

【11】證書號數：I419894

【45】公告日：中華民國 102 (2013) 年 12 月 21 日

【51】Int. Cl. : C07D491/048(2006.01) A61K31/443 (2006.01)  
A61P35/00 (2006.01)

發明

全 8 頁

【54】名稱：4-苯胺基呔喃 [ 2 , 3 - b ] 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

4-ANILINOFURO[2,3-b]QUINOLINE DERIVATIVES, THEIR  
PREPARATION PROCESSES, AND PHARMACEUTICAL  
COMPOSITIONS COMPRISING THE SAME

【21】申請案號：100103405

【22】申請日：中華民國 100 (2011) 年 01 月 28 日

【11】公開編號：201231470

【43】公開日期：中華民國 101 (2012) 年 08 月 01 日

【72】發明人：曾誠齊 (TW) TZENG, CHERNG CHYI；陳義龍 (TW) CHEN, YEH LONG；  
陳郁旻 (TW) CHEN, YU WEN；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：高玉駿；楊祺雄

【56】參考文獻：

US 2004/0072856A1

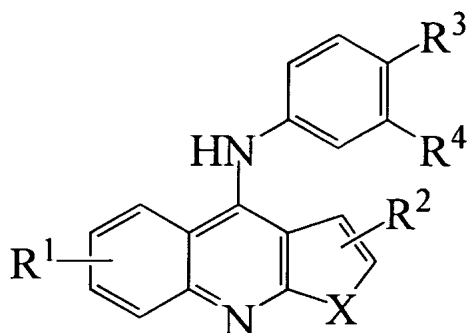
Zhao Y-L et al., Chemistry &amp; Biodiversity, 2005, 2: 2005-214

Chen Y-L et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2004, 12:  
387-392

審查人員：蔡雨靜

[57]申請專利範圍

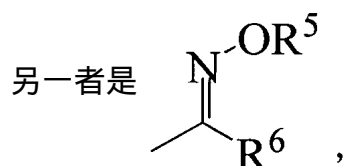
1. 一種具有下列化學式(I)之化合物：



或其一藥學上可接受

(I)

的鹽類，其中：X 是選自於由下列所構成的群組：S、O 以及 NH；R<sup>1</sup> 以及 R<sup>2</sup> 可為相同的或不同的，並且是獨立地選自於由下列所構成的群組：氫、鹵素、—C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基基團、羥基、—C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基基團、硝基以及胺基；以及 R<sup>3</sup> 以及 R<sup>4</sup> 之中有一者是氫，而

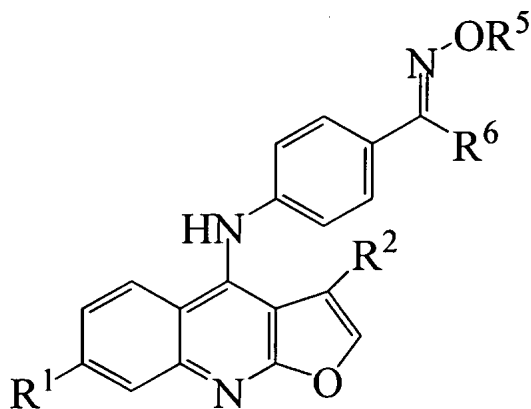


其中：R<sup>5</sup> 是 —C<sub>t</sub>-N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)，其中：R<sup>7</sup> 以及 R<sup>8</sup> 可為相同

(2)

的或不同的，並且獨立地為氫或一 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基基團；或者 R<sup>7</sup> 以及 R<sup>8</sup> 與它們所接附的氮原子一起形成一 5 或者 6 員雜環；或者 R<sup>7</sup> 以及 R<sup>8</sup> 與它們所接附的氮原子和一居間的氧原子一起形成一 6 員雜環；以及 t 是一個從 2 到 4 的整數；以及 R<sup>6</sup> 是氫或一 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基基團。

2. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，它具有下列化學式(II)：

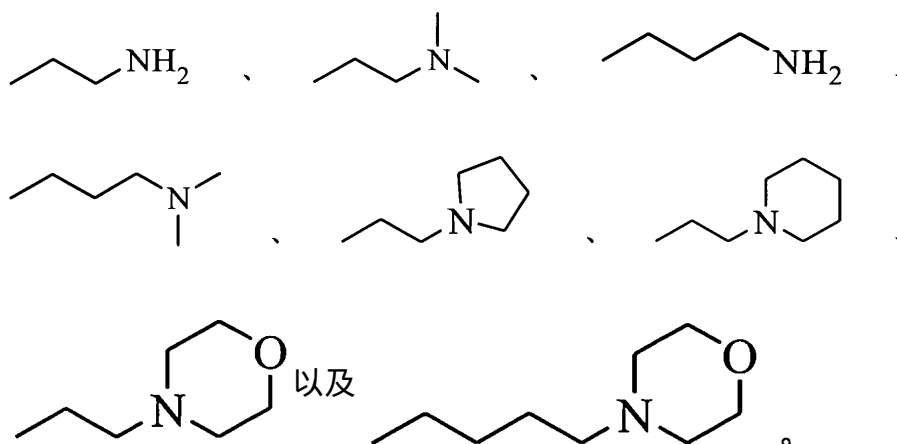


其中：R<sup>1</sup> 是氫或一

(II)

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基基團；R<sup>2</sup> 是氫或鹵素；R<sup>5</sup> 基團具有相同於那個在申請專利範圍第 1 項中所界定的定義；以及 R<sup>6</sup> 是一 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基基團。

3. 如申請專利範圍第 2 項的化合物，其中 R<sup>5</sup> 是選自於由下列所構成的群組：



4. 如申請專利範圍第 1 項的化合物，它是選自於由下列所構成的群組：*(E)*-1-(4-(咪喃[2,3-*b*] 啉-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-胺基乙基肼；*(E)*-1-(4-(咪喃[2,3-*b*] 啉-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-胺基乙基肼的鹽酸鹽；*(E)*-1-(4-(咪喃[2,3-*b*] 啉-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-(二甲基胺基)乙基肼；*(E)*-1-(4-(咪喃[2,3-*b*] 啉-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-3-胺基丙基肼；*(E)*-1-(4-(咪喃[2,3-*b*] 啉-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-3-(二甲基胺基)丙基肼；*(E)*-1-(4-(咪喃[2,3-*b*] 啉-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-(吡咯啉-1-基)乙基肼；*(E)*-1-(4-(咪喃[2,3-*b*] 啉-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-(吡啶-1-基)乙基肼；*(E)*-1-(4-(咪喃[2,3-*b*] 啉-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-嗎福啉並乙基肼；*(E)*-1-(4-(咪喃[2,3-*b*] 啉-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-4-嗎福啉並丁基肼；*(E)*-1-(4-(3-氯咪喃[2,3-*b*] 啉-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-胺基乙基肼；*(E)*-1-(4-(3-氯咪喃[2,3-*b*] 啉-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-(二甲基胺基)乙基肼；*(E)*-1-(4-(3-氯咪喃[2,3-*b*] 啉-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-3-胺基丙基肼；*(E)*-1-(4-(3-氯咪喃[2,3-*b*] 啉-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-3-(二甲基胺基)丙基肼；*(E)*-1-(4-(3-氯咪喃[2,3-*b*] 啉-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-(吡咯啉-1-基)乙基肼；*(E)*-1-(4-(3-氯咪喃[2,3-*b*] 啉-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-(吡啶-1-基)乙基肼；*(E)*-1-(4-(3-氯咪喃[2,3-*b*] 啉-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-嗎



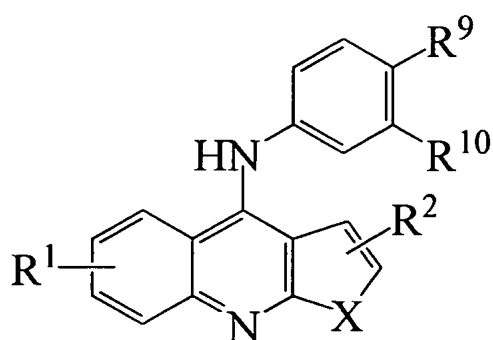
啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-3-胺基丙基肟；(E)-1-(4-(3-氯-7-甲氧基咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-3-(二甲基胺基)丙基肟；(E)-1-(4-(3-氯-7-甲氧基咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-(吡咯啉-1-基)乙基肟；(E)-1-(4-(3-氯-7-甲氧基咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-( 啞-1-基)乙基肟；(E)-1-(4-(3-氯-7-甲氧基咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-嗎福啞並乙基肟；以及(E)-1-(4-(3-氯-7-甲氧基咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-4-嗎福啞並丁基肟。

7. 如申請專利範圍第 6 項的藥學組成物，其中該具有化學式(1)的化合物是(E)-1-(4-(咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-胺基乙基肟。
8. 如申請專利範圍第 5 項的藥學組成物，其中該癌症是選自於：乳癌、胃腺癌、前列腺癌、子宮頸癌、食道癌、肺腺癌、非小細胞肺癌、腎細胞癌、肝細胞癌、口腔鱗狀細胞癌、中樞神經系統癌以及分徙肺腺癌。
9. 如申請專利範圍第 8 項的藥學組成物，其中該癌症是非小細胞肺癌。
10. 一種如申請專利範圍第 1 項中所界定之具有化學式(I)的化合物或其一藥學上可接受的鹽類供應用於製備一用來治療一癌症之醫藥品的用途。
11. 如申請專利範圍第 10 項的用途，其中該具有化學式(I)的化合物是選自於由下列所構成的群組：(E)-1-(4-(咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-胺基乙基肟；(E)-1-(4-(咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-胺基乙基肟的鹽酸鹽；(E)-1-(4-(咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-(二甲基胺基)乙基肟；(E)-1-(4-(咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-3-胺基丙基肟；(E)-1-(4-(咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-3-(二甲基胺基)丙基肟；(E)-1-(4-(咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-(吡咯啉-1-基)乙基肟；(E)-1-(4-(咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-( 啞-1-基)乙基肟；(E)-1-(4-(咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-嗎福啞並乙基肟；(E)-1-(4-(咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-4-嗎福啞並丁基肟；(E)-1-(4-(3-氯咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-胺基乙基肟；(E)-1-(4-(3-氯咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-(二甲基胺基)乙基肟；(E)-1-(4-(3-氯咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-3-胺基丙基肟；(E)-1-(4-(3-氯咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-3-(二甲基胺基)丙基肟；(E)-1-(4-(3-氯咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-(吡咯啉-1-基)乙基肟；(E)-1-(4-(3-氯咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-( 啞-1-基)乙基肟；(E)-1-(4-(3-氯咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-嗎福啞並乙基肟；(E)-1-(4-(3-氯咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-4-嗎福啞並丁基肟；(E)-1-(4-(7-甲氧基咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-胺基乙基肟；(E)-1-(4-(7-甲氧基咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-(二甲基胺基)乙基肟；(E)-1-(4-(7-甲氧基咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-3-胺基丙基肟；(E)-1-(4-(7-甲氧基咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-3-(二甲基胺基)丙基肟；(E)-1-(4-(7-甲氧基咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-(吡咯啉-1-基)乙基肟；(E)-1-(4-(7-甲氧基咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-( 啞-1-基)乙基肟；(E)-1-(4-(7-甲氧基咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-嗎福啞並乙基肟；(E)-1-(4-(7-甲氧基咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-4-嗎福啞並丁基肟；(E)-1-(4-(3-氯-7-甲氧基咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-胺基乙基肟；(E)-1-(4-(3-氯-7-甲氧基咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-(二甲基胺基)乙基肟；(E)-1-(4-(3-氯-7-甲氧基咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-3-胺基丙基肟；(E)-1-(4-(3-氯-7-甲氧基咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-3-(二甲基胺基)丙基肟；(E)-1-(4-(3-氯-7-甲氧基咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-(吡咯啉-1-基)乙基肟；(E)-1-(4-(3-氯-7-甲氧基咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-( 啞-1-基)乙基肟；(E)-1-(4-(3-氯-7-甲氧基咪喃[2,3-*b*]) 啞-4-基胺基)苯基)乙

(5)

酮 *O*-2-嗎福啉並乙基肟；以及(*E*)-1-(4-(3-氯-7-甲氧基咪喃[2,3-*b*] 啉-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-4-嗎福啉並丁基肟。

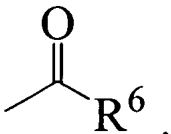
12. 如申請專利範圍第 11 項的用途，其中該具有化學式(I)的化合物是(*E*)-1-(4-(咪喃[2,3-*b*] 啉-4-基胺基)苯基)乙酮 *O*-2-胺基乙基肟。
13. 如申請專利範圍第 10 項的用途，其中該癌症是選自於：乳癌、胃腺癌、前列腺癌、子宮頸癌、食道癌、肺腺癌、非小細胞肺癌、腎細胞癌、肝細胞癌、口腔鱗狀細胞癌、中樞神經系統癌以及分徙肺腺癌。
14. 如申請專利範圍第 13 項的用途，其中該癌症是非小細胞肺癌。
15. 一種用於製備一如申請專利範圍第 1 項中所界定的具有化學式(I)的化合物的方法，其包含有令一具有下列化學式(A)的化合物： $R^5 O-NH_2 HCl$  (A)其中該  $R^5$  基團具有相同於那個在申請專利範圍第 1 項中所界定的定義，與一具有下列化學式(B)的化合物相反應：



其中該等  $R^1$  與  $R^2$  基

(B)

團以及  $X$  具有相同於那些在申請專利範圍第 1 項中所界定的定義，以及  $R^9$  與  $R^{10}$  之中

有一者是氫，而另一者是 ，其中該  $R^6$  基團具有相同於那個在申請專利範圍第

1 項中所界定的定義。

圖式簡單說明

圖 1 顯示 CD-1 小鼠在分別被靜脈內投藥以及口服投藥以化合物 1 之後，於不同時間點採集血漿所測得的化合物 1 濃度；

圖 2 顯示 CD-1 小鼠在分別被靜脈內投藥以及口服投藥以本發明之化合物 13a 之後，於不同時間點採集血漿所測得的化合物 13a 濃度；

圖 3 顯示 CD-1 小鼠在分別被靜脈內投藥以及口服投藥以本發明之化合物 14a 之後，於不同時間點採集血漿所測得的化合物 14a 濃度；

圖 4 顯示於背側帶有腫瘤的裸鼠在經由腹腔內注射而被投藥以本發明的化合物 13a 之後，牠們體內的腫瘤體積隨著時間的變化；

圖 5 顯示於背側帶有腫瘤的裸鼠在經由管餵食而被口服投藥以本發明的化合物 13a 之後，牠們體內的腫瘤體積隨著時間的變化；以及

圖 6 顯示於背側帶有腫瘤的裸鼠在經由管餵食而被口服投藥以本發明的化合物 13a 之後在不同時間點的存活率。

(6)

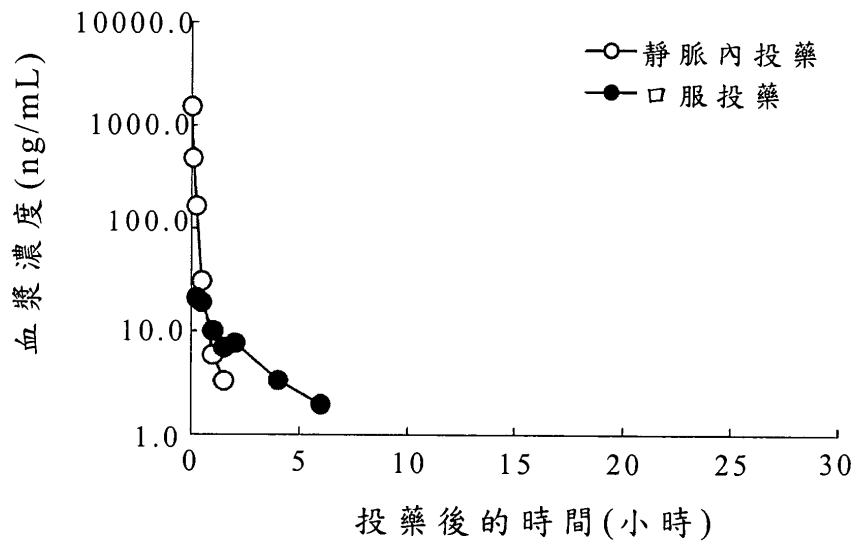


圖 1

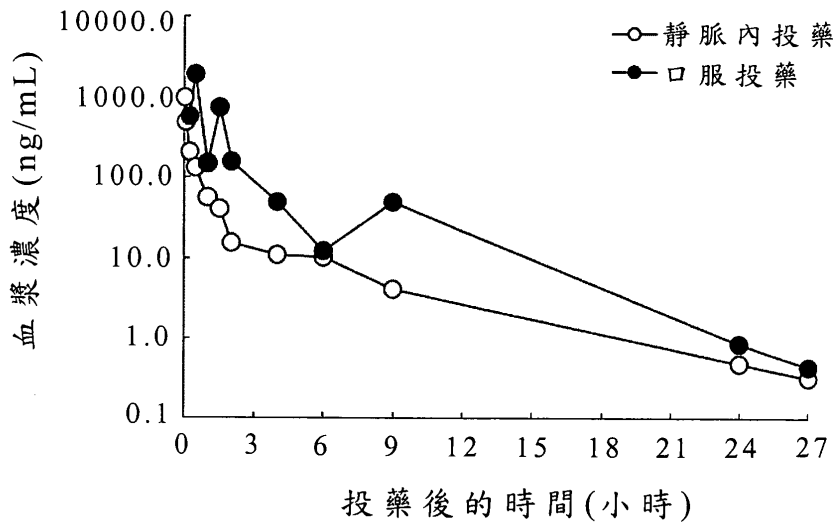


圖 2

(7)

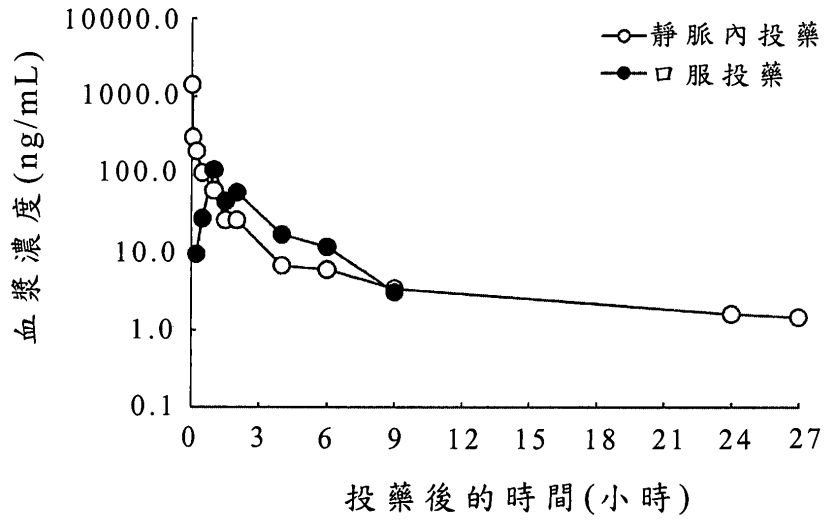


圖 3

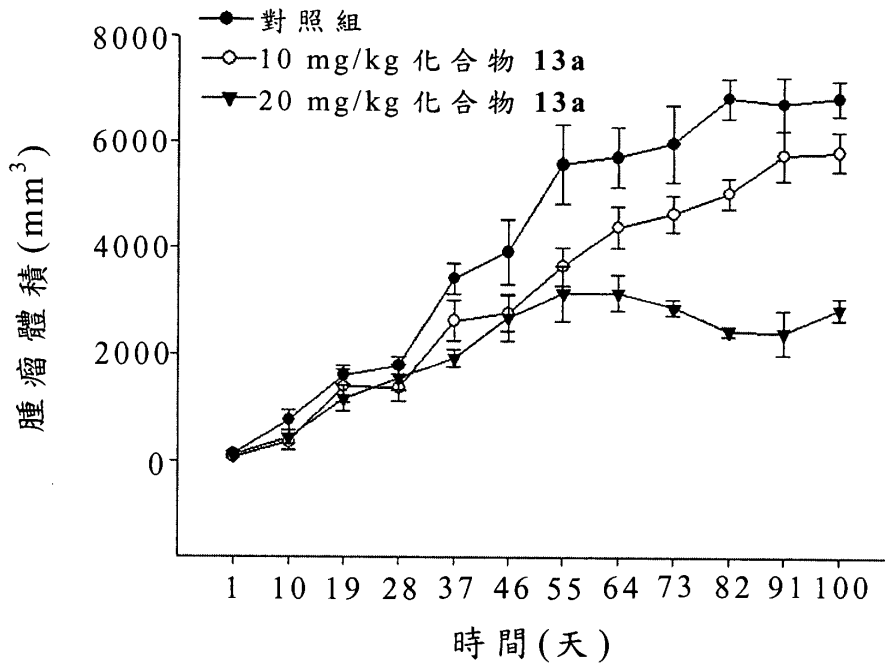


圖 4

(8)

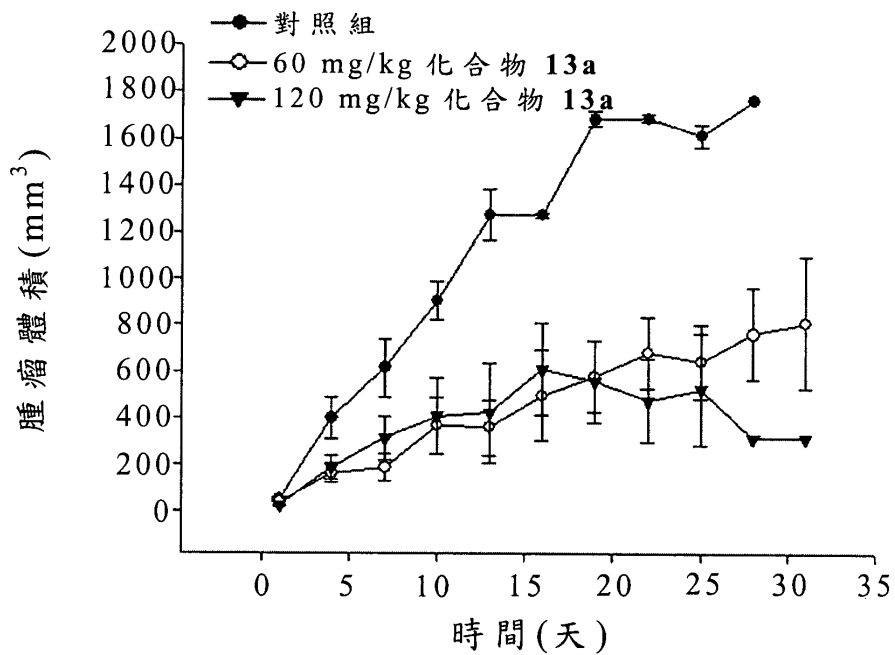


圖 5

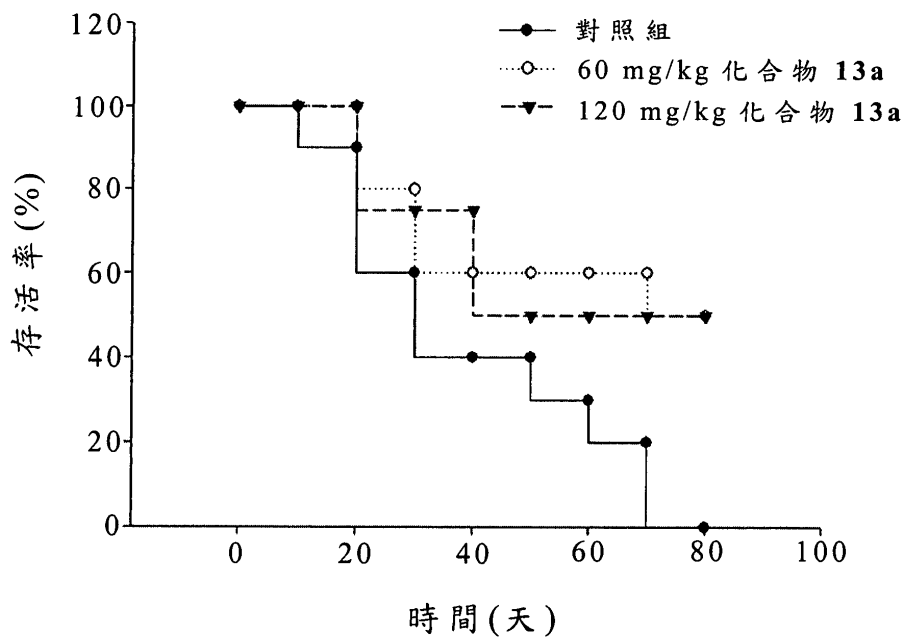


圖 6