

【11】證書號數：I331918

【45】公告日：中華民國 99 (2010) 年 10 月 21 日

【51】Int. Cl. : A61K31/473 (2006.01)
C07D401/02 (2006.01)C07D221/18 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)

發明

全 6 頁

【54】名稱：亞胺基-茛〔1,2-c〕喹啉衍生物，其製備方法以及包含有此等衍生物的藥學組成物

IMINO-INDENO[1,2-C]QUINOLINE DERIVATIVES, THEIR
PREPARATION PROCESSES, AND PHARMACEUTICAL
COMPOSITIONS COMPRISING THE SAME

【21】申請案號：096140995

【22】申請日：中華民國 96 (2007) 年 10 月 31 日

【11】公開編號：200918061

【43】公開日期：中華民國 98 (2009) 年 05 月 01 日

【72】發明人：曾誠齊 (TW) TZENG, CHERNG CHYI；陳義龍 (TW) CHEN, YEH LONG；
曾志華 (TW) TSENG, CHIH HUA；呂佩融 (TW) LU, PEI JUNG

【71】申請人：高雄醫學大學

KAOHSIUNG MEDICAL UNIVERSITY

高雄市三民區十全一路 100 號

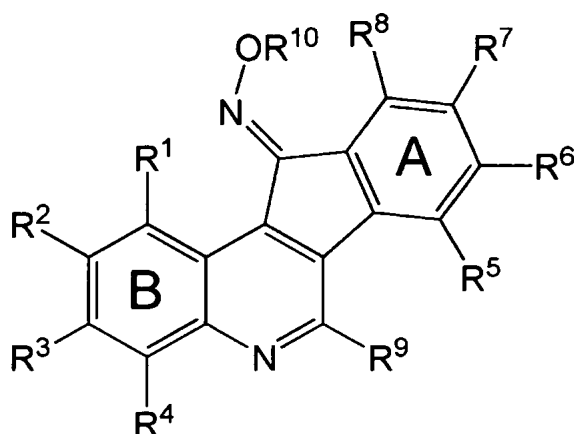
【74】代理人：惲軼群；陳文郎

【56】參考文獻：

JP 9-143166A

[57]申請專利範圍

1. 一種具有下列化學式(I)之化合物：



或者它的一藥學上可接受的鹽

(I)

類，其中： R^1 、 R^2 、 R^3 以及 R^4 ，它們可為相同的或不同的，獨立地代表：(1)氫、鹵素、羥基、巰基、氰基、硝基、 $-\text{COOH}$ ，或者 $-\text{CONH}_2$ ；(2)一選自於下列的基團(i)：一胺基基團、一 C_1 - C_{12} 烷基基團、一 C_1 - C_{12} 烷氧基基團、一 C_1 - C_{12} 烷氧羰基基團、一 C_1 - C_{12} 烷硫基基團、一 C_1 - C_{12} 烷醯基基團、一 C_1 - C_{12} 烷醯氧基基團、一 C_2 - C_{12} 烯基基團以及一 C_2 - C_{12} 烯醯基基團，該基團(i)是未經取代的或是被取代以 1 至 3 個選自於下列所構成的群組中之取代基：鹵基、胺基、氰基、羥基、巰基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、一 C_1 - C_6 烷氧基基團，以及一芳基基團；或者(3)一選自於下列的基團(ii)：苯基、苯氧基、苯硫基、吡啶基、吡咯啶基、六氫吡啶基、六氫吡啶基以及二氮吡基，該基團(ii)是未經取代的或是被取代以 1 至 3 個選自於下列所構成的群組

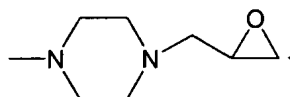
(2)

中之取代基：鹵基、胺基、氰基、羥基、巰基、-COOH、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-CONH₂、-C₁-C₆ 烷基基團、-C₁-C₆ 烷氧基基團，以及一芳基基團；R⁵、R⁶、R⁷ 以及 R⁸，它們可為相同的或不同的，獨立地代表：(1)氫、鹵素、羥基、巰基、氰基、硝基、-COOH，或者-CONH₂；(2)一選自於下列的基團(i)：一胺基基團、-C₁-C₁₂ 烷基基團、-C₁-C₁₂ 烷氧基基團、-C₁-C₁₂ 烷氧羰基基團、-C₁-C₁₂ 烷硫基基團、-C₁-C₁₂ 烷醯基基團、-C₁-C₁₂ 烷醯氧基基團、-C₂-C₁₂ 烯基基團以及-C₂-C₁₂ 烯醯基基團，該基團(i)是未經取代的或是被取代以 1 至 3 個選自於下列所構成的群組中之取代基：鹵基、胺基、氰基、羥基、巰基、-COOH、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-CONH₂、-C₁-C₆ 烷氧基基團，以及一芳基基團；或者(3)一選自於下列的基團(ii)：苯基、苯氧基、苯硫基、吡啶基、吡咯啶基、六氫吡啶基、六氫吡啶基以及二氮吡啶基，該基團(ii)是未經取代的或是被取代以 1 至 3 個選自於下列所構成的群組中之取代基：鹵基、胺基、氰基、羥基、巰基、-COOH、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-CONH₂、-C₁-C₆ 烷基基團、-C₁-C₆ 烷氧基基團，以及一芳基基團；R⁹ 代表：(1)氫；(2)鹵素；(3)羥基；(4)-C₁-C₆ 烷氧基基團；(5)一含氮的 C₃-C₁₀ 單環雜環基團，它含有從 1 至 3 個選自於 O、S 以及 N 的雜原子，其中該雜環基團是未經取代的或是被取代以 1 至 3 個選自於下列的取代基團：-C₁-C₆ 烷基基團、-C₁-C₆ 烷醯基基團，以及一被插入以 1 或 2 個具有化學式-NR'-[其中 R' 是氫或(C₁-C₆)烷基]之胺基基團的 C₁-C₂₀ 烷醯基基團，各個取代基團是未經取代的或是被取代以 1 至 3 個選自於下列的基團：鹵基、胺基、氰基、羥基、巰基、-COOH、-CONH₂、-C₁-C₆ 烷基基團、-C₁-C₆ 烷氧基基團、-(C₁-C₆)烷胺基基團、-(C₁-C₆)二烷胺基基團、一芳基基團，以及一含有 1 至 2 個選自於 O 以及 N 的雜原子之 C₃-C₆ 雜環基團；或者(6)一具有化學式-NHR 的基團，其中 R 代表：-C₁-C₆ 烷基基團、一被插入以 1 或 2 個具有化學式-NR'-[其中 R' 是氫或(C₁-C₆)烷基]之胺基基團的 C₁-C₂₀ 烷基基團，或者一芳基基團，並且其中 R 是未經取代的或是被取代以 1 至 3 個選自於下列的取代基：鹵基、胺基、氰基、羥基、巰基、-COOH、-CONH₂、-C₁-C₆ 烷基基團、-C₁-C₆ 烷氧基基團、-C₁-C₆ 烷醯基基團、-(C₁-C₆)烷胺基基團、-(C₁-C₆)二烷胺基基團、一芳基基團，以及一含有 1 至 2 個選自於 O 以及 N 的雜原子之 C₃-C₆ 雜環基團；以及 R¹⁰ 代表：氫；或者一選自於下列的基團(iii)：-C₁-C₆ 烷基基團、-C₁-C₆ 胺烷基基團、苯基，該基團(iii)是未經取代的或是被取代以 1 至 3 個選自於下列的取代基：鹵基、胺基、氰基、羥基、巰基、-COOH、-CONH₂、-C₁-C₆ 烷基基團、-C₁-C₆ 烷氧基基團、-C₁-C₆ 胺烷基基團、苯基，以及一含有 1 至 2 個選自於 O 以及 N 的雜原子之 C₃-C₆ 雜環基團。

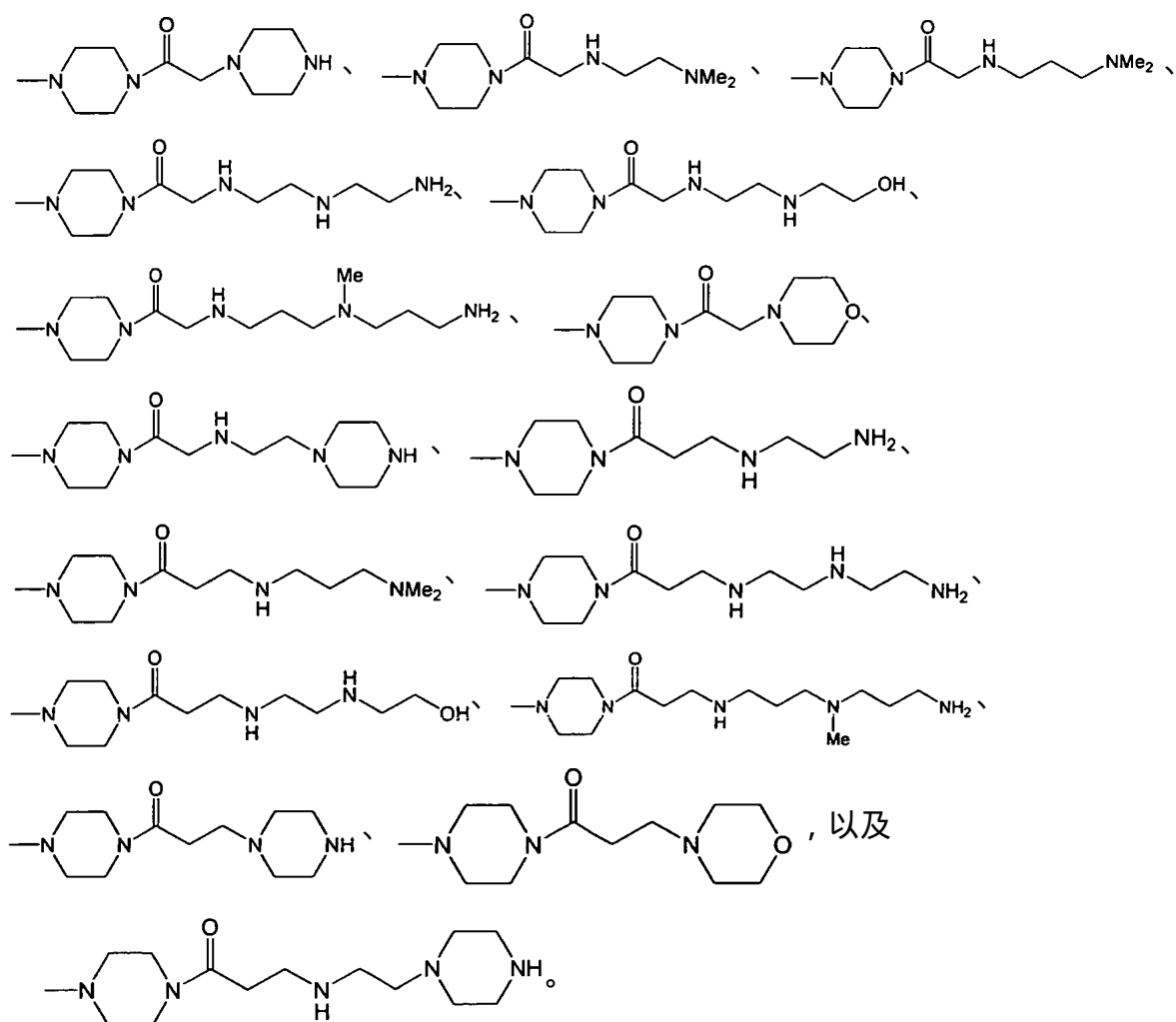
2. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R¹、R²、R³ 以及 R⁴，獨立地代表：氫、氟、氯、溴、碘、羥基、巰基、氰基、胺基、硝基、-COOH、-CONH₂、甲基、乙基、丙基、異丙基、n-丁基、t-丁基、n-戊基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、甲硫基、乙硫基、甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、乙醯氧基、丙醯氧基、丁醯氧基、苯乙醯基、羥甲基、胺甲基、胺乙基、氟甲基、氯甲基、溴甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、丁氧羰基、苯基、苯氧基、4-羥基-3-異丙基苯氧基、苯硫基、苯甲基、苯甲醯基、苯甲氧基、苯烯丙基、苯胺基、2,6-二氯苯胺基，或者 3-甲基丁烯-2-基。

(3)

3. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R⁵、R⁶、R⁷ 以及 R⁸ 獨立地代表：氫、氟、氯、溴、碘、羥基、巰基、氰基、胺基、硝基、-COOH、-CONH₂、甲基、乙基、丙基、異丙基、n-丁基、t-丁基、n-戊基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、甲硫基、乙硫基、甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、乙醯氧基、丙醯氧基、丁醯氧基、苄醯基、羥甲基、胺甲基、胺乙基、氟甲基、氯甲基、溴甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、丁氧羰基、苯基、苯氧基、苯硫基、苯甲基、苯甲醯基、苯甲氧基、苯烯丙基、苯胺基、4-羥基-3-異丙基苯氧基，或者 2,6-二氯苯胺基。
4. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R⁹ 是一選自於下列的含氮的 C₃-C₁₀ 單環雜環基團：吡咯基、吡咯啉基、吡咯啟基、吡啶基、吡啶啉基、吡啶啟基、咪啶基、三啶基、嘓啶基、異嘓啶基、噻啶基、異噻啶基、吡啶基、六氫吡啶基、嗒吡基、嘓啶基、吡吡基、六氫吡吡基、嗎福啉基、二氮呷基、噻吡基、噻啟基以及尿嘓啶基，該含氮的雜環基團是未經取代的或是被取代以 1 至 3 個選自於下列的取代基團：一 C₁-C₆ 烷基基團、一 C₁-C₆ 烷醯基基團，以及一被插入以 1 或 2 個具有化學式-NR'-[其中 R' 是氫或 (C₁-C₆) 烷基]之胺基基團的 C₁-C₂₀ 烷醯基基團，各個取代基團是未經取代的或是被取代以 1 至 3 個選自於下列的基團：鹵基、胺基、氰基、羥基、巰基、-COOH、-CONH₂、一 C₁-C₆ 烷基基團、一 C₁-C₆ 烷氧基基團、一(C₁-C₆) 烷胺基基團、一(C₁-C₆) 二烷胺基基團、苯基、環氧乙烷基、吡啶基、吡咯啟基、六氫吡啶基、六氫吡吡基、二氮呷基，以及嗎福啉基。
5. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R⁹ 是一具有化學式-NHR 之基團，其中 R 代表：苯基、一 C₁-C₆ 烷基基團，或者一被插入以 1 或 2 個具有化學式-NR'-[其中 R' 是氫或 (C₁-C₆) 烷基]之胺基基團的 C₁-C₂₀ 烷基基團，並且其中 R 是未經取代的或是被取代以 1 至 3 個選自於下列的取代基：鹵基、胺基、氰基、羥基、巰基、-COOH、-CONH₂、一 C₁-C₆ 烷基基團、一 C₁-C₆ 烷氧基基團、一 C₁-C₆ 烷醯基基團、一(C₁-C₆) 烷胺基基團、一(C₁-C₆) 二烷胺基基團、苯基、環氧乙烷基、吡啶基、吡咯啟基、六氫吡啶基、六氫吡吡基、二氮呷基，以及嗎福啉基。
6. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R⁹ 是選自於下列所構成的群組：氫、氯、羥基、甲氧基、乙氧基、甲氧胺基、2-乙氧乙胺基、2-(2-羥乙胺基)乙胺基、2-胺基吡咯啟基、2-乙醯苯胺基、2-(二甲胺基)乙胺基、3-(二甲胺基)丙胺基、4-胺基六氫吡啶基、4-氟苯胺基、4-氯苯胺基、2,4-二氟苯胺基、3,4-二氟苯胺基、2,4-二氯苯胺基、1,4-二氮呷-1-基、4-甲氧苯胺基、3-甲氧苯胺基、六氫吡吡-1-基、2,4-二甲氧基苯胺基、3,4-二甲氧基苯胺基、4-乙醯苯胺基、3-乙醯苯胺基、3-甲基六氫吡啶-1-基、4-[(3-甲胺基)丙醯基]六氫吡吡-1-基、4-(2-氯乙醯基)六氫吡吡-1-基、4-(3-羥丙醯基)六氫吡吡-1-基、4-(3-氯丙醯基)六氫吡吡-1-基、4-(4-氯丁醯基)六氫吡吡-1-基、4-(2-羥乙醯基)六氫吡吡-1-基、4-(2-甲胺乙醯基)六氫吡吡-1-基、4-(2-二甲胺乙醯基)六氫吡吡-1-基、4-(4-二甲胺丁醯基)六氫吡吡-1-基、4-[(3-二甲胺基)丙醯基]六氫吡吡-1-基、4-[2-(2-胺乙基)胺乙醯基]六氫吡吡-1-基、4-[2-(2-羥乙基)胺乙醯基]六氫吡吡-1-基、4-[2-羥基-3-(甲胺基)丙基]六氫吡吡-1-基、4-[3-(2-羥乙胺基)丙醯基]六氫吡吡-1-基、4-[2-羥基-3-(二甲胺基)丙基]六氫吡吡-1-基、4-{3-[2-(二甲胺基)乙胺基]丙醯基}六氫吡吡-1-基、



(4)

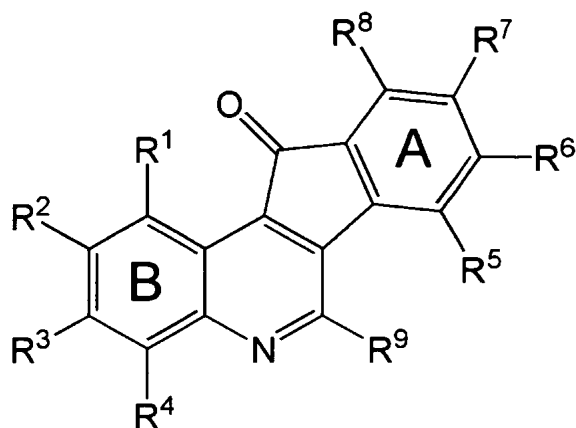


7. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R^{10} 是選自於下列所構成的群組：氫；或者一選自於下列的基團(iii)：- C_1 - C_6 烷基基團、- C_1 - C_6 胺烷基基團以及苯基，該基團(iii)是未經取代的或是被取代以 1 至 3 個選自於下列的取代基：鹵基、胺基、氰基、羥基、巰基、-COOH、-CONH₂、- C_1 - C_6 烷基基團、- C_1 - C_6 烷氧基基團、- C_1 - C_6 胺烷基基團、苯基、環氧乙烷基、吡啶基、吡咯啶基、六氫吡啶基、六氫吡啶基、二氮呋基，以及嗎福啶基。
8. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R^{10} 是選自於下列所構成的群組：氫、甲基、苯甲基、2-(二甲胺基)乙基、環氧乙烷-2-基甲基、3-胺丙基、2-羥基-3-(二甲胺基)丙基、2-(吡咯啶-1-基)乙基、2-(六氫吡啶-1-基)乙基、3-(二甲胺基)丙基，以及 2-(嗎福啶-1-基)乙基。
9. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，它是選自於：9-甲氧基-11*H*-茛[1,2-*c*] 啉-11-酮肟；6-羥基-9-甲氧基-11*H*-茛[1,2-*c*] 啉-11-酮肟；6-(六氫吡啶-1-基)-11*H*-茛[1,2-*c*] 啉-11-酮 *O*-甲基肟；3-[2-(二甲胺基)乙胺基]-1-{4-[11-(羥亞胺基)-9-甲氧基-11*H*-茛[1,2-*c*] 啉-6-基]六氫吡啶-1-基}丙-1-酮；9-甲氧基-6-(六氫吡啶-1-基)-11*H*-茛[1,2-*c*] 啉-11-酮肟；9-甲氧基-6-(六氫吡啶-1-基)-11*H*-茛[1,2-*c*] 啉-11-酮 *O*-2-(二甲胺基)乙基肟；9-甲氧基-6-(六氫吡啶-1-基)-11*H*-茛[1,2-*c*] 啉-11-酮 *O*-3-(二甲胺基)丙基肟；9-甲氧基-6-(六氫吡啶-1-基)-11*H*-茛[1,2-*c*] 啉-11-酮 *O*-3-胺丙基肟；9-甲氧基-6-(六氫吡啶-1-基)-11*H*-茛[1,2-*c*] 啉-11-酮 *O*-2-(吡咯啶-1-基)乙基肟；9-甲氧基-6-(六氫吡啶-1-

(5)

基)-11H-茛[1,2-c] 啉-11-酮 O-2-(六氫吡啶-1-基)乙基肼；9-甲氧基-11H-茛[1,2-c] 啉-11-酮 O-2-(吡咯啉-1-基)乙基肼；以及 6-羥基-9-甲氧基-11H-茛[1,2-c] 啉-11-酮 O-2-(吡咯啉-1-基)乙基肼。

10. 一種用於治療一癌症疾病的藥學組成物，其包含有一如申請專利範圍第 1 項中所界定的具有化學式(I)之化合物或者它的一藥學上可接受的鹽類。
11. 如申請專利範圍第 10 項的藥學組成物，其中該癌症疾病是選自於：人類子宮頸上皮癌、肝細胞癌、口腔鱗狀細胞癌、人類胃腺癌、人類腎透明細胞癌，以及食道癌。
12. 一種如申請專利範圍第 1 項中所界定的具有化學式(I)之化合物或者它的一藥學上可接受的鹽類供應用於製備一用於治療癌症疾病之醫藥品的用途。
13. 如申請專利範圍第 12 項的用途，其中該癌症疾病是選自於：人類子宮頸上皮癌、肝細胞癌、口腔鱗狀細胞癌、人類胃腺癌、人類腎透明細胞癌，以及食道癌。
14. 一種用於製備一如申請專利範圍第 1 項中所界定的具有化學式(I)之化合物或者它的一藥學上可接受的鹽類的方法，其包含有對一具有下列化學式(II)之化合物：



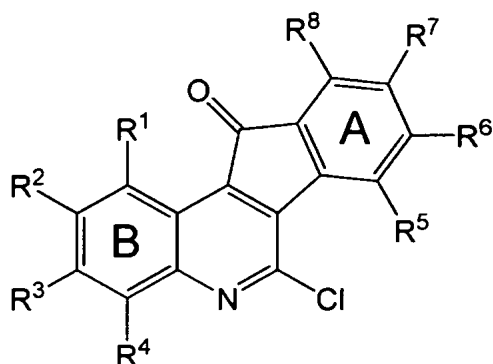
其中該等 R¹ 至 R⁹ 基團具

(II)

有相同於那些在申請專利範圍第 1 項中所界定的定義，進行一選自於下列的化學處理：

(i)一與 NH₂OH 的反應，選擇性地繼而與一具有化學式 R¹⁰X 的烷基鹵化物的烷化反應，其中 R¹⁰ 具有相同於那個在申請專利範圍第 1 項中所界定的定義，並且 X 是一鹵素；以及(ii)一與 NH₂OR¹⁰ 的反應，其中 R¹⁰ 具有相同於那個在申請專利範圍第 1 項中所界定的定義。

15. 一種用於製備一具有下列化學式(III)之化合物的方法，



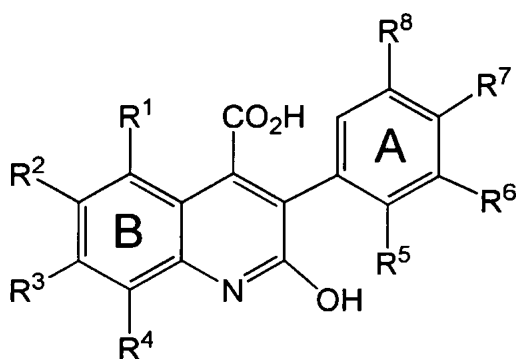
其中該等 R¹ 至 R⁸ 基團具有相同於那

(III)

些在申請專利範圍第 1 項中所界定的定義，該方法包含有令一具有下列化學式(IV)之化

(6)

化合物與 POCl₃ 相反應：

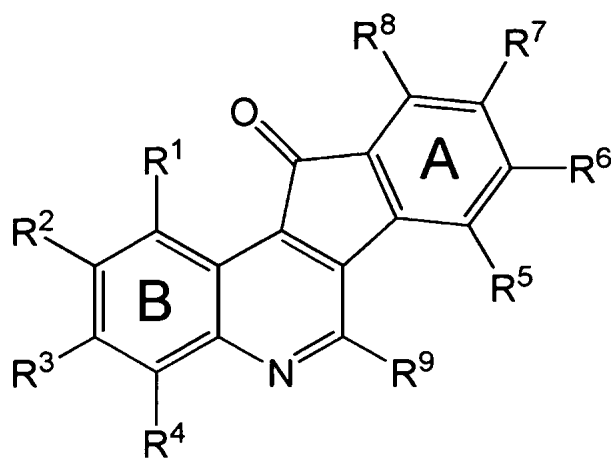


其中該

(IV)

等 R¹ 至 R⁸ 基團具有相同於那些在申請專利範圍第 1 項中所界定的定義。

16. 如申請專利範圍第 15 項的方法，其中藉此所形成的具有化學式(III)之化合物可進一步與一具有化學式 R^{9A}H 之化合物相反應，其中 R^{9A} 代表：(1)一 C₁-C₆ 烷氧基基團；(2)一含氮的 C₃-C₁₀ 單環雜環基團，它含有從 1 至 3 個選自於 O、S 以及 N 的雜原子，其中該雜環基團是未經取代的或是被取代以 1 至 3 個選自於下列的取代基團：一 C₁-C₆ 烷基基團、一 C₁-C₆ 烷醯基基團，以及一被插入以 1 或 2 個具有化學式-NR'-[其中 R' 是氫或(C₁-C₆)烷基]之胺基基團的 C₁-C₂₀ 烷醯基基團，各個取代基團是未經取代的或是被取代以 1 至 3 個選自於下列的基團：鹵基、胺基、氰基、羥基、巰基、-COOH、-CONH₂、一 C₁-C₆ 烷基基團、一 C₁-C₆ 烷氧基基團、一(C₁-C₆)烷胺基基團、一(C₁-C₆)二烷胺基基團、一芳基基團，以及一含有 1 至 2 個選自於 O 以及 N 的雜原子之 C₃-C₆ 雜環基團；或者(3)一具有化學式-NHR 的基團，其中 R 代表：一 C₁-C₆ 烷基基團、一芳基基團，或者一被插入以 1 或 2 個具有化學式-NR'-[其中 R' 是氫或(C₁-C₆)烷基]之胺基基團的 C₁-C₂₀ 烷基基團，並且其中 R 是未經取代的或是被取代以 1 至 3 個選自於下列的取代基：鹵基、胺基、氰基、羥基、巰基、-COOH、-CONH₂、一 C₁-C₆ 烷基基團、一 C₁-C₆ 烷氧基基團、一 C₁-C₆ 烷醯基基團、一(C₁-C₆)烷胺基基團、一(C₁-C₆)二烷胺基基團、一芳基基團，以及一含有 1 至 2 個選自於 O 以及 N 的雜原子之 C₃-C₆ 雜環基團。俾以形成一具有下列化學式(II)之化合物：



其中該等 R¹ 至 R⁸ 基團具有

(II)

相同於那些在申請專利範圍第 1 項中所界定的定義，而 R⁹ 基團具有相同於那個為 R^{9A} 所界定的定義。