

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6
B6

本案已向：

美 國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ☒有 ☐無主張優先權
1997年4月3日08/826,604(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

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明()

發明背景

本發明係關於特定經取代之3-氰基喹啉化合物及其製藥容許鹽。本發明化合物可由抑制特定生長因子受器蛋白質酪胺酸激酶(PTK)之作用而抑制特定細胞之異常生長。本發明化合物因而可用於治療因PTKs失控所造成疾病。本發明化合物為抗癌劑且可用於治療動物之癌症。此外，本發明化合物可用於治療動物之多囊腎病。本發明亦關於製造該3-氰基喹啉化合物，其治療癌症及多囊腎病之用途，及其製藥製劑。

蛋白質酪胺酸激酶為一群酶其可將ATP之磷酸鹽基催化轉移至蛋白質受質酪胺酸上。蛋白質酪胺酸激酶顯然地於正常細胞生長上伴演著一種角色。許多生長因子受器蛋白質之功能如酪胺酸激酶，且由此過程而傳達訊號。生長因子與受器之相互作用於細胞生長之正常調節為必需。然而，於特定情況下，因突變或過度表達，此受器會失控而造成無法控制之細胞增生，導至腫瘤生長且最終演變為癌症(Wilks A.F., Adv. Cancer Res., 60, 43 (1993)及Parsons, J.T.; Parsons, S. J., Important Advances in Oncology, DeVita V.T. Ed., J.B. Lippincott Co., Phila., 3(1993))。於已發現生長因子受器激酶及其前致癌基因及本發明化合物之標的為表皮生長因子受器激酶(EGF-R激酶，erb 致癌基因之蛋白質產物)，及erbB-2 致癌基因產物(亦稱為neu或HER2)。因磷酸化為細胞分裂所必需訊號，且過度表

五、發明說明(>)

達或突變激酶與癌症有關，因此，蛋白質酪氨酸激酶抑制劑具有治療癌症及其它因無法控制細胞生長而引起疾病之醫療價值。例如，已知過度表達erbB-2 致癌基因受器激酶產物與人乳房癌及子宮癌有關 (Slamon, D. J., 等人, Science, 244, 707 (1989)及 Science, 235, 1146(1987))。EGF-R激酶失控與皮膚癌 (Reiss, M., 等人, Cancer Res., 51, 6254(1991))，乳房腫瘤 (Macias, A. 等人, Anticancer Res., 7, 459(1987))，及其它主要器官之腫瘤 (Gullick, W.J., Brit. Med. Bull., 47, 87(1991)) 有關。因受器激酶失控於癌症病理具有重要影響，近來已著重研發專一 PTK抑制劑作為具有抗癌潛力之療劑 (近來綜述參見: Burke, T. R., Drug Future, 17, 119 (1992)及 Chang, C.J.; Geahlen, R.L., J. Nat. Prod., 55, 1529(1992))。

已知 EGF-R 激酶失控為多囊性腎病中表皮囊生長之因子之一 (Du J., Wilson P. D., Amer. J. Physiol., 269(2 Pt 1), 487(1995); Nauta J., 等人, Pediatric Research, 37 (6), 755(1995); Gattone V.H., 等人, Developmental Biology, 169(2), 504 (1995); Wilson P.D., 等人, Eru. J. Cell Biol., 61(1), 131, (1993))。因此，本發明具有抑制 EGF受器催化功能之化合物可用以治療此疾病。

細胞分裂素活化蛋白質激酶 (MAPK)途徑為細胞訊號傳導級連反應中由生長因子至細胞核之主要途徑。此途

五、發明說明(3)

經包含二層次之激酶：MAP激酶激酶(MAPKK)，及其受質MAP激酶(MAPK)。MAP激酶群中具有二種不同異形。(綜述參見：Rony Seger及Edwin G. Krebs, FASEB, Vol. 9, 726, June 1995)。本發明化合物可抑制二種此激酶之作用：MEK，一種MAP激酶激酶，及其受質ERK，一種MAP激酶。MEK係由二個絲胺酸基由如raf群之上游激酶磷酸化而活化。當活化時，MEK可催化ERK上羥丁胺酸及酪胺酸磷酸化。此活化ERK可磷酸化並活化核中之轉錄因子，如fos及jun，或其它具有PXT/SP序列之細胞標的。ERK為一種p42 MAPK且發現為細胞增生及分化所必需。已發現過度表達及／或過度活化Mek或ERK與各種人癌症有關(如Vimala S. Sivaraman, Hsien-yu Wang, Gerard J. Nuovo, 及Craig C. Malbon, J. Clin. Invest. Vol. 99, No. 7 April 1997)。已發現抑制MEK可預防ERK之活化並活化細胞中ERK受質，其可導致抑制細胞生長之刺激並逆轉ras-轉型細胞之表現型(David T. Dudley, Long Pang, Stuart J. Decker, Alexander J. Bridges, 及Alan R. Saltiel, PNAS, Vol. 92, 7686, August 1995)。因此，如下述本發明化合物可抑制MEK及ERK偶合作用，其可用以治療疾病，如癌症其至少部份因MAPK途徑導致無法控制細胞生長。

上皮細胞激酶(ECK)為屬於EPH(製造紅血球生成素之肝細胞瘤)群之受器蛋白質酪胺酸激酶(RPTK)。雖原為上皮連接專一酪胺酸激酶，亦發現ECK可表達於血管內

五、發明說明(4)

皮細胞，平滑肌細胞，及纖維織母細胞。ECK為I型穿透膜糖蛋白，具有富含半胱胺酸區域並接以三個纖維結合素III型重覆之細胞外擔體結合結構域。此ECK細胞內結構域具有酪胺酸激酶催化結構域，其可起始訊號傳導級連反應而表現出ECK功用。ECK可結合並由其受器（Eph相關激酶擔體（LERK）-1）活化，其為立即早期反應基因產物，可於預發炎細胞素（如IL-1或TNF）以線形未阻礙方式引發。水溶性LERK-1於老鼠角膜血管生成模型中顯示刺激ECK可刺激血管生成。不像正常細胞，各種腫瘤細胞可持續表達LERK-1，此表達可由缺氧及預發炎細胞素而調節。許多腫瘤細胞相對於正常細胞表達較高ECK，由ECK：LERK-1相互作用而造成刺激Autocrine之機會。ECK及LERK-1較高表達量與黑瘤之轉形有關，即由非侵入水平生長相轉為非常侵入垂直生長相黑瘤。合言之，ECK：LERK-1相互作用可由促進腫瘤生長及血管生成效應而促進腫瘤生長。因此，抑制ECK酪胺酸激酶活性以仲介因其與LERK-1結合所引發訊號傳導級連反應具有治療癌症、發炎疾病及異常增生之價值。如下述，本發明化合物可抑制ECK酪胺酸激酶活性，因而可用以治療上述疾病。

多數固體腫瘤生長賴血管生成，含活化，增生，移動血管內皮細胞及其演化為纖維管。腫瘤血管生成使其可接觸血中之氧及養份，亦可提供適當液體。因此抑制血管生成為治療癌症，及其它如風溼性關節炎，乾癬，腎

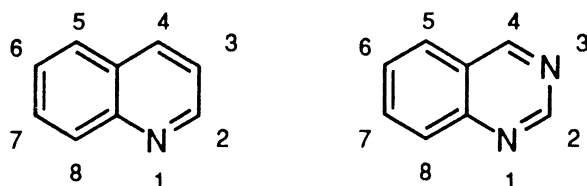
五、發明說明(5)

性糖尿病，與年齡相關之肌肉萎縮重要方針。腫瘤細胞產生許多血管生成因子。血管內皮生長因子(VEGF)為血管生成因子之一。VEGF為PDGF群中二同員化且具二硫鏈相連之成員之一，其為內皮細胞專一分裂素且已知於感染組織中可引起血管內皮滲透力顯著增加。VEGF亦為內皮細胞預防老化生存因子之一。幾乎所有體內核細胞當接受各種刺激如缺氧，葡萄糖缺乏，進階聚糖產物，發炎細胞素等時具有表達VEGF之能力。VEGF之促進血管生成效應係主由其含受器之訊號受器激酶嵌入結構域(KDR)而伸介。於多數內皮細胞中KDR之表達極低，然而，當活化以血管生成因子時造成內皮細胞中KDR顯著增加。多數可生成血管之血管表達高量KDR。KDR為受器蛋白質酪胺酸激酶具有細胞外VEGF結合結構域，其係由7個與免疫球蛋白相似結構域及一個細胞質結構域其含由激酶嵌入區域分割之催化酪胺酸激酶結構域。與VEGF結合引起KDR二員化，而造成自體磷酸化以起始級連反應。KDR之酪胺酸激酶活性為引起如VEGF受器功能所必需。由抑制KDR催化活性以抑制KDR伸介功能視為治療含癌症之血管生成疾病之重要方針。如下述，本發明化合物可抑制KDR酪胺酸激酶活性，因而用以治療上述疾病。

除上述功用，部份本發明化合物可用以製備本發明其它化合物。

本發明為經取代之3-氰基喹啉。本申請專利書中，喹啉環系係由下式標號：亦列出喹啉環系之標號：

五、發明說明 (b)



無任何報導指出 3-氰基喹啉具抑制蛋白質酪胺酸激酶之生理活性。已知含 4-(2-甲苯胺基) 取代基之 3-氰基喹啉於高濃度下具 (H^+ / K^+)-ATPase 抑制活性 [Ife R. J., 等人, J. Med. Chem., 35(18), 3413 (1992)]。

亦有報導指出喹啉化合物不含 3-氰基取代基，且不同於本發明化合物，其於 4 位為未取代為蛋白質酪胺酸激酶之抑制劑 [Gazit A., 等人, J. Med. Chem., 39(11), 2170 (1996)]。亦知一係列喹啉其含 3-吡啶基取代基且於 4 位為未取代者為源自血小板生長因子受器激酶之抑制劑 [Dolle R.E., 等人, J. Med. Chem., 372, 2627 (1994) 及 Maguire M. P., 等人, J. Med. Chem., 372, 129 (1994)]。專利申請書 W0 96/09294 說明蛋白質酪胺酸激酶之抑制劑其為 4-苯胺喹啉含各種取代基於 5-8 位，但需含氫於 3 位。美國專利 5, 480, 883 說明一種喹啉衍生物其為蛋白質酪胺酸激酶之抑制劑，但此衍生物不具有如本發明化合物所含 3-氰基之獨特取代基組合。

除喹啉之外，某些與本發明化合物相似之喹啉衍生物亦已知為蛋白質酪胺酸激酶之抑制劑。EP-92305703.8 申請書中說明 4-苯胺喹啉含如氯，三氟甲基或硝基單純取代基於 5 至 8 位。EP-93300270.1 申請書於前者相似

五、發明說明(7)

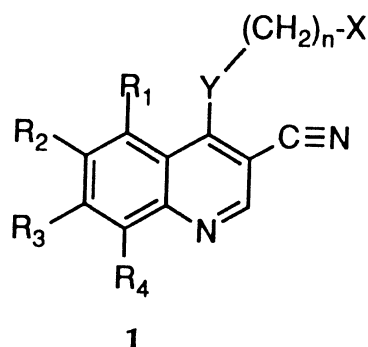
但允許較廣泛取代基於5至8位。W0-9609294申請書中說明化合物具相似取代基於5至8位，但4位取代基含多環系。W0-9524190，W0-9521613，及W0-9515758申請書中亦說明部份單純取代喹唑啉。EP-93309680.2及W0-9523141申請書中說明相似喹唑啉衍生物其中於4位之芳基可為雜環系。EP-94305195.3申請書中說明特定喹唑啉衍生物其含烯醯胺基及炔醯胺基於6位取代基及氫於7位。W0-9519774申請書中說明化合物其中一以上5至8位碳原子可由雜原子取代而得一系列雙環其中左環為5及6員雜環；此外，亦允許含一系列取代基於左環。EP-682027-A1申請書中說明特定PTKs之吡咯嘧啶抑制劑。W0-9519970申請書中說明化合物其喹唑啉中左芳環由各種不同雜環取代使得抑制劑為三環。W0-94305194申請書中說明喹唑啉其中額外5或6員雜環與任意取代基於5及6位結合。

除前述專利申請書，亦有公報說明4-苯胺喹唑啉：Fry, D.W., 等人, Science, 265, 1093(1994), Rewcastle G. W. 等人, J. Med. Chem., 38 3482 (1995), 及 Bridges, A. J., 等人, J. Med. Chem., 39, 267, (1996)。並無公報說明3-氰基喹唑啉為PTK抑制劑。

發明說明

本發明係關於下式化合物或其製藥容許鹽：

五、發明說明 (8)



式中

X 為 C₃₋₇ 環烷基，其可任意取代以一以上 C₁₋₆ 烷基；或吡啶基，噻啶基，或苯環；其中吡啶基，噻啶基，或苯環可任意單，二，或三-被取代以取代基選自鹵素，C₁₋₆ 烷基，C₂₋₆ 烯基，C₂₋₆ 炔基，疊氮基，C₁₋₆ 經烷基，鹵甲基，C₂₋₇ 烷氧甲基，C₂₋₇ 烷醯氧甲基，C₁₋₆ 烷氧基，C₁₋₆ 烷硫基，羥基，三氟甲基，氰基，硝基，羧基，C₂₋₇ 羧烷氧基，C₂₋₇ 羧烷基，苯氧基，苯基，硫苯氧基，苄醯基，苄基，胺基，C₁₋₆ 烷胺基，C₂₋₁₂ 二烷胺基，苯胺基，苄胺基，C₁₋₆ 烷醯胺基，C₃₋₈ 烯醯胺基，C₃₋₈ 炔醯胺基，及苄醯胺基；

n 為 0-1；

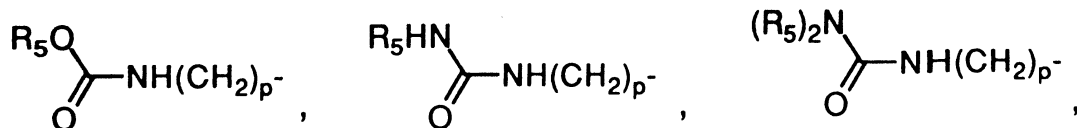
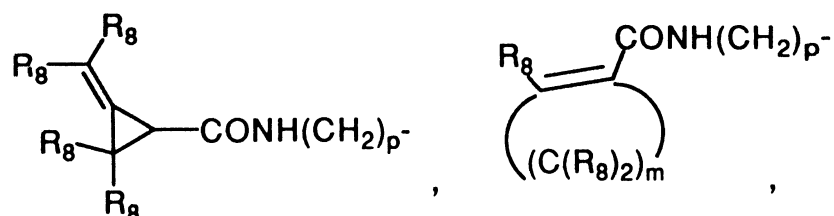
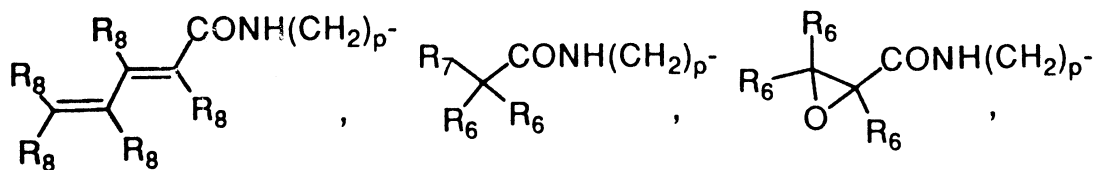
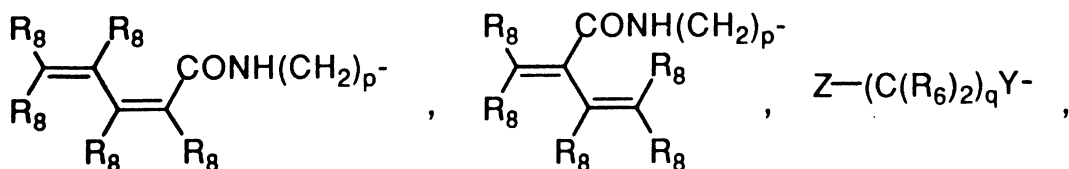
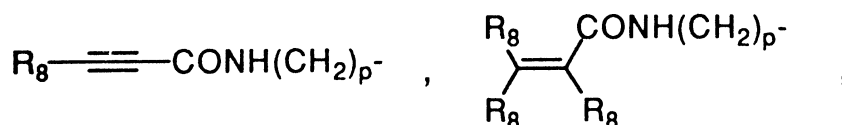
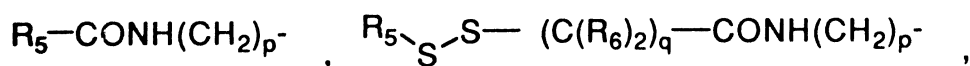
Y 為 -NH-，-O-，-S-，或 -NR-；

R 為 C₁₋₆ 烷基；

R₁，R₂，R₃，及 R₄ 各為氫，鹵素，C₁₋₆ 烷基，C₂₋₆ 烯基，C₂₋₆ 炔基，C₂₋₆ 烯氧基，C₂₋₆ 炔氧基，經甲基，鹵甲基，C₁₋₆ 烷醯氧基，C₃₋₈ 烯醯氧基，C₃₋₈ 炔醯氧基，C₂₋₇ 烷醯氧甲基，C₄₋₉ 烯醯氧甲基

五、發明說明(9)

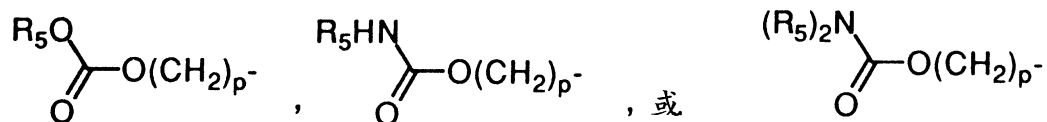
, C₄₋₈ 炔醯氧甲基, C₂₋₇ 烷氧甲基, C₁₋₆ 烷氧基,
C₁₋₆ 烷硫基, C₁₋₆ 烷亞磺醯基, C₁₋₆ 烷磺醯基,
C₁₋₆ 烷磺醯胺基, C₂₋₆ 烯磺醯胺基, C₂₋₆ 炔磺醯胺
基, 經基, 三氟甲基, 氰基, 硝基, 羧基, C₂₋₇ 羧烷
氧基, C₂₋₇ 羧烷基, 苯氧基, 苯基, 硫苯氧基, 苄基,
胺基, 經胺基, C₁₋₄ 烷氧胺基, C₁₋₆ 烷胺基, C₂₋₁₂
二烷胺基, C₁₋₄ 胺烷基, C₂₋₇ N-烷胺烷基, C₃₋₁₄
N, N-二烷胺烷基, 苯胺基, 苄胺基,



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明()



R_5 為 C_{1-6} 烷基，烷基可任意以一以上鹵素，苯基，或苯基任意取代以一以上鹵素， C_{1-6} 烷氧基，三氟甲基，胺基，硝基，氰基，或 C_{1-6} 烷基；

R_6 為氫， C_{1-6} 烷基，或 C_{2-6} 烯基；

R_7 為氯或溴；

R_8 為氫， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 胺烷基， C_{2-9} N-烷胺烷基， C_{3-12} N，N-二烷胺烷基， C_{4-12} N-環烷胺烷基， C_{5-13} N-環烷基-N-烷胺烷基， C_{7-18} N，N-二環烷胺烷基，嗎啉-N-烷基其中烷基含1-6個碳原子，哌啶-N-烷基其中烷基含1-6個碳原子，N-烷基-哌啶-N-烷基其中烷基含1-6個碳原子， C_{3-11} 吡環烷基-N-烷基， C_{1-6} 經烷基， C_{2-8} 烷氧烷基，羧基， C_{1-6} 羧烷氧基，苯基， C_{2-7} 巯烷基，氯，氟或溴；

Z 為胺基，經基， C_{1-6} 烷氧基，烷胺基其中烷基含1-6個碳原子，二烷胺基其中各烷基含1-6個碳原子，嗎啉基，哌啶基，N-烷哌啶基其中烷基含1-6個碳原子，或吡咯啶基；

$m = 1-4$ ， $q = 1-3$ ，且 $p = 0-3$ ；

五、發明說明 (17)

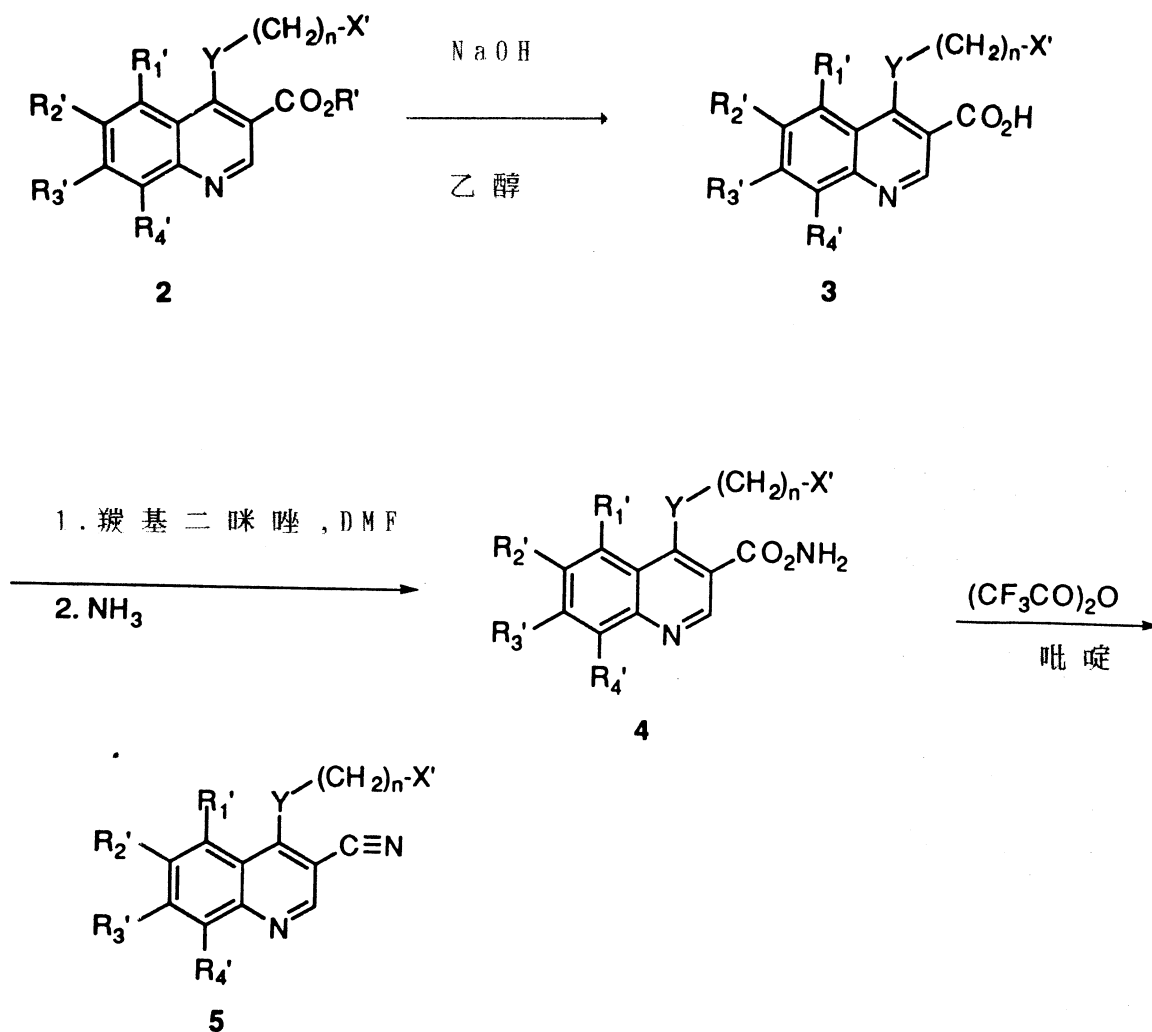
胺基，炔磺醯胺基定義為 $R''SO_2NH-$ 基，其中 R'' 各為 C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基，或 C_{2-6} 炔基。N-烷胺甲醯基定義為 $R''NHCO-$ 基，其中 R'' 為 C_{1-6} 烷基。N，N-二烷胺甲醯基定義為 $R''R'NCO-$ 基，其中 R'' 為 C_{1-6} 烷基， R' 為 C_{1-6} 烷基，且 R' 及 R'' 可為相同或不同。當 X 被取代，宜為單，二，或三-被取代，最宜為單被取代。宜以一以上 R_1 ， R_2 ， R_3 ，及 R_4 取代基為氫，最宜為二或三個為氫。吡環烷基-N-烷基取代基為單環雜環基，含已取代以直鏈或分枝烷基之氮原子。嗎啉-N-烷基取代基為嗎啉環於氮原子上取代以直鏈或分枝烷基。哌啶-N-烷基取代基為哌啶環於一個氮原子上取代以直鏈或分枝烷基。N-烷基-哌啶-N-烷基取代基為哌啶環於一個氮原子上取代以直鏈或分枝烷基，而於其它氮原子上取代以直鏈或分枝烷基。

本發明化合物可含一個不對稱碳原子；此情形下，本發明化合物含消旋異構物及 R 和 S 鏡像異構物，且當含一以上不對稱碳原子時，含個別非對映異構物，其消旋異構物及個別鏡像異構物。

製備本發明式 5 化合物如下流程 A 所示，其中 Y 及 n 定義如上且 X' 為環烷基或苯基任意取代以一以上取代基選自氫，鹵素， C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基，鹵甲基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷硫基，三氟甲基，氰基，硝基， C_{2-7} 碳烷基，苯氧基，苯基，硫苯氧基，苄基， C_{2-12} 二烷胺基。 R_1' ， R_2' ， R_3' ，及 R_4' 各為

五、發明說明 (14)

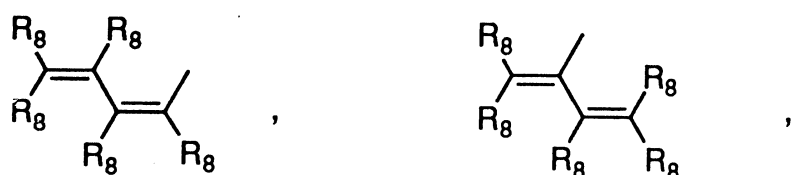
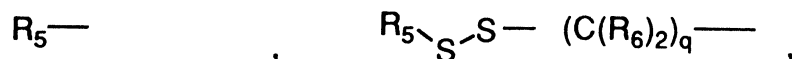
流程 A



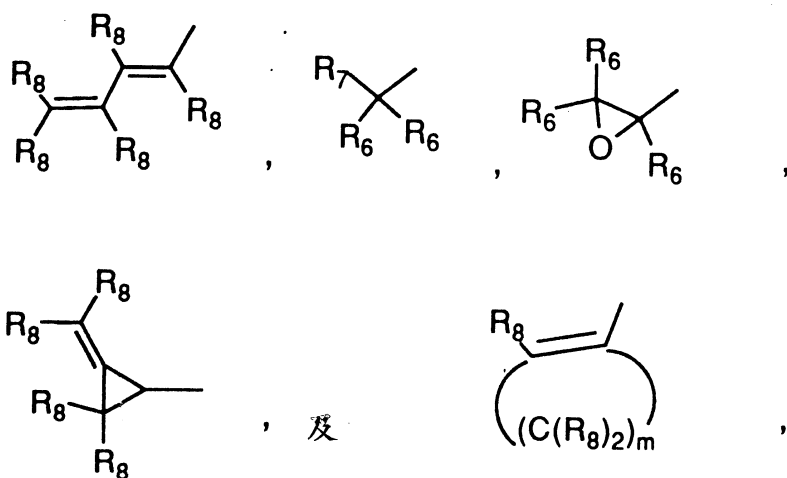
製備本發明式 10 及式 11 化合物如下流程 B 所示，其中 Y，p 及 n 定義如上。X'' 為環烷基或苯基任意取代以一

五、發明說明(15)

以上取代基選自氫，鹵素， C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基，鹵甲基， C_{2-7} 烷氧甲基， C_{2-7} 烷醯氧甲基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷硫基，三氟甲基，氰基，硝基，羧基， C_{2-7} 羧烷氧基， C_{2-7} 羧烷基，苯氧基，苯基，硫苯氧基，苄醯基，苄基， C_{2-12} 二烷基基，苯胺基，苄胺基， C_{1-6} 烷醯胺基， C_{3-8} 烯醯胺基， C_{3-8} 炔醯胺基，及苄醯胺基。 R_9 各為氫，苯基，或 C_{1-6} 烷基。 $(R_{10})_k$ 為芳環上1~3個相同或不同取代基，選自氫，鹵素， C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{2-6} 烯氧基， C_{2-6} 炔氧基，鹵甲基， C_{2-7} 烷氧甲基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷硫基， C_{1-6} 烷亞磺醯基， C_{1-6} 烷磺醯基，三氟甲基，氰基，硝基，羧基， C_{2-7} 羧烷基，苯氧基，苯基，硫苯氧基，苄基， C_{1-4} 烷氧胺基， C_{2-12} 二烷基基， C_{3-14} N，N-二烷基烷基，苯胺基，苄胺基， C_{1-6} N-烷基甲醯基， C_{2-12} N，N-二烷基甲醯基。 R_{11} 為下列基：



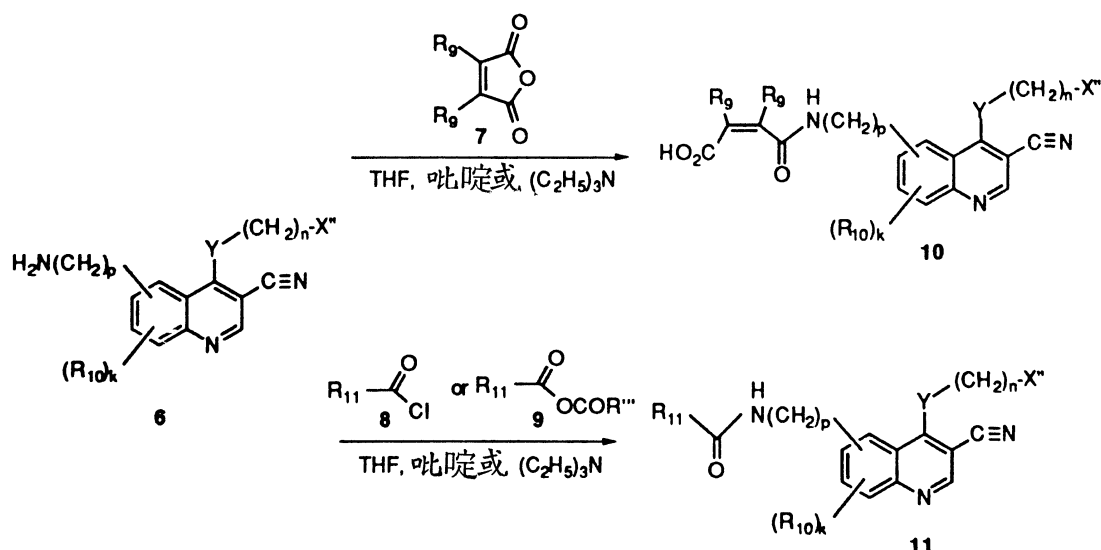
五、發明說明(七)



式中 q , R_5 , R_6 , R_7 , 及 R_8 之定義如上。 R''' 為 C_{1-6} 烷基, 宜為異丁基。依流程 B 所示反應序列, 將 6 以式 8 醯氯或式 9 混合酐 (由相對羧酸製得) 於如四氫呋喃 (THF) 惰性溶劑, 於存在如吡啶, 三乙胺, 或 N-甲基嗎啉之有機鹼下醯化可得本發明式 11 化合物。其中, 當 8 或 9 具不對稱碳原子時, 其可以消旋異構物或個別 R 或 S 鏡像異構物使用, 此時, 本發明化合物可各為消旋或 R 及 S 光學活性形式。將 6 以式 7 環酐於如四氫呋喃之惰性溶劑, 於存在如吡啶或三乙胺鹼性觸媒下醯化可得本發明式 10 化合物。式 6 化合物中 $p=0$ 者可由取代以芳族硝基化合物, 由如鐵及氯化銨 (於醇中), 亞硫酸氫鈉溶液等還原劑將硝基還原。

五、發明說明 (17)

流程 B

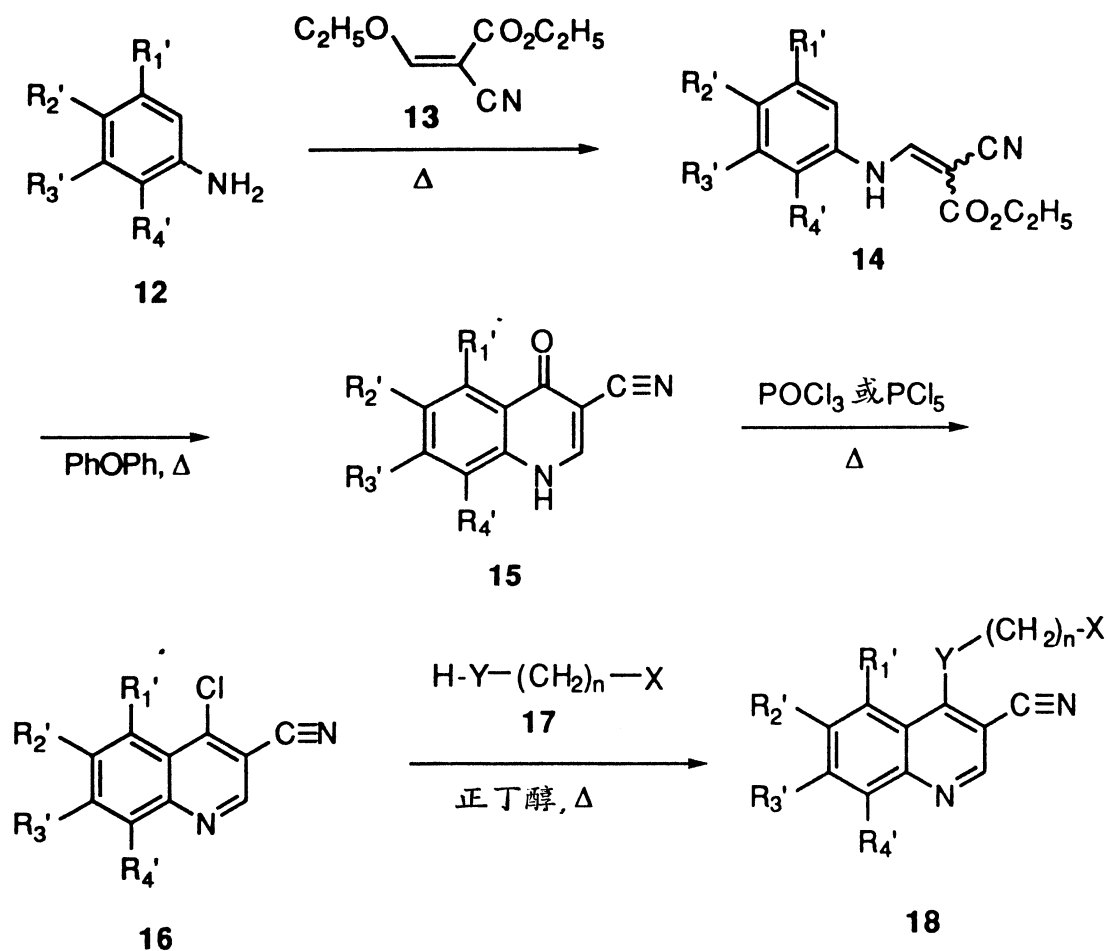


製備本發明式 18 化合物如下流程 C 所示，其中 X，Y，n， R_1' ， R_2' ， R_3' 及 R_4' 定義如上。將式 12 被取代苯胺於含或不含溶劑下加熱以試劑 13 可得中間產物 14 之異構物混物。將 14 於如二苯醚之高沸點溶劑於 200-350°C 下熱解可得式 15 3-氰基喹啉；此中間產物亦可為 4-羥基喹啉互換異構物形式。當 R_4' 為氫時，中間產物 15 可為二個區異構物之混物。此異構物可依習用方法分離，如分批結晶及層析，但不限於此。所分離異構物可分別轉為本發明化合物。此外，異構物亦可於合成後期分離。將化合物 15 於存在或不於存在溶劑，加熱以如氧氯化磷或五氯化磷之氯化劑可得式 16 之 4-氯-3-氰基喹啉。將 16 與親核性胺，苯胺，硫氫基，硫酚，酚，或式 17 醇縮合可得本發明式 18 之 3-氰基喹啉；此縮合可由加熱反

五、發明說明 (18)

應液或使用於如三烷胺，氫化鈉之鹼性觸媒於惰性溶劑中，於醇溶劑中之烷氧化鈉或烷氧化鉀等加速反應。當取代基 X ， R_1' ， R_2' ， R_3' 及 R_4' 提供一個不對稱碳原子時，可使用中間產物為消旋異構物或個別 R 或 S 鏡像異構物，此時，本發明化合物可各為消旋或 R 及 S 光學活性形式。當取代基 X ， R_1' ， R_2' ， R_3' 及 R_4' 提供一以上不對稱碳原子時，可存在非對映異構物；可依習用方法分離，如分批結晶及層析，但不限於此。

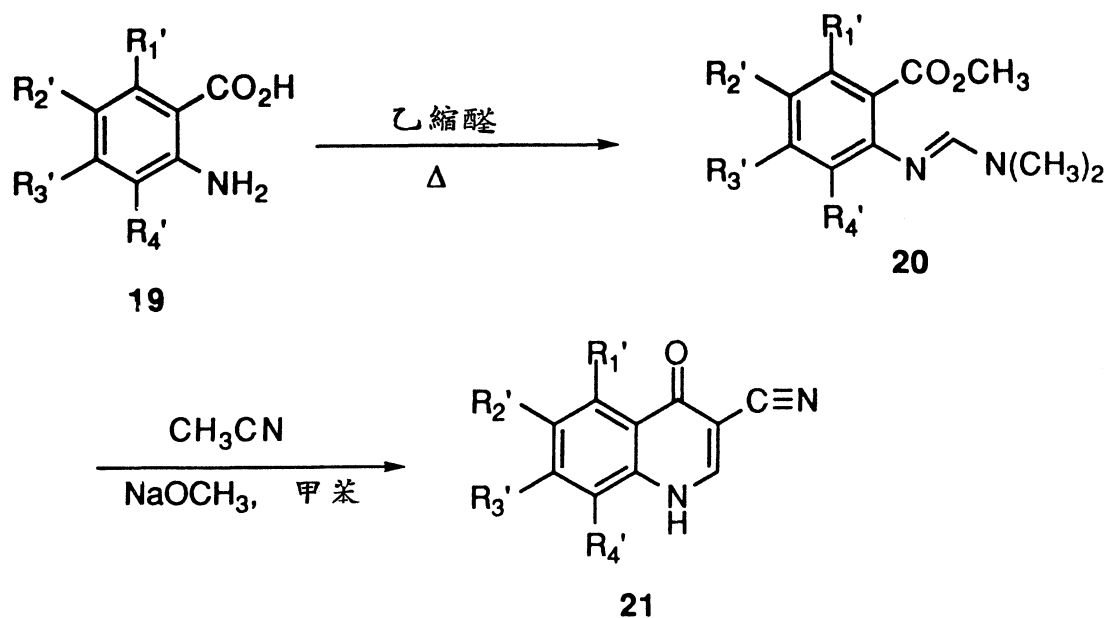
流程 C



五、發明說明(19)

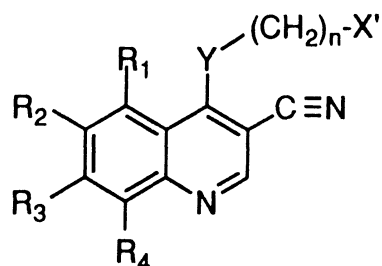
中間產物 21 (即流程 C 中間產物 15) 可由如下流程 D 製得。將式 19 被取代苯胺於含或不含溶劑下加熱以二甲基甲醯胺二甲縮醛可得中間產物 20。將 20 與 1~10 當量乙腈，使用如甲氧化鈉等鹼於惰性溶劑中反應可得 3-氰基喹啉，21，或其 3-氰基-4-羥基互變異構物形式，其可依上述流程 C 方法轉為本發明化合物。

流程 D



下式 22 化合物中 R_1 ， R_2 ， R_3 ， R_4 ， n ，及 X' 之定義如上。

五、發明說明 (20)



22

當式 22 中一以上 R_1 , R_2 , R_3 , 或 R_4 為硝基時, 可使用還原劑如在乙酸之鐵還原而轉為相對胺基。

當式 22 中一以上 R_1 , R_2 , R_3 , 或 R_4 為胺基時, 可使用至少 2 當量之 C_{1-6} 烷鹵, 於惰性溶劑中加熱而烷化為相對 C_{2-12} 二烷胺基。

當式 22 中一以上 R_1 , R_2 , R_3 , 或 R_4 為甲氧基時, 可與如三溴化硼之去甲基化劑於惰性溶劑中反應, 或與氯吡錠於含或不含溶劑下加熱而轉為相對羟基。

當式 22 中一以上 R_1 , R_2 , R_3 , 或 R_4 為胺基時, 可分別與如烷磺醯氯, 烯磺醯氯, 或炔磺醯氯, 於惰性溶劑中使用如三乙胺或吡啶鹼性觸媒反應而轉為相對 C_{2-8} 烷磺醯胺基, C_{2-6} 烯磺醯胺基, 或 C_{2-3} 炔磺醯胺基。此外, 當式 22 中一以上 R_1 , R_2 , R_3 , 或 R_4 為胺基時, 可與 $Cl-C(R'_{16})_2-CH(R'_{16})SO_2Cl$ (式中 R'_{16} 為氫或 C_{1-4} 烷基), 於惰性溶劑中使用過量如三乙胺之有機鹼反應而轉為相對烯磺醯胺基。

當式 22 中 R_1 , R_2 , R_3 , 或 R_4 中二個為相連甲氧基

五、發明說明 (21)

時，相對化合物具相連羥基者可與如三溴化硼之去甲基化劑於惰性溶劑中反應，或與氯吡錠於含或不含溶劑下加熱而製得。

當式 22 中 R_1 ， R_2 ， R_3 ，或 R_4 中二個為相連羥基時，可與如 $J-C(R_8)_2-J$ (式中 J 為 Cl ， Br ，或 I ，且 J 可為相同或不同)，使用如碳酸銨或碳酸鉀之鹼，於惰性溶劑中反應且視需要加熱而轉為化合物，其中二個相連 R_1 ， R_2 ， R_3 ，或 R_4 為 $-O-C(R_8)_2-O-$ 二價基 (式中 R_8 定義如上)。

當式 22 中一以上 R_1 ， R_2 ， R_3 ，或 R_4 為胺基時，可與 1 當量 C_{1-6} 烷鹵於惰性溶劑中加熱，或使用 C_{1-6} 醛及如氰硼氫化鈉之還原劑，於如水或醇或其混液之極性溶劑進行還原性烷化而轉為相對 C_{1-6} 烷胺基。

當式 22 中一以上 R_1 ， R_2 ， R_3 ，或 R_4 為羥基時，可與適當羧醯氯，酐，或混合酐，於惰性溶劑中使用吡啶或三烷胺為觸媒反應而轉為相對 C_{1-6} 烷醯氧基。

當式 22 中一以上 R_1 ， R_2 ， R_3 ，或 R_4 為羥基時，可與適當羧醯氯，酐，或混合酐，於惰性溶劑中使用吡啶或三烷胺為觸媒反應而轉為相對 C_{1-6} 烯醯氧基。

當式 22 中一以上 R_1 ， R_2 ， R_3 ，或 R_4 為羥基時，可與適當羧醯氯，酐，或混合酐，於惰性溶劑中使用吡啶或三烷胺為觸媒反應而轉為相對 C_{1-6} 炔醯氧基。

當式 22 中一以上 R_1 ， R_2 ， R_3 ，或 R_4 為羧基或 C_{2-7} 羧烷氧基時，可與適當還原劑如硼烷，硼氫化鋰，或鋁

五、發明說明 (24)

酸磷酸化之能力。此胜肽受質 (RR-SRC) 具有 arg-arg-leu-ile-glu-asp-ala-glu-tyr-ala-ala-arg-gly之序列。所得酶為 A431細胞 (ATCC, Rockville, MD) 膜萃取液。將細胞在 T175燒瓶生長至 80% 共融而以不含 Ca^{2+} 磷酸緩衝食鹽水 (PBS) 洗 2 次。將含 20ml PBS 及 1.0mM EDTA 之瓶子於室溫下旋轉 1.5 小時後於 600g 離心 10 分。將細胞每 5×10^6 細胞溶於 1ml 冰冷裂解緩衝液 {10mM 4-(2-羥乙基)-1-哌咍乙磺酸 (HEPES), pH 7.6, 10mM NaCl, 2mM EDTA, 1mM 苯基甲磺醯基氯 (PMSF), 10mg/ml 抑肽酶, 10mg/ml 利必唐, 0.1mM 鄰香草酸鈉}, 於 Dounce 均質器及冰上打 10 次。將裂解液於 600g 離心 10 分以澄清殘渣, 再將上清液於 100,000g 及 4°C 離心 30 分。將膜製粒懸浮於 1.5ml HNG 緩衝液 (50mM HEPES, pH 7.6, 125mM NaCl, 10% 甘油)。將膜萃取液分裝成小管, 於液態氮下急速冷凍並存於 -70°C。

將待評估化合物配製為 10mg/ml 母液於 100%DMSO。使用前將母液以緩衝液 (30mM HEPES, pH 7.4) 稀釋至 500mM 並系列稀釋至欲得濃度。

將一瓶 A431 膜萃取液 (10mg/ml) 稀釋以 30mM HEPES (pH 7.4) 而得蛋白質濃度 ($50 \mu\text{g/ml}$)。於 $4 \mu\text{l}$ 酶製劑中加入 EGF (由 $12 \mu\text{g/ml}$ 取 $1 \mu\text{l}$) , 置冰上 10 分再加入 $4 \mu\text{l}$ 試驗化合物或緩衝液; 將混液置冰上 30 分。加入以分析緩衝液以 1:10 稀釋之 ^{33}P -ATP (10mCi/ml) 及 0.5mM 濃度之受質胜肽 (對照組不加試驗化合物), 於 30°C 下

五、發明說明 (25)

進行反應 30 分。加 10%TCA 並置於冰上至少 10 分以中止反應。將管子離心 15 分。將上清液點於 P81 磷纖維素盤上，以 1% 乙酸及水各洗 2 次，再以放射性計數器測量。本發明代表性化合物之抑制資料如表 1 所示。IC₅₀ 為所需試驗化合物濃度以降低 50% 總磷酸化受質之量。試驗化合物之 % 抑制作用由三種不同濃度測定且由此劑量反應曲線可得 IC₅₀ 值。% 抑制作用可由下式評估：

$$\% \text{抑制作用} = 100 - [\text{CPM}(\text{藥}) / \text{CPM}(\text{對照組})] \times 100$$

其中 CPM(藥) 為每分鐘單位計數，且表為由液體計數器所測量於存在試驗化合物下 30 分後及於 30°C 下由酶嵌入 RR-SRC 胜肽受質之放射性標定 ATP(g-³³P) 量。CPM(對照組) 為分鐘單位計數，且表為由液體計數器所測量於不存在試驗化合物下 30 分後及於 30°C 下由酶嵌入 RR-SRC 胜肽受質之放射性標定 ATP(g-³³P) 量。CPM 為 ATP 於不存在酶反應下所得 ATP 背景計數。列於表 1 之 IC₅₀ 值為進行試驗之平均值。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (七)

表 1

上皮生長因子受器激酶 (膜萃取液) 之抑制作用

化 合 物	IC ₅₀ (μ M)	試 驗 例
例 31	1.5×10^{-3}	6
例 35	0.2	4
例 8	0.15	3
例 15	6×10^{-3}	1
例 16	1.5×10^{-3}	2
例 17	0.9	2
例 19	9.2×10^{-2}	3
例 18	2.1×10^{-5}	3
例 41	0.20	1
例 42	1.5	3
例 43	8.0	1
例 45	1.67	3
例 46	8.83	3
例 47	0.13	5
例 22	3.0	1
例 50	5.0	1
例 51	5×10^{-5}	1
例 52	1×10^{-2}	1
例 53	7×10^{-3}	1
例 54	7×10^{-3}	1
例 57	8×10^{-3}	1
例 58	2×10^{-3}	1
例 59	1×10^{-4}	1

五、發明說明 (27)

如表 1 所示，本發明化合物為有效上皮生長因子受器激酶之抑制劑，且可用以治療激酶失控為病因之一所造成疾病，如癌症及多囊腎病。

使用重組酶之上皮生長因子受器激酶 (EGF-R) 之抑制作用

將本發明代表性化合物評估其抑制由上皮生長因子受器激酶催化之胜肽受質酪胺酸磷酸化之能力。此胜肽受質 (RR-SRC) 具有 arg-arg-leu-ile-glu-tyr-ala-ala-gly 之序列。所用酶為 EGFR 之 His-標記細胞質結構域。建立重組 baculovirus (vHcEGFR52) 其含 EGFR cDNA 所編碼胺基酸 645-1186 且由 Met-Ala-(His)6 起始。將於 100mm 之 Sf9 細胞感染以 10 pfu/cell 之 moi，48 小時後收集細胞。使用 1% Triton X-100 並通以 Ni-NTA 柱可製得細胞質萃取液。將管柱以 20mM 咪唑洗，以 250mM 咪唑 (於 50mM Na₂ HPO₄，pH 8.0，300 mM NaCl) 溶離。將溶離液以 10mM HEPES，pH 7.0，50mM NaCl，10% 甘油，1 μg/ml antipain，利必唐及 0.1mM Pefabloc SC 透析。將蛋白質於乾冰/甲醇下急速冷凍並存於 -70℃。

將待評估化合物配製為 10mg/ml 母液於 100%DMSO。使用前將母液以 100% DMSO 稀釋至 500mM 並以 HEPES 緩衝液 (30mM HEPES pH 7.4) 系列稀釋至欲得濃度。

於酶反應中，將 10 μl 抑制劑 (各種濃度) 加至 96 井平板。加入 3 μl 酶 (1:10 稀釋於 HEPES pH 7.4，終濃度為 1:120)。靜置冰上 10 分並加入 5 μl 胜肽 (80 μM 終濃

五、發明說明 (28)

度) , $10 \mu\text{l}$ 4x 緩衝液 (表 A) , $0.25 \mu\text{l}$ ^{33}P -ATP 及 $12 \mu\text{l}$ 水。於室溫下進行反應 90 分, 並全部點至預切好之 P81 濾紙。將濾紙以 0.5% 磷酸洗 2 次, 再以液體放射性計數器測量。

表 A

試劑	終濃度	100 Rxns
1M HEPES (pH7.4)	12.5mM	$50 \mu\text{L}$
10mM Na_2VO_4	50uM	$20 \mu\text{L}$
1M MnCl_2	10mM	$40 \mu\text{L}$
1mM ATP	20uM	$80 \mu\text{L}$
^{33}P -ATP	2.5uCi	$25 \mu\text{L}$

本發明代表性化合物之抑制資料如表 2 所示。IC₅₀ 為所需試驗化合物濃度以降低 50% 總磷酸化受質之量。試驗化合物之 % 抑制作用由三種不同濃度測定且由此劑量反應曲線可得 IC₅₀ 值。% 抑制作用可由下式評估：

$$\% \text{抑制作用} = 100 - [\text{CPM}(\text{藥}) / \text{CPM}(\text{對照組})] \times 100$$

其中 CPM(藥) 為每分鐘單位計數, 且表為由液體計數器所測量於存在試驗化合物下 90 分後及於室溫下由酶嵌入 RR-SRC 胜肽受質之放射性標定 ATP (g- ^{33}P) 量。CPM(對照組) 為分鐘單位計數, 且表為由液體計數器所測量於不存在試驗化合物下 90 分後及於室溫下由酶嵌入 RR-SRC 胜肽受質之放射性標定 ATP (g- ^{33}P) 量。CPM 為 ATP 於不存在

五、發明說明 (29)

酶反應下所得 ATP 背景計數。列於表 2 之 IC_{50} 值為進行試驗之平均值。

表 2 (重組酶)

上皮生長因子受器激酶之抑制作用

化 合 物	IC_{50} (μM)	試 驗 例
例 88	0.08	1
例 89	0.1	1
例 99	0.03	1
例 100	0.1	1
例 101	0.1	1
例 105	0.001	1
例 126	0.4	1
例 129	0.04	1
例 130	0.1	1
例 132	0.6	1
例 133	0.006	1
例 135	0.01	1
例 138	0.0035	2
例 139	0.5	1
例 140	0.0006	2
例 143	0.003	1
例 144	0.065	2
例 145	0.06	1
例 146	0.03	1
例 147	0.1	1
例 148	0.001	2
例 151	0.5	1
例 152	0.1	1
例 154	0.15	2
例 156	0.5	1
例 157	0.045	2
例 160	0.002	1

五、發明說明(續)

表 2(續)

上皮生長因子受器激酶之抑制作用

化 合 物	IC ₅₀ (μ M)	試 驗 例
例 161	0.00035	2
例 164	0.09	1
例 165	0.0005	2
例 166	0.02	1
例 169	0.005	1
例 170	0.06	1
例 171	0.0065	2
例 172	0.005	2
例 173	0.03	1
例 174	0.2	1
例 175	0.3	1
例 184	1.7	1
例 185	10	1
例 186	0.1	1
例 187	0.0007	2
例 188	0.001	4
例 189	0.002	2
例 190	0.04	1
例 191	0.006	1
例 192	0.0006	1
例 193	0.0019	2
例 194	0.0017	3
例 197	0.002	1
例 198	0.000008	2
例 199	0.0005	2
例 200	0.02	1
例 203	0.0007	2
例 204	0.01	1
例 205	0.1	1
例 208	0.0015	2
例 209	0.005	3

- 32 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明()

表 2 (重組酶)

上皮生長因子受器激酶之抑制作用

化 合 物	IC ₅₀ (μM)	試 驗 例
例 216	0.0006	2
例 217	0.002	2
例 218	0.017	2
例 224	1.	1
例 227	0.01	1
例 255	0.1	1
例 256	0.5	1
例 262	0.05	1
例 264	0.5	1
例 270	0.01	1
例 311	0.5	2
例 62	0.4	1
例 63	10	1
例 64	10	1
例 312	0.05	1
例 318	0.08	1
例 313	0.4	1
例 326	0.00005	1
例 327	0.01	1
例 328	0.0045	2
例 329	0.00045	2
例 330	0.00028	3
例 331	01	1
例 332	0.0009	1
例 347	0.04	2
例 358	0.1	1
例 363	0.1	1
例 360	0.5	1
例 347	0.04	2
例 383	0.007	1
例 380	0.007	1
例 395	0.5	1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(ㄐ)

由嵌入 [^3H]- 胸苷所測得癌症細胞生長之抑制作用

將本發明代表性化合物依下法於活體外評估其抑制細胞株生長之能力。此抑制作用係於存在抑制劑下細胞生長時所降低嵌入放射性標定胸苷之量。A431及SKBR3細胞株得自ATCC, Rockville, MD。Neu-3T3細胞株由感染NIH 3T3鼠纖維母細胞以活化鼠Neu致癌基因而得。NHEK細胞株得自Clonetics(San Diego, CA)。細胞維持於5%CO₂培養箱。此細胞株之生長需要生長因子，其為受器酪胺酸激酶之擔體且其為本發明化合物之標的，其具有下列特徵：

A431：人上皮皮膚癌細胞過度表達EGFR

Neu-3T3：NIH 3T3細胞轉染以活化Neu致癌基因

NHEK：需要EGF之正常人上皮角質細胞

SKBR3：人乳癌細胞過度表達ErbB2基因

此細胞株需培養於如下適當培養基：

A431：Dulbecco氏修飾Eagle培養基，高葡萄糖，BRL/Gibco (10%胎牛血清(FBS)，麩胺酸，青黴素-鏈黴素) Dulbecco, R., Greeman, G. Virology 8, 396(1959)

Neu-3T3：Dulbecco氏修飾Eagle培養基，高葡萄糖(10%小胎血清(FBS)，麩胺酸，青黴素-鏈黴素)

SKBR3：Roswell Park Memorial Institute 1640 W/GLU (10% FBS, GLU, PS) Moore, G. E., Gerner, R. E.及Franklin, H. A. A.M.A., 199, 516(1967)。

五、發明說明 (33)

NHEK：角質細胞生長培養基，Clonetics

Boyce, S.T.及Ham, R. G. In Vitro 17, 239(摘要號碼159)(1981)

將細胞以10,000細胞/井接種於具完全培養基之96井平板並培養至對數相。將完全培養基取代以含0.5% FBS培養基(細胞長於10% FBS者)或不含上皮生長因子(EGF)培養基(細胞長於無血清者)。於低血清(或無EGF)下培養過夜，加入待評估化合物並將細胞置於存在化合物下48-72小時。移除具試驗化合物之培養基並加入完全培養基。將細胞培養18小時。將細胞培養以 $[^3\text{H}]$ -胸苷(1mCi/ml於血清/EGF培養基)4小時。將細胞裂解於0.5M NaOH及37°C下至少30分並分析放射活性。

細胞生長之抑制資料如表3所示。IC₅₀為所需試驗化合物濃度以降低50%嵌入 $[^3\text{H}]$ -胸苷之量。試驗化合物之%抑制作用由至少三種不同濃度測定且由此劑量反應曲線可得IC₅₀值。%抑制作用可由下式評估：

$$\% \text{抑制作用} = 100 - [\text{CPM}(\text{藥}) / \text{CPM}(\text{對照組})] \times 100$$

其中CPM(藥)為每分鐘單位計數，且表為由液體計數器所測量於存在試驗化合物下細胞生長時DNA嵌入 $[^3\text{H}]$ -胸苷之量。CPM(對照組)為分鐘單位計數，且表為由液體計數器所測量於不存在試驗化合物下細胞生長時DNA嵌入 $[^3\text{H}]$ -胸苷之量。

五、發明說明 (24)

表 3

由嵌入 [3 H]-胸苷所測量細胞生長之抑制作用 (IC₅₀)

化 合 物	A431 (μ M)	NEU-3T3 (μ M)	NHEK (μ M)	SKBR3 (μ M)
例 31	0.2		0.03	
例 15	35		4.0	
例 41	1.5			
例 42	7		0.01	
例 43	10		4.0	
例 44	15		1.5	
例 33	18			
例 45	0.15			
例 46	1.0			
例 47	1.5		0.03	
例 20	35		0.65	
例 3	>50		0.35	
例 7	>50		4.5	
例 8	40		0.2	
例 13	50			
例 14	0.1			
例 23	0.1			
例 16	1.8		0.06	
例 17	25		9.0	
例 19	15		2.0	
例 18	0.00001		0.007	
例 26	0.1	>50	0.4	>50
例 22	0.15	>50	0.035	>50
例 38	35			
例 48	10			

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (35)

如表 3 所示，本發明化合物為癌細胞生長之有效抑制劑，且可作為抗新生物劑。

由細胞數目所測量癌細胞生長之抑制作用

將人腫瘤細胞株置於 96 井平板 (250ml/井, $1-6 \times 10^4$ 細胞/井) 含 5% FBS (胎牛血清) 之 RPMI 培養基。24 小時後，加入 5 種 log 濃度 (0.01-100mg/ml) 之試驗化合物或加入較低濃度之較具潛力化合物。48 小時後，以三氯乙酸固定細胞，以依 Skehan 等人 (J. Natl. Canc. Inst. 1990, 82, 1107-1112) 方法以 Sulforthodamine B 染色。以三氯乙酸洗，將結合染劑溶於 10mM Tris 鹼，並以平板計數器測量光學密度。於分析情況下，光學密度與井中細胞數目成正比。IC₅₀s (抑制 50% 細胞生長之濃度) 可由生長抑制圖測得。結果示於表 4-8。所選細胞株因其過度表達上皮生長因子受器 (EGFR) (即 A431) 或 HER2/neu (SKBR3)，或具低或無表達此受器 (SW620, LOX, MCF7)。此受器之表達量由抗體染色方法，使用 EGFR 或 HER2/neu 抗體而測得，且結果與先前發表資料相似 (Lewis 等 *cer Immunol. Immunother.*, 1993, 37: 255-262)。此試驗方法所用細胞株之其它資料可由 ATCC: Cell Lines and Hybridomas, 1994 Reference Guide, 8th Edition 得知。下表中，相同化合物可有不同輸入處：其係因測試此化合物一次以上。下表中，當特定細胞株中無某化合物資料時，其係因此細胞株並無測試此化合物。

五、發明說明(ㄅ)

表 4

由細胞數目所測量癌細胞生長之抑制作用 (IC₅₀ μ g/ml)

No.	HTB161	A27805	A2780DDP	MIP	SW620	COLO205	CX1
31	0.7933	2.03	1.165	0.7475	4.54	3.095	0.9695
15	33	33	33	33	33	33	33
41	7.87	7.726	6.255	4.089	14.65	6.133	7.252
42	5.18	6.434	8.223	11	31.18	5.966	9.131
43	0.5337	3.424	4.445	3.296	4.325	4.179	3.427
44	5.2	5.888	9.276	11.13	7.462	7.792	6.336
35	2.976	2.953	0.8381	0.6496	9.572		3.128
45	4.212	8.664	39.26	>100	>100	>100	89.66
46	9.586	7.406	5.856	5.597	>100		9.7
47	0.003947	0.05304	0.06454	0.06935	0.06723	0.07567	0.06179
3	3.645	4.065	5.1	1.214	9.554	8.934	4.342
7	2.123	4.656	4.905	2.392	5.837	4.83	4.878
8	98.81	0.9119	6.79	0.3541	2.503	2.489	7.549
13	97.14	9.937	56.95	7.803	100	45.84	>100
14	1.793	3.594	5.924	6.19	88.77	>100	8.899
23	5.039	1.548	7.544	33.89	>100	>100	4.859
16	0.6672	0.6018	0.5958	0.5336	>100		0.9775
17	7.887	9.799	60.35	100	>100	>100	81.9
38	3.195	4.578	6.56	7.754	31.72	6.429	5.622
39	0.5963	1.574	0.4968	6.104	4.429	1.996	5.407
40	0.6626	0.8827	2.497	0.7401	2.263	1.483	2.568
19	0.08544	0.001	0.001	0.001	0.006484	0.001	0.02891
18	0.4146	0.6284	0.8843	1.472	1.395	1.902	1.56
22	0.2478	0.0567	0.2112	0.3784	0.5262	4.302	0.775
48	70.9	40.18	58.88	63.34	>100	50.4	59.24
49	70.63	34.76	51.84	>100	>100	88.01	98.43
50	4.46	4.677	6.424	7.349	32.85	28.46	8.724
6	1.657	2.487	3.217	0.9502	4.713	5.513	3.024
9	0.3412	0.5424	0.5134	0.7313	1.937	2.565	0.9102

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(ㄅ)

表 5

由細胞數目所測量癌細胞生長之抑制作用 (IC₅₀ μ g/ml)

例	CACO2	HCT15	LS174T	SW948	CCL228	MCF7
31	0.9255	0.7269	0.8852	5.477	4.909	5.656
15	2.409	>33	>33	>33	>33	>33
41	2.111	4.213	2.924	14.12	18.48	24.84
42	3.84	6.714	5.971	17.17	8.934	6.142
43	2.58	0.8229	4.225	4.756	2.557	5.829
44	5.681	5.098	6.79	6.756	7.446	9.411
35	1.933	0.8809	0.8185	7.827	12.09	
45	0.9109	79.71	87.1	>100	>100	57.84
46	6.03	5.597	7.129	>100	54.01	
47	0.07006	0.03952	0.04683	0.06835	0.07154	0.07198
3	2.739	5.885	0.9281	0.8765	7.033	6.174
7	2.297	3.975	3.232	5.854	6.246	5.675
8	2.328	10.92	2.027	86.86	8.666	53.17
13	31.53	100	94.03	>100	>100	65
14	0.9885	6.628	39.29	>100	39.36	80.7
23	6.19	9.321	98.16	>100	95.33	47.91
16	0.7099	0.6409	0.4344	0.9284	4.383	
17	5.631	98.9	87.03	>100	>100	68.19
38	5.615	5.161	5.367	10.42	8.49	6
39	4.331	3.344	4.297	5.935	0.7774	6.642
40	0.7859	0.7268	1.346	4.467	0.9178	3.766
19	0.3773	0.002159	0.03099	0.09688	0.05037	0.05528
18	0.5761	1.672	1.593	1.937	1.171	2.169
22	0.4755	0.3723	0.8466	0.5934	0.2552	
48	30.1	83.6	48.48	>100	>100	79.3
49	42.15	97.36	>100	>100	99.04	57.45
50	4.886	8.535	7.684	17.9	6.787	7.138
6	0.8083	1.747	2.675	5.199	2.347	4.267
9	0.3407	0.9843	0.7118	3.3	0.7065	3.255

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (38)

表 6

由細胞數目所測量癌細胞生長之抑制作用 (IC₅₀ μ g/ml)

例	B7474	T47D	LX1	A549	LOX	A431	NEC
31	1.577	3.331	6.88	2.269	0.8708	0.4339	2.231
15	>33	>33	>33	>33	>33	22.01	>33
41	6.261	8.503	48.74	24.96	0.961	0.8126	8.465
42	6.78	6.78	18.37	7.57	5.147	3.28	6.473
43	8.178	4.498	6.123	5.725	2.861	1.211	4.554
44	18.48	9.025	7.622	8.723	5.411	6.792	23.14
35	3.048	100	5.207	0.8654	0.6487	3.793	
45	86.76	30.04	100	100	9.06	2.609	72.08
46	32.91	>100	34.02	4.853	5.351	8.013	
47	0.2332	0.04675	0.07596	0.06786	0.06053	0.04457	0.06708
3	4.265	4.321	6.739	5.679	1.417	2.479	5.013
7	3.885	5.172	6.296	5.93	1.448	1.056	5.179
8	55.45	39.47	0.932	7.278	0.6472	9.585	9.299
13	98.79	47.74	>100	>100	>100	90.99	>100
14	20.55	7.388	69.61	7.685	2.812	1.499	8.278
23	61.44	7.85	100	9.99	7.918	8.98	37.94
16	0.8995	6.555	0.644	0.2136	0.3157	0.7664	
17	95.68	>100	>100	>100	74.16	38.06	>100
38	16.97	5.977	7.522	7.327	8.115	4.728	6.531
39	6.649	0.5526	1.257	4.164	0.278	3.709	0.534
40	5.784	3.304	2.709	3.488	1.154	0.6946	3.415
19	0.3246	0.007921	0.001275	0.05804	0.001	0.03393	0.005082
18	0.1522	1.315	1.117	1.611	0.08508	0.249	1.414
22	0.3138	0.7042	0.8101	0.3754	0.02253	0.04428	0.4923
48	99.89	>100	>100	>100	46.96	39.2	>100
49	87.09	71.23	>100	>100	55.1	100	85.32
50	7.166	5.418	7.205	6.816	4.696	7.346	6.887
6	3.756	3.264	5.55	4.445	0.8133	0.8448	4.171
9	0.4432	0.8375	0.06716	2.915	0.4382	0.4334	0.9521

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(29)

表 7

由細胞數目所測量癌細胞生長之抑制作用 (IC₅₀ μ g/ml)

例	DU145	PC3	LNCAP	HL60	CCRF-CEM	SKBR3
31	0.5852	5.159	0.7721	0.8939	3.19	
15	18.01	>33	>33	>33	>33	>33
41	0.913	17.5	3.534	3.234	8.293	20.65
42	5.56	29.09	2.392	5.431	5.23	12.53
43	3.13	7.024	4.53	1.655	3.59	5.188
44	7.92	7.652	5.157	3.792	4.673	14.37
35	0.537	7.843		1.978	3.862	
45	8.939	88.92	57.79	>100	>100	60.53
46	3.635	>100		6.023	61.73	
47	0.06799	0.11	0.03366	0.06254	0.06796	0.04668
3	4.448	5.689	6.659	3.672	3.687	6.897
7	1.09	7.219	2.187	2.633	3.435	5.598
8	6.474	53.35	59.44	18.95	0.8227	38.26
13	65.79	>100	>100	70.25	>100	100
14	0.9097	41.24	8.979	4.044	7.603	43.61
23	41.89	100	6.633	6.388	6.797	48.01
16	0.1134	3.038		0.6964	0.7286	
17	7.806	>100	90.03	>100	>100	79.73
38	5.153	9.333	4.577	4.274	4.393	7.145
39	0.6365	5.697	3.479	2.97	0.8566	3.647
40	0.8375	5.645	2.692	0.7764	3.134	3.596
19	0.07054	0.05741	0.06975	0.07788	0.001	0.02646
18	0.3215	2.346	0.1462	1.427	1.038	1.852
22	0.2651	0.6952	0.7217	0.6077	0.4031	
48	20.81	>100	40.65	44.65	>100	64.5
49	79.79	>100	52.39	48.39	>100	74.57
50	5.601	8.527	5.336	4.721	4.603	6.831
6	1.034	4.689	4.186	0.9471	2.572	4.204
9	0.3877	1.658	0.6608	0.7581	0.5509	0.8621

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (40)

表 8

由細胞數目所測量癌細胞生長之抑制作用 (IC₅₀ μ g/ml)

例	A431	SKBR3	SW620	LOX	MCF7
156	3.77	7.43	7.91	67	7.57
158	2.97	0.80	4.08	2.44	5.44
155	4.30	3.28	7.55	6.08	7.49
258	5.42	50.45	36.21	10.72	9.69
261	0.61	0.80	2.92	1.32	7.50
260	0.06	0.08	0.32	0.26	9.98
154	0.07	0.05	0.55	0.44	2.57
262	0.04	0.06	0.56	0.07	0.09
151	0.09	0.07	<0.01	0.08	0.61
263	6.90	7.50	5.79	5.66	8.44
105	0.13	1.84	0.06	0.72	2.09
138	0.44	<0.01	3.52	1.12	3.51
186	37.61	21.48	62.56	46.36	42.49
163	7.02	7.28	47.28	64.22	17.45
162	6.87	7.15	33.54	8.13	16.35
187	0.06	0.06	0.05	0.07	0.42
108	6.6	6.34	14.55	6.85	7.97
168	1.57	1.38	9.10	1.76	5.94
109	38.85	30.67	40.8	35.09	37.91
270	14.34	46.12	47.99	0.06	27.06
270	6.95	>10	>10	>10	>10
41	0.24	0.48	2.23	1.33	6.86
44	6.29	7.46	6.61	6.58	17.96
35	0.51	0.93	6.40	4.10	40.86
47	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.02
255	0.59	0.35	0.58	0.69	2.85
254	0.07	0.01	0.03	0.07	0.07
258	4.67	3.70	5.76	6.12	7.87
262	0.02	<0.01	N.A.	0.03	0.07
31	0.1	0.48	0.82	1.65	6.04
188	0.54	0.16	8.77	0.62	1.43
110	0.9	1.3	0.7	0.8	N.A.
311	0.8	0.7	1.0	2.8	N.A.
167	2.6	3.7	8.1	5.3	8.5
165	0.2	0.1	3.0	0.8	5.8
65	48	60	>100	84	84
188	0.4	0.5	0.7	0.3	0.8
164	0.6	0.7	>100	0.9	57
192	0.05	0.03	0.1		
169	0.01	0.02	0.1		
189	0.04	0.03	0.1		
62	0.01	0.3	0.3		
194	0.1	0.2	0.2		
193	0.01	0.003	0.1		
99	0.3	0.1	4.4		
101	>10	>10	>10		
100	0.1	0.1	0.8		
161	0.1	0.04	0.2		

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(41)

表 4

由細胞數目所測量癌細胞生長之抑制作用 (IC₅₀ μ g/ml)

例	A431	SKBR3	SW620	LOX	MCF7
227	0.02	0.2	0.1		
166	0.02	0.02	0.04		
145	0.03	0.03	0.4		
140	0.02	0.02	0.1		
170	0.03	0.03	0.1		
160	0.2	0.5	2.3		
190	1.6	2.7	>5		
146	0.03	0.03	0.6		
198	0.002	0.03	0.4		
188	0.579	0.479	2.177		
99	0.159	0.078	1.153		
191	0.048	0.060	0.084		
190	1.733	0.494	4.882		
164	0.322	0.684	>5		
200	0.128	0.247	>5		
203	0.048	0.1	1.733		
204	0.032	0.026	0.340		
63	0.095	0.144	0.208		
64	0.806	1.965	1.603		
199	0.048	0.076	0.433		
61	0.341	1.094	1.066		
312	0.491	2.255	3.534		
184	0.158	0.300	0.463		
185	0.340	1.108	2.182		
112	>5	>5	>5		
111	3.046	3.324	2.019		
197	0.121	0.197	0.266		
205	0.049	0.243	>5		
204	0.038	0.029	0.347		
157	3.26	2.601	4.17		
229	0.469	>5	>5		
174	0.345	0.298	>5		
172	0.255	0.067	1.591		
209	0.113	0.048	0.380		
208	0.067	0.038	0.453		
148	0.195	0.043	0.260		
175	0.144	0.180	4.948		
218	0.102	0.029	1.855		
217	0.050	0.019	1.387		
216	0.032	0.012	0.730		
76	2.206	1.886	2.310		
81	1.402	1.441	2.084		
216	0.024	0.015	0.240		
217	0.046	0.033	0.455		
218	0.044	0.047	1.235		
318	0.8	1.5	>10		
328	0.19	0.02	0.15	0.33	0.78
329	0.22	0.21	0.03	0.58	0.75

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (42)

表 8 (續)

由細胞數目所測量癌細胞生長之抑制作用 (IC_{50} μ g/ml)

例	A431	SKBR3	SW620	LOX	MCF7
330	0.05	0.23	0.02	0.02	0.36
331	0.03	0.16	0.04	0.04	0.44
332	0.60	0.08	0.44	0.51	54.9
347	0.04	0.2	0.2		
358	0.5	0.7	4.1	2.5	7.8
363	0.07	0.06	0.08	0.08	0.8
391	0.34	0.4	5.23	0.10	6.53
392	0.46	2.61	73.3	1.99	3.66
393	0.45	0.84	2.25	0.85	4.0
396	0.3	0.2	2.7		

活體內人上皮腫瘤生長之抑制作用 (A431)

本發明代表性化合物 (示於下) 由活體內標準藥理試驗方法以評估其抑制人上皮腫瘤生長之能力。將人上皮腫瘤細胞株 A-431 (ATCC, Rockville, Maryland #CRL-155) 如上述於活體外生長。使用 BALB/c nu/nu 雌鼠 (Charles River, Wilmington, MA) 於此活體內標準藥理試驗方法。將 5×10^6 單位細胞以 SC 注入鼠中。當腫瘤生長至 100-150mg, 將鼠隨機分群以處理 (0 天)。將鼠於第 1, 5, 及 9 天或第 1-10 天每天處理以 IP 一次, 其劑量為於 0.2% Klucel 之 80, 40 或 20mg/kg/劑量之待評估化合物。對照組不給予藥物。每 7 天測量腫瘤量 [(長 x 寬²) / 2] 達 28 天。測量每處理群之相對腫瘤生長 (第 7, 14, 21 及 28 天平均腫瘤量除以第 0 天平均腫瘤量)。

當評估試驗化合物時, 例 18 化合物 (80mg/kg 投予於第 1, 5, 及 9 天) 於第 7 天可降低 29% 腫瘤量且於第 14 天可

五、發明說明(43)

降低45%腫瘤量 ($p < 0.01$)。當鼠處理以例18化合物時，第21及28天其腫瘤生長如對照組並無降低。

將例47化合物使用如上述標準藥理試驗方法以評估其由活體內抑制人上皮腫瘤生長之能力。結果列於表9。

表 9

例47化合物於鼠活體內對人上皮腫瘤(A431)生長之抑制作用

a	b	c	b	c	b	c	b	c	e
處理藥物 mg/kg/劑量	第7天	%T/C	第14天	%T/C	第21天	%T/C	第28天	%T/C	S/T
Placebo (Klucel)	4.68		9.09		11.51		13.67		10/10
例47(100)	1.57	34(d)	3.36	37(d)	5.90	51	5.85	43	5/5
例47(50)	2.05	44(d)	5.04	55(d)	10.02	87	14.01	102	5/5
例47(10)	3.22	69	6.75	74	13.38	116	18.59	136	5/5

五、發明說明(44)

a) 藥物由 IP 於第 1-10 天投予，而 Placebo 對照組於第 1-10 天由 OP 投予。

b) 相對腫瘤生長 = 第 7, 14, 21 及 28 天平均腫瘤量 / 第 0 天平均腫瘤量

處理組相對腫瘤生長

c) $\%T/C = \frac{\text{處理組相對腫瘤生長}}{\text{Placebo 組相對腫瘤生長}} \times 100$

d) 統計 ($p < 0.05$) 顯著性；學生 t-試驗

相對於 Placebo 對照組，處理組相對腫瘤生長之顯著降低。

e) $S/T = \text{腫瘤生長後 28 天生存數目} / \text{處理數目}$

如表 9 所示，例 47 化合物可抑制腫瘤生長；如 100 mg/kg (於第 1-10 天由 ip 投予)，於第 7 天腫瘤生長抑制 66%，第 14 天腫瘤生長抑制 63%，第 21 天腫瘤生長抑制 49%，及第 28 天腫瘤生長抑制 57%。腫瘤生長抑制作用亦呈現劑量反應。

將例 203, 204 及 205 化合物使用如上述標準藥理試驗方法以評估其活體內抑制人上皮腫瘤生長之能力。結果列於表 10。

五、發明說明(45)

表 10

例 203、204 及 205 化合物於鼠活體內對人上皮腫瘤
(A431) 生長之抑制作用

a	b	c	b	c	b	c	b	c	e
處理藥物 mg/kg/劑量	第7天	%T/C	第14天	%T/C	第21天	%T/C	第28天	%T/C	S/T
Klucel (Placebo控制)	4.71		9.01		13.42		18.65		10/10
例203(80 P0)	0.71	15	0.76	8	1.65	12	3.09	17	4/5
例203(80 IP)	0.94	20	1.13	12	1.86	14	3.07	16	5/5
例204(80 P0)	1.16	25	1.69	18	5.83	43	9.45	51	4/5
例204(80 IP)	2.11	45	3.84	42	7.44	55	9.08	49	5/5
例205(80 P0)	1.09	23	1.72	19	3.07	23	5.51	29	5/5
例205(80 IP)	1.43	30	2.27	25	5.06	38	11.38	61	5/5

五、發明說明(4b)

a) 所有 80 P0劑量於第 1-10天投予。所有 80 IP劑量於第 1, 5, 9天投予。

第 7, 14, 21及 28天平均腫瘤量

b) 相對腫瘤生長 = $\frac{\text{處理組相對腫瘤生長}}{\text{第 0 天平均腫瘤量}}$

第 0 天平均腫瘤量

處理組相對腫瘤生長

c) %T/C = $\frac{\text{處理組相對腫瘤生長}}{\text{Placebo組相對腫瘤生長}} \times 100$

Placebo組相對腫瘤生長

d) 相對腫瘤生長對數之統計分析(學生 t-試驗)。所用資料具 $p < 0.05$ 代表相對於 Placebo對照組, 處理組相對腫瘤生長具顯著降低。

e) S/T = 腫瘤生長後 28天生存數目 / 處理數目

如表 10所示, 例 203, 204及 205化合物相對於不給予藥物之動物顯示其可顯著抑制動物腫瘤生長。

將例 208, 216及 217化合物使用如上述標準藥理試驗方法以評估其活體內抑制人上皮腫瘤生長之能力。結果列於表 11。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(47)

表 11

例 208, 216 及 217 化合物於鼠活體內對人上皮腫瘤
(A431) 生長之抑制作用

a	b	c	b	c	b	c	b	c	e
處理藥物 mg/kg/劑量	第7天	%T/C	第14天	%T/C	第21天	%T/C	第28天	%T/C	S/T
Klucel	5.74		14.99		17.90		24.85		8/10
例208(80 P0)	0.40	6	0.99	6	1.46	8	2.63	10	5/5
例208(80 IP)	0.82	14	2.29	15	4.80	26	8.09	32	5/5
例216(80 P0)	0.40	6	1.02	6	2.20	12	5.28	21	5/5
例216(80 IP)	0.84	14	1.81	12	3.06	17	4.92	19	5/5
例217(80 P0)	1.73	30	5.01	33	7.84	43	10.54	42	5/5
例217(80 IP)	1.47	25	5.50	36	9.20	51	14.04	56	5/5

五、發明說明 (48)

a) 所有 IP 投予化合物者於第 1, 5, 及 9 天投予。所有 P0 投予化合物者於第 1-10 天投予。

第 7, 14, 21 及 28 天平均腫瘤量

b) 相對腫瘤生長 = $\frac{\text{處理組相對腫瘤生長}}{\text{第 0 天平均腫瘤量}}$

處理組相對腫瘤生長

c) $\%T/C = \frac{\text{處理組相對腫瘤生長}}{\text{Placebo 組相對腫瘤生長}} \times 100$

d) 相對腫瘤生長對數之統計分析 (學生 t-試驗)。所用資料具 $p < 0.05$ 代表相對於 Placebo 對照組，處理組相對腫瘤生長具顯著降低。

e) $S/T = \text{腫瘤生長後 28 天生存數目} / \text{處理數目}$

如表 11 所示，例 208, 216 及 217 化合物相對於不給予藥物之動物顯示其可顯著抑制動物腫瘤生長。

上皮細胞激酶 (ECK) 之抑制作用

於標準藥理試驗方法中，將生物素化胜肽受質之固化於覆予 neutravidin 之微量板。將試驗藥物，上皮細胞激酶 (ECK), Mg^{++} ，香草酸鈉 (蛋白質酪胺酸磷酸酶抑制劑)，及適當緩衝液以維持 pH 7.2 加至含固化受質之微量井。加入 ATP 起始磷酸化。培養後，將分析板以適當緩衝液洗而留下磷酸化胜肽以暴露以辣菜環氧酶 (HRP)-結合抗磷酸酪胺酸單株抗體。將處理以抗體之平板再洗一次，以受質磷酸化程度而定量各井中 HRP 活性。使用非放射性形式以測出 ECK 酪胺酸激酶抑制劑活性，其中 IC_{50} 為抑制 50% 磷酸化所需化合物濃度。

五、發明說明 (49)

表 12 上皮細胞激酶 (ECK) 之抑制作用

例 No.	Eck IC ₅₀ (μM)	例 No.	Eck IC ₅₀ (μM)	例 No.	Eck IC ₅₀ (μM)
3	28.2318	139	> 56.1167	218	> 37.2833
6	> 25.0495	140	> 45.5063	227	> 41.8102
7	> 27.0834	141	> 68.8942	228	> 55.9011
8	< 0.0459	143	> 52.7983	232	> 52.8499
9	> 47.2500	144	> 54.5256	238	> 30.3251
13	> 27.0871	145	> 47.1809	239	> 29.8187
14	> 29.4814	147	43.1127	240	> 26.0261
15	< 0.0494	148	> 42.9277	241	7.2418
18	> 50.8587	149	> 63.9591	242	> 28.7018
19	24.0570	150	> 29.1800	243	> 26.7544
23	27.9110	151	> 50.8647	244	24.7647
35	> 61.8563	152	> 29.4811	246	0.0060
39	28.0756	153	> 27.0856	248	25.1091
40	27.1597	154	< 0.0571	249	> 28.1069
41	> 58.8616	155	> 67.4992	254	> 21.0084
42	> 53.5719	156	> 30.6466	255	> 44.6478
43	> 54.7360	157	> 42.6439	256	> 51.8403
44	> 62.6253	158	> 49.6401	257	> 53.2765
45	> 60.5418	159	> 23.1000	258	> 28.7853
46	> 61.8563	160	< 0.0589	259	> 29.9940
47	> 24.2548	161	> 46.0299	260	> 28.4576
48	> 59.6363	162	> 35.0508	261	> 152.9052
49	> 51.9184	163	> 31.7158	262	> 27.1887
65	> 22.8676	164	> 57.0776	264	> 62.4317
76	0.4663	165	> 59.1017	265	> 55.1861
81	0.4247	166	> 46.1361	266	51.7585
82	50.9606	167	> 70.3482	267	> 59.6363
83	> 46.0299	168	> 31.8167	268	> 56.5274
84	0.4495	169	40.9500	269	> 50.8298
85	0.0411	170	11.8953	270	< 0.0569
86	> 46.4177	171	> 40.6174	275	> 61.0225
87	> 42.2913	174	39.1850	276	> 65.5010
88	> 60.1793	175	> 37.0096	277	> 62.8176
89	> 28.5714	176	0.0100	278	> 54.0237
97	> 28.6533	177	0.0057	279	> 62.2396
100	41.8064	186	> 22.1590	280	> 30.3689
105	> 26.0960	187	> 41.9842	281	0.0033
108	>	188	> 38.6548	282	0.0029
109	> 25.2334	189	> 44.4543	283	9.1534
110	> 43.2526	190	39.7298	284	32.7505
112	> 22.8154	191	41.9842	288	0.0014
125	42.4719	192	39.6495	290	> 28.1069
126	< 0.0402	193	47.4091	291	> 20.8711
127	> 42.4719	194	> 48.9213	292	0.0018
128	> 44.5931	197	42.8894	293	32.6449
129	22.7169	200	38.2844	294	0.0020
130	> 25.8933	202	> 58.3494	295	> 29.8182
131	> 24.0269	203	2.2031	302	28.0756
132	> 58.7544	204	20.7485	303	> 22.7118
133	> 72.9129	205	40.3963	305	> 42.8266
134	> 32.8623	208	> 40.1317	307	> 61.0128
135	> 57.3394	209	> 37.9930	308	> 63.7552
136	> 67.8656	216	> 40.4535	311	> 21.1730
138	> 58.0720	217	0.1148	319	0.001

五、發明說明(50)

含受器激酶嵌入結構域之抑制作用

(KDR: VEGF受器之催化結構域)

於標準藥理試驗方法中，將KDR於存在或無抑制化合物下混合與待磷酸化受質胜肽（麩胺酸及酪胺酸共聚物，E:Y::4:1）及其它如 Mg^{++} 及鈣酸鈉（蛋白質酪胺酸磷酸酶抑制劑）其因子，並於適當緩衝液以維持pH7.2。加入ATP及放射性追蹤劑（如 P^{32} -或 P^{33} -標定ATP）起始磷酸化。培養後，由受質磷酸化程度可知伴隨分析液中酸不溶部份之放射性磷酸鹽量。使用放射性形式以測出KDR酪胺酸激酶抑制劑活性，其中IC50為抑制50%磷酸化所需化合物濃度。

表13 含受器激酶嵌入結構域(KDR)之抑制作用

例 No.	KDR IC ₅₀ μg/mL	例 No.	KDR IC ₅₀ μg/mL
9	>30	241	>30
18	>30	242	>30
49	>30	243	>30
76	0.7	244	>30
82	3	246	>10
84	0.3	248	10
85	0.3	249	>10
86	3	250	>10
87	3	275	>30
97	0.1	276	>30
127	10	277	>30
128	8	278	>30
145	>30	279	>30
154	>30	280	>30
160	30	281	3
176	3	282	2
177	0.05	283	30
208	10	284	30
209	30	288	10
216	30	290	10
217	30	291	10
218	>30	292	10
229	0.2	293	10
232	>30	294	6
233	>30	295	10
234	>30	305	30
238	>30	307	30
239	>30	308	30
240	>30	319	0.5

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (51)

細胞分裂素活化蛋白質激酶 (MAPK) 分析

為評估 MAP (細胞分裂素活化蛋白質) 抑制劑，使用二個偶合標準藥理試驗方法，其於存在或無適當抑制劑下測量受質適當序列中絲胺酸/經丁胺酸之磷酸化。使用人重組 MEK1 (MAPKK) 以活化人重組 ERK2 (MAPK)，將活化 MAPK 於存在 ATP, Mg^{2+} ，及放射性標定 ^{33}P ATP 下培養以受質 (MBP 胜肽或 MYC 胜肽)。捕捉磷酸化胜肽於 P81 磷纖維濾紙 (濾紙或嵌入微量板)，清洗並以計數器方法計數。

分析中所用胜肽受質為 MBP，胜肽受質 (APRTPGGRR)，或合成 Myc 受質 (KKFELLPTPLSPSRR · 5 TFA)。所用重組酶依人 ERK2 及人 MEK1 之 GST 融合蛋白質製得。抑制劑可於 10X 母液於 10% DMSO，且使用適量以得 $10 \mu g/ml$ 為單點篩選劑量或 100, 10, 1 及 $0.1 \mu M$ 終濃度為劑量反應曲線。DMSO 終濃度不高於 1%。

將反應於 50mM Tris 激酶緩衝液 (pH7.4) 下進行且反應體積為 $50 \mu l$ 。加入適量激酶緩衝液及抑制劑。使用適當稀釋酶以得每管含 $2-5 \mu g$ 重組 MAPK (Erk)。將抑制劑於 $0^{\circ}C$ 下培養以 MAPK (Erk) 30 分。加入重組 Mek (MAPKK) ($0.5-2.5 ng$) 或完全活化 Mek ($0.05-0.1 ng$) 以活化 Erk 並於 $30^{\circ}C$ 下培養 30 分。加入受質及 γ ^{33}P ATP 至終濃度為 $0.5-1 mM$ MBPP 或 $250-500 \mu M$ Myc; $0.2-0.5 \mu Ci$ γ ^{33}P ATP/管; $50 \mu M$ ATP 終濃度。於 $30^{\circ}C$ 下培養 30 分後加入 $25 \mu l$ 冰冷 10% TCA 中止反應。將樣本於冰上冷卻 30 分後，將 $20 \mu l$ 樣本移

五、發明說明(52)

至 P81 磷纖維濾紙或嵌以 P81 濾紙之適當 MTP。將濾紙或 MTP 以大量 1% 乙酸洗 2 次再以水洗 2 次。將濾紙或 MTP 風乾，加入放射計數液，於適當測量 P33 之放射計數器測量。樣本包含正值對照組（活化酶及受質）；無酶對照組；具不同濃度抑制劑之樣本；及具參考抑制劑之樣本（其它活性化合物或非專一抑制劑如 staurosporine 或 K252B）。所得原資料為 cpm 形式。將重覆樣本平均並修正以背景計數。平均 cpm 以每群製表且試驗化合物 % 抑制作用之計算為（修正 cpm 對照組 - 修正 cpm 樣本 / 對照組） $\times 100$ = % 抑制作用。當試驗數個濃度抑制劑時，IC₅₀ 值（抑制 50% 所需濃度）可由 % 抑制作用劑量反應曲線或適當電腦程式測定。下表中，相同化合物可有不同輸入處：其係因測試此化合物一次以上。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明(53) 表 14

細胞分裂素活化蛋白質激酶(MAPK)分析

例	IC ₅₀ (μ M)	例	IC ₅₀ (μ M)	例	IC ₅₀ (μ M)
3	>100	47	>100	131	>100
6	>100	48	10	131	>100
7	25	49	>100	132	>100
8	>100	49	>100	133	>100
9	>100	50	>100	134	>100
13	>100	61	>100	134	80
14	>100	62	2	135	10
15	>100	62	20	135	30
16	3.3	63	>100	135	>100
16	34	64	>100	136	70
17	>100	64	3	136	>100
18	>100	65	40	136	>100
19	29	76	<1	138	2.3
23	>100	81	0.1	138	38
31	8	82	5.5	139	35
31	<1	83	1.8	140	>100
31	2	83	25	141	35
35	2.5	84	<1	143	40
35	9	84	<1	144	40
38	45	85	<1	145	35
39	40	85	<1	146	6
40	>100	85	0.2	147	80
41	1.4	86	1.8	149	2
43	30	86	2	149	4
44	18	87	<1	150	>100
45	>100	87	<1	150	>100
46	>100	87	2	152	<1
46	>100	87	30	152	40
46	>10	88	<10	153	>100
46	>30	88	>50	154	20
46	>100	89	2.5	155	3
46	>100	89	4	155	<1
47	<1	89	>50	156	>100
47	<1	89	2	157	90
47	>100	99	40	158	<1
47	9.2	100	20	158	<1
47	7	101	20	158	<1
47	1.3	105	>100	158	0.3
47	8	108	>100	159	>100
47	10	110	40	160	30
47	8	111	100	161	55
47	9	112	>100	162	35
47	20	117	40	163	>100
47	5	117	28	164	>100
47	<1	125	>100	165	>100
47	1	126	>100	166	>100
47	<1	127	6	167	>100
47	5	129	60	168	80
47	<1	130	>100	169	>100
47	2	130	>100	170	>100
47	>100	130	>100	171	100

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (54)

表 14 (續)

細胞分裂素活化蛋白質激酶 (MAPK) 分析

例	IC ₅₀ (μM)	例	IC ₅₀ (μM)	例	IC ₅₀ (μM)
172	90	252	100	280	>100
173	8	254	<1	281	2.5
174	2.5	254	<1	281	2.5
176	>100	254	9	282	>100
177	40	254	<0.5	282	>100
186	3	255	<1	283	>100
186	7	255	<1	284	4
186	2.5	255	0.2	288	16
187	>100	255	10	290	3
188	<1	255	<1	291	>100
188	50	255	2	292	>100
188	30	255	10	293	>100
189	50	255	0.2	294	9
190	12	256	95	295	50
191	40	256	3	296	3.5
191	>100	257	>100	298	<1
192	>100	258	4	299	>100
192	>100	258	1	300	20
193	50	258	<1	301	12
194	>100	259	3	303	>100
197	35	259	>50	305	>100
198	15	259	>100	311	2
198	7	259	>100	311	70
200	>100	260	55	311	2.5
203	<1	261	<1	312	>100
203	<1	261	<1	313	>100
203	0.8	261	<1	318	70
204	35	261	5	319	<1
205	>100	262	4	319	<1
208	13	262	1.2	323	15
209	9	263	80	324	100
229	<1	264	3	325	>100
229	<1	264	1	326	35
232	>100	264	3	327	10
232	45	264	8	327	3
232	>100	265	20	327	>100
233	80	266	>100	328	>100
234	>100	268	15	329	>100
238	>100	269	5	330	>100
239	>100	269	<1	331	>100
240	10	269	3	332	25
241	>100	269	8	332	<50
242	10	270	>100	333	10
243	>100	270	>100	339	65
244	>100	275	>100	339	50
246	35	276	>100	340	>100
248	8	277	>100	340	>100
249	15	278	>100	341	>100
250	10	279	>100	342	>100

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(55)

表 14 (續) : 細胞分裂素活化蛋白質激酶 (MAPK) 分析

Example	IC₅₀(μM)	Example	IC₅₀(μM)	Example	IC₅₀(μM)
343	60	363	25	383	>100
344	>100	364	>100	384	>100
345	>100	365	>100	385	90
348	>100	366	<1	386	>100
348	80	366	10	387	>100
349	>100	366	4	388	25
349	>100	366	3	388	50
351	32	366	50	389	>100
353	40	366	4	390	>100
354	>100	374	<1	391	>100
355	45	374	2	392	40
356	>100	377	>100	393	40
357	>100	379	40	394	>100
358	18	380	>100	395	15
359	>100	381	>100	396	50
362	>100	382	>100		

基於本發明代表性化合物所得結果，本發明化合物為抗贅瘤劑，其可用以治療，抑制贅瘤生長或消除贅瘤。特言之，本發明化合物可用以治療，抑制贅瘤生長或消除贅瘤其表達 EGFR，如乳房，腎，膀胱，口腔，喉，食道，胃，結腸，卵巢，或肺。此外，本發明化合物可用以治療，抑制乳房贅瘤生長或消除乳房贅瘤其表達由 erbB2 (Her2) 致癌基因產生之受器蛋白。

本發明化合物可單獨或混合以一以上製藥容許載體而投予。如溶劑，稀釋劑等，且可使用如錠劑，膠囊，分散粉，粒劑或含如約 0.05-5% 懸浮劑之懸浮液，含如約 10-50% 糖之漿液，及含如約 20-50% 乙醇之佐劑等由口投予，或以無菌可注射液體或含約 0.05-5% 懸浮劑於等張液中之懸浮液由非腸胃投予。此醫藥制劑可含如約 0.05-90% 活性成份組合以重量約為 5-60% 載體。所用活性成

五、發明說明(56)

份有效劑量可視該物質種類，投予形式及待治療疾病嚴重性而定。然而，一般投予本發明化合物以單日劑量為約0.5-1000mg/kg動物體重可得欲得結果，且可任意次分劑量為每日2-4次，或於釋放形式。於多數較大動物，總單日劑量為1-1000mg，宜為2-500mg。適於內服劑量含約0.5-1000mg之活性成份混與固體或液體製藥容許載體。可調整劑量以得最佳治療效果。如可每日投予數個次分劑量或將劑量依治療情況成比例降低。

本發明化合物可經口及靜脈，肌肉或皮下投予。固體載體可含澱粉，乳糖，磷酸二鈣鹽，微晶纖維素，蔗糖及高嶺土，液體載體可含無菌水，聚乙炔乙二醇，非離子表面活性劑及如玉米，花生及芝麻油之食用油，其視活性成份本質及欲得投予形式而定。製備製藥組成物習用之佐劑可含如芳香劑，著色劑，保存劑，及如維生素E，抗壞血酸，BHT及BHA之抗氧化劑。

由便於製備及投予觀點而言，較佳製藥組成物為固體組成物，尤為錠劑及固體填充或液體填充之膠囊。宜由口投予本發明化合物。

部份情況下，亦可以氣溶膠形式在接投予至氣道。

本發明化合物亦可由非經腸胃或腹膜內投予。此活性化合物之無鹼溶液或懸浮液或製藥容許鹽可將水適當混合以如羥丙基纖維素之表面活性劑而製得。分散液可於甘油，聚乙炔乙二醇液體及其於油中之混液而製得。於一般貯存使用下，此製劑可含保存劑以預防微生物生長。

五、發明說明()

第
69

注射用製藥形式含無菌溶液或分散液及無菌粉末以製備無菌注射用溶液或分散液。其需為無菌及可由針頭注射之液體。其於製造及貯存時需穩定，且保存以預防如細菌及真菌微生物感染。此載體可為溶劑或分散液含如水、乙醇，聚醇（如甘油，丙稀甘油，及聚乙稀乙二醇液體），其適當混液，及植物油。

為治療癌症，本發明化合物可結合以其它抗腫瘤物或放射療法一起投予。此其它或放射療法可於投予本發明化合物相同或不同時間下給予。此結合療法可引起協力效應而得增進協力。例如，可將本發明化合物結合以如 taxol 或 vinblastine 之細胞分裂抑制劑，如 cisplatin 或 cyclophosphamide 之烷化劑，如 5-氟尿嘧啶或羥脲之抗代謝劑，如 adriamycin 或 bleomycin 之 DNA 嵌入劑，如 etoposide 或 camptothecin 之異構酶，及如 tamoxifen 之抗春情素一起使用。

製備本發明代表性化合物詳述如下。

例 1

1,4-二氫-7-甲氧基-4-氧-3-喹啉甲腈

將 30.2g (245.2mmol) 之 3-甲氧苯胺及 41.5g (245.2mmol) 乙氧亞甲基氰乙酸乙酯於無溶劑下加熱至 140℃ 30 分。於所得油中加入 1200ml Dowtherm。於氮氣下攪拌回流 22 小時。冷卻至室溫，收集固體並以己烷洗。由乙酸再結晶可得 17g 1,4-二氫-7-甲氧基-4-氧-3-喹啉甲腈：質譜（電噴，m/e）：M+H 200.9。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明(58)

例 2

4-氯-7-甲氧基-3-喹啉甲腈

將 4.0 g (20 mmol) 之 1, 4-二氯-7-甲氧基-4-氧-3-喹啉甲腈及 8.3 g (40 mmol) 五氯化磷於 165°C 下加熱 3 小時。以己烷稀釋並收集固體。將固體混以食鹽水及稀釋 NaOH 溶液，並以四氫呋喃及乙酸乙酯混液萃取數次。於硫酸鎂下乾燥並由矽膠床過濾可得 3.7 g 4-氯-7-甲氧基-3-喹啉甲腈白色固體：質譜(電噴, m/e)：M+H 218.9。

例 3

4-[(3-溴苯基)胺基]-7-甲氧基-3-喹啉甲腈

將含 2.97 g (13.6 mmol) 之 4-氯-7-甲氧基-3-喹啉甲腈及 4.67 g (27.2 mmol) 3-溴苯胺之 76 ml 甲氧乙醇於氮氣下回流 5 小時。冷卻溶液並以乙醚稀釋。收集固體並以乙醚洗。將固體於乙酸乙酯及重碳酸鈉熱溶液中攪拌。分離有機層並於硫酸鎂下乾燥。除去溶劑並由氯仿-乙酸乙酯再結晶可得 1.6 g 4-[(3-溴苯基)胺基]-7-甲氧基-3-喹啉甲腈之白色固體：質譜(電噴, m/e)：M+H 354.1, 356.1。

例 4

1, 4-二氯-7-甲氧基-6-硝基-4-氧-3-喹啉甲腈

於含 10 g (49.6 mmol) 之 1, 4-二氯-7-甲氧基-4-氧-3-喹啉甲腈之三氟乙醚 160 ml 中，於 3 小時期間內加入 6 g (74.9 mmol) 硝酸氫。攪拌 2 小時。於 45°C 及減壓下除去過多醚。於 500 ml 水中攪拌。收集固體並以水洗。將固

五、發明說明 (59)

體溶於1000ml沸騰乙酸並處理以去色碳。過濾濃縮至300ml。冷卻收集固體可得5.4g 1, 4-二氯-7-甲氧基-6-硝基-4-氯-3-喹啉甲腈之棕色固體：質譜(電噴, m/e): M+H 246。

例 5

4-氯-7-甲氧基-6-硝基-3-喹啉甲腈

將5.3g (21.6mmol)之1, 4-二氯-7-甲氧基-6-硝基-4-氯-3-喹啉甲腈及9g(43.2mmol)五氯化磷於165°C下加熱2小時。以己烷稀釋並收集固體。將固體溶於700ml乙酸乙酯並以稀釋NaOH冰水溶液洗。於硫酸鎂下乾燥並由矽膠床過濾可得5.2g 4-氯-7-甲氧基-6-硝基-3-喹啉甲腈之褐色固體。

例 6

4-[(3-溴苯基)胺基]-7-甲氧基-6-硝基-3-喹啉甲腈

將含5.2g (19.7mmol)之4-氯-7-甲氧基-6-硝基-3-喹啉甲腈及3.7g (21.7mmol)3-溴苯胺之130ml甲氧乙醇於氮氣下回流4小時。倒入重碳酸鈉稀釋溶液。收集固體，水洗並風乾。由矽膠柱層析純化(氯仿：乙酸乙酯=9：1)。除去溶劑可得1.2g 4-[(3-溴苯基)胺基]-7-甲氧基-6-硝基-3-喹啉甲腈之黃色固體：質譜(電噴, m/e): M+H 399.0, 402.0。

例 7

6-胺基-4-[(3-溴苯基)胺基]-7-甲氧基-3-喹啉甲腈

將2.05g (5.1 mmol)之4-[(3-溴苯基)胺基]-7-甲氧基

五、發明說明 (60)

基-6-硝基-3-喹啉甲腈，1.37 g (25.7 mmol) 氯化銨，及 0.86 g (15.4 mmol) 鐵粉於 26 ml 水及 26 ml 甲醇中攪拌回流 2 小時。以乙酸乙酯稀釋並過濾。分離有機層並再於硫酸鎂下乾燥。除去溶劑並由矽膠柱層析純化 (氯仿-乙酸乙酯)。結合產物可得 1.3 g 6-胺基-4-[(3-溴苯基)胺基]-7-甲氧基-3-喹啉甲腈之黃色固體：質譜 (電噴， m/e)：M+H 369.1, 371.1。

例 8

N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氟基-7-甲氧基-6-喹啉基]-2-丁炔醯胺

將含 1.44 g (17.14 mmol) 之 2-丁炔酸及 2.26 g (16.5 mmol) 氯甲酸異丁酯之 30 ml 四氫呋喃於 0°C 攪拌下加入 3.1 g (3.4 mmol) N-甲嗎啉。將此混合酞分三次於 24 小時內加至 1.13 g (3.06 mmol) 6-胺基-4-[(3-溴苯基)胺基]-7-甲氧基-3-喹啉甲腈之四氫呋喃溶液。除去溶劑。將殘渣於重碳酸鈉稀釋溶液中攪拌。收集固體並以水及乙醚洗。由 1-丁醇再結晶。將所得固體溶於熱四氫呋喃並由矽膠床過濾。濃縮濾液並以己烷稀釋可得 0.71 g N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氟基-7-甲氧基-6-喹啉基]-2-丁炔醯胺之黃色粉：質譜 (電噴， m/e)：M+H 437.1, 438.1。

例 9

N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氟基-7-甲氧基-6-喹啉基]-2-丙烯醯胺

將含 1.5 g (4.06 mmol) 之 6-胺基-4-[(3-溴苯基)胺基]

五、發明說明 (61)

-7-甲氧基-3-噻啉甲腈及0.45ml N-甲嗎啉之30ml四氫呋喃，於0℃氮氣攪拌下，於15分內加入0.42g(4.7mmol)丙烯醯氯。置於0℃1小時，以200ml乙酸乙酯稀釋。以飽和重碳酸鈉溶液洗再於硫酸鎂下乾燥。除去溶劑。由矽膠柱層析純化（氯仿-乙酸乙酯）可得0.5g標題化合物之淡黃色粉固體：質譜（電噴，m/e）：M+H 423.1, 425.1。

例 10

2-氟基-3-(4-硝苯胺基)-丙烯酸乙酯

將4-硝苯胺（60.0g，0.435mmol）及乙氧亞甲基氧乙酸乙酯（73.5g，0.435mmol）於三角瓶中混合。加熱至100℃ 0.5小時直至熔解後再固化。將114g此粗製物由二甲基甲醯胺再結晶可得44.2g黃色結晶：熔點227-228.5℃。

例 11

1, 4-二氧噻啉-6-硝基-4-氧-3-甲腈

將含25g（95.8mmol）之2-氟基-3-(4-硝苯胺基)-丙烯酸乙酯之1.0L Dowtherm A混液於氮氣下加熱至260℃ 12.5小時。將冷卻溶液倒至1.5L己烷。收集固體，以己烷及熱乙醇洗並真空乾燥。可得18.7g棕色固體。由二甲基甲醯胺／乙醇再結晶可得分析樣本：質譜（電噴，m/e）：M+H 216。

例 12

4-氧-6-硝基-3-噻啉甲腈

將31.3g（0.147mmol）之6-硝基-4-氧-1, 4-二氧-3-

五、發明說明 (b2)

噁啉甲腈及 160ml 氧氯化磷回流 5.5 小時。真空除去氧氯化磷，於冰上中和以重碳酸鈉。收集固體，水洗並真空乾燥 (50°C)。可得 33.5g 褐色固體：質譜 (電噴，m/e)：M+H 234.0。

例 13

4-[(3-溴苯基) 胺基]-6-硝基-3-噁啉甲腈

將含 17.0g (73.1 mmol) 之 4-氯-6-硝基-3-噁啉甲腈及 15.1g (87.7 mmol) 3-溴苯胺之 425ml 乙醇回流 5 小時。加入飽和重碳酸鈉溶液並真空除去揮發性物。攪拌入己烷，收集固體並以己烷洗。將粗製物水洗並於真空 (60°C) 乾燥。可得 22.5g 黃色固體。由乙酸乙酯再結晶可得分析樣本；熔點 258-259°C。

例 14

6-胺基-4-[(3-溴苯基) 胺基]-3-噁啉甲腈

將含 4.0g (10.8 mmol) 之 4-[(3-溴苯基) 胺基]-6-硝基-3-噁啉甲腈及 12.2g (54.2 mmol) SnCl₂ 二水合物之 160ml 乙醇於氮氣下回流 1.3 小時。冷卻至 25°C，加入冰水及重碳酸鈉並攪拌 2 小時。以氯仿萃取，處理以 Darco，乾燥 (硫酸鎂) 並除去溶劑可得 3.9g 棕色結晶：質譜 (電噴，m/e)：M+H 339.0。

例 15

N-[4-[(3-溴苯基) 胺基]-3-氟基-6-噁啉基]-2-丁炔
醯胺

將氯甲酸異丁酯 (0.788g, 5.75 mmol) 及 N-甲嗎啉

五、發明說明(64)

(0.581g, 5.75mmol)於氮氣下加至含0.485g (5.75mmol) 2-丁炔酸之20ml四氫呋喃冰水溶液。攪拌10分後，加入1.50g (4.42mmol) 6-胺基-4-[(3-溴苯基)胺基]-3-咪啉甲腈之10ml四氫呋喃，於25℃下攪拌過夜。加入另一當量混合酞。6小時後，倒入重碳酸鈉溶液及食鹽水。收集固體並以熱乙酸乙酯及乙醇洗，再於真空乾燥可得0.638g黃色固體：熔點283-285℃(分解)。

例 16

N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-咪啉基]-乙醯胺

將三乙胺(0.359g, 3.55mmol)及乙醯氯(0.277mg, 3.55mmol)於氮氣下加至含1.00g (2.96mmol) 6-胺基-4-[(3-溴苯基)胺基]-3-咪啉甲腈之8ml二氯甲烷及6ml四氫呋喃冰水溶液。於25℃下攪拌過夜，除去揮發性物，攪拌入水並收集固體。由乙醇再結晶可得0.543g棕色固體：熔點258-261℃(分解)。

例 17

N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-咪啉基]-丁醯胺

將三乙胺(0.359g, 3.55mmol)及丁醯氯(0.38mg, 3.55mmol)於氮氣下加至含1.00g (2.96mmol) 6-胺基-4-[(3-溴苯基)胺基]-3-咪啉甲腈之12ml四氫呋喃冰水溶液。於25℃下攪拌過夜，除去揮發性物，攪拌入水並收集。將所得物以熱甲醇洗並真空乾燥可得0.773g棕色粉：熔點276-277℃(分解)。

例 18

五、發明說明 (b4)

N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基]-2-丙烯醯胺

將三乙胺 (0.359g, 3.55mmol) 及 丙烯醯氯 (0.321mg, 3.55mmol) 於氮氣下加至含 1.00g (2.96mmol) 6-胺基-4-[(3-溴苯基)胺基]-3-喹啉甲腈之 12ml 四氫呋喃冰水溶液。於 25°C 下攪拌過夜，除去揮發性物，攪拌入水並收集。由乙醇再結晶可得 0.58g 棕色固體：質譜 (電噴, m/e) : M+H 393.0, 395.0。

例 19

N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基]-2-氯乙醯胺

將三乙胺 (0.359g, 3.55mmol) 及 氯乙醯氯 (0.402mg, 3.55mmol) 於氮氣下加至含 1.00g (2.96mmol) 6-胺基-4-[(3-溴苯基)胺基]-3-喹啉甲腈之 12ml 四氫呋喃冰水溶液。於 25°C 下攪拌過夜，除去揮發性物，攪拌入水並收集。由甲醇再結晶可得 0.54g 褐色固體：質譜 (電噴, m/e) : M+H 415.0, 417.0。

例 20

4-[(3,4-二溴苯基)胺基]-6-硝基-3-喹啉甲腈

將含 6.20g (26.6mmol) 4-氯-6-硝基-3-喹啉甲腈及 8.00g (31.9mmol) 3,4-二溴苯胺之 160ml 乙醇於氮氣下回流 5 小時。加入飽和重碳酸鈉溶液並除去揮發性物。攪拌入己烷，收集固體，以己烷及水洗並乾燥。將不溶物重覆以熱乙酸乙酯萃取，並由矽膠過濾。除去溶劑可得 3.80g 綠色固體：質譜 (電噴, m/e) : M+H 449.0。

例 21

五、發明說明 (65)

6-胺基-4-[(3, 4-二溴苯基)胺基]-3-喹啉甲腈

將含 4.90 g (10.9 mmol) 4-[(3, 4-二溴苯基)胺基]-6-硝基-3-喹啉甲腈及 12.4 g (54.7 mmol) SnCl_2 二水合物之 200 ml 乙醇於氮氣下回流 1.5 小時。冷卻至 25°C，以冰水稀釋，以重碳酸鈉中和並攪拌 2 小時。以氯仿萃取，處理以 Darco，乾燥（硫酸鎂）並蒸發。真空乾燥（40°C）可得 1.25 g 棕色結晶：質譜（電噴，m/e）：M+H 417，419，421。

例 22

N-[4-[(3, 4-二溴苯基)胺基]-3-氨基-6-喹啉基]-2-丁炔醯胺

將氨基甲酸異丁酯 (0.984 g, 7.18 mmol) 及 N-甲嗎啉 (0.725 g, 7.18 mmol) 加至含 0.604 g (7.18 mmol) 2-丁炔酸之 25 ml 四氫呋喃冰水溶液。10 分後，滴加入 1.20 g (2.87 mmol) 6-胺基-4-[(3, 4-二溴苯基)胺基]-3-喹啉甲腈之 12 ml 四氫呋喃。於 25°C 下攪拌過夜，除去揮發性物，攪拌入水並過濾。將粗製物以沸騰 EtOAc 及乙醇洗，再於真空乾燥 (50°C) 可得 0.651 g 棕色固體：質譜（電噴，m/e）：M+H 485.0。

例 23

6-硝基-4-[(3-三氟甲基)胺基]-3-喹啉甲腈

將含 10.6 g (45.7 mmol) 4-氯-6-硝基-3-喹啉甲腈及 8.82 g (54.8 mmol) 3-(三氟甲基)苯胺之 270 ml 乙醇於氮氣下回流 5 小時。以乙醇稀釋，以飽和重碳酸鈉中和並

五、發明說明 (bb)

蒸發。攪拌入己烷，收集固體，以己烷及水洗並真空乾燥 (60°C) 可得 10.9g 黃色固體。將 2.00g 樣本由乙醇再結晶可得 1.2g 淡黃色固體：熔點 260-261°C。

例 24

6-胺基-4-[(3-三氟甲基)胺基]-3-喹啉甲腈

將含 6.00g (16.8mmol) 6-硝基-4-[(3-三氟甲基)胺基]-3-喹啉甲腈及 18.9g (83.3mmol) SnCl₂·2H₂O 之 240ml 乙醇於氮氣下回流 1 小時。冷卻至 25°C，以冰水稀釋，以重碳酸鈉中和並攪拌 2 小時。以氯仿萃取，處理以 Darco，乾燥 (硫酸鎂) 並蒸發。由矽膠 (10% 甲醇於氯仿) 過濾，真空乾燥 (40°C) 可得 4.87g 棕色固體：質譜 (電噴，m/e)：M+H 329.0。

例 25

N-[4-[(3-三氟甲基)胺基]-3-氟基-6-喹啉基]-2-丁炔醯胺

將氯甲酸異丁酯 (1.56g, 11.4mmol) 及 N-甲嗎啉 (1.15g, 11.4mmol) 加至含 0.961g (11.4mmol) 2-丁炔酸之 40ml 四氫呋喃冰水溶液。攪拌 10 分後，滴加入 1.50g (4.57mmol) 6-胺基-4-[(3-三氟甲基)胺基]-3-喹啉甲腈之 12ml 四氫呋喃。於 25°C 下攪拌過夜，除去揮發性物，攪拌入水並過濾。將粗製物以少量熱乙酸乙酯洗，再於真空乾燥 (45°C) 可得 0.831g 黃色固體：質譜 (電噴，m/e)：M+H 395。

例 26

3-羧乙氧基-4-羥基-6,7-二甲氧喹啉

五、發明說明 (62)

將 30.6 g 4-胺藜蘆醯及 4.32 g 乙氧亞甲基丙二酸二乙酯加熱至 100°C 2 小時再於 165°C 下 0.75 小時。將中間產物溶於 600 ml 二苯醚，於回流溫度下加熱 2 小時，冷卻，並以己烷稀釋。過濾，以己烷及乙醚洗，乾燥可得標題化合物之棕色固體：熔點 275-285°C。

例 27

3-羧乙氧基-4-氯-6, 7-二甲氧喹啉

將 28.8 g 3-羧乙氧基-4-羥基-6, 7-二甲氧喹啉及 16.6 ml 氯氣化磷於 110°C 攪拌 0.5 小時，冷卻至 0°C，再處理以冰及氫氧化銨混液。過濾所得灰色固體，以水及乙醚洗，並乾燥，熔點 147-150°C。

例 28

[4-[(3-溴苯基)胺基]-6, 7-二甲氧基-3-喹啉羧酸乙酯]

將 14.8 g 3-羧乙氧基-4-氯-6, 7-二甲氧喹啉，9.46 g 3-溴苯胺，4.05 ml 吡啶，及 150 ml 乙醇回流 30 分，蒸除乙醇，並於二氯甲烷-重碳酸鈉溶液分層。將有機層水洗，乾燥並濃縮。由乙醇再結晶可得白色固體：熔點 155-158°C。

例 29

4-[(3-溴苯基)胺基]-6, 7-二甲氧基-3-喹啉羧酸

將 13 g 4-[(3-溴苯基)胺基]-3-喹啉羧酸乙酯，15 ml 之 10N NaOH，及 300 ml 乙醇回流 2 小時，蒸除乙醇，並用水稀釋並以二氫磷酸鈉鹼化至 pH7。過濾所得白色固體，水洗並乾燥，熔點 282-285°C。

五、發明說明 (69)

將 40 g 2-氟基-3-(3, 4-二甲氧苯胺基)丙烯酸乙酯及 1.2L DowthermRA 回流 10 小時，冷卻，並以己烷稀釋。濾集固體，以己烷及二氯甲烷洗並乾燥；熔點 330-350°C (分解)。

例 34

4-氯-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈

將含 20 g 1, 4-二氯-6, 7-二甲氧基-4-氯-3-喹啉甲腈及 87 ml 氧氯化磷攪拌回流 2 小時，冷卻，並蒸除去揮發性物。於 °C 下攪拌以二氯甲烷-水，加入碳酸鈉固體直至水層為 pH8。分離有機層，水洗，乾燥並濃縮。由二氯甲烷再結晶可得固體，熔點 220-223°C。

例 35

[4-[(3-氟苯基)胺基]-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈]

將含 1.00 g 4-氯-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈，0.89 g 3-氟苯胺，0.32 ml 吡啶，及 12 ml 乙氧乙醇於回流溫度攪拌 4 小時。冷卻後於二氯甲烷及重碳酸鈉溶液中分層。將有機層水洗，乾燥並蒸發。由乙酸乙酯再結晶可得固體；熔點 226-230°C。

例 36

2-(二甲胺亞甲胺基)苯酸甲酯

於含 7.56 g 鄰胺羧甲酸甲酯之 50 ml 二甲基甲醯胺攪拌溶液，於 0°C 及 15 分下加入 5.6 ml 氧氯化磷。加熱至 55°C，冷卻至 0°C 並以二氯甲烷稀釋。於 0°C 下緩慢加入 1N NaOH 冰水溶液鹼化至 pH9。分離二氯甲烷層，水洗，乾

五、發明說明(70)

燥並濃縮得油。

例 37

1,4-二氯-4-氧-3-噁啉甲腈

於含 1.03g 2-(二甲胺亞甲胺基)苯酸甲酯, 0.54g 甲
氧化鈉, 1.04ml 乙腈, 及 10ml 甲苯之攪拌溶液回流 18
小時。冷卻, 處理以水, 並加入稀釋 HCl 達到 pH3。將所
得固體以乙酸乙酯萃取。將萃取液水洗, 乾燥並蒸發。
由乙醇再結晶可得固體, 熔點 290-300°C。

例 38

4-(環己胺基)-6,7-二甲氧基-3-噁啉甲腈

於含 1.24g (5mmol) 4-氯-6,7-二甲氧基-3-噁啉甲
腈, 1.14ml (0.99g; 10mmol) 環己胺及 0.4ml (0.39g)
吡啶之 10ml 2-甲氧乙醇於油浴及 148°C 下回流 3 小時。
倒至 25ml 飽和重碳酸鈉溶液, 濾集沈澱。將固體溶於二
氯甲烷, 通以 Magnesol。加入己烷, 將溶液於熱板下蒸
發直到形成結晶。冷卻可得 1.54g 4-(環己胺基)-6,7-
二甲氧基-3-噁啉甲腈, 熔點 193-195°C: 質譜(電噴,
m/e): M+H 312.1。

例 39

4-[(3-溴苯基)胺基]-6,7-二羥基-3-噁啉甲腈

將含 5.11g 4-[(3-溴苯基)胺基]-6,7-二甲氧基-3-噁
啉甲腈及 30.74g 吡啶鹽酸鹽混合後於氮氣下加熱至 207°C
1 小時。冷卻後處理以 100ml 水並濾集沈澱。將固體處
理以 2-甲氧乙醇並以乙醚洗可得 3g 4-[(3-溴苯基)胺基]

五、發明說明(21)

-6,7-二羥基-3-喹啉甲腈：質譜(電噴, m/e): M+H 356
358。

例 40

8-[(3-溴苯基)胺基]-[1,3]-二噁烷[4,5-g]-喹啉-7-
甲腈

於含 2.17 g (6.09 mmol) 4-[(3-溴苯基)胺基]-6,7-
二甲氧基-3-喹啉甲腈, 0.59 ml (1.18 g; 9.14 mmol)
溴氯甲烷及 2.98 g (9.14 mmol) 碳酸銨之 N, N-二甲基甲
醯胺 20 ml 於 111°C 油浴中加熱攪拌 2 小時。倒至 75 ml 水並
以 4 部份 50 ml 二氯甲烷萃取。結合二氯甲烷液並以水洗
數次。真空濃縮為油並溶於乙酸乙酯。重覆以水洗再以
食鹽水洗。於無水硫酸鎂下乾燥並真空濃縮為固體可得
0.95 g 8-[(3-溴苯基)胺基]-[1,3]-二噁烷[4,5-g]-
喹啉-7-甲腈, 熔點 201-205°C; 質譜(電噴, m/e): M+H
368.1, 370.1。

例 41

4-[(3-氯苯基)胺基]-6,7-二甲氧基-3-喹啉甲腈

於含 0.5 g 4-氯-6,7-二甲氧基-3-喹啉甲腈, 0.51 g
3-氯苯胺, 0.16 ml 吡啶, 及 6 ml 乙氧乙醇於氮氣及回流
溫度下攪拌 6 小時。冷卻並於二氯甲烷及重碳酸鈉溶液
中分層。將有機層水洗, 乾燥並蒸發。由乙酸乙酯-己
烷再結晶可得 0.37 g 4-[(3-氯苯基)胺基]-6,7-二甲氧
基-3-喹啉甲腈之固體, 熔點 214-217°C。

例 42

五、發明說明 (7)

4-[(3-三氟甲基)胺基]-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈

將 1.24 g 4-氯-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈, 1.61 g 3-三氟甲基胺, 0.4 ml 吡啶, 及 15 ml 乙氧乙醇於氮氣及回流溫度攪拌 5 小時。冷卻並於二氯甲烷及重碳酸鈉溶液中分層。將有機層水洗, 乾燥並蒸發。由乙酸乙酯-己烷再結晶可得 1.34 g 4-[(3-三氟甲基)胺基]-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈固體: 熔點 190-193°C。

例 43

4-[(3, 4-二甲氧基)胺基]-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈

將 1.0 g 4-氯-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈, 1.22 g 3, 4-二甲氧基胺, 0.32 ml 吡啶, 及 12 ml 乙氧乙醇於氮氣及回流溫度攪拌 5 小時。冷卻並於二氯甲烷及重碳酸鈉溶液中分層。將有機層水洗, 乾燥並蒸發。由乙酸乙酯再結晶可得 0.96 g 4-[(3, 4-二甲氧基)胺基]-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈固體: 熔點 230-240°C。

例 44

4-[(甲基)胺基]-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈

將 0.86 g 4-氯-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈, 0.86 g N-甲基胺, 0.32 ml 吡啶, 及 12 ml 乙氧乙醇於氮氣及回流溫度攪拌 24 小時。冷卻並於二氯甲烷及重碳酸鈉溶液中分層。將有機層水洗, 乾燥並蒸發。由乙酸乙酯-己烷再結晶可得 0.54 g 4-[(甲基)胺基]-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈固體: 熔點 137-141°C。

五、發明說明(73)

例 45

4-[(3-氟苯基)胺基]-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈

將 0.5 g 4-氯-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈, 0.47 g 3-胺苯氫, 0.16 ml 吡啶, 及 12 ml 乙氧乙醇於氮氣及回流溫度攪拌 22 小時。冷卻並於二氯甲烷及重碳酸鈉溶液中分層。將有機層水洗, 乾燥並蒸發。由乙酸乙酯-己烷再結晶可得 0.59 g 4-[(3-氟苯基)胺基]-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈: 熔點 285-288°C。

例 46

4-[(4-氟苯基)胺基]-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈

將 0.5 g 4-氯-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈, 0.44 g 4-氟苯胺, 0.16 ml 吡啶, 及 6 ml 乙氧乙醇於氮氣及回流溫度攪拌 4 小時。冷卻並於二氯甲烷及重碳酸鈉溶液中分層。將有機層水洗, 乾燥並蒸發。由乙酸乙酯再結晶可得 0.59 g 4-[(4-氟苯基)胺基]-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈: 熔點 282-285°C。

例 47

4-[(3-溴苯基)胺基]-6, 7-二乙氧基-3-喹啉甲腈

將 0.36 g 4-[(3-溴苯基)胺基]-6, 7-二羟基-3-喹啉甲腈, 0.32 ml 乙基碘, 及 0.55 g 碳酸鉀於 4 ml 二甲亞碸於油浴加熱下攪拌 3 小時。減壓蒸除溶劑。混以乙酸乙酯及水。將有機層水洗, 於硫酸鎂下乾燥。蒸除溶劑可得 0.23 g 4-[(3-溴苯基)胺基]-6, 7-二乙氧基-3-喹啉甲腈。由乙酸乙酯再結晶可得熔點 173-175°C。

五、發明說明(74)

例 48

4-[(3-(羥甲基)苯基)胺基]-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈

將 1g 4-氯-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈, 0.98g 3-胺基醇, 0.32ml 吡啶, 及 12ml 乙氧乙醇於氮氣及回流溫度攪拌 3 小時。冷卻並於二氯甲烷及重碳酸鈉溶液中分層。將有機層水洗, 乾燥並蒸發。以熱甲醇洗可得 1.16g 4-[(3-(羥甲基)苯基)胺基]-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈: 熔點 250-255°C。

例 49

4-(3-溴苯氧基)-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈

將 0.16g 88% KOH 及 3-溴酚於 50°C 下處理以 0.5g 4-氯-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈。加熱至 170°C 30 分, 冷卻, 並於 0°C 下處理以 40ml 0.1N NaOH。濾集固體, 水洗, 並溶於二氯甲烷。以 0.5N NaOH 及水洗, 乾燥並濃縮。由二氯甲烷-己烷再結晶可得 4-(3-溴苯氧基)-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈之白色固體, 熔點 187-190°C。

例 50

4-[(4-溴苯基)磺胺基]-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈

將 1.89g 4-溴硫酚於 25°C 及氮氣下加入 0.16g 88% KOH。於 85°C 下加熱 15 分, 處理以 0.5g 4-氯-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈, 加熱至 140°C 1 小時及 160°C 15 分。冷卻並於 0°C 下攪拌以 40ml 0.1N NaOH。濾集固體, 水洗並溶於二氯甲烷。以 0.2N NaOH 及水洗, 乾燥並濃縮。由乙酸乙酯再結晶可得 4-[(4-溴苯基)磺胺基]-6, 7-二甲

五、發明說明(75)

氧基-3-喹啉甲腈之摻白色固體，熔點173-175℃。

例 51

N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氟基-6-喹啉基]-3(E)-氯-2-
丙烯醯胺

及

例 52

N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氟基-6-喹啉基]-3(Z)-氯-2-
丙烯醯胺

將含3g (28.2mmol)順-3-氯丙烯酸及3.3ml (37.5mmol)
草醯氯之30ml二氯甲烷(含1滴二甲基甲醯胺)攪拌2.5
小時。蒸除溶劑可得順及反型異構物醯氯混物。

將含0.5g (1.5mmol)6-胺基-4-[(3-溴苯基)胺基]-3-
喹啉甲腈及0.24g (1.8mmol)N,N-二異丙基乙胺之5ml
四氫呋喃，於0℃及氮氣及4分內攪拌加入0.21g (1.7mmol)
3-氯丙烯醯氯異構物混物。於0℃40分後以乙醚稀釋。
濾集固體，並溶於四氫呋喃及乙酸乙酯。將混液以食鹽
水洗再於硫酸鎂下乾燥。蒸除溶劑。由矽膠柱層析純化
(氯仿-乙酸乙酯)。可得二種產物。極性較低者為N-
[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氟基-6-喹啉基]-3(E)-氯-2-
丙烯醯胺：質譜(電噴，m/e)：M+H 424.9，427.0。極
性較高者為N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氟基-6-喹啉基]-
3(Z)-氯-2-丙烯醯胺：質譜(電噴，m/e)：M+H 425.0
，427.0。

例 53

-77- (下接第77a頁)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (252)

N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-噁嗪基]-2-甲基-2-丙烯醯胺

將含 0.5 g (1.48 mmol) 6-胺基-4-[(3-溴苯基)胺基]-3-噁嗪甲睛及 0.194 g (1.92 mmol) 三乙胺之 6 ml 四氫呋喃，於 0℃ 及氮氣下並於 10 分內攪拌加入 0.21 g (1.92 mmol) 2-甲基丙烯醯氯。於室溫下攪拌過夜。倒入水。濾集固體並風乾。將固體以沸騰乙酸乙酯洗並風乾可得 0.32 g N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-噁嗪基]-2-甲基-2-丙烯醯胺：質譜(電噴，m/e)：M+H 407.0，409.0。

例 54

N-[4-[(3,4-二溴苯基)胺基]-3-氰基-6-噁嗪基]-2-甲基-2-丙烯醯胺

將含 0.75 g (1.79 mmol) 6-胺基-4-[(3,4-二溴苯基)胺基]-3-噁嗪甲睛及 0.22 g (2.15 mmol) 三乙胺之 10 ml 四氫呋喃滴加入 0.195 g (2.15 mmol) 丙烯醯氯。於 25℃ 下攪拌過夜，除去揮發性物，攪拌入水並濾集固體。將粗製物以沸騰乙酸乙酯洗，真空乾燥(50℃)可得 0.609 g 棕色固體：高解析質譜(m/e)：470.9475。

例 55

N-[4-[(5-溴-3-吡啶基)胺基]-6,7-二甲氧基-3-噁嗪甲睛]

將含 249 mg (1 mmol) 3-氰基-4-氯-6,7-二甲氧基噁嗪，346 mg (2 mmol) 3-胺基-5-溴吡啶及 20 mg (0.1 mmol) 對-甲苯磺酸單水合物之 5 ml 2-甲氧乙醇於油浴及 153℃ 下

- 77 a - (上接第77頁)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(76)

攪拌回流7小時。冷卻至室溫過夜，濾集固體並以乙醇及乙醚洗可得287mg (74.5%) N-[4-[(5-溴-3-吡啶基)胺基]-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈]，熔點272-275°C；質譜(電噴，m/e)：M+H 384.9, 386.8。

例 56

4-[(3-溴苯基)胺基]-6, 7-雙(甲氧甲氧基)-3-喹啉甲腈

將含0.36g 4-[(3-溴苯基)胺基]-6, 7-二羟基-3-喹啉甲腈，0.3ml 2-氯甲基甲基醚及0.55g碳酸鉀之4ml二甲基甲醯胺於0°C下攪拌6小時。減壓蒸除溶劑。混以乙酸乙酯及水，以稀鹽酸調至pH8。將有機層水洗，於硫酸鎂下乾燥。蒸除溶劑，由矽膠柱層析純化可得4-[(3-溴苯基)胺基]-6, 7-雙(甲氧甲氧基)-3-喹啉甲腈，熔點272-275°C；質譜(電噴，m/e)：M+H 356, 358。

例 57

N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氟基-6-喹啉基]-4-羟基-2-丁炔醯胺

將氯甲酸異丁酯(0.214g, 1.57mmol)及N-甲嗎啉(0.19g, 1.88mmol)，於氮氣下加至含0.336g (1.57mmol) 4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-2-丁炔酸之15ml四氫呋喃冰水溶液。攪拌30分後，移至另一具有玻璃纖維之漏斗，滴加入0.4g (1.18mmol) 6-胺基-4-[(3-溴苯基)胺基]-3-喹啉甲腈之3ml四氫呋喃及1.5ml吡啶。於25°C下攪拌1小時。倒至乙酸乙酯，以飽和重碳酸鈉溶液及

五、發明說明(77)

食鹽水洗。收集產物並由驟層析純化(60% 乙酸乙酯於己烷)可得0.22g N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氟基-6-噻啉基]-4-(第三丁基-二甲基-砒烷氧基)-2-丁炔醯胺黃色固體(35%); ESMS m/e : 535.1 ($M+H^+$); 熔點 $^{\circ}C$ (分解)。

將 N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氟基-6-噻啉基]-4-(第三丁基-二甲基-砒烷氧基)-2-丁炔醯胺 (0.12g, 0.224 mmol) 溶於 25ml 溶液 (乙酸: 四氫呋喃: 水 = 3: 1: 1) 並於 $25^{\circ}C$ 下攪拌過夜。倒至乙酸乙酯並以飽和重碳酸鈉溶液及食鹽水洗。收集產物, 以乙酸乙酯洗, 並真空乾燥可得 0.085g 黃色固體 (90%); ESMS m/e : 421.2 ($M+H^+$); 熔點 $253-254^{\circ}C$ (分解)。

例 58

N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氟基-6-噻啉基]-4-嗎啉基-2-丁炔醯胺

將氯甲酸異丁酯 (0.161g, 1.18mmol) 及 N-甲嗎啉 (0.15g, 1.48mmol), 於氮氣下加至含 0.25g (1.48mmol) 4-嗎啉基-2-丁炔酸之 10ml 四氫呋喃冰水溶液。攪拌 30 分後, 滴加入 0.25g (0.74mmol) 6-胺基-4-[(3-溴苯基)胺基]-3-噻啉甲腈之 8ml 吡啶並於 $0^{\circ}C$ 攪拌下 2 小時。以冰水中止反應, 倒至飽和重碳酸鈉溶液及食鹽水。收集產物, 以乙酸乙酯洗, 並真空乾燥可得 0.096g 黃色固體 (27%); ESMS m/e : 490.1 ($M+H^+$); 熔點 $112-115^{\circ}C$ 。

例 59

五、發明說明(78)

N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氨基-6-嘧啶基]-4-二甲胺基-2-丁炔醯胺

將氯甲酸異丁酯 (0.26g, 1.91mmol) 及 N-甲嗎啉 (0.594g, 5.88mmol), 於氮氣下加至含 0.37g (2.94mmol) 4-二甲胺基-2-丁炔酸之 50ml 四氫呋喃冰水溶液。攪拌 30 分後, 加入 0.5g (1.47mmol) 6-胺基-4-[(3-溴苯基)胺基]-3-嘧啶甲腈之 10ml 吡啶, 並於 0°C 攪拌下 2 小時。以冰水中止反應, 倒至飽和重碳酸鈉溶液及食鹽水。收集產物, 以乙酸乙酯洗, 並真空乾燥可得 0.144g (21%) 黃色固體: ESMS m/e: 448.0 (M+H⁺); 熔點 114-118°C。

例 60

N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氨基-6-嘧啶基]-4-甲氧基-2-丁炔醯胺

將氯甲酸異丁酯 (0.41g, 3mmol) 及 N-甲嗎啉 (0.91g, 9.0mmol), 於氮氣下加至含 0.68g (6.0mmol) 4-甲氧基-2-丁炔酸之 20ml 四氫呋喃冰水溶液。攪拌 30 分後, 加入 0.5g (1.47mmol) 6-胺基-4-[(3-溴苯基)胺基]-3-嘧啶甲腈之 10ml 吡啶, 並於 0°C 攪拌下 2 小時。以冰水中止反應, 倒至飽和重碳酸鈉溶液及食鹽水。收集產物, 以乙酸乙酯洗, 並真空乾燥可得 0.2g (35%) 黃色固體: ESMS m/e: 435.1 (M+H⁺); 熔點 198-202°C (分解)。

例 61

4-[(3-溴苯基)胺基]-6, 7-二乙氧基-3-嘧啶甲腈

於含 4-氯-6, 7-二乙氧基-3-嘧啶甲腈 (0.69g, 2.5mmol)

五、發明說明(79)

3-溴苯胺(0.78g, 3.5mmol), 二異丙基乙胺(1.05g, 6.0mmol), 及7.5ml 乙氧乙醇攪拌回流4小時, 冷卻, 並攪拌加入含0.4g碳酸鉀之己烷及水3小時。濾集沈澱, 水洗並乾燥。由丙酮-己烷再結晶可得0.73g摻白色固體, 熔點 156-159°C。

例 62

4-[(3-苯甲胺基)-6, 7-二乙氧基-3-喹啉甲腈]

仿例 61 方法將 4-氯-6, 7-二乙氧基-3-喹啉甲腈與苯胺反應可得標題化合物之摻白色固體, 熔點 150-153°C。

例 63

4-[(3, 4-二甲氧基苯甲胺基)-6, 7-二乙氧基-3-喹啉甲腈]

仿例 61 方法將 4-氯-6, 7-二乙氧基-3-喹啉甲腈與 3, 4-二甲氧基苯胺反應可得標題化合物之褐色固體, 熔點 200-204°C。

例 64

4-[(3, 4-二氯苯甲胺基)-6, 7-二乙氧基-3-喹啉甲腈]

仿例 61 方法將 4-氯-6, 7-二乙氧基-3-喹啉甲腈與 3, 4-二氯苯胺反應可得標題化合物之褐色固體, 熔點 163-165°C。

例 65

4-甲氧基-丁-2-烯酸[4-(3-溴-苯胺基)-3-氟基喹啉-6-基]醯胺

將含 1g (2.95mmol) 6-胺基-4-[(3-溴苯基)胺基]-3-喹啉甲腈及 0.57g (4.42mmol) 二異丙基乙基胺於 0°C 攪

五、發明說明(80)

拌下加入 0.43 g (3.24 mmol) 4-甲氧巴豆醯氯。於 0°C 下 1.5 小時，倒至飽和重碳酸鈉溶液，並以乙酸乙酯萃取。將有機層於硫酸鎂下乾燥並蒸除溶劑。由 1-丁醇再結晶可得 1.3 g 4-甲氧基-丁-2-烯酸 [4-(3-溴-苯胺基)-3-氧基吡啶-6-基] 醯胺黃色固體：質譜(電噴, m/e)：M+H 436.4, 438.9。

例 66

4-(3-氯丙氧基)-5-甲氧基-苄酸甲酯

於含 102.4 g (411.7 mmol) 對甲苯磺酸 3-氯丙酯，75 g (411.7 mmol) 4-羥基-5-甲氧基-苄酸甲酯，75.7 g (547.5 mmol) 碳酸鉀，及 1.66 g (4.1 mmol) 甲基-三辛基氯化銨之 900 ml 丙酮快速攪拌回流 18 小時。過濾並蒸除溶劑，由氯仿-己烷再結晶可得 106 g 標題化合物。

例 67

4-(2-氯乙氧基)-5-甲氧基-苄酸甲酯

依上法使用 77 g 4-羥基-5-甲氧基-苄酸甲酯，99.2 g 對甲苯磺酸 2-氯乙酯，77.7 g 碳酸鉀，及 1.7 g (4.1 mmol) 甲基-三辛基氯化銨可轉為 91.6 g 標題化合物：質譜(電噴, m/e)：M+H 245.0。

例 68

4-(3-氯丙氧基)-5-甲氧基-2-硝基-苄酸甲酯

於含 100 g (386.5 mmol) 4-(3-氯丙氧基)-5-甲氧基-苄酸甲酯之乙酸 300 ml 滴加入 100 ml 70% 硝酸。加熱至 50°C 1 小時後倒入冰水。萃取以氯仿。將有機層以稀 NaOH 洗

五、發明說明(81)

並於硫酸鎂下乾燥。蒸除溶劑。加入乙醚並攪拌直到形成固體。濾集固體可得 98 g 4-(3-氯丙氧基)-5-甲氧基-2-硝基-苄酸甲酯白色結晶：質譜(電噴, m/e): $M+H$ 303.8; $2M+NH_4$ 623.9。

例 69

4-(2-氯乙氧基)-5-甲氧基-2-硝基-苄酸甲酯

依上法使用 85 g 4-(2-氯乙氧基)-5-甲氧基-苄酸甲酯硝化可得 72 g 標題化合物：質譜(電噴, m/e): $2M+NH_4$ 595.89。

例 70

2-胺基-4-(3-氯丙氧基)-5-甲氧基-苄酸甲酯

將 91 g (299.6 mmol) 4-(3-氯丙氧基)-5-甲氧基-2-硝基-苄酸甲酯及 55.2 g (988.8 mmol) 鐵於含 60.1 g 氯化銨, 500 ml 水, 及 1300 ml 甲醇中攪拌回流 5.5 小時。濃縮並混以乙酸乙酯。將有機層以水及飽和重碳酸鈉溶液洗。於硫酸鎂下乾燥並濾經矽膠短柱。移除溶劑並混以乙醚-己烷(2:1, 300 ml)。靜置後可得 73.9 g 標題化合物之粉紅色固體：質譜(電噴, m/e): $2M-HCl+H$ 511.0; $M+H$ 273.8。

例 71

2-胺基-4-(2-氯乙氧基)-5-甲氧基-苄酸甲酯

將 68.2 g (235.4 mmol) 4-(2-氯乙氧基)-5-甲氧基-2-硝基-苄酸甲酯及 52.6 g (941.8 mmol) 鐵於含 62.9 g 氯化銨, 393 ml 水, 及 1021 ml 甲醇中攪拌回流 15 小時。濃

五、發明說明(82)

縮並混以乙酸乙酯。將有機層以水及飽和重碳酸鈉溶液洗。於硫酸鎂下乾燥並瀟經矽膠短柱。濃縮至200ml並以250ml熱己烷稀釋。靜置後可得47.7g標題化合物之固體：質譜(電噴, m/e) $M+H$ 259.8。

例 72

7-(2-氯乙氧基)-4-羥基-6-甲氧基-喹啉-3-甲腈

將25g (96.3mmol) 2-胺基-4-(2-氯乙氧基)-5-甲氧基-苯酸甲酯及17.2g (144.4mmol) 二甲基甲醯胺二甲縮醛加熱回流1.5小時。減壓移除過多試劑可得30.3g殘渣，將其溶於350ml四氫呋喃。於另一瓶中，將含80.9ml 2.5M 正丁鋰於己烷之300ml四氫呋喃，於-78℃及40分內滴加入8.3g (202.1mmol)乙腈。30分後，於-78℃及45分內滴加入上述甲脒溶液。1小時後，加入27.5ml乙酸並回溫至室溫。移除溶劑並加入水。濾集沈澱，以水及乙酸洗。真空乾燥可得18.5g標題化合物之褐色固體：質譜(電噴, m/e) $M+H$ 278.8。

例 73

7-(3-氯丙氧基)-4-羥基-6-甲氧基-喹啉-3-甲腈

依上法使用6.01g相對甲脒，1.58g乙腈，及15.35ml正丁鋰，可得3.7g標題化合物之褐色粉：質譜(電噴, m/e) $M+H$ 292.8； $2M+H$ 584.2。

例 74

7-(3-氯丙氧基)-4-氯-6-甲氧基-喹啉-3-甲腈

將含3.5g (12mmol) 7-(3-氯丙氧基)-4-羥基-6-甲氧基

五、發明說明(82)

基-咪啉-3-甲腈及28ml氧氯化磷回流1.5小時。減壓移除過多試劑。混以稀NaOH冰水溶液及乙酸乙酯。以乙酸乙酯及四氫呋喃萃取。將結合萃取液以飽和重碳酸鈉溶液洗，於硫酸鎂下乾燥，並濾經矽膠短柱。移除溶劑可得3.2g標題化合物之粉紅色固體，其可不經純化使用。

例 75

7-(3-氯乙氧基)-4-氯-6-甲氧基-咪啉-3-甲腈

將含8g(28.7mmol)7-(3-氯乙氧基)-4-羥基-6-甲氧基-咪啉-3-甲腈，18.2g(143.5mmol)草醯氯及0.26g二甲基甲醯胺之二氯甲烷80ml攪拌回流2.5小時。移除溶劑。混以稀NaOH冰水溶液並以乙酸乙酯及四氫呋喃萃取數次。將結合萃取液於硫酸鎂下乾燥，並濾經矽膠短柱。移除溶劑可得6g標題化合物之摻白色固體，其可不經純化使用。

例 76

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基-咪啉-3-甲腈

將含3.1g(9.96mmol)7-(3-氯丙氧基)-4-氯-6-甲氧基-咪啉-3-甲腈，1.6g(10.96mmol)4-氯-2-氟苯胺，及1.2g(10mmol)吡啶鹽酸鹽之31ml2-乙氧乙醇攪拌回流1.5小時。倒至飽和重碳酸鈉溶液及以乙酸乙酯萃取。將有機液乾燥並移除溶劑。以矽膠柱層析純化(氯仿-乙醚)純化可得2.88g標題化合物之摻白色粉，質譜(電噴，m/e)M+H 419.7。

五、發明說明 (84)

例 77

7-(2-氯-乙氧基)-4-(3-羥基-4-甲苯胺基)-6-甲氧基-
-喹啉-3-甲腈

依上法使用 3g 7-(2-氯-乙氧基)-4-氯-6-甲氧基-喹
啉-3-甲腈，1.37g 3-羥基-4-甲苯胺，及 1.2g 吡啶鹽酸
鹽之 31ml 2-乙氧乙醇可得 2.6g 標題化合物之結晶固體
：質譜 (電噴，m/e) M+H 383.9。

例 78

4-(4-氯-2-氟-5-羥苯胺基)-7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基
-喹啉-3-甲腈

依上法使用 3g 7-(3-氯-丙氧基)-4-氯-6-甲氧基-喹
啉-3-甲腈，2.35g 4-氯-2-氟-5-羥苯胺之碳酸甲酯，
及 1.1g 吡啶鹽酸鹽之 30ml 2-乙氧乙醇可得 1.7g 標題化
合物之結晶固體：質譜 (電噴，m/e) M+H 435.8, 437.8。

例 79

4-(4-氯-2-氟-5-羥苯胺基)-7-(2-氯乙氧基)-6-甲氧基
-喹啉-3-甲腈

依上法使用 3g 7-(2-氯-乙氧基)-4-氯-6-甲氧基-喹
啉-3-甲腈，2.46g 4-氯-2-氟-5-羥苯胺之碳酸甲酯，
及 1.18g 吡啶鹽酸鹽之 31ml 2-乙氧乙醇可得 2.2g 標題
化合物之褐色固體：質譜 (電噴，m/e) M+H 421.9。

例 80

4-(4-氯-2-氟-苯胺基)-7-(3-二甲胺丙氧基)-6-甲氧基
-喹啉-3-甲腈

五、發明說明 (85)

將含 1g (2.38mmol) 4-(4-氯-2-氟-苯胺基)-7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-3-甲腈及於 17.85ml 2M 二甲胺之 0.07g NaI 之四氫呋喃置於密閉管中並加熱至 125°C 3.5 小時。移除溶劑，混以溫乙酸乙酯及飽和重碳酸鈉溶液。分離有機層並於硫酸鎂下乾燥。移除溶劑並加入乙醚。靜置可得 0.93g 標題化合物之白色固體，質譜(電噴，m/e) M+H 428.9。

例 81

4-(4-氯-2-氟-苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-喹啉-3-甲腈

將含 1g (2.38mmol) 4-(4-氯-2-氟-苯胺基)-7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-3-甲腈，3.1g (35.7mmol) 嗎啉，及 0.07g NaI 之乙烯乙二醇二甲醚回流 7 小時。移除溶劑，混以溫乙酸乙酯及飽和重碳酸鈉溶液。分離有機層並於硫酸鎂下乾燥。移除溶劑並加入乙醚-己烷。靜置可得 1.1g 標題化合物之摻白色固體，質譜(電噴，m/e) M+H 470.9。

例 82

7-(2-二甲胺乙氧基)-4-(3-羥基-4-甲苯胺基)-6-甲氧基-喹啉-3-甲腈

將含 1g (2.38mmol) 7-(2-氯乙氧基)-4-(3-羥基-4-甲苯胺基)-6-甲氧基-喹啉-3-甲腈及含 0.078g NaI 之 19.5ml 2M 二甲胺之四氫呋喃置於密閉管中並加熱至 125°C 14 小時。移除溶劑，混以溫乙酸乙酯及飽和重碳酸鈉溶液。

五、發明說明(86)

分離有機層並於硫酸鎂下乾燥。移除溶劑，由矽膠柱層析純化(乙酸乙酯：甲醇：三乙胺=70：30：2.5)可得0.89g標題化合物之淡黃色固體，質譜(電噴， m/e) $M+H$ 393.0； $(M+2H)^2$ 196.9。

例 83

4-(3-羥基-4-甲苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-喹啉-3-甲腈

將含1g (2.38mmol) 7-(2-氯乙氧基)-4-(3-羥基-4-甲苯胺基)-6-甲氧基-喹啉-3-甲腈，3.4g (39mmol) 嗎啉，及0.08g NaI之22ml 乙烯乙二醇二甲醚回流34小時。移除溶劑，混以溫乙酸乙酯及飽和重碳酸鈉溶液。分離有機層並於硫酸鎂下乾燥。移除溶劑，由矽膠柱層析純化(乙酸乙酯：甲醇：三乙胺=70：30：2.5)可得1.05g標題化合物之淡桔色固體，質譜(電噴， m/e) $M+H$ 435.0； $(M+2H)^2$ 218.0。

例 84

4-(4-氯-2-氟-5-羥苯胺基)-7-(3-二甲胺丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-3-甲腈

將含0.8g (1.83mmol) 4-(4-氯-2-氟-5-羥苯胺基)-7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-3-甲腈及0.055g NaI之15.6ml 2M二甲胺之四氫呋喃置於密閉管中並加熱至125℃ 2.5小時。移除溶劑，混以溫乙酸乙酯及飽和重碳酸鈉溶液。分離有機層並於硫酸鎂下乾燥。移除溶劑，處理以乙酸乙酯-乙醚可得0.51g標題化合物之慘白色固體，

五、發明說明(87)

質譜(電噴, m/e) $M+H$ 445.0; $(M+2H)^2$ 243.4。

例 85

4-(4-氯-2-氟-5-羥苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-喹啉-3-甲腈

將含 0.8 g (1.83 mmol) 4-(4-氯-2-氟-5-羥苯胺基)-7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-3-甲腈, 2.4 g (27.5 mmol) 嗎啉, 及 0.11 g NaI 之 15 ml 乙烯乙二醇二甲醚回流 7 小時。移除溶劑, 混以溫乙酸乙酯及飽和重碳酸鈉溶液。分離有機層並於硫酸鎂下乾燥。移除溶劑, 由乙酸乙酯-四氯化碳再結晶可得 0.63 g 標題化合物之淡褐色固體, 質譜(電噴, m/e) $M+H$ 487.0; $(M+2H)^2$ 243.9。

例 86

4-(4-氯-2-氟-5-羥苯胺基)-7-(2-二甲胺乙氧基)-6-甲氧基-喹啉-3-甲腈

將含 0.8 g (1.83 mmol) 4-(4-氯-2-氟-5-羥苯胺基)-7-(2-氯乙氧基)-6-甲氧基-喹啉-3-甲腈及 0.11 g NaI 之 16.1 ml 2M 二甲胺之四氫呋喃置於密閉管中並加熱至 135°C 14 小時。移除溶劑, 混以溫乙酸乙酯及飽和重碳酸鈉溶液。分離有機層並於硫酸鎂下乾燥。移除溶劑, 由矽膠柱層析純化(乙酸乙酯: 甲醇: 三乙胺 = 60: 40: 3) 可得 0.41 g 標題化合物之褐色固體, 質譜(電噴, m/e) $M+H$ 430.9; $(M+2H)^2$ 216.0。

例 87

4-(4-氯-2-氟-5-羥苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-嗎啉-4-基-

五、發明說明 (88)

乙氧基)-喹啉-3-甲腈

將含 0.8 g (1.83 mmol) 4-(4-氯-2-氟-5-羥苯胺基)-7-(2-氯乙氧基)-6-甲氧基-喹啉-3-甲腈, 2.4 g (27.5 mmol) 嗎啉, 及 0.11 g NaI 之 15 ml 乙烯乙二醇二甲醚置於密閉管中並加熱至 135°C 12 小時。移除溶劑, 混以溫乙酸乙酯及飽和重碳酸鈉溶液。分離有機層並於硫酸鎂下乾燥。移除溶劑, 由矽膠柱層析純化 (乙酸乙酯: 甲醇: 三乙胺 = 70: 30: 1) 可得 0.43 g 標題化合物之褐色固體, 質譜 (電噴, m/e) M+H 470; (M+2H)² 237.0。

例 88

N-[3-氟基-4-(3-氟苯胺基)-喹啉-6-基]丙烯醯胺

將含 1 g (3.6 mmol) 6-胺基-4-(3-氟苯胺基)-喹啉-3-甲腈之 12 ml THF 於氮氣下置於冰上冷卻。加入三乙胺 (0.436 g, 4.32 mmol) 後加入 0.393 g (4.32 mmol) 丙烯醯氯並於 25°C 下攪拌過夜。移除溶劑, 並加入水且過濾。將粗製物水洗, 乾燥, 以熱乙酸乙酯洗並真空乾燥 (50°C)。可得 0.862 g N-[3-氟基-4-(3-氟苯胺基)-喹啉-6-基]丙烯醯胺之棕色固體, 質譜 (電噴, m/e) M+H 333.1。

例 89

6, 7-二甲氧基-4-(3-硝基胺基)-喹啉-3-甲腈

將含 0.5 g (2 mmol) 4-氯-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈及 0.332 g (2.41 mmol) 3-硝基胺之 6 ml 2-甲氧乙醇於氮氣回流 8 小時。加入甲醇後加入飽和 NaHCO₃ (pH 8) 並移除揮發性物。加入水, 濾集沈澱並乾燥。由乙醇再結晶

五、發明說明 (89)

可得 0.48 g 6, 7-二甲氧基-4-(3-硝苯胺基)-喹啉-3-甲腈之黃色結晶，質譜(電噴， m/e) $M+H$ 351.0。

例 90

4-(3-溴苯胺基)-6-乙氧基-7-甲氧基喹啉-3-甲腈

將含 1 g (3.82 mmol) 4-氯-6-乙氧基-7-甲氧基喹啉-3-甲腈及 0.788 g (4.58 mmol) 3-溴苯胺之 20 ml 乙醇於氮氣下回流 7 小時。加入飽和 NaHCO_3 ，移除揮發性物，並共沸以乙醇。將粗製物加入己烷，過濾，水洗並乾燥。由乙醇再結晶可得 1.31 g 4-(3-溴苯胺基)-6-乙氧基-7-甲氧基喹啉-3-甲腈之褐色結晶，質譜(電噴， m/e) $M+H$ 397.9，399.8。

例 91

4-氯-6-乙氧基-7-甲氧基喹啉-3-甲腈

將含 7.95 g (32.6 mmol) 6-乙氧基-7-甲氧基-4-氯-1, 4-二氫喹啉-3-甲腈及 50 ml 氧氯化磷回流 3 小時 40 分。真空移除氧氯化磷並加入冰水。加入 NaHCO_3 (pH8) 並濾集沈澱，水洗並真空乾燥 (40°C)。可得 7.75 g 4-氯-6-乙氧基-7-甲氧基喹啉-3-甲腈之褐色結晶，質譜(電噴， m/e) $M+H$ 262.8，264.8。

例 92

6-乙氧基-7-甲氧基-4-氯-1, 4-二氫喹啉-3-甲腈

將含 10.2 g (45.3 mmol) 2-胺基-5-乙氧基-4-甲氧基苯醌甲酯及 10.8 g (90.7 mmol) 二甲基甲醯胺二甲縮醛之 50 ml 二甲基甲醯胺回流 3 小時。移除揮發性物，並共

五、發明說明(90)

沸以甲苯，真空乾燥可得甲咪之紫色漿液。將含正丁鋰(100mmol)之己烷於-78℃下稀釋以60ml四氫呋喃。於15分加入含4.18g(102mmol)乙腈之80ml四氫呋喃並攪拌20分。將粗製甲咪溶於80ml四氫呋喃並於30分內滴加至冰水溶液。攪拌2小時後於-78℃下以13ml乙酸中止反應。回溫至室溫並真空移除揮發性物。加入水，濾集粗製物，水洗並乾燥。以氯仿洗並乾燥可得7.95g 6-乙氧基-7-甲氧基-4-氧-二氫哇啉-3-甲腈之黃色結晶，質譜(電噴，m/e)M+H 243.2。

例 93

2-胺基-5-乙氧基-4-甲氧基苯酸甲酯

將17g(66.7mmol) 5-乙氧基-4-甲氧基-2-硝基苯酸甲酯，13.1g(233mmol)鐵粉及17.7g(344mmol)氯化銨於95ml水及245ml甲醇中回流4.5小時。加入13.1g鐵粉並回流2.5小時。再加入13.1g鐵粉及17.7g氯化銨並回流12小時。濾經Celite並移除甲醇。將濾液以氯仿萃取並處理以Darco，蒸發並真空乾燥(50℃)。可得11g 2-胺基-5-乙氧基-4-甲氧基苯酸甲酯之褐色結晶；質譜(電噴，m/e)：M+H 225.9。

例 94

5-乙氧基-4-甲氧基-2-硝基苯酸甲酯

將15g(74.1mmol) 3-乙氧基-4-甲氧基苯酸甲酯之45ml乙酸於12分內滴加入15ml濃硝酸。置於55℃ 45分，冷卻至25℃並倒入冰水。以二氧甲烷萃取並以水及稀NaOH

五、發明說明(91)

洗，乾燥並蒸發。可得 17.8g 5-乙氧基-4-甲氧基-2-硝基苯酸甲酯之黃色結晶：質譜(電噴， m/e): $M+H$ 256.0。

例 95

3-乙氧基-4-甲氧基苯酸甲酯

將 24.3g (134mmol) 3-羥基-4-甲氧基苯酸甲酯，36.8g (267mmol) 無水碳酸鉀及 31.4g (201mmol) 乙基碘之 500ml 二甲基甲醯胺於 100°C 攪拌 5.5 小時。再加入額外乙基碘 (31.4g) 及碳酸鉀 (18.4g)，並加熱至少 2 小時。過濾並真空移除揮發性物。加入水並濾集產物，水洗並乾燥。由庚烷再結晶可得 15.6g 3-乙氧基-4-甲氧基苯酸甲酯之白色結晶：質譜(電噴， m/e): $M+H$ 210.9。

例 96

3-羥基-4-甲氧基苯酸甲酯

將 30.8g (183mmol) 3-羥基-4-甲氧基苯酸及 6ml 濃硫酸之 600ml 甲醇回流過夜。移除溶劑，將剩餘溶液倒至含 25g 重碳酸鈉之水 600ml。以乙醚萃取，處理以 Darco，乾燥並蒸發。可得 31.8g 3-羥基-4-甲氧基苯酸甲酯之淡黃色結晶。

例 97

6-乙氧基-4-(3-羥基-4-甲氧基苯胺基)-7-甲氧基喹啉-3-甲腈

將含 1g (3.82mmol) 4-氯-6-乙氧基-7-甲氧基喹啉-3-甲腈及 0.563g (4.58mmol) 3-羥基-4-甲氧基苯胺之 20ml 乙醇於氮氣下回流 8 小時。加入飽和 NaHCO_3 ，移除揮發性物，並共沸以乙醇。將粗製物加入己烷，過濾，以水及

五、發明說明 (92)

冰乙醇洗並乾燥。由乙醇再結晶可得 0.632 g 6-乙氧基-4-(3-羥基-4-甲苯胺基)-7-甲氧喹啉-3-甲脒之淡黃色結晶。質譜(電噴, m/e): M+H 3949.9。

例 98

4-溴-丁-2-烯酸-[4-(3-溴苯胺基)-3-氟喹啉-6-基]醯胺

將含 1.65 g (0.01mmol) 4-溴-巴豆酸(Giza Braun, J. Am. Chem. Soc. 52, 3167 1930)之 15ml 二氯甲烷處理以 1.74ml (0.02mole)草醯氯及 1滴 N, N-二甲基甲醯胺。1 小時後, 以旋轉蒸發器蒸除溶劑。將所得油溶於 25ml 四氫呋喃, 滴加入含 3.39g 6-胺基-4-(3-溴苯胺基)-喹啉-3-甲脒之 25ml 四氫呋喃。再滴加入 1.92ml (0.011mole) 二異丙基乙胺。加入 25ml 水及 50ml 乙酸乙酯並分層。分離有機層並於無水硫酸鈉下乾燥, 真空乾燥。將固體以回流乙酸乙酯作用 1 小時, 趁熱過濾。可得 3.31g (68%) 4-溴-丁-2-烯酸-[4-(3-溴苯胺基)-3-氟喹啉-6-基]醯胺。

例 99

4-二甲胺基-丁-2-烯酸-[4-(3-溴苯胺基)-3-氟喹啉-6-基]醯胺

將含二甲胺之四氫呋喃溶液(15ml, 2M)於冰浴下冷卻。滴加入含 729mg (1.5mmol) 4-溴-丁-2-烯酸-[4-(3-溴苯胺基)-3-氟喹啉-6-基]醯胺之 5ml N, N-二甲基甲醯胺。持續冷卻攪拌 2 小時。加入 25ml 水及 15ml 乙酸乙酯。分離有機層。將有機層以 25ml 水萃取。將結合水層以 2-

五、發明說明(93)

25ml 四氫呋喃-乙酸乙酯(1:1)萃取。將結合有機層以矽膠吸收並以矽膠層析純化。將管柱以甲醇-二氯甲烷(1:19~1:4)溶離。可得381mg(56%) 4-二甲胺基-丁-2-烯酸-[4-(3-溴苯胺基)-3-氟嘧啶-6-基]醯胺，熔點209-211°C；質譜(電噴，m/e) M+H 225.5, 226.2。

例 100

4-二乙胺基-丁-2-烯酸-[4-(3-溴苯胺基)-3-氟嘧啶-6-基]醯胺

將含3.15ml(30mmol)二乙胺之四氫呋喃溶液15ml於冰浴下冷卻，滴加入含729mg(1.5mmol) 4-溴-丁-2-烯酸-[4-(3-溴苯胺基)-3-氟嘧啶-6-基]醯胺之5ml N, N-二甲基甲醯胺。持續冷卻攪拌2小時。加入25ml水及15ml乙酸乙酯。分層並將水層以2-15ml之四氫呋喃-乙酸乙酯(1:1)萃取。將結合有機層以矽膠吸收並以矽膠層析純化。將管柱以甲醇-二氯甲烷(1:19~1:4)溶離可得367mg(51%) 4-二乙胺基-丁-2-烯酸-[4-(3-溴苯胺基)-3-氟嘧啶-6-基]醯胺，熔點141-145°C；質譜(電噴，m/e) M+H 478.0, 480.0。

例 101

4-甲胺基-丁-2-烯酸-[4-(3-溴苯胺基)-3-氟嘧啶-6-基]醯胺

將含甲胺之四氫呋喃溶液(15ml, 2M)於冰浴下冷卻，滴加入含729mg(1.5mmol) 4-溴-丁-2-烯酸-[4-(3-溴苯胺基)-3-氟嘧啶-6-基]醯胺之5ml N, N-二甲基甲醯

五、發明說明(95)

水及碳酸鈉。分離有機層並水洗。乾燥濃縮至700ml。

加入己烷以沈澱並冷卻至0℃。濾集白色固體並乾燥可得41.6g。熔點210-212℃。

例 105

4-[(3-溴苯基)胺基]-8-甲基-6-硝基-3-喹啉甲腈

將4-氯-8-甲基-6-硝基-3-喹啉甲腈(14.8g, 60mmol)，3-溴苯胺(12.4g, 72mmol)，吡啶鹽酸鹽(6.93g, 60mmol)，及180ml乙氧乙醇之攪拌溶液回流1.5小時，冷卻，倒至水及碳酸鈉攪拌溶液以得pH 8-9。濾集黃色固體，水洗，乾燥，溶於沸騰乙醚，過濾並乾燥可得22.6g，熔點263-267℃。

例 106

4-[(3-溴苯基)-N-乙醯胺基]-8-甲基-6-硝基-3-喹啉甲腈

將4-[(3-溴苯基)胺基]-8-甲基-6-硝基-3-喹啉甲腈(15.3g, 40mmol)，0.37g(3mmol)二甲胺吡啶，40ml乙醚，及80ml吡啶之攪拌溶液回流3小時，並真空(50℃)濃縮。攪拌入二氯甲烷及0.1N HCl。濾經Celite，將有機層水洗，乾燥並濃縮。由矽膠柱層析純化(1%乙酸-二氯甲烷)可得11.2g琥珀色玻璃，
NMR(CDCl₃) δ 2.29(N-乙醯基)。

例 107

8-溴甲基-4-[(3-溴苯基)-N-乙醯胺基]-6-硝基-3-喹啉甲腈

將4-[(3-溴苯基)-N-乙醯胺基]-8-甲基-6-硝基-3-喹

五、發明說明 (9b)

咪甲腈 (10.6 g, 25 mmol), N-溴丁二醯胺 (6.68 g, 37.5 mmol), 0.3 g 二苯醯環氧化物及 200 ml 四氯化碳之攪拌溶液回流 2 小時, 處理以額外 0.3 g 二苯醯環氧化物並回流 2.5 小時, 冷卻, 稀釋以二氯甲烷, 攪拌入亞硫酸氫鈉溶液。分離有機層, 依序以水, 重碳酸鈉溶液及水洗。乾燥蒸發可得 15 g 白色泡沫, NMR (CDCl_3) δ 5.19 (dd, CH_2Br)。

例 108

4-[(3-溴苯基)胺基]-8-二甲胺甲基-6-硝基-3-咪啉甲腈

於含二甲胺之 THF (2.0M; 115 ml; 230 ml) 攪拌溶液, 於 0°C 及 15 分內滴加入 8-溴甲基-4[(3-溴苯基)-N-乙醯胺基]-6-硝基-3-咪啉甲腈 (11.6 g, 23 mmol) 之 THF 115 ml。回溫至 25°C 並攪拌 2 小時。蒸除 THF, 回流於 230 ml 甲醇以 12.7 g (92 mmol) 碳酸鉀 1 小時。冷卻, 飽和以 CO_2 並濃縮。於二氯甲烷及水中分層。將有機層水洗, 乾燥並濃縮。由矽膠柱層析純化 (二氯甲烷-乙酸乙酯-甲醇-三乙胺) 可得 6.0 g 黃色固體, 熔點 223-226°C。

例 109

6-胺基-4-[(3-溴苯基)胺基]-8-二甲胺甲基-3-咪啉甲腈

將含 4-[(3-溴苯基)胺基]-8-二甲胺甲基-6-硝基-3-咪啉甲腈 (5.98 g, 14.1 mmol), 鐵粉 (2.76 g, 49 毫克-分子), 乙酸 (5.67 ml, 99 mmol), 及 70 ml 甲醇之攪拌溶液回流 2 小時, 並蒸發甲醇。於 10 分攪拌入水, 濾除橘色固體並以 2% 乙酸洗。將濾液以 5N NaOH 鹼化至 pH 10。

五、發明說明(97)

將沈澱以二氯甲烷萃取。將萃取液水洗，乾燥並濃縮。
由矽膠柱層析純化(乙酸乙酯-甲醇-三乙胺)可得3.34g
琥珀色固體。質譜(電噴， m/e) $M+H$ 396.2, 398.1。

例 110

N-{4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氟基-8-二甲胺甲基-6-喹啉}
-2-丁炔醯胺

於含2-丁炔酸(0.42g, 5mmol)及N-甲嗎啉(0.66ml, 6.0mmol)之4.0ml THF攪拌溶液，於0℃及10分內加入氯甲酸異丁酯(0.52ml, 40mmol)。10分後，於1分內加入含6-胺基-4-[(3-溴苯基)胺基]-8-二甲胺甲基-3-喹啉甲晴(0.79g, 2.0mmol)之4.0ml THF。回溫至25℃，攪拌2小時並以水稀釋。以碳酸鉀鹼化至pH9-10，濾除固體，水洗，加入二氯甲烷並過濾。將後者濾液濃縮得固體，由矽膠柱層析純化(二氯甲烷-乙酸乙酯-甲醇-三乙胺)可得琥珀色固體；質譜(電噴， m/e) $M+H$ 462, 464。

例 111

N-{4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氟基-8-二甲胺甲基-6-喹啉}
基}-2-丙烯醯胺

於含6-胺基-4-[(3-溴苯基)胺基]-8-二甲胺甲基-3-喹啉甲晴(0.2g, 0.5 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.13ml, 0.75mmol)之3.4ml THF攪拌溶液，於0℃及5分內加入丙烯醯氯(0.045ml, 0.55mmol)。於0℃下攪拌3小時，以重碳酸鈉溶液稀釋。濾除固體，水洗，並由矽膠柱層析純化(二氯甲烷-乙酸乙酯-甲醇-三乙胺)可

五、發明說明(100)

咪 啉 甲 腈

將 4-氯-5, 6-雙(2-甲氧乙氧基)-3-咪啉甲腈 (0.67 g, 2 mmol), 吡啶 (0.39 ml, 4.8 mmol), 3-二甲胺苯胺二鹽酸鹽 (0.5 g, 2.4 mmol), 及 6 ml 乙氧乙醇之攪拌溶液回流 2 小時, 冷卻, 並分層於乙酸乙酯及含碳酸鉀之水中以達 pH ~ 9-10。將有機層水洗, 乾燥, 並濃縮。由矽膠柱層析純化(二氯甲烷-乙酸乙酯-甲醇)可得琥珀色玻璃, 質譜(電噴, m/e) M+H 437.0。

例 118

4-[(3-乙醯苯基)胺基]-5, 6-雙(2-甲氧乙氧基)-3-咪啉甲腈

仿例 116 之方法, 將 4-氯-5, 6-雙(2-甲氧乙氧基)-3-咪啉甲腈與 3-胺苯乙酮反應可得標題化合物; 由乙醇再結晶可得慘白色固體, 熔點 250-253°C (分解)。

例 119

4-甲氧基-3-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)苯酸甲酯

於含異香草酸甲酯 (2.6 g, 12.4 mmol), N-(3-氯丙基)嗎啉 (25.4 g, 155 mmol), 碳酸鉀 (18.8 g, 136 mmol), 四丁基碘化銨 (0.92 g, 2.5 mmol), 及 248 ml 2-丁酮之攪拌溶液回流 20 小時。蒸除 2-丁酮, 於 0°C 下攪拌以水。濾集固體, 依續以水及己烷洗, 並乾燥; 熔點 90-94°C。

五、發明說明(101)

例 120

4-甲氧基-5-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-2-硝苄酸甲酯

於含 4-甲氧基-3-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)苄酸甲酯 (30.9 g, 100 mmol) 之 100 ml 乙酸攪拌溶液，於 25°C 及 30 分內加入 50 ml 70% 硝酸。加熱至 45°C 以起始反應並維持於此溫度。於 45-50°C 下 1.5 小時後冷卻至 0°C，處理以冰水及 240 g (1.75 mol) 碳酸鉀，並以乙酸乙酯萃取。將萃取液水洗，乾燥並濃縮可得黃色固體，熔點 78-82°C。

例 121

2-胺基-4-甲氧基-5-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)苄酸甲酯

於含 4-甲氧基-3-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-2-硝苄酸甲酯 (32.5 g, 91.7 mmol) 之 110 ml 甲醇及 220 ml 乙酸乙酯溶液，於 55 psi 氫氣，存在 2.0 g 10% Pd-C 及 25°C 下氫化。4 小時後，過濾並將濾液蒸乾。由丙酮-己烷再結晶可得褐色固體，熔點 78-82°C。

例 122

2-(二甲胺亞甲胺基)-4-甲氧基-5-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)苄酸乙酯

將 2-胺基-4-甲氧基-5-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-苄酸甲酯 (6.49 g, 20 mmol) 及二甲基甲醯胺二甲縮醛 (4.25 ml, 30 mmol) 加熱至 100°C 1.5 小時。於 70°C 下蒸除揮發性物可得漿液；質譜 (電噴, m/e) M+H 380.5。

例 123

1,4-二氫嗪啉-7-甲氧基-6-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-4-氧

五、發明說明 (102)

-3-甲腈

將含正丁鋰 (17.6ml 2.5M 於己烷 ; 44mmol) 之 26ml THF 攪拌溶液，於 -78℃ 及 10 分加入含乙腈 (1.85ml, 45mmol) 之 44ml THF。於 -78℃ 攪拌 15 分後，於 20 分內處理以 2-(二甲胺亞甲基)-4-甲氧基-5-(3-嗎啉-4-基-丙氧基) 苯酸乙酯 (7.6g, 20mmol) 之 THF 30ml。於 -78℃ 90 分後，將溶液處理以 CO₂ 並逐漸回溫至 25℃ 並蒸乾。於正丁醇 (200ml) 及半飽和 NaCl 溶液 (40ml) 分層。分離有機層，以飽和 NaCl 溶液洗並蒸乾。依次以沸騰丙酮及甲醇碾製，過濾乾燥可得褐色固體，熔點 255-260℃。

例 124

4-氯-7-甲氧基-6-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-3-哇啉甲腈

於含 1, 4-二氫哇啉-7-甲氧基-6-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-4-氯-3-甲腈 (4.75g, 13.8mmol), 0.1ml DMF, 及 55ml 磷醯氯之攪拌溶液回流 3 小時。於 30℃ 下蒸除揮發性物，於 0℃ 下攪拌與二氯甲烷及含碳酸鉀之水直到 pH 為 9-10。分離有機層，水洗。乾燥濃縮可得棕色固體；質譜 (電噴, m/e) M+H 362.4, 364.4。

例 125

4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基-6-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-3-哇啉甲腈

將含 4-氯-7-甲氧基-6-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-3-哇啉甲腈 (1.8g, 5.0mmol), 3-氯-4-氟胺 (0.87g, 6.0mmol), 吡啶鹽酸鹽 (1.15g, 10mmol), 及 15ml 乙氧乙醇之攪

五、發明說明 (103)

拌溶液回流2小時，冷卻，攪拌與己烷及含碳酸鉀之水直到 pH 為 10。濾集棕色固體，以水及己烷洗並乾燥。由乙醇再結晶可得摻白色固體，熔點 240-244℃。

例 126

4-[(3-溴苯基)胺基]-7-甲氧基-6-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-3-噁啉甲腈

仿例 125 之方法，將 4-氯-7-甲氧基-6-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-3-噁啉甲腈與 3-溴苯胺反應可得標題化合物；由甲醇再結晶可得摻白色固體，熔點 208-212℃。

例 127

4-[(4-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基-6-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-3-噁啉甲腈

仿例 125 之方法，將 4-氯-7-甲氧基-6-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-3-噁啉甲腈與 4-氯-2-氟苯胺反應可得標題化合物；由甲醇再結晶可得摻白色固體，熔點 207-212℃。

例 128

4-[(3-羥基-4-甲基)胺基]-7-甲氧基-6-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-3-噁啉甲腈

仿例 125 之方法，將 4-氯-7-甲氧基-6-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-3-噁啉甲腈與 3-羥基-4-甲基苯胺反應可得標題化合物；由乙酸乙酯再結晶可得琥珀色固體，熔點 222-227℃(分解)。

例 129

N-{3-氟基-4-[(3-碘苯基)胺基]-6-噁啉基}-2-丙烯醯胺

五、發明說明 (104)

將 500 mg (1.29 mmol) 6-胺基-4-[(3-碘苯基)胺基]-3-噁啉甲腈溶於 1 ml DMF 並加入 6 ml THF。於氮氣下冷卻至 0°C，加入 200 μ l (1.43 mmol) 三乙胺及 120 μ l (1.44 mmol) 丙烯醯氯。於 15 分移除冰浴。1.5 小時後移除溶劑。加入水及稀重碳酸鈉溶液。收集，水洗並風乾。將固體於乙酸乙酯中煮。濾除固體，移除濾液中溶劑，並真空乾燥可得 391 mg 桔棕色固體；質譜(電噴，m/e) M+H 441.1。

例 130

6-胺基-4-[(3-碘苯基)胺基]-3-噁啉甲腈

將含 6.7 g (16.1 mmol) 之 4-[(3-碘苯基)胺基]-6-硝基-3-噁啉甲腈，300 ml 乙醇及 18.2 g (80.5 mmol) SnCl₂ 二水合物於氮氣下加熱回流。2 小時後移除熱源並加入冰水。加入重碳酸鈉溶液直至 pH 呈鹼性，形成厚黃色混液。攪拌 2.5 小時。以氯仿萃取，將有機層攪拌處理以 Darco 並濾經硫酸鎂。移除溶劑並真空乾燥可得 3.48 g 黃棕色固體；質譜(電噴，m/e)：M+H 387.0。

例 131

4-[(3-碘苯基)胺基]-6-硝基-3-噁啉甲腈

將含 3.1 ml (25.7 mmol) 3-碘苯胺，200 ml 乙醇，及 5 g (21.4 mmol) 之 4-氯-6-硝基-3-噁啉甲腈於氮氣下加熱回流 3.5 小時。冷卻並以飽和重碳酸鈉溶液使溶液鹼化。移除溶劑並以乙醇共沸。加入己烷並收集。風乾，水洗並真空乾燥。溶於 400 ml 乙酸乙酯，攪拌以 Darco，過濾

五、發明說明 (105)

並移除溶劑。真空乾燥可得 7.38g 黃色固體：質譜 (電噴, m/e): $M+H$ 417.0。

例 132

N-{3-氟基-4-[(3-甲基基)胺基]-6-噁嗪基}-2-丁炔醯胺

將 597mg (7.1mmol) 2-丁炔酸之 25ml THF 於氮氣下冷卻至 0°C。於 10 分內及攪拌下加入 950 μ l (7.3mmol) 氯甲酸異丁酯及 780 μ l (7.1mmol) N-甲嗎啉。滴加入 778mg (2.84mmol) 6-胺基-4-[(3-甲基基)胺基]-3-噁嗪甲腈，於 0°C 攪拌下 15 再於 25°C 下攪拌過夜。移除溶劑並加入水，真空乾燥。於乙酸乙酯中煮並收集。由 DMF 再結晶，使用乙醇壓裂產物，真空乾燥可得 401mg 黃棕色固體：質譜 (電噴, m/e) $M+H$ 341.2。

例 133

6-胺基-4-[(3-甲基基)胺基]-3-噁嗪甲腈

將 253mg 10% Pd-C 於氮氣下加至圓底瓶並覆蓋以 140ml 乙醇。加入 2.49g (8.18mmol) 6-硝基 4-[(3-甲基基)胺基]-3-噁嗪甲腈及 640 μ l (20.4mmol) 無水肼。加熱回流 2 小時 15 分，趁熱濾經 Celite。移除溶劑，真空乾燥可得 2.455g 黃色固體：質譜 (電噴, m/e) $M+H$ 275.2。

例 134

6-硝基 4-[(3-甲基基)胺基]-3-噁嗪甲腈

將含 5g (21.5 mmol) 之 4-氯-6-硝基-3-噁嗪甲腈，200ml 乙醇，及 2.75ml (25.7mmol) 甲苯胺加熱回流 4.5 小時。冷卻並加入飽和重碳酸鈉溶液使溶液鹼化。移除

五、發明說明(106)

溶劑並共沸以乙醇。加入己烷，收集並風乾。水洗並真空乾燥。於乙酸乙酯中煮，處理以 Darco 並過濾。移除溶劑並真空乾燥可得 4.82 g 黃橘色固體：質譜(電噴， m/e): $M+H$ 305.2。

例 135

N-{4-[(3-氯苯基)胺基]-3-氟基-6-喹啉基}-2-丙烯醯胺

將 430 mg (1.46 mmol) 6-胺基-4-[(3-氯苯基)胺基]-3-喹啉甲腈溶於 4 ml DMF 並於氮氣冷卻至 0°C 下加入 10 ml THF。加入 224 μ l (1.6 mmol) 三乙胺及 133 μ l (1.6 mmol) 丙烯醯氯。15 分後移除冰浴，此時反應已完成並仍於 25°C 下攪拌過夜。移除溶劑，加入稀釋重碳酸鈉溶液並收集固體。水洗並真空乾燥。於乙酸乙酯中煮，收集固體並真空乾燥可得 200 mg 橘色固體：質譜(電噴， m/e): $M+H$ 349.0, 351.0。

例 136

6-胺基-4-[(3-氯苯基)胺基]-3-喹啉甲腈

將含 6.3 g (19.4 mmol) 之 4-[(3-氯苯基)胺基]-6-硝基-3-喹啉甲腈，300 ml 乙醇及 21.9 g (97 mmol) $SnCl_2$ 二水合物於氮氣下加熱回流。2.5 小時後移除熱源，加入冰水並以重碳酸鈉溶液以鹼化。攪拌 2 小時，以氯仿萃取，將有機層於硫酸鈉下乾燥，過濾，移除溶劑並真空乾燥可得 5.74 g 黃棕色固體：質譜(電噴， m/e): $M+H$ 295.1, 297.1。

例 137

五、發明說明(107)

4-[(3-氯苯基)胺基]-6-硝基-3-噁啉甲腈

將 10 g (42.9 mmol) 4-氯-6-硝基-3-噁啉甲腈，260 ml 乙醇，及 5.4 ml 3-氯苯胺於氮氣下加熱回流。4 小時後移除熱源，冷卻至 25°C 並加入飽和重碳酸鈉溶液以鹼化。移除溶劑並以乙醇共沸。加入己烷，收集並風乾。將固體水洗並真空乾燥。溶於沸騰乙酸乙酯，攪拌以 Darco 並過濾。移除溶劑後真空乾燥可得 6.5 g 黃色固體：質譜(電噴，m/e)：M+H 325.0，327.0。

例 138

N-{3-氟基-4-[(3-甲氧苯基)胺基]-6-噁啉基}-2-丙烯醯胺

將 500 mg (1.72 mmol) 6-胺基-4-[(3-甲氧苯基)胺基]-3-噁啉甲腈溶於 2 ml 熱 DMF，加入 6 ml THF 並冷卻至 0°C，加入 264 μ l (1.90 mmol) 三乙胺及 158 μ l (1.90 mmol) 丙烯醯氯。15 分後移除冰浴。2 小時後移除溶劑。以稀重碳酸鈉溶液洗，收集固體，水洗並風乾。將固體於乙酸乙酯中煮，收集並真空乾燥可得 288 mg 黃桔色固體；質譜(電噴，m/e) M+H 345.2。

例 139

N-{3-氟基-4-[(3-甲氧苯基)胺基]-6-噁啉基}-2-丁炔醯胺

將 362 mg (4.31 mmol) 丁酸於氮氣下溶於 20 ml THF 並冷卻至 0°C。加入 560 μ l (4.30 mmol) 氯甲酸異丁酯及 475 μ l (4.31 mmol) N-甲嗎啉並攪拌 10 分。將 500 mg (1.72 mmol)

五、發明說明 (108)

6-胺基-4-[(3-甲氧苯基)胺基]-3-喹啉甲腈溶於2ml熱DMF並加入10ml THF。滴加入混合酞，於0℃下攪拌15分並於25℃下攪拌過夜。移除溶劑，加入水，收集固體並風乾。由乙酸乙酯再結晶並真空乾燥可得270mg黃色固體；質譜(電噴，m/e) M+H 357.1。

例 140

N-{3-氟基-4-[(3-甲氧苯基)胺基]-6-喹啉基}-4-哌啶-2-丁炔醯胺

將1.21mg (7.22mmol) 4-哌啶-2-丁炔酸部份溶於100ml THF並於氮氣下冷卻至0℃。加入955μl (8.67mmol) N-甲嗎啉及750μl (5.78mmol) 氯甲酸異丁酯。攪拌40分並加入含840g (2.89mmol) 6-胺基-4-[(3-甲氧苯基)胺基]-3-喹啉甲腈之10ml熱吡啶。2小時後，倒入冰水並加入飽和重碳酸鈉溶液以鹼化。以乙酸乙酯萃取，於硫酸鈉下乾燥並濃縮至少量體積後由矽膠柱層析純化(10%甲醇/乙酸乙酯)，移除目的物中溶劑，真空乾燥可得970mg綠色固體；質譜(電噴，m/e) M+H 440.1。

例 141

6-胺基-4-[(3-甲氧苯基)胺基]-3-喹啉甲腈

將325mg 10% Pd-C於氮氣下加至圓底瓶並覆蓋以165ml乙醇。加入3.29g(10.3mmol) 4-[(3-甲氧苯基)胺基]-6-硝基-3-喹啉甲腈及800μl無水肼並加熱回流。1.5小時後，趁熱濾經Celite，移除溶劑，真空乾燥可得2.876g黃色固體；質譜(電噴，m/e) M+H 291.2。

五、發明說明 (109)

例 142

4-[(3-甲氧苯基) 胺基]-6-硝基-3-噁啉甲腈

將 5g (21.5mmol) 4-氯-6-硝基-3-噁啉甲腈，200ml 乙醇，及 3ml (26mmol) 間甲氧苯胺於氮氣下加熱回流。4.5 小時後移除熱源並加入飽和重碳酸鈉溶液以鹼化。移除溶劑並以乙醇共沸。加入己烷並收集結晶。將固體水洗並真空乾燥。將粗製物 5.94g 溶於 320ml 沸騰乙酸乙酯，攪拌以 Darco，過濾，移除溶劑，並真空乾燥可得 5g 黃桔色固體；質譜 (電噴，m/e)：M+H=291.1。

例 143

N-{4-[(3-氯-4-氟苯基) 胺基]-3-氟基-6-噁啉基}-2-丁炔醯胺

將 336mg (4.00mmol) 2-丁炔酸溶於 20ml THF 並於氮氣下冷卻至 0°C。加入 520 μ l (4.00mmol) 氯甲酸異丁酯及 440 μ l (4.00mmol) N-甲嗎啉並攪拌 10 分。加入 500mg (1.6mmol) 6-胺基-4-[(3-氯-4-氟苯基) 胺基]-3-噁啉甲腈，攪拌 15 分再於 25°C 下攪拌過夜。移除溶劑，水洗，收集固體並真空乾燥。由乙酸乙酯再結晶可得 148mg 黃色固體；質譜 (電噴，m/e) M+H=379.1, 381.1。

例 144

N-{4-[(3-氯-4-氟苯基) 胺基]-3-氟基-6-噁啉基}-2-丙烯醯胺

將 1g (3.20mmol) 6-胺基-4-[(3-氯-4-氟苯基) 胺基]-3-噁啉甲腈溶於 2ml 熱 DMF，加入 12ml THF 並於氮氣下

五、發明說明(110)

冷卻至 0°C。加入 490 μ l (3.52mmol) 三乙胺及 295 μ l (3.52mmol) 丙烯醯氯。15分後移除冰浴，1.5小時後移除溶劑。加入稀重碳酸鈉溶液。收集固體並水洗。由乙酸乙酯再結晶可得 215mg 黃色固體；質譜(電噴，m/e) $M+H=367.1$ ， 369.1 。

例 145

N-{4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-氟基-6-噁啉基}-4-二甲胺基-2-丁烯醯胺

將 1.5g (4.80mmol) 6-胺基-4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-噁啉甲睛溶於 50ml THF，加入 836 μ l (4.80mmol) N,N-二異丙基乙胺，並於氮氣下冷卻至 0°C。加入 500 μ l (4.80mmol) 4-溴-丁-2-烯醯氯，1小時後滴加入 10ml 二甲胺之 THF 2M 溶液 10ml (19mmol)，冷卻至 -78°C。2小時後，加入 5ml (9.5mmol) 二甲胺溶液並回溫至 25°C。1小時後，倒至重碳酸鈉冰水溶液。以乙酸乙酯萃取，將有機層於食鹽水及硫酸鈉下乾燥，縮至少量體積，並由矽膠柱層析純化。以 70% 甲醇/乙酸乙酯溶離，移除目的物中溶劑並真空乾燥可得 427mg 黃色固體；質譜(電噴，m/e) $M+H$ 424.0，426.0。

例 146

N-{4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-氟基-6-噁啉基}-4-二乙胺基-2-丁烯醯胺

將 500 μ l (4.80mmol) 4-溴-丁-2-烯醯氯於氮氣下及 0°C 下加至含 1.5g (4.8mmol) 6-胺基-4-[(3-氯-4-氟苯

五、發明說明 ()

基)胺基]-3-噁啉甲腈及836 μ l (4.8mmol) N, N-二異丙基乙胺之50ml THF。1小時後滴加至1.26ml (24mmol) 二乙胺之THF 11ml, 冷卻至-78℃。加完後移除乾冰浴, 2小時45分後, 倒至重碳酸鈉溶液及冰水。以乙酸乙酯萃取, 將有機層於食鹽水及硫酸鈉下乾燥, 並移除溶劑。由矽膠柱層析純化(35% 甲醇/乙酸乙酯), 移除目的物中溶劑, 真空乾燥可得292mg黃橘色固體; 質譜(電噴, m/e) M+H 452.4, 454.4。

例 147

N-{4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-氟基-6-噁啉基}-4-嗎啉基-2-丁烯醯胺

將500 μ l (4.80mmol) 4-溴-丁-2-烯醯氯於氮氣下及0℃下加至含1.5g (4.8mmol) 6-胺基-4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-噁啉甲腈及836 μ l (4.8mmol) N, N-二異丙基乙胺之50ml THF。1小時後, 於0℃下滴加至2.09ml (24mmol) 嗎啉之THF 10ml。加完後移除冰浴, 3小時後, 倒至重碳酸鈉溶液及冰水。以乙酸乙酯萃取, 將有機層於食鹽水及硫酸鈉下乾燥, 並移除溶劑。由矽膠柱層析純化(12% 甲醇/乙酸乙酯), 移除目的物中溶劑, 真空乾燥可得798mg黃色固體; 質譜(電噴, m/e) M+H 466.4, 468.4。

例 148

N-{4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-氟基-6-噁啉基}-2-嗎啉-4-基甲基-2-丙烯醯胺

五、發明說明 (112)

將 1.37mg (8mmol) 2-嗎啉-4-基甲基-2-丙烯酸部份溶於 50ml THF 並於氮氣下冷卻至 0°C。加入 1.06ml (9.6mmol) N-甲嗎啉及 833 μ l (6.4mmol) 氯甲酸異丁酯。於 0°C 下攪拌 1 小時，加入含 1.0g (3.2mmol) 6-胺基-4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-噁啉甲腈之 5ml 吡啶。於 25°C 下攪拌過夜。倒至冰水及飽和重碳酸鈉溶液，以乙酸乙酯萃取，將有機層於食鹽水及硫酸鈉下乾燥，並移除溶劑至少量體積。由矽膠柱層析純化 (1% 甲醇/乙酸乙酯)，移除目的物中溶劑，真空乾燥可得 139mg 黃桔色固體；質譜 (電噴，m/e) M+H 465.8, 468.0。

例 149

6-胺基-4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-噁啉甲腈

將含 5.36g (15.6 mmol) 之 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-硝基-3-噁啉甲腈，250ml 乙醇及 17.67g (78.2mmol) SnCl₂ 二水合物於氮氣下加熱回流。1.5 小時後移除熱源並加入冰水。以重碳酸鈉溶液以鹼化。攪拌 2 小時後以氯仿萃取。將食鹽水加至分離漏斗以助分層。將有機層攪拌以 Darco 並於硫酸鈉下乾燥。過濾，移除溶劑並真空乾燥可得 4.46g 黃棕色固體；質譜 (電噴，m/e)：M+H 312.9, 315.0。

例 150

4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-硝基-3-噁啉甲腈

將 5g (21.5mmol) 4-氯-6-硝基-3-噁啉甲腈，200ml 乙醇及 3.75g (25.8mmol) 3-氯-4-氟苯胺於氮氣下回流。

五、發明說明 (113)

3.5小時後移除熱源並加入飽和 NaHCO_3 以鹼化。移除溶劑並共沸以乙醇。將粗製物加入己烷，過濾固體，水洗並真空乾燥。溶於 250ml 沸騰乙酸乙酯，攪拌以 Darco 並過濾。移除溶劑並真空乾燥可得 6.036g 黃色固體：質譜 (電噴, m/e): $M+H$ 343.1, 345.1。

例 151

N-{4-[(4-溴苯基) 胺基]-3-氟基-6-噁嗪基}-2-丙烯醯胺

將 500mg (1.47mmol) 6-胺基-4-[(4-溴苯基) 胺基]-3-噁嗪甲腈溶於 1ml 熱 DMF，加入 6ml THF 並於氮氣下冷卻至 0°C 。加入 $226\mu\text{l}$ (1.62mmol) 三乙胺及 $135\mu\text{l}$ (1.62mmol) 丙烯醯氯。15分後移除冰浴。1.5小時後移除溶劑，加入稀釋重碳酸鈉溶液，收集固體並真空乾燥。於乙酸乙酯中煮，收集固體並真空乾燥可得 194mg 黃橘色固體：質譜 (電噴, m/e): $M+H$ 393.1, 395.1。

例 152

6-胺基-4-[(4-溴苯基) 胺基]-3-噁嗪甲腈

將含 3.1g (8.4 mmol) 之 4-[(4-溴苯基) 胺基]-6-硝基-3-噁嗪甲腈，155ml 乙醇及 9.47g (42mmol) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 於氮氣下加熱回流。4小時後移除熱源並加入冰水。以重碳酸鈉溶液以鹼化並攪拌 2 小時。當溶液仍為鹼性時以氯仿萃取，將有機層攪拌以 Darco 並於硫酸鈉下乾燥。過濾，移除溶劑並真空乾燥可得 2.265g 黃棕色固體：質譜 (電噴, m/e): $M+H$ 339.0, 341.0。

例 153

五、發明說明 (114)

4-[(4-溴苯基) 胺基]-6-硝基-3-噁啉甲腈

將含 5 g (21.5 mmol) 之 4-氯-6-硝基-3-噁啉甲腈，200 ml 乙醇及 4.42 g (25.8 mmol) 對溴苯胺於氮氣下加熱回流 3 小時。移除熱源並加入飽和重碳酸鈉溶液以鹼化。移除溶劑並共沸以乙醇。將粗製物加入己烷，過濾固體並風乾。水洗並真空乾燥。於 1.4 L 乙酸乙酯中煮，且當固體未完全溶解時攪拌以 Darco 並過濾。移除溶劑並真空乾燥可得 3.524 g 黃色固體；質譜 (電噴，m/e)：M+H 369.0，370.9。

例 154

N-{3-氟基-4-[(3, 4-二氟苯基) 胺基]-6-噁啉基}-2-丙烯醯胺

將 1 g (3.37 mmol) 6-胺基-4-[(3, 4-二氟苯基) 胺基]-3-噁啉甲腈溶於 2 ml DMF，加入 12 ml THF 並於氮氣下冷卻至 0°C。加入 517 μ l (3.71 mmol) 三乙胺及 310 μ l (3.72 mmol) 丙烯醯氯。15 分後移除冰浴。3.5 小時後移除溶劑，加入稀釋重碳酸鈉溶液，收集固體，水洗並風乾。於乙酸乙酯中煮，收集固體並真空乾燥可得 332 mg 黃色固體；質譜 (電噴，m/e)：M+H 351.1。

例 155

6-胺基-4-[(3, 4-二氟苯基) 胺基]-3-噁啉甲腈

將 4.53 g (13.9 mmol) 之 4-[(3, 4-二氟苯基) 胺基]-6-硝基-3-噁啉甲腈，200 ml 乙醇及 15.72 g (69.4 mmol) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 於氮氣下加熱回流。1.5 小時後移除熱

五、發明說明 (115)

源加入冰水，以重碳酸鈉溶液以鹼化。攪拌2小時並以氯仿萃取，將有機層攪拌以 Darco，於硫酸鈉下乾燥並過濾。移除溶劑並真空乾燥可得 3.66g 黃綠色固體：質譜 (電噴， m/e): $M+H=297.1$ 。

例 156

4-[(3,4-二氟苯基)胺基]-6-硝基-3-喹啉甲腈

將含 5g (21.5 mmol) 之 4-氯-6-硝基-3-喹啉甲腈，250ml 乙醇及 2.55ml (25.8 mmol) 3,4-二氟苯胺於氮氣下加熱回流。3.5 小時後移除熱源並加入飽和重碳酸鈉溶液以鹼化。移除溶劑並共沸以乙醇。將粗製物加入己烷，過濾固體並風乾。水洗並真空乾燥。溶於乙酸乙酯中，攪拌以 Darco，過濾，移除溶劑並真空乾燥可得 5.02g 黃色固體：質譜 (電噴， m/e): $M+H=327.1$ 。

例 157

N-{4-[(3-氯-4-硫苯氧苯基)胺基]-3-氨基-6-喹啉基}-2-丁炔醯胺

將 314mg (3.72 mmol) 2-丁炔酸於氮氣下溶於 THF 40ml。冷卻至 0°C 並加入 409 μ l (3.72 mmol) N-甲嗎啉及 485 μ l (3.72 mmol) 氯甲酸異丁酯並攪拌 10 分。滴加入由 1.00g (2.48 mmol) 6-胺基-4-[(3-氯-4-硫苯氧苯基)胺基]-3-喹啉甲腈溶於 2ml 熱 DMF 所得溶液及 20ml THF。於 0°C 下攪拌 15 分並於 25°C 下攪拌過夜。為完成反應，加入 1.24 mmol 混合酐 (104mg 酸，136 μ l NMM，及 161 μ l 氯甲酸異丁酯) 之 15ml THF。攪拌過夜。移除溶劑，真空乾燥

五、發明說明 (116)

。由乙酸乙酯再結晶，真空乾燥得 284mg 黃桔色固體；
質譜 (電噴， m/e) $M+H=469.2$ ， 471.2 。

例 158

6-胺基-4-[(3-氯-4-硫苯氧基)胺基]-3-噁啉甲腈

將含 6.753g (15.6 mmol) 之 4-[(3-氯-4-硫苯氧基)胺基]-6-硝基-3-噁啉甲腈，250ml 乙醇及 17.66g (78 mmol) $SnCl_2$ 二水合物於氮氣下加熱回流。2 小時後移除熱源，加入大量冰水並以碳酸鈉溶液鹼化。攪拌 2 小時，當溶液為鹼性時以氯仿萃取。將有機層攪拌以 Darco，於硫酸鈉下乾燥，過濾，移除溶劑並真空乾燥可得 5.996g 黃棕色固體：質譜 (電噴， m/e)： $M+H=403.1$ ， 405.1 。

例 159

4-[(3-氯-4-硫苯氧基)胺基]-6-硝基-3-噁啉甲腈

將含 5g (21.5 mmol) 之 4-氯-6-硝基-3-噁啉甲腈，250ml 乙醇及 6.07g (25.8 mmol) 3-氯-4-硫苯氧基胺於氮氣下加熱回流。8 小時後移除熱源並加入飽和重碳酸鈉溶液以鹼化，移除溶劑並共沸以乙醇。將粗製物加入己烷，過濾固體。水洗並真空乾燥。溶於 400ml 乙酸乙酯中，攪拌以 Darco 並過濾。移除溶劑並於己烷煮以移除過多苯胺。真空乾燥可得 6.9g 紅色固體：質譜 (電噴， m/e)： $M+H=433.1$ ， 435.1 。

例 160

N-{3-氯基-4-[(3-氯苯基)胺基]-6-噁啉基}-2-丙烯鹽胺

五、發明說明(117)

將 729 mg (2.56 mmol) 6-胺基-4-[(3-氟苯基)胺基]-3-噁啉甲腈溶於 2 ml 熱 DMF。加入 12 ml THF 並於氮氣下冷卻至 0°C。加入 392 μ l (2.81 mmol) 三乙胺及 234 μ l (2.81 mmol) 丙烯醯氯。15 分後移除冰浴並於 2 小時後移除溶劑。水洗並收集固體。由乙酸乙酯再結晶，真空乾燥得 318 mg 黃色固體；質譜(電噴，m/e) M+H=340.1。

例 161

N-{3-氟基-4-[(3-氟苯基)胺基]-6-噁啉基}-4-哌啶基-2-丁炔醯胺

將 1.46 g (8.75 mmol) 4-哌啶基-2-丁炔酸部份溶於 THF 100 ml，於氮氣下冷卻至 0°C。加入 1.16 ml (10.5 mmol) N-甲嗎啉及 91 μ l (7 mmol) 氯甲酸異丁酯並攪拌 30 分。加入含 1.00 g (3.5 mmol) 6-胺基-4-[(3-氟苯基)胺基]-3-噁啉甲腈之 8 ml 吡啶。3.5 小時後倒至冰浴並以飽和重碳酸鈉溶液鹼化。以乙酸乙酯萃取，將有機層於硫酸鎂下乾燥，並移除溶劑至少量體積。由矽膠柱層析純化(7% 甲醇/乙酸乙酯)。移除目的物中溶劑，真空乾燥可得 1.008 g 摻白色固體；質譜(電噴，m/e)：435.0。

例 162

6-胺基-4-[(3-氟苯基)胺基]-3-噁啉甲腈

將 100 mg 10% Pd-C 於氮氣下加至圓底瓶並覆蓋以 50 ml 乙醇。加入 1 g (3.17 mmol) 4-[(3-氟苯基)胺基]-6-硝基-3-噁啉甲腈及 250 μ l (7.39 mmol) 無水肼並加熱回流。2 小時後移除熱源並趁熱濾經 Celite。移除溶劑，真空乾

五、發明說明 (118)

燥可得 887 mg 黃色固體：質譜 (電噴, m/e) $M+H=282.2$ 。

例 163

4-[(3-氟苯基)胺基]-6-硝基-3-喹啉甲腈

將含 5 g (21.5 mmol) 之 4-氯-6-硝基-3-喹啉甲腈, 200 ml 乙醇及 3.04 g (25.8 mmol) 3-胺苯氰加熱回流。3.5 小時後移除熱源並加入飽和重碳酸鈉溶液以鹼化。移除溶劑並風乾。將粗製物加入己烷並收集固體。水洗並真空乾燥。於大量乙酸乙酯中煮, 收集固體並真空乾燥可得 5.15 g 黃棕色固體：質譜 (電噴, m/e): 316.0。

例 164

N-{3-氟基-4-[(3-乙炔苯基)胺基]-6-喹啉基}-2-丁炔醯胺

將 370 mg (4.4 mmol) 2-丁炔酸於氮氣下溶於 THF 20 ml, 冷卻至 0°C。加入 484 μ l (4.4 mmol) N-甲嗎啉及 572 μ l (4.4 mmol) 氯甲酸異丁酯並攪拌 10 分。加入含 500 mg (1.76 mmol) 6-胺基-4-[(3-乙炔苯基)胺基]喹啉-3-甲腈之 1 ml DMF 及 10 ml THF。15 分後移除冰浴並於 25°C 下攪拌過夜。移除溶劑, 加入水, 收集固體並真空乾燥。於乙酸乙酯中煮, 收集固體並真空乾燥可得 494 mg 黃色固體：質譜 (電噴, m/e): $M+H=350.9$ 。

例 165

N-{3-氟基-4-(3-乙炔苯基)胺基]-6-喹啉基}-2-丙烯醯胺

將 1 g (3.52 mmol) 6-胺基-4-[(3-乙炔苯基)胺基]-3-喹啉甲腈溶於 2 ml 熱 DMF, 加入 12 ml THF 並於氮氣下冷

五、發明說明 (119)

卻至 0°C。加入 539 μ l (3.87 mmol) 三乙胺及 322 μ l (3.87 mmol) 丙烯醯氯。15分後移除冰浴，1.5小時後移除溶劑。加入水，收集固體並風乾過夜。由乙酸乙酯再結晶，真空乾燥得 302 mg 桔色固體；質譜(電噴，m/e)：339.1。

例 166

N-{3-氟基-4-[(3-乙炔苯基)胺基]-6-咪啉基}4-哌啶基}-2-丁炔醯胺

將 1.03 g (6.16 mmol) 4-哌啶基 2-丁炔酸部份溶於 THF 70 ml，於氮氣下冷卻至 0°C。加入 812 μ l (7.38 mmol) N-甲嗎啉及 640 μ l (4.92 mmol) 氯甲酸異丁酯。攪拌 30 分，加入含 0.7 g (2.46 mmol) 6-胺基-4-[(3-乙炔苯基)胺基]-3-咪啉甲腈之 5 ml 吡啶。1小時後倒至冰浴並以飽和重碳酸鈉溶液鹼化。以乙酸乙酯萃取，將有機層於硫酸鈉下乾燥，移除溶劑至少量體積，並通以矽膠柱層析純化(8% 甲醇/乙酸乙酯)。移除目的物中溶劑，真空乾燥可得 641 mg 黃橘色固體；質譜(電噴，m/e)：M+H=434.2。

例 167

6-胺基-4-[(3-乙炔苯基)胺基]-3-咪啉甲腈

將 2 g (6.36 mmol) 之 4-[(3-乙炔苯基)胺基]-6-硝基-3-咪啉甲腈，100 ml 乙醇及 7.19 g (31.8 mmol) SnCl_2 二水合物於氮氣下加熱回流。3.5小時後移除熱源並加入冰水。以重碳酸鈉溶液鹼化並攪拌 2 小時。以氯仿萃取。將有機層攪拌以 Darco，於硫酸鈉下乾燥，過濾，

五、發明說明 (120)

移除溶劑並真空乾燥可得 1.737g 黃棕色固體：質譜 (電噴， m/e)：M+H=285.2。

例 168

4-[(3-乙炔苯基)胺基]-6-硝基-3-咪啉甲腈

將含 5g (21.5 mmol) 之 4-氯-6-硝基-3-咪啉甲腈，200ml 乙醇及 3.82g (32.6 mmol) 3-乙炔苯胺於氮氣下加熱回流。3.5 小時後移除熱源並加入飽和重碳酸鈉溶液以鹼化，移除溶劑並共沸以乙醇。將粗製物加入己烷，收集固體。水洗並真空乾燥。溶於乙酸乙酯中，攪拌以 Darco 並過濾，移除溶劑並真空乾燥可得 4.544g 黃色固體：質譜 (電噴， m/e)：M+H=315.1。

例 169

N-{4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-咪啉基}4-哌啶基-2-丁炔醯胺

將 1.23g (7.37 mmol) 4-哌啶基-2-丁炔酸部份溶於 THF 40ml，於氮氣下冷卻至 0°C。加入 973 μ l (8.4 mmol) N-甲嗎啉及 768 μ l (5.9 mmol) 氯甲酸異丁酯。攪拌 10 分，加入含 1g (2.95 mmol) 6-胺基-4-[(3-溴苯基)胺基]-3-咪啉甲腈之 2ml DMF 及 10ml THF。15 分後移冰浴，5 小時後加入至少 2.95 mmol 混合酐 (0.493g 酸，487 μ l NMM，及 384 μ l 氯甲酸異丁酯)，於 25°C 下攪拌過夜。移除溶劑，加入水並收集固體。於乙酸乙酯中煮並收集固體。溶於 20% 甲醇/氯仿並被覆以 5g 矽膠。通以驟層析純化 (20% 甲醇/乙酸乙酯)，移除目的物中溶劑，真空乾燥

五、發明說明 (121)

可得 122 mg 棕色固體：質譜 (電噴, m/e): $M+H=488.0$,
489.9。

例 170

N-{4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氟基-6-喹啉基}4-二丙胺基-2-丁炔醯胺

將 1.28 g (7.0 mmol) 4-二丙胺基-2-丁炔酸部份溶於 THF 100 ml, 於氮氣下冷卻至 0°C。加入 974 μ l (8.85 mmol) N-甲嗎啉及 768 μ l (5.9 mmol) 氯甲酸異丁酯並攪拌 30 分。加入 1 g (2.95 mmol) 6-胺基-4-[(3-溴苯基)胺基]-3-喹啉甲腈之 8 ml 吡啶。2 小時後加冰水以中止反應並以乙酸乙酯萃取。將有機層於硫酸鎂下乾燥, 移除溶劑至少量體積, 並通以矽膠柱層析純化 (乙酸乙酯)。移除目的物中溶劑, 真空乾燥可得 764 mg 黃色固體: 質譜 (電噴, m/e): $M+H=504$, 506.4。

例 171

N-{4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氟基-6-喹啉基}-2-嗎啉-4-基甲基-2-丙烯醯胺

將 1.26 g (7.37 mmol) 2-嗎啉-4-基甲基-2-丙烯酸部份溶於 40 ml THF, 於氮氣下冷卻至 0°C。加入 810 μ l (7.37 mmol) N-甲嗎啉及 950 μ l (7.37 mmol) 氯甲酸異丁酯。攪拌 10 分, 加入 1 g (2.95 mmol) 6-胺基-4-[(3-溴苯基)胺基]-3-喹啉甲腈之 2.5 ml DMF 及 20 ml THF。2 小時後移除溶劑, 加入水, 收集固體並真空乾燥。由乙酸乙酯再結晶並真空乾燥可得 334 mg 黃桔色固體: 質譜

五、發明說明 (122)

(電噴, m/e): $M+H=492.0, 494.3$ 。

例 172

N-{4-[(3-溴-4-氟苯基)胺基]-3-氟基-6-咪唑基}-4-二甲胺基-2-丁烯醯胺

混合 $386 \mu l$ ($2.25 mmol$) 4-溴-丁-2-烯酸三甲矽烷酯, $10 ml$ 二氯甲烷, $294 \mu l$ ($3.38 mmol$) 草醯氯及二滴 DMF 可得 $2.25 mmol$ 5-溴-丁-2-烯醯氯。當形成氣泡後, 移除溶劑並溶於 $10 ml$ THF。於氮氣冷卻至 $0^\circ C$ 下加至 $800 mg$ ($2.25 mmol$) 6-胺基-4-[(3-溴-4-氟苯基)胺基]-3-咪唑甲腈, $50 ml$ THF, 及 $392 \mu l$ ($2.25 mmol$) N, N-二異丙基乙胺。1小時後, 於 $-78^\circ C$ 下滴加至 $5.62 ml$ $2.0 M$ 二甲胺之 THF ($11.2 mmol$)。加完後移除乾冰浴。2小時後倒至重碳酸鈉冰水溶液, 以乙酸乙酯萃取, 將有機層於硫酸鈉下乾燥, 並移除溶劑至少量體積。由矽膠柱層析純化 (50% 甲醇/乙酸乙酯)。移除目的物中溶劑, 真空乾燥可得 $386 mg$ 黃色固體: 質譜 (電噴, m/e): $M+H=467.9, 469.9$ 。

例 173

N-{4-[(3-溴-4-氟苯基)胺基]-3-氟基-6-咪唑基}-4-二乙胺基-2-丁烯醯胺

混合 $386 \mu l$ ($2.25 mmol$) 4-溴-丁-2-烯酸三甲矽烷酯, $10 ml$ 二氯甲烷, $294 \mu l$ ($3.38 mmol$) 草醯氯及二滴 DMF 可得 $2.25 mmol$ 5-溴-丁-2-烯醯氯。當形成氣泡後, 移除溶劑並溶於 $10 ml$ THF。於氮氣冷卻至 $0^\circ C$ 下加至 $800 mg$

五、發明說明 (125)

真空乾燥可得 554mg 褐色固體：質譜 (電噴, m/e): $M+H=$
398.0, 399.8。

例 177

7-乙氧基-4-[(3-羥基-4-甲基)胺基]-6-甲氧基-3-喹
啉甲腈

將 0.5g (1.9 mmol) 之 4-氯-7-乙氧基-6-甲氧基-3-喹
啉甲腈, 30ml 乙醇及 281mg (2.28mmol) 3-羥基-4-甲基
胺於氮氣下加熱回流。移除熱源並加入飽和重碳酸鈉溶
液以鹼化。移除溶劑, 加入己烷。收集固體, 水洗並真
空乾燥可得 364mg 慘白色固體：質譜 (電噴, m/e): $M+H=$
349.9。

例 178

4-氯-7-乙氧基-6-甲氧基-3-喹啉甲腈

於氮氣下混合 122mg (0.5mmol) 7-乙氧基-1, 4-二氯
-6-甲氧基-4-氯-3-喹啉甲腈及 2ml 二氯甲烷並維持於
25°C。加入 218 μ l (2.5mmol) 草酸氯及 10 μ l (0.125
mmol) DMF。攪拌過夜, 以氯仿稀釋並攪拌以飽和重碳
酸鈉溶液以鹼化。分離有機層, 於硫酸鎂下乾燥, 移除
溶劑並真空乾燥可得 117mg 褐色固體：質譜 (電噴, m/e)
: $M+H=262.8$, 264.8。

例 179

7-乙氧基-1, 4-二氯-6-甲氧基-4-氯-3-喹啉甲腈

將 54ml (135mmol) 正丁鋰加至 150ml THF 並於氮氣下
冷卻至 -78°C。於 20 分內滴加入 7.05ml (135mmol) 乙腈

五、發明說明 (12b)

之 200ml THF。攪拌 15 分並於 20 分內滴加入 17.99g (64.2 mmol) 4-乙氧基-5-甲氧基-2-(二甲胺亞甲胺基)苄酸甲酯之 150ml THF。於 -78°C 下攪拌 30 分。加入 11ml (193 mmol) 乙酸並逐漸回溫至 25°C。2.5 小時後，移除溶劑，加入水，收集固體並真空乾燥可得 13.025g 黃色固體：質譜 (電噴，m/e)：M+H=245.2。

例 180

4-乙氧基-5-甲氧基-2-(二甲胺亞甲胺基)苄酸甲酯

將 15.056g (66.9mmol) 2-胺基-4-乙氧基-5-甲氧基-苄酸甲酯及 14.1ml (100mmol) N, N-二甲基甲醯胺二甲縮醛於氮氣下加熱至 100°C。4.5 小時後加入 4.7ml (33.3 mmol) DMF/DMA 且於 5 小時後移除熱源。移除溶劑，與甲苯共沸，真空乾燥可得 18.211g 灰棕色固體：質譜 (電噴，m/e) M+H=281.3。

例 181

2-胺基-4-乙氧基-5-甲氧基苄酸甲酯

將 24.11g (94.5mmol) 4-乙氧基-5-甲氧基-2-硝基苄酸甲酯，15.81g (283mmol) 鐵粉，25.28g (472mmol) 氯化銨，135ml 水及 350ml 甲醇於氮氣下加熱回流。3 小時及 5.5 小時加入同量之鐵粉及氯化銨。6.5 小時後移除熱源，加入乙酸乙酯及飽和重碳酸鈉溶液，濾經 Celite 並分層。將有機層以飽和重碳酸鈉溶液洗，於硫酸鎂下乾燥，移除溶劑並真空乾燥可得 17.594g 粉紅色固體：質譜 (電噴，m/e)：M+H=226.2。

五、發明說明 (127)

例 182

4-乙氧基-5-甲氧基-2-硝基苯酸甲酯

將 5g (23.7mmol) 4-乙氧基-3-甲氧基苯酸甲酯於氮氣下溶於 25ml 乙酸，於 30 分內滴加入 6.1ml (95.1mmol) 69% 硝酸。加熱至 50°C 1.5 小時後倒入冰浴。萃取以氯仿。將有機層以稀 NaOH 洗並過濾以硫酸鎂。蒸除溶劑並真空乾燥可得 5.268g 慘白色固體：質譜 (電噴，m/e)：M+H=255.8。

例 183

4-乙氧基-3-甲氧基苯酸甲酯

於含異香草酸甲酯 (25g, 137mmol)，碳酸鉀 (38.87g, 274mmol)，500ml DMF，及 16.5ml (206mmol) 乙基碘於氮氣下加熱至 100°C。2.5 小時後冷卻並移除固體。移除溶劑並於水及二氯甲烷萃取。移除溶劑並真空乾燥可得 25.85g 白色固體：質譜 (EI m/e)：M=210.0。

例 184

N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-氟基-6-咪唑基]-4-二甲胺基-(Z)-2-丁烯醯胺

將 0.05g (0.118mmol) N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-氟基-6-咪唑基]-4-二甲胺基-2-丁烯醯胺及 6mg Lindlar 觸媒於 10ml 甲醇及室溫下氫化過夜。濾經 Celite 床。移除溶劑並以薄層層析純化 (30% 甲醇 / 乙酸乙酯)。乾燥可得 0.018g (36%) 淡黃色固體：HRMS m/z 423.1270 (M⁺)。

五、發明說明 (128)

例 185

N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-氟基-6-噁嗪基]-4-甲
氧基-(Z)-2-丁烯醯胺

將 0.05 g (0.118 mmol) N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-
3-氟基-6-噁嗪基]-4-甲氧基-2-丁炔醯胺及 6 mg Lindlar
觸媒於 15 ml 甲醇及室溫下氫化 5.5 小時。濾經 Celite 床
。移除溶劑可得 0.05 g (99.7%) 黃色固體：HRMS m/z
410.0928 (M^+)。

例 186

4-[[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氟基-6-噁嗪基]胺基]-2-
亞甲基-4-氧-丁酸

將分解烏頭酐 (0.14 g, 1.25 mmol) 於氮氣下分批加至
0.1 g (0.3 mmol) 6-胺基-4-[(3-溴苯基)胺基]-3-噁嗪
甲晴之 2 ml 乙酸乙酯。於室溫下攪拌過夜，將反應液加
至冰水及己烷。收集產物，以水，乙醚及己烷洗，真空
乾燥可得 0.09 g (68%) 黃棕色固體：ESMS m/z 451.2
($M+H^+$)。

例 187

N-{4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氟基-6-噁嗪基}-4-二乙胺
基-2-丁炔醯胺

將氯甲酸異丁酯 (0.261 g, 1.91 mmol) 於氮氣下滴加
至 4-二乙胺基-2-丁炔酸 (0.456 g, 2.94 mmol) 及 N-甲嗎
啉 (0.294 g, 2.94 mmol) 之 50 ml 四氫呋喃冰水溶液。攪拌
30 分，滴加入 0.5 g (1.47 mmol) 6-胺基-4-[(3-溴苯基)

五、發明說明 (129)

胺基]-咪唑甲睛之 3ml 吡啶，於 0℃ 下攪拌 2 小時。加入冰水中止反應，倒至飽和重碳酸鈉溶液及食鹽水，並以乙酸乙酯萃取。濃縮乙酸乙酯層，並以薄層層析純化 (15% 甲醇 / 乙酸乙酯)，收集產物，真空乾燥可得 0.2 g (28.5%) 淡綠黃色固體：ESMS m/z 476.2, 478.2 ($M+H^+$)；熔點 133-135℃。

例 188

N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氟基-6-咪唑基]-4-(N-乙哌啶基)-2-丁炔醯胺

將氯甲酸異丁酯 (0.785 g, 5.75 mmol) 於氮氣下滴加至 4-(N-乙哌啶基)-2-丁炔酸 (1.75 g, 8.85 mmol) 及 N-甲嗎啉 (1.3453 g, 13.3 mmol) 之 50 ml 四氫呋喃冰水溶液。攪拌 30 分，滴加入 1.5 g (4.42 mmol) 6-胺基-4-[(3-溴苯基)胺基]-咪唑甲睛之 10 ml 吡啶，於 0℃ 下攪拌 2 小時。加入冰水中止反應，倒至飽和重碳酸鈉溶液及食鹽水，並以乙酸乙酯萃取。濃縮乙酸乙酯層，並以層析純化。收集產物，真空乾燥可得 1.07 g (46%) 淡棕色固體：ESMS m/z 517.1, 519.1 ($M+H$)⁺；熔點 161℃ (分解)。

例 189

N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-氟基-6-咪唑基]-4-二乙胺基-2-丁炔醯胺

將氯甲酸異丁酯 (0.061 g, 0.448 mmol) 於氮氣下滴加至 4-二乙胺基-2-丁炔酸 (0.104 g, 0.672 mmol) 及 N-甲嗎啉 (0.068 g, 0.672 mmol) 之 10 ml 四氫呋喃冰水溶液。攪

五、發明說明 (130)

拌30分，滴加入1.0g (0.32mmol) 6-胺基-4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-吡啶甲腈之1.5ml吡啶，於0℃下攪拌1.5小時。加入冰水中止反應，倒至飽和重碳酸鈉溶液及食鹽水，並以乙酸乙酯萃取。濃縮乙酸乙酯層，並以薄層層析純化(15%甲醇/乙酸乙酯)。收集產物，真空乾燥可得0.046g (32%) 淡棕色固體；ESMS m/z 450.2 ($M+H^+$)；熔點117-120℃。

例 190

N-{4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氯基-6-吡啶基}-4-(N-甲哌
吡基)-2-丁炔醯胺

將氯甲酸異丁酯(0.785g, 5.75mmol)於氮氣下滴加至4-(N-甲哌吡基)-2-丁炔酸(1.65g, 8.85mmol)及N-甲嗎啉(1.36g, 13.3mmol)之10ml四氫呋喃冰水溶液。攪拌30分，滴加入1.5g (4.42mmol) 6-胺基-4-[(3-溴苯基)胺基]-吡啶甲腈之10ml吡啶，於0℃下攪拌2小時。加入冰水中止反應，倒至飽和重碳酸鈉溶液及食鹽水，並以乙酸乙酯萃取。濃縮乙酸乙酯層，並以薄層層析純化(15%甲醇/乙酸乙酯)。收集產物，真空乾燥可得0.37g (16%) 黃色固體；ESMS m/z 503, 505 ($M+H^+$)；熔點190℃(分解)。

例 191

N-{4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氯基-6-吡啶基}-4-(N-異
丙基-N-甲胺基)-2-丁炔醯胺

將氯甲酸異丁酯(0.785g, 5.75mmol)於氮氣下滴加至

五、發明說明 (131)

4-(N-異丙基-N-甲胺基)-2-丁炔酸 (1.4 g, 8.84 mmol) 及 N-甲嗎啉 (0.94 g, 9.3 mmol) 之 80 ml 四氫呋喃冰水溶液。攪拌 30 分，滴加入 1.5 g (4.42 mmol) 6-胺基-4-[(3-溴苯基)胺基]-吡啶甲腈之 15 ml 吡啶，於 0℃ 下攪拌 2 小時。加入冰水中止反應，倒至飽和重碳酸鈉溶液及食鹽水，並以乙酸乙酯萃取。濃縮乙酸乙酯層，並以驟層析純化。收集產物，真空乾燥可得 0.65 g (31%) 紅棕色固體：ESMS m/z 476, 478 (M+H⁺)；熔點 124-126℃。

例 192

N-{4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氟基-6-吡啶基}-4-二異丙胺基-2-丁炔醯胺

將氯甲酸異丁酯 (0.785 g, 5.75 mmol) 於氮氣下滴加至 4-二異丙胺基-2-丁炔酸 (1.65 g, 8.85 mmol) 及 N-甲嗎啉 (0.94 g, 9.3 mmol) 之 100 ml 四氫呋喃冰水溶液。攪拌 30 分，滴加入 1.5 g (4.42 mmol) 6-胺基-4-[(3-溴苯基)胺基]-吡啶甲腈之 15 ml 吡啶，於 0℃ 下攪拌 2 小時。加入冰水中止反應，倒至飽和重碳酸鈉溶液及食鹽水，並以乙酸乙酯萃取。濃縮乙酸乙酯層，並以驟層析純化。收集產物，真空乾燥可得 1.08 g (48%) 淡棕色固體：ESMS m/z 504.1, 506.1 (M+H⁺)；熔點 130℃ (分解)。

例 193

N-{4-[(3-氟-4-氟苯基)胺基]-3-氟基-6-吡啶基}-4-二甲胺基-2-丁炔醯胺

將氯甲酸異丁酯 (0.85 g, 6.2 mmol) 於氮氣下滴加至 4-

五、發明說明 (132)

二甲胺基-2-丁炔酸 (1.85 g, 14.4 mmol) 及 N-甲嗎啉 (1.5 g, 14.8 mmol) 之 100 ml 四氫呋喃冰水溶液。攪拌 30 分，滴加入 1.5 g (4.79 mmol) 6-胺基-4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-吡啶甲腈之 15 ml 吡啶。於 0°C 下攪拌 2 小時。加入冰水中止反應，倒至飽和重碳酸鈉溶液及食鹽水，並以乙酸乙酯萃取。濃縮乙酸乙酯層，並以驟層析純化。收集產物，真空乾燥可得 0.47 g (23%) 紅棕色固體：ESMS m/z 422.0 (M+H⁺)；熔點 225°C (分解)。

例 194

N-{4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-氟基-6-吡啶基}-4-甲氧基-2-丁炔醯胺

將氯甲酸異丁酯 (0.85 g, 6.2 mmol) 於氮氣下滴加至 4-甲氧基-2-丁炔酸 (1.1 g, 9.6 mmol) 及 N-甲嗎啉 (1.02 g, 10 mmol) 之 100 ml 四氫呋喃冰水溶液。攪拌 30 分，滴加入 1.5 g (4.79 mmol) 6-胺基-4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-吡啶甲腈之 15 ml 吡啶，於 0°C 下攪拌 3 小時。加入冰水中止反應，倒至飽和重碳酸鈉溶液及食鹽水，並以乙酸乙酯萃取。濃縮乙酸乙酯層，並以驟層析純化。收集產物，真空乾燥可得 0.73 g (37%) 淡黃棕色固體：ESMS m/z 409 (M+H⁺)；熔點 170-171°C。

例 195

4-[(3-溴-4-氟苯基)胺基]-6-硝基-3-吡啶甲腈

將 3.8 g (16.33 mmol) 4-氯-6-硝基-3-吡啶甲腈及 3.7 g (20 mmol) 3-溴-4-氟苯胺之 200 ml 乙醇回流 3 小時。蒸除

五、發明說明 (133)

溶劑，將殘渣溶於乙酸乙酯並以重碳酸鈉溶液洗。收集產物可得淡黃色固體 6.5 g (71%) : ESMS m/z 387.3, 389.2 ; 熔點 269-270°C (分解)。

例 196

6-胺基-7-[(3-溴-4-氟苯基)胺基]-3-喹甲腈

將 8 g (20.67 mmol) 4-[(3-溴-4-氟苯基)胺基]-6-硝基-3-喹啉甲腈，4 g (72.35 mmol) 鐵粉及 8.9 g (165.36 mmol) 氯化銨於 240 ml 甲醇及水 (2:1) 回流 4 小時。趁熱過濾並以甲醇及水洗。冷卻濾液可得產物沈澱。收集產物並真空乾燥可得 5.8 g (79%) 黃棕色固體 : ESMS m/z 356.8, 358.8 ; 熔點 210-212°C。

例 197

N-{4-[(3-溴-4-氟苯基)胺基]-3-氟基-6-喹啉基}-4-二甲胺基-2-丁炔醯胺

將氯甲酸異丁酯 (0.373 g, 2.73 mmol) 於氮氣下滴加至 4-二甲胺基-2-丁炔酸 (0.8 g, 6.3 mmol) 及 N-甲嗎啉 (0.658 g, 6.5 mmol) 之 80 ml 四氫呋喃冰水溶液。攪拌 30 分，滴加入 10.65 g (2.1 mmol) 6-胺基-4-[(3-溴-4-氟苯基)胺基]-3-喹啉甲腈之 10 ml 吡啶，於 0°C 下攪拌 2.5 小時。加入冰水中止反應，倒至飽和重碳酸鈉溶液及食鹽水，並以乙酸乙酯萃取。濃縮乙酸乙酯層，並以驟層析純化。收集產物，真空乾燥可得 0.33 g (33%) 黃色固體 : ESMS m/z 465.9, 467.9 ($M+H^+$) ; 熔點 228-231°C。

例 198

五、發明說明 (134)

4-二甲胺基-丁-2-烯酸 [4-[(3-溴苯胺基)-3-氟基-7-甲氧基-咪啉-6-基]-醯胺]

將 1.9 g (5.1 mmol) 4-[(3-溴苯基)胺基]-7-甲氧基-6-胺基-3-咪啉甲腈及 5.3 ml (31 mmol) Hunig 氏鹼之 110 ml 無水 THF，於 0°C 攪拌下滴加入 5.7 g (31 mmol) 4-溴巴豆醯氯之 THF 溶液。攪拌 30 分。加入 100 ml 飽和氯化鈉溶液，並以乙酸乙酯萃取。將乙酸乙酯層於硫酸鈉下乾燥，於 0°C 下滴加至 40 ml 二甲胺溶液 (2M 於 THF)。攪拌 30 分。倒至稀釋重碳酸鈉溶液。分離有機層並於硫酸鈉下乾燥。層析可得 1.4 g 固體：質譜 (電噴，m/e)：M+H 480.0 及 481.9。

例 199

4-二乙胺基-丁-2-烯酸 [4-[(3-溴苯胺基)-3-氟基-7-甲氧基-咪啉-6-基]-醯胺]

將 0.5 g (1.36 mmol) 4-[(3-溴苯基)胺基]-7-甲氧基-6-胺基-3-咪啉甲腈及 0.48 ml (2.7 mmol) Hunig 氏鹼之 50 ml 無水 THF，於 0°C 攪拌下滴加入 0.5 g (2.7 mmol) 4-溴巴豆醯氯之 THF 溶液。攪拌 30 分。於 0°C 攪拌下滴加入 4.2 ml (40.8 mmol) 二乙胺基之 50 ml THF。攪拌 30 分。倒至稀釋重碳酸鈉溶液。分離有機層並於硫酸鈉下乾燥。層析可得 0.2 g 白色固體：質譜 (電噴，m/e)：M+H 508.1, 510.8。

例 200

4-嗎啉-4-基-丁-2-烯酸 [4-[(3-溴苯胺基)-3-氟基-7-

五、發明說明 (125)

甲氧基-喹啉-6-基]-醯胺

將 0.69 g (1.87 mmol) 4-[(3-溴苯基)胺基]-7-甲氧基-6-胺基-3-喹啉甲腈及 0.98 ml (5.3 mmol) Hunig 氏鹼之 50 ml 無水 THF，於 0°C 攪拌下滴加入 0.86 g (5 mmol) 4-溴巴豆醯氯之 THF 溶液。攪拌 30 分，於 0°C 攪拌下滴加至 4.89 ml (56 mmol) 吡啶之 50 ml THF。攪拌 30 分。倒至稀釋重碳酸鈉溶液。分離有機層並於硫酸鈉下乾燥。層析可得 0.38 g 灰色固體：質譜(電噴，m/e)：M+H 521.9, 523.8。

例 201

4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-硝基-喹啉-3-甲腈

將 4.4 g (16.7 mmol) 4-氯-7-甲氧基-6-硝基-3-喹啉甲腈及 2.67 g (18.3 mmol) 3-氯-4-氟苯胺之 110 ml 甲氧乙醇於氮氣下回流 4 小時。以乙酸乙酯稀釋並以重碳酸鈉溶液及氯化鈉溶液洗。將有機層於硫酸鈉下乾燥並真空蒸除溶劑。由矽膠柱層析(乙酸乙酯/甲醇)純化可得 3 g 黃色固體：質譜(電噴，m/e)：372.9。

例 202

6-胺基-4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-甲氧基-喹啉-3-甲腈

將 4.88 g (13 mmol) 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基-6-硝基-喹啉-3-甲腈，5.2 g (97.5 mmol) 氯化銨，及 3.3 g (58.5 mmol) 鐵於 60 ml 水及 60 ml 甲醇中攪拌回流 4.5 小時。以 500 ml 熱乙酸乙酯稀釋並趁熱過濾此溶液。將濾液以飽和氯化鈉溶液洗，將有機層於硫酸鈉下乾燥

五、發明說明 (續)

。移除溶劑並由矽膠柱層析(乙酸乙酯/甲醇)純化可得
3.38g 黃色固體：質譜(電噴, m/e): $M+H$ 343.4。

例 203

4-二甲胺基-丁-2-烯酸 [4-[(3-氯-4-氟苯胺基)-3-氟基
-7-甲氧基-吡啶-6-基]-醯胺]

將 1.08g (3.1mmol) 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲
氧基-6-胺基吡啶-3-甲腈及 1.7ml (9.7mmol) Hunig 氏
鹼之 30ml 無水 THF, 於 0°C 攪拌下滴加入 1.99g (9.3mmol)
4-溴巴豆醯氯之 THF 溶液。於氮氣及 0°C 下攪拌 30 分。加
入 50ml 飽和氯化鈉溶液, 並以乙酸乙酯萃取。將乙酸乙
酯層於硫酸鈉下乾燥, 於 0°C 下滴加至 31ml 二甲胺溶液
(2M 於 THF)。於室溫下攪拌 60 分。倒至稀釋重碳酸鈉溶
液。分離有機層並層析可得 0.86g 白色固體：質譜(電噴
, m/e): 。

例 204

4-二乙胺基-丁-2-烯酸 [4-[(3-氯-4-氟苯胺基)-3-氟基
-7-甲氧基-吡啶-6-基]-醯胺]

將 1.1g (3.2mmol) 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲
氧基-6-胺基-3-吡啶甲腈及 2.24ml (12.8mmol) Hunig
氏鹼之 40ml 無水 THF, 於 0°C 攪拌下滴加入 2.34g (12.8
mmol) 4-溴巴豆醯氯之 THF 溶液。於 0°C 攪拌 30 分, 加入
50ml 飽和氯化鈉溶液, 並以乙酸乙酯萃取。將乙酸乙酯
層於硫酸鈉下乾燥, 於 0°C 下滴加至 6.6ml (64mmol) 二
乙胺之 5ml THF。於 0°C 攪拌 60 分。倒至稀釋重碳酸鈉溶

五、發明說明(132)

液。分離有機層並於硫酸鈉下乾燥。層析並再結晶可得 0.62g 白色固體：質譜(電噴, m/e): M+H 482.0。

例 205

4-嗎啉-4-基-丁-2-烯酸[4-[(3-氯-4-氟苯胺基)-3-氟基-7-甲氧基-噁啉-6-基]-醯胺

將 1.2g (3.5mmol) 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基-6-胺基-噁啉-3-甲腈及 2.44ml (14mmol) Hunig 氏鹼之 50ml 無水 THF, 於 0°C 攪拌下滴加入 2.57g (14mmol) 4-溴巴豆醯氯之 THF 溶液。於 0°C 攪拌 60 分, 加入 50ml 飽和氯化鈉溶液, 並以乙酸乙酯萃取。將乙酸乙酯層於硫酸鈉下乾燥, 於 0°C 下滴加至 4.58ml (52.5mmol) 嗎啉之 5ml THF。於 0°C 下攪拌過夜。倒至稀釋重碳酸鈉溶液。分離有機層並於硫酸鈉下乾燥。層析可得 0.83g 摻白色固體：質譜(電噴, m/e): M+H 496.0。

例 206

4-(3-溴-4-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-硝基-噁啉-3-甲腈

將 3.52g (9.7mmol) 4-氯-7-甲氧基-6-硝基-3-噁啉甲腈及 2.0g (10.7mmol) 3-溴-4-氟苯胺之 150ml 甲氧乙醇於氮氣下回流 5.5 小時。以乙酸乙酯稀釋並以重碳酸鈉溶液及氯化鈉溶液洗。將有機層於硫酸鈉下乾燥, 真空蒸除溶劑。由矽膠柱層析(乙酸乙酯/甲醇)純化可得 3g 黃色固體：質譜(電噴, m/e): 416.8, 418.8。

例 207

6-胺基-4-(3-溴-4-氟苯胺基)-7-甲氧基-噁啉-3-甲腈

五、發明說明 (138)

將 2.9 g (6.95 mmol) 4-[(3-溴-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基-6-硝基-喹啉-3-甲腈, 6.5 g (121.6 mmol) 氯化鋁, 及 4.05 g (73 mmol) 鐵於 50 ml 水及 50 ml 甲醇中攪拌回流 6 小時。以熱乙酸乙酯稀釋並過濾此熱溶液。將濾液以飽和氯化鈉溶液洗, 將有機層於硫酸鈉下乾燥。移除溶劑並由矽膠柱層析(乙酸乙酯/甲醇)純化可得 2.11 g 淡黃色固體: 質譜(電噴, m/e): M+H 386.7, 388.8。

例 208

4-二甲胺基-丁-2-烯酸 [4-[(3-溴-4-氟苯胺基)-3-氟基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-醯胺]

將 0.77 g (1.98 mmol) 4-[(3-溴-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基-6-胺基-喹啉-3-甲腈及 3.5 ml (20 mmol) Hunig 氏鹼之 35 ml 無水 THF, 於 0°C 攪拌下滴加入 2.2 g (12 mmol) 4-溴巴豆醯氯之 THF 溶液。於 0°C 下攪拌 30 分。加入 50 ml 飽和氯化鈉溶液, 並以乙酸乙酯萃取。將乙酸乙酯層於硫酸鈉下乾燥, 於 0°C 下滴加至 15 ml 二甲胺溶液 (2M 於 THF)。於室溫下攪拌 60 分。倒至稀釋重碳酸鈉溶液。將有機層於硫酸鈉下乾燥並真空蒸除溶劑。層析可得 0.55 g 淺膚色固體: 質譜(電噴, m/e): M+H 498.0, 500.0。

例 209

4-二乙胺基-丁-2-烯酸 [4-[(3-溴-4-氟苯胺基)-3-氟基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-醯胺]

將 0.77 g (1.98 mmol) 4-[(3-溴-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基-6-胺基喹啉-3-甲腈及 3.5 ml (20 mmol) Hunig 氏

五、發明說明 (139)

鹼之 35ml 無水 THF，於 0°C 攪拌下滴加入 2.2g (12mmol) 4-溴巴豆醯氯之 THF 溶液。於 0°C 攪拌 30 分，加入 50ml 飽和氯化鈉溶液，並以乙酸乙酯萃取。將乙酸乙酯層於硫酸鈉下乾燥，於 0°C 下滴加至 3.1ml (30mmol) 二乙胺之 5ml THF。於 0°C 攪拌 60 分並於室溫下攪拌 30 分。倒至稀釋重碳酸鈉溶液。將有機層於硫酸鈉下乾燥並真空蒸除溶劑。層析可得 0.4g 摻白色固體：質譜 (電噴，m/e)：M+H 525.9, 527.9。

例 210

7-乙氧基-4-羥基-喹啉-3-甲腈

將 10g (73mmol) 之 3-乙氧基苯胺及 12.3g (73mmol) 乙氧亞甲基氰乙酸乙酯於 90ml Dowther 中加熱至 140°C 7 小時。加入 250ml Dowther。於氮氣下攪拌回流 12 小時，並定時蒸除乙醇。冷卻至室溫，收集固體並以己烷洗。處理以沸騰乙醇並過濾可得 9.86g 棕色固體：質譜 (電噴，m/e)：M+H 214.7。

例 211

7-乙氧基-4-羥基-6-硝基-喹啉-3-甲腈

將 5g (23mmol) 之 7-乙氧基-4-羥基-喹啉-3-甲腈之 75ml 三氟乙醚，於室溫及 6 小時間加入 5.5g (69mmol) 硝酸鉍。於 45°C 減壓下除去過多酞。攪拌以 300ml 水。收集固體並處理以沸騰乙醇可得 3.68g 錫固體：質譜 (電噴，m/e)：M+H 259.8。

例 212

五、發明說明(140)

4-氯-7-乙氧基-6-硝基-喹啉-3-甲腈

將 3.45g (13mmol) 7-乙氧基-4-羥基-6-硝基-喹啉-3-甲腈, 5.55g (26mmol) 五氯化磷及 10ml 氧氯化磷回流加熱 3 小時。以己烷稀釋並收集固體。將固體溶以 500ml 乙酸乙酯, 並以稀釋 NaOH 冰水溶液洗。於硫酸鎂下乾燥並由矽膠床過濾。除去溶劑可得 2.1g 淺膚色固體: 質譜(電噴, m/e): M+H 277.7。

例 213

4-(3-溴苯胺基)-7-乙氧基-6-硝基-喹啉-3-甲腈

將含 2.1g (7.6mmol) 4-氯-7-乙氧基-6-硝基-3-喹啉甲腈及 0.91ml (8.3mmol) 3-溴苯胺之 100ml 乙醇於氮氣下回流 4.5 小時。倒至稀釋重碳酸鈉溶液。真空除去乙醇。以乙酸乙酯稀釋, 分離有機層並於硫酸鈉下乾燥。濃縮, 收集固體並以己烷洗。乾燥可得 2.6g 黃色固體, 質譜(電噴, m/e) M+H 412.8, 414.9。

例 214

6-胺基-4-(3-溴苯胺基)-7-乙氧基-喹啉-3-甲腈

將 2.5g (6mmol) 4-[(3-溴苯基)胺基]-7-乙氧基-6-硝基-喹啉-3-甲腈, 2.4g (45mmol) 氯化銨, 及 1.5g (27mmol) 鐵於 40ml 水及 40ml 甲醇中攪拌回流 4 小時。以 500ml 熱乙酸乙酯稀釋並過濾此熱溶液。將濾液以飽和氯化鈉溶液洗。將有機層於硫酸鈉下乾燥。濃縮可得 1.5g 淺膚色固體: 質譜(電噴, m/e): M+H 382.8, 384.8。

例 215

五、發明說明 (14)

4-溴-丁-2-烯酸 [4-(3-溴苯胺基)-3-氟基-7-乙氧基-吡啶-6-基]-醯胺

將 1.34 g (3.5 mmol) 4-[(3-溴苯基)胺基]-7-乙氧基-6-胺基-3-吡啶甲腈及 3.66 ml (21 mmol) Hunig 氏鹼之 80 ml 無水 THF，於 0°C 攪拌下滴加入 3.85 g (21 mmol) 4-溴巴豆醯氯之 THF 溶液。於 0°C 攪拌 30 分，加入 50 ml 飽和氯化鈉溶液，並以乙酸乙酯萃取。將乙酸乙酯層於硫酸鈉下乾燥，並濾除乾燥劑。此溶液可不經純化直接使用。

例 216

4-二甲胺基-丁-2-烯酸 [4-(3-溴苯胺基)-3-氟基-7-乙氧基-吡啶-6-基]-醯胺

將 1/3 部份例 18 溶液於 0°C 下滴加至 8.75 ml (17.5 mmol) 二甲胺。於 0°C 攪拌 30 分。以重碳酸鈉溶液稀釋，分離有機層並乾燥。真空蒸除溶劑並由矽膠柱層析(乙酸乙酯/甲醇)純化可得 0.32 g 淺膚色固體：質譜(電噴，m/e)：M+H 494.0, 496.0。

例 217

4-二乙胺基-丁-2-烯酸 [4-(3-溴苯胺基)-3-氟基-7-乙氧基-吡啶-6-基]-醯胺

將 1/3 部份例 18 溶液於 0°C 下滴加至 1.81 ml (17.5 mmol) 二乙胺之 5 ml THF。於 0°C 攪拌 30 分。以重碳酸鈉溶液稀釋，分離有機層並乾燥。真空蒸除溶劑並由矽膠柱層析(乙酸乙酯/甲醇)可得 0.22 g 淺膚色固體：質譜(電噴，m/e)：M+H 522.0, 524.0。

五、發明說明(142)

例 218

4-嗎啉-4-基-丁-2-烯酸[4-(3-溴苯胺基)-3-氟基-7-乙氧基-噻啉-6-基]-醯胺

將 1/3 部份例 18 溶液於 0°C 下滴加至 1.57ml (18mmol) 嗎啉之 5ml THF。於 0°C 攪拌 30 分。以重碳酸鈉溶液稀釋，分離有機層並乾燥。真空蒸除溶劑並由矽膠柱層析(乙酸乙酯/甲醇)可得 0.37g 白色固體：質譜(電噴，m/e)：M+H 535.9, 538.0。

例 219

8-甲氧基-4-羥基-6-硝基-噻啉-3-甲腈

將 12.6g (75mmol) 之 2-甲氧基-4-硝基苯胺及 12.7g (75mmol) 乙氧亞甲基氰乙酸乙酯於 100ml Dowther 中加熱至 120°C 過夜並加熱至 180°C 20 小時。加入 300ml Dowther。於氮氣下攪拌回流 12 小時，並定時蒸除乙醇。冷卻至室溫，收集固體並以己烷洗。將固體處理以沸騰乙醇並過濾可得 12g 棕色固體：質譜(電噴，m/e)：M+H 245.8。

例 220

4-氟-8-甲氧基-6-硝基-噻啉-3-甲腈

將 4g (16mmol) 8-甲氧基-4-羥基-6-硝基-噻啉-3-甲腈、6.66g (32mmol) 五氯化磷及 15ml 氯氯化磷回流 2.5 小時。以己烷稀釋並收集固體。將固體溶以 500ml 乙酸乙酯，並以稀釋 NaOH 冰水溶液洗。於硫酸鎂下乾燥並由矽膠床過濾。除去溶劑可得 2.05g 褐色固體：質譜(電

五、發明說明 (143)

暗。 m/e) : $M+H$ 263.7。

例 221

6-硝基-4-氯-(3-溴苯胺基)-8-甲氧基-喹啉-3-甲腈

將 1.9g (7.6mmol) 4-氯-8-甲氧基-6-硝基-喹啉-3-甲腈及 0.86ml (8.3mmol) 3-溴苯胺之 95ml 乙醇於氮氣下回流 5 小時。倒至稀釋重碳酸鈉溶液。真空除去乙醇。以乙酸乙酯稀釋，分離有機層並於氯化鈉下乾燥。濃縮，收集固體並以己烷洗。乾燥可得 2.3g 黃色固體，質譜 (電噴， m/e) $M+H$ 398.8, 400.8。

例 222

6-胺基-4-(3-溴苯胺基)-8-甲氧基-喹啉-3-甲腈

將 2.15g (5mmol) 4-[(3-溴苯基)胺基]-8-甲氧基-6-硝基-喹啉-3-甲腈， 1.95g (37.5mmol) 氯化銨，及 1.26g (22.5mmol) 鐵於 40ml 水及 40ml 甲醇中攪拌回流 3 小時。以 500ml 熱乙酸乙酯稀釋並過濾此熱溶液。將濾液以飽和氯化鈉溶液洗，將有機層於硫酸鈉下乾燥。濃縮可得 0.43g 暗黃色固體：質譜 (電噴， m/e) : $M+H$ 368.9, 370.9。

例 223

4-溴-丁-2-烯酸 [4-(3-溴苯胺基)-3-氨基-8-甲氧基-喹啉-6-基]-醯胺

將 1.05g (2.8mmol) 4-[(3-溴苯基)胺基]-8-甲氧基-6-胺基-3-喹啉甲腈及 3.9ml (22.4mmol) Hunig 氏鹼之 50ml 無水 THF，於 0°C 攪拌下滴加入 4.11g (22.4mmol) 4-溴巴豆醯氯之 THF 溶液。於 0°C 攪拌 60 分。加入 50ml 飽

五、發明說明 (144)

和氯化鈉溶液，並以乙酸乙酯萃取。將乙酸乙酯層於硫酸鈉下乾燥，並濾除乾燥劑。此溶液可不經純化直接使用。

例 224

4-二甲胺基-丁-2-烯酸[4-(3-溴苯胺基)-3-氨基-8-甲
氨基-喹啉-6-基]-醯胺

將 1/3 部份例 26 溶液於 0°C 下滴加至 7 ml (14 mmol) 二甲
胺 (2.0 M 於 THF)。於 0°C 攪拌 30 分。以重碳酸鈉溶液稀釋
，分離有機層並乾燥。真空蒸除溶劑並由矽膠柱層析
(乙酸乙酯/甲醇)純化可得 0.22 g 錫固體：質譜(電噴，
m/e)：M+H 480.0, 482.0。

例 225

4-二乙胺基-丁-2-烯酸[4-(3-溴苯胺基)-3-氨基-8-甲
氨基-喹啉-6-基]-醯胺

將 1/3 部份例 26 溶液於 0°C 下滴加至 1.4 ml (14 mmol) 二
乙胺之 5 ml THF。於 0°C 攪拌 30 分。以重碳酸鈉溶液稀釋
，分離有機層並乾燥。真空蒸除溶劑並由矽膠柱層析
(乙酸乙酯/甲醇)純化可得 95 mg 錫固體：質譜(電噴，
m/e)：M+H 509.9, 511.0。

例 226

4-嗎啉基-4-基-丁-2-烯酸[4-(3-溴苯胺基)-3-氨基-8-
甲氨基-喹啉-6-基]-醯胺

將 1/3 部份例 26 溶液於 0°C 下滴加至 1.2 ml (14 mmol) 嗎
啉之 5 ml THF。於 0°C 攪拌 30 分。以重碳酸鈉溶液稀釋，

五、發明說明(145)

分離有機層並乾燥。真空蒸除溶劑並由矽膠柱層析(乙酸乙酯/甲醇)純化可得0.21g黃色固體：質譜(電噴， m/e)：M+H 522.0，524.0。

例 227

4-二甲胺基-丁-2-烯酸[4-(3-溴苯胺基)-3-氟基-7-甲氧基-喹啉-6-基]醯胺

將氯甲酸異丁酯6.9ml (5.4mmol)及N-甲嗎啉 (1.19ml，10.8mmol)加至1.37g (10.8mmol) 4-二甲胺基-2-丁炔酸之60ml THF冰水溶液。攪拌10分，加入1g (2.7mmol) 4-(3-溴苯胺基)-7-甲氧基-6-胺基-喹啉-3-甲腈之10ml 吡啶。於0°C下攪拌過夜。蒸除溶劑並攪拌以稀釋重碳酸鈉溶液。以乙酸乙酯萃取。乾燥乙酸乙酯層並真空蒸除。層析可得0.18g錫固體：質譜(電噴， m/e) 478.0，480.0。

例 228

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6，7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈

將2g 4-氯-6，7-二甲氧基-3-喹啉甲腈，1.46g 4-氯-2-氟苯胺，0.925g 吡啶鹽酸鹽及125ml 乙氧乙醇於氮氣及回流溫度下攪拌1小時。冷卻並加至1000ml水。加入碳酸鈉至pH9。收集產物，水洗，乾燥可得2.61g 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6，7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈之固體，熔點139-141°C，質譜(電噴， m/e)M+H 357.9。

例 229

4-(3-羥基-4-甲苯胺基)-6，7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈

五、發明說明 (146)

將 2.98g 4-氯-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈, 1.85g 5-胺基鄰甲苯酚, 1.39g吡啶鹽酸鹽及 200ml 乙氧乙醇於氮氣及回流溫度下攪拌 1 小時。冷卻並加至 1000ml 水。加入碳酸鈉至 pH9。收集產物, 水洗, 乾燥可得 3.27g 4-(3-羥基-4-甲苯胺基)-6, 7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈之固體。質譜 (EI, m/e): M 335.1269。

例 230

4-羥基-6, 7, 8-三甲氧基-喹啉-3-甲腈

將 4.82g 3,4,5-三甲氧基鄰胺苯甲酸甲酯之 20ml N,N-二甲基甲醯胺二甲縮醛回流 18 小時並真空濃縮。此粗製甲腈可不經純化直接使用。於 -78°C 下將 17.6ml 2.5M 正丁鉀於己烷加至 25 ml 四氫呋喃。滴加入 2.35ml 乙腈之 45ml 四氫呋喃。於 -78°C 下攪拌 15 分。滴加入含粗製甲腈之 30ml 四氫呋喃。於 -78°C 下攪拌 30 分後加入 5.7ml 乙醇。回溫至室溫並加入 100ml 水。收集產物, 水洗並乾燥可得 4.14g 4-羥基-6, 7, 8-三甲氧基-喹啉-3-甲腈之固體; 質譜 (電噴, m/e) M+H 261.2。

例 231

4-氯-6, 7, 8-三甲氧基-喹啉-3-甲腈

將 1.3g 4-羥基-6, 7, 8-三甲氧基-喹啉-3-甲腈, 10ml 氯氣化磷及 1 滴 N,N-二甲基甲醯胺攪拌回流 10 分並蒸除揮發性物。攪拌以 20ml 5% 甲醇於乙酸乙酯。收集產物並乾燥可得 1.12g 4-氯-6, 7, 8-三甲氧基-喹啉-3-甲腈之固體, 熔點 161-163°C; 質譜 (EI, m/e):

五、發明說明 (141)

M 278.0452。

例 232

4-(3-二甲胺基-苯胺基)-6, 7, 8-三甲氧基-喹啉-3-甲腈

將 0.279g 4-氯-6, 7, 8-三甲氧基-喹啉-3-甲腈，
0.23g N, N-二甲基-1, 3-仲苯二胺二鹽酸鹽，0.2ml 吡
啶，及 15ml 乙氧乙醇於氮氣及回流溫度下攪拌 0.5 小時。
冷卻並加至 100ml 水。加入碳酸鈉至 pH9。收集產物，水
洗，乾燥可得 0.251g 4-(3-二甲胺基-苯胺基)-6, 7,
8-三甲氧基-喹啉-3-甲腈之固體，熔點 142-144°C；質
譜 (EI, m/e) M 378.1685。

例 233

4-(3-羥基-4-甲苯胺基)-6, 7, 8-三甲氧基-喹啉-3-甲腈

將 0.279g 4-氯-6, 7, 8-三甲氧基-3-喹啉甲腈，0.148g
5-胺基鄰甲苯酚，及 10ml 乙氧乙醇於氮氣及回流溫度
下攪拌 0.5 小時。冷卻並加至 100ml 水。加入碳酸鈉至 pH9
。收集產物，水洗，乾燥可得 0.279g 4-(3-羥基-4-甲苯
胺基)-6, 7, 8-三甲氧基-喹啉-3-甲腈之固體，熔點 200°C
(分解)；質譜 (EI, m/e)：M 365.1356。

例 234

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6, 7, 8-三甲氧基-喹啉-3-甲腈

將 0.279g 4-氯-6, 7, 8-三甲氧基-3-喹啉甲腈，
0.177g 4-氯-2-氟苯胺，及 10ml 乙氧乙醇於氮氣及回
流溫度下攪拌 0.5 小時。冷卻並加至 100ml 水。加入碳酸
鈉至 pH9。以乙酸乙酯萃取，水洗，乾燥並真空濃縮。

五、發明說明 (148)

由矽膠柱層析(己烷-乙酸乙酯 9:1~2:1)純化。移除溶劑可得0.261g 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6,7,8-三甲氧基-喹啉-3-甲腈之黃色固體, 熔點166-168°C; 質譜(EI, m/e): M 387.0777。

例 235

2-(二甲胺亞甲胺基)-3,6-二甲氧基-苯酸甲酯

將含3.46g 2-胺基-3,6-二甲氧基苯酸 (Manouchehr Azadi-Ardakani及Timothy W.Wallace, Tetrahedron, Vol. 44, No.18, pp5939-5952, 1988)之20ml N, N-二甲基甲醯胺回流18小時並真空濃縮。加入180ml 乙酸乙酯。過濾並加入200ml己烷。濃縮至100ml。收集產物並乾燥可得3.25g 2-(二甲胺亞甲胺基)-3,6-二甲氧基苯酸甲酯之固體, 熔點81-83°C; 質譜(EI, m/e)M 266.1263。

例 236

4-羥基-5,8-二甲氧基-喹啉-3-甲腈

將12.5ml四氫呋喃於-78°C下加入8.8ml 2.5M 正丁鋰於己烷。滴加入1.18ml乙腈之25ml四氫呋喃。於-78°C下攪拌15分。滴加入2-(二甲胺亞甲胺基)-3,6-二甲氧基苯酸甲酯之62ml四氫呋喃。於-78°C下攪拌10分, 回溫至室溫15分。加入3ml乙酸, 再加入200ml水。收集產物。水洗並乾燥可得1.57g 4-羥基-5,8-二甲氧基-喹啉-3-甲腈之固體, 熔點300-305°C; 質譜(EI, m/e): M 230.0685。

五、發明說明(149)

例 237

4-氯-5, 8-二甲氧基-喹啉-3-甲腈

將含 1.3 g 4-羥基-5, 8-二甲氧基-喹啉-3-甲腈, 10 ml 氯氣化磷及 2 滴 N, N-二甲基甲醯胺之攪拌溶液回流 10 分鐘並蒸除揮發性物。攪拌以 50 ml 水。收集產物並乾燥可得 1.74 g 4-氯-5, 8-二甲氧基-喹啉-3-甲腈固體, 熔點 165-167°C ; 質譜 (EI, m/e) : M 248.0346。

例 238

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-5, 8-二甲氧基-喹啉-3-甲腈

將 0.148 g 4-氯-5, 8-二甲氧基-3-喹啉甲腈, 0.102 g 4-氯-2-氟苯胺, 及 5 ml 乙氧乙醇於氮氣及回流溫度下攪拌 0.5 小時。冷卻並加至 50 ml 水。加入碳酸鈉至 pH 9。收集產物, 水洗, 乾燥以 10 ml 己烷-乙酸乙酯 (4:1) 洗可得 0.168 g 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-5, 8-二甲氧基-喹啉-3-甲腈之固體, 熔點 197-199°C ; 質譜 (EI, m/e) : M 329.7609。

例 239

4-(3-羥基-4-甲苯胺基)-5, 8-二甲氧基-喹啉-3-甲腈

將 0.148 g 4-氯-5, 8-二甲氧基-3-喹啉甲腈, 0.087 g 5-胺基鄰甲苯酚, 及 5 ml 乙氧乙醇於氮氣及回流溫度下攪拌 0.5 小時。冷卻並加至 50 ml 水。加入碳酸鈉至 pH 9。收集產物, 水洗, 乾燥以 10 ml 己烷-乙酸乙酯 (4:1) 洗可得 0.168 g 4-(3-羥基-4-甲苯胺基)-5, 8-二甲氧基-喹啉-3-甲腈之固體, 熔點 240-242°C ; 質譜 (EI, m/e)

五、發明說明 (150)

M 335.1260。

例 240

4-(3-溴苯胺基)-5, 8-二甲氧基-喹啉-3-甲腈

將 0.148 g 4-氯-5, 8-二甲氧基-3-喹啉甲腈, 0.12 g 間溴苯胺, 及 5 ml 乙氧乙醇於氮氣及回流溫度下攪拌 0.5 小時。冷卻並加至 50 ml 水。加入碳酸鈉至 pH 9。收集產物, 水洗, 乾燥, 並以 10 ml 己烷-乙酸乙酯 (4:1) 洗可得 0.213 g 4-(3-溴苯胺基)-5, 8-二甲氧基-喹啉-3-甲腈之固體, 熔點 72-74°C; 質譜 (EI, m/e): M 383.0265。

例 241

4-(3-溴苯胺基)-6, 7, 8-三甲氧基-喹啉-3-甲腈

將 0.167 g 4-氯-6, 7, 8-三甲氧基-3-喹啉甲腈, 0.12 g 間溴苯胺, 及 5 ml 乙氧乙醇於氮氣及回流溫度下攪拌 0.5 小時。冷卻並加至 50 ml 水。加入碳酸鈉至 pH 9。收集產物, 水洗, 乾燥並以 10 ml 己烷-乙酸乙酯 (4:1) 洗可得 0.212 g 4-(3-溴苯胺基)-6, 7, 8-三甲氧基-喹啉-3-甲腈之固體, 熔點 211-213°C; 質譜 (EI, m/e): M 413.0377。

例 242

4-(3-二甲胺基-苯胺基)-5, 8-二甲氧基-喹啉-3-甲腈

將 0.148 g 4-氯-5, 8-二甲氧基-3-喹啉甲腈, 0.146 g N, N-二甲基-1, 3-仲苯二胺二鹽酸鹽, 0.2 ml 吡啶, 及 15 ml 乙氧乙醇於氮氣及回流溫度下攪拌 0.5 小時。於乙酸乙酯及飽和氯化鈉溶液中分層。分離有機層, 乾燥並真空濃縮。由矽膠柱層析 (乙酸乙酯) 純化。移除目的物

五、發明說明 (151)

中溶劑可得 0.16 g 4-(3-二甲胺基-苯胺基)-5, 8-二甲氧基-咪唑-3-甲腈之固體，熔點 103-105°C；質譜 (EI, m/e) : M 348.1588。

例 243

4-(4-氯-2-氟-5-羥苯胺基)-5, 8-二甲氧基-咪唑-3-甲腈

將 0.223 g 4-氯-5, 8-二甲氧基-3-咪唑甲腈，0.22 g 4-氯-2-氟-5-羥苯胺之碳酸甲酯，及 15 ml 乙氧乙醇於氮氣及回流溫度下攪拌 0.5 小時。冷卻並加至 100 ml 水。加入碳酸鈉至 pH 9。收集產物，水洗並乾燥。將固體溶於 30 ml 甲醇及 20 ml 丙酮。加入 1.5 ml 28-30% 氫氧化氨。加熱至 50°C 30 分並濃縮。收集產物，以乙酸乙酯洗並乾燥可得 0.237 g 4-(4-氯-2-氟-5-羥苯胺基)-5, 8-二甲氧基-咪唑-3-甲腈之固體，熔點 240°C (分解)；質譜 (電噴, m/e) : M+H 373.9。

例 244

4-(4-氯-2-氟-5-羥苯胺基)-6, 7, 8-三甲氧基-咪唑-3-甲腈

將 0.279 g 4-氯-6, 7, 8-三甲氧基-3-咪唑甲腈，0.22 g 4-氯-2-氟-5-羥苯胺之碳酸甲酯，及 15 ml 乙氧乙醇於氮氣及回流溫度下攪拌 0.5 小時。冷卻並加至 100 ml 水。加入碳酸鈉至 pH 9。收集產物，水洗，並乾燥。將固體溶於 30 ml 甲醇及 20 ml 丙酮。加入 1.5 ml 28-30% 氫氧化氨。加熱至 50°C 30 分並濃縮。收集產物，以乙酸乙酯洗並乾燥可得 0.162 g 4-(4-氯-2-氟-5-羥苯胺基)-6, 7, 8-

五、發明說明 (15)

三甲氧基-咪啉-3-甲腈之固體，熔點 223-225°C；質譜 (EI, m/e)：M 403.0731。

例 245

4-(3-羥基-2-甲苯胺基)-6, 7-二甲氧基-咪啉-3-甲腈

將 0.249g 4-氯-6, 7-二甲氧基-3-咪啉甲腈，0.123g 3-胺基鄰甲苯酚，20mg 吡啶鹽酸鹽，及 10ml 乙氧乙醇於氮氣及回流溫度下攪拌 0.5 小時。冷卻並加至 40ml 水。加入碳酸鈉及濃鹽酸至 pH7。收集產物，水洗，乾燥可得 0.174g 4-(3-羥基-2-甲苯胺基)-6, 7-二甲氧基-咪啉-3-甲腈之固體，熔點 255-257°C；質譜 (電噴, m/e)：M+H 335.9。

例 246

4-(2-羥基-6-甲苯胺基)-6, 7-二甲氧基-咪啉-3-甲腈

將 0.249g 4-氯-6, 7-二甲氧基-3-咪啉甲腈，0.123g 2-胺基鄰甲苯酚，20mg 吡啶鹽酸鹽，及 10ml 乙氧乙醇於氮氣及回流溫度下攪拌 0.5 小時。冷卻並加至 40ml 水。加入碳酸鈉及濃鹽酸至 pH7。收集產物，水洗並乾燥可得 0.216g 4-(2-羥基-6-甲苯胺基)-6, 7-二甲氧基-咪啉-3-甲腈之固體，熔點 245-247°C；質譜 (電噴, m/e)：M+H 336.1363。

例 247

3-(3-氨基-6, 7-二甲氧基-咪啉-4-基胺基)苄醯胺

將 0.249g 4-氯-6, 7-二甲氧基-3-咪啉甲腈，0.136g 3-胺基苄醯胺，20mg 吡啶鹽酸鹽，及 10ml 乙氧乙醇於

五、發明說明 (153)

氮氣及回流溫度下攪拌 0.5 小時。冷卻並加至 40ml 水。
加入碳酸鈉及濃鹽酸至 pH7。收集產物，水洗，乾燥可
得 0.321g 3-(3-氟基-6, 7-二甲氧基-咪啉-4-基胺基)
苯醯胺之固體，熔點 253-255°C；質譜(電噴, m/e):
M+H 349.1301。

例 248

4-(3-溴-4-甲苯胺基)-6, 7-二甲氧基-咪啉-3-甲腈

將 0.249g 4-氟-6, 7-二甲氧基-3-咪啉甲腈, 0.186g
3-溴-4-甲苯胺, 20mg 吡啶鹽酸鹽, 及 10ml 乙氧乙醇於
氮氣及回流溫度下攪拌 0.5 小時。冷卻並加至 40ml 水。
加入碳酸鈉及濃鹽酸至 pH7。收集產物，水洗，乾燥可
得 0.286g 4-(3-溴-4-甲苯胺基)-6, 7-二甲氧基-咪啉
-3-甲腈之固體，熔點 292-294°C；質譜(EI, m/e):
M 397.0446。

例 249

4-(3-氟-4-羥苯胺基)-6, 7-二甲氧基-咪啉-3-甲腈

將 0.249g 4-氟-6, 7-二甲氧基-3-咪啉甲腈, 0.144g
4-胺基-2-氟酚, 20mg 吡啶鹽酸鹽, 及 10ml 乙氧乙醇於
氮氣及回流溫度下攪拌 0.5 小時。冷卻並加至 40ml 水。
加入碳酸鈉及濃鹽酸至 pH7。收集產物，水洗，乾燥可
得 0.256g 4-(3-氟-4-羥苯胺基)-6, 7-二甲氧基-咪啉
-3-甲腈之固體，熔點 230-232°C；質譜(EI, m/e):
M 355.0719。

例 250

五、發明說明 (154)

6, 7-二甲氧基-4-(2-甲磺胺基-苯胺基)-嘧啶-3-甲腈

將 0.249 g 4-氯-6, 7-二甲氧基-3-嘧啶甲腈, 0.139 g 2-(甲磺基)苯胺, 20 mg 吡啶鹽酸鹽, 及 10 ml 乙氧乙醇於氮氣及回流溫度下攪拌 0.5 小時。冷卻並加至 40 ml 水。加入碳酸鈉及濃鹽酸至 pH7。收集產物, 水洗, 乾燥可得 0.184 g 6, 7-二甲氧基-4-(2-甲磺胺基-苯胺基)-嘧啶-3-甲腈之固體, 熔點 245-247°C; 質譜 (EI, m/e): M 351.1051。

例 251

2-(二甲胺亞甲胺基)-4, 5-二乙氧苄酸甲酯

將含 2-胺基-4, 5-二乙氧苄酸甲酯 (4.79 g, 20 mmol) 之 20 ml DMF 攪拌溶液, 於 0°C 及 15 分內加入氧氯化磷 (2.24 ml, 24 mmol)。回溫至 55°C 並攪拌 45 分。以二氯甲烷稀釋, 冷卻至 0°C 並於 5 分內處理以預冷之 80 ml N/1 NaOH。分離有機層並於 0°C 下水洗。濃縮乾燥可得琥珀色油; NMR (CDCl₃) δ 3.00 (s, Me₂N)。

例 252

1, 4-二氯嘧啶-6, 7-二乙氧基-4-氧-3-甲腈

將含正丁鋰 (17.6 ml, 2.5 M 於己烷; 44 mmol) 之 25 ml THF 攪拌溶液, 於 -78°C 及 10 分內加入乙腈 (2.35 ml, 45 mmol) 之 44 ml THF。於 -78°C 下攪拌 15 分, 於 30 分內處理以 2-(二甲胺亞甲胺基)-4, 5-二乙氧苄酸乙酯 (5.83 g, 19.8 mmol) 之 30 ml THF。於 -78°C 下 30 分後處理以 5.7 ml (100 mmol) 乙酸並真空乾燥。攪拌以水, 濾集沈澱, 水

五、發明說明 (155)

洗乾燥可得 4.01g 慘白色固體；NMR (DMSO- d_6) δ 8.58 (s, 2-H)。

例 253

4-氯-6, 7-二乙氧基-3-喹啉甲腈

仿例 115 之方法處理 1, 4-二氫喹啉-6, 7-二乙氧基-4-氯-3-甲腈以氫氧化磷可得標題化合物之粉紅色固體，熔點 170-175°C。

例 254

4-[3-氯-4-(苯硫基)苯胺基]-6, 7-二乙氧基-3-喹啉甲腈

仿例 105 之方法處理 4-氯-6, 7-二乙氧基-3-喹啉甲腈以 3-氯-4-(苯硫基)苯胺可得標題化合物之褐色固體，熔點 88-94°C。

例 255

4-[3-氯-4-(苯硫基)苯胺基]-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈

仿例 105 之方法處理 4-氯-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈以 3-氯-4-(苯硫基)苯胺可得標題化合物之褐色固體，熔點 124-130°C。

例 256

4-(3-氯-4-氟苯胺基)-6, 7-二乙氧基-3-喹啉甲腈

仿例 105 之方法處理 4-氯-6, 7-二乙氧基-3-喹啉甲腈以 3-氯-4-氟苯胺可得標題化合物之慘白色固體，熔點 194-198°C。

例 257

4-(3-乙醯苯胺基)-6, 7-二乙氧基-3-喹啉甲腈

五、發明說明 (156)

仿例 105 之方法處理 4-氯-6, 7-二乙氧基-3-噁啉甲腈
以 3-胺苯乙酮可得標題化合物之慘白色固體，熔點 191-
194°C。

例 258

4-(N-甲苯胺基)-6, 7-二乙氧基-3-噁啉甲腈

仿例 105 之方法處理 4-氯-6, 7-二乙氧基-3-噁啉甲腈
以 N-甲苯胺可得標題化合物之褐色固體，熔點 153-155°C。

例 259

4-(苯胺基)-6, 7-二乙氧基-3-噁啉甲腈

仿例 105 之方法處理 4-氯-6, 7-二乙氧基-3-噁啉甲腈
以苯胺可得標題化合物之褐色固體，熔點 168-170°C。

例 260

4-(4-氟苯胺基)-6, 7-二乙氧基-3-噁啉甲腈

仿例 105 之方法處理 4-氯-6, 7-二乙氧基-3-噁啉甲腈
以 4-氟苯胺可得標題化合物之褐色固體，熔點 177-181°C。

例 261

4-(4-氟-2-甲苯胺基)-6, 7-二乙氧基-3-噁啉甲腈

仿例 105 之方法處理 4-氯-6, 7-二乙氧基-3-噁啉甲腈
以 4-氟-3-甲苯胺可得標題化合物之褐色固體，熔點 105-
108°C。

例 262

4-(3-氟苯胺基)-6, 7-二乙氧基-3-噁啉甲腈

仿例 105 之方法處理 4-氯-6, 7-二乙氧基-3-噁啉甲腈
以 4-氟苯胺可得標題化合物之褐色固體，熔點 188-190°C。

五、發明說明(157)

例 263

4-(3-氟苯胺基)-6, 7-二乙氧基-3-喹啉甲腈

仿例 105 之方法處理 4-氯-6, 7-二乙氧基-3-喹啉甲腈
以 3-氟苯胺可得標題化合物之褐色固體。熔點 192-195°C。

例 264

4-(3-胺苯胺基)-6, 7-二甲氧基-3-喹啉-3-甲腈

將 4-氯-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈 (3.73 g, 15 mmol)
、 1, 3-二胺苯 (86 g, 45 mmol)、吡啶 (1.21 ml, 15 mmol)
、及 45 ml 乙氧乙醇之攪拌溶液回流 30 分，冷卻，攪拌以
重碳酸鈉溶液。濾集沈澱，水洗並乾燥。由乙醇再結晶
可得棕色固體，熔點 222-228°C。

例 265

4-(3-乙醯胺苯胺基)-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈

將 4-(3-胺苯胺基)-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈 (0.96 g
、 3.0 mmol) 之 9 ml 乙酸攪拌溶液於 25°C 下加入 0.85 ml (9.0
mmol) 乙酐。2 小時後蒸乾，攪拌以甲醇。蒸乾並由乙醇
再結晶可得 0.50 g 琥珀色固體，熔點 147-150°C。

例 266

4-[3-(2-丁炔醯胺基)苯胺基]-6, 7-二甲氧基-3-喹啉
甲腈

將氯甲酸異丁酯 (0.26 g, 2 mmol) 及 N-甲嗎啉 (0.22 g,
2 mmol) 加至含 2-丁炔酸 (0.21 g, 2.5 mmol) 之 8.5 ml THF
冰水溶液。10 分後，加入 4-(3-胺苯胺基)-6, 7-二甲氧
基-3-喹啉甲腈 (0.32 g, 1 mmol) 之 6.5 ml THF，於 25°C 下

五、發明說明 (158)

16小時後以水稀釋。濾集沈澱，水洗，乾燥並由甲醇再結晶可得0.12g慘白色固體，熔點193-196℃。

例 267

4-[3-(經甲基)苯胺基]-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈

將4-氯-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈(7.46g, 30mmol)，3-胺苯醇(7.39g, 60mmol)，吡啶(2.43ml, 30mmol)，及90ml 乙氧乙醇攪拌回流5小時。冷卻並攪拌以重碳酸鈉溶液。濾集沈澱，水洗並乾燥。由甲醇再結晶可得棕色固體，熔點250-255℃。

例 268

4-[3-(氯甲基)苯胺基]-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈

將14ml DMF於25-30℃及攪拌下加至三氯化磷(0.7ml, 8mmol)。1小時後，冷卻至0℃，加入4-[3-(經甲基)苯胺基]-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈(1.34ml, 4mmol)之6ml DMF。回溫至25℃，攪拌15分，於冰浴中冷卻並於二氯甲烷及重碳酸鈉溶液中分層。將有機層水洗，乾燥濃縮可得1.15g琥珀色固體；NMR(CDCl₃) δ 4.79(s, CH₂Cl)。

例 269

4-[3-(乙醯硫甲基)苯胺基]-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈

將4-[3-(氯甲基)苯胺基]-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈(0.97g, 2.7mmol)之5.4ml DMF於25℃及攪拌下加入硫乙酸鉀(0.93g, 8.1mmol)。0.5小時後於二氯甲烷及水中分層。將有機層水洗，乾燥濃縮。由乙酸乙酯再結晶

五、發明說明(159)

可得 0.43g 黃色固體，熔點 172-177°C。

例 270

4-[3-(硫甲基)苯胺基]-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈

將 4-[3-(乙醯硫甲基)苯胺基]-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈 (1.23g, 3.13mmol), 12.5ml 濃氫氧化鉀, 63ml 乙醇, 及 32ml DMF 攪拌加熱至 85°C 2.5 小時後濃縮乾燥。於二氯甲烷及水中分層。將有機層水洗, 乾燥濃縮。由矽膠柱層析(二氯甲烷-乙酸乙酯-甲醇)純化可得慘白色固體; 質譜(電噴, m/e) M+H 352.1。

例 271

2-(二甲胺基-亞甲胺基)-3-甲氧基-苯酸甲酯

將 5.0g (29.9mmol) 2-胺基-3-甲氧基-苯酸之 25ml DMF-DMA 加熱至 100-105°C 2.5 小時後移除溶劑可得紅紫色粘稠油。置於冰箱使油固化可得 5.8g (82.8%) 紅紫色固體; 質譜(電噴, m/e): M+H 236.9。

例 272

1, 4-二氯-8-甲氧基-4-氧-3-喹啉甲腈

將 35ml THF 於 -78°C 及 5 分內加入 26.6ml (66.4mmol) 正丁鋰。於此攪拌溶液及 10 分內加入 3.55ml (67.9mmol) CH₃COCN 之 65ml THF, 此時溶液呈懸浮狀態, 再於 -78°C 下攪拌 15 分。於 30 分內加入 5.8g (24.5mmol) 2-(二甲胺基-亞甲胺基)-3-甲氧基-苯酸甲酯之 45ml THF, 再於 -78°C 下攪拌 30 分, 此時混液逐漸澄清。加入 8.5ml HOAc 中止反應。攪拌所得粘稠混液並回溫至室溫。蒸除溶劑

五、發明說明 (160)

並以冷水稀釋。濾集沈澱並水洗。真空乾燥可得 3.8 g (77.6%) 摻白色固體。熔點 270°C (分解)。質譜 (電噴, m/e): $M+H$ 201.1。

例 273

4-氯-8-甲氧基-3-喹啉甲腈

將含 3.8 g (19 mmol) 1, 4-二氯-8-甲氧基-4-氯-3-喹啉甲腈及 40 ml 氯氣化磷及 5 滴 DMF 回流 30 分。蒸乾並以己烷稀釋。收集產物，混以稀釋碳酸鈉冷水溶液，並以乙酸乙酯萃取數次。將有機層於硫酸鈉下乾燥並濾經矽膠床。蒸除溶劑可得 3.8 g (91%) 4-氯-8-甲氧基-3-喹啉甲腈摻白色固體，質譜 (電噴, m/e): $M+H$ 219.1。

例 274

4-[(3-溴苯基)胺基]-8-甲氧基-3-喹啉甲腈

將含 328.0 g (1.5 mmol) 4-氯-8-甲氧基-3-喹啉甲腈，309.7 mg (1.8 mmol) 3-溴苯胺及 173.3 mg (1.5 mmol) 吡啶鹽酸鹽之 15 ml 2-乙氧乙醇於氮氣下回流 0.5 小時。蒸除溶劑，以水稀釋並加入稀釋碳酸鈉溶液中中和至 pH 7-8。收集產物，以乙醚洗並真空乾燥可得 476.1 mg (89.6%) 黃色固體，熔點 210-212°C；質譜 (電噴, m/e) $M+H$ 353.8, 355.8。

例 275

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-8-甲氧基-喹啉-3-甲腈

仿例 274 之方法。將含 328.0 g (1.5 mmol) 4-氯-8-甲氧基-3-喹啉甲腈，173.3 mg (1.5 mmol) 吡啶鹽酸鹽及

五、發明說明 (16)

240.0mg (1.7mmol) 4-氯-2-氟苯胺之 15ml 2-乙氧乙醇加熱至 100°C 2小時。反應後可得 431.3mg (87.9%) 慘白色固體，熔點 127°C (分解)，質譜 (電噴，m/e)：M+H 327.8，329.9。

例 276

4-(3-羥基-4-甲苯胺基)-8-甲氧基喹啉-3-甲腈

仿例 274 之方法。將含 328.0g (1.5mmol) 4-氯-8-甲氧基-3-喹啉甲腈，173.3mg (1.5mmol) 吡啶鹽酸鹽及 203.2mg (1.7mmol) 3-羥基-4-甲苯胺之 15ml 2-乙氧乙醇加熱至 100°C 1.5小時。反應後可得 407.7mg (89.4%) 黃色固體，熔點 148-150°C，質譜 (電噴，m/e)：M+H 306.9。

例 277

4-(3-二甲胺基-苯胺基)-8-甲氧基喹啉-3-甲腈

仿例 274 之方法。將含 250.0g (1.1mmol) 4-氯-8-甲氧基-3-喹啉甲腈，273.3mg (3mmol) 吡啶及 261.4mg (1.25mmol) 3-二甲胺基-苯胺鹽酸鹽之 10ml 2-乙氧乙醇加熱至 100°C 1.5小時。反應後可得 294.8mg (73.4%) 深綠黃色固體，熔點 222-225°C，質譜 (電噴，m/e)：M+H 319.0。

例 278

4-(4-溴-3-羥基-苯胺基)-8-甲氧基喹啉-3-甲腈

仿例 274 之方法。將含 250.0g (1.1mmol) 4-氯-8-甲氧基-3-喹啉甲腈，131.7mg (1.1mmol) 吡啶鹽酸鹽及

五、發明說明 (162)

286.7mg (1.3mmol) 4-溴-3-羥苯胺之 10ml 2-乙氧乙醇加熱至 100°C 1.5 小時。反應後可得 374.1mg (88.6%) 粉紅色固體。熔點 146°C (分解)，質譜 (電噴, m/e): M+H 369.9。

例 279

4-(3-羥基-4-甲氧苯胺基)-8-甲氧基喹啉-3-甲腈

仿例 274 之方法。將含 200.0g (0.92mmol) 4-氯-8-甲氧基-3-喹啉甲腈, 105.7mg (0.92mmol) 吡啶鹽酸鹽及 140.6mg (1.0mmol) 5-胺基-2-甲氧酚之 10ml 2-乙氧乙醇加熱至 100°C 2 小時。反應後可得 261.6mg (89.0%) 深黃色固體, 熔點 138-140°C (分解), 質譜 (電噴, m/e): M+H 321.9。

例 280

8-甲氧基-4-(2, 4, 6-三氟苯胺基)-喹啉-3-甲腈

仿例 274 之方法。將含 200.0g (0.92mmol) 4-氯-8-甲氧基-3-喹啉甲腈, 105.7mg (0.92mmol) 吡啶鹽酸鹽及 148.6mg (1.0mmol) 2, 4, 6-三氟苯胺之 10ml 2-乙氧乙醇加熱至 100°C 2 小時。反應後可得 122.6mg (37.4%) 黃色固體, 熔點 297°C (分解), 質譜 (電噴, m/e): M+H 330.0。

例 281

4-(3-羥基-4-甲苯胺基)-7-甲氧基-喹啉-3-甲腈

將含 200mg (0.91mmol) 4-氯-7-甲氧基-3-喹啉甲腈及 135.5mg (1.1mmol) 5-胺基鄰甲苯酚之 10ml 2-乙氧

五、發明說明(163)

乙醇中加入 105.6mg 吡啶鹽酸鹽。回流 1 小時並蒸除溶劑可得殘渣。加入 30ml 水並加入稀釋碳酸鈉溶液以中和至 pH 7-8。收集產物，以水及乙醚洗。真空乾燥可得 277mg (99%) 黃色固體，熔點 $>250^{\circ}\text{C}$ ；質譜 (電噴， m/e): $M+H$ 305.9。

例 282

4-(4-氯-2-氟-5-羥苯胺基)-7-甲氧基-喹啉-3-甲腈

仿例 281 之方法，使用 218.6mg (1mmol) 4-氯-7-甲氧基-3-喹啉甲腈，263.5mg (1.2mmol) 苯胺及 115.6mg (1mmol) 吡啶鹽酸鹽之 10ml 2-乙氧乙醇。可得紅色油狀殘渣。加入 10ml 甲醇及 1ml NH_4OH (28-30%)。加熱至 50°C 30 分，蒸除溶劑可得殘渣。加入水。濾集固體，以水及乙醚/乙酸乙酯 (1:1) 洗。真空乾燥可得 142.1mg (41.4%) 棕色固體，熔點 240°C (分解)；質譜 (電噴， m/e): $M+H$ 343.9, 345.8。

例 283

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-喹啉-3-甲腈

仿例 281 之方法，使用 218.6g (1mmol) 4-氯-6-甲氧基-3-喹啉甲腈，174.7mg (1.2mmol) 4-氯-2-氟苯胺，115.6mg (1mmol) 吡啶鹽酸鹽及 10ml 2-乙氧乙醇。可得 319.8mg 黃色固體，熔點 $>250^{\circ}\text{C}$ ，質譜 (電噴， m/e): $M+H$ 325.9, 327.9。

例 284

4-(3-羥基-4-甲苯胺基)-6-甲氧基-喹啉-3-甲腈

五、發明說明 (164)

將含 218.6mg (1mmol) 4-氯-6-甲氧基-3-咪啉甲腈及 147.8mg (1.2mmol) 5-胺基鄰甲苯酚之 10ml 2-乙氧乙醇中加入 115.6mg (1mmol) 吡啶鹽酸鹽。回流 1 小時並蒸除溶劑可得殘渣。加入 30ml 水並加入稀釋碳酸鈉溶液以中和至 pH7-8。收集產物，以水及乙醚洗。真空乾燥可得 278.3mg (91%) 黃色固體，熔點 >250°C (分解)；質譜 (電噴，m/e)：M+H 305.9。

例 285

4-(4-氯-2-氟-5-羥苯胺基)-6-甲氧基-咪啉-3-甲腈

仿例 282 之方法，將 218.6mg (1mmol) 4-氯-6-甲氧基-3-咪啉甲腈及 263.5mg (1.2mmol) 苯胺 (cat 800906) 之 10ml 2-乙氧乙醇中加入 115.6mg (1mmol) 吡啶鹽酸鹽。可得暗色油狀殘渣。加入 10ml 甲醇及 1ml NH₄OH (28-30%)。加熱至 50°C 30 分，蒸除溶劑，以水及乙醚於冰浴中碾製。濾集固體，以水及乙醚洗。真空乾燥可得 83.2mg (24.2%) 淡棕色固體，熔點 228-230°C，質譜 (電噴，m/e)：M+H 343.8, 345.8。

例 286

4-(3,5-二氯-4-羥苯胺基)-6,7-二甲氧基-咪啉-3-甲腈

將含 248.7mg (1mmol) 4-氯-6,7-二甲氧基-3-咪啉甲腈、213.6mg (1.2mmol) 4-胺基-2,6-二氯酚及 115.6mg (1mmol) 吡啶鹽酸鹽之 10ml 2-乙氧乙醇於氮氣下回流 1 小時。蒸除溶劑，以水稀釋並加入稀釋碳酸鈉溶液以中和至 pH7-8。濾集固體，以水及乙醚/乙酸乙酯 (1:1) 洗

五、發明說明 (165)

。真空乾燥可得 346.7mg (88.8%) 黃色固體，熔點 $>250^{\circ}\text{C}$ 。
質譜 (電噴, m/e) M+H 389.8, 391.8。

例 287

4-(2-羥基-4-甲基胺基)-6, 7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈

仿例 286 之方法，將 248.7mg (1mmol) 4-氯-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈之 10ml 2-乙氧乙醇，於存在 115.6mg (1mmol) 吡啶鹽酸鹽中與 147.8mg (1.2mmol) 6-胺基間甲苯酚反應可得 287.5mg (85.8%) 淡棕色固體，熔點 $>250^{\circ}\text{C}$ ，質譜 (電噴, m/e): M+H 335.9。

例 288

4-(4-羥基-3, 5-二甲苯胺基)-6, 7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈

仿例 286 之方法，將 248.7mg (1mmol) 4-氯-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈之 10ml 2-乙氧乙醇，於存在 115.6mg (1mmol) 吡啶鹽酸鹽中與 164.6mg (1.2mmol) 4-胺基-2, 5-二甲酚反應可得 232.9mg (66.7%) 淡棕色固體，熔點 $234-236^{\circ}\text{C}$ ，質譜 (電噴, m/e): M+H 349.9。

例 289

4-(3-氨基-6, 7-二甲氧基-喹啉-4-基胺基)-苯醯胺

仿例 286 之方法，將 248.7mg (1mmol) 4-氯-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈之 10ml 2-乙氧乙醇，於存在 115.6mg (1mmol) 吡啶鹽酸鹽中與 163.4mg (1.2mmol) 4-胺基-苯醯胺反應可得 255.7mg (73.4%) 淡黃色固體，熔點 $>250^{\circ}\text{C}$ ，質譜 (電噴, m/e): M+H 348.9。

五、發明說明 (166)

例 290

4-(5-氯-2-羥苯胺基)-6,7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈

仿例 286 之方法，將 248.7mg (1mmol) 4-氯-6,7-二甲氧基-3-喹啉甲腈之 15ml 2-乙氧乙醇，於存在 115.6mg (1mmol) 吡啶鹽酸鹽中與 172.3mg (1.2mmol) 2-胺基-氯酚反應可得 326.4mg (91.9%) 黃色固體，熔點 $>250^{\circ}\text{C}$ ，質譜 (電噴，m/e)：M+H 355.8。

例 291

4-(3,5-二溴-4-羥苯胺基)-6,7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈

仿例 286 之方法，將 248.7mg (1mmol) 4-氯-6,7-二甲氧基-3-喹啉甲腈之 15ml 2-乙氧乙醇，於存在 115.6mg (1mmol) 吡啶鹽酸鹽中與 320.3mg (1.2mmol) 4-胺基-2,6-二溴酚反應可得 427.1mg (89.2%) 灰色固體，熔點 $>250^{\circ}\text{C}$ ，質譜 (電噴，m/e) M+H 479.7, 481.6。

例 292

4-(4-羥基-2-甲苯胺基)-6,7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈

仿例 286 之方法，將 248.7mg (1mmol) 4-氯-6,7-二甲氧基-3-喹啉甲腈之 15ml 2-乙氧乙醇，於存在 115.6mg (1mmol) 吡啶鹽酸鹽中與 147.8mg (1.2mmol) 4-胺基-間甲苯酚反應可得 304.6mg (90.9%) 橙紅色固體，熔點 $>250^{\circ}\text{C}$ ，質譜 (電噴，m/e)：M+H 335.9。

例 293

6,7-二甲氧基-4-(吡啶-3-基胺基)-喹啉-3-甲腈

仿例 286 之方法，將 248.7mg (1mmol) 4-氯-6,7-二

五、發明說明 (b7)

甲氧基-3-咪啉甲腈之 15ml 2-乙氧乙醇，於存在 115.6mg (1mmol) 吡啶鹽酸鹽中與 112.9mg (1.2mmol) 3-胺基吡啶反應可得 60.6mg (19.8%) 橙色固體，熔點 231-233°C，質譜 (電噴，m/e)：M+H 306.8。

例 294

6, 7-二甲氧基-4-(3-甲硫胺基-苯胺基)-咪啉-3-甲腈

仿例 286 之方法，將 248.7mg (1mmol) 4-氯-6, 7-二甲氧基-3-咪啉甲腈之 15ml 2-乙氧乙醇，於存在 115.6mg (1mmol) 吡啶鹽酸鹽中與 167.1mg (1.2mmol) 3-(甲硫基) 苯胺反應可得 134.1mg (38.2%) 白色固體，熔點 >250°C，質譜 (電噴，m/e) M+H 351.9。

例 295

4-(2-羥基-2-甲苯胺基)-6, 7-二甲氧基-咪啉-3-甲腈

仿例 286 之方法，將 248.7mg (1mmol) 4-氯-6, 7-二甲氧基-3-咪啉甲腈之 15ml 2-乙氧乙醇，於存在 115.6mg (1mmol) 吡啶鹽酸鹽中與 147.8mg (1.2mmol) 2-胺基-對甲苯酚反應可得 315mg (94%) 黃色固體，熔點 198-200°C，質譜 (電噴，m/e) M+H 335.8。

例 296

4-(2-氯-4-羥苯胺基)-6, 7-二甲氧基-咪啉-3-甲腈

仿例 286 之方法，將 248.7mg (1mmol) 4-氯-6, 7-二甲氧基-3-咪啉甲腈之 15ml 2-乙氧乙醇，於存在 115.6mg (1mmol) 吡啶鹽酸鹽中與 270.1mg (1.5mmol) 4-胺基-3-氯酚反應可得 299.2mg (84.3%) 淡棕色固體，熔點 >250°C

五、發明說明 (168)

質譜 (電噴, m/e) $M+H$ 355.8, 357.8。

例 297

2-(3-氨基-6,7-二甲氧基-咪唑-4-基胺基)-苯醯胺

仿例 286 之方法, 將 248.7mg (1mmol) 4-氯-6,7-二甲氧基-3-咪唑甲腈之 12ml 2-乙氧乙醇, 於存在 115.6mg (1mmol) 吡啶鹽酸鹽中與 177mg (1.3mmol) 鄰胺羧甲醯胺反應可得 292.4mg (84%) 深黃色固體, 熔點 238-240.5°C。
質譜 (電噴, m/e) $M+H$ 348.9。

例 298

6,7-二甲氧基-4-(4-甲磺胺基-苯胺基)-咪唑-3-甲腈

仿例 286 之方法, 將 248.7mg (1mmol) 4-氯-6,7-二甲氧基-3-咪唑甲腈之 12ml 2-乙氧乙醇, 於存在 115.6mg (1mmol) 吡啶鹽酸鹽中與 181mg (1.3mmol) 4-(甲硫氨基)苯胺反應可得 334.1mg (95.2%) 黃色固體, 熔點 235-237°C。
質譜 (電噴, m/e) $M+H$ 351.9, 352.9, 353.8, 354.9。

例 299

4-[4-(2-羥乙基)苯胺基]-6,7-二甲氧基-咪唑-3-甲腈

仿例 286 之方法, 將 248.7mg (1mmol) 4-氯-6,7-二甲氧基-3-咪唑甲腈之 12ml 2-乙氧乙醇, 於存在 115.6mg (1mmol) 吡啶鹽酸鹽中與 178.3mg (1.3mmol) 4-胺苯乙醇反應可得 327.8mg (93.9%) 白黃色固體, 熔點 208-210°C。
質譜 (電噴, m/e) $M+H$ 349.9。

例 300

4-(2,4-二羥基-苯胺基)-6,7-二甲氧基-咪唑-3-甲腈

五、發明說明(169)

仿例 286 之方法，將 248.7mg (1mmol) 4-氯-6, 7-二甲氧基-3-嘧啶甲腈之 12ml 2-乙氧乙醇，於存在 115.6mg (1mmol) 吡啶鹽酸鹽中與 210mg (1.3mmol) 4-胺間苯二酚反應可得 330.4mg (98%) 深紫色固體，熔點 $>250^{\circ}\text{C}$ ，質譜 (電噴， m/e) $M+H$ 337.9。

例 301

4-[2-(2-羥乙基)苯胺基]-6, 7-二甲氧基-3-嘧啶甲腈

仿例 286 之方法，將 248.7mg (1mmol) 4-氯-6, 7-二甲氧基-3-嘧啶甲腈之 12ml 2-乙氧乙醇，於存在 115.6mg (1mmol) 吡啶鹽酸鹽中與 178.3mg (1.3mmol) 2-胺苯乙醇反應可得 218.4mg (64.4%) 粉紅色固體，熔點 $159-162^{\circ}\text{C}$ ，質譜 (電噴， m/e) $M+H$ 349.9。

例 302

4-(3-溴苯胺基)-6, 7-二羥基-3-嘧啶甲腈

將 4-(3-溴苯胺基)-6, 7-二甲氧基-3-嘧啶甲腈 (15.4g, 40mmol) 及 100g 吡啶鹽酸鹽攪拌加熱至 210°C 20 分，冷卻至 0°C ，處理以 100ml 濃氫氧化氨，並濃縮乾燥。攪拌以 1L 水，濾集所得琥珀色固體，水洗並乾燥；質譜 (電噴， m/e) $M+H$ 356.1, 358.1。

例 303

4-(3-溴苯胺基)-6, 7-二正丙氧基-3-嘧啶甲腈

將含 4-(3-溴苯胺基)-6, 7-二羥基-3-嘧啶甲腈 (1.07g, 3.0mmol)，碳酸鉀 (1.66g, 12mmol) 及 12ml DMF 之攪拌溶液於 0°C 下加入 1-碘丙烷 (1.17ml, 12mmol)。回溫

五、發明說明(170)

至 25°C，攪拌 5 小時，於 0°C 下於乙酸乙酯及含 HCl 之水以達 pH 中分層。分離有機層，水洗，乾燥並濃縮。由矽膠柱層析(二氯甲烷-乙酸乙酯-乙酸)純化可得不定形固體，質譜(電噴，m/e)M+H 440.2，442.2。

例 304

4-[(3-溴苯基)-N-乙醯胺基]-6,7-二羥基-3-喹啉甲腈

將 4-(3-溴苯胺基)-6,7-二羥基-3-喹啉甲腈(1.78g, 5mmol)，60mg(0.5mmol)二甲胺吡啶，5ml 乙醚，及 10ml 吡啶於回流溫度下攪拌 1.5 小時，並濃縮乾燥。於 25°C 下攪拌入 50ml 甲醇，5ml 水，及重碳酸鈉(2.1g, 25mmol)並攪拌 16 小時後濃縮乾燥。攪拌入含乙酸之水以達 pH~4-5，濾集固體，水洗並乾燥。將含此固體之 THF 溶液濾經矽膠床；濃縮濾液可得棕色固體，質譜(電噴，m/e)M-H 396.3，398.3。

例 305

4-(3-溴苯胺基)-6,7-二正丁氧基-3-喹啉甲腈

將含 4-[(3-溴苯胺基)-N-乙醯胺基]-6,7-二羥基-3-喹啉甲腈(0.4g, 1.0mmol)，1-溴丁烷(0.41g, 3mmol)，碳酸鉀(0.3g, 2.2mmol)及 2ml DMF 於 65-70°C 下攪拌 5 小時，濃縮乾燥，於乙酸乙酯及含 HCl 之水以達 pH 中分層。分離有機層，水洗，乾燥並濃縮。於回流溫度下攪拌以碳酸鉀(0.55g, 4mmol)及 10ml 甲醇 60 分後蒸乾。於二氯甲烷及飽和以 CO₂ (pH~8-9) 中分層。分離有機層，

五、發明說明(121)

水洗，乾燥並濃縮。將含此固體之庚烷-乙酸乙酯-乙酸(60:30:1)溶液濾經矽膠床。蒸發濾液可得不定形固體。質譜(電噴， m/e) $M+H$ 467.9, 469.9。

例 306

4-氯-7-甲氧基-3-喹啉甲腈

仿例 115 之方法將 1, 4-二氯-7-甲氧基-4-氯-3-甲腈處理以氯氣化磷可得標題化合物之棕色固體；質譜(電噴， m/e) $M+H$ 219.2, 221.2。

例 307

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-3-喹啉甲腈

仿例 274 之方法將 4-氯-7-甲氧基-3-喹啉甲腈處理以 4-氯-2-氟苯胺可得標題化合物之琥珀色固體；熔點 208-210°C。

例 308

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-羥基-3-喹啉甲腈

仿例 302 之方法將 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-3-喹啉甲腈與吡啶鹽酸鹽於 210°C 下反應可得標題化合物，熔點 295-305°C。

例 309

4-[(4-氯-2-氟苯胺基)-N-乙醯胺基]-7-羥基-3-喹啉甲腈

仿例 304 之方法將 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-羥基-3-喹啉甲腈與乙醇於存在二甲胺吡啶下過氧乙酸化，再與含重碳酸鈉之甲醇去-O-乙醯化可得標題化合物之琥珀色固體；熔點 182-191°C。

五、發明說明(173)

4-(3-溴苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-
 哌啶-3-甲腈

仿例 312 之方法使用 0.3 g 4-氯-6-甲氧基-7-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-哌啶-3-甲腈, 0.12 ml 3-溴苯胺, 0.1 g 吡啶鹽酸鹽及 4 ml 2-乙氧乙醇。將所得油由矽膠層析(二氯甲烷/甲醇之梯度為 96:4~92:8)純化可得 0.22 g 標題化合物之慘白色固體; 熔點 115-118°C; 質譜(電噴, m/e) M+H 449。

例 314

6-甲氧基-4-(2-甲磺胺基-苯胺基)-7-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-哌啶-3-甲腈

仿例 312 之方法使用 0.3 g 4-氯-6-甲氧基-7-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-哌啶-3-甲腈, 0.14 ml 2-(甲磺基)苯胺, 0.1 g 吡啶鹽酸鹽及 4 ml 2-乙氧乙醇。將所得油由矽膠層析(二氯甲烷/甲醇之梯度為 96:4)純化可得 0.16 g 標題化合物之慘白色固體; 熔點 179-180°C; 質譜(ES, m/e) M+H 465。

例 315

4-(4-羥基-3,5-二甲苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-哌啶-3-甲腈

仿例 312 之方法使用 0.25 g 4-氯-6-甲氧基-7-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-哌啶-3-甲腈, 0.12 ml 4-胺基-2,5-二甲酚, 0.1 g 吡啶鹽酸鹽及 4 ml 2-乙氧乙醇。將所得油由矽膠層析(二氯甲烷/甲醇之梯度為 96:4~92:8)純

五、發明說明(124)

化可得 0.2 g 標題化合物之棕色泡沫；熔點 122-125°C；

質譜 (ES, m/e) M+H 481。

例 316

4-(2-胺苯甲胺基)-6, 7-二乙氧基-3-喹啉甲腈

仿例 61 之方法由 4-氯-6, 7-二乙氧基-3-喹啉甲腈及 2-胺苯胺可得標題化合物之摻白色固體，熔點 173-177°C。

例 317

4-(3, 4-二氟苯甲胺基)-6, 7-二乙氧基-3-喹啉甲腈

仿例 61 之方法由 4-氯-6, 7-二乙氧基-3-喹啉甲腈及 3, 4-二氟苯胺可得標題化合物之棕色固體，熔點 167-169°C。

例 318

4-甲氧基-丁-2-烯酸-[4-(3-溴苯胺基)-喹啉-6-基]醯胺

將含 1 g (3.17 mmol) 6-胺基-4[(3-溴苯基)胺基]-3-喹啉甲腈及 0.6 g 二異丙基乙胺之 21 ml 四氫呋喃，於 0°C 攪拌下加入 0.47 g (3.5 mmol) 4-甲氧基巴豆醯氯。於 °C 下攪拌 1.5 小時後加入 0.15 g 乙醯氯。稀釋以 75 ml 四氫呋喃，攪拌以食鹽水及飽和重碳酸鈉溶液。加入 50 ml 乙酸乙酯，分離有機層並於硫酸鎂下乾燥。蒸除溶劑並由矽膠柱層析純化。由 1-丁醇再結晶可得 1.25 g 黃色粉；質譜 (電噴, m/e) M+H 415, 415.9。

例 319

4-(4-氯-2-氟-5-羥基-苯胺基)-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈

五、發明說明(125)

將 0.25 g 4-氯-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈, 0.195 g 4-氯-2-氟-5-羥基-苯胺, 0.116 g 吡啶鹽酸鹽及 3 ml 2-乙氧乙醇於氮氣及回流溫度攪拌 1 小時。冷卻並加至 10 ml 水。加入碳酸鈉直至 pH 9。收集產物, 水洗並乾燥可得 0.327 g 4-(4-氯-2-氟-5-羥基-苯胺基)-6, 7-二甲氧基-3-喹啉-3-甲腈之固體, 分解 $>260^{\circ}\text{C}$; 質譜 (電噴, m/e) $M+H$ 373.9。

例 320

7-苄氧基-4-羥基-6-甲氧基-喹啉-3-甲腈

將含正丁鉀 (26.9 ml 2.5M 於己烷) 之 50 ml THF 之攪拌溶液, 於 -78°C 及 10 分加入含乙腈 (3.51 ml) 之 20 ml THF。於 -78°C 攪拌 30 分後, 於 5 分內處理以 10 g L17741-150 (B. Floyd) 之 20 ml THF。於 -78°C 攪拌 15 分後, 回溫至 0°C 30 分。處理以 5 ml 乙酸, 回溫至 25°C 並攪拌 30 分。蒸乾並以重碳酸鈉溶液稀釋。過濾所得慘白色固體, 以水、乙酸乙酯及乙醚洗。乾燥後可得 4.5 g 7-苄氧基-4-羥基-6-甲氧基-喹啉-3-甲腈慘白色固體, 分解 $>255^{\circ}\text{C}$; 質譜 (電噴, m/e) $M+H$ 307。

例 321

7-苄氧基-4-氯-6-甲氧基-喹啉-3-甲腈

將含 1 g 7-苄氧基-4-羥基-6-甲氧基-喹啉-3-甲腈之 10 ml 二氯甲烷攪拌溶液中處理以 5 ml 草酸氯 (2M 於二氯甲烷) 及 2 滴 N, N-二甲基甲醯胺。回流 20 分後緩慢加入重碳酸鈉溶液直到氣泡停止產生。分離有機層, 將有機層

五、發明說明 (176)

蒸除至少量體積並通以 magnesol 塞。以 50ml 二氯甲烷溶離並蒸發可得 0.6g 7-苄氧基-4-氯-6-甲氧基-喹啉-3-甲腈淡黃色固體，熔點 282-284°C；質譜（電噴，m/e）M+H 325。

例 322

7-苄氧基-4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-喹啉-3-甲腈

將 0.2g 7-苄氧基-4-氯-6-甲氧基-喹啉-3-甲腈，0.108g 4-氯-2-氟苯胺，0.071g 吡啶鹽酸鹽及 3ml 乙氧乙醇於氮氣及回流溫度下攪拌 1 小時。冷卻並加入 10ml 水。加入碳酸鈉直到 pH9。收集產物，水洗並乾燥可得 0.15g 7-苄氧基-4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-喹啉-3-甲腈鹽酸鹽之固體；熔點 241-243°C；質譜（電噴，m/e）M+H 433.9。

例 323

4-(4-氯-2-氟-5-羥苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎啉-4-基)-丙氧基-喹啉-3-甲腈

將 0.35g 4-氯-7-甲氧基-6-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-3-喹啉甲腈，0.188g 4-氯-2-氟-5-羥苯胺，0.112g 吡啶鹽酸鹽及 4ml 乙氧乙醇於氮氣及回流溫度下攪拌 1 小時。冷卻並加入 10ml 水。加入碳酸鈉直到 pH9。收集產物，水洗並乾燥可得 0.21g 4-(4-氯-2-氟-5-羥苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎啉-4-基)-丙氧基-喹啉-3-甲腈之固體；熔點 125-128°C；質譜（電噴，m/e）M+H 487.0。

例 324

五、發明說明(177)

4-(3-乙醯苯胺基)-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈

仿例 274 之方法將 4-氯-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈與 3-胺苯乙酮反應可得標題化合物之棕色固體，熔點 204-206°C。

例 325

4-(3-溴苯胺基)-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈

仿例 305 之方法將 4-(3-溴苯胺基)-6, 7-二羟基-3-喹啉甲腈與碳酸鉀及氯甲醚在二甲基甲醯胺反應可得標題化合物之黃色固體，熔點 113-116°C。

例 326

N-[4-(3-溴苯基)胺基]-3-氟基喹啉-6-基]-3-氯-(E)-
丙烯醯胺

及

例 327

N-[4-(3-溴苯基)胺基]-3-氟基喹啉-6-基]-3-氯-(Z)-
丙烯醯胺

將含 0.5 g (1.47 mmol) 6-胺基-4-[(3-溴苯基)胺基]-3-喹啉甲腈及 0.24 g (1.8 mmol) 二異丙基乙胺之 3 ml 四氫呋喃，於 0°C 攪拌加入 0.21 g (1.7 mmol) 3-氯丙烯醯氯(順/反異構物混物)之 2 ml 四氫呋喃。於 0°C 40 分後，倒至飽和重碳酸鈉溶液並以乙醚萃取。將有機層於硫酸鎂下乾燥並蒸除溶劑。由矽膠柱層析純化可得 0.16 g N-[4-(3-溴苯基)胺基]-3-氟基喹啉-6-基]-3-氯-(E)-丙烯醯胺；質譜(雷晴，m/e)：M+H 424.9, 427.0, 及 0.12 g N-[4-

五、發明說明(178)

(3-溴苯基)胺基]-3-氟基哌啶-6-基]-3-氯-(Z)-丙烯醯

胺：質譜(電噴，m/e)：M+H 425.0，427.0。

例 328

N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氟基-6-哌啶基]-4-嗎啉基
-2-丁炔醯胺

將氯甲酸異丁酯(0.161g, 1.18mmol)於氮氣下滴加至
含4-嗎啉-2-丁炔酸(0.25g, 1.48mmol)及N-甲嗎啉(0.15g
， 1.48mmol)之8ml四氫呋喃冰水溶液。攪拌30分後，滴
加入0.25g(0.74mmol)6-胺基-4-[(3-溴苯基)胺基]-3-
哌啶甲腈之6ml吡啶並於0℃攪拌2小時。加入冰水以中
止反應，倒至飽和重碳酸鈉溶液及食鹽水，並以乙酸乙
酯萃取。濃縮乙酸乙酯層並以薄層層析(15%甲醇-乙酸
乙酯)純化。收集產物並真空乾燥可得0.096g(27%)黃
色固體：質譜(電噴，m/e)490.1，492.1(M+H+)；熔
點145-148℃。

例 329

N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氟基-6-哌啶基]-4-二甲胺
基-2-丁炔醯胺

將氯甲酸異丁酯(0.342g, 2.5mmol)於氮氣下滴加至
含4-二甲胺基-2-丁炔酸(0.9g, 3.8mmol)及N-甲嗎啉
(0.384g, 3.8mmol)之50ml四氫呋喃冰水溶液。攪拌30
分後，滴加入0.644g(1.9mmol)6-胺基-4-[(3-溴苯基)
胺基]-3-哌啶甲腈之10ml吡啶並於0℃攪拌2.5小時。加
入冰水以中止反應，倒至飽和重碳酸鈉溶液及食鹽水，

五、發明說明(129)

以乙酸乙酯萃取。濃縮乙酸乙酯層並以薄層層析(15%甲醇-乙酸乙酯)純化。收集產物並真空乾燥可得0.144g(21%)黃色固體；質譜(電噴, m/e) 447.9, 450.2 ($M+H^+$)；熔點180°C(分解)。

例 330

N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氧基-6-哌啶基]-4-甲氧基-2-丁炔腈]

將氯甲酸異丁酯(0.432g, 3.2mmol)於氮氣下滴加至含4-甲氧基-2-丁炔酸(0.72g, 6.32mmol)及N-甲嗎啉(0.959g, 9.78mmol)之20ml四氫呋喃冰水溶液。攪拌30分後, 滴加入0.5g(1.58mmol) 6-胺基-4-[(3-溴苯基)胺基]-3-哌啶甲腈之8ml吡啶並於0°C攪拌2小時。加入冰水以中止反應, 倒至飽和重碳酸鈉溶液及食鹽水, 以乙酸乙酯萃取。濃縮乙酸乙酯層並以薄層層析(5%甲醇-氯仿)純化。收集產物並真空乾燥可得0.27g(41%)黃色固體；質譜(電噴, m/e) 435.1, 437.0 ($M+H^+$)；熔點197°C(分解)。

例 331

N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氧基-6-哌啶基]-4-第三丁二甲矽烷氧基-2-丁炔腈]

將氯甲酸異丁酯(0.214g, 1.57mmol)於氮氣下滴加至含4-第三丁二甲矽烷氧基-2-丁炔酸(0.336g, 1.57mmol)及N-甲嗎啉(0.19g, 1.88mmol)之15ml四氫呋喃冰水溶液。攪拌30分後, 滴加入0.4g(1.18mmol) 6-胺基-4-[(3-溴苯基)胺基]-3-哌啶甲腈之8ml吡啶並於0°C攪拌2小時。加入冰水以中止反應, 倒至飽和重碳酸鈉溶液及食鹽水, 以乙酸乙酯萃取。濃縮乙酸乙酯層並以薄層層析(5%甲醇-氯仿)純化。收集產物並真空乾燥可得0.27g(41%)黃色固體；質譜(電噴, m/e) 435.1, 437.0 ($M+H^+$)；熔點197°C(分解)。

五、發明說明 (180)

(3-溴苯基)胺基]-3-咪啉甲腈之 3ml 四氫呋喃及 1.5ml 吡啶並於 0°C 攪拌 1 小時。加入冰水以中止反應，倒至飽和重碳酸鈉溶液及食鹽水，以乙酸乙酯萃取。濃縮乙酸乙酯層並以薄層層析 (60% 乙酸乙酯-己烷) 純化。收集產物並真空乾燥可得 0.22g (35%) 黃色固體：質譜 (電噴， m/e) 535.1189 (M^+)。

例 332

N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-咪啉基]-4-羥基-2-丁快鹽胺]

將 N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-咪啉基]-4-第三丁二甲氧烷氧基-2-丁快鹽胺 (60mg, 0.122mmol) 溶於乙酸，四氫呋喃及水 (3:1:1) 並於室溫下攪拌過夜。稀釋以乙酸乙酯，並以飽和重碳酸鈉溶液及食鹽水洗。濃縮乙酸乙酯層可得 42.2mg (90%) 黃色固體：質譜 (電噴， m/e) 421.0311 (M^+)。

例 333

4-(3-羥甲基-2-甲苯胺基)-6,7-二甲氧咪啉-3-甲腈

將 0.248g (1mmol) 4-氯-6,7-二甲氧基-咪啉-3-甲腈，0.151g (1.1mmol) 3-胺基-2-甲苯醇，0.116g (1mmol) 吡啶鹽酸鹽及 12ml 2-乙氧乙醇於油浴中加熱至 138-140°C 6 小時；以 TLC 偵測反應。當 TLC 顯示起始物消失，冷卻反應並真空濃縮以得濃油。加入 50ml 水及 5ml 1M NaHCO₃ 達 pH 8。濾集沈澱，以水及乙醚洗，真空乾燥 (65°C) 可得 0.32g (91.5%) 目的物之淡棕色結晶：熔

五、發明說明 (181)

點 123-125°C ; 質譜 (電噴, m/e) 349.9 ($M+H$)⁺。

例 334

4-(2-氨基-4, 5-二甲苯胺基)-6, 7-二甲氧喹啉-3-甲腈

將 0.248g (1mmol) 4-氯-6, 7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈, 0.41g (3mmol) 4, 5-二甲基-1, 2-二仲苯二胺, 0.116g (1mmol) 吡啶鹽酸鹽及 12ml 2-乙氧乙醇於油浴中加熱至 138-140°C 1小時; 以 TLC 偵測反應。當 TLC 顯示起始物消失, 冷卻反應並真空濃縮以得濃油。加入 50ml 水及 5ml 1M NaHCO₃ 達 pH8。濾集沈澱, 以水及乙醚洗, 真空乾燥 (65°C) 可得 0.587g 不純之目的物。將其以 50ml 氯仿及 50ml 乙酸乙酯作用 0.5 小時, 收集, 以氯仿洗並乾燥可得 0.307g (88%) 目的物之黃色結晶; 熔點 260-262°C ; 質譜 (電噴, m/e) 348.1582 (HR)。

例 335

4-(4-乙苯胺基)-6, 7-二甲氧喹啉-3-甲腈

將 0.248g (1mmol) 4-氯-6, 7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈, 0.14mlg (1.1mmol) 4-乙苯胺, 0.116g (1mmol) 吡啶鹽酸鹽及 12ml 2-乙氧乙醇於油浴中加熱至 138-140°C 1小時; 以 TLC 偵測反應。當 TLC 顯示起始物消失, 冷卻反應並真空濃縮以得濃油。加入 50ml 水及 5ml 1M NaHCO₃ 達 pH8。濾集沈澱, 以水及乙醚洗, 真空乾燥 (65°C) 可得 0.325g (97.5%) 目的物之淡乳黃色結晶; 熔點 248-250°C ; 質譜 (電噴, m/e) 333.1462。

例 336

五、發明說明 (18)

4-(4-氯-2-甲苯胺基)-6,7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈

將 0.248 g (1mmol) 4-氯-6,7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈，0.156 g (1.1mmol) 4-氯-2-甲苯胺，0.116 g (1mmol) 吡啶鹽酸鹽及 12ml 2-乙氧乙醇於油浴中加熱至 138-140°C 1 小時；以 TLC 偵測反應。24 小時後加入 0.156 g 4-氯-2-甲苯胺，並持續加熱 24 小時。當 TLC 顯示起始物消失，冷卻反應並真空濃縮以得濃油。加入 50ml 水及 5ml 1M NaHCO₃ 達 pH8。將其溶於氯仿並通以矽酸鎂水合物之床。真空濃縮並以己烷碾製 5 次。濾集沈澱，以己烷洗，真空乾燥 (65°C) 可得 0.25 g (71%) 目的物之棕色結晶；熔點 227-229°C；質譜 (電噴, m/e) 353.8 (M+H)⁺。

例 337

6,7-二甲氧基-4-(3-苯氧基胺基)-喹啉-3-甲腈

將 0.248 g (1mmol) 4-氯-6,7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈，0.204 g (1.1mmol) 3-苯氧基胺，0.116 g (1mmol) 吡啶鹽酸鹽及 12ml 2-乙氧乙醇於油浴中加熱至 138-140°C 3 小時；以 TLC 偵測反應。當 TLC 顯示起始物消失，冷卻反應並真空濃縮以得濃油。加入 50ml 水及 5ml 1M NaHCO₃ 達 pH8。濾集沈澱，以水及乙醚洗，真空乾燥 (65°C) 可得 0.309 g (78%) 目的物之乳黃色結晶；熔點 253-254°C；質譜 (電噴, m/e) 397.0 (M+H)⁺。

例 338

4-(4-氯-3-三氟甲苯胺基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲腈

將 0.248 g (1mmol) 4-氯-6,7-二甲氧基-喹啉-3-甲

五、發明說明 (184)

睛，0.215g 4-氯-3-三氟甲苯胺，0.116g (1mmol)吡啶鹽酸鹽及12ml 2-乙氧乙醇於油浴中加熱至138-140°C 1.5小時；以TLC偵測反應。當TLC顯示起始物消失，冷卻反應並真空濃縮以得濃油。加入50ml水及5ml 1M NaHCO₃達pH8。濾集沈澱，以水及乙醚洗，真空乾燥(65°C)可得0.266g (65.5%)目的物之乳黃色結晶；熔點265-267°C；質譜(電噴，m/e) 408.2 (M+H)⁺。

例 339

4-(3-羥基-苯胺基)-6, 7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈

仿例105之方法由0.7g 4-氯-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈及0.38g 3-胺苯酚可得0.83g 標題化合物；質譜(電噴，m/e) 321.9, 322.8 (M+H)⁺。

例 340

4-(4-甲苯胺基)-6, 7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈

仿例105之方法由0.7g 4-氯-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈及0.317g 4-甲苯酚可得0.79g 標題化合物；熔點128-130°C。

例 341

4-(3-羥基-4-甲苯胺基)-8-甲氧基-6-硝基-喹啉-3-甲腈

仿例105之方法由0.5g 4-氯-8-甲氧基-6-硝基-3-喹啉甲腈及0.28g 3-羥基-4-甲苯可得0.3g 標題化合物；質譜(電噴，m/e) 350.9, 351.9 (M+H)⁺。

例 342

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-8-甲氧基-6-硝基-喹啉-3-甲腈

五、發明說明 (184)

仿例 105 之方法由 0.5 g 4-氯-8-甲氧基-6-硝基-3-喹啉甲腈及 0.25 ml g 4-氯-2-氟苯酚可得 0.08 g 標題化合物；質譜 (電噴, m/e) 372.8, 374.8 ($M+H$)⁺。

例 343

4-(3-羥基-4-甲氧基苯胺基)-8-甲氧基-6-硝基-喹啉-3-甲腈

仿例 105 之方法由 0.5 g 4-氯-8-甲氧基-6-硝基-3-喹啉甲腈及 0.31 g 3-羥基-4-甲氧基苯酚可得 0.21 g 標題化合物；質譜 (電噴, m/e) 366.9, 367.9 ($M+H$)⁺。

例 344

6-胺基-4-(3-羥基-4-甲氧基苯胺基)-8-甲氧基-喹啉-3-甲腈

仿例 196 之方法由 0.2 g 4-(3-羥基-4-甲氧基苯胺基)-8-甲氧基-6-硝基-3-喹啉甲腈及 0.1 g 鐵可得 0.14 g 標題化合物；MP=227°C (分解)。

例 345

6-胺基-4-(3-羥基-4-甲氧基苯胺基)-8-甲氧基-喹啉-3-甲腈

仿例 196 之方法由 0.1 g 4-(3-羥基-4-甲氧基苯胺基)-8-甲氧基-6-硝基-3-喹啉甲腈及 0.09 g 鐵可得標題化合物；MP=215°C (分解)。

例 346

N-[4-[(3-溴-4-氟苯基)胺基]-3-氟基-7-甲氧基-6-喹啉基]-4-溴-2-丁烯醯胺

仿例 172 之方法但不與二甲胺反應，由 6-胺基-4-(3-

五、發明說明 (185)

溴-4-氟苯胺基)-7-甲氧基喹啉-3-甲腈可得標題化合物之副產物；質譜(電噴, m/e) 532.8, 534.8, 536.8 ($M+H$)⁺。

例 347

N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氟基-7-甲氧基-6-喹啉基]-4-氮-2-丁烯醯胺

仿例 198 之方法可得如標題化合物之副產物；質譜(電噴, m/e) 471.25, 473.3 ($M+H$)⁺。

例 348

N-[3-氟基-4-[(3-碘苯基)胺基]-6-喹啉基]-2-丁炔醯胺

將 275 mg (3.27 mmol) 2-丁炔酸於氮氣下溶於 20 ml THF 並冷卻至 0°C。加入 420 μ l (3.23 mmol) 氮甲酸異丁酯及 355 μ l (3.24 mmol) N-甲嗎啉並攪拌 10 分。滴加入 0.5 g (1.3 mmol) 6-胺基-4-[(3-碘苯基)胺基]-3-喹啉甲腈, 15 分後移除冰浴並於 25°C 攪拌過夜。移除溶劑, 水洗並收集固體。於乙酸乙酯中煮, 收集並真空乾燥可得 228 mg 橘棕色固體；質譜(電噴, m/e) $M+H=453.1$ 。

例 349

N-[3-氟基-4-[(3-甲苯基)胺基]-6-喹啉基]-2-丙烯醯胺

將 500 mg (1.82 mmol) 6-胺基-4-[(3-甲苯基)胺基]-3-喹啉甲腈於氮氣及 0°C 下溶於 1 ml DMF 及 6 ml THF。加入 280 μ l (2 mmol) 三乙胺及 166 μ l (2 mmol) 丙烯醯氯。15 分及 1 小時後移除冰浴, 移除溶劑, 攪拌以稀重碳酸鈉溶液。收集固體並水洗。於乙酸乙酯中煮, 收集並真

五、發明說明 (186)

卒乾燥可得 238mg 橘黃色固體：質譜 (電噴, m/e) $M+H=$
329.1。

例 350

N-[4-[(4-溴苯基)胺基]-3-氟基-6-吡啶基]-2-丁炔醯胺

將 310mg (3.68mmol) 2-丁炔酸於氮氣及 0°C 下溶於 20ml THF。加入 480 μ l (3.68mmol) 氯甲酸異丁酯及 410 μ l (3.72mmol) N-甲吡啶。攪拌 20 分，滴加入 0.5g (1.47mmol) 6-胺基-4-[(4-溴苯基)胺基]-3-吡啶甲腈之 1ml DMF 及 10ml THF。15 分後移除冰浴並於 25°C 攪拌過夜。移除溶劑，水洗並收集固體。於乙酸乙酯中煮，收集並真空乾燥可得 341mg 黃色固體：質譜 (電噴, m/e) $M+H=405.1, 407.1$ 。

例 351

N-[4-[(3-氯-4-硫苯氧基)胺基]-3-氟基-6-吡啶基]-2-丙炔醯胺

將 1g (2.48mmol) 6-胺基-4-[(3-氯-4-硫苯氧基)胺基]-3-吡啶甲腈於氮氣及 0°C 下溶於 2ml DMF 及 12ml THF。加入 380 μ l (2.73mmol) 三乙胺及 227 μ l (2.73mmol) 丙炔醯氯。15 分後移除冰浴，1.5 小時移除溶劑，並攪拌以稀重碳酸鈉溶液。收集固體並水洗。於乙酸乙酯中煮並真空乾燥可得 293mg 橘黃色固體：質譜 (電噴, m/e) $M+H=457.3, 459.3$ 。

例 352

N-[3-氟基-4-[(3,4-二氟苯基)胺基]-6-吡啶基]-2-丁炔醯胺

五、發明說明 (182)

將 425mg (5.06mmol) 2-丁炔酸於氮氣及 0°C 下溶於 40ml THF。加入 556 μ l (5.06mmol) N-甲嗎啉及 658 μ l (5.06mmol) 氯甲酸異丁酯並攪拌 10 分。滴加入 1g (3.37mmol) 6-胺基-4-[(3, 4-二氟苯基)胺基]-3-咪唑甲腈之 2ml 熱 DMF 及 20ml THF。15 分後移除冰浴並於 25°C 攪拌過夜。移除溶劑，水洗並收集固體。於乙酸乙酯中煮，收集並真空乾燥可得 735mg 黃色固體；質譜(電噴，m/e) M+H=363.3。

例 353

N-[4-[(3-氯苯基)胺基]-3-氨基-6-咪唑基]-2-丁炔醯胺

將 428mg (5.09mmol) 2-丁炔酸於氮氣及 0°C 下溶於 40ml THF。加入 560 μ l (5.09mmol) N-甲嗎啉及 662 μ l (5.09mmol) 氯甲酸異丁酯並攪拌 10 分。滴加入 1g (3.39mmol) 6-胺基-4-[(3-氯苯基)胺基]-3-咪唑甲腈之 2ml DMF 及 20ml THF。15 分後移除冰浴並於 25°C 攪拌過夜。移除溶劑，水洗並收集固體。於乙酸乙酯中煮，收集並真空乾燥可得 975mg 黃色固體；質譜(電噴，m/e) M+H=361.1, 363.2。

例 354

N-[3-氨基-4-[(3-異丙基)胺基]-6-咪唑基]-2-丁炔醯胺

將 695mg (8.27mmol) 2-丁炔酸於氮氣及 0°C 下溶於 40ml THF。加入 1.08ml (8.3mmol) 氯甲酸異丁酯及 910 μ l (8.27mmol) N-甲嗎啉並攪拌 10 分。滴加入 1g (3.31mmol) 6-

五、發明說明(188)

胺基-4-[(3-異丙苯基)胺基]-3-噁啉甲睛之 2ml DMF 及 15ml THF。15分後移除冰浴並於 25°C 攪拌過夜。移除溶劑，水洗並收集固體。於乙酸乙酯再結晶並真空乾燥可得 329mg 黃綠色固體；質譜(電噴，m/e) M+H=369.2。

例 355

N-[3-氟基-4-[(3-異丙苯基)胺基]-6-噁啉基]-2-丙烯醯胺

將 1g (3.31mmol) 6-胺基-4-[(3-異丙苯基)胺基]-3-噁啉甲睛溶於 2ml 熱 DMF 加入 12ml THF 並於氮氣冷卻至 0°C。加入 507 μ l (3.64mmol) 三乙胺及 303 μ l (3.64mmol) 丙烯醯氯。15分後移除冰浴並於 1 小時後移除溶劑。攪拌入稀釋重碳酸鈉溶液，收集固體並水洗。由乙酸乙酯再結晶並真空乾燥可得 366mg 橘色固體；質譜(電噴，m/e) M+H=357.1。

例 356

6-胺基-4-[(3-異丙苯基)胺基]-3-噁啉甲睛

將 0.5g 10% Pd-C 於氮氣下加至三角瓶並與 250ml 乙醇作用。加入 4.818g (14.5mmol) 4-[(3-異丙苯基)胺基]-6-硝基-3-噁啉甲睛及 1.14ml (36.2mmol) 無水肼並加熱回流。1.5 小時後趁熱濾經 Celite，移除溶劑並真空乾燥可得 4.3g 黃色固體；質譜(電噴，m/e) M+H 303.1。

例 357

4-[(3-異丙苯基)胺基]-6-硝基-3-噁啉甲睛

將 5.0g (21.5mmol) 4-氯-6-硝基-3-噁啉甲睛，200ml

五、發明說明 (189)

乙醇及 3.48g (25.8mmol) 3-異丙苯胺於氮氣下加熱回流。4小時後移除熱源並以重碳酸鈉溶液鹼化。移除溶劑並共沸以乙醇。加入己烷並收集固體。溶於乙酸乙酯，攪拌以 Darco，濾經 Celite，移除溶劑並真空乾燥可得 5.289g 黃色固體：質譜 (電噴，m/e) $M+H=333.1$ 。

例 358

4-(3-溴苯胺基)-6-(3-吡咯啶-1-基-丙胺基)-喹啉-3-甲腈

將 0.64 g (3.69mmol) 3-(吡咯啶-1-基)丙醛二甲縮醛溶於 10ml 水並以濃 HCl 酸化為 pH1。加熱至 40°C 90 分，移除熱源並以重碳酸鈉溶液中中和。將 500mg (1.47mmol) 6-胺基-4-(3-溴苯胺基)喹啉-3-甲腈溶於 100ml 乙醇並加入乙醯直到 pH3~4。將此去保護醛加至胺溶液並於 25°C 攪拌 0.5 小時。緩慢加入 94mg (1.47mmol) 氰硼氫化鈉並攪拌過夜。移除溶劑，於氯仿及水中分層。將有機層以食鹽水洗並於硫酸鈉下乾燥。移除溶劑並濾經矽膠床 (先以 10% 甲醇 / 氯仿，再以 20% 甲醇 / 氯仿 / 1% 氫氧化銨)。移除溶劑並真空乾燥可得 143mg 黃棕色固體：質譜 (電噴，m/e) $M+H=450, 452.1$ 。

例 359

4-(3-疊氮基-苯胺基)-6,7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈

將 643mg (2mmol) 4-(3-胺苯胺基)-6,7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈溶於 25ml 80% 乙酸溶液。冷卻至 0°C 並加入 152mg (2.21mmol) 硝酸鈉水溶液 2.2ml。10 分後，加入

五、發明說明(190)

144mg (2.21mmol) 疊氮鈉水溶液 2.2ml。1.5小時後移除溶劑並溶於熱乙酸乙酯。以飽和重碳酸鈉溶液、水及食鹽水洗並於硫酸鈉下乾燥。移除溶劑並溶於 60% 乙酸乙酯/二氯甲烷並濾經矽膠床。移除溶劑並真空乾燥可得 526mg 棕色固體：質譜(電噴, m/e) $M+H=347.1$ 。

例 360

6-胺基-4-[(4-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基-3-咪啉甲腈

將 500mg (1.34mmol) 4-[(4-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基-6-硝基-3-咪啉甲腈, 20ml 乙醇及 1.52ml (6.71mmol) 氯化錫二水合物於氮氣下加熱回流。3小時後移除熱源, 加入冰水, 並以重碳酸鈉溶液鹼化。攪拌數小時後以氯仿萃取。將有機層於硫酸鈉下乾燥, 移除溶劑並真空乾燥可得 350mg 綠色固體：質譜(電噴, m/e) $M+H=342.9, 344.8$ 。

例 361

4-[(4-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基-6-硝基-3-咪啉甲腈

將 5.017g (19mmol) 4-氯-7-甲氧基-6-硝基-3-咪啉甲腈, 250ml 乙醇及 2.55ml (22.8mmol) 4-氯-2-氟苯胺於氮氣下加熱回流。3.5小時後移除熱源並以重碳酸鈉溶液鹼化。移除溶劑並共沸以乙醇。加入己烷, 收集固體並水洗。溶於乙酸乙酯, 攪拌以 Darco, 過濾, 移除溶劑並真空乾燥可得 6.54g 黃色固體：質譜(電噴, m/e) $M+H=372.8, 374.8$ 。

例 362

五、發明說明 (19)

4-[(3,4-二氯苯基)胺基]-6-硝基-3-吡啶甲腈

將 5g (21.5mmol) 4-氯-6-硝基-3-吡啶甲腈, 250ml 乙醇及 4.17g (25.6mmol) 3,4-二氯苯胺於氮氣下加熱回流。3.5小時後移除熱源並以重碳酸鈉溶液鹼化。移除溶劑並共沸以乙醇。加入己烷, 收集固體並水洗。溶於乙酸乙酯, 攪拌以 Darco, 過濾, 移除溶劑並真空乾燥可得 2.106g 黃色固體: 質譜(電噴, m/e) $M+H=359.1$, 361.0。

例 363

6-胺基-4-[(3-甲磺胺苯基)胺基]-3-吡啶甲腈

將 4.55g (13.5mmol) 4-[(3-甲磺胺苯基)胺基]-6-硝基-3-吡啶甲腈, 250ml 乙醇, 0.46g 10% Pd-C 及 1.06ml (33.8mmol) 無水肼加熱回流。4小時後加入 0.5 當量肼, 5小時後趁熱濾經 Celite。移除溶劑, 真空乾燥可得 4.068g 棕色固體: 質譜(電噴, m/e) $M+H=307.1$ 。

例 364

4-[(3-甲磺胺苯基)胺基]-6-硝基-3-吡啶甲腈

將 5g (21.5mmol) 4-氯-6-硝基-3-吡啶甲腈, 200ml 乙醇及 3.18ml (25.8mmol) 3-甲磺胺苯胺於氮氣下加熱回流。2小時後移除熱源並以飽和重碳酸鈉溶液鹼化。移除溶劑並風乾。以己烷洗, 收集固體並水洗。溶於乙酸乙酯, 攪拌以 Darco, 過濾, 移除溶劑並真空乾燥可得 4.848g 黃色固體: 質譜(電噴, m/e) $M+H=337.1$ 。

例 365

五、發明說明(19)

4-[(3-三氟甲氧基苯基)胺基]-6-硝基-3-咪唑甲腈

將 5g (21.5mmol) 4-氯-6-硝基-3-咪唑甲腈，200ml 乙醇及 3.4ml (25.3mmol) 3-三氟甲氧基胺加熱回流。5小時後移除熱源並以飽和重碳酸鈉溶液鹼化。移除溶劑，加入己烷，收集固體並水洗。溶於乙酸乙酯，攪拌以 Darco，過濾，移除溶劑並真空乾燥可得 4.537g 黃橘色固體；質譜(電噴，m/e) $M+H=374.8$ 。

例 366

4-(3-二甲胺基-苯胺基)-6, 7-二甲氧基-咪唑-3-甲腈

將 1.25g (5mmol) 4-氯-6, 7-二甲氧基-咪唑-3-甲腈及 1.05g (5mmol) N, N-二甲基-1, 3-仲苯二胺於 10ml 2-甲氧乙醇於油浴 154°C 下回流 2 小時。冷卻可得固體，由水再結晶可得 0.4g (19%) 4-(3-二甲胺基-苯胺基)-6, 7-二甲氧基-咪唑-3-甲腈，熔點 146-149°C；質譜(電噴，m/e) $M+H=349.2$ ， $(M+2H)+2=174.9$ 。

例 367

6, 7-二甲氧基-4-(4-甲氧基-2-甲苯胺基)-咪唑-3-甲腈

將 248.7g (1mmol) 4-氯-6, 7-二甲氧基-3-咪唑甲腈，164.6mg (1.2mmol) 4-甲氧基-2-甲苯胺及 115.6mg (1mmol) 吡啶鹽酸鹽及 10ml 乙氧乙醇於氮氣下回流 3 小時。移除溶劑，以水稀釋並以稀釋碳酸鈉溶液中和以得 pH 7-8。濾集固體，以水及乙醚洗。真空乾燥可得 250.2mg (71.7%) 紅色固體。熔點 >131°C (分解)，質譜(電噴，m/e) $M+H=349.9$ 。

五、發明說明(19)

例 368

3-(3-氨基-6,7-二甲氧基-吡啶-4-基胺基)-2-甲苯酸

仿例 367 之方法，將 248.7mg (1mmol) 4-氯-6,7-二甲氧基-3-吡啶甲腈之 12ml 2-乙氧乙醇，於存在 115.6mg (1mmol) 吡啶鹽酸鹽中與 196.5mg (1.3mmol) 3-胺基-2-甲苯酸反應可得 89.6mg (24.7%) 灰色固體，熔點 242-245°C，質譜 (電噴，m/e) M+H 364。

例 369

4-(3-經基-4-甲氧基胺基)-6,7-二甲氧基-吡啶-3-甲腈

仿例 367 之方法，將 248.7mg (1mmol) 4-氯-6,7-二甲氧基-3-吡啶甲腈之 10ml 2-乙氧乙醇，於存在 115.6mg (1mmol) 吡啶鹽酸鹽中與 167mg (1.2mmol) 5-胺基-2-甲氧基酚反應可得 313.3mg (89.3%) 灰色固體，熔點 254-256°C，質譜 (電噴，m/e) M+H 351.2。

例 370

4-(3-氧-4-甲氧基胺基)-6,7-二甲氧基-吡啶-3-甲腈

仿例 367 之方法，將 248.7mg (1mmol) 4-氯-6,7-二甲氧基-3-吡啶甲腈之 10ml 2-乙氧乙醇，於存在 115.6mg (1mmol) 吡啶鹽酸鹽中與 170mg (1.2mmol) 2-氯-4-胺甲苯反應可得 350.9mg (99.4%) 黃色固體，熔點 >250°C，質譜 (電噴，m/e) M+H 353.9, 355.8。

例 371

6,7-二甲氧基-4-(4-苯氧基胺基)-吡啶-3-甲腈

仿例 367 之方法，將 248.7mg (1mmol) 4-氯-6,7-二

五、發明說明(194)

甲氧基-3-吡啶甲腈之12ml 2-乙氧乙醇，於存在115.6mg (1mmol) 吡啶鹽酸鹽中與222.3mg (1.2mmol) 4-苯氧苯胺反應可得283mg (71.3%) 淡黃色固體，熔點239-241°C。質譜(電噴，m/e) M+H 397.9。

例 372

4-(5-氯-2-甲氧基-苯胺基)-6,7-二甲氧基-吡啶-3-甲腈

仿例367之方法，將248.7mg (1mmol) 4-氯-6,7-二甲氧基-3-吡啶甲腈之12ml 2-乙氧乙醇，於存在115.6mg (1mmol) 吡啶鹽酸鹽中與189.1mg (1.2mmol) 5-氯-鄰苯二胺反應可得240.5mg (65%) 乳黃色固體，熔點200-202°C，質譜(電噴，m/e) M+H 369.9, 371.8。

例 373

4-[(4-氯-2-氟苯胺基)-6,7-二羥基-吡啶-3-甲腈]

將0.358g 4-氯-(4-氯-2-氟苯胺基)-6,7-二甲氧基-吡啶-3-甲腈及3g吡啶鹽酸鹽於氮氣及210-220以下攪拌20分。冷卻，加至50ml 3%氫氧化氫溶液。收集固體，水洗並乾燥可得0.302g 4-[(4-氯-2-氟苯胺基)-6,7-二羥基-吡啶-3-甲腈]固體，熔點270-272°C，質譜(EI，m/e) M 329.0363。

例 374

4-(3-羥基-2-甲苯胺基)-6,7-二甲氧基-吡啶-3-甲腈

將0.249g 4-氯-6,7-二甲氧基-3-吡啶甲腈，0.123g 3-胺基鄰甲苯酚，20mg吡啶鹽酸鹽及10ml 乙氧乙醇於

五、發明說明(195)

氮氣及回流溫度下攪拌0.5小時。冷卻並加至40ml水。加入碳酸鈉及濃鹽酸至pH7。收集產物，水洗，乾燥可得0.174g 4-(3-羥基-2-甲苯胺基)-6, 7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈之固體，熔點255-257°C，質譜(電噴，m/e) M+H 335.9。

例 375

4-(3-氯-4-甲氧基-苯胺基)-6, 7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈

將0.249g 4-氯-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈，0.158g 3-氯-對-甲氧苯胺，20mg吡啶鹽酸鹽及10ml 乙氧乙醇於氮氣及回流溫度下攪拌0.5小時。冷卻並加至40ml水。加入碳酸鈉及濃鹽酸至pH7。收集產物，水洗，乾燥可得0.324g 4-(3-氯-4-甲氧基-苯胺基)-6, 7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈之固體，熔點278-280°C，質譜(EI, m/e) M 369.0860。

例 376

6, 7-二甲氧基-4-(4-三氟甲基-苯胺基)-喹啉-3-甲腈

將0.249g 4-氯-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈，0.322g 4-(三氟甲基)苯胺，20mg吡啶鹽酸鹽及10ml 乙氧乙醇於氮氣及回流溫度下攪拌0.5小時。冷卻並加至40ml水。加入碳酸鈉及濃鹽酸至pH7。收集產物，水洗，乾燥可得0.268g 6, 7-二甲氧基-4-(4-三氟甲基-苯胺基)-喹啉-3-甲腈之固體，熔點116-118°C，質譜(EI, m/e) M 373.1031。

例 377

五、發明說明(196)

4-(3, 4-二溴苯胺基)-6-硝喹啉-3-甲腈

將 6.2 g (26.6 mmol) 4-氯-6-硝喹啉-3-甲腈及 8 g (31.9 mmol) 3, 4-二溴苯胺之 160 ml EtOH 於氮氣下回流 5 小時。加入飽和 NaHCO_3 並移除揮發性物。加入己烷，收集，以己烷及水洗並乾燥。將不溶物反覆以沸騰乙酸乙酯萃取並濾經矽膠。移除溶劑可得 3.80 g 4-(3, 4-二溴苯胺基)-6-硝喹啉-3-甲腈之綠色固體：質譜(電噴， m/e) $M+H$ 448.9

例 378

6-胺基-4-(3-三氟甲苯胺基)-喹啉-3-甲腈

將含 6.0 g (16.8 mmol) 6-硝基-4-(3-三氟甲苯胺基)-喹啉-3-甲腈及 18.9 g (83.3 mmol) SnCl_2 二水合物之 240 ml 乙醇於氮氣下回流 1 小時。加入冰水及 NaHCO_3 以調至 pH 8。攪拌 2 小時後以氯仿萃取。處理以 Darco，濾經無水硫酸鎂並蒸發。由矽膠(10%甲醇於氯仿)過濾，蒸除溶劑並真空乾燥(40°C)可得 4.87 g 6-胺基-4-(3-三氟甲苯胺基)-喹啉-3-甲腈棕色固體：質譜(電噴， m/e)： $M+H$ 329.1。

例 379

6-胺基-4-(3, 4-二溴苯胺基)-喹啉-3-甲腈

仿例 378 之方法由 4.9 g 4-(3, 4-二溴苯胺基)-6-硝喹啉-3-甲腈及 12.4 g SnCl_2 二水合物可得 1.25 g 6-胺基-4-(3, 4-二溴苯胺基)-喹啉-3-甲腈棕色固體：質譜(電噴， m/e)： $M+H$ 416.9, 418.9。

五、發明說明(197)

例 380

N-{3-氰基-4-(3,4-二溴苯胺基)喹啉-6-基}-2-丙烯醯胺

將 6-胺基-4-(3,4-二溴苯胺基)喹啉-3-甲腈 (0.75 g, 1.79 mmol) 之 10 ml THF 於氮氣及 0°C 下處理以 0.217 g (2.15 mmol) Et₃N 及 0.195 g (2.15 mmol) 丙烯醯氯。於 25°C 下攪拌過夜。移除溶劑，加入水並收集。於乙酸乙酯中煮二次並真空乾燥 (50°C) 可得 0.609 g N-{3-氰基-4-(3,4-二溴苯胺基)喹啉-6-基}-2-丙烯醯胺棕色固體：質譜 (電噴，m/e)：M+H 470.9, 472.9。

例 381

N-[4-(3-溴苯胺基)-3-氰喹啉-6-基]丙醯胺

仿例 378 之方法由 1 g 6-溴-4-(3-溴苯胺基)喹啉-3-甲腈，0.359 g Et₃N 及 0.328 g 丙烯醯氯可得 0.722 g N-[4-(3-溴苯胺基)-3-氰喹啉-6-基]丙醯胺黃色固體：質譜 (電噴，m/e)：M+H 395.1, 397.0。

例 382

(E)-丁-2-烯酸 [4-[(3-溴苯胺基)-3-氰喹啉-6-基]-醯胺

將含 0.637 g (7.4 mmol) (E)-丁-2-烯酸之 THF 25 ml 於氮氣冷卻至 0°C。加入氮甲酸異丁酯 (1.01 g, 7.4 mmol) 及 N-甲嗎啉 (0.747 g, 7.4 mmol)，於冷卻下攪拌 10 分。加入 1 g (2.96 mmol) 6-胺基-4-(3-溴苯胺基)喹啉-3-甲腈之 THF 15 ml，於 25°C 下攪拌過夜。蒸除溶劑，攪拌以水，收集並乾燥。於乙酸乙酯中煮二次並真空乾燥 (50°C) 可得 0.965 g (E)-丁-2-烯酸 [4-[(3-溴苯胺基)-3-氰喹

五、發明說明(198)

咪-6-基]-醯胺之黃色固體：質譜(電噴, m/e): $M+H$

406.9, 408.9。

例 383

N-[4-(3-溴苯胺基)-3-氟嘧啶-6-基]-2-甲基丙烯醯胺

仿例 380 之方法由 0.5 g 6-溴-4-(3-溴苯胺基)嘧啶-3-甲腈, 0.194 g Et_3N 及 0.202 g 甲基丙烯醯氯可得 0.317 g

N-[4-(3-溴苯胺基)-3-氟嘧啶-6-基]-2-甲基丙烯醯胺

黃色固體：質譜(電噴, m/e): $M+H$ 406.8, 408.8。

例 384

4-(3-氟苯胺基)-6-硝嘧啶-3-甲腈

仿例 377 之方法處理 5 g 4-氯-6-硝嘧啶-3-甲腈及 2.86 g 3-三氟苯胺。將粗製物溶於大量 $EtOAc$, 處理以 Darco 並濾經 Celite。蒸除溶劑並真空乾燥(50°C)可得 5.77 g 4-(3-氟苯胺基)-6-硝嘧啶-3-甲腈之黃桔色固體：質譜(電噴, m/e): $M+H$ 309.2。

例 385

6-胺基-4-(3-氟苯胺基)-嘧啶-3-甲腈

仿例 378 之方法處理 5.04 g 4-(3-氟苯胺基)-6-硝嘧啶-6-甲腈及 18.5 g $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ 二水合物。不需濾經矽膠。可得 4.3 g 6-胺基-4-(3-氟苯胺基)-嘧啶-3-甲腈黃棕色結晶：質譜(電噴, m/e): $M+H$ 279.1。

例 386

4-(3-二甲胺苯胺基)-6-硝嘧啶-3-甲腈

仿例 377 之方法處理 5 g 4-氯-6-硝嘧啶-3-甲腈, 5.38 g

五、發明說明 (199)

3-二甲胺苯胺二鹽酸鹽及 5.17g 三乙胺。將粗製物溶於 EtOAc，處理以 Darco，濾經 Celite，蒸除溶劑並真空乾燥 (50°C)。可得 5.62g 4-(3-二甲胺苯胺基)-6-硝喹啉-3-甲腈之磚紅色結晶；質譜 (電噴，m/e)：M+H 334.2。

例 387

4-(4-二甲胺苯胺基)-6-硝喹啉-3-甲腈

仿例 386 之方法處理 5g 4-氯-6-硝喹啉-3-甲腈，5.38g 4-二甲胺苯胺二鹽酸鹽及 5.17g 三乙胺。可得 5.58g 4-(4-二甲胺苯胺基)-6-硝喹啉-3-甲腈之磚紅色結晶；質譜 (電噴，m/e)：M+H 334.2。

例 388

6-胺基-4-(3-二甲胺苯胺基)-喹啉-3-甲腈

將 5g (15mmol) 4-(3-二甲胺苯胺基)-6-硝喹啉-3-甲腈，1.2g (37.5mmol) 無水肼，及 0.5g 10% Pd-C 之 250ml EtOH 於氮氣下回流 1.3 小時。濾經 Celite，將 Celite 以 EtOH 洗並結合濾液。移除溶劑並真空乾燥 (50°C) 可得 6-胺基-4-(3-二甲胺苯胺基)-喹啉-3-甲腈紅棕色固體；質譜 (電噴，m/e) 303.9。

例 389

6-胺基-4-(4-二甲胺苯胺基)-喹啉-3-甲腈

仿例 388 155173 之方法處理 4-(4-二甲胺苯胺基)-6-硝喹啉-3-甲腈 (5g)，1.2g 無水肼，及 0.5g 10% Pd-C。以 MeOH 洗 (丟棄)，以 DMF 溶離。分別收集後者溶劑，蒸發並真空乾燥 (50°C)。可得 4g 6-胺基-4-(4-二甲胺苯

五、發明說明(200)

胺基)-咪唑-3-甲腈黃色固體：質譜(電噴, m/e) $M+H$
303.9。

例 390

丁-2-酸 [4-(3-氟苯胺基)-3-氟咪唑-6-基] 醯胺

仿例 382 之方法處理 0.756 g 丁-2-酸, 1.23 g 氯甲酸
異丁酯, 0.908 g N -甲嗎啉及 1 g 6-胺基-4-(3-氟苯胺基)
咪唑-3-甲腈。可得 1.07 g 丁-2-酸 [4-(3-氟苯胺基)-3-
氟咪唑-6-基] 醯胺黃色固體：質譜(電噴, m/e) 345.1。

例 391

N -[3-氟基-4-(3-二甲胺苯胺基)咪唑-6-基]丙烯醯胺

仿例 88 之方法處理 1 g 6-胺基-4-(3-二甲胺苯胺基)咪
唑-3-甲腈, 0.4 g 三乙胺及 0.36 g 丙烯醯氯。可得 0.88 g
 N -[3-氟基-4-(3-二甲胺苯胺基)咪唑-6-基]丙烯醯胺
橘色固體：質譜(電噴, m/e) 358.1。

例 392

N -[3-氟基-4-(4-二甲胺苯胺基)咪唑-6-基]丙烯醯胺

仿例 380 之方法處理 1 g 6-胺基-4-(4-二甲胺苯胺基)
咪唑-3-甲腈, 0.4 g 三乙胺及 0.36 g 丙烯醯氯。可得 0.99 g
 N -[3-氟基-4-(4-二甲胺苯胺基)咪唑-6-基]丙烯醯胺棕
橘色固體：質譜(電噴, m/e) 358.2。

例 393

丁-2-酸 [3-氟基-4-(3-二甲胺苯胺基)咪唑-6-基] 醯胺

仿例 382 之方法處理 0.694 g 丁-2-酸, 1.13 g 氯甲酸
異丁酯, 0.833 g N -甲嗎啉及 1 g 6-胺基-4-(3-二甲胺苯

五、發明說明(201)

胺基)咪唑-3-甲腈。可得0.967g 丁-2-酸 [3-氟基-4-(3-二甲胺苯胺基)咪唑-6-基]醯胺桔色固體：質譜(電噴， m/e)：M+H 370.2。

例 394

丁-2-酸 [3-氟基-4-(4-二甲胺苯胺基)咪唑-6-基]醯胺
仿例 382之方法處理0.694g 丁-2-酸，1.13g 氣甲酸異丁酯，0.833g N-甲嗎啉及1g 6-胺基-4-(4-二甲胺苯胺基)咪唑-3-甲腈。可得1.13g 丁-2-酸 [3-氟基-4-(4-二甲胺苯胺基)咪唑-6-基]醯胺橘色固體：質譜(電噴， m/e)：M+H 370.2。

例 395

4-(3-溴苯胺基)-6-二甲胺咪唑-3-甲腈鹽酸鹽

仿例 377之方法處理0.4g 4-氯-6-二甲胺咪唑-3-甲腈及3-溴苯胺。將粗製物於乙酸乙酯中煮二次並真空乾燥(50°C)。可得0.621g 4-(3-溴苯胺基)-6-二甲胺咪唑-3-甲腈鹽酸鹽之棕色粉：質譜(電噴， m/e)：M+H 366, 368.9。

例 396

6-二甲胺基-4-(3-甲氧苯胺基)-咪唑-3-甲腈鹽酸鹽

仿例 395之方法處理0.4g 4-氯-6-二甲胺咪唑-3-甲腈及0.256g 3-甲氧苯胺。可得0.532g 6-二甲胺基-4-(3-甲氧苯胺基)-咪唑-3-甲腈鹽酸鹽之棕色粉：質譜(電噴， m/e)：M+H 318.9。

例 397

五、發明說明(202)

2-溴-N-[4-(3-溴苯胺基)-3-氟吡啶-6-基]乙醯胺

仿例 380 之方法處理 1.5 g 6-胺基-4-(3-溴苯胺基)吡啶-3-甲腈、0.538 g 三乙胺及 1.08 g 溴乙醯溴。可得 1.55 g 2-溴-N-[4-(3-溴苯胺基)-3-氟吡啶-6-基]乙醯胺之黃色固體：質譜(電噴, m/e): $M+H$ 458.9, 460.9。

例 398

6-碘-4-(3-甲氧基苯胺基)吡啶-3-甲腈

仿例 377 之方法處理 1 g 4-氯-6-碘吡啶-3-甲腈及 0.469 g 甲氧基苯胺。將粗製物由矽膠(20% EtOAc-CH₂Cl₂)過濾, 蒸發並真空乾燥(50°C)。可得 1.09 g 6-碘-4-(3-甲氧基苯胺基)吡啶-3-甲腈之黃色結晶：質譜(電噴, m/e): $M+H$ 401.9。

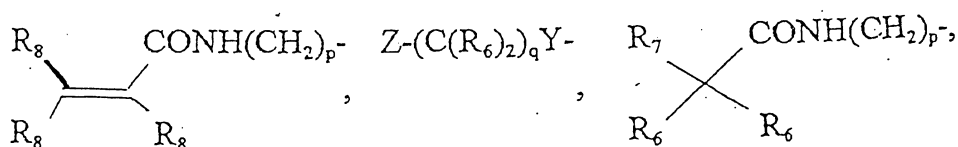
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要（發明之名稱：

)



其中

R₅ 為 C₁₋₄ 烷基，且烷基可經一個鹵素取代；R₆ 為氫；R₇ 為氯或溴；

R₈ 為氫，甲基，C₁₋₃ 烷胺烷基，C₁₋₃N,N-二烷胺烷基，嗎啉-N-C₁₋₃ 烷基，N-C₁₋₃ 烷基-哌啶-N-C₁₋₃ 烷基，C₁₋₃ 烷氧烷基，C₁₋₃ 羥烷基，氯或溴；

Z 為 C₁₋₃ 烷氧基或嗎啉基；

P 為 0；

q 為 1-3；

R₃ 為氫，羥基，C₁₋₆ 烷氧基（烷基可經一個鹵素取代），C₁₋₄ 烷氧烷氧基，苯基-C₁₋₄ 烷氧基；

R₄ 為氫，C₁₋₄ 烷基（烷基可經一個鹵素取代），C₁₋₄ 烷氧基；二-C₁₋₄ 烷胺烷基，或 R₂ 及 R₃ 共同形成 -O-(CH₂)₂-O- 之二價基；

或其醫藥可接受鹽類；

惟當 Y 為 -NH-，R₁, R₂, R₃ 及 R₄ 為氫，且 n 為 0，X 不為 2-甲苯基；

其為蛋白酪胺酸激酶抑制劑。

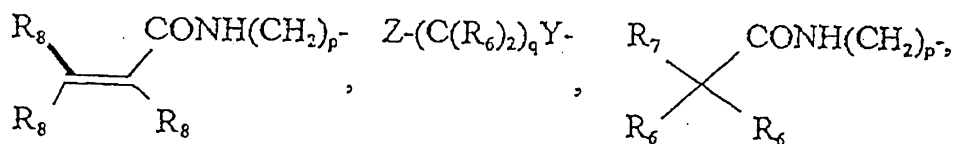
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

訂

線

四、英文發明摘要 (發明之名稱:)



wherein R₅ is C₁₋₄ alkyl, and the alkyl could be optionally substituted by one halogen;

R₆ is hydrogen;

R₇ is chloro or bromo;

R₈ is hydrogen, methyl, C₁₋₃ alkylaminoalkyl, C₁₋₃ N,N-dialkylaminoalkyl, morpholine-N-C₁₋₃ alkyl, N-C₁₋₃-alkyl-piperazino-N-C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxyalkyl, C₁₋₃ hydroxyalkyl, chloro or bromo;

Z is C₁₋₃ alkyloxy or morpholino;

p is 0;

q is 1 to 3;

R₃ is hydrogen, hydroxy, C₁₋₆ alkoxy (alkyl could be optionally substituted by one halogen), C₁₋₄ alkoxyalkoxy, phenyl-C₁₋₄ alkyloxy;

R₄ is hydrogen, C₁₋₄ alkyl (alkyl could be optionally substituted by one halogen), C₁₋₄ alkyloxy, di-C₁₋₄ alkylaminoalkyl, or R₂ and R₃ together could form a diradial of -O-(CH₂)₂-O-;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof with the proviso that when Y is -NH-, R₁, R₂, R₃, and R₄ are hydrogen, and n is 0, X is not 2-methylphenyl, which are inhibitors of protein tyrosine kinase.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

公告本

申請日期	87. 4. 2
案 號	87104964
類 別	COTD 215/60, A61K 31/47

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	經取代之3-氰基喹啉
	英 文	Substituted 3-cyano Quinolines
二、發明 創作人	姓 名	1. 艾倫威斯納 Allan Wissner 2. 伯納德D.強森 Bernard D. Johnson 3. 馬文F.萊契 Marvin F. Reich 4. 小米德頓B.佛洛依德 Middleton B. Floyd, Jr. 5. 道格拉斯B.基欽 Douglas B. Kitchen 6. 鄒惠儒 Hwei-Ru Tsou
	國 籍	1.-6. 皆屬美國
三、申請人	住、居所	1. 美國紐約州10502亞德斯利伍德街31號 2. 美國紐約州10980史東尼波依特公園路47號 3. 美國紐約州10901沙佛恩第10M公寓桑姆塞特路3號 4. 美國紐約州10901沙佛恩巴伯林布魯克街5號 5. 美國紐約州12303史契內克塔德蘇札恩街6978號 6. 美國紐約州10956新城布伯里廣場7號
	姓 名 (名稱)	惠氏控股公司 Wyeth Holdings Corporation
三、申請人	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國紐澤西州 07940 曼迪森 5 吉拉德農場
三、申請人	代 表 人 姓 名	威廉 H. 卡南 William H. Calnan

裝

訂

線

五、發明說明 (11)

任何 R_1 , R_2 , R_3 , 或 R_4 取代基位於相連碳原子上者可共為 $-O-C(R_8)_2-O-$ 之二價基 ;

其中當 Y 為 $-NH-$ 時 , R_1 , R_2 , R_3 , 及 R_4 為氫 , 且 n 為 0 , X 不為 2-甲基基。

製藥容許鹽源自如下有機或無機酸 : 乙酸 , 乳酸 , 檸檬酸 , 酒石酸 , 丁二酸 , 順丁烯二酸 , 丙二酸 , 葡萄庚酸 , 氫氯酸 , 氫溴酸 , 磷酸 , 硝酸 , 硫酸 , 甲磺酸 , 及相似已知容許酸。於烷基 , 烷氧基 , 烷醯氧基 , 烷氧甲基 , 烷醯氧甲基 , 烷亞磺醯基 , 烷磺醯基 , 烷磺醯胺基 , 碳烷氧基 , 碳烷基 , 烷醯胺基胺烷基 , 烷胺烷基 , N , N-二環烷胺烷基 , 羥烷基 , 及烷氧烷基取代基中烷基部份可為直鏈或分枝者。N-環烷基-N-烷胺烷基及 N , N-二環烷胺烷基取代基含單純碳環及含烷基取代基之碳環。烯基 , 烯醯氧甲基 , 烯氧基 , 烯磺醯胺基取代基中烯基部份可含直鏈或分枝者及一以上未飽和位。炔基 , 炔醯氧甲基 , 烷磺醯胺基 , 烷氧基取代基中炔基部份可含直鏈或分枝者及一以上未飽和位。羧基定義為 $-CO_2H$ -基。 C_{2-7} 羧烷氧基定義為 $-CO_2R''$ 基 , 其中 R'' 為 C_{1-6} 烷基。羧烷基定義為 $-COR''$ 基 , 其中 R'' 為 C_{1-6} 烷基。烷醯氧基定義為 $-OCOR''$ 基 , 其中 R'' 為 C_{1-6} 烷基。烷醯氧甲基定義為 $-R''CO_2CH_2-$ 基 , 其中 R'' 為 C_{1-6} 烷基。烷氧甲基定義為 $R''OCH_2-$ 基 , 其中 R'' 為 C_{1-6} 烷基。烷亞磺醯基定義為 $R''SO-$ 基 , 其中 R'' 為 C_{1-6} 烷基。烷磺醯基定義為 $R''SO_2-$ 基 , 其中 R'' 為 C_{1-6} 烷基。烷磺醯胺基 , 烯磺醯

五、發明說明(11)

氫，鹵素， C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{2-6} 烯氧基， C_{2-6} 炔氧基，鹵甲基， C_{2-7} 烷氧甲基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷硫基， C_{1-6} 烷亞磺醯基， C_{1-6} 烷磺醯基， C_{1-6} 烷磺醯胺基，三氟甲基，氰基，硝基，羧基， C_{2-7} 碳烷基，苯氧基，苯基，硫苯氧基，苄基， C_{1-4} 烷氧胺基， C_{2-12} 二烷胺基， C_{3-14} N，N-二烷胺基，苯胺基，苄胺基， C_{1-6} N-烷胺甲醯基， C_{2-12} N，N-二烷胺甲醯基。任何 R_1' ， R_2' ， R_3' ，或 R_4' 取代基位於相連碳原子上者可共為 $-O-C(R_8)_2-O-$ 之二價基。依流程 A 所示反應序列，式 2 喹啉-3-羧酸酯水解以鹼可得式 3 羧酸。將式 3-羧酸基於如二甲基甲醯胺 (DMF) 之惰性溶劑中加熱以羰基二咪唑轉為醯基咪唑，加入氨可得醯胺 4。將醯胺官能基以如在吡啶之三氟乙酸酐，在惰性溶劑之五氧化磷，等脫水劑脫水可得本發明之式 5 化合物，3-氟基喹啉。此情形下，任何具不對稱碳原子之中間產物，可以消旋異構物或個別 R 或 S 鏡像異構物使用，此時，本發明化合物可各為消旋或 R 及 S 光學活性形式。製備本發明化合物所需式 2 喹啉-3-羧酸酯，式 3 喹啉-3-羧酸，及式 4 喹啉-3-羧醯胺可由已知方法或於下列文獻所列方法製得：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

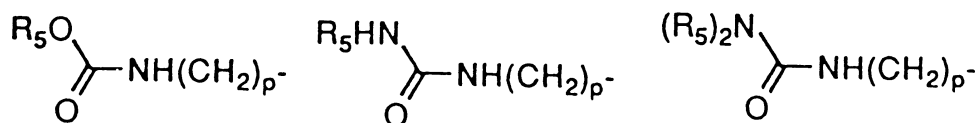
五、發明說明 (>>)

氯化鋰，於惰性溶劑中反應而轉為相對羥甲基；此羥甲基為轉為相對鹵甲基，可將羥甲基於惰性溶劑中與如三溴化磷或五氯化磷之鹵化劑反應而分別轉為溴甲基氯甲基。此羥甲基可與適當醯氯，酐，或混合酐，於惰性溶劑中使用吡啶或三烷胺為觸媒醯化而得本發明化合物，其具有 C₂₋₇ 烷醯氧甲基，C₂₋₇ 烯醯氧甲基，或 C₂₋₇ 炔醯氧甲基。

當式 22 中一以上 R₁，R₂，R₃，或 R₄ 為鹵甲基時，可於惰性溶劑中將鹵原子取代以烷氧化鈉而轉為 C₂₋₇ 烷氧甲基。

當式 22 中一以上 R₁，R₂，R₃，或 R₄ 為鹵甲基時，可於惰性溶劑中將鹵原子取代以氨，一級或二級胺而分別轉為胺甲基，C₂₋₇ N-烷胺甲基，或 C₃₋₁₄ N，N-二烷胺甲基。

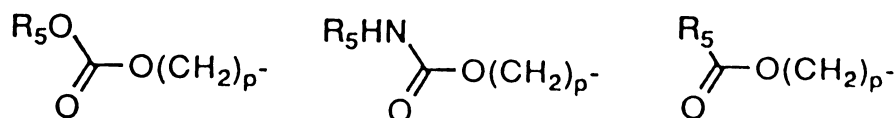
當式 22 中一以上 R₁，R₂，R₃，或 R₄ 為 H₂N(CH₂)_p- 時，其可轉為相對基：



式中 R₅ 定義如上，係於如甲苯惰性溶劑中，於存在如吡啶之鹼下與光氣反應可得異氰酸鹽，再分別處理以過量醇 R₅-OH 或胺 R₅-NH₂ 或 (R₅)₂NH。

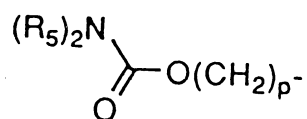
當式 22 中一以上 R₁，R₂，R₃，或 R₄ 為 HO-(CH₂)_p- 時，其可轉為相對基：

五、發明說明(以)



式中 R_5 及 p 定義如上，係於惰性溶劑中，使用如吡啶之鹼性觸媒下，分別與適當氯甲酸烷酯或氯甲酸苯酯， $\text{R}_5-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{Cl}$ ，被取代異氰酸烷酯或被取代異氰酸苯酯， $\text{R}_5-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ ，或被取代羧酸氯烷酯或被取代羧酸氯苯酯，及 $\text{R}_5-\text{C}(=\text{O})-\text{Cl}$ 而得。

當式 22 中一以上 R_1 ， R_2 ， R_3 ，或 R_4 為 $\text{HO}-(\text{CH}_2)_p-$ 時，其可轉為相對基：

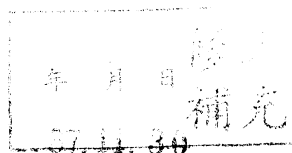


式中 R_5 及 p 定義如上，係於惰性溶劑中，使用如吡啶之鹼性觸媒與 $(\text{R}_5)_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{Cl}$ 反應而得。

本發明代表性化合物係由數個標準藥理試驗方法而評估，其顯示本發明化合物具有顯著活性以抑制蛋白質酪胺酸激酶且可作為抗增生劑。基於標準藥理試驗方法所顯示活性，本發明化合物可作為抗新生物劑。所用試驗方法及其結果如下。

上皮生長因子受器激酶 (EGF-R 膜萃取液) 之抑制作用

本發明代表性化合物係由下列標準藥理試驗方法，評估其抑制由上皮生長因子受器激酶催化之胜肽受質酪胺



五、發明說明 (68)

例 30

4-[(3-溴苯基)胺基]-6, 7-二甲氧基-3-喹啉羧醯胺

將 4.03 g 4-[(3-溴苯基)胺基]-6, 7-二甲氧基-3-喹啉羧酸, 3.24 g 羰基二咪唑, 及 100 ml 二甲基甲醯胺於 55°C 下加熱 30 分, 冷卻至 0°C, 並以氨氣飽和。回溫至 25°C 後攪拌 45 分, 加熱至 50°C, 蒸除二甲基甲醯胺。攪拌與水, 過濾所得固體, 以水洗並乾燥。由丙酮再結晶可得灰色固體, 熔點 239-242°C。

例 31

4-[(3-溴苯基)胺基]-6, 7-二甲氧基-3-喹啉甲腈

於含 3.02 g 4-[(3-溴苯基)胺基]-6, 7-二甲氧基-3-喹啉羧醯胺, 2.43 ml 吡啶, 及 22.5 ml 二氯甲烷之攪拌溶液於 0°C 及 3 分內加入 3.18 ml 三氟乙酐。回溫至 25°C 攪拌 60 分後濃縮。溶於 38 ml 甲醇。於 25°C 下處理以 15 ml 5N NaOH。5 分後, 以二氧化碳酸化並蒸除甲醇。於二氯甲烷-水中分層。將有機層水洗, 乾燥並蒸發可得白色固體。由乙酸乙酯-己烷再結晶: 熔點 224-228°C。

例 32

2-氟基-3-(3, 4-二甲氧基苯胺基)丙烯酸乙酯

將 7.66 g 4-胺藜蘆醯, 8.49 g 乙氧亞甲基氟乙酸乙酯及 20 ml 甲苯加熱至 100°C 90 分。蒸發甲苯可得固體, 熔點 150-155°C。

例 33

1, 4-二氟-6, 7-二甲氧基-4-氟-3-喹啉甲腈

五、發明說明 (94)

胺。持續冷卻攪拌 2 小時。加入 25ml 水及 15ml 乙酸乙酯。分層並將水層以 2-15ml 之四氫呋喃-乙酸乙酯 (1:1) 萃取。將結合有機層以矽膠吸收並以矽膠層析純化。將管柱以甲醇-二氯甲烷 (1:19~1:1) 溶離。可得 210mg (32%) 4-甲胺基-丁-2-烯酸-[4-(3-溴苯胺基)-3-氧噁啉-6-基]鹽胺，熔點 194-202℃；質譜 (電噴, m/e): M+H 437.9; M+2H 219.5。

例 102

2-氟基-3-(2-甲基-4-硝苯基)-丙烯酸乙酯

將 2-甲基-4-硝苯胺 (38g, 250mmol)，(乙氧亞甲基) 氧乙酸乙酯 (50.8g, 300mmol)，及 200ml 甲苯回流 24 小時，冷卻，以乙醚-己烷 (1:1) 稀釋並過濾。將所得白色固體以己烷-乙醚洗，乾燥可得 63.9g，熔點 180-210℃。

例 103

1, 4-二氧噁啉-8-甲基-6-硝基-4-氧-3-甲腈

將 64g (230mmol) 2-氟基-3-(2-甲基-4-硝苯基)-丙烯酸乙酯及 1.5L Dowtherm A 之攪拌溶液加熱至 260℃ 12 小時，冷卻，以己烷稀釋並過濾。將所得灰色固體以己烷洗，乾燥可得 51.5g，熔點 295-305℃。

例 104

4-氧-8-甲基-6-硝基-3-噁啉甲腈

將 1, 4-二氧噁啉-8-甲基-6-硝基-4-氧-3-噁啉甲腈 (47g, 200mmol) 及 200ml 氧氯化磷之攪拌溶液回流 4 小時。真空移除氧氯化磷，於 0℃ 下攪拌與二氯甲烷並處理以冰

五、發明說明(98)

得黃色固體；質譜(電噴, m/e) M+H 449.9, 452.0。

例 112

N-{4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氨基-8-二甲胺甲基-6-喹啉基}-乙醯胺

於含 6-胺基-4-[(3-溴苯基)胺基]-8-二甲胺甲基-3-喹啉甲腈 (0.2g, 0.5 mmol) 及 1.5ml 乙酸之攪拌溶液, 於 25°C 下加入 0.14ml (1.5mmol) 乙酐。60分後, 真空蒸除揮發性物。攪拌以重碳酸鈉溶液。濾除固體, 水洗, 乾燥, 由異丙醇-己烷再結晶可得淡黃色固體, 熔點 162-167°C。

例 113

N'-[2-羥乙氧基-4, 5-雙(2-甲氧乙氧基)苯基]-N, N-二甲基甲醯胺

將含 15.7g (50mmol) 2-胺基-4, 5-雙(2-甲氧乙氧基)苯酸乙酯 (Pfizer 專利 WO 96131347) 之 50ml DMF 之攪拌溶液, 於 0°C 及 15分加入氯氣化磷 (5.6ml, 60mmol)。加熱至 55°C 45分, 冷卻, 稀釋以二氯甲烷, 並於 0°C 及 2分處理以 200ml N/1 NaOH。分離有機層並於 0°C 以水洗。於甲苯存在下乾燥蒸除可得 18.4g 琥珀色油; NMR (CDCl₃) δ 3.02 (s, Me₂N)。

例 114

1, 4-二氫喹啉-5, 6-雙(2-甲氧乙氧基)-4-氧-3-甲腈

將含正丁鋰 (44ml 2.5M 於己烷; 110mmol) 之 65ml THF 之攪拌溶液, 於 -78°C 及 10分加入含乙腈 (5.85ml, 112

五、發明說明(99)

mmol)之110ml THF。於-78℃攪拌15分後，於20分內處理以N'-[2-碳乙氧基-4,5-雙(2-甲氧乙氧基)苯基]-N，N-二甲基甲醯胺之THF 75ml。於-78℃攪拌30分後，將攪拌溶液處理以乙酸(14.3ml, 250mmol)。回溫至25℃並攪拌2小時。蒸乾並以水稀釋。濾集白色固體，水洗，乾燥可得10.7g；質譜(電噴，m/e) M+H 319.2。

例 115

4-氯-5,6-雙(2-甲氧乙氧基)-3-喹啉甲腈

於含1,4-二氯喹啉-5,6-雙(2-甲氧乙氧基)-4-氯-3-甲腈(9.68g, 30.4mmol)及30ml氧氯化磷之攪拌溶液回流1.5小時。真空濃縮，於0℃下攪拌與二氯甲烷並處理以冰水及碳酸鈉直到pH為8-9。分離有機層，水洗，乾燥濃縮可得褐色固體；質譜(電噴，m/e) M+H 337.1, 339.1。

例 116

4-[(3-乙炔苯基)胺基]-5,6-雙(2-甲氧乙氧基)-3-喹啉甲腈

將4-氯-5,6-雙(2-甲氧乙氧基)-3-喹啉甲腈(2.52g, 7.5mmol)，吡啶鹽酸鹽(0.87g, 9mmol)，3-乙炔苯胺(1.06g, 9.0mmol)及22ml乙氧乙醇之攪拌溶液回流1.5小時，冷卻，以含碳酸鉀之水稀釋直到pH~9，以乙酸乙酯萃取。將萃取液水洗，乾燥並濃縮。由乙酸乙酯再結晶可得慘白色固體，熔點150-153℃。

例 117

4-[(3-二甲胺苯基)胺基]-5,6-雙(2-甲氧乙氧基)-3-

五、發明說明 (一三)

(2.25mmol) 6-胺基-4-[(3-溴-4-氟苯基)胺基]-3-喹啉甲腈, 50ml THF, 3ml DMF (無法溶解胺)及 392 μ l (2.25mmol) N, N-二異丙基乙胺。20分後移除冰浴。1小時後, 於 -78°C 下滴加至 1.2ml (11.2mmol) 二乙胺之 4.4ml THF。加完後移除乾冰浴並攪拌3小時。倒至飽和重碳酸鈉冰水溶液, 以乙酸乙酯萃取, 將有機層於硫酸鈉下乾燥, 並移除溶劑至小量體積。由矽膠柱層析純化(30% 甲醇/乙酸乙酯), 移除目的物中溶劑, 真空乾燥可得 321mg 黃棕色固體: 質譜(電噴, m/e): M+H = 496.0, 497.9。

例 174

N-{4-[(3-溴-4-氟苯基)胺基]-3-氨基-6-喹啉基}-4-嗎啉基-2-丁烯醯胺

混合 386 μ l (2.25mmol) 4-溴-丁-2-烯酸三甲矽烷酯, 10ml 二氯甲烷, 294 μ l (3.38mmol) 草醯氯及二滴 DMF 可得 2.25mmol 4-溴-丁-2-烯醯氯。當形成氣泡後, 移除溶劑並溶於 10ml THF。於氮氣冷卻至 0°C 下加至 800mg (2.25mmol) 6-胺基-4-[(3-溴-4-氟苯基)胺基]-3-喹啉甲腈, 50ml THF, 及 392 μ l (2.25mmol) N, N-二異丙基乙胺。1小時後, 於 0°C 下滴加至 1ml (11.2mmol) 嗎啉之 4.5ml THF。加完後移除冰浴, 2小時後倒至飽和重碳酸鈉冰水溶液。以乙酸乙酯萃取, 將有機層於硫酸鈉下乾燥, 並移除溶劑至小量體積。由矽膠柱層析純化(12% 甲醇/乙酸乙酯), 移除目的物中溶劑, 真空乾燥可得

五、發明說明 (124)

369mg 黃色固體：質譜 (電噴, m/e): $M+H=509.9$, 511.9 。

例 175

N-{4-[(3-溴-4-氟苯基)胺基]-3-氟基-7-甲氧基-6-喹啉基}-4-嗎啉基-2-丁烯醯胺

混合 363 μ l (2.07mmol) 4-溴-丁-2-烯酸三甲矽烷酯, 8ml 二氯甲烷, 270 μ l (3.1mmol) 草醯氯及二滴 DMF 可得 2.07mmol 5-溴-丁-2-烯醯氯。當形成氣泡後, 移除溶劑並溶於 10ml THF。將此醯氯溶液於氮氣冷卻至 0°C 下加至 800mg (2.07mmol) 6-胺基-4-[(3-溴-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基-3-喹啉甲腈, 50ml THF, 及 721 μ l (4.14mmol) N, N-二異丙基乙胺。1.5 小時後, 於 0°C 下滴加至 0.9ml (10.4mmol) 嗎啉之 4.3ml THF。加完後回溫至 25°C, 2 小時後再加入 900 μ l 嗎啉。3 小時後倒至飽和重碳酸鈉冰水溶液。以乙酸乙酯萃取, 於硫酸鈉下乾燥, 並移除溶劑至小量體積。由矽膠柱層析純化 (12% 甲醇/乙酸乙酯), 移除目的物中溶劑, 真空乾燥可得 287mg 橘棕色固體：質譜 (電噴, m/e): $M+H=539.9$, 541.9 。

例 176

4-[(3-溴苯基)胺基]-7-乙氧基-6-甲氧基-3-喹啉甲腈

將 0.5g (1.9 mmol) 之 4-氯-7-乙氧基-6-甲氧基-3-喹啉甲腈, 20ml 乙醇及 250 μ l (2.28mmol) 3-溴苯胺於氮氣下加熱回流。3 小時後加入 103 μ l (0.95mmol) 及 10ml 乙醇並回流過夜。移除熱源並加入飽和重碳酸鈉溶液以鹼化。移除溶劑, 加入己烷, 收集固體並乾燥。水洗並

五、發明說明 (122)

例 310

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-乙氧基-3-喹啉甲腈

仿例 305 之方法將 4-[(4-氯-2-氟苯胺基)-N-乙醯胺基]-7-羥基-3-喹啉甲腈與乙基碘於存在碳酸鉀下烷化，再與含碳酸鉀之甲醇去-N-乙醯化可得標題化合物之白色固體；熔點 221-224℃。

例 311

4-[(3-溴苯基)胺基]-6, 7-雙(2-甲氧乙氧基)-3-喹啉甲腈

仿例 305 之方法將 4-(3-溴苯胺基)-6, 7-二羥基-3-喹啉甲腈與 2-溴乙基甲基醚於存在 DMF 下烷化可得標題化合物之淡黃色固體；熔點 135-138℃。

例 312

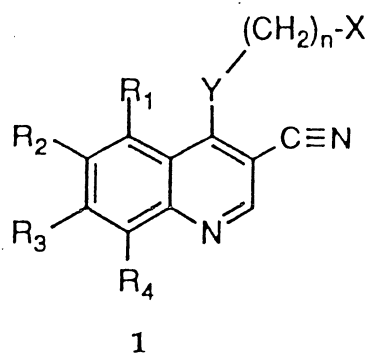
4-(4-羥基-2-甲苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-喹啉-3-甲腈

將 0.3g 4-氯-6-甲氧基-7-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-喹啉-3-甲腈衍生物，0.12g 4-胺基-間甲苯酚，0.1g 吡啶鹽酸鹽及 4ml 2-乙氧乙醇於氮氣及回流溫度下攪拌 1.5 小時。冷卻，加至乙酸乙酯及飽和重碳酸鈉溶液並攪拌 15 分。分離有機層，有機層於無水硫酸鈉下乾燥，過濾並蒸乾濾液可得暗色油。由矽膠層析(二氯甲烷/甲醇之梯度為 95:5~90:10)純化可得 0.23g 標題化合物之棕色固體；熔點 120-126℃；質譜(電噴, m/e) M+H 449。

例 313

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 經取代之 3-氰基喹啉)

本發明提供下式化合物或其製藥容許鹽：



式中

X 為環己基，吡啶基，或苯基環；其中吡啶基可被溴取代，或苯基環可經單，二，或三-取代以取代基選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、疊氮基、 C_{1-6} 羧烷基、鹵甲基、 C_{1-4} 烷氧甲基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、羧基、三氟甲基、氰基、 C_{1-4} 羰烷基、苯氧基、胺基、 C_{1-4} 烷胺基、 C_{1-4} 二烷胺基、乙醯胺基、丁炔醯胺基；

n 為 0-1；

Y 為 -NH-， -O-， -S-， 或 -NR-；

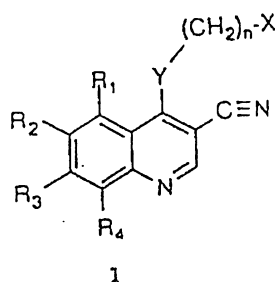
R 為 C_{1-4} 烷基；

R_1 為氫， C_{1-4} 烷氧基；

R_2 為氫，鹵素， C_{1-4} 烷氧甲基、 C_{1-6} 烷氧基，羧基，硝基，胺基， R_5 -CONH(CH₂)_p-， R_8 -C≡C-CONH(CH₂)_p-，

四、英文發明摘要 (發明之名稱: Substituted 3-cyano Quinolines)

This invention provides compounds having the formula:



wherein:

X is cyclohexyl, pyridinyl or phenyl ring, wherein pyridinyl group could be substituted by Br, or phenyl ring could be optionally mono-, di- or tri-substituted, and the substituents are selected from the group consisting of halogen, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkynyl, azido, C₁₋₆ hydroxyalkyl, halomethyl, C₁₋₄ alkoxymethyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, C₁₋₄ carboalkyl, phenoxy, amino, C₁₋₄ alkylamino, C₁₋₄ dialkylamino, acetamido, butynamido;

n is 0-1;

Y is -NH-, -O-, -S-, or -NR-;

R is C₁₋₄ alkyl;

R₁ is hydrogen, C₁₋₄ alkoxy;

R₂ is hydrogen, halogen, C₁₋₄ alkoxymethyl, C₁₋₆ alkoxy, hydroxy, nitro, amino,

R₃-CONH(CH₂)_p-, R₄-C≡C-CONH(CH₂)_p-,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

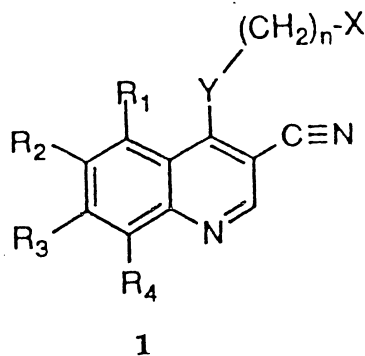
六、申請專利範圍

第 87104964 號「經取代之 3-氰基喹啉」專利案

(93 年 7 月修正)

六 申請專利範圍

1. 一種下式之化合物，



式中

X 為環己基，吡啶基，或苯基環；其中吡啶基可被溴取代，或苯基環可經單，二，或三-取代以取代基選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、疊氮基、 C_{1-6} 羧烷基、鹵甲基、 C_{1-4} 烷氧甲基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、羧基、三氟甲基、氰基、 C_{1-4} 羰烷基、苯氧基、胺基、 C_{1-4} 烷胺基、 C_{1-4} 二烷胺基、乙醯胺基、丁炔醯胺基；

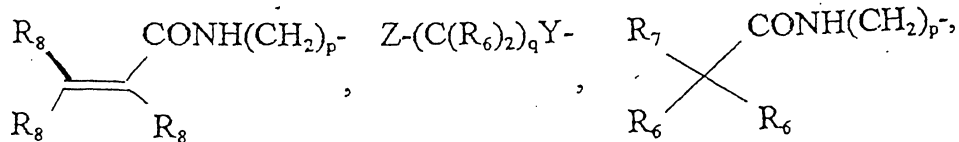
n 為 0-1；

Y 為 -NH-， -O-， -S-， 或 -NR-；

R 為 C_{1-4} 烷基； R_1 為氫， C_{1-4} 烷氧基； R_2 為氫，鹵素， C_{1-4} 烷氧甲基、 C_{1-6} 烷氧基，羧基

六、申請專利範圍

， 硝基 ， 胺基 ， $R_5 - \text{CONH}(\text{CH}_2)_p -$ ， $R_8 - \text{C} \equiv \text{C} - \text{CONH}(\text{CH}_2)_p -$ ，



其中

R_5 為 C_{1-4} 烷基，且烷基可經一個鹵素取代；

R_6 為氫；

R_7 為氯或溴；

R_8 為氫，甲基， C_{1-3} 烷胺烷基， $\text{C}_{1-3}\text{N}, \text{N}$ -二烷胺烷基，嗎啉- $\text{N}-\text{C}_{1-3}$ 烷基， $\text{N}-\text{C}_{1-3}$ 烷基-吡啶- $\text{N}-\text{C}_{1-3}$ 烷基， C_{1-3} 烷氧烷基， C_{1-3} 羥烷基，氯或溴；

Z 為 C_{1-3} 烷氧基或嗎啉基；

p 為 0；

q 為 1-3；

R_3 為氫，羥基， C_{1-6} 烷氧基（烷基可經一個鹵素取代）， C_{1-4} 烷氧烷氧基，苯基- C_{1-4} 烷氧基；

R_4 為氫， C_{1-4} 烷基（烷基可經一個鹵素取代）， C_{1-4} 烷氧基；二- C_{1-4} 烷胺烷基，或 R_2 及 R_3 共同形成 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ 之二價基；

或其醫藥可接受鹽類；

惟當 Y 為 $-\text{NH}-$ ， R_1, R_2, R_3 及 R_4 為氫，且 n 為 0， X 不

六、申請專利範圍

為 2-甲基基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Y 為 -NH- 且 $n=0$ ，或其製藥容許鹽。
3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 X 為可經取代之苯基，或其製藥容許鹽。
4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中 R_1 及 R_4 為氫，或其製藥容許鹽。
5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 4-[(3-溴苯基)胺基]-6, 7-二乙氧基-3-喹啉甲腈或其製藥容許鹽。
6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 4-二甲胺基-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-醯胺或其製藥容許鹽。
7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 4-二乙胺基-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-醯胺或其製藥容許鹽。
8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 4-二甲胺基-丁-2-烯酸[4-(3-溴-4-氟苯胺基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-醯胺或其製藥容許鹽。
9. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 4-二甲胺基-丁-2-烯酸[4-(3-溴苯胺基)-3-氰基-7-乙氧基-喹啉-6-基]-醯胺或其製藥容許鹽。
10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 4-二乙胺基-

六、申請專利範圍

丁-2-烯酸[4-(3-溴苯胺基)-3-氰基-7-乙氧基-喹啉-6-基]-醯胺或其製藥容許鹽。

11. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 4-嗎啉-4-基-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-醯胺或其製藥容許鹽。

12. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 4-二甲胺基-丁-2-烯酸[4-(3-溴苯胺基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-醯胺或其製藥容許鹽。

13. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基]-4-甲氧基-2-丁炔醯胺或其製藥容許鹽。

14. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基]-4-二甲氧基-2-丁炔醯胺或其製藥容許鹽。

15. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為如下化合物或其製藥容許鹽

a) 4-[(3-溴苯基)胺基]-7-甲氧基-3-喹啉甲脞；

b) 4-[(3-溴苯基)胺基]-7-甲氧基-6-硝基-3-喹啉甲脞；

c) 6-胺基-4-[(3-溴苯基)胺基]-7-甲氧基-3-喹啉甲脞；

d) N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-7-甲氧基-6-喹啉基]-2-丁炔醯胺；

六、申請專利範圍

- e) N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-7-甲氧基-6-喹啉基]-2-丙烯醯胺；
- f) 4-[(3-溴苯基)胺基]-6-硝基-3-喹啉甲腈；
- g) 6-胺基-4-[(3-溴苯基)胺基]-3-喹啉甲腈；
- h) N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基]-2-丁炔醯胺；
- i) N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基]-乙醯胺；
- j) N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基]-丁醯胺；
- k) N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基]-2-丙烯醯胺；
- l) N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基]-2-氯乙醯胺；
- m) 4-[(3,4-二溴苯基)胺基]-6-硝基-3-喹啉甲腈；
- n) 6-胺基-4-[(3,4-二溴苯基)胺基]-3-喹啉甲腈；
- o) N-[4-[(3,4-二溴苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基]-2-丁炔醯胺；
- p) 6-硝基-4-[(3-三氟甲基)胺基]-3-喹啉甲腈；
- q) 6-胺基-4-[(3-三氟甲基)胺基]-3-喹啉甲腈；
- r) N-[4-[(3-三氟甲基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基]-2-丁炔醯胺；
- s) 4-[(3-溴苯基)胺基]-6,7-二甲氧基-3-喹啉甲腈；

六、申請專利範圍

- t) 4-[(3-氟苯基)胺基]-6,7-二甲氧基-3-喹啉甲脒；
- u) 4-(環己胺基)-6,7-二甲氧基-3-喹啉甲脒；
- v) 4-[(3-溴苯基)胺基]-6,7-二羥基-3-喹啉甲脒；
- w) 8-[(3-溴苯基)胺基]-[1,3]-二噁茂[4,5-g] 喹啉-7-甲脒；
- x) 4-[(3-氯苯基)胺基]-6,7-二甲氧基-3-喹啉甲脒；
- y) 4-[(3-三氟甲苯基)胺基]-6,7-二甲氧基-3-喹啉甲脒；
- z) 4-[(3,4-二甲氧苯基)胺基]-6,7-二甲氧基-3-喹啉甲脒；
- aa) 4-[(甲苯基)胺基]-6,7-二甲氧基-3-喹啉甲脒；
- bb) 4-[(3-氰苯基)胺基]-6,7-二甲氧基-3-喹啉甲脒；
- cc) 4-[(4-氟苯基)胺基]-6,7-二甲氧基-3-喹啉甲脒；
- dd) 4-[(3-(羥甲基)苯基)胺基]-6,7-二甲氧基-3-喹啉甲脒；
- ee) 4-(3-溴苯氧基)-6,7-二甲氧基-3-喹啉甲脒；
- ff) 4-[(4-溴苯基)磺胺基]-6,7-二甲氧基-3-喹啉甲脒；
- gg) N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基]-3(E)-氯-2-丙烯醯胺；
- hh) N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基]-

六、申請專利範圍

- 3(Z)-氯-2-丙烯醯胺；
- ii) N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基]-2-甲基-2-丙烯醯胺；
- jj) N-[4-[(3,4-二溴苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基]-2-丙烯醯胺；
- kk) N-[4-[(5-溴-3-吡啶基)胺基]-6,7-二甲氧基-3-喹啉甲腈；
- ll) 4-[(3-溴苯基)胺基]-6,7-雙(甲氧甲氧基)-3-喹啉甲腈；
- mm) N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基]-4-羥基-2-丁炔醯胺；
- nn) N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基]-4-嗎啉基-2-丁炔醯胺；
- oo) N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基]-4-二甲胺基-2-丁炔醯胺；
- pp) N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基]-4-甲氧基-2-丁炔醯胺；
- qq) 4-[(3-溴苯甲胺基)-6,7-二乙氧基-3-喹啉甲腈；
- rr) 4-[(3-苯甲胺基)-6,7-二乙氧基-3-喹啉甲腈；
- ss) 4-[(3,4-二甲氧苯甲胺基)-6,7-二乙氧基-3-喹啉甲腈；
- tt) 4-[(3,4-二氯苯甲胺基)-6,7-二乙氧基-3-喹啉甲腈；

六、申請專利範圍

uu) 4-甲氧基-丁-2-烯酸[4-(3-溴-苯胺基)-3-氰基
喹啉-6-基]醯胺；

vv) 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧
基-喹啉-3-甲脒；

ww) 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-嗎啉-4-
基丙氧基)-喹啉-3-甲脒；

xx) 7-(2-二甲胺-乙氧基)-4-(3-羥基-4-甲苯胺基)-
6-甲氧基-喹啉-3-甲脒；

yy) 4-(3-羥基-4-甲苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-嗎啉-
4-基乙氧基)-喹啉-3-甲脒；或

zz) 4-(4-氯-2-氟-5-羥苯胺基)-7-(3-二甲胺丙氧基
)-6-甲氧基-喹啉-3-甲脒；

16. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為如下化合物
或其製藥容許鹽

a) 4-(4-氯-2-氟-5-羥苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-嗎啉
-4-基丙氧基)喹啉-3-甲脒；

b) 4-(4-氯-2-氟-5-羥苯胺基)-7-(2-二甲胺乙氧基
)-6-甲氧基-喹啉-3-甲脒；

c) 4-(4-氯-2-氟-5-羥苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-嗎啉
-4-基乙氧基)喹啉-3-甲脒；

d) N-[3-氰基-4-(3-氟苯胺基)-喹啉-6-基]丙烯醯胺
；

e) 6,7-二甲氧基-4-(3-硝苯胺基)-喹啉-3-甲脒；

六、申請專利範圍

- f) 4-(3-溴苯胺基)-6-乙氧基-7-甲氧喹啉-3-甲腈；
- g) 6-乙氧基-4-(3-羥基-4-甲苯胺基)-7-甲氧喹啉-3-甲腈；
- h) 4-二甲胺基-丁-2-烯酸-[4-(3-溴苯胺基)-3-氰喹啉-6-基]醯胺；
- i) 4-二乙胺基-丁-2-烯酸-[4-(3-溴苯胺基)-3-氰喹啉-6-基]醯胺；
- j) 4-甲胺基-丁-2-烯酸-[4-(3-溴苯胺基)-3-氰喹啉-6-基]醯胺；
- k) 4-[(3-溴苯基)胺基]-8-甲基-6-硝基-3-喹啉甲腈；
- l) 4-[(3-溴苯基)胺基]-8-二甲胺甲基-6-硝基-3-喹啉甲腈；
- m) 6-胺基-4-[(3-溴苯基)胺基]-8-二甲胺甲基-3-喹啉甲腈；
- n) N-{4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-8-二甲胺甲基-6-喹啉基}-2-丁炔醯胺；
- o) N-{4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-8-二甲胺甲基-6-喹啉基}-2-丙烯醯胺；
- p) N-{4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-8-二甲胺甲基-6-喹啉基}-乙醯胺；
- q) 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基-6-(3-嗎啉丙氧基)-3-喹啉甲腈；
- r) 4-[(3-溴苯基)胺基]-7-甲氧基-6-(嗎啉丙氧基)-

六、申請專利範圍

3-喹啉甲腈；

s) 4-[(4-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基-6-(嗎啉丙氧基)-3-喹啉甲腈；

t) 4-[(3-羥基-4-甲苯基)胺基]-7-甲氧基-6-(嗎啉-丙氧基)-3-喹啉甲腈；

u) N-{3-氰基-4-[(3-碘苯基)胺基]-6-喹啉基}-2-丙烯醯胺；

v) 6-胺基-4-[(3-碘苯基)胺基]-3-喹啉甲腈；

w) 4-[(3-碘苯基)胺基]-6-硝基-3-喹啉甲腈；

x) N-{3-氰基-4-[(3-甲苯基)胺基]-6-喹啉基}-2-丁快醯胺；

y) 6-胺基-4-[(3-甲苯基)胺基]-3-喹啉甲腈；

z) 6-硝基-4-[(3-甲苯基)胺基]-3-喹啉甲腈；

aa) N-{4-[(3-氯苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基}-2-丙烯醯胺；

bb) 6-胺基-4-[(3-氯苯基)胺基]-3-喹啉甲腈；

cc) 4-[(3-氯苯基)胺基]-6-硝基-3-喹啉甲腈；

dd) N-{3-氰基-4-[(3-甲氧苯基)胺基]-6-喹啉基}-2-丙烯醯胺；

ee) N-{3-氰基-4-[(3-甲氧苯基)胺基]-6-喹啉基}-2-丁快醯胺；

ff) N-{3-氰基-4-[(3-甲氧苯基)胺基]-6-喹啉基}-4-哌啶-2-丁快醯胺；

六、申請專利範圍

- gg) 6-胺基-4-[(3-甲氧苯基)胺基]-3-喹啉甲脒；
- hh) 4-[(3-甲氧苯基)胺基]-6-硝基-3-喹啉甲脒；
- ii) N-{4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基}-2-丁炔醯胺；
- jj) N-{4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基}-2-丙烯醯胺；
- kk) N-{4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基}-4-二乙胺基-2-丁烯醯胺；
- ll) N-{4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基}-4-嗎啉基-2-丁烯醯胺；
- mm) N-{4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基}-2-嗎啉-4-基甲基-2-丙烯醯胺；
- nn) 6-胺基-4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-喹啉甲脒；
- oo) 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-硝基-3-喹啉甲脒；
- pp) N-{4-[(4-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基}-2-丙烯醯胺；
- qq) 6-胺基-4-[(4-溴苯基)胺基]-3-喹啉甲脒；
- rr) [(4-溴苯基)胺基]-6-硝基-3-喹啉甲脒；
- ss) N-{3-氰基-4-[(3,4-二氟苯基)胺基]-6-喹啉基}-2-丙烯醯胺；
- tt) 6-胺基-4-[(3,4-二氟苯基)胺基]-3-喹啉甲脒；
- uu) 4-[(3,4-二氟苯基)胺基]-6-硝基-3-喹啉甲脒；
- ww) N-{4-[(3-氯-4-硫苯氧苯基)胺基]-3-氰基-6-喹

六、申請專利範圍

啉基}-2-丁炔醯胺；

xx) 6-胺基-4-[(3-氯-4-硫苯氧苯基)胺基]-3-喹啉
甲脞；

yy) 4-[(3-氯-4-硫苯氧苯基)胺基]-6-硝基-3-喹啉
甲脞；或

zz) N-{3-氰基-4-[(3-氰苯基)胺基]-6-喹啉基}-2-
丙烯醯胺。

17. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為如下化合物
或其製藥容許鹽

a) N-{3-氰基-4-[(3-氰苯基)胺基]-6-喹啉基}-4-哌
啉基-2-丁炔醯胺；

b) 6-胺基-4-[(3-氰苯基)胺基]-3-喹啉甲脞；

c) 4-[(3-氰苯基)胺基]-6-硝基-3-喹啉甲脞；

d) N-{3-氰基-4-[(3-乙炔苯基)胺基]-6-喹啉基}-2-
丁炔醯胺；

e) N-{3-氰基-4-(3-乙炔苯基)胺基]-6-喹啉基}-2-
丙烯醯胺；

f) N-{3-氰基-4-[(3-乙炔苯基)胺基]-6-喹啉基}4-
哌啉基}-2-丁炔醯胺；

g) 6-胺基-4-[(3-乙炔苯基)胺基]-3-喹啉甲脞；

h) 4-[(3-乙炔苯基)胺基]-6-硝基-3-喹啉甲脞；

i) N-{4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基}-4-哌
啉基-2-丁炔醯胺；

六、申請專利範圍

- j) N-{4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基}-4-二丙胺基-2-丁烯醯胺；
- k) N-{4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基}-2-嗎啉-4-基甲基-2-丙烯醯胺；
- l) N-{4-[(3-溴-4-氟苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基}-4-二甲胺基-2-丁烯醯胺；
- m) N-{4-[(3-溴-4-氟苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基}-4-二乙胺基-2-丁烯醯胺；
- n) N-{4-[(3-溴-4-氟苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基}-4-嗎啉基-2-丁烯醯胺；
- o) N-{4-[(3-溴-4-氟苯基)胺基]-3-氰基-7-甲氧基-6-喹啉基}-4-嗎啉基-2-丁烯醯胺；
- p) 4-[(3-溴苯基)胺基]-7-乙氧基-6-甲氧基-3-喹啉甲脒；
- q) 7-乙氧基-4-[(3-羥基-4-甲苯基)胺基]-6-甲氧基-3-喹啉甲脒；
- r) N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基]-4-二甲胺基-(Z)-2-丁烯醯胺；
- s) N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基]-4-甲氧基-(Z)-2-丁烯醯胺；
- t) 4-[[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基]胺基]-2-亞甲基-4-氧-丁酸；
- u) N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基]-4-二

六、申請專利範圍

乙胺基-2-丁炔醯胺；

v) N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基]-4-(N-乙哌啶基)-2-丁炔醯胺；

w) N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基]-4-二乙胺基-2-丁炔醯胺；

x) N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基]-4-(N-甲哌啶基)-2-丁炔醯胺；

y) N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基]-4-(N-異丙基-N-甲胺基)-2-丁炔醯胺；

z) N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基]-4-二異丙胺基-2-丁炔醯胺；

aa) N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基]-4-二甲胺基-2-丁炔醯胺；

bb) N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基]-4-甲氧基-2-丁炔醯胺；

cc) 4-[(3-溴-4-氟苯基)胺基]-6-硝基-3-喹啉甲脒；

dd) 6-胺基-4-[(3-溴-4-氟苯基)胺基]-3-喹啉甲脒；

ee) N-[4-[(3-溴-4-氟苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基]-4-二甲胺基-2-丁炔醯胺；

ff) 4-二乙胺基-丁-2-烯酸[4-(3-溴苯胺基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-醯胺；

gg) 4-嗎啉-4-基-丁-2-烯酸[4-(3-溴苯胺基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-醯胺；

六、申請專利範圍

- hh) 4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-硝基-喹啉-3-甲脞；
- ii) 6-胺基-4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-甲氧基-喹啉-3-甲脞；
- jj) 4-(3-溴-4-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-硝基-喹啉-3-甲脞；
- kk) 6-胺基-4-(3-溴-4-氟苯胺基)-7-甲氧基-喹啉-3-甲脞；
- ll) 4-二乙胺基-丁-2-烯酸[4-(3-溴-4-氟苯胺基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-醯胺；
- mm) 4-(3-溴苯胺基)-7-乙氧基-6-硝基-喹啉-3-甲脞；
- nn) 6-胺基-4-(3-溴苯胺基)-7-乙氧基-喹啉-3-甲脞；
- oo) 4-溴-丁-2-烯酸[4-(3-溴苯胺基)-3-氰基-7-乙氧基-喹啉-6-基]-醯胺；
- pp) 4-嗎啉-4-基-丁-2-烯酸[4-(3-溴苯胺基)-3-氰基-7-乙氧基-喹啉-6-基]-醯胺；
- qq) 6-胺基-4-(3-溴苯胺基)-8-甲氧基-喹啉-3-甲脞；
- rr) 6-胺基-4-(3-溴苯胺基)-8-甲氧基-喹啉-3-甲脞；
- ss) 4-溴-丁-2-烯酸[4-(3-溴苯胺基)-3-氰基-8-甲氧基-喹啉-6-基]-醯胺；
- tt) 4-二甲胺基-丁-2-烯酸[4-(3-溴苯胺基)-3-氰基-8-甲氧基-喹啉-6-基]-醯胺；
- uu) 4-二乙胺基-丁-2-烯酸[4-(3-溴苯胺基)-3-氰基

六、申請專利範圍

- 8 - 甲氧基 - 喹啉 - 6 - 基] - 醯胺 ；

vv) 4 - 嗎啉 - 4 - 基 - 丁 - 2 - 烯酸 [4 - (3 - 溴苯胺基) - 3 - 氰基 - 8 - 甲氧基 - 喹啉 - 6 - 基] - 醯胺 ；

ww) 4 - 二甲胺基 - 丁 - 2 - 烯酸 [4 - (3 - 溴苯胺基) - 3 - 氰基 - 7 - 甲氧基 - 喹啉 - 6 - 基] 醯胺 ；

xx) 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6, 7 - 二甲氧基 - 喹啉 - 3 - 甲脒 ；

yy) 4 - (3 - 羥基 - 4 - 甲苯胺基) - 6, 7 - 二甲氧基 - 喹啉 - 3 - 甲脒 ；

zz) 4 - (3 - 二甲胺基 - 苯胺基) - 6, 7, 8 - 三甲氧基 - 喹啉 - 3 - 甲脒 。

18. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為如下化合物或其製藥容許鹽

a) 4 - (3 - 羥基 - 4 - 甲苯胺基) - 6, 7, 8 - 三甲氧基 - 喹啉 - 3 - 甲脒 ；

b) 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6, 7, 8 - 三甲氧基 - 喹啉 - 3 - 甲脒 ；

c) 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 5, 8 - 二甲氧基 - 喹啉 - 3 - 甲脒 ；

d) 4 - (3 - 羥基 - 4 - 甲苯胺基) - 5, 8 - 二甲氧基 - 喹啉 - 3 - 甲脒 ；

e) 4 - (3 - 溴苯胺基) - 5, 8 - 二甲氧基 - 喹啉 - 3 - 甲脒 ；

f) 4 - (3 - 溴苯胺基) - 6, 7, 8 - 三甲氧基 - 喹啉 - 3 - 甲脒 ；

六、申請專利範圍

- g) 4-(3-二甲胺基-苯胺基)-5,8-二甲氧基-喹啉-3-甲腈；
- h) 4-(4-氯-2-氟-5-羥苯胺基)-5,8-二甲氧基-喹啉-3-甲腈；
- i) 4-(4-氯-2-氟-5-羥苯胺基)-6,7,8-三甲氧基-喹啉-3-甲腈；
- j) 4-(3-羥基-2-甲苯胺基)-6,7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈；
- k) 4-(2-羥基-6-甲苯胺基)-6,7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈；
- l) 4-(3-溴-4-甲苯胺基)-6,7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈；
- m) 4-(3-氯-4-羥苯胺基)-6,7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈；
- n) 6,7-二甲氧基-4-(2-甲磺胺基-苯胺基)-喹啉-3-甲腈；
- o) 1,4-二氫喹啉-6,7-二乙氧基-4-氧-3-甲腈；
- p) 4-[3-氯-4-(苯硫基)苯胺基]-6,7-二乙氧基-3-喹啉甲腈；
- q) 4-[3-氯-4-(苯硫基)苯胺基]-6,7-二甲氧基-3-喹啉甲腈；
- r) 4-(3-氯-4-氟苯胺基)-6,7-二乙氧基-3-喹啉甲腈；

六、申請專利範圍

- s) 4-(3-乙醯苯胺基)-6,7-二乙氧基-3-喹啉甲腈；
- t) 4-(N-甲苯胺基)-6,7-二乙氧基-3-喹啉甲腈；
- u) 4-(苯胺基)-6,7-二乙氧基-3-喹啉甲腈；
- v) 4-(4-氟苯胺基)-6,7-二乙氧基-3-喹啉甲腈；
- w) 4-(4-氟-2-甲苯胺基)-6,7-二乙氧基-3-喹啉甲腈；
- x) 4-(3-氯苯胺基)-6,7-二乙氧基-3-喹啉甲腈；
- y) 4-(3-氟苯胺基)-6,7-二乙氧基-3-喹啉甲腈；
- z) 4-(3-胺苯胺基)-6,7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈；
- aa) 4-(3-乙醯胺苯胺基)-6,7-二甲氧基-3-喹啉甲腈；
- bb) 4-[3-(2-丁炔醯胺基)苯胺基]-6,7-二甲氧基-3-喹啉甲腈；
- cc) 4-[3-(羥甲基)苯胺基]-6,7-二甲氧基-3-喹啉甲腈；
- dd) 4-[3-(氯甲基)苯胺基]-6,7-二甲氧基-3-喹啉甲腈；
- ee) 4-[3-(乙醯硫甲基)苯胺基]-6,7-二甲氧基-3-喹啉甲腈；
- ff) 4-[3-(硫甲基)苯胺基]-6,7-二甲氧基-3-喹啉甲腈；
- gg) 4-[(3-溴苯基)胺基]-8-甲氧基-3-喹啉甲腈；
- hh) 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-8-甲氧基喹啉-3-甲腈；

六、申請專利範圍

- ii) 4-(3-羥基-4-甲苯胺基)-8-甲氧基喹啉-3-甲腈；
- jj) 4-(3-二甲胺基-苯胺基)-8-甲氧基喹啉-3-甲腈；
- kk) 4-(4-溴-3-羥苯胺基)-8-甲氧基喹啉-3-甲腈；
- ll) 4-(3-羥基-4-甲氧苯胺基)-8-甲氧基喹啉-3-甲腈；
- mm) 8-甲氧基-4-(2,4,6-三氟苯胺基)-喹啉-3-甲腈；
- nn) 4-(3-羥基-4-甲苯胺基)-7-甲氧基-喹啉-3-甲腈；
- oo) 4-(4-氯-2-氟-5-羥苯胺基)-7-甲氧基-喹啉-3-甲腈；
- pp) 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-喹啉-3-甲腈；
- qq) 4-(3-羥基-4-甲苯胺基)-6-甲氧基-喹啉-3-甲腈；
- rr) 4-(4-氯-2-氟-5-羥苯胺基)-6-甲氧基-喹啉-3-甲腈；
- ss) 4-(3,5-二氯-4-羥苯胺基)-6,7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈；
- tt) 4-(2-羥基-4-甲苯胺基)-6,7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈；
- uu) 4-(4-羥基-3,5-二甲苯胺基)-6,7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈；
- vv) 4-(5-氯-2-羥苯胺基)-6,7-二甲氧基-喹啉-3-甲

六、申請專利範圍

脒；

ww) 4-(3,5-二溴-4-羥苯胺基)-6,7-二甲氧基-喹啉-3-甲脒；

xx) 4-(4-羥基-2-甲苯胺基)-6,7-二甲氧基-喹啉-3-甲脒；

yy) 6,7-二甲氧基-4-(吡啶-3-基胺基)-喹啉-3-甲脒；或

zz) 6,7-二甲氧基-4-(3-甲磺胺基-苯胺基)-喹啉-3-甲脒。

19. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為如下化合物或其製藥容許鹽

a) 4-(2-羥基-5-甲苯胺基)-6,7-二甲氧基-喹啉-3-甲脒；

b) 4-(2-氯-4-羥苯胺基)-6,7-二甲氧基-喹啉-3-甲脒；

c) 6,7-二甲氧基-4-(4-甲磺胺基-苯胺基)-喹啉-3-甲脒；

d) 4-[4-(2-羥乙基)苯胺基]-6,7-二甲氧基-喹啉-3-甲脒；

e) 4-(2,4-二羥基-苯胺基)-6,7-二甲氧基-喹啉-3-甲脒；

f) 4-[2-(2-羥乙基)苯胺基]-6,7-二甲氧基-喹啉-3-甲脒；

六、申請專利範圍

- g) 4-(3-溴苯胺基)-6,7-二羥基-3-喹啉甲腈；
- h) 4-(3-溴苯胺基)-6,7-二正丙氧基-3-喹啉甲腈；
- i) 4-[(3-溴苯基)-N-乙醯胺基]-6,7-二羥基-3-喹啉甲腈；
- j) 4-(3-溴苯胺基)-6,7-二正丁氧基-3-喹啉甲腈；
- k) 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-3-喹啉甲腈；
- l) 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-羥基-3-喹啉甲腈；
- m) 4-[(4-氯-2-氟苯胺基)-N-乙醯胺基]-7-羥基-3-喹啉甲腈；
- n) 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-乙氧基-3-喹啉甲腈；
- o) 4-[(3-溴苯基)胺基]-6,7-雙(2-甲氧乙氧基)-3-喹啉甲腈；
- p) 4-(2-胺苯甲胺基)-6,7-二乙氧基-3-喹啉甲腈；
- q) 4-(3,4-二氟苯甲胺基)-6,7-二乙氧基-3-喹啉甲腈；
- r) 4-甲氧基-丁-2-烯酸-[4-(3-溴苯胺基)-喹啉-6-基]醯胺；
- s) 7-苄氧基-4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-喹啉-3-甲腈；
- t) 4-(4-氯-2-氟-5-羥苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎啉-4-基)-丙氧基-喹啉-3-甲腈；
- u) N-[4-(3-溴苯基)胺基]-3-氰基喹啉-6-基]-3-氯-(E)-丙烯醯胺；

六、申請專利範圍

- v) N-[4-(3-溴苯基)胺基]-3-氰基喹啉-6-基]-3-氯-(Z)-丙烯醯胺；
- w) N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基]-4-嗎啉基-2-丁炔醯胺；
- x) N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基]-4-二甲胺基-2-丁炔醯胺；
- y) N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基]-4-第三丁二甲矽烷氧基-2-丁醯胺；
- z) N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基]-4-羥基-2-丁炔醯胺；
- aa) 4-(3-羥甲基-2-甲苯胺基)-6,7-二甲氧喹啉-3-甲腈；
- bb) 4-(2-胺基-4,5-二甲苯胺基)-6,7-二甲氧喹啉-3-甲腈；
- cc) 4-(4-乙苯胺基)-6,7-二甲氧喹啉-3-甲腈；
- dd) 4-(4-氯-2-甲苯胺基)-6,7-二甲氧喹啉-3-甲腈；
- ee) 6,7-二甲氧基-4-(3-苯氧苯胺基)-喹啉-3-甲腈；
- ff) 4-(4-氯-3-三氟甲苯胺基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲腈；
- gg) 4-(3-羥基-苯胺基)-6,7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈；
- hh) 4-(4-甲苯胺基)-6,7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈；
- ii) 4-(3-羥基-4-甲苯胺基)-8-甲氧基-6-硝基-喹啉

六、申請專利範圍

- 3 - 甲脞 ；

jj) 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟 苯 胺 基) - 8 - 甲 氧 基 - 6 - 硝 基 - 喹 啉 -
3 - 甲 脞 ；

kk) 4 - (3 - 羥 基 - 4 - 甲 氧 苯 胺 基) - 8 - 甲 氧 基 - 6 - 硝 基 - 喹
啉 - 3 - 甲 脞 ；

ll) 6 - 胺 基 - 4 - (3 - 羥 基 - 4 - 甲 苯 胺 基) - 8 - 甲 氧 基 - 喹 啉
- 3 - 甲 脞 ；

mm) 6 - 胺 基 - 4 - (3 - 羥 基 - 4 - 甲 氧 苯 胺 基) - 8 - 甲 氧 基 - 喹
啉 - 3 - 甲 脞 ；

nn) N - { 4 - [(3 - 溴 - 4 - 氟 苯 基) 胺 基] - 3 - 氰 基 - 7 - 甲 氧 基
- 6 - 喹 啉 基 } - 4 - 溴 - 2 - 丁 烯 醯 胺 ；

oo) N - { 4 - [(3 - 溴 苯 基) 胺 基] - 3 - 氰 基 - 7 - 甲 氧 基 - 6 - 喹
啉 基 } - 4 - 氯 - 2 - 丁 烯 醯 胺 ；

pp) N - { 3 - 氰 基 - 4 - [(3 - 碘 苯 基) 胺 基] - 6 - 喹 啉 基 } - 2 -
丁 炔 醯 胺 ；

qq) N - { 3 - 氰 基 - 4 - [(3 - 甲 苯 基) 胺 基] - 6 - 喹 啉 基 } - 2 -
丙 烯 醯 胺 ；

rr) N - { 4 - [(4 - 溴 苯 基) 胺 基] - 3 - 氰 基 - 6 - 喹 啉 基 } - 2 -
丁 炔 醯 胺 ；

ss) N - { 4 - [(3 - 氯 - 4 - 硫 苯 氧 苯 基) 胺 基] - 3 - 氰 基 - 6 - 喹
啉 基 } - 2 - 丙 烯 醯 胺 ；

tt) N - { 3 - 氰 基 - 4 - [(3 , 4 - 二 氟 苯 基) 胺 基] - 6 - 喹 啉 基
} - 2 - 丁 炔 醯 胺 ；

六、申請專利範圍

uu) N-{4-[(3-氯苯基)胺基]-3-氰基-6-喹啉基}-2-丁炔醯胺；

vv) N-{3-氰基-4-[(3-異丙苯基)胺基]-6-喹啉基}-2-丁炔醯胺；

ww) N-{3-氰基-4-[(3-異丙苯基)胺基]-6-喹啉基}-2-丙烯醯胺；

xx) 6-胺基-4-[(3-異丙苯基)胺基]-3-喹啉甲脒；

yy) 4-[(3-異丙苯基)胺基]-6-硝基-3-喹啉甲脒；或

zz) 4-[(3-溴苯基)胺基]-6-(3-吡咯啉-1-基-丙胺基)-喹啉-3-甲脒

20. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為如下化合物或其製藥容許鹽

a) 4-(3-疊氮基-苯胺基)-6,7-二甲氧基-喹啉-3-甲脒；

b) 6-胺基-4-[(4-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基-3-喹啉甲脒；

c) 4-[(4-氯-2-氟苯基)胺基]-7-甲氧基-6-硝基-3-喹啉甲脒；

d) 4-[(3,4-二氯苯基)胺基]-6-硝基-3-喹啉甲脒；

e) 6-胺基-4-[(3-甲磺胺苯基)胺基]-3-喹啉甲脒；

f) 4-[(3-甲磺胺苯基)胺基]-6-硝基-3-喹啉甲脒；

g) 4-[(3-三氟甲氧基苯基)胺基]-6-硝基-3-喹啉甲脒；

h) 4-(3-二甲胺基-苯胺基)-6,7-二甲氧基-喹啉-3-

六、申請專利範圍

甲腈；

i) 6,7-二甲氧基-4-(4-甲氧基-2-甲苯胺基)-喹啉-3-甲腈；

j) 4-(3-羥基-4-甲氧基苯胺基)-6,7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈；

k) 4-(3-氯-4-甲氧基苯胺基)-6,7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈；

l) 6,7-二甲氧基-4-(4-苯氧基苯胺基)-喹啉-3-甲腈；

m) 4-(5-氯-2-甲氧基-苯胺基)-6,7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈；

n) 3-(3-羥基-6,7-二甲氧基-喹啉-4-基胺基)-2-甲苄酸；

o) 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6,7-二羥基-喹啉-3-甲腈；

p) 4-(3-羥基-2-甲苯胺基)-6,7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈；

q) 4-(3-氯-4-甲氧基-苯胺基)-6,7-二甲氧基-喹啉-3-甲腈；

r) 6,7-二甲氧基-4-(4-三氟甲基-苯胺基)-喹啉-3-甲腈；

s) 4-(3,4-二溴苯胺基)-6-硝喹啉-3-甲腈；

t) 6-胺基-4-(3-三氟甲基苯胺基)-喹啉-3-甲腈；

u) 6-胺基-4-(3,4-二溴苯胺基)-喹啉-3-甲腈；

v) N-[3-氰基-4-(3,4-二溴苯胺基)喹啉-6-基]-丙烯

六、申請專利範圍

醯胺；

w) N-[4-(3-溴苯胺基)-3-氰喹啉-6-基]丙醯胺；

x) (E)-丁-2-烯酸 [4-(3-溴苯胺基)-3-氰喹啉-6-基]-醯胺；

y) N-[4-(3-溴苯胺基)-3-氰喹啉-6-基]-2-甲基丙烯醯胺；

z) 4-(3-氟苯胺基)-6-硝喹啉-3-甲脞；

aa) 6-胺基-4-(3-氟苯胺基)-喹啉-3-甲脞；

bb) 4-(3-二甲胺苯胺基)-6-硝喹啉-3-甲脞；

cc) 4-(4-二甲胺苯胺基)-6-硝喹啉-3-甲脞；

dd) 6-胺基-4-(3-二甲胺苯胺基)-喹啉-3-甲脞；

ee) 6-胺基-4-(4-二甲胺苯胺基)-喹啉-3-甲脞；

ff) 丁-2-炔酸 [4-(3-氟苯胺基)-3-氰喹啉-6-基]醯胺；

gg) N-[3-氰基-4-(3-二甲胺苯胺基)喹啉-6-基]丙烯醯胺；

hh) N-[3-氰基-4-(4-二甲胺苯胺基)喹啉甲脞-6-基]丙烯醯胺；

ii) 丁-2-炔酸 [3-氰基-4-(3-二甲胺苯胺基)喹啉-6-基]醯胺；

jj) 丁-2-炔酸 [3-氰基-4-(4-二甲胺苯胺基)喹啉-6-基]醯胺；

kk) 4-(3-溴苯胺基)-6-二甲胺喹啉-3-甲脞鹽酸鹽；

六、申請專利範圍

- ll) 6-二甲胺基-4-(3-甲氧苯胺基)-喹啉-3-甲脒鹽酸鹽；
- mm) 2-溴-N-[4-(3-溴苯胺基)-3-氰喹啉-6-基]乙醯胺；
- nn) 6-碘-4-(3-甲氧苯胺基)喹啉-3-甲脒；
- oo) 4-(4-羥基-2-甲苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-嗎啉-4-基丙氧基)喹啉-3-甲脒；
- pp) 4-(3-溴苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-嗎啉-4-基丙氧基)喹啉-3-甲脒；
- qq) 6-甲氧基-4-(2-甲磺胺苯胺基)-7-(3-嗎啉-4-基丙氧基)喹啉-3-甲脒；
- rr) 4-(4-羥基-3,5-二甲苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-嗎啉-4-基丙氧基)喹啉-3-甲脒。
21. 一種用於抑制哺乳動物表皮成長因子受體激酶之醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項之化合物作為活性成份及一種醫藥可接受載劑。
22. 如申請專利範圍第 21 項之醫藥組成物，其用於治療及抑制哺乳動物多囊腎病進展或消除哺乳動物多囊腎病。
23. 一種用於治療、抑制哺乳動物贅瘤生長或消除哺乳動物贅瘤之醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項之化合物作為活性成份及一種醫藥可接受載劑。
24. 如申請專利範圍第 23 項之醫藥組成物，其中贅瘤表

六、申請專利範圍

現表皮生長因子受器 (epidermal growth factor receptor (EGFR))。

25. 如申請專利範圍第 23 項之醫藥組成物，其中贅瘤表現細胞分裂素活化蛋白質激酶 (mitogen-activated protein kinase (MAPK))。

26. 如申請專利範圍第 23 項之醫藥組成物，其中贅瘤表現上皮細胞激酶 (epithelial cell kinase (ECK))。

27. 如申請專利範圍第 23 項之醫藥組成物，其中贅瘤表現含有激酶嵌入結構域之受器 (kinase insert domain containing receptor (KDR))。

28. 如申請專利範圍第 23 項之醫藥組成物，其中贅瘤係選自乳房，腎，膀胱，口，喉，食道，胃，結腸，卵巢及肺。