

申請日期	90 年 7 月 23 日
案 號	90117947
類 別	

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	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(4) 伯恩德·尼柯 Nickel, Bernd (5) 伯哈德·卡斯契 Kutscher, Bernhard
	國 籍	(4) 德國瑪陀歐利街三十五號 Alleestrassse 35, D-64367 Muhlthal, Germany
	住、居所	(5) 德國曼圖·史崔斯曼街九號 Stresemannstrasse 9, D-63477 Maintal, Germany
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

國（地區）

申請專利，申請日期：

案號：

，☐有 ☐無主張優先權

德國

2000 年 7 月 21 日

100 35 928.0

☒有主張優先權

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

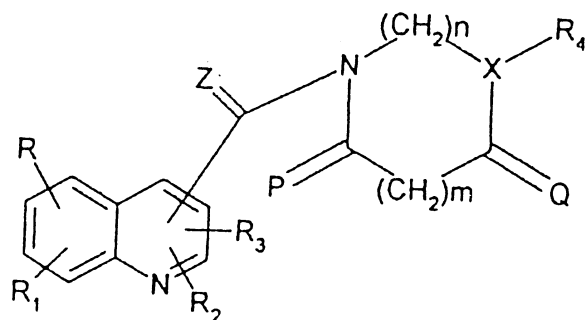
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝訂線

五、發明說明(1)

本發明係關於如式 I 之新穎雜芳基衍生物，其之製造及其作為藥劑之用途（尤其在供治療腫瘤用的方面）。

依據本發明之一觀點，本發明提供如式 1 之新穎喹啉衍生物，及其之結構上的異構物及立體異構物（尤其互變異構物，非對映異構物及對掌異構物）及其之藥學上可接受的鹽類（尤其酸式加成鹽類），而該如式 1 之喹啉衍生物乃如下：



化學式 1

其中

R, R₁, R₂, R₃ 可與喹啉碳原子 C₂ 至 C₆ 中任何乙者連接，R, R₁, R₂, R₃ 係相同的或不同的個別選自如下基團之中：氫，羥基，直鏈或支鏈的 (C₁ - C₈) - 烷基，(C₃ - C₇) - 環烷基，直鏈或支鏈的 (C₁ - C₈) - 烷羰基（以乙醯基為宜），直鏈或支鏈的 (C₁ - C₈) - 烷氧基，鹵素，芳基 - (C₁ - C₈) - 烷氧基（以苄氧基或苯乙基氧基為宜），硝基，胺基，單 (C₁ - C₄) - 烷胺基，二 (C₁ - C₄) - 烷胺基，(C₁ - C₈) - 烷氧

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

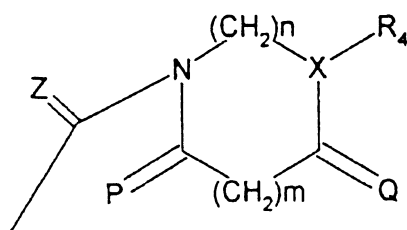
訂

錄

五、發明說明(2)

羰基－胺基，(C₁－C₆)－烷氧羰基胺基－(C₁－C₈)－烷基，氰基，直鏈或支鏈的氰基－(C₁－C₆)－烷基，羧基，(C₁－C₈)－烷氧基－羰基，被一個以上的氟原子取代的(C₁－C₄)－烷基(以三氟甲基為宜)，羧基－(C₁－C₈)－烷基或(C₁－C₈)－烷氧羰基－(C₁－C₆)－烷基，(C₂－C₆)－烯基(以烯丙基為宜)，(C₂－C₆)－炔基(以乙炔基或炔丙基為宜)，直鏈或支鏈的氰基－(C₁－C₆)－烷基(以氰甲基為宜)，芳基，其中該芳基可為未經取代或可被選自如下基團之中的相同或不同的取代基單或多取代：鹵素，直鏈或支鏈的(C₁－C₄)－烷基，(C₃－C₇)－環烷基，羧基，直鏈或支鏈的(C₁－C₈)－烷氧羰基(以叔丁氧羰基為宜)，三氟甲基，羥基，直鏈或支鏈的(C₁－C₈)－烷氧基(以甲氧基或乙氧基為宜)，苄氧基，硝基，胺基，單(C₁－C₄)－烷胺基，二((C₁－C₄)烷胺基，氰基，直鏈或支鏈的氰基－(C₁－C₆)－烷基，其中R及R₁或R₂及R₃可另外與會形成吡啶的喹啉環形成稠合的芳香性6節環，而該環在任何一個環上的碳原子位置上被具有如上述的意義的R，R₁，R₂，R₃基團取代；

Z係氧或硫，其中在喹啉雜環上被取代的基團



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(3)

可與喹啉環骨架之碳原子 ($C_2 - C_8$) 連接；

P, Q 個別代表氧或二個氫原子 (即 $-CH_2-$)；

X 係氮或 $C - R_5$ ，其中 R_5 代表氫或 ($C_1 - C_6$) - 烷基；

n, m 個別意指 0 - 3 的整數，條件是在 $n = 0$ 的場合中，X 意指 CR_5R_6 基團 (其中 R_5 及 R_6 個別代表氫或 ($C_1 - C_6$) - 烷基)，並且 $C = Z$ 基團鄰近的氮原子被氫原子或 ($C_1 - C_6$) - 烷基取代；

R_4 代表直鏈或支鏈的 ($C_1 - C_{20}$) - 烷基 (其可為飽和或不飽和的，具有一至三個雙鍵及/或叁鍵，並且可為未經取代或可在相同或不同的碳原子上任意被一，二或多個如下的基團取代：芳基，雜芳基，鹵素，氰基， $-C = NH$ (NH_2)，($C_1 - C_6$) - 烷氧羰胺基，($C_1 - C_6$) - 烷氧基，胺基，單 ($C_1 - C_4$) - 烷胺基或二 - ($C_1 - C_4$) - 烷胺基，羧基，($C_1 - C_4$) 烷氧羰基)，或 ($C_6 - C_{14}$) 芳基，($C_6 - C_{14}$) 芳基 - ($C_1 - C_4$) - 烷基或 ($C_2 - C_{10}$) - 雜芳基或 ($C_2 - C_{10}$) - 雜芳基 - ($C_1 - C_4$) - 烷基 (其含有一個以上選自氮，氧或硫之中的雜原子)，其中 ($C_1 - C_4$) - 烷基可為未經取代的或可被選自 ($C_1 - C_6$) - 烷基，鹵素及合氧基 ($=O$) 之中的相同或不同的取代基單或多取代，而且其中 ($C_6 - C_{14}$) - 芳基或 ($C_2 - C_{10}$) - 雜芳基可為未經取代的或可被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或多取代：直鏈或支鏈的 ($C_1 - C_8$) - 烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(4)

基，(C₃ - C₇) - 環烷基，鹵素，氰基，(C₁ - C₆) - 烷氧羰基胺基 (C₁ - C₆) - 烷氧基，羧基，(C₁ - C₈) - 烷氧羰基，被一個以上的氟原子取代的直鏈或支鏈 (C₁ - C₆) - 烷基 (以三氟甲基為宜)，羥基，直鏈或支鏈 (C₁ - C₈) - 烷氧基 (以甲氧基或乙氧基為宜)，其中鄰近的氧原子也可由 (C₁ - C₂) - 伸烷基基團予以連接 (以被伸甲基連接為宜)，苄氧基，硝基，胺基，單 - (C₁ - C₄) - 烷胺基，二 - (C₁ - C₄) - 烷胺基，芳基，該芳基部份可為未經取代的或可被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或多取代：直鏈或支鏈的 (C₁ - C₈) - 烷基，(C₃ - C₇) - 環烷基，羧基，直鏈或支鏈 (C₁ - C₈) - 烷氧羰基，三氟甲基，羥基，直鏈或支鏈的 (C₁ - C₈) - 烷氧羰基 (以甲氧基或乙氧基為宜)，苄氧基，硝基，胺基，單 - (C₁ - C₄) - 烷胺基，二 - (C₁ - C₄) - 烷胺基，氰基，直鏈或支鏈的氰基 - (C₁ - C₆) - 烷基。

因此，舉例來說，依據本發明之如式 (1) 之化合物 (其擁有一個以上的對掌中心並且以外消旋物的形式存在) 可以藉由本身已知的方法予以分離成化合物之光學異構物 (即對掌異構物或非對映異構物)。該分離程序可以藉由管柱分離法在對掌相上進行，或藉由從光學活性溶劑晶析或使用光學活性的酸或，鹼，或藉由以光學活性試劑 (例如光學活性的醇) 予以衍生，接著將基團去除。

再者，依據本發明之如式 (1) 之喹啉衍生物可以無機

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(5)

或有機酸類予以轉變成衍生物之鹽類，尤其就藥學上的使用而言，衍生物被轉變成衍生物之生理上可接受的鹽類。適合這個目的的酸類係（例如）：氫氨酸，氫溴酸，硫酸，反式丁烯二酸，丁二酸，乳酸，檸檬酸，醋酸，酒石酸，羥基丁二酸，伸甲基羥基苯甲酸，丙二酸，三氟醋酸，順式丁烯二酸，甲磺酸或磺基醋酸。

此外，依據本發明之如式（1）之化合物可以（假如化合物含有足夠酸性的基團（如羧基））無機或有機鹼類予以轉變成化合物之鹽類（若有需要），尤其就藥學上的使用而言化合物被轉變成化合物之生理上可接受的鹽類。適合這個目的的鹼類係（例如）：氫氧化鈉，氫氧化鉀，氫氧化鈣，離胺劑，環己胺，乙醇胺，二乙醇胺及三乙醇胺。

依據合宜的體規，本發明提供如式 1 之喹啉衍生物（其中 R ， R_1 ， R_2 ， R_3 ， X ， Z ， P ， Q ， n 及 m 有如上的意義），而且

R_4 意指直鏈或支鏈的 $(C_1 - C_{20})$ - 烷基（其可為飽和或不飽和的，具有一至三個雙鍵及／或叁鍵，並且可不被取代或可在相同或不同碳原子上任意被一，二或多個如下的基團取代：芳基，雜芳基，鹵素， $(C_1 - C_6)$ - 烷氧基，胺基，單 - $(C_1 - C_4)$ - 烷胺基或二 - $(C_1 - C_4)$ - 烷胺基；

苯基環或萘基環各可為未經取代的或各可被選自如下列基團之中的相同或不同的取代基單或多取代：直鏈或支

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(6)

鏈的 (C₁ - C₈) - 烷基, (C₃ - C₇) - 環烷基, 鹵素, 羧基, (C₁ - C₈) - 烷氧羰基, 被一個以上的氟原子取代的直鏈或支鏈的 (C₁ - C₆) - 烷基 (以三氟甲基為宜), 羥基, 直鏈或支鏈的 (C₁ - C₈) - 烷氧基 (以甲氧基或乙氧基為宜), 其中鄰近的氧原子也可由下列基團予以連接: (C₁ - C₂) - 伸烷基 (以伸甲基為宜), 苄氧基, 硝基, 胺基, 單 - (C₁ - C₄) - 烷胺基, 二 - (C₁ - C₄) - 烷胺基, 芳基, 該芳基部份可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或多取代: 直鏈或支鏈的 (C₁ - C₈) - 烷基, (C₃ - C₇) - 環烷基, 羧基, 直鏈或支鏈的 (C₁ - C₈) - 烷氧羰基, 三氟甲基, 羥基, 直鏈或支鏈的 (C₁ - C₈) - 烷氧基 (以甲氧基或乙氧基為宜), 苄氧基, 硝基, 胺基, 單 - (C₁ - C₄) - 烷胺基, 二 - (C₁ - C₄) - 烷胺基, 氰基, 直鏈或支鏈的的氰基 - (C₁ - C₆) - 烷基; 2 -, 4 -, 5 - 或 6 - 嘧啶基或 2 -, 4 -, 5 - 或 6 - 嘧啶基 - (C₁ - C₄) - 烷基, 其中 (C₁ - C₄) - 烷基可為未經取代的或被選自下列基之中的相同或不同的取代基單或多取代: (C₁ - C₆) - 烷基, 鹵素及合氧基 (= O), 並且 2 -, 4 -, 5 - 或 6 - 嘧啶基可為經取代或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單至叁取代: 氫, (C₁ - C₆) - 烷基, 鹵素, 硝基, 胺基, 單 - (C₁ - C₆) - 烷胺基, 二 - (C₁ - C₆) - 烷胺基, 羥基, (C₁ - C₆) - 烷氧基, 苄氧基, 羧基, (C₁ - C₆) - 烷氧羰

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(7)

基，(C₁ - C₆) - 烷氧羰胺基或被氟單或多取代的 (C₁ - C₆) - 烷基 (以三氟甲基為宜)，(C₆ - C₁₀) - 芳基及 (C₆ - C₁₀) - 芳基 - (C₁ - C₆) - 烷基；

3 -，4 -，5 - 或 6 - 噻嗪基或 3 -，4 -，5 - 或 6 - 噻嗪基 - (C₁ - C₄) - 烷基，其中 (C₁ - C₄) - 烷基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或多取代：(C₁ - C₆) - 烷基，鹵素及合氧基 (= O)，並且 3 -，4 -，5 - 或 6 - 噻嗪基可為經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單至叁取代：氫，(C₁ - C₆) - 烷基，鹵素，硝基，胺基，單一 (C₁ - C₆) - 烷胺基，二 - (C₁ - C₆) - 烷胺基，羥基，(C₁ - C₆) - 烷氧基，苄氧基，羧基，(C₁ - C₆) - 烷氧羰基，(C₁ - C₆) - 烷氧基 - 羰胺基或被氟單或多取代的 (C₁ - C₆) - 烷基 (以三氟甲基為宜)，(C₆ - C₁₀) - 芳基及 (C₆ - C₁₀) - 芳基 - (C₁ - C₆) - 烷基，

2 -，3 -，5 -，或 6 - 吡嗪基或 2 -，3 -，5 - 或 6 - 吡嗪基 - (C₁ - C₄) - 烷基，其中 (C₁ - C₄) - 烷基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或多取代：(C₁ - C₆) - 烷基，鹵素及合氧基 (= O)，並且 2 -，3 -，5 - 或 6 - 吡嗪基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單至叁取代：氫，(C₁ - C₆) - 烷基，鹵素，硝基，胺基，單一 (C₁ - C₆) - 烷胺基，二 - (C₁ - C₆) -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(8)

烷胺基，羥基，(C₁ - C₆) 烷氧基，苄氧基，羧基，(C₁ - C₆) - 烷氧羰基，(C₁ - C₆) - 烷氧羰胺基，或被氟單或多取代的(C₁ - C₆) - 烷基(以三氟甲基為宜)，(C₆ - C₁₀) - 芳基及(C₆ - C₁₀) - 芳基 - (C₁ - C₆) - 烷基；

3 - ， 4 - ， 5 - ， 6 - ， 7 - ， 或 8 - 噁啉基或 3 - ， 4 - ， 5 - ， 6 - ， 7 - ， 或 8 - 噁啉基 - (C₁ - C₄) - 烷基，其中(C₁ - C₄) - 烷基可為未經取代的或被選自下列基團之中的取代基單或多取代：(C₁ - C₆) - 烷基，鹵素及合氧基(=O)，並且 3 - ， 4 - ， 5 - ， 6 - ， 7 - 或 8 - 噁啉基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單至五取代：氫，(C₁ - C₆) - 烷基，鹵素，硝基，胺基，單 - (C₁ - C₆) - 烷胺基，二 - (C₁ - C₆) - 烷胺基，羥基，(C₁ - C₆) - 烷氧基，苄氧基，羧基，(C₁ - C₆) 烷氧羰基，(C₁ - C₆) - 烷氧羰胺基或被氟單或多取代的(C₁ - C₆) - 烷基(以三氟甲基為宜)，(C₆ - C₁₀) - 芳基及(C₆ - C₁₀) - 芳基 - (C₁ - C₆) - 烷基；

2 - ， 4 - ， 5 - ， 6 - ， 7 - 或 8 - 噁唑啉基或 2 - ， 4 - ， 5 - ， 6 - ， 7 - 或 8 - 噁唑啉基 - (C₁ - C₄) - 烷基，其中(C₁ - C₄) - 烷基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或多取代：氫，(C₁ - C₆) - 烷基，鹵素及合氧基(=O)，並且 2 - ， 4 - ， 5 - ， 6 - ， 7 - ， 或 8 - 噁唑啉基可為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(9)

未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單至五取代：氫，(C₁ - C₆) - 烷基，鹵素，硝基，胺基，單 - (C₁ - C₆) - 烷胺基，二 - (C₁ - C₆) - 烷胺基，羥基，(C₁ - C₆) - 烷氧基，苄氧基，羧基，(C₁ - C₆) - 烷氧羰基，(C₁ - C₆) - 烷氧羰胺基或被氟單或多取代的(C₁ - C₆) - 烷基(以三氟甲基為宜)，(C₆ - C₁₀) - 芳基及(C₆ - C₁₀) - 芳基 - (C₁ - C₆) - 烷基；

2 - , 3 - , 5 - , 6 - , 7 - , 或 8 - 喹噁啉基或 2 - , 3 - , 5 - , 6 - , 7 - , 或 8 - 喹噁啉基 - (C₁ - C₄) - 烷基，其中(C₁ - C₄) - 烷基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或多取代：(C₁ - C₆) - 烷基，鹵素及合氧基(=O)，並且 2 - , 3 - , 5 - , 6 - , 7 - , 或 8 - 喹噁啉基可為經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單至五取代：氫，(C₁ - C₆) - 烷基，鹵素，硝基，胺基，單 - (C₁ - C₆) - 烷胺基，二 - (C₁ - C₆) - 烷胺基，羥基，(C₁ - C₆) - 烷氧基，苄氧基，羧基，(C₁ - C₆) - 烷氧羰基，(C₁ - C₆) - 烷氧基 - 羰胺基或被氟單或多取代的(C₁ - C₆) - 烷基(以三氟甲基為宜)，(C₆ - C₁₀) - 芳基及(C₆ - C₁₀) - 芳基 - (C₁ - C₆) - 烷基；

1 - , 4 - , 5 - , 6 - , 7 - , 或 8 - 酞嗪基或 1 - , 4 - , 5 - , 6 - , 7 - 或 8 - 酞嗪基 - (C₁ - C₄

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(10)

) - 烷基，其中 (C₁ - C₄) - 烷基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或多取代：(C₁ - C₆) - 烷基，鹵素及合氧基 (= O)，並且 1 -，4 -，5 -，6 -，7 -，或 8 - 酞嗪基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或多取代：氫，(C₁ - C₆) - 烷基，鹵素，硝基，胺基，單 - (C₁ - C₆) - 烷胺基，二 - (C₁ - C₆) - 烷胺基，羥基，(C₁ - C₆) - 烷氧基，苄氧基，羧基，(C₁ - C₆) - 烷氧羰基，(C₁ - C₆) - 烷氧羰胺基或氟單或多取代的 (C₁ - C₆) - 烷基 (以三氟甲基為宜)，(C₆ - C₁₀) - 芳基及 (C₆ - C₁₀) - 芳基 - (C₁ - C₆) - 烷基；

2 -，3 -，4 -，5 -，6 -，7 - 或 8 - 喹啉基或 2 -，3 -，4 -，5 -，6 -，7 - 或 8 - 喹啉基 - (C₁ - C₄) - 烷基，其中 (C₁ - C₄) - 烷基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或多取代：(C₁ - C₆) - 烷基，鹵素及合氧基 (= O)，並且 2 -，3 -，4 -，5 -，6 -，7 -，或 8 - 喹啉基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單至六取代：氫，(C₁ - C₆) - 烷基 (以甲基為宜，尤其以 2 - 甲基為宜)，鹵素，硝基，胺基，單 - (C₁ - C₆) - 烷胺基，二 - (C₁ - C₆) - 烷胺基，羥基，(C₁ - C₆) - 烷氧基，苄氧基，羧基，(C₁ - C₆) - 烷氧羰基，(C₁ - C₆) - 烷氧羰胺基或被氟單或多取

(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)

代的 ($C_1 - C_6$) - 烷基 (以三氟甲基為宜), ($C_6 - C_{10}$) - 芳基及 ($C_6 - C_{10}$) - 芳基 - ($C_1 - C_6$) - 烷基;

1 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - , 7 - , 或 8 - 異噁嗪基或 1 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - , 7 - 或 8 - 異噁嗪基 - ($C_1 - C_4$) - 烷基, 其中 ($C_1 - C_4$) - 烷基可為未經取代的或被選自下列基團之中相同或不同的取代基單或多取代: ($C_1 - C_6$) - 烷基, 鹵素及合氧基 ($=O$), 並且 1 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - , 7 - 或 8 - 異噁嗪基可為未經取代的或被選自下列基團中的相同或不同的取代基單或多取代: 氫, ($C_1 - C_8$) - 烷基, 鹵素, 硝基, 胺基, 單 - ($C_1 - C_6$) - 烷基 - 胺基, 二 - ($C_1 - C_6$) - 烷基胺基, 羥基, ($C_1 - C_6$) - 烷氧基, 苄氧基, 羧基, ($C_1 - C_6$) - 烷氧基 - 羧基, ($C_1 - C_6$) - 烷氧羰胺基或被氟單或多取代的 ($C_1 - C_6$) - 烷基 (以三氟甲基為宜), ($C_6 - C_{10}$) - 芳基及 ($C_6 - C_{10}$) - 芳基 - ($C_1 - C_6$) - 烷基;

2 - , 6 - , 8 - 或 9 - [9H] - 嘌呤基或 2 - , 6 - , 8 - 或 9 - [9H] - 嘌呤基 - ($C_1 - C_4$) - 烷基, 其中 ($C_1 - C_4$) - 烷基可為未經取代或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或多取代: ($C_1 - C_6$) - 烷基, 鹵素及合氧基 ($=O$), 並且 2 - , 6 - , 8 - 或 9 - [9H] - 嘌呤基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單至叁取代: 氫, ($C_1 -$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(12)

C₆) - 烷基，鹵素，硝基，胺基，單 - (C₁ - C₆) - 烷胺基，二 - (C₁ - C₆) - 烷胺基，羥基，(C₁ - C₆) - 烷氧基，苄氧基，羧基，(C₁ - C₆) - 烷氧羰基，(C₁ - C₆) - 烷氧羰胺基或被氟單或多取代的(C₁ - C₆) - 烷基(以三氟甲基為宜)，(C₆ - C₁₀) - 芳基及(C₆ - C₁₀) - 芳基 - (C₁ - C₆) - 烷基；

2 - , 6 - , 7 - 或 8 - [7 H] - 嘌呤基或 2 - , 6 - , 7 - 或 8 - [7 H] - 嘌呤基 - (C₁ - C₄) - 烷基，其中(C₁ - C₄) - 烷基可為未經取代或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或多取代：(C₁ - C₆) - 烷基，鹵素及合氧基(=O)，並且 2 - , 6 - , 7 - 或 8 - [7 H] - 嘌呤基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單至叁取代：氫，(C₁ - C₆) - 烷基，鹵素，硝基，胺基，單 - (C₁ - C₆) - 烷胺基，二 - (C₁ - C₆) - 烷胺基，羥基，(C₁ - C₆) - 烷氧基，苄氧基，羧基，(C₁ - C₆) - 烷氧羰基，(C₁ - C₆) - 烷氧羰胺基或被氟單或多取代的(C₁ - C₆) - 烷基(以三氟甲基為宜)，(C₆ - C₁₀) - 芳基及(C₆ - C₁₀) - 芳基 - (C₁ - C₆) - 烷基；

1 - , 2 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - , 7 - , 8 - 或 9 - 吡啶基或 1 - , 2 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - , 7 - , 8 - 或 9 - 吡啶基 - (C₁ - C₄) - 烷基，其中(C₁ - C₆) - 烷基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或多取代：(C₁ - C₆) - 烷基

(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)

，鹵素及合氧基 ($=O$)，並且 1 -，2 -，3 -，4 -，5 -，6 -，7 -，8 - 或 9 - 吡啶基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單至八取代：氫，($C_1 - C_6$) - 烷基，鹵素，硝基，胺基，單 - ($C_1 - C_6$) - 烷胺基，二 - ($C_1 - C_6$) - 烷胺基，羥基，($C_1 - C_6$) - 烷氧基，苄氧基，羧基，($C_1 - C_6$) - 烷氧羰基，($C_1 - C_6$) - 烷氧基 - 羰胺基或被氟單或多取代的 ($C_1 - C_6$) - 烷基 (以三氟甲基為宜)，($C_6 - C_{10}$) - 芳基 ($C_6 - C_{10}$) - 芳基 - ($C_1 - C_6$) - 烷基；

1 -，2 -，3 -，4 -，5 -，6 -，7 -，8 - 或 9 - 菲啶基或 1 -，2 -，3 -，4 -，5 -，6 -，7 - 或 9 - 啡啶基 - ($C_1 - C_6$) - 烷基，其中 ($C_1 - C_6$) - 烷基可為經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或多取代：氫，($C_1 - C_6$) - 烷基，鹵素及合氧基 ($=O$)，並且 1 -，2 -，3 -，4 -，5 -，6 -，7 -，8 - 或 9 - 菲啶基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單至八取代：($C_1 - C_6$) - 烷基，鹵素，硝基，胺基，單 - ($C_1 - C_6$) - 烷基 - 胺基，二 - ($C_1 - C_6$) - 烷胺基，羥基，($C_1 - C_6$) - 烷氧基，($C_6 - C_{10}$) - 芳基 - ($C_1 - C_6$) - 烷氧基 (以苄氧基為宜)，羧基，($C_1 - C_6$) - 烷氧羰基，($C_1 - C_6$) - 烷氧羰胺基或被氟單或多取代的 ($C_1 - C_6$) - 烷基 (以三氟甲基為宜)，($C_6 -$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (14)

C_{10}) - 芳基及 $(C_6 - C_{10})$ - 芳基 - $(C_1 - C_6)$ - 烷基；

2 - , 3 - , 4 - , 5 - 或 6 - 吡啶基，其中 2 - , 3 - , 4 - , 5 - 或 6 - 吡啶基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單至四取代：氫， $(C_1 - C_6)$ - 烷基，鹵素，硝基，胺基，單 - $(C_1 - C_6)$ - 烷胺基，二 - $(C_1 - C_6)$ - 烷胺基，羥基， $(C_1 - C_6)$ - 烷氧基，苄氧基，羧基， $(C_1 - C_6)$ - 烷氧羰基， $(C_1 - C_6)$ - 烷氧羰胺基或被氟單或多取代的 $(C_1 - C_6)$ - 烷基（以三氟甲基為宜）， $(C_6 - C_{10})$ - 芳基及 $(C_6 - C_{10})$ - 芳基 - $(C_1 - C_6)$ - 烷基；

2 - , 3 - , 4 - , 5 - 或 6 - 吡啶基 - $(C_1 - C_6)$ - 烷基，其中 $(C_1 - C_6)$ - 烷基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或多取代： $(C_1 - C_6)$ - 烷基，鹵素及合氧基 ($=O$)，並且 2 - , 3 - , 4 - , 5 - 或 6 - 吡啶基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單至四取代：氫， $(C_1 - C_6)$ - 烷基，鹵素，硝基，胺基，單 - $(C_1 - C_6)$ - 烷胺基，二 - $(C_1 - C_6)$ 烷胺基，羥基， $(C_1 - C_6)$ - 烷氧基，苄氧基，羧基， $(C_1 - C_6)$ - 烷氧羰基， $(C_1 - C_6)$ - 烷氧羰胺基或被氟單或多取代的 $(C_1 - C_6)$ - 烷基（以三氟甲基為宜）， $(C_6 - C_{10})$ - 芳基及 $(C_6 - C_{10})$ - 芳基 - $(C_1 - C_6)$ - 烷基；

2 - , 3 - , 4 - , 或 5 - 噻吩或 2 - , 3 - , 4 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (15)

或 5 - 噻噁基 - (C₁ - C₆) - 烷基，其中 (C₁ - C₆) - 烷基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或多取代：(C₁ - C₆) - 烷基，鹵素及合氧基 (= O)，並且 2 -，3 -，4 -，5 - 噻噁基可為未經取代或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或至叁取代：氫，(C₁ - C₆) - 烷基，鹵素，硝基，胺基，單 - (C₁ - C₆) - 烷胺基，二 - (C₁ - C₆) 烷胺基，羥基，(C₁ - C₆) - 烷氧基，苄氧基，羧基，(C₁ - C₆) - 烷氧羰基，(C₁ - C₆) - 烷氧羰胺基或被氟單或多取代的 (C₁ - C₆) - 烷基 (以三氟甲基為宜)，(C₆ - C₁₀) - 芳基及 (C₆ - C₁₀) - 芳基 - (C₁ - C₆) - 烷基；

2 -，4 - 或 5 - 噻唑基或 2 -，4 - 或 5 - 噻唑基 - (C₁ - C₆) - 烷基，其中 (C₁ - C₆) - 烷基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或多取代：(C₁ - C₆) - 烷基，鹵素及合氧基 (= O)，並且 2 -，4 - 或 5 - 噻唑基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或雙取代：氫，(C₁ - C₆) - 烷基，鹵素，硝基，胺基，單 - (C₁ - C₆) - 烷胺基，二 - (C₁ - C₆) - 烷胺基，羥基，(C₁ - C₆) - 烷氧基，苄氧基，羧基，(C₁ - C₆) - 烷氧羰基，(C₁ - C₆) - 烷氧羰胺基或被氟單或多取代的 (C₁ - C₆) - 烷基 (以三氟甲基宜)，(C₆ - C₁₀) - 芳基及 (C₆ - C₁₀) - 芳基 - (C₁ -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(16)

C₆) - 烷基；

2 - , 4 - , 或 5 - 異噻唑基或 3 - , 4 - , 或 5 - 異噻唑基 - (C₁ - C₆) - 烷基，其中 (C₁ - C₆) - 烷基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或多取代：(C₁ - C₆) - 烷基，鹵素及合氧基 (= O)，並且 3 - , 4 - , 或 5 - 異噻唑基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或雙取代：氫，(C₁ - C₆) - 烷基，鹵素，硝基，胺基，單 - (C₁ - C₆) - 烷胺基，二 - (C₁ - C₆) - 烷胺基，羥基，(C₁ - C₆) - 烷氧基，苄氧基，羧基，(C₁ - C₆) - 烷氧羰基，(C₁ - C₆) - 烷氧羰胺基或被氟單或多取代的 (C₁ - C₆) - 烷基 (以三氟甲基為宜)，(C₆ - C₁₀) - 芳基及 (C₆ - C₁₀) - 芳基 - (C₁ - C₆) - 烷基；

2 - , 4 - , 5 - , 6 - , 或 7 - 苯並噻唑基或 2 - , 4 - , 5 - , 6 - , 或 7 - 苯並噻唑基 - (C₁ - C₆) - 烷基，其中 (C₁ - C₆) - 烷基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或多取代：(C₁ - C₆) - 烷基，鹵素及合氧基 (= O)，並且 2 - , 4 - , 5 - , 6 - , 或 7 - 苯並噻唑基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或四取代：氫，(C₁ - C₆) - 烷基，鹵素，硝基，胺基，單 - (C₁ - C₆) - 烷胺基，二 - (C₁ - C₆) - 烷胺基，羥基，(C₁ - C₆) - 烷氧基，苄氧基，羧基，(C₁ - C₆) - 烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (17)

氧羰，(C₁ - C₆) - 烷氧羰胺基或被氟單或多取代的 (C₁ - C₆) - 烷基 (以三氟甲基為宜)，(C₆ - C₁₀) - 芳基及 (C₆ - C₁₀) - 芳基 - (C₁ - C₆) - 烷基；

1 - ， 2 - ， 4 - ， 或 5 - 咪唑基或 1 - ， 2 - ， 4 - ， 或 5 - 咪唑基 - (C₁ - C₆) - 烷基，其中 (C₁ - C₆) - 烷基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或多取代：(C₁ - C₆) - 烷基，鹵素及合氧基 (= O)，並且 1 - ， 2 - ， 4 - ， 或 5 - 咪唑基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單至叁取代：氫，(C₁ - C₆) - 烷基，鹵素，硝基，胺基，單 - (C₁ - C₆) - 烷胺基，二 - (C₁ - C₆) - 烷胺基，羥基，(C₁ - C₆) - 烷氧基，苄氧基，羧基，(C₁ - C₆) - 烷氧羰基，(C₁ - C₆) - 烷氧羰胺基或被氟單或多取代的 (C₁ - C₆) - 烷基 (以三氟甲基為宜)，(C₆ - C₁₀) - 芳基及 (C₆ - C₁₀) - 芳基 - (C₁ - C₆) - 烷基；

1 - ， 3 - ， 4 - ， 或 5 - 吡唑基或 1 - ， 3 - ， 4 - ， 或 5 - 吡啶基 - (C₁ - C₆) - 烷基，其中 (C₁ - C₆) - 烷基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或多取代：(C₁ - C₆) - 烷基，鹵素及合氧基 (= O)，並且 1 - ， 3 - ， 4 - 或 5 - 吡唑基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或叁取代：氫，(C₁ - C₆) - 烷基，鹵素，硝基，胺基，單 - (C₁ - C₆) - 烷胺基，二 - (C₁ - C₆)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (18)

) - 烷基胺基，羥基，(C₁ - C₆) - 烷氧基，苄氧基，羧基，(C₁ - C₆) - 烷氧羰基，(C₁ - C₆) - 烷氧羰胺基或被氟單或多取代的(C₁ - C₆) - 烷基(以三氟甲基為宜)，(C₆ - C₁₀) - 芳基及(C₆ - C₁₀) - 芳基 - (C₁ - C₆) - 烷基；

1 - ， 2 - ， 3 - ， 4 - ， 或 5 - 吡咯基或 1 - ， 2 - ， 3 - ， 4 - 或 5 - 吡咯基 - (C₁ - C₆) - 烷基，其中(C₁ - C₆) - 烷基可為未經取代或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或多取代：(C₁ - C₆) - 烷基，鹵素及合氧基(=O)，並且 1 - ， 2 - ， 3 - ， 4 - 或 5 - 吡啶基可為未經取代或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單至四取代：氫，(C₁ - C₆) - 烷基，鹵素，硝基，胺基，單 - (C₁ - C₆) - 烷基胺基，二 - (C₁ - C₆) - 烷基胺基，羥基，(C₁ - C₆) - 烷氧基，苄氧基，羧基，(C₁ - C₆) - 烷氧羰基，(C₁ - C₆) - 烷氧羰胺基或被氟單或多取代的(C₁ - C₆) - 烷基(以三氟甲基為宜)，(C₆ - C₁₀) - 芳基及(C₆ - C₁₀) - 芳基 - (C₁ - C₆) - 烷基；

1 - ， 3 - ， 或 5 - [1 ， 2 ， 4] - 三唑基或 1 - ， 3 - ， 或 5 - [1 ， 2 ， 4] - 三唑基 - (C₁ - C₆) - 烷基，其中(C₁ - C₆) - 烷基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或多取代：氫，(C₁ - C₆) - 烷基，鹵素及合氧基(=O)，並且 1 - ， 3 - ， 或 5 - [1 ， 2 ， 4] - 三唑基可為未經取代的

(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)

或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或雙取代：
 (C₁ - C₆) - 烷基，鹵素，硝基，胺基，單 - (C₁ - C₆) - 烷胺基，二 - (C₁ - C₆) - 烷胺基，羥基，
 (C₁ - C₆) - 烷氧基，苄氧基，羧基，(C₁ - C₆) - 烷氧羰基，
 (C₁ - C₆) - 烷氧羰胺基或被氟單或多取代的 (C₁ - C₆) - 烷基
 (以三氟甲基為宜)，(C₆ - C₁₀) - 芳基及 (C₆ - C₁₀) - 芳基 - (C₁ - C₆) - 烷基；

1 - ， 4 - ， 或 5 - [1 ， 2 ， 3] - 三唑基或 1 - ， 4 - ， 或 5 - [1 ， 2 ， 3] - 三唑基 - (C₁ - C₆) - 烷基，
 其中 (C₁ - C₆) - 烷基可為未經取代的或被選自下列基團之中相同或不同的取代基單或多取代：
 (C₁ - C₆) - 烷基，鹵素及合氧基 (= O)，並且 1 - ， 4 - ， 或 5 - [1 ， 2 ， 3] - 三唑基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同取代基單或雙取代：
 氫，(C₁ - C₆) - 烷基，鹵素，硝基，胺基，單 - (C₁ - C₆) - 烷胺基，
 二 - (C₁ - C₆) - 烷胺基，羥基，(C₁ - C₆) - 烷氧基，苄氧基，羧基，
 (C₁ - C₆) - 烷氧羰基，(C₁ - C₆) - 烷氧基 - 羰胺基或被氟單或多取代的
 (C₁ - C₆) - 烷基 (以三氟甲基為宜)，(C₆ - C₁₀) - 芳基及 (C₆ - C₁₀) - 芳基 - (C₁ - C₆) - 烷基；

1 - 或 5 - [1 H] - 四唑基或 1 - ， 或 5 - [1 H] - 四唑基 - (C₁ - C₆) - 烷基，其中 (C₁ - C₆) -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(20)

烷基可為未經取代或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或多取代： $(C_1 - C_6)$ - 烷基，鹵素及合氧基 $(=O)$ ，並且1 - 或5 - $[1H]$ - 四唑基可為未經取代的或被選自下列基團之中的取代基取代：氫， $(C_1 - C_6)$ - 烷基，鹵素，硝基，胺基，單 $(C_1 - C_6)$ - 烷胺基，二 - $(C_1 - C_6)$ - 烷胺基，羥基， $(C_1 - C_6)$ - 烷氧基，苄氧基，羧基， $(C_1 - C_6)$ - 烷氧羰基， $(C_1 - C_6)$ - 烷基羰氧胺基被氟單或多取代的 $(C_1 - C_6)$ - 烷基，(以三氟甲基為宜)， $(C_6 - C_{10})$ - 芳基及 $(C_6 - C_{10})$ - 芳基 - $(C_1 - C_6)$ - 烷基；

2 - 或5 - $[2H]$ - 四唑基或2 - 或5 - $[2H]$ - 四唑基 - $(C_1 - C_6)$ - 烷基，其中 $(C_1 - C_6)$ - 烷基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或多取代： $(C_1 - C_6)$ - 烷基，鹵素及合氧基 $(=O)$ ，並且2 - 或5 - $[2H]$ - 四唑基可為未經取代的或被選自下列基團之中的取代基取代：氫， $(C_1 - C_6)$ - 烷基，鹵素，硝基，胺基，單 $(C_1 - C_6)$ - 烷胺基，二 - $(C_1 - C_6)$ - 烷胺基，羥基， $(C_1 - C_6)$ - 烷氧基，苄氧基，羧基， $(C_1 - C_6)$ - 烷氧羰基， $(C_1 - C_6)$ - 烷氧胺基或被氟單或多取代的 $(C_1 - C_6)$ - 烷基，(以三氟甲基為宜)， $(C_6 - C_{10})$ - 芳基及 $(C_6 - C_{10})$ - 芳基 - $(C_1 - C_6)$ - 烷基；

2 - ，4 - ，或6 - $[1, 3, 5]$ - 三嗪基或2 - ，4 - ，或6 - $[1, 3, 5]$ - 三嗪基 - $(C_1 - C_6)$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(21)

— 烷基，其中 (C₁—C₆)—烷基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或多取代：氫，(C₁—C₆)—烷基，鹵素及合氧基(=O)，並且2—，4—，或6—〔1，3，5〕—三嗪基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或雙取代：氫，(C₁—C₆)—烷基，鹵素，硝基，胺基，單—(C₁—C₆)—烷胺基，二—(C₁—C₆)—烷胺基，羥基，(C₁—C₆)—烷氧基，苄氧基，羧基，(C₁—C₆)—烷氧羰基，(C₁—C₆)—烷氧羰胺基或被氟單或多取代的(C₁—C₆)—烷基(以三氟甲基為宜)，(C₆—C₁₀)—芳基或(C₆—C₁₀)—芳基—(C₁—C₆)—烷基；

2—，4—，或5—噁唑基或2—，4—或5—噁唑基—(C₁—C₆)—烷基，其中(C₁—C₆)—烷基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或多取代：(C₁—C₆)—烷基，鹵素及合氧基(=O)，並且2—，4—，或5—噁唑基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或雙取代：氫，(C₁—C₆)—烷基，鹵素，硝基，胺基，單—(C₁—C₆)—烷胺基，二—(C₁—C₆)—烷胺基，羥基，(C₁—C₆)—烷氧基，苄氧基，羧基，(C₁—C₆)—烷氧羰基，(C₁—C₆)—烷氧羰胺基或被氟單或多取代的(C₁—C₆)—烷基(以三氟甲基為宜)，(C₆—C₁₀)—芳基及(C₆—C₁₀)—芳基—(C₁—C₆)—

(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)

烷基；

3 - , 4 - , 或 5 - 異噁唑基或 3 - , 4 - , 或 5 - 異噁唑基 - (C₁ - C₆) - 烷基，其中 (C₁ - C₆) - 烷基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或多取代：(C₁ - C₆) - 烷基，鹵素及合氧基 (= O)，並且 3 - , 4 - , 或 5 - 異噁唑基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或雙取代：氫，(C₁ - C₆) - 烷基，鹵素，硝基，胺基，單 - (C₁ - C₆) - 烷胺基，二 - (C₁ - C₆) - 烷胺基，羥基，(C₁ - C₆) - 烷氧基，苄氧基，羧基，(C₁ - C₆) - 烷氧羰基，(C₁ - C₆) - 烷氧羰胺基或被氟單或多取代的 (C₁ - C₆) - 烷基（以三氟甲基為宜），(C₆ - C₁₀) - 芳基及 (C₆ - C₁₀) - 芳基 - (C₁ - C₆) - 烷基；

1 - , 2 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - 或 7 - 吡啶基或 1 - , 2 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - 或 7 - 吡啶基 - (C₁ - C₆) - 烷基，其中 (C₁ - C₆) - 烷基可為未經取代的或被選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或多取代：(C₁ - C₆) - 烷基，鹵素及合氧基 (= O)，並且 1 - , 2 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - 或 7 - 吡啶基可為未經取代或選自下列基團之中的相同或不同的取代基單或六取代：氫，(C₁ - C₆) - 烷基，鹵素，硝基，胺基，單 - (C₁ - C₆) - 烷胺基，二 - (C₁ - C₆) - 烷胺基，羥基，(C₁ - C₆) - 烷氧基，苄氧基，羧基，(

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(23)

$C_1 - C_6$) - 烷氧羰基, ($C_1 - C_6$) - 烷氧羰胺基, 或被氟單或多取代的 ($C_1 - C_6$) - 烷基 (以三氟甲基為宜), ($C_6 - C_{10}$) - 芳基及 ($C_6 - C_{10}$) - 芳基 - ($C_1 - C_6$) - 烷基及異構物 (尤其互變異構物, 非對映異構物或對掌異構物), 以及藥學上可接受的鹽類 (尤其化合物之酸式加成鹽類)。

依據本發明進一步的體現, 本發明提供如式 (1) 之喹啉衍生物, 該衍生物乃在下列方面被特徵化: R , R_1 , R_2 , R_3 , X , Z , P , Q , n 及 m 具有如上述的意義, 而且 R_4 代表苯基, 該苯基為未經取代的或被一至五個相同或不同的 ($C_1 - C_6$) - 烷氧基取代, 而在烷氧基中相鄰的氧原子也可藉由 ($C_1 - C_2$) - 伸烷基基團予以連接。

依據本發明進一步的體現, 本發明提供如式 (1) 之吡啶衍生物, 該衍生物乃在下列方面被特徵化: R , R_1 , R_2 , R_3 , X , Z , P , Q , n 及 m 具有如上述的意義, 而且 R_4 代表 3, 5 - 二甲氧苯基。

依據本發明進一步的體現, 本發明提供如式 (1): 喹啉衍生物, 該衍生物乃在下列方面被特徵化: R_4 具有如上述的意義, R , R_1 , R_2 , R_3 各自代表氫原子, Z 代表氧原子, X 代表氮原子, P 及 Q 各自代表二個氫原子 (即 $-CH_2-$), m 為零, 並且 n 為整數 2。

依據本發明進一步的體現, 本發明提供如式 (1) 之喹啉衍生物, 該衍生物乃在下列方面被特徵化: R , R_1 , R_2 , R_3 各代表氫原子, Z 代表氧原子, X 代表氮原子,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

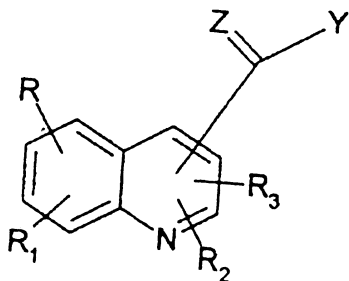
訂

線

五、發明說明(24)

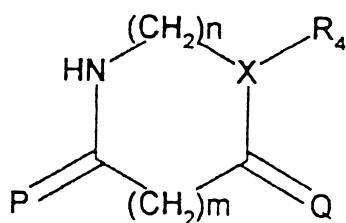
P 及 Q 各自代表二個氫原子 (即 $-CH_2-$)，m 爲零，n 代表整數， R_4 代表 3, 5-二甲氧苯基。

依據本發明進一步的觀點，本發明提供供製造如式 (1) 之喹啉衍生物用的方法，該方法在下列方面被特徵化：使如式 (2) 之喹啉羧酸



化學式 2

其中 R, R_1 , R_2 , R_3 具有如上述的意義，Z 意指氧或硫原子，Y 代表離去基，如鹵素，羥基， $(C_1 - C_6)$ -烷氧基 (以甲氧基或乙氧基爲宜)， $-O-$ 甲苯磺醯基， $-O-$ 甲磺醯基或咪唑基者與如式 (3) 之胺起反應



化學式 3

其中 R_4 , X, P, Q, m 及 n 乃如上所述者，上述反應使

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

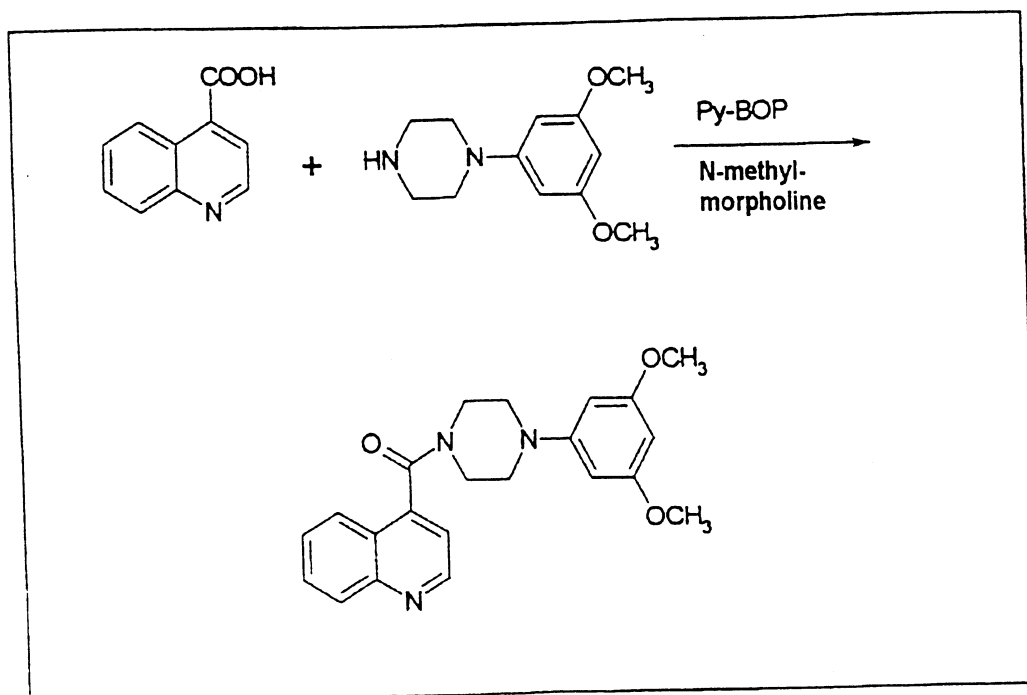
五、發明說明 (25)

用 (若有需要) 稀釋劑及輔助物，而生成所需的喹啉衍生物。

合成途徑：

如式 1 之化合物可依據下面的規劃 1 予以製得：

規劃 1



起始物 (2) 及 (3) 各可從商業上取得或藉由其本身已知方法予以製成。起始 (2) 及 (3) 係可供製造依據本發明之如式 (1) 之吡啶衍生物用的中間物。

待使用的溶劑及輔助劑 (若有需要) 及待使用的反應參數 (如反應溫度及反應時間) 乃由文獻中得知或被精於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(26)

此藝人士所熟悉。

依據本發明之如式(1)之喹啉衍生物適合充作供治療下列對象用的藥劑(尤其抗癌劑):哺乳動物,尤其人,以及家畜如馬,牛,尤,貓,兔,羊,家禽等。

依據本發明進一步的觀點,本發明提供控制在哺乳動物(尤其人)身上的腫瘤用的方法,該方法乃在下列方面被特徵化:對哺乳動物投服以供治療腫瘤用的有效份量。所述的為治療的理由所投服的依據本發明之吡啶衍生物之治療上有效劑量尤其取決於:腫瘤病的性質及階段,患者的年齡及性別,治療的投服類型及期間。投服可以下列方式舉行:口服,直腸投服,頰投服(例如舌下投服),胃腸外投服(例如皮下投服,肌內投服,皮內投服或靜脈內投服),局部投服或經皮膚投服。

依據本發明進一步的觀點,本發明提供治療腫瘤用的藥劑,該藥劑乃在下列方面被特徵化:藥劑含有充作活性成份的至少一種的依據申請專利範圍第1項至第4項中任何乙項的喹啉衍生物或其之藥學上可接受的鹽(若有需要則連同慣例的藥學上可接受的輔助劑,添加劑及載體)。該藥劑可以為固體。半固體,液體或氣溶膠製劑。合適的固體製劑係(例如):膠囊,粉末,藥粒,藥錠。合適的半固體製劑係(例如):軟膏,乳膏,凝膠,糊劑,懸浮劑,油之水乳劑及水之油乳劑。合適的液體製劑係(例如);供胃腸外投服用的與患者血液等張的無菌含水製劑。

本發明藉由以下實例予以更詳細地說明,而不被以下

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (27)

實例所限制。

工作實例

1 - (3 , 5 - 二甲氧苯基) - 4 - (4 - 喹啉基 - 羰基) 哌嗪

使喹啉 - 4 - 羧酸 (2 g , 11.5 m m o l) 懸浮於 D M F (8 0 m l) 中。配合以攪拌先將 N - 甲基嗎啉 (1.74 g , 17.2 m m o l) , 後將 P y - B O P (六氟磷酸 1 - 苯並三唑基三吡咯烷鎂) (8 . 9 5 g , 1 7 . 2 m m o l) 及 1 - (3 , 5 - 二甲氧基苯基) 哌嗪 (2 . 5 6 g , 1 1 . 5 m m o l) 之 D M F (2 5 m l) 溶液加入上述混合物中。將混合物于室溫下攪拌 1 2 小時 , 在減壓下使 D M F 蒸發 , 使用移動相二氯甲烷 / 甲醇 / 2 5 % 氨水 (9 0 : 1 0 : 1 v / v / v) 在矽膠管柱 (Kieselgel, 60, Merck AG 出品 , Darmstadt) 上提純殘渣。

產量 : 3 . 4 g (理論值 7 8 . 3 %)

熔點 : 1 4 6 - 1 4 8 ° C

1 . 在各種腫瘤細胞株中的抗增生作用

在增生試驗中 , 以確立的腫瘤細胞株測試物質 D - 4 3 4 1 1 之抗增生活性。在所使用的試驗中 , 將細胞的脫氫活性加以確定 , 該脫氫活性確定可以確定細胞的生命力 , 並且間接確定細胞數量。所使用的細胞株係人頸癌細胞株 K B / H e L a (A T C C / C C L 1 7) , 鼠淋巴

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

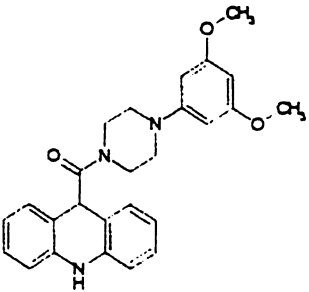
線

五、發明說明 (28)

球白血病 L 1 2 1 0 (A T C C C C L - 2 1 9) , 人乳腺癌細胞株 (M C F 7 / A T C C H T B 2 2) 及卵巢腺癌細胞株 S K O V - 3 (A T C C H T B 7 7) 。以上係經確立的細胞株，該細胞株被非常良好的特徵化，並且係取自 A T C C 及予以培養。

在表 1 中所示的結果證實在細胞株 S K O V - 3 , L - 1 2 1 0 及 H e L a / K B 中的 D - 4 3 4 1 1 的高效力的抗增生作用。由於 M C F 7 細胞株的特別慢的生長，在 4 8 小時的試驗週期內的 D - 4 3 4 1 1 的效果很小（在 $3 \cdot 16 \mu g / ml$ 的濃度下 1 8 % 抑制百分率；因此被敘述成 $> 3 \cdot 16$ ）。

表 1 在腫瘤細胞株內的玻管內細胞毒性（數值係由 5 種物質濃度測得）

D 編號	結構	XTT-分析 IC ₅₀ [$\mu g/ml$]				
		MW	SKOV-3	L1210	KB/HeLa	MCF7
D-43411		429	<0.0003	<0.0003	<0.0003	>3.16

2 · 方法

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (29)

供細胞脫氫酶活性用的 X T T 測試

在懸浮體中生長之粘連生長性腫瘤細胞株 HeLa/KB, SKOV-3 及 MCF7 及 L1210 白血病株係以保溫箱 (具有在 37 °C 下的進氣。5 % CO₂ 及 95 % 空氣濕度) 于標準條件下予以培養。在測試第一日, 以胰蛋白酶 / EDTA 粘連的細胞分離, 以離心的方式予以製成小丸。接著使細胞小丸再次懸浮於 RPMI 培養基中 (以合適的細胞數), 將細胞轉移至 96 # 微滴定板上。接著以保溫箱 (具有進氣口) 培養整夜。將試驗化合物製成以二甲亞碸為溶劑之母液, 在試驗第 2 天, 以培養基予以稀釋至所需的濃度。接著將在培養基中的物質加至細胞中, 以保溫箱 (具有進氣口) 予以培養 45 小時。以未受試驗化合物處理的細胞擔任對照物。

就 X T T 分析而言, 以 RPMI - 1640 培養基 (無紅) 使 X T T (3'-[1-(苯胺羰基)-3,4-四唑鎢]-雙(4-甲氧基-6-硝基)苯磺酸鈉) (1 mg / ml) 溶解。另外, 將 PMS (硫酸 N - 甲基二苯並吡嗪甲酯) 之磷酸鹽緩衝的鹽溶液 (PBS) 的溶液 (0.383 mg / ml) 製好。在試驗第 4 天, 以吸量管將 X T T - PMS 混合物 (75 μl - #) 吸到細胞板上, 此刻以試驗化合物予以培養 45 小時。為此目的, 在使用之時暫時以 50 : 1 (v / v) 的比例以 PMS 溶液混合 X T T 溶液。接著以保溫箱 (具有進氣口) 將細胞板培養 3 小時, 以光度計測定光密度 (OD_{490nm})。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (30)

使用所獲得的 OD_{490nm} ，將相對於對照物的抑制百分率計算出。使用回歸分析推估抗增生活性。

實施例 I

含有 50 mg 活性化合物之藥錠

組成物：

(1) 活性化合物	50 . 0 mg
(2) 乳糖	98 . 0 mg
(3) 玉米粉	50 . 0 mg
(4) 聚乙烯吡咯烷酮	15 . 0 mg
(5) 硬脂酸鎂	2 . 0 mg

總重 215 . 0 mg

製造：

將 (1)，(2) 及 (3) 混合，連同 (4) 之水溶液製成顆粒。將 (5) 與經乾燥的顆粒摻和。將此混合物壓成藥錠。

實施例 I I

含有 50 mg 活性化合物之藥錠

組成物：

(1) 活性化合物	50 . 0 mg
(2) 乾燥的玉米粉	58 . 0 mg
(3) 乳糖粉	50 . 0 mg

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(31)

(4) 硬脂酸鎂 2.0 mg

總重 160.0 mg

製造：

將(1)與(3)磨碎。將此磨碎物配合劇烈攪拌加入(2)及(4)之混合物中。在膠囊充裝機上將此粉末混合物裝入3號硬性明膠膠囊中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

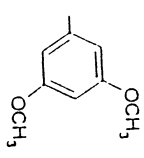
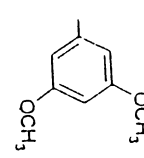
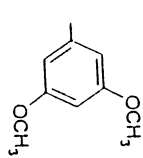
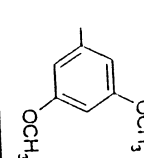
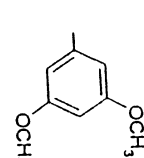
裝

訂

線

五、發明說明(32)

表2:新穎有抗腫瘤活性的嘧啶衍生物

實例	R	R ₁	R ₂	R ₃	X	Z	n	E	P	Q	R ₄	編號-Nr.	m/e (M+H)
1	H	H	H	H	N	O	2	0	H ₂	H ₂		24203	378
2 HCl- Salt	H	H	H	H	N	O	2	0	H ₂	H ₂		43589	378
3	2-(4-氯代苯基)	H	6-CH ₃	7-Cl	N	O	2	0	H ₂	H ₂		68780	537
4	2-CH ₃	3-OH	H	H	N	O	2	0	H ₂	H ₂		68675	408
5	2-(3,4-二甲氧基 苯基)	H	H	7-CH ₃	N	O	2	0	H ₂	H ₂		68823	528

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (33)

供細胞毒性藥劑用的自動篩選法乃在 Biomek® 2 0 0 0 機器人系統上予以例行地執行。標準的分析係根據五腫瘤細胞株，該細胞株之名如下：S K O V 3 (A T C C H T B - 7 7 ，人卵巢癌)，S F 2 6 8 (N C I 5 0 3 1 3 8 ，C N S 癌神經膠質瘤)，K B / H e L a (A T C C C C L 1 7 ，人頸癌)，N C I - H 4 6 0 (N C I 5 0 3 4 7 3 ，非小型細胞肺癌)，及 R K O p 2 7 (人結腸腺癌)。

X T T 分析定量細胞新陳代謝活力，該活力與細胞活力及細胞數目〔1〕有相互關係。以二甲亞碸以 1 m g / m l 的濃度使試驗化合物溶解，將溶液加至腫瘤細胞中。俟 4 8 小時後，細胞新陳代謝活力乃藉由在 4 9 0 n m 的吸光度測量予以定量（下列圖示）。黃色的甲替鹽乃由 X T T （充作酶作用物）藉由細胞脫氫酶作用予以生成。在最初的機器人篩選中，所有的化合物乃以 3 · 1 6 μ g / m l 的濃度被測試。顯示出 5 0 % 以上的增生抑制作用之化合物被測試 I C ₅₀，具有 I C ₅₀ < 1 μ g / m l 的化合物被挑選以便下列測試：進一步的活體內測試（例如，在小鼠體內的毒性），在裸鼠體內的空心纖維分析及／或異種移植物試驗。X T T 分析因其為簡單的，可複現的及具有化合物之合理的輸出的粗程式之理由而被選擇。

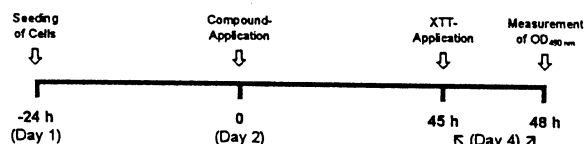
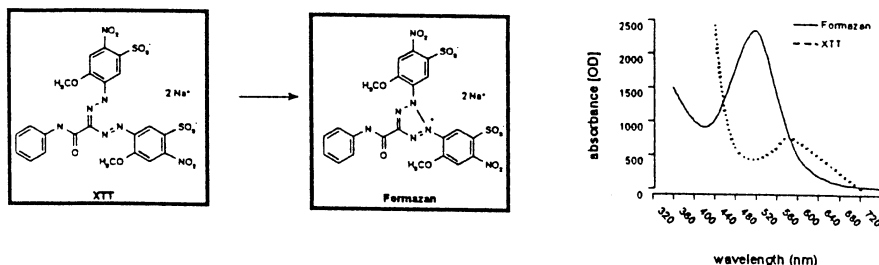
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (34)



X T T - 增生作用分析：原理及時間程序表；

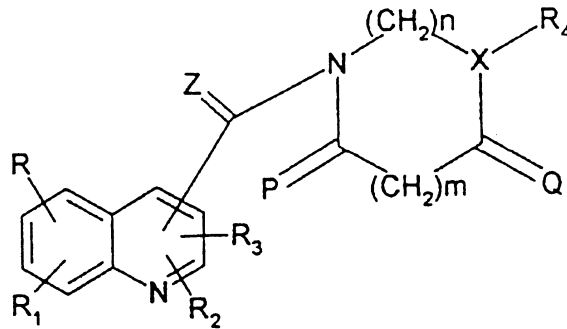
透過線粒體脫氫酶之作用，X T T 被代謝成水溶性甲替鹽，該鹽與所示的在 4 9 0 n m 的吸光度增加一致。

參考資料：

[1] Scudiero, D. A. Shoemaker, R. H. Paull, K. D. Monks, A., Teerney . Nofziger, T. H. Currens, M. J. Seniff, D., Boyd, M. R. (1988) "Evaluation of a soluble tetrazolium/formazan assay for cell growth and drug sensitivity in culture using human and other tumor cell lines " Canc. Res., 48, 4827-4833.

四、中文發明摘要（發明之名稱： 新穎雜芳基衍生物及其作為藥劑 之用途）

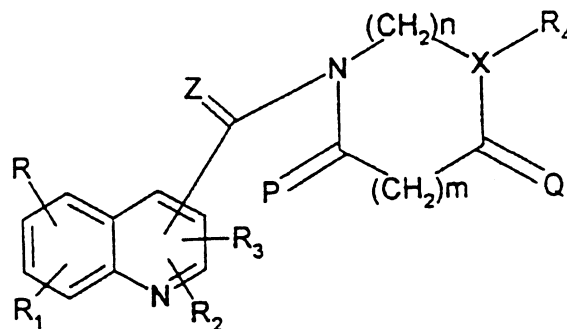
本發明係關於如式 I 之新穎喹啉衍生物，其之製造及其作為藥劑之用途（尤其在供治療腫瘤用的方面）。



英文發明摘要（發明之名稱：

Novel heteroaryl derivatives and their use as
medicaments

The invention relates to novel quinoline derivatives of the formula 1, to their preparation and to their use as medicaments, in particular for treating tumors.



formula 1

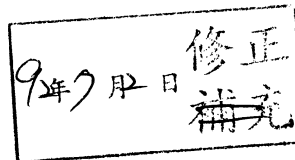
公告本

附件：第 90117947 號專利申請案中文說明書修正 228505

民國 92 年 7 月 2 日呈

申請日期	90 年 7 月 23 日
案 號	90117947
類 別	

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	新穎雜芳基衍生物及其作為藥劑之用途
	英 文	Novel heteroaryl derivatives and their use as medicaments
二、發明 創作人	姓 名	(1) 彼得·艾米格 Emig, Peter (2) 艾克哈德·剛特 Gunther, Eckhard (3) 喬傑·舒密德 Schmidt, Jurgen
	國 籍	(1) 德國布魯契克伯路德威格伊德街二十二號 Ludwig Erhard-Str. 22, 63477 Bruchkobel, Germany
	住、居所	(2) 德國曼泰維格街一七六號 Wingertstrasse 176, D-63477 Maintal, Germany (3) 德國俄丁幕賀芬羅吉堡街二十號 Am Roggersberg 20, D-88690 Uhldingen Muhlhofen, Germany
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 辛塔瑞斯有限公司 Zentaris GmbH
	國 籍	(1) 德國
	住、居所 (事務所)	(1) 德國法蘭克福威思幕勒街四十五號 Weismullerstrasse 45, D-60314 Frankfurt, Germany
	代 表 人 姓 名	(1) 岡特·諾沃德 Nauwald, Gunter 賽門·高普夫特 Gopfert, Simone

裝

訂

線

六、申請專利範圍

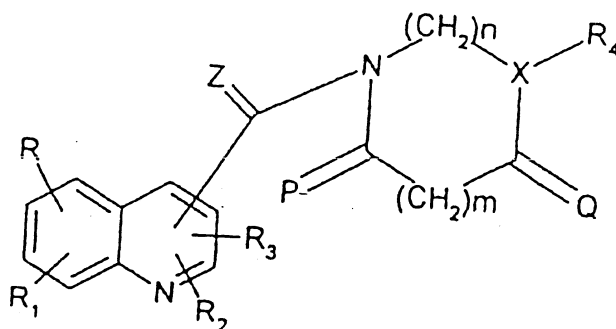
附件 2A

第 90117947 號 專利 申請 案

中文 申請 專利 範圍 替換 本

民國 93 年 8 月 6 日 修正

1. 一種式 1 之喹啉衍生物，



式 1

其中

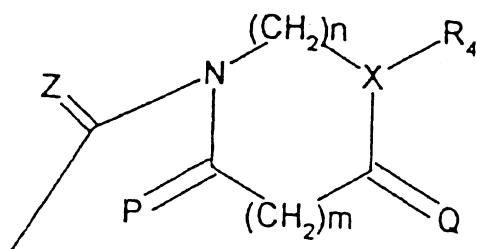
R ， R_1 ， R_2 ， R_3 可與喹啉碳原子 C_2 至 C_8 中任何一者連接， R ， R_1 ， R_2 ， R_3 係相同的或不同的，及各自為：氫、鹵素、羥基、 $(C_1 - C_6)$ -烷基或苯基，其中苯基選擇性經一或多個選自如下相同或不同取代基取代：鹵素及 $(C_1 - C_6)$ -烷氧基；

Z 係氧，其中在喹啉雜環上被取代的基團

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍



可與噻啉環骨架之碳原子 $C_2 - C_8$ 連接；

X 為氮；

P 及 Q 示二氫原子（即 $-CH_2-$ ）；

n 為整數 2；

m 為整數 0；

R_4 為選擇性經一或多個 $(C_1 - C_6)$ - 烷氧基取代之苯基，或者選擇性經 $(C_1 - C_6)$ - 烷基取代之吡啶基；

以及其藥學上可接受之鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之噻啉衍生物，其中： R ， R_1 ， R_2 ， R_3 ，X，Z，P，Q，n 及 m 具有如申請專利範圍第 1 項所示的意義，而且 R_4 代表 3，5 - 二甲氧基苯基。

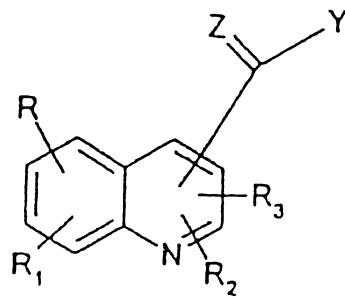
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之噻啉衍生物，其乃供充作藥劑使用之用。

4. 一種製造如申請專利範圍第 1 或 2 項之噻啉衍生物的方法，其特徵在於：使式 (2) 之噻啉羧酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

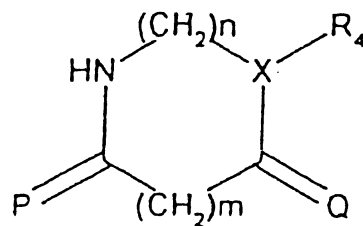
訂

六、申請專利範圍



式 2

其中 R, R₁, R₂, R₃ 有如申請專利範圍第 1 項所示的意義, Z 意指氧或硫原子, Y 代表選自鹵素、羥基、(C₁ - C₆) - 烷氧基、-O- 甲苯磺醯基、-O- 甲磺醯基及咪唑基之離去基, 與式 (3) 之胺在 0 °C 至 250 °C 之溫度下反應



式 3

其中 R₄, X, P, Q, m 及 n 如申請專利範圍第 1 項所示, 上述反應使用 (若適當) 稀釋劑及輔助劑, 而生成所需的喹啉衍生物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

5 . 如申請專利範圍第4項之方法，其中Y為甲氧基或乙氧基。

6 . 一種用於治療腫瘤之藥學組成物，其包含充作活性成份的至少一種如申請專利範圍第1或2項之喹啉衍生物，若適當則連同慣用的藥學上可接受的輔助物，添加物及載體一起。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂