

I 件附

7.13 修正
年 月 日 補充

申請日期	84.5.23
案 號	84105132
類 別	COTD 239/44, 401/04, 903/4, RBK 31/495

公告本^{A4}_{C4}

(以上各欄由本局填註)

Int.·CI⁶

416951

第84105132號 發明 專利 說明 書 及申請專利範圍修正本

一、發明 名稱	中 文	具有 α - 拮抗劑活性的喹唑啉基 - 氨基衍生物
	英 文	QUINAZOLINYL-AMINO DERIVATIVES HAVING α -ANTAGONIST ACTIVITY
二、發明 創作人	姓 名	(1) 艾美迪歐·李歐拿地 Amedeo LEONARDI (2) 吉索尼·莫塔 Gianni MOTTA (3) 卡洛·伯埃 Carlo BOI (4) 羅多佛·泰斯塔 Rodolfo TESTA
	國 籍	義 大 利
三、申請人	住、居所	(1) 波利芝安諾路 16 號，米蘭 20154，義大利 (2) 烏葛瑞地路 8/2 號，巴拉西納 20030 (米蘭省)，義大利 (3) 比雅列 烏布利亞 4 號，西尼塞羅 巴沙莫 20094 (米蘭省)，義大利 (4) 伯地尼路 3/8 號，衛格那德 20060 (米蘭省)，義大利
	姓 名 (名稱)	瑞士商，雷可達地 S.A. 化學和製藥公司
三、申請人	國 籍	瑞 士
	住、居所 (事務所)	可守 善 歌大度 54 號，佳守 6830，瑞士
三、申請人	代 表 人 姓 名	路西安諾·博加索

五、發明說明(1)

本發明是有關具有 α -拮抗活性的4-氨基-6,7-二甲氧基噻唑啉的衍生物,其同分異構混合物、其對映異構物,和其加塩帶有製藥可接受之酸性物或含有酸性物之製藥的合成物。

在已知的噻唑啉衍生物中,尤其是那些在結構中包含有六氫吡啶環,有許多在全身和眼內皆呈現抗高血壓和降血壓的活性,並且對於膽固醇在生物體內的合成也具有調整的活性。

例如在美國專利 US-3,511,836 就敘述到具有抗高血壓作用的噻唑啉衍生物。在其所敘述的化合物中,尤其是1-(4-氨基-6,7-二甲氧基-2-噻唑啉)-4-(2-咪喃羰基)六氫吡啶(派啞素)是實際上用於此種的治療。

在美國專利 US-4,026,894 有敘述到與上述在結構上有關的其他化合物,其中1-(4-氨基-6,7-二甲氧基-2-噻唑啉基)-4-[(4-氨基-2-咪喃)-羰基]六氫吡啶(德啞素)是用來當作降低血壓藥劑及用於治療前列腺良性增生過盛病症(BPH)。

但是,用上述化合物所做的治療中,有一些未預料的副作用出現,例如:頭痛、昏睡、虛弱、噁心、心悸。在一些案例中也有伴隨減壓常見病症的狀態上的副作用出現,即暈眩和頭昏眼花。

因此,希望能發展出能治療上述病症且又較少副作用的物質。

本發明的目的,發現修正六氫吡啶環的替代物可獲得新

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

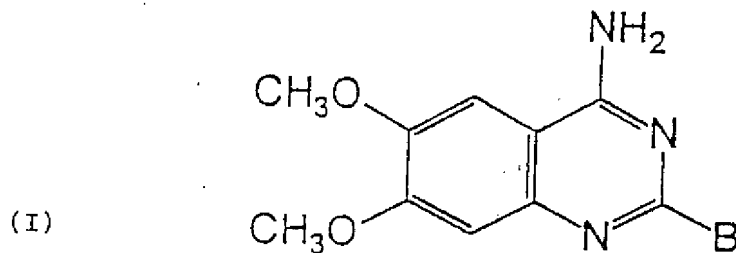
訂

線

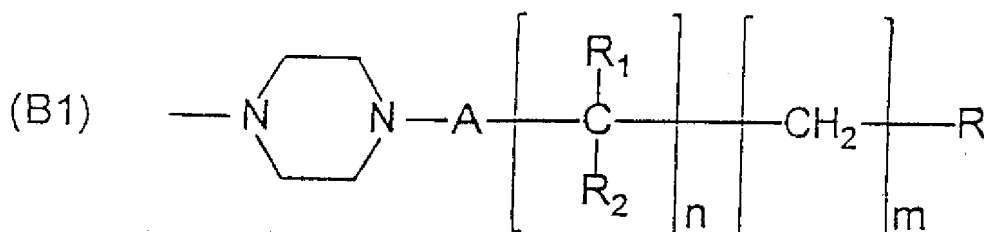
五、發明說明(2)

的衍生物和已知的化合物比較時，對 α_1 -腎上腺素接受器顯示良好的親和性和較少的毒性。

依據本發明的化合物具有一般化學式(I)



在此 B 代表下列各屬中的一屬：



在此：

A 是在某團中選出：化學鍵， $-\text{CO}-$ ， $-\text{CONH}-$ ，其中每一個都呈現以示左邊與雜環相連，而右邊與烷基鏈相連； R_1 和 R_2 ，相同或相異，各自獨立呈現一氫原子，含 1-4 個碳原子的直鏈或支鏈烷基團；

n 是 0 或 1；

m 是在 0 和 4 之間組成而

五、發明說明(3)

R 代表一團：芳香基，二芳香甲基，芳香煙醯基，芳香羰基，碳氧烷基，不可取代芳香基，或可能以一或多團取代：alcoxy，含 1-4 個碳原子支鏈或直鏈的烷基，-CONHR 或 -N(R₄)R₅ 在此：

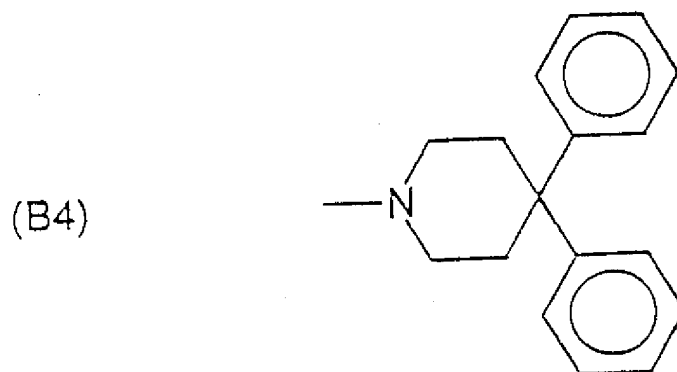
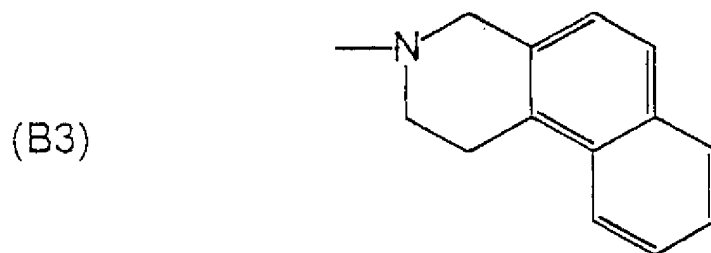
R₃ 是 H，含 1-4 個碳原子直鏈或支鏈的烷基，芳香基；

R₄ 和 R₅，相同或相異，各自獨立呈現：氫，含 1-4 個碳原子直鏈或支鏈烷基，苄基氧羰基，甲基硫醯基，苄基氧羰基甘胺酸基；

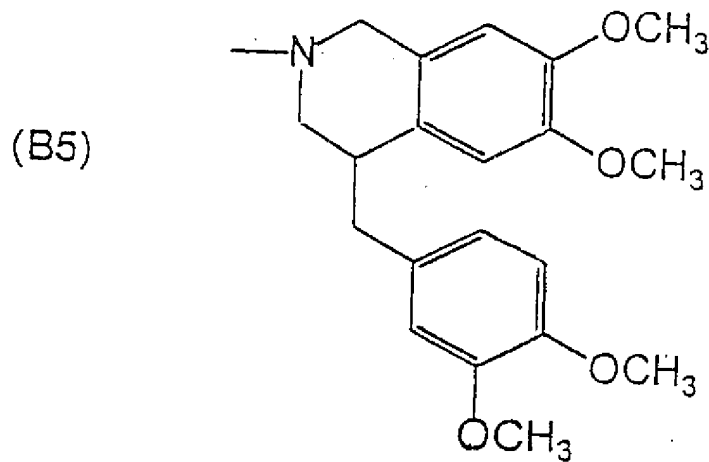


在此

Alk 代表含 1-3 個碳原子的烷基，而 Z 是苯基，苯甲芳香基或 4(2-甲氧苯基)-1-六氫吡啶基；



五、發明說明(4)



本發明也包括對映異構物，非對映同質異構物，氧化氮以及與添加於化合物內製藥學上可接受的酸及鹽；

根據本發明的化合物，有些較佳的實施例在依附的申請專利範圍有說明。

本發明的化合物經過實驗以表示其能當有潛在療效活動的物質，尤其是決定了 α_1 -腎上腺素接受器之拮抗劑活性，且證明該活動是在試管和實體上兩方面顯現的，在毒性試驗上則顯示小小的非預期副作用。

並且，依據本發明的某些化合物在與下分線 α_{1A} 和下分線 α_{1B} 有關的 α_{1B} -腎上腺素能下分線具有很好的選擇。

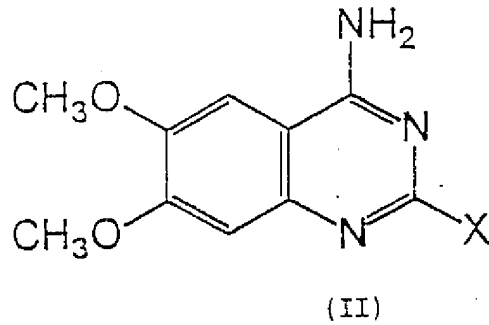
以上的報告結果肯定了這些化合物在治療與有關的 α -腎上腺素系統過度活躍失調，例如動脈高血壓，前列腺腫大，高眼內壓和高膽固醇血症等症狀的使用。

因此，本發明的更進一步方面由藥物成份表示，在此的活化原則是化學式(I)的化合物，或一個鏡像物，一非鏡像立體異構物，N-氧化物，或製藥學上可接受的鹽等，與製藥學上可接受的賦形劑，洗滌劑，或媒介劑結合。

五、發明說明 (5)

依據本發明合成的化合物

化學式 I 化合物能以化學式 II 的 2-鹵素喹啉：



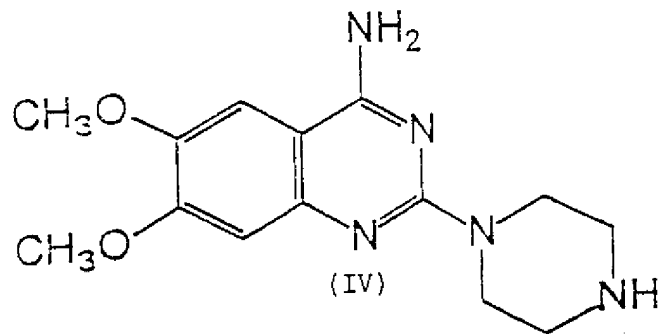
在此 X 是一鹵素原子，與化學式 III 的氨基衍生物濃縮而成：



在此 B 是如上所述的 B_1 - B_5 中任一個，除了當 B 是 B_1 時，當 R 是 $-N(R_4)R_5$ 團，在此 R_4 和 R_5 兩者都是或單獨為氫或烷基。

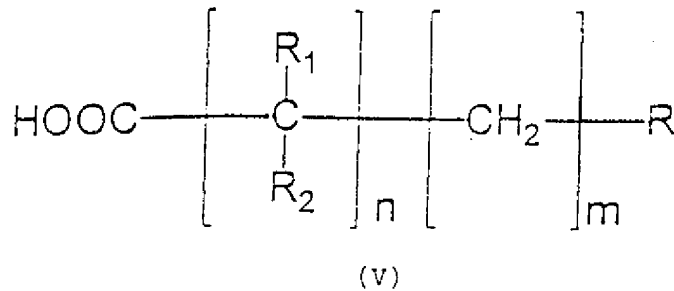
上述的濃縮步驟可在高沸點的極性溶劑中進行（如異丁基甲醇，DMF）在 120°C 下回流，參實驗例 1, 2, 21, 22 及 28, 33。

此化合物中 B 為 B_1 時，其備製也可以化學式 IV 的喹啉衍生物：



與化學式 V 的羧酸濃縮而成：

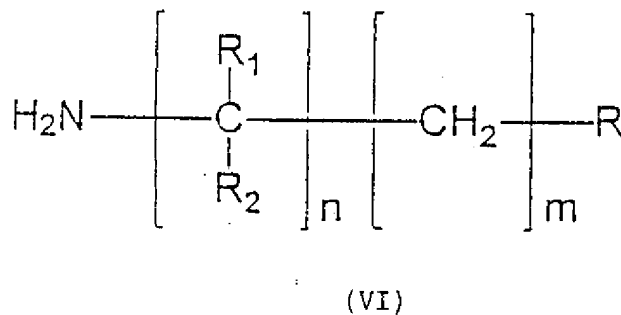
五、發明說明(6)



在此 R, R_1, R_2, n 和 m 如以上定義或可與這種衍生物反應的酸, 例如相對應的氯。

上述的濃縮可在濃縮劑(例如 N, N' -二環己基碳亞胺)和促進劑(例如 4-二甲基氨基吡啶)在惰性溶劑或氯化溶劑(例如 DMF, CHCl_3)於 $0^\circ / +140^\circ\text{C}$ 下進行, 參實施例 3-6, 11-13, 15, 17, 18 和 23-27。當此反應的衍生物要加入酸時, 是在 $0^\circ / +80^\circ\text{C}$ 下使用三級胺(如三乙胺)或其他類酸性接受器。

另外的備製方法, 參實施例 10, 是化學IV的噻唑啉衍生物與化學式 VI 的胺形成的。



在此 R, R_1, R_2, n 和 m 如上所定義, 在 $0^\circ / +50^\circ\text{C}$ 下於 N, N' -羰基=咪唑中加入惰性溶劑(如四氫呋喃)。

五、發明說明(7)

在此化合物中 R 為芳香基(羥基)甲基團可用芳香煙醯基衍生物在惰性溶劑中(如水或甲醇)加入還原劑(如硼氧化鈉)於 0° / $+40^{\circ}\text{C}$ 下進行還原(參實施例 14 和 16)

在此化合物中 R 是 $-\text{N}(\text{R}_4)\text{R}_5$ 團,在此 R_4 和 R_5 個別是氫(H),能以水解相對應的化合物,在此 R_4 和 R_5 是 $\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 團。

此類反應,參實施例 7 或 8,於 0° / $+40^{\circ}\text{C}$ 下在惰性溶劑(如乙酸)中加入強酸(如溴化酸),參考 T.W.Greene 發表"有機合成保護基群"第 335 頁,Wiley Interscience (1991),或根據其他敘述的方法。

在此化合物中,R 是 $-\text{N}(\text{R}_4)\text{R}_5$ 團,而 R_4 和 R_5 個別是氫(H)和甲基硫醯基團,能與相對應的化合物中加入甲基硫醯基氫化物進行醯化,其中 $\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}$,此反應(實施例 9)在 0° / $+4^{\circ}\text{C}$ 下於惰性溶劑(如吡啶)加入鹼(如三乙胺)

中間階段的詳細調製1-(2-苯氧基-2-甲基丙醯基)六氫吡啶氫化氫(中間階段 I)

在 17.2 公克的無水六氫吡啶溶液加入 50ml 95%,氫氧乙基和 22 毫升的水,在 10 秒內滴入 3.37 克 48%的溴化氫,之後放置在室溫下約 40 秒,在 9.93 公克的 2-苯氧基-2-甲基丙醯基氫溶液中加入 70ml 的 THF (備製參考:Bull. Soc. Chim. Fr. 1956, 776-783 頁)。該懸浮物在同溫下攪拌 2 小時,並回流 3 小時,以 130 毫升的 THF 稀釋,冷卻並過濾六氫吡啶鹽的沈澱物。該過濾物蒸發為乾燥,其殘留物則加

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、創作說明 (8)

入 120 毫升的水和 35 毫升的 HCl2N 反懸浮,並以 Et₂O 萃取;在此水相是以 40 毫升的濃縮氫氧化鈉處理,並以 Et₂O 萃取 (4x50 毫升),將此乙醚相乾燥,在 Et₂O 中加入 3N 的 HCL,收集此沈澱物在 EtOH 中過濾和結晶可產生 5.98g(42%)的化合物; m.p.:236-238°C。

1-[2-甲基-2-(2-甲氧基苯氧基)丙醯基]六氫吡啶 氯化氫水合物

(中間階段 II)

在 10.5 公克的 2-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基丙酸(依照:Gazz.Chim.It.93 期,335-338 頁備製)沸騰溶液中,加入溶有 50 毫升的無水三氯氫化碳的二氯氧化硫溶液 5.4ml,亦於 30 秒內滴入 20ml 的無水 CHCl₃並回流 2 小時。經由使用乾燥熔劑脫水所得的殘餘物,取代 2-苯氧基-2-甲基-丙醯基氯化物,依照中間階段 I 所述的方法備製所需之化合物之後,從甲基-乙基酮中結晶可得到中間階段 II 的產物 6.3 公克(34%); m.p:95° ~98°C。

2-甲氧基-6-異丙基苯氧基乙酸

(中間階段 III)

以 30ml 水, 1.1g 三乙基-苄基銨氯化物, 8.4g 2-異丙基、6-甲氧基酚, 並滴入 20g NaOH 的混合物(備製方法依照 Tetr.Lett.38 期,1397-1404 頁(1982)) 加入 40 毫升的甲苯,及在室溫下於 15 秒內滴入 10ml 溶有 11.1 毫升的乙基溴乙酸酯溶液的甲苯,該混合物在室溫下用力攪拌 2 小時,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(9)

之後在 60° -65°C 攪拌 2 小時,最後在回流下攪拌 6.5 小時,在最後步驟加入溶有 6 毫升的乙基溴乙酸酯的 10ml 甲苯溶液,在終結時該混合物以 250 毫升的水稀釋,將此含水有機相與氯化氫濃縮物分離;成乳狀的沈澱物以氧二乙基萃取(3x50 毫升)此有機相用水洗滌。另一萃取步驟是以 40 毫升的三氧化碳二鈉於 20% 有些微鹼性的溶液以氯化氫濃縮物處理,並以氧二乙基萃取(3x40 毫升)。收集此乙醚萃取物集中並蒸發,可得 8g(72%)的產物; b. p.: 190°C/0.7mmHg。

2-(2-甲氧基-6-異丙基苯氧基)丙酸(中間階段IV)

本化合物是依照中間階段 III 所述方法備製,但是使用乙基 2-溴丙酸鹽取代乙基溴乙酸酯。就可得到化合物(產出率 81%) b. p.: 165-170°C/0.7mmHg。

化合物備製詳細描述實例 14-氨基-6,7-二甲氧基-2-(4-苄基-1-六氫吡啶)噻唑啉 二氯化氫 半水化物

以 4.8 公克的 4-氨基-2-氯-6,7-二甲氧基噻唑啉(依照: J. Med. Chem 20 期, 146-149 頁(1977)製作), 和 4.2 公克的 N-苄基六氫吡啶溶於 120 毫升, 95% 的異丁基甲醇, 在回流下攪捲 4 小時後冷卻。而沈澱物是以 150 毫升的水和 150 毫升的三氯氫碳過濾和懸浮收集, 而其混合物以 30% 的氫氧化鈉處理。此有機相分離為水相再度以三氯氫碳萃取(2x50 毫升); 將有機萃取物集中一起以水清洗(2x30 毫升), 在無

五、發明說明(10)

水四氧化硫二鈉中乾燥,省略溶劑。殘餘物則以閃光色譜法在二氧化矽與三氯氫碳/氫氧甲基以 100:3 清洗淨化,而其含有純化物的分子集中一起,且蒸發成乾狀。殘餘物則溶於氫氧乙基,而溶液以在氫氧乙基中的氯化氫 4N 處理,直到以 7:3 由氯化碳甲基在 m.p.:265-267°C 過濾和結晶收集鹽沈澱物,取得所需化合物 2.6 公克(56%)。

實例 2

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(4-二苯氧基甲基-1-六氫吡啶)喹啉半二氯化氫半水化物

本化合物是依照實例 1 備製,但是使用 二苯基甲基六氫吡啶(依照:J. Am. Chem. Soc. 71 期, 2731-2734 頁(1949)備製),取代 N-苄基六氫吡啶於回流下溫熱 8 小時,其以過濾收集的原化合物,是由 95%的氫氧乙基結晶,加氯化氫稀釋溶於氫氧甲基中,而溶液則蒸發成乾狀。此殘餘物則與水一起煮沸,取得所需的化合物(產出率 56%)。M. p.: 273-274°C

實例 3

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-(2,2-二苯基乙醯基-1-六氫吡啶)喹啉氯化氫.0.75 水

2.9 公克的 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(1-六氫吡啶)-喹啉(依照:J. Med. Chem. 20 期, 146-149 頁(1977)備製),在室溫下,以小部份在 10 秒內滴入以 4.2 公克,97%的二環己基碳二醯胺和 0.12 公克的 4-二甲基胺吡啶於 60 毫升的三氯氫化碳溶液。該混合物於同溫下攪拌 10 秒,之後加入 2.55 公克的 2,2-二苯氧基醋酸並再攪拌 6 小時,殘餘物則在溶劑蒸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(11)

發並以閃光色譜法於在二氧化矽圓柱上以三氯氫碳/氫氧甲基以 100:2 淨化後取得,將此含純淨鹼基碎片收集,並將溶劑蒸發,將此殘餘物則溶解於 95%的熱氫氧甲基,後將溶液以溶入約 4N 的氯化氫的 EtOH 處理,冷卻該溶液為結晶的鹽,並從 90% EtOH 中過濾及再結晶收集即可得到所需的化合物 3.2g (60%) m.p.:282-283°C。

實例 4

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-(3,3-二苯基丙醯基-1-六氫吡嘓啉)噻啞啞啞]氯化氫

方法 a)

以 7.92 公克的 3,3-二苯基丙醯基酸溶液滴入 10 毫升的無水 DMF,於室溫下滴約 15 秒,加入 5.8 公克的 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(1-六氫吡嘓基)噻啞啞啞,8.42 公克,97%的環己基碳二醯胺和 0.37 公克的 4-二甲基胺吡啶於 20 毫升的無水 DMF 懸浮物中。該透明溶液在於室溫下攪拌 5 小時後過濾取得沈澱物(二環己基尿素)。該溶劑在真空下蒸發成乾狀,將產生的殘餘物過濾後用 500 毫升的 ET_2O 處理。將此原始化合物在 SiO_2 圓柱上以閃光色譜法用 $CHCl_3/-MeOH$ 100:2 洗滌。將此含純淨鹼基碎片收集,將溶劑蒸發至乾燥,並將殘餘物懸浮於加熱的 EtOH 中,將該懸浮物以溶入 4N HCl 的 EtOH 處理至完整的溶液。

冷卻後將該結晶鹽收集:在化碳甲基/水 8:2 中過濾及再結晶可得 5.9g(55%)所需化合物,m.p.:239-240°C。

方法 b)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(13)

實例 7

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-(3-氨基丙醯基)-1-六氫吡啶基]噻唑啉二溴化氫.水 1.75

在 10 秒內將 20 毫升 30% 的溴化氫溶液滴入 4.95g 以實例 5 所備製的化合物及習用的鹼及 20ml 的 AcOH，該混合物是在相同溫度下攪拌 2 小時，之後以 800 毫升的氧二乙基稀釋，將此沈澱物過濾收集在 EtOH/H₂O 4.5:1 結晶可得所需化合物 4.7g(85%)，m.p.=217°C。

實例 8

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-(4-氨基丁酸基)-1-六氫吡啶基]噻唑啉二溴化氫.水 0.25

本化合物是依照實例 7 備製，但是使用實例 6 的化合物中的鹼(依照已知的方式)，此原化合物在 MeOH 中結晶並在 272-274°C 溶解，產出率：84%。

實例 9

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-[(4-甲基硫酸氨基)-丁酸基]1-六氫吡啶基]噻唑啉氫化氫

在室溫下 15 秒將實施例 8 的製備的懸浮化合物 5.3g 滴入 5.6ml 溶有 50ml 無水吡啶的 Et₃N 中，在同溫下 10 秒內滴入 2ml 的甲烷硫醯氯，在攪拌 1 小時後，將混合物倒入 700 毫升的氧二乙基沈澱，過濾並收集，在 250ml 水中溶解，並加入碳酸鈉溶液以氯仿萃取鹼，並將溶劑蒸發所得殘餘物以 250ml Et₂O 處理過濾，以閃光色譜法在 SiO₂ 圓柱上以 CH₂Cl₂/MeOH 洗滌，梯度為 100:5 至 100:10 可精製得到

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(14)

固體，將含鹼的碎片收集，將溶劑蒸發並將殘餘物懸浮於熱的 99% EtOH，加入溶有 4N HCl 的 EtOH，並給予乾淨的溶液冷卻，以氯化氫結晶，另一結晶反應在 95% EtOH 進行，可得所需化合物 2.1g(43%)m.p.:231-233°C。

實例 10

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-[(2-二甲基氨基乙基)-氨基-羰基]-1-六氫吡啶基]-噻唑啉二氯化氫四氫氧化物

以 4.52 公克的 N,N'-羰基二亞胺懸浮物，在 30 毫升的無水 THF，2.48 公克，97%的 N,N'-二甲基乙基二胺基溶液滴於 10 毫升的無水 THF，在滴 15 秒後，在室溫下攪拌，以 5.8 公克的 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(1-六氫吡啶基)-噻唑啉溶液，於 250 毫升的無水三氯氫化氮滴約 15 秒。該混合物是在相同溫度下攪拌 24 小時，之後加入 2.3 公克的 N,N'-羰基咪唑並攪拌 48 小時，之後將溶劑蒸發成乾狀，此油性的殘餘物以閃光色譜法於在二氧化矽圓柱上以氯氫化碳/三氯氫 3N 溶於氫氧甲基 100:10 洗滌取得，之後在三氯二鋁圓柱上以三氯氫化碳/氫氧甲基以 100:10 洗滌，而其含有純化產品的碎片集中一起，且溶劑蒸發掉，殘餘物則溶解於氫氧乙基，其溶液以溶有 4N HCl 的 EtOH 處理，該溶液蒸乾，將純化的氯化氫在 EtOH-ACOET 中結晶可得所需化合物 5.5g(50%)m.p.:206-210°C。

實例 11

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-[2-(苯甲氧基羰基氨基)-乙醯基]-1-六氫吡啶基]-噻唑啉氯化氫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(15)

本化合物是依照實例 5 備製,但是使用 N-(苄氧基羰基甘氨酸)取代 3-(苄氧基羰基胺基)丙酸,並將化合物攪拌 7 小時。

此化合物純化是以閃光色譜法在二氧化矽圓柱上以三氯氫化碳/氫氧甲基以 100:3 混合物洗滌,並在 EtOH/H₂O 2:1 結晶可得所需化合物,產出率 79%, m.p.: 263-265°C。

實例 12

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-[2-(苄氧基羰基氨基)-乙醯基-胺基]乙醯基]-1-六氫吡啶基]-噻唑啉氮化氫半水化物

本化合物是依照實例 5 備製,但是使用 N-(苄氧基羰基氨基乙醯基甘氨酸),以取代 3-(苄基氧基羰基胺基)丙酸,並以 DMF 做為反應溶劑,此純化之化合物是以閃光色譜法於二氧化矽圓柱上三氯氫化碳/氫氧甲基於 100:5 混合物洗滌,並在 EtOH/H₂O 2:1 上結晶,可得所需化合物,產出率 60%, m.p.: 246-248°C。

實例 13

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-(2-苯甲醯乙醯基)-1-六氫吡啶基]-噻唑啉

本化合物是依照實例 5 備製,但是使用苯甲醯乙醯基酸,以取代 3-(苄氧基羰基胺基)丙酸,此純化合物是以閃光色譜法於二氧化矽圓柱上以二氯二氫化碳/氫氧甲基以 100:3 混合物洗滌,在 CH₃CN 上結晶可得所需化合物,產出率 60% m.p.: 214-215°C。

五、發明說明(16)

實例 14

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-(3-羥基-3-苯甲基丙醯基)-1-六氫吡啶基]-噻唑啉

以實例 13 中 3 公克的懸浮化合物製作,加入 50 毫升的氫氧甲基,含 0.43 公克,96%的四氫硼化鈉溶液,加入 4 毫升含 0.2 毫升,30%氫氧化鈉的冰水,該混合物在室溫下攪拌 8 小時,之後在 8 小時內加入 2 公克(5x0.4)的四氫硼化鈉,該懸浮物以 10 毫升的丙酮稀釋,並以氯化氫稀釋處理,以二氧化鈉中和於 5%的溶液並在真空下濃縮,該含水懸浮物以水稀釋,並以三氯氫化碳萃取;此有機相以水清洗,在無水一氧化硫二鈉乾燥,而殘餘物是將溶劑蒸發獲得,以閃光色譜法在二氧化矽圓柱上以二氯二氫化碳/氫氧甲基以 100:5 淨化,此純化化合物在將溶劑蒸發後收集碎片,並在 EtOH 上結晶,可得所需化合物 2.34g(79%), m.p.:222°C。

實例 15

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-[(3-苯甲醯)丙醯基]-1-六氫吡啶基]-噻唑啉氯化氫水化物

本化合物是依照實例 5 製作,但是使用 3-苯甲醯丙酸取代 3-(苯甲氧基羰基胺基)丙酸,此純化產品是以閃光色譜法於二氧化矽圓柱上三氯氫化碳/氫氧甲基以 100:3 洗滌,並在 CH₃CN/H₂O 63:65 上結晶,可得所需化合物,溶解溫度>270°C,產出率:62%。

實例 16

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-(4-苯基-4-羥基丁酸基)-1-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(17)

六氫吡啶基]-噻唑啉順-丁烯二酸酯(1:1)

本化合物是依照實例 14 備製,但是以實例 15 備製的化合物取代實例 13 的化合物,此純化產品是以二氯二氫化碳/氫氧甲基以 100:10 柱體上洗滌,在 EtOH 上結晶,可得所需化合物,產出率 67%, m.p.:204-206°C。

實例 174-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-(3-酮基-3-氨基丙酸基)-1-六氫吡啶基]-噻唑啉氫化氫水化物

本化合物是依照實例 5 製作,但是使用 3-酮基-3-氨基丙酸取代 3-(羰氧基羰基胺基)丙酸,並使用三氯氫化碳/DMF 以 6:4 無水混合物為反應溶劑,該混合物在室溫下攪拌 96 小時,其間以分別加入 2 當量的 3-酮基-3-氨基丙酸和 2.5 當量的 N,N'-二環己基碳二醯胺,此純化產物以閃光色譜法於二氧化矽圓柱上以二氯二氫化碳/氫氧甲基梯度為 100:20-100:50 洗滌,並在 88%EtOH 上結晶,產出率 23%, m.p.:241-243°C。

實例 184-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-(2-乙氧基羰基乙醯基)-1-六氫吡啶基]-噻唑啉氫化氫

本化合物是依照實例 5 製作,但是使用單乙基酯丙二酸取代 3-(羰氧基羰基胺基)丙酸為反應溶劑,以 DMF 取代三氯氫化碳在室溫下使用 3 小時,此純化產物以閃光色譜法於二氧化矽圓柱上以二氯二氫化碳/氫氧甲基以 100:3 洗滌,並在 80%EtOH 上結晶可得所需化合物,產出率:60%, m.p.:249

五、發明說明(18)

-250°C。

實例 19

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-(3-n-丁基 胺基-3-酮基丙
醯基)-1-六氫吡啶基]-噻唑啉氯化氫

以實例 18 中 4 公克的混合物及 30 毫升的丁基胺溶於 10 毫升的 DMSO,以 140°C 在密閉的瓶中加熱 20 小時,該溶液在真空下蒸發,將油性的殘餘物以 200 毫升的水處理,並以三氯氫化碳(3x50 毫升)萃取,殘餘物是在有機相蒸發而得,並溶解於 40 毫升,95%的氫氧乙基,該溶液加入 10 毫升的 0.3N 氫氧化鉀,並在回流加熱 30 秒,所得的殘餘物是將溶液蒸發獲得,以閃光色譜法在二氧化矽圓柱上以三氯氫化碳/氫氧甲基梯度為 100:3-100:10 洗滌,此原始產品是將含純化合物的碎片蒸發獲得,並溶解於 75 毫升的氫氧乙基溶液與含 4NHCl 的 EtoH 酸化,以氯化氫收集過濾,在 90% EtoH 結晶,可得所需化合物 2.5g(53%), m.p.:260-262°C。

實例 20

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-(苯基氨基羰基乙醯基)-1-六
氫吡啶基]-噻唑啉氯化氫半水化物

在實例 18 中取得的 4 公克的混合物,加入在 6 毫升的 DMF(含 14ml 苯胺),並在 155°C 在加熱 5.5 小時。所得的產品是如實例 19 所述,以三氯氫化碳/氫氧甲基以梯度為 100:3-100:4 洗滌,此原始氯化氫化物在 DMF/H₂O 1:1 結晶,可得所需化合物 1.54g(31%) m.p.:>270°C。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(19)

實例 21

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-(2-苯氧基-2-甲基丙酸基)-1-六氫吡啶基]-噻唑啉氯化氫,水 1.5

本化合物是依照實例 2 製作,但是使用中間階段 I,以 N-二苯基甲基六氫吡啶取代並保持回流 3 小時,將沈澱物是由異丙醇過濾結晶可得所需化合物,產出率 78%, m.p.: 264°C。

實例 22

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-[2-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基丙醯基]-1-六氫吡啶基]-噻唑啉氯化氫

本化合物是依照實例 1 備製,但是中間階段 II,是以 N-苯基六氫吡啶取代,回流 5 小時,以乙基氧化乙醯基/氫氧甲基梯度為 100:0-100:10 洗滌混合物,在 80%EtoH 結晶可得所需化合物,產出率 57%, m.p.: 288°C(dec.)。

實例 23

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-(2-甲氧基苯氧基乙醯基)-1-六氫吡啶基]-噻唑啉氯化氫

本化合物是依照實例 3 備製,但是使用 2-甲氧基苯氧基醋酸,以取代 2,2-二苯基醋酸,並攪拌 5 小時,從圓柱淨化取得的殘餘物在環氧己烷結晶,懸浮於 85%的氫氧乙基,在含 4NHCL 的 EtoH 中酸化,將此氫氮化物沈澱收集,在 H₂O/DMF 結晶可得所需化合物,產出率 61%, m.p.: 263-265°C。

實例 24

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-[(2-甲氧基-6-異丙基苯氧基)乙醯基]-1-六氫吡啶基]-噻唑啉氯化氫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(20)

以中間階段Ⅲ的 6 公克的沸騰溶液滴入於 30 毫升的四氯化碳, 3.6 毫升的 2 氯氧化硫滴入, 將此混合物在回流中攪拌 2 小時, 並將此反應混合物蒸發可得油性殘餘物, 與 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(1-六氫吡嘓)-噻唑啉反應取代 3,3-二苯基丙基氯以便取得實施例 4(方法 b)敘述的化合物經攪拌 2 小時, 其淨化物是以閃光色譜法在二氧化矽圓柱上以三氯氧化碳/氫氧甲基以 100:3 洗滌混合物, 並由氫氧乙基結晶可得所需化合物, 產出率: 45%, m.p.: 252-254°C。

實例 25

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-{4-[2-異丙基-5-甲基苯氧基]乙醯基-1-六氫吡嘓基}-噻唑啉氯化氫水 0.25

本化合物是依照實例 5 備製, 但是使用 2-異丙基-5-甲基苯氧基醋酸(依照: Cesk. Farm. 17 期, 28-33 頁(1968)[CA69 期, 67041g(1968)] 製作, 取代 2,2-二苯基醋酸, 並保持攪拌 5 小時, 在 95% EtOH 結晶, 可得所需化合物, 產出率 80%; m.p.: 251-253°C。

實例 26

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-{4-[2-(2-甲氧基-6-異丙基苯氧基)丙醯基]-1-六氫吡嘓基}-噻唑啉氯化氫

以中間階段Ⅳ的 4.8 公克的沸騰溶液在 15 秒內滴入於 25 毫升的四氯化碳, 3 毫升的二氯氧化硫, 混合物在回流中攪拌 3 小時, 將此反應混合物蒸發可得油性殘餘物, 以取代 3,3-二苯基丙基氯攪拌 2 小時, 便取得實施例 4(方法 b)敘述化合物, 其化合物是如實施例 25 所述淨化, 並在 EtOH 結

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(21)

晶，產出率：58%；m.p.：227-229°C。

實例 27

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-(2,6-二甲氧基苯氧基)乙酰基-1-六氫吡啶基]-噻唑啉氯化氫.水 0.25

本化合物是依照實例 5 備製，但是使用 2,6-二甲氧基苯氧基醋酸(依照 GB-679,676 來製作的)取代 2,2-二苯基醋酸，並使用閃光色譜法在柱體上以三氟氯化碳/氫氧甲基 100:1 洗滌混合物，在 95%EtOH 結晶之後在 DMF 上結晶，可得所需化合物，產出率：21%，m.p.：258-260°C(dec)。

實例 28

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(N-苄基-N-甲基氨基)-噻唑啉氯化氫

本化合物是依照實例 1 製作，但是使用 N-甲基苄基氨基取代 N-苄基六氫吡啶，並在回流中保持 7 小時，在 EtOH 上結晶，可得純化的鹼，然後在沸騰的 EtOH 中溶解，並加入含 4N HCL 的 EtOH 溶液，可得所需化合物，產出率 62%，m.p.：261-262°C。

實例 29

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(N-甲基-3,3-二苯基丙基胺基)-噻唑啉氯化氫

本化合物是依照實例 1 製作，但是使用 N-甲基-3,3-二苯基丙基胺基(依照 DE-925,468 備製作)取代 N-苄基六氫吡啶，並在回流中保持 12 小時，此純化鹼是以閃光色譜法在二氧化矽圓柱上以三氟氯化碳/氫氧甲基 100:2 洗滌，並在

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (22)

95%EtoH 結晶，可得所需化合物產出率 29%，m.p.:258-259°C。

實例 30

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(1,2,3,4-四氫苯基 [f] 異噻唑啉-2-基)-噻唑啉.0.25 乙醇

本化合物是依照實例 1 備製，但是使用 1,2,3,4-四氫苯基 [f] 異噻唑啉(依照 Indian J.Chem.1974,113-116 頁備製)取代 N-苄基六氫吡啶，在含氫及黑暗中回流 9 小時，此純化反應是以閃光色譜法在二氧化矽圓柱上以二氯二氫化碳/三氫化氮-氫氧甲基梯度為 100:0.5-100:1.5 洗滌，並由 99% 氫氧乙基結晶可得所需化合物，產出率:30%，m.p.:177-180°C(dec)。

實例 31

4-氨基-6,7-二甲氧基-2- {N-甲基-N- {3- [4-(2-甲氧基苯基)-1-六氫吡啶基] 丙基} 氨基} -噻唑啉二氯化氫二水化物

本化合物是依照實例 1 備製作，但是使用 N-甲基-3 [4-(2-甲氧基苯基)-1-六氫吡啶基] -丙胺(依照 DE-2,143,730 備製)取代 N-苄基六氫吡啶，並在回流中保持 12 小時，此原鹼是以閃光色譜法在二氧化矽圓柱上以三氯氫化碳/三氫化氮-氫氧甲基以 2N100:3 洗滌純化，並由 92% 的氫氧乙基結晶可得所需化合物，產出率:60%，m.p.:208-210°C。

實例 32

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(4,4-二苯基-1-六氫吡啶基)-噻唑啉氯化氫.水 0.65

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(23)

本化合物是依照實例 1 備製,但是使用 4,4-二苯基六氫吡啶 [依照 Arzneim.-Forsch. 34 期, 233-240 頁(1984)備製] 取代 N-苄基六氫吡啶,並在回流中保持 8 小時,此原鹼是從 DMF-水(3:1)結晶淨化,並由 DMF-水(1:1)結晶,可得所需產物,產出率 61%; m.p.: >290°C。

實例 33

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氫異噻啉-2-基]-噻唑啉氯化氫水化物

3.6 公克的 4-氨基-2-氯-6,7-二甲氧基-噻唑啉, 5.15 公克的 1,2,3,4-四氫異噻啉(依照: Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther. 9 期, 233-238 頁(1974)備製), 2.16 公克的碘化鉀和 15 毫升的無水 DMF 此混合物在 120-125°C 攪拌加熱 8 小時,該混合物倒入 400 毫升的水,沈澱物以過濾收集,並以閃光色譜法在二氧化矽圓柱上以 三氯氫化碳氫氧甲基 100:1 洗滌淨化,將此含純鹼的碎片收集蒸發成乾狀,殘餘物在氫氧甲基中溶解,將此加入含 3N HCL 的 EtOH 處理,直到鹽完全沈澱並從氫氧甲基過濾結晶,可得所需化合物 6.31g (70%), m.p.: 226-230°C。

藥物學資料方法論

175-300 公克的 b.w. 雄性 SpragueDawley 老鼠 (Cr1:CD¹ BR), 雄性天生高血壓老鼠, 20-30 公克的 b.w. 雌性 Albino 瑞士老鼠 [Cr1:CD-1(ICR)BR] 自義大利查爾斯河取得,動物住

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(24)

在能自由接近食物和水的地方,並保持在 22-24°C強制的明暗循環,直到實驗當天。

劇烈毒性

在雌性 Albino 瑞士老鼠做腹膜內和口腔用藥後,評估合成化合物的劇烈毒性,以四個對數計算尺計算的化合物劑量溶解或懸浮在 0.5%的甲基纖維素,並以每公斤 10 毫升容量用藥在分組老鼠,每四隻老鼠用一劑量,用藥後 7 天有死亡記錄,資料分析:LD 的值和其 fiducial 限制是依照 Weil 的方法計算〔生物統計學,8期,249頁,1952〕。

接受器結合研究

以下的接受器結合研究,以及以下報告的實驗資料,建立了創造的化合物 α -阻擋物。

[3 氫]派啞秦結合(α -接受器)

老鼠的大腦皮層以容量 50 毫升的原濕重冰凍 50mM 三羥甲氨基甲烷-氯化氫緩衝劑 pH7.4 調勻,該調勻藥劑在 48,000xg 離心 10 分鐘,而藥丸在相同劑量的冷凍緩衝劑再離心並懸浮兩次,最後取出的藥丸在 100 毫升容量的 50mM 三羥甲氨基甲烷-氯化氫緩衝劑再懸浮(含 0.1%抗壞血酸和 10 μ m)pH7.4 並與 0.35nM 的 [3 氫]派啞秦保育於 25°C達 30 分鐘,在有或沒有 5-10 替代濃縮的化合物下做實驗,在 2 μ M 的派啞秦出現時,並沒發現特別的結合物,保育是藉著 WhatmanGF/B 的快速過濾終止,所用的過濾器是 Brandel 的細胞收集器,而過濾器是用 3x3 毫升的冷凍緩衝劑清洗,殘留在過濾器的輻射以液態放射火花計算。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(25)

同源生物系動物 α_1 -腎上腺素能接受器

老鼠的腦以 α_{1D} 表示(先前以 $\alpha_{1A/D}$ 表示)敘利亞大鼠平滑肌細胞線 DDT1MF-21B 和牛腦以 α_{1A} 表示(先前以 α_{1C} 表示)腎上腺素能接受器暫時存在 COS-7 細胞(修正的猴腎 epithelia 細胞)如前述表示出 [S.Cotecchiaetal., Proc. Natl. Acad. Sci. USA85 期, 7159 頁, 1988; D.A. Schwinnetal., J. Biol. Chem. 265 期, 8183 頁, 1990; J.W. Lomasneyetal., J. Biol. Chem. 266 期, 6365 頁, 1991] .COS-7 細胞在 Dulbecco 修改的老鷹培養瓶(DMEM)之單層成長,並以 25mM 葡萄糖,10%牛血清,100 單位/毫升的盤尼西琳和 100 μ g/毫升硫酸鏈黴菌補充,從培養瓶移轉的細胞刮落在 2 毫升的 5mM 三羥甲氨基甲烷-氯化氫, pH7.4 含 5mM 乙二胺四乙酸和 10mM 的 leupeptin,並以聲音法讓細胞溶解,溶解的細胞在 4°C, 30000xg 中 15 分鐘製成藥丸,並以 10 毫升的 pH7.4 冰凍 50mM 三羥甲氨基甲烷-氯化氫清洗三次。(薄膜在 50mM 的氯化氫, pH7.4 再懸浮,含 10 μ M 的優降寧和 0.1%的抗壞血酸),快速冷凍並儲存於-70°C直到使用。

放射線合成物論文

細胞膜在 pH7.4, 50mM 三羥甲氨基甲烷-氯化氫含 10 μ M 的優降寧和 0.1%的抗壞血酸中,與 0.3-0.6 μ M 的 [3 氫] 派啞秦保溫,在有或沒有替代藥物的情況下以濃縮範圍 10^{-4} 到 10^{-3} M 實驗,保育容量是 0.22 毫升(以 35, 35 和 70 μ g 分別做 α_{1B} , α_{1A} , 和 α_{1D} 蛋白質/樣品的容量。

在 100 μ M 的酚氨基存在時,並沒發現特別的結合物,反應的

五、發明說明(26)

化合物在 25°C 保溫 30 分鐘並在加入冷凍三羥甲氨基甲烷-氯化氫緩衝劑後停止,以 0.2% 的多乙烯亞胺藉 Whatman 預先處理的 GF/B 纖維過濾器快速過濾,使用 Brandel 的細胞收集器,過濾器之後是用 3x3 毫升的冷凍緩衝劑清洗,殘留在過濾器的輻射以 10 毫升的過濾器(Packard)以液態放射火花色譜法 40% 有效計算計數。

資料分析

以測試的藥劑保育輻射特別的結合物,並加以分析以非線性曲線-合宜 Allfit 程式預估 IC_{50} 的值。[A. DeLean et al., Am. J. Physiol. 235]

評估以導管處理之清醒的天生高血壓老鼠之抗高血壓活動和評估以正常壓力處理和麻醉之老鼠的高血壓活動。

至少在測驗的 24 小時之前,將具有高血壓的老鼠準備好,以神經無痛或巴比特酸麻醉狀況下進行外科手術;暴露右頸動脈,用尺寸和材質合適的導管引入血管直達主動脈弓,導管與合適的縫線連接血管並在皮下流動直到動物頸部,並通到外部並和一"轉環"連結以便使動物在實驗期間在籠內能自由活動,導管尾端與血壓轉換器連接並傳送訊號到多種描記器前置放大器。

與上述類似,靜脈內使用的第二個導管在外科手術時引入到左頸靜脈,並通到外部做為動脈導管,兩條導管都填充合適的容量eparinated 溶液,以防止凝結或血栓,同時也可防止登記壓波或使用靜脈內溶液,在用藥前約 30 秒監控動脈壓並在用藥後,根據實驗議定書在不同時間登記所得參數。

五、發明說明(27)

以戊巴比妥麻醉後，在實驗時間時，用外科手術準備的正常血壓老鼠，引用兩條合適的導管在左頸動脈和右頸靜脈，動脈導管尾端與血壓轉換器連接並傳送訊號到多種描記器前置放大器，在用藥前約 30 秒監控動脈壓並在用藥後，根據實驗議定書在不同時間登記所得參數。

靜脈內用藥之用量是每公斤 0.5-1 毫升，而口服用藥之用量是每公斤 5 毫升。

資料評估：目前就呈現的所得結果，血壓資料是有關主基值，以變數百分比報告，根據這些資料，就 DE_{25} 評估最大效益(其劑量降低 25%動脈壓)以線性就反應做迴歸用劑記錄。

舉例說在實例 13 所述的化合物顯示正常血壓老鼠在靜脈內用藥後，每公斤有 56 μ g 的 DE_{25} ，而天然高血壓的老鼠在口服用藥之後是每公斤有 2.42mg 的 DE_{25} 。

結果

在各實例所製作的化合物是根據上面的報告方法來做測試並與依正常標準獲得的結果比較。

結果報告如下：

-表一是有關於 α_1 ([3 氫]派啞秦)接受器之親和性及其劇烈毒性。(DL₅₀)

-表二是有關於同源生物系的下分線 α_{1A} 接受器，下分線 α_{1B} 接受器和下分線 α_{1D} 的親和性

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(28)

表 一

Example No. 實例編號	[³ H]prazosine IC ₅₀ nM	DL ₅₀ mg/kg	
		i.p.	p.o.
1	32	* 76	301
2	40	-	-
3	5	112	868
4	3	97	>3000
5	283	300	>3000
6	29	>1000	>3000
7	48	187	>3000
8	47	219	>3000
9	86	>500	-
10	55	23	1346
11	61	>1000	>3000
12	29	1132	>2000
13	7	142	>3000
14	19	>1000	>3000
15	15	>1000	>3000
16	17	253	>3000
17	105	-	-
18	54	>1000	>3000
19	96	459	>2000
20	67	-	-
21	99	206	>1700
22	49	435	>3000
23	17	337	>2000
24	28	268	>3000
25	157	346	>3000
26	123	115	1957
27	6	-	-
28	70	89	293
29	85	163	>2000
30	5	-	-
31	12	70	>2000
32	259	>500	>2000
33	287	884	>3000
prazosine	2	-	1852

表 二

同源生物系的 α_1 -腎上腺素能接受器各分線型的親和性資料所顯示的是 IC₅₀ 值(nM)和 2-4 不同實驗的平均值,每項資料都有 3 個,在 10%內一致

化合物	同源生物系 α_{1A}	同源生物系 α_{1B}	同源生物系 α_{1D}
實驗 24	17.17	1.15	22.93
實驗 33	950.03	205.64	1549.23
派唑秦	3.04	2.27	5.08
德唑秦	66.63	71.95	105.63

四、中文發明摘要 (發明之名稱具有 α -拮抗劑活性的喹唑啉基-氨基衍生物)

敘述用作 α_1 -腎上腺素能接受器阻隔物的新喹唑啉基-氨基衍生物。這些化合物可用於治療與 α -腎上腺素能系統過度活躍有關的病症,例如動脈高血壓症,前列腺良性增生過盛症(BHP)、眼壓過高症和高膽固醇症的藥劑。

也敘述調製上述化合物之過程。

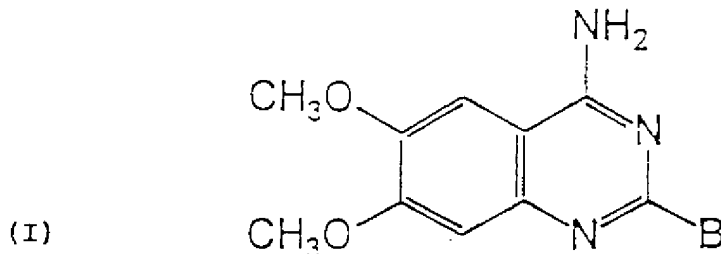
英文發明摘要 (發明之名稱: QUINAZOLINYL-AMINO DERIVATIVES HAVING α -ANTAGONIST ACTIVITY)

ABSTRACT

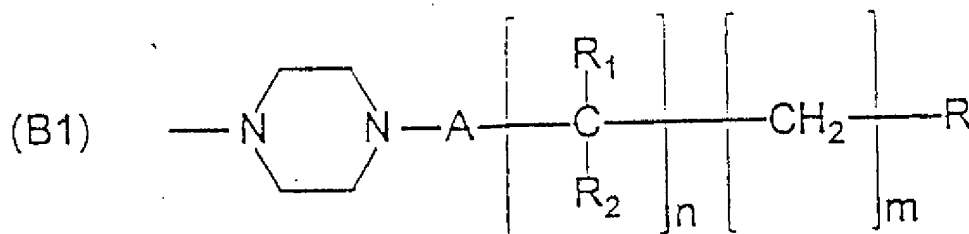
New quinazolinyl-amino derivatives useful as α_1 -adreno-receptors blockers are described. The compounds can be used as therapeutical agents for treating affections and diseases related with the hyperactivity of the α -adrenergic system, as, for example, arterial hypertension, prostate benign hyperplasia(BHP), high intraocular pressure and hypercholesterolemia. Processes for the preparation of the above said compounds are also described.

六、申請專利範圍 (1)

1. 一種化學式(I)化合物：



在此 B 代表下列各圖中的一圖：



在此：

A 是從此圖中選出：其圖包括：

一化學鍵和一氧化碳，其中一氧化碳呈現以便顯示左邊是與雜環化合物圖相連接，右邊則與烷基鏈相連接；

R_1 和 R_2 ，可相同或相異，各自獨立呈現一氮原子，含 1-4 個碳原子直鏈或支鏈之烷基群；

n 是 0 或 1；

m 是在 0 與 4 之間組成；而

R 是從某屬中選出：其屬包括：

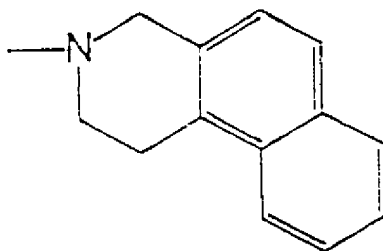
a) 二苯甲烷基；b) 苯甲基；c) 可取 1 個或多個選自烷氧基群之苯氨基和具 1 ~ 4 碳原子的支鏈或直鏈的烷基群；

和 d) $-N(R_4)R_5$ 其中：

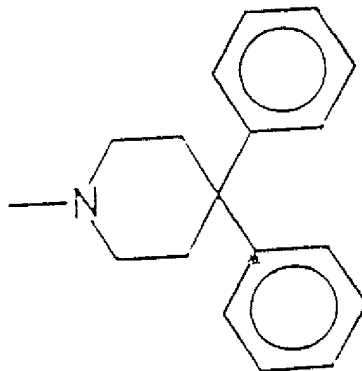
六、申請專利範圍 (2)

R_4 和 R_5 ，可相同或相異，各自互相代表，氫，含 1 到 4 個碳原子的支鏈或直鏈的烷基；苯甲氧羰基，甲烷磺基（苯甲氧羰甘氨酸基），假若當 $m=n=0$ 時，R 不為 $-NR_4R_5$ 和苯甲磺基；

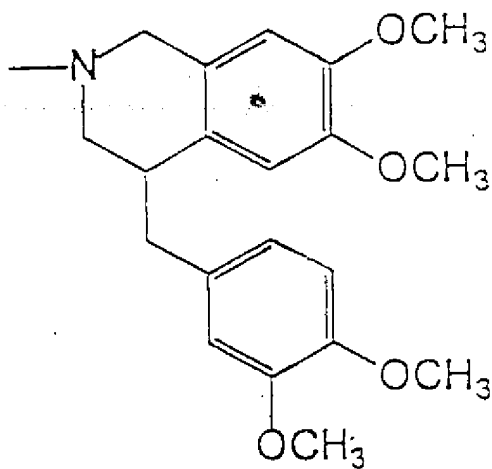
(B3)



(B4)



(B5)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍 (3)

或塩類及製藥學上可接受的酸。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 B 是(B1)，而 A 是一氧化碳。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 B 是(B1)，而 R 是二苯甲基。
4. 如申請專利範圍第 3 項所述之化合物，其係選自下列任一者：

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(4-二苯基-1-六氫吡啶基)噻唑啉

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-(2,2-二苯基乙醯基-1-六氫吡啶基)]-噻唑啉

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-(3,3-二苯基丙醯基-1-六氫吡啶基)-噻唑啉

5. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 B 是(B1)，而 R 是 NR_4R_5 。
6. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 B 是(B1)，而 A 是一氧化碳， $n=0$ ， m 是在 0 和 3 之間組成，R 是 NR_4R_5 ， R_4 和 R_5 ，各自獨立代表：氫，含 1 到 4 個碳原子的直鏈或支鏈的烷基；苄氧基羰基，甲烷磺基，或是苄氧基羰基甘氨酸基。

7. 如申請專利範圍第 5 項所述之化合物，其係選自下列任一者：

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-[(3-苯甲氧羰氨基)丙醯基]-1-六氫吡啶基]-噻唑啉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

六、申請專利範圍 (4)

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-[(4-苄氧基羰基氨基)丁酸]-1-六氫吡啶基]-噻唑啉

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-[(3-胺基丙醯基)-1-六氫吡啶基]噻唑啉

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-[(4-胺基丁酸)-1-六氫吡啶基]噻唑啉

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-[(4-甲基磺酸氨基)丁酸]-1-六氫吡啶基]-噻唑啉

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-[(2-苄氧基羰基氨基)乙醯基]-1-六氫吡啶基]-噻唑啉，和

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-[2-(2-苄氧基羰基氨基)乙醯基-氨基]乙醯基]-1-六氫吡啶基]-噻唑啉

8. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，在此 B 是 (B1)，而 R 是苯甲醯。

9. 如申請專利範圍第 8 項所述之化合物，其係選自下列任一者：

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-(2-苯甲醯乙醯基)-1-六氫吡啶基]噻唑啉，和

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-[(3-苯甲醯)丙醯基]-1-六氫吡啶基]噻唑啉

10. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 B 是 (B1)，而 R 是取代苯氧基。

11. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 B 是 (B1)，A 是一氧化碳，而 R 是取代苯氧基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

六、申請專利範圍 (5).

12. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 B 是(B1)，而 A 是一氧化碳， $m=0, n=1, R_1$ 和 R_2 各自獨立為氫或 CH_3 ，或 $m=1, n=0$ ；而 R 從 2 甲氧苯氧基，2-甲氧基-6-異丙基苯氧基，2-異丙基-5-甲基苯氧基，和 2,6-二甲氧苯氧基組成的一團中選出。

13. 如申請專利範圍第 10 項所述之化合物，其係選自下列任一者：

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-{4-2[2-(2-甲氧苯氧基)-2-甲基丙醯基]-1-六氫吡啶基}-噻唑啉

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-{4-(2-甲氧苯氧乙醯基)-1-六氫吡啶基}-噻唑啉

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-{4-[2-(2-甲氧基-6-異丙基苯氧基)乙醯基]-1-六氫吡啶基}-噻唑啉

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-{4-(2-異丙基-5-甲基苯氧基)乙醯基]-1-六氫吡啶基}-噻唑啉

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-{4-[2-(2-甲氧基-6-異丙基苯氧基)丙醯基]-1-六氫吡啶基}-噻唑啉，和

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-{4-(2,6-二甲氧苯氧基)乙醯基]-1-六氫吡啶基}-噻唑啉

14. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，與 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-{4-[2-(2-甲氧基-6-異丙基苯氧基)乙醯基]-1-六氫吡啶基}-噻唑啉對應。

15. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其係選自下列任一者：

六、申請專利範圍 (6)

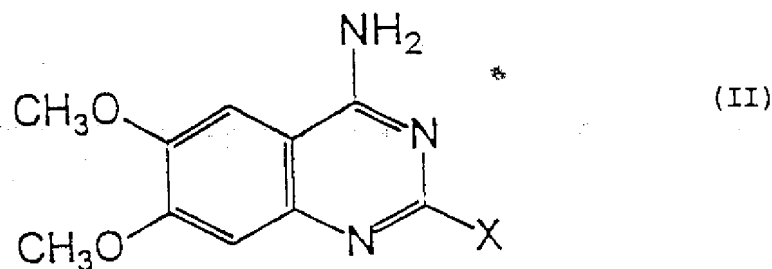
化學式(I)的化合物，在此 B 是(B3)，與 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(1,2,3,4-四氫苯基[f]異喹納寧-2-基)-噻唑啉對應。

化學式(I)的化合物，在此 B 是(B4)，與 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(4,4--二苯基-1-六氫吡啶基)-噻唑啉對應，而

化學式(I)的化合物，在此 B 是(B5)，與 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-{1-(3,4-二甲氧基)-6-7-二甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基}-噻唑啉對應。

16. 一種用於治療 α -腎上腺素系統之醫藥組合物，其含治療有效劑量至少要根據申請專利範圍第 1 項化合物其中一種或其醫療上可接受的塩類及製藥學上可接受的輔藥、洗滌劑、媒介劑。

17. 如申請專利範圍第 1 項所述化學式(I)的製備方法中，合成化學式(II)的 2-鹵噻唑啉：



在此 X 是一鹵原子，係與化學式(III)中氨基衍生物濃縮而成：

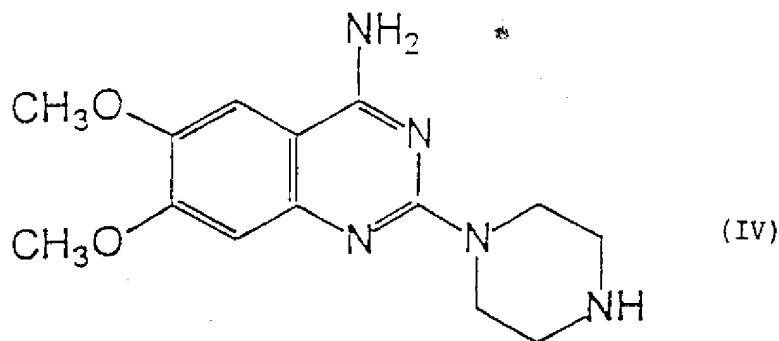


六、申請專利範圍 (7)

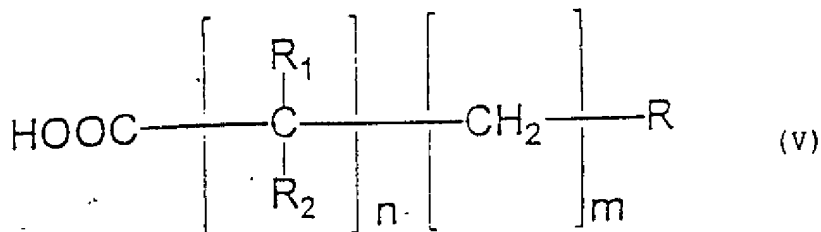
其中 B 是如上所述介於 B₁-B₅ 其中之一，當 B 是 B₁ 時，
R 是 N(R₄)R₅，其中 R₄ 和 R₅ 可相同或各自為氫或烷基。

18. 如申請專利範圍第 17 項所述之備製方法中，所使用的
極性溶液有高沸點，其溫度介於 120°C 和回流溫度之間。

19. 一種製備申請專利範圍所述化學式 (I) 化合物方法中，
如申請專利範圍第 1 項所述，其中 B 是 B₁ 時，合成化學
式 IV 之噻唑啉衍生物：



係與及化學式 V 的羧酸基濃縮而成：



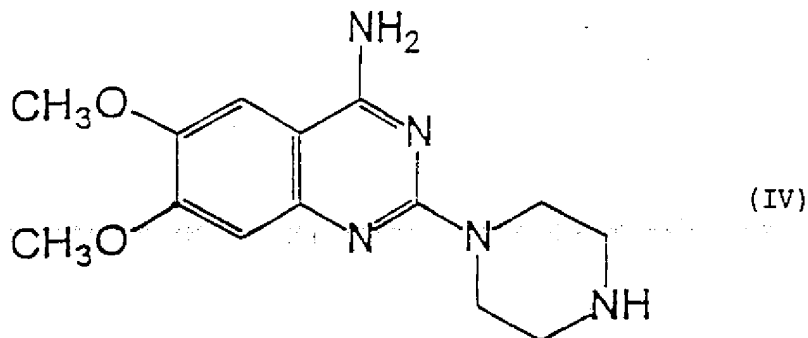
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

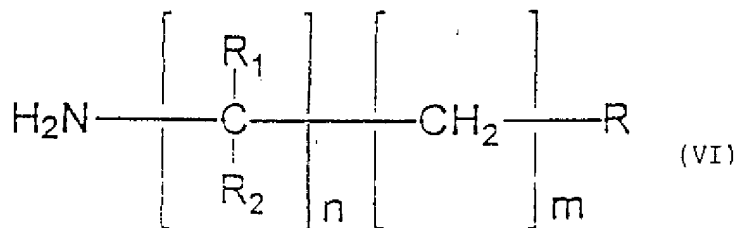
六、申請專利範圍 (8)

在此 R, R_1, R_2, n 和 m 是如上定義的，或在此反應衍生物中，存在有一濃縮劑及一酸性受體當促進劑。

20. 如申請專利範圍第 19 項所述之方法中，其中，濃縮劑是二環氧碳二醯胺，而促進劑是二甲基胺基吡啶。
21. 如申請專利範圍第 19 項所述之方法中，其實施的溶劑選自於惰性溶劑及氯化物溶劑。
22. 如申請專利範圍第 19 項所述之方法中，其實施的溫度介於 0°C 到 140°C 。
23. 如申請專利範圍第 19 項所述之方法中，當使用到該酸性的活化衍生物，其促進劑是三氯，而濃縮反應是在 0°C 到 80°C 的溫度間實行。
24. 一種製備申請專利範圍所述化學式 (I) 化合物的方法中，當 B 如申請專利範圍第 1 項所述為 B_1 時，合成化學式 (IV) 的噻唑啉衍生物：



係與化學式 (VI) 的一個氨基濃縮而成：



六、申請專利範圍 (9)

在此 R, R_1, R_2, n 和 m 是如上定義的，在 N, N' -羰基二亞胺唑出現時，在惰性媒溶劑中，其溫度介於 0°C - 50°C 之間。

25. 如申請專利範圍第 1 項所述備製化學式 (I) 化合物方法中， R 是 $-\text{NR}_4\text{R}_5$ ，其中 R_4, R_5 是氫，組成對應化合物的水解物，在此 R_4, R_5 是 $-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 屬，在惰性溶劑及強酸中合成的溫度為 0°C 到 40°C 之間。
26. 如申請專利範圍第 25 項所述之方法中，在此溶劑是醋酸，而強酸是氫溴酸。
27. 如申請專利範圍第 1 項所述備製化學式 (I) 化合物的方法中， R 是 $-\text{NR}_4\text{R}_5$ 屬，其中 R_4 和 R_5 是氫和甲基磺化物屬，與甲烷磺酸氫鹽化合成為對應化合物，在此 $R_4, R_5 = \text{H}$ ，在惰性溶劑中加入鹼，此合成溫度在 $0^\circ\text{C} \sim 40^\circ\text{C}$ 之間。
28. 如申請專利範圍第 27 項所述之方法中，其惰性溶劑是吡啶，而鹼是三乙胺。
29. 如申請專利範圍第 1 項所述之化學式 (I) 化合物，用在治療有關 α -腎上腺素 (激導素) 系統的過動失調。
30. 如申請專利範圍第 29 項所述之化合物，在此所提過的失調是選自於動脈高血壓，前列腺良性增生，高眼壓和高膽固醇血症。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

I 件附

7.13 修正
年 月 日 補充

申請日期	84.5.23
案 號	84105132
類 別	COTD 239/44, 401/04, 903/4, RBK 31/495

公告本^{A4}_{C4}

(以上各欄由本局填註)

Int.·CI⁶

416951

第84105132號 發明 專利 說明 書 及申請專利範圍修正本

一、發明 名稱	中 文	具有 α -拮抗劑活性的喹唑啉基-氨基衍生物
	英 文	QUINAZOLINYL-AMINO DERIVATIVES HAVING α -ANTAGONIST ACTIVITY
二、發明 創作人	姓 名	(1) 艾美迪歐·李歐拿地 Amedeo LEONARDI (2) 吉ანი·莫塔 Gianni MOTTA (3) 卡洛·伯埃 Carlo BOI (4) 羅多佛·泰斯塔 Rodolfo TESTA
	國 籍	義 大 利
三、申請人	住、居所	(1) 波利芝安諾路 16 號，米蘭 20154，義大利 (2) 烏葛瑞地路 8/2 號，巴拉西納 20030 (米蘭省)，義大利 (3) 比雅列 烏布利亞 4 號，西尼塞羅 巴沙莫 20094 (米蘭省)，義大利 (4) 伯地尼路 3/8 號，衛格那德 20060 (米蘭省)，義大利
	姓 名 (名稱)	瑞士商，雷可達地 S.A. 化學和製藥公司
三、申請人	國 籍	瑞 士
	住、居所 (事務所)	可守 善 歌大度 54 號，佳守 6830，瑞士
三、申請人	代 表 人 姓 名	路西安諾·博加索