

一、本案已向

國家(地區)申請專利	申請日期	案號	主張專利法第二十七條第一項國際優先權
德國 DE	2003/05/02	10319612.9	有

二、☐主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主張本案係符合專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：四、☐有關生物材料已寄存於國外：

寄存國家：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

☐有關生物材料已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

☐不須寄存生物材料者：所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、發明說明 (1)

[發明所屬之技術領域]

本發明乃有關經取代之二氫喹啉化合物，其製法及其用於製備供治療及/或預防疾病之醫藥品，特別是作為對抗巨細胞病毒之抗病毒劑之用途。

5 [先前技術]

二氫喹啉化合物之合成見述於 Saito T., et al. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 209-212 及 Wang F., et al. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 8651-8654 等文獻。

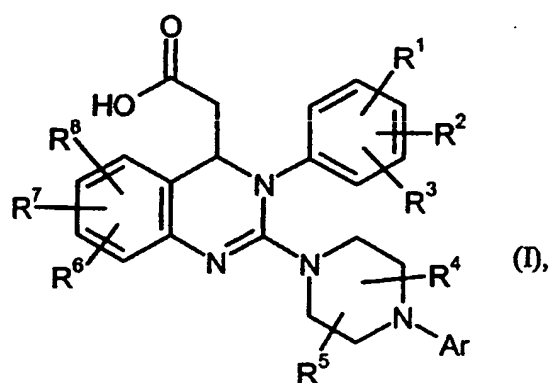
雖然市面上可獲得具有抗病毒活性及不同結構之製劑，惟其總有形成抗藥性的可能。因此，業界對於有效治療之新穎製劑存在需求。

[發明內容]

本發明之一目的在於提供具有供治療人類與動物的病毒感染疾病之相同或改良抗病毒效力之新穎化合物。

15 令人驚奇地，頃發現本發明敘述之經取代之二氫喹啉化合物具有抗病毒效力。

本發明提供具下式之化合物



五、發明說明(2)

式中

Ar 代表可被 1 至 3 個取代基取代之芳基，其中諸取代基係各自獨立地選自下述基團：烷基、烷氧基、甲醯基、羧基、烷羧基、烷氧羧基、三氟甲基、鹵基、氰基、羥基、胺基、烷胺基、胺羧基及硝基；

5

其中烷基可被 1 至 3 個取代基取代，諸取代基係各自獨立地選自下述基團：鹵基、胺基、烷胺基、羥基及芳基；

或芳基上的兩個取代基與和彼等連接的碳原子一起形成 1,3-二噁茂烷、環戊烷環或環己烷環，及存在的任何第三個取代基係獨立地選自上述基團；

10

R^1 代表氫、胺基、烷基、烷氧基、烷胺基、烷硫基、氰基、鹵基、硝基或三氟甲基；

R^2 代表氫、烷基、烷氧基、烷硫基、氰基、鹵基、硝基或三氟甲基；

15 R^3 代表胺基、烷基、烷氧基、烷胺基、烷硫基、氰基、鹵基、硝基、三氟甲基、烷基磺醯基或烷胺基磺醯基；

或

20 R^1 、 R^2 與 R^3 之一者代表氫、烷基、烷氧基、氰基、鹵基、硝基或三氟甲基，另二者與和彼等連接的碳原子一起形成 1,3-二噁茂烷、環戊烷環或環己烷環；

R^4 代表氫或烷基；

R^5 代表氫或烷基；

或

五、發明說明(3)

R^4 與 R^5 係連接於吡啶環中彼此直接相對的碳原子而形成視需要被 1 或 2 個甲基取代之亞甲基橋鍵；

R^6 代表烷基、烷氧基、烷硫基、甲酯基、羧基、胺羰基、烷羰基、烷氧羰基、三氟甲基、鹵基、氰基、羥基或硝基；

R^7 代表氫、烷基、烷氧基、烷硫基、甲酯基、羧基、烷羰基、烷氧羰基、三氟甲基、鹵基、氰基、羥基或硝基；

及

R^8 代表氫、烷基、烷氧基、烷硫基、甲酯基、羧基、烷羰基、烷氧羰基、三氟甲基、鹵基、氰基、羥基或硝基；及其鹽、其溶劑合物與其鹽之溶劑合物。

根據本發明之化合物為具式(I)之化合物及其鹽、溶劑合物與鹽之溶劑合物，除了下文化合物外，由式(I)涵蓋之為具體實例及其鹽、溶劑合物與鹽之溶劑合物之下文述及之化合物，已為鹽、溶劑合物與鹽之溶劑合物。

根據本發明之化合物，視其結構而定，可呈立體異構物形式(鏡像異構物、非鏡像異構物)存在。本發明因此有關該等鏡像異構物或非鏡像異構物及其個別混合物。以已知方法可自該等鏡像異構物及/或非鏡像異構物之混合物中分離出立體異構學上純的組成份。

如果本發明化合物呈互變異構物形式存在，則本發明涵蓋所有該等互變異構物形式。

供本發明目的之較佳鹽為根據本發明化合物生理上可

五、發明說明(4)

接受之鹽。然而，本發明亦涵蓋其本身不適於醫藥用途惟可用於，例如，分離或純化根據本發明之化合物之鹽。

根據本發明化合物之生理上可接受之鹽包含無機酸、羧酸及磺酸之酸加成鹽，例如，鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、蘋果酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸與苯甲酸之鹽。

根據本發明化合物之生理上可接受之鹽亦包含習知鹼之鹽，舉例而言，較佳為，鹼金屬鹽(例如鈉及鉀鹽)、鹼土金屬鹽(例如鈣及鎂鹽)、及衍生自氨或具有 1 至 16 個碳原子之有機胺[舉例而言，較佳為，乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二異丙基、單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二環己胺、二甲胺基乙醇、普魯卡因(procaine)、二甲胺、N-甲基嗎啉、精胺酸、離胺酸、伸乙基二胺及 N-甲基哌啶]之鹽。

供本發明目的之溶劑合物為根據本發明化合物藉由與溶劑分子配位形成固體或液體狀態錯合物之彼等形式。水合物為與水發生配位之特殊形式溶劑合物。

欲達本發明之目的，除非另外陳述，否則諸取代基具有下述意義：

烷基本身及烷氧基、烷胺基、烷羰基、烷磺醯基、烷胺基磺醯基與烷氧羰基中之「烷」及「烷基」為通常具有 1 至 6 個，較佳為 1 至 4 個，特佳為 1 至 3 個碳原子之直鏈或分支鏈烷基基團，舉例而言，較佳為甲基、乙基、正

五、發明說明(5)

丙基、異丙基、第三丁基、正戊基及正己基。

烷氧基舉例而言，較佳為，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、第三丁氧基、正戊氧基及正己氧基。

烷胺基為具有一或二個(彼此獨立地選定的)烷基取代基之烷胺基基團，舉例而言，較佳為，甲胺基、乙胺基、正丙胺基、異丙胺基、第三丁胺基、正戊胺基、正己胺基、*N,N*-二甲胺基、*N,N*-二乙胺基、*N*-乙基-*N*-甲胺基、*N*-甲基-*N*-正丙胺基、*N*-異丙基-*N*-正丙胺基、*N*-第三丁基-*N*-甲胺基、*N*-乙基-*N*-正戊胺基及 *N*-正己基-*N*-甲胺基。
5 C_1 - C_3 -烷胺基為，例如，具有 1 至 3 個碳原子之單烷胺基基團或每個烷基取代基各具有 1 至 3 個碳原子之二烷胺基基團。
10

烷基磺醯基，舉例而言，較佳為，甲基磺醯基、乙基磺醯基、正丙基磺醯基、異丙基磺醯基、第三丁基磺醯基、正戊基磺醯基及正己基磺醯基。
15

烷胺基磺醯基為具有一或二個(彼此獨立地選定的)烷基取代基之烷胺基磺醯基基團，舉例而言，較佳為，甲胺基磺醯基、乙胺基磺醯基、正丙胺基磺醯基、異丙胺基磺醯基、第三丁胺基磺醯基、正戊胺基磺醯基、正己胺基磺醯基、*N,N*-二甲胺基磺醯基、*N,N*-二乙胺基磺醯基、*N*-乙基-*N*-甲胺基磺醯基、*N*-甲基-*N*-正丙胺基磺醯基、*N*-異丙基-*N*-正丙胺基磺醯基、*N*-第三丁基-*N*-甲胺基磺醯基、*N*-乙基-*N*-正戊胺基磺醯基及 *N*-正己基-*N*-甲胺基磺醯基。
20 C_1 - C_3 -烷胺基磺醯基為，例如，具有 1 至 3 個碳原子之單

五、發明說明(6)。

烷胺基磺醯基基團或每個烷基取代基各具有 1 至 3 個碳原子之二烷胺基磺醯基基團。

烷羧基，舉例而言，較佳為，乙醯基及丙醯基。

- 5 烷氧羧基，舉例而言，較佳為，甲氧羧基、乙氧羧基、正丙氧羧基、異丙氧羧基、第三丁氧羧基、正戊氧羧基及正己氧羧基。

芳基為通常具有 6 至 14 個碳原子之單-至三環芳族碳環基團，舉例而言，較佳為，苯基、萘基及啡基(phenanthrenyl)。

- 10 鹵素為氟、氯、溴及碘，較佳為氟及氯。

碳原子上之符號*意指該化合物有關此碳原子處之結構呈鏡像異構物純型，為了本發明之目的，其擬被瞭解為意指鏡像異構物超過 90% 以上(>90% ee)。

較佳者為具式(I)之化合物中

- 15 Ar 代表可被 1 至 3 個取代基取代之苯基，其中諸取代基係各自獨立地選自下述基團：C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、羧基、C₁-C₆-烷羧基、C₁-C₆-烷氧羧基、三氟甲基、氟、氯、溴、氰基、羥基、胺基、C₁-C₆-烷胺基及硝基；

- 20 或苯基上的兩個取代基與和彼等連接的碳原子一起形成 1,3-二噁茂烷，及存在的第三個取代基係獨立地選自上述基團；

R¹ 代表氫、C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基、C₁-C₃-烷硫基、氟或氯；

R² 代表氫、C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基、C₁-C₃-烷硫基、氟或氯；

五、發明說明(7)

R^3 代表 C_1-C_4 -烷基、氟基、氟、氯、硝基、三氟甲基或 C_1-C_3 -烷基磺基；

或

5 R^1 、 R^2 與 R^3 之一者代表氫、 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、
氟基、鹵基、硝基或三氟甲基，另二者與和彼等連接的碳原子一起形成環戊烷環或環己烷環；

R^4 代表氫或甲基；

R^5 代表氫；

10 R^6 代表 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羧基、胺羰基、三
氟甲基、氟、氯、氟基、羥基或硝基；

R^7 代表氫、 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、氟、氯、氟基或羥基；

及

15 R^8 代表氫、 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、氟、氯、氟基
或羥基者。

其中，特佳者為具式(I)之化合物中

Ar 代表可被 1 或 2 個取代基取代之苯基，其中諸取代基係各自獨立地選自下述基團：甲基、甲氧基、氟及氯；

R^1 代表氫、甲基、甲氧基、甲硫基、氟或氯；

20 R^2 代表氫；

R^3 代表甲基、異丙基、第三丁基、氟基、氟、氯、硝基或三氟甲基；

R^4 代表氫；

R^5 代表氫；

五、發明說明(8)

R^6 代表胺羰基、氟、氯、氰基或羥基；

R^7 代表氫；

及

R^8 代表氫、氟或氯者。

5 其中，特佳者亦為具式(I)之化合物中

Ar 代表可被 1 或 2 個取代基取代之苯基，其中諸取代基係各自獨立地選自下述基團：甲基、甲氧基、氟及氯；

R^1 代表氫、甲基、甲氧基、甲硫基、氟或氯；

R^2 代表氫；

10 R^3 代表甲基、第三丁基、氰基、氟、氯、硝基或三氟甲基；

R^4 代表氫；

R^5 代表氫；

R^6 代表胺羰基、氟、氯、氰基或羥基；

15 R^7 代表氫；

及

R^8 代表氫、氟或氯者。

其中，非常特佳者為具式(I)之化合物中

Ar 代表可被 1 或 2 個取代基取代之苯基，其中諸取代基係各自獨立地選自下述基團：甲基、甲氧基、氟及氯；

20

R^1 代表氫或甲氧基；

R^2 代表氫；

R^3 代表甲基、第三丁基、氯或三氟甲基；

R^4 代表氫；

五、發明說明(9)

R^5 代表氫；

R^6 代表胺羰基或氟；

R^7 代表氫；

及

5 R^8 代表氫或氟者。

較佳者亦為具式(I)之化合物中， R^1 代表氫、甲基、甲氧基或氟者。

其中，特佳者為具式(I)之化合物中， R^1 代表甲氧基者。

10 較佳者亦為具式(I)之化合物中， R^1 經由苯環連接點之相鄰位置連接於苯環者。為了本發明之目的，被 R^1 、 R^2 與 R^3 諸基團取代的苯環之連接點欲被瞭解為意指，根據式(I)，連接於二氫喹啉的兩個氮原子之一者之碳原子。

15 特佳者為具式(I)之化合物中， R^1 代表甲氧基及經由苯環連接點之相鄰位置連接於苯環者。

較佳者亦為具式(I)之化合物中， R^2 代表氫者。

較佳者亦為具式(I)之化合物中， R^3 代表三氟甲基、氯、甲基、異丙基或第三丁基者。

20 其中，特佳者為具式(I)之化合物中， R^3 代表三氟甲基、氯或甲基者。

其中，非常特佳者為具式(I)之化合物中， R^3 代表三氟甲基者。

較佳者亦為具式(I)之化合物中， R^1 經由苯環連接點

五、發明說明 (10)

之相鄰位置連接於苯環，及 R^3 經由苯環連接點之相間位置，該位置與 R^1 之連接位置相對，連接於苯環者。

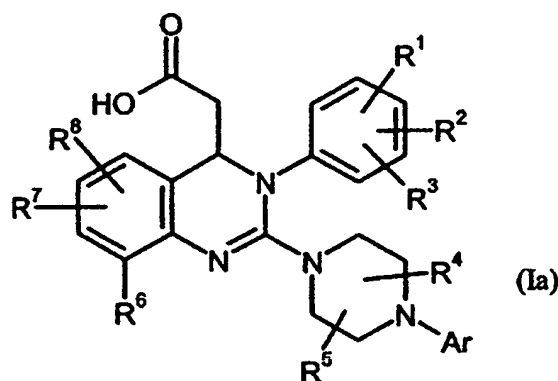
特佳者為具式(I)之化合物中， R^1 經由苯環連接點之相鄰位置連接於苯環， R^3 代表三氟甲基、氯或甲基及 R^3 經由苯環連接點之相間位置，該位置與 R^1 之連接位置相對，連接於苯環者。

其中，特佳者為具式(I)之化合物中， R^1 經由苯環連接點之相鄰位置連接於苯環， R^3 代表三氟甲基及 R^3 經由苯環連接點之相間位置，該位置與 R^1 之連接位置相對，連接於苯環者。

較佳者亦為具式(I)之化合物中， R^4 與 R^5 代表氫者。

較佳者亦為具式(I)之化合物中， R^6 代表氟者。

特佳者為具式(I)之化合物中， R^6 代表氯，且 R^6 如下式所述



連接於二氫喹啉之芳族基團者。

較佳者亦為具式(I)之化合物中， R^7 代表氫者。

其中，特佳者為具式(I)之化合物中， R^8 代表氫、甲基或氯者。

五、發明說明 (11)

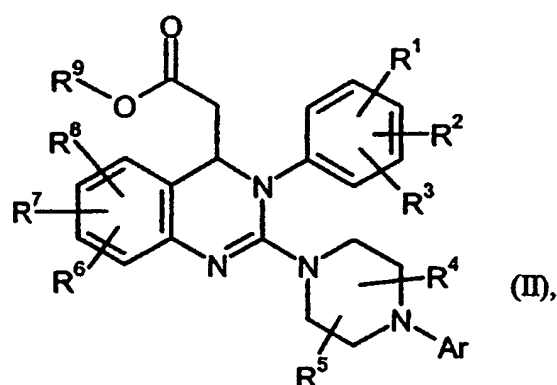
其中，非常特佳者為具式(I)之化合物中， R^8 代表氫者。

較佳者亦為具式(I)之化合物中，Ar 代表可被 1 或 2 個取代基取代之苯基，其中諸取代基各自獨立地選自下述
5 基團：甲基、甲氧基、氟與氯者。

於基團的各個組合或較佳組合中指定之特定基團界定，無關於各情形下指定的基團組合，亦可替換為其他組合之基團界定。

非常特佳者為上述二或多個較佳範圍之組合。

10 本發明進一步提供式(I)化合物之製法，該方法包括使下式化合物



式中

Ar、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 與 R^8 如上文之界定及
15 R^9 代表烷基，較佳為甲基、乙基或第三丁基，
與鹼或酸反應。

於甲基與乙基之情形下，反應通常於惰性溶劑中，較佳為於室溫至溶劑回流溫度之溫度範圍內，常壓下，使用鹼進行。

五、發明說明 (12)

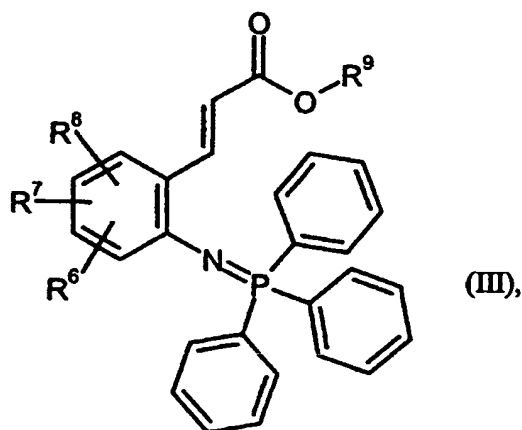
適當鹼為，例如，鹼金屬氫氧化物如氫氧化鈉、氫氧化鋰或氫氧化鉀，或鹼金屬碳酸鹽如碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸鉀，適當時於水性溶液中；較佳者為於水中之氫氧化鈉。

5 惰性溶劑為，例如，醚類如 1,2-二甲氧乙烷、二噁烷、四氫呋喃、乙二醇二甲醚或二乙二醇二甲醚；醇類如甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、正丁醇或第三丁醇；或溶劑混合物；較佳者為二噁烷或四氫呋喃。

於第三丁基之情形下，反應通常於惰性溶劑中，較佳
10 為於 0°C 至 40°C 之溫度範圍內，常壓下，使用酸進行。

此時，適當酸為氯化氫之二噁烷溶液、溴化氫之乙酸溶液或三氟乙酸之二氯甲烷溶液。

式(II)化合物為已知或可藉由下式化合物之二步驟反應予以製備：



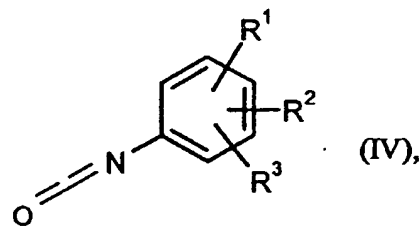
15

式中

R^6 、 R^7 、 R^8 與 R^9 如上文之界定；

先使式(III)化合物與下式化合物反應

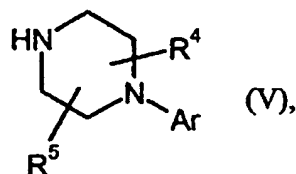
五、發明說明 (13)



式中

R^1 、 R^2 與 R^3 如上文之界定；

然後與具下式化合物反應



5

式中

Ar、 R^4 與 R^5 如上文之界定。

兩個反應步驟通常於惰性溶劑中，較佳為於室溫至
100°C 之溫度範圍內，常壓下進行。於第二步驟中，適當
10 時，則添加矽膠於反應混合物中。此反應較佳為於第一與
第二步驟之間進行處理。

適當惰性溶劑為，例如，鹵化烴類如二氯甲烷、三氯
甲烷、四氯化碳、三氯乙烷、四氯乙烷、1,2-二氯乙烷或
三氯乙烯；醚類如乙醚、甲基第三丁基醚、1,2-二甲氧乙
15 烷、二噁烷、四氫呋喃、乙二醇二甲醚或二乙二醇二甲
醚；烴類如苯、二甲苯、甲苯、己烷、環己烷或無機油餾
份；或其他溶劑如二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、乙腈或
乙酸乙酯；或溶劑混合物；較佳者為二氯甲烷。

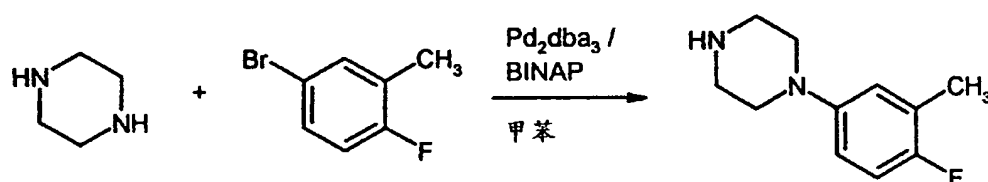
式(IV)化合物為已知或可利用已知方法，以對應起始

五、發明說明 (14)

物質合成。

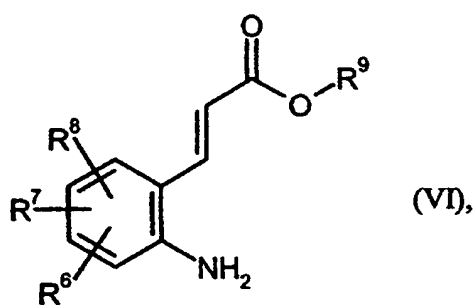
式(V)化合物為已知或可利用已知方法，以對應起始物質合成，例如，利用根據下文合成反應圖式之 Buchwald-Hartwig 反應 (回顧文獻：C.G. Frost, P. Mendonca, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1998, 2615-2623)：

Buchwald-Hartwig 反應：



此反應需要的起始物質為已知或可利用已知方法以對應起始物質合成。

式(III)化合物為已知或可藉由使下式化合物與三苯基膦及四氯化碳反應予以製備：



式中

R⁶、R⁷、R⁸與 R⁹如上文之界定。

此反應通常於惰性溶劑中，於鹼存在下，較佳為於室溫至 50°C 之溫度範圍內，常壓下進行。

適當惰性溶劑為，例如，醚類如乙醚、甲基第三丁基

五、發明說明 (15)

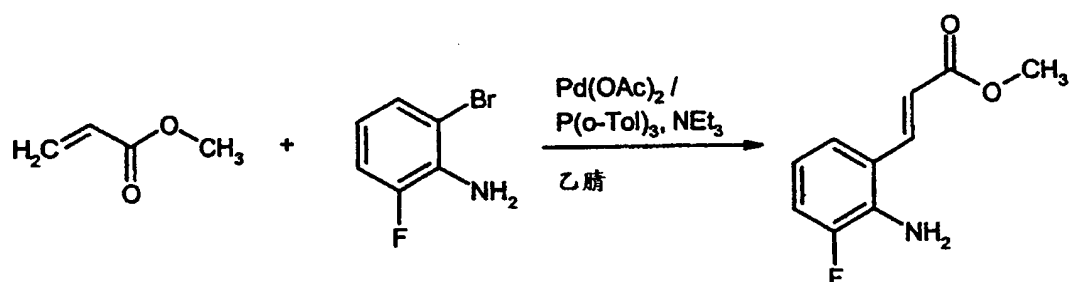
醚、1,2-二甲氧乙烷、二噁烷、四氫呋喃、乙二醇二甲醚或二乙二醇二甲醚；烴類如苯、二甲苯、甲苯、己烷、環己烷或無機油餾份；或其他溶劑如二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、乙腈或吡啶；較佳者為乙腈。

- 5 適當鹼為，例如，鹼金屬與鹼土金屬碳酸鹽如碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸鉀；或胺類如三乙胺、二異丙基乙胺、N-甲基嗎啉或吡啶；較佳者為三乙胺。

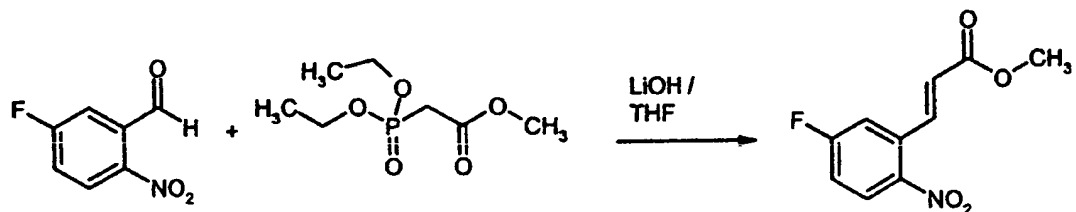
式(VI)化合物為已知或可利用已知方法以對應起始物質合成，例如，利用根據下文合成反應圖式之 Heck 反應

- 10 或 Wittig-Horner 反應：

Heck 反應：



Wittig-Horner 反應：



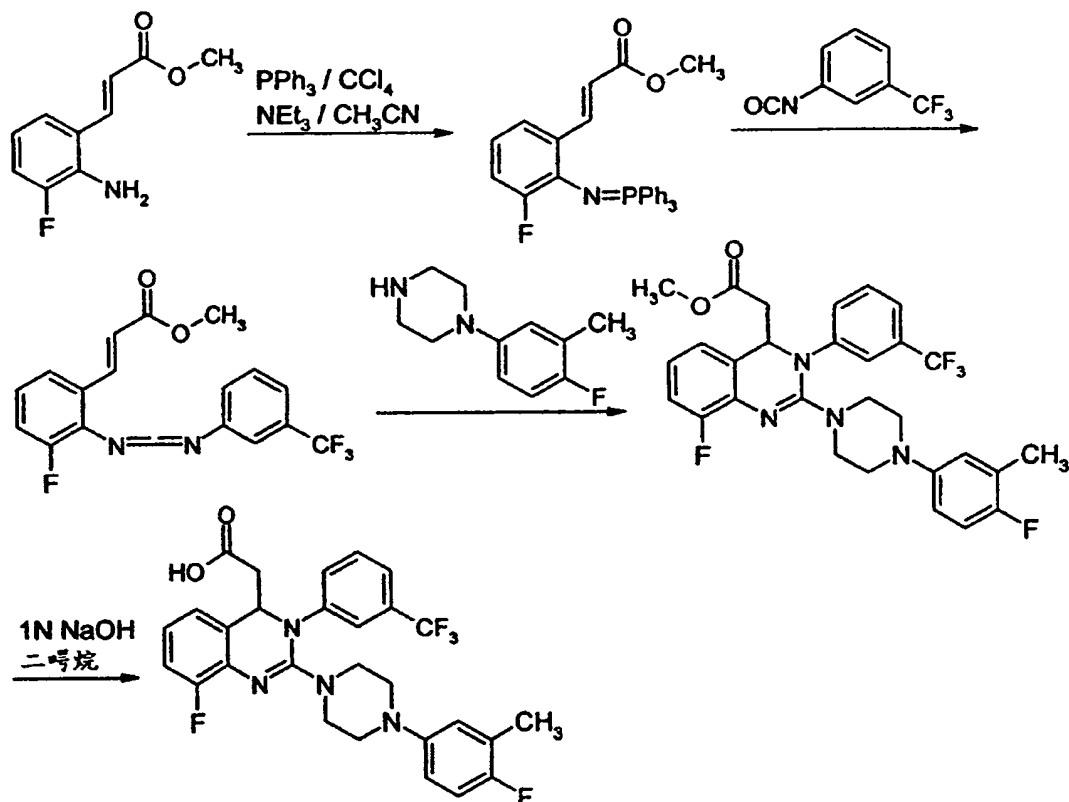
- 15 該等反應需要的起始物質為已知或可利用已知方法以對應起始物質合成。

五、發明說明 (16)

[實施方式]

根據本發明化合物之製法可利用下文合成反應圖式加以說明。

合成反應圖式：



5

根據本發明之式(I)化合物具有預料之外之驚人範圍的效力。彼等對於 *Herpes viridae* (疱疹病毒)之代表性組群，尤其是對於巨細胞病毒(CMV)，特別是，對於人類巨細胞病毒(HCMV)，具有抗病毒效力。

10

茲將可述及之指徵領域例示如下：

- 1) 治療及預防 AIDS 病患之 HCMV 感染(視網膜炎、肺炎、胃腸感染)；
- 2) 治療及預防骨髓及器官移植中之巨細胞病毒感染(其常

五、發明說明 (17)

形成威脅生命之 HCMV 肺炎或腦炎)，及胃腸性與全身性 HCMV 感染；

3) 治療及預防幼嬰及嬰兒之 HCMV 感染；

4) 治療孕婦之急性 HCMV 感染；

5) 治療與癌症及癌症治療相關的免疫力受抑制病患之 HCMV 感染；

6) 治療 HCMV 陽性癌症病患，目的在減少由 HCMV 傳介之腫瘤進展(參照 J. Cinatl, et al., *FEMS Microbiology reviews* 2004, 28, 59-77)。

10 本發明進一步提供使用根據本發明之化合物治療及/或預防疾病，尤其是病毒(特別是上述病毒)感染，及由彼等感染引致的感染疾病之用途。下文中，病毒感染擬被瞭解為包括被病毒感染及由於被病毒感染引致之疾病。

本發明亦提供使用根據本發明之化合物治療及/或預防失調症，特別是上述失調症之用途。

15 本發明亦提供使用根據本發明之化合物製備醫藥品以治療及/或預防失調症，特別是上述失調症之用途。

根據本發明之化合物較佳為用於製備適用於預防及/或治療被代表性疱疹病毒科組群(特別是巨細胞病毒，更特別是人類巨細胞病毒)感染的醫藥品之用途。

20 本發明亦提供使用抗病毒有效量之根據本發明之化合物治療及/或預防失調症(特別是上述失調症)之方法。

本發明亦提供一種醫藥品，其含有至少一種根據本發明之化合物，及至少一種進一步之活性化合物，特別是用

五、發明說明 (18)

於治療及/或預防上述失調症。適於組合使用之活性化合物為，例如，較佳為：抗病毒活性化合物如更昔洛韋(gancyclovir)或環孢子素(acyclovir)。

根據本發明之化合物具有全身性及/或局部作用。欲
5 達此目的，彼等可以適當方式投與，例如經口、非經腸、經肺、經鼻、舌下、經舌、經頰、經直腸、經皮、經結膜或經耳，或呈植入物或支架投與。

供彼等投與途徑時，可使根據本發明之化合物呈適當施用形式投與。

10 適於經口投與者為迅速輸送根據本發明化合物之投與形式及/或改良形式，其含有呈結晶及/或非晶及/或溶解形式之本發明化合物，例如錠劑(未被覆之錠劑及被覆例如腸衣或緩緩溶解或不溶解而控制根據本發明化合物之釋放
15 之包衣錠劑)、於口腔中迅速崩解之錠劑及/或膜片/扁片、膜片/凍乾物、膠囊(例如硬或軟明膠膠囊)、糖衣錠劑、粒劑、丸劑、粉劑、乳液、懸浮液、氣溶膠或溶液。

非經腸投與可以避開吸附步驟(例如經靜脈內、動脈內、心臟內、椎管內或腰髓內)或包含吸收步驟(例如經肌內、皮下、皮內、經皮或經腹膜內)而進行。適用於非經
20 腸投與之形式為，例如，呈溶液、懸浮液、乳液、凍乾物及無菌粉劑形式之注射及注入製劑。

適用於其他投與途徑之實例為，例如，供吸入(包括粉劑吸入劑、噴霧劑)、鼻滴劑/溶液/噴霧液等醫藥形式；供經舌、舌下或經頰投與之錠劑、膜片/扁片或膠囊、栓

五、發明說明 (19)

劑、眼及耳劑、陰道膠囊、水性懸浮液(外用藥水、振盪混合物)、親脂性懸浮液、軟膏、霜劑、經皮治療系統、乳汁、糊劑、泡沫劑、細粉劑、植入物或支架。

根據本發明之化合物可轉化成前述投與形式，此係混合情性、無毒、醫藥上適當之輔助劑，以已知方法進行。彼等輔助劑包含，例如，載劑(例如微晶纖維素、乳糖、甘露糖醇)、溶劑(例如液態聚乙二醇類)、乳化劑與分散劑或潤濕劑(例如十二基硫酸鈉、聚氧山梨聚糖油酸酯)、黏合劑(例如聚乙烯吡咯啉酮)、合成及天然聚合物(例如白蛋白)、安定劑(例如抗氧化劑如抗壞血酸)、著色劑(例如無機色素如氧化鐵類)或味道及/或氣味掩蓋劑。

本發明進一步提供一種醫藥品，其含有通常與一或多種情性、無毒、醫藥上適當之輔助劑一起之至少一種根據本發明之化合物，及其供上述目的之用途。

通常，欲達成有效結果，經證實以投與約 0.001 至 10 毫克/公斤，較佳為約 0.01 至 5 毫克/公斤體重之靜脈內投與量為有利。經口投與劑量為約 0.01 至 25 毫克/公斤，較佳 0.1 至 10 毫克/公斤體重。

儘管如此，適當時，可能需要偏離上述劑量，詳言之係取決於體重、投與途徑、對活性成分之個別反應、製備方法及發生投與的時間或間隔。因此，於一些情形下，可能使用較上述最小劑量少之量即夠，而於其他情形下，可能必須超過上述劑量之上限。投與較大劑量時，可將彼等劑量分成一日數次投與較為適當。

五、發明說明(20)

除非另行陳述，否則下文試驗及實例中之百分比為重量比，份數亦為重量比；溶劑比例、稀釋比例及液體/液體溶液所記述之濃度各為以容積計。

A. 實例5 縮寫：

BINAP	2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘
CDCl ₃	氘代氯仿
DCI	直接化學游離法(於 MS 中)
DCM	二氯甲烷
DIEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
EA	乙酸乙酯
EI	電子撞擊游離法(於 MS 中)
ESI	電灑游離法(於 MS 中)
HPLC	高壓、高效能液相層析法
LC-MS	液相層析法組合質譜分析法
LDA	二異丙基醯胺鋰
m.p.	熔點
MS	質譜分析法
MTBE	甲基第三丁基醚
NMR	核磁共振光譜術
Pd-C	披鉑碳
RP-HPLC	逆相 HPLC
R _t	滯留時間(於 HPLC 中)
THF	四氫呋喃
TLC	薄層色析法

五、發明說明 (21)

一般 LC-MS 及 HPLC 方法：

方法 1 (分析性 HPLC)：管柱：Kromasil C18，60 毫米 x 2 毫米；溫度：30℃；流速：0.75 毫升/分鐘；移動相 A：0.005 M HClO₄，移動相 B：乙腈；梯度：→ 0.5 分鐘 98% A → 4.5 分鐘 10% A → 6.5 分鐘 10% A。

方法 2 (製備性 HPLC)：管柱：GromSil C18，250 毫米 x 30 毫米；流速：50 毫升/分鐘；每次操作時間：38 分鐘；檢測：210 奈米；移動相 A：水，移動相 B：乙腈；梯度：10% B (3 分鐘) → 90% B (31 分鐘) → 90% B (34 分鐘) → 10% B (34.01 分鐘)。

方法 3 (LC-MS)：管柱：GromSil 120 ODS-4 HE，50 毫米 x 2.0 毫米，3 微米；移動相 A：1 升水 + 1 毫升 50%強度甲酸，移動相 B：1 升乙腈 + 1 毫升 50%強度甲酸；梯度：0.0 分鐘 100% A → 0.2 分鐘 100% A → 2.9 分鐘 30% A → 3.1 分鐘 10% A → 4.5 分鐘 10% A；烘箱：55℃；流速：0.8 毫升/分鐘；UV 檢測：208-400 奈米。

方法 4 (製備性 HPLC，分離鏡像異構物，羧酸)：管柱：填充以選擇劑聚(N-甲基丙烯鹽基-L-白胺酸-1-蓋基鹽胺)為基底之對掌性矽膠選擇劑 KBD 8361 (420 毫米 x 100 毫米)；溫度：23℃；移動相：甲基第三丁基醚；流速：100 毫升/分鐘；使化合物溶於甲基第三丁基醚/乙酸乙酯(9:1)中。

方法 5 (製備性 HPLC)：管柱：GromSil C18，250 毫

五、發明說明 (22)

米 x 30 毫米；流速：50 毫升/分鐘；每次操作時間：38 分鐘；檢測：210 奈米；移動相 A：含 0.1% 甲酸之水，移動相 B：乙腈；梯度：10% B (3 分鐘) -> 90% B (31 分鐘) -> 90% B (34 分鐘) -> 10% B (34.01 分鐘)。

- 5 **方法 6 (分析性 HPLC)：**儀器：具備 DAD 檢測之 HP 1100；管柱：Kromasil RP-18，60 毫米 x 2 毫米，3.5 微米；移動相 A：每升水含 5 毫升 HClO_4 ，移動相 B：乙腈；梯度：0 分鐘 2% B，0.5 分鐘 2% B，4.5 分鐘 90% B，9 分鐘 90% B；流速：0.75 毫升/分鐘；溫度：30°C；
- 10 檢測：210 奈米。

- 方法 7 (LC-MS)：**儀器：具備 HPLC Agilent Series 1100 之 Micromass Platform LCZ；管柱：Grom-SIL 120 ODS-4 HE，50 毫米 x 2.0 毫米，3 微米；移動相 A：1 升水 + 1 毫升 50% 強度甲酸，移動相 B：1 升乙腈 + 1 毫升
- 15 50% 強度甲酸；梯度：0.0 分鐘 100% A → 0.2 分鐘 100% A → 2.9 分鐘 30% A → 3.1 分鐘 10% A → 4.5 分鐘 10% A；烘箱：55°C；流速：0.8 毫升/分鐘；UV 檢測：210 奈米。

- 方法 8 (LC-MS)：**儀器：Micromass Platform LCZ，
- 20 HP 1100；管柱：Symmetry C18，50 毫米 x 2.1 毫米，3.5 微米；移動相 A：乙腈 + 0.1% 甲酸，移動相 B：水 + 0.1% 甲酸；梯度：0.0 分鐘 10% A → 4.0 分鐘 90% A → 6.0 分鐘 90% A；烘箱：40°C；流速：0.5 毫升/分鐘；UV 檢測：208-400 奈米。

五、發明說明 (23)

方法 9 (LC-MS) : MS 儀器 : Micromass ZQ ; HPLC 儀器 : Waters Alliance 2795 ; 管柱 : Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50 毫米 x 4.6 毫米 ; 移動相 A : 水 + 500 微升 50%強度甲酸/升 , 移動相 B : 乙腈 + 500 微升 50%強度甲酸/升 ; 梯度 : 0.0 分鐘 10% B → 3.0 分鐘 95% B → 4.0 分鐘 95% B ; 烘箱 : 35°C ; 流速 : 0.0 分鐘 1.0 毫升/分鐘 → 3.0 分鐘 3.0 毫升/分鐘 → 4.0 分鐘 3.0 毫升/分鐘 ; UV 檢測 : 210 奈米。

方法 10 (LC-MS) : MS 儀器 : Micromass ZQ ; HPLC 儀器 : HP 1100 Series ; UV DAD ; 管柱 : Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 毫米 x 2 毫米 , 3.0 微米 ; 移動相 A : 水 + 500 微升 50%強度甲酸/升 , 移動相 B : 乙腈 + 500 微升 50%強度甲酸/升 ; 梯度 : 0.0 分鐘 0% B → 2.9 分鐘 70% B → 4.5 分鐘 90% B ; 烘箱 : 50°C ; 流速 : 0.8 毫升/分鐘 ; UV 檢測 : 210 奈米。

方法 11 (製備性 HPLC , 分離鏡像異構物) : 管柱 : 填充以選擇劑聚(N-甲基丙烯醯基-L-白胺酸-1-苄基醯胺)為基底之對掌性矽膠選擇劑 KBD 8361 (250 毫米 x 20 毫米) ; 溫度 : 23°C ; 移動相 : 甲基第三丁基醚 + 5%乙酸乙酯 ; 流速 : 25 毫升/分鐘。

方法 12 (製備性 HPLC , 分離鏡像異構物) : 管柱 : 填充以選擇劑聚(N-甲基丙烯醯基-L-白胺酸-二環丙基苄基醯胺)為基底之對掌性矽膠選擇劑 KBD 5326 (250 毫米 x 20 毫米) ; 溫度 : 23°C ; 移動相 : 甲基第三丁基醚 +

五、發明說明 (24)

5%乙酸乙酯；流速：25 毫升/分鐘。

方法 13 (製備性 HPLC，分離鏡像異構物)：管柱：填充以選擇劑聚(N-甲基丙烯醯基-L-白胺酸-1-蓋基醯胺)為基底之對掌性矽膠選擇劑 KBD 8361 (250 毫米 x 20 毫米)；溫度：23°C；移動相：甲基第三丁基醚；流速：25 毫升/分鐘。

方法 14 (製備性 HPLC，分離鏡像異構物，酯類)：管柱：填充以選擇劑聚(N-甲基丙烯醯基-L-白胺酸-1-蓋基醯胺)為基底之對掌性矽膠選擇劑 KBD 8361 (420 毫米 x 100 毫米)；溫度：23°C；移動相：甲基第三丁基醚；流速：100 毫升/分鐘；使化合物溶於甲基第三丁基醚中。

方法 15 (製備性 HPLC，分離鏡像異構物，酯類)：管柱：填充以選擇劑聚(N-甲基丙烯醯基-L-白胺酸-1-蓋基醯胺)為基底之對掌性矽膠選擇劑 KBD 8361 (420 毫米 x 100 毫米)；溫度：23°C；移動相：異己烷/乙酸乙酯 85/15 v/v；流速：100 毫升/分鐘；使化合物溶於異己烷/乙酸乙酯(85:15)中。

方法 16 (LC-MS)：儀器：具備 HPLC Agilent Series 1100 之 Micromass Platform LCZ；管柱：Grom-SIL 120 ODS-4 HE，50 毫米 x 2.0 毫米，3 微米；移動相 A：1 升水 + 1 毫升 50%強度甲酸，移動相 B：1 升乙腈 + 1 毫升 50%強度甲酸；梯度：0.0 分鐘 100% A → 0.2 分鐘 100% A → 2.9 分鐘 30% A → 3.1 分鐘 10% A → 4.5 分鐘 10% A；烘箱：55°C；流速：0.8 毫升/分鐘；UV 檢

五、發明說明 (25)

測：208-400 奈米。

方法 17 (LC-MS)：MS 儀器：Micromass ZQ；HPLC 儀器：Waters Alliance 2790；管柱：Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 毫米 x 2 毫米，3.0 微米；移動相 A：水 + 500 微升 50%強度甲酸/升，移動相 B：乙腈 + 500 微升 50%強度甲酸/升；梯度：0.0 分鐘 0% B → 0.2 分鐘 0% B → 2.9 分鐘 70% B → 3.1 分鐘 90% B → 4.5 分鐘 90% B；烘箱：45℃；流速：0.8 毫升/分鐘；UV 檢測：210 奈米。

10

裝
訂
線

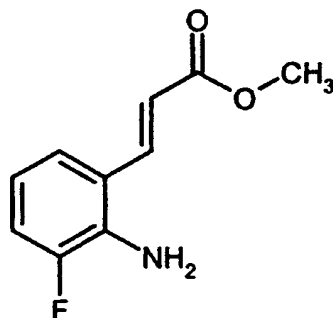
五、發明說明 (26)

起始物質：一般方法[A]：利用 Heck 偶聯反應以 2-鹵基-經取代之苯胺類合成經取代之 2-胺基肉桂酸衍生物

於單頸燒瓶中，最先裝填 1.0 當量芳基鹵化物，然後
5 饋入 1.6 當量丙烯酸甲酯或丙烯酸第三丁酯、2.0 當量三
乙胺、0.03 當量乙酸鈮(II)及 0.03 當量三-鄰甲苯基膦之
乙腈溶液(溶液約 1M)。回流下，攪拌此混合物 48 小時。
待反應終止(以 TLC 偵測反應)後，去除溶劑。殘留物於
矽膠上使用環己烷/乙酸乙酯 = 8:2 v/v，以層析法予以純
10 化。

實例 1A

(2E)-3-[2-胺基-3-氟苯基]丙烯酸甲酯



以 42.00 克(221.04 毫莫耳) 2-溴-6-氟苯胺為起始物
15 質，由一般方法[A]得到 29.66 克(68%理論值)產物。

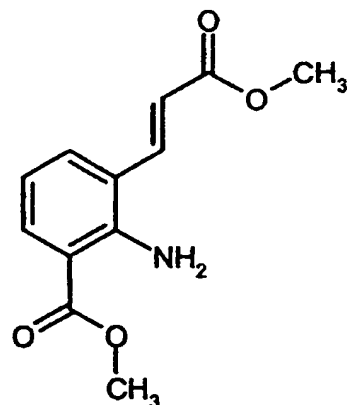
HPLC (方法 1)： $R_t = 4.14$ 分鐘

MS (ESI-pos)： $m/z = 196 (M+H)^+$

實例 2A

五、發明說明 (27)

2-胺基-3-[(1E)-3-甲氧基-3-酮基-1-丙烯基]苯甲酸甲酯



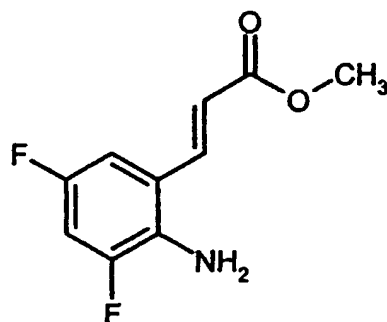
以 2.00 克(8.69 毫莫耳) 2-胺基-3-溴苯甲酸甲酯為起始物質，由一般方法[A]得到 1.29 克(60%理論值)產物。

5 HPLC (方法 1) : $R_t = 4.42$ 分鐘

MS (ESI-pos) : $m/z = 236 (M+H)^+$

實例 3A

(2E)-3-(2-胺基-3,5-二氟苯基)-2-丙烯酸甲酯

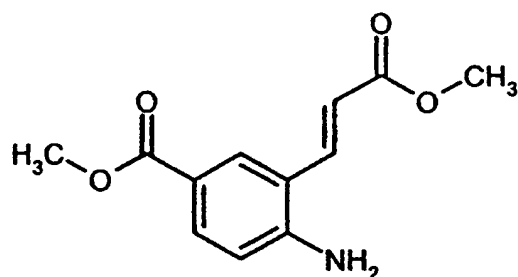


10 以 3.00 克(14.42 毫莫耳) 2-溴-4,6-二氟苯胺為起始物質，由一般方法[A]得到 1.41 克(45%理論值)產物。

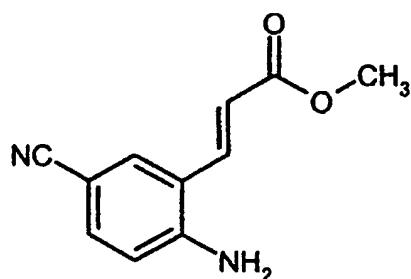
HPLC (方法 1) : $R_t = 4.23$ 分鐘

MS (ESI-pos) : $m/z = 214 (M+H)^+$

五、發明說明 (28) .

實例 4A4-胺基-3-[(*1E*)-3-甲氧基-3-酮基-1-丙烯基]苯甲酸甲酯

以 25.00 克(90.23 毫莫耳) 4-胺基-3-碘苯甲酸甲酯為
5 起始物質，由一般方法[A]得到 24.31 克(92%理論值)產物。

HPLC (方法 1) : $R_t = 4.71$ 分鐘MS (ESI-pos) : $m/z = 278 (M+H)^+$ 實例 5A10 (2*E*)-3-[2-胺基-5-氰苯基]-2-丙烯酸甲酯

以 1.90 克(9.64 毫莫耳) 3-溴-4-胺基苯甲腈為起始物
質，由一般方法[A]得到 1.28 克(50%理論值)產物。

HPLC (方法 1) : $R_t = 2.85$ 分鐘15 MS (DCI-pos) : $m/z = 220 (M+NH_4)^+$

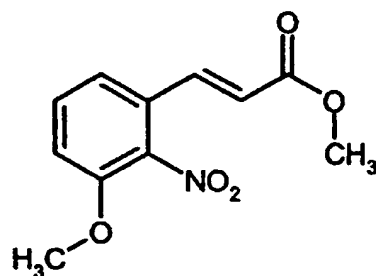
五、發明說明 (29)

一般方法[B]：利用 Wittig-Horner 反應以 2-鹵基-經取代之苯甲醛類合成經取代之 2-硝基肉桂酸衍生物

於 100 毫升單頸燒瓶中，使 27.5 毫莫耳甲基二乙基
磷鹽乙酸酯、25.0 毫莫耳苯甲醛及 27.5 毫莫耳氫氧化鋰
5 懸浮於四氫呋喃中。待反應終止(以 TLC 偵測反應)後，
使反應混合物與相同容積的水混合。其水相以乙酸乙酯萃
取三次。合併之有機相以飽和氯化鈉溶液洗滌，以硫酸鈉
脫水，去除溶劑。於室溫，高度真空下，乾燥產物，未進
一步純化。若產物純度低，如果適當，則於矽膠上使用環
10 己烷/乙酸乙酯，利用管柱層析法予以純化。

實例 6A

(2E)-3-(3-甲氧基-2-硝苯基)-2-丙烯酸甲酯



以 2.00 克(11.04 毫莫耳) 3-甲氧基-2-硝基苯甲醛為起
15 始物質，由一般方法[B]得到 2.46 克(92%理論值)產物。

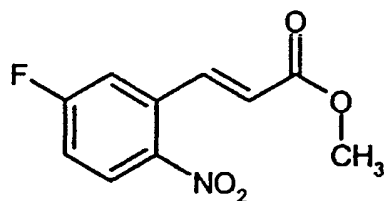
HPLC (方法 1)： $R_t = 4.37$ 分鐘

MS (ESI-pos)： $m/z = 238$ ($M+H$)⁺

實例 7A

(2E)-3-(5-氟-2-硝苯基)-2-丙烯酸甲酯

五、發明說明 (30)



以 20.0 克(118.3 毫莫耳) 5-氟-2-硝基苯甲醛為起始物質，由一般方法[B]得到 7.25 克(27%理論值)產物。

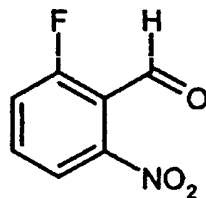
MS (DCI) : $m/z = 243 (M+NH_4)^+$

5 一般方法[C]：以苄基鹵化物製備 2-硝基苯甲醛

使 10.0 毫莫耳苄基鹵化物、4.1 克分子篩 4Å 及 20.0 毫莫耳 *N*-甲基嗎啉 *N*-氧化物懸浮於 45 毫升乙腈中。於室溫攪拌此外混合物至反應完全(以 TLC 偵測反應)。待反應終止後，過濾分離分子篩，去除溶劑，再使殘留物混於
10 乙酸乙酯中。此溶液先以 1N 鹽酸，然後以飽和氯化鈉溶液洗滌。分離有機相，以硫酸鈉脫水，再去除溶劑。分析證實粗產物純度夠，可直接進一步予以反應。

實例 8A

2-氟-6-硝基苯甲醛



以 2.00 克(8.55 毫莫耳) 3-氟-6-硝苄基溴為起始物質，由一般方法[C]得到 1.09 克(75%理論值)產物。

五、發明說明 (31)

HPLC (方法 1): $R_t = 3.58$ 分鐘

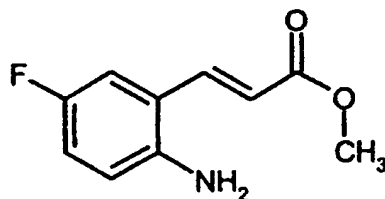
一般方法 [D]: 2-硝基肉桂酸衍生物之硝基之環原反應

氮氣下，於 250 毫升二頸燒瓶中，先饋入 25 毫莫耳硝基化合物與 125 毫莫耳氯化錫(II)二水合物於 60 毫升無水乙醇中。回流下，攪拌此懸浮液 30 分鐘，形成澄清溶液。然後冷卻溶液至室溫，接著傾於冰水上。使用固態碳酸氫鈉或飽和碳酸鈉溶液調整 pH 至 7-8。接著添加 60 毫升乙酸乙酯，通過矽藻土(層厚約 1 公分)過濾分離錫鹽沉澱。分離有機層，其水相以乙酸乙酯再萃取。合併有機相，以飽和氯化鈉溶液洗滌一次，以硫酸鈉脫水，濃縮溶劑至其原容積之大約一半。然後添加相當於該硝基化合物之 1 重量%之活性碳，回流加熱此混合物 30 分鐘(溶液顏色改變)。過濾分離活性碳並去除溶劑。

所得殘留物為油狀物，於室溫將其高度真空乾燥，形成結晶。此產物不需進一步純化，可直接於下一步驟使用。

實例 9A

3-[2-胺基-6-氟苯基]丙烯酸甲酯



以得自實例 7A 之 7.25 克(32.2 毫莫耳)硝基化合物為

五、發明說明 (32).

起始物質，由一般方法[D]得到 5.0 克(58%理論值)產物。

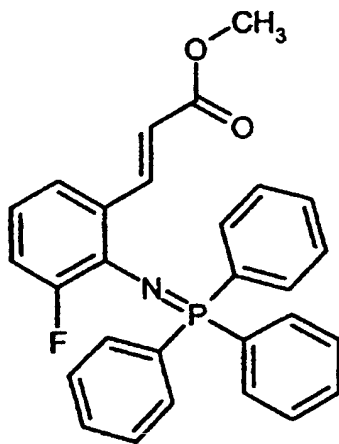
HPLC (方法 1)： $R_t = 3.33$ 分鐘

一般方法[E]：利用經取代的苯胺類之 Appel 反應合成亞胺基磷烷類

- 5 於 50 毫升單頸燒瓶中，使 10.0 毫莫耳 2-胺基肉桂酸酯、20.0 毫莫耳三苯基磷、100.0 毫莫耳四氯化碳及 100.0 毫莫耳三乙胺溶於 20 毫升乙腈中。於室溫攪拌此混合物 2 小時。待反應終止(以 TLC 或分析性 HPLC 偵測反應)後，減壓去除溶劑，殘留物於矽膠上使用環己烷/
- 10 乙酸乙酯=7:3，以管柱層析法予以純化。

實例 10A

(2E)-3-{3-氟-2-[(三苯基亞磷烷基)胺基]苯基}丙烯酸甲酯



- 以得自實例 1A 之 29.3 克(150.1 毫莫耳)胺基化合物
- 15 為起始物質，由一般方法[E]得到 55.0 克(80%理論值)產物。

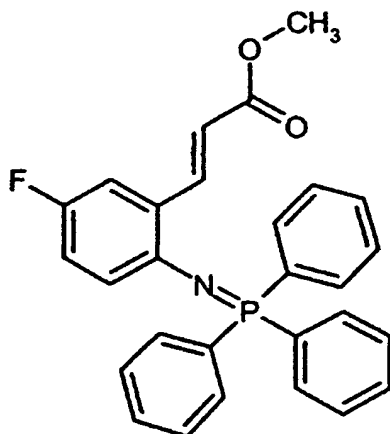
HPLC (方法 1)： $R_t = 4.46$ 分鐘

五、發明說明 (33)。

MS (ESI-pos) : $m/z = 456 (M+H)^+$

實例 11A

(2E)-3-{3-氟-2-[(三苯基亞磷烷基)胺基]苯基}丙烯酸甲酯



- 5 以得自實例 9A 之 50.0 克(256.2 毫莫耳)胺基化合物為起始物質，由一般方法[E]得到 89.6 克(77%理論值)產物。

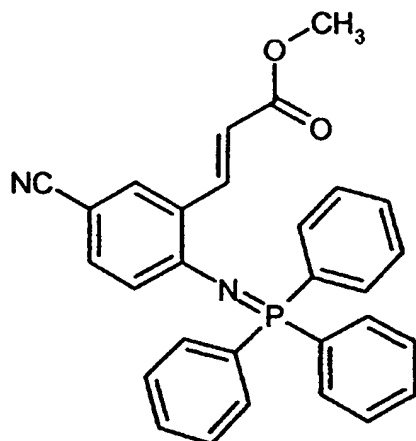
HPLC (方法 1) : $R_t = 4.36$ 分鐘

MS (ESI-pos) : $m/z = 456 (M+H)^+$

10 **實例 12A**

(2E)-3-{5-氟基-2-[(三苯基亞磷烷基)胺基]苯基}丙烯酸甲酯

五、發明說明 (34)。



以得自實例 5A 之 1.24 克(4.60 毫莫耳)胺基化合物為起始物質，由一般方法[E]得到 2.12 克(92%理論值)產物。

5 HPLC (方法 1) : $R_t = 4.42$ 分鐘

MS (ESI-pos) : $m/z = 463$ ($M+H$)⁺

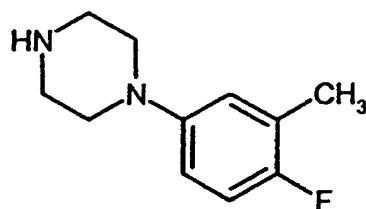
一般方法[F]：利用 Buchwald-Hartwig 反應合成苯基吡啶類

於高度真空及以氫氣排氣下，將反應燒瓶徹底加熱乾燥，準備進行反應。先於燒瓶中饋入 1.0 當量溴芳基化合物及 6.0 當量吡啶之無水甲苯溶液(0.2-0.3M 之溴化合物溶液)。接著添加 0.01 當量參(二亞苄基丙酮)二鈀及 0.03 當量 BINAP。回流下，攪拌此反應混合物 16 小時。然後以水萃取混合物一次，其有機相以 1N 鹽酸萃取兩次，使用 1N 氫氧化鈉水溶液調整水相至 pH 8，以二氯甲烷萃取三次。合併之有機相以硫酸鈉脫水，減壓去除溶劑，高度真空下，乾燥產物隔夜。

五、發明說明 (35).

實例 13A

N-(4-氟-3-甲基苯基)哌啶



以 5.0 克(26.5 毫莫耳) 4-氟-3-甲基-1-溴苯為起始物

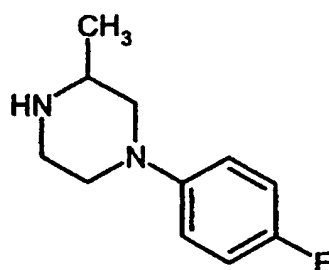
5 質，由一般方法[F]得到 4.52 克(83%理論值)產物。

HPLC (方法 1)： $R_t = 3.54$ 分鐘

MS (ESI-pos)： $m/z = 195 (M+H)^+$

實例 14A

N-(4-氟苯基)-3-甲基哌啶



10

以 1.0 克(5.71 毫莫耳) 4-氟-3-甲基-1-溴苯為起始物

質，由一般方法[F]得到 0.57 克(49%理論值)產物。

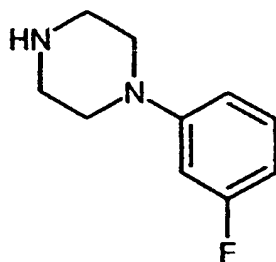
HPLC (方法 1)： $R_t = 3.37$ 分鐘

MS (ESI-pos)： $m/z = 195 (M+H)^+$

15 實例 15A

1-(3-氟苯基)哌啶

五、發明說明 (36)。



使 1 克(5.71 毫莫耳) 3-氟溴苯與 2.95 克(34.29 毫莫耳) 哌啶溶於 20 毫升甲苯中，添加 0.77 克(8 毫莫耳)第三丁醇鈉。於 0.11 克(0.17 毫莫耳) BINAP 與 0.05 克(0.06 毫莫耳)參(二亞苄基丙酮)二鈹存在下，回流攪拌此混合物隔夜。冷卻後，添加乙酸乙酯，以水洗滌該混合物。以 1N 鹽酸萃取混合物，其水相以乙酸乙酯洗滌。調整 pH 至 8-9，然後以二氯甲烷萃取該混合物。有機相以硫酸鎂脫水，去除溶劑，得到標題化合物。

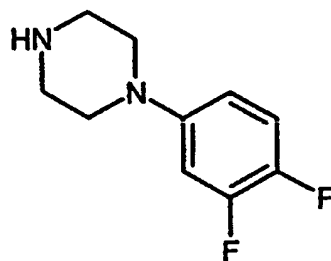
10 產量：0.8 克(78%理論值)

HPLC (方法 1)： $R_t = 3.4$ 分鐘

MS (ESI-pos)： $m/z = 181 (M+H)^+$

實例 16A

1-(3,4-二氟苯基)哌啶



15

於 100 毫升甲苯中，回流攪拌 5 克(25.91 毫莫耳) 3,4-二氟溴苯、13.39 克(155.45 毫莫耳)哌啶、3.49 克

五、發明說明 (37)

(36.27 毫莫耳)第三丁醇鈉、0.24 克(0.26 毫莫耳)參(二亞
苄基丙酮)二鈹與 0.48 克(0.78 毫莫耳) BINAP 隔夜。添加
乙酸乙酯，以水洗滌該混合物，有機相以 1N 鹽酸萃取。

然後以乙酸乙酯洗滌水相，接著調整 pH 至 8。使用二氯

5 甲烷，從水相萃取產物。萃取液以硫酸鎂脫水，去除溶
劑，減壓乾燥標題化合物。

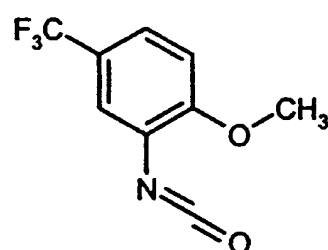
產量：3.85 克(75%理論值)

HPLC (方法 1)： $R_t = 3.4$ 分鐘

MS (DCI)： $m/z = 199 (M+H)^+$

10 實例 17A

2-異氰酸基-1-甲氧基-4-(三氟苯基)苯



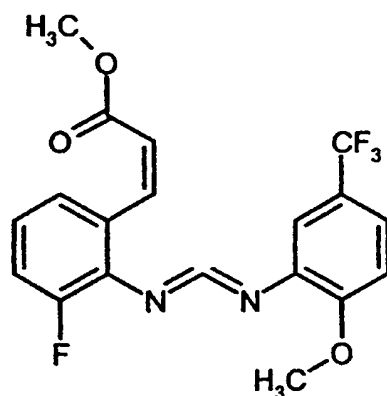
使 3 克(15.69 毫莫耳) 2-甲氧基-5-三氟甲基苯胺溶於
100 毫升二氯甲烷中，添加 6.73 克(31.39 毫莫耳) 1,8-雙
15 (二甲胺基)萘。於 0-5°C，逐滴添加溶於 50 毫升二氯甲烷
中之 2.24 克(11.3 毫莫耳)氯甲酸三氯甲酯，於 0°C 攪拌此
混合物 30 分鐘，再於室溫攪拌 60 分鐘。於 0°C，以 1N
鹽酸、冰水及碳酸氫鈉溶液洗滌混合物。以硫酸鎂脫水，
蒸餾去除溶劑，得到產物。然後不需要進一步純化，直接
20 於接續反應中使用此異氰酸酯。

五、發明說明 (38)

產量：3.00 克(88%理論值)

實例 18A

(2E)-3-{3-氟-2-[(2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]亞胺基}亞
甲基)胺基]苯基}-2-丙烯酸甲酯



5

先於 50 毫升二氯甲烷中饋入 5.0 克(10.98 毫莫耳)
(2E)-3-{3-氟-2-[(三苯基亞磷烷基)胺基]苯基}-2-丙烯酸甲
酯(實例 10A)，室溫下，將此混合物與 2.5 克(11.53 毫莫
耳) 2-異氰酸基-1-甲氧基-4-(三氟苯基)苯(實例 17A)一起
10 攪拌隔夜。蒸餾去除溶劑，接著於矽膠上(異己烷/二氯甲
烷 2:1；1:1)利用層析法純化產物，並以異己烷再結晶。

產量：2.69 克(62%理論值)

HPLC (方法 1)：R_t = 5.6 分鐘

MS (ESI-pos)：m/z = 395 (M+H)⁺

15 一般方法[G]：使亞胺基磷烷與異氰酸酯反應接著與胺反
應得到二氫喹啉衍生物

使 1.0 當量亞胺基磷烷溶於 20 毫升二氯甲烷(0.1-
0.2M 溶液)中。接著添加 1.05 當量經取代之異氰酸酯，於

五、發明說明 (39)

室溫攪拌此混合物至反應終止。利用 TLC 或分析性 HPLC 偵測反應。

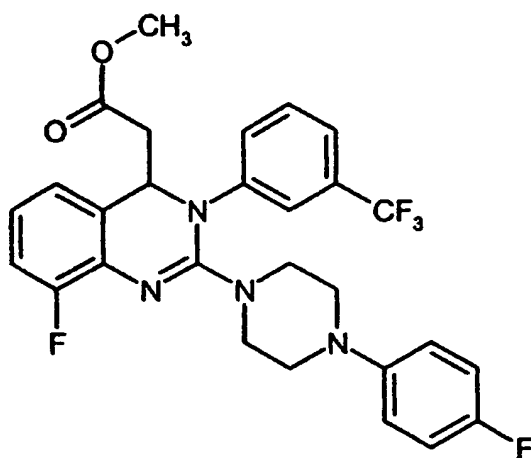
然後添加 1.0 當量胺及匙尖量之矽膠至含碳化二亞胺與二氯甲烷之所得溶液中，於室溫攪拌此混合物至反應完全。待反應終止後(利用 TLC 或 HPLC 偵測反應)，濃縮混合物，於 RP 相上利用製備性 HPLC 進行純化。

一些情形下，NMR 顯示存在各種比例的非環化反應產物。彼等情形下，將含環化及非環化產物之混合物混於二噁烷中，添加匙尖量之矽膠，回流加熱下，攪拌此混合 30 分鐘至 16 小時。過濾分離矽膠，溶液供進一步反應用。

若意欲產生純鏡像異構型化合物，則於此階段進行層析分離。

實例 19A

15 {8-氟-2-[4-(4-氟苯基)-1-哌咻基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-噻唑啉基}乙酸甲酯



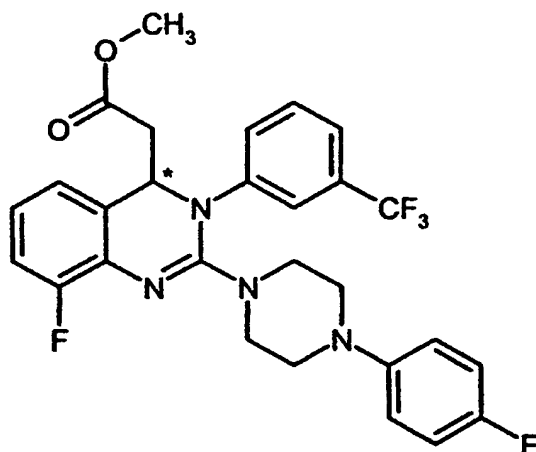
五、發明說明 (40)

以得自實例 10A 之 92.5 毫克(0.2 毫莫耳)亞胺基磷烷為起始物質，由一般方法[G]得到 50 毫克(45%理論值)產物。

HPLC (方法 1) : $R_t = 4.81$ 分鐘

5 實例 20A

{8-氟-2-[4-(4-氟苯基)-1-哌啶基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹唑啉基}乙酸甲酯



將 3.84 克實例 19A 之鏡像異構物分離後，製得呈鏡像異構物 A 之此化合物(715 毫克，14%理論值)。

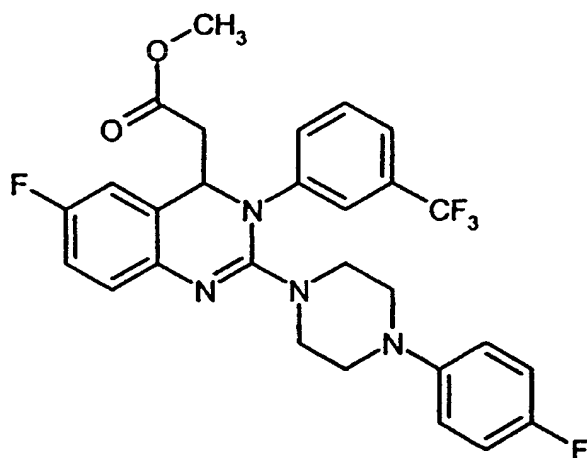
HPLC (方法 1) : $R_t = 4.81$ 分鐘

MS (ESI-pos) : $m/z = 544.9$ ($M+H$)⁺

實例 21A

{6-氟-2-[4-(4-氟苯基)-1-哌啶基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹唑啉基}乙酸甲酯

五、發明說明 (41)

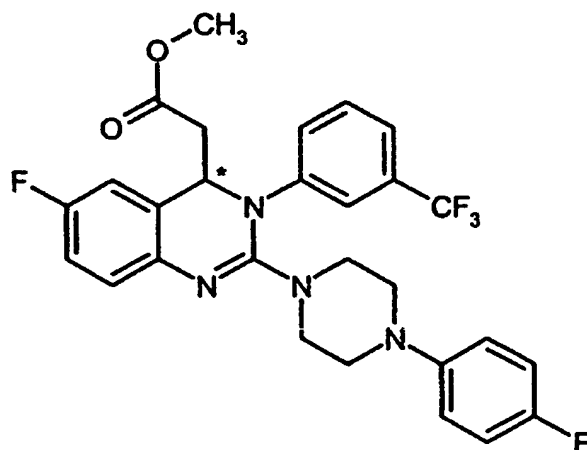


以得自實例 11A 之 100 毫克(0.28 毫莫耳)亞胺基磷烷為起始物質，由一般方法[G]得到 58 毫克(39%理論值)產物。

5 HPLC (方法 1) : $R_t = 4.80$ 分鐘

實例 22A

{6-氟-2-[4-(4-氟苯基)-1-哌咍基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹唑啉基}乙酸甲酯



10 將 832 毫克實例 21A 之鏡像異構物分離後，製得呈鏡像異構物 A 之此化合物(368 毫克，17%理論值)。

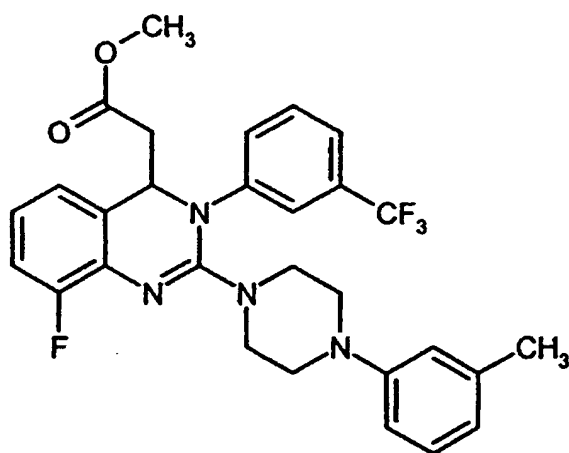
五、發明說明 (42)

HPLC (方法 1) : $R_t = 4.77$ 分鐘

MS (ESI-pos) : $m/z = 544.9$ (M+H)⁺

實例 23A

{8-氟-2-[4-(3-甲基苯基)-1-哌咩基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]-
5,3,4-二氫-4-喹啉基}乙酸甲酯



以得自實例 10A 之 93 毫克(0.2 毫莫耳)亞胺基磷烷為起始物質，由一般方法[G]得到 43 毫克(39%理論值)產物。

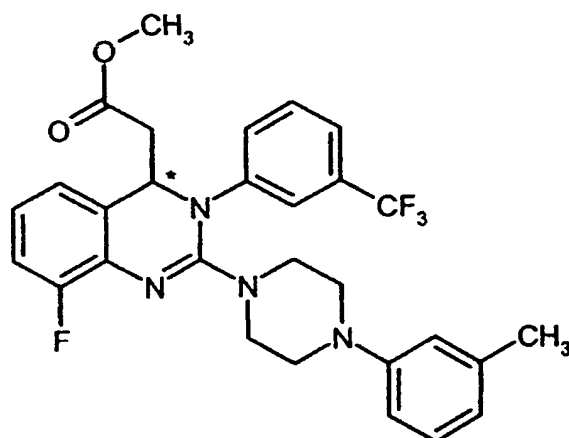
10 HPLC (方法 1) : $R_t = 4.80$ 分鐘

MS (ESI-pos) : $m/z = 541.0$ (M+H)⁺

實例 24A

{8-氟-2-[4-(3-甲基苯基)-1-哌咩基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]-
3,4-二氫-4-喹啉基}乙酸甲酯

五、發明說明 (43)



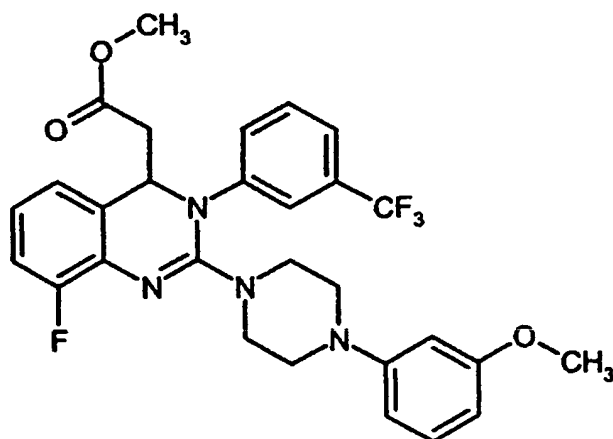
將 3.31 克實例 23A 之鏡像異構物分離後，製得呈鏡像異構物 A 之此化合物(1.18 克，22%理論值)。

HPLC (方法 1)： $R_t = 4.80$ 分鐘

5 MS (ESI-pos)： $m/z = 541.0$ ($M+H$)⁺

實例 25A

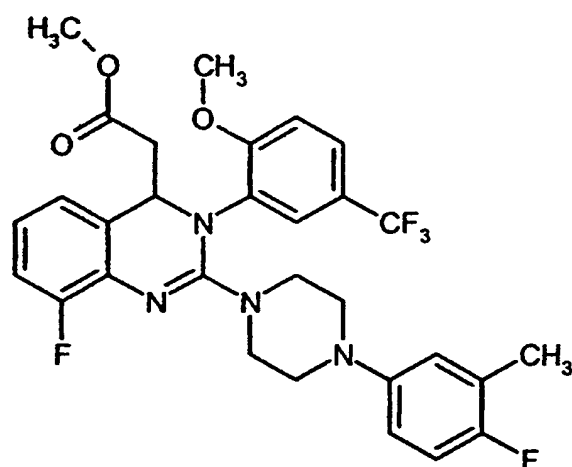
{8-氟-2-[4-(3-甲氧基)-1-哌啶基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹唑啉基}乙酸甲酯



10 以得自實例 10A 之 93 毫克(0.2 毫莫耳)亞胺基磷烷為起始物質，由一般方法[G]得到 51 毫克(45%理論值)產

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (45)



以得自實例 10A 之 1.0 克(2.2 毫莫耳)亞胺基磷烷、
500 毫克(2.31 毫莫耳) 2-異氰酸基-1-甲氧基-4-(三氟苯基)
5 基哌啶為起始物質，通過矽膠過濾(環己烷/乙酸乙酯 2:1
(v/v))，製得 1.03 克(79%理論值)粗產物。此產物不需要
進一步純化，可進一步反應。

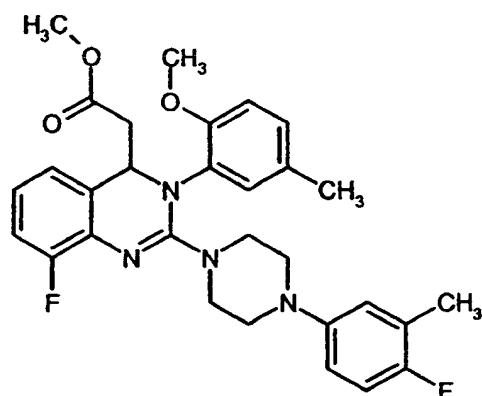
LC-MS (方法 3)： $R_t = 2.55$ 分鐘，2.66 分鐘

MS (ESI-pos)： $m/z = 589.3$ ($M+H$)⁺

10 實例 28A

{8-氟-2-[4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-哌啶基]-3-[6-甲氧基-3-甲
基苯基]-3,4-二氫-4-噻唑啉基}乙酸甲酯

五、發明說明 (46)



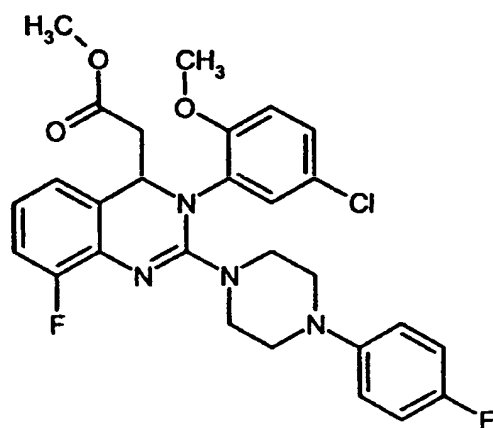
以得自實例 10A 之 0.60 克(1.76 毫莫耳)亞胺基磷
烷、376 毫克(2.31 毫莫耳) 2-甲氧基-5-甲基苯基異氰酸酯
及得自實例 13A 之 342 毫克(1.76 毫莫耳)苯基哌啶為起始
5 物質，利用製備性 HPLC 進行純化後，製得 183 毫克
(16%理論值)產物。

HPLC (方法 1) : $R_t = 4.77$ 分鐘

MS (ESI-pos) : $m/z = 535.2 (M+H)^+$

實例 29A

- 10 {8-氟-2-[4-(4-氟苯基)-1-哌啶基]-3-[6-甲氧基-3-氯苯基]-
3,4-二氫-4-喹唑啉基}乙酸甲酯



五、發明說明 (47)

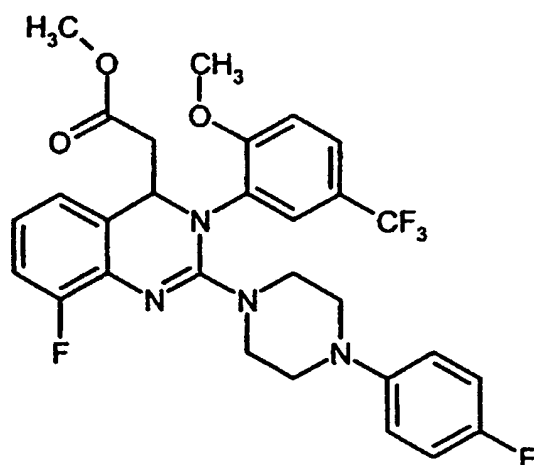
以得自實例 10A 之 1.0 克(2.2 毫莫耳)亞胺基磷烷、423 毫克(2.31 毫莫耳) 2-甲氧基-5-氯苯基異氰酸酯及 396 毫克(2.2 毫莫耳) 4-氯苯基哌啶為起始物質，利用製備性 HPLC 進行純化後，製得 621 毫克(52%理論值)產物。

5 HPLC (方法 1) : $R_t = 4.75$ 分鐘

MS (ESI-pos) : $m/z = 541.2 (M+H)^+$

實例 30A

{8-氯-2-[4-(4-氯苯基)-1-哌啶基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹唑啉基}乙酸甲酯



10

匙尖量矽膠存在下，於 15 毫升二氯甲烷中，攪拌 550 毫克(1.39 毫莫耳)(2E)-3-{3-氯-2-[(2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]亞胺基}亞甲基)胺基]苯基}-2-丙烯酸甲酯(實例 18A)與 251 毫克(1.39 毫莫耳) 1-(4-氯苯基)哌啶 1 小時。

15 回流攪拌 90 小時後，於矽膠上(二氯甲烷，二氯甲烷/乙酸乙酯 10:1)利用層析法純化產物。

產量：769 毫克(96%理論值)

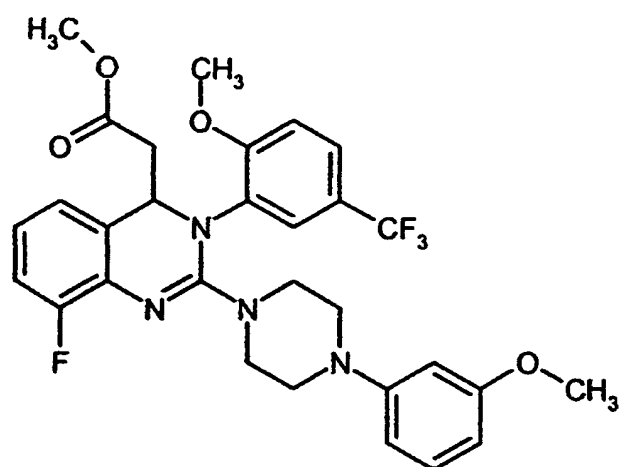
五、發明說明 (48)

HPLC (方法 1) : $R_t = 4.8$ 分鐘

MS (ESI-pos) : $m/z = 575 (M+H)^+$

實例 31A

{8-氟-2-[4-(3-甲氧基)-1-哌啶基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹啉基}乙酸甲酯



室溫下，於 20 毫升二氯甲烷中，攪拌 700 毫克(1.78 毫莫耳)(2E)-3-{3-氟-2-[(2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]亞胺基}亞甲基)胺基]苯基}-2-丙烯酸甲酯(實例 18A)、341 毫克(1.78 毫莫耳) 1-(3-甲氧基)哌啶與匙尖量矽膠一小時，然後回流攪拌 35 小時。於矽膠上(二氯甲烷，二氯甲烷/乙酸乙酯 10:1)純化後，獲得標題化合物。

產量：1012 毫克(97%理論值)

HPLC (方法 6) : $R_t = 4.8$ 分鐘

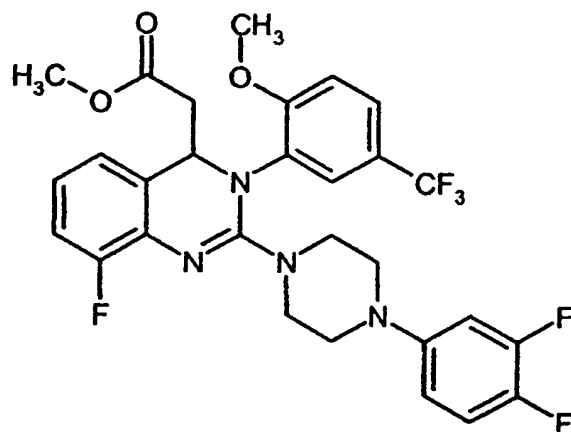
MS (ESI-pos) : $m/z = 587 (M+H)^+$

實例 32A

{8-氟-2-[4-(3,4-二氟苯基)-1-哌啶基]-3-[2-甲氧基-5-(三

五、發明說明 (49)

甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹唑啉基}乙酸甲酯



室溫下，於 20 毫升二氯甲烷中，攪拌 700 毫克(1.78 毫莫耳)(2E)-3-{3-氟-2-[(2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]亞
5 胺基}亞甲基)胺基]苯基}-2-丙烯酸甲酯(實例 18A)、352 毫克(1.78 毫莫耳) 1-(3,4-二氟苯基)哌啶(實例 16A)與匙尖量矽膠 1 小時，然後回流攪拌 20 小時。接著於矽膠上(二氯甲烷，二氯甲烷/乙酸乙酯 10:1)利用層析法純化標題化合物。

10 產量：1027 毫克(97%理論值)

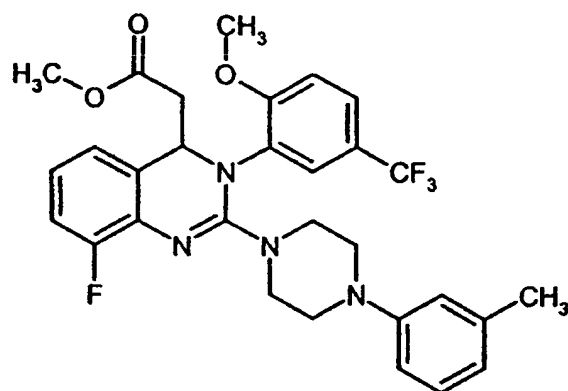
HPLC (方法 1)： $R_t = 4.8$ 分鐘

MS (ESI-pos)： $m/z = 593 (M+H)^+$

實例 33A

{8-氟-2-[4-(3-甲基苯基)-1-哌啶基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲
15 基)苯基]-3,4-二氫-4-喹唑啉基}乙酸甲酯

五、發明說明 (50)



室溫下，於 300 毫升二氯甲烷中，攪拌 11.5 克(29.16 毫莫耳)(2E)-3-{3-氟-2-[(2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]亞胺基}亞甲基)胺基]苯基}-2-丙烯酸甲酯(實例 18A)、5.14 克(29.16 毫莫耳) 1-(3-甲基苯基)哌啶與匙尖量矽膠 1 小時，然後回流攪拌 20 小時。於矽膠上(二氯甲烷，二氯甲烷/乙酸乙酯 10:1，5:1)進行層析法後，獲得產物。

產量：15.8 克(95%理論值)

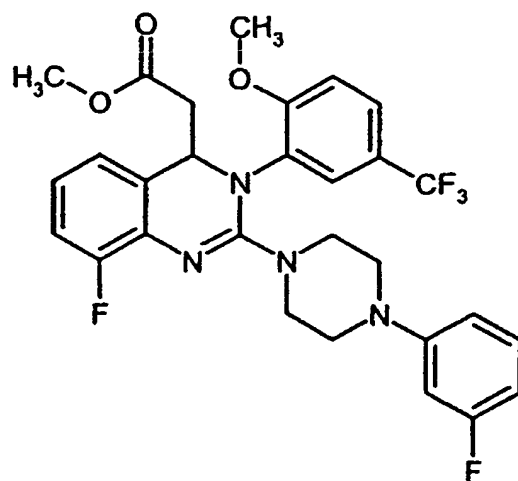
HPLC (方法 1)： $R_t = 4.8$ 分鐘

10 MS (ESI-pos)： $m/z = 571 (M+H)^+$

實例 34A

{8-氟-2-[4-(3-氟苯基)-1-哌啶基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹啉基}乙酸甲酯

五、發明說明 (51)



室溫下，於 15 毫升二氯甲烷中，攪拌 100 毫克(0.25 毫莫耳)(2E)-3-{3-氟-2-[(2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]亞胺基}亞甲基)胺基]苯基}-2-丙烯酸甲酯(實例 18A)、45.7 毫克(0.25 毫莫耳) 1-(3-氟苯基)哌啶(實例 15A)與匙尖量矽膠 1 小時，然後回流攪拌 20 小時。於矽膠上(二氯甲烷，二氯甲烷/乙酸乙酯 10:1)進行層析法後，獲得標題化合物。

產量：139.2 克(96%理論值)

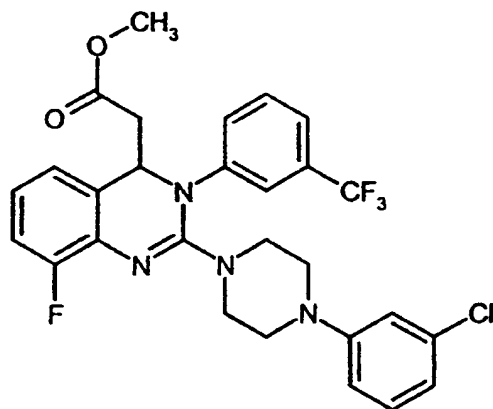
10 HPLC (方法 1)： $R_t = 4.8$ 分鐘

MS (ESI-pos)： $m/z = 575 (M+H)^+$

實例 35A

{8-氟-2-[4-(3-氟苯基)-1-哌啶基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹啉基}乙酸甲酯

五、發明說明 (52)



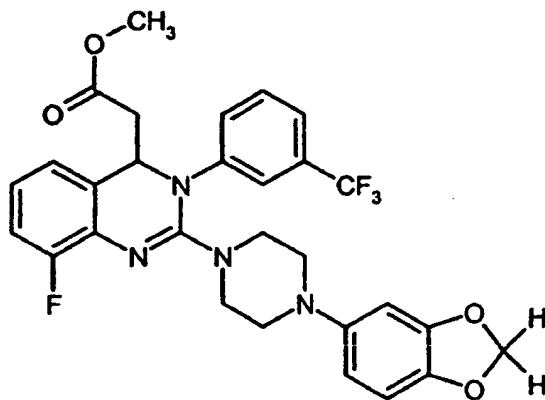
以得自實例 10A 之 93 毫克(0.2 毫莫耳)亞胺基磷烷為起始物質，由一般方法[G]得到 51 毫克(45%理論值)產物。

5 LC-MS (方法 3) : $R_t = 4.78$ 分鐘

MS (ESI-pos) : $m/z = 561 (M+H)^+$

實例 36A

{8-氟-2-[4-(1,3-苯并二噁環戊烯-5-基)-1-哌啶基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-噻唑啉基}乙酸甲酯



以得自實例 10A 之 4.19 克(9.2 毫莫耳)亞胺基磷烷為起始物質，由一般方法[G]得到 3.67 克(70%理論值)產物。

五、發明說明 (53)

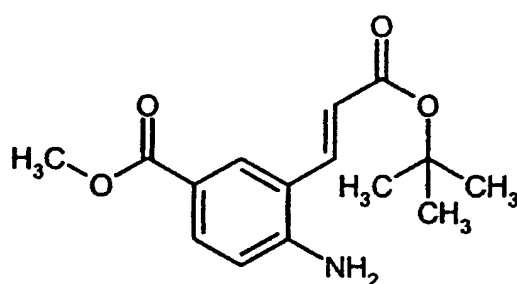
HPLC (方法 1) : $R_t = 4.67$ 分鐘

MS (ESI-pos) : $m/z = 571 (M+H)^+$

實例 37A

4-胺基-3-[(1E)-3-第三丁氧基-3-酮基丙-1-烯-1-基]苯甲酸

5 甲酯



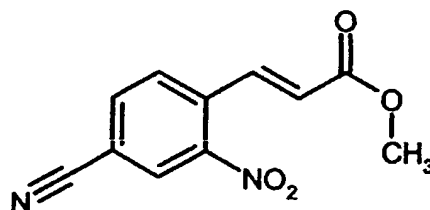
以 25.0 克(90.2 毫莫耳) 4-胺基-3-碘苯甲酸甲酯為起始物質，由一般方法[A]得到 24.3 克(88%理論值)產物。

HPLC (方法 1) : $R_t = 4.71$ 分鐘

10 MS (ESI-pos) : $m/z = 295 (M+NH_4)^+$

實例 38A

(2E)-3-(4-氰基-2-硝基苯基)-2-丙烯酸甲酯



以 3.00 克(17.0 毫莫耳) 4-氰基-2-硝基苯甲醛為起始物質，由一般方法[B]及以甲醇再結晶，得到 2.51 克(63%理論值)產物。

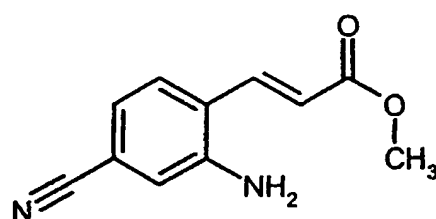
五、發明說明 (54)

HPLC (方法 1) : $R_t = 4.06$ 分鐘

MS (ESI-pos) : $m/z = 233 (M+NH_4)^+$

實例 39A

3-[2-胺基-7-氰苯基]丙烯酸甲酯



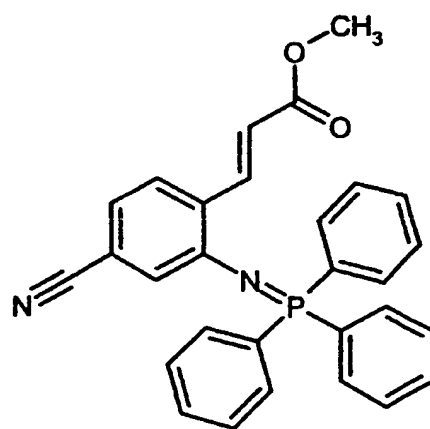
5

以得自實例 38A 之 1.0 克(4.31 毫莫耳)硝基化合物為起始物質，由一般方法[D](惟不於活性碳上沸騰)得到 793 毫克(89%理論值)產物。

HPLC (方法 1) : $R_t = 3.99$ 分鐘

10 實例 40A

(2E)-3-{6-氰基-2-[(三苯基亞磷烷基)胺基]苯基}丙烯酸甲酯



以得自實例 39A 之 0.75 克(3.71 毫莫耳)胺化合物為

五、發明說明 (55)

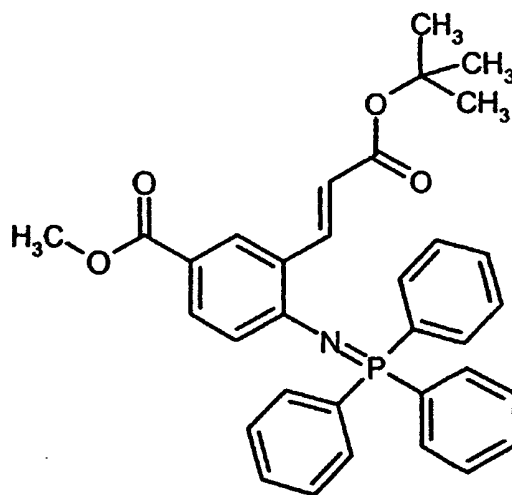
起始物質，由一般方法[E]得到 1.09 克(62%理論值)產物。

HPLC (方法 1) : $R_t = 4.30$ 分鐘

MS (ESI-pos) : $m/z = 463 (M+H)^+$

5 實例 41A

3-[(1E)-3-第三丁氧基-3-酮基丙-1-烯-1-基]-4-[(三苯基亞磷烷基)胺基]苯甲酸甲酯



以得自實例 37A 之 19.0 克(68.5 毫莫耳)胺化合物為
10 起始物質，由一般方法[E]得到 31.4 克(85%理論值)產物。

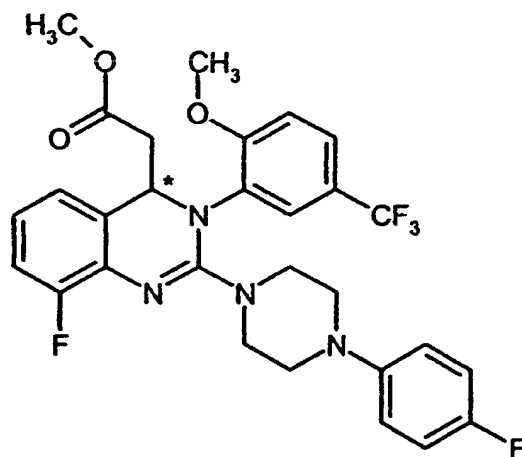
HPLC (方法 1) : $R_t = 4.69$ 分鐘

MS (ESI-pos) : $m/z = 538 (M+H)^+$

實例 42A

15 {8-氯-2-[4-(4-氯苯基)-1-哌咩基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹啉基}乙酸甲酯

五、發明說明 (56)

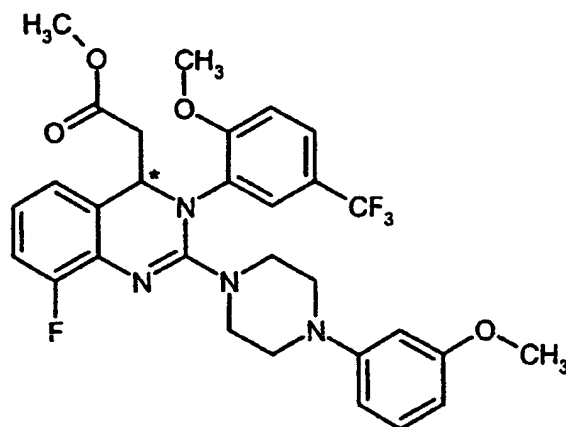


根據方法 15，將得自實例 30A 之消旋物層析分離，製得呈鏡像異構物 A 之此化合物。起始消旋物 231 克，製得 120 克可直接進一步反應之標題化合物。

5 MS (ESI-pos): $m/z = 575 (M+H)^+$

實例 43A

{8-氟-2-[4-(3-甲氧基)-1-哌啶基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹唑啉基}乙酸甲酯



10 根據方法 15，將得自實例 31A 之消旋物層析分離，製得呈鏡像異構物 A 之此化合物。起始消旋物 231 克，

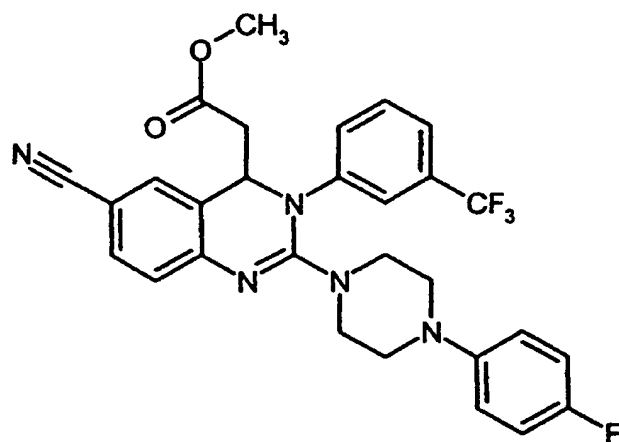
五、發明說明 (57)

製得 111 克(48%理論值)標題化合物。

MS (ESI-pos) : $m/z = 587 (M+H)^+$

實例 44A

{6-氟基-2-[4-(4-氟苯基)-1-哌咭基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]-
5 3,4-二氫-4-喹啉基}乙酸甲酯



以得自實例 12A 之 400 毫克(0.6 毫莫耳)亞胺基磷烷
為起始物質，由一般方法[G]得到 166 毫克(48%理論值)產
物。

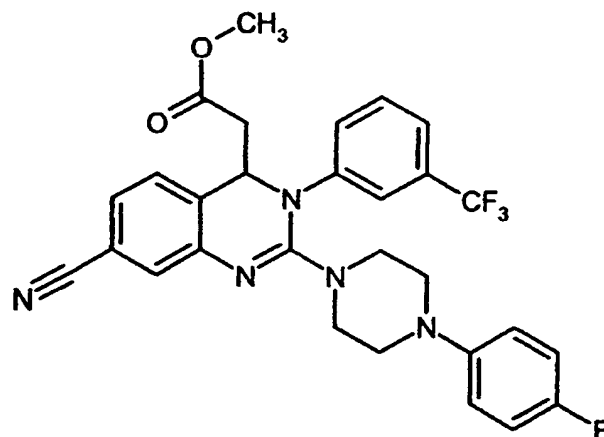
10 HPLC (方法 1) : $R_t = 4.65$ 分鐘

MS (ESI-pos) : $m/z = 552 (M+H)^+$

實例 45A

{7-氟基-2-[4-(4-氟苯基)-1-哌咭基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]-
3,4-二氫-4-喹啉基}乙酸甲酯

五、發明說明 (58)



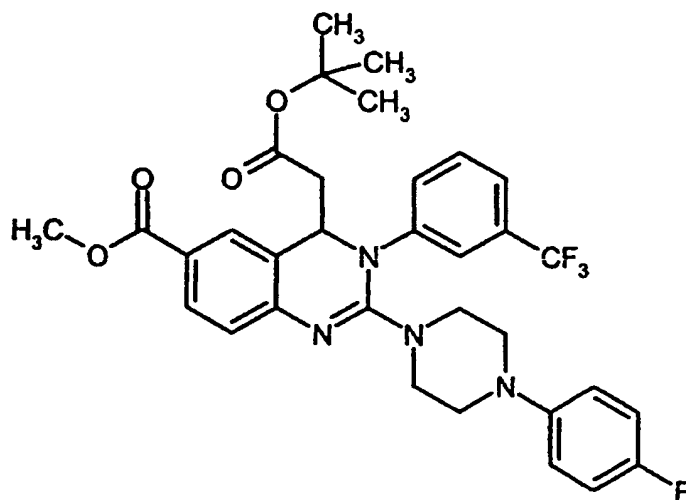
以得自實例 40A 之 1.0 克(2.16 毫莫耳)亞胺基磷烷為起始物質，由一般方法[G]得到 1.07 克(98%理論值)產物。

5 HPLC (方法 1) : $R_t = 4.72$ 分鐘

MS (ESI-pos) : $m/z = 552 (M+H)^+$

實例 46A

4-(2-第三丁氧基-2-酮乙基)-2-[4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫喹唑啉-6-甲酸甲酯



五、發明說明 (59)

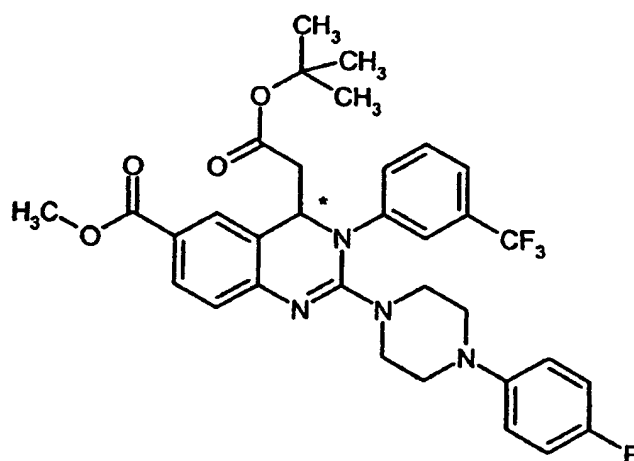
以得自實例 41A 之 4.2 克(9.3 毫莫耳)亞胺基磷烷為起始物質，由一般方法[G]得到 3.9 克(51%理論值)產物。

HPLC (方法 1) : $R_t = 5.03$ 分鐘

MS (ESI-pos) : $m/z = 627 (M+H)^+$

5 實例 47A

{8-氟-2-[4-(4-氟苯基)-1-哌咻基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹啉基}乙酸甲酯



將 3.5 克實例 46A 之鏡像異構物分離後，製得呈鏡像

10 異構物 A 之此化合物(1.4 毫克，20%理論值)。

HPLC (方法 1) : $R_t = 4.91$ 分鐘

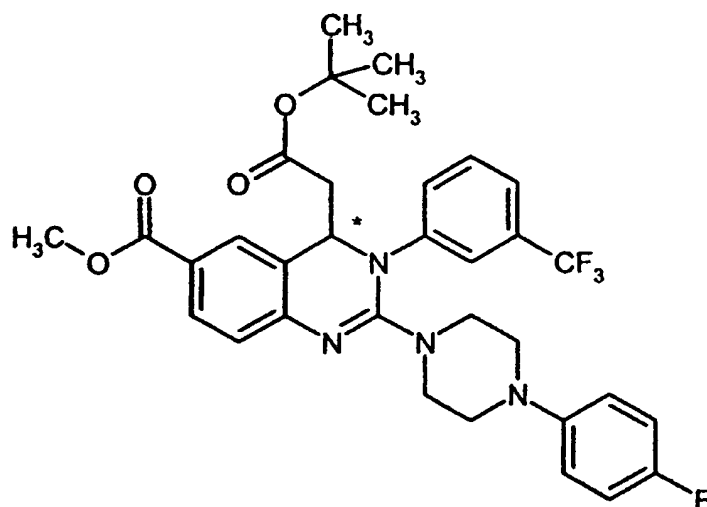
MS (ESI-pos) : $m/z = 627 (M+H)^+$

實例 48A

4-(2-第三丁氧基-2-酮乙基)-2-[4-(4-氟苯基)哌咻-1-基]-3-

15 [3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫喹啉-6-甲酸

五、發明說明 (60)



使得自實例 47A 之 1.3 克(2.0 毫莫耳)甲酸甲酯溶於 12 毫升二噁烷中，添加 2.4 毫升 1N 氫氧化鉀水溶液，於 60°C 攪拌此混合物 5 小時。以 1N 鹽酸溶液調整至 pH=4，濃縮反應混合液，利用製備性 HPLC 進行純化。如此得到 580 毫克(48%理論值)產物。

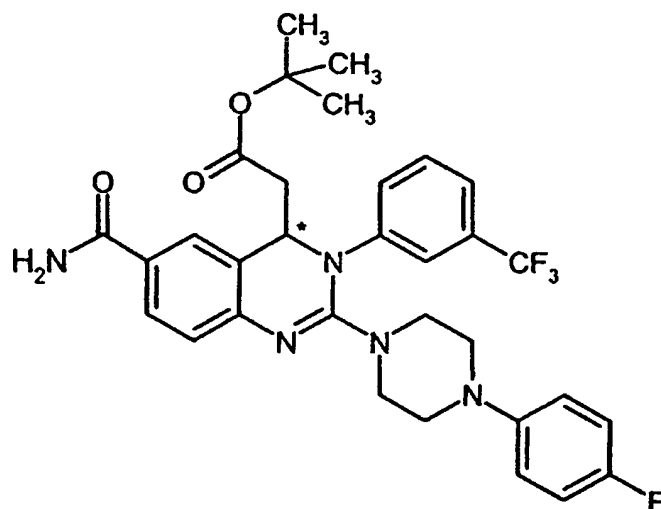
HPLC (方法 1) : $R_t = 4.85$ 分鐘

MS (ESI-pos) : $m/z = 613 (M+H)^+$

實例 49A

- 10 {6-(胺羰基)-2-[4-(4-氟苯基)哌咻-1-基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫喹啉-4-基}乙酸第三丁酯

五、發明說明 (61)



使得自實例 48A 之 560 毫克(0.9 毫莫耳)甲酸、2.6 毫莫耳氯化鋁、1.1 毫莫耳 1-羥基-1H-苯并三唑水合物與 1.1 毫莫耳 N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺懸浮於 DMF 中。添加 2.6 毫莫耳 N,N-二異丙胺，於室溫攪拌此混合物 16 小時。添加 20 毫升乙酸乙酯於反應混合物中，接著以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗滌。將合併之水相調至 pH=8，以乙酸乙酯予以萃取。合併之有機相最後以飽和氯化鈉水溶液洗滌，以硫酸鈉脫水，濃縮。如此得到 548 毫克(97%理論值)產物。

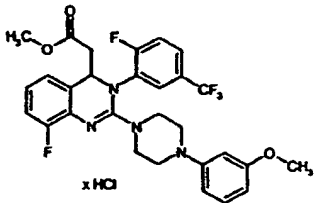
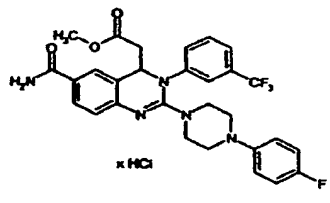
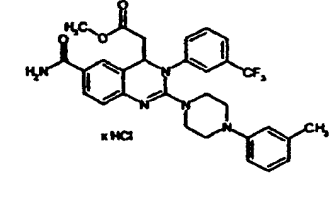
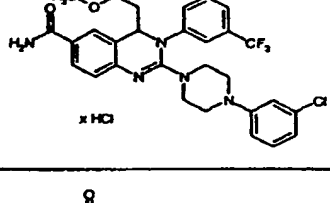
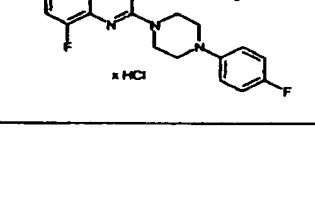
HPLC (方法 1) : $R_t = 4.73$ 分鐘

MS (ESI-pos) : $m/z = 612$ (M+H)⁺

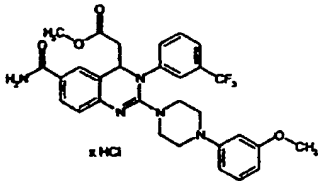
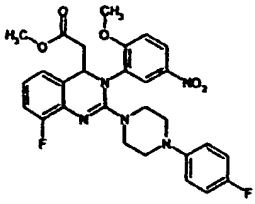
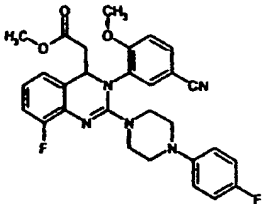
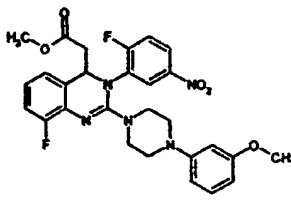
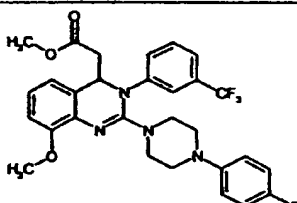
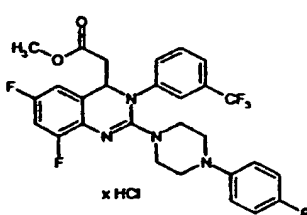
五、發明說明 (62)

使用一般方法[A]至[G]，由對應之起始物質製得表 1 之實例 50A 至 112A。

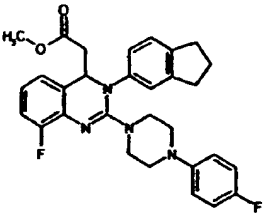
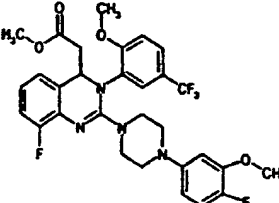
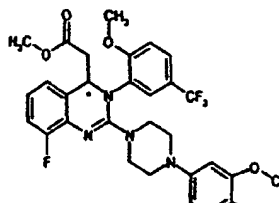
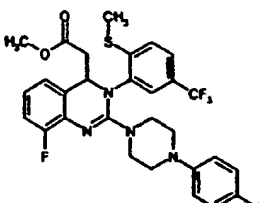
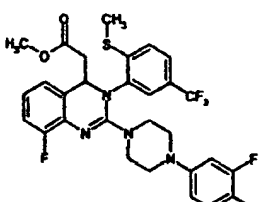
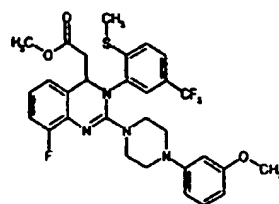
表 1

實例 編號	結構	R _t [分鐘]	HPLC 方法	MS ESIpos. [M+H] ⁺
50A		4.53	1	561 [M+H-HCl] ⁺
51A		4.22	1	556 [M+H-HCl] ⁺
52A		4.36	1	552 [M+H-HCl] ⁺
53A		4.37	1	572 [M+H-HCl] ⁺
54A		4.54	1	549 [M+H-HCl] ⁺

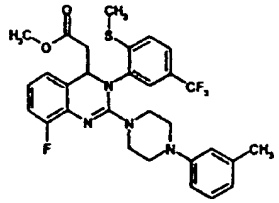
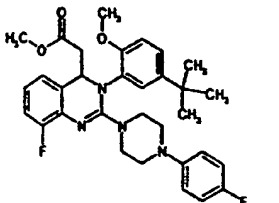
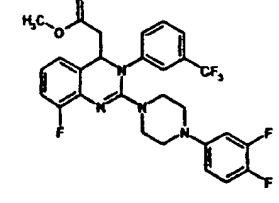
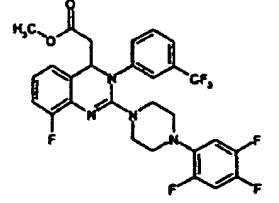
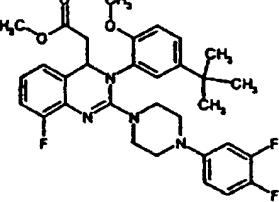
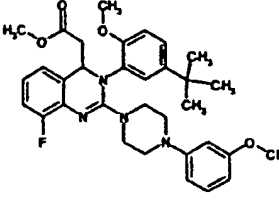
五、發明說明 (63)

實例 編號	結構	R _t [分鐘]	HPLC 方法	MS ESIpos. [M + H] ⁺
55A		4.27	1	568 [M+H-HCl] ⁺
56A		4.30	1	538
57A		4.28	1	518
58A		4.41	1	538
59A		4.82	1	557
60A		4.61	1	549 [M+H-HCl] ⁺

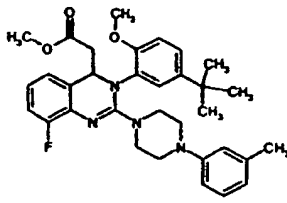
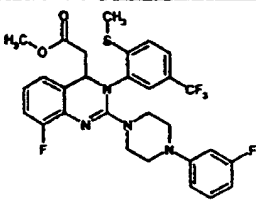
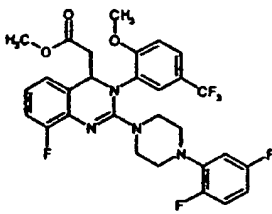
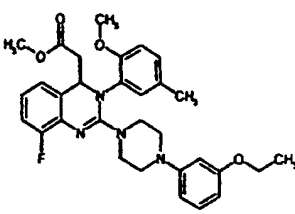
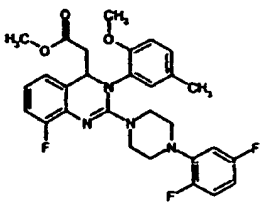
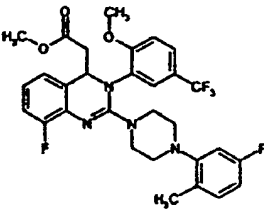
五、發明說明 (64)

實例 編號	結構	R _t [分鐘]	HPLC 方法	MS ESIpos. [M + H] ⁺
61A		4.89	1	517
62A		4.81	6	605
63A		4.60	6	591
64A		4.85	6	591
65A		4.92	6	609
66A		4.83	1	603

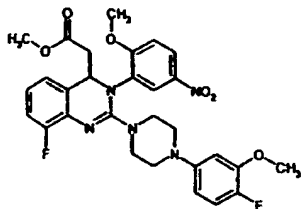
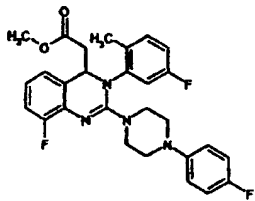
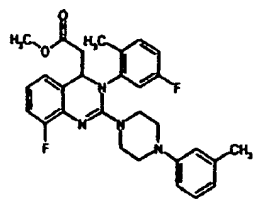
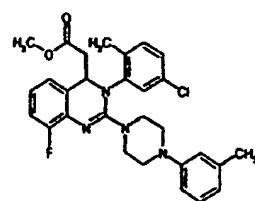
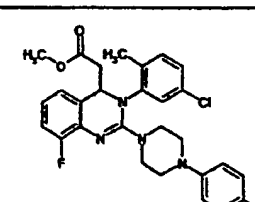
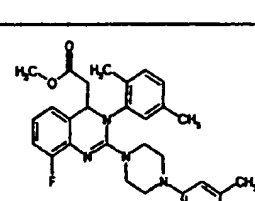
五、發明說明 (64')

實例 編號	結構	R _t [分鐘]	HPLC 方法	MS ESIpos. [M + H] ⁺
67A		4.78	1	587
68A		5.13	1	563
69A		4.76	1	563
70A		4.81	1	581
71A		5.21	1	581
72A		5.12	1	575

五、發明說明 (65)

實例 編號	結構	R ₁ [分鐘]	HPLC 方法	MS ES ₁ pos. [M + H] ⁺
73A		4.98	1	559
74A		4.86	1	591
75A		4.86	6	593
76A		4.94	1	547
77A		4.82	1	539
78A		4.92	1	589

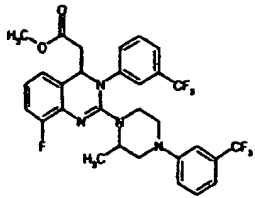
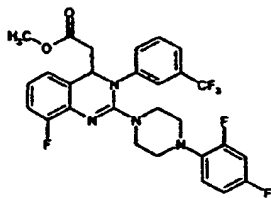
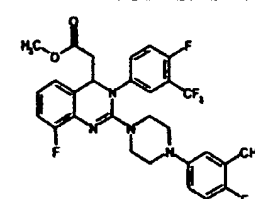
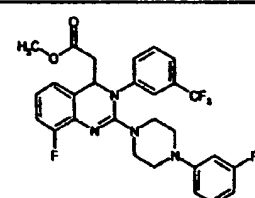
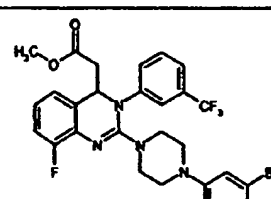
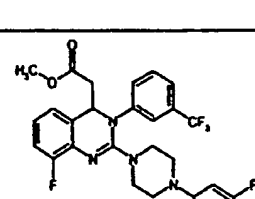
五、發明說明 (66)

實例 編號	結構	R _t [分鐘]	HPLC 方法	MS ESIpos. [M + H] ⁺
79A		4.57	1	582
80A		2.38	3	495
81A		1.95	9	491
82A		1.97	9	507
83A		1.93	9	511
84A		1.90	9	487

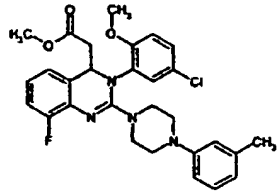
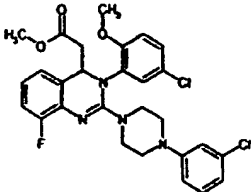
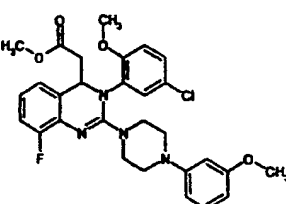
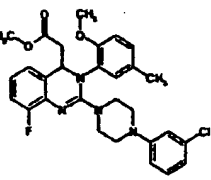
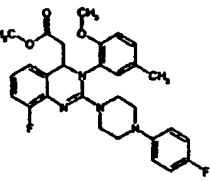
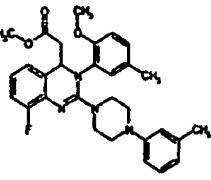
五、發明說明 (67)

實例 編號	結構	R _t [分鐘]	HPLC 方法	MS ESIpos. [M + H] ⁺
85A		4.87	1	541
86A		4.91	1	561
87A		4.76	1	557
88A		4.65	1	552
89A		4.77	1	568
90A		4.62	1	564

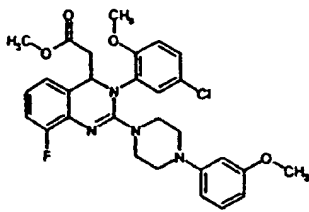
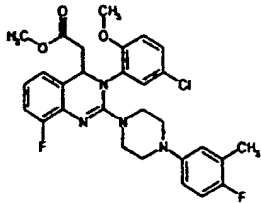
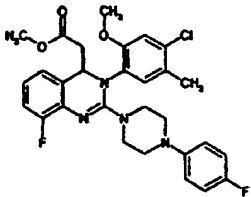
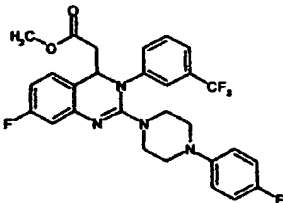
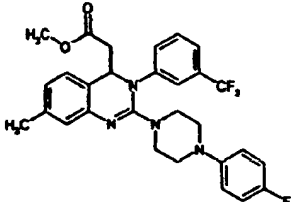
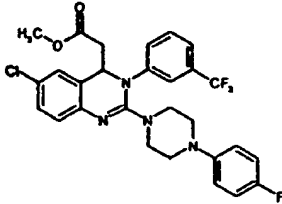
五、發明說明 (68)

實例 編號	結構	R _t [分鐘]	HPLC 方法	MS ESIpos. [M + H] ⁺
91A		5.00	1	609
92A		4.70	1	563
93A				577
94A		4.74	1	545
95A		4.90	1	605
96A		4.83	1	563

五、發明說明 (69)

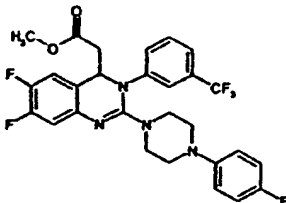
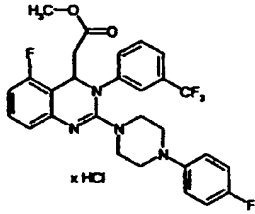
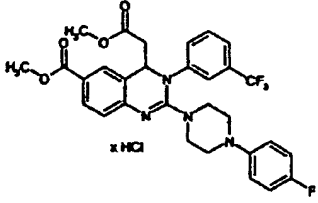
實例 編號	結構	R _t [分鐘]	HPLC 方法	MS ESIpos. [M + H] ⁺
97A		4.82	1	537
98A		4.90	1	557
99A		4.81	1	553
100A				
101A		4.78	1	521
102A		4.73	1	517

五、發明說明 (70)

實例 編號	結構	R _t [分鐘]	HPLC 方法	MS ESIpos. [M + H] ⁺
103A		3.10	16	533
104A		2.75	17	555
105A		2.95	17	555
106A		4.74	1	545
107A		4.93	1	541
108A		5.08	1	575

裝
計
線

五、發明說明 (71)

實例 編號	結構	R _t [分鐘]	HPLC 方法	MS ESIpos. [M + H] ⁺
109A		4.88	1	563
110A		4.54	1	531 [M+H-HCl] ⁺
111A		4.54	1	571 [M+H-HCl] ⁺

五、發明說明 (72)

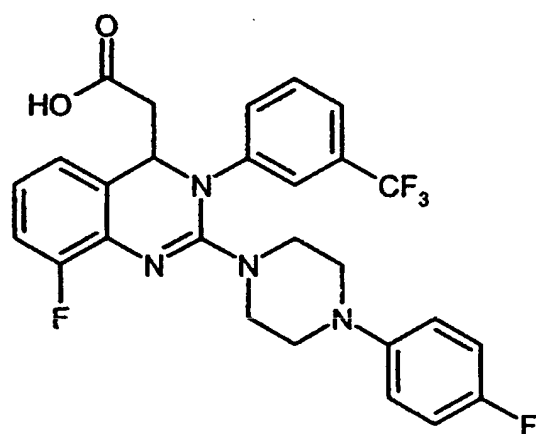
實施例

一般方法[H]: 喹唑基乙酸酯類之水解

使 1.0 當量喹唑基酯類溶於二噁烷中，然後添加 5.0 當量 1N 氫氧化鈉水溶液。於 80°C 攪拌此混合物 16 小時，待反應終止後(利用分析性 HPLC 偵測反應)，濃縮混合物。使殘留物混於水中，以 1N 鹽酸調至 pH 5。過濾分離所得沉澱，以少量水及乙醚洗滌，高度真空下，於室溫乾燥。或者，通過 Extrelute 筒過濾分離沉澱，然後以乙酸乙酯洗滌，隨後濃縮濾液。若產物純度不夠高，則於 RP 相上(方法 2 或方法 5)或於矽膠上使用環己烷/乙酸乙酯混合物利用製備性 HPLC 純化產物。

實例 1

{8-氟-2-[4-(4-氟苯基)-1-哌咩基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹唑啉基}乙酸



以得自實例 19A 之 37 毫克(0.07 毫莫耳)甲酯為起始物質，由一般方法[H]得到 29 毫克(80%理論值)產物。

五、發明說明 (73)

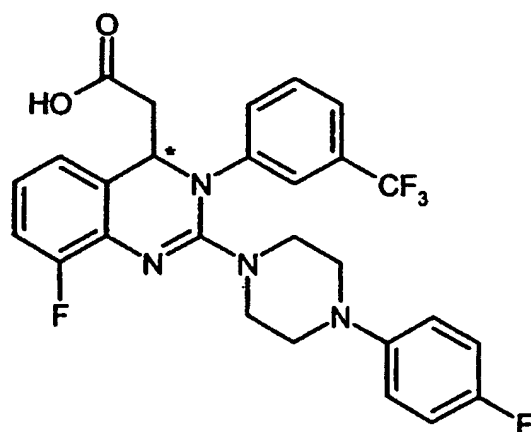
HPLC (方法 1) : $R_t = 4.49$ 分鐘

MS (ESI-pos) : $m/z = 530.7 (M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3CN): δ [ppm] = 7.59 (s, 1H); 7.45 (t, 1H); 7.37 (t, 2H); 7.02-6.95 (m, 3H); 6.93-6.85 (m, 4H); 5.24 (dd, 1H); 2.98 (d, 4H); 2.91 (d, 4H); 2.73 (dd, 1H); 2.54 (dd, 1H)。

實例 2

- 5 {8-氟-2-[4-(4-氟苯基)-1-哌啶基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹唑啉基}乙酸



以得自實例 20A 之 695 毫克(1.27 毫莫耳)甲酯為起始物質，由一般方法[H]得到 488 毫克(64%理論值)產物。

- 10 HPLC (方法 1) : $R_t = 4.59$ 分鐘

MS (ESI-pos) : $m/z = 530.8 (M+H)^+$

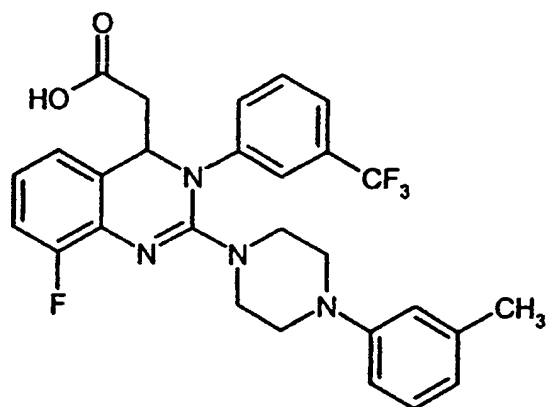
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3CN): δ [ppm] = 7.60 (s, 1H); 7.47-7.40 (m, 3H); 7.03-6.86 (m, 7H); 5.26-5.23 (m, 1H); 3.60-3.52 (m, 4H); 2.99-2.90 (m, 4H); 2.75 (dd, 1H); 2.56 (dd, 1H)。

實例 3

{8-氟-2-[4-(3-甲基苯基)-1-哌啶基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]-

- 15 3,4-二氫-4-喹唑啉基}乙酸

五、發明說明 (74)



以得自實例 23A 之 34 毫克(0.06 毫莫耳)甲酯為起始物質，由一般方法[H]得到 30 毫克(90%理論值)產物。

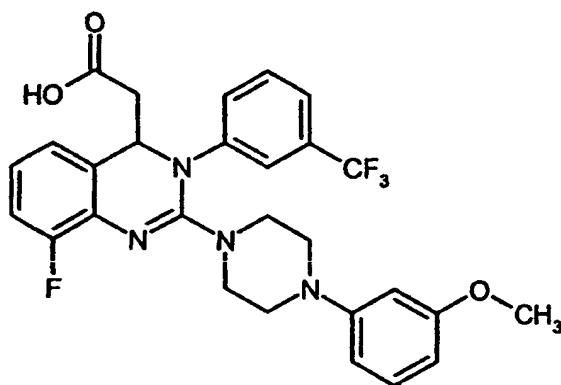
HPLC (方法 1) : $R_t = 4.56$ 分鐘

5 MS (ESI-pos) : $m/z = 526.9 (M+H)^+$

1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7.64 (s, 1H); 7.53 (t, 1H); 7.44-7.34 (m, 2H); 7.11-6.90 (m, 3H); 6.72-6.59 (m, 4H); 5.33-5.25 (m, 1H); 3.52 (d, 4H); 3.02 (d, 4H); 2.69-2.55 (m, 2H, 部分被 DMSO 訊號遮掩); 2.23 (s, 3H)。

實例 4

{8-氟-2-[4-(3-甲氧基)-1-哌啶基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹唑啉基}乙酸



10

以得自實例 25A 之 36 毫克(0.07 毫莫耳)甲酯為起始物質，由一般方法[H]及層析法(方法 2)得到 28 毫克(77%

五、發明說明 (75)

理論值)產物。

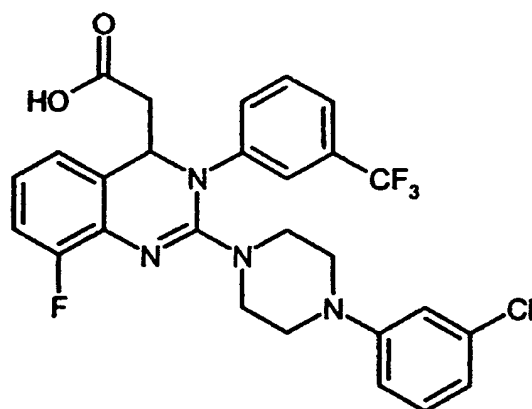
HPLC (方法 1) : $R_t = 4.46$ 分鐘

MS (ESI-pos) : $m/z = 542.9$ ($M+H$)⁺

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.67 (s, 1H); 7.54 (t, 1H); 7.45-7.38 (m, 2H); 7.14-6.94 (m, 3H); 6.51-6.35 (m, 4H); 5.35-5.25 (m, 1H); 3.69 (s, 3H); 3.50 (d_b, 4H); 3.06 (d_b, 4H); 2.58-2.52 (m, 2H)。

5 實例 5

{8-氟-2-[4-(3-氯苯基)-1-哌咻基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹啉基}乙酸



以得自實例 35A 之 38 毫克(0.07 毫莫耳)甲酯為起始

10 物質，由一般方法[H]得到 25 毫克(66%理論值)產物。

HPLC (方法 1) : $R_t = 4.64$ 分鐘

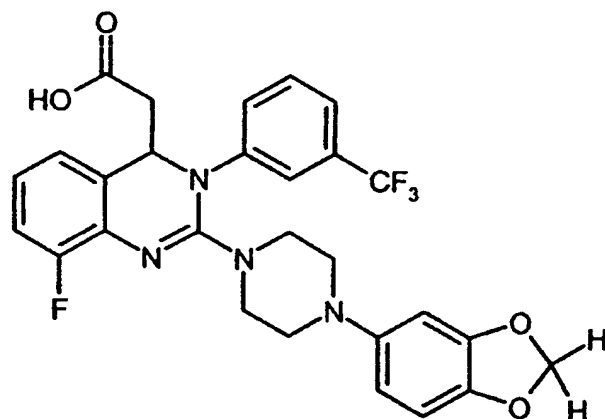
MS (ESI-pos) : $m/z = 546.9$ ($M+H$)⁺

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.66 (s, 1H); 7.52 (t, 1H); 7.38 (dd, 2H); 7.20 (t, 1H); 7.10-6.78 (m, 6H); 5.33-5.26 (m, 1H); 3.51 (d_b, 4H); 3.11 (d_b, 4H); 2.61-2.55 (m, 2H)。

實例 6

15 {8-氟-2-[4-(1,3-苯并二噁環戊烯-5-基)-1-哌咻基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹啉基}乙酸

五、發明說明 (76)



以得自實例 36A 之 173 毫克(0.30 毫莫耳)甲酯為起始物質，由一般方法[H]得到 79 毫克(46%理論值)產物。

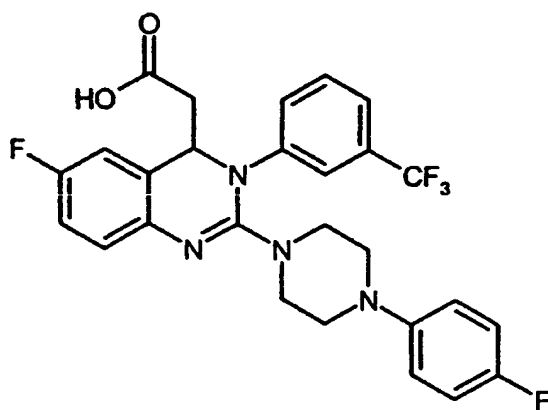
HPLC (方法 1)： $R_t = 4.44$ 分鐘

5 MS (ESI-pos)： $m/z = 557.2 (M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.47 (s, 1H); 7.42-7.34 (m, 3H); 7.03-6.89 (m, 2H); 6.79 (d, 1H); 6.64 (d, 1H); 6.41 (d, 1H); 6.22 (dd, 1H); 5.87 (s, 2H); 5.20-5.15 (m, 1H); 3.59 (s, 3H); 2.94-2.85 (m, 5H); 2.59 (dd, 1H)。

實例 7

{6-氟-2-[4-(4-氟苯基)-1-哌啶基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-噻唑啉基}乙酸



10

以得自實例 21A 之 42 毫克(0.08 毫莫耳)甲酯為起始

五、發明說明 (77)

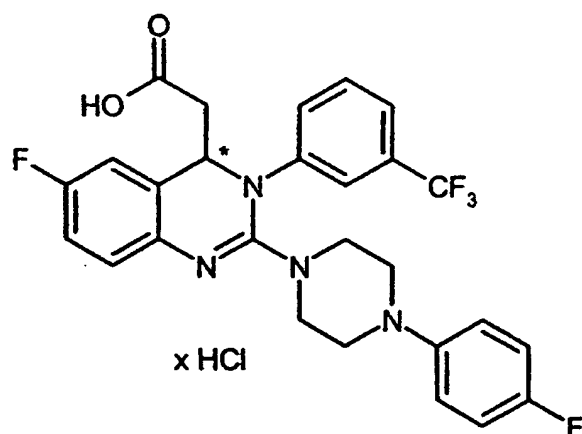
物質，由一般方法[H]得到 34 毫克(76%理論值)產物。

HPLC (方法 1) : $R_t = 4.63$ 分鐘

MS (ESI-pos) : $m/z = 530.9 (M+H)^+$

實例 8

- 5 {6-氟-2-[4-(4-氟苯基)-1-哌啶基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹唑啉基}乙酸鹽酸鹽



以得自實例 22A 之 350 毫克(0.64 毫莫耳)酯為起始物質，由一般方法[H]得到 284 毫克(83%理論值)產物。

- 10 HPLC (方法 1) : $R_t = 4.53$ 分鐘

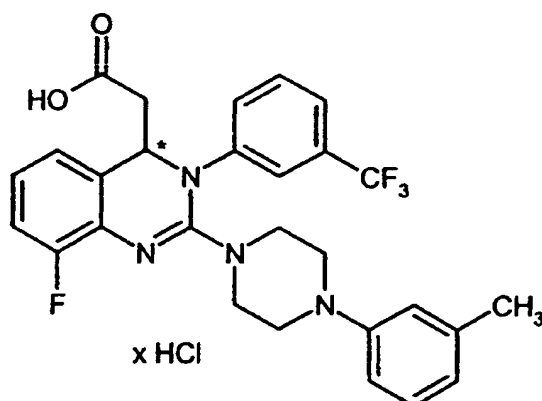
MS (ESI-pos) : $m/z = 530.8 (M+H-HCl)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3CN): δ [ppm] = 7.62 (s, 1H); 7.51-7.48 (m, 1H); 7.43-7.41 (d, 1H); 7.26-7.23 (m, 1H); 7.04-6.95 (m, 2H); 6.91-6.85 (m, 3H); 5.23 (dd, 1H); 3.55 (s, 3H); 3.02-2.99 (m, 1H); 2.94 (s, 4H); 2.80 (dd, 1H)。

實例 9

- 15 {8-氟-2-[4-(3-甲基苯基)-1-哌啶基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹唑啉基}乙酸鹽酸鹽

五、發明說明 (78)



以得自實例 24A 之 1.10 克(1.93 毫莫耳)酯為起始物質，由一般方法[H]得到 1.04 克(91%理論值)產物。利用方法 4 進行鏡像異構物之分離後，製得呈鏡像異構物 A 之產物。

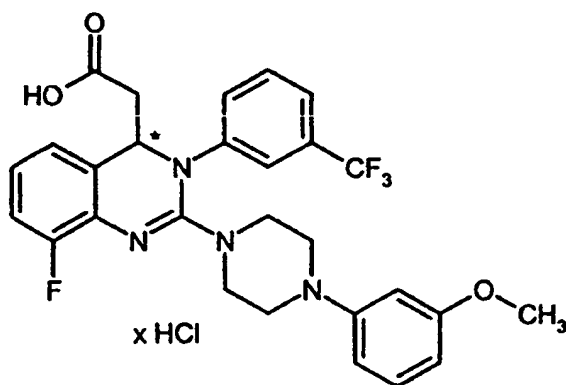
HPLC (方法 1) : $R_t = 4.68$ 分鐘

MS (ESI-pos) : $m/z = 526.9 (M+H-HCl)^+$

1H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ [ppm] = 7.61 (s, 1H); 7.49-7.38 (m, 3H); 7.10-6.89 (m, 4H); 6.71-6.65 (m, 3H); 5.26 (dd, 1H); 3.60-3.52 (m, 4H); 3.03-2.95 (m, 4H); 2.76 (dd, 1H); 2.57 (dd, 1H); 2.25 (s, 3H)。

實例 10

10 {8-氟-2-[4-(3-甲氧苯基)-1-哌啶基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹唑啉基}乙酸鹽酸鹽



五、發明說明 (79)

以得自實例 26A 之 437 毫克(0.79 毫莫耳)酯為起始物質，由一般方法[H]得到 344 毫克(72%理論值)產物。

HPLC (方法 1) : $R_t = 4.48$ 分鐘

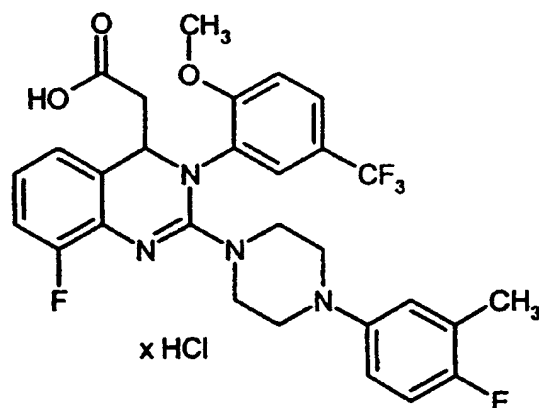
MS (ESI-pos) : $m/z = 543.0$ ($M+H-HCl$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7.61 (s, 1H); 7.49-7.38 (m, 3H); 7.14-6.89 (m, 4H); 6.47-6.39 (m, 3H); 5.26 (dd, 1H); 3.72 (s, 1H); 3.60-3.54 (m, 4H); 3.07-3.00 (m, 4H); 2.77 (dd, 1H); 2.57 (dd, 1H)。

5

實例 11

{8-氟-2-[4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-哌咁基]-3-[6-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹唑啉基}乙酸鹽酸鹽



10 以得自實例 27A 之 1.03 克(1.75 毫莫耳)酯粗產物為起始物質，由一般方法[H]及根據方法 5 之層析法，隨後使產物溶於甲醇/1N 鹽酸中，再蒸發溶劑，得到 283 毫克(22%理論值)鹽酸鹽。

HPLC (方法 1) : $R_t = 4.58$ 分鐘

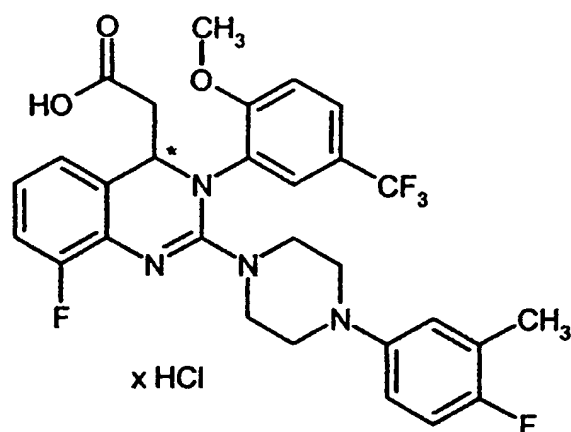
15 MS (ESI-pos) : $m/z = 575.2$ ($M+H-HCl$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 8.17 (s, 0.66H); 7.69 (d, 1H); 7.55-7.30 (m, 1H); 7.27-7.24 (m, 2H); 7.16 (d, 0.6H); 7.09-7.04 (m, 2H); 5.33-5.27, 5.12-5.06 (2x m, 1H); 4.08-3.35 (m, 4H); 3.69 (s, 3H); 3.30-3.22 (m, 1H); 2.80-2.76 (m, 1H); 2.25 (s, 3H)。

五、發明說明 (80)

實例 12

{8-氟-2-[4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-哌嗪基]-3-[6-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹唑啉基}乙酸鹽酸鹽



- 5 於進行鏡像異構物分離之前，使得自實例 11 之 268 毫克鹽酸鹽混於二氯甲烷中，有機相以飽和碳酸氫鈉溶液萃取兩次。合併之水相以二氯甲烷萃取一次，合併之有機相以硫酸鈉脫水，減壓去除溶劑。如此得到 204 毫克 (86%理論值)游離鹼。使用此物質，分離鏡像異構物(方法
- 10 4)，利用製備性 HPLC (方法 5)再純化，接著使產物溶於甲醇/1N 鹽酸中，再蒸發溶劑，得到 80 毫克(78%理論值)鏡像異構物 A。

HPLC (方法 6)：R_t = 4.66 分鐘

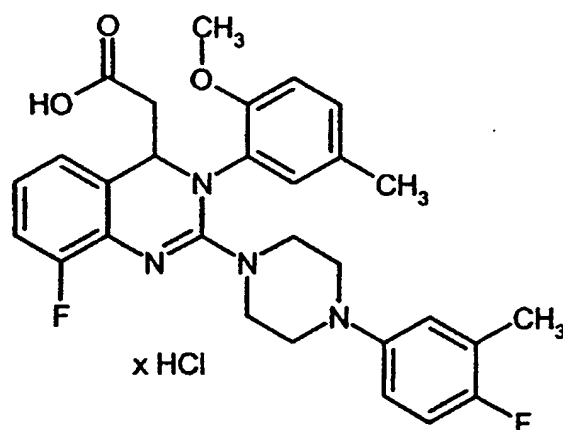
MS (ESI-pos)：m/z = 575.2 (M+H-HCl)⁺

- 15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN)：δ [ppm] = 8.17 (s, 0.66H); 7.69 (d, 1H); 7.45-7.30 (m, 1H); 7.24 (d, 2H); 7.15 (d, 0.7H); 7.08-7.01 (m, 2H); 5.32-5.27, 5.11-5.07 (2x m, 1H); 4.06-3.50 (m, 4H); 3.68 (s, 3H); 3.33-3.24 (m, 1H); 2.77-2.72 (m, 1H); 2.24, 2.23 (2x s, 3H)。

五、發明說明 (81)

實例 13

{8-氟-2-[4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-哌啶基]-3-[6-甲氧基-3-甲基苯基]-3,4-二氫-4-喹唑啉基}乙酸鹽酸鹽



- 5 以得自實例 28A 之 183 毫克(0.34 毫莫耳)酯粗產物為起始物質，由一般方法[H]及根據方法 5 之層析法，隨後使產物溶於甲醇/1N 鹽酸中，再蒸發溶劑，得到 135 毫克(67%理論值)鹽酸鹽。

HPLC (方法 1): $R_t = 4.67$ 分鐘

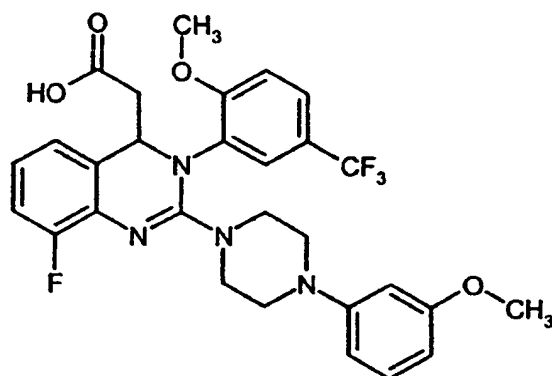
- 10 MS (ESI-pos): $m/z = 521.2$ ($M+H-HCl$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7.69-7.42 (m, 4H); 7.25-7.06 (m, 5H); 6.93-6.78 (m, 1H); 5.24-5.21, 5.06-5.03 (2x m, 1H); 4.00-3.35 (m, 8H); 3.21-3.08 (m, 1H); 3.01-2.77 (m, 1H); 2.34, 2.20 (2x s, 3H); 2.26 (s, 3H)。

實例 14

{8-氟-2-[4-(3-甲氧基)-1-哌啶基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹唑啉基}乙酸

五、發明說明 (82)



於室溫，添加 179.6 毫克(4.49 毫莫耳)氫氧化鈉至含 878 毫克(1.5 毫莫耳) {8-氟-2-[4-(3-甲氧苯基)-1-哌啶基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹啉基}乙酸

5 甲酯(實例 31A)之 40 毫升二噁烷中，於 50°C 攪拌此混合物 2 小時。然後調整 pH 至 4-5。過濾分離產物，以水洗滌，減壓乾燥。

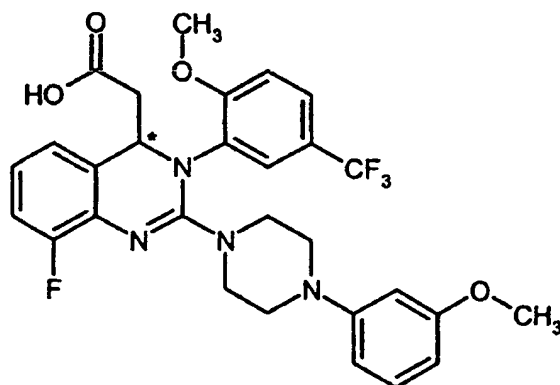
產量：801 毫克(93%理論值)

HPLC (方法 1)：R_t = 4.5 分鐘

10 MS (ESI-pos)：m/z = 573 (M+H)⁺

實例 15

{8-氟-2-[4-(3-甲氧苯基)-1-哌啶基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹啉基}乙酸



五、發明說明 (83)

使 500 毫克消旋物(實例 14)進行鏡像異構物分離(方法 11)後，於矽膠上將粗產物利用層析法純化，然後溶於 1N 氫氧化鈉水溶液中，以乙醚萃取。以 1N 鹽酸酸化後，過濾分離產物，減壓乾燥。

5 產量：105 毫克(21%理論值)

MS (ESI-pos)：m/z = 573 (M+H)⁺

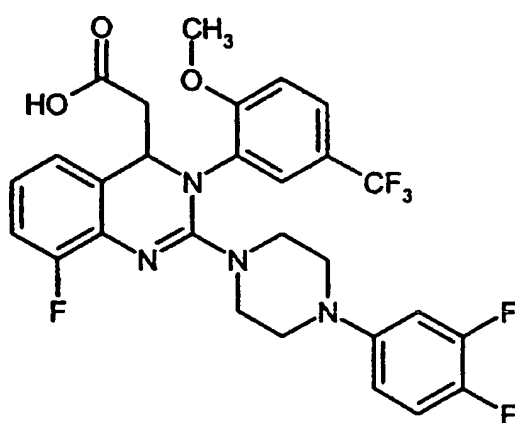
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.4-2.5 (m, 1H); 2.7-3.1 (m, 5H); 3.3-3.6 (m, 4H); 3.7 (s, 3H); 3.7-3.9 (s, 3H); 4.8-5.05 (s, 1H); 6.3-6.4 (m, 2H); 6.4-6.5 (m, 1H); 6.8-7.65 (m, 6H); 12.5 (s, 1H)。

替代地，可藉由使得自實例 43A 之純酯型鏡像異構物根據一般方法[H]反應而製得標題產物。111 克(0.19 莫

10 耳)起始物質酯，可製得 69 克(63%理論值)標題產物。

實例 16

{8-氟-2-[4-(3,4-二氟苯基)-1-哌咭基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹唑啉基}乙酸



15 於 40 毫升二噁烷中，50℃ 下，攪拌 881 毫克(1.49 毫莫耳) {8-氟-2-[4-(3,4-二氟苯基)-1-哌咭基]-3-[2-甲氧基-5-

五、發明說明 (84)

(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹唑啉基}乙酸甲酯(實例 32A)與 178 毫克(4.46 毫莫耳)氫氧化鈉 2 小時。以 1N 鹽酸酸化後，過濾分離產物，以水洗滌，減壓乾燥。

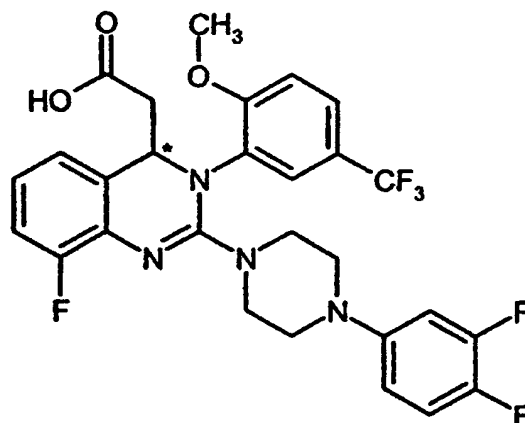
產量：775 毫克(90%理論值)

5 HPLC (方法 1)： $R_t = 4.5$ 分鐘

MS (ESI-pos)： $m/z = 579$ ($M+H$)⁺

實例 17

{8-氟-2-[4-(3,4-二氟苯基)-1-哌啶基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹唑啉基}乙酸



10

使 500 毫克(0.86 毫莫耳)消旋物(實例 16)進行鏡像異構物分離(方法 12)後，於矽膠上利用層析法(二氯甲烷，二氯甲烷/甲醇 20:1，10:1)純化粗產物，使其溶於 1N 氫氧化鈉水溶液中，以乙醚萃取。以 1N 鹽酸調整水相至 pH 4-5，過濾分離產物，以水洗滌及減壓乾燥。

15

產量：86 毫克(17%理論值)

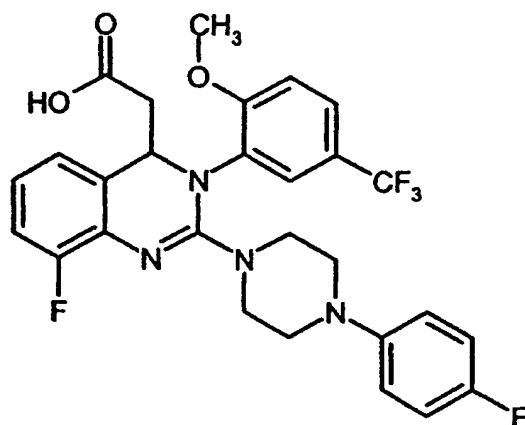
MS (ESI-pos)： $m/z = 579$ ($M+H$)⁺

五、發明說明 (85)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.6-3.1 (m, 6H); 3.25-3.6 (m, 4H); 3.75 (s, 3H); 4.85 (s, 1H); 6.6-6.7 (m, 1H); 6.7-7.7 (m, 9H); 12.5 (s, 1H) .

實例 18

{8-氟-2-[4-(4-氟苯基)-1-哌啶基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹唑啉基}乙酸



5

於 800 毫升二噁烷中，50°C 下，攪拌 15 克(26.11 毫莫耳) {8-氟-2-[4-(4-氟苯基)-1-哌啶基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹唑啉基}乙酸甲酯(實例 30A) 與 3.13 克(78.32 毫莫耳)氫氧化鈉 4 小時。蒸餾去除溶劑後，使殘留物溶於 500 毫升水中，酸化，以吸濾法過濾分離沉澱。以水洗滌產物，減壓乾燥。

10

產量：14.5 克(99%理論值)

HPLC (方法 1)：R_t = 4.5 分鐘

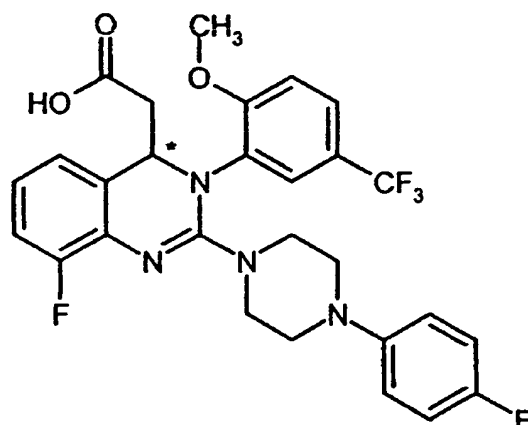
MS (ESI-pos)：m/z = 561 (M+H)⁺

15

實例 19

{8-氟-2-[4-(4-氟苯基)-1-哌啶基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹唑啉基}乙酸

五、發明說明 (86)



使 14.2 克(25.33 毫莫耳)消旋物(實例 18)進行分離(方法 13)。使粗產物溶於 250 毫升 0.5N 氫氧化鈉溶液中，然後以乙醚萃取予以純化。以鹽酸將水相酸化後，過濾分離產物，以水洗滌及減壓乾燥。

產量：5.85 克(41%理論值)

MS (ESI-pos)：m/z = 561 (M+H)⁺

HPLC (方法 1)：R_t = 4.5 分鐘

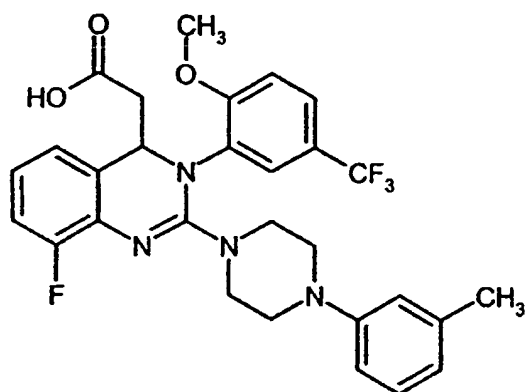
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.6-3.0 (m, 6H); 3.3-3.6 (m, 4H); 3.6-4.0 (s_b, 3H); 4.8-5.2 (s_b, 1H); 6.7-7.75 (m, 10H); 12.2-12.8 (s_b, 1H)。

- 10 替代地，可藉由使得自實例 42A 之純酯型鏡像異構物根據一般方法[H]反應而製得標題產物。120 克(0.21 莫耳)起始物質酯，可製得 96 克(81%理論值)標題產物。

實例 20

- 15 {8-氟-2-[4-(3-甲基苯基)-1-哌咻基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹唑啉基}乙酸

五、發明說明 (87)



於 40 毫升二噁烷中，50℃ 下，攪拌 892 毫克(1.56 毫莫耳) {8-氟-2-[4-(3-甲基苯基)-1-哌啶基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹唑啉基}乙酸甲酯(實例 5 33A)與 187.6 毫克(4.69 毫莫耳)氫氧化鈉 2 小時。去除溶劑後，使殘留物溶於水中，以 1N 鹽酸調整 pH 至 4-5。過濾分離產物，然後以水洗滌，減壓乾燥。

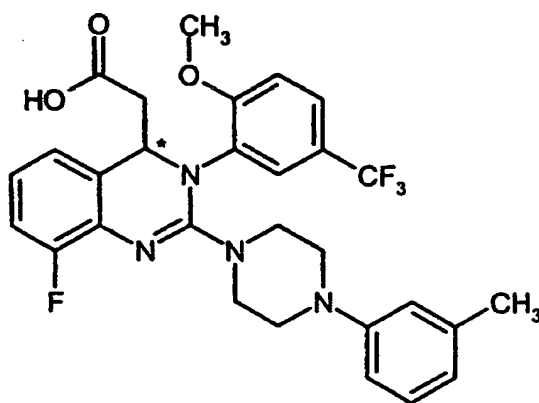
產量：788 毫克(91%理論值)

MS (ESI-pos)：m/z = 557 (M+H)⁺

10 HPLC (方法 6)：R_t = 4.5 分鐘

實例 21

{8-氟-2-[4-(3-甲基苯基)-1-哌啶基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹唑啉基}乙酸



五、發明說明 (88)

以 500 毫克(0.9 毫莫耳)消旋物(實例 20)進行鏡像異構物分離(方法 13)。接著使粗產物溶於 1N 氫氧化鈉水溶液中，以乙醚萃取此溶液，水相以 1N 鹽酸調整至 pH 4-5。過濾分離產物，以水洗滌及減壓乾燥。

5 產量：104 毫克(21%理論值)

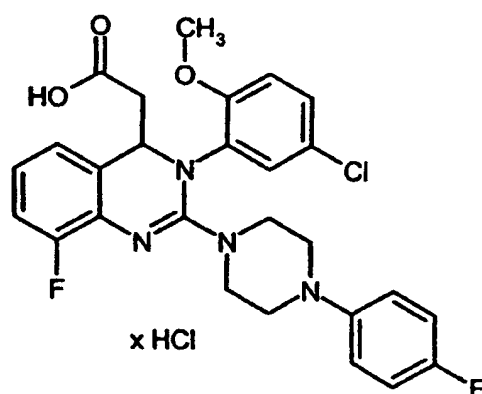
MS (ESI-pos) : $m/z = 557 (M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.2 (s_b , 3 H); 2.35-2.5 (m, 1H); 2.6-3.1 (m, 5 H); 3.3-3.6 (m, 4 H); 3.8 (s_b , 3 H); 4.9 (s_b , 1H); 6.5-6.7 (m, 3 H); 6.8-7.7 (m, 7H); 12.6 (s_b , 1H)。

實例 22

{8-氟-2-[4-(4-氟苯基)-1-哌啶基]-3-[6-甲氧基-3-氯苯基]-

10 3,4-二氫-4-喹唑啉基}乙酸鹽酸鹽



以得自實例 29A 之 621 毫克(1.15 毫莫耳)酯為起始物質，由一般方法[H]及利用製備性 HPLC (方法 5)進行純化，隨後與甲醇/1N 鹽酸共蒸發，得到 330 毫克(51%理論值)產物。

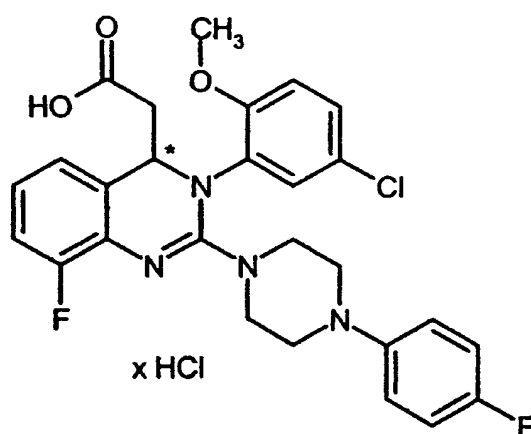
HPLC (方法 1) : $R_t = 4.58$ 分鐘

MS (ESI-pos) : $m/z = 527.0 (M+H-HCl)^+$

五、發明說明 (89)

實例 23

{8-氟-2-[4-(4-氟苯基)-1-哌啶基]-3-[6-甲氧基-3-氯苯基]-3,4-二氫-4-喹唑啉基}乙酸鹽酸鹽



- 5 以得自實例 22 之 320 毫克(0.06 毫莫耳)消旋物為起始物質，進行鏡像異構物之層析分離(方法 4)，接著使產物溶於甲醇/1N 鹽酸中，再蒸發溶劑，得到 174 毫克(50% 理論值)鹽酸鹽。

HPLC (方法 1)： $R_t = 4.51$ 分鐘

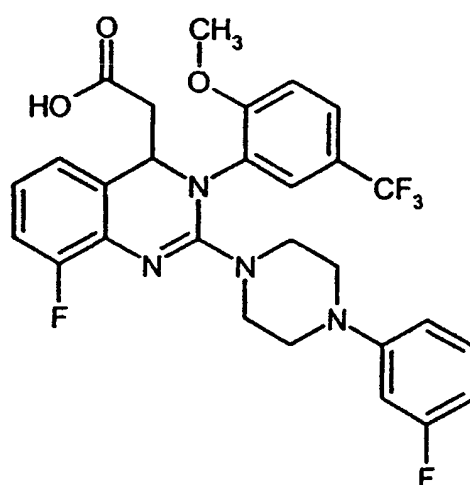
- 10 MS (ESI-pos)： $m/z = 527.1$ ($M+H-HCl$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7.29 (dd, 1H); 7.19-7.11 (m, 2H); 7.01-6.94 (m, 4H); 6.87-6.83 (m, 2H); 5.08 (t, 1H); 3.67 (s, 3H); 3.56 (s, 4H); 3.03-2.92 (m, 5H); 2.72 (dd, 1H)。

實例 24

{8-氟-2-[4-(3-氟苯基)-1-哌啶基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹唑啉基}乙酸

五、發明說明 (90)



於 15 毫升二噁烷中，使 117 毫克(0.2 毫莫耳) {8-氟-2-[4-(3-氟苯基)-1-哌啶基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹唑啉基}乙酸甲酯(實例 34A)與 0.61 毫升 5 1N 氫氧化鈉水溶液混合，於 50°C 攪拌此混合物 3 小時。去除溶劑後，使殘留物混於水中，以 1N 鹽酸調整此混合物至 pH 3-4。過濾分離沉澱，以水洗滌，減壓乾燥。

產量：76 毫克(67%理論值)

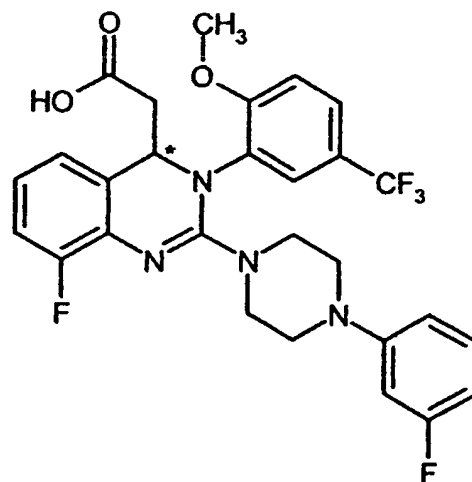
HPLC (方法 1)：R_t = 4.6 分鐘

10 MS (ESI-pos)：m/z = 561 (M+H)⁺

實例 25

{8-氟-2-[4-(3-氟苯基)-1-哌啶基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹唑啉基}乙酸

五、發明說明 (91)



將 52 毫克(0.09 毫莫耳)消旋物(實例 24)分離成為鏡像異構物(方法 13)。接著於矽膠上利用層析法(乙酸，二氯甲烷/甲醇 10:1)純化粗產物，並予以減壓乾燥。

5 產量：12.3 克(24%理論值)

LC-MS (方法 7)： $R_t = 2.50$ 分鐘

MS (ESI-pos)： $m/z = 561$ ($M+H$)⁺

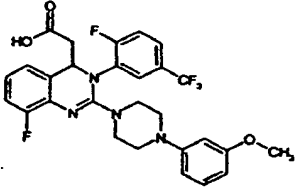
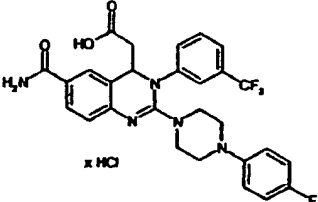
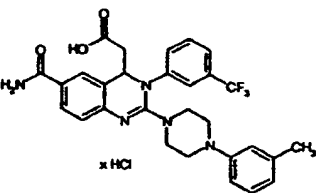
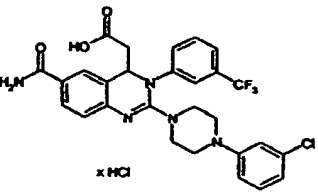
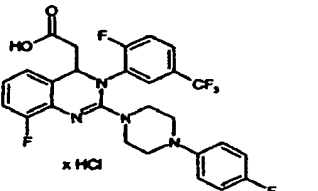
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.35-2.5 (m, 1H); 2.7-3.1 (m, 5H); 3.3-3.6 (m, 4H); 3.8 (s, 3H); 4.8-4.9 (m, 1H); 6.45-6.6 (m, 1H); 6.6-6.7 (m, 2H); 6.8-6.9 (m, 2H); 6.98-7.1 (m, 1H); 7.1-7.6 (m, 4H); 12.4 (s, 1H)。

使用一般方法[A]至[G]，由對應之起始物質可製得表

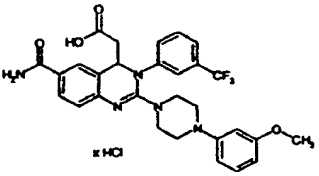
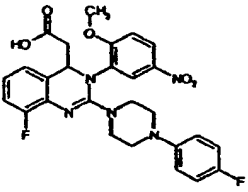
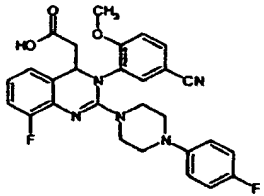
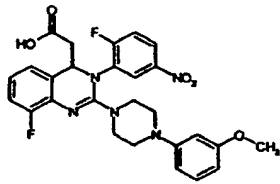
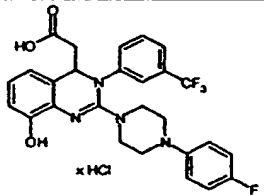
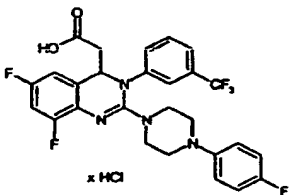
10 2 之實例 26 至 34 及 36 至 89，實例 35 可如下文表 2 所述予以製備。

五、發明說明 (92)

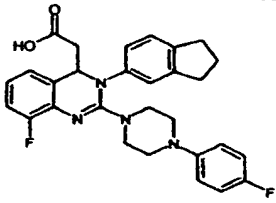
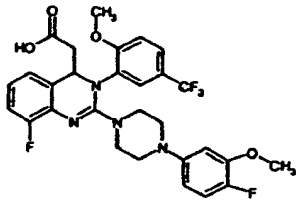
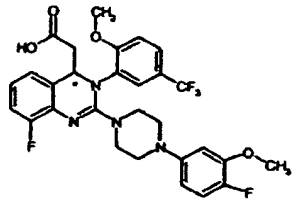
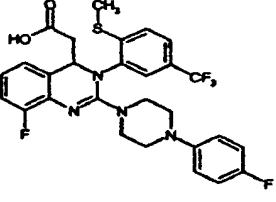
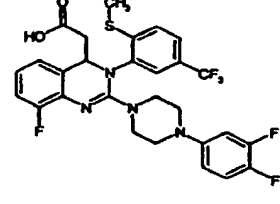
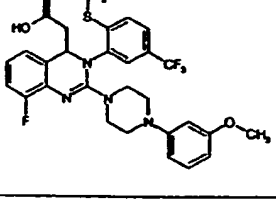
表 2

實例 編號	結構	分子量 [克/莫耳]	起始物質 實例	R _t [分鐘]	HPLC 方法	MS
26		597.0	50A	4.53	1	561 [M+H- HCl] ⁺
27		592.0	51A	4.22	1	556 [M+H- HCl] ⁺
28		588.0	52A	4.36	1	552 [M+H- HCl] ⁺
29		608.4	53A	4.37	1	572 [M+H- HCl] ⁺
30		584.9	54A	4.54	1	548 [M+H- HCl] ⁺

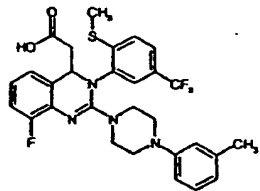
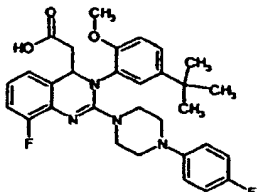
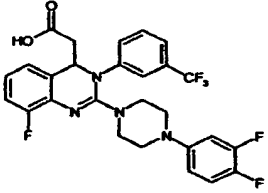
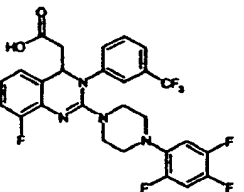
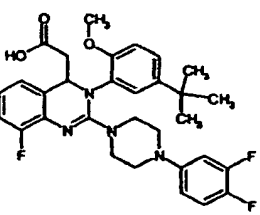
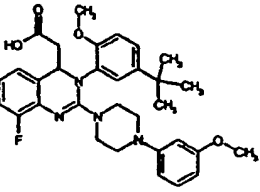
五、發明說明 (93)

實例 編號	結構	分子量 [克/莫耳]	起始物質 實例	R _t [分鐘]	HPLC 方法	MS
31		604.0	55A	4.27	1	568 [M+H- HCl] ⁺
32		537.5	56A	4.30	1	538 [M+H] ⁺
33		517.5	57A	4.28	1	518 [M+H] ⁺
34		537.5	58A	4.41	1	538 [M+H] ⁺
35		565.0	89	4.47	1	529 [M+H- HCl] ⁺
36		584.9	60A	4.61	1	549 [M+H- HCl] ⁺

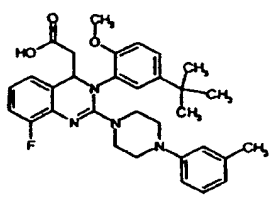
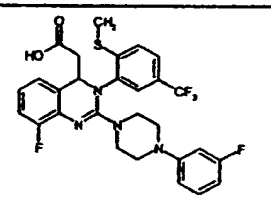
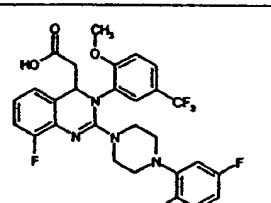
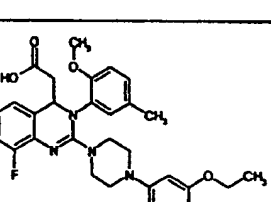
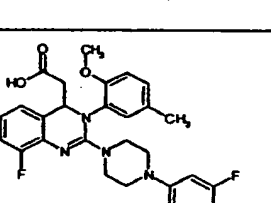
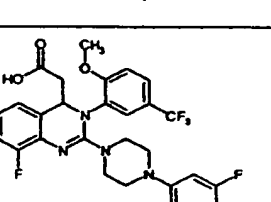
五、發明說明 (94)

實例 編號	結構	分子量 [克/莫耳]	起始物質 實例	R _t [分鐘]	HPLC 方法	MS
37		502.6	61A	4.6	1	503 [M+H] ⁺
38		590.6	62A	4.6	6	591 [M+H] ⁺
39		590.6	63A	4.53	1	591 [M+H] ⁺
40		576.6	64A	4.5	6	577 [M+H] ⁺
41		594.6	65A	4.5	6	595 [M+H] ⁺
42		588.6	66A	4.4	6	589 [M+H] ⁺

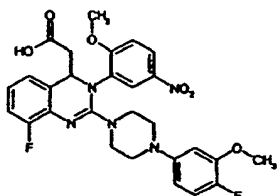
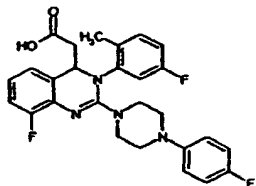
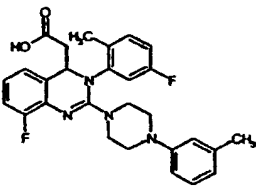
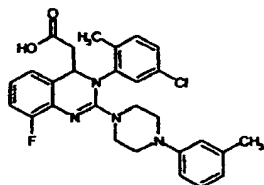
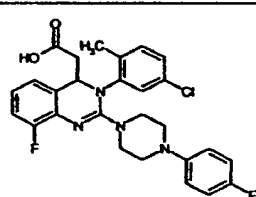
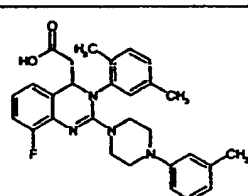
五、發明說明 (95)

實例 編號	結構	分子量 [克/莫耳]	起始物質 實例	R _t [分鐘]	HPLC 方法	MS
43		572.6	67A	4.5	6	573 [M+H] ⁺
44		548.6	68A	4.9	1	549 [M+H] ⁺
45		548.5	69A	4.67	1	549 [M+H] ⁺
46		566.5	70A	4.60	1	567 [M+H] ⁺
47		566.6	71A	4.9	1	567 [M+H] ⁺
48		560.7	72A	4.8	1	561 [M+H] ⁺

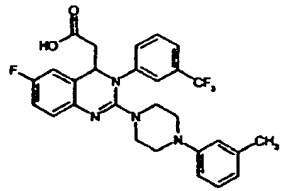
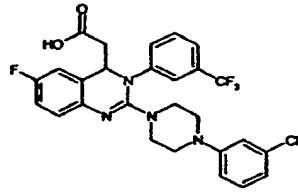
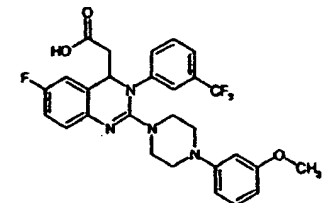
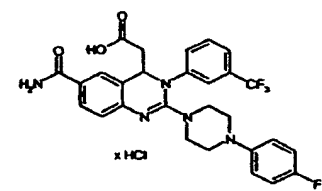
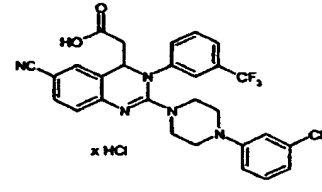
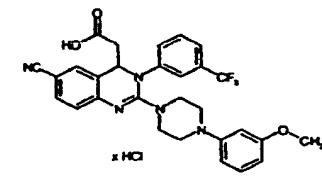
五、發明說明 (95')

實例 編號	結構	分子量 [克/莫耳]	起始物質 實例	R _t [分鐘]	HPLC 方法	MS
49		544.7	73A	5.0	1	545 [M+H] ⁺
50		576.6	74A	4.6	1	577 [M+H] ⁺
51		578.5	75A	4.7	1	579 [M+H] ⁺
52		532.6	76A	4.6	1	561 [M+H] ⁺
53		524.5	77A	4.5	1	525 [M+H] ⁺
54		574.6	78A	4.7	1	575 [M+H] ⁺

五、發明說明 (96)

實例 編號	結構	分子量 [克/莫耳]	起始物質 實例	R _f [分鐘]	HPLC 方法	MS
55		567.6	79A	4.3	1	568 [M+H] ⁺
56		494.5	80A	2.77	10	495 [M+H] ⁺
57		490.6	81A	1.94	9	491 [M+H] ⁺
58		507.0	82A	1.97	9	507 [M+H] ⁺
59		511.0	83A	1.93	9	511 [M+H] ⁺
60		486.6	84A	1.90	9	487 [M+H] ⁺

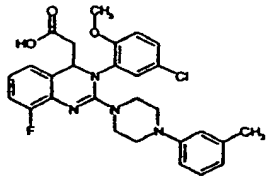
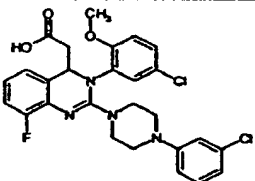
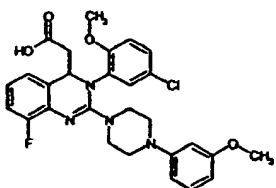
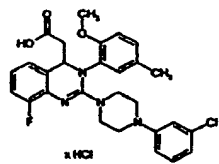
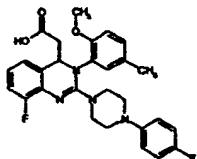
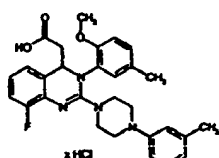
五、發明說明 (97)

實例 編號	結構	分子量 [克/莫耳]	起始物質 實例	R _t [分鐘]	HPLC 方法	MS
61		526.5	85A	4.69	1	527 [M+H] ⁺
62		545.0	86A	3.57	8	547 [M+H] ⁺
63		542.5	87A	3.37	8	543 [M+H] ⁺
64		574.0	88A	4.43	1	538 [M+H- HCl] ⁺
65		590.4	89A	4.58	1	554 [M+H- HCl] ⁺
66		586.0	90A	4.41	1	550 [M+H- HCl] ⁺

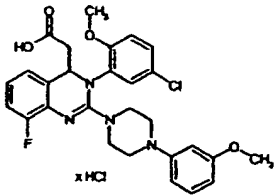
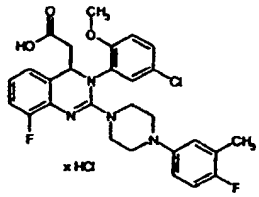
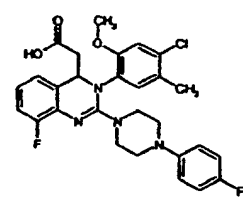
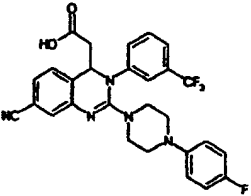
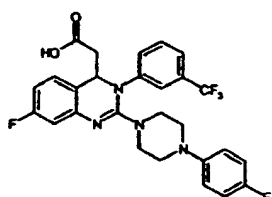
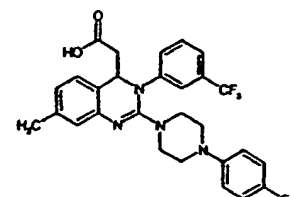
五、發明說明 (98)

實例 編號	結構	分子量 [克/莫耳]	起始物質 實例	R _t [分鐘]	HPLC 方法	MS
67		594.5	91A	4.82	1	595 [M+H] ⁺
68		548.5	92A	4.66	1	549 [M+H] ⁺
69		562.5	93A	4.74	1	563 [M+H] ⁺
70		530.5	94A	4.62	1	531 [M+H] ⁺
71		591.4	95A	4.76	1	591 [M+H] ⁺
72		548.5	96A	4.63	1	549 [M+H] ⁺

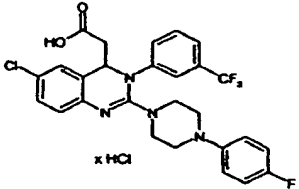
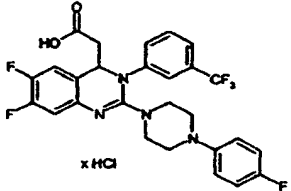
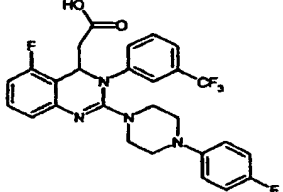
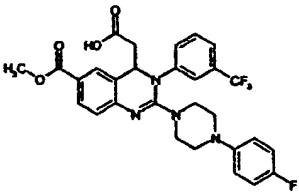
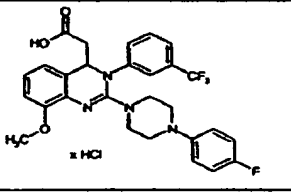
五、發明說明(99)

實例 編號	結構	分子量 [克/莫耳]	起始物質 實例	R _t [分鐘]	HPLC 方法	MS
73		523.0	97A	4.65	1	523 [M+H] ⁺
74		543.4	98A	4.67	6	543 [M+H] ⁺
75		539.0	99A	4.56	6	539 [M+H] ⁺
76		559.5	100A	4.63	6	523 [M+H- HCl] ⁺
77		506.6	101A	4.52	6	507 [M+H] ⁺
78		539.0	102A	4.63	6	503 [M+H- HCl] ⁺

五、發明說明 (100)

實例 編號	結構	分子量 [克/莫耳]	起始物質 實例	R _t [分鐘]	HPLC 方法	MS
79		555.0	103A	4.41	6	519 [M+H- HCl] ⁺
80		577.5	104A	4.53	6	541 [M+H- HCl] ⁺
81		541.0	105A	4.68	1	541 [M+H] ⁺
82		537.5	45A	4.52	1	538 [M+H] ⁺
83		530.5	106A	4.51	1	531 [M+H] ⁺
84		526.5	107A	4.70	1	527 [M+H] ⁺

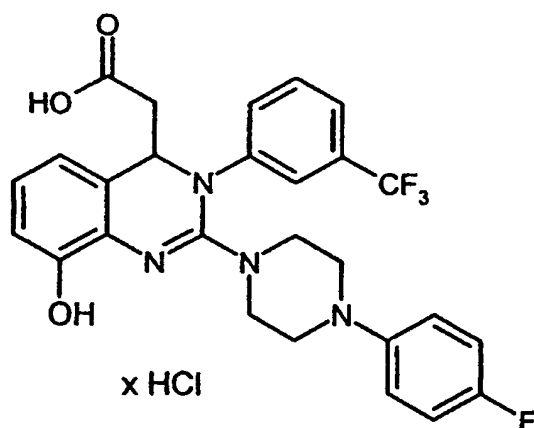
五、發明說明 (101)

實例 編號	結構	分子量 [克/莫耳]	起始物質 實例	R _t [分鐘]	HPLC 方法	MS
85		583.4	108A	4.61	1	547 [M+H- HCl] ⁺
86		585.0	109A	4.82	1	549 [M+H- HCl] ⁺
87		530.5	110A	4.54	1	531 [M+H] ⁺
88		570.6	111A	4.54	1	571 [M+H] ⁺
89		579.0	59A	4.60	1	543 [M+H- HCl] ⁺

五、發明說明 (102)

實例 35

{2-[4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]-8-羥基-3-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫喹啉-4-基}乙酸



- 5 使 80 毫克(0.14 毫莫耳)甲醚(實例 89)溶於 2 毫升二氯甲烷中，於 0℃，添加 0.41 毫莫耳 1M 三溴化硼之二氯甲烷溶液。於室溫攪拌此混合物 16 小時，進一步添加 0.82 毫莫耳三溴化硼溶液，隨後於 24 小時後再添加 1.23 毫莫耳。於室溫攪拌反應混合物 24 小時，接著傾於冰上，添加 5 毫升 1N 鹽酸水溶液。以 25 毫升乙酸乙酯萃取此混合物。有機相以飽和氯化鈉水溶液洗滌，以硫酸鈉脫水，濃縮，利用製備性 HPLC 進行純化。如此得到 50 毫克(63%理論值)產物。

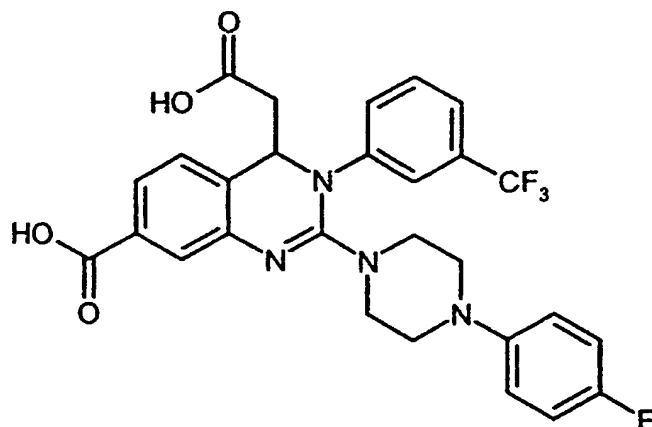
HPLC (方法 1)：R_t = 4.47 分鐘

- 15 MS (ESI-pos)：m/z = 529 (M+H-HCl)⁺

實例 90

{7-羥羰基-2-[4-(4-氟苯基)-1-哌啶基]-3-[5-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫-4-喹啉基}乙酸

五、發明說明 (103)



使得自實例 45A 之 100 毫克(0.16 毫莫耳)酯懸浮於半濃縮之鹽酸中，於 90℃ 攪拌反應混合物 42 小時。冷卻後，以 20%強度氫氧化鈉水溶液將混合物調至 pH=4，過濾分離形成的沉澱，以水洗滌，減壓乾燥。

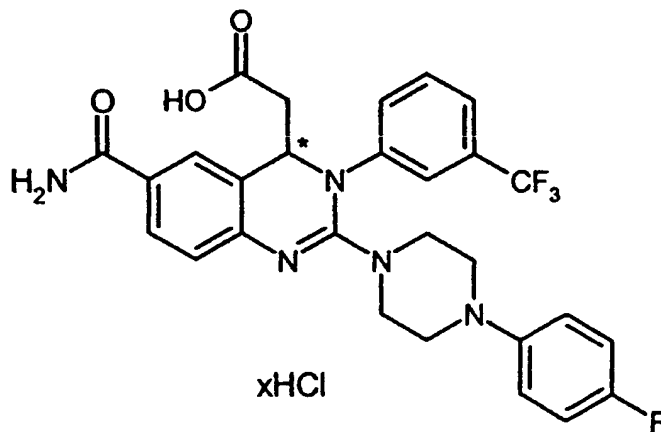
產量：64 毫克(66%理論值)

HPLC (方法 1)：R_t = 4.38 分鐘

MS (ESI-pos)：m/z = 557 (M+H)⁺

實例 91

- 10 {6-(胺羧基)-2-[4-(4-氟苯基)哌咻-1-基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氫喹啉-4-基}乙酸鹽酸鹽



五、發明說明 (104)

使得自實例 49A 之 500 毫克(0.8 毫莫耳)第三丁酯懸浮於 8 毫升 4M 氯化氫之二噁烷溶液中，於室溫攪拌反應混合物 16 小時。濃縮此懸浮液，減壓乾燥。

產量：564 毫克(99%理論值)

5 HPLC (方法 1)： $R_t = 4.25$ 分鐘

MS (ESI-pos)： $m/z = 556 (M+H-HCl)^+$

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 12.94 (brs, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.03-7.95 (m, 2H); 7.92-7.65 (m, 4H); 7.09-6.91 (m, 4H); 5.50 (dd, 1H); 4.38-4.12 (m, 4H); 3.17-3.06 (m, 5H); 2.81 (dd, 1H)。

裝

訂

線

五、發明說明 (105)

B. 生理活性評估

本發明化合物之活體外效力可由下述試驗證實：

抗 HCMV(抗人類巨細胞病毒)細胞病變試驗

所用測試化合物係呈於二甲亞砜(DMSO)中之 50 毫莫耳濃度 (mM) 溶液。使用 Ganciclovir®、Foscarnet® 與 Cidofovir® 作為對照化合物。於第 2 排 A 至 H 各添加 2 微升 50、5、0.5 及 0.05 mM DMSO 貯液至 98 微升細胞培養基中以進行二重複測定後，pH 7.4、0.5 M NaCl、0.1% (w/v) 牛血清白蛋白；於該 96 槽培養盤以 50 微升培養基進行 1:2 稀釋至第 11 排。第 1 及 12 排之諸槽各含 50 微升培養基。以滴管移入含 1×10^4 個細胞(人類包皮纖維母細胞[NHDF])之 150 微升懸浮液至各槽(第 1 排=細胞對照組)，並於第 2 至 12 排移入經 HCMV 感染及未經感染的 NHDF 細胞(M.O.I. = 0.001 – 0.002)，亦即每 1000 個未經感染的細胞有 1 至 2 個經感染之細胞。第 12 排(不含測試物質)作為病毒對照組。最終測試濃度為 250-0.0005 μ M。於 37°C/5% CO₂ 下，培養諸盤 6 天，亦即直到病毒對照組(100%細胞病變效力[CPE])中的所有細胞都被感染為止。接著藉添加福馬林與金莎氏染料(Giemsa's dye)固定諸槽及染色(30 分鐘)，以二次蒸餾水洗滌，於 50°C 烘箱中乾燥。然後使用高架顯微鏡(得自 Technomara 之 Plaque Multiplier)進行各培養盤之視覺評估。

從測試培養盤中得到下述數據：

CC₅₀ (NHDF) = 與未經處理之細胞對照組相較下，對

五、發明說明 (106)

細胞沒有明顯可見的抑制細胞效力之物質濃度(單位為 μ M)；

EC_{50} (HCMV) = 與未經處理之病毒對照組相較下，抑制 50% CPE (細胞病變效力) 之物質濃度(單位為 μ M)；

5 SI (選擇性指數) = CC_{50} (NHDF) / EC_{50} (HCMV)。

茲將本發明化合物效力之代表性活體外數據示於表

A：

表 A

實例 編號	NHDF CC_{50} [μ M]	HCMV EC_{50} [μ M]	SI HCMV
2	12	0.016	750
9	15	0.02	750
15	31	0.002	15500
19	17	0.002	8947
23	24	0.002	12632
29	47	0.07	671

10 本發明化合物治療 HCMV 感染之適用性可由下述動物模式證實：

HCMV 異種移植 Gelfoam[®] 模式

動物：

3 至 4 週大的免疫缺乏雌小鼠(16 至 18 克)，Fox

五、發明說明 (107)

Chase SCID 或 Fox Vhase SCID-NOD 或 SCID 米棕色，係購自動物飼養商(Taconic M+B, Jackson USA)。於無菌條件下，將動物分籠隔離飼養(包括墊草及飼料)。

病毒生長：

- 5 於人類胎兒包皮纖維母細胞(NHDF 細胞)上，進行人類巨細胞病毒(HCMV)，Davis 或 AD169 細胞株，之活體外生長。待該等 NHDF 細胞以 0.01 至 0.03 之感染倍率(M.O.I.) 被感染 5 至 10 天後，收集被病毒感染的細胞，於-40℃，最低主要營養要求培養基(MEM)、具有 10% DMSO 之 10%胎牛血清(FCS)存在下，予以貯存。對病毒
- 10 感染細胞進行系列十倍稀釋後，測定 24 槽盤上經中性紅(Neutral Red)活體染色後的融合性 NHDF 細胞之滴度(titer)。

海綿體之製備、移植、治療及評估：

- 15 先以磷酸鹽緩衝液(PBS)潤濕大小為 1x1x1 公分之膠原海綿體(Gelfoam[®]；得自 Peasel & Lorey，訂購編號 407534；K.T. Chong et al., Abstrancts of 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, p. 439)，脫氣以去除陷入的氣泡，然後貯存於 MEM
- 20 + 10% FCS 中。將 1×10^6 個經病毒感染的 NHDF 細胞(以 HCMV Davis 或 HCMV AD169 感染 M.O.I. = 0.01)於感染 3 天後分離，呈於 20 微升 MEM、10% FCS 中之滴液，添加於濕潤海綿體。約 16 小時後，使經感染之海綿體與含 5 奈克/微升鹼性纖維母細胞生長因子(bFGF)之 25 微升

五、發明說明 (108)

PBS / 0.1% BSA / 1 mM DTT 一起培養。欲移植時，以 Avertin 或氯胺酮/甲苯噻吡/乙醯丙吡混合物將免疫缺乏小鼠麻醉，以剃刀剃去除背部的毛，將表皮切開 1 至 2 公分，輕輕地將潤濕的海綿體移植於背部皮膚下方。以組織膠漿使手術傷口閉合。移植 6 小時後，可對小鼠進行第一次治療(於手術當天，治療一次)。第二天起，以測試物質經口治療小鼠，一天三次(7:00、14:00 及 19:00)、一天兩次(8:00 及 18:00)或一天一次(14:00)，共進行 8 天。劑量為，例如 3 或 10 或 30 或 60 或 100 毫克/公斤體重，投與容量為 10 毫升/公斤體重。將測試物質調配成含 2% DMSO 之 0.5%強度 Tylose 懸浮液或 0.5%強度 Tylose 懸浮液之形式。移植 9 天及最後一次投與測試物質 16 小時後，使動物無痛犧牲，取出海綿體。利用膠原酶分解法(330 U/1.5 毫升)使病毒感染細胞自海綿體釋出，於-140 °C，MEM、10%胎牛血清、10% DMSO 存在下，予以貯存。對病毒感染細胞進行系列十倍稀釋後，藉測定 24 槽盤上經中性紅活體染色後的融合性 NHDF 細胞之滴度進行評估。測定與寬慰藥治療的對照組相較下，經測試物質治療後，被感染的細胞或具感染力的病毒顆粒(感染力中心試驗)之個數。

CYP 抑制試驗

為了研究 CYP3A4 基於機制(不可逆)之抑制作用，於添加 NADPH-產生系統(NADP⁺，葡萄糖 6-磷酸、葡萄糖 6-磷酸脫氫酶)之磷酸鉀緩衝液(pH 7.4)中，使不同濃度的

五、發明說明 (109)

測試物質與人類肝臟微粒體(2 毫克/毫升微粒體蛋白質)於 37°C 一起培養。於不同時間點，從培養液中取出兩等分試樣。

第一等分試樣以 1:50 於新培養液(磷酸鹽緩衝液，
5 NADPH-產生系統及 10 μ M Midazolam)中，30°C，再培養 10 分鐘。然後使用於冰上之乙腈終止培養，以離心機於 15,000 g 離心使蛋白質沉澱，使用標準 HPLC/MS 方法，分析上澄液中 1'-羥基咪唑之合成。

第二等分試樣使用於冰上之乙腈終止培養，並使用
10 HPLC/UV/MS 分析殘留的測試物質。

測定此二組分析數據之不可逆-抑制-典型參數(k_{inact} 、 K_i 及分隔比 r)，並使用彼等數據評估測試物質(參照 A. Madan, et al., in A.D. Rodrigues (ed.) "Drug-Drug Interaction" in "Drugs and the Pharmaceutical Science", Vol.
15 116, ISBN 0-8247-0283.2, Marcel Dekker Inc., New York, 2002)。

C. 醫藥組成物之具體實例

根據本發明化合物可以下述方式轉化成醫藥組成物：

錠劑：

20 組成：

100 毫克實例 1 化合物、50 毫克乳糖(一水合物)、50 毫克玉米澱粉(原態)、10 毫克聚乙基吡咯啉酮(PVP 25) (得自 BASF, Ludwigshafen, Germany)及 2 毫克硬脂酸鎂。

錠劑重 212 毫克，直徑 8 毫米，曲率半徑 12 毫米。

五、發明說明 (110)

製備：

以 5% PVP 於水中(m/m)之溶液，將活性成分、乳糖與澱粉粒化。乾燥後，使粒劑與硬脂酸鎂混合 5 分鐘。使用習知錠劑模壓機模製此混合物(錠劑規格如上)。壓縮所用壓縮力典型地為 15 kN。

可經口投與之懸浮劑：

組成：

1000 毫克實例 1 化合物、1000 毫克乙醇(96%)、400 毫克 Rhodigel (黃原糖膠，得自 FMC, Pennsylvania, USA) 及 99 克水。

10 毫升口服懸浮劑相當於 100 毫克單一劑量之本發明化合物。

製備：

使 Rhodigel 懸浮於乙醇中，添加活性成分於該懸浮液中。攪拌下，添加水。持續攪拌約 6 小時，至 Rhodigel 完全膨脹為止。

可經靜脈內投與之溶液：

組成：

10 至 500 毫克實例 1 化合物、15 克聚乙二醇 400 及 250 克注射用水。

製備：

使實例 1 化合物與聚乙二醇 400 一起溶於水中。過濾(孔徑 $0.22 \mu m$)將溶液滅菌，無菌條件下將其分配至加熱消毒之注入瓶內，後者蓋上注入瓶塞及調整帽。

四、中文發明摘要（發明之名稱：**經取代之二氫喹唑啉**）

本發明乃有關經取代之二氫喹唑啉化合物，其製法及其用於製備供治療及/或預防疾病之醫藥品，特別是作為對抗巨細胞病毒之抗病毒劑之用途。

英文發明摘要（發明之名稱：**Substituted Dihydroquinazolines**）

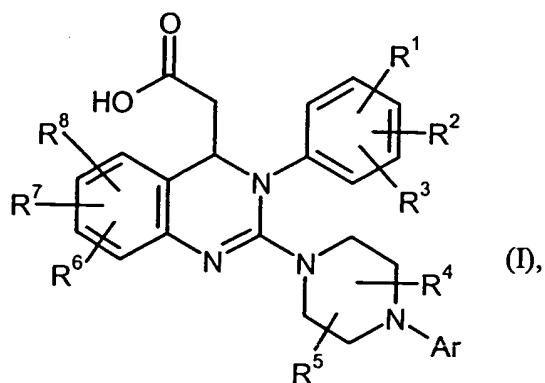
The invention relates to substituted dihydroquinazolines and to processes for their preparation and also to their use for preparing medicaments for the treatment and/or prophylaxis of diseases, in particular for use as antiviral agents, in particular against cytomegalo viruses.

(一)、本案指定代表圖為：第_____圖 無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93/112100

※申請日期：99.4.30

※IPC 分類：

2006.01
C07D 229/84, 463/04
A61K 31/517, A61P 31/52

一、發明名稱：(中文/英文)

經取代之二氫喹啉

SUBSTITUTED DIHYDROQUINAZOLINES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

愛克力斯有限兩合公司

AICURIS GMBH & CO. KG

代表人：(中文/英文) 魯斯曼/RUEBSAMEN-WAIGMANN, HELGA

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國伍珀塔爾市佛德瑞艾伯街 475 號

Friedrich-Ebert-Strasse 475, 42117 Wuppertal, Germany

國 籍：(中文/英文) 德國/Germany

三、發明人：(共 16 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 烏比斯/WUNBERG, TOBIAS
2. 包珠蒂/BAUMEISTER, JUDITH
3. 畢攸耳/BETZ, ULRICH
4. 傑里歐/JESKE, MARIO
5. 藍瑪斯/LAMPE, THOMAS
6. 尼蘇珊/NIKOLIC, SUSANNE
7. 呂裴根/REEFSCHLAEGER, JUERGEN
8. 史魯德/SCHOHE-LOOP, RUDOLF
9. 蘇法蘭/SUESSMEIER, FRANK

99年7月16日修(正)替換頁

10. 吉厚格/ZIMMERMANN, HOLGER
11. 葛羅夫/GROSSER, ROLF
12. 韓克丁/HENNINGER, KERSTIN
13. 海庫伊/HEWLETT, GUY
14. 凱裘格/KELDENICH, JOERG
15. 藍迪特/LANG, DIETER
16. 奈彼得/NELL, PETER

國 籍：(中文/英文)

1.-12.及 14.-16.為德國/GERMANY

13.為英國/UNITED KINGDOM

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

德國；西元 2003 年 05 月 02 日；10319612.9

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

99年7月16日修(正)替換頁

10. 吉厚格/ZIMMERMANN, HOLGER
11. 葛羅夫/GROSSER, ROLF
12. 韓克丁/HENNINGER, KERSTIN
13. 海庫伊/HEWLETT, GUY
14. 凱裘格/KELDENICH, JOERG
15. 藍迪特/LANG, DIETER
16. 奈彼得/NELL, PETER

國 籍：(中文/英文)

1.-12.及 14.-16.為德國/GERMANY

13.為英國/UNITED KINGDOM

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

德國；西元 2003 年 05 月 02 日；10319612.9

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

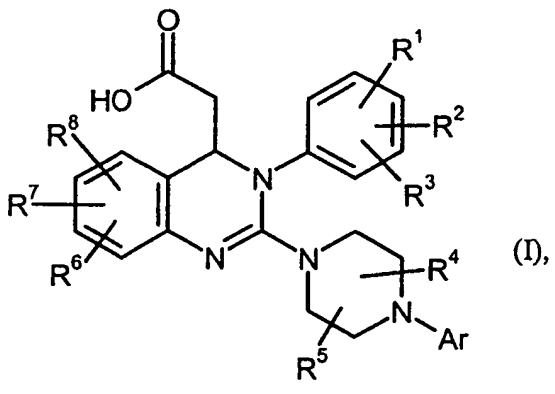
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

六、申請專利範圍

1. 一種具下式之化合物



1

式中

Ar 代表可被 1 至 3 個取代基取代之苯基，其中諸取代基係各自獨立地選自下述基團：C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、三氟甲基及鹵基；

5

其中烷基可被 1 至 3 個鹵基取代基取代；
或苯基上的兩個取代基與和彼等連接的碳原子一起形成 1,3-二噁茂烷；

10

R¹ 代表氫、胺基、C₁-C₈-烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-烷硫基、氰基、鹵基、硝基或三氟甲基；

R² 代表氫、C₁-C₈-烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-烷硫基、氰基、鹵基、硝基或三氟甲基；

R³ 代表 C₁-C₈-烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-烷硫基、氰基、鹵基、硝基或三氟甲基；

15

或

R¹、R² 與 R³ 之一者代表氫、C₁-C₈-烷基、C₁-C₆-烷氧基、氰基、鹵基、硝基或三氟甲基，另二者與和彼等連接的碳原子一起形成環戊烷環或環己烷

六、申請專利範圍

環；

R⁴ 代表氫或 C₁-C₆-烷基；R⁵ 代表氫或 C₁-C₆-烷基；

5 R⁶ 代表 C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、羧基、胺羰基、C₁-C₆-烷氧羰基、鹵基、氰基或羥基；

R⁷ 代表氫、C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、羧基、C₁-C₆-烷氧羰基、鹵基、氰基或羥基；

及

10 R⁸ 代表氫、C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、羧基、C₁-C₆-烷氧羰基、鹵基、氰基或羥基；

及其鹽。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其特徵為

15 Ar 代表可被 1 至 3 個取代基取代之苯基，其中諸取代基係各自獨立地選自下述基團：C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、三氟甲基、氟、氯及溴；

或苯基上的兩個取代基與和彼等連接的碳原子一起形成 1,3-二噁茂烷；

R¹ 代表氫、C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基、C₁-C₃-烷硫基、氟或氯；

20 R² 代表氫、C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基、C₁-C₃-烷硫基、氟或氯；

R³ 代表 C₁-C₄-烷基、氰基、氟、氯、硝基或三氟甲基；

或

六、申請專利範圍

R^1 、 R^2 與 R^3 之一者代表氫、 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基、氰基、鹵基、硝基或三氟甲基，另二者與和彼等連接的碳原子一起形成環戊烷環或環己烷環；

R^4 代表氫或甲基；

5 R^5 代表氫；

R^6 代表 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基、羧基、胺羰基、氟、氯、氰基或羥基；

R^7 代表氫、 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基、氟、氯、氰基或羥基；

10 及

R^8 代表氫、 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基、氟、氯、氰基或羥基。

3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其特徵為

Ar 代表可被 1 或 2 個取代基取代之苯基，其中諸取代基係各自獨立地選自下述基團：甲基、甲氧基、氟及氯；

15

R^1 代表氫、甲基、甲氧基、甲硫基、氟或氯；

R^2 代表氫；

R^3 代表甲基、異丙基、第三丁基、氰基、氟、氯、硝基或三氟甲基；

20

R^4 代表氫；

R^5 代表氫；

R^6 代表胺羰基、氟、氯、氰基或羥基；

R^7 代表氫；

及

六、申請專利範圍

R^8 代表氫、氟或氯。

4. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其特徵為 R^1 代表氫、甲基、甲氧基或氟。

5. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其特徵為 R^1 代表甲氧基。

6. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其特徵為 R^1 經由苯環連接點之相鄰位置連接於苯環。

7. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其特徵為 R^2 代表氫。

8. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其特徵為 R^3 代表三氟甲基、氯、甲基、異丙基或第三丁基。

9. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其特徵為 R^3 代表三氟甲基、氯或甲基。

10. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其特徵為 R^1 經由苯環連接點之相鄰位置連接於苯環，及 R^3 經由苯環連接點之相間位置，該位置與 R^1 之連接位置相對，連接於苯環。

11. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其特徵為 R^4 與 R^5 代表氫。

12. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其特徵為 R^6 代表氟。

13. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其特徵為 R^7 代表氫。

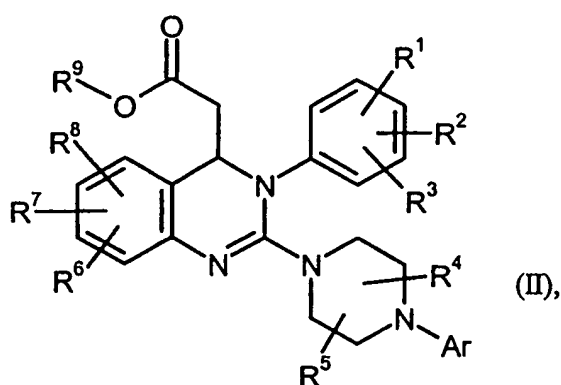
14. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其特徵為

六、申請專利範圍

R^8 代表氫、甲基或氟。

15. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其特徵為
Ar 代表可被 1 或 2 個取代基取代之苯基，其中諸取代
基各自獨立地選自下述基團：甲基、甲氧基、氟與
5 氯。

16. 一種根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物之製法，
其特徵為使下式化合物



式中

10 Ar、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 與 R^8 如申請專利
範圍第 1 項中之界定

及

R^9 代表烷基，較佳為甲基、乙基或第三丁基，
與鹼或酸反應。

15 17. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，係用於治療
及/或預防疾病。

18. 一種用於防治人類及動物中病毒性疾病之醫藥組成
物，其含有根據申請專利範圍第 1 至 15 項之任一項之
化合物結合惰性無毒之醫藥上可接受之輔助劑。

六、申請專利範圍

19. 一種使用根據申請專利範圍第 1 至 15 項之任一項之化合物製備醫藥品以治療及/或預防病毒性疾病之用途。
20. 根據申請專利範圍第 19 項之用途，其特徵為該病毒性感染為人類巨細胞病毒(HCMV)或另一代表性疱疹病毒科組群之感染。
21. 根據申請專利範圍第 18 項之醫藥組成物，係用於治療及/或預防病毒感染。
22. 一種抗病毒有效量之至少一種根據申請專利範圍第 1 至 15 項之任一項之化合物、根據申請專利範圍第 18 項之醫藥組成物或根據申請專利範圍第 19 或 20 項取得之醫藥品於製備防治人類及動物之病毒性疾病之醫藥品的用途。