



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201100082 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：099119671

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 17 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/4704(2006.01)

A61K31/4741(2006.01)

A61K31/4709(2006.01)

A61K31/4375(2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

C07D491/052(2006.01)

C07D215/227(2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

A61P25/18 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/06/18 美國

61/218,149

2010/05/13 美國

61/334,389

(71)申請人：輝瑞股份有限公司(美國) PFIZER INC. (US)

美國

(72)發明人：克萊菲 米歇爾 M CLAFFEY, MICHELLE MARIE (US)；唐奈 艾咪 B DOUNAY, AMY BETH (US)；甘新民 GAN, XINMIN (CN)；海沃德 馬修 M HAYWARD, MATTHEW MERRILL (US)；戎鎖寶 RONG, SUOBAO (CN)；圖托 傑明生 B TUTTLE, JAMISON BRYCE (US)；威赫斯特 派翠克 R VERHOEST, PATRICK ROBERT (US)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：2 共 209 頁

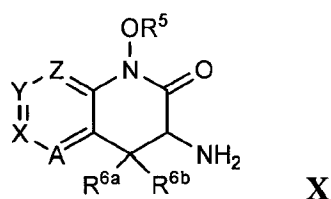
(54)名稱

作為 K A T I I 抑制劑之二環及三環化合物

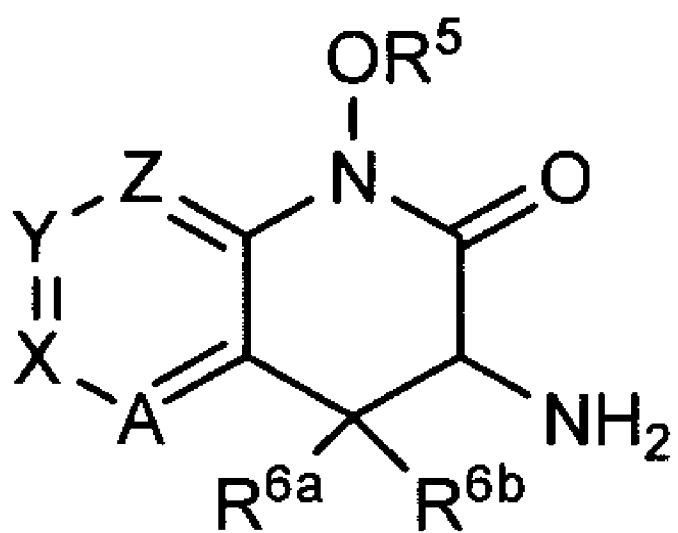
BICYCLIC AND TRICYCLIC COMPOUNDS AS KAT II INHIBITORS

(57)摘要

化學式 X 之化合物：



其中，A、X、Y、Z、R⁵、R^{6a}，及 R^{6b} 係於此間定義，及其藥學上可接受之鹽，被描述可用於治療包含人類之哺乳動物之與精神分裂症及其它神經退化性及/或神經異常有關之認知缺陷。

**X**



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201100082 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：099119671

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 17 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/4704(2006.01)

A61K31/4741(2006.01)

A61K31/4709(2006.01)

A61K31/4375(2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

C07D491/052(2006.01)

C07D215/227(2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

A61P25/18 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/06/18 美國

61/218,149

2010/05/13 美國

61/334,389

(71)申請人：輝瑞股份有限公司(美國) PFIZER INC. (US)

美國

(72)發明人：克萊菲 米歇爾 M CLAFFEY, MICHELLE MARIE (US)；唐奈 艾咪 B DOUNAY, AMY BETH (US)；甘新民 GAN, XINMIN (CN)；海沃德 馬修 M HAYWARD, MATTHEW MERRILL (US)；戎鎖寶 RONG, SUOBAO (CN)；圖托 傑明生 B TUTTLE, JAMISON BRYCE (US)；威赫斯特 派翠克 R VERHOEST, PATRICK ROBERT (US)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：2 共 209 頁

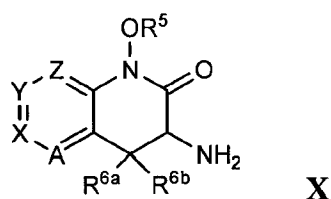
(54)名稱

作為 K A T I I 抑制劑之二環及三環化合物

BICYCLIC AND TRICYCLIC COMPOUNDS AS KAT II INHIBITORS

(57)摘要

化學式 X 之化合物：



其中，A、X、Y、Z、R⁵、R^{6a}，及 R^{6b} 係於此間定義，及其藥學上可接受之鹽，被描述可用於治療包含人類之哺乳動物之與精神分裂症及其它神經退化性及/或神經異常有關之認知缺陷。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明係有關於哺乳動物(包含人類)之與精神分裂症及其它神經退化性及/或神經異常有關之認知缺陷之治療。更特別地，本發明係有關於用於此等異常之治療之KAT II酶之二環及三環抑制劑。

【先前技術】

發明背景

KAT(犬尿氨酸轉胺酶)II係腦部之用於催化犬尿氨酸轉胺反應成 KYNA(犬尿喹啉酸)之主要酶，*J. Neurochem.*, 57, 533-540, 1991。KYNA係一對於N-甲基-D-天門冬胺酸(NMDA)受體錯合物之甘胺酸調節位置具親和性之有效興奮性胺基酸(EAA)受體拮抗劑(M. Kessler等人，*J. Neurochem.*，第52冊，1319-1328頁，1989)。作為自然發生之腦部代謝物，KYNA可能作為腦部麩胺酸功能之負向內生性調節劑(R. Schwarcz等人，*Ann. N.Y. Acad. Sci.*，第648冊，140-153頁，1992)。

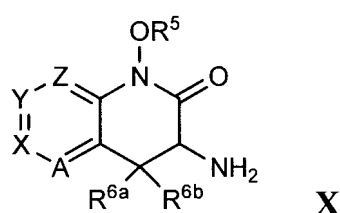
EAA受體且特別是NMDA受體已知於哺乳動物腦部之功能扮演重要角色(J. C. Watkins及G. L. Collingridge編輯，*The NMDA 受體*，Oxford University Press, Oxford, 1989，第242頁)。例如，NMDA受體活化作用對於諸如學習及記憶之認知過程係重要(Watkins及Collingridge，*supra*，第137-151頁)。因此，藉由抑制其合成酶而降低KYNA合成可

促進EAA信號傳遞及改良認知過程，特別係於其中NMDA功能低下被預期之疾病狀態。因此，需要作為KAT II抑制劑以降低腦部內KYNA合成而改良人類疾病狀況之認知功能障礙之化合物。

【發明內容】

發明概要

本發明係有關於化學式X之化合物：



其中：

A、X、Y，及Z係如下所定義：

- (i) A係N或CR¹，X係N或CR²，Y係N或CR³，且Z係N或CR⁴，但A、X、Y，及Z之不多於二者係N；
- (ii) A及X一起形成一與含A及X之環稠合之5或6個成員之芳香族、含N之雜芳香族，或含O之雜環烷基環，Y係N或CR³，且Z係N或CR⁴，其中，5或6個成員之芳香族、含N之雜芳香族，或含O之雜環烷基環係以R¹及R²取代；
- (iii) X及Y一起形成一與含有X及Y之環稠合之5或6個成員之芳香族、含N之雜芳香族，或含O之雜環烷基環，A係N或CR¹，且Z係N或CR⁴，其中，5或6個成員之芳香族、含N之雜芳香族，或含O之雜環烷基環係以R²及R³取代；或

(iv) Y及Z一起形成一與含有Y及Z之環稠合之5或6個成員之芳香族、含N之雜芳香族，或含O之雜環烷基環，A係N或CR¹，且X係N或CR²，其中，5或6個成員之芳香族、含N之雜芳香族，或含O之雜環烷基環係以R³及R⁴取代；

R¹係H、鹵基、烷基、烷氧基，或環丙基；

R²、R³，及R⁴獨立地係H、鹵基、烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、烷氧基、環烷基氧、烷氧基芳基、芳基氧、芳烷基氧、雜環烷基氧、雜芳基氧、環烷基、烷基芳基氧、烷基雜環烷基、烷基雜芳基氧、雜環烷基、CN、CH₂NR⁷R⁸、NR⁷R⁸、C(=O)NR⁷R⁸、SO₂NR⁷R⁸、SO₂R^{7a}、NR⁷SO₂R^{7a}，及NR⁷C(=O)R^{7a}，其中，每一該烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、烷氧基、環烷基氧、烷氧基芳基、芳基氧、芳烷基氧、雜環烷基氧、雜芳基氧、環烷基、烷基芳基氧、烷基雜環烷基、烷基雜芳基氧、雜環烷基可以一或多個選自羥基、胺基、鹵基、烷基、鹵基烷基、CN、烷氧基、鹵基烷氧基、烷基胺基，及胺基烷基之取代基 取代；

R⁵係H、C(=O)R⁹、C(=O)OR⁹、C(=O)NR^{9a}R^{9b}，或(CH₂)R¹⁰；

R^{6a}及R^{6b}獨立地係H、甲基、鹵基甲基、氟，或甲氧基；

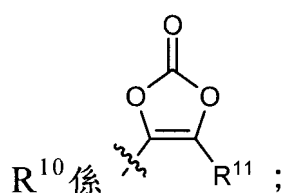
每一R⁷及R⁸獨立地係H、烷基、鹵基烷基、芳基，或雜芳基；

每一R^{7a}獨立地係烷基、鹵基烷基、芳基，或雜芳基；

R⁹係烷基、芳基、雜芳基，或環烷基，其中，每一該

烷基、芳基、雜芳基，及環烷基可以一或多個選自羥基、胺基、鹵基、烷氧基，及胺基烷基之取代基取代；

每一 R^{9a} 及 R^{9b} 獨立地係H、烷基、芳基、雜芳基，或環烷基，其中，每一該烷基、芳基、雜芳基，及環烷基可以一或多個選自羥基、胺基、鹵基、烷氧基，及胺基烷基之取代基取代；或當 R^5 係 $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$ 時， R^{9a} 及 R^{9b} 與和其等附接之氮一起形成一5或6個成員之含N之雜環狀之環；



R^{11} 係H、烷基、芳基、雜芳基，或環烷基，其中，每一該烷基、芳基、雜芳基，及環烷基可以一或多個選自羥基、胺基、鹵基、烷氧基，及胺基烷基之取代基取代；

及其藥學上可接受之鹽；

但化學式X之化合物不是(3S)-3-胺基-7-溴-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮；(3R)-3-胺基-7-溴-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮；外消旋-3-胺基-7-溴-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮；外消旋-3-胺基-8-氯-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮；外消旋-3-胺基-7-氯-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮；外消旋-3-胺基-7-氟-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮；外消旋-3-胺基-6-氯-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮；外消旋-3-胺基-5-氯-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮；外消旋-3-胺基-6-溴-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮；外消旋-3-胺基-6-氟-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮；

-2(1H)-酮；外消旋-3-胺基-1-羥基-4-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮；(3S)-3-胺基-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮；或(3R)-3-胺基-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮。

本發明亦包含化學式X之化合物之藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、異構物、結晶及非結晶型式、同形體、多形體，及代討物。本發明亦包含此等化合物之所有互變異構物及立體化學異構物。

本發明亦係部份有關於治療哺乳動物之KAT II媒介之異常之方法。此等異常包含與精神分裂症及其它神經退化性及/或神經異常有關之認知缺陷。此方法包含對此哺乳類以治療此狀況之治療有效量投用化學式X之化合物或其藥學上可接受之鹽。

圖式簡單說明

第1圖描述服用實施例71(IV或PO)或實施例72(PO)後於狗內之實施例71之活體內血漿曝露量。以“-◆-“指示之線表示以0.5 mg/kg靜脈內投用實施例71後之實施例71之血漿曝露量。以“-▲-“指示之線表示以2 mg/kg經口灌食投用實施例71後之實施例71之血漿曝露量。以“-■-“指示之線表示以等於1 mg/kg之實施例71之劑量經口灌食投用實施例72後之實施例71之血漿曝露量。

第2圖描述以3 mg/kg經口服用實施例71或以等於3 mg/kg之實施例71之劑量口服實施例72後於猴子內之實施例71之活體內血漿曝露量。以“-◆-“指示之線表示對患者1口服投用實施例72後之實施例71之血漿曝露量。以“-■-“指

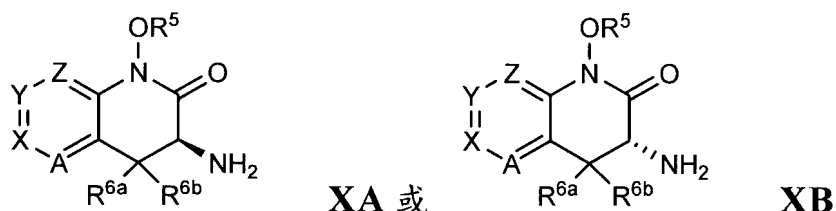
示之線表示對患者2口服投用實施例72後之實施例71之血漿曝露量。以“-▲-“指示之線表示對患者3口服投用實施例71後之實施例71之血漿曝露量。以“-■-“指示之線表示對患者4口服投用實施例71後之實施例71之血漿曝露量。

【實施方式】

發明之詳細說明

本發明之一實施例係一如上所述之化學式X之化合物。

本發明之另一實施例係一化學式XA或化學式XB之化合物：



其中，A、X、Y、Z、R⁵、R^{6a}，及R^{6b}係此間對於化學式X所定義。

本發明之另一實施例係一化學式XI或化學式XIA之化合物，其個別係化學式X或化學式XA之化合物，其中：

A、X、Y，及Z係如下所定義：

- (i) A係N或CR¹，X係N或CR²，Y係N或CR³，且Z係N或CR⁴，但A、X、Y，及Z之不多於二者係N；
- (ii) A及X一起形成一與含A及X之環稠合之5或6個成員之芳香族或含N之雜芳香族環，Y係N或CR³，且Z係N或CR⁴，其中，5或6個成員之芳香族或含N之雜芳香族環係以R¹及R²取代；或
- (iii) Y及Z一起形成一與含有Y及Z之環稠合之5或6個成

員之芳香族、含N之雜芳香族，或含O之雜環烷基環，A係N或CR¹，且X係N或CR²，其中，5或6個成員之芳香族或含N之雜芳香族環係以R³及R⁴取代；

R¹、R²、R³，及R⁴獨立地係H、鹵基、烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、烷氧基、芳基氧、芳烷基氧、雜環烷基氧、雜芳基氧、環烷基、烷基雜環烷基、雜環烷基、CH₂NR⁷R⁸，及SO₂R^{7a}，其中，每一該芳基、芳烷基、雜芳基、烷氧基、芳基氧、芳烷基氧、雜環烷基氧、雜芳基氧、環烷基、烷基雜環烷基，及雜環烷基可以一或多個選自鹵基、烷基、鹵基烷基、CN、烷氧基、鹵基烷氧基，及烷基胺基之取代基取代；

R⁵係H；

R^{6a}及R^{6b}獨立地係H或甲基；

每一R⁷及R⁸獨立地係烷基或芳基；

每一R^{7a}獨立地係烷基、鹵基烷基、芳基，或雜芳基；及藥學上可接受之鹽。

本發明之另一實施例係一化學式XI或化學式XIA之化合物，其中，A、X、Y、Z、R^{6a}、R^{6b}、R⁷、R^{7a}，及R⁸具有此間所述之任何定義，且R¹係H、鹵基、烷基、烷氧基，或環丙基，或R¹係H、鹵基，或烷氧基。

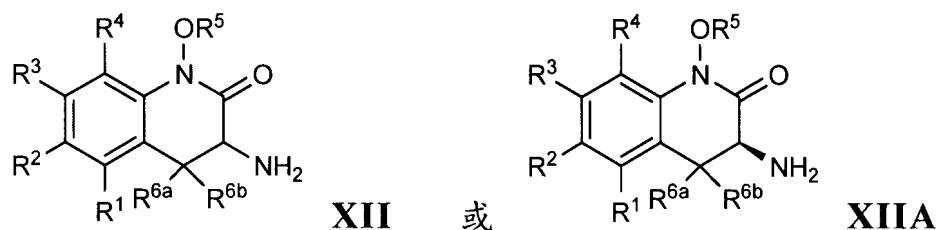
本發明之另一實施例係一化學式XI或化學式XIA之化合物，其中，R¹係H、鹵基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基，或環丙基。

本發明之另一實施例係一化學式XI或化學式XIA之化

合物，其中， R^1 係H、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基，或環丙基； R^4 係H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、4-6個成員之雜環烷基、CN、 NR^7R^8 、 $C(=O)NR^7R^8$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7SO_2R^8$ ，及 $NR^7C(=O)R^{7a}$ ，其中，每一該烷基、烷氧基、芳基氧、雜環烷基氧、雜芳基氧、環烷基，及雜環烷基可以一或多個選自羥基、胺基、鹵基、烷氧基，及胺基烷基之取代基取代；每一 R^7 及 R^8 獨立地係H、烷基，或鹵基烷基；且每一 R^{7a} 係烷基或鹵基烷基。

本發明之另一實施例係一化學式XI或化學式XIA之化合物，其中， R^1 係H、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基，或環丙基； R^4 係H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、4-6個成員之雜環烷基、CN、 $C(=O)NR^7R^8$ ，或 $SO_2NR^7R^8$ ，其中，每一該烷基、烷氧基、芳基氧、雜芳基氧、環烷基，及雜環烷基可以一或多個選自羥基、胺基、鹵基、烷氧基，及胺基烷基之取代基取代；且每一 R^7 及 R^8 獨立地係H、烷基，或鹵基烷基。

本發明之另一實施例係一化學式XII或化學式XIIA之化合物，其個別係一化學式X或化學式XA之化合物：



其中， R^1 係H、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基，或環丙基； R^2 、 R^3 、 R^4 ，及 R^5 係如上對於化學式X所定義；且 R^{6a} 及 R^{6b}

之一者係H，且另一者係H、甲基、氟甲基、氟，或甲氧基。

本發明之另一實施例係一化學式XII或化學式XIIA之化合物，其中， R^1 、 R^2 、 R^3 ，及 R^4 獨立地係H、F、Cl、Br、 CH_3 ，或 CF_3 ；且 R^{6a} 及 R^{6b} 之一者係H，且另一者係H或 CH_3 。

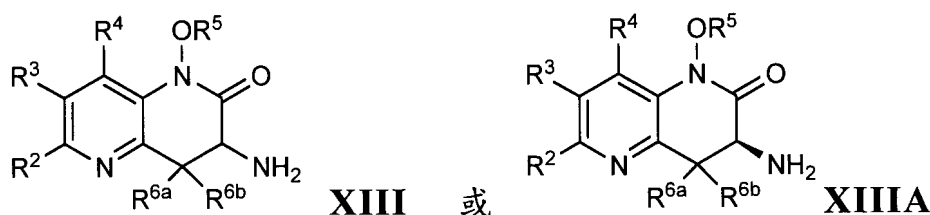
本發明之另一實施例係一化學式XII或化學式XIIA之化合物，其中， R^1 係H； R^2 係H、Cl，或 CH_3 ； R^3 係H或 CH_3 ；且 R^4 係H、F、 CH_3 ，或 CF_3 。

本發明之另一實施例係一化學式XII'或化學式XIIA'之化合物，其個別係一化學式XII或化學式XIIA之化合物，其中， R^1 係H； R^2 係H、芳基烷基(其係苯甲基)、芳基氧(其係苯氧基)，或雜芳基氧，其中，該芳基或雜芳基可以一或多個選自羥基、胺基、鹵基、烷基、鹵基烷基、CN、烷氧基、鹵基烷氧基、烷基胺基，及胺基烷基之取代基取代； R^3 係H或烷氧基，其中，該烷氧基可以一或多個鹵基取代；且 R^4 係H。

本發明之另一實施例係一化學式XII'或化學式XIIA'之化合物，其中， R^2 係H或苯甲基。

本發明之另一實施例係一化學式XII'或化學式XIIA'之化合物，其中， R^3 係H。

本發明之另一實施例係一化學式XIII或化學式XIIIA之化合物，其個別係一化學式X或化學式XA之化合物：



其中， R^2 、 R^3 、 R^4 ，及 R^5 係如此間對於化學式X或化學式XA所定義；且 R^{6a} 及 R^{6b} 之一者係H，且另一者係H、甲基、氟甲基、氟，或甲氧基。

本發明之另一實施例係一化學式XIII或化學式XIIIA之化合物，其中， R^2 、 R^3 ，及 R^4 獨立地係H、F、Cl、Br、 CH_3 ，或 CF_3 ；且 R^{6a} 及 R^{6b} 之一者係H，且另一者係H或 CH_3 。

本發明之另一實施例係一化學式XIII或化學式XIIIA之化合物，其中， R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{6a} ，及 R^{6b} 係H。

本發明之另一實施例係一選自實施例1-71、74-120，及124-171之化合物；及其藥學上可接受之鹽。

本發明之另一實施例係一選自如下之第X表所示之化合物之化合物；及其藥學上可接受之鹽。

本發明之另一實施例係一治療或預防哺乳動物之一選自急性神經及精神病異常；中風；腦缺血；脊髓創傷；認知缺陷，包含輕微認知缺陷；頭部創傷；週產期缺氧；心跳停止；低血糖神經元損傷；失智症；阿茲罕默氏症；亨廷頓舞蹈症；肌萎縮性側索硬化症；眼睛損傷；視網膜病；認知異常；特發性及藥物誘發之巴金森氏症；與肌肉痙攣(包含震動)有關之肌肉痙攣及異常；癲癇；驚厥；偏頭痛；尿失禁；物質耐受性；物質戒斷；神經病；精神分裂症；與精神分裂症有關之負向症候群；自閉症，包含自閉症系列異常；雙向障礙；憂鬱症，不受限地包含重鬱症及抗治療之憂鬱症；與憂鬱症有關之認知缺陷；與癌症治療有關

之認知缺陷；焦慮症；心情異常；發炎異常；敗血症；肝硬化；與免疫反應逃脫有關之癌症及/或腫瘤；三叉神經痛；聽力喪失；耳鳴；眼睛黃斑點退化；嘔吐；腦水腫；疼痛；遲發性不自主運動；睡眠異常；注意缺陷/多動症異常；注意缺陷異常；包含以注意及/或認知缺陷為症候之異常；及行為規範異常之所組成族群之狀況之方法，包含投用一選自(3S)-3-胺基-7-溴-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、(3R)-3-胺基-7-溴-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、外消旋-3-胺基-7-溴-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、外消旋-3-胺基-8-氯-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、外消旋-3-胺基-7-氯-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、外消旋-3-胺基-6-氯-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、外消旋-3-胺基-5-氯-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、外消旋-3-胺基-6-溴-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、外消旋-3-胺基-6-氯-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、外消旋-3-胺基-1-羥基-4-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、(3S)-3-胺基-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，或(3R)-3-胺基-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮之化合物，或一化學式X之化合物。

本發明之另一實施例係一種治療或預防哺乳動物之一選自失智症；阿茲罕默氏症之認知缺陷症候群；阿茲罕默氏症之注意缺陷症候群；多梗死性失智症；酒精性失智症或其它與藥物有關之失智症、與顱內腫瘤或腦部創傷有關之失智症、與亨廷頓氏症或巴金森氏症有關之失智症，或

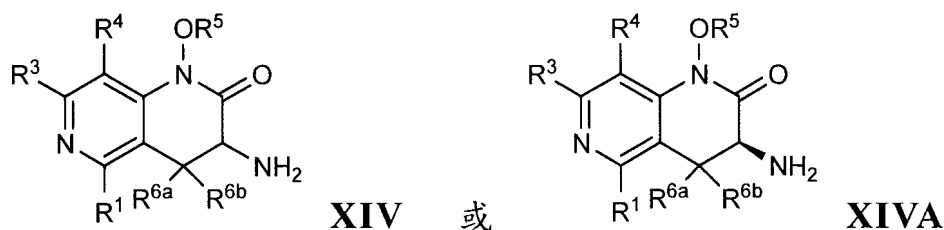
與AIDS有關之失智症；譫妄；失憶異常；創傷後壓力異常；智能不足；學習異常(例如，閱讀異常、數學障礙，或書寫表達異常)；注意缺陷/多動症；與年紀有關之認知下降；與精神病有關之認知缺陷；或與精神分裂症有關之認知缺陷所組成族群之狀況之方法，包含投用一選自(3S)-3-胺基-7-溴-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、(3R)-3-胺基-7-溴-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、外消旋-3-胺基-7-溴-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、外消旋-3-胺基-8-氯-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、外消旋-3-胺基-7-氯-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、外消旋-3-胺基-7-氟-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、外消旋-3-胺基-6-氯-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、外消旋-3-胺基-5-氯-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、外消旋-3-胺基-6-溴-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、外消旋-3-胺基-6-氟-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、外消旋-3-胺基-1-羥基-4-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、(3S)-3-胺基-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，或(3R)-3-胺基-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮之化合物，或一化學式X之化合物。

本發明之另一實施例係一種治療或預防哺乳動物之一選自急性神經及精神病異常；中風；腦缺血；脊髓創傷；認知缺陷，包含輕微認知缺陷；頭部創傷；週產期缺氧；心跳停止；低血糖神經元損傷；失智症；阿茲罕默氏症；亨廷頓舞蹈症；肌萎縮性側索硬化症；眼睛損傷；視網膜病；認知異常；特發性及藥物誘發之巴金森氏症；與肌肉

痙攣(包含震動)有關之肌肉痙攣及異常；癲癇；驚厥；偏頭痛；尿失禁；物質耐受性；物質戒斷；精神病；精神分裂症；與精神分裂症有關之負向症候群；自閉症，包含自閉症系列異常；雙向障礙；憂鬱症，不受限地包含重鬱症及抗治療之憂鬱症；與憂鬱症有關之認知缺陷；與癌症治療有關之認知缺陷；焦慮症；心情異常；發炎異常；敗血症；肝硬化；與免疫反應逃脫有關之癌症及/或腫瘤；三叉神經痛；聽力喪失；耳鳴；眼睛黃斑點退化；嘔吐；腦水腫；疼痛；遲發性不自主運動；睡眠異常；注意缺陷/多動症異常；注意缺陷異常；包含以注意及/或認知缺陷為症候之異常；及行為規範異常之所組成族群之狀況之方法，包含投用一化學式 X之方法。

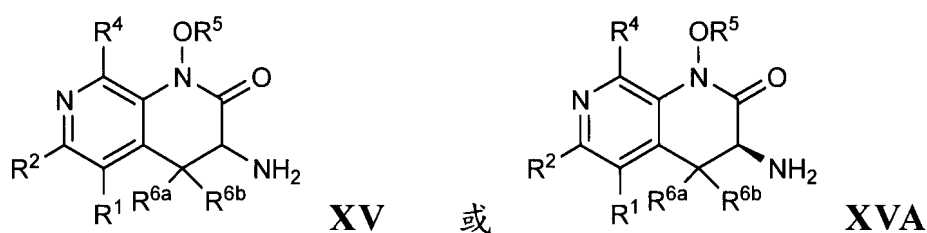
本發明之另一實施例係一種治療或預防哺乳動物之一選自失智症；阿茲罕默氏症之認知缺陷症候群；阿茲罕默氏症之注意缺陷症候群；多梗死性失智症；酒精性失智症或其它與藥物有關之失智症、與顱內腫瘤或腦部創傷有關之失智症、與亨廷頓氏症或巴金森氏症有關之失智症，或與AIDS有關之失智症；譫妄；失憶異常；創傷後壓力異常；智能不足；學習異常(例如，閱讀異常、數學障礙，或書寫表達異常)；注意缺陷/多動症；與年紀有關之認知下降；與精神病有關之認知缺陷；或與精神分裂症有關之認知缺陷所組成族群之狀況之方法，包含投用一化學式X之化合物。

本發明之另一實施例係一化學式XIV或化學式XIVA之化合物，其個別係一化學式X或化學式XA之化合物：



其中， R^1 係H、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基，或環丙基； R^{6a} 及 R^{6b} 之一者係H，且另一者係H、甲基、氟甲基、氟，或甲氧基；且 R^3 、 R^4 ，及 R^5 係如上對於化學式X或化學式XA所定義。

本發明之另一實施例係一化學式XV或化學式XVA之化合物，其個別係一化學式X或化學式XA之化合物：



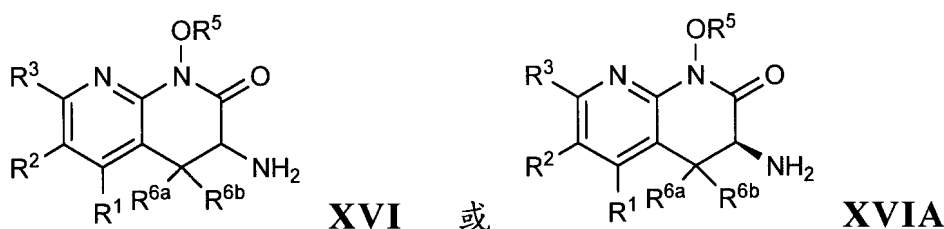
其中， R^1 係H、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基，或環丙基； R^{6a} 及 R^{6b} 之一者係H，且另一者係H、甲基、氟甲基、氟，或甲氧基；且 R^2 、 R^4 ，及 R^5 係如上對於化學式X或化學式XA所定義。

本發明之另一實施例係一化學式XV或化學式XVA之化合物，其中， R^1 係H、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基，或環丙基； R^{6a} 及 R^{6b} 之一者係H，且另一者係H、甲基、氟甲基、氟，或甲氧基；且 R^2 、 R^4 ，及 R^5 係如上對於化學式X或化學式XA所定義。

本發明之另一實施例係一化學式XV或化學式XVA之

化合物，其中， R^1 及 R^4 係H； R^2 係芳基烷基(其係苯甲基)、芳基氧(其係苯氧基)，或雜芳基氧，其中，該芳基或雜芳基可以一或多個選自羥基、胺基、鹵基、烷基、鹵基烷基、CN、烷氧基、鹵基烷氧基、烷基胺基，及胺基烷基之取代基取代。

本發明之另一實施例係一化學式XVI或化學式XVIIA之化合物，其個別係一化學式X或化學式XA之化合物：



其中， R^1 係H、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基，或環丙基； R^{6a} 及 R^{6b} 之一者係H，且另一者係H、甲基、氟甲基、氟，或甲氧基；且其中， R^2 、 R^3 ，及 R^5 係如上對於化學式X或化學式XA所定義。

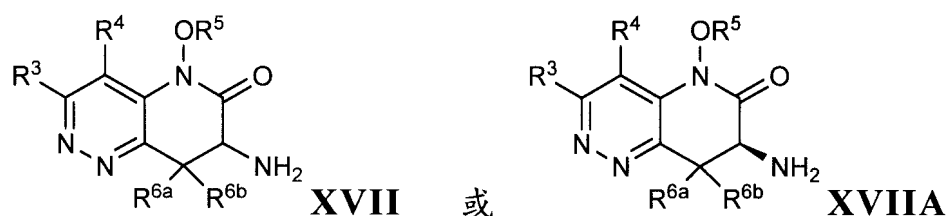
本發明之另一實施例係一化學式XVI或化學式XVIIA之化合物，其中， R^1 係H、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基，或環丙基； R^{6a} 及 R^{6b} 之一者係H，且另一者係H、甲基、氟甲基、氟，或甲氧基；且其中， R^2 、 R^3 ，及 R^5 係如上對於化學式X或化學式XA所定義。

本發明之另一實施例係一化學式XVI或化學式XVIIA之化合物，其中， R^2 係芳基烷基(其係苯甲基)或芳基氧，其中，該芳基可以一或多個選自羥基、胺基、鹵基、烷基、鹵基烷基、CN、烷氧基、鹵基烷氧基、烷基胺基，及胺基烷基

之取代基取代；且 R^3 係H或烷基。

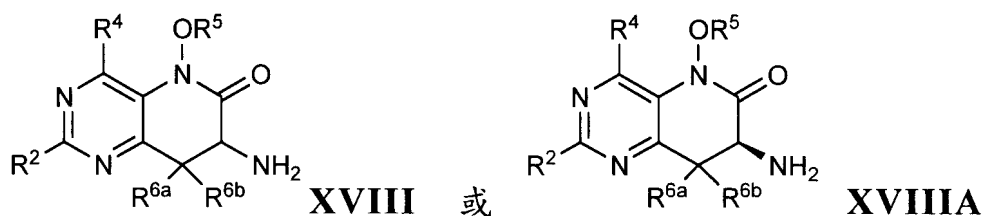
本發明之另一實施例係一化學式XVI或化學式XVIIA之化合物，其中， R^2 係芳基烷基(其係苯甲基)或芳基氧(其係苯氧基)，其中，該芳基可以一或多個選自羥基、胺基、鹵基、烷基、鹵基烷基、CN、烷氧基、鹵基烷氧基、烷基胺基，及胺基烷基之取代基取代；且 R^3 係H或甲基。

於本發明之一實施例係一化學式XVII或化學式XVIIIA之化合物，其個別係一化學式X或化學式XA之化合物：



其中， R^{6a} 及 R^{6b} 之一者係H，且另一者係H、甲基、氟甲基、氟，或甲氧基；且 R^3 、 R^4 ，及 R^5 係如上對於化學式X或化學式XA所定義。

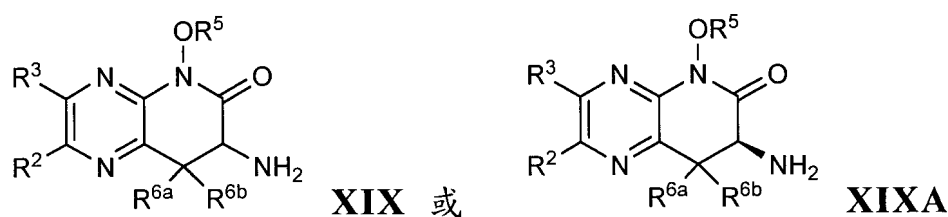
本發明之另一實施例係一化學式XVIII或化學式XVIII A之化合物，其個別係一化學式X或化學式XA之化合物：



其中， R^{6a} 及 R^{6b} 之一者係H，且另一者係H、甲基、氟甲基、氟，或甲氧基；且 R^2 、 R^4 ，及 R^5 係如上對於化學式X或化學式XA所定義。

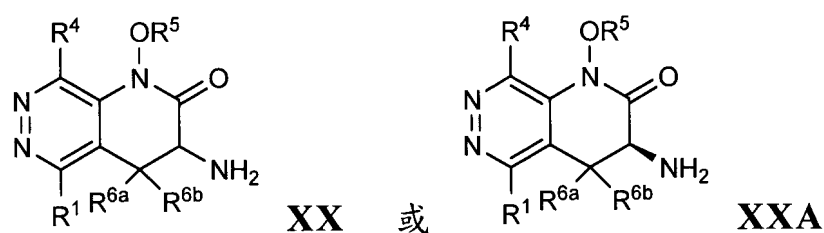
本發明之另一實施例係一化學式XIX或化學式XIXA之

化合物，其個別係一化學式X或化學式XA之化合物：



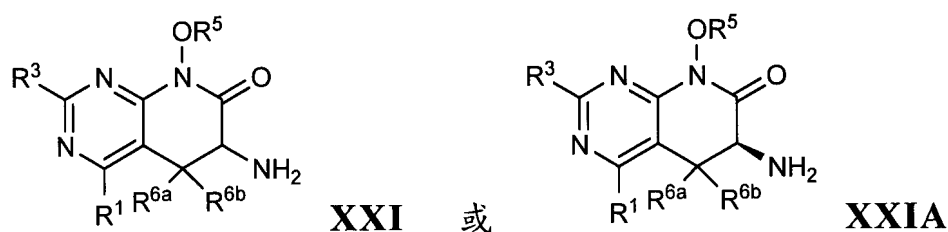
其中， R^{6a} 及 R^{6b} 之一者係H，且另一者係H、甲基、氟甲基、氟，或甲氧基；且 R^2 、 R^3 ，及 R^5 係如上對於化學式X或化學式XA所定義。

本發明之另一實施例係一化學式XX或化學式XXA之化合物，其個別係一化學式X或化學式XA之化合物：



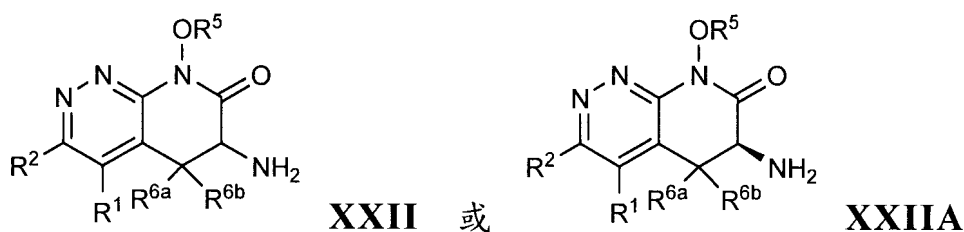
其中， R^1 係H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基，或環丙基； R^{6a} 及 R^{6b} 之一者係H，且另一者係H、甲基、氟甲基、氟，或甲氧基；且 R^4 及 R^5 係如上對於化學式X或化學式XA所定義。

本發明之另一實施例係一化學式XXI或化學式XXIA之化合物，其個別係一化學式X或XA之化合物：



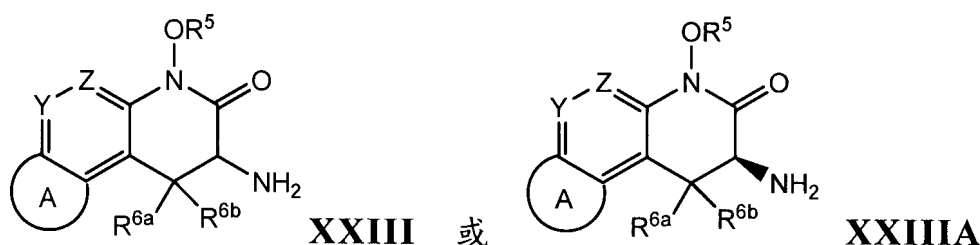
其中， R^1 係H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基，或環丙基； R^{6a} 及 R^{6b} 之一者係H，且另一者係H、甲基、氟甲基、氟，或甲氧基；且 R^3 及 R^5 係如上對於化學式X或化學式XA所定義。

本發明之另一實施例係一化學式XXII或化學式XXIIA之化合物，其個別係一化學式X或化學式XA之化合物：



其中， R^1 係H、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基，或環丙基； R^{6a} 及 R^{6b} 之一者係H，且另一者係H、甲基、氟甲基、氟，或甲氧基；且 R^2 及 R^5 係如上對於化學式X或化學式XA所定義。

本發明之另一實施例係一化學式XXIII或化學式XXIIIA之化合物，其個別係一化學式X或XA之化合物：

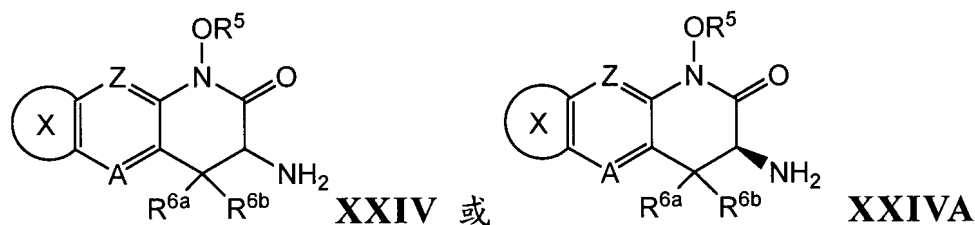


其中，環取代基A係一以 R^1 及 R^2 取代之5或6個成員之芳香族、含N之雜芳香族，或含O之雜環烷基環取代基； R^1 係H、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基，或環丙基；且 R^2 、Y、Z、 R^5 、 R^{6a} ，及 R^{6b} 係如上對於化學式X或化學式XA所定義。

本發明之另一實施例係一化學式XXIII或化學式XXIIIA之化合物，其中，環取代基A係選自如下之第A表中所示之取代基之族群；其中，A係以 R^1 及 R^2 取代；且其中， R^1 及 R^2 個別係對於化學式XXIII或化學式XXIIIA所定義般。

第A表

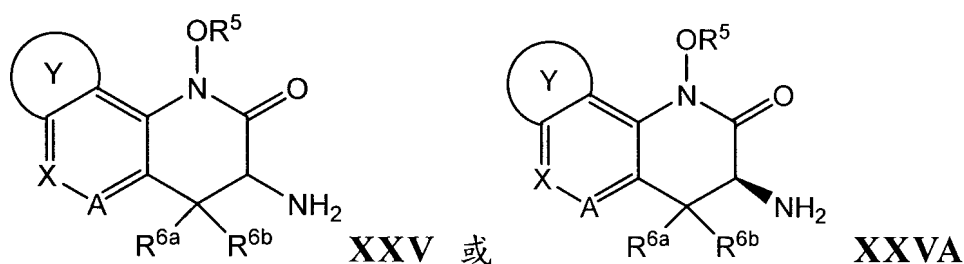
本發明之另一實施例係一化學式XXIV或化學式XXIVA之化合物，其個別係一化學式X或化學式XA之化合物：



其中，環取代基X係一以 R^2 及 R^3 取代之5或6個成員之芳香族、含N之雜芳香族，或含O之雜環烷基環取代基； R^1 (即，當A係 CR^1)係H、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基，或環丙基；且 R^2 、 R^3 、A、Z、 R^5 、 R^{6a} ，及 R^{6b} 係如上對於化學式X或化學式XA所定義。

本發明之另一實施例係一化學式XXIV或化學式XXIVA之化合物，其中，環取代基X係選自如上第A表中所示取代基之族群；其中，環取代基X係以 R^2 及 R^3 取代；且其中， R^2 及 R^3 係如對於化學式XXIV所定義。

本發明之另一實施例係一化學式XXV或化學式XXVA之化合物，其個別係一化學式X或化學式XA之化合物：



其中，環取代基Y係以 R^3 及 R^4 取代之5或6個成員之芳香族、含N之雜芳香族，或含O之雜環烷基環取代基； R^1 (即，當A係 CR^1)係H、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基，或環丙基；且 R^3 、 R^4 、A、X、 R^5 、 R^{6a} ，及 R^{6b} 係如上對於化學式X或化學式XA所定義。

本發明之另一實施例係一化學式XXV或化學式XXVA之化合物，其中，環取代基Y係選自如上第A表中所示之取代基之族群；其中，該環取代基Y係以 R^3 及 R^4 取代；且其中， R^3 及 R^4 係如對於化學式XXV所定義。

當 R^5 係H時之化學式X之化合物或與其有關之化合物可於KAT II酶內與5-磷酸吡哆醛(亦稱為PLP及/或維他命B6)形成席夫(Schiff)鹼，以抑制犬尿喹啉酸之形成。其它PLP依賴性酶之文獻報導(R. B. Silverman等人，*J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 2256)亦證實起始形成之抑制劑-PLP席夫鹼可進行鹼誘發之互變異構化成異構之酮亞胺，其可進一步異構化成芳香族化之抑制劑-PLP加成物。本發明之另一實施例係如此間定義之化學式X之化合物與5-磷酸吡哆醛間形成之一席夫鹼，或其以鹼促進之異構化產物。

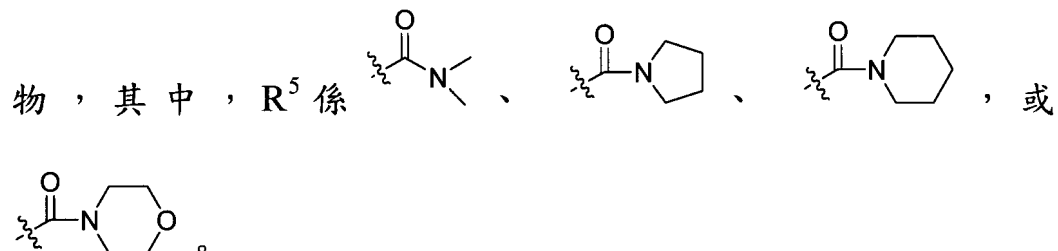
本發明之另一實施例係如此間定義之化學式X之化合物與5-磷酸吡哆醛間形成之一席夫鹼，或其以鹼促進之異構化產物，其中，該席夫鹼係於活體內形成。

本身具有極少或無藥理活性之前驅藥當投用於身體內或其上時，被轉化成具有所欲活性之化學式X之化合物。

本發明之另一實施例係一化學式X或化學式XA之化合物，其中， R^1 係H、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基，或環丙基； R^5 係 $C(=O)R^9$ 、 $C(=O)OR^9$ 、 $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$ ，或 $(CH_2)R^{10}$ ；且 R^{11} 係甲基。

本發明之另一實施例係一化學式X或化學式XA之化合物，其中， R^5 係 $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$ 。

本發明之另一實施例係一化學式X或化學式XA之化合物，其中， R^5 係



本發明之另一實施例係一選自實施例72、73，及121-123之化合物；及其藥學上可接受之鹽。

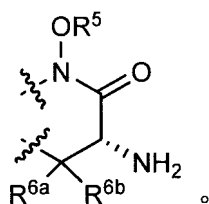
本發明之另一實施例係(3S)-3-胺基-1-[(二甲基氨基甲醯基)氧]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(見實施例73)；及其藥學上可接受之鹽。

本發明之另一實施例係一選自如下之第Y表所示之化合物之化合物，及其藥學上可接受之鹽。

本發明之另一實施例係一選自如下之第Z表所示之化

合物之化合物，及其藥學上可接受之鹽。

本發明之另一實施例係一化學式XIB、化學式XIIB、化學式XIIIB、化學式XIVB、化學式XVB、化學式XVIB、化學式XVIIB、化學式XVIIIB、化學式XXIB、化學式XXIIB、化學式XXIIIB、化學式XXIVB，或化學式XXVB之化合物，其個別係一化學式XIA、化學式XIIA、化學式XIIIA、化學式XIVA、化學式XVA、化學式XVIA、化學式XVIIA、化學式XVIIIA、化學式XXIA、化學式XXIIA、化學式XXIIIA、化學式XXIVA，或化學式XXVA之化合物，其中，此分子之右側具有下列立體化學：



除非其它特定外，為了簡潔，此間任何提及化學式X之化合物者需包含提及本發明任何化合物者，包含化學式X、XA、XI、XIA、XII、XIIA、XIII、XIIIA、XIV、XIVA、XV、XVA、XVI、XVIA、XVII、XVIIA、XVIII、XVIIIA、XXI、XXIA、XXII、XXIIA、XXIII、XXIIIA、XXIV、XXIVA、XXV，或XXVA之任何化合物，且未特別提及每一化學式。

除非其它特定外，於化學式X、XA、XI、XIA、XII、XIIA、XII'、XIIA'、XIII、XIIIA、XIV、XIVA、XV、XVA、XVI、XVIA、XVII、XVIIA、XVIII、XVIIIA、XIX、XIXA、XX、XXA、XXI、XXIA、XXII、XXIIA、XXIII、XXIIIA、XXIV、XXIVA、XXV，或XXVA中未述及之任何變數會具

有化學式X中提供之定義。再者，除非其它特定外，提及此間揭露之任何化學式之化合物亦需包含其藥學上可接受之鹽。

縮寫及定義

"烷基"一辭係指一含有一至二十個碳原子之線性或分支鏈之飽和烴基取代基(即，一自烴藉由移除一氫而形成之取代基)；於一實施例係一至十二個碳原子；於另一實施例係一至十個碳原子；於另一實施例係一至六個碳原子；且於另一實施例係一至四個碳原子。此等取代基之例子包含甲基、乙基、丙基(包含正丙基及異丙基)、丁基(包含正丁基、異丁基、第二丁基，及第三丁基)、戊基、異戊基、己基等。

"烯基"係指一具有至少一碳-碳雙鍵之脂族烴，包含具有至少一碳-碳雙鍵之直鏈、分支鏈或環狀基團。於一實施例，烯基基團具有2至20個碳原子(一數值範圍；例如，"2-20"，於此被述及時，其係意指於烯基基團之情況時，此基團可含有2個碳原子，3個碳原子等，至最高達及包含20個碳原子)。於另一實施例，此係一具有2至10個碳原子之中等尺寸之烯基。例如，於此使用時，"(C₂-C₆)烯基"一辭係意指2至6個碳原子之直鏈或分支之鏈之不飽和基，不受限地包含乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、異丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基等；選擇性地以1至5個如上定義之取代基取代，諸如，氟、氯、三氟甲基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₆-C₁₀)芳基氧、三氟甲氧基、二氟甲氧基，或(C₁-C₆)

烷基。當本發明之化合物含有一(C₂-C₆)烯基基團，此化合物可以純E(對面)型式、純Z(共同)型式，或其等之任何混合物存在。

"炔基"係指一具有至少一碳-碳三鍵之脂族烴，包含具有至少一碳-碳三鍵之直鏈、分支鏈或環狀之基團。於一實施例，炔基基團具有2至20個碳原子(當一數值範圍；例如，"2-20"，於此被述及，其意指於炔基基團之情況，此基團可含有2個碳原子、3個碳原子等至最高達且包含20個碳原子)。於另一實施例，其係一具2至10個碳原子之中等尺寸炔基。於另一實施例，其係具有2至6個碳原子之較低炔基。例如，於此使用時，"(C₂-C₆)炔基"一辭於此用以意指具有2至6個碳原子及一個三鍵之如上定義般之直或分支之烴鏈炔基。

"環烷基"一辭係指一藉由自一飽和碳環狀分子移除一氫而獲得且具有三至十四個碳原子之碳環狀取代基。於一實施例，環烷基取代基具有三至十個碳原子。環烷基之例子包含環丙基、環丁基、環戊基，及環己基。

"環烷基"一辭亦包含與一 C₆-C₁₀芳香族環或一5-10個成員之雜芳香族環稠合之取代基，其中，一作為取代基之具有此一稠合環烷基基團之基團係與環烷基基團之一碳原子結合。當此一稠合之環烷基基團以一或多個取代基取代，除非其它特定外，此一或多個取代基每一者係與環烷基基團之一碳原子結合。稠合之C₆-C₁₀芳香族環或5-10個成員之雜芳香族環 可選擇性地以鹵素、C₁-C₆烷基、C₃-C₁₀

環烷基，或=O取代。環烷基可為單一環，其典型上含有3至6個環原子。例子包含環丙基、環丁基、環戊基，及環己基。另外，2或3個環可稠合在一起，諸如，二環癸基及十氫萘基。

"芳基"一辭係指一含有一個環或二或三個稠合環之芳香族取代基。芳基取代基可具有六至十八個碳原子。舉例而言，芳基取代基可具有六至十四個碳原子。"芳基"一辭可指諸如苯基、萘基，及蒽基之取代基。"芳基"一辭亦包含與一C₄-C₁₀碳環狀環(諸如，C₅-或C₆-碳環狀環)，或與一4-10個成員之雜環狀環稠合之諸如苯基、萘基及蒽基之取代基，其中，一作為一取代基之具有此一稠合芳基基團之基團係與芳基基團之一芳香族碳結合。當此一稠合芳基基團以一或多個取代基取代，除非其它特定外，此一或多個取代基每一者係與稠合之芳基基團之一芳香族碳結合。稠合之C₄-C₁₀碳環狀或4-10個成員之雜環狀之環可選擇性地以鹵素、C₁-C₆烷基、C₃-C₁₀環烷基，或=O取代。芳基基團之例子因此包含苯基、萘基、四氫萘基(亦稱為“四氫化萘基”)、茛基、異茛基、二氫茛基、蒽基、菲基，及苯并萘基(亦稱為“芴基”)。

“芳烷基”或“芳基烷基”一辭係指以一如此間定義之芳基取代基取代之如此間定義之烷基取代基。芳烷基取代基可具有7至24個碳原子。芳烷基基團之例子包含苯甲基(即，苯基甲基)、苯基乙基、茛基甲基，及萘基乙基。

於某些例子，於一烴基取代基(即，烷基、烯基、環烷

基、環烯基、芳基等)內之碳原子數係以字首“C_x-C_y”或“C_{x-y},”指示,其中,x係最小且y係取代基內之最大碳原子數。因此,例如,“C₁-C₆烷基及“C₁₋₆烷基”皆指一含有1至6個碳原子之烷基取代基。進一步例示,C₃-C₆環烷基及C₃₋₆環烷基係指含有3至6個碳環原子之飽和環烷基。

於某些例子,一含有一或多個雜原子之環狀取代基(即,雜芳基或雜環烷基)內之碳數係以字首“X-Y個成員”指示,其中,x係最小,且y係形成此取代基之環狀部份之最大原子數。因此,例如,5-8個成員之雜環烷基係指一於雜環烷基之環狀部份內含有5至8個原子(包含一或更多之雜原子)之雜環烷基。

“羥基”或“羥”一辭係指-OH。當與另外之用辭結合使用時,字首“羥基”係指此字首附接之取代基係以一或多個羥基取代基取代。載負一與一或多個羥基取代基附接之碳之化合物包含,例如,醇、烯醇,及酚。

“羥基烷基”一辭係指一以至少一羥基取代基取代之烷基。羥基烷基之例子包含羥基甲基、羥基乙基、羥基丙基,及羥基丁基。

“氰基”一辭(亦稱為“腈”)意指CN。

“羰基”一辭意指C(O)或C=O。

“胺基”一辭係指NH₂。

“烷基胺基”一辭係指一其中至少一烷基鏈係與胺基之氮鍵結以替代一氫原子之胺基基團。烷基胺基取代基之例子包含單烷基胺基,諸如,甲基胺基(以化學式NH(CH₃)例

示)，及二烷基胺基，諸如，二甲基胺基(以化學式 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 例示)。

“鹵素”一辭係指氟(其可以F描述)、氯(其可以Cl描述)、溴(其可以Br描述)，或碘(其可以I描述)。於一實施例，鹵素係氯。於另一實施例，鹵素係氟。於另一實施例，鹵素係溴。

字首“鹵基”指示與此字首附接之取代基係以一或多個獨立地選自鹵素 取代基取代。例如，鹵基烷基係指一以至少一鹵素取代基取代之烷基。若多於一個氫以鹵素取代，此等鹵素可相同或相異。鹵基烷基之例子包含氯甲基、二氯甲基、二氯氯甲基、二氯氟甲基、三氯甲基、1-溴乙基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、2,2,2-三氯乙基、二氯乙基、五氯乙基、二氯丙基、二氯丙基，及七氯丙基。進一步例示，“鹵基烷氧基”係指一以至少一鹵素取代基取代之烷氧基。鹵基烷氧基取代基之例子包含氯甲氧基、1-溴乙氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基、三氯甲氧基(亦稱為“全氯甲基氧”)，及2,2,2-三氯乙氧基。需瞭解若一取代基係以多於一鹵素 取代基取代，此等鹵素取代基可為相同或相異(除非其它陳述外)。

“氧基”一辭係指 $=\text{O}$ 。

“烷氧基”一辭係指一與一氧連接之烷基，其亦可以 $-\text{OR}$ 表示，其中，R表示烷基基團。烷氧基之例子包含甲氧基、乙氧基、丙氧基，及丁氧基。

“環烷基氧”一辭係指一與一氧連接之環烷基，其亦可

以-OR表示，其中，R表示環烷基基團。環烷基氧之例子包含環丙基氧、環丁基氧，及環苯基氧。

“雜環烷基”一辭係指一藉由自一含有總數係4至14個環原子之飽和或部份飽和之環結構移除一氫而獲得之取代基。此等環原子之至少一者係一通當選自氧、氮，或硫之雜原子。雜環烷基另外可包含2或3個稠合在一起之環，其中，至少一此環含有一作為一環原子之雜原子(即，氮、氧，或硫)。於一具有一雜環烷基取代基之基團，與此基團結合之雜環烷基取代基之環原子可為此至少一雜原子，或其可為一環碳原子，其中，此環碳原子可於與此至少一雜原子相同環內，或其中，此環碳原子可於與此至少一雜原子不同之環內。相似地，若雜環烷基取代基以一基團或取代基取代，此基團或取代基可與此至少一雜原子結合，或其可與一環碳原子結合，其中，此環碳原子可於與此至少一雜原子相同之環內，或其中，此環碳原子可於與此至少一雜原子不同之環內。

“雜環烷基”一辭亦包含與一 C_6 - C_{10} 芳香族環或一5-10個成員之雜芳香族環稠合之取代基，其中，一作為一取代基之具有此一稠合雜環烷基基團之基團係與雜環烷基基團之一雜原子或雜環烷基基團之一碳原子結合。當此一稠合雜環烷基基團以一或多個取代基取代，除非其它特定外，此一或多個取代基每一者係與雜環烷基基團之一雜原子或雜環烷基基團之一碳原子結合。稠合之 C_6 - C_{10} 芳香族環或5-10個成員之雜芳香族環可選擇性地以鹵素、 C_1 - C_6 烷基、

C_3 - C_{10} 環烷基、 C_1 - C_6 烷氧基，或=O取代。

“雜環烷基氧”一辭係指一與氧連接之雜環烷基，其亦可以-OR表示，其中，R表示雜環烷基基團。雜環烷基氧之例子包含氧雜環丁基氧(諸如，氧雜環丁-3-基氧)、四氫呋喃基氧(諸如，四氫呋喃-3-基氧)，及四氫吡喃基氧(諸如，四氫-2H-吡喃-4-基氧或四氫-2H-吡喃-3-基氧)。

“雜芳基”一辭係指一含有5至14個環原子之芳香族環結構，其中，此等環原子之至少一者係雜原子(即，氧、氮，或硫)，且剩餘之環原子係獨立地選自碳、氧、氮，及硫所組成之族群。一雜芳基可為單一環或2或3個稠合之環。雜芳基取代基之例子包含6個成員之環取代基，諸如，吡啶基、吡嗪基、嘧啶基，及噻吩基；5個成員之環取代基，諸如，三唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-，或1,3,4-噁二唑基，及異噻唑基；6-/5個成員之稠合環取代基，諸如，苯并噻呋喃基、異苯并噻呋喃基、苯并異噁唑基、苯并噁唑基，及嘌呤基；及6-/6-個成員之稠合環，諸如，喹啉基、異喹啉基、噌吖基、喹唑啉基，及1,4-苯并噁吖基。於具有一雜芳基取代基之基團，與此基團結合之雜芳基取代基之環原子可為此至少一雜原子，或其可為一環碳原子，其中，環碳原子可與此至少一雜原子於相同環，或其中此環碳原子可與此至少一雜原子於不同之環。相似地，若雜芳基取代基以一基團或取代基取代，此基團或取代基可與此至少一雜原子結合，或其可與一環碳原子結合，其中，此環碳原

子係與此至少一雜原子於相同環，或其中，此環碳原子可與此至少一雜原子於不同之環。“雜芳基”一辭亦包含吡啶基N-氧化物及含有一吡啶N-氧化物環之基團。

單環雜芳基之例子包含呋喃基、噻吩苯基(亦稱為“噻呋喃基”)、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、噁二唑基[包含1,2,4-噁二唑基(亦稱為“唑肱基”)、1,2,5-噁二唑基(亦稱為“呋吡基”)，或1,3,4-噁二唑基]、噁三唑基(包含1,2,3,4-噁三唑基或1,2,3,5-噁三唑基)、吡啶基(亦稱為“吡基”)、二吡基[包含噻吡基(亦稱為“1,2-二吡基”)、噻啶基(亦稱為“1,3-二吡基”或“噻啶基”)，或吡吡基(亦稱為“1,4-二吡基”)]，及三吡基[包含s-三吡基(亦稱為“1,3,5-三吡基”)、as-三吡基(亦稱為1,2,4-三吡基)，及v-三吡基(亦稱為“1,2,3-三吡基”)]。

2-稠合-環雜芳基之例子包含吲哚基、吡啶基、嘌呤基、萘啶基、吡啶并吡啶基(包含吡啶并[3,4-b]-吡啶基、吡啶并[3,2-b]吡啶基，或吡啶并[4,3-b]吡啶基)，及喹啶基、吲哚基、異吲哚基、異吲唑基、酞吡基、喹噁啉基、吡啶基、苯并噁唑基、吲哚基、鄰氨基苯甲醯基、苯并噁二唑基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并噻吩基、異苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、苯并噁基，及苯并異噁基。

3-稠合-環 雜芳基或雜環烷基之例子包含5,6-二氫-4H-咪唑并[4,5,1-ij]噻啉、4,5-二氫咪唑并[4,5,1-hi]吲哚、

4,5,6,7-四氫咪唑并[4,5,1-jk][1]苯并氮雜呋，及二苯并呋喃基。

稠合環雜芳基之其它例子包含苯并稠合雜芳基，諸如，吡啶基、異吡啶基(亦稱為“異苯并吡啶基”或“假異吡啶基”)、苯并吡啶基[包含喹啉基(亦稱為“1-苯并吡啶基”)或異喹啉基(亦稱為“2-苯并吡啶基”)]、酞吡啶基、喹啉基、喹啉基、苯并二吡啶基[包含噌啉基(亦稱為“1,2-苯并二吡啶基”)或喹啉基(亦稱為“1,3-苯并二吡啶基”)]、苯并呋喃基、吡啶基(亦稱為“苯并異呋喃基”)、苯并呋喃二基、苯并呋喃基(亦稱為“香豆酮基”)、異苯并呋喃基、苯并噻吩基(亦稱為“苯并噻吩基”、“噻吩基”，或“苯并噻呋喃基”)、異苯并噻吩基(亦稱為“異苯并噻吩基”、“異噻吩基”，或“異苯并噻呋喃基”)、苯并噻吩基、苯并噻二基、苯并咪唑基、苯并三基、苯并呋喃基、苯并異呋喃基(包含1,2-苯并異呋喃基或1,4-苯并異呋喃基)、呋喃基，及吡啶基。

“雜芳基”一辭亦包含與一 C_4 - C_{10} 碳環狀之環(諸如，一 C_5 或 C_6 碳環狀之環，或一4-10個成員之雜環狀之環)稠合之諸如吡啶基及喹啉基之取代基，其中，一作為一取代基之具有此一稠合芳基基團之基團係與雜芳基基團之一芳香族碳或與雜芳基基團之一雜原子結合。當此一稠合雜芳基基團以一或多個取代基取代，除非其它特定外，此一或多個取代基每一者係與雜芳基基團之一芳香族碳或與雜芳基基團之一雜原子結合。稠合之 C_4 - C_{10} 碳環狀或4-10個成員之雜環狀之環可選擇性地以鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基，

或=O取代。

雜芳基及雜環烷基之另外例子包含：3-1H-苯并咪唑-2-酮、(1-取代)-2-氧-苯并咪唑-3-基、2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫吡喃基、3-四氫吡喃基、4-四氫吡喃基、[1,3]-二氧戊環基、[1,3]-二噻烷基、[1,3]-二噁烷基、2-四氫噻吩基、3-四氫噻吩基、2-嗎啉基、3-嗎啉基、4-嗎啉基、2-噻嗎啉基、3-噻嗎啉基、4-噻嗎啉基、1-吡咯烷基、2-吡咯烷基、3-吡咯烷基、1-哌啶基、2-哌啶基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、4-噻唑烷基、2H-咪唑-2-酮、1-苯并吡咯酮基、苯并噁烷基、苯并[1,3]戴奧辛、苯并[1,4]戴奧辛、苯并吡咯烷基、苯并哌啶基、苯并氧環戊基、苯并噻烷基、4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶、苯并噻烷基、吡咯烷基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫吡喃基、四氫噻吡喃基、哌啶基、嗎啉基、噻嗎啉基、噻烷基、哌啶基、氮雜丁烷基、氧雜環丁烷基、硫雜環丁烷基、均哌啶基、氧雜環庚烷基、硫雜環庚烷基、氧氮雜環庚烷基、二氮雜環庚烷基、硫氮雜環庚烷基、1,2,3,6-四氫吡啶基、2-吡咯烷基、3-吡咯烷基、吲哚基、2H-哌喃基、4H-哌喃基、二噁烷基、1,3-二氧戊環基、吡唑基、二噻烷基、二噻茂烷基、二氫吡喃基、二氫噻吩基、二氫呋喃基、吡唑基、咪唑基、咪唑基、咪唑基、3-氮雜二環[3.1.0]己基、3-氮雜二環[4.1.0]庚基、3H-吲哚基、喹啶基、吡啶基、咪唑基、噻啶基、吡啶基、三唑基、吡啶基、四唑基、呋喃基、噻吩基、異噁唑基、噻唑基、噁唑基、異噻唑基、吡咯基、噻

啉基、異喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌吰基、吲唑基、吲哚基、酞哞基、噻哞基、三哞基、異吲哚基、喋啶基、喋呤基、喹二唑基、噻二唑基、呋呋基、苯并呋呋基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并喹唑基、噻唑啉基、噻喹啉基、蔡啶基，及呋喃并吡啶。自如下列示基團衍生之前述基團可為C-附接或N-附接，若此係可能。例如，一衍生自吡咯之基團可為吡咯-1-基(N-附接)或吡咯-3-基(C-附接)。再者，一自咪唑衍生之基團可為咪唑-1-基(N-附接)或咪唑-2-基(C-附接)。

若一取代基被描述為經“取代”，一非氫之取代基替代一與此取代基之碳、氧、硫或氮附接之氫。因此，例如，一經取代之烷基取代基係一烷基取代基，其中至少一非氫取代基係取代此烷基取代基上之一氫取代基。例示而言，單氟烷基係以一氟取代基取代之烷基，且二氟烷基係以二氟取代基取代之烷基。需瞭解若於一取代基上具有多於一取代，每一非氫取代基可為相同或相異(除非其它陳述外)。

若一取代基被描述為經“選擇性取代”，此取代基可為經取代或未經取代。若一取代基之一碳被描述為選擇性以一或多個列示之取代基取代，碳上之一或多個氫(至任何程度)可個別及/或一起以一獨立選擇之選擇性取代基替代。若一取代基之一氮被描述為選擇性以一或多個列示之取代基取代，此氮上之一或多個氫(至任何程度)每一者可以一獨立選擇之選擇性取代基替代。一例示之取代基可描述為-NR'R''，其中，R'及R''與和基等附接之氮原子一起可形

成一雜環狀之環。自R'及R''與和其附接之氮原子形成之雜環狀之環可為部份或完全飽和。於一實施例，此雜環狀之環係由4至7個原子組成。於另一實施例，此雜環狀之環係選自吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基，及噻唑基所組成之族群。

若一族群之取代基被統合地描述為選擇性以列示取代基之一或多者取代，此族群可包含：(1)不可經取代之取代基、(2) 未以選擇性之取代基取代之可經取代之取代基，及/或(3)以一或多個選擇性之取代基取代之可經取代之取代基。

若一取代基被描述為選擇性以最高達一特定數量之非氫取代基取代，此取代基可為(1)未經取代；或(2)以最高達此特定數量之非氫取代基或以最高達最大數量之於此取代基上之可取代位置之較少者取代。因此，例如，若一取代基被描述為一選擇性以最高達3個非氫之取代基取代之雜芳基，則具有少於3個可取代位置之任何雜芳基可選擇性以最高達與雜芳基具有之可取代位置一樣多之非氫取代基取代。例示而言，四唑基(其僅具有一可取代之位置)可選擇性以最高達一個非氫取代基取代。為進一步例示，若胺基之氮被描述為選擇性地以最高達2個非氫取代基取代，則若此胺基氮係一級氮，此氮會選擇性以最高達2個非氫取代基取代，而若此胺基氮係二級氮，此胺基氮會選擇性以最高僅1個非氫取代基取代。

與一多部份之取代基附接之字首僅應用於第一部份。

例示而言，“烷基環烷基”含有二部份：烷基及環烷基。因此，C₁-C₆烷基環烷基上之C₁-C₆字首意指此烷基環烷基之烷基部份含有1至6個碳原子；C₁-C₆字首不是描述環烷基部份。進一步例示，鹵基烷氧基烷基上之字首“鹵基”指示烷氧基烷基取代基之僅此烷氧基部份係以一或多個鹵素取代基取代。若鹵素取代僅可發生於烷基部份上，此取代基會描述為“烷氧基鹵基烷基”。若鹵素取代可發生於烷基部份及烷氧基部份，此取代基會被描述為“鹵基烷氧基鹵基烷基”。

若取代基被描述為“獨立地選”自一族群，每一取代基係與其它獨立地被選擇。因此，每一取代基可與其它取代基相同或相異。

於此使用時，“化學式X”一辭可被稱為“本發明之一化合物”或“本發明之多化合物”。此用辭亦定義為包含所有型式之化學式X之化合物，包含其水合物、溶劑合物、異構物、結晶及非結晶型式、同形體、多形體，及代謝物。

下列縮寫於此間被使用：

AIBN:	2,2'-偶氮雙異丁腈	mEq:	毫當量
APCI:	大氣壓化學離子化	mg:	毫克
BOC:	第三丁氧羰基	MHz:	兆赫
BOC ₂ O:	二碳酸二第三丁酯	min:	分鐘
br:	寬	mL:	毫升
CD ₃ OD:	氘化甲醇	μL:	微升
CDCl ₃ :	氘化氯仿	mmol:	毫莫耳
d:	二重態	MS:	質譜術
DCM:	二氯甲烷	N:	正

dd:	二重態之二重態	NaOEt:	乙氧化鈉
DMF:	N,N-二甲基甲醯胺	NBS:	N-溴琥珀醯亞胺
DMSO:	二甲基亞砜	NCS:	N-氯琥珀醯亞胺
DMSO-d ₆ :	氘化二甲基亞砜	NEt ₃ :	三乙基胺
Et ₂ O:	二乙基醚	NMR:	核磁共振
EtOAc:	乙酸乙酯	Pd(II)(OAc) ₂ :	乙酸鈰(II)
EtOH:	乙醇	ppm:	每百萬之份數
g:	克	psi:	每平方英吋之磅
h:	小時	Pt/C:	碳上之鉑
HPLC:	高性能液相色譜分析術	q:	四重態
J:	偶合常數	RT:	室溫
LCMS:	液相色譜分析術-質譜術	s:	單重態
m:	多重態	t:	三重態
M:	莫耳	-OTf:	CF ₃ SO ₃ -
mCPBA:	間-氯過氧苯甲酸	TFA:	三氟乙酸
MeCN:	乙腈	THF:	四氫呋喃
MeOH:	甲醇	TLC:	薄層色譜分析術

異構物

當一非對稱中心存在於一化學式X之化合物，其後稱為本發明之化合物，此化合物可以光學異構物(鏡像異構物)之型式存在。於一實施例，本發明包含鏡像異構物及混合物，包含化學式X之化合物之外消旋混合物。於另一實施例，對於含有多於一非對稱中心之化學式X之化合物，本發明包含非鏡像異構物型式(個別之非鏡像異構物及其混合

物)之化合物。當一化學式X之化合物含有一烯基基團或部份，幾何異構物會產生。

互變異構物型式

本發明包含互變異構物型式之化學式X之化合物，若結構異構物可經由一低能障壁相互轉換，互變異構物之異構現象(‘互變異構現象’)會發生。此可採用含有，例如，一亞胺基、酮基或肟基團之化學式X之化合物之質子互變異構現象之型式，或含有一芳香族部份之化合物內之所謂之價互變異構現象。其依循單一化合物可展現多於一型式之異構現象。固體及液體型式之互變異構物之各種比例係依分子上之各種不同取代基與用以隔離一化合物之特定結晶化技術而定。

鹽類

本發明之化合物可以自無機或有機酸衍生之鹽類型式使用。依特定化合物而定，一化合物之鹽由於一或多個之鹽之物理性質(諸如，於不同溫度及濕度之促進之藥學穩定性，或於水或油內之所欲可溶性)而可為有利。於某些例示，一化合物之鹽亦可作為化合物之隔離、純化，及/或解析之助劑。

若一鹽欲被投用至一患者(與，例如，用於試管內之內容相反)，此鹽較佳係藥學上可接受。"藥學上可接受之鹽"一辭係指藉由使一化學式X之化合物與其陰離子一般被認為適於人類消耗之酸或其陽離子一般被認為適於人類消耗之鹼組合而製備之鹽。藥學上可接受之鹽係特別有用於作

為本發明方法之產物，因為其相較於母化合物之較大水溶性。對於藥物用途，本發明化合物之鹽類係非毒性之“藥學上可接受之鹽”。包含於“藥學上可接受之鹽”一辭內之鹽類係指一般係藉由使自由鹼與一適合有機或無機酸反應而製備之本發明化合物之非毒性鹽類。

本發明化合物之適合藥學上可接受之酸加成鹽當可能時係包含自無機酸，諸如，氫氯酸、氫溴酸、氫氟酸、硼酸、氟硼酸、磷酸、偏磷酸、硝酸、碳酸、磺酸，及硫酸，及有機酸，諸如，乙酸、苯磺酸、苯甲酸、檸檬酸、乙烷磺酸、福馬酸、葡萄糖酸、甘醇酸、羥基乙磺酸、乳酸、乳糖酸、馬來酸、蘋果酸、甲烷磺酸、三氟甲烷磺酸、琥珀酸、甲苯磺酸、酒石酸，及三氟乙酸，衍生者。適合有機酸一般包含，例如，脂族、環脂族、芳香族、芳脂族、雜環狀、羧，及磺酸種類之有機酸。

適合有機酸之特別例子包含乙酸鹽、三氟乙酸鹽、甲酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、甘醇酸鹽、葡萄糖酸鹽、二葡萄糖酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、葡糖醛酸鹽、馬來酸鹽、福馬酸鹽、丙酮酸鹽、天門冬胺酸鹽、谷胺酸鹽、苯甲酸鹽、鄰胺酸苯甲酸、甲磺酸鹽、硬脂酸鹽、水楊酸鹽、對-羥基苯甲酸鹽、苯基乙酸鹽、苯乙酸鹽、恩波酸鹽(巴莫酸鹽)、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、泛酸鹽、甲苯磺酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、磺胺酸鹽、環己基胺基磺酸鹽、海藻酸、 β -羥基丁酸、半乳糖二酸鹽、半乳糖醛酸鹽、己二酸鹽、海藻酸

鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、十二烷基硫酸鹽、葡庚酸鹽、葡磷酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、菸鹼酸鹽、2-萘磺酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、抗壞血酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、硫代氰酸鹽、甲苯磺酸鹽，十一烷酸鹽。

再者，若本發明化合物載負一酸性部份，其適合之藥學上可接受之鹽可包含鹼金屬鹽，即，鈉或鉀鹽；鹼土金屬鹽，例如，鈣或鎂鹽；及與適合有機配位體形成之鹽，例如，季銨鹽。於另一實施例，鹼鹽係自形成非毒性鹽之鹼形成，包含鋁、精胺酸、苜星青霉素、膽鹼、二乙基胺、二乙醇胺、甘胺酸、賴胺酸、葡甲酸、乙醇胺、三木甲胺及鋅鹽。

有機鹽可自二級、三級或四級胺鹽，諸如，三木甲胺、二乙基胺、N,N'-二苯甲基乙二胺、氯普魯卡、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)，及普魯卡因，製造。鹼性含氮基團可以諸如較低烷基(C₁-C₆)鹵化物(例如，甲基、乙基、丙基，及丁基之氯化物、溴化物，及碘化物)、二烷基硫酸鹽(例如，二甲基、二乙基、二丁基，及二戊基之硫酸鹽)、長鏈鹵化物(即，癸基、月桂基、肉荳蔻基，及硬脂基之氯化物、溴化物，及碘化物)、芳基烷基鹵化物(即，苯甲基及苯乙基之溴化物)等之試劑季化。

於一實施例，酸及鹼之半鹽類亦可被形成，例如，半硫酸鹽及半鈣鹽。

同位素

本發明亦包含同位素標記之化合物，其係與以化學式X所述者相同，但一或多個原子係以一具有不同於一般於自然中發現之原子質量或質量數不同之原子質量或質量數之原子替代。可被併納於本發明化合物之同位素之例子包含氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟，及氯之同位素，個別係，諸如， ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F ，及 ^{36}Cl 。含有前述同位素及/或其它原子之其它同位素之本發明化合物、其前驅藥，及該化合物或該前驅藥之藥學上可接受之鹽係於本發明範圍內。某些以同位素標記之本發明化合物，例如，諸如 ^3H 及 ^{14}C 之放射性同位素被併納於其內者，係可用於藥物及/或基材組織分佈分析。氚化(即， ^3H)，及碳-14(即， ^{14}C)同位素因為其易於製備及檢測性而係特別佳。再者，以諸如氘(即， ^2H)之較重同位素取代可提供自較重代謝穩定性而產生之某些治療優點，例如，增加之活體內半衰期或降低之劑量需求，因此，於某些情況可能較佳。以同位素標記之本發明之化學式X之化合物及其前驅藥一般可藉由實行如下之流程及/或實施例及製備中揭露之程序，藉由以一可輕易獲得之以同位素標記之試劑取代一非以同位素標記之試劑而製備。

本發明亦係有關於化學式X之化合物之前驅藥。因此，本身具有極少或無藥理活性之化學式X之化合物之某些衍生物於投用至身體上時可被轉化成具有所欲活性之化學式X之化合物，例如，藉由水解裂解。此等衍生物被稱為“前驅藥”。前驅藥之用途之進一步資訊可於Pro-drugs as Novel

Delivery Systems, 第 14 冊, ACS Symposium Series (T. Higuchi及W. Stella)與Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association)中發現。

依據本發明之前驅藥可, 例如, 藉由以, 例如, 於H. Bundgaard 之Design of Prodrugs(Elsevier, 1985)中所述之作為‘前部份’之熟習此項技藝者之某些部份取代存在於化學式X之化合物中之適當官能性而產生。

依據本發明之前驅藥之某些非限制性例子包含:

- (i)其中, 化學式X之化合物含有一羧酸官能性, 其被官能化成於化學式X之化合物上之一適合代謝之不穩定基團(酯、氨基甲酸酯等);
- (ii)其中, 化學式X之化合物含有一醇官能性, 其被官能化成於化學式X之化合物上之一適合代謝之不穩定基團(酯、碳酸酯、氨基甲酸酯、縮醛、縮酮等); 及
- (iii)其中, 化學式X之化合物含有一一級或二級之胺基官能性, 或一醯胺, 其被官能化成於化學式X之化合物上之一適合代謝之不穩定基團, 例如, 一可水解之基團(醯胺、氨基甲酸酯、尿素、膦酸酯、磺酸鹽等)。

依據前述例子及其它前驅藥型式之例子之替代基團之進一步例子可於前述參考文獻中發現。

再者, 某些化學式X之化合物本身可作為其它化學式X之化合物之前驅藥。

投藥及劑量

典型上，一本發明化合物係以一治療如此間所述之狀況有效之量投用。本發明之化合物可藉由任何適合路徑以一適於此一路徑之藥學組成物且以一對於所欲治療有效之劑量投用。用以治療藥學狀況發展所需之化合物之治療有效劑量可由熟習此項技藝者使用藥物技藝熟悉之臨床前及臨床方式確定。

本發明之化合物可以口服投藥。口服投藥可包含吞食，如此，化合物進入胃腸道，或口頰或舌下投藥可被使用，藉此，化合物直接自嘴部進入血液流。

於另一實施例，本發明之化合物亦可直接投用至血液流內、肌肉內，或於內部器官內。用於非腸胃投藥之適合手段包含靜脈內、動脈內、腹腔內、鞘內、腦室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌內，及皮下。用於非腸胃投藥之適合裝置包含針(包含微針)注射器、無針注射器，及輸注技術。

於另一實施例，本發明化合物亦可局部投用至皮膚或黏膜，即，由皮膚或透皮式。於另一實施例，本發明化合物亦可以鼻滴液或吸入式投藥。於另一實施例，本發明化合物可經直腸或陰道投藥。於另一實施例，本發明化合物亦可直接投用至眼睛或耳朵。

化合物及/或含有此等化合物之組成物之服用方案係以各種因素為基準，包含患者之型式、年齡、重量、性別及藥療狀況；狀況之嚴重性；投藥之路徑；及使用之特定化合物之活性。因此，服用方案可廣泛改變。每天每公斤體重為約0.01毫克至約100毫克之指示劑量係可用於治療

如上指示之狀況。於一實施例，本發明化合物之每天總劑量(以單一或分割之藥劑投藥)典型上係約0.01至約100毫克/公斤。於另一實施例，本發明化合物之每天總劑量係約0.1至約50毫克/公斤，且於另一實施例，係約0.5至約30毫克/公斤(即，毫克之本發明化合物/公斤之體重)。於一實施例，劑量係0.01至10 毫克/公斤/天。於另一實施例，劑量係0.1至1.0毫克/公斤/天。劑量單元組成物可含有構成此每天劑量之此等含量或其因數。於許多例子，化合物之投用可於一天重複多次(典型上不多於4次)。每天多藥劑若有的話可用以增加每天總劑量。

對於口服投藥，組成物可以含有0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、75.0、100、125、150、175、200、250及500毫克之活性成份之錠劑型式提供以症候調整患者劑量。一藥物典型上含有約0.01毫克至約500毫克之活性成份，或於一實施例，係約1毫克至約100毫克之活性成份。以靜脈內方式，劑量範圍於固定速率輸注期間係約0.01至約10毫克/公斤/分鐘。

依據本發明之適合對象包含哺乳動物對象。依據本發明之哺乳動物不受限地包含犬、貓、牛、山羊、馬、綿羊、豬、嚙齒動物、兔類、靈長類等，且包含在子宮內之哺乳動物。於一實施例，人類係適合對象。人類對象可為任一性別係於任何發展階段。

於藥物製備之用途

於另一實施例，本發明包含使用一或多種本發明化合

物製備一用於治療此間所述之狀況之藥物。

藥學組成物

為了治療此間提及之狀況，本發明化合物可以化合物本身投藥。另外，藥學上可接受之鹽因為其相較於母化合物之更大水可溶性而係適於醫學應用。

於另一實施例，本發明包含藥學組成物。此等藥學組成物包含一與藥學上可接受之載劑存在之本發明化合物。此載劑可為固體、液體，或二者，且可與此化合物以單元藥劑組成物(例如，錠劑)配製，其可含有0.05重量%至95重量%之活性化合物。一本發明化合物可與作為可標靶式藥物載劑之適合聚合物偶合。其它之藥理活性物質亦可存在。

本發明之化合物可藉由任何適合路徑，較佳係以一適於此一路徑之藥學組成物型式，且以一對於所欲治療有效之劑量，而投藥。活性化合物及組成物，例如，可以經口、直腸、非腸胃，或局部而投藥。

固體藥劑型式之口服投藥可以個別單元呈現，諸如，硬或軟膠囊、藥丸、藥包、菱形劑，或錠劑，每一者含有一預定量之至少一本發明化合物。於另一實施例，口服投藥可以粉末或顆粒之型式。於另一實施例，口服藥劑型式係舌下，例如，菱形劑。於此固體藥劑型式，化學式X之化合物一般係與一或多種佐劑組合。此等膠囊或錠劑可含有一控制式釋放之配製物。於膠囊、錠劑，及藥丸之型式，藥劑型式亦可包含緩衝劑，或可以，腸溶性塗覆物製備。

於另一實施例，口服投藥可呈液體藥劑型式。用於口

服投藥之液體藥劑型式包含，例如，含有普遍用於此技藝之惰性稀釋劑(即，水)之藥學上可接受之乳化液、溶液、懸浮液、糖漿，及酏劑。此等組成物亦可包含佐劑，諸如，濕潤、乳化、懸浮、增味(例如，甜化)，及/或香味之試劑。

於另一實施例，本發明包含非腸胃藥劑型式。"非腸胃投藥"包含，例如，皮下注射、靜脈內注射、經腹腔、肌內注射、胸骨內注射，及輸注。可注射之製備物(即，殺菌之可注射水性或油性之懸浮液)可依據已知技藝使用適合之分散、濕化劑及/或懸浮劑配製。

於另一實施例，本發明包含局部藥劑型式。"局部投藥"包含，例如，透皮式投藥，諸如，經由透皮式貼片或導入裝置，眼內投藥，或鼻腔內或吸入式投藥。用於局部投藥之組成物亦包含，例如，局部凝膠、噴液、軟膏，及乳霜。一局部配製物可包含一促進活性成份經由皮膚或其它受作用之區域吸收或滲透活性成份之化合物。當本發明之化合物藉由一透皮式裝置投藥時，投藥會使用貯存及多孔膜型式或固體基質變體之貼片完成。用於此目的之典型配製物包含凝膠、水凝膠、乳液、溶液、乳霜、軟膏、粉末、發泡體、膜、皮膚貼片、薄片、移植物、海棉、纖維、繃帶及微乳化液。脂質體亦可被使用。典型載劑包含醇、水、礦物油、液體石蠟、白色石蠟、甘油、聚乙二醇及丙二醇。滲透促進劑可被併納-見，例如，J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, Finnin及Morgan (October 1999)。

適於局部投藥至眼睛之配製物包含，例如，眼睛滴液，

其中，本發明化合物係溶解或懸浮於一適合載劑。一適於眼睛或耳朵投藥之典型配製物可呈於於等張性之經pH調整之殺菌鹽水內之微米化懸浮液或溶液之滴液型式。適於眼睛或耳朵投藥之其它配製物包含軟膏、可生物降解(即，可吸收之凝膠海棉，膠原蛋白)及不可生物降解(即，矽膠)移植植物、薄片、鏡片，及顆粒或小泡系統，諸如，囊泡或微脂體。諸如交聯之聚丙烯酸、聚乙基醇、玻尿酸、纖維素聚合物(例如，羥基丙基甲基纖維素、羥基乙基纖維素，或甲基纖維素)，或雜多醣聚合物(例如，葛蘭膠)之聚合物可與一防腐劑(諸如，氯化苯二甲烴銨)一起併納。此等配製物亦可藉由離子導入術遞送。

對於鼻腔內投藥或藉由吸入而投藥，本發明之活性化化合物係以溶液或懸浮液型式自一由患者按壓或泵取之泵噴灑容器或以一氣溶膠噴灑呈現物自一加壓容器或一氣霧器且使用適合之推進劑方便地遞送。適於鼻腔內投藥之配製物典型上係以乾燥粉末(單獨，以混合物(例如，與乳糖之乾式摻合物)，或以混合式組份顆粒(例如，與磷脂(諸如，磷脂醯膽鹼)混合))之型式自一乾式粉末吸入器或以氣溶膠噴灑自一加壓容器、泵、噴灑器、霧化器(較佳係使用電動水力學產生細微霧狀物之霧器)，或氣霧器，使用或未使用一適合推進劑(諸如，1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)而投藥。對於鼻腔內之使用，此粉末可包含一生物黏著劑，例如，甲殼質或環糊精。

於另一實施例，本發明包含一直腸藥劑型式。此直腸藥劑型式可呈，例如，一栓劑型式。可可脂係一傳統栓劑

基質，但各種不同之另類物可適合地使用。

於藥學技藝已知之其它載劑材料及投藥方法亦可被使用。本發明之藥學組成物可藉由任何已知之藥學技術製備，諸如，有效之配製及投藥程序。上述有關於有效配製及投藥程序之考量係此項技藝已知，且係描述於標準教科書。藥物之配製係於，例如，Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975；Lieberman 等人編輯，Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；及 Kibbe 等人編輯，Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999 中探討。

共同投藥

本發明之化合物可單獨或與其它治療劑組合用以治療各種狀況或疾病狀態。本發明之化合物及其它治療劑可同時(以相同藥劑型式或個別之藥劑型式)或依序投藥。一例示之治療劑可為，例如，一麩胺酸代謝型受體激動劑。

二或更多種化合物“組合地”投藥意指此二種化合物於時間上係足夠接近地投藥，以使一者之存在改變另一者之生物功效。此二或更多種之化合物可同時、同步或依序投藥。另外，同時投藥可藉由於投藥前混合此等化合物或藉由於時間上係同時但於不同解剖位置或使用不同投藥路徑投用此等化合物而實行。

“同步投藥”、“共同投藥”、“同時投藥”，及“同時地投

藥”之用辭意指此等化合物係組合地投用。

於一實施例，本發明之化合物係與已知之抗精神病劑(諸如，齊拉西酮(吉爾頓)、氯氮平、嗎茆酮、洛沙平、哌迷清、利螺環酮、奧氮平、瑞莫必利、色吲哚、氯磺必利、喹硫平、丙氯拉吡、氯非那吡、三氯培拉吡、甲硫噻吡、氯哌丁苯、氯丙吡、氯哌噻噸，及哌泊噻吡)作為輔助治療而投藥。

於另一實施例，本發明化合物亦可與CNS試劑，諸如，抗憂鬱劑(諸如，舍曲林)、抗巴金森氏症藥(諸如，司立吉林、左旋多巴、雷奎普、樂伯克、MAOB抑制劑，諸如，司來吉蘭及雷薩吉蘭，comT抑制劑，諸如，答是美，A-2抑制劑、多巴胺回收抑制劑、NMDA拮抗劑、菸鹼激動劑、多巴胺激動劑及神經元氧化氮合成酶抑制劑)、抗阿茲罕默氏症劑，諸如，多奈培齊、他克林、 $\alpha 2\theta$ 抑制劑、COX-2抑制劑、噁巴潘滕諾得、丙戊茶鹼或美曲膦酯，及抗精神病劑，諸如，PDE10抑制劑、5HT_{2C}激動劑、 $\alpha 7$ 菸鹼受體激動劑、CB1拮抗劑，及具有拮抗多巴胺D₂受體之活性之化合物組合使用。

套組

本發明進一步包含適用於實施如上所述治療方法之套組。於一實施例，此套組含有一包含一或多種本發明化合物之第一藥劑型式及一用於此藥劑之容器，其量係足以實行本發明之方法。

於另一實施例，本發明之套組包含一或多種本發明化

合物。

中間產物

於另一實施例，本發明係有關於用於製備本發明化合物之新穎中間產物。

一般合成流程

化學式X之化合物可藉由如下所述之方法，與有機化學技藝已知之合成方法，或熟習此項技藝者熟悉之改良及衍化一起而製備。此間使用之起始物料係可購得或可藉由此項技藝已知之例行方法製備(諸如，於標準參考書籍所揭示方法，諸如，COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS，第 I-XII冊(Wiley-Interscience出版))。較佳方法不受限地包含如下所述者。

於下列合成順序期間，可能需要或欲保護涉及之任何分子上之敏感性或反應性之基團。此可藉由傳統保護基團達成，諸如，於T. W. Greene, 有機化學之保護基團(Protective Groups in Organic Chemistry), John Wiley & Sons, 1981；T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 有機化學之保護基團(Protective Groups in Organic Chemistry), John Wiley & Sons, 1991，與T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 有機化學之保護基團(Protective Groups in Organic Chemistry), John Wiley & Sons, 1999中所述者，其等在此被併入以供參考之用。

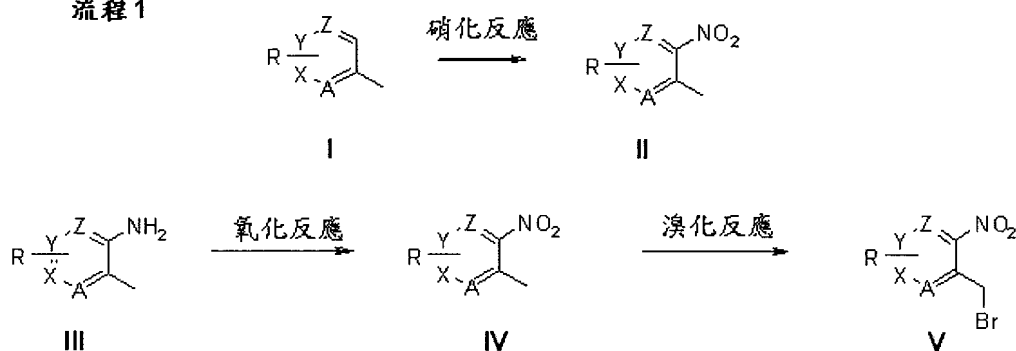
化學式X之化合物或其藥學上可接受之鹽可依據此間於下探討之反應流程製備。除非其它指示外，流程中之取

代基係如上所定義。產物之隔離及純化係藉由具一般技藝之化學家所知之標準程序達成。

熟習此項技藝者會瞭解流程、方法及實施例中使用之各種符號、上標及下標係為了方便表示及/或反映其等於流程中被引入之順序而使用，且非意欲需相對應於所附申請專利範圍中之符號、上標或下標。此等流程係代表用於合成本發明化合物之方法。其等非用於以任何方式限制本發明之範圍。

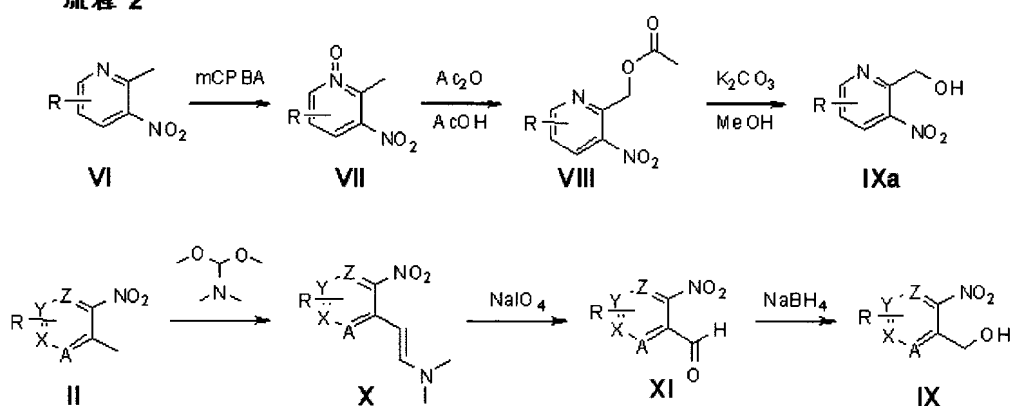
流程1描述製備本發明化合物之3-胺基-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮系列之先質之方法。一經取代之芳香族環之硝化反應產生所欲之硝基化合物(II)。於其間所需之苯胺或胺基雜環(III)係可購得或文獻已知之情況，其可藉由W. S. Wilson等人，J. Org. Chem. 1986, 51, 3261所述程序之改良於硫酸中與過氧化氫氧化，或如M. C. Pirrung等人，J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 4609所述般於迴流之甲苯中與間-氯過氧苯甲酸氧化。此氧化反應亦可藉由US 2006/0009509所述程序之改良於冰乙酸中使用過硼酸鈉而實行。形成之鄰-甲基-,硝基取代之芳香族化合物(IV)可依據標準程序溴化，例如，於四氯化碳中以N-溴琥珀醯亞胺及2,2'-偶氮雙異丁腈。若相對應之醇係可獲得，其可如R. M. Rzasa等人，Bioorg. Med. Chem. 2007,15, 6574所述般以，例如，三溴化磷(得自商業來源或於原位形成)轉化成溴化物V。

流程 1



於某些情況，所欲之芳香族環 係可經由流程2所示之路徑更有效地獲得。依循 A. Ashimori 等人，Chem. Pharm. Bull., 38, 1990, 2446 之程序，諸如 VI 之硝基吡啶可以間-氯過氧苯甲酸氧化，其後添加乙酸酐及於甲醇內之碳酸鉀水解成醇(IXa)。另外，所欲之醇可經由 R. R. Tidwell 等人，J. Med. Chem. 2007, 50, 2468 所述之程序獲得，其中，起始之磷-甲基,硝基取代之芳香族化合物 II 係以 N,N-二甲基甲醯胺二甲縮醛(DMF-DMA)轉化成二甲基胺基乙烯衍生物(X)，然後，以過碘酸鈉轉化成醛(XI)，且最後以硼氫化鈉還原成醇(IX)。

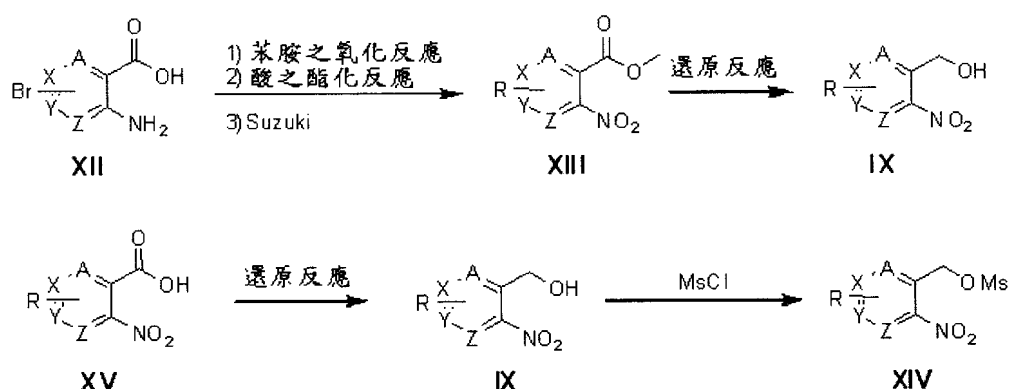
流程 2



於某些例子，載負所欲之 R 取代基之芳香族起始物料係不可購得。R 基團可藉由使用 Suzuki 反應(見流程3)，例如，藉由使用 D. J. Wallace 及 C-y. Chen, Tetrahedron Lett., 2002,

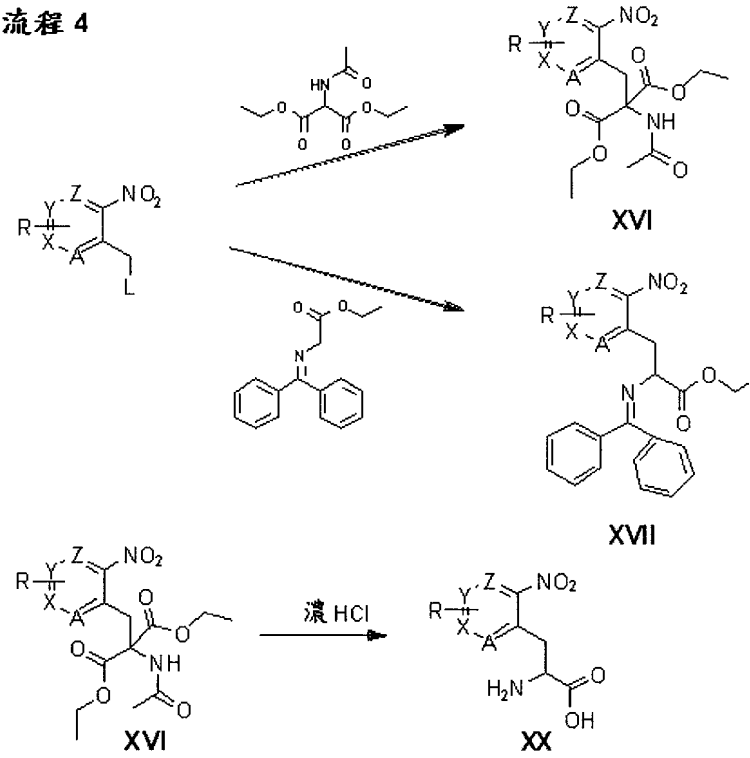
43, 6987之程序之改良，引至XII型之化合物內。然後，形成之酸或酯(XV或XIII)可藉由標準還原條件還原，諸如，硼氫化鋰或硼氫化鈉，若需要以氯化鋅活化，於二情況產生化合物IX。於其中含羰基之官能基團提供醇之情況，可於原位，例如，於二氯甲烷內以甲烷磺醯氯及三乙基胺轉化成甲磺酸鹽。

流程 3



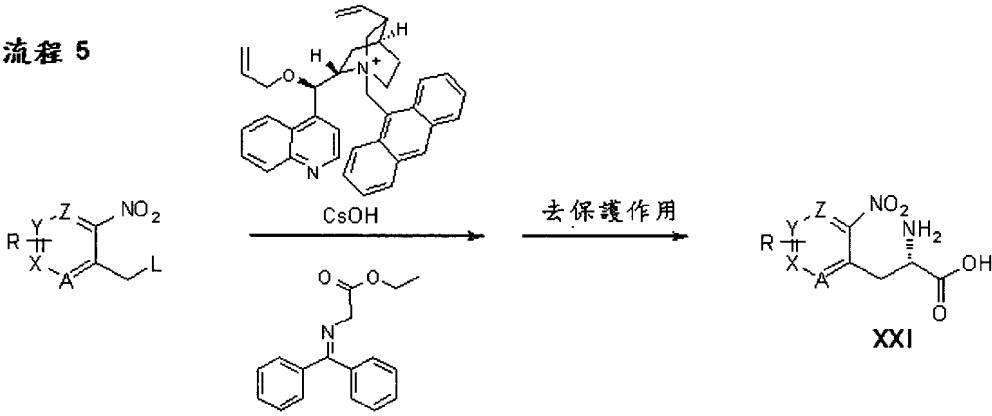
有各種方式安裝環化基材之胺基酸部份。一此方法包含以胺基丙二酸酯或胺基乙酸酯替代離去基團L(於此情況，Br或OMs)，其係藉由於鹼性條件(諸如，乙氧化鈉/乙醇)下添加一經保護之型式(例如，乙醯胺基丙二酸二乙酯或乙基N-(二苯基甲撐基)甘胺酸酯)(見流程4)，產生化合物XVI或XVII。於中間產物XVI之情況，HCl去保護成化合物XX 於最終硝基還原反應被實行前係需要。

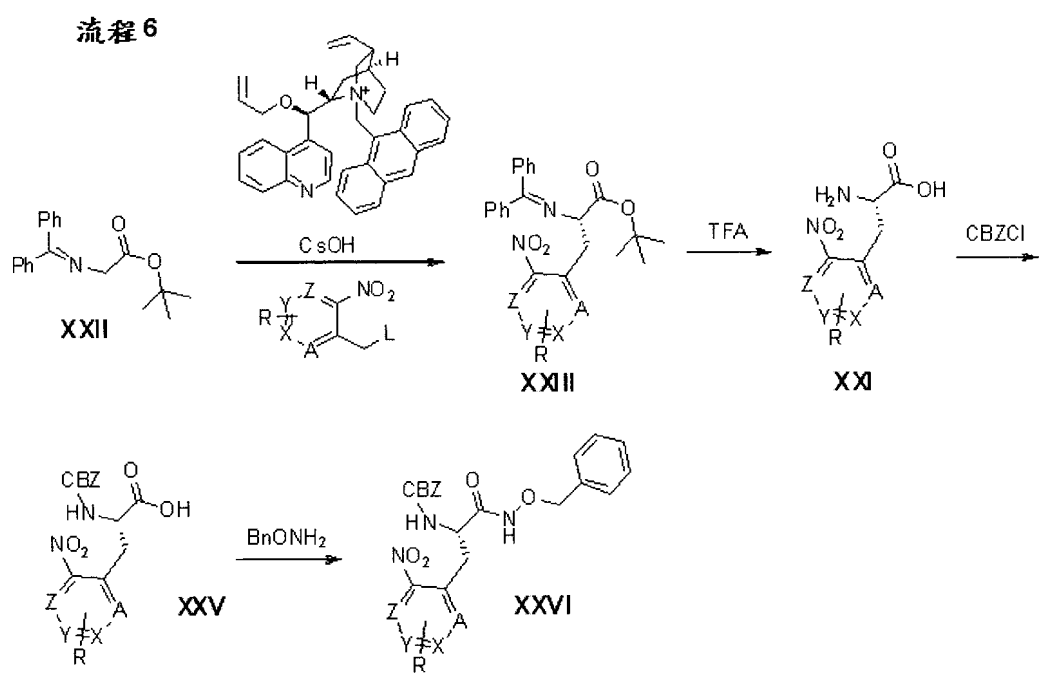
流程 4



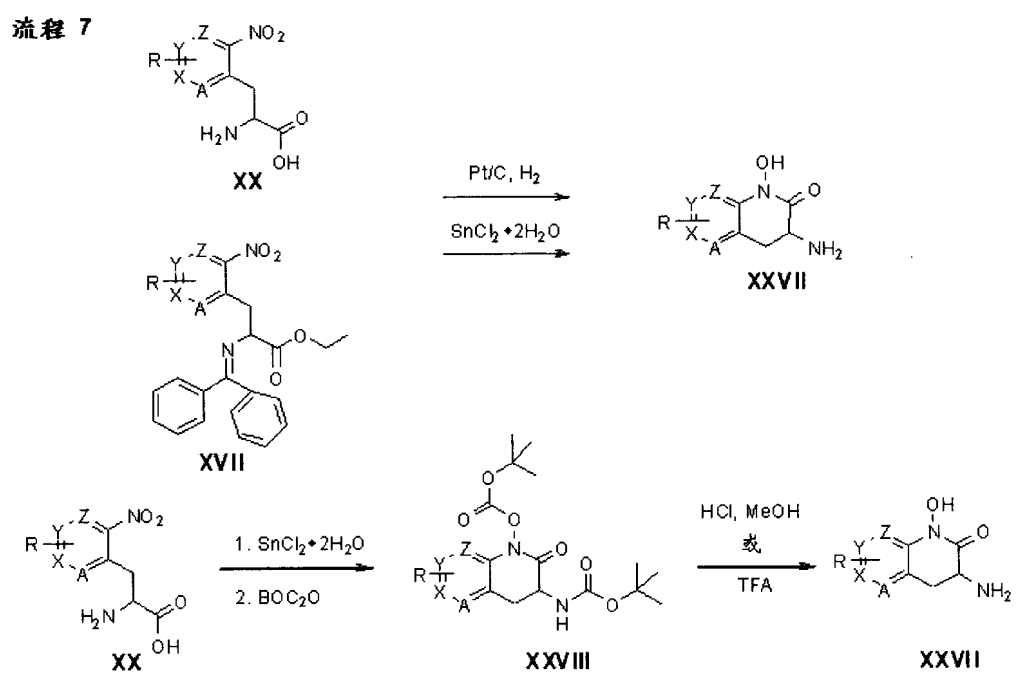
胺基酸部份可使用流程5及流程6所示之方法立體選擇性地添加。

流程 5



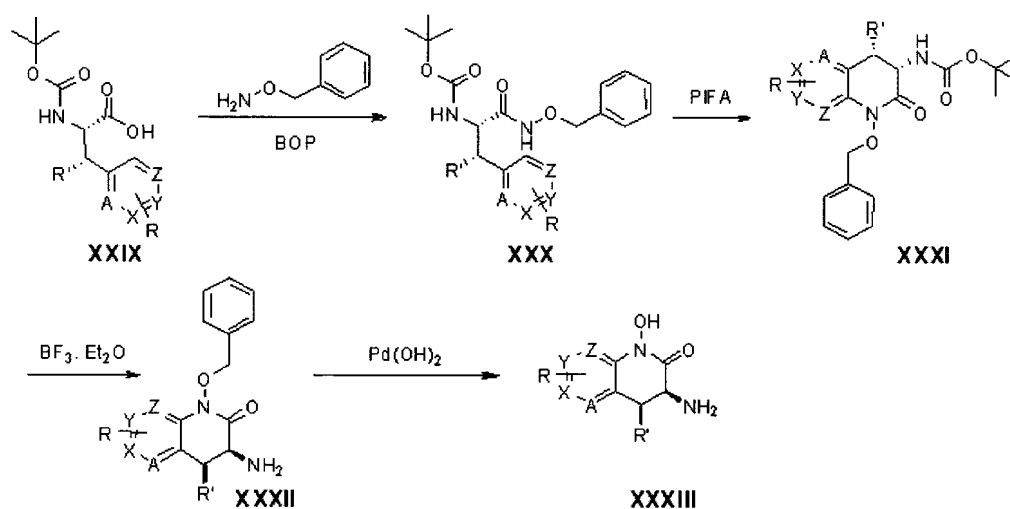


鏡像異構選擇性路徑係由 S. Kumar 及 U. Ramachandran, Tetrahedron Asymmetry 2003, 14, 2539 之技藝獲得啟發。所欲之芳香族基團可使用一手性催化劑安裝(見 E.J. Corey 等人, J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 12414-12415)，於進一步操作後產生中間產物 XXV 或 XXVI。一旦中間產物被獲得，環化反應可藉由流程 7 或流程 8 所示之路徑產生。



硝基基團可經由採用T.J. McCord等人，J. Heterocyclic Chem. 1972, 9, 119之技術經由氫化反應還原。另外，氯化錫(II)還原可依據D. Shi等人，Synthesis, 2008, 2000之程序使用。由D. Kuzmich及C. Mulrooney, Synthesis 2003, 1671之技藝之使用乙酸鈉之氯化錫(II)方式之改良亦可被使用。環化反應係於原位發生(見流程7)。大部份之最終產物可於環化反應後隔離，但一些類似物可被需被保護(於環化反應期間或反應後於原位)以促進純化。保護作用可依據標準程序使用二碳酸二第三丁酯為之；HCl或三氟乙酸可用於其後之去保護作用。

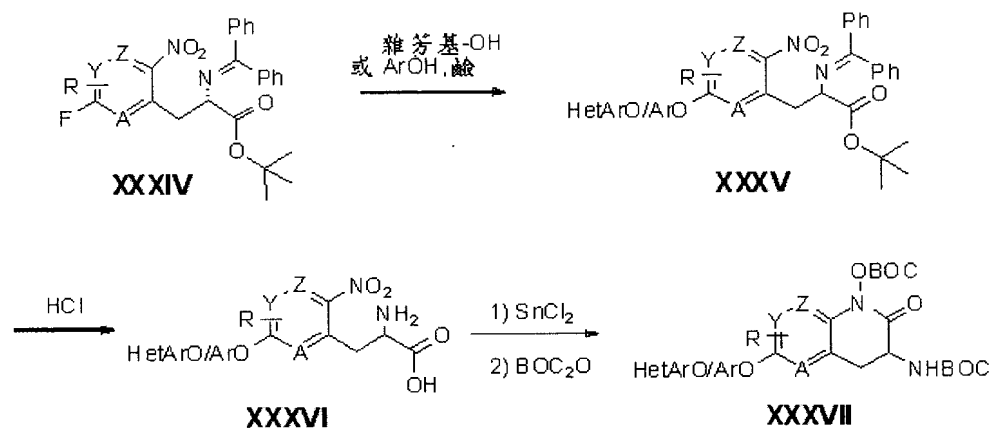
流程 8



流程8描述所欲類似物之另一路徑。化合物XXX可以適合之經取代之N-BOC胺基酸起始而合成，其係，例如，藉由二氯甲烷內與BOP[(苯并三唑-1-基氧)-三(二甲基胺基)磷六氟磷酸鹽]及三乙基胺反應而先與O-苯甲基羥基胺偶合。環化成XXXI可於二氯甲烷內使用PIFA[苯基碘(III)雙(三氟乙酸酯)]而實行。BOC基團可於迴流於四氫呋喃內使

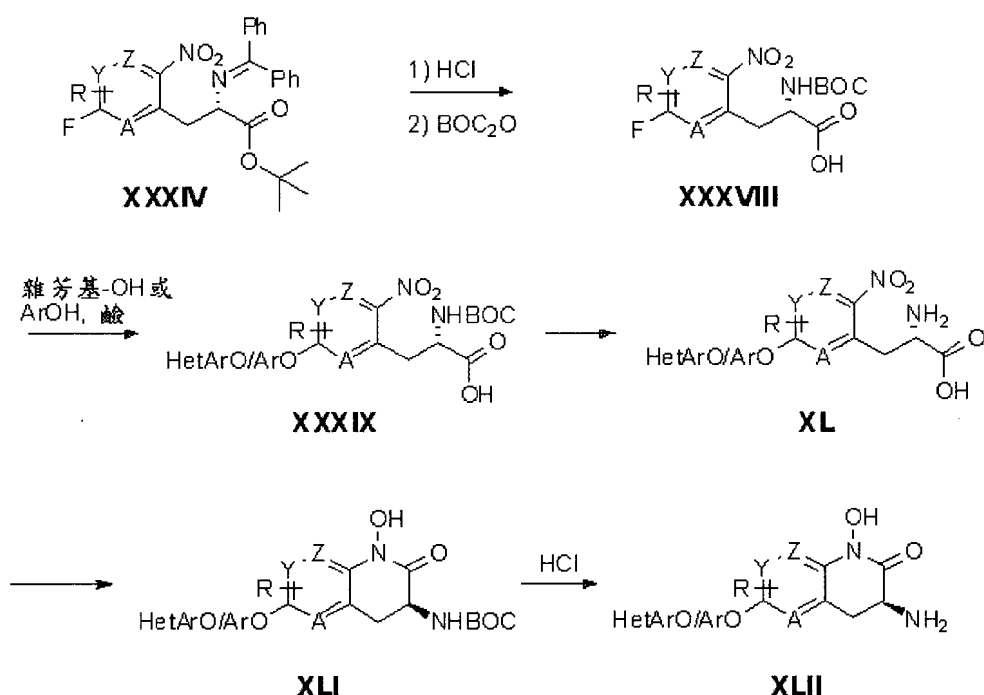
用三氟化硼醚化物而移除，且苯甲基基團可還原地移除，
例如，於具1-甲基-環己二烯之於迴流之乙醇內以氫氧化
鈣，產生最終產物XXXIII。

流程 9



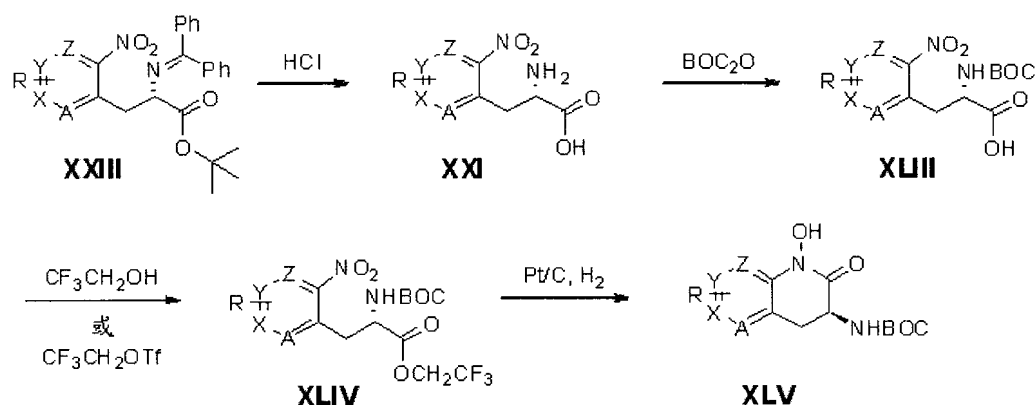
引入芳基氧或雜芳基氧取代基之方式係顯示於流程
9。於鹼(諸如，Cs₂CO₃)中以酚或羥基取代之雜芳基處理對
-氟硝基芳基或對-氟硝基雜芳基中間產物XXXIV可提供中
間產物XXXV。(α-立體中心之外消旋化可於此等反應條件
下觀察)。於酸性條件下去保護及其後還原環化反應及於原
位之BOC保護作用可提供中間產物XXXVII。

流程 10



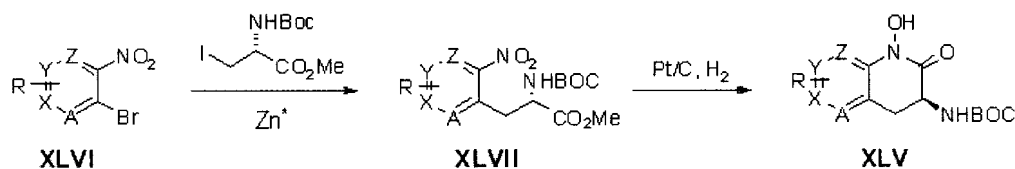
流程10概述用於引入芳基氧或雜芳基氧取代基之另一方式。XXXIV之酸促進去保護作用及其後胺基基團之BOC保護作用可提供對-氟硝基芳基或對-氟硝基雜芳基中間產物XXXVIII。芳基氧或雜芳基氧基團可於鹼性條件下安裝以於無□-立體中心之外消旋化產生中間產物XXXIX。於酸性條件下之去保護作用提供中間產物XL。於還原條件下之XL或XXXIX之環化作用可以各種方式作用，諸如，以氯化錫(II)處理，或經由鉑或鈀催化之氫化反應。以BOC衍生物之胺基基團之選擇性保護作用可於XL之環化反應後於原位藉由與BOC₂O反應而實行而提供XLI。環化反應亦可於無胺基基團保護下實行，直接產生XLII。若一BOC基被使用，XLI之酸媒介之去保護作用產生化合物XLII。

流程 11



於某些情況，經活化之酯(諸如，三氟乙基酯)之還原環化反應提供環化氫胺酸衍生物(XLV)之改良路徑。參考流程 11，XXIII之酸促進之去保護作用提供 α -胺基酸XXI，其可被轉化成氨基甲酸酯XLIII。於DMF內使用諸如HBTU之偶合劑使XLIII以2,2,2-三氟乙醇之其後處理可提供相對應之2,2,2-三氟乙基酯XLIV，其可進行還原環化反應產生羥胺酸衍生物XLV。另外，2,2,2-三氟乙基酯XLIV可藉由於諸如三乙基胺之鹼存在中使中間產物XLIII與2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸鹽反應而形成。

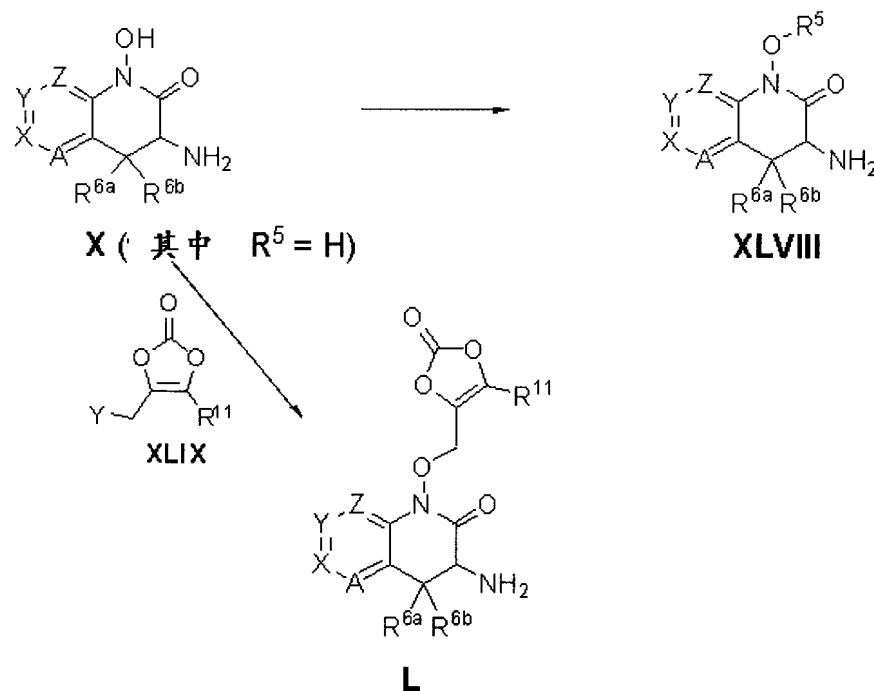
流程 12



胺基酸部份亦可如流程12所示般使用絲胺酸衍生之鋅試劑安裝。此方式包含此型式之sp²-sp³偶合之公告方案(見E. Moreno等人，Org. Biomol. Chem. 2006, 4, 3639-3647)之改良。因此，鄰-溴硝基芳基或鄰-溴硝基雜芳基XLVI可被

轉化成相對應之以BOC保護之脛-胺基酯XLVII.中間產物XLVII可接受還原條件，諸如，於吡啶中使Pt/C之催化氫化反應，提供環狀羧酸衍生物XLV。

流程 13



其中 R^5 係H之化學式X之化合物可藉由於諸如吡啶之鹼存在中與適當之氨基甲醯氯反應轉化成氨基甲酸酯前驅藥(XLVIII，其中， R^5 係 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$)。於此轉化前可有利地暫時保護自由之一級胺基基團。相似地，使用醯基氯化物 $[\text{ClC}(=\text{O})\text{R}^9]$ 或醯基酐 $\{[\text{R}^9\text{C}(=\text{O})]_2\text{O}\}$ 提供相對應之酯前驅藥[XLVIII，其中， R^5 係 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$]，而氯甲酸酯反應物 $[\text{ClC}(=\text{O})\text{OR}^9]$ 可用以製備氨基甲酸酯前驅藥[XLVIII，其中， R^5 係 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$]。化學式L之前驅藥，其中， R^{11} 係如上所定義，可經由諸如碳酸鉀之鹼存在中化學式X或化學式XA之化合物與衍生物XLIX($Y = \text{MsO}, \text{Cl}, \text{Br}$)之烷基化作用而製備。

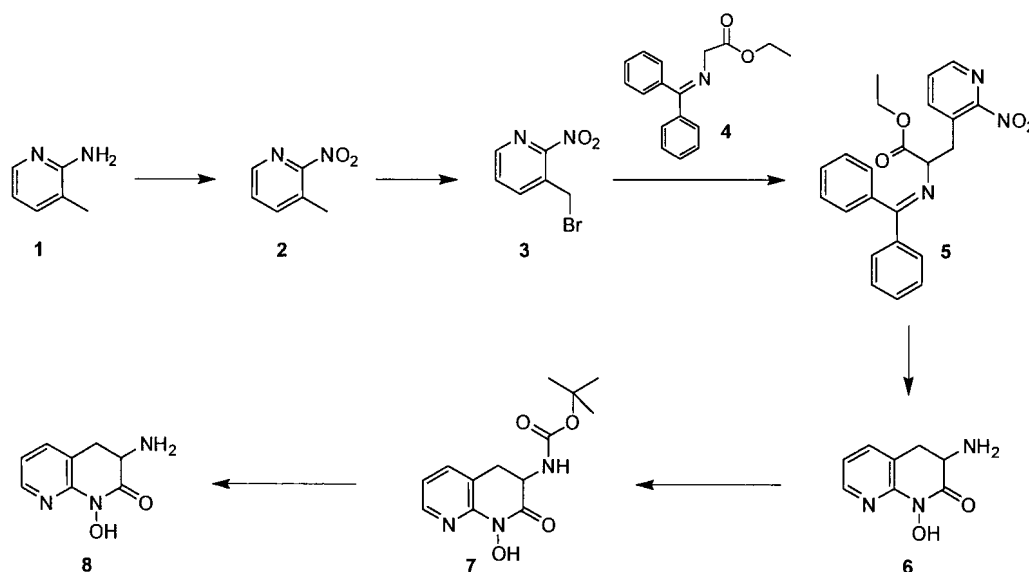
實驗程序及操作實施例

下列係例示本發明之各種化合物之合成。於本發明範圍內之另外化合物可使用此等實施例例示之方法單獨或與此項技藝普遍已知之技術組合而製備。

實驗一般係於惰性氛圍(氮或氬)下實行，特別係於其中對氧或水份敏感之試劑或中間產物被使用之情況。商業上之溶劑及試劑一般可於無進一步純化下使用，包含適合之無水溶劑(一般係Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin 之Sure-SealTM產物)。質譜術數據係自液相色譜分析術-質譜術(LCMS)、大氣壓化學離子化(APCI)，或氣相色譜分析術-質譜術(GCMS)報導。核磁共振(NMR)數據之化學位移係參考使用之標準溶劑之氘化溶劑之殘餘波峰之以每百萬之份數(ppm, δ)表示。

對於參考其它實施例之程序之合成，反應條件(反應及溫度之長度)可改變。一般，反應後係薄層色譜分析術或質譜術，且若適合係接受檢查。純化可於實驗間改變：一般，用於洗提液/梯度之溶劑之溶劑比例被選擇以提供適當之 R_f 或滯留時間。

實施例1：3-胺基-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮，三氟乙酸鹽(8)之合成



3-甲基-2-硝基吡啶(2) 對於發煙硫酸(250毫升)內之 H_2O_2 (120克, 1.1莫耳)之溶液, 以滴液方式添加於濃硫酸(50毫升)內之3-甲基吡啶-2-胺(1)(16克, 0.15莫耳)之溶液, 同時使反應溫度保持於0 °C。於10-25 °C攪拌3小時後, 反應混合物藉由於0-5 °C添加40% NaOH 水溶液而達pH = 11-12。形成之混合物以乙酸乙酯(3 x 500毫升)萃取。混合之有機層以氯化鈉飽和水溶液清洗, 於 Na_2SO_4 乾燥, 及過濾。溶劑於真空移除產生所欲化合物(18.2克, 89%), 呈黃色油。

3-(溴甲基)-2-硝基吡啶(3) 一於 CCl_4 (50毫升)內之3-甲基-2-硝基吡啶(2)(12.4克, 90.0毫莫耳)、NBS (16.0克, 90.4毫莫耳)及AIBN(0.5克, 3.0毫莫耳)之溶液被迴流隔夜。TLC(洗提液: 20:1石油醚/ EtOAc)顯示大部份之起始物料已消耗。沈澱物被過濾掉, 且濾液於減壓下濃縮產生殘質(12.6克), 其於未純化下用於下步驟。

2-(二苯基甲撐基胺基)-3-(2-硝基吡啶-3-基)丙酸乙酯

(5) NaH(0.9克，於礦物油內之65%分散液，22毫莫耳) 於0 °C添加至DMF(100毫升)。10分鐘後，N-(二苯基甲撐基)甘胺酸乙酯(4)(5.5克，20.6毫莫耳) 於0 °C添加。1小時後，一於DMF(10毫升)內之3-(溴甲基)-2-硝基吡啶(3)(4.0克，18.5毫莫耳)之溶液於0 °C以滴液方式添加。攪拌30分鐘後，TLC(洗提液：3: 1 石油醚/ EtOAc)指示起始物料已完全消耗。反應以水稀釋且以EtOAc(3 x 100毫升)萃取。混合之有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗，於Na₂SO₄乾燥，及過濾，且濾液於減壓下濃縮。殘質藉由矽石凝膠色譜分析術(洗提液：3: 1石油醚/ EtOAc)純化產生產物(4.2克，58%)；LCMS m/z 404.4 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H), 3.39 (dd, J=13.4, 9.2 Hz, 1H), 3.59 (dd, J=13.6, 4.2 Hz, 1H), 4.19 (m, 2H), 4.49 (dd, J=9.0, 4.2 Hz, 1H), 6.68 (br d, J=6.6 Hz, 2H), 7.31-7.43 (m, 6H), 7.46 (dd, J=7.7, 4.6 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.88 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 8.43 (dd, J=4.5, 1.5 Hz, 1H)。

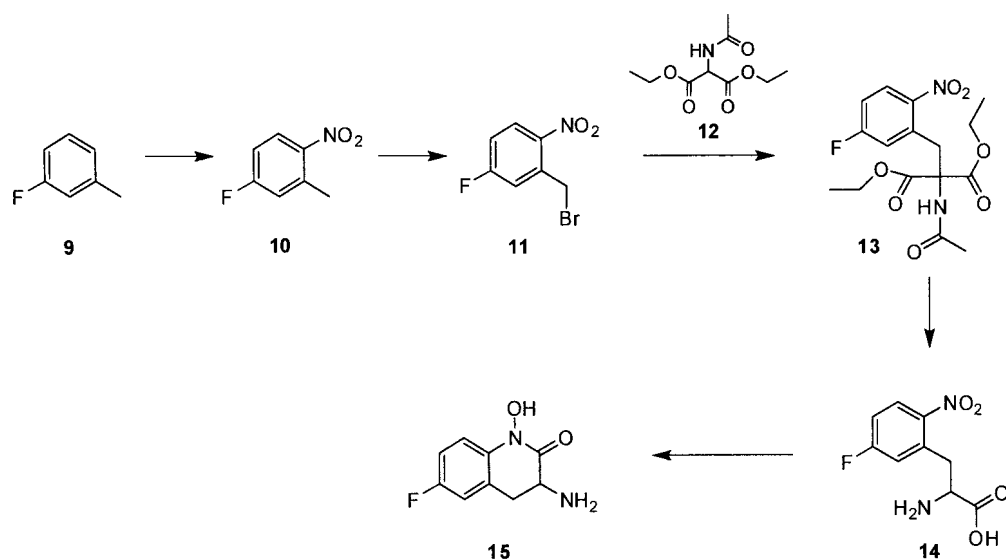
3-胺基-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮(6) 對一於無水EtOH(20毫升)內之2-(二苯基甲撐基胺基)-3-(2-硝基吡啶-3-基)丙酸乙酯(5)(1.8克，4.4毫莫耳)之溶液，於室溫添加氯化錫(II)二水合物(2.0克，9.6毫莫耳)。攪拌1小時後，TLC(洗提液：1: 1石油醚/ EtOAc)顯示起始物料完全消耗。溶劑於減壓下移除，且殘質以Et₂O(3 x 50毫升)清洗產生粗製產物(2.5克)，其於未純化下用於下步驟。

(1-羥基-2-氧-1,2,3,4-四氫-1,8-萘吡啶-3-基)氨基甲酸

第三丁酯(7) 對一於無水EtOH(100毫升)內之3-胺基-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮(6)(2.5克, ≤ 4.4 毫莫耳)之懸浮液, 於室溫添加NEt₃(5毫升)。10分鐘後, 添加BOC₂O(3.0克, 13.8毫莫耳), 且反應攪拌隔夜。溶劑於減壓下移除, 且殘質藉由製備之TLC純化產生產物(0.20克, 5%)。

3-胺基-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮, 三氟乙酸鹽(8) 一於DCM(4毫升)內之(1-羥基-2-氧-1,2,3,4-四氫-1,8-萘啶-3-基)氨基甲酸第三丁酯(7)(0.20克, 0.72毫莫耳)及TFA(0.6毫升)之溶液於0-5°C攪拌3小時。溶劑於減壓下移除, 且殘質以Et₂O清洗產生化合物8(120毫克, 68%), 呈固體。LCMS m/z 180.0 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.07 (dd, J=15, 14.5 Hz, 1H), 3.18 (dd, J=15.1, 6.5 Hz, 1H), 4.50 (dd, J=14.2, 6.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=7.3, 5.0 Hz, 1H), 7.79 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.32 (br d, J=4.8 Hz, 1H), 8.61 (br s, 3H), 10.60 (br s, 1H); HPLC純度: 99.02%, 管柱: Waters XTerra, 5 μ m; 移動相: 於EtOH內之70%己烷(0.5% NEt₃)。

實施例2: 3-胺基-6-氟-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮, 氫氯酸鹽(15)之合成



4-氟-2-甲基-1-硝基苯(10) 對一含水酸之攪拌溶液 (90%，100毫升)，於0~5 °C以滴液方式添加1-氟-3-甲基苯 (9)(30克，273毫莫耳)。形成之混合物攪拌0.5小時，然後，倒至冰-水上。水性層以DCM(3 x 50毫升)萃取，且混合之有機層以飽和含水NaHCO₃(100毫升)清洗，於無水Na₂SO₄乾燥，過濾，且於真空濃縮。殘質藉由矽石凝膠色譜分析術(梯度：於石油醚內之0.5%至3.3% EtOAc)純化提供產物，呈黃色油(16克，38%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.64 (s, 3H), 7.01-7.06 (m, 2H), 8.07 (m, 1H)。

2-(溴甲基)-4-氟-1-硝基苯(11) 對一於CCl₄(180毫升)內之4-氟-2-甲基-1-硝基苯(10)(16克，103毫莫耳)之攪拌溶液，於室溫添加NBS(22克，123毫莫耳)及AIBN(2克，12毫莫耳)。混合物於迴流下攪拌隔夜，然後，溶劑於真空移除。殘質藉由於矽石凝膠上之色譜分析術(梯度：於石油醚內之1%至20%乙酸乙酯)純化提供產物，呈綠色油(12克，50%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 4.83 (s, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.32

(m, 1H), 8.15 (dd, $J=9.0, 5.0$ Hz, 1H)。

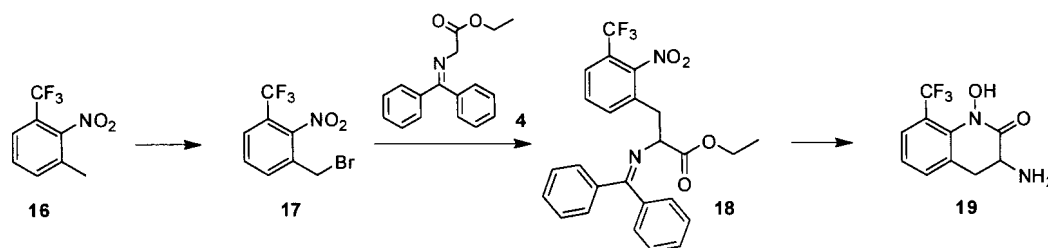
乙醯胺基(5-氟-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯(13) 對一於EtOH(120毫升)內之NaOEt(3.5克, 51.0毫莫耳)之攪拌溶液, 於70 °C添加乙醯胺基丙二酸二乙酯(12)(11克, 51毫莫耳)。0.5小時後, 添加2-(溴甲基)-4-氟-1-硝基苯(11)(10克, 43毫莫耳), 且形成之混合物攪拌3小時。反應藉由添加水(100毫升)驟冷, 且混合物以DCM(3 x 100毫升)萃取。混合之有機層於減壓下濃縮。殘質藉由矽石凝膠色譜分析術(梯度: 於石油醚內之2%至33% EtOAc)純化提供產物, 呈白色固體(3.4克, 21%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (t, $J=7.1$ Hz, 6H), 1.99 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.18-4.32 (m, 4H), 6.51 (br s, 1H), 6.99 (dd, $J=9.0, 2.8$ Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.92 (dd, $J=9.0, 5.2$ Hz, 1H)。

2-胺基-3-(5-氟-2-硝基苯基)丙酸, 氫氯酸鹽(14) 一於含水HCl(6M, 50毫升)內之乙醯胺基(5-氟-2-硝基苯基)丙二酸二乙酯(13)(3.4克, 9.2毫莫耳)之攪拌溶液於迴流下攪拌隔夜。溶劑於真空移除提供粗製產物, 其以Et₂O(3 x 20毫升)清洗提供產物, 呈白色固體(1.7克, 81%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.15 (dd, $J=14.1, 7.6$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J=14.1, 7.2$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J=7.5, 7.3$ Hz, 1H), 6.04-6.10 (m, 2H), 6.97 (m, 1H)。

3-胺基-6-氟-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮, 氫氯酸鹽(15) 一於MeOH(200毫升)內之2-胺基-3-(5-氟-2-硝基苯基)丙酸, 氫氯酸鹽(14)(1.50克, 6.57毫莫耳)、Pt/C(5%, 0.2

克)及濃縮HCl(1.5毫升)之攪拌溶液，於室溫於H₂(30 psi)下氫化3小時。過濾催化劑後，溶劑於真空移除提供粗製產物。固體自MeOH(10毫升)再結晶獲得產物，呈白色固體(700毫克，58%)。LCMS m/z 197.2 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.17 (dd, J=15, 14 Hz, 1H), 3.28 (dd, J=14.9, 6.5 Hz, 1H), 4.36 (dd, J=14.6, 6.5 Hz, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.40 (dd, J=9.6, 4.8 Hz, 1H); HPLC純度：96.67%，管柱：Waters HILIC, 5 μm; 梯度：水(0.1% TFA)至於水(0.1% TFA)之60% MeCN (0.1% TFA)。

實施例3：3-胺基-1-羥基-8-(三氟甲基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(19)之合成



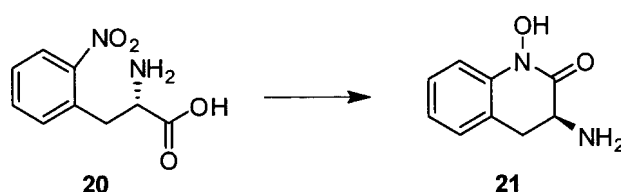
1-(溴甲基)-2-硝基-3-(三氟甲基)苯(17) 於CCl₄(50毫升)內之1-甲基-2-硝基-3-(三氟甲基)苯(16)(5.0克，24毫莫耳)、NBS(4.3克，24毫莫耳)及AIBN(0.3克，1.9毫莫耳)之混合物於迴流下加熱隔夜。沈澱物經由過濾移除，且濾液於減壓下濃縮產生粗製產物(8 s 兄)，其於未進一步純化下用於下步驟。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.45 (s, 2H), 7.66 (dd, J=8, 7.5 Hz, 1H), 7.76 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 7.81 (br d, J=8 Hz, 1H)。

2-(二苯基甲撐基胺基)-3-[2-硝基-3-(三氟甲基)苯基]丙

酸乙酯(18) 2-(二苯基甲撐基胺基)-3-[2-硝基-3-(三氟甲基)苯基]丙酸乙酯(18)係依據用實施例1之於合成2-(二苯基甲撐基胺基)-3-(2-硝基吡啶-3-基)丙酸乙酯(5)之一般程序製備，但先前步驟之1-(溴甲基)-2-硝基-3-(三氟甲基)苯 (17) 被使用以替代3-(溴甲基)-2-硝基吡啶(3) (產量：3.2克，經2步驟係28%)。

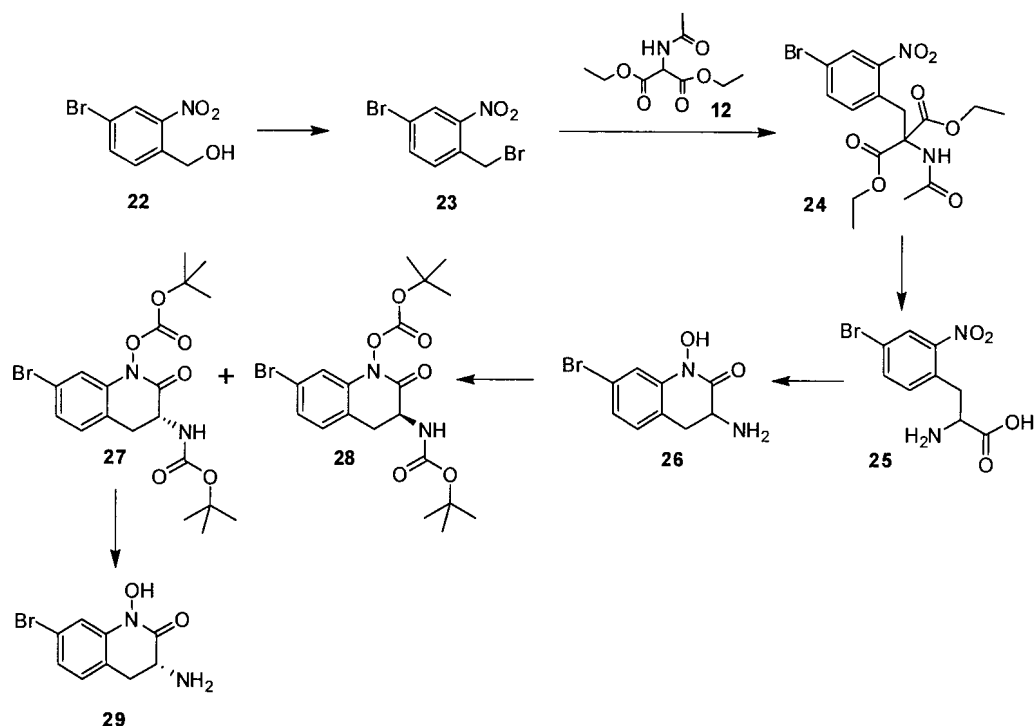
3-胺基-1-羥基-8-(三氟甲基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(19) 一於無水 EtOH(30 毫升)內之 2-(二苯基甲撐基胺基)-3-[2-硝基-3-(三氟甲基)苯基]丙酸乙酯(18)(1.8克，3.8毫莫耳)及氯化錫(II)二水合物(1.8克，7.7毫莫耳)之溶液於迴流加熱5小時。溶劑於減壓下移除。殘質以 Et₂O(3 x 50 毫升)清洗產生粗製物料，其藉由自 EtOAc 再結晶而純化提供產物，呈固體(0.21克，23%)。LCMS m/z 247.3 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.98 (br s, 2H), 2.78 (J=15, 14 Hz, 1H), 3.00 (dd, J=15.4, 5.4 Hz, 1H), 3.59 (dd, J=13.6, 5.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=7.8, 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.2 Hz, 1H), 10.55 (br s, 1H); HPLC 純度：97.52%，管柱：Waters XTerra, 5 μm；梯度：於水(0.1% TFA)中之0%至60% MeCN (0.1% TFA)。

實施例4：(3S)-3-胺基-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(21)之合成



L-2-硝基苯基丙胺酸(**20**)(419.6毫克, 2.0毫莫耳)溶於MeOH(23.8毫升)及水(240 μ L)。添加濃HCl(2-4滴)以助於溶解性。添加Pt/C(42毫克), 且反應於一Parr搖動器上於10 psi 氫化1小時, 反應經由塞里塑料過濾。催化劑以於MeOH內之1N之NH₄OH溶液清洗, 然後, 以MeOH清洗。濾液被濃縮以提供粗製產物, 其後以一最小量之矽石乾式填充, 使用MeOH/DCM溶液溶解此物料。使用矽石凝膠色譜分析術(梯度: 於DCM內之0%至20% MeOH(含有1% NH₄OH))純化提供產物, 呈固體(207毫克, 58%)。APCI m/z 179.1 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.88 (dd, J=14, 15 Hz, 1H), 3.09 (dd, J=15.3, 6.2 Hz, 1H), 3.67 (dd, J=13.6, 6.1 Hz, 1H), 7.06 (ddd, J=7.2, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.23 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H)。

實施例 5：(3R)-3-胺基-7-溴-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(**29**)之合成



4-溴-1-(溴甲基)-2-硝基苯(23) 對一於DMF(40毫升)內之(4-溴-2-硝基苯基)甲醇(22)(1.00克, 4.31毫莫耳)之攪拌溶液, 添加NBS(1.6克, 9.0毫莫耳)及三苯基膦(2.4克, 9.2毫莫耳)。二分鐘後, 反應混合物於真空濃縮。殘質於水及DCM間分配, 且水性層以另外之DCM萃取。混合之有機層被濃縮且殘質藉由矽石凝膠管柱色譜分析術(梯度: 於庚烷內之0%至20% EtOAc)純化產生產物(880毫克, 69%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.78 (s, 2H), 7.47 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, J=8.2, 2.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J=2.1 Hz, 1H)。

乙醯胺基(4-溴-2-硝基苯甲基)丙二酸二乙酯(24) NaOEt(95%, 182毫克, 2.54毫莫耳)添加至一於EtOH內之乙醯胺基丙二酸二乙酯(12)(98%, 563毫克, 2.54毫莫耳)之溶液。形成 混合物於室溫攪拌30分鐘, 然後, 以一於EtOH內之4-溴-1-(溴甲基)-2-硝基苯(23)(500毫克, 1.7毫莫

耳)之溶液處理。攪拌隔夜後，反應於真空濃縮。殘質溶於EtOAc，以水及飽和氯化鈉水溶液清洗，於硫酸鈉乾燥，過濾，及於減壓下濃縮。藉由矽石凝膠管柱色譜分析術(梯度：於庚烷內之0%至80% EtOAc)純化提供產物，呈白色固體(540毫克，74%)。LCMS m/z 432.8 (M+1)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.28 (t, $J=7.1$ Hz, 6H), 1.97 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 4.18-4.30 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 7.16 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J=8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=1.8$ Hz, 1H)。

2-胺基-3-(4-溴-2-硝基苯基)丙酸，氫氯酸鹽(25) 於含有約略10%二噁烷之濃的含水HCl內之乙醯胺基(4-溴-2-硝基苯甲基)丙二酸二乙酯(**24**)(5.5克，13毫莫耳)之混合物於迴流下攪拌至反應藉由LCMS顯示完全為止。反應混合物於減壓下濃縮至乾燥，且殘質以 Et_2O 研製產生產物，呈固體(2.8克，66%)。LCMS m/z 290.8 (M+1)。

3-胺基-7-溴-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(26) 對一於EtOH(10毫升)內之2-胺基-3-(4-溴-2-硝基苯基)丙酸，氫氯酸鹽(**25**)(343毫克，1.06毫莫耳)之溶液，添加氯化錫(II)二水合物(541毫克，2.40毫莫耳)，且反應於室溫攪拌隔夜。然後，以含水氫氧化銨(1.5毫升)驟冷，且形成之沈澱物經由過濾移除且以MeOH清洗。混合之濾液於真空中濃縮，且殘質藉由於矽石凝膠上之色譜分析術純化提供標題產物，呈白色粉末(161毫克，58%)。LCMS m/z 258.9 (M+1)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.71 (dd, $J=15.4, 12.9$ Hz, 1H) 2.99 (dd, $J=15.6, 6.1$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J=12.8, 6.0$ Hz, 1H)

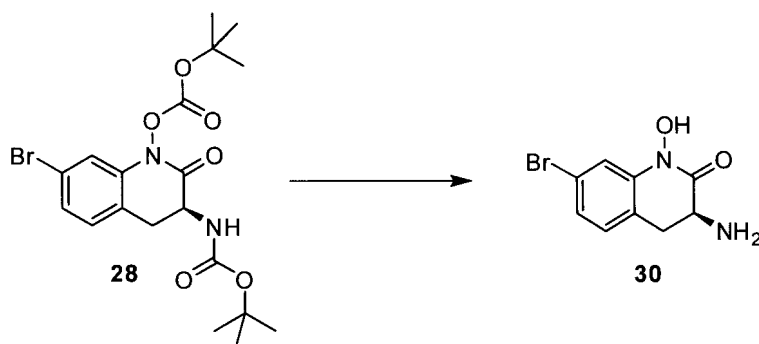
7.17-7.21 (m, 2H), 7.28 (d, $J=1.7$ Hz, 1H)。

{(3R)-7-溴-1-[(第三丁氧基羰基)氧]-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基}氨基甲酸第三丁酯(27)及{(3S)-7-溴-1-[(第三丁氧基羰基)氧]-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基}氨基甲酸第三丁酯(28) 3-胺基-7-溴-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(26)(130.3毫克, 0.51毫莫耳)懸浮於DCM(2.5毫升)。添加 NaHCO_3 (94毫克, 1.12毫莫耳)及 BOC_2O (215毫克, 0.99毫莫耳)後, 反應加熱迴流隔夜。混合物被過濾, 且濃液於減壓下濃縮產生產物之外消旋混合物, 呈灰白色似玻璃之發泡體(197毫克)。APCI m/z 402.5 $[(M - \text{tert-Bu})+1]$ 。鏡像異構物之分離係經由手性色譜分析術(管柱: ChiralPAK AD-H, 250 x 10.0 mm, 5 μm ; 流速: 10 毫升/分鐘; 洗提液: 80: 20 CO_2 /丙醇)實行。先洗提出之{(3R)-7-溴-1-[(第三丁氧基羰基)氧]-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基}氨基甲酸第三丁氧酯(27)被獲得, 呈白色似玻璃之發泡體(58.8毫克, 25%), 且其鏡像異構物{(3S)-7-溴-1-[(第三丁氧基羰基)氧]-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基}氨基甲酸第三丁酯(28), 呈黃色似玻璃之發泡體(67.6毫克, 29%)。此二化合物之絕對結構係以衍生之實施例5及6之相對效力為基準依據實施例4及14(其係自鏡像異構純起始物料製備)之相對活性而指定。

(3R)-3-胺基-7-溴-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(29){(3R)-7-溴-1-[(第三丁氧基羰基)氧]-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基}氨基甲酸第三丁酯(27)(57.5毫克, 0.13毫莫耳)溶於一密封玻璃瓶內之DCM(2.0毫升), 添加TFA(0.141毫

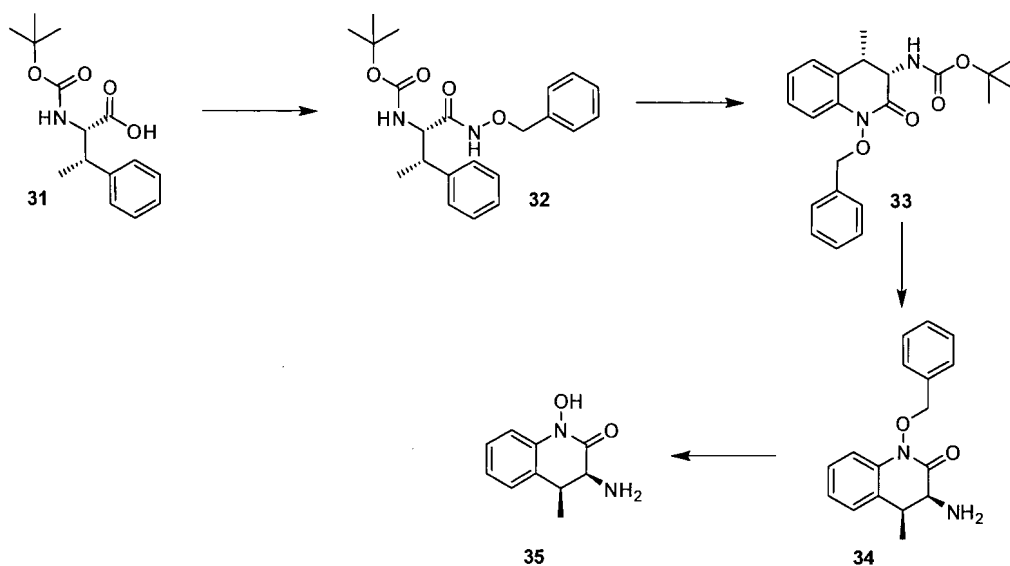
升)，且反應混合物於50 °C搖動隔夜。溶劑於減壓下移除，且殘質與MeOH共沸三次，然後，藉由矽石凝膠色譜分析術(梯度：於DCM內之0%至20% MeOH)純化產生標題產物，呈白色粉末(13.2毫克，40%)。LCMS m/z 258.9 (M+1)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.70 (dd, $J=15.5, 12.7$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J=15.6, 6.0$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J=12.7, 6.0$ Hz, 1H), 7.17-7.21 (m, 2H), 7.29 (d, $J=1.5$ Hz, 1H)。

實施例6：(3S)-3-胺基-7-溴-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(30)之合成



依據實施例5之用於製備(3R)-3-胺基-7-溴-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(29)之程序，但使用{(3S)-7-溴-1-[(第三丁氧基羰基)氧]-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基}氨基甲酸第三丁酯(28)作為起始物料，標題產物被獲得，呈白色粉末(23毫克，62%)。LCMS m/z 258.9 (M+1)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.70 (br dd, $J=15.6, 12.7$ Hz, 1H) 2.99 (dd, $J=15.6, 6.1$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J=12.7, 6.0$ Hz, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.28 (d, $J=1.6$ Hz, 1H)。

實施例7：(3S,4S)-3-胺基-1-羥基-4-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽(35)之合成



(2S,3S)-1-(苯甲基氧胺基)-1-氧-3-苯基丁-2-基氨基甲酸第三丁酯(32) (2S,3S)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-苯基丁酸(31)(1.0克, 3.6毫莫耳)及O-苯甲基羥基胺(0.69毫克, 4.3毫莫耳)於DCM(25毫升)內混合, 且添加NEt₃(5毫升, 29毫莫耳)及苯并三唑-1-基氧-三(二甲基胺基)磷六氟磷酸酯(BOP, 1.58克, 3.6毫莫耳)。反應於室溫攪拌48小時, 溶劑於減壓下移除。殘質以EtOAc稀釋, 以水(3 x 20毫升)清洗, 以飽和氯化鈉水溶液清洗, 於硫酸鎂乾燥, 過濾, 及於真空濃縮。殘質經由矽石凝膠色譜分析術(洗提液: 於己烷內之30% EtOAc)純化。殘質藉由以Et₂O研製此油而結晶化產生產物, 呈白色固體(1.30克, 94%)。LCMS m/z 385.0 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (br d, J=6.8 Hz, 3H), 1.34 (s, 9H), 3.36 (m, 1H), 4.12 (dd, J=8.2, 8.2 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.95 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 5.40 (br s, 1H), 7.20-7.38 (m, 10H)。

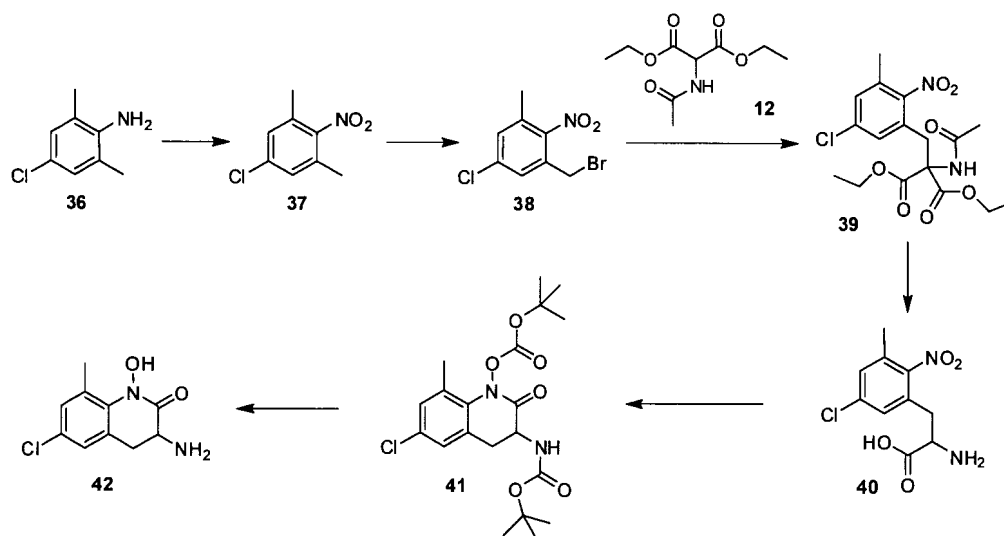
(3S,4S)-1-(苯甲基氧)-4-甲基-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-3-

基氨基甲酸第三丁酯(33) (2S,3S)-1-(苯甲基氧胺基)-1-氧-3-苯基丁-2-基氨基甲酸第三丁酯(32)(0.50克, 1.3毫莫耳)溶於一以冰冷卻之燒瓶內之DCM(10毫升)。苯基碘(III)雙(三氟乙酸酯)(PIFA, 0.84克, 1.9毫莫耳)以一份式添加, 且反應於0 °C至室溫攪拌隔夜。反應混合物以DCM(20毫升)稀釋, 且以飽和NaHCO₃水溶液清洗, 然後, 以飽和氯化鈉水溶液清洗, 於硫酸鎂乾燥, 過濾, 及於真空濃縮。形成之黃色油藉由矽石凝膠管柱色譜分析術(洗提液: 於己烷內之30% EtOAc)純化產生產物, 呈仍含有離質之黃色油(0.50克)。APCI m/z 283.3 [(M-BOC)+1]。

(3S,4S)-3-胺基-1-(苯甲基氧)-4-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(34) 先前步驟之(3S,4S)-1-(苯甲基氧)-4-甲基-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基氨基甲酸第三丁酯(33)(0.50克, <1.3 毫莫耳)溶於THF(10毫升), 且BF₃•Et₂O(0.235毫升, 1.87毫莫耳)於室溫以滴液方式添加。反應迴流三小時。溶劑於真空移除, 且殘質溶於EtOAc。溶液使用10%NaOH水溶液鹼化, 且有機層以水清洗, 以飽和氯化鈉水溶液清洗, 於硫酸鎂乾燥, 過濾, 及於真空濃縮。殘質藉由矽石凝膠色譜分析術(洗提液: 於己烷內之30% EtOAc)純化產生仍含有雜質之產物(100毫克)。LCMS m/z 283.1 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.14 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.12 (qd, J=7.1, 5.5 Hz, 1H), 3.81 (d, J=5.4 Hz, 1H), 5.01 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.17 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.20-7.43 (m, 6H), 7.53-7.56 (m, 2H)。

(3S,4S)-3-胺基-1-羥基-4-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽(35) 先前步驟之(3S,4S)-3-胺基-1-(苯甲氧基)-4-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(34) (100毫克，<0.35毫莫耳)溶於EtOH(4毫升)及1-甲基-1,4-環己二烯(1毫升)，且以Pd(OH)₂(10毫克，035毫莫耳)處理。反應迴流1小時，然後，經由一塞里塑料墊材過濾，其後以EtOAc清洗。濾液於真空濃縮提供固體，其藉由矽石凝膠色譜分析術(洗提液:於EtOAc內之30% MeOH)純化提供產物之自由鹼。R_f = 0.3 (於EtOAc內之20% MeOH)。於Et₂O內之HCl之1N溶液被用以製造氫氯酸鹽(15毫克，經三步驟係6%)。LCMS m/z 193.1 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.13 (d, J=7.0 Hz, 3H), 3.18 (m, 1H), 4.01 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.10 (ddd, J=7.2, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.22-7.37 (m, 3H)。

實施例8：3-胺基-6-氯-1-羥基-8-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(42)之合成



5-氯-1,3-二甲基-2-硝基苯(37)對一於甲苯(200毫升)內之4-氯-2,6-二甲基苯胺(36)(6.14克，39.5毫莫耳)之溶液，

添加mCPBA(44.2克，197毫莫耳)。反應於迴流加熱隔夜，然後，於室溫冷卻，以含水之1N NaOH清洗，於硫酸鎂乾燥，過濾，且於真空濃縮。粗製物料吸附於矽石上，且藉由矽石凝膠色譜分析術(梯度:於庚烷內之0%至50% EtOAc)純化產生產物(2.84克，39%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.31 (m, 6H), 7.14 (m, 2H)。

1-(溴甲基)-5-氯-3-甲基-2-硝基苯(38)依循實施例3之用於製備1-(溴甲基)-2-硝基-3-(三氟甲基)苯(17)之程序，5-氯-1,3-二甲基-2-硝基苯(37)反應提供標題化合物，呈固體(50%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.36 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.37 (m, 1H)。

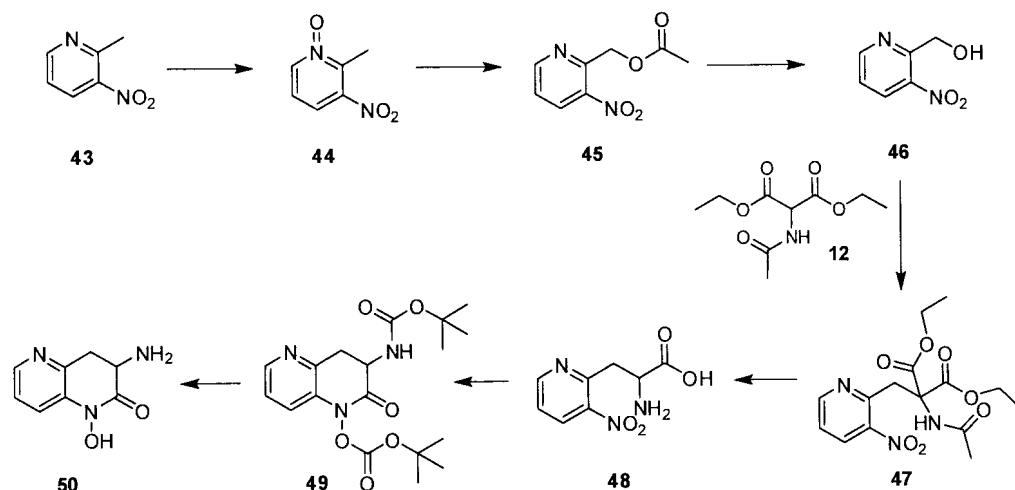
乙醯胺基(5-氯-3-甲基-2-硝基苯甲基)丙二酸二乙(39)依循實施例5之用於製備乙醯胺基(4-溴-2-硝基苯甲基)丙二酸二乙酯(24)之程序，1-(溴甲基)-5-氯-3-甲基-2-硝基苯(38)被轉化成標題產物，其係以固體獲得(65%)。LCMS m/z 401.0 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.15 (t, J=7.1 Hz, 6H), 1.90 (s, 3H), 2.24 (br s, 3H), 3.53 (s, 2H), 4.10-4.17 (m, 4H), 7.05 (br d, J=2.2 Hz, 1H), 7.56 (明顯dd, J=2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.31 (br s, 1H)。

2-胺基-3-(5-氯-3-甲基-2-硝基苯基)丙酸，氫氯酸鹽(40)依循實施例5之用以製備2-胺基-3-(4-溴-2-硝基苯基)丙酸，氫氯酸鹽(25)之程序，乙醯胺基(5-氯-3-甲基-2-硝基苯甲基)丙二酸二乙酯(39)被轉化成標題產物，其係以固體獲得(假設量化); LCMS m/z 259.0 (M+1)。

{1-[(第三丁氧基羰基)氧]-6-氯-8-甲基-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基}氨基甲酸第三丁酯(41) 對一於EtOH(5毫升)內之2-胺基-3-(5-氯-3-甲基-2-硝基苯基)丙酸氫氯酸鹽(40)(0.11克, 0.42毫莫耳)之溶液, 添加氯化錫(II)二水合物(0.20克, 0.85毫莫耳)。反應加熱至60°C持續5小時, 然後, 冷卻至室溫。添加二異丙基乙基胺(0.73毫升, 4.25毫莫耳)及BOC₂O(0.19克, 0.85毫莫耳), 且反應於室溫攪拌隔夜。反應混合物於真空濃縮, 然後, 於EtOAc與水間分配。水性層以EtOAc萃取, 且混合之有機層於硫酸鎂乾燥, 過濾, 及於減壓下濃縮。殘質藉由矽石凝膠色譜分析術(梯度: 於庚烷內之0%至60% EtOAc)純化, 提供產物(40毫克, 22%), 其直接用於下步驟。

3-胺基-6-氯-1-羥基-8-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(42) 對一於DCM(3毫升)內之{1-[(第三丁氧基羰基)氧]-6-氯-8-甲基-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基}氨基甲酸第三丁酯(41)(40毫克, 0.094毫莫耳)之溶液, 添加TFA(3毫升)。然後, 反應於室溫攪拌30分鐘。溶劑於真空移除, 且殘質吸附於矽石上, 且藉由矽石凝膠色譜分析術(梯度: 於DCM內之0%至45% [NH₄OH(1): MeOH(9): DCM (90)])純化提供產物(5.8毫克, 27%)。LCMS m/z 226.9 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.46 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 2.93 (dd, J=15.3, 5.8 Hz, 1H), 3.62 (dd, J=13.9, 5.7 Hz, 1H), 7.09-7.13 (m, 2H)。

實施例9: 3-胺基-1-羥基-3,4-二氫-1,5-茶啖-2(1H)-酮, 二氯化氫鹽(50)之合成



2-甲基-3-硝基吡啶1-氧化物(44) 對一於DCM(30毫升)內之2-甲基-3-硝基吡啶(43)(0.86克，6.23毫莫耳)之溶液，添加mCPBA(2.8克，12.5毫莫耳)。然後，反應於室溫攪拌6小時。添加硫代硫酸鈉(900毫克)，且混合物攪拌隔夜。反應混合物以另外之DCM稀釋，且以飽和NaHCO₃水溶液清洗。有機層於硫酸鎂乾燥，過濾，且於真空濃縮。殘質藉由於矽石凝膠上之色譜分析術(梯度：於DCM內之0%至20% MeOH)純化提供產物(782毫克，81%)。LCMS m/z 155.0 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.73 (m, 3H), 7.30 (br dd, $J=8.1, 6.8$ Hz, 1H), 7.72 (dq, $J=8.4, 0.5$ Hz, 1H), 8.48 (dq, $J=6.6, 0.6$ Hz, 1H)。

(3-硝基吡啶-2-基)甲基乙酸酯(45)於90 °C對一於乙酸內之2-甲基-3-硝基吡啶1-氧化物(44)(0.78克，5.07毫莫耳)之溶液，添加乙酸酐(0.72毫升，7.61毫莫耳)，且反應於110 °C加熱隔夜。混合物被冷卻，於真空濃縮，且吸附於矽石上。然後，粗製產物藉由於矽石凝膠上之色譜分析術(梯度：於庚烷內之EtOAc)純化提供產物(572毫克，57%)。LCMS

m/z 196.9 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.20 (s, 3H), 5.63 (s, 2H), 7.49 (br dd, J=8.2, 4.7 Hz, 1H), 8.41 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1H), 8.84 (dd, J=4.7, 1.6 Hz, 1H)。

(3-硝基吡啶-2-基) 甲醇(46) 對一於MeOH(10毫升)及水(20毫升)內之(3-硝基吡啶-2-基) 甲基 乙酸酯 (45)(5.72克，2.92毫莫耳)之溶液，添加碳酸鉀(2.0克，14.6毫莫耳)。然後，反應於室溫攪拌隔夜。反應混合物於真空濃縮以移除大部份MeOH，且形成之混合物以EtOAc及水稀釋。水性層以EtOAc萃取數次，且混合之有機層於硫酸鎂乾燥，過濾，及於減壓下濃縮產生橙色油。產量被假設係量化。LCMS m/z 155.0 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.70 (br s, 1H), 5.17 (s, 2H), 7.54 (ddt, J=8.2, 4.7, 0.8 Hz, 1H), 8.55 (dd, J=8.2, 1.5 Hz, 1H), 8.89 (dd, J=4.8, 1.5 Hz, 1H)。

乙醯胺基[(3-硝基吡啶-2-基) 甲基] 丙二酸二乙酯(47) 於0 °C對一於DCM(80毫升)及EtOH(80毫升)內之(3-硝基吡啶-2-基) 甲醇(46)(1.45克，9.41毫莫耳)之溶液，添加NEt₃(3.93毫升，28.2毫莫耳)及甲烷磺醯氯(98%，0.829毫升，10.3毫莫耳)。反應於室溫攪拌50分鐘，然後，以NaHCO₃水溶液清洗，於硫酸鎂乾燥，過濾，及於真空濃縮。於一個別燒瓶內，一於EtOH(50毫升)內之乙醯胺基丙二酸二乙酯(12)(2.25克，10.3毫莫耳)之溶液以NaOEt(3.08M之EtOH溶液，4.58毫升，14.1毫莫耳)處理，且反應攪拌5分鐘。甲烷磺酸鹽殘質溶於DMF(10毫升)，且添加至乙醯胺基丙二酸二乙酯陰離子之溶液。2小時後，反應混合物於真空濃縮以

移除儘可能多之EtOH。然後，混合物以EtOAc及水稀釋，有機層被分離且以水清洗，於硫酸鎂乾燥，過濾，及於真空濃縮。純化係經由矽石凝膠色譜分析術(梯度：於庚烷內之0%至100% EtOAc)實行以提供產物(2.24克，67%)。LCMS m/z 354.0 ($M+1$)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (t, $J=7.1$ Hz, 6H), 1.93 (s, 3H), 4.22-4.30 (m, 4H), 4.32 (s, 2H), 6.81 (br s, 1H), 7.37 (dd, $J=8.2, 4.7$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J=8.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J=4.7, 1.6$ Hz, 1H)。

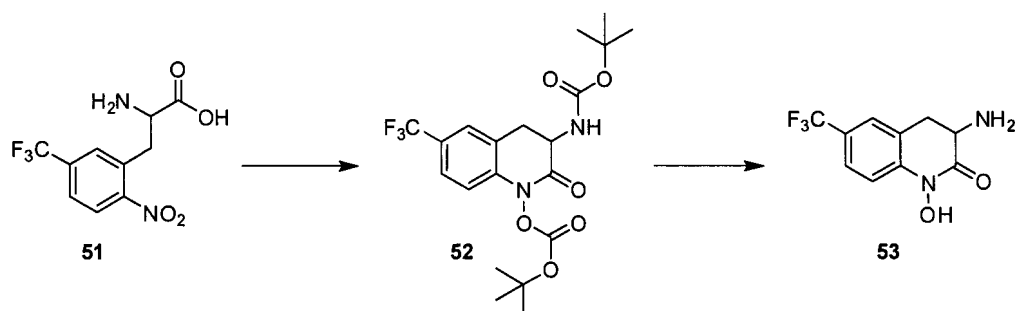
2-胺基-3-(3-硝基吡啶-2-基)丙酸，氫氯酸鹽(48) 乙醯胺基[(3-硝基吡啶-2-基)甲基]丙二酸二乙酯(47)接受相似於實施例5之用以製備2-胺基-3-(4-溴-2-硝基苯基)丙酸，氫氯酸鹽(25)者之條件以提供產物，呈固體(94%)。LCMS m/z 211.9 ($M+1$)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.87 (dd, ABX系統之一半, $J=18.2, 7.0$ Hz, 1H), 3.94 (dd, ABX系統之一半, $J=18.2, 4.3$ Hz, 1H), 4.64 (dd, $J=6.9, 4.3$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J=8.3, 4.8$ Hz, 1H), 8.55 (dd, $J=8.3, 1.5$ Hz, 1H), 8.84 (dd, $J=4.8, 1.5$ Hz, 1H)。

{1-[(第三丁氧基羰基)氧]-2-氧-1,2,3,4-四氫-1,5-萘啶-3-基}氨基甲酸第三丁酯(49) 於0 °C對一於THF(10毫升)及MeOH(10毫升)內之2-胺基-3-(3-硝基吡啶-2-基)丙酸，氫氯酸鹽(48)(0.11克，0.37毫莫耳)之溶液，添加乙酸鈉三水合物(0.35毫克，3.73毫莫耳)及氯化錫(II)二水合物(0.43克，1.86毫莫耳)。然後，反應於0 °C攪拌6小時。 NEt_3 (0.52毫升，3.73毫莫耳)及 BOC_2O (0.16克，0.75毫莫耳)添加至此

反應，且混合物攪拌隔夜。反應混合物以水及EtOAc稀釋，且水性層進一步以EtOAc萃取。混合之有機層於硫酸鎂乾燥，過濾，及於減壓下濃縮。粗製之反應混合物藉由矽石凝膠色譜分析術(梯度:於庚烷內之0%至100% EtOAc)純化提供產物(78毫克，55%)。LCMS m/z 380.0 (M+1)。

3-胺基-1-羥基-3,4-二氫-1,5-萘啶-2(1H)-酮，二氫氯酸鹽(50) 對一於MeOH(3毫升)內之{1-[(第三丁氧基羰基)氧]-2-氧-1,2,3,4-四氫-1,5-萘啶-3-基}氨基甲酸第三丁酯(49)(41毫克，0.11毫莫耳)之溶液，添加濃HCl(1毫升)。反應於40 °C攪拌隔夜。混合物於真空濃縮產生產物，呈澄色固體(26毫克，94%)。LCMS m/z 180.0 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.41 (dd, ABX系統之一半, $J=15, 14$ Hz, 1H), 3.50 (dd, ABX系統之一半, $J=15.6, 6.9$ Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 7.49 (dd, $J=8.1, 5.0$ Hz, 1H), 7.73 (br d, $J=8$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J=5.1, 1.2$ Hz, 1H), 8.86 (br s, 3H)。

實施例 10：3-胺基-1-羥基-6-(三氟甲基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽(53)之合成

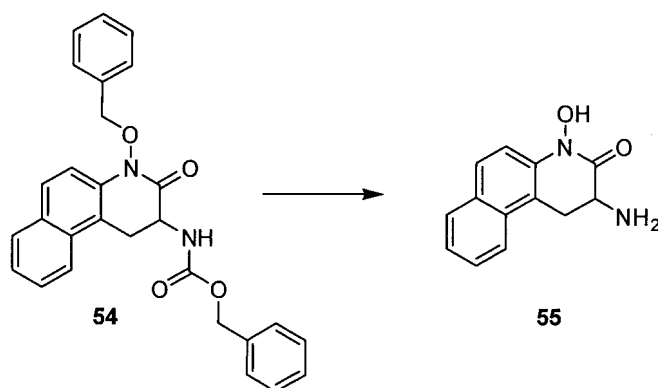


{1-[(第三丁氧基羰基)氧]-2-氧-6-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基}氨基甲酸第三丁酯(52) 對一於THF(10毫升)及MeOH(10毫升)內之2-胺基-3-[2-硝基-5-(三氟甲基)苯基]

丙酸，氫氯酸鹽(51，以與實施例2中之2-胺基-3-(5-氟-2-硝基苯基)丙酸，氫氯酸鹽(14)相似之方式製備，但以2-甲基-1-硝基-4-(三氟甲基)苯開始)(178毫克，0.566毫莫耳)之以冰冷卻之溶液，添加乙酸鈉三水合物(0.778克，5.66毫莫耳)及氯化錫(II)二水合物(0.658克，2.8毫莫耳)。反應於0 °C攪拌4.5小時。添加NEt₃(0.789毫升，5.66毫莫耳)及BOC₂O(0.247克，1.13毫莫耳)，且反應於室溫攪拌隔夜。混合物於真空濃縮，且殘質於EtOAc與水間分配。水性層以EtOAc萃取，且混合之有機層於硫酸鎂乾燥，過濾，且於減壓下濃縮。經由矽石凝膠色譜分析術(梯度：於庚烷內之0%至100% EtOAc)純化提供產物(63毫克，25%)。LCMS m/z 446.9 (M+1)。

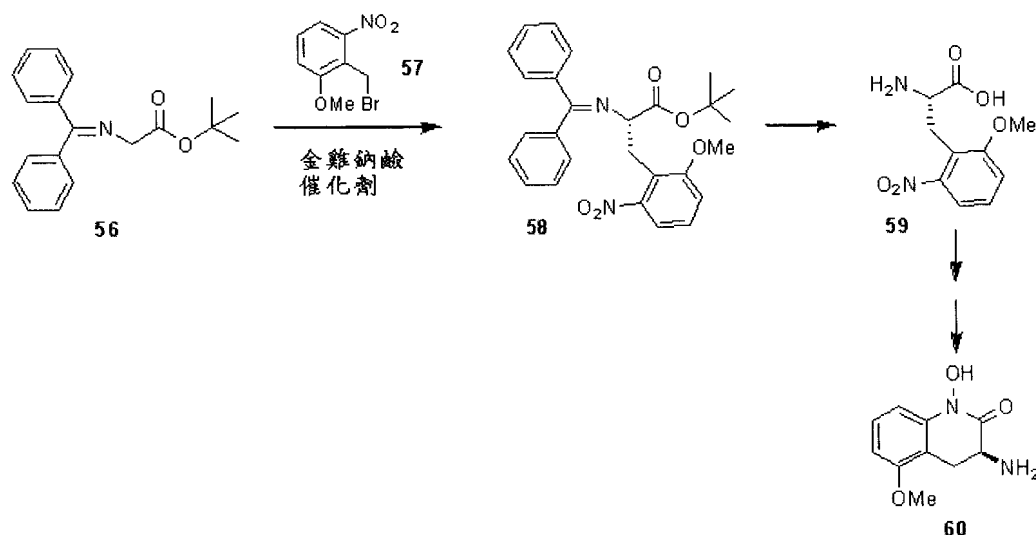
3-胺基-1-羥基-6-(三氟甲基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽(53) 對一於MeOH(10毫升)內之{1-[(第三丁氧基羰基)氧]-2-氧-6-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基}氨基甲酸第三丁酯(52)(63毫克，0.14毫莫耳)之溶液，添加濃HCl(3毫升)。反應於40 °C加熱至其經由LCMS分析判斷係完全為止。混合物於真空濃縮提供標題化合物，呈固體(35毫克，88%)。LCMS m/z 246.9 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.17 (m, 1H), 3.35 (dd, J=15.4, 6.3 Hz, 1H), 4.50 (m, H), 7.44 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.72 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 7.79 (br s, 1H) 8.71 (br s, 2H), 11.12 (s, 1H)。

實施例11：2-胺基-4-羥基-1,2-二氫苯并[f] 喹啉-3(4H)-酮(55)之合成



[4-(苯甲基氧)-3-氧-1,2,3,4-四氫苯并[f] 喹啉-2-基]氨基甲酸苯甲酯(**54**，依據實施例7之用於合成(3*S*,4*S*)-1-(苯甲基氧)-4-甲基-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基氨基甲酸第三丁酯(**33**)之一般程序自2-胺基-3-(1-萘基)丙酸製備)(35毫克，0.077毫莫耳)溶於一於DCM內之三氯化硼之溶液(1.0 M，5.00毫升，5.00毫莫耳)，且反應於50 °C加熱1小時。以MeOH(10毫升)驟冷後，反應攪拌15分鐘，然後，以用對-甲苯磺酸(0.68 mEq/g，2克，1.36毫莫耳)浸漬之矽石凝膠處理。1.5小時後，矽石被過濾掉，且以MeOH沖洗，然後，矽石以於MeOH內之2N之氨溶液淤漿化20分鐘，並且過濾。固體以MeOH沖洗，且混合之濾液於真空濃縮提供一固體，其以Et₂O研製提供產物，呈固體(2毫克，10%)。LCMS *m/z* 229.0 (*M*+1)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.07 (dd, *J*=15, 15 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J*=16, 6.5 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J*=14, 6 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J*=7, 7 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J*=8, 8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.88 (m, 2H), 8.01 (d, *J*=9 Hz, 1H)。

實施例12：(3*S*)-3-胺基-1-羥基-5-甲氧基-3,4-二氫喹啉-2(1*H*)-酮，氫氯酸鹽(**60**)之合成



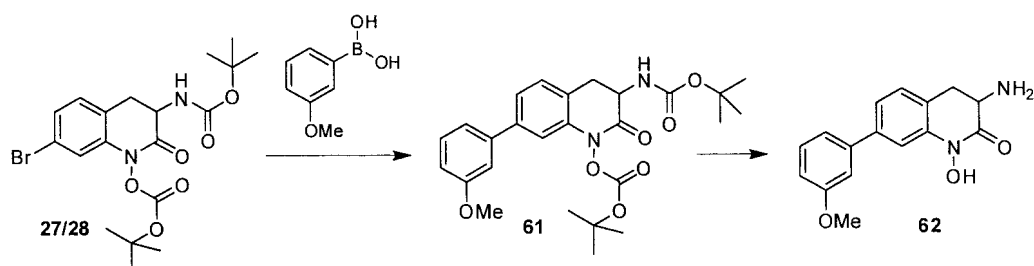
N-(二苯基甲撐基)-2-甲氧基-6-硝基-L-苯基丙胺酸第三丁酯(58)對一於DCM(10毫升)內之N-(二苯基甲撐基)甘胺酸第三丁酯(56)(1.2克, 4.2毫莫耳)、2-(溴甲基)-1-甲氧基-3-硝基苯(57)(0.86克, 3.3毫莫耳)及O-烯丙基-N-(9-蒎基甲基)溴化金雞納鹼(0.21克, 0.33毫莫耳)之溶液於-30 °C冷卻, 且添加CsOH(0.84克, 5.0毫莫耳)。(見E.J. Corey等人, *Journal of the American Chemical Society* 1997, 119, 12414-12415.)反應於-30 °C攪拌隔夜。混合物加溫至0 °C, 以飽和氯化銨水溶液(5毫升)驟冷, 且以DCM(5毫升)稀釋。水性層以DCM(3 x 5毫升)萃取, 且混合之有機層以水清洗, 於Na₂SO₄乾燥, 過濾, 且於減壓下濃縮。殘質藉由於矽石凝膠上之色譜分析術(梯度: 於庚烷內之0%至20% EtOAc)純化產生標題化合物, 呈黃色固體(1.32克, 87%)。APCI m/z 461.2 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.41 (s, 9H), 3.49 (dd, J=13.5, 4.3 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.63 (dd, J=13.6, 9.6 Hz, 1H), 4.29 (dd, J=9.6, 4.3 Hz, 1H), 6.64 (br d, J=6.4 Hz, 2H), 6.88 (m, 1H), 7.20-7.34 (m, 8H), 7.51-7.54

(m, 2H)。

2-甲氧基-6-硝基-L-苯基丙胺酸，氫氯酸鹽(59) N-(二苯基甲撐基)-2-甲氧基-6-硝基-L-苯基丙胺酸第三丁酯(58)(1.28克，2.78毫莫耳)被取至THF(8毫升)及水(8毫升)內，且以濃HCl水溶液(8毫升)處理。攪拌隔夜後，反應以EtOAc(15毫升)稀釋，且有機層以水(3 x 10毫升)萃取。混合之水性層於真空濃縮提供產物，呈灰白色固體(750毫克，97%)。LCMS m/z 241.2 (M+1)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.23 (dd, $J=13.5, 6.3$ Hz, 1H), 3.33 (dd, $J=13.4, 9.4$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.00 (br m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 8.56 (br s, 3H), 13.6 (v br s, 1H); e.e. 94.8%。

(3S)-3-胺基-1-羥基-5-甲氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽(60) 2-甲氧基-6-硝基-L-苯基丙胺酸，氫氯酸鹽(59)係依循實施例10之用於合成3-胺基-1-羥基-6-(三氟甲基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽(53)所概述之一般程序轉化成標題產物。產物係以灰白色固體獲得(119毫克，87%)。LCMS m/z 209.0 (M+1)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.72 (dd, $J=15, 15$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J=15.5, 6.9$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.34 (dd, $J=14.4, 6.8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J=8.3, 8.3$ Hz, 1H), 8.66 (br s, 3H), 10.83 (br s, 1H)。

實施例13：3-胺基-1-羥基-7-(3-甲氧基苯基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽(62)之合成

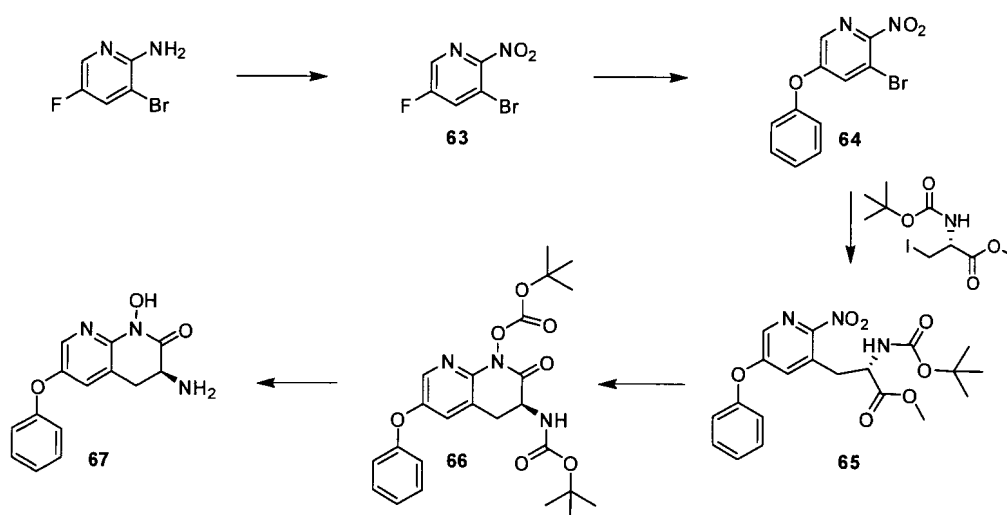


1-[(第三丁氧基羰基)氧]-7-(3-甲氧基苯基)-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基氨基甲酸第三丁酯(**61**) 一可密封之玻璃瓶係於氮氣下注以外消旋{7-溴-1-[(第三丁氧基羰基)氧]-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基}氨基甲酸第三丁酯(**27**及**28**，自實施例5)(0.10克，0.22毫莫耳)、聯苯-2-基(二第三丁基)膦(1.20毫克，0.004毫莫耳)、Pd(II)(OAc)₂(0.4毫克，0.002毫莫耳)、KF(38毫克，0.66毫莫耳)及(3-甲氧基苯基)硼酸(50毫克，0.33毫莫耳)。THF(3毫升)添加至此混合物，且反應於60 °C加熱20小時。反應混合物以EtOAc稀釋，且有機層以水清洗，於硫酸鎂乾燥，過濾，及於真空濃縮。殘質藉由於矽石凝膠上之色譜分析術(梯度：於庚烷內之0%至60% EtOAc)純化產生產物，呈凝膠(39毫克，37%)。LCMS m/z 485.1 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.49 (s, 9H), 1.57 (br s, 9H), 3.01 (br m, 1H), 3.51 (br m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.58 (br m, 1H), 5.60 (br s, 1H), 6.93 (ddd, J=8.3, 2.5, 0.8 Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.14 (br d, J=8 Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.37 (dd, J=8.0, 8.0 Hz, 1H)。

3-胺基-1-羥基-7-(3-甲氧基苯基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氨酸鹽(**62**) 於實施例9之用於{1-[(第三丁氧基羰基)氧]-2-氧-1,2,3,4-四氫-1,5-萘啶-3-基}氨基甲酸第三丁酯(**49**)

之去保護作用所述之條件下之1-[(第三丁氧基羰基)氧]-7-(3-甲氧基苯基)-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基氨基甲酸第三丁酯(61)之反應提供標題化合物，呈固體(96%)。LCMS m/z 285.3 ($M+1$)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.13 (dd, $J=14.9, 14.9$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J=15.0, 6.5$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.44 (m, 1H), 6.98 (br dd, $J=8.2, 2.5$ Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.20 (br d, $J=8$ Hz, 1H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.50 (br d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.68 (br s, 3H), 10.97 (s, 1H)。

實施例66：(3S)-3-胺基-1-羥基-6-苯氧基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮(67)之合成



3-溴-5-氟-2-硝基吡啶(63) 一燒瓶被注以濃 H_2SO_4 (30毫升)，且 $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (28.3克，105毫莫耳)於室溫添加且攪拌5分鐘。形成之黏稠反應混合物冷卻至 0°C ，然後，3-溴-5-氟吡啶-2-胺(5克，30毫莫耳)以一份式添加。5分鐘後，冰浴被移除，且放熱被觀察到，其後釋出 SO_2 氣體。反應混合物變成黃色溶液，其於室溫攪拌1小時。反應混合物以冰水稀釋，添加 EtOAc(100毫升)，且水層使用 NH_4OH

水溶液變成鹼性。有機層被分離且於 Mg_2SO_4 乾燥，然後，過濾及於真空濃縮。於矽石凝膠上之純化(洗提液：於庚烷內之10% EtOAc)提供產物，呈白色固體(2.70克，40%)。GCMS m/z 220 (M^+)。

3-溴-2-硝基-5-苯氧基吡啶(64) 對一於MeCN(80毫升)內之3-溴-5-氟-2-硝基吡啶(63)(1.0克，4.5毫莫耳)之溶液，添加酚(478毫克，5.08毫莫耳)及 Cs_2CO_3 (326毫克，5.43毫莫耳)。形成之混合物於60 °C攪拌3小時。反應以EtOAc稀釋，且以水清洗。有機層被乾燥，過濾及於減壓下濃縮，且殘質使用矽石凝膠色譜分析術(洗提液：於庚烷內之10% EtOAc)純化提供產物，呈油狀物(1.3克，98%)。GCMS m/z 294 (M^+)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.10-7.14 (m, 2H), 7.33 (br t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J=8.5, 7.5$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)。

N-(第三丁氧基羰基)-3-(2-硝基-5-苯氧基吡啶-3-基)-L-丙胺酸甲酯(65) 三甲基矽烷基氯化物(0.348毫升，2.74毫莫耳)添加至一於乾燥DMF(1毫升)內之鋅粉(989毫克，13.7毫莫耳)之攪拌懸浮液，且混合物攪拌30分鐘。攪拌停止，且固體沈降10分鐘，此時，上澄液藉由注射器移除。活化之鋅以DMF清洗，且溶劑再次以注射器移除；然後，鋅於真空下使用一加熱槍乾燥。一於DMF內之N-(第三丁氧基羰基)-3-碘-L-丙胺酸甲酯(依據S. van Zutphen等人，Tetrahedron Lett. 2007, 48, 2857-2859製備)(1.81克，5.49毫莫耳)之溶液(1.0 M)添加至乾燥之活化鋅，且形成之懸浮液

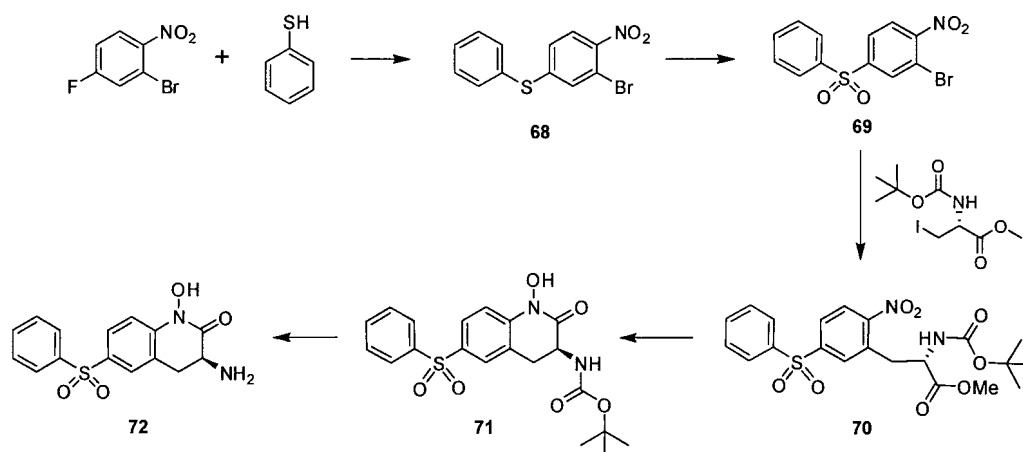
於室溫攪拌30分鐘。鋅酸鹽溶液於氮氣下經由注射器轉移至一乾燥燒瓶內。對此，依序添加3-溴-2-硝基-5-苯氧基吡啶(64)(1.35克，4.58毫莫耳)、乙酸鈹(II)(51.4毫克，0.229毫莫耳)及其後之X-Phos(二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦，218毫克，0.458毫莫耳)。形成之溶液於室溫攪拌18小時。反應混合物以Et₂O(100毫升)稀釋，以水(5 x 20毫升)清洗，於Mg₂SO₄乾燥，過濾，及於真空濃縮。經由矽石凝膠色譜分析術(洗提液：於庚烷內之10% EtOAc，然後，15%，然後，20%)純化提供產物，呈黃色油(297毫克，16%產率)。LCMS m/z 418.1 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (br s, 9H), 3.14-3.21 (m, 1H), 3.5 (m, 1H，假設；因殘餘Et₂O而模糊), 3.74 (s, 3H), 4.62-4.68 (m, 1H), 5.19 (br d, J=8 Hz, 1H), 7.09-7.13 (m, 2H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.47 (br dd, J=8, 8 Hz, 2H), 8.15 (br s, 1H)。

{(3S)-1-[(第三丁氧基羰基)氧]-2-氧-6-苯氧基-1,2,3,4-四氫-1,8-萘啶-3-基}氨基甲酸第三丁酯(66) N-(第三丁氧基羰基)-3-(2-硝基-5-苯氧基吡啶-3-基)-L-丙胺酸甲酯(65)(217毫克，0.52毫莫耳)溶於THF(5毫升)及MeOH(5毫升)，且形成之溶液以冰-水浴冷卻至0 °C。對此，添加氯化錫(II)二水合物(704毫克，3.12毫莫耳)及乙酸鈉三水合物(778毫克，5.72毫莫耳)，且反應於0 °C攪拌10分鐘，然後，於室溫攪拌2小時。此時，添加NEt₃(0.725毫升，5.20毫莫耳)及BOC₂O(227毫克，1.04毫莫耳)，且混合物於室溫攪拌18小時。溶劑於真空移除，且剩餘之半固體經由塞里塑料

過濾且以EtOAc(3 x 20毫升)清洗。混合之EtOAc濾液以水(2 x 20毫升)及飽和NaHCO₃水溶液(2 x 20毫升)清洗，於Mg₂SO₄乾燥，過濾，及於減壓下濃縮。粗製殘質於矽石凝膠上純化(洗提液：1:1 EtOAc/庚烷)提供產物，呈油狀物(240毫克，98%)。LCMS m/z 472.1 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.47 (br s, 9H), 1.57 (s, 9H), 2.84-2.98 (m, 1H), 3.39-3.48 (m, 1H), 4.50-4.61 (m, 1H), 5.58-5.64 (m, 1H), 7.02 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.39 (br dd, J=8, 8 Hz, 2H), 8.08 (br s, 1H)。

(3S)-3-胺基-1-羥基-6-苯氧基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮(67) {(3S)-1-[(第三丁氧基羰基)氧]-2-氧-6-苯氧基-1,2,3,4-四氫-1,8-萘啶-3-基}氨基甲酸第三丁酯**(66)**(240毫克，0.509毫莫耳)以於Et₂O內之HCl溶液(2M，2毫升)處理，且於室溫攪拌66小時。溶劑於減壓下移除，且殘質溶於1:4(1:9 NH₄OH: CH₃OH):二氯甲烷(0.5毫升)之溶液。此溶液接受矽石凝膠色譜分析術(洗提液：1:4 (1:9 NH₄OH: CH₃OH):二氯甲烷)提供產物，呈白色固體(83毫克，61%)。LCMS m/z 272.0 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.98 (br dd, J=15, 14 Hz, 1H), 3.18 (dd, J=15.3, 6.2 Hz, 1H), 4.01 (dd, J=13.8, 6.1 Hz, 1H), 7.03-7.07 (m, 2H), 7.17 (br t, J=7.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=8.5, 7.5 Hz, 2H), **7.44-7.46 (m, 1H), 8.00 (br d, J=2 Hz, 1H)**。

實施例67：(3S)-3-胺基-1-羥基-6-(苯基磺醯基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽**(72)**之合成



2-溴-1-硝基-4-(苯基硫基)苯(68)一於DMF(100毫升)內之2-溴-4-氟-1-硝基苯(4.3克，20毫莫耳)及 K_2CO_3 (5.39克，39.0毫莫耳)之混合物加熱至 $80^\circ C$ 。對此混合物，添加苯硫醇(2.15克，19.5毫莫耳)，且混合物於 $80^\circ C$ 攪拌1小時。反應混合物藉由添加水(200毫升)驟冷，且以EtOAc(3 x 400毫升)萃取。混合之有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗，於 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且於真空濃縮以提供產物，呈黃色固體(6克，99%)，其於未進一步純化下用於下步驟。

2-溴-1-硝基-4-(苯基磺基)苯(69)一於DCM(120毫升)內之2-溴-1-硝基-4-(苯基硫基)苯(68)(5.8克，18.7毫莫耳)及mCPBA(11.3克，56.1毫莫耳)之混合物於 $15^\circ C$ 攪拌1小時。反應混合物藉由添加飽和 Na_2SO_3 溶液(20毫升)驟冷，且以DCM(3 x 500毫升)萃取。混合之有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗，於 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及於減壓下濃縮。殘質藉由於矽石凝膠上之管柱色譜分析術(洗提液：10:1石油醚/EtOAc)純化產生物料，然後，其自EtOH(100毫升)結晶化。產物係以黃色固體獲得(2克，30%)。LCMS m/z 340.9, 342.9 ($M+1$)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56-7.62 (m, 2H),

7.65-7.70 (m, 1H), 7.88 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.94-8.03 (m, 3H), 8.31 (s, 1H)。

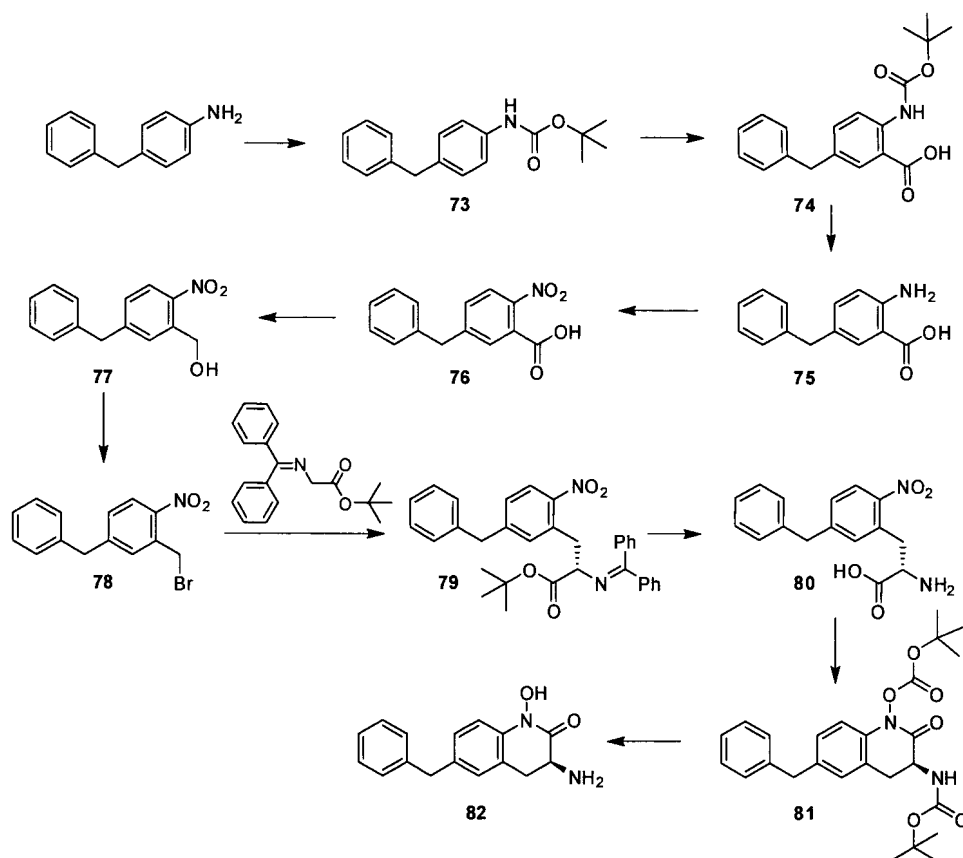
N-(第三丁氧基羰基)-2-硝基-5-(苯基磺醯基)-L-苯基丙胺酸甲酯(70) 化合物70係依據實施例66之用於合成N-(第三丁氧基羰基)-3-(2-硝基-5-苯氧基吡啶-3-基)-L-丙胺酸甲酯(65)之一般程序自2-溴-1-硝基-4-(苯基磺醯基)苯(69)製備。產物係以灰白色發泡體獲得(250毫克, 37%)。LCMS m/z 463.1 (M-1)。

[(3S)-1-羥基-2-氧-6-(苯基磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基]氨基甲酸第三丁酯(71) 甲酸銨(84.8毫克, 1.34毫莫耳)添加至一於吡啶(2.7毫升)內之N-(第三丁氧基羰基)-2-硝基-5-(苯基磺醯基)-L-苯基丙胺酸甲酯(70)(125毫克, 0.269毫莫耳)之溶液, 其後, 添加於碳上之鉑(5%, 4毫克)。黑色懸浮液於60°C攪拌18小時, 然後, 冷卻至室溫, 且經由Acrodisc®注射過濾器(Pall Life Sciences)過濾。濾液被濃縮, 且殘質經由於矽石凝膠上之色譜分析術(梯度: 於庚烷內之0%至60% EtOAc)純化, 提供產物, 呈白色固體(62毫克, 55%)。LCMS m/z 417.0 (M-1)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.43 (s, 9H), 2.94 (br dd, J=15, 14 Hz, 1H), 3.37-3.45 (m, 1H), 4.45-4.53 (m, 1H), 5.38 (br d, J=6 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.51-7.55 (m, 2H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.90-7.95 (m, 3H), 8.5-8.9 (v br s, 1H)。

(3S)-3-胺基-1-羥基-6-(苯基磺醯基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮, 氫氯酸鹽(72) 化合物72係依據實施例66之用

於合成(3S)-3-胺基-1-羥基-6-苯氧基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮(**67**)之一般程序自[(3S)-1-羥基-2-氧-6-(苯基磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基]氨基甲酸第三丁酯(**71**)製備，但中性產物(15毫克，34%)係藉由於DCM內溶解且以於Et₂O內之2 N HCl處理轉化成其氫氯酸鹽，其後於真空移除溶劑。產物係以固體獲得。特性化數據係於中性型式之產物獲得。LCMS m/z 318.9 (M+1)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.81-2.94 (m, 1H), 3.01-3.13 (m, 1H), 3.65-3.79 (br s, 1H), 4.3-5.1 (v br s, 3H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.73-7.79 (m, 1H), 7.91 (br d, J=7.3 Hz, 2H)。

實施例 68：(3S)-3-胺基-6-苯甲基-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，三氟乙酸鹽(**82**)之合成



(4-苯甲基苯基)氨基甲酸第三丁酯(73)一於二氯甲烷及飽和含水 Na_2CO_3 之1:1溶液內之4-苯甲基苯胺(12.5克，68.2毫莫耳)之溶液，添加 $(\text{BOC})_2\text{O}$ (16.5克，75毫莫耳)。反應於室溫攪拌18小時。反應混合物以二氯甲烷(3 x 200毫升)萃取，以水清洗，於硫酸鈉乾燥，過濾，及於減壓下濃縮而提供產物，呈固體(14.8克，77%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.51 (s, 9H), 3.93 (s, 2H), 6.41 (br s, 1H), 7.10-7.29 (m, 9H)。

5-苯甲基-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]苯甲酸(74)第三丁基鋰(於戊烷內之1.7 M溶液，55.3毫升，94.0毫莫耳)以滴液方式添加至 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 之於無水THF內之(4-苯甲基苯基)氨基甲酸第三丁酯(73)(8.33克，29.4毫莫耳)之溶液。形成之混合物加溫至 $-50\text{ }^\circ\text{C}$ 且攪拌2小時。反應小心倒至細微粉碎之乾冰(300克)上；攪拌持續且反應加溫至室溫。反應混合物以EtOAc(200毫升)稀釋，以水(3 x 100毫升)及以含水之HCl(1 N, 3 x 100毫升)清洗。有機層被混合，於硫酸鈉乾燥，過濾，且於減壓下濃縮而提供產物，呈固體(9克，90%)。此物料係於未純化下取至下步驟。LCMS m/z 326.2 (M-1)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.52 (s, 9H), 3.93 (s, 2H), 7.10-7.29 (m, 9H)。

2-胺基-5-苯甲基苯甲酸(75) 5-苯甲基-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]苯甲酸(74)(9克，30毫莫耳)於 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 溶於TFA及二氯甲烷之1:1混合物，且於室溫攪拌隔夜。反應於減壓下濃縮，取至EtOAc(150毫升)內，且以水(3 x 200毫升)清洗。

有機層於硫酸鈉乾燥，過濾，於減壓下濃縮，且藉由矽石凝膠色譜分析術(梯度:於庚烷內之0%至80% EtOAc)純化而提供中性產物，呈固體(331毫克，5%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.90 (s, 2H), 6.63 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.14-7.24 (m, 4H), 7.31 (dd, J=7.6, 7.6 Hz, 2H), 7.81 (br s, 1H)。

5-苯甲基-2-硝基苯甲酸(76) 對一於85 °C之乙酸內加熱之過硼酸鈉(1.170克，7.52毫莫耳)之溶液，添加2-胺基-5-苯甲基苯甲酸(75)(342毫克，1.50毫莫耳)。反應於迴流攪拌至LCMS數據指示反應完全為止。反應混合物倒至水內，且以EtOAc(3 x 50毫升)萃取，且混合之有機層於硫酸鈉乾燥，並且過濾。使用矽石凝膠色譜分析術(梯度:於庚烷內之0%至100% EtOAc)純化提供所欲產物，呈固體(177毫克，46%)。LCMS m/z 256.0 (M-1)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.10 (s, 2H), 7.19 (br d, J=7.3 Hz, 2H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.35 (br dd, J=8, 7 Hz, 2H), 7.45 (br dd, J=8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J= 8.5 Hz, 1H)。

(5-苯甲基-2-硝基苯基)甲醇(77) 對一於THF內之5-苯甲基-2-硝基苯甲酸(76)(145毫克，0.56毫莫耳)之溶液，以滴液方式添加硼烷-THF錯合物(以於THF內之溶液，4當量)。反應迴流2小時，然後，以氯化銨水溶液驟冷。添加EtOAc後，混合物以水(3 x 50毫升)及飽和氯化鈉水溶液(3 x 50毫升)清洗，然後，於硫酸鈉乾燥，並且過濾。經由矽石凝膠上之色譜分析術(梯度:於庚烷內之0%至80% EtOAc)純化提供產物，呈固體(105毫克，77%)。LCMS m/z 242.1

(M-1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.07 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.59 (br s, 1H), 8.04 (d, J=8.4 Hz, 1H)。

4-苯甲基-2-(溴甲基)-1-硝基苯(78) 對一於二氯甲烷內之(5-苯甲基-2-硝基苯基)甲醇(77)(103毫克, 0.42毫莫耳)之溶液, 添加三苯基膦(224毫克, 0.85毫莫耳)及四溴化碳(286毫克, 0.85毫莫耳), 且反應於室溫攪拌2小時。於真空移除揮發物後, 殘質被取至EtOAc(50毫升)內, 以水(3 x 100毫升)及以飽和氯化鈉水溶液(3 x 100毫升)清洗。於減壓下濃縮後, 純化係經由矽石凝膠色譜分析術(梯度: 於庚烷內之0%至80% EtOAc)產生而提供產物, 呈固體(125毫克, 96%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.06 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 3H), 8.00 (d, J= 8.3 Hz, 1H)。

3-苯甲基-N-(二苯基甲撐基)-6-硝基-L-苯基丙胺酸第三丁酯(79) 4-苯甲基-2-(溴甲基)-1-硝基苯(78)(130毫克, 0.42毫莫耳)、N-(二苯基甲撐基)甘胺酸第三丁酯(56)(85毫克, 0.28毫莫耳)及O-烯丙基-N-(9-蒎基甲基)溴化金雞納鹽(18.8毫克, 0.028毫莫耳)於一乾燥玻璃瓶內於二氯甲烷內混合, 且冷卻至-30 °C。氫氧化鉀(71.4毫克, 0.42毫莫耳)係於玻璃瓶內之反應溫度達-30 °C後添加。反應於-30 °C攪拌18小時, 此時, 其於減壓下濃縮, 取至EtOAc(100毫升)內, 以水(3 x 100毫升)及飽和氯化鈉水溶液(3 x 100毫升)清洗, 然後, 於真空濃縮。藉由矽石凝膠色譜分析術(梯度:

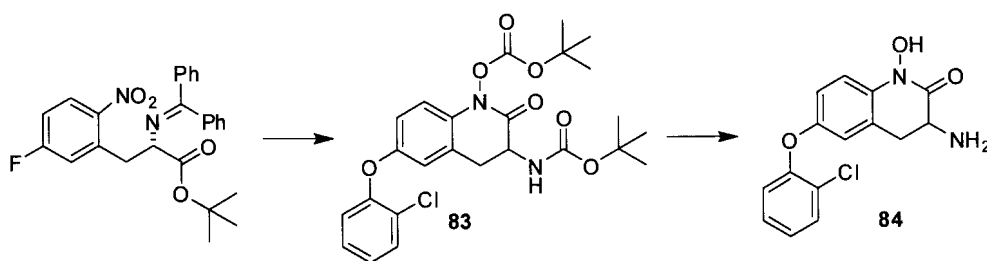
於庚烷內之0%至80% EtOAc)純化提供產物，呈油狀物(153毫克，100%)。LCMS m/z 521.3 (M+1)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (s, 9H), 3.35 (dd, $J=13.1, 9.6$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J=13.2, 3.8$ Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 4.33 (dd, $J=9.6, 3.7$ Hz, 1H), 6.55 (br m, 2H), 6.97-7.00 (m, 2H), 7.10-7.17 (m, 4H), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.30-7.36 (m, 3H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.60 (br d, $J=7$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)。

{(3S)-6-苯甲基-1-[(第三丁氧基羰基)氧]-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基}氨基甲酸第三丁酯(81) 對一於二氯甲烷內之3-苯甲基-N-(二苯基甲撐基)-6-硝基-L-苯基丙胺酸第三丁酯(79)(150毫克，0.288毫莫耳)之溶液，於0 °C以等體積添加三氟乙酸，且反應於室溫攪拌18小時。溶劑於減壓下移除，且殘質被取至水(50毫升)內，且以EtOAc(3 x 50毫升)清洗。水性層於減壓下濃縮而提供3-苯甲基-6-硝基-L-苯基丙胺酸(80)，呈固體(70.2毫克，59%)。LCMS m/z 301.0 (M+1)。此粗製產物(70.2毫克，0.234毫莫耳)溶於THF及MeOH之1:1混合物，且以乙酸鈉(325毫克，2.34毫莫耳)及氯化錫(II)二水合物(269毫克，1.17毫莫耳)處理，且於0 °C攪拌4小時。對此反應混合物，添加三乙基胺(0.33毫升，2.4毫莫耳)及(BOC)₂O(132毫克，0.585毫莫耳)，且反應加溫至室溫，且攪拌18小時。反應混合物被過濾，且濾液以水(3 x 100毫升)清洗，以飽和氯化鈉水溶液清洗，於硫酸鈉乾燥，過濾，且於真空濃縮。經由矽石凝膠色譜分析術(梯度:於庚烷內之0%至80% EtOAc)純化產生產物，呈固體(40毫克，

36%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.47 (br s, 9H), 1.56 (br s, 9H), 2.86-3.00 (m, 1H), 3.33-3.43 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 4.47-4.55 (m, 1H), 5.57 (br s, 1H), 6.9-7.1 (v br s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.11 (br d, $J=8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.31 (dd, $J=7.8, 7.3$ Hz, 2H)。

(3S)-3-胺基-6-苯甲基-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，三氟乙酸鹽(82) {(3S)-6-苯甲基-1-[(第三丁氧基羰基)氧]-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基}氨基甲酸第三丁酯(81)(40毫克，0.085毫莫耳)溶於二氯甲烷及三氟乙酸之1:1混合物且於室溫攪拌18小時。於減壓下移除溶劑提供產物，呈固體(19毫克，58%)。LCMS m/z 269.0 ($M+1$)。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 3.12 (dd, half of ABX pattern, $J=14.6, 14.4$ Hz, 1H), 3.20 (dd, half of ABX pattern, $J=14.8, 6.5$ Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 4.29 (dd, $J=14.5, 6.5$ Hz, 1H), 7.12 (br s, 1H), 7.15-7.28 (m, 6H), 7.31 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)。

實施例 69：3-胺基-6-(2-氯苯氧基)-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽(84)之合成



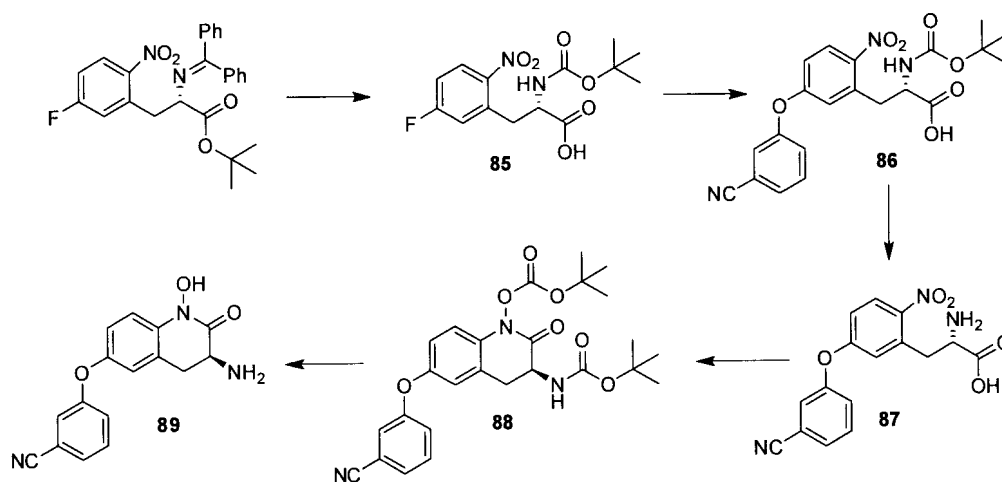
{1-[(第三丁氧基羰基)氧]-6-(2-氯苯氧基)-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基}氨基甲酸第三丁酯(83) 於無水MeCN(5毫升)內之N-(二苯基甲撐基)-3-氟-6-硝基-L-苯基丙胺酸第三

丁酯(其可依據實施例12中所述之一般方法製備)(148毫克, 0.33毫莫耳)、2-氯酚(51毫克, 0.40毫莫耳), 及 Cs_2CO_3 (160毫克, 0.50毫莫耳)之混合物於 N_2 下加熱至70 °C 持續20小時。反應混合物冷卻至室溫, 且於真空濃縮。形成之殘質溶於EtOAc(20毫升)及水(20毫升), 且分離之水性層以EtOAc(20毫升)清洗。混合之有機分級物以飽和氯化鈉水溶液(20毫升)清洗, 於 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 且於真空濃縮產生3-(2-氯苯氧基)-N-(二苯基甲撐基)-6-硝基苯基丙胺酸第三丁酯, 呈棕色油(180毫克)。此殘質溶於一於二噁烷內之HCl之溶液(4 M, 10毫升), 且形成之溶液加熱至100 °C 持續1小時。反應混合物於真空濃縮產生3-(2-氯苯氧基)-6-硝基苯基丙胺酸(79毫克), 呈固體。此產物依循實施例9所述之一般程序轉化成標題化合物。產物係以凝膠獲得(51毫克, 48%)。LCMS m/z 505.6 ($M+1$)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 1.56 (br s, 9H), 2.94 (br dd, $J=14$, 14 Hz, 1H), 3.37 (v br d, $J=15$ Hz, 1H), 4.48-4.58 (m, 1H), 5.60 (br s, 1H), 6.79 (br s, 1H), 6.88-6.93 (m, 1H), 6.9-7.1 (v br s, 1H), 7.01 (br d, $J=8$ Hz, 1H), 7.13 (br dd, $J=8$, 8 Hz, 1H), 7.26 (br dd, $J=8$, 8 Hz, 1H), 7.47 (br d, $J=8$ Hz, 1H)。

3-胺基-6-(2-氯苯氧基)-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮, 氫氯酸鹽(84) {1-[(第三丁氧基羰基)氧]-6-(2-氯苯氧基)-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基}氨基甲酸第三丁酯(83)添加至於二噁烷內之HCl溶液(4 M, 10毫升), 且反應混合物於室溫攪拌16小時。反應混合物於真空濃縮。形成之白色

固體以Et₂O清洗，過濾，且於45 °C之真空下乾燥以提供粗製產物，呈固體(31毫克)。此產物以CH₂Cl₂(1毫升)淤漿化，過濾，以CH₂Cl₂清洗，且於45 °C之真空下乾燥產生標題化合物，呈白色固體(16毫克，46%)。LCMS m/z 305.4 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.10-3.25 (m, 2H), 4.35 (dd, J=14.1, 6.7 Hz, 1H), 6.92-6.95 (m, 2H), 7.06 (dd, J=8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.19 (ddd, J=7.8, 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J=7.7, 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (br d, J=8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1H)。

實施例70: 3-{[(3S)-3-胺基-1-羥基-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]氧}苯甲腈，氫氯酸鹽(89)之合成



N-(第三丁氧基羰基)-3-氟-6-硝基-L-苯基丙胺酸(85)

濃HCl(7.5毫升)於室溫添加至一於MeCN(100毫升)內之N-(二苯基甲撐基)-3-氟-6-硝基-L-苯基丙胺酸第三丁酯(8.1克，18.0毫莫耳)之溶液。反應混合物加熱至50 °C且於此溫度維持3小時。反應混合物冷卻至室溫，且於真空濃縮而提供固體。此固體以EtOAc(200毫升)淤漿化，藉由過濾收集，

依序以EtOAc及Et₂O清洗，且於45 °C之真空乾燥70小時。形成之白色固體懸浮於水(100毫升)中，且三乙基胺(10.1毫升，72.0毫莫耳)及BOC₂O(4.81克，21.6毫莫耳)於室溫添加。反應混合物維持於室溫並攪拌16小時。反應混合物以10%含水檸檬酸酸化至pH 5，且以EtOAc(2 x 100毫升)清洗。分離之有機相以水(75毫升)清洗，於Na₂SO₄乾燥，過濾，且於真空濃縮產生標題化合物，呈白色蠟狀固體(4.6克，於二步驟係77%)。LCMS m/z 327.0 (M-1)。

N-(第三丁氧基羰基)-3-(3-氟基苯氧基)-6-硝基-L-苯基丙胺酸(86) 於無水MeCN內之N-(第三丁氧基羰基)-3-氟-6-硝基-L-苯基丙胺酸(85)(1.6克，4.8毫莫耳)、3-氟基酚(1.7克，14.5毫莫耳)，及碳酸鉍(4.7克，14.5毫莫耳)之混合物加熱至75°C持續22小時。反應混合物冷卻至室溫並且濃縮。形成之殘質懸浮於水(40毫升)中，且1 N之含水HCl於0 °C添加以調整pH至~4-5。水性混合物以EtOAc(2 x 50毫升)萃取，且混合之有機相於Na₂SO₄乾燥，過濾，且於真空濃縮。藉由矽石凝膠色譜分析術(洗提液:EtOAc)純化粗製殘質提供棕色油，其再次接受管柱色譜分析術(梯度:於己烷內之0%至50% EtOAc)提供標題化合物，呈白色固體(1.6克，79%)。LCMS m/z 426.1 (M-1)。

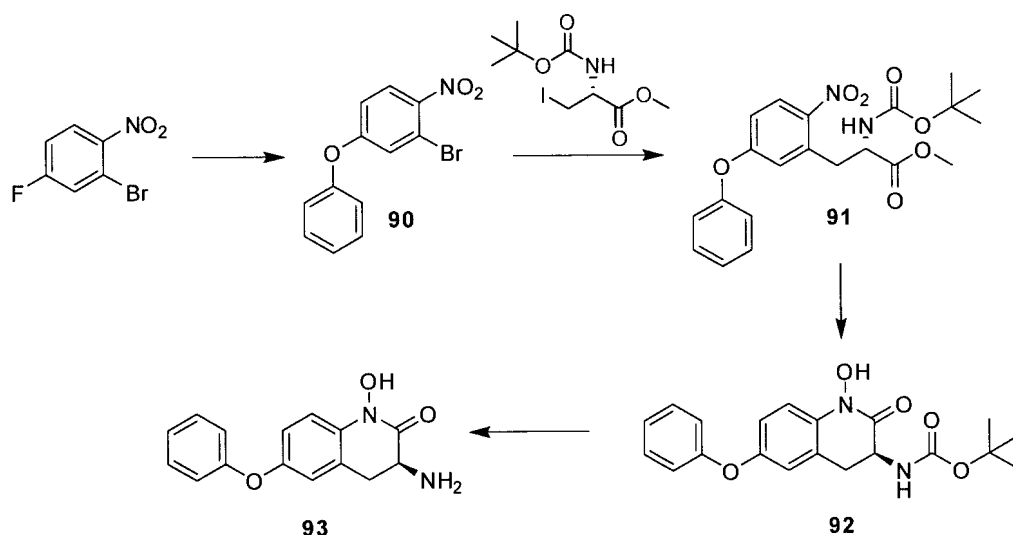
3-(3-氟基苯氧基)-6-硝基-L-苯基丙胺酸(87) N-(第三丁氧基羰基)-3-(3-氟基苯氧基)-6-硝基-L-苯基丙胺酸(86)(1.6克，3.8毫莫耳)溶於一於二噁烷內之HCl溶液(4 N，70毫升)。1.5小時後，反應混合物以Et₂O(200毫升)稀釋並

且過濾。固體以Et₂O清洗，且於50 °C之真空下乾燥提供標題化合物，呈白色固體(1.3克，97%)。LCMS m/z 328.1 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.41 (dd, J=13.8, 7.5 Hz, 1H), 3.66 (dd, J=13.8, 7.4 Hz, 1H), 4.34 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.63-7.68 (m, 2H), 8.22-8.25 (m, 1H)。

[(3S)-1-[(第三丁氧基羰基)氧]-6-(3-氰基苯氧基)-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基]氨基甲酸第三丁酯(88) 乙酸鈉三水合物(4.9克，36.3毫莫耳)添加至一於THF(50毫升)及MeOH(50毫升)內之3-(3-氰基苯氧基)-6-硝基-L-苯基丙胺酸(87)(1.3克，3.6毫莫耳)之0 °C溶液。混合物攪拌至所有鹽溶解為止，且添加氯化錫(II)二水合物(4.2克，18.1毫莫耳)。反應懸浮液於0 °C攪拌6小時。添加三乙基胺(5.1毫升，36.3毫莫耳)及BOC₂O(1.9克，8.7毫莫耳)，且混合物於室溫攪拌18小時。反應混合物於真空濃縮，且形成之殘質於EtOAc淤漿化。不可溶之固體被過濾掉，且以EtOAc清洗，且混合之EtOAc分級物以水清洗且於真空濃縮。形成之殘質藉由矽石凝膠色譜分析術(梯度:於庚烷內之0%至50% EtOAc)純化提供標題化合物，呈白色固體(1.1克，61%)。LCMS m/z 496.2 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.47 (s, 9H), 1.58 (br s, 9H), 2.98 (br dd, J=14, 14 Hz, 1H), 3.41 (v br d, J=14 Hz, 1H), 4.51-4.60 (m, 1H), 5.59 (br s, 1H), 6.91 (br s, 1H), 6.97 (br dd, J=8.5, 2.6 Hz, 1H), 7.0-7.2 (v br s, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.38-7.47 (m, 2H)。

3-{[(3S)-3-胺基-1-羥基-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]氧} 苯甲腈，氫氯酸鹽(89) [(3S)-1-[(第三丁氧基羰基)氧]-6-(3-氰基苯氧基)-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基]氨基甲酸第三丁酯(88)溶於一於二噁烷內之HCl溶液(4 N，70毫升)。41小時後，反應混合物濃縮至10毫升之體積，且形成之白色固體藉由過濾收集。固體以二噁烷(3 x 10毫升)及Et₂O(3 x 10毫升)清洗，且於45 °C之真空下乾燥3小時。固體以醚(3 x 10毫升)再次清洗，且於50 °C之真空下乾燥2小時。清洗(醚)及乾燥程序重複三次以移除所有殘質之二噁烷，提供標題化合物，呈白色固體(610毫克，84%)；LCMS m/z 296.0 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.18 (dd, ABX圖案之一半, J=14.8, 14.4 Hz, 1H), 3.26 (dd, ABX圖案之一半, J=15.0, 6.7 Hz, 1H), 4.38 (dd, J=14.4, 6.7 Hz, 1H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.28-7.29 (m, 1H), 7.31 (ddd, J=8.2, 2.5, 1.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.54 (br dd, J=8, 8 Hz, 1H)。

實施例71：(3S)-3-胺基-1-羥基-6-苯氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽(93)之合成



2-溴-1-硝基-4-苯氧基苯(90) 酚(11.1克，118毫莫耳)添加至一於MeCN(295毫升)內之 Cs_2CO_3 (46.2克，142毫莫耳)之懸浮液。形成之溶液於室溫攪拌10分鐘，然後，添加2-溴-4-氟硝基苯(26.0克，118毫莫耳)，且反應混合物加熱至50 °C持續65小時。反應混合物冷卻至室溫，並且過濾移除 Cs_2CO_3 。濾液於真空濃縮，且形成之殘質溶於EtOAc(150毫升)，且以氫氧化鈉水溶液(1 N，250毫升)、水(2 x 250毫升)，及飽和氯化鈉水溶液(250毫升)清洗。分離之有機相於 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且於真空濃縮。藉由矽石凝膠色譜分析術(洗提液:庚烷)純化提供標題化合物，呈淡黃色油(32.7克，94%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.97 (dd, $J=9.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.95 (d, $J=9.1$ Hz, 1H)。

N-(第三丁氧基羰基)-2-硝基-5-苯氧基-L-苯基丙胺酸甲酯(91) 於 N_2 下新蒸餾之DMF(45毫升)添加至Zn粉(20.0克，306毫莫耳)。三甲基矽烷基氯化物(8.0毫升，~0.2當量)於室溫添加，且形成之懸浮液劇烈攪拌35分鐘。形成之淡

橙色上澄液經由注射器移除。活化之Zn以DMF(2 x 30毫升)清洗。移除DMF後，活化之鋅於真空下使用一加熱槍乾燥。N-(第三丁氧基羰基)-3-碘-L-丙胺酸甲酯(37.0克，112毫莫耳)自石油醚重新再結晶，於真空乾燥，且溶於新蒸餾之DMF(93毫升)內，且溶液於0 °C添加至活化之鋅。5分鐘後，冷卻浴被移除。反應混合物於一室溫之水浴內攪拌20分鐘，此時，TLC分析指示起始碘化物消失。微灰色之上澄液經由注射器轉移至一於N₂下之乾燥燒瓶內，且剩餘之鋅金屬以DMF(20毫升)清洗。對含有混合DMF分級物之燒瓶，依序添加一於DMF(18毫升)內之2-溴-1-硝基-4-苯氧基苯(90)(30.0克，102毫莫耳)之溶液、Pd(OAc)₂(1.1克，5.1毫莫耳)，然後，二環己基膦基-2',4',6',-三異丙基-1,1'-聯苯(4.9克，10.2毫莫耳)。形成之標色溶液於室溫攪拌，且溶液於1小時內變紅。反應混合物於室溫維持16小時。反應混合物倒至EtOAc(400毫升)內，且形成之懸浮液經由塞里塑料過濾。濾液以水(2 x 400毫升)及飽和氯化鈉水溶液(400毫升)清洗，且分離之水性相以EtOAc(2 x 150毫升)清洗。混合之有機萃取液於Na₂SO₄乾燥，過濾，且於真空濃縮。粗製殘質藉由矽石凝膠色譜分析術(梯度:於庚烷內之0%至25% EtOAc)純化提供標題化合物，呈淡黃色固體(27.9克，66%)。LCMS m/z 415.1 (M-1)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (s, 9H), 3.21 (dd, J=13, 9 Hz, 1H), 3.57 (dd, J=13.3, 5.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.65-4.72 (m, 1H), 5.17 (br d, J=8 Hz, 1H), 6.87-6.92 (m, 2H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.24-7.27 (m,

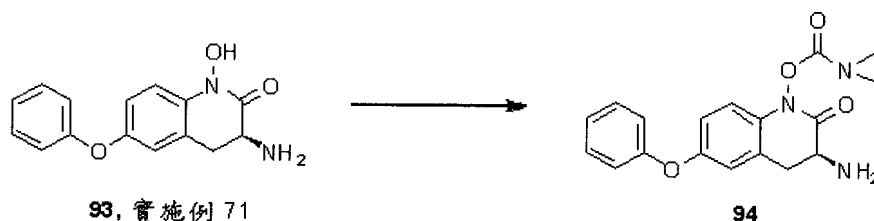
1H), 7.44 (dd, J=7.9, 7.9 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.8 Hz, 1H)。

[(3S)-1-羥基-2-氧-6-苯氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基]氨基甲酸第三丁酯(92) 於三個相等批次物，N-(第三丁氧基羰基)-2-硝基-5-苯氧基-L-苯基丙胺酸甲酯(91)(9.33克，22.3毫莫耳)溶於一Parr瓶內之吡啶(250毫升)，且添加Pt/C(5% w/w乾燥催化劑，4.4克，1.1毫莫耳)。反應混合物置於H₂氛圍下(30 psi)且搖動3小時。混合之反應混合物經由塞里塑料過濾，且以EtOAc清洗。濾液於真空濃縮，且粗製殘質藉由矽石凝膠色譜分析術(梯度：於庚烷內之20%至50% EtOAc)純化提供標題化合物，呈固體(19.2克，77%)。LCMS m/z 369.1 (M-1)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.47 (s, 9H), 2.96-3.06 (m, 2H), 4.39 (dd, J=12, 8 Hz, 1H), 6.89-6.99 (m, 4H), 7.09 (tt, J=7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.31-7.37 (m, 3H)。

(3S)-3-胺基-1-羥基-6-苯氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽(93) 於二相等批次物，[(3S)-1-羥基-2-氧-6-苯氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基]氨基甲酸第三丁酯(92)(8.6克，23.2毫莫耳)添加至一於二噁烷內之0 °C之HCl溶液(4 N，100毫升)，並攪拌。5分鐘後，冰浴被移除，且反應混合物於室溫維持1小時。添加Et₂O(800毫升)，批次物被混合，且沈澱物藉由過濾收集。沈澱物以Et₂O清洗，且殘餘溶劑於真空下移除。形成之淡粉紅色固體於冷MeOH(100毫升)內於漿化並且過濾，且形成之固體以Et₂O清洗。固體於45 °C之真空下乾燥45小時，產生標題化合物，呈白色固體(13.1克，92%)。LCMS m/z 271.4 (M+1)。¹H NMR (400

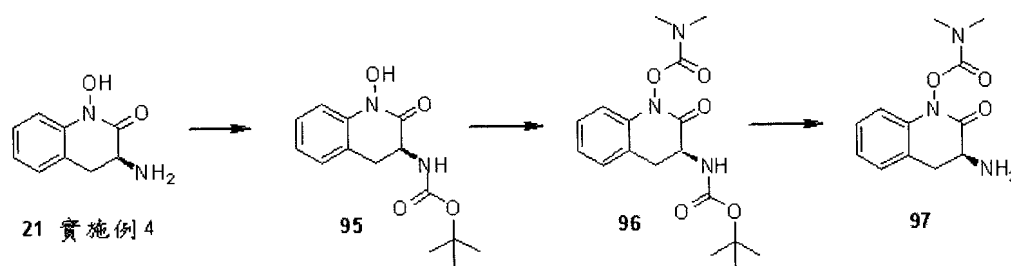
MHz, CD₃OD) δ 3.16 (br dd, J=14.8, 14.4 Hz, 1H), 3.23 (dd, J=15.0, 6.8 Hz, 1H), 4.35 (dd, J=14.2, 6.7 Hz, 1H), 6.97-7.02 (m, 4H), 7.13 (tt, J=7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.33-7.40 (m, 3H)。

實施例72: (3S)-3-胺基-1-[(二甲基氨基甲醯基)氧]-6-苯氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(94)之合成



二甲基氨基甲醯氯(37 μ L, 0.39毫莫耳)添加至一於吡啶(2毫升)內之(3S)-3-胺基-1-羥基-6-苯氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽(93，實施例71)(100毫克，0.33毫莫耳)之溶液。反應混合物於室溫維持1.5小時，然後，於真空濃縮；形成之殘質以EtOAc(20毫升)及水(10毫升)稀釋。分離之有機相以水(10毫升)清洗，於Mg₂SO₄乾燥，過濾，且於真空濃縮提供標題化合物，呈油狀物(72毫克，65%)。LCMS m/z 253.0[(M-二甲基氨基甲酸)+1]。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.94-3.02 (m, 1H), 3.02 (br s, 3H), 3.08 (dd, half of ABX pattern, J=15.5, 6.4 Hz, 1H), 3.17 (br s, 3H), 3.78 (dd, J=13.3, 6.3 Hz, 1H), 6.90-7.00 (m, 5H), 7.11 (ddt, J=7.7, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H)。

實施例73: (3S)-3-胺基-1-[(二甲基氨基甲醯基)氧]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽(97)之合成



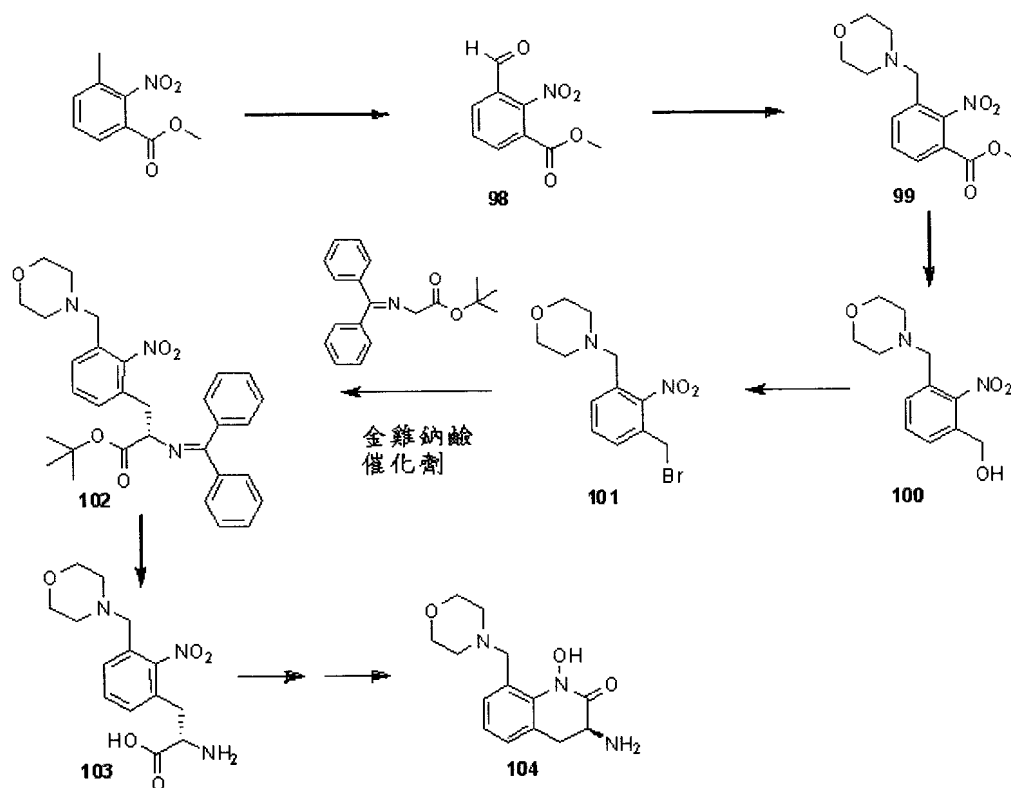
[(3S)-1-羥基-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基]氨基甲酸第三丁酯 (95) (3S)-3-胺基-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (21, 實施例 4) (1.023 克, 5.742 毫莫耳) 懸浮於 THF (16 毫升) 及水 (16 毫升)。添加碳酸鈉 (1.21 克, 14.4 毫莫耳) 及 BOC₂O (2.76 克, 12.6 毫莫耳) 後, 反應於室溫攪拌 18 小時。BOC₂O (0.69 克, 3.2 毫莫耳) 再次添加至此反應; 1 小時後, 混合物於 EtOAc (20 毫升) 及水 (10 毫升) 間分配, 且水性層以 EtOAc (3 x 15 毫升) 萃取。混合之有機層於硫酸鈉乾燥, 過濾, 且於真空濃縮。形成之黃色油溶於 THF (18 毫升), 以水 (18 毫升) 及乙酸 (1.3 毫升, 23 毫莫耳) 處理, 且加熱至 50 °C 持續 66 小時。冷卻至室溫後, 反應混合物以水稀釋, 且以 EtOAc 萃取。混合之有機層以水及飽和氯化鈉水溶液清洗, 然後, 於硫酸鎂乾燥, 過濾, 及於減壓下濃縮。產物係以淡粉紅色固體獲得 (1.00 克, 63%)。LCMS m/z 277.5 (M-1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.47 (s, 9H), 2.90 (br dd, J=15, 14 Hz, 1H), 3.35-3.46 (m, 1H), 4.46-4.57 (m, 1H), 5.47 (br s, 1H), 7.09 (br dd, J=7, 7 Hz, 1H), 7.20 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 7.30-7.39 (m, 2H), 8.85 (br s, 1H)。

{(3S)-1-[(二甲基氨基甲醯基)氧]-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基}氨基甲酸第三丁酯 (96) 一於丙酮 (2 毫升) 內之

[(3S)-1-羥基-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基]氨基甲酸第三丁酯(95)(201.3毫克, 0.723毫莫耳)之溶液以碳酸鉀(150毫克, 1.08毫莫耳)及二甲基氨基甲醯氯(98%, 0.102毫升, 1.09毫莫耳)處理。反應於70 °C攪拌42小時, 然後, 冷卻及於真空濃縮。殘質於EtOAc(5毫升)及水(5毫升)間分配, 且水性層以EtOAc(3 x 5毫升)萃取。混合之有機層以水(5毫升)清洗, 於硫酸鈉乾燥, 過濾, 且於真空濃縮。藉由於矽石上之色譜分析術(梯度: 於庚烷內之0%至45% EtOAc)純化提供產物(112.6毫克, 45%)。APCI m/z 372.0 ($M+Na$)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48 (s, 9H), 2.96-3.06 (v br m, 1H), 3.03 (br s, 3H), 3.18 (br s, 3H), 3.38-3.47 (m, 1H), 4.53-4.62 (m, 1H), 5.54 (br s, 1H), 6.93-7.03 (v br s, 1H), 7.08 (br dd, $J=7.6$, 7.6 Hz, 1H), 7.21-7.29 (m, 2H)。

(3S)-3-胺基-1-[(二甲基氨基甲醯基)氧]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮, 氫氯酸鹽(97) {(3S)-1-[(二甲基氨基甲醯基)氧]-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基}氨基甲酸第三丁酯(96)使用實施例70之合成3-{[(3S)-3-胺基-1-羥基-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]氧}苯甲腈, 氫氯酸鹽(89)所述之條件去保護。產物係以固體獲得, 其藉由NMR含有殘餘之1,4-二噁烷(107.0毫克, 假設量化)。LCMS m/z 161.3 [$(M - \text{二甲基氨基甲酸})+1$]。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.03 (br s, 3H), 3.19 (br s, 3H), 3.57-3.60, 3.64-3.69 and 3.72-3.76 (多重態, 總2H), 4.45-4.51 (m, 1H), 7.10 (v br s, 1H), 7.19 (ddd, $J=7.5$, 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.35-7.41 (m, 2H)。

實施例74：(3S)-3-胺基-1-羥基-8-(嗎啉-4-基甲基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，三氟乙酸鹽(104)之合成



3-甲醯基-2-硝基苯甲酸甲酯(98) N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(10克，84毫莫耳)及3-甲基-2-硝基苯甲酸乙酯(8.0克，41毫莫耳)被混合且加熱至120 °C持續42小時。冷卻後，混合物於減壓下濃縮提供3-[(E)-2-(二甲基胺基)乙烯基]-2-硝基苯甲酸甲酯(9.0克，88%)，其被溶於水及THF之1:1混合物。添加過碘酸鈉(99%，23.3克，108毫莫耳)後，反應攪拌18小時，然後，過濾。濾液以水及以飽和氯化鈉水溶液清洗，然後，於硫酸鈉乾燥。過濾及於減壓下移除溶劑提供一殘質，其使用矽石凝膠色譜分析術(梯度：於庚烷內之0%至80% EtOAc)純化提供產物，呈固體(2.2克，29%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.96 (s, 3H), 7.78 (ddd,

$J=7.8, 7.8, 0.6 \text{ Hz}, 1\text{H}$), $8.19 \text{ (dd, } J=7.8, 1.5 \text{ Hz}, 1\text{H})$, $8.29 \text{ (dd, } J=7.8, 1.6 \text{ Hz}, 1\text{H})$, $9.99 \text{ (d, } J=0.5 \text{ Hz}, 1\text{H})$ 。

3-(嗎啉基-4-基甲基)-2-硝基苯甲酸甲酯(99) 嗎啉(1.03毫升, 11.6毫莫耳)及數滴乙酸添加至一於1,2-二氯乙烷內之3-甲醯基-2-硝基苯甲酸甲酯(98)(1.34克, 6.41毫莫耳), 且混合物攪拌4小時。添加三乙醯氧基硼氫化物(5.72克, 25.6毫莫耳), 且反應於室溫攪拌18小時。溶劑於真空移除, 且殘質於EtOAc及水間分配。有機層以水且以飽和氯化鈉水溶液清洗, 且於減壓下濃縮提供產物, 呈凝膠(1.4克, 78%)。LCMS m/z 280.9 ($M+1$)。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2.39-2.43 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.64-3.68 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 7.53 (dd, $J=7.8, 7.7 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.73 (br d, $J=7.7 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.90 (dd, $J=7.8, 1.3 \text{ Hz}, 1\text{H}$)。

[3-(嗎啉-4-基甲基)-2-硝基苯基]甲醇(100) 一於THF內之3-(嗎啉-4-基甲基)-2-硝基苯甲酸甲酯(99)(1.6克, 5.7毫莫耳)之溶液添加至一於THF內之硼氫化鋰(691毫克, 28.5毫莫耳)之 0°C 懸浮液, 其後添加足夠之MeOH以與THF提供1:6之比例。反應加溫至室溫, 且攪拌18小時, 此時, 以氯化銨水溶液驟冷, 且以EtOAc萃取。混合之有機層以水及以飽和氯化鈉水溶液清洗, 然後, 於真空濃縮。矽石凝膠色譜分析術(於庚烷內之0%至80% EtOAc)提供產物, 呈凝膠(1.3克, 90%)。LCMS m/z 253.0 ($M+1$)。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2.38-2.41 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.62-3.66 (m, 4H), 4.68 (s, 2H), 7.40 (br d, $J=7.3 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.46 (dd, $J=7.7$,

7.6 Hz, 1H), 7.52 (br d, J=7.6 Hz, 1H)。

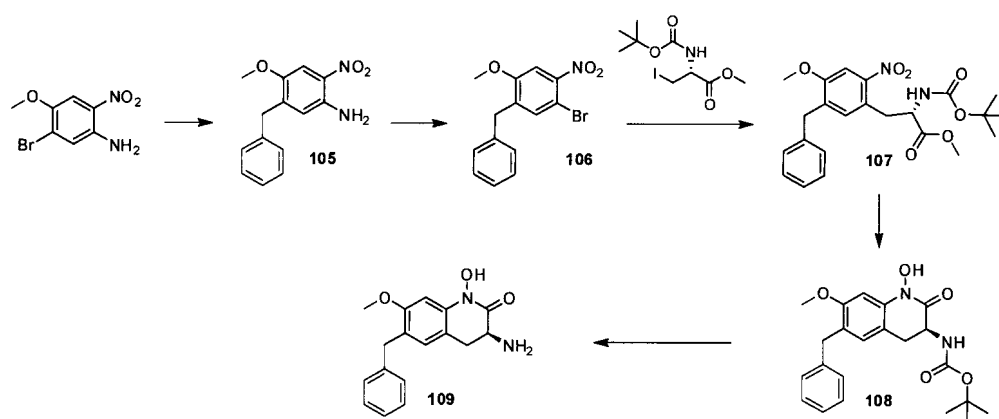
4-[3-(溴甲基)-2-硝基苯甲基]嗎啉(101) [3-(嗎啉-4-基甲基)-2-硝基苯基]甲醇(100)使用實施例68之(5-苯甲基-2-硝基苯基)甲醇(77)之溴化作用所述之方法轉化成標題產物。產物係以凝膠獲得(3.33毫莫耳, 68%)。LCMS m/z 316.9 (M+1)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.38-2.42 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.63-3.66 (m, 4H), 4.50 (s, 2H), 7.42-7.48 (m, 3H)。

N-(二苯基甲撐基)-3-(嗎啉-4-基甲基)-2-硝基-L-苯基丙胺酸第三丁酯(102) 4-[3-(溴甲基)-2-硝基苯甲基]嗎啉(101)係使用實施例12所述之用於製備N-(二苯基甲撐基)-2-甲氧基-6-硝基-L-苯基丙胺酸第三丁酯(58)之方法轉化成產物。產物係以濃稠之半固體獲得(1.12克, 78%)。LCMS m/z 530.3 (M+1)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (s, 9H), 2.30-2.38 (m, 4H), 3.18-3.26 (m, 2H), 3.41 (d, J=14.8 Hz, 1H), 3.56 (d, J=13.7 Hz, 1H), 3.58-3.66 (m, 4H), 4.22 (dd, J=8.5, 4.8 Hz, 1H), 6.70 (br d, J=6.8 Hz, 2H), 7.23-7.41 (m, 9H), 7.58-7.62 (m, 2H)。

3-(嗎啉-4-基甲基)-2-硝基-L-苯基丙胺酸(103) N-(二苯基甲撐基)-3-(嗎啉-4-基甲基)-2-硝基-L-苯基丙胺酸第三丁酯(102)之去保護係以與實施例68之對於3-苯甲基-N-(二苯基甲撐基)-6-硝基-L-苯基丙胺酸第三丁酯(79)所述者相同之方式產生。產物係以固體獲得(620毫克, 95%)。LCMS m/z 310.0 (M+1)。

(3S)-3-胺基-1-羥基-8-(嗎啉-4-基甲基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，三氟乙酸鹽(104) 3-(嗎啉-4-基甲基)-2-硝基-L-苯基丙胺酸(103)係使用對於實施例8之使2-胺基-3-(5-氯-3-甲基-2-硝基苯基)丙酸，氫氯酸鹽(40)轉化成3-胺基-6-氯-1-羥基-8-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(42)所述之方法轉化成標題產物。於此情況，產物無需色譜分析術純化。產物係以凝膠獲得(5毫克，於2步驟係19%)。LCMS m/z 278.1 (M+1)。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 3.22 (br dd, ABX圖案之一半, $J=15, 14$ Hz, 1H), 3.28 (dd, ABX圖案之一半, $J=14.9, 6.1$ Hz, 1H, 假設; 因溶劑波峰而部份模糊), 3.32-3.46 (br s, 4H), 3.78-4.04 (br s, 4H), 4.36 (dd, $J=14.4, 6.4$ Hz, 1H), 4.67 (AB四重態, $J_{AB}=13.2$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=72.3$ Hz, 2H), 7.26 (dd, $J=7.8, 7.6$ Hz, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H)。

實施例75: (3S)-3-胺基-6-苯甲基-1-羥基-7-甲氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽(109)之合成



5-苯甲基-4-甲氧基-2-硝基苯胺(105) 苯甲基氯化鋅(於THF內之0.5 M溶液，10.1毫升，5.05毫莫耳)添加至已被攪拌5分鐘之於THF(4.2毫升)內之5-溴-4-甲氧基-2-硝基苯

胺(見L. A. Hasvold等人, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 2311-2315)(1.26克, 5.10毫莫耳)、乙酸鈮(II)(47.1毫克, 0.210毫莫耳)及2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯(172毫克, 0.420毫莫耳)之懸浮液。形成之溶液於室溫攪拌18小時。添加飽和氯化銨水溶液(20毫升)後, 混合物以EtOAc(3 x 3毫升)萃取, 且混合之有機層於硫酸鈉乾燥, 過濾, 及於真空濃縮。矽石凝膠色譜分析術(梯度: 於庚烷內之0%至50% EtOAc)提供產物, 呈橙色固體(940 毫克, 71%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.83 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 5.84 (br s, 2H), 6.42 (s, 1H), 7.20 (br d, J=7.4 Hz, 2H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.32 (br dd, J=7.6, 7.1 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H)。

1-苯甲基-5-溴-2-甲氧基-4-硝基苯(106) 亞硝酸第三丁鹽(557毫克, 5.40毫莫耳)添加至一於MeCN(8毫升)內之溴化銅 (II)(1.77克, 7.92毫莫耳)之溶液, 且混合物加熱至60°C。一於MeCN(12毫升)內之5-苯甲基-4-甲氧基-2-硝基苯胺(105)(930毫克, 3.60毫莫耳)之溶液以滴液方式添加, 且反應攪拌10分鐘。然後, 倒至含水之氫氯酸(2 N, 100毫升)內, 且以EtOAc(2 x 100毫升)萃取。混合之有機層以飽和氯化鈉水溶液(200毫升)清洗, 於硫酸鈉乾燥, 過濾, 且於真空濃縮。經由矽石凝膠色譜分析術(洗提液: 己烷)純化提供產物, 呈白色固體(1.06克之約略60%純度, 以¹H NMR評估, 估算產率55%)。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.90 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 7.19 (br d, J=8 Hz, 2H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.32 (br dd, J=7.5, 7.5 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.41 (s, 1H)。

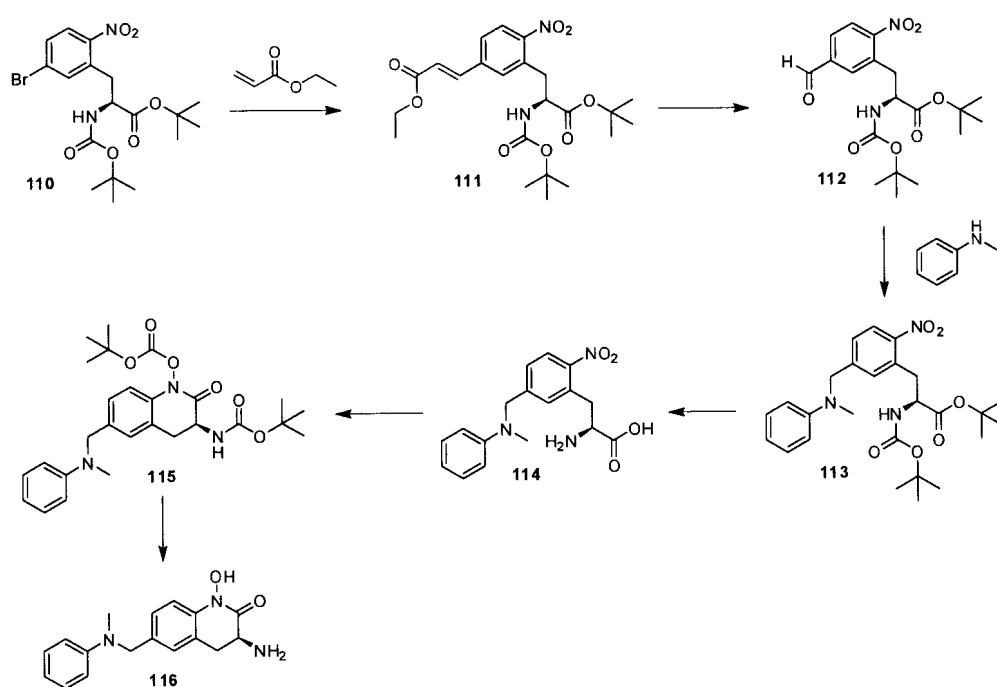
3-苯甲基-N-(第三丁氧基羰基)-O-甲基-6-硝基-L-酪胺酸甲酯(107) 1-苯甲基-5-溴-2-甲氧基-4-硝基苯(106)係使用實施例66之用於使3-溴-2-硝基-5-苯氧基吡啶(64)轉化成N-(第三丁氧基羰基)-3-(2-硝基-5-苯氧基吡啶-3-基)-L-丙胺酸甲酯(65)所述之方法轉化成產物。產物係以凝膠獲得(368毫克, 44%)。LCMS m/z 445.0 (M+1)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (br s, 9H), 3.18 (dd, J=13.5, 8.0 Hz, 1H), 3.43 (dd, J=13.7, 5.6 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.88 (br s, 3H), 3.98 (br s, 2H), 4.59-4.65 (m, 1H), 5.12 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.02 (br s, 1H), 7.18 (br d, J=8 Hz, 2H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.29 (br dd, J=7.6, 7.2 Hz, 2H), 7.49 (br s, 1H)。

[(3S)-6-苯甲基-1-羥基-7-甲氧基-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基]氨基甲酸第三丁酯(108) 使用實施例67之用於自N-(第三丁氧基羰基)-2-硝基-5-(苯基磺醯基)-L-苯基丙胺酸甲酯(70)製備[(3S)-1-羥基-2-氧-6-(苯基磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基]氨基甲酸酯 (71)之方法, 3-苯甲基-N-(第三丁氧基羰基)-O-甲基-6-硝基-L-酪胺酸甲酯(107)被轉化成產物, 其係以淡紫色固體獲得(86毫克, 27%)。LCMS m/z 399.1 (M+1)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (s, 9H), 2.75 (br dd, J=15, 14 Hz, 1H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.92 (AB 四重態, J_{AB}=15.3 Hz, Δν_{AB}=10.6 Hz, 2H), 4.42-4.51 (m, 1H), 5.42 (br s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.18-7.22 (m, 3H), 7.27-7.31 (m, 2H), 8.79 (br s, 1H)。

(3S)-3-胺基-6-苯甲基-1-羥基-7-甲氧基-3,4-二氫喹啉

-2(1H)-酮，氫氯酸鹽(109) 標題產物之自由鹼係使用實施例66之合成(3S)-3-胺基-1-羥基-6-苯氧基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮(67)之最終步驟中使用之去保護程序自[(3S)-6-苯甲基-1-羥基-7-甲氧基-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基]氨基甲酸第三丁酯(108)合成。氫氯酸鹽之製備係藉由使此產物之自由鹼與二氯甲烷(2毫升)混合且添加MeOH(2滴)而實行。對此溶液，添加氯化氫溶液(2 N，於二乙基醚內，3毫升)；溶劑於減壓下移除產生標題產物，呈固體(60毫克，85%)。特性化數據係於中性化合物獲得。LCMS m/z 299.0 (M+1)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.58-2.91 (br m, 2H), 3.45 (br s, 2H), 3.4-3.69 (br m, 1H), 3.82 (br s, 3H), 6.68-6.81 (br m, 2H), 7.13-7.20 (m, 3H), 7.22-7.26 (m, 2H)。

實施例 76： (3S)-3-胺基-1-羥基-6-{[甲基(苯基)胺基]甲基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (116)之合成



N-(第三丁氧基羰基)-3-[(1E)-3-乙氧基-3-氧丙-1-烯-1-基]-6-硝基-L-苯基丙胺酸第三丁酯(111) 四(三苯基膦)鈀(0)(1.0克)添加至於DMF(150毫升)內之3-溴-N-(第三丁氧基羰基)-6-硝基-L-苯基丙胺酸第三丁酯(110)(使用實施例12之用於製備N-(二苯基甲撐基)-2-甲氧基-6-硝基-L-苯基丙胺酸第三丁酯(58)所述之方法自4-溴-2-(溴甲基)-1-硝基苯製備，其後以1 N含水檸檬酸移除二苯基甲撐基基團，然後，經由於二氯甲烷內與BOC₂O及三乙基胺反應而再次保護胺基基團；二溴化起始物料係使用類似於實施例68之使5-苯甲基-2-硝基苯甲酸(76)轉化成4-苯甲基-2-(溴甲基)-1-硝基苯(78)者類似之化學衍生自5-溴-2-硝基苯甲酸)(10克，22.5毫莫耳)、丙烯酸乙酯(2.25克，22.5毫莫耳)及三乙基胺(8.0克，79毫莫耳)之混合物，且此反應於90 °C攪拌18小時。反應混合物以水(750毫升)稀釋，且以EtOAc(4 x 300毫升)萃取。混合之有機層於硫酸鈉乾燥，過濾，及於真空濃縮。藉由矽石凝膠色譜分析術(洗提液：20:1之石油醚:EtOAc)純化提供產物(4.0克，38%)。LCMS m/z * (M+1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (br s, 9H), 1.36 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 3.18 (dd, J=14, 9 Hz, 1H), 3.56 (dd, J=14, 5 Hz, 1H), 4.30 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.55-4.63 (m, 1H), 5.18 (d, J=8 Hz, 1H), 6.54 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.65 (d, J=16.1 Hz, 1H), 8.00 (br d, J=9 Hz, 1H)。

N-(第三丁氧基羰基)-3-甲鹽基-6-硝基-L-苯基丙胺酸第三丁酯(112) 臭氧於一二氯甲烷(400毫升)內之N-(第三

丁氧基羰基)-3-[(1E)-3-乙氧基-3-氧丙-1-烯-1-基]-6-硝基-L-苯基丙胺酸第三丁酯(111)(8.0克, 17毫莫耳)之-78 °C溶液起泡至出現藍色為止, 且TLC分析指示起始物料消耗。然後, 氮氣經此反應起泡30分鐘, 期間, 溶液變黃。添加三苯基膦(4.51克, 17毫莫耳), 且混合物於室溫攪拌18小時。反應混合物以水(3 x 150毫升)清洗, 於硫酸鈉乾燥, 過濾, 且於真空濃縮。藉由矽石凝膠色譜分析術(洗提液: 20:1之石油醚: EtOAc)及其後以手性HPLC純化提供產物(7.09克, 假設量化)。LCMS m/z * (M+1)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 3.20 (dd, $J=14$, 9 Hz, 1H), 3.61 (dd, $J=14$, 5 Hz, 1H), 4.56-4.63 (m, 1H), 5.18 (br d, $J=8$ Hz, 1H), 7.89-7.94 (m, 2H), 8.06 (d, $J=8$ Hz, 1H), 10.09 (s, 1H)。

N-(第三丁氧基羰基)-3-[[甲基(苯基)胺基]甲基]-6-硝基-L-苯基丙胺酸第三丁酯(113) 對一於1,2-二氯乙烷(15毫升)內之N-(第三丁氧基羰基)-3-甲醯基-6-硝基-L-苯基丙胺酸第三丁酯(112)(1.0克, 2.5毫莫耳)之溶液, 添加N-甲基苯胺(0.39毫升, 3.5毫莫耳)及數滴(0.1毫升)乙酸, 且反應於室溫攪拌4小時。三乙醯氧基硼氫化鈉(95%, 2.26克, 10.1毫莫耳)添加至反應混合物, 且反應於室溫攪拌隔夜。反應於減壓下濃縮, 取至EtOAc(10毫升)內, 且以水(1 x 10毫升)及飽和氯化鈉水溶液(1 x 10毫升)清洗。矽石凝膠色譜分析術(梯度: 於庚烷內之0%至80% EtOAc)提供產物, 呈凝膠(900毫克, 70%)。LCMS m/z 486.1 (M+1)。 ^1H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ 1.37 (br s, 9H), 1.43 (s, 9H), 3.05 (s, 3H), 3.21 (dd, J=13, 9 Hz, 1H), 3.49 (dd, J=13.7, 5.4 Hz, 1H), 4.52-4.57 (m, 3H), 5.15 (br d, J=8 Hz, 1H), 6.73-6.86 (m, 3H), 7.23-7.32 (m, 4H), 7.92 (d, J=8 Hz, 1H)。

3-[[甲基(苯基)胺基]甲基]-6-硝基-L-苯基丙胺酸(114)
 N-(第三丁氧基羰基)-3-[[甲基(苯基)胺基]甲基]-6-硝基-L-苯基丙胺酸第三丁酯(113)(900毫克, 1.8毫莫耳)溶於TFA及DCM之1:1混合物(12毫升), 且於室溫攪拌隔夜。溶劑於減壓下移除後, 反應被取至EtOAc(50毫升)內, 且以含水NaOH(1 N, 2 x 10毫升)清洗。有機層於硫酸鈉乾燥, 過濾, 且於減壓下濃縮提供產物, 呈凝膠(540毫克, 89%)。LCMS m/z 330.0 (M+1)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 3.07 (s, 3H), 3.38 (dd, J=13.9, 7.4 Hz, 1H), 3.61 (dd, J=13.9, 7.4 Hz, 1H), 4.29 (dd, J=7.4, 7.4 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 6.71-6.75 (m, 1H), 6.78 (br d, J=8 Hz, 2H), 7.17-7.21 (m, 2H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.42 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.3 Hz, 1H)。

[(3S)-1-[(第三丁氧基羰基)氧]-6-[[甲基(苯基)胺基]甲基]-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基]氨基甲酸第三丁酯(115)
 乙酸鈉三水合物(414毫克, 3.04毫莫耳)及氯化錫(II)二水合物(98%, 350毫克, 1.52毫莫耳)添加至一於THF/MeOH之1:1混合物(8毫升)內之3-[[甲基(苯基)胺基]甲基]-6-硝基-L-苯基丙胺酸(114)(100毫克, 0.30毫莫耳)之0 °C溶液。反應於0 °C攪拌至LCMS分析顯示轉化成環化產物為止。LCMS m/z 298.0 (M+1)。三乙基胺(0.43毫升, 3.04毫莫耳)及

BOC₂O(97%, 171毫克, 0.76毫莫耳)添加至此反應, 然後, 加溫至室溫, 並且攪拌18小時。反應經由塞里塑料過濾, 且過濾墊材以MeOH(10毫升)清洗。混合之濾液以水(3 x 30毫升)及飽和氯化鈉水溶液(30毫升)清洗, 於硫酸鈉乾燥且於減壓下濃縮而提供粗製產物, 呈灰白色固體(22毫克, 14%)。產物於未另外純化下用於下步驟。LCMS m/z 498.1 (M+1)。

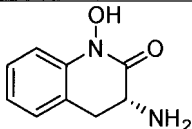
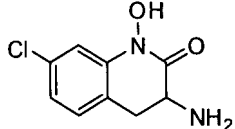
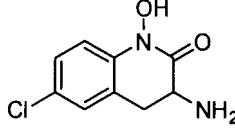
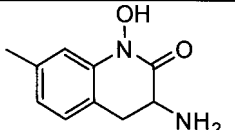
(3S)-3-胺基-1-羥基-6-{[甲基(苯基)胺基]甲基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (116) [(3S)-1-[(第三丁氧基羰基)氧]-6-{[甲基(苯基)胺基]甲基}-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基]氨基甲酸第三丁酯(115)(22毫克, 0.044毫莫耳)溶於TFA/二氯甲烷之1:1混合物(4毫升), 且於室溫攪拌18小時。反應於真空濃縮, 且以含水之NaOH(1 N, 5毫升)處理至pH達約7為止, 且以EtOAc(20毫升)萃取。有機層於減壓下濃縮, 且殘質吸附於矽石凝膠(2克)上且進行色譜分析術(梯度: 於二氯甲烷內之0%至20%[10%氫氧化銨/MeOH]), 提供產物, 呈灰白色固體(6.5毫克, 50%)。LCMS m/z 298.0 (M+1)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 2.90-2.98 (m, 1H), 3.00 (br s, 3H), 3.05-3.11 (m, 1H), 3.85-3.91 (m, 1H), 4.50 (br s, 2H), 6.62-6.67 (m, 1H), 6.72-6.77 (m, 2H), 7.10-7.22 (m, 4H), 7.26-7.31 (m, 1H)。

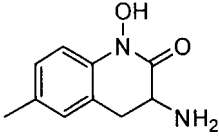
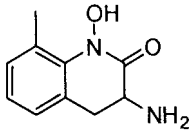
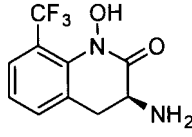
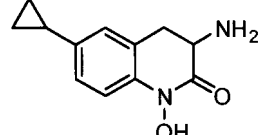
實施例14 - 37及實施例77 - 130

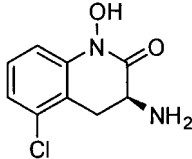
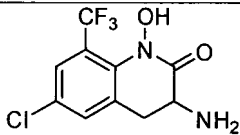
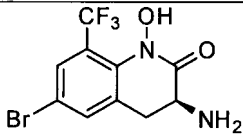
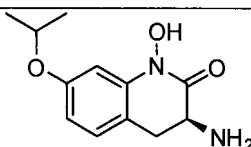
實施例14-37及實施例77 - 130之結構係顯示於第1表, 其亦提供此等實施例之特性化數據及製備資訊。此等

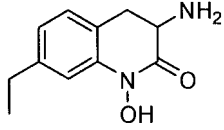
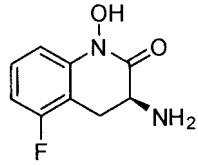
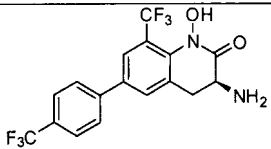
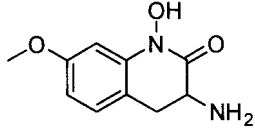
實施例之每一者係以與第1表之第三欄(“製備方法”)提及之實施例或方法(見如下之方法)相似之方式製備。

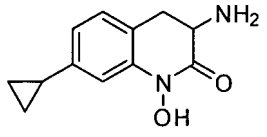
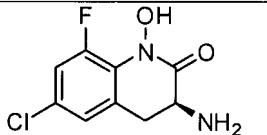
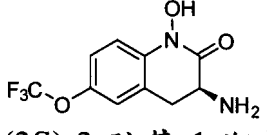
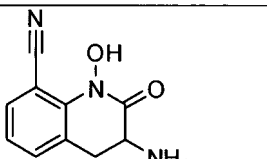
第1表

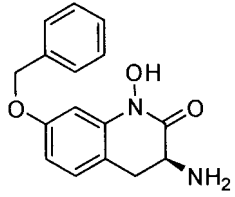
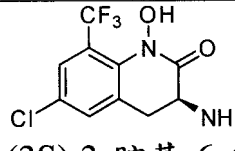
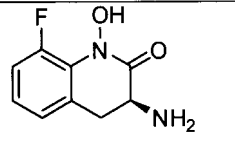
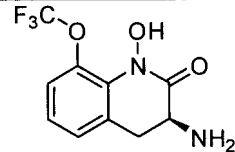
實施例編號	結構及 IUPAC 命名	製備方法	¹ H NMR ^a ; 質譜 ^b
14	 (3R)-3-胺基-1-羥基 -3,4-二氫喹啉-2(1H)- 酮	實施例 4	2.92 (m, 1H), 3.11 (dd, J=15.1, 6.2 Hz, 1H), 3.76 (dd, J=13.9, 6.1 Hz, 1H) 7.07 (ddd, J=7.2, 7.2, 1.7 Hz, 1H) 7.24 (br d, J=7.4 Hz, 1H) 7.29-7.36 (m, 2H); APCI, 179.2 (M+1).
15	 3-胺基-7-氯-1-羥基 -3,4-二氫喹啉-2(1H)- 酮	實施例 2	2.84 (m, 1H), 3.09 (dd, J=15.3, 6.1 Hz, 1H), 3.66 (dd, J=13.6, 6.3 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.21 (br d, J=8 Hz, 1H), 7.31 (d, J=2.1 Hz, 1H); 213.1 (M+1).
16	 3-胺基-6-氯-1-羥基 -3,4-二氫喹啉-2(1H)- 酮	實施例 2	2.87 (m, 1H), 3.08 (dd, J=15.6, 6.1 Hz, 1H), 3.67 (dd, J=13.6, 6.2 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.30 (s, 2H); 213.1 (M+1).
17	 3-胺基-1-羥基-7-甲基 -3,4-二氫喹啉-2(1H)- 酮	實施例 2 ¹	2.34 (s, 3H), 2.81 (br dd, J=14, 14 Hz, 1H), 3.03 (dd, J= 15.1, 6.2 Hz, 1H), 3.62 (dd, J=13.5, 6.2 Hz, 1H), 6.88 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.16 (br s, 1H); 193.1 (M+1).

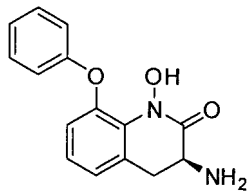
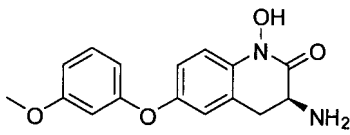
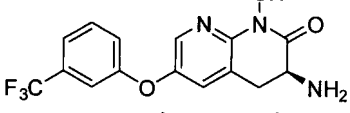
實施 例編 號	結構及 IUPAC 命名	製備 方法	¹ H NMR ^a ; 質譜 ^b
18	 3-胺基-1-羥基-6-甲基 -3,4-二氫喹啉-2(1H)- 酮	實施 例 2	2.35 (s, 3H), 2.94 (br dd, J=15, 14 Hz, 1H), 3.11 (dd, J= 15.0, 6.3 Hz, 1H), 3.90 (dd, J=14.0, 6.3 Hz, 1H), 6.91 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.19 (br s, 1H); 193.2 (M+1).
19	 3-胺基-1-羥基-8-甲基 -3,4-二氫喹啉-2(1H)- 酮，氫氯酸鹽	實施 例 8	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 2.49 (s, 3H), 3.07 (d, J=9.7 Hz, 2H), 4.06 (br dd, J=10, 10 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J=7 Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.5 Hz, 1H); 193.1 (M+1).
20	 (3S)-3-胺基-1-羥基 -8-(三氟甲基)-3,4-二氫 喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸 鹽	實施 例 12 ^{2,3}	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.90 (dd, J=15, 15 Hz, 1H), 3.08 (dd, J=15.5, 5.6 Hz, 1H), 3.86 (dd, J=14.0, 5.6 Hz, 1H), 4.86 (v br s, 3H), 7.24 (dd, J=7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.8 Hz, 1H), 10.71 (v br s, 1H); 246.9 (M+1).
21	 3-胺基-6-環丙基-1-羥 基-3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 12 ⁴	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0.66 (m, 2H), 0.96 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 3.14 (dd, J=14.7, 14.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J=14.9, 6.2 Hz, 1H), 4.30 (dd, J=14.7, 6.2 Hz, 1H), 7.02 (br s, 1H), 7.09 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.3 Hz, 1H); 219.0 (M+1).

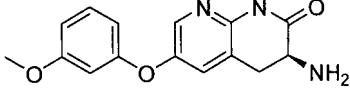
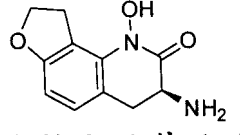
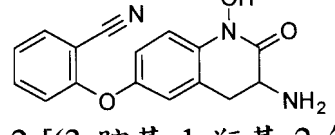
實施 例編 號	結構及 IUPAC 命名	製備 方法	¹ H NMR ^a ; 質譜 ^b
22	 (3S)-3-胺基-5-氯-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 12	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.98 (dd, J=15, 15 Hz, 1H), 3.53 (dd, J=15.5, 6.7 Hz, 1H), 4.50 (dd, J=14.5, 6.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, J=8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.39 (br dd, J=8, 8 Hz, 1H), 8.63 (br s, 3H), 11.02 (s, 1H); 212.9 (M+1).
23	 3-胺基-6-氯-1-羥基-8-(三氟甲基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮	實施 例 8 ⁵	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2.94 (dd, J=15, 15 Hz, 1H), 3.09 (dd, J=15.6, 5.6 Hz, 1H), 3.77 (dd, J=14.2, 5.6 Hz, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.66 (d, J=2.3 Hz, 1H); 280.9 (M+1).
24	 (3S)-3-胺基-6-溴-1-羥基-8-(tri 氟 甲 基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 12 ^{2,6}	3.2-3.3 (m, 2H, 假設, 因溶劑而部份模糊), 4.43 (dd, J=14.4, 6.3 Hz, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.89 (br d, J=2 Hz, 1H); 326.8 (M+1).
25	 (3S)-3-胺基-1-羥基-7-異丙氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 12 ⁷	1.32 (d, J=6.0 Hz, 6H), 3.06 (ddd, J=14.6, 14.6, 1.1 Hz, 1H), 3.19 (dd, J=14.6, 6.5 Hz, 1H), 4.29 (dd, J=14.6, 6.5 Hz, 1H), 4.61 (七重態, J=6.0 Hz, 1H), 6.67 (dd, J=8.3, 2.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.18 (br d, J=8.3 Hz, 1H); 237.2 (M+1).

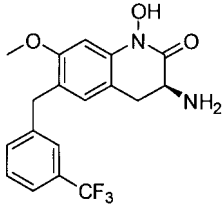
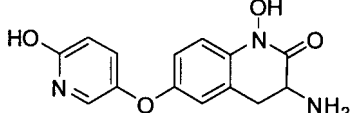
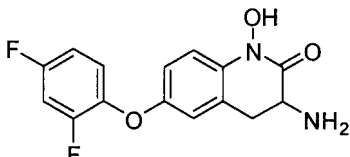
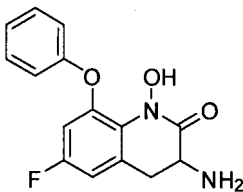
實施 例編 號	結構及 IUPAC 命名	製備 方法	¹ H NMR ^a ; 質譜 ^b
26	 3-胺基-7-乙基-1-羥基 -3,4-二氫喹啉-2(1H)- 酮，氫氯酸鹽	實施 例 12 ⁸	1.24 (t, J=7.6 Hz, 3H), 2.67 (q, J=7.6 Hz, 2H), 3.11 (dd, J=14.6, 14.6 Hz, 1H), 3.2 (m, 1H), 4.30 (dd, J=14.6, 6.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J=1.4 Hz, 1H); 207.0 (M+1).
27	 (3S)-3-胺基-5-氟-1-羥基 -3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 12	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.94 (dd, J=14.7, 14.7 Hz, 1H), 3.42 (dd, J=15.1, 6.5 Hz, 1H), 4.47 (dd, J=14.2, 6.5 Hz, 1H), 7.00 (br dd, J=8.7, 8.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J=8.2, 8.2, 6.3 Hz, 1H), 8.76 (br s, 3H), 11.02 (s, 1H); APCI, 196.9 (M+1).
28	 (3S)-3-胺基-1-羥基 -8-(三氟甲基)-6-[4-(三 氟甲基)苯基]-3,4-二氫 喹啉-2(1H)-酮	實施 例 24 ⁹	3.00 (dd, J=14.9, 14.9 Hz, 1H), 3.20 (dd, J=15.5, 5.7 Hz, 1H), 3.77 (dd, J=14.3, 5.7 Hz, 1H), 7.78 (br d, J=8.3 Hz, 2H), 7.85-7.88 (m, 3H), 7.95 (d, J=2 Hz, 1H); 391.0 (M+1).
29	 3-胺基-1-羥基-7-甲氧 基-3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 12	3.07 (dd, J=14.6, 14.6 Hz, 1H), 3.20 (dd, J=14.6, 6.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.29 (dd, J=14.6, 6.4 Hz, 1H), 6.70 (dd, J=8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.5 Hz, 1H).

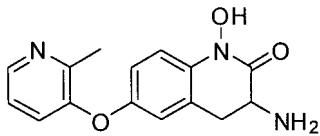
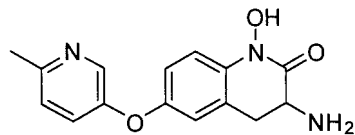
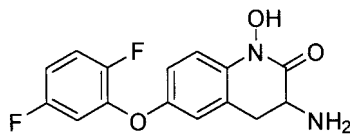
實施 例編 號	結構及 IUPAC 命名	製備 方法	¹ H NMR ^a ; 質譜 ^b
30	 3-胺基-7-環丙基-1-羥 基-3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 12 ⁴	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 0.67-0.70 (m, 2H), 0.98-1.02 (m, 2H), 1.95 (tt, J=8.4, 5.0 Hz, 1H), 3.10 (ddd, J=14.6, 14.6, 0.9 Hz, 1H), 3.21 (dd, J=14.7, 6.4 Hz, 1H), 4.29 (dd, J=14.6, 6.5 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.16 (br d, J=7.8 Hz, 1H); 219.0 (M+1).
31	 (3S)-3-胺基-6-氯-8-氟 -1-羥基-3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 12 ^{2,3}	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 3.18-3.26 (m, 2H), 4.39 (dd, J=13.1, 7.5 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.30 (dd, J=11.8, 2.2 Hz, 1H); 230.9 (M+1).
32	 (3S)-3-胺基-1-羥基 -6-(三氟甲氧基)-3,4-二 氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯 酸鹽	實施 例 12 ¹⁰	3.20 (dd, J=14.9, 14.9 Hz, 1H), 3.33 (m, 1H, 假設, 因溶劑而部份模糊), 4.40 (dd, J=14.7, 6.5 Hz, 1H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.47 (d, J=8.6 Hz, 1H); 261.0 (M-1).
33	 3-胺基-1-羥基-2-氧 -1,2,3,4-四氫喹啉-8- 腈，氫氯酸鹽	實施 例 1 ¹¹	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.16 (dd, J=15, 15 Hz, 1H), 3.27 (dd, J=15, 6 Hz, 1H), 4.47 (dd, J=14.6, 6.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.76 (br s, 3H), 11.5 (v br s, 1H); 204.4 (M+1).

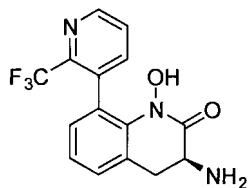
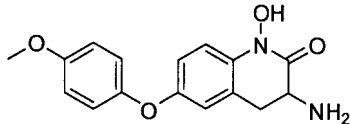
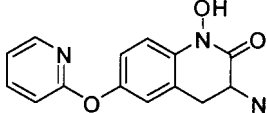
實施 例編 號	結構及 IUPAC 命名	製備 方法	^1H NMR ^a ; 質譜 ^b
34	 (3S)-3-胺基-7-(苯甲氧基)-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 12 ⁷	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.99 (dd, $J=14.8, 14.8$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J=15.0, 6.5$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J=14.4, 6.5$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 6.74 (dd, $J=8.3, 2.5$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.22 (br d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.37-7.46 (m, 4H), 8.57 (br s, 3H), 10.9 (v br s, 1H); 285.1 (M+1).
35	 (3S)-3-胺基-6-氯-1-羥基-8-(三氟甲基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 12 ²	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 3.22 (dd, $J=15.1, 14.5$ Hz, 1H), 3.28 (dd, $J=15.1, 6.2$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J=14.4, 6.2$ Hz, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.76 (d, $J=2.3$ Hz, 1H); 280.9 (M+1).
36	 (3S)-3-胺基-8-氟-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮	實施 例 12 ¹²	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.09 (br s, 2H), 2.78 (dd, $J=15, 14$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J=15.4, 5.8$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J=13.4, 5.6$ Hz, 1H), 7.02-7.14 (m, 3H), 10.42 (br s, 1H); 196.9 (M+1).
37	 (3S)-3-胺基-1-羥基-8-(三氟甲氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 12 ³	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.10-3.22 (m, 2H), 4.46 (dd, $J=13, 7$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J=8.2, 7.7$ Hz, 1H), 7.36 (br d, $J=8$ Hz, 1H), 7.41 (br d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.58 (br s, 3H), 10.91 (s, 1H); 263.4 (M+1).

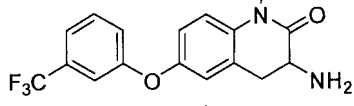
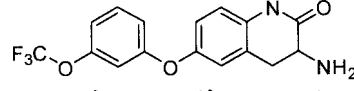
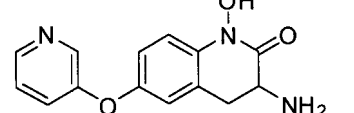
實施 例編 號	結構及 IUPAC 命名	製備 方法	¹ H NMR ^a ; 質譜 ^b
77	 (3S)-3-胺基-1-羥基-8- 苯氧基-3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮，氫氯酸鹽	方法 A ¹⁴	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.12-3.25 (m, 2H), 4.42 (dd, J=13.4, 6.9 Hz, 1H), 6.91-6.96 (m, 3H), 7.07 (br t, J=7.4 Hz, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.34 (dd, J=8.7, 7.4 Hz, 2H), 8.75 (br s, 3H), 10.57 (s, 1H); 270.9 (M+1);
78	 (3S)-3-胺基-1-羥基 -6-(3-甲氧基苯氧 基)-3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 70	3.15 (dd, ABX 圖案之一 半, J=14.9, 14.1 Hz, 1H), 3.23 (dd, ABX 圖案之一 半, J=15.0, 6.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.35 (dd, J=14.3, 6.8 Hz, 1H), 6.53-6.56 (m, 2H), 6.70 (ddd, J=8.3, 2.3, 0.7 Hz, 1H), 6.98 (br d, J=2.5 Hz, 1H), 7.02 (br dd, J=8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, J=8.6, 8.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.8 Hz, 1H); 301.1 (M+1).
79	 (3S)-3-胺基-1-羥基 -6-[3-(三氟甲基)苯氧 基]-3,4-二氫-1,8-萘啶 -2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 66	3.18-3.3 (m, 1H), 3.36-3.45 (m, 1H), 4.49-4.59 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.51 (br d, J=8 Hz, 1H), 7.62 (br dd, J=8, 8 Hz, 1H), 7.73 (br s, 1H), 8.15 (br s, 1H); 340.0 (M+1).

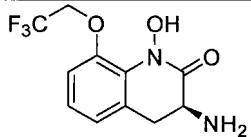
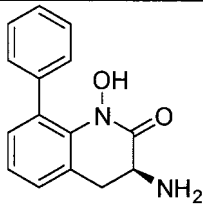
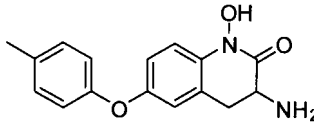
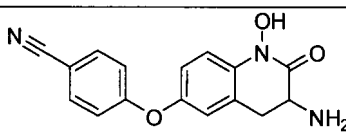
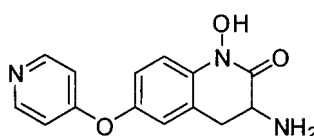
實施 例編 號	結構及 IUPAC 命名	製備 方法	¹ H NMR ^a ; 質譜 ^b
80	 (3S)-3-胺基-1-羥基 -6-(3-甲氧基苯氧 基)-3,4-二氫-1,8-萘啶 -2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 66	2.99 (br dd, J=15, 14 Hz, 1H), 3.19 (br dd, J=15, 6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.02 (br dd, J=14, 6 Hz, 1H), 6.57-6.62 (m, 2H), 6.75 (dd, J=8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.2, 8.1 Hz, 1H), 7.45 (br s, 1H), 8.00 (br d, J=2 Hz, 1H); 302.0 (M+1).
81	 (3S)-3-胺基-1-羥基 -3,4,8,9-四氫呋喃并 [2,3-h]喹啉-2(1H)-酮	實施 例 71 ¹⁵	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 3.03 (br dd, J=14, 14 Hz, 1H), 3.13 (br dd, J=14, 5 Hz, 1H), 3.39 (ddd, J=16.4, 10.0, 6.8 Hz, 1H), 3.55-3.63 (m, 1H), 4.16-4.23 (m, 1H), 4.47-4.53 (m, 1H), 4.54-4.60 (m, 1H), 6.50 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.01 (d, J=7.8 Hz, 1H).
82	 2-[(3-胺基-1-羥基-2-氧 -1,2,3,4-四氫喹啉-6- 基)氧]苯甲腈，氫氯酸 鹽	實施 例 69	3.18 (dd, J=14.7, 14.4 Hz, 1H), 3.25-3.3 (m, 1H, 假設; 因溶劑波峰而部份模糊), 4.39 (dd, J=14.4, 6.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.27 (ddd, J=7.6, 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.77 (dd, J=7.8, 1.6 Hz, 1H); 296.1 (M+1).

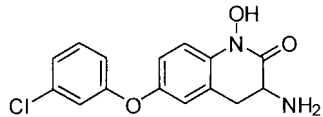
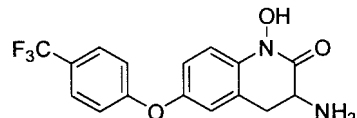
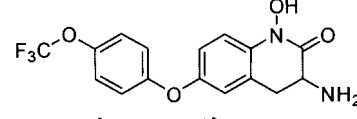
實施 例編 號	結構及 IUPAC 命名	製備 方法	¹ H NMR ^a ; 質譜 ^b
83	 (3S)-3-胺基-1-羥基-7-甲氧基-6-[3-(三氟甲基)苯甲基]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 75 ¹⁶	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 3.07 (dd, J=14.6, 14.6 Hz, 1H), 3.18 (dd, J=14.8, 6.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.00 (AB 四重態, J _{AB} =14.8 Hz, Δν _{AB} =13.4 Hz, 2H), 4.30 (dd, J=14.6, 6.5 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.41-7.48 (m, 4H); 367.1 (M+1).
84	 3-胺基-1-羥基-6-[(6-羥基吡啶-3-基)氧]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 69	3.17 (dd, J=14.8, 14.8 Hz, 1H), 3.24-3.3 (m, 1H, 假設;因溶劑波峰而部份模糊), 4.36 (dd, J=14.6, 6.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.07-7.11 (m, 2H), 7.42 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.72 (br d, J=3.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=9.7, 2.9 Hz, 1H); 288.1 (M+1).
85	 3-胺基-6-(2,4-二氟苯氧基)-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 69	3.14 (br dd, ABX 圖案之一半, J=14.6, 14.6 Hz, 1H), 3.22 (dd, ABX 圖案之一半, J=15.1, 6.8 Hz, 1H), 4.34 (dd, J=14.3, 6.7 Hz, 1H), 6.93-7.03 (m, 3H), 7.12-7.22 (m, 2H), 7.37 (d, J=9.8 Hz, 1H); 307.0 (M+1).
86	 3-胺基-6-氟-1-羥基-8-苯氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮	方法 A ¹⁷	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.63 (s, 1H), 8.74 (s, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.18 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.98 (d, J=7.6 Hz, 2H), 6.83 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.17 (m, 2H); 289.3 (M+1).

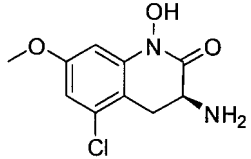
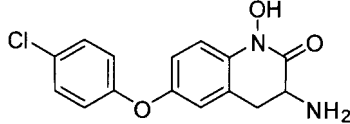
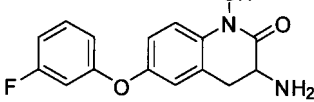
實施例編號	結構及 IUPAC 命名	製備方法	¹ H NMR ^a ; 質譜 ^b
87	 3-胺基-1-羥基-6-[(2-甲基吡啶-3-基)氧]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施例 69	2.81 (s, 3H), 3.21 (br dd, J=14.8, 14.6 Hz, 1H), 3.34 (dd, J=15.1, 6.5 Hz, 1H, 假設; 因溶劑波峰而部份模糊), 4.42 (dd, J=14.6, 6.4 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.52 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, J=8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=8.6, 1.2 Hz, 1H), 8.44 (dd, J=5.8, 1.3 Hz, 1H); 286.1 (M+1).
88	 3-胺基-1-羥基-6-[(6-甲基吡啶-3-基)氧]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施例 69	2.76 (s, 3H), 3.21 (br dd, J=14.8, 14.6 Hz, 1H), 3.34 (dd, J=15.0, 6.4 Hz, 1H, 假設; 因溶劑波峰而部份模糊), 4.41 (dd, J=14.7, 6.5 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.51 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.12 (dd, J=9.0, 2.7 Hz, 1H), 8.49 (d, J=2.8 Hz, 1H); 286.1 (M+1).
89	 3-胺基-6-(2,5-二氟苯氧基)-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施例 69	3.16 (br dd, ABX 圖案之一半, J=15.0, 14.4 Hz, 1H), 3.25 (dd, ABX 圖案之一半, J=15.1, 6.6 Hz, 1H), 4.36 (dd, J=14.4, 6.6 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J=9.1, 6.5, 3.0 Hz, 1H), 6.90-6.97 (m, 1H), 7.02-7.06 (m, 2H), 7.27 (ddd, J=10.2, 9.1, 5.2 Hz, 1H), 7.41 (br d, J=8 Hz, 1H); 307.1 (M+1).

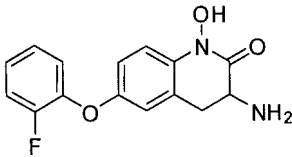
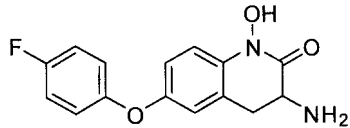
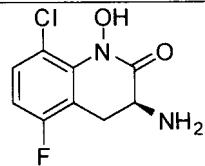
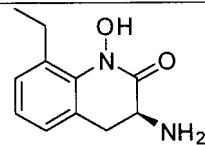
實施 例編 號	結構及 IUPAC 命名	製備 方法	¹ H NMR ^a ; 質譜 ^b
90	 (3S)-3-胺基-1-羥基 -8-[2-(三氟甲基)吡啶 -3-基]-3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮，氫氯酸鹽	方法 A ¹⁸	3.24 (br dd, J=14.7, 14.7 Hz, 1H), 3.3-3.36 (m, 1H, 假設; 因溶劑波峰而部份模糊), 4.50 (dd, J=14.4, 6.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.74 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, J=7.9, 7.8 Hz, 1H); 324.5 (M+1).
91	 3-胺基-1-羥基-6-(4-甲 氧基苯氧基)-3,4-二氫 喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸 鹽	實施 例 69	2.87 (dd, ABX 圖案之一 半, J=15, 14 Hz, 1H), 3.02 (dd, ABX 圖案之一半, J=15.3, 6.1 Hz, 1H), 3.71 (dd, J=13.5, 6.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.82-6.88 (m, 2H), 6.90-6.96 (m, 4H), 7.28 (d, J=8.6 Hz, 1H). ¹³ 299.1 (M-1).
92	 3-胺基-1-羥基-6-(吡啶 -2-基氧)-3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 69	3.21 (br d, J=15, 15 Hz, 1H), 3.26-3.3 (m, 1H, 假設; 因溶劑波峰而部份模糊), 4.40 (dd, J=15, 6 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.49 (d, J=9 Hz, 1H), 8.04-8.09 (m, 1H), 8.26 (d, J=5 Hz, 1H); 272.4 (M+1).

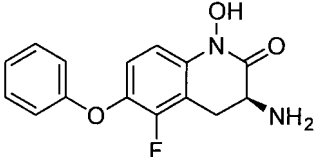
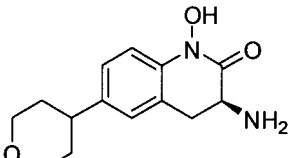
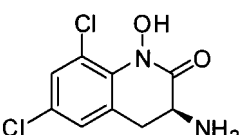
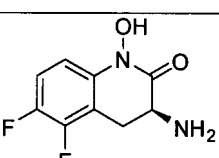
實施例編號	結構及 IUPAC 命名	製備方法	¹ H NMR ^a ; 質譜 ^b
93	 3-胺基-1-羥基-6-[3-(三氟甲基)苯氧基]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施例 69	3.17 (dd, ABX 圖案之一半, J=15, 15 Hz, 1H), 3.25 (dd, ABX 圖案之一半, J=15, 7 Hz, 1H), 4.38 (dd, J=14, 7 Hz, 1H), 7.06-7.12 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.56 (dd, J=8, 8 Hz, 1H); 339.5 (M+1).
94	 3-胺基-1-羥基-6-[3-(三氟甲氧基)苯氧基]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施例 69	3.18 (dd, ABX 圖案之一半, J=14.8, 14.8 Hz, 1H), 3.27 (dd, ABX 圖案之一半, J=15.0, 6.7 Hz, 1H), 4.38 (dd, J=14.4, 6.7 Hz, 1H), 6.87 (br s, 1H), 6.98 (ddd, J=8.3, 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.01-7.11 (m, 3H), 7.41-7.47 (m, 2H); 355.5 (M+1).
95	 3-胺基-1-羥基-6-(吡啶-3-基氧)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施例 69	3.23 (dd, ABX 圖案之一半, J=14.8, 14.8 Hz, 1H), 3.35 (dd, ABX 圖案之一半, J=15.2, 6.5 Hz, 1H), 4.43 (dd, J=14.5, 6.4 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.51-7.54 (m, 1H), 8.05 (dd, J=8.8, 5.5 Hz, 1H), 8.21 (ddd, J=8.9, 2.7, 1.1 Hz, 1H), 8.61 (br d, J=5.6 Hz, 1H), 8.68 (d, J=2.8 Hz, 1H); 272.5 (M+1).

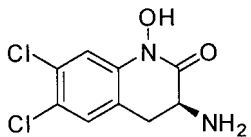
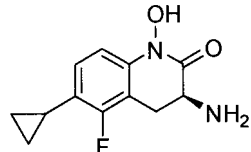
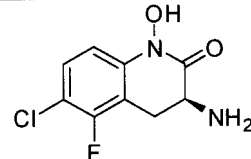
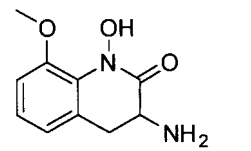
實施 例編 號	結構及 IUPAC 命名	製備 方法	¹ H NMR ^a ; 質譜 ^b
96	 (3S)-3-胺基-1-羥基-8-(2,2,2-三氟乙氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽	方法 A ¹⁹	3.16-3.21 (m, 2H), 4.31 (dd, J=12.3, 8.0 Hz, 1H), 4.56-4.63 (m, 2H), 7.04-7.07 (m, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H); 277.4 (M+1).
97	 (3S)-3-胺基-1-羥基-8-苯基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 90	3.18-3.36 (m, 2H, 假設; 因溶劑波峰而部份模糊), 4.48 (dd, J=14, 6 Hz, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.28-7.39 (m, 6H); 253.0 (M-1).
98	 3-胺基-1-羥基-6-(4-甲基苯氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 69	2.32 (s, 3H), 3.09-3.23 (m, 2H), 4.34 (dd, J=14.0, 7.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.92-6.99 (m, 2H), 7.18 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.8 Hz, 1H); 285.5 (M+1).
99	 4-[(3-胺基-1-羥基-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)氧]苯甲腈，氫氯酸鹽	實施 例 69	3.14-3.29 (m, 2H), 4.39 (dd, J=14.4, 6.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.10-7.16 (m, 2H), 7.47 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J=9.0 Hz, 2H); 296.4 (M+1).
100	 3-胺基-1-羥基-6-(吡啶-4-基氧)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 69	3.25-3.34 (m, 1H, 假設; 因溶劑波峰而部份模糊), 3.48 (dd, J=15.2, 6.4 Hz, 1H), 4.49 (dd, J=14.8, 6.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.71-7.76 (m, 2H), 8.81 (d, J=7.5 Hz, 2H); APCI m/z 272.1 (M+1).

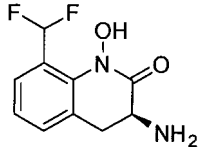
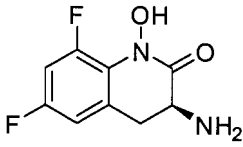
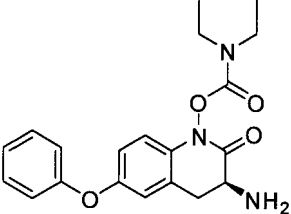
實施 例編 號	結構及 IUPAC 命名	製備 方法	¹ H NMR ^a ; 質譜 ^b
101	 3-胺基-6-(3-氯苯氧基)-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 69	3.17 (br dd, ABX 圖案之一半, J=15, 14 Hz, 1H), 3.25 (dd, ABX 圖案之一半, J=15.0, 6.7 Hz, 1H), 4.37 (dd, J=14.3, 6.7 Hz, 1H), 6.93 (ddd, J=8.2, 2.3, 0.8 Hz, 1H), 6.97 (br dd, J=2, 2 Hz, 1H), 7.03-7.09 (m, 2H), 7.12 (ddd, J=8.1, 1.9, 0.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=8.1, 8.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.7 Hz, 1H); 305.4 (M+1).
102	 3-胺基-1-羥基-6-[4-(三氟甲基)苯氧基]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 69	3.18 (br dd, ABX 圖案之一半, J=14.8, 14.6 Hz, 1H), 3.26 (dd, ABX 圖案之一半, J=15.0, 6.6 Hz, 1H), 4.38 (dd, J=14.4, 6.6 Hz, 1H), 7.08-7.14 (m, 4H), 7.46 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.66 (br d, J=8.8 Hz, 2H); 339.5 (M+1).
103	 3-胺基-1-羥基-6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 69	3.16 (br dd, ABX 圖案之一半, J=15, 15 Hz, 1H), 3.23 (dd, ABX 圖案之一半, J=15, 7 Hz, 1H), 4.36 (dd, J=14.3, 6.8 Hz, 1H), 7.02-7.10 (m, 2H), 7.06 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.28 (br d, J=9 Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.9 Hz, 1H); 355.4 (M+1).

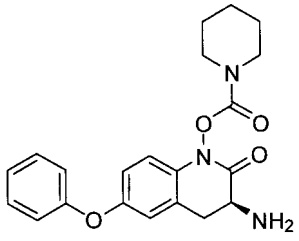
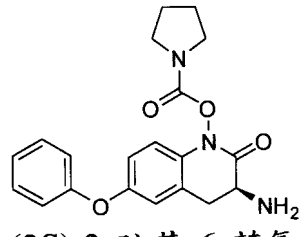
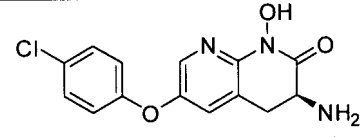
實施 例編 號	結構及 IUPAC 命名	製備 方法	¹ H NMR ^a ; 質譜 ^b
104	 (3S)-3-胺基-5-氯-1-羥 基-7-甲氧基-3,4-二氫 喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸 鹽	實施 例 12 ²⁰	2.90 (dd, J=14.8, 14.8 Hz, 1H), 3.62 (dd, J=15.0, 6.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.36 (dd, J=14.5, 6.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J=2.4 Hz, 1H); 241.1 (M-1).
105	 3-胺基-6-(4-氯苯氧 基)-1-羥基-3,4-二氫喹 啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 69	3.15 (br dd, ABX 圖案之一半, J=15, 14 Hz, 1H), 3.23 (dd, ABX 圖案之一半, J=15.0, 6.8 Hz, 1H), 4.35 (dd, J=14.2, 6.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.04 (br dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.7 Hz, 1H); 305.4 (M+1).
106	 3-胺基-6-(3-氟苯氧 基)-1-羥基-3,4-二氫喹 啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 69	3.17 (br dd, ABX 圖案之一半, J=15, 15 Hz, 1H), 3.26 (dd, ABX 圖案之一半, J=15.1, 6.7 Hz, 1H), 4.37 (dd, J=14.4, 6.7 Hz, 1H), 6.72 (ddd, J=10.4, 2.4, 2.4 Hz, 1H), 6.80 (br dd, J=8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.86 (dddd, J=8.4, 8.4, 2.4, 0.5 Hz, 1H), 7.04 (br d, J=2 Hz, 1H), 7.07 (br dd, J=8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J=8.3, 8.3, 6.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.7 Hz, 1H); 289.5 (M+1).

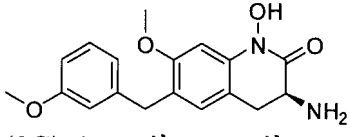
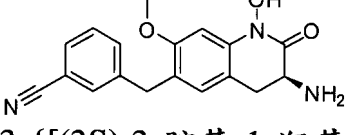
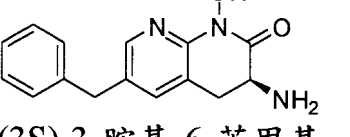
實施 例編 號	結構及 IUPAC 命名	製備 方法	¹ H NMR ^a ; 質譜 ^b
107	 3-胺基-6-(2-氟苯氧基)-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 69	3.14 (br dd, ABX 圖案之一半, J=15, 14 Hz, 1H), 3.21 (dd, ABX 圖案之一半, J=14.9, 6.8 Hz, 1H), 4.34 (dd, J=14.2, 6.8 Hz, 1H), 6.94-6.98 (m, 2H), 7.10-7.28 (m, 4H), 7.36-7.39 (m, 1H); 289.4 (M+1).
108	 3-胺基-6-(4-氟苯氧基)-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 69	3.14 (br dd, ABX 圖案之一半, J=15, 14 Hz, 1H), 3.21 (dd, ABX 圖案之一半, J=15, 7 Hz, 1H), 4.34 (dd, J=14.2, 6.8 Hz, 1H), 6.95-6.97 (m, 1H), 6.98-7.04 (m, 3H), 7.11 (dd, J=9.1, 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.8 Hz, 1H); 289.5 (M+1).
109	 (3S)-3-胺基-8-氯-5-氟-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 12 ²¹	2.99 (dd, J=14.9, 14.9 Hz, 1H), 3.44-3.50 (m, 1H), 4.41 (dd, J=14.6, 5.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J=8.9, 8.4 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J=9.1, 5.5, 0.8 Hz, 1H); 231.3, 233.3 (M+1).
110	 (3S)-3-胺基-8-乙基-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽	方法 A ²²	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.15 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 1.16 (t, J=7.2 Hz, 3H); 207.0 (M+1).

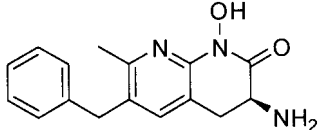
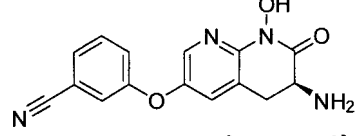
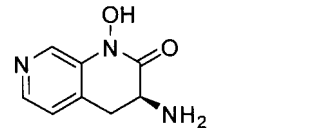
實施 例編 號	結構及 IUPAC 命名	製備 方法	¹ H NMR ^a ; 質譜 ^b
111	 (3S)-3-胺基-5-氟-1-羥基-6-苯氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 12 ²³	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.03 (br dd, J=15, 15 Hz, 1H), 3.46 (dd, J=15.2, 6.6 Hz, 1H), 4.48 (dd, J=14.2, 6.4 Hz, 1H), 6.96-7.00 (m, 2H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.19 (dd, J=8.8, 8.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=8.8, 7.4 Hz, 2H), 8.82 (br s, 3H), 11.08 (br s, 1H); 289.4 (M+1).
112	 (3S)-3-胺基-1-羥基-6-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮	實施 例 12 ²⁴	1.72-1.83 (m, 4H), 2.73-2.82 (m, 1H), 2.86 (br dd, J=15, 14 Hz, 1H), 3.07 (dd, J=15.2, 6.0 Hz, 1H), 3.52-3.59 (m, 2H), 3.63 (dd, J=13.5, 6.1 Hz, 1H), 4.01-4.06 (m, 2H), 7.13 (br s, 1H), 7.19 (br dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.4 Hz, 1H); 263.0 (M+1).
113	 (3S)-3-胺基-6,8-二氯-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 12 ²⁵	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.0 (s, 1H), 8.98 (s, 3H), 7.55 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.16-3.27 (m, 2H); 246.9, 248.9 (M+1).
114	 (3S)-3-胺基-5,6-二氟-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 12 ²⁶	2.99 (br dd, J=15, 15 Hz, 1H), 3.57 (dd, J=15.3, 6.6 Hz, 1H), 4.42 (dd, J=14.5, 6.6 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J=9.2, 4.1, 1.7 Hz, 1H), 7.31 (br ddd, J=9, 9, 9 Hz, 1H); 215.1 (M+1).

實施 例編 號	結構及 IUPAC 命名	製備 方法	^1H NMR ^a ; 質譜 ^b
115	 (3S)-3-胺基-6,7-二氯 -1-羥基-3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 12 ²⁷	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.20 (s, 1H), 8.78 (s, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.44 (dd, $J=14.4, 6.4$ Hz, 1H), 3.28 (dd, $J=15.6, 6.4$ Hz, 1H), 3.13 (m, 1H); 247.2 (M+1).
116	 (3S)-3-胺基-6-環丙基 -5-氟-1-羥基-3,4-二氫 喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸 鹽	實施 例 12 ²⁸	0.68-0.73 (m, 2H), 0.96-1.01 (m, 2H), 2.01-2.08 (m, 1H), 2.94 (dd, $J=14.9, 14.9$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J=15.2, 6.7$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J=14.6, 6.6$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J=8.2, 8.1$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=8.7$ Hz, 1H); 237.4 (M+1).
117	 (3S)-3-胺基-6-氯-5-氟 -1-羥基-3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 12 ²⁹	2.99 (br dd, $J=15.2, 14.6$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J=15.2, 6.7$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J=14.5, 6.6$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J=8.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J=8.8, 7.9, 1.0$ Hz, 1H); 229.1 (M-1).
118	 3-胺基-1-羥基-8-甲氧 基-3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮，氫氯酸鹽	方法 A ³⁰	3.13 (dd, ABX 圖案之一 半, $J=14.8, 6.2$ Hz, 1H), 3.20 (br dd, ABX 圖案之 一半, $J=15, 14$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.26 (dd, $J=14.0, 6.2$ Hz, 1H), 6.91 (br d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.08 (br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J=8.3, 7.6$ Hz, 1H); 209.0 (M+1).

實施 例編 號	結構及 IUPAC 命名	製備 方法	¹ H NMR ^a ; 質譜 ^b
119	 (3S)-3-胺基-8-(二氟甲基)-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，三氟乙酸鹽	實施 例 12 ^{31,32}	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 3.21 (br dd, ABX 圖案之一半, J=15, 14 Hz, 1H), 3.27 (dd, ABX 圖案之一半, J=14.9, 6.2 Hz, 1H), 4.36 (dd, J=14.4, 6.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.44 (t, J=55.7 Hz, 1H), 7.46 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.69 (br d, J=8.0 Hz, 1H); 229.0 (M+1).
120	 (3S)-3-胺基-6,8-二氟-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 12 ^{33,34}	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 3.19-3.29 (m, 2H), 4.39 (dd, J=13.0, 7.6 Hz, 1H), 7.01 (br d, J=8 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J=12.0, 8.9, 2.7 Hz, 1H); 215.0 (M+1).
121	 (3S)-3-胺基-1-[(二乙基氨基甲醯基)氧]-6-苯氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮	實施 例 72	1.16-1.24 (m, 3H), 1.34 (br t, J=6.8 Hz, 3H), 2.99 (br dd, ABX 圖案之一半, J=15, 14 Hz, 1H), 3.08 (dd, ABX 圖案之一半, J=15.3, 6.3 Hz, 1H), 3.35-3.44 (m, 2H), 3.49-3.58 (m, 2H), 3.75-3.82 (m, 1H), 6.91-7.00 (m, 5H), 7.11 (br t, J=7.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J=8.4, 7.6 Hz, 2H); 370.1 (M+1).

實施 例編 號	結構及 IUPAC 命名	製備 方法	¹ H NMR ^a ; 質譜 ^b
122	 (3S)-3-胺基-6-苯氧基 -1-[(哌啶-1-基羰基) 氧]-3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮	實施 例 72	1.61-1.75 (m, 6H), 2.98 (br dd, ABX 圖案之一半, J=15, 14 Hz, 1H), 3.08 (dd, ABX 圖案之一半, J=15.5, 6.2 Hz, 1H), 3.44-3.57 (br s, 2H), 3.63-3.73 (br s, 2H), 3.78 (dd, J=13.2, 6.4 Hz, 1H), 6.90-6.97 (m, 3H), 6.98 (dd, J=8.7, 1.0 Hz, 2H), 7.11 (tt, J=7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J=8.6, 7.5 Hz, 2H); 382.4 (M+1).
123	 (3S)-3-胺基-6-苯氧基 -1-[(吡咯烷-1-基羰基) 氧]-3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮	實施 例 72	1.92-2.07 (m, 4H), 2.99 (br dd, ABX 圖案之一半, J=15, 14 Hz, 1H), 3.08 (dd, ABX 圖案之一半, J=15.4, 6.3 Hz, 1H), 3.43-3.50 (m, 2H), 3.62-3.68 (m, 2H), 3.80 (dd, J=13.3, 6.4 Hz, 1H), 6.90-7.03 (m, 5H), 7.11 (tt, J=7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J=8.6, 7.4 Hz, 2H); 253.4 [(M - 吡咯烷-1-羧酸)+1].
124	 (3S)-3-胺基-6-(4-氯苯 氧基)-1-羥基-3,4-二氫 -1,8-萘啶-2(1H)-酮, 氫 氯酸鹽	實施 例 66 ²	3.18 (br dd, J=15, 15 Hz, 1H), 3.3-3.37 (m, 1H, 假設; 因溶劑波峰而部份模糊), 4.48 (dd, J=14.6, 6.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.40 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.55 (br s, 1H), 8.08 (br s, 1H); 305.9 (M+1).

實施 例編 號	結構及 IUPAC 命名	製備 方法	¹ H NMR ^a ; 質譜 ^b
125	 (3S)-3-胺基-1-羥基-7-甲氧基-6-(3-甲氧基苯甲基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 75	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 2.75 (br dd, J=14, 14 Hz, 1H), 2.95 (dd, J=15.0, 6.3 Hz, 1H), 3.61 (dd, J=13.5, 6.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.86 (AB 四重態, J _{AB} =14.8 Hz, Δ□ _{AB} =12.6 Hz, 2H), 6.70-6.77 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.14 (dd, J=7.8, 7.7 Hz, 1H). ¹³ 329.0 (M+1);
126	 3-{[(3S)-3-胺基-1-羥基-7-甲氧基-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]甲基}苯甲腈，氫氯酸鹽	實施 例 66	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 2.78 (br dd, J=15, 14 Hz, 1H), 3.00 (dd, J=15.1, 6.1 Hz, 1H), 3.64 (dd, J=13.6, 6.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.95 (AB 四重態, J _{AB} =14.9 Hz, Δ□ _{AB} =12.2 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.42 (dd, J=8.3, 8.0 Hz, 1H), 7.50-7.53 (m, 3H). ¹³ 324.0 (M+1);
127	 (3S)-3-胺基-6-苯甲基-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 75 ³⁵	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 2.83 (br dd, J=15.4, 13.7 Hz, 1H), 3.07 (dd, J=15.6, 6.2 Hz, 1H), 3.69 (dd, J=13.5, 6.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 7.18-7.24 (m, 3H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.52 (br s, 1H), 8.11 (br s, 1H); 270.0 (M+1).

實施 例編 號	結構及 IUPAC 命名	製備 方法	¹ H NMR ^a ; 質譜 ^b
128	 (3S)-3-胺基-6-苯甲基 -1-羥基-7-甲基-3,4-二 氫-1,8-萘啶-2(1H)- 酮，氫氯酸鹽	實施 例 127	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 2.42 (s, 3H), 2.84 (br dd, J=15, 14 Hz, 1H), 3.06 (dd, J=15.4, 6.2 Hz, 1H), 3.78 (dd, J=13.7, 6.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 7.14 (br d, J=8 Hz, 2H), 7.19 (br t, J=7.4 Hz, 1H), 7.28 (br dd, J=8, 7 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H). ¹³ 284.0 (M+1).
129	 3-[[[(6S)-6-胺基-8-羥基 -7-氧-5,6,7,8-四氫-1,8- 萘啶-3-基]氧}苯甲 腈，氫氯酸鹽	實施 例 66	3.20 (br dd, J=15, 15 Hz, 1H), 3.33-3.39 (m, 1H), 4.49 (dd, J=14.4, 6.4 Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.51-7.62 (m, 3H), 8.14 (br d, J=2 Hz, 1H); 296.9 (M+1).
130	 (3S)-3-胺基-1-羥基 -3,4-二氫-1,7-萘啶 -2(1H)-酮，氫氯酸鹽	實施 例 66 ³⁶	3.53 (dd, J=16, 15 Hz, 1H), 3.73 (dd, J=16.4, 6.2 Hz, 1H), 4.65 (dd, J=14.3, 6.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.59 (br d, J=5.5 Hz, 1H), 8.78 (br s, 1H); 180.0 (M+1).

^a ¹H NMR: 400 MHz, CD₃OD (除非其它指示外):觀察之波峰, δ (ppm)。

^b 質譜: LCMS, 觀察離子 m/z (除非其它指示外)。

¹ 苯甲基溴化物係自(4-甲基-2-硝基苯基)甲醇經由以NBS及三苯基膦處理而製備。

² 於此情況，SnCl₂反應係於60 °C實行。

³ 苯甲基溴化物試劑係自適當之2-胺基苯甲酸經由過硼酸鈉氧化反應(見A. McKillop及J. A. Tarbin, Tetrahedron 1987,

43, 1753-1758), 其後係羧酸之硼烷還原反應及使用 PBr_3 之溴化反應而衍生。

⁴ 苯甲基溴化物係經由環丙基硼酸與適當之2-硝基苯甲酸溴化甲酯之以鈹媒介之反應，其後係與硼氫化鋰/氯化鋅之酯環原反應而製備。溴化反應係以三苯基磷及四溴化碳而產生。

⁵ 苯甲基溴化物係經由適當2-胺基苯甲酸之NCS氯化反應，及其後如註解3之處理而製備。

⁶ 苯甲基溴化物係經由適當之2-胺基苯甲酸之NBS溴化反應，其後如註解3之處理而製備。

⁷ 4-羥基-2-硝基苯甲酸乙酯係以適當之烷基或苯甲基鹵化物烷基化。酯水解及以硼烷之還原後係形成之醇之 PBr_3 溴化反應。

⁸ 與乙基硼酸之Suzuki反應係於4-溴-2-硝基苯甲酸甲酯實行，酯以硼氫化鋰還原且轉化成溴化物。

⁹ 實施例24之BOC先質接受與[4-(三氟甲基)苯基]硼酸之Suzuki反應，其後係去保護作用。

¹⁰ 2-胺基-5-(三氟甲氧基)苯甲酸轉化成酯，然後，與mCPBA氧化成硝基化合物。硼氫化鋰還原及其後之 PBr_3 處理提供苯甲基溴化物。

¹¹ 苯甲基溴化物試劑係自3-甲基-2-硝基苯甲酸，經由將此酸轉化成腈，其後以NBS溴化而衍生。

¹² 見實施例3之用於苯甲基溴化物製備之一般方式。

¹³ 數據係於中性物料獲得。

¹⁴ 自2-胺基-3-氟苯甲酸合成；於形成2,2,2-三氟乙基酯前，苯氧基基團係使用碳酸鹽作為鹼而引入。

¹⁵ 2,3-二氫-1-苯并呋喃係藉由以NBS處理及其後過硼酸鈉氧化反應轉化成5-溴-4-硝基-2,3-二氫-1-苯并呋喃。

¹⁶ 中間產物4-甲氧基-2-硝基-5-[3-(三氟甲基)苯甲基]苯胺之製備係開始於3-(三氟甲基)苯甲醛與2-甲氧基苯基溴化鎂之反應。形成之二級醇之鈹催化之氫解後，硝化反應提供1-甲氧基-4-硝基-2-[3-(三氟甲基)苯甲基]苯。蘭尼(Raney)鎳還原反應，其後之新胺基基團之乙醯基化，產生N-{4-甲氧基-3-[3-(三氟甲基)苯甲基]苯基}乙醯胺，其被硝基化提供N-{4-甲氧基-2-硝基-5-[3-(三氟甲基)苯甲基]苯基}乙醯胺。乙醯胺部份之水解提供需要之中間產物。

¹⁷ 用於環化反應之需要基材係自3,5-二氟苯甲酸製備：硝化反應，其後係羧酸之硼烷還原反應及與四溴化碳及三苯基膦之溴化反應，提供1-(溴甲基)-3,5-二氟-2-硝基苯。此與N-(二苯基甲撐基)甘胺酸第三丁酯(56)及氫氧化鈉反應，其後使用碳酸鈉作為鹼之與酚之氟化物置換反應，產生N-(二苯基甲撐基)-3-氟-6-硝基-5-苯氧基苯基丙胺酸第三丁酯。

¹⁸ 環化反應先質係自1-溴-3-甲基-2-硝基苯，經由與NBS之溴化反應及其後使用實施例12所述之程序轉化成3-溴-N-(二苯基甲撐基)-2-硝基-L-苯基丙胺酸第三丁酯而合成。於氟化鈉存在中以[1,1'-雙(二苯基膦基)苄]二氯鈉(II)-二氯甲烷錯合物催化之與適當硼酸之Suzuki反應提供所需

之中間產物。

¹⁹ 3-羥基-2-硼基苯甲酸甲酯使用F. J. Lopez等人，Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 13, 1873-1878所述之方法轉化成中間產物2-硝基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸甲酯。

²⁰ 2-氯-4-甲氧基-6-硝基苯甲酸使用M. Kitagawa等人，Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 2400-2407報導之方法之改良合成。轉化成烯丙基酯係使用烯丙基溴化物及碳酸鉀產生，且此酯係以硼氫化鋰還原成一級醇。然後，三溴化磷反應提供所需之中間產物2-(溴甲基)-1-氯-5-甲氧基-3-硝基苯。

²¹ 2-胺基-6-氟苯甲酸係以NCS氯化提供2-胺基-3-氯-6-氟苯甲酸，其使用方法A中之製備N-(二苯基甲撐基)-2-硝基-3-(三氟甲氧基)-L-苯基丙胺酸第三丁酯(**118**)內所述之化學轉化成適當之苯甲基溴化物。

²² 2-胺基-3-溴苯甲酸接受與過硼酸鈉之氧化反應，其後形成酯而提供3-溴-2-硝基苯甲酸甲酯。此於Suzuki反應中與乙基硼酸反應，其後係酯之硼氫化鋰還原反應提供(3-乙基-2-硝基苯基)甲醇。轉化成所需之溴化物係以三苯基膦及四溴化碳產生。

²³ 2-(溴甲基)-3-氟-1-硝基-4-苯氧基苯係自(6-胺基-2,3-二氟苯基)甲醇經由胺基基團之mCPBA氧化反應，其後係以苯氧化物置換氟化物及與三苯基膦及四溴化碳反應使一級醇轉化成溴化物而製備。

²⁴ 5-溴-2-硝基苯甲醛及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷

-2-基)-3,6-二氫-2H-吡喃(其可使用M. V. Patel等人, J. Med. Chem. 2006, 49, 7450-7465所述之化學製備)間之Suzuki反應提供5-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-2-硝基苯甲醛。醛轉化成所需之一級溴化物係經由硼氫化鈉還原反應及其後與三溴化磷之反應而實行。於此情況之環化反應步驟係藉由於碳上之鈹之氫化反應而實行; 此亦還原二氫吡喃環之雙鍵。

²⁵ 2-胺基-3,5-二氯苯甲酸係藉由與過氧化氫反應氧化成硝基類似物, 然後, 轉化成相對應之甲基酯。硼氫化鈉還原成一級醇, 其後與三苯基膦及四溴化碳反應, 提供1-(溴甲基)-3,5-二氯-2-硝基苯。於此情況, SnCl₂環化反應係於30-35 °C實行。

²⁶ 所需之苯甲基溴化物係以與註解22所述者相似之方式製備, 但Suzuki反應未被實行。

²⁷ 4-(溴甲基)-1,2-二氯苯係藉由與四氟硼酸硝反應轉化成1-(溴甲基)-4,5-二氯-2-硝基苯。

²⁸ 2-胺基-6-氟苯甲酸與NBS之溴化反應提供6-胺基-3-溴-2-氟苯甲酸, 其以與註解22中所述者類似之方式轉化成3-環丙基-2-氟-6-硝基苯甲酸甲酯。酯水解反應, 其後之硼烷還原反應及形成之一級醇以三苯基膦及四溴化碳轉化成溴化物, 提供2-(溴甲基)-4-環丙基-3-氟-1-硝基苯。

²⁹ 2-胺基-6-氟苯甲酸與NCS之氯化反應提供6-胺基-3-氯-2-氟苯甲酸, 其接受過硼酸鈉氧化反應, 其後係羧酸之硼烷還原反應及三溴化磷媒介之轉成2-(溴甲基)-4-氯-3-氟-1-硝基苯。

³⁰ 苯甲基溴化物烷基化反應之夥伴係藉由相對應之甲基苯衍生物之NBS溴化反應製備。於此情況之烷基化反應係以氫化鈉無手性催化劑而實行。

³¹ 3-甲醯基-2-硝基苯甲酸甲酯(98)係以(二乙基胺基)硫三氟化物轉化成3-(二氟甲基)-2-硝基苯甲酸甲酯。與硼氫化鋰之酯還原反應，其後與三溴化磷反應，提供1-(溴甲基)-3-(二氟甲基)-2-硝基苯。

³² 於此情況， SnCl_2 反應係以迴流實行。

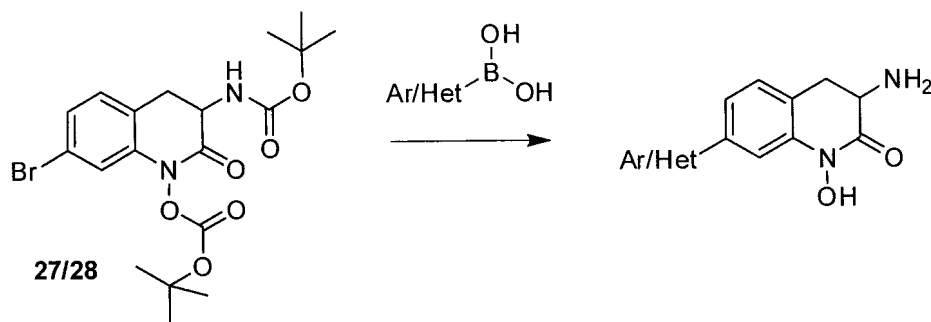
³³ 3,5-二氟苯甲酸之硝基化反應提供3,5-二氟-2-硝基苯甲酸，其以硼烷還原，然後，與三溴化磷反應提供1-(溴甲基)-3,5-二氟-2-硝基苯。

³⁴ 於此情況， SnCl_2 反應於室溫實行。

³⁵ 乙酸鈮(II)/2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯媒介之苯甲基溴化鋅與5-溴吡啶-2-胺之反應，其後與溴之溴化反應，提供5-苯甲基-3-溴吡啶-2-胺。氧化成5-苯甲基-3-溴-2-硝基吡啶係使用K. Krohn等人，J. Prakt. Chemie 1997, 339, 335-339之程序實行。

³⁶ 4-氯-3-硝基吡啶係以碘化鈉及丙酮轉化成4-碘-3-硝基吡啶。

實施例38 – 65: 3-胺基-7-芳基/雜芳基-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，三氟乙酸鹽之合成

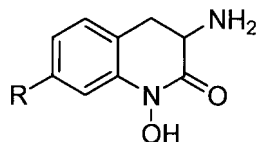


硼酸(0.112毫莫耳)係於一氮氣箱內以二苯基-2-基(二第三丁基)膦(0.45毫克, 0.0015毫莫耳)、Pd(II)(OAc)₂(0.2毫克, 0.0009毫莫耳), 及KF(13毫克, 0.225毫莫耳)處理, 且反應玻璃瓶被排氣且以氮氣填充兩次。一於乾燥之經除氣之THF(0.8毫升)內之{7-溴-1-[(第三丁氧基羰基)氧]-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基}氨基甲酸第三丁酯(27/28)(34.3毫克, 0.075毫莫耳)之溶液經由注射器添加, 且反應玻璃瓶被排氣且以氮氣填充兩次, 然後, 於60 °C搖動18小時。反應被濃縮, 然後, 於水(1.5毫升)及EtOAc(2.5毫升)間分配, 旋渦化, 且水性層以EtOAc萃取兩次。有機萃取液藉由通過一注以硫酸鈉之固相萃取(SPE)匣乾燥, 然後, 於真空中濃縮。殘質與一於DCM內之TFA溶液(1:1, 1 毫升)混合, 且於室溫搖動3小時。移除溶劑提供殘質, 其被溶於MeOH/二氯乙烷(1:1, 2.5毫升), 旋渦化, 且裝填至一SCX SPE管柱(水楊酸鹽, 6毫升, 1克)。產物以MeOH沖洗, 然後, 以於MeOH內之1N NEt₃溶液(7.5毫升)洗提。於真空中濃縮後, 產物溶於DMSO(1毫升), 且藉由製備之HPLC(管柱: Waters Sunfire C₁₈, 19 x 50 mm, 5 μm; 梯度: 95:5至5:95之水(含有0.05% TFA): MeCN (含有0.05% TFA), 6分鐘; 流速:

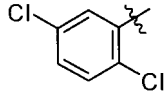
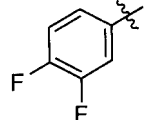
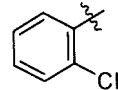
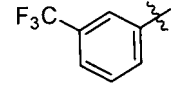
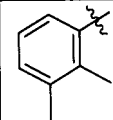
25毫升/分鐘)純化。

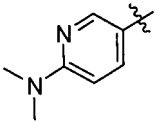
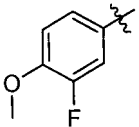
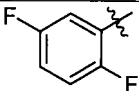
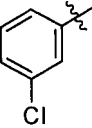
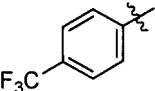
實施例38-65之結構係顯示於第2表，其亦顯示實施例38-65之特性化數據。

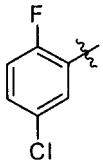
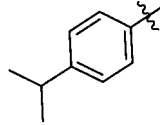
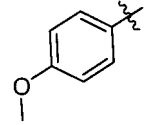
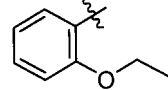
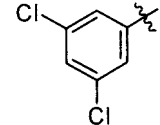
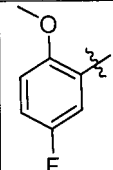
第2表

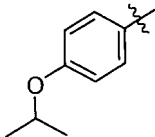
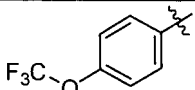
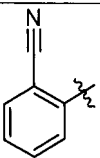
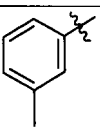
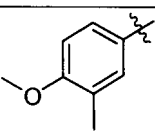
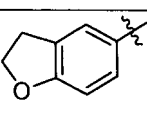


實施 例編 號	R	IUPAC 名命	HPLC 滯 留時間 (分鐘) ^a	MW ^b	MS ^c
38		3-胺基-1-羥基-7-[3-(三氟甲氧基)苯基]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，三氟乙酸鹽	2.03	338.09	339.0
39		3-胺基-1-羥基-7-(4-甲基苯基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，三氟乙酸鹽	1.84	268.12	269.1
40		3-胺基-7-(2,3-二氟苯基)-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，三氟乙酸鹽	1.77	290.09	291.0
41		3-胺基-1-羥基-7-[2-(三氟甲氧基)苯基]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，三氟乙酸鹽	1.93	338.09	339.0

實施 例編 號	R	IUPAC 名命	HPLC 滯 留時間 (分鐘) ^a	MW ^b	MS ^c
42		3-胺基-1-羥基 -7-苯基-3,4-二 氫喹啉-2(1H)- 酮，三氟乙酸 鹽	1.68	254.11	255.0
43		3-胺基-7-(2,5- 二氯苯基)-1- 羥基-3,4-二氫 喹啉-2(1H)- 酮，三氟乙酸 鹽	1.97	322.03	322.9
44		3-胺基-7-(3,4- 二氟苯基)-1- 羥基-3,4-二氫 喹啉-2(1H)- 酮，三氟乙酸 鹽	1.82	290.09	291.0
45		3-胺基-7-(2-氯 苯基)-1-羥基 -3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮，三 氟乙酸鹽	1.79	288.07	289.0
46		3-胺基-1-羥基 -7-[3-(三氟甲 基)苯基]-3,4- 二氫喹啉 -2(1H)-酮，三 氟乙酸鹽	1.97	322.29	323.0
47		3-胺基-7-(2,3- 二甲基苯 基)-1-羥基-3,4- 二氫喹啉 -2(1H)-酮，三 氟乙酸鹽	1.93	282.14	283.1

實施 例編 號	R	IUPAC 名命	HPLC 滯 留時間 (分鐘) ^a	MW ^b	MS ^c
48		3-胺基 -7-[6-(二甲基 胺基)吡啶-3- 基]-1-羥基-3,4- 二氫喹啉 -2(1H)-酮，三 氟乙酸鹽	2.02	298.14	299.1
49		3-胺基-7-(3-氟 -4-甲氧基苯 基)-1-羥基-3,4- 二氫喹啉 -2(1H)-酮，三 氟乙酸鹽	1.68	302.11	303.0
50		3-胺基-7-(2,5- 二氟苯基)-1- 羥基-3,4-二氫 喹啉-2(1H)- 酮，三氟乙酸 鹽	1.77	290.09	291.0
51		3-胺基-7-(2-呋 喃基)-1-羥基 -3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮，三 氟乙酸鹽	1.49	244.08	245.1
52		3-胺基-7-(3-氯 苯基)-1-羥基 -3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮，三 氟乙酸鹽	1.88	288.07	289.0
53		3-胺基-1-羥基 -7-[4-(三氟甲 基)苯基]-3,4- 二氫喹啉 -2(1H)-酮，三 氟乙酸鹽	2.01	322.09	323.0

實施 例編 號	R	IUPAC 名命	HPLC 滯 留時間 (分鐘) ^a	MW ^b	MS ^c
54		3-胺基-7-(5-氯-2-氟苯基)-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，三氟乙酸鹽	1.88	306.06	307.0
55		3-胺基-1-羥基-7-(4-異丙基苯基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，三氟乙酸鹽	2.12	296.15	297.0
56		3-胺基-1-羥基-7-(4-甲氧基苯基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，三氟乙酸鹽	1.69	284.12	285.0
57		3-胺基-7-(2-乙氧基苯基)-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，三氟乙酸鹽	1.84	298.13	299.1
58		3-胺基-7-(3,5-二氯苯基)-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，三氟乙酸鹽	2.06	322.03	322.9
59		3-胺基-7-(5-氟-2-甲氧基苯基)-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，三氟乙酸鹽	1.74	302.11	303.0

實施 例編 號	R	IUPAC 名命	HPLC 滯 留時間 (分鐘) ^a	MW ^b	MS ^c
60		3-胺基-1-羥基 -7-(4-異丙氧基 苯基)-3,4-二氫 喹啉-2(1H)- 酮，三氟乙酸 鹽	1.97	312.15	313.0
61		3-胺基-1-羥基 -7-[4-(三氟甲 氧基)苯 基]-3,4-二氫喹 啉-2(1H)-酮， 三氟乙酸鹽	2.07	338.09	339.0
62		2-(3-胺基-1-羥 基-2-氧 -1,2,3,4-四氫喹 啉-7-基)苯甲 腈，三氟乙酸 鹽	1.59	279.1	280.0
63		3-胺基-1-羥基 -7-(3-甲基苯 基)-3,4-二氫喹 啉-2(1H)-酮， 三氟乙酸鹽	1.85	268.12	269.1
64		3-胺基-1-羥基 -7-(4-甲氧基 -3-甲基苯 基)-3,4-二氫喹 啉-2(1H)-酮， 三氟乙酸鹽	1.88	298.13	299.0
65		3-胺基-7-(2,3- 二氫-1-苯并呋 喃-5-基)-1-羥 基-3,4-二氫喹 啉-2(1H)-酮， 三氟乙酸鹽	1.68	296.12	297.0

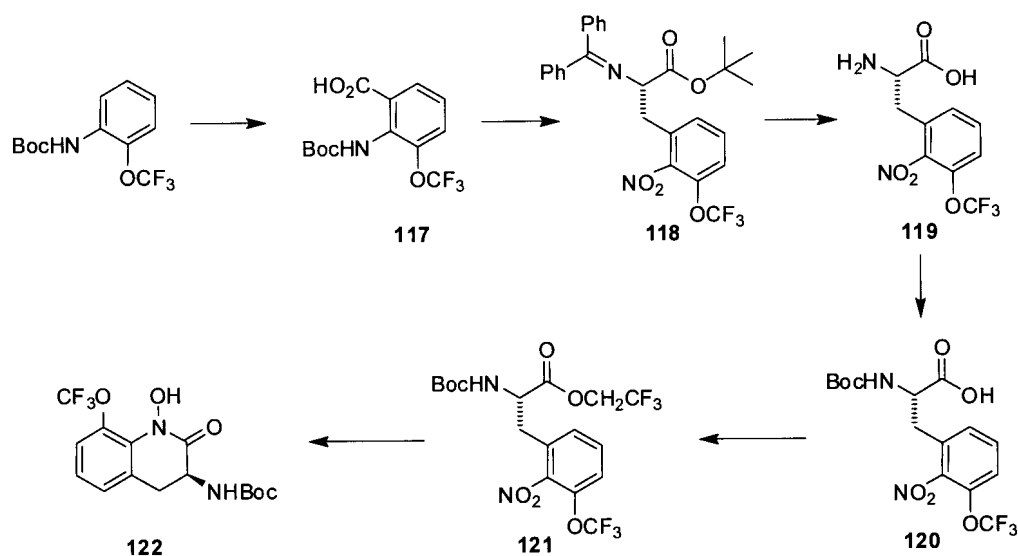
^a HPLC方法：管柱：Waters Sunfire C₁₈; 3.5 μ m, 4.6 x 50 mm;
移動相A：於水中之0.05% TFA;移動相B：於MeCN中之
0.05% TFA;流速2.0毫升/分鐘

梯度	
0 分鐘	5% B
4 分鐘	95% B
4-5.5 分鐘	100% B

^b 計算之準確分子量

^c 質譜：觀察離子m/z (M+1)

方法A：三氟乙基酯之合成及環化反應



2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-(三氟甲氧基)苯甲酸(117)

一於乾燥THF(900毫升)內之[2-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸第三丁酯(139克, 0.50莫耳)之溶液冷卻至-78 °C。tert-BuLi溶液(1.6 M, 於庚烷內, 800毫升, 1.28莫耳)以滴液方式添加。添加完全後, 混合物於-50 °C攪拌1小時。澄清溶液添加至固體二氧化碳, 且混合物留置隔夜。添加水(900毫升), 且層被分離。水性層以Et₂O(500毫升)萃取, 其後以含水1 N HCl酸化至pH 1。混合物以Et₂O(2 x 500毫升)

萃取，且混合之萃取液於 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且於真空濃縮。以戊烷研製產生標題化合物，呈白色固體(128克，79%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.51 (s, 9H), 7.26 (dd, $J=8.1, 8.1$ Hz, 1H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.93 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz, 1H)。

N-(二苯基甲撐基)-2-硝基-3-(三氟甲氧基)-L-苯基丙胺酸第三丁酯(118) 三氟乙酸(6毫升，80毫莫耳)添加至一於二氯甲烷(40毫升)內之2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-(三氟甲氧基)苯甲酸(117)(7.254克，22.58毫莫耳)之溶液。混合物於室溫攪拌2小時。揮發物於真空移除提供2-胺基-3-(三氟甲氧基)苯甲酸，其被溶於三氟乙酸(30毫升)。添加 $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (18.3克，113毫莫耳)後，混合物被攪拌且迴流加熱18小時。反應混合物冷卻至室溫，倒至水內，且以 Et_2O 萃取。混合之萃取液被乾燥，過濾，且於真空濃縮產生2-硝基-3-(三氟甲氧基)苯甲酸，然後，溶於THF(8.5毫升)，且冷卻至0 °C。硼氫化鈉(99%，2.40克，62.8毫莫耳)以二份式添加，氣體釋放消散後，三氟化硼二甲基醚化物(98%，5.89毫升，62.9毫莫耳)於0 °C以滴液方式添加，且反應混合物於0 °C攪拌30分鐘。反應加溫至室溫持續於18小時，然後，於冰浴內再次冷卻，且以飽和氯化銨水溶液處理至無另外之氣體釋放被觀察到為止。混合物於 EtOAc (30毫升)與水(10毫升)間分配，且水性層以 EtOAc (3 x 20毫升)萃取。混合之有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗，於硫酸鈉乾燥，過濾，且於真空濃縮提供[2-硝基-3-(三氟甲氧基)苯基]甲

醇。粗製殘質溶於Et₂O(150毫升)。混合物冷卻至0 °C，且添加三溴化磷(97%，3.68毫升，37.9毫莫耳)。混合物加溫至室溫持續18小時，然後，倒至冰水內。層被分離且水性層以Et₂O萃取。混合之萃取液以水清洗，乾燥，過濾，且於真空濃縮產生1-(溴甲基)-2-硝基-3-(三氟甲氧基)苯。此粗製殘質使用實施例12中概述之一般程序轉化成標題化合物以提供產物，呈黃色油(3.67克，32%)。LCMS m/z 515.5 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (s, 9H), 3.20-3.31 (m, 2H), 4.23 (dd, J=8.2, 5.1 Hz, 1H), 6.68 (br d, J=7.2 Hz, 2H), 7.25-7.43 (m, 9H), 7.59-7.62 (m, 2H)。

2-硝基-3-(三氟甲氧基)-L-苯基丙胺酸，氫氨酸鹽(119)
三氟乙酸(30毫升)添加至一於二氯甲烷(10毫升)內之N-(二苯基甲撐基)-2-硝基-3-(三氟甲氧基)-L-苯基丙胺酸第三丁酯(118)(3.661克，7.116毫莫耳)之溶液，且反應攪拌18小時。揮發物於真空移除，且殘質以濃HCl(12毫升)稀釋，且以EtOAc(10毫升)清洗。EtOAc層以水(5 x 10毫升)萃取，且混合之水性層於真空濃縮產生產物，呈固體(2.163 g, 92%)。LCMS m/z 295.4 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.20 (dd, ABX圖案之一半, J=14.8, 7.6 Hz, 1H), 3.34 (dd, ABX圖案之一半, J=14.7, 7.3 Hz, 1H, 假設；因溶劑波峰而部份模糊), 4.28 (dd, J=7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.56-7.62 (m, 2H), 7.72 (dd, J=8.4, 7.9 Hz, 1H)。

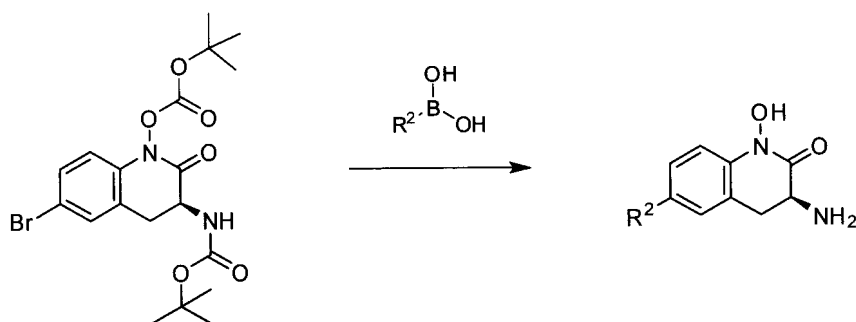
N-(第三丁氧基羰基)-2-硝基-3-(三氟甲氧基)-L-苯基丙胺酸2,2,2-三氟乙酯(121) 2-硝基-3-(三氟甲氧基)-L-苯基

丙胺酸，氫氯酸鹽(119)(250.6毫克，0.758毫莫耳)懸浮於二噁烷(3.5毫升)/水(3.5毫升)，且混合物冷卻至0 °C。添加三乙基胺(0.368毫升，2.65毫莫耳)，形成溶液。添加BOC₂O(199毫克，0.910毫莫耳)，且混合物於0 °C攪拌15分鐘，然後，加溫至室溫。於室溫2小時後，大部份之二噁烷藉由於減壓下蒸發而移除，且添加飽和氯化銨水溶液至pH降至~3。混合物以EtOAc(10毫升)稀釋，且水性層以EtOAc(3 x 15毫升)萃取。混合之萃取液於硫酸鈉乾燥，過濾，且於真空蒸發產生N-(第三丁氧基羰基)-2-硝基-3-(三氟甲氧基)苯基丙胺酸(120)，其被溶於二氯甲烷(7毫升)。添加1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基甲二醯亞胺氫氯酸鹽(98%，0.195毫升，0.874毫莫耳)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(97%，45.7毫克，0.363毫莫耳)及2,2,2-三氟乙醇(99%，0.106毫升，1.46毫莫耳)，且形成之混合物於室溫攪拌18小時。反應混合物以飽和氯化鈉水溶液清洗，且水性層以二氯甲烷(3 x 5毫升)萃取。混合之有機層被乾燥，過濾，及於真空濃縮。使用矽石凝膠色譜分析術(梯度:於庚烷內之0%至30% EtOAc)純化提供產物，呈白色固體(170.3毫克，於2步驟係47%)。LCMS m/z 475.4 (M-1)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.33 (s, 9H), 3.01-3.12 (m, 2H), 4.32-4.39 (m, 1H), 4.69-4.79 (m, 2H), 7.57-7.66 (m, 3H), 7.74 (dd, J=8.2, 8.2 Hz, 1H)。

[(3S)-1-羥基-2-氧-8-(三氟甲氧基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基]氨基甲酸第三丁酯(122) 鉑黑(68.6毫克，0.351毫莫耳)添加至一於吡啶(20毫升)內之N-(第三丁氧基羰基)-2-硝基

-3-(三氟甲氧基)-L-苯基丙胺酸2,2,2-三氟乙酯(**121**)(167.3毫克, 0.351毫莫耳)之溶液。混合物於Parr搖動器上於30 psi 氮搖動3小時, 此時, 反應經由塞里塑料過濾, 且濾液於真空濃縮。經由矽石凝膠色譜分析術(梯度: 於庚烷內之0%至45% EtOAc)純化提供產物(79.7毫克, 63%)。LCMS m/z 361.5 (M-1)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (s, 9H), 2.91 (br dd, $J=14.7, 14.7$ Hz, 1H), 3.34 (br dd, $J=15, 5$ Hz, 1H), 4.44-4.55 (m, 1H), 5.66 (br d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H)。

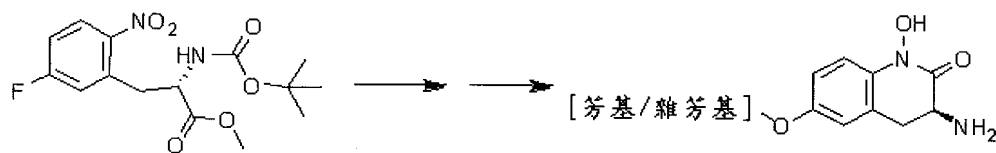
方法B: 6-取代之(3S)-3-胺基-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮之製備



適當之硼酸(0.112毫莫耳)係如上對於實施例38-65之製備所述般與{(3S)-6-溴-1-[(第三丁氧基羰基)氧]-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基}氨基甲酸第三丁酯反應。{(3S)-6-溴-1-[(第三丁氧基羰基)氧]-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基}氨基甲酸第三丁酯係自4-溴-2-(溴甲基)-1-硝基苯使用實施例12所述之方法製備。標題產物係藉由逆相之製備HPLC(管柱: Waters Sunfire C_{18} 19x100, 5 μm ; 移動相A: 於水中之0.05% TFA(v/v); 移動相B: 於 MeCN內之0.05% TFA(v/v); 梯

度：5% B至100% B)純化。

方法C：6-芳基氧及6-雜芳基氧(3S)-3-胺基-1-羥基 -3,4-二氮喹啉-2(1H)-酮之製備

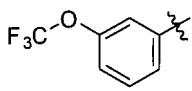
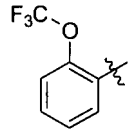


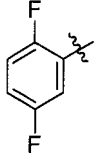
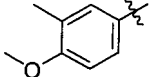
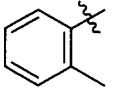
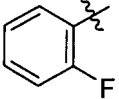
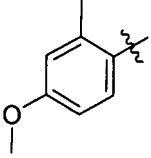
所需之酚或羥基取代之雜芳基(0.225毫莫耳)溶於THF(0.2毫升)，以一於THF內之第三丁氧基鉀溶液(1 N，0.225毫升，0.225毫莫耳)處理，且於室溫搖動約10分鐘。添加一於THF(0.3毫升)內之N-(第三丁氧基羰基)-3-氟-6-硝基-L-苯基丙胺酸甲酯(51毫克，0.15毫莫耳)(自2-溴-4-氟-1-硝基苯使用實施例66之用於使3-溴-2-硝基-5-苯氧基吡啶(64)轉化成N-(第三丁氧基羰基)-3-(2-硝基-5-苯氧基吡啶-3-基)-L-丙胺酸甲酯(65)所述之方法製備)之溶液，且反應於60°C搖動17小時，然後，其於水(1.5毫升)與EtOAc(2.5毫升)間分配，且旋渦化。有機層藉由通過一以硫酸鈉裝填之SPE匣而乾燥。萃取重複兩次，然後，溶劑自混合有機層移除。此物料與於二氯甲烷內之50%三氟乙酸(1毫升)混合，且反應於室溫搖動4小時。移除溶劑後，殘質以一於EtOH(0.5毫升)內之氯化錫(II)(45毫克，0.2毫莫耳)之溶液處理。此於室溫搖動3小時，然後，接受如上所述之分配、乾燥，及重複萃取。離心處理於某些情況係必要以粉碎乳化物。溶劑被移除，且殘質溶於DMSO(1毫升)，且經由一Waters Oasis[®]過濾板過濾，然後，藉由逆相HPLC使用下列方法之一純

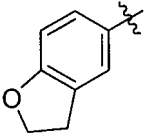
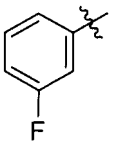
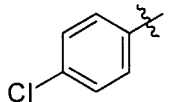
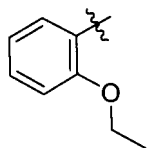
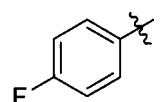
化：1)管柱：Waters Sunfire C₁₈ 19x100 mm, 5 μm; 移動相A: 於水中之 0.05% TFA(v/v); 移動相 B: 於 MeCN 內之 0.05% TFA(v/v); 梯度：5% B 至 100% B, 線性；2)管柱：Waters XBridge C₁₈ 19x100 mm, μm; 移動相A: 於水中之 0.03% NH₄OH(v/v); 移動相 B: 於 MeCN 內之 0.03% NH₄OH(v/v); 梯度：5% B 至 100% B, 線性。

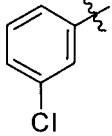
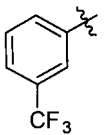
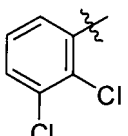
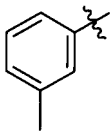
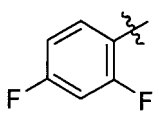
實施例131 - 171係使用此等方法製備，此等實施例之特性化數據係於第3及4表提供。

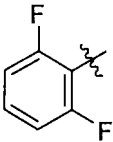
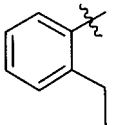
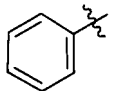
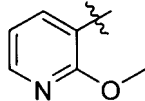
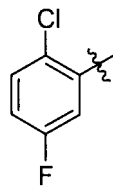
第3表

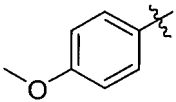
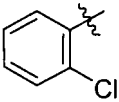
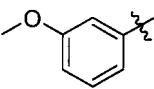
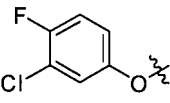
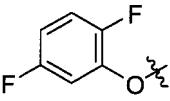
實施 例編 號	R	IUPAC 命名	製備 方法	HPLC 滯留 時間 (分鐘)	MW ³	MS ⁴
131		(3S)-3-胺基-1-羥基-6-[3-(三氟甲氧基)苯基]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，三氟乙酸鹽	B	0.81 ¹	338.09	417.4 ⁵
132		(3S)-3-胺基-1-羥基-6-[2-(三氟甲氧基)苯基]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，三氟乙酸鹽	B	0.77 ¹	338.09	339.5

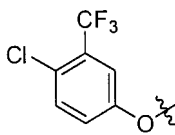
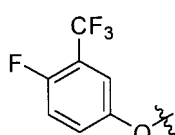
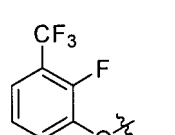
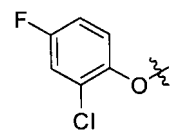
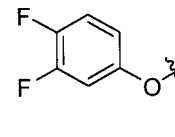
實施 例編 號	R	IUPAC 命名	製備 方法	HPLC 滯留 時間 (分鐘)	MW ³	MS ⁴
133		(3S)-3-胺基 -6-(2,5-二氟苯 基)-1-羥基 -3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮，三 氟乙酸鹽	B	0.67 ¹	290.09	369.3 ⁵
134		(3S)-3-胺基-1- 羥基-6-(4-甲 氧基-3-甲基苯 基)-3,4-二氫 喹啉-2(1H)- 酮，三氟乙酸 鹽	B	0.73 ¹	298.13	377.5
135		(3S)-3-胺基-1- 羥基-6-(2-甲 基苯基)-3,4- 二氫喹啉 -2(1H)-酮，三 氟乙酸鹽	B	0.71 ¹	268.12	347.4 ⁵
136		(3S)-3-胺基 -6-(2-氟苯 基)-1-羥基 -3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮，三 氟乙酸鹽	B	0.65 ¹	272.10	351.4 ⁵
137		(3S)-3-胺基-1- 羥基-6-(4-甲 氧基-2-甲基苯 基)-3,4-二氫 喹啉-2(1H)- 酮，三氟乙酸 鹽	B	0.70 ¹	298.13	377.4 ⁵

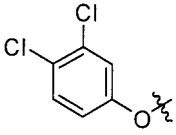
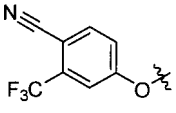
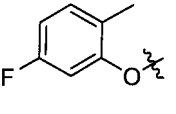
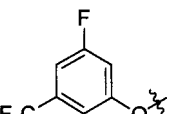
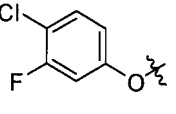
實施 例編 號	R	IUPAC 命名	製備 方法	HPLC 滯留 時間 (分鐘)	MW ³	MS ⁴
138		(3S)-3-胺基 -6-(2,3-二氫 -1-苯并呋喃 -5-基)-1-羥基 -3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮，三 氟乙酸鹽	B	0.64 ¹	296.12	375.4 ⁵
139		(3S)-3-胺基 -6-(3-氟苯 基)-1-羥基 -3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮，三 氟乙酸鹽	B	0.66 ¹	272.10	351.4 ⁵
140		(3S)-3-胺基 -6-(4-氯苯 基)-1-羥基 -3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮，三 氟乙酸鹽	B	0.74 ¹	288.07	367.3 ⁵
141		(3S)-3-胺基 -6-(2-乙氧基 苯基)-1-羥基 -3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮，三 氟乙酸鹽	B	0.65 ¹	298.13	377.5 ⁵
142		(3S)-3-胺基 -6-(4-氟苯 基)-1-羥基 -3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮，三 氟乙酸鹽	B	0.66 ¹	272.10	351.3 ⁵

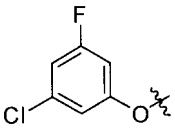
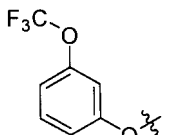
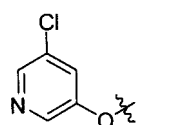
實施 例編 號	R	IUPAC 命名	製備 方法	HPLC 滯留 時間 (分鐘)	MW ³	MS ⁴
143		(3S)-3-胺基 -6-(3-氯苯 基)-1-羥基 -3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮，三 氟乙酸鹽	B	0.73 ¹	288.07	367.4 ⁵
144		(3S)-3-胺基-1- 羥基-6-[3-(三 氟甲基)苯 基]-3,4-二氫 喹啉-2(1H)- 酮，三氟乙酸 鹽	B	0.78 ¹	322.09	401.4 ⁵
145		(3S)-3-胺基 -6-(2,3-二氯苯 基)-1-羥基 -3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮，三 氟乙酸鹽	B	0.78 ¹	322.03	401.4 ⁵
146		(3S)-3-胺基-1- 羥基-6-(3-甲 基苯基)-3,4- 二氫喹啉 -2(1H)-酮，三 氟乙酸鹽	B	0.65 ¹	268.12	347.5 ⁵
147		(3S)-3-胺基 -6-(2,4-二氟苯 基)-1-羥基 -3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮，三 氟乙酸鹽	B	0.68 ¹	290.09	369.4 ⁵

實施 例編 號	R	IUPAC 命名	製備 方法	HPLC 滯留 時間 (分鐘)	MW ³	MS ⁴
148		(3S)-3-胺基 -6-(2,6-二氟苯 基)-1-羥基 -3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮，三 氟乙酸鹽	B	0.65 ¹	290.09	291.4
149		(3S)-3-胺基 -6-(2-乙基苯 基)-1-羥基 -3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮，三 氟乙酸鹽	B	0.76 ¹	282.14	361.4 ⁵
150		(3S)-3-胺基-1- 羥基-6-苯基 -3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮，三 氟乙酸鹽	B	0.64 ¹	254.11	333.3 ⁵
151		(3S)-3-胺基-1- 羥基-6-(2-甲 氧基吡啶-3- 基)-3,4-二氫 喹啉-2(1H)- 酮，三氟乙酸 鹽	B	0.54 ¹	285.11	364.4 ⁵
152		(3S)-3-胺基 -6-(2-氯-5-氟 苯基)-1-羥基 -3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮，三 氟乙酸鹽	B	0.72 ¹	306.06	385.4 ⁵

實施 例編 號	R	IUPAC 命名	製備 方法	HPLC 滯留 時間 (分鐘)	MW ³	MS ⁴
153		(3S)-3-胺基-1- 羥基-6-(4-甲 氧基苯 基)-3,4-二氫 喹啉-2(1H)- 酮，三氟乙酸 鹽	B	0.64 ¹	284.12	363.6 ⁵
154		(3S)-3-胺基 -6-(2-氯苯 基)-1-羥基 -3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮，三 氟乙酸鹽	B	0.70 ¹	288.07	367.1 ⁵
155		(3S)-3-胺基-1- 羥基-6-(3-甲 氧基苯 基)-3,4-二氫 喹啉-2(1H)- 酮，三氟乙酸 鹽	B	0.65 ¹	284.12	363.4 ⁵
156		(3S)-3-胺基 -6-(3-氯-4-氟 苯氧基)-1-羥 基-3,4-二氫喹 啉-2(1H)-酮， 三氟乙酸鹽	C	2.28 ²	322.05	323.1
157		(3S)-3-胺基 -6-(2,5-二氟 苯氧基)-1-羥 基-3,4-二氫喹 啉-2(1H)-酮，三 氟乙酸鹽	C	2.11 ²	306.08	307.1

實施 例編 號	R	IUPAC 命名	製備 方法	HPLC 滯留 時間 (分鐘)	MW ³	MS ⁴
158		(3S)-3-胺基 -6-[4-氯-3-(三 氟甲基)苯氧 基]-1-羥基 -3,4-二氫喹 啉-2(1H)-酮，三 氟乙酸鹽	C	2.50 ²	372.05	373.0
159		(3S)-3-胺基 -6-[4-氟-3-(三 氟甲基)苯氧 基]-1-羥基 -3,4-二氫喹 啉-2(1H)-酮，三 氟乙酸鹽	C	2.39 ²	356.08	357.1
160		(3S)-3-胺基 -6-[2-氟-3-(三 氟甲基)苯氧 基]-1-羥基 -3,4-二氫喹 啉-2(1H)-酮，三 氟乙酸鹽	C	2.37 ²	356.08	357.0
161		(3S)-3-胺基 -6-(2-氯-4-氟 苯氧基)-1-羥 基-3,4-二氫 喹啉-2(1H)-酮， 三氟乙酸鹽	C	2.22 ²	322.05	323.1
162		(3S)-3-胺基 -6-(3,4-二氟 苯氧基)-1-羥 基-3,4-二氫 喹啉-2(1H)-酮，三 氟乙酸鹽	C	2.18 ²	306.08	307.1

實施 例編 號	R	IUPAC 命名	製備 方法	HPLC 滯留 時間 (分鐘)	MW ³	MS ⁴
163		(3S)-3-胺基 -6-(3,4-二氯苯 氧基)-1-羥基 -3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮，三 氟乙酸鹽	C	2.41 ²	338.02	339.0
164		4-{[(3S)-3-胺 基-1-羥基-2- 氧-1,2,3,4-四 氫喹啉-6-基] 氧}-2-(三氟甲 基)苯甲腈，三 氟乙酸鹽	C	2.27 ²	363.08	364.0
165		(3S)-3-胺基 -6-(5-氟-2-甲 基苯氧基)-1- 羥基-3,4-二氫 喹啉-2(1H)- 酮，三氟乙酸 鹽	C	2.23 ²	302.11	303.1
166		(3S)-3-胺基 -6-[3-氟-5-(三 氟甲基)苯氧 基]-1-羥基 -3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮，三 氟乙酸鹽	C	2.41 ²	356.08	357.1
167		(3S)-3-胺基 -6-(4-氯-3-氟 苯氧基)-1-羥 基-3,4-二氫喹 啉-2(1H)-酮， 三氟乙酸鹽	C	2.29 ²	322.05	323.1

實施 例編 號	R	IUPAC 命名	製備 方法	HPLC 滯留 時間 (分鐘)	MW ³	MS ⁴
168		(3S)-3-胺基-6-(3-氯-5-氟苯氧基)-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，三氟乙酸鹽	C	2.27 ²	322.05	323.1
169		(3S)-3-胺基-1-羥基-6-[3-(三氟甲氧基)苯氧基]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，三氟乙酸鹽	C	2.35 ²	354.08	355.1
170		(3S)-3-胺基-6-[(5-氯吡啶-3-基)氧]-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，銨鹽	C	1.83 ²	305.06	306.0, 308.0

¹. HPLC 方法：管柱：Waters Acquity HSS T3; 1.8 μm , 2.1 x 50 mm; 移動相 A: 於水中之 0.05% TFA(v/v); 移動相 B: 於 MeCN 中之 0.05% TFA(v/v); 梯度：5% B 至 98% B，於 1.8 分鐘期間係線性，於 95% B 維持至 2.0 分鐘; 流速 1.3 毫升/分鐘。

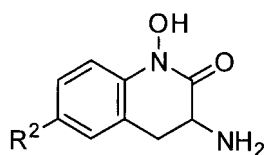
². HPLC 方法: 管柱: Waters Atlantis dC₁₈; 5 μm , 4.6 x 50 mm; 移動相 A: 於水中之 0.05% TFA(v/v); 移動相 B: 於 MeCN 中之 0.05% TFA(v/v); 梯度: 5% B 至 95% B，於 4.0 分鐘期間係線性, 維持於 95% B 至 5.0 分鐘; 流速 2.0 毫升/分鐘。

³. 計算之準確分子量。

⁴. 質譜: 觀察離子 m/z (M+1)。

⁵. [(M+ DMSO)+1]

第4表



實施例編號	R ²	IUPAC 命名	製備方法	HPLC 滯留時間(分鐘)	MW ³	MS ⁴
171		3-胺基-1-羥基-6-[(6-甲氧基吡啶-3-基)氧]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，銨鹽	實施例 69 ¹	1.80 ²	301.11	302.2

¹. 此化合物之純化係使用逆相HPLC(管柱: Waters XBridge C₁₈, 5 μm; 移動相A: 於水中之0.03% NH₄OH(v/v);移動相B: 於MeCN中之0.03% NH₄OH(v/v);梯度: 10%至100% B實行。

². HPLC方法: 管柱: Waters Atlantis dC₁₈; 5 μm, 4.6 x 50 mm; 移動相A:於水中之0.05% TFA(v/v); 移動相B: 於MeCN中之0.05% TFA(v/v);梯度: 5% B至95% B, 於4.0分鐘期間係線性, 維持於95% B至5.0分鐘, 流速2.0毫升/分鐘。

³. 計算之準確分子量。

⁴. 質譜:觀察離子m/z (M+1)。

如下之第X表所示之化合物及其藥學上可接受之鹽可依據此間所述之程序於無熟習有機合成之技藝者所知之重要改變下而製備。

第X表

實施例 編號	IUPAC 名命
172	(3S)-3-胺基-6-(2,3-二氫-1H-茛-4-基氧)-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮
173	2-{[(6S)-6-胺基-8-羥基-7-氧-5,6,7,8-四氫-1,8-萘啶-3-基]氧}-5-甲氧基苯甲腈
174	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-(2-甲氧基苯氧基)-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮
175	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-(4-甲氧基苯氧基)-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮
176	(3S)-3-胺基-6-(3,4-二氯苯氧基)-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮
177	(3S)-3-胺基-6-(2-氟苯氧基)-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮
178	(3S)-3-胺基-6-(3-氯-5-氟苯氧基)-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮
179	(3S)-3-胺基-6-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮
180	(3S)-3-胺基-6-(3-氯苯氧基)-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮
181	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-苯氧基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮
182	(3S)-3-胺基-6-(5-氟-2-甲基苯氧基)-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮
183	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-[2-(甲基磺醯基)苯氧基]-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮
184	2-{[(6S)-6-胺基-8-羥基-7-氧-5,6,7,8-四氫-1,8-萘啶-3-基]氧}苯甲腈
185	3-{[(6S)-6-胺基-8-羥基-7-氧-5,6,7,8-四氫-1,8-萘啶-3-基]氧}苯甲腈
186	4-{[(6S)-6-胺基-8-羥基-7-氧-5,6,7,8-四氫-1,8-萘啶-3-基]氧}苯甲腈
187	(3S)-3-胺基-6-(2,3-二氫-1H-茛-5-基氧)-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮
188	(3S)-3-胺基-6-(4-氯苯氧基)-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮

實施例 編號	IUPAC 名命
189	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-[3-(三氟甲基)苯氧基]-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮
190	(3S)-3-胺基-6-(3-乙基苯氧基)-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮
191	(3S)-3-胺基-6-(2-氯苯氧基)-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮
192	(3S)-3-胺基-6-(2,3-二甲基苯氧基)-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮
193	(3S)-3-胺基-6-(2-氯-5-甲基苯氧基)-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮
194	(3S)-3-胺基-6-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮
195	(3S)-3-胺基-6-(2-氯-4-甲基苯氧基)-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮
196	(3S)-3-胺基-6-(3,5-二氟苯氧基)-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮
197	5-{[(6S)-6-胺基-8-羥基-7-氧-5,6,7,8-四氫-1,8-萘啶-3-基]氧}-2-氟苯甲腈
198	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-[2-(三氟甲基)苯氧基]-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮
199	(3S)-3-胺基-6-(2-氯-4-氟苯氧基)-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮
200	(3S)-3-胺基-6-(3-氯-4-氟苯氧基)-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮
201	(3S)-3-胺基-6-(3,4-二氟苯氧基)-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮
202	(3S)-3-胺基-6-(2,6-二氟苯氧基)-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮
203	(3S)-3-胺基-6-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮
204	3-胺基-6-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮
205	3-胺基-6-(2,3-二氟苯氧基)-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮
206	3-胺基-6-(2-環丙基-4-氟苯氧基)-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮

實施例 編號	IUPAC 名命
207	2-{[(6S)-6-胺基-8-羥基-7-氧-5,6,7,8-四氫-1,8-萘啶-3-基]氧}-5-氟苯甲腈
208	4-{[(6S)-6-胺基-8-羥基-7-氧-5,6,7,8-四氫-1,8-萘啶-3-基]氧}-3-氟苯甲腈
209	4-{[(6S)-6-胺基-8-羥基-7-氧-5,6,7,8-四氫-1,8-萘啶-3-基]氧}-2-氟苯甲腈
210	(3S)-3-胺基-6-(2-氯-6-氟苯氧基)-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮
211	(3S)-3-胺基-6-(3-氯-2-氟苯氧基)-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮
212	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-[2-(四氫呋喃-2-基)苯氧基]-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮
213	(3S)-3-胺基-6-(苯胺基甲基)-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
214	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-[(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)甲基]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
215	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-(嗎啉-4-基甲基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
216	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-(哌啶-1-基甲基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
217	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-{[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基]甲基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
218	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-{[甲基(苯基)胺基]甲基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
219	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-{[甲基(吡啶-2-基)胺基]甲基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
220	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-{[甲基(4-甲基嘧啶-2-基)胺基]甲基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
221	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-({甲基[3-(三氟甲氧基)苯基]胺基}甲基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
222	3-[{[(3S)-3-胺基-1-羥基-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]甲基}(甲基)胺基]-1H-吡唑-4-腈
223	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-{[甲基(3-甲基異噁唑-5-基)胺基]甲基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
224	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-({甲基[3-(三氟甲基)苯基]胺基}甲基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

實施例 編號	IUPAC 名命
225	(3S)-3-胺基-6-{[環丁基(甲基)胺基]甲基}-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
226	2-[[[(3S)-3-胺基-1-羥基-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]甲基](甲基)胺基]苯甲腈
227	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-{[甲基(6-甲基吡啶-3-基)胺基]甲基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
228	(3S)-3-胺基-6-{[(1,3-di 甲基-1H-吡唑-5-基)(甲基)胺基]甲基}-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
229	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-({甲基[2-(三氟甲氧基)苯基]胺基}甲基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
230	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-({甲基[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}甲基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
231	4-[[[(3S)-3-胺基-1-羥基-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]甲基](甲基)胺基] 苯甲腈
232	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-{[甲基(1-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基]甲基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
233	2-[[[(3S)-3-胺基-1-羥基-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]甲基](甲基)胺基]-4-氯苯甲腈
234	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-{[甲基(噻吡-3-基)胺基]甲基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
235	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-{[異噁唑-3-基(甲基)胺基]甲基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
236	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-{[(2-甲氧基苯基)(甲基)胺基]甲基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
237	(3S)-3-胺基-6-{[(3-氯苯基)(甲基)胺基]甲基}-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
238	(3S)-3-胺基-6-{[(2,6-二氟苯基)(甲基)胺基]甲基}-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
239	3-[[[(3S)-3-胺基-1-羥基-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]甲基](甲基)胺基]苯甲腈
240	(3S)-3-胺基-6-{[(3,5-二氟苯基)(甲基)胺基]甲基}-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
241	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-{[甲基(5-甲基吡啶-2-基)胺基]甲基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
242	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-{[(4-甲氧基苯基)(甲基)胺基]甲基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

實施例 編號	IUPAC 名命
243	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-{[甲基(6-甲基吡啶-2-基)胺基]甲基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
244	(3S)-3-胺基-6-{[(4-氯苯基)(甲基)胺基]甲基}-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
245	(3S)-3-胺基-6-{[(2-氯苯基)(甲基)胺基]甲基}-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
246	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-{[甲基(3-甲基吡啶-2-基)胺基]甲基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
247	(3S)-3-胺基-6-{[(3,4-二氯苯基)(甲基)胺基]甲基}-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
248	(3S)-3-胺基-6-{[(4-氟苯基)(甲基)胺基]甲基}-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
249	(3S)-3-胺基-6-{[(3-氯-4-氟苯基)(甲基)胺基]甲基}-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
250	(3S)-3-胺基-6-{[(4-氯-2-氟苯基)(甲基)胺基]甲基}-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
251	(3S)-3-胺基-6-{[(3-氯-2-氟苯基)(甲基)胺基]甲基}-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
252	(3S)-3-胺基-6-{[(3-氟苯基)(甲基)胺基]甲基}-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
253	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-{[異噁唑-4-基(甲基)胺基]甲基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
254	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-{[甲基(5-甲基嘧啶-2-基)胺基]甲基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
255	(3S)-3-胺基-6-{[(2,3-二氟苯基)(甲基)胺基]甲基}-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
256	(3S)-3-胺基-6-{[(2-氯-4-氟苯基)(甲基)胺基]甲基}-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
257	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-({甲基[2-(三氟甲基)苯基]胺基}甲基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
258	(3S)-3-胺基-6-{[(2-氯-5-氟苯基)(甲基)胺基]甲基}-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
259	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-{[甲基(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基]甲基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
260	3-胺基-6-(1,3-苯并噁唑-2-基氧)-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

實施例 編號	IUPAC 名命
261	3-胺基-1-羥基-6-[(5-甲氧基-1,3-苯并呋唑-2-基)氧]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
262	6-[(3-胺基-1-羥基-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)氧]-2-甲基菸鹼腈
263	2-[(3-胺基-1-羥基-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)氧]-4-甲基菸鹼腈
264	3-胺基-1-羥基-6-(喹呋啉-2-基氧)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
265	2-[(3-胺基-1-羥基-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)氧]-6-甲基菸鹼腈
266	3-胺基-1-羥基-6-(1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氧)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
267	3-胺基-1-羥基-6-(喹唑啉-4-基氧)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
268	3-胺基-6-[(3-氯吡啶-2-基)氧]-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
269	6-[(3-胺基-1-羥基-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)氧]菸鹼酸甲酯
270	3-胺基-1-羥基-6-(嘧啶-4-基氧)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
271	3-胺基-1-羥基-6-[(6-甲基嘧啶-4-基)oxy]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
272	3-胺基-1-羥基-6-[(4-甲基嘧啶-2-基)氧]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
273	3-胺基-6-[(6-乙基嘧啶-4-基)氧]-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
274	3-胺基-6-[(5-氯-6-乙基嘧啶-4-基)氧]-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
275	2-[(3-胺基-1-羥基-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)氧]-4,6-二甲基菸鹼腈
276	3-胺基-1-羥基-6-{[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氧}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
277	3-胺基-1-羥基-6-(喹唑啉-2-基氧)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
278	3-胺基-1-羥基-6-[(2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)氧]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

實施例 編號	IUPAC 名命
279	3-胺基-1-羥基-6-[(5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)氧]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
280	3-胺基-1-羥基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基 氧)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
281	3-胺基-1-羥基-6-(吡唑并[1,5-a]嘓啶-7-基 氧)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
282	3-胺基-1-羥基-6-[(9-甲基-9H-嘌呤-6-基)氧]-3,4- 二氫喹啉-2(1H)-酮
283	3-胺基-6-[(2,6-二甲基嘓啶-4-基)氧]-1-羥基-3,4- 二氫喹啉-2(1H)-酮
284	3-胺基-6-[(4,6-二甲基嘓啶-2-基)氧]-1-羥基-3,4- 二氫喹啉-2(1H)-酮
285	3-胺基-1-羥基-6-[(3-甲基喹啶-2-基)氧]-3,4-二 氫喹啉-2(1H)-酮
286	3-胺基-1-羥基-6-{[3-(三氟甲基)吡啶-2-基] 氧}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
287	3-胺基-6-[(3,5-二氯吡啶-2-基)氧]-1-羥基-3,4-二 氫喹啉-2(1H)-酮
288	3-胺基-6-[(5-氟嘓啶-2-基)氧]-1-羥基-3,4-二氫喹 啉-2(1H)-酮
289	3-胺基-1-羥基-6-(吡啶并[2,3-d]嘓啶-4-基 氧)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
290	3-胺基-6-[(5-氟吡啶-2-基)氧]-1-羥基-3,4-二氫喹 啉-2(1H)-酮
291	3-胺基-6-[(7-氟喹啶-4-基)氧]-1-羥基-3,4-二氫 喹啉-2(1H)-酮
292	3-胺基-6-[(8-氟喹啶-4-基)氧]-1-羥基-3,4-二氫 喹啉-2(1H)-酮
293	3-胺基-6-[(7-氟喹啶-2-基)氧]-1-羥基-3,4-二氫 喹啉-2(1H)-酮
294	3-胺基-6-[(5-乙基嘓啶-2-基)氧]-1-羥基-3,4-二氫 喹啉-2(1H)-酮
295	3-胺基-1-羥基-6-(吡啶并[2,3-d]嘓啶-2-基 氧)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
296	3-胺基-6-[(5-氟嘓啶-2-基)氧]-1-羥基-3,4-二氫喹 啉-2(1H)-酮

實施例 編號	IUPAC 名命
297	3-胺基-1-羥基-6-[(3-甲基異噁唑并[4,5-d]嘧啶-7-基)氧]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
298	3-胺基-1-羥基-6-[(6-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)氧]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
299	3-胺基-1-羥基-6-[(5-甲基嘧啶-4-基)氧]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
300	3-胺基-6-[(5-乙基嘧啶-4-基)氧]-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
301	3-胺基-6-[(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)氧]-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
302	3-胺基-6-[(2-乙基-5-氟嘧啶-4-基)氧]-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
303	3-胺基-1-羥基-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基氧)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
304	4-[(3-胺基-1-羥基-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)氧]喹啉-6-腈
305	3-胺基-1-羥基-6-(咪唑并[1,2-b]噻吩-3-基氧)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
306	3-胺基-1-羥基-6-(吡啶-2-基氧)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
307	3-胺基-6-[(3,6-二甲基吡啶-2-基)氧]-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
308	3-胺基-1-羥基-6-[(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)氧]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
309	3-胺基-1-羥基-6-[(2-甲基吡啶-4-基)氧]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
310	3-胺基-1-羥基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基氧)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
311	3-胺基-6-[(1,3-二甲基-1H-吡啶-5-基)氧]-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
312	3-胺基-6-(6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基氧)-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
313	3-胺基-1-羥基-6-[(3-異丙基吡啶-2-基)氧]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
314	3-胺基-1-羥基-6-(6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基氧)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

實施例 編號	IUPAC 名命
315	3-胺基-6-[(5-環丙基吡啶-2-基)氧]-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
316	3-胺基-1-羥基-6-{[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]氧}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
317	3-胺基-1-羥基-6-[(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)氧]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
318	(3S)-3-胺基-1-羥基-7-(2-甲氧基乙氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
319	(3S)-3-胺基-1-羥基-7-(氧雜環丁-3-基氧)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
320	(3S)-3-胺基-1-羥基-7-(四氫-2H-吡喃-4-基氧)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
321	(3S)-3-胺基-1-羥基-7-[(3R)-四氫呋喃-3-基氧]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
322	(3S)-3-胺基-1-羥基-7-[(3S)-四氫呋喃-3-基氧]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
323	(3S)-3-胺基-7-(環戊基氧)-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
324	(3S)-3-胺基-7-(環丙基氧)-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
325	(3S)-3-胺基-1-羥基-7-{[(1R)-1-甲基丙基]氧}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
326	(3S)-3-胺基-1-羥基-7-{[(1S)-1-甲基丙基]氧}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
327	(3S)-3-胺基-7-(環己基氧)-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
328	(3S)-3-胺基-7-(二氟甲氧基)-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
329	(3S)-3-胺基-7-(環丁基氧)-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
330	(3S)-3-胺基-7-(環丙基氧)-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
331	(7S)-7-胺基-2-苯甲基-5-羥基-7,8-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6(5H)-酮
332	(7S)-7-胺基-5-羥基-2-苯氧基-7,8-二氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-6(5H)-酮

實施例 編號	IUPAC 名命
333	(7S)-7-胺基-5-羥基-2-苯氧基-7,8-二氫吡啶并 [2,3-b]吡啶-6(5H)-酮
334	(7S)-7-胺基-2-苯甲基-5-羥基-7,8-二氫吡啶并 [2,3-b]吡啶-6(5H)-酮
335	(3S)-3-胺基-6-苯甲基-8-氟-1-羥基-3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮
336	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-(苯基磺醯基)-3,4-二氫 -1,8-萘啶-2(1H)-酮
337	(3S)-3-胺基-7-環丁基-1-羥基-3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮
338	(3S)-3-胺基-1-羥基-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-6-腈
339	(3S)-3-胺基-6-環丁基-1-羥基-3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮
340	(3S)-3-胺基-6-環戊基-1-羥基-3,4-二氫喹啉 -2(1H)-酮
341	(3S)-3-胺基-1-羥基-7-(甲基磺醯基)-3,4-二氫喹 啉-2(1H)-酮
342	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-(甲基磺醯基)-3,4-二氫喹 啉-2(1H)-酮
343	(3S)-3-胺基-1-羥基-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-1,8- 萘啶-2(1H)-酮
344	(3S)-3-胺基-1-羥基-7-甲基-3,4-二氫-1,8-萘啶 -2(1H)-酮
345	(3S)-3-胺基-7-環丙基-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶 -2(1H)-酮
346	(3S)-3-胺基-7-環丁基-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶 -2(1H)-酮
347	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-(三氟甲基)-3,4-二氫-1,8- 萘啶-2(1H)-酮
348	(3S)-3-胺基-6-氟-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶 -2(1H)-酮
349	(3S)-3-胺基-1-羥基-6-甲基-3,4-二氫-1,8-萘啶 -2(1H)-酮
350	(3S)-3-胺基-6-環丙基-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶 -2(1H)-酮

實施例 編號	IUPAC 名命
351	(3S)-3-胺基-6-環丁基-1-羥基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮
352	(3S)-3-胺基-1-羥基-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮
353	(3S)-3-胺基-7-(三氟甲基)-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

如下之第Y表所示之化合物及其藥學上可接受之鹽可依據此間所述之程序於無熟習有機合成之技藝者所知之重要改變下而製備。

第Y表

實施例 編號	IUPAC 名命
354	(3S)-3-胺基-1-[(甲基氨基甲醯基)氧]-6-苯氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
355	(3S)-3-胺基-1-[(乙基氨基甲醯基)氧]-6-苯氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
356	(3S)-3-胺基-1-[(異丙基氨基甲醯基)氧]-6-苯氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
357	(3S)-3-胺基-1-[(環丙基氨基甲醯基)氧]-6-苯氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
358	(3S)-3-胺基-1-[(第三丁基氨基甲醯基)氧]-6-苯氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
359	(3S)-3-胺基-1-[(嗎啉-4-基羰基)氧]-6-苯氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
360	(3S)-3-胺基-1-{[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]氧}-6-苯氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
361	(3S)-3-胺基-1-[(二甲基氨基甲醯基)氧]-7-異丙氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
362	(3S)-3-胺基-1-[(二甲基氨基甲醯基)氧]-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
363	(3S)-3-胺基-6-苯甲基-1-[(二甲基氨基甲醯基)氧]-7-甲氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
364	3-({(3S)-3-胺基-1-[(二甲基氨基甲醯基)氧]-7-甲氧基-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基}甲基) 苯甲腈

365	(3S)-3-胺基-6-苯甲基-1-[(二甲基氨基甲鹽基)氧]-7-甲基-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮
-----	--

如下之第Z表所示之化合物及其藥學上可接受之鹽係如下所述般製備。

第Z表

實施例編號	IUPAC 命名	合成
366	(3S)-3-胺基-1-(苯甲氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮	藉由於 CHCl_3 中於 50°C 以苯甲醇、偶氮二羧酸二第三丁酯，及三苯基磷處理[(3S)-1-羥基-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基]氨基甲酸第三丁酯(95)，其後以 TFA 處理形成之粗製產物而合成。
367	(3S)-3-胺基-1-(吡啶-2-基甲氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮	相似於實施例 366 使用吡啶-2-基甲醇合成。
368	(3S)-3-胺基-1-[(2,2-二甲基丙鹽基)氧]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮	相似於實施例 73 藉由於乙腈內使(95)與三甲基乙鹽氯及三乙基胺反應及其後於二氯甲烷中使用 TFA 移除 BOC 而合成。
369	(3S)-3-胺基-1-[(5-甲基-2-氧-1,3-二氧環戊-4-基)甲氧基]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮	相似於實施例 366 及 368 使用 4-羥基甲基-5-甲基-[1,3]二氧環戊-2-酮合成。

KAT II 抑制光譜分析

犬尿喹啉酸(KYNA)之形成係藉由L-犬尿氨酸(KYN)基材藉由人類KAT II(hKAT II)酶轉化成KYNA時於370 nm之光吸收率(OD370)減少而間接評估。抑制劑因此可抑制OD370之減少。

此規程係藉由使下列試劑置於一Costar之384個孔之黑

色盤(30 μ L之總評估體積/孔)內而實施”：

- 10 μ L之3x濃縮化合物；
- 10 μ L之3x濃縮基材混合物(BGG(Sigma G-5009)；於150 mM之Tris乙酸鹽(Sigma K3750)內之3 mM L-犬尿氨酸；於150 mM Tris乙酸鹽(Sigma K2010)內之3 mM α -酮戊二酸；及於150 mM Tris乙酸鹽(Sigma 9255)內之210 μ M 5-磷酸哆醛(PLP))；及
- 10 μ L之3x濃縮酶(於150 mM Tris乙酸鹽內之15 nM 酶，具0.3% 牛血清)

於一SpectraMax Plus盤式儀上讀取OD370前，此等盤被密封且於37 °C培養15-20小時。IC₅₀係藉由比較相較於添加DMSO替代濃縮化合物之評估孔之於一濃度範圍之化合物用以抑制OD370值降低之效率而產生。此等實施例之生物數據可於第5及6表中發現。

第5表

實施例編號	KATH IC ₅₀ (nM)	實施例編號	KATH IC ₅₀ (nM)	實施例編號	KATH IC ₅₀ (nM)
1	52.7*	14	270*	27	51.9
2	23.4	15	11.1	28	1330
3	204*	16	22.7	29	10.5
4	37.5 [†]	17	95.1	30	23.7
5	131*	18	139*	31	49.7
6	25.4*	19	3040*	32	35.9
7	3280	20	127	33	33
8	608*	21	46.2	34	35.6
9	2230*	22	45.2	35	49.2*
10	73.7*	23	65.3*	36	79.3
11	121	24	50	37	34.1
12	379	25	48.4	38	133
13	57.3	26	88*	39	136

實施例編號	KATII IC ₅₀ (nM)
40	122
41	257
42	101
43	133
44	118
45	235
46	128
47	118
48	523

實施例編號	KATII IC ₅₀ (nM)
49	105
50	103
51	101
52	139
53	206
54	137
55	141
56	91.1
57	102

實施例編號	KATII IC ₅₀ (nM)
58	174
59	156
60	161
61	162
62	135
63	113
64	141
65	155

* IC₅₀值表示2-9個IC₅₀決定值之幾何平均。

† IC₅₀值表示74個IC₅₀決定值之幾何平均。

第6表

實施例編號	KATII IC ₅₀ (nM)
66	23.1*
67	42.1*
68	42.7*
69	43.3*
70	24.6*
71	22.7 [†]
72	N/A
73	1090
74	151*
75	35.2
76	34.6
77	80.1
78	17.3*
79	29.5*
80	31.1*
81	212*
82	41.1*
83	39.7*
84	41.1*
85	39.9*
86	65.0*
87	40.9*

實施例編號	KATII IC ₅₀ (nM)
88	20.9*
89	36.4*
90	355*
91	36.2
92	51.3*
93	35.6*
94	43.9*
95	35.9*
96	49.6*
97	313*
98	31.9*
99	19.8*
100	103*
101	39.7*
102	68.6*
103	77.5*
104	307*
105	68.1*
106	49.2*
107	56.7*
108	70.1*
109	288*

實施例編號	KATII IC ₅₀ (nM)
110	983*
111	45.2*
112	49.3*
113	301*
114	37.0*
115	52.7*
116	51.9*
117	53.7*
118	1270*
119	41.1*
120	61.9*
121	N/A
122	N/A
123	N/A
124	35.1
125	17.2
126	30.9
127	28.2
128	25.5*
129	49.1
130	1570
131	246

實施例 編號	KATII IC ₅₀ (nM)
132	121
133	86.6*
134	199
135	116
136	129
137	69.0
138	156
139	66.1
140	252
141	283
142	102*
143	96.0
144	145
145	179

實施例 編號	KATII IC ₅₀ (nM)
146	78.6
147	75.6
148	76.1
149	118
150	96.7*
151	63.6*
152	94.0
153	162
154	96.5
155	136*
156	86.7*
157	68.5*
158	126*
159	109*

實施例 編號	KATII IC ₅₀ (nM)
160	101*
161	54.0*
162	46.7*
163	60.0*
164	42.2*
165	96.6*
166	128*
167	105 [†]
168	54.3*
169	123*
170	28.9*
171	42.8

* IC₅₀值表示2-3個IC₅₀決定值之幾何平均。

[†] IC₅₀值表示4-9個IC₅₀決定值之幾何平均。

前驅藥之活體內數據

狗

測試物質(實施例4及71-73)係藉由經口餵食而投用至二隻狗之族群。實施例71亦經靜脈內投藥。測試動物之特徵係於第7表提供。

第7表. 用於研究之實驗用狗之特徵

物種	狗
型式	米格魯
數量及性別	2 隻公的
大約年齡	4-6 歲
大約體重	治療開始時係 9 – 12 公斤
來源	馬歇爾飼養場

血液樣品係於投藥後之不同時間取得且接受使用 LC-MS-MS 評估分析原母藥(實施例71)及前驅藥(實施例72及73)。自血漿分析數據衍生之藥物動力學參數係使用

Watson LIMS 7.2.003(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)決定。結果係於第1圖及第8、9、10，及11表提供。

第8表. 於口服投用實施例71(2毫克/公斤之活性物)後之狗內之實施例71之藥物動力學

參數	主體:狗 1	主體:狗 2	平均
C _{最大} (毫微克/毫升)	25.4	15.4	20.4
T _{最大} (小時)	0.25	0.25	0.25
T _{1/2} (小時)	0.439	0.299	0.369
AUC (毫微克·小時/毫升)	10.3	12.2	11.3
AUC Extrapolation (毫微克·小時/毫升)	10.7	12.5	11.6
% AUC Extrapolation	3.44	2.35	2.9
F (%) ^a	1.0	1.3	1.2
^a 使用 247 毫微克·小時/毫升之 AUC 計算，以 0.5 毫克/公斤經靜脈內投用實施例 71 後之狗內之實施例 71 之曝露			

第9表. 於口服投用實施例72(1毫克/公斤之活性物)後之狗內之實施例71之藥物動力學

參數	主體:狗 1	主體:狗 2	平均
C _{最大} (毫微克/毫升)	12.5	17.2	14.9
T _{最大} (小時)	0.5	1.0	0.75
T _{1/2} (小時)	1.60	1.58	1.59
AUC (毫微克·小時/毫升)	30.0	46.3	38.2
AUC Extrapolation (毫微克·小時/毫升)	31.5	49.0	40.3
% AUC Extrapolation	4.80	5.48	5.14
F (%) ^a	6.4	9.9	8.1
^a 使用 247 毫微克·小時/毫升之 AUC 計算，以 0.5 毫克/公斤經靜脈內投用實施例 71 後之狗內之實施例 71 之曝露			

第10表. 於口服投用實施例72(1毫克/公斤之活性物)後之狗內之實施例72之藥物動力學

參數	主體:狗 1	主體:狗 2	平均
C _{最大} (毫微克/毫升)	142	248	195
T _{最大} (小時)	0.5	1	0.75
T _{1/2} (小時)	2.31	1.94	2.13
AUC (毫微克·小時/毫升)	402	721	562
AUC Extrap (毫微克·小時/毫升)	455	790	623
% AUC Extrap	11.7	8.77	10.2
F (%) ^a	38	54	46
^a 使用 497 毫微克·小時/毫升之 AUC 計算，以 0.47 毫克/公斤經靜脈內投用實施例 72 後之狗內之實施例 72 之曝露			

第11表. 口服投藥後之狗(n = 2)內之實施例4及73之藥物動力學

實施例編號	劑量(實施例 4 eq) (毫克/公斤)	AUC/藥劑 (毫微克·小時/毫升)	相對於口服投用實施例 4 之 AUC 增加	T _{1/2} (小時)
4	1	27.9	1.0	0.5
73	1	1130	41	2.7

猴子

測試物質(實施例4及71-73)係藉由經口餵食而投用至二隻猴子之族群。測試動物之特徵係於第12表提供。

第12表. 用於研究之實驗用猴子之特徵

物種	猴子
型式	獼猴
數量及性別	2 隻公的
大約年齡	3 歲
大約體重	治療開始時係 3.5 – 8.1 公斤
來源	Charles River Labs -BRF

血液樣品係於投藥後之不同時間取得且接受使用

LC-MS-MS評估分析原母藥(實施例4及實施例71)及前驅藥(實施例72及73)。實施例72之血漿量於所有時間點皆低於定量分析之極限。自血漿分析數據衍生之藥物動力學參數係使用 Watson LIMS 7.2.003(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)決定。結果係於第2圖及第13、147，及15表提供。

第13表. 於口服投用實施例71(3毫克/公斤之活性物)後之猴子內之實施例71之藥物動力學

參數	主體:猴子 1	主體:猴子 2	平均
C _{最大} (毫微克/毫升)	44	62.8	53.4
T _{最大} (小時)	0.25	0.5	0.38
T _{1/2} (小時)	1.04	0.724	0.882
AUC (毫微克•小時/毫升)	55.5	134	94.8
AUC Extrap (毫微克•小時/毫升)	56.7	134	95.4
% AUC Extrap	2.19	0.366	1.28
F (%) ^a	2.2	4.2	3.2
^a 使用 476 毫微克•小時/毫升之 AUC 計算，以 0.5 毫克/公斤經靜脈內投用實施例 71 後之猴子內之實施例 71 之血漿曝露			

第14表. 於口服投用實施例72(3毫克/公斤之活性物)後之猴子內之實施例71之藥物動力學

參數	主體:猴子 1	主體:猴 子 2	平均
C _{最大} (毫微克/毫升)	306	635	471
T _{最大} (小時)	1	1	1
T _{1/2} (小時)	1.00	0.794	0.896
AUC (毫微克·小時/毫 升)	440	636	538
AUC Extrapol (毫微克·小 時/毫升)	444	637	541
% AUC Extrapol	0.95	0.189	0.569
F (%) ^a	16	22	19
^a 使用 476 毫微克·小時/毫升之 AUC 計算, 以 0.5 毫克/ 公斤經靜脈內投用實施例 71 後之猴子內之實施例 71 之 血漿曝露			

第15表. 於口服投用實施例4(10毫克/公斤之活性物)後之猴子內之實施例4之藥物動力學

參數	主體: 猴子 1	主體: 猴子 2	主體: 猴子 3	主體: 猴子 4	平均
C _{最大} (毫微克/ 毫升)	200	340	206	133	220
T _{最大} (小時)	1.0	0.25	0.5	1.0	0.69
T _{1/2} (小時)	0.78	0.82	0.68	0.63	0.73
AUC (毫微克· 小時/毫升)	184	239	141	159	181
AUC Extrapol (毫 微克·小時/毫 升)	188	247	144	163	186
% AUC Extrapol	2.28	3.05	1.96	2.56	2.46
F (%) ^a	2.1	2.8	1.6	1.8	2.1
^a 使用 265 毫微克·小時/毫升之 AUC 計算, 以 0.3 毫克/ 公斤經靜脈內投用實施例 4 後之猴子內之實施例 4 之血 漿曝露.					

第16表. 於口服投用實施例73(10毫克/公斤之活性物)後之

猴子內之實施例4之藥物動力學

參數	主體：猴子 1	主體：猴子 2	平均
C _{最大} (毫微克/毫升)	2340	1910	2130
T _{最大} (小時)	1.0	1.0	1.0
T _{1/2} (小時)	1.0	1.04	0.94
AUC (毫微克·小時/毫升)	4450	3650	4050
AUC Extrap (毫微克·小時/毫升)	4470	3690	4080
% AUC Extrap	0.432	0.95	0.691
F (%) ^a	50.6	41.8	46
^a 使用 265 毫微克·小時/毫升之 AUC 計算，以 0.3 毫克/公斤經靜脈內投用實施例 4 後之猴子內之實施例 4 之血漿曝露。			

大鼠

測試物質(實施例4、73，及366-369)係藉由經口餵食而投用至三隻大鼠之族群。測試動物之特徵係於第17表提供。

第17表。用於研究之實驗用猴子之特徵

物種	大鼠
型式	Wistar-Han
數量及性別	3 隻公的
大約年齡	7-9 週
大約體重	220-240 克
來源	Charles River Labs -BRF

血液樣品係於投藥後之不同時間取得且接受使用 LC-MS-MS 評估分析原母藥(實施例4)及前驅藥(實施例73及366-369)。自血漿分析數據衍生之藥物動力學參數係使用 Watson LIMS 7.2.003(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)決定。結果係於第18表提供。

第18表. 口服投用前驅藥後之大鼠內之實施例4之藥物動力學

實施例 編號	劑量(實施 例 4 eq) (毫克/公 斤)	AUC/藥劑 (毫微克•小 時/毫升)	相對於口服 投用實施例 4 之 AUC 增 加	T _{1/2} (小時)
4	10	18	1.0	2.48
73	1	425.0	24.0	1.04
366	10	2.9	0.2	1.09
367	7	3.3	0.2	0.45
368	2	13.8	0.8	0.25
369	6	7.7	0.4	0.66

當介紹本發明之元件或其例示實施例時，冠詞“一”、“一個”、“此”及“該”係意欲意指具有一或多個此等元件。“包含”、“含有”及“具有”之用辭係意欲包含及意指可具有除所列示元件另之另外元件。雖然本發明以關於特別實施例而說明，此等實施例之細節非被作為限制本發明而闡釋，其範圍係以所附之申請專利範圍界定。

【圖式簡單說明】

第1圖描述服用實施例71(IV或PO)或實施例72(PO)後於狗內之實施例71之活體內血漿曝露量。以“-◆-“指示之線表示以0.5 mg/kg靜脈內投用實施例71後之實施例71之血漿曝露量。以“-▲-“指示之線表示以2 mg/kg經口灌食投用實施例71後之實施例71之血漿曝露量。以“-■-“指示之線表示以等於1 mg/kg之實施例71之劑量經口灌食投用實施例72後之實施例71之血漿曝露量。

第2圖描述以3 mg/kg經口服用實施例71或以等於3 mg/kg之實施例71之劑量口服實施例72後於猴子內之實施

例71之活體內血漿曝露量。以“-◆-“指示之線表示對患者1口服投用實施例72後之實施例71之血漿曝露量。以“-■-“指示之線表示對患者2口服投用實施例72後之實施例71之血漿曝露量。以“-▲-“指示之線表示對患者3口服投用實施例71後之實施例71之血漿曝露量。以“-■-“指示之線表示對患者4口服投用實施例71後之實施例71之血漿曝露量。

【主要元件符號說明】

(無)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請

※申請案號：99119671

※申請日：99 6 17

※IPC 分類：

A61K	31/4704	2006.01
A61K	31/4741	2006.01
A61K	31/4709	2006.01
A61K	31/4375	2006.01
C07D	401/04	2006.01
C07D	491/052	2006.01
C07D	215/227	2006.01
A61P	25/28	2006.01
A61P	25/18	2006.01
A61P	25/00	2006.01

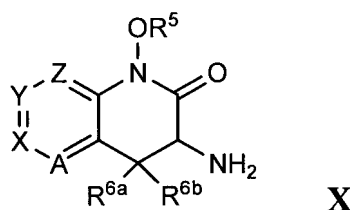
一、發明名稱：(中文/英文)

作為KAT II抑制劑之二環及三環化合物

BICYCLIC AND TRICYCLIC COMPOUNDS AS KAT II INHIBITORS

二、中文發明摘要：

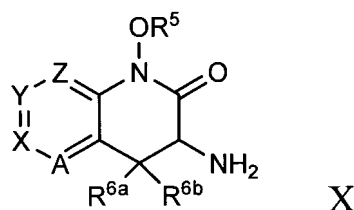
化學式X之化合物：



其中，A、X、Y、Z、R⁵、R^{6a}，及R^{6b}係於此間定義，及其藥學上可接受之鹽，被描述可用於治療包含人類之哺乳動物之與精神分裂症及其它神經退化性及/或神經異常有關之認知缺陷。

三、英文發明摘要：

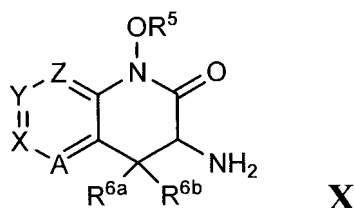
Compounds of Formula X:



wherein A, X, Y, Z, R⁵, R^{6a}, and R^{6b} are as defined herein, and pharmaceutically acceptable salts thereof, are described as useful for the treatment of cognitive deficits associated with schizophrenia and other neurodegenerative and/or neurological disorders in mammals, including humans.

七、申請專利範圍：

1. 一種化學式X之化合物，



其中：

A、X、Y，及Z係如下所定義：

- (i) A係N或CR¹，X係N或CR²，Y係N或CR³，且Z係N或CR⁴，但A、X、Y，及Z之不多於二者係N；
 - (ii) A及X一起形成一與含A及X之環稠合之5或6員之芳香族、含N之雜芳香族，或含O之雜環烷基環，Y係N或CR³，且Z係N或CR⁴，其中，該5或6員之芳香族、含N之雜芳香族，或含O之雜環烷基環係以R¹及R²取代；
 - (iii) X及Y一起形成一與含有X及Y之環稠合之5或6員之芳香族、含N之雜芳香族，或含O之雜環烷基環，A係N或CR¹，且Z係N或CR⁴，其中，該5或6員之芳香族、含N之雜芳香族，或含O之雜環烷基環係以R²及R³取代；或
 - (iv) Y及Z一起形成一與含有Y及Z之環稠合之5或6員之芳香族、含N之雜芳香族，或含O之雜環烷基環，A係N或CR¹，且X係N或CR²，其中，該5或6員之芳香族、含N之雜芳香族，或含O之雜環烷基環係以R³及R⁴取代；
- R¹係H、鹵基、烷基、烷氧基，或環丙基；

R^2 、 R^3 ，及 R^4 獨立地係H、鹵基、烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、烷氧基、環烷基氧、烷氧基芳基、芳基氧、芳烷基氧、雜環烷基氧、雜芳基氧、環烷基、烷基芳基氧、烷基雜環烷基、烷基雜芳基氧、雜環烷基、CN、 $CH_2NR^7R^8$ 、 NR^7R^8 、 $C(=O)NR^7R^8$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 SO_2R^{7a} 、 $NR^7SO_2R^{7a}$ ，及 $NR^7C(=O)R^{7a}$ ，其中，每一該烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、烷氧基、環烷基氧、烷氧基芳基、芳基氧、芳烷基氧、雜環烷基氧、雜芳基氧、環烷基、烷基芳基氧、烷基雜環烷基、烷基雜芳基氧、雜環烷基可以一或多個選自羥基、胺基、鹵基、烷基、鹵基烷基、CN、烷氧基、鹵基烷氧基、烷基胺基，及胺基烷基之取代基取代；

R^5 係H、 $C(=O)R^9$ 、 $C(=O)OR^9$ 、 $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$ ，或 $(CH_2)R^{10}$ ；

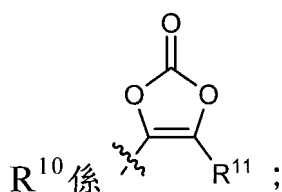
R^{6a} 及 R^{6b} 獨立地係H、甲基、鹵基甲基、氟，或甲氧基；每一 R^7 及 R^8 獨立地係H、烷基、鹵基烷基、芳基，或雜芳基；

每一 R^{7a} 獨立地係烷基、鹵基烷基、芳基，或雜芳基；

R^9 係烷基、芳基、雜芳基，或環烷基，其中，每一該烷基、芳基、雜芳基，及環烷基可以一或多個選自羥基、胺基、鹵基、烷氧基，及胺基烷基之取代基取代；

每一 R^{9a} 及 R^{9b} 獨立地係H、烷基、芳基、雜芳基，或環烷基，其中，每一該烷基、芳基、雜芳基，及環烷基可以一或多個選自羥基、胺基、鹵基、烷氧基，及胺基烷

基之取代基取代；或當 R^5 係 $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$ 時， R^{9a} 及 R^{9b} 與和其等附接之氮一起形成一5或6員之含N雜環；



R^{11} 係H、烷基、芳基、雜芳基，或環烷基，其中，每一該烷基、芳基、雜芳基，及環烷基可以一或多個選自羥基、胺基、鹵基、烷氧基，及胺基烷基之取代基取代；及其藥學上可接受之鹽；

但該化學式X之化合物不是(3S)-3-胺基-7-溴-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮；(3R)-3-胺基-7-溴-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮；外消旋-3-胺基-7-溴-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮；外消旋-3-胺基-8-氯-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮；外消旋-3-胺基-7-氯-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮；外消旋-3-胺基-7-氟-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮；外消旋-3-胺基-6-氯-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮；外消旋-3-胺基-5-氯-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮；外消旋-3-胺基-6-溴-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮；外消旋-3-胺基-6-氟-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮；外消旋-3-胺基-1-羥基-4-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮；(3S)-3-胺基-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮；或(3R)-3-胺基-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中：

R^5 係H；

A、X、Y，及Z係如下所定義：

(i) A係N或CR¹，X係N或CR²，Y係N或CR³，且Z係N或CR⁴，但A、X、Y，及Z之不多於二者係N；

(ii) A及X一起形成一與含A及X之環稠合之5或6員之芳香族或含N之雜芳香族環，Y係N或CR³，且Z係N或CR⁴，其中，該5或6員之芳香族或含N之雜芳香族環係以R¹及R²取代；

(iii) X及Y一起形成一與含有X及Y之環稠合之5或6員之芳香族或含N之雜芳香族環，A係N或CR¹，且Z係N或CR⁴，其中，該5或6員之芳香族或含N之雜芳香族環係以R²及R³取代；或

(iv) Y及Z一起形成一與含有Y及Z之環稠合之5或6員之芳香族或含N之雜芳香族環，A係N或CR¹，且X係N或CR²，其中，該5或6員之芳香族或含N之雜芳香族環係以R³及R⁴取代；

R¹、R²、R³，及R⁴獨立地係H、鹵基、烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、烷氧基、烷氧基芳基、芳基氧、芳烷基氧、雜芳基氧、環烷基、烷基芳基氧、烷基雜芳基氧、雜環烷基、CN、NR⁷R⁸、C(=O)NR⁷R⁸、SO₂NR⁷R⁸、NR⁷SO₂R⁸，及NR⁷C(=O)R^{7a}，其中，每一該烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、烷氧基、烷氧基芳基、芳基氧、芳烷基氧、雜芳基氧、環烷基、烷基芳基氧、烷基雜芳基氧，及雜環烷基可以一或多個選自羥基、胺基、鹵基、烷氧基，及胺基烷基之取代基取代；

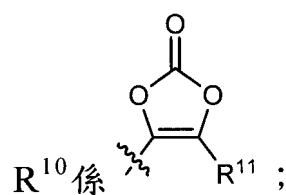
R^{6a} 及 R^{6b} 獨立地係H、甲基、鹵基甲基、氟，或甲氧基；
 每一 R^7 及 R^8 獨立地係H、烷基、鹵基烷基、芳基，或雜芳基；

及其藥學上可接受之鹽。

3. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中：

R^5 係 $C(=O)R^{9a}$ 、 $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$ ，或 $(CH_2)R^{10}$ ；

每一 R^{9a} 及 R^{9b} 獨立地係H、烷基、芳基、雜芳基，或環烷基，其中，每一該烷基、芳基、雜芳基，及環烷基可以一或多個選自羥基、胺基、鹵基、烷氧基，及胺基烷基之取代基取代，或當 R^5 係 $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$ 時， R^{9a} 及 R^{9b} 與其附接之氮原子一起形成一5或6員之含N之雜環；



R^{11} 係H、烷基、芳基、雜芳基，或環烷基，其中，每一該烷基、芳基、雜芳基，及環烷基可以一或多個選自羥基、胺基、鹵基、烷氧基，及胺基烷基之取代基取代；

(i)A係N或 CR^1 ，X係N或 CR^2 ，Y係N或 CR^3 ，且Z係N或 CR^4 ，但A、X、Y，及Z之不多於二者係N；

(ii)A及X一起形成一與含A及X之環稠合之5或6員之芳香族、含N之雜芳香族，或含O之雜環烷基環，Y係N或 CR^3 ，且Z係N或 CR^4 ，其中，該5或6員之芳香族、含N之雜芳香族，或含O之雜環烷基環係以 R^1 及 R^2 取代；

(iii)X及Y一起形成一與含有X及Y之環稠合之5或6個成

員之芳香族、含N之雜芳香族，或含O之雜環烷基環，A係N或CR¹，且Z係N或CR⁴，其中，該5或6個成員之芳香族、含N之雜芳香族，或含O之雜環烷基環係以R²及R³取代；或

(iv)Y及Z一起形成一與含有Y及Z之環稠合之5或6員之芳香族、含N之雜芳香族，或含O之雜環烷基環，A係N或CR¹，且X係N或CR²，其中，該5或6員之芳香族、含N之雜芳香族，或含O之雜環烷基環係以R³及R⁴取代；

R¹係H、鹵基、烷基、烷氧基，或環丙基；

R²、R³，及R⁴獨立地係H、鹵基、烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、烷氧基、環烷基氧、烷氧基芳基、芳基氧、芳烷基氧、雜環烷基氧、雜芳基氧、環烷基、烷基芳基氧、烷基雜環烷基、烷基雜芳基氧、雜環烷基、CN、CH₂NR⁷R⁸、NR⁷R⁸、C(=O)NR⁷R⁸、SO₂NR⁷R⁸、SO₂R^{7a}、NR⁷SO₂R^{7a}，及NR⁷C(=O)R^{7a}，其中，每一該烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、烷氧基、環烷基氧、烷氧基芳基、芳基氧、芳烷基氧、雜環烷基氧、雜芳基氧、環烷基、烷基芳基氧、烷基雜環烷基、烷基雜芳基氧、雜環烷基可以一或多個選自羥基、胺基、鹵基、烷基、鹵基烷基、CN、烷氧基、鹵基烷氧基、烷基胺基，及胺基烷基之取代基取代；

R^{6a}及R^{6b}獨立地係H、甲基、鹵基甲基、氟，或甲氧基；
且

每一R⁷及R⁸獨立地係H、烷基、鹵基烷基、芳基，或雜

芳基；

每一 R^{7a} 獨立地係烷基、鹵基烷基、芳基，或雜芳基；

及其藥學上可接受之鹽。

4. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中：

X係 CR^2 ；

Y係 CR^3 ；

Z係 CR^4 ；

R^1 係H；

R^2 係H、芳基烷基，其係苯甲基，芳基氧，其係苯氧基，或雜芳基氧，其中，該芳基或雜芳基可以一或多個選自羥基、胺基、鹵基、烷基、鹵基烷基、CN、烷氧基、鹵基烷氧基、烷基胺基，及胺基烷基之取代基取代；

R^3 係H或烷氧基，其中，烷基可以一或多個鹵基取代；

R^4 係H；且

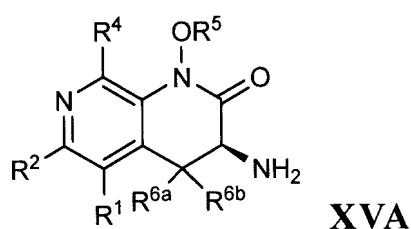
R^5 、 R^{6a} ，及 R^{6b} 係如申請專利範圍第1項中所界定；

及其藥學上可接受之鹽。

5. 如申請專利範圍第4項之化合物，其中， R^2 係H或苯甲基，及其藥學上可接受之鹽。

6. 如申請專利範圍第5項之化合物，其中， R^3 係H，及其藥學上可接受之鹽。

7. 如申請專利範圍第1項之化合物，其具化學式XVA：



其中：

R^1 係 H；

R^2 係芳基烷基，其係苯甲基，芳基氧，其係苯氧基，或雜芳基氧，其中，該芳基或雜芳基可以一或多個選自羥基、胺基、鹵基、烷基、鹵基烷基、CN、烷氧基、鹵基烷氧基、烷基胺基，及胺基烷基之取代基取代；

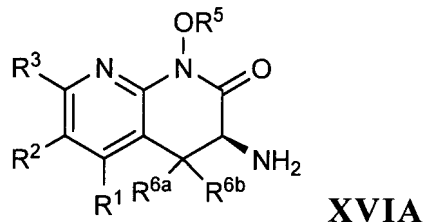
R^4 係 H；

R^{6a} 或 R^{6b} 之一者係 H 且另一者係 H、甲基、氟甲基、氟，或甲氧基；且

R^5 係如申請專利範圍第 1 項中所界定；

及其藥學上可接受之鹽。

8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具化學式 XVIA：



其中：

R^2 係芳基烷基，其係苯甲基，或芳基氧，其中，該芳基可以一或多個選自羥基、胺基、鹵基、烷基、鹵基烷基、CN、烷氧基、鹵基烷氧基、烷基胺基，及胺基烷基之取代基取代；

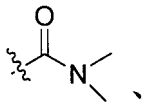
R^3 係 H 或烷基；

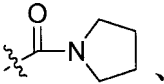
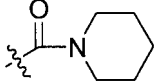
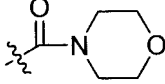
及其藥學上可接受之鹽。

9. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中， R^3 係 H 或甲基；

及其藥學上可接受之鹽。

10. 如申請專利範圍第3項之化合物，其中， R^5 係 $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$ ，及其藥學上可接受之鹽。

11. 如申請專利範圍第10項之化合物，其中， R^5 係 、

、，或 ，及其藥學上可接受之鹽。

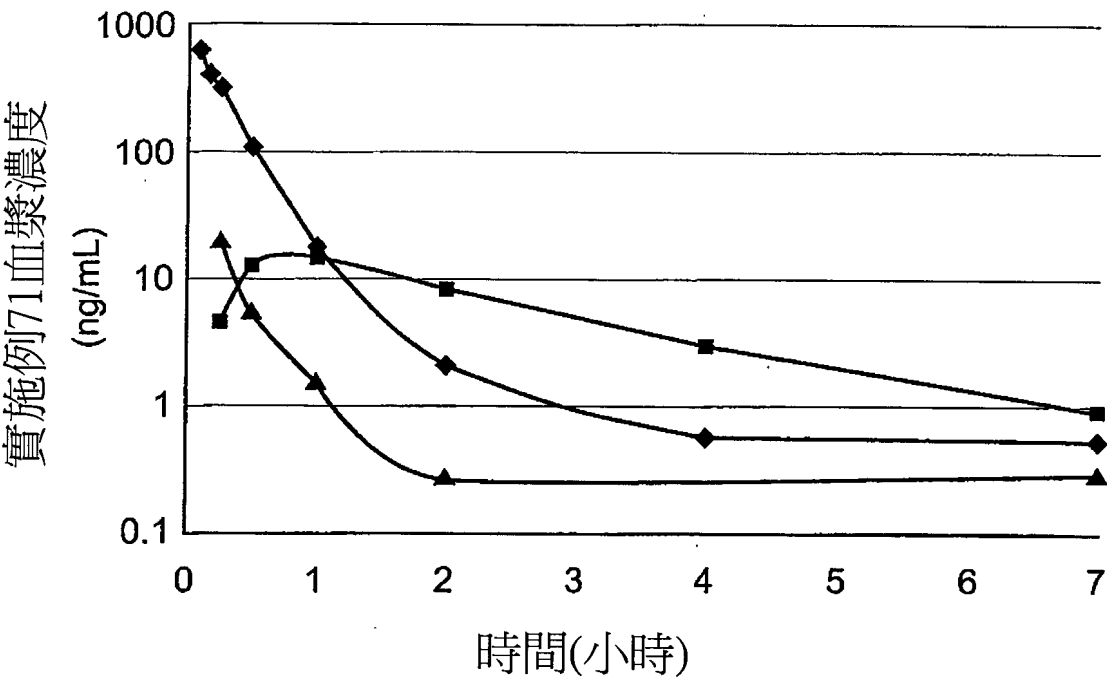
12. 一種藥學組成物，包含一如申請專利範圍第1至11項中任一項之化合物，或其藥學上可接受之鹽，及一藥學上可接受之載劑。
13. 一種治療或預防一哺乳動物之一選自於由急性神經及精神異常；中風；腦缺血；脊髓創傷；認知缺陷，包含輕微認知缺陷；頭部創傷；週產期缺氧；心跳停止；低血糖神經元損傷；失智症；阿茲罕默氏症；亨廷頓舞蹈症；肌萎縮性側索硬化症；眼睛損傷；視網膜病；認知異常；特發性及藥物誘發之巴金森氏症；與包含震動之肌肉痙攣有關之肌肉痙攣及異常；癲癇；驚厥；偏頭痛；尿失禁；物質耐受性；物質戒斷；神經病；精神分裂症；與精神分裂症有關之負向症候群；自閉症，包含自閉症系列異常；雙向障礙；憂鬱症，不受限地包含重鬱症及抗治療之憂鬱症；與憂鬱症有關之認知缺陷；與癌症治療有關之認知缺陷；焦慮症；心情異常；發炎異常；敗血症；肝硬化；與免疫反應逃脫有關之癌症及/或腫瘤；三叉神經痛；聽力喪失；耳鳴；眼睛黃斑點退化；嘔吐；

腦水腫；疼痛；遲發性不自主運動；睡眠異常；注意缺陷/多動症異常；注意缺陷異常；包含以注意及/或認知缺陷為症候之異常；及行為規範異常所組成族群之病症之方法，包含投用一如申請專利範圍第1至11項中任一項之化合物，或一選自(3S)-3-胺基-7-溴-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、(3R)-3-胺基-7-溴-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、外消旋-3-胺基-7-溴-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、外消旋-3-胺基-8-氯-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、外消旋-3-胺基-7-氯-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、外消旋-3-胺基-7-氟-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、外消旋-3-胺基-6-氯-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、外消旋-3-胺基-5-氯-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、外消旋-3-胺基-6-溴-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、外消旋-3-胺基-6-氟-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、外消旋-3-胺基-1-羥基-4-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、(3S)-3-胺基-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮，或(3R)-3-胺基-1-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮之化合物，或一其藥學上可接受之鹽。

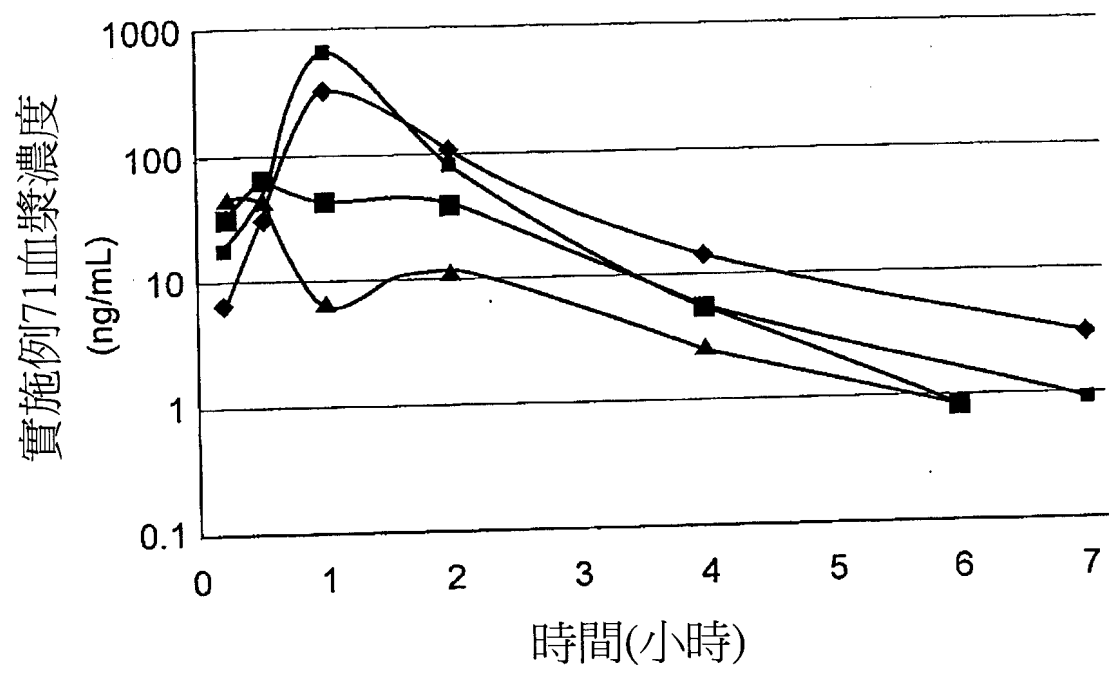
14. 如申請專利範圍第13項之方法，其中，該化合物係一如申請專利範圍第1至11項中任一項之化合物，或一其藥學上可接受之鹽。
15. 如申請專利範圍第14項之方法，其中，該病症係失智症；阿茲罕默氏症之認知缺陷症候群；阿茲罕默氏症之注意缺陷症候群；多梗死性失智症；酒精性失智症或其它與

藥物有關之失智症、與顱內腫瘤或腦部創傷有關之失智症、與亨廷頓氏症或巴金森氏症有關之失智症，或與AIDS有關之失智症；譫妄；失憶異常；創傷後壓力異常；智能不足；學習異常(例如，閱讀異常、數學障礙，或書寫表達異常)；注意缺陷/多動症；與年紀有關之認知下降；與精神病有關之認知缺陷；或與精神分裂症有關之認知缺陷。

第 1 圖



第 2 圖



四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

