌咭基 C_1-C_6 烷基，其在哌咭環上選擇性具有一 C_1-C_6 烷基基團；以及咪啉基 C_1-C_6 烷基，
- (8) 胺甲醯基 C_1-C_6 烷基，其在胺甲醯基基團上選擇性具有一 C_1-C_6 烷基基團，
- (9) 咪啉基 C_1-C_6 烷基，
- (10) 哌咭基 C_1-C_6 烷基，其在哌咭環上選擇性具有一選自下列構成群組之取代基： C_1-C_6 烷基及吡啶基，其選擇性具有一 C_1-C_6 烷基基團，
- (11) 二噁氮雜環庚烷基 C_1-C_6 烷基，或

(12) 胺基 C_1-C_6 烷基，其在胺基基團上選擇性具有一或二個選自下列構成群組之取代基： C_1-C_6 烷基、經鹵素取代之 C_1-C_6 烷基、羥基 C_1-C_6 烷基、以及咪啉基 C_1-C_6 烷基；

R_3 代表苯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、或嘧啶基，其中：

藉由 R_3 所代表之芳香環或雜環基環係可經一或二個選自由下列取代基(1)至(14)所構成群組之取代基所取代，該等取代基(1)至(14)為：

- (1) C_1-C_6 烷基，
- (2) C_1-C_6 烷氧基，
- (3) C_1-C_6 烷基，
- (4) 鹵素，
- (5) 羥基，
- (6) 羥基 C_1-C_6 烷基，
- (7) 羥基 C_1-C_6 烷氧基，
- (8) 四氫呋喃氧基 C_1-C_6 烷氧基，
- (9) 羧基 C_1-C_6 烷氧基，
- (10) C_1-C_6 烷氧基羰基 C_1-C_6 烷氧基，
- (11) 吡咯啶基羰基，
- (12) 胺甲酯基 C_1-C_6 烷氧基，其選擇性具有一或二個 C_1-C_6 烷基基團，
- (13) 胺甲酯基選擇性具有一咪啉基 C_1-C_6 烷基基團，以及

(14) 咪啉基哌啶基羰基；

R_4 代表鹵素；

R_5 代表氫或鹵素；

R_6 代表氫或 C_1 - C_6 烷氧基；以及

R_7 代表下列基團(2)至(11)中之任一者：

(2) C_1 - C_6 烷氧基，

(3) 羥基 C_1 - C_6 烷氧基，

(4) 苄基氧基 C_1 - C_6 烷氧基，

(5) C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷氧基，

(6) 胺甲醯基 C_1 - C_6 烷氧基，其選擇性具有一選自下列構成群組之取代基： C_1 - C_6 烷基及咪啉基 C_1 - C_6 烷基，

(7) 胺基，其選擇性具有一或二個選自下列構成群組之取代基： C_1 - C_6 烷基及環 C_3 - C_8 烷基，

(8) 環 C_3 - C_8 烷氧基，

(9) 羰基 C_1 - C_6 烷氧基，

(10) C_1 - C_6 烷氧基羰基 C_1 - C_6 烷氧基，及

(11) 吡咯啶基。

7. 如申請專利範圍第 6 項之通式(1)之喹啉酮化合物或其鹽類，其中

R_1 代表：

(3) 經鹵素取代之 C_1 - C_6 烷基，

(4) C_2 - C_6 烯基，

(5) C_1 - C_6 烷醯基，

(6) 經鹵素取代之 C_1 - C_6 烷醯基，

- (8) 苄基氧基 C_1-C_6 烷基，
- (10) 苄基氧基 C_1-C_6 烷酯基，
- (11) C_1-C_6 烷基硫基 C_1-C_6 烷基，
- (12) 胺基 C_1-C_6 烷基硫基 C_1-C_6 烷基，其選擇性具有一或二個 C_1-C_6 烷基基團，
- (13) 羥基 C_1-C_6 烷基硫基 C_1-C_6 烷基，
- (14) 羧基 C_1-C_6 烷基硫基 C_1-C_6 烷基，
- (15) C_1-C_6 烷氧基羰基 C_1-C_6 烷基硫基 C_1-C_6 烷基，
- (16) 胺基 C_1-C_6 烷基硫基羰基 C_1-C_6 烷基，其選擇性具有一或二個 C_1-C_6 烷基基團，
- (17) 羥基 C_1-C_6 烷基磺酯基 C_1-C_6 烷基，
- (18) 羧基 C_1-C_6 烷基磺酯基 C_1-C_6 烷基，
- (19) C_1-C_6 烷氧基羰基 C_1-C_6 烷基磺酯基 C_1-C_6 烷基，
- (20) C_1-C_6 烷酯基 C_1-C_6 烷基磺酯基 C_1-C_6 烷基，
- (21) 哌啶基 C_1-C_6 烷基磺酯基 C_1-C_6 烷基，其在哌啶環上選擇性具有一 C_1-C_6 烷基基團，
- (22) 哌啶基羰基 C_1-C_6 烷基磺酯基 C_1-C_6 烷基，其在哌啶環上選擇性具有一 C_1-C_6 烷基基團，
- (24) 羧基 C_1-C_6 烷基，
- (25) C_1-C_6 烷氧基羰基 C_1-C_6 烷基，
- (26) 哌啶基 C_1-C_6 烷氧基羰基 C_1-C_6 烷基，其在哌啶環上選擇性具有一 C_1-C_6 烷基基團，
- (27) 咪啉基 C_1-C_6 烷基，
- (29) 胺基 C_1-C_6 烷基，其選擇性具有一或二個 C_1-C_6 烷基

基團，

(30) 哌啶基 C₁-C₆ 烷基，其在哌啶環上選擇性具有一選自下列構成群組之取代基：C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基 C₁-C₆ 烷基、以及吡啶基，

(31) 哌啶基 C₁-C₆ 烷基，其選擇性具有一咪唑基基團，

(32) 氮雜環丁烷基 C₁-C₆ 烷基，其在氮雜環丁烷環上選擇性具有一羰基基團，

(33) 異吲哚啉基 C₁-C₆ 烷基，其選擇性具有一或二個側氧基基團，

(34) 胺基 C₁-C₆ 烷酯基氧基 C₁-C₆ 烷基，其選擇性具有一或二個選自下列構成群組之取代基：C₁-C₆ 烷基及 C₁-C₆ 烷氧基羰基，

(35) 胺甲酯基 C₁-C₆ 烷基，其選擇性具有一或二個選自下列之取代基：C₁-C₆ 烷基；咪唑基 C₁-C₆ 烷基；哌啶基，其選擇性具有一選自 C₁-C₆ 烷基及 C₁-C₆ 烷氧基羰基所構成群組之取代基；以及哌啶基 C₁-C₆ 烷基，其選擇性具有一 C₁-C₆ 烷基基團，

(36) 膦酯基氧基 C₁-C₆ 烷基，其在膦酯基基團上選擇性具有一或二個 C₁-C₆ 烷基基團，

(37) 膦酯基氧基 C₁-C₆ 烷酯基氧基 C₁-C₆ 烷基，其在膦酯基基團上選擇性具有一或二個 C₁-C₆ 烷基基團，

(38) 苯甲酯基氧基 C₁-C₆ 烷基，其在苯環上選擇性具有一選自下列構成群組之取代基：羰基、苄基氧基、以及膦酯基氧基，其選擇性具有一或二個 C₁-C₆ 烷基基團，

(39) 四氫吡喃，其選擇性具有一 或四個選自下列構成群組之取代基：羥基、羥基 C_1-C_6 烷基及羧基，或

(40) C_1-C_6 烷酯基胺基 C_1-C_6 烷基，其在 C_1-C_6 烷酯基基團上選擇性具有一或二個選自下列構成群組之取代基：鹵素；羥基；胺基； C_1-C_6 烷氧基羰基胺基；吡啶基，其選擇性具有一 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基基團；咪唑基；以及咪唑基吡啶基；

R_2 代表氫；

R_3 代表苯基、吡啶基、或嘧啶基，

其中：

藉由 R_3 代表之芳香環或雜環基環係可經一或二個選自下列取代基(1)、(2)、(4)、(5)、(7)、(8)、(10)、(11)、及(12)所構成群組之取代基所取代，該等取代基(1)、(2)、(4)、(5)、(7)、(8)、(10)、(11)、及(12)為：

(1) C_1-C_6 烷基，

(2) C_1-C_6 烷氧基，

(4) 鹵素，

(5) 羥基，

(7) 羥基 C_1-C_6 烷氧基，

(8) 四氫吡喃氧基 C_1-C_6 烷氧基，

(10) C_1-C_6 烷氧基羰基 C_1-C_6 烷氧基，

(11) 吡咯啶基羰基，以及

(12) 胺甲酯基 C_1-C_6 烷氧基；

R_4 代表鹵素；

R_5 代表氫或鹵素；

R_6 代表氫；以及

R_7 代表下列基團(2)、(7)、(8) 以及(11)中之任一者：

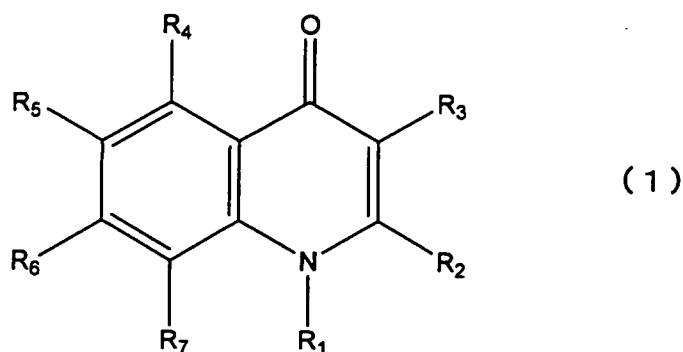
(2) C_1 - C_6 烷氧基，

(7) 胺基，其選擇性具有一或二個選自下列構成群組之取代基： C_1 - C_6 烷基及環 C_3 - C_8 烷基，

(8) 環 C_3 - C_8 烷氧基，以及

(11) 吡咯啉基。

8. 一種藉由通式(1)所代表之喹啉酮化合物：



或其鹽類，

其中 R_1 代表：

(1) 氫，或

(2) C_1 - C_6 烷基；

R_2 代表：

(3) C_1 - C_6 烷醯基，

(4) 羥基 C_1 - C_6 烷基，

(5) 羧基，

(6) C_1 - C_6 烷氧基羰基，

(7) 胺甲醯基，其選擇性具有一或二個選自下列構成群組

第 98141152 號專利申請案 申請專利範圍替換本 修正日期：103 年 8 月 15 日

之取代基：C₁-C₆ 烷基；經鹵素取代之 C₁-C₆ 烷基；羥基 C₁-C₆ 烷基；哌咁基 C₁-C₆ 烷基，其選擇性具有一 C₁-C₆ 烷基基團；以及咪啉基 C₁-C₆ 烷基，

(8) 胺甲醯基 C₁-C₆ 烷基，其選擇性具有一 C₁-C₆ 烷基基團，

(9) 咪啉基 C₁-C₆ 烷基，

(10) 哌咁基 C₁-C₆ 烷基，其選擇性具有一選自下列構成群組之取代基：C₁-C₆ 烷基及吡啶基，其選擇性具有一 C₁-C₆ 烷基基團，

(11) 二噁氮雜環庚烷基 C₁-C₆ 烷基，

(12) 胺基 C₁-C₆ 烷基，其選擇性具有一或二個選自下列構成群組之取代基：C₁-C₆ 烷基、經鹵素取代之 C₁-C₆ 烷基、羥基 C₁-C₆ 烷基、及咪啉基 C₁-C₆ 烷基，

(13) C₁-C₆ 烷氧基羰基 C₁-C₆ 烷基，或

(14) 羧基 C₁-C₆ 烷基；

R₃ 代表苯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、或嘧啶基，其中：

藉由 R₃ 代表之芳香環或雜環基環係可經一選自下列取代基(1)至(14)所構成群組之取代基所取代，該等取代基(1)至(14)為：

(1) C₁-C₆ 烷基，

(2) C₁-C₆ 烷氧基，

(3) C₁-C₆ 烷醯基，

(4) 鹵素，

- (5) 羥基，
- (6) 羥基 C_1 - C_6 烷基，
- (7) 羥基 C_1 - C_6 烷氧基，
- (8) 經保護之羥基 C_1 - C_6 烷氧基，
- (9) 羧基 C_1 - C_6 烷氧基，
- (10) C_1 - C_6 烷氧基羰基 C_1 - C_6 烷氧基，
- (11) 吡咯啉基羰基，
- (12) 胺甲醯基 C_1 - C_6 烷氧基，其選擇性具有一 C_1 - C_6 烷基基團，
- (13) 胺甲醯基，其選擇性具有一咪啉基 C_1 - C_6 烷基基團，以及
- (14) 咪啉基哌啉基羰基；

R_4 代表鹵素、 C_1 - C_6 烷基、或 C_1 - C_6 烷氧基；

R_5 代表氫或鹵素；

R_6 代表氫或 C_1 - C_6 烷氧基；以及

R_7 代表下列基團(1)至(11)中之任一者：

- (1) 氫，
- (2) C_1 - C_6 烷氧基，
- (3) 羥基 C_1 - C_6 烷氧基，
- (4) 苄基氧基 C_1 - C_6 烷氧基，
- (5) C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷氧基，
- (6) 胺甲醯基 C_1 - C_6 烷氧基，其選擇性具有一選自下列構成群組之取代基： C_1 - C_6 烷基及咪啉基 C_1 - C_6 烷基，
- (7) 胺基，其選擇性具有一或二個選自下列構成群組之取

代基：C₁-C₆ 烷基及環 C₃-C₈ 烷基，

(8) 環 C₃-C₈ 烷氧基，

(9) 羧基 C₁-C₆ 烷氧基，

(10) C₁-C₆ 烷氧基羰基 C₁-C₆ 烷氧基，以及

(11) 吡咯啉基。

9. 如申請專利範圍第 8 項之通式(1)之喹啉酮化合物或其鹽類，其中

R₁ 代表氫；

R₂ 代表：

(3) C₁-C₆ 烷醯基，

(4) 羥基 C₁-C₆ 烷基，

(5) 羧基，

(6) C₁-C₆ 烷氧基羰基，

(7) 胺甲醯基，其選擇性具有一或二個選自下列構成群組之取代基：C₁-C₆ 烷基；經鹵素取代之 C₁-C₆ 烷基；羥基 C₁-C₆ 烷基；哌啶基 C₁-C₆ 烷基，其選擇性具有一 C₁-C₆ 烷基基團；以及咪啉基 C₁-C₆ 烷基，

(8) 胺甲醯基 C₁-C₆ 烷基，其選擇性具有一 C₁-C₆ 烷基基團，

(9) 咪啉基 C₁-C₆ 烷基，

(10) 哌啶基 C₁-C₆ 烷基，其選擇性具有一選自下列構成群組之取代基：C₁-C₆ 烷基及吡啶基，其選擇性具有一 C₁-C₆ 烷基基團，

(11) 二噁氮雜環庚烷基 C₁-C₆ 烷基，

(12) 胺基 C_1-C_6 烷基，其選擇性具有一或二個選自下列構成群組之取代基： C_1-C_6 烷基、經鹵素取代之 C_1-C_6 烷基、羥基 C_1-C_6 烷基、以及咪啉基 C_1-C_6 烷基，或

(14) 羧基 C_1-C_6 烷基；

R_3 代表苯基，其中：

藉由 R_3 所代表之苯基係經一 C_1-C_6 烷氧基基團所取代，

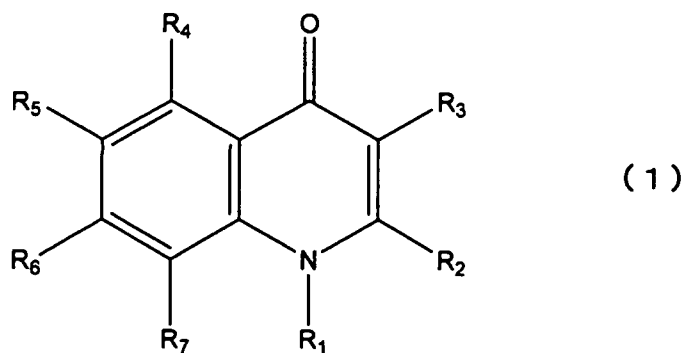
R_4 代表鹵素；

R_5 代表氫；

R_6 代表氫；以及

R_7 代表 C_1-C_6 烷氧基。

10. 一種藉由通式(1)所代表之喹啉酮化合物：



或其鹽類，

其中 R_1 代表：

(1) 氫，或

(2) C_1-C_6 烷基；

R_2 代表氫

R_3 代表苯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、或嘧啶基，

其中：

藉由 R_3 代表之芳香環或雜環基環係經一選自下列取代基(7)、(8)、(9)、(10)、(11)、(12)、(13)以及(14)所構成群組之取代基所取代：

- (7) 羥基 C_1 - C_6 烷氧基，
- (8) 苄基氧基 C_1 - C_6 烷氧基，
- (9) 羧基 C_1 - C_6 烷氧基，
- (10) C_1 - C_6 烷氧基羰基 C_1 - C_6 烷氧基，
- (11) 吡咯啉基羰基
- (12) 胺甲醯基 C_1 - C_6 烷氧基，其選擇性具有一 C_1 - C_6 烷基基團，
- (13) 胺甲醯基，其選擇性具有一咪啉基 C_1 - C_6 烷基基團，以及
- (14) 咪啉基哌啉基羰基；

R_4 代表鹵素；

R_5 代表氫或鹵素；

R_6 代表氫或 C_1 - C_6 烷氧基；以及

R_7 代表下列基團(1)至(11)中之任一者：

- (1) 氫，
- (2) C_1 - C_6 烷氧基，
- (3) 羥基 C_1 - C_6 烷氧基，
- (4) 苄基氧基 C_1 - C_6 烷氧基，
- (5) C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷氧基，
- (6) 胺甲醯基 C_1 - C_6 烷氧基，其選擇性具有一選自下列構成群組之取代基： C_1 - C_6 烷基以及咪啉基 C_1 - C_6 烷基，

(7) 胺基，其選擇性具有一或二個選自下列構成群組之取代基： C_1 - C_6 烷基及環 C_3 - C_8 烷基，

(8) 環 C_3 - C_8 烷氧基，

(9) 羧基 C_1 - C_6 烷氧基，

(10) C_1 - C_6 烷氧基羰基 C_1 - C_6 烷氧基，以及

(11) 吡咯啉基。

11. 如申請專利範圍第 10 項之通式(1)之喹啉酮化合物或其鹽類，其中

R_1 代表氫；

R_3 代表苯基，其中：

藉由 R_3 所代表之苯基係可經一選自由下列取代基(7)至(14)所構成群組之取代基所取代，該等取代基(7)至(14)為：

(7) 羥基 C_1 - C_6 烷氧基，

(8) 苄基氧基 C_1 - C_6 烷氧基，

(9) 羧基 C_1 - C_6 烷氧基，

(10) C_1 - C_6 烷氧基羰基 C_1 - C_6 烷氧基，

(11) 吡咯啉基羰基，

(12) 胺甲鹽基 C_1 - C_6 烷氧基，其選擇性具有一 C_1 - C_6 烷基基團，

(13) 胺甲鹽基，其選擇性具有一咪啉基 C_1 - C_6 烷基基團，以及

(14) 咪啉基吡啶基羰基；

R_4 代表鹵素；

R_5 代表氫；

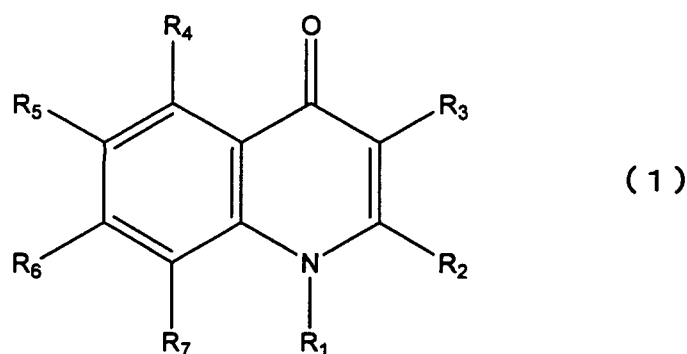
R_6 代表氫；以及

R_7 代表下列基團(2)及(11)中之任一者：

(2) C_1 - C_6 烷氧基；以及

(11) 吡咯啉基。

12. 一種藉由通式(1)所代表之喹啉酮化合物：



或其鹽類，

其中 R_1 代表：

(1) 氫，或

(2) C_1 - C_6 烷基；

R_2 代表氫；

R_3 代表苯基，其中：

藉由 R_3 所代表之苯基係經一 C_1 - C_6 烷氧基所取代，

R_4 代表鹵素、 C_1 - C_6 烷基、或 C_1 - C_6 烷氧基；

R_5 代表氫或鹵素；

R_6 代表氫或 C_1 - C_6 烷氧基；以及

R_7 代表下列基團(4)、(6)、(9)、(10)及(11)中之任一者，該等基團(4)、(6)、(9)、(10)及(11)為：

(4) 苄基氧基 C_1 - C_6 烷氧基，

第 98141152 號專利申請案 申請專利範圍替換本 修正日期：103 年 8 月 15 日

(6) 胺甲醯基 C_1-C_6 烷氧基，其選擇性具有一選自下列構成群組之取代基： C_1-C_6 烷基及咪啉基 C_1-C_6 烷基，

(9) 羧基 C_1-C_6 烷氧基，

(10) C_1-C_6 烷氧基羰基 C_1-C_6 烷氧基，以及

(11) 吡咯啉基。

13. 如申請專利範圍第 12 項之通式(1)之喹啉酮化合物或其鹽類，其中

R_1 代表氫；

R_3 代表苯基，其中：

藉由 R_3 所代表之苯基係可經一 C_1-C_6 烷氧基所取代，

R_4 代表鹵素；

R_5 代表氫；

R_6 代表氫；以及

R_7 代表下列基團(4)、(6)、(9)、(10)及(11)中之任一者，該等基團為(4)、(6)、(9)、(10)及(11)：

(4) 苄基氧基 C_1-C_6 烷氧基，

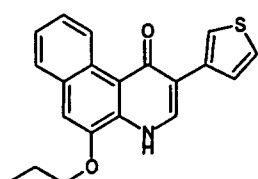
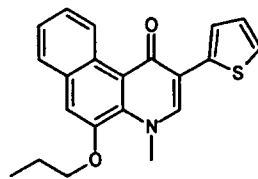
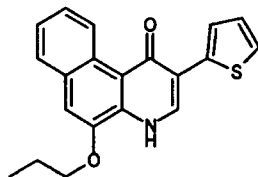
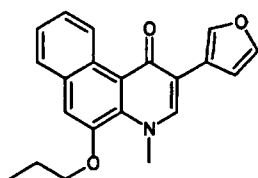
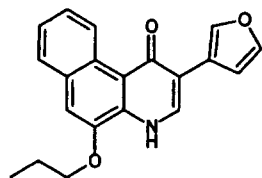
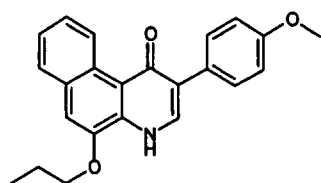
(6) 胺甲醯基 C_1-C_6 烷氧基，其選擇性具有一選自下列構成群組之取代基： C_1-C_6 烷基及咪啉基 C_1-C_6 烷基，

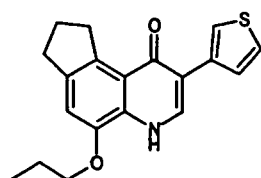
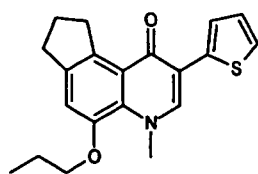
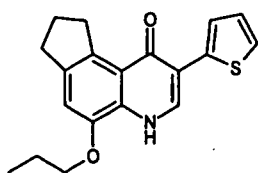
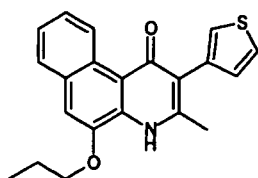
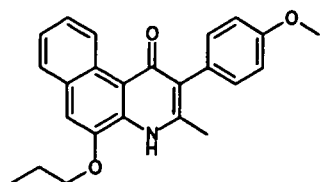
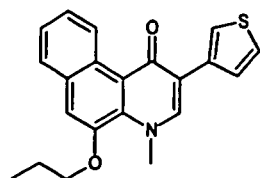
(9) 羧基 C_1-C_6 烷氧基，

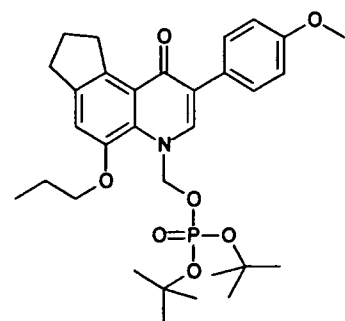
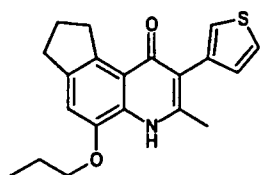
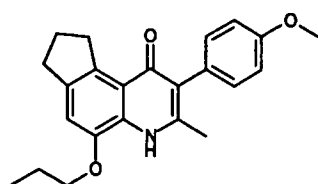
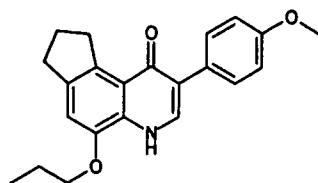
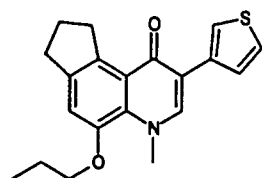
(10) C_1-C_6 烷氧基羰基 C_1-C_6 烷氧基，以及

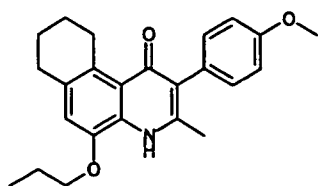
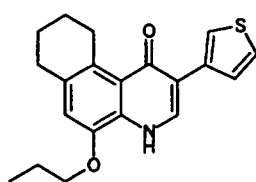
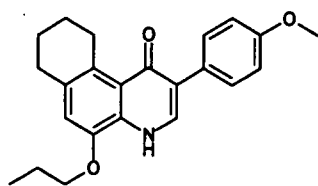
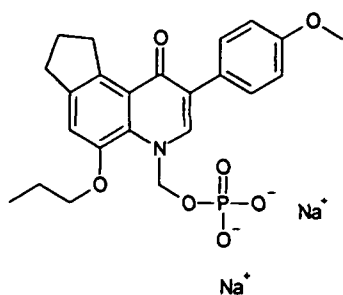
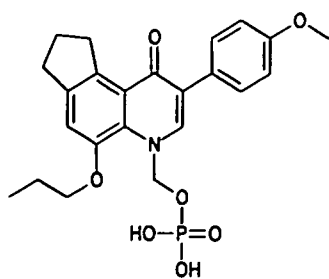
(11) 吡咯啉基。

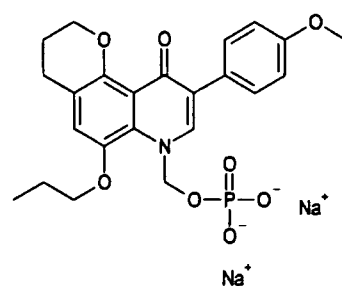
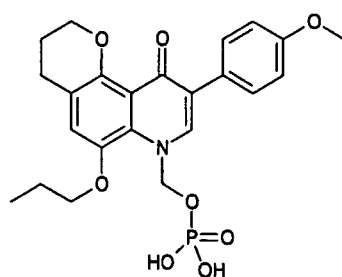
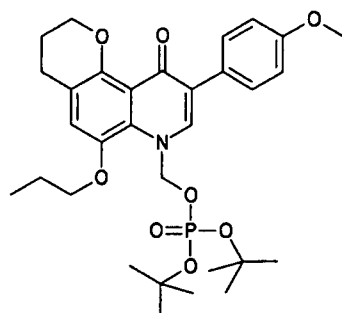
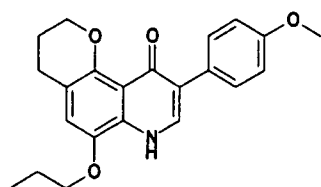
14. 如申請專利範圍第 1 項之喹啉酮化合物，其係為下列化學式：

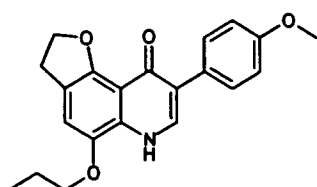
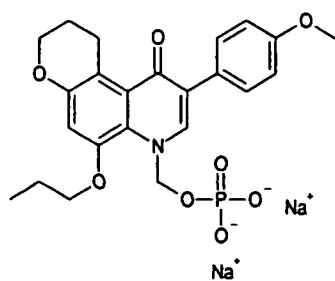
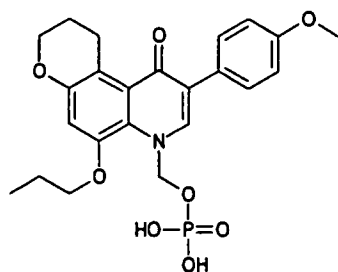
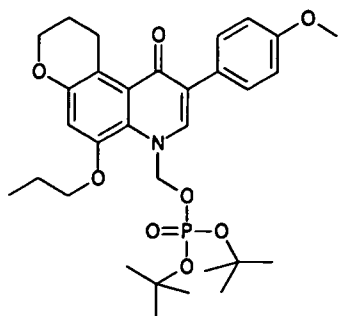
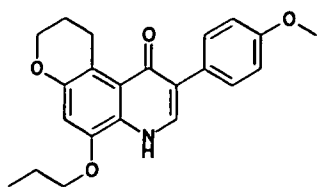


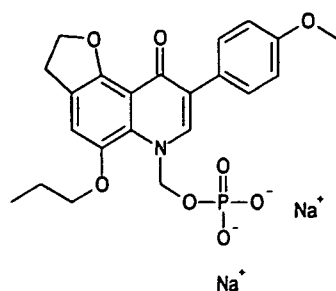
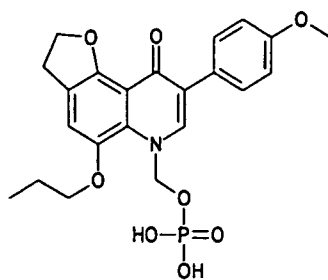
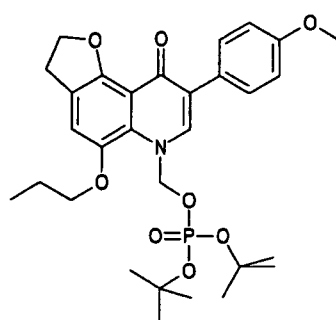
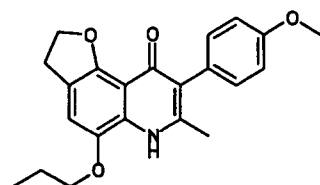
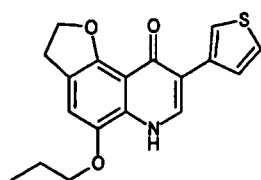


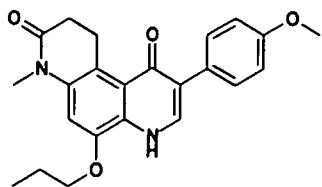
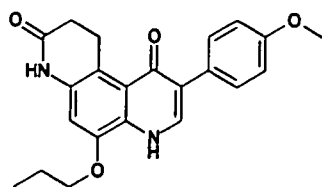




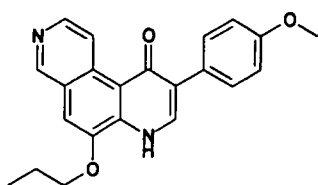




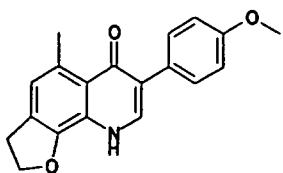
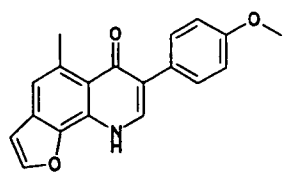


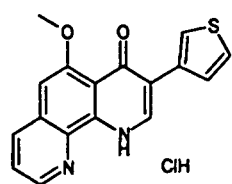
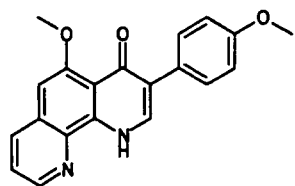
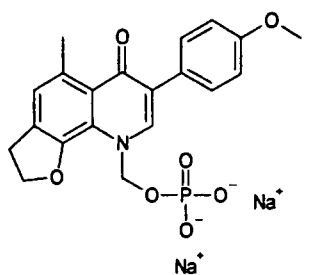
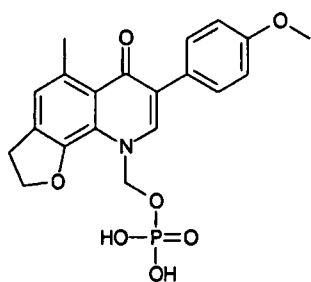
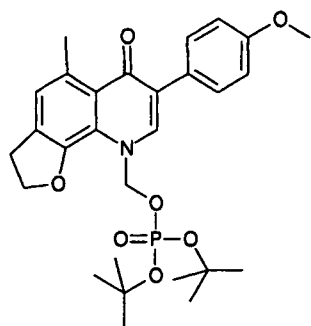


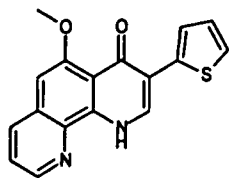
，或



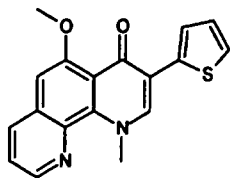
15. 如申請專利範圍第 4 項之喹啉酮化合物，其係為下列化學式：



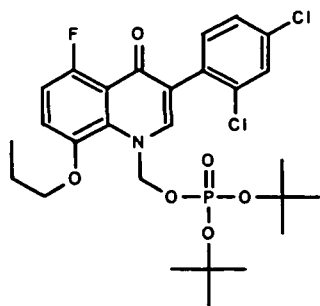
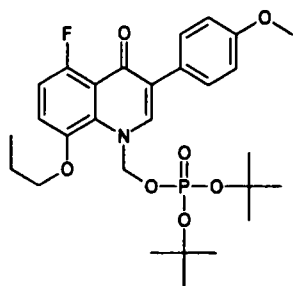


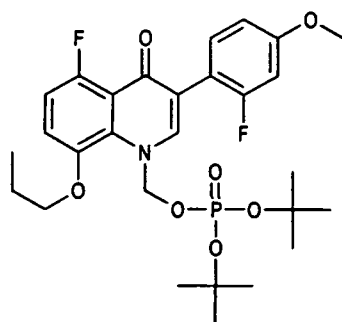
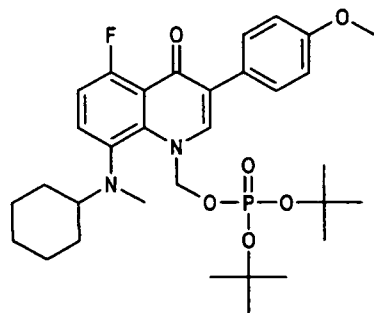
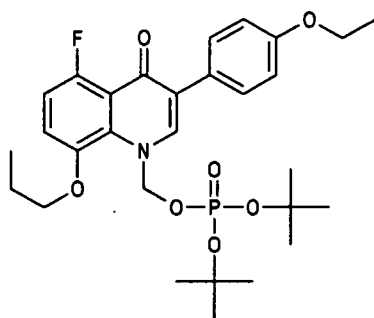
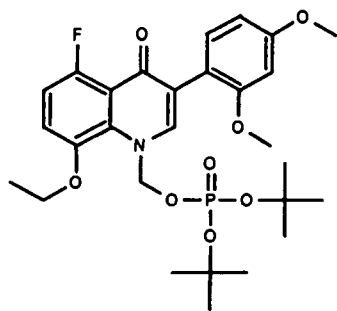


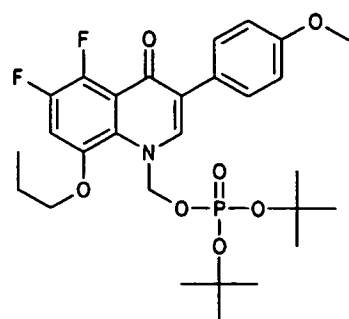
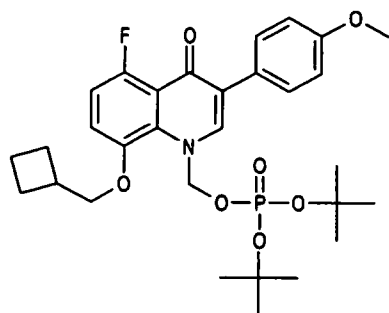
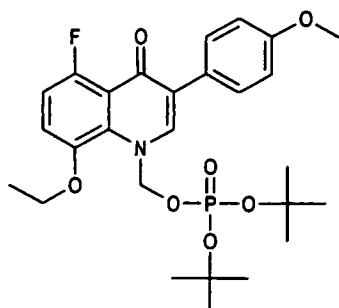
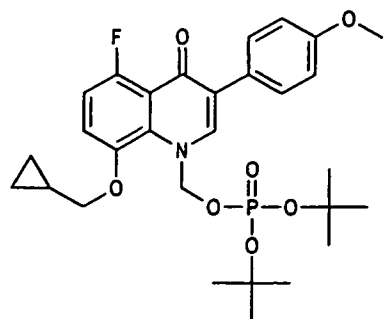
，或

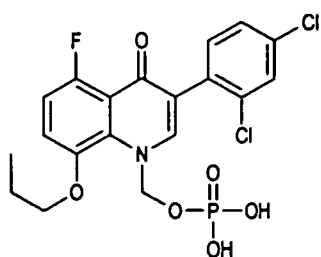
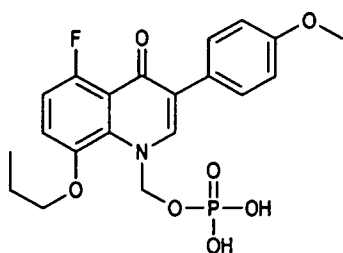
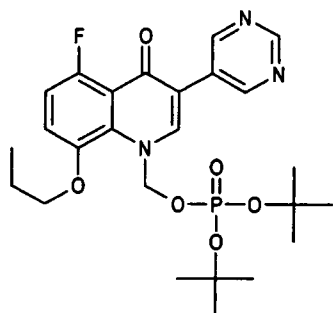
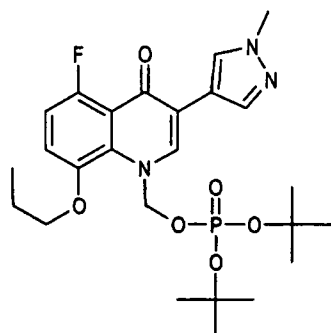


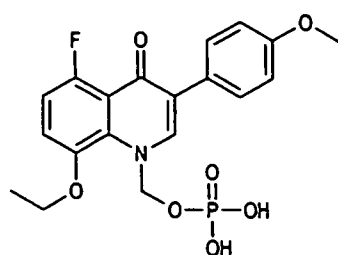
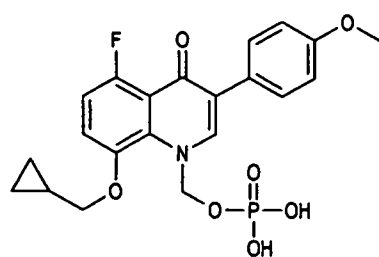
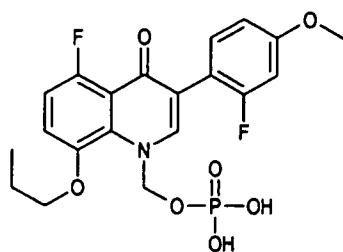
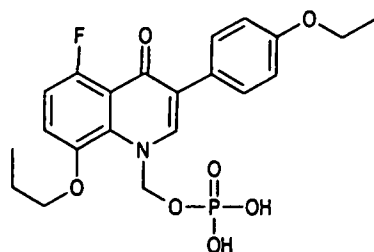
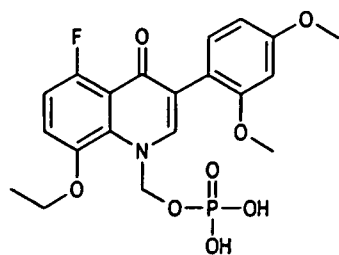
16. 如申請專利範圍第 6 項之喹啉酮化合物，其係為下列化學式：

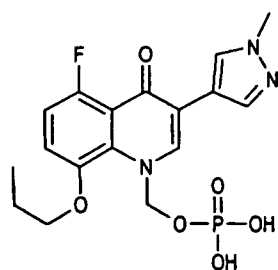
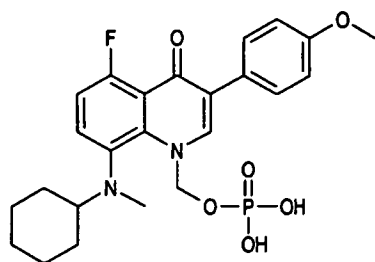
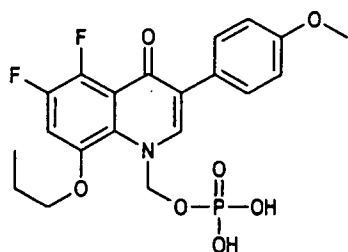
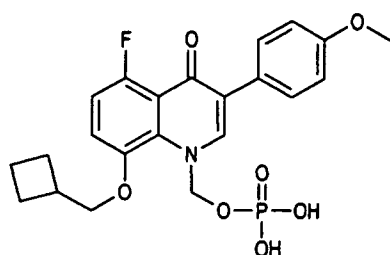


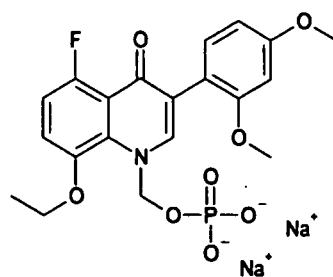
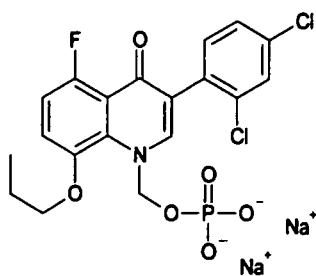
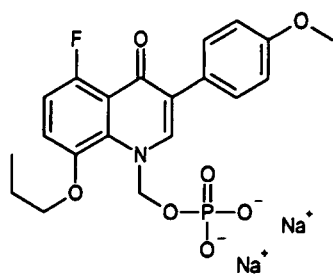
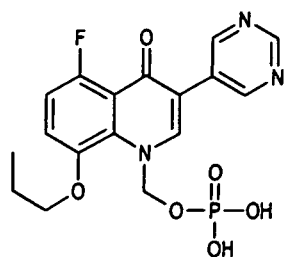


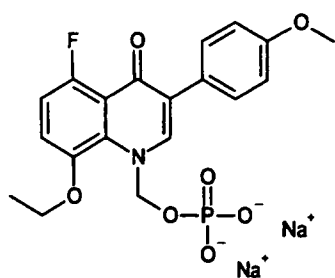
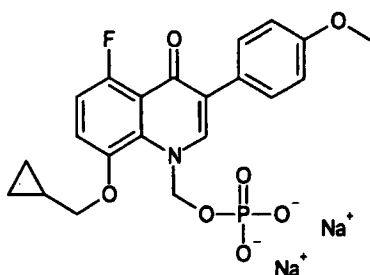
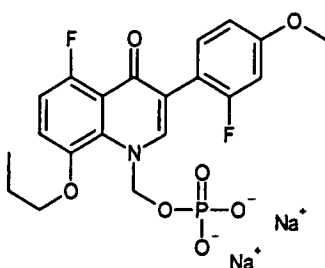
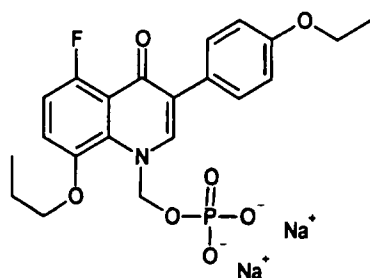


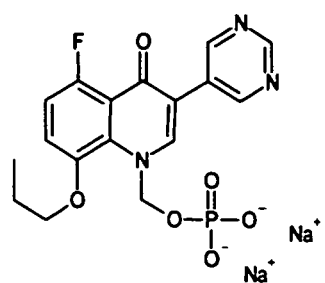
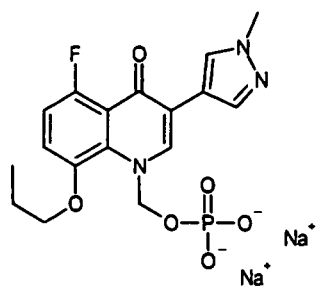
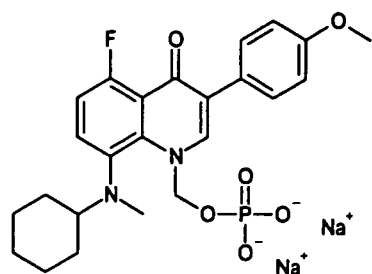
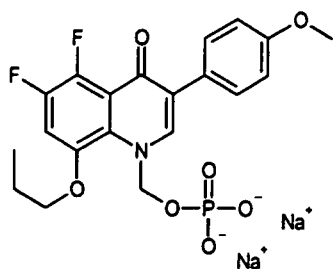
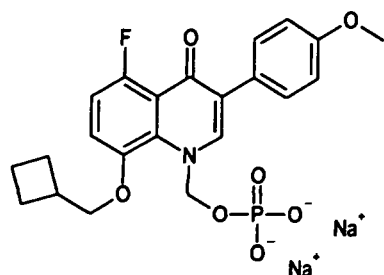


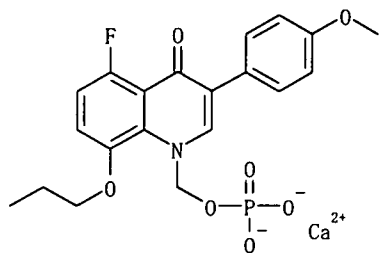
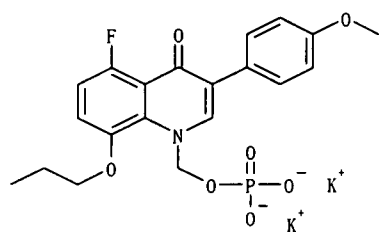












， 或

