

申請日期	87.3.2
案 號	87102P40
類 別	67D 437/06, 513/06, 478/06, A61K 31/395

A4
C4

591030

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	抑制法呢基(farnesyl)轉移酶之經 N-或 C-鍵結的咪唑類取代之 1,8-相併合之喹啉酮(quinolinone)衍生物類
	英 文	Farnesyl transferase inhibiting 1,8-annelated quinolinone derivatives substituted with N- or C-linked imidazoles
二、發明 人	姓 名	1. 范馬克 Marc G. Venet 2. 安派克 Patrick R. Angibaud 3. 林楊可 Yannick A.E. Ligny 4. 彭維吉 Virginie S. Poncelet 5. 沙吉海 Gérard C. Sanz
	國 籍	1-5. 均為法國籍
三、申請人	住、居所	1-5. 均為法國伊絲蒙省卡密地路一號 Janssen-Cilag S.A 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy-Les-Moulineaux Cedex 9, France
	姓 名 (名稱)	比商健生藥品公司 Janssen Pharmaceutica N.V.
三、申請人	國 籍	法國籍
	住、居所 (事務所)	比利時國 B-二三四 0 比爾斯市實河街三十號 Turnhoutseweg 30, B-2340-Beerse, Belgium
三、申請人	代 表 人 姓 名	汪狄克 Dirk Wante

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區)	申請專利，申請日期：	案號：	， ☐ 有 ☐ 無主張優先權
歐洲	西元 1997 年 3 月 10 日	97.200.709.0	
歐洲	西元 1997 年 3 月 10 日	97.200.708.2	

有關微生物已寄存於：，寄存日期：，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

本發明為有關新穎之1,8-連接之2-喹啉酮衍生物、其製備法、包括該新穎化合物之醫藥組合物及以此等化合物作藥劑之用途、以及投予該化合物之治療方法。

致癌基因時常編碼訊息轉導途徑之蛋白質成分而刺激細胞生長及有絲分裂。致癌基因於培育細胞中表現，導致細胞轉形，特徵在於細胞能生長於軟瓊脂，且細胞因缺乏非轉形細胞展現之接觸性抑制而濃厚聚集生長。有些致癌基因之突變及／或過度表現常帶給人類癌症。已知ras乃致癌基因之一特定組員，已於哺乳類、鳥類、昆蟲類、軟體動物類、植物類、真菌類及酵母菌類中鑑別得之。哺乳類ras之致癌基因組群由三個主要組員（“等型”）：H-ras、K-ras及N-ras致癌基因構成。此等ras致癌基因編碼密切相關之蛋白質，一般已知如P^{21ras}。一旦與質膜附著，突變型或致癌型之P^{21ras}會提供惡性腫瘤細胞轉形及難控制生長之訊息。為達如此轉形之可能性，則P^{21ras}致癌蛋白之前體必須對位於羧基末端四胜肽之半胱胺酸殘基，進行酵素催化性法呢基化反應。因此，催化如此修飾之酵素（即法呢基蛋白轉移酶）的抑制劑，會防止P^{21ras}之膜附著，且阻止經ras-轉形之腫瘤異常生長。於是，此項技藝咸認法呢基轉移酶抑制劑極有用作由ras助成轉形之腫瘤的抗癌劑。

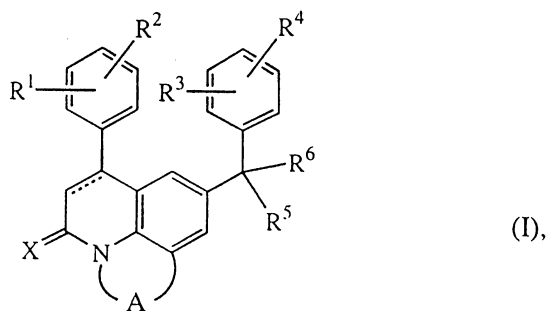
由於ras之突變致癌型時常發現於許多人類癌症，最常見於大於50%之結腸癌及胰臟癌（kohl等著，科學（Science），260卷，1834頁-1837頁，1993年），已提示法呢基轉移酶抑制劑對抗此等類型癌症非常有用。

五、發明說明 (2)

於EP-0,371,564號中，記述經（1H-唑-1-基甲基）取代之喹啉及喹啉酮衍生物會抑制視黃酸之原生質消除作用。某些此等化合物亦具有抑制黃體酮形成雄激素之能力及／或芳香酶酵素複合物之抑制作用。

意外地，發現本新穎化合物全部具N-或C-鍵結之咪唑的1,8-連接之2-喹啉酮部分，於第4位具苯基取代基，顯示法呢基蛋白質轉移酶之抑制活性。

本發明為有關下式之化合物，



其醫藥上可接受之酸加成鹽及其立體化學性異構物型。式中，虛線表示任意之鍵；

X為氧或硫；

-A-為下式之二價基，

-CH=CH- (a-1),

-CH₂-S- (a-6),

-CH₂-CH₂- (a-2),

-CH₂-CH₂-S- (a-7),

-CH₂-CH₂-CH₂- (a-3),

-CH=N- (a-8),

-CH₂-O- (a-4),

-N=N- (a-9), 或

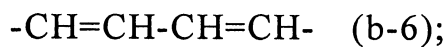
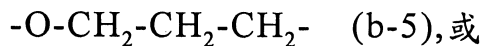
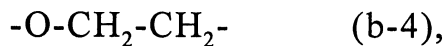
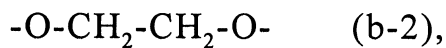
-CH₂-CH₂-O- (a-5),

-CO-NH- (a-10);

式中，任意之一個氫原子可以C₁₋₄烷基或Ar¹取代；

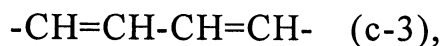
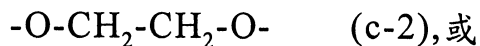
五、發明說明 (3)

R^1 及 R^2 各獨立為氫、羥基、鹵基、氰基、 C_{1-6} 烷基、三鹵甲基、三鹵甲氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、胺基 C_{1-6} 烷氧基、單一或二(C_{1-6} 烷基)胺基 C_{1-6} 烷氧基、 Ar^2 、 Ar^2 - C_{1-6} 烷基、 Ar^2 -氧基、 Ar^2 - C_{1-6} 烷氧基；或於鄰接位置之 R^1 及 R^2 連合形成下式之二價基，

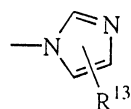


R^3 及 R^4 各獨立為氫、鹵基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 Ar^3 -氧基、 C_{1-6} 烷硫基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、三鹵甲基、三鹵甲氧基、

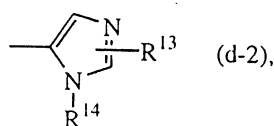
或於鄰接位置之 R^3 及 R^4 連合形成下式之二價基，



R^5 為下式之基，



(d-1),



(d-2),

式中， R^{13} 為氫、鹵基、 Ar^4 、 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6}

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

五、發明說明 (4)

烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、胺基、 C_{1-6} 烷
 氧羰基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)C_{1-6}$ 烷基或 C_{1-6} 烷基 $S(O)_2C_{1-6}$ 烷基；
 R^{14} 為氫、 C_{1-6} 烷基或二 (C_{1-4} 烷基) 胺磺鹽基；

R^6 為氫、羥基、鹵基、 C_{1-6} 烷基、氰基、鹵基 C_{1-6} 烷基、羥
 基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、胺基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6}
 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基 C_{1-6} 烷基、胺羰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰
 基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷羰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基、單一或
 二 (C_{1-6} 烷基) 胺基 C_{1-6} 烷基、 Ar^5 、 Ar^5-C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷
 基；或下式之基，



式中， R^7 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷羰基、 Ar^6 、 Ar^6-C_{1-6} 烷基、
 C_{1-6} 烷氧羰基 C_{1-6} 烷基，或下式之基： $-Alk-OR^{10}$ 或
 $-Alk-NR^{11}R^{12}$ ；

R^8 為氫、 C_{1-6} 烷基、 Ar^7 或 Ar^7-C_{1-6} 烷基；

R^9 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6}
 烷胺羰基、 Ar^8 、 Ar^8-C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷羰基 C_{1-6} 烷
 基、 Ar^8 -羰基、 Ar^8-C_{1-6} 烷羰基、胺羰基、 C_{1-6}
 烷氧基 C_{1-6} 烷羰基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、胺羰基、
 二 (C_{1-6} 烷基) 胺基 C_{1-6} 烷羰基、胺基、 C_{1-6} 烷胺
 基、 C_{1-6} 烷羰胺基，或下式之基：



式中， Alk 為 C_{1-6} 伸烷基；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

裝

五、發明說明 (5)

R^{10} 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷羰基、羥基 C_{1-6} 烷基、 Ar^9 或 Ar^9-C_{1-6} 烷基；

R^{11} 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷羰基、 Ar^{10} 或 $Ar^{10}-C_{1-6}$ 烷基；

R^{12} 為氫、 C_{1-6} 烷基、 Ar^{11} 或 $Ar^{11}-C_{1-6}$ 烷基；及

Ar^1 至 Ar^{11} 各獨立選自苯基；或經鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或三氟甲基取代之苯基。

R^{13} 亦可鍵接至式(d-1)咪唑環之一個氮原子上。如此則鍵接至氮之 R^{13} ，意義侷限成氫、 Ar^4 、 C_{1-6} 烷基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)-C_{1-6}$ 烷基或 C_{1-6} 烷基 $S(O)_2C_{1-6}$ 烷基。

於前文定義及後述，鹵基一般指氟基、氯基、溴基及碘基； C_{1-4} 烷基定義成直鏈或具支鏈之 1 至 4 個碳原子之飽和烴基，例如甲基、乙基、丙基、丁基、1-甲基乙基、2-甲基丙基等； C_{1-6} 烷基包含 C_{1-4} 烷基及其具 5 至 6 個碳原子之高碳同系基，例如戊基、2-甲基丁基、己基、2-甲基戊基等； C_{1-6} 伸烷基定義成二價之直鏈或具支鏈之 1 至 6 個碳原子之飽和烴基，例如亞甲基、1,2-伸乙基、1,3-伸丙基、1,4-伸丁基、1,5-伸戊基、1,6-伸己基及其支鏈異構物； C_{2-6} 烯基定義成直鏈或具支鏈之 2 至 6 個碳原子及一個雙鍵之烴基，例如乙烯基、2-丙烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、3-甲基-2-丁烯基等。"S(O)" 詞語指亞砜，而 "S(O)₂" 詞語指砜。

上述之醫藥上可接受之酸加成鹽意指式(I)化合物能

五、發明說明(6)

形成之具治療活性之無毒性酸加成鹽型。具鹼性質之式(I)化合物，可由該鹼型以合宜酸處理而轉化成其醫藥上可接受之酸加成鹽。合宜之酸包括：例如，無機酸類諸如氫鹵酸，如鹽酸或氫溴酸；硫酸；硝酸；磷酸及類似酸；或有機酸類諸如乙酸、丙酸、羥基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸(即丁二酸)、順丁烯二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對-甲苯磺酸、環己胺基磺酸(cyclamic acid)、柳酸、對-胺基柳酸、帕摩酸(pamoic acid)及類似酸。

酸加成鹽詞語又包括：式(I)化合物能形成之水合物及溶劑加成型。此等型之實例為例如水合物、醇化物等。

前述所用式(I)化合物之立體化學性異構物型詞語，定義成式(I)化合物可能形成之由相同序列鍵結之相同原子構成，但具有不能互換之不同三度空間構造的所有可能化合物。除非另有指明，否則此化合物之化學命名涵括該化合物可具有之所有可能之立體化學性異構物型之混合物。該混合物可含有該化合物之基本分子構造之所有非鏡像異構物及／或鏡像異構物。式(I)化合物之所有立體化學性異構物型，無論是純粹型或彼此成混合物，均包涵於本發明之範圍中。

某些式(I)化合物亦可以其互變異構物型存在。此等型雖然於上式中未明示，但仍包含於本發明之範圍中。

無論何處-A-為式(a-4)、(a-5)、(a-6)、(a-7)或(a-8)之二價基，於該二價基中之CH₂或CH部分較佳連接至式(I)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (7)

化合物或式(II)、(IV)、(VI)、(VII)之中間體的 2-噻啉酮部分上之氮原子。

於後文中所用之"式(I)化合物"詞語，意指亦包含醫藥上可接受之酸加成鹽及所有之立體異構物型。

一群所要之化合物由彼等式(I)化合物構成，式中，一或多個條件如下述：

- a) 虛線表示任意之鍵；
- b) X 為 O 或 S；
- c) R^1 及 R^2 各獨立選自氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、三鹵甲基或三鹵甲氧基；特別為氫、鹵基或 C_{1-4} 烷基；
- d) R^3 及 R^4 各獨立選自氫、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、三鹵甲基或三鹵甲氧基；特別為氫、鹵基或 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；
- e) R^5 為式(d-1)之基(式中 R^{13} 為氫或 C_{1-6} 烷基)；或 R^5 為式(d-2)之基(式中 R^{13} 為氫或 C_{1-6} 烷基，及 R^{14} 為氫或 C_{1-6} 烷基)；
- f) R^6 為氫、羥基、鹵基 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基 C_{1-6} 烷基，或下式之基： NR^8R^9 ，式中 R^8 為氫或 C_{1-6} 烷基，及 R^9 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷羰基；尤其 R^6 為氫、羥基、鹵基或胺基；
- g) -A- 為(a-1)、(a-2)、(a-3)、(a-4)、(a-5)、(a-8)、(a-9)或(a-10)。

一特定群化合物由彼等式(I)化合物構成，式中虛線表示鍵；X 為 O 或 S； R^2 為氫及 R^1 為鹵基，較佳為氯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (8)

基，特別為 3-氯基； R^4 為氫及 R^3 為鹵基，較佳為氯基，特別為 4-氯基； R^5 為式(d-1)之基(式中 R^{13} 為氫或 C_{1-4} 烷基)；及 R^6 為氫。

另一特定群化合物由彼等式(I)化合物構成，式中虛線表示鍵；X 為 O 或 S； R^2 為氫及 R^1 為鹵基，較佳為氯基，特別為 3-氯基；及 R^4 為氫和 R^3 為鹵基，較佳為氯基，特別為 4-氯基； R^5 為式(d-2)之基(式中 R^{13} 為氫或 C_{1-4} 烷基，及 R^{14} 為氫或 C_{1-4} 烷基)； R^6 為氫、羥基、鹵基或胺基。

較佳之化合物為彼等式(I)化合物，式中虛線表示鍵；X 為氧； R^1 為 3-氯基； R^2 為氫； R^3 為 4-氯基； R^4 為氫； R^5 為式(d-1)之基(式中 R^{13} 為氫或 C_{1-4} 烷基)； R^6 為氫，及 -A- 為(a-1)、(a-2)或(a-3)。

其他較佳之化合物為彼等式(I)化合物，式中虛線表示鍵；X 為氧； R^1 為 3-氯基； R^2 為氫； R^3 為 4-氯基； R^4 為氫； R^5 為式(d-2)之基(式中 R^{13} 為氫及 R^{14} 為 C_{1-4} 烷基)； R^6 為胺基；及 -A- 為(a-1)、(a-2)或(a-3)。

最佳之式(I)化合物為

7-(3-氯苯基)-9-〔(4-氯苯基)-1H-咪唑-1-基甲基〕-2,3-二氫-1H,5H-苯并〔ij〕喹啉-5-酮，

7-(3-氯苯基)-9-〔(4-氯苯基)-1H-咪唑-1-基甲基〕-1,2-二氫-4H-吡咯并〔3,2,1-ij〕喹啉-4-酮，

8-〔胺基(4-氯苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基〕-6-(3-氯苯基)-1,2-二氫-4H-吡咯并〔3,2,1-ij〕喹啉-4-酮，及

8-〔胺基(4-氯苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基〕-6-(3-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

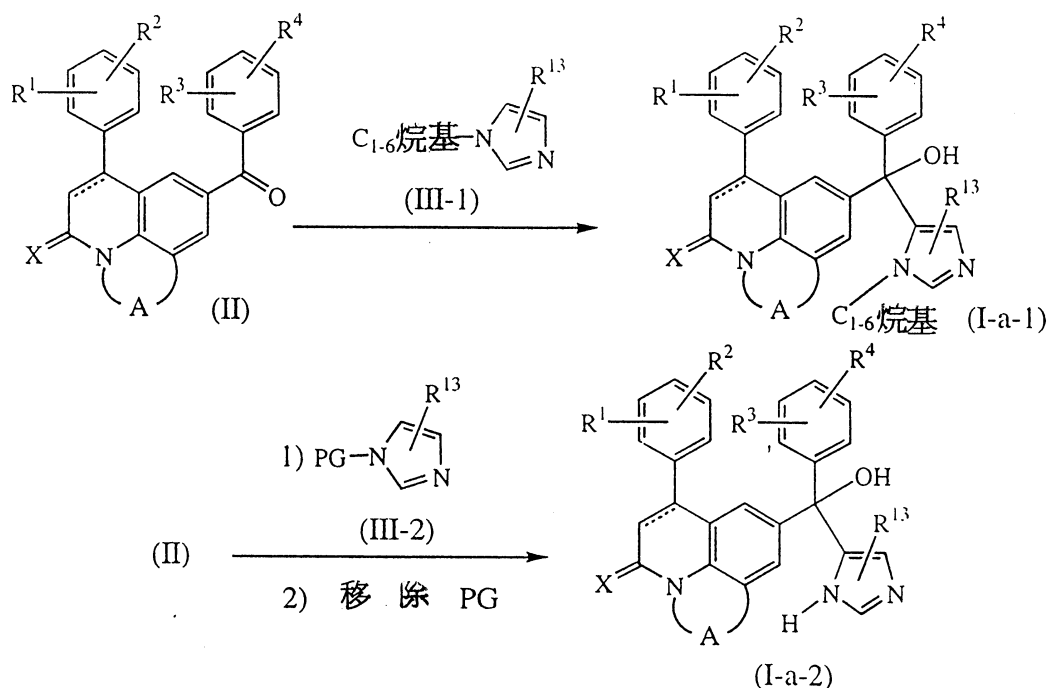
訂

五、發明說明(9)

氯苯基)-2,3-二氫-1H,5H-苯并[*ij*]喹啉-5-酮；

其立體異構物型及其醫藥上可接受之酸加成鹽。

式(I)化合物〔式中 R^6 為羥基及 R^5 為式(d-2)之基(式中 R^{14} 為 C_{1-6} 烷基)〕，該化合物若指式(I-a-1)化合物，可使式(II)中間體酮與式(III-1)中間體相反應製備。該反應需合宜之強鹼(例如丁基鋰)於合宜之溶劑(例如四氫呋喃)中，及存在合宜之矽烷衍生物(例如三乙基氯矽烷)。於進行反應步驟期間，中間體矽烷衍生物予以水解。其他具與矽烷衍生物類似之保護基的步驟亦可進行。

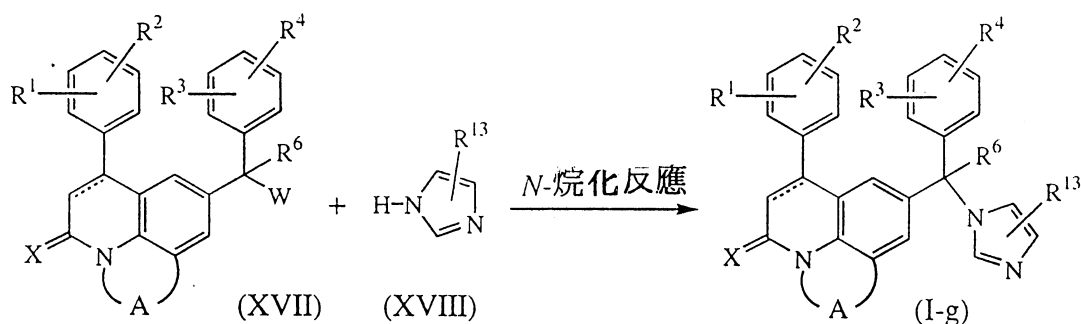


而且，式(I)化合物〔式中 R^6 為羥基及 R^5 為式(d-2)之基(式中 R^{14} 為氫)〕，該化合物若指式(I-a-2)化合物，可使式(II)中間體酮與式(III-2)中間體反應製備，式中 PG 為保護基例如磺醯基，諸如二甲胺磺醯基，可於加成反應之

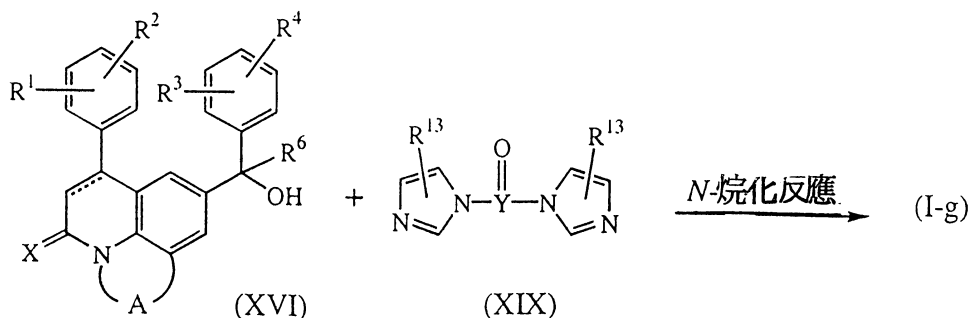
五、發明說明 (10)

後移除。該反應如製備式(I-a-1)化合物之類似方式進行，接著移除保護基 PG，獲得式(I-a-2)化合物。

式(I-g)化合物，定義成式(I)化合物而式中 R^5 表示式(d-1)之基，可使式(XVIII)中間體以式(XVII)中間體進行 N-烷化而製備，式中 W 為合宜之脫離基，例如氯基、溴基、甲磺醯氧基或苯磺醯氧基。此反應可於反應惰性溶劑例如乙腈中，及視情況在合宜鹼例碳酸鈉、碳酸鉀或三乙胺之存在下進行。予以攪拌可促進反應速率。反應一般可於室溫至反應混合物之回流溫度間進行。



而且，式(I-g)化合物可由使式(XIX)中間體(式中，Y為碳或硫)例如 1,1'-羰基二咪唑，以式(XVI)中間體進行 N-烷化而製備，



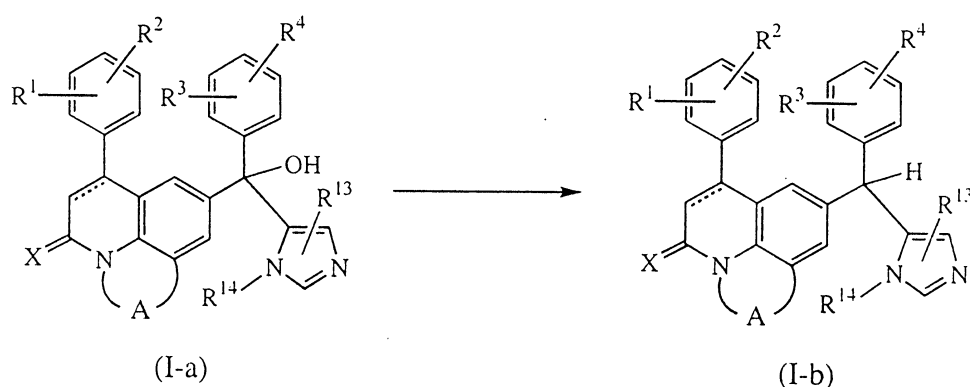
該反應一般於反應惰性溶劑(例如四氫呋喃)中，視

五、發明說明 (11)

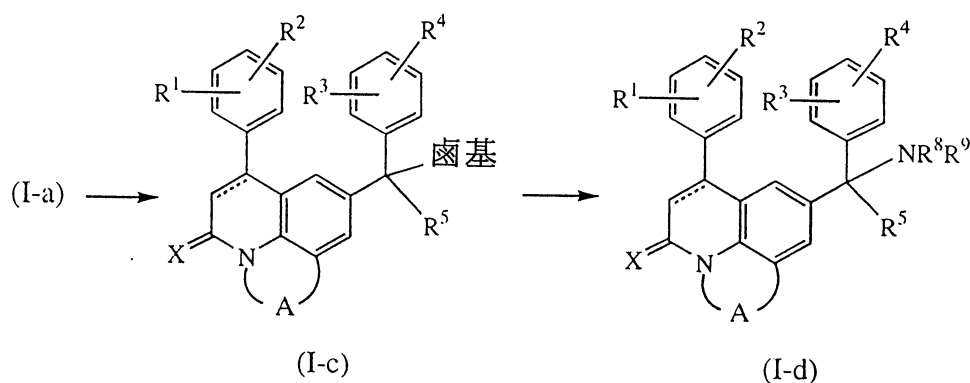
情況在鹼（例如氫化鈉）之存在下，於室溫至反應混合物之回流溫度間進行。

式(I-g)化合物之製備，可依 EP-0,293,978 號第 12 頁 33 行至第 13 頁 20 行所述，使式(XVII)中間體與氫反應，接著以異硫氰酸鹽處理。

式(I-a)化合物可轉化成式(I-b)化合物〔定義成式(I)化合物而式中 R6 為氫〕，係使式(I-a)化合物於合宜之還原條件下進行，例如於有甲醯胺存在之乙酸中攪拌。



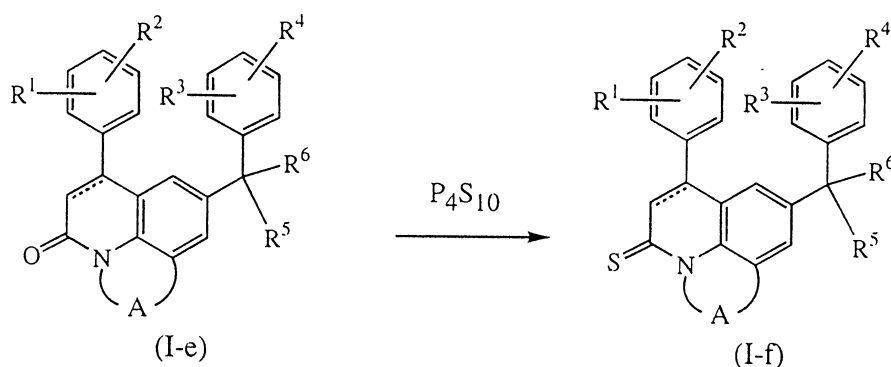
再則，式(I-a)化合物可轉化成式(I-c)化合物（式中 R6 為鹵基），係使式(I-a)化合物與合宜之鹵化劑（例如亞硫醯氯或三溴化磷）相反應。接著，式(I-c)化合物以式 H-NR⁸R⁹ 試劑，於反應惰性溶劑中處理，獲得式(I-d)化合物。



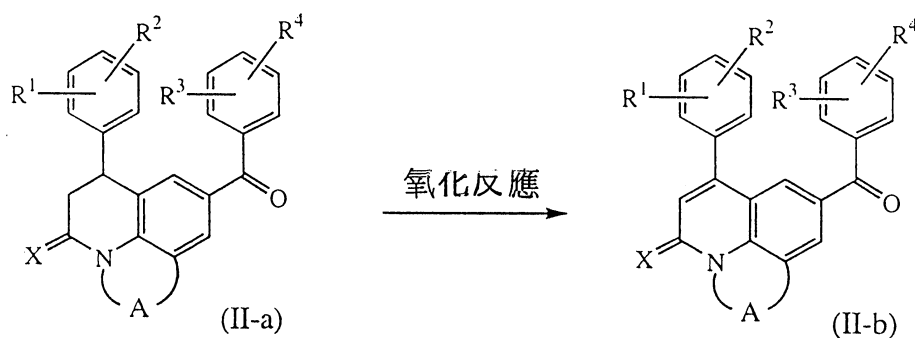
五、發明說明 ()

12

式(I-f)化合物(定義成式(I)化合物而式中X為硫)之製備,可使對應之式(I-e)化合物(定義成式(I)化合物而式中X為氧)與試劑〔如五硫化磷或勞桑試劑(lawesson's reagent)〕於合宜溶劑(例如吡啶)中相反應。



式(II-b)中間體(定義成式(II)中間體而虛線表示鍵)之製備,可使式(II-a)中間體(定義成式(II)中間體而式中虛線不表示鍵),依此項技藝已知之氧化法例如以溴於合宜溶劑例如溴苯中處理,或以碘於乙酸及乙酸鉀之存在下處理,進行氧化。

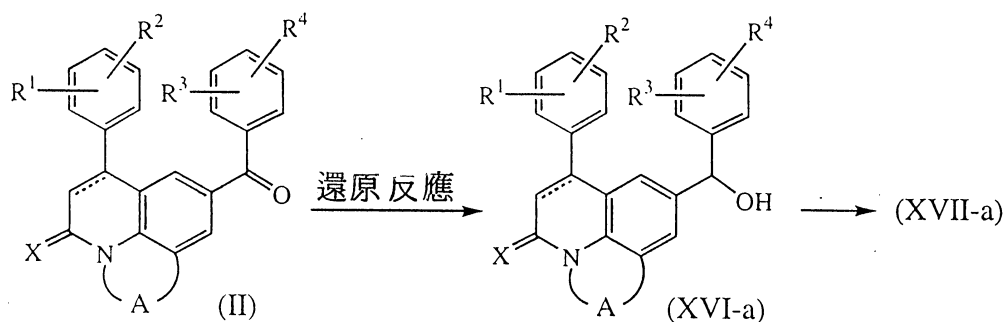


該氧化反應可產生副產物(式中二價基-A-經氧化)。
例如,式(II-a)中間體(式中-A-為(a-2))經氧化可產生式(II-b)

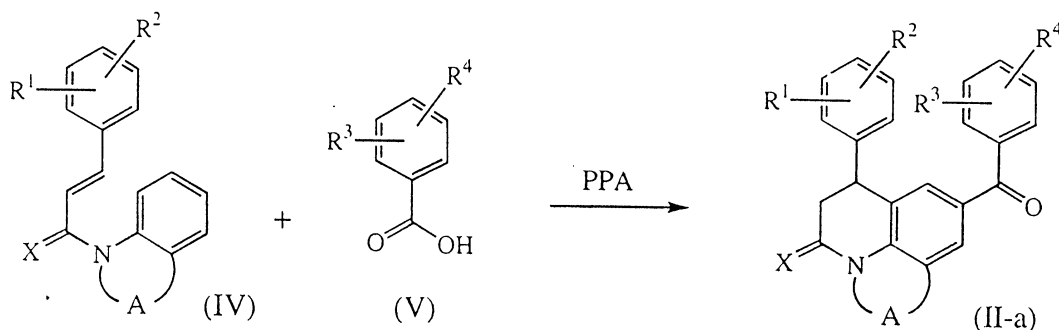
五、發明說明 (13)

中間體 (式中 -A- 為 (a-1))。

式(XVI)中間體 (式中 R^6 為氫) (該化合物以式(XVI-a)表示) 之製備，可使式(II)中間體與合宜之還原劑 (例如硼氫化鈉) 於合宜溶劑 (例如甲醇) 中相反應。或則，式(XVI)中間體可轉化成式(XVII)中間體 (式中 R^6 為氫) (該化合物以式(XVII-a)表示)，係使(XVI-a)以合宜試劑 (例如甲磺醯氧氯) 或鹵化試劑 (例如 $POCl_3$ 或 $SOCl_2$) 處理。



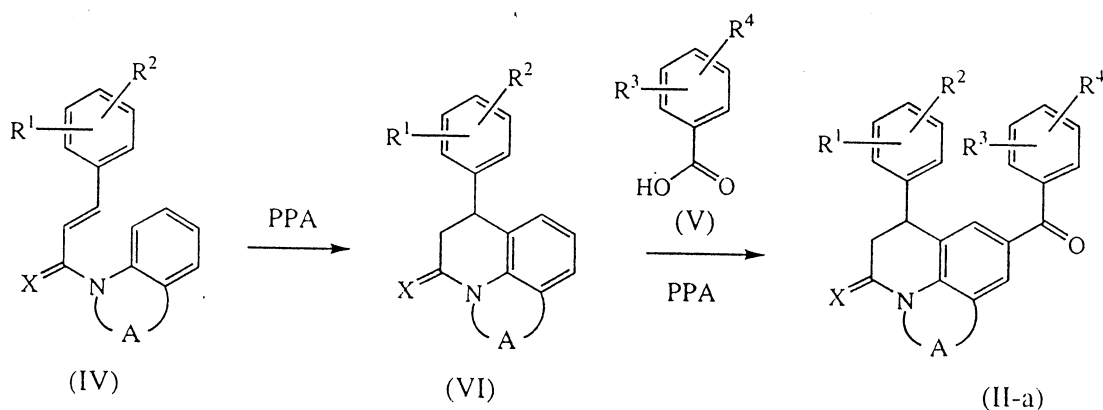
式(II-a)中間體之製備，可使式(IV)中間體與式(V)中間體，於聚磷酸(PPA)之存在下，室溫至反應混合物之回流溫度間相反應。或者，該反應可於反應惰性溶劑中進行。



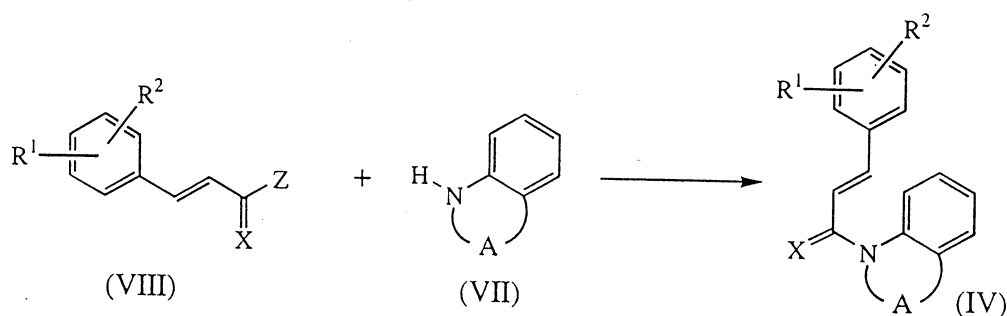
或者，式(II-a)中間體可由二步驟合成，係使式(IV)中

五、發明說明 (14)

間體於聚磷酸(PPA)之存在下進行環化，接著所得中間體(VI)以式(VIII)中間體，於 PPA 之存在下處理。該二步驟合成可由"單槽"合成法進行，需要的話，式(VI)中間體可於式(V)中間體相反應之前，予以單離及純化。



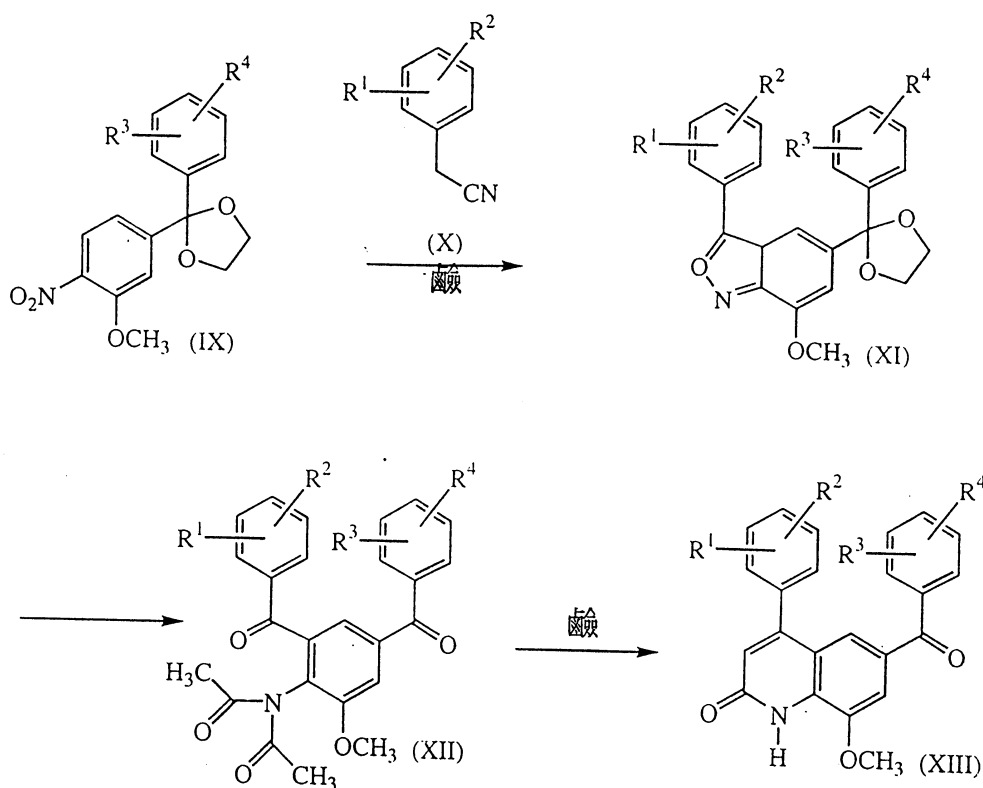
式(IV)中間體之製備，可使式(VIII)中間體 (式中 X 為氧或硫及 Z 為羥基或鹵基)，以式(VII)中間體於反應惰性溶劑 (例如二氯甲烷) 中，及鹼 (例如三乙胺) 之存在下進行處理，同時於反應期間回收所產生之酸。



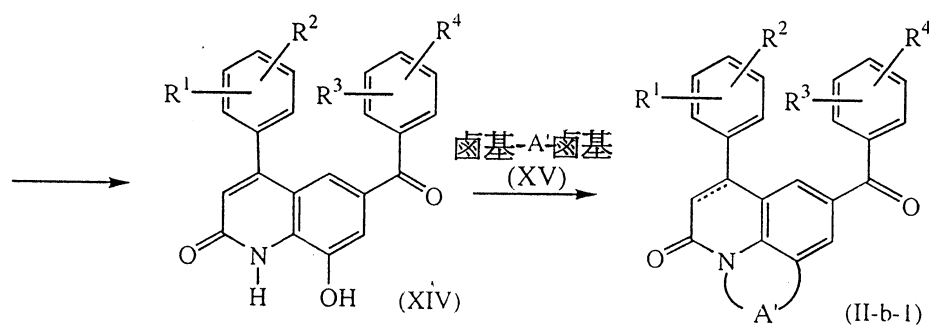
式(II-b-1)中間體 (乃式(II-b)中間體而式中 X 為氧及 A'-為式(a-4)或(a-5)之二價基)之製備，係由式(IX)中間體起始。該中間體(IX)製備時，一般以此項技藝已知之對應

五、發明說明 (15)

酮予以保護。式(IX)中間體與式(X)中間體，於鹼（例如氫氧化鈉）存在之合宜溶劑（例如醇，如甲醇）中一齊攪拌。所得式(XI)中間體轉化成式(XII)中間體，係於合宜試劑（例如酸，如 TiCl_3 ）之存在下，及水之存在下進行；或於酸性條件下及合宜之催化劑（如鈀-碳）之存在下進行氫化反應；及以乙酸酐接續處理。式(XII)中間體於鹼（例如第三丁氧鉀）之存在下進行閉環反應，接著進行水解，獲得式(XIII)中間體。式(XVIII)中間體以合宜劑（例如三溴化硼）處理，使甲氧基轉化成羥基後，式(XIV)中間體以式(XV)中間體（式中 A' 為式(a-4)或(a-5)之二價基）處理，獲得式(II-b-1)中間體。



五、發明說明 (16)



式(I)化合物及某些中間體於構造上具有至少一個立體中心。立體中心以 R 或 S 組態存在。

由上述方法製備之式(I)化合物，一般為鏡像異構物之消旋混合物，可依此項技藝已知之解析程序彼此分離。式(I)之消旋化合物可與合宜之非對稱酸相反應，而轉化成對應之非鏡像鹽型。該非鏡像鹽型接著予以分離，例如進行選擇性或分級結晶，則鏡像物由鹼釋出。分離式(I)化合物之鏡像異構物型之另一方式，包含用非對稱固定相之液態層析術。該純立體化學性異構物型亦可衍生自合宜起始物之對應純立體化學性異構物型，但是反應以立體專一性方式發生。若需要特定之立體異構物，則該化合物較佳以立體專一性製備法合成。此等方法用鏡像異構性純起始物較有利。

式(I)化合物，其醫藥上可接受之酸加成鹽及其立體異構物型，由藥理實例 C-1 及 C-2 之結果證明，能抑制法呢基蛋白質轉移酶(FPTase)而具有價值之藥理性質。

再則，咸信式(I)化合物（式中 R^5 為式(d-2)之基）亦能抑制香葉草基香葉草基轉移酶(GGTase)。

五、發明說明 (17)

本發明提供一種細胞（包含轉形細胞）異常生長之抑制方法，係投予具有效量之本發明化合物。細胞異常生長指細胞之生長不依循正常規則機制（如失去接觸性抑制），包含下述細胞之異常生長：(1)表現活化 ras 致癌基因之腫瘤細胞（腫瘤）；(2)腫瘤細胞其中另一基因致癌性突變結果，使得 ras 蛋白質經活化；(3)發生異常 ras 活化之其他增生性疾病之良性及惡性細胞。再則，文獻上已提示 ras 致癌基因不僅直接作用腫瘤細胞生長，亦間接地，即促進腫瘤誘發之血管生成，而於體內幫助腫瘤生長(Rak. J. 等著，癌症研究(Cancer Research)，55 期，4575-4580 頁，1995 年)。因此，具藥理性目標之突變 ras 致癌基因，咸信能由抑制腫瘤誘發之血管生成，而預期抑制體內之固體腫瘤生長。

本發明亦提供一種由投予具有效量之本發明化合物至需此治療之個體如哺乳類（更特別為人類）以抑制腫瘤生長之方法。尤其，本發明提供一種由投予具有效量之本發明化合物以抑制表現活化 ras 致癌基因之腫瘤生長之方法。可受抑制之腫瘤實例（但不限於）肺癌（如腺癌）、胰臟癌（例如胰臟癌，諸如外分泌性胰臟癌）結腸癌（例如結腸直腸腺癌，諸如結腸腺癌及結腸腺瘤）、淋巴系造血性腫瘤（如急性淋巴球性白血病、B-細胞淋巴瘤、布金特氏淋巴瘤（Burkitt's lymphoma），骨髓白血病（例如急性骨髓白血病（AML））、甲狀腺濾泡性癌、脊髓發育不良症候群(MDS)、間葉起端之腫瘤（如纖維肉瘤及橫紋肌肉

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (18)

瘤)、黑色瘤、畸胎瘤、神經母細胞瘤、神經膠瘤、皮膚之良性腫瘤(如角質棘皮瘤)、乳癌、腎臟癌、卵巢癌、膀胱癌及表皮癌。

本發明亦提供一種良性及惡性之增生性疾病之抑制方法，其中基因致癌性突變結果使得 ras 蛋白質異常地被活化即 ras 基本本身未經突變活化成致癌基因型，而達該抑制情形乃投予具有效量之本文化合物至需此治療之個體。例如，良性增生性失調之纖維神經瘤病，或由於酪胺酸激酶致癌基因突變或過度表現使得 ras 活化之腫瘤，均可由本發明化合物予以抑制。

於是，本發明揭示用作藥劑之式(I)化合物，及以此等式(I)化合物製造治療一或多種上述病況之藥劑之用途。

就有用之藥理性質而言，目標化合物可調配成適於投予目的之各種醫藥劑型。

為製備本發明之醫藥組合物，作有效成分之具有效量特定化合物(鹼或酸加成鹽型)，與醫藥上可接受之載劑密切混合，此載劑依所要投予之製劑型式而成各種劑型。此等醫藥組合物較佳依經口、直腸、經皮或非經腸注射投予而成合宜之單位劑型。例如，製備口服劑型時，若成口服液體製劑如懸浮劑、漿液劑、酏液劑及溶液劑，則可用任何常用之醫藥媒液，例如水、二醇類、油類、醇類等；或成粉劑、丸劑、膠囊劑及錠劑，則用固體載劑例如澱粉、糖、高嶺土、潤滑劑、黏合劑、崩解劑等。為了輕易投予，以錠劑及膠囊劑為最有利之口服單位劑型，則顯然使用固

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (19)

體醫藥載劑。製備非經腸組合物時，雖有其他成分，載劑仍常包括至少大部分滅菌水，以助溶解。製備注射溶液劑時，載劑包括鹽水溶液、葡萄糖溶液、或鹽水及葡萄糖溶液之混合液。製備注射懸浮劑時，可用合宜之液體載劑、懸浮劑等。製備經皮投予之組合物時，載劑視情況包括滲透劑、增強劑及／或合宜之濕潤劑，視情況與任何本質佔較少比例之合宜添加劑混合，此等添加劑對皮膚不引起顯著之劣化。該添加劑可幫助投至皮膚及／或有益於製備所要之組合物。此等組合物可由各種方式投予，例如成經皮貼布、點劑、軟膏方式投予。尤其使上述醫藥組合物調配成容易投予及劑量均勻之單位劑型較有利。於本文之說明書及申請專利範圍中，所用之單位劑型指合宜作單位劑型之物理分立單位，各單位含有經計算能產生所要治療效果之預定量活性成分以及所需之醫藥劑量。單位劑型之實例為錠劑（包含核心或塗覆錠劑）、膠囊劑、丸劑、粉包劑、糯米紙囊劑、注射溶液劑或懸浮劑、茶匙劑、湯匙劑等，及其分離之複層劑。

熟習此項技藝之人士容易自後述測試結果決定出有效量。一般而言，預料有效量為 0.01 毫克／公斤至 100 毫克／公斤體重，特別為 0.05 毫克／公斤至 10 毫克／公斤體重。所需之劑量適宜以 2、3、4 或多次細分劑量，於全天裡合宜之間隔時間投予。該細分劑量可調配成單位劑型，例如每單位劑型含有活性成分 0.5 至 500 毫克，特別是 1 毫克至 200 毫克。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (20)

下述實例僅用以說明本發明。

試驗部分

後文“CAN”意指乙腈、“THF”意指四氫呋喃、“DIPE”意指二異丙醚、“DCM”意指二氯甲烷及“DMF”意指 N,N-二甲基甲醯胺。

於某些式(I)化合物中，立體化學性絕對組態未經試驗決定，則就立體化學性異構物型，首先單離者稱作“A”而其次單離者稱作“B”，毋須進一步指出真實之立體化學性組態。

A.中間體之製備

實例 A.1

於室溫加三乙胺 (9.2 毫升) 至吡啶 (20 克) 於 DCM (200 毫升) 之溶液中，混合物經冷卻至 5 °C。滴加間一氯基桂皮醯氯 (40 克) 於 DCM (100 毫升) 之溶液，混合物於室溫攪拌 48 小時。加水，有機層予以傾析、以水洗滌、使之乾燥、過濾移除及蒸發。殘物以矽膠管柱層析 (溶離液：環己烷 / 乙酸乙酯 90/10) 進行純化，獲得 41 克 (73%) 1-[3-(3-氯苯基)-1-氧基-2-丙烯基]-2,3-二氫-1H-吡啶 (中間體 37 號)。

依此類似方式，合成得 1-[3-(3-氯苯基)-1-氧基-2-丙烯基]-1,2,3,4-四氫喹啉 (中間體 38 號)。

實例 A.2

中間體 37 號 (40 克) 及聚磷酸 (350 克) 於 140 °C 攪拌加熱 16 小時。加 4-氯苯甲酸 (44 克)，溶液於 140 °C 攪拌加熱

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (21)

2 小時又 30 分鐘。混合物經冷卻至 80°C，小心加入冰，混合物經升至室溫。沈澱物經過濾移除，以水洗滌及以氨水溶液調成鹼性。沈澱物以 DCM 處理及過濾移除。有機層使之乾燥、予以過濾及蒸發。殘物以矽膠管柱層析（溶離液：CH₂Cl₂/CH₃OH 99.5/0.5 至 99/1）進行純化，獲得 12 克(20%)(±)-8-(4-氯苯甲醯基)-6-(3-氯苯基)-1,2,5,6-四氫-4H-吡咯并(3,2,1-ij)喹啉-4-酮(中間體 11 號)。

依此類似方式，合成得(±)-9-(4-氯苯甲醯基)-7-(3-氯苯基)-2,3,6,7-四氫-1H,5H-苯并[ij]喹啉-5-酮（中間體 38 號）。

實例 A.3

溴(4.2 毫升)於溴苯(80 毫升)之混合物，於室溫滴加至中間體 11 號(34.2 克)於溴苯(300 毫升)之溶液。混合物經攪拌回流過夜。混合物冷卻至室溫，以氨水溶液調成鹼性。溶劑予以蒸發。殘物於 DCM 及水間分配。有機層予以分離、使之乾燥及過濾，溶劑予以蒸發。殘物以矽膠管柱層析(溶離液：DCM)進行純化。收集 2 個溶離份，獲得 16 克 8-(4-氯苯甲醯基)-6-(3-氯苯基)-1,2-二氫-4H-吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-4-酮（中間體 24 號）及 2.1 克(6.2%)8-(4-氯苯甲醯基)-6-(3-氯苯基)-4H-吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-4-酮(中間體 25 號)。

實例 A.4

中間體(9 號)(20.9 克)、碘(32.8 克)及乙酸鉀(19 克)於乙酸(150 毫升)之混合物，於 130°C 攪拌 3 天。混合物倒

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

五、發明說明 (22)

出於冰及 NaHSO_3 上持溫，以 DCM 萃取。有機層予以分離、使之乾燥及過濾，溶劑經蒸發至乾。殘物以矽膠管柱層析(溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}=99/1$ 至 $97/3$)進行純化。收集純溶離份，溶劑予以蒸發。殘物以乙醚處理，予以過濾及使之乾燥，獲得 16.9 克(81%)8-(4-氯苯甲醯基)-1,2-二氫-6-苯基-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮(中間體 21 號)。

實例 A.5

a)(4-氯苯基)(3-甲氧基-4-硝苯基)甲酮(40.7 克)、1,2-乙二醇(31.2 毫升)及 4-甲苯磺酸(5.31 克)於甲苯(320 毫升)之混合物，以迪安-斯塔克設備(Dean-Stark apparatus)予以攪拌及回流。混合物以 K_2CO_3 (10%)洗滌及以 DCM 萃取。有機層予以分離、使之乾燥及過濾，溶劑予以蒸發。殘物自 DIPE 中結晶析出。沈澱物經過濾移除及使之乾燥，獲得 22.48 克(50.4%)2-(4-氯苯基)-2-(3-甲氧基-4-硝苯基)-1,3-二氧茂烷(中間體 39 號)。

b)中間體(39 號)(22.48 克)及 3-氯苯乙腈(15 毫升)加至氫氧化鈉(11.25 克)於甲醇(91 毫升)之溶液。混合物經攪拌回流 24 小時。加冰水。沈澱物經過濾移除，以水及乙醇洗滌，使之乾燥。殘物以矽膠管柱層析(溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{環己烷 } 60/40$)進行純化。收集純溶離份，溶劑予以蒸發，獲得 8.5 克(27.3%)3-(3-氯苯基)-5-[2-(4-氯苯基)-1,3-二氧茂烷-2-基]-7-甲氧基-2,1-苯并異喹啉(中間體 40 號)。

c)中間體(40 號)(14 克)於濃 HCl (3.5 毫升)及 THF(140 毫升)之混合物，在噻吩於甲醇(0.35 毫升)之 10%溶液存在

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

五、發明說明 (23)

下，以鉑-碳(5%；1.4 克)作催化劑，於 2.4×10^5 (帕)(2.4 巴)壓力下，進行氫化6小時。吸收適量 H_2 後，催化劑經賽力特矽藻土(celite)過濾，而濾液經蒸發至乾。殘物以2-丙酮及 DIPE 處理。沈澱物經過濾移除及使之乾燥，獲得11.8 克(84.3%)[2-胺基-5-(4-氯苯甲醯基)-3-甲氧苯基](3-氯苯基)甲酮(中間體41號)。

d)中間體(41號)(11.7克)及乙酸酐(28毫升)於甲苯(150毫升)之混合物，予以攪拌回流24小時。溶劑經蒸發至乾。產物直接利用，毋須進一步純化，獲得14.5克 N-乙醯基-N-[2-(3-氯苯甲醯基)-4-(4-氯苯甲醯基)-6-甲氧苯基]乙醯胺(中間體42號)。

e)第三丁氧鉀(13.5克)分次加至中間體(42號)(14.5克)於二甲醚(150毫升)之混合物。此混合物於室溫攪拌16小時，然後進行水解。溶劑予以蒸發，加水。混合物以 DCM 萃取後傾析。有機層使之乾燥及過濾，溶劑經蒸發至乾，獲得11克(86.6%)6-(4-氯苯基)-4-(3-氯苯基)-8-甲氧基-2(1H)-喹啉酮(中間體43號)。

f)三溴化硼於 DCM 之溶液(1M；95毫升)，於 $0^\circ C$ 滴加至中間體(43號)(10克)於 DCM(100毫升)之混合物。此混合物於室溫攪拌過夜，然後進行水解，以 K_2CO_3 (10%)調成鹼性，以 CH_2Cl_2/CH_3OH 90/10 萃取。有機層予以分離，使之乾燥及過濾，溶劑經蒸發至乾。產物直接利用，毋須進一步純化，獲得9.6克 6-(4-氯苯基)-4-(3-氯苯基)-8-羥基-2(1H)-喹啉酮(中間體44號)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (24)

g)中間體(44 號)(15 克)、1,2-二溴乙烷(12.6 毫升)、碳酸鉀(20.2 克)及氯化三辛鹽甲銨(Aliquat 336 號)(1.6 毫升)於 CAN(120 毫升)及 DCM(180 毫升)之混合物，於 50°C 攪拌 24 小時，然後冷卻至室溫。加水。混合物經傾析後，以 DCM 萃取。有機層予以分離、使之乾燥及過濾，溶劑經蒸發至乾。殘物以矽膠管柱層析(溶離液：CH₂Cl₂/EtOAc95/5)進行純化。收集二個純溶離份，蒸發其溶劑，獲得 4.5 克(28.6%)9-(4-氯苯基)-7-(3-氯苯基)-2,3-二氫-5H-吡啶并[1, 2, 3-de]-1, 4-苯并噁啉-5-酮(中間體 45 號)。

h)硼氫化鈉(NaBH₄)(0.21 克)於 5°C 加至中間體(45 號)(2.5 克)於甲醇(30 毫升)及 THF(30 毫升)之混合物中。此混合物於 5°C 攪拌 30 分鐘，然後進行水解、以 DCM 萃取及傾析。有機層使之乾燥及過濾，溶劑經蒸發至乾，獲得 2.3 克(±)-7-(3-氯苯基)-9-[(4-氯苯基)羥甲基]-2, 3-二氫-5H-吡啶并[1, 2, 3-de]-1,4-苯并噁啉-5-酮(中間體 46 號)。

i)中間體(46 號)(2.3 克)於亞硫鹽氯(30 毫升)之混合物，於室溫攪拌 16 小時。溶劑經蒸發至乾。產物直接利用，毋須進一步純化，獲得 2.6 克(±)-9-[氯基(4-氯苯基)甲基]-7-(3-氯苯基)-2,3-二氫-5H-吡啶并[1, 2, 3-de]-1,4-苯并噁啉-5-酮(中間體 47 號)。

依此類似方式，又製備得(±)-8-[氯基(4-氯苯基)甲基]-6-(3-氯苯基)-2H, 4H-噁唑并[5, 4, 3-ij]喹啉-4-酮(中間體 48 號)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (25)

實例 A.6

中間體 (37 號) (23 克)及聚磷酸(PPA)(120 克)於 140°C 攪拌 24 小時。混合物倒至冰水中、予以過濾、以水洗滌、於 $\text{NH}_3(\text{aq.})$ 中攪拌、以水洗滌及以 DCM 萃取。有機層予以分離、使之乾燥及過濾，溶劑予以蒸發。殘物以矽膠管柱層析(溶離液：DCM)進行純化。收集純溶離份，溶劑予以蒸發。此溶離份之部份自乙醚／2-丙酮中結晶析出。沈澱物經過濾移除及使之乾燥，獲得 0.6 克(±) -6- (3-氯苯基) -1, 2, 5, 6-四氫-4H-吡咯并[3, 2, 1-ij]喹啉-4-酮(中間體 3 號)。

實例 A.7

a)吡啶(25 毫升)加至 3, 4-二氫-2H-1, 4-苯并嘔啉(17.8 克)於 DCM(200 毫升)之混合物。此混合物於冰浴上冷卻，倒至間-氯基-桂皮醯氯(33 克)於 DCM(100 毫升)之混合物中。此混合物於室溫攪拌過夜。加水，混合物予以傾析。有機層使之乾燥及過濾，溶劑經蒸發至乾，獲得之殘物以矽膠管柱層析(溶離液：環己烷／乙酸乙酯 80／20)進行純化，自 ACN／乙醚中再結晶析出，獲得 26 克(65.8%)4-[3-(3-氯苯基)-1-氧基-2-丙烯-1-基]-2,3-二氫-4H-1, 4-苯并嘔啉(中間體 51 號)。

b) AlCl_3 (7.2 克)加至中間體(51 號)(5 克)於氯苯(50 毫升)之混合物。此混合物於 80°C 攪拌回流 2 小時，然後倒至冰上，以 DCM 萃取。有機層予以分離、使之乾燥及過濾，溶劑予以蒸發。殘物以 DCM 處理、過濾移除、以 CH_2Cl_2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (26)

／乙醚洗滌及使之乾燥，獲得之殘物以矽膠管柱層析(溶離液： CH_2Cl_2 ／ CH_3OH 99／1)進行純化，獲得 3.4 克(62%)($\pm$)-7-(3-氯苯基)-2,3,6,7-四氫-5H-吡啶并[1,2,3-de]-1,4-苯并嘔啉-5-酮(中間體 7 號)。

實例 A.8

a)丁基鋰(1.6M 於己烷中，22.4 毫升)於 -70°C 氮氣流下加至 1-甲基咪唑(2.94 克)於 THF(50 毫升)之混合物。此混合物於 -70°C 攪拌 30 分鐘。加三乙矽烷基氯(6 毫升)。混合物升至室溫後冷卻至 -70°C 。加丁基鋰(1.6M 於己烷中，22.4 毫升)。混合物於 -70°C 攪拌 1 小時，然後升至 -15°C ，又冷卻至 -70°C 。分次加中間體 12 號(3.8 克)。混合物升至 -10°C 。加水，混合物以乙酸乙酯及少量甲醇萃取。有機層予以分離，使之乾燥及過濾，溶劑予以蒸發。殘物以矽膠管柱層析(溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0.2)進行純化。收集純溶離份，溶劑予以蒸發，獲得 4 克(88%)($\pm$)-4-(3-氯苯基)-6-[(4-氯苯基)羥基(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-8-甲氧基-2(1H)-喹啉酮(中間體 49 號)。

b)三溴化硼於 DCM 之溶液(1M;27.6 毫升)於 10°C 滴加至中間體(49 號)(2.8 克)於 DCM(30 毫升)之溶液。混合物於室溫攪拌 5 小時。緩慢加水。混合物於室溫攪拌過夜。沈澱物經過濾移除，以水洗滌及使之乾燥，獲得 2.9 克(100%)($\pm$)-4-(3-氯苯基)-6-[(4-氯苯基)羥基(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-8-羥基-2(1H)-喹啉酮(中間體 50 號)。

實例 A.9

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (27)

硼氫化鈉(0.51 克)於室溫分次加至中間體(23 號)(2.9 克)於甲醇(20 毫升)及 THF(10 毫升)之溶液，混合物於室溫攪拌 1 小時。混合物倒至水中，予以蒸發。加甲醇，混合物以 DCM 萃取後傾析。有機層使之乾燥、過濾及蒸發，獲得 2.9 克(100%)(±)-7-(3-氯苯基)-9-[羥基(4-氯苯基)甲基]-2,3-二氫-1H,5H-苯并[ij]喹啉-5-酮(中間體 52 號)。

依此類似方式，合成得(±)-7-(3-氯苯基)-9-[羥基(4-氯苯基)甲基]-2,3,6,7-四氫-1H,5H-苯并[ij]喹啉-5-酮(中間體 53 號)。

實例 A.10

甲磺醯氯(1.6 毫升)於室溫滴加至中間體(52 號)(2.6 克)及三乙胺(4.1 毫升)於 DCM(30 毫升)之溶液，混合物於室溫攪拌 2 小時。混合物倒至水中後予以傾析、有機層使之乾燥、過濾及蒸發，獲得 3.4 克(±)-7-(3-氯苯基)-9-[羥基(4-氯苯基)甲基]-2,3,6,7-四氫-1H,5H-苯并[ij]喹啉-5-酮(中間體 54 號)。

實例 A.11

a) 1,1'-羰基二咪唑(41 克)於室溫分次加至 2-氨基-5-溴基-3-硝基-苯甲酸(55 克)於 DCM(700 毫升)之混合物。此混合物於室溫攪拌 1 小時。加 N-甲氧基-甲胺鹽酸鹽(24.6 克)。混合物於室溫攪拌過夜，以水進行水解。沈澱物經過濾移除，濾液予以傾析、有機層使之乾燥及過濾，溶劑經蒸發至乾。殘物以矽膠管柱層析(溶離液： CH_2Cl_2 ／乙酸乙酯 98/2)進行純化。收集純溶離份，溶劑予以蒸發。沈澱物以 HCl

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (28)

3N(250 毫升)處理。混合物於室溫攪拌 4 小時。沈澱物經過濾移除，以水洗滌及使之乾燥，獲得 23 克 2-胺基-5-溴基-N-甲氧基-N-甲基-3-硝基苯醯胺(中間體 55 號，熔點 129 °C)。

b)1-溴基-3-氯苯基(37.3 毫升)於 THF(300 毫升)之混合物，滴加至鎂(7.7 克)於少量 THF 之混合物，同時使溫度保持於 50°C ~ 60°C。混合物於室溫攪拌 1 小時後冷卻至 5 °C。滴加中間體(55 號)(30.7 克)於 THF(300 毫升)之混合物。此混合物於 5°C 攪拌 15 分鐘、進行水解、以乙酸乙酯萃取、經賽力特矽藻土過濾及傾析。有機層使之乾燥及過濾，溶劑經蒸發至乾。殘物以矽膠管柱層析(溶離液：CH₂Cl₂/環己烷 50/50)進行純化。收集純溶離份，溶劑予以蒸發，獲得 17.5 克(146.4%)(2-胺基-5-溴基-3-硝基苯基)(3-氯苯基)甲酮(中間體 56 號，134°C)。

c)TiCl₃(15%於 H₂O 中，400 毫升)於室溫加至中間體(56 號)(16 克)於 THF(230 毫升)之溶液。混合物於室溫攪拌過夜。加水，混合物以 DCM 萃取 2 次。混合之有機層以 K₂CO₃10%洗滌，使之乾燥及過濾，溶劑予以蒸發，獲得 18 克(2,3-二胺基-5-溴苯基)(3-氯苯基)甲酮(中間體 57 號)。

d)中間體(57 號)(18 克)及乙酸酐(19 毫升)於甲苯(400 毫升)之混合物，經攪拌回流 4 小時，然後冷卻至室溫。沈澱物經過濾移除，以 DIPE 洗滌及使之乾燥，獲得 13.2 克(90%)N,N'-[5-溴基-3-(3-氯苯甲醯基)-1,2-伸苯基]二乙醯胺(中間體 58 號)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (29)

e)第三丁氧鉀(18 克)於室溫加至中間體(58 號)(13.2 克)於 DME(140 毫升)之混合物。此混合物於室溫攪拌過夜。加水，混合物以 HCl 3N 中和。沈澱物經過濾移除、以水及 DIPE 洗滌、使之乾燥，獲得 10.75 克(86%)N-[6-溴基-4-(3-氯苯基)-1,2-二氫-2-氧基-8-喹啉基]乙醯胺(中間體 59 號)。

f)中間體(59 號)(10.75 克)甲基碘(3.57 毫升)及 Ag_2CO_3 (16.93 克)於 DMF(150 毫升)之混合物，於 80°C N_2 氣流下攪拌 90 分鐘。使混合物冷卻至室溫。加水。混合物以賽力特矽藻土過濾、以水洗滌及以 DCM 萃取。有機層予以分離、使之乾燥及過濾，溶劑予以蒸發，獲得 10.9 克(98%)N-[6-溴基-4-(3-氯苯基)-2-甲氧基-8-喹啉基]乙醯胺(中間體 60 號)。

g)丁基鋰(1.6M 於己烷中，18.5 毫升)於 -70°C N_2 氣流下滴加至中間體(60 號)(5 克)於 THF(70 毫升)之混合物。此混合物於 -70°C 攪拌 30 分鐘，升至 -40°C ，又冷卻 -70°C 。加(4-氯苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲酮(6.5 克)。混合物加溫至室溫，然後進行水解。加乙酸乙酯。有機層予以分離、使之乾燥及過濾，溶劑經蒸發至乾。殘物以矽膠管柱層析(溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0.1)進行純化。收集純溶離份，予以蒸發，自 2-丙酮、ACN 及 DIPE 中再結晶析出，獲得 1.3 克(32.5%)(±)-N-[4-(3-氯苯基)-6-[(4-氯苯基)羥基(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-2-甲氧基-8-喹啉基]乙醯胺(中間體 61 號，熔點 143°C)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (30)

h)中間體(61 號)(3 克)於 HBr(48%於 H₂O 中，45 毫升)及 1,4-二噁烷(40 毫升)之混合物，於 80℃攪拌 3 小時。混合物冷卻至室溫、倒至冰上、以 K₂CO₃ 固體飽和及以乙酸乙酯萃取。有機層予以分離、使之乾燥、過濾、蒸發及以矽膠管柱層析(溶離液：CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0.5)進行純化。收集純溶離份，溶劑予以蒸發。殘物以 CH₃OH 及 DIPE 處理。沈澱物經過濾移除及使之乾燥，獲得 0.4 克(55%)(±)-8-胺基-4-(3-氯苯基)-6-[(4-氯苯基)羥基(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-2(1H)-喹啉酮(中間體 62 號)。

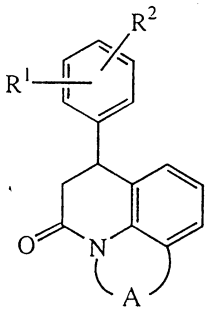
表 I -1 至 I -2 列出根據上述實例之一製備之中間體。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (31)

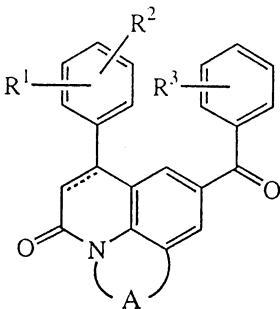
表 I -1



中間體	實例	-A-	R ¹	R ²	物理數據
1	A.6	-(CH ₂) ₃ -	3-Cl	H	-
2	A.6	-(CH ₂) ₂ -	3-Br	H	-
3	A.6	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	熔點 138°C
4	A.6	-(CH ₂) ₂ -	4-Cl	H	-
5	A.6	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	4-Cl	-
6	A.6	-(CH ₂) ₂ -	3-CH ₃	H	-
7	A.7	-(CH ₂ [*]) ₂ -O-	3-Cl	H	-

* :CH₂ 部分連接至 2-喹啉酮部分之氮原子上。

表 I -2



中間體	實例	----	-A-	R ¹	R ²	R ³	物理數據
8	A.2	單	-(CH ₂) ₃ -	3-Cl	H	4-Cl	熔點 176°C
9	A.2	單	-(CH ₂) ₂ -	H	H	4-Cl	-
10	A.2	單	-(CH ₂) ₂ -	3-Br	H	4-Cl	-
11	A.2	單	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-Cl	熔點 140°C

五、發明說明 (32)

中間體	實例	---	-A-	R ¹	R ²	R ³	物理數據
12	A.2	單	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-F	-
13	A.2	單	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	3-Cl	-
14	A.2	單	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	4-Cl	4-Cl	-
15	A.2	單	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	H	-
16	A.2	單	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-CH ₃	-
17	A.2	單	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	2-Cl	-
18	A.2	單	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-OCH ₃	-
19	A.2	單	-(CH ₂) ₂ -	4-Cl	H	4-Cl	-
20	A.2	單	-(CH ₂) ₂ -	3-CH ₃	H	4-Cl	-
21	A.4	雙	-(CH ₂) ₂ -	H	H	4-Cl	-
22	A.4	雙	-(CH ₂) ₂ -	3-Br	H	4-Cl	-
23	A.4	雙	-(CH ₂) ₃ -	3-Cl	H	4-Cl	熔點 194°C
24	A.3	雙	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-Cl	熔點 191°C
25	A.3	雙	-CH=CH-	3-Cl	H	4-Cl	-
26	A.5	雙	-(CH ₂ [*]) ₂ -O-	3-Cl	H	4-Cl	熔點 135°C
27	A.5	雙	-CH ₂ [*] -O-	3-Cl	H	4-Cl	熔點 154°C
28	A.4	雙	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-F	-
29	A.4	雙	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	3-Cl	-
30	A.4	雙	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	4-Cl	4-Cl	-
31	A.4	雙	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	H	-
32	A.4	雙	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-CH ₃	-
33	A.4	雙	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	2-Cl	-
34	A.4	雙	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-OCH ₃	-
35	A.4	雙	-(CH ₂) ₂ -	4-Cl	H	4-Cl	-
36	A.4	雙	-(CH ₂) ₂ -	3-CH ₃	H	4-Cl	-

*: CH₂ 部分連接至 2-噻啉酮部分之氮原子上。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (33)

B.最後化合物之製備**實例 B-1**

1-甲基咪唑(4.55 毫升)於 THF(200 毫升)之溶液，經冷卻至-70℃。加丁基鋰(1.6M 於己烷中，35.9 毫升)，混合物於-70℃攪拌 30 分鐘。加三乙矽烷基氯(10.4 毫升)，混合物緩慢加溫至室溫。混合物經冷卻至-70℃，滴加丁基鋰(1.6M 於己烷中，35.9 毫升)。混合物於-70℃攪拌 1 小時，然後加溫至-15℃。移除液浴，混合物冷卻至-70℃。加中間體(24 號)(20 克)，混合物於-70℃攪拌 30 分鐘。混合物進行水解，以乙酸乙酯萃取。有機層予以分離、使之乾燥及過濾，溶劑予以蒸發。殘物以管柱層析(溶離液：CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0.1)進行純化，獲得 24 克(±)-6-(3-氯苯基)-8-〔(4-氯苯基)羥基(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基〕-1,2-二氫-4H-吡咯并〔3,2,1-ij〕喹啉-4-酮(化合物 5 號,213.6℃)。

實例 B.2

化合物 1 號(2.5 克)於甲醯胺(10 毫升)及乙酸(20 毫升)之混合物，於 160℃攪拌 4 小時。混合物倒至冰上、以氨水溶液調成鹼性及以 DCM 萃取。有機層予以分離、使之乾燥及過濾，溶劑予以蒸發。殘物以矽膠管柱層析(溶離液：CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0.1)進行純化。收集純溶離份，溶劑予以蒸發。殘物以 2-丙酮/DIPE 處理。沈澱物經過濾移除及使之乾燥，獲得 1 克(41%)(±)-6-(3-氯苯基)-8-〔(4-氯苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基〕-1,2-二氫-4H-吡咯并

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (34)

[3,2,1-ij] 喹啉-4-酮(化合物 6 號, 147.0°C)。

實例 B.3

化合物 5 號(2 克)於亞硫醯氯(8 毫升)之混合物, 於室溫攪拌過夜。溶劑經蒸發至乾。產物直接利用, 毋須進一步純化, 獲得 2.07 克(100%)(±)-8-[氯基(4-氯苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基] -6-(3-氯苯基)-1,2-二氫-4H-吡咯并 [3,2,1-ij] 喹啉-4-酮單鹽酸鹽(化合物 7 號)。

實例 B.4

化合物 7 號(2.07 克)於 THF(15 毫升)之混合物, 於室溫倒至氨水溶液(40 毫升)中。混合物於室溫攪拌 4 小時, 然後以 DCM 萃取及傾析。有機層使之乾燥及過濾, 溶劑予以蒸發。殘物以矽膠管柱層析(溶離液: 甲苯/2-丙醇/ NH_4OH 50/50/1)進行純化。收集純溶離份, 溶劑予以蒸發。殘物自 CH_2Cl_2 /乙醚中再結晶析出。沈澱物經過濾移除及使之乾燥, 獲得 0.65 克(±)-8-[胺基(4-氯苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基] -6-(3-氯苯基)-1,2-二氫-4H-吡咯并 [3,2,1-ij] 喹啉-4-酮(化合物 8 號)。

實例 B.5

化合物 8 號(12.4 克)予以分離及以 Chiracel OD 非對稱管柱層析(溶離液: 100% CH_3OH)進行純化。收集二組純溶離份。第一組溶離份之溶劑予以蒸發。殘物自 2-丙醇(200 毫升)及 DIPE(200 毫升)中結晶析出。沈澱物經過濾移除及使之乾燥, 獲得 4.4 克(A)-8-[胺基(4-氯苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基] -6-(3-氯苯基)-1,2-二氫-4H-吡咯并

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (35)

[3,2,1-ij] 喹啉-4-酮(化合物 9 號; $[\alpha]_D^{20} = -27.94^\circ$ (C=9.1 毫克/毫升於甲醇中))。

第二組溶離份之溶劑予以蒸發。殘物自 2-丙醇(250 毫升)及 DIPE(350 毫升)中結晶析出。沈澱物經過濾移除及使之乾燥，獲得 4.1 克(B)-8- [胺基(4-氯苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基] -6-(3-氯苯基)-1,2-二氫-4H-吡咯并 [3,2,1-ij] 喹啉-4-酮(化合物 10 號; $[\alpha]_D^{20} = +28.21^\circ$ (C=9 毫克/毫升，於甲醇中))。

實例 B.6

中間體(50 號)(2.7 克)、二溴甲烷(3 毫升)及碳酸鉀(2.8 克)於 DMF(90 毫升)之混合物，於 80°C 攪拌 3 小時。加水。混合物以賽力特矽藻土過濾、以水洗滌及以 DCM 萃取。有機層予以分離、使之乾燥及過濾，溶劑予以蒸發。殘物以矽膠管柱層析(溶離液：CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0.2)進行純化。收集純溶離份，溶劑予以蒸發。殘物自 2-丙酮及乙醚中結晶析出。沈澱物經過濾移除及使之乾燥，獲得 0.86 克(31%)(±)-6-(3-氯苯基)-8- [(4-氯苯基)羥基(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基] -2H,4H-嘔唑并 [5,4,3-ij] 喹啉-4-酮(化合物 15 號)。

實例 B.7

化合物 6 號(1.2 克)及硫化磷(2.4 克)於吡啶(30 毫升)之混合物，經攪拌回流 6 小時，然後倒至水中。沈澱物經過濾移除、以水充分輕洗、以 DCM 處理、使之乾燥及過濾，溶劑經蒸發至乾。殘物以矽膠管柱層析(溶離液：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (36)

CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0.1)進行純化。收集純溶離份，溶劑予以蒸發。殘物自 ACN 及 DIPE 中結晶析出。沈澱物經過濾移除及使之乾燥，獲得 0.36 克(29.2%)(±)-6-(3-氯苯基)-8-〔(4-氯苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基〕-1,2-二氫-4H-吡咯并〔3,2,1-ij〕喹啉-4-硫酮(化合物 27 號)。

實例 B.8

中間體(62 號)(1.8 克)及亞胺乙酸乙酯(0.9 克)於甲醇(40 毫升)之混合物，予以攪拌回流 4 小時。溶劑經蒸發至乾。殘物以 DCM 及 K₂CO₃(10%於 H₂O 中)處理。有機層予以分離、使之乾燥及過濾，溶劑予以蒸發。殘物以矽膠管柱層析(溶離液：CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0.5)進行純化。收集純溶離份，溶劑予以蒸發。殘物自 DIPE 中結晶析出。沈澱物經過濾移除及使之乾燥，獲得 0.4 克(21.2%)(±)-6-(3-氯苯基)-8-〔(4-氯苯基)羥基(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基〕-2-甲基-4H-咪唑并〔4,5,1-ij〕喹啉-4-酮(化合物 30 號，熔點 170°C)。

依此類似方式，又製備得(±)-6-(3-氯苯基)-8-〔(4-氯苯基)羥基(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基〕-2-苯基-4H-咪唑并〔4,5,1-ij〕喹啉-4-酮(化合物 31 號)。

實例 B.9

中間體(62 號)(2.1 克)1,1'-羰基二咪唑(4.1 克)於 THF(60 毫升)之混合物，經攪拌回流 3 小時。混合物倒至水中，以 DCM 萃取。有機層予以分離、以水洗滌、使之乾燥及過濾，溶劑經蒸發至乾。殘物以矽膠管柱層析(溶離液：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (37)

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 90/10/0.5) 進行純化。收集純溶離份，溶劑予以蒸發。殘物自 CH_3OH 及 DIPE 中結晶析出。沈澱物經過濾移除及使之乾燥，獲得 0.7 克(31.8%)(±)-6-(3-氯苯基)-8-〔(4-氯苯基)羥基(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基〕-4H-咪唑并〔4,5,1-ij〕喹啉-2,4(1H)-二酮(化合物 34 號，溶點 256°C)。

實例 B.10

中間體(62 號)(2.1 克)於水(21 毫升)及硫酸(36N, 42 毫升)之混合物，於冰浴上冷卻至 5°C 。滴加 NaNO_2 (3.6 毫升；溶液 80 克/100 毫升)，同時溫度保持於 5°C 。混合物於冰浴上攪拌 1 小時、倒至冰水中、以濃 NH_4OH 溶液調成鹼性及以 DCM 萃取。有機層予以分離、使之乾燥及過濾，溶劑予以蒸發。殘物以矽膠管柱層析(溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97.5/2.5/0.1)進行純化。收集純溶離份，溶劑予以蒸發。殘物自 2-丙酮及 DIPE 中結晶析出。沈澱物經過濾移除及使之乾燥，獲得 0.35 克(16.3%)(±)-6-(3-氯苯基)-8-〔(4-氯苯基)羥基(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基〕-4H-1,2,3-三唑并〔4,5,1-ij〕喹啉-4-酮(化合物 35 號，溶點 226°C)。

實例 B.11

中間體(54 號)(3.4 克)及咪唑(2.01 克)於 ACN(40 毫升)之混合物，經攪拌回流 3 小時。混合物予以蒸發，殘物以 DCM 處理。有機層以水洗滌、使之乾燥、過濾移除及蒸發。殘物以矽膠管柱層析(溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (38)

97/3/0.1)進行純化。收集純溶離份，予以蒸發。自乙酸乙酯及 DIPE 中結晶析出，獲得 1.9 克(65%)(±)-7-(3-氯苯基)-9-〔(4-氯苯基)-1H-咪唑-1-基甲基〕-2,3-二氫-1H,5H-苯并〔ij〕喹啉-5-酮(化合物 36 號，溶點 195.2°C)。

實例 B.12

1,1'-羰基二咪唑(4 克)於室溫加至中間體(53 號)(5.4 克)於 THF(70 毫升)之溶液，混合物於室溫攪拌 16 小時。加水，混合物以 DCM 萃取。有機層使之乾燥、過濾及蒸發。殘物以矽膠管柱層析(溶離液：CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97.5/2.5/0.1)進行純化。收集純溶離份，予以蒸發。殘物以矽膠管柱層析(溶離液：環己烷／2-丙醇／NH₄OH 80/20/0.1)進行純化。收集純溶離份，予以蒸發。殘物以乙醚處理，過濾移除，獲得 1.3 克(22%)(±)-7-(3-氯苯基)-9-〔(4-氯苯基)-1H-咪唑-1-基甲基〕-2,3,6,7-四氫-1H, 5H-苯并〔ij〕喹啉-5-酮(化合物 37 號，溶點 93.6°C)。

實例 B.13

中間體(48 號)(2.3 克)及咪唑(1.8 克)於 ACN(50 毫升)之混合物，經攪拌回流 4 小時。溶劑經蒸發至乾。殘物以 DCM 處理，以水洗滌及傾析。有機層使之乾燥及過濾，溶劑經蒸發至乾。殘物以矽膠管柱層析(溶離液：CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0.1)進行純化。收集純溶離份，溶劑予以蒸發。殘物自 ACN 及 DIPE 中結晶析出。沈澱物經過濾移除及使之乾燥，獲得 1.3 克(±)-6-(3-氯苯基)-8-〔(4-氯苯基)-1H-咪唑-1-基甲基〕-2H, 4H-喹啉并〔5,4,3-ij〕喹啉-4-酮(化合物 52 號)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (39)

實例 B.14

硫化磷(6 克)加至化合物 38 號(3 克)於吡啶(40 毫升)之混合物。此混合物經攪拌回流 6 小時。加冰水。沈澱物經過濾移除，以水洗滌及以 DCM 處理。有機層予以分離、使之乾燥及過濾，溶劑經蒸發至乾。殘物以矽膠管柱層析(溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98.5/1.5)進行純化。收集純溶離份，溶劑予以蒸發。殘物自 ACN 及 DIPE 中結晶析出。沈澱物經過濾移除及使之乾燥，獲得 1.1 克(±)-6-(3-氯苯基)-8-[(4-氯苯基)-1H-咪唑-1-基甲基]-1,2-二氫-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-硫酮(化合物 50 號)。

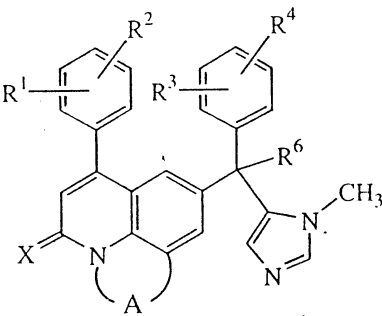
表 F-1 及 F-3 列出根據上述實例之一製備得之化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (40)

表 F-1:



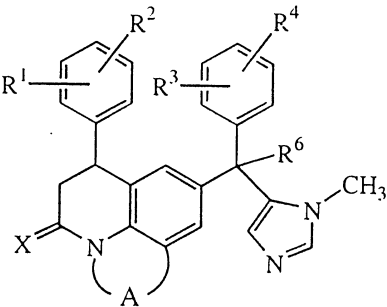
化合物	實例	X	-A-	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	物理數據
1	B.1	O	-(CH ₂) ₂ -	H	H	4-Cl	H	OH	熔點 240°C
2	B.3	O	-(CH ₂) ₂ -	H	H	4-Cl	H	Cl	(2)
3	B.4	O	-(CH ₂) ₂ -	H	H	4-Cl	H	NH ₂	熔點 218°C
4	B.1	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Br	H	4-Cl	H	OH	熔點 210°C
5	B.1	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-Cl	H	OH	熔點 213.6°C
6	B.2	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-Cl	H	H	熔點 147.0°C; (1)
7	B.3	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-Cl	H	Cl	(2)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (42)

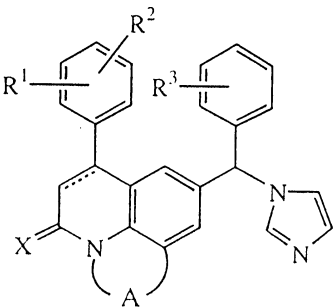
表 F-2:



化合物	實例	X	-A-	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	物理數據
28	B.1	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-Cl	H	OH	熔點 248°C
29	B.1	O	-(CH ₂) ₃ -	3-Cl	H	4-Cl	H	OH	(3): 熔點 154°C

(3)：乙二酸酯(1:1)水合物(1:1)

表 F-3:



化合物	實例	----	-A-	X	R ¹	R ²	R ³	物理數據
36	B.11	雙	-(CH ₂) ₃ -	O	3-Cl	H	4-Cl	熔點 195.2°C
37	B.12	單	-(CH ₂) ₃ -	O	3-Cl	H	4-Cl	熔點 93.6°C
38	B.11	雙	-(CH ₂) ₂ -	O	3-Cl	H	4-Cl	熔點 204.1°C
39	B.13	雙	-(CH ₂) ₂ -	O	3-Cl	H	H	熔點 200°C
40	B.13	雙	-(CH ₂) ₂ -	O	3-Cl	H	2-Cl	熔點 216°C
41	B.13	雙	-(CH ₂) ₂ -	O	3-Cl	H	3-Cl	熔點 180°C
42	B.13	雙	-(CH ₂) ₂ -	O	3-Cl	H	4-F	熔點 210°C
43	B.13	雙	-(CH ₂) ₂ -	O	3-Cl	H	4-CH ₃	熔點 210°C
44	B.13	雙	-(CH ₂) ₂ -	O	3-Cl	H	4-OCH ₃	熔點 120°C
45	B.13	雙	-(CH ₂) ₂ -	O	3-Cl	4-Cl	4-Cl	熔點 210°C

五、發明說明 (43)

化合物	實例	---	-A-	X	R ¹	R ²	R ³	物理數據
46	B.13	雙	-(CH ₂) ₂ -	O	4-Cl	H	4-Cl	熔點 190°C; (1)
47	B.13	雙	-(CH ₂) ₂ -	O	3-CH ₃	H	4-Cl	熔點 200°C
48	B.13	雙	-(CH ₂) ₂ -	O	3-Br	H	4-Cl	熔點 196°C
49	B.13	雙	-(CH ₂) ₂ -	O	H	H	4-Cl	熔點 184°C; (1)
50	B.14	雙	-(CH ₂) ₂ -	S	3-Cl	H	4-Cl	熔點 253°C
51	B.11	雙	-CH=CH-	O	3-Cl	H	4-Cl	熔點 104°C
52	B.13	雙	-(CH ₂ [*])-O-	O	3-Cl	H	4-Cl	熔點 208°C
53	B.13	雙	-(CH ₂ [*]) ₂ -O-	O	3-Cl	H	4-Cl	熔點 180°C

*: CH₂ 部分連接至 2-喹啉酮部分之氮原子上。

(1): 乙二酸酯(2:3)鹽

C. 藥理實例

實例 C.1: "於體外法呢基蛋白質轉移酶之抑制分析":

人類法呢基蛋白質轉移酶基本上依 [Y. Reiss 等著，方法：酵素方法手冊(Methods: A Companion to Methods in Enzymology)，1 卷，241-245 頁，1990 年]] 所述製備。克斯敦(Kirsten)病毒轉形人類骨肉瘤(KHOS)細胞 [美國標準培養採集中心(American Type Culture Collection)，羅克維爾，馬里蘭州，美國] 長成固體腫瘤於裸小鼠或長成單層細胞培養物，作人類酵素來源。簡言之，細胞或腫瘤於含有 50 mM Tris、1mM EDTA，1 mM EGTA 及 0.2 mM 苯甲磺醯氟(pH 7.5)之緩衝液中均質化。均質液以 28,000 x g 離心 60 分鐘，收集上清液。製備 30-50% 硫酸銨部分，所得沈澱物再懸浮於少量(10 至 20 毫升)含有 20mM Tris、1mM

五、發明說明 (44)

二硫蘇糖醇及 20 μM ZnCl_2 之透析緩衝液。硫酸銨部分以相同緩衝液(更換二次)透析過夜。透析物置於以補充 0.05M NaCl 之 100 毫升透析緩衝液預平衡之 10 x 1 厘米 Q Fast Flow Sepharose (Pharmacia LKB 生物技術公司, 皮斯卡塔偉, 紐澤西州, 美國)上。管柱以另份 50 毫升透析緩衝液加 0.05 M NaCl 洗滌, 接著以梯度 0.05M 至 0.25M NaCl 製備成之透析緩衝液洗滌。酵素活性以線性梯度 0.25 至 1.0 M NaCl 製備成之透析緩衝液溶離測定。收集含 4 至 5 毫升量管柱溶離液之部分, 分析法呢基蛋白質轉移酶活性。收集具酵素活性之部分, 補充以 100 μM ZnCl_2 。酵素樣品於 -70°C 冷凍貯存。

法呢基蛋白質轉移酶之活性用法呢基轉移酶 [^3H] 閃爍接近分析 (the Farnesyl Transferase [^3H] Scintillation Proximity Assay, Amersham 國際 plc. 英國), 於製造商指示之條件下測定。分析酵素之抑制劑時, 0.20 μCi [^3H] — 法呢基焦磷酸鹽受質及生物素化薄片質 (lamin)B 胜肽受質 (生物素 — YRASNRSCAIM) 與受試化合物混合於由 50mM HEPES、30mM MgCl_2 、20mM KCl 、5mM 二硫蘇糖醇、0.01% Triton X-100 組成之反應緩衝液。受試化合物釋出於 10 μl 量二甲亞砜 (DMSO) 成濃度 1 及 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 於最後量 100 μl 中。反應混合物加溫至 37°C 。加 20 μl 稀釋之人類法呢基蛋白質轉移酶以起始酵素反應。於 37°C 及 60 分鐘反應培育期間, 加足量酵素製劑以產生 4000 至 15000cpm 反應產物。又加 STOP/閃爍接近珠試劑 (Amersham) 使反應終止。

五、發明說明 (45)

反應產物【 ^3H 】-法呢基-(Cys)-生物素薄片質 B 胜肽捕獲於抗生蛋白鏈菌素(streptavidin)連接之間爍接近珠。於有或無受試化合物存在下合成之【 ^3H 】-法呢基-(Cys)-生物素薄片質 B 胜肽，由瓦雷 1480 型微貝他液體閃爍計數器(Wallac Model 1480 Microbeta Liquid Scintillation Counter)計量成 cpm。產物之 cpm 咸認為法呢基蛋白質轉移酶活性。於受試化合物存在下觀察得之蛋白質法呢基轉移酶活性經常態化成於 10% DMSO 存在下之法呢基轉移酶活性，以抑制百分率表示。依另外之研究，某些受試化合物對法呢基蛋白質轉移酶展示 50%或更高之抑制率，則評估成酵素活性之濃度—依賴性抑制率。依此等研究，用 VAX 電腦，由 R.W.詹森醫藥研究所科學資訊部(斯普林毫斯，賓西凡尼亞州，美國)【R.W.Johnson Pharmaceutical Research Institute(Spring House ,PA,USA)】書寫之 LGIC₅₀ 電腦程式，計算受試化合物之效果成 IC₅₀(對酵素活性產生 50%抑制率之受試化合物濃度)。

化合物 36 號之 IC₅₀ 值為 21nM，而化合物 38 號之 IC₅₀ 值為 15nM。

實例 C.2：“Ras-轉形細胞表型反轉分析”

活化致癌基因(例如突變 ras 基因)插入至小鼠 NIH 3T3 細胞，使細胞轉化成轉形表型。細胞變成致瘤的，於半固體培養基上固定獨立生長，且失去接觸性抑制。失去接觸性抑制使得細胞培養物不再形成均勻單層。反之，細胞積聚成多細胞小瘤，極高度飽實稠密地生長於塑膠組織培養

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (46)

皿。藥劑例如能回復 ras 轉形表型之蛋白質法呢基轉移酶抑制劑，使細胞培育恢復成均勻單層生長型態。回復狀態由計數組織培養皿中之細胞數而輕易監測。轉形細胞比回復成非轉形表型之細胞獲得更多細胞數。會回復轉形表型之化合物對具 ras 基因突變之腫瘤能產生抗腫瘤效果。

方法：

化合物於組織培養基中篩選經 T24 活化之人類 H-ras 基因轉形之 NIH3T3 細胞。細胞以初始密度每凹洞(9.6 厘米²表面積)200,000 個細胞播種於 6 凹洞密集組織培養皿。受試化合物立即加至含 3.0ul 量 DMSO 之 3.0ml 細胞生長培養基，而 DMSO 於細胞生長培養基之最後濃度為 0.1%。受試化合物以濃度 5、10、50、100 及 500nM 濃度進行，以經 DMSO 處理媒物作對照組。(若於 5nM 為高活性，則受試化合物用較低濃度)。細胞增殖 72 小時，然後以 1.0ml 胰蛋白質酶—EDTA 細胞分離培養液剝離細胞，用 Coulter 顆粒計數器計數。

測定：

細胞數用 Coulter 顆粒計數器測量，以每凹洞之細胞數表示。所有細胞計數均減數 200,000 以對初始細胞置入密度作校準。

對照組細胞計數 = 【以 DMSO 媒液培育細胞之細胞計數 - 200,000】

受試化合物組細胞計數 = 【以受試化合物培育細胞之細胞計數 - 200,000】。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (47)

$$\text{受試化合物抑制率}\% = \left[1 - \frac{\text{受試化合物組細胞計數}}{\text{對照組細胞計數}} \right] \times 100\%$$

若數據充分，計算出 IC_{50} 值(即，能抑制 50% 酵素活性所需之受試化合物濃度)，概述於表 C.2。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

泉

A7
B7

五、發明說明 (48)

表 C.2 :

化合物	IC ₅₀ (nM)
1	142
3	51
4	50
5	7.8
6	32
8	6.4
10	3.2
12	66
14	7.3
15	48
17	63
18	> 500
19	240
21	18
22	352
23	442
24	12
25	37
26	21
27	37.1
28	100
29	184
30	373
31	> 500
33	73.1
34	> 500
35	> 500
40	> 500
41	> 500
44	353
45	> 500
48	> 500
49	> 500
51	> 500
53	> 500

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (49)

實例 C.3: “法呢基蛋白質轉移酶抑制劑續發性腫瘤模型”

酵素法呢基蛋白質轉移酶催化法呢基焦磷酸鹽衍生之法呢基部分與致癌基因產物 $p21^{ras}$ 共價附著，使得 $p21^{ras}$ 附著至質膜。一旦附著至質膜， $p21^{ras}$ 之突變或致癌基因型會提供訊息使惡性腫瘤細胞轉形及難控制生長。因此，蛋白質法呢基轉移酶之抑制劑會防阻 $p21^{ras}$ 之膜附著，及抑制 ras-轉形之腫瘤生長。

裸小鼠經腹股溝區皮下接種 1×10^6 個 T24 活化人類 H-ras 基因轉形 NIH 3T3 纖維組織母細胞(T24 細胞)。經 3 天腫瘤建立後，由口服途徑開始以受試化合物處理。受試化合物溶於 20% β -環糊精於 0.1N HCl 溶液，以每 10g 小鼠體重經口投予 0.1 ml 化合物溶液。常規劑量為 6.25、12.5 及 25 毫克/公斤。於隨後 15 天處理期間，監測體重及腫瘤大小。結束處理時，動物予以犧牲，稱取腫瘤重量。

“平均媒物處理之腫瘤重量”定義作以受試化合物處理 10 至 15 隻小鼠後之平均腫瘤重量。

“平均腫瘤重量”定義作未以受試化合物處理 10 至 15 隻小鼠之平均腫瘤重量。

$$\text{最後腫瘤重量減少率} = \left[1 - \frac{\text{平均腫瘤重量}}{\text{平均媒物處理之腫瘤重量}} \right] \times 100\%$$

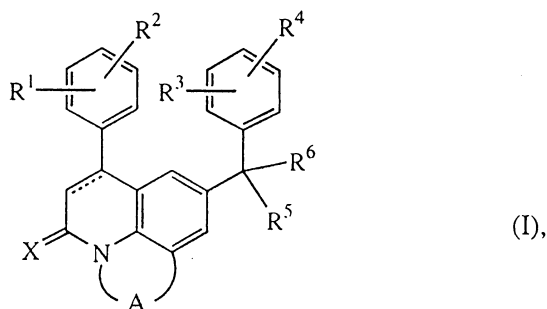
表 C.3 :

化合物	劑 量	% 最後腫瘤重量 減少率
8	6.25 毫克/公斤 bid, po	41 %
	12.25 毫克/公斤 bid, po	44 %
	25 毫克/公斤 bid, po	49 %

四、中文發明摘要(發明之名稱):

抑制法呢基 (Farnesyl) 轉移酶之經 N-
或 C-鍵結的咪唑類取代之 1,8-相併合
之喹啉酮 (quinolinone) 衍生物類

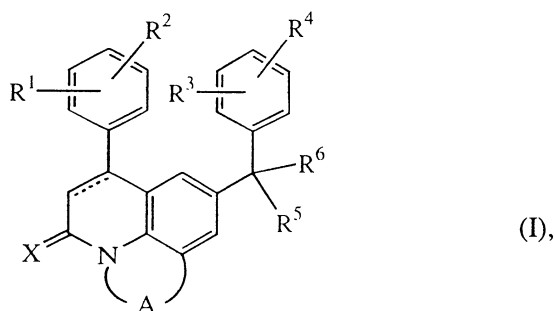
本發明為有關下式化合物，



其醫藥上可接受之酸加成鹽及其立體化學性異構物型。式中，虛線表示任意之鍵；X 為氧或硫；-A-為該式之二價基；R¹及R²各獨立為氫、羥基、鹵基、氰基、C₁₋₆烷基、三鹵甲基、三鹵甲氧基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、羥基C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧羰基、胺基C₁₋₆烷氧基、單-或二(C₁₋₆烷基)胺基C₁₋₆烷氧基、Ar、Ar-C₁₋₆烷基、Ar-氧基、Ar-C₁₋₆烷氧基；或於鄰接位置之R¹及R²連合形成二價基；R³及R⁴各獨立為氫、鹵基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、Ar-氧基、C₁₋₆烷硫基、二(C₁₋₆烷基)胺基、三鹵甲基、三鹵甲氧基，或於鄰接位置之R³及R⁴連合形成二價基；R⁵為經氫或C₁₋₆烷基取代之咪唑基；R⁶為氫、羥基、鹵基、氰基、任意經取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧羰基或Ar；或式-O-R⁷、-S-R⁸、-N-R⁸R⁹之基；及Ar為任意經取代之苯基；具法呢基轉移酶抑制活性；其製備法、含其之組合物及其作藥劑之用途。

四、~~英~~文發明摘要(發明之名稱:)FARNESYL TRANSFERASE INHIBITING 1,8-ANNELATED QUINOLINONE
DERIVATIVES SUBSTITUTED WITH N- OR C-LINKED IMIDAZOLES

This invention concerns compounds of formula



the pharmaceutically acceptable acid addition salts and the stereochemically isomeric forms thereof, wherein the dotted line represents an optional bond; X is oxygen or sulfur; -A- is a bivalent radical of formula; R¹ and R² each independently are hydrogen, hydroxy, halo, cyano, C₁₋₆alkyl, trihalomethyl, trihalomethoxy, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkyloxy, hydroxyC₁₋₆alkyloxy, C₁₋₆alkyloxyC₁₋₆alkyloxy, C₁₋₆alkyloxycarbonyl, aminoC₁₋₆alkyloxy, mono- or di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyloxy, Ar, Ar-C₁₋₆alkyl, Ar-oxy, Ar-C₁₋₆alkyloxy; or when on adjacent positions R¹ and R² taken together may form a bivalent radical; R³ and R⁴ each independently are hydrogen, halo, cyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy, Ar-oxy, C₁₋₆alkylthio, di(C₁₋₆alkyl)amino, trihalomethyl, trihalomethoxy, or when on adjacent positions R³ and R⁴ taken together may form a bivalent radical; R⁵ is an imidazolyl substituted with hydrogen or C₁₋₆alkyl; R⁶ hydrogen, hydroxy, halo, cyano, optionally substituted C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxycarbonyl or Ar; or a radical of formula -O-R⁷, -S-R⁸, -N-R⁸R⁹; and Ar is optionally substituted phenyl; having farnesyl transferase inhibiting activity; their preparation, compositions containing them and their use as a medicine.



五、發明說明 (41)

化合物	實例	X	-A-	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	物理數據
8	B.4	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-Cl	H	NH ₂	熔點 165°C
9	B.5	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-Cl	H	NH ₂	(A); [α] _D ²⁰ = -27.94°
10	B.5	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-Cl	H	NH ₂	(B); [α] _D ²⁰ = +28.21°
11	B.1	O	-(CH ₂) ₃ -	3-Cl	H	4-Cl	H	OH	熔點 210°C(分解)
12	B.1	O	-(CH ₂) ₃ -	3-Cl	H	4-Cl	H	OH	熔點 232°C; (2)
13	B.3	O	-(CH ₂) ₃ -	3-Cl	H	4-Cl	H	Cl	(2)
14	B.4	O	-(CH ₂) ₃ -	3-Cl	H	4-Cl	H	NH ₂	熔點 190°C
15	B.6	O	-CH ₂ *-O-	3-Cl	H	4-Cl	H	OH	熔點 196°C
16	B.3	O	-(CH ₂) ₂ -O-	4-Cl	H	4-Cl	H	Cl	(2)
17	B.1	O	-(CH ₂ *) ₂ -O-	3-Cl	H	4-Cl	H	OH	熔點 252°C
18	B.4	O	-(CH ₂ *) ₂ -O-	3-Cl	H	4-Cl	H	NH ₂	熔點 210°C
19	B.1	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-F	H	OH	熔點 224°C
20	B.3	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-F	H	Cl	(2)
21	B.4	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-F	H	NH ₂	熔點 235°C
22	B.1	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	3-Cl	H	OH	熔點 220°C
23	B.1	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	H	H	OH	熔點 260°C
24	B.1	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-CH ₃	H	OH	熔點 245°C
25	B.1	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	2-Cl	H	OH	熔點 210°C; (1)
26	B.1	O	-(CH ₂) ₂ -	3-CH ₃	H	4-Cl	H	OH	熔點 242°C
27	B.7	S	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-Cl	H	H	熔點 138°C
30	B.8	O	-C(CH ₃)=N-	3-Cl	H	4-Cl	H	OH	熔點 170°C
31	B.6	O	-C(C ₆ H ₅)=N-	3-Cl	H	4-Cl	H	OH	熔點 176°C
32	B.3	O	-C(C ₆ H ₅)=N-	3-Cl	H	4-Cl	H	Cl	(1)
33	B.4	O	-C(C ₆ H ₅)=N-	3-Cl	H	4-Cl	H	NH ₂	熔點 215°C
34	B.9	O	-CO-NH-	3-Cl	H	4-Cl	H	OH	熔點 256°C
35	B.10	O	-N=N-	3-Cl	H	4-Cl	H	OH	熔點 226°C

*:CH₂ 部分連接至 2-噻啉酮部分之氮原子上。

(1)水合物(1:1)

(2)鹽酸鹽(1:1)

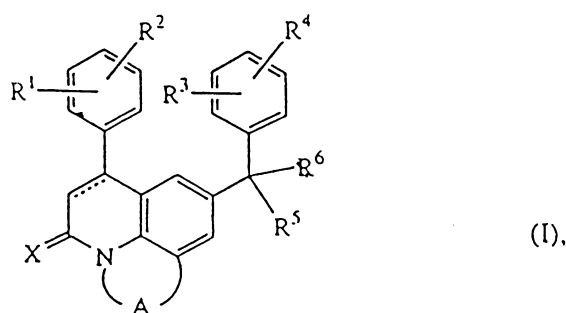
六、申請專利範圍

公告本

專利申請案第 87102940 號
ROC Patent Appln. No. 87102940
修正之申請專利範圍中文本 - 附件(一)
Amended Claims in Chinese - Encl.(I)
(民國 92 年 5 月 26 日送呈)
(Submitted on May 26, 2003)

修正
補充
本 92 年 5 月 26 日

1. 一種下式(I)化合物，



其醫藥上可接受之酸加成鹽或其立體化學性異構物型，
式中虛線表示任意之鍵；

X 為氧或硫；

-A-為下式之二價基，

-CH=CH- (a-1),

-CH₂-CH₂- (a-2),

-CH₂-CH₂-CH₂- (a-3),

-CH₂-O- (a-4),

-CH₂-CH₂-O- (a-5),

-CH=N- (a-8).

-N=N- (a-9), 或

-CO-NH- (a-10);

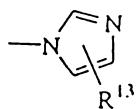
式中，當-A-為式(a-8)之二價基時，任意之一個氮
原子可以 C₁₋₄ 烷基或苯基取代；

R¹ 及 R² 各獨立為氫、鹵基或 C₁₋₄ 烷基；

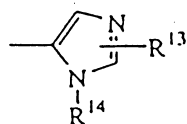
R³ 及 R⁴ 各獨立為氫、鹵基、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基；

R⁵ 為下式之基，

六、申請專利範圍



(d-1),



(d-2),

式中， R^{13} 為氫；

R^{14} 為 C_{1-4} 烷基；

R^6 為氫、羥基、鹵基；或下式之基，



式中

R^8 為氫；以及

R^9 為氫。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 X 為氧；虛線表示鍵； R^1 為 3-鹵基； R^2 為氫； R^3 為 4-鹵基； R^4 為氫； R^5 為式(d-1)之基(式中 R^{13} 為氫)，或 R^5 為式(d-2)之基(式中 R^{13} 為氫，及 R^{14} 為 C_{1-4} 烷基)； R^6 為氫、鹵基或羥基；及-A-為(a-1)、(a-2)或(a-3)。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中化合物為

7-(3-氯苯基)-9-[(4-氯苯基)-1H-咪唑-1-基甲基]-2,3-二氫-1H,5H-苯并[ij]喹啉-5-酮；

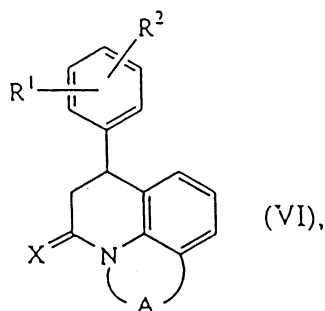
7-(3-氯苯基)-9-[(4-氯苯基)-1H-咪唑-1-基甲基]-1,2-二氫-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮；

8-[胺基(4-氯苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-6-(3-氯苯基)-1,2-二氫-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮，或

六、申請專利範圍

8-[胺基(4-氯苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-6-(3-氯苯基)-2,3-二氫-1H,5H-苯并[ij]喹啉-5-酮；其立體異構物型及其醫藥上可接受之酸加成鹽。

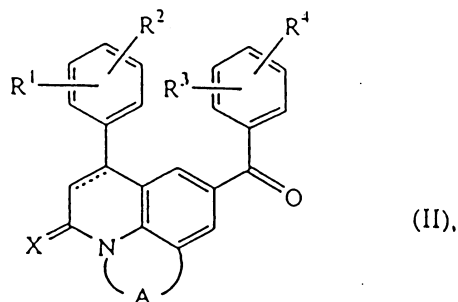
4. 一種供用於抑制法呢基(farnesyl)轉移酶之醫藥組合物，包括：醫藥上可接受之載劑，及作有效成分之具治療有效量之如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物。
5. 一種下式(VI)化合物，



其酸加成鹽或其立體化學性異構物型，式中

X、R¹、R² 及 -A- 之定義悉如申請專利範圍第 1 項所述。

6. 一種下式(II)化合物，



其酸加成鹽或其立體化學性異構物型，式中

虛線表示任意之鍵；

X、R¹、R²、R³、R⁴ 及 -A- 之定義悉如申請專利範圍第 1

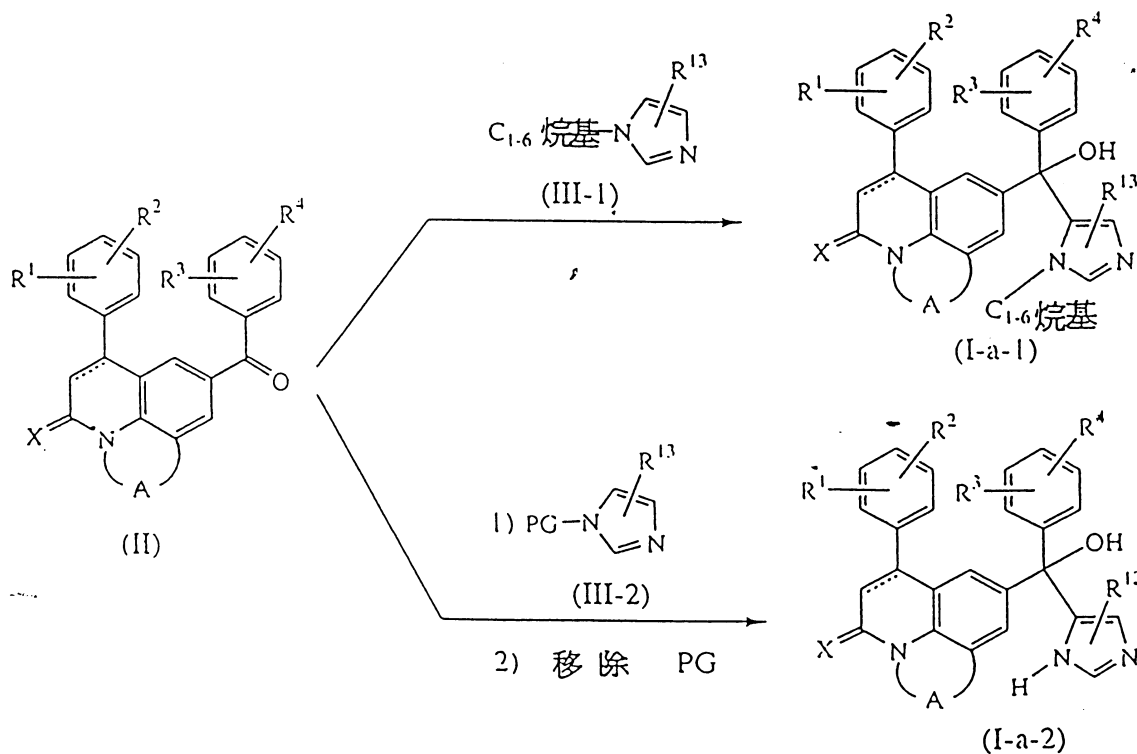
六、申請專利範圍

項所述。

7. 根據申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物，係用作藥劑。

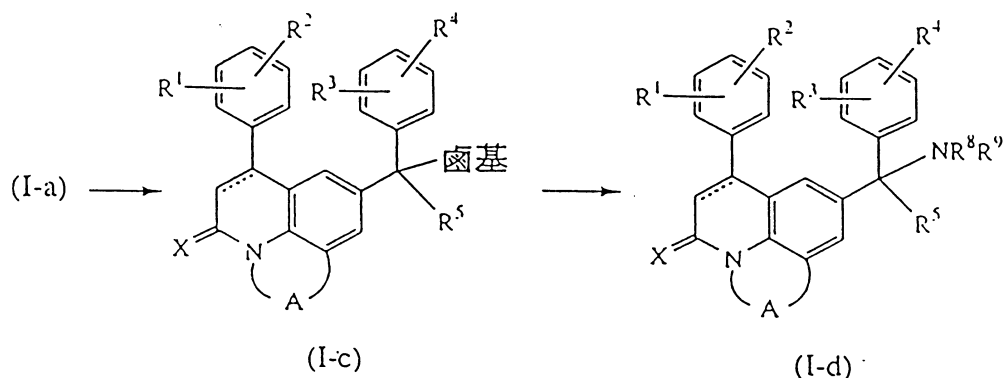
8. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之製法，其中

a) 式(II)中間體酮與式(III-1)或(III-2)中間體，於合宜強鹼之存下及合宜矽烷衍生物之存在下相反應，任意接著移除保護基 PG；其合宜強鹼為(C₁₋₄ 烷基)鹼金屬鹽及合宜矽烷衍生物為三(C₁₋₄ 烷基)鹵矽烷；

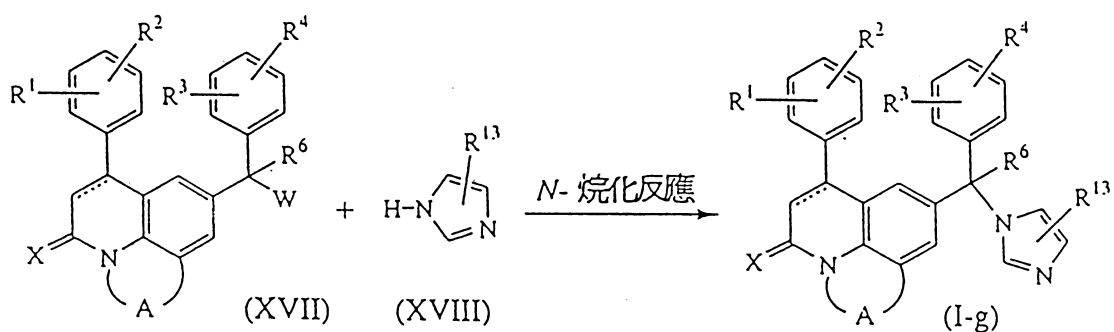


b) 式(I-a)化合物(定義成式(I)化合物，式中 R⁶ 為羥基)轉化成式(I-c)化合物(式中，R⁶ 為鹵基)，任意接著以式 H-NR⁸R⁹ 中間體處理，獲得下式(I-d)化合物，

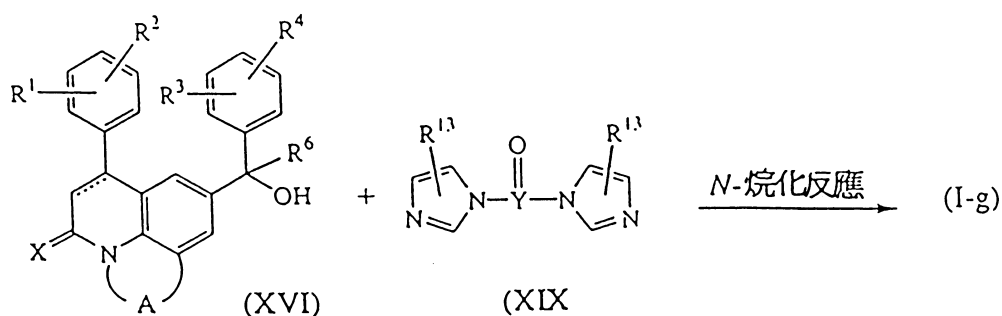
六、申請專利範圍



c) 式(XVIII)中間體以式(XVII)中間體，於反應惰性溶劑及任意之合宜鹼存在下，進行 N-烷化，



d) 式(XIX)中間體以式(XVI)化合物進行 N-烷化，



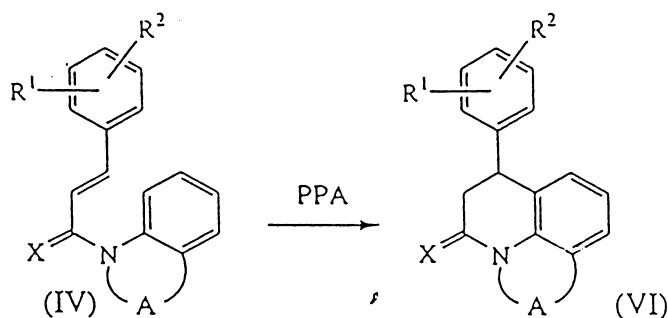
式中，於上述反應圖，虛線及基 X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁸、R⁹及 R¹³ 和 -A- 之定義悉如申請專利範圍第 1 項所述，W 為合宜之脫離基，及 Y 為碳或

六、申請專利範圍

硫；

e)或，式(I)化合物依此項技藝已知之轉形反應彼此轉化；或需要的話，式(I)化合物轉化成其醫藥上可接受之酸加成鹽，或相反地，式(I)化合物之酸加成鹽以鹼轉化成其自由鹼型；及，需要的話，製備成其立體化學性異構物型。

9. 一種如申請專利範圍第 5 項之式(VI)化合物之製法，其中式(IV)中間體於聚磷酸(PPA)之存在下進行環化，



(式中，於上述反應圖，基 X、R¹、R² 及 -A- 之定義悉如申請專利範圍第 1 項所述)；

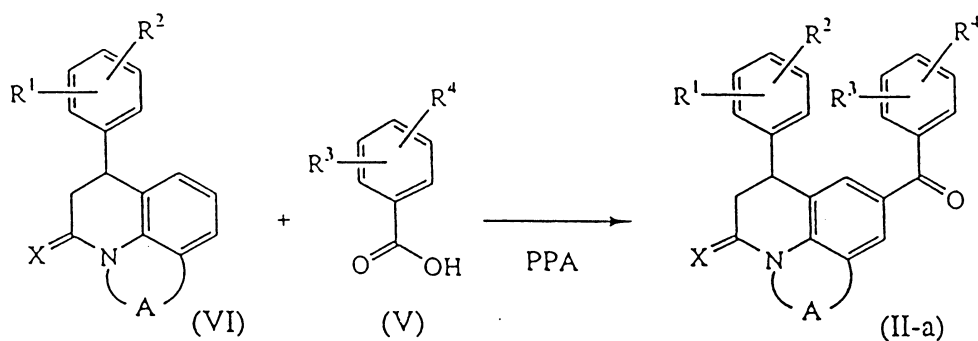
或，式(VI)化合物依此項技藝已知之轉形反應彼此轉化；或需要的話，式(VI)化合物轉化成其醫藥上可接受之酸加成鹽，或相反地，式(VI)化合物之酸加成鹽以鹼轉化成其自由鹼型；及，需要的話，製備成其立體化學性異構物型。

10. 一種如申請專利範圍第 6 項之式(II)中間體之製法，式中

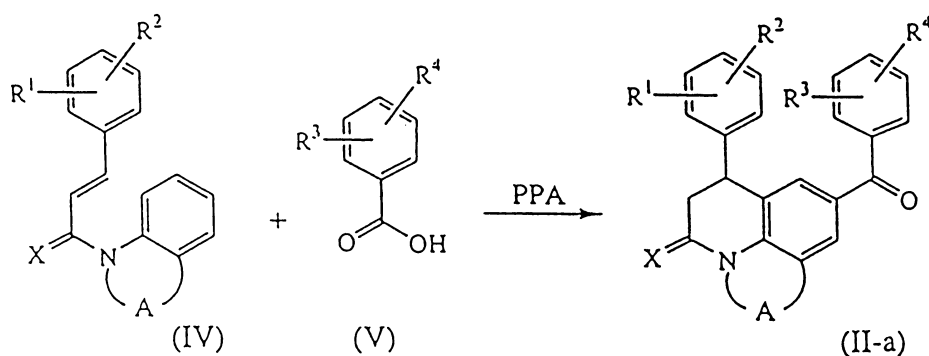
a) 式(VI)中間體與式(V)中間體，於聚磷酸(PPA)之存在

六、申請專利範圍

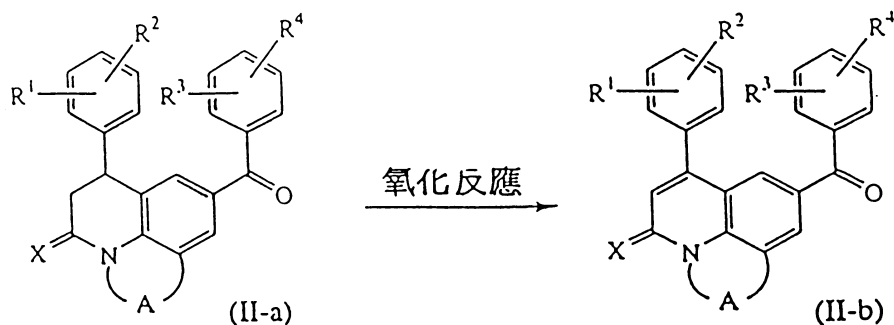
下，進行處理，



b)或，式(IV)中間體與式(V)中間體，於聚磷酸(PPA)之存在下，進行處理，



c)式(II-a)中間體(定義成式(II)中間體，式中虛線不表示鍵)可經氧化反應轉化成式(II-b)中間體(定義成式(II)中間體，式中虛線表示為鍵)，



六、申請專利範圍

(式中，於上述反應圖，基 X 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 $-A-$ 之定義悉如申請專利範圍第 1 項所述)；

d)或，式(II-a)化合物依此項技藝已知之轉形反應彼此轉化；或需要的話；或(II-a)化合物轉化成其醫藥上可接受之酸加成鹽，或相反地，(II-a)化合物之酸加成鹽以鹼轉化成其自由鹼型；及，需要的話，製備成其立體化學性異構物型。

裝

計

線