

申請日期	85. 4. 08.
案 號	85104049
類 別	607D-232/64, A61K31/095

修正頁(86年11月) A4
C4

436486

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	喹唑啉衍生物，其製法及含彼等之醫藥組合物
	英 文	"QUINAZOLINE DERIVATIVES, PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING SAME"
二、發明 創作人	姓 名	肯斯·霍金森·吉勃遜
	國 籍	英國
	住、居所	英國赤夏郡麥可烈斯菲德區艾德利公園
三、申請人	姓 名 (名稱)	英商捷利康公司
	國 籍	英國
	住、居所 (事務所)	英國倫敦市史丹霍普路15號
	代 表 人 姓 名	蘇珊·珍·詹德

436486

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6

B6

本案已向：

英 國 (地區) 申請專利，申請日期：1995.4.27 案號：9508538.7，☐有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明(1)

本發明係有關喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽，其具有抗增生活性例如抗癌活性且因此可用於人體或動物體的治療法之中。本發明也有關該等喹唑啉衍生物的製造方法，含彼等的醫藥組合物及其在製造要於溫血動物例如人的體內產生抗增生效應所用醫藥之用途。

現行對於細胞增生疾病例如牛皮癬和癌症之治療法係利用抑制 DNA 合成的化合物。這種化合物通常對細胞有毒性但其對快速分裂的細胞如腫瘤細胞的毒性效應可能較有效益。另外，以非抑制 DNA 合成作用機制用之抗增生劑方式展現出增進作用選擇性之潛能。

於最近數年內已發現細胞可能經由其 DNA 的一部份轉形成致癌基因而變成致癌性，亦即，該基因在活化後會導致惡性腫瘤細胞之形成 (Bradshaw, Mutagenesis, 1986, 1, 91)。幾種這類致癌基因引起生長因子受體之肽產生。彼等生長因子受體複合物隨後即導致細胞增生的增加。據所知者，例如有幾種致癌基因編碼著酪胺酸激酶酵素且某些生長因子受體也都是酪胺酸激酶 (Yarden et al., Ann. Rev. Biochem., 1988, 57, 443; Larsen et al. Ann. Reports in Med. Chem. 1989, Chpt. 13)。

受體酪胺酸激酶在起始細胞複製的生化學訊號之傳遞中具有重要性。彼等為跨越細胞膜的大型酵素而具有對生長因子例如上皮細胞生長因子 (EGF) 的細胞外結合域和一細胞內部份，其具有作為激酶以使蛋白質內的酪胺酸磷酸化因而影響細胞增生之功能。目前已知有多類受體酪胺酸激

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(6)

酶 (Wilks, Advances in Cancer Research, 1993, 60, 43-73) 分別基於結合到不同受體酪胺酸激酶的諸族生長因子。其分類包括第I類受體酪胺酸激酶，其包含EGF族的受體酪胺酸激酶例如EGF, TGF α , NEU, erbB, XmrK, HER和let23等受體；第II類受體酪胺酸激酶，其包括胰島素族受體酪胺酸激酶例如胰島素，IGFI和胰島素相關受體(IRR)等受體及第III類受體酪胺酸激酶，其包括血小板衍生生長因子(PDGF)族受體酪胺酸激酶例如PDGF α , PDGF β 和群落刺激因子1(CSF1)等受體。已知者在常見的人類癌症中常存在著第I類激酶例如EGF族受體酪胺酸激酶，例如在乳癌中(Sainsbury et al., Brit. J. Cancer, 1988, 58, 458; Guerin et al., Oncogene Res., 1988, 3, 21 and Klijn et al., Breast Cancer Res. Treat., 1994, 29, 73)，非-小泡肺癌(NSCLCs)包括腺癌(Cerny et al., Brit. J. Cancer, 1986, 54, 265; Reubi et al., Int. J. Cancer, 1990, 45, 269; and Rusch et al., Cancer Research, 1993, 53, 2379)和肺鱗狀細胞癌(Hendler et al., Cancer Cells, 1989, 7, 347)，膀胱癌(Neal et al., Lancet, 1985, 366)，食道癌(Mukaida et al., Cancer, 1991, 68, 142)，胃腸道癌例如結腸癌，直腸癌或胃癌(Bolen et al., Oncogene Res., 1987, 1, 149)，前列腺癌(Visakorpi et al., Histochem. J., 1992, 24, 481)，白血病(Konaka et al., Cell, 1984, 37, 1035)及卵巢，氣管或胰臟癌(歐洲專利說明書第0400586號)。隨著針對EGF族受體酪胺酸激酶測試更多的人類腫瘤組織之結果預期在其他癌症例如甲狀腺和子宮癌

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(3)

之中也會確定其廣佈的普遍性。此外也知道EGF族酪胺酸激酶活性在正常細胞中很少偵檢到反而在惡質細胞中常可偵檢到(Hunter, Cell, 1987, 50, 823)。於更最近已證明(W J Gullick, Brit. Med. Bull., 1991, 47, 87)具有酪胺酸激酶活性的EGF受體在許多人類癌症例如腦，肺鱗狀細胞，膀胱，胃，乳房，頭頸，食道，婦科和甲狀腺等癌症中過度表現。

綜上所述，已公認者受體酪胺酸激酶的抑制劑應該具有作為哺乳動物癌細胞生長的選擇性抑制劑之用途(Yaish et al., Science, 1988, 242, 933)。這種觀點可用下述證明予以支持，亦即，erbstatin-一種EGF受體酪胺酸激酶抑制劑-可特定地減弱會表現出EGF受體酪胺酸激酶的經移植人類乳癌在無胸腺裸鼠內之生長但對於不表現EGF受體酪胺酸激酶的另一種癌之生長則沒有影響(Toi et al., Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 1990, 26, 722)。另外也有提及多種苯乙烯衍生物均具有酪胺酸激酶抑制性質(歐洲專利申請第0211363，0304493和0322738號)且可用為抗腫瘤劑。有兩種為EGF受體酪胺酸激酶抑制劑的這類苯乙烯衍生物所具活體內抑制效應已被證明可對抗接種在裸鼠體內的人類鱗狀細胞癌之生長(Yoneda et al., Cancer Research, 1991, 51, 4430)。各種已知的酪胺酸激酶抑制劑在更近的T R Burke Jr.之詳述文章中揭示出(Drugs of the Future, 1992, 17, 119)。

從歐洲專利申請第0520722，0566226和0635498號之中可知某些在4-位置有苯胺基取代基的噻唑啉衍生物擁有受

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(4)

體酪胺酸激酶抑制活性。而從歐洲專利申請第 0602851 號更知道在 4-位置有雜芳胺基取代基的某些喹唑啉衍生物也擁有受體酪胺酸激酶抑制活性。

另外從國際專利申請 WO 92/20642 可知某些芳基和雜芳基化合物可抑制 EGF 及 / 或 PDGF 受體酪胺酸激酶。其中有揭示某些喹唑啉衍生物但未提及 4-苯胺基喹唑啉衍生物。

Fry et al., Science, 1994, 265, 1093 揭示出 4-苯胺基喹唑啉衍生物活體外抗增生效應。其中提及化合物 4-(3'-溴苯胺基)-6,7-二甲氧基喹唑啉為 EGF 受體酪胺酸激酶的高效抑制劑。

為 EGF 族受體酪胺酸激酶抑制劑的 4,5-二苯胺基酞醯亞胺衍生物所具活體內抑制效應已證明可對抗人類表皮樣癌 A-431 或人類卵巢癌 SKOV-3 在 BALB/c 裸鼠體內之生長 (Buchdunger et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 1994, 91, 2334)。

此外從歐洲專利申請第 0635507 號可知具有稠合到喹啉喹苯環上的五員或六員環之某些三環化合物擁有受體酪胺酸激酶抑制活性。再者從歐洲專利申請第 0635498 號也知道在 6-位上有一胺基且在 7-位上有一鹵素基的某些喹唑啉衍生物擁有受體酪胺酸激酶抑制活性。

綜上所述皆顯示出第 I 類受體酪胺酸激酶抑制劑經證明可用來治療多種人類癌症。

EGF 型受體酪胺酸激酶也已被顯示涉及非惡質增生症例如牛皮癬 (Elder et al., Science, 1989, 243, 811) 之中。所以預期 EGF 型受體酪胺酸激酶的抑制劑可用來治療過度細胞

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

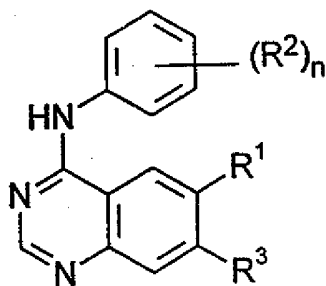
訂

五、發明說明(5)

增生的非惡質病例如牛皮癬(其中TGF α 被認為是最重要的生長因子)，良性前列腺肥大症(BPH)，動脈粥樣硬化及再狹窄等。

在上引這些文獻中未揭示及在4-位上有苯胺基取代基且在7-位有烷氧基取代基並在6-位上有二烷胺基烷氧基取代基之噻唑啉衍生物。我們頃發現這類化合物具有強力活體內抗增生性質，其經認為是來自其所具第I類受體酪胺酸激酶抑制活性。

根據本發明提供式I噻唑啉衍生物



I

其中n為1，2或3且各R²分別為鹵素基，三氟甲基或(1-4C)烷基；

R³為(1-4C)烷氧基；且

R¹為二-[(1-4C)烷基]-胺基-(2-4C)烷氧基，吡咯啉-1-基-(2-4C)烷氧基，六氫吡啶基-(2-4C)烷氧基，嗎福啉基-(2-4C)烷氧基，六氫吡啶-1-基-(2-4C)烷氧基，4-(1-4C)烷基六氫吡啶-1-基-(2-4C)烷氧基，咪唑-1-基-(2-4C)烷氧基，二-[(1-4C)烷氧基-(2-4C)烷基]胺基-(2-4C)烷氧基，噻嗎福啉基-(2-4C)烷氧基，1-氧基噻嗎福啉基-(2-4C)烷氧基或1,1-二氧基噻嗎福啉-(2-4C)烷氧基，

五、發明說明(6)

且其中上述含有不接到N或O原子的 CH_2 (亞甲)基之任何 R^1 取代基可視情況在該 CH_2 基上載有羥基取代基；

或其醫藥可接受的鹽。

根據本發明另一部份提出式I噻唑啉衍生物

其中n為1, 2或3且各 R^2 分別為鹵素基, 三氟甲基或(1-4C)烷基；

R^3 為(1-4C)烷氧基；且

R^1 為二-[(1-4C)烷基]胺基-(2-4C)烷氧基, 吡咯啉-1-基-(2-4C)烷氧基, 六氫吡啶基-(2-4C)烷氧基, 嗎福啉基-(2-4C)烷氧基, 六氫吡啶-1-基-(2-4C)烷氧基, 4-(1-4C)烷基六氫吡啶-1-基-(2-4C)烷氧基, 咪唑-1-基-(2-4C)烷氧基或二-[(1-4C)烷氧基-(2-4C)烷基]胺基-(2-4C)烷氧基,

且其中上述含有不接到N或O原子的 CH_2 (亞甲)基之任何 R^1 取代基可視情況在該 CH_2 基上載有羥基取代基；

或其醫藥可接受性鹽。

於本說明書中"烷基"一詞包括直鏈和支鏈烷基但在指稱個別烷基例如"丙基"時則特別只指直鏈形式者。例如當 R^1 為二[(1-4C)烷基]胺基-(2-4C)烷氧基時, 此通基的適當基包括2-二甲胺基乙氧基, 3-二甲胺基丙氧基, 2-二甲胺基丙氧基和1-二甲胺基丙-2-基氧基。對其他通稱也將用類似的規定。

在本發明內要了解的是, 由於某些式I化合物可能因為一或多個取代基含有一個不對稱碳原子而以施光或外消旋形式存在, 因此本發明要涵蓋任何這種擁有抗增生活性的施光或外消旋形式。旋光形式的合成可經由技藝中熟知的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(7)

標準有機化學技術來進行，例如用旋光性起始物合成或經由將外消旋形式之離析。

式 I 噻唑啉在 2-，5-和 8-位上沒有取代基。

此外也要了解者某些式 I 噻唑啉衍生物可能以被溶劑合或未經溶劑合之形式存在，例如水合物形式。要知道者本發明包括所有這種擁有抗增生活性的溶劑合物形式。

上述通基的適當基包括下文所列者。

R^2 為鹵素基時的適當基為例如氟，氯，溴或碘；且當其為 (1-4C) 烷基時為例如甲基，乙基，丙基，異丙基或丁基。

R^3 為 (1-4C) 烷氧基時的適當基為例如甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基或丁氧基。

可能存在於噻唑啉環上的各 R^1 取代基之適當基包括例如：

對於二-[(1-4C) 烷基] 胺

基 (2-4C) 烷氧基：

2-二甲胺基乙氧基，

2-(N-乙基-N-甲胺基) 乙氧基，

2-二乙胺基乙氧基，2-二丙胺基乙

氧基，3-二甲胺基丙氧基，3-二乙

胺基丙氧基，2-二甲胺基丙氧基，

2-二乙胺基丙氧基，1-二甲胺基丙

-2-基氧基，1-二乙胺基丙-2-基氧

基，1-二甲胺基-2-甲基丙-2-基氧

基，2-二甲胺基-2-甲基丙氧基，4-

五、發明說明(8)

二甲胺基丁氧基，4-二乙胺基丁氧基，3-二甲胺基丁氧基，3-二乙胺基丁氧基，2-二甲胺基丁氧基，2-二乙胺基丁氧基，1-二甲胺基丁-2-基氧基及1-二乙胺基丁-2-基氧基；

對於吡咯啉-1-基-

(2-4C)-烷氧基：

2-(吡咯啉-1-基)乙氧基，

3-(吡咯啉-1-基)丙氧基和

4-(吡咯啉-1-基)丁氧基；

對於六氫吡啶基-

(2-4C)烷氧基：

2-六氫吡啶基乙氧基，3-六氫吡啶基丙氧基和4-六氫吡啶基丁氧基；

對於嗎福啉基-

(2-4C)烷氧基：

2-嗎福啉基乙氧基，3-嗎福啉基丙氧基和4-嗎福啉基丁氧基；

對於六氫吡啶-1-基-

(2-4C)烷氧基：

2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基，

3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基及

4-(六氫吡啶-1-基)丁氧基；

對於4-(1-4C)烷基

六氫吡啶-1-基-

(2-4C)烷氧基：

2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙氧基，

3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙氧基及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(9)

4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丁氧基；

對於咪唑-1-基-

(2-4C)-烷氧基：

2-(咪唑-1-基)乙氧基，3-(咪唑-1-基)丙氧基和4-(咪唑-1-基)丁氧基；

對於二-[(1-4C)

烷氧基-(2-4C)-

烷基]-胺基-(2-4C)

烷氧基：

2-[二-(2-甲氧基乙基)胺基]乙氧基，
3-[二-(2-甲氧基乙基)胺基]丙氧基，
2-[二-(3-甲氧基丙基)胺基]乙氧基和
3-[二-(3-甲氧基丙基)胺基]丙氧基；

對於噻嗎福啉基-

(2-4C)-烷氧基：

2-噻嗎福啉基乙氧基，
3-噻嗎福啉基丙氧基和
4-噻嗎福啉基丁氧基；

對於1-氧基噻嗎福

啉基-(2-4C)烷氧基：

2-(1-氧基噻嗎福啉基)乙氧基，
3-(1-氧基噻嗎福啉基)丙氧基和
4-(1-氧基噻嗎福啉基)丁氧基；

對於1,1-二氧基

噻嗎福啉基-

(2-4C)烷氧基：

2-(1,1-二氧基噻嗎福啉基)乙氧基，
3-(1,1-二氧基噻嗎福啉基)丙氧基和

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(10)

4-(1,1-二氧基噻嗎福啉基)丁氧基。

當含有不接於N或O原子的CH₂基之任何R¹取代基在該CH₂基上有一羥基取代基時所形成的適當取代基包括例如經取代的二-[(1-4C)烷基]胺基-(2-4C)烷氧基，如羥基-二-[(1-4C)烷基]胺基-(2-4C)烷氧基例如3-二甲胺基-2-羥基丙氧基。

本發明噻唑啉衍生物的適當醫藥可接受鹽為例如足夠鹼性的本發明噻唑啉衍生物之酸加成鹽，例如與如無機酸或有機酸例如氫氟酸，氫溴酸，硫酸，磷酸，三氟乙酸，檸檬酸，順丁烯二酸，酒石酸，反丁烯二酸，甲烷磺酸或4-甲苯磺酸的一酸加成鹽或二酸加成鹽。

特別新穎的本發明化合物包括例如式I噻唑啉衍生物或其醫藥可接受的鹽，其中：

- (a) n為1或2且各R²分別為氟，氯，溴，三氟甲基或甲基；且R³和R¹具有前文或在本段中與本發明特別新穎化合物相關所定義之任何意義；
- (b) n為1，2或3且各R²分別為氟，氯或溴；且R³和R¹具有前文或在本段中與本發明特別新穎化合物相關所定義之任何意義；
- (c) R³為甲氧基或乙氧基，且n，R²和R¹具有前文或在本段中與本發明特別新穎化合物相關所定義之任何意義；
- (d) R¹為2-二甲胺基乙氧基，2-二乙胺基乙氧基，3-二甲胺基丙氧基，3-二乙胺基丙氧基，2-(吡咯啉-1-基)乙氧基，3-(吡咯啉-1-基)丙氧基，2-六氫吡啶基乙氧基，3-六氫

五、發明說明(11)

吡啶基丙氧基，2-嗎福啉基乙氧基，3-嗎福啉基丙氧基，2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基，3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基，2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙氧基，3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙氧基，2-(咪唑-1-基)乙氧基，3-(咪唑-1-基)丙氧基，2-[二-(2-甲氧基乙基)胺基]乙氧基，3-[二-(2-甲氧基乙基)胺基]丙氧基，3-二甲胺基-2-羥基丙氧基，3-二乙胺基-2-羥基丙氧基，3-(吡咯啉-1-基)-2-羥基丙氧基，3-六氫吡啶基-2-羥基丙氧基，3-嗎福啉基-2-羥基丙氧基，3-(六氫吡啶-1-基)-2-羥基丙氧基或3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-2-羥基丙氧基；

且 n ， R^2 和 R^3 皆具有前文或在本段中與本發明特別新穎化合物有關所定義之任何意義；

(e) R^1 為3-二甲胺基丙氧基，3-二乙胺基丙氧基，3-(吡咯啉-1-基)丙氧基，3-六氫吡啶基丙氧基，3-嗎福啉基丙氧基，3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基，3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙氧基，3-(咪唑-1-基)丙氧基，3-[二-(2-甲氧基乙基)胺基]丙氧基，3-二甲胺基-2-羥基丙氧基，3-二甲胺基-2-羥基丙氧基，3-(吡咯啉-1-基)-2-羥基丙氧基，3-六氫吡啶基-2-羥基丙氧基，3-嗎福啉基-2-羥基丙氧基，3-(六氫吡啶-1-基)-2-羥基丙氧基或3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-2-羥基丙氧基；

且 n ， R^2 和 R^3 具有前文或在本段中與本發明特別新穎化合物相關所定義之任何意義；

(f) R^1 為3-二甲胺基丙氧基，3-二乙胺基丙氧基，3-(吡咯啉-1-基)丙氧基，3-嗎福啉基丙氧基或3-嗎福啉基-2-羥

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(12)

基丙氧基；且 n ， R^2 和 R^3 具有前文或本段中與本發明特別新穎化合物有關所定義之任何意義；

(g) R^1 為3-嗎福啉基丙氧基；且 n ， R^2 和 R^3 具有前文或本段中與本發明特別新穎化合物有關所定義之任何意義。

本發明一較佳化合物為式I噻唑啉衍生物其中 $(R^2)_n$ 為3'-氟-4'-氟或3'-氟-4'-氟；

R^3 為甲氧基；且

R^1 為2-二甲胺基乙氧基，2-二乙胺基乙氧基，3-二甲胺基丙氧基，3-二乙胺基丙氧基，2-(吡咯啉-1-基)乙氧基，3-(吡咯啉-1-基)丙氧基，2-六氫吡啶基乙氧基，3-六氫吡啶基丙氧基，2-嗎福啉基乙氧基，3-嗎福啉基丙氧基，2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙氧基，2-(咪唑-1-基)乙氧基，3-(咪唑-1-基)丙氧基，2-[二-(2-甲氧基乙基)胺基]乙氧基或3-嗎福啉基-2-羥基丙氧基；

或其醫藥可接受的一酸-或二酸-加成鹽。

本發明另一較佳化合物為式I噻唑啉衍生物

其中 $(R^2)_n$ 為3'-氟，3'-溴，3'-甲基，2',4'-二氟，2',4'-二氯，3',4'-二氟，3',4'-二氯，3'-氟-4'-氟或3'-氟-4'-氟；

R^3 為甲氧基；且

R^1 為2-二甲胺基乙氧基，2-二乙胺基乙氧基，3-二甲胺基丙氧基，3-二乙胺基丙氧基，2-(吡咯啉-1-基)乙氧基，3-(吡咯啉-1-基)丙氧基，2-嗎福啉基乙氧基，3-嗎福啉基丙氧基，2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙氧基，2-(咪唑-1-基)乙氧基，2-[二-(2-甲氧基乙基)胺基]乙氧基或3-嗎福啉基-2-羥

五、發明說明(13)

基丙氧基；

或其醫藥可接受的酸加成鹽。

本發明另一較佳化合物為式I噻唑啉衍生物

其中 $(R^2)_n$ 為3'-氯，3'-溴，3'-甲基，2',4'-二氯，2',4'-二氯，3',4'-二氯，3',4'-二氯，3'-氟-4'-氯或3'-氯-4'-氟；

R^3 為甲氧基；且

R^1 為3-二甲胺基丙氧基，3-二乙胺基丙氧基，3-(吡咯啉-1-基)丙氧基，3-嗎福啉基丙氧基或3-嗎福啉基-2-羥基丙氧基；

或其醫藥可接受的酸加成鹽。

本發明另一較佳化合物為式I噻唑啉衍生物

其中 $(R^2)_n$ 為3',4'-二氯，3',4'-二氯，3'-氟-4'-氯或3'-氯-4'-氟；

R^3 為甲氧基；且

R^1 為3-嗎福啉基丙氧基；

或其醫藥可接受的酸加成鹽。

本發明一特別較佳化合物為下述式I噻唑啉衍生物：-

4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(2-吡咯啉-1-基乙氧基)噻唑啉；

或其醫藥可接受的酸加成鹽。

本發明另一特別較佳化合物為下述式I噻唑啉衍生物：-

4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(2-嗎福啉基乙氧基)噻唑啉；

或其醫藥可接受的酸加成鹽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(14)

本發明另一特別較佳化合物為下述式I噻唑啉衍生物：

4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙氧基]噻唑啉；

或其醫藥可接受的酸加成鹽。

本發明另一特別較佳化合物為下述式I噻唑啉衍生物：

4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-{2-[二(2-甲氧乙基)胺基]乙氧基}-噻唑啉；

或其醫藥可接受的酸加成鹽。

本發明另一特別較佳化合物為下述式I噻唑啉衍生物：

4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-(2-二甲胺基乙氧基)-7-甲氧基噻唑啉；

或其醫藥可接受的酸加成鹽。

本發明另一特別較佳化合物為下述式I噻唑啉衍生物：

4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-(2-二乙胺基乙氧基)-7-甲氧基噻唑啉；

或其醫藥可接受的酸加成鹽。

本發明另一特別較佳化合物為下述式I噻唑啉衍生物：

4-(2',4'-二氟苯胺基)-6-(3-二甲胺基丙氧基)-7-甲氧基噻唑啉；

或其醫藥可接受的酸加成鹽。

本發明另一特別較佳化合物為下述式I噻唑啉衍生物：

4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-(2-羥基-3-嗎福啉基丙氧基)-7-甲氧基噻唑啉；

或其醫藥可接受的酸加成鹽。

五、發明說明(15)

本發明另一特別較佳化合物為下述式I噻唑啉衍生物：-
4-(2',4'-二氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎福啉基丙氧基)噻唑
啉；

或其醫藥可接受的酸加成鹽。

本發明另一特別較佳化合物為下述式I噻唑啉衍生物：-
4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-(2-咪唑-1-基乙氧基)-7-甲氧基噻唑
啉；

或其醫藥可接受的酸加成鹽。

本發明另一特別較佳化合物為下述式I噻唑啉衍生物：-
4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-(3-二乙胺基丙氧基)-7-甲氧基噻唑
啉；

或其醫藥可接受的酸加成鹽。

本發明另一特別較佳化合物為下述式I噻唑啉衍生物：-
4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)噻
唑啉；

或其醫藥可接受的酸加成鹽。

本發明另一特別較佳化合物為下述式I噻唑啉衍生物：-
4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-(3-二甲胺基丙氧基)-7-甲氧基噻唑
啉；

或其醫藥可接受的酸加成鹽。

本發明另一特別較佳化合物為下述式I噻唑啉衍生物：-
4-(3',4'-二氟苯胺基)-6-(3-二甲胺基丙氧基)-7-甲氧基噻唑
啉；

或其醫藥可接受的酸加成鹽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(16)

本發明另一特別較佳化合物為下述式I噻唑啉衍生物：-
4-(3',4'-二氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-(嗎福啉基丙氧基)-噻
唑啉；

或其醫藥可接受的酸加成鹽。

本發明另一特別較佳化合物為下述式I噻唑啉衍生物：-
6-(3-二乙胺基丙氧基)-4-(3',4'-二氟苯胺基)-7-甲氧基噻唑
啉；

或其醫藥可接受的酸加成鹽。

本發明另一特別較佳化合物為下述式I噻唑啉衍生物：-
4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-六氫吡啶基丙氧基)噻
唑啉；

或其醫藥可接受的酸加成鹽。

本發明另一特別較佳化合物為下述式I噻唑啉衍生物：-
4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(2-六氫吡啶基乙氧基)噻
唑啉；

或其醫藥可接受的酸加成鹽。

本發明另一特別較佳化合物為下述式I噻唑啉衍生物：-
4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-(3-咪唑-1-基丙氧基)-7-甲氧基噻唑
啉；

或其醫藥可接受的酸加成鹽。

於本發明另一部份中發現某些本發明化合物不僅具有強
力的活體內抗增生活性藉而減緩腫瘤組織的生長速率而且
也具有能夠停止腫瘤組織生長且於較高劑量下，能夠引成
原有腫瘤體積的收縮之性質。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(17)

根據本發明此一部份提出式I噻唑啉衍生物：-

4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎福啉基丙氧基)噻唑啉；

或其醫藥可接受的酸加成鹽。

此外也提出下述式I噻唑啉衍生物的鹽酸鹽：-

4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎福啉基丙氧基)噻唑啉。

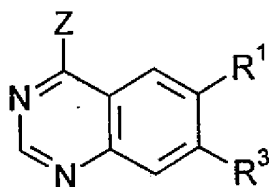
另外也提出下述式I噻唑啉衍生物的二鹽酸鹽：-

4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎福啉基丙氧基)噻唑啉。

式I噻唑啉衍生物或其醫藥可接受的鹽可用已知可用以製備化學相關化合物的任何方法予以製備。適當的方法包括例如在歐洲專利申請第0520722，0566226，0602851，0635498和0635507號之中所闡述者。這種方法於用來製備式I噻唑啉衍生物或其醫藥可接受的鹽時係以本發明另一特項之形式提出且用下列代表性實施例予以闡述，其中除非另外提及，否則n，R²，R³和R¹皆具有前文的式I噻唑啉衍生物所定義之意義。必需的起始物可以用標準有機化學程序製得。彼等起始物的製備係在所附非限制性實施例中說明的。另外，必需的起始物可以用類似於所闡述且為有機化學家一般技巧內之程序製得。

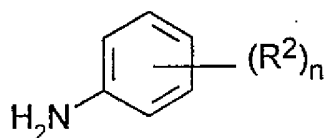
(a) 方便地在適當鹼存在中進行的式II噻唑啉

五、發明說明(18)



II

式中Z為可取代基；與式III苯胺之反應



III

適當的可取代基Z為例如鹵素基，烷氧基，芳氧基或磺醯氧基例如氯，溴，甲氧基，苯氧基，甲磺醯氧基或甲苯-4-磺醯氧基。

適當的鹼為例如有機胺鹼例如吡啶，2,6-二甲吡啶，三甲吡啶，4-二甲胺基吡啶，三乙胺，嗎福啉，N-甲基嗎福啉或二氫雜二環[5.4.0]十一-7-烯，或為例如鹼金屬或鹼土金屬的碳酸鹽或氫氧化物例如碳酸鈉，碳酸鉀，碳酸鈣，氫氧化鈉或氫氧化鉀。另外適當的鹼為例如鹼金屬或鹼土金屬的胺化物例如胺化鈉或二-(三甲基矽烷基)胺化鈉。

該反應較佳者係在適當惰性溶劑或稀釋劑存在中進行例如烷醇或酯如甲醇，乙醇，異丙醇或乙酸乙酯；鹵化溶劑例如二氯甲烷，氯仿或四氯化碳；醚例如四氫呋喃或1,4-二氧陸園；芳族溶劑例如甲苯，或偶極非質子性溶劑例如N,N-二甲基甲醯胺，N,N-二甲基乙醯胺，N-甲基吡咯啶-2-酮或二甲亞砷。該反應方便上係在如10至150°C，較佳者

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(19)

20至80°C範圍內的溫度進行。

式I噻唑啉衍生物可以用此方法以自由鹼形式或以與式H-Z酸的鹽形式得到，其中Z具有前文所定義之意義。在希望從鹽取得自由鹼時，可用前文定義的適當鹼以習用程序處理鹽而得。

(b) 要製備式I中R¹為胺基經取代(2-4C)烷氧基的化合物時，係將式I中R¹為羥基的噻唑啉衍生物方便地在前文定義的適當鹼存在中烷基化而得。

適當的烷基化劑為例如將羥基烷基化成為胺基-經取代烷氧基的技藝中已知的任何藥物例如鹵化胺基-經取代烷基如胺基-經取代(2-4C)烷基氯化物，溴化物或碘化物，在前文定義的適當鹼存在中，於前文定義的適當的惰性溶劑或稀釋劑之內且在10至140°C範圍內，方便者在或接近80°C之溫度下進行。

(c) 要製備式I中R¹為胺基-經取代(2-4C)烷氧基的化合物時係用式I中R¹為羥基-(2-4C)烷氧基的化合物或其反應性衍生物與恰當的胺方便地在如前文定義的適當鹼存在中反應。

式I中R¹為羥基-(2-4C)烷氧基的化合物之適當反應性衍生物為例如鹵素-或磺醯氧基-(2-4C)烷氧基如溴-或甲烷磺醯氧基-(2-4C)烷氧基。

該反應較佳者係在前文定義的適當惰性溶劑或稀釋劑之存在中及在如10至150°C範圍內，方便上在或接近50°C的溫度下進行。

五、發明說明(20)

(d) 要製備式I中 R^1 為羥基-胺基-(2-4C)烷氧基的化合物時，係用式I中 R^1 為2,3-環氧基丙氧基或3,4-環氧基丁氧基的化合物與恰當的胺反應。

該反應較佳地係在前文定義的適當惰性溶劑或稀釋劑存在中且在如10至150°C範圍內，方便者在或接近70°C的溫度下進行。

在需要式I噻唑啉衍生物的醫藥可接受鹽例如式I噻唑啉衍生物的一酸或二酸加成鹽時，可以經由例如用該化合物與例如適當酸以習用程序反應而得。

如前文述及者本發明定義的噻唑啉衍生物擁有抗增生活性，其據信係來自該化合物的第I類受體酪胺酸激酶抑制活性。這些性質可以用例如一或多種下文所列程序予以評估：

(a) 測定試驗化合物抑制EGF受體酪胺酸激酶的能力之活體外檢定。受體酪胺酸激酶係從A-431細胞(衍生自人類陰門癌)以下文所述與Carpenter *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1979, 254, 4884, Cohen *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1982, 257, 1523和Braun *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1984, 259, 2051所述者相關的程序部份純化而得的。

將A-431細胞用Dulbecco's氏修改Eagle's培養基(DMEM)(內含5%胎牛血清(FCS))生長到匯合。將所得細胞勻化在低張硼酸鹽/EDTA緩衝液(pH 10.1)之內。將該勻化物在0-4°C下以400 g離心10分鐘。其上澄液再於0-4°C以25,000離心30分鐘。將丸集物懸浮在pH 7.4含有5%甘油，4 mM苯甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(21)

脘和1% Triton X-100的30 mM Hepes緩衝液中，在0-4°C攪拌1小時並於0-4°C下以100,000 g再離心1小時。將含有溶解化受體酪胺酸激酶的上澄液貯存在液氮內。

對於測試目的，係將40微升如此所得酵素溶液加到400微升的150 mM，pH 7.4 Hepes緩衝液，500 μ M原鈳酸鈉，0.1% Triton X-100，10%甘油，200微升水，80微升25 mM DTT和80微升12.5 mM氯化錳/125 mM氯化鎂/蒸餾水混合物之混合物中。如此即得試驗酵素溶液。

將每一試驗化合物溶解在二甲亞砜(DMSO)中到50 mM溶液，其再用含0.1% Triton X-100，10%甘油和10% DMSO的40 mM Hepes緩衝液稀釋到成為500 μ M溶液。將等體積的此溶液與上皮細胞生長因子(EGF；20微克/毫升)溶液混合。

將 $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]\text{ATP}$ (3000 Gi/mM, 250 μ Ci)經由添加ATP/蒸餾水溶液(100 μ M)稀釋到2毫升之體積。加入等體積的4毫克/毫升肽 Arg-Arg-Leu-Ile-Glu-Asp-Ala-Glu-Tyr-Ala-Ala-Arg-Gly在40 mM pH 7.4 Hepes緩衝液/0.1% Triton X-100/10%甘油混合物中的溶液。

將試驗化合物/EGF混合物溶液(5微升)加到試驗酵素溶液(10微升)中並將混合物置於0-4°C溫置30分鐘。加入ATP/肽混合物(10微升)並將混合物在25°C保溫10分鐘。加入5%三氟乙酸(40微升)和牛血清白蛋白(BSA；1毫克/毫升，5微升)以終止該磷酸化反應。將混合物靜置於4°C 30分鐘後予以離心。取出一液份(40微升)的上澄液放在一條Whatman p

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(22)

81磷酸纖維素紙上面。將該濾紙條置於75 mM磷酸中洗條(4×10毫升)後予以吸乾。用液體閃爍計數器測量濾紙中所含放射性(程序A)。該反應程序再於不含EGF的情況中(程序B)與不含試驗化合物的情況中(程序C)重複進行。

受體酪胺酸激酶抑制作用係依下式計算的：

$$\% \text{抑制率} = \frac{100 - (A - B)}{C - B} \times 100$$

接著以一範圍的試驗化合物濃度測定抑制程度以定出IC₅₀值。

(b) 測定試驗化合物抑制EGF-刺激人類鼻咽癌細胞系KB生長的能力之活體外檢定。

將KB細胞以 1×10^4 - 1.5×10^4 細胞/洞的密度接種在洞內並在補充5% FCS(炭滌過)的DMEM中生長24小時。在接種3天後經由MTT四唑染料代謝產生藍色的程度測定細胞生長。然後在含EGF(10奈克(ng)/毫升)或含EGF(10奈克/毫升)/一範圍濃度試驗化合物之情況下分別測定細胞生長。隨後計算出IC₅₀值。

(c) 在一組無胸腺裸鼠(ONU系；Alpk)測定試驗化合物(通常以在0.5% polysorbate中的球磨懸浮液形式口服)抑制人類陰門上皮樣癌細胞系A-431異種移植物生長的能力之活體內檢定。

將A-431保持在補充5% FCS和2 mM穀胺醯胺的DMEM中的培養物內。以胰蛋白酶處理收集剛培養的細胞並皮下注射(10百萬細胞/0.1毫升/鼠)到一數目供體裸鼠的兩腰窩。

五、發明說明(23)

在有足夠的腫瘤物(於約9至14天之後)時，取片段腫瘤組織移植到受體裸鼠的腰窩(第0試驗日)。通常，在移植後第七天(試驗日7)選出數組每組7至10支具有相似尺寸的腫瘤之小鼠並開始給用試驗化合物。該每天給用試驗化合物係持續合計13天(試驗日7至19日包括最後一日在內)。於某些研究中該試驗/化合物的給用係持續到超過試驗日19，例如至試驗日26。於各情況中，在後一試驗日即將動物殺死，測量腫瘤的長和寬以計算最後腫瘤體積。其結果表成相對於未經處理對照組的腫瘤體積百分抑制率。

雖然如預期者式I化合物的藥學性質會隨構造改變而變異，不過一般而言式I化合物所擁有的活性可在一或多種上述試驗(a)，(b)和(c)中以下列濃度或劑量予以證明：

試驗(a)：-在例如0.01-1 μ M範圍內的 IC_{50} ；

試驗(b)：-在例如0.05-1 μ M範圍內的 IC_{50} ；

試驗(c)：-從例如12.5至200毫克/公斤範圍內的每日劑量測得20至90%之腫瘤體積抑制率。

依此，舉例說明，後附實施例中所述化合物在試驗(a)和(b)中的大約下列濃度下擁有活性。

五、發明說明(24)

實施例	試驗(a)	試驗(b)
	IC ₅₀ 值(μ M)	IC ₅₀ 值(μ M)
1	0.02	0.1
2	0.09	0.7
3	0.01	0.4
4	0.01	0.1
5	0.06	0.2
6	0.01	0.1
7	0.09	0.3
8	0.48	0.9
9	0.01	0.1
12	0.06	0.16
13	0.07	0.12
14	0.67	0.3
15	0.07	0.64
17	0.05	0.15
18	0.27	0.39
19	0.52	0.45
20	0.67	0.55
21	0.08	0.12
22	0.1	0.19
23	0.08	0.16

此外後附實施例中所述所有化合物在試驗(c)中都具有

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(25)

活性， ED_{50} 值低於或等於200毫克/公斤/天。特別者，後文實施例1中所述化合物在試驗(c)中具有活性其 ED_{50} 值約為12.5毫克/公斤。

根據本發明另一部份提出一種醫藥組合物，其含有如前文所定義的式I噻唑啉衍生物或其醫藥可接受的鹽，與醫藥可接受的稀釋劑或載體締合者。

該組合物可為適合經口給藥的形式例如錠劑或膠囊劑，供非經腸注射(包括靜脈內，皮下，肌肉內，血管內或注射)的形式如無菌溶液，懸浮液或乳液，供局部給藥之形式如軟膏或乳膏，或供直腸給藥之形式如栓藥。

一般而言上述組合物可用習用賦形劑以習用方式製備成。

該噻唑啉衍生物通常是以在5-10000毫克/平方尺動物體面積，如約0.1-200毫克/公斤範圍內的單位劑量給溫血動物服用，且此劑量通常可提供治療有效的劑量。一單位劑量形式例如錠劑或膠囊通常含有例如1-250毫克的活性成份。較佳者係採用1-100毫克/公斤範圍內的每日劑量。對於實施例1的噻唑啉衍生物或其醫藥可接受鹽，可採用約1至20毫克/公斤，較佳者1至5毫克/公斤的每日劑量。不過，該每日劑量必須依被處理的宿主，特殊給藥途徑和被治療的疾病之嚴重性等而變異。因此最佳劑量係由正治療任何特殊患者的醫師來決定的。

根據本發明另一部份提出前文所定義的式I噻唑啉衍生物在治療人類或動物體的方法中之用途。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(26)

我們發現本發明化合物擁有抗增生性質例如抗癌性質，其據信是來自其所具之第I類受體酪胺酸激酶抑制活性。因此本發明化合物預期可用以治療由第I類受體酪胺酸激酶所單獨地或部份地促成之疾病或醫事狀況，亦即該等化合物用來在需要這種治療的溫血動物體內產生第I類受體酪胺酸激酶抑制效應。因此，本發明化合物提供一種治療惡質細胞增生的方法，其特徵在於抑制第I類受體酪胺酸激酶，亦即該化合物可用來產生經由單獨地或部份地抑制第I類受體酪胺酸激酶而促成的抗增生效應。因此之故，本發明化合物預期可用來經由提供抗增生效應而治療牛皮癬及/或癌症，特別是在第I類受體酪胺酸激酶過敏性癌症的治療中例如乳癌，肺癌，結腸癌，直腸癌，胃癌，前列腺癌，膀胱癌，胰癌和卵巢癌等。

因此根據本發明此一部份提出前文所定義的式I噻唑啉衍生物或其醫藥可接受鹽在製造於溫血動物例如人體內產生抗增生效應所用醫藥之用途。

根據本發明此部份的另一特項提出一種在需要這種治療的溫血動物例如人體內產生抗增生效應之方法，其包括給該動物服用有效量的上文剛定義過的噻唑啉衍生物。

如上文提及者，治療或預防治療一特殊增生性疾病所需劑量的大小必須依被治療的宿主，給藥途徑和被治療的疾病之嚴重性而變異。可以採用在例如1-200毫克/公斤，較佳者1-100毫克/公斤，更佳者1-10毫克/公斤範圍內的單位劑量。

五、發明說明(27)

上文所定義的抗增生治療可為唯一治療法之方式應用或可在除了本發明噻唑啉衍生物之外還用到一或多種別的抗腫瘤物質例如細胞毒性或細胞抑制性抗腫瘤物質例如選自下列之中者：有絲分裂抑制劑例如長春化鹼，vindesine和vinorelbine；微管蛋白分解抑制劑例如taxol；烷基化劑例如順氣氮鉑，carboplatin和環磷醯胺；抗代謝劑例如5-氟尿嘧啶，tegafur，氮甲蝶呤，胞嘧啶阿糖苷和羥脲例如歐洲專利申請第239362號中所揭示的較佳抗代謝劑例如N-{5-[N-(3,4-二氫-2-甲基-4-氧基噻唑啉-6-基甲基)-N-甲胺基]-2-噻吩甲醯基}-L-穀胺酸；夾間抗生素例如阿黴素(adriamycin)，絲裂黴素和博來黴素(bleomycin)；酵素例如天冬醯胺酶；拓撲異構酶抑制劑例如etoposide和喜樹鹼；生物回應改質劑例如干擾素；抗激素例如抗雌激素如tamoxifen；例如抗雄激素如4'-氟基-3-(4-氟苯磺醯基)-2-羥基-2-甲基-3'-(三氟甲基)-丙醯替苯胺，或例如LHRH拮抗劑或LHRH激動劑例如goserelin, leuprorelin或buserelin，及激素合成抑制劑例如芳香酶抑制劑如歐洲專利申請第0296749號中所揭示者，如2,2'-[5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)-1,3-伸苯基]二-(2-甲基丙脞)，及如5 α -還原酶的抑制劑例如17 β -(N-第三丁基胺甲醯基)-4-氮雜-5 α -雄-1-烯-3-酮。這種聯合治療可以經由同時，依序或分開給用個別治療成份而達到。根據本發明此部份提出醫藥產品，其含有前文定義的式I噻唑啉衍生物及前文所定義用以共同治療癌症之另一抗腫瘤物質。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(28)

如上文所述者，本發明界定的噻唑啉衍生物為有效的抗癌劑，該性質據信是來自其第I類受體酪胺酸激酶抑制性質。本發明這種噻唑啉衍生物預期可擁有廣範圍的抗癌性質，因第I類受體酪胺酸激酶涉及許多常見的人類癌症中之故，例如白血病和乳癌，肺癌，結腸癌，直腸癌，胃癌，前列腺癌，膀胱癌，胰癌和卵巢癌。因此預期本發明噻唑啉衍生物擁有對抗這些癌症的抗癌活性。此外也預期本發明噻唑啉衍生物擁有可在組織例如肝，腎，前列腺和胰等之中對抗一範圍的白血病，淋巴惡質病和固體腫瘤例如癌和肉瘤等之活性。

另外也預期本發明噻唑啉衍生物擁有對抗其他涉及過份細胞增生的病症例如牛皮癬和良性前列腺肥大症(BPH)之活性。

此外也預期本發明噻唑啉衍生物可用來治療其他的細胞生長病症，其中涉及透過受體酪胺酸激酶或非受體酪胺酸激酶包括至今尚未鑑定的酪胺酸激酶之不正常細胞訊息。這種病症包括例如發炎，血管生成，血管再狹窄，免疫學疾病，胰炎，腎疾病和胚細胞熟化與移植等。

本發明至此要用下列非限制性實施例予以闡述，其中除非另外述及，否則：

(i)蒸發係用真空旋轉蒸發而進行的且在過濾脫除殘留固體例如脫水劑之後進行收拾處理程序，其中除非另外提及，否則都是用硫酸鎂作為有機溶液的脫水劑；

(ii)操作都是在周溫下，亦即在18-25°C範圍內及惰性氣

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (29)

體如氫氣之氣圍下進行的：

(iii)管柱層析術(快速程序)和中壓液相層析術(MPLC)都是在得自 E. Merck, Darmstadt, Germany 的 Merck Kieselgel 氧化矽 (Art. 9385) 或 Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303) 逆相氧化矽上進行的。

(iv)產率僅供闡示用而不一定是最大可得值；

(v)熔點是用 Mettler SP62 自動熔點設備，油浴設備或 Koffler 電熱板設備測定的。

(vi)式 I 終端產物的構造係用核磁共振(NMR)(通常為質子)和質譜技術予以確定的；質子磁共振化學偏移值係在 δ 規上測量而譜峰多重性的表示如下：s，單線；d，雙線；t，三線；m，多線，除非另外提及否則係將式 I 終端產物溶解在 CD_3SOCD_3 中測定 NMR 值；

(vii)中間體通常不完全鑑定且其純度係用薄層層析術(TLC)，紅外線(IR)或 NMR 分析予以估測的；

(viii)使用下列縮寫：

DMF N,N-二甲基甲醯胺；

DMSO 二甲亞砜；

THF 四氫呋喃；

DMA N,N-二甲基乙醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(30)

實施例1

將4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-羥基-7-甲氧基喹唑啉(1克)，3-嗎福啉基丙基氯(J. Amer. Chem. Soc., 1945, 67, 736; 0.62克)，碳酸鉀(2.5克)和DMF(50毫升)的混合物攪拌加熱到80°C 2小時。加入另一份(0.1克)的3-嗎福啉基丙基氯並將混合物加熱到80°C 1小時。過濾混合物並蒸發濾液。剩餘物以管柱層析術用4:1乙酸乙酯和甲醇作為洗提劑純化之。所得物質用甲苯再結晶。如此得到4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎福啉基丙氧基)喹唑啉(0.69克，50%) m.p. 119-120°C；

NMR光譜：2.0 (m, 2H), 2.45 (m, 6H), 3.6 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.2 (t, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.8 (m, 2H), 8.1 (m, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.5 (s, 1H)；

元素分析：實測值C, 58.7; H, 5.3; N, 12.2;

$C_{22}H_{24}ClFN_4O_3$ ：需要C, 59.1; H, 5.4; N, 12.5%。

因為起始物的4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-羥基-7-甲氧基喹唑啉係依下述製得者：

於攪拌中的甲烷磺酸(175毫升)中分部份加入6,7-二甲氧基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(歐洲專利申請第0 566 226號，實施例1：26.5克)。加入L-甲硫胺酸(22克)並將所得混合物攪拌加熱至回流5小時。將混合物冷卻至周溫並倒在冰/水混合物(750毫升)上。添加濃(40%)氫氧化鈉水溶液中中和該混合物。分出沉澱物，用水洗後乾燥。如此得到6-羥基-7-甲氧基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(11.5克)。

五、發明說明(31)

在重複前述反應後，將6-羥基-7-甲氧基-3,4-二氫喹啉-4-酮(14.18克)，乙酸酐(110毫升)和吡啶(14毫升)的混合物攪拌加熱到100°C 2小時。將混合物倒在冰/水混合物(200毫升)之上。分出沉澱物，用水洗並乾燥。如此得到6-乙醯氧基-7-甲氧基-3,4-二氫喹啉-4-酮(13克，75%)；

NMR光譜：2.3 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 7.3 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 12.2 (broad s, 1H)。

在重複前述諸步驟之後，將6-乙醯氧基-7-甲氧基-3,4-二氫喹啉-4-酮(15克)，亞磺醯氯(215毫升)和DMF (4.3毫升)的混合物攪拌加熱至90°C 4小時。將混合物冷卻至周溫並蒸掉亞磺醯氯。如此得到6-乙醯氧基-4-氯-7-甲氧基喹啉，鹽酸鹽，其不再純化即使用。

將如此所得物質，3-氯-4-氯苯胺(9.33克)和異丙醇(420毫升)的混合物攪拌加熱到90°C 5小時。將混合物冷卻至周溫並分出沉澱物，用異丙醇和甲醇輪流洗後予以乾燥。如此得到

6-乙醯氧基-4-(3'-氯-4'-氯苯胺基)-7-甲氧基喹啉鹽酸鹽(14克，56%)；

NMR光譜：2.4 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 7.5 (t, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 11.5 (broad s, 1H)。

於所得物質和甲醇(520毫升)的混合物在攪拌下加入濃氫氧化銨水溶液(30%重量/體積，7.25毫升)。將該混合物置於周溫下攪拌17小時後，加熱至100°C 1.5小時。將混合物

五、發明說明(32)

冷卻，分出沉澱物並予以乾燥。如此得到4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-羥基-7-甲氧基喹唑啉(10.62克，95%)，m.p. > 270°C(分解)；

NMR光譜：4.0 (s, 3H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.2 (m, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.65 (s, 1H)。

實施例2

將4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-羥基-7-甲氧基喹唑啉(1.14克)，2-(吡咯啉-1-基)乙基氯鹽酸鹽(0.607克)，碳酸鉀(3克)和DMF(28.5毫升)的混合物攪拌加熱至90°C 5小時。將混合物冷卻至周溫並倒在水中。分出沉澱物，乾燥並以管柱層析術用9:1的二氯甲烷/甲醇混合物作為洗提劑予以純化。將如此所得物質用乙醇再結晶。如此得到4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(2-吡咯啉-1-基乙氧基)喹唑啉(0.813克，55%)，m.p. 187-188°C；

NMR光譜：1.7 (m, 4H), 2.6 (m, 4H), 2.9 (t, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.2 (t, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.8 (m, 2H), 8.1 (m, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.5 (s, 1H)；

元素分析：實測值C, 60.1; H, 5.4; N, 13.4;

C₂₁H₂₂ClFN₄O₂要求C, 60.5; H, 5.3; N, 13.4%。

實施例3

將4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-羥基-7-甲氧基喹唑啉(1.62克)，2-嗎福啉基乙基氯鹽酸鹽(0.95克)，碳酸鉀(3.6克)和DMF(40毫升)的混合物攪拌加熱至90°C 1.5小時。將該混合

五、發明說明(33)

物冷卻至周溫後倒在水中。分離出沉澱物，乾燥並以管柱層析術用9:1的二氯甲烷/甲醇混合物作為洗提劑予以純化。將如此得到的物質用異丙醇再結晶，如此得到4-(3'-氯-4'-氯苯胺基)-7-甲氧基-6-(2-嗎福啉基乙氧基)喹啉(1.2克，55%)，m.p. 229-230°C。

NMR光譜：2.6 (m, 4H), 2.85 (t, 2H), 3.6 (m, 4H), 3.9 (s, 3H), 4.3 (t, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.8 (m, 2H), 8.1 (m, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.5 (s, 1H)；

元素分析：實測值C, 57.5; H, 4.9; N, 12.7；

$C_{21}H_{22}ClFN_4O_3 \cdot 0.25H_2O$ 要求C, 57.6; H, 5.1; N, 12.8%。

實施例4

將1-甲基六氫吡啶(43毫升)，6-(2-溴乙氧基)-4-(3'-氯-4'-氯苯胺基)-7-甲氧基喹啉(1.6克)和乙醇(48毫升)的混合物攪拌加熱至回流20小時。將混合物蒸發並將剩餘物以管柱層析術用4:1二氯甲烷/甲醇混合物作為洗提劑予以純化。將所得物質溶解在二氯甲烷/甲醇混合物中並加入飽和碳酸氫鈉水溶液。將混合物攪拌加熱至回流。將該混合物冷卻至周溫，分出沉澱物並予以乾燥。如此得到4-(3'-氯-4'-氯苯胺基)-7-甲氧基-6-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙氧基]喹啉(0.956克，58%)，m.p. 88-92°C；

NMR光譜：2.15 (s, 3H), 2.3 (broad m, 4H), 2.5 (broad m, 4H), 2.8 (t, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.2 (t, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.8 (m, 2H), 8.1 (m, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.5 (s, 1H)；

元素分析：實測值C, 57.3; H, 5.6; N, 15.1；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(34)

$C_{22}H_{25}ClFN_5O_2 \cdot 0.75H_2O$ 要求 C, 57.5; H, 5.8; N, 15.2%。

用為起始物的 6-(2-溴乙氧基)-4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基喹啉係依下述製得者：

將 4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-羥基-7-甲氧基喹啉(10克)，1,2-二溴乙烷(27毫升)，碳酸鉀(20克)和 DMF(1升)的混合物攪拌加熱至 $85^{\circ}C$ 2.5 小時。過濾混合物並蒸發濾液。剩餘物用管柱層析術以乙酸乙酯為洗提劑予以純化。如此得到 6-(2-溴乙氧基)-4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基喹啉(10.26克，77%)，m.p. $232^{\circ}C$ (分解)；

NMR 光譜：3.9 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.5 (m, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.1 (m, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.5 (s, 1H)；

元素分析：實測值 C, 48.0; H, 3.3; N, 9.8；

$C_{17}H_{14}BrClFN_3O_2$ 要求 C, 47.9; H, 3.3; N, 9.8%。

實施例 5

將二-(2-甲氧基乙基)胺(1.66毫升)，6-(2-溴乙氧基)-4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基喹啉(1.6克)和乙醇(48毫升)的混合物攪拌加熱至回流 18 小時。加入第二份(0.53毫升)的二-(2-甲氧基乙基)胺並將混合物再加熱回流 18 小時。蒸發該混合物並將剩餘物以乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液予以配分。有機相經脫水(Na_2SO_4)後蒸發。剩餘物以管柱層析術用 97:3 二氯甲烷/甲醇混合物作為洗提劑予以純化。將如此得到的物質溶於異丙醇中，加入水並將混合物攪拌 1 小時。分離出沉澱物並予以乾燥。如此得到 4-(3'-氯-4'-氟

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (35)

苯胺基)-7-甲氧基-6-{2-[二-(2-甲氧基乙基)胺基]乙氧基}喹啉(0.95克, 53%), m.p. 73-74°C ;

NMR光譜 : 2.6 (t, 4H), 3.05 (t, 2H), 3.25 (s, 6H), 3.45 (t, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.2 (t, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.8 (m, 2H), 8.1 (m, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.5 (s, 1H) ;

元素分析 : 實測值C, 56.2; H, 6.2; N, 11.3 ;

$C_{23}H_{28}ClFN_4O_4 \cdot 0.7 H_2O$ 要求C, 56.2; H, 6.0; N, 11.4%。

實施例6

將4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-羥基-7-甲氧基喹啉(3克), 2-二甲胺基乙基氯鹽酸鹽(1.5克), 碳酸鉀(7.5克)和DMF(60毫升)的混合物攪拌加熱至80°C 5小時。將混合物冷卻至周圍溫度並倒在水中。分離出沉澱物並予以乾燥。將如此得到的物質以管柱層析術用9:1二氯甲烷/甲醇混合物為洗提劑予以純化。如此所得物質以乙醇研析後用含水乙醇再結晶。依此得到4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-(2-二甲胺基乙氧基)-7-甲氧基喹啉(1.7克, 46%), m.p. 133-135°C ;

NMR光譜 : 2.3 (s, 6H), 2.75 (t, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.25 (t, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.4 (t, 1H), 8.1 (m, 2H), 8.5 (s, 1H), 9.5 (broad s, 1H) ;

元素分析 : 實測值C, 58.2; H, 5.2; N, 14.3 ;

$C_{19}H_{20}ClFN_4O_2$ 需要C, 58.4; H, 5.1; N, 14.3%。

實施例7

將4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-羥基-7-甲氧基喹啉(1.5克), 2-二甲胺基乙基氯鹽酸鹽(0.82克), 碳酸鉀(3.5克)和

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (36)

DMF (38毫升)的混合物攪拌加熱至90°C 2小時。將該混合物冷卻至周溫並倒在冰(75毫升)上。分離出沉澱物，用2:1異丙醇/水混合物再結晶並乾燥。如此得到4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-(2-二乙胺基乙氧基)-7-甲氧基喹啉(0.98克，50%)，m.p. 154-156°C；

NMR光譜：1.0 (t, 6H), 2.6 (m, 4H), 2.9 (t, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.2 (t, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.8 (m, 2H), 8.1 (m, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.5 (s, 1H)；

元素分析：實測值C, 60.0; H, 5.7; N, 13.2；

$C_{21}H_{24}ClFN_4O_2$ 需要C, 60.2; H, 5.8; N, 13.4%。

實施例 8

將4-(2',4'-二氟苯胺基)-6-羥基-7-甲氧基喹啉(1.36克7,3-二甲胺基丙基氯鹽酸鹽(0.82克)，碳酸鉀(3克)和DMF(50毫升)的混合物攪拌加熱至80°C 4小時。將混合物冷卻至周溫並於乙酸乙酯與水之間配分。有機相用水草洗後，脫水($MgSO_4$)並蒸發。剩餘物於己烷/乙酸乙酯混合物之下研析。如此得到4-(2',4'-二氟苯胺基)-6-(3-二甲胺基丙氧基)-7-甲氧基喹啉(0.56克，32%)，m.p. 131-134°C；

NMR光譜：1.85-2.05 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.42 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.16 (t, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.5 (broad s, 1H)；

元素分析：實測值C, 60.9; H, 5.7; N, 14.1；

$C_{20}H_{22}F_2N_4O_2 \cdot 0.3H_2O$ 需要C, 61.0; H, 5.7; N, 14.2%。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(37)

用為起始物的4-(2',4'-二氟苯胺基)-6-羥基-7-甲氧基喹啉係依下述得到者：

將6-乙醯氧基-4-氯-7-甲氧基喹啉鹽酸鹽(5.4克)，2,4-二氟苯胺(2.5毫升)和異丙醇(100毫升)攪拌加熱回流2小時。分出沉澱物，用丙醇和乙醚洗後予以乾燥。如此得到6-乙醯氧基-4-(2',4'-二氟苯胺基)-7-甲氧基喹啉鹽酸鹽(3.9克，53%)，m.p. 207-210°C；

NMR光譜：2.4 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 7.25 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 11.6 (broad s, 1H)。

將一份(3.7克)如此所得物質，濃氫氧化銨水溶液(30%重量/體積，2毫升)和甲醇(140毫升)的混合物置於周溫下攪拌2小時。分出沉澱物並用乙醚洗。如此得到4-(2',4'-二氟苯胺基)-6-羥基-7-甲氧基喹啉(1.3克，40%)；

NMR光譜：3.97 (s, 3H), 7.1 (m, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 9.65 (broad s, 1H)。

實施例9

將4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-(2,3-環氧基丙氧基)-7-甲氧基喹啉(2克)，嗎福啉(0.5毫升)和異丙醇(20毫升)的混合物攪拌加熱回流1小時。將混合物冷卻至周溫並蒸發。剩餘物以管柱層析術用9:1二氯甲烷/甲醇為洗提劑予以純化。將如此得到的物質用乙酸乙酯再結晶。如此得到4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-(2-羥基-3-嗎福啉基丙氧基)-7-甲氧基喹啉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(38)

啉(1.4克, 57%), m.p. 206-207°C ;

NMR光譜 : 2.5 (broad m, 6H), 3.6 (t, 4H), 3.9 (s, 3H), 4.1 (broad m, 3H), 5.0 (broad m, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.8 (m, 2H), 8.1 (m, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.5 (s, 1H) ;

元素分析 : 實測值C, 57.0; H, 5.2; N, 11.9 ;

$C_{22}H_{24}ClFN_4O_4$ 需要C, 57.1; H, 5.2; N, 12.1%。

用為起始物的4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-(2,3-環氧基丙氧基)-7-甲氧基喹啉係依下述而得者 :

將4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-羥基-7-甲氧基喹啉(5克), 2,3-環氧基丙基溴(1.6毫升), 碳酸鉀(5克)和DMSO(50毫升)的混合物置於周溫下攪拌16小時。將該混合物倒在冰/水混合物上。分出沉澱物, 用水洗並乾燥。如此得到所需起始物, 其不再純化即使用而有下列特性數據 :

m.p. 125-126°C (分解) ;

NMR光譜 : 2.8 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 4.1 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.1 (m, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.5 (s, 1H)。

實施例10

將嗎福啉(13.75毫升), 6-(3-溴丙氧基)-4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基喹啉(2.94克)和DMF(67毫升)的混合物置於周溫下攪拌30分鐘。將混合物以乙酸乙酯與水配分。有機相用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水萃洗後, 脫水(Na_2SO_4)並蒸發。剩餘物以管柱層析術用9:1二氯甲烷/甲醇混合物作為洗提劑予以純化。所得物質用甲苯再結晶。如此得到

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(39)

4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎福啉基丙氧基)噻唑啉(0.78克, 27%);

NMR光譜: 2.0 (m, 2H), 2.45 (m, 6H), 3.6 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.2 (t, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.8 (m, 2H), 8.1 (m, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.5 (s, 1H)。

用為起始物的6-(3-溴丙氧基)-4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基噻唑啉係依下文得到者:

將4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-羥基-7-甲氧基噻唑啉(2克), 1,3-二溴丙烷(6.36毫升), 碳酸鉀(4克)和DMF(200毫升)的混合物置於周溫下攪拌1小時。過濾混合物並蒸發濾液。剩餘物以管柱層析術用乙酸乙酯作為洗提劑予以純化。如此得到6-(3-溴丙氧基)-4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基噻唑啉, 全量產率, 其不再純化即使用;

NMR光譜: 2.4 (m, 2H), 3.7 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.3 (t, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.8 (m, 2H), 8.1 (m, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.5 (s, 1H)。

實施例11

將嗎福啉(0.17毫升), 6-(2-溴乙氧基)-4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基噻唑啉(0.4克)和乙醇(12毫升)的混合物攪拌加熱回流27小時。將混合物蒸發並將剩餘物以乙酸乙酯與水配分。有機相用水和鹽水萃洗後, 脫水(Na_2SO_4)並蒸發。剩餘物以管柱層析術用9:1二氯甲烷/甲醇為洗提劑予以純化。如此得到4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(2-嗎福啉基乙氧基)噻唑啉(0.14克, 35%);

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(40)

NMR光譜：2.6 (m, 4H), 2.85 (t, 2H), 3.6 (m, 4H), 3.9 (s, 3H), 4.3 (t, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.8 (m, 2H), 8.1 (m, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.5 (s, 1H)。

實施例12

將4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-羥基-7-甲氧基喹啉(1.1克)，3-二乙胺基丙基氯鹽酸鹽(0.7克)，碳酸鉀(3克)和DMF(30毫升)的混合物攪拌加熱至80°C 3小時。將混合物冷卻至周溫並過濾。將濾液蒸發並將剩餘物以管柱層析術用4:1二氯甲烷/甲醇混合物為洗提劑予以純化。將如此得到的物質置於5:1甲醇/水混合物下研析。將如此所得固體乾燥。如此得到4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-(3-二乙胺基丙氧基)-7-甲氧基喹啉(1.03克，70%)；

NMR光譜：0.95 (t, 6H), 1.9 (m, 2H), 2.5 (m, 6H), 3.95 (s, 3H), 4.2 (t, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.8 (m, 2H), 8.1 (m, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.5 (s, 1H)。

元素分析：實測值C, 59.4; H, 6.2; N, 12.5；

$C_{22}H_{26}ClFN_4O_2 \cdot 0.7H_2O$ 需要C, 59.4; H, 6.2; N, 12.6%。

實施例13

將4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-羥基-7-甲氧基喹啉(1.28克)，3-(吡咯啉-1-基)丙基氯鹽酸鹽(Chem. Abs., 82, 57736; 1.5克)，碳酸鉀(2.8克)和DMF(20毫升)的混合物攪拌加熱至80°C 5小時。將混合物冷卻至周溫並於乙酸乙酯與水之間配分。有機相經水萃洗後，脫水($MgSO_4$)並蒸發。剩餘物以管柱層析術用20:3二氯甲烷/甲醇混合物作為洗提劑予

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(41)

以純化。如此所得物質(1.1克)在乙酸乙酯下研析後得到4-(3'-氯-4'-氯苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)喹啉(0.094克)。將有機溶液蒸發並用乙腈將剩餘固體再結晶。如此得到第二份(0.85克)的相同產物。該物質具有下列特性數據：-

m.p. 159-161°C；

NMR光譜：1.95 (m, 4H), 3.3 (m, 6H), 3.95 (s, 3H), 4.2 (t, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.9 (m, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.2 (m, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.8 (broad s, 1H)；

元素分析：實測值C, 61.0; H, 5.7; N, 13.1；

$C_{22}H_{24}ClFN_4O_2$ 需要C, 61.3; H, 5.6; N, 13.0%。

實施例14

將4-(2',4'-二氯苯胺基)-6-羥基-7-甲氧基喹啉(2.5克)，3-嗎福啉基丙基氯鹽酸鹽(1.6克)，碳酸鉀(6克)和DMF(100毫升)攪拌加熱到60°C 1小時。將混合物冷卻至周溫並於乙酸乙酯與水之間配分。有機相經水和鹽水萃取後，脫水($MgSO_4$)並蒸發。剩餘物以管柱層析術用9:1二氯甲烷/甲醇混合物為洗提劑予以純化。如此得到4-(2',4'-二氯苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎福啉基丙氧基)喹啉(1.05克，30%)，m.p. 151-153°C；

NMR光譜：2.0 (m, 2H), 2.35-2.67 (m, 6H), 3.58 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.16 (t, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 9.4 (broad s, 1H)；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(42)

元素分析：實測值C, 61.4; H, 5.5; N, 12.8;

$C_{22}H_{24}F_2N_4O_3$ 需要 C, 61.4; H, 5.6; N, 13.0%。

實施例 15

將 4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-羥基-7-甲氧基喹啉(1.24克)，2-(咪唑-1-基)乙基氯(歐洲專利申請第 0421210 號；2.51 克)，碳酸鉀(1.5 克)和 DMF(31 毫升)的混合物攪拌加熱至 90 °C 4 小時後，貯存在室溫下 16 小時。將混合物倒在冰/水混合物內。分出沉澱物，乾燥並用管柱層析術以 9:1 二氯甲烷/甲醇混合物為洗提劑予以純化。將如此得到的固體在甲醇下研析。如此得到 4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-(2-咪唑-1-基乙氧基)-7-甲氧基喹啉(0.55 克，34%)，m.p. 239-241 °C；

NMR 光譜：4.0 (s, 3H), 4.4 (t, 2H), 4.5 (t, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.1 (m, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.5 (s, 1H)；

元素分析：實測值C, 57.5; H, 4.3; N, 16.7；

$C_{20}H_{17}ClFN_5O_2$ 需要 C, 58.0; H, 4.1; N, 16.9%。

實施例 16

將咪唑(0.128 克)，6-(2-溴乙氧基)-4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基喹啉(0.4 克)和乙醇(12 毫升)的混合物攪拌加熱至回流 66 小時。將混合物蒸發並將剩餘物於乙酸乙酯與水之間配分。有機相經水萃洗後，脫水(Na_2SO_4)並蒸發。剩餘物以管柱層析術用 9:1 二氯甲烷/甲醇為洗提劑予以純化。如此得到 4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-(2-咪唑-1-基乙氧基)-7-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (43)

甲氧基喹啉(0.13克, 33%);

NMR光譜: 4.0 (s, 3H), 4.4 (t, 2H), 4.5 (t, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.1 (m, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.5 (s, 1H)。

實施例 17

將4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-羥基-7-甲氧基喹啉(2克), 3-二甲胺基丙基氯鹽酸鹽(0.99克), 碳酸鉀(5克)和DMF(100毫升)的混合物攪拌加熱至90°C 2小時。將混合物冷卻至周溫後倒在水中。分出沉澱物並用甲苯再結晶。將所得固體以管柱層析術用極增極性的二氯甲烷/甲醇混合物為洗提劑予以純化。如此得到4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-(3-二甲胺基丙氧基)-7-甲氧基喹啉(0.97克);

NMR光譜: 1.95 (m, 2H), 2.2 (s, 6H), 2.45 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.18 (t, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.8 (m, 2H), 8.12 (m, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.5 (s, 1H);

元素分析: 實測值C, 59.1; H, 5.3; N, 13.6;

$C_{20}H_{22}ClFN_4O_2$ 需要C, 59.3; H, 5.5; N, 13.8%。

實施例 18

將4-(3',4'-二氟苯胺基)-6-羥基-7-甲氧基喹啉(1.8克), 3-二甲胺基丙基氯鹽酸鹽(0.94克), 碳酸鉀(4.5克)和DMF(90毫升)的混合物攪拌加熱至90°C 1小時。將混合物冷卻至周溫後倒在水中。分出所得沉澱物並以管柱層析術用4:1二氯甲烷/甲醇混合物為洗提劑予以純化。將如此得到的物質用甲苯再結晶。如此得到4-(3',4'-二氟苯胺基)-6-(3-二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(44)

甲胺基丙氧基)-7-甲氧基喹唑啉(0.93克)；

NMR光譜：2.0 (m, 2H), 2.2 (s, 6H), 2.45 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.2 (t, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.55 (broad s, 1H)；

元素分析：實測值C, 61.6；H, 5.7；N, 14.1；

$C_{20}H_{22}F_2N_4O_2$ 需要C, 61.8；H, 5.7；N, 14.4%。

用為起始物的4-(3',4'-二氟苯胺基)-6-羥基-7-甲氧基喹唑啉係依下述得到的：

將6-乙醚氧基-4-氟-7-甲氧基喹唑啉鹽酸鹽[用6-乙醚氧基-7-甲氧基-3,4-二氫喹唑啉-4-酮(6克)和亞磺酰氯(87毫升)得到的]，3,4-二氟苯胺(2.9毫升)和異丙醇(170毫升)的混合物攪拌加熱回流4小時。分出沉澱物，用異丙醇洗後乾燥。如此得到6-乙醚氧基-4-(3',4'-苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉鹽酸鹽(7.5克)；

NMR光譜：2.4 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 7.45-7.6 (m, 3H), 7.95 (m, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 11.5 (broad s, 1H)。

將如此得到的物質，濃氫氧化銨水溶液(30%重量/體積，3.9毫升)和甲醇(280毫升)的混合物置於周溫下攪拌20小時。分出沉澱物並用甲醇洗。如此得到4-(3',4'-二氟苯胺基)-6-羥基-7-甲氧基喹唑啉(5.5克)；

NMR光譜：4.0 (s, 3H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (q, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.1 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.6 (s, 1H)。

實施例19

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(45)

將4-(3',4'-二氟苯胺基)-6-羥基-7-甲氧基喹啉(1.2克)，3-嗎福啉基丙基氯(0.72克)，碳酸鉀(2克)和DMF(30毫升)的混合物攪拌加熱至80°C 2小時。再加入另一份(0.3克)的3-嗎福啉基丙基氯並將混合物再加熱至80°C 2小時。將該混合物冷卻到周溫，過濾並蒸發濾液。剩餘物以管柱層析術用4:1乙酸乙酯/甲醇混合物為洗提劑予以純化。如此得到4-(3',4'-二氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎福啉基丙氧基)喹啉(0.84克)；

NMR光譜：2.0 (m, 2H), 3.6 (t, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.2 (t, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.55 (s, 1H)；

元素分析：實測值C, 61.1; H, 5.4; N, 12.8；

C₂₂H₂₄F₂N₄O₃需要C, 61.4; H, 5.6; N, 13.0%。

實施例20

將4-(3',4'-二氟苯胺基)-6-羥基-7-甲氧基喹啉(1.2克)，3-二乙胺基丙基氯鹽酸鹽(0.81克)，碳酸鉀(3.5克)和DMF(30毫升)的混合物攪拌加熱至80°C 2小時。將混合物冷卻至周溫，過濾並蒸發。剩餘物以管柱層析術用4:1二氯甲烷/甲醇混合物為洗提劑予以純化。如此得到6-(3-二乙胺基丙氧基)-4-(3',4'-二氟苯胺基)-7-甲氧基喹啉(1.14克)；

NMR光譜：0.8 (t, 6H), 1.8 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.0 (t, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.9 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.4 (broad s, 1H)；

元素分析：實測值C, 63.4; H, 6.3; N, 13.6；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(46)

$C_{22}H_{26}F_2N_4O_2$ 需要 C, 63.4; H, 6.3; N, 13.5%。

實施例 21

將 4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-羥基-7-甲氧基喹唑啉(1.2克), 3-六氫吡啶基丙基氯鹽酸鹽(0.82克), 碳酸鉀(3克)和 DMF (30毫升)的混合物攪拌加熱至 $80^{\circ}C$ 2 小時。將混合物冷卻至室溫, 過濾並蒸發。剩餘物以管柱層析術用 9:1 二氯甲烷/甲醇混合物為洗提劑予以純化。將如此所得固體在乙醚下研析。依此得到 4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-六氫吡啶基丙氧基)喹唑啉(0.94克);

NMR 光譜: 1.4-1.7 (m, 6H), 2.0 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.2 (t, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.8-8.0 (m, 2H), 8.1 (m, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.55 (s, 1H);

元素分析: 實測值 C, 61.8; H, 5.8; N, 12.6;

$C_{23}H_{26}ClFN_4O_2$ 需要 C, 62.1; H, 5.9; N, 12.6%。

實施例 22

將 4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-羥基-7-甲氧基喹唑啉(1.5克), 2-六氫吡啶基乙基氯鹽酸鹽(0.86克), 碳酸鉀(3克)和 DMF (40毫升)的混合物攪拌加熱至 $90^{\circ}C$ 1 小時。將混合物冷卻至室溫並過濾。蒸掉濾液並將剩餘物以管柱層析術用 9:1 二氯甲烷/甲醇混合物為洗提劑予以純化。所得物質用甲苯再結晶。如此得到 4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(2-六氫吡啶基乙氧基)喹唑啉(0.77克);

NMR 光譜: 1.3-1.6 (m, 6H), 2.8 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.25 (t, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.8 (m, 2H), 8.12 (m, 1H),

五、發明說明(47)

8.48 (s, 1H), 9.5 (s, 1H) ;

元素分析：實測值C, 61.0; H, 5.7; N, 13.0 ;

$C_{22}H_{24}ClFN_4O_2$ 需要C, 61.3; H, 5.6; N, 13.0%。

實施例23

將4-(3'-氯-4'-氯苯胺基)-6-羥基-7-甲氧基喹啉(1.5克)，3-(咪唑-1-基)丙基氯(0.67克)，碳酸鉀(3克)和DMF(40毫升)的混合物攪拌加熱至90°C 1小時。加入第二份(0.12克)的丙基氯並將混合物再加熱至90°C 1小時。將混合物冷卻至室溫，過濾並蒸發。剩餘物以管柱層析術用9:1二氯甲烷/甲醇為洗提劑予以純化。如此得到4-(3'-氯-4'-氯苯胺基)-6-(3-咪唑-1-基丙氧基)-7-甲氧基喹啉(0.66克)

NMR光譜：2.5 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.25 (t, 2H), 4.35 (t, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.6 (t, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 8.25 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.7 (broad s, 1H) ;

元素分析：實測值C, 58.2; H, 4.6; N, 16.6 ;

$C_{21}H_{19}ClFN_5O_2 \cdot 0.2H_2O$ 需要C, 58.5; H, 4.5; N, 16.2%。

用為起始物的3-(咪唑-1-基)丙基氯係依下文製得者：

將咪唑(5.4克)/DMF(20毫升)溶液逐滴加到攪拌中的氫化鈉[60%礦油中分散液，3.3克；其經石油醚(b.p. 40-60°C)洗過]/DMF(10毫升)混合物內。將所得溶液加到已在冰浴中冷卻過的3-溴氯丙烷(13克)/DMF(70毫升)溶液中。將混合物置於0°C攪拌1小時。將混合物倒在飽和碳酸氫鈉水溶液中。過濾所得混合物並用乙酸乙酯萃取濾液。將有機萃取液脫水(Na_2SO_4)並蒸發。剩餘物以管柱層析術用9:1二

五、發明說明(48)

氯甲烷/甲醇混合物為洗提劑予以純化。如此得到3-(咪唑-1-基)丙基氯(8.3克)；

NMR光譜：2.2 (m, 2H), 3.55 (t, 2H), 4.1 (t, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.6 (s, 1H)。

實施例24

將1M氯化氫/乙醚溶液(65毫升)加到4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎福啉基丙氧基)喹啉(30.1克)/乙醚(545毫升)/DMF(250毫升)溶液中。將該混合物置於周溫下攪拌1小時。分出沉澱物，用乙醚洗後乾燥。如此得到4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎福啉基丙氧基)喹啉鹽酸鹽(32.1克)，m.p. 251-255°C；

NMR光譜：2.3 (m, 2H), 3.2-3.4 (m, 6H), 3.9 (broad s, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.9 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.2 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.0 (s, 1H)；

元素分析：實測值C, 54.5; H, 5.3; N, 11.7；

$C_{22}H_{24}ClFN_4O_3 \cdot HCl \cdot 0.08H_2O$ 需要C, 54.5; H, 5.2; N, 11.6%。

實施例25

將1M氯化氫/乙醚溶液(15毫升)加到4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎福啉基丙氧基)喹啉(2.2克)/DMF(20毫升)溶液中並將混合物置於周溫下攪拌2小時。分出沉澱物，用乙醚洗後在80°C真空乾燥。如此得到4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎福啉基丙氧基)喹啉二鹽酸鹽(2.3克)；

NMR光譜：2.3 (m, 2H), 3.2-3.6 (m, 6H), 4.0 (m, 7H), 4.35 (t,

五、發明說明(49)

2H), 7.4 (s, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.8 (m, 1H), 8.15 (m, 1H),
8.6 (s, 1H), 8.9 (s, 1H) ;

元素分析：實測值C, 50.7; H, 5.0; N, 10.5; Cl, 13.1 ;

$C_{22}H_{24}ClFN_4O_3 \cdot 2HCl$ 需要C, 50.8; H, 5.0; N, 10.8; Cl, 13.6%。

實施例 26

將 L-(2R,3R)-(+)-酒石酸(1.03克)/THF(50毫升)溶液加到 4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎福啉基丙氧基)喹唑啉(1.53克)/THF(100毫升)溶液中並將混合物置於周溫下攪拌 2 小時。過濾混合物，用 THF 洗後乾燥。如此得到 4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎福啉基丙氧基)喹唑啉二-L-酒石酸鹽(2克)，m.p. 136-140°C (在 111°C 發生相變化)；
NMR 光譜：2.2 (m, 2H), 2.5-2.6 (m, 6H), 3.6 (t, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.2 (t, 2H), 4.3 (s, 4H), 7.2 (s, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.8 (m, 2H), 8.15 (m, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.5 (s, 1H) ;

元素分析：實測值C, 48.8; H, 5.2; N, 7.6 ;

$C_{22}H_{24}ClFN_4O_3 \cdot 2$ 酒石酸 需要C, 48.4; H, 4.6; N, 7.5%。

實施例 27

將反丁烯二酸(0.8克)在二氯甲烷/DMF混合物中的溶液加到 4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎福啉基丙氧基)喹唑啉(1.5克)在二氯甲烷(50毫升)/足以完成溶解的 DMF 之混合物內的溶液中。將該混合物置於周溫下攪拌 2 小時。分出沉澱物，用二氯甲烷洗後乾燥。如此得到 4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎福啉基丙氧基)喹唑啉二-反丁烯二酸鹽(2.12克)，m.p. 199-201°C ;

五、發明說明(50)

NMR光譜：2.0 (m, 2H), 2.5-2.7 (m, 6H), 3.6 (t, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.2 (t, 2H), 6.6 (s, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.8 (m, 2H), 8.2 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.5 (s, 1H)；

元素分析：實測值C, 51.8; H, 4.7; N, 8.3；

$C_{22}H_{24}ClFN_4O_3 \cdot 1H_2O$ 2反丁烯二酸需要C, 51.5; H, 5.2; N, 8.0%。

實施例28

將4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎福啉基丙氧基)-喹唑啉(1.4克)在最少量的THF中之溶液加到檸檬酸(1.5克)/THF(30毫升)溶液中。將所得混合物置於周溫下攪拌16小時。分出沉澱物並在丙酮下研析。如此得到4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎福啉基丙氧基)-喹唑啉，內含1.8當量的檸檬酸(1.3克)，m.p. 160-163°C；

NMR光譜：2.1 (m, 2H), 2.6-2.8 (m, 8H), 3.65 (t, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.2 (t, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.8 (m, 2H), 8.2 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.6 (s, 1H)；

元素分析：實測值C, 50.0; H, 5.2; N, 7.2；

$C_{22}H_{24}ClFN_4O_3 \cdot 1.8$ 檸檬酸需要C, 49.7; H, 4.9; N, 7.1%。

實施例29

將4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎福啉基丙氧基)-喹唑啉(5克)/THF(250毫升)溶液加到攪拌下的甲烷磺酸(2.4克)/THF(100毫升)溶液中。將所得混合物置於周溫下攪拌1小時。分出沉澱物，在丙酮中攪和並再分離。如此得到4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎福啉基丙氧基)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (51)

噻唑啉二-甲烷磺酸鹽(6.5克), m.p. 242-245°C ;

NMR光譜 : 2.3 (m, 2H), 2.45 (s, 6H), 3.0-3.8 (m, 10H), 4.1 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.75 (m, 1H), 8.0 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 9.6 (s, 1H), 11.0 (s, 1H) ;

元素分析 : 實測值C, 44.1; H, 5.2; N, 8.6 ;

$C_{22}H_{24}ClFN_4O_3 \cdot 1.13H_2O \cdot 2CH_3SO_3H$ 需要 C, 43.7; H, 5.2; N, 8.5%。

實施例 30

將 4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎福啉基丙氧基)-噻唑啉(1.5克)在 DMA(10毫升)/二氯甲烷(50毫升)混合物中的溶液加到濃硫酸(1.5毫升)/二氯甲烷(20毫升)混合物中。將所得混合物置於周溫下攪拌 16 小時。分出沉澱物，用丙酮洗後乾燥。如此得到 4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎福啉基丙氧基)噻唑啉二-硫酸鹽(2.7克), m.p. >250°C ;

NMR光譜 : 2.3 (m, 2H), 3.0-3.8 (m, 10H), 4.02 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.77 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.92 (s, 1H) ;

元素分析 : 實測值C, 39.0; H, 4.2; N, 8.2 ;

$C_{22}H_{24}ClFN_4O_3 \cdot 2H_2O \cdot 2H_2SO_4$ 需要C, 38.9; H, 4.75; N, 8.3%。

實施例 31

將 4-甲苯磺酸一水合物(1.12克)/THF(20毫升)溶液加到 4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎福啉基丙氧基)-噻唑

五、發明說明(52)

啉(1.3克)/THF(60毫升)溶液中。將所得混合物置於周溫下攪拌4小時。分出沉澱物，用THF和丙酮輪流洗後乾燥。如此得到4-(3'-氯-4'-氯苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎福啉基丙氧基)-噻唑啉二-4-四苯磺酸鹽(1.54克)m.p. 169-173°C；

NMR光譜：2.3 (m, 8H), 3.0-3.8 (m, 10H), 4.0 (s, 3H), 4.3 (t, 2H), 7.1 (d, 4H), 7.34 (s, 1H), 7.5 (d, 4H), 7.54 (t, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 11.0 (broad s, 1H)；

元素分析：實測值C, 52.8；H, 4.9；N, 6.8；

$C_{22}H_{24}ClFN_4O_3 \cdot 1.5H_2O \cdot 2CH_3C_6H_4SO_3H$ 需要 C, 52.8；H, 5.3；N, 6.85%。

實施例32

下面係闡述供人類治療或預防用的含式I化合物或其醫藥可接受鹽(後文稱化合物X)的代表性醫藥劑形：

(a)	錠劑I	毫克/錠
	化合物X.....	100
	乳糖 Ph.Eur.....	182.75
	Croscarmellose鈉.....	12.0
	玉米澱粉糊(5% w/v糊).....	2.25
	硬脂酸鎂.....	3.0

五、發明說明 (53)

裝

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

(b)	<u>錠劑II</u>	<u>毫克/錠</u>
	化合物X.....	50
	乳糖 Ph.Eur.....	223.75
	Croscarmellose鈉.....	6.0
	玉米澱粉.....	15.0
	聚乙烯基吡咯烷酮.....	2.25
(c)	<u>錠劑III</u>	<u>毫克/錠</u>
	化合物X.....	1.0
	乳糖 Ph.Eur.....	93.25
	Croscarmellose鈉.....	4.0
	玉米澱粉糊(5% w/v糊).....	0.75
	硬脂酸鎂.....	1.0
(d)	<u>膠囊劑</u>	<u>毫克/膠囊</u>
	化合物X.....	10
	乳糖 Ph.Eur.....	488.5
	硬脂酸鎂.....	1.5
(e)	<u>注射液I</u>	<u>(50毫克/毫升)</u>
	化合物X.....	5.0% w/v
	1M氫氧化鈉溶液.....	15.0% w/v
	0.1M鹽酸(用以調pH至7.6)	
	聚乙二醇400.....	4.5% w/v
	注射用水至100%	

五、發明說明(54)

(f)	<u>注射液II</u>	(10毫克/毫升)
	化合物X.....	1.0% w/v
	磷酸鈉BP	3.6% w/v
	0.1M氫氧化鈉溶液.....	15.0% w/v
	注射用水到100%	
(g)	<u>注射液III</u>	(1毫克/毫升),
		緩衝至pH 6)
	化合物X.....	0.1% w/v
	磷酸鈉BP.....	2.26% w/v
	檸檬酸.....	0.38% w/v
	聚乙二醇400.....	3.5 % w/v
	注射用水至100%	

註

上列諸方劑可用醫藥技藝中熟知的慣用程序製得。錠劑(a)-(c)可用慣用手段予以腸溶塗被，例如加上纖維素乙酸酯酞酸酯塗層。

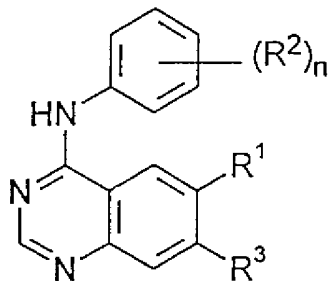
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要 (發明之名稱：喹唑啉衍生物，其製法及含彼等之醫藥組合物。)

本發明係有關式 I 喹唑啉衍生物



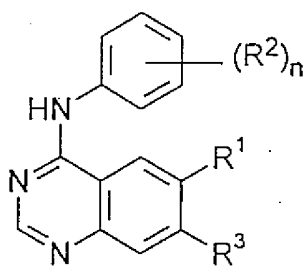
其中 n 為 1, 2 或 3 且各 R² 分別為鹵素基, 三氟甲基或 (1-4C) 烷基;

R³ 為 (1-4C) 烷氧基; 且

R¹ 為二-[(1-4C) 烷基]-胺基-(2-4C) 烷氧基, 吡咯啉-1-基-(2-4C) 烷氧基, 六氫吡啶基-(2-4C) 烷氧基, 嗎福啉基-(2-4C) 烷

英文發明摘要 (發明之名稱: "QUINAZOLINE DERIVATIVES, PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING SAME")

The invention concerns quinazoline derivatives of the formula I



I

wherein n is 1, 2 or 3 and each R² is independently halogeno, trifluoromethyl or (1-4C)alkyl;

R³ is (1-4C)alkoxy; and

R¹ is di-[(1-4C)alkyl]amino-(2-4C)alkoxy, pyrrolidin-1-yl-(2-4C)alkoxy, piperidino-(2-4C)alkoxy, morpholino-(2-4C)alkoxy, piperazin-1-yl-(2-4C)alkoxy, 4-(1-4C)alkylpiperazin-1-yl-(2-4C)alkoxy, imidazol-1-yl-(2-4C)alkoxy, di-[(1-4C)alkoxy-(2-4C)alkyl]amino-(2-4C)alkoxy, thiamorpholino-(2-4C)alkoxy, 1-oxothiamorpholino-(2-4C)alkoxy or 1,1-dioxothiamorpholino-(2-4C)alkoxy,

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

氧基，六氫吡啶-1-基-(2-4C)烷氧基，4-(1-4C)烷基六氫吡啶-1-基-(2-4C)烷氧基，咪唑-1-基-(2-4C)烷氧基，二-[(1-4C)烷氧基-(2-4C)烷基]胺基-(2-4C)烷氧基，噻嗎福啉基-(2-4C)烷氧基，1-氧基噻嗎福啉基-(2-4C)烷氧基或1,1-二氧基噻嗎福啉-(2-4C)烷氧基，

且其中上述含有不接到N或O原子的CH₂(亞甲)基之任何R¹取代基可視情況在該CH₂基上載有羥基取代基；

或其醫藥可接受性鹽；

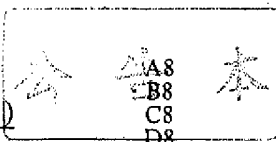
其製備方法，含彼等的醫藥組合物，及彼等化合物所具受體酪胺酸激酶抑制性質在增生性疾病例如癌症的治療中之用途。

英文發明摘要(發明之名稱：)

and wherein any of the above-mentioned R¹ substituents comprising a CH₂ (methylene) group which is not attached to a N or O atom optionally bears on said CH₂ group a hydroxy substituent;

or pharmaceutically-acceptable salts thereof;

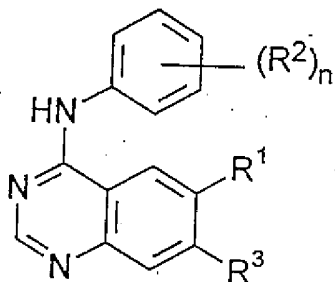
processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them, and the use of the receptor tyrosine kinase inhibitory properties of the compounds in the treatment of proliferative disease such as cancer.



88.10.22 修正
年 月 日 補充

六、申請專利範圍

1. 一種式I喹啉衍生物



其中 n 為 1, 2 或 3 且各 R^2 分別為鹵素；

R^3 為 (C_{1-4}) 烷氧基；且

R^1 為二- $[(C_{1-4})$ 烷基]-胺基- (C_{2-4}) 烷氧基，吡咯啉-1-基- (C_{2-4}) 烷氧基，六氫吡啶基- (C_{2-4}) 烷氧基，嗎福啉基- (C_{2-4}) 烷氧基，六氫吡啶-1-基- (C_{2-4}) 烷氧基，4- (C_{1-4}) 烷基六氫吡啶-1-基- (C_{2-4}) 烷氧基，咪唑-1-基- (C_{2-4}) 烷氧基或二- $[(C_{1-4})$ 烷氧基- (C_{2-4}) 烷基]胺基- (C_{2-4}) 烷氧基，噻嗎福啉基- (C_{2-4}) 烷氧基；

且其中上述含有未接附 N 或 O 原子的 CH_2 (亞甲) 基之任何 R^1 取代基可視情況在該 CH_2 基上帶有羥基取代基；

或其醫藥可接受鹽。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 喹啉衍生物，其中

$(R^2)_n$ 為 3'-氟-4'-氟或 3'-氯-4'-氯；

R^3 為甲氧基；且

R^1 為 2-二甲胺基乙氧基，2-二乙胺基乙氧基，3-二甲胺基丙氧基，3-二乙胺基丙氧基，2-(吡咯啉-1-基)乙氧基，3-(吡咯啉-1-基)丙氧基，2-六氫吡啶基乙氧基，3-六氫吡啶基丙氧基，2-嗎福啉基乙氧基，3-嗎

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

福啉基丙氧基，2-(4-甲基六氫吡咩-1-基)乙氧基，2-(咪唑-1-基)乙氧基，3-(咪唑-1-基)丙氧基，2-[二-(2-甲氧基乙基)胺基]乙氧基或3-嗎福啉基-2-羥基丙氧基；

或其醫藥可接受的一酸-或二酸-加成鹽。

3. 根據申請專利範圍第1項之式I喹啉衍生物，其中 $(R^2)_n$ 為3'-氯，3'-溴，2',4'-二氯，2',4'-二氟，3',4'-二氯，3',4'-二氟，3'-氯-4'-氯或3'-氯-4'-氟；

R^3 為甲氧基；且

R^1 為2-二甲胺基乙氧基，2-二乙胺基乙氧基，3-二甲胺基丙氧基，3-二乙胺基丙氧基，2-(吡咯啉-1-基)乙氧基，3-(吡咯啉-1-基)丙氧基，2-嗎福啉基乙氧基，3-嗎福啉基丙氧基，2-(4-甲基六氫吡咩-1-基)乙氧基，2-(咪唑-1-基)乙氧基，2-[二-(2-甲氧基乙基)胺基]乙氧基或3-嗎福啉基-2-羥基丙氧基；

或其醫藥可接受的酸加成鹽。

4. 根據申請專利範圍第1項之式I喹啉衍生物，其中 $(R^2)_n$ 為3'-氯，3'-溴，2',4'-二氯，2',4'-二氟，3',4'-二氯，3',4'-二氟，3'-氯-4'-氯或3'-氯-4'-氟；

R^3 為甲氧基；且

R^1 為3-二甲胺基丙氧基，3-二乙胺基丙氧基，3-(吡咯啉-1-基)丙氧基，3-嗎福啉基丙氧基或3-嗎福啉基-2-羥基丙氧基；

或其醫藥可接受的酸加成鹽。

六、申請專利範圍

5. 根據申請專利範圍第1項之式I喹唑啉衍生物，其中 $(R^2)_n$ 為 3',4'-二氟，3',4'-二氯，3'-氟-4'-氯或 3'-氯-4'-氟；
 R^3 為甲氧基；且
 R^1 為 3-嗎福啉基丙氧基；
或其醫藥可接受的酸加成鹽。
6. 根據申請專利範圍第1項之式I喹唑啉衍生物，其為：
4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(2-吡咯啉-1-基乙氧基)喹唑啉；
或其醫藥可接受的酸加成鹽。
7. 根據申請專利範圍第1項之式I喹唑啉衍生物，其為：
4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(2-嗎福啉基乙氧基)喹唑啉；
或其醫藥可接受的酸加成鹽。
8. 根據申請專利範圍第1項之式I喹唑啉衍生物，其為：
4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-(3-二乙胺基丙氧基)-7-甲氧基喹唑啉；
或其醫藥可接受的酸加成鹽。
9. 根據申請專利範圍第1項之式I喹唑啉衍生物，其為：
4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)喹唑啉；
或其醫藥可接受的酸加成鹽。
10. 根據申請專利範圍第1項之式I喹唑啉衍生物，其為：
4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-6-(3-二甲胺基丙氧基)-7-甲

六、申請專利範圍

氧基喹啉；

或其醫藥可接受的酸加成鹽。

11. 根據申請專利範圍第1項之式I喹啉衍生物，其為：-
4-(3',4'-二氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎福啉基丙氧基)-
喹啉；

或其醫藥可接受的酸加成鹽。

12. 根據申請專利範圍第1項之式I喹啉衍生物，其為：-
4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-六氫吡啶基丙氧基)-
喹啉；

或其醫藥可接受的酸加成鹽。

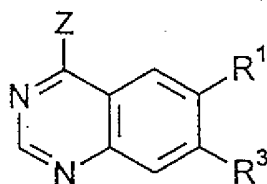
13. 根據申請專利範圍第1項之式I喹啉衍生物，其為：-
4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎福啉基丙氧
基)-喹啉；

或其醫藥可接受的酸加成鹽。

14. 根據申請專利範圍第14項之式I喹啉衍生物，其中該
酸加成塩為鹽酸鹽。

15. 一種製備根據申請專利範圍第1至15項中任一項之式I
喹啉衍生物或其醫藥可接受鹽的方法，其包括：

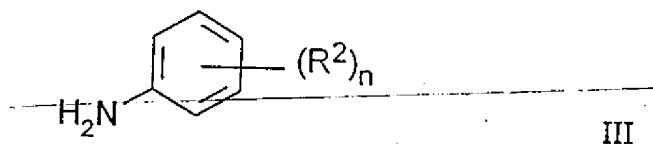
(a) 用式II喹啉



II

式中Z為可取代基；與式III苯胺之反應

六、申請專利範圍



(b) 對於式I中 R^1 為胺基經取代 (C_2-4) 烷氧基的化合物之製備，係將式I中 R^1 為羥基的喹唑啉衍生物烷基化；

(c) 對於式I中 R^1 為胺基-經取代 (C_2-4) 烷氧基的化合物之製備，係用式I中 R^1 為羥基- (C_2-4) 烷氧基的化合物或其反應性衍生物與適當的胺反應；或

(d) 對於式I中 R^1 為羥基-胺基- (C_2-4) 烷氧基的化合物之製備，係用式I中 R^1 為2,3-環氧基丙氧基或3,4-環氧基丁氧基的化合物與適當的胺反應，

且在需要式I喹唑啉衍生物的醫藥可接受鹽時，可經由用該化合物與適當的酸以習用程序反應而製得。

16. 一種用於產生抗增生作用之醫藥組合物，其含有根據申請專利範圍第1至15項中任一項之式I喹唑啉衍生物或其醫藥可接受的鹽，締合著醫藥可接受的稀釋劑或載體。

17. 根據申請專利範圍第1至15項中任一項的式I喹唑啉衍生物或其醫藥可接受的鹽，其係在溫血動物體內產生抗增生作用。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

申請日期	85. 4. 08.
案 號	85104049
類 別	607D-232/84, A61K31/095

修正頁(86年11月) A4
C4

436486

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	喹唑啉衍生物，其製法及含彼等之醫藥組合物
	英 文	"QUINAZOLINE DERIVATIVES, PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING SAME"
二、發明 創作人	姓 名	肯斯·霍金森·吉勃遜
	國 籍	英國
	住、居所	英國赤夏郡麥可烈斯菲德區艾德利公園
三、申請人	姓 名 (名稱)	英商捷利康公司
	國 籍	英國
	住、居所 (事務所)	英國倫敦市史丹霍普路15號
	代 表 人 姓 名	蘇珊·珍·詹德

五、發明說明(1)

本發明係有關喹唑啉衍生物或其醫藥可接受性鹽，其具有抗增生活性例如抗癌活性且因此可用於人體或動物體的治療法之中。本發明也有關該等喹唑啉衍生物的製造方法，含彼等的醫藥組合物及其在製造要於溫血動物例如人的體內產生抗增生效應所用醫藥之用途。

現行對於細胞增生疾病例如牛皮癬和癌症之治療法係利用抑制 DNA 合成的化合物。這種化合物通常對細胞有毒性但其對快速分裂的細胞如腫瘤細胞的毒性效應可能較有效益。另外，以非抑制 DNA 合成作用機制用之抗增生劑方式展現出增進作用選擇性之潛能。

於最近數年內已發現細胞可能經由其 DNA 的一部份轉形成致癌基因而變成致癌性，亦即，該基因在活化後會導致惡性腫瘤細胞之形成 (Bradshaw, Mutagenesis, 1986, 1, 91)。幾種這類致癌基因引起生長因子受體之肽產生。彼等生長因子受體複合物隨後即導致細胞增生的增加。據所知者，例如有幾種致癌基因編碼著酪胺酸激酶酵素且某些生長因子受體也都是酪胺酸激酶 (Yarden et al., Ann. Rev. Biochem., 1988, 57, 443; Larsen et al. Ann. Reports in Med. Chem. 1989, Chpt. 13)。

受體酪胺酸激酶在起始細胞複製的生化學訊號之傳遞中具有重要性。彼等為跨越細胞膜的大型酵素而具有對生長因子例如上皮細胞生長因子 (EGF) 的細胞外結合域和一細胞內部份，其具有作為激酶以使蛋白質內的酪胺酸磷酸化因而影響細胞增生之功能。目前已知有多類受體酪胺酸激

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(4)

體酪胺酸激酶抑制活性。而從歐洲專利申請第 0602851 號更知道在 4-位置有雜芳胺基取代基的某些喹唑啉衍生物也擁有受體酪胺酸激酶抑制活性。

另外從國際專利申請 WO 92/20642 可知某些芳基和雜芳基化合物可抑制 EGF 及 / 或 PDGF 受體酪胺酸激酶。其中有揭示某些喹唑啉衍生物但未提及 4-苯胺基喹唑啉衍生物。

Fry et al., Science, 1994, 265, 1093 揭示出 4-苯胺基喹唑啉衍生物活體外抗增生效應。其中提及化合物 4-(3'-溴苯胺基)-6,7-二甲氧基喹唑啉為 EGF 受體酪胺酸激酶的高效抑制劑。

為 EGF 族受體酪胺酸激酶抑制劑的 4,5-二苯胺基酞醯亞胺衍生物所具活體內抑制效應已證明可對抗人類表皮樣癌 A-431 或人類卵巢癌 SKOV-3 在 BALB/c 裸鼠體內之生長 (Buchdunger et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 1994, 91, 2334)。

此外從歐洲專利申請第 0635507 號可知具有稠合到喹啉喹苯環上的五員或六員環之某些三環化合物擁有受體酪胺酸激酶抑制活性。再者從歐洲專利申請第 0635498 號也知道在 6-位上有一胺基且在 7-位上有一鹵素基的某些喹唑啉衍生物擁有受體酪胺酸激酶抑制活性。

綜上所述皆顯示出第 I 類受體酪胺酸激酶抑制劑經證明可用來治療多種人類癌症。

EGF 型受體酪胺酸激酶也已被顯示涉及非惡質增生症例如牛皮癬 (Elder et al., Science, 1989, 243, 811) 之中。所以預期 EGF 型受體酪胺酸激酶的抑制劑可用來治療過度細胞

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(7)

標準有機化學技術來進行，例如用旋光性起始物合成或經由將外消旋形式之離析。

式 I 噻唑啉在 2-，5-和 8-位上沒有取代基。

此外也要了解者某些式 I 噻唑啉衍生物可能以被溶劑合或未經溶劑合之形式存在，例如水合物形式。要知道者本發明包括所有這種擁有抗增生活性的溶劑合物形式。

上述通基的適當基包括下文所列者。

R^2 為鹵素基時的適當基為例如氟，氯，溴或碘；且當其為 (1-4C) 烷基時為例如甲基，乙基，丙基，異丙基或丁基。

R^3 為 (1-4C) 烷氧基時的適當基為例如甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基或丁氧基。

可能存在於噻唑啉環上的各 R^1 取代基之適當基包括例如：

對於二-[(1-4C) 烷基] 胺

基 (2-4C) 烷氧基：

2-二甲胺基乙氧基，

2-(N-乙基-N-甲胺基) 乙氧基，

2-二乙胺基乙氧基，2-二丙胺基乙

氧基，3-二甲胺基丙氧基，3-二乙

胺基丙氧基，2-二甲胺基丙氧基，

2-二乙胺基丙氧基，1-二甲胺基丙

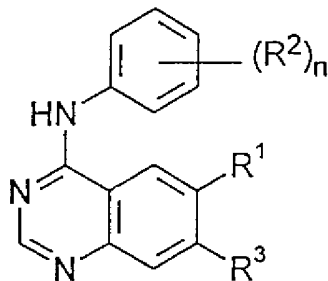
-2-基氧基，1-二乙胺基丙-2-基氧

基，1-二甲胺基-2-甲基丙-2-基氧

基，2-二甲胺基-2-甲基丙氧基，4-

四、中文發明摘要 (發明之名稱：喹唑啉衍生物，其製法及含彼等之醫藥組合物。)

本發明係有關式 I 喹唑啉衍生物



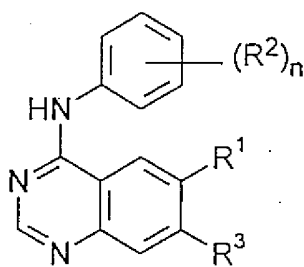
其中 n 為 1, 2 或 3 且各 R^2 分別為鹵素基, 三氟甲基或 (1-4C) 烷基;

R^3 為 (1-4C) 烷氧基; 且

R^1 為二-[(1-4C) 烷基]-胺基-(2-4C) 烷氧基, 吡咯啉-1-基-(2-4C) 烷氧基, 六氫吡啶基-(2-4C) 烷氧基, 嗎福啉基-(2-4C) 烷

英文發明摘要 (發明之名稱: "QUINAZOLINE DERIVATIVES, PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING SAME")

The invention concerns quinazoline derivatives of the formula I

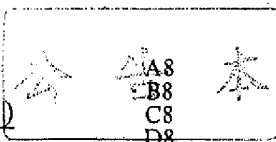


I

wherein n is 1, 2 or 3 and each R^2 is independently halogeno, trifluoromethyl or (1-4C)alkyl;

R^3 is (1-4C)alkoxy; and

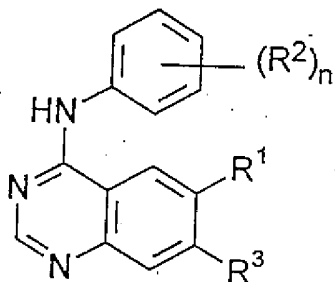
R^1 is di-[(1-4C)alkyl]amino-(2-4C)alkoxy, pyrrolidin-1-yl-(2-4C)alkoxy, piperidino-(2-4C)alkoxy, morpholino-(2-4C)alkoxy, piperazin-1-yl-(2-4C)alkoxy, 4-(1-4C)alkylpiperazin-1-yl-(2-4C)alkoxy, imidazol-1-yl-(2-4C)alkoxy, di-[(1-4C)alkoxy-(2-4C)alkyl]amino-(2-4C)alkoxy, thiamorpholino-(2-4C)alkoxy, 1-oxothiamorpholino-(2-4C)alkoxy or 1,1-dioxothiamorpholino-(2-4C)alkoxy,



88.10.22 修正
年 月 日 補充

六、申請專利範圍

1. 一種式 I 喹啉衍生物



其中 n 為 1, 2 或 3 且各 R^2 分別為鹵素；

R^3 為 (C_{1-4}) 烷氧基；且

R^1 為二- $[(C_{1-4})$ 烷基]-胺基- (C_{2-4}) 烷氧基，吡咯啉-1-基- (C_{2-4}) 烷氧基，六氫吡啶基- (C_{2-4}) 烷氧基，嗎福啉基- (C_{2-4}) 烷氧基，六氫吡啶-1-基- (C_{2-4}) 烷氧基，4- (C_{1-4}) 烷基六氫吡啶-1-基- (C_{2-4}) 烷氧基，咪唑-1-基- (C_{2-4}) 烷氧基或二- $[(C_{1-4})$ 烷氧基- (C_{2-4}) 烷基]胺基- (C_{2-4}) 烷氧基，噻嗎福啉基- (C_{2-4}) 烷氧基；

且其中上述含有未接附 N 或 O 原子的 CH_2 (亞甲) 基之任何 R^1 取代基可視情況在該 CH_2 基上帶有羥基取代基；

或其醫藥可接受鹽。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 喹啉衍生物，其中

$(R^2)_n$ 為 3'-氟-4'-氟或 3'-氯-4'-氯；

R^3 為甲氧基；且

R^1 為 2-二甲胺基乙氧基，2-二乙胺基乙氧基，3-二甲胺基丙氧基，3-二乙胺基丙氧基，2-(吡咯啉-1-基)乙氧基，3-(吡咯啉-1-基)丙氧基，2-六氫吡啶基乙氧基，3-六氫吡啶基丙氧基，2-嗎福啉基乙氧基，3-嗎

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線